

## 小兒結核症特に結核性脳膜炎に対するストレプトマイシン 治療に関する研究

京都大学医学部小兒科教室（永井教授）

石丸 啓 郎      白 井 明 色      菅      敏 郎  
吉 村 義 正      中 島 み さ を      亘      伸 子  
山 本 喜 代 子      増 山 朋 子      永 山 典 子

京都大学結核研究所（第1部）      佐 川 一 郎

1943年 S. A. Waksman が Streptomycin（以下ストマイと略す）を発見され、結核症治療に一  
條の光明を投入した感があつた。特に従來 Cramer, Chapuy 等の報告は例外として100%絶望視せら  
れた小兒結核性脳膜炎に於てその單獨療法のみにより大約10—15%の治療率を示す事が内外の文献に  
見られるようになった。これ等文献に対する考慮は省略するとして当教室で昭和23年半ば頃より「ス  
トマイ」治療を行つた結核患者に就て纏めた結果を発表する。

ここに取り上げた症例は85例である。病型及轉帰は第1表の如くである。

第1表 ストマイを使用せる病型及び轉帰

病 型	轉 帰	死 亡 例	生 存 例
1) 脳膜炎のみのもの		21	21
2) 脳膜炎+粟粒結核		10	6
3) 脳膜炎+他の結核症		5	2
4) 粟粒結核のみのもの		1	4
5) 粟粒結核+他の結核症		1	0
6) 淋巴腺結核症		0	2
7) 肋膜炎及腹膜炎		0	6
8) 腸結核		0	1
9) 第Ⅱ次結核症		1	4
総 計		39	46

この中主として結核性脳膜炎を対象とし、退院後連絡不充分の4例と成人1例を除き60例に就て觀察  
した。

### 【I】 結核性脳膜炎に就て

「ストマイ」治療の結果現在生存例25例、死亡例35例を算える。これらの症例につき種々の観点か  
らその轉帰に及ぼす影響を調べてみた。以下それに就て述べる。

#### 1) 治 療 方 法

「ストマイ」1日量 0.5g—1.0g を朝夕2回に筋肉内分注し、髄腔内には1日1回100mg—50mg を  
注入している。症状に應じ筋注量は 0.5g—0.25g と減量。髄腔内注入はその回数を隔日、次には週2回  
更に週1回と減する。

## 2) 「ストマイ」使用量と轉歸の關係 (第II表)

第2表 腦膜炎の轉歸と「ストマイ」使用量

ストマイ瓦數	轉 歸	略 全 治	生 存	死 亡
19 瓦 以下		0	0	19
20 瓦 — 39 瓦		0	0	4
40 瓦 以上		12	6	12

これには入院中の7例は保留した。この表に示す如く40g以下の「ストマイ」量で生存或は全治した例は無い。最高使用量は略治例に於ては140g、死亡例に於ても71gに達し1年8月生存していたものもある。死亡例に於て「ストマイ」使用量が少いのは大部分が治療中に死亡するか或は經濟的事情で治療中止の止むなきに至つたものである。

## 3) 年令と轉歸の關係 (第III表)

第3表 腦膜炎の年令と轉歸

年 令	轉 歸	生 存 例	死 亡 例
0 才 — 1 才		1	5
1 才 — 2 才		5	8
2 才 — 3 才		6	8
3 才 — 5 才		9	7
5 才 — 10 才		3	4
10 才 以上		1	3
	計	25	35

表に示す如く1才以下では死亡例多く3—5才のものが比較的良い成績を示している。

## 4) 治病開始時期よりの生存期間 (第IV表)

第4表 腦膜炎のストマイ治療開始時期よりの生存期間

生存期間	轉 歸	生 存 例	死 亡 例
2 年 以 上		5	0
2 年 — 1.5 年		4	1
1.5 年 — 1 年		3	0
1 年 — 6 月		6	3
6 月 — 1 月		7	23
1 月 以 内		0	8

