

脊髄硬膜外結核性炎症の硬膜内波及の可能に関する実験的研究

慶応義塾大学医学部整形外科学教室（指導：岩原寅猪教授）

春 日 秀 彦

〔原稿受付：昭和32年10月25日〕

AN EXPERIMENTAL STUDY ON THE POSSIBILITY THAT EXTRADURAL TUBERCULOUS INFLAMMATION CAN SPREAD THROUGH DURA MATER SPINALIS

HIDEHIKO KASUGA

Department of Orthopaedic Surgery, Keio-Gijuku University, School of Medicine.
(Director: Prof. TORAI IWAHARA)

Prof. IWAHARA stresses that extradural tuberculosis caused by spondylitis can invade inside of dura mater spinalis, so that it does not seem meaningless to investigate experimentally the pathogenesis of tuberculous meningitis theorized by the same professor and M. MANDELSTAMM.

Experiment I

Method: Adult rabbits, negative reactors to tuberculin, were inoculated with 0.1~3.0mg of living tubercle bacilli (bovine type, Miwa strain) suspended in P. S. S. in extradural space by laminectomy with the care not to injure dura mater spinalis.

The shortest duration of observation was 1 week and the longest was 29 weeks.

The controls were 5 cases, each of which was inoculated with human tubercle bacilli, injected P. S. S. only or performed laminectomy only.

Results: The chiefly exudative tuberculous lesion was found all around the extradural space 3 weeks after the extradural inoculation with 1.0mg of tubercle bacilli.

Eight cases had inflammation of the local meninges, tuberculous findings were found in pachymeninges of 4 in the 8 cases and also in leptomeninges of 3 in the 8 cases, and these findings were clear 3 weeks after the inoculation with living bacilli already.

Two cases had tuberculous finding spreading from extradural space to spinal cord 5 weeks after the inoculation with living bacilli already.

The degree of the lesion and the mass of bacilli do not always run parallel each other.

Experiment II

Method: Twelve cases of adult albino rabbits sensitized with 20mg of dead

tubercle bacilli (human type, Aoyama B strain) suspended in liquid paraffin were inoculated with 0.1~5.0mg of living tubercle bacilli (bovine type, Miwa strain) suspended in P. S. S..

The shortest duration of observation was 4 weeks and the longest was 16 weeks.

Four controls were injected with P. S. S. only into the extradural spaces.

The method of observation was the same as the one of Experiment I.

Results: Extradural tuberculous lesion was found microscopically in all 8 cases inoculated with 1.0mg or 5.0mg of tubercle bacilli, but in the cases inoculated with 0.1mg of tubercle bacilli I could not find it.

The lesion showed chiefly productive tuberculous inflammation.

Tuberculous finding of spinal meninges was not so clear as the one of Experiment I, but the tuberculous lesion and tubercle bacilli were found within pachymeninges of 2 cases inoculated with 5.0mg of tubercle bacilli.

No tuberculous lesion was found in the substance of spinal cord.

The tuberculous lesion tended to severe and exudative according to the increase of the mass of tubercle bacilli.

Discussion: While Sato and some others oppose to the opinion of Mandelstamm and Iwahara, several reports issued by Bönninger & Adler, O. Ziegler and others let me stand on the side of the latter authors.

Besides, many experimental studies of Fiesandt, Manwaring, Kasahara and others show the fact that tuberculous meningitis can take place by the invasion of tubercle bacilli into subarachnoidal space.

So I think the result of my experiment supports the opinion of Mandelstamm and Iwahara.

Conclusion:

1. Tuberculous lesions vary from chiefly exudative to chiefly productive according to the allergic states of animals inoculated with living tubercle bacilli in their extradural cavity.

2. When the extradural tuberculosis has mainly exudative tendency, the inflammation can spread from the external surface of dura to the adjacent inside.

3. Tuberculous inflammation advances with continuity into the deeper places so as to result tuberculous meningitis and tuberculous myelitis.

4. Tuberculous bacilli can be found in each lesion by staining of acidfast bacillus.

From the above findings I believe that I have proved experimentally and histopathologically the possibility of the intradural spreading of extradural tuberculosis.

目

次

第1章 緒言

第2章 実験

第1節 実験Ⅰ

未感作試験における実験

第1項 実験材料

第2項 実験方法

第3項 実験成績

a. 術後経過

b. 剖検所見

c. 病理組織学的所見

第4項 小括

第2節 実験Ⅱ

感作試験における実験

- 第1項 実験材料
- 第2項 実験方法
- 第3項 実験成績
 - a. 術後経過
 - b. 剖検所見

c. 病理組織学的所見

- 第4項 小括
- 第3章 総括
- 第4章 考按
- 第5章 結論
- 主要文献

第1章 緒 言

脊髄硬膜外結核性炎症の硬膜内波及の可能及びその結核性髄膜炎との関連については、Bönniger & Adler (1911), O. Ziegler (1920), M. Mandelstamm (1933), 岩原 (1933~1936), 森崎 (1943) 等の臨床病理学的検査がある。特に岩原は結核性脊椎炎の手術所見から、硬膜外腔における高度の持続性炎症が硬膜内に及ぶことを否定しえないと述べ、その可能性を強調している。然るにこの動物実験的立証は未だ無く、教室西平 (1948) の家兎脊髄硬膜外腔における黄色ブドウ球菌による炎症に対する硬膜及びその周辺の病理組織学的研究を見るのみである。一方結核菌が髄液腔内に侵入せる場合、結核性髄膜炎が起りうることは既に Fiesandt (1911), Manwaring (1912), 笠原 (1924), 志摩 (1924), Soper & Dworski (1925), 秋武 (1925, 1927), 藤沢 (1927), 友松 (1931), 市川 (1932) 等により実験的に立証されており、これと関連して硬膜外結核性炎症の硬膜内波及の可能を立証することは結核性脊椎炎から経硬膜性に結核性髄膜炎を起しうる点で意義があると考えらる。

