

結核性脳膜炎の発生に関する実験的研究

第2篇 牛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长 坂井兼清
指導一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、従来諸説あり、断定的な結論がえられていない。また実験的結核性脳膜炎についても、結核菌の血行性投与によつては、その人体にみられるが如き脳内病巣を欠く脳底部の瀰漫性脳膜炎を誘発せしめることは甚だ困難であつた。この困難な問題の解決に当面して、私は第1篇においては人型菌による実験を行つたが、この場合、血液内結核菌の投与方法において脳膜により多量の結核菌が到達する如き方法をとれば、より強い結核性病変を脳および脳膜に発生せしめることを知りえた。すなわち大量の結核菌の内頸動脈内投与は総頸動脈内、または耳聾脈内投与の場合よりも有効である。しかしなお内頸動脈内大量投与のみにては、脳および脳膜の結節性病変を起しうるのみにて、定型的な瀰漫性滲出性脳膜炎の発生をみないものであるが、さらに同時に高張糖液投与により、脳および脳膜の血管の透過性を亢進せしめるときには、遂に脳膜の炎症が瀰漫性滲出性に現われることを初めて明かにすることができた。

さて一般に知られているが如く、家兎は人型菌に対して自然免疫性を有し、大量の感染においても病変は治癒化の傾向を有し、主として増殖性病変現われ、人体にて認められるが如き滲出性病変が長期持続を認め難いものである。

したがつて結核性脳膜炎の実験においても、人型菌を用いる場合には、人体例にて認められる如き、瀰漫性滲出性結核性脳膜炎の実験的発生は極めて困難となることは当然である。

しかし家兎における実験では牛型結核菌はこれと多少おもむきを異にし、より烈しい反応を比較的長く持続せしめるが如くに作用するものであり、実験的脳膜炎の発生も容易であると考えられる。したがつて本篇においては牛型B15株を用い、より人体例に近い像を得んとして以下述べる実験を行つた。

II 実験方法および研究成績

家兎動物はすべて家兎にて、牛型結核菌京大結研B15株(弱毒系)を用いた。

A. 高張糖液加牛型結核菌液による内頸動脈内初感染実験

B. 高張糖液加牛型結核菌液による内頸動脈内再感染実験

C. 高張糖液加牛型結核菌液による椎骨動脈内再感染実験

実験A. 高張糖液加牛型結核菌液による内頸動脈内初感染実験

i) 実験方法

ツ反応陰性の家兎に33%葡萄糖加菌液を内頸動脈に注射初感染を行つた。

実験方法の詳細は次表の通りである。

家兎番号↓	注入菌量	殺した日までの日数	肺の肉眼的所見
No. 30	2.8 mg	60 日	結核病巣の散在性撒布
31	"	"	同上
32	3 mg	30 日	中等度の粟粒結節撒布
33	"	"	結核病巣の散在性撒布
34	4 mg	17 日	強い粟粒結節撒布
35	"	"	かなり強い粟粒結節撒布

ii) 脳の組織学的所見

No. 32の組織学的所見

小脳部切断; 小脳内には散在性に類上皮細胞結節を見る。小脳溝脳膜には軽い鬱血と、淋巴球・単球様細胞の浸潤、ところどころに小乾酪巣等を見る。中脳では中等大静脈周囲の淋巴球浸潤、および類上皮細胞結節を認める。乾酪巣には結核菌を検出する。

中央部切断; 前頭部切断; 脳内には類上皮細胞巣および単球様細胞(ところにより類上皮細胞の)血管周囲浸潤を見る。脳膜には脳頂部にも脳底部にも同程度に、浮腫と鬱血とかなり強い淋巴球・単球様細胞浸潤、ところどころ線維細胞増生をみる。注射側側脳室の脈絡叢に単球様細胞浸潤および疎鬆な類上皮細胞巣をみる。

後頭部切断; 注射側脳内に単球様細胞巣、血管周囲単球浸潤等をみる。脳膜では浮腫、鬱血、かなりの淋巴

球・単球様細胞の瀰漫性浸潤，および血管底に単球様細胞小結節を見る。

一般的には結核菌のない病巣がかなり多い。

No. 33の組織学的所見

一般的にNo. 32と同様に脳膜では主として注射側の脳頂部より脳底部にかけて淋巴球・単球様細胞浸潤および単球様細胞結節をみる。脳内には脳頂部より側方にかけて散在性に血管周囲性単球様細胞浸潤巣をみる。

