真菌症の発病機転に関する研究, 特に各種内科疾患に於ける真菌胞子喰作用について

近 松 徹 也

横浜市立大学医学部第1内科教室 (指導: 福島孝吉教授)

第一章 緒 言

各種病原性真菌は外国に地方病的にある特殊なものを除いて, 我々の周囲に常在し, 中にはカンジダの如く健康人体の消化管内にしばしば検出されるものもある。しかし健康人では普通真菌感染を起す事は非常に稀とされ, 宿主側の重篤な基礎疾患を前提とした二次感染が殆んどである¹⁾。アスペルギルス及びムコールのマウス胃腔内注入実験で, ^{60}Co 照射群では接種後1カ月以内に約 $1/3$ が病死し, その殆んどに, 病理学的検索及び培養で, 真菌感染を証明したのに反し, 対照群の非照射群では接種後1カ月後でも弊死はなく病理組織学的検索及び培養でも全て陰性であつた²⁾。真菌感染を惹起せしめるには静脈内注入や気管内注入が必要であるが, この場合もフロキサノ糖尿, 四塩炭素肝障害, 及び ^{60}Co 照射動物にくらべ, 健康動物では, その病変の程度は軽微とされている³⁾。即ち真菌症の発症には, 生体の真菌に対する抵抗性の減弱が第一条件となるが, この抵抗性には主として (1) 免疫反応, (2) オプソニン等の血清の抗菌作用, (3) 網内系及び白血球による菌の喰菌作用が考えられる。真菌に対する生体の免疫については, 福島³⁾によると, 一般に真菌はアレルゲンとして細菌よりも強く, 皮内反応は非常によく出現し, 又不顕性感染でも顕性感染でも, よい免疫が得られ, 普通は再感染が殆んどないと云われているが, 流血中に証明し得る抗体の値は一般に近いが, 抗体による感染予防効果については不明な点が多い。真菌に対する血清のオプソニン作用については Roth⁴⁾, Gale⁵⁾, Wovens⁶⁾ 等の仕事があるが, 積極的に真菌を体内から排除する効果はない様である。

こうした免疫効果, 液性抵抗は白血球の喰菌作用に密接に関係しているものの, Bauer⁷⁾, Baker⁸⁾ は体内に侵入した病原菌に対する抵抗は喰菌作用が主たる役割を演じ, 真菌感染は喰菌能の低下が大きな要因であるとしている。

この分野で細菌については数多くの報告があるが, 真菌の喰作用については, わずかに中野⁹⁾, 阿多¹⁰⁾, Lar-sch & Shepard¹¹⁾ 等の研究があるが, これらも血清中の補体の影響とか, 菌種による喰菌率の違いや, ビタミンをはじめ各種代謝物質の影響を論じているにすぎない。

著者は内科的疾患特に真菌症及び真菌症の発病の誘因となるいくつかの基礎疾患を主として, 各疾患における喰菌率を検索し, 又その病勢や臨床検査成績の変動との関連を追求し, もつて真菌症発病の宿主側の機転の一つを解明せんとした。

第二章 材料及び研究方法

1) 胞子浮遊液

患者より分離した *Rhizopus cohnii* 江橋株 *Aspergillus fumigatus* 齊藤株をそれぞれサブロー寒天培地に1週間培養し, 培地上に生食水を灌ぎ白金耳で表面を軽く掻きとり, 胞子浮遊生食水を作る。これをホモジナイザーに移し, 3000回転5分間処理したものを, 2枚重ねた滅菌ガーゼで濾過した後, 胞子を生食水で洗滌, 遠沈を2回くり返し, 最後に目盛り遠沈管にて10倍胞子浮遊液とし冷蔵庫に保存した。この最終段階で殆んど純粹で均一な胞子浮遊液が得られた。胞子浮遊液 0.2ccにはアスペルギルスの場合, 胞子数3500~5000万, ムコールでは胞子数2500~3500万である。又上記の操作は全て無菌的に行なわれた。

2) 実験方法

早朝空腹時患者より採血し, ヘパリンを血液1ccに対して50単位の割合で加えて凝血を阻止し, 更に正確にこの1ccを滅菌ヘマトクリット管 (正確に1cc入り) に採り, 37℃温水中に10分間放置した後 (これにより次の遠

Tetsuya CHIKAMATSU: Study on the developmental mechanism of mycotic infection, especially on the phagocytosis of fungous spores by neutrophile leucocytes in various diseases. From The first Department of Medicine, Yokohama City University Medical School.

