

成人結核性髄膜炎におけるストレプトマイシン直接及び間接注射時の髄液血中濃度に関する研究

明 石 哲 二

東京大学医学部美甘内科

(昭和 29 年 6 月 23 日受付)

第 I 章 緒 言

第 II 章 方 法

第 III 章 成 績

1. 前駆期患者に於ける測定成績
 - a. 症 例
 - b. 測定成績
2. 治療初期患者に於ける測定成績
 - a. 症 例
 - b. 測定成績
3. 治療末期患者に於ける測定成績
 - a. 症 例
 - b. 測定成績
4. 髄腔内 SM 注入の翌日の濃度と、治療日数及び髄液中細胞数との関係

第 IV 章 考 按

(I) 成績についての考按

- 1) 他の文献に於ける濃度の批判
- 2) 髄液の生成移動又は生成場所、吸収場所についての考按
- 3) 曲線の性状
- 4) 髄液中濃度と、細胞数、治療日数との相関

(II) 濃度の意義に就いての考按

- 1) 濃度と抗菌作用について
- 2) 濃度と副作用とについて

第 V 章 総 括

文 献

Summary

第 I 章 緒 言

余は 1948 年 9 月以来佐々内科、美甘内科に於て、結核性髄膜炎 29 例にストレプトマイシン (SM) の髄液内注入を行う機会を得た。^{13), 14)}ここに於て余等は本病治療の諸問題に関連して本法の検討を行い、その臨床的治療

価値については共同研究者 佐々及び菅の報告がある。本研究に於て余の分担した問題は SM の血中及び髄液中に於ける推移である。余は特に従来文献よりも更に正確な血液及び髄液中 SM 濃度を追求し、且治療終止時期の選定の問題に関連して髄膜の透過性をうかがう 1 便法としての検討をも行つた。

又、本研究によつて古くから問題となつている髄液自体の生成、移動、吸収機転の解明に資する結果をも得たので、ここに併せて報告する。

第 II 章 方 法

1950 年の初めまでに、文献^{4), 6), 9)}に紹介された SM の投与法を参照し、成人結核性髄膜炎の患者に行い、その髄液中及び血中濃度を測定した。

SM 濃度測定手技^{12), 19), 20)}は、鳥居氏重層法¹⁹⁾によつた。但し、標準稀釈系列は、髄液濃度測定の場合は、溶媒として生理塩水を用い、血中濃度測定の場合は、標準稀釈系列の低濃度の部分に馬血清を用いた。

なお、標準稀釈系列を 3 本づつ重層し、その刺戟帯の下までの長さを片対数グラフの整数軸にとり、対数軸に濃度をとつてグラフを画き、それに検体を重層した細小試験管の刺戟帯の下までの長さをあてはめて、目的の値を求めた。その際標準稀釈系列の各々の濃度の 3 本づつのうち、刺戟帯の下までの長さの長いもの、或は中間のもの、短いものと、夫々 3 本の標準曲線を画き、同一検体の 3 本づつのうち、長いものは、標準系列の長い方のみで画いた曲線にあてはめ、また中間のものは、その中間のもののみで画いた曲線にあてはめ、短いものは、その短い方のみで画いた曲線にあてはめ、最後に 3 箇の値を平均して誤差を少くした。

数値の処理については、文献^{1), 2), 3)}の例にならぬ、有効数字の数をそろえなかつた。片対数表を用いたために有効数字の数は不揃いであるが、誤差 5%²⁰⁾内外である。誤差の判定は鳥居氏の発表により、特にこれを追試することは省いた。

髄液の採取は木村式腰椎針を用いた。なお、ガラス管

とビニール管及び3方コックを使用して、圧棒に接続し、液圧測定も行い得た。

採血は肘窩部の静脈から行つた。SMは破壊され難いため、検体の保存には厳密を必要としなかつた。

髄腔内 SM 注入の方法は、初期は蒸溜水 1cc につき SM 10mg を溶解し、1回量 50mg 及び 100mg を用いる方法と、研究の後半では蒸溜水 1cc に SM 50~100mg 溶解し、注入時に髄液で稀釈して、5~10分の時間を要して注入する方法を用いた。なお注入前には液圧を 0 近くまで下げた(第 11表)。しかし後半の例に於ては、臨床上の必要がなければ、終圧は初圧の 2分の 1位に止めて、0 近くまで下げることをしなかつた。

SM 筋注後の濃度測定の際の筋注は、GROSS 氏の部位或は藤河氏の部位の如く、近々 10cm² 位の場所に、しかも深く回数多く注射すると後遺症状を遺すことが多いので、皮下注と筋注との中間位の深さで、又その位の深さならば、神経幹に遠いために、臀部の殆んど全面を利用して注射した。おそらく GROSS 氏或は藤河氏の点は、注射時の疼痛が少いが、後発的の疼痛の多い憾みがあり、回数の少い注射に適するものであろう。しかし勿論唯 1 回の注射にも上記の浅くさす方法を利用して殆んど障碍はない。又その際血中濃度は文献¹⁴⁾に見られるものと著差はなかつた。

なお、後頭穿刑の方法¹⁴⁾は本論文と密接な関係があるが、この発表が頻回の穿刺を目標していることのために、

その主旨とは関係が少ないので、別に“後頭穿刺についての補遺”として発表する。

第 III 章 成 績

症例；我々の経験した結核性髄膜炎患者は全例 29 例であるが、そのうち 17 例が本研究の対象となつた。

1. 前駆期患者に於ける測定成績

a. 症 例

この期の例は極めて得難く、偶然、粟粒結核症患者 1 例に就いて、濃度を測定し得たに過ぎない。

症例及び症例番号は文献 13), 14) と略々共通のものである。

症例 29. 1950 年末より 39.0°C の発熱、両全肺野に粟粒大の陰影を認めた。髄膜炎症状は認められなかつたが、髄液細胞増多(230/3)あり、ウラニン²²⁾透過性試験 0.00004% で(+)であり、透過性亢進が証された。即ち、髄液細胞数とウラニン試験からは予後の不良を思わせたが、SM を中心とする治療により快癒した症例である。

b. 測定成績 (第 11 表, 第 12 表, 第 13 表, 参照)

脳槽内に SM 50mg 注入したところ、24 時間後に、脳槽内液に 33.5 mcg/ml (以下同様単位記入略)、腰椎内液に 29.5 の濃度を見た。後述の如く、これは 24 時間後の残留濃度としては、高濃度である。この点に於てウラニン試験と相反していた。

