

## 臨床微生物学の「礎」を築いた人々

— 気道関連の微生物研究に携わった研究者達の技術と思索 — 20

細菌性髄膜炎と血清療法  
(その2)

帝京大学名誉教授  
 こん の まさ とし  
 紺 野 昌 俊  
 Masatoshi KONNO

前号では、髄膜炎の記述はヒポクラテスの時代からあったとも言われていますが、感染症としての髄膜炎が明瞭に認識されたのは18世紀に入ってからのもので、その多くは結核に関わる髄膜炎で、発疹と高熱を伴って死に至る流行性髄膜炎が初めて記載<sup>1)</sup>されたのは19世紀に入ってからのものであると記しました。爾来、流行性髄膜炎は脳脊髄性髄膜炎 (cerebro-spinal meningitis : CSM)<sup>2)</sup>とも言われ、軍隊や貧困生活者などの集団において多発し、世界に広がって行きました。CSMからの髄膜炎菌の培養は1887年に成功<sup>3)</sup>し、以来血清療法に必要な抗血清を作成することは急務でありました。しかし、髄膜炎菌は自己融解性が強く、継代培養が困難という問題もあって作成することもまた困難でありました。その間にあって自己融解した髄膜炎菌をそのまま馬の皮下に注射して作成した抗血清がCSMに有効であることが判明<sup>4)</sup>し、その抗血清は後にFlexner's serumとしてCSMの死亡率を30%にまで引き下げるといふ画期的な効果<sup>5)</sup>を挙げるに至りました。このようにして、CSMに対する治療法は血清療法によって解決したかに見えましたが、第一次世界大戦の勃発と共に召集された兵士の間にCSMが多発し、その死亡率はFlexner's serumを使用しても30%を下回ることはないという問題に直面しました。そのこともあって、第一次世界大戦の期間を通じて髄膜炎菌の血清型についての多くの論議が行われました。論議の最大の焦点には髄膜炎菌は自己融解性が強く継代培養が困難ということの他に、CSMの患者から検出された髄膜炎菌は凝集反応で一定の値を示さず、標準菌株を定めることができないという問題もありました。種々の論議の末に、髄膜炎菌は凝集素吸収試験によって4群に分けられるとする説<sup>6)</sup>が主流となりましたが、それでも異論は残りました。結局のところ、髄膜炎菌の抗血清は凝

集素吸収試験によって分けられた4群の菌株を標準菌として各研究所で作られるようになりましたが、これらの抗血清の中には、その後に繰り返されたCSMの流行に対して全く効果を示さなかったものもあるという問題を残す結果<sup>7)</sup>となりました。もちろん、これらの無効であった抗血清についての論議も行われておりますが、未解決のままに1940年代から使用され始めたサルファ剤による治療によって置き換えられていきました。

以上が、前号で述べたCSMに対する血清療法の概要ですが、前号ではこれらのCSMに対する血清療法と対比する意味で、肺炎球菌やインフルエンザ菌による髄膜炎に対する血清療法的一端についても触れました。即ち、Krebs<sup>8)</sup>が肺炎患者の気管分泌物と脳室から肺炎球菌を見出したのは1873年ですから、肺炎球菌による髄膜炎が認識されたのは、髄膜炎菌による髄膜炎が見出された1884年<sup>9)</sup>を10年ほど遡ることになります。また、インフルエンザ菌が髄液から検出されたとする報告には、1890年Pfuhl<sup>10)</sup>とする説、1899年Slawyk<sup>11)</sup>とする説、あるいは1909年Cohen<sup>12)</sup>とする説があることも前号で記しました。インフルエンザ菌による髄膜炎を認識された時期に諸説があるのは、インフルエンザ菌の同定が定かでなかったことによるものですが、少なくともインフルエンザ菌による髄膜炎が認識されたのは髄膜炎菌による髄膜炎が認識された6年後のことになります。

一方、肺炎球菌については髄膜炎より肺炎での症例が圧倒的に多く、その死亡率も高いことから、その血清療法の検討は肺炎を対象にしてCSMのそれよりも早く始まりました。しかし、肺炎球菌の実験小動物に対する毒性は強く、菌の接種によってすぐに死亡するという、髄膜炎菌の自己融解とは異なる悩みがあったのみならず、莢膜型が未知の時代では

実験結果にばらつきが見られ、その開発もまた遅々として進みませんでした。それでも、ヒトの肺炎球菌性肺炎に自家製の抗血清を使用したとする報告は、1897年に Pane<sup>13)</sup> や Washbourn<sup>14)</sup> によって、1902年には Römer<sup>15)</sup> によって発表されています。また、肺炎球菌性髄膜炎についてはそれよりも早く1887年に Netter<sup>16)</sup> によって報告されており、1906年に Southard & Keene<sup>17)</sup> らによっても報告されています。しかし、いずれも失敗に終わっていることも前号で記しました。