No. 30, No. 31の組織学的所見

No. 33と同様であるがNo. 30では単球様小結節の他やや大きい乾酪巣をみる。No. 31では脳膜に淋巴球浸潤が

多い。

No. 35の組織学的所見

全般に脳膜には鬱血と主として注射側の側下方より脳底部にかけて淋巴球を主とする浸潤および血管周囲淋巴球浸潤をみる。

実験B. 高張糖液加牛型結核菌液による内頸動脈内再感染実験

i) 実験方法

0.1mg 菌液 1cc を大腿外側皮下に注射し，ツ反応陽性となれる家兎の内頸動脈内へ，33~35%葡萄糖加菌液を注入再感染を行つた。

家兎番号↓	感 作	ツ 反 応	再 感 染 日	葡 萄 糖 %	注 入 せ る 菌 量	再 感 染 後 死 亡 までの 日 数	付 記
No. 36	0.1 mg 皮下	27日目 陽性	33日目	35%	2.5 mg	21日目	再感染時 8g 位出血
37	"	"	"	"	3.5 mg	28日目	" 15g 位出血 リンゲル 15cc 静注
38	"	"	29日目	"	1.1 mg	27日目	
39	"	?	33日目	"	4.0 mg	翌朝死亡せるを発見	多少の出血あり 左内外頸静脈結紮
40	"	30日目 陽性	34日目	35.7%	3.0 mg	15日目	"
41	"	"	"	"	1.7 mg	13日目	殺す前の状態は横倒れとなり 翌朝までには死亡と思われる
42	"	"	"	"	1.4 mg	31日目(屠殺)	

付記 No. 40, No. 41 の死因は出血性肺炎

ii) 脳の組織学的所見

No. 36の組織学的所見

小脳部切断；脳膜には鬱血と中等度の淋巴球・プラズマ細胞の瀰漫性の浸潤，ところどころの結核結節を認め，脳内には多数の乾酪巣，類上皮細胞結節，血管周囲細胞浸潤をみる。

中央部切断；注射側脳内に脳頂部から脳底部にかけて多量ないし少量の多核白血球を混ざる大小の類上皮細胞巣，血管周囲プラズマ・淋巴球または単球浸潤をみる。脳頂部では病巣は大きく，脳底部では多核白血球を病巣に多くみる。脳膜には注射側では全般にかなりの淋巴球・プラズマ細胞浸潤をみ，脳頂部ではところどころに類上皮細胞結節をみる。これは脳内の病巣の進展によりその外側脳膜に結節形成をみるがごとくおもわれる。また脳底部，側方部では脳内の血管周囲浸潤が脳膜血管浸潤へと続いているのをみる。第三脳室脈絡叢に単球・多核白血球浸潤巣を，側脳室脈絡叢には乾酪巣がみられる。

後頭部切断；注射側脳内には皮質に無数の大中の類上皮細胞巣・血管周囲淋巴球浸潤をみる。脳膜にはかなり多数の淋巴球浸潤，類上皮細胞巣を認め，ところにより単球様細胞浸潤が著明であり，特に血管周囲に著明にみる。

前頭部切断；脳膜には後頭部切断と同様な所見を見る。脳内では多核白血球集合巣もみられ，結核菌染色で該部に菌塊を認める。

各切断部の結核菌染色では病巣内に(+)~(H)に認めるときに菌塊をみることが多い。ただし前頭部切断では類

上皮細胞巣には他の部と異り結核菌のみられないことが多い。

No. 37の組織学的所見

全般に脳内にやや多数の乾酪巣をみ，脳膜には脳頂部より脳底部にかけて中等度ないし軽度の淋巴球浸潤およびところどころに乾酪巣を認める。

No. 38の組織学的所見

一般的に脳膜に単球・淋巴球混合浸潤をみるほか，ところどころに乾酪巣，類上皮細胞巣，多核白血球・単球巣等をみる。脳内病巣は主に注射側の皮質に多数(ところにより無数)に認める。

No. 40, No. 41, No. 42の組織学的所見

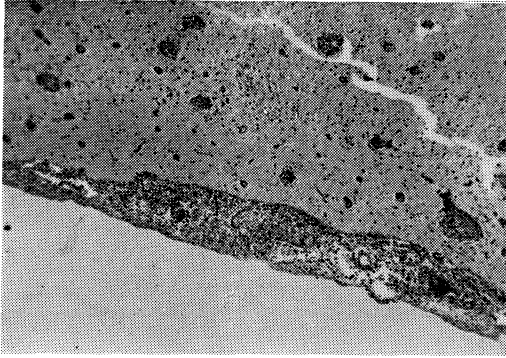
3例ともほぼ同様に，注射側大脳の脳頂部より側方にかけて，散在性の病巣と脳膜に軽い単球および淋巴球浸潤を認める。

