

Candida 症の発病機構に関する研究 第2報

乱切皮膚面に塗抹接種した *Candida albicans* の全身感染に及ぼす
Cortisone, Nitromin 投与並びにレントゲン線全身照射の影響

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)

総 言

最近、抗生物質療法の普及にともなつて一時世界の視聽を蒐めた問題の1つに *Candida* 症 (以下C症と略す) の発生があるが、これは主として内科その他の領域であつて、皮膚科領域に於いてはこれらの抗生物質療法とは無関係に、古く 1910 年代より皮膚C症について数多くの臨床的報告があり、本邦に於いても 1926 年頃から本症の症例報告が散見され、近年その報告例も漸次増加の傾向がある。

樋口、等¹⁾の報告によれば 1947 年から 1956 年の 10 年間に於ける各大学の外来患者数に対する C 症の頻度は平均 0.2% であり、皮膚疾患では比較的稀なものとされている。

1951 年 PAPPENFORT & SCHNALL²⁾ は皮膚科領域の各種疾患に Chlortetracycline (Aureomycin) を経口投与した時発生した副作用として粘膜症状を記述し多数例より *C. alb.* を培養証明したと報告している。また LIVINGOOD 等 (1952 年)³⁾ は皮膚疾患に Fradiomycin (Neomycin) を長期間局所使用したところ限局性皮膚C症が発生したと報告している。1947 年 BROWN⁴⁾ 其他は抗生物質投与時に Vitamin B 群欠乏症を来すことを報告したが、その結果口腔粘膜症状の発生するほか広く腸管ないし他の部位の粘膜面にも剥脱、炎症等が起り得るであろうし、また抗生物質によつて *C. alb.* の増殖を伴う場合には、それらが体組織侵入への好門戸となり得ることが考えられる⁵⁾。

既に著者は第1報に於いて、*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 Cortisone, Nitromin 投与並びにレ線全身照射等の生体抵抗力を減弱せしめる様な手技を併用することにより、マウスの *Candida* 全身感染を惹起し得ることを報告したが、今回は前報と同様なマウス全身抵抗力を減弱せしめる様な手技を併用し、乱切皮膚面に塗抹接種した *C. alb.* により *Candida* 全身感染を惹起し得るや否やを検討すると共

に、生体抵抗力の減殺手技を併用しない *C. alb.* 経皮接種のみの対照群に就いても病理組織学的に皮内への *Candida* 侵入過程を究明したので報告する。

〔1〕 実験材料及び実験方法

a) 実験動物は体重 20g 内外の DD-N 系マウスを使用し、飼育に際してはオリエンタル固形飼料及び水を与え、マウスは 1 匹宛隔離した。b) 使用菌株は Havard 系 *C. alb.* を使用した。c) *C. alb.* 接種量及び接種方法。1 L の SABOURAUD 寒天斜面培地に 37°C 3 日間培養せる菌体そのものの 1 白金耳を脱毛したマウス背部皮膚面の血がにじまぬ程度に乱切した個所に塗抹接種し、その上を Dibenzylethylenediamine dipenicillin G (Bicillin) 軟膏で掩つた。尚 *C. alb.* 接種回数は全例に 1 回塗抹接種したのみである。d) 薬剤投与量及び投与方法。Cortisone は 5 mg 1 回筋肉内注射し、Nitromin は 1 日 0.2 mg を 7 日間連続筋肉内注射した。尚薬剤は所定量が両剤とも生理的食塩水で 0.1 cc となる様に懸濁または稀釈して使用した。e) レ線照射条件及び照射量は前報と同様 (1 日 100γ を 5 日間連続全身照射)。f) 感染実験方法は *C. alb.* 単独経皮塗抹接種の対照群とマウス抵抗力減殺手技の併用群とに 2 大別した。

