

産婦人科領域に於ける Candida 症, 特に その成因に関する研究 (第1編)

一 菌交代現象と Candida 症との関係一

昭和41年9月24日 受付

信州大学医学部産科婦人科学教室

(主任: 岩井正二教授)

白 川 直 弘

Candidiasis in Obstetrics and Gynecology. Especially, on the Genesis of Candidiasis.

(I) Relationship Between Microbiotic-sub- stitutionsphenomenon and Candidiasis.

Naohiro Shirakawa

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine,
Shinshu University

(Director: Prof. S. Iwai)

緒 言

Candida は1839年 Langenbeck により発見されたが、近年抗生物質の出現に伴い、菌交代現象としての Candida 症の発生が重視されるに至り、大いに注目されるようになった。産婦人科領域においても、Candida は今日トリコモナスと並んで重要な腔炎起因菌とされ、腔内 Candida について検索を行った報告は少ないが、腔 Candida 症の成因に関してはなお不明な点があり、必ずしも解明し尽されたとは云えない。

著者は本症の実態を把握すると共に、Candida の腔内寄生条件を可良ならしめる環境の変化を追求したので、本編ではその実態及び Candida の性状と、主として成因からみた菌交代現象と Candida 症との関係につき報告する。

第1章 Candida の検出並びに抗生

物質投与による基礎的及び

臨床的実験

第1節 成熟婦人腔内容からの Candida

検出頻度並びに腔内 pH

A 実験方法

信大病院産婦人科外来を訪れた患者のうち、無選択的に154名から腔内容を腔中央側壁から滅菌綿棒にて採取し、Sabouraud 平板培地(以下S平板)に37°C、48時間培養後発生した集落より Candida を検出した。

また同時に、東洋濾紙 pH 試験紙を用いて夫々の腔内容について pH を測定した。

B 実験成績

培養により腔内容から Candida を検出し得た患者は被検数154名中22名で、その検出頻度は14.3%に当る。それらについて、先ず年令と検出頻度との関係を見ると第1表の如く、20才台では58例中7例(12%)、30才台48例中9例(19%)、40才台32例中4例(13%)、50才台11例中1例(9%)、60才代5例中1例(2%)で、殆んど全年代に検出されるが、検出率は30才代前後に高い。

また妊婦、非妊婦別の検出頻度は第2表の如く、妊婦46例ではそのうち11例(24%)に検出されたが、非妊婦では108例中11例(10%)で、検出頻度は非妊婦

第1表 年令との関係

年 令	20代	30代	40代	50代	60代	計
被 検 数	58	48	32	11	5	154
検 出 数	7	9	4	1	1	22
検 出 率	12%	19%	13%	9%	2%	14.3%

第2表 妊・非妊との関係

妊・非妊別	妊 婦	非妊婦	計
被 検 数	46	108	154
検 出 数	11	11	22
検 出 率	24%	10%	14%

より妊婦に多い。

次に腔内容とpHの関係は第3表の如く、pH4.8以下の性状の良好な腔内容からは40例中11例(28%)の高率に検出されるに対して、pH5.0~6.8の腔内容からは87例中9例(10%)、pH7.0以上では27例中2例(7%)と性状悪化に伴い順次低減している。

第3表 腔内容pHとの関係

PH	~4.8	5.0~6.8	7.0~	計
被検数	40	87	27	154
検出数	11	9	2	22
検出率	28%	10%	7%	

このように Candida は、性状の悪い腔内容よりむしろ良好な腔に検出率が大であることは注意すべきである。

また Candida 検出症例の自覚症状としては、22例中7例(32%)に帯下増加、外陰部癢痒感、外陰部熱感等を認め、妊婦では11例中2例(18%)に、非妊婦では11例中5例(45%)にこれらの症状がみられ、発症頻度は妊婦に比し非妊婦に高率であった。

第2節 抗生物質・エストロゲン局所投与による腔細菌叢の変動と Candida の出現

A 実験方法

信大病院産婦人科外来を訪れた非特異性帯下患者30名にペニギン腔錠(Pc 50,000単位含有)、トリコマイシンK腔錠各1錠宛、オパホルモンバスター1g(Estradiol 2,000単位含有)等を概ね連日腔内に投与し、腔内容をS平板及びZeissler平板に37°C、48時間培養して発生した集落から鈎菌し、単染色及びグラム染色を施して腔細菌叢の変動とCandida出現の状態を観察した。

B 実験成績

成績は第4表の如く、先ず一般的に腔内細菌叢の変動をみると、治療前には球菌類を主とするものが多く、Döderlein腔桿菌その他の桿菌が主として認められるものや培地に集落を生じないものもある。しかし、前記薬剤の局所投与によつて大多数に細菌叢に変動がみられ、終始変動を示さなかつたものは極めて少数例に過ぎない。

次にCandidaの出現についてみると、ペニギン腔錠使用例では、16例中6例(38%)に腔錠1~4回投与後(1回及び2回投与後各1例、3回及び4回投与後各2例)Candidaの出現を認め、内4例は自覚症状が増悪し、トリコマイシンK腔錠の治療に切換え

Candidaの消失と共に自覚症状もまた消退した。即ち、Pcの使用により明らかにCandidaの出現は促進される。一方トリコマイシンK腔錠投与では、14例中1例(7%)にCandidaの出現を認めたのみで、他に治療中Candidaのあらわれた例はなく、またオパホルモンバスターの併用によるCandidaへの影響は殆んど認められなかつた。

第3節 抗生物質のCandida発育に及ぼす直接的影響

A 実験方法

教室保存のCandida albicans 3063株(以下C. alb.)のS平板37°C、24時間培養1白金耳をpH5.4、1%Glucose-Peptone水(以下G.-P.水)3ml中に37°C、24時間培養後滅菌生理食塩水で 10^{-5} に稀釈し、その菌浮遊液0.1mlをS平板培地上に37°C、48時間培養したもの、及びその菌浮遊液0.1mlを更に1%G.-P.水中に37°C、24時間培養し、 10^{-8} 稀釈後0.1mlをS平板に同様培養したものの夫々の発生集落数を対照とし、水溶性ペニシリン(Pc)500単位、5単位、0.6単位、ストマイ5mg、50r、6.2r及びPc300単位・ストマイ2mg混合の各種濃度の抗生物質を、平板培地においては 10^{-5} 稀釈、液体培地においては 10^{-8} 稀釈後混合して上記対照と同一条件で培養し、その発生集落数から、これら抗生物質のCandida発育に対する直接的影響について観察した。

B 実験成績

成績は第5表の通りで、Pc各濃度添加群の発生集落数平均値は、平板培地では対照131に対し5単位135、0.6単位128、また対照234に対し500単位326、液体培地では対照107に対し500単位74と何れも対照に比し大差なく、ストマイ各濃度添加群の発生集落数平均値でも、平板培地対照131に対し50r131、6.2r122、また対照234に対し5mg300、液体培地では対照76に対し5mg53であり、Pc300単位とストマイ2mg混合例では、対照74に対し82と何れも発生集落数は対照と大差がないのみならず、集落の大小、形状にも殆んど差異なく、これら抗生物質のCandidaに対する直接的な発育促進作用は認め難い。

第4節 分離Candidaの同定成績

A 実験方法

著者が、主として自覚症状を有する患者27名の腔内容から分離したCandida28株を、概ねMartin等の同定法に従い、①成熟集落の性状(S平板、S血液寒天平板37°C、10日培養)、②ガス産生並びに菌膜形成(Sブイヨン37°C、3日培養)、③菌糸並びに分芽胞子形成(馬鈴薯培地37°C、4日培養)、④糖酸酵

第4表 薬剤投与による細菌叢の変動とCandidaの出現

薬剤	No.	氏名	年令	細菌叢										カンヂダ 出現日	備考	
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
ス ニ ギ ン	1	松 ○	32						C						4	
	2	小 ○	47					C			(-)				3	トリコマイシンKに切換
	3	堀 ○	29								(-)					
	4	因 ○	49	D	Dδ						(-)					
	5	寺 ○	30			Dδ			C					K	5	トリコマイシンKに切換
	6	佐 ○	27	Str				K			(-)					
	7	永 ○	44	St	-	St	K	Dδ		St		Dδ				
	8	原 ○	30			(-)			St		(-)					
	9	百 ○	31						C		(-)				4	トリコマイシンKに切換
	10	吉 ○	61		K		-	K	-	St		-	K	-		
	11	原 ○	33		-	St			C	St	C				5	
	12	中 ○	40			(-)										
	13	渡 ○	25	-		Dδ		K								
	14	安 ○	36	-			K	Dδ	-		-		K	St		14, 15, 16はエストロゲン併用
	15	横 ○	57	Dδ			C		-	K		(-)			2	トリコマイシンKに切換
	16	丸 ○	33	-	St						(-)					
ト リ コ マ イ シ ン K	1	岡 ○	49			(-)										
	2	丸 ○	35							(-)						
	3	田 ○	22		St			-	K	Dδ		K	Dδ			
	4	小 ○	43							K						
	5	百 ○	37					(-)		K	C		-	K	7	
	6	小 ○	30	D								K				
	7	永 ○	44	K			Dδ			K	Dδ		-	K		
	8	百 ○	52	K					-	K				-		
	9	小 ○	39								K					
	10	小 ○	52	-	K		-	K								
	11	小 ○	25							K						
	12	山 ○	69	D			(-)			St		K				
	13	上 ○	35				(-)				K					
	14	草 ○	48	K								K				

