

# 抗真菌剤イトラコナゾールと外用抗真菌剤を使った慢性アトピー性皮膚炎に対する治療法

つちばし医学研究所

武 市 牧 子

## A THERAPY FOR CHRONIC ATOPIC DERMATITIS USING ANTIFUNGAL AGENT ITRACONAZOLE AND AN ANTIFUNGAL AGENT FOR EXTERNAL USE

Makiko TAKECHI

Tsuchibashi Medical Laboratory

### Summary

Atopic dermatitis (AD) is classified as a type I allergy. It is a systemic chronic inflammatory disease. The conventional main form of treatment for atopic dermatitis is oral medication using an anti-allergic agent and steroid medicines as external medication. However, long-term treatment using steroid medicines as external medication is associated with thinning of blood vessels and the skin. Most AD patients suffering from medium to severe symptoms are highly susceptible to infection because of scratching. In recent years, the relationship between AD and fungus has attracted particular attention. It seemed therefore apparent that patients' skin symptoms could be ameliorated if bacteria and/or viruses were removed. The approach taken was a combined regimen of oral and external medication using antifungal agents. This research demonstrates that this treatment shows very high effectiveness against chronic AD.

This regimen was constructed as a dual phase treatment with itraconazole (Itrazole®).

1st phase (introduction phase): 100 mg/day for 1 week

2nd phase (maintenance phase): after 1st phase, 50 mg/daily, continuing

Treatment period ranged from 3 to 8 months (Mean: 6.7 months). As an external medicine, the antifungal agent clotrimazole (Empecid®) was also used. Follow-up of patients was continued up to 5 years. Patients' condition remained good throughout the follow-up period, with a recurrence rate of 11%.

**Key words:** Atopic Dermatitis, *Candida*, Clotrimazole, Itraconazole, *Malassezia*

### 要 旨

アトピー性皮膚炎 (AD) は I 型アレルギーに分類される全身性慢性炎症性疾患のひとつである。その治療の主流は抗アレルギー薬の内服およびステロイド外用薬となっている。しかしながら、ステロイド外用薬の長期にわたる使用の継続には、血管や皮膚の菲薄化、易感染性の問題の発生が危惧される。中等度以上の AD 患者は、ほとんどが掻破部位を有するため、感染症に罹患している可能性が非常に高く、近年では特に掻破部の感染症への真菌の関与が注目されるようになってきている。その原因菌を除去することで皮膚の症状が改善すると考えられることから、当院では AD 患者に対し抗真菌剤の内服と外用薬との併用療法を試みている。今回、慢性的に悪化している AD の治療に対する、本治療法の効果について報告する。

内服抗真菌剤としてイトラコナゾールを用い、投与方法は、1st phase (introduction phase) として 100 mg/day を 1 週間服用後、2nd phase (maintenance phase) として 50 mg/day を継続する “dual phase” とした。外用薬にも抗真菌剤クロトリマゾールを使用した。本稿では、治療期間 3 カ月間から 8 カ月間 (平均治療期間: 6.7 カ月) の治療後、5 年間経過観察を行った症例の集計を行ったが、治療後も症状は良好に保持され、再発率は 11% であった。

**Key words:** アトピー性皮膚炎, イトラコナゾール, カンジダ属, クロトリマゾール, マラセチア属

## 序 章

### 1. ADに対する抗真菌剤投与の意義

アトピー性皮膚炎(AD)の症状が悪化する場合、従来の治療として、より強いステロイドの外用薬の塗布、またはステロイドの内服により、炎症の悪化を緩和してきた。しかしながら、ステロイド治療はADに対する対症療法としての側面は否めず、必ずしも根治治療とは言えない。また、ステロイドの漫然とした継続使用は患者の免疫機能を弱め、それにより細菌や真菌の異常増殖を惹起する可能性も想定される。当院ではADを単に皮膚表面の疾患ではなく、全身性の病気であるという観点で捉え、繰り返すADに対し、基礎的・臨床的研究に基づいて、対処法ではなく、原因を排除し、副作用がより少ない治療を検討してきた<sup>12)</sup>。

