# 6　北海道における真菌症に関する調査研究　(第1報)

北海道立衛生研究所　(所　長　中　村　　豊)
高　橋　幸　治
飯　田　広　夫

## 序　　論

病原性真菌，即ち医真菌類と人類の関係は，病原細菌や動物ウイルスのそれよりもかなり古い歴史をもつているが，単なる皮膚炎もしくは毛髪その他における浅在性の疾患がそれらのほとんどをしめ，生命に直接の危険を及ぼすものが少なかつたことと，原発性の罹患が少く，そのほとんどがすでに重篤なる基礎疾患を有し，二次的な罹患か，併発の状態で発病するという点から，他の病原細菌にくらべて最近に至るまで比較的注意を引いてはいなかつたようである。

然し1951年頃から抗生物質が医療に用いられ，少しく遅れて副腎皮質ホルモン，脳下垂体ホルモン等が広く投与されるにおよんで，前記罹患とは全く異る新しい型の，所謂菌交代症と云われる一群の疾患が屢々報告され，更に医真菌症の名のもとに従来は少なかつた，不治に近い深在性真菌寄生の疾患が年次的に増加の傾向をきたした。

しかしながら真菌症の疫学及び感染発症の機序については，未だ未知の分野が多い。

北海道においては，既に数年前北海道真菌談話会が発足して，この問題に興味を有する主として臨床医家の報告が屢々なされたが，これらの真菌症の分類，原因菌の分布状況及び如何なる真菌によつてどの様な疾患が多く起つているか等の調査は従来ほとんど行われなかつた。

吾々は今回益々増加を予想される菌交代症の起因菌との関係並びにその対策の方法を知るため，昨年（昭和37年10月）より調査を開始したのであるが，今年（昭和38年10月）までの約1ケ年間に取扱つたこれらの真菌症を疑う病的材料及び通常検体についての真菌同定，精密検査等の結果と，これらの調査をすることにより知りえた2，3の知見をここに報告する。また現在日本において最も多発の傾向にあると云われる深在性真菌症のうち，カンジダ症，クリプトコツカス症及びアスペルギルス症の数例をも経験することができたので，臨床所見とともに報告する。

## I　検査材料と調査資料

検体及び病的材料は，主として北海道真菌談話会を通じて広く道内の官公立病院，療養所並に一般開業医師の会員から送附を受けたものと，直接当所宛に同定依頼を受けたもので，この関係上多少対象に普遍性を欠いた事は否定できない。

調査は第1図の様式のものを用い，検査材料の提出と同時に必要事項の記入された調査票の送附を受けた。また長期治療を必要とする場合及び患者の重篤にして急を要する場合は，その都度診断及び治療に便宜を計ると共に同一材料の再提出と，症状によつては，依託可検物以外のものについても要請し，検査報告して同時に調査票に別途記録した。

第　1　図

No. ………　　真菌検査依頼書
北海道立衛生研究所　飯　田　広　夫殿
病院名 ………………………………
会員名（依頼者） …………………

検査材料
1　患者材料 ………………………………
採取月日 ………………………………
採取個所及び方法 ………………………
2　分離菌株 ………………………………
分離月日 ………………………………
培地名 ………………………………
患者氏名 ……………　男・女　年令 ……
住所 ……………………　職業 …………

1　現在の疾患名 ………………………
発病月日 ………………………………
2　真菌症を疑う主要症状及び経過 ………………
………………………………………………
3　使用された抗菌剤名 ………………………
使用期間及び大凡の量 ……………………
4　使用されたホルモン製剤名 ………………
使用期間及び大凡の量 ……………………
5　過去における真菌症 ………………………
(イ)　有・無　(ロ)　約……年前　(ハ)　病名 ……
6　家族における真菌症 ………………………
(イ)　有・無　(ロ)　病名 ……………………

## II　集落形の分類と同定件数

依頼された病的材料及び通常検体を所定の方法によつて

処置したものを分離培養し，発育した集落によつて酵母形と菌糸形に分類し，菌株として送附されたものは更に純培養株であることを確認して分類した。また共性集落については酵母形集落を主体とするものは酵母形に，菌糸形を主体とするものは菌糸形にそれぞれの同定方法に従つて精密検査を実施した。

検査の実施は依頼された1患者の分を1検体とし，第2図に示される如く酵母形集落36件，菌糸形集落30件及び共性集落を形成するものが3件あつた。このうち菌糸形集落に属するもので他の真菌類と混合培養のまま送附されたため分離不能となつたもの3件，分離培地に培養のまま数ケ月放置されたため陳旧株となつたものが送附され死滅したもの7件，5種の培地を用いて約4週間継続培養するも発育を認めなかつた病的材料が1件あつた。

第2図　医真菌同定（精密）検査件数

（自昭和37年10月至昭和38年10月）

| 実施別＼集落形態別 | 酵母形集落 | 菌糸形集落 | 共性集落 |
|---|---|---|---|
| 同定済 | 32 | 18 | 3 |
| 同定中 | 4 | 1 | 0 |
| | 0 | 不能 3<br>死滅 7<br>発育せず 1　} 11 | 0 |
| 小計 | 36 | 30 | 3 |
| 総計 | 69件 | | |

## III　酵母形集落について

酵母形集落真菌の分類と同定は，Lodder and Kreger-vanrij (1952)[1] の方式を主体とし，Diddens and Lodder (1942)[2]及びこれらと Lodder (1947)[3] の協定分類をも準用した。

Candida, Cryptococcus, Trichosporon 及び Torulopsis については種まで同定を行い，単に通常々在する Rhodotorula 等については詳細な同定試験をはぶいた。

### 1　酵母形集落と原検査材料との関係

酵母形集落真菌の原検査材料及びこれより分離された菌種との関係は第3図の通りで，検査材料では喀痰が最も多く，菌の検出率も一番多かつた。このことは喀痰中における真菌フローラは最も，数，種共に多いと云う山下[4] 及び渡辺等[5] の国立病院（療養所）における調査結果に共通した。

尿については酵母様真菌の深在性真菌症を診断するのに最も意義があると云う堂野前等[6] の通りであるが，一方また雑真菌も多く，病原性酵母様真菌が多くなる条件下においてはこれらの非病原性真菌もまた多く検出されるものと思われ，これは所謂菌交代症と云われる条件が満たされた場合と考えられ，非病原性と見るべき酵母様真菌も病原真菌と共に半数近く毎常検出された。

