真菌のマウス経口感染におよぼす抗生物質 および副腎皮質ホルモンの影響

岩 田 和 夫 江 田 亨

東京大学医学部細菌学教室

真菌症は、細菌、ウイルスその他の微生物による感染症とは諸点で大きな相違がみられ、ことに真菌は一般的に病原性が弱く、しかもいつたん感染が成立すると慢性化の傾向をとり、治療が困難であるが、それは真菌の感染成立において、宿主側要因の関与が他の微生物に比較してより重要な役割を演じていることを示唆するものである。

著者ら¹⁻¹¹⁾は、真菌の感染機序を解明するため、寄生体側および宿主側の諸要因ならびに宿主-菌相互関係について多角的に検討してきた。本論文においては、真菌感染におよぼす抗生物質および副腎皮質ホルモン適用の影響についてその臨床の実際面を背景に考慮して、マウスの実験的 *Candida albicans* 感染、とくに、その経口感染において、主として腸内細菌叢への干渉の面から検討した結果、本要因が真菌の経口感染の成立もしくは防御に重要な役割を演ずるものであることを確認した。

実験材料

1) 使用菌株

カンジダ性脳脊髄膜炎患者の髄液より分離された当教室保存の *Candida albicans* C-a-13株を用いた。

2) マウス

ICR-JCL 系、雄性、4週令、体重18~20 gのものを3群に分け、1群10匹ずつ、計30匹を使用した。飼育は、市販固型飼料および水道水によった。

3) 薬剤

抗生物質として chloramphenicol (以下CM), kanamycin (以下KM) および guanofuracin (以下GF) を、副腎皮質ホルモンとしては cortisone acetate 懸濁液 (以下Co.) を用いた。

4) 培地

被検菌の *C. albicans* の培養には Sabouraud 液状培

地 (ブドウ糖4%) を、マウスの便からの接種菌 *C. albicans* およびその他の真菌、とくに酵母状真菌の検出には市販 Candida GS 培地を、また、腸内細菌の検出には市販 MacConkey 培地を使用した。

実験方法

1) 菌接種法

C. albicans C-a-13株を Sabouraud 液状培地にて37°C 24時間振盪培養し (120往復/分), 3,000 r.p.m. 15分間遠心し、その上清を適当量すてた後、生菌数 1×10^9 /ml の菌浮遊を調製し、その 0.1ml, すなわち 1×10^8 個の生菌を胃ゾンデを用いてエーテル麻酔下に直接マウス胃内に接種した。

2) 抗生物質および Cortisone 投与法

抗生物質の場合は、CM 500~1,000 γ /ml, KM 500 γ /ml および GF 10~100 γ /ml の水溶液を調製し、これらを混合して吸水びんにいれ、マウスの自然吸水にゆだね、連続投与した。水溶液は1~2回ごとに調製してとりかえた。

Co. はマウスあたり1 mgを4日間連続、以後1日おきに3回、合計7回、総量7 mgを皮下に注射した。以上の各処置および菌接種との時間的關係については、図3、4および5に示すとおりである。

3) 観察方法

(1) 全身症状: 外見上の変化の有無を毎日観察した。

(2) 体重: 逐日計測した。

(3) 便の培養: 菌経口接種前後5日間は毎日、その後は隔日にマウスに軽い刺激を加えて脱糞させ、なるべく無菌的に秤量した後、つぎのような方法で便中に排出される接種菌およびグラム陰性桿菌 (腸内細菌叢の代表として) を培養し、それらの量的消長を追跡した。

Kazuo IWATA and Tohru EDA: Effects of Antibiotics and Adrenocorticotrophic Hormone on the Experimental Infections in Mice by Oral Administration of Pathogenic Fungi. From the Department of Microbiology, Faculty of Medicine, University of Tokyo.

