

# 結核性脳膜炎の発生に関する実験的研究

## 第1篇 人型菌による結核性脳膜炎の発生実験

松原恒雄

国立島根療養所一所長 坂井兼清

指導 神戸医大病理学教室一教授 家森武夫

受付 昭和31年2月13日

### I ま え が き

結核性脳膜炎の発生については従来いろいろな説があり一定していない。その主なるものをあげれば、1. Rich 氏病巣説 2. Kment, Knaup, Hübschmann の脈絡叢元説 3. 武田, Stevens のアレルギー説 4. 宮野, (Schürmann) の髄腔内動脈壁の多発性小乾酪化結節よりの説等があるが、動物実験による結核性脳膜炎の発生に関する裏付けは非常に少なく、わずかに武田, 新保, 福島(北大)と、Rich, McCordock; Weed, Wegeforth; Boquet, Broca; Askanazy, Sicard, および斎藤の諸氏により行われているが、いずれも血行性による完全な結核性脳膜炎の発生を見るに到らず、Rich の如きは、その動物実験にて血行性に起らないことを彼の説の根拠の一つにしている。私は以上の諸説のいずれが妥当であるか解明する目的で、血行性に結核性脳膜炎を起そうとして、以下述べる種々の実験を行つた。本篇ではそのうち人型菌接種による成績を述べる。

### II 実験方法および研究成績

実験動物はすべて成熟家兔を用い、次の如く人型 Frankfurt 菌について5実験群を行つた。

- A. F菌による蜘蛛膜下腔内再感染
- B. F菌による耳静脈初感染
- C. F菌による総頸動脈内連続再感染
- D. F菌による内頸動脈内再感染
- E. 高張糖液加F菌による内頸動脈内再感染

脳は次の如く、視神経交叉の前方(前頭部切断)、上部視丘体やや前方(中央部切断)、小脳の前方(後頭部切断)、小脳後端(小脳部切断)の4カ所にて製作し、Hematoxylin-Eosin, Ziehl-Nielsen 氏結核菌染色を行い検鏡した。

#### 実験A. F菌による蜘蛛膜下腔内再感染

##### i) 実験方法

0.01mg 耳静脈内感作によりツ反陽性となれる家兔の大槽内に、1cc 5mg の菌を含む菌液 0.3cc を注入した。再注射後、No. 1 No. 2 は3日目、No. 4 は4日目、No. 5 は約9ヵ月後死亡。

##### ii) 組織学的所見

###### No. 4 の組織学的所見

小脳部切断、脳膜にはかなりの程度の単球、多核白血球浸潤を認め、強度の鬱血とところにより小出血を見る。

中央部切断、脳膜には全般に鬱血と浮腫の他、脳底部には中等度に、脳頂部には軽度に単球および多核白血球浸潤を見る。脳内には軽度の毛細管の充血をみる。

脈絡叢、左側側脳室脈絡叢には軽度の大型形細胞と多少の多核白血球の浸潤をみる。

後頭部切断、脳頂部および脳底部特に中脳下部脳膜に高度の多核白血球、単球浸潤を見るが、ところにより細胞の崩壊像も認める。中脳には下部の血管周囲に軽度の細胞浸潤を認める。

###### No. 1 の組織学的所見

No. 4 と同様に脳膜に脳底部を中心として、脳頂部に及んだ多核白血球・単球浸潤を認め、また浮腫、鬱血を見るが、一般にその程度は No. 4 に比すると遙かに軽度である。

###### No. 2 の組織学的所見

No. 1 の所見とほぼ同様であるが、単球浸潤がやや多い。

###### No. 5 の組織学的所見

脳底部脳内の処々の小血管周囲に円形細胞浸潤を伴う結締織の増殖像を認め、また脳膜の処々に小乾酪巣とその周囲脳膜のわずかの淋巴球・プラスマ細胞浸潤を見る。

##### iii) 実験Aの小括

以上の実験成績は武田氏の所見とほぼ同様であるが、No. 1, No. 4, No. 2 は再注射短日時後の所見を現わし、主として単球・多核白血球出現等の滲出性変化が見られ、No. 5 は長期間後の病変で滲出現象は消失し、病変は限局化し、増殖性病変として認められる。No. 5 を除き、結核性脳膜炎は脳底を中心として出現しているが、これは大槽内へ菌を入れたために基くものであらうと考えられる。

