

結核性髄膜炎及び肋膜炎における INAH, INHG の体腔内濃度分布並びに臨床効果に関する研究

— 結核性髄膜炎に対する INAH, INHG の効果 —

昭和34年2月23日 受付

信州大学医学部戸塚内科教室 (指導: 戸塚忠政教授)

高 須 邦 夫

Studies on the Concentration of INAH or INHG in Body
Fluids and Clinical Results of Treatment of Tuberculous
Meningitis and Pleurisy

— The Therapeutic Effects of INAH or INHG of
Tuberculous Meningitis —

Kunio Takasu

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. T. Tozuka)

I 緒 言

結核性髄膜炎の予後は古来絶對的に不良とされてきたが、化学療法特に SM の出現によつて初めて治癒の希望が得られ、更に SM 投与法に種々の工夫が施され他方、PAS, Tb₁, Promizol 等との併用療法が試みられて漸次予後の改善はみられたが依然として重篤な疾患として取扱われて来た。斯るときにあたり INAH の発見は結核性髄膜炎の治療に対して劃期的な進歩をもたらした。即ち1952年 Clark^①は結核性髄膜炎の治療にあたり初めて INAH を試みて15例中死亡をわずか2例にとどめ得たことを報告した。その後も従来の治療に遙かに卓越せる INAH の治療効果が逐次報告されて来た。当内科教室^②では1949年以来成人結核性髄膜炎に対し種々工夫をこらしつゝ SM を投与した Tb₁, PAS 等を併用したが必ずしも満足すべき効果を期待出来なかつた。しかし1955年以來は SM, INAH併用療法を行うことにより何れも著効をおさめ得た。

たまたま INAH の新しい誘導體として Glucuronolactone Isonicotinylhydrazone (INHG-L) 及び Sodium glucuronate Isonicotinylhydrazone (INHG) が本邦においても製造され、臨床実験に供される様になつた。当教室では1956年以降の成人結核性髄膜炎に対して進んで SM, INHG 併用療法を試みたところ何れも INAH に優るとも劣らざるめざましい治療効果を得た。

INHG については大藤^③, 五味^④等による基礎的実験の結果、本剤が INAH 及び INHG-L に比して

遙かに毒力少くなく、その抗結核菌作用においては略々同等の効果を挙げ得ることが発表され、その後臨床成績も逐次報告されて来ている。しかしながらその結核性髄膜炎に対する使用経験例の報告は未だ見当らない。

著者は初めて SM, INHG 併用療法を行つた成人結核性髄膜炎患者についての臨床経過を観察し、かつ従来の化学療法を施行した成人結核性髄膜炎の夫々の臨床経過と比較検討して興味ある知見を得たのでこゝに報告する。

II 検査の対象

1948年以降戸塚内科において治療した成人結核性髄膜炎21例について観察した。症例は男7例、女14例で、年齢は18才より73才に及ぶ。これら21例中16例(76.2%)は髄膜炎以外の活動性結核症を合併していた。診断は臨床所見或いは死後の病理解剖所見により確實にされたもので、抗結核剤による積極的治療のなし得なかつたものや観察時間の短かつたものは除外した。

全症例を治療方法により次の3群に分類した。

第I群: SM 単独治療及びこれに PAS, Tb₁, Promizol 等を併用したもの。

第II群: SM, INAH 併用療法。

第III群: SM, INHG 併用療法。

第I群は13例(61.9%)で SM 単独治療7例, Tb₁ を併用した4例及び PAS 又は Promizol を併用した各1例よりなる。SM は主として筋注1g と共に 50~

100mg の髄腔内注入を併用し、SM 使用総量は 15~126g 平均 77g である。

第Ⅱ群は 4 例 (19.05%) で、すべて SM 1g 筋注及び 100mg 髄腔内注入と INAH 0.15~0.3g を連日併用した。SM の使用総量は 123~258g 平均 171g で他群に比し最も多い。

第Ⅲ群は 4 例 (19.05%) で SM と INHG 1g を連日併用した。うち 2 例は第Ⅱ群と同様に SM は筋注並びに髄腔内注入を行ったが、他の 2 例では SM の髄腔内注入は全然施行しなかつた。SM の使用総量は 50~128g 平均 94g である。

INAH 及び INHG は連日経口投与し、少なくとも 6 ヶ月以上多数例は 1 年以上使用している。また経口投与不能の場合のみ INAH 200mg 筋注を行った。