第2章 実 験

第1節 実験I

未感作試験における実験

第1項 実験材料

試験には体重2.0kg のツベルクリン反応陰性健康家兎を用いる。

接種菌は慶大細菌学教室より分与された牛型結核菌三輪株を用いる。

菌液は同菌の小川培地1ヵ月培養の集落を化学天秤で秤量、滅菌乳鉢で磨砕し、滅菌生理的食塩水0.1cc中0.1mg, 0.3mg, 0.6mg, 1.0mgの割合に均等浮遊液とし、直ちに使用する。

なお対照の意味で用いる人型結核菌竹内株の菌液も同様に作製する。

第2項 実験方法

0.5% 塩酸プロカイン局所麻酔の下に、齒科用破骨

鉗子をもつて腰椎Ⅳの椎弓切除を行い硬膜を充分露出せしめる。ツベルクリン注射筒に先端鈍化、約90度屈曲ツベルクリン針をつけ、針先を頭部に向け硬膜外腔に挿入し一定量の菌液を注入後直ちに追層縫合し、水溶性ペニシリン3万単位を局所筋肉及び皮下に注射し術を終る。以上の操作は熟練すれば困難ではないが、実験の目的上硬膜の損傷は絶対ゆるされないので慎重を要する。

実験例は(表1)、脊髄硬膜外腔に牛型三輪株生菌0.1mg接種せるもの4例、0.3mg接種6例、0.6mg接種4例、1.0mg接種9例、2.0mg接種1例、3.0mg接種1例、計25例である。

対照例は人型竹内株生菌0.1mg脊髄硬膜外腔接種1例、生食水のみ0.1cc硬膜外腔注入1例、同じく1.5cc注入1例、椎弓切除術施行のみ2例、計5例である。

試験の斃死または屠殺(表中×印)後直ちに剖検し、各臓器は10%ホルマリン溶液で固定する。局所硬膜及びその周辺の病理組織学的検索には、殆んど連続に近いパラフィン切片を作製し、ヘマトキシリン・エオザン染色及びカルボールフクシン・メチレンブルーによる組織内抗酸菌染色を行う。

第3項 実験成績

a. 術後経過

実験例における接種菌量と斃死までの期間は(表1)、0.1mg接種例は10週、11週、29週各1例、0.3mg接種例は3週、5週各1例、0.6mg接種例は2週2例、1.0mg接種例は2週1例、3週2例、5週3例、7週2例、2.0mg接種例は6週1例で、0.1mg接種例に長期生存を見る。

一般に斃死例では体重減少、食欲減退等を認めるが、屠殺例ではこれらに著変なく、体温は両者とも著明の変化を示さない。

手術後の一時的麻痺は別として、硬膜外結核巣が関係すると思われる麻痺を認めるものが25例中5例ある(表1)。0.1mg接種例中1例(K₅)は術後25日目に右後肢運動麻痺を来し、1.0mg接種例中3例(K₉, K₁₁, K₁₂)では夫々術後38日目両後肢、30日目両後

表 1

試番 獸号	結核生菌部 接種部	菌型, 菌株 菌量	術後生存期間 週 (×:屠殺)	運動麻痺	局所乾酪巢~ 冷膿瘍形成
N. 7	脊・硬・外	牛型, 三輪, 0.1mg	11	—	+
K. 1	〃	〃	29	—	+
K. 5	〃	〃	10	+	+
N. 6	〃	〃	27 ×	—	+
K. 13	〃	〃 0.3mg	5	—	+
K. 14	〃	〃	3	—	+
M. 1	〃	〃	14 ×	—	—
M. 8	〃	〃	6 ×	—	—
M. 9	〃	〃	6 ×	—	—
M. 14	〃	〃	10 ×	—	—
K. 15	〃	〃 0.6mg	2	—	—
M. 12	〃	〃	8 ×	—	—
M. 13	〃	〃	2	—	+
M. 15	〃	〃	5 ×	—	—
K. 9	〃	〃 1.0mg	7	+	—
K. 10	〃	〃	7	—	—
K. 11	〃	〃	5	+	+
K. 12	〃	〃	5	+	+
M. 10	〃	〃	6 ×	—	—
M. 20	〃	〃	5	—	+
M. 22	〃	〃	3	—	+
M. 23	〃	〃	2	—	—
M. 24	〃	〃	3	+	+
M. 11	〃	〃 2.0mg	6	—	+
M. 17	〃	〃 3.0mg	12 ×	—	—
N. 10	〃	人型, 竹内, 0.1mg	3	—	+
M. 4	〃	生食水 0.1cc	37 ×	—	—
M. 7	〃	〃 1.5cc	2	—	—
M. 3	椎弓切除のみ		1	—	—
M. 16	椎弓切除のみ		2	—	—

肢, 29日目右後肢の運動麻痺を認める。1.0mg接種例中1例(M₂₁)は11日目に両後肢が痙性となる。これらの麻痺を厳密に分類することは困難であるが、略々前4例は弛緩性、他の1例は痙性麻痺の状態である。

0.1mg接種例中1例(K₁)は19週では鶏卵大、29週で大人手拳大の腫瘤を背部に形成する。これは乾酪物質によるものである。

対照例には著変を認めない。

b. 剖検所見

25例中手術部に乾酪巢~冷膿瘍を形成せるものは(表1), 0.1mg接種4例全例, 0.3mg接種6例中2例, 0.6mg接種4例中1例, 1.0mg接種9例中5例,

