Candida 症 の 発 病 機 構 に 関 す る 研 究 第 1 報

経口接種 Candida albicans の全身感染に及ぼす Cortisone, Nitromin 投与並びにレントゲン線照射の影響

 堀
 正
 雄

 昭和医科大学第一内科教室
 (主任 川上保雄教授)

(昭和 34 年 6 月 18 日受付)

緒 言

抗生物質療法の発達普及は細菌性疾患の治療に劃期的 な進歩を齎らし、細菌感染症を完全に克服した感を与え たが、その反面従来より余りかえりみられなかつた不完 全真菌症による併発症、即ち カンジダ症(Candidiasis、 Monilliasis、以下、 C 症と略す)が 現れることが 判明 し、これが重要視される様になつた。

C 症の研究は古く、1839 年 LANGENBECK が乳児の 鵞口瘡の病巣から Candida albicans (以下, C. alb. と 略す)を分離したことに始まり、次で 1905 年 CASTEL-LANI が肺 C 症を記載して以来、その後多くの研究者に より C 症及びその病原性に就いての研究が報告され、本 属病原菌としては C. alb. が唯一のものとされている。

Candida は広く人体内(即ち,正常人の鼻腔,口腔,咽頭,喀痰,胃腸管内容,膣分泌液,表皮等)に常在するが,これが如何にしてC症の発症をきたすかに就いては未だ充分に解明されたとはいい難く,この問題に関しては寄生個体の抵抗力の減弱,抗生物質投与の影響,混合感染等の要因が問題となり,諸家により研究されている。

即ち、C症の発症機転に関して、先づ宿主の抵抗性の減弱ということが問題となる。例えば昏睡、癌、結核、糖尿病その他重篤疾患の場合に Candida が高率に 検出されることも周知の如くであり、就中白血病は 2 次的汎発性 C症の発生原因となることが多いと言われている事実からして、骨髄機能と共に全身抵抗力を減弱せしめる様な要因として Nitrogen mustard、antifolic acid の類の骨髄機能抑制剤の使用が充分に考慮されている。また副腎皮質ホルモンの諸種感染症に及ぼす影響についての多くの臨床的並びに実験的研究により、一般には感染症を誘発ないし増悪する事が知られ、最近真菌感染症に対しても類似の影響のあることが報告されている。

次に抗生物質投与による汎発性C症の発症機転に就いては、1951 年 MOORE²⁾、PEPPENFORT²⁾、美甘³⁾ 等は 抗生物質自体が直接に Candida の増殖を促進すると 説 き、HARRIS⁴⁾、WOODS⁵⁾、BROWN⁶⁾、久保⁷⁾等は抗生物質投与により菌交代現象が起り、その現象の一部として Candida の増殖が生じ、本療法に伴う Vitamin B 群欠 乏症による粘膜病変更に組織抵抗の減退を来たすことが Candida の増殖或いは発症の重要な原因であるとしている。かくして抗生物質投与によるその影響が C. alb. そのものに対しても認められるものであるが、同時に起る菌交代現象が、特に C. alb. と他の細菌との混合感染を惹起する可能性も無視し得ないことである。

以上の如く,汎発性C症の発症機転に関しては幾多の要因があるが,著者は自然状態に於いて生体内に C. alb. が最も屢々存在する腸管内より生体の全身抵抗力の低下に伴つて,Candida 全身感染を惹起し得るか否かを検討しようとした。此の際恐らく著者の研究が始めてであろうが,C. alb. の経口接種という最も自然に近い 経路でCandida 全身感染を試み,生体側の条件を変化せしめる要因として大量の Cortisone,Nitromin 投与並びに レントゲン線の全身照射を行ない,興味ある知見を得たので,ここに報告する。

第1章 経口接種 Candida albicans の全身感染に 及ぼす Cortisone 投与並びにレントゲン線全身照射の 影響

従来より細菌ないしヴィールス感染症に対し副腎皮質ホルモンが影響を及ぼす事が知られていたが、最近真菌感染症に対しても類似の影響のある事を報告されている。即ち、Cortisone が諸種感染症に及ぼす影響に就いて、多くの臨床的並びに実験的研究により一般には感染症を誘発ないし増悪する事が知られている。

THOMAS⁸)に依れば、Cortisone の感染症増悪効果の作用機序の説明に就いて、網内系細胞に対する直接効果を主張している。またC症に対しての Cortisone 投与の影響に関しては、SELIGMAN⁸)、堂野前等¹⁰)はマウスにC. alb. 腹腔内接種した場合、Cortisone 投与により死亡率が高まり、臓器培養上でもC. alb. が認められ、所謂 Candida 全身感染を惹起し得た事を報告している。

次にマウスにレントゲン線を照射すると、腰々細菌感 染 (菌血症)11~14)が成立する事は周知の如くであり、 レントゲン照射は細菌に対する 感受性の 亢進15~18)を 来 たす事も認められている。またレントゲン照射と実験的 感染に関する報告は、Pneumococcus, Streptococcus, Pseudomonas aeruginosa, Bruccella 菌及び腸炎菌等の 細菌については屢々みられるが、真菌に対して検討した 報告は極く少ないようである。

