

実験的カンジダ症の病理組織学的研究
特に抗生物質の影響に就て

田 中 昂

大阪大学医学部第三内科教室 (主任 堂野前維摩郷教授)

(昭和 32 年 5 月 13 日 受付)

I. 緒 言

近時抗生物質療法の普及に伴い、真菌症殊に深在性カンジダ症 (C 症と略) の多発が目されるに至つた。しかも本症の臨床像は特異性に乏しく、従つて診断も困難であるのみならず時に重篤な肺、気管支 C 症或いは汎発性 C 症を起して予後不良なる場合が少なくない。

本症に関する報告は古く、CASTELLANI¹⁾ がセイロンにおいて第 1 例を発表して以来多数の報告があり、殊に最近抗生物質の普及と共に本症に関する報告が増加し、本邦においても美甘²⁾、堂野前³⁾⁴⁾等の報告以来かなりの症例が報告されている。

しかるに C 症の病理組織学的研究に関する報告は少なく、又実験的 C 症の研究においても、REDALLI⁵⁾、IKEDA⁶⁾、URSO⁷⁾、EVANS⁸⁾、ADRIANS⁹⁾、加納¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾、岸川¹³⁾等の報告があるのみであり、その何れもが間質性炎症、膿瘍及び肉芽腫形成等を認めたに止まり、早期の細胞学的検索及びその推移については充分な観察は行われていない。

抗生物質使用による C 症発症機序に関しては、多数の学者により議論されているところである。MOORE¹⁴⁾、美甘¹⁵⁾¹⁶⁾等の直接抗生物質が *Candida albicans* (*C. alb.* と略) の増殖を促進するとする説及び WOODS¹⁷⁾、HARRIS¹⁸⁾等の抗生物質が *C. alb.* の増殖及び体内侵入を容易にする間接的条件、例えば交代菌現象、ビタミン B 欠乏等を主張する説があるが、尙未解決の点が多い現状である。

余はここに家兎における実験的肺 C 症の病理組織学的検索を行い、更に家兎皮下結合織伸展標本により早期の細胞反応及びその推移を追及した。又抗生物質使用による C 症発症機序に関しても、家兎皮下結合織伸展標本を用いて細胞反応及び *C. alb.* 喰菌率等について研究し、更に網内系機能についても実験を行つた結果、抗生物質殊に Tetracycline (Tc と略) 系物質使用が C 症発症に及ぼす影響について興味ある知見を得たのでここに報告する。

II. 家兎における実験的カンジダ症の病理組織学的研究

(1) 家兎の実験的肺カンジダ症

家兎の肺実質内に直接 *C. alb.* を接種し、その病理組織学的検索を行つた。更に予め *C. alb.* の皮下接種後肺実質内に再接種した家兎についても比較検討した。

実験方法

使用菌株 *C. alb.* 1001 株 (当教室にて経験せる汎発

性 C 症例より分離した菌株)

体重 2 kg 前後の健康家兎肺実質内に直接 *C. alb.* 550 × 10⁶ を接種し、5 日、1、2、3、5、10 週後に 3 匹づつ屠殺解剖しその肉眼的病変を観察した。又各臓器 (肺、心、腎、肝、脾) はホルマリンにて固定し、パラフィン包埋後薄切、Hematoxylin-Eosin (H-E と略) 染色及び HOTCHKISS MCMANUS の方法¹⁹⁾による PAS 染色を施し顕微鏡的検査を行つた。

又予め *C. alb.* 500 × 10⁶ を皮下に接種し 1 週後肺実質内に *C. alb.* 1520 × 10⁶ を接種再感染せしめた家兎についても同様の観察を行つた。

実験成績

肉眼的所見 第 1 表に示す如く、初感染群において

第 1 表 *C. alb.* 肺内接種家兎 肉眼的所見

		初 感 染					再 感 染							
接 種 菌 量	接 種 後 日 数	注 入 側 肺	肋 膜				接 種 菌 量	接 種 後 日 数	注 入 側 肺	肋 膜				
		壊 限 局 死	限 局 結 核 節 瘍	撒 布 結 節	癒 着 肥 厚	壊 限 局 死			限 局 結 核 節 瘍	撒 布 結 節	癒 着 肥 厚			
550 × 10 ⁶	5 日	卅	—	—	—	—	1520 × 10 ⁶	5 日	卅	卅	—	卅	—	
	1 週	卅	卅	—	卅	卅		卅	卅	卅	卅	卅	—	
	2 週	—	卅	卅	—	—		—	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	3 週	—	卅	卅	—	卅		—	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	5 週	卅	卅	卅	—	卅		—	卅	卅	卅	卅	卅	卅
	10 週	卅	卅	卅	—	卅		—	卅	卅	卅	卅	卅	卅

註 一 卅 卅 卅 卅 卅 は病変の程度、*C. alb.* の多少により判定した (以下の表においても同様)

は、約 1 週後より限局性結節を認め、2 週後には膿瘍が見られるようになり、3~5 週後には多数の膿瘍形成が認められ、10 週迄には全例死亡した。これに反し再感染

訂 正

田中 昂：実験的カンジダ症の病理組織学的研究 Chemotherapy Vol. 5, No. 4, pp. 134~148, July 1957

第 2 表 *C. alb.* 肺内接種家兔 顕微鏡的所見

接種 後日数	初 感 染 (550×10 ⁶)							再 感 染 (1520×10 ⁶)									
	組織 変化	充 血・ 出 血	肺 胞 壁 肥 厚	結 節	膿 瘍	線 維 化	肉 芽 組 織	<i>C. alb.</i>		充 血・ 出 血	肺 胞 壁 肥 厚	結 節	膿 瘍	線 維 化	肉 芽 組 織	<i>C. alb.</i>	
								菌 体	菌 糸							菌 体	菌 糸
5 日	+++	+++	+++	---	---	---	---	++	---	+++	-+-	+++	+++	---	---	+++	+++
1 週	+++	+++	+++	+++	+++	---	---	+++	+++	---	---	+++	+++	---	---	+++	+++
2 週	+-	+-	+++	+++	+++	---	---	+++	+++	---	+-	+++	+++	+-	---	+++	+++
3 週	-+-	+++	+++	+++	+++	---	---	---	---	---	---	+++	+++	+++	+++	+++	+++
5 週	---	---	+++	+-	+++	+++	---	---	---	---	---	+++	+++	+++	+++	+++	+++
10 週										---	---	---	+++	+++	+++	---	---

第 2 表 C. alb. 肺内接種家兔 顕微鏡的所見

初 感 染										再 感 染										
接種 菌量	組織変化 接種 後日数	充 血 ・ 出 血	肺 胞 壁 肥 厚	結 節	膿 瘍	線 維 化	肉 芽 組 織	C. alb.		接種 菌量	組織変化 接種 後日数	充 血 出 血	肺 胞 壁 肥 厚	結 節	膿 瘍	線 維 化	肉 芽 組 織	C. alb.		
								菌 体	菌 糸									菌 体	菌 糸	
550 × 10 ⁶	5 日	+	+	-	-	-	-	+	-	1520 × 10 ⁶	5 日	+	-	±	±	-	-	±	±	
	1 週	+	+	±	+	-	-	±	+		1 週	-	-	±	±	-	-	±	±	
	2 週	±	+	±	+	-	-	±	+		2 週	-	+	+	+	±	-	±	±	+
	3 週	-	+	+	+	+	-	±	-		3 週	-	-	-	+	+	±	±	±	±
	5 週	-	-	+	-	±	+	-	-		5 週	-	-	-	+	±	±	±	±	+
10 週										10 週	-	-	-	+	±	±	±	-	-	

群においては、肺の結節、膿瘍は多少早期に出現するが前者と異り 10 週迄に死亡したものはなかつた。

顕微鏡的所見 第 2 表に示す如く、初感染群では、接種後 5 日には肺の変化は、出血、充血を主な所見とし肺胞壁は単球、組織球の浸潤により肥厚し所謂間質性炎の像を示す。この時期には C. alb. 菌体は散在的に認められる。その後日数の増加と共に、即ち接種後 1~2 週では多核白血球、単球、組織球及び C. alb. 菌体よりなる結節を形成し、時には既に壊死、膿瘍が見られた。これらの中心部には多数の C. alb. 菌体、菌糸が見られ、周囲は単球、組織球の浸潤が認められた。接種後 3~5 週になると充血、出血の像は消褪し、肺胞壁の肥厚は尚存続するが、その滲出細胞は大型単核細胞が大部分を占め膿瘍の周辺にも同様の細胞浸潤及び線維細胞の増生が著明に見られ、漸次病巣は被包限局化されるようになる。更にその周辺部には肉芽組織の形成を見るに至る。