第3図　酵母形集落の検査材料と菌種の関係

（酵母形集落36件及び共性集落1件）

| 同定菌名＼原検体別 | 喀痰 | 尿 | 糞便 | 髄液 | 耳垢 | 舌苔 | 血液 | 胃液 | 歯屑 | 計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Candida albicans* | 13 | 6 | 4 | | 2 | 2 | 2 | | 2 | 31 |
| *Candida krusei* | 2 | 1 | 2 | | | | | | | 5 |
| *Candida parakrusei* | 1 | | | | | | | | | 1 |
| *Candida tropicalis* | 3 | | | | | | | | | 3 |
| *Candida guilliermondii* | | 1 | | | | | | 1 | | 2 |
| *Toluropsis glabrata* | 1 | | | | | | | | | 1 |
| *Toluropsis candida* | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | | | 4 |
| *Toluropsis albida* | 1 | | | | | | | 1 | | 2 |
| *Toluropsis aeria* | 1 | | | | | | | | | 1 |
| *Trichosporon cutaneum* | | | | | | | | | 1 | 1 |
| *Cryptococcus neoformans* | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | | | 4 |
| *Rhodotorula sp.* | 7 | 5 | 5 | 1 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 22 |
| *Saccharomyces sp.* | 1 | | 1 | | | | | | | 2 |
| 計 | 32 | 15 | 14 | 3 | 3 | 2 | 3 | 2 | 4 | 79 |

### 2　分離酵母形真菌と症例との関係

同定された菌種では *Candida albicans* が最も多く，酵母様真菌検出の各種文献に常にその 1/3〜1/2 以上がこの種であると云われるが，吾々の検索結果もその例にもれなかつた。

酵母形真菌とその症例別の関係は第4図に示される。医真菌が最も大きく取り上げられるようになつたのは抗生剤の普及後であると言われる如く，「パス」，「ストマイ」等が連用される肺結核症から最も多く各種の深在性病原酵母様真菌が検出されたことは改めて注目に値いするものと考え

第4図　酵母形集落真菌とその症例

（酵母形集落36件及び共性集落1件）

| 同定菌名＼症例別 | 肺結核 | 髄膜炎 | 口内炎 | 中耳炎 | 消化不良 | 酩酊症 | 扁頭炎 | 敗血症 | 皮膚炎 | 計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Candida albicans* | 14 | 4 | 1 | 2 | 2 | | 2 | 1 | | 26 |
| *Candida krusei* | 1 | | | | 1 | | | 1 | | 3 |
| *Candida parakrusei* | 1 | | | | | | | | | 1 |
| *Candida tropicalis* | 3 | | | | | | | | | 3 |
| *Candida guilliermondii* | 1 | | | | | 1 | | | | 2 |
| *Toluropsis glabrata* | 1 | | | | | | | | | 1 |
| *Toluropsis candida* | 1 | 2 | | | | | | | | 3 |
| *Toluropsis albida* | 2 | 1 | | | | | | | | 3 |
| *Toluropsis aeria* | 1 | | | | | | | | | 1 |
| *Trichosporon cutaneum* | | | | | | | | | 1 | 1 |
| *Cryptococcus neoformans* | | 1 | | | | | | | | 1 |
| *Rhodotorula sp.* | 3 | 1 | | | | | | 1 | | 5 |
| *Saccharomyces sp.* | 1 | | | | 1 | | | | | 2 |
| 計 | 29 | 9 | 1 | 2 | 4 | 1 | 2 | 3 | 1 | 52 |

られる。

このほか *Candida albicans* による中耳炎については，山下[7] も報告している通り，慢性中耳炎の場合，必要上抗生剤の塗布注入及び湿疹防止のため副腎皮質ホルモン剤等を含む塗布剤使用等から近年増加の傾向にあると云われるが，その実例を認めたと思われる例があつたことは有意義と考えられた。

また，乳幼児の *Candida albicans* によると見られた消化不良の例において，他の疾患（肺炎1，下痢1）治療の目的で以前に「クロマイ」が投与されていたことがわかつた。

特異な例として，18才の男子に酩酊症を疑い，胃液より *Candida guilliermondii* が検出された。

但し本菌株は体温程度では醱酵性を発現しないものと思われ，また1回のみの検出である点に疑問はあるが，菌分離後約3ケ月を経て採取された同患者の血清について，検出菌との凝集反応（阪大法）を実施したところ128倍陽性であつたことから，*Candida guilliermondii* による酩酊症であろうと推定された。

## Ⅳ　酵母形真菌による全身感染例について

Candida 属特に *Candida albicans* による重篤な全身感染症がここ数年前より報告され，菌検索による早期発見の不充分な理由から，そのほとんどが死の転帰を見る例が多く，このような場合，第一次性の疾病としての急性もしくは慢性の基礎疾患があり，各種薬物の投与後もなお病勢が進展し，体力の減退と共に第二次性の真菌感染症が起る場合が多く，短日数の間にこれらの診断を迫られる場合が多い。

特に強い病原性の真菌が起因菌となつた時は，この時期を逸すると，すでに患者は回復の方途なき真菌による全身感染と共に敗血症の状態を呈していることが多いと美甘[8]によつて報告されているが，吾々が経験した中にもこの様な症例があつたので報告する。

**第1例**：肺結核歴2年，女子，38才。

安静度2～3度，結核治療のため「パス」，「ストマイ」の投与約6ケ月。

肺結核の薬物療法及び安静療法の結果は良好で近く安静度4度に移し，運動奨励をはじめるための準備中に微熱を伴う発疹があり，初めは溶連菌によるものと考えて原因菌検索を行つたが，一般細菌を含めて溶連菌の検出は認められず，喀痰，咽頭粘膜の培養において毎常醱酵臭を有する灰白色中等大円形の集落数個が検出された。この間患者の一般状態は悪化をたどり，発疹は消退したが朝 38°C，夕 38.5°C にも上る発熱が続き，喀痰の量は僅少で，結核菌は塗抹の連続検査は陰性で培養もこの時期のものは陰性であつた。

昭和38年2月頃この連絡を受けて酵母様真菌症を疑い，喀痰，尿，血液の提出を求めて培養を行うと共に患者血清と *Candida albicans* 標準株（東大分与）を用いて凝集反応（阪大法）を行つた所1,024倍陽性であつた。

真菌培養は 37°C，30°C の両方法によつたのであるが，尿中からは無数に，血液中からも醱酵臭を有する灰白色中等大円形無光沢の酵母様真菌がほとんど純培養の状態で検出された。尿中にはこれらのほか2～3種類の異種酵母様菌も検出された。分離された酵母様真菌類を同定した結果大多数が *Candida albicans* で他は *Rhodotorula* sp. であつた。

この間患者に対して酵母形真菌検出と共に「トリコマイシン」の内服を行つていたが，更に同薬の内服量を増し，抗結核剤の投与を中止したところ患者の一般状態は益々悪化し，喀痰中からは結核菌も「ガフキー」2～3号の状態で検出されるに至つた。

その後担当医師と連絡を密にして相互の病原菌検出は勿論，一般臨床化学検査の結果にもとずき治療を進め，5月中頃より危険期を脱し，6月に至つて血清凝集反応は40～64倍陽性となり，結核菌もその後培養1回のみ陽性，一般状態も良好となつた。

患者の尿中より分離した *Candida albicans* と，患者血清との間に行つた血清凝集価は毎回 *Candida albicans* 標準株の凝集価と同じであつた。

昭和38年10月20日以降の尿中からは Candida 属は検出されず，現在に至るも *Rhodotorula* sp. のみが検出されるのみである。

約1ケ年間近く *Candida albicans* の検出を続け，肺結核の治療と同時に深在性酵母様真菌類の治療が併行されたが，担当医師の適切なる処置と献身的努力によつて患者が死の転帰をまぬがれた例と考えられる。

