

外陰・腔真菌症, 主としてカンジダ症 の病理組織学的研究

Patho-histological Studies on Vulvo-vaginal Mycosis, Particularly on Candidiasis

順天堂大学医学部産科婦人科学教室 (主任 水野重光教授)

長 峰 敏 治 Toshiharu NAGAMINE

目 次

第1章 緒 言

第2章 外陰・腔真菌症の病理組織学的所見

第1節 実験材料並びに実験方法

第2節 実験材料の臨床所見

第3節 実験成績

1. 組織内菌要素

2. 組織反応

第4節 考 按

第3章 実験的腔カンジダ症

第1節 腔粘膜内接種

第2節 搔傷への接種

第3節 腔内菌注入

第4節 考 按

第4章 結 論

第1章 緒 言

腔内より検出される真菌殊に *Candida* に関する報告は多く, Hausmann (1875), Döderlein (1892), Carter, Jones & Ross (1940)⁹⁾, 水野 (1936, 1955)^{40) 42)}, 松浦 (1939)³⁶⁾, 内藤 (1953)⁴⁹⁾, 貴家 (1954)²⁵⁾ 等はその検出頻度を報告しているが, かなりの高率である。

腔内に *Candida* が腐生的に存在するものもあり, 腔内の *Candida* の検出を直ちに腔カンジダ症とすることは出来ない。併し *Candida albicans* に関しては Bland, Rakoff & Pincus (1937)⁸⁾, Jones & Martin (1938)²²⁾ 久保田 (1959)²⁸⁾ 等の腔内接種の成功もあり, 現在ではその病原性は一般に容認されている。

病理解剖学の分野では Virchow (1856) の人体真菌症についての記載以来臓器真菌症の報告は多く, 近来は抗生物質の普及と共に増加しているが^{11) 52)}, 外陰・腔カンジダ症についての病理組織学的研究は少く, Adaire

& Hesseltine (1936)²⁾, Hesseltine (1937)¹⁸⁾, 重松等 (1954)⁵⁸⁾, 久保田 (1959)²⁸⁾ 等の報告を見るに過ぎない。私はカンジダ症を主とする外陰・腔真菌症の症例について系統的に病理組織学的検索を行い, 組織内菌体及び組織反応につき知見を得, 実験的腔カンジダ症の発生に成功したのでその成績の概要を報告する。

第2章 外陰・腔真菌症の病理組織学的所見

第1節 実験材料並びに実験方法

1. 実験材料

昭和31年5月より昭和34年7月迄の3年3カ月の間に当科外来を訪れた患者の内, 痒痒感を主とする自覚症状を訴え, 他覚的にも腔壁・外陰部に病変を有し, 培養により真菌の存在の確認された104例を実験の対象とした。

これら患者の病変のある腔壁・外陰部の一部を切除したが, 腔壁のみ切除せるもの78例, 外陰のみ10例, 腔壁と外陰の両者を切除したもの13例で, 結局腔壁については91例, 外陰については23例について検索した。トリコモナス腔炎の14例についても腔壁の切除を行い対照とした。

2. 実験方法

(1) 固定・染色

切除せる組織片は直ちに10%ホルマリンで固定し, 型の如く脱水・パラフィン包埋・薄切後に染色を行つた。

染色はヘマトキシリン・エオジン染色 (以下HE染色と略す), Goodpasture 染色 (McCallum の変法, 以下グラム染色と略す) 及び過珪素酸・Schiff 染色³³⁾ (以下PAS染色と略す) の三染色法を全症例に行つた。

(2) 真菌の分離・同定

腔内容よりの真菌分離には Sabouraud ブドウ糖寒天を用い, 真菌の同定は Martin-Jones 等の方法^{31) 34)} に

従ったが、この方法で同定不能の株には Lodder van Rij³¹⁾の方法を併用した。

第2節 実験材料の臨床所見

1. 年 令

104例の年齢分布は20才代60例(57.7%),30才代29例(27.9%),40才代7例(6.7%),50才以上6例(5.8%),19才2例(1.9%)で最高年齢は82才であった。

2. 季 節

検査対象を四季に分けると

春季(3月～5月) 30例(28.8%)

夏季(6月～8月) 34例(32.7%)

秋季(9月～11月) 29例(27.9%)

冬季(12月～2月) 11例(10.6%)

となり、冬季には少かったが、春、夏、秋季の間には顕著の差なく、夏季に稍々多かった。

3. 妊娠の合併及び経産回数

妊娠に合併せるもの29例(27.9%)であり、妊娠5カ月以前のものが22例と大多数を占めた。未産婦は33例、経産婦は65例であり、経産回数は1回経産31例(47.7%),2回経産15例(23.1%),3回9例(13.8%),4回以上10例(15.4%)で未産婦及び1回経産婦が多かった。

4. トリコモナスの合併

真菌と共に腔内にトリコモナスの併存したものは6例あった。

5. 肉眼的所見

腔内容は粥状・破碎性・粒子状等陰真菌症に特有のもの多く60例(57.7%)に見られ、83例(79.8%)では腔壁に発赤を認めた。又腔壁の明瞭な菌苔の附着を9例(8.7%)に認めた。

外陰部にも病変の及んだもの多く、発赤を62例(59.6%)に、浮腫を28例(26.9%)、濕潤を17例(16.3%)、浸軟を9例(8.7%)に認め、その他色素沈着・肥厚・皸裂・搔痕・菌苔・苔癬化等も見られた。外陰に変化のなかったものは20例(19.2%)であった。

6. 臨床的分類

自覚症状の程度及び肉眼的所見より区分して軽症と考えたものも30例(28.8%)あったが、25例(24.0%)では痒痒感強く病変も激しいものであった。

自覚症状の発来は急性のものも多く、47例(45.2%)では1週間以内であったが、6カ月以上の慢性の経過をとったものも18例(17.3%)あった。

7. 分離真菌の同定

検出菌を同定した91例の結果は *Candida albicans*

(以下 *C. alb.* と略す) 78例(85.7%), *Torulopsis glabrata* 5例(5.5%), *C. tropicalis* 2例(2.2%)であり、更に *C. alb.* と *T. glabrata* の混在せるもの5例及び *C. Krusei* と *C. alb.* の混合せるもの1例があった。結局 *C. alb.* は84例(92.3%)に、*T. glabrata* は10例(11.0%)に検出した。

8. 治 療

治療に通院したものは87例であった。主としてトリコマイシン錠及びナイスタチン錠を使用した。治療により症状の改善の速かなもの多く59例(67.8%)は5回治療迄に痒痒感は消失し、真菌の培養も1～2回の治療で陰性となるものが大多数であった。併し有効な抗かび剤の使用にも拘らず痒痒感がとれず、又培養が長期間陽性に持続した治療困難な例も17例(19.8%)あった。治療中止後53例について菌の再出現の有無を検し得たが、半数の27例では培養によっても菌は検出されなかったが、26例では菌は再び出現した。

第3節 実験成績

1. 組織内菌要素

(1) 検出頻度

104例の検査対象の中で組織内に菌体を明瞭に多数見出したもの(以下A群と略す)は10例、少数の菌体を認めたもの(以下B群と略す)は7例であった。菌体は腔壁に見られる事が多く、外陰部ではA群に1例あったに過ぎなかった。

