

天竺鼠の結核症に対するコーチゾンの影響

国立予防衛生研究所 結核部 (部長 柳 沢 謙)

林 久 子・金 井 興 美

(受付 昭和 30 年 6 月 11 日)

緒 言

コーチゾンの実験的結核症に対する影響(1~33), および人間の結核症における影響(12,15,27,34~48)に関して, 現在までに多くの研究が行われている。すなわち, 動物の実験的結核症については, 多くの実験例(2,4,7,8,14,18,22,25,26,28,31,33)において病勢の増悪を報告しているが, Winner(1), Bernard(12), Bourgeois(15), Weimer(20), Lemaistre(21)等は明かな影響を認めないと報告している。人間の結核症の場合にも, 多くの例(37,38,39,41,42,44,45,46,47)でコーチゾンは結核症を悪化させ, 他の病気の治療のために用いたコーチゾンのために結核症を誘発することがあると報告しているが, Bourgeois(48)はコーチゾンのための悪化は不定であつて, かえつて自覚症が軽減することがあるといい, Waller(36)はX線写真で病変が好転した例を認め, Shane(40)は結核性脳膜炎の患者にストレプトマイシンを併用して好結果を得たと報告している。皮膚反応については, 動物の結核症, および人体皮膚について多くの例(3,6,16,18,20,22,23,32,34,36,43)で反応の減弱することを示しているが, Bernard(12)は天竺鼠を使用した実験で「ツ」反応にほとんど差を認めないことを証明し, Bourgeois(15)も結核天竺鼠および人体について実験を行い, 「ツ」反応におよぼすコーチゾンの影響は不定で, あまり意味がないといつている。著者らは天竺鼠を使用して比較的大量のコーチゾン(1日10mg)を投与した場合と, 比較的小量の(1日1mg)を投与した場合について実験を試み, 以下の成績を得た。

実験方法と成績

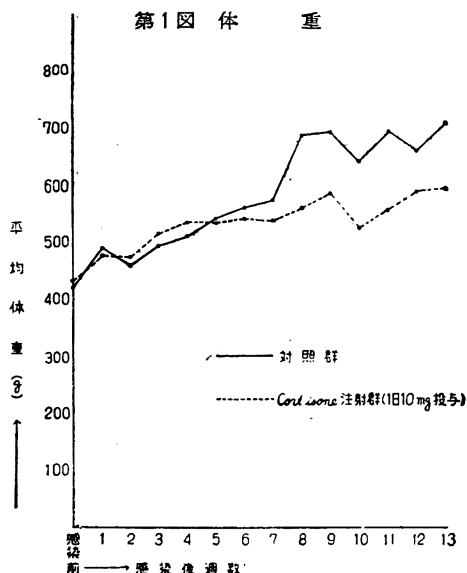
第1実験(コーチゾン1日10mg投与の場合)

実験方法, ——10倍 O. T. に陰性の白色天竺鼠21匹を2群に分け, 対照群11匹, コーチゾン注射群(以下コ注射群と略す)10匹とした。感染にはH₃₇Rv(乾ワク)を用い, 生理食塩水浮游液として0.1mg宛を右下腹部皮下に接種した。感染後2週間で全動物が100倍O. T. で陽転した後直ちにコーチゾン投与を開始した。すなわち10匹のコ注射群には, 1日10mgのコーチゾンを朝夕2回に分けて, 左右腋窩皮下に交互に連日注射した。

コーチゾンはメルク製コートンを使用した。感染13週後解剖を行つた前日まで注射を続け, その間対照群は放置して観察した。

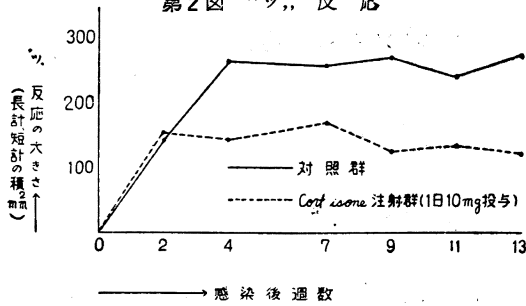
実験中は, すべての動物について「ツ」反応, 体重, 感染局所および所属淋巴腺の変化を観察し, 感染後13週で全動物を解剖した。その際, 臓器の定量培養を行つて両群を比較した。

