

結核性髄膜炎における Varidase 使用の 2 症例

三谷宗夫 高橋昭三
札幌医科大学小児科教室 (主任 南浦教授)

Two Cases of Tuberculous Meningitis Treated with Varidase

By

MUNEO MITANI and SHŌZŌ TAKAHASHI
Department of Pediatrics, Sapporo University of Medicine
(Chief: Prof. K. MINAMIURA)

1933年 Tillet 等¹⁾は β 溶血性連鎖状球菌が、(以下 β 溶連菌と略す) 人の線維素を急速に溶解する物質を有することを認め、Streptococcal Fibrinolysin と命名した。これは Christensen²⁾ の命名による Streptokinase (以下 S. K. と略す) であり、これが血漿のオイグロブリン分画中の Plasminogen を賦活して Plasmin に変え、この Plasmin が線維素を溶解するといわれている。

一方、Sherry 等³⁾は、1931年 β 溶連菌の産生する今一つの成分、即ちデオキシリボ核酸蛋白を加水分解する物質を認め、Streptodornase (以下 S. D. と略す) と命名した。

S. K. を結核性髄膜炎に初めて応用したのは、Cathie⁴⁾ (1949年) で、死後脳底よりとつた線維素を、S. K. は融解するが、既に組織化した線維素は融解し得ない事実より、髄膜炎、特に髄腔内線維素沈着により、脳室と髄腔との交通障害を起し、脳内圧亢進症状が増加する場合、Streptomycin (以下 S. M. と略す) 単独療法による年存率を 25% から 58% に上昇し得たと述べている。他方、Lorber⁵⁾ (1950年) は S. K. 及び S. M. の併用は S. M. 単独療法と何等変りなく癒着防止及び癒着除去も出来ないといひ、Eadie 及び Naismigh も重篤な副作用を認めている。

本邦においても最近 S. K. 及び S. D. を含有する Varidase (以下 V. D. と略す) を使用した症例の報告は次第に多くなつてきているが、V. D. を結核性髄膜炎に使用した例は割合に少なく、藤井⁶⁾ の V. D. 使用により発熱、嘔吐、筋痛等の異物性髄膜刺激症状を呈し、V. D. 使用中止によりこれ等の副作用は消失したが、使用前より病状が改善されたとは思われず、ただ微熱のとれた 1 例。村上⁷⁾ の副作用は相当強度であつたが、起死回生の効果を認めた、という 2 例。長谷川⁸⁾ の V. D. 並びに S. M. の併用により、一時良好な経過を見たが、全身症状悪化のため、鬼籍に入つた 1 例に過ぎない。

われわれは Froin 徴候を示した結核性髄膜炎の患者に、V. D. 並びに S. M. を併用し良好な結果を得たので報告致します。

症例 (1)

1) 患児： 1年2月の男児。

2) 診断： 結核性髄膜炎、28年5月、肺結核と診断され某病院にて、S. M. 40g 筋注し、6月初め退院したが、同月16日頃より、悪心、嘔吐、睡眠障害等があらわれ当科を訪れた。

3) 入院時所見： 体格中等度、栄養稍々低下、皮膚蒼白乾燥し、脈搏数 110、体温 37.8°C、顔貌苦悶状、意識明瞭、大泉門は軽度緊張し、心搏動軽度亢進し、胸部に理学的所見を認めず、項部強直並びに Kernig 氏症状は陽性であつた。

