CLINICAL INVESTIGATION AND EXPERIMENTAL STUDY ON URANIN TEST TO ESTABLISH DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF SUPPURATIVE MENINGITIS

2. Experimental Study

By

T. MATSUURA

*From the Oto-Rhino Laryngological Department, Kanto Teishin Hospital
(Director: Dr.T. Sanbe)*

Permeability of meninges to uranin is greatly increased in case of inflammation of meninges. Based on the above mentioned fact, uranin is used to establish diagnosis and prognosis of suppurative meningitis. In this experiment, it was planned to decide proper dose, method of injection of uranin and proper time to obtain spinal fluid after the injection. The experiment was carried out using rabbits, half of them being healthy and the other half experimentally infected by pneumococcus type I to induce meningitis.

The conclusions were as follows:

1. In case of healthy rabbits, the highest peak of the density of uranin in spinal fluid was observed one hour after injection.

Uranin was given intramuscularly or intravenously, and in both cases the highest peak was observed one hour after the injection and the content of uranin was less than 10 γ /dl.

2. In case of rabbits suffering from meningitis, the highest peak was also observed one hour after the injection and the average content was 71.6 γ /dl by intramuscular injection and 81.6 γ /dl by intravenous injection.

According to the statistical analysis, the difference of the level of the content between healthy rabbits and sick rabbits was proved significant. Therefore the test is thought to be a valuable method to diagnose suppurative meningitis.

3. The time to obtain the spinal fluid should be one hour after the injection, because the highest content of uranin in the fluid was observed at this time, both by intramuscular and intravenous injection.

4. In case of sick rabbits, the difference between intramuscular injection and intravenous injection was insignificant.

Clinically, in case of intravenous injection side-effects are observed frequently, and it would be concluded that intramuscular injection is better than intravenous injection.

5. In case of sick rabbits, the difference between in doses of 0.03gram and of 0.06gram per K.G.M. was insignificant.

Consequently, the sufficient doses of uranin for the test are considered to be 0.03gm. per kgm.

ウラニン試験による化膿性髄膜炎の診断及び予後判定 に関する臨床的並びに実験的研究

第2編 実験的研究

関東通信病院耳鼻咽喉科（部長 三辺武右衛門博士）

松 浦 禎
マツ ヲツ アイ

目 次

- I 緒 言
- II 実験材料及び実験方法
- III 実験成績
- IV 分 析
- V 総括及び考按
- VI 結 語
- VII 文 献

I. 緒 言

ウラニンによる血液脳脊髄関門の透過性研究は古くから行われており、臨床的にも応用されてきたのであるが、動物実験による基礎的研究は比較的少ない

1922年平井は家兎を用いて薬物刺激による透過性の変化をウラニンの髄液内移行度によつて研究し、その結果ピロカルピン、アトロピンによつて透過性が亢進することを報告している。1924年近衛は66種の色素の家兎髄液内への移行について研究し、その結論として、(1)色素の拡散度の大きいものほど髄液内移行度は強いこと、(2)色素移行は血中濃度に支配されること等を挙げている。1925年高谷は健康家兎においては幼弱家兎の方が成熟家兎よりもウラニンの髄液内移行は少いこと、また無菌的髄膜炎を惹起した家兎では健康家兎よりもウラニンの髄液内移行は強いことを報告している。1935年松岡は血液内に注入したウラニンの髄液内移行はAnaphylatoxoid Shockにより促進されること、またこの場合に体重2kg前後の成熟家兎を用いたが发育程度による差はみられなかつたと報告している。1936年遠藤は家兎の脳脊髄液についての論文で、家兎におけるブロームナトリウムの透過率は健康人のそれにくらへると約1/3であることを記述している。1956年清水・畑も血液脳関門に関する研究の中で各色素についての実験を行い、その一部として家兎を用いウラニン試験を行っている。そのほか笠原(1920年)、若木(1929年)、

