

말라세지아 균주 6종에 대한 항진균제 시험관내 감수성 시험

건국대학교 의학전문대학원 피부과학교실

이 양 원[†]

= Abstract =

In vitro Susceptibility of the Six *Malassezia* Species to Itraconazole, Fluconazole and Terbinafine

Yang Won Lee[†]

Department of Dermatology, Konkuk University School of Medicine, Seoul, Korea

Background: *Malassezia* species are dimorphic and lipophilic fungi which are part of normal mycota of the human skin, and also associated with some skin diseases. In many skin diseases such as pityriasis versicolor, *Malassezia* folliculitis, seborrheic dermatitis, atopic dermatitis and psoriasis, *Malassezia* yeasts may have a key role.

Objective: To investigate susceptibility of antifungal agent including itraconazole, fluconazole and terbinafine, we conducted *in vitro* susceptibility test revealing minimum inhibitory concentration of drugs for each *Malassezia* strains.

Methods: *Malassezia restricta* CBS7877, *M. globosa* CBS 7966, *M. slooffiae* KCTC 27517, *M. sympodialis* CBS 7222, *M. pachydermatis* CBS 1879 and *M. furfur* CBS 1878 were used in this experiment. The strains were grown in Leeming and Notman medium. MIC was determined using the method suggested by Sugita, et al. with modification. *Malassezia* cells were grown in each well and incubated for 2 days at 34 °C, and MIC was determined by agar dilution method.

Results: Most *Malassezia* strains of all *Malassezia* species were most sensitive to itraconazole, with MICs ranging from 0.015 to 0.06 µg/mL. MIC values of fluconazole and terbinafine against *Malassezia* species were higher and wider range than MIC of itraconazole.

Conclusion: Itraconazole would be the first choice drug for treatment of *Malassezia* associated skin diseases. Isolation of pathologic species of *Malassezia* from various skin diseases in Korea would be fundamental research for the target therapy, and drug susceptibility test would be helpful for proper treatment. [Korean J Med Mycol 2017; 22(1): 21-27]

Key Words: Fluconazole, Itraconazole, *Malassezia*, Terbinafine

Received: February 9, 2017, Revised: February 10, 2017, Accepted: March 9, 2017

[†]Corresponding author: Yang Won Lee, Department of Dermatology, Konkuk University School of Medicine, 120-1 Neungdong-ro, Gwangjin-gu, Seoul 05030, Korea.

Tel: +82-10-6286-2138, Fax: +82-2-2030-5179, e-mail: 20050078@kuh.ac.kr

Copyright©2017 by The Korean Society for Medical Mycology (pISSN:1226-4709, eISSN:2465-8278). All right reserved.

©This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. <http://www.ksmm.org>

서 론

Malassezia 속(genus)은 두형태곰팡이(dimorphic fungus)로 인간의 정상 피부 미생물총(skin microbiota)의 하나이다. 대부분의 *Malassezia* 종(species)은 지질친화성(lipophilic)으로 C14-C16 포화지방의 합성 효소의 결여로 인해 특정 지질이 균주(strain)의 성장에 필수적인 요인이며¹, 때문에 피지분비가 많은 두피, 안면, 체간의 특징적인 분포를 나타낸다. 정상 피부에서 *Malassezia* 종의 집락형성은 출생 후 빠르게 진행되며 한달 후에 정상 인구의 약 30%에서 집락이 관찰되었다².

많은 연구에서 *Malassezia*가 다양한 피부질환의 원인 및 악화인자로 보고하고 있으며, 특히 어루러기(pityriasis versicolor)에서의 병인성은 잘 알려져 있다³. 이외에도 말라세지아 모낭염(*Malassezia* folliculitis), 지루피부염(seborrheic dermatitis), 아토피 피부염(atopic dermatitis), 건선(psoriasis) 등의 여러 질환에서 *Malassezia*와의 연관성이 제시되고 있다⁴. 균사기(mycelial phase)에 각질에 대한 침투력이 증가하는데, 대부분의 *Malassezia* 관련 피부 병변에서 균사기의 *Malassezia*가 관찰되어 질환과의 연관성을 보인다. 또한 균주의 lipase 활성도 증가 및 면역작용의 이상이 아토피 피부염과 건선 등의 염증질환의 주요 병인으로 제시되고 있으며⁵, 국소적인 면역반응과 숙주의 감수성이 질환의 발현에 중요한 요인이다⁶. *Malassezia*는 국소 피부질환 뿐만 아니라 전신질환의 원인으로 보고되고 있는데, 최근 말기암환자나 후천성면역결핍증환자 등의 면역저하환자 및 총정맥영양법(total parenteral nutrition, TPN) 적용환자의 증가로 *Malassezia*에 의한 균혈증, 패혈증 및 중증 전신감염증이 새로운 문제로 대두되고 있다⁷.