2.0mg接種1例, 計13例である。上記の麻痺発現例のすべてがこれに属する。

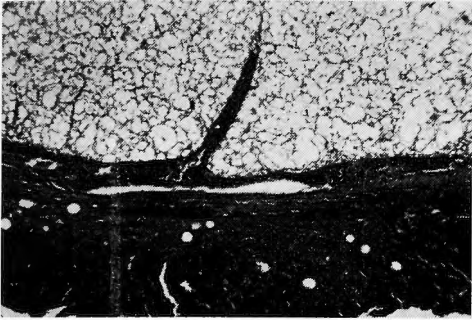
対照例5例中人型竹内株生菌硬膜外接種例にも局所乾酪巢形成が認められる。

乾酪巢~冷膿瘍は一般に小指頭大以下で、硬膜外腔より皮下に及ぶが、0.1mg接種例中1例(K₁)は術後29週で巨大な乾酪巢を形成している。

乾酪巢~冷膿瘍形成の有無、その大きさと接種菌量の多少との間には特別の関係は認められない。

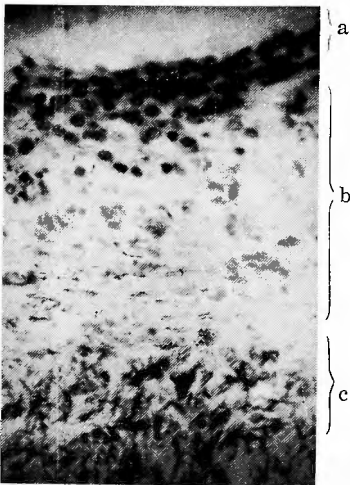
実験例中乾酪巢~冷膿瘍形成を認めない12例中10例では局所硬膜は光沢を有し、髄背血管に著変なく、脊椎管より容易に脊髓を分離出来るが、他の2例では硬

図 1



硬膜外結核巣と硬膜との境界線不明瞭
硬膜の構造不明
脊髓内への毛細血管の進入

図 2

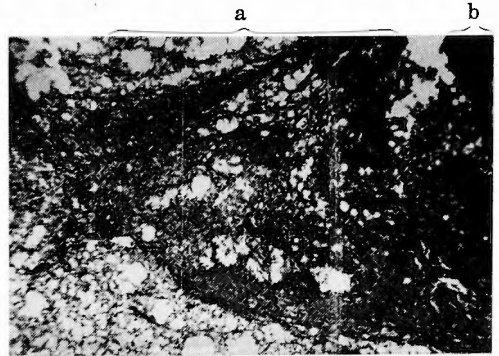


a: 軟膜の血管周囲に小円形細胞浸潤及び結核菌を認める。
b: 構造不明瞭の髄膜
c: 硬膜外結核巣

膜の混濁、血管怒張等を認める。乾酪巣～冷膿瘍形成を認める13例では更に脊髓が種々の程度に圧平され、線維素性癒着により脊椎管壁との分離が困難なものがある。

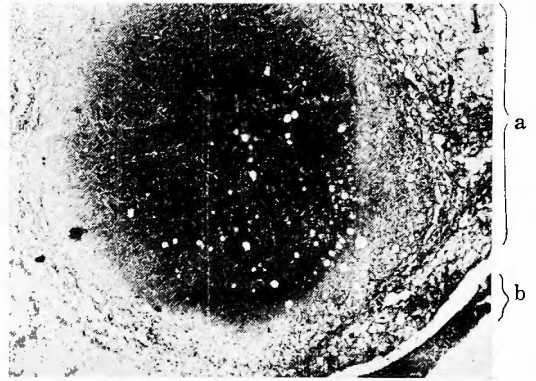
対照例では人型菌接種に局所髄背血管の怒張、髄膜の混濁及び脊椎管壁との癒着等を認める外著変を認めない。

図 3



a: 脊髓実質内に楔状に侵入せる結核巣
b: 硬膜及び硬膜外結核巣

図 4



a: 円形の脊髓内結核巣
b: 硬膜及び硬膜外結核巣

肺その他の臓器における所見は割愛する。

c. 病理組織学的所見 (図1～4)

25例中5例に局所硬膜外結核巣が認められる。剖検時局所に乾酪巣～冷膿瘍を認めても標本作製中機械的に脱落せるものあり、逆に剖検時これを見ず、鏡検により初めて認められるものもある。

8例に硬膜及び軟膜の炎症を認める。この中、結核性硬膜炎の像を呈するもの4例、結核性軟膜炎の像を呈するものは3例である。

2例に脊髓内結核巣を認める (表2)。

硬膜外結核巣は硬膜外腔全周に亘り存在する。類上皮細胞、ラングハンス巨細胞、リンパ球～類リンパ球及び著明の壊死を認め、一般に滲出性傾向が強い。病巣中には無数の結核菌が認められる。

表 2

所 見	例 数(試験番号)
硬膜外結核巣	5($K_5, K_6, K_{11}, K_{12}, M_{22}$)
硬膜炎(○:結核性)	8($K_5, K_6, K_{11}, K_{12}, M_{13}, M_{14}, M_{22}$)
軟膜炎(同上)	8(同上)
脊髓内結核巣	2(K_5, K_{11})
硬膜外結核菌検出	4($K_5, K_{11}, K_{12}, M_{22}$)
硬膜中 //	4(同上)
硬膜より内方 //	3(K_5, K_{11}, M_{22})

硬膜は一般に浮腫性、粗硬化し、リンパ球～類リンパ球の浸潤を認める。病変の高度のものでは壊死～類壊死に陥り構造不明となり、硬膜内外との境界も不明瞭で、類上皮細胞やリンパ球等が認められる。

蜘蛛膜に一致して結核性壊死巣を認めるものもある。

軟膜においては充血及び血管周囲のリンパ球浸潤著明で、これが脊髓内に延びている。硬膜外より病変が連続性に波及しているものでは硬膜との境界不明瞭で、類上皮細胞、リンパ球～類リンパ球等が認められる。

病変は2例において更に脊髓内に波及し、1例は楔状の、他は円形の結核巣を形成している。ここにも多数の結核菌を認める。

実験例中上記以外の例には特異性炎症像あるいは著明の変化を認めない。

対照例中人型菌接種例に硬膜外腔及び髄膜の炎症を認めるが、結核特異像は認められず、他の例には著明の炎症像を認めない。

第4項 小括

ツ反応陰性健康家兎の脊髓硬膜外腔に牛型三輪株生菌を接種して得た成績を次の如く要約する。

1. 接種菌量、術後生存期間、麻痺発現の有無、局所乾酪巣～冷膿瘍形成の有無とその程度等の間には一定の関係を認めない。

2. 後肢運動麻痺を認めるものは25例中5例である。

3. 剖検上、局所に乾酪巣～冷膿瘍を認めるものは25例中13例である。

4. 鏡検上、硬膜外結核巣は5例に認められる。生菌1.0mg接種後3週において病変は既に高度である。

硬膜の結核性炎症を認めるものは4例で、生菌接種後3週において既に著明である。

軟膜の結核性炎症を認めるものは3例で、生菌接種

後3週において既に著明である。

脊髓内に結核性炎症を認めるものは2例で、生菌接種後5週において既に著明である。

即ち、ツ反応陰性家兎の脊髓硬膜外腔に接種された牛型結核菌は、3週後既に滲出性傾向の強い硬膜外結核巣を形成し、硬膜内方に侵入して結核性脊髓膜炎を惹起せしめ、更に脊髓内に侵入して5週後には既に髄内結核巣を形成し得る。