Ⅲ 治療成績

各治療群の転帰は「表 1」に示す如く、第Ⅰ群 13 例中死亡 10 例 (76.9%)、生存 3 例 (23.1%) で生存率は低いが、第Ⅱ、Ⅲ群の各 4 例は死亡例なく 100% の生存率を示す。その結果全体として死亡 10 例 (47.6%)、生存 11 例 (52.4%) となつている。これら生存例は第Ⅰ群は 5 年以上、第Ⅱ、Ⅲ群でも概ね 2 年以上の観察により臨床的に治癒したものと認められた。

治療開始までの期間と転帰との関係を見ると「表 2」の如く全例発病後 4 週以内に治療が開始されたが、2~3 週が略々半数の 10 例をしめ、うち生存例は 7 例を数

える。第Ⅰ群の 6 例及び第Ⅱ群の 1 例が既に存在せる結核性疾患に対する化学療法施行中に髄膜炎症状が出現して来たことが注目される。即ち、第Ⅰ群では粟粒結核に対する SM 単独治療中の 3 例、腎臓結核に対する腎摘出術施行後の SM 単独治療中に 1 例、肺結核に対する人工気腹療法と SM 単独治療の併用中に 1 例そして SM 単独治療中の肺結核兼結核性腹膜炎患者の妊娠中絶術施行後の 1 例に髄膜炎の発病をみた。第Ⅱ群の 1 例は肺結核兼頸部リンパ腺結核に対する PAS、INAH 併用療法施行中に髄膜炎の発病をみた。

「表 3」において入院時の発熱が治療により解熱して安定した熱型を呈するまでに要した期間を各治療群別に検討した。第Ⅰ群死亡例では 1 例は 35 週で平熱化したがい以後全身の衰弱甚だしく、他の 2 例は一時解熱した後再発熱し残る 7 例と共に全経過を通じ解熱することなく死亡した。これに対して生存例の解熱に要する期間は、第Ⅰ群は 2~64 週平均 35.3 週、第Ⅱ群では 4~35 週平均 18.5 週、第Ⅲ群は 6~18 週平均 11.3 週で、第Ⅰ群に対して第Ⅱ、Ⅲ群では平均して有熱期間の短縮がみられ特に第Ⅲ群では早期解熱例が多い。

入院時意識障害は 8 例 (38.1%) に認められた。うち死亡は 3 例で、その中 1 例は 13 週にて意識の正常化をみたが他の 2 例は全経過を通じ意識障害の回復をみない。生存の 5 例では、うち 3 例が 1 週以内に正常となり他は夫々 10 週及び 15 週で全く正常となつたが各治療群の間に差は認められない。

入院時全例訴えた激しい頭痛は髄液排除によつて一

表 1. 成人結核性髄膜炎 21 例の治療法による分類及び転帰

治療群	治療方法	症 例		死 亡		生 存	
		例 数	%	例 数	%	例 数	%
I	SM+PAS, Tb ₁ , Promizol	13	61.9	10	76.9	3	23.1
II	SM+INAH	4	19.05			4	100.0
III	SM+INHG	4	19.05			4	100.0
総 計		21	100.00	10	47.6	11	52.4

表 2. 治療開始までの期間と転帰

治療開始病日	I		II		III		計 () 内生存例数
	死亡	生存	死亡	生存	死亡	生存	
化学療法施行中に発病したもの	5	1		1			7 (2)
1 週間以内	1					1	2 (1)
2 "	1	1		1		2	5 (4)
3 "	2	1		1		1	5 (3)
4 "	1			1			2 (1)

表 3. 各治療群の解熱に要する期間

治療群	転 帰	例 数	治療前発熱 (°C)	解熱に要する期間		備 考
				最小~最大	平均 (週)	
I	死 亡	1	38 ~39	35		48Wにて死亡 12, 14Wにて再発熱し以後解熱せず 解熱せず
		2	38 ~40	7		
7		38 ~39				
	生 存	3	38 ~39	2 ~ 64	35.3	
II	生 存	4	37.5~39	4 ~ 35	18.5	
III	生 存	4	38 ~39	6 ~ 18	11.3	