**第2例**：東京都立川市居住，女子，36才。

副腎皮質ホルモン内服者，肌（皮膚）が弱いと意識していた。

昭和37年12月下旬年末休暇を利用して冬の北海道でスキーを楽しむため来道したのであるが，生来肌が弱いため友人に推められて北海道到着以来毎日副腎皮質ホルモン（市販名「コーチゾン」）量不明を内服していた。

正月中札幌市内見学を行い，1月5日，近郊のスキー場でスキーを充分楽しみ夕方旅館で入浴後就寝したが，翌朝より下肢及び胴にかけてかゆみを覚え，緋赤色小斑点を形成し，夕方に至つて入浴後更に上肢部にも小斑点ができてかゆみが加わつた。

1月7日，外気中ではそれほどかゆみを覚えぬところからスキーに1日を過ごした。

1月8日，単なる蕁麻疹程度に考えていたが札幌在住の友人に医師を紹介されて初診を受けた。この時期には多少の相違はあつても，ほとんど全身に亘つてかゆみを覚え，かなりの疲労感と睡眠不足をきたしており，全く不明の皮

膚疾患であつたが，副腎皮質ホルモンを連用していたことを知り，吾々のところで皮膚鱗屑，爪，陰毛についての真菌検査を実施した。この3検査材料中，鱗屑，爪より初め乳白色弱光沢性の小集落数個を検出した。更に続けて連続菌検索を行つたのであるが，毎回同一の酵母様集落のみであつた。これらは同定によつて Candida 及び Mycotorula 様の発育を示し，真正菌糸が分節胞子となる *Trichosporon cutaneum* であることが知られた。

患者血清と分離菌 *Trichosporon cutaneum* との間で血清凝集反応（阪大法）を行つたところ，1月15日第1回目640倍陽性，2月10日第2回目160倍陽性を示した。この血清と *Candida albicans* 標準株との凝集反応は10倍疑陽性であり，Candidasis (*C. albicans*) の患者より得た血清と，分離菌 *Trichosporon cutaneum* の間に行つた凝集反応は4倍で陰性であつた。また尿中，毛髪（頭髪，陰毛）からは起因と認められる *Trichosporon cutaneum* は認められなかつた。

この例は，素人の誤つた知識から寒さによる肌の防寒のために副腎皮質ホルモンを乱用し，真菌感染を誘発せしめたものと考えられる。患者は約1ケ月間入院し適切なる診断と治療によつて悪化の危機を脱し得たのであるが，ホルモンの乱用によつて真菌症を誘発した実例と見るべきである。

なおこの患者は，帰京後東大病院及び慈恵医大病院皮膚科において同様の診断のもとに治療され，治癒したという報告を昭和38年12月に受けた。

第3例：肺結核，自衛官，男子，27才。
鳥取県出身，昭和34年渡道。
副鼻腔炎手術治療中。

酵母形真菌症において最も多いのが Candidasis であり，このうち *Candida albicans* によるものが患者の状態によつては致命的疾患となり得ることは既に屢々報告されているが，通常人体真菌フローラとして比較的少数であるにもかかわらず *Cryptococcus neoformans* による髄膜炎が最近増加の傾向にあると云われる。吾々もまた同症を経験したので以下に報告する。

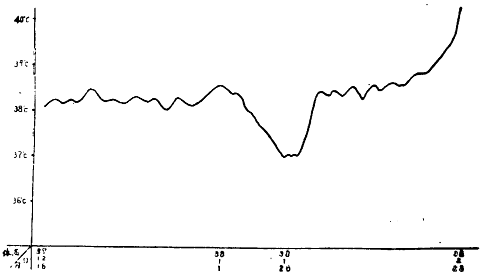
同症による最近の例としては，松崎等（1962）[9]が結核性髄膜炎として治療し，死後 *Cryptococcus neoformans* を確認したもの及び大熊等（1962）[10]が同じ結核性髄膜炎を疑い，髄液より酵母様真菌を検出し，死後 *Cryptococcus neoformans* による髄膜炎であつたことを記載している報告を挙げることが出来る。

吾々の例も，肺結核として入院し，副鼻腔炎の手術に引き続いて肺切除を行い，良好の経過をとつていたが，*Cryptococcus neoformans* による髄膜炎を併発し，死の転帰を見たものである。

患者は生来健康で著患を知らない。昭和36年8月感冒様症状があり，レ線写真にて空洞を認め，肺結核として同月9日自衛隊札幌地区病院に入院，同時に左副鼻腔炎があり，昭和37年8月13日同症の根治手術を受け順調な経過であつた。結核菌は入院後約3ケ月間「ガフキー」7～8号，培養も陽性であつたが，治療の結果塗抹，培養共陰性となり，約5ケ月後にはレ線上かなりの改善を見ている。約9ケ月後胸部手術適応と決定され，昭和37年10月15日，即ち鼻腔手術後2ケ月めに右上葉切除を行い，同年12月にはレ線上所期の目的を達した如くであつた。然しながら昭和37年11月末頃より37.3～37.5°C の発熱を訴え，手術前後の抗生剤の連続投与があつたので真菌症（菌交代症）を疑い，検査の結果，尿，痰，便より *Candida albicans* を分離，「トリコマイシン」1日量30万 u. の内服を開始したが，なお頭痛を訴え，腰椎穿刺の結果髄液圧の亢進，細胞数の増加，蛋白反応陽性で，結核菌は認められなかつたが臨床的には結核性髄膜炎と診断されている。その後同様所見のまま結核菌も検出されず，尿失禁，一般状態も悪化の傾向を示し，衰弱の一途をたどつている。昭和37年12月に入つて各種検体を採取し，結核菌と共に各属真菌の検索を続けていたが，12月8日以降の，喀痰，尿，便より「サブロー」培地において酵母様集落を形成し無醗酵臭で所属不明な大小不同の酵母様真菌の少数の発育を認めた。

**第　5　図**

熱　型

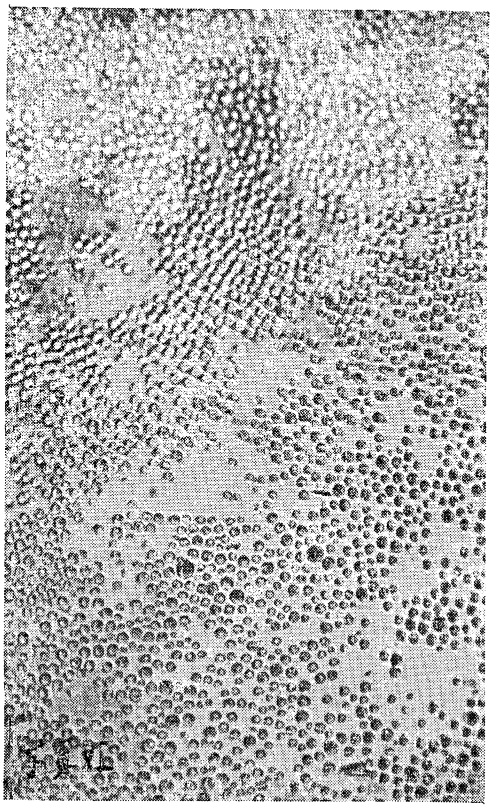


これらはいずれも無胞子酵母に所属されるものであることを認め，*Candida albicans* に続いて外に3種の酵母様真菌を得た。

このうちカロチノイド性色素生成を特徴とし，諸性状が *Rhodotorula flava* に一致するものを同定し得たが，他の2種については各種培地において酷似し，同一種に属する変異株なのか異種属なるものか判定に困難であつた。即ちこのうち1種は，澱粉反応強陽性，沈澱発育し，球形々態で大小不同であり，他の1種は澱粉反応弱陽性，皮膜及び沈澱発育，小球形であり，第6図の如く両者混合した場合前者が若干大きく，大小不同が多くあると云う点が別属であると思われるにすぎなかつた。墨汁標本によつて観察したが，両者とも僅かに莢膜様のものを認め得たのみであつた。