(対照群)。対照群はこれを 5 群に分け、第 1 群は *C. alb.* 経皮接種後 2 日目に屠殺し、第 2 群は 4 日目、第 3 群は 7 日目、第 4 群は 10 日目、第 5 群は 14 日目に夫々屠殺するとともに各群とも夫々の屠殺日に於ける *C. alb.* 接種部位の肉眼的所見及び病理組織学的所見を観察すると共に臓器培養及び臓器組織学的所見についても検討した。

(抵抗力減殺手技併用群) これを 4 群に分け、第 1 群は *C. alb.* 経皮接種と同時に Cortisone 5 mg 1 回投与併用群であり、第 2 群は *C. alb.* 経皮接種と同時に Nitromin 1 日 0.2 mg 7 日間連続投与併用群であり、第 3 群は *C. alb.* 経皮接種と同時にレ線 1 日 100γ 5 日間連続全身照射併用群で、以上 3 群は 1 週間観察である。第 4 群は第 1 群と同様な抵抗減殺手技を併用した群であ

るが、観察期間を3週間とした。

g) 臓器培養方法及び使用培地。マウスを無菌的に開腹し、主に肝及び腎臓に就いてスパーテルで臓器表面を焼灼後に2~3カ所を白金線で穿刺して、SABOURAUD 寒天培地及びLITTMAN培地に37°C 48時間培養した。
h) 病理組織学的検索には *C. alb.* 塗抹接種部の皮膚、肝及び腎臓のHaematoxylin-Eosin並びにGood pasture 染色病理組織標本を作製し検討した。

実験成績

[1] *C. alb.* 単独経皮接種対照群の2週間観察期間内に於ける *C. alb.* 塗抹接種皮膚面の肉眼的及び病理組織学的所見並びに臓器培養所見の検討

マウス抵抗力減殺手技を併用しない *C. alb.* 単独経皮接種した対照群に於いては、*C. alb.* 経皮接種後2週間以内では、全例が生存し、第1群より第5群までに於ける各屠殺日に殺したマウスの肝及び腎臓の臓器培養で全群 *C. alb.* は証明できなかつた。次に *C. alb.* 経皮接種皮膚面の肉眼的及び病理組織学的所見の結果を各群に就いて説明する(表1)。

表1 対照群 [*C. alb.* 塗布接種のみ] に於ける臓器培養並びに塗布接種部位の肉眼的及び病理組織学的所見

群	屠殺日	マウス匹数	臓器培養 <i>C. alb.</i> 陽性	<i>C. alb.</i> 塗布接種部位の肉眼的所見		
				局所発赤 浸潤	肉芽腫 様病巣	菌糸 有無
I	2日目	5	(-)	(-)	(-)	(-)
II	4日目	5	(-)	(+)	(-)	(-)
III	7日目	5	(-)	(±)	(-)	(-)
IV	10日目	5	(-)	(-)	(-)	(-)
V	14日目	5	(-)	(-)	(-)	(-)

1) 第1群

C. alb. 経皮接種後2日目に屠殺した *C. alb.* 接種部

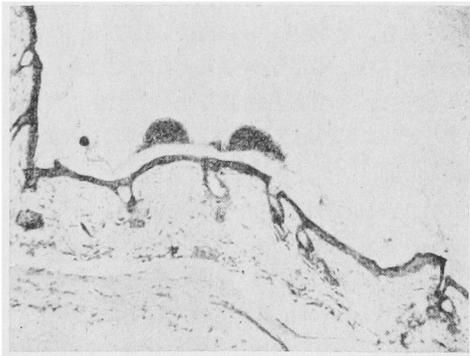


写真1 (第1群) *C. alb.* 単独経皮接種後2日目屠殺例の *C. alb.* 塗抹皮膚の組織像 (H. E. 染色, 弱拡大)