実験C. 高張糖液加牛型結核菌液による椎骨動脈内再感染実験

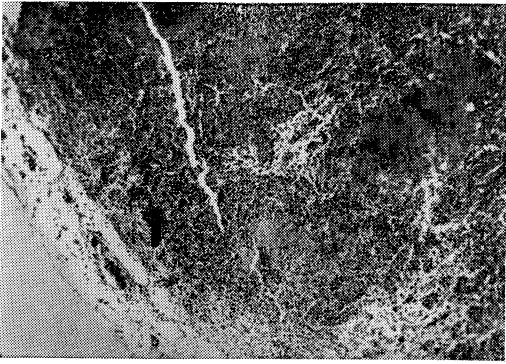
i) 実験方法

あらかじめ牛型菌0.1mg皮下感作によりツ反応陽性となれる家兎の右椎骨動脈内に35%葡萄糖加菌液を注射再感染を行つた。

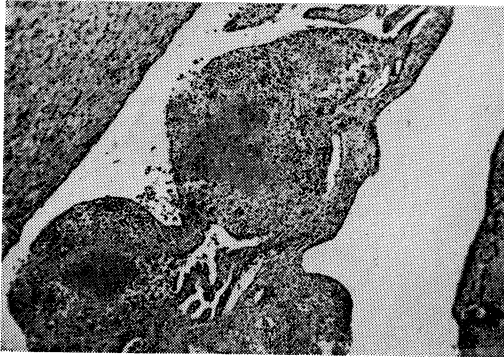
家兎番号↓	菌 量	注 入 菌 液 量	再 感 染 後 死 亡 (屠殺) 日 数	肺の肉眼的所見
No. 43	0.9mg	0.2cc	45日(屠殺)	肺にかなりまばらに小病巣
44	1.38mg	0.3cc	"(")	同 上
45	0.9~ 0.45mg	0.1~ 0.2cc	11日(死亡)	かなりの粟粒散布を見る 左側肺暗赤色変
46	1.5mg (0.9)	0.3cc (0.2)	45日(屠殺)	肺にまばらに小病巣



初感染実験Ⅱ-A 強い脳膜単球浸潤



Ⅱ-B 再感染群強い脳内乾酪巣，類上皮細胞浸潤で脳の正常構造不明



Ⅱ-B 再感染群脈絡叢内の乾酪巣

その実施方法を要約すれば、

まえもつて飽和タルク浮遊の葡萄糖液等を用いて注射側の肋膜癒着を行い肺の自然気胸を防ぐ方がよい。椎骨動脈をさがすには頸椎横突起の最下端部にある割目の部の深部頸筋の上を注意深さがし、横突起孔へ行く細い動脈を分けること。血管は細く $\frac{1}{4}$ マントウ針を用いる(針先を図の如く工夫した)。鎖骨を充分尾方に引き下げることなどである。

ii) 脳の組織学的所見

No. 44の組織学的所見

脳内には注射側に散在性にわずかの乾酪巣をみ、病巣は延髄部が一番数が多く病巣もやや大きいものもみる。結核菌もここでみられる。脳膜には主に注射側に軽い淋巴球浸潤を見る。

No. 43, No. 45, No. 46の組織学的所見

No. 43, 45では脳膜に鬱血と軽い細胞浸潤をみるが、No. 46ではほとんど変化ない。No. 45では単球様細胞小結節をみるところがある。またNo. 45では脳膜の一部に結締織の肥厚をみる。

全般に4匹を通じて脳膜の変化はごく少ない。No. 44の中央部、前頭部、後頭部の各切断で僅少な病巣である

が注射側にのみ病巣をみることは、左右の椎骨動脈が1本の脳底動脈になる点より一寸興味あることであるが、おそらく、脳底動脈内にては左右の椎骨動脈よりの血液が十分に混合せず、左右に分流するものと想像せられる。