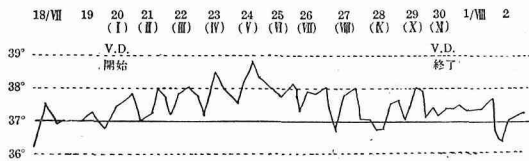
↳線胸部所見： 両肺野に血行性播種陰影を著明に認めた。

髄液所見： 第1表に示す如く細胞数極めて多く、Xanthochromie (H)、Fibrin (H) 糖量の著しい減少を見る。

4) 経過： 脊髄腔内穿刺により S. M. 100mg 毎日注入、S. M. 0.5g 筋注、I. N. A. H. の経口投与、Pasnal の静注等を実施したが、嘔吐は日に6回より10回継続し、食欲不振、睡眠障害等により羸瘦著しく、心音微弱、意識不明瞭となつた。髄液は第1表に示す如く、終圧の低下著しく、Xanthochromie (H)、Fibrin (H) で重篤な症状を示すようになった。7月20日より V. D. (1cc 中 S. K. 5,000 単位、S. D. 1,250 単位含有) 1cc を単独髄腔内に10日間注入した。髄腔内注入により、Kernig 氏症状並びに項部強直等の臨床像は、依然著明であつたが、従来諸家により報告されているような、V. D. 注入によると思われるショック症状並びに嘔吐等の副作用はなかつた。また第1図に示すように、注入第1日目より軽度の発熱を認めたが、第7日目頃より

第 1 表 髄液所見 1J. 2M (♂)

	月 日	初圧	終圧	排液	キサント クロミン	フイ ブリン	細胞数	ノンネ	ペ ン デ イ	トリプト ファン	糖
入院時検査所見	6月16日	250	150	5cc	(+)	(+)	2676/3	(+)	(+)	(+)	減少著明
	7月19日	80	0	2	(+)	(+)	5256/3	(+)	(+)	(+)	〃
7月20日 V.D. 注入→	21日	100	0	3	(+)	(+)					
	23日	120	10	2	(+)	(+)					
	27日	140	40	4	(+)	(+)	6251/3	(+)	(+)		減少著明
	30日 V.D. 終了	30日	150	40	4	(+)	(+)	3875/3	(+)	(+)	
9月5日 V.D.+S.M. 注入	8月5日	350	200	6	(+)	(+)	2360/3	(+)	(+)	(+)	〃
	9月4日	0	0								
	6日	150	30	3	(+)	(+)	3850/3	(+)	(+)		50 mg/dl
16日 V.D. 終了	8日	170	80	5	(+)	(+)					
	16日	200	100	4	(+)	(+)	850/3	(±)	(+)		
	22日	200	100	5	(-)	(+)	450/3	(-)	(+)	(+)	60 mg/dl
	3月2日	180	110	5	(-)	(-)	87/3	(-)	(+)	(-)	80 mg/dl



第 1 図

は終圧の上昇が認められ、V.D. 注入終了後第3日目頃より終圧の著明に上昇するを認めた。その間 V.D. 髄腔内注入の全経過において、髄液に多量の白い線維素の小塊による混濁を認めた。これは V.D. の作用により髄腔内に沈着せる線維素が分解され、出てきたものと思われ、この線維素分解により髄液の排出が良好となるとともに、終圧の上昇をきたしたものである。終圧の上昇をきたせる頃より嘔吐の減少、食欲の増進、睡眠良好、気嫌もよくなり、髄液では Xanthochromie, Fibrin の減少を見た。

しかしこの状態も 8月20日即ち V.D. 髄腔内注入療法完了後、21日目頃より髄液の排出不良となり、37日目頃では再びもとの重篤な状態となつたため、再び V.D. (1 cc 中 S. K. 10,000 単位, S. D. 2,500 単位含有) 1 cc を S. M. 100 mg とともに髄腔内に使用した。V.D. 注入後2ないし6時間後、前回同様軽度の発熱を認めたが、翌朝は下熱し、髄膜刺戟症状、循環器障害、発疹等の恐るべき副作用は全くなかつた。また注入後軽度の発熱があるにもかかわらず気嫌よく、食欲の増進さえ認められた。注入第1日目より、髄液の排出良好となり、白色線維小塊多量を認め、注入開始後10日目では第1表のように髄液所見も良好となり、

その後、病状の好転著しく、現在では髄液所見にわずかに細胞増加を見る他、健康児と何等変りなく、なおその経過に注意しつつ入院加療中である。

症 例 (2)

