

〔特別掲載〕

(東女医大誌 第31巻 第10号)
(頁443—450 昭和36年10月)

実験白癬の研究

東京女子医科大学皮膚泌尿器科教室 (主任 中村敏郎教授)

東京女子医科大学病理学教室 (主任 今井三喜教授)

大学院学生 中 村 和 代
ナカ ムラ カズ ヨ

(受付 昭和36年9月26日)

緒 言

真菌性皮膚疾患中白癬の原因菌である白癬菌は、僅かの例外を除けばその大部分が毛髪、爪および角質層内に局限して発育する。従って角質層内への侵襲の状態を明らかにする必要があり、殊に髪内への侵襲門戸については今日まで明らかでなく、この解明を研究の拠所とした。すでに皮膚糸状菌の動物実験による組織学的研究の報告は、Hanawa¹⁾、Saevs²⁾、安藤³⁾、高橋⁴⁾・森川⁴⁾、武者⁵⁾らがあるが、精細な研究は比較的少ない。著者は数種の菌株をモルモット背部皮膚に接種し、紅斑出現後逐日皮膚組織を切除し、PAS染色を行ない菌の角質層内および毛髪内の侵襲状態について詳細に観察を行なった。

実 験

1. 実験材料

a 菌株:

Microsporum	<i>gypseum</i>
Trichophyton	<i>mentagrophytes</i>
Trichophyton	<i>ferrugineum</i>
Trichophyton	<i>rubrum</i>
Trichophyton	<i>schoenleinii</i>
Epidermophyton	<i>floccosum</i>

等の6種菌株である。*Trichophyton ferrugineum* は横浜市立大学医学部野口教授より、*Trichophyton schoenleinii* は慶応義塾大学医学部中条学士より分与されたものである。

b 実験動物

白色毛のモルモット (体重250~300g) を使用した。

2. 実験方法

モルモット背部の毛をできるだけ短剪し、刀にて浅く僅かに毛細管出血を認める程度に乱切して、被検菌を刀の背にて擦入。接種第1日より試験の局所病変の程度を毎日観察し、同時に紅斑発現後、逐日紅斑部位より組織片を採取した。組織片はツェンケル・ホルモールに固定し、セロイジン・パラフィン包埋を行ない薄切した。切片の厚さは、3.5~4.0 μ で皮膚表面に対して垂直の連続切片とし、PAS染色を行ない組織学的検索を試みた。

実 験 成 績

1. 肉眼的所見

a *Microsporum gypseum*

接種部位は接種第4日に発赤を生じ、第6日発赤は更に著明となり、第9日炎症は高度となり、淡黄色の鱗屑を形成、剝離せる鱗屑裏面は多数の突起を出し、この突起が表皮に陥入している。鏡検すれば芽胞の密集であり菌糸を混ざる。第10日炎症は最高度となり、痂皮は触れれば容易に脱落し被毛は消失して糜爛面を露出する。第12日以後炎症は頓に衰え落屑と共に発赤は消退し、3~4週後には全治する。

b *Trichophyton mentagrophytes*

接種部位は接種第6日に紅斑の発現を認めた。第7日紅斑は拡大し発赤が更に著明となり灰白色

鱗屑を形成する。第9日発赤は最高度に達し被毛は消失する、鱗屑も癒合して大となり、厚さを増す。鏡検すれば多数菌糸が屈曲しつつ塊状をなしているのを認める。第11日以後は落屑と共に炎症は漸次消退し、第19日に皮膚は僅かにに落屑をのこす、3～4週後には全治する。

c *Trichophyton rubrum*

接種部位は接種第9日軽度の発赤を認める。第12日発赤は著明となる、第14日炎症は漸次増悪し、第18日炎症は最高度に達し被毛は消失、鱗屑痂皮を形成する。第21日以後は炎症は衰え僅かに落屑をのこす。4～5週後に全治する。