写真 1

ムコール 孢子貪喰 10×100倍

沈は軽くて済む), 直ちに1500回転5分間遠沈し, 白血球層より上部に血漿を0.2cc残して他の血漿を捨てる. 次に細いガラスピペットにてムコール或はアスペルギルス孢子浮遊液を好中球25万に対し0.2ccの割合で白血球層直上に重積し, 細いガラス棒にて良く攪拌し(1図), 37°C 20分間 incubate し, 直ちに氷冷(0°C)約10分, その後再び遠沈1500回転5分間行い, 白血球真菌孢子混合層を細いピペットで採集し, スライドガラスに塗抹, 型通りにメタノール固定及びギムザ染色を行い, 多核白血球300個中の真菌孢子を貪喰した白血球の百分率を求め喰菌率として計算した. 写真1はムコール孢子の貪喰像で, 写真2はアスペルギルス孢子の貪喰像である.

3) 対象患者(表1)

対象患者は昭和40年7月より昭和41年7月までの1

写真 2

アスペルギルス 孢子貪喰 10×100倍

表1 検査症例の病名と例数

	例 数	
	ムコール 孢子貪喰	アスペルギルス 孢子貪喰
肝疾患	急性肝炎 11	8
	慢性肝炎・肝硬変 14	9
	閉塞性黄疸 9	5
	計34	計22
糖尿病	29	20
肺アスペルギルス症	7	7
血液疾患	急性白血病 5	5
	慢性白血病 7	7
	低色素性貧血 6	6
	再生不良性貧血 2	0
	計20	計18
対 照	12	12
合 計	102	79

年間に横浜市立大学医学部第一内科に入院或は外来に通院した患者について検討した. 肝疾患ではムコール孢子貪喰は急性肝炎11例, 慢性肝炎及び肝硬変14例, 閉塞性黄疸9例合計34例について検し, アスペルギルス貪喰は急性肝炎8例, 慢性肝炎及び肝硬変9例, 閉塞性黄疸5例合計22例について検索した. 糖尿病では, ムコール孢子アスペルギルス孢子の貪喰はそれぞれ29例20例について検査した. 肺アスペルギルス症では両者共に7例で, 血液疾患では, 両孢子共に急性白血病5例, 慢性白血病7例, 低色素性貧血(主として鉄欠乏性貧血)6例で, 再生不良性貧血では2例につきムコール孢子貪喰のみを行った. 対照として院内の健康な医師, 看護婦, 学生につきムコール孢子及びアスペルギルス孢子貪喰率をそれぞ

れ12例づつについて検査した。なお殆どの例においてムコール孢子食喰とアスペルギルス孢子食喰は重複して行つた。

第三章 研究成績

1) 肝障害と喰菌率 (図2)

ムコール孢子食喰46例については対照12例の平均喰菌率28.1%に対して慢性肝障害群14例は15.5%と著明な低下を示す。急性肝炎では23.6%と低下は余り著明でない。閉塞性黄疸ではばらつきが大きく、一定しないが、

図2 肝疾患と孢子喰菌率

対照、慢性肝障害、急性肝炎に比べ30.4%と高値を示し中には54%と著しい亢進を示す例もあつた。

アスペルギルス孢子食喰34例については、対照12例の平均喰菌率は35.2%とムコール孢子の28.1%に比べ高く喰菌され易い事を示している。慢性肝障害9例では31.1%，急性肝炎8例では30.8%と共に対照に比べ低値を示しているが、ムコール孢子食喰に比べ、各々の疾患群においてばらつきは大きい。閉塞性黄疸5例においては44.8%と著明な上昇を示している。図2における()内の数値は平均喰菌率と標準偏差を示す。

2) 急性肝炎の経過と喰菌率の推移 (図3)

ムコール孢子食喰の急性肝炎における喰菌率の低下は慢性肝炎にくらべ著明でないが、これは急性肝炎経過中の白血球採集時期による違いではないかと云う想定のもとに急性肝炎患者3例につき喰菌率の経過を、白血球数、体温、血清G.O.Tの経過と共に観察した。黄疸の強い初期における発熱期では、3例において30%、34

