慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	Candida albicans aggravates duodenal ulcer perforation induced by administration of cysteamine in rats
Sub Title	カンジダアルビカンスがシステアミン十二指腸潰瘍ラットモデルの潰瘍穿孔を増悪する
Author	中村, 哲也
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.41-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0041

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Candida albicans aggravates duodenal ulcer perforation induced by administration of cysteamine in rats

（カンジダアルビカンスがシステアミン十二指腸潰瘍ラットモデルの潰瘍穿孔を増悪する）

中　村　　哲　也

内容の要旨

*Candida*は、胃・十二指腸潰瘍穿孔における腹水培養、創感染部位の培養から陽性となることを経験するが、消化管においては常在菌とされ、日常臨床においてその重要性はそれほど認識されてこなかった。今回我々は潰瘍穿孔機序における重要性を実験的に検討した。

投与後72時間後に約1/3が潰瘍穿孔を起こす、十二指腸潰瘍穿孔の動物実験モデルであるCysteamine潰瘍にて実験した。Cysteamine-HCl 31mg/kgをWistar系雄性ラット（220-240g）に胃内投与し、*Candida albicans* 10^8を前投与、12時間後、24時間後投与の３回経口投与し、*Candida albicans*投与群と生食投与群の、穿孔率、潰瘍の深さ、潰瘍面積、生存率を比較検討した。H&E.染色、PAS染色、Grocott染色、Luna染色を行い、病理組織学的に検討した。また、抗secretary asparatyl protease2（SAP2）抗体を用いて免疫染色を行い、*Candida*の組織傷害因子であるSAP2の分布を検討し、ELISAで蛋白量も検討した。また、*Cysteamine*は投与せず*Candida albicans*のみを投与した群も併せ検討した。

十二指腸潰瘍の穿孔は生食投与群の26.7%（4/15）に対し、*Candida*投与群では94.1%（16/17）と有意に多く認められ、潰瘍面積（16.53 V.S. 40.89mm^2）、生存率においても有意差が認められた。病理組織学的検討において*Candida*投与群の潰瘍底に*Candida*が菌糸を伸ばしており、周囲に顆粒球の浸潤が観察され、PAS染色・Grocott染色にて*Candida*菌糸のみならず*Candida*酵母も識別が可能であった。低倍率の観察で、*Candida*が菌糸を伸ばしている部位で潰瘍が特に深くなっていることが観察された。Luna染色による検討では、*Candida*投与群の潰瘍表面に好酸球浸潤を有意に多く認めた。*Candida*投与群の病理組織学的検討では、潰瘍部にSAP2の分布を認め、ELISAでSAP2の蛋白量も有意に高値であった。*Candida*のみの投与では胃・十二指腸に潰瘍形成を認めなかった。

上部消化管穿孔の実験モデルにおいて*Candida*感染が消化管穿孔を増悪することが示された。その機序のひとつは顆粒球などの*Candida*感染による宿主側の因子である。ヒトの潰瘍穿孔症例の検体で潰瘍底部に好酸球の浸潤が認められたという報告があるが、今回の実験でもその関与が示唆された。他の機序としては*Candida*自身が産生し、上皮に浸潤する際に分泌されるSAP2などの蛋白分解酵素である。今回の実験では潰瘍穿孔において重要な役割があることが示唆された。

論文審査の要旨

上部消化管潰瘍の穿孔は潰瘍の発生と異なる病態を持つといわれ続け、酸分泌抑制剤や*Helicobacter pylori*除菌の普及にもかかわらず、潰瘍穿孔の患者数は減少していない。本研究では十二指腸潰瘍ラットモデルを用い、*Candida albicans*に焦点をあててその感染と穿孔機序について検討した。

審査においては、臨床上の問題点をとらえた実験は評価できる、とされたうえで、まず、cysteamineの潰瘍形成の機序について質問があり、投与後速やかに十二指腸粘膜に集積し、顆粒球の浸潤を促し、潰瘍が発生することが確認された。

次に*C.albicans*の正常粘膜への感染についての質問に対し、粘膜損傷がある部分にのみ感染し、また、潰瘍穿孔術後の食道粘膜からの８例の生検培養では*C.albicans*を１例も認めず、口腔内あるいは小腸が感染源となっている可能性があると回答された。ただし、仮にPCRを行った場合には十二指腸の細菌叢に確認できる可能性があるとコメントされた。*C.albicans*感染により、allergyを起こす可能性について質問がなされたが、mast cellの存在が証明されており、histamineなどメディエーターの関与が示唆されていると説明された。

さらに、SAP2に関しての質問があり、基質はIgA、keratin、hemoglobinなどであり、至適pHは3.5と確認されており、障害粘膜にSAP2が存在すると、組織破壊が起こり、*C.albicans*の浸潤を助長することが確認された。すなわち*C.albicans*が産生するSAP2は宿主の蛋白質を分解して自己の増殖を促進している、とコメントがなされた。SAP2の免疫染色部位に関して質問があったが、菌体自体ではなく顆粒球が集簇している部分が染色されており、分泌されて菌体外に出たものが染色されている可能性があると回答された。また、ELISAではコントロール群もSAP蛋白が検出されているが、免疫染色では認められない点についての指摘がなされた。

また、顆粒球由来の組織障害因子としてMMP-1があるが、ラットの場合にはその遺伝子はなく、MMP-8,9,13が関与している可能性を指摘され、消化管壁を傷害するのは好中球のMMP、セリンプロテアーゼが重要な因子なのではないかとの質問がなされた。白血球のsticking、rollingを抑えるセレクチンインヒビターをこの実験モデルに投与すると、潰瘍の増悪を抑制し得たことから、白血球由来のMMPが潰瘍増悪因子である可能性について回答された。

以上のように本研究はいくつかの検討を要する点が残されたものの、*C.albicans*による消化管潰瘍穿孔の機序が示された点で有意義な研究であると評価された。

論文審査担当者　主査　外科学　北島　政樹
内科学　日比　紀文　　医化学　末松　　誠
病理学　岡田　保典
学力確認担当者：池田　康夫
審査委員長：日比　紀文

試問日：平成18年12月18日