Y. TANAKA, M.D. AND M. SATO, M.D.: PENICILLIN TREATMENT
COMBINED WITH FEVER THERAPY FOR THE
LABYRINTH SYPHILIS

迷路梅毒のペニシリン発熱（マラリア）
併用療法に就て

東京大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任 切替一郎教授）

田 中 敬 明 佐 藤 正 夫
タ ナカ ヨシ アキ サ トウ マサ フ

I 緒 言

梅毒により迷路に種々なる障碍の起こる事は、ハッチンソン（1863）が初めて之を観察した。その後多數の人々により先天性梅毒のみでなく、後天性梅毒によつても感官系難聴が起こり得ることが報告された。

梅毒の治療に關しては之を時期的に三大別出来る。即ち第一期とはサルバルサン發見以前（1910以前）、第二期とはサルバルサンの發見からペニシリンによる梅毒治療の始まるまで（1910～1943）、第三期はペニシリンによる梅毒治療期（1943～）である。尤もその治療期というものは、明確に區別出来るわけではなく、色々の治療法が重なり合っていることは、ペニシリン治療の盛になつた現在も尙、サルバルサン系の藥物が色々改良せられて、かなり廣く用いられて居るのを見ても判る。第一期はその主力が水銀劑であり、第二期にはそれが砒素化合物に變り、第三期にはペニシリンが主力となつた。

迷路梅毒の治療もこの梅毒一般の治療に應じて變化して來たものではあるが、神経系梅毒としての特殊條件の爲に、又發病時期が主に後期梅毒以後である點より、サルバルサンの髄腔内使用或は三日熱マラリア接種による發熱療法等が併用せられた。然しその治療の大道は一般梅毒の治療に従つて來ている。

梅毒に對してペニシリンが有効であることは、Mahoney が初めて之を記載した（1943）。本邦に於ても市川、並木等が、ペニシリンによる驅梅毒療法について記載し、極めて有効なる驅梅毒劑でサルバルサ

ンに比して副作用が少く、治療期間も著しく短縮され得ることを述べている。

迷路梅毒にペニシリンを初めて用いたのは Loch 及び Tucker（1948）で、その後 Tamari 及び Itkin（1951）が耳に關する梅毒のペニシリン治療について、多數例を統計的に觀察している。

本邦に於てはペニシリン出現以前に、城所の迷路梅毒についての詳細なる臨床研究があるが、吾々はペニシリンと發熱療法との併用により、より良い効果が得られるのではないかと考えた。少數例ではあるが、この併用療法を行つた患者の結果をここに報告する。

II 症例について

ペニシリンと發熱療法を併用した患者は14例で、その性別、年齢別、並に先天性、後天性梅毒に分けると第I圖の如くなる。特異と思われるのは、先天性梅毒に因するものが女性に著明に多く、その發病年齢が思春期前後に多いのに反して、後天性梅毒に因するものは男性に著明に多く、その發病は壯年期或は老年期に多い。

後天性梅毒では梅毒罹患から迷路症狀發現までの時間的關係は第II圖の如くである。その大部分が第III期乃至は變形梅毒に屬するものと考えられる。然し中には第II期から發病したと思われる例もある。

迷路症狀の發現の狀態から見ると14例中4例は急激に始まつている。その4例中の3例は後天性梅毒によるものであつた。その他の例は徐々に進行してきて、患者が自覺した時には相當高度の障礙にまで達していたという状態が多い。

迷路症状を自覚して後、本療法を実施するまでの期間は色々である。短いものは6ヶ月、長いものは10年以上という例もある。然しその間には大部分の患者は他の色々な驅梅毒療法を受けているが、第11例は自覺的には何等の障碍を自覺していないが、實質性角膜炎の發生、血清「ワ」氏反應により先天性梅毒なる事が判明し、迷路機能検査によりその低下があつた爲に治療をこころみた例である。

症例の概略は第Ⅲ圖の如くである。

a) 全身所見

イ) 門齒の變形(ハッチンソンの齒): 先天性梅毒患者7例中1例に疑いがあつた。

ロ) 實質性角膜炎: 先天性梅毒患者7例中これを経過した既往歴、或は眼科的検査によつてその瘢痕の認められたものは5例で、内1例(第11例)は本療法實施中進行していた。

實質性角膜炎の發生と迷路症状の發現との時間的關係は種々であつた。最も長い例は16年である。いずれにしても先天性梅毒では眼の病變が耳のそれより先行することが多いのは注目すべきことである。

