実験的皮膚真菌症に対する性腺刺激ホルモン ならびに性ホルモンの影響について

大 久 保 洋 平 嶋 崎 匡

北海道大学医学部皮膚科教室（主任 三浦祐晶教授）

I. 緒言

近年、ACTH、コーチゾンをはじめ、種々のホルモンの真菌感染に対する影響が注目されてきた。皮膚科領域においても、臨床的あるいは実験的に多数の研究がなされているが、多くはACTHおよび副腎皮質ホルモンについてであり、性腺刺激ホルモン、性ホルモンの影響に関する報告は少ないようである。

われわれはいくつかの表在性皮膚真菌症、たとえば頭部白癬が幼年者に多く、いわゆる水虫が成人に好発し、また頑癬が男性に優位を示すことから、白癬における host-parasite relationship と性腺刺激ホルモンおよび性ホルモンの関連性を重視し、*Trichophyton mentagrophytes* を用いて in vitro ならびに in vivo の実験的観察をおこなった。

II. 試験管内実験

性腺刺激ホルモン、性ホルモンの白癬菌発育に対する直接的影響を観察した。

1. 実験方法

a) 使用菌株：汗疱状白癬患者より採取し、4% Sabouraud ブドウ糖寒天斜面培地に接種して、25°C、30日間培養をおこなった *Trichophyton mentagrophytes* を使用した。

b) 使用ホルモン剤：ゴナドトロピン（ゴナーゲンフオルト注射液）、ビベンジル誘導体（水溶性ロパール注射液）およびプロピオン酸テストステロン（エナルモン水性懸濁注射液）を使用した。

c) 培養方法：9 cm規格型シャーレを用い、4% Sabouraudブドウ糖寒天25ccの平板培地を4個作製し、対照培地とした。別に寒天1 cc当りゴナドトロピンを50ラツテ単位、5ラツテ単位および0.5ラツテ単位をそれぞれ混和した平板培地を各4個、おなじくエストロゲン

表1 性腺刺激ホルモンならびに性ホルモン添加培地における白癬菌発育の比較（25°C、15日）

ゴナドトロピン添加	50.0 RU/cc	5.0 RU/cc	0.5 RU/cc
1	19.3mm	20.5mm	25.4mm
2	22.4	22.2	27.3
3	19.0	24.0	26.4
4	20.4	19.3	25.0
平 均	20.3	21.5	26.0

エストロゲン添加	500.0 U/cc	50.0 U/cc	5.0 U/cc
1	29.0mm	27.2mm	23.7mm
2	25.7	28.1	26.1
3	28.0	25.5	25.2
4	25.2	29.1	24.3
平 均	27.0	27.5	24.8

テストステロン添加	50.0 μg/cc	5.0 μg/cc	0.5 μg/cc
1	25.1mm	計測不能	27.7mm
2	26.0	27.1	30.1
3	27.5	27.8	28.4
4	26.3	26.9	27.0
平 均	26.2	27.3	28.3

対 照			
1	24.6mm		
2	25.1		
3	26.0		
4	24.4		
平 均	25.0		

Yohhei OHKUBO & Tadashi SHIMAZAKI: INFLUENCE OF GONADOTROPIC AND SEXUAL HORMONE TO EXPERIMENTAL DERMATOMYCOSIS. From the Department of Dermatology (Director: Prof. Y. MIURA), University of Hokkaido Medical School, Sapporo—Japan. J. Med. Mycol. 5, 1964.

を 500単位， 50単位および5単位， テストステロンを 50 μ g, 5 μ g.および 0.5 μ g をそれぞれ混和した培地を各 4 個宛作製し， さきの *Trichophyton mentagrophytes* のコロニーの一定量に生理食塩水を加えて充分 homogenate して浮游液を作り， それぞれの平板培地の中央に規格環状白金耳を用いて1白金耳量を接種し， 25℃で15日間培養をおこなった．

2. 実験成績

増殖したコロニーの直径を直角の2方向より計測， 比較した（表1）．

対照コロニーの直径平均値が25.0mmであるのに対して， ギナドトロピン添加のものは50ラツテ単位で20.3mm， 5ラツテ単位で21.5mmとかなり発育抑制傾向がみられた． エストロゲンおよびテストステロン添加では対照に比較してコロニーがやや大きい．