註 { C : Candida D : Diplokokken Dδ : Döderleine
 K : Kokken Str : Streptokokken St. : Stäbchen

第5表 培地内 Pc, ストマイ添加の Candida 発育に及ぼす影響
平板培地 (発生集落数)

実験 番号	対照	ペニシリン		ストマイ		実験 番号	対照	ペニシリン 500 u/ml	ストマイ 5mg/ml
		5 u/ml	0.6 u/ml	50 r/ml	6.2 r/ml				
1	11	13	8	6	9	6	271	305	253
2	94	103	110	91	78	7	181	206	197
3	100	94	97	97	131	8	303	446	467
4	271	288	210	267	229	9	261	447	387
5	181	176	215	195	164	10	134	224	198
平均	131	135	128	131	122	平均	234	326	300

液体培地 (0.1ml 中菌数)

実験 番号	対照	ペニシリン 500 u/3ml	実験 番号	対照	ストマイ 5mg/3ml	実験 番号	対照	ペニシリン 300 u ス 2mg/ml
11	77	65	14	56	41	17	56	91
12	88	59	15	82	39	18	97	84
13	156	98	16	91	81	19	79	70
平均	107	74	平均	76	53	平均	74	82

(Guerra 氏法 37°C, 10日培養), ㊸糖利用 (合成基
礎寒天 37°C, 2日培養) につき検査して同定を行つた。

B 実験成績

成績は第6表の如く, 本結果から23株 (81%) が,
C. albicans, 3株 (10%) が Jorulopsis glabrata
その他 C. Krusei, C. tropicalis 1株 (4%) と同
定され, 分離菌株の大多数が C. albicans である。
なお, このうちの C. tropicalis は C. albicans と
同一患者から同時に分離されたものである。

第5節 Candida の発育至適 pH

A 実験方法

Mclluaine Buffer に Peptone (1%) 及び Glu-
cose (4%) を添加した液体培地を pH-meter にて
測定して各段階の pH とし, 本章第3節の実験時使用
の菌浮遊液と同様に作成した C. alb. の浮遊液を添加
培養し, その発育至適 pH について観察した。なお平
板培地は, 各段階の pH とした液体培地と同一組成の
2.5% 寒天平板を使用した。

B 実験成績

各 pH の液体培地及び平板培地における C. alb. の
発育状態を菌数 (発生集落数) にて図示すると夫々第
1図及び第2図の如くである。

即ち, 液体培地における平均発生集落数は, pH 3.6
では 100, pH 4.0 61.5, pH 4.6 259, pH 5.0 205,

pH 5.6 69.3, pH 6.0 100, pH 6.6 55.9, pH 7.0 50
であり, 液体培地における平均発生集落数は, pH 3.6
では 136.5, pH 4.0 165.5, pH 4.6 500, pH 5.0 441,
pH 5.6 206.5, pH 6.0 302, pH 6.6 165, pH 7.0 150
で両培地共に pH 4.6~6.0 において発育が旺盛に認
められ, Candida は比較的酸性を呈する陸に寄生棲
息しやすいことがうなづける。また発育に堪え得る
pH 域もかなり広いことが推定できる。なお, pH の
差異による集落の形態的变化は認められなかつた。

第6節 小 括

1. 外来患者 154 名中 22 名の腔内容中に Candida
を検出し, その頻度は 14.3% に当る。年令別では,
20才代 12%, 30才代 19%, 40才代 13%, 50才代 9% で
20~30才代に多く, 妊婦・非妊婦別では妊婦 24%, 非
妊婦 10% で妊婦に多い。また腔内 pH 4.8 以下の酸性
腔からの検出率 28% に対し, 腔内 pH 5.0~6.8 では
10%, pH 7.0 以上では 7% の検出率を示した。自覚
症状を有するものは Candida 検出症例の約 3分の1
に認められ, 妊婦 (18%) より非妊婦 (45%) に多
い。

2. トリコマイシン K 錠使用により, 腔内に
Candida の証明されたものは 14 例中 1 例であつたが,
ペニギンを使用した場合には 16 例中 6 例 (38%) に
Candida の出現を認めた。抗生物質使用時には, 小
球菌, 桿菌, Döderlein 腔桿菌等腔内細菌叢に著し

第 6 表 分離菌株の同定成績

No.	S-d 寒天	S-d 血液寒天	S-d プイヨン	Poteto Agar			糖 酸 酵				糖利用 Glucose のみ(+)の もの	同 定		
				B	T	P	Glucose	Maltase	Sucrose	Lactose				
1	クリーム様	クリーム様	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	C. albicans (81%)
2	クリーム様	灰白色	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
3	白色	灰白色	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
4	クリーム様	白色クリーム様	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
5	クリーム様	灰白色	菌膜ガス (-)	+	+	±	A	G	A	G	A	-	-	
6	白色	灰白色	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
7	クリーム様	灰白色	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
8	白色	灰白色	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
9	白色	灰白色	菌膜ガス (-)	+	+	±	A	G	A	G	A	-	-	
10	クリーム様	灰白色	菌膜ガス (-)	+	±	+	A	G	A	G	A	-	-	
11	白色	灰白色	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
12	クリーム様	クリーム様	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
13	クリーム様	灰白色	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
14	クリーム様	灰白色	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
15	白色	灰褐色	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
16	白色	灰白色	菌膜ガス (-)	+	±	+	A	G	A	G	A	-	-	
17	クリーム様	クリーム様	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
18	クリーム様	白色	菌膜ガス (-)	+	+	±	A	G	A	G	A	-	-	
19	白色	白色	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
20	白色	灰白色	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
21	クリーム様	灰白色	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
22	白色	クリーム様	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
23	クリーム様	灰白色	菌膜ガス (-)	+	+	+	A	G	A	G	A	-	-	
24	白色	灰白色	菌膜ガス (-)	+	-	-	G	-	-	-	-	+	J. glabrata	
25	クリーム様	灰白色	菌膜ガス (-)	+	-	-	G	-	-	-	-	+		
26	クリーム様	クリーム様	菌膜ガス (-)	+	-	-	G	-	-	-	-	+		
27	クリーム様	灰褐色	菌 膜 (+)	+	-	-	A	-	-	-	-	-	C. Krusei	
28	クリーム様	樹枝状	菌膜ガス (+)	+	-	+	A	G	A	G	A	G	-	C. tropicalis

註 { S-d : Sabouraud B : 分芽胞子形成 T : 末端厚膜胞子形成
P : 偽菌糸形成 A : 酸産生 G : ガス産生

い変動がみられ、Candida の出現には、これと拮抗的に作用する腔内細菌の消長が重要な関係を有することがうかがわれる。

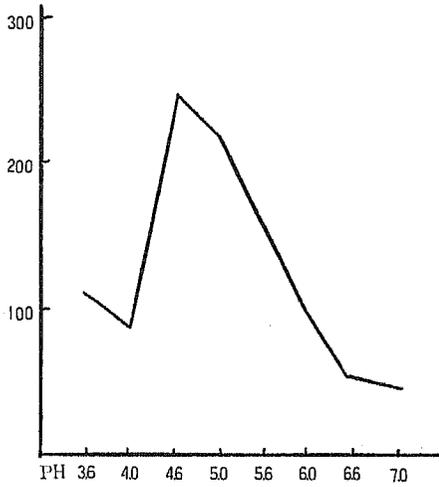
3. Pc ストマイ等を添加した平板培地、液体培地では、非添加培地との間に Candida 発育上の差異は殆んどみられず、抗生物質の Candida に対する直接的な発育促進作用は認められない。

4. 腔内容から分離した Candida 28株の同定成績

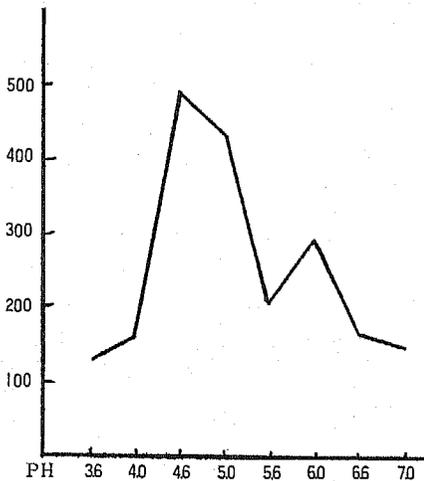
は、C. albicans 23株 (82%), Jorulopsis glabrata 3株 (10%), C. Krusei (4%), C. albicans と同時に分離された C. tropicalis 1株 (4%) で、C. albicans が圧倒的に多い。