著者は以上の如き 文献的考察を参照して、 C. alb. 経 口接種したマウスの全身抵抗力を減弱せしめる様な要因 として、大量の Cortisone 投与、レントゲン線全身照射 等の併用により、Candida 全身感染を惹起し得るか否か を検討すると共に、その予備実験として Cortisone 各種 量の単独投与によるマウス死亡率 の 検討並びに C.alb.の単独静脈内接種群 と 単独経口接種群 との マウス死亡 率, 臓器剖検, 培養所見に就いて比較検討したのでその 成績を附記する。

a) 実験動物は体重 20g 内外の ddN 系マウスを 使

〔1〕 実験材料及び実験方法

用し,オリエンタル固形飼料並びに水で飼育した。b) 使 用南株は Harvard 系 C. alb. を使用した。 c) 菌接種 量及び接種方法は、C. alb. を 1L の SABOURAUD 寒天 「斜面培地に1週間培養し、200 mcg/ml の濃厚懸濁液と して、その 0.1 ml, 即ち 20 mcg をゾンデにより 1 回 経口接種した。静脈内接種に於ける菌量は、血球計算に 順じて 6×106 を尾静脈内に1回接種した。d) 薬剤投与 量及び投与方法, Cortisone は1回 0.2~5 mg を使用 したが、その所定量は常に 0.1 ml となる様に生理的食 塩水で稀釈しマウス背部皮下に注射した。Tetracycline (Achromycin) は 10 mg を生理的食塩水 0.1 ml に懸 濁し、1日1回3日間連続ゾンデにより経口投与した。 e) X線照射量及び照射方法は,深部治療用機械を使用 し、管球電圧 150 kV, 管球電流 25 mA, 濾過板 Al0.5 mm+Cu 0.7 mm, 距離 40 cm, 1 分間入射量 9.3 % であり、1 日 1 回 100 7 を 5 日間連続計 500 7 を全 身照射した。マウスは直径 20 cm, 高さ 3 cm の上部に 多数の穴を開けた円形ボール箱に入れ照射した。f) 観 察期間及び臓器剖検培養方法,実験動物は2週間観察 し、死亡マウスは自家融解のあると思われるものは検索 より除外し、また生存マウスはエーテル麻酔後になるべ く無菌的に開腹し、主に肝臓並びに腎臓について臓器表 面をスパーテルで焼灼後, 夫々2カ所以上を白金線で穿 刺し, Sabouraud, Littman 及び Eosin Methyleneblue 培地に 37°C 48 時間培養した。尚, 一部については, 肝及び腎を無菌的にホモゲナイズして其の1白金耳を培 養した。 g) 病理組織学的検索には, Formalin固定.

Paraffin 包埋切片について、Haematoxylin-Eosin Gram 及び Good Pasture 染色を行なつた。

[2] 実 験 成 績

1) Cortisone 各種量単独投与に依るマウス死亡率 先づ予備実験として, C. alb. を接種せずに Cortisone の各種量単独投与に於けるマウス死亡率を検討した結果

は、Cortisone 総量 0.4 mg 及び 5 mg の皮下注射によ り、2 週間以内に約 20%~60% の死亡率を認めた。ま た Cortisone 5 mg 1 回の皮下注射によつて約 50% の 死亡率を認めた(表1)。

表 1 コーチゾン各種量投与とマウス死亡率 (2週間以内死亡率)

(123/2017)							
	1 回 投与量	投与回数	2 週間以 内死亡率	投与 総量	死 亡 率 棒グラフ		
生理的 食塩水	0. 1 cc	•	0/5				
"	0.1 cc	••	0/5				
11	0. 1 cc	•••••	0/5				
コーチ ゾ ン	0.2 mg	•••	1/5	0.6 mg	_		
"	0.4 mg	•	1/5	0.4 mg	_		
"	0.4 mg		2/5	2.0 mg			
"	0.6 mg	•	0/5	0.6 mg	 		
"	1.0 mg	•	2/10	1.0 mg	_		
"	1.0 mg	••	1/5	2.0 mg			
"	2.0 mg	•	3/10	2.0 mg			
"	2.0 mg	• •	3/5	4.0 mg			
#	3.0 mg	•	1/5	3.0 mg			
"	5.0 mg	•	6/10	5.0 mg			
"	5.0 mg	•	5/10	5.0 mg			

2) C. alb. の単独静脈内接種と単独経口接種とに於 けるマウス死亡率の比較検討並びに臓器剖検及び培養所

C. alb. の単独静脈内接種群では、2週間以内に 10 例中9例が死亡したが、C. alb. 単独経口接種群 では 2 週間 13 例全例が生存した (図1)。

次に両群の臓器剖検培養所見に 就いての 結果は、C. alb. 単独静脈内接種群に 於ける 肉眼的臓器剖検所見と して、9例の死亡マウスの肝臓に6例、腎臓では4例に 膿瘍様結節を認め、臓器培養上死亡マウス9例中8例が 肝臓に、9例に腎臓から純培養でC.alb. が認められ、 また生存例1例では剖検上著変なく、 培養では 肝腎に C. alb. を認めた。C. alb. 単独経口接種群では2週間全 例が生存し、この生存例 13 例の肉眼的臓器剖検所見と しては著変なく、また臓器培養上でも 13 例全例に C. alb. は認められなかつた。

次に病理組織学的検索によれば, C. alb. 単独静脈内 接種群で5日目に死亡したマウスの肝, 腎臓に多くの

図 1. C.alb.静脈及び経口接種群の 累積死亡曲線

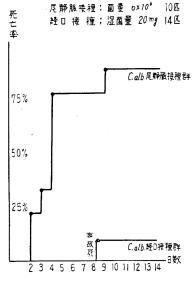


表 2 C. alb. 単独静脈内並びに経口接種群に 於ける 臓器剖検 並びに培養所見

(静脈内接種:菌量 6×10⁶) 経口接種:湿菌量 20mg)

