

髄液移行性サルファ剤の長期静脈内投与 による脳室・髄膜系の病理組織学的変化 とくに脈絡叢間質内脂肪細胞出現に就て

京都大学外科学教室第1講座 (指導：荒木千里教授)
大阪赤十字病院外科 (医長：裕 文雄博士)
同 研究科 (医長：福谷 温博士)

内 田 盛 夫

(原稿受付 昭和34年2月19日)

ON THE HISTOLOGICAL CHANGES OF MENINGO- VENTRICULAR SYSTEM, ESPECIALLY ON THE APPEARANCE OF FAT CELLS IN PLEXUS CHORIOIDEUS BY LONG TERM INTRAVENOUS ADMINISTRATION OF SULFONAMIDE WITH HIGH PERMEABILITY THROUGH BLOOD LIQUOR BARRIER. AN EXPERIMENTAL STUDY.

by

MORIO UCHIDA

From the Surgical Department, Osaka Red Cross Hospital
(Director: Dr. FUMIO HAZAMA)

The 1st Surgical Division, Kyoto University Medical School
(Director: Prof. Dr. CHISATO ARAKI)

INTRODUCTION

In these few years, various sulfonamides which have exceedingly high permeability through blood liquor barrier have come to be compounded.

It is reported that, in a healthy adult, by continuous oral administration of daily 3-4g of one of such sulfonamides as Irgafen, Gantrisin Supronal or Domian, high concentration of more than 20mg % of them can easily be obtained in blood, and 20-50% or more of them is transferred into the cerebrospinal fluid.

It is then quite imaginable that when such drugs are administered for a long term, they will cause considerable changes in the meninges that are in contact with the liquor cerebrospinalis on one hand, and in the tissue constituting the blood liquor barrier on the other hand.

On this point, however, there have ever been made no histological studies.

Thus the author have examined in the present study, by administering sulfonamides having high permeability through blood liquor barrier to rabbits for a long term, what kind of histological injuries would be done to the meningo-ventricular

system.

MATERIALS AND METHODS

35 rabbits and 10% solution of Domian (sulfisomidin) were used: 31 of the rabbits were administered intravenously daily 0.1, 0.3 and 0.5g per kg of the drug for 1, 3, 6 and 10 months: and the other four, as controls, were administered by means of cisternal puncture directly into the cerebrospinal fluid, 0.1-0.2cc of 1.0-5.0 % solution of Domian 2 or 3 times at intervals of a week (Tab. 1).

After the scheduled periods the rabbits were killed by means of heart-puncture with injection of 10-15cc of 1% Procain, and their heads were cut down, which was immediately fixed in formalin about 1-2 weeks. Then the skull was taken off, and the brain with meninges was taken out, which was cut into slices each center of which corresponded to the important parts of the ventricle walls and the cisterns. These were embeded in celloidin and sectioned into 8-12 μ in thickness, and stained by hematoxylin and eosin, while some parts of the plexus chorioideus were stained by Sudan III.

RESULTS

The results obtained were as follows:

(1) In the groups daily administered intravenously 0.1 and 0.3g per kg of the drug, the changes in arachnoidea and plexus chorioideus were scarce within the period of 3 months. But in those administered for longer period, changes began to be noticed in some portions.

One of the most striking changes was the thickening of the arachnoidal membrane, which appeared most frequently in the base of brain, especially in cisterna chiasmatis and around chiasma opticum (Figs. 5, 6, 7); secondly in the arachnoidea surrounding the sinus sagittalis superior (Figs. 8, 9); and to a certain extent in cisterna interpeduncularis, cisterna ambiens and around v. cerebialis magna (Tab. 2).

These thickenings were due to the proliferation of both endothelial layer and trabecula of the arachnoidea, the former proliferating to form several or dozen, sometimes more than 20 cell strata (Figs. 5, 6, 7, 8).

The thickened arachnoidea was infiltrated with pretty many lymphocytes and some plasma cells, and there were also histiocytes, large mononucleares, and occasionally fibroblasts (Figs. 10, 11).

In case of the most striking thickening, the arachnoidea appeared to be a granulation tissue (Fig. 7).

(2) With daily dose of 0.5g per kg fairly remarkable thickening of the arachnoidea (in endothelial layer and trabecula) was recognized in cases of both short (16 days) and long (3.5 months) terms' administration; the infiltration of round cells, chiefly lymphocytes into the arachnoidea was obviously more conspicuous (Fig. 10) than in rabbits with daily dose of 0.1 and 0.3g.

In 0.5g animals, the subarachnoidal bleeding was also recognized in cases of 16

days' and 3 months' administration (Figs. 14, 15). The bleeding was conspicuous in the base of brain, especially in the cisterna interpeduncularis, and many red blood cells were found extensively also in the subarachnoidal space of the convexity of the brain and the cerebellum. The haemorrhage into the brain substance, however, was not found.

(3) In the group of rabbits directly administered the drug into the cerebrospinal fluid with suboccipital puncture (Fig. 4), there was a thickening of the arachnoidea as conspicuous as in the group 0.5g intravenously administered. Moreover, the infiltration of the round cells (especially lymphocytes) was also conspicuous, extending to the large cisterns over the base of brain, and even to the surface of the convexity of cerebellum and cisterna cerebellomedullaris. Small subarachnoidal haemorrhages were shown in various portions of arachnoidea. The alterations also bore a striking resemblance to those in the group intravenously administered 0.5g of the drug.

Important was also the change recognized in the plexus chorioideus of the ventricles of brain. In the plexus the changes in the interstitial tissue appeared 1-3 months after the intravenous administration, previous to the changes of epithelium (and arachnoidea); the sclerosis of the interstitial tissue, the slight proliferation of the wall of vessels, and the appearance of fat cells in the interstitium: and the longer was the term of intravenous administration, the more conspicuous were those alterations.

Manifest alteration of epithelial cells of the plexus chorioideus was seen only in the cases administered incessantly as long as for 10 months. In all these cases, the veins of plexus chorioideus were dilated and filled with blood and in some portions with rich serous fluid (Fig. 23), the nuclei of endothelial cells of those vessels were roundly enlarged (Fig. 24); and in some parts the serous fluid came out into the interstitial tissue, as if the flow of blood in these vessels had stopped for a considerable long time; the neighbouring epithelial cells were swollen, showing regressive change.

DISCUSSION

(1) By the continuous administration of daily 0.1 and 0.3g per kg of the sulfonamide, the arachnoidal changes were scarcely seen within 3 months, but after the lapse of 6-10 months, the changes began gradually to be found, presumably for two reasons:

(a) The weak but continuous stimulation that Domian had given to the arachnoidea by way of blood stream for a long time, and (b) the increase of the permeability of sulfonamide through plexus chorioideus, with the resulting rise in concentration of sulfonamide in liquor.

The changes in the interstitial tissue of plexus chorioideus appeared in an early stage, i. e. 1-3 months, but those in the epithelium were seen only 6 months (especially 10 months) later. This shows that the interstitial tissue of plexus chorioideus is working in the first step of the defense against the permeations of high-concentrated sulfonamide from blood into the cerebrospinal fluid.

But by the administration of sulfonamide for 6-10 months, a regressive change may occur in the epithelium of plexus chorioideus and the permeability of blood liquor barrier may rise, thus making the high-concentrated sulfonamide transfer into the cerebrospinal fluid.

The changes of the arachnoidea were found most frequently in the base of brain, especially near the cisterna chiasmatis and sinus sagittalis superior, probably because the liquor cerebrospinalis containing the high-concentrated sulfonamide had accumulated in these locations, which were the most important as portals of absorption of the cerebrospinal fluid.

(2) One of the most conspicuous changes in this study was the appearance of fat cells in the interstitium of plexus chorioideus 3 months or more after the intravenous administration of the drug. These fat cells did not differ much from those in a usual fat tissue, but were somewhat larger, each being of similar size, with a spindle-shaped nucleus pressed against the periphery, and could be stained with Sudan III (Figs. 18-21). They were found, neither in the epithelium nor in the subepithelial layer, but just in the very interstitial connective tissue of plexus chorioideus (Fig. 22).

They usually existed solitarily or in a group, but in the most prominent case they occupied all the interstitium, and pressed out the epithelial cells from inside and they looked just like a lipoma invested with epithelial cells.

The appearance of those fat cells was proportional rather to the term of administration than to the dosage of the drug (Tab. 3). Very few reports of such histological changes as this have been found in the literature. Only 6 human cases, including that of PIRON VON HAEKEL, have been reported, and no animal experiment has ever been made in this connections.

It has been stated that plexus chorioideus keeps an energetic fat metabolism and that there frequently appears a fat degeneration, or fat drops or xanthoma in it. It is quite considerable that when a strong chemical injury is given, as in this study, to plexus chorioideus, fat cells appear in the interstitial tissue of plexus chorioideus.

Acknowledgments. The author is grateful to Prof. Dr. ARAKI and Dr. HAZAMA for their kind direction and revision of this work.

目 次

第1章 緒 言	I 軟脳膜の病理組織学的変化
第2章 実験材料並に実験方法	II 脳室脈絡叢の病理組織学的変化
第3章 健康家兎の軟脳膜および脳室の形状並に個 体差	III 軟脳膜と脈絡叢との関係
第4章 実験成績	第6章 考 察
第5章 実験成績総括	附 脈絡叢間質への脂細胞沈着に就いて
	第7章 結 論

第1章 緒 言

サルファ剤の髄液内移行に関する研究は、古くはブ
ロントジル、スルファニールアミド、スルファピリヂ
ンなどに就いて行われ (Bliss & Long, Jauerneck u.