5. C. alb. は、液体培地、平板培地共に pH 4.6 ~6.0 の酸性 medium において発育が最も旺盛に認められ、また発育に耐え得る pH 域は比較的広いことを認めた。

第1図 各 pH 液体培地における *Candida* の発育 (菌数)



第2図 各 pH 平板培地における *Candida* の発育 (菌数)



第2章 各種細菌同時培養の *Candida* 発育に及ぼす影響

前章の実験により、腔内 *Candida* の実態、性状を明らかにすると共に、腔においても、*Candida* の出現には、これと拮抗作用を有する細菌の消長が関係する如く思考されたので、*Candida* 拮抗菌の存在を確かめるため、本章においては腔内常住菌とされる Döderlein 腔桿菌、大腸菌、その他各種細菌を同時培養し、*Candida* 発育に及ぼす影響について実験を行った。

第1節 Döderlein 腔桿菌の *Candida* 発育に及ぼす影響

A 実験方法

C. alb. の1白金耳を Heim 培地 5ml に 37°C, 24 時間増菌し、これを生理食塩水で 10⁻⁶ 希釈した菌浮遊液 0.5ml を 2% 寒天加 Heim 平板に 37°C, 48 時間培養し、発生した集落数を対照として、予め Heim 培地に 37°C, 24 時間培養した Döderlein 腔桿菌 I, II, III 型菌浮遊液 0.1ml を上記対照群 0.5ml 菌浮遊液と共に混合培養し、夫々の発生集落数を比較した。

B 実験成績

成績は第7表の如く、Döderlein 腔桿菌 I 型の発生集落数は、4 回の実験において夫々 3, 86, 258, 284, 平均値 158, II 型においては 5, 82, 242, 354, 平均値 171, III 型においては 5, 76, 201, 314, 平均値 149, 一方、対照においては 4, 80, 254, 279, 平均値 154 であり、腔桿菌 I, II, III 型共集落数は対照にくらべて殆んど差異はない。また集落の形態にも特に変化は認められない。以上から、Döderlein 腔桿菌は、*Candida* に対して拮抗的にも共棲的にも作用しないと云える。

第7表 腔桿菌同時培養の *Candida* 発育に及ぼす影響

実験番号	対 照	腔 桿 菌		
		I 型	II 型	III 型
1	4	3	5	5
2	80	86	82	76
3	254	258	242	201
4	279	284	354	314
平均	154	158	171	149

第2節 大腸菌の *Candida* 発育に及ぼす影響

A 実験方法

本学細菌学教室より分譲された *E. coli* S/6 及び *E. coli* FC-2 を使用し、夫々の 37°C, 24 時間培養の1白金耳を滅菌生理食塩水 10ml に浮遊させた菌浮遊液 0.1ml を、前者 S 平板に、後者は S プイオンに、前章第3節の実験におけると同様に *C. alb.* 浮遊液と混合培養し、同一条件で *C. alb.* のみ培養した対照とその集落数を比較した。

B 実験成績

成績は第8表に示す通りで、S 平板に *E. coli* S/6 を混合培養した際の *Candida* 集落数の平均値は対照

209に対して104を示し、Sブイオンに E. coli FC-2 を混合培養した際も、対照の83に対し17と大腸菌の混在によつて Candida の発育は或る程度抑制される。

第8表 大腸菌同時培養時の C. alb. 集落数 (S培地)

培地	実験番号	対照	E. Coli 混合
サブロー平板	1	97	41
	2	226	131
	3	303	139
	平均	209	104
サブブイオン	4	90	31
	5	81	5
	6	76	15
	平均	83	17

また、大腸菌と混合培養して生じた Candida の集落は対照にくらべてやや小さい。

第3節 各種細菌の Candida 発育に及ぼす影響

A 実験方法

前節の実験で、大腸菌の或る株が C. alb. の発育を抑制することを知り得たので、腔内に屢々認められる大腸菌属、ブドウ球菌について同様に Candida に対する拮抗性の有無を検する一方、培地の pH 及び含糖量の変化をも測定した。

使用菌株は、本学細菌学教室及び小児科学教室から

分譲された Klebsiella (以下 Kl.), Staphylococcus albus (以下 St. alb.), Staphylococcus 209p (以下 St. 209p), Staphylococcus citreus (以下 St. cit.), E. coli FC-1 及び E. coli FC-2 を用い、pH の測定は pH 試験紙により、含糖量は Tes-tape によつた。

次に子宮頸癌患者15名の腔内から分離した15菌株 (グラム陽性球菌4株, 同小球菌5株, グラム陰性桿菌3株, 同小桿菌3株) について同様に Candida の発育に対する影響をみた。

B 実験成績

先ず, Kl., St. alb., E. coli FC-1, E. coli FC-2, St. 209p, St. cit. の各菌株を用いた実験成績を、各菌株の単独培養時の pH・含糖量の推移 (対照 C. alb. は 1% G-P 水に培養) と共に一括表示すると第9表の如くである。

即ち、集落数からみると、Candida と S 培地に混合した場合、Candida の発育は Kl., St. alb., E. coli FC-1, E. coli FC-2, によつて強く抑制されるが、St. 209p, St. cit. によつては Candida に対する発育抑制は認められない。

培養72時間後の pH の変動 (カッコ内は 1% G-P 水単独培養) は、C. alb. pH 4.4 (4.4), Kl. 4.6 (4.2), St. alb. 4.2 (4.0), E. coli FC-1 4.4 (4.4), E. coli FC-2 4.4 (4.4), St. 209p 4.2 (4.2), St. cit. 4.4 (5.6) を示し、夫々の間及び Candida 混合培養と単独培養との間にも殆んど差異を認めない。また含糖量は、対照の C. alb. 0%, Kl. 0.25% (1%), St. alb. 0.5% (1%), E. coli FC-1 0.25% (0.5%), E. coli FC-2 0.25% (0.5%), St. 209p 0.1%

第9表 各種細菌の Candida 発育に及ぼす影響 (S培地)

菌株	培養法		混合培養									単独培養						拮抗
	時間	pH 糖	24 時間			48 時間			72 時間			24時間		48時間		72時間		
			集落	pH	糖%	集落	pH	糖%	集落	pH	糖%	pH	糖%	pH	糖%	pH	糖%	
対照 (C. alb.)			318.5	5.4	0.5	22850	4.6	0.1	18000	4.4	0	5.4	1	5.4	1	5.4	1	+
Kl.			0	4.8	0.5	0	4.6	0.5	0	4.6	0.25	5.6	1	4.4	1	4.2	1	+
St.-alb.			0	4.4	1	0	4.2	1	0	4.2	0.5	5.0	1	4.2	1	4.0	1	+
E. coli FC-1			0	4.6	0.5	0	4.4	0.5	0	4.4	0.25	9.4	1	4.4	0.5	4.4	0.5	+
E. coli FC-2			0	4.6	1	0	4.6	0.5	0	4.4	0.25	5.4	1	4.4	0.5	4.4	0.5	+
St.-209p			120	4.8	0.5	3600	4.6	0.5	10750	4.2	0.1	5.4	1	4.2	0.5	4.2	0.5	-
St.-cit			236.5	5.6	0.5	12950	4.4	0.25	14150	4.4	0	5.2	1	5.6	1	5.6	0.5	-

註：単独培養の際の対照には 1% G-P 水を使用

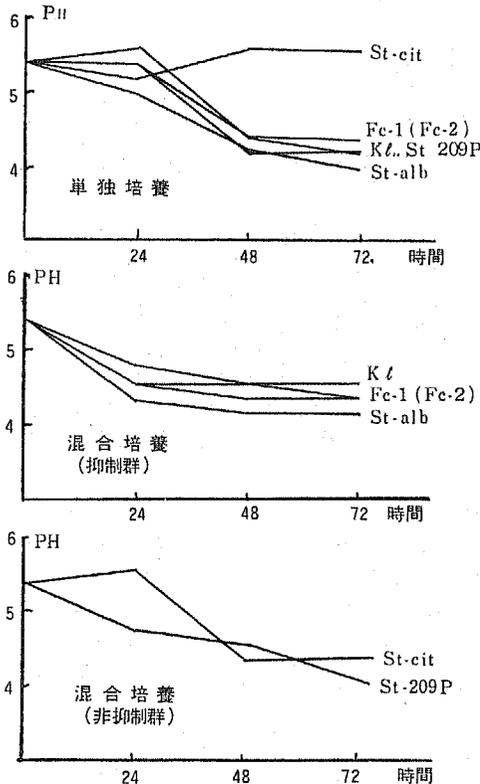
(0.5%), St. cit. 0% (0.5%) を示し, 単独培養では一般に糖消費量は少く, 混合培養では St. 209p, St. cit. 等 Candida に対する拮抗性の認められない菌株にむしる糖消費量は大であった。