図3 急性肝炎の経過と喰菌率

図4 白血球数と喰菌率

%, 28%と一般に高い。体温下降の中期に至つて白血球数は一般に減少の傾向にあり、それぞれ4000, 2200, 4400を示しているが、これと共に喰菌率も低下し、それぞれの症例において20%, 14%, 12%と低値を示すが、回復期に入り喰菌率は回復を示す。症例1は急性肝炎の中期以降を観察したものである。こうした経過を見ると喰菌率は白血球数の推移と平行関係を示すので、肝疾患患者46例中白血球数のデータを得る事が出来たムコール孢子食喰34例、アスペルギルス孢子食喰22例につき白血球数と喰菌率の関係を調べ図4の如き結果を得た。殆どの例で白血球数10,000以下で白血球増多はない。この範囲におけるムコール孢子、アスペルギルス孢子において白血球と喰菌率は正の相関を示し、それぞれの相関係数は0.653 ($P < 0.01$), 0.494 ($P < 0.01$)であつた。即

図5 肝機能と真菌孢子喰菌率

図6 肝機能と真菌孢子喰菌率

ち白血球数が少ないほど喰菌率は低い。

3) 各肝機能検査成績と喰菌率

肝疾患における喰菌率の低下は血清総蛋白, A/G比, チモール, クンケル, B.S.P. 45分値, 血清 G.O.T. アルカリフォスファターゼのいずれの肝機能検査成績と関係があるか, 喰菌率と各肝機能検査成績との相互関係を肝障害全例について調べた。

i) 喰菌率と血清総蛋白 (図5)

ムコール孢子喰食, アスペルギルス孢子喰食共に相関が得られ, 相関係数はそれぞれ $r = 0.545$ ($P < 0.01$), $r = 0.562$ ($P < 0.01$) であり血清総蛋白の低いものは喰菌率も低い。

ii) 喰菌率と A/G 比 (図5)

ムコール孢子喰食, アスペルギルス孢子喰食それぞれ相関係数は $r = 0.609$ ($P < 0.01$), $r = 0.390$ ($P > 0.05$) でムコール孢子では有意な相関があり, A/G 比の低いものに喰菌率の低下を示したが, アスペルギルス孢子では有意の相関は得られなかった。

iii) 喰菌率とチモール混濁試験 (図6)

図7 肝機能と真菌孢子喰菌率

図8 肝機能と真菌孢子喰菌率

ムコール孢子喰食では $r = -0.586$ ($P < 0.01$) で負の相関が得られ, チモール単位の高いものに喰菌率は低い。アスペルギルス孢子喰食では $r = -0.280$ ($P > 0.05$) で相関は得られなかった。

iv) 喰菌率とクンケル硫酸亜鉛試験 (図6)

ムコール孢子喰食及びアスペルギルス孢子喰食それぞれ $r = -0.659$ ($P < 0.01$), $r = -0.493$ ($P > 0.05$) 共に負の相関が見られたが, アスペルギルス孢子における相関はムコール孢子に比べ弱い。

v) 喰菌率とB.S.P. 排泄試験 (図7)

ムコール孢子喰食, アスペルギルス孢子喰食それぞれ $r = -0.600$ ($P < 0.01$), $r = -0.566$ ($P < 0.01$) と相関を示し B.S.P. 値の高いものに喰菌率の低下を示した。

vi) 喰菌率と血清 G.O.T (図7)

ムコール孢子喰食, アスペルギルス孢子喰食それぞれ $r = -0.129$ ($P > 0.05$), $r = -0.09$ ($P > 0.05$) と相関は得られなかった。

vii) 喰菌率と黄疸指数 (図8)

両孢子について共に全く相関は得られなかった。

viii) 喰菌率とアルカリフォスファターゼ (図8)

表2 糖尿病の罹病期間と喰菌率

		ムコール胞子		アスペルギルス胞子	
		例数	平均喰菌率	例数	平均喰菌率
罹病期間	4年以内	18	20.2±10	10	39.2±9
	5年以上	11	16.1±5.2	10	26.8±10
計		29	18.8±6.6	20	28.8±9.1
対 照		12	28.1±6.8	12	35.2±8.4

両胞子について共に全く相関は得られなかった。

以上喰菌率と相関を示した肝機能検査は血清総蛋白，タンケル，B.S.P で A/G 比，チモールはムコール胞子喰喰においてのみであつた。

4) 糖尿病と喰菌率 (表2)

ムコール胞子を29例，アスペルギルス胞子を20例について調べた。対照はムコール胞子を12例で平均喰菌率28.1%，アスペルギルス胞子を12例で平均喰菌率35.2%であるに対して，糖尿病ではムコール胞子で18.8%アスペルギルス胞子で28.8%と共に低下を示した。これをそれぞれの胞子群で罹病期間4年以内の群と5年以上の群の二群に分けて調べると4年以内で両胞子共平均喰菌率はそれぞれ20.2%，39.2%を示すに対し，5年以上の罹病期間の永い糖尿病ではそれぞれ18.8%，28.8%と更に著明な低下を示した。又，一方肥満度と喰菌率の関係について調べたが両者の間に何らの関係も見い出せなかった。

