AN EXPERIMENTAL STUDY OF DISTURBANCE OF EQUILIBRIUM IN
RABBITS DUE TO CANDIDA ALBICANS.
ESPECIALLY ON HISTOLOGICAL CHANGES OF
LABYRINTH AND BRAIN.

By
NOBORU YAMADA

*From the Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine,
Nagasaki University. (Director: Prof. Toshiro Goto)*

The author produced equilibrium disturbance in rabbits by infecting them with *Candida albicans*. Out of ninety nine rabbits under experiment, sixty six (67%) developed equilibrium disturbances. By comparing the histological specimens of labyrinth and brain from thirty two of the affected animals with laboratory data of vestibular functions of each animal the author has tried to find the cause of the disturbance. Some of the findings are listed below.

1) In the brain and labyrinth of the affected rabbits mycetogenic microabscesses were found. The rabbits showed no allergic reactions.

2) Development of infection in the labyrinth seemed to be caused by embolism of the vessels with candida bodies.

3) Labyrinthitis caused by *Candida* infection reached its maximum activity about fifteen days after injection of alive candida, thereafter healing with scar tissue left behind.

4) There were cases in which *Candida* bodies were found after three to four months in labyrinth

which is believed to be an organ with high affinity to *Candida*.

5) In the brain mycetogenic microabscess were proved in the majority of cases, of which the cause had been ascertained to be the embolism by candida bodies.

6) In blood vessels of the brain, extensive periangitis was developed through Virchow Robin's space, as seen in a case of encephalitis by other causes.

7) In the brain, severe inflammation was resulted in two to three days after injection of alive candida. No *Candida* body was found after two weeks.

From the fact that in the *Candida albicans* infected rabbits, such symptoms as distorted head position and spontaneous nystagmus appear in early stage, it can not be denied that central nervous system plays a certain part at that stage. However, later symptoms may best be caused by deteriorated labyrinth.

Candida albicans による家兎の平衡障害の実験的研究

特に内耳及び中枢の病病組織的研究

長崎大学医学部耳鼻咽喉科教室（主住：後藤敏郎教授）

山 田 昇
やま だ のぼる

目 次

I 緒 言

II 研究方法

- 1) 実験動物
- 2) Candida albicans 感染法
- 3) 前庭機能検査法
- 4) 組織標本作製手技
- 5) 病理組織学的検索要項

III 研究結果

- 1) 内耳の病理組織学的所見
- 2) 中枢の病理組織学的所見
- 3) 病理所見と前庭機能検査との関係

IV 考 按

V 結 語

I 緒 言

真菌感染によつて家兎に著明な平衡障害が起ることは福永¹⁾(1925), Convient²⁾(1940), 岩田³⁾(1963)等によつて報告された。わが教室においても、隆杉⁴⁾(1959)がCandida albicans(以後C. albとす)による口腔潰瘍発症の実験研究の経過中に時として家兎に頭部捻転の起る例のあることが見られていたが、当時は更にこの現象については追求しなかつた。この現象が最近、岩田によつて取り上げられるようになって一般にも奇異な現象と思われるに至つたので著者は耳科学的な専門の立場からこの病因について研究することとした。

岩田らは脳の真菌によるアレルギー性病変によると見做す考え方をとつているが、果してアレルギー性変化のものか、全身的真菌性感染の一分症によるものか、あるいはその病因的病巣についても不明な点が多い。

教室の松田⁵⁾(1966)は家兎のこの現象を前庭機能の立場から追求し、病態生理の方向よりこの発現機序を明らかにしようとした。

著者は病理組織学的研究方向からその病理を明らかにすることを試みた。このために同様の症状を起した家兎の中枢及び内耳の病変をその発症の始めから経過を追つ

て検索し、真菌による脳及び内耳の病態を明らかにすることができた。特に従来実験困難であつた血行性内耳炎をC. alb.を使用することによつて容易に発症せしめ、しかも長期にわたり前庭迷路症状を観察することができるところを明らかにした。

II 研究方法

1) 実験動物：平均3kgの成熟家兎で、自発眼振、頭位眼振は認められず向位反射正常のもので、温度検査(15°C, 20cc)にて左右差が認められず、鼓膜外耳道に異常のないものを用いて実験を行つた。

2) C. alb.感染法：C. alb.は東大株Ca7を用いた。同菌を37°Cの恒温槽にて48時間サブロー平板培地で増菌し、80°C~100°Cの温度で加熱殺菌し、サブロー平板培地に塗抹し、48時間後に死菌であることを確認して使用した。感染法としてA法とB法を行つた。

A法：家兎の左側耳静脈より週2回、3週間死菌0.5~2mgを静注し、1週間を経て2~5mgの生菌を静注する。

B法：家兎の左側耳静脈より死菌を次の如く静注する。1日目10mg, 2日目20mg, 3日目30mg, 4日目休み, 5日目40mg, 6日目40mg, 7日目40mg, 8日目休み, 9, 10, 11日目40mg, 1週間を経て生菌2~4mgを静注する。このような方法で死菌で前処置を行つた場合の家兎の血清凝集価は、B法では全例640倍以上の上昇、A法では160~320倍程度の上昇が認められた。

3) 前庭機能検査法：死菌感作後家兎に生菌2~5mgを静注すると3日目後には頭位眼振の解発が見られた。その後温度検査の異常、向位反射の低下、更に遅れて自発眼振、頭部捻転の順序に症状が発現してきた。著者はその平衡障害について観察した。眼振検査では自発眼振の有無、方向、性状を観察し、頭位眼振は左右側位、頭上下位における眼振について観察した。温度検査は耳管カテーテルを用い外耳道の最後部に冷水(15°C, 20cc)

を10秒間で注入して眼振を調べた。家兎の頭位は50度の挙上頭位で行った。向位反射は懸垂位においての頭位の保持状態により判定した。又特に頭部の捻転による平衡障害に注意した。

4) 組織標本作製手技：検査終了後の家兎を断頭し、内耳は直ちに摘出しウイットマーク氏液にて10日間固定後、2日間充分水洗し、イオン交換樹脂を用い10～14日徐々に脱灰、チエロイジン標本(20～25 μ)及びパラフィン標本(5～10 μ)を連続切片(200～300)として作製、H-E、PAS染色を行い検索した。脳及び神経幹は摘出後10%ホルマリン液にて固定、兵⁵⁾の方法に従い各部位に分けて、5～10 μ の連続切片とし、H-E、PAS、Kluver-varera染色法を行って検索した。

5) 病理組織学的検索要項：前述の方法でC. alb. 感染による体平衡障害の発現をきたした家兎の例は表1に示す。

これ等のうち内耳及び中枢の完全な標本作製し得たものは32例であつた。表2に示すように18例は生菌注射後1カ月以内に断頭固定したもので短期例として初期の病理組織の検索を目的とした。更にそのうち14例は15

日以内に断頭固定し、これを短期例のA群とし、他の16～30日まで断頭固定した4例を短期例のB群とした。他の14例は長期例とし前庭検査の成績の推移と病理組織的所見との関係を観察するために1カ月より5カ月にわたって種々の検査を行い、その後断頭固定した。そのうち5例は、1カ月～3カ月間に断頭固定し、これを長期例のA群とした。他の9例は4カ月～5カ月後に断頭固定したもので、これを長期例のB群とした。以上のように生菌注射より断頭固定までの期間に従って便宜上4段階に分類した。迷路の組織所見は脱灰を行うために種々の人為的な変化が生じやすいので同様の処理を行つた対照例と比較して、明らかに病的と認められる所見のみをとりあげた。中枢の病変は全体の連続切片を得ることは余りに手数を要するために兵の方法に準じて、1) 蝸牛神経侵入中央部、2) 前庭神経侵入中央部、3) 三叉神経大部侵入部、4) 下丘体中央部、5) 上丘体中央部、6) 外膝状中央部、7) 内囊出現部の7断面を連続切片にて観察し、第8神経の中枢経路を追求した。