再感染群においては接種後 5 日では肺の充血、出血の他に時には結節又は膿瘍を形成し、中心部に C. alb. 菌体、菌糸を認めた。接種後 1~2 週では膿瘍は更に大となり、多数の C. alb. 菌体、菌糸、多核白血球及び少数の単球、形質細胞を認め、周囲には中型乃至大型単核細胞及び多核巨細胞の出現を認めた。この巨細胞は細胞の中心部にクロマチン含量の比較的少ない核の集合を認め、ラ氏巨細胞と異なる所見を示した。接種後 3~5 週では病巣は限局化され、線維細胞の増殖が見られ、膿瘍も漸次清浄化され、10 週後には C. alb. は殆んど認めず、肉芽組織により被包されるに至つた。

(2) 家兔皮下結合繊維伸展標本による C. alb. 感染初期の細胞反応

C 症の病理組織像は一般に特異性に乏しく、細胞反応は比較的軽微である。それ故 C. alb. 感染初期の細胞反応を詳細に知るため、家兔皮下結合繊維伸展標本を用いて観察した。

実験方法

使用菌株 C. alb. 1001 株

体重 2.5 kg 前後の健康家兔背部皮下に数カ所 C. alb. 菌浮遊液 8×10⁶ を夫々接種し、2, 24, 48 時間、4 日、1, 2, 3, 4 週後に皮下結合繊維を切り出し、載物硝子上に伸展し、Neutral-red, Janus-green による超生体染色²⁰⁾を行うと共に、他方伸展固定後 H-E 染色及び PAS 染色を行い細胞反応を観察した。

更に C. alb. 加熱死菌を静脈内に頻回注射し、血清の凝集反応が 1024 倍稀釈まで陽性を示した免疫家兔についても同様の観察を行つた。

家 驗 成 績

非免疫家兔においては、C. alb. 注入後 2 時間にして注射部を切開すると、注入部の結合繊維は軽度に溷濁し周囲血管の軽度の充血が見られる。この部を伸展染色し検鏡すると、多核白血球の滲出が特に血管周囲組織内に著明に見られた。

C. alb. 注入後 24 時間では多核白血球は漸次減少し、単球が出現する。この単球は血液単球と同一性状のものであり、C. alb. 及び変性した多核白血球の貪食を開始している。組織球はこの頃よりやや大きくなり突起の数も増し、C. alb. 及び変性多核白血球を貪食している。線維細胞も正常時より大きくなり、互に突起を出して連絡している。

C. alb. 注入後 48 時間を経過すると、単球は漸次その数を増し多核白血球を凌駕するに至る。多核白血球は約 20~30% に減少し退行変性が相当認められ、病巣の主役は単球によつて占められる。この単球には Neutral-red 空胞のロゼット形成が見られ、C. alb. 及び変性多核白血球を旺んに貪食する。組織球は更に大きくなり、貪食機能旺盛である。

C. alb. 注入後 4 日を経過すると注入部には膿瘍を形成し、外部より触知し得るようになる。膿瘍の部を検鏡す

ると多数の変性多核白血球, *C. alb.* 菌体, 菌糸及び少数の単球, 組織球よりなっている。膿瘍周辺には単球浸潤が一層著明となり中型乃至大型へと移行し, 依然 *C. alb.* 及び変性多核白血球を貪食している。組織球, 線維細胞及び少数の多核白血球も膿瘍周囲に存在し, 組織球は尚貪食能は存在するが突起は短くなり円形を呈するようになる。

C. alb. 注入後1週を経過するも中心部の膿瘍は依然として存在し, 膿瘍周囲の単球は大型となり, 組織球も更に大となり突起を貪食能を減じる。多核白血球は殆んど見られず, 線維細胞は増殖し結合組織線維により膿瘍は漸次被包される。又この時期に少数のリンパ球が出現する。

C. alb. 注入後2~3週になると膿瘍は幾分吸収され, 単球も数を減じ, 線維細胞及び組織球が病巣の主体となる。膿瘍周辺は結合組織線維の増生によりますます被包される。

C. alb. 注入後3~4週になると類上皮細胞様の大型単核細胞が出現する。この細胞は Neutral-red 空胞の大きさが大小不同であり, ロゼット形成がない事及び核の形態等から組織球性のもと考えられる。尚多核巨細胞は全期間を通じて見られなかつた。

免疫家兎では *C. alb.* 注入後2~24時間で多核白血球の滲出が特に著明であり, 少数の単球は既に旺んに *C. alb.* を貪食する。

C. alb. 注入後48時間~4日を経過すると, 単球は著明に増加し全細胞の70~80%を占める。しかも貪食能はきわめて旺んで, 組織球と共に *C. alb.* 及び変性多核白血球を貪食する。

C. alb. 注入後1~2週を経過しても単球反応は高度に存続し貪食能も旺盛である。淋巴球も非免疫家兎に比し幾分多く出現する。

C. alb. 注入後3~4週になると単球は大型となり, 貪食能は減弱し数も減少するが, 非免疫家兎に比すと尚高率に見られる。膿瘍も尚維持するものもあり, 淋巴球滲出も強い。

以上の非免疫家兎及び免疫家兎における細胞反応の百分率を図1に示した。

(3) 小 括

家兎の肺実質内に直接 *C. alb.* を接種して得た病理組織学的所見では, 肺胞壁の肥厚, 結節, 壊死, 膿瘍等を認め, 一般感染症と著明な差異を認めなかつた。しかし組織内に *C. alb.* 菌体, 菌糸を多数認めるにもかかわらず細胞反応は一般に軽微であつた。

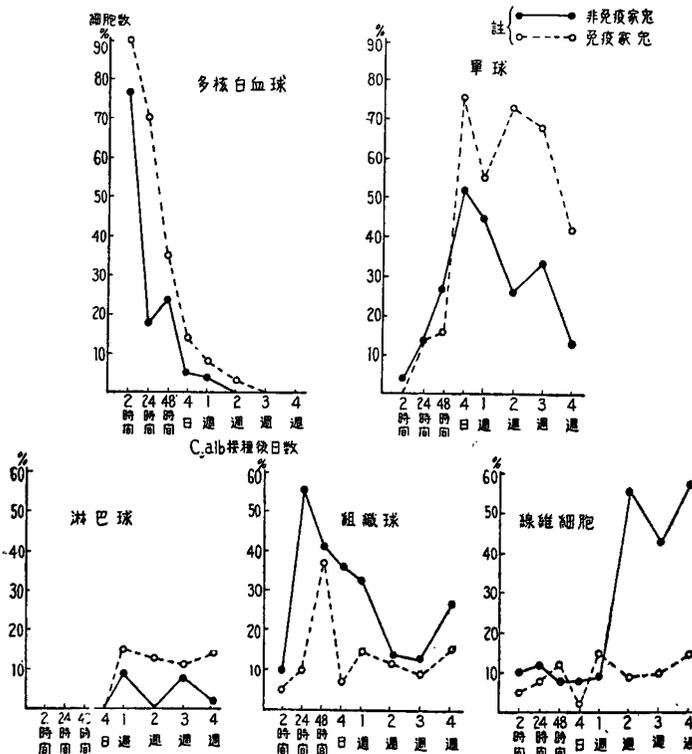
初感染と再感染との組織像を比較すると, 再感染では初期の病変が強烈であるにもかかわらず, 病巣の修復が比較的早期より且高度に認められた。再感染群に見られた多核巨細胞は明らかにラ氏型と異なる所見を示した。

C. alb. 感染初期の細胞反応を追求するために家兎皮下結合組織伸展標本を用いて観察した結果, まず多核白血球の滲出を見, 続いて単球反応, 更に線維細胞の増殖を認め, 一般炎症との間に著しい差異は認められなかつた。

感染3~4週後に観察された類上皮細胞様の大型細胞は, 単球性というよりもむしろ組織球性のものである事が想定せられ, 結核の場合と趣を異にするものと考えられる。この点は家兎肺C症組織中に見られた巨細胞がラ氏型と異なるという所見にも符合し, 注目すべき事である。

尙皮下結合組織伸展標本により免疫家兎における細胞反応を非免疫家兎の場合と比較したが, 前者にては細胞反応が強く, 単球反応の持続が長期に亘り, 且3~4週後には淋巴球がより多く出現する等弱いながら

図1 C. alb. 接種家兎皮下結合組織伸展標本における細胞反応



もアレルギー反応の関与が認められた。

III. 抗生物質に Tetracycline 系物質使用時のカンジダ症発症機序に関する実験的研究

(1) 実験的カンジダ症の病理組織像に及ぼす抗生物質の影響

抗生物質使用により *C. alb.* の喀痰、糞便等よりの検出率が増加し、又 *C. alb.* 感染動物の死亡率が高まる事は注目されているところである。しかし抗生物質使用が実際にC症の組織像に影響を及ぼすか否かについて実験した。

