

肺結核患者における *Candida* 属の検出と その菌学的研究

1 肺結核患者における *Candida* 属検出について

国立療養所 清光園

甲 斐 崎 勇

(昭和 29 年 2 月 24 日受付)

緒 言

モニリア症 *Moniliasis* は無子囊性分芽菌の1種 *Candida albicans* によつておこる疾患でしばしば口腔の鰐口瘡として現われるほか種々の口内炎, その他粘膜, 皮膚を侵す。従来モニリア症ことに内臓を侵す場合は比較的稀であつたから, あまり臨床家の注意をひかなかつたのであるが近來抗生物質の普及に伴いとくにペニシリン, ストレプトマイシン, クロロマイセチン, オーレオマイシン, テラマイシンなど一連の抗生物質が臨床に広く使用されるとともにモニリア症の報告が増加しつつある。(Woods, Zimmerman, 美甘, 堂野前)。抗生物質が生体内で *Candida* の増殖をおこす機序については諸種の説がある。美甘氏はペニシリンを加えた培地上の *Candida albicans* の発育状態および集落数の変化またはペニシリンによる *Candida albicans* の酸素消費量から抗生物質による *Candida* の直接発育促進作用を重要視しており, 上塚, 杉野氏も同様の見解をのべている。また抗生物質の直接発育促進はみとめられず抗生物質によるビタミンB 欠乏が粘膜の抵抗を減弱せしめて *Candida albicans* の増殖ないし毒性の増強をきたすとする見解がある。すなわち Harris, 樋口教授がそれである。樋口教授は抗生物質使用によりB欠乏がおこり, ことに糞便中B群は著明に減少することなどその他動物実験によりビタミン欠乏症は *Candida albicans* の感染および毒力に影響をあたえたとのべている。要するに両者の関係については確定的な実験的根拠にとほしくその発生機序については異論の多いところであるがいずれにしても臨床抗生物質治療中に *Candida* の出現増殖することは当然考えられる。もちろん *Candida albicans* が検出されたからといってただそれだけで組織, 臓器のモニリア症が存すると診断しえないが, このような場合でも強力な抗生物質療法を行う場合 *Candida* はますます増殖して病原的意味をもつようになり二次的にモニリア症をおこす可能性が考えられる。私はかかる観点から主として結核患者の喀痰中より *Candida* 属の検出をおこない抗生物質ならびに化学療法剤との関係の一端をうかがわんとしたのでここに報告する。

検 査 方 法

早期時喀痰および唾液・糞便を滅菌シャーレにとり

Sabouraud 培地に培養 2~7 日後判定しこれを Martin の方法を基として同定を行つた。

検 査 成 績

i) 健康者の喀痰・唾液中における *Candida* 属の検出成績

健康者 63 例の喀痰中より *Candida* 属を検出し得たものは9例 (14.3%) であつた。

第1表 健康者喀痰中 *Candida* 属検出成績

検査例数	分 芽 菌 検 出 例			計
	卅	卅	+	
63	1	1	7	9 (14.3%)

集落数 卅 20以上, 卅 10~19, + 9以下

ii) 肺結核患者の痰喀および糞便中における *Candida* 属の検出成績

a) 喀痰中 *Candida* 属検出成績

肺結核患者 633 例の喀痰中 *Candida* 属を検出し得たものは 206 例 (32.5%) でその中 22.6% が *Candida*

第2表 結核患者喀痰中 *Candida* 属検出成績

性別	検査例数	検 出 例				検出せず
		卅	卅	+	計	
男	466	39	25	84	148 (31.7%)	318
	633	56	37	113	206 (32.5%)	427
女	167	17	12	29	58 (34.7%)	109

albicans であつた。これを性別にみると男466例中148例 (31.7%), 女 167 例中 58 例 (34.7%) である。さらに年令別にみると 10~19 才のもの 23 例中 6 例 (22.2%), 20~29 才のもの 353 例中 97 例 (27.5%), 30~39 才のもの 185 例中 72 例 (38.9%), 40~49 才 54 例中 22 例 (40.7%), 50~59 才 16 例中 7 例 (43.7%), 60 才以上 2 例中 2 例 (100%) となり高令者程検出率の増す傾向がみられる。

b) 糞便中 *Candida* 属検出成績

肺結核患者 133 例の糞便中 *Candida* 属を検出しえたもの 46 例 (34.7%) である。なお同一人の喀痰および糞便を同時にとり検査せる 133 例において喀痰・糞便