実験成績——体重(第1図)は感染後6週, すなわち



コーチゾン注射を開始して4週後からコ注射群の方が体重増加率が低下した。皮膚の「ツ」反応(第2図)は感染後4週からコ注射群の方が反応が弱く, 実験終了まで同じ傾向が認められた。感染局所の変化は感染に用いた菌の毒力が低いためか一般に変化が弱く, 両群にほとんど差が認められなかつた。感染局所所属淋巴腺(膝蓋腺)の変化(第1表)はコ注射群では対照群に比べて変化が軽度であつた。剖検時の肉眼所見(第2表)は, 対照群ではほとんど著明な病変が認められない程度であつたがコ注射群には明かな結節を認めた。特に結節は肺臓において著名であつた。しかし一般の結核症の場合に比較して臓器の病変に比べて淋巴腺の変化が非常に軽度であつ

第2図 ツ,, 反応



第1表 所属淋巴腺の変化

群別	モル No.	感染後週数												
		1週 左右	2週 左右	3週 左右	4週 左右	5週 左右	6週 左右	7週 左右	8週 左右	9週 左右	10週 左右	11週 左右	12週 左右	13週 左右
対照群	1	--	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-
	2	--	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-
	3	--	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	4	--	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	5	--	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	6	--	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	13	--	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
コルチゾン注射群	7	--	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++
	8	--	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	9	--	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-
	10	--	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	11	--	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	12	--	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
	18	--	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-
19	--	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	
20	--	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	
22	--	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	+-	

た。臓器の重量は、肝臓ではコ注射群が一般に重く、脾臓と副腎はコ注射群の方がやや軽いことが認められた。病理組織学的所見は対照群の肝臓、脾臓、肺臓の結核性病変は極めて軽く、肝臓では2例(No.16, 17)脾臓で2例(No.14, 17)に認めたが、肺臓では1例も認めることが出来なかつた。かつ、その病巣も数がすくなく、形もほとんど小さいものばかりで、その性状も定型的な、原形質の豊富な類上皮細胞よりなる充実した感じの肉芽腫ではなくて、細胞質が萎縮し、あるいは濃染してすでに治癒しつつあると考えられるものがほとんど全部を占めていた。病巣の数は、1~2枚の小さな切片についての検索であるから、臓器全体についての数は莫大な数になり、また発見率も上昇する筈であるが、肉眼ならびに組織学的所見における病巣の大きさや性状から最初の感

染が極めて弱かつたものと考えざるを得ない。これとの比較において、コ注射群の動物の臓器を見ると、結核巣の存在は、対照群と同じ条件で肝臓7例(No.8, 9, 11, 18, 19, 20, 22)脾臓2例(No.20, 22)肺臓4例(No.9, 11, 20, 22)その他非特異性肺炎が合併して結核性病巣を指摘し難いものが3例(No.10, 18, 19)あり、結核巣は明かに肝臓と肺臓に多い。脾臓はその組織構造上病巣の発見が困難なことを考慮しなければならない。コ注射群の病巣も小さなものが多く、これらは治癒の傾向にあるものと考えられるが、比較的大きなものも含まれ、

ことに肺臓ではNo.11, 20, 22等にかかなり大きな結核性病巣が見られ、また脾臓と肺臓では中心に小壊死を認めるものもあつた。それらに見られる類上皮細胞の性状としては原形質は比較的豊富で、しかもエオジンに濃染し、細胞相互の境界が不明瞭な点等は他の場合にも見られる濃染型の小病巣のものと同通しているが、特徴的なものと見られるのは、それら類上皮細胞の

核が濃縮を伴わず、種々な不整形をとるものが多いことであつた。なお抗酸性菌染色によつて菌を証明したのはNo.22の肺臓だけであつた。以上の所見からコ注射群の投与により結核病変は強くなり、結核結節の性状にも一定の変化が現われると考えられる。臓器の定量培養成績(第3表)は、対照群では非常に集落数がすくなく、脾臓以外は、肺臓にも肝臓にも全く集落を認めなかつたのに比較してコ注射群ではNo.7の1例を除いては全例に集落発生を認め、しかも肺臓においては相当多数の集落が認められた。

実験中に死亡した動物については、対照群ではNo.13が感染後10週、コ注射群ではNo.18が感染後11週でそれぞれ死亡したが、いずれも結核症のために死亡したものととは考えられない。