III 総 括

家兎では、人型菌に対し先天性抵抗力をもち、牛型菌に対しては感受性が強いというのが大体の原則となつてゐる。本実験においては京大結研B15株を用いたが、同株の菌は牛型菌の中でも比較的弱毒系の菌である。しかしやはり結果においては人型菌の実験に比し変化が高度に現われている。この場合本実験では脳膜および脳内ともに血管の透過性の充進が起るために、脳内病巣の発現および脳膜の変化にはいずれも平行的な増強が認められる。すなわち結核性脳膜・脳炎の像が発生するものであり、すでに第1篇にて述べた如く、人体の結核性脳膜炎の多くにてみられる如き、脳内病巣を欠く、脳膜のみの病変を発生せしめることができなかった。

さて本篇における種々の実験成績の結果を要約すれば次表の如くである。

(脳 内)	生存期間	類上皮細胞性増殖結節の形成	乾酪巣の大きさ	多核白血球単球様細胞の結節性出現	病 巣 数	結 核 菌	脳と脳膜の病巣比
内頸動脈内高張糖液加初感染実験	17日 短期	+	+	卅	+	+	主として脳膜に出現(短期程)
	30日 長期 60日(屠殺)	卅	卅	+	+	+	
内頸動脈内高張糖液加再感染実験	21日 31日↓(死亡)	卅	卅	卅	卅	卅	脳膜・脳ともに著明
椎骨動脈内高張糖液加再感染実験	45日(屠殺)	+	+	-	+	+	主として脳内

(脳 膜)	生存期間	脳膜乾酪巣	単球浸潤	淋巴球浸潤	結節形成	脳内病巣の血管周囲性波及	脳内病巣の直接性波及
内頸動脈内高張糖液加初感染実験	短 期	-	卅	-	-	卅	-
	長 期	-	-	卅	+	+	-
内頸動脈内高張糖液加再感染実験		+	+	卅	卅	+	卅
椎骨動脈内高張糖液加再感染実験		-	-	-	+	-	-

すなわち初感染による短期屠殺例では脳内に白血球を混ざる単球様細胞の浸潤巣が顕著にみとめられ、再感染では増殖性結節の形成が著明である。

脳内乾酪巣の大きさは、初感染の短期屠殺例では、必ずしも著明でないが、長期に至るまで生存せしめたものでは(60日)、再感染による20~30日死亡と同様程度の乾酪化を認めるようになる。

脳内病巣の数および大きさは、再感染では初感染に比し著明であり、再感染のあるもので、脳内において瀾漫

性の病変を認め、正常の脳構造を認め難い程度となる。脳病巣の結核菌検出は初感染では、短期、長期の生存例ともに比較的僅少であるが、再感染(短期)ではやや多数に認められる。

脳膜の病変は、初感染の短期群の如く、かなり初期から顕著に現われうるものであるが、長期になると脳膜の滲出性変化は後退して、淋巴球浸潤を主とし、多少の単球様細胞小結節を認めるようになる。また初感染短期例の脳膜では類上皮細胞結節、および乾酪化巣等はほとん

ど認められないが、長期例では結節形成がみられるようになる。

これらに対し再感染例における脳膜の変化では、一般的にその死亡は短期であるにもかかわらず、リンパ球浸潤、および結節形成が明瞭であり、その他に、乾酪化巣および多少の白血球を混ざる単球様細胞浸潤巣を認める。

脳膜における病変を概略すれば、既述の如く脳病変の程度に比例して、その消長がみられる。このことは概括的にみれば結核菌の組織内定着およびその後の増殖が、脳と脳膜とでは互にほぼ平行的に現われることを示すものである。

すなわち脳膜の変化の程度は、脳膜に到達する結核菌量に関係するとともに、その後の結核菌の増殖によつても影響せられる。前者は結核菌の血行内進入が如何なる部位を発生基地とし、如何なる時期に、如何にして現われるかに関連し、後者は生体の抵抗性ないし免疫性の程度に、あるいは組織の特異性に影響せられるものである。

しかし脳膜の変化はかかる血液中より一次的に現われる結核菌量に左右せられるほかに、脳内病巣よりの波及が考えられる。

これには次の2経路がある。

1つは Virchow-Robin の血管周囲腔を通ずるものであり、他は表在性の脳内病巣の直接的な脳膜波及である。

血管周囲腔は脳組織内におけるリンパ循環系統に相当するものであり、血管周囲性の変化は脳内病変に伴い、リンパ液の環流とともにその影響が血管周囲に現われたものと理解することができる。