d *Trichophyton ferrugineum*

接種部位は接種後第4日発赤を認める。第5日更に発赤は著明となり、僅かに細い鱗屑を認める。第9日落屑と共に発赤は衰え、共に発赤は衰え、第12日発赤は消退し、3週間後に全治する。

e *Trichophyton schoenleinii*

接種部位は接種後第4日瀰漫性に発赤を呈し、第9日には発赤が著明となる。第11日淡黄白色の菌甲が麻実大に2箇散在性に孤立して発現、その菌甲は小豆大に発育する。菌甲周辺に限局せる紅斑を認める。触れれば菌甲は容易に脱落する。鏡検すれば菌糸を認める。第20日菌甲は自然脱落し潮紅陥凹せる糜爛面を遺す。3～4週後全治する。

f *Epidermophyton floccosum*

始終認めるべき所見は示さなかつた。

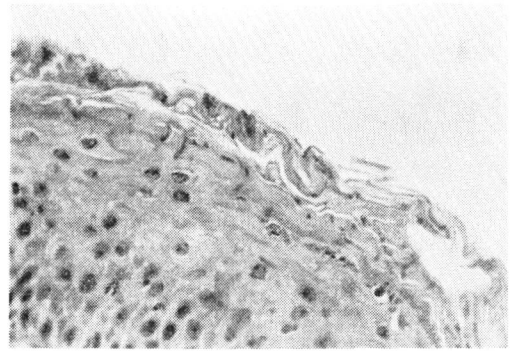
組織学的所見

a *Microsporium gypseum*

接種後第6日角質層は肥厚し一部には有棘細胞の軽度浮腫があり不全角化を認める。角質層内および顆粒層内に甚だ多数の菌要素が集団をなして存在するのを認める。(写真1)。特に菌が毛幹を纏絡し、毛漏斗部より毛上皮と毛内根鞘との間の小間隙に糸状をなして存在する。第9日有棘細胞は、やや浮腫を増し細胞増加が見られる。空洞形成と表皮乳頭の延長が認められる。真皮は僅か瀰漫性に細胞浸潤が現われる。前述の如き毛上皮に沿ってさらに下降を示す菌糸を見る他、角質層内にも存在するが有棘細胞層に菌の存在は認められない。第12日表皮内に多数の多形核白血球、リンパ球の細胞浸潤、および空洞形成がある。なお表皮乳頭が延長し、真皮は上部において細胞浸潤を見る。菌要素は毛球よりやや上部で二分岐し、一は

毛皮質内に侵入、一は毛球に沿って下降する。毛皮質内に侵入した菌要素は更に二分岐し一は尖端を上方に向け発育する。一は尖端を下方に向け屈曲しながら発育し毛球内は菌要素で充満する

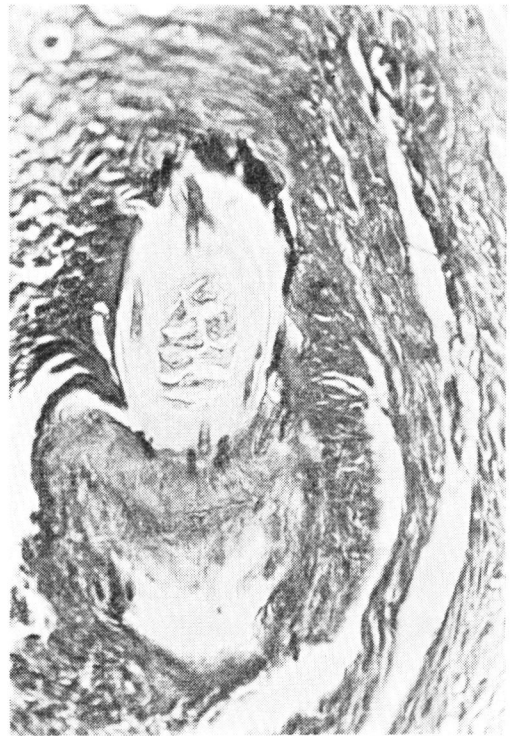
(写真2, 図1)。



(写真1)