1) 患児： 8年6月の女児。

2) 診断： 結核性髄膜炎、28年4月、頭痛及び発熱あり、某医を訪れ左肺門炎との診断を受けたが、その夜から強度の頭痛、睡眠障害、悪心、嘔吐が現れ当科を訪れた。

3) 入院時所見： 体格中等度、栄養やや衰へ、体温 36.8°C、顔面蒼白やや苦悶状を呈し、口唇乾燥し、心搏動は軽度亢進していた。胸部並びに腹部には異状を認めなかつたが、頸部はやや強直し、Kernig 氏症状は強陽性であつた。

レ線所見： 全肺野に粟粒陰影を認む。

髄液所見： 第2表に示す通りである。

4) 経過： 脊髄腔内穿刺により S.M. 100 mg 毎日注入、S. M. 0.5 g 筋注、I.N.A.H. の経口投与等の治療を続け、一時、一般状態の軽快を認めたが、髄液は次第に Xanthochromie となり排液の減少を認めた。6月22日目頃では髄液全く排出されず、7月8日より興奮状態を続け、悪心強く、嘔吐頻回に及ぶようになった。

7月17日より V.D. (1 cc 中 S.K. 5,000 単位, S.D. 1,250 単位含有) 1 cc 並びに S. M. 100 mg を 10 日間注入。注入第1日目は臨床所見並びに髄液所見に著しい変化なく、第3日目頃より髄液の排出あり、その中に微細白色線維小塊を多量に認め、第4日目頃より終圧の上昇を認め、第6日目頃では、初圧の変化はあまりなかつたが、終圧の上昇著しく、Xanthochromie 消失し、嘔吐、興奮状態の軽快を

見た。副作用としては、軽度の発熱の他、何等認め得る変化なく、髄液は微細白色線維小塊で少々白濁していた。細胞数は V. D. 使用前は無数で算えきれぬほどであり、また V. D. 使用中も増加の傾向を示した。しかしこれも V. D. の中止とともに次第に減少し、意識も正常となり、現在では歩行出来るまで元気になったが、なおわれわれはその経過に注意しつつ入院加療中である。

Varidase の力値に関する実験

私達は V. D. 即ち 1 瓶中 S. K. 100,000 単位, S. D. 25,000 単位含有せる粉末を 10 cc の生理的食塩水に溶解し氷室に保存、必要時、その必要量を取り稀釈使用したので、10 日間の使用期間中 V. D. の力価がどの位になったかを中心に 2, 3 の実験を試みた。(以下の単位は V. D. 中の S. K. の単位で表す)

1) **血液凝固阻止作用**：時計皿に健康成人の血液 1 cc づつ入れ、それに各種濃度の V. D. を加え、湿潤せる容器内に室温約 18°C に放置した。円盤ゼリー状に凝固したものを \equiv 、少しでも凝固したものを (+)、全く凝血しないものを (-) とした。

その結果、V. D. は一度溶解したものは -4°C に保存しても、12 時間以内に使用しなければ力価が下り、使用しても効果がないといわれているが、第 3 表の如く日々の経過による V. D. の作用には著しい減弱を見なかつた。

高濃度に溶解した V. D. 溶液は、V. D. の酵素作用が障害されて、液血凝固阻止作用が現われず、かへつて、一時、血液は凝固を起し、時間の推移とともに、次第に V. D. の酵素作用が現われて凝固した血液を溶解する。即ち柴田⁹⁾は、V. D. 5,000 単位/cc までの高濃度で酵素作用の障害を認め、2,500 単位/cc 以下の濃度ではこの障害を認めていない。また藤井等¹⁰⁾も 2,500 単位/cc の濃度にかかる酵素作用の障害を認めている。

私達の実験では、2,500 単位/cc より 12.5 単位/cc に至る全ての濃度において一時的に、V. D. の酵素作用の障害を認めた。

また 6.25 単位/cc 以下の低濃度では対照と全く同様の結果を示し、V. D. の酵素作用は認め得なかつた。このことより髄腔内注入後の V. D. の濃度が 12.5 単位/cc 以上になるよう注入する必要があると思われる。