#### 実験B. F菌による耳静脈初感染

##### i) 実験方法

3種のグループに分けた家兔の耳静脈内に2匹宛、そ

れぞれ菌液 1mg/lcc, 0.1mg/lcc, 0.01mg/lcc ずつ毎日1回注射を死亡または屠殺前日まで持続して行つた。実験方法の詳細は次の通りである。

家兎番号↓	毎日の菌量	注射持続期間	死亡または屠殺	体重	
				初	死亡時
No. 6	1mg	40日間	死 亡	1.7kg	→ 1.6kg
7	"	27日間	"	2.4kg	→ 2.45kg
8	0.1mg	50日間	"	2.7kg	→ 1.6kg
9	"	85日間	"	2.5kg	→ 1.9kg
10	0.01mg	210日間	屠 殺	1.85kg	→ 2.3kg
11	"	210日間	"	1.85kg	→ 2.5kg

ii) 脳の組織学的所見

No. 7の組織学的所見

中央部切断および後頭部切断で脳膜に軽度の鬱血を見る。右側脳室脈絡叢に軽度の細胞増加を認める他、後頭部の脳頂部に脳内の軽度の出血とその外側脳膜にわずかの淋巴球出現と軽度の線維細胞の増生を見る。

No. 6の組織学的所見

後頭部の一部に軽い出血を伴う脳膜の浮腫と、一般に軽い鬱血を見るのみである。

No. 8の組織学的所見

脳内には中央部切断・後頭部切断の脳頂部および橋部に小円形細胞浸潤を認め、また血管周囲細胞増加を見る。脳膜では軽度の鬱血の他、中央部切断の脳底部に一

部の静脈の血管底に軽いプラズマ様細胞浸潤巣（一部淋巴球を混ず）を認め、また前頭部切断の脳頂部の一部脳膜にわずかの淋巴球様細胞浸潤を見る。

No. 9の組織学的所見

脳内病巣は No. 8 と同程度であるが鬱血は多少強い。中央部切断で脳頂部の一部に多少の脳膜の線維細胞の増生を見る。

No. 10, No. 11の組織学的所見

脳内病巣はなく、脳膜の変化もほとんどない。

iii) 肺の組織学的所見

No. 6, 7, 8, 9 いずれも肺は無数の結核結節にて充満せられている。No. 10, 11 はそれより程度は軽いが結核結節が多数認められる。

iv) 実験Bの小括

家兎静脈内に連日行つた菌の再感染では、肺には埋る程度の結節形成を見るが、結核性脳膜炎と思われる脳膜の変化は No. 8 にてごく一部に軽度に認めるのみであり、脳内病巣も No. 8, 9 におけるわずかの小病巣を除き、ほとんど見られない。

実験C. F 菌による総頸動脈内連続再感染

i) 実験方法

0.01mg 菌液耳静脈内感作により、ツ反応陽性となれる2匹の家兎の総頸動脈内に左右交代に毎日連続菌液注射を行つた。実験方法の詳細は次表の通りである。

家兎番号	日 附	3/9	24/9	17/10	18/10	19/10	20/10	21/10	22/10	23/10	28/10	4/11
No. 12	感 作	ツ反 応 (+)	右 側 菌 10mg	左 " 側	右 " 側	左 " 側	右 " 側	左 " 側	右 " 側	5mg	10mg	死 亡 (11日)
No. 13	"	"	"	"	"	"	"	"	5mg	5mg		死 亡 (18日)
付記(出血)				21/10 No.13 (10g) リンゲル 10g		22/10 No.13 (6g) リンゲル 10g		23/10 No.12 (10g)				

ii) 脳の組織学的所見

No. 13の組織学的所見

小脳部切断、小脳部に小出血をみるのみ。

中央部切断、脳頂部および脳底部脳膜に軽度の鬱血、浮腫、淋巴球の遊出、血管周囲淋巴球浸潤を見、脳底部には単球の軽い出現もみる。脳内では脳頂部に処々に極く小さい単球様細胞病巣、小血管周囲細胞浸潤を見る。一部の病巣内に結核菌を沢山見ると。