ハ) 心臓所見: 心電圖(E. K. G.)によつて心臓機能の精査をした。それは循環系殊に心臓の毒性變化或はその瘢痕化等がある場合、その他の心臓機能不全がある場合には、本療法を行うに當つて相當の注意を要するからである。以上の検査により心筋炎の疑いありしものが1例、僧帽瓣不全の疑いのあるものが1例あつた。何れも先天性梅毒患者である(第12例及び第13例)。

ニ) 血清「ワ」氏反應: 14例中13例が「ワ」氏反應は強陽性であり、他の1例は陰性であつた。

ホ) 髄液所見: 後天性梅毒中に1例明らかに所謂毒性性髄膜炎の所見を呈したものがある。先天性梅毒では髄液所見は全例陰性であつた。

ヘ) 鼓膜所見: 先天性梅毒患者中に、中耳にカタル性變化を見たものが多い。之は先天性梅毒では慢性副鼻腔炎が高率に合併していたことと關係しているのであらう。

ト) その他: その他の所見として注目すべきは神經症状であるが、頭痛、顔面知覺鈍麻等の腦神經症状は後天性梅毒に多かつた。

b) 迷路所見

蝸牛機能並に前庭機能は第Ⅳ圖記載の如くである。前庭機能検査方法としては、廻轉刺戟(20秒10廻轉)、溫熱刺戟(27°C, 20cc 注入)、轉倒試験、歩行試験、指示試験等を行い、それらの結果をまとめた。

身体均衡障碍は全例に認められたが、特に強い均衡障碍が長期間に亘つたものは後天性梅毒に多い。このことは後天性梅毒のある場合には、先天性梅毒とは浸襲部位が異なるためではないかと考えられる。

Ⅲ 治療法

發熱療法とペニシリン療法とに分けて述べる。

a) 發熱療法: 三日熱マラリア接種(マラリア血液 3cc+10% 枸橼酸ソーダ 2cc 静注)によつた。マラリア血液入手不能なる場合には、チフス混合ワクチンの静脈内注射を行つた。たゞ後者による場合には、發熱發作を重ねるにつれて漸次發熱しにくくなる爲に、ワクチン量を増量する要がある。吾々が用いたワクチンの最高量は1.2ccで、之に少量のアドレナリンを添加して静注した。この發熱療法の實施に先立つて腎臓、心臓、肝臓等の機能の障碍の有無を精査する。

發熱發作の回数は、少くとも39°C以上の發作を40回位という目標にて行つたが、途中にて胸内苦悶が著るしくて中止した例もあるが、最高は13回の發作をくりかえした。

14例中マラリアによつたもの10例、マラリア接種、ワクチン併用2例、ワクチンのみが2例であつた。併用というのは途中でワクチンからマラリアに變えたもの1例、マラリアからワクチンに變えたものの1例である。

b) ペニシリン療法: 大凡100萬單位を目標として必要な場合には更に追加することにした。使用法

は水性ペニシリン G を 1 日 20～50 萬單位分割筋注(毎 3 時間)と共に、油性プロカイン・ペニシリン G を發熱發作時に 30～60 萬單位追加した。吾々の例に於ては 330～1750 萬單位を用いた。

以上の外に一般全身所見により必要な治療を行い、殊にビタミン類の補給に留意した。

IV 治療に伴う副作用

a) 發熱發作時に強度の頭痛、嘔吐をくりかえしたものが 2 例あるが、共にチフス混合ワクチンの静注をした例である。但し解熱と共に之等の症状は直に恢復した。

b) マラリア接種による場合には屢々高度の貧血を伴うことがあり、甚だしい場合にはザーリー 30～40%に低下せるものがあつた。又肝臓、脾臓の著しい腫脹を來たしたものが 1 例あるが、之等の腫脹は一過性で治癒した。

c) 發熱發作時に増加する頭重感、頭痛、耳鳴等は解熱時には恢復した。

d) ペニシリンによるヘルクスハイメル氏現象、及び神経再發症として著しい症状は認めなかつた。

V 治療効果

a) 聴力：自覺的に治療前に此しよくなつたというものが 7 例、變化なしというものが 7 例であつた。

他覺的に見ると、オーディオグラム、音叉、呬語又は會話語の何れに於ても改善を見たものは 1 例(オーディオグラム平均 20db 上昇、音叉 c: 18～40 秒、呬語 1.0～5.3 米)オーディオグラムには改善がなかつたが、呬語、音叉に於ける改善を見たもの 1 例で何れも後天性梅毒によるものであつた。オーディオグラム、呬語、音叉試験で一側のみの改善を見たものが 1 例で、之は先天性梅毒に因るものであつた。本併用療法とは別に、ペニシリンのみにて著明な改善のあつた例もある。呬語(又は會話語)のみの改善を認めたものは 4 例にて、先天性梅毒 2 例、後天性梅毒 2 例であつた。

