Candida albicans 培養濾液による Schwartzman 現象

阿多実茂 小崎誠三 田中定平 田中一男

名古屋大学医学部細菌学教室 (主任 小笠原一夫教授)

清水善次 鈴木和子

名古屋大学医学部宇佐美内科教室 (主任 宇佐美健一教授)

[受付; 4月25日1955年]

はじめに

高熱がたつき抗生物質も奏効せず頻回血液より *Candida albicans* (Y株) を分離し得た6歳男児の全身性キヤンディダー症¹⁾の剖検所見では肺、腎に充血、鬱血及び血管拡張が著明で且つ胃及び腸管内面に粘膜下出血を認めた。

赤痢に罹患した28歳の女子の例でペニシリン、クロロマイセチン、オーレオマイシン及びテラマイシン等の服用により治癒したが、しばらくして全身の浮腫と血尿をみた。尿沈渣には毎回円柱及び腎上皮細胞はみられず、赤血球が高度に出現し、これより *Candida albicans* (K株) を分離、同定したが臨床的には腎キヤンディダー症²⁾¹¹⁾と診断された。

私共が遭遇した以上2症例はいずれも血管壁の変調をきたし、出血にいたる傷害をうけたものと考えられる。一般にキヤンディダー症においては局所のみならず全身性に出血傾向がおこりうる可能性を考慮出来るのではなからうか。毛細血管乃至血管内皮の障碍の一つの姿を示しているものに細菌培養濾液による Schwartzman 現象 (Sh 現象) がある。*Cand. alb.* 培養濾液中にも Sh 活性因子があるのではないかと考え研究を進め、その存在を確認したので報告する。

実験成績

Cand. alb. (K株) を Sabouraud 液体培地に4日, 30日及び70日間 37°C に培養し、その濾液を材料とし、動物は体重2kg前後の家兎を使つた。

準備能力については第1表に示した。即ち4日, 30日、及び70日培養の0.1ml 及び0.3ml を家兎の背部皮内に準備注射し24時間後に30日濾液を体重1kg 当り1.0ml という一定量をもつて惹起注射をこころみた。4日の0.1ml には準備能力はみとめられないが0.3ml では認められる。30日及び70日では0.1ml でも認めら

れるが、後者の方が強い準備能力を有する。即ち *Cand. alb.* 培養濾液には Sh 活性因子を有し、その準備能力は培養日数の進むに従つて著明となる。

惹起能力についての成績は第2表に示した。30日濾液の0.3ml をもつて準備したものに24時間後同一濾液を体重1kg 当り0.5, 1.0 及び2.0ml の割合に静脈注射したが0.5ml/kg には惹起能力は認められず1.0ml/kg 以上に認められた。30日濾液の0.1ml で準備したものに培養日数のことなつた濾液の1.0ml/kg を静脈注射したが4日では惹起能力はなく30日以上に認められ70日濾液の能力は最も強い。即ち惹起能力は培養日数が進むに従つて強力となる。

Apitz (1935) は Sh 濾液を2度とも静脈内に注射して腎皮質に強い出血性壊死をきたすことを認め、これを全身性の Sh 現象とよんだ。私共も30日濾液の2.0ml を準備及び惹起両静脈注射に使用したが、24時間後の剖検所見において肺に著明な出血像を認めた。70日濾液の1.5ml をもつてした場合も同様、肺の出血像をみとめた外、腎皮質及び脾にも肉眼的に出血巣を認めた。一部の成績を第3表に示した。即ち *Cand. alb.* 濾液によつても全身性の Sh 現象がおこりうるものである。

Sanarelli (1924) はコレラ菌生菌を静脈注射し24時間後に大腸菌濾液を同じく静脈注射すると小腸、腎等に出血巣を認めると報告している。*Cand. alb.* ではどうか。最小致死量 (K株の M.L.D. は200 r/kg)

ATA, Saneshige, KOSAKI, Seizo, TANAKA, Sadahei, TANAKA, Kazuo, SHIMIZU, Zenzi & SUZUKI, Kazuko.: The use of *Candida albicans* filtrates in the production of the Schwartzman phenomenon, Department of Bacteriology and Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine. —Jap. J. of Bact., 10 (10), 873-875, 1955.

第1表 準備能力 (Cand. alb. K株)

家兎 番号	体重 (kg)	準備注射		惹起注射		反応の大きさ (mm)	局所所見
		培養日数(日)	量 (ml)	培養日数	量 (ml/kg)		
2	2.0	4	0.3 0.1	30	1.0	4×5 —	赤 —
		30	0.3 0.1			9×9 2×3	赤, 腫 赤
3	2.1	4	0.3 0.1	30	1.0	5×6 —	赤, 腫 —
		70	0.3 0.1			18×19 9×11	赤, 血, 壊 赤, 血
4	2.4	30	0.3 0.1	30	1.0	8×11 5×5	赤, 血, 壊 赤, 腫
		70	0.3 0.1			22×24 10×13	赤, 血, 腫 赤, 血, 腫

第2表 惹起能力 (Cand. alb. K株)

家兎 番号	体重 (kg)	準備		惹起		反応の大きさ (mm)	局所所見
		培養日数	注射量 (ml)	培養日数	注射量 (ml/kg)		
7	2.3	30	0.3	30	0.5	—	—
9	1.8	30	0.3	30	1.0	8×10	赤, 腫
11	2.0	30	0.3	30	2.0	19×21	赤, 血, 壊
9	1.8	30	0.1	4	1.0	—	—
15	2.1	30	0.1	30	1.0	5×6	赤
17	2.0	30	0.1	70	1.0	17×19	赤, 血, 壊