第2節 実験Ⅱ

感作試験における実験

結核性脊椎炎に起因する硬膜外結核症は第2次結核症に属する。然るに実験Ⅰに見るものは硬膜外結核初感染巣であり、これのみでは充分とはいえない。従つて本実験においては結核菌で感作せる試験を用い、脊髓硬膜外結核性炎症の進展を追求する。

第1項 実験材料

試験：体重ほぼ2.0kgのツ反応陰性白色健康家兎を用いる。

菌液：北里研究所より分与された人型青山B株加熱死菌20mgを一次抗原とし、慶大細菌学教室より分与された牛型三輪株生菌の小川培地1ヵ月培養の一定量を二次抗原とし、前者は滅菌せる日本薬局方流動パラフィン1cc中に、後者は滅菌生食水0.1cc中に均等浮遊せしめる。

第2項 実験方法

流パラ浮遊結核死菌20mgを試験の一侧大腿皮下に接種し、4週後にツベルクリン原液10倍稀釈液0.1ccを側腹部皮内に注射して発赤、硬結によりツ反応陽転を検べる。陽転せる試験16例をA、B、C、Dの4群に分け(表3)、腰椎Ⅳ椎弓切除後硬膜外腔に生食水浮遊結核生菌を、A群には0.1mg、B群には1.0mg、C群には5.0mg接種する。対照としてD群の硬膜外腔には生食水0.1ccのみを注入する。実験Ⅰにおいて術後10週までに組織学的に著明の変化を認める故、本実

表 3

術後生存期間	A 群	B 群	C 群	D 群
	牛型三輪株生菌量/生食水0.1cc			生食水
	0.1mg	1.0mg	5.0mg	0.1cc
4 週	No. 1	5	9	13
8 週	2	6	10	14
12 週	3	7	11	15
16 週	4	8	12	16

表 4

群	No.	統バラ死菌 接 種 部 乾酪巣 ~ 冷膿瘍	生食生菌 冷膿瘍	局所硬膜浮 腫状, 混濁
A	1	+	—	—
	2	+	—	—
	3	+	—	—
	4	+	—	—
B	5	+	+	+
	6	+	+	+
	7	+	+	+
	8	+	+	+
C	9	+	+	+
	10	+	+	+
	11	+	+	+
	12	+	+	+
D	13	+	—	—
	14	+	—	—
	15	+	—	—
	16	+	—	—

験においては各群とも術後 4 週, 8 週, 12 週, 16 週後に屠殺剖検し, 以後実験 I と同様の方法により検索する。

第 3 項 実験成績

a. 術後経過

術後より屠殺まで全例とも一般状態良好で, 体重減

少, 麻痺等は認められない。屠殺時 No. 8 を除く B 群の 3 例と C 群の全例, 計 7 例の背部に腫瘤を認める。

b. 剖検所見 (表 4)

全例とも流バラ浮遊死菌接種大腿皮下に広汎な乾酪巣 ~ 冷膿瘍を形成し, これが更に側腹部, 胸部皮下まで及ぶものもある。

A 群における生菌接種部は全例とも肉眼的に結核巣と思われる変化を呈しない。B 群及び C 群では全例の生菌接種部に乾酪巣 ~ 冷膿瘍を認める。その大きさは一般に小指頭大であるが, No. 11 ではかなり大きい。B 群及び C 群の局所硬膜は一般にやや混濁, 浮腫状となり, 血管の怒張が認められる。D 群では全例とも特別の変化が認められない。

肺その他の臓器の所見は割愛する。

c. 病理組織学的所見 (表 5)

A 群: 全例とも硬膜及びその内外に結核性変化を認めず, 硬膜外腔の充血を認めるにすぎない。

B 群: 生菌接種後 4 週においては硬膜外腔に多数の類上皮細胞が認められ, ラングハンス巨細胞, リンパ球 ~ 類リンパ球も認められ, 凝固壊死は著明ではない。即ち硬膜外病巣は増殖性傾向の強い結核巣である。

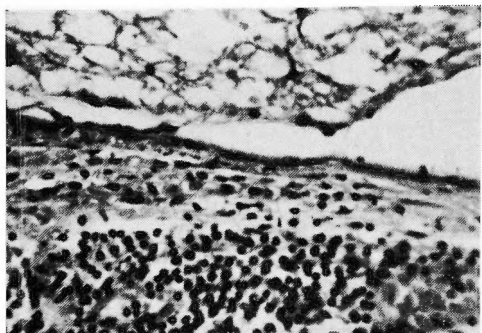
局所硬膜は浮腫性, 粗糙化し, 肥厚及びリンパ球等の浸潤を認め, 硬膜外結核巣との境界不明瞭の所もある (図 5)。

蜘蛛膜の肥厚, リンパ球浸潤も認められる。軟膜に

表 5

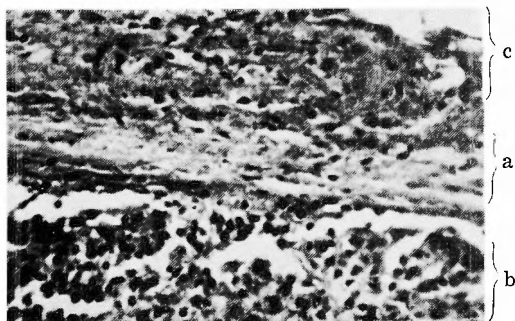
群	No.	硬膜外結核巣		硬 膜		蜘 網 膜		軟 膜		脊髄内
		性 状	結核菌	浮腫性, 肥厚 粗糙化, 細胞 浸潤	結核菌	肥 厚, 細胞浸潤	結核菌	充 血, 細胞浸潤	結核菌	結核巣
A	1									
	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	3									
	4									
B	5	主に増殖性	+	+	—	—	—	—	—	—
	6	〃	+	+	—	—	—	—	—	—
	7	〃	+	+	—	—	—	—	—	—
	8	〃	+	+	—	—	—	—	—	—
C	9	増 + 滲	+	+	+	+	+	+	—	—
	10	主に増殖性	+	+	—	—	—	—	—	—
	11	主に滲出性	+	+	+	+	+	+	—	—
	12	主に増殖性	+	+	—	—	—	—	—	—