b) 耳鳴：耳鳴を訴えていたもの 13 例中、全く

消失したもの 4 例、減退したもの 6 例で、他の 3 例には變化がなかつた。又治療の途中で、一時全く消失したが、治療後又現われたという例もある。

c) 前庭機能：機能低下の著しいもの又は脱落せるものと恢復は全くなかつた。かえつて身体均衡障害が増悪したのではないかと思われるものが 1 例ある。

d) その他の神経症状：髄膜炎の一症状と考えられる頭痛、頭重感等は總て消失した。

e) 發病より治療までの期間と治療効果の關係は第 V 圖の如くなる。

VI 考 按

迷路梅毒の治療は一般全身梅毒の治療の發達に伴つて變化してきていることは前述の如くである。

ペニシリンが梅毒に有効なる事が認められて後、Loch, Tucker は初めて之を少數例の迷路梅毒の治療に用いたが、その報告に於て彼等は特に後天性梅毒で髄液の變化の著しい、所謂梅毒性髄膜炎(Syphilitic meningitis)に著効があり、その聴力の恢復の維持が出来たといつている。その他の形の梅毒性聴力障害にも、著しい聴力障害の先天性梅毒を除いては有効であつたという。彼等について Tamari, Itkin も梅毒性難聴をペニシリン治療した効果を統計的に見ている。梅毒性聴力障害中殊に梅毒性髄膜炎には著効があつたが、先天性のものには余り効果が望めず、後天性のものでも髄液に變化のないものと恢復は徐々であるといつている。吾々の例に於てもこの一連の考え方は明らかに認められる。即ち後天性梅毒にして髄液變化の著しいものは、本療法に對して相當な聴力の恢復が得られ、且つその維持が出来得た。

ペニシリンの使用量に關しては、Loch 等は總量 60～400 萬單位、Tamari 等は 1 日 60 萬單位で 15 日間つづけて、總量 900 萬單位を使用している。しかし後期或は潜伏性或は先天性のものは 1000 萬單位以上を要するであろうといつている。更にアメリカ公衆衛生局國立保健研究所梅毒研究部にて公表せ

る梅毒のペニシリン治療指針によれば、晩期梅毒性神経難聴には1000～2000萬單位のペニシリンを12～20日間に與えるがよいといっている。凡そ後期梅毒以後に生ずることの多い迷路梅毒に對しては、大量を要すると考えるべきである。

發熱療法に關しては Wagner 以降その効果は認められ、Beck は初めて之を神経内耳梅毒に應用した。ペニシリンによる驅梅毒療法以前に於ては、神経系梅毒治療の最も有効な方法であつたことは明らかである。發熱發作の回数に關しては諸氏の説により8～10回が適當と思われるが、有効發熱發作については諸氏によつて種々であるが、發熱の高い程有効なる點に關しては一致している。マラリア接種によるものがこの點よりしても、最も目的にかなつてゐる。治療効果についても Beck は髄液所見が陽性的場合に著しいといっている。

梅毒のペニシリン發熱併用療法については Bundesen 等によれば、ペニシリンの血液中濃度の發熱時に於ける著るしい上昇と、梅毒病變部へのペニシリンの吸着をよくするという點から、ペニシリンの使用量を節約出来るといっている。又 Curtis 等は先天性梅毒によるものは、ペニシリン發熱併用療法が、單獨の場合より有効であるといっている。Tamari 等も Neurosyphilis の或る形及び Congenital, Syphilis にて角膜炎を伴うものには、ペニシリンと發熱療法の併用がよいといっている。しかし一方 Stokes 等はペニシリン單獨療法と、ペニシリン發熱併用療法とは結局同一であると主張している。

吾々の少數例ではあるが治療結果を見ると、迷路梅毒に於てはその治療時期によつてかなりの効果が望めると云い得る。先天性・後天性梅毒の別なく、神經變性が著るしくない場合に於ては、その聴力を恢復せしめ且つ又病勢の進行を完全に阻止し得ると考えられる。即ち吾々の例に於ても明かなる如く、(第Ⅶ圖参照) 髄液に變化の著るしい髄膜炎の時期、或は聴力損失の始まつた初期に於ては、かなりの聴力の改善と之の維持が出来た。従つて吾々はこの様な場合には、從來の如き長期間に亘る重金屬劑による驅梅毒療法によることなく、速かにペニシリン發熱

