

## 結核性髄膜炎における脈絡叢の病理組織学的研究

(矢崎教授式螢光顕微鏡使用)

## 第 2 編

名古屋大学医学部病理学教室 (指導 宮川正澄教授)

国立療養所 天竜荘 (荘長 中村健治博士)

亀 井 一 郎

(受付 昭和 30 年 3 月 18 日)

(本論文の要旨は、日本結核病学会第 28 回総会において発表した)

## I ま え が き

第 1 編において結核性髄膜炎の各脳室脈絡叢の結核病変を組織学的に検討し、軟膜特に脳底軟膜の肉眼的ならびに組織学的所見、脳室の肉眼的所見を精検し、さらに脈絡叢の石灰沈著について言及した。私は第 2 編において脈絡叢結核病変と化学療法との関係、組織内結核菌所見などについて検討してみたいと思う。

## II 対象および研究方法

対象は第 1 編と同様に、結核性髄膜炎 57 例から抽出した各脳室脈絡叢 190 標本である。組織標本は第 1 編と同法にて作成し、組織内結核菌については Auramin 染色を行い、矢崎式螢光顕微鏡によつて検索した。

化学療法の治療内容は、ストレプトマイシン (以下 SM) 単独あるいは一部 PAS 併用 41 例、SM と Promisol 併用 3 例、SM と Promisol と INAH 併用 1 例、SM と INAH 併用 2 例、INAH 単独 2 例、合計 49 例である。対照として化学療法非施行 8 例を加えた。

SM 使用量は最少 12.3g、最高 180g で 40g 前後が最も多い。使用法は殆んど筋注と髄腔内注入併用で 1 日 1g (内 100~50mg 髄腔内) を原則とした。Promisol は 1 日 1g 大体連日服用し最少 40g、最高 130g で SM と併用した。INAH は主として内服 (一部髄腔内注入併用) 1 日 200~300mg 連日服用し最少 6g、最高 34.5g である。

## III 研究成績

## I (1) 化学療法 (SM) と脈絡叢病変との関係

SM 使用量不確実の 5 例を除いた 36 例と対照 8 例の脈絡叢 122 標本 (結核病変を有するもの) について病型と SM 使用総量との関係を見ると (第 1 表 (1)), 両者の間に有意の関係を認めることが出来る。対照では 63.2% が主滲出型で主増殖型がみられないのに対し、SM 39g 以下では主滲出型 46.6%, 主増殖型 34.9% となり、SM 40g 以上でも大体これと同じ率を示して

第 1 表 (1) SM 総量と脈絡叢病変

SM(g)	病変	主増殖 (%)	混 合 (%)	主滲出 (%)	計 (%)
0			7 (36.8)	12 (63.2)	19 (100.0)
1~39		15 (34.8)	8 (18.5)	20 (46.6)	43 (100.0)
>40		18 (30.0)	18 (30.0)	24 (40.0)	60 (100.0)
計		33	33	56	122

第 1 表 (2) 化学療法と脈絡叢病変

使用薬剤	病 変	主増殖 (%)	混 合 (%)	主滲出 (%)	計 (%)
SM+Promisol		3 (27.3)	0	8 (72.7)	11 (100.0)
SM+INAH		1 (12.5)	4 (50.0)	3 (37.5)	8 (100.0)
INAH		1 (16.7)	3 (50.0)	2 (33.3)	6 (100.0)

いる。

## (2) 他の化学療法との関係

SM と Promisol 併用、INAH 併用、INAH 単独例における脈絡叢病変との関係は第 1 表 (2) の如くであるが少数例のため表示するにとどめた。

## (3) 髄腔内注入 SM 総量と脈絡叢病変との関係

第 2 表 髄腔内注入 SM 総量と脈絡叢病変

SM(g)	病変	主増殖 (%)	混 合 (%)	主滲出 (%)	計 (%)
0		8 (19.5)	10 (24.4)	23 (56.1)	41 (100.0)
<3.0		17 (90.9)	17 (30.3)	22 (39.4)	56 (100.0)
>3.0		11 (30.6)	6 (16.6)	19 (52.8)	36 (100.0)
計		36	33	64	133