各コロニーの一部を鏡し， 菌の形態的变化を観察したが， 菌糸の curling， 異常分枝などはみられず， 菌成長に直接的影響はおよばないようである．

III. 動物接種実験

実験の動物白癬に対する性腺刺激ホルモン， 性ホルモンおよび性腺摘出の影響を観察した．

1. 実験方法

a) 使用菌株：Ⅱ．と同一のものを使用した．

b) 使用ホルモン剤：Ⅱ．と同一のものを使用した．

c) 使用動物：体重 450 gから 600 gまでの雄モルモットを用いた． 飼料は市販えん麦と水のみに限定し， 実験施行の2週間前から実験終了時まで投与した． 正常対照群以外は， 分泌される性ホルモンの影響を除く目的で， 菌接種の2週間までに性腺摘出（除率術）をおこない， 手術侵襲が除去されたと考えられる術後2週以上を経たものを試験に供した．

d) 実験操作：モルモット10匹を1群として， 正常対照群， 性腺摘出群， 性腺摘出ギナドトロピン投与群， 性腺摘出エストロゲン投与群， 性腺摘出テストステロン投与群の5群に分け， ホルモン投与群には体重1kg当りギナドトロピンを 1,000ラツテ単位， エストロゲンを10,000単位， テストステロンを1mg宛3日間連続皮下注射をおこなった． 5群のモルモットの背部を抜毛したのち， 出血しない程度に sand paper で擦過し， *Trichophyton mentagrophytes* 生理食塩水浮游液の一定量を擦り込み， 接種をおこなった． その後， 各ホルモン投与群に対して同単位ホルモン量を隔日に合計11回にわたり皮下に注射した．

2. 実験成績

上記5群について， *Trichophyton mentagrophytes* 接種から菌要素の消失までの経過を観察した（図1）．

図1 対照群， 性腺摘出群， 性腺摘出後性腺刺激ホルモン投与群ならびに性腺摘出後性ホルモン投与群における実験の白癬病変の推移

a) 正常対照群：菌接種4日目までに sand paper 擦過による炎症々状が緩解して来るが、5日目ないし6日目より次第に瀰漫性の潮紅をきたすとともに鱗屑を認めるようになり、12日目にはほぼ症状は極期となる。その後、漸次軽快してゆき、35日目にはほとんど治癒した。鱗屑中の菌要素は29日目に陰性となった。

b) 性腺摘出群：擦過による炎症々状に随伴して3日目より潮紅が増強し、13日目て潮紅、鱗屑とも強度となり、数日間同じ状態を保つたのち、16日目頃から軽快して行くが、30日目に至つてもなお、かなり多くの鱗屑が残存し、菌要素は35日目てなお陽性であつた。

c) 性腺摘出ゴナドトロピン投与群：他群に較べて皮膚症状は急速に進行し、8日目に極期に達する。10日目から比較的急速に症状は軽快し、23日目にはほとんど治癒した。鱗屑中の菌要素は22日目て陰性となった。

d) 性腺摘出エストロゲン投与群：接種後7日目頃までは軽度の潮紅をみる程度に経過するが、8日目頃から潮紅、鱗屑が顕著となり、11日目に極期に達した。約3日間同じ症状を経過してから次第に治癒傾向を示し、26日目にはほぼ治癒した。菌要素は29日目に陰性となった。

e) 性腺摘出テストステロン投与群：擦過による炎症々状に引き続いて、7日目頃から皮膚病変が強まり、10日目に著明となるが、他群に較べて症状はやゝ軽度であり、次第に軽減して行く。25日目を経てからは特徴的な皮膚変化はみられず、31日目に菌要素は陰性となった。

3. 小括

a) 性腺摘出群は対照に較べて症状の増悪がやゝ早く、かつ白癬の経過が長い。

b) 性腺摘出群および性腺摘出ゴナドトロピン投与群は対照に較べ鱗屑が著明に増加する。

c) 性腺摘出ゴナドトロピン投与群は対照に較べて症状の発来がやゝ早く、極期に至るのも若干はやいが、症状の消褪、菌要素の消失するまでの期間が短縮されている。

d) 性腺摘出エストロゲン投与群ならびに性腺摘出テストステロン投与群では、皮膚症状、経過は対照と較べ明らかな差異を示さない。

各群における白癬菌接種後10日目の皮膚所見を図2, 3, 4, 5, 6に示す。

以上から性腺摘出（除睾）モルモットでは白癬の発症が容易となり、病変やゝ強く、経過も長くなることから、テストステロンに *in vivo* における白癬菌発育阻止作用のあることが推測される。またゴナドトロピンは症状の軽重には明らかな差異を示さないが、経過の短縮

