413, 1925.

14) 二宮：皮紀要，54，175，昭34.

(昭和35年1月30日受付)

実験的動物皮膚糸状菌症に対する副腎 皮質ホルモンの影響

高橋吉定 高橋伸也 稻城矩実

東北大学医学部皮膚科教室

アレルギーおよび免疫学的現象に対する副腎皮質ホルモンの影響に関して現在まで多数の報告がみられ，それらの実験的あるいは臨床的成績はいろいろであったが，1952年以後になって，免疫学的動物実験においては副腎皮質ホルモンが抗体産生を抑制するという報告が多くみられる。

実験的動物皮膚糸状菌感染症におよぼす副腎皮質ホルモンの影響については Kligman¹⁾，Jadassohn²⁾ および Reiss³⁾ らの報告があるが，成績はそれぞれまちまちであった。

われわれはモルモットにおける上記感染症に対する副腎皮質ホルモンの影響を，その投与量および投与期間をいろいろかえて観察した。

材 料

モルモットは体重 270～290 g の♂，供試糸状菌としては動物接種白癬から逆培養した星芒状菌の1ヶ月目の初代株，副腎皮質ホルモンは1%プレドニゾンアセテート水性懸濁注射液を使用した。

方 法

モルモットの両側背部前後4ヶ所の抜毛を行い，2日後その夫々の中央に星芒状菌を穿刺接種し，接種によって起る病変の観察成績はその4ヶ所におけるものの平均をとった。プレドニゾン（以下Pと略）の投与は1日1回大腿皮下へ注射によって行つた。P投与量は実験動

物の群別に0.25mg，0.5mg，1.0mg，2.5mg，5.0mg，10.0mgとし，投与期間は下記の如くにした。（図に示す）

A) 菌接種前10日間毎日。

B) 接種した日から極期始めと予定される12日まで。

C) 接種日から治癒に至るまで。

D) 極期始めから治癒まで。

E) 極期終りから治癒まで。

P投与群は以上の投与の量および期間の組合せによって表にみる如く各例数の13群をつくり，これらの接種病変の進行および治癒過程を対照群のそれと比較観察した。

成 績

対照群の感染経過

初回接種の経過：病変は接種後4～6日の潜伏期において穿刺部位に点状の淡紅色紅斑として現われ次第に大きさをまし鮮紅色となり，接種後8～10日には主として紅斑の中央部から白色あるいは灰白色の秕糠性鱗屑を生じた。12～14日後になると8～13mm径の中等度の浸潤をとまなう僅かにもり上つた鮮紅色発赤を示し，その上に秕糠性鱗屑，点状の痂皮および血痂をいただく最盛の時期となり，この状態が3～4日続いた。その後17日頃か

Yoshisada TAKAHASHI, Shinya TAKAHASHI, Norimi INAKI: Influence of a Corticosteroid on Experimental Dermatophytosis in Guinea Pig, Department of Dermatology, Tohoku University, School of Medicine. — Japan. J. Med. Mycol., 1, 1960.

ら病変は漸次消褪し、病変部に再生する毛をぬいて鏡檢的に菌を観察してみると19日頃から毛嚢内の菌糸は断裂減少し始め22～23日には菌糸は認められなくなった。培養によつて検査してみると、24～30日の間に菌は陰性化した。この様にして26～33日平均29.5日に至ると痂皮、鱗屑および紅斑が全く消失し治癒と見なされた。

再接種時の経過：初回接種55日後に兩側背部の前回接種部位の中間を選んで前回と同じに接種した。潜伏期は3～4日であり、接種病変は秕糠性鱗屑をみるものもあつたが、多くのものは徑数mmの淡紅色ないし鮮紅色紅斑にとどまり、殆ど浸潤をふれず、接種7～11日後には治癒した。

P. 投与群の感染経過

初回接種の経過：0.25mg/日投与の群1、0.5mg/日投与の群2,3,4および1.0mg/日投与の群5においては、接種前投与あるいは接種後投与のいずれによつても対照と同様の経過を示した。

