

# カンジダ角膜炎に対する局所ステロイド剤の 影響に関する実験的研究

磯 部 裕

横浜市立大学医学部眼科学教室

## 要 約

家兎のカンジダ角膜炎におけるステロイドの局所投与の影響を臨床経過と細胞性免疫の変化を調べ検討した。実験には15匹の白色家兎を使用した。その内9匹にはカンジダ接種前4日間酢酸プレドニゾロン眼軟膏を点眼し他の6匹は対照群とした。カンジダ角膜炎はウサギ角膜実質内へ *candida albicans* を接種し作成した。この実験モデルについて角膜病変の経過と末梢血のリンパ球幼若化反応を検索した。抗原にはカンジダ培養液(可溶性抗原)とホルマリン死菌(菌体抗原)を使用した。測定は接種前、接種後4, 7, 11, 14, 21日目に行った。その結果、ステロイド投与群は、対照群に比べて急性期の炎症の抑制と炎症の遷延化がみられた。リンパ球幼若化反応は対照群では、可溶性抗原、菌体抗原共に stimulation index (SI) の上昇がみられた。ステロイド投与群では、可溶性抗原に対しSIの上昇がみられたが、菌体抗原に対しては、上昇がみられなかった。(日眼会誌 95:45-51, 1991)

キーワード：カンジダ角膜炎，ステロイド剤，リンパ球幼若化反応，家兎，細胞性免疫

## The Effect of Topical Steroid Medication on Experimental Candida Keratitis

Yutaka Isobe

Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine

### Abstract

An immunological study was performed to investigate the effect of topical steroid medication on candida keratitis. 15 albino rabbits were used in this study. Candida keratitis was induced by inoculating *candida albicans* into the corneal stroma on the animals. In the experimental group (9 rabbits), prednisolone ointment was given twice daily for 4 days prior to the inoculation. In the control group (6 rabbits) no medication was given. The clinical course of keratitis was observed and stimulation of peripheral lymphocytes was measured. Candida extract (soluble antigen) and formalin-fixed candida whole cells (insoluble antigen) were used as antigens to stimulate the lymphocytes. Clinical observation was continued up to 21 days after inoculation. Stimulation of peripheral lymphocytes was measured by the stimulation index (SI) at before 4,7,11,14 and 21 days after inoculation. Inflammation was suppressed clinically in the active phase of the experimental group, but the total course of inflammation was longer than in the control group. In the control group, SI against both soluble and insoluble antigens was elevated. The peak SI was reached at 11 days after inoculation. In the

別刷請求先：232 横浜市南区浦舟町3-46 横浜市立大学医学部眼科学教室 磯部 裕  
(平成元年12月11日受付，平成2年5月15日改訂受理)

Reprint request to: Yutaka Isobe, M.D. Department of Ophthalmology, Yokohama City University School of Medicine

3-46 Urafune-cho, Minami-ku, Yokohama 232, Japan

(Received December 11, 1989 and accepted in revised form May 15, 1990)

experimental group, SI was elevated against soluble antigen but no elevation was observed against insoluble antigen. These results show that cellular immunological response does exist in experimental candida keratitis in rabbits. Since local steroid medication prolonged inflammation and suppressed cellular immunity, cellular immunity seems to play a significant role in the development and recovery of candida keratitis. (Acta Soc Ophthalmol Jpn 95: 45-51, 1991)

**Key words:** Candida keratitis, Corticosteroids, Lymphocyte blastogenesis, Rabbit, Cellular immunity

## I 緒 言

角膜真菌症は、最近のステロイド剤や広域抗生剤の使用に伴い増加傾向にあり、抗真菌剤の使用にもかかわらず難治性で予後不良例が多い<sup>1)2)</sup>。これには早期に診断がつきにくいことや十分に有効な抗真菌剤のないこと、および compromised host に発症する等の問題がある。このような臨床的問題を解決するためには基礎的研究として角膜の真菌感染防御機構を明らかにすることが必要であるが、いまだ十分には解明されていない。なかでも、角膜真菌症に対する感染防御に重要な役割をになっていると考えられる真菌に対する特異的な細胞性免疫についての報告はない。