肺炎球菌感染症に対する血清療法に漸く進展の兆しが見え始めたのは1910年以降のことで、それは Neufeld & Haendel ら<sup>18)</sup> が肺炎球菌を肺炎球菌性肺炎から救命し得た患者の回復期血清と同時にマウスの腹腔内に接種し、マウスの生存の有無によって肺炎球菌の莢膜血清型を分類することができると報告したこと、1913年に Cole<sup>19)</sup> が Type I の肺炎球菌に対する抗血清をウマで作成し、それをヒトの肺炎患者に投与して、当該患者の喀痰から検出された肺炎球菌の莢膜血清型が同型の Type I である際には救命し得たと報告したことに始まります。しかし、難点が無かったわけではありません。Cole<sup>19)</sup> は以下のように述べております。①治療には極めて大量の抗血清を必要とすること、②その抗血清をウマで作成することが困難であること(註1)、③肺炎患者の喀痰中に存在する肺炎球菌の血清型を識別するには時間が掛り過ぎることがありました。そのため、起炎肺炎球菌の莢膜血清型を喀痰からほぼ4時間で迅速に測定する方法などの検討がなされておりますが、それでも肺炎球菌の多くの莢膜血清型には対応できないという問題が残りました。この間の事情については本シリーズの第10号(註2)で述べてありますので、そちらを参照してください。

しかしながら、この間においても肺炎球菌の莢膜

血清型は詳らかでないままに、肺炎球菌性髄膜炎に対する血清療法は続けられていました。1908年に Matthes<sup>21)</sup> は3例の患者に血清療法を試み、全例救命し得たと報告しております。1910年には Grober<sup>22)</sup> が2例に使用し1例を救命し得たと報告しております。一方、1911年に Scheinger<sup>23)</sup> と Kleinschmidt<sup>24)</sup> はそれぞれ1例の患者に使用したが救命し得なかったと報告しております。また、同年 Rolly<sup>25)</sup> は10例の患者に使用して3例を救命し得たと報告しております。

1912年、Lamar<sup>26)</sup> はこれらの報告を踏まえた上でも、肺炎球菌性髄膜炎を血清療法で救命し得た例は極めて少ないとして、髄腔内の肺炎球菌をいち早く消滅させる方法を考えるべきだとの見解を示して、興味ある実験をしております。それはインフルエンザ菌の選択培地に添加されているオレイン酸が肺炎球菌を含むグラム陽性球菌を溶解することに注目し(註3)、それを血清療法に加えることを考えたということです。しかし、オレイン酸は血清をも溶解することが判明し、それを防ぐためにさらに硼酸をも加え、その3者の混合液をサルに髄腔内に肺炎球菌を注入する実験的髄膜炎において確かめようとしたところ、肺炎球菌を髄腔内に注入するだけで、サルは直ちに敗血症を惹起して死亡するという現実にぶつかり、この実験は頓挫してしまいました。

いふならば、この実験は血清療法と化学療法の併用というユニークな発想に基づく治療法の始まりでありました。そして実験そのものは失敗に終わりましたが、教訓に満ちたいくつかの事実が浮かび上がりました。それは①対照として行った肺炎球菌の生菌と抗血清の混合液を髄腔内に注入した例では、抗血清の混合量に応じてサルはすぐに死に至らない例が見られたことです。②また同時投与でなくても、抗血清を投与するタイミングや投与量に応じて発症が

註1: 大量の抗血清の作成にはウマが有用であることは、ジフテリア抗血清の作成以来よく知られていたことですが、肺炎球菌では動物に対する毒性が強く、ウマで作成するにはも多く困難がありました。1917年に Cole & Moore はその作成法について以下のように述べています(文献20)。肺炎球菌の生菌をウマに静注すると激しい発熱と共に関節炎などを併発することが多く、皮下投与でも膿瘍を形成することから、当初は一夜培養して加熱処理をした死菌25mlを静注し、その後1週ごとに死菌25mlずつを増量して100mlになるまで静注し、その1週後から生菌2.5mlを静注、以後1週毎に前投与量の倍量を120mlになるまで静注し、その7日後に採取したウマ血清0.2mlと培養した生菌0.1mlとを共にマウスの腹腔内に投与し、マウスが斃死しないことを確かめるという方法を採用していたということですが、実際にはマウスが斃死しないことも多く、高力価の抗血清を得るには更なる繰り返し投与が必要で6~8カ月を要したと記しています。