2.5mg/日投与群のうち、接種前10日間投与した群6（圖のA）においてみる経過は対照群のそれと同じであつた。

2.5mg/日を接種日から経期始めと予定された12日まで毎日注射した群7（圖のB）においては接種14～16日後平均15.3日に至つて極期となり、培養上菌が陰性になったのは36～42日平均38.6日、治癒日数（括弧内の数字は平均日数を表す）は38～45（42.3）であつた。

2.5mg/日以上接種日から治癒まで投与した群8,9,10（圖のC）においては極期までの日数はそれぞれ13～16（14.8）、17～18（17.9）、17～18（17.8）、菌陰性化までの

日数は31～37（34.4）、39～43（40.0）、37～43（40.8）であり、治癒日数は36～37（36.5）、41～43（42.0）、41～45（43.7）であつた。

2.5mg/日を極期始めから治癒まで注射した群11（圖のD）においては菌陰性化までの日数は30～36（31.7）であり、治癒日数は31～36（33.2）であつた。

2.5mg/日以上を極期終りから即ち観察成績よりみて17日から治癒に至るまで投与した群12,13（圖のE）においては治癒日数は各例皆一様に26.0であつた。

尚P. 投与群のいずれにおいても潜伏期および初期病変の炎症の強さは対照と同様であつたが、群7,8,9,10においてはそれぞれの極期において発赤の大きさは10～15mm径が多く対照に比し稍々炎症の増強を示した例が多かつた。

再接種の経過：P投与各群いずれも対照と同様であつた。

次にP. 5.0mgおよび10.0mg投与の群9,10の極期における病巣から逆培養した菌株と対照群から得たものとを4%ブドウ糖 Sabouraud 培地を用い巨大培養を行つてみたが、それら菌株の發育速度および發育形態には殆ど差を認めなかつた。更にそれら菌株をそれぞれ3例づつモルモットへ接種して経過を比較観察したが皆同様の経過をたどつた。

総括並びに考按

免疫学的現象に対する副腎皮質ホルモンの影響について Chase ら⁴⁾は兎、マウス、ラッテを肺炎球菌ワクチンで免疫するにあたり、副腎皮質ホルモンを抗原とともに投与したもののほうがより高い抗体価が得られると述べ

群	例数	投与量 mg/日	投与期間	極期までの平均 日数	培養上菌陰性 化までの平均 日数	平均治癒日数	対照平均治癒 日数との差
1	3	0.25	C	13.3	25.7	28.8	— 0.7
2	3	0.5	C	13.3	27.1	30.0	+ 0.5
3	3	0.5	B	13.0	26.6	29.2	— 0.3
4	3	0.5	A	13.5	25.4	28.5	— 1.0
5	3	1.0	C	13.5	26.6	29.6	+ 0.1
6	3	2.5	A	13.8	27.0	29.8	+ 0.3
7	3	2.5	B	15.3	38.6	42.3	+12.8
8	3	2.5	C	14.8	34.4	36.5	+ 7.0
9	2	5.0	C	17.9	40.0	42.0	+12.5
10	2	10.0	C	17.8	40.8	43.7	+14.2
11	3	2.5	D		31.7	33.2	+ 3.7
12	4	2.5	E			26.0	— 3.5
13	4	5.0	E			26.0	— 3.5
対 照	10			13.1	26.8	29.5	

た。これに対し Eisenら⁵⁾はラッテについて否定的な結果を報告した。

その後 Code ら⁶⁾は兎、ラッテにおいてはコーチゾンがそれらの抗体産生を抑制するが、モルモットにおいてはその様な現象は見られず、モルモットはコーチゾンに対し抵抗があるのではあるまいかと提示し、Germuthら⁷⁾も同様の観察をしている。Germuthら⁸⁾は更に兎についてコーチゾンが抗体価上昇を阻止するのはコーチゾンが完成した抗体の消失に対しては影響しないことから、それは抗体を破壊するのではなく抗体産生を抑制するのであると述べている。Hayes ら⁹⁾もマウスにつき、Malkielら¹⁰⁾、Halpernら¹¹⁾、Fischel ら¹²⁾も兎につき同様の実験成績を得ている。