実験方法

使用動物 D.M 系マウス (18~20 g)

使用菌株 *C. alb.* 1001 株

実験群 (1) 腹腔内に Achromycin (AcM) と略) 1.5 mg 注射し、30 分後 *C. alb.* 30×10^6 腹腔内接種した群。

(2) *C. alb.* 30×10^6 のみ腹腔内注射した対照群。

両群について *C. alb.* 接種後 6, 12, 24, 48, 96時間 各群 4 匹づつ屠殺解剖し肉眼的病変を観察した。又各臓器(心, 腎, 肝, 脾, 肺)はホルマリン固定, パラフィン包埋後薄切し, H-E 染色及び PAS 染色を施し組織学的変化を比較観察した。

実験成績

肉眼的所見 第3表に示す如く, *C. alb.* 接種後 6 時間では両群共変化なく, *C. alb.* 接種後 12 時間になると, AcM 注射群では肝及び脾は腫大し腎に結節を認めたが, 対照群では腎の変化は見られなかつた。*C. alb.* 接種後 24~48 時間では, AcM 注射群においては腎の結節は著しく数を増す。この結節は直径 1~2 mm で白色を呈し, これが腎表面に多発する時は腎は全く正常色を失い白色顆粒状となる。又肝においても同様の結節が見られた。他方対照群でも腎に同様の変化を認めるが数は少なく病変は軽微である。肝には結節は見られなかつた。*C. alb.* 接種後 96 時間では, AcM 注射群の腎及び肝の結節は更に増加し, 心にも多数の結節を認めた。対照群でも腎の結節は数を増すが, 肝には結節は見られず, 心にも何等病変は認められなかつた。

顕微鏡的所見 第4表に示す如く, *C. alb.* 接種後 6~12 時間では, AcM 注射群では心, 腎, 肝に単球, 組織球及び少数の多核白血球の浸潤が見られた。この細胞浸潤は心においては心筋間に, 腎においては皮質に, 肝では辺縁部に多く見られ, *C. alb.* 菌体, 菌糸はこれらの中心部に認められた。一方対照群では心及び肝に同様の細胞浸潤を軽度に認めたが, *C. alb.* を証明する事は出来なかつた。

C. alb. 接種後 24~48 時間を経過すると, AcM 注射群では心, 腎, 肝に上述細胞よりなる結節が多数見られ, 脾にも軽度の細胞浸潤及び結節形成を認めた。これらの部には多数の *C. alb.* 菌体, 菌糸を認め殊に心及び腎には菌糸形成が著明であつた。対照群でも心及び腎にはかなりの結節が見られるが, 細胞浸潤は軽度で結節は小さく, *C. alb.* 菌体, 菌糸も少数に認められたに過ぎなかつた。

C. alb. 接種後 96 時間でも病変は殆んど不変で, AcM 注射群と対照群との間にかんがりの差異を認めた。

以上の実験成績より, AcM 使用は実験的C症の病変を悪化せしめる事が明らかである。

尚 AcM と *C. alb.* を何れ

第3表 *C. alb.* 腹腔内接種マウスの病理変化に及ぼす AcM の影響 肉眼的所見

マウス 接種時 後時間	群 臓器 番号	対 照 群					AcM 群				
		心	腎	肝	脾	肺	心	腎	肝	脾	肺
6 時間	1										
	2										
	3										
	4										
12 時間	5			腫(+)	腫(+)			結(+)	腫(+)	腫(+)	
	6			腫(+)	腫(+)			結(+)	腫(+)	腫(+)	
	8			腫(+)				結(+)	腫(+)	腫(+)	
24 時間	9		結(+)	腫(+)				結(+)			
	11		結(+)					結(+)	腫(+)	腫(+)	
	12		結(+)					結(+)	腫(+)	腫(+)	
48 時間	13		結(+)	腫(+)				結(+)			
	14		結(+)	腫(+)				結(+)	結(+)		
	15		結(+)	腫(+)	腫(+)			結(+)	結(+)		
	16		結(+)	腫(+)	腫(+)			結(+)	結(+)		
96 時間	17		結(+)		腫(+)			結(+)	結(+)		
	18		結(+)		腫(+)			結(+)	結(+)		
	19		結(+)		腫(+)			結(+)	結(+)	腫(+)	
	20		結(+)		腫(+)			結(+)	結(+)	腫(+)	

註 : 腫……腫大 結……結節

第4表 *C. alb.* 腹腔内接種マウスの病理変化に及ぼす AcM の影響 顕微鏡的所見

臓器	接種後時間	組織変化	対 照 群				AcM 群							
			充血・出血	細胞浸潤	結節	膿瘍	<i>C. alb.</i>		充血・出血	細胞浸潤	結節	膿瘍	<i>C. alb.</i>	
							菌体	菌糸					菌体	菌糸
心	6		+	++					++	++			++	++
	12		+	++				+	++				++	++
	24		+	+++	+		+	+	+++	++			+++	+++
	48		+	+++	++		+	+	+++	+++			+++	+++
	96		+	+++	++		+	+	+++	+++			+++	+++
腎	6		+					+						
	12		+					+	+				+	
	24		+	+	+		+	+	++	++	+		++	++
	48		+	++	++		+	+	++	++	+		++	++
	96		+	++	++	+	+	++	++	++	+		++	++
肝	6		+					+	+				+	
	12		+	+				+	+				+	
	24		+	++				+	++				++	
	48		+	++				+	++	++			++	
	96		+	++				+	++	++			++	
脾	6													
	12													
	24								+					
	48								++	+				
	96								++	+				
肺	6													
	12		+					+						
	24		+					+						
	48		+					+						
	96		+					+						

も静脈内に接種した場合、及び一方を静脈内、他方を腹腔内に注射した場合も同様の病変を認めた。

(2) *C. alb.* 接種家兔皮下結合繊維伸展標本における細胞反応及び *C. alb.* 喰菌率に及ぼす抗生物質の影響

抗生物質殊に Tc 系物質使用により C 症の病変が悪化する事が明らかとなつたが、この現象が如何なる機転により生ずるかを検討するために、家兔皮下結合繊維伸展標本を用いて *C. alb.* 接種時の細胞反応及び *C. alb.* 喰菌率に及ぼす抗生物質の影響を観察した。

実験方法

使用動物 体重 2 kg 前後の家兔

使用菌株 *C. alb.* 1001 株

実験群 (1) Aureomycin (AM と略) 1日 250 mg 連日 1 週間経口投与群。

(2) AM 1日 50 mg 連日 1 週間経口投与群。

(3) AM 1日 50 mg 連日 1 週間腹腔内注射群。

(4) Streptomycin (SM と略) 1日 200 mg 連日 1 週間皮下注射群。

(5) 無処置対照群。

以上各群家兔の背部皮下数カ所に夫々 *C. alb.* 8×10^6

を接種し、2, 24, 48 時間、4日、1 週後に各群 3 匹づつ皮下結合繊維を伸展し、Neutral-red, Janus-green による超生体染色、H-E 染色及び PAS 染色を行い細胞反応と *C. alb.* 喰菌率について観察した。尚 *C. alb.* 喰菌率は標本に出現した細胞中著明な貪喰能を有する単球及び組織球を各々 100 個鏡検し、その中 *C. alb.* を喰菌せる細胞数を百分率で示したものである。

実験成績

細胞反応 対照群に *C. alb.* 接種した場合の細胞反応は既に詳述したが本実験でも同様の所見を得た。即ち *C. alb.* 接種後 2~24 時間では、多核白血球の滲出が著明で全細胞の約 60~80% を占める。次で単球が増加し 48 時間~4 日後には多核白血球を凌駕し、その後は単球反応が主となる。従つて組織常在性の組織球及び線維細胞は比較的低い百分率を示す。

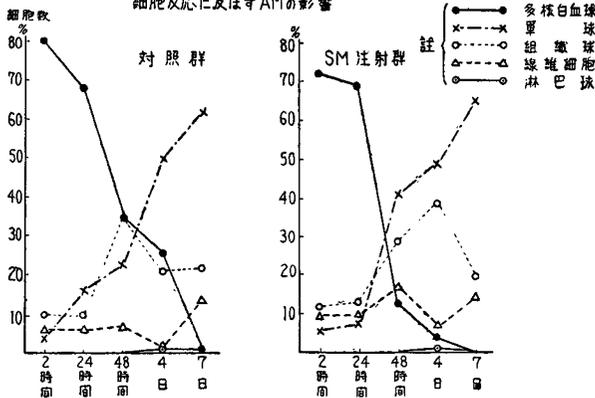
これに反し AM 投与群では、投与した AM の量及び投与方法と無関係に何れにも細胞反応の軽度減弱が見られた。即ち初期の多核白血球滲出も対照群に比し弱く、2~24 時間後でも全細胞の 20~60% に過ぎない。その後単球が出現するが *C. alb.* は各所に遊離して存在し、時には炎症反応が殆んど見られず、*C. alb.* の増殖に対し

