

피부 진균증의 면역학

Immunology of Cutaneous Mycoses

정혜진, 이광훈
연세대학교 의과대학 피부과학교실

Hye Jin Chung, M.D.,
Kwang Hoon Lee, M.D., Ph.D.
Department of Dermatology and Cutaneous Biology
Research Institute, Yonsei University College of
Medicine, Seoul, Korea

책임저자 주소: 이광훈, 서울시 서대문구 신촌동 134번지
연세대학교 의과대학 피부과학교실
전화 : 02-2228-2080
팩스 : 02-393-9157
e-mail : kwanglee@yumc.yonsei.ac.kr

Abstract

Recently, the relevance of fungal infection has increased enormously, because of the increasing incidence of HIV infection, organ transplantation, and neoplastic disorders. A variety of underlying conditions, including impaired immune status, is believed to account for the susceptibility to fungal infections and to determine both the severity and the characteristics of the associated pathology. A thorough understanding of how the normal host resists fungal infection and of the specific immune defects present in patients with mycoses is fundamental for diagnosis and therapy of these infections. The immune response varies with respect to the fungal species and morphology encountered. The cell-mediated immune response and non specific cellular immunity (macrophage, NK cell, and neutrophils) are generally believed to provide the main defenses against fungi. The role of humoral immunity in fungal infections is controversial. This article

reviews the current understanding of innate and adaptive immunity to common fungal pathogens.

Key words : Candida, Dermatophyte, Immunity, Fungus, Malassezia

서론

진균은 사람 몸에서 질병을 유발하지 않고 상재균으로 존재하거나 표재성 감염 및 알레르기 질환부터 생명에 위협을 주는 심재성 감염까지 다양한 형태의 질환을 유발할 수 있다. 진균증은 20세기 후반부터 증가하는 추세인데 이는 노년층 인구의 증가와 당뇨, 후천성 면역 결핍증, 장기 이식, 암 등으로 인해 면역력이 저하된 환자의 증가에 기인한다. 진균에 대한 숙주의 면역반응은 진균성 질환의 임상적인 형태를 결정할 뿐만 아니라 질환에 대한 숙주의 감수성 및 질환의 중증도에도 커다란 영향을 미친다. 진균에 대한 숙주의 방어기전은 매우 복잡한데, 병원균이 숙주에 침범시 비특이적으로 즉각적인 반응을 하는 선천성 면역 반응(innate immune response)부터 감염시 유도되는 매우 특이적인 후천성 면역 반응(acquired immune response)까지 다양하다.

최근 들어 항균 펩타이드(antimicrobial peptide), 유형 인식 수용체(pattern recognition receptor) 등이 관여하는 선천성 면역 반응 및 조절 T 세포(regulatory T cell)에 대한 새로운 사실이 많이 밝혀지고 수지상세포(dendritic cell)를 비롯한 피부의 여러 구성 세포와 진균 간의 상호 작용에 대한 연구가 많이 시행되어, 인간의 항진균 면역반응에 대한 지식이 늘어나고 있다. 이에 저자들은 피부 진균증에 대한 인간의 면역반응의 개략적 고찰과 흔한 진균성 피부감염인 피부사상균증, 칸디다증, 말라세지아 감염증과 기회감염증의 면역반응에 대해 고찰해 보고자 한다.

본론

1. 피부 진균증의 개요

피부 진균증은 진균류에 의하여 발생하는 피부 질환으로

크게 표재성 진균증 및 심재성 진균증으로 나눈다. 표재성 진균증은 피부나 모발, 손발톱의 케라틴(keratin)이 함유된 가장 표층에 발생하며 주로 칸디다나 피부 사상균, 말라세지아에 의해 발생한다. 이 밖에도 드물게 *Exophiala wernneckii*에 의한 흑색 백선(tinea nigra), *Piedraia hortai*에 의한 흑색 사모증(black piedra), *Trichosporon beigeli*에 의한 백색 사모증(white piedra) 등이 있다. 심재성 진균증은 살아있는 조직인 진피, 피하 지방층, 내부 장기에 진균이 침범하여 발생하는 진균성 질환으로 원인균은 자연계에 존재하는 경우가 많고 인체에 상재하는 경우도 있다. 우리 나라의 경우 스포로트리콰증(sporotrichosis)이 가장 흔한 심재성 피부 진균증으로 전국적이고 산발적으로 발생한다. 심재성 진균증은 다시 피하 진균증과 전신성 진균증으로 분류할 수 있는데 피하 진균증은 토양에 기생하는 진균에 의하며 오염된 식물이나 가시 등을 통해 피하 조직이나 림프절 주변에 국소적으로 감염되고 드물게 파종성 감염을 일으키기도 한다. 전신성 진균증은 조직과 기관들에 깊이 침입하여 신체 전체에 넓게 퍼질 수 있는 능력을 가진 병원성 진균들에 의해 유발되는 진균 감염으로, 기회 진균증과 풍토병성 호흡기 진균증의 두가지 형태가 있다. 기회 진균증은 숙주의 면역이 억제되거나 혈관내 혹은 인공심장장치 및 유치 카테터 장치를 한 환자나, 장기적으로 광범위 항생제를 투여하는 환자에서 나타나는 진균증이며, 풍토병성 호흡기 진균증은 기후같은 환경에 크게 영향을 받으며 주로 폐를 통해 감염되어 다양한 임상 양상을 보이는 질환이다.

2. 피부 진균증에 대한 면역반응의 개요

선천성 면역 반응은 전통적으로 병원균에 대한 숙주의 첫번째 방어기전으로만 여겨져 왔으나, 최근 여러 연구를 통해 자기(self)와 비자기(non-self)를 구별하며 후천성 면역 반응을 효과적으로 유도함이 밝혀져 그 중요성이 주목 받고 있다. 선천성 면역 반응은 진균과 지속적으로 접촉하는 부위인 피부, 호흡기, 위장관계, 비뇨기계의 점막상피 표면에 존재한다. 포유류의 선천성 면역 반응에는 호중구, 단핵구, 대식세포, 수지상세포가 중요한 역할을 하며 자연세포독성세포, $\gamma\delta$ T 세포, 상피세포, 혈관내피세포도 일정 기능을 담당하는 것으로 알려져 있다.¹ 진균에 대한 선천성 면역 반응은 진균을 탐식하거나 항진균 물질을 분비하는 직접적인 항진균 작용 및 후천성 면역 반응의 유도라는 관점에서 중요하다. 선천성 면역 반응은 pathogen-associated molecular patterns (PAMP)라 명명되는 병원균의 일정 성분을 유형 인식 수용체(pattern recognition receptor)를 통해 인식하는데, 이런 수용체 중 대표적인 것이 toll-like receptor (TLR)이다. 진균에서 PAMP로

