

# 소아의 두경부 피부염 환자에서 *Malassezia* 특이항체가 갖는 의미

최진욱, 황영진, 황윤하, 김성원

부산성모병원 소아청소년과

## Significance of *Malassezia*-specific IgE in children with dermatitis involving the head and neck

Jin Uck Choi, Young Jin Hwang, Yoon Ha Hwang, Sung Won Kim

Department of Pediatrics, Busan St. Mary's Hospital, Busan, Korea

**Purpose:** Even though *Malassezia* yeast may play an important role in the exacerbation of atopic dermatitis (AD), only a few studies of *Malassezia* infection have been conducted in children with AD. Thus, we compared each of clinical findings, including the severity of head and neck dermatitis and laboratory results depending on specific IgE against *Malassezia furfur*.

**Methods:** This cross-sectional study was carried out on 121 children aged 3 months to 18 years between April and July of 2014. Retrospective data was collected using the medical records, and patients were divided into 2 groups according to the presence of *Malassezia* sensitization.

**Results:** Specific IgE against *Malassezia* (group 1) was observed in 28 of all patients (23.1%). Group 1 children were at an older age ( $9.1 \pm 6.9$  vs.  $2.1 \pm 3.7$ ,  $P < 0.001$ ). Group 1 children had a higher SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index ( $46.4 \pm 21.0$  ng/mL vs.  $37.2 \pm 13.4$  ng/mL,  $P = 0.001$ ), and total IgE ( $1,324.2 \pm 1,166.0$  IU/mL vs.  $209.5 \pm 532.5$  IU/mL,  $P < 0.001$ ) compared to group 2 children (*Malassezia*-). In the group 1, the correlation between the *Malassezia*-specific IgE and 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> was negatively weak ( $r = -0.106$ ) and not statistically significant ( $P = 0.246$ ). Furthermore, *Malassezia*-specific IgE and the SCORAD index ( $r = 0.281$ ,  $P = 0.002$ ) or total IgE ( $r = 0.380$ ,  $P < 0.001$ ) were positively correlated.

**Conclusion:** The results of this study suggest that specific IgE against *M. furfur* may be helpful in assessing the severity of prepubertal children and early adolescents with AD involving the head and neck. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2016;4:31-37)

**Keywords:** Atopic dermatitis, *Malassezia*, SCORAD index

## 서론

아토피 피부염은 심한 소양감, 홍반, 부종, 삼출, 인설 등의 임상 양상을 특징으로 재발과 호전을 반복하는 만성적인 경과를 보이는 영유아의 가장 흔한 피부 질환으로 반복적으로 피부를 긁게 되면 이차감염 및 태선화 등의 이차적 병변이 나타날 수 있다.<sup>1-3</sup> 최근 세계적으로 아토피 피부염의 유병률은 증가하고 있으며 어린이는 20% 이상, 성인은 약 3% 정도로 추정하고 있다.<sup>1</sup> 국내의 경우 대한 소아알레르기 호흡기학회의 최근 발표에 의하면 1995년에서 2010

년 사이 초등학생은 9.2%에서 20.6%로, 중학생은 4.0%에서 12.9%로 상승하고 있다.<sup>4</sup>

아토피 피부염의 원인은 유전, 면역반응의 이상, 피부장벽의 손상, 환경적인 원인 등 여러가지 인자들이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있으며, 최근에는 다양한 균종에 의한 피부감염 또한 아토피 피부염의 발생과 악화에 중요한 역할을 한다는 보고<sup>5</sup>도 있다. 특히 *Malassezia* 효모균은 다양한 대조군에 비해 아토피 피부염 환자에서 *Malassezia* 특이항체에 높은 양성률을 보이고 항진균제 복용에 따른 임상 양상의 호전이 관찰되는 소견으로 볼 때, 아토

Correspondence to: Sung Won Kim <http://orcid.org/0000-0003-3283-4635>  
Department of Pediatrics, Busan St. Mary's Hospital, 25-14 Yongho-ro 232beon-gil, Nam-gu, Busan 48575, Korea  
Tel: +82-51-933-7981, Fax: +82-51-936-7531, E-mail: sbdph1@daum.net  
Received: June 19, 2015 Revised: September 2, 2015 Accepted: September 4, 2015

© 2016 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease  
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

피 피부염의 발생과 악화에 중요한 역할을 할 것으로 추정되며, 특히 얼굴과 목에 국한된 형태를 보이는 두경부 아토피 피부염의 경우 연관성이 더 높은 것으로 알려져 있다.<sup>6-9</sup> 하지만 이러한 연구는 *Malassezia*의 발현이 높은 두경부 등의 발생부위에 초점을 맞추고 있고 대개 청소년기 후기 및 성인을 대상으로 시행되었으며, 소아환자를 대상으로 *Malassezia* 감염에 따른 아토피 피부염의 중증도 및 다양한 알레르기 인자와의 상관관계에 대한 보고는 드물다. 따라서 이번 논문의 연구자들은 소아, 청소년 환자를 대상으로 *Malassezia* 특이항체의 분석을 통한 감염 유무를 분석하여, 감염 유무에 따른 임상적 양상 및 알레르기 인자들과의 차이 및 연관성에 대해 연구하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