結局検出頻度はA群9.6%, B群6.7%, A+B群16.4%となる。

(2) 組織内菌形態

組織内での真菌の存在は粘膜上皮又は表皮の表面で、角化層又は角質層に限られ有棘細胞層以下に侵入することとはなかった(写真5)。

菌体が廣範囲に存在し切片全体に亙ることもあるが、一般に小範囲に認められる事が多く、大豆大の同一切除片の中でも層を変えた切片では菌体の見出されないこともある。

組織内で真菌は芽胞及び偽菌糸の状態で存在し、多くの場合両者が混在するが、偽菌糸のみで芽胞の見出されないこともある。芽胞と偽菌糸の比率は症例によつて異なる。

芽胞は散在して見られる事が多いが、小塊状をなすこともあり、時に分芽中の胞子も見られる。

偽菌糸も散在することが多いが、多数の菌糸のかたまつて見られることもある。菌糸は粘膜又は皮膚の表面に

昭和35年4月1日

長 峰

651-43

対し垂直に侵入し、殊に多数の菌糸を認める時にはその傾向が強いが、又斜行することも表面に対しほぼ水平に存在することもあり、菌糸の少いときにはこの傾向をとりやすかった。菌糸が侵入し始めたかの如き形態をとることもあった(写真6)。

以上の菌体を多数見出したものの他に少数の芽胞又は偽菌糸を7例に認めた。この7例では菌体の数も少く1切片中に2, 3箇から7, 8箇程度に過ぎなかった。

(3) 臨床像

組織内に多数の菌体を認めたA群10例の臨床像についてみると、年齢は21才乃至42才で年齢分布に特異なことなく、妊娠に合併したものは1例で、妊娠4カ月であった。季節としては夏季(5例), 秋季(3例)のものが多かったが、冬季のものも1例あった。症状の発来は3例が慢性の経過をとつたが、他の7例は急性にきたものであった。臨床所見より重症又は稍々重症と考えたものが多く6例であったが、むしろ軽症としたものも1例あった。いずれも腔内容は真菌症に特徴的なものであり、腔壁・外陰部に発赤等を認めたが、4例では腔壁又は外陰に菌苔を認めた。腔内検出菌の同定結果は全て *C. alb.* であった。治療を行つた9例では治療に困難を感じたものの4例と多かったが、他の5例では治療は容易であった。治療中止後菌の再出現をみたものは6例中4例で、2例には菌の再出現はなかった。

B群の7例では年齢は25~37才で、この群は冬季のものが多く3例あり、春季2例、夏・秋季各1例であった。自覚症状の持続の長かったものは3例、急性に発来せるものは4例で、臨床的には重症と考えたものも2例あったが、軽症も2例あった。B群でも菌苔を認める事多く3例に見られ、腔内検出菌は *C. alb.* 4例, *T. glabrata* 2例で他の1例はこの両者の混合によるものであった。治療中止後菌の再出現の有無を検したものは2例のみであったが、いずれも再出現はなかった。

(4) グラム陽性顆粒

芽胞とは別にこれより小形のグラム陽性に染る顆粒を腔壁に見出すことがある。腔壁91例中19例(20.9%)に見られたが、この顆粒は粘膜上皮の表層に浮腫の強いとき又は浮腫のある所に見られ易く、形は円形で、大きさは点状のものから芽胞の $\frac{1}{4}$ 程度のものが多く、芽胞と同様に角化層にのみ存在し一般にその数は多い(写真9, 10)。

グラム染色で陽性に濃く染るが、時に淡染し、HE染色ではヘマトキシリンに淡く染り、PAS染色ではグリ

コーゲン顆粒のために存在の不明のことも多いが、PAS陽性と云うより後染色として施したヘマトキシリンに染るものも多い。その他の染色ではメチレン青染色で青色、ギムザ染色では青色乃至青紫色、チオニン染色では濃青色乃至濃紫色、アザン染色では青味のかかった赤色に染り、PAS染色を除いて全て菌体と同様の染色性を示した。

本顆粒の存在する場合に菌体が見出されること多く、9例(47.4%)では菌体と共に見られた。

(5) 菌体染色法の比較

今回検索せる全症例について HE, グラム, PAS の3染色法を併用したが、これらを比較すると(第1表),

第1表 染色法の比較

染色法	HE		グラム		PAS	
	菌糸	芽胞	菌糸	芽胞	菌糸	芽胞
感染家兎腎	±	±	+	+	++	++
臨床例 (A群)	症例 3	±	+	+	±	—
	15	±	+	+	+	+
	31	—	±	±	+	+
	36	±	+	—	+	—
	42	—	±	±	—	+
	66	—	±	±	+	+
	86	±	±	±	±	±
	88	—	±	±	+	±
	97	+	—	±	±	—
	106	—	—	—	+	—

(a) 感染家兎腎内病巣

C. alb. の家兎静脈内接種によって生じた腎内病巣²³⁾の菌体の染色性をみると、菌糸塊・芽胞を鮮明に数多く識別し得る点ではPAS染色が最も優れていた。グラム染色によつても菌は明瞭に識別されたが、PAS染色に比べて、見出す菌の数は少い。HE染色に於ても菌体は淡紫色に染りその存在は判るが明瞭ではない。

(b) 臨床症例

臨床例に於ても3種の染色法は家兎病巣に於けると同様の染色性を示したが、PAS染色では粘膜上皮に多く存在するグリコーゲンのために識別に困難を感じるものもあつた。グラム染色ではかかる妨害物もなく菌の発見は容易であつたが、同一部位より見出される菌体の数はPAS染色によるものに比較して少いことも多かった。HE染色によつてもその存在の予知出来た症例も多かつ

第2表 陰粘膜の組織反応 (91例)

	粘 膜 上 皮							粘 膜 下 組 織			
	表皮肥厚	不全角化	浮 腫		細胞浸潤		出血	細胞浸潤	血管拡張充血	浮腫	出血
			表層	深層	表層	深層					
+	4 (4.4)		14 (15.4)	20 (22.0)	10 (11.0)	22 (24.2)		28 (30.7)	23 (25.3)	13 (14.3)	4 (4.4)
+	28 (30.7)	41 (45.1)	26 (28.6)	25 (27.5)	17 (18.7)	37 (40.7)	5 (5.5)	34 (37.4)	31 (34.1)	44 (48.4)	7 (7.7)
±	35 (38.5)	18 (19.8)	13 (1.3)	22 (24.2)	11 (12.1)	18 (19.8)	2 (2.2)	29 (31.8)	19 (20.9)	24 (26.4)	0
—	24 (26.4)	32 (35.2)	38 (41.8)	24 (26.2)	53 (58.2)	14 (15.4)	84 (92.3)	0	18 (19.8)	10 (11.0)	80 (87.9)

括弧内：パーセント

たが確実ではない(写真7, 8)。

2. 組織反応

(1) 陰 壁

陰壁91例の組織反応は第2表に示したが，粘膜上皮では軽度のものを含め表皮肥厚を67例(76.3%)に，不全角化を59例(64.8%)に認めた。粘膜下層の細胞浸潤は28例(30.7%)では強度に，34例(37.4%)では中等度に，29例(31.8%)に軽度に認めたが細胞浸潤の見られなかったものはなかった。この細胞浸潤は主として円形細胞より成り，時に多核白血球及び形質細胞を混じた。44例(48.4%)では細胞浸潤巣の形成が見られ，浸潤は乳頭部に強く血管周囲に認めることも多い。細胞浸潤は更に粘膜上皮にも及び，77例(84.7%)では有棘細胞層に見られ22例(24.2%)では殊に強かつた。上皮表層に迄浸潤の及ぶこともあり27例(29.6%)に見られ，10例では多核白血球を主とする強い細胞浸潤であつた。

