

a) Effects of the temperature of thermal water:

In plain water bath for 10 minutes at various temperatures (25°C, 37°C and 42°C), the effect of the bath at 42°C was most similar to that of ACTH injection.

b) Effects of various thermal baths at 37°C for 10 minutes:

Similar effects to that of ACTH injection were obtained after the baths in simple hot spring (ASAMA), artificial radioactive water and artificial H₂S water.

With these results the author considers that plain water bath at 42°C and thermal baths at 37°C have both the similar effects to that of ACTH on platelet and eosinophil cell counts.

Cephalosporium による角膜潰瘍の一例

昭和33年4月1日 受付

信州大学医学部眼科学教室 (主任: 加藤静一教授)

萩 窪 馨

最近の化学療法の進歩は、一般感染症に大きな治療効果をもたらしているが、これに対して抗生物質に不感性の真菌類による疾患は、各方面に於て増加を来し、交替菌症として関心が高まっている。眼科領域に於ける真菌感染は主に角膜に発症するが、その臨床例は稀なものであり、本邦にては明治42年嶺氏^①が始めて報告し、以来現在迄に25例を数えるに過ぎない。而しながらこの角膜真菌症は近年やゝその報告数を増し、その病因については関心がもたれており、特にコーチソンの使用と本症発生の関係については、問題とされている。私は真菌類の一種である Cephalosporium の感染による重篤な角膜潰瘍について観察する機会を得たので報告する。

症 例

患者は42才、男子、職業：農業。

初 診：昭和31年12月20日。

既往歴：家族歴には特別の事はない。

現病歴：昭和31年11月16日、焚火をしていた際、右眼に異物が入った感じがした。異物感、流涙があつたが放置した所、次第に頭痛、視力障害を生じて来たので某眼科医を訪れた。その際右眼角膜の中央よりやゝ外下方に、円型白色混濁を認めた。

その後次第に潰瘍は拡大し、表面に壊死状物を認め、前房蓄膿を生じた。各種抗生剤の内服、及び点眼、潰瘍面の電気焼灼、Saemisch 氏角膜切開等を行うも症状は改善されなかつた。

初診時所見：自覚的には右眼に疼痛、流涙があり、頭痛を訴える。

視力；右＝眼前手動、左＝1.2 (矯正不能)。左眼に

は特に異常はない。

右眼を見ると上眼瞼に中等度の腫張、下垂があり、瞼及び球結膜は著しく充血混濁し、角膜は周辺部を僅かに残し、中央の大部分は円板状に白色濃厚に混濁している。その境界部は鮮明で、混濁部の周辺は全周にわたりやゝ隆起し、更にその内下方に同心性の輪状隆起が見られる。表面は粗糙で豆腐粕様の感じの黄白色被苔が附着し、鑷子にてその一部を剝離することができる。フルオレスチン液にて白色混濁部は全体に染るが、輪状隆起部は濃厚に、その間の陥凹部は比較的淡く染る。

尚周辺部の角膜も軽度に混濁し、上方より僅かに血管新生が見られ、又下方7時の辺より中心部に向つてやゝ太い血管が侵入する。これは病変発生部に向つて走っているものである。

瞳孔は中等度散大し、前房蓄膿は見られない。右耳前腺は腫張し、圧痛がある。

右眼の潰瘍部の被苔の一部を鑷子にて剝離し、鏡検するに多数の菌糸を認める。

経過及び治療：上記の所見より角膜真菌症を疑い、直ちに角膜病変部の分泌物を Sabouraud 葡萄糖寒天培地に培養すると共に、クロロマイセチン、スルファミン剤の内服、ピオクタニン、沃度チンキの潰瘍部塗布、焼灼等を行つた。然し角膜の浸潤は減少せず、患者は眼刺激症状と強い頭痛を訴えた。初診後3日程して角膜上方より係蹄を成した5～6本の太い血管が新生し、その先端は角膜浸潤縁に迄延長した。その他の治療として沃度劑の内服、及び注射、角膜潰瘍部の搔爬等を行つた。初診後14日目頃に至り角膜潰瘍はやゝ

