

## ストレプトマイシンを使用した結核性脳膜炎の 病理組織学的考察

京大結核研究所 佐川 一郎  
 京都通信病院小児科 宮野 孝士  
 京大小児科(主任永井教授) 斎藤 齊  
 “ ( “ ) 西村 輝久  
 “ ( “ ) 野上 忠孝

(昭和 27 年 2 月 15 日受付)

### 緒 言

「ストレプトマイシン」(以下「ストマイ」)が、結核性脳膜炎に使用せられて以来、その効果についての臨床的並びに病理学的研究は Baggenstoss, Feldmann 及び Hinshaw<sup>1)</sup> 以来内外において幾多の報告を見た。而して現在一応論すべきものは論じ尽され、臨床的には「ストマイ」療法は可及的早期に開始すべきであり、全治率 1割内外であること等は、認められた結論といえよう。又剖検所見からは、「ストマイ」特有の治癒機転像は毫も確認されず、ただ慢性化せる炎症像を示すにすぎず、さらに脳炎・脳内水腫・脳軟化症等種々の合併症を惹起していることが強調せられている。しかし他面かなり早期に「ストマイ」療法を開始したに拘らず、その効果の甚だ芳しからぬ症例に往々遭遇する場合があるし又上記合併症の成立機転についても二三の疑義を持つものである。われわれは数年来、京都大学小児科入院患者剖検例を主とし、その他岐阜市民病院、京都宇多野療養所、兵庫医科大学において死亡剖検した材料の厚意ある提供を受け、それ等について検索を続け、既にその成績の若干を報告したが、ここにその後得た成績を追報する。

検索部位は脳全体、或いは正中断したその半球について、前後中心回転・上前頭回転・上側頭回転・鳥距領・海馬角・中脳・橋・延髄・小脳半球の各一部、その他肺・肝・脾・腎・腸・淋巴腺の病変もあわせて検索した。固定は 96%アルコール及び 10%ホルマリンとし、染色はニッスル染色・ヘマトキシリンエオジン染色・ワンギーソンエラスティカ染色・アニリンフクシン結核菌染色(隈部氏法)を用いた。

その病理的所見を概示すると、表 1, 2, 3 となる。ただし「ストマイ」の使用量、使用日数のごく短期日のものは、「ストマイ」非使用群に包含した。

以上の所見から、大体次に述べるような傾向を認めることができよう。

すなわち「ストマイ」非使用例では、脳底のみならず大脳半球凸面にも多数の菌を認めるに反し、「ストマイ」使用例では、凸面には殆んど菌は認められず脳底に限局

する傾向がある。又「ストマイ」使用効果充分でない場合は、病日の長びくに従い炎症は従来の脳膜炎より一層脳底部位に限局化し、その部位の脳膜のみならず、「ストマイ」非使用例にも認められる所見であるが、さらに一層激烈に脳室周囲、脳底の脳実質に病変が波及するものであることを知る。

次に「ストマイ」使用例に屢々合併する脳軟化症・脳内水腫及び脳炎、それと共に脳内孤立結節の発生に対する考察を述べる。

### 1) 脳炎の発生について

脳膜炎が慢性化し炎症が脳質に波及する機転として、一般には脳膜より脳質に貫入する細血管の周囲性(Perivascular)に Virchow・Robin 氏腔を通つて炎症が波及するといわれているようである。われわれは決してこれを否定するものではない。しかしながら、「ストマイ」使用により慢性化した 1例の菌染色標本において、明らかに脳膜の中等大の動脈壁が乾酪化し、血管内腔にも乾酪化物質を容れ、その中に多数の抗酸性菌を認めた。さらにその支配下と考えられる脳実質内小動脈の内腔を一杯に満たす抗酸性菌、及びその周囲脳実質壊死腔内に散在する同様の菌と、それを貪喰した大円形細胞を認めたことから、血行性に結核菌の脳実質内に侵入する機転も充分あり得ると考える。