この十数年ほどの間に、ADに対する長期のステロイド外用薬の使用により、皮膚の表面に *Malassezia* 属が、気管支や腸管などには *Candida* 属<sup>3,4)</sup> が検出される事例が報告されている。比留間ら<sup>5)</sup> の報告によると、皮膚からの培養で *Malassezia* 属が79%に、舌からの培養で *Candida* 属が35%に検出されている。AD発症における真菌の関与については、毛嚢内の常在真菌である *Malassezia furfur* により引き起こされる接触過敏症が指摘されている<sup>5)</sup>。AD患者で血中の *Malassezia* 属、*Candida* 属のRASTを調べると、重症度と相関することが示唆されており<sup>4,5)</sup>、当院でもAD患者の血中の *Malassezia* 属、*Candida* 属のRASTを調べると、中等度以上の症例で陽性例が多くみられる。このことから、ADに対する長期間のステロイド治療の継続により皮膚の菲薄化を招き、搔破によって易感染性となり、それにより生じた感染症に対して治療が十分になされないまま経過することで、血中に病原体に対する免疫反応が検出されるに至るというプロセスが推測される。

### 2. 当院における抗真菌剤投与の regimen

当院ではAD患者に対し、上記の観点に基づき、イトラコナゾールによる抗真菌剤の内服療法による治療をいくつかの regimen により行ってきた<sup>12)</sup>。その regimen 決定に際して最も注意した点は以下の3点である。

① 副作用の発生が少ない。

② 投与量はより少量で。

③ 再発を起こさない治療期間の設定。

②については、イトラコナゾールは耐性が獲得されにくい抗真菌剤とされているものの、長期的な視点からはより少ない投与量が望まれよう<sup>6,7)</sup>。また、③については、真菌の生命サイクルを鑑みると、最低でも3カ月間の治療が必要であることは当初から想定された<sup>8)</sup>。実際、いかなる regimen であっても、治療期間が3カ月以内の場合では、全例で再発がみられている。このような条件で検討を重ねた結果、当院では抗真菌剤イトラコナゾールの内服と、外用抗真菌剤クロトリマゾール+ステロイド外用薬の混合剤を併用することで、より高い治療効果を得、患者にも迅速に治療効果を感じられる方法を考案した。また、これらの組み合わせは搔破部位にも安全であり、ステロイド外用薬の長期投与などによって引き起こされる重症型あるいは難治性のADの症状をより改善させる方法であると考えている。

ADに対してイトラコナゾールを用いる場合の最終目的は、より少ない投与量でステロイドの投与量を減量または完全に離脱することである。ステロイドの長期投与により患者の免疫機能が低下することが想定されており、例えば、*Candida* 属の腸内での異常増殖<sup>4)</sup> や、また近年では、気管支内での *Candida* 属の増殖が喘息の原因になることが知られている<sup>9)</sup>。当院においても、ADと喘息の双方に幼小児期より罹患し、ステロイドの内服や吸入を繰り返していた18歳の患者に対しイトラコナゾールを投与したところ、1週間で両疾患の改善がみられた症例を経験している<sup>10)</sup>。*Candida* 属の異常増殖を妨げることで正常な免疫機能が回復する。例えば、イトラコナゾールの投与後に一時的に下痢がみられることがあるが、これは *Candida* が薬の作用で死滅し、カンジダトキシンが放出してしまうことを意味する。その後患者の腸には、本来健常者に存在する大腸菌が復活する<sup>4,11)</sup>。

一方、外用抗真菌剤クロトリマゾールは、真菌のみならず細菌に対しても効果を示し、グラム陽性・陰性菌いずれにも効果が認められている。真菌に対しては各種真菌54種1,550株の96%に対してMIC 0.1~4  $\mu\text{g/ml}$  の低い値を示し、残りの4%についても4~10  $\mu\text{g/ml}$  の値を示すことが報告されている<sup>12)~14)</sup>。これによりアミノグリコシド系のフラジ

オマイシンを含むフラジオマイシン含有ベタメタゾン吉草酸エステル(ベトネベート<sup>®</sup>N軟膏;以下BF軟膏と略)<sup>13)</sup>と混合することで、広範囲のスペクトルを持つ軟膏となる。ADの掻破部位の感染菌が検鏡により*Malassezia furfur*と特定されることが望ましいが、培養には時間を要し、検出限界もある。血液検査であっても数日のタイムラグが生じることから、実地臨床においては、この混合軟膏が有する広域スペクトルは極めて有益である。BF軟膏はワセリンを含むことから、掻破部が保護され、掻破を重ねることで生じる感染病巣におけるブドウ球菌や連鎖球菌に対する予防効果も期待できる。また、ステロイドを若干含むことで痒みも軽減される。