註2: 本シリーズ“臨床微生物学の「礎」を築いた人々-10”(血液含有培地導入前後における肺炎球菌とレンサ球菌(その2)、モダンメディア、58:159-165,2012.)を参照してください。

註3: 本シリーズ“臨床微生物学の「礎」を築いた人々-16”(インフルエンザ菌とスペイン風邪(Spanish flu)(その1)、モダンメディア、58:342-348,2012.)を参照してください。

遅延する例や、一時的に髄液から菌が検出されなくなった例も観察されたことです。③しかし、最も重要なことは菌が検出されなくなった例でもほぼ2週後後には再発して死亡するという事実突き当たりました。④つまり血清療法では一時的な効果が認められても、永続しないという問題が提起されたことになります。

同様の血清療法と化学療法との併用実験は、1920年に Kolmer & Idzumi ら<sup>27)</sup> によっても行われています。彼らは ethylhydrocupreine (オプトヒン) が肺炎球菌の発育を抑制することに着目し、オプトヒンと抗血清の混合液を髄腔のみならず、静脈内にも投与する実験系を組み立てました。彼らも当初に家兎を用いましたが、家兎もまた直ちに敗血症を起こして死亡することから、犬を用いて、オプトヒンのみならずマーキュロクロムやニトロメルソールなどの水銀系薬剤の他にゲンチアナ紫やアクリジン、アクリフラビンあるいはリバノールなどの抗菌活性を有する色素剤をも抗血清と混合して実験を行っております。最後には犬の脳室内にドレナージを設置し、脳室の洗浄と抗血清と上記薬物の混合液の注入を併用するという方法も行いましたが、いずれも成功には至りませんでした。

しかし、Kolmer<sup>28)</sup> は1926年に3例の肺炎球菌性髄膜炎患者の髄腔内に肺炎球菌抗血清とオプトヒンの混合液を注入して、それらの例では救命し得ましたが、脳室内にドレナージを設置して洗浄と肺炎球菌抗血清とオプトヒンの混合液を注入した2例では死亡したとする報告をしております。そして、肺炎球菌性髄膜炎の発症早期において肺炎球菌多価抗血清とオプトヒン混合液を両側頸動脈と脳室内に注入することを推奨しています。このような無謀とも思える治療法がヒトに対して行われたことには許されざるものを感じますが、それほどに肺炎球菌による髄膜炎に対する血清療法の効果は絶望的であったというべきでしょう。

1927年に Stewart<sup>29)</sup> は肺炎球菌による髄膜炎はどのような処置を加えても不治であることから、肺炎球菌の抗血清が髄腔内に注入された際に見られる脳の病変を経時的に観察しております。ただし、実験に用いた家兎は肺炎球菌を髄腔内に注入するだけで

死亡することから、予め Type I の肺炎球菌の死菌ワクチンを家兎に投与して能動免疫を高めた際や、家兎で作成した Type I の抗血清を予め投与して受動免疫を付加した際の病態を観察しようとしたところに、今日においても心すべき多くの教訓が述べられています(写真1)。結論のみを記しますが、① Type I の肺炎球菌を脳室内に注入すると致命的な髄膜炎が惹起される。②その際の臨床像は髄膜炎よりも早く敗血症が惹起され、死因は敗血症によるものである。③その際には細胞性の反応は髄膜にほとんど認められない。④予め能動免疫か受動免疫が与えられた家兎においては髄膜に細胞性反応の活性が見られる。⑤与えられた免疫が能動か受動のいずれであっても、髄膜炎の進展を遅らせるが、そこには多様性があり、多様性が何によって惹起されるのかは正確に述べることはできない。但し、注入された抗血清に含まれる凝集素が関与しているとは思われない。⑥髄膜炎が成立していく速度は接種菌を培養する際の増殖相と菌の生育活性によって左右される。⑦免疫の付与が部分的(写真1参照)である家兎では、髄膜に血流の増加という感染防御機能の低さを克服しようとする反応が見られる。⑧髄腔内に注入された抗血清は迅速に凝集反応と食作用を引き起こす。しかし、それが髄膜炎の効果に繋がることは非常に稀である。食作用は免疫血清がない状態においては観察されない。⑨超生体染色による食細胞内の肺炎球菌は中性赤に染まることから活性を失っていると思われる。⑩抗血清による治療効果は大多数の例において生命を僅かに延長させるのみである。しかし、敗血症の惹起は遅らせる。⑪治療は髄膜における細胞性反応の過程を改善はしている。⑫病理学的検討からは、髄膜腔内に注入された抗血清は組織内に侵入している肺炎球菌と完全に接触しているとは観察されなかった。また、その部位にある肺炎球菌は脳室内洗浄や抗血清によって消失していく肺炎球菌と同じ速さで増殖し、続発する感染症へと繋がって行くと思われた。このことから、複数回の脳室洗浄あるいは抗血清の注入が必要である。⑬これらの治療法によって救命し得た家兎には、脆弱、運動失調、眼振盪および麻痺などの後遺症が見られた。⑭以上の観察結果からは血清療法は有益で