さて初感染の短期例では、血管周囲反応は単球様細胞性であり、再感染ではこれがいずれもリンパ球性である。既述の如く単球様細胞反応は比較的炎症初期の姿を現わすものであり、リンパ球反応は炎症が幾分沈静し、慢性化した姿を現わすものであるから、再感染例では、血管周囲における炎症性反応が早期に沈静することを示している。このことは再感染では血管周囲性に到達する菌量が少ないことと、比較的早期に増殖性変化に移行することに基くものと考えられる。

表在性の脳内病巣の直接性波及は、初感染ではほとんど認められないが、再感染例ではこれがやや明かに認められるようになっていく。

かかる脳内病巣の直接波及の原因としてはもちろん病巣内における結核菌であり、その保持、増殖の程度により、波及が頻発するか否かが決せられる訳である。

初感染の場合の脳内病巣の結核菌は再感染例に比し少量である。これは初感染ではアレルギー性の欠除のために、炎症性水腫の誘発が不十分であり、菌の局所保持力が少なく、リンパ性に伝播を起すためである。これに反

し再感染では菌の局所保持力が大で、局所に広範な炎症性変化を誘発することになる。したがつてもし病巣が脳膜に接し表在性に存在するなれば容易に脳膜への波及を惹起することが理解せられる訳である。

椎骨動脈による再感染では血管周囲性波及および直接性波及のいずれも認めえないが、これは脳内および脳膜の病変としては多少の結節を認めるのみにて、椎骨動脈による菌注射では手技が困難であり充分な菌量を授与することができず、したがつて脳および脳膜に達する菌量が比較的少ないことに基くものと想定せられる。

IV 考 案

Allergie 性炎は急激な過剰炎症である。言葉をかえれば炎症反応の促進と増強が認められる。

さて結核性炎については古く Neutral red による起生体染色を利用し、大網白斑の単球および組織球について行われた Sabin らの研究があり、わが国にても竹内 (1936)、天野、平田 (1948)、赤崎教授門下 (野方、上葉1953) らの研究があるが、最近奥田は皮下結合織内の人型菌結核による結核性炎の経過を起生体・位相差顕微鏡観察により追求した。その成績によれば、結核性炎においても、異物性炎と同様に初期の多形核白血球滲出と、その後24~48時間後単球の優位性出現があり、その後漸次組織球および線維細胞の増加があるという。しかし単球および組織球より類上皮細胞の形成が認められるが (5日以後初めて出現し、2~3週にて著明となる)、リンパ球およびプラズマ細胞の出現は7~9日後にみられるようになるという。

結核菌の再感染の場合にはこれらの細胞反応の早期出現と増強があるという。

したがつて結核性炎をその経過によつてみれば、早期反応は多形核白血球および単球が示すものであり、比較的後期の反応として現われるものは、組織球、線維細胞ならびに淋巴球、プラズマ細胞の出現ないし増殖である。これらの後期反応は炎症が幾分消滅した時期に現われるもので、生体の活動性ないし抵抗性が結核菌に打ち勝つた状態を示すものと考えることができる。

これに反し多形核白血球および単球の反応性出現は初期の旺盛な結核菌作用の影響を物語るものである。

さて結核再感染の特長は以上の如き細胞学的な考察を除けば、Koch の現象として一般によく知られている。Koch 現象は淋巴性の伝播すなわち淋巴腺の乾酪性結核病変の出現を欠く結核菌注射局所の皮膚における増強性の炎症反応で、結核菌はよく局所に保持せられている。

かかる炎症の出現の根底にある現象は、再感染では細胞反応が増強促進せられるのみでなく、炎症局所における血液循環の停止ないし障害が顕著に現われることに基くものである。

かかる血液循環の障害と関連して、局所の炎症性水腫の高度の出現があり、局所のリンパ循環の停止がある。結核菌の局所保持力を主として循環障害に求めるものが多い(家森)。しかしその他 Menkin, 天野らは allergic 性炎では、リンパ管内の線維素栓 (Fibrinthrombus) の形成がありこれが関与するという。Ranke の第1期すなわち初感染にては結核菌が局所病巣すなわち初感染のみに保留せられず、リンパ腺病巣の随伴が現われることは炎症性水腫発症抑制、ないしリンパ管における線維素栓形成の欠除によつて説明せられるべきものである。

さて私が行つた牛型結核菌による脳および脳膜感染は高張糖液を加したものであり、単純な結核菌感染に比し血管透過性の障害を高度に有するものである。再感染では血液循環の障害とともに透過性の障害も著明で滲出性細胞反応の増強は主としてこれに基くものと考えられる。

