EXPERIMENTAL STUDIES ON THE MEDICAL TREATMENT OF
SUPPURATIVE MENINGITIS

By

J. KIKUCHI

*From the Department of Otorhinolaryngology, Iwate medical college, Morioka**(Director: Prof. I. Konno)*

The experimental study was done on the medical treatment of suppurative meningitis using sulfa drugs such as domian, thiazine and supronal, and antibiotics such as penicillin (P), streptomycin (SM), chlortetracyclin (CTC), oxytetracyclin (OTC), tetracyclin (TC), chloramphenicol (CM) and erythromycin (EM). The drugs were given to normal and diseased rabbits by oral route, intravenous or intramuscular injection.

I. The dispersion into the cerebrospinal fluid.

In the sulfa-drugs, the best dispersion was seen with domian, next with supronal and then with thiazine. When the drugs were given intravenously, the dispersion into the spinal fluid and also the elimination from the spinal fluid were remarkably faster than that of oral administration. However, the concentration in the spinal fluid did not show remarkable difference when the drugs were given intravenously or orally, suggesting that the initial dose to be given intravenously in urgent cases and followed by oral maintenance doses.

In the antibiotics, the best dispersion was shown by CM and TC and then OTC, CTC, SM, EM and P in order. In the rabbits with meningitis, the effective concentration of CM and TC in the cerebrospinal fluid was maintained for 6 hours after the injection but the effective concentration of the other antibiotics was maintained for 3 hours after the injection in most of the cases.

Though CM, TC and OTC were effective in the treatment of meningitis other antibiotics were less effective in the treatment because of lower concentration, short duration of effective concentration and uncertain dispersion.

II. Meningeal irritation

Sulfa drugs were strongly irritative and inappropriate for the intrathecal use. Among the antibiotics, P, TC and OTC were slightly irritative, CTC and SM were moderately irritative and CM and EM were most irritative. Among these antibiotics, OTC was least irritative. P, TC and OTC were thought to be most appropriate for the intrathecal use.

III. Elimination of drugs from the cerebrospinal cavity.

In the normal rabbits, P, OTC, TC and CM in the cerebrospinal fluid were eliminated quickly and disappeared in 6~7 hours from the spinal cavity. SM, CTC and EM were eliminated slowly and considerable amount of the antibiotics remained in the fluid even 24 hours after the injection.

In the rabbits with meningitis, the elimination of the drugs from the cerebrospinal cavity was retarded, effective concentration being kept for 18~24 hours.

IV. Drugs to promote the dispersion of the antibiotics into the cerebrospinal fluid.

Hyaluronidase, methobromine, amid of nicotinic acid and immidarin were given together with CM, EM and P, and the change in dispersion of these drugs in the cerebrospinal fluid was studied using the normal rabbits. These drugs except immidarin increased the dispersion of the antibiotics into the cerebrospinal fluid, particularly that of EM and P.

化膿性髄膜炎の薬物療法に関する基礎的研究

第1篇 スルファミン剤ならびに抗生物質の髄液内移行 に関する実験的研究

岩手医科大学耳鼻咽喉科学教室（指導：金野巖教授）

菊 池 準 二
キク イチ ジュン ジ

目 次

- I 緒 言
- II 実験方法
- III 実験成績
 - A スルファミン剤
 - B 抗生物質
- IV 総括ならびに考按
- V 結 論

I. 緒 言

現在化膿性髄膜炎の治療に用いられる薬物はスルファミン剤と抗生物質であり、その投与法には全身的投与法と髄液内注射法とがある。全身的に薬物投与を行う場合、最も基礎的な問題は使用する薬物が髄液内に移行し得るか否かということである。

スルファミン剤については経口投与で髄液内に移行することは知られているが、その主なる研究は Jauerneck u. Gueffroy (1937) のプロントジル、プロントジル-S、スルファニールアמידに関するもの、Marschall et. al. (1937): Allot (1939) のスルファニールアמידに関するもの、Bliss & Long (1939) のスルファニールアמיד、プロントジル-S、スルファピリジンに関するもの、Hobson & Mac Quaide (1938); Chinn & Bellows (1940) のスルファピリジンに関するもの、Hamburger et. al. (1942) のスルファピラジンに関するもの、Strauss et. al. (1941); Cutting & Sultan (1943) のスルファニールアמיד、スルファピリジン、スルファチアゾールに関するもの、Murphy et. al. (1943) のスルファメチルダイアジン（スルファメラジン）に関するもの、Sadusk et. al. (1940); Horwitz & Perroin (1944) のスルファチアゾールに関するもの、Appelbaum & Nelson (1944) のスルファダイアジンに関するものがあり、本邦では鍵和田のスルファダイアジンに関するもの、真下のスルファニールアמיד、スルファチアゾール、スルファダイアジンに関する

研究、飯塚のスルファダイアジン、スルファメラジン、スルファチアゾールに関するものである。これらの成績についてみるとスルファニールアמידが最もよく髄液内に移行するが、この誘導体であるプロントジル-Sは髄液内に移行し難い。またスルファミンのアミノ基の水素が5原子複素環式化合物で置換されたスルファチアゾールも髄液内移行度は低い。しかし6原子複素環式化合物で置換されたスルファピリジン、スルファダイアジン、スルファメラジンは相当よく髄液内に移行している。このスルファミン剤の髄液内移行について、真下は血漿中アルブミンと結合していない遊離の状態にあるものがまづ容易にいわゆる血液髄液関門を通過して髄液内に移行すると考え、血液髄液関門の機能は一見撰択的である如くみえるがその本質においては透過および拡散によるものであると言い、飯塚はスルファミン剤の血液髄液関門は広く蜘蛛網膜下腔内壁を形成する軟膜および脈絡叢の全毛細血管にあることを指摘している。

抗生物質のうち、ペニシリン、ストレプトマイシンに関しては多数の臨床的、実験的研究があり、髄膜正常の場合には殆んど移行せず、髄膜炎の時にはある程度移行するという発表が多い。しかし Boger のようにペニシリン 10 万単位を3時間毎に健康者に筋注してその80%に移行を認めたものがあり、また萩間によれば髄液内へのストレプトマイシンの移行は比較的よく、筋注のみでも髄液中に有効濃度を保持しその治療効果を期待し得ると述べている。

クロルテトラサイクリン（オーレオマイシン）に関しては、内服の場合 Redriquez, Brained, 飯尾は髄液内移行を認めていないが、Furstenberg によれば髄液中の濃度は血中濃度の約50%であると述べており、Leppar は9例中6例に髄液内移行を認めている。静脈注射の場合には Harned, Wood, Dowling, 飯尾はすべて髄液内移行を認めている。しかし A. Walker & F.D. Bosanquet によれば内服、静注ともオーレオマイシンは

髄液内に移行するが静注の場合の方がむしろ低濃度であると述べている。

オキシテトラサイクリン（テラマイシン）に関しては、Wood の静注による成績では5例中2例に移行を認めている。

テトラサイクリン（アクロマイシン）に関しては、内服の場合白羽教授は髄液内移行を認めているが、Pulaski は血中濃度を 6.0～5.4 μ g/cc まで高めたが、髄液中には僅かに痕跡を証明するに過ぎなかったと報告している。静注の場合には Wood は5例中5例に移行を認めており、Finland によれば血中濃度の 1/8～1/32 が髄液中に証明されると述べている。

クロラムフェニコル（クロロマイセチン）については豊田の成績があり、静注、皮下注射でかなりの髄液内移行が証明されている。

エリスロマイシン（アイロタイシン）に関しては、東郷は有効濃度の髄液内移行は証明しないと述べ、Grigsby、飯尾も同様の成績であるが、Heilman は9例中4例に移行を認め、Anderson は全例に移行を認めている。

以上のように抗生物質の髄液内移行に関しては一定した見解はない。また化膿性髄膜炎の薬物治療に際しては最も移行度の高いものを第1に使用すべきであると考えられるが、同一条件においてこれらの種々な薬物の髄液内移行度の比較検討はされていない。この点を明らかにするため、スルファミン剤としてドミアン（6-Sulfanilamide 2-4 Dimethylpyrimidine）、サイアジン（Sulfaisoxazol）ならびにスプロナール（Sulfamerazine 50%+Sulfathioureasalt of Homosulfamine 50%）、抗生物質としてペニシリン、ストレプトマイシン、クロルテトラサイクリン（オーレオマイシン）、オキシテトラサイクリン（テラマイシン）、テトラサイクリン（アクロマイシン）、クロラムフェニコル（クロロマイセチン）、エリスロマイシン（アイロタイシン）について系統的に実験し比較検討した。

II. 実験方法

実験動物には体重 2kg 前後の健康家兎ならびに実験的髄膜炎家兎を使用し、スルファミン剤は 0.2g 経口投与の場合、5% 溶液 1cc の耳静脈注射の場合、抗生物質は 10mg/kg を筋注した場合ならびに耳静脈に注射した場合について、一定時間毎に耳静脈より 0.6cc 採血、同時に後頭下穿刺により髄液 0.6cc を採取して夫々の濃度を測定した。なほスルファミン剤の場合には腰椎槽からも髄液を採取した。

測定方法はスルファミン剤は Werner 氏法により、抗生物質は枯草菌 MD-15 を用いた宮村氏の薄層カップ法である。

実験的髄膜炎をおこさせるには金野教授の方法に従い、正中線を避けて頭蓋骨壁に直径約 0.5cm の円形窓を作り、硬膜を露出し、溶連菌の 0.7% 生理的食塩水浮游液（1.0cc に 5 白金耳）の 0.2～0.3cc を硬膜下腔に注入して起させた。

III. 実験成績

A. スルファミン剤

1. ドミアン

ドミアン 0.2g 経口投与ならびに 5% 溶液 1cc 静注した場合の髄液内移行成績は第1表ならびに第1図に示した。

第1表 ドミアンの髄液内移行
(0.2g 経口投与ならびに 5% 1cc 静脈注射)

経口投与	時間	30'	1	3	6	8	12	18
	血液			2.8	5	3.5	3.6	1.0
静脈注射	髄液				0.8	1	2.7	0
	大槽				0.8		2.5	
静脈注射	腰槽					1.6	2.85	7.5
	透過率							
静脈注射	血液	10.2	8.7	5.6	3.3			
	髄液							
静脈注射	大槽	1.6	2.3	2.8	1.3			
	腰槽		2.2					
静脈注射	透過率	15.6	26.4	50	89.3			

第1図 ドミアン髄液内移行
(0.2g 経口投与ならびに 5% 1cc 静注)

経口投与の場合、血中濃度が最高に達する時間は内服後6時間で、その濃度は平均 5mg/dl その際の髄液内濃度は平均 0.8mg/dl で移行率は16である。その後血中濃度は次第に減少するが、髄液内濃度は更に上昇し、

8時間後では血中濃度 3.5mg/dl, 髄液内濃度 1mg/dl でこの時の移行率は28.5である。髄液内濃度が最高に達する時間は内服後12時間で、2.7mg/dlを示し、この際の移行率は75%である。同時に測定し得た腰椎槽髄液内濃度は大槽内のものとはほとんど同じ程度である。

脈静注射の場合、30分後の血中濃度は10.2mg/dlで、髄液内濃度は1.6mg/dl, 移行率15.6%である。血中濃度は次第に減少するが髄液内濃度は更に上昇し、3時間後に最高に達し、2.8mg/dlを示し移行率50%である。

2. サイアジン

サイアジン 0.2g 経口投与ならびに5%溶液 1cc 静注した場合の髄液内移行成績は第2表ならびに第2図に示した。

第2表 サイアジン髄液内移行
(0.2g 経口投与ならびに 5% 1cc 静脈注射)

		時間							
		30	1	3	4	6	8	12	
経口投与	血液		8.2	6.8	8.0	7.8	6.8	5.6	
	髄液大槽			0.88	0.9	1.4	2.1	0.19	
	髄液腰槽				0.6		2.0		
	透過率			5.6	11.2	17.9	32	3.1	
静脈注射	血液	11.0	9.3	7.4	4.8				
	髄液大槽	0.8	1.4	2.2	0.3				
	髄液腰槽		1.2						
	透過率	7.2	15.0	29.1	6.2				

第2図 サイアジンの髄液内移行
(0.2g 経口投与ならびに 5% 1cc 静注)

経口投与の場合、血中濃度が最高に達する時間は投与後4時間で、その濃度は8mg/dl, その際の髄液内濃度は0.9mg/dlで移行率は11.2%である。髄液内濃度が最高に達する時間は投与後8時間で2.1mg/dlであり、その移行率は32%である。その後比較的速く減少し12

時間後には血中濃度 5.6mg/dl, 髄液内濃度 0.19mg/dlで、移行率は3.4%である。

静脈注射の場合には30分後の髄液内濃度は0.8mg/dlで移行率は7.2%である。その後髄液内濃度は急速に上昇し、3時間で最高に達し、その後は再び急速に減少す

第3表 スプロナール髄液内移行
(0.2g 経口投与ならびに 5% 1cc 静脈注射)

		時間							
		30	1	3	4	6	8	12	
経口投与	血液		2.1	8.2	9.6	7.2	5.6	3.4	
	髄液大槽		1.0	2.3	8.8	3.5	2.4	1.6	
	髄液腰槽			1.2		3.2		1.6	
	透過率		4.7	28.7	40.5	48.9	43.1	47.2	
静脈注射	血液	13.3	10.4	6.3	3.7				
	髄液大槽	1.2	2.5	3.1	1.8				
	髄液腰槽		2.1	2.8					
	透過率	9.0	24.0	49.2	48.6				

第3図 スプロナールの髄液内移行
(0.2g 経口投与ならびに 5% 1cc 静注)

る。髄液内濃度の最高平均値は2.2mg/dlで、移行率29.1%である。

3. スプロナール

スプロナール 0.2g 経口投与ならびに5%溶液 1cc 静注した場合の髄液内移行成績は第3表ならびに第3図に示した。

経口投与の場合、血中濃度と髄液内濃度が最高に達する時間は共に投与後4時間である。その後血中濃度は次第に減少してゆくが、髄液内濃度の減少してゆく割合は緩慢で投与後12時間にわたって45%内外の移行率を示している。同時に測定し得た腰椎槽内濃度は大槽内濃度とはほぼ同程度である。

静脈注射の場合には30分後の血中濃度が13.3mg/dl

第4表 ペニシリンの髄液内移行

で、髄液内濃度は1.2mg/dl, 移行率9.0%である。髄液内濃度は次第に上昇し、3時間で最高値を示し、この時の移行率は49.2%である。なお6時間後においても髄液内濃度1.8mg/dlを示し移行率48.6%である。又同時に測定し得た腰椎槽内濃度は大槽内のものとほとんど同じである。

B. 抗生物質

1. ペニシリン

ペニシリン2万単位筋注ならびに1万単位静注した場合の髄液内移行成績は第4表に示した。

正常家兎の場合

筋注でも静注でも髄液内にペニシリンの移行を証明することができない。

髄膜炎家兎の場合

筋注では30分後は全例に移行を証明し得なかつたが、1時間後では19例中3例に0.015u/cc～0.03u/cc, 2時間後では18例中6例に0.02u/cc～0.058u/cc, 3時間後では20例中7例に0.02u/cc～0.04u/ccを証明し、6時間後では12例中1例に0.015u/ccを測定し得たに過ぎない。

すなわち1時間から3時間の間に比較的移行を証明する回数が多いが、それにしても全測定数57例中16例に認められたにすぎず、その移行量も0.15～0.058u/ccの低濃度である。

静注の場合には30分後に14例中2例に0.03u/ccを証明し、1時間後には14例中5例に0.025u/cc～0.09u/cc, 2時間後に15例中5例に0.02u/cc～0.05u/cc, 3時間後では11例中2例に0.02u/cc, 0.036u/cc, 6時間後では12例中2例に0.02u/cc, 0.025u/ccを証明したにすぎない。

すなわち静注の場合でも筋注の場合でも約2/3に移行が認められず、移行する場合でもその移行量は低濃度である。

2. ストレプトマイシン

ストレプトマイシン1/25gを筋注ならびに静注した場合の髄液内移行成績は第5表に示した。

正常家兎の場合

筋注では1時間から3時間の間に移行の証明されることがある。すなわち1時間では12例中4例に0.17～0.5r/ccが測定され、2時間では16例中5例に0.3～1.4r/cc, 3時間では6例中2例に0.2r/cc, 0.5r/ccが認められたが、6時間では全例陰性である。