後頭部切断、脳頂部脳内に血管周囲にできた単球巣を散在性に見る。一部のものでは類上皮細胞形成等が認められ処々に結核菌を見る。脳膜では処々に血管周囲にプラズマ・単球・線維細胞の増生等の限局性脳膜病巣を見る。前頭部切断、脳頂部に小病巣および血管周囲プラズマ・淋巴球浸潤を僅かに見る。

No. 12の組織学的所見

No. 13より脳内および脳膜の病巣・血管周囲細胞浸潤等の数および大きさともにやや顕著である。そしてNo. 13と異なり注射側の脳底部において、そのやや上側方にかなり多数の小血管周囲細胞浸潤・小病巣および脳膜の小細胞浸潤をみるが、この部の変化は脳頂部脳内の変化と比較して小さく、乾酪化の傾向を欠いている。

iii) 実験Cの小括

No. 12, 13の所見では、頻回の総頸動脈内大量菌液注射により、脳内および脳膜に小結核病巣を形成するのを見た。しかし人体における脳膜炎に比較して、脳膜の侵され方は明かにごく小部分に限局され、主として増殖性の病巣を見る。No. 13では脳底部の変化は少なく、脳頂部の病変が主であつたが、No. 12では脳底部にもかなり

見られた。

**実験D. F菌による内頸動脈内再感染**

0.02mg 菌液耳静脈内感作によりツ反応陽性となれる家兎の内頸動脈内へ1cc (5mg)の生理的食塩水菌液を注射再感染を行った。

実験方法の詳細は次表の通りである。

家兎番号	感作	ツ反応	再感染日	菌量	屠殺
No.14	4/12	26/12陽性	28/12	4.3mg	31/7 239日
No.15	"	"	"	5.0mg	"
No.16	"	"	"	"	"

ii) 組織学的変化

No.14の組織学的所見

中央部切断，側脳部皮質にごく少数の乾酪巣を見る。結核菌染色で菌を散在性に見る。病巣附近の脳膜および脳内の血管周囲に軽度のプラスマ・淋巴球浸潤をみる。脳底部脳膜には軽度の浮腫と多少の結締織の増加を見る。

後頭部切断，脳膜の一部に血管底細胞浸潤，淋巴球の淡い遊出と軽い脳膜の肥厚をみる。

前頭部切断，数個の小細胞浸潤巣および小血管周囲細胞浸潤を認め，結核菌を僅かに見る。

No.15の組織学的所見

小脳部切断にて脳膜の中静脈に接して類上皮細胞結節を見る他，前頭部切断にて頭頂部脳膜の一部に限局性の淋巴球集合巣を認め，その部の皮質内に血管周囲細胞浸潤を見る。

No.16の組織学的所見

小脳の外側部脳膜に多少の肥厚があり，幾分線維細胞の増加がみられる。

iii) 実験Dの小括

一般に3匹を通じて変化は割に少なく，実験Cと同程度であり，最も強い変化の見られたNo.14でも結核菌染色では極めて僅かの菌を病巣内に証明するに過ぎなかつた。

**実験E. 高張糖液加F菌による内頸動脈内再感染**

i) 実験方法

0.01mg 菌液耳静脈内感作によりツ反応陽性となれる家兎の内頸動脈内に，高張糖液加結核菌液を注入再感染を行った。

家兎番号	感作	ツ反応	再感染日	葡萄糖%	菌量	死亡または屠殺(再感染後日数)	附記
No. 17	0.01mg	25日目陽性	27日目	41%	4.2mg	死亡(42日目)	
18	"	"	41日目	37%	1.75mg	屠殺(92日目)	
19	"	?	28日目	"	2.2mg	死亡(23日目)	
20	0.02mg	20日目陽性	20日目	"	2.6mg	死亡(70日目)	
21	"	"	27日目	"	1.3mg	屠殺(50日目)	2ccのブドウ糖液に500EHのヒアルロニダーゼを混入
22	0.01mg	"	"	40%	1mg	屠殺(105日目)	
23	"	"	"	"	"	" "	
24	"	?	28日目	36%	3.6mg	その晩死亡	実験終了時横倒れとなつたまま。
25	"	?	35日目	35%	1.6mg	"	出血かなりあり。リンゲル20cc静注，と元気のようであつたが。

