

# 実験的副腎傷害の結核感染に及ぼす影響

菊 井 穰

国立岐阜療養所(所長 大野道夫博士)  
名古屋大学病理学教室(指導 宮川正澄教授)

受付 昭和32年7月2日

## I 緒 論

Koch の結核菌発見以来、結核の病因論は結核菌を中心として推し進められてきた。もつとも結核症に対して内因的要素が重要な関連をもつことが忘れられていたわけではなく、遺伝や体質に関しても古くから多くの研究がなされてきた。例えば双生児についての研究、家系調査や集団検診からみた観察、体質型や年齢との関係など各方面からの研究がありその結果は、明らかに結核に罹患し易い傾向がありあるいは結核症の発生に対して遺伝や体質、年齢などの内因的要素が大きな影響をもつことが認められている<sup>1)</sup>。しかしその本態ないしメカニズムなどについてはほとんど明らかにされていない。また一方抗元抗体反応に基づくと考えられている結核の免疫機構についても未解決の問題が多く、これらを含めた生体防衛機構の解明は多くの謎に包まれている。しかるに Sel-ye<sup>2)</sup>による適応症候群の唱導はこの点に重要な示唆を与えるものであり、日比野<sup>3)</sup>もいわゆる体質なる語の大きな部分を脳下垂体副腎系と結びつけて考えようとしている。

その後適応症候群の学説の発展、ACTH, Cortison の臨床的応用の普及に伴い、各種疾患ならびに種々なる状態における副腎皮質機能の変化が注目されているが、これと結核症との関係は大体3つの面から考究されているといえる。① 皮質機能亢進ないし皮質ホルモン過剰との関係。② 皮質機能低下ないし皮質ホルモン欠乏との関係。③ 皮質機能検査実施による観察。

まず皮質ホルモン過剰との関係についてみると、その授与が一時的にもせよ臨床症状を好転せしめるにもかかわらず結局病巣の拡大をもたらし、そのみならず潜在的結核をも発病せしめる<sup>4)5)</sup>ことが判明し、ストレス学説の当初の予想は裏切られる結果となった。この矛盾の解明は未だ結論をうるに到っていない<sup>6)</sup>。また結核症に関する皮質機能検査はその検査術式の進歩と共に逐時成果を上げつつあるがしかもわずかにその一端を窺う程度で、ことに感染症との関係は体質とも関連して興味あるにもかかわらずほとんど未開拓といつてよい。

皮質機能低下と関連する研究はことに実験面において前二者に較べ甚だ乏しい。これは実験的に皮質機能低下動物をうることの困難さ、たとえ得たとしても副腎全摘

出の場合の如く生存期間が極めて短いため<sup>7)</sup>、比較的長期の実験に不向であることによる。しかし一般に副腎摘出動物は外来刺激に対して抵抗性を喪失する<sup>7)</sup>といわれており結核に対しても果してそうなのか、もし然りとすれば如何なる病理学的背景をもつのかなど問題は皮質ホルモン授与の生んだ矛盾や結核の感染発症における体質の意義とも関連して興味ある課題である。

そこで私は成熟家兎を用いて実験的に副腎を一定程度傷害し機能不全に陥れ、これに結核を感染せしめて発病の状態を対照と比較検討した。

## II 実験方法

A) 実験動物: 体重2.0~2.5kg のツ反陰性、白色成熟家兎を用い一部を除いてすべて雄性とし雌性のものは嚴重に非妊を確かめた。食餌は豆腐粕で体重kg当200g, 1日1回。

B) 副腎傷害手術術式: 家兎を腹位に固定し、背側より副腎に達しその一部を鉗子にて圧挫する。左右を同時に行う。

C) 使用菌株および接種方法: 強毒人型結核菌H<sub>37</sub>Rv株(小川培地で3週間培養)の1mg/cc生理的食塩水均等浮遊液をつくり、その1ccを耳静脈より注射した。

D) 予備実験: 致死的でなくしかも可及的高度の副腎傷害度を知るため予備実験を行った。

表1 副腎傷害度と死亡率

副 腎 傷 害 度	手術数(匹)	死亡数(匹)
1側全摘+他側高度(2/3)	3	3
1側全摘+他側中等度(1/2)	5	5
1側全摘+他側軽度(1/3)	5	1
両側共高度(3/5ずつ)	5	5
両側共中等度(2/5ずつ)	5	1
両側共軽度(1/5ずつ)	5	0

すなわち28匹の雄性家兎を用いて表1に示す如く6群に分けて手術してその致死率を検べた結果、両側中等度傷害群および1側全摘+他側軽度傷害群は致死率極めて低いがそれ以上ではほとんど致死せしめることを知った。本実験では条件を一定にするため両側中等度傷害を採用し、この程度の手術を実験的副腎傷害手術と呼ぶこ