以上の pH 及び含糖量の変化を, 各菌株の単独培養時と, 混合培養にて Candida の発育を抑制する群と, 抑制しない群とに分けて図示すると第3図及び第4図の如くである。単独培養の場合には, 抑制群と非抑制群との間に pH, 含糖量共に著しい差は認められないが, 混合培養の場合には, 両者間の pH の差は著明でないが含糖量にかなりの差異を認め, 糖の消費は非抑制群に大である。これは Candida 自らの消費によるものと考えられる。即ち, Candida の発育抑制には, その栄養素である糖の消費が重要な要素となるものではなく, 従つて Candida に対する拮抗現象には, 栄養素の競り合いとか pH の変化以外に, 拮抗菌の代謝と関係ある別の要素もまた関与することが推定される。

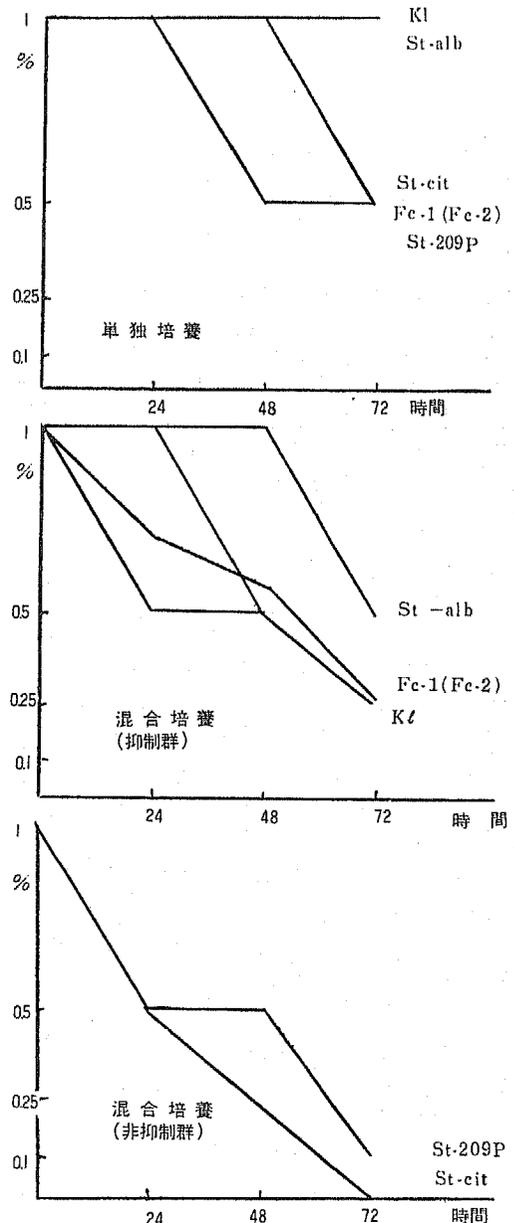
次に子宮頸癌患者15名の膈から分離したグラム陽性菌9株及びグラム陰性菌6株(この内塩原株は Pseu-

domonas aeruginosa と同定された)の計15株について, C. alb. に対する拮抗作用を検した成績は第10表の如く, 対照集落数100に対する発生集落数6.2(渋谷株), 11.4(菊地株), 11.9(白沢株), 12.8(金子株), 14.2(小口株), 14.8(塩原株), 19.9(藤沢株)の如き比較的強い拮抗作用を示すものを認めた。なお P. aeruginosa (塩原株)の混合培養による Candida 発育抑制作用は第11表の如くである。

第3図 pH の変化



第4図 含糖量の変化



第10表 頸癌患者腫分離菌の拮抗作用

No.	菌 株	グラム	形 態	集落発生率 (対照 100) 対比率
1	金子	+	小球菌	12.8
2	白沢	+	球菌	11.9
3	樋口	+	球菌	173.3
4	渋谷	-	桿菌	6.2
5	中村	-	桿菌	77.8
6	塩原	-	桿菌	14.8
7	筒井	+	球菌	109.1
8	田島	+	小球菌	55.0
9	小口	+	小球菌	14.2
10	藤沢	+	小球菌	19.9
11	中村トメ	+	小球菌	79.8
12	杉田	+	球菌	118.0
13	上手	-	小桿菌	77.4
14	菊地	-	小桿菌	11.4
15	中川	-	小桿菌	84.7

第11表 P. aeruginosa (塩原株) の拮抗作用
(C. alb. 集落数)

実験番号	I	II	III	IV	V	平均
塩原株混合培養	0	18	18	0	0	7.2
C. alb. 単独培養	54	23	26	75	65	48.6

第4節 小 括

1. Candida と Döderlein 腫桿菌との間には特に拮抗作用を認めず、また共棲作用も認められない。

2. 大腸菌のS培地混合培養において、Candida 集落数は、平板・液体両培地共に、対照にくらべ明らかに少く、大腸菌の混在は Candida の発育をかなり抑制する。

3. 各種菌株のうち、Candida の発育を抑制する菌株群に Candida の栄養源である糖の消費が特に強いとは云えず、この場合 pH にも関係がみられない。従つて、これら菌株の Candida に対する拮抗作用には、必ずしも栄養素の消費或は pH の影響が主な原因をなすものとは考えられない。

4. Candida の証明され難い子宮頸癌患者腫から分離した細菌(所謂雑菌)の多数に、S培地への混合培養により Candida に著明に拮抗作用を示すものを認めたが、その内の1株は P. aeruginosa であった。

第3章 細菌培養濾液及び抽出物質の

Candida 発育に及ぼす影響

前章の実験により、或る種の細菌は Candida に対し拮抗作用を示し、このことが Candida の腫内寄生阻害、菌交代現象に関係あるように考えられるが、その拮抗作用は、単なる栄養素の競合いか pH の変化によるものではなく、細菌の代謝に基づく作用と考えられるので、本章においては、細菌培養濾液の Candida に対する影響を実験し、更に一部細菌について、濾液より有効物質の抽出実験を行った。

第1節 培養濾液の Candida に対する

拮抗性

A 実験方法

菌株は、頸癌患者腫から分離した菊地、小口、藤沢の3菌株及び塩原、筒井、中村株(以上A群)、渋谷、白沢、金子、樋口株(以上B群)、P. aeruginosa と、K1., St. alb., E. coli FC-1, E. coli FC-2 の各菌株を使用し、培地は1% G-P 水を用いた。即ち、上記各菌株及びA群、B群を1% G-P 水 200ml 中に 37°C、48~72時間培養後遠心沈澱し、その上清を Seitz 細菌濾過器 (No.85濾紙) により濾過後 Testape にて含糖量を測定し、ほぼ1%に補正し、培養濾液を得た。

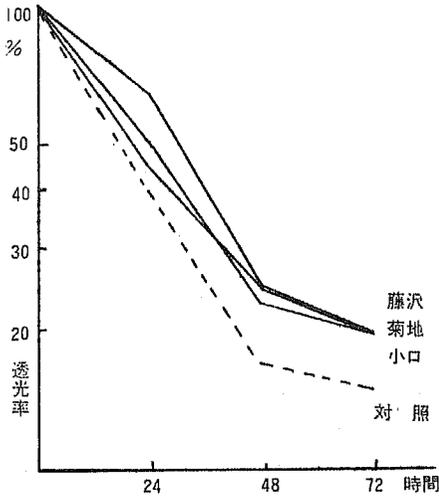
なお、予備実験にて、1% G-P 水に C. alb. の任意濃度の菌浮遊液を作り、増数稀釈し、計算室法にて菌数を計算し、各々 Leitz Photometer にて透光率を読み、対数方眼紙上に直線関係を保つ透光率20~90%が最も正確な測定値を示すことを認めた(Filter 535)。また C. alb. は 37°C、24時間S平板培養の1白金耳を1% G-P 水 3ml 中にとり、37°C、24時間培養後生理食塩水で 10⁻³ 稀釈し、その 0.1ml を 1% G-P 水 3ml に浮遊させたものが、濾液を 3:1 の割合で添加した場合適当な透光率を示すことを知つたので、以下この方法により実験を行った。

なお菌の培養状態をみるための透光率は、1% G-P 水における透光率を 100 とした場合の透光率百分比であらわした。

B 実験成績

まず、菊地、小口、藤沢株の各培養濾液を添加し培養した場合の成績は第5図の如く、透光率は、24時間後、菊地株45%、小口株50%、藤沢株64% 対照40%、48時間後、菊地株25%、小口株23%、藤沢株25%、対照17%、72時間後、菊地株20%、小口株20%、藤沢株21%、対照15%を示し、3菌株とも培地に夫々の培養濾液を添加した場合の透光率は対照にくらべてやや高い。