次に糖尿病における空腹時血糖と喰菌率の関係を実験以前にインシュリン治療を受けた事のない患者のムコール胞子喰喰を16例，アスペルギルス胞子喰喰を14例について調べた。(図9)，ムコール胞子喰喰，アスペルギルス胞子喰喰それぞれ $r = -0.667$ ($P < 0.01$)， $r = -0.473$ ($P < 0.05$) と共に負の相関を示し，血糖値の高いもの

図9 インシュリン治療前の血糖と喰菌率

図10 血糖の回復と喰菌率

図11 血液疾患と胞子喰菌群

ほど喰菌率の低下を示したが，この傾向はムコール胞子においてより顕著であつた。次に治療による血糖値の低下と喰菌率の推移について調べたのが図10に示した通りである。6例のいずれにおいても血糖値の低下により喰菌率は上昇しているが，この回復は血糖値の回復と必ずしも平行せず遅れて回復する傾向があり中には2週間以上遅れて回復した例もある。

5) 血液疾患と喰菌率 (図11)

急性及び慢性白血病，低色素性貧血，再生不良性貧血の4群に分け，ムコール胞子について計20例，アスペルギルス胞子について計18例について調べた。ムコール胞子喰喰では対照12例が28.1%の喰菌率を示すのに，急性白血病5例は共に低値を示し 8.0%の平均喰菌率を示し

た。慢性白血病7例では平均喰菌率16.9%と低値を示すが、20%以上の正常値を示すものが3例あつた。低色素性貧血6例では平均喰菌率25.2%と対照に比べ余り差が見られないが、30%以上の喰菌率の亢進を示すものが3例あり、反対に9%の低値を示すものが1例あつた。再生不良性貧血2例は共に20%の喰菌率を示したが例数が少ないので何とも云えない。

アスペルギルス孢子喰喰でもムコールの場合と同様の傾向があり、対照12例で35.2%を示すのに急性白血病5例は共に低値を示し平均喰菌率は17.4%を示した。慢性白血病7例では29.7%であるが、ムコール孢子と同様喰菌率の正常のもの4例、低下のもの3例と一定しない。

図12 白血病の治療と喰菌群

低色素性貧血6例では40.2%の平均喰菌率を示すが、そのうち2例は53%と60%の高値を示し、1例は19%と低値を示した。又、骨髄性白血病はリンパ性白血病に比べ一般に低い値を示す様に思われたが、症例が少ないのでそれぞれの白血病を更に細分割するのを避けた。

次に白血病の治療と喰菌率について、治療により明らかに臨床所見に改善を見たと思われる7例について治療前と治療後の喰菌率を見ると図12に示した通りである。殆んどの例において軽度ではあるが回復の傾向にあり、急性白血病の1例については喰菌率は0%より25%と著明な改善があつた。治療により喰菌率の改善を見た5例のうち4例は Predonin で 820~1150mg/24~39日を使用している。又、治療後に喰菌率が29%から19%へと低下を示した慢性リンパ性白血病はナイトロミンを 945mg/43日使用した例である。悪性リンパ腫の一例では5200r/28日のレ線照射で8%から13%へと軽度上昇を見た。

6) 肺アスペルギルス症と喰菌率 (表3)

7例の肺アスペルギルス症の患者についてムコール及

表3 疾患別真菌孢子喰菌率平均値

	ムコール孢子喰菌率	例数	アスペルギルス孢子喰菌率	例数
対 照	28.1±6.8%	12	35.2±8.4%	12
糖 尿 病	18.8±6.6%	29	28.8±9.1%	20
肝硬変慢性肝炎	15.5±10%	14	31.1±10%	9
急性 肝 炎	23.6±9.1%	11	30.8±5.9%	8
閉 塞 性 黄 疸	30.4±10.8%	9	44.8±6.6%	5
肺アスペルギルス症	23.7±8.4%	7	47.9±10%	7
急性 白 血 病	8.0±4.4%	5	17.4±9.3%	5
慢性 白 血 病	16.9±9.0%	7	29.7±10.4%	7
低色素性貧血	25.2±13%	6	40.2±8.3%	6
再生不良性貧血	20.0±0%	2		
計	21.3%	102	33.2%	79