第3表 年齢層別による結核患者喀痰中

Candida 属検出成績

年 令	検 査 例 数	検 出 例			計
		冊	冊	+	
10~19	23	2	0	4	6 (22.2%)
20~29	353	27	16	54	97 (27.5%)
30~39	185	14	12	46	72 (38.9%)
40~49	54	7	7	8	22 (40.7%)
50~59	16	5	1	1	7 (43.7%)
60~	2	1	0	1	2 (100%)

第4表 結核患者糞便中 Candida 属検出成績

検 査 例 数	検 出 例				検 出 せ ず
	冊	冊	+	計	
133	22	9	15	46 (34.7%)	87

の両者ともに陽性のもの 30 例、いずれか一方のみ陽性 32 例であつた。

c) Candida 属検出例の病型・病側・病巣の広さおよび空洞の有無

Candida 検出例 160 例、非検出例 340 例についてその病型・病側・病巣の広さ、空洞の有無を比較した。

第5表 Candida 属検出症例の病型・病側・病巣の広さ及び空洞の有無

	症 例 数	病 型					病 側			病 巣 の 広 さ				空 洞	
		虚	滲	増	混	硬	両	左	右	1 以下	2 ~6	4 ~6	6 ~6	有	無
検 出 例	160	36 (22.5)	16 (10)	70 (43.7)	35 (21.8)	3 (1.8)	70 (43.7)	24 (15)	30 (12.5)	30 (12.5)	40 (25)	43 (26.8)	11 (6.8)	65 (40.6)	59 (36.8)
非 検 出 例	340	84 (24.7)	21 (6.2)	152 (44.7)	72 (21.1)	11 (3.2)	125 (36.7)	63 (18.5)	68 (20)	110 (32.3)	68 (20)	71 (20.8)	7 (2.1)	97 (28.5)	159 (46.7)

第6表 Candida 属検出例の臨床症状

	症 例 数	咳 嗽			喀 痰				体 温				赤 沈				結 核 菌 所 見		
		-	+	冊	-	10 以下	20 以上	20 以上											
検 出 例	160	81 (50.6)	65 (40.6)	14 (8.7)	14 (8.7)	87 (54.3)	25 (15.6)	34 (21.2)	79 (49.3)	65 (40.5)	11 (6.8)	5 (3.7)	54 (33.7)	44 (27.5)	20 (12.5)	42 (26.2)	62 (38.7)	31 (19.3)	67 (41.8)
非 検 出 例	340	204 (60)	129 (37.9)	9 (2.8)	53 (15.5)	193 (56.2)	50 (14.7)	44 (12.9)	215 (63.2)	110 (32.3)	14 (4.1)	1 (0.3)	153 (45)	105 (30.8)	28 (8.2)	54 (15.2)	104 (30)	82 (24.1)	154 (45.3)

病型は主滲出型・主増殖型・混合型・硬化型および虚脱療法後に分け病側は左側・右側・両側に、病巣の広さは両肺野の $\frac{1}{6}$ 以下、 $\frac{1}{6} \sim \frac{2}{6}$ 、 $\frac{2}{6} \sim \frac{4}{6}$ 、 $\frac{4}{6} \sim \frac{6}{6}$ とした。第5表に示す如く Candida 検出例と非検出例の間において病型・病側ともに差異をみとめなかつたが病巣の広さは Candida 検出例において広範囲を示すものが多く空洞もまた Candida 検出例において高率にみとめられる傾向があるようである。

d) Candida 属検出例の臨床症状

Candida 属検出例 160 例、非検出例 340 例の臨床症状(咳嗽・喀痰・体温・赤沈・排菌状態)を比較した。咳嗽・喀痰の回数、体温の上昇、赤沈促進ともに Candida 検出例においてより著明であり非検出例に比し一般に高率を示す傾向がみられる。排菌状態との間には明らかな差異をみとめなかつた。

iii) 抗生物質ならびに化学療法剤使用による Candida

第7表 ストレプトマイシン使用患者喀痰中

Candida 属検出成績

検査症例	検査例数	検 出 例				検 出 せ ず
		冊	冊	+	計	
ストマイ 使用患者	339	25	21	68	114 (33.6%)	225
ストマイ 非使用患者	161	15	10	21	46 (28.5%)	115