### 2) 軟化竈の発生について

軟化竈は「ストマイ」使用群に多くみられる。これは脳血行障碍の因となる脳膜動脈内膜炎(内膜の肥厚増殖)を起す傾向が、「ストマイ」使用により慢性化したものにおいて、より高度に見られることから説明がつく。この軟化竈を形成している脂肪顆粒細胞は、恐らく「ミクログリア」から由来するものと考えられ、脳内結核性病竈に存している大小単核細胞・上皮様細胞・形質細胞とは明らかに区別できるもので、特にニッスル染色では判然とする。ただしこの軟化竈はわれわれの症例では比較的少く、Rigdon Lefebvre<sup>2)</sup> Silberthorne, Silbermann 及び Macgregor<sup>3)</sup> 及び岡氏<sup>4)</sup> 等が記載している如き、内包・被殻・淡蒼部における広範囲な軟化は認めなかつ



第3表 結核菌染色所見(脳膜及び脳実質内)

	「ス 」 使用 量	前 中 回	後 中 回	上 前 頭	上 側 頭	鳥 距	海 馬	腦 幹 神 經 核 附 近	中 橋	延 髓	小 脳
■	42	-	-	-	-	-	-	-	卍	卍	-
■	41	-	+	-	-	-	-	-	+	+	-
■	40	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-
■	28	-	-	-	+	-	+	-	卍	+	+
■	13	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+
■	8	-	-	-	+	-	+	+	+	-	-
■	6	-	(+)	-	-	-	+	-	卍	+	-
■	3	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-
■	2	+	+	+	+	卍	+	-	卍	+	+
■	2	+	+	卍	卍	卍	-	卍	卍	卍	+

註: +数視野2~3, 卍1視野2~3, 卍1視野10~20, 卍1視野無数, ( )脳実質内

た。唯1例において、内包部にその始まりと考えられるものを見出した。その他大脳皮質・橋等に散在性に、しかも極めて小範囲ではあるが、かなり認めることができた。

### 3) 脳内水腫の発生について

脳内水腫は、「ストマイ」非使用例において、全く認められないというものではない。しかしながら「ストマイ」使用で長期の経過をとつたものでは、さらに強度に惹起せられることは事実である。この脳内水腫の発生機序に関しては、われわれはなお充分に解明されたとはいえない。一般には脳室からの髄液の排出路たる Magendie 氏孔 Luschka 氏孔及び蜘蛛膜下腔における纖維乃至纖維素性癒着による通過障碍に起因するといわれているが、脳水腫を起した全例においてそうであろうか。(ただしこの点に関しては、われわれは残念ながら十分に検索しなかつた) 一方京大荒木外科福知氏<sup>5)</sup>の脳室内墨汁注入実験による実験的脳内水腫発生の成績や、われわれが行つたニツル染色所見による脳室壁神経細胞の重篤な退行性変化、炎症細胞の侵入や部分的軟化像等から考えると、脳室から脳実質内に炎症機転の波及することによる炎症性脳萎縮自体も、脳内水腫発生の原因となり得るものと考えられる。さらに臨床所見から、髄液分泌の異常亢進を考えざるを得ない症例に往々遭遇するので、この要因も脳内水腫発生を助長しているものと考えられる。

なお、ここで強調したいことは、この脳室壁に近い線状体、蒼球、視丘における神経細胞所見である。この部の神経細胞は、「ストマイ」非使用例、使用例共にかなり重篤な変化を蒙つている。もちろん「ストマイ」使用で慢性化したものではより著明であつて、小型細胞は全く陰影状で殆んど識別されぬものが多い位である。この脳

幹神経細胞の変化に関しては、既に小島居氏<sup>6)</sup>が「ストマイ」以前の脳膜炎について、極めて詳細に述べておられ、この変化は特に小児結核性脳膜炎の場合著明であることを強調し、舞踏様運動、アテトーゼ様運動・仮面状顔貌・筋強直等の諸症状の発生を、この部位の変化に帰している。事実われわれが「ストマイ」療法に際して前記の症状が、意識回復の後においても執拗で容易に除かれぬこととあわせ考えると興味深く感ずる次第である。