a) 接種菌の検査：便を滅菌乳鉢でよくすりつぶして滅菌生理食塩水で均等な浮遊液とし、これを適当に希釈し、その 0.1ml を G S 培地に注ぎ、Conradi の棒で全面によく塗布し、37°C48時間培養後に生じた集落の数より逆算して、便 1 g あたりの生菌数で表現した。ただし、この方法では 8×10^2 /g 以下の菌数は測定不能である。なお、生じた集落について、同様の外観を示す大多数の集落のうちから数個を任意に選び、lactophenol cotton blue 染色および Amann の液による無染色標本から形態学的に酵母状真菌（恐らく接種菌 C-a-13 とと思われる）であることを確かめた。

b) 腸内細菌の検査：腸内細菌叢の変動を便中におけるグラム陰性桿菌（主として大腸菌）の消長を指標として観察することにした。上記と同様に、便を 1 mg/ml になるように滅菌生理食塩水浮遊液を調製し、その 0.1 ml を MacConkey 培地に注入し、Conradi の棒でよく塗布し、37°C24時間培養後の集落数を算定した。算定できないほど多数なものを 100 個以上の集落数の場合を卅、100 個以下 10 個までを十、10 個以下 1 個までを +、全く集落の出現をみないものを - として半定量的に表現した。

なお、これらの方法で各群のマウスをしらべた結果、かなりの個体差が認められたので、各群における平均値をもつて表現することにした。

4) 臓器定量培養

実験経過中に死亡したマウスはその都度、それ以外の生存マウスについては菌接種後 48 日目にそれぞれ屠殺、剖検し、肉眼的に臓器の病変の有無を検すると同時に、臓器内菌分布をしらべた。

心血は、死亡マウスでは数白金耳量、屠殺マウスでは 0.1ml を培養し、G S 培地に注入し、Conradi の棒でよく塗布して 37°C48 時間培養し、生ずる集落の数を計算した。脳、肺、肝、腎、脾は全臓器について、胃、小腸、盲腸および直腸は内容物を含めて一部を切除し、それぞれ秤量した後、滅菌乳鉢で無菌的に十分にすりつぶし、滅菌生理食塩水を加えてホモジナイズし、これを適当倍数に希釈してその 0.1ml を同様にして培養し、生ずる集落の数から臓器 1 g あたりの生菌数で表現した。なお、生じた集落については、便培養の場合と同様に形態学的に酵母状真菌であることを確かめた。

実験成績

1. 無処置マウスにおける *C. albicans* 経口接種後の便中菌排出と腸内細菌数の変動

無処置マウスに 1×10^8 個という大量の *C. albicans* C-a-13 株の酵母状細胞を経口接種すると、図 1 に示すように、便中には酵母状真菌は、菌接種前には全く見出されなかったが、菌接種後 2 日目にはすべてのマウスが酵母状菌（主として接種菌と思われる）を排出し、その量は $10^3 \sim 10^6$ /g の範囲でかなり大きな個体差があつたが、3 日目には 10 匹中 6 匹においてすでに便中への菌の排出は認められなくなり、5 日目には 1 匹を除いて菌の排出はなくなり、さらにこの 1 匹も 7 日目には菌は消失し、その後 48 日目まで菌の排出は認められなかった。

一方、便中グラム陰性桿菌数は、菌接種前とほとんど全く変化なく持続した。

菌接種後 48 日目に殺して諸臓器を定量培養した結果は、すべてのマウスのすべての臓器に酵母状真菌を認めなかった。

図 1. *Candida albicans* 経口接種マウスの便中排出接種菌およびグラム陰性桿菌の消長（無処置対照群）

注. 使用菌株 : C-a-13 株.

接種菌量 : 1×10^8 個.

マウス : ICR-JCL 系, 雌性, 4 週令.

C. albicans の便 1 g あたりの菌数は各マウスについて記した. グラム陰性桿菌数は便 1 mg/ml の 0.1ml を MacConkey 培地に培養し、コロニー数 100 以上を卅, 10 ~ 100 を十, 10 ~ 1 を +, 全く生じないものを - とし、マウス 10 匹の平均で表現した。

この間の体重の変動をみると、図 2 に示すように、各マウスが順調に増加した。

死亡マウスは 1 匹もなく、外観上もなんらの病的症候を示さなかった。

図2. *Candida albicans* 経口接種マウスの体重の消長（無処置対照群）

注. 図1の実験群.