図 5



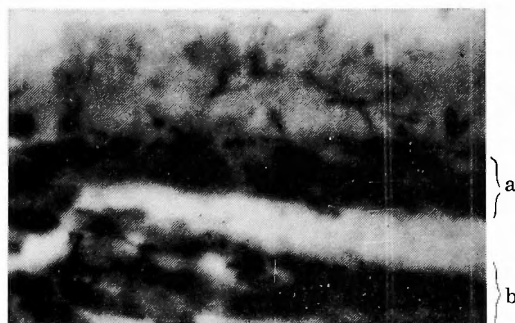
- a: 硬膜, 粗糙化し, 細胞浸潤を認む.
b: 硬膜外結核巣, 多数のリンパ球が認められる.

図 6



- a: 硬膜
b: 硬膜外結核巣
c: 硬膜内側の結核巣

図 7



- a: 硬膜, b: 硬膜外結核巣
硬膜内外に多数の結核菌を認める.

は充血が認められる.

8週, 12週, 16週の所見も大差ない.

これらの硬膜外結核巣に結核菌を認めるも, 菌は壊死巣に多く, 他所には少い. 硬膜以内には認められな

い.

C群: 生菌接種後4週では硬膜外に甚だ多数のリンパ球~類リンパ球を認め, これが結節状をなす所があり, また類上皮細胞の甚だ多い所もある. 一方著明な壊死巣も認められる. B群に比べ滲出性の傾向が強く, 病変も高度である.

局所硬膜は浮腫性, 粗糙となり, 肥厚及びリンパ球等の浸潤を認める. 硬膜外病巣との境界不明瞭の所もある.

蜘蛛網膜に一致して病巣を認め, ここにもリンパ球等の浸潤がある. 軟膜の充血は比較的軽度である(図6).

8週の硬膜外病巣には多数の類上皮細胞と少数の巨細胞及び比較的多くのリンパ球~類リンパ球が存し, 壊死は著明でない. 病巣は概して増殖性傾向が強い.

局所硬膜の変化は上述と大差なく, 蜘蛛網膜及び軟膜には著変を認めない.

12週の硬膜外結核巣は概して滲出性の傾向が強い. 硬膜の変化は高度で, 全く原形をとどめぬ部分もある. 硬膜内側の病巣にはリンパ球~類リンパ球の浸潤が著明で, 軟膜の充血が認められる.

16週の硬膜外結核巣は増殖性の傾向が比較的強い. 硬膜より内側には著変が認められない.

C群の硬膜外結核巣にも結核菌が認められ, 菌は壊死巣に多く, 他所には比較的少い.

生菌接種後4週及び12週の硬膜及び硬膜より内側に結核菌を認める(図7).

D群: 全例に著変を認めない.

肺その他の臓器の所見は割愛する.

第4項 小括

ツ反応陽性の家兎脊椎硬膜外腔に牛型三輪株生菌を接種し, その後4週より16週まで観察して得た成績を次の如く要約する.

1. 全例とも術後経過に著変を認めない.
2. 剖検上, 生菌接種局所の乾酪巣~冷膿瘍はB, C群の全例に認められる.
3. 生菌接種部の病理組織学的所見

A群: 著変を認めない.

B群: 全例とも増殖性傾向の強い硬膜外結核巣を形成する. 硬膜の浮腫性, 粗糙化, 肥厚及びリンパ球等の浸潤を認めるが, 結核菌は硬膜以内に認められない.

C群: 全例とも硬膜外結核巣を形成し, B群に比べ概して滲出性傾向が強くなる. 硬膜の変化も一般に高度で, 硬膜より内側に病巣を認める. 結核菌は2例に

において硬膜以内に認められる。

第3章 総 括

実験Ⅰにおいてはツ反陰性家兎を、実験Ⅱにおいてはツ反陽性家兎を用い、その脊髄硬膜外腔に牛型結核菌三輪株生菌を接種して得た成績を総括すると次の如くである。

1. 術後経過は実験Ⅰにおいては16週以内に於いても体重減少、食欲減退し斃死せるものもあるも、実験Ⅱにおいては全例とも一般状態良好である。また前者においては後肢運動麻痺を発現せるものもあるも、後者においてはこれを見ない。

2. 剖検上、生菌接種部に乾酪巣―冷膿瘍を認めるものは実験Ⅰにおいては25例中13例で、菌量と特別の関係は認められないが、実験Ⅱにおいては12例中8例で、1.0mg 以上接種せるものである。

3. 鏡検上、実験Ⅰにおける硬膜外結核巣は一般に滲出性傾向が強いのに比べ、実験Ⅱのそれは概して増殖性傾向が強い。病変の程度は前者では菌量と余り関係ないが、後者では菌量の増加により高度となる。

髄膜の変化は、実験Ⅰでは結核性髄膜炎の像が著明であるが、実験Ⅱでは前者ほど著明でない。

実験Ⅰにおいては脊髄内に結核巣を認めるものがあるが、実験Ⅱではこれを認めない。

而して実験Ⅰにおいては硬膜外結核性炎症の硬膜内波及の像が著明であり、実験Ⅱにおいては前者ほど著明でないが2例にこれを認める。即ち、両実験とも硬膜外結核性炎症の硬膜内波及の可能なることを立証している。