時間 分	正 常 家 兎					髄 膜 炎 家 兎				
	30'	1	2	3	6	30'	1	2	3	6
筋注 (2万単位)	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0.00	0	0
	0	0	0	0	0	0	0.03	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0.025	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0
	0	0	0	0	0	0	0.02	0.058	0	0
	0	0	0	0	0	0	0.015	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0.03	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0.015	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0.04	0	0
	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0.032	0.03	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0.03	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
静注 (1万単位)	0	0	0	0	0	0	0	0.036	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0
	0	0	0	0	0	0	0.036	0.03	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0.025	0	0	0
	0	0	0	0	0	0.03	0.03	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0.025	0
	0	0	0	0	0	0	0.035	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0.09	0.05	0	0
	0	0	0	0	0	0.03	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0	0
	0	0	0	0	0	0.04	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0	0	0	0	0	0	0	0	0.02	0
	0	0	0	0	0	0	0.022	0	0	0

第5表 ストレプトマイシンの髄液内移行

時間 分	正 常 家 兎					髄 膜 炎 家 兎				
	30'	1	2	3	6	30'	1	2	3	6
筋注 1/25g	0	0	0	0	0	11	3.85			
	0	0.3	0	0	0	12.3	5.8			
	0	0.3	1.0	0	0	0.98	3.98			
	0	0	0.43	0	0	3	1.05			
	0	0	0.48	0	0	2	1.7			
	0	0	0	0.5	0	1.2	1.07			
	0	0.5	0	0	0	6.5	5.0	0		
	0	0	0	0.2	0	0.17	4.9			
	0	0	0.3	0	0	4.1		0		0
	0	0	0	0	0	7.2	0			
	0	0.17	0	0	0	0.5		2.0		3.9
	0	0	0	0	0	0	0	4.5		3.9
	0	0	1.4	0	0	0.5				
	0	0	0	0	0	0	0			2.4
	0	0	0	0	0	0	0		2.5	
静注 1/25g	0	0	0.56	0	0	10.8	0			
	0.42	0	0	0	0	5.5	4.8			
	0	0.3	0	0.7	0	8.6				
	0	0.3	0.28	0	0	0	8.6		0.54	
	1.2	0.66	0	0	0	0.7	13.2		0	
	0	0	1.0	0	0	0			0	
	0.22	0	0	0	0	0.7		0		
	0	0	0	0.2	0	0.45			0	
	0	1.2	0	0	0	9.4		0.9	3.6	
	0	0	0	0.1	0	8.8		3.0		0.58
	0	2.4	0	0.5	0	0		3.0		0.4
	0	0	0	0	0	0		4.5		
	0	0	0	0	0	0				
	0	0	0	0	0	0				
	0	0	0	0	0	0				
	0	0	0	0	0	0				

静注の場合は、30分で10例中3例に0.22~1.2r/ccが認められ、1時間で10例中5例に0.3~2.4r/cc、2時間で10例中4例に0.28~1.0r/cc、3時間では7例中3例に0.1~0.5r/ccが認められた。

すなわち正常家兎の場合にも証明することがあり、その頻度は筋注の場合には1時間から3時間までで、その全測定数34例中11例、静注の場合には30分から3時間までで、その全測定数37例中15例である。しかし移行濃度は大部分が1r/cc以下の低濃度である。また時間の経過に伴う移行量の特徴はほとんどないが、筋注の場合は2時間、静注の場合は1時間に比較的高濃度が認められる。

髄膜炎家兎の場合

筋注の場合、1時間では16例中12例に0.17~12.3r/cc、2時間では12例中8例に1.07~5.8r/cc、3時間では5例中3例に2.0~4.5r/cc、6時間で5例中3例に2.4~3.9r/ccが証明される。

静注の場合には1時間では8例中6例に4.8~13.2r/cc、2時間では6例中4例に0.9~4.5r/cc、3時間で6例中4例に0.4~3.6r/ccを証明する。

すなわち、筋注の場合と静注の場合との差はほとんどなく、全測定数68例中46例に髄液内移行が証明されるが、ストレプトマイシンの結核菌に対する最低有効濃度が6.25r/cc、肺炎双球菌に対しては6.3~5.0r/ccであるから有効濃度の点からみれば、これ以上を証明できたものは68例中11例にすぎない。

3. クロルテトラサイクリン(オーレオマイシン)

クロルテトラサイクリン10mg/kgを筋注ならびに静注した場合の髄液内移行成績は第6表に示した。

正常家兎の場合

筋注では髄液内に移行しない場合が多く、移行の認められたものは30分で1例が痕跡様、1時間では9例中3例が痕跡様で、1例が0.003r/cc、2時間では9例中2例が痕跡様、2例が0.005r/cc、0.006r/cc、3時間では6例中2例が痕跡様、1例が0.005r/cc、6時間では移行を証明しないかあるいは痕跡様となる。

静注の場合は移行を証明しなかつた場合が少く、僅かに2時間と6時間にそれぞれ1例あるにすぎない。すなわち正常家兎の場合でも静注すればよく髄液内に移行し、30分では痕跡様が1例、他の3例は0.01~0.025r/cc、1時間では2例が痕跡様6例は0.003~0.13r/cc、2時間では移行を証明し得なかつたもの1例、痕跡様1例で他の6例では0.006~0.035r/cc、3時間では2例が痕跡様、

第6表 クロルテトラサイクリン(オーレオマイシン)の髄液内移行(10mg/kg注射)

時間 r/cc	正 常 家 兎					髄 膜 炎 家 兎				
	30'	1	2	3	6	30'	1	2	3	6
筋注	0	±	0	0		0.066	0.02	±		
		0	0	0		0.036	0.016			±
			0.005	0	±	0.05				
	0	±	0	0			0.01	0.01		
		0		±	0		0.03			0.01
		±			0			±		
静注			0			0.02				
		0	±	0.005	±		0.03	0.015		
	±	0.008		±	±				±	
		0		±						
		0	0.006		±					
筋注	0.01	0.05	0.009		±	0.05	0.083			
		0.006	0.008			0.05	0.03		0.01	±
		0.13		0.005	±			0.04		
		±		0.02	±	0.017	0.04		0.015	
	0.025		0.035		0.003	0.043	0.05	0.02	0.03	±
		0.003	±	±				0.01	0.006	±
静注		0.024	0.025		±	0.066	0.032			0.01
	±			0.033	0.01			0.023		
		±	0.05				0.02			0.018
	0.02			0.008				0.02		
		0.025	0	±	0.060				0.024	
			0.006			0.074				0.006

5例は0.005~0.03r/ccとなり、6時間では移行を証明しなかつたもの1例、痕跡様4例で、3例において0.003~0.01r/ccが証明される。

髄膜炎家兎の場合

筋注の場合には1時間で0.02~0.066r/cc、2時間で0.016~0.03r/cc、3時間では痕跡様が3例、他の2例は0.01~0.015r/cc、6時間では1例痕跡様、1例0.01r/ccである。

静注では30分で0.043~0.17r/cc、1時間では0.02~0.05r/cc、2時間で0.01~0.04r/cc、3時間で0.006~0.03r/cc、6時間では痕跡様3例、他の3例では0.006~0.018r/ccである。

すなわち髄膜炎家兎では筋注ならびに静注共に全例に髄液内移行を認めるが、正常家兎に比して幾分移行量が増加している程度である。

テトラサイクリン系統の抗生物質の最小発育阻止濃度は連鎖状球菌に対しては0.075~50r/cc、肺炎双球菌に対しては0.02~1.0r/ccであるから、今最小有効濃度を0.02~0.075r/ccとすれば、これ以上を証明できた例は筋注では1時間4例、2時間3例で3時間以後には認められない。静注では30分6例、1時間6例、2時間4例、3時間2例で6時間では認められない。すなわち有効

濃度の点からみれば、全測定数 44 例中 25 例に認められ、約 50% の有効濃度の移行が認められる。

4. オキシテトラサイクリン（テラマイシン）

オキシテトラサイクリン 10mg/kg を筋注ならびに静注した場合の髄液内移行成績は第 7 表に示した。

第 7 表 オキシテトラサイクリン（テラマイシン）
の髄液内移行（10mg/kg 注射）

時間 分	正 常 家 兎					髄 膜 炎 家 兎				
	30'	1	2	3	6	30'	1	2	3	6
筋 注		0.13	0.18	0.105		0.175	0.135	0.03	0.1	
		0.16	0.15		0	0.15	0.125	0.13		0.1
			±	0.08	0.05			0.3	0.09	0.13
		0.08		±	±	0.08			0.12	0.05
		0.03	0.05	0.06		0.1	0.12	0.16	0.09	
		±	0.05		0.06	0.05		0.08		0.03
		±		0.03			0.25			0.03
			±		0.045		0.15		0.07	0.04
				±						
静 注		±	0.03	0.08	0.03	0.2	0.125	0.26	0.12	
		0.1				0.115	0.17			0.1
			0.032			0.16			0.08	
		0.03		0.125		0.158		0.08		0.06
	±		0.16		0.03	0.25			0.08	0.04
	0.034	0.06		0.06		0.165				
	0.048					0.09	0.13			
		0.18			0.03			0.12		
	0.04		0.08			0.06			0.05	
	0.08			0.04		0.22	0.04			0.085
	0.1	0.11		0.05	0.12	0.055			0.1	0.03

正常家兎の場合

筋注では 1 時間で移行の証明されないもの 1 例、痕跡様のもの 2 例で、他の 4 例は 0.03~0.16r/cc、2 時間では痕跡様のもの 3 例で、他の 4 例は 0.05~0.18r/cc、3 時間では痕跡様のもの 2 例、他の 4 例は 0.03~0.105r/cc、6 時間では移行の認められないもの 2 例、痕跡様のもの 1 例で他の 3 例では 0.045~0.06r/cc である。

静脈注射の場合には全例に髄液内移行が認められる。すなわち 30 分では痕跡様 1 例で他の 5 例では 0.034~0.1r/cc、1 時間では痕跡様 1 例で他の 5 例は 0.06~0.18r/cc、2 時間では 0.03~0.16r/cc、3 時間では 0.04~0.125r/cc、6 時間では 0.03~0.12r/cc である。

すなわち筋注でも静注でも非常によく髄液内に移行しており、静注では全例に移行が証明され、筋注では 26 例中 15 例（57.7%）に移行が認められる。

髄膜炎家兎の場合

筋注では 1 時間 0.12~0.26r/cc、2 時間 0.03~0.3r/cc、3 時間 0.07~0.12r/cc、6 時間 0.03~0.13r/cc で全例に移行が証明される。

静注の場合にも 30 分 0.09~0.2r/cc、1 時間 0.055~0.25r/cc、2 時間 0.04~0.26r/cc、3 時間 0.05~0.12r/cc、6 時間 0.03~0.13r/cc の移行が証明される。

すなわち髄膜炎家兎の場合は筋注でも全例に移行が認められ、正常家兎に比して幾分移行量の増加が認められる。

オキシテトラサイクリンの最小有効濃度を 0.07 r/cc とすれば、これ以上を証明したものは髄膜炎家兎の場合、筋注では 1 時間 5 例中 5 例、2 時間 5 例中 4 例、3 時間 5 例中 5 例、6 時間 5 例中 2 例であり、静注では 30 分 6 例中 6 例、1 時間 8 例中 6 例、2 時間 5 例中 3 例、3 時間 5 例中 4 例、6 時間 5 例中 1 例で、全測定数 54 例中 40 例（74.1%）に有効濃度の移行が認められる。

5. テトラサイクリン（アクロマイシン）

テトラサイクリン 10mg/kg を筋注ならびに静注した場合の髄液内移行成績は第 8 表に示した。

正常家兎の場合

筋注では 1 時間 0.065~0.18r/cc、2 時間 0.08~0.2r/cc、3 時間 0.08~0.2r/cc、6 時間 0.06~0.14r/cc で全例に移行が認められる。

第 8 表 テトラサイクリン（アクロマイシン）
の髄液内移行（10mg/kg 注射）

時間 分	正 常 家 兎					髄 膜 炎 家 兎				
	30'	1	2	3	6	30'	1	2	3	6
筋 注	0.04	0.16		0.18		0.23	0.35	0.072	0.2	0.16
	0.03	0.09	0.16	0.08	0.08	0.14	0.3	0.15	0.18	0.13
	±		0.08					0.31		0.06
		0.065	0.2	0.25		0.09	0.22		0.21	
		0.18	0.12		0.06			0.3		0.06
	0.035			0.2	0.07	0.16	0.16	0.43	0.09	
			0.14	0.12	0.065	0.065		0.07		0.08
	0.035	0.12			0.06		0.3		0.08	0.2
静 注	0.04	0.13				0.25	0.18	0.8		0.2
			0.06	0.2	0.16	0.35		0.22		
	0.09	0.06		0.07	0.05	0.23	0.63	0.08	0.08	0.12
			0.25				0.08			
	0.04	0.15	0.1		0.08	0.36	0.42	0.9	0.16	0.05
		0.2	0.13	0.08	0.08		0.15	0.15	0.1	0.04
				0.16	0.07	0.08	0.14			0.32
	0.12	0.16	0.18		0.1			0.33	0.3	
	0.03			0.3			0.25			
	0.04		0.08			0.15		0.46		
	0.23		0.16	±		0.33	0.4	0.05		

静注では30分 0.03～0.12r/cc, 1時間 0.06～0.23r/cc, 2時間 0.06～0.25r/cc, 3時間 0.07～0.3r/cc, 6時間では痕跡様1例で他の5例では 0.05～0.16r/cc である。

髄膜炎家兎の場合

筋注では30分 0.055～0.3r/cc, 1時間 0.15～0.35r/cc, 2時間 0.07～0.43r/cc, 3時間 0.08～0.21r/cc, 6時間 0.06～0.2r/cc である。

静注では30分 0.08～0.36r/cc, 1時間 0.08～0.42r/cc, 2時間 0.06～0.9r/cc, 3時間 0.008～0.3r/cc, 6時間では 0.04～0.32r/cc である。

すなわちテトラサイクリンは正常家兎でも髄膜炎家兎でも全例が移行しており、髄膜炎家兎の場合には3時間までは移行量の増加が認められるが、3時間後では正常家兎の移行率と大差は認められない。

テトラサイクリンの最小有効濃度を 0.07r/cc とすれば、髄膜炎家兎の場合、少なくとも6時間までは有効濃度の移行が期待される。

6. クロラムフェニコル（クロロマイセチン）

クロラムフェニコル 10mg/kg を筋注ならびに静注した場合の髄液内移行成績は第9表に示した。

正常家兎の場合

筋注では30分4例中2例は痕跡様, 2例は 0.86～1.0r/cc, 1時間 1.9～4.2r/cc, 2時間 2.9～5.2r/cc, 3時間 1.2～2.5r/cc, 6時間 1.0～2.1r/cc の移行が認められる。

静注では30分 1.3～4.8r/cc, 1時間 1.2～5.5r/cc, 2時間 1.6～3.7r/cc, 3時間 1.6～3.2r/cc, 6時間 1.2～2.2r/cc で全例とも相当の移行度を示している。また筋注, 静注との差はあまり認められない。

髄膜炎家兎の場合

筋注では30分 1.3～3.6r/cc, 1時間 2.3～6.0r/cc, 2時間 2.5～5.6r/cc, 3時間 1.7～5.3r/cc, 6時間 1.6～4.3r/cc の移行が認められる。

静注の場合には30分 3.8～5.0r/cc, 1時間 4.4～8.5r/cc, 2時間 2.4～6.8r/cc, 3時間 1.4～3.5r/cc, 6時間 1.5～2.3r/cc の移行が認められる。

クロラムフェニコルの連鎖球菌に対する最小発育阻止濃度は 0.75～50r/cc, 肺炎球菌に対しては 0.312～2.5r/cc であるから、今最小有効濃度を 0.7r/cc とすればこれ以上を証明したものは6時間までの全例である。

第9表 クロラムフェニコル（クロ、マイセチン）の髄液内移行 (10mg/kg 注射)

時間 T _{cc}	正 常 家 兎					髄 膜 炎 家 兎				
	30'	1	2	3	6	30'	1	2	3	6
筋	0.86	3.6	3.2	2.5	1.3	1.3	6.0	2.5		
	±	1.9		1.2	1.6				2.8	1.8
			3.6			2.8	4.6	2.5		
		2.0		1.7	2.1		4.0		2.1	2.2
			5.2			2.6		3.4		
注	±	4.2					3.0	4.8	5.3	4.8
			3.9	1.8	1.35	3.0	2.8		1.8	
	1.0	4.1		1.6			5.6	5.5		3.6
			3.3		1.5				2.2	2.8
		3.2		2.5	1.0		3.8	5.6	1.7	
注			2.9	1.2				3.6		1.6
		2.8		1.8	1.1		2.3		1.8	
			3.8							
		3.2	4.2	1.6						
静	1.82	1.2	1.8	2.2	1.3	4.4	5.0		3.2	2.8
	1.3	2.5		1.6	1.3	3.6		3.2		
	1.8		2.2				3.0	2.4	2.2	2.1
		2.5	3.7	3.2	1.2	4.2	5.4	5.2	3.5	1.8
	4.8	5.5	3.0			5.0			1.7	1.6
注	3.0	4.8		2.8	1.8		4.4	4.6		
		5.5		2.5	2.2	4.0	7.6	3.2	1.6	1.6
	3.1		1.6		1.3	4.5	3.5	3.4	2.1	1.6
		2.7	3.7	3.0		3.8		6.8		1.8
							5.8		1.4	