図2 正常対照群

菌接種後に10日目。全経過中のほぼ極期に近く、背部に瀰漫性の潮紅と中等度の鱗屑が存在する。

図3 性腺摘出（除睾）群

菌接種後10日目。極期に至らないが、他群に較べて潮紅、鱗屑とも著明に認められる。

図4 性腺摘出ゴナドトロピン投与群
菌接種後10日目。他群よりも炎症症状は急速に経過し、すでに潮紅は軽度となっている。

図5 性腺摘出エストロゲン投与群
菌接種後10日目。ほぼ極期に達するが症状の程度はほとんど対照群に類似する。

図6 性腺摘出テストステロン投与群
菌接種後10日目。極期症状であるが、他群よりも炎症症状はやや軽度である。

がみられ、白黴菌発育阻止作用のあることが推定された。

IV. 総括ならびに考按

真菌症と内分泌機能との関係は、治療として種々のホルモン剤を使用した際に、あるいはまた内分泌機能障害疾患時にしばしば真菌症の併発をみることからも重要視されるようになって来た。たとえば副腎皮質ホルモンに関しては、Zimmerman¹⁾ はコーチゾン長期連用患者に moniliasis あるいは aspergillosis の発症を、Burns²⁾ は cryptococcosis を、Cremer³⁾ は汎発性白黴の発症をみたことを述べ、最近、Jung & Truniger⁴⁾ は典型的 Cushing 症候群患者に癲風の発症をみたが、Cushing 症候群の治療とともに癲風も消失したことを記載しており、内分泌機能が真菌感染症になんらかの影響をおよぼしていることが窺われる。

先に述べた如く表在性白黴のいくつかは、年齢、性別に特異性を示す事実から、これら真菌症と性腺刺激ホルモンおよび性ホルモンとの関係が注目されるようになった。これまでの報告をみると、Poth⁵⁾ は頭部白黴と性ホルモンの関連性に着目し、30例の患者に対して estrogen, diethylstilbestrol を経口的に、または外用して87%の有効率を得たと報告しており、その理由として、明らかではないが estrogen が反応の場における細胞の

局所抵抗性を増強するためであろうと述べている。野口ら⁶⁾は diethylstilbestrol と estrodiol の in vitro における抗菌試験を試み、日本小芽胞菌に対し diethylstilbestrol では 800単位/ccで菌発育阻止を認め、estrodiol では 6,667単位/ccで阻止をみた。しかし *Trichophyton gypsum* では、前者は 2,200単位/ccで発育を阻止したが、後者では 500,000単位/ccでも阻止できなかったことを述べている。

また Rebell ら⁷⁾は *Trichophyton mentagrophytes*, *Micrococcus canis*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*, *Nocardia asteroides* の菌株を用いて16種のステロイドによる試験管内発育試験をおこない、 4^{β} -pregnene- 3β , 20α -diol-3-methylether および 3β -methoxy- 17β -hydroxy- 4^{δ} -androstene- 17α -acetic acid の2種のホルモンに菌発育阻止効果を認めているが、これに対し Mayer⁸⁾ は長鎖脂肪酸とアミン類は良い抗菌因子として知られているが、これらのステロイド作用は長鎖脂肪酸と化学的に類似しているためだろうとし、stilbestrol はテストステロンと同程度に抗菌作用が強力であるとの意見を述べている。また Jahnke⁹⁾ はエストロンおよびアンドロステロンは *Trichophyton interdigitale* と *Microsporium gypsum* の発育を肉眼的に僅かに抑制し、顕微鏡的に Mycelversporung と菌糸形成の拡大をみたが、*Trichophyton rubrum* ではほとんど変化を認めず、菌種による差異を示唆している。樋口¹⁰⁾ならびに植松¹¹⁾は *Trichophyton gypsum*, *Trichophyton purpureum* および *Microsporium fulvum* の3株を用いて試験管内抗菌作用を観察し、プレホルモン33ラツテ単位/cc, エナルモン 0.3mg/cc, オパホルモン 667単位/ccを添加して培養をおこなったが、この濃度では明らかな差異を認めておらず、動物試験においてプレホルモン 500ラツテ単位, テストステロン・プロピオネート 5 mg (エナルモン), オパホルモン・ベンツアート 1万単位を連日投与して観察したところ、プレホルモンとオパホルモンが感染を容易とするが、エナルモンは抑制傾向を示し、また除菌術が感染を促がすことを指摘している。

除菌術が白癬感染を容易にすることは Reiss¹²⁾ も報告しており、病変の程度も強かつ経過も長いと云う。

われわれの実験によると in vitro では対照のコロニーに比較してゴナドトロピン添加の場合に発育抑制傾向が窺われ、エストロゲンおよびテストステロン添加では

幾分促進される如き結果を得たが、ゴナドトロピンほどの差異は認めず、エストロゲンおよびテストステロンはこの濃度においてはほとんど影響しないものと考え。また菌糸の形態は何れも curling, 異常分枝は全く認めなかった。

in vivo では性腺摘出(除睾)モルモットの場合に对照に較べて白癬症状の増悪が幾分早く、かつ全経過は延長されて、植松, Reiss 等の意見と一致して、感染を容易とし、従つてテストステロンに白癬症抑制作用のあることが推測された。