髄腔内注入 SM 総量と脈絡叢病変との関係を SM 量不確実例及び INAH 使用例を除いたものについてみると (第 2 表), 両者の間には有意の関係を認めることが出

来なかつた。髄腔内注入を行わないものでは、主増殖型 19.5%，主滲出型 56.1% であり、注入総量 3.0g 以内のものは主増殖型 30.9% に増加し、主滲出型が 39.4% に減少している。然るに 3.0g 以上注入したものは主滲出型が再び 52.8% に増加を示している。

## II 組織内結核菌所見について

矢崎式螢光顕微鏡による脈絡叢組織内結核菌所見を、結核病変を有する 162 標本について検索した。菌量(卅)(+)を多、(+)(±)を少として表示した。

### (1) 各脳室脈絡叢と結核菌

脳室別に脈絡叢病変の結核菌の分布をみると(第3表)、右側脳室に 21.3%，左側脳室に 23.3%，第3脳室に 25.7%，第4脳室に 21.6% に検出され、脳室別に菌の分布に有意の差が認められない。

第3表 脳室別脈絡叢と結核菌

結核菌	陽 性			陰 性	計
	多 (卅)(+) (%)	少 (+)(±) (%)	小計 (%)	(-) (%)	
右側脳室	7	3	10 (21.3)	37 (78.7)	47 (100.0)
左側脳室	9	1	10 (23.3)	33 (76.7)	43 (100.0)
第3脳室	6	3	9 (25.7)	26 (74.3)	35 (100.0)
第4脳室	7	1	8 (21.6)	29 (78.4)	37 (100.0)
計	29 (17.9)	8 (4.9)	37 (22.8)	125 (77.2)	162 (100.0)

### (2) 脈絡叢病変と結核菌との関係

脈絡叢病変と結核菌との関係を見ると(第4表)、主増殖型に 9.5%，混合型に 29.3%，主滲出型に 26.6% に検出されて、主増殖型に検出率が低いと言える。しかし菌量からみると必ずしも主増殖型に少ないと言えない。

第4表 脈絡叢病変と結核菌

結核菌	陽 性			陰 性	計
	多 (卅)(+) (%)	少 (+)(±) (%)	小計 (%)	(-) (%)	
主 増 殖	4	0	4 (9.5)	38 (90.5)	42 (100.0)
混 合	10	2	12 (29.3)	29 (70.7)	41 (100.0)
主 滲 出	15	6	21 (26.6)	58 (73.4)	79 (100.0)
計	29	8	37 (22.8)	125 (77.2)	162 (100.0)

### (3) 脈絡叢病変の乾酪化と結核菌との関係

脈絡叢病変の乾酪化と結核菌との関係を見ると(第5表)、乾酪化のないものは乾酪化を有するものに比べて結核菌検出率が極めて低い。乾酪化が強いものでは 66.7%

に菌が検出され、弱いものでも 57.1% にみられ、乾酪化の強弱によっては菌検出率に余り差が認められない。又菌量からみると、乾酪化の有無により有意の差が認められない。

第5表 脈絡叢病変の乾酪化と結核菌

乾酪化	結核菌			陰 性	計	
	多 (卅)(+) (%)	少 (+)(±) (%)	小計 (%)	(-) (%)		
有	強 {(卅) (+)	4	2	6 (66.7)	3 (33.3)	9 (100.0)
	弱 {(+) (±)	18	6	24 (57.1)	18 (42.9)	42 (100.0)
無	(-)	7	0	7 (6.3)	104 (93.7)	111 (100.0)
計		29	8	37 (2.8)	125 (77.2)	162 (100.0)