第10表 エリスロマイシン（アイロタイシン）の髄液内移行 (10mg/kg 注射)

時間 T _{cc}	正 常 家 兎					髄 膜 炎 家 兎				
	30'	1	2	3	6	30'	1	2	3	6
筋	0					0.05		0.028		0
		0.02	0.042	±	0	±	0.03		±	0.05
	0	0.025		±	0	±		0.036		±
	0	0	0.035				0.05		0	
	0			0.03	0	0	±	0		0
注		±	0				0		±	
	0		0		±	0		0.06	0.06	±
		0		0	0	0	±		0	
		±	0		0		0	0	0.052	±
		0	±		±		0	0		±
静	0.028		±		0	0	0		0	
	0	0		0	±	±	0	0		
	±		0.042	±	±	±	0	0	0.03	0
		0.03	0.024		±		0			
	0.015	0.02		0.024	0.015	0	0	0	0	0
注	±	±	0		0	0.034	±	±	±	±
	0	±		±			0.09	0.04		±
	0	0	0	0	0	0.038			±	±
		±	±	±	0		0.07	0.036		
		0	0.038	0.028	0		±		0	

7. エリスロマイシン（アイロタイシン）

エリスロマイシン 10mg/kg を筋注ならびに静注した場合の髄液内移行成績は第10表に示した。

正常家兎の場合

筋注では1時間で移行の認められないもの4例、痕跡様2例、他の2例は0.02～0.025r/cc、2時間で移行の認められないもの3例、痕跡様1例、2例は0.035～0.042r/cc、3時間では1例に0.03r/ccを認めるが、2例は痕跡様、2例では移行が認められない。6時間では痕跡様2例、移行の認められないもの4例である。

静注では30分で移行の認められないもの3例、痕跡様2例で他の2例では0.016～0.028r/cc、1時間では2例に0.02～0.08r/ccが認められるが、他の2例は痕跡様、3例には移行が認められない。2時間では2例に0.034～0.042r/cc、が認められるが、4例には移行が認められず、2例は痕跡様に認められる。3時間では2例に0.024～0.038r/cc、2例には移行が認められず、4例は痕跡様に認められる。6時間では2例に0.016～0.023r/cc、4例に移行が認められず、2例は痕跡様に認められる。

髄膜炎家兎の場合

筋注では30分6例中1例0.05r/cc、2例痕跡様、3例は移行が認められない。1時間では6例中2例0.03～0.05r/cc、2例痕跡様、2例に移行が認められない。2時間では9例中3例0.028～0.06r/cc、2例痕跡様、4例に移行が認められない。3時間では9例中2例に0.052～0.06r/ccが認められるが2例は痕跡様、5例に移行が認められない。6時間では7例中1例に0.05r/cc、4例が痕跡様で2例に移行が認められない。

静注では30分7例中2例0.034～0.038r/cc、2例痕跡様で3例に移行が認められない。1時間では9例中3例に0.03～0.09r/cc、2例痕跡様、4例に移行が認められない。2時間では6例中2例が0.036～0.04r/cc、1例痕跡様、3例に移行が認められない。3時間では6例中1例0.03r/cc、2例痕跡様で3例に移行が認められない。6時間では痕跡様3例で移行の認められないもの2例である。

エリスロマイシンの連鎖球菌に対する最小発育阻止濃度は0.02～3.1r/ccであり、肺炎球菌に対しては0.01～0.156r/ccであるから今最小有効濃度を0.02r/ccとすれば、これ以上を証明し得たものは髄膜炎家兎の場合、筋注では30分6例中1例、1時間6例中2例、2時間9例中3例、3時間9例中2例、6時間では7例中1例であり、静注の場合には30分7例中2例、1時間9例中3例、2時間6例中2例、3時間6例中1例である。すなわち筋注と静注との差はなく、両者を通じて全測定数70例中、有効濃度の移行が認められたのは17例である。

IV. 総括並びに考按

以上の成績を総括すると、スルファミン剤では経口投与の場合、血中濃度は4～6時間で最高を示し、髄液内濃度はそれより遅れて4～12時間で最高値を示している。すなわちドミアンは12時間でその際の移行率は75%、サイアジンは8時間で移行率32%、スプロナールは4時間で移行率40.5%である。静脈注射の場合には注射後3時間で最高に達しており、その移行率はドミアン50%、サイアジン29.1%、スプロナール49.2%である。

静注の場合には経口投与によるよりも著しく速かに移行しているが、移行濃度では経口投与群と大差なく、また髄液内消長も極めて類似している。したがって最初の急を要する場合には静注が優れているが、その後の静液内有効濃度を保つためには内服によるのが実際になつていゝと考えられる。

移行率についてみるとドミアンが最高で、次でスプロナール、サイアジンの順である。

このスルファミン剤の種類によつて薬剤の静液内移行の程度を異にすることについては Krebs & Speakman は赤血球、血漿間の分布と同様解離の点を考慮する必要があると述べ、Shannon も亦解離恒数はスルファミン剤の薬理作用殊に体内分布に影響があるとしている。一方 Davis 等は電気泳動法により血漿内でアルブミンにスルファミン剤の吸着されることを実験し、その強さはスルファニールアマイド20%、スルファビリジン40%、スルファチアゾール75%、スルファダイアジン55%であるとし、またγグロブリンには吸着されないことを実験している。また Silber および Clark は同様電気泳動法によりスルファダイアジンについて血漿内でアルブミンに対する吸着度を62%としている。真下も血漿蛋白質との結合能はスルファチアゾールが最大で、スルファダイアジン、スルファビリジンがこれにつぐことを証明し、平井はスルファニールアマイド、スルファチアゾール、スルファダイアジンの血漿アルブミンに対する結合度はそれぞれ17%、71%、63%であると報告している。また真下は血漿アルブミンと結合状態にある値は、髄膜炎正常の場合スルファニールアマイド、スルファチアゾール、スルファダイアジンがそれぞれ39%、95%、88%であり、変性梅毒等で髄液にグロブリン増加のあるにかゝらず髄液内濃度の増加がめられなかつたことは Davis の実験結果スルファミン剤がγグロブリンと結合しないという事を裏書するものであり、さらにスルファニールアマイドが髄膜炎時にも髄液内濃度の上昇が著

明でないこともアルブミンに対する吸着度が最も少い点から説明できると述べ、これらスルファミン剤はそれぞれ解離恒数の異なる両性電解質であり、血液内において赤血球および蛋白質の量および性質さらに pH に影響されて分布状態を異にしておりそのうち髄液内に移行しうるのはいわゆる血液髄液関門が正常であり血管壁の透過性の正常なるかぎりにおいてはまず血液内で赤血球およびアルブミンと結合状態にある以外の遊離状態にあるものと考え、スルファミン剤に関しては血液髄液関門の機能は一見撰別的であるごとくにみえるがその本質においては滲透および拡散によるものであり、スルファミン剤の体内活動機転ことに血液より薬剤の血管外への移行の根本は血液内分布の状態および血管壁の状態に左右されると述べている。

飯塚は経口投与および頸動脈注射の両群が時間的の差はあるが、蜘蛛網膜下腔内各部の髄液濃度の消長からみて極めて類似しており、側脳室および脳蜘蛛網膜下腔の濃度が常に同濃度にあることを知り、さらに経口投与脳腫瘍群で蜘蛛網膜下腔の局局的透過性の顕著な亢進を認めたことからスルファミン剤の血液髄液関門の所在は、広く蜘蛛網膜下腔内壁を形成する軟膜および脈絡叢の全毛細血管にありと推定している。

私のスルファミン剤の移行成績からみても経口投与ならびに静注の際に同時に採取した大槽ならびに腰槽内髄液濃度に大差なくその消長も極めて似ている点から考えても血液髄液関門が従来言われているように脈絡叢のみにあるとは考えられない。

抗生物質についてみると、正常家兎の場合にはペニシリンは筋注でも静注でも髄液内に移行を証明し得ない。ストレプトマイシンは筋注の場合は49例中11例(22.4%)、静注では37例中15例(40.5%)に移行が証明される。クロルテトラサイクリンは明らかに移行の認められたものは筋注では33例中4例(12.1%)、静注では35例中23例(65.7%)あり、痕跡様のものも含めると、筋注では48.4%、静注では94.2%である。オキシテトラサイクリンでは明らかに移行の認められたものは筋注26例中15例(57.7%)、静注25例中23例(92.0%)であり、痕跡様のものも含めると筋注26例中23例(88.4%)、静注では全例に移行が証明される。テトラサイクリンは筋注ならびに静注とも全例に移行が証明される、クロラムフェニコルも全例に移行が認められる。エリスロマイシンでは明らかに移行の認められるのは筋注25例中5例(20%)、静注38例中10例(26.3%)あり、

痕跡様のものも含めると筋注25例中12例(48.0%)、静注38例中22例(57.8%)の移行が認められる。

すなわち各抗生物質の髄液内への出現率はクロラムフェニコル、テトラサイクリンが最もよく6時間までの経過において毎回移行を証明している。ついでオキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、ストレプトマイシン、エリスロマイシン、ペニシリンの順である。

筋注の場合と静注の場合とで出現率に差のあつたのはクロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリンに著明であり、エリスロマイシン、ストレプトマイシンには僅かに認められ、その他の抗生物質では認められない。

また髄液内移行の時間的關係についてみると、クロラムフェニコルとテトラサイクリンは6時間後においても相当の移行を示しているが、その他の抗生物質では3時間後までは移行を認める場合は多いが、6時間後では痕跡様となるかあるいは移行の証明されないことが多い。

髄膜炎家兎の場合には正常家兎に比してある程度の髄液内移行の増加は認められるが、これを有効濃度の点からみてこれ以上を証明したものはペニシリン筋注では57例中9例(15.7%)、静注66例中10例(15.1%)、ストレプトマイシン筋注38例中4例(10.5%)、静注30例中6例(20%)、クロルテトラサイクリン筋注16例中7例(43.7%)、静注28例中18例(64.3%)、オキシテトラサイクリン筋注25例中20例(80%)、静注29例中20例(69%)、テトラサイクリン筋注26例中23例(88.4%)、静注31例中28例(90.3%)、クロラムフェニコルでは筋注でも静注でも100%に有効濃度が証明される。エリスロマイシンでは筋注37例中9例(24.3%)、静注33例中8例(24.2%)に有効濃度の移行が認められる。

すなわち、クロラムフェニコルとテトラサイクリン系統のものは80~100%の有効濃度移行率があり、その他の抗生物質では20%前後であり、有効濃度移行率の点からみればクロラムフェニコルが最もよく、ついでテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、エリスロマイシン、ストレプトマイシン、ペニシリンの順である。

またクロラムフェニコル、テトラサイクリンは6時間後でも有効量を保持しているが、その他の抗生物質では3時間後には有効量の移行をみない場合が多い。したがってクロラムフェニコルやテトラサイクリン系統のものは6時間毎の注射で臨床的效果を期待できるが、その他の抗生物質では髄液内移行の時間が短く、点滴静注の如き方法で血中濃度を絶えず高濃度に維持したとしても髄液

内移行そのものが不確実であるから十分な臨床的效果は期待し難いと考えられる。

V. 結 論

1. スルファミン剤経口投与の場合、髄液内移行は全例に認められ、最高値を示すのはドミアン12時間で移行率75%、サイアジン8時間で移行率32%、スプロナール4時間で移行率40.5%である。
2. スルファミン剤静注の場合に最高値を示すのはいずれも3時間で、移行率はドミアン50%、サイアジン29.1%、スプロナール49.2%である。
3. 同時に採取した大槽ならびに腰槽内髄液濃度には大差なくその消長も極めて類似している。
4. 最もよく移行するのはドミアンが最高で、次でスプロナール、サイアジンの順である。
5. スルファミン剤静注の場合には経口投与によるよりも速かに移行しているが、移行量、髄液内消長は極めて類似している。したがって最初の急を要する場合には静注が優れているが、その後の髄液内有効濃度を保つためには内服によるのが実際になつていく。
6. 正常家兎に抗生物質を投与した場合、ペニシリンは筋注でも静注でも髄液内に移行を証明し得ない。その他の抗生物質では移行を証明する場合もあり、しない場合もある。その移行を証明する割合はクロラムフェニコールとテトラサイクリンが最もよく100%に移行が認められる。次でオキシテトラサイクリン（筋注67.7%、静注92.0%）、クロルテトラサイクリン（筋注12.1%、静注

65.1%）、ストレプトマイシン（筋注22.4%、静注26.3%）、エリスロマイシン（筋注20.0%、静注26.3%）、ペニシリンの順である。

7. 正常家兎の場合、クロラムフェニコールとテトラサイクリンは6時間後でも相当の移行を示しているが、その他の抗生物質では3時間後までに移行を認めることもあるが、6時間後では痕跡様となるかあるいは移行が認められない。

8. 髄膜炎家兎の場合、有効濃度の移行が認められる割合は、クロラムフェニコールが最もよく100%に証明される。次でテトラサイクリン（筋注88.4%、静注90.3%）、オキシテトラサイクリン（筋注80%、静注69%）、クロルテトラサイクリン（筋注43.7%、静注64.7%）、エリスロマイシン（筋注24.3%、静注24.2%）、ストレプトマイシン（筋注10.5%、静注20%）、ペニシリン（筋注15.7%、静注15.1%）の順である。

9. クロラムフェニコール、テトラサイクリンは6時間後でも有効量を保持しているが、その他の抗生物質では3時間後には有効量の移行をみない場合が多い。

10. クロラムフェニコール、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリンは6時間毎の注射で臨床的效果を期待できるが、その他の抗生物質では髄液内移行の時間が短く、かつ移行量が少く、また移行の頻度そのものが不確実であるから十分な臨床的效果は期待し難いものと考えられる。

第2篇 スルファミン剤ならびに抗生物質の髄膜刺激に関する実験的研究

目 次

- I 緒 言
- II 実験方法
- III 実験成績
 - A 体温および一般状態におよぼす影響
 - B 血液白血球数におよぼす影響
 - C 髄液内細胞数・種類におよぼす影響
 - D 髄液内総蛋白量におよぼす影響
- IV 総括ならびに考按
- V 結 論

I. 緒 言

化膿性髄膜炎の治療に当つて局所に直接高濃度の薬物

を作用させる意味では髄腔内注射法は優れた方法であるが、時としていろいろの不快な副作用が報告されている。すなわちペニシリンの髄腔内注入では痙攣、昏睡、急死、血管萎縮、横断性灰白質傷害、蜘蛛膜下ブロック、脊髓の壊死、高度の線維素析出、癒着性蜘蛛膜炎、馬尾麻痺、神経根炎等の激しいものから、1時的の頭痛、全身の激痛、嘔吐、発熱、下肢・腰部の疼痛、麻痺、肛門周囲括約筋の弛緩、知覚過敏、発疹等の軽度のものまでが時として現れる。ストレプトマイシンの髄腔内注入による副作用としては髄液細胞の増加、蛋白量の増加、キサントクロミー、線維素性物質の析出、軟膜の濁濁、血管の充盈、液圧の増加、蜘蛛膜下出血、発熱、眩暈、耳

鳴、難聴、頭痛、昏睡、尿閉、下肢の疼痛、脊髄の萎縮等が報告されている。

現在まで化膿性髄膜炎の髄腔内注射法にたいして最も多く用いられているのはペニシリンであるが、最近ペニシリンの感受性菌が高度の耐性を獲得するようになり、ペニシリンのみでは満足できない場合が多く、全身的には他の抗生物質ならびに高級スルファミン剤が応用されているので、これらの新しい薬剤が髄腔内に注入し得るのかは研究さるべき重要な問題である。