본 연구는 2014년 4월 1일부터 7월 31일까지 4개월 동안 가려움증, 홍반, 부종, 삼출, 가피, 인설 등을 주소로 부산성모병원 소아청소년과 호흡기 알레르기 클리닉을 방문하여 아토피 피부염으로 진단받은 3개월에서 18세 사이의 환아들 중 두경부를 침범한 환아 121명을 후향적으로 연구하였다. 진단은 1980년 Haniffin과 Rajka<sup>10</sup>가 제시한 기준에 따라 본원 호흡기알레르기 세부전문의들이 하였으며 *Malassezia* 특이항체, 총 혈청 IgE, 호산구 양이온 단백(eosinophilic protein, ECP), 총 호산구 수(total eosinophil count), 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (25-(OH)D<sub>3</sub>), 항원 특이 IgE검사(ImmunoCap, Phadia AB, Uppsala, Sweden) 등을 시행하였다. 특히 *Malassezia* 감염에 따른 아토피 피부염 환자의 임상 양상 및 다른 알레르기 인자들과의 관계를 알아보기 위해 *Malassezia* 특이항체의 감염 유무에 따라 두 군으로 나누어 분석하였으며 정확한 임상적 판단과 분석을 위해 최근 두 달 사이에 스테로이드, 항진균제, 비타민 D나 칼슘제 등의 약제를 경구 복용하였거나 자외선 광선 치료를 받은 적이 있는 환아를 제외하였다.

### 2. 연구 방법

#### 1) 문진과 이학적 검사

성별, 나이, 키와 몸무게, 동반 알레르기 질환 여부(알레르기비염, 기관지천식, 알레르기성 접촉성 피부염)에 대해 조사하였다.

#### 2) SCORAD index

SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD) index는 European Task Force on Atopic Dermatitis에서 제시한 방법에 따라 피부병변 범위(A), 병변의 심한 정도(B), 주관적 증상(C)의 세 가지 항목으로 나누어 “SCORAD index = A/5 + 7B/2 + C”에 따라 계산하였다. 피부병변 범위(A)는 “9의 법칙”에 따라 0%–100%로 구하였고, 병

변의 심한 정도(B)는 임상 증상(홍반, 부종/구진양, 삼출/가피, 찰과상, 태선화, 건조함)의 중증도에 따라 0–3등급(0, 없음; 1, 경증; 2, 중등도; 3, 중증)으로 나누었으며, 주관적 증상(C)은 최근 삼일 동안 가려움증, 수면 장애의 정도를 0–10점으로 각각 평가하였다. SCORAD index가 15점 미만을 경증, 15점 이상 40점 미만을 중등도, 40점 이상을 중증으로 분류하였으며,<sup>11</sup> 관찰자 간의 편견을 배제하기 위해 연구 기간 동안 소아과 의사 1인이 평가하였다.

#### 3) 말초혈액 내 호산구와 혈청 호산구 양이온 단백질(ECP) 측정

말초혈액 내 호산구 수는 자동 혈구계산기 ADVIA120 (Bayer, Leverkusen, Germany)를 이용하여 측정하였고, 혈청 호산구 양이온 단백질(ECP)은 환자의 혈액을 serum separation tube (Becton Dickinson, Durham, NC, USA) 시험관에 채혈하여 1시간 동안 실온에서 방치한 후 혈청을 분리하여 사용하였으며, ImmunoCAP system을 이용하여 형광효소면역법(fluoroimmunoassay)으로 측정하였다.

#### 4) 혈청 총 IgE와 *Malassezia* 특이 IgE 측정

혈청 내 총 IgE는 ImmunoCAP system의 총 IgE kit (IgE FEIA/TEMPO)를 이용하여 측정하였으며, *Malassezia* 특이항체를 형광효소면역법(fluoroenzyme immunoassay)으로 측정하였으며, 0.35 kUA/L (class I) 이상일 경우 양성으로 정의하였다.

#### 5) 혈청 25-(OH)D<sub>3</sub> 검사

혈중 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub> (25-(OH)D<sub>3</sub>)를 electrochemiluminescence immunoassay (COBAS 6000 Roche, Mannheim Germany)로 측정하였으며, 환아들의 혈중 25-(OH)D<sub>3</sub> 농도가 20 ng/mL 미만은 부족한 군, 20–29 ng/mL은 불충분한 군, 30 ng/mL 이상은 충분한 군으로 분류하였다.<sup>12</sup>

### 3. 통계 분석

Specific *Malassezia* IgE 결과로 분류한 두 군 사이의 변수에 대한 차이를 알아보기 위하여 빈도 비교는 chi-square 검정을 이용하였고, 그 외에는 Student *t*-test를 이용하였다.

Specific *Malassezia* IgE 양성군에서 specific *Malassezia* IgE 수치와 알레르기 지표(총 IgE, 총 호산구 수, 호산구 양이온 단백질, 25-(OH)D<sub>3</sub>, SCORAD index) 사이의 상관관계는 Pearson 상관분석을 이용하였으며, 관련된 변수의 영향을 통제된 상태에서 위 항목의 상관관계를 분석하기 위해서 편상관분석계수를 구하였다.

모든 통계 분석은 SPSS ver. 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, *P* 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판단하였다.