びアスペルギルス両孢子の喰喰を試みた。ムコール孢子喰喰で対照28.1%に対して23.7%と有意な差はないが、アスペルギルス孢子喰喰では対照35.2%に比べ47.9%と著明な上昇を見た。

7) 最後に以上述べた内科疾患における喰菌率を総括して比較検討すると表3の如くである。

各欄における数値は平均喰菌率と標準偏差を示す。ムコール孢子、アスペルギルス孢子喰喰共に急性白血病に著明な喰菌率の低下があり、次いで糖尿病、肝硬変及び慢性肝炎の慢性肝障害及び慢性白血病に同程度の低下がある。急性肝炎では、ごく軽度の喰菌率の低下が見られ、その他の疾患では喰菌率の低下は明らかでない。閉塞性黄疸では逆に喰菌率の上昇があり、更にアスペルギルス孢子喰喰では肺アスペルギルス症において著明な喰菌率の上昇が見られたが、各種内科疾患における喰菌率の差異はムコール孢子喰喰に比べ少い。

第四章 考 按

先に報告した実験的肝障害におけるムコール症の実験において、肝障害特に血清総蛋白、A/G 比、B.S.P. コハルト反応に異常を示す慢性肝障害の時にムコール感染は強く起り、特に静脈内接種実験の場合には真菌症発症に肝障害が重要な意味を有する事が予想され、更に生体の感染防禦機能の低下は白血球及び網内系による喰喰消化の減弱が主たる要因である事が予想された。Adler¹²⁾ や Schellong¹³⁾ は肝障害時に喰喰能の低下があると述べているが、山形¹⁴⁾、沼沢¹⁵⁾、等は肝機能障害の中でも特に慢性肝機能障害の時に喰喰能の低下が著しいと述べている。しかしこれら被喰喰物は墨汁及び金コロイドという無機物である。著者の場合はムコール孢子と云う生きた

細胞であり、細菌に比べ直径が5~10 μ とはるかに大きく、しかも分裂能力をもたない冬眠細胞であるので、彼等の墨汁や金コロイドの成績をそのまま肝障害と真菌症の関係に結びつける事は出来ない。一方阿多¹⁰⁾、中野⁹⁾、Larsch & shepard¹¹⁾、Gadebusch¹⁶⁾等は真菌症の喰喰による抵抗を重視し、一連の真菌胞子喰喰実験を行い、家兎の白血球喰喰に対する菌種における相異や、各種抗生物質、副腎皮質ホルモン、ビタミン等の影響を観察しているが、白血病、糖尿病及び肝障害等の真菌症の基礎疾患と真菌胞子喰喰能の関係の追求には至っていない。著者はこの追求にあたつて、これら基礎疾患患者より分離した白血球に患者血清を添加して真菌胞子喰喰能を検討した。門脇¹⁷⁾によれば、白血病における喰菌能の低下には血清因子も関与していると述べている。

肝障害では急性肝炎、肝硬変及び慢性肝炎の慢性肝障害、それに閉塞性黄疸の3つに分け、更にこれらについてムコール胞子、アスペルギルス胞子の両胞子について観察したが、急性肝炎ではムコール群で23.6%、アスペルギルス群で30.8%と、それぞれの対照28.1%及び35.2%に比べ低下は著明でない、慢性肝障害ではムコール群において15.5%と著明な低下を示すが、アスペルギルス群では31.1%と低下は少い。

一方閉塞性黄疸ではアスペルギルス群で44.8%と上昇を認め、炎症機転による喰菌能の亢進を示しているものと思われるが、ムコール群では上昇は明らかなでない。この差はアスペルギルス胞子(直径約1 μ)に比べムコール胞子(直径約5~10 μ)ははるかに大きく機能の低下した白血球では喰喰する能力はないのに、アスペルギルス胞子の如く小さいものでは機能の低下した白血球でも喰喰可能なため慢性肝障害における喰菌率の低下は明らかなでないものと思われる。反対に閉塞性黄疸における喰喰能の亢進においてもムコール胞子の如く大型のものでは限度があるため喰菌率の上昇は著明でないものと思われる(図2)青木¹⁸⁾は微小顆粒は大量投与でもその殆んどが短時間で喰喰されるのに、枯草菌(2 $\times$ 0.4 μ)の様な大型被喰食物は旺盛な細胞によつてのみ喰喰され、しかも長時間を要すると述べている。このムコール胞子とアスペルギルス胞子の喰喰における差異は肝疾患のみならず、糖尿病、白血病等喰菌作用の低下する他の疾患においても明らかなで、喰菌率の低下の観察はムコール胞子喰喰でより有利と思われる(表3)。又、被喰喰ムコール胞子は喰喰白血球1個あたり1個であるが、アスペ