このために基礎的研究としてまづ薬剤の髄膜にたいする刺激性について検討されている。この問題については夙に金野教授によつて取りあげられ、トリパフラビン、ウロトロビン、リバノール、エレクトラルゴール等20数種の薬物について検討している。ついで深瀬は血清ワクチンおよびコクチゲンについて、林は種々なるガス体について髄膜刺激性を検討した。化学製剤および抗生物質については三林がレギオン、テラポール、トリアノン、サルゾールについて、鹿野がペニシリン、ストレプトマイシンの髄膜刺激について実験的に研究しているにすぎない。これらの成績についてみると、古典的薬剤において金野教授は20数種の薬物中より髄腔内に用い得るものはウロトロビン唯1種類だけを挙げ、三林はスルファミン剤では市販品をいくら希釈してもなほ髄腔内に用いることは危険であると発表しており、鹿野はペニシリンで髄膜刺激を少く求めるならば500単位以下にするのがよいだろうと言っており、ストレプトマイシンではさらに刺激が強いとのべている。

以上の諸氏は体温、一般状態、血液白血球数、髄液内細胞ならびに総蛋白量の変動によつて髄膜刺激程度を推察している。私もこれにならつて、スルファミン剤としてドミアン、サイアジン、スプロナール、抗生物質としてペニシリン、ストレプトマイシン、クロールテトラサイクリン（オーレオマイシン）、オキシテトラサイクリン（テラマイシン）、テトラサイクリン（アクロマイシン）、クロラムフェニコル（クロロマイセチン）、エリスロマイシンの髄膜刺激について観察した。

II. 実験方法

実験動物は体重2kg前後の正常家兎を用い、まず一般状態を観察し、体温測定、採血について後頭下穿刺によつて髄液0.4ccを採取し、穿刺針をそのままにしておいて、その針から直ちに薬剤を注入する。注入直後より24時間に亘つて一般状態を観察し、体温は肛門内6cmの深さに体温計を挿入し、注入直前、直後、30分、1時

間、3時間、6時間、24時間後の7回測定、血液像は注入直前、3時間、6時間、24時間後の4回、主として白血球数（Thome-Zeiss 氏計算室による）を計算した。髄液の検査は注入直前、3時間、6時間、24時間後に細胞数（Fucks-Rosenthal 氏計算室による）、細胞種類（Scécsi 氏染色法による）、総蛋白量（Brandberg-Pfandler 氏法による）を測定した。

注入する液量によつて刺激の程度が異なるから溶媒は一律に0.2cc生理的食塩水とし、注射にあつては注射筒内で髄液とよく混和しながらきわめて徐々に注入した。

各薬剤の濃度はスルファミン剤は1%溶液、ペニシリンは200単位、その他の抗生物質は0.5mgである。

III. 実験成績

A 体温および一般状態

1. スルファミン剤（第11表、第4図）

（1）ドミアン

1例は注入後1時間まで体温上昇を示し、ついで少く下降し再び上昇して6時間後に最高を示した。他の例は最初体温の下降があり、ついで上昇して6時間後に最高値を示し24時間後には注入前の値に近くなるか、それよりやや下降した。体温上昇最高1°C、下降最低-0.6°Cである。

第4図 体温におよぼす影響

第11表 体温及び一般状態に及ぼす影響

薬 剤	症 例	体 温 (°C)							一般状態の変化
		注入前	直後	30分	1時間	3時間	6時間	24時間	
ドミノン	1	38.6	38.8	38.9	39.2	38.5	38.8	38.7	注入後30分不安状態、約1時間30分で恢復
	2	38.2	38.8	38.8	39.0	38.6	40.2	38.4	呼吸促進、不安状態、約3時間後恢復
	3	38.6	38.6	38.2	38.0	38.4	38.8	38.4	
サイアジン	4	38.5	38.2	38.9	38.8	38.6	38.7	38.7	約1時間不安状態
	5	40.0	38.8	38.5	38.5	38.9	40.8	38.8	約3時間不安状態・呼吸促進
	6	38.8	38.6	40.2	40.4	40.5	40.4	40.5	初め不安状態、後に元気がなくなり床に腹ばえになったまま、約2時間で恢復
スプロナール	7	38.7	38.7	38.0	38.1	38.8	38.0	38.5	呼吸促進・不安状態、約2時間で恢復
	8	38.8	38.5	38.0	38.4	38.6	40.2	38.8	不安状態、後に元気が消失、約2時間で恢復
	12	38.6	38.2	38.4	38.0	38.8			呼吸促進・不安状態、間もなく元気が消失して死亡
ペニシリン	15	38.4	37.8	38.8	38.7	38.9	38.4	37.6	
	16	38.0	37.7	37.4	37.3	37.2	38.7	37.9	元気が消失、約2時間で恢復
	20	37.7	38.0	37.8	37.6	37.9	38.5	37.7	
ストレプトマイシン	21	38.6	38.8	38.9	38.3	38.5	38.6	38.6	
	23	38.4	37.3	37.7	37.4	38.2	38.9	38.0	元気が消失
	24	38.2	37.7	37.2	37.0	38.8	38.7	37.6	元気が消失
クロラムテラサイクリン	26	40.0	40.0	40.0	39.5	40.1	40.3	38.1	元気が消失
	29	38.8	38.1	38.5	38.9	38.7	40.0	40.0	元気が消失
	30	38.8	40.0	40.8	40.2	40.2	40.6	38.7	
オキシテラサイクリン	31	38.7	38.7	40.0	40.5	40.8	40.2	38.2	
	32	38.4	38.0	38.1	38.5	40.3	40.8	38.7	
	33	38.0	38.3	38.5	40.3	38.8	38.6	38.5	
テトラサイクリン	34	38.5	38.5	38.8	40.3	40.6	38.9	38.3	
	35	38.6	38.4	38.2	38.7	40.0	40.3	38.4	
	36	38.2	38.5	38.8	40.1	38.7	38.5	38.4	
クロラムフェニコール	37	38.8	38.6	38.0	38.0	40.0	40.2	38.4	注入後15分不安状態、約40分で恢復
	38	38.4	38.6	40.0	38.3	38.2	38.8	40.1	
	39	38.1	38.1	38.4	38.5	40.5	40.7	38.2	
エリスロマイシン	40	40.0	40.0	38.8	38.5	40.1	40.5	38.1	初め不安状態、後元気が消失、約1時間で恢復
	41	38.5	38.8	38.3	38.5	38.7	38.5	38.1	
	42	38.2	38.0	38.4	38.0	38.1	38.5	38.8	不安状態、約1時間30分で恢復

一般症状は3例中2例に見られ、注入後30分～1時間で呼吸促進、不安状態がみられたが死亡例はない。

(2) サイアジン

2例は最初の1～3時間まで体温下降ありついで漸次上昇し6時間で最高となり、1例はそのまま24時間続き、1例は24時間後にはやゝ下降した。他の例は注入直後下降を示したが、30分後には上昇し3時間後最高を示し、そのまま稽留した。最高上昇度 0.7°C 、最低下降度 -0.6°C である。

一般状態の変化は全例にみられ、2例は不安状態を示し、1例は初め不安状態、呼吸促進し後元気がなくなり床に腹ばえになったまま約2時間で恢復した。

(3) スプロナール

1例は最初より体温上昇し1時間後に最高値を示し、後多少の変動を示し24時間後には注入前より下降した。他は最初の1時間まで体温下降あり、そのうち1例は6時間後に最高値を示したが、24時間後には再び下降した。他の1例は次第に体温が下降してゆき、3時間20

第5図 体温におよぼす影響
抗生物質 0.5mg/0.2cc 注入

分ほどで死亡した。最高上昇度 0.6°C 、最低下降度 -0.8°C である。

一般状態の変化は全例にみられ、最初呼吸促迫、不安状態を示したが間もなく元気がなくなり、1例は注入後約3時間20分で死亡した。他の例は約2時間で回復した。

2. 抗生物質（第11表、第5図）

（1）ペニシリン

1例は注入直後やゝ体温の下降を示したが間もなく上昇し始め、30分～3時間まで稽留し、3時間後次第に下降して24時間後には注入前よりやゝ下降していた。他の例は初めやゝ変動を示したが、1時間～3時間までやや下降し以後次第に上昇して6時間後最高となり、24時間で殆んど注入前の値に戻った。最高上昇度 0.8°C 、最低下降度 -0.8°C である。

一般状態の変化を示したものは3例中1例あり、3時間後から元気がなくなり横臥していたが24時間後には回復していた。

（2）ストレプトマイシン

2例において最初の1時間まで下降し後上昇3～6時間で最高となり24時間後には注入前より下降した。1例は最初より上昇し始め30分で最高となり1時間後にやや下降し、その後は注入前に戻りそのまま24時間持続した。最高上昇度 0.6°C 、最低下降度 -1.0°C である。

一般状態の変化を示したものは3例中2例あり、やや元気がなくなつたが、間もなく回復した。

（3）クロルテトラサイクリン

1例は最初から体温上昇あり、6時間で最高を示し24時間で殆んど注入前の値に戻った。他の2例は最初体温の下降あり3時間後に上昇し6時間で最高となり、1例は24時間後まで稽留し、1例は24時間後に低下した。

一般状態の変化は3例中2例あり、注入後10分で不安状態を示していたが間もなく回復し、軽微であつた。

（4）オキシテトラサイクリン

1例は注入後体温下降を示したが1時間後より上昇し始め6時間で最高を示し、24時間ではほぼ注入前に戻った。他の2例は注入後次第に体温上昇し、1～3時間で最高値を示し24時間後には注入前近くに戻った。最高上昇度 1.4°C 、最低下降度 -0.5°C である。

一般状態の変化を呈したものは認められない。

（5）テトラサイクリン

1例は最初体温低下があつたが1時間後から上昇し6

時間で最高を示し、24時間後には注入前の値近くにもどつた。他の2例は最初から上昇し始め1～3時間で最高値を示し24時間後には注入前の値近くに戻った。最高上昇度 1.1°C 、最低下降度 -0.4°C である。

一般状態の変化を呈したものは認められない。

（6）クロラムフェニコル

最初体温低下し後上昇して6時間後に最高を示すもの、最初体温上昇し1～3時間後に低下し6時間から再び上昇して24時間後に最高を示すもの、最初から体温上昇し、6時間後に最高を示し、24時間後に注入前近くに戻るものがある。最高上昇度 1.6°C 、最低下降度 -0.8°C である。

一般状態の変化を呈したものの1例あり、注入後15分で不安状態を示したが約40分程で回復した。

（7）エリスロマイシン

全例最初の1時間まで体温の低下があり、次で上昇し、1例は3時間後、他は6時間後に最高値を示し、24時間後では1例は注入前近くに戻つたが他の2例は体温の低下を示している。最高上昇度 0.5°C 、最低下降度 -1.2°C である。

一般状態の変化を呈したものは3例中2例あり、注入後5分程で興奮状態を示し、約30分後には元気がなくなり横臥していたが1時間半位で回復した。

小 括

体温におよぼす影響の一般的傾向として最初体温が低下し、3～6時間目頃に上昇し24時間後には注入前の体温に近づくか、それより低目になつている場合が多い。しかし最初から体温上昇しているもの、途中で低下を示すもの、24時間後でも上昇あるいは低下を示すものなど色々で一定はしていない。

しかし体温の変動は各例ともに著明ではなく 1°C 以上の変動を示したものはストレプトマイシン1時間後の -1.2°C 、オキシテトラサイクリン3時間後の $+1.1^{\circ}\text{C}$ 、6時間後の $+1.4^{\circ}\text{C}$ 、1時間後の $+1.3^{\circ}\text{C}$ 、テトラサイクリン3時間後の $+1.1^{\circ}\text{C}$ 、クロラムフェニコル3時間後の $+1.4^{\circ}\text{C}$ 、6時間後の $+1.6^{\circ}\text{C}$ 、エリスロマイシン1時間後の -1.2°C だけで、そのほかは $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 前後の変動である。いづれにしても経過中に一度は体温の上昇を示しているが、スプロナール注入による死亡例では次第に体温が下降し、ついに上昇することなく死に至つていく。

一般状態の変化はスルファミン剤では全例に認められ相当強く、スプロナールでは1例死亡している。抗生物

質でもある程度的一般状態の変化は呈するが、スルファミン剤ほど激しくなく、ことにサイクリン系統のものは殆んど認められず、ペニシリン1例、ストレプトマイシン2例、クロラムフェニコル1例、エリスロマイシン2例に認められる。このうちではエリスロマイシンによるものが最も強い一般状態の変化を呈した。体温変動のいちどるしいもの、とくに体温低下の甚しいものに一般状態の変化の強いものが多く認められる。

B. 血液白血球数におよぼす影響

1. スルファミン剤（第12表、第6図）

(1) ドミアン

全例白血球減少を前駆しており、6時間で最高値を示し、24時間後に注入前の値に近づくが、2例はなお相当の増加を示している。最高増加数の平均は3866である。

(2) サイアジン

全例とも3時間では相当の白血球減少を示し、6時間では最高の増加を示し24時間でもなほ増加が認められる。最高増加数6733である。

(3) スプロナール

全例著明な白血球減少を前駆しており、6時間後にて高度の白血球増加をきたし24時間後にも相当度の増加を示している。最高増加の平均は8866である。

第12表 血液白血球数に及ぼす影響

薬 剤		白 血 球 数				増加率		
		注 入 前	8 時 間	6 時 間	2 4 時 間			
抗 生 物 質	スル フ ア ミ ン 剤	ド ミ ア ン	9 300	8 900	13 500	9 500	1.45	
			10 300	9 600	14 800	11 500	1.38	
			9 800	9 200	13 200	10 700	1.84	
	ア ミ ン	サイ ア ジ ン	9 200	8 600	15 500	10 200	1.79	
			9 600	8 900	15 500	10 800	1.61	
			9 800	7 900	16 800	13 500	1.71	
	ス プ ロ ナ ール		8 600	7 400	18 200	12 600	2.11	
			9 800	8 600	17 800	11 800	1.81	
			8 400	7 500	17 400	13 500	2.07	
	抗 生 物	ペ ニ シ リ ン		8 000	9 800	10 100	9 800	1.26
				8 900	9 900	11 000	9 000	1.28
				9 800	9 800	10 500	9 500	1.12
ス ト レ プ ト マ イ シ ン			8 000	7 800	9 400	10 600	1.8	
			8 200	8 400	10 100	9 500	1.28	
			8 700	9 000	12 000	9 900	1.87	
ク ロ ル テ ラ サイ クリ ン			8 200	9 100	12 000	9 800	1.46	
			7 400	7 600	9 400	9 000	1.27	
			7 200	6 800	10 500	11 000	1.52	
オ キ シ テ ラ サイ クリ ン			8 200	8 200	10 000	8 400	1.21	
			7 200	7 700	11 000	8 000	1.52	
			6 700	8 200	10 400	7 400	1.55	
テ ト ラ サイ クリ ン		8 300	9 600	10 300	8 000	1.24		
		9 500	9 800	11 100	10 200	1.16		
		8 700	8 900	10 400	9 800	1.19		
質	タ ロ ラ ム フ エ ニ コ ル		11 400	13 800	12 100	12 200	1.07	
			9 000	9 200	11 600	8 700	1.27	
			8 800	8 000	11 200	9 000	1.27	
	エ リ ス ロ マ イ シ ン		9 000	8 600	7 600	8 200	1.03	
			8 800	8 600	7 600	8 200	1.08	
			8 000	8 100	9 400	7 700	1.17	

第6図 血液白血球数に及ぼす影響

2. 抗生物質（第12表、第7図）

(1) ペニシリン

全例とも最初より増加し、6時間後に最高に達し24時間後には注入前に戻るか少しく増加の程度である。最高増加数の平均は1650である。

(2) ストレプトマイシン

1例は3時間まで減少し、6時間では増加を示しており、24時間で最高値を示している。他の2例は白血球の減少はなく、6時間で最高を示しており24時間でも著明な増加を呈している。最高増加数の平均は2633である。

第7図 白血球数に及ぼす影響

(3) クロルテトラサイクリン

2例は最初から増加し、6時間で最高を示し24時間後でも相当の増加がある。1例は最初白血球減少し、後次第に増加し、24時間後に最高を示している。最高増加数の平均は3200である。

(4) オキシテトラサイクリン

1例は3時間まで変動なく、6時間で最高を示し、24時間では注入前の値に戻った。他の2例は最初から増加し、6時間で最高値となり、24時間でもやゝ増加の程度である。最高増加数の平均は3033である。

(5) テトラサイクリン

全例とも最初から白血球数の増加があり、6時間で最高値を示し、24時間でもやゝ増加している。最高増加数の平均は1700である。

(6) クロラムフェニコル

1例は始め白血球の増加があり、6時間で最高値を示し、24時間では注入前より減少している。他の2例では3時間後では白血球数の減少があり、6

時間後には増加し、夫々6時間、24時間に最高値を示している。最高増加数の平均は1900である。

(7) エリスロマイシン

1例は3時間、6時間では白血球減少を示し、24時間で少しく増加している。他の2例は3時間では増加しているが、6時間では1例は減少し、1例は最高の増加を示し、24時間では共に減少している。最高増加数の平均は600である。