第5図 菊地・小口・藤沢株培養濾液添加の Candida 発育に及ぼす影響



またA群, B群の培養濾液を添加した培地における C. alb. の発育は第12表の如く, A群濾液添加の透光度は24時間目60% (菌数 12,000), 64時間目透光度 32%, B群濾液添加の透光度は24時間目50.2% (菌数 19,000), 64時間目28%で, 対照の24時間目34.8% (菌数 35,000), 64時間目20%にくらべて透光度は大である。

P. aeruginosa 培養濾液によつても, 第13表の如く (カッコ内対照), 24時間後29.0% (18.3%), 48時間後 27.0% (16.0%), 72時間後 27.2% (15.0%) と透光度はかなり高い。

第12表 A群, B群培養濾液添加の Candida 発育に及ぼす影響

種類	時間	24時間目透光度	64時間目透光度
		菌数 (mm)	
分離菌株濾液 A		60.0 (12,000)	32
分離菌株濾液 B		50.2 (19,000)	28
対 照		34.8 (35,000)	20

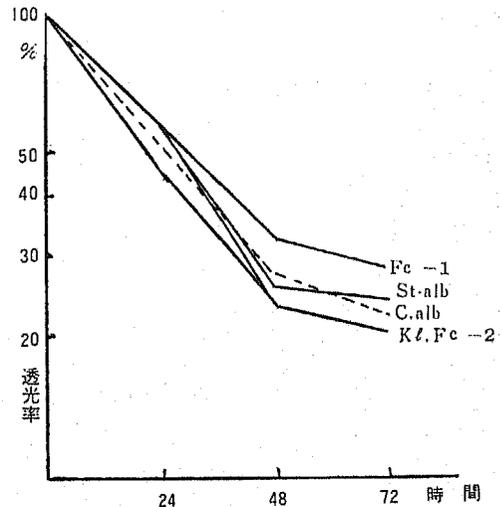
第13表 P. aeruginosa 培養濾液添加の Candida 発育に及ぼす影響 (透光度)

培地	時間	24時間	48時間	72時間
	P. aeruginosa 濾液添加		29.0	27.0
対 照 (非添加)		18.3	16.0	15.0

次に K1., E. coli FC-1, E. coli FC-2, St. alb. 各菌株の72時間培養濾液を添加した場合の透光度は第

6図の如く, 24時間後の透光度は K1. 46%, E. coli FC-1 56.5%, E. coli FC-2 56%, St. alb. 50.5%, 対照51.5%, 48時間後の透光度は K1. 22.5%, E. coli FC-1 32%, E. coli FC-2 23.5%, St. alb. 25.5%, 対照26.5%, 72時間後では, K1. 20%, E. coli FC-1 28%, E. coli FC-2 20%, St. alb. 23%, 対照22%で, E. coli FC-1 においてわずかに透光度の増大がみられた他は, 培養濾液添加による透光度の変化は殆んど認められなかつた。先きにS培地に同時に培養した際には Candida の発育が著しく阻害されたにも拘らず, G-P 水培養濾液の添加によつては影響が殆んど認められないのは使用培地の相異によるものと考えられる。

第6図 大腸菌属及び St. alb. 培養濾液添加の Candida 発育に及ぼす影響



第2節 培養濾液の各種溶媒による抽出物質の Candida に対する拮抗性

A 実験方法

前節にて Candida に対する拮抗性の認められたA群菌株及び P. aeruginosa の1% G-P 水培養濾液から, 各種溶媒により抽出を行い, 夫々の粗製抽出物質の Candida に対する拮抗性をみる一方, E. coli FC-1 の菌体成分についてもその拮抗性を検討した。

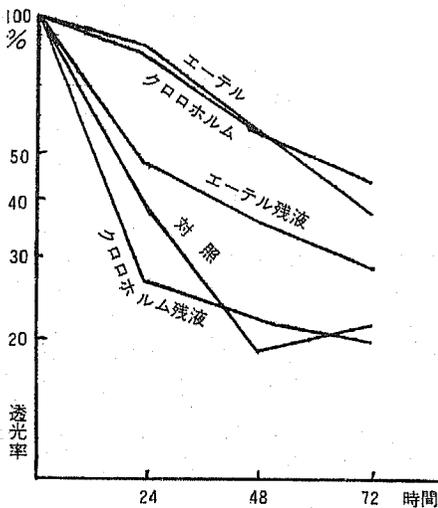
A群菌株及び P. aeruginosa の各培養濾液を等量のエーテルまたはクロロホルムで充分振盪し, 溶媒への移行層は減圧乾燥して1% G-P 水10mlに溶解し, 非移行層は Seitz 濾過器にて濾過した濾液を使用し, 菌体成分は E. coli FC-1 の菌体を Boivin 法により, N/6 三塩化醋酸にて破壊後透析し, 透析外液をエ

チールアルコールと混和、沈澱物を更にエーテルにて洗浄後乾燥し、その5mgを用いて前節同様に実験した。

B 実験成績

先ずA群菌株培養濾液のクロロホルム・エーテル抽出物質を添加した際の各抽出物と夫々の残液における各時間後透光率は第7図の如く、24時間後透光率は、クロロホルム抽出液82.2%、同抽出残液27%、エーテル抽出液86.5%、同抽出残液47%、対照38.2%、48時間後透光率は、クロロホルム抽出液55.5%、同残液22%、エーテル抽出液55.5%、同残液36%、対照19.2%、72時間後透光率は、クロロホルム抽出液43.8%、同残液20%、エーテル抽出液37.2%、同残液27%、対照21%で、Candida に発育抑制作用を示す培養濾液中の物質はクロロホルム及びエーテルに溶解し、特にクロロホルム層に移行しやすい物質であることを認めた。

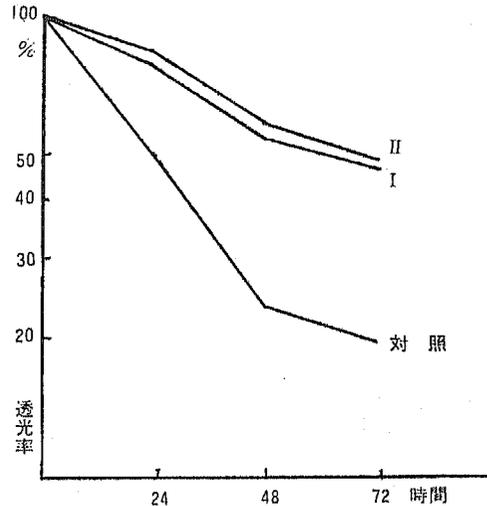
第7図 A群菌株濾液抽出物・残液の Candida 発育に及ぼす影響



また、P. aeruginosa の10日及び14日培養濾液クロロホルム抽出液の Candida の発育に対する影響は第8図の如く、14日培養のものをカッコ内に示すと、24時間後透光率78% (82%)、48時間後54% (58%)、72時間後46% (48%)、対照は夫々50%、24%、20%であり、クロロホルム抽出液に Candida に対する拮抗性を有する物質の移行が認められる。

次に E. coli FC-1 を用い、菌体成分抽出物質の Candida 発育に対する影響をみた成績は第14表の如く、各時間毎の透光率は、24時間後22%、48時間後

第8図 P. aeruginosa 濾液クロロホルム抽出液の Candida 発育に及ぼす影響



註 { I : 10日培養濾液
II : 14日培養濾液

第14表 菌体抽出物質 (E. coli FC-1) の Candida 発育に及ぼす影響 (透光率)

時間	24時間	48時間	72時間
対 照	30.0%	18.0%	14.5%
菌体抽出物質	22.0%	12.5%	12.0%

12.5%、72時間後12%、対照は夫々30%、18%、14.5%で、菌体成分抽出物質添加による Candida 発育抑制作用は認められない。

以上より、腔内細菌叢の一部細菌に認められる Candida に対する拮抗作用は、その代謝産物によつて機構づけられることを知ることができる。

第3節 P. aeruginosa 培養濾液の透析と分離 Pyocyanine の Candida に対する発育抑制作用

A 実験方法

腔内より分離した P. aeruginosa (塩原株) の1% G-P 水培養濾液中の Candida 発育抑制物質の透析性と、本濾液から分離した Pyocyanine の Candida に対する発育抑制作用について実験した。

透析性については、本菌の培養濾液を100ml 蒸留水中に24時間透析処理後、Seitz 濾過器を通し、その内液、外液及び外液のクロロホルム抽出物質について前節同様に実験を行い、一方 Pyocyanine は、培養濾液に等量のクロロホルムを加えて充分振盪し、次いで

