

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 — 21 (最終回)

細菌性髄膜炎と血清療法
(その3)

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

前号では、肺炎球菌性髄膜炎の血清療法について多価血清療法などに関連させながら、サルファ剤やペニシリンが導入された頃までの諸家の研究について論述してきました。その論点の多くは肺炎球菌の毒性が強く、実験に用いた小動物は菌接種後に直ちに死亡することに加えて、肺炎球菌特有の莢膜血清型が病態をも左右することもありました。そのため抗血清にオレイン酸やオプトヒンを併用するといった治療実験も試みられていましたが、いずれも効果は一時的で最終的には再燃して死亡するという悲惨な結果でありました。それでも得られた教訓があります。それは髄腔内に抗血清を注入しても、髄腔内では拡散は一様でなく、抗血清が浸透しない局所では肺炎球菌は増殖することでありました。また、肺炎球菌の髄腔内接種に際して、免疫が付加されていない家兎では、髄腔内での炎症反応が起きるよりも早く菌は血流を介して全身に分布して死亡しますが、免疫を付加された家兎の髄腔内では、炎症反応が早い段階から認められ、死に至るまでの期間が遅延するということもありました。結局、肺炎球菌性髄膜炎に対する血清療法はサルファ剤の導入に伴って、それに置き換えられていきましたが、サルファ剤でも死亡率は60%台、その後に導入されたペニシリンでも死亡率は40%に留まっており、未解決の問題は多々残ってありました。しかし、当時の研究の対象となった細菌性髄膜炎にはインフルエンザ菌による髄膜炎もありました。ここでは、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当時の研究について論述することにします。

インフルエンザ菌性髄膜炎の最初の報告者には諸説があることは、既に述べたことですが(註1)、そ

の理由はインフルエンザ菌が *Haemophilus influenzae* として正式に認定¹⁾されたのは1920年で、それまでのインフルエンザ菌の同定には不確実なものがあったからに他なりません。事実、1920年以前の多くの論文では *Influenzabacillus* あるいは Pfeiffer's bacillus なる菌名が用いられていました。従って、ここでも1920年以前の論文については、誤解のないように *Influenzabacillus* と記すことにします。

インフルエンザ菌性髄膜炎の最初の報告者を1890年の Pfuhl とする説については本シリーズの第7号(註2)でも多少触れておりますが、Pfuhl²⁾が Russian flu 流行の際にインフルエンザ脳炎と診断した患者の髄液から検鏡で小桿菌が見出したと発表したことによるものです。その後 Pfuhl³⁾は改めて12例の中枢神経系に異常を伴ったインフルエンザ罹患者を集積して、Pfeiffer の記述⁴⁾による血液を用いた寒天培地(註2再参照)を使用して *Influenzabacillus* を見出したと報告していることも、その根拠の一つになっています。

1899年の Slawyk によってであるとする説は、Slawyk は小児の化膿性髄膜炎から検出された菌が Pfeiffer によって *Influenzabacillus* であることが確認されたと報告⁵⁾したことによるものです。

1909年の Cohen によってであるとする説は髄膜炎より検出された *Influenzabacillus* は通常の *Influenzabacillus* よりやや大きく不透明で、マウスに対する毒性は口腔由来の *Influenzabacillus* に比して強いと報告⁶⁾していることによるものです。それは後年諸家によって報告された髄膜炎や関節炎由来のインフルエンザ菌の性状と一致するところがあるからです。それについては後述します。

註1: 本シリーズ“臨床微生物学の「礎」を築いた人々-19”(細菌性髄膜炎と血清療法(その1)。モダンメディア。59:75-81,2013.)を参照してください。

註2: 本シリーズ“臨床微生物学の「礎」を築いた人々-7”(Richard Pfeiffer と Shibasaburo Kitasato (その2)。モダンメディア。58:58-63,2012.)を参照してください

いずれにしても *Influenzabacillus* が髄膜炎の髄液から見出された時期は、Krebs⁷⁾ が *Monas pulmonale* (球状の微小物体：後に肺炎球菌) を肺炎患者の脳室から見出した1873年より17年後のことで、Marchiafava & Celli⁸⁾ が髄膜炎患者の髄液からグラム陰性の楕円形小球菌(後に髄膜炎菌)を見出した1884年よりも6年後のことであります(註3)。

一方、*Influenzabacillus* がインフルエンザの病原体と提唱された1900年当時に流行した Russian flu において、同菌による髄膜炎が多発していたのかということも病因論としては重要なことですが、Russian flu の剖検に携わった Kuskow⁹⁾ は1895年にその発生頻度は全剖検例中の2.5～5%程度であろうと推論しています。この比率をインフルエンザの流行に伴う増加と見るか否かは議論のあるところですが、*Influenzabacillus* に起因する髄膜炎は Russian flu の流行以降においても次々と報告されるようになったことも事実です(註4)。

中でも1911年に Wollstein¹¹⁾ が発表した論文は注目に値するものでした。彼女は Rockefeller 医学研究所の研究員で Flexner's serum として知られるようになった髄膜炎菌用抗血清(註5)に関連して、各地から送られてくる髄液中にはかなりの頻度で *Influenzabacillus* が含まれていることに気付きました。そして収集し得た60株の *Influenzabacillus* について家兎とサルに対する毒性の強い菌株を腹腔内接種を繰り返すことによって選別し、その菌を2本の血液斜面寒天培地上で培養した全菌量を生食水に懸濁して