第 11 表 髄腔内 SM 注入後凡そ 1 日後の SM 濃度と治療日及び他の髄液所見

症例	注入後 脳槽内 mcg/ml	凡そ 1 日後 腰椎内	治療日 治療開始 後第 n 日	他 の 髄 液 所 見							濃度記号
				初圧	終圧	採取液 量 ml	外 観		細胞数 =n/3	リンパ 球百分 率 %	
							混濁	色			
4	L 27.5		190	40	0	5	軽濁	黄染(±)	84	88	○ 濃度記号 c: 脳槽注入 50mg C: 脳槽注入 100mg l: 腰椎注入 50mg L: 腰椎注入 100mg
	c 20		191	50	0	5	軽濁	黄染(+)	48	79	
	c 13.3		192	0	0	7	軽濁	黄染(+)	49	75	
	c 18		210	60	0	6	(-)	黄染(+)	520	92	
7		l 5.5	81	135	50	12	(-)	淡黄	332	32	○ Queckenstedt で髄液の動揺させるもの 例 20. D 35, 36, 37, 48 例 28. D 71, 72, 73
		L 23.3	121	80	0	5	(-)	黄染(+)	216	54	
		L 20.1	122	65	0	5	濁	血性黄染(+)	324	42	
		L 19.5	123	0	0	3	濁	血性黄染(+)	204	45	
	L 4.45		139	110	0	11		黄染(+)	112	82.5	
11	C 41.8		141	100	0	11	(-)	(-)	244	89	○ 嘔吐は例 4, D 190 に著明その他に於ても、嘔気は殆んど毎回嘔吐も頻繁に見られた。
	c 5.3		99				軽濁	黄染(-)	510	19	
	c 5.5		100				軽濁	黄染(-)	490	20	
12		c 5.2	101	250	80	12	軽濁	黄染(-)	490	19	○ 初圧と終圧の調整は必ずしも、模範的になつていない。
			112				軽濁				
	c 3.3		102	270	20	17	日光塵		71	70	
	c 20.3		117	285	35	22		(-)	94	68	
12	c 13.7		118	250	50	25		(-)	96	65	○ 蛋白質 (P: Pandy, N: Nonne-Apelt, T: Nissle) 例 4. D 190, P (+), T 5. 例 7. D 81, P (+), N(+), T 14.
	c 22		119	160	50	20		(-)	72	80	
	c 20.8		120	170	40	20		(-)	48	83	
	C 21		227	150	30	15	(-)	(-)	13	100	
								(-)			

(3) 腰椎 50 mg 注入 凡そ1日後脳槽内濃度群

細胞数 n/3	例 20	例 26
448	1.73*	33.5
230		

(4) 腰椎 100 mg 注入 凡そ1日後脳槽内濃度群

細胞数 n/3	例 4	例 7	例 20	例 21	例 25
1112	27.5	4.45	0.5*	4.9	2.7
430			1.68*		
352			0.5*		
315					
145					
112					
84					

(5) 脳槽 50 mg 注入 凡そ1日後腰椎内濃度群

細胞数 n/3	例 11	例 28
490	5.2	1.09*
164		
98		
		2.1

(6) 脳槽 100 mg 注入 凡そ1日後腰椎内濃度群

細胞数 n/3	例 16	例 17	例 18	例 20
1740	7.9	3.4	17.5	6.8
396				
356				
267				

(7) 腰椎 50 mg 注入 凡そ1日後腰椎内濃度群

細胞数 n/3	例 7	例 29
332	5.5	29.5
230		

(8) 腰椎 100 mg 注入 凡そ1日後腰椎内濃度群

細胞数 n/3	例 7	例 20	例 21	例 23
1946	20.1		16.5	11.5
920		3.25		
832		8.9		
640		7.7 19*		
324				
315				
216	23.3			
204	19.5			

細胞数欄にはnの値を記した。

* 印 Queckenstedt の検査で髄液動揺せず。

2. 治療初期者に於ける測定成績

この期に属するものとしては、数年前に於ける治療の常法であつた SM 500 mg 1日2回筋注、100 mg 髄腔内注入の際の24時間内の濃度を追求した第1表と、100 mg 脳槽内注入単独療法の同じく24時間の濃度の第2, 3, 5表及び、それらの平均の第6表の1及びその曲線を普通グラフに直した第6表の2及び、50 mg 脳槽注入の第4表、100 mg 腰椎注入の第7表、筋注単独の第9表、髄液所見と併記した第11表の一部、髄膜の透過性との関係を知るための第12表、第13表の一部がある。

a. 症例

症例 16. 1949 年感冒様状態が続き、1950 年1月発熱、咳嗽、嘔吐を起し、ついで頭痛が発来した。定型の結核性髄膜炎症状を呈し、SM 療法を局所及び全身に使用したが、全身衰弱加わり、2月20日死亡した。この例に於ては髄液中及び血中の SM 濃度を治療上の参考とするために測定したものである(第1表)。

症例 17. 1950 年初頭、頭痛を以て発病し、発病後約半月にて入院、髄液中細胞数 1668/3 など重症であつた。此の例は、脳槽単独注入療法の際の髄液濃度を決定するために、測定を行つた。治療は SM 100 mg 脳槽内注入を行つたが、2月初旬意識瀕濁、昏厥状となり死亡した(第2表)。

症例 18. 1950 年初頭、頭痛、嘔吐を以つて発病し、入院時髄液圧 420 であつたが、細胞数 280/3 であり、症例 17 と同様に治療及び測定を行つたが2月中旬死亡した(第3表)。