	2週間観察	例数	剖検数	肉眼 的膿 肝	鴉様 結節 腎	臓器 培養 肝	C. alb. 陽 性 腎	備考
静脈内接種	死亡例	9	9	6	4	8	9	肉眼的に異常なきも 組織学的検力例に血管 た3例中1例に血管 周囲性の細胞浸潤像 がみられた
槿	生存例	1	1	0	0	1	0	
経接	死亡例	0	0	0	0	0	0	
口種	生存例	13	13	0	0	0	0	

灰白色小膿瘍様 結節が見られ, 組織内にも可成 り多くの C.alb. 菌体及び菌糸が 認められたが,

殊に腎臓に於いては 菌糸形成が 著明に 認められ、 また

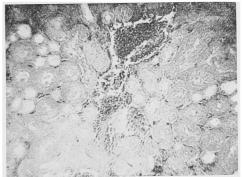


写真 1 C. alb. 静脈内接種群に 於ける 死亡マウスの肝臓であり, 血管周囲性の主に 淋巴球及び単球による細胞浸潤巣である (H. E. 染色, 弱拡大)

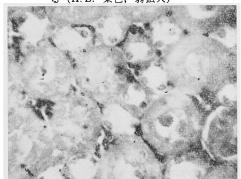


写真 2 C. alb. 単独静脈内接種群で 9 日目に 死亡した肝臓に見られる C. alb. の菌 体 (G. P. 染色,中等度拡大)

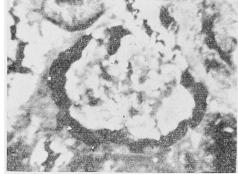


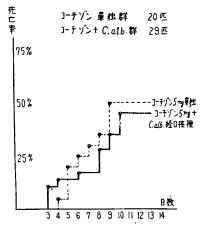
写真 3 C. alb. 単独静脈内接種群で 9 日目に 死亡したマウスの腎糸球体内に見られ た C. alb. 菌体 (G. P. 染色、強拡大)

 $9\sim10$ 日目に死亡せるマウス群では、肝及び腎臓に於ける膿瘍様結節の形成は特に多い傾向を認め、組織学的にも単球並びに淋巴球を主とする細胞浸潤病巣が5 日目の死亡例よりやや高度であり、肝及び腎臓等にC.alb. 菌体、菌糸が多く認められた(写真 1, 2, 3)。

次に C.alb. 単独経口接種群に於いては, 2 週間全例が生存したが,これらマウスの臓器剖検上,肉眼的及び組織学的にも著変なく,肉眼的膿瘍様結節,組織学的細胞浸潤病巣並びに C.alb. 菌体,菌糸等は認められなかった。

- 3) Cortisone 5 mg 1 回単独投与群と *C. alb*. 経口接種併用群とのマウス死亡率, 臓器剖検並びに培養所見の比較検討
- a) Cortisone 単独投与群と C. alb. 経口接種併用群とに於けるマウス死亡率に就いては、両群共に $9\sim10$ 日目に約 50% 内外であり、殆んど両群間に差がないようである(図 2)。
- b) 両群に於ける死亡及び生存マウスの臓器剖検並び に培養所見に就いては, 両群の肉眼的剖検所見として肝, 腎臓等に可成り高率に膿瘍様結節を認めたが, C. alb. 接

図2. C.alb.経口接種及びコーチゾン5mg 投与群果積死亡曲線



種併用群に於いて特に多くの膿瘍様結節が認められたという成績は得られなかった。

Gram 陰性菌を認めた。

次に C. alb. 経口接種併用群に於いては、死亡マウスの 10 例中,肝臓より4例,腎臓より5例に C. alb. を純培養で認め,生存マウス 15 例中,肝臓より4例,腎臓より5例に C. alb. を認めた。また以上の死亡例の 1 例で,肉眼的剖検所見で腎臓に著変なく,培養でも C. alb. は陰性であつたが,組織学的に腎臓に細胞浸潤巣及び C. alb. 菌体を認め,また生存マウスの中でも肉眼的臓器剖検所見で著変なく,組織学的に肝臓に膿瘍病巣を認めた所の1例及び培養上 C. alb. は陰性であり乍ら肝及び腎臓に組織学的に膿瘍病巣を認め,更に腎臓より C. alb. 菌体を証明した 1 例があつた。更に興味ある所見として C. alb. 経口接種併用群で臓器培養上かなり高率に Gram 陰性菌を検出した (表3)。

表 3 C. alb. 経口接種+Cortisone 5 mg 群及び Cortisone 5 mg 単独群に於ける剖検所見 並びに培養結果

		例数		杨眠的振 縣 宏培養 揚結節陽 上 C.alb. 性例 陽性例			性		
	1		<u> </u>	肝	腎	肝		肝	腎
C. alb. 経口接種+ Cortisone	死亡例		14	4	4	4	5	3	4
5 mg	生存例	15	15	6	5	4	5	8	6
Cortisone	死亡例	10	4	2	2	0	0	2	2
5 mg 単独	生存例	10	3	1	1	0	0	1	1

次に Cortisone 単独投与群と C. alb. 経口接種併用 群とに於ける死亡及び生存マウスからの臓器培養で認め られた Gram 陰性菌は、主として腸内細菌叢に属する Pseudomonas, Escherichia coli, Proteus 等 で あ り、 Cortisone 単独投与群では死亡例の肝臓より 3 株 (即ち Pseudomonas 2 株, 不明 1 株)を分離し、腎臓より 2 株 (即ち Pseudomonas 1 株, 不明 1 株)を分離した。 生存例からは肝臓より Proteus 1 株, 腎臓より Proteus 1 株を分離した。