療法を行うことを主張する。

髄液の所見は相當な程度に於て、治療方針の決定と共に聴力の豫後に關する重大なる目標となり得る。病理解剖學的に著るしい變化の想像せられる場合、例えば前庭機能の廢絶、聴力の高度障礙のあるもの、及び發病後長時日を經過して症狀の固定せるものでは、之等の療法は無効と思われる。この様な場合には經過の増悪を豫防する意味で漸進的な治療法を行うべきであらう。

長期間にわたつての結果については未だ述べ得る時期ではないが、半年～2年間の觀察結果によれば、從來の重金屬による治療法に比して、その結果がよいと思われる。

Ⅶ 結 語

1) 吾々は先天性梅毒7例及び後天性梅毒7例の迷路障礙者に對して、ペニシリン發熱併用療法を實施した。

2) 治療による聴力改善は、後天性梅毒にして迷路症狀發現後の期間の短いもの、及び髄液變化の高度なものに著るしかつた。しかし先天性迷路梅毒に於ても發病後短期間のものには、相當の聴力の恢復が見られた。

3) 治療による聴力の恢復は2000 α 以下で認められ、4000 α 以上はオーディオメーター検査では殆んど不變に止まつた。

4) 治療効果の持続については、現在までの所(半年乃至2年間)では在來の治療法に比し勝つてゐる様に思われる。

5) 「ワ」氏反應の定量的の改善は特に認められなかつた。

6) 迷路機能が高度におかされた場合の恢復は望みがない。

7) 治療方針並に豫後に關して髄液の所見が迷路機能検査と共に最も參考になる。

8) 以上14例中に著るしい副作用があつたものはなかつたが、胸内苦悶が發熱發作時に著るしくて、發熱發作を中止した例が1例ある。

9) 神経再發症、ヘルクスハイメル氏反應等の障礙は經驗しなかつた。

以上を要するに、迷路梅毒に於て髄液所見陽性の

場合、及び迷路機能の高度の障害を伴わざる場合には、漸進的治療法に従うことなく、速かにペニシリン発熱併用療法を施行すべきであると考え。

文 献

1) *Hutchinson*: A. clinical memoir on certain disease of the eye and ear consequent on hereditary syphilis (1863). 2) *Mahoney*: J. ven. Dis. vol. 24 (p.355), 1943. 3) 市川: 化学療法, 学術書院 (1950). 4) *Loch & Tucker*: Ann. of O.R.L. vol. 57, p. 167, (1947). 5) *Tamari & Itkin*: The eye ear nose and thr. monthly vol. 30, No. 5, 6, 7, (1951). 6) 域所: 日耳鼻, 36 卷, 9・10 号. 7) 米國, 公衆衛生局國立保健研究所梅毒研究部: J. A. M. A. vol. 136, p. 873, (1948). 8) *Beck*: Handb. von

Denker-Kahler. 9) *Bundesent*: J. A. M. A. vol. 137, (1948). 10) *Curtis*: J.A.M.A. vol. 145, 1223, (1951). 11) 大森: 治療, 33 卷 3 号, (1951). 12) 野本: 日耳鼻, 52 卷 6 号, (1949). 13) 角田: 日臨床, 7 卷 5 号. 14) 並木: 日医事報, 1402 号, (1951). 15) 美甘: 日医事報, 1445 号, (1952). 16) 松井: 日本耳鼻全書, 第Ⅲ卷の四.

稿を終るに当り、切替教授の御指導並に御校閲を深謝する。

本論文の要旨は、昭和 27 年 1 月 27 日、日本耳鼻咽喉科学会第 294 回東京地方会例会に於て報告した。

(原稿到着＝昭和 27. 3. 3 日)

第Ⅰ圖 治療患者年令、性別分布

	性	20才以上	21～30才	31～40才	41～50才	51～60才
先天性迷路梅毒	男	1	0	0	0	0
	女	2	3	1	0	0
後天性迷路梅毒	男	0	0	3	3	1
	女	0	0	0	0	0

第Ⅱ圖 梅毒罹患後迷路障害発生までの期間

2～3年	1	例
5～10年	1	例
10年以上	5	例

第Ⅳ圖 治療患者の迷路機能(耳数)