第2表 解剖所見

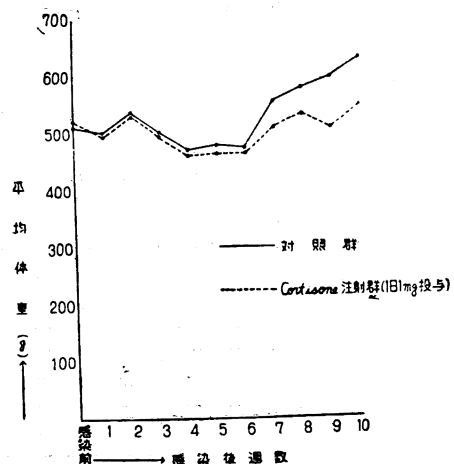
群別	モ ル No.	肉 眼 的 所 見									重 量 (g)					
		感 染 局 所	淋 巴 腺						臓 器			体 重	肝	脾	副 腎	
			膝 髌 左右	鼠 蹊	腋 窩	後 腹 膜	門 脈	氣 管	後 胸 骨	肺	肝					脾
対 照 群	1	A 1×1	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	780	23.0	1.2	0.5
	2	-	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	550	21.8	1.0	0.7
	3	-	+--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	600	18.9	1.1	0.5
	4	A 1×1	⊕+	--	--	--	--	+	--	--	--	690	20.7	1.2	0.6	
	5	-	+--	--	--	--	--	--	--	--	--	650	22.5	1.2	0.7	
	6	A 2×2	--	--	--	--	--	+	++	--	--	700	22.8	1.1	0.5	
	13	-	--	--	--	--	--	--	--	--	--	690				
コ ル チ ゾ ン 注 射 群 (10mg)	7	-	--	--	--	--	--	--	--	++	--	--	615	40.0	0.8	0.5
	8	-	--	--	--	--	--	+	+	--	--	510	38.0	1.0	0.3	
	9	A 5×5	--	--	--	--	--	--	--	++	+	--	520	36.2	0.7	0.3
	10	A 6×6	--	--	--	--	--	+	+	##	--	500	33.2	0.8	0.4	
	11	A 6×6	--	--	--	--	--	+	+	##	--	510	30.0	0.7	0.3	
	12	A 4×4	--	--	--	--	--	+	+	##	+	600	35.0	0.9	0.3	
	18	-	--	--	--	--	--	+	--	++	##	555	36.0	1.4	0.5	
コ ル チ ゾ ン 注 射 群 (10mg)	19	A 6×4	--	--	--	--	--	+	+	++	--	690	46.0	0.8	0.3	
	20	A 2×2	--	--	--	--	--	+	##	##	##	700	41.0	1.7	0.3	
	22	-	--	--	--	--	--	+	##	##	##	690	44.0	1.0	0.4	

第2実験 (コーチゾン 1日 1mg 投与の場合)

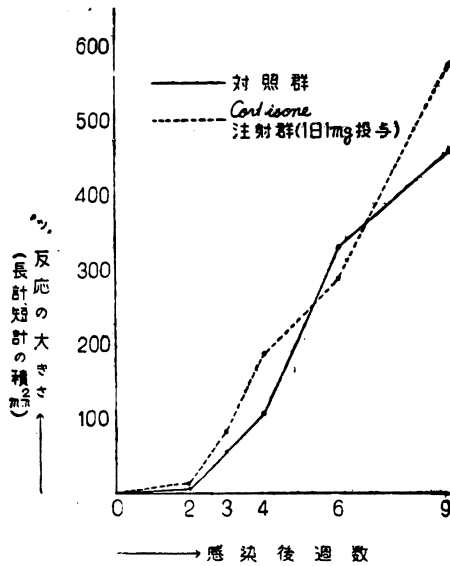
実験方法—— 10 倍 O. T. に陰性の天竺鼠 30 匹を 2 群に分け、対照群、コ注射群それぞれ 15 匹とした。感染には出来るだけ弱毒の菌株を用いる 目的で *Vole bacillus* を選び、1mg を生理食塩水浮游液として静脈内に接種した。コーチゾンは第1実験の場合と同様にメルク製コーチゾンを使用した。コ注射群は感染翌日から 1 日 1mg のコーチゾンを両側の腋窩皮下に交互に連日注射し、対照群は生理食塩水のみを 0.5cc 宛同様に注射した。実験中は両群の体重、「ツ」反応について観察し、両群をさらに 3 群に分けて感染後 3 週、6 週、10 週に解剖し、臓器の肉眼的所見を観察すると共に、肺臓、肝臓、脾臓、門脈腺の定量培養を行った。

