

Candida症 發生의 免疫學的 機轉에 關한 研究

金 洪 植

서울大學校 醫科大學 皮膚科

Immunological ObservatiIn on Gandidiasis

Hong Sik Kim, M.D.

Department of Dermatology,
College of Medicine, Seoul National University

Abstract: The study was performed to investigate the inhibitory action on the growth rate of *Candida albicans* under the various immunological conditions, *Candida albicans* was grown in broth media containing 0.1ml.(in total broth volume 4.0ml.) of normal human serum, diabetic patient serum, albumin solution, artificial bulla content and nutrient solution as control subject. The inhibitory action of *Candida albicans* was indicated by mesurement of transparency rate with use of the spectrophotometer.

The results are as follows:

1. Normal human serum shows inhibitory effect on the growth of the *candida* distinctly.
2. Albumin solution reveals almost similar to that of the effect of normal human serum.
3. Artificial bulla content which obtained by irradiation of ultraviolet ray after application of 1% 8-Methoxy-psolaren cream and the diabetic patient serum shows reduction of inhibitory effect as compared with that of the normal human serum.
4. It is estimated that the titer of negative effect of diabetic patient serum is not related with the variation of immunoglobulin titer in patient serum.

序 論

Candida症은 *Candida albicans*의 感染으로 因해 發生되는 것으로 特히 皮膚科領域에서는 臨床에서 極히 注目되는 疾患이다. Candida症의 發生에는 여러 誘因이 있어 糖尿病을 爲始한 여러 內分泌 질환들, 抗生物質 濫用에 依한 胃腸菌叢의 變化, 過重肥滿症 등 여러 因子가 考慮의 對象이 되고 있다.

그러가 本症의 發生에는 菌宿主間의 相關關係를 爲始한 特有 免疫學的 機轉이 있을 것이 注目되어 왔고,

특히 液體 및 細胞免疫의 缺陷 또는 偏重이 論議되어 왔고, 이를 뒷받침할 여러 研究가 發表되어지고 있는 現實이다.

Candida症을 포함해서 여러 眞菌症의 대부분은 發症의 重要한 要因으로 宿主의 細胞性 免疫不全을 기초로 해서 重要한 慢性의 경과를 取하게 되는 것으로 알려져 있으며 그의 感染防禦에는 macrophage 및 活性化 T-lymphocyte가 重要한 역할을 지니고 있음이 明白해 지고 있다. 특히 chronic mucocutaneous candidiasis의 성립 背景에는 T-cell에서의 lymphokine 生産의 缺如가 細胞性 免疫不全의 原因이 된다고 생각되

고 있다. (Chilgren et al. 1969, Lehner 1972, Valdimarsson 1970 및 Canales 1969). 그러나 현재 이러한 眞菌 感染成立의 조건이 된다는 T-cell에 대한 障害性에 영향을 끼칠 菌側の 영향에 대해서는 거의 구명된 점이 없는 현실이다. 또한 *Candida albicans*의 感染의 防禦에는 細胞性免疫應答뿐 아니라 液性免疫應答도 중요한 역할을 하는 것이라는 연구업적도 있다 (深澤等, 1976).

이와 같이 논의의 대상이 되고 있는 眞菌症 特히 Candidiasis의 發症에 어떤 免疫學的 機轉의 一部가 관여하는가를 究明하고자 正常人과 糖尿病患者의 血清 및 人工皮膚水疱液과 albumin添加血清等を 대상으로 해서 分光光度計를 利用해서 液體培地內 candidia菌의 發育度에 미치는 변동 또는 영향을 관찰했으며 免疫globulin 分劃과 菌發育度를 비교 관찰하여 그 結果를 報告하고자 한다.

實驗方法

1. Nutrient broth

다음의 處方에 依해 製造하였다.

- 5% Pepton
- 0.1% Yeast extract
- 0.3% NaCl
- 0.2% Glucose

2. 實驗培地

Nutrient broth 2ml와 患者의 Serum 또는 水疱液이나 albumin等 試驗코자 하는 對象物을 1ml 添加하고 Contamination을 막기 爲해 Chloramphenicol 및 Geutamicin 各各 50µg/ml를, 그리고 이미 알려진 transferrin의 菌發育抑制能의 發生을 없애기 爲해서 鐵分으로 FeCl₃液 5µg/ml를 添加하였다. 그리하여 saline液으로 全量 4ml가 되도록 하였고 *Candida*浮遊液 0.1cc를 加하였다.