芳山(1930年)、巽(1933年)等は家兎を用いて酸性フクロンの髄液内移行の研究を行つている。

筆者は第1編の耳性化膿性髄膜炎の臨床的観察を行い、更に以上のような諸家の研究業績並びに方法等に検討を加えて実験的研究を行つた。ウラニンの家兎髄液内移行について3600Åを発する螢光探知灯を応用して比色定量し、その投与法、投与量、髄液採取時間等の因子の影響を分析していさゝかの成績を得たのでこゝに第2編として報告する

II. 実験材料及び実験方法

(1) 使用動物

体重1800g～2300gの家兎(性別は無関係)を用いた。なお幼弱なもの、妊娠しているものは透過性に変動をきたすおそれがあるので使用しなかつた。

(2) 実験的髄膜炎家兎の発症

実験的に髄膜炎家兎を得るために、観血的に頭頂部硬脳膜を露出し、マウスを通過させた肺炎球菌の血液培養集落の1白金耳を2ccの滅菌水に浮遊せしめ、その0.1ccを髄膜内に注入し(同菌のマウスに対する最小感染致死量は 10^{-8} であつた)、約24～48時間後に実験家兎の諸症状並びに髄液所見等より髄膜炎の発症を確認した家兎について実験を行つた。髄膜炎発症の判定は(a)発熱 40°C 以上(正常では $38\sim 39^{\circ}\text{C}$)、(b)髄液内の細胞増多症、細胞数500～2000多核白血球が多数認められたもの(正常では淋巴球0～5)、(c)眼球震盪、(d)食欲不振、(e)運動緩慢、(f)下痢、失禁等の症状により行われた。(g)実験後病理組織学的検索により髄膜に炎症性変化の顕著なことを確認した。

(3) 被検髄液採取

後頭下穿刺による。

(4) ウラニン投与法

10%溶液としてアンブレ封入のウラニン溶液を用い、筋肉内及び静脈内注入の2方法を行つた。

(5) ウラン投与量

プロキロ 0.03g または 0.06g を用いた。人体には従来よりプロキロ 0.03g を用いることが最も多かったので 0.03g を基準とし、大量の場合には髄液内移行の時間の短縮が見られるのではないかと推定して倍量の 0.06g を試みた。

(6) 髄液採取時間

予備実験として健康家兎に ウランプロキロ 0.03g を筋注と静注とを行つたが、髄液内へ移行したウランの時間的消長は第1図の如くて、注射後3時間をこえた場合には髄液内ウラン含有量は急速に減少するので、髄液は30分、1、2、3時間毎に同一家兎から採取した。

第1図 予備実験における健康家兎髄液内へのウラン移行の時間的消長

(7) 拡散酵素（スプレーゼ）の添加

10%ウラン 1cc に対し 50V U.M. を添加した。

以上のような各因子の影響を分析するために、次のような組合わせで各群に入る家兎が2～3匹になるように実験を行つた。

$$\begin{aligned} & \left(\begin{array}{l} \text{健康家兎} \\ \text{髄膜炎家兎} \end{array} \right) \times \left(\begin{array}{l} \text{ウラン } 0.03\text{g} \\ \text{ウラン } 0.06\text{g} \end{array} \right) \times \left(\begin{array}{l} \text{静注} \\ \text{筋注} \end{array} \right) \\ & \times \left(\begin{array}{l} \text{スプレーゼ無} \\ \text{スプレーゼ添加} \end{array} \right) = 16 \text{ 群} \end{aligned}$$

このような実験計画に基づき、健康時に髄液検査を行つた後、1週間乃至10日間の間隔を置いて実験的に髄膜炎に罹患させ、ウランを投与して再び髄液内ウラン濃度の測定を行つた。

(8) ウラン測定方法

後頭下穿刺により得た髄液約 0.2～0.3cc を村田の小試験管を採り、3600Å を発する螢光探知灯を用いて暗室内で下記のようなウランの標準液と比色定量を行つた（第2図）。（ウランは 3600Å の波長に対して最も強い螢光性を示すものである）。

第2図 螢光探知灯

判定基準液

同一口径の小試験管内に封入した標準溶液と比色し判定した。その比色に用いた標準溶液は次の通りである。

1000γ/dl 700γ/dl 500γ/dl 300γ/dl 100γ/dl
70γ/dl 50γ/dl 30γ/dl 20γ/dl 10γ/dl
7γ/dl 5γ/dl 3γ/dl 2γ/dl 1γ/dl