また Cortisone C. alb. 経口接種併用群に於いては、 死亡例の 肝臓 より 6 株 (即ち Pseudomonas 1 株, Escherichia coli 3 株, Proteus 1 株, 不明 1 株)、腎臓 より 6 株 (即ち Pseudomonas 1 株, Escherichia coli 2 株, Proteus 2 株, 不明 1 株) を分離した。また同群 の生存例からは 肝臓 より 10 株 (即ち Pseudomonas 1 株, Escherichia coli 4 株, Proteus 4 株, 不明 1 株) 腎臓より 8 株 (即ち Escherichia coli 3 株, Proteus 4 株, 不明 1 株) を分離した (表 4)。

表 4 Cortisone 5 mg 併用投与群より 培養 された グラム陰性桿菌

	/ / A F	日江什么	1	
		培養陽 性臓器		蕗 種 別 数
C. alb. 経口接種十 Cortisone 5 mg	死亡例	肝	6	Pseudomonas 1 E. coli 3 Proteus 1 不明 1
		腎	6	Pseudomonas 1 E. coli 2 Proteus 2 不明 1
	生存例	肝	10	Pseudomonas 1 E.coli 4 Proteus 4 不明 1
		腎		Pseudomonas 0 E.coli 3 Proteus 4 不明 1
	死亡例	肝	3	Pseudomonas 2 不明 1
Cortisone 5 mg 単独投与		腎	2	Pseudomonas 1 不明 1
	生 左 例	肝	1	Proteus 1
	土什例	腎	1	Proteus 1

Pseudomonas···6 E. coli···12 Proteus 13 不明···6 計···37

次に Cortisone 投与に C. alb. 経口接種を併用した 群に於ける死亡マウスの組織学的検索所見であるが,写 真4は臓器培養上で肝及び腎臓より C. alb. を純培養で 認めた例であり,組織学的には可成り広汎な肝臓の多核 白血球並びに単球細胞の浸潤病巣及び Kupfer 氏星細胞 の動員が見られいわゆる急性或は亜急性炎症の組織像は 認められた(写真4)。また本例からの肝臓に C. alb. 菌 体を少数ながら認めたが,Gram 陰性菌の組織学的証明 は困難であつた(写真5)。

4) *C. alb*. 経口接種及び Cortisone と Achromycin 投与併用時に於ける *Candida* 全身感染惹起実験

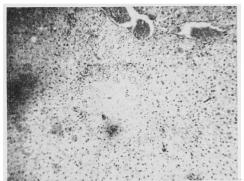


写真 4 C. aub. 経口接種と 同時に Cortisone 投与を併用した群に於ける死亡マウス の肝臓の組織像であり, 広範な多核白血球並びに単球細胞の細胞浸潤病巣である (弱拡大, H.E. 染色)

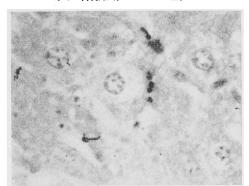


写真 5 写真 4 と同じ群であり、肝臓実質内に認められた C. alb. の菌体(中等大, G. P. 染色)

C. alb. 経口接種に Cortisone 5 mg 1 回投与と共に Achromycin 1 日 1 回 10 mg を 3 日間連続投与を併 用したマウスで 25 日目に剖検した結果, 腎臓に凡そ小 豆大の膿瘍様結節を認めた (写真 6)。 この 腎膿瘍部よ

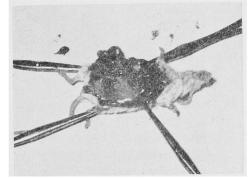


写真 6C. alb.経口接種に Cortisone 5 mg 1回及び Achromycin 1 日 1 回 10 mg3 日間連続投与群に於いて、25 日目に死亡したマウスの剖検時に見られた、右腎の小豆大の膿痕様結節



写真 7 C. alb. 経口接種と Cortisone+Achromycin 投与併用群で, 右腎の 膿瘍病 巣からの膿汁を Gram 染色 した所, C. alb. の Mycelium と Blastospores が認められた (Gram 染色, 強拡大)

りの膿汁を Gram 染色したところ, C.alb. の典型的な 菌糸を認めた (写真7)。

本例の腎臓の組織学的検索によつても、多数の C. alb. の Spore 及び Mycelium を認めた (写真 8, 9)。

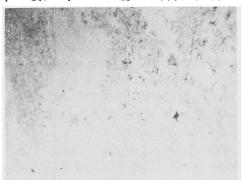
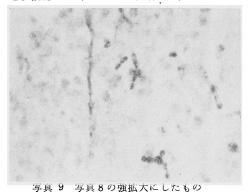


写真 8 C. alb. 経口接種に Cortisone+Achromycin 投与併用群に於ける 腎臓膿瘍形成部 の組織像であり, C. alb. の Spore 及び Mycelium を多数認める (G. P. 染色, 弱拡大)



5) C. alb 経口接種マウスに がける 大量レントゲン 線全身照射の Candida 全身感染に及ぼす影響

C. alb. 1 回経口接種したマウスにレ線1日 100 7 5 日

間連続全身照射した結果,2週間以内に10例中2例が死亡し,この2例の肉眼的臓器培検した所,肝臓に2例とも膿瘍様結節を認め、培養では肝臓に1例のみC.alb.を認めた。また生存例8例の肉眼的剖検所見では膿瘍様結節及び培養上でもC.alb.は認められなかつた。然るに死亡マウスの臓器培養で,肝臓に2例及び生存例の肝臓より4例,腎臓より1例 Gram 陰性菌を認めた。