今回著者は、角膜真菌症の起炎菌の中で代表的な opportunistic pathogen の1つである *candida albicans* について、家兎の実験的カンジダ角膜炎のモデルによりステロイドの局所投与の影響を臨床的に、また細胞性免疫は stimulation index (SI) を調べ検討したので報告する。

## II 実験方法

### 1. 菌株と菌液の調整

サブロー寒天培地で継代培養された *candida albicans* (長田株) を使用した。

接種菌液は、保存株をサブロー液体培地にて37℃、24時間振盪培養し、それを3000rpm、5分間遠沈、生食で浮遊液にしたものを使用した。菌数は $1.3 \times 10^8$ /mlであった。

### 2. 動物とステロイドの投与方法

1.7~2.1kgの日本在来白色種家兎、雌15匹を、ステロイド非投与群6匹、ステロイド投与群9匹に群別して使用した。ステロイド投与は、0.25%の酢酸プレドニゾロン眼軟膏(プレドニン®眼軟膏)を、*candida albicans* 角膜接種前4日間、1日2回、両眼の結膜嚢内に点眼して行った。

### 3. 角膜接種の方法

家兎にペントバルビタールナトリウム(ネプター®注射液)の静脈麻酔、0.4%塩化オキシプロカイン(ベノキシール®0.4%液)の点眼麻酔を行った後、ツベルクリン注射器と30ゲージ針を使用し、角膜中央部の実質内に菌液の注射を行った。注入量は0.1mlで菌数は $1.3 \times 10^7$ であった。

### 4. 臨床観察

角膜はフルオレセインで染色し、コーワ手持ち式細隙燈顕微鏡にて観察した。観察は接種後21日目まで行った。なお、観察は全経過を同一人が行った。

角膜所見は角膜の白濁の大きさと角膜浮腫をスコア化し両者の合計点数で表した。角膜の白濁は、その直径が3mm未満を1、3mm以上4mm未満を2、4mm以上6mm未満を3、6mm以上を4とした。角膜浮腫は、その有無を判定し、有1、無0とした。2つのスコアを合計して臨床スコアとしその経過を調べ、またステロイド投与群と非投与群の角膜所見に差が認められるかを菌接種後各日の両群の臨床スコアをWilcoxonの順位和検定を用い比較した。

### 5. リンパ球幼若化反応

リンパ球幼若化反応は角膜接種前、接種後4日、7日、11日、14日、21日に検索した。

カンジダ抗原は、培養液(可溶性抗原)とホルマリン死菌(菌体抗原)を使用した。可溶性抗原はカンジダ培養液より作られたアレルギー検査薬(アレルギースクラッチエキストライ)カンジダ®)を2日間PBSにて透析したものを使用した。菌体抗原は、保存株をサブロー液体培地で37℃、24時間振盪培養し、4000rpm 10分間遠沈、PBS(-)により3回洗浄、そのあと10%ホルマリンにて4℃1時間処理し、10000rpm10分間遠沈、PBS(-)にて同様にして洗浄を4回行い、原量にもどしたものを使用した<sup>3)</sup>。菌体数は $1.3 \times 10^8$ /mlであった。対照として、PBS(-)を使用した。

リンパ球培養は、微量全血法により<sup>4)</sup>次の手順で

行った。家兎耳動脈よりヘパリン加血1.5mlを採血し、RPMI 1640 3mlを加え、1500rpm、5分間遠沈した。上清をすて RPMI 1640培養液(仔牛胎児血清10%, ペニシリン G 100単位/ml, ストレプトマイシン100 $\mu$ g/ml含有)を加え、原量に戻した。培養には、ファルコン社マイクロプレート3047を使用し、各wellにはこの洗浄血液を100 $\mu$ l, RPMI 1640培養液250 $\mu$ l, 抗原または対照液を100 $\mu$ lずつ入れ、5%炭酸ガス存在下37 $^{\circ}$ Cで5日間培養した。培養に添加した抗原濃度は可溶性抗原では原液を、菌体抗原では後述の予備実験の結果より原液を5倍希釈したものを使用した。