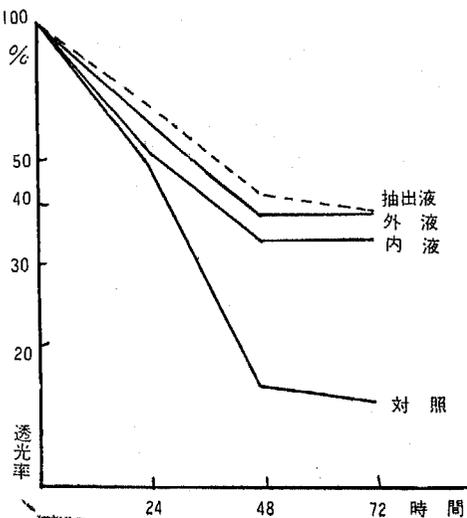
等量の1%塩酸に逆転させた後、N/10 NaCO₃を加え、再び等量のクロロホルムを加えてクロロホルム層に移行させ減圧乾燥して分離し、C. alb. 培養液の10⁻³菌浮遊液0.1mlを1% G-P 水3.0mlに加えたものにその各量を加え、37°C、12時間、24時間、48時間後の透光率を対照と比較測定した。また同一培地(5.0ml)のPyocyanine各濃度のものから、平板培地に移してCandida集落の発生状態を観察した。

B 実験成績

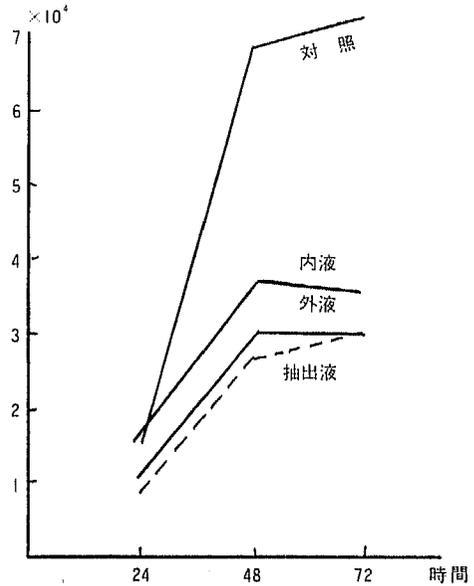
透析内液、外液、クロロホルム抽出液を添加培養した場合の透光率、及び標準曲線から求めた1ml中の菌数は夫々第9図及び第10図の如く、以下菌数(×10⁴)をカッコ内に示すと、24時間後では透析内液53.2%(1.64)、外液62%(1.1)、クロロホルム抽出液65%(0.94)、対照52.6%(1.62)、48時間後では透光率透析内液33%(3.7)、外液38%(3.02)、抽出液42%(2.66)、対照16%(6.9)、また72時間後では透光率透析内液33.8%(3.58)、外液38%(3.02)、抽出液38%(3.02)、対照15%(7.3)で、透析外液は内液にくらべてCandidaに対する発育抑制作用はやや強く、透析外液を更にクロロホルムで抽出した場合に最も強い。従つてこの場合のCandida発育抑制物質は、透析性を有し、比較的分子量の、クロロホルム可溶性物質であることが想像される。

次に、Pyocyanineの各量(4.0ml中2mg, 4mg, 8mg, 20mg)を添加した場合の12時間、24時間及び48時間後の透光率は第11図の如く、12時間後では2mg 86%、4mg 86%、8mg 87%、20mg 97%、対照83%、24

第9図 透析内液、外液、抽出液のCandidaに対する発育抑制作用



第10図 透析内液、外液、抽出液のCandidaに対する発育抑制作用(1ml中菌数)



時間後では2mg 76%、4mg 80%、8mg 86%、20mg 91%、対照45%、48時間後の透光率は2mgでは38%、4mg 49%、8mg 54%、20mg 80%、対照35%を示し、また40mgを加えた場合は第12図の如く、12時間後では対照90%に対し95%、24時間後は対照26%に対し90%、48時間後は対照17.5%に対して92%の透光率であつた。また、Pyocyanine濃度20~80mg/6ml G-P水24時間培養から平板培地に移植した場合の集落発生状態は第13図の如くである。

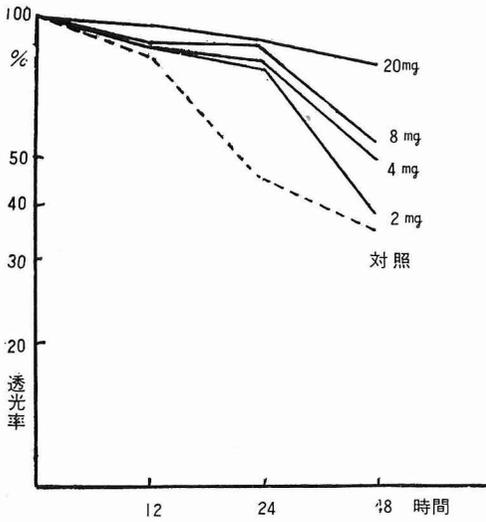
即ち、P. aeruginosa培養濾液から分離されるPyocyanineには、Candidaに対しかなり強い発育抑制作用が認められる。

第4節 小括

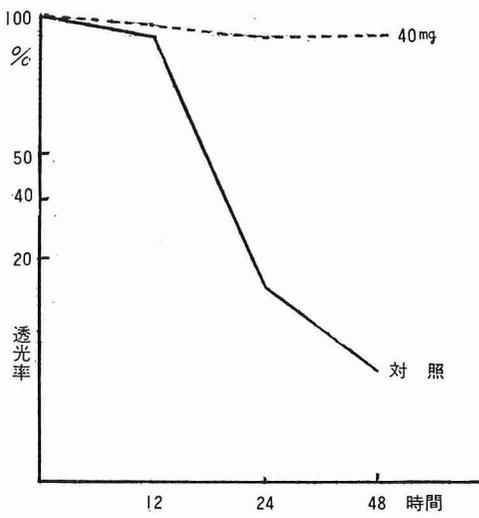
1. 1% G-P水を培地に用い、Candidaの発育増殖をその透光率から観察したが、培地に腔から分離した雑菌株の培養濾液を添加した場合の透光率は対照にくらべて高く、特にP. aeruginosa培養濾液には強い発育抑制作用が認められる。また、K1, St. alb., E. coli FC-1, E. coli FC-2のうち、E. coli FC-1では、G-P水培養においても、その濾液添加によりCandidaの発育は阻害される。

2. 雑菌株及びP. aeruginosa培養濾液中のCandidaに対する発育抑制物質はクロロホルム及びエーテルに溶解するが、特にクロロホルム層に移行しやすい。一方、菌体成分(E. coli FC-1)抽出物質にはCandidaに対する発育抑制作用は認められない。

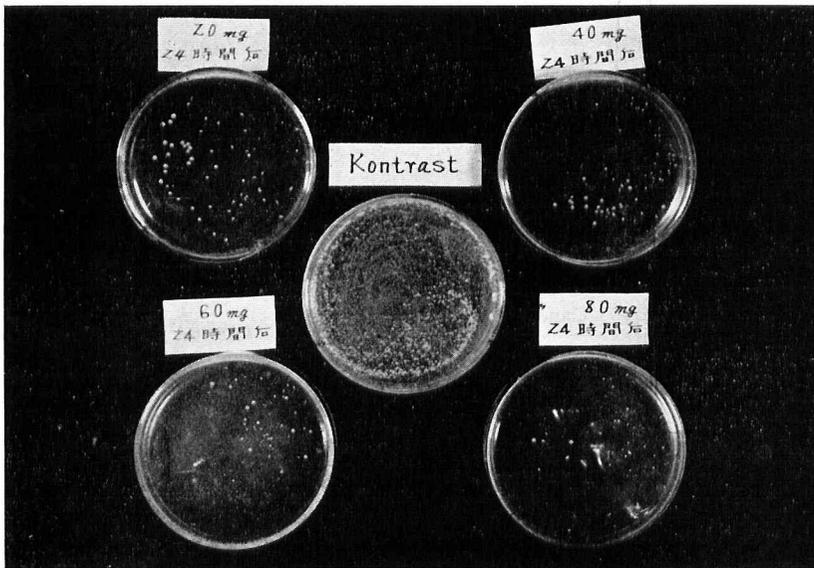
第11図 pyocyanine 加 G-P 水 (2~20mg/4ml) における Candida の発育



第12図 Pyocyanine 加 G-P 水 (40mg/4ml) における Candida の発育



第 13 図 Pyocyanine 加 G-P 水 (20~80mg/4ml) における Candida の発育 (平板培地移植による発生集落)



3. *P. aeruginosa* 培養濾液の透析外液は、内液に比し *Candida* に対する発育抑制力は強く、透析外液のクロロホルム抽出物の抑制作用は更に強い。なお本菌培養濾液から分離した Pyocyanine は *Candida* の発育を強く抑制する。

4. 以上より、*Candida* に対して拮抗作用を示す腔内細菌は、主としてその中間代謝産物によって *Candida* の発育を阻害するとみることができる。

第4章 総括並びに考案

先ず *Candida* の腔からの検出頻度をみるため、外来患者 154 名を調べ、その内 22 名、14.3% にこれを検出した。その同定結果は、*C. alb.* が 81% で最も多く、*Jorulopsis glabrata* がこれに次ぎ、その他に *C. Krusei*, *C. tropicalis* が認められた。

