

実験的クリプトコッカス症に対する副腎皮質ホルモンの影響 特にその生体内菌分布に及ぼす影響について

佐々隆之

東京大学医学部上田内科（主任：上田英雄教授）

（昭和34年5月27日受付）

緒言

クリプトコッカス症は *Cryptococcus neoformans* の感染によつて惹起される人及び動物の真菌症である。BUSSE 及び BUSCHKE (1894~1896) により初めて報告されて以来、極めて稀な疾患とされていたが、近年真菌症に対する関心が急激にたかまり、更には抗生物質の広範な使用、或いは副腎皮質ホルモンの普及と相俟つて、その報告例も次第に増加しつつある。EMONS によれば、1952 年迄にすでに 221 例以上の報告¹⁾があり、また LITTMAN によれば 1955 年にはその症例数は 300²⁾を超したといわれるが、本邦においては、渡辺³⁾(1952) 及び五斗⁴⁾(1916) の報告に初まり、今日迄に未発表のものを含め総数 30 例^{5~32)}を数え、近年増加の傾向にある。

一方 1950 年にコーチゾンがリウマチ性疾患の治療に應用されてから、合併せる感染症或いは結核症の増悪せる報告が相次ぎ、以来コーチゾン系ホルモンの使用は感染症に対しては禁忌とされてきた。併し感染に対し生体の示す防禦反応には、特異的部分と非特異的部分とがあり、前者を化学療法によつて抑制するのと併行して、後者が特に生体にとって不利であるならば、これをコーチゾン系ホルモンにより積極的に緩和させる事は有利と考えられ、最近ではこれを肯定する幾多の報告^{34~51)}がなされた。即ち今日では、コーチゾン系ホルモンは抗生物質と併用の下に、適応を選んで使用すれば、感染症治療の強力な補助手段ともなり得るという事が出来よう。

真菌症に対するコーチゾン系ホルモンの影響については、臨床例においても動物実験においても否定的なものも多く、而もその報告の大部分はカンジダ症に関するもので、クリプトコッカス症に関する報告は極めて少ないようである。著者は実験的クリプトコッカス症に対し副腎皮質ホルモンを投与し、その影響を主として生体内における菌分布の面より検討したので、以下その成績を述べる。

実験方法及び実験成績

I. 実験的クリプトコッカス症における

臓器内菌数の消長

実験方法

実験動物としては 16~18 g の dd 系マウスを使用した。接種菌株は *Cryptococcus neoformans* DUKE 株を用い、SABOURAUD 寒天培地上に 37°C 3 日間培養した菌体を集め、生理的食塩水にて 3 回洗滌し、BÜRGER-TÜRK 血算板にて 0.25 cc 中に菌体 500 万を含む生理的食塩水浮游液を作製した（以下菌体の生理的食塩水浮游液の作製はすべてこの方法による）。接種方法は尾静脈接種とした。

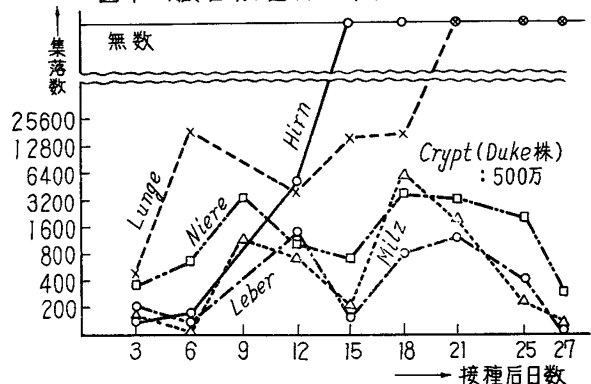
接種後 3 日目毎に 3 匹宛のマウスをエーテル麻醉下に解剖し、その脳・肺・肝・腎・脾の各臓器切片を無菌的に剔出し、torsion balance にて重量測定後 15 cc の滅菌生理的食塩水を加え、ホモゲナイザーにてエマルジョンとなし、その 0.5 cc に SABOURAUD 寒天 10 cc を加

表 1. 臓器内菌数の推移

臓器	接種後 3 日	6 日	9 日	12 日	15 日	18 日	21 日	25 日	27 日
脳	102	107	—	4,963	無数	無数	無数	無数	無数
肺	542	23,780	—	4,860	16,905	20,512	無数	無数	無数
肝	208	180	—	1,471	129	767	1,388	397	16
腎	344	711	3,351	1,197	736	3,990	3,250	2,476	293
脾	112	18	1,032	698	209	6,112	2,153	259	44

数字は臓器 1/30 g 当りから培養された集落数

図 1 臓器別菌数の消長



え、37°C 3 日間平板培養した。培地上の集落はその数が大なる時は熊谷式集落計算盤にて算定し、臓器 1/30g 当りに換算した（以下臓器内菌数の測定はすべてこの方法による）。

実験成績

各臓器の培養によつて得られた集落数の推移は第1表に示され、これを図

示すると第1図の如くなる（第1表、第1図）。図は横軸に菌接種後の日数を取り、縦軸には得られた菌数を4を底数とする対数によつて表わした。

即ち、接種された真菌は先ず肺に急速に増え、脳の菌数はこれにおくれて増加してくるが、菌接種後 12 日目に肺、脳の菌数が大略同数となり、以後脳の菌数の方が大となり、脳、肺の順に菌が無数に増加する。これに対し、肝・腎・脾の菌数は概ね平行し、終始高い値を示さなかつた。