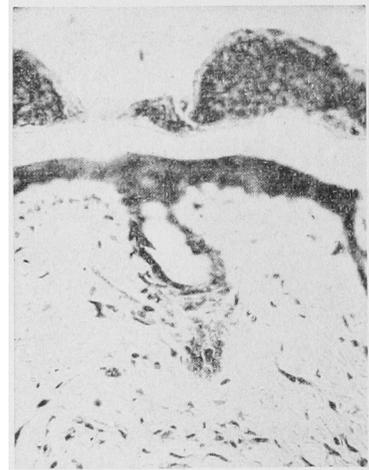


写真2 (第1群)を中等大にしたもの (H. E. 染色, 中等大)

皮膚面の肉眼的所見は局所が稍発赤し、軽度湿润した状態であつた。また該部の病理組織学的所見は細胞浸潤巣、肉芽腫様病巣及び *C. alb.* 菌体、菌糸等は認められず、唯 *C. alb.* 接種部の角質の一部が崩壊して顆粒層の上部に残存しているのがみられる。これは人工的な刺戟か、或は *C. alb.* そのものによる組織変化かは不明である(表1, 写真1, 2)。

2) 第2群

C. alb. 経皮接種後4日目に屠殺した *C. alb.* 塗抹皮膚面は痂皮形成がみられ、多少の皮膚硬結が認められた。また該部の組織像は真皮層内にまで亘る多核白血球並びに円形細胞による細胞浸潤病巣を認めたが、*C. alb.* 菌体及び菌糸は認められなかつた(表1, 写真3, 4)。

3) 第3群

C. alb. 経皮接種後7日目に屠殺した *C. alb.* 塗抹皮膚面は稍々痂皮の剝離と多少の皮膚硬結が認められ、該部の組織像は極く軽度の細胞浸潤病巣が認められた他に

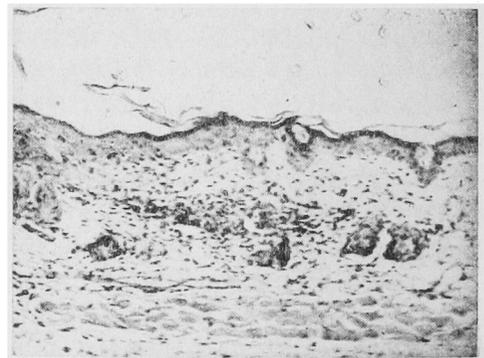


写真3 (第2群) *C. alb.* 単独経皮接種後4日目屠殺, 真皮層内に於ける多核白血球並びに円形細胞による細胞浸潤病巣 (H. E. 染色, 弱拡大)

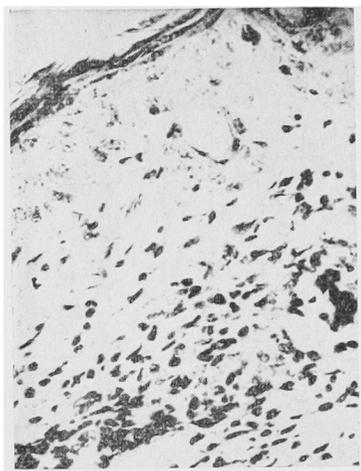
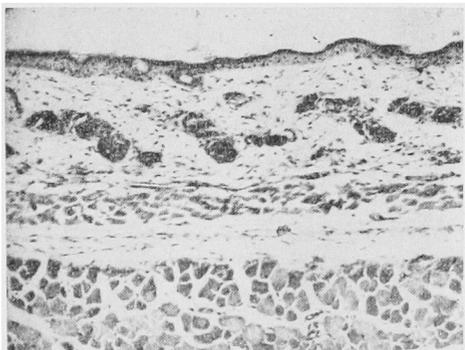


写真 4 (第2群) 中等大にしたもの

殆んど著変なく、肉芽腫病巣並びに *C. alb.* 菌体、菌糸も認められなかつた (写真 5)。

写真 5 (第3群) *C. alb.* 単独経皮接種後7日目に屠殺 (H.E. 染色, 弱拡大)