Microsporium gypseum (8×42×1.25)

接種後第6日角質内および顆粒層内に菌要素が存在する。



(写真2) (8×42×1.25)

Microsporium gypseum 接種第12日目毛球上部より毛髪内に菌要素が侵入。

髪を認めることができない程度に発育する。菌要素は毛幹中央部まで下降して外根鞘，内根鞘，毛皮質に侵入し尖端を下方に向けて非常に多数の菌糸が束状になって下降する(写真3，図2)。

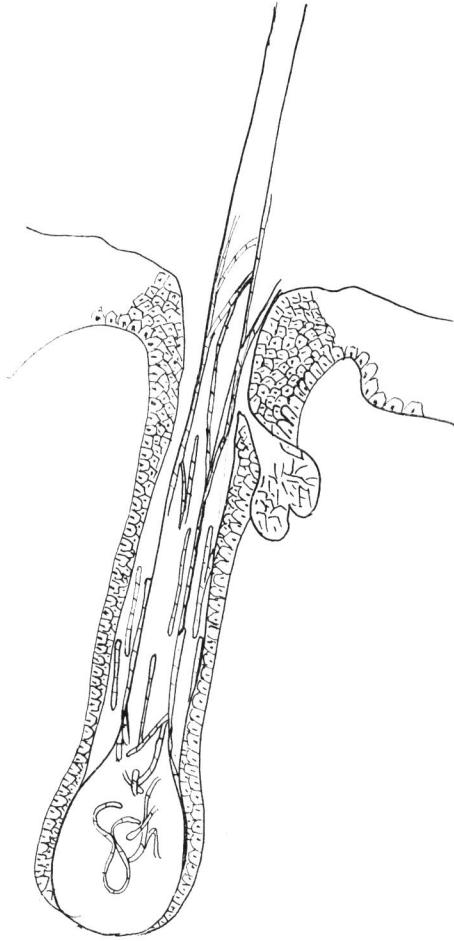


図 1

写真2のMicrosporum gypseum 略図

第15日表皮は一部に欠損があり多数の多形核白血球の浸潤を示し空洞形成がある。真皮は上部において毛細血管の拡張がめだち，円形細胞の浸潤および線維芽細胞の増殖が著明となる。菌要素は前述の如き毛上皮に沿う菌糸は見られず毛皮質と髄質内において糸状の発育状態を示している。第18日表皮は不全角化を見るのみで菌要素は見られない。毛包周囲の炎症は全く認められなかった。

b Trichophyton mentagrophytes

接種後第6日組織学的には顕著な変化は認められず，角質層内に甚だ多数の菌要素を見る。第9日角質層は僅かに肥厚し，有棘細胞の増加と浮腫が著明に見られ空洞形成および表皮乳頭の延長が認められる。真皮上部は線維芽細胞が軽度に出現する。菌要素は毛漏斗部より毛小皮と上皮性毛包との間隙において，毛髪を纏絡しながら下降し毛



(写真 3)

(8×10×1.25)