## 결 과

### 1. 두 군 환아들의 임상적 특징

대상 환아 121명 중 specific *Malassezia* IgE가 있는 1군(*Malassezia*+)은 28명(23.1%), specific *Malassezia* IgE가 없는 2군(*Malassezia*-)은 93명(76.9%)이었으며, 나이는 3개월부터 만 18세까지였다. 평균 연령은 1군은 9.1±6.9세, 2군에서는 2.1±3.7세로 1군에서 통계학적으로 유의하게 나이가 많았다( $P<0.001$ ) (Fig. 1). 성별에 따른 분류상, 남아 수는 1군은 21명(75.0%), 2군은 58명(62.4%)으로 두 군에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나( $P=0.218$ ), 총 121명 중 남자는 79명(65.3%), 여자는 42명(34.7%)으로 남아가 많았다. 또한 SCORAD index는 1군에서는 46.4±21.0점, 2군에서는 37.2±13.4점으로 1군에서 통계학적으로 유의하게 더 값이 높았으나( $P=0.001$ ), SCORAD index로 세 단계로 분류한 아토피 피부염의 중증도는 두 군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다( $P=0.171$ ).

다른 알레르기 질환의 동반 유무는 1군에서는 21명(75.0%), 2군에서는 39명(41.9%)으로, 2군에 비해 1군에서 동반 알레르기 질환의 비율이 높았으며, 통계학적으로 유의한 차이를 보였다( $P=0.002$ ). 특히 알레르기비염이 두 군 모두에서 가장 많은 비율을 차지하며, 1군은 17명(60.7%), 2군은 24명(25.8%)이었다(Table 1).

### 2. 두 군 환아 간 실험실 검사들의 특징

25-(OH)D<sub>3</sub> 농도는 1군에서 17.9±10.4 ng/mL, 2군에서는 24.0±13.9 ng/mL로 1군에서 통계학적으로 유의한 차이는 없었으며( $P=0.127$ ) 모두 정상치에 비해 불충분한 수치였다. 그리고 1군에서 25-(OH)D<sub>3</sub>의 부족군과 불충분군이 차지하는 비율(82.1%)이 2군(68.8%)보다 더 높았다( $P=0.092$ ).

총 IgE는 1군에서는 1,324.2±1,166.0 IU/mL, 2군에서는 209.5

±532.5 IU/mL였으며 통계학적으로 유의하게 차이가 있었다( $P<0.001$ ). 총 호산구 수는 1군에서는 726.7±689.5/μL, 2군에서는 658.3±461.4/μL로 두 군 모두에서 증가되어 있었으나 두 군 간에 통계학적으로 유의하게 차이가 없었다( $P=0.077$ ). 또한 호산구 양이온 단백질은 1군 26.2±38.0 μg/L, 2군은 18.2±23.4 μg/L로 1군에서 보다 높은 수치를 보였으나 두 군 간의 통계학적인 차이는 보이지 않았다( $P=0.240$ ) (Table 2).

### 3. 1군에서 *Malassezia* 특이항체 값과 변수들

1군 28명 환아들의 *Malassezia* 특이항체 값과 25-(OH)D<sub>3</sub>, SCORAD index, 총 IgE, 호산구 양이온 단백질, 총 호산구 수의 연관성을 분석했을 때, 각각의 상관계수는 -0.106 ( $P=0.246$ ), 0.281 ( $P=0.002$ ), 0.380 ( $P<0.001$ ), 0.021 ( $P=0.818$ ), 0.158 ( $P=0.083$ )로 SCORAD index와 총 IgE에서 통계학적으로 유의하고 낮은 상관

**Table 1.** The clinical characteristics of the two groups classified according to the presence of specific *Malassezia* IgE

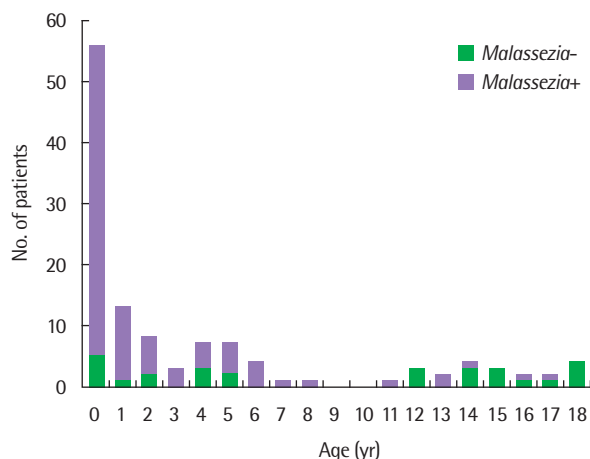
Variable	<i>Malassezia</i> +(n=28)	<i>Malassezia</i> -(n=93)	P-value
Male sex	21 (75.0)	58 (62.4)	0.218
Age (yr)	9.1±6.9	2.1±3.7	<0.001
Vaginal delivery	20 (71.4)	63 (67.7)	0.822
SCORAD index	46.4±21.0	37.2±13.4	0.001
Severity			0.171
Mild	0 (0)	1 (1.1)	0.582
Moderate	12 (42.9)	57 (61.3)	0.084
Severe	16 (57.1)	35 (37.6)	0.067
Other allergic disease (+)	21 (75.0)	39 (41.9)	0.002
Bronchial asthma	2 (7.1)	9 (9.7)	0.683
Allergic rhinitis	17 (60.7)	24 (25.8)	0.001
Allergic conjunctivitis	1 (3.6)	2 (2.2)	0.672

Values are presented as number (%) and mean±standard deviation. SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis.