2000년대 이후에 배양 비 의존성, polymerase chain reaction (PCR) 기반의 방법들을 이용하여 인간의 피부에서 인종 및 질환 특이적 *Malassezia* 균주를 동정하는 연구가 진행되었다. 본 연구는 한국인의 피부질환에 연관성이 알려진 *Malassezia*

균주에서 항진균제에 대한 최소억제농도(minimum inhibitory concentration, MIC)를 통한 약물 감수성을 확인하여 항진균제의 효율적인 사용 근거를 마련하기 위해 진행되었다.

연구대상 및 방법

1. 대상 검체 및 배양조건

본 연구에서는 6종의 *Malassezia* 효모균의 표준 균주(type strains)를 대상으로 하였다. *M. restricta* (CBS 7877), *M. globosa* (CBS 7966), *M. sympodialis* (CBS 7222), *M. pachydermatis* (CBS 1879), *M. furfur* (CBS 1878) 5종은 Centraalbureau voor Schimmelcultures (CBS, Utrecht, The Netherlands)에서, *M. slooffiae* (KCTC 27517) 1종은 한국생명공학연구원 생물자원 센터로부터 분양받았다. 그리고 본 실험에 이용할 6종의 *Malassezia* 표준 균주는 Leeming and Notman agar (LNA) 배지에 접종한 후 34°C의 환경에서 2일간 배양하였다⁸.

2. 억제 희석

항진균제는 이트라코나졸(itraconazole)과 플루코나졸(fluconazole) 및 터비나핀(terbinafine)을 사용하였다. 980 µL 액체 상태의 LNA 용액을 이용하여 각각 0.0019에서 0.48 µg/mL, 0.5에서 256 µg/mL, 0.063에서 64 µg/mL의 농도로 2배씩 희석하였다.

3. MIC의 측정

약물의 MIC를 이용한 시험관내 감수성 시험(*in vitro* susceptibility test)은 Sugita 등⁹이 제시한 방법을 기초로 진행하였다. MIC의 측정은 실험 균주가 자라지 않은 최소 농도로 설정하였다. The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) reference document M27-A3를 기반으로 하였으며, 지질 친화 균주인 *Malassezia*의 특성에 따른 수정된 방법을 따랐다¹⁰. MIC 결과값은 각각 독립된 3회의 실험을 통해 얻었다.

결 과

각 균주에 대한 이트라코나졸, 플루코나졸, 터비나핀의 MIC를 측정하였다. 각각 독립적으로 시행된 실험의 결과값은 표에 나열하였다(Table 1).

이트라코나졸은 6개의 균주에서 MIC가 0.015~0.06 µg/mL로 상대적으로 좁은 범위의 값을 나타냈다. 가장 낮은 MIC 값을 보이는 균주는 *M. restricta*와 *M. globosa*였으며, 상대적으로 높은 MIC 값을 나타낸 균주는 *M. pachydermatis*와 *M. furfur*였다.

플루코나졸은 대상 균주에서 MIC가 4~32 µg/mL의 범위로 측정되었다. *M. sympodialis* 균주의 MIC 값이 4 µg/mL로 가장 낮았고, *M. globosa*, *M. pachydermatis*에서 32 µg/mL로 가장 높았다.

터비나핀은 0.5~32 µg/mL로 가장 넓은 범위의 MIC 값을 보였다. *M. restricta*에서 0.5 µg/mL로 가장 낮은 MIC 결과를 얻었고, *M. furfur*에서는 32 µg/mL로 가장 높은 값을 나타냈다.

고 찰

Malassezia 효모균은 건강한 성인의 75~98%에서 발견되는 정상 피부균총의 우세 균주로 신체 부위 특이적 분포를 나타내며 인종, 나이, 성별, 지리분포 등의 요인에 의해 다양한 차이를 나타

낸다. 동양인의 경우 정상인에서 두피와 이마부는 *M. restricta*가 우세 균주며, 가슴과 상지부위는 *M. globosa*와 *M. dermatitis*가 우세하게 동정되나, 서양인을 대상으로 한 연구에서는 *M. sympodialis*가 우세하게 나타났다¹¹⁻¹³. 또한 십대와 젊은 성인에서 *M. restricta*가 우세 균주인데 비해, 50세 이상에서는 *M. globosa*가 우세 균주로 관찰되었다¹².