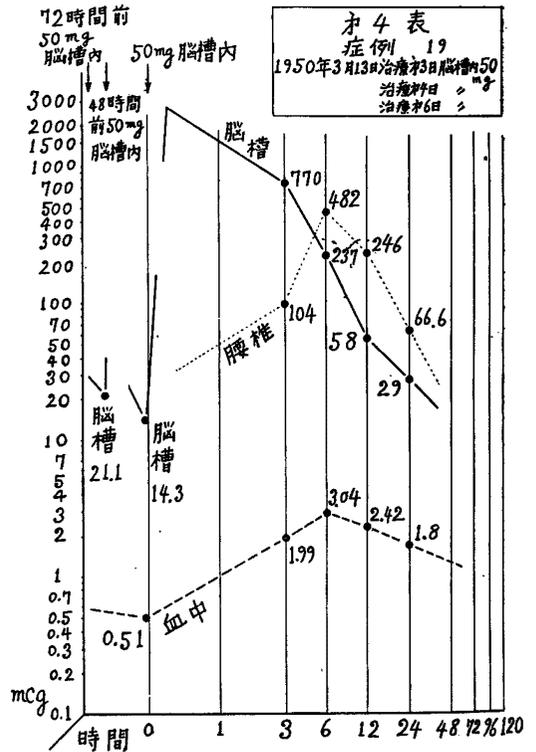
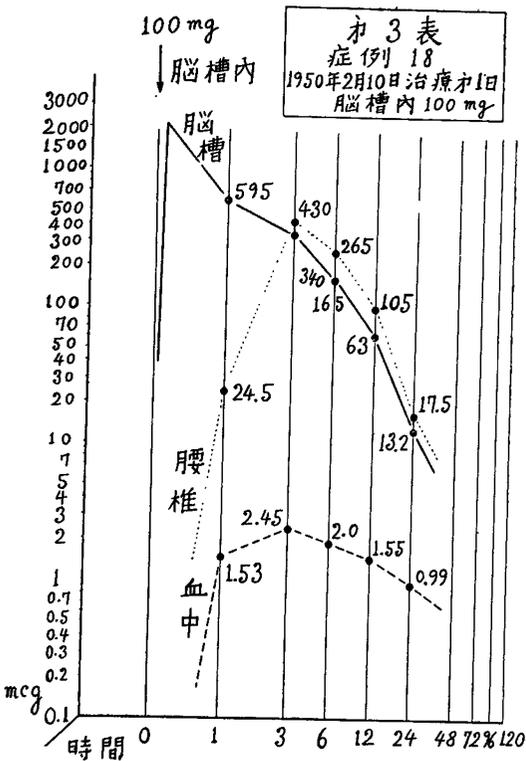
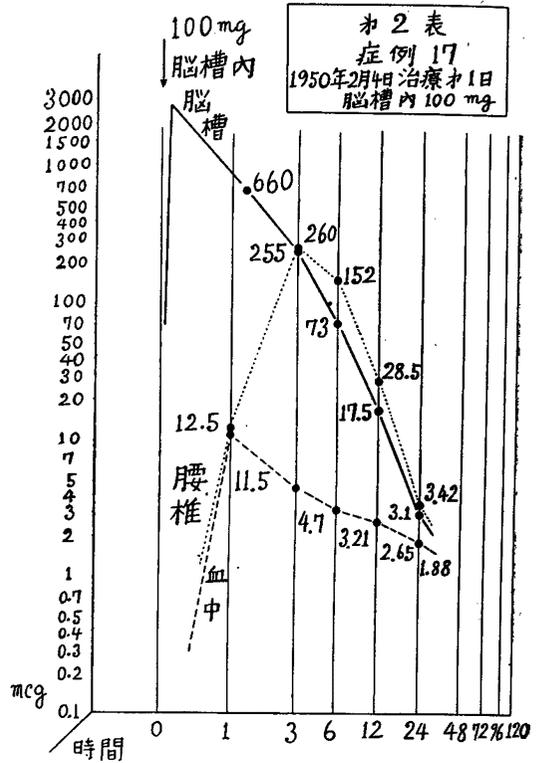
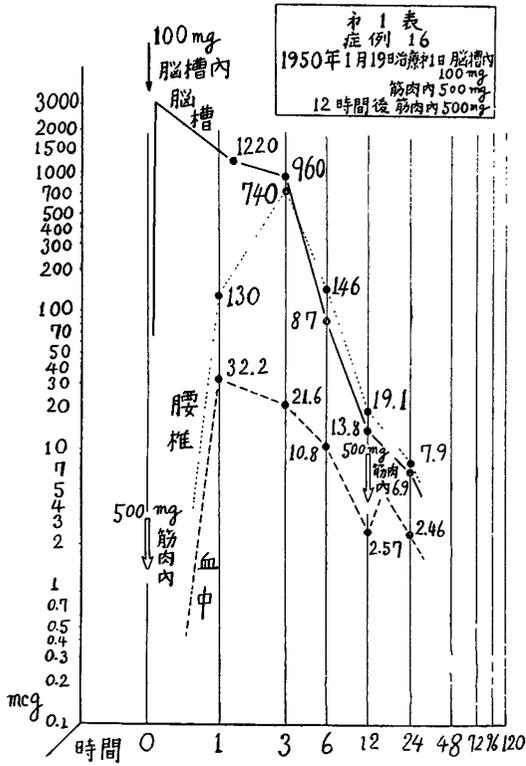
症例 20. 1949 年人工気胸施行。1950 年3月発病、第8病日に入院。症例 17, 18 と同様の測定を行い、続いて SM の腰椎注入療法を行い、その後髄腔ブロックのため再び脳槽注入による治療をなしたが、8月中旬死亡した(第5表)。

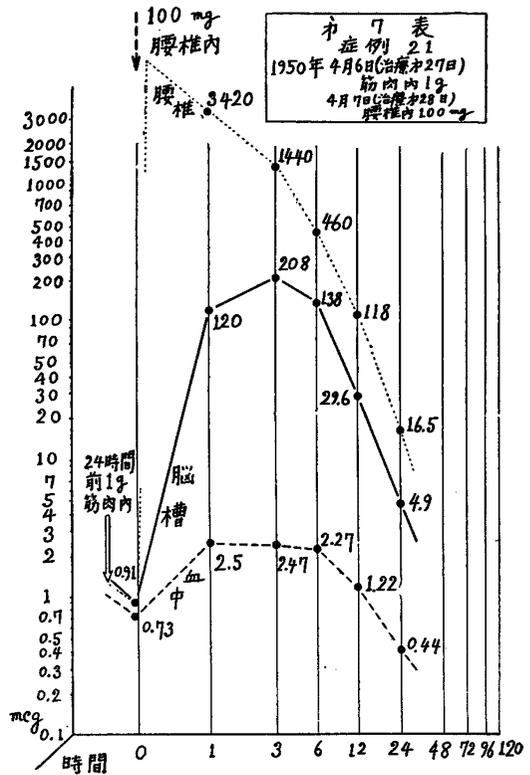
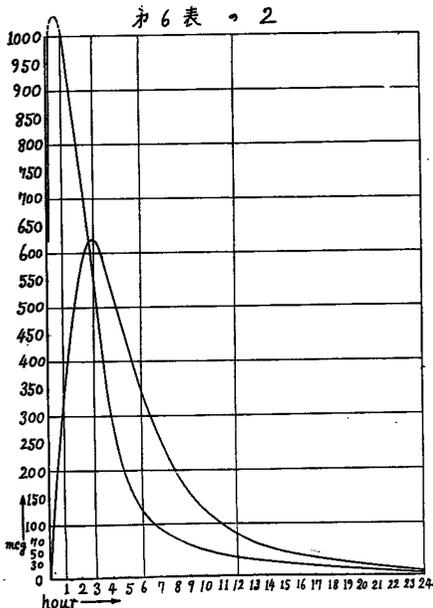
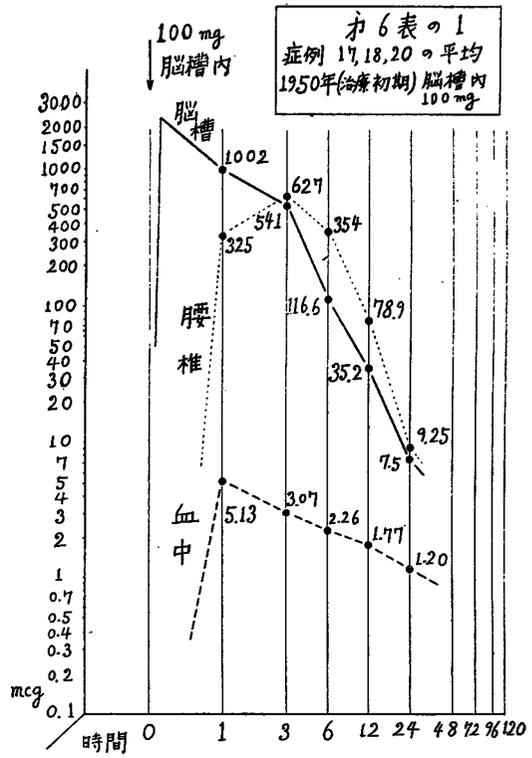
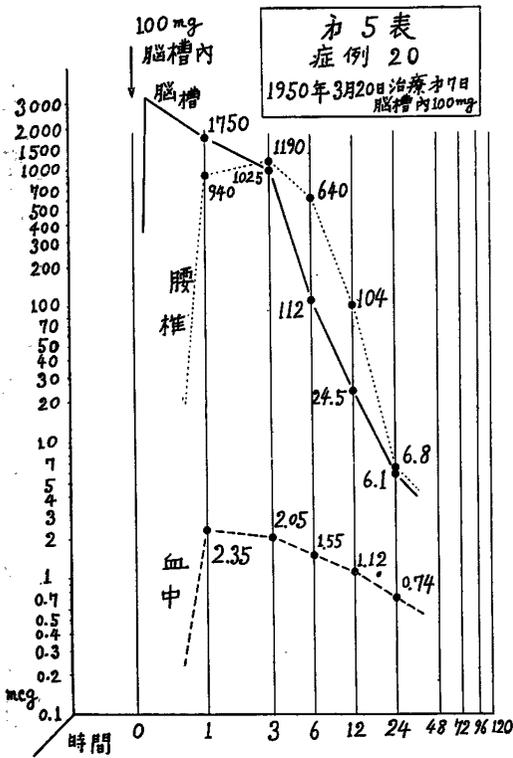
症例 21. 1950 年3月発病し、入院時細胞数 315/3、最初 20 回 SM 100 mg 脳槽注入をなし、以後腰椎注入に切り換えたものである。12 月下旬退院せるも、退院時所見としては、頭痛はなく、髄液圧 330、細胞数 30/3、難聴を残した。この例に於ては、腰椎注入の際の濃度を測定した(第7表)。