属検出成績

a) ストレプトマイシン使用者喀痰中 Candida 属検出成績

ストレプトマイシン使用者群と非使用者群についてその検出率を比較した。ストレプトマイシン使用者群では 339 例中 114 例 (33.6%) に、非使用者群では 161 例中 46 例 (28.5%) に Candida 属が検出された。スト

レプトマイシン使用者群においてわずかに高率にみとめられる。さらにストレプトマイシン使用量による *Candida* 属検出率の差異についてみるとストレプトマイシン

第8表 ストレプトマイシン使用量による *Candida* 属検出成績

検査症例	検査例数	検 出 例			計
		冊	冊	+	
ストマイ 9g 以下	23	2	1	7	10 (43.4%)
10~39g	197	13	14	39	66 (33.5%)
40g 以上	119	11	6	21	38 (31.9%)

ン使用量 9g 以下 23 例中 10 例 (43.4%)、10~39g 197 例中 66 例 (33.5%)、40g 以上 119 例中 38 例 (31.9%)で各群の検出率とストレプトマイシン使用量との間に一定の傾向をみとめがたい。

b) ストレプトマイシン非使用者喀痰中 *Candida* 属検出成績

ストレプトマイシン非使用者群 161 例中 46 例 28.5%に *Candida* 属が検出されたが、これをさらにストレ

第9表 ストレプトマイシン非使用者群における *Candida* 属検出成績

検査症例	検査例数	検 出 例			計
		冊	冊	+	
ベニシリン	16	3	2	4	9 (56.2%)
パス	48	3	6	11	20 (41.6%)
コンテベン	35	3	0	1	4 (11.4%)
無処置	62	5	3	5	13 (20.9%)

プトマイシン以外の主療法すなわちパス、ベニシリン、コンテベン使用群と無処置群の4群に分け観察した(ベニシリン、パス、コンテベンの2種以上を使用したことのあるものはその主とみられるものをとつた)。その検出率はベニシリン使用者群 16 例中 9 例 (56.2%)、パス使用者群 48 例中 20 例 (41.6%)、コンテベン使用者群 35 例中 4 例 (11.4%)、無処置群 62 例中 13 例 (20.9%)である。しかしながらこのような個々の薬剤と検出率との関係を考えるにあたっては第7表、第9表に示されたストレプトマイシン使用者群および非使用者群ではストレプトマイシン、ベニシリン、パス、コンテベンなど2種以上の薬剤を使用した場合がかなり多いので1種類の薬剤についての検出率を云々する場合には適当でないと考えられる。

よつてストレプトマイシン、パス、コンテベン、ベニシリン、無処置群の各単独使用例を選び出しその中から

の検出率について調査した。すなわちストレプトマイシン単独使用群 56 例中 23 例 (41%)、パス単独使用群 25 例中 10 例 (40%)、コンテベン単独使用群 26 例中 4 例 (15.4%)、ベニシリン単独使用群 5 例中 3 例 (60%)、無処置群 45 例中 9 例 (20%)でこれは第9表の検出率とよく一致する。

第10表 ストマイ・ベニシリン・パス・コンテベン各単独使用例における *Candida* 属検出成績

検査症例	検査例数	検 出 例			計
		冊	冊	+	
ストレプトマイシン	56	7	4	12	23 (41%)
ベニシリン	5	1	1	1	3 (60%)
パス	25	2	3	5	10 (40%)
コンテベン	26	3	0	1	4 (15.4%)
無処置	45	4	2	3	9 (20%)

総括ならびに考按

健康者の喀痰および唾液よりの *Candida* 属の検出成績については Martin, Todd, Tanner, Haler, Slack などの報告があり何れも 10~20%の検出率をみるという。われわれの成績も 14.3% であつた。結核患者喀痰中の *Candida* 属検出成績については Fisher は 160 例中 28%にその中 *Candida albicans* 13%, Schwarting は 500 例中 20% にその中 *Candida albicans* 17%, Burt は 693 例中 42% にその中 36% に *Candida albicans* を検出した。そのほか Marett (52%), Norris (8.5%), Maher (10%) の成績がある。わが国においても東郷氏は 133 例中 24.1% に *Candida* 属をその中 19.5% に *Candida albicans* をみとめ美甘氏は 283 例中 57.6% に、河盛氏は 323 例中 31.9% に *Candida* 属をその中大部分が *Candida albicans* であるとのべている。われわれの成績は 633 例中 206 例 32.5% に *Candida* 属を検出しその中 143 例 22.6% が *Candida albicans* となつている。諸家の報告による検出率の間には相当の差異がみられるがこれは検査対象・検査時期の相違によるものであろうしわれわれの成績もこれらの成績とはほぼ一致する。性別にみると男 34.7%, 女 31.9% で差をみない。年令別の検出率を比較すると 10~19 才, 20~29 才, 30~39 才, 40~49 才, 50~59 才, 60 才以上においてそれぞれ 22.2%, 27.5%, 38.9%, 40.7%, 43.7%, 100% となり高令者程検出率の増す傾向がみられるようである。尾関氏らは成人層において最も検出率低く年令が低下するに従い検出率は増加し一方老年層においても高率にみとめられるとのべている。