サルの髄液中に注入しました。サルは菌注入後5時間後には不活発となり、4日目に死亡しました。剖検では脳が化膿性の滲出液に被われているのは当然としても、右肺下葉に肺炎が認められ、その膿性滲出物は胸腔内と肝臓表面にまで達していました。さらに菌そのものは中枢神経のみならず、心臓や鼻腔粘膜からも検出されました。

Wollstein は同論文で血清療法をも検討しています。ただし、抗血清の作成にはヤギを用いており、菌株もまた呼吸器由来の *Influenzabacillus* でありました(註6)。しかし、この菌では血清反応に変化は見られず、呼吸器由来の株の中から毒性の強い菌を見出し、その生菌を繰り返しヤギに接種することで、8カ月後に凝集素80倍、オプソニン活性2000倍、さらに18カ月後にはオプソニン活性5000倍にまで上昇した抗血清を得ております。ただし、この抗血清は試験管内では殺菌性が認められず、補体結合反応も100倍を超えることはなかったとも記しております。

そして、この抗血清を、前述したサルの実験的髄膜炎に用いております。即ち髄腔内へ生菌接種後1時間で抗血清2mlを髄腔内に注入し、以後24時間毎に都合3回に亘って抗血清の注入を繰り返し症状の改善を見たこと記しています。しかし、重要なことは、このサルは実験開始後14日目に髄液からの菌の培養は(一)となっておりますが、それでも24日目に死亡していることです。剖検では脳と脊髄からは菌は検出されませんでした。小葉性の肺炎と膿胸

註3: 註1ならびに同20(細菌性髄膜炎と血清療法(その1)。モダンメディア。59:75-81,2013.)を参照してください

註4: Anderson(1921年)(参考文献10)は1889-90年(Russian flu)から1918-1919年(Spanish flu)の間に報告された *Influenzabacillus* による髄膜炎の症例数は94例で、そのほとんどが非常に若い幼児で(成人例は4例のみ)、生存例は9例(死亡率90.46%)のみであったと記しています。そして、その根拠となる論文として Jundell(1904年)、Wollstein(1911年)(文献11)、Nyberg(1915年)、Brown(1915年)、Torrey(1916年)、Moody(1916年)、Aaser(1916年)、Packard(1916年)、Bhat(1917年)、Lacy(1918-19年)、Hills(1918年)らの文献を挙げておりますが、これらの文献の中には現状では閲覧困難なものも含まれていますので、本文中で引用した文献のみを参考文献として記載しました。

註5: 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.)並びに同19(細菌性髄膜炎と血清療法(その1)。モダンメディア。59:75-81,2013.)を参照してください。

註6: Wollstein は抗血清作成にヤギを用いた理由として、当時 Rockefeller 医学研究所の所長であった Flexner の髄膜炎菌抗血清作成に関する二つの論文を挙げています。(Flexner S. Concerning a Serum-therapy for experiment infection with *Diplococcus Intracellularis*. J Exp Med. 9: 168-185, 1907. Flexner S, Jobling JW. Serum treatment of epidemic cerebro-spinal meningitis. Ibid. 10: 141-203, 1908.) Flexner は1906年にドイツの医師 Jochmann が髄膜炎菌の自己融解物質をウマに投与して作成した抗血清が流行性髄膜炎に有用と報告したのを知って、自らはヤギで作成することを考え、その実験結果を記したのが上記論文です。結果は失敗とは記していませんが、ウマ血清に比しては優れたものではありませんでした。そのことは Flexner が別に発表した論文(Flexner S. Contributions to the biology of *Diplococcus intracellularis*. J Exp Med. 9: 105-141, 1907.)において、別に Rockefeller 医学研究所内で作成されていたウマ抗血清と自らが作成したヤギ抗血清の力価をモルトットの腹腔内実験で比較していることから明らかです。Wollstein は Rockefeller 医学研究所内でインフルエンザ菌の抗血清を作成するには Flexner のヤギ血清作成法を踏襲した方がスムーズと考えたと思われる

が認められ、胸水からは *Influenzabacillus* が検出されました。つまり、肺炎球菌ほどには病原性は強くはないが、髄腔内に注入した *Influenzabacillus* は血行性で全身に散布されているということです。

Wollstein はこの実験の後に、改めて *Influenzabacillus* による髄膜炎で死亡した患者の髄液由来の菌を用いてヤギで抗血清を作成して実験を繰り返しておりますが、結果はほぼ同様でありました。彼女はこれらの実験結果を以下のようにまとめています。① *Influenzabacillus* の抗血清はサルを用いた実験的髄膜炎で有効である、② 抗血清は *Influenzabacillus* に対する殺菌性に乏しいが、白血球の貪食能を高める作用がある、③ サルにおける実験結果からは、ヒトにおいても発症早期に抗血清を投与すれば救命し得る可能性がある、④ 細菌性髄膜炎の早期血清療法には髄液の即時検鏡が大切である、ということでした。