Trichophyton mentagrophytes 接種第9日目毛幹中央部より毛髪内に菌要素が侵入。

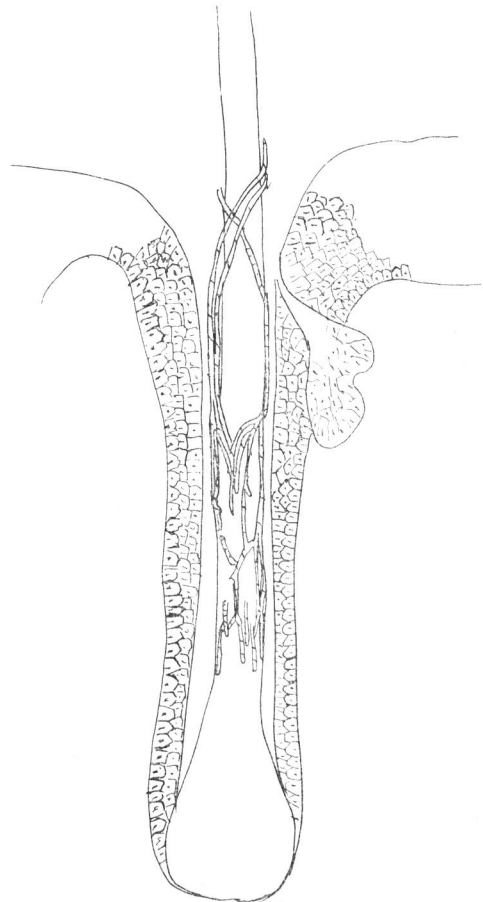


図 2

Trichophyton mentagrophytes の略図

第15日角質層は肥厚が著明となり有棘細胞の増加と浮腫を見る。表皮乳頭の延長は上記と大差はなく真皮の変化は軽少である。菌要素は更に下降し深部に至る程菌糸の数は少数となる。第18日角質層の肥厚と有棘細胞の増加及び浮腫が更に著明

となり真皮の変化は以上と大差はない、下降を続けた菌要素は、keratogenous zone より先端を上方に向け発育し毛幹中央部より上部の毛皮質と毛髓質内に糸状および胞子状に連鎖束を形成している。第21日表皮において有棘細胞の軽少な浮腫

第 1 表 組 織 所 見

	Microsporium gypseum						Trichophyton mentagrophytes					
	6日	9日	12日	15日	18日	21日	6日	9日	12日	15日	18日	21日
表皮欠損	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
角質層肥厚	+	++	++	+	+	+	-	+	+	++	++	+
有棘細胞浮腫	+	++	++	++	-	-	-	+	++	++	++	+
有棘細胞増加	+	+	++	++	-	-	-	+	++	++	+	-
細胞浸潤	-	+	++	++	-	-	-	+	+	+	+	-
基底細胞増加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
空洞形成	-	+	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-
血管拡張	-	+	+	+	-	-	-	-	+	+	-	-
乳頭延長	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-
結合織細胞	-	+	++	++	-	-	-	+	+	+	-	-

を見る外、菌要素は認められない。毛包周囲の炎症は全く見られない(第1表)。

c Trichophyton rubrum

接種後第6日僅かな角質層の増加があるのみで他に認められない。第9日角質層の軽度増加と有棘細胞の浮腫がめだつ角質層内に多数の菌要素が集団となって存在する。真皮は全く炎症を認めない。第15日角質層の肥厚と有棘細胞の増加および浮腫が著明となり空洞形成を見る。表皮内に多数の多形核白血球とリンパ球の細胞浸潤があり、真皮は上部において毛細血管の拡張を認める。菌要素は毛漏斗部より、毛小皮と上皮性毛包との間隙を長い糸状となって降下し、毛包頸部でただちに外根鞘、内根鞘および毛皮質内に侵入して菌糸先端を下方に向けて下降する(写真4, 図3)。

第18日角質層の肥厚は以上と大差はないが有棘細胞の増加と浮腫も著明に認められ、毛細血管の拡張も更に明らかとなる。菌要素は毛髓質内にも認められるようになり、keratogenous zone より上部の毛幹内に充満する。真皮は上部において僅に線維芽細胞の増加を示し、毛包周囲の炎症は見られない。第21日角質層の増加は以上と大差は



(写真4) (8×10×1.25)