本邦における *Cryptococus neoformans* は莢膜が僅少であると云う螺良[11]の報告からマウスにこれらを接種し，脳

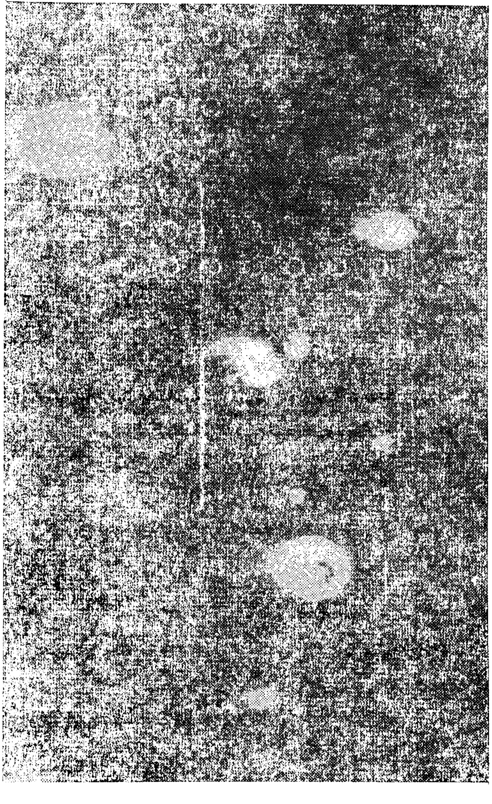
第　6　図



左斜上 *Toluropsis* sp.　　右斜下 *Cryptococcus* sp.

第7図　接種後16日目のマウス脳墨汁標本
(*Cryptococcus neoformans*)

第8図　患者髄液沈渣の墨汁標本
(第7図の菌体及び莢膜と対照的)



組織の墨汁標本を得るに至り，大小不同の莢膜を有する酵母様真菌第7図を認め，生化学的性状及びその他の各種試験により *Cryptococcus neoformans* と同定し得たのが分離後40日を経た昭和38年1月19日であつた。別の無醱酵臭酵母様真菌は同日 *Torulopsis candida* と同定し得た。

この頃に至り，患者の髄膜炎症状は悪化し，髄液を採取して培養を試みたところ，最初の喀痰中から分離された酵母様菌と同様のものを多数認め，これは弱粘稠状，大小不同の無醱酵臭酵母で，更に髄液沈渣の墨汁標本により第8図の如き菌体の3～4倍に亘る莢膜を有する *Cryptococcus neoformans* 1種のみを確認した。

培養月日別の検体別菌分離の経過は第9図の通りで，髄液検査の成績は第10図に見られる通りであた。

本患者より分離された酵母様各真菌の生化学的性状並にその特徴は第11図に見られる通りで，*Cryptococcus neoformans* は粘稠(但し標準株ほど流動粘稠性ではない)，カロチノイド性色素は有しないが，旧培養において淡黄色を呈し，澱粉反応（ヨード吸着色）陽性で，醱酵性を全く欠くが，ブドー糖，蔗糖，果糖，ガラクトースを炭素源として呼吸し，乳糖は利用しない。窒素源として尿素を同化し，アスパラギンを僅かに利用し，生体寄生においてのみ莢膜を著明に形成した。偽菌糸はこれを認めない。30°C，5～7日間サブローブイヨンに培養したものをマウスの腹

### 第9図　日付検体別菌分離経過

| 月日＼区別 | | 検体別 | *Cryptococcus neoformans* | *Candida albicans* | *Torulopsis candida* | *Rhodotorula flava* |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 12. | 8 | 痰 | ? | | | |
| | | 便 | ? | 15/XII ＋ | ? | 24/XII ＋ |
| | | 尿 | | ＋ | | ＋ |
| | 9 | 便 | ? | ＋ | | ＋ |
| | | 尿 | ? | ＋ | ? | ＋ |
| | 10 | 痰 | 4/I 推定 ? | ＋ | | ? |
| | | 便 | | ＋ | | ＋ |
| | | 尿 | 19/I ＋ | ＋ | | ＋ |
| 1. | 21 | 血液 | | | | |
| | | 痰 | | ＋ | 19/I ＋ | |
| | 24 | 髄液 | ＋ | | | |
| | 28 | 〃 | ＋ | | | |
| 2. | 11 | 〃 | ＋ | | | |
| | 18 | 〃 | ＋ | | | |
| | 19 | 〃 | ＋ | | | |
| | 21 | 〃 | ＋ | | | |

注　?は不明酵母とし，同定までの観察のもの。日/月　日付は推定及で同定月日。

### 第10図　髄　液　検　査　成　績

| 月日＼所見 | 初圧 | 終圧 | 細胞数 | 分画 | Nonne Apelt | Pandy | Tryp-tophan | Cl | Zucker | Cyptococcus neoformans |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 24/I | 240mm$H_2O$ | 90mm$H_2O$ | 170/3 | 5 | ＋＋ | ＋＋＋ | | | | ＋Colony 20ケ |
| 28/I | 260mm$H_2O$ | 110mm$H_2O$ | 153/3 | 7 | ＋ | ＋＋＋ | ＋ | 101mg/l | 0mg/dl | ＋Colony 14ケ |
| 1/II | 160mm$H_2O$ | 110mm$H_2O$ | 250/3 | 7 | ＋＋ | ＋＋＋ | ＋ | 110mg/l | 32mg/dl | ＋ |
| 18/II | 65mm$H_2O$ | 50mm$H_2O$ | 250/3 | | ＋ | ＋＋＋ | ＋ | | | ＋ |
| 19/II | 110mm$H_2O$ | 60mm$H_2O$ | 無数 | 10 | ＋＋ | ＋＋＋ | ＋＋＋ | 0mg/l | 115mg/dl | ＋ |