	オーディオグラム				語音聴力 上: F.S. 下: K.S.				前庭機能		
	高音 障害型	高音 水平 障害型	全聾	正常	0	m a.c.～0.5	m 0.6～3.0	m 3.1～6.0	正常	低下	脱落
先天性迷路梅毒	3	8	2	1	6 0	2 6	1 1	5 7	4	4	6
後天性迷路梅毒	3	7	3	1	8 1	3 6	0 2	3 5	6	8	0

第Ⅴ圖 発病より治療までの期間と治療効果との関係

(先): 先天性迷路梅毒 (後): 後天性迷路梅毒

発病より治療までの期間	0～6ヶ月	7ヶ月～1年	1年2ヶ月～2年	2年1ヶ月～3年	3年1ヶ月～5年	5年1ヶ月～
例数	1 (先) 2 (後)	0	3 (先) 3 (後)	2 (先)	1 (先)	2 (後)
著効あり			1 (後)	1 (先)		
語音聴力改善	2 (後)		2 (先)	1 (先)		
変化なし	1 (先)		1 (先) 2 (後)		1 (先)	2 (後)

第Ⅵ圖 治療前後のオーディオグラムの比較

○—○ 治療後 ×-----× 治療前

前 後
F.S. 右 6.0 6.0
左 a.c. 0.2~0.5

前 後
F.S. 右 1.0 5.3
左 0 0

前 後
F.S. 右 0 0~a.c.
左 0.3~1.5 2.5~5.0

	後・天	性	迷	路	梅毒	毒	先	天	性	迷	路	梅毒	毒
症例, 年令, 性	I 43才♂	II 50才♂	III 46才♂	IV 51才♂	V 40才♂	VI 40才♂	VII 37才♂	VIII 24才♀	X 20才♀	XI 36才♀	XII 30才♀	XIII 21才♂	XIV 24才♀
発病誘因	ペリネに よる神経再 発症	不明	不明	不明	不明	不明	環境?	出産	不明	不明	不明	不明	不明
発病前の療法	5年前 サ剤30回	2年前 サ剤27回	2年前 サ剤11回	28年前 サ剤3回	6ヶ月 前サ剤45回	15年前 サ剤6回	10年前 サ剤5回	なし	なし	なし	2年前 サ剤120回	なし	1年前 サ剤84回
前庭機能	左低下 右正常	左脱落 右正常	両正常	左低下 右低下	両正常	両低下	両正常	両脱落	両低下	両低下	両正常	再正常	両脱落
身体均衡作用障礙	(+)	(+)	(-)	(+)	(±)	(+)	(±)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)
聴力	左50~ 60db 右30~ 35db	左30~ 80db 右30~ 50db	左聾 右30~ 50db	左35~ 80db 右40~ 80db	左聾 右10~ 80db	左)50~ 右)80db	左)20~ 右)60db	左60~ 80db 右聾	左70~ 80db 右聾	左聾 右40~ 60db	左40~ 30db 右30~ 50db	左聾 右10~ 20db	左20~ 60db 右20~ 60db
耳鳴	両側(+)	左(+)	両側(+)	両側(+)	両側(+)	両側(+)	両側(+)	両側(+)	両側(+)	角膜炎のあとと東神経炎	角膜炎(2年前)	角膜炎(12年前)	角膜炎(12年前)
眼症状	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
神経症状	頭痛 左顔面知覚鈍麻	(+) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)	(-) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)
血液ワ氏反應 リコールワ氏反應	(+) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)	(-) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)	(+) L(-)
発病後治療期間	6ヶ月	18ヶ月	6ヶ月	15ヶ月	2年	7年	8年	18ヶ月	3年	4年	2年	2年	3年
治療法	ベ剤300万マラリアピリン	ベ剤460万マラリアワクチン	ベ剤1460万マラリアワクチン	ベ剤660万マラリアワクチン	ベ剤1740万マラリアワクチン	ア剤300万マラリアワクチン	ベ剤1000万マラリアピロン	ベ剤480万マラリアピロン	ベ剤520万マラリアワクチン	ベ剤1530万マラリアワクチン	ベ剤1000万マラリアワクチン	ベ剤1540万マラリアワクチン	ベ剤1060万マラリアワクチン
治療効果	耳鳴減少均衡作用良好 咄語改善有意	耳鳴減少均衡作用良好 咄語改善有意	耳鳴減少均衡作用良好 咄語改善有意	耳鳴減少均衡作用良好 咄語改善有意	耳鳴減少均衡作用良好 咄語改善有意	変化なし	変化なし	耳鳴消失咄語改善	耳鳴減少咄語改善	耳鳴消失咄語改善	耳鳴消失咄語改善	耳鳴消失咄語改善	耳鳴消失咄語改善