リンパ球幼若化は培養終了24時間前に10 $\mu$ ci/mlの $^3$ H-thymidine 50 $\mu$ lをマイクロプレートの各wellに入れ、その取り込み量で測定した。培養終了後、セルハーベスターを使用してマイクロプレートの各wellの培養液を所定の濾紙に吸収させ、これを測定用バイアルに移し、シンチレーションカウンターで検体中の放射能を測定した。結果は次式により、stimulation index (SI)にて表した。SIは、各検体毎に3本の平均値で算出した。

$$SI = \frac{\text{抗原液添加培養の DPM}}{\text{対照液添加培養の DPM}}$$

(DPM = disintegrations per minute)

角膜接種前のSIと各検索日のSIをWilcoxonの符号付順位和検定を用いて比較した。

#### [予備実験]

リンパ球幼若化反応に用いるホルマリン死菌カンジダ抗原の至適濃度を定める目的にて本実験に先立ち予備実験を行った。

白色家兎3匹の両眼の角膜実質内に *candida albicans* を前述の方法にて接種した。接種後14日目のリンパ球幼若化反応をみた。前述の方法で作成したホルマリン死菌カンジダ抗原の原液とPBSにて10倍希釈、100倍希釈、1000倍希釈したものについて検討した。

各個体のSI値は、原液では10.25 $\pm$ 6.39(平均値 $\pm$ 標準偏差)、10倍希釈では10.83 $\pm$ 4.39、100倍希釈では3.76 $\pm$ 2.58、1000倍希釈では1.19 $\pm$ 0.28であった。すなわち原液と10倍希釈のSI値がほぼ同様な値を示した。

以上よりホルマリン死菌カンジダ抗原を5倍希釈したものを本実験に使用した。

## III 結 果

### 1. 臨床経過

菌接種後1日目ではステロイド非投与群、ステロイド投与群共に同程度の角膜中央部の白濁がみられたが両者に角膜病変の差は認められなかった。しかし角膜以外では、ステロイド非投与群はステロイド投与群と比べ眼瞼および眼球の結膜充血、眼脂が多数例に見られた。2日目以降になると角膜病変は角膜浮腫、角膜の白濁共に、両者で以下に述べるように異なる経過を示した。

角膜浮腫：角膜の浮腫の有無をみるとステロイド非投与群では、接種後2日目で12眼中4眼(33%)、4日目で全ての角膜に浮腫がみとめられた。これに対しステロイド投与群では、2日目で18眼中2眼(11%)、3日目18眼中9眼(50%)、6日目がピークで18眼中17眼(94%)とステロイド非投与群より2日遅れてピークが見られた。角膜浮腫は、ピークより接種後10日目まで両群共に同様な経過で消退し頻度は50%になった。ステロイド非投与群では、以後も減少し19日目に全例で消失した。ステロイド投与群ではその後も角膜浮腫が持続するものが多く、20日目でも18眼中8眼(44%)に認められた。

角膜の白濁：角膜の白濁の経過は、ステロイド非投与群では接種後3日目に全ての眼がスコア3または4となり、ピークは4日目で平均2.7であった。以後次第に病変は縮小し14日目では各眼のスコアは2以下となり平均0.7となった。21日目にはスコア1が2眼あったのみで他は0であった。ステロイド投与群のピークは接種後5日目で平均1.9となったがスコア1が5眼みられた。以後4日間は全体としてスコアの変化は軽微であった。14日目でもスコア3以上が3眼あり平均1.2であった。21日目ではスコア0となったものが7眼あったが2以上が3眼、1が8眼と治癒の遅れたものがみられた。