この結論で十分といえるか疑問は残りますが、意外にも Wollstein's serum としてヒトに用いられています。Torrey¹²⁾ と Packard¹³⁾ はそれぞれ 1 例に使用して救命し得たと報告しておりますが、共に 11 歳の年長児の複雑な感染症に併用されたもので、真の効果は不明というべきでしょう。Dunn¹⁴⁾ は 11 例の症例に使用しておりますが、全例死亡したと報告しております。

Wollstein's serum の他にも *Influenzabacillus* に対する抗血清は New York Department of Health によっても作成され、ヒトに投与されています。ただし、その作成法は詳らかに記されておられません。同 Department of Health 所属の Neal によれば 1921 年に 5 名の患者に使用し、その中の 1 名を頰回の髄腔内注射とワクチンの併用によって救命し得たと報告¹⁵⁾ しています。さらに 1933 年には 111 名に使用し、4 名を救命し得たとのまとめを報告¹⁶⁾ していますが、その報告の末尾に血清療法によって患者の症状は一時的に改善するが、救命するには至っていないと記されていることが重要です。

1920 年に *Influenzabacillus* が *Haemophilus influen-*

zae として正式に認定¹⁾ されたことと、その翌年に Thjötta & Avery らによって本菌の発育には X、V の両因子が必要であると報告¹⁷⁾ されたことによって、インフルエンザ菌の性状は改めて論議されることになりました。それは前述した Cohen⁶⁾ が髄膜炎から検出される *Influenzabacillus* の集落は口腔由来の *Influenzabacillus* の集落より大きく不透明であるのみならず、動物に対する毒性が強いと報告したことや、その他にも集落を形成する *Influenzabacillus* は日を経るに従って多形態となってくるなどが再び論議されたということです(註7)。

この間においてインフルエンザ菌の性状に関わる新たな報告もありました。それは 1922 年に Kristensen²⁵⁾ が培地上に形成されるインフルエンザ菌の集落には、日を追うに従って辺縁が凹凸になってくるものがあるとした報告や、1929 年に Scott²⁶⁾ が髄膜炎や関節炎由来のインフルエンザ菌の集落は不透明であるのみならず、その集落に斜めに光に当たると青みを帯びた虹色を呈すると報告したことなどです。

これらの諸家の報告の検証をしたのみならず、その中から新たな知見を見出した研究者がいます。それは Rockefeller 医学研究所の Pittman で、1931 年の彼女の報告²⁷⁾ によれば、それまでの多くの研究者によって *Hemoglobinophilic bacilli* と報告された 155 の菌株の分与を受け、それらの菌株が 1920 年に正式に認定¹⁾ された *H.influenzae* と合致するかを検討することから始まっております。結果は非溶血性で X、V の両因子を必要とする真の *H.influenzae* は 97 株(約 63%) で、そのうちの 82 株は Levinthal²⁸⁾ の平板培地上(註8)で不透明な集落を形成せず、残りの 15 株は斜めに光をあてると虹色の光沢を有する集落を形成すると記しています。そして、その集落は直径 3mm 程度と大きく mucoid 型で、辺縁は円滑であると記しています。この事実からは 1920 年以前のインフルエンザ菌はやはり *Influenzabacillus* と称すべきであるのかもしれませんが(写真1)。

その 15 株の内訳は、髄膜炎由来株が 7 株(1例は

註7: 1920年以前においてもCohenの報告後に髄膜炎や関節炎から検出される *Influenzabacillus* の集落は大きく不透明であると論じた論文は少なからずありますが、ここでは1920年以降において、病巣由来のインフルエンザ菌に関わる集落の性状や動物に対する毒性あるいは免疫について論じた主な論文7編(文献18-24)のみを参考文献として記載しました。

註8: 本シリーズ「臨床微生物学の「礎」を築いた人々-17」(インフルエンザ菌とスペイン風邪(Spanish flu)(その2)、モダンメディア、58:372-378, 2012.)を参照してください。