細胞浸潤と共に浮腫を認めることも多く，粘膜下層では81例(89.1%)に見られたが，浮腫は細胞浸潤の強い所

に殊に強かつた。粘膜上皮では有棘細胞層及び基底細胞層に67例(73.6%)に見られたが，これとは別に表層に浮腫を見ることも多く53例(58.3%)に見られ，内14例(15.4%)では殊に強く角化層のみでなく有棘細胞層に迄及んでいた(写真14)。

粘膜下層の血管拡張・充血は73例(80.3%)に見られ，乳頭部の血管拡張・充血が顕著に見られるものが多かつた。小出血巣を作るものも11例あつた(写真11, 12, 14)。

(2) 外 陰

外陰部23例の組織反応は第3表の様で，これを陰壁のものと比較すると，表皮肥厚は多くほぼ全例に見られ，不全角化を伴うことも多い。真皮の細胞浸潤は陰壁の場合と同様で，細胞浸潤を欠くものはなかったが，表皮内に浸潤の及ぶことは少く，又強度のものも少かつた。併し皮膚表面に多数の多核白血球より成る痂皮を作ること

もあつた。皮下組織の血管拡張・充血，浮腫は陰壁に比較して軽

第3表 外陰の組織反応 (23例)

	表 皮							皮 下 組 織			
	表皮肥厚	不全角化	浮 腫		細胞浸潤		出血	細胞浸潤	血管拡張充血	浮腫	出血
			表層	深層	表層	深層					
+	2 (8.7)	2 (8.7)	0	1 (4.3)	6 (26.1)	2 (8.7)		6 (26.1)	2 (8.7)	4 (17.4)	
+	11 (47.9)	9 (39.0)	0	5 (21.7)	3 (13.1)	6 (26.1)	1 (4.3)	9 (39.0)	2 (8.7)	4 (17.4)	0
±	9 (39.0)	8 (34.8)	0	5 (21.7)	2 (8.7)	7 (30.4)		8 (34.8)	10 (43.5)	10 (43.5)	1 (4.3)
—	1 (4.3)	4 (17.4)	23 (100)	12 (52.2)	12 (52.2)	8 (34.8)	22 (95.7)	0	9 (39.0)	5 (21.7)	22 (95.7)

括弧内：パーセント

第4表 トリコモナス膣炎の組織反応(14例)

	粘 膜 上 皮							粘 膜 下 組 織			
	表皮肥厚	不全角化	浮 腫		細胞浸潤		出血	細胞浸潤	血管拡張充血	浮腫	出血
			表層	深層	表層	深層					
+				1 (7.1)	2 (14.3)	3 (21.4)		6 (42.8)	2 (14.3)	0	1 (7.1)
+	7 (50.0)	10 (71.4)	3 (21.4)	6 (42.8)	2 (14.3)	5 (35.7)	2 (14.3)	4 (28.6)	8 (57.2)	8 (57.2)	2 (14.3)
±	4 (28.6)	2 (14.3)	0	5 (35.7)	2 (14.3)	5 (35.7)		4 (28.6)	4 (28.6)	5 (35.7)	0
-	3 (21.4)	2 (14.3)	11 (78.6)	2 (14.3)	8 (57.2)	1 (7.1)	12 (85.7)	0	0	1 (7.1)	11 (78.6)

括弧内：パーセント

度のものが多い。表皮内の浮腫も同様で、殊に腔壁に見られた様な表層の強い浮腫は全く見られなかった(写真13)。

(3) 組織内に菌体を認める症例の組織反応

組織内に菌体を認めた症例に特に顕著のものはなく、上皮表層の浮腫を認めることが多い程度であったが、菌体は浮腫性になった上皮内に見られることが多かった。同一切片で菌の存否に拘らず細胞浸潤が同程度であることもあり、菌の存在する附近で反応の強くなっていることもあるが、菌の侵入部でかえって反応の弱くなっているものもある。上皮内に細胞浸潤の認められる場合でも有棘細胞層に多く、菌の侵入している角化層に及び、菌を囲繞する様な像は見られなかった。

(4) トリコモナス膣炎

対照として検索したトリコモナス膣炎14例でも表皮肥厚・不全角化・細胞浸潤・浮腫等真菌性膣炎に見られたのと同様で、両者に特異的な病変はなく、組織反応より識別することは出来なかった。ただトリコモナス膣炎に於ては粘膜下層の細胞浸潤の強いものが多かった(第4表)。

真菌と共にトリコモナスの併存した7例ではむしろ組織反応の軽度のものが多かった。

(5) 臨床像と組織反応

臨床的に重症と考えた症例は組織反応も強いものが多かったが、軽症と考えたものでも組織反応は強いものもあった。自覚症状発来急激であったものでは炎症症状の強いものが多く、細胞浸潤・浮腫も強度のものが多く、自覚症状の長期間持続したものでは炎症症状も弱いものが多かったが、表皮の変化は後者に稍と多く見られた。

妊婦に於ては細胞浸潤が多い程度で特異なものはなか

つたが、出血巣を作ることは多く、粘膜下層に出血巣を認めたものが7例(24.1%)で非妊娠の4例(5.3%)に比較して高率であった。46才以上の高年者10例の組織反応は軽度のものが多かったが、強い反応を示したものもあった。

第4節 考 按

腔内よりの *Candida* の検出率についての報告は多く⁹⁾²⁵⁾³⁶⁾⁴⁰⁾⁴²⁾⁴⁹⁾、検出率は2~35%に互るが20~80%と高率に検出した報告が多い。この様に高率に検出される中には單に *Candida* が腔内に腐生的に存在することもあり、これと外陰・腔カンジダ症とを区別することは必ずしも容易でなく、内藤(1953)⁴⁹⁾は痒痒感を、Carter, Jones & Ross (1940)⁹⁾は特徴的腔内容、Henrikson et al (1954)¹⁶⁾は特徴的腔内容と鰐口瘡様白斑をカンジダ症診断の基準としている。

私は外陰・腔真菌症の104例について病理組織学的に検討を加えたが、対象とした症例は年令・季節については従来の報告にほぼ一致し成熟期に多く、冬期に少かった。ただ妊娠に合併した症例は少かった。極く一部の症例を除き痒痒感強く、腔内容は特有な粥状・破碎性・粒子状のもので、腔壁に発赤を伴うもの多く、時に菌苔を認め、外陰部にも発赤・浮腫・濕潤等を認めたものも多かった。

腔内より分離された真菌は従来の報告の様に *C. alb.* が最も多かったが、*C. tropicalis* 及び *C. Krusei* も少数に認め、*Torulopsis glabrata*³⁰⁾ は稍と多く単独に又は *C. alb.* と混合して検出した。*Candida* 属の内カンジダ症の症状を示すものは主に *C. alb.* であるとされ、水野等⁴²⁾は症状を伴うものの中で *C. alb.* の占める比率は症状を欠くものより高いことを述べているが、今回の検査例でも *C. alb.* は92.3%を占めていた。*C. alb.* に次い

で多く見られた *T. glabrata* については水野等(1956)⁴⁵⁾，辻(1959)⁶²⁾が詳細に報告して居り，その病原性については Black & Fisher(1937)⁷⁾，Fernandez(1952)¹²⁾が動物を用いて毒性を証明している。