症例 26. 1950 年左肋膜炎、8月発病、髄液圧 220、細胞数 544/3、この症例に於ては、初期に筋注の際の SM の移行を検した。治療は SM 髄腔内注入をなしたが、後に癒着起り、腰椎注入不可能となり、筋注のみに切り換えた。1951 年初頭、再発の疑があり、髄腔内注入及び筋注したが、1月7日急にチアノーゼとなり、死亡する(第9表)。

症例 19. 1950 年定型の髄膜炎症状発来し、入院後、脳槽内 50 mg の注入を行い、その最初に、SM の椎移を見た。この例は 50 mg にも拘らず SM 濃度が高かつたが、髄液中細胞数 930/3 で相当に多く、その中リンパ球 39% で炎症症状強く同年3月18日死亡した(第4表)。

症例 7, 22, 23, 25 に就いては、治療及び検査のために





採取した髄液について、濃度を測定したのみであるから、ここには省略する(第 11, 12, 13 表)。

b. 測定成績

第 1 表は、症例 16 で、SM 500 mg 筋注と同時に脳槽内に SM 100 mg を注入し、12 時間後に SM 500 mg を筋注した例である。

第 1 表の数值

	1 時間	3 時間	6 時間	12時間	24時間
脳 槽	1220	960	87	13.8	6.9
腰 椎	130	740	146	19.1	7.9
血 中	32.2	21.6	10.8	2.57	2.46

0 時間に於て SM 100 mg 脳槽内、500 mg 臀部に注射してある。又 12 時間に於て 500 mg 臀部に注射してある。

なお、このように髄腔内へ直接 SM を入れた場合は、筋注などの追加によつて、その値に大きな影響は受けない。脳槽内へは 5 分以上の時間で注入しているため、脳槽の濃度も最初 0 であつたものが、急激に数千 mcg 迄上昇すると考えられるので、それを表現するために表には補助線を引いてある。腰椎内濃度は予想外に遅く上昇し、脳槽内濃度と、腰椎内濃度とが 3 時間と 6 時間の間で交叉している。そして交叉後は、その傾向が維持されるが、濃度差は次第に減少する。この事実は髄液中の拡散速度の遅いことを示し、混合しない液体中に於ける SM の拡散は比較的遅いということできる。

以下の表に於ても、交叉の時間は場合により変化したが、交叉の事実は恒常的であつた。これは、小児に於ける場合¹⁵⁾と相異して、脳槽と腰椎が遠く離れているため、著明に表現されたものと思う。又この表で、血中濃度が著明に高いのは勿論筋注を併用しているからである。なお、以上の例との濃度の多少の相違は主に、病状の軽重、体軀の大小、髄液採取の多少、患者の体位の変動による髄液の動揺などの相違に基づくものと思われる。なお、濃度傾向の臨床的意義については後に考按に於て記述する。

筋注併用の必要の程度を検討する意味をも含めて脳槽内に単独に 100 mg 注入した治療初期の患者の 3 例が、症例 17, 18, 20 であり、第 2, 3, 5 表に示した。

上掲 3 例に於ての数値の相異は、測定誤差によるとは

第 2 表

	1 時間	3 時間	6 時間	12時間	24時間
脳 槽	660	255	73	17.5	3.1
腰 椎	12.5	260	152	28.5	3.42
血 中	11.5	4.7	3.21	2.65	1.88

第 3 表

	1 時間	3 時間	6 時間	12時間	24時間
脳 槽	595	340	195	63	13.2
腰 椎	24.5	430	265	105	17.5
血 中	1.53	2.45	2.0	1.55	0.99

第 5 表

	1 時間	3 時間	6 時間	12時間	24時間
脳 槽	1750	1025	112	24.5	6.1
腰 椎	940	1190	640	104	6.8
血 中	2.35	2.05	1.55	1.12	0.74

思われず、第 1 表の説明で述べたようなこと或は髄腔の通過性の程度等の個人差によるものと思われる。3 表とも脳槽の濃度曲線と腰椎の濃度曲線とが交叉することは第 1 表と同様である。なお、血中濃度は第 2 表に於て特に高く出ており、第 3 表に於てやや低くでている。SM その他抗生物質の筋注の際は羸瘦者でやや血中濃度が高く出るようであるが、髄腔注入の際の血中濃度の高低は本論文の対象としなかつた。

次に上の 3 例(第 2, 3, 5 表)の平均値を表示したのが第 6 表で、治療初期の患者に於ける脳槽内単独 100 mg 注入の標準濃度曲線と見做し得るであろう。

第 6 表の 1

	1 時間	3 時間	6 時間	12時間	24時間
脳 槽	1002	541	116.6	35.2	7.5
腰 椎	325	627	354	78.9	9.25
血 中	5.13	3.07	2.26	1.77	1.20

第 6 表の 2 は第 6 表の 1 の脳槽、腰椎の濃度曲線を真数グラフに画いたものである。これは双曲線¹⁶⁾というよりは寧ろ、2 曲線の双方とも、2 つの異なる方向の軸を持つ拋物線が滑らかに接続したものと考えられる。脳槽濃度の方は、注入時間を 5 分以上かけるため、やはり、0 から急激に高濃度まで上昇すると考えて、最高濃度を拋物線の頂点と考えた。

次に、脳槽内 50 mg の単独注入を行つた例は症例 19, 第 4 表である。これは治療のための連日注入の途中に於いて行つたことと、その濃度の値が全体として予想外に

第 4 表

	To-48	To	To+3	To+6	To+12	To+24
脳槽	21.1	14.3	770	237	58	29
腰椎			104	482	246	66.6
血中		0.51	1.99	3.04	2.42	1.8

高いものであることを附記する。今、時間の原点を T_0 とし、 T_0-72 時間、 T_0-48 時間、 T_0 の 3 回に於て、SM 50 mg 脳槽内単独注入を行つたことを示す。

この濃度は第 6 表の数値、即ち 100 mg 脳槽内注入の場合と比較して寧ろ高い位であり、濃度を高める目的には十分に添いうるものである。従つて、この値は髄腔内に SM を入れる必要がある場合には pro kilo 1 mg を越えないでも十分に治療効果があるという現在の定説を裏書きするものである。そして脳槽と腰椎との 2 つの濃度曲線の傾向が 100 mg の場合と同様である。