角膜の白濁と角膜浮腫：角膜の白濁の大きさ(0~4)と角膜の浮腫の有無(0~1)の合計で表した臨床スコアの経過を図1、図2に示した。ステロイド非投与群(図1)では、接種後1日目は1.08 $\pm$ 0.28で、4日目には3.67 $\pm$ 0.47とピークを示し、以後次第に減少し、14日目で0.92 $\pm$ 1.11、21日目で0.17 $\pm$ 0.37となった。これに対しステロイド投与群(図2)では、接種後1日目は1.0 $\pm$ 0.0で、5日目より8日目にかけてピークを示し、5日目の値で2.78 $\pm$ 0.92であった。以後はゆっくりと減少し、14日目で1.67 $\pm$ 1.41、21日目で1.39 $\pm$ 1.46となった。両群の臨床スコアを比較すると接種後2日目(p<0.025)、3日目(p<0.005)、4

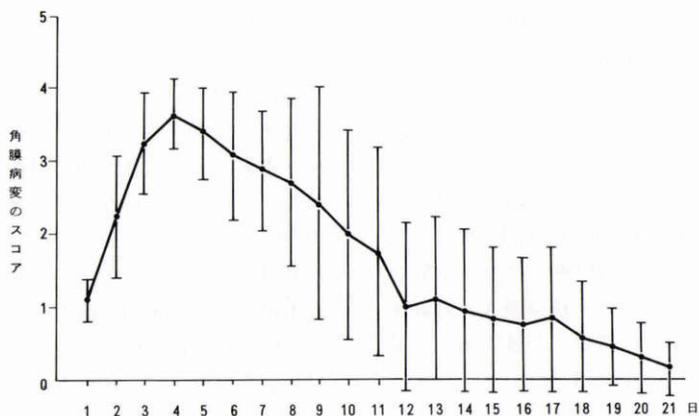


図1 カンジダ角膜炎の経過：ステロイド非投与群 (N=12眼 (6匹)).  
●：平均, 上・下：標準偏差

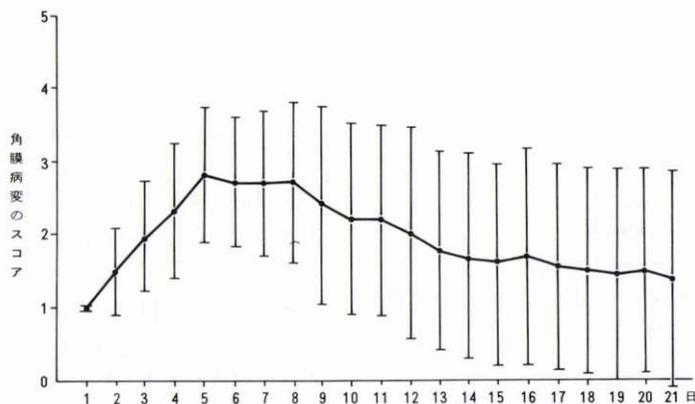


図2 カンジダ角膜炎の経過：ステロイド投与群 (N=18眼 (9匹)).  
●：平均, 上・下：標準偏差

日目 ( $p < 0.005$ ), 5日目 ( $p < 0.05$ ) と19日目 ( $p < 0.05$ ), 20日目 ( $p < 0.01$ ), 21日目 ( $p < 0.01$ ) に有意差が認められた。このようにステロイド投与群はステロイド非投与群に比べて急性期の病変は軽度であるが病変の遷延する傾向が見られた (図3)。

## 2. リンパ球幼若化反応

Stimulation index (SI) の経時的変化を図4, 図5に示す。

可溶性抗原に対するSIは、ステロイド非投与群では、接種前が $0.64 \pm 0.23$ , 接種後4日目が $1.14 \pm 0.61$ , 7日目が $1.42 \pm 1.20$ , 11日目が $3.96 \pm 4.28$ , 14日目が $1.78 \pm 1.74$ , そして21日目が $0.53 \pm 0.33$ であった。接種前とカンジダ接種後の間では前～4日目 ( $p < 0.05$ ) 前～7日目 ( $p < 0.05$ ), 前～11日目 ( $p < 0.025$ ) との