これを生存者及死亡者に分けてみた。注目すべき事は1年半以上生存しているのが9例あり、このうち後遺症の全く無い健康なものが7例で全腦膜炎例中約11%に当る。現在生存者中最長の者は2年10月である。尙死亡者は大半6ヵ月以内で死の轉歸をとる事が分る。

## 5) 治療効果を左右する因子と思われるものに就て

我々の興味を引くものを2—3拾つてみると他のあらゆる疾患同様

④ 発病時期より治療開始迄の期間が問題となる。然しながらこれは何を以て腦膜炎の初発症状とするかに難点があり、一應熱発、嘔吐、頭痛等を取り上げて第V表を作つた。

第5表 脳膜炎の治療開始時と轉歸

推定発病日より 治療開始迄の期間	轉 歸	生 存 例	死 亡 例
7 日 以 内		6	3
7 日 — 1 4 日		6	18
1 5 日 以 上		6	10
発病前よりストマ イ使用		7	4
総 計		25	35

死亡例に於ては発病により1週間以上経て治療を開始したものが圧倒的に多いが嘔吐は別として熱発、頭痛、食慾不振等が果して脳膜炎の初発症状であつたか、又これらが正確に何日頃出たかに就ての家人の答を得る事が困難であるので、最も明瞭且重要な目標である、意識濁濁の有無を調べたのが第VI表である。

第6表 脳膜炎の治療開始時に於ける意識状態と轉歸

意 識	轉 歸	生 存 例	死 亡 例
濁	濁	8	19
明	瞭	17	16
総 計		25	35

この表で明かなように治療時意識濁濁の無かつた例は予後が明るい。又意識濁濁の日より治療開始迄の日数は生存8例では平均2.5日、死亡19例に於ては平均4.9日である。この一事を以てしても結核性脳膜炎の早期治療が予後の重要な条件である事が明瞭である。尙治療に依る意識回復は死亡19例中4例でその日数は2日4日、2週、24日目となつており、生存例に於ては勿論8例全部回復しているがその日数は2日、4日、5日、20日、1月、1月半、131日、167日で死亡例に於ても早い例があり逆に生存例に於ても4カ月或は6カ月の永きに渡つたものがある。就中この4カ月の例に於ては治療後1年7カ月の現在全く元気で何等後遺症も無く走り歩いている。意識濁濁期間の永いものは大部分予後の不良或は不幸な後遺症を残すに拘わらずこのような例外をみる事は患者の運命が吾人には最後迄隠されている事を痛感し最大の努力を常に拂はねばならぬと思う。

⑧ 合併及続発症に就て(第VII表)

第7表 脳膜炎の轉歸と合併症の有無

	死 亡 例	生 存 例
脳膜炎のみのもの	19	20
他の結核症を合併せるもの	16	5

表に示される様に圧倒的に生存例に於ては脳膜炎のみのものが多い。但この脳膜炎のみと云うものには肺門及氣管側淋巴腺結核症を含めたのである。胸部レ線像で肺部に全然所見の無いものと上記所見を有するものとを分けてみた(第VIII表)がこれには差が見られなかつた。

第8表 脳膜炎の胸部レ線像と轉歸

	死 亡 例	生 存 例
脳膜炎のみのもの	10	7
肺門及氣管側淋巴腺腫大せるもの	9	13

結核性合併症のうち粟粒結核症を伴うものが最も多く2/3を占めている。更に重要な事は「ストマイ」治療中他の結核症の続発する時は絶対に予後悪く例えば粟粒結核治療中脳膜炎を続発した3例、脳膜炎で肋膜炎、結核性中耳炎を起した各1例は総て死亡している。非結核性疾患を合併或は続発したものは殆んど無いのであるが、唯水痘を続発した例が死亡4例生存2例あり。これの脳膜炎に対する影響は明確には云えない。罹患後の状態特に髄液には生存例では増悪は認められなかつた。

◎ 結核患者との接触の有無 (第IX表)