Gueffroy, Vonkennel u. Schmidt, 垂水, Marshall)
その多くが経口的ないし経静脈的投与によつて多少と
も髄液内に移行することを証明している。その後多く
のすぐれたサルファ剤が合成され、いづれも高い血中
濃度が得られ、かつそれが長時間持続するとともに、

その髄液移行度も高率となつた。たとえばスルファチアゾール、スルファダイアジン、スルファメラジンなどは健康人の場合5~10mg %の血中濃度が得られ、その10~50%が髄液中に移行する(岡崎、久保、飯塚、真下)、さらにイルガフェンは3g 1回の経口投与によつて19mg/dlの血中濃度が得られ、12時間後になお15.4mg/dlの血中濃度を保ち、髄液中へは10~20%移行する(清水、沖中)。ガントリジンは2g、6時間毎の経口投与によつて18.7mg/dlの血中濃度を保持し得、その16%が髄液内へ移行する(久保、佐々)というが、白羽によると血中濃度10~20mg %が得られ、21~53%の髄液内移行が見られるという。スプロナールは増田によれば、3g連続内服で20mg/dlを維持し得、髄液中に10mg/dlの高濃度を得ることが出来るといふ市川も同様のことを述べている。ドミアンについてはNordmark-Werkeでの実験によれば、4g 1回の経口投与で23.8mg %の血中濃度を得、連続投与によつて20~25mg %の濃度を維持するという。我が国では坂本がほゞこれと似た成績を報告し、土屋、白羽らも12~20mg %の濃度が得られるとし、その髄液内移行度は50~80%であるという。

さらに髄膜炎時にスルファ剤の髄液内移行度が強く高まることは周知の事実であつて(Marshall et al., 岡崎、垂水、飯塚)、髄液内のスルファ剤濃度は健康時のそれに倍するものである。

かくのごとくスルファ剤は連続投与によつて容易に髄液内に10mg %以上の高濃度を保持し得、長期大量投与の際にはかゝる高濃度のスルファ剤が持続的に脳室・髄膜系に直接に接触することとなる。

一方スルファ剤を髄腔内に直接注入した報告による

と(鳥居、金野、Wilson)、ごく少量のスルファ剤でも脳脊髄実質及び髄膜に対する強烈な刺激症状を伴い、病理組織学的にも強い変化を来すものである。

髄腔内への血行経由間接投与と直接投与とではその髄液内濃度には可成の差があるけれども、最近用いられる髄液内移行度の極めて高いスルファ剤の場合には、間接投与であつても、一方では髄液に接触する髄膜に、他方ではその透過関門部位に何らかの変化を来すのではないかと、殊に長期投与の場合には相等な変化を来すのではないかと想像される。しかしかゝる考慮のもとに脳室・髄膜系の病理組織学的研究を行つた報告は全くない。依て私はスルファ剤を長期間投与することによつて、それが髄膜・脳室系にどのような影響を及ぼすかを家兎を用いて病理組織学的に検索した。

第2章 実験材料並に実験方法

実験動物としては健康雄性家兎45例を用い、スルファ剤としては髄液内移行度が高く、且つ長期間使用にて、肝、腎、骨髓などに最も影響の少いドミアン(6-Sulfanilamid-2,4-dimethyl-pyrimidine)をえらびその10%注射液(pH7.0)をTab. 1のごとき量、期間をもつて、各群(計31例)に耳静脈より静注した。対照として1.0~5.0%ドミアン溶液を当剤0.1gの割に後頭下穿刺により大槽内に1乃至数回反復して注入した(4例)。又健康未処置家兎10例をも対照とした。屠殺は1.0%塩酸プロカイン約10~15ccの心内注射によつて行い、直ちに断頭、頭蓋骨の一部を穿孔せるのち1~2週間フォルマリンで固定、硬膜および軟膜を傷けない様に頭蓋骨を除去し、交叉槽(Cisterna chiasmatis)、視神経交叉(Chiasma opticum)、迂回槽

Table 1. Experimental cases

Term(Months)	10(days)	1	3	6	10	Cases
Dose(per kg)						
0.05g	3	3				6
0.1	5	5	2	2	2	16
0.3		2	2	1	1	6
0.5		1*	1	1**		3
Total						31
Cases of cisternal puncture						4
Normal cases						10
Total						45

* 16days ** 5months

(Cisterna ambiens), 脚間槽 (Cisterna interpeduncularis), 小脳延髄槽 (Cisterna cerebellomedullaris), 橋槽 (Cisterna pontis), 中心溝 (Sulcus centralis), 側大脳裂 (Fissura cerebri lateralis) および各脳室部を夫々切除, 8~12 μ のツエロイジン切片となし, ヘマトキシリン・エオジン染色を行い, 必要に応じてアザン結合組織染色を行った。また一部のものではあらかじめ一侧の側脳室より脈絡叢を摘出, スダンⅢ脂肪染色を行った。また断頭時に肝, 腎を剔出, パラフィン切片とし, ヘマトキシリン・エオジン染色を行った。静注施行期間中は約1ヵ月の間隔をおいて定期的に末梢血液像, 凝固時間および肝, 腎機能検査(尿ウロビリノゲン, 蛋白定性)を行った。

第3章 健康家兎の軟脳膜および脳室の形状並に個体差

1. 蜘蛛膜 (Arachnoidea) (Fig. 1).

10例の健康家兎蜘蛛膜についての自家経験ならびに木村, 吉馴, 諸橋, 渡辺, Schleussing 諸氏の研究結果を総合すると, 蜘蛛膜は繊細な結合組織線維網よりなり, 内外側に内皮細胞を被る。外層内皮細胞は概ね1~2層をなし, その内側は疎にして, こゝより柔膜 (Pia mater) に至る極めて繊細な結合組織梁材が出る。梁材に存する細胞を梁材細胞という。蜘蛛膜は血管を有せず, 蜘蛛膜下腔には健康家兎では少量の剝脱せる内皮細胞や淋巴球, 稀に組織球などが認められる。健康家兎蜘蛛膜で最も個体差が著るしい部位は交叉槽附近であり, その他上矢状洞周辺(後部)および横洞附近がこれに次ぐ。これらの部にはときに軽度の肥厚が見られ, 蜘蛛膜内皮細胞は3~5層に重層することがある。大脳および小脳穹隆部, 小脳延髄槽および橋槽などには正常的な肥厚は認められない。柔膜は血管に富んだ極めて繊細な結合組織線維からなり, 一層の内皮細胞を被る。健康家兎では肥厚は全例に認められず, 柔膜と脳実質との境界は明瞭である。

2. 脈絡叢 (Plexus chorioideus) (Fig. 2)

脈絡叢は絨毛部と脈絡組織 (Tela chorioidea) とに別れ, 前者は脳室内に浮遊し, 絨毛上皮の間質は結合組織ならびに多くの血管を含み, その他神経線維, 小数の淋巴球, 組織球性細胞を含む。絨毛上皮は一層の円柱ないし骸子形細胞よりなり, 核は丸く核膜は著明, 核は主として胞体の基底にあり, 細胞形質は泡状にて空泡, 脂肪滴を含む。

3. 脳室上衣 (Ependym).

これは脳室壁を形成する円柱形又は単層骸子形の細胞で, 頸毛を有し2種を区別する。その一は基底突起短かく, かつ少く, 原形質多く, 核は円形で染色性弱く, 他は円柱状で大なる基底突起を有し, 核は不正形で染色性が強い。

第4章 実験成績

A. ドミアン 0.05g 静注群.

I. 10日間静注群 (3例) (No. 5, 1.9kg: No. 6, 1.8kg: No. 7, 2.0kg).

所見: 3例共に軟膜, 脳室上衣細胞, 脈絡叢に著変を認めない。1例 (No. 5) に上矢状洞部蜘蛛膜に軽度の肥厚を見たが, 正常個体差の範囲を出ない。

II. 1ヵ月間静注群 (3例) (No. 8, 2.1kg: No. 9, 2.1kg: No. 10, 2.0kg).

所見: 3例共に軟膜, 脳室上衣細胞, 脈絡叢に著変を認めない。1例 (No. 8) に交叉槽部蜘蛛膜の軽度の肥厚を認めるが, 有意義の変化ではない。脳底部血管, 側脳室脈絡叢血管の拡張, 充盈せるものがある (No. 8, No. 10)。

B. ドミアン 0.1g 静注群.

I. 10日間静注群 (5例) (No. 11, 1.8kg: No. 13, 2.2kg: No. 14, 2.1kg: No. 15, 2.2kg: No. 16, 1.8kg).

(註. 5例共に肝, 腎, 血液に著変なし)。

所見: 5例共に軟膜, 脳室上衣細胞, 脳室脈絡叢に肥厚, 変性などの著変を認めない。1例では交叉槽部蜘蛛膜外層内皮細胞が4~5層に部分的に重層しているが, 細胞の変性, 増殖像なく, 病的とは云えない。脳底部血管は一部が拡張するも, 血管壁の肥厚はない。2例では側室脈絡叢静脈の拡張が認められた。脳室脈絡叢上皮細胞内の空泡の数は個体によつて著しい差があり, 一定しない。

II. 1ヵ月間静注群 (5例) (No. 18, 2.2kg: No. 19, 2.1kg: No. 20, 2.1kg: No. 21, 2.5kg: No. 22, 2.1kg).

(註. 5例共に肝, 腎, 血液に著変なし)。

所見: 全例とも軟膜の変化は少ない。No. 21の脚間槽および交叉槽部蜘蛛膜が5~6層に, ところにより10層に肥厚し, 円形細胞が多少増加している。5例共に軟膜血管がやゝ拡張しているが著明でない。脳室では各例とも脈絡叢に充血が中等度に認められ, 叢上皮細胞内の空泡の数は一定しないが, 側室ではそれが少く, 第Ⅳ脳室に多い傾向がある。叢の間質結合組織内

に少数の大形脂肪細胞が散在性に認められる。これは No. 22 では各脳室脈絡叢に少数づつ、No. 21 では可成多数に認められる。これは甚だ特異的な所見であつて後に詳述する。

Ⅲ. 3ヵ月間静注群 (2例) (No. 26, 2.6kg: No. 38, 2.8kg)

(註. 2例共に尿蛋白(-), ウロビリノーゲン(-), 血液像はNo. 26 著変なし, No. 38 は赤血球数 39×10^4 , 白血球数 5800 (仮エオジン好細胞 34.0%) 凝固時間 $3'30'' \sim 3'30''$)

所見: 2例共に蜘蛛網膜の変化は少ない。No. 26 に於て迂回槽部, No. 38 に於て視交叉部に軽度の肥厚様所見がみられるのみである (Fig. 5)。軟膜は充血が著明であるが、血管壁の肥厚はない。特徴とすべきは脈絡叢間質の脂肪細胞であつて、No. 26 では各脳室脈絡叢の間質に多数に出現し、そのために間質結合組織は強く圧排され、その外側の上皮細胞も圧迫され扁平化している。No. 38 では脂肪細胞は散在性に認められる。間質結合組織に同質化の傾向があり、No. 26 では叢血管が拡張している。

Ⅳ. 6ヵ月間静注群 (2例) (No. 31, 2.7kg: No. 23, 2.6kg)

(註. 2例共に尿蛋白, ウロビリノーゲン(-), 血液像著変なし)

所見: 脳底部、脳表面ともに、中・小血管の充盈が著しい。蜘蛛網膜は脳底に於ては交叉槽附近で著しく肥厚する (ことにNo. 31)。肥厚は前方は視神経周辺から、後方は下垂体周辺まで、側方はジルヴィウス氏窩に及ぶ。肥厚は強い部分で15~20層或はそれ以上に達し、外層内皮細胞の増殖、梁材結合組織細胞の増殖があり、淋巴球、プラズマ細胞、組織球が可成り多数出現し、線維芽細胞の分裂増殖せる像も見られ、その間に拡張せる毛細管、新生せる毛細管が認められ、一部に赤血球が漏出する (Fig. 7, 12)。柔膜血管は拡張し、柔膜細胞は5~6層に増殖し、蜘蛛網膜下腔内に少量の線維素が析出する。その他迂回槽、大大腦静脈槽、上矢状洞後部などの蜘蛛網膜が中等度に肥厚し、淋巴球を主とする円形細胞の滲出がある (Fig. 12)。小脳延髄槽の肥厚は認められない。No. 31 では脳底部、小脳表面、小脳延髄槽内、側脳室内に少量の赤血球流出が認められる。脈絡叢は側室および第Ⅲ脳室のものは上皮細胞には形態の変化はない。叢血管は充盈が著明で間質内脂肪細胞は2例共に認められるが多数ではない。第Ⅳ脳室の叢上皮細胞は内に大なる空泡を有する