われわれの例では幼時・学童時の症例なく若年者の検出率は不明であるが高令者においては同様の成績がみられる。糞便中の *Candida* 属の検出成績については正常便において Benham, Hopkins は 100 例中 36% に, Schnoor は 314 例中 33%, Lawler, Donald らは 39%, 樋口教授は 63 例中 28% に *Candida* 属を証明している。われわれの結核患者における成績においても 133 例中 46 例 34.7% であった。なお同一人の喀痰・糞便を同時にとり検査すると両者の間には平行せる関係がみられるようであるが必ずしも一致しない。*Candida* 属検出例と非検出例においてその病型・病側・病巣の広さ、空洞の有無、臨床症状との差異をみると病型・病側には差異をみとめえないが *Candida* 検出例には病巣の広範囲なものも多く空洞も高率にみとめられ臨床症状は非検出例に比し著明となる傾向がみられるようである。

しかしながら河盛氏は 137 例の調査においてこれらの間には差異はみとめえないとのべている。抗生物質と *Candida* 属の関係については数多くの報告をみるが、とくに抗生物質投与による *Candida* 属検出率の変動については美甘氏は肺結核患者喀痰中に無治療の場合には 10~20% の陽性率のものがストレプトマイシン使用群では 60% に上昇するとのべている。また河盛氏らはストレプトマイシン使用群では 42.4%, 非使用群では 21.5% に *Candida* 属を検出するという。いずれもストレプトマイシン使用群は非使用群の 2~3 倍の検出率を示している(その後美甘氏は 283 例につきストレプトマイシン使用群 65.5%, 非使用群 53.7% の成績を出した)。われわれの成績ではストレプトマイシン使用群 339 例中 33.6%, 非使用群 161 例中 28.5% に *Candida* 属を検出しストレプトマイシン使用者において高率にみとめられるが美甘、河盛氏らの 2~3 倍にみとめられるとする報告と比較するとき検出率の差が少ないことが注目される。ここで問題となるのは検査対象である。河盛氏の症例ではストレプトマイシン使用者 118 例、非使用者 205 例でストレプトマイシン使用者は非使用者の約半数であるに反し、私の症例ではストレプトマイシン使用者 339 例、非使用者 161 例でストレプトマイシン使用者は非使用者の約 2 倍となつてゐる。今この検査対象となつてゐる 2 つの集団において重症・中等症・軽症と患者の分布状態が一様であるとみなし一般にストレプトマイシンを使用せるものに病状の進展せるものが多いという仮定が許されるならば、ストレプトマイシン使用者が非使用者に比し少数であるということはストレプトマイシン使用者の中に重症者側(病状の進展せるもの)がより高率に含まれる可能性がある。これに反しストレプトマイシン使用者が非使用者より多数であるということは、かなり広範囲にストレプトマイシンが使用されており軽症例

の含まれる頻度も多いと考えられる。*Candida* が驚口瘡の病原体であり、かつ驚口瘡は衰弱せる患者に発生しやすいことより考えて患者の重症度すなわち全身状態と密接な関係があることは容易に想像される。