III. 実験成績

健康家兎並びに髄膜炎家兎の髄液内ウラン含有量は第1表および第2表のとおりである 判定に当つて2つ

第1表 健康家兎における髄液内ウラン含有量

スプレーゼ	投与法	投与量 (プロキロ)	実験番号	ウラン含有量			
				30分	1時間	2時間	3時間
スプレーゼを加えない群	静注	0.03g	1	4	4	3	4
			2	3	8.5	6	6
			3	<3	4	<3	<3
		0.06g	4	10	8.5	8.5	8.5
			5	7	8.5	6	7
			6	4	6	4	4
スプレーゼを加える群	筋注	0.03g	7	<3	<3	3	3
			8	<3	4	4	4
			9	3	4	<3	<3
		0.06g	10	3	4	4	4
			11	6	7	3	4
			12	4	4	3	4
スプレーゼ添加群	静注	0.03g	13	4	7	6	6
			14	6	6	7	6
			15	8.5	10	8.5	8.5
		0.06g	16	10	10	6	6
			17	4	5	4	3
			18	4	4	4	<3
	筋注	0.06g	19	6	8.5	6	6
			20	10	10	6	6

ウラン含有量は γ/dl

第2表 髄膜炎家兎における髄液内ウラニン含有量

スプレー 投与法	投与量 (μ g/kg)	実験 番号	ウラニン含有量			
			30分	1時間	2時間	3時間
スプレーを加えない群	静注	1	60	100	85	60
		2	20	70	50	20
		3	40	85	70	40
		4	85	100	70	60
		5	50	60	40	40
		6	85	85	60	60
	筋注	7	60	60	70	70
		8	50	70	70	70
		9	60	85	60	60
		10	40	60	40	30
		11	85	85	85	60
		12	60	60	20	40
スプレーを加えた群	静注	13	60	60	40	40
		14	75	70	70	40
		15	70	100	85	60
		16	100	100	85	85
	筋注	17	50	70	60	40
		18	6	20	10	8.5
		19	60	85	85	60
		20	30	20	20	20

ウラニン含有量は μ g/dl

註 空欄は死亡により測定できなかった。

の基準液の中間に値する場合はその中央値をもつて示した。

IV. 分 析

前記第1, 第2表の各群の2乃至3匹の平均値をとり髄液内ウラニン値の時間的経過を図示すると第3図のとおりである。

この図によれば、いずれの群においても1時間値を最高としているので、以下の分析に当つてはそれぞれ1時間値を用いることとした。

第3表 健康家兎における分散分析

要 因	偏差平方和	自 由 度	不偏分散
I	3.5	1	3.5**
M	3.5	1	3.5**
P	3.9	1	3.9**
残 差	6.3	16	0.4
総 計	17.2	19	

$$F_{1,16}(0.01)=8.53 \quad F_{1,16}(0.05)=4.49$$

註 1. I. 注射部位 M. 注射量

P. スプレーの有無

註 2. 本表の計算に当つて 3μ /dl を 1 とし、
 30μ /dl を 10 として変換した。第3図 ウラニンの家兎髄液内移行量の時間的消長
(スプレーを加えない群) (スプレー添加群)

(1) 健康家兎における諸要因の影響の分析

第1表にもとづいて分散分析を行い、第3表のような結果を得た。

この結果各要因については、すべて1%以下の危険率で有意差が認められた。即ち、筋注よりも静注の方が、体重1kg当り0.03g用いた場合よりも0.06g用いた場合の方が、またスプレーを加えない場合よりも加えた場合の方が、髄液中のウラン量はより多く出現するというを示している

(2) 健康家兎と実験的髄膜炎家兎との比較における分析

前記のように健康家兎においてはウランの投与方法、投与量、スプレーの有無により、ウラン髄液内移行量は異なってくるのが判明したので、同様の各要因が髄膜炎家兎ではどのように影響するかを検討するに次のような結果を得ることができた。即ち第1表および第2表に基いて分散分析を行った結果は第4表に示すとおりである