したがつて私の行つた初感染(実験A)では結核菌の初感染ではあるが炎症の性質からいえば、すでに幾分再感染的なものが加味せられたものである。

さて脳および脳膜の変化について、初感染(実験A)と再感染(実験B)にて比較すれば、初感染では脳内病巣の出現が、再感染に比し幾分軽度である。これは allergic 性の欠除に基く、結核菌の保持が局所において充分行われず、その幾分か、淋巴性に血管周囲腔を経て脳膜すなわち蜘蛛膜下腔に拡散したことによると考えられる。

また、初感染では脳内に増殖性結節および広範な乾酪化病巣が少なく、多核白血球を混ざる単球様細胞の結節性出現が、ことに短期屠殺例では多いことを示している。また病巣内結核菌も比較的ない。これは初感染例では脳の病変も比較的初期の状態を示すものが多く、後期の増殖性反応が少ないことを示しているものである。

また初感染例では血管周囲腔において単球様細胞の出現が著明であるが、これは炎症の早期の反応を示し、結核菌のリンパによる移動が幾分多く行われたことを示していると考えられる。

これに対して、再感染例の脳内病巣は短期死亡例にても乾酪化が強く、初感染例の長期(60日屠殺)に匹敵している。また類上皮細胞結節の形成も初感染に比し多く認められる。

これらは結核性炎の比較的後期の姿を早期に現わしたものであり、炎症像の促進増強の存在を示すものである。かかる結核を比較的多く保有する脳内病巣の進展につれて、再感染例では表在性脳病巣の脳膜への直接性波及が多数に認められることを容易に理解することができる。

脳膜への他の経路による波及を示す血管周囲性細胞浸潤は再感染群ではリンパ球浸潤を示し、これは早期の強

い炎症性反応が幾分終息に傾くことを示すものであり、淋巴にのる結核菌の血管周囲性伝播も比較的軽度であり、結核菌は少数なるため、初期の反応により圧制せられ、炎症の後期の姿を早期に出現せしめたものであるといふことができる。

以上の如き脳および脳膜病変を総括すれば、初感染では脳病変が軽く、血管周囲および脳膜の変化(主として単球様細胞出現による早期反応)が幾分強いという特長がある。しかし脳内病巣ではことに早期屠殺例において結節および乾酪化はほとんどみられないことも注目せられる。これに対して再感染では脳病変の拡大が著明であり、血管周囲性反応はむしろ(消褪性で)リンパ球浸潤を認めるにすぎない慢性修復の姿を示すものである。脳膜の病変もまた同様に淋巴球浸潤が著明であるが、結節、乾酪化や単球様細胞浸潤等も平行性に認められる。しかし単球様細胞の瀰漫性出現は僅少であるという傾向がみられる。

すなわち再感染における脳膜変化は瀰漫性変化でなく、増殖性の局在化した病変であり、これとともに表在性脳病変の波及を認めることである。

さて第1篇にて論及した如く、人体における結核性脳膜炎の所見として、脳病巣を伴う場合と、これをほとんど伴わない場合があるが、私のえた実験成績から推論すれば、実験動物における所見との厳密な一致はえられないが、前者は再感染型の性格を示すものであり、後者は初感染型の性格を示すものであると推定することができる。すなわち脳病変を伴う人体の結核性脳膜炎は実験動物の allergy 型に相応し、これを伴わないものは Normergy ないし anergy 型に相応するということができるだろう。

さて人体において結核性脳膜炎ないし血行性粟粒結核症を発生せしめるべき因子については、種々の論義があるが、家森氏は結核性炎が進行するとき、なんらかの影響により結核菌の著明な増殖が起る場合、全身性の反応状態の低下、ことに結核アレルギー反応の低下が現われるときは、結核菌増殖を起した炎症の場となる臓器組織の構造によつて、局所の血液ならびにリンパ循環の停止と滲出現象の両者が著明に現われえない場合には、結核菌の液巴管性ないし管腔性の伝播が現われ易く、これと同時に血管内にも侵入し、結核菌血症したがって粟粒結核症を惹起するようになると述べている。

また Kumagai Ibuchi and Ogawa によれば「結核菌血症は結核アレルギーとある種の関係を有するものであり、陰性ないし弱陽性の Tuberculin 反応のときに現われ、この場合補体結合反応もまた同様に陰性または弱陽性である」という。