4) 第4群

C. alb. 経皮接種後10日目に屠殺した *C. alb.* 塗抹皮膚面は殆んど正常状態に復し、軽度に発毛がみられ、該部の組織像は先にみられた細胞浸潤病巣はみられず、唯 *C. alb.* 塗抹接種部の角質層に於いて不全角化の像が

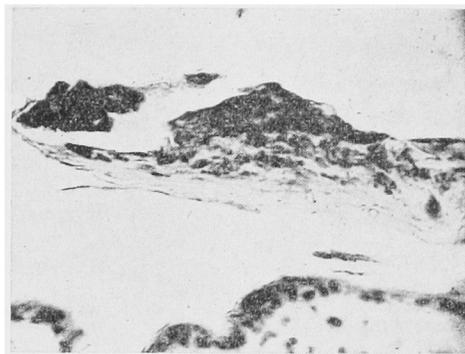
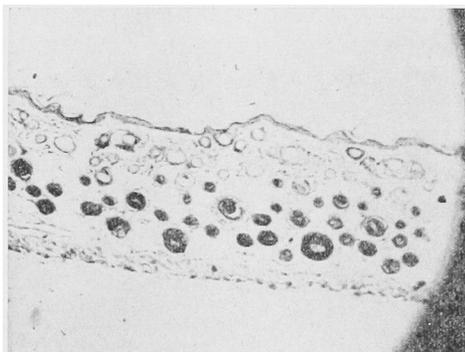
写真 6 (第4群) *C. alb.* 単独経皮接種後10日目に屠殺 (H.E. 染色, 弱拡大)

写真 7 (第4群) 中等大にしたもの

認められた。即ち該部に以前炎症性病変があつたことを物語る様な所見がみられた (表 1, 写真 6, 7)。

5) 第5群

C. alb. 経皮接種後14日目に屠殺した *C. alb.* 塗抹皮膚面は全く正常と変りない状態に復し、発毛も殆んど正常化した。また該部の組織像に於いても著変は認められなかつた (表 1, 写真 8)。

写真 8 (第5群) *C. alb.* 単独経皮接種後14日目に屠殺

以上第1群より第5群までに於ける対照群では、肝及び腎臓等の肉眼的臓器剖検で膿瘍結節は全例に認められず、また臓器培養でも *C. alb.* は陰性であり、その病理組織学的検索によつても細胞浸潤病巣及び *C. alb.* 菌体等は認められなかつた。即ち *C. alb.* 単独経皮接種のみではマウスに於ける *Candida* 全身感染は惹起し得ることはできなかつた。

〔2〕 *C. alb.* 経皮接種と同時にマウス抵抗力減殺手技用の *Candida* 全身感染に及ぼす影響

C. alb. 経皮接種と同時に Cortisone 5 mg 1回投与併用の第1群, Nitromin 1日 0.2 mg 7日間連続投与併用の第2群, レ線 1日 100γ 5日間連続全身照射併用の第3群等の1週間観察例では全例が生存した。また以上3群全例を1週間目に屠殺し臓器剖検した結果、第1群のみに6例中2例は肝臓、腎臓に3例の肉眼的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。また第2, 3群に於いては臓器剖検及び培養上でも特記すべき所見は得られなかつた(表2)。即ち, *C. alb.* 経皮接種と同時にCortisone, Nitromin, レ線全身照射等を併用せる3群に於ける1週間観察例では*Candida* 全身感染は惹起し得ることはできなかつた。

次に*C. alb.* 経皮接種と同時にCortisone 5mg 1回投与併用せる第4群に於ける3週間観察例では10例中4例が死亡した。肉眼的臓器剖検では死亡マウス4例中2例の肝臓, 1例の腎臓に膿瘍様結節を認め, 臓器培養でも死亡マウス2例の肝及び腎臓より*C. alb.* を純培養で証明した(表2)。

以上, 肝及び腎臓より培養上*C. alb.* を証明した14日目, 15日目に死亡した2例に於ける*C. alb.* 経皮塗抹接種部の皮膚, 肝及び腎臓等の病理組織学的検索によれば, *C. alb.* 塗抹接種部皮膚の組織像は, 上皮欠損部より真皮下層に亘り主として円形細胞よりなる高度の細