*Malassezia*는 다양한 피부질환에서 균주의 종류 및 집락의 분포에 차이를 보인다. 한국에서도 많은 연구자들에 의해 질환 특이적인 균주의 동정이 진행되고 있다. 한국인의 정상 피부 미생물총에서 rDNA PCR-RFLP¹⁴와 pyrosequencing¹⁵을 통한 분자생물학적 동정으로 *Malassezia* 균주를 얻었고, 아토피 피부염¹⁶, 지루피부염¹⁷, 여드름¹⁸ 등의 질환에서 질환 특이적 *Malassezia* 균주의 분포를 확인하였다. 연구에 따르면, 어루러기, 말라세지아 모낭염, 지루피부염, 건선의 경우 *M. globosa*가 주로 관찰되나, 아토피 피부염에서는 *M. sympodialis*가 우세 균주로 알려져 있다⁴.

또한 한국인 환자에서 발생한 피부질환과 질환 특이적 균종에 대한 연관성을 파악하기 위한 노력도 활발하게 진행되고 있다. 한 예로, 한국인과 중국인의 지루피부염 병변에서 *M. globosa*, *M. restricta*를 동정하였고¹⁹, 균주에 따른 중성지방 함성과 IL-8 농도를 비교하여 *M. globosa*와 *M. restricta*에서 높은 지방함성과 IL-8 혈중농도를 확인했다¹². 다른 연구에서는 *M. globosa*가 높은

Table 1. Minimum inhibitory concentration of itraconazole, fluconazole and terbinafine

	Itraconazole (µg/mL)	Fluconazole (µg/mL)	Terbinafine (µg/mL)
<i>M. restricta</i> CBS 7877	0.015	8~16	0.5
<i>M. globosa</i> CBS 7966	0.015~0.03	16~32	4~8
<i>M. slooffiae</i> KCTC 27517	0.03	8	4~8
<i>M. sympodialis</i> CBS 7222	0.03~0.06	4	0.25
<i>M. pachydermatis</i> CBS 1879	0.06	32	8
<i>M. furfur</i> CBS 1878	0.06	16	32

lipase 활성도와 hyphal growth를 보여 상기 균주의 각질에 대한 침투성이 높음을 보고하고 있다^{20,21}. 반면에 아토피 피부염환자에서는 피부장벽의 손상 및 지질이상, 국소적 면역이상에 의해 다른 우세 균종의 집락이 형성될 수 있다고 보고된 바 있고^{22,23}, 어루러기 환자에서 피부 상태를 측정하여 *Malassezia* 균종의 집락 형성과 질환의 관계를 확인하였다²⁴.

이트라코나졸은 트리아졸계의 항진균제로 진균 세포막의 형성에 필요한 에르고스테롤 합성을 저해하여 정진균작용(fungistatic)을 나타내며, MIC 이상의 농도에서 살진균작용(fungicidal)을 나타내기도 한다²⁵. 이트라코나졸은 특히 효모균 및 비피부사상균에 대해 높은 항진균작용을 보인다. 플루코나졸은 합성 트리아졸 계열의 항진균제로 주로 정진균작용을 나타낸다. 터비나핀은 allylamine 계열의 항진균제로 스퀴알렌에 축적되어 살진균작용을 하고, 에르고스테롤 합성저해를 통해 정진균작용을 하여²⁶, 주로 피부사상균에 대해 강한 효과를 가진다. 이러한 항진균제는 장기별 분포와 효과 농도 등이 다양하기 때문에, 질환 및 균종에 따라 적절하게 선택해야 한다. 특히 *Malassezia*는 정상 피부에서 뿐 아니라, 질환에서도 인종, 성별, 연령 등의 요인에 따라 다른 우세 균주를 보인다. 그러나 아직까지 국가별 *Malassezia* 피부질환에 대한 비교와 적절한 항진균제의 사용에 대한 합의는 이루어지지 않은 실정이다.