2. 抗生物質投与マウスにおける *C. albicans* 経口接種後の便中菌排出の推移と腸内細菌数の変動

菌接種3日前よりCM, KMおよびGFを経口投与し, 腸内細菌数を可及的最小限に減少させた後, 前実験と同様に C-a-13株の酵母状細胞を同量 (1×10^8) 経口接種し, 抗生物質投与の接種菌数および腸内細菌数におよぼす影響をしらべる.

図3に示すように, これらの抗生物質の投与により便中のグラム陰性桿菌は急速に減少し, きわめて少量しか認められなくなったが(上述のごとく, この時点で菌が接種された), しかし, 耐性桿菌がしだいに出現増加してきたので, さらにこれら抗生物質を増量した結果, ある程度桿菌の増加を抑制することができたが, ついにはこれを阻止しえず, 抗生物質投与前と同等の菌数にまで復帰した.

この間, 便中に検出される酵母状真菌は, 菌接種後2日目には $10^4 \sim 10^8$ /g のとき大量の排出をみたが, その後個体差はあつたが, 無処置対照群にくらべて明らかに菌排出期間が著るしく延長し, 菌接種後17日目でも10匹中5匹になお菌の排出があり, 23日目には10匹中3匹に認められた. 26日目に抗生物質の投与を中止して便中桿菌の排出は消失した. さらにマウスの1匹(No. 7)は, 菌接種後6日目より著者ら^{12)~14)}により見出された斜頸, 姿勢ならびに運動失調を主症候とする中枢神経系ならびに前庭系障害の症状を呈した. 図4にみられるように, このマウスは体重の減少も著明であつた. これを菌接種後42日目に殺し, 剖検したところ, 腎に膿瘍形成が認められ, さらに臓器定量培養をおこなつたところ, 表1に示したように, 脳, 心血, 肺, 肝, 脾からは(そ

図3. *Candida albicans* 経口接種マウスの便中排出接種菌およびグラム陰性桿菌の消長におよぼす抗生物質経口投与の影響

注. 使用菌株, 使用マウスおよび菌数については図1の注の条件と全く同一である.

CM: chloramphenicol, KM: kanamycin, GF: guanofuracin. マウス No. 9 は9日目事故死, マウス No. 7 は斜頸を呈したものの.

図4. *Candida albicans* 経口接種マウスの体重の消長（抗生物質投与群）

注. 図3の実験群.

れら乳剤の稀釈液に関する限り) 陰性であつたが, 腎には比較的大量に菌が検出され, 明らかに感染が成立していることを示し, また腸管内でも胃, 小腸, 盲腸に菌を証明した. ただし, 心血の培養は陰性であつた.

体重の推移は, 図4にみられるように, 便中に排出し

表1. *Candida albicans* 経口接種後感染マウスの臓器内菌分布

臓器	マウス No.	抗生物質投与群 No. 7	抗生物質および コルチゾン投与 群 No. 3
脳	—	—	—
肺	—	—	—
肝	—	—	1.6×10^2
脾	—	—	—
腎	1.3×10^4	2.2×10^6	
胃	2.6×10^2	3.0×10^7	
小 腸	1.5×10^2	4.3×10^6	
盲 腸	2.9×10^3	7.4×10^6	
直 腸	—	1.5×10^6	
心 血	—	—	—

注. マウスNo. 7: 斜頸を呈し, 菌接種後41日に屠殺.

マウスNo. 3: 菌接種後18日で死亡. 菌数はgあたりの生菌数を示す. —: 希釈した臓器乳剤に関する限り培養陰性であったことを示す.

ているにもかかわらず, No. 7のマウスを除いては, すべて無処置対照群とほぼ同様な体重増加を示し, また外見上もなんらの病的症候を認めえなかつた.

菌接種後48日目に屠殺, 剖検し, 臓器定量培養をおこなった結果は, No. 7を除いてすべてのマウスについて, 各臓器に病変は認められず, また酵母状真菌も検出されなかつた.