次に *C. alb.* の発育至適 pH をみたが、文献による

と、その発育 pH 域はかなり広いものようで、高山 (1960) ①は pH 3.6~8.4, 水野 (1960) ②は pH 3.0~9.2 と述べている。発育至適 pH については、Jonson (1954) ③は pH 5.1~6.4 であるとしているが、著者の成績では pH 4.6~6.0 において最も旺盛な発育が認められ、比較的酸性 medium によく発育することがわかる。従つて、Candida は比較的酸性の腔から検出される場合が多いことは容易に想像されるところであり、著者の成績では、pH 4.8 以下の腔からは 28%, pH 5.0~6.8 10%, pH 7.0 以上の腔からは 7% に検出され、鈴木 (1956) ④の pH 4.8 以下 31.25%, pH 5.0~6.8 12.5% の成績とはほぼ一致する。また一般に腔内容の pH の低い妊婦に、非妊婦より検出頻度が高いことは諸家の認めるところで、妊婦:非妊婦の検出頻度を高山 (1960) ①は 19.2%:10.6%, 鈴木 (1956) ④は 22.0%:13.0%, 貴家 (1954) ⑤は 32.1%:18.0%, 須川 (1961) ⑥は 40.2%:21.8% と報告し、妊婦は 19% から 40%, 非妊婦では 10% から 21% の検出率が挙げられており、著者の成績では妊婦 24%, 非妊婦 10% で、妊婦における検出率の方が遙かに高率であつた。このように妊婦に検出率が高いことは Estrogen の増加による腔内酸度の上昇が主因をなすと考えられるが、更に高山 (1960) ①は妊娠による Estrogen 代謝の変動と関連して起る血中ビタミン B₂ 量の減少も関係するといふ。また年令別の検出頻度は、水野 (1960) ②は 20 才代 25%, 30 才代 15.5%, 40 才代 11.9%, 50 才代 6.7%, 須川 (1961) ⑥は 20 才代 34.2%, 30 才代 27.2% とし、著者の成績では 20 才代 12%, 30 才代 19%, 40 才代 13%, 50 才代 9%, 60 才代 2% であり、夫々差異はあるが、高年者より 20~30 才代の比較的若年者に高率に認められることは、これまた腔内容の性状と関係があるものと考えられる。また腔内 Candida 陽性者の発症頻度は、水野 (1960) ②によれば Candida 陽性患者の 30% と述べているが、著者の成績でもこれとはほぼ同率の 31.8% に発症を認め、妊婦、非妊婦別の発症頻度は、水野 (1960) ②は妊婦 26.5%, 非妊婦 34.2%, 鈴木 (1956) ④は妊婦 22.7%, 非妊婦 27.7% を挙げ、著者の成績では妊婦 18.1%, 非妊婦 45.4% で、妊婦に比し非妊婦に発症者が多い。このように発症頻度が寧ろ妊婦に少いのは、漏出性腔内容の増量と Estrogen 代謝に基く組織の抵抗性の増大によるものと考えられる。要するに Candida は、性状の不良な腔内より酸性度の高い性状の良好な腔に検出されやすいことは、他の腔炎起因菌とは趣きを異にしており、注意さるべき点である。

さて Candida は、抗生物質使用に際して所謂菌交

代現象として発現することは周知の通りである。その発現頻度は、Weinstein (1954) ⑦は Penicillin 1.46%, Pc Streptomycin 併用 4.65%, Oxytetracycline 12.92%, Chloramphenicol 15.2% とし、Kostic (1955) ⑧は 104 例の腔トリコモナス感染症に局所に 12 ♀, 経口的に 1 日 4 ♀ の Chlortetracycline, Oxytetracycline を投与し 42.3% に Candida の出現を認め、鈴木 (1956) ④は抗生物質を腔内投与した 8 例中 Pc 6 日間, Oxytetracycline 8 日間投与した各 1 例に Candida の出現をみたことを報告しており、また水野 (1960) ②は、Pc 腔坐薬 2~3 回使用により 10 例中 3 例、ペニギン 1~5 回使用後 6 例中 3 例、ペニギン C 使用例 21 例中 7 例に夫々 Candida の出現を認め、Hexesterol 含有カルバルゾン腔錠を使用した 30 例中 6 例が腔内に Candida の出現と同時に外陰の痒痒感を訴えたと述べている。著者の成績では、ペニギン使用例 16 例中 6 例 (38%) に治療途中 2~6 日に Candida の出現を認め、ペニギン、Estrogen 局所併用例で 3 例中 1 例に治療中 Candida を検出し得た。以上の如く、抗生物質の使用により腔に Candida の出現をみることは明らかであり、また抗生物質の経口的長期使用に際しては、時として全身的 Candida 症を招来することがあるが、この場合には腸内ビタミン合成細菌叢の発育阻止による血中ビタミン B₁, B₂ 減少のための全身乃至粘膜抵抗の減弱に基因するとされている (Harris (1950) ⑨, Leitner (1950) ⑩, Biermann (1951) ⑪, 二宮 (1954) ⑫, 青山 (1955) ⑬, 中村 (1955) ⑭)。しかし、抗生物質そのものに直接的な Candida 発育促進作用があるか否かについては異論があり、Dogliotti (1957) ⑮は抗生物質は Candida の発育を促進すると共に、毒性をも強めると述べ、Moore (1951) ⑯, Pappenfort (1951) ⑰, 姜甘 (1952) ⑱, 菊地 (1955) ⑲も酸素消費量の増加等から、抗生物質の Candida に対する直接的発育促進作用を認めているが、一方、堂野前 (1952) ⑳, 相沢 (1955) ㉑, 石川 (1960) ㉒等は抗生物質は Candida の呼吸に影響を与えないとし、また Woods (1950) ㉓, Pappenfort (1951) ⑰, Johnson (1954) ㉔, 久保 (1955) ㉕, 水野 (1960) ②は Pc, Streptomycin, Chloramphenicol, Chlortetracycline 等には特に Candida に対する発育促進作用はないとしている。著者も Pc, Streptomycin を使用し、種々の濃度、培地条件で C. alb. に対する発育促進作用について実験したが、これを肯定し得る成績は得られず、Candida の腔内寄生、並びに抗生物質による腔内出現には、他の腔内細菌叢との共棲乃至拮抗現象等腔環境の変化が主要な

作因をなすと考えた。

この点に関し、Pastinsky (1954)^{②④}は一般に *Candida* の発育は pH と関係があり、腔では腔内容の pH が屢々中性乃至アルカリ性に傾くため口腔にくらべて *Candida* の検出率が少いとしており、Woods (1950)^{②⑤} は *Candida* と拮抗状態にある細菌叢との栄養の競合に注目し、老木 (1955)^{②⑥}、阿多実 (1955)^{②⑦}、小口 (1960)^{②⑧} は細菌叢中の或る種細菌が産生する *Candida* 発育抑制物質を重視している。即ち、*Candida* 症発生の前提条件として、① *Candida* 寄生個所における酸度の上昇、② *Candida* と栄養の競合により拮抗性を示す細菌の消滅、③ *Candida* に対する発育抑制物質を産生する細菌の消滅等が挙げられており、これを腔 *Candida* 症のみに限つた場合、何れの説が最も重視されるべきであるかは今後の研究に俟たねばならぬ現況である。抗生物質投与によつて腔内容に pH の低下をみることは周知の通りであるが、これには腔の複雑な生物学的機構も関与するし、抗生物質投与による腔内 *Candida* の出現に対しては、単に酸度の上昇ばかりでなく環境の変化、腔内細菌叢への影響も考慮されるべきである。元来性状の不良な腔内には所謂細菌叢として諸雑菌が拮抗平衡の状態で生棲しており、抗生物質により *Candida* が出現する際にはこれら細菌叢に変動がみられることは野嶽 (1954)^{②⑨}、貴家 (1954)^⑥、小川 (1958)^⑩ も指摘し、著者もこれを認めたが、栄養の競合によるか発育抑制物質の産生によるかは別として、これら細菌と *Candida* との拮抗作用がこの場合重要な因子として働くことは否定し得ないと思われる。同時に、*Candida* が清浄度の比較的良好な腔に高頻度に検出されるところから、Döderlein 腔桿菌との共棲作用についても検討を要するが、従来 Döderlein 腔桿菌は、岡本 (1923)^⑪、天谷 (1924)^⑫、勝野 (1926)^⑬、石井 (1950)^⑭、小川 (1958)^⑩ によれば *Candida* に対しては影響せぬとし、秋穂 (1956)^⑮ は Döderlein 腔桿菌の 1 株に却つて *C. alb.* に発育抑制的に作用したと述べている。著者の実験成績では、Döderlein 腔桿菌の各型共に *Candida* との間には共棲作用は呈さず、拮抗作用も認められなかつた。従つて以下には、主として *Candida* と他の腔内細菌との間の拮抗作用を実験的に検討し、腔 *Candida* 症の成因についての基礎的解明を試みた。