### 第11図　分離菌の生化学的性状及び形態（1952　Lodder）

| 分離菌＼区分 | サブロー寒天培地 | 色び素澱及粉 | サブローブイヨン | | 糖醱酵及び同化 | | | | | 窒素源同化 | | | | 懸滴及び寒天膜スライド培養形態 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | 皮膜 | 沈澱 | ブドー糖 | 乳糖 | 蔗糖 | 果糖 | ガラクトース | 硝酸塩 | 尿素 | アスパラギン | グリコール | 分胞芽子 | 厚胞膜子 | 接胞合子 | 子胞嚢子 | 分胞節子 | 胞子形態 | 莢膜 | 偽菌糸 |
| *Cryptococcus neoformans* | 平坦粘質 | 黄褐 ＋ | − | ＋ | −<br>＋ | −<br>− | −<br>＋ | −<br>＋ | −<br>＋ | − | ＋ | ± | − | ＋ | − | − | − | − | 球形 | ＋ | − |
| *Candida albicans* | 隆起クリーム | 灰白 − | − | ＋ | ＋<br>＋ | ＋<br>＋ | −<br>＋ | ＋<br>＋ | ＋<br>＋ | ＋ | − | − | − | ＋ | ＋ | − | − | − | 球卵形 | − | ＋ |
| *Torulopsis candida* | 平坦クリーム | 白黄 ± | ＋ | ＋ | −<br>＋ | −<br>＋ | −<br>＋ | −<br>※ | −<br>＋ | − | ＋ | ＋ | − | ＋ | − | − | − | − | 小球形 | − | ± |
| *Rhodotorula flava* | 平坦粘質 | 桃黄 − | ＋ | ＋ | −<br>＋ | −<br>＋ | −<br>＋ | −<br>＋ | −<br>＋ | − | ＋ | ＋ | − | ＋ | − | − | − | − | 卵形 | − | ± |

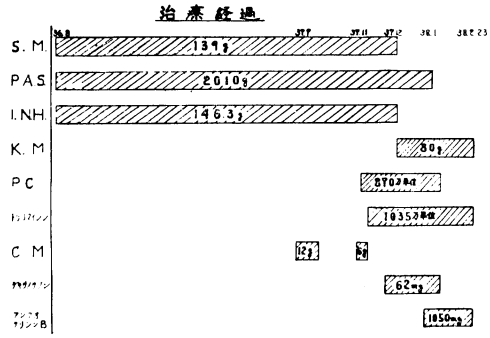
腔内に接種すれば，12～20日でこれを斃し，肝腫大，肺充血を認め，その肺，肝，脾及び脳より再び同菌を分離し得た。なおこの患者に対し入院時より与えられた薬物による治療経過は第12図の通りである。

以上が吾々の経験した *Cryptococcus neoformans* による髄膜炎の症例であるが，美甘[12]は患者の生前に菌の検出されたものが9例あり，このうち莢膜を認めたものは3例にすぎず，これらも特殊の研究機関において見出されたもので，従つて他の酵母として誤られたり放置される恐れが充分にあると警告している。

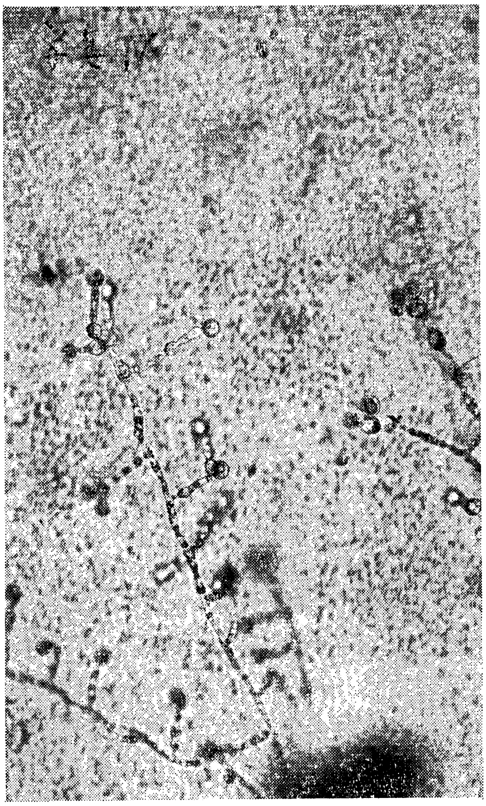
本症例のような場合は肺結核等で抵抗力の減退した所謂末期感染の状態であり，このような場合に菌交代症が起つてくれば幾種類もの真菌の好繁殖条件が斉らされるものと思われるので，類似菌（類似酵母様真菌）が数多く分離され，かつ病原真菌も2種以上分離されて，いずれを起因菌とすべきかに非常に迷わされた。

本症例のように同じ無醱酵臭であり，無胞子酵母に所属するものが分離された場合特別の注意をもつて検索する必

第 12 図




参考図 *Candida albicans*（髄膜炎患者より分離）偽菌糸と厚膜胞子



要のあることを痛感した。

## V 菌糸形集落について

菌糸形集落の分類と同定方法は，Aspergillus については Thom and Raper の A Manual of Aspergilli (1945)[13]を準拠とし山下[14]の文献を参考とした。

その他の菌糸形真菌については，各々の発見者及びこれを主として紹介した高橋[15]の文献を参考とした。Aspergillus は群及び種まで，Cephalosporium, Formosaella は種までの同定を行つた。Rhizocum は同定中であり，原株や分離培養菌と共に迷入繁殖した Penicillium は一部を除いて詳細な同定をはぶいた。

### 1 菌糸形集落の検査材料と菌種との関係

これについては第13図の通りで，依頼先が耳鼻咽喉科の多かつた関係上，外耳膜様物が最も多く，次いで外耳分泌物，喀痰及び痂皮の順であつた。分離菌は，*Aspergillus fumigatus* が一番多く，正古，玉村[16]の全国調査に報告されているものと一致し，同じく正古[17]が *Aspergillus fumigatus* の胞子（分生子）は耐寒性であると報告しているが，北海道においてもこの傾向を示すものと考えられた。

第13図 菌糸形集落の検査材料と菌種の関係
（菌糸形集落30件及び共性集落２件）

| 同定菌名 ＼ 検体別 | 外膜様耳物 | 外分泌耳物 | 喀痰 | 痂皮 | その他 | 組織 | 計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Aspergillus fumigatus* | 5 | | | 1 | | | 6 |
| *Aspergillus ochraceus* | 1 | 3 | | 1 | | | 5 |
| *Aspergillus flavus* | 2 | | | 1 | | | 3 |
| *Aspergillus nidulans* | 1 | | | | | | 1 |
| *Aspergillus versicolor* | 1 | | | | | | 1 |
| *Aspergillus candidus* | | | 1 | | | | 1 |
| *Aspergillus wentii* | | | 1 | | | | 1 |
| *Cephalosporium keratoplasticum* | 1 | | | | | | 1 |
| *Formosaella inkin* | 1 | | | | | | 1 |
| *Rhizocum* sp. | | | 1 | | | | 1 |
| *Penicillium* sp. | 1 | 2 | 3 | | 1 | | 7 |
| そ の 他 | 6 | 4 | | | | 1 | 11 |
| 計 | 19 | 9 | 6 | 3 | 1 | 1 | 39 |