Trichophyton rubrum 接種第15日目毛包頸部より菌要素は毛髪内に侵入

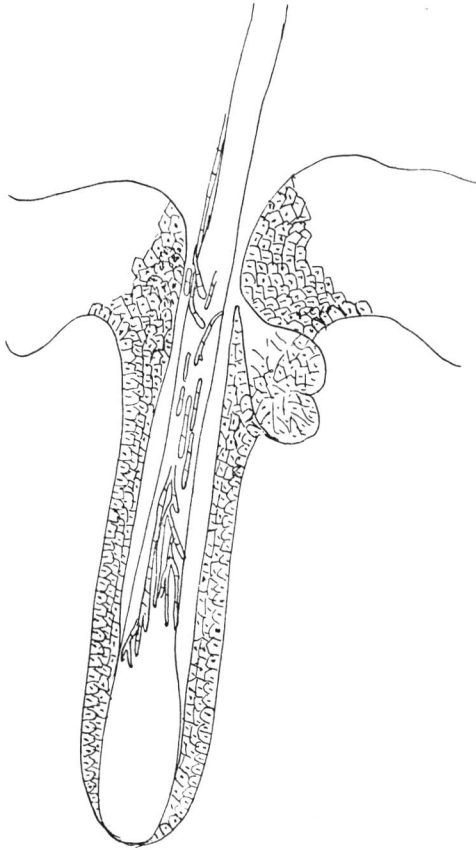


図 3

写真4の *Trichophyton rubrum* の略図

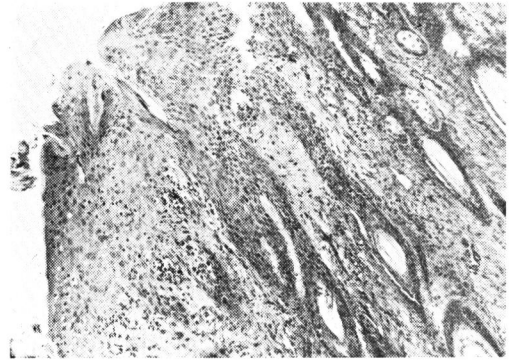
なく有棘細胞の軽度浮腫を示し、菌要素は全く認められない。

d *Trichophyton ferrugineum*

接種第6日角質層にやや増加が現われる。菌要素は全く認められない。第9日病理組織学的変化は見られない。

e *Trichophyton schoenleinii*

接種第6日僅かに角質層の肥厚がある。第15日角質層が高度に肥厚し有棘細胞および基底細胞の増加があり、表皮内にリンパ球と円形細胞が遊走し空洞形成があり、表皮乳頭の延長が著明に認められる。真皮は明らかに毛包周囲組織にリンパ球、円形細胞浸潤を示し、線維芽細胞の増殖をみる。菌要素は角質層において甚だ豊富に多様な形をした菌糸が屈曲して集塊を形成している。また毛漏斗部より侵入した菌糸は毛上皮と上皮性毛包との間隙を長い糸状となって毛髪を纏絡下降する(写真5, 図4)。



(写真5)

(8×10×1.25)