ルギルス胞子の場合には喰喰白血球1個あたり1~10個で3~4個が殆んどであり、しかも多数喰喰の場合は白血球の自己融解像が見られ、喰菌率の算定はムコールより困難であつた。急性肝炎の喰菌率は肝炎の時期により異なり、熱発を伴う発病初期では喰菌率は低下せず、かえつて上昇の傾向にある、又この時期には白血球減少も見られない。発病後15日から30日の中期では3例とも10~20%へと低下を示した。(図3)又この経過から判る事は喰菌率は血清G.O.T、体温に関係なく白血球数と平行している様であるが、白血球数と喰菌率の関係をムコール胞子喰喰34例、アスペルギルス胞子喰喰22例について見ると、両者共に正の相関が得られた。長島¹⁹⁾、田中²⁰⁾は白血球が核左方移動を示す時の幼若白血球では喰菌能の低下があり、その結果一般に白血球増多症の時は喰菌率は低下すると述べているが、著者の場合は白血球数10,000を越えた例はムコール胞子に2例、アスペルギルス胞子に1例のみで、殆んどが10,000以下の値で、核左方移動も殆んど見られなかつた。(図4)

各肝機能検査成績と喰菌率の関係では、ムコール胞子で血清蛋白、A/G比、チモール、クンケル、B.S.P.に相関を示し、アスペルギルス胞子では血清総蛋白、クンケル、B.S.P.に相関を示し、黄疸指数、アルカリフォスファターゼ、G.O.T.に相関がない。(図5~8)即ち慢性肝障害型に喰菌率の低下が著明である。岡田²¹⁾は喰喰能は血清蛋白濃度に比例すると述べ、一方、山形²²⁾も網内系機能は血清混濁試験及びB.S.P.に強い相関を示すと述べている。アスペルギルス胞子では喰菌率とこれらの肝機能検査との相関はムコール胞子ほど良くないが、やはり同様の傾向を示している。こうした事実は先に報告したCCl₄肝障害のムコール静注実験において血清総蛋白、A/G比、コバール反応、B.S.P.に異常値を示す肝障害にムコール感染が強いと云う成績と良く一致し、慢性肝障害における喰菌率の低下が真菌感染に重大な意味を持つている事が判る。

ムコール症は糖尿病に好発するとされているが、Bybee²³⁾鳥羽²⁴⁾による成績と同様著者の場合も対照28.1%対して18.8%と喰菌率の低下を示し、これは慢性肝障害の15.5%につぐ低下である。(表3)一方Zimmerman²⁵⁾等の報告によればムコール症における臨床例の報告例は肝障害にくらべ糖尿病にはるかに多い。これは糖尿病におけるムコール症の発症は喰菌能の減弱だけな

く、過血糖による菌の発育増進や、血清中の抗ムコール因子の低下なども要因になつてゐるものと思われる。Wowens⁶⁾は糖尿病において、血清中の抗ムコール因子の低下があると述べている。

次に血糖値と喰菌率については、糖尿病患者の全例(ムコール孢子29例、アスペルギルス孢子20例)について血糖値と喰菌率の関係を見たが明らかな相関は得られなかつた。これはインシュリン治療を開始してゐるものでは、インシュリン治療の影響があるためと考えられ、図9の如く、インシュリン治療患者を除去すると両孢子群共に負の相関が得られ、血糖値の高いものに喰菌率の低下が見られた。

インシュリン治療による血糖値の低下と喰菌率の推移を見ると、血糖値は速かに低下するが喰菌率は1～数週間おくれで回復する様である。(図10)これは喰菌率が直接血糖に左右されず、過血糖を起す糖尿病特有の代謝異常に影響される事を示し、又表2に示した如く罹病期間が長く、糖尿病体質の固定化した患者に喰菌率の低下は大きい。