ものが多く、ために胞体は多角形ないし円形となる。上衣細胞には著変がない。

V. 10ヵ月間静注群 (2例) (No. 33, 3.1kg: No. 30, 3.2kg)

(註. No. 33, 赤血球数 317×10^4 , Hb 量 68% , 白血球数 2400 , 淋巴球 68.0% , 偽エオジン好細胞 32.0% , 尿蛋白(-), ウロビリノーゲン(-), No. 30, 赤血球数 306×10^4 , Hb 量 52% , 白血球数 2200 , 淋巴球 72.0% , 偽エオジン好細胞 27.0% , 尿ウロビリノーゲン(-), 蛋白(-), 血液凝固時間 $3'30'' \sim 3'15''$)

所見: 2例共に脳底蜘蛛網膜が著明に肥厚する (Fig. 6)。交叉槽部が最も強く、細胞は10~15層に重層する。主として外層細胞の増殖があり、これに梁材細胞の増殖が加わり、その間に淋巴球を主とする円形細胞の浸潤が認められる。その他上矢状洞後部および後鼻静脈附近にも蜘蛛網膜の肥厚が認められる。血管の拡張が著しい。特異な変化として2例共に側脳室脈絡叢に著明な鬱血が認められる (Fig. 23)。動脈も拡張するが、静脈が著るしく拡張し、血球を充たし、細静脈も拡張蛇行している。絨毛先端部では静脈内に血球がなく、濃厚な漿液のみを充たし、その部の静脈壁は肥厚し、内皮細胞核は大形となり、円味を帯ぶ (Fig. 24)。漿液は一部が間質結合組織内に侵入している。その附近の間質結合組織は硬化しており (Fig. 23)、恰も鬱血が長期間存在し、血流が停滞していたごとくである。その附近の上皮細胞は大小不同、染色性不良で、膨化し、核が脱落しているものもある。空泡は少ない。囊腫、砂粒腫形成は認められない。第Ⅲ、Ⅳ脳室では血管の拡張は軽度で、間質の硬化が著明である。硬化は側室脈絡叢にもその傾向が認められたが、第Ⅳ脳室のものに著明である。両例共に間質内脂肪細胞出現が認められたが、No. 33 で著るしい。

C. トミアン 0.3g 静注群.

I. 1ヵ月間静注群 (2例) (No. 27, 2.3kg: No. 39, 2.3kg)

(註. 2例共に尿蛋白(-), ウロビリノーゲン(-), 血液性状著変なし)。

所見: 2例共に軟膜の血管は著しく拡張する。蜘蛛網膜の肥厚は交叉槽部で僅かに認められるが、他の部位では認められない。脈絡叢に於ては No. 39 の側室の叢静脈が著しく拡張するが、内皮の肥厚は認められない。上皮細胞にも著変はない。側脳室脈絡叢に少数の脂肪細胞がある。

II. 3ヵ月間静注群 (2例) (No. 28, 2.4kg, No. 29, 2.2kg)

(註. No. 28, 尿蛋白(+), ウロビリノゲン(-) No. 29, 尿蛋白(-), ウロビリノゲン(-), 血液性状は共に著変なし).

所見: 2例共に蜘蛛網膜および血管の性状は前記1ヵ月静注群と大差なく, 交叉槽附近の蜘蛛網膜の軽度の肥厚が認められ, No. 29では上矢状洞附近の蜘蛛網膜が可成著しく肥厚し, 小囊腫形成を認める. 脈絡叢上皮細胞には殆ど変化がないが, 間質結合織内に多数の脂肪細胞出現があり (特に No. 28), 充血も強い. 叢上皮細胞内に空泡を認めるが, 細胞によつて数は一定しない.

III. 6ヵ月間静注例 (1例) (No. 32, 2.7kg)

(註. 尿蛋白(-), ウロビリノゲン(-), 血液性状著変なし)

所見: 蜘蛛網膜は全体に肥厚している. 脳穹隆部では上矢状洞後部附近 (Fig. 9) はもとより, 前方部も強く肥厚する. これは外層内皮細胞の増殖によるものであり, 肥厚の強い部分では結合織の増殖もあり (円形細胞は少ない), 所々に小囊腫形成が認められる. 脳底では交叉槽から視交叉, ジルヴィウス氏窩に至る蜘蛛網膜の肥厚 (10~15層) があり, 柔膜も肥厚し, 浮腫状を呈する部もあり, Virchow-Robin 氏腔はやや拡張する. 脚間槽, 小脳延髄槽, 小脳表面, 橋槽には蜘蛛網膜の肥厚は認められない. 脈絡叢は一般に充血せず, 側室脈絡叢の上皮細胞は正常形, 染色性良好なるも, 第IV脳室脈絡叢のそれは胞体が膨張し, 染色性が悪く, 大滴状空泡を多数認める. 間質結合織は一般に核が少なく, 所により断裂, 硝子化し, 一部に小囊腫形成の傾向を見る. 血管の拡張は軽度である. 脂肪細胞は可成り多いが, 部位によつて脂肪細胞が多数集合する部と全くない部とがある. 第IV脳室の脈絡組織内に小脂肪腫の形成がある (Fig. 17).

IV. 10ヵ月間静注例 (1例) (No. 34, 2.9kg).

(註. 尿蛋白(-), ウロビリノゲン(-), 赤血球数 241×10^4 , Hb 量 108%, 白血球数 3000, 淋巴球 66.0%, 偽エオジン好細胞 31.0%, エオジン好細胞 2.0%, 凝固時間 $2'30'' \sim 4'30''$)

所見: 蜘蛛網膜は可成り強く肥厚するが, その範囲は6ヵ月静注例 (No. 32) よりやや狭く, 0.1g, 10ヵ月静注例 (No. 33) とほぼ同様である. 即ち視交叉から交叉槽にかけて10~15層に肥厚し, 外層内皮細胞の増殖と共に, とくに柔膜に近い部では結合織の増殖が認めら

れる. 脳底の他の部の肥厚は著るしくない. 脳底の血管は一般に充血している. 脳穹隆部では, 上矢状洞周辺および大脳静脈槽部にかけて肥厚が認められる. 脈絡叢は側室のものは 0.1g, 10ヵ月間静注例と同様に鬱血が著明で, 漿液が静脈内に鬱滞した部があり静脈内膜は稍々肥厚し, その部の結合織は硬化し, 上皮細胞は大小不同で膨化し, 核が消失せるものがある. 第III脳室の叢上皮細胞内の空泡は殆ど正常範囲, 第IV脳室のそれは少ない.

D. ドミアン 0.5g 静注群.

I. 16日間静注例 (1例) (No. 36, 2.5kg).

(註. 本例は静注第16日目に死亡した).

所見: 本例の特徴は延髄部を含む広汎な蜘蛛網膜下出血である. 出血の最も著明な部位は延髄腹側であつて (Fig. 14), 血球は蜘蛛網膜下腔を広汎に充たすのみか, 延髄を圧迫し, 更に髄内に侵入し, 神経線維間を通つて中心管の近くにまで達している. その部の神経線維網は疎となり, 浮腫状を呈す. 大脳及び小脳表面血管は著るしく拡張し, 脳実質内の小血管も充盈する. 蜘蛛網膜下腔出血は脳底全体に見られるが, 殊に脚間槽は, 赤血球にて充たされて拡張する (Fig. 15). 脳穹隆部蜘蛛網膜下腔には著るしい出血はないが, 下腔全汎に赤血球を認める. 各脳室, 中脳水道内にも赤血球が認められ, 殊に側脳室に多い. 脳室脈絡叢の血管も充盈する. 蜘蛛網膜は全体として中等度に肥厚し, 交叉槽, 上矢状洞周辺及び側頭部, 頭頂部の脳溝にて著明である. 出血の多い部では肥厚した蜘蛛網膜に淋巴球, プラズマ細胞の他に少数の多核白血球が出現している. Virchow-Robin 氏腔も拡張するが, 円形細胞はない, 迂曲槽に沿つた脳実質に浮腫が認められる.

柔膜は蜘蛛網膜下腔出血の強い部では浮腫状を呈し, 柔膜細胞が数層となり一部には線維素の析出が見られる (Fig. 13). 側脳室の脈絡叢上皮細胞は全体として大型となり, 円味を帯び, 大部分は濃染し papillomatös となる. 空泡は無い. 第III及び第IV脳室の脈絡叢上皮細胞は膨化変性し, その核は淡染し, 核膜は不鮮明となり, 脱落せるものがある. 叢血管は著るしく充盈する. 上皮細胞は一部肥厚する (第IV脳室), 一般に変化は少ない.

II. 3ヵ月間静注例 (1例) (No. 35, 2.8kg).

(註. 尿ウロビリノゲン(-), 蛋白(-), 赤血球数 531×10^4 , Hb 量 82%, 白血球数 8600, 淋巴球 61.0%, 偽エオジン好細胞 38.0%, 凝固時間 $5'30'' \sim 5'30''$)

所見：蜘蛛網膜下腔に小出血が多く、蜘蛛網膜は肥厚し、細胞浸潤が著しい。蜘蛛網膜下の小出血は前例よりも小範囲であるが、嗅葉部、大脳縦裂内（脳実質内に赤血球が浸潤す）、脳穹窿部の数ヶ所、脚間槽、一側の側脳室内などに見られる。蜘蛛網膜は稍肥厚し、交叉槽、脚間槽、迂曲槽に最も著明である（5～15層）。肥厚は概ね梁材細胞の増殖であるが、脚間槽部では内皮細胞（外層細胞）も増殖する。蜘蛛網膜下腔内、とくに血管周囲にリンパ球、プラズマ細胞を主とする炎症性細胞浸潤があり（Fig. 10）組織球、大単核細胞、網状細胞が認められる。多核白血球浸潤、線維素析出はない。かゝる細胞浸潤は全例を通じて本例が最も著明である（Fig. 11）。脳表面血管は著明に拡張するが、実質内血管の拡張は軽度で、Virchow-Robin氏腔の拡張も少ない。側室上衣細胞が一部肥厚している（Fig. 16）。側脳室脈絡叢では鬱血が強いが、上皮細胞の形状は正常で空泡はない。出血のある部では網内系細胞らしき大型細胞が出現している。第Ⅲ脳室脈絡叢の形態は殆ど正常、第Ⅳ脳室の叢では血管が拡張し、上皮細胞が膨化し、その核は濃淡不同となり、空泡を可成り認める。間質結合組織には硬化の傾向があり、間質内への脂肪細胞の出現は少数である。

Ⅲ. 5ヵ月間静注例（1例）（No. 37, 2.5kg）.