次にレ線単独照射群では2週間観察で1例の事故死を除き9例全例が生存し,臓器剖検時1例のみ肝臓に肉眼的膿瘍様結節を認めたが,臓器培養では全例に *C. alb.* は認められなかつた。また Gram 陰性菌は生存例の 肝臓より2例, 腎臓より1例に認められた(表5)。

第 II 章 経口接種 C. alb. の全身感染に及ぼす抗腫瘍性物質 Nitromin 投与の影響

Nitromin (即ち Nitrogen mustard N-oxide) に関する臨床的研究は特定の異生組織新生疾患に対して,或る期間は症状の軽快を齎らし得ることを明らかにしたが,その副作用として造血臓器,殊に骨髄の分裂機能を阻止することで惹き起されると考えられる白血球の減少があり,この為に衰弱した患者等に本剤使用を躊躇する場合が少くなく,その使用範囲もかなり制限されていることは周知の如くである。

著者は Nitromin の使用による白血球の減少という生体抵抗力の 減弱に 伴なつて、 経口接種せる C. alb. の Candida 全身感染を惹起し得るか否かを 検討すると 共に白血球数の変動を検討して、若干の成績を得たので報告する。

1. 実験材料並びに実験方法

- a)実験動物,使用菌株,菌接種量並びに菌接種方法 は第1章に於けると同様である。
- b) 薬剤投与方法は市販製品 Nitromin を使用し、その所定量が常に $0.2\,cc$ となる様に生理的食塩水で稀釈して 1 日 $0.2\,mg$ を 1 週間連続腹腔内に 注射した。 Vitamin B_{12} は生理的食塩水で所定量が常に $0.3\,cc$ となる様に稀釈し、1 日 $0.002\,mcg$ を 1 週間連続背部皮下に注射した。
- c) 白血球数算定には尾静脈より 採血 し、Nitromin 投与開始前、投与開始後4日目及び7日目と計3回算定 した。
- d) 臓器培養並びに使用培地は、実験マウスを2週間 観察後に撲殺し、なるへく無菌的に開腹後、主に肝、腎 に就いて臓器表面をスパーテルで焼灼し、2ヵ所以上を

表 5 C. alb. 経口接種+レ線照射群 に於ける剖検及び培養所見 レントゲン線単独照射群

-	2週間	例 数	剖検数	結節(十)例	臓器培 alb. 陽	<u>性例</u>	(十)例	ı ——
	観察			肝	腎	肝	腎	肝	腎
C. alb.	死亡例	2	2	2	0	1	0	2	0
経口接種十レ線照射群	生存例	8	8	0	0	0	0	4	1
レ線照射	死亡例	(事故死) 1	0	0	0	0	0	0	0
単 独 群	生存例	9	9	1	0	0	0	2	1

(注) レ線照射は、1日1回 100 γ を5日間連続全身照射、計 500 γ

白金線にて穿刺して SABOURAUD 寒天並びに LITTMAN 培地に塗抹培養した。

e) 病理組織学的検索には Formalin 固定, Paraffin 包埋切片について Hamatoxylin・Eosin 並びに Gram 染色を行なつた。

2. 実験成績

1) *Candida* 経口接種に Nitromin 及び V. B₁₂ 投与併用群, Nitromin 単独投与及び VB₁₂ 投与併用群に 於けるマウスの臓器剖検並びに培養所見

表 6 に示す如く、各群共に 2 週間以内では全例生存した。次に *C. alb*. 経口接種に Nitromin 0.2 mg/day 投

表 6 経口接種カンヂダの全身感染に及ぼす抗癌剤 (Nitromin) の影響 (2週間観察)

		観察屠	殺所見 膿瘍様	臓器培 alb. 陽	
	(生存数)	肝	腎	肝	腎
Nitromin 0.2 mg/mouse	0/10	0	0	0	0
$\begin{array}{cc} Nitromin & 0.2 \ mg \\ +VB_{12} & 0.0002 \ \gamma/ \\ mouse \end{array}$	0/10	2	0	0	0.
Nitromin 0.2 mg +C. alb. /mouse	0/15	4	0	2	1
Nitromin 0.2 mg $+VB_{12}$ 0.0002 γ $+C$. alb./mouse	0/14	8	1	$\frac{(1}{0}$	例)
Control (C. alb. only)	0/10	4.	0	0	0

注 Nitromin…1日0.2 mg を1週間連続腹腔内注射 VB₁₂…1日 0.0002 γ 1週間連続背部皮下注射 与群 15 例を2週間目に撲殺し剖検したところ,4 例が肝に肉眼的膿瘍様結節を認め,培養上で肝に2 例,腎に1 例,計3 例に C. alb. を純培養で認めた。次に病理組織学的検索に依れば,以上肝,腎等より培養上 C. alb. を認めた3 例に於いては,可成り高度の細胞浸潤巣が認められたが菌糸の検出は困難であつた。写真 10 は培養で腎より C. alb. を認めた例の腎の組織像であり,多核

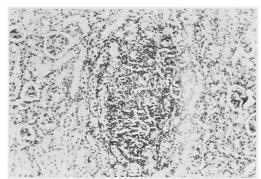


写真 10 *C. alb.* 経口接種と同時に Nitromin 投与を併用した 群に於ける マウスの 腎臓の組織像であり, 多核白血球及び 単核細胞を 主とする 肉芽腫様細胞浸 潤病巣である