第 7 表には、100 mg 腰椎内単独注入の成績を表示した。但し、注入時を T_0 とすると、 T_0-24 時間に SM 1 g の筋注を行つている。

第 7 表 の 数 値

	T_0	T_0+1	T_0+3	T_0+6	T_0+12	T_0+24
脳槽	0.91	120	208	138	29.6	4.9
腰椎		3420	1440	460	118	16.5
血中	0.73	2.5	2.47	2.27	1.22	0.44

腰椎濃度曲線と脳槽濃度曲線とは交叉せず、注入部位の濃度が最後まで高い。これは後頭注入の場合と対蹠的である。濃度の意義については考按に於てふれる。

又初期に筋注した SM の髄腔内への移行を見るために SM 1 g 単独筋注を行い、脳槽及び血中の濃度を測定したのが第 9 表(症例 26)である。但し T_0-72 時間に於て SM 1 g 筋注してある。

第 9 表

	T_0	T_0+1	T_0+3	T_0+6	T_0+12	T_0+24
脳槽	0.6	2.75	9.5	8.3	7.2	0.87
血中	0.46	15	12.5	10.0	4.3	

第 9 表は、第 8 表或は第 12、13 表と逆な方向の髄膜の透過性を見たものである。第 9 表は第 10 表に比較して血中濃度が低いにも拘らず、第 10 表よりも遙かに高い髄液濃度を示している。第 9 表が、治療初期の患者に於ける SM 1 g 筋注の例であり、第 10 表が治療末期に於ける SM 1 g 筋注の例であるから、髄膜の外から内への透過性或は、血液→髄液方向への透過性は、治療初期の炎症の盛期と、治療後期の治療期では非常に差があるように思われ、治療初期の方が、外から内への透過性がよいようである。このことは Tuberculosis Trials Committee⁴⁾ の成績と一致する。勿論内から外への透過性も著差があるのであろうが、髄腔注入の際は、あまりに髄液濃度が高くなるためか、後述の如く著差を見ない。

第 11 表は髄液中に SM 注入の翌日の髄液中 SM 濃度

と、その他の髄液所見及び治療日数を表記したものである。勿論治療初期のものを含んでいる。

3. 治療終期患者に於ける測定成績

a. 症 例

症例 12. 1949 年感冒感あり、粟粒結核と診断された。12 月髄膜炎を発病し、第 9 病日に入院。入院時、髄液圧初圧 270、細胞数 70/3、最初 SM を腰椎、以後脳槽に注入した。経過中腹膜炎の併用などがあつたが、治療 11 ヶ月にして退院した。末期に、SM の髄膜透過性の試験を行つた(第 8 表、第 10 表)。

症例 4. 1949 年 5 月入院。極めて慢性的経過をとつたが、1950 年中頃細胞数減少するに至り、その時の髄膜透過性をみるために SM 濃度測定を行つた。同年 9 月蜘蛛膜下出血を原因として除脳硬直の状態となり、次第に衰弱して死亡した(第 8 表)。

b. 測定成績

殆んど治癒した例に於て、如何に SM が髄腔内に保存されるかを見るために、脳槽内 100 mg 単独注入を行つ

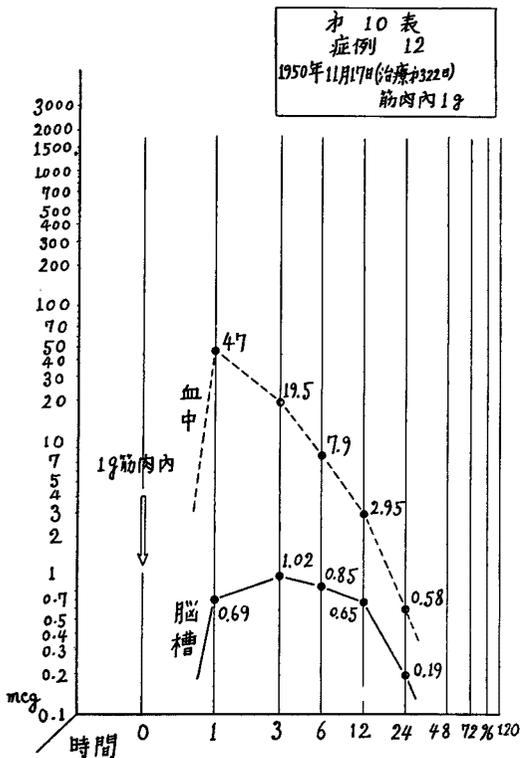
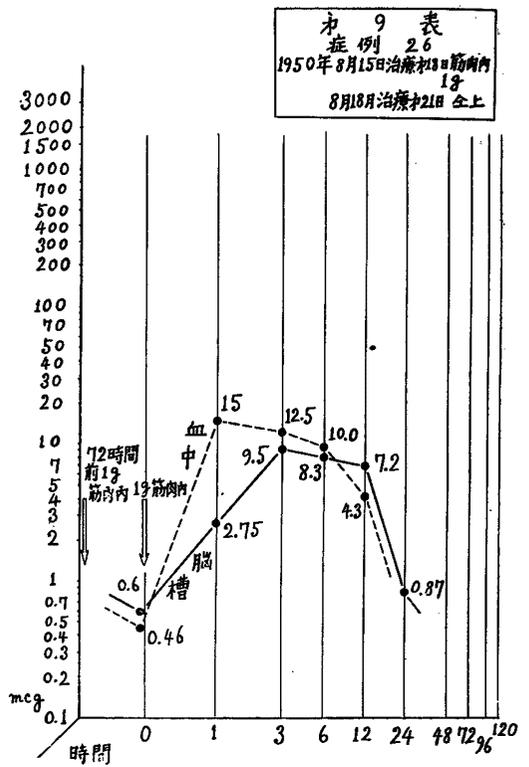
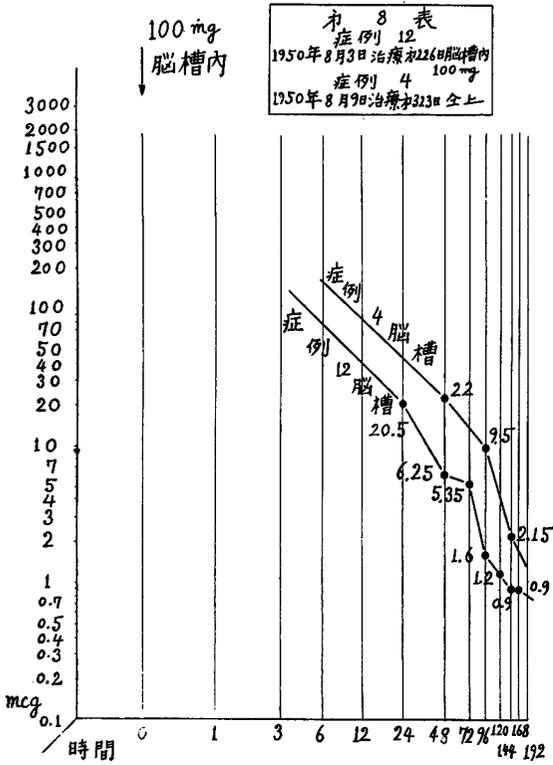
第 8 表