小括

スルファミン剤では総て白血球減少症を前駆し、6時間後には著明な白血球増加をきたし、24時間後にもなお相当の増加を示している。最高増加数の平均値はスプロナールが最高で、サイアジン、ドミンの順である。

抗生物質では最初から増加を示すものが多いが、減少症を前駆とする場合もあり、とくにクロラムフェニコルに著明で、ストレプトマイシン、クロルテトラサイクリン、エリスロマイシンでも各々1例づつ認められる。しかし、減少と増加の度合はスルファミン剤に比較すれば甚しくはない。またエリスロマイシンでは白血球減少症となる傾向が多く、最高増加の場合にも3時間、6時間、24時間後と一定し

第13表 髄液内細胞数・種類に及ぼす影響

薬 剤	網 胞 数				多形核細胞出現率(%)			
	注入前	3時間	6時間	24時間	注入前	3時間	6時間	24時間
	3	88	117	52	0	7	8	5
スル フ ア ミ ン 剤	1	48	98	44	0	6	6	4
	4	52	108	62	0		5	
	0	46	128	58	0	4	7	8
	2	61	104	56	0	5	7	4
ア ミ ン 剤	0	34	98	64	0	4	5	8
	5	66	150	46	0	9	12	7
	8	58	103	50	0	11	11	10
	2	53	112	55	0	8	9	9
抗 生 物 質	2	16	29	12	0	3	4	2
	8	22	35	15	0	1	3	2
	0	21	32	7	0	1	1	0
	2	36	54	32	0	10	10	8
	0	39	45	27	0	9	10	7
	2	34	65	29	9	5	8	4
	7	20	53	15	0	5	8	1
	8	15	35	8	0	6	6	2
	8	17	44	5	0	4	6	2
	5	14	31	8	0	2	4	2
	0	17	28	6	0	1	2	0
	2	8	25	3	0	2	2	0
生 物 質	2	18	48	8	0	3	4	1
	0	23	52	6	0	2	5	2
	6	17	42	12	0	2	4	2
	4	24	81	40	0	7	9	9
	5	12	75	15	0	4	7	8
	2	15	62	27	0	6	7	4
	6	67	85	59	0	10	10	9
	1	82	58	25	0	7	7	4
	8	78	92	35	0	7	8	4

ていない。最高増加の時期が24時間のものはクロルテトラサイクリン、ストレプトマイシン、クロラムフェニコルに各々1例あるが、多くの場合には6時間に最高増加を示している。24時間では多くの場合注射前より増加の程度にあるが、クロラムフェニコル、エリスロマイシンでは減少を示すものが多い。

最高増加数の平均では、クロルテトラサイクリンが最高で、オキシテトラサイクリン、ストレプトマイシン、クロラムフェニコル、テトラサイクリン、ペニシリン、エリスロマイシンの順である。

C. 髄液内細胞数・種類によぼす影響

1. スルファミン剤（第13表、第8図）

ドミアン、サイアジン、スプロナールの各例ともに3時間で相当な細胞数の増加が認められ、6時間で最高の細胞増加を示し、24時間でもなお著明な細胞増加がある。最高増加を示す6時間における細胞数の平均はスプロナール122、サイアジン110、ドミアン108であり、3時間並に24時間では50前後の細胞増加である。細胞の

種類では注入前には全部単核細胞であるが3時間ではドミアンが6%、サイアジン4~5%、スプロナール11%前後において多形核細胞が出現しており、6時間では同じ程度かあるいは少しく増加しており、24時間でもドミアン4~5%、サイアジン3~4%、スプロナール8%前後に出現している。いずれにしても6時間で最高となるものが多く、その平均はドミアン6.3%、サイアジン6.3%、スプロナール10.6%である。

2. 抗生物質（第13表、第9図）

各抗生物質ともにサルファ剤と同様に、6時間で最高増加を示している。ペニシリンでは3時間の平均が19で6時間の最高増加数の平均が32であり、24時間では11である。多形核細胞も2%前後に出現しているが、24時間では認められないものもある。

ストレプトマイシンでは3時間で平均36の相当な増加があり、6時間で55の増加を示し、24時間後におい

第9図 髄液内細胞数に及ぼす影響
抗生物質 0.5mg/0.2cc 注入

てもなお相当な増加を示している。多形核細胞も3時間から9%前後に出現しており、24時間でも6%前後に出現している。

クロルテトラサイクリンでは3時間の平均が17で軽度増加しており、6時間では平均44と相当の増加を示し、24時間では平均9という程度の増加にまで回復している。多形核細胞の出現率でも3～6時間では5～6%であるが、24時間では1～2%である。

オキシテトラサイクリンでは3時間の細胞数平均が13で、24時間では殆んどもとに戻り、最高値を示す6時間でも細胞数28である。多形核細胞も2%程度のものが多く、3例中2例は24時間でその出現は認められなかった。

テトラサイクリンでは3時間の細胞数平均17、6時間47、24時間9で著明なものはなく、また多形核細胞の出現も4%前後で、24時間では1～2%である。

クロラムフェニコルでは3時間の細胞数平均が17であり著明ではないが、6時間では平均73の相当な増加を示し、24時間でも平均27という増加数である。多形核細胞も最初から7.6%の出現をみ、1例では24時間でもなお同じ程度に認められた。

エリスロマイシンでは最初から著明な増加があり、6時間では2例中1例は3時間よりも減少したが、他の2例は更に増加し、平均77である。24時間ではやや減少したが、それでも平均は40である。多形核細胞も3～6時間では8%程度の出現をみ、24時間ではやや減少したが、1例はなお9%の出現率を示している。

小 括

スルファミン剤、抗生物質ともに最初から増加し、6時間後に最高を示し、24時間後にもなお相当増加しているものもあるが、注入前の値近くに戻るものもある。これは特にテトラサイクリン系統のものに見られる。またエリスロマイシンの1例では3時間で最高を示し後次第に減少してゆくものがあつた。

細胞の種類では注入前には全部単核細胞であるが、3時間以後には多形核細胞も出現し、この場合にも6時間で最高を示すものが多いが、3時間と6時間が同じ値をとるものもかなり認められる。更に24時間でも多形核細胞出現率が6時間のものと大差ない場合が、スプロナール3例中2例、クロラムフェニコル1例、エリスロマイシン1例において認められた。

最高の細胞数平均について比較してみると、スルファミン剤と抗生物質では前者がはるかに多く、スルファミン剤のうちではスプロナールが最高で、サイアジン、ドミ안의順である。抗生物質ではエリスロマイシンが最高で、クロラムフェニコル、ストレプトマイシン、テトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、ペニシリン、オキシテトラサイクリンの順である。

多形核細胞の出現率についてみると、スルファミン剤と抗生物質とは大差は認められない。出現率の小さいものはペニシリン、オキシテトラサイクリンで、テトラサイクリンも著明ではない。その最高出現率を比較してみるとスルファミン剤ではスプロナール10.6%で最高、ついでドミアン、サイアジンはともに6.3%である。抗生物質ではストレプトマイシンが最高で9.3%、ついでエリスロマイシン8.3%、クロラムフェニコル7.6%、クロルテトラサイクリン6.6%、テトラサイクリン4.3%、オキシテトラサイクリンおよびペニシリン2.6%の順である。

D. 髄液内総蛋白量の変動

1. スルファミン剤（第14表、第10図）

(1) ドミアン

全例とも3時間で蛋白量の増加を示し、そのうち2例

第14表 髄液総蛋白量に及ぼす影響

薬 剤		総 蛋 白 量 (g)				最高値
		注入前	3時間	6時間	24時間	
スル フ ア ミ ン 剤	ドミアン	0.013	0.083	0.055	0.04	0.056
		0.0165	0.04	0.04	0.038	
		0.013	0.025	0.033	0.027	
		0.025	0.04	0.066	0.055	
抗 生 物 質	サイアジン	0.0165	0.025	0.04	0.033	0.066
		0.0165	0.033	0.04	0.04	
		0.013	0.066	0.08	0.04	
		0.013	0.055	0.03	0.066	
薬 物 質	スプロナール	0.025	0.055	0.066	0.066	0.08
		0.0165	0.025	0.033	0.027	
		0.025	0.025	0.033	0.025	
		0.013	0.0165	0.027	0.025	
	ペニシリン	0.025	0.025	0.033	0.025	0.033
		0.013	0.0165	0.027	0.025	
		0.025	0.04	0.055	0.055	
		0.0165	0.027	0.04	0.033	
	ストレプトマイシン	0.0165	0.025	0.04	0.033	0.055
		0.0165	0.025	0.04	0.033	
		0.025	0.04	0.055	0.04	
		0.025	0.027	0.055	0.033	
薬 物 質	クロルテトラサイクリン	0.0165	0.027	0.04	0.025	0.055
		0.0165	0.025	0.027	0.025	
		0.013	0.013	0.025	0.0125	
		0.013	0.013	0.025	0.0125	
	オキシテトラサイクリン	0.0165	0.025	0.033	0.025	0.027
		0.0165	0.025	0.025	0.0125	
		0.013	0.013	0.025	0.0125	
		0.013	0.013	0.025	0.0125	
	テトラサイクリン	0.0165	0.025	0.025	0.0125	0.027
		0.0165	0.025	0.027	0.0125	
		0.025	0.055	0.066	0.066	
		0.0165	0.055	0.04	0.04	
薬 物 質	クロラムフェニコル	0.0165	0.04	0.055	0.033	0.066
		0.025	0.055	0.08	0.066	
		0.0165	0.055	0.055	0.04	
		0.0165	0.055	0.055	0.04	
	エリスロマイシン	0.025	0.055	0.055	0.04	0.08
		0.0165	0.055	0.055	0.04	
		0.0165	0.033	0.055	0.04	
		0.0165	0.033	0.055	0.04	

第10図 髄液総蛋白量に及ぼす影響
スルファミン剤 1% 0.2cc 注入

は6時間で更に増加して最高値を示し、24時間では3時間目の値に戻るかそれよりやや高い値を示した。1例は3時間と6時間後の値は同じで、24時間後にはやや減少したが、注入前の値に比べると相当の増加を示している。最高総蛋白量は0.055%で、その平均は0.043%である。

(2) サイアジン

全例とも3時間目で蛋白量の増加があり、6時間目には更に増加して最高値をとり、24時間では6時間と同じものの1例で、他の2例ではやや減少したが3時間目のものよりは高い値を示している。最高総蛋白量は0.066%でその平均は0.048%である。

(3) スプロナール

全例3時間で相当な蛋白量の増加があり、6時間では更に増加して最高値を示し、そのうち2例は24時間後も同じ値を示し、他の1例は少しく減少はしたがなお著明な蛋白増加を示している。最高総蛋白量は0.08%で、その平均は0.075%である。

2. 抗生物質 (第14表, 第11図)

(1) ペニシリン

3時間目では1例において極く僅かの増加を示してお

第11図 髄液総蛋白量に及ぼす影響
抗生物質 0.5mg/0.2cc

り、他の2例では注入前の値とほとんど変りがない。6時間では全例とも蛋白量の増加を示すがあまり著明なものはない。24時間では2例が3時間ならびに注入前の値に戻っているが、1例では6時間目の値とほとんど変りがない。最高総蛋白量は0.033%でその平均は0.031%である。

(2) ストレプトマイシン

注入前に比較すれば全例とも3時間目に軽度の蛋白増加があり、6時間では更に増加して最高値をとり、1例では24時間後でも同じ値を示しており、他の2例はやや減少はしているが3時間目のものよりは高い値を示している。最高総蛋白量は0.055%でその平均は0.045%である。

(3) クロルテトラサイクリン

1例は3時間目でやや蛋白増加しているが、他の2例は注入前と大差なく、6時間では全例とも蛋白増加して最高値をとり、24時間後には殆んど3時間目の値近くに帰っている。最高総蛋白量は0.055%で、その平均は0.042%である。

(4) オキシテトラサイクリン

全例とも3時間では殆んど蛋白量は増加しておらず、6時間で軽度の増加を示すが、24時間では注入前の値近

くに戻っている・最高総蛋白量は0.027%でその平均は0.025%である。

(5) テトラサイクリン

注入前に比較すれば3時間目の値は少しく大きいが著明なものなく、6時間目でも2例は3時間目のものと殆んど変りなく、1例は少しく増加している程度で、24時間後には殆んど注入前の値に戻っている・最高総蛋白量は0.033%でその平均は0.028%である。

(6) クロラムフェニコル

全例とも3時間で著明な蛋白量の増加があり、そのうち1例では最高値を示している・他の2例では6時間後に最高値をとり、24時間後では2例が6時間後の値と同じであり、1例は3時間目の値より少しく減少している、最高総蛋白量0.066%でその平均は0.059%である。

(7) エリスロマイシン

3時間目で2例は著明な増加を示し、1例は軽度であるが、6時間目では更に増加して最高値をとり、24時間目でもなお相当な増加を示している・最高総蛋白量0.08%でその平均は0.063%である。

小 括

ペニシリン、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリンでは著明な蛋白量の増加はなく、6時間目にやや増加しているが、24時間目では3時間目ならびに注入前の値に戻っている・その他のスルファミン剤ならびに抗生物質特にスプロナール、クロラムフェニコル、エリスロマイシンでは3時間目にすでに著明な蛋白量の増加を示し、6時間目では更に増加するもの、あるいは3時間目のものと変りないものがあり、24時間目でもなお相当な蛋白増加を示しており、6時間目の値と変りないものの、3時間目の値より大きいものなどがかなり見られる。

薬剤注入による髄液総蛋白量の平均値を比較してみると、スルファミン剤では、スプロナールが最高で0.075%、ついでサイアジン0.048%、ドミアン0.043%の順であり、抗生物質ではエリスロマイシンが最高で0.063%、ついでクロラムフェニコル0.059%、ストレプトマイシン0.045%、クロルテトラサイクリン0.042%、ペニシリン0.031%、テトラサイクリン0.028%、オキシテトラサイクリン0.025%の順である。

IV. 総括並びに考察

金野教授、深瀬、林等によれば後頭下穿刺自身による体温、一般状態の動揺は外少はあるが殆ど正常範囲内にあると言う・また、生理的食塩水、リンゲル氏液注入では

体温は下降あるいは上昇動揺を示し、一般所見にも多少影響があると言うが、鹿野によれば生理的食塩水0.2cc注入による体温の変動は $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 前後であり、一般症状の発現はみえていない・林は穿刺手技による体温の最高上昇は 0.13°C 最低降下は 0.47°C で、リンゲル氏液の1.0~0.5cc注入では最高上昇 0.5°C 、最低降下 1.4°C で、生理的食塩水1.0cc注入で死亡したもの、0.5cc注入で猛烈な痙攣を起したものとがあると言っている・しかしこの0.5~1.0ccは僅か髄液全量が3~4cc前後しかない家兎にとつては極めて大量であつて、金野教授、鹿野の成績のように0.2ccすなわちPro k. 0.1ccの少量であれば影響は少い・したがつてスルファミン剤やエリスロマイシンのように強い一般症状を呈するものは薬剤それ自身による影響と考えられる・また、スプロナールで死亡した例では体温の上昇をみることなく死に至っているが、鹿野の例でもストレプトマイシン1/200g注入2時間後に死亡した例は体温の下降したものである・そのほかの例では一度低下した体温も3~6時間後には上昇し始め、その後次第に注入前の体温に近くなる・この体温の変動は最初の1~3時間に激しく、体温変動のいちどるしいもの、とくに体温低下の甚しいものに一般症状の強いものが多いと認められる。

血液白血球について金野教授は、過半数において減少症を前駆し、しかもその刺激程度の強いものはほど減少の長く続くものが多いが、薬物の種類、動物の個性により、その過程は一定していない・しかし、血中白血球増加の程度もまた一定限度までは髄膜刺激の程度と密接な関係があり、刺激の強いものおよび弱いものは増加率が小で、中等度のものは大であると言っている・林によれば種々のガス体注入により1時的に減少するものもあるが、結局6時間後にはすべて増加を示した・鹿野によればペニシリンおよびストレプトマイシンでは著しい減少を示したものはなく、その変動も軽度で、ペニシリンでは3時間後、6時間後とくに6時間後に最高に達したものが大多数で、24時間後には大多数のものが正常値近く戻るかあるいは少しく増加の程度にあるが、たゞ1例だけ1200の減少を示したものがあつた・ストレプトマイシンでも6時間後に最高に達し、24時間後においてもなお軽度増加があつた・