小さくなり、被苔も少くなる傾向を示した。

以後治療を続けるに従つて、潰瘍は漸次縮少し、24日目の所見では、潰瘍は直径4mm程となり、角膜は全般に混濁し、上方よりの係蹄状血管新生、及び全周にわたるパンヌスが見られた。又それ迄潰瘍部直接塗抹標本にて陽性であつた菌糸は証明できなくなつた。

1ヶ月後には潰瘍は消失し、3ヶ月後にはパンヌス及び混濁は減少してきたが、角膜表面は著しく凹凸不平で、部分的に白斑を残した。視力は0.06迄回復した。

菌学的事項

1) 直接鏡檢

角膜潰瘍部の被苔を鎌子にて搔爬し、無染色にて鏡檢するに、搔爬切片は殆んど縦横に錯走する所の菌糸より成り、菌の増殖が著明であつた。然し胞子と思われるものは確認できなかつた。単染色後の鏡檢では菌糸のみで、他の細菌は認められなかつた。その後、潰瘍が存在する間、数回にわたり同様鏡檢するに常に菌糸を証明した。

2) 培養

角膜潰瘍部の分泌物を Sabouraud 葡萄糖寒天培地斜面上に培養した。25~27°C にて3日後には白色綿毛状の円型集落を生じた。中心部はやゝ黄褐色、裏面は黄茶褐色を呈し、発育は良好にして、約1週間で集落は斜面全体に拡大した。古くなるに従い、白色綿毛状菌糸は灰色白になり、培地の裏面は茶褐色を呈し、それに加えて集落は部分的、或は全体に紅紫色を帯びて来た。昭和31年12月23日、翌32年1月12日と2回病変部より分離培養を行つたが、何れも純培養の状態、同様の集落を得た。

3) 培養の鏡檢

斜面、或は平板培養によるものは、鏡檢時、菌糸を移動させると、形態が破損しやすいので、懸滴培養にて観察した。

菌糸(巾3~3.5 μ)は隔壁を有し、内部に顆粒様物が見られる。匍行、或は直立し、屢々二叉に分枝する。分生子柄(35~60 μ ×3.5 μ)は直角、或は鋭角をもつて分枝し、隔壁を有し、その先端は次第に細くなる。

分生子(7~12 μ ×2.5~4.5 μ)は分生子柄の先端に数箇~10数箇づつ着いて球状の小頭を形成する。分生子は比較的規則正しく並列するもの、或はやゝ不規則に集るもの等あるが、概して並列するようである。

分生子の形態は、紡錘型、或は長楕円型で、単房性である。分生子頭、及び菌糸の周囲には粘液膜を認め、又所々で菌糸内の顆粒様物が紅色を帯びている。

第二回の分離培養の所見も同様である。

4) 動物接種試験(いづれも家兎を用いた)

イ) 角膜上皮乱切後菌塊擦入: 尖刃刀にて角膜上皮を乱切し、菌塊を擦入したが、潰瘍、浸潤等は生ぜず、数日にて上皮は再成した。

ロ) 角膜実質内菌液注入: 菌糸を生理的食塩水に懸濁させ、その0.1ccを角膜中央の実質内に注射した。2日後結膜は充血し、角膜にはフルオレスチン液に淡く染る浅い潰瘍を生じた。その後上方より血管新生が見られたが、分泌物は少く、10日後には軽度の混濁を残して治癒した。

ハ) 角膜実質の深部迄搔爬し、菌塊を擦入して上下脛を縫合閉鎖した。3日後抜糸し、多くの黄色分泌物を見たが、角膜には著しい変化を生ぜず、損傷部は間もなく治癒した。

ニ) 角膜中央に直径4mmの円鋸にて実質深層に迄切込み、その一端より角膜上層を円型弁状に剝離して、その間に菌塊を挿入し、円型弁を元の位置に閉じて縫合した。即菌を角膜実質内に封入した。3日目に円鋸を入れた部分は潰瘍となり、表面は被苔で覆われ、僅かに前房蓄膿を生じた。虹彩及び結膜の充血強く、多くの黄白色分泌物を見た。