작용하는 것은 주로 진균의 세포벽의 다양한 성분들이며, 진균에 대한 유형 인식 수용체로는 TLR-2와 TLR-4가 가장 대표적이고 이 밖에도 IL-1R1, dectin-1, TLR-9도 관여한다.^{2,4} PAMP와 유형 인식 수용체의 결합은 세포질 내의 myeloid differentiation primary response gene 88 (MYD88)을 매개하여 nuclear factor- κ B (NF- κ B)를 활성화시켜 여러 전-염증성 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)을 분비시키고 수지상 세포에서 IL-12를 생성하게 하며 Th1 세포의 분화를 촉진시킨다.⁵

여러 혈청학적 검사 및 피부반응 검사를 통해 진균의 감염은 흔하지만 실제로 임상적인 질환을 나타내는 경우는 드문 것을 알 수 있다. 이는 진균에 대한 방어기전으로 후천성 면역 반응이 작용함을 나타낸다. 진균 감염의 경우 주로 IL-12에 의해 매개되는 Th1 세포매개 면역반응이 중요한 방어기전으로 작용하기 때문에 T 림프구 기능에 문제가 생기는 후천성 면역 결핍증이나 여러 혈액암의 경우 심한 진균 감염이 흔하게 나타나며, 만성 진균증에서는 IFN- γ 의 감소와 지연형 면역반응의 소실이 중요한 기전으로 설명된다. IL-4가 진균 감염의 감수성 및 저항성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있는데 여러 실험 모델에서 IL-4의 감소는 진균에 대한 면역반응을 증가시킨다.⁶ IL-4는 진균의 방어 기전에 중요한 Th1 세포반응을 억제하는 Th2 세포반응을 유도하여 항진균 면역반응을 억제하며, 진균에 대한 IgE, IgA, IgG 항체를 생산하여 진균 알레르기를 유발한다. 예전 보고들에서는 만성 진균증에서 IL-10이 고농도로 생산되고 IL-10의 농도가 IFN- γ 와 역비례함을 관찰하여 IL-10이 항진균 면역반응을 억제하는데 중요한 것으로 여겨져 왔다.⁷ 그러나 최근에는 항진균 면역반응을 조절하는데 조절 T 세포의 중요성이 부각되고 있다. 칸디다에 감염된 쥐에 CD4+CD25+ 조절 T 세포를 주입하면 IL-10, TGF- β 가 증가하여 소화기계에서 진균이 완전히 제거되지 못하고 만성적으로 존재하였다는 보고를 통해 CD4+CD25+ 조절 T 세포가 병원균의 제거에 필요한 면역반응을 억제함이 밝혀졌다.⁸ 만성 점막피부 칸디다증은 CD25+ 조절 T 세포의 ontogeny에 관여하는 유전자에 문제가 있는 autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy에서 자주 발생한다.⁹

3. 피부사상균증의 면역반응

피부사상균증 혹은 백선은 피부사상균(dermatophyte)에 의한 표재성 감염을 총칭한다. 피부사상균은 토양과 동물 및 사람의 표피 각질층, 모발, 손발톱의 각질에 기생하며 백선균(*Trichophyton*, 이하 T.), 소아포균(*Microsporum*, 이하 M.) 및 표피균(*Epidermophyton*, 이하 E.) 등 3개의 속으로

분류된다. 모든 피부 사상균이 사람에게 병원성을 보이지는 않으며, 어떤 비병원성균은 검체에서 오염 진균으로 발견될 수 있다. 생태학적으로 인호성 (anthropophilic), 동물호성 (zoophilic), 지호성 (geophilic)으로 분류하며, 동물호성균과 지호성균의 감염은 인호성균의 감염에 비해 염증반응이 심하게 나타난다. 피부사상균증은 발생 부위에 따라 두부백선, 체부백선, 족부백선, 조갑백선, 수발백선, 안면백선, 완선, 수부백선으로 분류한다. 만성화될수록 병변이 두 부위 이상에서 나타나는 중복 감염이 흔하며, 이런 만성 피부사상균증의 90%는 *T. rubrum*에 의해 발생한다.¹⁰

피부사상균은 피부에서 가장 표층이며 특별한 면역 시스템이 존재하지 않는 각질층에 감염을 일으키지만, 숙주는 병원균에 대하여 체액성 및 세포매개성 면역반응을 유발하여 피부사상균의 심부층으로의 전파를 예방한다. 피부사상균의 세포벽은 키틴(chitin), 글루칸(glucan) 이외에도 여러 가지 당단백질(glycopeptides)으로 구성되어 있다. 피부사상균의 주요 항원을 크게 두 가지로 분류하면 당단백질과 각질분해효소(keratinase)로써, 당단백질의 단백질 부분은 주로 세포매개성 면역반응을 유발하고 당 부분은 체액성 면역반응을 유발한다. *T. mentagrophytes*의 경우 각질분해효소가 중요한 항원으로 밝혀져 있는데, 각질분해효소의 진피내 주사시에 지연형 면역반응이 강하게 유발될 뿐 아니라 각질분해효소에 대한 항체가 효소 작용을 방해함이 보고되었다.¹¹ 저자들도 *M. canis*에 감염된 환자의 혈청에서 ELISA법을 이용하여 항 keratinolytic proteinase 항체를 검출하여 각질분해효소가 *M. canis*의 항원으로 적합함을 밝혔다.¹² 이런 항원들은 종에 특이적일 수도 있지만 다른 사상균과 교차반응을 보이거나 다른 진균의 항원과의 교차반응을 보일 수 있다. 현재 피부사상균의 연구에는 *Trichophyton* 항원인 trichophytin이 가장 널리 사용되고 있다.

피부사상균에 대한 숙주의 면역반응은 개체에 따라 다양하다. 우선, 숙주는 피부사상균에 대해 즉시형 과민반응을 보일 수 있는데, trichophytin을 피부에 주사한 후 5분에서 20분 경에 발생하는 국소적인 팽진과 발적을 통해 알 수 있다. 즉시형 면역반응은 IgE 항체 매개 반응으로 비만세포 표면의 IgE 항체를 cross linking하여 비만세포를 탈과립시켜 히스타민(histamine) 및 여러가지 물질들을 분비하게 된다. IgE 항체 이외에도 IgG(주로 IgG4) 항체가 관여하는데 이러한 항체는 Th2 세포에서 분비되는 IL-4에 의해 유도된다. 이런 체액성 면역반응이 피부사상균의 제거에 도움이 된다는 직접적인 보고는 없다. 오히려 만성적인 피부사상균증 환자에서 피부사상균에 대한 항체는 고역가로 관찰되어, 즉시형 면역반응이 피부사상균에 대한 지연형 면역반응을 저해할 수