	24時間 (1日)	48時間 (2日)	72時間 (3日)	96時間 (4日)	120時間 (5日)	144時間 (6日)	168時間 (7日)
症例 12	20.5	6.25	5.35	1.6	1.2	0.9	0.9
症例 4		22		9.5		2.15	

た後、その濃度の漸減の状態を 168 時間(7日)観察した。第 8 表はそれであり、症例 12、症例 4 の脳槽内濃度を示す。

症例	末 期		初 期	
	脳 槽		症例	脳 槽 腰 椎
4	L 27.5		20	C 6.1 L 7.7 L 8.9 L 3.25
	c 20			
	c 13.3		25	L 2.7 C 13.6
	c 18			
7	C 41.8		25	全 上
12	c 22		25	全 上
	c 20.8 c 21			16
11	c 15.5		17	C 3.1 C 3.4
				23

治療初期の患者では、連日注入を中断することが出来なかつたので、このような追求を行い得なかつたが、24 時間後の濃度から類推して、脳槽内残留濃度は、治療後期の方が、治療初期よりも決して少くはない。後述する



如く、あまり判然とはしないが、髄腔内注入の際は、その残留が、治療後の方が多くようである。このことは第12表の(8)に比較的よく表われているが、濃度測定を実施した期日が比較的短期間であつたため、1人の患者の初期と末期とを比較できないが、やや臨床上類似の患者間で示すと前表の通りである。なお、表中の記号及び治療日は第11表に示してある。

末期に SM 1g 筋注した際の髄液濃度は症例 12 に於て測定し第 10 表に示してある。

第 10 表

	1時間	3時間	6時間	12時間	24時間
脳槽	0.69	1.02	0.85	0.65	0.19
血中	47	19.5	7.9	2.95	0.58

その詳細については既に初期の項に於て述べた。

第 11, 12, 13 表については、治療各期共通であり、詳細は考按に於て述べる。

4. 髄腔内 SM 注入の翌日の濃度と、治療日数及び髄液中細胞数との関係

第 12 表及び第 13 表であり、これは各期のものを合せており、詳細は考按で述べる。

第IV章 考 按

(I) 成績についての考按

成人の結核性髄膜炎でこのように回数多く、且正確に濃度の測定を行つた報告はないようである。成績についての数学的考按は、髄液の採取場所が、脳槽と腰椎の2カ所であるために、SMの拡散を距離的に数式にあてはめることが不可能であつた、即ち、拡散の公式には距離の要素を含むが、採取箇所2カ所ではそれにあてはめることが出来ない。

1) 他の文献に於ける濃度の批判

HEILMAN, HINSHAW, NICHOLS, HERRELL, LEVIN, CARR^{1),2)}等の協同によるSM, Dihydro-SMの濃度と我々の濃度とに著差はない。しかし余の如く、24時間内の推移を、細かく時間を区切つて正確に測定されてはいないし、又成人に於ては脳槽内へ入れた場合、脳槽濃度曲線と腰椎濃度曲線が交差することを示してはいない。

Tuberculosis Trials Committee (Medical Research Council)³⁾では腰椎内100mg注入した場合その10分後に脳槽内濃度が、1,200 mcg/mlに上つた如く記載してあるが、我々の成績では第7表に示す如く、3時間後が最高であつて、しかも約200 mcgである。腰椎へ100mg入れて、10分後には既に脳槽へ、1,200 mcg移行するというのは、恐らく誤であろう。仮にTuberculosis Trials Committeeの成績を正しいとしても、我々の成績では、1時間後腰椎に3420出ているので、腰椎注入の場合は腰椎が脳槽より常に高濃度であることは疑ないと思われるから、それに就いての実験は1例にとどめた。

腰椎へ50mg入れて、4時間後500mcg側脳室へ出るといふ同報告中の成績も我々の脳槽の成績とは差がある。

同報告中、腰椎内へ100mg入れて、血中に2~16mcg出る成績は大体我々の成績と一致するが、同報告は、その濃度を治療に充分なものと考えているが、我々は現在では血中濃度と菌に接触する濃度との差及び、個々の菌の感受性の不均等性(population)から考えて、充分なものとは考えていない。なお、同報告では、髄腔注入の際の治療初期と、治療後期に於ける残留する濃度の比較を全然行っていない。

豊永によれば、小児結核性髄膜炎に於ては、脳槽注入を行つた場合、我々が成人に於て観察した如く、一定時間経過すると、注入場所である脳槽よりも、腰椎の方が濃度が高くなり、そのままの状態を持続するようなことが、小児では判然としないが、これは、小児に於ては、脳槽と腰椎との距離が、比較的近いことにより説明できる。

2) 髄液の生成移動又は生成場所、吸収場所についての考按

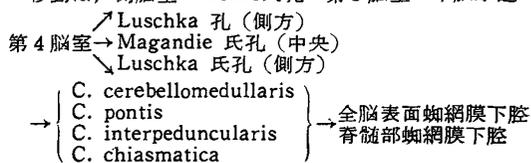
このことは脳槽濃度等から、病巣の菌に直接接触する濃度を推測する場合に、相当重大な問題であるので一言触れる。

髄液に生成、移動、吸収があることについては、反対はないが、その詳細については大体4つの説がある。

(i) DEMME等の説

生成は大体脈絡叢。

移動は、側脳室→Monro氏孔→第3脳室→中脳水道→



吸収は、大部分軟膜の毛細管と蜘蛛膜顆粒の部位である(或はその部位のリンパ管?)。

(ii) HASSINの説(1948)

生成は主にVirchow-Robinの血管周囲の外膜腔。吸収は血管周囲、神経周囲、根周囲。そして脈絡叢は有害物質の排除を行う。

髄液の移動は脳と脊髄のCollapsing and expanding movementsで倍加される。

(iii) HOEBER, SCHALTENRAND等の説

脳室→下降←髄腔→反転上昇→脳底→脳表で吸収
 脳室→下降←脳底→脳表で吸収

(iv) EICHLER等の説

DEMME等の説に於ける生成部の他に脊髄腔下端に於ける生成を認めている。しかし、髄腔上部に入れた墨粒が、脊髄腔下端迄とゞくのは、呼吸運動のときに、髄液の動揺が起るためとしている。

以上の4説の何れをとるか、或はどれをどう折衷させるかによつて、脳槽と、腰椎の濃度が測定されても、SMの濃度分布の推測或は病巣中菌に接触する濃度の推測が異つてくる。尤も、血中濃度も関係して来る。

我々の成績では脳槽内注入の場合、2~3時間以後は、脳槽内濃度よりも腰椎濃度が高くなること、腰椎注入の場合は、24時間以上腰椎濃度の方が脳槽濃度よりも高い。即ち、髄液の上から下への移動が、第1~第5表及び第7表の6回の家験で6回とも裏書きされている(これを推計学的に処理すると5%の危険率で、信頼度90%で、信頼限界は99%~35%である。しかし曲線の開きが相当あるのであるから、別の見方で推計学をあてはめれば高率となろう)。そのことから一応DEMME等の説が採用される。しかし、髄膜炎の場合は恐らくその生成の傾向が強調されるし、又検査のれめ採液することが移動、吸収の現象に影響することも否定できない。

箕田¹⁷⁾はペニシリンに関し“髄膜腔に注入した後、一定時間の脳蜘蛛膜腔のペニシリン髄液濃度を知るためには、閉鎖腔である髄液系を解放しては無意味である”と述べているが、この点に関する限り正しいと思われる。