時的に軽快し、更に治療を継続することにより生存例では漸次軽快におもむく。頭痛が軽快しこれを愁訴として訴えなくなるに至る期間を各治療群別に検討すると、「表4」に示す如くである。即ち第II群は1~14週平均5.5週、第III群は1~10週平均4.5週で、第I群生存例の3~28週平均13.3週に比して早期軽快をみたものが多かった。第I群死亡例の大半は全経過中頭痛が持続し、かつ増強した。

入院時多数例にみられた悪心、嘔吐及び食思不振は治療開始後生存例では漸次改善されるが、死亡例では一時的改善をみるに過ぎないか或いは全経過を通じ改

善されないものが多い。これを「表5」の如く生存例について検討すれば、悪心、嘔吐は第I群3~17週平均12週を要して軽快したが第II、III群は夫々1~6週平均3.2週、1~3週平均1.3週であり第I群に比して速やかに軽快している。食思改善も第I群3~22週平均14週に対して第II群1~9週平均5.5週、第III群2~8週平均5週であつて、第II、III群の食思改善は比較的速やかに行われたものが多い。

髄膜刺激症状としての項部強直とケルニツヒ徴候が多数例に認められた。各治療群におけるこれら症状の改善状況を比較すれば「表6」の如くである。項部強直は第I群6及び10週平均8週、第II群1~18週平均10.3週に対して第III群は1~2週平均1.7週であり、ケルニツヒ徴候は第I群10及び44週平均27週、第II群1~17週平均11.3週に対して第III群は1~9週平均5.3週であつて、第III群の髄膜刺激症状改善は他群に比して著明に速やかであることが認められる。第I群死亡例中の6例ではこれら症状は全経過を通じ殆ど改善をみなかつた。

一般に結核性髄膜炎における髄液所見は著しい液圧上昇、線維素凝固物形成、細胞増加、総蛋白量増加及び糖の著減を示す。著者の症例では治療前の髄液々圧

表4. 各治療群と頭痛

治療群	転 帰	例 数	頭 痛	愁訴がなくなるまでの期間	
				最小~最大	平均 (週)
I	死 亡	2	卅~+	9及び28	18.5
		8	+→卅		軽快せず
	生 存	3	+~±	3 ~ 28	13.3
II	生 存	4	卅~+	1 ~ 14	5.5
III	生 存	4	卅~+	1 ~ 10	4.5

表 5. 各治療群と悪心、嘔吐及び食思

治療群	転 帰	例 数	悪心、嘔吐	悪心、嘔吐の軽快に要する期間		食思改善に要する期間	
				最小~最大	平均 (週)	最小~最大	平均 (週)
I	死 亡	2	-			全経過中不良 一時的改善のみ 全経過中不良	
		2	+	5	5.0		
		6	+	軽快せず			
	生 存	3	+	3 ~ 17	12.0	3 ~ 22	14.0
II	生 存	4	+	1 ~ 6	3.2	1 ~ 9	5.5
III	生 存	4	+	1 ~ 3	1.3	2 ~ 8	5.0

表 6. 各治療群と髄膜刺戟症状

治療群	転帰	例数	項部強直	改善に要する期間		ケルニツヒ徴候	改善に要する期間	
				最小～最大	平均(週)		最小～最大	平均(週)
I	死亡	1	+	32		+	全経過中改善せず	
		6	+	全経過中改善せず		+	"	
3		-	中1例末期に(+)		-			
I	生存	1	-			±	1	
		2	+	6及び10	8.0	+	10及び44	27.0
II	生存	1	-			-		
		3	+	1～18	10.3	+	1～17	11.3
III	生存	1	-			+	3	
		3	+	1～2	1.7	+	1～9	5.3

表 7. 各治療群と髄液中細胞数 ()内は末期における例数

治療群	転帰	治療前の髄液中細胞数					改善(30/μ以下)に要する期間	
		100/μ以下	101/μ～500/μ	501/μ～1000/μ	1001/μ～2000/μ	2001/μ以上	最小～最大	平均(週)
I	死亡	2 (3)	3 (3)	4 (1)	1 (1)	(2)	改善せず	
	生存	1	1	1			20～72	44.7
II	生存				2	2	17～56	34.8
III	生存			2	2		9～33	21.0

表 8. 各治療群と髄液中総蛋白量

治療群	転帰	正 常	増 加	著 増
I	死亡	2 { 1→著増 1→増加	3 { 2→不変 1→増加	5 { 1→正常化(33W) 4→漸増
	生存	2 { 1→不変 1→増加後正常化(41W)		1→正常化(70W)
II	生存	2 { 1→不変 1→著増後正常化(37W)	1→正常化(17W)	1→正常化(17W)
III	生存	2→不変	2→正常化(5, 23W)	