白血球及び単核細胞の浸潤を伴なう真菌症特有な肉芽腫 様炎症病巣を示している。

次に C.alb. 経口接種に Nitromin $0.2\,\mathrm{mg/day}$ と $V.B_{12}$ $0.002\,\mathrm{mcg/day}$ を1週間連続投与併用群に於て2週間目に撲殺したところ、剖検上 14 例中8 例に肝、腎に膿瘍様結節を認め、培養上で1例の腎より C.alb. を認めた。

次に C.alb. 経口接種しない Nitromin 単独投与群では剖検時所見及び臓器培養でも異常なく、 Nitromin と $V.B_{12}$ 併用群では 10 例中 2 例が剖検時に膿瘍様結節を肝に認めたが、臓器培養では C.alb. は認められず、また C.alb. のみを経口接種した対照群に於ても 10 例中 4 例が肝に膿瘍様結節を認めたが、臓器培養では C.alb. は認められなかつた。

(2) *C. alb*. 経口接種と **Nitromin** 並びに **V**. **B**₁₂ 併用によるマウス白血球数の変動

上記5群に就いて、マウスの白血球数の変動を検討す

るために、Nitromin 投与前、投与後 4 日目及び 7 日目に白血球数を算定した結果は、4 日目に於ては各群を通じ白血球数の増減について著変なく約 $30\%\sim40\%$ が減少を示した。次に 7 日目では 相対的に 4 日目 より減少し、各群共通して $40\%\sim70\%$ の白血球数減少を示し、Nitromin 単独投与群では 70% に減少を示したが、C. alb. 経口接種に Nitromin 投与併用群に於いて 特に白血球数が減少したという 成績は 得られなかつた。 また V. B_{12} を併用した群に於いても特にその減少を防止することはできなかつた(表 7)。

考按並びに総括

汎発性 C 症の発症機転に就いて今日までに幾多の研究 報告があることは既に緒言に述べた如くであり、いわゆ る宿主の抵抗性の減弱ということが汎発性 C 症の発症機 転の1 大要因として考慮されている。

1950 年 ZIMMERMAN¹⁹⁾ は汎発性 C 症の侵入門戸が腸管内にあることを推定せしむる症例を報告した。依つてこれと同様に胃腸管粘膜の炎症並びに損傷が存在すれば、平素弱毒菌たる C.alb. も抗生物質投与時に於けるが如く、Vitamin B 群欠乏症に基ずく粘膜病変更に組織抵抗の減弱をきたすことにより、C.alb. の 増殖が 起る時には体組織へ侵入する機会も増大するであろうと考えている学者が多数ある6,7,20,22)。

著者も C.alb. が正常人体の腸内菌嚢を構成している場合が少くない点に鑑み、生体の全身抵抗力の減弱を来たす時に C.alb. の増殖或いは汎発性 C症の発症を起すのではないかとの考慮のもとに、C.alb. を最も自然の状態に置くために経口接種し、生体側の条件を変化せしめる要因としては Cortisone 及び Nitromin 投与、レ線全身照射等を行ない、生体の抵抗力低下に 伴なつて Candida 全身感染が惹起せられるか否かを検討した。

先ず予備実験として、マウスに対して Cortisone 単独投与時に於ける死亡率を検討したところ、Cortisone 総量 $0.2\,\mathrm{mg}\sim5\,\mathrm{mg}$ の 単独投与により $20\%\sim60\%$ の死亡率を認め、 $5\,\mathrm{mg}$ の $1\,\mathrm{mg}$ 回投与は略 LD_{50} としてよいものと考えた。既に 1950 年 $\mathrm{ANTROPOL}^{22}$ は $1.25\,\mathrm{mg}$ の $\mathrm{Cortisone}$ 連続 $9\,\mathrm{Hll}$ 投与により $2\,\mathrm{ll}$ 内に $60\%\sim75\%$ が死亡し、これら 肝臓に壊死病巣を認めたと報告している。

次に C. alb. の単独静脈内及び経口接種とに於けるマウス死亡率を比較検討したところ, 単独静脈内接種

表 7 Nitromin 並びに VB₁₂ 併用とマウス白血球数の変動

	4日目に於ける白血球数の変動									
	Nitromin 0.2 mg/mouse		Nitromin 0.2 mg/mouse+C.alb	Nitromin 0.2 mg VB ₁₂ 0.0002γ / mouse+ $C.alb$.						
不変	5/10	5/10	7/15	9/10						
減少	3/10	3/10	6/15	4/14						
	7日目に於ける白血球数の変動									
	Nitromin 0.2 mg/mouse	Nitromin 0.2 mg VB_{12} . 0.0002 γ /mouse	Nitromin 0.2 mg/ $mouse+C$. alb.	Nitromin 0.2 mg VB_{12} 0.0002 $\gamma/$ mouse $+C$. alb.						
不変	1/10	4/10	4/15	5/14						
減少	7/10	4/10	9/15	7/14						
1	注 数字(例) 5/10…10 匹中 5 匹が不変か減少したかを意味する									

群では2週間以に内殆んど100%が 歯血症を起して死亡し、これらマウスの病理解剖学的所見として肝及び腎臓等に肉眼的膿瘍様結節を可成り多数に認め、臓器培養でもこれら臓器より可成り多く C.alb. を証明し、組織学的にも肝、腎臓等に淋巴球及び単球を主とした細胞浸潤病巣を認め、また C.alb. の胞子及び菌糸を認めることができた。しかし C.alb. 単独経口接種のみではマウスは全例が生存し、臓器培養並びに病理組織学的にも著変なく全く無害であることを認めた。