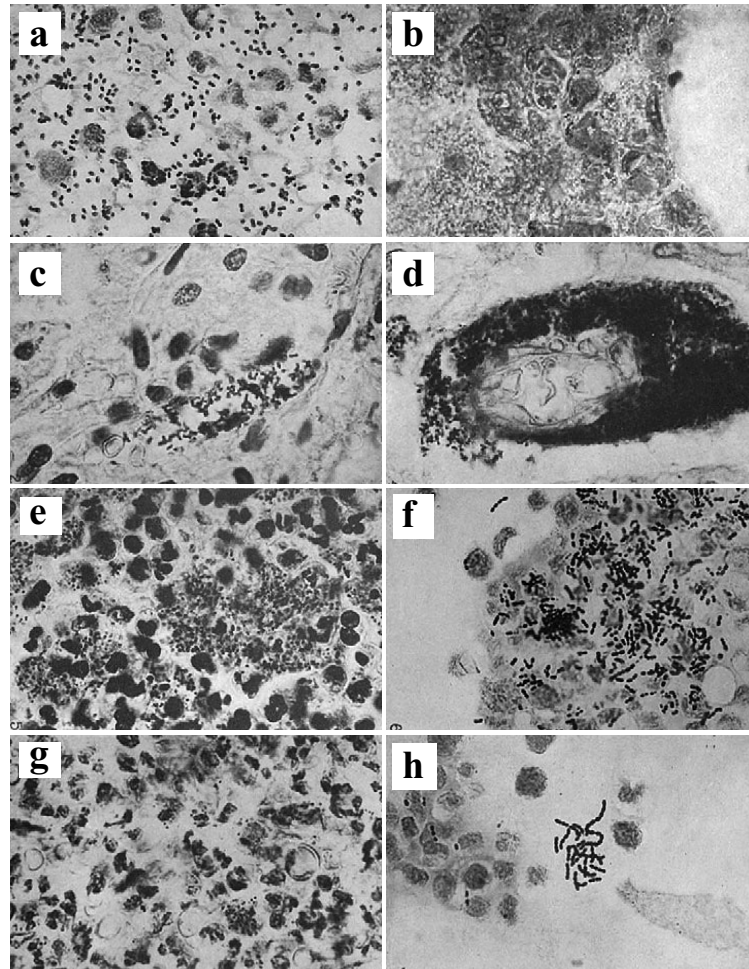


写真1

Stewart (文献29)に掲載されている20枚の写真より抜粋したものである。Stewartは肺炎球菌の生菌を家兎の髄腔内に注入する前に、肺炎球菌の死菌ワクチンか、同死菌を家兎の皮下に注射して作成した抗血清を予め投与している。そして、このような措置が施された家兎をPartially immune (部分的免疫)が付与された家兎と称している。

a)はこのような措置が施されていない家兎の髄腔内に肺炎球菌の生菌を注入した際の髄液の像である(×1,000)。既に白血球の浸潤は見られているが、貪食像は見られていない。b)は同上の家兎に髄腔内の肺炎球菌の生菌を投与した際に、肺の毛細血管内に認められるようになった肺炎球菌の像と記されているが、極端な肺水腫を伴っており、その像は鮮明ではない(×1,000)。c)は同上の家兎の腎髄質の毛細血管内に認められた肺炎球菌の像である(×1,000)。d)は同上の家兎の血管の皮質に付着して、その周囲に浸透していく肺炎球菌の菌塊像である(×1,000)。このように注入された肺炎球菌に対する免疫を付与されていない家兎においては、髄腔内に注入した肺炎球菌は髄腔内に止まらず、血流を通じて全身に拡散し、肺血症を惹起して頓死するのが特徴と記されている。

e)は部分的免疫を施された家兎の髄腔に肺炎球菌を注入した際に見られる肺炎球菌の増殖像である(×1,000)。白血球の著明な浸潤も見られ、菌の一部は白血球の周囲に凝集し、貪食像も見られている。a)の像と対比すると鮮明である。f)は同上の家兎の髄腔内に肺炎球菌を注入した後に抗血清を注入した際の像である(×1,000)。肺炎球菌の凝集像と貪食像が見られると記載されている。a)とe)の像と対比すると興味深い。g)はf)と同様で、抗血清注入部位において見られた貪食像である(×1,000)。髄腔内に注入した抗血清の髄腔内での拡散に限度があることが示されている。h)は同上、抗血清注入後に見られた肺炎球菌の残存像である(×1,000)。f)と同様に抗血清の髄腔内での拡散に限度があることが示されている。