3. 抗生物質および Cortisone 投与マウスにおける *C. albicans* 経口接種後の便中菌排出および腸内細菌の変動

菌接種3日前から抗生物質を投与し, さらに前日よりCo. を併用した後, C-a-13株の酵母状細胞を 1×10^8 個経口接種した結果, 図5に示すように, 便中グラム陰性桿菌は, 抗生物質単独投与群とおおむね同様の経過を示して変動したが, 他方, 酵母状真菌(ここでも恐らく大多数は接種菌であろう)の便中排出は, 2日目にすべてのマウスに $10^5 \sim 10^7$ /gのごとく大量であり, しかも菌接種後9日目まで全例に, かつ大量に菌排出が持続した. Co. 投与中止後の排出菌量は, やや減少の傾向をたどつたが, 菌接種後26日目に抗生物質の投与を中止し, 同日菌検査をおこなつたところ, 死亡マウスを除いて8匹中5匹に菌の排出がみられ, 腸管内における菌の明らかな定着が認められた. この間, 抗生物質投与の中止によりグラム陰性桿菌が増加し, これにともない便中の

図5. *Candida albicans* 経口接種マウスの便中排出接種菌およびグラム陰性桿菌の消長におよぼす抗生物質およびコルチゾン投与の影響

注. 図1, 3の注参照のこと.

コルチゾンは筋肉内注射による.

マウス No. 3は25日目死亡, マウス No. 10は12日目事故死.

図6. *Candida albicans* 経口接種マウスの体重の消長(抗生物質およびコルチゾン投与群)

注. 図5の実験群.

酵母状真菌は消失していった. 1匹のマウス(No. 3)は, 菌接種後19日目に死亡したが, 図6に示すように, 体重は著しく減少し, 外見上も衰弱著明であり, 腎に膿瘍を認め, 諸臓器の定量培養の結果は, 上記表1に示したように, 脳, 心血, 肺, 脾, 脳では陰性であったが, 肝, とくに腎からは大量の菌が見出され, また消化管内各部位からも菌が大量に検出され, 接種菌による明らかな感染の成立を示唆しており, 消化管における接種

菌の定着が明らかであつた。このような所見は、上述の No. 7 のウサギとともに系統感染には進展したが、敗血症にまではいたらなかつたことを示している。

体重の推移は、図6に示すように、Co. 投与とともに、明らかにその影響とみなされる体重の増加停止ないしは減少があり、マウスNo. 3を除いて同薬剤投与中止後は急速に体重が増加し、菌接種後25日目頃には無処置対照群とほぼ同程度の発育を示した。これらマウスは、Co. 投与中は、外見上やや衰弱の傾向がみられたが、マウスNo. 3を除いて、Co. 投与中止後は、なんら病的症状は示さなかつた。菌接種後42日目に生存マウスを屠殺、剖検したところ、すべての例に病変が認められず、また諸臓器の定量培養の結果も接種菌の検出はすべて陰性であつた。

考 察

諸種抗生物質の副作用のうち、菌交代症は今日臨床的に依然重要視されており、種々の面より検討されているが、その関与病原体のうちで真菌による症例は比較的多く、慢性重症化した場合に治療が困難であるだけに、解決が急がれている。

抗生物質による菌交代症の成立機構に関しては、まず、正常細菌叢、なかんずく腸管内菌叢の攪乱にもとづく菌交代現象の成立が前提であり、それが長期化し、さらになんらかの原因で生体の抵抗性が減弱化したときに菌交代症として確立されるとみなされるが故に、正常細菌叢の意義は重要視されるゆえんである。本来真菌感染症の成立には、宿主-菌相互関係において、菌側要因はその菌力が一般に他の微生物に比較して弱いだけに、宿主側要因の関与がより大きな役割を演ずることが知られており、下垂体・副腎皮質ホルモンなどの投与による宿主抵抗性の減弱化が真菌感染に著しい影響を与えることが臨床的にも基礎的にも広く認められている^{5)6)11)15)~22)}。これらのホルモン剤はこのような宿主抵抗性の減弱化をひきおこすとともに、成因の本質はなお不明であるが、岩田¹⁾、米倉¹¹⁾はマウスを用いる真菌感染実験からその腸内細菌叢に顕著な変動をおこしうること、そしてその結果として菌交代症をもたらしうることを見出している。先人および著者らの上述のような知見をさらに拡張し、確認する意味において、本論文においては、*C. albicans* 対マウスの系で経口感染の面より検討したわけである。