なお、箕田の成績によればペニシリンの脳蜘蛛膜下腔内濃度は、脳槽濃度の10分の1位であるから、寧ろ、HASSINの説が受入れられるべきであろう。我々の成績とは矛盾しない。

HOEBER、或はSCHALTENBRAND等の説は液体力学的でないため、最近はあまり省みられないようであ

る。

EICHLER 等の説は、たとえそれを認めるとしても、我が場合の如く、髄膜炎が、髄腔上部に盛で、脊髄腔下部では存在しないと考えられるときは、上部に於ける髄液生成の増加、吸収部位の吸収促進、治療のための採液などのために、脊髄腔下端からの生成を思わしめるような成績が出ないものと考えられる。

HASSIN の説は、実験的根拠が薄いようであるが、仮に HASSIN の説によれば、脳槽の濃度と、脳蜘蛛網膜下腔との濃度の差は、相当大きいであろうし、又筋注を併用しても病巣内の菌に直接接触するであろう濃度は相当少くなるであろうから、脳槽の濃度は、菌接触濃度を充分ならしめるには 500~1,000 mcg に上げなければならぬと思われる。

3) 曲線の性状 第 6 表の 2 に示すごとく、SM 脳槽注入の場合の曲線は、脳槽曲線、腰椎曲線ともに、2 つの拋物線の組合わせに近い。故に、例えば、INAH などの濃度測定の場合には、このような曲線傾向を仮定すれば、頻回に、採取を行わなくとも、各時間の間を繋ぐことが出来ると思われる。

4) 髄液中濃度と、細胞数、治療日数との相関

第 8 表によつて、陳旧例では、髄腔注入の SM は、比較的高濃度に、比較的長く残留することが示されているが、第 12 表と第 13 表とによつて、髄腔に SM を注入した場合の髄膜の内から外への透過性を表現してみた。

第 12 表の (2) に於て第 2 日目の濃度は、6.9, 3.1, 13.2, 19.8 があり、その棄却限界は -15.7~37.2 であり、何れの値も捨てる事が出来ない。今第 12 表の (2) で連日 100 mg 注入時の、注入前採取髄液内濃度と治療第何日との相関を求めると、標本相関係数 $r=0.1818$, $F_0=0.6165$, F -分布の表より、 $F=4.41$ 故に 5% の危険率で相関なしを否定できない。

第 13 表の (2) に於て連日 100 mg 脳槽注入時の、注入前採取髄液内濃度と細胞数との相関を求めると、標本相関係数 $r=-0.0688$, $F_0=0.0858$, F -分布の表より、 $F=-4.41$, 故に 5% の危険率で相関なしを否定できない。

従つて一応 SM の残留の程度と、治療日及び細胞数とは関係ないといえる。おそらくこれは、髄腔内に、血中とは比較にならぬ程高濃度の SM が入れられるために、髄膜の透過性にあまり関係なく、一定濃度になるまで、血中に移行して去つたためであろう。

以上のように、余の研究に於ては、髄腔内へ SM を 50~100 mg 入れた場合、その残留濃度により髄膜の透過性を表現するとしても、推計学的には、残留濃度と髄膜炎の病勢とは関係はないが、個々の場合には、残留濃度

のみを参考にすることは出来ないにしても、他の臨床症状、諸検査成績と共に、一連の参考事項の中に加えることが出来ると思う。そのよい例が成績のはじめに述べた症例 29 の例であつて、この例では、ウラニン試験で病勢の盛なるを思わせたに拘らず、SM の濃度側からは、残留濃度が高く髄膜の透過性が少く従つて病勢が弱いことが想像せられ予後の良なるを思わしめ、実際にそうなつた例である。なお SM を筋注した際の髄膜の透過性については文献 4) がある。

(II) 濃度の意義についての考按

(1.) 濃度と抗菌作用に就いて

SM の濃度分布のうち、脳実質濃度は最も低いものの一つであり、又例を Penicillin にとれば、脳蜘蛛網膜下の髄液濃度は、箕田¹⁷⁾によれば、腰椎乃至脳槽内濃度の約 10 分の 1 である。故に、脳髄膜内深所の病巣に於ける濃度は 100 分の 1 位であろうが、しかしその点に於ける結核結節内等の最も薬剤の接し難い箇所¹⁸⁾に於ける菌に接する濃度も、腰椎乃至脳槽濃度の 1,000 分の 1 以下ではないであろう。

又現在の一般の化学療法¹⁹⁾の臨床を見ると、菌の 1 世代(分裂から分裂まで)と同間隔乃至その数倍の間隔で薬剤濃度を上げているようである。これは、化学療法剤は一般に菌抑制的であり、しかも十分に抑制された菌は、その濃度が、最低阻止濃度より低下しても、その低下した区間から短かい時間の間は菌が、生活、分裂を開始しないであろうとの理由に基くものであろう。

そして結核菌の分裂速度即ち菌の 1 世代は、13~30 時間であり、又一度短時間でも SM などの一定濃度以上の影響を受けた菌は、しばらくは静止期を続ける(1 世代の数倍)ので、24 時間或は 48 時間毎に間歇的に SM が一定濃度以上の濃度で菌に接すれば、その接触時間が比較的短時間でも、分裂をなし得ない状態が或程度持続するであろう。SM は菌に対して直接の殺菌力を持たず、一定度以上の濃度が持続して菌に作用しても、数カ月以上の長期間を経なければ菌は全滅せず、又一方 SM の一定以上の濃度が菌に接するのが間歇的であつても、菌が分裂せずに数カ月以上を経過すれば、菌は死滅する可能性が考慮されるので、一定度以上の濃度の SM が、24~48 時間毎に、間歇的に菌に接すれば、連続して接する必要なく、長期継続する治療法に適当と思われる。数年前 SM が初めて応用されたころは、SM の髄液中濃度が、試験管内感受性 (0.5 mcg) を 24 時間中確実に上廻るから、1 日 1 回連日注入がよいと、単純に考えられたが、事実は遙かに複雑であり、上述の余の考按の如きも作用機序の上に充分考慮されるべきである。

第 7 表では 100 mg 腰椎注入であるが、この際の脳槽

内濃度は充分と考えられる。やはり髄液内濃度と、菌に直接接触する病巣内濃度とは非常な隔りがあると考えられるから、若し治療に応用するならばこの程度まで、1日1回濃度が上がることが必要である。

筋注は第1表では1日2回500mgづゝ行っているが、現在では1日1回1gを用いる。またその他の薬剤を併用する。

次は濃度と耐性の関係であるが、現在のところ耐性については、突然変異の率を高めるという説があり、従つて、菌の発育、分裂を阻止する濃度にSMが菌体に接触していれば、耐性を起す率は少いといつてよい。従つて高濃度ならば、局所の組織に対して副作用が多いことは確かであるが、高濃度のために結核菌に対して耐性を獲得させることは少いであろう。