次いで，*Aspergillus ochraceus* であるが，これは全国的に散布すると云われている。但し，その検出は数の上では少いと正古，玉村[18]は報告しているが，吾々の例では，*Aspergillus fumigatus* の数字に近く，特に外耳膜部にのみ多いとも思われないので，北海道の分布状況について調査の必要があるものと思われる。

### 2 分離菌糸形真菌と症例との関係

菌糸形集落を形成する真菌とその症例との関係は第14図に示す通りであるが，外耳道真菌症が一番多く，またこれより分離された菌種では *Aspergillus fumigatus* 2例，*Aspergillus ochraceus* 1例，*Aspergillus flavus* 2例，その他で，変つた例として Cephalosporium 及び Formosaella の各 1 例があつたが，これらと外耳真菌症についての関連性については文献が見あたらず，一部高橋[15]に記載されているのみである。

従つて，今後多数の外耳真菌症について菌検索を行い，またこのような菌によつて起り得る真菌症についても調査し，臨床所見との関連性についても知る必要があると考えられた。なお菌糸形集落を形成するものとして皮膚科真菌である Trichophyton があるが，今年はそれの依頼は無か

**第14図　菌糸形集落とその症例**

（菌糸形集落30件及び共性集落２件）

| 同定菌名＼症例別 | 外耳真菌症 | 慢性中耳炎 | 耳道湿疹 | 中耳術後未治 | 肺結核 | 肺アスペルギルス疑 | 口蓋垂炎 | その他 | 計 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Aspergillus fumigatus* | 2 | 3 | | | | | 1 | | 6 |
| *Aspergillus ochraccus* | 1 | 1 | 1 | 2 | | | | | 5 |
| *Aspergillus flavus* | 2 | | 1 | | | | | | 3 |
| *Aspergillus nidulans* | | | 1 | | | | | | 1 |
| *Aspergillus versicolor* | 1 | | | | | | | | 1 |
| *Aspergillus candidus* | | | | | | 1 | | | 1 |
| *Aspergillus wentii* | | | | | 1 | | | | 1 |
| *Cephalosporium keratoplasticum* | | | 1 | | | | | | 1 |
| *Formosaella inkin* | 1 | | | | | | | | 1 |
| *Rhizocum* sp. | | | | | 1 | | | | 1 |
| *Penicillium* sp. | 1 | 1 | 1 | | 1 | 2 | | 1 | 7 |
| その他 | 5 | 4 | 1 | | | | | 1 | 11 |
| 計 | 13 | 9 | 6 | 2 | 3 | 3 | 1 | 2 | 39 |

つた。

## VI　肺 Aspergillus を疑う症例について

Aspergillus 症は吾国においてもかなり古い歴史を有しているが，これらはそのほとんどが原発性の真菌症として発生したものが多く，特に肺に見られる所謂 Aspergillom はこの特徴をそなえたものと考えられるが，抗生物質，消毒薬並びにこれらに類する製剤が近年著しく普及するに及んで，全般的な自然界の真菌フローラもその分布を変えつつあり，これらのことが原因して Aspergillus 症と共に Aspergillom も急激な増加の傾向にあると云われている。

秋葉[19]は Aspergillom のほとんどすべてが *Aspergillus fumigatus* に起因すると言つており，同時に人の Aspergillus の感染症で最も深い関係にある種は，*Aspergillus fumigatus* であり，このほか *Aspergillus flavus*, *Aspegillus nidulans*, *Aspergillus glaucus* の順であると言つている。

吾々は本年９月２日市内愛育病院より Aspergillom を疑う患者の喀痰培養によつて得た *Aspergillus* sp. 株の同定依頼を受け，同定の結果これが病原性未知の *Aspergillus candidus* であることが判明した１例を経験したので，簡単に報告する。

*Aspergillus candidus* は正古[20]及び Milner & Geddes [21]によると，穀粒（米，麦）に自然好殖性で最も多いと云われ，なお *Aspergillus candidus* による Aspergillom の報告については螺良等[22]がレ線の肉眼的な所見と，病理学的所見及び真菌培養によつて確認した（*Aspergillus candidus* として同定中），１例のみで，吾々の例も *Aspergillus candidus* に起因する Aspergillom であれば，特殊な起因菌による症例となるので手術摘出前ではあるが臨床経過と菌検索の結果について報告する。

患者は北海道生れの大学生，男子，19才。

生来健康，10才の時虫垂炎手術，昨年10月から本年２月にかけ，齲歯７本抜歯，この時「サルファ」剤を暫く連用した。扁桃腺炎の既往歴なし。

昭和38年３月，某病院において健康診断を受け，レ線及び血沈において異常を認めず，また昭和37年４月の健康診断においても異常所見は認められていないが，本年（昭和38年）６月中旬，大学における健康診断において肺結核を指摘され，本人は現在に至るも咳嗽，喀痰，微熱或いは全身倦怠感等の肺結核に附随する自覚症状は全く訴えておらず，東京都内の診療所及び結核予防会を訪れたが，いずれも肺空洞を指摘されたので北海道に帰り，某病院にて更に右上葉の空洞を確認され，６月末北大第３内科外来を訪れた。

第15図の断層写真に示す如き，明瞭な，かなり壁の厚い，周囲えの浸潤の比較的少い空洞が認められ，同時に空洞内部に小さな球状の陰影が認められた。直ちに肺結核の疑いで愛育病院に入院させたが，入院時，体格中等度，栄養状態普通で第16図の如く，検尿，検便及び検血等において異常は認められていない。また第17図に見る如く，肝，脾も触れておらず，血液像においても特に異常を認めていない。

このほか，肝機能検査，腎機能検査，血清電解質，血清蛋白等の所見においても異常を認めていない。

第18図の如く，血沈は正常で，肺活量，呼吸停止試験に

**第　15　図**

昭和38年９月29日，北大第３内科初診時

第16図　愛育病院入院時の一般検査

（昭和38年7月6日）

| | | | |
|---|---|---|---|
| Harn | S. G. | 1,024 | sauer |
| | E. | (−) | |
| | ubg. | (+) | |
| | Z. | (−) | |
| | Bil. | (−) | |
| | Sed. | O. B. | |
| Kot | P. E. | (−) | |
| | okk. Blut B. | (−) | |
| Blut | R. | 500×10⁴ | |
| | Hb | 99% | |
| | W. | 5,800 | |
| | E. | 3% | |
| | st. | 5% | |
| | Seg. | 52% | |
| | L. | 38% | |
| | Mon. | 2% | |

第　17　図

| | | | |
|---|---|---|---|
| Kunkel | 8Ku | Fishberg | 1,028 |
| T.T.T. | 2Mu | P. S. P. | 15　30% |
| Takada | (−) | | 60　89% |
| GOT | 14SFu | S-Na | 140mEg/l |
| GPT | 13SFu | S-K | 4.2mEg/l |
| ChE | 0.8⊿pH | S-Cl | 102mEg/l |
| AP | 3.2LBu | S-Ca | 9.8mg/dl |
| Cholesterol | 150mg/dl | S-P. | 7.2% |
| Urea N | 12mg/dl | A/G | 1.5 |