있다고 생각된다.¹³⁻¹⁴ 그리고 이런 면역반응은 아토피 피부염이나 천식과 연관됨이 여러 보고들을 통해 알려져 왔다.¹⁵⁻¹⁶

진균의 감염 후 획득하게 되는 세포매개성 면역반응이 임상적 치유와 각질층에서 피부사상균의 제거에 중요한 것으로 알려져 있는데, 이는 *in vivo*에서 trichophytin에 대한 지연형 면역반응으로 나타난다. 지연형 면역반응은 IFN- γ 를 생성하는 CD4+ T 림프구에 의해 조직구가 활성화되어 발생하며 주사 후 48시간 경에 trichophytin 주사부위에 경결반응으로 나타난다. Trichophytin에 대한 지연형 면역반응의 존재 여부는 피부사상균증의 기간과 임상양상의 결정에 중요한 역할을 하여, 지연형 면역반응의 양상률은 만성 피부사상균증에 비해 급성 감염에서 더욱 높게 나타난다. 만성 피부사상균증은 다른 항원에는 비교적 정상적인 반응을 보여 전반적인 면역학적 이상은 없으나 trichophytin에 대한 지연형 면역반응은 감소되어 세포매개 면역반응에만 이상소견을 보인다. 지연형 면역반응이 피부사상균증의 임상양상에 미치는 예로는, 염증형 두부백선인 독창(kerion) 환자 16명 중 15명에서는 지연형 면역반응이 나타났지만 염증 반응이 적은 black dot 형태의 두부백선 36예에서는 모두 지연형 면역반응을 보이지 않았음이 보고된 바 있다.¹⁷ 그리고 일부 환자에서는 두 종류의 면역반응이 혼재되어 나타나는데 이러한 상태가 전환 단계에서만 나타나는 것인지는 알려진 바 없다.

인호성균인 *T. rubrum*은 만성피부사상균증의 대부분을 차지하며 trichophytin에 대한 지연형 면역반응을 잘 나타내지 않고 염증 반응이 적은 임상 소견을 보인다. 여러 연구자들은 이런 현상이 진균에서 면역반응을 억제하는 물질을 분비하기 때문일 것이라는 가설 하에 mannan의 존재를 밝혔다. Mannan은 세포벽의 당단백질 중 하나로, 성장 중인 피부사상균에서 분비되며 *in vitro*에서 림프구의 증식을 저해하고 각질형성세포의 증식을 감소시켜 피부사상균 감염이 오래 지속되도록 한다.¹⁸ 단핵구가 *T. rubrum* mannan의 표적세포임을 보고되었다.¹⁹ Mannan은 피부 사상균에 따라 그 화학적 구성이 다른데 *T. rubrum* mannan은 *M. canis* mannan보다 더 많은 탄수화물을 함유하며 더 많은 양이 분비되었고 OKT3 항체에 의한 림프구 증식 반응을 더욱 강하게 억제하여 *T. rubrum*이 *M. canis*에 비해 면역반응이 적고 만성화 되는 경향을 보이는 이유를 설명하였다.²⁰ 그리고 최근 선천성 면역 반응에 중요한 피부에 상재하는 대식세포와 *T. rubrum*을 함께 배양했을 때 TNF- α 와 IL-10은 생산되었으나 면역반응의 유도에 중요한 IL-12와 nitric oxide는 생산되지 않았고 CD80과 CD54 같은 co-stimulatory molecule들의 발현이 감소되는 결과를 관찰하였다. 그리고 cytotoxic assay를

시행한 결과 대식세포가 *T. rubrum*의 분생자를 탐식한 뒤 8시간 경 대식세포의 생존률이 급격하게 감소됨을 관찰하였다.²¹

4. 칸디다증의 면역반응

칸디다증은 효모균 주로 *Candida*(이하 *C.*) *albicans* 때로는 *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* 등에 의하여 초래되는 급성 및 만성 감염증이다. 칸디다는 대부분 이형태성(dimorphic)으로 환경 요인에 따라 원형이나 타원형의 효모세포 혹은 가성균사로 성장하며 구강, 위장관 및 질에 정상균총으로 존재하나 숙주의 면역기능 저하 등의 여러 유발요인에 의해 기회감염을 유발한다. 칸디다증은 피부 및 점막 칸디다증, 만성 점막피부 칸디다증, 전신성 칸디다증으로 분류하며 이는 숙주인자 및 칸디다의 병원성의 상호 작용에 의해 결정된다.

칸디다에 대한 숙주의 면역반응을 살펴 보면, Th1/Th2 반응이 칸디다에 대한 숙주의 면역반응의 결정에 중요한 역할을 한다. 숙주가 칸디다에 대해 효과적인 면역반응을 보일 때는 Th1 반응이 우세하여 IFN- γ , IL-6, TNF- α , IL-12 같은 Th1 사이토카인이 많이 생성되는 반면, IL-4, IL-10 같은 Th2 사이토카인은 적게 생성된다.²² 감염의 진행은 Th2 반응이 우세할 때 나타난다.²³ *In vivo*에서 조절 T 세포는 Th1 항칸디다 반응을 약화시켜 칸디다에 대한 관용을 유도하여 오랫동안 감염을 유발한다. 세포매개성 면역반응이 칸디다에 대한 방어에 더욱 중요하지만 체액성 면역반응도 일부 관여한다. 칸디다는 고전적 경로(classical pathway)와 부경로(alternative pathway)를 통해 보체를 활성화시켜 칸디다 표면에 C3를 침착시킨다. 보체의 활성화는 탐식세포의 유주를 촉진하고 항칸디다 작용을 증가시킨다. C5 생산에 문제가 있는 쥐는 심한 진균 감염이 발생할 감수성이 높아진다. B 세포 결핍이 진균 감염을 증가시키지는 않지만 쥐에서 이미 protective 및 non-protective 항체의 존재가 보고되었으며, 최근에는 사람에서 단클론성 항칸디다 항체의 임상적 사용이 보고되고 있다.²⁴ 항체가 탐식작용 및 살균작용에 영향을 주는 것은 항원결정인자(epitope) 특이성, 혈중 농도, 칸디다 표면의 보체 고정 능력 등에 따라 것으로 생각된다. *C. albicans*의 mannan은 피부사상균의 mannan처럼 림프구 증식을 억제하는데, mannan에 대한 항체는 보체를 활성화시킨다.

수지상세포는 선천성 면역 반응과 후천적 면역 반응의 연결에 중요한 역할을 한다. 수지상세포는 칸디다의 형태에 따라 다른 면역반응을 유도하는데, 효모균 형태의 칸디다를 탐식한 수지상세포는 Th1 반응을 유도하는 반면 균사 형태의 칸디다를 탐식한 경우는 Th2 반응을 유도한다.²⁵ 수지상세포

표면에는 효모균과 균사 형태의 칸디다를 탐식하는 각각의 수용체가 따로 존재한다. 호중구도 효모균과 균사에 대해 각각 Th1, Th2 반응을 유도한다. 대식세포는 항원을 제공하고 Th1 반응을 유도하는 전-염증성 사이토카인을 분비한다.