第3表 全身性 Shwartzman 現象

家兎 番号	体重 (kg)	準備 (静注)		24時間後惹起注射		24時間後剖検所見		
		培養日数	量 (ml)	培養日数	量 (ml)	肺	脾	腎
20	2.0	30	2.0	30	2.0	出血	—	—
22	1.9	70	1.5	70	1.5	出血	出血	出血
25	2.1	0	2.0	0	2.0	—	—	—

第4表 Candida albicans 生菌と Shwartzman 現象

家兎 番号	体重 (kg)	準備生菌静注		48時間後惹起濾液静注		24時間後剖検所見		
		培養日数	量 (7/kg)	培養日数	量 (ml)	肺	脾	腎
41	2.3	2	150	70	1.5	—	—	出血
42	2.0	2	150	0	0	—	—	—
43	2.1	0	0	70	1.5	—	—	—

Cand. alb. K株 1 MLD=200 r/kg

第5表 Gross. 緒方の抑制効果

家 兎 番 号	体 重 (kg)	準 備 70日濾液皮内量 (ml)	1時間後の静 注量 (ml)	惹 起 70日濾液静注量 (ml)	反応の大きさ (mm)	局 所 所 見
38	2.0	0.1	0	1.0	10×11	出血, 壊死
39	2.1	0.1	0.5	1.0	—	—
40	1.8	0.1	0.5	4.0	8×9	出血, 壊死

以下の生菌即ち体重 1kg 当り 150 r を静脈注射し, 48 時間後に 70 日濾液を 1.5 ml 再び静脈内に注射した。24 時間後に腎皮質に肉眼的に出血巣を認めた。勿論生菌 150 r/kg を静脈内に入れただけでは 72 時間では, 腎皮質に出血はみられないし 70 日濾液だけでも肉眼的に出血変化はない。これは腎皮質における *Cand. alb.* 感染局所が Sh 濾液により出血を呈したもので所謂 Sh 型組織反応が惹起されたものと考えられる。

尚お第5表に示す如く 70 日濾液の 0.1 ml で準備し, 1.0 ml で惹起注射をおこなうと局所に出血壊死がみられるのに, 準備皮内注射のあと 1 時間後に同一濾液 0.5 ml を静脈内に注射しておけば惹起注射をこころみても局所にはなんら出血等の変化をみない。即ち *Cand. alb.* 濾液によつても所謂 Gross. 緒方の抑制現象^{9,10} が認められる。然し惹起注射に 4.0 ml の大量をもつてすれば, この抑制現象も認められない。これまで他の例でみられた通りこの局所の変化も準備の強さ, 抑制作用及び惹起力の強さ等の相互関係によつておこるものであることがわかる。

む す び

Aspergillus niger や *Penicillium gladioli* 等⁵⁾ による Sh 現象は弱い認められている。同じ真菌に属する *Cand. alb.* の培養濾液も Sh 活性因子を有し, 準備及び惹起の両能力のみならず Gross. 緒方の抑制作用も認めることが出来た。腎キヤンディダー症よりの K 株の成績をあげたが全身性キヤンディダー症より分離した Y 株についても同一成績である。Sh 濾液の有効因子については大腸菌⁶⁾ 志賀赤痢菌⁷⁾ 等の内毒素が強い活性を示すことから多糖体であろうと考えられているが私共は *Cand.*

alb. においても, この点の研究を進めている。いずれにしても *Cand. alb.* 菌体成分に由来する Sh 活性因子によつて出血を伴つた血管障害作用殊に静脈の拡張と充血, 小静脈毛細血管の塞閉等がおこり特徴ある出血傾向の病変を招来するものと考えられる。ビタミン C⁸⁾ B₁₂⁹⁾ Adrex¹⁰⁾ 等は Sh 現象弱化作作用を有するが, 肝, 腎の酵素系により folic acid. からつくられる folinic acid にも同様な弱化作作用が認められる。これについては別に報告するが, これらのビタミン, ホルモン等の欠乏と *Cand. alb.* 濾液との相互関係によつて, 生体が出血傾向を帯びてくるであろうこともキヤンディダー症の発症機転解明上考慮しなければならないことと考える。

恩師小笠原一夫教授の御鞭撻を深く感謝します。

主 要 文 献

- 1) 国枝武徳ほか：治療, 36, 1231~1233, (1954).
- 2) 阿多実茂ほか：日本細菌学雑誌, 10, 67, (1955).
- 3) 緒方富雄：J. Exp. Med., 63, 59~68, (1936). 日本病理学会誌, 26, 97~102, (1936).
- 4) 緒方富雄：血清学の領域から, 311, (1945).
- 5) 有末四郎：北海道医学会誌, 21 (10), 1588~1593, (1943).
- 6) 山下照子：新潟医学会誌 62(2), 64~68, (1948).
- 7) 武田徳晴ほか：血清学免疫学誌, 5(1), 75~78, (1944).
- 8) P. A. Zuhl.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 52 (2), 285~287, (1942).
- 9) 伊藤真文：医学と生物学, 34 (5), 26~28, (1955).
- 10) 冲中重雄：治療, 33 (11), 950~954, (1951).
- 11) 阿多実茂：日本医事新報, 1617, 11~13, (1955).