II. 実験的クリプトコッカス症に対する副腎皮質ホルモンの影響

実験方法

接種菌株は *Cryptococcus neoformans* DUKE 株を用い、その菌体 62 万 5 千を 0.25 cc 生理的食塩水浮游液とし、マウス尾静脈より接種した。

副腎皮質ホルモンとしては米国 Schering 社製プレドニン注射用懸濁液を用い、これを注射用蒸溜水にて 10 mg/cc の濃度に希釈し、その 0.2 cc、即ち 2 mg/マウスを菌接種後 7 日目に皮下注射した。実験動物のマウスは 14~16 g の dd 系♂を使用し、各群に次の如き処置を施した。

A 群： マウス 20 匹

i) *Cryptococcus neoformans* 62.5 万接種

ii) プレドニン 2mg を菌接種後 7 日目に投与

K₂ 群： マウス 20 匹

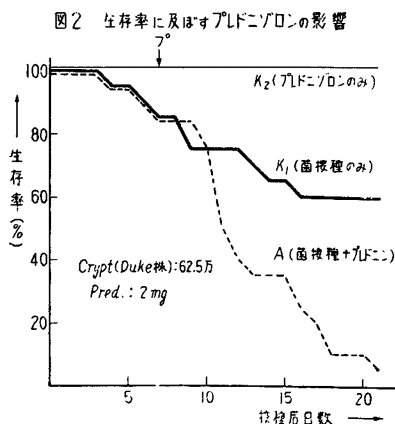


表 2

接種後日数 マウス群	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
A 群	20	20	20	20	19	19	18	17	17	17	15	10	8	7	7	7	5	4	2	2	2	1
K ₁ 群	20	20	20	20	19	19	18	17	17	15	15	15	14	13	13	12	12	12	12	12	12	12
K ₂ 群	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

数字はマウスの生存数

i) *Cryptococcus neoformans* 62.5 万接種

K₂ 群： マウス 10 匹

i) プレドニン 2mg を A 群と同じ日に投与

尚菌数計算用として、K₁ 群と全く同様に処置したマウス 20 匹を別に用意した。

菌数計算はプレドニン投与群では死亡せるマウスにつき死亡後直ちに、コントロール群では菌数計算用として別に同様に処置された生存せるマウス各 4 匹につき脳・肺・肝臓各器から行なつた。

実験成績

1) マウスの生存率に及ぼす影響

この成績は表 2、図 2 に示される。図は横軸に菌接種後日数を、縦軸にはマウス生存率を百分率で表した。

即ち 21 日間の観察により、プレドニン投与群ではその生存率が 5% に迄低下したのに対し、菌のみ接種したコントロール群では尚 60% の生存率を示し、明らかに有意の差を認めた。尚プレドニンのみ投与したコントロール群の生存率は 100% を示した。

2) 生体内菌分布に及ぼす影響

肝・腎・脾各臓器内の菌数の消長は表 3、図 3・4 に示される（第3表、第3図・第4図）。図3はプレドニン投与群の、図4はコントロール群のそれぞれ各臓器内の菌数の推移を示している。尚図は横に菌接種後日数を、縦軸には得られた菌数の値を4を底数とする対数で表した。

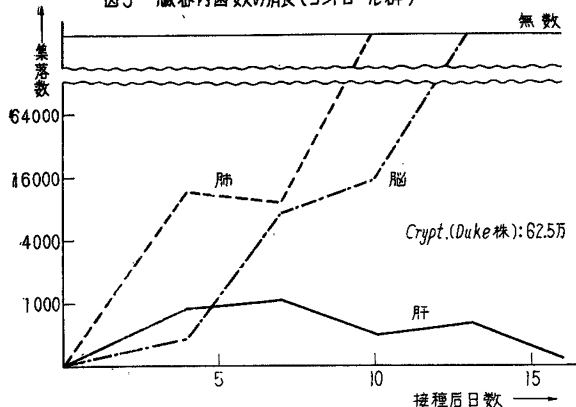
図によつて明らかな如く、コントロール群においては、菌は肺、脳の順に増えて無数に増加するが、プレドニン投与群においては、肺、脳、肝揃つて同時に、コン

表 3 臓器内菌数の推移の比較

臓器	接種後4日	7日	10日	12日	13日	14日	16日	17日
コントロール群	脳	423	7,250	15,970		無数		無数
	肺	12,920	11,000	無数		無数		無数
	肝	866	1,201	475		648		106
プレドニン投与群	脳			無数	無数	無数	無数	無数
	肺			無数	無数	無数	無数	無数
	肝			無数	無数	無数	無数	無数

数字は臓器 1/50g 当りから培養された集落数

図3 臓器内菌数の消長(コントロール群)



コントロール群より早く菌が無数となる。ここで特に注目すべきは、肝の菌数の受ける影響が顕著な事で、コントロール群では終始高値を示さなかつたのに対し、プレドニン投与群では脳・肺と同時に早期に無数に増加している。