真菌症に関しては、Zimmerman¹³⁾はコーチゾンを長期連用した患者に Moniliasis あるいは Aspergillosis, Burns¹⁴⁾は Cryptococcosis を、Cremer¹⁵⁾は猩紅色菌あるいは星芒状菌による汎発性白癬の発症を、Curth¹⁶⁾もまた同様の症例を報告している。実験的動物真菌症に対しても、コーチゾンの投与は動物の死期を早めあるいは病期を延長するという報告が多い。Fox¹⁷⁾は A C T H および副腎皮質ホルモンの投与が Histoplasmosis の活動化および播種による死亡をひき起こすことを実験的並びに臨床的に認めている。Kligman ら¹⁾は *Trichophyton gypsum* のモルモットへの実験的感染症において、連日コーチゾン 5 mg の投与が潜伏期および治癒日数を延長せしめたが、病変の強さおよびトリコフィチン反応には影響がなかったと述べている。しかし Jadassohn²⁾は *Achorion quinckeanum* を用いた実験でコーチゾンの投与量を 15mg/日まで増量してみたが、感染症の経過に全く影響がなかったと述べている。又 Reissら³⁾は Jadassohn と同様の実験においてコーチゾン 2 mg/日の投与で著明な経過延長をみたが、潜伏期および再接種における経過には影響がなかったと報告している。

われわれの実験成績からみると、モルモットにおける星芒状菌感染症に対して P. は 1.0mg/日以下の投与量によつては投与期間の如何にかかわらず感染経過に対し影響を與えなかった。P. 2.5mg/日を投与しても、接種前に投与した群 6 においては影響がみられなかった。P. 2.5mg/日投与によつて平均治癒日数が対照より明らかに延長したのは、前記投与方法中の B) 接種日から極期始めの予定日までの期間、C) 接種日から治癒に至るまで、D) 極期始めから治癒までの 3 つであり、このう

ち B が延長最も顯著であり、次いで C が長く、D は対照に比し僅かの延長であつた。P. 5.0mg/日および 10.0 mg/日の投与によれば、P. 2.5mg/日投与による経過の延長は更に著明に表現された。P. 2.5mg/日および 5.0 mg/日を投与方法 E の如く極期終りから治癒まで注射すれば、平均治癒日数は対照のそれより短縮した。尚対照群および経過延長群のそれぞれの極期において逆培養して得た菌株間に性状の差はみられなかった。

以上の結果からみると、P は接種後から極期始めまでに投与した場合には恐らく個体の免疫発生を抑制して感染の経過を延長せしめるが、極期以後に投与すれば炎症を早く阻止してその経過を短縮せしめると考えられる。

結 語

1) われわれはモルモット (体重 270~290 g, ♂) における星芒状菌感染症に対するプレドニゾロンの影響を観察した。

2) プレドニゾロンの 1.0mg/日以下の投与量は上記感染症の経過に対し影響を示さなかったが、2.5mg/日以上プレドニゾロンの接種後投与はそれを延長あるいは短縮させた。

3) 接種日から極期始めまでのプレドニゾロン投与は治癒までの経過を最も延長させた。

4) 接種日から治癒までのプレドニゾロン投与によつては経過は延長したが、3)におけるよりは短かつた。

5) 極期始めから治癒までのプレドニゾロン投与は経過を対照に比し僅かに延長させた。

6) 極期終りから治癒までのプレドニゾロン投与は経過をかえつて短縮させた。

7) 投与されたプレドニゾロンの感染菌に対する直接の影響はみられなかった。

本研究の一部は文部省科学研究費によつた。

文 献

- 1) Kligman, A. et al.: J. Lab. & Clin. Med., 37, 615, 1951.
- 2) Jadassohn, W: Acta Endocrinol., 6, 351, 1951.
- 3) Reiss, F. et al.: J. Invest. Dermat., 19, 365, 1952.
- 4) Chase, J. et al.: J. Immunol., 52, 101, 1946.
- 5) Eisen, H. et al.: Proc. Soc. Exper., 65, 301, 1947.
- 6) Code, C. et al.: J. Immunol., 70, 199, 1953.
- 7) Germuth, F. et al.: Proc. Soc. Biol. & Med., 80, 188, 1952.
- 8) Germuth, F. et al.: J. Exper. Med., 94, 139, 1951.