第4章 考 按

脊髄硬膜外化膿性炎症に対する硬膜の態度に関する西平の研究において、硬膜外病巣に対する神経根貫通部の強靱度の劣性が認められるが、著者の研究においてはこの所見は著明でない。硬膜外結核性炎症は何れの部位においてもほぼ同様に硬膜内に波及しうるものである。これは使用せる細菌、ひいては硬膜外病巣の性状の本質的相違及びこれに対する個体の局所及び全身状態の相違によるものと考えられる。しかし硬膜外炎症が硬膜内に波及しうること及び脊髄内波及にあたり直接連続波及することについては西平の所見と一致する。また著者の研究における実験Ⅰの病理組織学的所見において、外部より毛細血管が脊髄内に侵入し、その周囲に著明の細胞浸潤を認めることから血管媒介

形式も重視すべきであると考えられる。

実験Ⅱにおける感作方法に関し、結核生菌感作、同死菌感作については多数の報告があり、なお問題のあるところであるが、結核死菌及び流動パラフィンを用いることに関しては猪野 (1950)、梶原 (1951)、岡等 (1951)、山田等 (1951)、金井等 (1951~1953)、占部等 (1952)、猪野等 (1952)、山田 (1952, 1954)、山村等 (1954) その他多くの報告がある。而して結核死菌流動パラフィンは生体にツベルクリンアレルギーと結核生菌感染に対する抵抗性を与えることが知られている。

一方、滝田 (1938)、渡辺 (1939)、Rich (1951) 等によれば、家兎に対する結核菌の病原性は人型菌より牛型菌の方が大である。

また Rich (1951) その他によれば結核菌の抗原抗体反応においては菌型間の相違は余り問題にならない。

以上のことから実験Ⅱにおいては既述の一次抗原及び二次抗原を用いたのである。

死菌流パラによる感作家兎の生菌感染に際し、河内は結核菌発育阻止、組織壊死防止、増殖性結核結節形成等を認めている。実験Ⅱにおける所見もこれとほぼ同様である。

Hübschmann は結核性炎症における滲出性炎症も増殖性炎症も各連続せる組織反応であり、別個のものと考えられぬとの一元説を主張している。

実験Ⅰ、Ⅱの組織像の相違は両者の生体における結核アレルギーの相の差によるものであり、本質的には相違がないと考えられる。従つて実験Ⅱにおいても一次抗原または二次抗原及び生体の条件如何による結核アレルギー相の推移によつては実験Ⅰに近い所見が得られるものと思推する。このことは実験Ⅱにおける菌量増加による組織像の推移によつてもうなづかれる。

ここにおいて著者は動物実験的に脊髄硬膜外結核性炎症の硬膜内波及の可能なることを主張するものである。

一方実験的結核性髄膜炎の報告を見るに、Fiesandt (1911)、Manwaring (1912)、笠原 (1924)、志摩 (1924)、Soper & Dworski (1925)、秋武 (1925, 1927)、藤沢 (1927)、友松 (1931)、市川 (1932) 等は試験の髄液腔内に結核菌を接種して結核性脳髄膜炎を起させることに成功している。これらの多くは感作せぬ試験獣を使用しているが、Soper & Dworski は人型菌により家兎のツ反応を陽転させた後、牛型菌を髄

液腔内に接種している。以上の研究によれば試獣の感染の有無にかかわらず結核菌を髄液腔内に接種すれば結核性髄膜炎を起しうるのである。

また渡辺 (1940), Wolinsky 等 (1947~1954), 高橋 (1956), 和田 (1953) は試獣の脳内に結核菌を接種し脳髄膜炎の発生を見ている。

西, 佐藤 (1953) は家兎の血中及び髄液内に結核菌を接種して血中, 骨髓, 髄液内免疫の変動を対比し, 髄液内免疫は他の応援補充により安定な状態を保ちうるもので, このことが髄液腔内に結核病変の発展を阻害する要件であると述べている。更に佐藤, 原, 八田及び浅葉 (1953) は人体結核屍の剖検と感作モルモットを用いて著者の研究とはほぼ同様の方法にて実験することにより, 硬膜外結核性炎症の硬膜内波及ひいては結核性脊椎炎に起因する結核性髄膜炎の発生に否定的結論を下している。この実験上の詳細な記載は未だ発表されていない。

然るに脊髄硬膜外結核性炎症の硬膜内波及により結核性脊髄膜炎及び結核性脊椎炎を起しうることは本研究により明らかである。而してこの際結核菌の髄液腔内侵入が当然考えられ, 結核アレルギーの如何によつてはこれより二次的に結核性脳髄膜炎の起る可能性があることは上述せる実験的結核性脳髄膜炎に関する諸家の研究により推定しうる。これは佐藤, 浅葉等の否定説と相反する。即ち動物実験的に結核性脳髄膜炎の発生経路として, 結核菌による脳髄膜自体の一次性感染後の進展による場合と, 脳内結核性炎症の脳髄膜への波及による場合等の外に, 著者は脊髄硬膜外結核性炎症の硬膜内波及による二次的発生の可能性があると考ええる。

更にこれらのことに関する臨床病理学的報告として次の如きものがある。まず結核性脊椎炎から脊髄硬膜外結核性肉芽組織あるいは結核性硬膜周囲炎を形成する症例等に関しては Schulze (1907), Luce (1908), Bruns (1908), Stursberg (1908), Braun (1922), Grinker & Bucy (1949) 等の記載がある。Askaniazy (1910) は頭蓋や脊椎等の隣接骨の結核症の際に生じた髄膜炎に対して病原体のリンパ輸送が認められていると述べている。

Bönniger & Adler (1911) は結核性脊椎炎から硬膜外結核症を起す機転として椎体病巣からの病変が椎間孔を通つて硬膜外腔に侵入しその内面に広がると述べている。

岩原 (1936) は結核性脊椎炎の膿汁, 肉芽が椎体前

方に出て一旦側脊椎性に鬱積し, 二次的にそれが椎間孔より椎管内に侵入せる如き所見を認め, また膿汁, 肉芽が比較的小なる時期に椎管前壁をなす椎体後面より直接椎管内に流注することは稀で, 病変が椎体後側部乃至椎弓根部に及ぶに至り初めて椎管内に破壊流出すると述べている。