表2 乱切皮膚に接種した*C. alb.* のマウス全身感染実験

群	観察期間	併用手技	実験 数	死亡 数	剖検所見			臓器培養上 <i>C. alb.</i> 陽性例		
					肉眼的 結節	膿瘍 陽性例	膿瘍 陽性例	肝	右腎	左腎
I	1週間	<i>C. alb.</i> 経口接種+Cortisone 5mg 1回注射	6	0	2	2	1	0	0	0
II	1週間	Nitromin 1日 0.2mg 5日間連続注射	6	0	0	0	0	0	0	0
III	1週間	X線全身照射 1日1回 100γ 5日間連続照射	6	0	0	0	0	0	0	0
IV	3週間	Cortisone 5mg 1回注射	10	4	2	1	0	(1例) 2 1 1 (1例)		

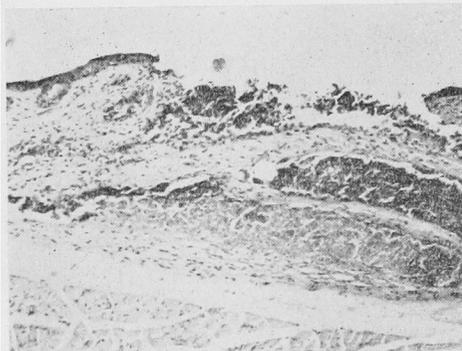


写真9 *C. alb.* 経皮接種・Cortisone 5mg 併用群で14日目の死亡例, 真皮下層に見られる肉芽腫様炎症病巣

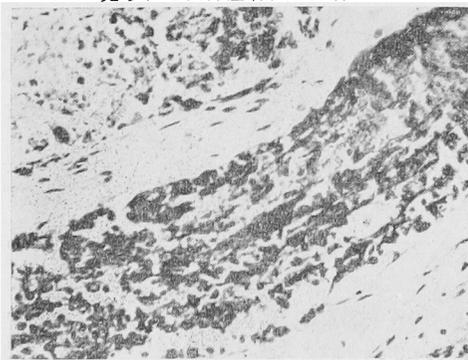


写真10 *C. alb.* 経皮接種・Cortisone 5mg 併用群に於ける14日目死亡例, 真皮下層の肉芽腫病巣内に見られる*C. alb.* 菌糸

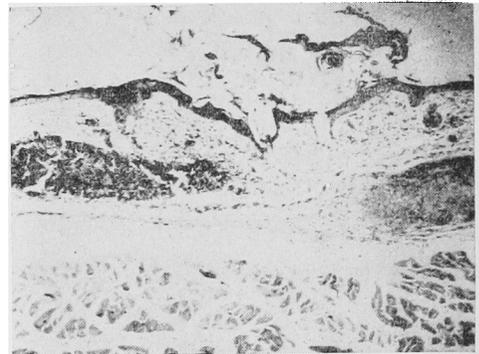


写真11 *C. alb.* 経皮接種・Cortisone 5mg 併用群で15日目死亡例, 真皮下層に見られる肉芽腫様病巣

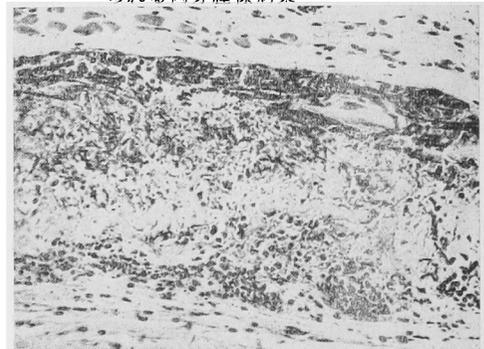


写真12 *C. alb.* 経皮接種・Cortisone 5mg 併用群で15日目死亡例, 肉芽腫病巣内に見られる*C. alb.* 菌糸

胞浸潤病巣を認め(写真5), *C. alb.* の菌糸を中心に肉芽腫様炎症病巣が認められるが, 通常本例の様に長く菌糸が横走することは見られない(写真10)。また15日目に死亡したマウスの*C. alb.* 塗抹接種部の皮膚, 肝及び腎臓等の病理組織学的検索によっても同様な所見を認めた(写真11, 12)。