만성 점막피부 칸디다증은 칸디다를 제거하지 못하여 구강, 피부 및 손발톱에 만성적인 표재성 칸디다 감염이 나타나는 증후군으로 주로 세포매개 면역반응에 문제가 있다. 이런 환자에서도 *C. albicans*에 대한 항체는 고농도로 검출되고 대부분 체액 면역반응은 정상이다. 내분비이상(갑상선 기능저하증, 부갑상선기능저하증, 부신기능저하증), 가슴샘종, 당뇨병, 빈혈, 원형탈모증, 백반증 등을 동반할 수 있다. 만성 점막피부 칸디다증과 동반되는 면역학적 장애는 *C. albicans* 항원에 대한 지연형 면역반응의 소실, 시험관내 림프구 배발생의 장애, 림프카인의 생성 장애를 들 수 있고 대식세포 유주 억제인자 생성저하, 혈청내 림프구 억제 인자 존재, 호중구 탐식작용 저하, 칸디다에 대한 단핵세포의 화학주성 및 제거능력 감소, 보체 기능장애 등도 동반될 수 있다.²⁶⁻²⁸

전신성 칸디다증은 대부분 입원환자에서 발생하며 대략적인 사망률은 50%를 넘는다. 전신성 칸디다증의 위험인자로는 항암제나 외과적 치료에 의한 점막장벽의 파괴, 호중구감소증, 항생제에 의한 장세균총의 변화, 정맥내 카테터와 같은 침습적 치료 등을 들 수 있다. 이런 전신성 칸디다증은 주로 혈류내, 신장, 간, 비장, 정맥내 치료기구 등에 퍼지게 된다. 선천성 면역 반응은 전신성 칸디다증의 주된 보호 기제로 작용한다. 호중구와 단핵세포는 선천성 면역 반응에 중요한 세포들로 효모균, 균사, 가성균사를 모두 죽일 수 있다. TLR, mannose receptor, β -glucan receptor 같은 유형 인식 수용체를 통해 효모균을 인지하고 탐식한다. TLR와 IL-1 receptor의 결합은 호중구와 다른 탐식세포의 항진균 작용을 활성화시킨다.²⁹ 효모균의 살균은 활성 산소와 질소 중간물(nitrogen intermediates)의 생성을 통한 oxidative mechanism과 non-oxidative mechanism으로 이루어진다. 탐식과 살균은 옴소닌화(opsonization)와 전-염증성 사이토카인에 의해 증폭된다. 저자들은 *C. albicans*가 표면에 iC3b 수용체를 발현하여 혈관 내피세포에 유착함을 밝혔고,³⁰ 이 수용체에 대한 항체는 전신성 칸디다증 동물모델의 생존률을 증가시켰음을 보고하여³¹ 칸디다의 혈관 내로의 침투가 감염의 전파에 매우 중요함을 밝혔다. 혈관내피세포는 이를 저지하기 위하여 여러 가지 전-염증성 매개체를 분비하고 백혈구 유착분자(leukocyte adhesion molecule)을 발현하여 손상 받은 혈관 부위로 백혈구의 유주를 유도한다. 전-염증성 매개체는 혈소판에서 여러 가지 항균펩타이드를 유리시키는데 *in vitro*에서 보면 platelet factor-4, RANTES, thrombin-induced microbicidal

protein 등이 있다.³²⁻³³

5. 말라세지아 감염증의 개요 및 면역반응

말라세지아 감염증은 말라세지아(*Malassezia*) 효모균에 의해 초래되는 질환으로 말라세지아 효모균은 특히 두피, 상체, 주름부위에 많이 분포하는 호지성균으로 적절한 조건하에서 병원성을 띠게 된다. 가장 중요한 소인으로는 높은 온도, 높은 상대습도 같은 외적 인자와 지루 피부, 다한, 유전적 인자, 스테로이드 요법, 면역결핍과 같은 내적 인자가 있다. 말라세지아와 연관된 표재성 질환에는 진풍, 지루피부염, 비듬, 말라세지아 모낭염, 아토피 피부염, 건선, 융합성 망상 유두종증(confluent reticulated papillomatosis), 지루안검염이 있으며, 심재성 질환에는 유선염, 무비동염, 패혈성 관절염, 악성 외이도염(malignant otitis externa), 진균혈증(fungaemia), pulmonary vasculitis, 편도염 및 뇌막염 등이 있다.

두피에는 *M. restricta* 및 *M. globossa*가 상재하며 건강인에 비해 지루피부염이나 비듬 환자에서 더 많은 말라세지아가 상재해 있으며 항진균제의 사용으로 이런 질환을 호전시킬 수 있음이 증명되어 이들간의 연관성을 더욱 입증해 주고 있다. 두경부에 병변을 가진 아토피피부염 환자의 경우에도 항진균제가 치료 효과를 보여 말라세지아가 병인으로 대두되었다. 환자는 말라세지아에 대한 세포매개성 및 체액성 면역반응을 가지며 피부단자시험 및 아토피침포검사 양성율이 아토피 피부염 환자군에서 대조군에 비해 더 높게 나오고 특히 두경부에 병변이 있는 경우에는 더욱 높은 양성율을 보인다. 세포매개성 면역반응은 주로 Th2 type으로 T 림프구는 IL-4 및 IL-5을 분비하여 IgE 항체를 지속적으로 생산한다. 그리고 비만세포에서 히스타민 및 여러 가지 매개물질을 유리시켜 가려움증과 아토피피부염 병변을 유발하게 된다.³⁴ 여러 연구들을 종합해 볼 때 말라세지아가 아토피 피부염병변의 유발에 미치는 영향은 명확하지 않더라도 itching-scratching cycle이 일단 시작되면 병변의 유지에는 관여하는 것으로 입증되었다.

말라세지아와 건선의 연관성에 관한 연구는 heat-killed 말라세지아를 쥐의 피부에 도포한 결과 사람의 건선과 유사한 임상 및 조직 소견이 유발되었으며³⁵, 말라세지아는 건선 환자의 피부의 각질형성세포에서 TGF- β , HSP70, integrin의 발현을 증가시킴이 보고되었다.³⁶ 그리고 건선피부 중 말라세지아에 감염된 병변은 감염되지 않은 병변에 비해 발현의 증가가 더욱 높게 관찰되어 말라세지아는 다양한 물질을 생산하여 세포를 증식시켜 건선의 유발에 관여함이 밝혀졌다.

최근 말라세지아와 각질형성세포사이의 연관성에 대한 여러 보고들이 있었는데 말라세지아는 각질형성세포로부터 IL-1 α ,

IL-6, TNF- α 를 감소시킴으로써 면역반응을 억제하여 말라세지아가 생존하기 좋은 환경을 조성한다.³⁷ 그 밖에도 말초혈액 단핵구와 말라세지아를 함께 세포 배양하면 IL-10이 매개하는 면역 억제 반응이 나타남이 보고되었다. *M. furfur*와 각질형성세포를 함께 배양한 결과 48시간에는 human beta defensin (HBD) 2, TGF- β , IL-10 유전자는 유도되고 HBD1은 별다른 변화가 없음이 밝혀졌다.³⁸ TGF- β , IL-10의 유도는 면역반응을 억제하며 IL-10의 생산은 Th2 반응을 유도하여 IgE 항체 생산을 통해 아토피 피부염을 유발할 수 있음이 보고되었다. 그러나 말라세지아가 각질형성세포에 별다른 사이토카인의 변화를 유도하지 않는다는 상반된 보고들도 있어 면역반응은 말라세지아의 종이나 균주에 따라서 다양한 반응을 보이는 것으로 생각된다.