は16例(76.2%)に液圧上昇を認め、4例(19.1%)は正常圧を示し残る1例ではむしろ液圧は低下していた。第I群死亡例では全経過を通じ液圧上昇を示すものが多い。生存例では炎症軽快と共に液圧も正常圧に安定するものが多かったが、各治療群による相違は認め難い。

治療前の髄液中細胞数は全例増加を示す。死亡例で

は治療後も増加を示すものが多いが、生存例では漸減する。髄液中細胞数の正常化に要する期間は「表7」の如く、第I群生存例は20～72週平均44.7週、第II群は17～56週平均34.8週、第III群9～33週平均21週であつて、第III群は他群に比し著明に短縮された例が多く、第II群がこれに次いでいる。

入院時における髄液中総蛋白量は「表8」に示す如

く、増加を示すもの13例(61.9%)、正常値8例(38.1%)で、死亡例の多くは治療開始後も漸増する。生存例中の6例は正常値を示し、増加していた5例も漸減した。第Ⅰ群の1例に正常化の著しい遅延がみられるが、第Ⅱ、Ⅲ群の間には明らかな差は認められない。

髄液中糖量は「表9」に示す如く、18例中13例(72.2%)において減少を示した。第Ⅰ群生存例の全例及び

第Ⅲ群の1例は正常値を示し、減少を示した第Ⅲ群の3例の正常化は12~19週平均16.6週で順調かつ速やかに認められたが、第Ⅱ群の正常化に要する期間は12~69週平均39週であつて著しく正常化が遅延した例が認められた。死亡例では1例を除き全経過を通じ糖量減少は改善されない。

赤沈値は「表10」に示す如く、6例(28.6%)は正

表 9. 各治療群と髄液中糖量

治療群	転 帰	著 減	減 少	正 常
Ⅰ	死 亡	3 → 不 変	3 { 1 → 正常化 (20W) 2 → 漸 減	1 → 減 少
	生 存			3 { 2 → 不 変 1 → 一時的 (13-19W) に減少
Ⅱ	生 存	3 { 2 → 正常化 (24, 69W) 1 → 改 善 (51W)	1 → 正常化 (12W)	
Ⅲ	生 存	1 → 正常化 (12W)	2 → 正常化 (19W)	1 → 不 変

表 10. 各治療群と赤沈

治療群	転 帰	赤沈			
		正 常	軽 度 促 進	中 等 度 促 進	高 度 促 進
Ⅰ	死 亡	3 { 2 → 増 悪 1 → 不 変	2 { 1 → 増 悪 1 → 不 変	3 → 増 悪	
	生 存	1 → 不 変			2 { 1 → 改 善 (70W) 1 → 不 変 (35W)
Ⅱ	生 存	1 → 一時的に増悪	1 → 増悪後改善 (45W)		2 { 1 → 正常化 (25W) 1 → 改 善 (33W)
Ⅲ	生 存	1 → 不 変	1 → 正常化 (21W)	1 → 正常化(13W)	1 → 改 善 (37W)

表 11. 生存例における赤沈と合併症

病型	赤沈	赤沈			
		正 常	軽 度 促 進	中 等 度 促 進	高 度 促 進
結 核 性 髄膜炎のみ		3 → 不 変		1 → 正常化 (13W)	1 → 正常化 (25W)
粟粒結核を 合 併					3 { 2 → 改 善 (37, 70W) 1 → 不 変 (35W)
他の結核症を 合 併			2 { 1 → 正常化(21W) 1 → 増悪後改善 (45W)		1 → 改 善 (33W)

常値を示す。促進例のうち生存例は漸次改善されるものが多いが、各治療群の間に認むべき相違はない。むしろ「表11」に示す如く、合併する他臓器の結核症によつて影響される傾向が認められた。死亡例の赤沈値は治療開始後も更に促進を示し改善されない。