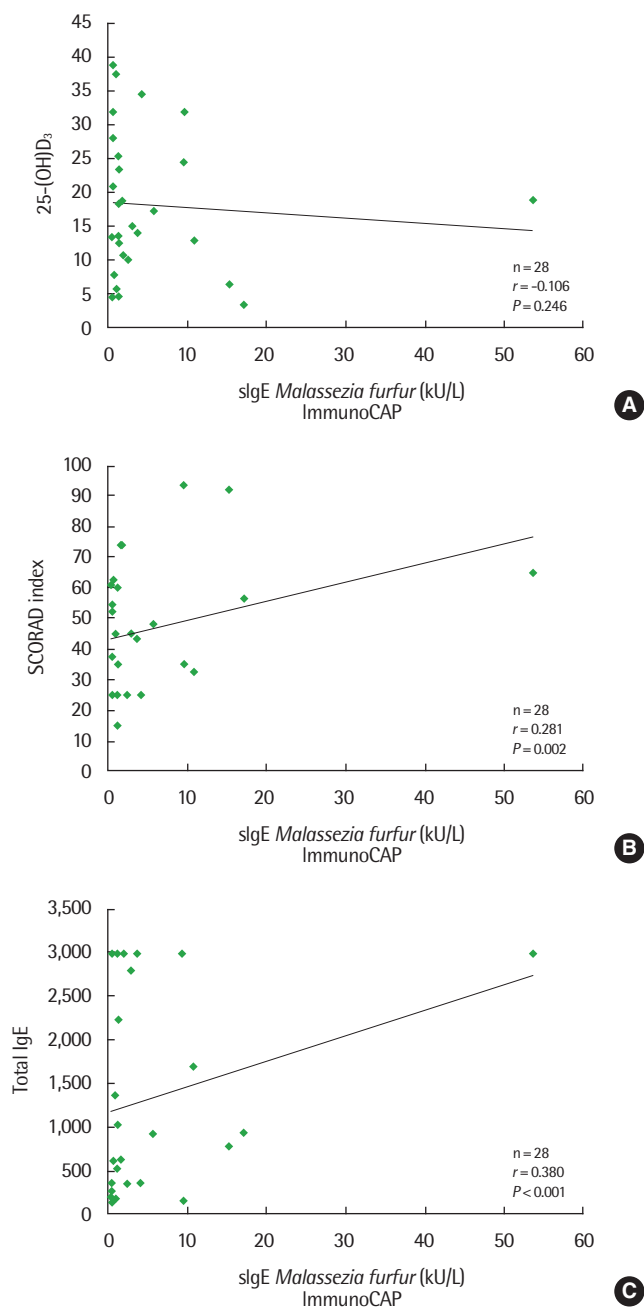
**Table 2.** The laboratory findings of the two groups classified according to the presence of specific *Malassezia* IgE

Variable	<i>Malassezia</i> +(n=28)	<i>Malassezia</i> -(n=93)	P-value
25-(OH)D <sub>3</sub> (ng/mL)	17.9±10.4	24.0±13.9	0.127
Vitamin D status			0.092
Sufficient (≥30)	5 (17.9)	29 (31.2)	0.169
Insufficient (20–29.9)	5 (17.9)	26 (28.0)	0.283
Deficient (<20)	18 (64.3)	38 (40.9)	0.029
Total IgE (IU/mL)	1,324.2±1,166.0	209.5±532.5	<0.001
ECP (μg/L)	26.2±38.0	18.2±23.4	0.240
Total eosinophil count (/μL)	726.7±689.5	658.3±461.4	0.077

Values are presented as mean±standard deviation or number (%). 25-(OH)D<sub>3</sub>, 25-hydroxyvitamin D<sub>3</sub>; ECP, eosinophilic protein.



**Fig. 1.** The distribution of patients according to *Malassezia furfur*-specific IgE antibodies.



**Fig. 2.** Correlations of the level of 25-(OH)D (A), SCORAD index (B), and total IgE (C) to *Malassezia furfur*-specific IgE antibodies. *P*-value was applied by Pearson correlation. 25-(OH)D, 25-hydroxy vitamin D; slgE, specific IgE; SCORAD, SCORing Atopic Dermatitis; ImmunoCAP (Phadia AB, Uppsala, Sweden).

관계가 있었다(Fig. 2). 연령을 보정한 편상관분석에서 역시 *Malassezia* 특이항체 값과 총 IgE ( $r = 0.261$ ,  $P = 0.004$ ) 및 SCORAD index ( $r = 0.119$ ,  $P = 0.046$ )는 통계학적으로 유의하고 낮은 상관관계를 보였으나, 25-(OH)D<sub>3</sub> ( $r = -0.005$ ,  $P = 0.954$ )는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