C. albicans のマウス経口接種では、一般に腸管内に定着しにくく、腸管感染は成立しがたく、したがって致死

的な系統感染にまで進展することは、さらに困難であることを、すでに著者ら⁴⁾は確認しているので、今回の実験には比較的大量の本菌種の酵母状細胞を接種したわけである。それにもかかわらず、無処置正常マウスでは、大多数において、接種菌は約2日間しか便中に検出されず、その後は完全に消失してしまい、腸管内における定着は認められなかつた。

一方、接種菌の侵入によつて腸管内正常細菌叢はなんら攪乱されなかつたものごとく、少なくとも便中のグラム陰性桿菌（それが腸管内正常菌叢の大部分を占める）についてしらべた限りにおいて全く変動がみられなかつたことがこれを示唆している。いいかえれば、正常菌叢が維持される限りにおいて、外来侵入菌は腸管内で増殖を許されず、したがって定着することなく体外に排除されてしまうのは、むしろ当然の帰結と考えられる。かくて、これらマウスは、外見上なんらの病的症状を示さず、体重も順調に増加して良好な発育経過をとり、剖検、臓器培養の結果も明らかに感染の成立しえなかつたことを示唆している。

しかるに、CM, KM, GFの3種の抗生物質を併用することによりマウスの腸内細菌数を最小限に減少させた時期に上と同量の菌を経口接種したところ、接種菌は比較的長期にわたり腸管内に定着しえた。そして抗生物質投与中出現してきた耐性のグラム陰性桿菌の増加とともに接種菌の数は逆に減少し、消失していつた。これらの所見は、上述の実験結果と照らし合わせて、侵入菌の定着に対し腸内細菌叢の存在が強力に阻制的に機能していることを示唆するものであり、一面、この事實は、本来真菌類は腸管内には少数しか存在しないが⁸⁾、それらまたは外部からたまたま侵入してきた由来を異にする真菌がなんらかの原因で腸管内菌叢に変動があつたとき、そこに定着することもありうることを示し、かくて正常腸内細菌叢が感染防禦上演ずるであろう役割を充分に推測することができる。なお、この点については、著者⁴⁾らは無菌マウスを用いてC-a-13株および*Saccharomyces cerevisiae*のある株の経口感染実験をおこない、両菌株ともに便中に大量の接種菌が長期にわたり検出され、腸管内に長く定着させうることを認め、しかも前者を接種したマウスでは、接種菌が腸管粘膜内に侵入増殖している所見を病理組織学的に確認し、腸管内正常菌叢の重要性を明らかにした。

ここで興味のあることは、10匹中1匹ではあつたが、著者ら^{12)~14)}により見出された斜頸現象を伴う感染が明らかに成立したことであり、菌交代症を含めて腸管か

らの真菌感染に対して正常腸内細菌叢のもつ意義はきわめて大きいものであり、また臨床の実際面で抗生物質適用には慎重な注意が払われねばならないことを示すものである。

真菌感染症の成立には、上述のごとく、宿主抵抗性の減弱化が前提となる場合が多いと考えられ、臨床的にもこれを示唆する症例が多く、例えば、白血病、癌などの末期における真菌症の併発、副腎皮質ホルモンの不適正な適応もしくは過剰投与による真菌症の誘発などがそれである。著者らは、宿主抵抗減弱因子としての下垂体・副腎皮質ホルモンの投与による真菌の感染促進効果について諸観点より検討し、その機序の一端として、抗体産生能³⁾ および食菌能⁷⁾ への影響によることを明らかにした。そこで、今回の実験においては、抗生物質投与による腸内細菌数の減少効果に加えて Co. の比較的大量投与による宿主抵抗性の減弱化をはかることにより接種菌の腸管内定着をより高度にし、局所での感染成立、さらには致死感染に進展させることを企図して実験をおこなった結果、各マウスの体重は、増加を停止し、ないしは減少し、外見上も明らかに衰弱の症候がみられ、抗生物質単独投与の場合よりもさらに接種菌は大量に、かつ、より長く腸管内に定着することを認めた。また、注目すべきことは、10匹中1匹であつたが、接種菌による感染死が認められたことである。ここで注意すべきことは、Co. 投与により他の常在菌による感染の誘発あるいは不顕性感染の顕性化のみられることが知られているが⁹⁾¹⁰⁾、この死亡例は、臓器定量培養により、諸臓器、とくに腎より大量の接種菌が検出され、接種菌による感染死であつたことを明らかに示している。