Munroe²⁶⁾は喰食エネルギー即ち A.T.P. の産生に必要な解糖系の障害が糖尿病患者の白血球において見られるとしている。

次に真菌症に最も多い基礎疾患である白血病については、明らかな喰菌率の低下が見られ、中でも急性白血病では、ムコール孢子喰食で8.0%、アスペルギルス孢子喰食で17.4%と低下が著しい。反対に慢性白血病では、それぞれ16.9%、29.7%とほぼ慢性肝障害に匹敵する低下であるが、(表3)中には著しく低値を示すものや高値を示すものもあつて一定しない。(図11)この様に急性白血病においては、感染に対する喰菌抵抗の減弱があるが、福島¹⁾によれば、真菌症の基礎疾患として重要な地位を占める白血病の中でも急性白血病が報告の大半を占るとされ、急性白血病における真菌症発症には白血球喰食が大きな意味を有する事が判る。一方 Bodey²⁷⁾, Silver²⁸⁾は急性白血病における感染症は白血球による喰菌能の低下がその主因と述べている。しかし彼等は、この場合、喰菌能を有する好中球の絶体数の減少が主体であり、好中球自身の喰菌能には余り変化はないとしているが、門脇¹⁷⁾、大賀²⁹⁾、Kresterman & Vogt³⁰⁾は急性白血病において好中球の喰菌能に明らかな低下があると述べている。又 Rossiter³¹⁾は被喰食物の消化に関係する酸フォスファターゼ活性は急性白血病の好中球において

著減すると報告している。白血病において、骨髓性とリンパ性を比較すると骨髓性の方の喰菌率により低下がある様に思われたが判然としたものでなく、症例も少いので、はつきりした差異を認めた急性及び慢性の分類にとどめて考察した。再生不良性貧血では、わずか2例で何とも云えないが、Walford³²⁾は患者白血球は健康人白血球に比べアメーバ運動は弱いと述べている。山形¹⁴⁾等は低色素性貧血では喰食能は低下しないと述べているが、著者の場合も平均25.2%と殆んど正常値を示した。

(図11)

白血病の治療と喰菌率については、治療効果のあつた7例について観察したが、慢性リンパ性白血病でナイトロミンを使用した1例では喰菌率の低下を認めたが、他の6例ではレ線治療を受けた1例を除いて副腎皮質ホルモンにより治療した症例であり、全て治療後に喰菌率の上昇を見た。石原³³⁾等は副腎皮質ホルモンにより喰菌率は低下するとしているが、一方真下³⁴⁾は動物実験でプレドニン及びナイトロミンは正常家兎では喰食に何ら影響なく、感染家兎においてのみ抑制的に働くとしている。著者の場合は、プレドニン療法が効果を示し、白血病自体の寛解をもたらしたことが喰菌率の改善の原因とみられる。

次に肺アスペルギルス症におけるムコール孢子喰食では23.7%とほぼ正常値であるのに、アスペルギルス孢子喰食では47.9%と著明な上昇が見られる。(表3) Vaughan³⁵⁾等は抗体オプソニンによる効果を重要視しているが、その他の多くの免疫機構の現れと思われる。

第5章 結 語

1) 内科疾患患者の白血球浮遊液に一定量のムコール、或いはアスペルギルス孢子を加え、37°C、20分間 incubate したものの塗沫ギムザ標本作製し喰菌率を求めた。

2) 健康人では、ムコール孢子及びアスペルギルス孢子喰食の喰菌率は、それぞれ28.1%、35.2%を示した。

3) 内科疾患の中では、白血病特に急性白血病(ムコール孢子喰食8.0%、アスペルギルス孢子喰食17.4%)で喰菌率の低下が一番大きく、ついで肝硬変(ムコール孢子喰食15.5%、アスペルギルス孢子喰食31.1%)、慢性白血病(ムコール孢子喰食16.9%、アスペルギルス孢子喰食29.7%)、糖尿病(ムコール孢子喰食18.8%、アスペルギルス孢子喰食28.8%)、急性肝炎(ムコール孢子喰食23.6%、アスペルギルス孢子喰食30.8%)の順に低下

を示し、閉塞性黄疸ではムコール孢子貪喰30.4%、アスペルギルス孢子貪喰44.8%と喰菌率は高値を示した。

4) 肺アスペルギルス症では、ムコール孢子貪喰は23.7%と正常であるが、アスペルギルス孢子貪喰では47.9%と著明に亢進を示した。

5) ムコール孢子貪喰では、全疾患を通して平均喰菌率21.3%に対して、アスペルギルス孢子では33.2%とアスペルギルス孢子において、より喰菌され易い。

6) 慢性白血病では、喰菌率は低下しているが20%以上の正常値を示すものが7例中3例あった。

7) 低色素性貧血及び再生不良性貧血では一定傾向は得られなかった。

8) 急性肝炎での喰菌率は初期に亢進、中期に低下、回復期に上昇し、白血球数と平行する。

9) 肝疾患に於ける喰菌率は血清総蛋白、A/G 比の低いもの、B.S.P 値、クンケル、チモールの高値を示すものに低下が見られ、G.O.T、アルカリフォスファターゼ、黄疸指数に無関係であつた。この相関はムコール孢子の方がアスペルギルス孢子より強い。