## 対象および方法

### 1. 対 象

5年以上ADの治療を受けている中等度以上の慢性AD患者で、以下の3項目のいずれかを満たし、2000年4月から2015年5月の期間に当院(つちばし診療所)を受診した患者の中で、治療開始後5年間の経過観察を終了した患者を解析の対象とした。

1) 抗アレルギー剤や、外用ステロイドによる従来治療で改善がみられない患者。

2) タクロリムス軟膏に変更しても効果に乏しい患者。

3) 長期にわたり、緩解、増悪をくり返す患者。

上記の基準を満たした患者92例に対し、下記に示す抗真菌剤による治療を行い、その成績を集計した。

患者背景は、平均年齢26.0歳、男性30例、女性62例、平均罹病期間は22.1年、好発時期は通年性84例、季節性8例であった。アレルギー既往歴については、なし38例、あり44例で、既往の内訳は、喘息23例、アレルギー性鼻炎23例、花粉症8例、蕁麻疹2例であった(重複回答あり)。重症度は平均4.00であった。

### 2. 方 法

#### 1) 投与方法

内服抗真菌剤としてイトラコナゾールを用い、“1st phase (introduction phase)”として100 mg/dayを1週間服用後、“2nd phase (maintenance phase)”として50 mg/dayを継続する“dual

phase”で投与を行った。ただし悪化時には3~4日間100 mg/day服用し、改善が認められた後50 mg/dayに戻すこととした。

外用薬は、BF軟膏とクロトリマゾール(エンペシド<sup>®</sup>クリーム)を1:1で混合した軟膏を1日2回塗布した。

上記の治療を3カ月間から8カ月間施行した<sup>8)</sup>。

なお、試験期間中は、抗アレルギー薬(エピナスチン20 mg/day)を併用した。

また、上記の治療終了後も経過観察を行った。

#### 2) 検査項目および観察項目スケジュール

評価判定は、投与前、試験開始後毎月に臨床症状を観察し、隔月で臨床検査を実施した。併用外用ステロイド剤については、調査票に1日用量および期間等を詳細に記入することとした。

##### ① 臨床症状

部位別症状の変化として、全身を頭顔部2部位、体部2部位、四肢6部位(計10部位)に分け、各部位の症状の有無をカウントしポイント数とし、その変化率も合わせて評価した。

臨床症状は、紅斑、浮腫、小水疱/カサブタ、丘疹、苔癬化、ドライスキン/落屑、色素沈着/脱色、かゆみの計8項目について、6段階(0:なし、1:軽微、2:軽度、3:中等度、4:重症、5:最重度)で評価した。

なお、観察時に患者にアンケートを実施し、紅斑、かゆみ、ドライスキン/落屑、小水疱/カサブタ、全体的な満足度の5項目については6段階(0:なし、1:軽微、2:軽度、3:中等度、4:中等度、5:最重度)で、睡眠については4段階(0:よく眠れる、1:たまに眠れない、2:時々眠れない、3:眠れない)で回答いただいた。

##### ② 臨床検査

投与前、試験開始後隔月で臨床検査を実施した。血液検査は、白血球分画、血清IgE、RAST(*Candida*属、*Malassezia*属)、およびAST(GOT)・ALT(GPT)等の肝機能検査を実施した。

##### ③ 効果判定

有効性について、①臨床症状から、投与前、試験開始後から試験終了時までの毎月評価した。臨床効果は5段階(1:著効、2:有効、3:やや有効、4:無効、5:悪化)で評価した。

併用されるステロイドの減量等について4段階

表1 部位別症状の評価の推移 (n=92)

	平均 ± SD	P-value <sup>註)</sup>
治療前	7.96 ± 2.32	—
治療開始1週間後	2.97 ± 2.27	<0.001
1カ月後	2.60 ± 1.65	<0.001
2カ月後	2.29 ± 1.58	<0.001
3カ月後	2.08 ± 1.42	<0.001
6カ月後	1.79 ± 1.39	<0.001
1年後	1.40 ± 0.67	<0.001
2年後	1.32 ± 0.37	<0.001
最終診察日(5年後)	1.32 ± 0.37	<0.001

注) t-test vs 治療前との比較

表2 各臨床症状の評価の推移 (n=92)