4日間程同じ状態が続いたが、その後次第に潰瘍は小さくなり、前房蓄膿も消失した。

10日目には潰瘍は見られなくなり、中央に浸潤、及び周辺よりの血管新生を残した。

イ)、ロ)、ハ)、ニ)とそれぞれ接種の方法を変えて実験したが、何れに於いても病変は軽度で、潰瘍部分泌物の直接鏡檢にては、菌糸の存在は認められず、又逆培養は何れも陰性であつた。

5) 以上の培養肉眼所見、及び鏡檢所見より、

本檢出菌は *Cephalosporium Corda* (1839) と考えられる。

以上本例は眼異物と思われる誘引により発病し、角膜に潰瘍を生じ、種々治療を加えるも次第に拡大し、その表面は粗糲にして黄白色濃厚なる被苔を有し、境界は鮮明にして、周辺は輪状に隆起し、又太い表在性血管の新生等重症型角膜真菌症の特徴を示したものである。而して潰瘍部よりは直接塗抹鏡檢により常に菌糸を確認し、培養鏡檢にて *Cephalosporium* を証明した。従つて本症例は *Cephalosporium* による角膜真菌症と推定するものである。

考 按

Cephalosporium は真菌類の中の不完全菌類に属し、高橋氏等^②によると稀に病原菌として検出され、約20種が世界各地より報告されているが、その大部分

は只一症例より分離されたものであり、その病原性は必ずしも確実ではなく、又菌種相互の異同も明らかでないものが多いと云う。臨床症状としては皮膚を侵して白癬様の病変を起すことが多い。時に角膜を侵すが、角膜真菌症の原因菌としては稀なものであり、本邦にては百瀬、深道^③両氏による一例を見るのみである。

百瀬氏等の症例ではその臨床所見は、潰瘍は角膜の大部を占め、黄色の被苔を有し、前房蓄膿が見られ、又頭痛が強く、発病後20日にして角膜は穿孔し、大なる癒着性白斑を残して治癒したものである。その経過は急激で重篤なる症状を示した。同例及び本例より検出された菌相互の比較については、共に *Cephalosporium* に属するものではあるが、培地における集落の所見、分生子の形態、動物接種試験の結果等の点で、幾分かの差異があるように思われる。これに関しては別に共同研究者が述べる。私の調べた所では本邦にて角膜真菌症として報告されているものは、本例を加えて26例となるが、培養、その他にて菌種の確認されているのは11例である。これ等を菌種別にすると *Aspergillus fumigatus* 4例、*Candida albicans* 2例、*Cephalosporium* 2例他は一種一例である。このように角膜真菌症は比較的稀なものであるが、人間結膜嚢内に於ける真菌類の存在は決して少ないものではなく、盛^④、奥田^⑤、花房^⑥、清水、大野^⑦の各氏によると、健康結膜にて1.97~35.0%、病的結膜にて5.45~36.0%検出され、菌の種類としては5~48種をそれぞれ報告している。これ等の中、共通して多い菌種は *Penicillium*, *Aspergillus*, *Rhodotorula*, *Saccharomyces*, *Candida* 等で、少数例ではあるが、その他 *Mucor*, *Catenularia*, *Citromyces* 等を殆んどの人が証明している。これ等の菌種の多くは非病原性のものとされているが、中には真菌症の病原菌として報告されているものもある。角膜真菌症の最も多い原因菌である *Aspergillus fumigatus* は土壌や枯れた植物など自然界の有機分解物中に広く存在するものであるが、奥田氏^⑤は結膜嚢内の *Aspergillus* 類を更に詳細に検索した結果、大部分は病原性の弱い菌種にして *Aspergillus fumigatus* は全検査数(2300例)の0.08%(2例)に見られたのみであると云う。同調査において *Cephalosporium* も同じく0.08%検出されている。