### (4) 脈絡叢病変の結核菌と化学療法との関係

i) SM 使用総量と脈絡叢病変の結核菌との関係を見ると(第6表)、菌検出率は対照 21.1%，39g 以内では 20.9%，40g 以上では 25.0% を示し、40g 前後の SM 使用量では有意の差を認めることが出来なかつた。

第6表 SM 総量と結核菌

結核菌	陽 性			陰 性	計
	多 (卅)(+) (%)	少 (+)(±) (%)	小計 (%)	(-) (%)	
SM(g)					
0	3	1	4 (21.1)	15 (78.9)	19 (100.0)
1~39	7	2	9 (20.9)	34 (79.1)	43 (100.0)
>40	13	2	15 (25.0)	45 (75.0)	60 (100.0)
計	23	5	28	94	122

### ii) その他の化学療法との関係

SM と Promisol 併用あるいは INAH 併用、INAH 単独例について結核菌との関係を見ると(第7表)、SM と Promisol 併用例では菌検出率 54.5% を示し、最高の検出率であるのに反し、INAH 使用例では 18 標本の

第7表 化学療法と結核菌

使用薬剤	結核菌			陰性	計
	多 (卅)(+) (%)	少 (+)(±) (%)	小計 (%)	(-) (%)	
SM+Promisol	5	1	6 (54.5)	5 (45.5)	11 (100.0)
SM+Promisol INAH	0	0	0	4 (100.0)	4 (100.0)
SM+INAH	0	1	1 (12.5)	7 (87.5)	8 (100.0)
INAH	0	0	0	6 (100.0)	6 (100.0)

中僅かに1標本(5.5%)に極少量の結核菌を検出したにすぎないことは注目すべきである。

### iii) 髄腔内注入 SM 総量と結核菌との関係

髄腔内注入 SM 総量と脈絡叢病変の結核菌との関係を見ると(第8表), 注入総量 3.0g 以内では菌検出率 28.6%, 3.0g 以上では 25.0% を示し, 注入を行わないものの 22.0% よりも高率となつていて, 有意の関係を認めることは出来ない。

第8表 髄腔内注入 SM 総量と結核菌

SM(g)	結核菌			陰性 (-) (%)	計 (%)
	多 (+++)(++)	少 (+)(±)	小計 (%)		
0	7	2	9 (22.0)	32 (78.0)	41 (100.0)
<3.0	13	3	16 (28.6)	40 (71.4)	56 (100.0)
>3.0	8	1	9 (25.0)	27 (75.0)	36 (100.0)
計	28	6	34	99	133

## IV 考 案

結核性髄膜炎に対する化学療法については, Baggenstoss<sup>31)</sup>他が言う如く, 脳脊髄液中の SM 含有量は肝臓とほとんど同じであるが, 脳実質内には SM の移行をみていない。岡<sup>32)</sup>は結核性髄膜炎に対する SM の作用機序を組織学的見地から述べて, 漿液性滲出をとめて急性の機序から慢性的の機序に変化させると説明している。宮川<sup>33)</sup>は粟粒結核症における肝, 脾, 腎の粟粒結節の治り方には, SM の使用総量が大きいと関係すると述べている。Winter<sup>34)</sup>は軟膜病変は明らかに SM 量, その他重要な因子により左右されると言い, Debré<sup>35)</sup>は SM の長期治療の重要性を説いている。本研究において脈絡叢病変と結核性髄膜炎に対して使用した SM 量との関係は, やはり有意の関係にあることが認められた。