さて、宿主側要因として、菌の腸管内定着に関与する要因と感染の成立に関与する要因については、一応これらを区別して考察すべきであろう。著者らの一連の研究によれば、腸内細菌叢は侵入菌の定着に阻力的に作用すると思われるが、感染が成立するためには、さらにその他の宿主抵抗性減弱化要因に関与しなければならないように思われ、少なくとも腸管感染成立には侵入菌の腸管内定着が前提となるであろうことは疑いのないところであるが、これら両要因の感染成立に關しての相互關係については今後究明されるべきであろう。

同一個体について菌の腸管内における消長を追究するためには、排出された便について時間的に追究していくほかはないが、この方法は必ずしも腸管内の菌の動態を正しく反映するとはいえないであろう。したがって正確

を期するには多数の動物について消化管内各部位における菌の消長をしらべ、その総和として判断されるべきであろう。

かかる意味において、本実験は今後再検討しなければならないが、実験の便宜上、今回は排出直後の便について、しかもグラム陰性桿菌（主として大腸菌）を対象としてその消長と接種菌との相関關係において追究したのであるが、グラム陰性桿菌がマウスにおいても腸管内細菌叢の主体をなすので、一応他種の菌についての検査は省略した。なお、接種菌については、諸種の酵母状真菌がマウスの腸管内に存在することが知られているので、便に排出されてくるものがすべて接種された *C. albicans* 自体であるとは断定しえない。ただし、使用マウスは実験直前に検便して酵母状真菌がほとんど全く陰性であることを確かめたもののみであり、また、かりに予め腸管内に存在していてもその数はきわめて少ないので、実験成績のところで一応酵母状真菌と表現したものは、かりに他の酵母状真菌が混在するとしてもその大多数は接種菌とみなしてさしつかえないと思われる。この点を厳密にチェックするためには、接種菌になんらかのマーカーを付したものをを用いるほかはない。

使用菌株 C-a-13株は、*C. albicans* としてマウスに対する毒力は静脈内または腹腔内接種によつてはきわめて強い方であるが、経口接種によつては上述のごとく大量の菌を投与してもそれだけでは腸管内に定着せず、感染は成立しなかつたけれども、経口接種によつてより強い毒力を示すような菌株をもつてすれば、抗生物質および Co. の影響はより強く現われることと思われる。いずれにしても、上述の成績は、腸管カンジダ症が容易には成立せず、症例も少ないという事実の証左となろう。

総 結

ICR-JCL 系の雄性マウスに *Candida albicans* C-a-13 株の酵母状細胞を大量 (1×10^8 個) を経口接種し、腸管内定着および感染成立におよぼす抗生物質ならびに副腎皮質ホルモンの影響をしらべ、つぎの成績をえた。

1) 無処置正常マウスに単独に菌を接種したのでは、腸管内に定着せず、感染もおこななかつた。

2) chloramphenicol, kanamycin および guanofuracin の3者を併用経口投与することにより腸管内細菌叢を最小限に減少させた後、菌を接種すると、長く腸管内に定着するが、耐性菌（主として大腸菌）の出現増加とともに排除された。

3) 上述の抗生物質投与に加え cortisone acetate の

過剰投与を併用して菌を接種すると、さらに長期にわたり、かつ大量に腸管内に定着し、接種菌による感染死をきたす個体があった。

4) 以上の成績から、*C. albicans* の感染成立において、宿主側因子としての正常腸内細菌叢および宿主抵抗性の減弱化が重要な役割を演じていることが明らかであるが、これに関連して真菌の感染成立機序について若干の考察を加えた。