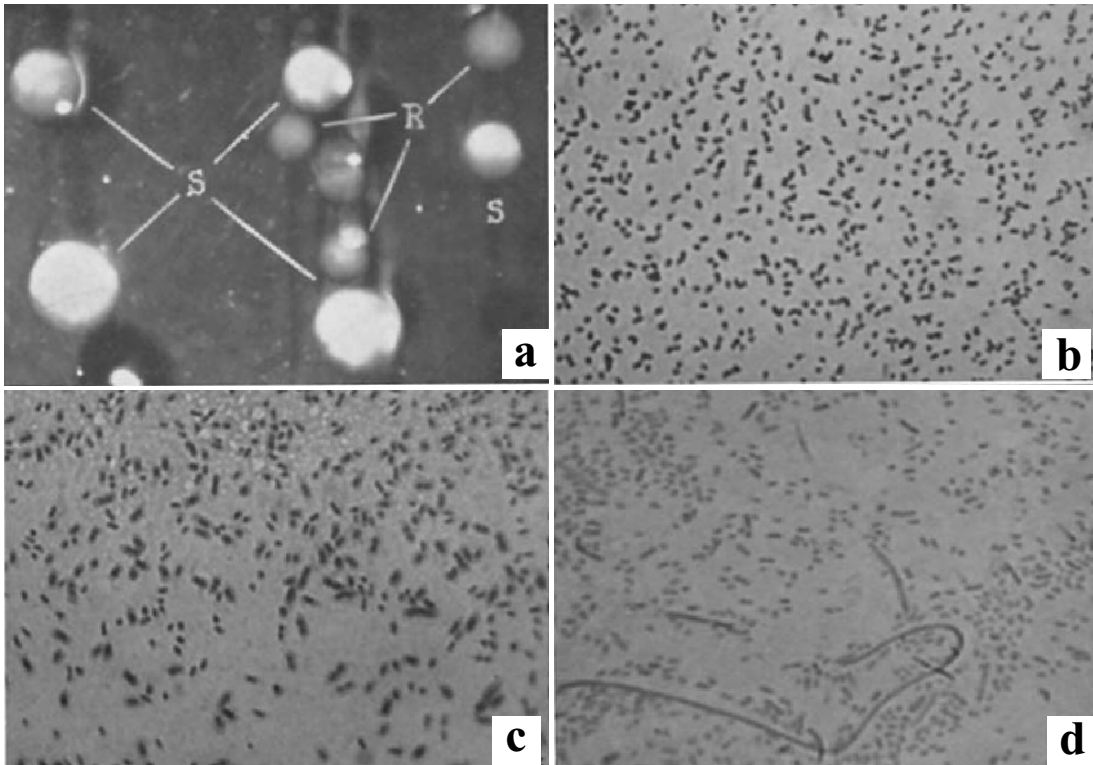


写真1

Pittman が培地上で形成するインフルエンザ菌の集落にはS型とR型の菌があり、S型の集落を形成するインフルエンザ菌には莢膜があると初めて記した論文（文献27）の末尾に掲載されている写真の一部である。既に色褪せて判然としない写真ではあるが、当時の最も記念すべき論文の一つに掲載されている資料として転載した。

a) は菌株35Sを平板培地上で20時間培養した際に見られたS型の集落とR型の集落像（×7.5）で、光を斜めから当てていると説明している。b) は菌株35SのS型の集落の塗抹・グラム染色像（×1000）で、菌は小さな桿状体として均一で、d) のR型の集落から得られた菌の多形態と比較されたいと記している。c) は菌株35SのS菌の集落からの塗抹・莢膜染色像（Mui'sの莢膜染色）（×1000）と記されている。しかし、実際のところ像は不鮮明で、菌体の周囲に莢膜らしき空白が認められる像も僅かに存在するが、むしろb) の像の方が詳細に眺めると、菌の周囲に僅かに空白の部分があるようにも見える。d) は菌株35SのR型の集落からの塗抹・グラム染色像（×1000）でb) との比較として掲載したと記されているが、像は不鮮明でb) との比較像としては必ずしも最適とは思えないが、フィラメント化した菌が出現してきていることは確かである。当時は多形態をも含めてフィラメント化の意味は十分に理解はされていなかったようである。細菌は自らが生育する環境が劣化すると分裂する機能が抑制され、桿菌は長軸の方向に伸展（フィラメント化）する。桿菌の多形態はフィラメント化していく過程にあることを示しており、実際はインフルエンザ菌に限らず、総ての桿菌において見られる現象である。そして生育する環境が再び整えられると、フィラメント化した菌は分断され、増殖を開始するようになる。このような現象は抗菌物資の濃度が希薄になった環境下あるいは殺菌性の弱い抗菌薬の存在下でも見られる現象で、抗菌物質の濃度が更に希薄な環境が生ずるとたちまちのうちに分裂・再増殖を開始する。ある意味では細菌が劣悪な環境の中でも生存して行くしたたかさを示したものである。

血液と関節液からも検出)、肺炎から純培養状に検出された菌株が2株、膿胸由来が1株、非定型肺炎の喀痰由来（肺炎球菌Ⅳ型と同時検出）が2株、重篤な咽頭炎の咽頭由来が2株、結核に罹患している猿の鼻腔由来の1株でありました。そして、これらの菌を継代培養すると集落は小さくなり、虹色も

また消失、集落の表面は顆粒状、辺縁は不整となると記しております。さらに、辺縁が不整となった集落を再培養すると虹色の集落に復元するものもあると記しております。Pittmanは、これらの現象は1923年にGriffith²⁹⁾が報告した肺炎球菌における形態変化（註9）と類似していると指摘し、平滑な