実験成績—— 体重 (第3図) はC注射群がやや対照群に比較して増加率が劣っている程度で明かな差は認めら

第3図 体 重



第4図 “ツ”反応



第3表 定量培養

群別	モル No.	肝	肺	脾
対照群	1	0	0	0
	2	0	0	12
	3	0	0	3
	4	0	0	0
	5	0	0	1
	6	0	0	10
	13	0	0	0
	14	0	0	1
	15	0	0	0
	16	0	0	23
17	0	0	6	
コルチゾン (10mg) 注射群	7	0	0	0
	8	15	8	15
	9	13	3	4
	10	6	∞	4
	11	8	∞	14
	12	3	220	9
	18	∞	29	31
	19	45	96	4
	20	99	165	∞
	22	158	178	114

第4表 解剖所見

感染後週数	群別	モル No.	肉眼的所見						重量 (g)			
			淋巴腺後腹膜			臓器			体	脾	副腎	
			門脈	気管	脈管	肺	肝	脾				
3週	対照群	1	-	-	-	-	-	+	-	470g	5.0	0.4
		2	-	-	-	-	-	+	-	480	5.1	0.3
		3	-	-	-	卅	卅	-	-	540	6.1	0.3
		4	-	-	-	+	+	-	-	550	5.5	0.3
		5	+	-	-	+	-	-	-	550	5.7	0.4
		14	+	+	-	-	-	-	-	530	5.8	0.2
	注射群 (1mg)	16	+	-	-	+	+	-	-	480	4.6	0.2
		17	+	-	-	卅	卅	-	-	640	5.9	0.3
		18	-	-	-	-	-	-	-	480	4.9	0.3
		19	-	-	-	-	-	-	-	490	4.1	0.4
20		+	-	-	-	-	-	-	490	4.4	0.3	
30		+	-	-	-	-	-	-	490	3.6	0.3	
6週	対照群	6	+	+	-	卅	卅	+	-	550	3.3	0.6
		7	+	卅	-	+	+	+	-	460	5.0	0.9
		8	+	卅	-	卅	卅	+	-	470	2.4	0.6
		9	+	-	-	卅	卅	+	-	450	6.9	0.7
		10	-	-	-	卅	卅	卅	卅	430	18.9	0.5
	注射群 (1mg)	21	-	卅	-	卅	卅	-	-	430	5.7	0.5
		22	+	+	-	卅	卅	-	-	470	4.1	0.7
		23	+	-	-	卅	卅	-	-	440	7.0	0.5
		24	-	-	-	+	+	-	-	500	4.7	0.5
		25	-	卅	-	+	+	-	-	450	5.4	0.6
10週	対照群	11	-	-	-	+	+	-	-	600	2.5	0.4
		12	-	-	-	-	-	-	-	650	2.9	0.4
		13	-	-	-	-	-	-	-	630	1.3	0.4
		15	-	-	-	-	+	-	-	645	1.4	0.5
	注射群 (1mg)	26	-	-	-	卅	+	-	+	530	1.8	0.4
		27	-	-	-	卅	卅	-	-	480	6.7	0.5
		28	-	-	-	-	-	-	-	580	3.7	0.5
		29	-	-	-	卅	卅	-	-	600	2.7	0.5

れなかつた。「ツ」反応(第4図)でも両群の間に差が認められなかつた。剖検所見(第4表)では感染後3週および6週の成績ではほとんど差が認められなかつたが、ただ感染後10週の成績でコ注射群が対照群よりも病変がやゝ明かな程度であつた。培養成績(第5表)では感染後3週および6週の成績では両群にほとんど差が認められなかつたが、感染後10週の成績ではC注射群の方が各臓器でやゝ集落数が多いことが認められた。実験中に死亡した動物については対照群の No.14 が感染後3週、No.10 が感染後6週で死亡した。コ注射群では No.20 および No.30 が感染後3週でそれぞれ死亡した。その内 No.10 は肺臓の結核症が比較的高度であり、結核のために死亡したのかもしれないが、他の3例では死亡の際、腹腔内に出血が多量に認められ、臓器に外傷があるので、それが死因となつたものと考えられる。