あると考えられるが、家兎の実験では毒性が強く、ヒトに対する効能についての明確な結論を得ることはできない。⑮また、R型に変異したType Iの肺炎球菌の髄腔内注入では、注入24時間後の髄腔内

での菌の生存は不定である。ただし、いずれの家兎においても一時的な菌血症が認められた。また、11回の髄腔内注入によってもS型への先祖帰りは認められなかった、というものでした。

非常に印象深い論文ですが、肺炎球菌の多価血清が実際に臨床で応用可能となったのは1930年<sup>30)</sup>です。多くの月日が費やされたのは、①肺炎球菌の毒性が強く、小動物での実験は困難であったこと、②馬で抗血清を得るにしても死菌から始めて生菌を接種するという手順を必要とし、その手順を見出すまでに長期間を要したこと(註4)、③馬で作成した抗血清の力価を測定するのに、毒性の強さからマウスでの感染防御効果で判定することが困難であったこと(註5)、④多価血清を作成するにはそれぞれの抗血清を濃縮する方法を検討することに苦慮したことなどがあります(註6)。

1940年代に入るとサルファ剤が臨床に導入されました。1942年に当時の肺炎患者からの出現頻度の高い莢膜血清型I、II、III、IV、V、VII、VIIIおよびXIVの多価血清とサルファ剤を用いての肺炎に対する大々的な比較試験がFinland<sup>37)</sup>によって行われました。結果は多価血清投与群(8305例、死亡率14.7%)、サルファ剤投与群(8210例、死亡率7.1%)で、これに伴い肺炎球菌性肺炎に対する血清療法は急速に顧みられなくなっていました。

一方、肺炎球菌性髄膜炎に対するサルファ剤の効果もサルファ剤導入と同時に始められました。1950年代のJackson<sup>38)</sup>やPengelly<sup>39)</sup>(註7)の報告によれば、導入当時における諸家の成績は死亡率60～80%という結果で、血清療法での死亡率100%に比しては優れていますが、必ずしも良好な成績とは言い難いものでありました。さらに1940年後半からはペニシリンが臨床に導入され、肺炎球菌性髄膜炎においてもサルファ剤に替わってペニシリンが使用され始めました。しかし、前記Pengelly<sup>39)</sup>がまとめた当時の諸家のペニシリン使用例602例における死亡率には多くのバラツキが見られ、その平均値は40%で、決して優れた治療法とは言い難いものでありました(表1)。

当時に用いられたペニシリンはpenicillinGですから髄液への移行は必ずしも高くはないといった問題もありますが、多くの症例では5,000単位から30,000単位のpenicillinGが1日2回髄腔内に注入されています。また100,000単位から1,000,000単位のpenicillinGを1日3～4回に分けて筋注する併用例やサルファ剤を併用している例もありますが、いずれに

註4: 註1を再度参照してください。

註5: 当時、肺炎球菌の腹腔内投与でマウスを斃死せしめる生菌の量は培養直後の生菌で0.000001mlと言われていました。それを対照として抗血清の力価を測定するには、註1に記したように作成した抗血清0.2mlと培養直後の肺炎球菌0.1mlを混合しマウスの腹腔内に投与して、マウスの生存を確かめるという方法が用いられていました。しかし、バラツキが大きく多数のマウスを必要としました。このため1928年にFelton(文献31)は肺炎球菌 $10^6$ 個を10匹のマウス腹腔内に被検抗血清と共に接種し、2～3匹のマウスが生存することにより被検抗血清の標準的な力価とすることを提案しています。しかし、この方法でも力価を測定するには被検抗血清を希釈倍数して調べる必要があり、各希釈血清に10匹ずつのマウスを使用すると膨大なマウスと費用を必要としました。加えて、抗血清によっては“Prozone現象”が見られ、抗血清の力価を見誤るといった問題もありました。当時の“Prozone現象”は過剰な抗血清の存在によって生菌との間に極端なアンバランスが生じて、真の力価が誤って判定されるためと理解されていました。同年Goodner K(文献32)は肺炎球菌を家兎の皮下に接種して肺炎を惹起させ、その80%以上が死亡する菌量を接種菌量と設定して、それに抗血清を投与して救命し得る量を以て力価を測定するのみならず、ヒトに投与される抗血清の適切な量をも線量的に計測する方法を発表しております。いずれにしても、抗血清の力価の測定法としては誤差の多い測定法であったことは否めないようです。