これらの意見にしたがつて、人体結核性脳膜炎の発生時の状態を考察すれば、少なくとも2種の状態が想定せ

られる。1つは結核アレルギーが全く低下して、初感染と同様な位置にある場合における発生であり、この場合には先に私が名づけたが如き初感染型の性格を有する結核性脳膜炎すなわち、脳内病巣を伴わないものが発生し易いものと考えられ、結核アレルギーの低下がそれ程著明でないか、あるいはむしろ充進せる状況下における結核菌血症および結核性脳膜炎の発生に際しては、私のいわゆる再感染型すなわち脳内病巣を伴う結核性脳膜炎の発生をみるに到るものではなからうかと想像せられる。

さて、第1篇に述べた如く結核性脳膜炎の発生については諸説があり、1. Rich の脳内病巣説、2. Kmentらの脈絡叢説、3. 武田氏のアレルギー説、4. 宮野、Schürmann 氏の髄腔内動脈周囲病巣説などがある。

私の実験的研究の成績からこれらの諸氏の発生論を論ずるなれば、脳膜への結核性病変の出現は allergy 性の充進せる状態のみでなく、低下した状態においても出現しうることが考えられる訳であり、菌血症の発現時むしろ後者の状態が有力な因子をなしていると考えられるものであるから、私は人体の多くに認められる如き血行性に発生する結核性脳膜炎はむしろアレルギー性低下状態において現われるものが多いと推論せられる。したがって脳病巣を欠くという特長を現わすことになるのではなからうか。

武田氏の allergy 説の根拠は授与結核菌は血行性ではなく直接蜘蛛膜下腔に与えられたものである。したがってかかる実験成績のみから結核性脳膜炎の発生を論ずることは必ずしも当をえたものではないだろう。もちろん武田氏の述べるが如き allergy 性充進状態における結核性脳膜炎の発生も当然考えられる訳であり、このときには allergy 性の性格をそなえ、広範な、乾酪化と、類上皮細胞増殖を伴う結節形成の顕著な結核性脳膜炎として現われるものと推定せられる。しかしてかかる場合は動物実験におけるいわゆる再感染型の特長を有するものと考えられる。したがって脳内病巣を随伴するという性格をそなえることになるだろう。すなわち allergy 充進状態における結核性脳膜炎の発生は、血行中より結核菌の一次的な脳膜定着による炎症性反応の惹起のみならず、脳病変の波及による脳膜炎変化が二次性に加わることが考えられる。Rich のいわゆる脳内病巣説はかかる後者の場合を説明するものである。ただし、人体内の場合における脳内病巣の発生は多発性のものもまれにみられるが、その多くは孤立性の病巣であり、この点私のえた家兎における内頸動脈内高張糖液加牛型菌による実験の場合と必ずしも所見の一致をみることができない。脳内病巣が多発性であるか、孤立性であるかは人体における人型菌による病巣発生と、家兎における牛型菌による病巣発生との相違、すなわち病原性、抵抗性の相関関係の微妙なる相違によると考えられるが、その他、人体と家

兎との間の脳組織の素同性の相違にも説明が求められるべきである。その他家兎の脳内病巣が多発性であることはもちろん実験に用いた菌量が極めて多いことに主として基くものであることはもちろんである。

次に Kment の脈絡叢説であるが、少なくとも私の実験的研究からみれば、脈絡叢内においても、脳膜内とはほぼ平行的に同様な病変すなわち、乾酪化ないし淋巴球浸潤をかなりの例において認めることができるものであり、この点よりみれば、かかる説により説明せられる如き結核性脳膜炎の発生も考慮せられるが、脳室内結核菌の感染は多く Fibrin 折出を伴い、これによる脳孔の閉塞をきたすことが多いと考えられる。したがってかかる脈絡叢の病変は内脳水腫の原因となることが多いと想定せられるが、髄液の交流は最後には、第4脳室のRuschkaおよび Magendie 氏孔を経て、軟脳膜すなわち蜘蛛膜下腔に現われるものであるから、これらの狭い脳孔部の結核性病変の惹起をきたすこともあり、多くの場合、結核菌の大量が蜘蛛膜下腔の感染をきたしうることが如き場合は比較的まれであろうと想像せられる。

しかし脈絡叢の病巣より大量の結核菌髄液中に現われるときには、脳孔を通過する菌量も多く、脳底部の蜘蛛膜の結核性感染をきたしうることがまれにはあるものと考えられる。

最後に宮野氏の血管周囲性病巣説であるが、これは脳内に現われた結核性病変よりの結核菌の伝播に基き発生する病変であるが、かかる病巣内における結核性増殖に基き蜘蛛膜下腔の広範なる結核菌感染をきたす場合である。