	平均 ± SD	P-value <sup>註)</sup>
治療前	31.34 ± 7.85	—
治療開始1週間後	5.00 ± 4.85	<0.001
1カ月後	4.85 ± 5.13	<0.001
2カ月後	3.92 ± 4.30	<0.001
3カ月後	3.42 ± 2.95	<0.001
6カ月後	2.50 ± 2.58	<0.001
1年後	2.00 ± 1.58	<0.001
2年後	1.47 ± 0.95	<0.001
最終診察日(5年後)	1.47 ± 0.95	<0.001

注) t-test vs 治療前との比較

表3 臨床検査値の推移 (n=92)

	Total IgE (平均 ± SD)	P-value <sup>註)</sup>	Malassezia-RAST (平均 ± SD)	P-value <sup>註)</sup>	Candida-RAST (平均 ± SD)	P-value <sup>註)</sup>
治療前	2759.141 ± 447.762	—	2.522 ± 0.216	—	1.935 ± 0.154	—
治療後	1869.913 ± 247.511	0.555	2.272 ± 0.200	0.3743	1.761 ± 0.145	0.4102
最終診察日(5年後)	1712.826 ± 242.904	0.244	2.152 ± 0.178	0.1894	1.815 ± 0.148	0.5711

注) t-test vs 治療前との比較

(1:併用しなくなった, 2:減量または作用の弱い薬剤に変更, 3:変更なし, 4:増量または作用の強い薬剤に変更)で評価した。

安全性は4段階(1:安全, 2:ほぼ安全, 3:安全性に疑問あり, 4:安全ではない)で評価した。

上記を勘案して, 有用性を5段階(1:極めて有用, 2:有用, 3:やや有用, 4:どちらともいえない, 5:好ましくない)で評価した。

## 結 果

### 1. 部位別症状の推移 (表1)

全身を10部位に分けた各部位の症状の有無をカウントしたポイント数の推移を表1に示す。治療前平均7.96ポイントであったものが開始1週間後に2.97ポイントと有意( $P<0.001$ )に減少し,以降も症状の改善はよく保たれていた。

### 2. 各臨床症状の推移 (表2)

8項目の臨床症状についてそれぞれ6段階で評価し, 0~5点でスコア化した合計点の推移を表2に示す(最小0点~最大40点)。治療前平均31.34点であったものが治療開始1週間後に5.00点と有意( $P<0.001$ )に改善し,以降も症状の改善はよく保たれていた。

また, 患者アンケートによる睡眠の評価については, 治療前平均の2.8が治療開始1週間後に1.0へと改善を示し,以降もその改善は維持された。

### 3. 臨床検査値の推移 (血清学的検査; 表3)

血清総IgE値, *Candida*属, *Malassezia*属の特異的IgE抗体価(RASTスコア)の治療前, 治療後, 最終診察日(5年後)の推移を表3に示す。いずれも有意差は認められないが, 治療終了後も減少の継続が認められた。個々の症例についてみると, 症状が一時的に再発した場合は, それに応じて若干の上昇を認めるケースがあったが, 症状が治まると再びデータは下降することが分かった<sup>8)9)</sup>。

### 4. 使用した外用ステロイド薬の増減

ストロングのBF軟膏を外用抗真菌剤クロトリマゾールと1:1に混合した軟膏を用いたことで, 治療開始時点からステロイドの総量は治療前よりかなり減少してした。治療1週間後には治療前に比し, 使用量に変化なし2.2%, 減量, 減弱72.5%, 不要25.3%となり, 治療終了時は減量, 減弱44.3%, 不要55.7%で計100%となり, 増量, 増強に至ったものはなかった。また, 今回の対象では内服ステロイドを使用した症例もなかった。