3. *Candida albicans* 菌株

*Candida*菌은 처음 서울大學校病院 皮膚科 外來의 皮膚 *Candida*症 患者에서 分離 培養된 菌株를 Saline에 浮遊시켜 혈구계산 chamber를 利用하여 0.1ml內에 5×10⁶개의 分芽細胞가 포함되는 浮遊液을 調整製造하여 使用하였다.

實驗結果

1. 正常對照群

Nutrient broth에 *Candida*菌을 培養하여 본 實驗群으로서 光度計上의 透過率 變化의 平均値는 53%이었다.

2. 正常血清群

正常人 血清을 1ml씩 Nutrient broth에 添加시킨 培地에 *Candida*를 培養시킨 群으로서 光度計 透過率 變化의 平均値는 36.6%이었으며 血清을 넣지 않은 對照群(53%)과는 큰 差異를 보여 正常人的 血清에 transferrin 以外에도 어떤 *Candida*發育을 抑制하는 物質이 있거나 다른 機轉이 있을 것으로 생각되는 成績을 얻었다.

3. Albumin添加群

血清代身에 注射用 albumin液을 添加하였더니 光度計 透過率 變化값은 37%로 正常人 血清添加群과 別 差異를 보지 못하였다.

4. 人工水疱液添加群

8-Methoxy-psoralen 內服後 人工의으로 發生시킨 皮膚水疱 內容液을 添加 實驗한 群으로 光度計 平均 透過率 變化는 43.7%로서 血清添加群보다 높은 値를 나타냈다.

5. 糖尿病患者 血清群

糖尿病患者中 血清値가 높은 血清을 求해서 添加 實驗한 群이다. 平均 光度計 透過率 變化는 44.7%이었다. 즉 正常人 血清群(36.6%)보다 약 8%가 增加되었으며 有意差 p<0.05로 分명한 增加를 認定할 수 있다.

Table 1. Levels of immunoglobulin from diabolic serum

Immunoglobulins	Case											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	261	430	430	130	215	440	340	175	80	295	325	440(mg/dl)
G	610	1550	1630	1630	530	1330	1270	1190	1080	1240	1280	1330(mg/dl)
D	0	47	32	32	39	0	0	28	0	0	60	0(mg/dl)
M	97	160	160	205	125	140	90	70	115	125	70	140(mg/dl)
E	0	3100	0	2970	0	0	0	3530	3250	3250	0	0(IU/ml)
Transmittance(%)	30	41	38.5	31	35	45.5	35	27.5	38	23	47	45

糖尿病患者血清은 총 50例이었고 그중 12名에서는 免疫 globulin을 分割測定하였으며 結果는 圖表 1과 같다.

免疫 globulin中 Ig A는 12例中에서 큰 差異를 찾아 볼 수 없고 Ig G도 마찬가지로 큰 변동이 없다. Ig D는 0인 例가 6例 있었으나 나머지 例에서는 値의 큰 차이가 없다. Ig M에도 별다른 변동이 없다. Ig E는 0에서 3000代 以上の 値를 나타내어 큰 差異가 있었으나 이러한 한동이나 큰이가 透過率 變化의 高低에 相關關係가 거의 없음을 알 수 있다. 따라서 糖尿病患者血清은 Candida 發育의 어떤 誘因因子가 內包된 듯한 成績이 認定되나 免疫 globuline 値의 變動이나 差異와의 關係는 없는 것으로 推測되는 바이다.

考 察

Candida albicans(*C. albicans*.)는 本來 건강한 사람의 消化器系, 陰 등에서는 非病原的인 commensal로 生育하고 있는데 宿主側의 어떠한 조건에서는 피부나 점막에 病巢를 만든다. *C. albicans*는 피부에서 표면적으로 體表面에 넓게 확대되어 소위 沉發性 發疹을 나타내는 것과 진피內에 侵入하여 深在性으로 病巢를 만들며 肉芽腫症 또는 全身性인 蔓延像을 모하는 두가지의 樣相이 있다. 이러한 樣相의 由因은 당뇨병이나 長期 steroid劑의 投與등의 全身의 要因이 깊은 관계가 있고 또한 菌側要因도 充分히 考慮되어야 한다고 보여지고 있다. *C. albicans*가 피부의 표면 增殖에서 深部으로의 侵入으로 태도를 바꾸는데에 필수적인 要因은 細胞性 및 體液性 免疫, macrophage의 喰食能 등의 防禦能의 低下와 皮膚糖, 液性抗體의 異常, steroid 등으로 菌의 增殖과 侵入力을 促進시킬 수 있는 因子의 影響을 들 수 있다. 沉發性 淺在性인 *C. albicans*의 增殖程度는 皮膚糖이 높을수록 높았고, 免疫 globulin 分割의 異常 특히 IgM의 低下가 均증식에 好條件을 주는 것이라고 하였다(名嘉 1976).