Trichophyton schoenleinii 接種第15日目毛漏斗部より毛髪を纏絡下降する

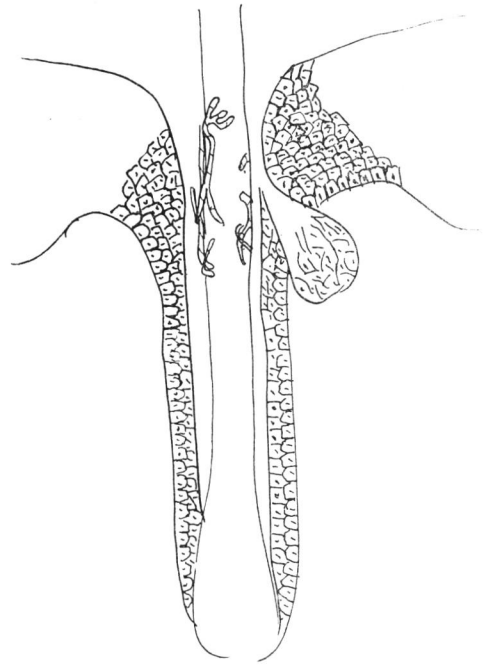


図 4

写真5の *Trichophyton schoenleinii* の略図

第21日表皮は欠損し、真皮においてリンパ球、円形細胞および線維芽細胞の増殖が著明に認められる。菌要素は全く認められない(第2表)。

f *Epidermophyton floccosum*

接種第6日表皮および真皮に全く病理組織学的所見はみられなかった。

考 按

現在までに実験白癬における動物接種の経過観察および組織学的所見の記載はあるが特に白癬菌髪内侵入の状態および特に侵入部位についての組

第 2 表

組 織 所 見

	Trichophyton rubrum						Trichophyton schoenleinii					
	6日	9日	12日	15日	13日	21日	6日	9日	12日	15日	18日	21日
表 皮 欠 損	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	++	-
角 質 層 肥 厚	+	+	+	++	++	+	+	++	++	+++	++	-
有 棘 細 胞 浮 腫	-	+	+	++	++	+	-	+	+	+++	++	-
有 棘 細 胞 増 加	-	+	+	++	++	+	-	+	+	+++	++	-
細 胞 浸 潤	-	+	+	++	++	-	-	+	++	+++	+++	-
基 底 細 胞 増 加	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	++	-
空 洞 形 成	-	-	-	+	++	-	-	-	+	++	-	-
血 管 拡 張	-	-	-	+	++	-	-	+	+	+	++	-
乳 頭 延 長	-	+	+	+	++	+	-	+	++	+++	+++	-
結 合 織 細 胞	-	-	-	-	-	-	-	+	++	+++	++	-

組織学的に探索しての記載はほとんど求めない。

Microsporum gypsum の経過観察および組織学的所見は高橋⁴⁾が *Microsporum gypsum* の報告中に得た組織学所見と全く同様の所見を得た。モルモットにおいて接種経過中非常に著明な炎症状態を示したのに比較すれば、接種組織切片の病理組織学的変化は予想より軽度であった。毛漏斗部より毛髪を纏絡下向した菌要素は毛球上部で二分岐し、一は毛球に沿って下降する。一は毛髪内に侵入し更に二分岐し、一は先端を上方向けて上行しながら毛髪内で発育する。一は先端を下方に向け毛球を下降しながら屈曲発育して、毛球内は菌要素で充満する。

安藤⁶⁾はモルモットに *Trichophyton mentagrophytes* を接種して所見を得ている。接種経過においてそれと同一所見であるが、病理組織学所見で、1週間目には表皮および真皮上層の軽度の浮腫、血管およびリンパ管の拡張を生じ、2週間目には表皮突起は肥大延長を示し、真皮上層の軽度の浮腫、血管およびリンパ管の拡張を生じ、2週目には表皮突起は肥大延長を示し、真皮上層に多形核白血球の浸潤が現われ、3週目にはこれらの変化は更に度を増し、真皮中層から、一部深層まで炎症変化が及ぶが、一部に結合織の増殖を生じた。4週に至ると炎症は著しく減退し、真皮中層および深層においては変化は消失した。菌要素は特に角質層の毛孔部に多数存し2週後に最も多

く、痂皮脱落后は陰性となった。これに対して著者の所見では、菌要素は第9日角質層に多数の菌糸が集塊となって存し、毛漏斗部より侵入して毛小皮と上皮性毛包との間隙を毛髪が認めることができない程度に発育し束状となった菌糸が纏絡しながら下降毛髪中央部において外根鞘、内根鞘、毛皮質に侵入先端を上方向けて下降する。毛髪中央部より上部では毛髪に菌要素を認めないしまた毛髪内に侵入した部分より下部の毛上皮と上皮性毛包の間隙には存在しない。第14日外根鞘、内根鞘および毛皮質内に菌糸が束状になって下行している。毛球に近づく程菌糸の数は少なくなる。第17日毛髪中央部より上部の毛皮質と毛髄質にも菌要素が発育して芽胞化し連鎖束を形成している。第22日菌要素は認められない。毛髪内に侵入せる菌糸は *keratogenous zone* 以下には侵入発育しないことを認めた。