第5表 定量培養

	感染後3週				感染後6週				感染後10週							
	モ ル No.	肺	肝	脾	門 脈 腺	モ ル No.	肺	肝	脾	門 脈 腺	モ ル No.	肺	肝	脾	門 脈 腺	
対 照 群	1	97	49	100	95	6	52	35	4	7	11	0	0	0.2	0.8	
	2	113	105	80	95	7	213	111	69	63	12	0	0.4	0	0	
	3	89	71	108	82	8	253	103	108	44	13	0	0	0	0.8	
	4	45	29	90	69	9	181	70	71	45	15	0.5	0	0	0.2	
	5	52	42	42	75											
	14	98	30	33	/											
コ ル チ ゾ ン (1mg) 注 射 群	16	165	80	87	47	21	48	43	23	52	26	1	10	2	1	
	17	120	120	110	83	22	216	51	25	42	27	2	17	14	22	
	18	92	29	112	46	23	289	340	314	248	28	0.4	5	0	2	
	19	157	192	107	67	24	55	7	15	23	29	1	0.6	0	2	
	20	/	/	64	/	25	372	82	19	58						
	30	177	253	294	252											

総括ならびに考案

「ツ」陰性の天竺鼠を使用し、第1実験では $H_{37}Rv$ 0.1 mg を皮下接種し、2週を経て「ツ」反応が陽転した後動物を2群に分け、コ注射群には連日 10mg のコーチゾンを2回に分けて13週間、皮下注射し、他の1群は放置して対照群とし、観察した。第2実験では Vole bacillus 1mg で感染を行つた動物を2群に分け、コ注射群では感染の翌日から1日 1mg のコーチゾンを連日皮下注射し、感染後3週および6週にそれぞれ動物の1部を解剖し、最後に感染後10週で全動物の解剖を行つた。体重については、第1実験では感染後6週(コ注射開始後4週)で明かにコ注射群が体重の減少するのを認めたが、第2実験ではコ注射群の方が体重増加率がやや悪い程度であつた。これは、コーチゾンの量の差によるものと思われるが、Weimer²⁰⁾ の成績でも天竺鼠の結核にコーチゾンを投与して1日 2mg では体重に差を生じないが、1日 20mg を投与すると明かに体重が減少している。

「ツ」反応でも第1実験では Sheldon³⁾, Hart⁶⁾, Bloch¹⁸⁾, Weimer²⁰⁾, Karlson²²⁾, Harris³²⁾ 等が天竺鼠について行つた実験の成績と同じ傾向で、感染後4週(コ注射開始後2週)から実験終了までコ注射群の方に反応が弱いことが認められたが、第2実験ではコ注射群と対照群との間に差が認められなかつた。

剖検所見でも、第1実験の成績ではコ注射群の方が明

かに病変が著明で、臓器の定量培養でも集落数に明瞭な差があつた。病理組織学的にも同様にコ注射群が病勢が悪化していた。第2実験では両群の間にほとんど差が認められなかつた。

結核天竺鼠にコーチゾンを投与して気附かれたことは、以上の他に副腎、脾臓の重量が比較的軽く、また淋巴腺の変化が他の臓器の変化に比較して軽いことである。Lurie⁸⁾ は結核家兎にコーチゾンを投与して、同様の成績を報告している。また著者等の実験においてコ注射群の結核結節の組織学的性状で、類上皮細胞の核が濃縮を伴わずに種々の不整形をとるものが多いことが注目された。

コーチゾンの結核動物に対する作用機序について、二、三、の報告を揚げると、Lurie⁸⁾ は上記の実験の成績の中で、肺臓内の結節を対照群と比較し、コ注射群は対照群よりも結節の数が遙かに多く、それに反して個々の結節の大きさが小さいことを証明している。Cummings¹⁰⁾ はコーチゾンを「ツ」シヨックから動物を防禦する理由として、コーチゾンを毛細血管の拡張阻止と、出血性反応の阻止をなすためであると述べ、Ebert⁵⁾ もこれと同様に血管の内皮細胞が堅固になる結果、白血球の滲透性が減少し、また滲出液もすくなくなると述べている。Cummings は他の実験²³⁾ で、コーチゾンは「ツ」反応を抑制するが、これは局所の炎症性反応の抑制によるもので抗体形成には影響がないであろうと述べている。