髄腔内治療については Lincoln<sup>36)</sup>他は子供の髄膜炎において, 結核菌がゲラチン様滲出液中に埋もれない中に髄腔内に高濃度の SM 量をうるために, 始めから強力でなければならぬと述べている。Netsky<sup>37)</sup>他は脳室内に高濃度の薬が得られる方法がよいといっているし, 明石<sup>38)</sup>の髄腔内 SM 濃度の測定によると, 注入1日後においても高濃度を保っていることを示している。しかしながら, Winter の言う如く脊髄腔閉鎖がおこれば腰椎穿刺による注入 SM が脳室へ達し得ないし, 岡の言う如くマジランジー孔およびルシェカ孔が線維素性に閉鎖されれば, 後頭下穿刺法によつても高濃度の SM の脳室内移行は不可能となることは当然である。したがつて脳室内に高濃度の SM 量を保つことは困難とみなされなければならない。髄腔内注入 SM 総量が多くなつても, 脈絡叢

病変はそれに伴つて変化しないという事実は, これを裏書きするものと考えられる。

組織内結核菌所見については, 相沢は結核性髄膜炎の滲出性病巣に多量の菌を認め, 増殖性病巣にはすくないと言ひ, 井上<sup>39)</sup>他は結核病変の菌所見は, 滲出型に多く, 菌量は滲出性強い程多量で, 中間型では僅少, 増殖型では菌検出極めてすくないと述べている。Silverthorne<sup>40)</sup>は SM 治療下に治癒傾向巣と活動巣がならんで認められると述べ, 一方, 宮川<sup>41)</sup>は結核性髄膜炎の再燃例をあけて, その軟膜における増殖あるいは滲出の形態変化の如何を問はず, 瀰漫性に菌が出現している像をみて, これをシェーブの形態的表現とみなしていることは注目しなければならぬ。さらに軟膜の炎症水腫巣において, 菌が多い例は極めて多いが, すくない例ではほとんど認め難いと言うことから, 菌の波状増殖を論じている。本研究における菌出現状況も, まさにこれを裏書きするものと言うことが出来る。4例の主増殖型に多量の菌を検出し, 且その出現状況が瀰漫性であることは興味深い。

つぎに乾酪化と結核菌との関係について Kment は, 一樣に乾酪巣に菌が多いことを認め, また Auerbach は脳底乾酪巣の中心帯が SM 治療中にも侵入菌体の安全な避待場所となり, 治療が中止されるとこの小避待巣から病勢の進行をおこしうると述べている。宮川は脳底乾酪巣中心部における遺残菌がシェーブの根源となると言つている。本研究では, 脈絡叢病変の乾酪化と結核菌出現との間に, 明らかに有意の関係がみられ, 乾酪巣に菌検出率が高い。Dubos<sup>42)</sup>, Yegian<sup>43)</sup>らは乾酪巣内の菌の生死について, その周囲の物理化学的環境により左右されると述べているが, シェーブの根源はやはりかかる乾酪巣中の菌に求められるであろう。

以上の如く組織内結核菌は大部分乾酪巣と関係を有するのであるから, この乾酪病巣に対する化学療法の影響が問題となる。

Silverthorne らは有効な SM 治療は結核病巣の治療のテンポと程度を変えつていふように, 薬剤の効力がある間ならびに抵抗菌が出現しない中に薬剤が投与されれば, 結核病巣の治療傾向が促進されることは疑のないところであろう。そこで再び取上げねばならないのは乾酪病巣であるが, Mahon<sup>44)</sup>は乾酪巣内への SM の移行を認めていない。岡<sup>45)</sup>は乾酪物質内の結核菌を消滅させることは大量の SM をもつてしても出来ない。SM は周囲の組織よりはすくないが乾酪物質中に入りうるが, ただ SM の発育阻止作用によつては菌を消滅させることは出来ないと言ひ述べている。本研究において使用 SM 総量と組織内菌検出率との間に有意の関係を認めることが出来なかつたことは, 以上の事実を裏書きするものと思われる。