間にそれぞれ有意差が認められた。

これに対しステロイド投与群では、接種前が $0.47 \pm 0.19$ , 接種後4日目が $1.94 \pm 1.03$ , 7日目が $1.35 \pm 0.88$ , 11日目が $1.79 \pm 1.26$ , 14日目が $0.93 \pm 0.80$ , 21日目が $0.48 \pm 0.18$ であった。接種前と接種後の間では、前～4日目 ( $p < 0.005$ ), 前～7日目 ( $p < 0.025$ ), 前～11日目 ( $p < 0.025$ ) の間に有意差が認められた。

一方、菌体抗原に対するSIは、ステロイド非投与群では、接種前が $0.33 \pm 0.20$ , 接種後4日目が $0.93 \pm 0.52$ , 7日目が $1.42 \pm 1.69$ , 11日目が $2.89 \pm 4.13$ , 14日目が $1.37 \pm 0.94$ , そして21日目が $0.34 \pm 0.20$ であった。接種前と接種後の間では、前～4日目 ( $p < 0.05$ ), 前～7日目 ( $p < 0.05$ ), 前～11日目 ( $p < 0.025$ ), 前～14日目 ( $p < 0.025$ ) の間に有意差が認められた。

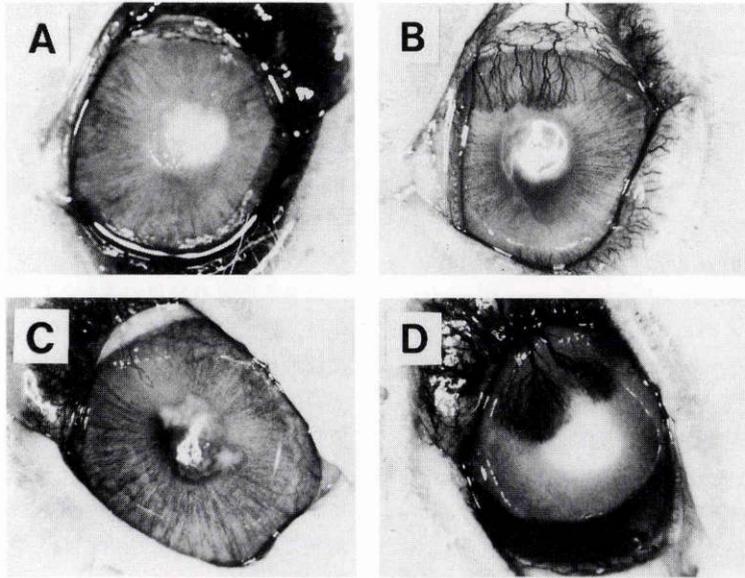


図3 カンジダ接種後の角膜所見。  
ステロイド非投与群 (No. 2の左眼). A: 2日目, B: 12日目.  
ステロイド投与群 (No. S-7の右眼). C: 2日目, D: 12日目.

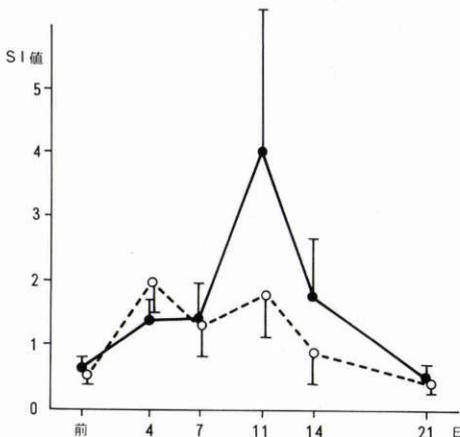


図4 カンジダ角膜炎にたいするステロイド局所投与の影響. 可溶性抗原に対するリンパ球幼若化反応  
●●: ステロイド非投与群 (N=6), ○○: ステロイド投与群 (N=9), ⊕ ⊖: 1/2標準偏差