		B 対 照 群																										
動物群	動物番号	転帰	体重変動	臓 器 所 見																								
				肺						脾						肝						腎						
				結 節			非 結 節			結 節			結 節			結 節			結 節									
				個数	大きさ	融 合	型	強 さ	壊 死	滲 出	個数	大きさ	型	個数	大きさ	型	個数	大きさ	型	個数	大きさ	型						
A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C											
I 群	1'	殺	-150	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	2'	"	0	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	3'	"	0	+	+	-	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-
	4'	"	-100	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5'	"	+60	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	6'	"	-200	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-
	7'	"	0	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II a 群	1'	"	+100	+	+	-	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2'	"	0	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-
	3'	"	+50	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-
	4'	"	-100	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	-	-
	5'	"	+100	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-
	6'	"	-60	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-
	7'	"	-50	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-
	8'	"	-50	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-
	9'	"	-200	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-
	10'	"	-300	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-
II b 群	1'	"	+100	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
	2'	"	-250	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
	3'	"	-100	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-
	4'	"	0	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
	5'	"	-50	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-
	6'	"	-150	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-
	7'	"	-50	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-
	8'	"	-100	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-
	9'	"	-150	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-
	10'	"	-50	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-
III 群	1'	"	-100	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	2'	"	+50	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	3'	"	-350	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	4'	"	-200	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	5'	"	-200	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	6'	"	+100	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	7'	"	-200	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	8'	"	-100	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	9'	"	-100	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

a) 副腎傷害による変動(表4): 死亡を免れた手術群33匹の手術から菌接種までの1週間における体重変動は不変ないし軽減が最も多い。

表4 副腎傷害による体重変動(術後1週)

体重変動	軽増	不変	軽減	中等減	激減	計
家兎数	2	16	9	5	1	33(匹)

(ただし体重変動の単位はg)

b) 病変進行による変動(表5): 菌接種より剖検に到

表5 病変進行による体重変動

家兎群	体重変動					計
	軽増	不変	軽減	中等減	激減	
I	0匹(1)	3匹(3)	2匹(2)	0匹(1)	0匹(0)	5匹(7)
II a	1 (2)	3 (4)	1 (2)	3 (1)	3 (1)	10 (10)
II b	1 (1)	4 (4)	4 (4)	1 (1)	0 (0)	10 (10)
III	0 (1)	0 (1)	0 (3)	1 (3)	7 (1)	8 (9)

ただし体重変動の単位はgで週単位の変動を示す ( )内は対照

る間の体重変動を検べた。I, II, III群の順に体重減少

例が増すが傷害群と対照群とを比較すると I, II 群では差がほとんど認められないのに III 群では明らかに傷害群に著減例が増しているのが目立つ。第 II 群において雌雄を比較すると雄性は雌性に較べ幾分減少傾向が強いようであるが、傷害群と対照群との間には明らかな差がなかった。

3) 剖検所見: 第 I 群では肺のみ軽微な結核結節を見かつ傷害および対照群間に差がない。第 II 群では両者共肺に粟粒大の結核結節を多数に発生するも肺表面はまだ比較的平滑で両者間に病変の著しい差を認めない。脾肝および腎にも軽微な結核結節の発生をみるが腎はことに少なく、いずれも対照との間に差を示すほどでない。雌雄間にも差がない。第 III 群の肺は結節さらに増大し肺表面は粗大顆粒状を呈し剖面においても結節の融合が著明となるがその頻度は傷害群にやや著しい。脾肝および腎においても結節の出現は II 群より高度となるが対照との間に肉眼的に有意の差は認められない。

4) 組織学的所見: 臓器所見を結節性および非結節性病変に分ち結節性病変の個数, 大きさ, 融合性ならびに結節の性格による型別について, また非結節性病変の強さ, 壊死度および滲出液の出現度について調べた。結節の性格による類型は A, B, C 型とし A 型は小血管周囲の単核細胞集簇で未だ類上皮細胞の形態をとらないか, とつても極く少ないもの, B 型はいわゆる類上皮細胞結節, C 型は中心に壊死を伴う定型的結核結節とした。それぞれの病変の程度を一, +, ++, 卍をもつて表しおのおの無, 軽度, 中等度および高度とし, また大きさについては無, 小, 中, 大を示すものとした。

a) 肺: 結節の個数および大きさは I, II, III 群の順に多くかつ大きくなるが傷害群と対照群の間に余り差がない。しかし融合性は III 群では傷害群にやや著明となる。また結節の型は I 群ではほとんど A 型であるが II 群では B 型が増しその出現は対照群に多く見られる。雌雄間には有意の差がない。III 群では C 型が多くなるが傷害群に B 型が多く残っている。