## 고찰

*Malassezia* 효모균은 피지선의 활동이 증가된 안면부, 체간 상부와 견갑부에 상재하는 지질친화성 균종으로 출생 직후 집락이 형성되었다가 피지선의 활동이 활발해지는 사춘기 이후 증가하기 시작하여 주로 사춘기 후반과 성인기 초반에 최대치를 보인다.<sup>13</sup> 1996년 Gueho 등<sup>14</sup>이 형태학과 생물학적으로 *Malassezia* 효모균을 *M. furfur*, *M. obtusa*, *M. globosa*, *M. slooffiae*, *M. sympodialis*, *M. pachydermatis* 및 *M. restricta*의 총 7개 균종으로 분류한 이후, 현재 다양한 분자생물학적 기법을 통해 총 14가지 균종이 알려져 있다.<sup>15</sup> *Malassezia* 효모균은 과거에는 어루러기, *Malassezia* 모낭염, 지루성 피부염, 신생아 *Malassezia* 농포증 등 다양한 염증성 피부 질환의 원인 및 악화 인자로 알려져 있으며, 최근에는 아토피 피부염의 발생 및 악화에도 중요한 역할을 하는 것으로 보고되고 있다. 특히 다른 염증성 질환 및 정상균에 비해 아토피 피부염 환자에서 *Malassezia* 특이항체가 증가되어 있고 피부단자검사상 *Malassezia* 항원에 두드러진 반응을 보이는 다양한 비교 연구 결과가 이러한 연관성을 뒷받침하고 있다.<sup>16-18</sup> 하지만 대부분의 보고는 피지선의 활성이 두드러지는 사춘기 이후 및 성인을 대상으로 시행되어, 비교적 아토피 피부염이 호발되는 유아 및 소아 연령에 대한 고찰은 드물다.<sup>7,8,19</sup> 본 연구에서는 이러한 배경을 바탕으로 이전 보고에 비해 어린 연령의 아토피 피부염 환아를 대상으로 *M. furfur* 특이 IgE 항체를 검사하였고, 그 결과 대상 환아들의 23.1%에서 *Malassezia* 특이항체의 양성 소견이 관찰되었으며, 항체 양성군은 항체 음성군에 비해 SCORAD index 및 총 IgE 수치가 통계학적으로 유의하게 높았다. 또한 Lange 등<sup>20</sup>의 연구에서도 평균 연령 35.8개월의 유소아 아토피 환아 141명을 대상으로 *Malassezia* 균종에 대한 특이 IgE를 검사한 결과는 *Malassezia* 특이항체에 대한 양성률은 17%였으며, 총 IgE 항체수치와 SCORAD index는 유의한 상관관계를 보였는데 이러한 결과는 본 연구 결과와 유사한 소견을 보였다. 이러한 결과들을 바탕으로 피지선이 아직 덜 발달된 사춘기 이전의 소아에서도 *Malassezia* 효모균 감염은 일어날 수 있으며, 특히 진물을 동반하면서 반복되는 이차감염의 임상 양상을 보이는 중증도가 높은 아토피 피부염 환아의 경우에는 피부장벽 손상을 통한 *Malassezia* 효모균의 감염이 보다 잘 이루어지는 것으로 생각할 수 있다. 특히 피부장벽 손상의 경우 필라그린의 유전자 변이, 염기성 pH, 항균 펩타이드의 감소 및 피부건조증 등으로 인해 발생할 수 있는데, 이 중 피부병변의 염기성 pH가 *Malassezia* 효모균으로부터 항원의 분비를 촉진시키고, 감소된 항균 펩타이드가 *Malassezia*의 성장을 촉진시킬 수 있다는 보고가 있다.<sup>21</sup>

다양한 연구 결과를 바탕으로 *Malassezia* 효모균과 아토피 피부염의 상관관계는 *Malassezia*에 대한 감각 유무가 무엇보다 중요할 것으로 생각되는데 이러한 감각 유무를 알아보기 위한 검사는 피



부단자검사, *Malassezia* 특이항체 및 *Malassezia* 추출물을 통한 철폭검사가 대표적이다. 그중에서 *Malassezia* 특이항체는 다른 방법에 비해 검사가 용이하며 보다 객관적인 평가가 가능하여, 본 연구에서도 *Malassezia* 특이항체를 채택하여 감작 유무를 판단할 수 있었다. 하지만 저자들은 *M. furfur*에 대한 특이항체만을 조사하여 다양한 *Malassezia* 균종에 따른 차이를 확인하기에는 제한점이 있었으며, 이는 감작률에도 영향을 미쳤을 것으로 생각한다. 특히 Koyama 등<sup>22</sup>은 아토피 피부염 환자를 대상으로 *Malassezia* 균종에 따른 특이항체의 양상을 보고하였는데, *M. globosa* (83%), *M. sympodialis* (74%), *M. furfur* (65%), *M. restricta* (56%) 및 *M. slooffiae* (50%) 순으로 균종에 따라 특이항체의 발현에 차이를 보였다.

또한 기존의 연구와 비교하여 연령에 따른 감작률의 차이를 확인할 수 있었는데, 성인 및 후기청소년을 대상으로 한 기존 연구에서는 *Malassezia* 감작률이 43%–93%로 보고되나,<sup>23</sup> 본 연구의 *Malassezia* 감작률은 23.1%로 비교적 낮음을 관찰할 수 있었다. 이는 연령에 따른 피지샘의 성숙 및 분비 양상과 밀접하게 연관되어 있을 것으로 생각하며, 연령에 따른 이환기간의 연장 또한 *Malassezia* 효모균에 대한 감작의 빈도에 영향을 미쳤을 것으로 생각한다. 하지만 *Malassezia* 특이항체의 낮은 감작률에도 불구하고 감작에 따른 SCORAD index 및 총 IgE 등의 다양한 인자들의 유의한 차이를 볼 수 있어 향후 임상 양상 및 발생기전을 예측하는 데 도움이 될 것으로 생각한다. 본 연구에서는 *Malassezia*에 감작된 환자군의 평균 연령이  $9.1 \pm 6.9$ 세로 비감작군의  $2.1 \pm 3.7$ 세에 비해 통계적으로 높은 것으로 나타났는데, 이는 피지샘의 분비가 증가하는 시기가 대개 9세 전후로 알려져 있어,<sup>24</sup> 이 시기를 전후로 호지성의 *Malassezia*균의 감작이 보다 활발히 일어났을 것으로 생각한다. 또한 이번 연구에서는 대상군에 따른 성비의 차이가 관찰되었는데, 남아의 비율이 여아에 비해 높았다. 이는 사춘기가 시작되는 연령군에서는 주로 안드로겐 등의 남성호르몬에 의해 피지 분비가 증가하고 피부 지질 성분이 영향을 받기 때문인 것으로 생각되지만, 비교적 어린 연령군에서는 짧은 기간의 대상군 선정에 따른 편차 및 생활환경 등의 다양한 요인이 성비 차이에 영향을 미쳤을 것이라 생각한다.