私の成績では、スルファミン剤はすべて白血球減少症を前駆し、6時間後には著明な増加をきたし24時間後でもなお相当な増加を示している・したがつてスルファミン剤には相当な刺激性があると考えられ、その強さは

スプロナール、サイアジン、ドミアンの順である。抗生物質についてみると、ペニシリンおよびテトラサイクリン系統のものは白血球の減少をきたすことなく、かつ24時間後には注射前の値より軽度の増加を示すだけであるが、その最高増加平均が2000前後であり、これらの薬剤による刺激は強いものではないと考えられる。クロラムフェニコルはスルファミン剤と類似の傾向があり、エリスロマイシンでは、むしろ白血球減少症となる傾向が強い。したがってこれらは強い刺激性があると考えられる。

つぎに髄液の性状に及ぼす影響について、金野教授は髄膜刺激の強弱と細胞数とは必ずしも平行せず、蛋白含有量が刺激の強弱と平行して増減し、細胞数と蛋白量とは必ずしも平行せず、髄膜刺激は蛋白量を標準とすると言っている。また家兎髄液の反復採取による細胞数の増加は最高7、蛋白量最高0.027%、食塩水を家兎体重Prok. 0.1cc注入の場合の細胞数増加最高23、蛋白量最高0.025と発表している。深瀬によれば0.85%食塩水Prok. 0.1cc注入の場合、7時間後に細胞数10、蛋白量0.0165、Prok. 0.25cc注入の場合は細胞数70、蛋白量0.025である。また鹿野によれば生理的食塩水0.2cc注入後の細胞増加平均は24、蛋白量は0.022%である。したがって薬剤を生理的食塩水に溶解してそれをProk. 0.1cc注入した場合、髄液内細胞数が25以上総蛋白量が0.025%以上のものがあれば、それは薬剤それ自身による影響と考えられる。

私の実験成績では、ペニシリン、オキシテトラサイクリンならびにテトラサイクリンでは細胞増加数の平均が30前後であり、総蛋白量が0.03%前後であるので刺激は軽度のものと考えられる。またこれらの薬剤では24時間後には大体注射前の値に戻っている。ストレプトマイ

シンとクロルテトラサイクリンでは細胞増加平均が50前後、総蛋白量が0.04%で、中等度の刺激があるものと考えられ、かつ24時間後においても相当な増加を示している。スルファミン剤とくにスプロナールと、クロラムフェニコルならびにエリスロマイシンでは細胞増加数平均が70～100前後あり、総蛋白量も0.06%前後で、強い刺激性があると考えられる。スルファミン剤のうちドミアンとサイアジンは総蛋白量が0.045%前後で中等度のものであるが、細胞数の増加が100以上あり、かつ一般状態の変動がかなりの程度に認められるから、刺激性はストレプトマイシンとクロラムフェニコルの中間に相当するものと思われる。

V. 結 論

1. ドミアン、サイアジン、スプロナール等のスルファミン剤は髄膜刺激性が強く、刺激は24時間後においてもなお相当度に残っているので、髄腔内に注入することは不適當である。

2. 抗生物質にも髄膜刺激性があり、ペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリンを除けば刺激は24時間後にもなお残存している。

3. 抗生物質のうち髄膜刺激の軽度なものはペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリンの3種類で、中等度の刺激性のあるものはクロルテトラサイクリン、ストレプトマイシンの2種類、高度の刺激性のあるものはクロラムフェニコルエリスロマイシンである。このうちオキシテトラサイクリンの刺激性が最も弱い。

4. 脊椎管内注射法として用い得る薬剤はペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリンが適當と考えられる。

第3篇 抗生物質の髄液内消長に関する実験的研究

目 次

- I 緒 言
- II 実験方法
- III 実験成績
 - A 正常家兎における髄液内消長
 - B 髄膜炎家兎における髄液内消長
- IV 総括ならびに考按
- V 結 論

I. 緒 言

抗生物質を脊椎管内に注射した場合、その有効量がどれほどの時間髄液中に存在しているかを知ることが脊椎管内注射療法の投与量ならびに投与回数を決定する上に重要なものである。この点について鹿野は正常家兎において、ペニシリンは少くとも8～9時間以内で有効作用がなくなるが、ストレプトマイシンは24時間後においてもなお有効作用を保つと推定している。臨床上に永井

はペニシリンは6時間までしか証明されなかつたといひ、中川等も1万～2万単位では24時間後には検出されず、3万単位以上注入の場合に24時間後まで有効濃度を保つと言っている Rhoads は1～2万単位注入で24時間後にも髄液内に満足すべき量があつたといひ、Rammelkamp はペニシリン1万単位注入で31時間半まで証明しており、中村も24時間でなお有効量を検出し、脊椎管内注射は Pro. K. 200～300単位のペニシリンを1日1回注入でよいとしている。三辺も24時間まで証明し、腰槽内注入は1回1～3万単位1日1～2回で十分と思うと言っているが、箕田は絶えず髄液中にペニシリンを保持させるには1日2回2万単位を要すとしており、高原教授ならびに遊上は1日1～2回の注入では不十分と思われると言っておる。豊永はストレプトマイシンでは24～72時間の有効作用を報告している。また髄膜炎の場合には更に長時間滞留するというもの、反対に消失時間が短縮するというもの、あるいは消長には変化がないとするものなど一定していない。

第2篇の結果から脊椎管内注射に用いられる抗生物質としてテトラサイクリン系統のものが考えられるが、これらの抗生物質の消長に関しては未だ不明である。そこで各種抗生物質の髄液内消長について比較検討した。

II. 実験方法

ペニシリン1000単位、その他の抗生物質は0.5mgを含有する0.2cc生理的食塩水を2kg前後の健康家兎および実験的髄膜炎家兎の後頭下腔に注入し、一定時間の後に同じ場所から髄液を採取して含有量を測定した。

薬剤の注入、採取はそれぞれ1回として連続採取は行わなかつた。

抗生物質は枯草菌 MD-15 による宮村氏薄層カップ法によつて測定した。

実験的髄膜炎をおこさせる方法は第1篇に記載した通りである。

III. 実験成績

A. 正常家兎における髄液内消長

1. ペニシリン（第15表、第12図）

6時間後においても0.04～0.2単位の有効量が証明されるが、7時間以後では有効濃度を保つものは非常に少くなる。その消退時間は最初の3時間まで急速で、8時

第15表 ペニシリンの髄液内消長

1000μ/0.2cc 注入

時間	1	3	6	7	12	18	24
正常家兎	8.6	1.6	0.08	0	0		
	7.0	0.3	0.06	0	0		
	7.2	0.6	0.04	0.035	0		
	6.0	0.6	0.13	0.03			
	6.6	1.8	0.2	0			
	10.0	1.2	0.06	0			
	8.4	2.8	0.042				
	6.3		0.07				
髄膜炎家兎	8.8	9.3	3.4	1.2	0.04	0	0
	10.0	7.7	3.6	0.9	0.04	0	0
	12.6	6.0	4.0	1.8	0.07	0.03	0
	15.4	11.0	3.0	3.0	0.15	0.07	0
	17.0	12.0	6.3	1.7	0.06	0.03	
	12.6	6.0	3.5		0.09	0	
	13.8	7.2	7.2			0.03	
	10.6						

第12図 ペニシリンの髄液内消長

100μ/0.2cc 注入

間以後では認められない。

2. ストレプトマイシン（第16表、第13図）

消退時間は最初の6時間まで急速であるが24時間後においてもなお4～6mcg/ccが検出され、全く証明できなかつたものはない。ストレプトマイシンの有効濃度

第16表 ストレプトマイシンの髄液内消長
0.5mg/0.2cc 注入

時間	1	3	6	7	12	18	24
正常家兎	55	38	14	10	8	8	4
	48	39	12	11	7	6	4
	42	40	16	9	8	6	6
	57	42	12	9	10	6	
	60	53		12		8	
	45						
髄膜炎家兎	61	55	21	13	7	12	5
	53	50	32	20	7	6	8
	50	46	36	18	8	9	8
	50	48	28	14	13	9	
	65	53	22	24	16	10	
	57			23	10		

第17表 クロルテトラサイクリンの髄液内消長
0.5mg/0.2cc 注入

時間	1	3	6	7	12	18	24
正常家兎	18	10	3	0.8	0.3	0.13	0.065
	12.6	8	4.2	2.6	0.5	0.16	0.08
	12	8	5	4	0.5	0.43	0.13
	14.8	9.5	7	1.8	0.9	0.4	0.2
	12	14	5.8	1.6	0.83	0.6	
	16						
	14.2				0.9	0.52	
髄膜炎家兎	15.8	14	10	3.5	1.3	0.8	0.08
	15	11	6	5	3.0	1.2	0.4
	17	16	8	5.4	2.4	1	0.4
	19.5	18	12	8	2.4	1.5	0.35
	23		7.5	7	3.4	1.5	0.6
	20.3				1.6		

第14図 クロルテトラサイクリンの髄液内消長
0.5mg/0.2cc 注入

第13図 ストレプトマイシンの髄液内消長
0.5mg/0.2cc 注入

は大体 6mcg/cc であるので、24時間後まで有効濃度を保つ可能性があると考えられる。

3. クロルテトラサイクリン（第17表、第14図）

消退時間は最初の7時間まで急速であるが、その後の消長は極めて少く、24時間後においても 0.065～0.2mcg/cc を含有している。テトラサイクリン系統の最小発育阻止濃度は、連鎖球菌に対しては 0.075～50mcg/cc、肺炎球菌に対しては 0.02～1.0mcg/cc と言われている。

るので、クロルテトラサイクリンは24時間後までも有効量を保持し得る場合もあると考えられる。

4. オキシテトラサイクリン（第18表、第15図）

最初の6時間までの消長が激しく、7時間では 0.13～0.45mcg/cc となり、12時間では検出できない場合もあり、18時間では6例中1例だけに 0.03mcg/cc を証明できた。したがって12時間以上では有効濃度を期待できない。

5. テトラサイクリン（第19表、第16図）

第18表 オキシテトラサイクリンの髄液内消長
0.5mg/0.2cc 注入

時間	1	3	6	7	12	18	24
正常家兎	18	4	0.74	0.18	0	0	
	20	4.8	2.6	0.88	0	0.08	
	23	9	0.9	0.28	0.09	0	
	23	16	1.5	0.45	0.08	0	
	27	13	2.8		0.07		
	24	14	1.6		0		
	19						
髄膜炎家兎	22	13	8	8	0.6	0.08	0
	26	20	12	6	0.8	0.4	0
	26	25	16	7	2.2	0.4	0.06
	28	18	14	6	2.5	0.7	
	80		17	11			
	80						

第15図 オキシテトラサイクリンの髄液内消長
0.5mg/0.2cc 注入

これはオキシテトラサイクリンと非常に似た傾向を示しているが、18時間後でも6例中3例に有効量を証明できるので12時間以上の有効作用に希望がもたれるが、12時間で検出されなかつた例が6例中2例あることは注意すべきことと思う。

6. クロラムフェニコル（第20表、第17図）

この消長は最初の6時間まで非常に急で、3時間では11~24mcg/ccであるが6時間では6~16mcg/ccとな

第19表 テトラサイクリンの髄液内消長
0.5mg/0.2cc 注入

時間	1	3	6	7	12	18	24
正常家兎	17	6	0.5	0.8	0	0	
	28	8	0.6	0.7	0	0	
	22	18	0.9	1.8	0.8	0.1	
	25	14	4	2	0.8		
	22	14	4.3		0.6		
	19		8				
髄膜炎家兎	24	16	10	6	2	0.7	0
	24	16	15	12	2	0.9	0.8
	26	18	11	11	7	1.5	0.6
	28	20	19	11	8	1.8	
	22			13		2	

第16図 テトラサイクリンの髄液内消長
0.5mg/0.2cc 注入

り、7時間では6例中1例では検出ができず、12時間では6例中2例に証明できず、18時間では3例検索して証明できなかった。クロラムフェニコルの最小発育阻止濃度は連鎖状球菌に対しては0.75~5.0mcg/cc、肺炎双球菌に対しては0.312~2.5mcg/ccであるので、6時間までは確実に有効量を保持できるが、12時間以後では期待されないと考えられる。

7. エリスロマイシン（第21表、第18図）

この場合も最初の消長は急激であるが、12時間以後

第20表 クロラムフェニコルの髄液内消長
0.5mg/0.2cc 注入

時間	1	3	6	7	12	18	24
正常家兎	18	11	6	0	0	0	
	25	20	8	0	0	0	
	30	22	13	6	1.6	0	
	28	24	13	8	2		
	36		16		23		
髄膜炎家兎	25	17	11	7	4	1	0
	28	17	14	9	7	1.4	0
	30	20	16	8	6	3	1
	30	22	16	12	7		1
	35		18				
	38						

第17図 クロラムフェニコルの髄液内消長
0.5mg/0.2cc 注入

は極めてゆるやかとなり、24時間後においても 0.04～0.07mcg/cc が検出される。この薬剤の最小発育阻止濃度は連鎖球菌に対しては 0.02～3.1mcg/cc、肺炎双球菌に対しては 0.01～0.156mcg/cc であるから、エリスロマイシンの有効作用は24時間後においても期待される。

B. 髄膜炎家兎における髄液内消長

1. ペニシリン（第15表、第12図）

髄液内消長の曲線は非常にゆるやかとなり、12時間

第21表 エリスロマイシンの髄液内消長
0.5mg/0.2cc 注入

時間	1	3	6	7	12	18	24
正常家兎	20	14	9.7	5	0.8	0.2	0.04
	24	18	8	5	0.9	0.2	0.06
	24	16	13	6	1.4	0.6	0.06
	32	20	20	14	1.7	1.2	0.07
	38	25	22	18	2.3	1.5	0.07
		31					
髄膜炎家兎	32	26	17	14	3	0.7	0.2
	36	28	17	16	7	0.7	0.4
	44	36.5	22	19	12	0.8	0.4
	39	29	20	23	11	3.6	0.7
	45	30.7	32	27	14	5.5	0.8
		37					

第18図 エリスロマイシンの髄液内消長
0.5mg/0.2cc 注入

後においても 0.04～0.15 単位の有効濃度があり、18時間後においてもなお 0.07 単位を証明した例がある。したがって18時間までの有効作用を期待できそうに思われる。

2. ストレプトマイシン（第16表、第13図）

正常家兎に見られたような最初の急激な減少はなくなり、長時間高濃度の髄液内滞留が見られるが、24時間では 5～8mcg/cc で正常の場合と大差は認められない。

3. クロルテトラサイクリン(第17表, 第14図)

これはストレプトマイシンの場合と殆んど同じ経過をとっており, 最初の急激な減少はないが24時間値では正常の場合と大差がない。

4. オキシテトラサイクリン(第18表, 第15図)

正常家兎の場合には12時間以上では有効作用を期待できないが, 髄膜炎家兎では18時間で $0.08 \sim 0.7 \text{ mcg/cc}$ が検出され, 更に24時間でも 0.06 mcg/cc を証明できた例があるので18時間までは有効作用があると考えられる。

5. テトラサイクリン(第19表, 第16図)

正常家兎の場合, 12時間で6例中2例において検出できなかったが, 髄膜炎家兎では12時間値 $2 \sim 8 \text{ mcg/cc}$ という高濃度にあり, 18時間でも $0.7 \sim 2 \text{ mcg/cc}$ が証明され, 24時間でも 0.5 mcg/cc を検出した例がある。したがって18時間までの有効作用は確実と考えられる。

6. クロラムフェニコル(第20表, 第17図)

この場合にも消退時間の延長と, 消長の量において相違が認められ, 18時間値 $1 \sim 3 \text{ mcg/cc}$ を証明し, 24時間でも 1 mcg/cc を検出した例がある。

7. エリスロマイシン(第21表, 第18図)

この場合は正常家兎と比較して特に消退時間の延長と量の相違が認められる。24時間値で正常の場合は $0.04 \sim 0.07 \text{ mcg/cc}$ であるが, 髄膜炎家兎では $0.2 \sim 0.8 \text{ mcg/cc}$ という高濃度が検出された。

IV. 総括並びに考按

以上の成績を総括すると, 正常家兎の場合にはペニシリン, オキシテトラサイクリン, テトラサイクリン, クロラムフェニコルは髄液腔からの消退が早く, ペニシリンでは6~7時間, その他の抗生物質では12時間以上の有効作用は期待できないと考えられる。ストレプトマイシン, クロルテトラサイクリン, エリスロマイシンでは消退が遅く, 24時間後においてもなお有効量が検出されている。

正常家兎において消退時間の早い抗生物質について髄膜炎の場合をみると, 著明な消退時間の延長が認められ, 12時間以上の有効作用が認められないものが, 髄膜炎の際には18時間までの有効作用は確実と考えられる。