註6: 多価血清を作成するには、個々の抗血清を濃縮するという問題がつかまいました。Feltonは抗血清の力価測定法とは別に、1928年に抗血清を蒸留水で希釈して生ずる沈殿物に少量のアルコールを加えて抽出すると、抗血清の力価を5～10倍に上昇させることができると発表しております(文献33)。一方、Goodnerは同年に肺炎球菌を家兎の皮下に接種して作成した抗血清の方がウマで作成した抗血清より実験的には効果的であると発表しております(文献34)。実際に濃縮された多価抗血清がヒトで使用可能となったのは1936年であります(文献35,36)。

註7: 1940年代にサルファ剤を肺炎球菌性髄膜炎に使用した論文は多数ありますが、ここでは1950年代にそれらの成績をまとめたJacksonとPengellyの論文を引用しました。両論文に記載されている症例には重複しているものが多くあります。そのため、ここではサルファ剤とペニシリンの両剤について諸家の成績をまとめたPengellyの論文に記載されている図表を表1として掲載しました。表中に記載されている諸家の論文の出典は同論文の末尾に記載されていますが、現在では閲覧不能となっている論文もありますので、本シリーズにおいては、それらの出典を記述することは致しませんでした。また、サルファ剤開発以前の致命率についてJacksonの論文ではGoldstein & Goldsteinらによる調査報告(文献40)を引用して1927年までに救命し得た患者は150名、Steele & Gottliebらが続けて行った同年から1939年までの調査(文献41)では30名とあるが、生存例が多いことについてはAdam & Connal(文献42)およびAllman(文献43)の文献を引用して、中耳炎患者においては往々に髄膜炎が併発していると考えられ、中耳炎の治療に伴って回復している例が含まれているのではないかと記しております。そしてサルファ剤導入以前の肺炎球菌性髄膜炎の致命率としてToomey & Roach(159例、死亡率100%)(文献44)、Silverthorne(121例、死亡率100%)(文献45)の文献を挙げておりますが、Pengellyはそれらに加えてWaring & Weinstein(631例、生存例1例のみ)(文献46)の文献をも挙げております。そして両論文とも、それがサルファ剤導入以前の肺炎球菌性髄膜炎の致命率の実態であると記しています。

TABLE I. -- Mortality of Pneumococcal Meningitis Treated with Sulphonamides Alone ( Various Authors)

Authors	No. of Cases Treated	Mortality
Appelbaum (1945)	139	65%
Dowling <i>et al.</i> (1942)	72	94%
Hartmann <i>et al.</i> (1945)	34	63%
Hodes <i>et al.</i> (1943)	60	58%
Jacson (1950)	82 (excluding those treated with sulphaniilamide only)	79%
Neal <i>et al.</i> (1940)	30	67%
Rhoads <i>et al.</i> (1940)	22	68%
Sweet <i>et al.</i> (1945)	40	92%
Walker and James (1945)	28 (one patient treated with penicillin)	64%

TABLE II. -- Mortality of Published series of Cases of Pneumococcal Meningitis Treated with Penicillin

Authors	No. of Cases	Mortality
Appelbaum and Nelson (1945)	67	61%
Appelbaum <i>et al.</i> (1949)	125	26%
Bunn and Peabody (1952)	20	35% (25% if 2 patients who died during treatment from other causes are excluded)
Dowling <i>et al.</i> (1949)	87	56%
Felbush <i>et al.</i> (1952)	22	68%
Galloway and Chambers (1953)	27	33%
Gibson and James (1952)	31	10%
Hall <i>et al.</i> (1946)	17	24%
Jackson (1950)	51	43%
Lowrey and Quilligan (1948)	17	18%
Nemir and Israel (1951)	15 (all infants and children)	7%
Ross and Burke (1946)	19	16%
Smith <i>et al.</i> (1946)	38	24%
Sweet <i>et al.</i> (1945)	16	56%
White <i>et al.</i> (1945)	50	64%
<b>Total</b>	<b>602</b>	<b>40%</b>