III 研究結果

1) 内耳の病理組織学的所見

(1) 短期例A群：この群の主なる病理組織学的所見は表3に示す如く内耳におけるC. alb. 感染のごく初期の病変を示すものである。2～3日目に断頭固定した3例(No. 231, 239, 248)では内耳には未だ病的な所見は極めて軽度である。僅かにNo. 239の右前庭階に赤血球の遊出及びスベクラ様物質の折出とライスネル膜の軽度の挙上が認められ、No. 248の左前庭階と鼓室階に白血球、円形細胞の遊出が認められたのみである。

4～6日目に断頭固定した例(No. 78, 80, 230, 237, 235)ではNo. 78の左側ラセン靱帯、ラセン板内に細胞の浸潤が認められた。この細胞浸潤は以後の時期におけるように著明なものでなく白血球及び円形細胞よりなり、その一部は壊死状となりラセン板の構造が不明瞭になつている部分がある。PAS染色によると著明な菌体の増殖が認められる。これはC. alb. による小膿瘍が形成される初期の段階であると思われる。この例ではコルチ器に殆んど変化は認められず、又蝸牛管内にも浸潤は及んでいない。No. 235では蝸牛の基礎回転のラセン靱帯部より鼓室階へ小膿瘍の形成が認められ、基礎回転の蝸牛管内には細胞の浸潤が認められた。これらの小膿瘍内にはPAS染色にて多数のC. alb. の菌体が認められた。その他の例では変化は未だ極めて軽度である。

表1 平衡障害家兎の発症率

	例数	死亡	発症例(%)
A法	63	11	45 (72%)
B法	36	2	21 (58%)
計	99	13	66 (67%)

表2 平衡障害発症家兎の時期的分類による内訳

生菌惹起注射より断頭固定までの期間				
		断頭固定までの期間	例数	(32)
短期例	A群	～ 3日	3	
		4 ～ 6日	5	
		7 ～ 10日	4	
		11 ～ 15日	2	
	B群	16 ～ 30日	4	(18)
長期例	A群	～ 44日	1	
		～ 71日	2	
		90日	2	
	B群	4カ月	6	
		5カ月	3	(14)

表 3 A 病 理 組 織 学 的 所 見 (内耳病変)

		蝸牛										前庭							
	家兎番号	生後注射 断頭固定 までの日数	蝸牛管	コルチ氏器	血管系	ライスネ膜	前庭階	鼓室階	蝸牛殻中軸	ラメン板	ラメン軟帯	ラメン神経節	内耳道底部	球形のう	卵形のう	半規管	膨大部枝	蝸牛導水管	前庭リンパ腔
短期例 A群	231	2																	
	239	2				(右) 挙上 (+)		(右) 赤血球遊出 (+)	(右) スベクラ										
	248	3					(右) 細胞遊出 (+)	(右) 細胞遊出 (+)											
	78	4					(左) 細胞浸潤 (+)	(左) 出血 +	(左) 小膿瘍形成	(左) 菌体 ++	(左) 小膿瘍形成	(左) 菌体 ++				(左) 小膿瘍形成 + スベクラ	(左) 小膿瘍形成	(左) 菌体 ++	
	80	4	(右) スベクラ				(左) 細胞遊出	(左) 細胞遊出		(左) 小膿瘍形成	(左) 菌体 ++	(左) 小膿瘍形成				(右) 分泌物の拡大	(右) 内リンパ腔内赤血	(左) 小膿瘍形成	(左) 菌体 ++
	230	4					(右) 細胞遊出 (+)	(右) スベクラ										(右) 結合組織増殖	
	237	4					(右) 細胞浸潤 (+)												
	235	6	(右) 細胞浸潤				(右) 出血	(左) 細胞浸潤		(左) 小膿瘍形成	(左) 菌体 ++							(右) 出血	
117	8	(右) 出血 ++ (右) 細胞浸潤 ++			(左) 挙上	(右) 細胞浸潤 (+)	(右) 細胞浸潤 ++							(右) 細胞浸潤 出血 ++ (右) 赤血球浸潤 ++	(右) 細胞浸潤 出血 ++	(右) 拡大 (右) 出血 (右) 赤血球浸潤 ++	(右) 小膿瘍形成	(右) 菌体 ++	
184	8						(左) 細胞浸潤 ++	(左) 小膿瘍形成	(左) 菌体 ++					(右) 拡大 + スベクラ		(左) 内リンパ腔拡大			

表 3 B 病 理 組 織 学 的 所 見 (内耳病変)

			蝸 牛										前 庭							
家兎番号	断頭固定 までの 日数	生菌注射 の 回数	蝸牛水管	コルチ氏器	血管条	ライムス膜	前庭階	鼓室階	蝸牛殻中軸	ラセン板	ラセン靱帯	ラセン神経節	内耳道底部	球形のう	卵形のう	半規管	膨大部枝	蝸牛導水管	前庭外腔	
短期例 A 群	236	9	(右)細胞浸潤++	(右)一部破壊		(右)挙上	(右)出血 (右)細胞浸潤++				(右)小膿瘍形成 菌体++			(右)耳石膜破壊 (右)拡大 (右)赤色分泌物 (右)拡大 (右)細胞浸潤++		(右)内リ、拡大		(肉)細胞浸潤++		
	242	10				(左)挙上	(右)スベクラ (右)細胞浸潤++				(右)小膿瘍形成 菌体++			(右)拡大 (右)細胞浸潤++		(右)内リ、拡大	(右)細胞浸潤++			
	234	13	(右)菌体++ (右)細胞浸潤++	(右)炎症 (左)一部空胞形成	(右)細胞浸潤++	(左)挙上	(右)結合組織増殖 (右)細胞浸潤++	(左)結合組織増殖 (左)細胞浸潤++	(左)無管充血		(右)小膿瘍形成 菌体++	(左)細胞浸潤++	(右)小膿瘍形成 菌体++	(右)細胞浸潤++ (右)拡大 (右)出血	(右)小膿瘍形成 菌体++					
	96	14	(左)細胞浸潤++ (左)赤色分泌物+		(左)一部充血萎縮	(左)挙上	(左)結合組織増殖	(右)細胞浸潤++			(右)小膿瘍形成 菌体++					(左)内リ、拡大+				
短期例 B 群	92	21	(右)一部破壊 (右)細胞浸潤(局部)	(左)一部破壊 (左)細胞浸潤++			(右)結合組織増殖 (右)細胞浸潤++	(左)結合組織増殖 (左)細胞浸潤++	(左)結合組織増殖 (左)細胞浸潤++	(右)小膿瘍形成 菌体++	(左)小膿瘍形成 菌体++			(右)赤色分泌物(拡大) (右)細胞浸潤++		(右)細胞浸潤++	(右)内リ、赤色分泌物 (右)スベクラ			
	73	27	(右)拡大 (右)出血++	(左)破壊 (左)細胞浸潤++			(左)細胞浸潤++	(左)細胞浸潤++	(左)小膿瘍形成 菌体++	(右)小膿瘍形成 菌体++			(右)小膿瘍形成	(右)出血			(右)菌体++ (右)小膿瘍形成		(左)結合組織増殖	
	77	28	(左)細胞浸潤++		(左)空胞形成		(左)スベクラ (左)細胞浸潤++	(左)結合組織増殖 (左)細胞浸潤++			(右)小膿瘍形成 菌体++			(右)赤色分泌物		(左)内リ、内スベクラ				
	113	30	(左)分泌物++ (左)細胞浸潤++ (左)拡大++ (左)赤色分泌物	(左)破壊 (左)細胞浸潤++			(右)結合組織増殖 (右)細胞浸潤++	(左)結合組織増殖 (左)細胞浸潤++	(左)菌体					(右)分泌物++ (右)細胞浸潤++ (右)結合組織増殖	(左)拡大					