また正常でも24時間以上も滞留しているストレプトマイシン, クロルテトラサイクリン, エリスロマイシンの髄膜炎家兎における髄液内消長についてみると, 消退時間の変化は著明ではないが, 消退してゆく量に相違が

認められ, 最初の急激な減少は少なく, 非常にゆるやかな曲線を画いている。

このことは正常の場合, 注入された抗生物質は髄液の生理的生成および排出による稀釈, 減少するばかりでなく, さらに注入された抗生物質は特異的に髄液腔外に排泄されるもののように考えられる。また髄膜炎時において消退の延長するのは髄液の生成, 吸収の異常が起り, 異物としての抗生物質の吸収排除の作用が低下しているためと考えられる。当教室にて行われた一条の実験的研究においても, 髄膜炎家兎の髄腔内にウラニンを注入してその尿中排泄速度を調査した場合, 正常家兎ではウラニンの尿中への発現時間は注入後7~13分であり, 5時間後における排泄総量は $34.6 \sim 61.3\%$ であり, 髄膜炎家兎ではウラニンの発現時間は9~15分となり5時間後の尿中排泄総量は $23.3 \sim 38.2\%$ となつて著明な減少をきたしている。これは髄膜炎時においては髄液の過剰生産とともに排泄障害が起り, 髄液の鬱積滞留が起るためであると言っている。

第2篇にのべたように, 髄膜刺激の軽度な抗生物質はペニシリン, テトラサイクリン, オキシテトラサイクリンであり, 中等度のものはクロルテトラサイクリン, ストレプトマイシンで, 高度のものはクロラムフェニコル, エリスロマイシンである。この刺激性と髄液内消長との関係を見ると, 髄膜刺激性の軽度なものは全部髄液からの排泄が速く, 刺激性中等度および高度なものでは排泄が遅く24時間後においてもなお残存している。ただしクロラムフェニコルは刺激が高度であるにもかかわらず髄液腔からの消退は速い。

髄膜炎の場合, 髄液の排泄障害があり, 髄膜刺激性の軽度なペニシリン, テトラサイクリン, オキシテトラサイクリンでも少くとも18時間位までの間は髄腔内に必要量が残存しているので脊椎管内注射療法の場合に頻回に髄腔内に注射するのはいたづらに髄膜を刺激するだけであり, 1日の注射回数は2回に止むべきものと考えられる。

V. 結 論

1. 正常家兎ではペニシリン, オキシテトラサイクリン, テトラサイクリン, クロラムフェニコル髄液腔からの排泄が速く, 6~7時間で消退する。ストレプトマイシン, クロルテトラサイクリン, エリスロマイシンでは排泄遅く24時間後にもなお相当量が残存している。

2. クロラムフェニコルをのぞけば, 髄膜刺激の軽度なものは髄液腔からの排泄が速く, 刺激の強いものは遅

い。

3. 髄膜炎家兎の場合には薬剤の排泄が遅延し、18～24時間後においても有効量が残存している。

4. 脊椎管内注射は1日2回までに止むべきであると考えられる。

第4篇 抗生物質の髄液内移行度を高める補助薬剤

目 次

I 緒 言

II 実験方法ならびに実験成績

1. ヒアルロニダーゼ
2. メトロロミン
3. ニコチン酸アミド
4. イミダリン

III 総括ならびに考按

IV 結 論

I. 緒 言

全身的に用いられた抗生物質の髄液内移行度は不十分なものが多く、髄腔内注射では多少とも髄膜刺激が認められるので、髄膜炎の薬物治療に際して全身的に使用した抗生物質の髄液内移行度を増加させる手段があれば非常に効果的と考えられる。

この問題について、かつて前田は髄液の反復採取、モルヒネ、亜硝酸ソーダ、ピロカルピン、ピツイトリン、カフェイン等が主剤の髄液内移行度を助けることを発表し、ついで梁瀬がこれを追試して確認している。

金野教授は宿題報告において血液髄液関門の所在は髄液腔を形成する軟膜および脈絡叢の全毛細管壁にあることを報告され、真下はスルファミン剤の髄液移行の実験で薬剤の血管外への移行の根本は血液内分布の状態および血管壁の状態に左右されると述べているので、血管壁に直接にあるいわゆる植物神経系を介して間接に作用する薬剤として、ヒアルロニダーゼ、メトロロミン、ニコチン酸アミド、イミダリンを選んでこれらが抗生物質の髄液内移行を助けるかどうかを検討した。

II. 実験方法並びに実験成績

実験動物は体重 2kg 前後の正常家兎を用い、抗生物質には比較的よく移行するクロラムフェニコルと移行度の悪いエリスロマイシンならびにペニシリンを撰んだ。

1. ヒアルロニダーゼの髄液内移行度に及ぼす影響

ヒアルロニダーゼ 1000 単位にクロラムフェニコル 10 mg/kg を混合して静注した場合の成績は第 22 表に示した。

第 22 表 ヒアルロニダーゼの髄液内移行に及ぼす影響

正常家兎
クロラムフェニコル 10 mg/kg
ヒアルロニダーゼ 1000 単位混合静注

時間	30	1	2	3	6
1	8.2	5.6		3.2	2.6
2	2.8		5.2	2.1	1.8
3	5.5	8.4	4.8	3.5	2.1
4	4.8	7.8	3.8	1.7	1.8
5	3.5	6.2		2.2	2.4
6	4.0		6.2		
7		4.5			

正常家兎
エリスロマイシン 10 mg/kg
ヒアルロニダーゼ 1000 単位混合静注

時間	30	1	2	3	6
1	±		0.062	0.08	±
2	±	0.085	0.06	0.025	0.05
3	0.05	0.08		0.062	±
4	0.038	0.048	0.08		±
5	0.08	0.38	0.16	0.04	0.085
6	±	0.29	0.078		

正常家兎
ペニシリン 2 万単位
筋注（1 時間後髄液濃度）

ヒアルロニダーゼ 1000 単位混合筋注	ヒアルロニダーゼ 1000 単位静注
0.097	0.102
0.088	0.09
0.084	0.085
0.076	0.08
0.071	±
±	0.082
±	0.068
0	0.054
0	0
0	0

すなわち 30 分後では 2.8～5.5mcg/cc, 1 時間 4.5～8.4mcg/cc, 2 時間 3.3～6.2mcg/cc, 3 時間 1.7～3.5mcg/cc, 6 時間 1.8～2.6mcg/cc である。

ヒアルロニダーゼ 1000 単位にエリスロマイシン 10 mg/kg を混合して静注した場合の成績は第 22 表に示した。

すなわち 30 分後では痕跡様 3 例でその他は 0.03～0.05mcg/cc, 1 時間痕跡様 2 例その他の例は 0.08～0.33 mcg/cc, 2 時間痕跡様 1 例でその他は 0.05～0.16mcg/cc, 3 時間痕跡様 1 例で、その他の 4 例は 0.025～0.08 mcg/cc, 6 時間後では痕跡様 3 例で他の 2 例は 0.036～0.05mcg/cc である。

ペニシリン 2 万単位とヒアルロニダーゼ 1000 単位を混合筋注した場合、ならびにペニシリン 2 万単位筋注と同時にヒアルロニダーゼ 1000 単位を静注した場合の 1 時間後における成績は第 22 表に示した。

ペニシリンは正常家兎では移行は証明されないが、ヒアルロニダーゼを併用すると著明に移行する場合がある。しかしてその移行度は髄膜炎家兎に静注した場合より幾分良好である。

2. メトロロミンの髄液内移行度に及ぼす影響

クロラムフェニコル 10 mg/kg を静注し、その後

第23表 メトプロミンの髄液内移行に及ぼす影響

エリスロマイシン 10mg/kg 静注 メトプロミン 0.5cc 筋注						
時間 例数	30	1	2	3	6	
1	2.8	9.2	5.8	5.3		
2	6.2	5.4	4.8	2.3	2.4	
3	4.4	8.7	9.3	2.1	1.8	
4	3.5	6.4	6.6	1.8	1.6	
5	2.2		7.4	2.3	1.6	

第24表 ニコチン酸アミドの髄液内移行に及ぼす影響

ニコチン酸アミド 25mg/kg 経口投与後30分 クロラムフェニコル 10mg/kg 静注						
時間 例数	30	1	2	3	6	
1	2.8	7.8	6.2	2.5	1.5	
2	3.4	6.5	4.5	4.3	2.5	
3	2.4	4.8	5.6	5.8	1.8	
4	5.5	7.7	6.3	4.5	2.2	
5						
6						

メトプロミン 0.5cc を筋注した場合の成績は第23表に示した。

30分後では 2.2~6.2mcg/cc, 1時間 5.4~9.2mcg/cc, 2時間 4.8~9.3mcg/cc, 3時間 1.8~5.3mcg/cc, 6時間では 1.6~2.4mcg/cc である。

エリスロマイシン 10mg/kg を静注し、その直後メトプロミン 0.5cc 筋注した場合の成績は第23表に示した。

すなわち30分後痕跡様2例、他の2例では 0.03~0.045mcg/cc, 1時間 0.055~0.4mcg/cc, 2時間 0.045~0.08mcg/cc, 3時間痕跡様2例、他の4例では 0.02~0.075mcg/cc, 6時間では痕跡様3例で他の3例は 0.018~0.054mcg/cc である。

3. ニコチン酸アミドの髄液内移行度に及ぼす影響

ニコチン酸アミド 25mg/kg 経口投与後30分でクロラムフェニコル 10mg/kg を静注した場合の移行成績は第24表に示した。

第25表 イミダリンの髄液内移行に及ぼす影響

クロラムフェニコル 10mg/kg 静注 イミダリン 1cc 皮下注射						
時間 例数	30	1	2	3	6	
1	1.3	5.0	2.5	4.0	1.3	
2	1.8	6.0	4.8	2.3		
3	5.0	2.8	5.6	2.1	2.2	
4		5.8	3.6	1.8	2.3	
5	4.5	3.8			1.6	
6						
7						

すなわち30分 2.4~5.5mcg/cc, 1時間 4.8~7.8mcg/cc, 2時間 4.5~6.8mcg/cc, 3時間 2.5~5.8mcg/cc, 6時間 1.5~2.5mcg/cc である。

ニコチン酸アミド 25mg 経口投与30分後エリスロマイシン 10mg/kg 静注した場合の髄液内移行成績は第24表に示した。

30分後では、痕跡様1例で他の3例は 0.03~0.06mcg/cc, 1時間 0.058~0.38mcg/cc, 2時間 0.05~0.086mcg/cc, 3時間では痕跡様1例で他の5例は 0.03~0.14mcg/cc, 6時間では痕跡様2例で他の2例は 0.032~0.045mcg/cc である。

4. イミダリンの髄液内移行度に及ぼす影響

イミダリン 1cc 皮下注射し、クロラムフェニコル 10mg/kg 静注した場合の髄液内移行成績は第25表に示した。

30分後では 1.35~5.0mcg/cc, 1時間 2.8~6.0mcg/cc, 2時間 2.5~5.6mcg/cc, 3時間 1.8~4.0mcg/cc, 6時間では 1.6~2.8mcg/cc である。

イミダリン 1cc 皮下注射し、エリスロマイシン 10mg/kg を静注した場合の髄液内移行成績は第25表に示した。

30分後では移行の認められないもの2例、痕跡様2例、他の3例は 0.015~0.032mcg/cc, 1時間痕跡様1例、4例は 0.03~0.15mcg/cc, 2時間痕跡様1例、3例は 0.023~0.05mcg/cc, 3時間痕跡様3例、2例は 0.025~0.042mcg/cc, 6時間では移行の認められない場合1例、痕跡様2例で他の2例は 0.02mcg/cc である。

III. 総括並びに考按

クロラムフェニコルを単独に静注した場合の30分後における移行度は 1.3~4.8mcg/cc であるのに対してヒアルロニダーゼを併用した場合は 2.8~5.5mcg/cc、メトプロミンを併用した場合は 2.2~6.2mcg/cc、ニコチン酸アミドを併用した場合は 2.4~5.5mcg/cc、イミダリン併用の場合は 1.3~5.0mcg/cc である。すなわちイミダリンを除いては軽度の移行度の増加が認められる。

1時間後では単独使用では 1.2~5.5mcg/cc に対してヒアルロニダーゼ使用は 4.5~8.4mcg/cc、メトプロミン併用は 5.4~9.2mcg/cc、ニコチン酸アミド併用は 4.8~7.8mcg/cc、イミダリン併用は 2.8~6.0mcg/cc である。すなわち移行度の増加はメトプロミン併用が最も大きく、次でヒアルロニダーゼ、ニコチン酸アミドでイミダリンでは極く軽度で

ある。

2時間後では単独使用 1.6～3.7mcg/cc に対してヒアルロニダーゼ併用は 3.3～6.2mcg/cc, メトプロミン併用は 4.8～9.3mcg/cc, ニコチン酸アミド併用は 4.5～6.8mcg/cc, イミダリン 2.5～5.6mcg/cc である。すなわちメトプロミンによる影響が最も大きく、次でニコチン酸アミド、ヒアルロニダーゼ、イミダリンの順である。

3時間後では単独使用 1.6～3.2mcg/cc に対してヒアルロニダーゼ併用は 1.7～3.5mcg/cc, ニコチン酸アミド併用は 2.5～5.8mcg/cc, メトプロミン併用は 1.8～5.3mcg/cc, イミダリン併用は 1.8～4.0mcg/cc である。この場合は割合に影響が少く、ことにヒアルロニダーゼ、イミダリンは移行度に及ぼす影響が小さい。

6時間後では単独使用 1.2～2.2mcg/cc に対してヒアルロニダーゼ併用は 1.8～2.6mcg/cc, メトプロミン 1.6～2.4mcg/cc, ニコチン酸アミド 1.5～2.5mcg/cc, イミダリン 1.6～2.8mcg/cc で、ほとんど影響が認められない。

すなわちクロラムフェニコルの髄液内移行に対する影響は1～2時間に軽度で認められ、メトプロミン併用の場合が最も大きく、次でヒアルロニダーゼとニコチン酸アミドであり、イミダリンではほとんど影響が認められない。

つぎに髄液内移行度の悪いエリスロマイシンに対する影響についてみると、単独使用 30 分後では 0～0.028mcg/cc に対してヒアルロニダーゼ併用は痕跡様～0.05mcg/cc, メトプロミン痕跡様～0.045mcg/cc, ニコチン酸アミド併用は痕跡様～0.06mcg/cc, イミダリン併用は 0～0.032mcg/cc で、イミダリンを除いては移行度の増加が認められ、とくにニコチン酸アミド併用例が著明である。

1時間後では単独使用 0～0.08mcg/cc に対してヒアルロニダーゼ併用は 0.08～0.33mcg/cc, メトプロミン併用は 0.055～0.4mcg/cc, ニコチン酸アミド併用は 0.058～0.38mcg/cc, イミダリン併用は 0.03～0.15mcg/cc で、全例とも著明な移行度の増加が認められ、メトプロミンによる影響が最も大きく、次がニコチン酸アミドとヒアルロニダーゼで、イミダリンによる影響は軽度である。

2時間後では単独使用 0～0.042mcg/cc に対して、ヒアルロニダーゼ併用は 0.052～0.16mcg/cc, メトプロミン併用は 0.045～0.08mcg/cc, ニコチン酸アミド併用は 0.05～0.08mcg/cc, イミダリン併用は痕跡様～0.05m

cg/cc で、この場合もイミダリンを除けば相当の移行度の増加が認められる。

3時間後では単独使用 0～0.038mcg/cc に対してヒアルロニダーゼ併用は 0.025～0.08mcg/cc, メトプロミン併用は 0.02～0.075mcg/cc, ニコチン酸アミド併用は 0.03～0.14mcg/cc, イミダリンでは痕跡様～0.042mcg/cc で、この場合にもなお相当な移行度の増加が認められる。

6時間後では単独使用 0～0.023mcg/cc に対して、ヒアルロニダーゼ併用は痕跡様～0.05mcg/cc, メトプロミン併用は痕跡様～0.054mcg/cc, ニコチン酸アミド併用は痕跡様～0.045mcg/cc, イミダリン併用は 0～0.02mcg/cc で、この場合には軽度の移行度の増加が認められる。

すなわちエリスロマイシンの髄液内移行に及ぼす影響は3時間までは著明に認められ、6時間後でも軽度であるが影響は認められる。ただしイミダリンによる影響は認められない。