この結果から健康家兎と髄膜炎家兎との間のみ有

第4表 健康家兎および髄膜炎家兎における分散分析

要 因	偏差平方和	自由度	不偏分散
H	4115.2	1	4115.2**
I	40.6	1	40.6
M	97.5	1	97.5
P	0.6	1	0.6
H×I	56.1	1	56.1
H×M	2.6	1	2.6
H×P	11.5	1	11.5
I×M	33.3	1	33.3
I×P	95.6	1	95.6
M×P	21.6	1	21.6
残 差	1041.7	28	37.2
総 計	5516.3	38	

$$F'_{28}(0.01)=7.64 \quad F'_{28}(0.05)=4.20$$

註1. 記号は第3表の註に同じである。なおHは健康、髄膜炎の別である。

註2. 計算法は第3表註2に同じである。

差は認められるが、その他の要因、即ち投与方法、投与量、スプレーの有無による影響には差が認められない

たゞこの結果から投与量及び投与方法をスプレーとの相互作用については、有意差は認められなかったが、不偏分散は比較的高い値を示しており、更に例数を増したならばあるいは有意差が検出されるかもしれない

V 総括及び考按

1 健康家兎における髄液内ウランの移行度について

筋肉注射及び静脈注射後の髄液内ウラン濃度の時間的傾向を検討すると、第2図にみられるように、いずれの場合も1時間後に最高値を示している。静脈注射群ではプロキロ0.03g、0.06g注射後1時間の髄液内ウランの平均値は夫々55r/dl、77r/dlで、筋肉注射群の平均値は夫々37r/dl、59r/dlであつた。また、ウランに拡散酵素スプレー（ウラン1ccに対し50V.U.M）を添加して投与した場合の平均値は、プロキロ0.03g、0.06g静脈注射群では夫々66r/dl、109r/dlで、筋肉注射群では45r/dl、93r/dlであつた

2 実験的髄膜炎家兎における髄液内ウランの移行度について

実験的髄膜炎家兎についても健康家兎の場合と同様髄液内ウラン濃度は1時間値を最高としている。プロキロ0.03g、0.06g投与の静脈注射群における髄液内ウラン含有量の1時間平均値は夫々85r/dl、81.6r/dlで、筋肉注射群では夫々71.6r/dl、68.3r/dlであつた。さらに拡散酵素スプレー（ウラン1ccに対し50V.U.M.）を添加投与した場合には、静脈注射群における髄液内ウラン含有量の1時間平均値は夫々65r/dl、100r/dlで、筋肉注射群では45r/dl、52.5r/dlであつた。

これ等の結果から考案されることは、

(1) 健康家兎の髄液内ウラン値はいずれの投与方法、投与量においても第5表にみられるように10r/dl以下の値を示しており、実験的髄膜炎家兎においては最低45r/dl、最高100r/dlの高い値で健康家兎の約10倍以上の平均値を示している

(2) 筋肉内または静脈内に注入されたウランは、髄膜炎の炎症性変化に応じて髄液内移行度に変化をあらわし、正常な場合にはその透過性はきわめて少いが、髄膜炎の場合には高度の透過性かみとめられ、健康家兎および髄膜炎家兎における分散分析の結果においても1%の危険率をもつて有意差が示されていることからウラン試験が診断上非常に有力な診断的根拠となり得ることを裏

第5表 健康家兎及び実験髄膜炎家兎における
髄液内ウランの1時間平均値

スプレーゼ	投与法	投与量	ウラン含有量/時間平均値($\mu\text{g}/\text{dl}$)	
			健康家兎	髄膜炎家兎
スプレーゼを加えない群	静注	0.03g	5.5	85.0
		0.06g	7.7	81.6
	筋注	0.03g	3.7	71.6
		0.06g	5.0	68.3
スプレーゼを加える群	静注	0.03g	6.5	65.0
		0.06g	10.0	100.0
	筋注	0.03g	4.5	45.0
		0.06g	9.3	52.5