（註 尿蛋白(-), ウロビリノゲン(-), 赤血球数 401×10^4 , Hb量66%, 白血球数4400, リンパ球54.0%, 偽エオジン好細胞38.0%, 凝固時間5'30"～15'30"）.

所見：蜘蛛網膜の肥厚は、脳底では交叉槽から下垂体に至る部分で著しく（No. 31と共に全例中最も著明）円形細胞（主としてリンパ球、プラズマ細胞、組織球）が増殖する。他の部の蜘蛛網膜の肥厚は少ない。柔膜は蜘蛛網膜の肥厚が強い部では、内皮細胞が5～6層となり、脳実質との境界は不鮮明となる。血管は拡張し赤血球を充たすも、出血や血管壁の変化は少ない。各脳室脈絡叢には間質結合組織の硬化があり、叢動脈が稍肥厚する。上皮細胞の形態は正常で、空泡のあるものもあり、ないものもあり一定しない。脂肪細胞出現は見られない。

E. 後頭下穿刺によるドミアン注入群（4例）.

I. 5%ドミアン0.2cc 1回注入例（No. 41, 2.0kg）

（註. 注入時痙攣あり、注入後3日目に屠殺）

所見：大脳、小脳の表面その他に認められる著明な充血と、各所の小出血、ならびに脳底蜘蛛網膜の肥厚、細胞浸潤が特徴である。充血は大脳、小脳の柔膜（脳

溝内）および各脳室脈絡叢に強く、脳実質も多少充血し、Virchow-Robin氏腔も拡張する。小出血は脳底部、脳穹窿部、小脳背面、小脳延髄間、第Ⅲ脳室底、第Ⅳ脳室内、小脳延髄槽附近に見られ、また脳底の肥厚せる蜘蛛網膜にも多数の赤血球が見られる。蜘蛛網膜は脳底、殊に視交叉から交叉槽にかけて強く肥厚し、その他側頭部、脳穹窿部、小脳延髄槽部、延髄背面などでも5～6層に肥厚する。これらの肥厚は梁材結合組織細胞及び外層内皮細胞の増殖によるものであつて、血管周囲はもとより、他の部分にもリンパ球を主とする円形細胞浸潤があり、蜘蛛網膜下腔内にリンパ球、プラズマ細胞、線維芽細胞、組織球などが見られ、多核白血球も少数ながら認められる。かゝる円形細胞浸潤は静注例に比して明らかに多い。柔膜も肥厚し浮腫性であり、リンパ球が浸潤する。脈絡叢にも充血が著明であるが、細胞浸潤はない。上皮細胞の形態はほぼ正常で、空泡は一般に少い。

Ⅱ. 5%ドミアン0.1cc 1回注入例（No. 42, 3.1kg）

25%ドミアン0.1cc 1回注入例（No. 43, 3.0kg）

（註. No. 42は注入1週間後第2回注入直後死亡、No. 43は注入1週間後屠殺）

所見：両例ともに殆ど同様の所見を呈する。充血の程度は前例（No. 41）とほぼ同様で非常に強い。No. 42（5%）では各所に小出血が見られるが、No. 43（25%）では見られない。蜘蛛網膜の肥厚は両者共に強く、且つその範囲が広汎である。脳底では下垂体を中心として視交叉から脚間槽に至るまで5～10層に重層し（Fig. 4）その細胞成分は前例と全く同様である。柔膜もやゝ肥厚する。細胞浸潤はNo. 42の方がやゝ強い。脈絡叢には強い充血があり、毛細管に至るまで拡張する。上皮細胞は腫張して円味を帯ぶ。第Ⅳ脳室底にて上衣細胞が増殖し、その核は染色不良で、大小不同である。

Ⅲ. 1%ドミアン0.1cc 3回反復注入例（No. 45, 2.8kg）.

（註. 注入は1週間間隔）

所見：前3例とは可成り異り、充血、出血は殆ど見られない。血管壁の肥厚もない。蜘蛛網膜は前3者よりも肥厚が軽度で、且つ浸潤せる細胞も少いが、肥厚は広汎に認められる。肥厚の強い部は視交叉部、下垂体周辺、脚間槽などで3～6層となり、小脳延髄槽も軽度で肥厚する。浸潤せる細胞はリンパ球が多いが、プラズマ細胞、線維芽細胞も少数ながら認められる。柔膜は部分的に浮腫状に肥厚する。脈絡叢は充血なく、上皮細胞も著変がないが、間質結合組織はやゝ増殖する。

Table 2. Changes of arachnoid

Dose (per kg)	Term (months)	cisterna chiasmatis	surrounding hypophysis	c. interped- uncularis	c. ambiens	c. vena cere- blli magna	c. cerebello- medullaris	c. pontis	surrounding s. sagitt. sup.	surrounding temporal vane
0.05g	10 (days)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
0.1g	10 (days)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1	±	-	±	-	±	-	-	-	-
	3	±	-	-	±	-	-	-	-	-
	6	≡	+	-	+	+	-	-	+	+
	10	≡	-	-	-	+	-	-	+	-
0.3g	1	±	-	-	-	-	-	-	-	-
	3	+	-	-	-	≡	-	-	+	-
	6	≡	+	+	≡	+	-	-	≡	+
	10	≡	-	-	+	+	-	-	+	-
0.5g	1	+	+	+	+	+	-	-	+	+
	3	≡	+	≡	≡	+	-	-	+	+
	5	≡	≡	+	+	+	-	-	+	-
Cases admin- istered by cisternal puncture	5 %, 0.2cc × 1	≡	-	+	+	+	+	+	+	+
	2.5 %, 0.1cc × 1	≡	≡	≡	≡	-	+	+	-	-
	5 %, //									
	1 %, 0.1cc × 3	+	+	±	+	+	+	±	+	±

- * (一) Normal arachnoid, where neither thickening nor round cell infiltration is seen.
 (±) Slightly thickened arachnoid, keeping its frame work, without round cell infiltration.
 (+) Thickened arachnoid with proliferation of endothelial layer and trabecula, composing 5-10-cell strata, in which some of round cell appear.
 (≡) Thickened arachnoid with dozen or more cell strata and round cell infiltration.
 (≡) Thickened arachnoid with 20 or more cell strata, and sometimes it looks like a granulation tissue.

第5章 実験成績総括

I. 軟膜の組織学的変化.

1 蜘蛛膜 (Tab. 2)

ドミアン長期投与による軟膜の変化は、投与の量、期間と関係するが、つぎの如き特徴を有する病変を示す。即ち1回注射量 0.3g 以下では、蜘蛛膜の肥厚と軽度の細胞浸潤を主とし、0.5g ではこれに蜘蛛膜下出血が加わる。

蜘蛛膜の変化は1回量 0.3g 以下の場合には、3ヵ月以内では殆ど認められず、それより長期間の静注例に於て漸次発現する。肥厚は初期のものでは専ら梁材細胞の増加で、網膜は尚失われていないが (Fig. 5)、肥厚が著しくなると、外層細胞と梁材細胞が共に増殖

し、網膜は消失し、その部の外層細胞は大形円形または楕円形のクロマチンに乏しい核を有し、原形質に富むものが多数に存在し (Fig. 12)、アザン染色によれば結合組織細胞の増殖は柔膜に近い部に強く、外面に近い部は疎となつている。その間に多数の淋巴球、組織球の浸潤があり、少数のプラズマ細胞、大単核細胞、稀に多核白血球があり、これら遊走細胞は1回量 0.3g 以下では散在性に認められる程度で、その数は多くないが、0.5g では多数に出現し、血管周囲に特に多い (Fig. 10)。0.1, 0.3g, 6~10ヵ月持続例で肥厚が最も著しい交叉槽部蜘蛛膜に於ては、肥厚せる結合織内に毛細管の新生、拡張があり、肉芽様を呈している (Fig. 7)。

どの例でも肥厚部位は大体一定しており、最も著し

いのは脳底であつて、それも視神経交叉から交叉槽にかけて最も著しく、次で脚間槽、迂曲槽などである。また上矢状洞、大大脳静脈に沿う蜘蛛網膜、或は前および後鼻静脈周辺にも可成りの肥厚が認められた。これに反し小脳延髄槽、橋槽および大脳、小脳表面では殆ど肥厚を認めなかつた。0.5g 例では、蜘蛛網膜の肥厚と細胞浸潤が強いうえに、大小の出血が著明、かつ広範囲に認められた (Fig. 13, 14, 15)。

大槽内直接注入例 (2.5~5.0%) (Fig. 4) では、蜘蛛網膜の肥厚の程度は、静注例の最も肥厚の強いものと同様で、そのうえに細胞浸潤が強く、多核白血球も少数ながら見受けられた。肥厚は静注例と同様に外層梁材細胞双方の増殖であるが、範囲は静注例に比して広汎であり、視交叉部から交叉槽にかけて最も強く、次で脳底全体に及び、小脳延髄槽、小脳表面および脳溝内、橋槽から延髄下面に亘つても軽度ながら認められた。この様な所見は 0.5g 静注例のそれと似ている。大槽内反復注入には 1% ドミアン液を用いたが (1% 以上に濃度が高いと死亡する)、蜘蛛網膜の肥厚は軽度ながら広汎に認められ、浸潤せる細胞も多くなく、1 回量 0.1~0.3g, 3~6 ヶ月静注例と似ている。

2. 柔 膜

概ね蜘蛛網膜の病変と一致している。柔膜は正常では 1~2 層のごく薄い結合組織細胞膜であるが、蜘蛛網膜の病変が強い場合 (No. 35, 36, 37) には、柔膜は数層に増殖し、脳実質との境界は不鮮明となり、しばしば浮腫が認められる。No. 36 (Fig. 13) のごとく蜘蛛網膜に細胞浸潤が強い場合には、肥厚せる柔膜組織にも同様の細胞浸潤が認められた。

3. 血 管

大量投与例 (No. 35, 36, 37) ならびに直接投与例では、柔膜血管の拡張、充盈が強く、とくに脳底に著明である。しかし側頭部、穹隆部の血管も拡張している。少量の長期投与例では、一部 (No. 31, 33) に拡張が見られるにすぎない。血管壁の肥厚は殆ど認められない。No. 33, 35 の脳底動脈中膜がやや肥厚、No. 32 では脳底動脈外膜が硝子化している。

II. 脳室脈絡叢の組織学的変化

脈絡叢には種々の変化が起る。最も特異的な変化は脂肪細胞出現と血管の変化とである。

1. 脈絡叢間質への脂肪細胞出現

長期間静注例に於て脈絡叢間質結合組織内に多数の脂肪細胞が出現する (Fig. 18, 19, 20)。軽度の場合には脂肪細胞が孤立性に、または数個集合して存在し、或は