菌要素が毛髪中央部より毛髪内に侵入せる時、毛髪内中央部より上部には菌要素は認められず、また中央部以下の上皮性毛包と毛上皮との間隙に菌要素は認められないことにより、菌要素は毛幹中央部より毛髪内に侵入するといえる。Kligman⁷⁾は *Microsporum audouini* を人体に接種して人毛髪の菌侵入部位は毛髪中央部より侵入して *keratogenous zone* 以下に菌は侵入しないと記載し著者と同様の所見を得ている(第3表)。

Trichophyton rubrum の菌要素は第9日角質

第 3 表 菌要素の組織所見

	Microsporium gypseum					Trichophyton mentagrophytes				
	6日	9日	12日	15日	18日	6日	9日	12日	15日	18日
角質層	##	+	-	-	-	##	+	-	-	-
顆粒層	##	-	-	-	-	-	-	-	-	-
毛嚢孔	+	##	##	-	-	##	##	+	-	-
毛皮質	-	-	## 髪内侵入	##	-	-	## 髪内侵入	##	##	##
毛髓質	-	-	-	##	-	-	-	-	##	##
毛球	-	-	-	##	-	-	-	-	-	-
真皮	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

内に菌の集団となって存し、毛漏斗部より長い糸状となって毛小皮と上皮性毛包の間隙を下行し、毛包頸部よりただちに外根鞘、内根鞘、毛皮質内に侵入して先端を下方に向けて下降する。第18日菌要素は発育して芽胞化し連鎖状となって毛髪内に充満する。第22日菌要素は全く認められない。

毛漏斗部より侵入せる菌は、毛幹頸部より侵入して毛幹頸部以下の毛上皮と上皮性毛包の間隙に菌要素が認められない。以上のことより、*Trichophyton rubrum* は、毛幹頸部で毛髪内に侵入するといえる。本菌も *Trichophyton mentagrophytes* と同様に *keratogenes zone* より下部には菌要素は侵入発育しないことを認めた。

Trichophyton ferrugineum は人間寄生菌であり、動物に対する表皮接種は、一般に感染を生じないといわれているが、犬田・黄⁹⁾ はモルモツ

トに移植して陽性成績を得ている。また青木⁹⁾ その他は猫の病毛から分離しているが、著者は本菌において陽性成績を得ることはできなかった。

Trichophyton schoenleinii も人間から人間に感染する人間起原のものと考えられ、動物実験において表皮接種の不成功に終るものが少なくないといわれている。しかし本菌の動物接種第14日菌要素が多数集塊した菌甲を生じ毛漏斗部より2~3の長い菌糸となって毛髪を經絡下降する。第22日菌甲の脱落と共に菌要素は陰性となり、侵入部位の検索は出来なかった。本菌が人間寄生をする場合、白癬における毛髪内の菌要素に比して、黄癬においてはその量が少なく、罹患部位は癬痕を残して治癒することにより、炎症の激しさを物語るものであると思われる。本動物実験において病理組織学的に白癬におけるよりも表皮および真皮

第 4 表 菌要素の組織所見

	Thichophyton rubrum					Thichophyton schoenleinii				
	6日	9日	12日	15日	18日	6日	9日	12日	15日	18日
角質層	-	##	+	-	-	-	-	##	##	-
顆粒層	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
毛嚢孔	-	-	-	##	-	-	-	-	##	-
毛皮質	-	-	## 髪内侵入	##	##	-	-	-	-	-
毛髓質	-	-	-	-	##	-	-	-	-	-
毛球	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
真皮	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