付けている。

(3) 注射されたウランの髄液内における消長は、健康家兎或は実験髄膜炎家兎いずれの場合でも約1時間後において最も多量に髄液内に検出されるので、この時期に髄液採取を行うことが適切と考えられる。なお、単に診断上の目的からは、相当量の検出のみられる30分以後3時間以内の髄液の採取によっても診断は可能であると考えられる。ただし経過の観察及び予後の判定を行う場合は同一被検動物については同一時間に採取を行わねばならない。

(4) ウランの投与に当って、静脈内注入の方が筋肉内注入よりも早期に髄液内に検出されるのではないかと予想したが、実験結果によれば、いずれの場合も髄液内ウラン値は注射後1時間に最高を示し、そのような事は認められなかった。

(5) 健康家兎における拡散酵素スプレーゼの添加は明らかに髄液内移行の亢進が認められたが、時間的消長についてはいずれも1時間値が最高を示し時間的移動は認められなかった。髄膜炎家兎についても、スプレーゼの添加によつて健康家兎における場合に近い法則性が認められるようである。健康家兎及び髄膜炎家兎における分散分析の結果（第4表）、投与量及び投与法とスプレーゼの相乗効果における不偏分散の有意差は認められなかったが、なお相当高い値を示していることから、例数の増加によつて法則性が見出されるであろうと考えられる。この拡散酵素の影響については1952年安藤も抗生物質の髄膜透過性に対する拡散酵素の影響の研究において、髄膜炎患者ではその移行性の増大は正常の場合に比し少いがなお相当程度に認められ、その移行の動揺性が

減少したと報告している。

(6) 実験髄膜炎家兎の場合には投与法、投与量による影響はあまり認められなかった（第4表及び第5表）。このことは髄膜が炎症性変化を起した場合には、疾患の炎症性変化の影響がきわめて大きくなり、健康家兎に認められたような各種要因の差は覆われてしまうものと解釈することができる。

(7) 健康家兎群においては第1表、第2図に示すように、ウランの静脈注射では筋肉内注射に比較して、より多量の髄液内移行が認められるが、髄膜炎家兎の場合は第2表、第2図にみられように、必ずしも明瞭には認められない。従つて臨床的に応用する場合には静脈内注射は、堀江が10%のウラン3ccの静脈注射を行つて副作用をみたと報告しているように、患者に悪心等を起すことがあるので、筋肉内注射を行った方が安全であり、ウラン試験の診断的価値を少しも減少させるものではないと考えることがてきる。

(8) ウランの投与量については、プロキロ0.03g、0.06gの投与法について、第2表、第2図に示すように影響性がみとめられるが、時間的短縮はみられず、髄膜炎の診断的目的には筋肉注射の場合体重1kg当り0.03gで十分であろう。

なお、この実験では健康家兎について体重1kg当り0.01gの投与を行つてみたが髄液内には痕跡程度しか認められず、時間的追究がてきなかつた。従つて臨床的に用いる場合の投与量については、判定基準及び経過観測上からも従来行われているプロキロ0.03gが適当と考えられる。

VI. 結 語

1 健康家兎において、筋肉又は静脈内に注射されたウランの髄液内濃度は1時間後にピークを示し、その値はいずれも10 γ /dl以下であつた。

2 実験的髄膜炎家兎においては、ウランを筋肉または静脈内に注射した場合ウランの髄液内濃度は、1時間後にそれぞれ平均最高値71.6 γ /dl、81.6 γ /dlを示した。健康家兎と髄膜炎家兎における分散分析の結果、健康家兎と髄膜炎家兎の髄液内ウラン値の間には有意の差が認められた。即ち髄膜炎の場合には高度の髄液内透過度が認められ、この実験成績は臨床的にも髄膜炎の有力なる診断的根拠をなすものと考えることがてきる。