著者の本研究に於いては、C. alb. 経口接種マウスにCortisone 5 mg 1 回投与を併用することにより、2 週間以内に 29 例中 14 例が死亡し、可成り高率に肝、腎臓に肉眼的膿瘍様結節を認め、臓器培養でも C. alb. をこれら臓器より証明し、また組織学的検索で肝、腎臓に細胞浸潤病巣と C. alb. 菌体を認めた。即ちマウスに於いて C. alb. 単独経口接種によつ ては Candida 全身感染は起り難いが、Cortisone 5 mg 1 回投与を併用し、生体抵抗力を減弱せしめることにより C. alb. の生体内への侵入を証明し得た。またこの Candida 全身感染群より高率に Gram 陰性菌(Pseudomonas, Escherichia coli, Proteus)を証明し得た点から考えるならば、Cortisone 投与によるマウスの死因に就いては Gram 陰性菌の混合感染も1つの要因であろうと推定される。

レ線照射と実験的感染に関する研究に於いて真菌により検討した報告は極く少ないが、 堂野前等10)は C. alb. 腹腔内接種マウスに 600 y の大量レ線照射により、4 日目以降に約 60% の死亡率を認め、非照射マウスに比して明らかに死亡率の高まることを報告している。しかし著者の研究成績では C. alb. 経口接種マウスに 500 y のレ線全身照射により 2 週間以内に 10 例中 2 例が死亡し、特に死亡率が高まつたという成績は得られなかつた。この死亡マウスの臓器剖検並びに培養で肝臓に肉眼的膿瘍 機結節を認め、培養でも C. alb. を証明した。また興味あることはレ線単独照射マウスに比較して、C. alb, 経口

接種と同時にレ線照射併用マウスに於いて Gram 陰性 菌を肝、腎臓に高率に検出したことである。

1954 年 MILLER & HAMMOND^{23,24)} 1956 年 BOONE 等²⁵⁾は既にレ線大量照射時の動物の死因は腸内細菌による内因性感染が主なる要因であると強調しているが,著者の研究結果から考えてみるに、Cortisone の大量投与並びにレ線大量照射により,経口接種せる C. alb. の経腸管感染のみならず,腸内細菌と思われる Gram 陰性菌の臓器感染を認めたことは,一般に生体抵抗力が減弱せる場合には内因性経腸管感染の成立の可能性を示唆するものとして興味あることと思われる。

以上の如く、寄生個体の抵抗性を減弱せしめる要因として Cortisone 大量投与並びにレ線大量照射により C. alb. の経口接種によつても Candida 全身感染を惹起し得たのであるが、臨床的に宿主の全身抵抗力の減弱,例えば癌、結核、糖尿病等の重篤疾患、就中白血病が 2次的汎発性 C 症の発生原因となることが多い事実からして、骨髄機能と共に全身抵抗力を減弱せしめるような要因として Nitromin を使用して C 症の発症実験を行なったのである。

C. alb. 経口接種マウスに Nitromin 1 週間投与総量 1.4 mg を併用することにより、投与後 4 日目より漸次 白血球数減少傾向を示し、7 日目には約 60% のマウスに白血球数減少を認めた。以後 14 日目に屠殺剖検したところ、肝及び腎臓等に C. alb. 非接種群に比較して可成り多くの肉眼的膿瘍様結節を認め、これら臓器培養で C. alb. を証明し、また病理組織学検索により 多核白血球並びに単核細胞の浸潤を伴なう真菌症特有の肉芽腫様炎症病巣を認めた。

即ち、Nitromin 投与によつて造血臓器、殊に骨髄の分裂機能を阻止せられ、白血球数減少に伴なう生体抵抗力の減弱により Candida 全身感染が 惹起されるものと考えられる。また $V.B_{12}$ を併用することにより 白血球数の減少を防止することは不可能であり、また Candida 全身感染を防ぐこともできなかつた。

結 論

- 1) 純系マウスに就いて Cortisone の各種量単独投与によるマウス 死亡率を 検討した 結果、 Cortisone 総量 $0.4\,\mathrm{mg}\sim5.0\,\mathrm{mg}$ の 皮下注射により、 2 週間以内に約 $20\%\sim60\%$ の死亡率を認め、特に Cortisone $5\,\mathrm{mg}\,1\,\mathrm{mg}$ 単独投与により $2\,\mathrm{mg}\,\mathrm{mg}$ 辺内に約 50% の死亡率を示した。
- 2) C. alb. (菌量 6×10°) をマウス尾静脈内単独接種すると2週間以内に90%が死亡する。この死亡マウスの臓器肉眼的剖検所見として、肝及び腎臓にかなり高率に膿瘍様結節を認め、臓器培養でも肝及び腎臓から純培養でC. alb. を多数に検出し、組織学的にはこれら臓器

に単球並びに淋巴球を主とする細胞浸潤病巣を認め、 C. alb. の菌体及び菌糸を特に腎臓に多く証明した。

しかし C. alb. (湿菌量 20 mg) を1回単独経口接種しても2週間後に尚全例が生存し、臓器剖検、培養並びに組織学的にも著変は認められなかつた。

- 3) Cortisone 5 mg 1 回単独投与群と C. alb. 経口接種併用群との間に於ける2週間以内の死亡率を検討した結果, 両群共に50% 内外であり顕著な差はみられず C. alb. 経口接種併用群に於いて特に死亡率が高まる様な成績は得られなかつた。
- 4) C.alb. の単独経口接種ではマウスの Candida 全身感染は起り難いが、これに Cortisone 5 mg 1 回投与を併用することにより、臓器培検上肝及び腎臓に肉眼的膿瘍様結節の形成を認め、これら臓器より 純培養で C.alb. が認められ、組織学的にも C.alb. 菌体を 証明 した。