に炎症が高度であることを認めた(第4表)。

Epidermophyton floccosum は人間寄生のものとして動物接種は陰性を示し、何等の所見も得られなかったことは本菌の人間起原を想わせるのである。

Hanawa¹⁾ は *Trichophyton gypseum* によるモルモットにおける接種白癬について検索した。臨床的に紅斑が発生してから、極期に達するまでに、組織学的には、角質増殖、表皮の肥厚、延長および浮腫、表皮内白血球の遊走、真皮における多形核白血球の浸潤を生じそれらは次第に強さを増すが、極期までの主要な所見は角質内における接種菌の増殖であるとした。しかし角質層は外界との摩擦がはげしいために絶えず脱落し補充されている。また毛髪、爪についてもほぼ同じような過程が行なわれているので感染を起すためにはこの細胞の補充される速度と大体同じ速度で内方に向って接種菌が侵入することが必要である。接種菌の成長速度が遅い場合は角質層と共に脱落する結果となって感染を起し得ない。従って角質層における接種菌の存在は絶えず補充される細胞によって、表皮表面に押し上げられ、角質層と共に脱落するために短期間のみ角質層に認められ、毛孔に侵入した菌要素のみが極期まで毛孔内で発育して毛髪をおかす。

Microsporum gypseum のみが顆粒層に侵入したのは特に注目すべきことであつた。

総括ならびに結論

動物接種に陽性を示した *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton schoenleinii* を比較すると、*Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton schoenleinii* 等は発赤の発現が接種後4~5日で、皮膚治癒正常化は接種後25日であるのに比べ *Trichophyton rubrum* は、発赤の発現が接種後9日で、皮膚治癒正常化に30日間を要する。組織学的に比較し、特に菌の毛髪に対する態度を述べれば、*Microsporum gypseum* は毛孔より毛髪を纏絡下降して毛球上部で二分岐し一つは毛球に沿って

下降、一つは毛髪内に侵入し更に二分岐して一つは尖端を上にして上行、一つは尖端を下方にして下降発育して毛球内は菌要素で充満する。

Trichophyton mentagrophytes は毛孔より毛髪を纏絡下降し、毛髪中央部より毛髪内に侵入し尖端を下方にして発育しながら下降し、keratogenous zone より下部には侵入発育しない。菌要素が豊富なのに比べて炎症は菌の量に左右されず軽度であつた。

Trichophyton rubrum は毛孔より毛髪を纏絡下降して毛髪頸部より毛髪内に侵入し尖端を下方にして毛髪内を下降しつつ発育する。keratogenous zone より下部には侵入発育しない。

Trichophyton schoenleinii は菌甲を形成し毛孔より毛髪を纏絡下降する。臨床において本菌の罹患部位は癬痕を残して治癒するもので、炎症の激しさを明らかに示しているが、動物実験においても表皮および真皮の炎症は著明であつた。以上のことより組織学的にも個々の菌学的差を認め得た。

稿を終るにのぞみ終始懇切なる御指導、御校閲を賜りました恩師中村敏郎教授、病理学教室今井三喜教授、皮膚泌尿器科教室青木良枝助教授に深謝し、菌苔を分与下さいました横浜市立大学医学部野口教授、慶応義塾大学医学部中条学士に感謝の意を表します。

(本研究の一部は昭和35年10月第4回日本医真菌学会総会において発表した)

文 献

- 1) Hanawa, S: Dermat Wschr 57 939 (1913)
- 2) Saevus: Arch f Dermat Syph 121 161 (1915)
- 3) 安藤秀夫: 皮性誌 52 237 (昭17)
- 4) 高橋吉定・森川高弘: 皮性誌 39 471 (昭11)
- 5) 武者 功: 皮性誌 66 431 (昭31)
- 6) 安藤秀夫: 皮性誌 50 161 (昭16)
- 7) Kligman, A. M: AMA Arch. Dermat 71 313—336, 1952
- 8) 太田正雄・黄丙丁: 皮性誌 36 225 (昭9)
- 9) 青木良枝・村田慶子・浜田愛子・久保田麗子・海老原仁: 札医大紀 2 311 (昭29)