말라세지아와 수지상세포 사이의 관계도 최근 많이 보고되었는데, CD1a+ 수지상세포는 *M. furfur*를 mannose receptor를 통해 탐식하며 TNF- α , IL-1 β , IL-18의 생산을 증가시키지만 IL-10, IL-12는 증가시키지 않는다. 말라세지아에 노출된 가지세포는 용량 의존적으로 자가림프구를 증식시킨다.³⁹ 수지상세포의 성숙과정은 자연세포독성세포에 의해 영향을 받는다. 말라세지아에 46시간 동안 노출된 수지상세포는 자연세포독성세포에 의한 세포용해에 저항성을 보이며 이는 수용성 인자에 의할 것이라고 보고하였다.⁴⁰ *In vivo*에서도 이런 저항성이 존재한다면 성숙된 수지상세포는 표피에 계속 남아 말라세지아를 T 세포에 전달하여 염증성 반응을 계속 유발하므로 아토피피부염의 지속에 관여할 수 있다. 최근 보고에 따르면 말라세지아에 먼저 노출된 수지상세포를 자연세포독성세포와 함께 배양하면 IL-8의 증가 조건 및 일부에서는 IL-6와 IFN- γ 의 증가 조건도 관찰되었다.⁴¹ 이처럼 두가지 세포의 상호 작용은 전-염증성 사이토카인을 분비시켜서 아토피피부염의 염증반응 유지에 관여하게 된다. 최근 아토피피부염 환자의 수지상세포는 정상인과 달리 *M. sympodialis*에 대해 6개의 유전자가 5배 이상 강하게 상향 조절되었는데 이들은 모두 세포 유착, 화학주성, costimulation 등에 관여하여 아토피피부염 환자의 수지상세포들은 세포의 유주를 증가시키고 환자를 감작시키는 방향성을 보임이 증명되었다.⁴²

6. 기회감염의 면역반응

전통적인 분류상에서는 병원성 진균에 속하지 않았던 진균에 의한 감염이 최근 들어 증가하는 경향이 있다. 이러한 현상은 항생제의 장기 투여, 난치성 염증성 질환에 사용되는 스테로이드 치료, 후천성 면역 결핍증, 악성 종양에 대한 세포독성 화학요법, 방사선 요법, 장기이식에 따른 면역억제

사용 등과 밀접한 관련이 있다. 이처럼 정상 면역 반응을 가진 사람에서는 병원성이 없지만 면역 반응에 이상이 발생한 환자에서 병원성으로 작용하는 진균에 의한 감염을 기회감염 진균증이라고 하며 대표적인 심부 진균증의 원인균으로는 *Candida* 속, *Aspergillus* 속, *Cryptococcus* 속, *Pneumocystis* 속 및 접합균류 등이 있다. 이런 기회감염 진균증은 신속한 진단과 적절한 치료가 선행되지 않으면 치명적일 수 있는 중요한 질환이다.

Aspergillus 속은 전세계에 널리 퍼져 있는 진균으로 흔히 공기를 통해 폐나 부비동으로 일차 감염되며 정상 숙주에서는 상재할 뿐 감염을 일으키지는 않는다. 원인균은 *A. fumigatus*가 가장 흔하며, 그 밖에도 *A. flavus*, *A. niger* 등이 있다. 알레르기나 과민성 반응을 가진 아토피피부부의 경우, 진균이 알레르기성 비염, 천식, 과민성 폐염, allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA)를 유발할 수 있으며 면역력이 저하된 경우에는 심재성 아스페르길루스증(aspergillosis)이 발생된다. Resting conidia, germinating conidia와 균사는 보체 경로를 활성화시키고 진균의 표면에 보체를 침착시킨다. Resting conidia는 부경로를 활성화시켜 호중구를 침윤시킨다. 분생자가 분아하여 균사 형태가 되면 고전적 경로를 활성화시킨다. 하지만 다른 진균 감염증처럼 *Aspergillus*에 대한 방어기전에 체액성 면역반응보다는 세포매개성 면역반응이 더욱 중요하다. *Aspergillus* 분생자는 대식세포의 TLR-4를 통해 전-염증성 사이토카인을 생산하지만 *Aspergillus* 균사는 TLR-2를 통해 항염증 사이토카인인 IL-10을 분비한다.⁴³ 사람에서는 TNF- α 생성에 TLR-2, CD14, MyD88이 필요하며 스테로이드는 대식세포가 분비하는 IL-1 α , TNF- α , MIP-1 α 의 분비를 억제한다. 이런 TLR-associated MyD88 dependent signaling은 Th1 반응의 유도에 중요하다.⁴⁴ 이 밖에도 PTX3는 유리되는 유형 인식 수용체로써 *Aspergillus* 분생자를 인식하며, PTX3가 결핍된 쥐의 경우 폐포 내의 탐식 세포나 수지상세포에 의한 *Aspergillus* 인식에 문제가 발생하여 부적절한 Th2 반응이 유도되어 심재성 폐 아스페르길루스증이 발생하게 된다.⁴⁵ 기관지폐포 내의 대식세포가 진균을 방어하지 못하면 분생자는 분아하여 균사 형태를 띠고 세포를 뚫고 나가 세포 외에서 자라게 된다. 이때 호중구와 단핵구가 이 부위로 이동하여 oxidative, non-oxidative mechanism으로 균사를 죽인다.

호모균증(cryptococcosis)은 거의 대부분 *C. neoformans*에 의하여 발생하며 주로 중추신경계와 폐에 감염된다. *Cryptococcus*는 캡슐을 가지고 있어 숙주의 면역반응에 대한 중요한 방어기전으로 작용한다. 정상 숙주의 경우 *Cryptococcus*는 공기 흡입을 통해 체내로 들어와 폐에서 충분히 방어되어 완전히 제거되거나 육아종 형태로 폐에만

국한된다. 그러나 면역력이 저하된 경우에는 폐렴이나 심재성 진균증을 일으키게 된다. 대식세포 및 수지상세포는 mannose receptor, CD14, TLR-2, TLR-4, CD18을 통해 *C. neoformans* 및 그 분비물을 인식한다. 특히 수지상세포의 경우에는 Fc γ R II와 mannose receptor가 진균의 탐식 및 T 림프구로의 항원 제공에 가장 중요함이 밝혀졌다.⁴⁶ 대식세포는 IL-1과 여러 가지 사이토카인을 분비하며 IL-1은 T 림프구의 증식 및 활성화를 유도한다. 이러한 탐식 작용 이외에도 살균 작용이 매우 중요한데 세포 내에서 효과적인 살균이 일어나지 못할 경우 병은 진행하게 된다.⁴⁷ 세포 내 살균작용은 리소좀 융합, 포식소체 산화, 철분의 격리, 진균 단백질의 효소 분해를 통해 이루어지며 세포의 살균작용은 항진균 펩타이드의 분비, nitric oxide, 활성 산소물의 분비법 등에 의해 유도된다. *C. neoformans* 캡슐의 다당류는 탐식을 방해하는 중요한 병원인자로 작용하며 최근에는 세포질내의 antiphagocytic protein 1 (App1)도 밝혀졌다.⁴⁸ 특히 캡슐은 탐식세포 respiratory burst를 감소시키고 TNF- α 와 같은 사이토카인의 생성을 감소시키며 IL-10의 분비를 증가시킨다. HIV 감염은 *C. neoformans*의 탐식에는 영향을 끼치지 않으나 세포내 살균에는 작용한다. 다른 진균 감염증처럼 세포매개 면역반응이 방어 기전에서 가장 중요하며 체액성 면역반응도 일정 부분 관여하여 보체를 활성화시킨다.