3) 病理組織学的所見に及ぼす影響

マウス各臓器の *Cryptococcus neoformans* による肉眼的病変は一般に乏しく、只脳髄膜炎を起してくると、脳の弾力が低下し、軟化するのを認めた程度である。

染色法としては Haematoxylin-Eosin 染色及び Periodic acid Schiff 染色を行なつたが、菌体染色には後者が最も良いと思われる。

肺の変化は大・中・小種々の大きさの嚢腫形成が著明であり、その中に多数の菌体を認めた。嚢腫形成の著明なものでは、浮腫以外の部分は嚢腫で一杯で、呼吸面の殆んど認められぬものもあつた。その他には局所性出血、浮腫を多くの例に認めた。又細胞反応は認めないか、又あつても極く軽度の主としてリンパ球による浸潤を認めるのみであつた。

脳における変化も主として嚢腫の形成であり、その中に菌体多数を認めた。又脳ではかなり巨大な嚢腫を形成するものがあつた。

肝における主な変化は嚢腫形成と壊死巣であり、嚢腫の中には菌体を、壊死巣の周囲には軽度の細胞浸潤を認めた。

プレドニンを投与しないコントロール群の組織像も概ね同様の变化を認め、只嚢腫形成、嚢腫内の菌体数等において、その程度が何れもプレドニン投与群に比し軽度であつたが、菌数の消長に見られる様相はつきりした相違は認められなかつた。

III. アンフォテリシンによる実験的クリプトコッカス症の感染防禦実験に及ぼす副腎皮質ホルモンの影響

アンフォテリシン B は *Streptomyces* の 1 種から

産生される新抗かび抗生剤で、1955 年アメリカにおいて発見された。原末は親液性の黄色粉末で、従来用いられて来た抗かび抗生剤トリコマイシン、ニスタチン同様ポリエン系抗生剤 (Polyeneantibiotics) である。マウスに対する静注による急性毒性 LD₅₀ は 4.0~4.3 mg/kg といわれ、抗かび抗生剤としてその毒性は極めて低い。

1) 抗生物質を主とする各薬剤の *Cryptococcus neoformans* に対する最低発育阻止濃度

実験方法

被検菌は当教室にて分離せる *Cryptococcus neoformans* 田坂株を使用した。

薬剤はポリミキシン B、ニスタチン、トリコマイシン、アクチジオン及びアンフォテリシン B の抗生物質を主とし、別に色素剤としてゲンチアナ紫、水銀剤としてマーズニンを加えた。

各薬剤の稀釈系列は、ポリミキシン A、アクチジオン、ゲンチアナ紫、マーズニンにおいては注射用蒸留水にて、ニスタチンは特定の溶解液で、アンフォテリシン B は静注用薬液を用いて、トリコマイシンは pH 9.2 の KOH 水にて、それぞれ所用濃度の 10 倍に調製し、その 1 cc を pH 6.0 の SABOURAUD 液体培地の 9 cc に加えた。尚出来上りのトリコマイシンの稀釈系列の pH は 8.2 であつた。

次にこの稀釈系列に、*Cryptococcus neoformans* の 1 白金耳を 50 cc のパイヨンに浮游せしめた菌液の 1 滴を滴下し、37°C 48 時間後肉眼的判定によつて全く清澄なるものを発育阻止とし、最低発育阻止濃度を求めた。

実験成績

各薬剤の *Cryptococcus neoformans* 最低発育阻止濃度は表 4 の通りで、各薬剤にかなりの発育阻止作用を認め、特にアクチジオン、マーズニン、トリコマイシンが優れていた。

図4 臓器内菌数の消長(プレドニン投与群)

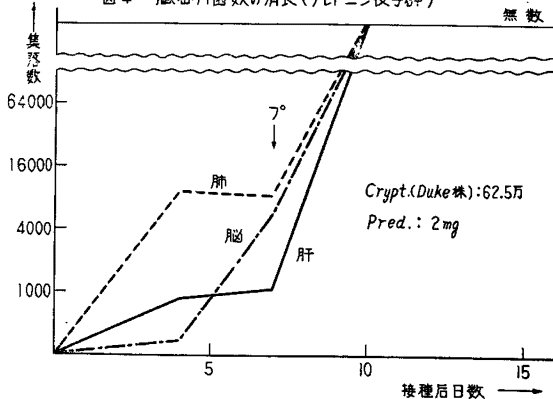


表 4 各薬剤のクリプトコッカス最低発育阻止濃度

薬 剤 名	最低発育阻止濃度 (/cc)
マーゾニン	0.12mcg
ゲンチアナ紫	3.2 mcg
ポリミキシンB	12.0 mcg
トリコマイシン	0.31 u
アンフォテリシンB	1.2 u
ニスタチン	8.0 u
アクチジオン	0.12mcg

2) アンフォテリシンBによる実験的クリプトコッカス症の感染防禦実験

最新の抗かび抗生剤であるアンフォテリシンBは、*Cryptococcus neoformans* 最低発育阻止濃度において、アクチジオン、トリコマイシンには、やや劣る