*Malassezia* 특이항체의 발현은 병변의 발생부위와도 관련이 있을 것으로 보고되고 있는데, 특히 두경부를 침범한 아토피 피부염에서 특이항체의 발현이 높은 것으로 알려져 있다. Devos와 van der Valk<sup>25</sup>에 따르면 589명의 아토피 피부염 환자를 대상으로 두경부 침범에 따른 *Malassezia* 특이항체의 발현 빈도를 비교한 결과 모든 두경부 침범군에서 특이항체가 보이는데 반해 두경부를 침범하지 않은 환자군에서는 단지 13%에서 특이항체가 관찰되었으며, Bayrou 등<sup>7</sup>이 시행한 연구에서도 두경부 아토피 피부염 환자 106명 모두에서 특이항체 발현이 관찰되었으나 두경부를 침범하지 않은 환자에서는 25명 중 7명에서만 특이항체의 발현이 관찰되어 유의

한 차이를 보였다. 하지만 Brodska 등<sup>26</sup>이 173명의 아토피 피부염 환자를 대상으로 시행한 연구에 의하면 두경부의 병변 유무와 관계 없이 발생부위에 따른 *Malassezia* 특이항체의 발현이 차이가 없다는 주장도 있다. 본 연구에 앞서 데이터를 확인한 결과, *Malassezia* 특이항체를 보이는 군에서 두경부를 포함하는 비율이 높게 나타났으며, 두 군 간의 통계적으로 유의한 차이를 확인할 수 있었다. 그리하여 본 연구는 두경부 피부염 환자를 대상으로 *Malassezia* 특이항체를 확인하였다. 하지만 본 연구에서는 피지샘의 활성이 낮고, 임상적으로 양측 뺨 등의 얼굴 침범이 흔한 유소아 연령의 환자가 다수 포함되어 있어 보다 다양한 연령군에 따른 광범위한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

이번 연구에서는 추가적으로 *Malassezia* 특이항체에 따른 25-(OH)D<sub>3</sub> 농도를 관찰하였는데, 양성군이 음성군에 비해 낮은 25-(OH)D<sub>3</sub> 농도를 보였으며, 결핍된 수치를 보인 군에서는 통계적으로 유의한 차이를 보였으나, *Malassezia* IgE 항체수치와 25-(OH)D<sub>3</sub> 농도 사이에 상관관계는 낮은 것으로 확인되었다. 현재까지 소아 아토피 피부염 환아들을 대상으로 *Malassezia* IgE 항체와 25-(OH)D<sub>3</sub> 사이의 상관관계에 대한 연구는 거의 없으며, 25-(OH)D<sub>3</sub>와 아토피 피부염의 중증도에 대한 연구는 아직 이점이 분분한 상태이다. 아토피 피부염 환자 37명을 대상으로 한 Peroni의 연구<sup>27</sup>에 따르면 25-(OH)D<sub>3</sub>와 SCORAD index는 음의 상관관계( $r = -0.49$ ,  $P = 0.02$ )가 있다고 하였으나, 97명을 대상으로 한 Chiu의 연구<sup>28</sup>에서는 25-(OH)D<sub>3</sub>와 SCORAD index는 통계적으로 유의하지 않았다( $r = -0.001$ ,  $P = 0.99$ ). 그러므로 이번 연구 결과가 *Malassezia* IgE 항체 양성군의 아토피 피부염 중증도가 높아서 25-(OH)D<sub>3</sub> 농도가 낮게 나온 것인지 자외선이나 일상 음식 섭취에서 25-(OH)D<sub>3</sub> 농도가 높아져서 *Malassezia* 감염의 기회가 줄어든 결과인지는 알 수 없었다. 또한 본 연구는 하절기 4개월 동안 이루어져서 계절적 변수를 고려하지 않아도 되는 이점이 있으나 *Malassezia* IgE 항체와 25-(OH)D<sub>3</sub> 상관관계에 대한 연구는 실제 개개인 자외선 차단크림 사용 여부, 일일 일조량, 식이 상태 등의 여러 변수들을 배제한 뒤 보다 많은 환아들을 대상으로 평가가 다시 이루어져야 할 것으로 보인다.

현재까지 *Malassezia*에 대한 감작이 아토피 피부염의 발생 및 악화에 어떻게 관여하는지에 대해서는 아직 명확하게 밝혀진 것은 없으나, *Malassezia* 효모균에서 다수의 IgE 결합 인자가 관찰되는 점 등으로 미루어 보아 이는 단순히 효모균의 증식이 아니라 효모균에 대한 과민반응으로 생각되며, 효모균이 직접 피부의 염증반응에 관련된 체액성 및 세포성 면역반응을 유발하는 것으로 보고되고 있다.<sup>16,29</sup> 특히 아토피 피부염 환자에서는 다른 진균에 비해 *Malassezia*에 대한 1형 과민성의 발현이 훨씬 높은 경향이 있고, 피부염의 임상 양상을 보이지 않는 아토피 환자나 그 외 *Malassezia*의 증식과 연관이 있는 다양한 피부 염증성 질환에서는 *Malassezia* 특이항체의 발현이 거의 없는 것으로 미루어 볼 때 *Malassezia* 특이