### 4) 脳内孤立結節について

われわれが検索した範囲の剖検において、脳実質内結核性孤立病竈が見出されたものは、19例中6例存在する。全脳をさらに精細に検索するなら、もつと多数例に発見できたかも知れない。これ等の病竈は大き粟粒大から小豆大の乾酪化結節である。ただ河野例のみは他と異なる病像を呈していた。河野例は粟粒結核症を「ストマイ」治療中、一過性に約1週間ばかり脳膜炎症状を呈したものである。ただし髄液には所見を認めなかつた。剖検により髄膜には著変を認めないが、第3脳室壁に近く3個、半米粒大で周囲は厚い結締織でとりかこまれ、その一つは石灰化の認められる病竈に遭遇した。巨細胞は見ない。すなわち脳内結節も治癒し得るのではないかと考える。

孤立病竈の存在部位如何により、臨床症状が複雑に表出されるものもある。例えば西河例で、延髄の下、橄欖核の背側 Nucleus tractus spinalis nervi trigemini の部位に粟粒大の乾酪化結節を認めたが、この例では病初チフス様症状脳炎型を呈し、髄液所見も病初は寧ろ脳炎を思わすものがあつた。

さらにわれわれが関心を払いたく思うのは、これ等乾酪化結節が蜘蛛膜下腔に破壊する可能性の問題である。岡部例における側脳室壁直下の小豆大の病竈の如きは、充分その可能性が考え得られる。他方 Baggenstoss の「ストマイ」濃度測定成績では、脳実質内は0であるという。もしかかる脳内病竈が蜘蛛膜下腔に破れて絶えず菌を散布しているとすると、かかる型の脳膜炎には「ストマイ」の効果は充分に期待できぬかも知れないという憶測も生じてくる。Oscar Auerbach 1948年<sup>7)</sup>の論文にも、脳膜炎を3つ、すなわち1) 治癒型、2) 再発型、3) 悪性型、に分類し、1は脳内病竈が単一である場合、2は多発する場合、3は菌の抵抗性を以て説明している。同氏は更に1951年<sup>8)</sup>、脳膜につらなる脳内結核結節の報告を発表している。又 Rich Mac cordock. 及び Mac gregor<sup>9)</sup>、や Schwarz<sup>10)</sup>が主張する、脳内結核病竈から蜘蛛膜下腔に結核菌が散布されて、脳膜炎が成立するという学説は、充分検討に値するものと考えられる。いずれにしても結核性脳膜炎に際し、血行性に発生したと考えられる脳実質内乾酪化結節の転帰にはわれわれは充分の注

意を払ふ必要がある。

最後に「ストマイ」療法により、結核性脳膜炎の治療したと考えられる1剖検例(■)を附記したい。

「ストマイ」により粟粒結核治療中、約200余病日後脳膜炎症状が発生した。髄液所見として、圧上昇・細胞増多・糖減少・蛋白グロブリン増量を認めたが、結核菌は証明されなかつた。直ちに「ストマイ」髄液内注入を始めたところ、約1ヶ月後髄液所見は消失したが、さらに1ヶ月後衰弱のために死亡した。剖検所見として、右大脳半球前中心回転附近の脳溝内に、小血管を中心に細胞増多を示す部位があり、脳質内所々にグリア小結節乃至小血管周囲細胞浸潤を思わす所見を認めた。これは或いはLincoln<sup>10)</sup>のいうSeromeningitisの範疇に属するものとも考えられるが、髄液所見中、糖減少、蛋白増加せる点に相違がある。われわれはこれを結核性脳膜炎の「ストマイ」治療による治癒例と見做し、簡単ながら敢て記述せる次第である。