次に前記14日目に死亡したマウスの肝及び腎臓の病理組織学的検索に依れば, 肝臓に於いてはグリソン氏鞘に真菌症特有の肉芽腫様炎症病巣が認められた(写真13, 14)。また腎臓に於いてもその間質内に肝臓にみら

れたと同様な肉芽腫様炎症病巣を認めた(写真 15)。



写真 13 *C. alb.* 経皮接種・Cortisone 5mg 併用群の 14 日目死亡例、肝臓のグリソン氏鞘に見られる肉芽腫様細胞浸潤巣 (H. E. 染色, 弱拡大)

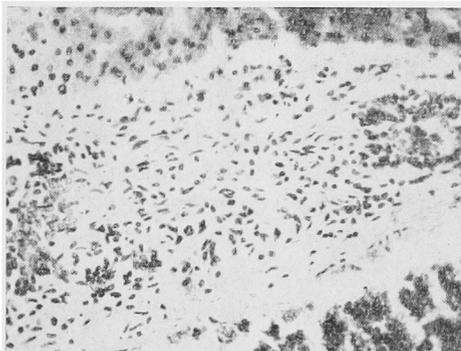


写真 14 14 日目死亡例の肝臓の肉芽腫様病巣 (H. E. 染色, 中等大)

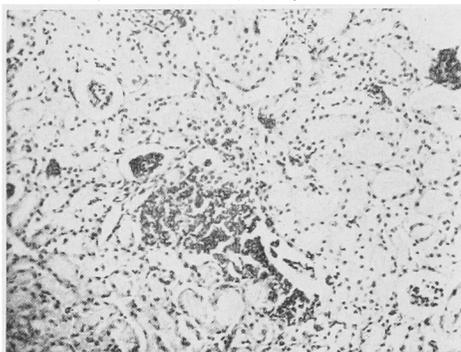


写真 15 14 日目死亡例の腎臓、肝臓に見られた同様な肉芽腫様炎症病巣 (H. E. 染色, 弱拡大)

即ち, *C. alb.* 経皮接種と同時に Cortisone 5mg 1 回投与併用せる 3 週間観察例に於いて 10 例中 4 例が死亡し, この死亡マウスの中 3 例の肝及び腎に肉眼的膿瘍様結節を認め, 2 例の肝及び腎臓より純培養で *C. alb.* を証明し, 病理組織学的検索に依り, *C. alb.* 塗抹接種部の皮膚真皮層内に菌糸を中心とする肉芽腫様炎症病巣が認められ, また肝及び腎臓等にも真菌症特有の肉芽腫

様炎症病巣を認め, 所謂 *Candida* 全身感染を惹起し得た。

総括並びに考按

実験的皮膚 C 症についての研究報告は現在迄に極く僅かにあり, 樋口, 等⁶⁾ は表在性 C 症の総括的報告に際し, 培養菌を人体皮膚にサンドペーパー, 湿布法により接種すると, 発赤, 糜爛並びに痂皮形成を生ずることを報告している, また人体趾間に *C. alb.* 接種を試みたところ, 10 名全例に成功し, 症状として発赤, 糜爛, 表皮剝脱及び白色浸軟となり, 所謂指趾間糜爛症の臨床像に一致したことを認め, 接種後 3~5 日目に最盛期に到達し, その後は自然に消退するものが多かつたと報告している⁷⁾。