7. 알레르기와 진균증

70여년 전부터 만성 피부 진균증 환자군에서 알레르기 질환의 병력이 흔하다는 사실에 비추어 알레르기 또는 아토피 질환과 피부 진균증의 연관성이 끊임없이 제기되어 왔다. 피부 진균증과 혈중 IgE 농도 간의 직접적인 상관 관계는 명확하지 않으며, 아토피 질환 환자군에서 백선균 항원에 대한 즉시형 면역반응 피부검사상 높은 양성율을 보이나 아토피 질환의 중증도와는 유의한 관계가 없는 것으로 나타나 아토피 질환과 피부 진균증 사이에 명확한 관련이 없다는 주장이 있다.⁴⁹ 반면, 일부 천식 환자에서 *T. tonsurans* 분쇄물을 흡입할 경우 기관지 과민반응이 발생함이 확인되었으며, 아토피 피부염 환자군에서 진균 감염 여부와 관계 없이 trichophyitin에 대한 급성 면역반응이 높은 비율로 나타나고 항진균제의 사용으로 유의하게 임상 양상이 호전되는 등 백선균에 대한 면역반응이 알레르기 질환의 발생에 관여한다는 주장도 제기되고 있다.⁵⁰

백선균에 대한 단일 감수성은 성인기 천식의 특징으로 나타날 수 있는데 이 경우 스테로이드 의존성을 보이는 심한 임상 양상을 나타내며 다른 흡입 알레르기 항원에 대한 과거력 및 가족력이 없어 내인성 천식으로 분류되기도 한다. 내인성 천식의 경우 피부나 점막에서 비병원성 균체를 형성하는

아스페르길루스나 칸디다에 의해 발생한다고 생각되며, 일반적으로 백선균은 비인두에서 검출되지 않아 백선균 항원은 표피 장벽 손상을 통해 피부를 경유해서 들어갈 것으로 생각된다. 흥미롭게도 백선균 감염과 연관된 많은 내인성 천식 환자는 아스피린 과민반응, 비용종, 중증도의 천식이 공통적으로 관찰된다. 백선균 분쇄물을 코로 흡입하자 nasal peak flow가 심하게 감소함을 통해 백선균 감각이 nasal passage 내의 질환 발생과 연관함을 시사한다. 이러한 증상과 백선균 감염증의 연관성은 아직은 불확실하나, 피부장벽기능이 손상된 부위를 통해 노출된 백선균 항원을 항원전달세포가 인근 림프절이나 원위부 림프절에서 T 림프구를 감각시키면, 이런 T 림프구들이 상기도에 염증반응을 유발시키고 이는 하기도의 염증을 촉발하게 될 것으로 생각된다. 드물지 않게 비염이나 부비동염이 발생하기 전 백선균 감염이 선행한다는 사실은 이를 뒷받침한다. 백선균 항원은 1990년 *T. tonsurans* 균종에서 처음으로 분리된 이래 *T. tonsurans*와 *T. rubrum*에서 각각 2종씩의 항원이 면역반응을 유도함이 알려져 있다. 이들 항원은 β -glucanase, serine proteinase 등과 같은 효소와 구조적 상동성을 갖고 있어 알려져 있는 이들 효소의 작용으로부터 진균 항원의 다양한 작용을 유추할 수 있다. 예를 들어 막 구조 단백질인 dipeptidyl peptidase V (DPPIV/CD26)은 세포 외 기질의 콜라겐과 fibronectin에 작용하여 세포간 유착을 유도하고 혈관 투과성을 증가시키는 단백질 생성에 관여한다.⁵¹ 따라서 DPPIV와 같은 serine protease와의 상동성을 갖고 있으며 *T. rubrum*에서 발견되는 Tri r 4에 의해서도 유사한 양상이 발생할 것이라고 유추할 수 있다. 구조적 상동성은 진균 항원에 의한 효소 유사 작용이 진균 감염 상태의 유지나 확산에도 관여하리라는 추측을 가능하게 하는데 *T. tonsurans*에서 발견되는 Tri t 1과 유사한 glucanase에 의해 포자의 출아나 세포 크기의 증가가 유도된다는 사실을 그 예로 들 수 있다.⁵² 백선균 이외의 진균에서도 이와 같이 여러 효소와 구조적 상동성을 갖는 항원이 관찰되는데, *A. fumigatus*는 alkaline phosphatase 유사 항원을 표현하며 이는 다형핵 백혈구의 유주를 감소시키는 것으로 알려져 있다. 또한 세정제 제조에 사용되며 노출될 경우 호흡기 알레르기 반응을 일으키는 것으로 알려진 alcalase와 유사한 항원이 *Bacillus licheniformis*나 *Penicillium citrinum*에 의해 표현됨이 알려져 있다. 백선균에 의해 표현되는 항원들과 이러한 기타 균주에서 발견되는 항원 간에도 아미노산 서열에 있어 상당한 정도의 유사성이 있는 것으로 알려져 있어⁵³, 백선균속에 속하는 진균들 사이에서만 아니라 다양한 종류의 외부 항원, 즉 다른 종류의 진균 또는 심지어 자연에 존재하는 화학물질들과도 교차반응을 일으킬 수 있음을 시사한다.

이처럼 다양한 기능을 갖는 진균 항원의 기능적 구조를 파악하고자 하는 연구들이 진행되고 있으며, 각각 서로 다른 면역반응에 관여하는 부분들이 구체적으로 밝혀지고 있다. 다양한 면역반응이 동일한 항원에 의해 유도될 수 있다는 실험 결과들이 보고된 이후, 즉시형 면역반응과 지연형 면역반응을 일으킬 수 있는 항원 부위를 알아보기 위한 연구들이 진행되었으며, 그 결과 중 하나로 Tri t 2 항원에 20개의 특정 아미노산 서열로 존재하며 지연형 면역반응을 유도하는 P5서열이 확인되었으며, 즉시형 면역반응과 지연형 면역반응에서 각각 T세포 증식에 관여하는 서열들의 위치 또한 같은 항원 내에서 확인되었다. 이에 따라 만성 진균 감염증에서는 즉시형 면역반응과 지연형 면역반응, 즉 Th2/Th1 세포들에 의해 매개되는 면역반응들이 함께 작용한다는 주장과 진균 감염에서 나타나는 감소된 지연형 면역반응은 고진적인 의미에서의 지연형 면역반응이라기보다는 대체적인 반응이라는 의견 또한 제기되고 있다. 연령 증가에 따라 급성 면역반응에 비해 지연형 면역반응이 약화되는 정도가 상대적으로 심하다는 점이 노령 인구에서 만성 진균증이 쉽게 발생하는 이유 중 하나로 제시된다.