森氏によれば総頸動脈の分枝型には10数型があり，内頸動脈の分枝の仕方にもいろいろある。内外頸動脈は分枝後は共通の外膜で包まれているため，まずこれを分離して，外頸動脈に糸を通してつり上げて，一時的に外頸動脈の血流をたち，総頸動脈に注射する。家兎により難易がかなりあるが，ときには内頸動脈が明瞭に確認しえないこともあり，この場合には実験不能となる。しかし概して言うと，内外頸動脈分枝の直前において総頸動脈の膨大が見られるから，これを目標とすれば分離が容易である。ときによると咽頭動脈が内外頸動脈の確認，分離をさまたげることがあるが，この場合には咽頭動脈を切り取り，ガーゼにて圧迫を加えた後行えば，分離は比

較的容易となる。また兎の固定法が重要で，固定器の首輪の両先端が注射側では下顎骨の上に，反対側では下顎骨の下に行くようにして，首はなるべく伸して，かつやや持ち上げるようにする。また注射針は1/4のマントウ針を用いた。次に出血を少なくするために，注射前にかかじめ切開した左右の頸筋に糸をかけて置き，助手に外頸動脈をあげた糸を持たせて，外頸動脈の血流を遮断し，注射し終ると同時に，あらかじめ下部頸部にて総頸動脈へかけた糸を静かに挙上して術側総頸動脈の血流をとめるとともに，注射針挿入部の総頸動脈をガーゼで押えながら，手早く注射針を抜く。次いで先にかけた筋肉の糸を反対側によせて筋肉で血管を押えるようにすると，

出血は軽く大抵2〜3分で止まる。次いで外頸動脈、総頸動脈へかけた糸の片一方を切り糸を取り去る。なお出血を防ぐためには注射部位の総頸動脈周囲結合織を除去しない方がよい。注射の途中で兎が動く場合または無理に注射を1cc全部完了した例では注射後(大抵その晩)死亡することが多いので、この点に注意しなければならない。また兎が動くときはすぐガーゼで押えて針を抜かないと血管壁の破綻がひどくなり、後出血ないし結紮しなければならないようになる。またなるべく注射部位を総頸動脈の基部で行うことも重要である。またウレタン麻酔を充分行う方がよく20%ウレタン1cc/kgを用いた。確実に内頸動脈に注射されたときは、2〜3日後に術側眼球結膜の充血が現われるため、その有無により注射の成否が分る。ときに同時に後頭動脈にも菌が注射されることあり、そのときには背部頸筋に多数の粟粒結節を見る。

#### ii) 脳の組織学的所見

##### No.17の組織学的所見

小脳部切断; 脳膜に鬱血とプラズマ・リンパ球と多少の単球の混在せる中等度の細胞浸潤を見る。小脳内には処々に小血管周囲細胞浸潤・類上皮細胞結節等が見られるが、それらの病巣には結核菌はほとんど見られなかつた。

中脳内でも同様な所見が見られ、その中の最も大きい病巣には結核菌が( )に認められた。

中央部切断; 脳膜では脳頂部を主としてリンパ球等の浸潤を見る。脳内には類上皮細胞巢小血管周囲細胞浸潤が見られるが、特に大脳側方部では病変が強く、大脳の構造が不鮮明となつている。結核菌は側方および脳頂部の病巣に見られるが脳底部の病巣には見られない。