7~15日後に断頭固定した6例(No. 117, 184, 236, 242, 234, 96)では内耳の各部に強い病変が認められた。小膿瘍形成が主なる変化である。小膿瘍は壊死を中心とし、周囲に白血球と円形細胞の浸潤が認められ、その壊死巣の中には多数の菌体が認められた例が多い。蝸牛では小膿瘍は主に蝸牛殻中軸及びラセン板、ラセン靱帯等に形成されるものが多く、そのため蝸牛管内には円形細胞及び白血球の浸潤(膿汁)が認められる。更にこれらの小膿瘍が大きくなった例では前庭階及び鼓室階にも円形細胞の浸潤が認められた。更に蝸牛管内に赤色分泌物が認められる例もあったが、コルチ器、血管条は小膿瘍によって直接破壊せられた部分以外の部位では著明な変化は認められなかった。

図(1)はNo. 234の蝸牛管(基礎回転)の小膿瘍を示し、ラセン靱帯より発生したものと思われた。コルチ器はこの小膿瘍のために破壊され殆んど原形をとどめていない。基礎膜の肥厚と鼓室階に白血球の浸潤が認められた。図(2)はPAS染色標本であるが中央部の壊死巣にはC. alb.の極めて旺盛活発な増殖像が認められた。前庭の変化は蝸牛に比べると比較的軽度である。球形嚢の拡大及び内リンパ腔内の赤色分泌物、軽度の赤血球、円形細胞の遊出などが認められた例もあった。小膿瘍の形成は蝸牛に比して少ないが半規管部の膜様部又は基質部、前庭神経節より発生している。図(3)は前庭神経節部に生じた小膿瘍であるが膿瘍内部は壊死に陥ち、C. alb.の増殖が認められた。

本群では小膿瘍が発生した初期の像が示されたもので、菌体の発育は極めて著明で、肉芽組織の増殖は弱い。

(2) 短期例B群: この群では全例において蝸牛及び前庭共に著明な変化が認められた。蝸牛では全例に小膿瘍の形成が認められた。その発生部位は前群と同様である。小膿瘍内には菌体が認められるが、A群で認められたような活発な増殖像は認められない。小膿瘍周囲の細胞浸潤もA群に比べるとリンパ球がやや増加している。蝸牛管は炎症のために拡大し、細胞浸潤(膿汁)が認められる例が多い。エオジンによく染つた赤色分泌物が充満している例もある。図(4)はNo. 73の蝸牛の病変を示している。コルチ器が小膿瘍や細胞浸潤のために破壊されている。A群よりも著明である。更に血管条にも破壊又は退行変性の像が認められる。ライスネル膜は蝸牛管の拡大のため挙上している。前庭階及び鼓室階は結合織が網状に増殖し、リンパ腔の内腔を充してい

る。結合織の網状の増殖はこの群の前庭階、鼓室階の所見の特徴である。これはリンパ腔の炎症による一種の瘢痕形成であると考えられる。小膿瘍の近くで細胞浸潤が認められる部分のラセン神経節は節周囲のシュワン細胞の増加が認められる。これは炎症による神経細胞の反応と考えられる。しかし神経細胞の明らかな変性は認められない。この群では蝸牛の病変は前の群に比較して各リンパ腔に広い範囲に及んでいる。即ち内耳炎症が拡大した所見である。

前庭においても著明な変化が認められるが、小膿瘍は1例(No. 92)ではKrista基部の結合織部分より発生して、内リンパ腔に突出しているのが認められる。又1例(No. 73)では前庭神経節の部分に小膿瘍が認められる。球形嚢は2例に著明な拡大が認められ、嚢内には細胞の遊出、出血が認められる。3例に内リンパ腔内に赤色分泌物が認められる。しかしKrista及びMaculaの神経細胞は殆んど正常。Cupulaは消失、あるいは萎縮しているものもあるが、殆んど正常に近い状態のものもある。耳石膜は球形嚢では細胞浸潤や赤色分泌物のために変形している部分もあるが、卵形嚢の変化は極めて軽度である。図(5)はNo. 92の半規管附近の小膿瘍である。Kristaの側方に円形の小膿瘍が内リンパ腔内に突出しているのが認められ、内リンパ腔内には赤色分泌物や細胞の浸潤が所々に認められる。Cupulaは殆んど消失しているが神経細胞は正常に近い状態である。この小膿瘍は表面は一層の扁平な上皮でおおわれてabcapselnされているが、内部は壊死に陥つている。そして少数の菌体が認められる。この膿瘍を連続切片で観察すると、膿瘍起始部は図(6)に示すように内リンパ嚢の結合織より発生しており、この部分では円形細胞、主としてリンパ球の浸潤が著明である。又この膿瘍起始部の細胞浸潤部には毛細管網の発育が著明である。この部の円形細胞浸潤はKapillarenを足場として起つたものである。即ち、血行によりCandidaが運ばれてきてこの部に着床し、壊死巣を作り、その周囲に細胞の浸潤をきたし、小膿瘍を形成したものと思われる。膿瘍の先端部は内リンパ腔内に自由端となつて終る。この部分のみを観察すると密な細胞浸潤部としかみられない。本例は小膿瘍が内リンパ腔内に破綻せずに被覆化されたままで突出した像である。迷路内の小膿瘍はこのような経過をとり増大してくるものと思われる。

(3) 長期例A群: この群では蝸牛及び前庭の変化は更に著明となるが、炎症はその極期を過ぎ増殖性の変化

表 4 A 病理組織学的所見 (内耳病変)

			蝸 牛										前 庭						
家兎番号	生菌注射より 断頭固定 までの日数	蝸牛管	コルチ氏器	血管条	ライヌネル膜	前庭階	鼓室階	蝸牛軟中軸	ラセン板	ラセン靱帯	ラセン神経節	内耳道底部	球形のう	円形のう	半規管	膨大部枝	蝸牛導管	前庭リン腔	
長期例 A 群	124	44	(両)出血 (右)拡大	(両)一部破壊 (右)一部吸収質化	(両)充血 (右)一部吸収質化	(両)結合組織増殖	(両)結合組織増殖 形成(両)出血 (右)小膿瘍形成 骨梁	(左)巨大細胞あり (右)小膿瘍形成 菌体+	(左)小膿瘍形成				(両)出血 (右)拡大	(右)小膿瘍形成 菌体+	(右)赤色分化物	(両)出血	(両)クラゲ状		
	182	71	(右)細胞浸潤+				(両)細胞浸潤+	(右)小膿瘍形成				(両)小膿瘍形成	(右)拡大						
	199	71	(右)出血				(右)出血+					(両)小膿瘍形成							
	123	90	(両)拡大 (右)スベクラ	(右)一部吸収質化 (右)破壊骨梁形成	(右)空胞形成		(両)結合組織増殖	(両)骨梁形成 (両)結合組織増殖				(左)細胞浸潤	(両)一部吸収質化 (右)一部赤色分化物	(右)内リンパ拡大(+)					
	126	90	(両)拡大(+) (右)出血	(両)一部吸収質化 (右)一部未定分物	(右)一部吸収質化	(両)骨梁上	(両)結合組織増殖	(両)骨梁形成 (両)結合組織増殖					(両)一部吸収質化 (右)一部未定分物	(右)内リンパ拡大+	(右)スベクラ				
長期例 B 群	59	120	(両)出血 (右)拡大	(両)破壊	(両)硝子様変性	(両)骨梁上	(両)結合組織増殖	(両)骨梁形成 (両)結合組織増殖					(両)一部吸収質化 (右)一部赤色分化物	(右)拡大+ 出血					
	181	120	(右)細胞浸潤+	(両)荒廃		(両)骨梁上	(左)一部結合組織増殖	(両)骨梁形成 (両)結合組織増殖							(右)内リンパスベクラ				
	183	120											(右)拡大+						
	185	120						(右)出血						(右)拡大					
	188	120	(右)出血 (右)拡大	(両)破壊			(両)結合組織増殖	(両)骨梁形成 (両)結合組織増殖	(両)小膿瘍形成 菌体+ 菌体+結合組織増殖				(右)拡大	(右)拡大	(右)内リンパ拡大	(右)骨梁形成 (右)卵内窓部			