が、その毒性の極めて低い点からこれを取上げ、実験的クリプトコッカス症に対する感染防禦実験を試みた。

実験方法

実験動物は 14~17g の系 dd ♂ マウスを用い、1 群は 20 匹とした。

接種菌株は *Cryptococcus neoformans* 田坂株とし、500 万/0.25 cc の菌体生理的食塩水浮遊液を尾静脈より接種した。

アンフォテリシンBはその原末を注射用蒸溜水にて 1 mg/cc, 2 mg/cc, 4 mg/cc の濃度に懸濁せしめ、その 0.25 cc, 即ち 0.25 mg/マウス, 0.5 mg/マウス, 1 mg/マウスの 3 段階をそれぞれ異なるマウス群に、各群菌接種の翌日から 14 日間毎日、腹腔内に投与した。尚アンフォテリシンB懸濁液は、毎日投与前に新しく調製したものを用いた。

実験成績

各群マウスの生存数は表 5 に、生存率は図 5 に示される。図の横軸には菌接種後日数を、縦軸にはマウスの生存率を百分率で表した。

これより明らかな如く、菌のみ接種したマウス群の生存率は急速に低下し、12 日目迄には全マウスが死亡したのに対し、アンフォテリシンBによる治療群はかなり高い生存率を示した。又治療効果は、この実験では、1 mg/日及び 0.25 mg/日投与群が、0.5 mg/日投与群よりやや優れているようであつた。

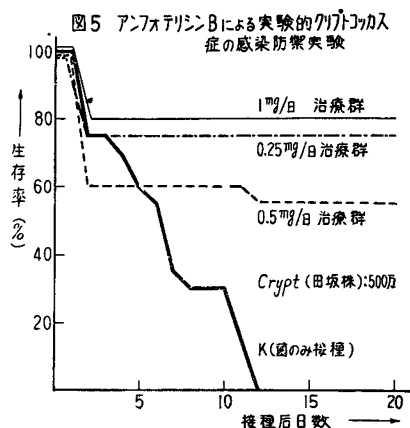
3) 感染防禦実験に及ぼす副腎皮質ホルモンの影響

実験方法

表 5

接種後日数 マウス群	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1.00mg/日投与群	20	20	16	16	16	16	16	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
0.50mg/日投与群	20	20	12	12	12	12	12	12	12	12	11	11	11	11	11	11	11	11	11	11
0.25mg/日投与群	20	20	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15	15
コントロール群	20	20	15	15	14	12	11	7	6	6	6	3	0							

数字はマウスの生存数



接種菌株は *Cryptococcus neoformans* 田坂株を使用し、その 125 万/0.25 cc 生理的食塩水浮遊液をマウス尾静脈より接種した。

副腎皮質ホルモンはプレドニン注射用懸濁液を用い、1.25 mg/cc の濃度に注射用蒸溜水にて稀釈した後、その 0.2 cc 即ち 0.25 mg/マウスを菌接種後 24 時間、48 時間の 2 回に亘り皮下注射した。アンフォテリシンBは原末を 1 mg/cc の濃度に注射用蒸溜水に懸濁せしめ、その 0.25 cc, 即ち 0.25 mg/マウスを、菌接種翌日より毎日腹腔内に投与した。尚アンフォテリシンB懸濁液は、毎日投与前新しく調製したものを用いた。

実験動物のマウスは 15~18g の dd 系 ♂ を使用し、各群に次の如き処置を施した。

A 群: i) 菌 125 万接種

ii) プレドニン 0.25 mg を菌接種後 24 時間及び 48 時間に 2 回投与

iii) アンフォテリシン B 0.25 mg/日毎日投与

B 群: i) 菌 125 万接種

ii) アンフォテリシン B 0.25 mg/日毎日投与

C 群: i) 菌 125 万接種

ii) プレドニン 0.25 mg を菌接種後 24 時間及び 48 時間に 2 回投与

K₁ 群: i) 菌 125 万接種

K₂ 群: i) プレドニン 0.25 mg を A, C 群と同時に 2 回投与

K₃ 群: i) プレドニン 0.25 mg を A, C 群と同時に 2 回投与

ii) アンフォテリシン B 0.25 mg/日毎日投与

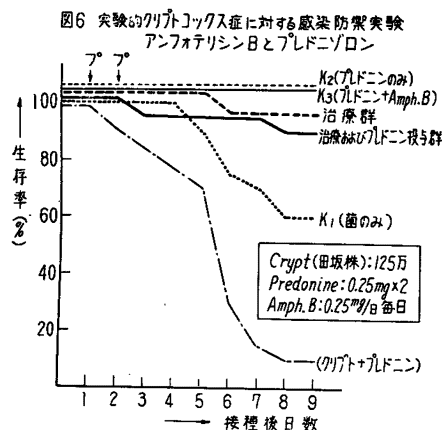
K₄ 群: i) アンフォテリシン B 0.25 mg/日毎日投与

以上各群の中、A, B, C, K₁ の各群

表 6

接種後日数	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
マウス群												
A 群	20	20	20	19	19	19	19	19	18	18	18	18
B 群	20	20	20	20	20	20	19	19	19	19	19	19
C 群	20	20	18	18	18	14	6	3	2	1	1	0
K ₁ 群	20	20	20	20	20	18	15	14	10	8	6	5
K ₂ 群	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
K ₃ 群	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