第 4 表 *C. alb.* 腹腔内接種マウスの病理変化に及ぼす AcM の影響 顕微鏡的所見

臓器	接種後時間	組織変化	対 照 群				AcM 群							
			充血・出血	細胞浸潤	結 節	膿	<i>C. alb.</i>		充血・出血	細胞浸潤	結 節	膿	<i>C. alb.</i>	
							菌体	菌糸					菌体	菌糸
心	6	----	-+±+	----	----	----	----	----	++++	++++	----	----	++++	+±++
	12	++-±	+±++	----	----	----	----	++++	++++	----	----	----	++++	++++
	24	±----	#####	+±±+	----	+±±+	+±±+	----	#####	##+##	----	----	#####	#####
	48	----	#####	#####	----	++++	+	----	#####	#####	#####	+	#####	#####
	96	----	#####	#####	----	+±++	+	----	#####	#####	#####	+	#####	#####
腎	6	++++	----	----	----	----	----	++++	++++	----	----	----	----	----
	12	+±++	----	----	----	----	----	++++	++++	----	----	----	----	----
	24	----	+--+	+--+±	----	++++	+±++	±-	##+##	##+##	+--+	##+##	##+##	##+##
	48	----	#####	+++++	----	++++	++++	----	#####	#####	#####	++++	#####	#####
	96	----	#####	##+##	+±+-	++++	+--+	----	#####	#####	++++	++++	#####	#####
肝	6	+--+±	----	----	----	----	----	+--+±	++++	----	----	----	----	----
	12	+--+±	+±±+	----	----	----	----	+--+±	##+##	+	----	----	+--+±	-+--
	24	----	++++	----	----	----	----	+	++++	----	----	----	++++	----
	48	----	+--+	----	----	----	----	+	#####	##+##	----	----	++++	----
	96	----	+±±+	----	----	----	----	+	#####	##+##	----	----	++++	+---
脾	6	+	----	----	----	----	----	+	----	----	----	----	----	----
	12	+	----	----	----	----	----	+	----	----	----	----	----	----
	24	+	----	----	----	----	----	+	±+±+	+--+	----	----	----	----
	48	+	+--+	----	----	----	----	+	++++	++++	----	----	----	----
	96	+	-+±	----	----	----	----	+	##+##	##+##	----	----	±-	----
肺	6	+	----	----	----	----	----	+	+	+	+	+	+	+
	12	+--+	----	----	----	----	----	+	+	+	+	+	+	+
	24	+	----	----	----	----	----	+	+	+	+	+	+	+
	48	+	----	----	----	----	----	+	+	+	+	+	+	+
	96	+	----	----	----	----	----	+	+	+	+	+	+	+

訂正

表2図 C. alb. 接種家兔皮下結合織伸展標本における細胞反応に及ぼすAMの影響



て個体は反応しない感がある。

SM注射群では細胞反応は対照とほぼ同様であつた。

図2はこれら各群細胞反応の百分率の平均を示したものである。

C. alb. 喰菌率：図3に各群の平均を示した。対照群では皮下結合織伸展標本に見られる単球及び組織球のC. alb. 喰菌は、24~48時間後に最も高率に認められ、単球では12~17%が、組織球では9~18%がC. alb. を喰菌する。その後は両細胞共喰菌機能は減弱し、7日後には各々5%前後まで低下する。

AM1日250mg経口投与群及び1日50mg腹腔内注射群では、対照に比し著明にC. alb. 喰菌率の低下を認めた。即ち24~48時間後では単球は4~8%が、組織球は3~6%が喰菌し対照の半数以下の値を示した。又AM1日50mg経口投与群でも軽度の喰菌率低下が見られた。SM注射群は対照と殆んど差異が認められなかつた。

尚AMのかわりにAcMを用いて行つた実験でも同様の成績を得た。

(3) 網内系機能に及ぼす抗生物質の影響

抗生物質使用が網内系機能に如何なる影響を及ぼすかについて、家兎を用いて網内系の家鶏血球処理作用を観察した。

実験方法

使用動物 体重2kg前後の家兎

実験群 (1) AcM1日250mg連日1週間経口投与群。

(2) AcM1日50mg連日1週間腹腔内注射群。

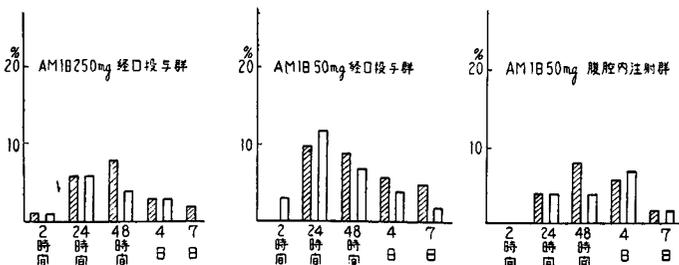
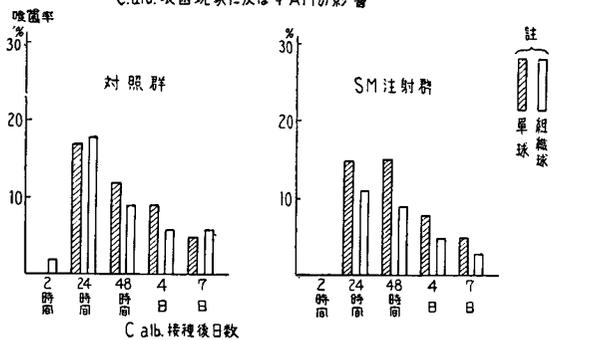
(3) SM1日200mg連日1週間皮下注射群。

(4) 無処置対照群。

以上各群家兎について、翁の方法²¹⁾により網内系機能検査を行つた。即ち家鶏血球浮遊液200万/cmmを家兎体重当り5cc一側耳静脈より約20秒間で注入したる後、5, 15, 30分以下15分毎に耳静脈を穿刺採血し、血液白血球計算と同様の方法で家鶏血球数を算定し、その消失時間を観察した。

更にAcM1日250mg経口投与群及び対照群に各々C. alb. 1001株 50×10⁶を

表3図 C. alb. 接種家兔皮下結合織伸展標本におけるC. alb. 喰菌現象に及ぼすAMの影響



静脈内に接種し、以後5、7、14、21、28日まで同様の方法にて網内系機能を追求した。

実験成績

第5表に示す如く、対照群では2時間45分～3時間で家鶏血球は全く消失するが、AcM 1日250 mg 経口投

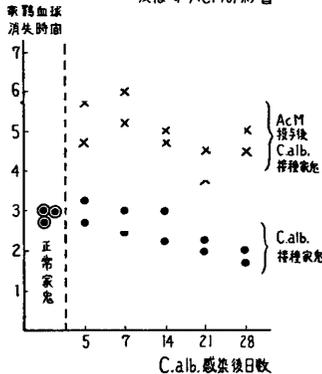
第5表 家鶏血球消失時間

群	家兎番号	消失時間
健康家兎	101	2時間45分
	102	3時間0分
	103	3時間0分
SM注射家兎	104	2時間30分
	105	3時間15分
	106	2時間30分
AM250 mg 投与家兎	107	6時間0分
	108	5時間0分
	109	5時間45分
AM50 mg 注射家兎	110	4時間30分
	111	4時間45分
	112	4時間0分

与群においては5時間～6時間まで延長し、AcM 1日50 mg 腹腔内注射群でも4時間～4時間45分と軽度に延長するのが見られた。SM注射群は対照と殆んど差異は認められなかつた。

次にAcM 経口投与群及び対照群に*C. alb.* を接種し、以後日数を追つて観察した結果、図4に示す如く、対照

図4 図 *C. alb.* 接種家兎の網内系機能に及ぼすAcMの影響



では*C. alb.* 接種後3週頃よりむしろ軽度にか家鶏血球消失時間の短縮が見られたが、AcM 投与群では全期間を通じて延長していた。

以上の成績よりAcM 使用は明らかに個体の網内系機能を低下せしめる事が知られた。

(4) 網内系封鎖時の*C. alb.* 喰菌率に及ぼす抗生物質の影響

Tc 系物質使用による*C. alb.* 喰菌率の減少が、網内系機能低下によつてのみ生ずるか否かについて検討した。即ちTc 系物質が網内系機能障害をおこす範囲以上に網内系を封鎖した家兎について、*C. alb.* 喰菌現象を観察した。