3. いずれの投与法によるも髄液内ウラン値は注射1時間後に最高値を示した。従つて注射1時間後に髄液検査を行うことが適切である。

4 髄膜炎家兎では静脈注射と筋肉注射との間に有意

の差が認められなかつた。従つて臨床的には静脈内注射に副作用をみることもあるので、筋肉注射による投与が安全であろう。

5 髄膜炎家兎では投与量に有意の差が認められず、従つてプロキロ 0.03g で十分であることが判明した。

VII 文 献

- 1) 笠原道夫。脳脊髄液に関する研究, 中外医報, 947号, 991, 997, 1071, (大正8)。
- 2) 平井理二, 三葉物が黄色血滴塩, ウラニン及び沃度ナトリウムの脳脊髄液内移行に及ぼす影響に就て, 日新医学, 12巻, 9号, 1605, (大正12)。
- 3) 近衛忠実。色素の脳脊髄液内移行に就て, 中外医報, 1067号, 1151, (大正13)。
- 4) 谷淳。ウラニンの脳脊髄液内移行に就ての知見再述, 兒科誌, 305号, 1701, (大正14)。
- 5) 原口栄。ウラニンを以てする髄膜炎の診断法に就て, 附一実験例, 臨小兒誌, 1年, 11号, 47, (昭2)。
- 6) 原口栄。乳児とワフン反応, 臨小兒誌, 2年, 5号, 19, (昭3)。
- 7) 小山正邦。病的脳脊髄膜炎の場合における色素の髄液内移行について, 京都医誌, 25巻, 10号, 836, (昭3)。
- 8) 浜野茂。髄膜炎診断補助としてのウラニン試験に就て, 兒科誌, 344巻, 108, (昭4)。
- 9) 若永孝。脳膜透過性に関する研究, 大阪医誌, 27巻, 5号, 843, 7号, 1313, (昭3), 28巻, 7号, 1885, 8号, 2377, 11号, 3315, (昭4), 29巻, 1号, 39, 2号, 213, (昭5)。
- 10) 植松七九郎。血液脳脊髄関門透過性の研究, 臨床医学, 19年, 6号, 820, (昭6)。
- 11) 呉稔。血液脳脊髄液関門に関する研究, 兒科誌, 379号, 1847, (昭6), 398号, 1316, 1323, 1327, (昭8), 399号, 1447, 1454, 1458, (昭9)。
- 12) 松岡龍三郎。酸性フクシンの脳脊髄液内移行に及ぼす網状織内皮細胞系統の影響, 京府医誌, 9巻, 4号, 1068, (昭8)。
- 13) 松岡龍三郎。ウラニン並に沃度ナトリウムの脳脊髄液内に及ぼす催眠剤の影響, 京府医誌, 10巻, 1号, 51, (昭9)。
- 14) 松岡龍三郎。ウラニンの脳脊髄液内移行に及ぼす Anaphylatoxod Schock の影響, 京府医誌, 10巻, 1号, 210, (昭9)。
- 15) 池袋文哉。血液脳脊髄液関門透過性に関する小実験, 兒科誌, 405号, 220, (昭9)。
- 16) 遠藤義雄。家兎の脳脊髄液及びその採取, 精神々経誌, 39巻, 4号, 175, (昭10)。
- 17) 小林公三。脳膜透過性に就ての臨床観察, 兒科誌, 43巻, 2号, 295, (昭12)。
- 18) 遠藤義雄, 山本亮毅。血液脳脊髄液関門透過性の研究, 精神々経誌, 42巻, 2号, 152, (昭13)。
- 19) 垂水正保。血液脊髄液に関する研究, 大阪医誌, 37巻, 1号, 109, 2号, 243, 271, 351, (昭13)。
- 20) 柳田清彦。血液脳脊髄液関門透過性の研究, 特に Walter 氏臭素法の臨床的意義, 名古屋医誌, 52巻, 4号, 477, (昭15)。
- 21) 黒川孝一。持続的脳脊髄液排出法による Aktisol 及び Prontosil-S の液内移行に関する研究, 日耳鼻, 49巻, 9号, 732, 776, 790, 805, 813, (昭18)。
- 22) 栗田進。臨床脳脊髄液学, 南江堂, (昭24)。
- 23) 塩谷裕。脳膜透過性に関する実験的研究, 日耳鼻, 52巻, 6号, 200, (昭24)。
- 24) 高原昌三。ペニンリンの髄液への移行に関する臨床実験成績, 耳鼻臨, 42巻, 7~8号, 149, (昭24)。
- 25) 藤井良知, 坂田不二也。ウラニンによる結核性髄膜炎の超早期診断について, (予報), 臨小兒, 5巻, 6号, 255, (昭25)。
- 26) 佐々木和丸, 数馬欣一, 宮入繁夫, 篠本直。小兒結核に於ける髄液透過性検査の意義, 臨床医学, 36巻, 2号, 163, (昭26)。
- 27) 小林公三。髄膜透過性に就ての臨床的観察, (2) ウラニンの脳脊髄液移行と脳脊髄液との関係, 京府医誌, 49巻, 3巻, 266, (昭26)。
- 28) 岡本隆一。髄膜の透過性に関する実験的研究, 京府医誌, 50巻, 4号, 240, (昭26)。
- 29) 棚谷泰邦。結核性脳膜炎と脳膜透過性, 兒科診察, 14巻, 4号, 240, (昭26)。
- 30) 山本八洲夫, 大野治夫, 天品武雄。脳脊髄透過性に関する研究, 日外利誌, 52回, 11~12号, 533, (昭27)。
- 31) 藤井良知, 久保義明。ウラニン (Fluorescein Soda) による髄液透過性の研究, 筋注法と静注法の比較, 臨小兒, 7巻, 12号, 551, (昭27)。
- 32) 中村四郎。耳性化膿性髄膜炎に対する化学療法の研究, 第3報 Penicillin による臨床成績について, 日耳鼻, 55巻, 4号, 242, (昭27)。
- 33) 安藤孝二。抗生物質の髄液透過性に対する拡散酵素の影響, 日耳鼻, 55巻, 10号, 849, (昭27)。
- 34) 清水畑安信。髄膜透過性に関する基礎実験, (1) Chlor Ion, 日耳鼻, 55巻, 4号, 241, (昭27)。
- 35) 藤井良知, 坂田不二也。ウラニン (Fluorescein Soda) による髄液透過性試験の臨床応用, 臨床, 5巻, 5号, 427, (昭27)。
- 36) 堀江和夫。ウラニンによる血髄関門機能検査, 特に成人結核性髄膜炎との関係, 通医誌, 5巻, 7号, 482, (昭28)。
- 37) 大野治夫。髄液透過性に関する研究, 日外利, 53巻, 11号, 904, (昭28)。
- 38) 金野良。循環報告, 髄液, 髄液の諸問題, 日耳鼻, 57巻, 12号, 1167, (昭29)。
- 39) 柳田孝二。抗生物質の髄液移行及び髄液内移行に関する実験的研究, 日耳鼻, 57巻, 9号, 943, (昭29)。
- 40) 王念泉。脳膜透過性の血理学的研究, 小兒科診察,