흡입 항원에 비해 피부 항원에 의한 호흡기 알레르기 반응의 가능성은 상대적으로 낮게 평가되어 왔으나, 형질세포 유사 가지세포(plasmacytoid dendritic cell: pDC)와 같이 혈류를 통해 이동이 가능한 항원 전달 세포의 존재가 알려지면서 다른 부위의 피부 항원에 의해 유도되는 호흡기 알레르기 질환의 발생 이전에 대한 관심이 높아지고 있다. 또한 만성 피부 진균증 환자의 Tri r 2 항원 특이적인 T세포에서는 피부 회귀성 표지자인 CLA (cutaneous leukocyte-associated antigen)의 발현 빈도가 낮으며 Th1세포보다 Th2세포에서 더 심한 양상을 나타낸다.⁵⁴ 이로 인해 항원이 노출되는 부위와 염증 반응이 발생하는 부위가 서로 다르게 나타나는 현상을 설명할 수 있을 뿐 아니라 피부에서의 CD4 양성 T세포 매개 면역반응이 불완전하여 진균 감염이 만성적으로 지속된다는 설명 또한 가능하다.

결론

피부 진균증의 면역반응은 감염증의 임상 양상 및 숙주의 감수성, 질환의 중증도에 영향을 미친다. 최근 들어 선천성 면역반응과 후천성 면역 반응에 대한 보다 많은 연구가 이루어지면서 진균 감염에 대한 면역반응의 이해를 더욱 깊게 되었다. 일반적으로 대식세포와 가지세포는 유형 인식 수용체인 TLR-2, TLR-4를 통해 진균을 인식하고 세포질 내의

MYD88을 매개하여 NF- κ B를 활성화시켜 전-염증성 사이토카인을 분비시키고 Th1-cell의 분화를 촉진시킨다. 이러한 세포매개성 면역반응이 진균에 대한 숙주의 방어기전 중 가장 중요하다. 체액성 면역반응이 일부 진균에서는 방어기전에 도움이 되기도 하지만, 오히려 세포매개성 면역반응을 감소시키거나 천식, 아토피 피부염과 같은 알레르기를 유발할 수 있다.

참고문헌

- Romani L. In fungal pathogenesis principles and clinical applications. 1st ed. New York: Marcel Dekker, 2002; 401-32.
- Mambula SS, Sau K, Henneke P, Golenbock DT, Levitz SM. Toll-like receptor (TLR) signaling in response to *Aspergillus fumigatus*. J Biol Chem 2002; 277: 39320-6.
- Gantner BN, Simmons RM, Canavera SJ, Akira S, Underhill DM. Collaborative induction of inflammatory responses by Dectin-1 and Toll-like receptor 2. J Exp Med 2003; 197: 1107-17.
- Wang JE, Warris A, Ellingsen EA *et al*. Involvement of CD14 and Toll-like receptors in activation of human monocytes by *Aspergillus fumigatus* hyphae. Infect Immun 2001; 69: 2402-6.
- Lebron F, Vassallo R, Puri V, Limper AH. *Pneumocystis carinii* cell wall β glucans initiate macrophage inflammatory responses through NF-B activation. J Biol Chem 2003; 278: 25001-78.
- Romani L, Kaufmann SH. Immunity to fungi. Res Immunol 1998; 149: 281-93.
- Roilides E, Sein T, Schaufele R, Chanock SJ, Walsh TJ. Increased serum concentrations of interleukin-10 in patients with hepatosplenic candidiasis. J Infect Dis 1998; 178: 589-92.
- Romani L, Bistoni F, Puccetti P. Fungi, dendritic cells and receptors: a host perspective of fungal virulence. Trends Microbiol 2002; 10: 508-14.
- Liston A, Lesage S, Wilson J, Peltonen L, Goodnow CC. Aire regulates negative selection of organ-specific T cells. Nature Immunol 2003; 4: 350-435.
- Blake JS, Dahl MV, Herron MJ, Nelson RD. An immunoinhibitory cell wall glycoprotein (mannan) from *Trichophyton rubrum*. J Invest Dermatol 1991; 96: 657-61.
- Grappel SF, Blank F. Role of keratinases in dermatophytosis. I. Immune responses of guinea pigs infected with *Trichophyton mentagrophytes* and guinea pigs immunized with keratinases. Dermatologica 1972; 145: 245-55.
- Lee KH, Lee JB, Lee MG, Song DH. Detection of circulating antibodies to purified keratinolytic proteinase in sera from guinea pigs infected with *Microsporium canis* by enzyme-linked immunosorbent assay. Arch Dermatol Res 1988; 280: 45-9.
- Honbo S, Jones HE, Artis WM. Chronic dermatophyte infection: evaluation of the Ig class specific antibody response reactive with polysaccharide and peptide antigens derived from *Trichophyton mentagrophytes*. J Invest dermatol 1987; 82: 287-90.
- Jones HE. Immune responses and host resistance of humans to dermatophyte infection. J Am Dermatol 1993; 28: S12-8.
- Ward GW, Karlsson G, Rose G, and Platts-Mills TA. *Trichophyton* asthma: sensitization of bronchi and upper airways to dermatophyte antigen. Lancet; 1989: 859-62.
- Ward GW, Woodfolk JA, Hayden ML, Jackson S, Platts-Mills TA. Treatment of late-onset asthma with fluconazole. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 541-6.
- Rasmussen JE, Ahmed AR. Trichophytin reactions in children with tinea capitis. Arch Dermatol 1978; 114: 371-2.
- Blake JS, Dahl MV, Herron MJ, Nelson RD. An immunoinhibitory cell wall glycoprotein (mannan) from *Trichophyton rubrum*. J Invest Dermatol 1991; 96: 657-61.
- Grando SA, Hostager BS, Herron MJ, Dahl MV, Nelson RD. Binding of *Trichophyton rubrum* mannan to human monocytes in vitro. J Invest Dermatol 1992; 98: 876-80.
- Hernandez LM, Ballou L, Alvarado E, Gillece-Castro BL, Burlingame AL, Ballou CE. A new *Saccharomyces cerevisiae* mnn mutant N-linked