絨毛長軸に沿つて結合組織内に一列に並び、棍棒状を呈する。最も著しい場合には脂肪細胞が全間質を占領し、そのために間質は圧排され、ヘマトキシリン・エオジン染色ではその存在を認め難くなり、脂肪細胞の外側を囲むごとく叢上皮細胞が列び、一見上皮細胞で包被せられた脂肪腫の如き観を呈する。此の様な変化の最も強い例では、4 つの脳室脈絡叢間質の殆ど全部が脂肪細胞によつて占められている。この脂肪細胞の形状は通常脂肪組織に見られるものと同じで、やや大形且つ殆ど皆一様の大さであり、周辺に圧排された紡錘形の核を有し、發育途上のものは殆ど見当らず、いわゆる脂肪変性像とは明らかに区別される。この細胞はズダンⅢ染色により脂肪細胞なることは明らかであり、また上皮細胞が膨脹したのではなく、間質結合組織中に出現せるものなることは、アザン染色によつて脂肪細胞群と、それを囲む上皮細胞層との間に、圧排せられた極めて薄い結合組織層が明らかに証明せられ、かつこれは脂肪細胞集団の一侧のみでなく、必ず両側もしくは全周に認められることから確実である (Fig. 22)。かかる脂肪細胞出現はどの脳室の脈絡叢に特に多いということはなく、どの脈絡叢にも認められ、又一つの叢でも部位により認められない部もあつた。また絨毛の先端部と根部とでは、どちらかといえば先端部に多く、その為に先端部が嚢状に膨大していることが多い (Fig. 18, 19)。多くの場合脂肪細胞の大集団部の上皮細胞は内部から圧排され、やや扁平となつてゐるが、核の濃縮、脱落などの変性像は少なく、大体正常構造を保つている。

この脂肪細胞の出現と量、期間との関係は第3表に示すごとく、静注開始後 1 ヶ月目から出現しはじめ、3 ヶ月以上の静注例では全例に多少とも出現し、期間が長いほど著明であつた。最も多量に出現し、殆ど全間質を占めていたのは 0.1g, 3 ヶ月静注例および 0.1g, 10 ヶ月静注例 (Fig. 18, 19) の 2 例である。大量 0.5g 静注例には、脂肪細胞が出現してはいるが多くない。従つて薬量と脂肪細胞の出現とは平行関係がなく、むしろ注射期間に比例した (Tab. 3)。正常家兎および大槽内注入例 (期間が短い) にはこの出現は認められなかつた。脈絡組織に於ては、唯 1 例 (No. 23) の第Ⅳ脳室脈絡組織に小脂肪腫様の変化が見られた (Fig. 17)。

2. 脈絡叢の血管の変化

脈絡叢は血管に富む。6 ヶ月以上の静注例では、僅かながら動脈内膜の変化がみられる。即ち内膜の核の

Table 3. Fat cells in the interstitium of plexus chorioideus

Term(months) Dose(per kg)	10 (days)	1	3	6	10
0.1g	—	±	++	+	++
0.3	—	—	++	++	++
0.5	—	+	+	+	
Cases infused by cisternal puncture	—				
Normal cases	—				

数が増加し、濃染する。しかし内膜の肥厚は著明でない。とくに内膜の肥厚のために管腔が狭小となり、閉塞するような例はなかつた。外膜はやゝ肥厚し、外膜細胞の核は大型となる。

注目すべきは静脈内容の鬱滞である (Fig. 23)。この変化は最長期間投与例 3 例 (No. 30, 0.1g, 10 ヶ月静注例, No. 33, 31, 0.3g, 10 ヶ月静注例) に見られた。叢静脈は著しく拡張し、細小静脈から毛細管に至るまで拡張し、ときに蛇行する。その内容は血漿のごとき濃い漿液で充たされ、赤血球はない。大静脈に赤血球の見られるところもあるが、染色性は不良である。甚だしい部では、血管から漿液が流出して間質結合組織間に浸入している。このような血管では内膜細胞が円味を帯び、大形となり (Fig. 24)、又大静脈の外膜は肥厚する。これは恰も長期静脈内容が鬱滞した結果生じたものゝ如くである。その部の叢上皮細胞は萎縮し、或は膨化し、空泡を欠く。間質結合組織は硬化像が著明である。動脈はやゝ充血せるものもある。出血はない。この変化は 3 例共に側脳室脈絡叢に見られたものであつて、1 例のみ第Ⅲ脳室叢にも見られた。

3. 脈絡叢上皮細胞の変化。

叢上皮細胞は正常家兎では骸子形単層であつて、核は大きく円形でクロマチンに富む。各細胞の大きさはほぼ均一である。本実験のヘマトキシリン・エオジン染色像では、上皮細胞の変化は大体次の 3 型に分類される。第一は原形質が増加し、空泡を有せず、細胞は大形となり、多角形となる。細胞の境界は明瞭である。第二は核周辺の空泡が増大して原形質の大半を占め、さらに増大して細胞が大形となる。空泡の増大とともに、細胞は扁平となり、更に多角形、円形、或は縦に長くなる。細胞の境界は概ね明瞭である。第三は細胞が膨化し、原形質は染色不良で、境界が不鮮明となり核は正常と変りないものもあり、核濃縮を起すものも

ありなど様々で、核脱落もある。全例を通じていえることは、此の様な上皮細胞の変化が、同一個体でも各叢一様でなく、且つ個々の叢に於ても、部位により正常の部もあれば、著明な変化のある部もある。

1 ヶ月以上静注例では、ところどころに大型に腫脹せる上皮細胞が見られる (第 1 型)。しかし薬量、注射期間との関係は見出されない。No. 36 では上皮細胞が著しく腫脹し、やゝ papillomatös であつた。

原形質内空泡は正常例でも、静注例でも、大槽内注入例でも、すべてに見出され、薬量、注射期間との関係は明らかでなかつたが、一般に第Ⅳ脳室叢に多く、第Ⅲ及側脳室のものに少なかつた。

前述の間質結合組織内脂肪細胞の出現と、上皮細胞との関係は、脂肪細胞が多くても、それを被う上皮細胞の変化は殆どなく、内方から圧排されている場合にも形状がやゝ扁平化せるのみで、核の変化などは見られなかつた。

上述の第Ⅲ型は上皮細胞の退行変性と考えられ、これが見られたのは No. 30 (0.1g, 10 ヶ月静注例)、No. 34 (0.3g, 10 ヶ月静注例)、No. 35 (0.5g, 3 ヶ月静注例)、No. 36 (0.5g, 16 日静注例)、No. 37 (0.3g, 5 ヶ月静注例) などで、長期または大量投与例であるが、このうち No. 30, No. 36 をのぞいては、いづれもごく一部分にのみこの変化が見られた。前述の叢静脈内容の鬱滞のある部の上皮細胞には、いづれも退行変性があり、一部癉変の傾向が見られた (No. 30)。

4. 間質結合組織の硬化。

脈絡叢は結合組織の少いところであるが、長期投与例、なかでも静脈鬱滞が見られる例では、その静脈附近に硬化像が見られる (Fig. 23)。正常家兎でも、老令となると硬化が見られるが、今の場合の硬化はそれよりもつと著しい。

5. 脈絡叢細胞浸潤。

全例を通じて著明な炎症性細胞浸潤はなかつた。蜘蛛網膜および脈絡叢の変化が強いNo. 30, No. 35, などでは、多少の淋巴细胞, プラズマ細胞が見られたが、特に増加しているとはいえない程度であつた。

6. その他の変化

脈絡叢間質内の痙攣形成, 石灰沈着, 色素沈着などは見られなかつた。

Ⅲ. 脳室上衣細胞.

脳室上衣細胞の変化は概して軽度であつた。上衣細胞は切片の方向によつて、重層、肥厚しているごとく見えるので、注意を要するが、No. 30 (0.1g×6ヵ月)の第Ⅲ、Ⅳ脳室蓋に上衣下小出血があり、上衣細胞は数層に増殖しており、No. 36 (0.5g×16日)の第Ⅳ及側室上衣も同様の所見を呈している。又No. 35 (0.5g×3ヵ月)の側室上衣の一部が肥厚しているのが見られた(Fig. 16)。直接注入例では、No. 42で第Ⅳ脳室上衣細胞が浮腫を伴い、上衣下膠細胞の増殖が見られた。

Ⅳ. 軟膜の変化と脈絡叢の変化との関係.

1回量0.1, 0.3gの1～3ヵ月投与例に見られるごとく、脈絡叢間質内脂肪細胞出現は、蜘蛛網膜の変化が現われる前にすでに起つている。長期投与例では、例外なく脳底蜘蛛網膜が肥厚しているが、その様な例では脈絡叢の脂肪細胞出現、間質結合組織の硬化、ないし静脈内容の鬱滞がある。柔膜に充血がある場合には叢血管も充血していることが多い(0.3g×1ヵ月, 0.5g×16日, 0.5g×3ヵ月, 直接注入例)。また蜘蛛網膜下腔に出血がある場合に、脳室内にも血球が流出していることがある(No. 31, No. 36)。かゝる所見よりして、投与3ヵ月以内では、叢の変化は蜘蛛網膜の変化に先行し、6ヵ月以上では叢の変化と蜘蛛網膜の変化とは平行すると考えられる。

第6章 考 察

サルファ剤を経口的、ないし経静脈的に投与して、その全身的影響を病理組織学的に検索した報告は多いが、その多くは肝、腎、脾、骨髓、血液などについてであり、脳神経系についてはLittle, Blankenhorn, Bieter, Rosenthal などにより末梢神経障害、視力障害が報告されているだけである。ことに脳室・髄膜系に及ぼす影響について研究した報告は殆どなく、わづかに松田らが筆電を用いてドミアンを経口的に当剤0.1, 0.3, 0.5gを最長1ヵ月間投与して、他の臓器とともに脳の変化に言及して、0.5g 1ヵ月間投与例で、髄膜に充血を生ずることを報告しているにすぎない。

血液中のサルファ剤が髄液中に移行するにあつては、血液髄液関門の制約をうけるものと考えられ、この関門は脳室脈絡叢(Schmidt)および広く蜘蛛網膜下腔内壁を形成する軟膜(飯塚)であると想定され、真下はサルファ剤の関門透過はその本質に於て透過および拡散であるとしている。サルファ剤以外の、たとえば色素などを使用しての多くの実験からしても、サルファ剤の髄液移行部位は脈絡叢と軟膜であると思われる。

一方サルファ剤を髄液腔内に直接注入した実験的、臨床的研究は多数あり、その多くは、直接注入は中枢神経系ならびにその被膜に諸種の病変を起すとの理由によつて否定的見解を示している(Wilson, 鳥居, Little, Merritt, Pette u. Kalum, 金野)。

本実験に於てはドミアンを当剤0.1, 0.3, 0.5gづゝ経静脈的に最長10ヵ月間に亘つて投与したが、当剤0.1ないし0.3gは臨床量であり、0.5gはそれを超えた大量である。これらの量は飯塚、金野以下多数の実験によれば、髄液内濃度を充分に高く保持し得る量であり、髄液中のサルファ剤濃度は飯塚の透過限界濃度に達しているものと考えられ、かゝる高濃度のサルファ剤が長期間たえず脳室・髄膜系を洗うこととなる。