この場合、脳内病巣は人体にては多く発見せられ難いものであるが、これは人体における脳組織の特長性によつて、病巣が発現し難いことに基くものであるか、あるいは脳内の病巣は人体では多くの場合極めて少なく、かつ治療性の経過をとるために発見が困難であるものと想像しなければならぬ。しかして、家兎の実験にて認められるが如く、血管周囲性の旺盛なる反応（単球様細胞）がみられることは初感染の場合であり、人体にてこれと同様に、かかる経過による脳膜感染は allergy 性低下にて多くみられる現象ではなからうかと想像せられる。

すなわち1, 2, 3, 4, いずれの説による経路は、いずれもその発生の可能性を否定することはできないものであるが、家森氏の粟粒結核症の病理学的研究においても認められるが如く、人体結核性脳膜炎の発生は（Streptomycin 使用前）結核菌の血行進入後比較的早期に現われる場合が多いものである。すなわち同氏によれば肺の病巣が、僅少の粟粒結節撒布、粟粒結節撒布ないし集合性の粟粒結節撒布が認められる場合が圧倒的に多く、これらは肺に血行性の結節形成後の経過が比較的短いも

のであり、これに比較すると経過が長い場合すなわち集合性粟粒結節の撒布とともに、その気管枝性伝播および血管侵襲に基く、孤立性ないし多発性小葉性病巣の形成をみるに到るか、あるいはさらに多発性の軟化小空洞形成を伴う如き場合には、結核性脳膜炎の併発を伴うものが極めてまれである。

したがって、Richの脳病巣ないし宮野氏の血管周囲性病巣が一端成立し、ある時期を経過した後、病巣の増悪により結核菌の増殖をきたし、蜘蛛膜下腔内に2次的に結核性波及を起す如き場合は極めてまれであり、たとえ起りうるなればそれは（Streptomycin治療が開始せられる以前ではまれであるとせられた）局所性の慢性結核性脳膜、脳炎の場合のみではないかと考えられる。したがって脳病巣ないし血管周囲性病巣の脳膜への波及は、脳ないし脳膜における結核菌感染後、かかる病巣形成の途中にて、すなわちたえず持続進行する結核性進展の過程において現われるものであらうと考えられる。実際多くの場合の人体結核性脳膜炎では、しかし脳病変を認め有るものは極めて少ないものであるから、発生にはこれらの諸説の経路による波及の他に最も重要なものは血行中より一次性に結核菌の脳膜における定着が現われ、それより炎症性病変が進行するものであると考えられる。すなわち結核菌の血行中よりの一次性の脳膜感染が結核性脳膜炎の発生においては甚だ重要なものではなからうかと考えるものである。

結 論

1. 高張糖液加牛型弱毒結核菌の内頸動脈内投与によつては人型結核菌の同様な処置による場合よりも、脳膜

および脳の結核性病変の出現は高度に現われる。

2. 同様な処置の牛型菌による初感染では、脳および脳膜の病変の平行的な出現がみられるが、短期屠殺例では脳膜の単球様細胞の瀰漫性出現が著明である。長期屠殺例では単球様細胞浸潤は消失し、リンパ球浸潤がこれに置き換えられる。

脳内病巣は短期例では多核白血球を混ざる単球様細胞浸潤巣が明瞭にみられるが、長期例ではこれが少なく、類上皮細胞結節ないし、乾酪化がみられる。

3. 同様な処置による牛型菌の再感染では、比較的短期死亡例でも脳膜の瀰漫性単球様細胞の出現が減弱していて、リンパ球浸潤や、結節形成ないし乾酪化がみられる。

脳内病巣としては白血球の混入を有する単球様細胞浸潤巣は減少の傾向を示し、類上皮細胞性増殖性結節や乾酪化の出現が明瞭となつている。

すなわち再感染では、炎症性反応の増強と促進がある。

4. 脳膜への結核性病変の発生経路としては、かかる実験成績よりみて結核菌による脳膜自身の一次性感染、定着後の進展による場合が有力に考慮せられる他、脳内病巣の波及ないし、血管周囲性の病巣性進展や、まれには脈絡叢の初発性病巣よりの髄液を経る進展が考慮せられる如き病変に、しばしば遭遇するものである。

5. 以上の実験成績より考え、人体結核性脳膜炎の発生は結核アレルギー性低下状態における結核菌血症の惹起とともに現われる脳膜における結核菌感染および結核菌増殖がその主要因をなすものと思われる。