表 1

この表は Pengelly の論文 (文献 39) に記載されている肺炎球菌性髄膜炎に対してサルファ剤 (Table 1) とペニシリン (Table 2) が応用され始めた頃の諸家の使用成績をまとめた表で、その際の死亡率が示されている。本来は原著に記載されている表をそのままコピーして転載すべきであるが、手許にある原著では既に文字が滲み出ていて鮮明な表として掲載することができないことから、止むを得ず手許で模写した表を掲載した。同論文には、この表の他に年齢分布、誘因となった初期感染症、発症から治療に至るまでの日数、治療方法などのまとめを表にして論述している。

年齢分布では乳幼児ほど罹患者が多いが、救命できる比率は逆に乳幼児の方が高い (約60%)、初期感染症は約半数において中耳炎や副鼻腔炎が見られる (死亡率は約50%)、治療開始までの日数による死亡率には差が見られない、治療方法については標準的な治療法での死亡率は約40%、不十分な治療法での死亡率は約80%と論述した上で、これらの諸家が報告した死亡率の精度についても表にまとめて論述していることは興味深い。

しても肺炎球菌による髄膜炎は動物実験における過激な死亡例をも含めて、この時点では治療法に多くの問題が残されたままであると言わねばなりません。しかし、それらを記述するには、本シリーズでの記述を予定にしていたインフルエンザの病原体がウイルスであることが明らかになった1933年を遥

かに超えた時代となります。当時の細菌性髄膜炎には髄膜炎菌による髄膜炎や肺炎球菌による髄膜炎の他にもう一つインフルエンザ菌による髄膜炎での血清療法の問題が残っております。次回はもう一度1890年代に戻って、インフルエンザ菌性髄膜炎に関わる問題を記すことにします。

## 文 献

- 1) Vieusseux M. Memoire sur le Maladie qui a regné a Genève au printemps de 1805. J Médecine, Chir Phamacol, Paris. **11** : 163-182, 1805.
- 2) Stille A. Epidemic meningitis or cerebro-spinal meningitis. Lindsay & Balkiston, Philadelphia. pp 1-178, 1867.
- 3) Weichselbaum A. Ueber die Aetiologie der akuten Meningitis cerebrospinalis. Forsch Med. **5** : 573-583, 1887.
- 4) Jochmann G. Versuch zur Serodiagnostik un Serotherapie der epidemischen genickstarre. Dtsch Med Wochenschr. **1** : 788-793, 1906.
- 5) Flexner S. The results of the serum treatment in thirteen hundred cases of epidemic meningitis. J Exp Med. **17** : 553-576, 1913.
- 6) Gordon MH, Murray EGD. Identification of the meningococcus. J Roy Army Med Corps. **26** : 411-423, 1915.
- 7) Branham SE. The meningococcus (*Neisseria intracellularis*). Bacteriol Rev. **4** : 59-96, 1940.
- 8) Krebs E. Beiträge zur Kenntniss der pathogenen Schistomyces. Arch exper Pathol Phamacol. (Leipzig) **1** : 31-443, 1873.
- 9) Marchiafava E, Celli A. Spra I micrococchi della meningite cerebrospinale epidemica. Gazz degli Ospedali. **5** : 59, 1884.
- 10) Pfuhl A, Walter K. Weiteres über das Vorkommen von Influenzabacillen im Central nerven system. Dtsch Med Wochenschr. **6** : 82-85, 1896. Ibid. **7** : 105-107, 1896.
- 11) Slawyk E. Ein Fall von Allgemeininfektion mit Influenzabacillen. Z Hyg Infect. **32** : 443, 1899.
- 12) Cohen C. La méningite cérébrospinale septicémique. Ann de l'inst Pasteur. **23** : 273-279, 1909.
- 13) Pane N. Ueber die Heilkraft des aus verschiedenenn immunisirten Thieren gewonnenen antipneumonischen Seums. Centralbl Bakt, Jena. **21** : 664-674, 1897.
- 14) Washbourn JW. Antipneumococci serum. BMJ **1** : 510-513, 1897.
- 15) Römer P. Experimentelle Grundlagen für klinische Versuche einer Seumtherapie des Ulcus corneae serpens nach Untersuchungen über Pneumokokkenimmunität. Arch Ophthalmol. **54** : 99-200, 1902.
- 16) Netter. De la meningite due pneumocoque (avec ou pneumonie). Arch Générales Med. **19** : 257-277, 434-455, 1887.
- 17) Southard EE, Keene CW. A study of brain infections with the pneumococcus. JAMA. **46** : 13-21, 1906.
- 18) Neufeld F, Haendel L. Weitere Untersuchungen über Pneumokokken-Heilsera. III. Mitteilung. Über Vorkommen und Debeutung atypscher Varietaten des Pneumokokkus. Arb Gesundheitsamte. **34** : 293-304, 1910.
- 19) Cole R. Treatment of pneumonia by means of specific serums. JAMA. **61** : 663-666, 1913.
- 20) Cole R, Moore HF. The production of antipneumococci serum. J Exp Med. **26** : 537-561, 1917.
- 21) Matthes M : Ueber epidemisch Meningitis. Med Klin. Berlin. **4** : 733-737, 1908.
- 22) Grober J. Zu der Frage der Infektionswege und zum Verlauf der Pneumokokkenmeningitis. Mün med Wchenschr. **57** : 1332-1335, 1910 .
- 23) Scheinger H. Ueber Pneumokokken-Meningitis und Prognose. Wien med Wchenschr. **62** : 40-46, 1911.
- 24) Kleinschmidt E. Beitrag zur Behandlung der Pneumokokkenmeningitis. Med Klin. Berlin. **7** : 1195-1196, 1911.
- 25) Rolly F. Ueber die Prognose und den Verlauf der Pneumokokkenmeningitis. Dtsch med Wchenschr. **37** ; 774, 1911.
- 26) Lamar RV. Chemo-immunological studies on localized infections. IV. Experimental pneumococci meningitis and its specific treatment. J Exp Med. **16** : 581-606, 1912.
- 27) Kolmer JA, Idzumi G. Chemotherapeutic studies with ethylhydrocupreine and mercuraphen in experimental pneumococcus meningitis of rabbits. J Infect Dis. **26** : 355-372, 1920.
- 28) Kolmer JA. Pneumococcus and streptococcus meningitis. Chemotherapy and serum therapy, with especial reference to newer method. JAMA. **92** : 874-877, 1929.
- 29) Stewart FW. Local specific therapy of experimental pneumococcal meningitis. I. Experimental pneumococcal meningitis in rabbits. J Exp Med. **46** : 391-407, 1927.
- 30) Finland M. The serum treatment of lobar pneumonia. N Engl J M. **202** : 1244-1248, 1930.
- 31) Felton LD. The treatment of lobar pneumonia with pneumococcus antibody solution. J Infect Dis. **43** : 531-542, 1928.
- 32) Goodner K. Experimental intradermal pneumococcus infection in rabbits. J Exp Med. **48** : 1-20, 1928.
- 33) Felton LD. Concentration of pneumococcus antibody. Ibid. **43** : 543-553, 1928.
- 34) Goodner K. Further experiments with the intradermal pneumococcus infection in rabbits. J Exp Med. **48** : 413-429, 1928.
- 35) Finland M. Specific treatment of pneumococci pneumonia analysis of results of serum therapy and chemotherapy at Boston City Hospital from July 1938 through June 1939. Ann Intern Med. **13** : 1567-1593, 1939.
- 36) Finland M. The use of serum, sulfanilamide and sulfapyridine in the treatment of pneumococci infections. Med Clin North Am. **22** : 1205-1209, 1939.
- 37) Finland M. The present status of the higher types of antipneumococci serums JAMA. **120** : 1294-1307, 1942.
- 38) Jackson WPU. A survey of recent developments in the treatment of pneumococcal meningitis. Arch Dis Child.