본 연구에서는 저자의 기존의 연구^{12,15-19,27}에서 한국인의 피부질환과 연관성이 제시된 *M. restricta*, *M. globosa*, *M. slooffiae*, *M. sympodialis*, *M. pachydermatis*, *M. furfur* 균주에서 항진균제인 이트라코나졸, 플루코나졸, 터비나핀의 MIC를 통한 약제 감수성을 확인하였다. 모든 균주에서 이트라코나졸에 대해 가장 높은 감수성을 나타냈으며, 이러한 결과는 다른 연구에서 진행된 감수성 실험 결과와 일치하였다^{7,28,29}. 특히 *M. restricta*, *M. globosa* 균주에서 가장 낮은 MIC (0.015 µg/mL)를 나타냈으며 상대적으로 *M. pachydermatis*, *M. furfur*에서 높은 MIC가 관찰되었는데, 이러한 결과 역시 기

존의 결과와 동일한 양상을 나타냈다⁷. 플루코나졸과 터비나핀은 이트라코나졸이 비해 높은 MIC 값을 나타냈으며 측정값의 범위도 각 균주에서 큰 차이를 나타냈다. 본연구에서 플루코나졸은 최소 MIC가 4 µg/mL로 기존의 연구보다 높게 나타났으나 각 균주에 대해 비슷한 경향성을 나타냈으며¹⁰, 터비나핀도 기존의 연구 결과와 비슷한 결과를 나타냈다^{7,30}. Gupta 등의 연구에서 이트라코나졸은 0.03에서 0.125 µg/mL의 MIC 값을 나타냈고, 터비나핀은 0.03에서 64 µg/mL으로 관찰되었다. 대부분의 균종에서 이트라코나졸과 케토코나졸에서 높은 감수성을 보인 반면, 터비나핀은 *M. obtusa*, *M. globosa* 이외의 균종에서 낮은 감수성을 나타냈다⁷. Sugita 등의 연구에서는 이트라코나졸이 0.016에서 0.25 µg/mL으로 가장 높은 감수성을 나타냈다⁹.

대부분의 *Malassezia* 연관성 피부질환(어루러기, 말라세지아 모낭염, 지루피부염, 건선)에서 우세 균종으로 관찰된 *M. restricta*, *M. globosa*에 대한 약제 감수성은 이트라코나졸에서 가장 높게 나타났다. 다른 *Malassezia*의 균주에 대해서도 가장 낮은 MIC를 보이므로 *Malassezia*에 의한 대부분의 피부질환에 가장 우선 고려해야 하는 약제이다. 실제 임상적으로 경구용 이트라코나졸은 *Malassezia* 연관 피부염의 좋은 치료제이며, 케토코나졸(ketoconazole)은 국소도포제로 널리 쓰이고 있다^{31,32}. 터비나핀은 *M. restricta*와 *M. sympodialis*에서 비교적 높은 감수성을 보이나, 대부분의 균주의 경우 낮은 감수성을 보이므로 이트라코나졸을 사용할 수 없는 환자의 경우, 특히 경구 혈당강화제를 복용하는 환자에 대한 2차 치료제로 고려되어야 한다³³. 플루코나졸은 모든 균주에 대해 높은 MIC 값을 나타내었다. 이는 플루코나졸이 일반적인 효모균의 치료에 가장 널리 쓰이는 약제임을 감안할 때 주목해야 하는 결과이다. 이러한 약물 감수성 결과를 토대로 임상적인 효과에 대한 검증이 필요하다. 그 이유는 도포제와 경구제 등의 투약방법의 차이로 장기별 분포 농도의 차이가 발생하기 때문이다. 실례로 어루러기 환자에

서 국소도포제의 사용은 피부의 *Malassezia*에 대해 좋은 효과를 가지나 진피, 땀샘, 피부부속기의 약물 농도가 경구약에 미치지 못해 치료효과가 떨어지게 된다³⁴.

본 연구는 몇 가지 제한점을 갖는다. 첫째, 연구대상이 특정 단일 균주에 한정되어 대상 종에 대한 대표성을 갖기 어렵다. 때문에 *Malassezia* 종의 다양한 균주를 대상으로 하는 추가적인 실험이 필요하다. 둘째, 각 균주의 배양과 MIC의 측정에서 단일조건을 사용하였다. *Malassezia*의 약물 감수성에 대한 기존 연구에서 *Malassezia* 종간의 지질친화도의 차이와 균주 간의 성장 속도가 다름이 보고되었고, 배지의 종류와 배양시간에 따라 MIC의 결과에 차이가 있음을 보고하였다^{7,10}. Gupta 등의 연구에서 Diagnostic Sensitivity Testing media, LNA media, Sabouraud agar media에 각각 배양하여 비교하였으며, LNA 배지에서 가장 우수한 배양 결과를 보였다. 또한, 각 균종별로 최소 배양시간을 확인하여 *M. restricta*, *M. globosa*가 다른 균종보다 오랜 배양시간이 필요함을 확인하였다⁷. 이러한 제한점을 보완하기 위해 본 연구는 기존에 시행된 *Malassezia*의 MIC를 측정한 논문들을 분석하여 측정방법에 따른 결과를 분석하여 비교하였고, 전반적으로 일치하는 경향을 보였다^{7,9,28-30}.