第　18　図

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| BSG | 1時間値 | 3 | 2時間値 | 10 | 2/Ⅷ |
| | 〃 | 1 | 〃 | 3 | 1/Ⅸ |
| | 〃 | 2 | 〃 | 5 | 4/Ⅹ |
| | 〃 | 1 | 〃 | 4 | 9/Ⅺ |
| EKG | O. B. | B. D. | 120〜80mmHg | | |
| 肺活量 | | 3,800 | | | |
| 呼吸停止試験 | | 40秒 | | | |
| 高橋，カオリン反応 | | 8倍陽性 | | | |
| ツベルクリン反応 | | 15×16mm | | | |

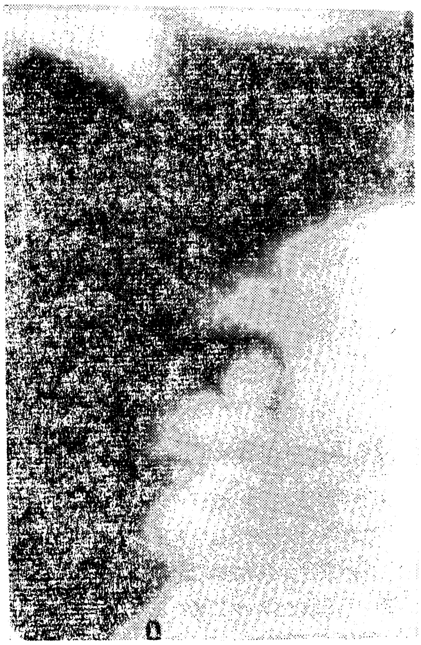
も異常を認めず，結核カオリン反応（高橋氏反応）も特に高抗体価を示しておらず，ツベルクリン反応は中等度陽性であつた。

気管支造影にて，開放性の空洞であることが確認されたが，喀痰の排出は全くなく，「メトラ」のゾンデを出来得る限り空洞部に近く挿入，これによつて気管支分泌物を採取し培養を試みた。結核菌の培養は小川培地を用い約2ケ月培養したが菌の発育を認められなかつた。しかし同時に普通寒天培地に培養したものは，白色綿毛様の集落形成が認められ，鏡検の結果真菌類であることを認めた。

これまでの間，「パス」10g，「イームス」1.0g を入院時から投与していたが，真菌類検出と同時に「ヨードカリ」1.0g を投与し，経過を観察した。

その後「トリコマイシン」にかえ，12万u. の内服を行つた。7月下旬にレ線撮影した所，空洞は第19図の如くかなり著明に縮少を認め，断層撮影においても同様であつた。

第　19　図



7月下旬「トリコマイシン」内服後

以上のことから再び前回同様の方法で気管支採痰し，小川培地，普通寒天及び「サブロー」培地に各々培養した。結核菌は前回同様8週間後も発育を認めず，普通寒天及び「サブロー」培地に前回同様の集落を認めた。しかし一方急速な空洞の縮少より見て結核も疑われ，診断確立を考慮して9月中旬より「トリコマイシン」の内服を中止し，再び「パス」，「イームス」の投与によつて経過を観察し，この間分離真菌の同定を急いだ。

10月下旬，分離された菌糸形真菌は*Aspergillus candidus*と同定され，この時に至つてはじめて Aspergillom を疑い，再度レ線撮影を行つたところ前回著明に縮少していた空洞が明らかに拡大し，第20図の如く入院時の大きさに等しく，さらに内部に水平面が見られた。すなわち空洞内には液体の貯溜を認めるが，咳嗽，喀痰等は依然として認めず，再び「トリコマイシン」12万u. の単独療法を試み，11月下旬より増量して19万u. を投与し経過を観察したが，12月中旬に至つて撮影したレ線写真では，再び空洞が縮少し「トリコマイシン」の効果を幾分示しつつある。第21図及び第22図参照。また初診時よりのレ線経過を第23図に示した。

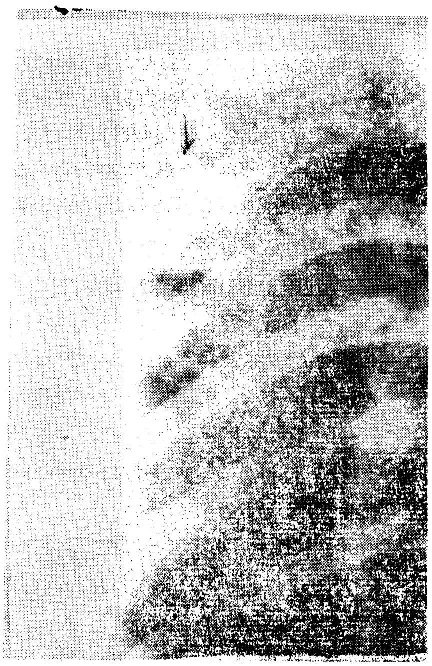
第 20 図

「トリコマイシン」を中止し，結核として治療した後10月中旬に至つて撮影した。空洞は再び拡大。

第 21 図

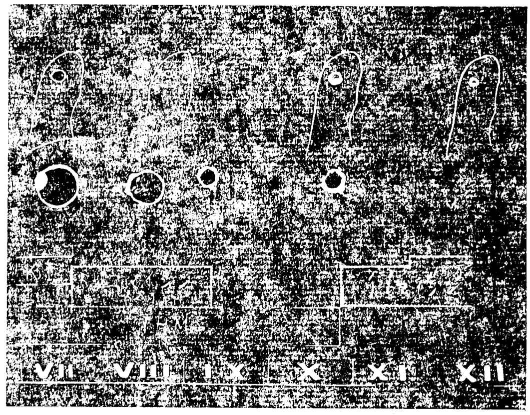
12月中撮影，空洞は再び縮小され，かなり改善されている。

第 22 図



第21図に同じ。

第23図　治療と空洞変化の経過（月別）




気管支採痰によつて分離された菌糸形真菌は，白色綿毛様集落（培地面を覆うほどの気中菌糸ではない）大小 6 個，数日後迷入し発育した（集落が特に小さい）と思われる菌糸形集落に属する青緑色平坦のもの 2 個，淡緑色のもの 2 個及び酵母形白色円形小集落 1 個，半透明乳白色円形集落 4 個が得られた。

各菌を「ペニシリン」10 万 u.,「ストレプトマイシン」1,000γの混合液中に浮游し，室温30分放置後再び「サブロー」及び「ツアペック」の培地を用いて再分離を試みた。30°C 3～4 日で釣菌純培養に適する集落となつたが，半透明乳白色の集落は全く発育を認めなかつた。

純分離綿毛様真菌は薄膜培養その他による附属機関の形態観察と，単胞子培養及び巨大培養による経時的観察を行つた。薄膜培養及び大試験管の培養で，栄養菌糸の外に，菌糸外生的に気中に突出する附属機関を認めた時期から拡大観察と共に顕微鏡観察により次の結果を得た。