入院時におけるツベルクリン反応は「表12」に示す如く、陰性(-) 8例(38.1%), 弱陽性(+) 8例(38.1%), 中等度陽性(++) 3例(14.3%), 強陽性(+++) 2例(9.5%)であつた。治療開始後の経過を観察し得た17例中(-)→(+)又は(++) 5例, (-)及び(+)→(++)→(+) 4例の如く、ツベルクリン反応は増強を示すか或いは一旦増強を示した後に症状改善と共に(+)に安定する例が多い。初め(+++)であつた2例は症状改善と共に(+)となつた。これに対して死亡例においては入院時(-)であつた5例中2例は常に(-)であり, (+)であつた1例は反つて陰性化した。即ち吉田^⑥の述べる如くツベルクリン反応が陰性アネルギー或いは減弱を示すものゝ予後は不良であると云えるが、各治療群の間に特徴的な変動は認められなかつた。

表12. 入院時ツベルクリン反応

転帰	判定	-	+	++	+++
死亡		5	4	1	
生存		3	4	2	2
計		8 (38.1%)	8 (38.1%)	3 (14.3%)	2 (9.5%)

IV 総括並びに考按

結核性髄膜炎に対するSMの適用は1946年 Feldman, Hinshaw, Pfuetez 等^⑥によつて初めて行われ12例中4例を存命せしめ得ていることが報告された。以来数多くSMによる治療成績の報告がみられるが、大半の生存率は20~30%に過ぎない。一方生命はとりとめても脳実質の二次的変化に伴う類癱によつて生ける屍の如き新しい病態の出現が憂慮され、またSMの髄腔内注入によつて惹起される第8脳神経障害も Lincoln^⑦, 遠城寺^⑧, 戸島^⑨等の報告の如く相当高度に出現している。

我々のSMによる成人結核性髄膜炎治療成績は既に述べた如く死亡率76.9%と高率であり、治癒せしめ得たものは13例中3例(23.1%)に過ぎずしかも3例中1例は完全聾をのこした。Tb₁, Promizol 等の併用は殆ど効なく、PASは強い胃腸障害のため服用出来ないことが多かつた。しかしこの成績とて諸家の報告

に比して決しておとるものではなかつた。

これに対しては従来通りSM(筋注1g, 髄腔内注入100mg)を使用し更に経口的に INAH を併用した第Ⅱ群の成績は少数例ではあるが全例治癒せしめ得た。後遺症として1例に智能障害をのこしたが他は支障なく社会生活への復帰が可能であつた。Spies^⑩, Debré^⑪, Flesch^⑫, 赤塚^⑬, 入江^⑭等はSM, INAH 併用療法によりSM単独治療の場合の生存率25~28%を53.8~94.2%まで改善することが出来たことを報告し、Torres-Gost^⑮, Lorber^⑯, 藤井^⑰等によればSM, INAH 併用療法の生存率は87.5~94%であり、v. Oldershausen^⑱は成人結核性髄膜炎のSM単独治療の生存率5%に対しSM, INAH 併用療法による15例は何れも生存し得たと報告しているが、我々の成績もまたこれ等諸家の成績に一致する。

更に当教室において初めて試みられ、著者によつて追及されたところのSM, INHG 併用療法による第Ⅲ群の全例が最も速やかな完全治癒を得て既に社会生活に復帰していることは特に注目すべきことと思われ

る。著者の各治療群についての臨床成績を総合すれば、解熱に要する期間は第Ⅰ群生存例に対し第Ⅱ群は平均して略々 $1/2$, 更に第Ⅲ群は略々 $1/3$ に短縮され、脳圧亢進及び髄膜炎の炎症性刺激に基づくと考えられる頭痛も第Ⅱ, Ⅲ群では第Ⅰ群に比し著明に速やかに消失した。悪心、嘔吐の消失は第Ⅲ群が平均して著明に速やかであり、食思改善も第Ⅱ, Ⅲ群は第Ⅰ群生存例に比し明らかに短時日のうちに認められた。また項部強直、ケルニツヒ徴候は第Ⅲ群においては他群に比し著明に速やかに消失したのがみとめられた。これに対して第Ⅰ群の予後不良であつたものゝ多くは発熱、悪心、嘔吐等継続し、食思は改善されず、項部強直、ケルニツヒ徴候は全経過を通じ常に陽性であつた。また髄液所見に関しては細胞数の正常化に要する期間は第Ⅰ群生存例に比し第Ⅱ群は平均して略々 $3/4$, 更に第Ⅲ群では略々 $1/2$ に短縮された。髄液中糖量の正常値への復帰は第Ⅲ群は第Ⅱ群に比して速やかな例が多かつた。Struwe^⑲は髄液の異常所見が長く続く場合の予後は不良であることを指摘し、佐川^⑳は予後推定の資料として治療開始後1ヶ月における食思改善に注目し、また糖及び細胞数が約6ヶ月を境界として正常化しない場合は予後不良であると云つている。木村^㉑も糖量の正常化を治療の指標としているが、これ等諸家の見解は我々の症例における著者の観察の結果と全く一致すると共に、第Ⅱ, Ⅲ群が第Ⅰ群に比して順調な経過をたどつたことを立証するものである。