본 연구는 MIC의 측정을 통한 *Malassezia* 균종에 대한 항진균제의 약제 감수성을 확인하였다. 한국인에서 발생한 *Malassezia* 피부질환의 치료는 일차적으로 이트라코나졸이 고려되어야 한다. 그러나 당뇨병 환자의 경구 혈당강하제의 사용 등을 고려하여 터비나핀이나 플루코나졸을 이차적으로 고려해야 할 것이다. 또한 본 연구에서 진행한 한국인 질환 특이적인 균종에 대한 치료약제의 약제 감수성 실험은 질환 특이적 치료뿐 아니라, 난치성 *Malassezia* 피부질환의 치료에도 도움이 될 것으로 기대한다.

Acknowledgements

이 논문은 건국대학교 KU학술연구비 지원에

의한 논문임.

Conflict of interest

In relation to this article, I declare that there is no conflict of interest.

REFERENCES

1. Saunders CW, Scheynius A, Heitman J. *Malassezia* fungi are specialized to live on skin and associated with dandruff, eczema, and other skin diseases. Plos Pathog 2012;8:e1002701
2. Gao Z, Perez-Perez GI, Chen Y, Blaser MJ. Quantitation of major human cutaneous bacterial and fungal populations. J Clin Microbiol 2010;48:3575-3581
3. Cabanes FJ. *Malassezia* yeasts: how many species infect humans and animals? Plos Pathog 2014;10:e1003892
4. Prohic A, Jovovic Sadikovic T, Krupalija-Fazlic M, Kuskunovic-Vlahovljak S. *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions. Int J Dermatol 2016;55:494-504
5. Fry L, Baker BS, Powles AV, Fahlen A, Engstrand L. Is chronic plaque psoriasis triggered by microbiota in the skin? Brit J Dermatol 2013;169:47-52
6. Lally A, Casabonne D, Newton R, Wojnarowska F. Seborrheic dermatitis among oxford renal transplant recipients. J Eur Acad Dermatol 2010;24:561-564
7. Gupta AK, Kohli Y, Li A, Faergemann J, Summerbell RC. *In vitro* susceptibility of the seven *Malassezia* species to ketoconazole, voriconazole, itraconazole and terbinafine. Br J Dermatol 2000;142:758-765
8. Leeming JP, Notman FH. Improved methods for isolation and enumeration of *Malassezia furfur* from human skin. J Clin Microbiol 1987;25:2017-2019
9. Sugita T, Tajima M, Ito T, Saito M, Tsuboi R, Nishikawa A. Antifungal activities of tacrolimus and azole agents against the eleven currently accepted *Malassezia* species. J Clin Microbiol 2005;43:2824