O. Ziegler (1920) は結核性脊髄炎の原因として第一に脊椎疾患が考えられ, その際脊椎病変が硬膜を侵害して結核性硬膜炎を起し, 更に硬膜の穿孔により直接内方に波及し結核性軟膜炎を起し, その結果脊髄の結核性病変が起ると述べている。その病理組織学的所見は実験 I におけるものとはほぼ同様である。

Thalhimer 及び G. B. Hassin (1922) は脳あるいは脊髄実質の結核性病変と髄膜のそれとの間には直接波及あるいは別個な発生機序ありとし, Schlesinger や Scarpatetti 等の剖検例について結核性脊椎炎と硬膜周囲膿瘍, 結核性髄膜炎, 結核性脊髄炎等との間に深い関係ありと考えられる所見を述べている。

M. Mandelstamm (1933) は剖検例において結核性脊椎炎における椎体後面の乾酪巣による硬膜の圧排, 硬膜内面及びやや肥厚し浮腫性の軟膜における充血と粟粒結節, 脳底の定型的髄膜炎等を認め, 鏡検により硬膜線維間のリンパ球浸潤, 硬膜遊離面のリンパ球性小結節等を認め, これらは血行性に起つたものではないと述べて結核性髄膜炎が結核性脊椎炎より経硬膜性に発生しうるを説いている。

岩原 (1933~1936) は脊髄内孤発結核の発生機序として血行性発生の外に, 脊椎カリエス等から経リンパ性あるいは連続性に感染することも考えられ, 連続性感染の場合は髄膜から脊髄表面に及ぶと述べている。また結核性脊椎炎の手術の際, 硬膜及び蜘蛛網膜の肥厚, 混濁等の限局性脊髄膜炎に一致する像のみならず骨病巣高位に一致して蜘蛛網膜に結核性粟粒結節を認め, 硬膜外腔における高度の持続的炎症が硬膜以内に及ぶことは否定しえないと述べ, 硬膜の組織間隙に細胞浸潤を来す如き場合には結核菌の透過, その破壊産物の拡散等はむしろ容易に考えられると説いている。

緒方, 三田村 (1938), 岩崎 (1952) もかかる機転を考えさせる如き剖検例を報告している。

Karsner (1943) は結核性脊椎炎より結核性脊髄膜炎を起し, これは限局性か, あるいは脊髄にそつて脳にまで達すると述べている。

森崎 (1943) は手術により結核性脊椎炎から直接硬膜内に侵入したと考えられる硬膜内結核腫を認め, そ

の後結核性髄膜炎と思われる状態で死亡した症例を報告している。

更に結核性髄膜炎と結核性脊髄炎あるいは脳結核腫との相互の因果関係については、Adami & Nicholls (1909), 長谷川, 梁 (1936), Moore (1948), Rich (1951), Galliard (1953) その他多くの記載がある。

特に Rich (1951) は瀰漫性結核性髄膜炎の血行性発生に対する幾つかの実験的、臨床的反証と、これに関する多くの文献をあげ、脳または髄膜の結核巣から経髄液性に結核菌が散布されることにより瀰漫性結核性髄膜炎が起るものであると主張している。

中島 (1951) は粟粒結核症と結核性髄膜炎は密接な関係をもつが単なる血行性播種では説明しがたく、結核菌が髄液中に放出されることにより結核性髄膜炎が発生すると述べている。

その他、脳のどの部分の結核巣から如何なる様式で結核性髄膜炎が起るのかについて久保 (1934) 及び亀井 (1955) は病理組織学的に研究し多くの文献をあげている。

以上の報告によれば、結核性髄膜炎の発生には血行性直接感染による外に脳あるいは脊椎等の髄膜隣接部よりの結核性炎症の波及による経髄液性発生説がある。

而して結核性脊椎炎に起因する脊髄硬膜外結核性炎症が硬膜内に波及するとす Bönninger & Adler, O. Ziegler, M. Mandelstamm 及び岩原等の所見は本研究において実験的に立証せられたものであり、更に結核性脊椎炎が結核性髄膜炎の発生に重要な役割をなすという M. Mandelstamm 及び岩原等の説は本研究においても推定しうるものである。

現今結核症に対する各種薬剤の出現により結核性髄膜炎の減少を見るも、なお結核性脊椎炎に際しては本症の発生に留意すべきであると考えらる。

第5章 結 論

脊髄硬膜外結核性炎症の硬膜内波及の可能を実験的に研究するため、ツベルクリン反応陰性及び陽性の家兎の脊髄硬膜外腔に牛型結核菌を接種し、これを病理組織学的に検索して次の結論を得た。

1. 脊髄硬膜外腔に接種された結核菌はそこに結核性病巣を形成しうる。
2. かかる結核性病巣は結核アレルギーの状態に応じて滲出性乃至増殖性傾向の強い病像を示し、これは互に移行しうる。

3. 硬膜外病巣が滲出性傾向の強い場合に硬膜外結核性炎症は硬膜以内に波及しうる。

4. この場合、硬膜外結核性炎症は病巣に接する硬膜の外表面から波及する。

5. 炎症は更に内方に及び、結核性脊髄膜炎、結核性脊髄炎を起しうる。

6. 炎症が脊髄内に波及する場合、連続波及を認めるが、血管媒介も軽視しえない。

7. 結核アレルギーの如何により、生菌接種後数週にして硬膜外から脊髄内にまで、結核性炎症は波及しうる。

8. 抗酸菌染色により各部の病巣に結核菌を検出しうる。

以上の所見より脊髄硬膜外結核性炎症の硬膜内波及の可能なることを動物実験の病理組織学的に立証しえたものと信ずる。

擧筆するにあたり、終始御鞭撻、御指導下され、御校閲戴いた恩師岩原教授に篤く感謝すると共に、御教示、御鞭撻下さった慶大病理学教室故青木教授に心から感謝の意を表する。