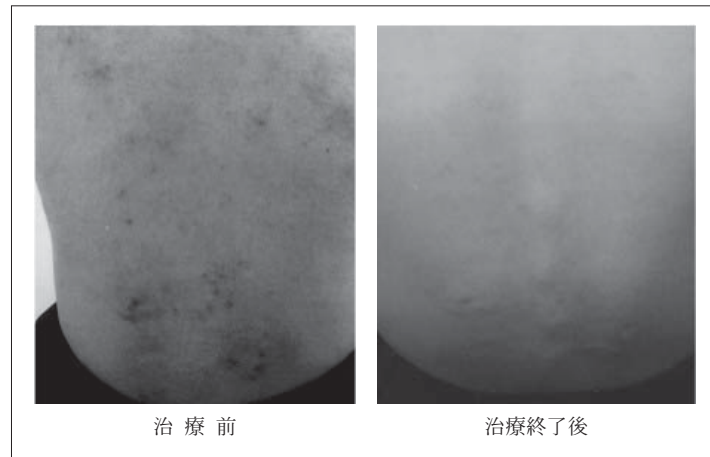


図1 15歳男性：背部

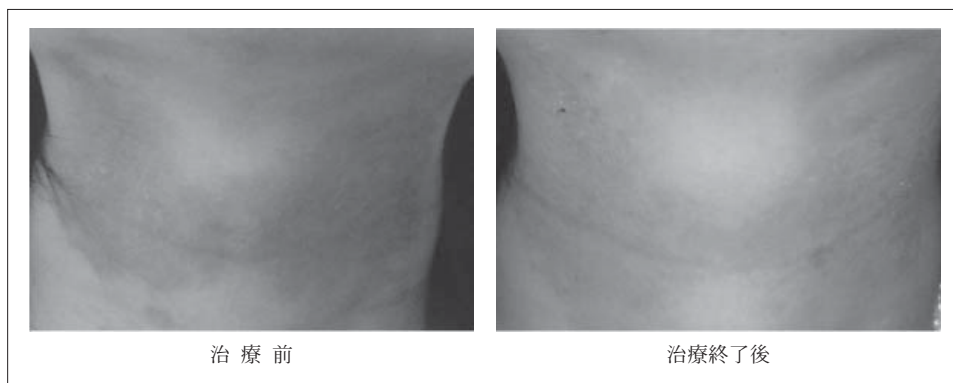


図2 21歳女性：前頸部

## 5. 安全性

副作用は全例で認められなかった。

## 6. 有用性

試験開始1週において、「有用」以上が97.8%、「やや有用」以上で100%であった。この評価はその後も維持され、治療終了時には「有用」以上が100%と高い評価が得られた。

## 7. 症例提示

著効を示した症例を図1、図2に提示する。

## 考 察

真菌とADとの関連性として、総IgE値とADの重症度とが相関することが明らかとなってきた。*Malassezia* 属特異IgE抗体価は総IgE値と相関し、ADの重症度とも相関するとされ<sup>15)</sup>、また*Malassezia* 属特異IgE抗体陽性のAD患者から分離したリンパ球を*Malassezia* 抗原を加えて培養すると、type 2型サイトカイン (IL-4, IL-10) が産生され、IgE産生が増強したとする報告がある<sup>16)</sup>。一

方、Tanakaら<sup>17)</sup>は、健常人では*Candida* に対してT細胞の反応がtype 1 (IL-2, IFN- $\gamma$ ) を示し、正常な免疫防御機構が誘導されるのに対し、AD患者ではtype 2型 (IL-4, IL-5) の反応が優位となり、IgE産生、即時型皮膚反応が増強されたことを報告している。また*Candida* と*Malassezia* が同時に常在するとIgE産生を増強し、かつ交差性があるとする報告もある<sup>18)</sup>。ADと真菌との関係はいまだ十分には解明されていないが、今回示したように抗真菌剤に反応する症例が存在することは、ADの発症・重症化に真菌が少なからず関与することを示すものであろう。

ADに対する抗真菌剤の効果については、われわれは以前に抗アレルギー剤との比較検討を行っている<sup>5)</sup>。イトラコナゾールと抗アレルギー剤 (エピナスチン) の併用投与と抗アレルギー剤単独投与と比較したところ、開始後1週間の臨床症状では、併用投与群で単独群に比し有意に改善された。特に、浮腫、色素沈着と不眠の3症状については明確な差が

示された (いずれも  $P < 0.001$ )。またわれわれは、ステロイド外用のみで治療を続けていた症例に対し、BF軟膏とクロトリマゾール (エンペシド®クリーム) を1:1で混合した軟膏を1日2回塗布したところ、1週間で劇的な改善が認められたことを既に報告をしている。これらの基礎的・臨床的検討から、長期にわたりステロイド外用薬を使用している患者や、タクロリムス軟膏への変更でも改善されなかった患者に対し、抗真菌剤の内服、外用薬を投与することはひとつの提案となると考える。

なお、今回示した regimen を決定するにあたり、投与開始後1週間目に必ず来院させ、治療効果の確認と患者への再度の治療方針の説明を徹底するようにした。これは、本療法が短期間に劇的な効果を示すことで、患者が「治癒した」と考え drop out してしまうことを少なからず経験したことによる。