第9表 脳膜炎の轉帰と感染源

感 染 源	轉 帰	生 存 例	死 亡 例
(+)		17	17
(-)		8	18
計		25	35

表にみる如く死亡者に感染源の不明である場合が多いとの成績を得た。

6) 治療開始時或は治療後1月目の臨床症状と轉帰との關係に就て

「ストマイ」療法が効果的であるかどうかをなるべく早く知りたいために「ストマイ」20gm以上使用した死亡例16例と1年以上生存した12例について治療開始時又は治療後1カ月目の臨床症状を比較し、若干の検討を試みてみたが諸家の報告の如く大して得る所がなかつた。次に一應事実を述べてみる。

① 治療開始直前の症状と轉帰の關係

I) 血 液 像

貧血は死亡例の方が稍強く白血球増多も亦強度である、好中球と淋巴球の比には大差なく、好酸球は生存例に50%死亡例に31%存在。単核白血球には差がなかつた。唯面白いと思つた事は形質細胞が生存者例に於て半数に0.4—2.0%出ているのに対し死亡者では約10%而も0.4—0.8%の程度であつた。これは今後注意して検索する積りである。

II) 髄 液

細胞数及其の種類。糖。蛋白量、グロブリン反應度等には差なく九大遠城寺氏等の云う脳膜反應のHyperergie 又は Normergie の目標として髄液中1立方耗中細胞数200以上、多核白血球が、100以上なるものは治療適應条件の一つであると云うが、この点に就ては、死亡例中18%、生存例中17%がこの条件を充し何等轉帰との關係は認められない。

III) 眼底の結核結節

これを有するものは生存例25%死亡例37, 5%となつており少し死亡例の方が多いがこの結節は総ての症例に於て経過と共に改善されている。

② 「ストマイ」治療後1月目の症状改善と轉帰との關係

I) 一 般 症 状

熱、脈、呼吸、嘔吐、痙攣、頭痛、項強直、ケルニツヒ症状、腱反射亢進、肝脾の腫大、体重及び赤沈等は改善、増悪不変等に分類してみても轉帰との關係は認められず、唯食思改善は死亡例約30%に対し生存例は100%と云う結果を示した。又「マンツー反應」陽性度は「ストマイ」治療に依り影響を

受けない。

## II) 血液像

死亡例に於ても1月後には貧血は回復し白血球は正常に戻り、好酸球も75%に於て増加、これに対し生存例では好酸球を存するもの91%となつている。単核球増多には差はない。

## III) 髄液

総細胞数の減少が死亡例7%,生存例34%で寧ろ治療後1月目頃には細胞数増加する方が予後の良い様な感じを興える。細胞の各種類の増減は関係無い。糖に於ても亦然りで改善されたもの死亡例生存例共に30%であり蛋白量及グロブリン反應は全く予後に関係ない。

### 7) 髄液中の結核菌消長に就て

これは重要な予後判定の目標になり生存例では治療後2日から29日に渡り蜘蛛膜網より菌が証明され平均7日となる。一方死亡例に於ては2日から60日平均17日でこのうち「ストマイ」20gm以上使用し比較的永く生きた死亡16例に於ても平均16日で明かに結核菌消失の遅いものは予後が悪い。然しこれに就ては毎日蜘蛛膜網或は培養に依り菌の消長を知る事が実際には困難であり他の因子がこの結果を左右する事も考慮せねばならぬ。尚蜘蛛膜網よりの菌検出率は死亡例で約86%全生存例で84%である。

### 8) 「ストマイ」治療に依る諸症状の正常復歸迄の期間

#### I) 髄液

第X表に示す如く生存例に就て我々の成績を Lincoln の報告とは少し差がある。

第10表 髄液所見回復日数

	E. Lincoln	京大小児科
糖	7 週	4 月 — 8 月
細 胞	5 ½ 月	6 月 — 1年4月
蛋 白	7 ½ 月	6 月 — 1年2月 (1年半以上のものもある)
Levinsmterl	6 ½ 月	—
Colloidgold	7 ½ 月	—
グロブリン反應	—	10月 — 1年以上
蜘蛛膜網	—	2 月 — 6 月