17 卷, 8 号, 736, (昭 29). 41) 相沢豊三, 額田久子, 石田輝俊: 各種脳膜炎における髄膜の透過性, 日伝病誌, 29 卷, 66 号, 302, (昭 30). 42) 菊地準二: 髄液の蛋白屑に関する研究, 日耳鼻, 58 卷, 10 号, 188, (昭 30). 43) 清水畑安信: 髄膜透過性に関する研究, 日耳鼻, 57 卷, 3 号, 230, (昭 29). 44) 清水畑安信: 乳酸の髄膜透過性に及ぼす影響, 日耳鼻, 58 卷, 10 号, 1189, (昭 30). 45) 穴戸五郎: Isotope による血液髄関門に関する一考察, 日耳鼻, 58 卷, 7 号, 1793, (昭 36). 46) 伊藤卓: 髄液還流に関する実験的研究, (1) 放射性同位元素による髄液還流に関する実験的研究, 日耳鼻, 58 卷, 9 号, 1009, (昭 30). 47) 伊藤卓: 髄液還流に関する実験的研究, (2) 色素(墨汁)による髄液還流に関する実験的研究, 日耳鼻, 58 卷, 9 号, 1026, (昭 30). 48) 穴戸五郎: 髄液生成部に関する知見補遺, Isotope に由る実験, 日耳鼻, 58 卷, 7 号, 798, (昭 30). 49) 堀 誠: 結核性髄膜炎患児における Rhodan Soda の髄膜透過性, 日兒学誌, 59 卷, 9 号, 930, (昭 30). 50) 清田一民, 佐藤成昭: 血脳髄液関門に及ぼす拡散因子の影響, 精神々経誌, 56 卷, 11 号, 615, (昭 30). 51) 石塚祐吾: 小児粟粒結核及び結核性髄膜炎の髄液に関する臨床的研究, 60 卷, 4 号, 266, (昭 31). 52) 三浦良一: 流行性耳下腺炎髄膜炎の臨床観察と Rhodan 法による髄膜の透過性, 兒科臨床, 9 卷, 3 号, 256, (昭 31). 53) 竹林詮, 和田守雄: 結核性髄膜炎の補助診断としての Uranin, 兒科臨, 9 卷, 11 号, 1011, (昭 31). 54) 清水畑安信: 血液髄液関門に関する研究補遺, 日耳鼻, 59 卷, 10 号, 1601, 1621, (昭 31). 55) 後藤夫幸: 髄液の吸収系路に関する研究, 日耳鼻, 59 卷, 7 号, 1253, (昭 31). 56) 堀江和夫: ウラニンによる血髄関 (Blood Liquor barrier) 機能検査特に成人結核性髄膜炎との関連について, 逋医誌, 8 卷, 9 号, 43, (昭 31).