著者等の実験からも、結核動物にコーチゾンを大量に投与すると、結核菌に対する生体の反応性が減退して、

結果的に、結核症の進展を来すことが証明された。

結 論

1) 結核天竺鼠に1日10mgのコーチゾンを投与すると皮膚アレルギーが減弱するが、1mgの投与ではほとんど差を生じなかつた。

2) コーチゾン1日10mg投与により、天竺鼠の結核症は悪化した。

稿を終るに当り、御懇篤な御指導を賜つた柳沢部長に心から深謝致します。なお病理組織学的検査は江頭部長の御援助に預つた。ここに深く謝意を表します。

文 献

- 1) A statement prepared by the laboratory subcommittee of the committee on medical research Am. Rev. tbc. 66 257 1952.
- 2) Pat Roche, J. R. et al Am Rev. tbc. 65, 603 1952.
- 3) Sheldon W. H. et al Proc. Soc. exp. biol. & med. 75, 616, 1950.
- 4) martin m. cummings et al Am. Rev. tbc. 65, 596 1952.
- 5) Robert H. Ebert Am. Rev. tbc. 65, 64, 1952.
- 6) P. Darcy Hart et al Brit. med. J march 29. 680 1952.
- 7) P. D'arcy Hart et al. Lancet. 2. 391 1950
- 8) Max B. Lurie et al Science, March 2, 113, 2931, 234, 1950 19F1.
- 9) Le maistre, c. et al J. of exp. med. 95—4—39 3, 1952.
- 10) martin M. Cummings et al Dis. of chest, 22 —3 289. 9. 1952.
- 11) H. I. Wirner and W. E. D. Evans Tubercle 33—8 239 8. 1952.
- 12) Et, Bernard et B. Bries Rev. de la tuberc. 15—9 802 9. 1951.
- 13) Pierre-Bourgeois et al Rev. de la tuberc. 16—10, 11, 908 10. 11. 1952.
- 14) Pierre-Bourgeois et al Rev. de la tuberc. 16—10, 11, 912 10. 11. 1952.
- 15) Pierre-Bourgeois, Rev. de la tuberc. 16—10. 11. 919 10. 11. 1952.
- 16) P. R. Brygoo press. med. 61—37 768 5. 1953
- 17) Derbes V. J. et al proc. Soc. exp. biol & med. 75. 423 1950.
- 18) Bloch R. G. et al J. lab. & clin. med., 38. 133. 1951.
- 19) Guy p. youmaus and Anne Youmaus Am. Rev. tbc. 69, 790, 1954.
- 20) Henry E. Weimer et al Am. Rev. tbc. 68. 31 1953.
- 21) Le maistre C. and Tompsett R. Am. Rev. tbc. 64. 295. 1951.
- 22) Alfred G Karlson mayo Clinic 27 465. 11. 1952.
- 23) Martin M. Cummings and Paul c. Hadgins J. Imm. 69. 331 9 1952.
- 24) Konrad Brkhang Am. Rev. tbc. 69. 511 1954
- 25) David M. Spain and Norman molomut Am. Rev. tbc. 62. 337 1950.
- 26) H. C. Engback et al Acta path. et microb. Scandinav. 31 317 1952.
- 27) J. R. Johnson and W. N. Dariey Am. Rev. tbc. 70 623 1954
- 28) Solotorovsky M. et al proc. Soc. exper. biol. & Med. 76. 286, 1951
- 29) Michael, M., et al proc. Soc. exper. biol. & med. 75. 613, 1950.
- 30) Michael M., JR., and whorton. c., proc. soc. exper. biol. & med. 76, 754, 1951.
- 31) Osgood, c. k. and Favour c. B., J. exper. med. 94 415 1951.
- 32) Harris, S. and Harris T. N. proc. soc. exper. biol & med. 74 186. 1950.
- 33) Thomas E. Morgan et al J. Bact. 67, 257, 3, 1951.
- 34) Le maistre c. et. al J. of clin. Invest. 30. 445. mai 1951.
- 35) A statement prepared by the committee of therapy Am. Rev tbc. 66 254, 1952.
- 36) Linden Waller et al Am. Rev. tbc. 66. 161. 1952.
- 37) Eugene F. Traut and Gevome Ellman J. A. M. H. 149. 13. 1214 1952.
- 38) King E. et al J.A.M.A. 147. 238. 1951
- 39) A. M. Capron Canad. M. A. J. July 67 46 1952.
- 40) S.T. Shane et al Canad. M.A.J. July 67 13 1952.
- 41) A. G. Davidson et al Ann. Int. med. April 38. 852 1953.
- 42) J. Pirat, Acta. clin. 8. 63. 1953.
- 43) H. Volliner J. pediat. July 39. 22. 1951.
- 44) R. F. Kleinschmicht and J. M. Johnston Ann. Int. Med. Sept. 35. 694. 1951.
- 45) C. G. Popp et al J.A.M.A. Sept. 147. 241 1951.

46) L. Fred et al J.A.M.A. Sept. 147 242 1951
47) J. Grévin et al Semaine Medical 29—5 445.2
1953

48) Pirre Bourgeois et al Rev. de la. tbc. 16—10,
11, 929 10. 11. 1952.