##### 第3脳室脈絡叢に円形細胞浸潤巣を見る。

後頭部切断; 注射側では脳膜に数個の乾酪化小結核結節と全般にリンパ球浸潤を見る。脳内病巣は類上皮細胞結節および血管周囲細胞浸潤が見られ側方部が最も著しい。注射反対側では脳・脳膜に同様な変化を軽度に見る。

前頭部切断; 脳膜には側方、脳頂部、脳底部の順の強さで、リンパ球とプラズマ細胞浸潤を見る。脳内病巣は中央部切断と同様である。結核菌染色で脳頂部の類上皮細胞結節内に結核菌を認める。

##### No.18の組織学的所見

脳膜には全般的にリンパ球浸潤・軽い鬱血等 No.17 とほぼ同様な所見を見るがその程度はNo.17より軽い。脳内もNo.17とほぼ同様であるが、やや大きい乾酪巣も散在性に見られる。乾酪巣内には結核菌染色で結核菌を(+)(++)に見る。また第3脳室脈絡叢に少しの乾酪巣が見られる。その他前頭部切断の脳頂部で脳内病巣が脳膜に破れ出て結核結節を脳膜に作り、その周囲にリンパ球浸潤

をきたしている部も見られる。

##### No.19の組織学的所見

脳膜にはやはり全般的に主として注射側に脳頂部、側方、脳底部の順の強さで、主にリンパ球とプラズマ細胞の浸潤を見る。脳頂部および側方には単球様細胞結節も見られる。脳内には主として注射側に大小の類上皮細胞結節を認める。

##### No.20の組織学的所見

同様な所見の他中央部切断で脳頂部および側方に散在性にやや大きい乾酪巣を見、その外側脳膜に軽度のリンパ球浸潤を認める。

##### No.21の組織学的所見

中央部や後頭部や前頭部の切断で、脳頂部脳内に大小の乾酪巣を見る。この乾酪巣にはかなり沢山の結核菌を認めるが、一部では脳膜に破れていて、類上皮細胞性病巣形成を見る。その他の脳頂部脳膜にもリンパ球浸潤を見る。

##### No.22の組織学的所見

中央部や後頭部や前頭部の切断で、主に脳頂部皮質に類上皮細胞巣を認める他、脳頂部にリンパ球浸潤を主とした限局性脳膜炎を見る。

##### No.23の組織学的所見

各切断部に小類上皮細胞巣、および小血管周囲プラズマ・リンパ球浸潤を見るが変化は少ない。

##### No.24, No.25の組織学的所見

小脳部や後頭部や前頭部切断で各所に小出血部を認めるのみである。

#### iii) 実験Eの小括

これらの結果を全般的に総合すると、

菌量との関係; 大体菌量の多いほど、脳膜および脳内の変化も著しくなる。No.17, No.18, No.19では瀰漫性脳膜炎を起している。No.21, No.22, No.23では脳膜炎は局在性である。

死亡時期の長短と脳膜の変化; 24時間以内の死亡を除けば、早期の死亡例ほど変化が強い。

脳膜の細胞浸潤; リンパ球と一部プラズマ細胞の浸潤を有するものが多く、脳膜の一部に結節形成を有する場合には多く単球様細胞とプラズマ細胞よりなり、明瞭な類上皮細胞形成を見るものもある。この場合に同時に脳膜直下の脳実質内に結核結節を認める場合がかなり多い。特にNo.20, No.22, No.23等では投与結核菌量が比較的少なく、脳内病巣も僅少であるが、長期生存のため脳内結節の拡大がみられ、これが血管周囲細胞浸潤をとめないながら、あるいは直接脳膜内に破れ、局在性の脳膜炎性病変を起していることがある。

投与結核菌量の多い場合には脳膜にリンパ球の他に単球の瀰漫性浸潤も混在してみる。

脳内病巣発生; 一般に脳頂部および側方に多く、次い

で脳底部に見られるが、長期生存例では脳頂部および一部側方のみみられるが、菌量が多く、生存期間のやや短いものではその他脳底部脳実質内にもかなりみとめられる。その場合脳底部の病巣は小さく、また小血管周囲の細胞浸潤を伴うことがある。