従つて河盛氏の発表したようなストレプトマイシン使用者比率の小さい集団では上にのべたような理由からストレプトマイシン使用者群に高率に出現する可能性は充分ありうるわけでストレプトマイシン使用者における高率の出現をたゞ単にストレプトマイシン使用によるものと解釈することは問題があると思われる。このことは先にのべたように *Candida* 属検出例において病巣の広さ、ならびに臨床症状が非検出例に比し著明であるという成績からして *Candida* 検出例が重症側に多い傾向のあることを示している事実を参考とするときよく理解できるのではあるまいか。われわれの検査症例はかかる見地よりみると、ストレプトマイシン使用者が広範囲に分布されているとみることができストレプトマイシン使用の有無により検出率に著明な差がないのもこの間の事情を物語るものといえよう。ストレプトマイシン使用量と *Candida* 属検出率の関係については尾関氏らはストレプトマイシン 50g 以上 4 例中 50%, 31~50g 18 例中 27.8%, 11~30g 5 例中 20%, 1~10g 5 例中 0 でストレプトマイシン使用量の増加するに従つて高率に出現する傾向があるとのべているが、われわれの症例では 9g 以下 23 例中 43.4%, 10~39g 197 例中 33.5%, 40g 以上 119 例中 31.9% でストレプトマイシン使用量増加による影響はみとめられず、かえつて小量使用例において高率ですらある。このことは前にのべたストレプトマイシン使用の有無による検出率とあわせ考えて興味がある。さらにストレプトマイシン非使用者群においてペニシリン使用群・パス使用群・コンテベン使用群・無処置群に分けて *Candida* 属の検出率をみるにそれぞれ 56.2%, 41.6%, 11.4%, 20.9% であり無処置群以下の比率のコンテベンおよび抗生物質としてのペニシリンは問題外としてパス使用例にかなりの高率に検出されたことは注目される。このことはまたストレプトマイシン使用者群の *Candida* 属検出率を大きくしている一因であると考えられる。

結 論

健康者および肺結核患者の喀痰・唾液および糞便より *Candida* 属を分離し次の如き結果をえた。

- 1) 健康者 63 例中 9 例 (14.3%) に *Candida* 属を検出し得た。
- 2) 肺結核患者 633 例中 *Candida* 属を検出し得たものは 206 例 32.5% で、性別によつては差異はみとめられないが高令者程検出率の増す傾向がみられた。
- 3) 糞便中よりの *Candida* 属の検出率は 133 例中

46 例 (34.7%) で、喀痰中 *Candida* 属の検出と平行関係がみられるようであるが必ずしも一致しない。

4) *Candida* 属検出例と非検出例との間において病型、病側には差異をみとめないが病巣の広さおよび空洞の出現は検出例において高率にみられる傾向があり臨床症状もまた検出例において著明である。

5) ストレプトマイシン使用群の検出率 33.6%, 非使用者群のそれは 28.5% でその間には著明な差をみない。なおストレプトマイシン使用量と検出率の間にも一定の傾向をみとめえない。このことからストレプトマイシン使用の有無によつてのみ *Candida* 属検出率を論ずることは困難である。

6) パス使用者群にとくに高率にみられる傾向がある。このことはストレプトマイシン非使用者群の検出率を大きくする原因の 1 つとなり得る。

拙筆にあたり終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師樋口教授・楠教授に心から感謝致します。なお本研究にあたり種々の御教示、御便宜をあたえられた国立療養所清光園中村院長はじめ医局員諸氏に深謝します。

(本論文の要旨は昭和 27 年 9 月第 4 回結核病学会九州地方会において報告した)

文 献

1) Woods et al: J.A.M.A. 145: 207, 1951.

2) Zimmerman: Arch. Path. 50: 591, 1950.

3) 美甘: 日本臨床, 10: 105, 昭 27.

4) 堂野前: 日本臨床, 10: 201, 昭 27.

5) Harris: J.A.M.A., 142: 161, 1950.

6) 樋口: 福岡医学雑誌, 44: 230, 昭 28.

7) Martin et al: J. Bact., 34, 99, 1937.

8) Todd, R.L.: Am. J. Hyg., 25, 212, 1937.

9) Haler, D.H.: Brit. Med. J., 1: 1052, 1937.

10) Slack, J.: J. Bact., 43: 193, 1942.

11) Fisher, V.: J. Am. Dental. Assoc., 23: 1665, 1936.

12) Burt, K.L.: Am. J. Trop. Med., 21: 427, 1941.

13) Marett, P.L.: Lancet., 222: 511, 1932.

14) Maher, S.J.: Am. Rev. Tubercu., 29: 239, 1934.

15) 東郷: 東京医誌, 59: 244, 1952.

16) 河盛: 臨床, 5: 402, 昭 27.

17) 尾関: 名古屋医学, 67: 257, 昭 28.

18) Benham, R. W. and Hopkins, A. M.: Arch. Dermatol. Syphilol., 28: 532, 1933.

19) Schnoor, T.G.: Am. J. Trop. Med., 19: 163, 1939.

20) Lawler, F.C.: Am. J. Pharm., 114: 47, 1942.