(2) 濃度と、副作用とに就いて

病巣では喰菌作用などの自然治癒機転が有利に働いているのは勿論であるが、SMは多少とも神経毒であつて、又高濃度では他の組織にも有害に働くと考えられ、これは治病のためにはマイナスである。MOLITORは犬で1mg脳槽内に入れるときは、筋注300mg10日間に匹敵する副作用があるといふ、CAIRUS等は好ましくならぬ反応を報告している。VALERGAkis等は、左側に強く現れた報告をしている。我々の経験では副作用は多く嘔気、嘔吐として表現され、その発現時期は、直後又は翌日である。その発現強度は、SMよりDihydro-SMが強く、不純物の多いものが強いが、完全に純粋であると思われるSMでも起る。そして特に強い副作用は、針先が脳槽の中央にないか又は、延髄附近を、針で直接障害して起ることが多いと思う。

一般の化膿性髄膜炎に於て、例えば大腸菌性髄膜炎に於てSMを使用する場合は4日以上連続すると全身痙攣を起す⁹⁾ことがあるというが、我々も髄膜炎菌或は連鎖球菌或は肺炎双球菌髄膜炎と思われる症例にSMを後頭下注入し、第6回迄は大過なく、しかも髄液中細胞数は1,000/3程度から40/3程度までに減少したが、第7回に於て全身痙攣を起した例を経験した。これは結核性髄膜炎に於ては脳表及び脊髄の表面が線維素の沈着で覆われ、SMの副作用から保護する役目をしていることが一の理由として挙げられる。従つてSMの後頭下注入は副作用はあるが、他の髄膜炎に於ける如く激烈ではない。しかし、注入直後、或は注入の翌日の嘔吐は屢々経験された。この論文中には脳槽内100mgのものが多数であるが、最近の傾向としてはPro kilo 1mgを越えない方が安全であるとされている。

嘔気、嘔吐は第11表に示されたものよりは比較的多く起つており、翌日起るものもある。この点INAH(注

入直前溶解)などの髄腔内注入に劣つていると思われる。

又第7表その他の表に於て、腰椎濃度が高すぎるが、これが、髄腔ブロック、両脚麻痺などの副作用の原因と思われる。即ち、腰椎穿刺では一時的の副作用は、後頭下穿刺よりも少いが、連用が長期に及ぶと局所障害を起す可能性がある。

第V章 総括

1. 成人の結核性髄膜炎29例について、髄液及び血中の精密なるSM濃度測定を行つた。
2. 脳槽内にSMを注入したときは、少時の後注入局所の濃度よりは腰椎の濃度の方が高くなり、24時間以上その状態を続ける。例えば、脳槽に100mg注入した場合、脳槽と腰椎に於ける24時間内の時間的濃度の推移は、3例の平均に於て、それぞれ1002, 541, 116.6, 35.2, 7.5及び325, 627, 354, 78.9, 9.25mcg/mlであつた。
3. SMを髄腔内に50~100mg注入した場合、その髄腔内残留の程度と、治療日及び、細胞数とは相関がない。注入量が相当多いため、髄膜の透過性の良否が推計学的には表現されなかつたと思う。
4. 更にSM濃度及び髄液についての考案を加えた。

稿を終るに当り、御懇篤な御指導、御校閲を賜つた佐々前教授、美甘教授、島本講師並びに御鞭撻、御協力を賜つた菅、新、村尾、福島金児博士及び、浜島、加藤、池本、進藤学士及び歯菌学教室 広田学士、解剖学教室 寺田学士、整形外科教室 横関学士に深甚の謝意を呈するとともに、各種便宜を与えて下さつた日本抗生物質学術協議会関係の方々に深謝する次第である。

本研究は文部省科学研究費の援助によりおこなわれた。論文要旨は昭和25年5月、11月の第3回、第4回日本抗生物質学術協議会東西合同臨床部会に於て発表した。

文 献

1. HEILMAN, D. H., HEILMAN, F. R., HINSHAW, H. C., NICHOLS, D. R., HERRELL, W. E.: Streptomycin; Absorption, diffusion, excretion and toxicity. Am. J. Med. Sci. 210: 576, 1945.
2. LEVIN, L., CARR, D. T., HEILMAN, F. R.: The distribution of dihydrostreptomycin in various body fluids. Am. Rev. Tuberc. 58: 531-536, 1948.
3. ADCOCK, J. D. & R. A. HETTIG: Absorption, distribution and excretion of streptomycin. Arch. Int. Med. 77: 179, 1946.
4. Streptomycin in Tuberculosis Trials Committee, Medical Research Council. Streptomycin treatment of tuberculous meningitis. Lancet 582, 1948.
5. CAIRNS, H., SMITH, H. V., VOLLUM, R. L. Tuberculous meningitis. J. A. M. A. 4. Feb.

- 1951.
6. VALERGAKIS, F. F. G., HAYS, D. S.: Intracisternal use of streptomycin. *J. A. M. A.* 142: 720-721, 1950.
 7. EICHLER, LINDER, SCHMEISER: Über die Bildung von Liquor im Lumbalraum, Nachgewissen mit Radonatrium. *Klinische Wochenschrift* 29: 9, 1. Jan. 1951.
 8. WALTER, SCHMID, HEILMEYER: Die Behandlung der tuberkulöser Meningitis mit hohen Dosen von Isonicotinsäurehydrazid (INAH). *Deutsche Med. Wochenschr.* 77(49): 1527-1534, 5. Dez. 1952.
 9. Streptomycin, Nature and Practical Applications: Edited by SELMAN A. WAKSMAN, New Jersey Agricultural Experiment Station, Rutgers University, 1949.
 10. 明石: ストレプトマイシン治療下の結核性髄膜炎に於ける髄液及び血中ストレプトマイシンの推移(要旨). *J. Antibiotics* 3巻14号 956, 1950.
 11. 東陽一: 「ミエログラフィー」と脊髄外科: 日本整形外科学会雑誌第7巻第4号, 昭和7年。
 12. 大久保・古川・藤本: 帯培養法 (Band culture method) の応用. *J. Antibiotics* 4巻, 9号, 573, 1951.
 13. 佐々: 第25回日本結核病学会総会講演要旨, 交見演説「ストレプトマイシン」の臨床, 第1席。結核, 第25巻, 第9,10,11合併号, 410, 1950.
 14. 菅: 結核性髄膜炎のストレプトマイシン療法。結核 26巻5号, 232, 1951.
 15. 豊永: Streptomycin の小児髄液内の消長について, *J. Antibiotics* 5巻, 7号, 370, 1952.
 16. 中川圭一・高山・堀江: 髄膜炎のペニシリン療法に関する研究. *J. Antibiotics* 3巻7号, 422, 1950.
 17. 箕田 升: 化膿性髄膜炎に対するペニシリン療法。ペニシリン投与方法に就ての検討. *J. Antibiotics* 3巻1号, 1, 1949.
 18. 竹崎鼎輔: 結核性脳膜炎のストレプトマイシン療法の治療成績(第2報), *日本臨床*, 8巻, 3号, 1950.
 19. 鳥居・川上: 血中ストレプトマイシン定量法(枯草菌を用いる重層法). *J. Antibiotics* 2巻, 11号, 719, 1949.
 20. 鳥居・小島: 重層法に於ける誤差について. *J. Antibiotics*, 3巻, 8号, 526, 1950.
 21. 石橋: 臭素法による脳膜透過性の研究, *神経学雑誌*, 32巻, 5号, 1930.
 22. 藤井・坂田: ウラニン(フルオレッツセインソーダ)による結核性髄膜炎の超早期診断法に就て(予報)。臨床内科小児科, 5巻, 6号, 1950.