投与結核菌量と脳膜炎、組織内結核菌の検出は一般に脳底部より脳頂部の病巣内にみられることが多い。

また中央部および、後頭部切断における病巣内では他の部位の病巣よりも結核菌の検出をみとめることが多い。

脳膜における結核菌検出は結核結節内において処々見られる。

血管周囲細胞浸潤；プラスマ細胞および淋巴球が主である。一般に脳内では脳内病巣の大きいほど、大きい血管にも血管周囲細胞浸潤を見、病巣病変が小さいときは小さい血管にしか見られない。

ある場合には脳内より血管周囲細胞浸潤を伴う血管が脳膜に出て、表在性脳溝底部の血管周囲性細胞浸潤ないし小結核結節等を作り、さらにその周囲脳膜への炎症の波及による淋巴球（およびプラスマ）細胞浸潤を来していることがある。すなわち、脳および脳膜病巣が血管周囲性に進展することを知らる。

### III 考 案

実験Bでは家兔静脈内に連日菌を注射しても結核性脳膜炎の発生を見るに到らなかつた。粟粒結核においては脳膜炎の併発がかなりの頻度で見られるのであるが、実験Bでは肺における所見は極めて高度で結節により充満されていることより考えれば、かかる実験において血行性に進入した結核菌が少ないため脳膜の変化が現われないとは考えられない。しかし結核菌投与が耳静脈より行われたために、菌が大部分肺に引つかかつて、そのために大循環系に入る結核菌量が少なく、そのために脳膜炎が起らないのではないかという疑問が起つてくる。

このことで当然人体の場合の血行性結核にて菌の血中への進入が大循環系の静脈か、あるいは肺循環系の静脈であるかと言うことが脳膜炎の発生頻度に差異を生ぜしめるのではないかと考えしめる。しかし実験Cの場合の如く頸動脈へ大量の菌を入れたときにも脳の血管系を経て肺に著明な病変を起してきているものであるから、結核菌が大循環系に進入する場合も、肺循環系へ進入する場合でも同じように肺における血行性結節形成を起すのではないかと考えられる。

人体の粟粒結核の成因に關しては、古く Weigert の肺静脈血管病巣説があり、Hübschmann はこれを否定し、潜伏性の結核菌が血液内で増殖することに基くとなし、Loeschcke は体内の乾酪巣の軟化および出血に際して現われるとしている。Rich は肺病巣の小静脈よ

りの結核菌進入と、淋巴腺の洞内の小静脈よりの進入を考慮している。家森教授の研究では小児の粟粒結核症では淋巴腺の乾酪病変の進展とともに結核菌の進入が起ることが多く、成人の血行性結核症では生殖器結核（前立腺、精囊、精系、副睾丸、卵管、子宮）や泌尿器、骨、肋膜、腹膜の結核性炎の進展に際して結核菌の進入が起るものが多いという。また家森氏による393例の変死者の結核病巣の研究では、肺外臓器（肝、脾、腎、骨盤腔結合織）の孤立性の小転移病巣の検出につとめ、その35例にこれを発見しているが、かかる小転移巣の形成は、初感染群成立時（第1期）に最も多く、次いでリンパ腺巣の拡大時（第2期）に多く、肺における結核病巣の進展や、外来性再感染ではほとんど認められないが、肺における進行性空洞性結核の発生とともに、孤立性の小転移巣形成が幾分増す傾向がみられるという。いずれにしても、結核菌の血管内進入は多く大循環系の静脈に入るものが多いが、まれに肺静脈内膜に発生した結核病巣や、肺の進行性空洞性結核病巣から肺静脈内に結核菌の進入が起ることがあるが、これらは前者に比しまれな出来事であろうと考えられる。Rich によると血流中に注入された結核菌の組織による捕捉について、肺は大量の菌を捕捉するが、軟脳膜および脳は極めて少量の菌を捕捉するにすぎない組織であると述べているが、実験Bで結節形成が肺に多く脳・脳膜に少ないことも、このことを実証するものである。もう1つの大きな問題は、人体における結核菌血症および結核性脳膜炎の発生と、実験Bの如き被動的に結核菌を家兔に与える場合がいかに相違するかである。実験動物では菌血症は強制せられるものであり、人体菌血症の如く局所における結核菌増殖を誘発する如き状態の先行およびアレルギー性の低下ないし免疫性反応の低下等の菌血症の発生を助ける条件を欠くものである。これがどの程度実験Bで脳膜炎の発生を起すのに障害を与えているか考えてみるべきである。