また *Candida* の動物皮膚接種は白癬菌に比するとやや困難であるが, 堂野前, 等⁸⁾ は家兎の背部の脱毛した皮膚乱切面に *C. alb.* とラノリンとの等量を塗抹した結果, 3~10 日間に軽度の発赤浸潤を認めたが, 2 週間後から痂皮落屑したと述べ, また *C. alb.* 接種後, 3 日目と 10 日目に再経皮接種したところ, 4 例中 3 例に 1~2 週目と漸次皮膚所見は著明となり, その 2 例に膿瘍, 1 例に糜爛を認めるとともに *C. alb.* を証明したと報告している。

著者の研究に依つてもこれと同様な結果が得られ, 即ちマウス背部皮膚面の乱切個所に *C. alb.* を 1 回単独塗抹接種したところ, 接種後 2 日目に該部の発赤と湿潤した状態が認められ, 4 日目には軽度痂皮形成と硬結を認め, 7 日目に痂皮の落屑をきたし, 10 日目に於いて該部に軽度発毛を認める様になり, 以後次第に正常状態に復した。

次に *C. alb.* 単独経皮接種後に於ける該部の病理組織学的所見, 臓器剖検培養所見に就いて述べる。

高橋, 等⁹⁾ に依れば, 人の皮膚 C 症の組織変化は一般に極めて軽度であり, 表皮及び真皮上層に限局し, 非特異的な急性或いは亜急性炎症像を示すに過ぎないとしている。

著者の本研究に於いても *C. alb.* 単独経皮接種のみの対照群では, 接種後 4 日目に該部の真皮層内に急性炎症病巣を認めたが, 7 日目以後は漸次回復し殆んど正常と変りない状態にまで復帰した。また本対照群では 2 週間の観察期間内まで全例が生存し, 肉眼的剖検所見で肝及び腎臓等に異常なく, これら臓器培養でも *C. alb.* は証明されず, いわゆる *Candida* 全身感染は惹起し得なかつた。

しかし著者は先にマウス全身抵抗力の減殺手技の併用により, *C. alb.* 経口接種によつてもその *Candida* 全身感染を惹起し得たことからして, これと同様にマウス抵

抗力減殺手技を併用することにより、*C. alb.* 経皮接種によつても *Candida* 全身感染を起し得るや否やを検討した。GLASER 等¹⁰⁾は Cortisone で前処置したラツテに肺炎球菌及び溶連菌等で皮膚に炎症を起したところ、炎症病巣には対照動物に比して著しく多い細菌数を証明し得たことを報告しており、また ROBINSON 等¹¹⁾も Cortisone で前処置した家兎の皮内に肺炎球菌を注射したところ、皮膚の炎症は割に軽微であつたが、菌血症を起して死亡した例が多かつたことを報告している。

著者の本研究においては菌種こそ異なるが、マウスに *C. alb.* 経皮塗抹接種と同時に Cortisone 5 mg 1 回投与を併用することにより、3 週間観察群で接種後 15 日目内外に 10 例中 4 例が死亡し、肉眼的臓器剖検上で肝及び腎臓等に膿瘍結節を認め、培養でもこれら臓器より純培養で *C. alb.* を証明し、組織学的検索によつてもこれらマウスの *C. alb.* 接種部皮膚の真皮層内にかなり多くの長く横走る菌糸を中心とした肉芽腫様炎症病巣を認めるとともに、本例の肝及び腎臓等にも真皮層内にみられたと同様な真菌症特有の肉芽腫様炎症病巣を認めた。

即ち、以上のことからして、全身抵抗力の低下に伴つて経皮的にも *C. alb.* の全身感染を惹起することは可能であり、その際 *C. alb.* は肉芽腫様反応を伴いつつ深部に侵入し血管を経て全身播種に至るものと推定せられ、著者が先に *C. alb.* を経口接種してマウスの全身抵抗力の低下を企てることにより *Candida* 全身感染を惹起し得たが、著者の今回の研究による *C. alb.* 経皮感染もこれと同様の発症機転をとつたことが推定できるものであり、今回の報告は著者の在来の研究を裏付ける有力な事実であると考えられる。