治療期間 (3~8カ月) 中の短期間の観察では、血清学的検査で血清総IgE値、*Candida* 属、*Malassezia* 属の特異IgE抗体価 (RASTスコア) において、治療開始前と治療後では有意差がみられなかったとする報告は多い<sup>5)</sup>。しかしながら、今回の検討では、やはり有意差は認められないものの、これら3項目について、治療前と比較し治療終了時と最終診察日 (5年後) のすべて経過において減少が示された。このことは本療法により正常免疫を回復し、この機能が継続しているため、ADの再発が少なくなったことを裏づけると考えられる<sup>1)</sup>。

AD治療の原則は、かゆみのコントロール、皮膚症状の改善、生活の質の改善である。一般的な治療に反応しない難治性のAD症例に対しては、いくつかの療法が試みられているが、抗真菌剤療法もそうした難治例に対する療法のひとつとして一考してよい治療法であろう。

今回、慢性ADに対する抗真菌剤 (イトラコナゾール) が著効したことを示したが、抗真菌剤の種類が少ないことや、耐性化の問題が今後浮上する可能性もあることから、慎重な選択が望まれる。具体的には、①従来の治療に反応しない症例で、なおかつ、②*Candida* と *Malassezia* の RAST 値の検査を実施し、③患者に治療内容を十分に説明すること、が必須である。

イトラコナゾール等の Azole 系抗真菌剤への耐性については Ghannoum ら<sup>6)</sup> が、その機序について

詳しく述べているが、*Candida* に対して耐性化する量については NCCLS<sup>7)</sup> でのガイドラインが MIC の形で示されているのみで、臨床における耐性化の量をはっきり示した文献は未だなく、AIDS 患者でのフルコナゾールやイトラコナゾール耐性報告があるのみである<sup>2)19)</sup>。しかし、慢性のADで長年ステロイドに頼ってきた患者にとって、抗真菌剤内服投与により著明な改善を示す可能性があることは朗報であり、今後もより短い投与期間と、より少ない投与量を模索することは必要であろう。

ADに対する真菌の関与が指摘されて以降、ここ十年余りの間に、ナイスタチンやアンホテリシンB、フルコナゾール等を試みた報告もなされているが、いずれも副作用や耐性などの問題があり、治療期間や投与方法についてプロトコールを作成するにはいたっていない。われわれはイトラコナゾールを用いて、より少ない投与量、投与期間により、可能な限りADの再発を起こさない regimen を決定すべく研究を行ってきた<sup>1)2)</sup>。

今回示した “dual phase” によるイトラコナゾール投与の考え方は、がんに対する抗がん剤治療とよく似ている。近年、大腸がんに対する5FUや、乳がんに対するPaclitaxelなどの化学療法に、まず introduction therapy として、短期間の大量化学療法によりがん細胞を減らす dose intensive therapy<sup>20)21)</sup> を行って、その後、maintenance therapy として少量の抗がん剤を間歇的に繰り返し投与する、dose-dense therapy という治療法が奨励されている。この投与方法により、結果として抗がん剤の総投与量を減量し、副作用を軽減しつつ腫瘍の増殖速度を下げ、薬剤耐性獲得を遅らせることが可能となっている。このがん細胞を、*Candida* 属あるいは *Malassezia* 属といった真菌抗原に置き換えれば、今回示した regimen である “dual phase” の有用性についてご理解いただけると思う。まず、異常増殖した真菌抗原をイトラコナゾール 100 mg/day を用い、1週間という短期間で徹底的に削減した後に、次の真菌抗原が異常増殖するチャンスを与えないうちに十分な少量パルス療法を行うというフィロソフィーである。

イトラコナゾールは皮膚に4週間留まることが知られており<sup>22)</sup>、仮に短期間飲み忘れてもすぐに再発する可能性は少ない。また、今回外用抗真菌剤を加

えたことで皮膚表層からも真菌，細菌などの感染症を排除することも良好な成績に結びついていると考える。

本検討における再発率の少なさからも，ADの治療における感染症の排除は大きなポイントであることが示唆された。再発を繰り返すAD治療において，ステロイドの長期投与からの離脱の一手段として一考される方法であると考えられる。