しかし実験Bでは死亡するまで連日菌注射を行つたものであり、これにより幾分人体の粟粒結核症に近い状態の発生が考えられる。実験Bにおいても肺においては、人体の粟粒結核とはほぼ同様な結節形成がみられるものであるが、実験動物では脳膜の変化を欠き、この点家兔における人型菌に対する有力な先天性抵抗性を物語るものと考えられる。

実験Cでは総頸動脈内に大量の菌を入れたものであるが、やはり瀰漫性脳膜炎を起しえないものである。脳および脳膜に小結節を見るが、これらが周囲に拡大して将来脳膜炎を誘起する如き病巣に進展するかも知れないということを考えしめるに充分である。特にこれらの小病巣内では結核菌が明瞭に染色せられることもあり、従つてこれらは乾酪化の可能性を有し、Rich, Mc. Cordock のいわゆる乾酪化脳膜斑 (caseous meningeal plaque)

に該当することになる訳である。またかかる脳膜の小結節が拡大、進展を続ける場合には宮野氏、ないし Schürmann の考えるが如き経路による脳膜炎の発生をみることになるものと考えられる。しかし実験Cにおいてはなおかかる結核性進展が認められず、従つて瀰漫性滲出性脳膜炎の発生を認めえなかつたものである。

また Schürmann は Lübeck 事件小児死亡例にて、結核性脳膜炎の発生をみない場合においても、脳膜内に淋巴球と大喰食細胞 (Macrophagen) よりなる結節性巢状細胞浸潤を発見し、かかる病巣の発現が結核性脳膜炎の発生になんらかの関係を有するものと考えているが、実験DのNo.15では脳膜内に淋巴球の巢状浸潤が認められ、これは Schürmann の述べた所見に近似するものと考えられるが、かかる所見は脳膜における軽度の炎症性変化の後遺症とも考えられ、かかる病巣よりの結核性脳膜炎の発生は容易に断定、考慮することはできないと考える。

さて Cornil u Bezancon は家兎および犬の頸動脈に結核菌注射を行つたが脳膜および脳の結核感染を惹起することができなかつたという (Askanazy による)。Rich u Mc. Cordock もまた同様の成績をえている。また Sicard は結核菌の頸動脈内注射と同時に両側の頸静脈と、注射した頸動脈の結紮を行つて、6匹の家兎中2匹に脳膜結核をきたしたと言つている (Oscar Auerbach による)。これらの実験からみれば結核菌の頸動脈内注射のみにては発生をみず、結核性脳膜炎の実験的発生には頸静脈結紮の如き脳膜の炎症性発現を助ける如き因子の相加が必要があることを示しているものと考えられる。ともかく実験的研究よりみれば結核性脳膜炎の発生は血液中の結核菌が脈絡叢または脳膜より出て、単純に惹起せられるものではありえないものと考えられる。

北大武田氏によれば脳および脳膜の結核性病変は総頸動脈注射では起り難いが、内頸動脈内への注射では病変を起すに到ると言うが、ほぼ同様な成績として本実験でも内頸動脈への1回菌量 5mg 注射のみにて、総頸動脈への頻回の大量注射 (総量約60mg) と同程度の病変が認められている。しかし脳膜の変化はいずれも軽く限局性で、主として増殖性であつた。北大の福島氏の実験で「2~3回に亘つて微量の結核菌を内頸動脈性に感作動物に処置すれば増殖性結節の他に滲出性の性格を帯びてくる」という。なお原著の発表がなく詳細を知りえないが、人体結核性脳膜炎の像に一步近づいたものであり、この点において甚だ興味深い。