小川 (1958)^⑩ は *C. alb.* と *E. coli*, *Klebsiella*, *P. aeruginosa* 各菌株との混合培養において *Candida* 胞子数の減少をみ、小口 (1960)^{②⑧} は *C. alb.* との混合培養によつて *Klebsiella*, *Proteus vulgaris*, *E. coli* がその順に *C. alb.* の発育を抑制することを報

告している。著者は Sabouraud 培地における混合培養にて、*St. 209p*, *St. cit.* には *Candida* に対する拮抗作用を認めなかつたが、*Kl.*, *St. alb.*, *E. coli* FC-1, *E. coli* FC-2 及び頸癌患者腔から分離した雑菌株の内の多数に *Candida* に対する拮抗性を認めた。また、*Candida* の発育を抑制する群 (*Kl.*, *St. alb.*, *E. coli* FC-1, *E. coli* FC-2) と非抑制群 (*St. 209p*, *St. cit.*) とに別けて pH の変動及び糖消費の状態をみると、夫々単独培養の際には抑制群と非抑制群との間に著しい差はなく、*Candida* との混合培養の際には、糖消費量は寧ろ非抑制群との混合培養において増加しており、このことから、*Candida* の栄養源である糖の消費の大なる菌株が *Candida* の発育を抑制するのではなく、また混合培養において非抑制群に糖消費量が大きである点は、*Candida* 自身が消費するものと考えられ、拮抗細菌の *Candida* 発育抑制作用が単なる栄養素の競合によるものとの見解には遽かに賛意を表し難い。即ち、この場合の拮抗作用は、*Candida* の発育を阻害する何らかの中間代謝産物の産生によることが推測され、その化学的性状の把握は、ひいては腔 *Candida* 症の成因の解明に役立つものとして興味を覚えさせる。

嘗て *v. Mallinckrodt* (1952)^⑯ は *St. aureus*, *Proteus vulgaris*, *Strept. haemolyticus* 等の培養濾液に *Candida* に対する発育抑制作用のあることを報告しており、最近では小口 (1960)^{②⑧} が *E. coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella* の培養濾液添加により *Candida* の発育が抑制されることを報じ、また R. I. を使用しての代謝実験から、これら培養濾液の *Candida* に対する作用機序として菌体内の酸化的磷酸化阻害、蛋白合成の阻害を推定している。著者は、*Kl.*, *St. alb.*, *E. coli* FC-1, *E. coli* FC-2 の各菌株及び腔から分離した雑菌株の 1% G-P 水培養濾液を用いて実験した結果、*E. coli* FC-1 の培養濾液にも *Candida* に対する発育抑制作用がみられたが、雑菌株においてより強い作用がみられ、特に *P. aeruginosa* 培養濾液に強い発育抑制作用が認められた。また、その抑制物質はクロロホルム層に移行することを認め、且つ菌体成分にはその作用はないことを知つた。著者は更に、*P. aeruginosa* 培養濾液の透析内液、外液及び外液のクロロホルム抽出物質の 3 種について実験し、透析外液のクロロホルム抽出物質が最も強い抑制作用をあらわすこと及び本菌培養濾液から抽出分離した Pyocyanine に *Candida* に対する発育抑制作用のあることを認めた。Pyocyanine は *Trichophyton*, *Microspore group* に抗菌性を有す

る(小松(1949)^{①②})といわれているが、上記の如く *Candida* にも作用すると考えられる。以上の実験成績から、著者は、腔 *Candida* 症発生の基礎には、腔内酸度及び拮抗菌との栄養の競合等の因子と共に、*Candida* に拮抗的に働く腔内細菌叢の中間代謝産物が一層重要な因子として関与するものと考えられる。

結 論

1. 外来患者154名中22名(14.3%)に、腔から *Candida* を検出し得た。比較的若年者及び妊婦に多く、また腔内 pH 4.8 以下の腔内性状の良好なものからの検出率が高かつた。

2. 分離した *Candida* 28株の内 *C. alb.* は23株(82%)で最も多く、*Torulopsis glaburata* 3株(10%)がこれに次ぎ、他に *C. Krusei*, *C. tropicalis* 各1株が認められた。

3. *C. alb.* の発育に耐え得る pH 域は比較的広く、pH 4.6~6.0 の酸性 medium 性に発育が最も旺盛に認められた。

4. 抗生物質(ペニギン)使用により16例中6例(38%)に *Candida* の出現を認めたが、実験的に、抗生物質の *Candida* に対する直接的な発育促進作用は認められなかつた。

5. *Candida* と *Döderlein* 腔桿菌との間には共棲作用(Symbiosis)、拮抗作用共に認められないが、大腸菌との S 培地混合培養において *Candida* の発育はかなり抑制され、腔から分離した雑菌株の多くに *Candida* に著明に拮抗作用を示すものを認めた。

6. 糖の消費及び pH の変動から、*Candida* に対する拮抗作用には必ずしも栄養素の消費または pH の影響のみが主因をなすものとは考え難い。

7. 雑菌株及び *P. aeruginosa* 培養濾液中の *Candida* に対する発育抑制物質はクロロホルム層に移行しやすく、後者の透析外液クロロホルム抽出物は強い抑制作用を示し、また本濾液から分離した *Pyocyanine* は *Candida* の発育を強く抑制した。一方菌体成分抽出物質には *Candida* に対する発育抑制作用は認められない。

8. 以上より、腔 *Candida* 症発生の基礎には、腔内酸度及び拮抗菌との栄養の競合等の諸因子と共に、腔内細菌叢の中間代謝産物が一層重要な因子として関与することが考えられる。

稿を終るに臨み御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師岩井教授に深謝すると共に終始多大な御教示をいただいた石井講師に深謝いたします。尚御協力いただいた教室各位に感謝いたします。

本論文の要旨は第24回日本産科婦人科学会関東連合地方部会の席上において発表した。

文 献

- ①高山俊典：日産婦会誌，12：815，1960 ②水野重光：第12回日産婦学会宿報要旨 ③Johnson, S. A. : Arch. Derm. Syph., 70 : 49, 1954 ④鈴木馨：日産婦会誌，12：985，1960 ⑤貴家寛而・他：日産婦会誌，6：369，1954 ⑥須川 信・他：日産婦会誌，12：215，1961 ⑦Weinstein, L. et al. : New Eng. J. Med., 25 : 247, 1954 ⑧Kostic, P. : Zbt. H. u. G. Krh., 91:415, 1955 ⑨Harris, H. J. : J. A. M. A., 142 : 161, 1950 ⑩Leitner, Z. A. : Brit. Med. J. 1 : 491, 1950 ⑪Biermann, H. R. et al. : J. Lab. & Clin. Med., 37 : 394, 1951 ⑫二宮春忠：内科の領域，3：28，1954 ⑬青山進午・他：日医事新報，1606：648，1955 ⑭中村恒男：小診療，18：377，1955 ⑮Dogliotti, G. C. : Zbt. H. u. G. Krh., 97 : 169, 1957 ⑯Moore, M. : Arch. Derm. Syph., 64 : 499, 1951 ⑰Pappenfort, R. B. et al. : Arch. int. Med., 88 : 929, 1951 ⑱美甘義夫：日臨，10：105，1952 ⑲菊地三郎・他：日内会誌，44：60，1955 ⑳堂野前維摩郷・他：日臨，10：201，1952 ㉑相沢春海：Chemotherapy, 3 : 260, 1955 ㉒石川短子：日産婦会誌，12：625，1960 ㉓Woods, J. W. et al. : J. A. M. A., 142 : 161, 1950 ㉔久保郁哉・他：日臨，13：1，1955 ㉕Pastinsky, S. et al. : Ex. Med. Derm. Ven., 8 : 220, 1954 ㉖老木英男：Chemotherapy, 2 : 166, 1955 ㉗阿多実 茂：綜医学，12：691，1955 ㉘小口圭太郎：日産婦会誌，12：609，1960 ㉙野嶽幸雄・他：産婦人科実際，3：173，1954 ㉚小川安正：日産婦会誌，10：845，1958 ㉛岡本俊太郎：十全会誌，40：822，1923 ㉜天谷賢作：千葉医学誌，12：914，1924 ㉝勝野邦雄：日婦誌，21：1136，1926 ㉞石井次男：日産婦会誌，4：1，1950 ㉟秋穂祐美：医学研究，26：162，1956 ㊱v. Mallinckrodt : Ex. Med. Derm. Ven. 6 : 334, 1952 ㊲小松信彦・他：ペニシリン II-B, 110, 1949 ㊳小松信彦・他：ペニシリン II-B, 115, 1949