### 謝 辞

われわれのアトピー研究に，長きにわたり貢献して下さいました John Gerrard Gallagher 氏に謝辞を捧げたい。

### 文 献

- 1) Takechi M: Minimum effective dosage in the treatment of chronic atopic dermatitis with itraconazole. *J Int Med Res* 2005; **33**: 273-83.
- 2) Takechi M: Two phase itraconazole treatment of atopic dermatitis. *Medical Postgraduates* 2009; **47**: 198-207.
- 3) Sugita T, Tajima M, Ito T, et al: Antifungal activities of tacrolimus and azole agents against the eleven currently accepted *Malassezia* species. *J Clin Microbiol* 2005; **43**: 2824-9.
- 4) Savolainen J, Lammintausta K, Kalimo K, et al: *Candida albicans* and atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1993; **23**: 332-9.
- 5) 比留間政太郎, 孟 杜在, 小林三保子, 他: 真菌とアトピー性皮膚炎. *日本医真菌学会雑誌* 1999; **40**: 79-83.
- 6) Ghannoum MA, Rice LB: Antifungal agents: mode of action, mechanisms of resistance, and correlation of these mechanisms with bacterial resistance. *Clin Microbiol Rev* 1999; **12**: 501-17.
- 7) National Committee for Clinical Standards: Reference method for broth dilution roved Standard: NCCLS Document M27-A NCCLS Vol. 17: No. 9, 1997.
- 8) Nolting SK, Gupta A, Doncker PD, et al: Continuous itraconazole treatment for onychomycosis and dermatomycosis: an overview of safety. *Eur J Dermatol* 1999; **9**: 540-3.
- 9) Niewerth M, Korting HC: The use of systemic antimycotics in dermatotherapy. *Eur J Dermatol* 2000; **10**: 155-60.
- 10) Zou H, Su L, Fang QH, et al: Correlation between fungal sIgE and bronchial asthma severity. *Exp Ther Med* 2013; **6**: 537-41.
- 11) Crook WG: In *The Yeast Connection*, 2nd ed., Professional Books, Jackson, TN, 1984.
- 12) Peano A, Beccati M, Chiavassa E, et al: Evaluation of the antifungal susceptibility of *Malassezia pachydermatis* to clotrimazole, miconazole and thiabendazole using a modified CLSI M27-A3 microdilution method. *Vet Dermatol* 2012; **23**: 131-5.
- 13) Jones BM, Geary I, Lee ME, et al: Comparison of the in vitro activities of fenticonazole, other imidazoles, metronidazole, and tetracycline against organisms associated with bacterial vaginosis and skin infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1989; **33**: 970-2.
- 14) Barba-Rubio J, Calle-Vélez G, Dominguez-Soto L, et al: Comparative merits of two topical corticosteroid antimicrobial drugs. *J Int Med Res* 1981; **9**: 453-8.
- 15) Kieffer M, Bergbrant IM, Faergemann J, et al: Immune reactions to *Pityrosporum ovale* in adult patients with atopic and seborrheic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1990; **22**(5 Pt 1):739-42.
- 16) Kröger S, Neuber K, Gruseck E, et al: *Pityrosporum ovale* extracts increase interleukin-4, interleukin-10 and IgE synthesis in patients with atopic eczema. *Acta Derm Venereol* 1995; **75**: 357-60.
- 17) Tanaka M, Aiba S, Matsumura N, et al: IgE-mediated hypersensitivity and contact sensitivity to multiple environmental allergens in atopic dermatitis. *Arch Dermatol* 1994; **130**: 1393-401.
- 18) Savolainen J, Broberg A: Crossreacting IgE antibodies to *Pityrosporum ovale* and *Candida albicans* in atopic children. *Clin Exp Allergy* 1992; **22**: 469-74.
- 19) Mulu A, Kassu A, Anagaw B, et al: Frequent detection of 'azole' resistant *Candida* species among late presenting AIDS patients in northwest Ethiopia. *BMC Infect Dis* 2013; **13**: 82.
- 20) Perez EA: Paclitaxel in Breast Cancer. *Oncologist* 1998; **3**: 373-389.
- 21) Tjan-Heijnen VC, Wagener DJ, Postmus PE: An analysis of chemotherapy dose and dose-intensity in small-cell lung cancer: lessons to be drawn. *Ann Oncol* 2002; **13**: 1519-30.
- 22) Kokturk A, Kaya TI, Ikizoglu G, et al: Efficacy of three short-term regimens of itraconazole in the treatment of pityriasis versicolor. *J Dermatolog Treat.* 2002; **13**: 185-7.