治療には近來抗かび抗生物質が使用され³¹⁾⁴³⁾⁶³⁾，中でもトリコマイシン⁴⁹⁾及びナイスタチン⁴⁸⁾が賞用されている⁴⁷⁾。私も主としてこれらの抗生物質を使用した，治療に困難のものは少く，大部分は治療開始と共に自・他覚症状は速かに改善された。

即ち今回実験対象とした症例は日常遭遇する外陰・陰真菌症とかけ離れたものではなかった。

真菌症の病理組織学的研究の目的は病巣の組織反應の把握と共に組織内での真菌の発見であり，病理学的に真菌症と断定する第1條件は真菌の組織内検出である³⁷⁾。

久保田(1959)²⁸⁾は *Candida* の組織内侵入像を認めず，*Candida* の侵入は少いとして居るが，私の104例の検索では10例に多数の菌体を，更に7例では少数であるが明らかに菌体を見出し，その頻度は16.4%であった。今回の検索は病変のある部分をえらんだとは云え，1個所より採取した小切除片について検索したに過ぎないので，腔壁又は外陰全体について見ればこの頻度は更に高まるものと思われる。

組織内真菌の染色法には多くの種類があり⁴⁾³⁷⁾⁵⁹⁾，中でもPAS染色³³⁾は大多数の真菌症に最も好適なものとされ³⁸⁾，この方法の優秀さを認めた報告が多い²⁶⁾³⁹⁾⁴³⁾⁵⁰⁾。私はこのPAS染色とHE染色及びグラム染色の3法を全症例に施行したが，家兎腎内病巣の菌体検出に最もすぐれていたPAS染色も外陰・陰真菌症の菌体染色法としては最優秀とは云えなかった。これは表皮殊に腔粘膜にはPAS陽性に染るグリコーゲンが多量に存在する⁶⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁷⁾³²⁾⁵⁶⁾のために菌体の識別が困難となるためである。これに反しグラム染色ではかかる妨害物もなく，弱擴大ですでに菌体の存在の判ることが多く，芽胞が1個孤立する場合にも見逃すことはない。併しグラム染色で染出される菌体の数はPAS染色より少いことが多かったが，三宅等³⁷⁾も組織切片で見る時真菌はグラム不定の場合が多いとしている。外陰・陰真菌症の病理組織学的検索にはPAS染色のみでなくグラム染色も施行すべきものと考えられる。

組織内で真菌は偽菌糸及び芽胞の形で見られたが，その存在は上皮の角化層に限られそれより深く侵入することとはなかった。これは *C. alb.* 及びその他の皮膚真菌症について Klopstock(1925)²⁷⁾，Biberstein(1929)⁵⁾，

Hauser & Rothman(1950)¹⁵⁾，埜・永井(1917)¹⁴⁾，高杉(1918)⁶¹⁾，樋口(1938)¹⁹⁾，小原(1942)⁵¹⁾，大高(1957)⁵³⁾，高橋(1957)⁶⁰⁾等が菌体は角質に存在し顆粒層に達することは少いと報告していることに一致する。

組織内に菌体を見出す症例は *C. alb.* によることが多く，殊に菌体の多数見出されたA群では全て *C. alb.* に起因するものであった。併し菌体を少数見出したB群の中2例は *T. glabrata*，1例は *T. glabrata* と *C. alb.* の混合によるものであり，*T. glabrata* も少数であるが組織内に侵入することを知った。

これらの菌体とは別にグラム陽性に染る顆粒を見出すものも多かったが，染色性が菌体と同じであり，存在する部位が芽胞と同じく角化層に限られ芽胞と共に見出すことも多いことから菌体に関係あるものと思われたが，従来の報告にもかかる顆粒の記載はなく本態は不明である。

菌体を組織内に見出した症例では臨床症状も強いものが多かったが，1例ではむしろ軽症と考えたものであった。肉眼的所見の中で真菌の組織内侵入と最も関係深いものは腔壁又は外陰部に認められた菌苔であり，検索せる全症例の中菌苔を明瞭に認めたものは9例であったが，その中4例はA群に属し，3例はB群のもので，菌苔を認めながら菌体の組織内侵入を認めなかったものは2例に過ぎなかった。菌体の組織内に侵入している症例は治療の困難のものも多かったが，容易に治癒した症例も少くない。これは菌体の存在が表層に限られるためと思われる。

菌体の存在以外に見られた組織反應には真菌症に特有のものではなく，対照として採取したトリコモナス腔炎と区別することは出来なかった。Adaire & Hesseltine(1936)²⁾も糸状菌による腔炎を腔壁より得られた材料から他の腔炎と区別することは困難であると述べて居り，Perl et al(1956)⁵⁴⁾はトリコモナス腔炎の腔 biopsy でリンパ球及び形質細胞よりなる浸潤を報告しているが今回検索せる症例に於ても同様であった。鯨島(1956)⁵⁵⁾は健康皮膚には常に軽度の細胞浸潤がみられるとしているが，私の検索例でも細胞浸潤の軽度のものもあつたが，正常腔壁に見られるものとは異なる強度のものが多かった。併し重松(1954)⁵⁸⁾の報じた症例の如き皮膚の破壊性変化を来したものはなかった。

第3章 実験的腔カンジダ症

第1節 腔粘膜内接種

1. 実験方法

Sabouraud ブドウ糖寒天に37℃2日間培養した *C.*

昭和35年4月1日

長 峰

655—47

第5表 腔粘膜内接種

実験番号	接種菌株	接種菌量	家兎体重	屠殺日
1	C. alb. (長崎大株)	4mg	1.8kg	5日
2	C. alb. (遠藤株)	4mg	1.8kg	5日
5	C. alb. (森田株)	30mg	2.5kg	7日

alb. (患者分離株2株及び長崎大学耳鼻科教室より分与された株1株) の4～80mgを生理食塩水 0.1ccに浮游して家兎腔粘膜に浅く接種した(第5表).

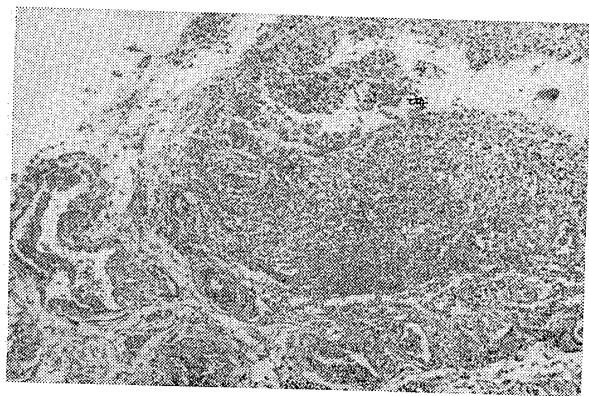
2. 実験成績

接種の翌日には接種部に充血著明であつたが2～3日で乳白色の膿瘍を形成し周囲の発赤著しく、4日目頃よりこの膿瘍は自潰し、周囲の発赤も減少し、6日目には膿瘍消失し発赤も去り後に陥凹を残した。

病理組織学的所見

接種の5日後では接種部に膿瘍あり、周囲に円形細胞浸潤・血管擴張充血・浮腫著しく、時に出血を見るが、7日後では接種部に上皮の欠損あるも組織反応は軽度となる。膿瘍は多核白血球・円形細胞・赤血球及びその残渣物より成り、中に菌体を少数見出すこともあるが、菌の周囲組織への侵入像は見られなかつた(写真1)。

写 真 1



接種部に生じた膿瘍(5日目)(HE染色, 8×10)