註9：本シリーズ“臨床微生物学の「礎」を築いた人々-11”（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3）．モダンメディア．58：190-196, 2012.）を参照してください。

mucoïd 型の集落を形成する菌を S 型、表面が顆粒状の集落を形成する菌を R 型と称することを提唱しております。

Pittman はこの他にも重要なことを指摘しています。① S 型の集落は白金耳で触れると柔軟で崩れやすく、食塩水中で一様に拡散するが、R 型菌は硬く崩れ難く、食塩水中で凝集する。② 若い S 型の菌は総て短い桿菌であるが、時間の経過と共に糸状の菌が見られるようになる。R 型の菌は当初から多形性で、ブイヨンで培養した際に顕著となる。③ S 型の菌の染色による顕微鏡下観察で、肺炎球菌の厚さほどではないが莢膜を見出すことができる。④ マウスの腹腔内への S 型の菌の投与では菌量が少なくとも死亡する。⑤ S 型の菌のマウス腹腔内投与では白血球の浸潤は少なく、染色検鏡で菌の存在を確認することができるが、R 型の菌では白血球の浸潤が著明で、染色検鏡では菌は認められても極く少数である。⑥ S 型の菌のマウス腹腔内投与では血液培養で必ず菌が検出されるが、R 型の菌では検出される頻度が極めて低い。⑦ S 型の菌の家兎への皮下投与では 24 時間以内に中心部が壊死状となった直径 2 ~ 3cm の赤い浮腫を生じ、10 ~ 20 日後に紅斑は消失するが硬結が残る。R 型の菌では紅斑は薄く、持続も短い、と記しています。つまり Pittman は S 型の菌には莢膜が存在することを示唆したことになります。

これに続いて Pittman は S 型のインフルエンザ菌における莢膜の存在を免疫学的に立証しようとしております。その概要は、① 最良の免疫血清は新鮮な S 型の菌の大量を 20% の正常家兎血清と混釈して家兎の静脈内に繰り返し投与することで得られる。② S 型の菌の洗浄に用いた洗浄液中に同一の S 型菌の抗血清を加えると沈殿物が生ずる。③ この現象より S 型の菌には菌体外に莢膜のような可溶性物資が存在することが示唆される。④ 即ち、抗血清の特異的反應は S 型菌の培養濾液、あるいは高速遠心による上清を用いた沈降反應によって実施可能である。⑤ この沈降反應は S 型の菌を Levinthal 培地で培養した菌で実施した方が再現性が高い。⑥ 前記した 15 株の S 型菌から 35S 株、41S 株および 51S 株の 3 株を選び、3 株間での交差沈降反應を実施。⑦ 結果は 41S 株と 51S 株の沈降反應では交差、35S 株では 35S

株のみで沈降反應がみられた。⑧ 35S と 51S の抗血清を用いて前記 15 株の沈降反應を実施、非定型肺炎由来の 2 株と咽頭炎由来の 1 株は 35S 株の抗血清で沈降反應が認められ、髄膜炎由来の 7 株を含む残りの 12 株では総て 51S 株の抗血清で沈降反應が認められた。⑨ このことより 35S 株の抗血清で沈降反應が認められたインフルエンザ菌を Type a、51S 株で沈降反應が認められたインフルエンザ菌を Type b (以下 Hib と略す) とすることを提唱している。⑩ また、この結果を踏まえて、髄膜炎の起炎菌となるインフルエンザ菌の多くは Hib であると明言しているなどです。

Pittman はこの論文の最後にインフルエンザ菌の S 型から R 型への解離現象についても記しています。① S 型の菌は不安定で R 型への解離は容易に起こる。② ことに培養環境の劣化に伴い R 型に変化する。③ S 型を保持するには Levinthal 培地上で毎日継代培養することが最善の方法である。④ S 型の菌は同型の抗血清を含む培地上で継代培養すると容易に R 型の菌に変異する。⑤ R 型の菌には S 型から R 型に変異した菌で作成された抗血清 (ant-R serum) を含む培地上で継代培養すると S 型の菌に変異する株も見受けられる。⑥ そのような R 型の菌は本来は S 型の菌であったものが培養環境に応じて R 型に変異したものと考えられる。⑦ 同様に R 型の菌の中にはマウスの腹腔内接種で継代すると S 型の菌に変異する菌もある。それらの菌は恐らく本来は S 型の菌であったと考えられる、と記しております。

Pittman は、この発表の 2 年後の 1933 年に Hib に対する特異的抗血清をウマで作成し、それを 18 名の患者に投与した論文を発表しております。その論文には特異的抗血清作成には困難さと長期間を要したことも記されていますが、患者への投与治験の結果は、救命し得たのは僅かに 2 歳の小児 1 名のみという悲惨な結果でありました (註 10)。それでもこの血清療法は 1937 年に Forthergil³⁰⁾ によって髄腔内と静脈内への同時投与によって、201 名の患者の死亡率を 85% にまで下げることができたと報告されています。また、1939 年には家兎抗血清を使用した Alexander³¹⁾ の報告もありますが、ウマ抗血清と同様に効果に乏しく、1944 年に Alexander &

Heidelberger ら³²⁾ は家兎抗血清をサルファ剤と共に静脈内に投与することによって 87 名の患者の死亡率を 22% にまで下げることができたと報告しております。