真菌類の中でも確かな病原菌と云われる *Candida albicans* にしても人体の常在菌で、正常人の口腔内より20%前後、糞便中よりは15%前後分離されている^⑧。従つてこれ等の菌が結膜嚢内に入る機会はその

程稀なものではなく、単に結膜嚢内への菌の侵入、或は角膜表面への附着等にては発病しないと考えられる。故にこれ等の菌が稀に病原性を発揮し、発病に至るには、更に何等かの条件が必要であり、その病因については興味のある所で、各実験例に於ける詳細なる考察、或は種々の実験的研究が行われているが、不明の点が多い。ことに最近抗生物質、及びコーチゾンが広く臨床的に応用され、著しい治療効果を挙げているが、その反面真菌症の発生が目されて来たのは周知の事実である。その発病機転としては、抗生物質の使用により正常細菌叢の抑制、その他により真菌類の増殖を来し、更に生体の抵抗力の減弱を来すような原疾患を有する事が多く、その他菌の変異による菌力の増強、或はコーチゾン使用による生体の感染に対する防禦力の低下等が考えられている。

眼科領域に於いては、局所抗生物質の使用による真菌症発生については、その使用頻度よりすれば特に多いことはないと考えられる。Ley氏^⑨は *Candida albicans* による実験的角膜炎にてテラマイシンは感染を助長するとの結果を得ているが、田中氏^⑩は人眼局所に種々抗生物質を使用した場合に、使用後の *Candida* の陽性率は特に高くないと述べ、これは眼局所に使用する抗生物質の濃度が高く、かえつて真菌の発育を阻止する為と推察されている。

これに反してコーチゾン局所使用による真菌感染は問題となる所であつて、花房氏等^{⑥⑪}は正常結膜嚢真菌陽性率28%に比し、コーチゾン使用の場合は67%にして陽性率は高く、コーチゾン使用にて真菌類が増加することを述べ、又コーチゾン、ハイドロコーチゾン使用中角膜真菌症を誘発した5例について報告し、他の人々^{⑫⑬}によつてもコーチゾン使用と角膜真菌症との関係の認められる例がある。又広瀬氏^⑭、Ley氏^⑨等は各種真菌による実験的角膜真菌症に対して、コーチゾンは悪影響を与えると云う。従つてコーチゾン頻用の折から、この点については充分留意すべきであると思われる。

然し本症発生に関しては従来より農業関係者が罹患しやすく、又角膜外傷、或は眼異物を誘引とする場合の多いことは明らかである。即南氏^⑮、吉岡氏^⑯等の統計によれば半数、或はそれ以上にこれを認める。

Fazacus 氏は農業労働者の中特に脱穀労働者の結膜嚢内真菌について調査したが、80%にこれを検出し、糞運びを行う者は100%に陽性の結果を得ている。この点に関して私共も外来患者100人200眼について結膜嚢内真菌を培養により検索したが、20眼(10%)の陽性率を示し、内、農業関係者よりは48眼中11眼(23

%), 農業以外の者よりは192眼中9眼に検出した。更に私共の検査成績を略記すれば次の様である。

- 1) 真菌類保有眼 17名, 20眼, 21株
- 2) 結膜に炎症の有無 有 $14/121$, 無 $0/79$
- 3) 未治療眼 $3/88$
既治療眼 $17/112$
- 4) コーチゾン使用者 $3/20$
抗生剤使用者 $14/106$
- 5) 保有者の男女別 女 13名, 男 4名
年令 0~9才 6, 10~19才 2,
20~29才 3, 30~39才 4,
40~49才 2

従つて真菌類と接触しやすい農業労働者に多く真菌症の発生する事は、真菌類の角膜への附着の頻度も軽視し得ないと思われる。更に角膜外傷、或は眼内異物により角膜組織が損傷され、角膜深部への菌の侵入、或は局所の抵抗力の低下等により、平常にては病原性の弱い真菌類が、これ等の特殊条件のもとに著しく増殖し、組織の炎症性反応を惹きおこすことも考えられ、あたかも匐行性角膜潰瘍に於けるが如きこれ等の外因的条件も、本症発生上重要な因子となりうるものであろう。