私はこの様な条件のもとに諸種の期間に亘つてサルファ剤を投与された家兎脳を病理組織学的に検索したが、最も注目すべき所見は、長期間静注例では脳底部(主として交叉槽から視神経交叉附近)、上矢状洞周辺部、前及び後脳静脈周辺にわたる蜘蛛網膜炎と脈絡叢の変化とである。大量静注例ではそれに蜘蛛網膜下出血が加わる。

此の際の蜘蛛網膜炎は、実験期間の長短、投与量の多少によつて程度の差はあるが、概して同様の型をとつており、これはSchleussing, Gieseのいう非特異性非感染性蜘蛛網膜炎の像であつて、Schleussingの亜急性期、慢性期および一部は肉芽形成期の所見にあたる。かゝる変化はドミアン大槽内直接注入例と基本に於て甚だ似ており、上記変化が髄液内移行ドミアンによつて起つたものであることを示している。

1回量0.1ないし0.3g静注例では持続3ヵ月までは蜘蛛網膜の変化は現われないが、これはこの位の時期には血液髄液関門での正常の透過制限が保たれておりその時の濃度では髄液中のサルファ剤が蜘蛛網膜に何等変化は及ぼさないことを示している。

しかし之等の量を6ヵ月以上10ヵ月に亘つて持続的に投与した場合には、蜘蛛網膜の変化が漸次強くなるの

であつて、その理由は次の2点にあると考えられる。第1には軽微な刺激の長期持続によつて一旦蜘蛛膜に軽微な病変が起ると、その部の血液髄液関門の透過性が高まり、髄液中のサルファ剤の濃度が増し、その結果ますますその部の蜘蛛膜の病変が強くなるという可能性である。蜘蛛膜に病変が起つた時にその部の関門透過性が高まることは、多くの学者によつて（飯塚金野、岡崎）臨床的、実験的に証明されているところである。第2には脈絡叢の透過性の変化が考えられる。脈絡叢が髄液を産生することは古くから多数の学者が認めており（Dandy, Pettit et Girard, Spina）、また脈絡叢に血液髄液関門が存在することも認められている（Stern, Kafka）。しかして Schläpfer, Goldmann は脈絡叢は血中に輸入された毒素並に色素が中枢神経内に侵入するのを防ぐ物質を有すると考え、v. Monakow は尿毒症に於ける神経症状は、その際の有毒物質が叢上皮を傷害して中枢神経に侵入するためと推定している。この様に、脈絡叢が血中の有毒物質の髄液内侵入を防ぐ役割をなすとする考えは、現在なお重要視されている（Pentschew, Biondi）。我が国では戸田が叢上皮細胞を墨粒で直接に傷害した時に、その透過性が亢進するのを見ている。

本実験ではドミアン 0.1~0.3g を投与して、いまだ蜘蛛膜に変化が現れない時期（3ヵ月以内）に、すでに脈絡叢間質に脂肪細胞出現、血管壁肥厚、間質結合組織の硬化が現われているが、叢上皮細胞には変性像は見られない。従つて血液髄液関門は略々正常の機能を保つていると考えられる。

6~10ヵ月間投与によつて間質の変性は高度となり、従つて上皮細胞の変性が起り（部分的であるが）、その結果関門透過性が高まると、高濃度のサルファ剤が髄液中に流入すると考えられる。しかしながら近來叢上皮細胞の髄液分泌量は甚だ少ないとの研究もあり（金野）、如何程のサルファ剤が叢を通つて髄液内に流入するかは明らかでない。たゞ確実に云えることは、本実験に於て間質の変性が叢上皮の変性、蜘蛛膜の変化に比して可成り早期に発現し、かつその程度が強いことで、このことは高濃度のサルファ剤が血中から髄液中へ侵入することを防ぐのに、少くとも脈絡叢間質諸要素が密接に関係しており、しかもその毒物侵入阻止機能は甚だ強力であると考えられ、v. Monakow, Goldman らの考えを支持せざるを得ない。

ドミアン大量静注例(0.5g)は0.1~0.3g 投与例に比して明らかに蜘蛛膜への刺激作用が強く、この場合の

変化は大槽内直接注入例と甚だ似ており、また Link, Merritt, Kenedy, 鳥居らの大槽、腰髄腔へのサルファ剤の直接注入による所見とも一致しているが、大量静注例では透過限界濃度を越えた量が髄液内に移行したことが推定され、実験所見よりして移行門戸はやはり脈絡叢および柔膜であると考えられる。

本実験に於て蜘蛛膜病変の好発部位は大抵一定しており、最も著しいのは脳底、ことに交叉槽から視神経交叉にかけてであつて、6ヵ月以上の静注例では全例に認められ、ついで上矢状洞周辺から大脳静脈槽、前及び後鼻静脈周辺などに認められた。一般に蜘蛛膜の病変が脳底、ことに交叉槽から視交叉附近に好発することは、臨床的、実験的に多くの学者が認めており（Schleussing, 井街、水田、小関）、その理由として、水田は髄液中の有害物は拡散、重力、髄液交流によつて脳底に移動するとし、小関はその他に脳底槽が広いために、そこに有害物が集積するといふ、渡辺は髄液吸収路の要所である交叉槽部で髄液の流れが一時停滞して、その部に病変を起し、そのために更に髄液の停滞を助長すると考えている。本実験に於ても、高濃度のサルファ剤を含む髄液が、その吸収路である脳底前部に向つて各所より集積停滞するために、こゝに強い変化を生ずるものと考えられる。それとともに上矢状洞およびその附近の大静脈周辺にも蜘蛛膜の病変が見られることは、髄液が脳底前部から吸収される以外に上矢状洞および大静脈附近からも髄液が吸収される（Spina, 小関, 林, 金野）からであろう。

附. 脈絡叢間質内脂肪細胞出現に就いて。

すでに述べたごとく、本実験に於て脈絡叢間質内に著明な脂肪細胞の出現が認められたが、1ヵ月以上の静注例には多少ともこの傾向が見られ、投与期間が長くなるに従つて著明となり、症例によつては4つの脳室脈絡叢の間質は全く脂肪細胞で占められ、恰も脂肪腫のごとき様相を呈した。

この様な変化は文献的に記載が甚だ少ない。脈絡叢の病理に関する研究として古來定評のある Ciaccio u. Scaglione, Schläpfer, Askanazy, Tssiminakis, Finlay, Zalka, Becker (1939) および Biondi (1957) などの論文にはかかる所見の記載がない。たゞ Ernst Haeckel (1859) が間質の Progressive Metamorphose の一型として Fett-Neubildung の項を設け、本例と同様の記載をしているが、Haeckelはこの様な所見は極めて稀なものであるとし、人体で肥胖症を伴

う酒客の1例とその他1例を報告した。最近 Biondi (1957)はこの2例の他さらに脂肪腫をも含め人体で6例の報告を集めている。また Windholtz は叢間質の脂肪について、人体で詳細に研究しているが、本例と同様の所見の記載はない。Windholtz の Subepitheliale Fetttropfenは脂肪滴であり、本実験例は脂肪細胞であつて、全く異つたものである。また叢間質結合組織の脂肪変性については多くの記載があるが(服部, Windholtz), Haeckel も明らかに区別しているごとく両者は全く異つたものである。勿論実験的に加へる変化を作製し記載したものではなく、おそらく私が最初ではないかと考える。脈絡叢と脂肪との関係については多くの研究があり、脈絡叢が脂肪代謝に密接な関係を有することが知られている。正常脈絡叢上皮細胞の空胞内にメダン可溶性物質の存することは旧くから知られており (Ciaccio u. Scaglione), 花房は上皮細胞内および間質内脂肪は年令により変化することを認め Windholtz は叢の脂肪を上皮内に生ずるもの、上皮下 (Subepithelialgebewe) に生ずるもの、および間質内に生ずるものと区別し、間質内に生ずるものとして結合組織細胞(脂肪変性)、血管壁、淋巴管壁、叢囊腫中(脂肪滴)に見られるとし、人体の脈絡叢は非常に活潑な脂肪代謝を営んでいるという。そして個体の年令、既往症、死因によつて異り、尿毒症、糖尿病、胆血症動脈硬化、急性伝染病、脳軟化症、一般脳疾患、白血病、Amaurotische Idiotie、ゴーシェ氏病に多く見られると述べている。また脈絡叢に Xanthom, Cholesteatom などが好発することも多くの学者に認められている。かくのごとく脈絡叢と脂肪との関係は極めて密接なものがあり、本実験のごとく強い化学的傷害が脈絡叢に与えられた場合、叢間質に脂肪細胞が現われ得ることは十分に考えられることである。しかしながら一般の脂肪変性でなく、また脂肪滴としてでもなく何故に極めて稀な脂肪細胞集団という型をとるかにについては尚多くの研究を要すると考えられ、こゝでは、かかる稀な型の変化が、家兎に於て実験的に多数作製し得たことを報告するにとどめる。

第7章 結 論

家兎を用い、経静脈的に10%ドミアン溶液を当妊 0.1, 0.3, 0.5g 宛連続 1, 3, 6, 10ヵ月間投与して、その脳室・髄膜系に及ぼす影響を病理組織学的に検索し次の結果を得た。

1. 当妊 0.1, 0.3g 投与群では、3ヵ月以内では蜘蛛

網膜に病変を与えない。6ヵ月以上10ヵ月投与により主として脳底(交叉槽周辺)、ついで上矢状洞周辺の蜘蛛網膜に肥厚を来す。当妊 0.5g 投与群では短時日で広汎な蜘蛛網膜炎を起す。

2. 脳室脈絡叢の変化は蜘蛛網膜の変化に先行し、1～3ヵ月投与によつて間質の退行変性、間質内脂肪細胞などが現われはじめ、静注期間の延長とともに変化が著明となる。

3. 本実験で長期静注例に屢々見られた脈絡叢間質内への脂肪細胞出現を実験的に作製したのは私が最初であると思う。

擲筆するに臨み、終始御懇篤な御指導、御校閲を戴いた荒木千里教授並に本研究に対して数々の御助言、御教示を戴いた大阪赤十字病院外科医長森文雄博士、研究科医長濱谷温博士に衷心より謝意を表する。

LITERATURE

- 1) 荒木千里：頭部外傷に関する吾々の研究二・三 医学, 4, 8, 1948.
- 2) Askanazy S.: Zur Physiologie u. Pathologie der Plexus Chorioidei. Verhandl. d. Deutsch. Path. Gesellsch., 17, 5, 1914.
- 3) Becker, G.: Beiträge zur Orthologie u. Pathologie des Plexus Chorioidei u. des Ependyms. Beiträge zur Pathologischen Anatomie u. zur Allgemeine Pathologie, 103, 457, 1939.
- 4) Bieter, R.: Nervous Injury Produced by Sulfonamide. J. A. M. A., 116, 2231, 1941.
- 5) Biondi, G.: Pathologische Anatomie u. Histologie der menblanöse und der nervöse Wände der Hirnventrikel. Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie (Lubarsch u. Henke), XIII, 4, 826, 1957.
- 6) Blankenhorn, M. A.: Ann. Int. Med., 20, 423, 1944.
- 7) Bliss, E. A. & P. H. Long: : ズルファニールアミド剤の臨床と薬理. 文部省科学局, 62, 1939.
- 8) Ciaccio, C. u. S. Scaglione: Beiträge zur zellulären physiopathologie des Plexus Chorioidei. Beiträge zur Pathologischen Anatomie u. zur Allgemeine Pathologie, Ziegler, 55, 131, 1913.
- 9) Dandy, W. E. & K. D. Blackfan: An Experimental and Clinical Study of Internal Hydrocephalus. J. A. M. A., 92, 2012, 1929.
- 10) Findlay, J. W.: The Chorioid Plexus of the Lateral Ventricle of the Brain. their Histology, Normal and Pathological. Brain, 22,