実験方法

使用動物 体重2 kg 前後の家兎。

使用菌株 *C. alb.* 1001 株。

実験群 (1) AcM 1日250 mg 連日1週間経口投与群。(網内系機能検査では6時間15分で家鶏血球消失す)。

(2) コロイド銀による網内系封鎖²²⁾群。即ち家兎耳静脈内に1%コロイド銀溶液50 ccを6日間に分割注入し網内系を封鎖した。(網内系機能検査では7時間で家鶏血球消失せず、(1)の網内系機能障害より以上に網内系を封鎖する事が出来た)。

(3) コロイド銀による網内系封鎖と同時にAcM 1日250 mg 連日1週間経口投与群。

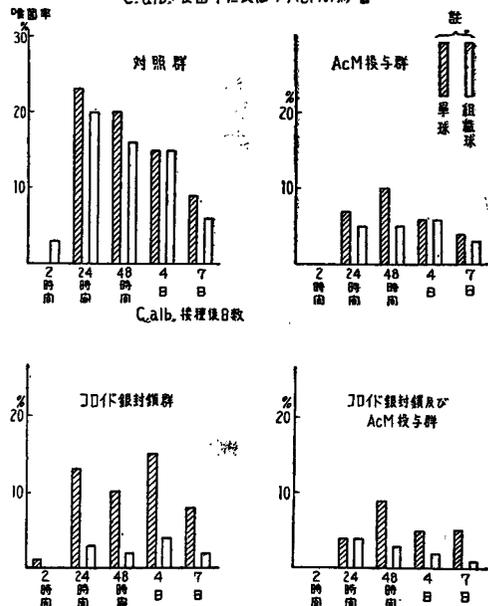
(4) 無処置対照群。

以上各群2匹づつに前述の皮下結合織伸展標本による*C. alb.* 喰菌現象を観察した。

実験成績

図5は各群の*C. alb.* 喰菌率の平均を示したものである。AcM 投与群では対照に比し前実験と同様著明な喰菌率低下を来たした。しかし網内系封鎖群においては、

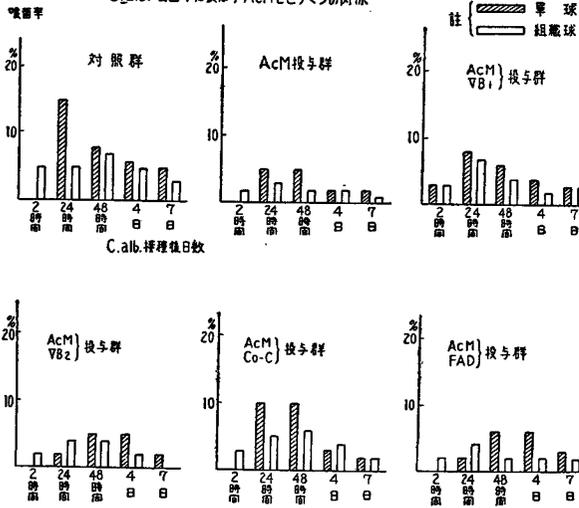
図5 図 網内系封鎖家兎皮下結合織伸展標本による*C. alb.* 喰菌率に及ぼすAcMの影響



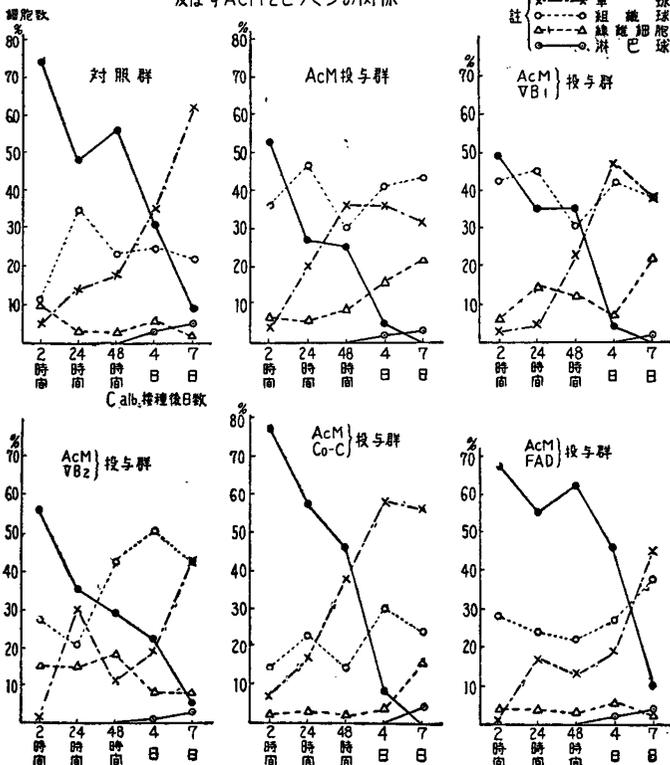
AcM 投与群の網内系機能障碍の範囲以上に封鎖したにもかかわらず、単球の *C. alb.* 喰菌率はむしろ対照に近い値を示した。網内系封鎖と同時に AcM を投与した群

の *C. alb.* 喰菌率は、AcM 単独投与群と大差なかつた。以上より AcM 投与による *C. alb.* 喰菌率の低下は、網内系機能低下によつてのみ生ずるものでない事が明らかとなつた。

オ6図 *C. alb.* 接種家兔皮下結合織伸展標本における *C. alb.* 喰菌率に及ぼす AcM とビタミンの関係



オ7図 *C. alb.* 接種家兔皮下伸展標本による細胞反応に及ぼす AcM とビタミンの関係



(5) *C. alb.* 喰菌率に及ぼす抗生物質とビタミンB群の影響

抗生物質使用によるビタミンB群 (VB と略) の欠乏、殊に附隣阻害による結合型 VB の欠乏が注目されている。そこで抗生物質と同時にこれら VB を併用投与する事により、*C. alb.* 喰菌率に如何なる影響を及ぼすかについて、家兔皮下結合織伸展標本を用いて実験した。

実験方法

使用動物 体重 2 kg 前後の家兔。

使用菌株 *C. alb.* 1001 株。

実験群 (1) AcM 投与群。

(2) AcM と VB₁ 併用投与群。

(3) AcM と VB₂ 併用投与群。

(4) AcM と Carboxylase (Co-C と略) 併用投与群。

(5) AcM と Flavin-adenine Dinucleotide (FAD と略) 併用投与群。

(6) 無処置対照群。

AcM は 1 日 250 mg 連日 1 週間経口投与し、VB 類は 1 日 5 mg 連日 1 週間皮下注射した。尚家兔は各群共 2 匹づつ用いた。

以上各群に前述皮下結合織伸展標本による *C. alb.* 喰菌率及び細胞反応を観察した。

実験成績

図 6 に示す如く、AcM 単独投与群では前実験と同様対照に比し著明な *C. alb.* 喰菌率の低下を認めた。AcM と同時に VB₁ 又は VB₂ を併用投与した群においては、AcM 単独投与群と大差はなかつた。AcM と同時に Co-C 又は FAD を併用投与した群では、Co-C 併用群にのみ AcM 単独投与群に比し *C. alb.* 喰菌率の上昇が見られ対照に近い値を示したが、FAD 併用群では変化を認めなかつた。

又細胞反応に及ぼす影響を観察した結果は図 7 に示す如く、AcM 単独投与群では、初期の多核白血球滲出及び次でおこる単球反応は対照に比し減弱する傾向が見られ、VB₁ 又は VB₂ 併用群でも同様の成績を示した。しかし Co-C 又は FAD を併用した場合には対照とほぼ同様の細胞反応が見

られた。

以上の成績より、AcM 投与によりおこる *C. alb.* 喰菌率の低下及び細胞反応の減弱は、AcM と同時に結合型 VB 殊に Co-C を併用投与する事により、ある程度防止する事が出来た。

(6) 小 括

Tc 系物質の実験的 C 症の病理組織像に及ぼす影響を観察した結果、Tc 系物質投与動物では明らかに高度の病変を認めた。これは Tc 系物質が C 症の発症に重要な因子となる事を示すものである。

この機転について、抗生物質の個体に対する作用殊に防禦機能に関して、*C. alb.* 接種家兎皮下結合織伸展標本を用いて細胞反応及び *C. alb.* 喰菌率を観察した結果、Tc 系物質投与は個体の細胞反応を減弱せしめる傾向があると共に *C. alb.* 喰菌率を著明に低下する事が明らかとなつた。又網内系機能検査を行つた結果も同様に著明な機能低下が見られた。