表 4 B 病 理 組 織 学 的 所 見 (内耳病変)

				蝸 牛										前 庭					
	家兎番号	生菌注射 回数 断頭固定 日数	蝸牛管	コルチ氏器	血管条	ライスネル膜	前庭階	鼓室階	蝸牛殻中軸	ラセン板	ラセン軟節	ラセン神経節	内耳道底部	球形のう	卵形のう	半規管	膨大部	蝸牛導管	前庭リッ腔
長期 例 B 群	198	120	(肉)細胞浸潤+ (肉)出血+	(肉)一部破壊		(肉)挙上	(肉)細胞浸潤						(肉)小膿瘍形成 (肉)菌体なし	(肉)細胞浸潤+ (肉)出血+ (肉)拡大+	(肉)出血+ (肉)拡大+	(肉)内リンパ拡大			
	128	150	(肉)出血+ (肉)拡大+	(肉)一部破壊	(肉)硝子様変性		(肉)結合組織増殖	(肉)出血+						(肉)拡大+					
	190	150	(肉)拡大+	(肉)一部破壊	(肉)空胞形成	(肉)挙上	(肉)一部結合組織増殖												
	193	150	(肉)細胞浸潤+ (肉)拡大+	(肉)空胞形成			(肉)結合組織増殖	(肉)出血+						(肉)赤色分泌物 (肉)細胞浸潤+ (肉)拡大+ (肉)出血+					

が現れ修復機能が現れてくる。その主な変化は(表 4 (A))に示す。

蝸牛では蝸牛管の拡大が 5 例中 3 例まで著明となり、そのため、ライスネル膜は前庭階内に膨隆している。蝸牛管内には古い出血、あるいは細胞浸潤(膿汁)が認められる。コルチ器は毛細胞の萎縮している例があり、2 例では破壊せられて結合組織性の器質化が認められる。血管条も短期例に比べやや退行変性が認められ、1 例(No. 124)においては結合組織性の器質化、1 例(No. 123)においては空胞形成が認められる。図(7)は No. 126 の蝸牛である。前庭階は蝸牛管の拡大により狭くなっているが結合組織の網状の増殖が著明に認められる。鼓室階でも結合組織の増殖が特に著明である。一部では骨迷路の骨膜よりの骨質の新生が認められ、これが骨梁様になり結合組織内で増殖している。更に骨梁の形成と結合組織の増殖はラセン板に及び前述したようにコルチ器を吸収器質化していく。このような変化は前庭階や鼓室階の炎症の治療による癒痕形成である。蝸牛管にはこのような傾向は認められない。小膿瘍は蝸牛殻中軸内に 2 例(No. 124, 182)内耳道底部に 2 例(No. 182, 199)更に No.

124 ではコルチ器の部分のラセン板内に小膿瘍が認められる。これらの小膿瘍内には 1 例(No. 182)に仮性菌糸を出した活発な *C. alb.* の増殖像が認められるが 2 例では孢子像が認められるのみである。

前庭では 5 例中 4 例に球形嚢及び卵形嚢が拡大しており、そのうち 2 例には赤色分泌物が充満しているのが認められた。又著明な出血巣の認められるものがあり、No. 126 では古い出血のための球形嚢の感覚細胞の萎縮が認められた。卵形嚢は球形嚢に比べ変化は一般に軽い。半規管は更に内リンパの拡大、出血、Cupula の消失等が認められる例もあるが病変は更に軽度となる。

(4) 長期例 B 群: この群の特徴は病変が陳旧化し増殖性的変化が更に強くなった点である。蝸牛では蝸牛管の拡大が 9 例中 5 例に認められ、2 例では古い出血が認められた。コルチ器は萎縮、荒廃の認められたものが 7 例で、これらの例は前群で述べたように結合組織の増殖により、コルチ器が吸収器質化されたものである。血管条の退行性変性も一層著明に認められ、2 例では硝子様、2 例では空胞形成が認められた。図(8)は No. 190 の蝸牛に認められた空胞形成である。前庭階、鼓室階も前群

と同様に結合織の網状増殖及び骨梁形成が著しくなる。又古い出血が認められる例もある。小膿瘍は2例(No. 188, 198)に認められ、共に蝸牛殻中軸内に小膿瘍が認められる。蝸牛管は拡大しており、コルチ器は殆んど萎縮消失し、結合織により置換されている。血管条は萎縮し、鼓室階の大部分は結合織で充たされている。図(9)はNo. 188の蝸牛中軸内の小膿瘍の拡大である。骨梁内にはリンパ球の浸潤が著明であり、すでに初期の例でみられた小膿瘍内の壊死に認められず結合織で置換されているが、所々に Fremdkörper Riessenzellen が認められる。更にこの小膿瘍内にはPAS染色により菌体成分の存在が認められる。附近のラセン神経節では神経細胞の変性が一部に認められる。このような所見は内耳におけるC. alb.による真菌性膿瘍の終末的な像であると思われる。しかしこの時期においてなお菌体成分が存在することは他の真菌感染実験所見からみると内耳ではその吸収が遅延することが知られる。

前庭の変化は蝸牛に比べて軽度であるが、3例に球形囊の拡大及び囊内出血が認められる。これらの出血は古い出血である。感覚細胞も1例に萎縮が認められた。球形囊及び膜半規管の拡大も認められるが、あまり著明でない。

2) 中枢部の病理組織学的所見

病変は脳、間脳及び延髄に著明な変化が認められる。即ち、小膿瘍の形成、血管周囲炎、神経細胞の変性、出血及びグリア細胞の慢性増加、グリア細胞の局所的な浸潤、例によつては脳軟化像が認められる。小膿瘍は脳に多く神経細胞の変性は脳幹部、特に延髄、菱状窩の神経細胞に認められる。しかしこれらの変化は生菌注射時よりの期間によつて変化するので、これらの病変を内耳の病変と対比しつつ時間的な経過に従つて追求した。

(1) 短期例A群: この群では中枢病変にも内耳と同様に極めて著明な炎症所見が認められる。最も特異的な所見は附図1に示すように大脳より間脳、小脳、延髄にかけて随所にみられる小膿瘍の形成である。これ等の小膿瘍は表5に示すように14例中11例に認められ、大脳半球部に最も多く、次いで間脳部に多い。小脳、延髄では少ない。小膿瘍の大きさは300 μ より500 μ 程度であるが、間脳部におけるものは比較的大きい。内耳になお著明な変化の認められない早期の例でも中枢には小膿瘍の多発が認められる。小膿瘍の構造は著明な円形細胞、主にリンパ球とグリア細胞の浸潤よりなる。化膿菌によ

附図1 大脳及び脳幹部の小膿瘍

る膿瘍とはやや異なり、中央部に軟化融解巣を作る傾向は少ない。又この時期には巨大細胞の出現は認められない。又、小膿瘍内には多数の毛細管が認められる。一般にこのような例の脳内にはグリア細胞の慢性に増加しているのが認められる。これは脳炎によるグリア細胞の反応的増加であるが小膿瘍とは別に随所の血管の周囲にも細胞の浸潤が著明に認められる。勿論、小膿瘍の周囲に多い。図(10)はNo. 117の脳の所見である。脳血管のVirchow Robin氏腔にリンパ球を主とした円形細胞浸潤が起つたものであり、グリア細胞は認められない。血管周囲炎の形である。このような血管周囲炎はVirus,細菌等による脳炎の場合に現われるもので真菌による脳炎に特異なものではないが、血行性の感染を意味しているものと思われる。しかし、この血管周囲炎を起した血管壁をみると内膜及び中膜には細胞の浸潤は認められない。この点がアレルギーによる血管炎と異なる所見である。菌体は小膿瘍内に多数認められる。又血管周囲の細胞浸潤巣にも認められる。膿瘍の発生機転を知るために菌体と血管の関係を調べると所々に毛細管内に菌体が栓塞しているのが認められる。図(11)はNo. 117の所見であるが血管内にC. alb.の菌体を認める。このような所見は毛細血管が、Praekapillaren程度の小血管に認められるがArterien程度の大きさになると認められなくなる。このように小血管内に菌体が着床すると、この部で増殖して膿瘍を形成するか、又は血管壁を破つて実質内に出て、その部で増殖して小膿瘍を形成する。一度細胞浸潤が起ると血管との関係は不明となる。また栓塞の起つた小血管の末梢部に軟化を起す。No. 78の間脳部において300 μ ×400 μ の大きさの軟化巣が認められた。巣内にはグリア細胞が認められた。この程