群数字はマウスの生存数



は、マウス各 40 匹とし、中 20 匹については生存率を観察し、残り 20 匹について菌数計算を行なった。K₂, K₃, K₄ の各群は、マウス各 10 匹とした。

菌数計算は菌接種後 3 日目毎に、A, B, C, K₁ 各群の中菌数計算用に用意された生存せるマウス各 2 匹につき、肺・脳・肝の各臓器から行なった。

実験成績

1) マウス生存率に及ぼす影響

マウス群の生存数は表 6 に、生存率は図 6 に示される。図は横軸に菌接種後日数を、縦軸に生存率を百分率で表した。

即ち、C 群 (菌+プレドニン) の生存率は急速に低下し、菌接種後 11 日目迄に全マウスが死亡した。K₁ 群 (菌のみ接種) はこれに次ぎ生存率低く、接種後 11 日目には 25% であった。これに対し治療群 B は極めて高い生存率を示し、更に注目すべきはプレドニンを併用した A 群 (菌+アンフォテリシン B + プレドニン) が B 群に劣らぬ生存率を示した事であった。即ちこの実験では、プレドニンはクリプトコッカス症に対するアンフォテリシン B の治療効果に何等の悪影響を与えなかつた事が明らかである。

尚 K₂ 群 (プレドニンのみ)、K₃ 群 (プレドニン+アンフォテリシン) 及び K₄ 群 (アンフォテリシン B のみ) は何れも 100% の生存率を示した。

2) 臓器内菌数の消長に及ぼす影響

この成績は表 7、図 7・8・9 の通りである。図はすべて横軸に菌接種後日数をとり、縦軸には得られた菌数を 4 を底数とする対数で表した。又図 7 は脳、図 8 は肺、図 9 は肝における成績である。

脳・肺・肝共に C 群 (菌+プレドニン) 及び K₁ 群 (菌のみ接種) において、臓器内菌数の急速な増加を認め、接種後 10 日以内に何れも無数に増加した。これに対し治療群 B では、各臓器中の菌数は一定以上には増えない。又治療とプレドニンの併用群 A は B 群と概ね平行する臓器内菌数の消長を示し、生存率曲線にみられた結果と一致した。

只アンフォテリシン B による治療は、A, B 両群において、各臓器中の増殖を抑制はするが、尚相当数の菌数を数え、これを陰転せしめる程の効果を認める事は出来なかつた。

尚この実験においては、脳・肺・肝各臓器において、

表 7 臓器内菌数の消長に及ぼす治療とプレドニゾンの影響

臓器	マウス群	接種後 3 日	6 日	9 日	12 日	16 日
脳	A	3,700	26,000	21,000	640	12,000
	B	1,900	11,000	6,500	610	8,000
	C	180	95,000	無数		
	K ₁	2,000	無数	無数	無数	
肺	A	650	7,500	7,000	1,500	6,300
	B	340	3,800	800	700	5,530
	C	86,240	無数	無数		
	K ₁	34,800	86,000	無数	無数	
肝	A	4,000	14,000	34,000	4,800	1,270
	B	6,700	32,000	9,500	4,000	4,000
	C	12,300	18,000	無数		
	K ₁	46,000	22,400	無数	無数	

数字は臓器 1/30 g 当りから培養された集落数

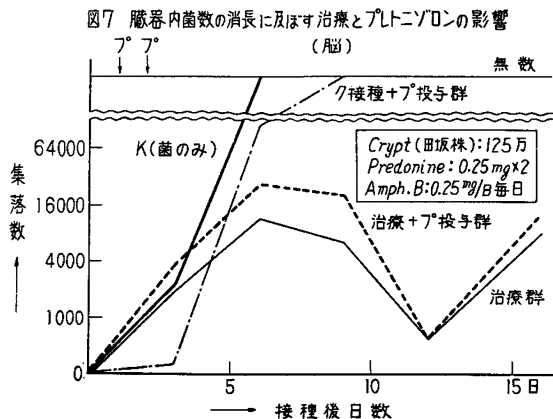


図8 臓器内菌数の消長に及ぼす治療とプレドニゾンの影響

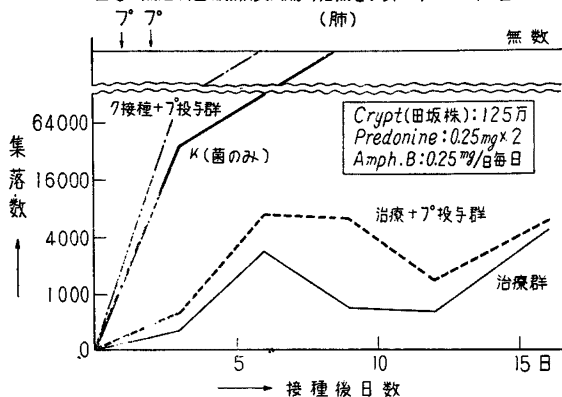
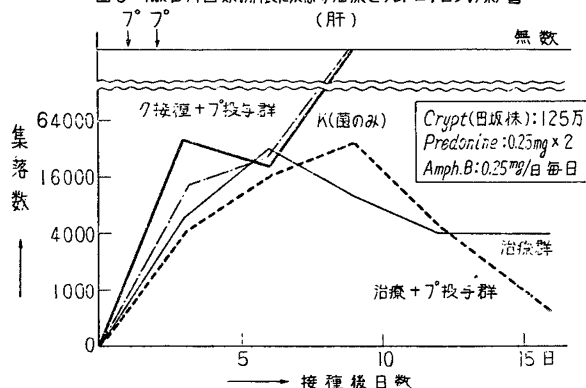