C. alb. 喰菌現象の減弱は、網内系封鎖を行つた場合においても尙見られる事より、Tc 系物質は網内系機能低下を来たすのみならず、個体の細胞自体にも作用してその機能を減弱せしめるものと考えられる。

又 *C. alb.* 喰菌現象の低下が抗生物質と同時に結合型 VB を投与する事により、ある程度防止する事が可能であつた。

IV. 考 按

C 症の病理組織所見に関する報告は少なく、且特有な病変は認められていない。その殆んどが比較的弱い慢性炎症像である事を報告しているに過ぎない。IKEDA⁶⁾ は気管支肺 C 症の剖検で、化膿性気管支炎、肺膿瘍及び慢性間質性肺炎の像を認め、細胞浸潤は形質細胞、単球、時に巨細胞が出現するが、2 次感染がない限り多核白血球は殆んど見られなかつたと述べている。ORMEROD²³⁾ も気管支肺炎及び肺膿瘍を認めた例を報告し、OBLATH²⁴⁾ は肺 C 症の 6 例について報告し、広汎な間質性炎症が見られた事を記載している。

著者は実験的に家兎肺実質内に直接 *C. alb.* を接種し組織変化を観察した結果、肺胞壁の肥厚、結節、壊死、膿瘍等の病変を認め、上述人体剖検例と同様の組織変化を認めた。又これは EVANS⁸⁾、ADRIANS⁹⁾、加納¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾ 等が報告している実験的 C 症の組織像とも類似した所見である。

MENDELSON²⁵⁾、PARRILLO²⁶⁾、三宅²⁷⁾、東郷²⁸⁾ 等は C 症の病変が結核にきわめて類似し、淋巴球、類上皮細胞、ラ氏巨細胞を伴う慢性炎症性反応であると報告している。著者も家兎肺 C 症の組織中に多核巨細胞を認めたが、この巨細胞は細胞の中心部にクロマチン含量の比較

的少ない核の集合を見るもので、ラ氏巨細胞と異なる所見を示した。

C 症の病変は組織内 *C. alb.* 菌体、菌糸に比し一般に軽微であり、細胞浸潤として単球、組織球、淋巴球等が主に観察されているが早期の細胞反応については明らかでない。この点について *C. alb.* 接種家兎皮下結合織伸展標本を用いて観察した結果、初期には多核白血球の滲出が著明に見られ、次で単球が増加し、更に類上皮細胞様大型単核細胞が出現し、遂には線維細胞の増殖により病巣は被包される。この類上皮細胞様大型単核細胞は、Neutral-red 空胞の大きさが大小不同であり、ロゼット形成がない事及び核の形態等から単球にも由来するものでなくむしろ組織球性のもと思われる。

抗生物質使用による C 症発症機序については種々の要因が報告されている。CAMPBELL²⁹⁾、MOORE¹⁴⁾、PAPPENFORT³⁰⁾、FOLEY³¹⁾、美甘¹⁵⁾、久保³²⁾ 等は抗生物質が直接 *C. alb.* の発育を刺戟すると述べ、TOMASZEW-SKI³³⁾、WOODS¹⁷⁾ 等は抗生物質使用による細菌叢の変化が C 症発症に重大な影響を及ぼす事を報告している。又 HARRIS¹⁸⁾、LEITNER³⁴⁾、樋口³⁵⁾ 等は抗生物質投与によるビタミン欠乏に注目し、最近久保³⁶⁾、青山³⁷⁾ はこの機序が附隣阻害による結合型ビタミン欠乏による事を認めた。

著者は今回の実験で抗生物質殊に Tc 系物質使用が実験的 C 症の病変を悪化せしめる事を認めたが、これは SELIGMANN³⁸⁾³⁹⁾ が AM 使用により *C. alb.* 接種マウスの死亡率が高まる事を認めた実験成績と一致するものである。

この機転について、*C. alb.* 接種家兎皮下結合織伸展標本を用いて細胞反応及び *C. alb.* 喰菌現象に及ぼす抗生物質の影響を観察した結果、Tc 系物質使用が *C. alb.* 感染に対して個体の防禦力低下即ち細胞反応の減弱、*C. alb.* 喰菌率の低下を来たす事を認めた。

抗生物質の網内系機能に及ぼす影響に関しては、増田⁴⁰⁾ は SM、Terramycin (TM と略) は治療量で無影響であるが、大量投与すると SM では機能減退、TM では機能亢進すると述べ、AM でも大量投与で一過性の機能亢進を認めた事を報告している。尾関⁴¹⁾ は Pc、SM は機能を亢進せしめるが、AM は機能低下を来たす事を認めている。著者も家兎血球処理作用により網内系機能を検査した結果、Tc 系物質が機能を低下せしめる事実を認めた。