- 25 : 22-30, 1950.
- 39) Pengelly CDR. Pneumococcal meningitis. A short Survey of 78 patient in the Bristol clinical area. *BMJ*. **4918** : 870-874, 1955.
- 40) Goldstein HI, Goldstein HZ. Pneumococcus meningitis and endocarditis. Report of twenty cases of pneumococcus meningitis, with and without pneumococcus endocarditis. Consideration of treatment and review of literature. *International Clinics*. **3** : 155, 1927.
- 41) Steele CW, Gottlieb J. Treatment of pneumococcal meningitis with sulfanilamide and sulfapyridine statistical study of all reported cases in which chemotherapy was used, with or without specific antipneumococcus serum. *Arch Intern Med*. **68** : 211-231, 1941.
- 42) Adam J, Connal EAM. Purulent meningitis: nine consecutive cases with seven recoveries. *J Laryngol Otol*. **52** : 87-97, 1937.
- 43) Allman CH. Meningitis due to the type III pneumococcus review of the literature and report of a case of otitis origin with recovery following radical mastoidectomy and labyrinthectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. **25** : 653-656, 1937.
- 44) Toomey JA, Roach F. Pneumococcus meningitis. *Ohio state Medical Journal*. **35** : 841-844, 1939.
- 45) Silverthorne N. Meningitis in childhood. *Canad Med Ass J*. **58** : 255-258, 1948.
- 46) Waring GW, Weinstein L. The treatment of pneumococcal meningitis. *Am J Med*. **5** : 402-418, 1948.