2004 年に発表された Swartz³³⁾ の細菌性髄膜炎に関する総説によりますと、インフルエンザ菌性髄膜炎患者の死亡率を 5 ~ 10% にまで下げることができたのは 1950 年台初期にクロラムフェニコールとサルファ剤の併用が導入されてからのことで、ここで初めて血清療法は必要とされなくなったと記されています。Swartz の総説には 90 年間に亘っての髄膜炎菌、肺炎球菌およびインフルエンザ菌による髄膜炎の血清療法と化学療法との関係が図示されています (図 1)。この図を見る限り細菌性髄膜炎の死亡率は化学療法の導入に伴い画期的に改善されたと言えますが、いずれも 0% に達しているものではありません。ことに最近の肺炎球菌性髄膜炎では第三代セフェム系薬とバンコマイシンの併用が図示されていますが、死亡率は約 20% 台に止まっています。髄膜炎菌性髄膜炎もまたアンピシリンと第三代セフェム系薬の併用が図示されていますが、死亡率は未だに 10% 近くに止まっています。その理由にはそれぞれの菌種が有する病原性の相違も含まれていますが、髄液への移行が良好な抗菌薬には限りがある上に、それぞれの菌が次第に使用可能な薬剤に耐性化してきているという問題もあります。さらに、本邦では BLNAR (β -lactamase-non-producing ampicillin-resistant *H. influenzae*) という本邦特有の耐性

菌が Hib においても検出されているという報告³⁴⁾ もあります。今後は Hib ワクチンの普及に伴って、その行方を確かめる必要がありますが、細菌性髄膜炎の治療上の問題は今日においても未解決と言わねばなりません。

“臨床微生物学の礎を築いた人々”と題する本シリーズは、1873 年に Klebs³⁵⁾ が肺炎で死亡した患者の気管分泌物と脳室から球状の微小小体を見出した時から始まって (註 11)、1933 年に Smith ら³⁶⁾ に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される (註 12) までの間において、気道関連の微生物研究に携わってこられた主な研究者の業績を論述することになりました。最後の副題を“細菌性髄膜炎と血清療法”として髄膜炎菌、肺炎球菌およびインフルエンザ菌による髄膜炎と血清療法との関わりについて論述してきましたが、Pittman が Hib に対する抗血清を作成し、ヒトでの効用を確かめようとした論文を発表した年もまた 1933 年であります。

細菌性髄膜炎に対する血清療法の意義を端的に表現するならば、一時的には急速に症状を改善させるが、やがて再燃してくる治療法であると言うべきでしょう。細菌性髄膜炎に対する化学療法に限界が見え始めている現状を考えると、血清療法での再燃を防ぐには何を考えればよいかということを改めて考え直さなければならないのかもしれないかもしれません。そのような感慨をも含めて、“臨床微生物学の礎を築いた人々”についての記述を終えることにします。

註 10: 抗血清が投与された 18 名からの検出菌は Hib : 13 名 (生後 2 カ月 ~ 7 歳、3 歳以下の小児 9 例)、type a : 1 名、type f : 1 名、R 型 : 1 名、type 不明 : 2 例で、救命し得た 1 例は 2 歳で、4 週前より耳漏持続、嘔吐、悪寒発熱、無気力、嗜眠状となり発症 3 日目に入院、直ちに髄膜炎菌抗血清の髄腔内投与 (empiric therapy) を受けていますが、発症 5 日目 (入院 2 日目) に髄液と血液の培養で Hib (+) であることが判明、同日 Hib 抗血清 (20ml + ヒト新鮮血清 2ml) の髄腔内投与 (1 日 2 回) と同抗血清 (10ml) の静脈内投与 (1 日 1 回)、6 日目も同様、7 ~ 9 日目は抗血清 (20ml + ヒト新鮮血清 2ml) の髄腔内投与 (1 日 2 回) のみ、10 ~ 11 日目は抗血清 (10ml + ヒト新鮮血清 2ml) の髄腔内投与 (1 日 2 回) で投与は終了しております。抗血清投与開始 24 時間後で髄液から Hib は検出されなくなり、髄液中の白血球数は入院当初 8,900、血清療法終了時は 460、平熱に復したのが血清療法開始 5 日目に記されています。19 病日で退院していますが、退院後 10 日目に鼻咽頭培養で Hib (+)、その 1 カ月後に扁桃摘出、摘出扁桃からは Hib と共に R 型の菌も検出されたと記されています。

救命し得なかった例については略記しますが、① 2 例の小児では抗血清の髄腔内投与法は救命例とほぼ同様ですが、髄液の培養で Hib (-) が 7 ~ 14 日間続いた後に、再び (+) となり死亡しています。② 血液培養でも Hib (+) であった小児 5 例中 4 例では血液培養 (-) となりましたが、他の 1 例では Hib は消失せず、いずれも血清療法開始後数日以内で死亡しています。③ 6 例の小児については簡単な記述があるのみで、投与方法や投与期間は不明ですが、2 例では髄腔ではなく大槽内に抗血清注入、別の 1 例では 2 回の髄腔内注入の後、髄腔内への投与不能となり中止したと記しています。④ 成人の 3 例が何れも外傷性髄膜炎で、検出されていたインフルエンザ菌は Hib ではありませんでしたが、主治医のたつての要望で投与され、長期に亘って投与された例もありますが、いずれも死亡しております。

註 11: 本シリーズ“臨床微生物学の「礎」を築いた人々-1” (*Diplococcus pneumoniae* と称せられるまでに活躍した人々) (その 1)、モダンメディア、57: 212-214, 2011) を参照してください。

註 12: 本シリーズ“臨床微生物学の「礎」を築いた人々-18” (インフルエンザ菌とスペイン風邪 (Spanish flu) (その 3)、モダンメディア、59: 41-47, 2013) を参照してください。