第2節 搔傷への接種

1. 実験方法

小鋭匙で家兎腔壁に軽く出血する程度に搔傷を作り、37°C 2日間培養した C. alb. (患者分離株, 森田株) を3エーゼ塗抹した。

2. 実験成績

腔内容は接種の翌日より灰白色粘液性で増量し、腔壁

は浮腫状態で発赤したが、2日目よりは灰白色の菌苔を作り3日目には菌苔が増大した。

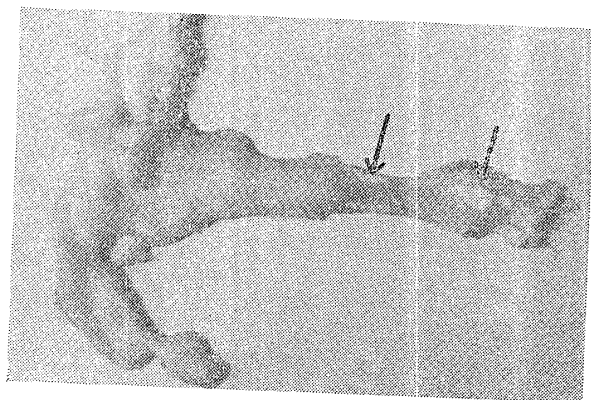
肉眼的所見

接種の4日後に屠殺したが腔の下方は全体に充血し小指頭大の帯黄灰白色で隆起した偽膜が1～2個腔入口部に近い所に見られた。この偽膜は粘膜に固く附着し剝離不能であり、逆培養は陽性であつた(写真2)。

病理組織学的所見

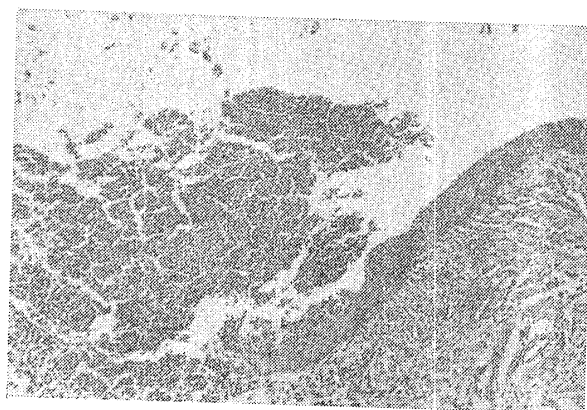
偽膜に相当して多核白血球・円形細胞より成る壊死巣あり粘膜上皮は欠損し、周囲に多核白血球を主とする細胞浸潤を見る。この偽膜の周囲の腔粘膜では乳頭層の多核白血球及び円形細胞より成る細胞浸潤・浮腫が著明であつた。偽膜中には菌体が散見され萎縮したものも多いが、周囲組織には菌体を認めなかつた(写真3)。

写 真 2



家兎腔粘膜の偽膜

写 真 3



偽膜の顕微鏡像(HE染色, 8×10)

第3節 腔内菌注入

1. 無処置家兎への菌注入

(1) 実験方法

Sabouraud 平板に37°C 2日間培養した C. alb. の患

者分離株（森田株）半platte（約 200mg）を 0.5cc の生理食塩水に浮遊した濃厚な菌液を毎日 1 回乳児哺乳用カテーテルで腔内に注入した（以下の実験ではこれと同様の方法を用いた）。菌液の注入は 3～6 回連日行つたが，一般状態に変化なく最終注入の翌日屠殺した（第 6 表）。

第 6 表 腔内菌注入（無処置家兎）

実験番号	実験施行月	接種菌株	回数	体重の変化
6	12月	C. alb. (森田株)	6回	1.7→1.6kg
7	12月	〃	6回	1.6→1.6
8	12月	〃	3回	1.8→1.9

(2) 実験成績

外陰部は菌液注入開始後湿潤し，腔粘膜には軽度の発赤を来した。

肉眼的所見

腔粘膜には全体に軽度の充血あり浮腫状，腔内容は白色粘稠性少量で腔壁全体を覆うが，偽膜・膿瘍・潰瘍等を作ることはなかった。

病理組織学的所見

菌液 3 回注入のものは炎症症状も軽度であつたが，6 回注入した例では粘膜下層の細胞浸潤も強く血管擴張・充血も著しかった。併し組織内への菌体侵入は見られなかった。

2. カンジダ症の発症に関係あると思われる条件の下での菌注入

(1) 実験方法

全て成熟家兎を使用し，菌は C. alb. (森田株) の Sabouraud 平板上に 37°C 2 日間培養したものをを用い，菌注入は前と同じ方法で行つた（第 7 表）。

(a) エストロゲン

安息香酸エストラジオールを毎日 0.1mg，7～8 回注射し，3 回注射後より菌注入を開始し 4～6 回に及んだ。

(b) コーチゾン

プレドニソロン・アセテート 12.5mg 筋注及び菌注入を同時に開始し，プレドニソロン注は 3 回，菌注入は 6 回連続施行した。

(c) レントゲン照射

600γ を 1 回照射し翌日より菌を 7 日間注入した。

照射条件：管電圧 170Kv，管電流 4mA，Filter Cu 0.3mm，皮膚焦点間距離 80cm，毎分空气中 8.7γ

(d) 廣領域抗生物質

筋注用クロラムフェニコール（以下 CM と略す）50mg 注，又はテトラサイクリン（アクロマイシン，以下 AcM と略す）50mg 筋注及び菌注入を 5～7 回行つた。

(2) 実験成績

菌注入開始後 2～3 日頃より外陰湿潤し腔壁の発赤も著明となり，腔内よりの培養は少数のこともあるが常に陽性であつた。一部の例では食欲減退し体重も減少して実験途中で死亡したものもあるが，一般状態に著変なきもの多く所定の菌注入終了後，その翌日屠殺した。ただレントゲン照射群では照射の 2～3 日後より一般状態は悪化し始め，便も軟化し，後に水様となり体重は減少し

第 7 表

実験番号	実験月	処置	菌注入回数	体重の変動	死亡・屠殺(日数)	腔内培養	腔粘膜肉眼所見	組織内菌体
16	10月	エストロゲン 7 回	4 回	1.9→1.2kg	死亡(5日)	卅	発赤	—
17	10月	エストロゲン 8 回	6 回	1.9→1.8	屠殺(7日)	卅	発赤	—
18	10月	エストロゲン 8 回	6 回	1.9→1.8	屠殺(8日)	十	発赤	—
19	10月	コーチゾン 3 回	6 回	2.5→2.3	屠殺(8日)	—	発赤	—
20	10月	コーチゾン 3 回	6 回	2.5→2.5	屠殺(8日)	十	発赤	—
24	11月	レントゲン 600γ	7 回	2.5→2.0	死亡(7日)	卅	発赤	—
25	11月	レントゲン 600γ	7 回	2.6→2.1	屠殺(8日)	卅	発赤	—
21	11月	CM 7 回	7 回	2.1→1.3	屠殺(8日)	十	発赤	—
22	11月	CM 7 回	7 回	2.1→2.2	屠殺(8日)	十	発赤	—
12	7月	AcM 5 回	5 回	2.0→1.6	屠殺(6日)	—	発赤	—
13	7月	AcM 3 回	3 回	2.3→2.2	死亡(4日)	十	発赤	十
14	9月	AcM 6 回	6 回	2.2→1.6	屠殺(7日)	卅	菌苔	卅
15	9月	AcM 6 回	6 回	2.0→1.5	死亡(6日)	十	発赤	—