主 要 文 献

- 1) 秋武：結核性脳膜炎発生誘因に関する実験的研究 (第1回報告), 神経誌, 24; 117, 大. 13.
- 2) 秋武：結核性脳膜炎の誘因に関する実験的研究 (第2報), 神経誌, 25; 222, 大. 14.
- 3) 秋武：神経病理学に関する知見補遺 (続), 結核性脳膜炎発生誘因に関する実験的研究, 神経誌, 28; 490, 昭. 2.
- 4) Askanazy: Die Gefäßveränderung bei der akuten tuberkulösen Meningitis und ihre Beziehungen zu den Gehirnläsionen, Arch. klin. Med., Leipzig, 99; 333, 1910.
- 5) Bönninger & Adler: Intraduraler Konglomerattuberkel des Rückenmarksoperation, erhebliche Besserung, Med. Klin., Berl., 7; 679, 723, 1911, I.
- 6) 藤沢：結核性脳膜炎の実験的研究, 阪医会誌, 26; 745, 昭. 2.
- 7) 市川：Calmette氏 BCG 蜘蛛膜下腔接種による家兎脳脊髄液の変化, 阪医会誌, 31; 1661, 昭. 7.
- 8) 岩原：ミエログラフィーと脊椎及び脊髄外科知見補遺, 脊髄内孤立結核手術例追加, 日整会誌, 7; 555, 昭. 8.
- 9) 岩原：脊椎カリエスにおけるミエログラフィー所見と手術所見, 日整会誌, 9; 151, 昭. 9.
- 10) 岩崎, 他 2: 第5腰椎カリエスによる脊髄麻痺例, 外科, 14; 524, 昭. 27.
- 11) 亀井：結核性髄膜炎における脈絡叢の病理組織学的研究 (矢崎教授式螢光顕微鏡使用) (第1編), 結核, 30; 467, 昭. 30.
- 12) 金井, 他 2: 流動パラフィン結核加熱死菌ワクチンの研究 (第1報), 動物実験よりみた毒性について, 結核,

- 26; 289, 昭.26. 13) 同上: 同上 (第2報), 動物実験よりみた抗原性感染防禦性について, 結核, 26; 319, 昭.26. 14) 同上: 同上 (第3報), 人体接種のツ反応陽転効果について, 結核, 26; 371, 昭.26. 15) Karsner, H. T.: Human Pathology, Lippincott, Philadelphia & London, 1943. 16) Kasahara, M.: The Production of Tuberculous Meningitis in the Rabbit and the Changes in Its Cerebrospinal Fluid, Amer. J. Dis. Childr., 27; 428, 1924. 17) 河内: 流動パラフィンに包埋せる結核死菌による病変の病理組織学的研究, 新潟医学会雑誌, 68; 38, 昭.29. 18) 久保: 人体結核性脳膜炎の成立に関する病理組織学的研究, 東医会誌, 48; 上; 891, 昭.9. 19) 前田, 岩原: 脊椎外科, 日整会誌, 11, 123, 昭.11. 20) Mandelstamm, M.: Beiträge zur pathologischen Anatomie der Spondylitis tuberculosa, Arch. klin. Chir., 174; 704, 1933. 21) Manwaring, W. H.: The Effects of Subdural Injections of Leucocytes on the Development and Course of Experimental Tuberculous Meningitis, J. exper. Med., 15; 1, 1912. 22) 松原: 結核性脳膜炎の発生に関する実験的研究, 第1編, 人型菌による結核性脳膜炎の発生実験, 結核, 31; 363, 昭.31. 23) 松原: 同上, 第2編, 牛型菌による結核性脳膜炎の発生実験, 結核, 31; 411, 昭.31. 24) 森崎: 脊椎カリエスより直接硬膜を破壊侵入せりと考えらるる硬膜内結核腫の1例, 日整会誌, 18; 345, 昭.18. 25) 西: 結核症発生に関与する局所免疫の消長に関する実験的研究, 日整会誌, 27; 283, 昭.28. 26) 西平: 炎症に対する脊髓硬膜の態度に関する実験的研究, 日整会誌, 22; 49, 昭.23. 27) 中島: 結核性脳膜炎の臨床病理, 臨床医学, 36; 650, 昭.26. 28) 緒方, 三田村: 剖検示説, 医衛, 8; 1224, 昭.13. 29) Rich, A. R.: The Pathogenesis of Tuberculosis, Charles c Thomas, Springfield, Illinois, U. S. A., 1951. 30) 佐藤, 他3: 病理組織学的所見より観た脊椎カリエスと髄膜炎との関係, 日整会誌, 27; 298, 昭.28. 31) 志摩: 実験的結核性脳膜炎の血液所見, 児誌, 278; 533, 293; 1366, 大. 13. 32) Soper, W. B. & Dworski, M.: Experimental Tuberculous Meningitis-Superinfection of the Meninges in Rabbits, Amer. Rev. Tbc., Balt., 11; 200, 1925. 33) Stevens, R. P., Karlson, A. G. & Feldman, W. H.: A Method for Tuberculous Meningitis in Guinea Pigs by Lumbar Intrathecal Inoculation, Amer. Rev. Tbc., 66; 722, 1952. 34) 武田: 結核症における Allergie の病理学的意義, 病理学雑誌, 1; 16, 昭.17. 35) 友松: 実験的結核性脳膜炎における脳膜のツベルクリン過敏症に就て, 阪医会誌, 30; 825, 昭.6. 36) Thalheimer, W. & Hassin, G. B.: Clinico-Pathologic Notes on Solitary Tubercle of the Spinal Cord, J. Nerv. Dis., 55; 161, 1920. 37) 和田: 抗酸性菌の Hamster 脳内接種実験—BCG の毒力に関する研究第2報一, 日細誌, 8; 225, 昭.28. 38) 渡辺: 結核菌のビルレンツに関する研究, 結核, 18; 101, 昭.15. 39) Wolinsky, W., Pratt, P. & Steenken, W. JR.: Experimental Tuberculous Meningitis in Guinea Pigs: Results of Treatment with Isoniazid, Iproniazid, Streptomycin, and Isoniazid-Streptomycin, Amer. Rev. Tbc., 70; 714, 1954. 40) Ziegler, O.: Beitrag zur Klinik und pathologischen Anatomie der Tuberkulose des Rückenmarks, Beitr. klin. Tbk. usw., 46; 73, 1920.