-2829

10. Rojas FD, Cordoba SB, de Los Angeles Sosa M, Zalazar LC, Fernandez MS, Cattana ME, et al. Antifungal susceptibility testing of *Malassezia* yeast: comparison of two different methodologies. *Mycoses* 2017;60:104-111
11. Crespo Erchiga V, Ojeda Martos AA, Vera Casano A, Crespo Erchiga A, Sanchez Fajardo F. [Isolation and identification of *Malassezia* spp. In pityriasis versicolor, seborrheic dermatitis and healthy skin.]. *Rev Iberoam Micol* 1999;16:S16-21
12. Lee YW, Yim SM, Lim SH, Choe YB, Ahn KJ. Quantitative investigation on the distribution of *Malassezia* species on healthy human skin in Korea. *Mycoses* 2006;49:405-410
13. Prohic A, Simic D, Sadikovic TJ, Krupalija-Fazlic M. Distribution of *Malassezia* species on healthy human skin in Bosnia and Herzegovina: correlation with body part, age and gender. *Iran J Microbiol* 2014;6:253-262
14. Lee YW, Lim SH, Ahn KJ. The application of 26 rDNA PCR-RFLP in the identification and classification of *Malassezia* yeast. *Korean Journal of Medical Mycology* 2006;11:141-153
15. Song YC, Yim SH, Jung BR, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. The application of pyrosequencing method in the identification and classification of *Malassezia* yeasts. *Korean Journal of Medical Mycology* 2007;12:189-197
16. Yim SM, Kim JY, Ko JH, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Molecular analysis of *Malassezia* microflora on the skin of the patients with atopic dermatitis. *Annals of Dermatology* 2010;22:41-47
17. Oh BH, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Epidemiologic study of *Malassezia* yeast in seborrheic dermatitis patients by the analysis of 26s rDNA PCR-RFLP. *Annals of Dermatology* 2010;22:149-155
18. Song YC, Hahn HJ, Kim JY, Ko JH, Lee YW, Choe YB. Epidemiologic study of *Malassezia* yeasts in acne patients by analysis of 26s rDNA PCR-RFLP. *Annals of Dermatology* 2011;23:321-328
19. Kim SY, Kim SH, Kim SN, Kim AR, Kim YR, Kim MJ, et al. Isolation and identification of *Malassezia* species from Chinese and Korean patients with seborrheic dermatitis and *in vitro* studies on their bioactivity on sebaceous lipids and IL-8 production. *Mycoses* 2016;59:274-280
20. Aspiroz C, Ara M, Varea M, Rezusta A, Rubio C. Isolation of *Malassezia globosa* and *M. sympodialis* from patients with pityriasis versicolor in Spain. *Mycopathologia* 2002;154:111-117
21. Juntachai W, Oura T, Murayama SY, Kajiwara S. The lipolytic enzymes activities of *Malassezia* species. *Med Mycol* 2009;47:477-484
22. Pilgram GS, Vissers DC, van der Meulen H, Pavel S, Lavrijsen SP, Bouwstra JA, et al. Aberrant lipid organization in stratum corneum of patients with atopic dermatitis and lamellar ichthyosis. *J Invest Dermatol* 2001;117:710-717
23. Gupta AK, Kohli Y, Summerbell RC, Faergemann J. Quantitative culture of *Malassezia* species from different body sites of individuals with or without dermatoses. *Med Mycol* 2001;39:243-251
24. Park HJ, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Skin characteristics in patients with pityriasis versicolor using non-invasive method, MPA5. *Annals of Dermatology* 2012;24:444-452
25. Bueno JG, Martinez C, Zapata B, Sanclemente G, Gallego M, Mesa AC. *In vitro* activity of fluconazole, itraconazole, voriconazole and terbinafine against fungi causing onychomycosis. *Clin Exp Dermatol* 2010;35:658-663
26. Van Duyn Graham L, Elewski BE. Recent updates in oral terbinafine: its use in onychomycosis and tinea capitis in the US. *Mycoses* 2011;54:e679-685
27. Lee YW, Kim SM, Oh BH, Lim SH, Choe YB, Ahn KJ. Isolation of 19 strains of *Malassezia* dermatis from healthy human skin in Korea. *J Dermatol* 2008;35:772-777
28. Garau M, Pereiro M, Jr., del Palacio A. *In vitro* susceptibilities of *Malassezia* species to a new triazole, albaconazole (UR-9825), and other antifungal com-

- pounds. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:2342-2344
29. Schmidt A, Ruhl-Horster B. *In vitro* susceptibility of *Malassezia furfur* against azole compounds. Mycoses 1996;39:309-312
30. Cafarchia C, Figueredo LA, Iatta R, Colao V, Montagna MT, Otranto D. *In vitro* evaluation of *Malassezia pachydermatis* susceptibility to azole compounds using E-test and CLSI microdilution methods. Med Mycol 2012;50:795-801
31. Das J, Majumdar M, Chakraborty U, Majumdar V, Mazumdar G, Nath J. Oral itraconazole for the treatment of severe seborrhoeic dermatitis. Indian J Dermatol 2011;56:515-516
32. Zhang YY, Zhou X, National Collaborative Group of Sequential Itraconazole Treatment for Invasive Pulmonary Mycosis. Efficacy and safety of intravenous itraconazole followed by oral itraconazole solution in the treatment of invasive pulmonary mycosis. Chin Med J (Engl) 2011;124:3415-3419
33. Gupta AK, Paquet M. Improved efficacy in onychomycosis therapy. Clin Dermatol 2013;31:555-563
34. Leeming JP, Sansom JE, Burton JL. Susceptibility of *Malassezia furfur* subgroups to terbinafine. Br J Dermatol 1997;137:764-767
-