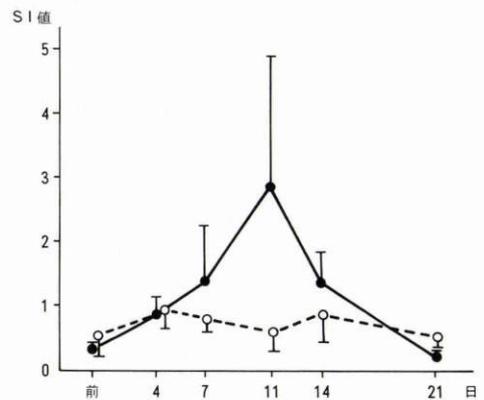


図5 カンジダ角膜炎にたいするステロイド局所投与の影響. 菌体抗原に対するリンパ球幼若化反応  
●●: ステロイド非投与群 (N=6), ○○: ステロイド投与群 (N=9), ⊕ ⊖: 1/2標準偏差

#### IV 考 按

これに対しステロイド投与群では、接種前が $0.60 \pm 0.50$ 、接種後4日目が $0.93 \pm 0.48$ 、7日目が $0.78 \pm 0.32$ 、11日目が $0.60 \pm 0.53$ 、14日目が $0.91 \pm 0.84$ 、そして21日目が $0.51 \pm 0.28$ であった。接種前と各々の日の間には、有意差は認められなかった。

角膜真菌症は臨床的には外傷後に発症するものが多いといわれている<sup>1)</sup>。しかし、従来より実験的には単純な擦過などによる菌の接種では安定して角膜真菌症を発症させることは出来ていない<sup>5)</sup>。また近年における角膜真菌症の症例報告の増加の原因が広域抗生剤の使用やステロイド剤の使用によるものではないかと考え

られている<sup>2)6)</sup>。特にステロイド剤については従来から臨床的に問題になっており<sup>7)</sup>、また実験的にもその経過に与える影響が明かにされてきた<sup>8)~10)</sup>。これらは角膜真菌症の原因が単に外傷だけではなく、免疫機構の変化が何等かの重要な役割をしていることを考えさせる。

角膜真菌症の原因菌としては、近年フザリウム属が多く報告されているが *candida albicans* も代表的な原因菌である<sup>1)2)</sup>。*Candida albicans* は opportunistic pathogen の代表的なもの1つである。従って、その感染症の発現には生体の多彩な感染防御能の質的または量的な低下が前提になることが多い。感染症発症の誘因となる感染防御機構の障害と疾病の関係を検討することは逆に感染系とそれに対する感染防御免疫が何であるかを示すものであるが、Rogers ら<sup>11)</sup>は *candida albicans* 感染症の発症に関与する免疫障害を整理し、感染免疫の種類によって *candida albicans* 感染症を2つの型に分類した。その1は皮膚粘膜型 (mucocutaneous form) で細胞性免疫が主として感染防御に働くものである。その2は全身感染型 (systemic candidiasis) で抗体や非特異的感染防御機構が主として働くものである。

角膜のカンジダ感染症も糖尿病患者<sup>2)</sup>や全身的にステロイド剤を投与されている compromised host<sup>6)</sup>に発症することが報告されている。Rogers ら<sup>11)</sup>の分類を角膜に適用すると皮膚粘膜型に属するものと考えられる。事実、Smolin ら<sup>12)</sup>は実験的ウサギカンジダ角膜炎において抗リンパ球血清の投与により角膜炎が増悪することを報告している。しかし *candida albicans* の角膜感染に伴う細胞性免疫の成立や、感染防御と細胞性免疫の関係については明確にされていない。今回、著者はカンジダ角膜炎に対する感染防御機構の一端を明らかにする事を目的として、実験的ウサギカンジダ角膜炎モデルにおいてステロイド剤の局所投与による細胞性免疫の変化と臨床像の関係を検討した。