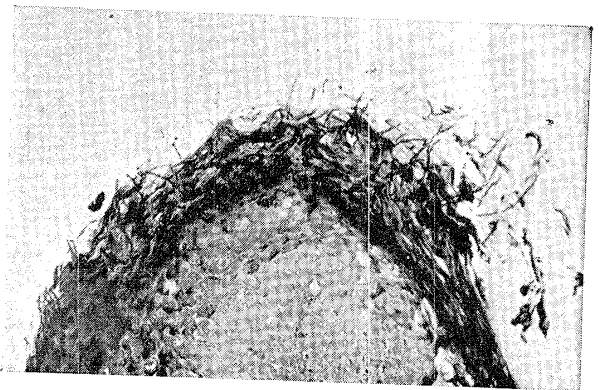
長 峰 論 文 附 図 [I]

写 真 5



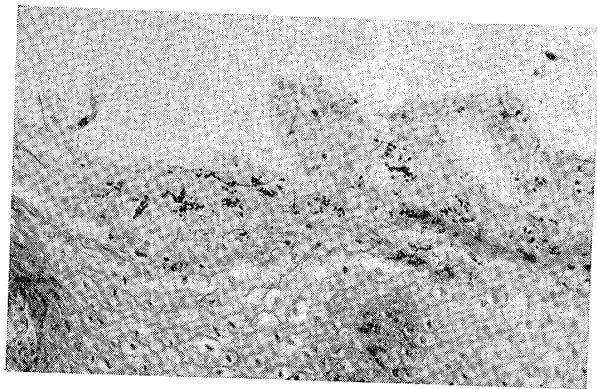
組織内菌体 (1) (グラム染色, 8×20)
腔粘膜上皮表層に多数の芽胞及び少数の偽
菌糸が存在する。軽度の表皮肥厚はあるが、
細胞浸潤はほとんどない。

写 真 6



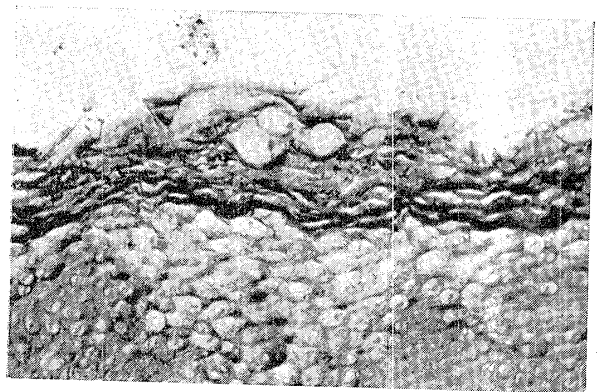
組織内菌体 (2) (PAS染色, 8×20)
腔粘膜表層に侵入した多数の偽菌糸

写 真 7



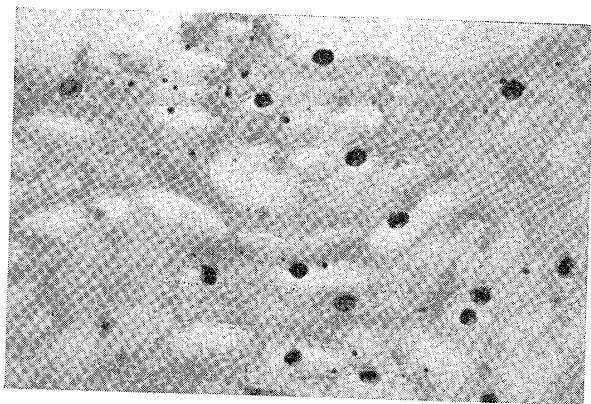
組織内菌体 (3) (グラム染色, 8×20)
写真 (5) の右上部の菌体存在部の拡大像。

写 真 8



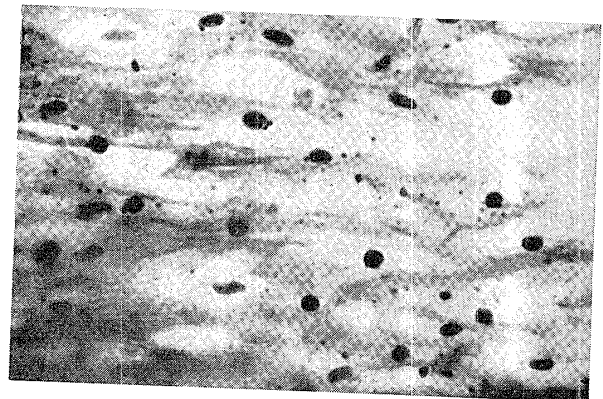
組織内菌体 (4) (PAS染色, 8×20)
写真 (7) と同一部位のPAS染色である
が、角化層のグリコーゲンのために菌体の
識別は容易でない。

写 真 9



グラム陽性顆粒 (1) (グラム染色, 8×70) 黒く大きな楕円形に写った細胞核の
間に、小円形の顆粒が多数散在する。

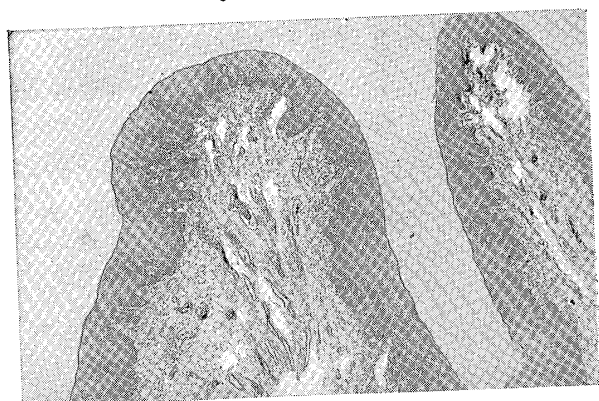
写 真 10



グラム陽性顆粒 (2) (グラム染色, 8×70)

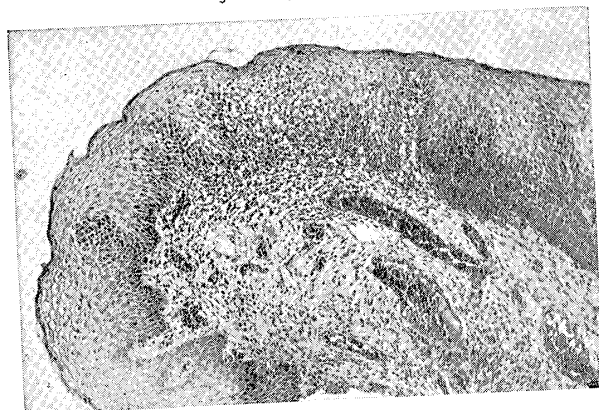
長 峰 論 文 附 図 〔II〕

写 真 11



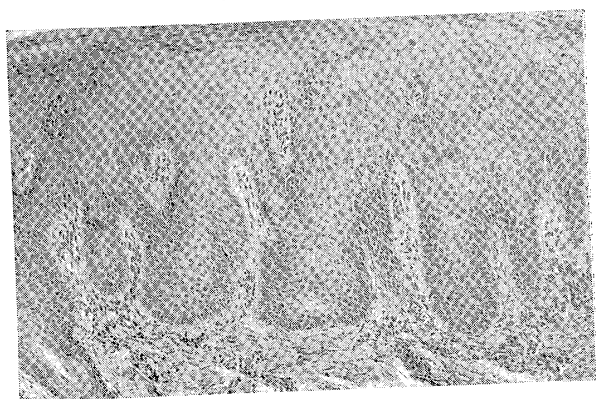
組織反応 (1) (H E 染色, 8×3.5) 軽度の表皮肥厚, 不全角化及び粘膜下層の細胞浸潤血管拡張, 充血が見られる (腔壁)。