その他、免疫、及びアレルギー、或は細菌類との共生、病原菌の種類による病変の相違等も問題となる所であり検討がなされている。本例に於いては発病時、眼異物と思われるものがあり、経過はやゝ急激にして病変は重症例に属し、本検出菌の実験動物に対する病原性は著しくなかつたが、百瀬、深道両氏の例と共に考慮するならば、本菌は人角膜に対し比較的病原性の強いものとも思われるが、極めて稀に散発的に発症するものであり、その発生病因については、更に内、外因的条件が存在するものであろう。

治 療

一般に効果の確実なる良法はないが、搔爬、焼灼が比較的有効とされている。特に早期に於いて効果がある。その他ゲンチアナ紫の点眼、沃度カリ浴、沃度カリの内服、又サルファ剤、或はペニシリン、テラマイシン、オーレオマイシン、アクロマイシン等の抗生物質が局所及び全身的に用いられるが、特に効果は示さないようである。抗真菌性物質については、花房氏^⑥はトリコマイシンの眼局所使用は刺激が強いと述べているが重松・前田両氏^⑩は菌種不明の真菌による例に局所点眼を行い、吉岡氏^⑪等は高血糖のみられる *Candida albicans* の例に、トリコマイシンの大量内服、及びインシュリン注射の併用を行い共に良結果を得ている。Roberts氏^⑫は *Candida albicans* による

角結膜炎に8000及び20000單位/ccのナイスタチンの局所点眼により著効の見られた例を報告している。本例に於いては前述の如く各種の治療を行つたが、何れが特に効を奏したかは判然としない。

結 論

眼異物と思われる誘引より発症した *Cephalosporium* による角膜潰瘍について述べた。

本例にては経過中コーチゾン類は使用せず、原発性の角膜真菌症と考えられる。

検出菌の動物接種試験にては病変は軽度にして、逆培養は陰性であつた。

終りに臨み御指導、御校閲を賜つた加藤教授、並に早野助教に感謝致します。尚菌学的事項に關し、御指導、御援助を賜つた細菌学教室田崎教授に拝謝し、御協力、御援助をいたゞいた同教室宮島・高幣・栗田・五味の各氏並びに長尾研究所椿啓介氏に厚く御礼を申し上げます。

文 献

- ①長谷川信六：日眼全書，第4巻眼衛生，第3冊眼と細菌・眼と免疫 [I] : 121, 昭30.
- ②高橋・樋口：日皮全書，第10巻 [II] 医真菌症・分芽真菌症：昭31.
- ③百瀬・深道：Cephalosporiosis corneae について，眼臨，49：11, 昭30.
- ④盛新之助・病原性糸状菌の角膜に対する作用の比較研究並に人の結膜嚢に於ける糸状菌に就て，日眼，26：999, 大11.
- ⑤奥田寅之助：結膜嚢に於ける糸状菌の研究，日眼，42：2357, 昭13.
- ⑥花房 淳：眼科領域に於ける真菌感染症，日眼，59：1013, 昭30.
- ⑦清水・大野：眼科患者結膜嚢の真菌について，日眼，60：547, 昭31.
- ⑧中村・秋葉：細菌学各論 II：昭30.
- ⑨Ley: Experimental fungus infection of the Cornea, Amer. J. Ophthal, 42: Part II, 59, 1956.
- ⑩田中智恵：眼瞼結膜モニリアージスの研究：日眼，56：653, 昭27.
- ⑪Mitsui and Hanabusa: Cornea infection after Cortisone therapy, Brit. J. Ophthal 39:244, 1955.
- ⑫Ley and Sanders: Fungus Keratitis; A report of three cases, Arch. of Ophthal. 59: 257, 1956.
- ⑬重松・前田：菌種不明の真菌による角膜潰瘍の一例について，臨眼，10：1333, 昭31.
- ⑭広瀬・吉岡・阿部・金光・木谷：角膜真菌症に関する実験的研究，第 I 報 コーチゾンの実験的角膜真菌症に及ぼす影響，日眼，61：1106, 昭32.
- ⑮南 龍太：糸状菌性角膜炎に就て，実眼，20：11, 83, 157, 昭12.
- ⑯吉岡・木谷・阿部：角膜真菌症について，臨眼，1337, 昭31.
- ⑰Roberts: Monilia Keratoconjunctivitis, Amer. J. Ophthal. 44: 108, 1957.