- 160, 1899.
- 11) Giese, W.: Die eitrigen Hirnhautentzündung und ihre ätiologische Differenzierung. Beiträ. Path. Anat., **109**, 229, 1941.
- 12) Goldmann: Experimentelle Untersuchungen über die Funktion des Plexus chorioideus und der Hirnhäute. Arch. Klin. Chir., **101**, 735, 1913.
- 13) 金野嶺: 髄液・髄膜の諸問題. 日・耳・鼻, **57**, 12, 1167, 1951. 病態生理学体系, 8, 91, 1957. 日本医事新報, **1576**, 2831, 1951.
- 14) 林義之: 脳脊髄排導淋巴系の研究. 京都医学雑誌, **40**, 1, 1943.
- 15) 服部貞吉: 間質組織の脂肪変性. 日・病・誌, **7**, 53, 1917.
- 16) Haeckel, E. v.: Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie der Plexus chorioideus. Virchow's Arch. für Path. Anat. **16**, 253, 1859.
- 17) Herrschen, F.: Tumoren des Zentralnervensystems und seiner Hüllen. Handbuch d. Spez. Path. Anat. u. Hist. (Lubarsch-Henke), **XIII**, 3, 757, 1957.
- 18) 花房正三: 家兎及び人脳室室脈絡叢の脂肪に就いて. 日新医学, **30**, 439, 1941.
- 19) 市川篤三: ドマツク博士の新サルファ剤 Supronal "Bayer" について. 日本臨床, **9**, 522, 1951.
- 20) 飯塚積: 髄膜炎に対するサルファ剤投与方法の基礎的研究. 日新医学, **38**, 353, 408, 1951-52.
- 21) 井筒謙: 脊髄嚢性視神経萎縮症に於ける視交叉附近の変化とその意義について. 倉敷中央病院年報, **18**, 47, 1944.
- 22) Jauernek, A. u. W. Gueffroy: Prontsilnachs weiss in Liqueur. Kl. W. Schr., **44**, 1544, 1937.
- 23) Kafka, V.: Liquorentstehung. Dtsch. z. Nervenhe., **146**, 35, 1938.
- 24) Kennedy, F.: Arachnoiditis and Paralysis Following Spinal Anaesthesia. J. A. M. A., **102**, 655, 1945.
- 25) 久保郁哉: 邦製 Gantrisin の内科的応用. 最新医学, **6**, 306, 1951.
- 26) 木村清寿: 各種脳膜炎の組織学的研究. 日・病・誌, **10**, 366, 1920.
- 27) Little, S. C.: Toxic effects of sulfonamide on the nervous system. J. A. M. A., **119**, 167, 1942.
- 28) Marshall, E. K. et al: Para-aminobenzene sulfonamide (Absorption and Excretion). J. A. M. A., **108**, 953, 1937.
- 29) 真下啓明: 化学療法剤の体内活動機転に関する研究(2)スルフォンアミド剤の髄液内移行について. 日新医学, **36**, 401, 456, 1949.
- 30) 増田強三, 松永守雄: 新サルファ剤 Supronal および Marbadal の外科領域における応用. 日本臨床, **10**, 1952.
- 31) 松田清: Sulfamin 剤 (Domian) の家兎生体殊に血液に及ぼす影響. 日・血・誌, **17**, 243, 1954.
- 32) Merritt, H. H.: The Cerebrospinalfluid. Saunders Co. p. 220, 1937.
- 33) 水田厚生: 家兎蜘蛛膜下腔内墨汁注入による墨汁の頭蓋内に於ける分布について. 臨床眼科, **6**, 1034, 1952.
- 34) Monakow, P. v.: Urämie u. Plexus chorioideus. Schweitz Arch. Neur., **13**, 515, 1923.
- 35) 諸橋鉄弥: ウラニン注入による脳脊髄液の吸収及び環流に関する臨床的, 実験的研究. 日・外・誌, **31**, 235, 1930.
- 36) 岡崎忠夫: 頭部外傷における Sulfadiazine の髄液内移行. 精神々経学雑誌, **54**, 161, 1952.
- 37) 沖中重雄, 久保郁哉: サルファ-4, 5-ジメチルピリミジン及びイルガフエンの内科的応用について. 臨床, **3**, 557, 1950.
- 38) 小関光尚: 脳脊髄液の循環に就いて. 神経学雑誌 **14**, 207, 299, 1919.
- 39) Pette, H. u. H. Kalm: Handbuch der Inneren Medizin, 4 Aufl., V. 3, 225, Springer, 1953.
- 40) Pentschew, A.: Intoxikation. Handbuch der Spez. Path. Anat. u. Hist. (Lubarsch-Henke), **XIII**, 2, B, 1957.
- 41) Rosenthal, S. M.: Some Toxic Effects of Repeated Administration of Sulfonamide to Rabbits and Chickens. Publ. Health. Rep., **54**, 96, 1939.
- 42) 坂本義美: 小児赤痢のドミアン療法. ドミアン文獻集, 第1輯, 28.
- 43) 佐々貫之他: 新サルファ剤の経験と疑問を語る. 臨床, **2**, 218, 1949.
- 44) Sarnoff, S. T.: 最新医学, **5**, 168. (J. Urol. 55, 417, 1948.)
- 45) Schleussing, H.: Meningitis, Handbuch d. Spez. Path. Anat. u. Hist. (Lubarsch-Henke), **XIII**, 2, A, 40.
- 46) Schläpfer, V.: Ueber den Bau und die Funktion der Epithelzellen des Plexus chorioideus, Ziegler's Beiträge, **4**, 101, 1905.
- 47) 清水圭三: Irgafen による泌尿器疾患の治療例について. 日本臨床, **12**, 188, 1954.
- 48) 白羽弥右衛門他: 邦製ガントリジンの使用経験. 最新医学, **6**, 622, 1951. Nu-445 と TB-698, 最新医学, **5**, 168, 1950.
- 49) Spina: Untersuchungen über die Resorption des Liquor bei normalen und erhöhten intracranialen Druck. Arch. für Physiol., **83**, 1900. Experimentelle Untersuchungen über die Bildung des Liquor cerebrospinalis. Pflügers Archiv für Physiol., **76**, II, 4, 1899.

- 50) Stern, L.: Z.bl. Neur. **51**, 752, 1929.
- 51) Schmidt, W.: Die Permeabilität der Blut-Liquor-Schranke für Sulfonamide. Kl. W. Schr. **18**, 150, 1939.
- 52) 垂水正保: 血液髄液関に関する研究 (2. Pron-tsil および Aktisol の脳膜透過性に就いて). 大阪医学雑誌, **37**, 271, 1938.
- 53) 戸田三郎: 脈絡叢上皮細胞の意義に就いて. 日新医学, **30**, 127, 193, 363, 1161, 1941.
- 54) 鳥居恵三: 脳脊髄腔内注入療法は危険が多い. 医学, **4**, 113, 1948.
- 55) 土屋文雄: Sulfa 化合物大量衝撃療法の血液・脳脊髄液及び尿中に於ける薬剤濃度. 皮膚泌尿器学雑誌, **46**, 90, 147, 1939.
- 56) Tssiminakis, C.: Zur pathologischen Histologie des Plexus chorioidei. Wien. Kl. W. schr., **16**, 105, 1903.
- 57) Wilson, G.: 脊髄腔内投薬の危険. 臨床内科小児科, **4**, 573, 1949.
- 58) Windholtz, F.: Die Lipoidose des Menschlichen Adergeflechtes. Verhandl. d. Dtsch. Path. Gesellsch., **25**, 353, 1930.
- 59) 渡辺三喜男: 諸種頭蓋内疾患に於ける蜘蛛膜の組織学的変化及びそれより見たる現束交叉部蜘蛛膜炎. 日・外・誌, **51**, 59, 1950.
- 60) Yaskin, H. A.: Neuropsychiatric Complications Following Spinal Anaesthesia. Am. Int. Med. **23**, 184, 1945.
- 61) 古馴信安: 家兔脳膜内皮細胞が其实験的脳膜炎に対する態度に就いて. 並に脊椎動物脳脊髄膜内皮細胞の組織学的研究. 京都医学雑誌, **17**, 163, 1920.
- 62) 頼島元: 所謂蜘蛛膜炎 (頭蓋腔内) の成立機序に関する実験的研究. 日外宝, **22**, 625, 1953.
- 63) Zalka, E. v.: Beiträge zur Pathohistologie der Plexus chorioideus. Virchow's Arch., **267**, 379, 399, 1928.

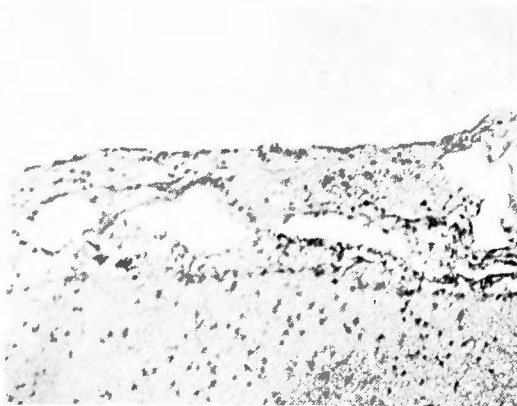


Fig. 1 Normal arachnoid at cisterna chiasmatis. $\times 240$

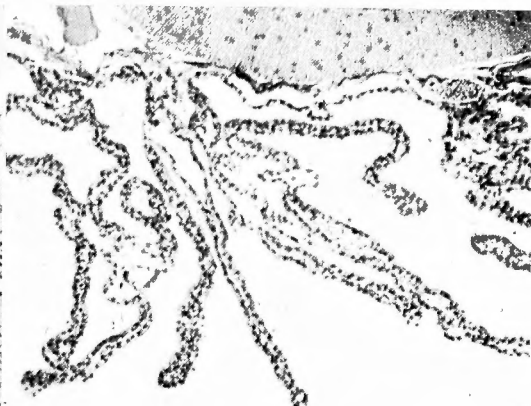


Fig. 2 Normal choroid plexus at III ventricle. $\times 240$



Fig. 3 Higher magnification of Fig. 2. Some epithelial cells have vacuoles neighbouring their nuclei. $\times 540$