以上の臨床症状並びに髄液所見の最も速やかな改善からみて、INAH 或いは INHG を SM に併用することによつて髄膜における炎症の消褪は著明に促進されることが明らかである。更に我々の症例では INHG 治療群の効果は INAH 治療群に比して解熱、悪心及び嘔吐の消失、髄膜刺激症状の改善、髄液中細胞数及び糖量の正常化において優るものがあることが確認された。しかし我々が投与した INHG は連日 1g であつて、これに匹敵する INAH は 0.369g と換算されるので、我々が投与した INAH が 0.3g 或いはそれ以下であつたことも考慮されねばならない。然しながら INAH 0.3g 以上は近來奨揚される INAH 大量療法に属するものであり、しばしば服用に堪えぬ事があるが、INHG 1g は慣用量であつて服用に何ら支障のないことを考慮すると、INHG による臨床経過及び髄液所見の改善は INAH に優るものと云つてよいであらう。

SM は試験管内結核菌発育阻止濃度が INAH 及び INHG に対して比較的高濃度を要するとは云え、一般肺結核に対しては優れた治療効果を示すにもかかわらず結核性髄膜炎に対する治療成績は INAH 及び INHG 併用療法に比してかなり劣る。他臓器の結核性合併症の有無は予後に影響しないという佐川²⁰、村田²⁰等の報告もあるが、水原²⁰の如く粟粒結核或いは他臓器結核症を合併するものゝ死亡率 51.3% に対して合併症のないものは 25% と示される如くかなりの差を認めるものもある。我々の第Ⅱ、Ⅲ群では各々半数例にのみ結核性合併症をみるが、第Ⅰ群は 7 例の粟粒結核をはじめ他臓器結核症を合併するものが多く、合併症のなかつたのは生存し得た 1 例に過ぎなかつたことも SM 単独治療の予後に影響するものがあつたであらう。しかし第Ⅰ群においては 6 例が既に存在した結核症に対する SM 治療中に髄膜炎症状が出現して来ている。この点に関して Lawson²⁰等は 24 例の粟粒結核に対し SM 単独治療または SM、PAS 併用療法中に髄膜炎を併発した 8 例を報告し、Applebaum²⁰、中野²⁰、山根²⁰等も SM、PAS 併用療法中に発病した結核性髄膜炎を経験し報告している。これらは髄膜炎の発生病理から推察して筋注された SM は結核菌の血行性撒布を予防出来なかつたか或いは他臓器と同時に血行性に脳及び軟脳膜に撒布して生じた小結核結節の発育を阻止し得なかつたと考えざるを得ない。この場合結核菌の SM 耐性獲得の問題も考慮されねばならないが、同時に著者が別報²⁰において考按した様に、髄膜が未だ正常状態にある場合血液中の SM は殆ど髄液中へ移行し得ないという髄膜透過性の問題も重要であ

る。斯様にして髄膜に拡る瀰漫性滲出性炎症及び散在性小結核結節による末梢血管壁の病変が著明となるに及んで SM の髄膜透過性は允進するとは云え、髄膜病変の状態によつては必ずしも恒に静菌的に有効な髄液中濃度が期待出来ないということは村尾²⁰、佐川²⁰、金野²⁰、Applebaum²⁰等の SM の髄液中濃度の測定成績から容易に推察される。よしんばこの段階において SM がよく滲出性炎症を阻止し次いで増殖性活動を抑制しても結核菌はかなり長期間にわたり生存し耐性獲得後または SM 中止後炎症を再燃せしめ得ることは佐藤²¹、滝沢²⁰等により病理組織学的に確認されている。一方髄腔内に注入された SM は徒らに纖維素析出を促進せしめて髄腔閉塞を促すために常に病巣へ到達することも疑わしいばかりでなく内脳水腫の誘因ともなる。斯様にして増殖性結核性動脈内膜炎の遷延により二次的に脳実質の類癆が惹起されることは病理組織学的に諸家^{21,22,23,24,25,26,27}の認めるところである。