写 真 12



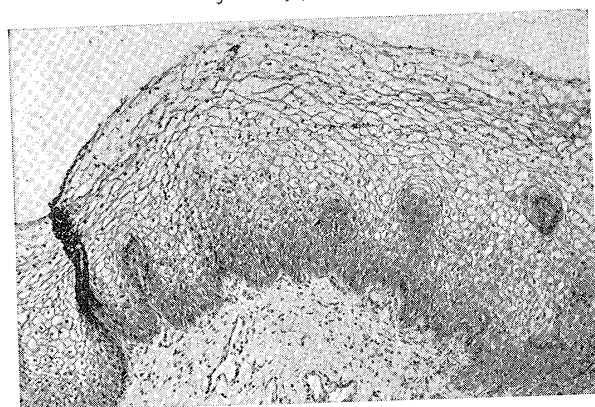
組織反応 (2) (H E 染色, 8×10) 腔粘膜下層の強い細胞浸潤及び血管拡張充血。細胞浸潤は粘膜上皮にも及び浮腫を伴う。

写 真 13



組織反応 (3) (H E 染色, 8×10) 表皮肥厚・不全角化。皮下組織に細胞浸潤を見る (外陰)。

写 真 14



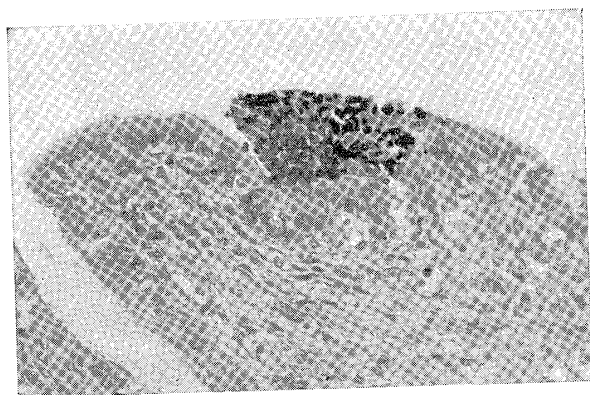
組織反応 (4) (H E 染色, 8×10) 腔粘膜上皮表層の浮腫。

写 真 15



実験的腔カンジダ症 (1) (P A S 染色, 8×20) AcM 投与の上に菌液を注入した例 (実験番号14) で腔粘膜上皮内に芽胞が認められる。

写 真 16



実験的腔カンジダ症 (2) (P A S 染色, 8×20) 写真 (15) と同一例で, 粘膜上皮内に見られた芽胞の塊り。

昭和35年4月1日

長 峰

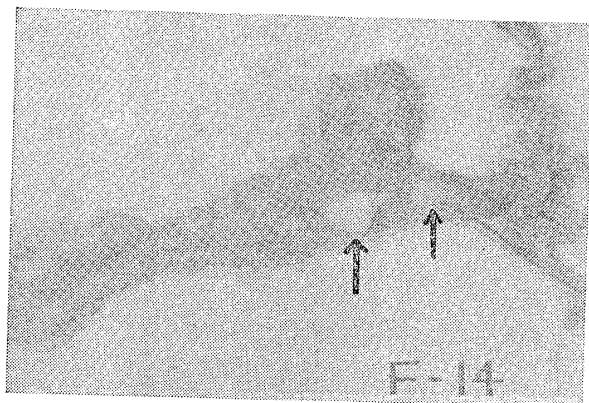
657—49

た。又 AcM 投與群では5日目より急に水様便となり体重も激減した。

腔壁肉眼的所見

大部分のものでは腔粘膜の発赤以外に著変は認められず、時に灰白色少量の分泌物に覆われる以外に潰瘍・膿瘍・偽膜の形成等はなかったが、AcM 投與群の1例では腔円蓋部及び腔壁に黄白色粘稠性の菌苔附着を認めた(写真4)。この菌苔は腔壁よりの剝離は容易であつた。

写 真 4



家兎腔壁の菌苔 (AcM 投与)

病理組織学的所見

AcM 投與群の菌苔を認めた症例では、菌苔に相当して粘膜表面に多数の偽菌糸及び芽胞を含む分泌物の附着を認め、更に芽胞が粘膜上皮内に侵入し、上皮内に散在するのを認めた。芽胞は時に群をなし、分芽中のものも認められたが偽菌糸を形成したものは見られなかった。粘膜下組織の細胞浸潤・浮腫・血管擴張充血も著明であつた。AcM 投與群の他の1例でも少数であるが芽胞が上皮内に見られた(写真15, 16)。

併しこの2例を除き他の例では無処置の家兎の場合と同様炎症症状は認めたが、菌の侵入像は見られなかった。ただ細胞浸潤は高度のもの多く、浮腫、時に出血を伴うものもあつた。実験途中で死亡した例では腔粘膜表面に菌体を含む分泌物の見られたものもあつたが、菌の侵入像はなかった。

(附) 動物実験に使用した菌株に就て

大部分の動物実験に使用した菌株(森田株)は、外陰部に廣範囲の発赤・濕潤を認め、表面に多数の小糜爛の見られた外陰カンジダ症の外陰部より分離した株で、C. alb. と同定したものであつた。病理組織学的には、皮下組織の細胞浸潤は強度で、表皮表面には多核白血球より成る痂皮の附着を認めたが、菌の組織内侵入は認め

られなかった。この菌株の毒性は第8表に示す様に、体重10~11gのd.d.系マウスを用いての腹腔内接種によつて、20mg接種では3日以内に、10mg及び5mg接種では8日以内に弊死せしめるものであつた。

第8表 C. alb. (森田株) マウス腹腔内接種

接種後日数 接種量	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
5 mg	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
10 "	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
20 "	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

● 死亡 ○ 生存

第4節 考 按

前章に於て外陰・腔真菌症で組織内への菌侵入を認めたが、これと同様のものを実験的に作ることを試みた。

実験的皮膚カンジダ症については樋口(1938)²⁰⁾、黒田(1955)²⁹⁾、Masshoff(1957)³⁵⁾等の報告があり、重松(1954)⁵³⁾、久保田(1959)²⁸⁾は実験的外陰・腔カンジダ症を報告しているが、多くは皮内又は皮下接種及び乱切・擦過傷への接種である。

私もまず腔粘膜内接種を行い膿瘍形成をみ、膿瘍中には菌体を認めたが、周囲組織への菌侵入像は見られなかった。これは久保田の成績と同様であつたが、重松は接種部に潰瘍を形成し、表皮及び皮下組織に多数の菌体を認めている。

次に搔傷への菌塗抹によつては偽膜形成をみたが、病理組織学的にも臨床例に見られたものとは異つた病変であつた。

更に多量の菌液の連日注入を行つてみたが、これによつて腔粘膜の炎症症状は見られたが、菌の組織内侵入は認められなかった。

そこでカンジダ症の発症に関係ありと考えられる諸条件の下で菌の大量注入を行つた。即ち妊婦及び性成熟婦人にカンジダの多い⁴²⁾ことよりエストロゲンを、Seligman(1953)⁵⁷⁾以来 C. alb. の感染に際し死亡率の上昇することの知られているコーチゾン、一般に感染に対し抵抗性が減弱するとされ¹⁾、実験的カンジダ症に関しては秋葉等(1957)³⁾、木林(1957)²⁴⁾等も試みているレントゲン線照射、及び近来特に問題とされている抗生物質投與⁴⁴⁾の下に菌注入実験を行つた。これら条件の負荷にも拘らず、組織内への菌侵入を認めないものも多かつたが、AcM 投與群の1部に腔壁に菌苔附着を認め、病理組織学的には多数の菌体の粘膜上皮内侵入を認め、臨