表 5 病 理 組 織 学 的 所 見 (中枢病変)

	家兎 番号	生菌注射 より断頭で 固定する 日数	延 髄、橋	小 腦	中 腦	間 腦	大 腦 半 球
短 期 例	231	2	神経細胞変性 グリア細胞増加	小膿瘍形成 菌体++		小膿瘍形成菌体++	小膿瘍形成菌体++
	239	2	神経細胞変性 グリア細胞増加		小膿瘍形成菌体++		小膿瘍形成菌体++
	248	3	グリア細胞増加 出血 小膿瘍形成菌体++		出血 小膿瘍形成菌体++		小膿瘍形成菌体
	78	4	神経細胞変性 グリア細胞増加 小膿瘍形成菌体++	神経細胞変性 細胞浸潤 小膿瘍形成菌体++	小膿瘍形成菌体++	細胞浸潤 小膿瘍形成菌体++ グリア細胞増加	小膿瘍形成菌体++ 細胞浸潤
	80	4	神経細胞変性 グリア細胞増加 小膿瘍形成菌体++	神経細胞変性 小膿瘍形成菌体++	小膿瘍形成菌体++	小膿瘍形成菌体++	細胞浸潤 小膿瘍形成菌体++
	230	4	神経細胞変性 グリア細胞増加 小膿瘍形成菌体++	神経細胞変性 細胞浸潤 小膿瘍形成菌体++	小膿瘍形成菌体++	細胞浸潤 小膿瘍形成菌体++	細胞浸潤 小膿瘍形成菌体++
	237	4	神経細胞変性 グリア細胞増加 細胞浸潤 小膿瘍形成菌体++	出血 小膿瘍形成菌体++	小膿瘍形成菌体++		血管周囲炎 小膿瘍形成菌体++
	235	6	神経細胞変性 グリア細胞増加 出血			グリア細胞増加 小膿瘍形成菌体++	血管周囲炎 細胞浸潤 小膿瘍形成菌体++
	117	8	神経細胞変性 グリア細胞増加 血管周囲炎, 出血 小膿瘍形成菌体++			小膿瘍形成菌体++	血管周囲炎 小膿瘍形成菌体++
	184	8	出血			血管周囲炎 小膿瘍形成菌体++	血管周囲炎 小膿瘍形成菌体++
	236	9	神経細胞変性 グリア細胞増加 出血				
	242	10	神経細胞変性 出血			血管周囲炎	
	234	13	神経細胞変性 グリア細胞増加 細胞浸潤 小膿瘍形成菌体++	血管周囲炎 小膿瘍形成菌体++	細胞浸潤 血管周囲炎	血管周囲炎 小膿瘍形成菌体++	髄膜炎所見 小膿瘍形成菌体++
	96	14	神経細胞変性 細胞浸潤				グリア細胞増加
短 期 例 B 群	92	21	神経細胞変性 出血		血管新生著明	出血	血管新生著明 細胞浸潤
	73	27	細胞浸潤 出血 小膿瘍形成菌体なし			小膿瘍形成 菌体なし	小膿瘍形成 菌体なし 巨大細胞認む
	77	28					グリア細胞浸潤
	113	30	出血				グリア細胞浸潤

表 6 病 理 組 織 学 的 所 見 (中枢病変)

	家兎 番号	生菌注射 より断頭 固定まで の日数	延 髄・橋	小 腦	中 枢	間 腦	大 腦 半 球
長期 例 A 群	124	44	神経細胞変性			グリア細胞増加	
	182	71		神経細胞変性			
	199	71	グリア細胞浸潤 出血	出血			細胞浸潤
	123	90	細胞浸潤				
	126	90		グリア細胞浸潤 出血		細胞浸潤	細胞浸潤
長 期 例 B 群	59	120	細胞浸潤				細胞浸潤 グリア細胞浸潤
	181	120	グリア細胞浸潤	グリア細胞浸潤			細胞浸潤
	183	120					
	185	120					細胞浸潤
	188	120	神経細胞変性	神経細胞変性			細胞浸潤 グリア細胞浸潤
	198	120	神経細胞変性			細胞浸潤	細胞浸潤
	128	150	細胞浸潤				
	190	150	神経細胞変性 グリア細胞浸潤				細胞浸潤
	193	150	細胞浸潤 グリア細胞浸潤			神経細胞変性	

度の軟化は Praekapillaren の栓塞の時に認められる程度のものであるから恐らく菌体による栓塞のものと思われる。中枢部の神経細胞の変性は Kluver-varrera 染色により観察したが、表 5、表 6 に示すように各神経の核に認められる。その程度もニッスル小体が辺縁部に存在する程度のもので、細胞全体が消失し、細胞のカプセルのみが残っているような著明な変化まで認められる。著者らは主に前庭神経と蝸牛神経の中枢経路を追求したが系統的な変性は見出せなかった。

(2) 短期例 B 群: この群では 1 例 (No. 73) の大腦及び視床部に小膿瘍形成が認められた。この小膿瘍には

グリア細胞及びリンパ球の浸潤が認められ、一部には巨大細胞が認められる。菌体は認められない。他の 2 例 (No. 77, 113) では大腦半球部にグリア細胞の増殖と浸潤巣が認められるのみで小膿瘍形成は認められなかった。他の 1 例 (No. 92) では後脳オリブ核、後縦束、毛様体、蝸牛神経背側核、三角核、赤核の部分に出血巣が認められ、ベヒテレフ核及び梯形体の神経細胞に退行変性が認められた。大腦半球部に血管の新生が著明に認められたが、小膿瘍はこの例には認められなかった。即ち、この群の内耳では極めて強い病変が認められるが、中枢では病変の極期は過ぎて、退行性変性又は修復機転

の時期になっているものと思われる。すでに C. alb の菌体は小膿瘍内に認められ難い。

(3) 長期例 A 群及び B 群: 長期例の変化は短期例に比較して、極めて軽度である。表 (6) に示すように短期例に認められた著明な脳炎の所見は認められない。

図 (12) は No. 188 の脳の所見であるが、グリア細胞の小浸潤巣が認められ、この部分には透明で大きな円形の細胞が認められる。グリア細胞が Phagozytose を行い Farmzellen 又は Gitterzellen となつたものを示

すもので、このような所見は一種の修復機転であり、Glia Narbe とみなされる。又、血管周囲炎は殆んど認められなくなるが、例により極めて軽度の像を認める。又、これらの病変部に C. alb. の菌体を見出すことはできない。このような所見は短期例にみられた強い脳炎の治癒した形のものであると見做される。