我々は肺結核及び頸部リンパ腺結核に対して外来的に PAS、INAH 併用療法施行中に発病した 1 例の結核性髄膜炎を経験した。PAS は連日 10g、INAH は週 2 日 0.2g を投与されたが、患者は十分な安静を保つことなく服薬も規則正しく行はれなかつた。入院後は SM と併用して INAH 0.3g を連日投与することにより順調な治療を得た。Applebaum²⁰は脳の結核腫に対する INAH 治療中に発病した結核性髄膜炎を経験し、限局性病巣の結核菌は metabolic activity が低いためしばしば薬剤によつて影響され難いためであろうと述べている。我々の経験した 1 例でも同様のことが云えるであろうが、著者²⁰の測定した血漿中濃度の成績即ち 24 時間後の血漿中には INAH 及び INHG の残留がほとんど認められないという事実からもうかゞい知ることが出来る様に、INAH または INHG の間歇的投与によつては恒に髄液中に静菌的有效濃度を保つことが出来ないため、髄膜炎の発病を十分阻止することは困難であらう。換言すれば髄膜炎の発病予防のためには INAH 或いは INHG の連日投与が望ましいのであつて、これはまた INAH 或いは INHG が髄膜炎の炎症の有無にはかゝりわず恒によく髄液中へ移行し得る故に有効である。

我々の第Ⅱ、Ⅲ群における INAH 及び INHG は全例経口的にのみ投与された。INAH の使用にあたり Torres-Gost²⁸、Smith²⁹等をはじめ初期における殆どの報告では経口投与と共に 10~50mg の髄腔内注入が併用され、遠城寺³⁰、村上³⁰等は重症例または治療開始の遅延例に対してのみ短期間の髄腔内注入を施行している。これに対して Flesch³⁰、Applebaum²⁰、

Hausen^④, Spies^⑩, Fitzpatrick^⑪等は夫々 INAH は経口投与のみにて優れた治療効果を得ている。Debré^⑫の報告では少なくとも炎症の余り進展していない症例では髄腔内注入なしの治療がむしろ良好な結果を得ることが出来ると述べ、Ravina^⑬, Pellegrino^⑭等は経口投与された INAH の静菌の有効濃度がよく髄液中に保たれているという理由から髄腔内注入を避けている。著者が別報^⑮において既に詳述した様に、特に INHG の髄液中濃度は髄膜炎患者においては比較的高濃度を維持する血漿中濃度に略々近い値に達すると共に、連用の場合は漸次蓄積されて静菌の有効濃度が恒存的に認められるという特性を有しているのであつて、これがまた第Ⅲ群即ち INHG による卓越した治療成績の裏付けをなすと考えられる。斯くして腰椎穿刺による直接的な損傷や、高濃度の薬剤によつて惹起される髄膜または皮質における障害を顧慮すれば、髄腔内注入は SM におけると同様に必要でないと考えられる。

以上から成人結核性髄膜炎の治療にあつては SM 1g の筋注を連日行つると同時に INHG 1g を併用するのが最もよく、これらの髄腔内注入は極力避けねばならない。症状の改善または副作用の有無により SM は減量または中止するが、INHG は症状改善後も 6ヶ月～1 年間以上継続して投与する。即ち INHG は髄膜の炎症消褪後もよく髄液中に移行し、また脳実質内にもよく滲透し得る故に再発防止の目的を十分達することが出来ると考えられるからである。

V 結 語

1948年以降戸塚内科教室において治療した成人結核性髄膜炎21例について、SM 単独治療(第Ⅰ群)、SM、INAH 併用療法(第Ⅱ群)、及び当教室において初めて試みられた SM、INHG 併用療法(第Ⅲ群)に分類して観察し、かつこれ等薬剤の髄膜炎に対する作用機序の一端について考按した。

1) 第Ⅰ群の生存率23.1%に対して第Ⅱ、Ⅲ群は夫々100%の生存率を得た。即ち SM と共に INAH 或いは INHG を併用することによりいづれも優れた治療効果を得ることが出来た。