即ち, C. alb. 経口接種マウスに Cortisone 5 mg 1 回 投与という 生体抵抗力減殺手技 を 加える ことにより, Candida 全身感染を惹起し得た。

- 5) *C. alb*. 経口接種マウスに Cortisone 5 mg 1 回投与と Tetracycline (Achromycin) 1.25 mg/day を 3 日間連続投与するときにも、肉眼的臓器剖検所見で腎臓に膿瘍形成を認めると共に、同部の膿瘍部 から *C. alb*. の Mycelium と Blatospores が証明せられ、即ち *Candida* 全身感染の惹起せられたことを示した。
- 6) C. alb. 経口接種 マウスに Cortisone 5 mg 1 回 投与を併用した群に於ける C. alb. の生体内臓器侵入例 では、殆んど全例の肝及び腎臓に 腸内細菌叢に 属する Gram 陰性 桿菌 (Proteus, Escherichia coli, Pseudomonas 等) が培養で認められた。
- 8) Nitromin 投与の影響: C. alb. 経口接種マウスに Nitromin 1.4 mg (1 日 0.2 mg 7 日間 連続投与)投与を併用することにより2週間全例が生存した。これを屠殺剖検時に肝及び腎臓に肉眼的膿瘍様結節を認め、これら臓器培養で C. alb. を証明し、病理組織学的検索により、多核白血球並びに単核細胞による浸潤を伴なう高度の肉芽腫様炎症病巣を認めた。即ち、Candida 全身感染を惹起することができた。
 - 9) Nitromin 投与による白血球数の変動に就いて,

Nitromin 単独投与群、C.alb. 経口 接種 Nitromin 並びに $V.B_{12}$ 総量 0.0012 γ 投与併用群等では白血球数の増減に就いては有違の差はなく、Nitromin 投与後 4 日目で約 $30\%\sim40\%$ 、7 日目で $40\%\sim70\%$ の マウスにその減少を認めた。また C.alb. 経口接種・Nitromin 投与併用群に於いて特に白血球数が減少したという成績は得られなかつた。

以上の結果からして、C.alb. 経口接種マウスに於いて Nitromin の投与併用により、白血球数減少に伴ない C.alb. が生体内に侵入し得るに至ることを認めた。また本研究に於ける $V.B_{12}$ の使用量(総投与量 0.0147)では Candida 全身感染を防止することはできなかつた。

本論文の要旨は昭和 31 年 5 月日本化学療法学会第 4 回総会,昭和 31 年 6 月カンデダ症班会議,昭和 32 年 11 月日本化学療法学会東日本支部第 4 回総会に於いて発表した。

尚本研究は文部省科学研究費の援助を受けた。

本研究に際し、終始御懇篤な御指導を 賜つた 故 久保 教援、御校閲を賜つた川上教授、新谷助教授に深謝する と共に、御教示及び御協力を賜つた東大沖中内科 横山、 竹本両博士に謝意を表する。

文 献

- 1) 美甘, 等: 結核, 25 (9,10,11): 513, 昭和 25 年.
- 2) 堂野前,等 日本臨牀, 11:29, 昭和28年1月.
- 3) Woods, J. W., et al.: J. A. M. A., 1454) 207, 1951.
- MOORE, M.: J. Lab. & Clin. Med., 37(5) 703, 1951.
- 5) 美甘義夫:日本臨牀, 10(2):11, 昭和 27年.
- 6) HARRIS, H. J.: J. A. M. A., 142:161, 1950.
- 7) 久保,等:日本臨床,11(5),昭和28年5月.
- THOMAS, R. D. & GODWIN, J. T.: Amer. J. Path., 29:943, 1953.
- SELIGMAN, E.: Proc. Soc. Exp. Biol. & M., 84:778, 1953.
- 10) 堂野前維摩郷:日本内科学会雑誌, 6, 44, 8, 昭 和 30 年.
- MILLER, C. P., et al.: Science, 111, 540, 1950.
- 12) MILLER, C. P., HAMMOND, C. W. & TOMPKINS, M.: J. Lab. & Clin. Med., 38: 331, 1951.
- 13) 秋葉朝一郎,他3名:第29回日本細菌学会総会 発表:1956,4.
- 14) H. J. CORPER& PAUL CHOVEY J. Inf. Dis., 27: 491, 1920.
- 15) H. J. CORPER & PAUL CHOVEY: J. Inf. Dis., 27: 491, 1920.
- 16) SHECHMEISTER, et al.: J. Immunol., 68:87. 1952.
- CAROLYN W. HAMMOD, et al.: Am. J. Physiol., 172: 365, 1953.

- 18) 牛場大蔵, 他:日本細菌学雑誌, 9:12, 1069, 1954.
- 19) ZIMMERMAN, L. E.: Asch. Path., 50: 591, 1950.
- Z. LEITER: Brit. Med. Health Journ., 1, 491,
 Feb. 25, 1950.
- 21) BIERMANN, H. R., IAMELZ, E: J. Lab. & Clin. Med., 37, 394, 1951.
- 22) ANTROPOL. W: Proc. Soc. Exper. Biol. &
- Med . 73, 262, 1950.
- 23) HAMMOND, C. W., TOPKINS, M. & MILLER, C. P: J. Exper. Med., 99: 405, 1954.
- 24) HAMMOND, C. W., COLLING, M., COPPER, D. & MILLER, C. P. J. Exper. Med., 99, 411, 1954.
- 25) I. U. BOONE, et al.: J. Bacteriology, 71: 2, 188, 1956.