床的に見られたとほぼ同一の病変を起し得たと考える。

第4章 結 論

外陰・腔真菌症 104例について病理組織学的検索を行い，次の成績を得た。

(1) 検索対照の臨床像は従来の報告にほぼ一致し，日常遭遇する外陰・腔真菌症と顕著な差異はなかった。

(2) 起因菌として腔内より分離した真菌は *C. alb.* が最も多く84例 (92.3%) を占めたが，*Torulopsis glabrata* も10例 (11.0%) に認めた。

(3) 組織内に明瞭に多数の菌体を見出し得たのは10例で検出頻度は 9.6%であった。この他にも少数の菌体を7例 (6.7%) に認めた。

(4) 菌は角化層にのみ存在し，有棘細胞層以下に侵入することはなかった。これら組織内菌体の形態について詳述した。

(5) 組織内に菌体を見出す場合の起因菌は大部分が *C. alb.* であったが，*T. glabrata* による腔炎に於ても少数であるが組織内菌侵入を認めた。

(6) 腔壁にはグリコーゲンが多量に存在し，菌体との識別に困難を感じるものもあるので，外陰・腔真菌症の菌体染色法としてはPAS染色のみでなく，グラム染色も行おうべきと考える。

(7) 腔壁では菌体とは別に19例 (20.9%) にグラム陽性に染る顆粒を認めたが，その形態・染色性及び存在部位より菌体と関係あるものと考えた。

(8) 組織反応としては表皮肥厚・不全角化・円形細胞を主とする細胞浸潤・血管擴張充血・浮腫等を認めたが，真菌症に特異的なものはなく，トリコモナス腔炎と識別出来なかった。

(9) 臨床例に見られた菌体侵入像を実験的に作るべく種々の方法を講じたが，抗生物質投與の上に腔内に *C. alb.* の菌液を注入した家兎の一部に臨床例とほぼ同様の組織像を作り得た。

稿を終るに臨み，終始御懇切な御指導御鞭撻並びに御校閲を賜った恩師水野重光教授に衷心より感謝する。又病理組織学的所見について種々御教示戴いた本学病理学教室橋本敬祐教授に謝意を表する。

なお，本研究の一部は，文部省科学研究費によつたことを附記する。

文 献

- 1) 相沢：日大医誌，15(3)：293，15(4)：523，15(5)：655，1956。—2) Adaire, F.L. & Hesseltine, H.C.: Am. J. Obst. & Gynec., 32(1)：1，1936。—3) 秋葉他：日細菌誌，12(3)：260，1957。—4) Baker, R.D.: J. chr. Dis., 5(5)：552，1957。—5) Biberstein, H.: Arch. f. Dermat., 158：386，1929。—6) Bi-

- ggers, J.D.: J. Anat., 87：327，1953。—7) Black, R.A. & Fisher, C.V.: Amer. J. Dis. Child., 54：81，1937。—8) Bland, P.B. et al.: Arch. Dermat. & Syph., 36(4)：760，1937。—9) Carter, B. et al.: Am. J. Obst. & Gynec., 39(2)：213，1940。—10) Davis, M.E. & Peal, S.A.: Am. J. Obst. & Gynec., 35(1)：77，1938。—11) 堂野前：日内会誌，44(6)：477，1955。—12) Fernandez, J.R.L.: Anales de la facultad de Medicina, 37, (9), (10), (11), (12)：467，1952。—13) 後藤：日産婦誌東京会報，6(2)：69，1957。—14) 堀，永井：皮尿誌，17(5)：455，1917。—15) Hauser, F.V. & Rothman, S.: Arch. Dermat. & Syph., 61：297，1950。—16) Henriksen, E. et al.: Am. J. Obst. & Gynec., 68(3)：830，1954。—17) Henry, J.S. & Latour, J.P.A.: Am. J. Obst. & Gynec., 74(3)：610，1957。—18) Hesseltine, H.C.: Am. J. Obst. & Gynec., 34(5)：855，1937。—19) 樋口：皮性誌，43(3)：262，1938。—20) 樋口：福岡医大誌，31(1)：71，1938。—21) 樋口：Chemotherapy, 6(4)：189，1958。—22) Jones & Martin: Am. J. Obst. & Gynec., 35：98，1938。—23) 加納：日病会誌，43(総会号)：462，1954。—24) 木林：日細菌誌，12(2)：111，1957。—25) 貴家：日産婦誌，6(4)：369，1954。—26) Klügman, A.M. & Mescon, H.: J. Bact., 60：415，1950。—27) Klopstock, E.: Arch. f. Dermat., 149：477，1925。—28) 久保田：医学研究，29(2)：320，1959。—29) 黒田：皮性誌，65(4)：249，1955。—30) Lodder, J. & De-Vries, N.F.: Mycopathologia, 1：98，1938。—31) Lodder, J. & Kreger-van Rij, N.F.W.: The Yeasts, 1952。—32) Mack, H.C.: Am. J. Obst. & Gynec., 45(3)：402，1943。—33) McManus, J.F.A.: Natur., 158：202，1946。—34) Martin, D.S. et al.: J. Bact., 34：99，1937。—35) Masshoff, W.: Arch. klin. exp. Derm., 204：416，1957。—36) 松浦：日婦会誌，34(7)：654，1939。—37) 三宅，奥平：臨床と研究，31(7)：633，1954。—38) 三宅，奥平：菌交代症，医学書院，1958。—39) 三宅，奥平：最新医学，13(4)：870，1958。—40) 水野：日婦会誌，31(6)：1197，1936。—41) 水野，吉元：産婦の実際，2(9)：1325，1953。—42) 水野，吉元：日産婦誌，7(4)：459，1955。—43) 水野，吉元：治療，37(6)：687，1955。—44) 水野他：日産婦誌，7(6)：713，1955。—45) 水野，辻：産婦の世界，8(11)：1328，1956。—46) 水野他：産と婦，24(10)：899，1957。—47) 水野他：産と婦，25(10)：933，1958。—48) Muskatblit, E. et al.: Arch. of Dermat., 67：507，1953。—49) 内藤：産と婦，20(7)：464，1953。—50) 野口：皮性誌，62(4)：95，1952。—51) 小原：皮性誌，51(4)：339，1942。—52) Okudaira, M.: Acta. Path. Jap., 6(3)：207，1956。—53) 大高：日本臨床，15：1629，1957。—54) Perl, C.A. et al.: Obst. & Gynec., 7(2)：128，1956。—55) 鮫島：皮性誌，66(4)：186，1956。—56) Scothorne, R.T. & Scothorne, A.W.: J. Anat., 87：22，1953。—57) Seligman, E.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 83：778，1953。—58) Shigematsu, S. & Eto, K.: Krumme Med. J., 1(3)：173，1954。—59) 高橋，相沢：真菌検査法，医学書院，1952。—60) 高橋：文部省科学研究費総合研究班「カンジダ症」発表，1957。—61) 高杉：皮尿誌，18(4)：311，1918。—62) 辻：日産婦誌，11(7)：937，1959。—63) 吉元：日産婦誌，7(5)：551，1955。(No. 1152 昭34・10・2 受付)