1) *Kafka, K.*: Untersuchungen über die Entstehung, Zirkulation und Funktion der Cerebrospinalflüssigkeit. *Z.f.d.g. Neurol. u. Psychiat.* 13: 192, 1912. 2) *Schönfeld, W.*: Versuche am Lebenden

über den Übergang von Farbstoffen aus dem Blut in die Rückenmarkflüssigkeit im das Blut, nebst Bemerkungen über die intralumbale Salvarsanbehandlung. *Arch. Dermat. u. Syph.* 132: 162, 1921. 3) *Schönfeld, W.*: Untersuchungen am Lebenden über die Wechselbeziehungen zwischen Blut und Rückenmarkflüssigkeit und im Web zur quantitativen Auswertung dieser Erscheinungen am Menschen. *Derm. Z.* 40: 193, 1924. 4) *Otto Jervell*: The Permeability of meninges to uranin as a method in the diagnosis of meningitis. *Brit. Med. J.* 1: 210, 1925. 5) *Walter, Fr.*: Studien über die Permeabilität der meningitis, I. mitt. Eine methode zur quantitativen Bestimmungen. *Z. Neur., ou*: 192, 1925. 6) *Leonow, W.A.*: Meningeale permeabilität (Durchlässigkeit der Blut-Hirn Schrankd) bei Kindean. *Monatschr. f. Kinderh.* 37: 112, 1927. 7) *Carla Feigel*: Uranin als Hilfsmittel der Meningitisdiagnose im Kindesalter. *K. Kinderheilk.* 43: 585, 1927. 8) *Esselbrügge, H.*: Beiträge zur meningealen Permeabilität und Meningitisdiagnose im Kindesalter. *Monat. f. Kinderhilk.* 43: 1, 1929. 9) *Lange, K & Boyd, L.J.*: The use of the fluorescein method in establishment of diagnosis and prognosis of peripheral vascular diseases. *Arch. Int. Med.* 74: 175, 1944. 10) *Lange, K., Schwimmer, D. & Boyd, L.J.*: Alterations in capillary permeability in meningeal irritations. An aid to differential diagnosis. *Amer. J. Med. Sci.*, 211: 611, 1946.

本稿を終るに当り, 恩師関東逋信病院耳鼻咽喉科部長三辺武右衛門博士の御指導, 御校閲に対し心から感謝の意を表します。

(本論文全篇の要旨は第 53 回日本耳鼻咽喉学会において報告した)。

(原稿到着＝昭和 33. 12. 15 日一急載)