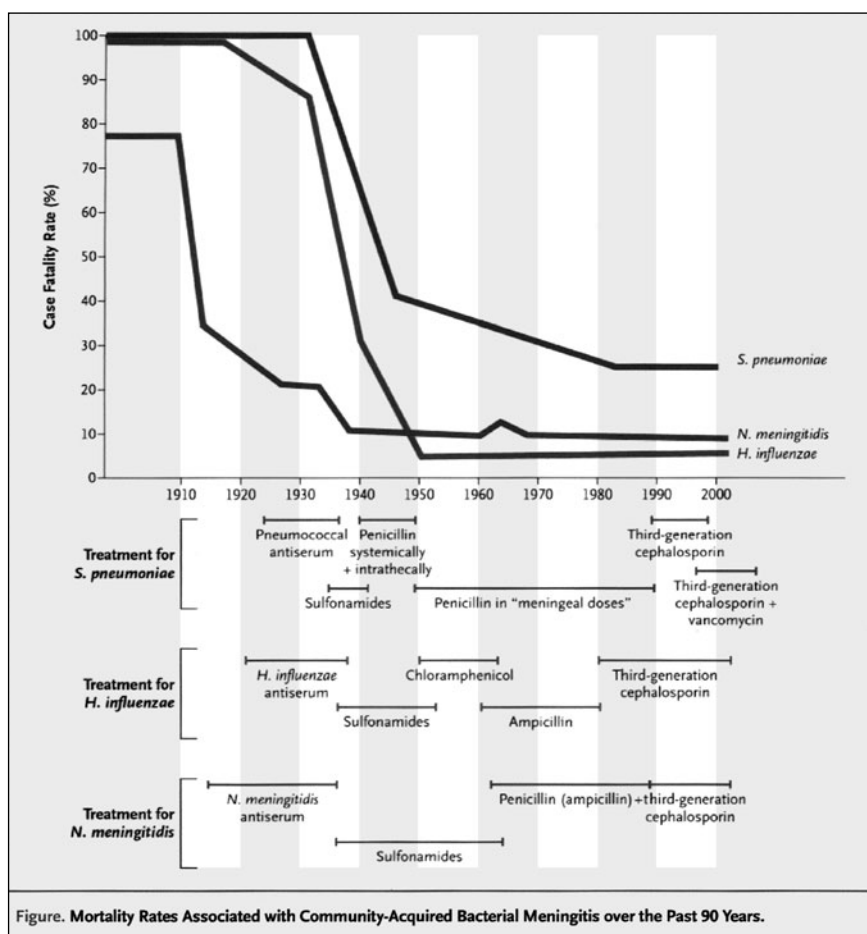


Figure. Mortality Rates Associated with Community-Acquired Bacterial Meningitis over the Past 90 Years.

図 1

Swartz の総説 (文献 33) に掲載されている肺炎球菌、インフルエンザ菌および髄膜炎 3 菌種による髄膜炎の過去 90 年間における死亡率と治療法との関係を記した図である。その出典は米国ボストンの小児病院における統計資料によるもので、必ずしも世界の趨勢が示されているとは言えないのかもしれないが、一地域での長年に亘って築かれてきた信頼できる資料として転載することとした。原著はカラーで示されているが、ここではモノクロの写真として掲載した。この総説は 2004 年に書かれたものであるから、これら 3 疾患の死亡率の推移は 2000 年までとなっているが、肺炎球菌による髄膜炎の死亡率は尚 20% 台にあり、インフルエンザ菌による髄膜炎の死亡率もまた 10% 以下であるが、1950 年以来僅かに増加の傾向にあることに注意されたい。抗菌薬での治療においても、既に 2 剤を併用しなければならない時代に入ってきていることを肝に銘ずべきであろう。

文 献

- 1) The Committee of the society of American bacteriologist on characterization and classification of bacterial types. The families and genera of the bacteris. In Winslow CEA, Broadhurst J, Buchanan RE, Krumwide Jr C, Rogers LA, Smith GH. *J Bactriol.* **5** : 191-229, 1920.
- 2) Pfuhl A. Bakteriologischer Befund bei schweren Erkrankungen des Centralnervensystems. Berlin klin

Wochnschr. **39** : 979, 1892. *IBid.* **40** : 1009, 1892.

- 3) Pfuhl A, Walter K. Weiteres über das Vorkommen von *Influenzabacillen* im Centralnervensystems. *Dtsch med Wochnchr.* **6** : 82-95, 1896. *Ibid* **7** : 105-107, 1896.
- 4) Pfeiffer R. Ätiologie der Influenza. *Ztschr Hyg Infekt.* **13** : 357-386, 1893.
- 5) Slawyk E. Ein Fall von Allgemeininfektion mit Influenzabacillen. *Ztschr Hyg Infect.* **32** : 443, 1899.
- 6) Cohen C. La méningite cérébrospinale septicémiq. *Ann de l'inst Pasteur.* **23** : 273-279, 1909.
- 7) Krebs E. Beiträge zur Kennetniss der pathogenen Schis-