3) 病理所見と前庭機能検査成績との関係

前庭機能障害の詳細な報告は既に教室の松田⁶⁾(1966)が発表した。著者の症例 32 例のうち前庭機能検査不

表 7 各 群 の 前 庭 検 査

	家兎 番号	温 度 検 査	自 発 眼 振	頭 部 捻 転	頭 位 眼 振	向 位 反 射
短 期 例 A 群	231	左 側 C.P.			方 向 変 換 性	
	239	左 側 C.P.				
	248	右 向 D.P.				
	78					
	80					
	230	右 向 D.P.				
	237	正 常				低 下
	235	左 側 C.P.			方 向 変 換 性	
	117	右 側 C.P.	右 向 水 平 性	右 側		低 下
	184	左 側 C.P.			方 向 不 規 則 性	
	236	左 向 D.P.			方 向 変 換 性	
	242	両 側 C.P.			方 向 不 規 則 性	
	234	右 側 C.P.			方 向 変 換 性	
短 期 例 B 群	96	両 側 C.P.	左 向 水 平 性	右 側		
	92	左 側 C.P.	左 向 水 平 性	右 側		低 下
	73					
	77			右 側		
長 期 例 A 群	113	両 側 C.P.			方 向 変 換 性	低 下
	124	両 側 C.P.		右 側	方 向 不 規 則 性	低 下
	182	右 側 C.P.			方 向 不 規 則 性	低 下
	199	正 常			方 向 変 換 性	
	123	左 側 > 右 側	左 向 水 平 性	右 側	方 向 変 換 性	
	126	右 側 C.P.		右 側	方 向 変 換 性	低 下
長 期 例 B 群	59	両 側 C.P.		左 側		
	181	右 側 C.P.	左 向 水 平 性		方 向 変 換 性	低 下
	183	左 側 > 右 側				
	185	右 側 C.P.				
	188	正 常			右 向 方 向 固 定 性	低 下
	198	左 側 C.P.				
	128	両 側 C.P.	左 向 水 平 性		左 向 方 向 固 定 性	低 下
	190	正 常			方 向 不 規 則 性	
	193	右 側 C.P.	左 向 水 平 性	右 側		低 下

備のもの4例を除き28例についてその結果を簡単に述べる。

前庭機能障害は生菌注射後3日目に頭位眼振の解発が見られた。その後温度検査の異常、向位反射の低下、更に遅れて自発眼振、頭部捻転の順序に症状が発現してきた。

「自発眼振」は7例にみられ、全例水平性眼振であり、病理所見は特に内耳病変が著明であつた。「頭位眼振」は16例にみられ、方向固定性2例、方向変換性9例、方向不規則性5例であつて、その病理所見では方向固定性は眼振緩徐相側の内耳病変の強弱には関係なく、中枢病変が見られた例であつた。「温度検査」は24例に異常所見がみられた。即ち、両側C.P. 6例、1側C.P. 13例、D.P. 3例、他は1例であり、C.P. 側では内耳病変の著明な例が多く、正常例では内耳病変は軽度であつた。「向位反射の低下」をきたしたものは11例であり、病理所見では内耳、中枢のいずれにも病変が認められたものが多かつた。「頭部捻転」は9例に認められ、これらの例では頭部捻転の方向は温度検査のC.P. 側、又は自発眼振の緩徐相の方向に捻転した例が4例あり、病理所見では内耳病変が極めて高度であり、破壊的な病変が認められた。内耳及び中枢の病変と前庭機能検査成績との関係は記述のようであるが、その相関々係は不明な点が多い、中枢病変の発現部位は一定せず、前庭反射症状と中枢病変との間には一定の関係は認められなかつたが、前庭伝導路に病変を生じた例では、前庭症状の発現の様相を不規則としている。

IV 考 按

真菌の感染により平衡障害が惹起されることは、福永(1925)が家兎に *Aspergillus* の芽胞子浮遊液の静注を行い、殆んど全ての場合において家兎は体位の平衡失調を起し、頭部捻転、眼球振盪、更に全聾となると報告している。その内耳の病理組織所見はラセン板動脈を中心として、糸状菌の繁殖が著明で線維索性炎症を起していたとした。しかしこの内耳の病変によつてのみ平衡障害が起るのではなく、中枢部の病変も関連があるとしている。Convient (1940) は *C. alb.* の静注により家兎に平衡障害が起きることより、この現象を利用して *C. alb.* と *Candida stellatoidea* との鑑別ができるとしたが、その成因については述べていない。

岩田(1963)は *C. alb.* の死菌又はその多糖類で前処置を行つた家兎に生菌の静注を行うことにより、前述の現象が10～15日の潜伏期において現われる事を報告し、

その現象は前処置より考えて、本現象の基盤には、アレルギーの成立が重要な前提条件であると推測すると述べている。瀬戸口¹¹⁾ (1965) はこれ等の病的家兎の前庭機能検査、聴覚検査、病理組織学的検査を行い、内耳内に結節形成及び結節内に真菌が証明されると共に著明な炎症性の破壊病変が認められ、中枢部には菌体は認められなかつたが、円形細胞浸潤、Glioma 様結節、脱髓、出血等の病変があり、平衡障害の発現は末梢前庭障害のみならず、中枢障害も関連しているとし、アレルギーの成立が前提条件にあり、その影響のもとに菌の増殖、又それによる血管障害も起りうると推定している。著者も岩田の方法に準じて *C. alb.* の静注により平衡障害を起した家兎の内耳及び中枢部に共に特有な真菌性炎症所見を見出した。要するに血行性に真菌性感染を起した場合には、それによつて惹起される著明な平衡障害が内耳と中枢に同時に病変を認めることにより、この症状の発現機転に関して意見の分れるところである。しかし、この問題を解決するためには内耳及び中枢の個々の病変の起り型、進展及び治癒の過程を系統的に観察した上で、平衡障害の発現について考察を進めることが必要である。

内 耳 病 変

松岡、不破⁹⁾ は *C. alb.* の特異な組織反応様式の過程を次のようにまとめた。

第1期 結節形成期

- a) 小結節形成
- b) 小 膿 瘍
- c) 肉芽完成
- d) 拡大融合

第2期 瀰慢性肉芽期 } 大 膿 瘍

第3期 潰瘍形成期

第4期 瘢 痕 期

この様式は動物の種類、感染の方法、臓器の種類、個体の低抗力等の要因により多少の異りをきたすとしている。

内耳の病変をみると組織反応は原則的にこの様式をとっていることが知られた。まず殆んど例に認められるのは小膿瘍の形成である。この小膿瘍の発生機転については初期の例において、蝸牛軸内の小血管内に菌体の栓塞と思われる所見や壊死巣が認められ、この部に多数の仮性菌糸が認められることより、福永の云う菌体による小血管の栓塞が考えられる。これは後述するように脳における小膿瘍形成と同じ機転である。この壊死巣の周辺には、初期には軽度の白血球の浸出のみであるが、漸次

に著明な浸潤巣を形成し、リンパ球の浸潤が主となり、輪廓も鮮明となり、中心部は均質性の壊死様物質が認められた。この組織像は従来、Mikroabszess と呼ばれ腎、脳、肺等の真菌症で認められたものと一致する。その発生部位は蝸牛殻中軸に生じたもの6例、ラセン靱帯部9例、ラセン板内6例、内耳道底部5例、その他コルチ器、前庭膜様部等であり、発生頻度よりみて内耳の血管の解剖学的形態との関連性が考えられる。

Levin¹⁰⁾, Lecco¹¹⁾, Andrezejewski¹²⁾, Vyslonzil¹³⁾, 杉浦¹⁴⁾等によると内耳血管は蝸牛軸、前庭器、半規管を含めて一般にコイル状又は糸球体状の形をつくる傾向が強いとした。また Schwarbe^{15), 16)} Kolmer¹⁷⁾等は蝸牛軸の糸球体構造が血流を緩徐にするとし、杉浦は模型実験により、その事実を推定している。このような特異な内耳の細動脈が菌の着床増殖を好都合にするものであると思われる。これ等の小膿瘍は次第に拡大し、血管新生も顕著になつて肉芽組織となつてくるが、内耳骨包内では軟部組織が乏しく広い内外リンパ腔が存在しているので、膿瘍がリンパ腔に及ぶと腔内は著明な細胞浸潤、出血、浸出物貯溜、膜様迷路の拡大等が起り、瀰漫性の内耳炎を起す。時には膿瘍は被包化せられ、内外リンパ腔内に膨隆しているものもある。このような内耳炎の所見は生菌注射により15～30日の短期例B群の例に最も著明に認められる。即ち、内耳ではこの時期が炎症の最も旺盛な時期である。又種々の症状もこの時期を中心として現れている。1カ月以上を経過した長期例では、浸潤細胞は減少し、殆んどリンパ球のみとなり、しばしば巨大細胞が認められるようになる。この時期では蝸牛の前庭階、鼓室階は結合組織の網状増殖により殆んど閉鎖された状態となり、更に迷路骨包の内壁の骨膜より、この網状結合組織内に骨梁の増殖が認められる。更にこの結合組織が基底膜、コルチ器にも及び器質化している像もしばしば認められる。血管系も萎縮の傾向が認められ、空胞の形成、硝子様変性を起している例もある。これらの変化は瀰漫性内耳炎の癰疽性に治癒した所見であると考えられる。内耳の破壊荒廃は著明で内耳機能の廃絶が想像される。