항체가 단순한 아토피의 표지자가 아니라 병인과 상당한 연관이 있다는 것을 의미한다.<sup>7,30-32</sup> 또한 *Malassezia* 효모균은 세포성 면역반응을 통한 피부염증에도 관여하는데, 이는 시험관 연구를 통해 *Malassezia* 효모균이 대조군에 비해 아토피 피부염 환자에서 유래된 T 세포에 보다 높은 반응을 보이고,<sup>19</sup> *Malassezia* 효모균의 추출물을 통한 피부 침포검사에서 *Malassezia*에 의해 유도된 T 세포 반응에 의한 습진성 피부반응이 관찰되는 점 등을 통해 추정해 볼 수 있다.<sup>16</sup> 이러한 기전 이외에도 *Malassezia*가 직접적으로 각질형성 세포를 자극하여 tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL) 6 및 IL-8 등의 염증반응에 관여하는 사이토카인을 분비하고, 보체 활성화에 관여한다는 보고도 있다.<sup>19,29,33,34</sup> 이번 연구에서는 *Malassezia* 특이항체와 총 IgE 수치가 통계학적인 유의성을 보이는 양의 상관관계를 보여, 이전의 보고와 유사하게 *Malassezia* 효모균의 감작이 아토피 피부염의 면역반응에 중요한 역할을 할 것으로 추정해 볼 수 있다. 하지만 말초혈액 호산구 및 호산구 양이온 단백질의 수치는 상승되어 있으나 감작 유무에 따른 차이를 발견할 수 없었는데, 이는 *Malassezia* 감작과는 관계없이 알레르기비염, 기관지천식 등의 동반된 알레르기 질환이 영향을 끼쳤을 것이라 생각한다.

치료에 따른 반응을 통해서도 *Malassezia* 효모균과의 연관성을 간접적으로 추정해 볼 수 있는데, 여러 문헌 보고에 따르면 *Malassezia* 효모균에 대한 감작이 확인된 아토피 피부염은 스테로이드 국소도포제 및 면역억제제 등의 기존의 치료에 반응하지 않는 경우가 많은데, 이러한 경우 우선적으로 이트라코나졸 및 케토코나졸 등의 항진균제 복용이 임상적인 호전뿐만 아니라 총 IgE 항체 및 *Malassezia* 특이항체의 수치를 향상시켰다는 다양한 보고가 있다.<sup>33-35</sup> 특히 항진균제는 *Malassezia* 효모균의 억제작용 외에 cyclic adenosine monophosphate의 발현의 억제를 통한 IL-4 및 IL-5의 생성을 차단하는 등의 항염증작용을 하는 것으로 알려져 있어,<sup>36</sup> 이는 앞으로 소아 아토피 피부염을 치료하는 데 있어 정확한 알레르기 검사뿐만 아니라 *Malassezia* 특이항체검사 또한 향후 아토피 피부염의 중증도를 평가하고 치료방향을 결정하는 데 필요할 것으로 보인다.

이번 연구는 단일기관에서 4개월이라는 다소 짧은 기간 동안 시행한 후향적 연구이고, 아토피 피부염은 호전과 악화를 반복하는 만성 질환인데도 불구하고 호전을 보이는 하절기 한 시점에서만 탐과 연관성이 많은 *Malassezia*에 감작된 아토피 피부염 환자에서 중증도를 평가하여 *Malassezia* 특이항체 수치와 상관관계를 밝힌 단면적 연구라는 제한점이 있다. 그러나 이번 연구는 국내에서 최초로 특정지역에서 121명을 대상으로 하여 *Malassezia* 특이항체 수치와 아토피 피부염 중증도, 25-(OH)D<sub>3</sub>와 다양한 알레르기 지표들과의 상관관계를 분석한 연구라는 점에서 의미가 있을 것으로 생각하며, 추후 더 많은 관찰 증례를 대상으로 보다 세분화된 연구가 필요할 것으로 생각한다.