私は内頸動脈よりの結核菌感染と同時に、脳膜における滲出を助長せしめるための因子として高張葡萄糖液の注射を利用した。安平氏は『30%葡萄糖液を腸間膜動脈に入れる場合は著明な滲出性出血が現われるが、このとき同時に墨汁を耳静脈より注入し、90分後腸間膜の伸展

標本を作り検鏡すれば、細静脈には夥しい墨汁の浸淫があり、さらに墨汁は血管外にあふれ出る』と述べている。また中山氏は葡萄糖高張液と薬液 (Sulfamin 剤) は動脈内に使用したときには薬液が高濃度に病巣部に出現して停留するという。実験Eにおける高張糖液の脳膜滲出に対する影響は極めて顕著であり、より少ない菌量で、より強い脳膜・脳の変化が現われることを知りえたものである。すなわち No.17, 18, 19では瀰漫性脳膜炎の像を人型菌により極めて明瞭に惹起することができたものである。Rich は実験的に血行性に結核性脳膜炎を起すことができなかったことを彼の病巣説の根拠としているが、本実験Eでは、『血行性に菌を入れるとともに血管透過性を助長せしめる如き何らかの因子を加えれば、結核菌を高度に脳・脳膜に定着せしめることができることを明かにしたものであり、この場合さらにほとんど全例において脳・脳膜にて結核菌の増殖が現われる。その結果としての病巣の拡大性進展に基き滲出性脳膜炎の誘発をきたしたものであると考えられる。』この場合、結核菌大量投与例では瀰漫性滲出性脳膜炎が定型的に認められ、少量投与例では (術後屠殺までの期間が長く) 瀰漫性滲出炎の発生後炎症の局在化の傾向が加わりきたつたものと考えられる。しかし、かかる実験的脳膜炎を人体のそれと (マイシン治療前の人体結核性脳膜炎) 比較すれば、実験例では脳内病巣が多くかつ脳膜の変化も脳頂部の方が多少強いという点で異なつている。

この点において、人体結核性脳膜炎に最も近い状態を惹起せしめるためには今後なお問題点を残している訳である。しかし David Beres u Theodore Meltzer によれば結核性脳膜炎は次の5群に分類せられるものである。I. 脳内結節を有しない結核性瀰漫性滲出性脳膜炎 (14例)、II. 僅少の孤立性脳内結節 (軟脳膜と接触しない) を有する結核性瀰漫性滲出性脳膜炎 (3例)、III. (軟脳膜に接触した) 脳内結節を有する例 (6例)、IV. 多発性孤立性皮質内および皮質下質内結節を有する例 (5例) V. 結核腫を伴う例 (2例)。従つて私のえた実験Eによる家兎の結核性脳膜炎は、この分類によるIVに近い状態であるということができよう。その他 Alex. B. Ragins は47例の人体結核性脳膜炎にてその12例に多発性結核腫の発生をみている。また Radmann は10例の結核性脳膜炎にて、3例に脳内の多発性結核結節を認めている。従つて私が実験Eでえたごとき脳内結節散布を有する結核性脳膜炎の像もまた、人体にてもしばしばみられるものであることを示すことができる。

#### IV 結 論

1. 静脈内人型結核菌液の連続注射では実験的脳膜炎は起らない。

2. 感作家兎の総頸動脈内人型結核菌液連続注射では脳内結節およびまれに脳膜における結節形成を認めうるが、結核性脳膜炎の発生をみない。

3. 感作家兎の内頸動脈内人型結核菌注射でも脳内および脳膜結節を認めうるが脳膜炎の発生をみない。

4. 感作家兎に高張糖液加人型結核菌液の内頸動脈注

射する場合には、多発性の脳内および脳膜における結節形成とともに、その拡大進展による炎症性病変の波及に基く瀰漫性滲出性結核性脳膜炎の発生が認められた。しかし人体結核性脳膜炎にてみられるごとく脳内病巣を欠くごとき場合はなく、また人体例と異なり脳膜炎は脳底部よりも脳頂部にて顕著であつた。