細菌により血行性の実験的内耳炎を惹起することは極めて困難であり、現在まで成功例はないようである。血行性の実験的内耳障害としては Zini¹⁸⁾ (アエリン注射)、伊達¹⁹⁾ (馬血清及び即白アルブミン) 1941、神岡²⁰⁾ (シユバルツマン型組織反応) 1952、和田²¹⁾ (牛血清) のように神経毒、アレルギー反応によるものが報告

されているが、その組織像は神経細胞の腫脹、変性、リンパ腔内の出血、濾出液又はヌベクラ様物質の出現が主で内耳の破壊、荒廃をきたした所見はない。Bleau²²⁾, Haymann²³⁾, Zange²⁴⁾, 中村²⁵⁾, 中道²⁶⁾, 市川²⁷⁾, 薬師寺²⁸⁾等による経鼓室的に内耳に起炎菌を注入して起した実験的内耳炎及び臨床的な化膿性内耳炎の組織所見では著者の行つた真菌性の内耳炎と同様に内耳に破壊、壊死、膿瘍の形成、細胞浸潤等が起り、これ等が治癒に向う時にはリンパ腔内結合組織の増殖、更に骨組織の増殖により癰疽性治癒が営まれることが述べられている。即ち、C. alb. の静注により、血行性に著明な内耳の破壊を起すことが可能である。勿論この実験的内耳炎はC. alb. の全身感染の一分症であり、著者の観察例数は17例であるが、その全例に短期例では小膿瘍及び菌体、長期例では癰疽性治癒像が認められたが、静脈内注射によりこのような破壊的な内耳炎を惹起することはC. alb. の定着に内耳血管の形態が関連性あることは否定できない。しかも3カ月を経過して、他の臓器には菌体が消失してもなお、内耳の膿瘍内に菌体が認められる例があり、内耳は真菌の親和性が高いと考えることができる。

中枢病変

中枢においても小膿瘍の形成が主な病変であり、内耳にはまだ病変の起つていない極めて初期の例においても認められるのが特徴的である。小膿瘍が最も多発するのは大脳半球部である。脳における小膿瘍の成立機転も内耳における同じく菌体による小血管の栓塞が原因と思われる。この栓塞は Kapillaren (20 μ 以下), Praekapillaren (30～50 μ) において多く起る。Arterioeren 程度の大きさの血管では認められない。時には脳内に軟化巣を認められる例があるが、その大きさの200 μ ×200 μ 位である。この程度の軟化巣は Praekapillaren 程度の血管の栓塞で生ずるとされている。血管内に菌体が栓塞し、増殖しその周囲に膿瘍を形成した場合でも、又は菌が血管外に出て増殖し膿瘍を形成した時でも一度膿瘍を作ると血管との関係は不明となる。小膿瘍の周辺部及び軟化巣には脱髄が認められるがこれは炎症による反応又は軟化による退行性変性によるものである。同時に著明に認めらるものは血管周囲の細胞浸潤である。これは血管の最外層の Virchow-Robin 氏腔から血管の周囲にかけて細胞の浸潤のみられるもので、脳内の血管内に沿つて広範囲に認められる。浸潤細胞の種類は円形細胞が主でリンパ球は少なく、又時には菌体が認められる。

しかし小膿瘍と異りグリアの浸潤は認められない。血管の中膜には浸潤は認められずアレルギーによる血管炎とは所見を異にするものである。

小膿瘍内の菌体は初期の例には著明に認められる。しかし、菌体の消失は速であり、2週後には殆んど認められなくなる。菌体の消失については表5に示すように脳における小膿瘍内には菌体が消失しても内耳にはほぼ存在していることより中枢は迷路に比較して炎症の経過が早いことがわかる。隆杉²⁹⁾は実験的C性口腔咽頭潰瘍において15日後には全くC. alb.の菌体は認められなくなつたと報告している。尾関等²⁹⁾(1963)もマウスにおいて静脈内に接種したC. alb.の各臓器内の消長を観察し、腎において最も長く21日後まで認められたが脳では6日目には極めて少なくなり、9日後は全く認められなくなつたと報告している。これらの報告例では死菌免疫を行っていない例であるが、我々の例でも脳では極めて早く菌体が消失する。長期例では小膿瘍が殆んど認められなくなるが、所々にグリア細胞の浸潤等がみられた。これはGlia Narbeと云われているもので脳の病変の治療修復機転であることからみて、恐らく初期に存在した小膿瘍が癒着化したものであろうと考えることができる。又血管周囲の細胞浸潤も極めて減少し、僅かに円形細胞の集合が認められる程度となる。神経細胞の変性は一部の例において脳幹部の核に認められるが、前庭核のみならず種々の核にも認められ、系統性は認められない。汎発性の脳炎による炎症性のものと考えられる。

平衡障害の発現機転

この平衡障害の発現が内耳病変によるものか中枢病変によるものかを説明することは、本実験を行つた上での主たる目的であり、且つ耳科学的な立場から意義深いものである。この点については教室の松田が前庭検査の推移と病理所見とより詳細な報告を行つている。特に主要な症状である頭部捻転はMagnus³⁰⁾(1924)の迷路破壊実験により古くより体平衡失調の観察点であつたが、Magnusは前庭迷路の破壊側を下にする頭位を報告しており、Constas³¹⁾(1961)は迷路破壊により反対側の筋緊張が低下すると述べている。Sullivan³²⁾(1957)は猫の卵形嚢神経枝を切断した実験の場合に頭部、軀幹は術側に傾いたと報告していること。実験例において中枢病変の著明な初期の例より、内耳に強い破壊性病変の起る長期間を経過した例に起こること。頭部捻転を起した例の内耳病変が著明なことより末梢性の要因を主張してい

る。要するに内耳の破壊により種々の平衡障害が惹起されるとしても問題はC. alb.の死菌による前処置を行つた家兎に平衡障害の発現率が高いことである。この症状は前処置を行わない場合でも起り得るが、その発現の頻度は低く、又時期も不規則である。この点については死菌による前処置によつて或る種の免疫が成立し、全身の敗血症、又は他の器官の炎症により家兎が死亡するのを或る程度防止し、内耳の破壊的病変が完全に起る程の長期間の生存を可能とするのではないかと推察している。しかし惹起注射は死菌によつてはこの症状は起らず、生菌の注射を必要とすること、凝集価と症状の発現との間に関連性が認められないこと、組織所見にアレルギー性の変化が認められない点より単純なアレルギー反応としては説明が困難である。

V 結 語

C. alb.の死菌で前処置した家兎に生菌を注射すると著明な平衡障害を起す。その成因を考察するにこの平衡障害が中枢性のものであるか、末梢迷路の障害であるのか、又はその両者の障害であるのか、更にその発現機転もC. alb.のこれらの臓器に現れたアレルギー性病変によるものであろうか。真菌性の炎症によるものか、又はその両者によるものかについて問題とされてきた。

著者は99羽の実験家兎のうち66羽(67%)に前庭障害発現を認めた。そのうち32羽の中枢、内耳両者の組織標本作製し、その例の前庭機能検査成績を対比し、これ等の問題点について次の如き結論を得た。

(1) C. alb.感染により脳中枢及び迷路内にmikroabszessの形成が認められた。これら感染巣は中枢及び内耳の病理組織学的所見よりみればアレルギー反応によるものと思われる所見は認められなかつた。