ここで注目すべきことは, INAH 使用群の組織内結核

荷所見である。INAH の作用については、Mackanness<sup>45)</sup>、  
 他が細胞内菌に対する発育阻止作用は SM に比し極めて  
 強力であると言ひ、Suter<sup>47)</sup> は試験管内で細胞内菌発  
 育阻止濃度は細胞外のそれと同じであり、SM よりずつ  
 と強力であることを証明している。Jan Hlasky<sup>48)</sup> は  
 SM と INAH の併用は明らかに共同作用を示すと言  
 ひ、Clark<sup>49)</sup> らは中枢神経系に、且単球中に容易に移  
 行する点で INAH は SM より優れていると報告して  
 いる。INAH 使用の本症例群においても例数は少ないが、  
 明らかに菌検出不能か、あるいは至難であることは上述  
 の報告を証明するものである。

最後に脈絡叢血管系の変化についてふれてみたいと思  
 う。脈絡叢の結核病変における動脈、特に小動脈の変化  
 は興味がある。その組織学的変化は、動脈周囲炎強きも  
 の、大きい動脈の内膜肥厚、および小動脈の内膜肥厚と  
 管腔閉鎖、血行停止像、血栓などの種々の変化を認める  
 ことが出来る。さらに動脈壁の崩壊像を示すものが 6 例  
 にみられ、その脳底軟膜の変化は極めて強く、かつい  
 ずれも他の臓器に粟粒結節の撒布を認めた。なお 1 例を除  
 いて相当量の SM 治療を行つたものである。Askanazy  
 は結核性髄膜炎は常に動脈及び小動脈枝の病変が周囲に  
 淋巴行性に波及して行く結果であるとしているし、最近  
 Winter は SM 治療による軟膜血管系、特に小動脈枝  
 の変化について詳細に述べている。脈絡叢のかかる血管  
 変化も、この見地から見ると極めて重要であり、かつ興  
 味がある。

## V 結 論

主として国立療養所天竜荘において剖検せる 57 例の  
 結核性髄膜炎から抽出した各脳室脈絡叢 190 標本の結  
 核病変を組織学的に検討し、組織内結核菌、およびそれ  
 と化学療法との関係を検討して次の結果を得た。

1) 脈絡叢病変の病型は、使用 SM 総量によつて有意  
 の影響を受けるが、髄腔内注入 SM 総量によつては有意  
 の影響を受けない。

2) 脈絡叢病変の結核菌の分布は、各脳室に有意の差  
 がない。

3) 結核菌検出率は、主滲出型 26.6%、混合型 29.8  
 %、主増殖型 9.5% で、主増殖型に低い、菌量から  
 みれば、主増殖型に必ずしもすくないとは言えない。

4) 脈絡叢病変の乾酪化の有無と結核菌検出率とは有  
 意の関係にある。

5) 組織内結核菌の検出率は、40 g 内外の使用 SM  
 総量、および髄腔内注入 SM 総量により有意の影響を認  
 め難い。

6) INAH 使用例では組織内結核菌の検出が至難で  
 ある。

7) 脈絡叢の動脈、特に小動脈の内膜肥厚、および管

腔閉鎖、血行停止像、血栓などを認めた。動脈壁崩壊像  
 を示すもの 6 例あり、いずれも脳底軟膜の変化が極めて  
 強度であつた。

本研究は厚生省医務局治療研究費によつた。

稿を終るに当り終始御懇篤な御指導ならびに御校閲  
 を賜りました名古屋大学医学部宮川正澄教授に深甚の  
 謝意を捧げるとともに、御指導ならびに研究の便宜を  
 与えられた国立療養所天竜荘長中村健治博士及び前荘  
 長穴戸芳男博士、さらに御協力下さつた教室員各位に  
 対して謝意を表す。