この表に示す様に蜘蛛膜網が最も早く消失し大半が4カ月目頃で次に糖、細胞、蛋白、グロブリン反應の順となる。E. Lincoln の成績は糖の正常復歸が著るしく早い。これに反し長期生存した死亡例では髄液所見は総て正常に戻っていない。半年後尚糖細胞が正常に戻らないのは予後が悪いと云える。

#### II) 他の臨床症状の回復期間

嘔吐、頭痛等は1カ月以内熱は3カ月食思2カ月項強直、ケルニツヒ症状は3カ月腱反射は4カ月以内で正常に歸つている。

### 9) 「ストマイ」治療効果に就て

治療開始時より1年半以上生き延びた9例(15%)に就て表を作つてみた(第XI表)。

第11表 1年半以上生存した脳膜炎患児の状態

患者名	年令 (発病当時)	ストマイ 使用量	髄肉ストマイ 注入回数	生存日数	治療中止 分の日数	現在の状態
三原	11月	40gm(+×)	93	2年9月	2年4月	前庭機能癱絶。左眼瞼下垂あり。長く食べ、はい歩く。意志表示する
岩井	3才10月	40gm(+×)	85	2年8月	1年9月	全く健康。
山内	3才5月	56gm	69	2年3月	1年8月	全く健康。
山田	2才1月	55gm(+×)	119	2年2月	1年	全く健康。
伊藤	9才3月	52gm	48(+×)	2年2月	半年	全く健康。本年夏海水浴。就学中
市川	4才7月	137gm	51	1年10月	不明	歩行不能。左半身筋萎縮。聴力障碍
水橋	7才5月	42.3gm	106	1年8月	1年	全く健康。就学中。
渡辺	2才4月	61gm	75	1年7月	1年	全く健康。
向井	7月	62gm	34	1年6月	10月	全く健康。退院後麻疹に罹患するも増悪せず。

この中後遺症全く無く身体的精神的に全く健康と思われるものが7例(約11%)あり既に就学或は海水浴に迄行つた者さえある。又「ストマイ」微量使用によつて生存期間を著しく延長する事があり、0.88g(0.5g筋注1回、髄液量内注入毎日)使用のみで5カ月の乳児が半年にわたり生存していた。他に3.25gで5カ月生存した例もある。

#### 10) 「ストマイ」透過性に就て

方法は「ストマイ」0.5g筋注4時間後の髄液内「ストマイ」濃度を測定する。入院時では6.5 $\gamma$ —12.2 $\gamma$  大約10 $\gamma$ 以上で治療に依り透過性減少し退院時には0.5 $\gamma$ —0.9 $\gamma$ となつている。透過性は予後を教え「ストマイ」中止時期の判定になると云われているが殆んど常範囲(1 $\gamma$ 以下)になつていたものが測定後1週にしてSchubを起した例があり絶対的な目標とはなり難い。寧ろ早期診断に用いられるべきだと思ふ。

#### 11) 「ストマイ」使用患者の髄液より分離した結核菌の「ストマイ」耐性に就て(第XII表)

第12表 髄液内結核菌の「ストマイ」耐性

患者名	ストマイ量	ストマイ使用日数	ストマイ使用方法	髄液分離菌の「ス」耐性度	轉帰
辻	64gm	160日	筋注及髄腔内	12 $\gamma$	死亡
〃	70gm	190日	〃	12 $\gamma$	〃
寺田	26gm	40日	〃	1.4 $\gamma$	〃
〃	48gm	140日	〃	111 $\gamma$	〃
柴〇	69gm	139日	〃	5 $\gamma$	生存
山〇	12.5gm	25日	〃	4 $\gamma$	略治
〇橋	5gm	10日	〃	12 $\gamma$	〃
市川	42gm	170日	筋注のみ	4 $\gamma$	軽快
渡辺	15gm	60日	〃	1 $\gamma$	生存
青山	10gm	30日	〃	5 $\gamma$	〃