- tomycetin. Arch exper Pathol Phamakol. (Leipzig). **1** : 31-443, 1873.
- 8) Marchiafava E, Celli A. Spra I micrococchi della meningite cerebrospinale epidemica. Gazz degli Ospedali. **5** : 59, 1884.
 - 9) Kuskow N. Zur pathologischen Anatomie der Grippe. Virchows Arch Path Anat. **139** : 406-458, 1895.
 - 10) Anderson RA, Schultz OT. Immunologic study of strains of *Bacillus pfeifferi* isolated from a case of meningitis. J Exp Med. **33** : 653-665, 1921.
 - 11) Wollstein M. Serum treatment of influenzal meningitis. J Exp Med. **14** : 73-82, 1911.
 - 12) Torrey RG. Influenzal meningitis with Report a case, Am J Med Sc. **152** : 403-410, 1916.
 - 13) Packard FR. Report of a case of acute mastoiditis with influenzal meningitis treatment by operation on the mastoid and anti-influenzal serum followed by brain abscess-recovery. Ann Otol Rhinol Laryngol. **25** : 706-710, 1916.
 - 14) Dunn CH. Pediatrics : the hygienic and medical treatment of children. Southworth Co. New York. **3** : 547, 1917.
 - 15) Neal JB. Influenza Meningitis. Arch Pediat. **38** : 1-3, 1921.
 - 16) Neal JB, Jackson HW, Appelbaum E. Meningitis due to the influenza bacillus of Pfeiffer (*Haemophilus influenzae*): A study of 111 cases with 4 recoveries. JAMA. **102** : 513-518, 1934.
 - 17) Thjötta T, Avery OT. Studies on bacterial nutrition, II. Growth accessory substances in the cultivation of *Haemophilus Bacilli*. J Exp Med. **34** : 97-114, 1921.
 - 18) Povitzky OR, Denny HT. Further Studies on grouping of influenza bacilli with special reference to permanence of type in the carrier. J Immunol. **6** : 65-80, 1921.
 - 19) Rivers TM, Kohn LA. The biological and the serological reactions of influenza bacilli producing meningitis. J Exp Med. **34** : 477-494, 1921.
 - 20) Parker Jr F, Parker JT. Observations of fluctuations of virulence of *B. influenzae*. Proc Soc Exp Biol Med. **20** : 23-29, 1922.
 - 21) Naborro D, Stallman JFH. On influenzal arthritis. Lancet. **204** : 743-746, 1924.
 - 22) Taylor J. Suppurative arthritis due to *Haemophilic bacteria*. Lancet. **209** : 1341-1343, 1924.
 - 23) Grekowitz G. Ueber ein gramnegative Stäbchen aus der Gruppe der hamoglobinophilen Bakterien (*Bacterium haemophilum mucosum*). Centralbl Bakt. 1. Abt. **112** : 143-151, 1929.
 - 24) Evans MJ. A study of *Hemophilus influenzae*. Am J Med Sc. **179** : 177-191, 1930.
 - 25) Kristensen M. Investigations into the occurrence and classification of the Haemoglobinophilic bacteris. Levin & Munksgaard Publishers, Copenhagen. pp 98-204, 1922.
 - 26) Scott WM. The influenza group of bacteria. Ed Fildes P. A system of bacteriology in relation to medicine. HM Stationery Off, London. **2** : 326-383, 1929.
 - 27) Pittman M. Variation and type specificity in the bacterial species *Hemophilus influenzae*. J Exp Med. **53** : 471-492, 1931.
 - 28) Levinthal W, Fernbach H. Morphologische Studien an Influenzabacillen und das atilogische Grippeproblem. Ztschr Hyg Infectionsskr. **96** : 456-519, 1922.
 - 29) Griffith T. The influence of immune serum on the biological properties of pneumococcus. Rep Pub Health Med, Ministry of Health. **18** : 1-13, 1923.
 - 30) Forthergill LD. *Haemophilus influenzae* (Pfeiffer bacillus) meningitis and its specific treatment. N Eng J Med. **216** : 587-590, 1937.
 - 31) Alexander HE. Type "b" anti-influenzal rabbit serum for therapeutic purposes. Proc Soc Exp Biol Med. **40** : 313-314, 1939.
 - 32) Alexander HE, Heidelberger M, Leidy G. The protective or curative element in type b *Haemophilus influenzae* rabbit serum. Yale J Biol Med. **16** : 425-440, 1944.
 - 33) Swartz MN. Bacterial meningitis - A View of the past 90 years. N Eng J Med. **351** : 1826-1828, 2004.
 - 34) Hasegawa K, Tobayashi R, Takada E, et al. High prevalence of type b β -lactamase-non-producing ampicillin-resistant *Haemophilus influenzae* in meningitis : the situation in Japan where Hib vaccine has not been introduced. Antimicrob Agents Chemother. **57** : 1077-1082, 2006.
 - 35) Krebs E. Beitrage zur Kenntniss der Pathogenen Schistomycetin. Arch Exper Pathol Phamakol (Leipzig). **1** : 31-443, 1893.
 - 36) Smith W, Andrews CH, Laidlaw PP. A virus obtained from influenza patients. Lancet. **222** : 66-68, 1933.