(2) 迷路においての感染巣の発症はまず菌体による血管の栓塞が起り、そのため壊死巣が形成され、細胞浸潤が起り、真菌性の小膿瘍が形成されると推定される。

この小膿瘍の形成には内耳血管の特異な形態が関係あるものと見做される。

(3) この真菌性癰耳炎は生菌注射後15日位で極期に達し、以後は癒着性の治療に向うが迷路組織は破壊荒廃する。

(4) 内耳では3~4カ月経過した例においても菌体成分が認められる例があり、真菌との親和性が高いOrganである。

(5) 中枢病変においても小膿瘍が主要病変である。その成立機転も小血管の菌体による栓塞が原因であるこ

とを組織所見より確めた。

(6) 脳血管の特徴である Virchow-Robin 氏腔を通じて広範囲に血管周囲炎が起ることは他の原因による脳炎と同じであつた。

(7) これらの真菌性病変は生菌注射後 2~3 日で激しい炎症を起し、2 週間を経過すると菌体は認められなくなる。内耳より早期に発症し、又治癒の傾向も早い。

(8) 中枢の病変の部位は一定せず前庭症状との間には一定の関係は認められない。

以上より C. alb. 感染により家兎に発症する頭部捻転、眼振などの症状は初期では脳にも著明な変化が認められるため脳病変による中枢性変化の関与も否定できないが中期以後では明らかに末梢迷路の破壊によるものと考えられる。

文 献

- 1) 福永榮：糸状菌の病原性、特に体位平衡失調状態との関係に就いて。日病会誌、16；329, 1925.
- 2) Convient: Mycopathol. 2；253, 1940.
- 3) 岩田和夫：病原真菌の菌体成分に関する研究。真菌と真菌症、3；157, 1963.
- 4) 隆杉明：Candida albicans による口腔咽頭潰瘍の実験的研究。日耳鼻、62；1098, 1959.
- 5) 兵昇：内耳神経（聴神経）中枢の組織学的検査方法に就て、特に病変化に対しての一家兎を中心として一。耳臨、44；371, 1951.
- 6) 松田孝一：Candida albicans による家兎の平衡障害の実験的研究、特に前庭症状と病理所見について。日耳鼻、69；1262, 1966.
- 7) 瀬戸口寿一：Candida albicans による家兎の前庭障害に関する研究、特にその前庭機能検査ならびに病理組織検査の所見について。真菌と真菌症、4；238, 1964.
- 8) 瀬戸口寿一：Candida albicans による家兎の平衡障害に関する研究—前庭機能検査ならびに病理組織学的所見について—。耳喉、37；1163, 1965.
- 9) 松岡茂、不破成和：酵母菌症の組織像に就て。日本病理学会会誌、41；1962.
- 10) Levin: On vascular glomeruli in the human internal ear. Arch. Anat. Histol. Embryol. 41；109~111. 1961.
- 11) Lecco: Presence of arteial glomeruli in the vestibuls of the inner ear. Arch. ital. Otol. 64；2；189~194, 1953.
- 12) Andrezejewski: Weitere histologische Beobachtungen über die vegetation des membranose Labyrinth. Z. Zellforsch. 44；427~440, 1956.
- 13) E. Vysonzil-Wien: Ueber neuegewebliche Details in hautlgen vestibularen Labyrinth. Mschr. Ohrenheilk. 95；288~291, 1961.
- Ueber Gefässregulative in vestibulären Labyrinthenteil. Arch. Ohr.-Nas.-u. Kehl. 178, 175~183, 1961.
- 14) 杉浦茂：内耳血管、特に蝸牛軸血管の形態的特異性に関する研究。67；1517, 1964.
- 15) Schwalbe: Ueber die Glomeruli arteriosi der Gehosch necke. Anat. Anz. 4, 93；96, 1887.
- 16) Schwalbe: Ein Beitrag zur Kenntniss der Circulationsverhältnisse in der Gehörschnecke. Ludwig Festschrift. 200, 1887.
- 17) Kolmar: Handbuch der Menschen, Berlin Julius Springer, 3；348, 1927.
- 18) Zini: Verhalten des Innenohrs bei experimenteller chronischer Anilinvorgiftung. Arch. Ohr.-Nas.-u. Kehl. 70；374, 1959.
- 19) 伊達基：聴器「アレルギー」の実験的研究。日耳鼻、47；1768, 1941.
- 20) 神岡蘇二：聴器迷路のシュワルツマン型組織反応に関する実験的研究。日耳鼻、55；30, 1952.
- 21) 和田純一：アレルギー状態における聴器の態度。耳臨、52；678, 1959.
- 22) Blau, A.: Experimenteller studien über die veänderungen im gehörororgan nach vergiftung mit salizylsäuren natrium, Arch Ohren heilk, 61；220, 1904.
- 23) Haymann, L.: Experimentaller studien zur Pathologie der akuteentzündlichen Prozesse im mitte-lohr (und im Labyrinth). Arch Ohrenheilk, 95；99, 1914.
- 24) Zange J.: Pathologische Anatomie und Physiologie der mittelohrenspringen den Labyrinth entzündungen.
- 25) 中村登：耳迷路の炎症に就て及びその実験的研究。日耳鼻、21；781 (1951).
- 26) 中道吉亮：聴器細菌性炎における形態学的研究、特に内耳における生体色素摂取の關係に就て。京都臨床、15；354 (1923).
- 27) 市川達男：緑膿菌による実験的聴器炎症の病理補遺。日耳鼻、41；1371 (1935).
- 28) 薬師寺震也：内耳膜迷路の変性に関する実験的研究。日耳鼻、59；614 (1955).
- 29) 尾関一郎、他：実験的 Candida 感染における臓器内菌分布とその推移について。真菌と真菌症、4；231, 1963.
- 30) Magnus: Funktion des Bogengangs und Otolithenapparats bei Saugern. Handb. d. Norm. und Path. Physiol., 11, 1926.
- 31) Constat: Changements de la creatine et du glycogene des muscles apresla destruction chirurgicale du labyrinthe. Acta Otolaryng., 53；302, 1961.
- 32) Joseph A. Sullivan:

Normal and Abnormal Activity of the Human Otolithes. Ann. Otol., 66; 918, 1957.

附 図 説 明

- 図 1 蝸牛管内に小膿瘍形成 (No. 234 右側) コルチ器は殆んど破壊され原形をとどめていない。中央部に壊死巣を認める。
- 図 2 図 1 の PAS 染色標本。中央部の壊死巣内に C. alb の増殖像を認める。
- 図 3 前庭神経節部小膿瘍形成 (No. 234 右側) 内部壊死巣内に菌体を認む。
- 図 4 蝸牛の新鮮な病変 (No. 73 左側) 蝸牛管内の細胞浸潤、蝸牛中軸内の膿瘍形成、前庭階、の結合織の網状増殖を認む。
- 図 5 内淋巴嚢内の小膿瘍形成 (No. 92 右側) Krista の側方に円形の膿瘍が認められる。赤色浸出物。細胞浸潤が認められる。
- 図 6 図 5 の小膿瘍の起始部、円形細胞、主としてリンパ球の浸潤が著明である。
- 図 7 蝸牛の古い病変 (No. 126 左側) 蝸牛管の拡大、前庭階には結合織の網状増殖が著明に認められる。骨梁形成はラセン板部にまで及んでいる。
- 図 8 蝸牛 (No. 190 左側) の血管条部に空胞形成を認める。
- 図 9 蝸牛中軸 (No. 188) の小膿瘍部の強拡大である。リンパ球の浸潤が著明であり、Fremdkörper Risenzellen が認められる。
- 図 10 No. 117 の脳の血管周囲炎の像。
- 図 11 No. 117 の脳の血管内の菌体栓塞像。
- 図 12 No. 188 の脳における神経細胞の退行変性。

(原稿到着=昭和 42.2.16 日)

山田論文図(1)

図 1

図 2

図 3

図 4

図 5

図 6

山田論文図(Ⅰ)

図 7

図 8

図 9

図 10

図 11

図 12