培地はキルヒナー及び岡片倉培地を用いた。寺田氏のみ再発時髄液より分離した菌は111 $\gamma$ の耐性

を獲得していたが、他の例では菌の耐性上昇が著明でなかつた。即ち髄液中の結核菌は耐性を獲得し難い様に思われるが詳細な検討は例数を増して後日に譲る事とする。

## 12) 結核性脳膜炎に於ける「ストマイ」治療終了時期の問題

何を目標として全治の可能性を知るか或は「ストマイ」治療を打切るべきかは我々にとつて最も知りたい事の一つであり、上記の「ストマイ」透過性は一應考慮されるべきであるが、全幅の信頼を置くわけにゆかず髄液所見による判断も難しい。結果的にみればほぼ全治退院している患者は一般状態が正常に復してから3—4月経過し、髄液の糖及細胞が略々正常となり且「ストマイ」50g以上使用した患者と云う事になつている。

## II) 他の結核症に就て

粟粒結核は5例中 agranulocytose を起して死亡した1例を除き凡て治療開始後1年から2年以上の現在全く健康の状態にあり「ストマイ」使用量は20gmから60gmに及んでいる、腹膜炎は4例全部20gから30gで全治。腸結核は2例中1例は粟粒結核を合併して死亡1例は16g使用のみで現在約2年経過しているが再発なく元気で通学している。

## III) 「ストマイ」の副作用

これは過敏反應として発疹、好酸球増多、関節痛、熱発等あり、本来の副作用として再生不能性貧血、無顆粒白血球症、聽神經障害、反回神經麻痺、蛋白尿等が挙げられているが、我々の症例では発疹、蛋白尿、好酸球増多等が多い。然しこれ等は予後に関係なく又一過性であり治療を続行しても支障を來たさなかつた。前庭機能障害は軽度の時は「ストマイ」中止に依り回復するが死よりも聾を選ぶ事を余儀なくされる時もある。又数例に於て一時的な白血球減少が見られた。唯一例ではあるが粟粒結核治療中20g目に無顆粒性白血球症を起し一時治療中止の止むなきに至り、血液像は回復したが結局死亡した。

## IV) 他の結核治療剤の併用

「パス」「チビオン」等の併用はさしたる効果を認め難い。最近髄腔内移行の点より「パス」の静注を施行し始めた。未だ日も残く又「プロミン」「プロミゾール」は使用例は少くいずれも効果に就ては現在の所結論は出ていない。

## 結 論

I) 「ストマイ」を使用せる結核性脳膜炎60例に就て観察した結果次に述べる結論を得た。

- 1) 「ストマイ」使用量40g以下では略治の状態になつた例はない。
- 2) 結核性脳膜炎は乳兒に於て予後が悪い。
- 3) 治療開始時期の遅れたものは予後が悪い。
- 4) 他の結核性疾患を合併或は続発した例は予後が悪い。
- 5) 治療開始時の症状或は「ストマイ」治療1月後の臨床症状より予後をとすることは困難である。
- 6) 「ストマイ」治療に依り略治せるものの回復状態を臨床的に観察した。
- 7) 「ストマイ」治療に依り1年半以上生存例15%全く健康なもの11%を数えた。
- 8) 「ストマイ」の脳膜透過性を観察した。
- 9) 髄液内結核菌の「ストマイ」耐性は上りにくい。
- 10) 脳膜炎の全治として治療を打切るべき目標は明確に示すことは出来なかつた。

II) 他の結核症に就ては簡単に予後のみ述べた。

III) 「ストマイ」の副作用は神経及血液に対するもの以外は恐れるに足らない。

IV) P.A.S.Tibion の併用はさしたる効なく又他の薬剤は使用例少く治療効果をうんぬんし得ない。