1　拡大観察

A　栄養菌糸，培地に浅く拡長伸延する灰白色半透明の

菌糸で隔壁を有し巾に変化があり，屈曲分枝するもその巾は2～2.5μ以上。

B．気中菌糸，栄養菌糸より分枝する多少太めの気中菌糸を認め，空中に突出する分生子柄を認め，2～3の短円柱状に分裂する明らかな白色の分生子頭を認めた。試験的観察では足細胞を確認し難かつたが Aspergillus と推定された。また菌糸の屈曲溜纏する部分に明らかな菌核を確認した。

2 顕微鏡観察，培養菌の懸滴及び薄膜培養による附属機関の観察

A．分生子頭，球形及び2～3の短円柱状に分裂するものあり，*Aspergillus niger* に近似し，その黒色と対照的に白色。

B．分生子柄，面は滑か，無色で最大300～400μ前後，頂部に近く淡黄色調のものあり。

C．頂嚢，球形，約40～60μ位，淡黄色調のものあり。

D．梗子，二段，第1段梗子は比較的大，第2段梗子は徳利形またはこれの2重形。

E．分生子，ほとんど球形，面滑らか，2.5～3μ，白色。

F．菌糸，隔壁を有し，灰白色半透明，巾 2～2.5μ 前後の栄養菌糸とこれより多少太めの気中菌糸とからなり，集落により分枝屈曲，溜纏部に著明な菌核を認む。気中菌糸より空中に突出した分生子を形成し明らかな逆T字形の足細胞を認む。

3 巨大培養及び単胞子培養の観察

30°C に培養したものは，はじめ若干中央隆起性で周辺湿雪状に栄養菌糸が拡散し，逐次拡大発育するに従い隆起は不規則に発現する。室温に培養継代するか，15°C 前後に長期培養を行うと拡散性の集落を作り難く，中央及び周辺部隆起性の集落を形成し，所謂 "Compact-like colony" と云われる形態をなす。

色は初期より晩期に至るまで白色で，7週間前後の終期に至つて，隆起の部分に淡黄色の発現するものが認められた。また裏面は淡灰色及び淡黄灰色調を呈し，気中菌糸は「クモノスカビ」の如くには至らない。

以上の観察結果から *Aspergillus candidus* と同定した。

また青緑色及び淡緑色の菌糸形集落は終始平坦で附属機器の観察により Raper and Thom[23] によつて Penicillium に属することを認めたので菌株のみ保存し，同定は保留した。

酵母形集落の灰白色に白色を混じた酵母様真菌は，室温4日にして淡緋色，5日にしてオレンジ色調を呈し，分芽胞子のみで子嚢，偽菌糸，莢膜等を認めず，澱粉反応陰性，粘稠流動性に富み，カロチノイド性色素を認めたので Rhodotorula に属するものと考えられる迷入雑酵母様真菌と思われ，病原性は考えられないのでそれ以上の検索を放棄した。

## 結　　論

過去1年間に同定を依頼された真菌類のうち，酵母形集落を形成するものは36件で，この中 *Candida albicans* が各種検査材料の約半数から検出された。また各種の症例中に *Candida albicans* に起因するものが広く見られたことは，抗生物質の普及に伴つてこのような症例が今後益々増加することを示唆している。

菌糸形集落を形成するものは，今回の調査では主として Aspergillus であつたが，30数件を数え，我国に最も多いと云われる *Aspergillus fumigatus* が検査材料，症例別のいずれから見ても最も多く検出された。全国にその存在を認められながら余り多数検出されていない *Aspergillus ochraceus* が，*Aspergillus fumigatus* に近い数字で検出されたことは，今後の検索に当つて考慮すべき点と考えられる。

特異な例として，外耳真菌症に Cep*h*alosporium と Formosaella による各1例を認め，また病原未知の *Aspergillus candidus* によると推定される Aspergillom を疑う症例を得たことが挙げられよう。これが確認された場合には，病原性未知の乃至は非病原性の真菌も，何らかの誘因により病原性を示す可能性を有することが示唆される。

今後，吾々は北海道における真菌症の疫学について更に観察を進め，また真菌類による種々の疾患の pathogenesis についても研究を進めたいと考えている。

稿を終えるにあたつて，各種資料について手数を煩した諸先生並に各機関の試験室の諸氏に深謝する。また，最初の調査であり充分の意を尽し得ない点も多くあるので，各方面より種々の意見と教示を賜り，御協力を得たい。

## 文　　献

1) Lodder, J. and Kreger-vanrij, N. J. W,: The Yeasts, NorthHoll. and Publishing Co. Amsterdam, 1952.

2) Diddens, H. A. and Lodder. J.: Die Anaskosporogenen Hefen, Zweite Hälfte, North Holl. Publ. Co. Amsterdam, 1942.

3) Lodder, J. and Kreger-vanrij, N. J. W,: The Yeasts. North Holl. and Publishing Co. Amsterdam, 1957.

4) 山下憲治：真菌と真菌症，第1巻，第1号，47～56，1962.

5) 渡辺文，外：医療，第16巻，第8号，407～410，1962.

6) 堂野前維摩郷，外：内科領域のカンジダ症，菌交代症，123，1058.

7) 山下憲治：日本耳鼻科学会誌，第55巻，第4号.
8) 美甘義夫，外：真菌と真菌症，第3巻，第2号，43～49，1062.
9) 松崎統，外：真菌と真菌症，第3巻，第2号，74～78，1962.
10) 大熊実，外：真菌と真菌症，第3巻，第3号，144～150，1962.
11) 螺良英郎，真菌と真菌症，第3巻，第2号，50～55，1962.
12) 美甘義夫，外：真菌と真菌症，第3巻，第2号，43～49，1962.
13) Thom, Ch, and Raper, K. B, : A Manual of Aspergilli, Williams and Wilkins Co. Baltimore, 1945.
14) 山下憲治：真菌と真菌症，第1巻，第3号，207～223，1960.
15) 高橋吉定，外：日本皮膚科全書，X2（医真菌学分芽菌症），金原出版，1955.
16) 正古良夫，外：真菌と真菌症，第4巻，第2号，59～66，1963.
17) 正古良夫：真菌と真菌症，第4巻，第2号，82～83，1963.
18) 正古良夫，外：真菌と真菌症，第4巻，第2号，59～66.
19) 秋葉朝一郎：真菌と真菌症，第1巻，第1号，45～56，1960.
20) 正古良夫，外：真菌と真菌症，第4巻，第2号，59～66，1963.
21) Milner. M, and Geddes, W. F, : Grain storage studids, IV, Biological and chemial factors involved in the spontaneous heating of soybeans. Cereal Chem. 23 ; 449～470, 1946
22) 螺良英郎，外：真菌と真菌症，第3巻，第1号，25～30，1962.
23) Raper, K. B, and Thom. Ch, : A Manual of The Penicillia. Williams and Wilkins Co, Baltimore,

（受付：昭和38年12月25日）

## Investigation on Mycosis in Hokkaido, Part I

Koji Takahashi and Hiroo Iida
(Hokkaido Institute of Public Health)

Examination and identification was carried out on various kinds of materials from patients of deep or superficial human mycosis in Hokkaido.

*Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus* were found most frequently from these materials.

Several interesting cases were also reported with clinical findings.