## REFERENCES

1. Spergel JM. Epidemiology of atopic dermatitis and atopic march in children. *Immunol Allergy Clin North Am* 2010;30:269-80.
2. Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361:151-60.
3. Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-7.
4. Suh SH. Prevalence of allergic diseases in Korean children, 2010. *Health Dis* 2011;4:425-31.
5. Ring J, Abeck D, Neuber K. Atopic eczema: role of microorganisms on the skin surface. *Allergy* 1992;47(4 Pt 1):265-9.
6. Nikkels AF, Pierard GE. Framing the future of antifungals in atopic dermatitis. *Dermatology* 2003;206:398-400.
7. Bayrou O, Pecquet C, Flahault A, Artigou C, Abuaf N, Leynadier F. Head and neck atopic dermatitis and malassezia-furfur-specific IgE antibodies. *Dermatology* 2005;211:107-13.
8. Darabi K, Hostetler SG, Bechtel MA, Zirwas M. The role of *Malassezia* in atopic dermatitis affecting the head and neck of adults. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:125-36.
9. Zhang E, Tanaka T, Tajima M, Tsuboi R, Kato H, Nishikawa A, et al. Anti-*Malassezia*-specific IgE antibodies production in Japanese patients with head and neck atopic dermatitis: relationship between the level of specific IgE antibody and the colonization frequency of cutaneous *Malassezia* species and clinical severity. *J Allergy (Cairo)* 2011;2011:645670.
10. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* Suppl 1980;92:44-7.
11. Oranje AP, Glazenburg EJ, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis: the SCORAD index, objective SCORAD and the three-item severity score. *Br J Dermatol* 2007;157:645-8.
12. Bischoff-Ferrari HA, Giovannucci E, Willett WC, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am J Clin Nutr* 2006;84:18-28.
13. Ljubojevic S, Skerlev M, Lipozencic J, Basta-Juzbasic A. The role of *Malassezia furfur* in dermatology. *Clin Dermatol* 2002;20:179-82.
14. Gueho E, Midgley G, Guillot J. The genus *Malassezia* with description of four new species. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1996;69:337-55.
15. Pedrosa AF, Lisboa C, Goncalves Rodrigues A. *Malassezia* infections: a medical conundrum. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:170-6.
16. Johansson C, Sandstrom MH, Bartosik J, Sarnhult T, Christiansen J, Zargari A, et al. Atopy patch test reactions to *Malassezia* allergens differentiate subgroups of atopic dermatitis patients. *Br J Dermatol* 2003;148:479-88.
17. Kato H, Sugita T, Ishibashi Y, Nishikawa A. Detection and quantification of specific IgE antibodies against eight *Malassezia* species in sera of patients with atopic dermatitis by using an enzyme-linked immunosorbent assay. *Microbiol Immunol* 2006;50:851-6.
18. Casagrande BF, Fluckiger S, Linder MT, Johansson C, Scheynius A, Cramer R, et al. Sensitization to the yeast *Malassezia sympodialis* is specific for extrinsic and intrinsic atopic eczema. *J Invest Dermatol* 2006;126:2414-21.
19. Tengvall Linder M, Johansson C, Zargari A, Bengtsson A, van der Ploeg I, Jones I, et al. Detection of *Pityrosporum orbiculare* reactive T cells from skin and blood in atopic dermatitis and characterization of their cytokine profiles. *Clin Exp Allergy* 1996;26:1286-97.
20. Lange L, Alter N, Keller T, Rietschel E. Sensitization to *Malassezia* in infants and children with atopic dermatitis: prevalence and clinical characteristics. *Allergy* 2008;63:486-7.

21. Selander C, Zargari A, Mollby R, Rasool O, Scheynius A. Higher pH level, corresponding to that on the skin of patients with atopic eczema, stimulates the release of *Malassezia sympodialis* allergens. *Allergy* 2006;61:1002-8.
22. Koyama T, Kanbe T, Ishiguro A, Kikuchi A, Tomita Y. Antigenic components of *Malassezia* species for immunoglobulin E antibodies in sera of patients with atopic dermatitis. *J Dermatol Sci* 2001;26:201-8.
23. Aspres N, Anderson C. *Malassezia* yeasts in the pathogenesis of atopic dermatitis. *Australas J Dermatol* 2004;45:199-205.
24. Ramasastry P, Downing DT, Pochi PE, Strauss JS. Chemical composition of human skin surface lipids from birth to puberty. *J Invest Dermatol* 1970;54:139-44.
25. Devos SA, van der Valk PG. The relevance of skin prick tests for *Pityrosporum ovale* in patients with head and neck dermatitis. *Allergy* 2000;55:1056-8.
26. Brodska P, Panzner P, Pizinger K, Schmid-Grendelmeier P. IgE-mediated sensitization to *malassezia* in atopic dermatitis: more common in male patients and in head and neck type. *Dermatitis* 2014;25:120-6.
27. Peroni DG, Piacentini GL, Cametti E, Chinellato I, Boner AL. Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D levels and severity of atopic dermatitis in children. *Br J Dermatol* 2011;164:1078-82.
28. Chiu YE, Havens PL, Siegel DH, Ali O, Wang T, Holland KE, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D concentration does not correlate with atopic dermatitis severity. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:40-6.
29. Zargari A, Midgley G, Back O, Johansson SG, Scheynius A. IgE-reactivity to seven *Malassezia* species. *Allergy* 2003;58:306-11.
30. Lindgren L, Wahlgren CF, Johansson SG, Wiklund I, Nordvall SL. Occurrence and clinical features of sensitization to *Pityrosporum orbiculare* and other allergens in children with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1995;75:300-4.
31. Nissen D, Petersen LJ, Esch R, Svejgaard E, Skov PS, Poulsen LK, et al. IgE-sensitization to cellular and culture filtrates of fungal extracts in patients with atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:247-55.
32. Mayser P, Gross A. IgE antibodies to *Malassezia furfur*, *M. sympodialis* and *Pityrosporum orbiculare* in patients with atopic dermatitis, seborrheic eczema or pityriasis versicolor, and identification of respective allergens. *Acta Derm Venereol* 2000;80:357-61.
33. Back O, Scheynius A, Johansson SG. Ketoconazole in atopic dermatitis: therapeutic response is correlated with decrease in serum IgE. *Arch Dermatol Res* 1995;287:448-51.
34. Kaffenberger BH, Mathis J, Zirwas MJ. A retrospective descriptive study of oral azole antifungal agents in patients with patch test-negative head and neck predominant atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2014;71:480-3.
35. Lintu P, Savolainen J, Kortekangas-Savolainen O, Kalimo K. Systemic ketoconazole is an effective treatment of atopic dermatitis with IgE-mediated hypersensitivity to yeasts. *Allergy* 2001;56:512-7.
36. Kanda N, Enomoto U, Watanabe S. Anti-mycotics suppress interleukin-4 and interleukin-5 production in anti-CD3 plus anti-CD28-stimulated T cells from patients with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001;117:1635-46.