性腺摘出ゴナドトロピン投与の場合は炎症症状の極期の到来は早い、治癒過程も著しく短縮されることから、ゴナドトロピンが抑制効果を有するものと思われた。しかしながら、Poth らが頭部白癬にエストロゲンが拮抗するとの報告に接し、われわれは雄モルモットの性腺摘出後にエストロゲンを投与した場合には、実験的白癬においても当然有効性を示すことを予想したのであるが、結果は対照群と比較してなんら変らないことを観察した。

ところでこれらホルモンの感染に対する作用機序について定説はなく、host, parasite の何れに作用するのかも異論のあるところである。in vitro の真菌に対する直接作用で Jahnke はエストロンおよびアンドロステロンのそれぞれ0.21mg%, 2.3mg%添加12日間培養の結果、*Microsporium gypsum* ならびに *Trichophyton interdigitale* に発育抑制をみ、アンドロステロン添加時に両菌株に短かい不規則な分枝が生ずることを観察しているが、*Trichophyton rubrum* ではみられず、菌株により異なる点を指摘している。また野口は菌株の差と添加ホルモン濃度によつて発育状態が相異したことを挙げている。

われわれはゴナドトロピン添加の際に発育抑制傾向を観察したが、菌糸発育異常は認めず、これらのホルモン作用は菌自体に対する直接作用ははなはだ微弱であつて、主体はむしろ host に対する影響であろうと想像する。高橋ら¹³⁾はモルモット糸状菌症における副腎皮質ホルモンの影響を観察し、経過中のプレドニソン負荷時期により個体免疫性が変動することを述べている。

糖尿病患者に膿皮症を併発することは、日常しばしば経験するところであるが、当教室の大浦¹⁴⁾によればゴナドトロピン投与時に皮膚糖および皮膚含水量の変動をきたし、なかんづく皮膚糖は増加するとされる。このことから、あるいはわれわれがゴナドトロピンに真菌抑制傾

向を観察したのは、菌発育の至適皮膚糖値の変動に起因するのではなからうかと推察される。

V. 結語

われわれは性腺刺戟ホルモンおよび性ホルモンの *Trichophyton mentagrophytes* に対する影響を in vitro ならびに in vivo で観察した結果、次の成績を得た。

1) 試験管内実験でゴナドトロピンは菌発育をやゝ抑制したが、菌糸の形態的变化は認めなかった。

2) 動物実験では、除菌術は感染を容易とした。

3) ゴナドトロピンは対照に比して、実験的白癬の症状をやゝ早期に発来せしめ、その経過を短縮する。

4) エストロゲンならびにテストステロンは対照に比較して、試験管内でも、動物実験においても著差が認められなかった。

5) ゴナドトロピンは皮膚糖の変動をきたし、その結果白癬菌発育が抑制されるのではないかと考える。

稿を終るに当り終始御指導を戴いた札幌斗南病院皮膚科医長小野塚佐博士に謝意を表します。

(本論文の要旨は第152回日本皮膚科学会北海道地方会ならびに第5回日本医真菌学会総会において発表した)。

文 献

- 1) Zimmerman, L.E.: Am. J. Clin. Path., 25, 46, 1955.
- 2) Burns, R.E.: A.M.A. Arch. Dermat., 77, 686, 1958.
- 3) Cremer, G.: Dermatologica, 111, 285, 1955.
- 4) Jung, E.G. & Truniger, B.: Dermatologica, 127, 18, 1963.
- 5) Poth, D.O. et al.: 11) より引用.
- 6) 野口義国: 化学療法, No. 17, 6, 昭33.
- 7) Rebell, G. & Lamb, J.H.: J. Invest. Dermat., 21, 331, 1953.
- 8) Mayer, R.L.: 7) より引用.
- 9) Jahnke, G.: Mykosen, 2, 7, 1959.
- 10) 樋口謙太郎: Chemotherapy, 6, 189, 昭33.
- 11) 植松一男: 皮と泌, 20, 524, 昭33.
- 12) Reiss, F.: 11) より引用.
- 13) 高橋吉定, 高橋伸也, 稲城矩実: 真菌誌, 1, 42, 昭35.
- 14) 大浦武彦: 日皮会誌, 70, 468; 735, 昭35.
(昭和39年4月23日受付)