A Case of Corneal Ulcer with Cephalosporium

Kaoru Ogikubo
Ophthalmological Clinic of
Shinshu University

A farmer, aged 42, suffered from a severe corneal ulcer in his right eye, which might be caused by a foreign body in the conjunctival sack.

The ulcer was disciform, densely infiltrated, covered with a yellow-white fur.

On the microscopical examination of the scraping from the ulcer, many hyphae-like structures were seen.

This organism which was planted and grown on Sabouraud's media, was identified as Cephalosporium, a species of the fungi.

When the cultivated organism was inoculated on the rabbit's cornea, the lesion was mild, and no fungi grew.

The etiology was also discussed.

角膜潰瘍の一症例より分離された Cephalosporium について

昭和33年4月1日受付

信州大学医学部細菌学教室 (主任: 田崎忠勝教授)

宮 島 吉 広 高 幣 常 郎
栗 田 邦 一 五 味 五 郎

緒 言

Cephalosporium (真菌類の一種) による症例の報告は主として皮膚科領域に関するものであり、眼科領域に於ては甚だ稀で Serra^①, Focosi^② 及び Bedell^③ の報告による3例、我が国に於ては僅かに百瀬・深道^④ による角膜潰瘍の一症例があるに過ぎない。

今度、我々も、一患者の角膜潰瘍病巣部より Cephalosporium を分離し、その起因菌なる事を推定し得たのでここに報告し、併せて二三の細菌学的考察を加えてみたい。

検査方法及び結果

I. 検査材料

患者: 42才男 (農業) 昭和31年11月16日焚火をしていて右眼に異物が入った感じがあり、これから角膜潰瘍を発症したという。

詳しい臨牀経過は別に本医学部眼科学教室の担当者、萩澤が報告する。

この右眼角膜潰瘍病巣の被苔 (豆腐精様) を無菌的に採取し、以後の鏡検及び培養の材料とした。

II. 形態学的観察

1) 直接塗抹鏡検所見

上記の材料を、のせガラスに塗抹し、先ず無染色、弱拡大で鏡検したところ、可成り太い隔壁のある稀に分岐した菌糸が多数網目状をなして存在し、孢子と思われるものは確認できなかつたが、真菌類に属するも

のである事が推定された。

次に強拡大で染色鏡検してみたが菌糸のみで、他の細菌は全く認められなかつた。

その後潰瘍の存在する間数回被検材料をとり同様に鏡検したが、常に菌糸を証明する事が出来、他の菌は全く見られなかつた。又潰瘍の消失後には菌糸は全然認められなくなつた。

II) 初代分離培養

(サブローブドウ糖寒天斜面培養)

直接鏡検所見により真菌類が疑われたので、サブローブドウ糖寒天斜面に被検材料を塗抹し 25~27°C で培養したところ、発育は良好で最初斑点状に白色絨毛状の集落が発育し始め、培養3~4日で純培養の状態に斜面全体に拡大し、白色綿毛状の外観を呈する様になつた。

次に集落裏面の着色状態を見ると、培養2日で黄褐色となり、培養4日目には褐紫色~暗紫色を呈するようになった。

III) サブローブドウ糖寒天巨大培養

培地の中心の1点に菌を移植して培養し、1個の大きな集落をつくらせて観察したが、この培養に於ても斜面培養と同様に発育は良好で、培養3日で集落は白色綿毛状 (直径約1.5cm) を呈し、集落裏面は淡黄褐色に着色し培養1週間直径約6cmに増大して白色綿毛状の然も年輪状に時に放射状に発育する集落が得