結 論

- 1) われわれの行える「ストマイ」使用14例、「ストマイ」非使用5例の剖検成績について述べた。
- 2) 結核菌の検出は、「ストマイ」使用例においては、脳底部に限局する傾向を認める。
- 3) 脳膜炎が脳質に波及する機転として、血行性にも行われることを示した。
- 4) 脳軟化は「ストマイ」使用例に、より高度に現われる。
- 5) 脳内水腫の発生は、脳室壁細胞の所見より見て、炎症性脳萎縮自体も、一つの要因となると思われる。

6) 脳内結節の転帰に対する考察を述べた。

7) 「ストマイ」使用による脳膜炎の完全治癒と思われる1症例を報告した。

8) 脳膜炎の「ストマイ」療法の効果をも、症例個々について予測することは、現在の段階では困難である。従つてわれわれ臨床家としては、あらゆる脳膜炎患者に、事情の許す限り、「ストマイ」治療を行わなければならない。

(終りに種々便宜を与えられた岐阜市民病院、宇多野療養所、兵庫医科大学及び京大医学部病理学教室に深く感謝する)

文 献

- 1) Baggenstoss, A.H., Feldmann, W.H., Hinshaw, H. C. ; Am. Rev. T.b.c. 55:54, 1947.
- 2) Rigdon, R.H., and Lefer, E. J. ; Am. Rev. T.b.c. 61:247, 1950.
- 3) Silverthorne, M.C., and Silvermann, G. : Am. Rev. T.b.c. 61:525, 1950.
- 4) 岡 治道：(座談会)日本医事新誌, 1327:3, 昭24.
- 5) 荒木千里(福知)：医学, 4:8, 昭23.
- 6) 小島居 薫：福岡医科大学雑誌, 32:407, 昭14.
- 7) Auerbach, O. : Am. Rev. T.b.c. 58:449, 1948.
- 8) Auerbach, O. : Am. Rev. T.b.c. 64:408, 1951.
- 9) Rich, A.R., and Mac cordock, H.A. : Bull. Johns Hopkins Hospital, 52:5, 1933.
- 10) Schwarz, J. : Am. Rev. T.b.c. 57:63, 1948.
- 11) Lincoln, E.M. : Am. Rev. T.b.c. 56:75, 1947.

東大教授 医学博士 諒摩 武人著

新 刊 主な小児疾患とその臨牀 第2集

A5判 360頁  
上製函入  
定価 400円  
千 実 費

本書の第1集を昭和25年に上梓したところ絶賛を博し早速諸方面の方々が主要疾患の追加を出版するよう要望されたので第1集と同様第2集も一般医師・インターン・医学生諸君の参考になるよう斯界の権威が可及的新知見を紹介したものである。

本書内容

- |                |                    |              |
|----------------|--------------------|--------------|
| 第1章 赤 痢        | 第2章 疫 痢            | 第3章 猩紅熱      |
| 第4章 泉 熱        | 第5章 原發性非定型肺炎       | 第6章 か ぜ      |
| 第7章 脳 炎        | 第8章 早 産 児          | 第9章 脳性小児麻痺   |
| 第10章 粘液白痴・粘液水腫 | 第11章 精神薄弱症及び蒙古人様痴呆 | 第12章 先天性胆道異常 |

第1集内容

定価 450円 千 実 費

- |                 |           |                  |
|-----------------|-----------|------------------|
| 第1章 乳幼児肺炎       | 第2章 乳児下痢症 | 第3章 乳児栄養失調症及び消耗症 |
| 第4章 メルラー・バルロー氏病 | 第5章 佝僂病   | 第6章 先天性心臓疾患      |
| 第7章 先天性肥厚性幽門狭窄症 | 第8章 自家中毒症 | 第9章 化膿性髄膜炎       |
| 第10章 麻 疹        | 第11章 百日咳  | 第12章 ゼフテリア       |
| 第13章 ハイネ・メデン氏病  | 第14章 小児結核 | 第15章 小児梅毒        |

発行所 株式会社 東西医学社 東京都中央区(京橋局区内)銀座西7の1  
電話銀座(57)2126~2129番 振替口座東京2818番