結 論

C. alb. の実験的経皮感染に就いて、*C. alb.* の皮膚塗抹接種とこれに全身抵抗力を減弱せしめる手技を併用した。結果を要約すると、次の如くである。

1) *C. alb.* 単独経皮塗抹接種のみの対照群に於けるマウスは接種後 2 週間まで全例が生存し、肉眼的臓器剖検により肝及び腎臓等は異常なく、培養上でも *C. alb.* は証明されなかつた。

また *C. alb.* 経皮塗抹接種部の肉眼的並びに病理組織学的変化は、接種後 2 日目に於ける該部皮膚面は発赤と湿润した状態がみられ、組織学的には著変なく、4 日目では痂皮形成がみられ、組織学的には該部の真皮層内に多核白血球及び円形細胞による軽度の細胞浸潤病巣を認め、7 日目では痂皮落屑をみたが、組織学的には著変なく、10 日目以後は発毛がみられる様になり、組織学的には殆んど異常なく漸次正常状態に復帰した。即ち、本

対照群に於いては *C. alb.* の生体内侵入は起り難く、その全身感染は惹起し得なかつた。

2) *C. alb.* 経皮塗抹接種と同時に Cortisone 5 mg 1 回投与、Nitromin 0.2 mg/day 1 週間連続投与並びにレ線 100 r/day 5 日連続全身照射等の抵抗力減殺手技を併用しても、1 週間観察群では *Candida* 全身感染は惹起し得なかつた。Cortisone 5 mg 1 回併用した 3 週間観察群では接種後 15 日内外に 10 例中 4 例が死亡し、この死亡マウスの肝及び腎臓等の肉眼的剖検所見で膿瘍様結節を認め、これら臓器から培養で *C. alb.* を証明した。

また病理組織学的には、*C. alb.* 塗抹接種部皮膚の真皮深層にかなり多く長く横走る菌糸を中心とした高度の肉芽腫様炎症病巣を認めるとともに肝及び腎臓等にもこれと同様の肉芽腫様炎症病巣を認めた。

即ち、Cortisone 5 mg 1 回投与による生体抵抗力の減弱に伴つて経皮的にも *Candida* 全身感染を惹起し得た。

本論文の要旨は昭和 32 年 11 月並びに昭和 33 年 6 月文部省科学研究費カンジダ班会議、昭和 33 年 5 月第 32 回伝染病学会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。

また本研究に際し、終始御懇篤な御指導を賜つた故久保郁哉教授、御校閲を賜つた川上保雄教授、新谷助教授に深謝すると共に御教示、御協力を賜つた東大沖中内科横山、竹本両博士、昭和医大病理学教室 田代助教授に謝意を表する。

文 献

- 1) 樋口、等：皮膚と泌尿、19 (4) : 14, 1957.
- 2) PAPPENFORT, R. B., Jr., & SCHNALL, E. S., Arch. Int. Med., 88 : 729, 1951.
- 3) LIVINGOOD, C. S., NILASENA, S., KING, WM., STEVENSON, R. A., & MULLINS, J. F., J. A. M. A., 148 : 334, 1952.
- 4) BROWN, R. L.; Antibiotics & Chemotherapy, 2 (1) : 5, 1952.
- 5) ZIMMERMAN, L. E.; Arch. Path., 50 : 591, 1950.
- 6) 樋口、等：福岡医誌, 31 (1).
- 7) 樋口謙太郎：第 2 回日本医真菌学会.
- 8) 堂野前、等：文部省科学研究費カンジダ症班会議 (昭 31. 11).
- 9) 高橋吉定：文部省科学研究費カンジダ症班会議 (昭 32. 6).
- 10) GLASER, R. J., J. W. BERRY, et al : J. Lab. & Clin. Med. 36, 826, 1950.
- 11) ROBINSON, H. J. : Fed. Proc. 10, 332, 1951.