又抗生物質投与による結合型 VB の欠乏も個体の抵抗力減弱に関与していると思われる実験成績を得た。

抗生物質使用による C 症発症機序に関しては、上述考察の種々の因子が考えられ、尙検討を要する問題である。

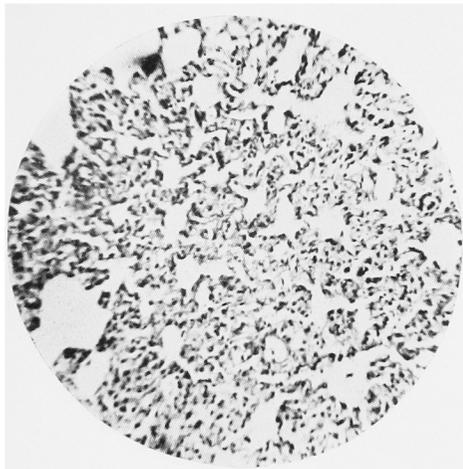


写真1 実験的家兎肺カンジダ症初感染(5日)
肺胞壁肥厚 H-E 染色

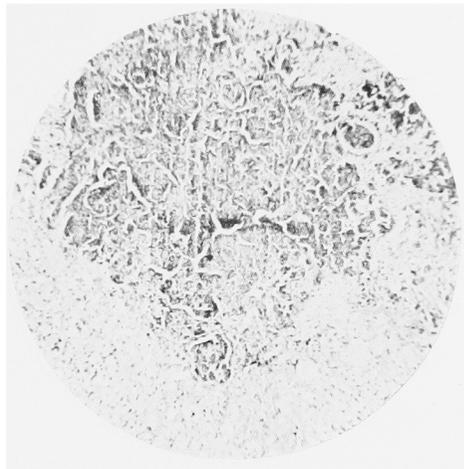


写真2 実験的家兎肺カンジダ症初感染(1週)
壊死病巣 H-E 染色

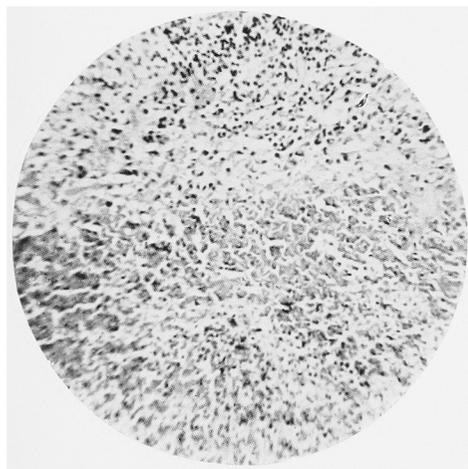


写真3 実験的家兎肺カンジダ症初感染(2週)
膿瘍形成 H-E 染色

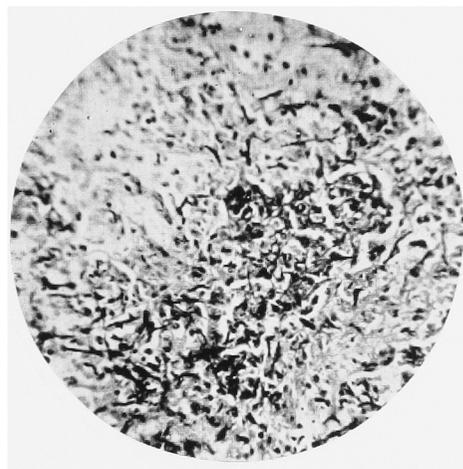


写真4 実験的家兎肺カンジダ症初感染(2週)
膿瘍内菌所見 PAS 染色

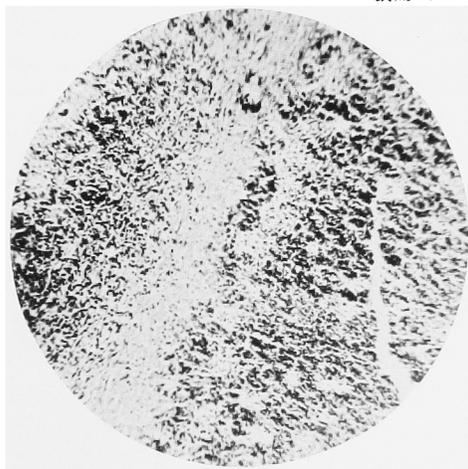


写真5 実験的家兎肺カンジダ症再感染(1週)
膿瘍形成 H-E 染色

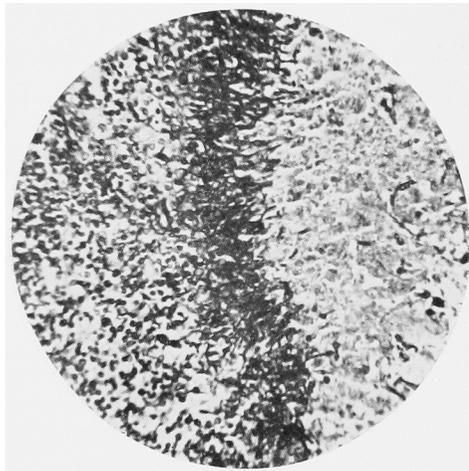


写真6 実験的家兎肺カンジダ症再感染(1週)
膿瘍内菌所見 PAS 染色

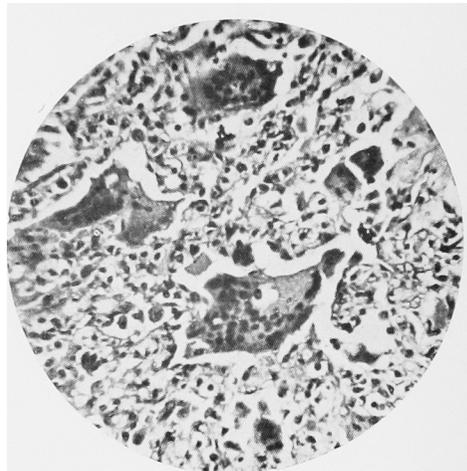


写真7 実験的家兎肺カンジダ症(2週)
巨細胞出現 H-E 染色

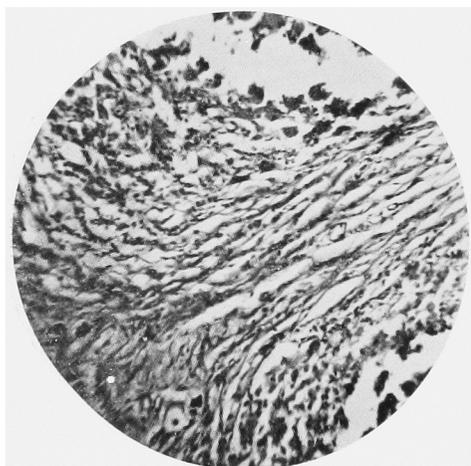


写真8 実験的家兎肺カンジダ症再感染(5週)
膿瘍周囲線維化 H-E 染色

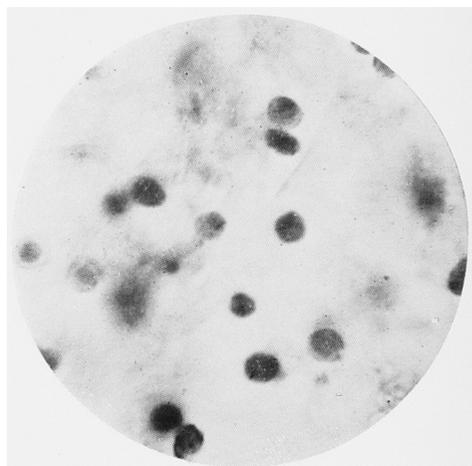


写真9 *C. alb.* 接種家兎皮下結合織伸展標本 対照
(2時間) 多核白血球滲出

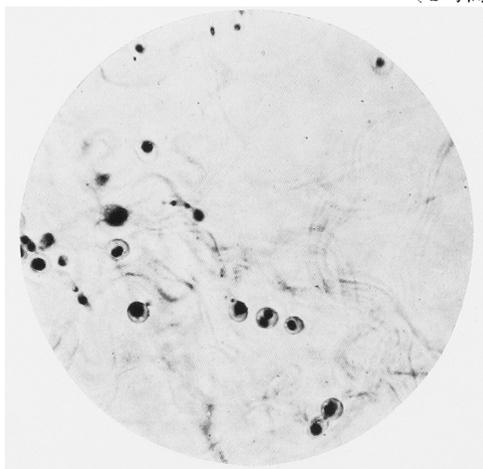


写真10 *C. alb.* 接種家兎皮下結合織伸展標本 AM 群(2時間)
遊離菌多く細胞反応弱い

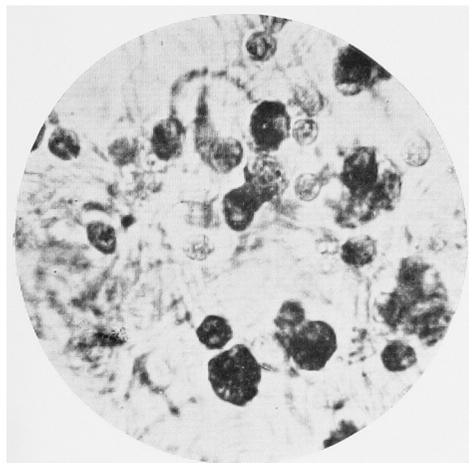


写真 11 *C. alb.* 接種家兎皮下結合織伸展標本.
対照 (48時間) 単球増加

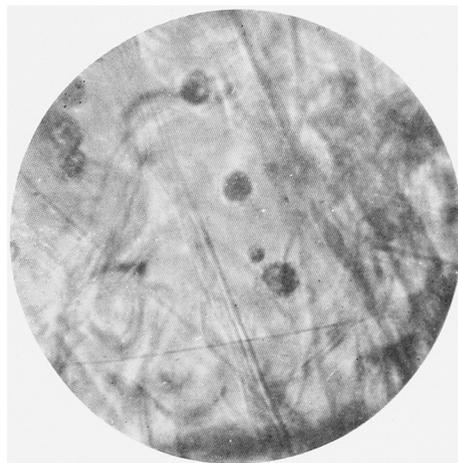


写真 12 *C. alb.* 接種家兎皮下結合織伸展標本.
AM 群 (48時間) 細胞反応弱い

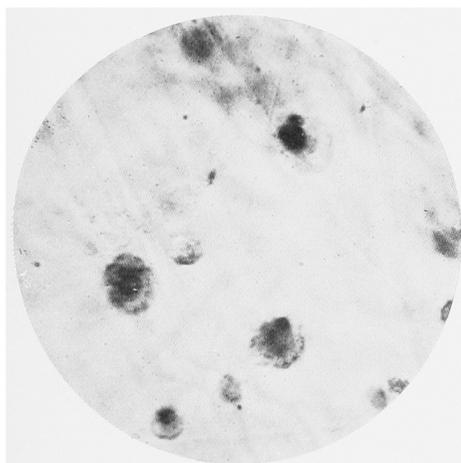


写真 13 *C. alb.* 接種家兎皮下結合織伸展標本.
対照 (4日) *C. alb.* 嚙菌

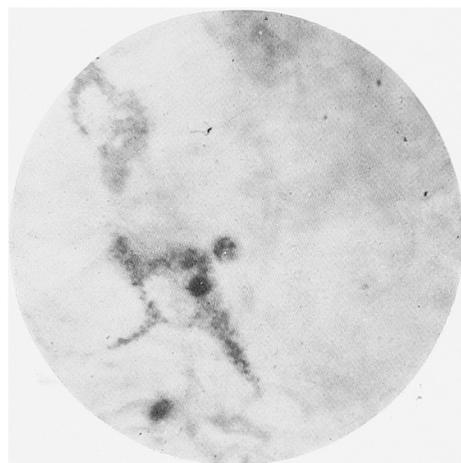


写真 14 *C. alb.* 接種家兎皮下結合織伸展標本.
対照 (7日) *C. alb.* 嚙菌 (組織球)