一般にステロイド剤の点眼はカンジダ角膜炎を発症させるのに必ずしも必要ではない。角膜実質内に菌液を注射すると確実に角膜炎を発症させることができるからである<sup>13)</sup>。実際、今回の実験でもステロイド投与群、非投与群ともに全ての眼に臨床的にカンジダ角膜炎の発症をみた。また今回の実験では細胞性免疫の応答を確実に検出するため抗原刺激を十分に行う必要があったために、菌量は  $1.3 \times 10^7$  と他の報告<sup>13)</sup>の  $2.5 \times 10^5$  などに比べて多く角膜に接種した。

実験的カンジダ角膜炎の一般的臨床所見には角膜浮腫、菌進入部を中心とした実質の白濁、潰瘍、血管侵入および周囲組織の炎症反応等が見られるが、今回はこの中で臨床観察の指標として角膜の浮腫と白濁を取り上げた。その結果、ステロイド投与群とステロイド非投与群では角膜炎の経過に著明な相違がみられた。すなわち、ステロイド投与群で見られた急性期の炎症の抑制と炎症の遷延である。ステロイド投与群の接種後の炎症所見の発現の遅れと14日目以後の炎症の遷延化は、他の報告と同様であった<sup>10)</sup>。石橋は近年の角膜真菌症の代表的な原因菌である *fusarium solani* による実験的角膜真菌症においてステロイドの投与がその臨床経過に今回のカンジダによる実験と同様の影響を与えることを明らかにしている<sup>9)</sup>。またこれらは、ステロイド非投与群において菌を角膜接種後2週間目以後の治癒傾向のあることを今回の実験と同様に報告している。

細胞性免疫は末梢血のリンパ球幼若化反応を調べた。特異的な mitogen としては2種類のカンジダ抗原を使用した。カンジダ培養液 (可溶性抗原) とホルマリン死菌 (菌体抗原) である。この可溶性抗原はカンジダ培養液から得た凍結乾燥物で50%グリセリン溶液で凍結乾燥重量に対して100倍に希釈されたもので市販されているものを、さらに透析して使用した。一般の臨床ではスクラッチテストに使用されており、またリンパ球幼若化反応にてカンジダに対する特異抗原として使用されている<sup>14)</sup>。菌体抗原は、角膜接種に使用した菌と同一のカンジダを培養、洗浄、ホルマリン処理(10%ホルマリン、1時間固定)、再洗浄したカンジダの胞子のままの形態のもので、マウスのカンジダ症におけるリンパ球幼若化反応で優れた特異的な抗原性が報告されている<sup>3)</sup>。

可溶性抗原に対する stimulation index (SI) はステロイド投与群、ステロイド非投与群ともにカンジダ角膜接種前の SI に比べ4日目、7日目、11日目に有意の上昇が認められた。一方菌体抗原に対する SI をみるとステロイド非投与群では、接種後の SI の有意の上昇が認められたが、ステロイド投与群では、SI の上昇は認められなかった。以上のように今回の実験において、カンジダ角膜接種後、ステロイド非投与群では2つのカンジダ抗原に対し SI 値の上昇が認められた。このことはカンジダ角膜炎において細胞性免疫の成立することを示している。ステロイド投与群では2つの抗原に対し反応が分かれ、可溶性抗原は SI の上昇が見られた

が菌体抗原には反応しなかった。菌体抗原に対するSIの抑制または細胞性免疫の不成立がカンジダ感染症患者血清中にみられる antilymphoid factor<sup>12)</sup>の様なものであるとするとステロイド非投与群での上昇が説明できない。やはり、ステロイド眼局所投与が細胞性免疫の成立に何等かの影響を及ぼしていることを示しているものであろう。一方で、ステロイド投与群では角膜感染の治癒が遅れている事実を考えると、菌体抗原に対する細胞性免疫は感染の治癒に重要な役割を演じているものと考えられる。さらに、以上の結果から菌体抗原に対する細胞性免疫がカンジダ角膜炎の感染防御免疫である可能性を示唆するものである。