補助薬による主剤の髄液内移行増加の機転について、前田、深瀬はあるものは脳血管にたいして選択的にこれを拡大し、またあるものは間接にこれに関与し、またアルカロイドのごとき複雑な作用を有するものでは各種の作用によつて髄膜の血管系統に異常をきたし、血流の障碍を惹起し、ついで髄液素成の異常をきたしてこれら生理的狀態の平衡失調をきたし、こゝに主剤の透過を容易ならしむるものであらうと述べている。しかし金野教授は血液髄液関門の本態を血管壁の構造、滲透圧、コロイド滲透圧、膜平衡および神経支配によるモザイク現象であらうと発表している。

メトプロミン、ニコチン酸アミドは自律神経に作用する薬物で、その神経節において節前線維と節後線維を遮断するから髄膜に分布している血管の運動神経の失調をきたし、またヒアルロニダーゼは拡散因子として髄膜ならびに血管壁に直接作用して透過性の変化をきたすものと考えられるが、単独に使用しても、比較的よく移行するクロラムフェニコルに対してはこれらの補助薬の作用は軽度でしかも増加の時間も短く単独使用では移行し難いエリスロマイシン、ペニシリンに対しては補助薬併用の効果がたゞ、増加の時間も長いことは血管壁の状態のみならず、真下のスルファミン剤に関する実験成績からみても抗生物質の血液内分布にも左右されるものと考えられる。

IV. 結 論

1. ヒアルロニダーゼ、メトブロミンおよびニコチン酸アミドは抗生物質の髄液内移行度を増加するが、イミダリンは髄液内移行に対する影響は少い。
2. クロラムフェニコルのように比較的よく髄液内に移行するものに対しては補助薬の影響は軽度で、1～2時間に僅かに移行度の増加が認められる。
3. エリスロマイシンのように髄液内移行の悪いものに対しては3時間までは著明な移行の増加が認められ、6時間後でも軽度ではあるが影響が認められる。

文 献

- 1) *Abraham Levinso*: Am. J. of Diseases of children 77 (June). 2) *Allot*: Lancet 235; II, 13, 1939. 3) *Appelbaum, E. and Nelson, J.*: J.A.M.A. 128; (Jul) 1945. 4) *Baggenstoss, A.M.*: Am. Rev. Tuberc. 55, 1947. 5) *Barker, L.*: Am. J. Med. Sci. 206: 701, 1943. 6) *Boger, W.P. et al.*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 68: 101, 1948. 7) *Boger, W.P. et al.*: Am. J. Med. Sci. 217: 593, 1949. 8) *Cairns, H. et al.*: Lancet 2 (Avg) 1946. 9) *Chinn & Bellows*: J. Lab. & Clin. Med. XXV; 735, 1940. 10) *Cooke, J. & D. Goldring*: J. A.M.A. 127; 80, 1945. 11) *Cutting & Sultan*: Am. J. Int. Med. 16: 708, 1942. 12) *Cutting & Sultan*: Am. J. Med. Sci. 5: 1943. 13) *Dingl et al.*: J.A.M.A. 116, 1941. 14) *de Pay*: Klin Wschr. 34: 1193, 1938. 15) *Dolphin, A.*: Lancet 247: 393, 1944. 16) *Dowling, H. F. et al.*: J.A.M.A. 139: 755, 1945. 17) *Dowling, Lepper, Caldwell, Whelton and Brickhouse*: J. Clin. Invest. 28 (5): 983, 1949. 18) *Dumoff-Stanley, E.*: J. Clin. Invest. 25: 87, 1946. 19) *Dwight Davis, C.W. Anderson & A.E. Landy*: Annals of Western Medicine & Surgery. 216: 1948. 20) *Eldahe, A.*: Lancet I: 712, 1938. 21) *Erickson, T.C. et al.*: J.A.M.A. 132 (10): 561, 1946. 22) *Evans, A.L.*: J.A.M.A. 124: 641, 1944. 23) *Farrington, R.F., Smith, M.M., Bunn, P.A and Mc Dermott, W.*: J.A.M.A. 134 (June) 1957. 24) *F.G. Hobson & D.H. Mac Quaide*: Lancet II: 1213, 1933. 25) *Florey, M. & H. Florey*: Lancet 244: 387, 1943. 26) *Furstenbeg, A.C.*: Ann. Otol. Rhin. & Laryng. 58: 5~17, (March) 1949. 27) *Herrell, W.E.*: J.A.M.A. 124: 622, 1944. 28) *He Witt*: New. Eng. J. Med. 242 (4): 1950. 29) *Hobby, Reed, Rinne, Powers and D'ambrosia*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 73 (3): 511, 1950. 30) *Horwitz & Perron*: Arch. Mt. Med. 74: 365, 1944. 31) *Janowitz, H.D. et al.*: T. Lab. & Clin. Med. 33: 933, 1948. 32) *Jaueck u. Gueffroy*: Klin. Wschr. 44: 1544, 1937. 33) *Johnson, H. & A. Walker*: J.A.M.A. 127: 217, 1945. 34) *Johnson, H. C. Walker, A.E. Case, T.J. and Kollros, J.K.*: Arch. Neurol. and Psychiat. 56 (Avg.) 1946. 35) *K.M. S. Ainty Walker & F.D. Basanquet*: T.J.M.A. 28: 4, 1952. 36) *Krebs & Speakman*: Brit. Med. T., Jan: 12, 1946. 37) *Marschall, Emerson & Cutting*: T.A.M.A. 108: 953, 1937. 38) *Mc Dermott, W. et al.*: Am. J. Syph. Gonorr. & Ven. Dis. 29: 403, 1945. 39) *Minota*: J. Antibiotics. 3 (1): 1~7, 1949. 40) *Murphy et al.*: Am. J. Med. Sci. 5: 717, 1943. 41) *Price, A.H. & J.H. Hodges*: New York State J. Med. 44: 2012, 1944. 42) *Rammelkamp, c. & c. Keefer*: J. Clin. Invest. 22: 425, 1943. 43) *Reienhdal, Harrison, Schwartz & Alcert*: Am. J. Med. Sci. 201: 107, 1941. 44) *Reuding, J. & Crammer*: J.A.M.A. 134: 16, 1947. 45) *Rosenberg, D.H. and Sylwister, J.c.*: Science 100: 132 Aug 1944. 46) *Ross & Burke*: J.A.M.A. 133, 1947. 47) *Rundberg, R. & Sjoberg, A.*: J. Laryng. & Otol. 63: 446 Aug 1949. 48) *Russel & Falconer*: Lancet 239: 100, 1940. 49) *Sanders, Rumball, Solomon, Soret and Ricci*: T. Clin. Invest. 285: 1006, 1949. 50) *Schwemlein, G. et al.*: T.A.M.A. 130: 340, 1946. 51) *Siegal*: S.T.A.M.A. 129oct: 574, 1945. 52) *Smith, H.E. Duthie & H. Cairns*: Lancet 251: 185, 1946. 53) *Speicer, S. & D. Blitz*: T. Lab. Clin. Med. 33: 417, 1948. 54) *Strass et al.*: Ann. Mt. Med. 14: 1390, 1941. 55) *Sweet, L. K., Dumott-Stanly, E., Dowling, H.F. and Lepper, M.M.*: J.A.M.A. 127 Feb 1945. 56) *T. Broman*: The permeability of the Cerebrospinal Vessels in normal and pathological condition 1949. 57) *Walker, A.*: Arch. Neur. Psych. 58: 59, 1947. 58) *Walker, A. & H. Johnson*: Ann. Surg. 122: 1125, 1945. 59) *Weber*: Arch. Otolaryng. 58: 161, 1950. 60) *Werner*: Lancet 236: I, 18,

1938. 61) *Wriker & F.D. Basanquet*: Lancet 6705: 433, March I. 1952. 62) *Warnner, Knight and Mc Dermott*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 742: 261, 1950. 63) *Wyke, B*: Surg. Gyn. Abst. 85: 340, 1947. 64) *Wood. W. S. and Kipnis G.P.*: Antibiotics Annual 1953~54, pp. 98. 65) 飯塚: 日新医学, 38~6, b. 353, (昭26). 66) 明石: J. Antibiotics III, 14, 956, 1950. 67) 青木: 京都医学雑誌, 38, 5, 362, (昭16). 68) 青木: 京都医学雑誌, 39, 9, 1029, (昭17). 69) 大藤: 日耳鼻, 47, 111, 522, (昭16). 70) 大藤: 日耳鼻, 48, 12, 1366, (昭17). 71) 藤井: 日本臨床, 8, 5, (昭25). 72) 藤田: 同仁会医学雑誌, 18, 10, (昭19). 73) 深瀬: 北越医学会誌, 49, 8, 894~965, (昭9). 74) 福島: 臨床内科小兒科, 4, 9, (昭24). 75) 林: 北越医学会誌, 58, 2, 134, (昭18). 76) 荻間: 新潟医学会誌, 64, 7, 443, (昭25). 77) 平田: 実験医報, 27, 6, 816, (昭16). 78) 日下: 治療学雑誌, 12, 1, 46, (昭17). 79) 本多: 臨外科, 3, 25, (昭23). 80) 今井: 耳咽科, 13, 11, 767, (昭15). 81) 今井: 日整外会誌, 11, 290, (昭11). 82) 磯田: 京都府立医大誌, 43, 4, 169, (昭23). 83) 石山: 最新医学, 8, 10, (昭28). 84) 鍵和田・豊永: 兒科雑誌, 54, 3, 124, (昭25). 85) 鍵和田: 日兒科会誌, 58, 9, 823, (昭29). 86) 笠原: 中外医学新報, 947号, (昭5). 87) 笠松: 精神々経学雑誌, 45, 10, (昭16). 88) 鹿野: 耳鼻臨, 44, 11, (昭26). 89) 加藤: 大阪医学会誌, 39, 10, (昭15). 90) 木村・荻間・真部・原: J. Antibiotics III, 1, 53, 1949. 91) 小林: 京都府立大誌, 19, 4, 1676, (昭13). 92) 小林: 日本細菌学雑誌, 5, 4, 209, (昭25). 93) 金野: 日耳鼻, 38, 1, (昭7). 94) 金野: 耳鼻科, 22, 8, (昭25). 95) 金野: 日耳鼻, 57, 12, (昭29). 96) 金野・伊藤: 日耳鼻, 51, 1, (昭22). 97) 甲能: 日耳鼻, 51, 1, 16, (昭22). 98) 久保: 日本医師会雑誌, 28, 2, 41, (昭27). 99) 黒川: 日耳鼻, 49, 9, 813, (昭18). 100) 真鍋: 日耳鼻, 52, 7, (昭24). 101) 前田: 日耳鼻, 26, 10, 102. 真下: 日新医学, 36, 10, 456, (昭24). 103) 松岡: 京都府立医大誌, 10, 1, 51, (昭9). 104) 松橋: 東京医学会誌, 43, 1, (昭4). 105) 箕田: J. Antibiotics III, 1, 1, 1949. 106) 箕田: J. Antibiotics III, 3, 153, 1950. 107) 三林: 新潟医学会誌. 108) 宮村・金沢: 臨床, 4, 7, 10, (昭26). 109) 宮村・金沢: J. Antibiotics IV, Suppl. A. 40 (March), 1951. 110) 宮村・金沢: J. Antibiotics IV, 4, 228 (May) 1951. 111) 宮村・金沢: J. Antibiotics IV, 8, 470 (Nov) 1951. 112) 宮田: 日本臨床, 8, 4, (昭21). 113) 森: 福岡医大誌, 31, 4, 467, (昭13). 114) 永井: 日兒科会誌, 55, 6, (昭26). 115) 永谷: 兒科雑誌, 369号, 199, (昭6). 116) 中村: 耳鼻科, 10, 6, 575, (昭12). 117) 中村: 京都府立医大誌, 43, 4, (昭23). 118) 中村: 日耳鼻, 53, 4, (昭25). 119) 中村: 日耳鼻, 54, 3, 108, (昭26). 120) 中川・高山・堀江: J. Antibiotics. III, 7, 422, 1950. 121) 成宮・山田: 臨床内科小兒科, 3, 22, (昭23). 122) 老川: 日本医学及び健康保険, 3328号, 433, (昭18). 123) 岡崎: 精神々経学雑誌, 54, 2, 161, (昭27). 124) 小山: 京都医学雑誌, 25, 10, 836, (昭3). 125) 崔: 治療医学, 499号, 16, (昭16). 126) 斎藤: 日内分泌会誌, 6, 183, (昭5). 127) 三辺: 日耳鼻, 53, 4, (昭25). 128) 三辺・岩崎・上木・山崎: 日耳鼻, 53, 9, 391, (昭25). 129) 三辺: 日耳鼻, 52, 1, (昭25). 130) 佐々木: 日本臨床, 8, 7, (昭25). 131) 佐々木: 日兒科会誌, 55, 8, 387, (昭26). 132) 佐藤・種子: 治療医学, 506号, 5, (昭17). 133) 清水: 大阪医学会誌, 27, 11, (昭3). 134) 白羽: 最新医学, 81, 1, 25, (昭28). 135) 相馬: 臨床日本医学, 32, (昭9). 136) 高原: 耳鼻臨, 37, 16, 7, (昭17). 137) 高原: 耳鼻臨, 42, 7~8, 149, (昭24). 138) 高原: 日耳鼻, 51, 8, (昭23). 139) 高原: 日耳鼻, 53, 4, (昭25). 140) 高橋: 臨床内科小兒科, 4, 7, (昭24). 141) 竹崎: 日本臨床, 83, (昭25). 142) 高城: 兒科雑誌, 45, 12, 1725, (昭14). 143) 多磨: 日新治療, 385号, 1005, (昭16). 144) 垂水: 大阪医学会誌, 37, 2, 271, (昭13). 145) 富川・大関: 兒科診療, 14, 2, 82, (昭26). 146) 富島: 大阪医学会誌, 30, 1455, (昭6). 147) 鳥居: 耳鼻臨, 43, 3, (昭25). 148) 鳥居: 耳鼻臨, 42, 9~10, (昭24). 149) 鳥居: 耳咽科, 22, 2, (昭25). 150) 鳥居: 耳鼻臨, 26, 2, (昭6). 151) 鳥居: 日耳鼻, 51, 5, 168, (昭23). 152) 鳥居: 医学, 4, 3, 113, (昭23). 153) 鳥居: 新潟医学会誌, 61, 4, 294, (昭22). 154) 鳥居: ペニシリン, 1 (5), 281, (昭22). 155) 豊永: J. Antibiotics V, 7, 370, 1952. 156) 豊永: 日兒科会

誌, 56, 6, 329, (昭 27). 157) 宇留野: 臨床小兒科雑誌, 12, 3, 244, (昭 13). 158) 若木: 大阪医学会誌, 26, 8, (昭 2). 159) 若木: 大阪医学会誌, 28, 11, (昭 4). 160) 若木: 大阪医学会誌, 29, 2~5, (昭 5). 191) 渡辺: 医事公論, 1436 号, 382, (昭 15). 162) 遊上: J. Antibiotics. V, 11, 1952. 163) 芳山龍: 大阪医学会誌, 29, 12, (昭 5).

稿を終るに臨み、終始御懇篤なる御指導と御校閱を賜った恩師金野巖教授に深甚の謝意を表します。

(原稿到着＝昭和 34. 5. 18 日一急載)

プロス新型耳鼻科ユニット

58 型 (騒音防止並に振動防止装置付)

耳鼻咽喉科の診察治療用として最も新しい完備された実用的な装置であります。全体は全鋼鉄製で移動車に取り付けてあり、その上焼付メラミン塗装を施し、器械盤スプレイ台その他の部分にはステンレス磨板、デザインが優美で診察室に最もふさわしいものであります。

キャビネットには最新式の騒音防止並に防振装置を取り付け治療上困難とされた騒音を取除かれた。

ユニットの部品並に附属品

光源用伸縮自在電灯 (笠前部は防燃罩子付)

薬品瓶 (新案開閉蓋付) 13 個

軟膏壺 4 個

粉末噴霧 1 個

瓶型ネブライザー 1 個

アトミザー 5 個

コンプレッサ直結ヘン

ドル付スプレイ 3 個

(新案特許)

欧氏管通気用耳管圧力メーター

鼓膜按摩器 (小型モーター)

ネブライザー (圧力調節器付)

圧縮タンク圧力メーター付 (吸引使用中にてもスプレイ使用可能、電動機 2 台の能率ある)

電照 焼灼

汚物入、吸引管薬液洗滌容器

電動ポンプ 日立式吸引、圧力の機能を有す

鼻洗滌装置薬液の酸化に耐ゆる環吸引使用容量 5l. 自動温度調節器付

自動圧力スイッチ足踏スイッチ

詳しいパンフレットは申込次第郵送致します

OSHIMA

発売製造元 株式会社 大島医科器械店

東京都文京区駒込東片町一二三番地・電話小石川(92)一九五〇・四六九五