## 文 献

- 1) Askanazy, M.: Deut. Arch. f. Klin. Med., 99, 333, 1910.
- 2) Kment, H.: Tuberk.-Biblioth., 14, 1, 1924.
- 3) Korteweg, R.: Zeitschrift f. Tuberk., 47, 5, 429, 1927.
- 4) Knaup, : 9) 其他より引用, 1926.
- 5) Huebschmann, P.: Ref. Dtsch. Path. Ges., 24 Tagg Wien., 9) 其他より引用, 1929.
- 6) Rich, A. R.: The pathogenesis of Tuberculosis, II, 882, 1951.
- 7) Beitzke, H.: Beit. z. Klin. d. Tuberk., 6) より引用, 1939.
- 8) Schwarz, J.: Am. Rev. Tbc., 57, 63, 1943.
- 9) 高橋濟二: 日本病理学会会誌, 21, 656, 1931.
- 10) 久保久俊: 日本病理学会会誌, 24, 207, 1934.
- 11) 武田勝男: 肺結核 (診断と治療, 臨時増刊) 70, 1950.
- 12) 岩崎竜郎: 結核の病理, 90, 1951.
- 13) 青木貞章: 診断と治療, 37, 11, 1949.
- 14) 今井 環: 臨床と研究, 28, 16, 1951.
- 15) Stevens, R. P. et al.: Am. Rev. Tbc., 66, 722, 1952.
- 16) Tsiminakis: Wien Klin. W., 2) 其他より引用, 1903.
- 17) Soeper: 2) より引用.
- 18) Aschoff, L.: Lehrbuch d. Path. Anat., 313, 1936.
- 19) Auerbach, O.: Am. Rev. Tbc., 64, 419, 1951.
- 20) 相沢一太郎: 日本病理学会会誌, 30, 349, 1940.
- 21) 新保幸太郎: 結核, 24, 10, 1951.
- 22) Steinmeier: 2) 其他より引用, 1914.
- 23) Huebschmann, P.: Patholog. Anat. d. Tube. 2) 其他より引用, 1928.
- 24) Auerbach, O.: Am. Rev. Tbc., 64, 408, 1951.
- 25) Smirnova, K. N.: Problemy Tuberkuleza, 1, 29, 1954. (結核文献の抄録速報 5—11, 846, 1954)

- 26) 森本茂喜: 日本病理学会会誌, 21, 663, 1931.  
27) Puder: Zbl. Tbk., 36, 3/4, 177, 1932.  
28) Schmineke: 27) より引用.  
29) 島田定明: 日本病理学会会誌, 25, 502, 1935.  
30) 和気 巖: 日本病理学会会誌, 17, 411, 1927.  
31) Baggenstoss, etc.: Am. Rev. Tbc., 55, 54, 1947.  
32) 岡 治道: 日本医事新報, 1327, 3, 1949.  
33) 宮川正澄: 日本臨床結核, 9, 572, 1950.  
34) Winter: Am. Rev. Tbc., 61, 171, 1950.  
35) Debré, R.: Am. Rev. Tbc., 65, 168, 1952.  
36) Lincoln, E. M., et al.: Am. Rev. Tbc., 61, 159, 1950.  
37) Netsky, M. G., et al.: Am. Rev. Tbc., 62, 586, 1950.  
38) 明石哲二: The Journal of Antibiotics, 4, 57, 1951.  
39) 井上一男他: 日本病理学会会誌, 38, 13, 1949.  
40) Silverthorne, M. C., et al.: Am. Rev. Tbc., 61, 525, 1950.  
41) 宮川正澄: 日本臨床結核, 11-9, 570, 1952.  
42) Dubos, R. J.: Am. Rev. Tbc., 65, 637, 1952.  
43) Yegian, D.: Am. Rev. Tbc., 66, 629, 1952.  
44) Mahon, H. W.: Am. Rev. Tbc., 61, 543, 1950.  
45) 岡 治道: 日本臨床, 11-3, 1, 1953.  
46) Mackaness, G. B.: Am. Rev. Tbc., 66, 125, 1952.  
47) Suter, E.: Am. Rev. Tbc., 65, 775, 1952.  
48) Hlausky, J.: Am. Rev. Tbc., 65, 777, 1952.  
49) Clark, C. M., et al.: Am. Rev. Tbc., 66, 391, 1952.