角膜真菌症に対してのステロイド剤の使用が、その症状悪化に関係していることは、以前より臨床的にもよく知られている<sup>7)</sup>ことであり、また、実験的角膜真菌症に於てもステロイド剤の使用がその発症率を上昇させ症状の遷延と増悪を招く事が報告されている<sup>8)~10)</sup>。これらも細胞性免疫の障害が関与していることを考えさせる。今回の実験ではステロイド剤の投与量については検討していないが、接種前4日間のみ投与で感染の経過に影響を及ぼし炎症の遷延を来すことは注目される。

角膜真菌症はきわめて難治性の疾患であり、カンジダ角膜炎も例外ではない。治療における今後の問題として抗真菌剤の投与と共に細胞性免疫を高める処置も有力であると考えられる。Wongら<sup>15)</sup>は *candida albicans* に対する特異免疫の低下している角膜炎を伴った superficial candidiasis の患者に父親のリンパ球の移入を行った。その結果、特異免疫の正常化とともに臨床所見が改善したことを報告している。この成績も細胞性免疫を高めることがカンジダ症の治療に有用であることを示すものである。しかし、局所免疫の影響の強い角膜組織でおこるカンジダ角膜炎の治療において、細胞性免疫を高めるのにどのような手段が有効であるのかについては必ずしも明かではなく、今後に残された課題である。

稿を終るにあたり、ご指導ならびにご校閲を賜りました大野重昭教授に深謝いたします。また実験のご指導をいただきました諸先輩方に感謝いたします。

なお、本論文要旨は第89回日本眼科学会(京都、1985)にて発表した。

#### 文 献

- 1) 石橋康久：本邦における角膜真菌症の原因菌—Fusarium による症例の増加—。眼臨 71:1074

—1081, 1977.

- 2) Jones BR: Principles in the management of oculomycosis. XXXI. Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol 79: 719—751, 1975.
- 3) Rogers TJ, Balish E: Effect of systemic candidiasis on blastogenesis of lymphocytes from germfree and conventional rats. Infect Immun 20: 142—150, 1978.
- 4) Scriba M: Stimulation of peripheral blood lymphocytes by herpes simplex virus in vitro. Infect Immun 10: 430—436, 1974.
- 5) Duke-Elder S: System of Ophthalmology Vol. III. London, Henry Kimpton, 793—801, 1965.
- 6) Chin GN, Hyndiuk RA, Kwasny GP, et al: Keratomycosis in Wisconsin. Am J Ophthalmol 79: 121—125, 1975.
- 7) Mitsui Y, Hanabusa J: Corneal infections after cortisone therapy. Brit J Ophthalmol 39: 244—250, 1955.
- 8) 管 一男：角膜真菌症に対する副腎皮質ホルモン剤の影響に関する実験的研究。日眼会誌 70:684—718, 1966.
- 9) 石橋康久：Fusarium による実験的角膜真菌症—ステロイド剤の投与方法および投与量の違いによる病状経過の相違について—。眼紀 29: 149—156, 1978.
- 10) Fraser-Smith EB, Thomas RM: Effect of ketorolac on candida albicans ocular infection in rabbits. Arch Ophthalmol 105: 264—267, 1987.
- 11) Rogers TJ, Balish E: Immunity to candida albicans. Microbiol Rev 44: 660—682, 1980.
- 12) Smolin G, Okumoto M: Antilymphocyte serum potentiation of candida keratitis. Am J Ophthalmol 66: 804—812, 1968.
- 13) Behrens-Baumann W, Uter W, Vogel M, et al: Tierexperimentelles Modell einer Keratomykose. Klin Monastabl Augenheilk 190: 496—500, 1987.
- 14) Witkin SS, Yu IR, Ledger WJ: Inhibition of candida albicans—induced lymphocyte proliferation by lymphocytes and sera from women with recurrent vaginitis. Am J Obstet Gynecol 147: 809—811, 1983.
- 15) Wong VG, Kirkpatrick CH: Immune reconstitution in keratoconjunctivitis and superficial candidiasis. Arch Ophthalmol 92: 335—339, 1974.