- oligosaccharide structure. *J Biol Chem* 1989; 264: 11849-56.
21. Campos MR, Russo M, Gomes E, Almeida SR. Stimulation, inhibition and death of macrophages infected with *Trichophyton rubrum*. *Microbes Infect* 2006; 8: 372-9.
 22. Romani L. Cytokine modulation of specific and non-specific immunity to immunity to *Candida albicans*. *Mycoses* 1999; 42: 45-8.
 23. Mencacci A, Perruccio K, Bacci A *et al.* Defective antifungal T-cell-depleted bone marrow transplantation and its restoration by treatment with TH2 cytokine antagonists. *Blood* 2001; 97: 1483-90.
 24. Burnie J, Matthews R. Genetically recombinant antibodies: new therapeutics against candidiasis. *Expert Opinion of Biological Therapy* 2004; 4: 223-41.
 25. d' Ostiani CF, Del Sero G, Bacci A *et al.* Dendritic cells discriminate between yeasts and hyphae of the fungus *Candida albicans* for initiation of T helper cell immunity in vitro and in vivo. *J Exp Med.* 2000; 191:1661-74.
 26. Helm TN, Calabrese LH, Longworth DL, Bama B. Vascular nodules and plaques resembling chronic mucocutaneous candidiasis in a patient with a low interleukin 2 level. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 473-7.
 27. Montes LF, Wilborn WH. Fungus-host relationship in candidiasis: a brief review. *Arch Dermatol* 1985; 121: 119-24.
 28. Ro BI. Chronic mucocutaneous candidiasis. *Int J Dermatol* 1989; 27: 329-33.
 29. Bellochio S, Montagnoli C, Bozza S *et al.* The contribution of the Toll-like/IL-1 receptor superfamily to innate and adaptive immunity to fungal pathogens in vivo. *J Immunology* 2004; 172: 3059-5281.
 30. Lee KH, Yoon MS, Yoon KH, Choi HJ. Expression of iC3b receptor on *Candidia albicans* and its role on adhesion of the yeast to human dermal microvascular endothelium. *Kor J Med Mycol* 1996; 1: 35-45.
 31. Lee KH, Yoon MS, Chun WH. The effects of monoclonal antibodies against iC3b receptors in mice with experimentally induced disseminated candidiasis. *Immunol* 1997; 92: 104-10.
 32. Yeaman MR, Soldan SS, Ghannoum MA, Edwards JE, Filler SG, Bayer AS. Resistance to platelet microbicidal protein results in increased severity of experimental *Candida albicans* endocarditis. *Infect Immun* 1996; 64: 1379-84.
 33. Tang YQ, Teaman MR, Selsted ME. Antimicrobial peptides from human platelets. *Infect Immun* 2002; 70: 6524-33.
 34. Wollenberg A, Bieber T. Atopic dermatitis: from genes to skin lesions. *Allergy* 2000; 55: 205-13.
 35. Rosenberg EW, Belew P, Bale G. Effect of topical applications of heavy suspensions of killed *Malassezia ovalis* on rabbit skin. *Mycopathology* 1980; 72: 147-54.
 36. Baroni A, Paoletti I, Ruocco E, Agozzino M, Antonietta Tufano M, Donnarumma G. Possible role of *Malassezia furfur* in psoriasis : modulation of TGF β , integrin and HSP 70 expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patents. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 35-42.
 37. Watanbe S, Kano R, Sato H, Nakamura Y, Hasegawa A. The effects of *Malassezia* yeasts on cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2001; 116: 769-73.
 38. Donnarumma G, Paoletti I, Buommino E, Orlando M, Antonietta Tufano M, Baroni A. *Malassezia furfur* induces the expression of β defensin-2 in human keratinocytes in a protein kinase C-dependent manner. *Arch Dermatol Res* 2004; 295: 474-81.
 39. Buentke E, Zargari A, Heffler LC, Avila-Carino J, Savolainen J, Scheynius A. Uptake of the yeast *Malassezia furfur* and its allergenic components by human immature CD1a+ dendritic cells. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 1759-70.
 40. Buentke E, Heffler LC, Wilson JL *et al.* Natural Killer and dendritic cell contact in lesional atopic dermatitis skin- *Malassezia*-influenced cell interaction. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 850-7.
 41. Duentke E, K' Amato M, Scheynius A. *Malassezia* enhances natural killer cell induced dendritic cell maturation. *Scand J Immunol* 2003; 59: 511-6.
 42. Gabrielsson S, Buentke E, Lieden A *et al.* *Malassezia sympodialis* stimulation differently

- affects gene expression in dendritic cells from atopic dermatitis patients and healthy individuals. *Acta Dermatol Venereol* 2004; 84: 339-45.
43. Braedel S, Radsak M, Einsele H *et al.* *Aspergillus fumigatus* antigens activate innate immune cells via toll-like-receptors 2 and 4. *Br J Haematol* 2004; 125: 395-9.
 44. Mambula SS, Sau K, Henneke P, Golenbock DT, Levitz SM. Toll-like receptor (TLR) signaling in response to *Aspergillus fumigatus*. *J Bio Chem* 2002; 277: 39320-6.
 45. Garlanda C, Hirsch E, Bozza S *et al.* Nonredundant role of the long pentraxin PTX3 in anti-fungal innate immune response. *Nature* 2002; 420: 182-6.
 46. Syme RM, Spurrell JC, Amankwah EK, Green FH, Mody CH. Primary dendritic cells phagocytose *Cryptococcus neoformans* via mannose receptors and Fcγ receptor II for presentation to T lymphocytes. *Infect Immun* 2002; 70: 5972-81.
 47. Vecchiarelli A, Dottorini M, Pietrella D. Role of human alveolar macrophages as antigen-presenting cells in *Cryptococcus neoformans* infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994; 11: 130-7.
 48. Luberto C, Martinez-Marino B, Taraskiewicz D *et al.* Identification of Appl as a regulator of phagocytosis and virulence of *Cryptococcus neoformans*. *J Clin Invest* 2003; 112: 1080-94.
 49. Mungan D, Bavbek S, Peksari V, Celik G, Gugey E, Misirligil Z. Trichophyton sensitivity in allergic and nonallergic asthma. *Allergy* 2001; 56: 558-62.
 50. Ward GW, Karlsson G, Rose G, Platts-Mills TA. Trichophyton asthma: sensitization of bronchi and upper airways to dermatophyte antigen. *Lancet* 1989; 1: 859-62.
 51. DeMeester I, Korom S, Van Damme J, Scharpe S. CD26, let it cut or cut it down. *Immunol Today* 1999; 20: 367-75.
 52. Cappellaro C, Mrsa V, Tanner W. New potential cell wall glucanases of *Saccharomyces cerevisiae* and their involvement in mating. *J Bacteriol* 1998; 180: 5030-7.
 53. Su NY, Yu CJ, Shen HD, Pan FM, Chow LP. Pen c 1, a novel enzymic allergen protein from *Penicillium citrinum*: purification, characterization, cloning and expression. *Eur J Biochem* 1999; 261: 115-23.
 54. Ludwig RJ, Woodfolk JA, Grundmann-Kollmann M *et al.* Chronic dermatophytosis in lamellar ichthyosis: relevance of a T-helper 2-type immune response to *Trichophyton rubrum*. *Br J Dermatol* 2001; 145: 518-21.