比較的濃度の高い 2,500 単位/cc より 1,250 単位/cc までの濃度では、V. D. の酵素作用の障害される時間が比較的長く、完全に血液が溶解されるまで 24 時間以上かかるのに反し、250 単位/cc より 12.5 単位/cc までの濃度では 1 時間後完全に血液は凝固を阻止され、24 時間後、これを顕微鏡で見ると赤血球はその姿を保持し、溶血現象は見られな

第 4 表 血餅融解作用

単 位	時 間						
	1st	1.30'	2st	3	4	6	24
5,000 単位/cc	\equiv	++	++	+	-	-	-
2,500	\equiv	\equiv	++	+	-	-	-
500	\equiv	\equiv	\equiv	++	++	-	-
250	\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	++	+	-
50	\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	++	+
対 照	\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	\equiv	\equiv

第 5 表 pH の変化における血液凝固阻止作用の態度

単 位	pH	時 間								
		5'	10'	20'	30'	1st	1.30'	2st	6	24
250 単位/cc	6.6	-	+	++	+	+	+	-	-	-
	7.0	-	-	++	+	-	-	-	-	-
	7.7	-	-	++	+	-	-	-	-	-
	8.0	-	-	++	+	+	-	-	-	-
	10.7	++	\equiv	++	+	+	+	-	-	-

第 6 表 V. D. を 100°C 30' 加温後の凝固阻止作用

単 位	時 間							
	5'	10'	20'	30'	1st	3	6	24
250 単位/cc	-	-	++	+	-	-	-	-
対 照	-	-	\equiv	+	-	-	-	-

かつた。

2) **血餅融解作用**：健康人血液を、1 cc づつ試験管に分注し、血清を分離し、得た血餅に各種濃度の V. D. 溶液を加え、37°C 孵卵器に保存して、血餅融解状態を見るに、第 4 表のとおりであつた。これは血液凝固阻止作用と異なり、高濃度ほど完全融解までの時間が早かつた。

3) **pH 及び温度**：S. K. は熱に対して比較的安定で、至適 pH は 7.3~7.6 といわれ、S. D. は熱に対して非常に不安定で、至適 pH は 7.0~8.0 といわれている。私達は V. D. を 100°C 1 時間加温後の血液凝固作用を見るに、加温しなかつたものと何等異なるところを見なかつた。pH をそれぞれ変えて血液凝固阻止作用をみるに、pH 7.0~8.0 が至適と思われる。

結 語

1) Froin 症候を示した結核性髄膜炎の 2 例の治療に、Varidase を用い、著しい副作用を見ず良好な結果を認めた。

2) Varidase 溶液は -4°C の氷室に 10 日間保存していたが、その力価は変らなかつた。

3) 試験管内での Varidase 有効濃度は 12.5 単位/cc 以上であり、6.5 単位/cc 以下では効果を認められなかつた。

(昭和 30. 7. 7 受付)

文 献

- 1) Tillet, W. S. et al.: J. Exper. Med. 58, 485 (1933).
- 2) Christensen, L. R. et al.: J. Gen. Physiol. 28, 559 (1945).
- 3) Sherry, S. et al.: Proc. Exper. Biol. & Med. 68,

179 (1948).

- 4) Cathie, I. A. B.: J. Clin. Path. 2, 73 (1949); Lancet. 1, 441 (1949).
- 5) Lorber, J.: Arch. Dis. Childh. 25, 404 (1950).
- 6) 藤井・他: 日本臨床 11, 541 (1953).
- 7) 村上・他: 小兒科診療 16, 473 (1953).
- 8) 長谷川: 実験治療 360, 13 (1952).
- 9) 柴田・他: 日本臨床 3, 207 (1952).

(本論文の要旨は第 33 回日本小兒科学会北海道地方会で発表した。)

Summary

1) Varidase was used with favorable results without side effects in the treatment of 2 cases of tuberculous meningitis with Froin syndrome.

2) Titers of the Varidase solution did not change appreciably when stored in refrigerator at -4°C for 10 days.

3) In vitro, the effective concentration of the Varidase was determined at 12.5 u/cc or over with the ineffective concentration at 6.5 u/cc.

(Received July 7, 1955)