図9 臓器内菌数の消長に及ぼす治療とプレドニゾンの影響



K₁ 群 (菌のみ接種) と C 群 (菌+プレドニン) との間に、臓器内菌数の消長に関しては、何れも有意の差を認め得なかつた。

考 案

クリプトコッカス症の発症に関しては、古くは生体に腐生する本菌^{62,63}より起るとする内因説があつたが、EMONS による土壌⁶⁴及び鳥糞よりの本菌の分離証明以来、自然界よりの本菌⁶⁵の侵入によつて発病するものとされている (外因説)。

何れにせよクリプトコッカス症の報告が抗生物質の出現、更に続いて副腎皮質ホルモンの普及と期を同じうして増えて来た事は事実であり、その理由の大部分が、真菌症に対する関心の急激なたかまりにより、多くの症例が正確に診断されるようになった事に帰せられるかも知れないが、副腎皮質ホルモン使用の影響も又その原因の1つとして否定し得ない。

真菌症と副腎皮質ホルモンとの関係については、最近その報告もかなり多くなされているが、その大部分は *Candida* による動物実験の否定的なものである⁵⁸⁻⁵⁹。併し SCHERR⁶⁰⁻⁶² はマウスにおける実験的カンジダ症で、コーチゾンは軽感染に対してはこれを増強せしめる

が、中等症には影響なく、重症感染に対してはむしろそれを緩和すると報じ、又カンジダ敗血症をトリコマイシンと抗炎症性ホルモンの併用により治療せしめ得たという大久保の報告⁶³等、好影響をみたとするものも少数ある。

クリプトコッカス症に対する副腎皮質ホルモンの影響に関しては、その報告は極めて少いが、LITTMAN はコーチゾンの大量投与では悪影響がある⁶⁴といい、又副腎皮質ホルモンの使用により、潜伏性感染が顕性となつた臨床例⁶⁵の報告もある。

扱著者はマウスにおける実験的クリプトコッカス症に対する副腎皮質ホルモンの影響、更にはアンフォテリシンBによる感染防禦実験に及ぼす該ホルモンの影響を、主として生体内菌分布の面より検討し、その機序を解明せんとした。

マウスに *Cryptococcus neoformans* DUKE 株 500 万接種した場合の脳・肺・肝・腎・脾各臓器中の菌数の推移では、先ず肺において菌数の急速な増加が見られているが、これは接種方法を静脈注射とした関係上当然の事と思われる。これに対し脳内の菌数は肺におくれて増加し始め、接種後12日目に両者の菌数が大略同数となり、以後脳の菌数の方が大となり、脳・肺の順に無数に増加している。クリプトコッカス症の臨床例の報告をみるに、初感染の肺の病変は限局性の比較的良性的経過をとる事もあるが、大多数において結局は中枢神経系の感染を惹起し、これが直接の死因となつている。かくの如く、*Cryptococcus neoformans* が中枢神経系に対し親和性を有つている事は諸家の認める所であり、著者のマウスによる動物実験でも、同様な結果が得られた事は興味深い。

尚肝・腎・脾中の菌数は概ね平行し、終始高い値を示さなかつたので、以後の実験においては肝のみを取り上げ、後の2者の菌数計算は省略する事とした。

実験的クリプトコッカス症が副腎皮質ホルモンの使用により、その生存率の著明な低下をみる事は著者の実験で明らかであり、その機序を追求するため、マウス各臓器からの菌の定量培養を併行したわけである。

Cryptococcus neoformans DUKE 株 62.5 万静脈接種後7日目にプレドニゾロン 2mg を皮下投与すると、肺・脳の菌数は菌のみ接種したコントロール群のそれより早く無数に増加し、更にコントロール群では終始高い値を示さなかつた肝の菌数もが、肺・脳と同時に無数に増加して行くという事実は、副腎皮質ホルモンが生体内の菌の全身播種を促進するためと解釈する事が出来よう。この事実は、元来経口ないし経皮接種が困難といわれる *Candida*

に対し、コーチゾンを併用すると全身感染を惹起せしめ得るという報告^{68, 69)}とも一致する。

副腎皮質ホルモンによる悪影響は、一般細菌感染、ピルシス感染、更には結核菌感染にもいって同様に見られる事であるが、これら感染症も副腎皮質ホルモンを有効な抗生物質に併用する時には、その治療効果を劇的に増強せしめ得る場合もある。しからば真菌症においても、かかる併用効果を期待し得るや否やの疑問が当然生じてよい。