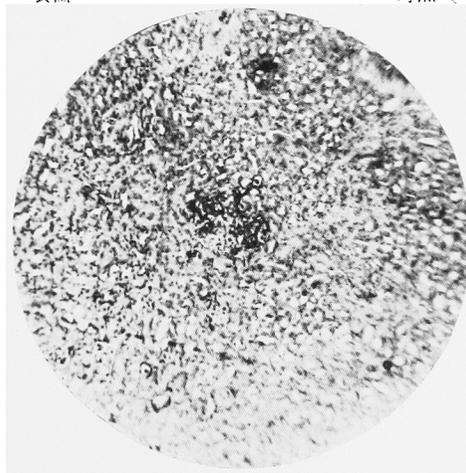


写真 15 腹腔内 *C. alb.* 接種マウス 対照 (48時間)
腎臓内結節少数 H-E 染色

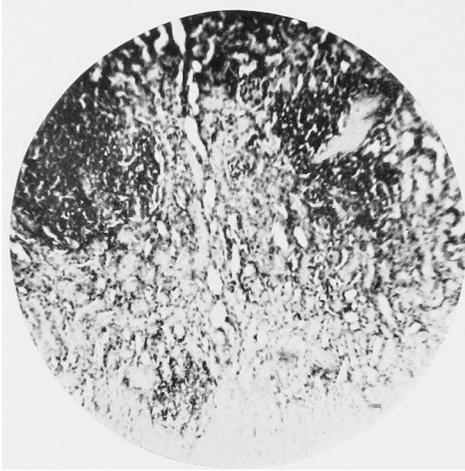


写真 16 腹腔内 *C. alb.* 接種マウス AcM 群.
(48時間) 腎臓内結節多数 H-E 染色

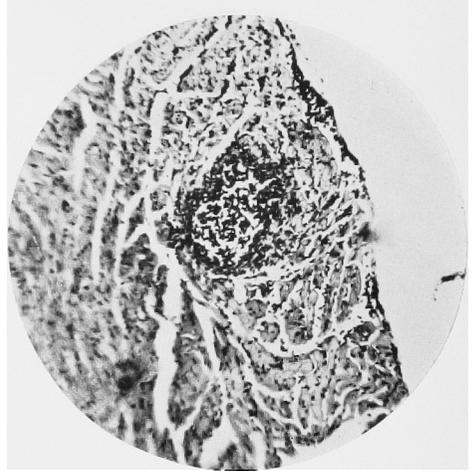


写真 17 腹腔内 *C. alb.* 接種マウス対照(48時間)
心臓内結節少数 H-E 染色

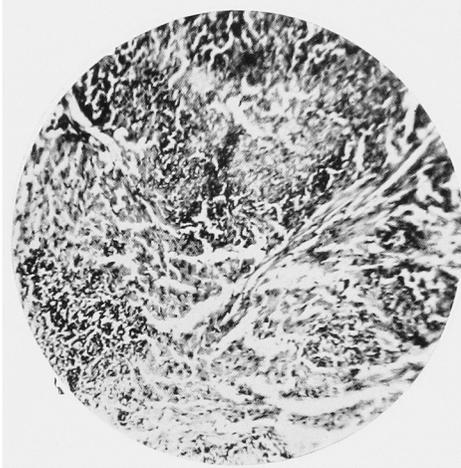


写真 18 腹腔内 *C. alb.* 接種マウス AcM 群 (48
時間) 心臓内結節多数 H-E 染色

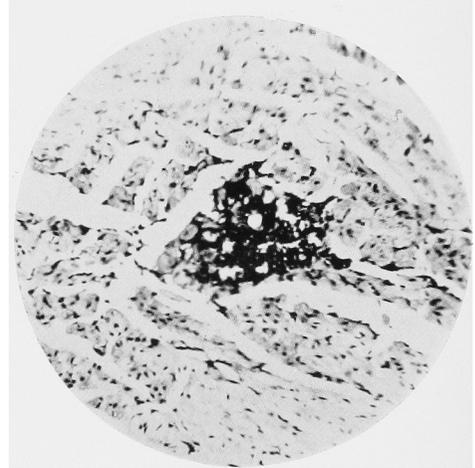


写真 19 腹腔内 *C. alb.* 接種マウス対照(48時間)
心臓内菌所見 PAS 染色

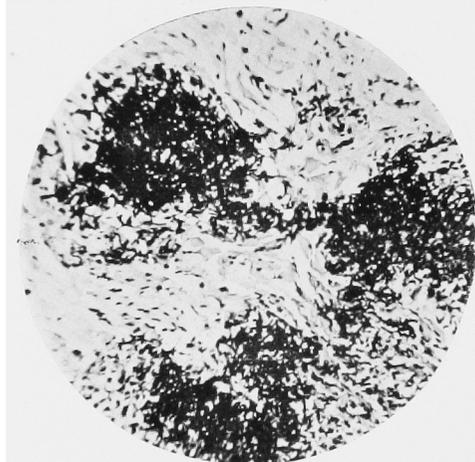


写真 20 腹腔内 *C. alb.* 接種マウス AcM 群 (48時間)
心臓内菌所見 PAS 染色

恐らく多数の要因が関連を有する事が想像されるが、本研究において証明し得た現象即ち Tc 系物質投与によつて単球等の *C. alb.* 喰菌作用を減弱せしめる事実も、亦 C 症発症因子として重要な役割を果すものと考え得る。

V. 結 語

実験的家兎肺 C 症の病理組織学的所見として、肺胞壁肥厚、結節、壊死、膿瘍形成等を認めたが、組織内菌所見に比し一般に細胞反応は軽微であつた。

C. alb. 接種家兎皮下結合織伸展標本により C 症の早期細胞反応を観察した結果、初期には多核白血球の滲出を認め、次で単球が増加し、更に類上皮細胞様大型単核細胞が出現し、遂には線維増殖により病巣は被包されるに至つた。

抗生物質使用と C 症との関係については、Tc 系物質が病変を悪化せしめ、発症に重大な影響を及ぼす事を認めたが、その機序は網内系機能低下及び *C. alb.* 喰菌現象の減弱等個体の防禦力低下にも関係ある事を認めた。

(本論文の要旨は日本化学療法学会近畿支部第 3 回総会並びに第 4 回日本化学療法学会総会に発表した。)

欄筆に当り、終始御懇篤なる御指導、御鞭撻を賜つた堂野前教授ならびに河盛助教授に深甚なる謝意を表す。又当初より厚き御支援を賜つた高橋久雄、服部正次両博士ならびに瀬良好澄国立療養所大阪厚生園長に深謝する。

参 考 文 献

- 1) CASTELLANI, A. Lancet, 1: 13, 1912.
- 2) 美甘義夫, 他: 結核, 25: (9 10 11), 昭 25.
- 3) 堂野前維摩郷, 他: 日本臨床, 10: 201, 昭 27.
- 4) 堂野前維摩郷, 他: 日本臨床, 11: 29, 昭 28.
- 5) REDAELLI, P.: J. Trop. Med, 27: 211, 1924.
- 6) IKEDA, K.: Arch. Path, 22: 62, 1936.
- 7) URSO, B.: J. Trop. Med, 54: 94, 1951.
- 8) EVANS, W. E. D, *et al.*: J. Path. Bact, 67: 531, 1954.
- 9) ADRIANS, S. M, *et al.*: Am. J. Path, 31: 859, 1955.
- 10) 加納守男: 南大阪病院医学, 1: 3, 昭 28.
- 11) 加納守男: 南大阪病院医学, 2: 1, 昭 29.
- 12) 加納守男: 南大阪病院医学, 2: 2, 昭 29.
- 13) 岸川基明: 日本臨床, 13: 199, 昭 30.
- 14) MOORE, M.: J. Lab. Clin. Med. 37: 703, 1951.
- 15) 美甘義夫, 他: 結核, 26: 521, 昭 27.
- 16) 美甘義夫: 日本臨床, 10: 2, 昭 27.
- 17) WOODS, J. W, *et al.*: JAMA, 145: 207, 1951.
- 18) HARRIS, H. J. JAMA, 142: 161, 1950.
- 19) KLIGMAN, A. M.: Am. J. Clin. Path, 21: 86, 1951.
- 20) 天野重安: 血液学の基礎, 丸善書房, 昭 23.
- 21) 翁 廷俊: 台湾医学会雑誌, 42: 345, 昭 18.
- 22) 三好為一: 十全会誌, 42: 1705, 昭 12.
- 23) ORMEROD, F. C, *et al.* Brit. M. J. 2: 1439, 1951.
- 24) OBLATH, R. W, *et al.*: Ann. Int. Med, 35: 97, 1951.
- 25) MENDELSON, R. D.: Arch. Path, 44: 459, 1947.
- 26) PARRILLO, O. J.: JAMA, 144: 747, 1950.
- 27) 三宅 仁, 他: 臨床と研究, 31: 633, 昭 29.
- 28) 東郷 靖: 結核研究の進歩, 8: 68, 昭 29.
- 29) CAMPBELL, C. C, *et al.* Proc. Soc. Exp. Biol. & Med, 70: 562, 1949.
- 30) PAPPENFORT, R. B, *et al.* Arch. Int. Med, 88: 729, 1951.
- 31) FOLEY, G. E, *et al.*: J. Inf. Dis, 85: 268, 1949.
- 32) 久保郁哉, 他: 日本臨床, 11: 5, 昭 28.
- 33) TOMASZEWSKI, T.: Brit. M. J, 1: 388, 1951.
- 34) LEIFNER, Z. A. Brit. M. J, 1: 491, 1950.
- 35) 樋口謙太郎, 他: 福岡医学雑誌, 44: 629, 昭 28.
- 36) 久保郁哉, 他: 日本臨床, 13: 1, 昭 30.
- 37) 青山進平, 他: 日本医事新報, 1606: 648, 昭 30.
- 38) SELIGMANN, E. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med, 79: 481, 1952.
- 39) SELIGMANN, E. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med, 83: 778, 1953.
- 40) 増田 策: 広島医学, 2 (原著号): 159, 昭 29.
- 41) 尾関一郎: 結核, 27: 273, 昭 27.