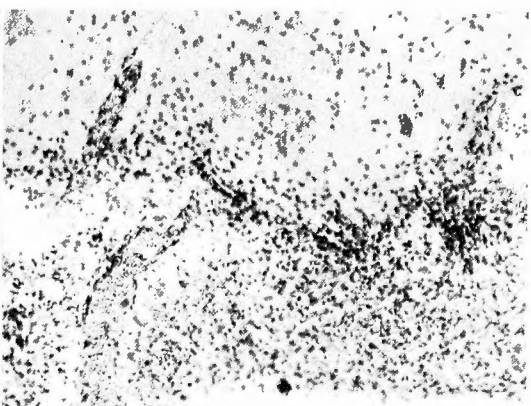


Fig. 4 Thickened arachnoid with round cell infiltration and haemorrhage. No. 43 (a case of direct administration of Domian by suboccipital puncture). $\times 240$

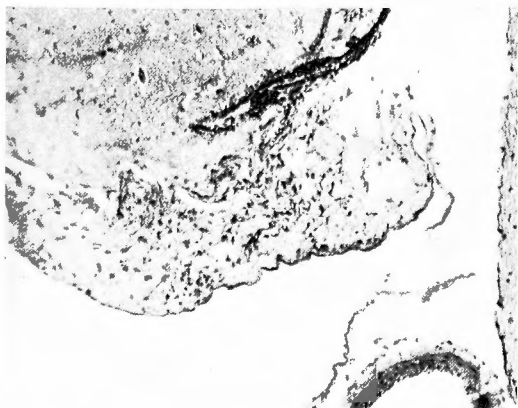


Fig. 5 Slightly thickened arachnoid. Slight proliferation of trabecular tissue at cisterna chiasmatis. No. 38 (0.1g $\times$ 3months). $\times 240$

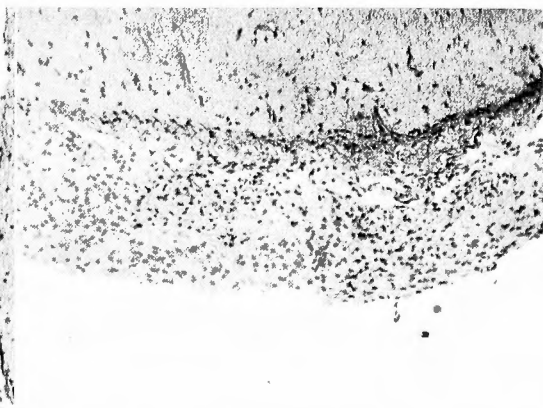


Fig. 6 Thickened arachnoid with proliferation of endothelial cells at cisterna chiasmatis. No. 30 (0.1g $\times$ 10months). $\times 240$



Fig. 7 Thickened arachnoid looking like a granulation tissue at cisterna chiasmatis. No. 31 (0.1g×6months). ×240



Fig. 8 Thickened arachnoid with round cell infiltration around sinus sagittalis sup. No. 31 (0.1g×6months). ×240



Fig. 9 Thickened arachnoid with small cysts around sinus sagittalis sup. No. 32 (0.3g×6months). ×240

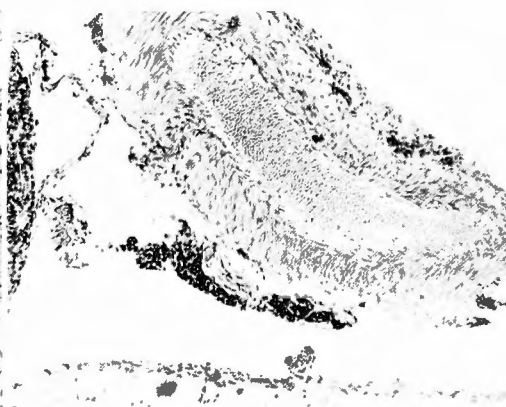


Fig. 10 Round cell infiltration in perivascular tissue and arachnoid. No. 35 (0.5g×3months). ×240

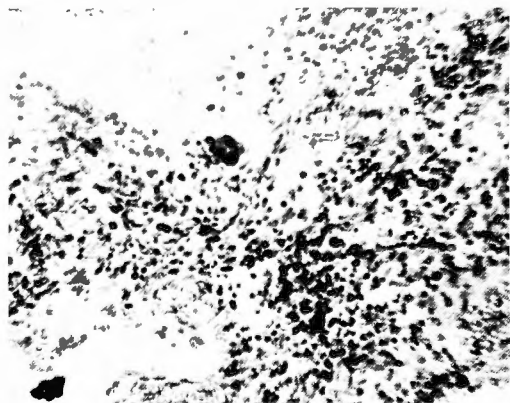


Fig. 11 Round cell infiltration (lymphocytes, plasma cells and large mononuclear cells) in thickened arachnoid of cisterna chiasmatis. No. 35 (0.5g×3months). ×360

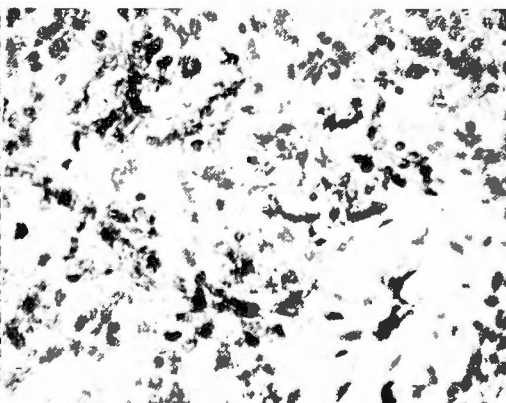


Fig. 12 Thickened arachnoid. Higher magnification of Fig. 7. ×540



Fig. 13 Thickened pia mater with subarachnoidal haemorrhage. No. 36 (0.5g $\times$ 16 days). $\times$ 360



Fig. 14 Subarachnoidal bleeding with infiltration of red blood cells into the medulla oblongata. No. 36 (0.5g $\times$ 16 days). $\times$ 240



Fig. 15 Subarachnoidal bleeding in cisterna interpeduncularis. No. 36 (0.5g $\times$ 16 days). $\times$ 100

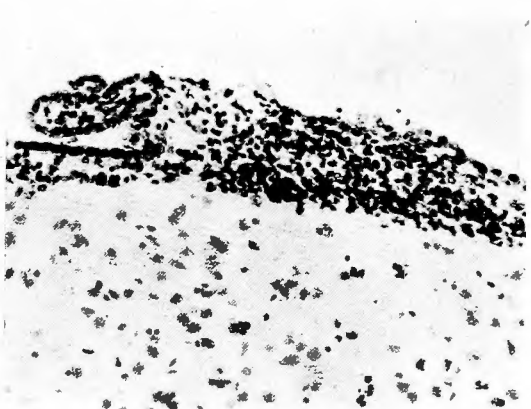


Fig. 16 Proliferation of ependymal cells in the wall of lateral ventricle. No. 35 (0.5g 3 months). $\times$ 360



Fig. 17 Fat cells in tela chorioidea of IV ventricle looking like a lipoma. No. 32 (0.3 $\times$ 6 months). $\times$ 360

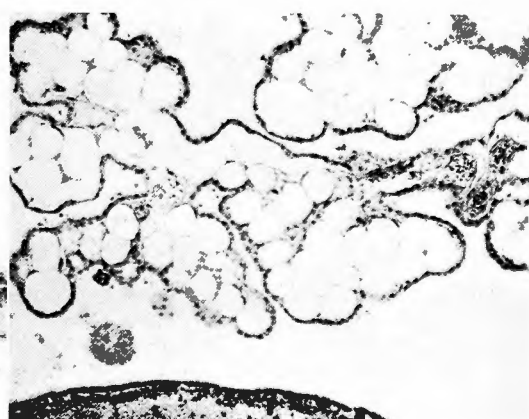


Fig. 18 Numerous fat cells in interstitial tissue of plexus chorioideus of lateral ventricle. No. 33 (0.1g $\times$ 10 months). $\times$ 240



Fig. 19 Numerous fat cells in interstitial tissue of plexus chorioideus of III ventricle. No. 33' (0.1g $\times$ 10 months). $\times$ 240

Fig. 20 Fat cells in interstitial tissue of plexus chorioideus of lateral ventricle. No. 34 (0.3g $\times$ 10 months). $\times$ 240



Fig. 21 Higher magnification of Fig. 20. Epithelial cells are somewhat flat. No. 34 (0.3g $\times$ 10 months). $\times$ 540

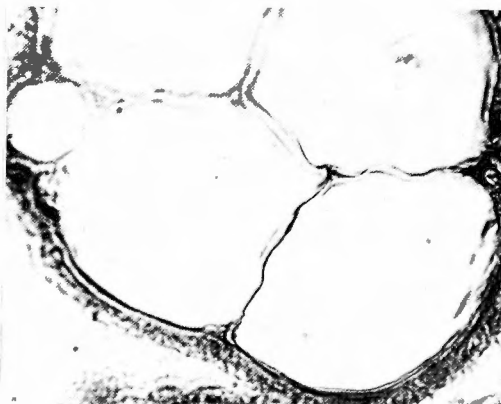


Fig. 22 Interstitial connective tissue, becoming as thin as a thread, compressed between fat cells and epithelial cells. Azan stain $\times$ 675

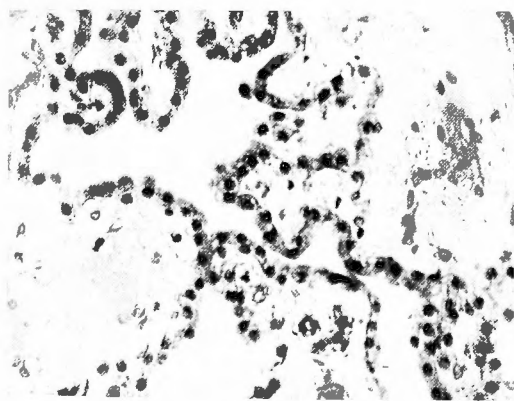


Fig. 23 Sclerosis of interstitial connective tissue of plexus chorioideus. Dilated vein filled with serous fluid. No. 33 (0.1g $\times$ 10 months) $\times$ 540

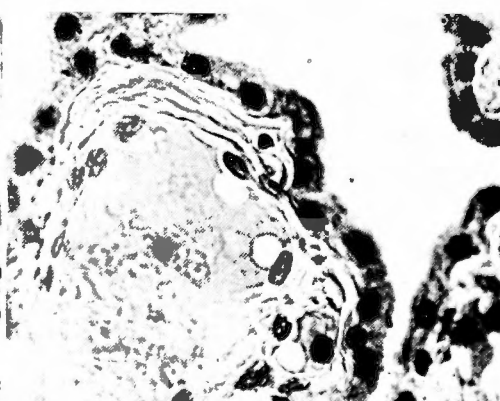


Fig. 24 Roundly enlarged nuclei of endothelial cells of a vein. No. 33 (0.1g $\times$ 10 months). $\times$ 675