クリプトコッカス症の治療は従来非特異的のものととして、サルファ剤・ペニシリン・ヨードカリ・芳香族ジアミン・自家ワクチン・発熱療法・X線深部治療等々、千差万別のものが行なわれて来た。更に最近に至つては、ニスタチン・トリコマイシン・アクチジオン等の抗かび抗生剤による治療報告^{66, 67)}もある。その中には有効であつたという報告も少なくないが、クリプトコッカス症がその特性として自然緩解をみるために、治療効果の判定にはかなり困難を伴うものであり、実際に抗生剤が有効であつたか否か疑わしい場合もある。

臨床上有用な抗真菌剤としては、抗菌力の大きな事は、勿論の事、それにも増して毒性の低い事が強く要望される。この点に関し、従来の抗真菌剤には理想的なものとはなかつたといつてよい。

アンフォテリシンBは最新の抗かび抗生剤の1つであり、*Cryptococcus neoformans* に対する最低発育阻止濃度において、トリコマイシン・アクチジオンにやや劣るとはいへ、その毒性の低い点から今日最も有望な抗真菌剤の1つといえよう。クリプトコッカスに対する治療実験或いは臨床例の肯定的報告もあり^{81, 68-72)}、著者の動物実験でも著明な感染防禦効果を認めた。

そこで実験的クリプトコッカス症に対し、アンフォテリシンBと副腎皮質ホルモンとの併用を試みて、特に菌分布の面よりその影響を観察したのであるが、*Cryptococcus neoformans* 田坂株 125 万を接種し、0.25mg/日毎日のアンフォテリシンBによる治療を行なうと、治療群は非治療群に比し各臓器中の菌の増殖が著明に阻止されている。併し薬剤により菌増殖が阻止されたとはいへ、治療群マウス臓器中菌数も尚かなり大であり、本剤の作用はむしろ静菌的というべく、本剤による治療のみでは完全を期し難い。

ここで更に注目すべきは、薬剤の菌増殖阻止作用に対し、プレドニゾロンの併用がなんら悪影響を与えていない事である。即ち真菌症においても、強力な化学療法に併用した副腎皮質ホルモンは、その使用量を誤らなければ薬物の抗菌作用に対し、悪影響を与えない事が知られたわけである。従つて本ホルモン併用の臨床応用は、そ

の抗炎症作用によつて、病巣の滲出機転・線維化作用を抑制し、薬剤の効果と相俟つてよりよき治療効果が期待しうるわけである。

結 論

マウスにおける実験的クリプトコッカス症に対する副腎皮質ホルモンの影響を、主として生体内菌分布の面より観察し、次の結果を得た。

1) *Cryptococcus neoformans* はマウスにおける実験的クリプトコッカス症においても、臨床例と同様、中枢神経系に対し親和性を有する。

2) マウスにおける実験的クリプトコッカス症において、副腎皮質ホルモンはマウスの生存率を著明に低下せしめるが、これは本ホルモンが生体内真菌の全身播種を促進するためである。

3) アンフォテリシンBは、実験的クリプトコッカス症に対し、著明な感染防禦効果を有するが、これはアンフォテリシンBが生体内に於いても真菌の増殖を阻止するためである。併し治療群マウスの各臓器中の生菌数も尚かなり高く、菌培養を陰転せしめる程の効果はない。

4) 実験的クリプトコッカス症におけるアンフォテリシンBの生体内抗菌作用を、副腎皮質ホルモンは阻害しない。従つて本症の治療には、強力な化学療法を行なうと共に本ホルモンの併用を行なえば、その抗炎症作用によつて、よりよい治療効果を期待しうる。

稿を終るに当つて、上田教授の御指導並びに御稿閲、美甘前教授、上田内科 福島講師の御指導を深く感謝し、上田内科 金児博士、明石博士、池本博士、進藤博士、大塚学士の御協力、病理学的検索に当つての東京医大高教授の御援助を感謝する。

本研究は文部省科学研究費に負う所が大きい。

本論文の要旨は、昭和33年5月、34年4月の第32、第33回日本伝染病学会総会、昭和33年10月の第2回日本医真菌学会総会に発表した。

文 献

- 1) EMONS, E. E., *et al.*: University of Michigan Medical Bulletin, 18: 43, 1952
- 2) LITTMAN, M. L. & ZIMMERMAN, L. E.: Cryptococcosis, 3, 1956
- 3) 渡辺信吉: 福岡医科大学雑誌, 8: 470, 1915
- 4) 五斗欽吾: 大学紀要, 15: 75, 1915
- 5) 百瀬文郎: 十全会雑誌, 34: 609, 1941
- 6) 松岡松三: 実験医報, 27: 1124, 1941
- 7) 緒方知三郎, 三田村篤四郎: 日本医事新報, 1008: 36, 1942
- 8) 江頭靖之: 日本病理学会会誌, 33: , 1943
- 9) 小川勝士, 松本万輔: 細胞核病理学雑誌, 1: 410, 1944
- 10) 佐藤弘永, 他: 日本病理学会会誌, 42: 326, 1954