2) 臨床所見及び髄液所見の改善に至る経過を観察して、解熱、悪心及び嘔吐の消失、髄膜刺戟症状の改善、髄液中細胞数並びに糖量の正常化に至る期間の速やかなる点において、INHG は INAH に優るものがあり SM の併用量を減ずることが出来た。

3) INHG は全身状態の重篤な患者に対しても副作用出現のおそれなく、INAH に比して大量を長期にわ

たり投与出来た。

4) 筋注による SM は結核性髄膜炎の発病を十分阻止することは難かしく、また INAH 及び INHG も間歇的投与では髄膜炎の発病阻止は困難と思われた。

5) 以上により成人結核性髄膜炎の治療方針として、著者は第Ⅲ群即ち SM 1g 筋注及び INHG 1g 経口投与を連日併用し、いづれの薬剤にせよ、その髄腔内注入は極力避ける方法を最善と考える。

稿を終るに当り御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師戸塚忠政教授に深く感謝いたします。

文 献

- ①Clark, C. M. et al: Am. Rev. Tuberc., 66; 391, 1952. ②戸塚忠政・他: 日内会誌, 46; 82, 1957.
 ③大藤 真・他: 臨内小, 11; 1193, 1956. ④五味二郎・他: ヒドロソサン文献集, I; 31, 中外製薬学術課編, 1956. ⑤吉田 久: 小児科診療, 19; 663, 1956. ⑥Feldman, W. H. et al: J. A. M. A., 132-13; 778, 1946. ⑦Lincoln, E. M.: Am. Rev. Tuberc., 69; 682, 1954. ⑧遠城寺宗徳・他: 臨床と研究, 31; 323, 1954. ⑨戸島寛年・他: 内科の領域, 1; 366, 1953. ⑩Spies, H. W. et al: Am. Rev. Tuberc., 69; 192, 1954. ⑪Debré, R. et al: Am. Rev. Tuberc., 74-2 (Part 2); 221, 1956. ⑫Flesch, L. et al: Z. Tbk., 106-4・5, 217, 1955. ⑬赤塚裕計・他: 臨内小, 10; 921, 1955. ⑭入江英博: 小児科診療, 19; 673, 1956. ⑮Torres-Gost, T.: Dtsch. med. Wsch., 78-49; 1708, 1953. ⑯Lorber, T.: Lancet, 266-6822; 1149, 1954. ⑰藤井良知・他: 日本臨床, 12; 354, 1954. ⑱v. Oldershausen, H. F. et al: Dtsch. med. Wsch., 79-43; 1590, 1954. ⑲Struwe, F. E.: Beitr. Klin. Tbk., 112; 363, 1954. ⑳佐川一郎: 結進, 13; 125, 1956. ㉑木村 武・他: 日結, 15; 316, 1956. ㉒村田 禎・他: 臨小医, 4; 576, 1956. ㉓水原春郎: 診と療, 46; 447, 1958. ㉔Lawson, J. H. et al: Brit. Med. J., 4892; 840, 1954. ㉕Applebaum, E. et al: Ann. Int. Med., 47; 782, 1957. ㉖中野 直・他: 結核, 25-3, 115, 1950. ㉗山県信弘・他: 臨内小, 10; 241, 1955. ㉘著者: 信州医誌 8; 542, 1959. ㉙村尾 誠: 結核新書, XIX; 407, 医学書院, 1953. ㉚金野 敏: 日本医事新報, 1576; 2830, 1954. ㉛佐藤春郎・他: 日病会誌, 39; 278, 1951. ㉜滝沢延次郎: 千葉医学学会誌, 26; 27, 1950. ㉝佐川一郎・他: 綜合臨床, 3; 1165, 1954. ㉞森田幸子: 日本小児科学会雑誌,

59; 292, 1955. ⑳松岡 茂: 長崎医学会雑誌, 26; 1, 1951. ㉑大橋成一: 日本医事新報, 1355; 943, 1950. ㉒Smith, H.: Tubercle, 37; 301, 1956. ㉓遠城寺宗徳・他: 日本医事新報, 1643; 10, 1955. ㉔村上勝美・他: 治療, 37; 347, 1955. ㉕Hausen,

F. et al: Tbk-Arzt, 9; 3, 1955. ㉖Fitzpatrick, M. J.: Am. Rev. Tuberc., 69; 370, 1954. ㉗Ravina, A. et al: Presse mèd., 61; 1153, 1953. ㉘Pellegrino, E. D. et al: Dis. of Chest, 26; 146, 1954.