- 9) Hayes, S. et al.: J. Immunol., **70**, 450, 1953.
- 10) Malkiel, S. et al.: J. Immunol., **66**, 379, 1951.
- 11) Halpern, B. et al.: J. Allergy, **23**, 303, 1952.
- 12) Fischel, E. et al.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **81**, 344, 1952.
- 13) Zimmerman, L.: Am. J. Clin. Path., **25**, 46, 1955.
- 14) Burns, R.: A.M.A. Arch. Dermat., **77**, 686, 1958.
- 15) Cremer, G.: Dermatologica, **111**, 285, 1955.
- 16) Curth, H.: J. Invest. Dermat., **20**, 326, 1953.
- 17) Fox, H.: Arch. Dermat. & Syph., **68**, 734, 1953.

(昭和35年 1 月30日 受付)

グリセオフルビンの抗真菌作用に関する電子顕微鏡的観察

野口義圀* 藤田恵一** 石原和之*,** 山田清**

* 横浜市立大学医学部皮膚科教室 (主任 野口教授)

** 自衛隊中央病院皮膚科 (科長 藤田二佐)

皮膚科領域における抗真菌剤は、従来外用が主であつて、内服薬は若干のものが試用されたに過ぎない。グリセオフルビンの登場は皮膚真菌症の治療にも一つの革命をもたらしたと云つても過言ではなく、従来難治とされていた爪甲白癬や深在性白癬に対して偉効を奏することは周知の如くである。しかしながら、その作用機序については不明の点が多い。翻つて電子顕微鏡の技術の発展普及は真菌の超微細構造を究明する上に多大の貢献をなしてゐる¹⁾²⁾³⁾。

筆者等は、既に日本医真菌学会⁴⁾に於て趾間及び猩紅色白癬菌の正常培養形態について観察した電子顕微鏡所見について報告したが、こゝには猩紅色白癬菌に対するグリセオフルビンの試験管内作用について観察し得た電子顕微鏡所見について報告する。

方法及び材料

サブローの寒天培地に培養後、直径約 2 cm (培養後 20 日間) に発育をげた猩紅色菌のコロニーを 10% グリセオフルビン溶液に 5 時間浸す、次いでペロナル緩衝

液 (pH 7.2) を含む 1% オスミウム酸溶液に 4 時間固定し、50% アルコール溶液にて数回洗滌し、以下は型の如く脱水、包埋を行つた。尚、対照としてグリセオフルビンを除いた溶液を用いて同様の操作を行つた。

超薄切片は、概ね 30mμ 前後の厚さにつくり、それらの代表的視野より得たる電子顕微鏡写真について形態学的変化を観察した。

所見及び考察

先ずグリセオフルビンを含まない場合、即ち対照の菌体 (写真 1) では細胞膜、外殻に異常は認められない。内部構造として、ミトコンドリア、網状構造、コロイド様物質及び顆粒状物質等が認められる。

写真中、極めて電子密度の高い菌体部分は、恐らく分生子であろうと推測される。これらの所見は、正常猩紅色菌に認められるものと同様であるため、対照の菌体はグリセオフルビンを含みしない溶液の影響を受けないものと考えることができる。

グリセオフルビンに作用させたもの (写真 2, 3 及び 4) では、いずれも菌糸が種々の程度に彎曲を示している。これらの内部構造を見ると (写真 2), 電子密度は対照のものに比し、低下且つ均一化し前述のような確然たる構造物質を認めない。視野によつては (写真 3), 隔壁にへだてられた 2 つの異なる構造が見られ、一方は割合密な均一構造で判然たる構造物質は含まないが、他方は何か網状構造に類似する物質を認め、しかも原形質の消

Yoshikuni NOGUCHI*, Keiichi FUJITA**, Kazuyuki ISHIHARA*, Kiyoshi YAMADA**: Electron-Microscopic Observations on the Antifungal Effect of Griseofulvin, * Department of Dermatology, Yokohama University School of Medicine. ** Department of Dermatology, Central Hospital of Japanese Self-Defence Forces. —Japan. J. Med. Mycol., 1, 1960.