- 11) 北本治, 他: 日伝会誌, 30: 360, 1956
- 12) 堀内直, 他: 日本産婦人科学会東京地方部会会報, 4: 4, 1955
- 13) 土岐謹治, 他: 日本内科学会雑誌, 45: 1105, 1955
- 14) 加々美光安: 臨床の日本, 3: 311, 1956
- 15) 丸茂美千穂, 近藤芳朗: 小児科診療, 20: 931, 1957
- 16) 金子二郎, 他: 最新医学, 12: 1779, 1957
- 17) 山元尚泰: 東京医事新誌, 71: 556, 1954
- 18) 螺良義彦, 他: 日本病理学会会誌, 45: 354, 1956
- 19) 村上育郎: 岡山医学会雑誌, 65: 624: 1953
- 20) 深瀬政市, 藤本哲雄: 日本内科学会雑誌, 40: 618: 1951
- 21) 川路清高, 橋口俊照: 鹿児島大学医学雑誌, 7: 127, 1955
- 22) 東大沖中内科教室: Personal communication, 1957
- 23) 福代良一: 日本医事新報, 1804, 1958
- 24) 弥永竜琅, 他: 日本内科学会雑誌, 46: 951, 1957
- 25) 高橋暁正, 他: 最新医学, 13: 315, 1958
- 26) 山川邦夫, 他: 日本内科学会雑誌, 46: 342, 1957
- 27) 山川邦夫, 他: 日本内科学会雑誌, 47: 830, 1958
- 28) 群大第1外科教室: Personal communication
- 29) 東京河北病院: Personal communication
- 30) 京都星ヶ丘病院: Personal communication
- 31) 古賀久治, 他: 日本内科学会雑誌, 印刷中
- 32) 高木八郎, 望月和子: 日本内科学会雑誌, 47, 1371, 1959
- 33) 美甘義夫, 福島孝吉: Chemotherapy, 6: 127, 1958
- 34) 真下啓明: Chemotherapy, 6: 259, 1958
- 35) 勝正孝: Chemotherapy, 6: 265, 1958
- 36) 真下啓明: 内科, 2: 472, 1958
- 37) BAKER, B. L. & INGLE, D. J.: Physiological and Therapeutic Effects of Corticotropin (ACTH) and Cortisone, 121, 1953
- 38) 中川圭一, 佐藤義雄: Chemotherapy, 6: 307, 1958
- 39) 三方一沢, 他: Chemotherapy, 6: 309, 1958
- 40) 影山賢児, 青木忠夫: 日伝会誌, 32: 348, 1958
- 41) 影山賢児: 日伝会誌, 32: 349, 1958
- 42) 平木潔, 他: 日伝会誌, 32: 315, 1958
- 43) 菅野亨, 他: 日伝会誌, 32: 943, 1959
- 44) 篠原研三: 日本臨床結核, 16: 676, 1957
- 45) 林直敬: 日本臨床結核, 16, 670, 1957
- 46) ZINSER, H.: Bacteriology, 352, 1957
- 47) 高橋欽一, 吉沢繁男: 日本臨床結核, 16: 686, 1957
- 48) 北本治: 内科, 2: 480, 1958
- 49) 河盛勇造, 他: Chemotherapy, 6: 305, 1958
- 50) 中川圭一, 小林伝: Chemotherapy, 7: 28, 1958
- 51) 三方一沢, 他: Chemotherapy, 7: 26, 1959
- 52) BENHAM, R. W. & HOPKINS, A. M.: Arch. Derm. Syph., 28: 532, 1933
- 53) FELSENFELD, O.: A. J. Med. Sc., 207: 60, 1944
- 54) EMONS, C. W.: J. Bact., 62: 685, 1951
- 55) CARTER, A. S. & YOUNG, J. L.: J. Path. Bact., 62: 271, 1950
- 56) ERICH SELIGMAN: Proceeding of the Society for Experimental Biology and Medicine, 83: 778, 1953
- 57) NEWCOMER, V. D., et al.: J. Invest. Derm., 20: 315, 1953
- 58) 竹本忠良, 他: Chemotherapy, 4: 152, 1956
- 59) 久保郁哉: カンジダ症班会議(昭和32年11月), 1957
- 60) SCHERR, G. H.: Bacteriological Proceedings, 1953
- 61) SCHERR, G. H.: Internationale di Microbiologia 3: 44, 1953
- 62) SCHERR, G. H.: Mycopathologia et Mycologia Applicata, 6: 325, 1953
- 63) 大久保晃, 他: 内科, 3: 779, 1959
- 64) LITTMAN, M. L. & ZIMMERMAN, L. E.: Cryptococcosis, 150, 1956
- 65) 佐々隆之, 他: Chemotherapy, 6: 310, 1958
- 66) WILSON, H. M. & DURYEA, A. W.: The A. M. A. Arch. of Neurology and Psychiatry, 66: 470, 1951
- 67) CARTON, C. A.: Ann. of Int. Med., 37: 123, 1952
- 68) 黒田稔, 他: Chemotherapy, 5: 181, 1957
- 69) 螺良英郎, 他: Chemotherapy 5: 181, 1957
- 70) 高橋久雄, 他: Chemotherapy, 6: 229, 1958
- 71) FRITZ, P. M. J., RUBIN, H. & POSER, C. M.: Ann. Int. Med., 49: 249, 1958
- 72) GANTZ, J. A., NUETZEL, J. A. & KELLER, L. B.: Arch. Int. Med., 102: 795, 1958