(本論文の要旨は、昭和42年4月2日第17回日本医学会総会における総会講演の一部として発表した)。

文 献

- 1) 岩田和夫：真菌の感染と免疫，第15回日本医学会総会学術集会記録，Ⅱ：546～552, 1959.
- 2) 岩田和夫：病原真菌の菌体成分に関する研究とくに感染と免疫に関連して，真菌と真菌症，3：157～179, 1963.
- 3) 岩田和夫：病原真菌の菌体成分の感染および免疫上の意義に関する研究，東京医学雑誌，72：85～104, 1964.
- 4) 岩田和夫：真菌の感染機序，第17回日本医学会総会学術講演集，Ⅱ：221～226, 1967.
- 5) 岩田和夫：ステロイド系ホルモンと感染症—その臨床的意義と実験的背景，新薬と治療，42：8～11, 1958.
- 6) 岩田和夫ら：真菌感染におよぼす下垂体・副腎皮質ホルモンの影響，日本細菌学雑誌，15：351, 1960.
- 7) 岩田和夫，栗田口重美，米倉幸夫：食菌作用におよぼす副腎皮質ホルモンの影響，第2報 白血球の *Aspergillus* 胞子食作用におよぼす Cortisone の影響，同誌，16：210～215, 1961.
- 8) 岩田和夫ら：ヒトならびにマウス腸管内真菌と感染における意義，日新医学，49：542～548, 1962.
- 9) 岩田和夫ら：下垂体・副腎皮質ホルモン剤投与感染実験における実験動脈の不顕性感染ないし自発感染の意義について，実験動物，9：122～129, 1960.
- 10) 岩田和夫：実験動物の不顕性感染ないし自発感染と動物実験，日本臨床，19：39～47, 1961.
- 11) 米倉幸夫：菌交代症の成立機序に関する研究。第1報 実験的アスペルギルス症における腸内細菌群の変動におよぼす抗生物質ならびに副腎

皮質ホルモンの影響，真菌と真菌症，1：24～30, 1960.

- 12) 岩田和夫，栗田口重美：真菌による実験的中枢神経系および前庭機能障害に関する研究 第1報 *Candida albicans* によるウサギの特異症候群の発現について，日本細菌学雑誌，20：577～588, 1965.
- 13) 岩田和夫，栗田口重美：同第2報 *Candida albicans* 免疫処置によるウサギおよび他種動物における特異症候群の発現とその条件の検討，同誌，20：658～662, 1965.
- 14) 岩田和夫，栗田口重美：同第3報 *Aspergillus fumigatus* によるウサギの特異症候群の発現について，同誌，21：27～31, 1966.
- 15) Antropol, W.: Anatomic Changes Produced in Mice Treated with Excessive Doses of Cortisone, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 73：262～265, 1950.
- 16) Sylverton, J.T. et al.: Cortisone and Roentgen Radiation in Combination as Synergistic Agents for Production of Lethal Infections, Proc. Soc. Exp. Biol. 80：123, 1952.
- 17) Seligmann, E.: Enhancement of *Candida albicans* by Antibiotic and Cortisone, Proc. Soc. Exp. Biol. 83：778～781, 1953.
- 18) Mankowski, Z.T. & Littleton, B.: Action of Cortisone and ACTH on Experimental Fungus Infections, Antib. & Chemoth., 4：253～258, 1954.
- 19) Mankowski, Z.T.: The Influence of Hormonal Conditions on Experimental Fungus Infection in "Therapy of Fungus Diseases", edited by T.H. Steinberg & V.D. Newcomer, New York, Little Brown, 90～99, 1955.
- 20) Vogel, R.A., Michael, M. Jr. & Timpe, A.: Cortisone in Experimental Histoplasmosis, Amer. J. Path., 31：535～541, 1955.
- 21) Levine, S., Zimmerman, H.M. & Scorza, A.: Experimental Cryptococcosis (Torulosis), Amer. J. Path., 33：385～393, 1957.
- 22) Louria, D.B., Fallon, N. & Brown, H.G.: The Influence of Cortisone on Experimental Fungus Infection in Mice, J. Clin. Invest., 39：1435～1449, 1960.

(昭和43年7月2日受付)