本 實驗에서는 당뇨병환자의 血清內 免疫 globulin 値가 別다르게 變動된 것을 보지 못하였다.

사람의 *Candida*症과 細胞性 免疫機轉과의 관계에 대해서는 이미 많은 學者들의 보고가 있고 특히 Chilgren, Lehner, Fisk 및 Canales 등은 chronic mucocutaneous candidiasis 환자에서 細胞性 免疫不全이 있음을 明白히 밝혔다.

本實驗에서 正常人 血清이 candida 발육을 억제할 수 있는 능력이 있다고 인정되었는데, 이는 candida에 대한 液性抗體의 血清內 存在를 의미하는 것이라면 환자

의 과거력에서의 candida 感染有無와 免疫力 획득의 증거 판명의 과학적 근거가 박약했음을 유감으로 생각하는 바이며 따라서 이 결과가 명백한 증거가 못된다고 생각한다. 血清內의 다른 복잡한 要素 및 要因들이 많은 관련을 가질 것으로 추측되는 바이다.

Albumin이 正常人 血清과 別다른 差異를 못보았다는 結果는 albumin自體도 *C. albicans*의 발육 억제 능력이 있음을 인정시키는 것으로 본다.

人工的으로 만드려낸 水疱液에서 발육 능력이 감소되었고 당뇨병 환자 血清도 감퇴되어 소 있다는 結果는 단편적인 要因의 해석을 불가능하게 해주는 것이며 앞으로 많은 연구가 이루어져서 解明이 될 것으로 기대되는 바이다.

結 論

*Candida albicans*의 시험관내 發育程度를 液體培地에서 各各 正常人血清, 糖尿病患者血清, 注射用albumin 및 皮膚水疱液을 添加하여 分光光度計를 利用해서 이것의 透過率로서 發育程度를 定하고 比較觀察하였고 또한 一部 血清의 免疫 및 透過率 値를 nutrient broth에 培養한 對照群과 globulin 値와도 相關關係를 比較하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1. 正常人 血清은 뚜렷한 *Candida* 發育抑制能力을 보였다.
2. 주사용 albumin 添加群은 正常人 血清과 별 差異를 보지 못했다.
3. 人工水疱液 添加群은 正常人 血清群보다 抑制能力이 減少되었다.
4. 糖尿病患者 血清群은 正常人 血清群보다 抑制能力이 減少되어 있다.
5. 糖尿病患者 血清에서의 減少能力과 血清內 各免疫 globulin 値의 變動과는 關係가 없는 것으로 推測되었다.

謝 辭

이 연구에 所要된 經費의 一部는 서울大學校 醫科大學 附屬病院으로부터 支給된 臨床研究費(1978年度)로써 對充하였다. 서울大學校當局과 關係諸位께 深甚한 謝意를 表하는 바이다.

文 獻

1. Chilgren, R.A., Meucvissen, H.J., Quie, P.G., Good, R.A. and Hong, R. : (1969) The cellular immune defect in chronic mucocutaneous cand-

- idiiasis, Lancet, 1 : 1286
2. Lehner, T., Wilton, J.M.A. and Ivanyl, L. : (1972) Immunodeficiencies in chronic mucocutaneous candidiasis, Immunology, 22 : 775~787
 3. Valdimarsson, H., Riches, H.R.C., Holt, L. and Hoffs, J.R. : (1970) Lymphocyte abnormality in chronic mucocutaneous candidiasis, Lancet, 1 : 1259~1261
 4. Canales, L., Middemas, R.O., Louro, J.M. and South, M.A. (1969) : Immunological observations in chronic mucocutaneous candidiasis, Lancet, 2 : 567
 5. 深澤 義村, 篠田孝子 : (1976) Candida症의 免疫機序에 關한 實驗的 研究, 眞菌과 眞菌症 第17卷, 第2號, pp. 64~68
 6. Frisk, A. et al. (1974) : Sabouraudia, 12, 87
 7. 名嘉眞武男 (1976) : 皮膚眞菌症과 基礎疾患, 眞菌과 眞菌症, 第17卷, 第2號.
 8. Cunningham, A.J. and Szenberg, A. : (1968) Immunology, 14 : 599
 9. Neiburger, R.G. and youmans, G.P. : (1973) Infection and Immunity, 7 : 190
 10. Niklasson, P.M. and Williams, R.C. : (1974) Studies of peripheral blood T-and B-lymphocytes in acute infections, Infect. Immun., 9 : 1~7