10) 糖尿病では、血糖値の高いもの、罹病期間の永いものに喰菌率の低下は著しく、又治療による喰菌率の回復は血糖値の回復に遅れる。

11) プレドニン投与で臨床所見の改善を見た白血病患者の喰菌率は上昇を示した。

稿を終るに当り御懇切なる御指導、御校閲を賜つた恩師福島孝吉教授に深甚なる謝意を表します。(本論文の要旨は昭和40年10月第4回日本医真菌学会総会並びに昭和41年4月第28回日本血液学会総会に於て発表した。)

文 献

- 1) 福島孝吉：真菌と真菌症，6(2)，77—92，1965.
- 2) 千葉直彦：真菌と真菌症，7(2)，82—94，1966.
- 3) 福島孝吉：真菌症，金原出版，1966.
- 4) Roth, F.J.: Boyd, Sagami, S. & Blank, H., J. invest. Derm. 32, 549—555, 1959.
- 5) Gale, G.R., and Welch, A.M.: Amer. J. Med. Sci., 42, 415—419, 1961.
- 6) Wowens, A., Martha, H., Hacklette, S. and Baker, R.D.: Sabouraudia 4(3), 179—186, 1965.
- 7) Bauer, H., Wallace, G.L., and Scheldon, W.H.: J. Biol. and Med. 29, 23—32, 1956.
- 8) Baker, R.D.: Amer. J. Clin. Path., 37, 358—372, 1962.
- 9) 中野安二：真菌と真菌症，1，34—37，1960.
- 10) 阿多実茂：日本医事新報，1885，15—23，1960.
- 11) Larsch, H.W. and Shepard, C.C.: J. Bact., 76, 557—563, 1958.
- 12) Adler, H. und Reiman, H.: Zschr. ges. exper. Med. 47, 616—633, 1925.
- 13) Schellong, O.: Med. Klin. 22, 1711—1713, 1926.
- 14) 山形敏一：日本網内学会誌，1，70，1960.
- 15) 沼沢吉弘：東北医学会誌，62(6)，887，1960.
- 16) Gadebusch, H.H.: J. Bact., 78, 259—260, 1960.
- 17) 門脇由匡：小児科紀要 8(4)，278—283，1962.
- 18) 青木正和：日本網内学会誌，3，116，1963.
- 19) 長島秀夫，木村浩治：アレルギー，14(4)，266，1965.
- 20) 田中喜久男，久保田文雄：小児科臨床，18(5)，693，1965.
- 21) 岡田英昭：日本網内学会誌，4，90，1964.
- 22) 山形敏一：最新医学，17(5)，1119—1132，1962.
- 23) Bybee, J.D. and Rogers, D.E.: J. Lab. & Clin. Med. 64, 1, 1213, 1964.
- 24) 鳥羽増人：結核，29，86，1952.
- 25) Zimmerman, L.E.: Amer. J. clin. Path., 25, 46—65, 1955.
- 26) Munroe, T.F., and Shipp, J.C.: Diabetes, 14, 584—590, 1965.
- 27) Bodey, C.P., Buckley, M., Sache, Y.S. and Freireich, E.J.: Annals of internal Med. 4(2)，328—340，1966.
- 28) Silver, R.T., Beal, G.A., Schneiderman, M.A., and McCulloch, N.B.: Blood, 12, 814—821, 1957.
- 29) 大賀辰次郎：内科宝函，1，235—244，1954；2，11—17，1955.
- 30) Kresterman, E. und Vogt, K.E.: Dtsch. klin. Med., 185, 258—264, 1940.
- 31) Rossiter, R.T.: J. Physiol. 108, 14, 1949.
- 32) Walford, R.D., Reterson, E.T. and Dayle, P.: Blood, 12, 953, 1957.
- 33) 石原国他：日本網内学会誌，2，86，1962.
- 34) 真下啓明：日本網内学会誌，2，15—72，1962.
- 35) Vaughan, R.B.: Brit. J. exptl. path., 46, 71—81, 1965.

(昭和41年12月20日受付)