非結節性病変は II 群に出現し始め III 群のすべてに認められる。II 群では軽度のもが多く肺胞壁細胞の増殖, 剝脱, 肺胞内漿液浸出などを認め乾酪化傾向は III 群に著明となる。その壊死傾向は傷害群に高度のもの多く, 滲出液の出現は II, III 群を通じて対照群に甚しい傾向が認められる。

b) 脾肝および腎: いずれも I, II, III 群の順に病変は強くなるが肺に比し質量ともに軽度で腎は殊に少ない。傷害群と対照群との差も肺に比し緩和であるが一般的に結節型の出現傾向には肺と同様に傷害群の方がその成熟度が遅れるようである。

#### IV 総括ならびに考案

Wilson<sup>8)</sup>はすでに1938年副腎摘出白鼠が結核菌に対して対照より感染し易くなることを報告しているが副腎摘出動物は摘出が完全に行われると1週間前後で死亡する<sup>7)</sup>ので比較的長期の観察は不可能である。かかる目的に合致した結核の感染実験はまだ試みられていない。従来実験的に副腎機能低下動物をうる方法としては両側の完全摘出以外に片側摘出, 片側摘出+他側血管結紮<sup>9)</sup>, 両側摘出後1側の半分を眼房内移植する法<sup>10)</sup>, 副腎被膜ないしこれと *Zona glomerulosa* を残存せしめて副腎を摘出する方法<sup>11)</sup> などが試みられているが上述の目的を満す適当な方法はまだ見出されていない。そこで私は予備実験の項で述べた如く家兎の両側副腎に致死率を示標として一定程度すなわちできるだけ致死せしめずしかも可及的高度の(約75%)傷害を与えこれを実験的副腎傷害家兎として用いた。

さてかかる家兎に結核菌を感染せしめたところ III 群では対照に比し体重の激減例が増加し死亡するものも現われて明らかに対照より抵抗性が弱まっている結果を得た。副腎機能低下動物は他の病原毒素等に対しても同様に抵抗性を減弱すると報告されているがその機転はほとんど不明の域を出ず, 抗体産生, 能働免疫, 補体あるいは喰機転等に関する諸研究からも一定の結論は得られていない<sup>7)</sup>。

私の実験において, 結核性炎症の場で重要な役割を演ずる類上皮細胞の現われ方が副腎傷害群におくることが観察されたことはこの点で興味深い。近年炎症を副腎皮質との関連において把握しようとの試みがなされており炎症時の細胞増殖機転が ACTH や Cortison によつて抑制される<sup>12)</sup>ことが注目されているが, また一方副腎機能不全下でも細胞反応が減弱する<sup>9)15)~16)</sup>といわれる。皮質ホルモンの過剰と過少のいずれもが細胞の増殖を抑制ないし減弱せしめることは本ホルモンの複雑さを物語るものであろうが本実験における類上皮細胞の現われ方の遅延傾向は副腎機能不全による細胞増殖機転の減弱に基因するものと考えられる。

また炎症の他の重要な要素である滲出機転についてもこれと似通つた関係が見出される。炎症における滲出機転については最近 Hyaluronidase と Fibrinolysin 系が注目されており, Hyaluronidase は結合織の基礎物質である Hyaluron 酸の分解を促進<sup>17)</sup>しかつ毛細血管壁のセメント様物質の周囲にあるゲルを液化して毛細血管の透過性を充進する<sup>18)</sup>といわれ, また Fibrinolysin 系については炎症性刺激によつて Profibrinolysin が Fibrinolysin に活性化され炎症局所に Histamin や Leukotaxin が出現して毛細血管の透過性が充進すると考えられている<sup>19)</sup>。しかして皮質ホルモンは Hyaluronidase<sup>20)</sup> ならびに Fibrinolysin の作用を抑制しあるいは直接 Leukotaxin 生成を阻害<sup>21)</sup>して滲出反応を抑制するといわれ

る。しかし副腎機能不全動物においても血管透過性が著しく抑制されることが知られており<sup>9)15)~16)</sup>, さらに副腎機能不全は全身の塩類および水代謝異常を招き多量の水分が食塩と共に脱失するため組織は脱水状態に陥りやがて血液の濃縮と相俟つて動物をショック死させることが報告<sup>22)</sup>されている。私の実験で体重減少が副腎傷害群において著明となりかつ炎症巣の滲出液の出現は対照群に強いことが示されたが、これは副腎機能不全による複雑な炎症性滲出性機転の障害と共にまた全身の塩類および水代謝異常にも原因を求めべきであろう。

一方結核患者の副腎皮質機能に関する諸家の意見は、あるいは重症者は機能低下あり<sup>25)~26)</sup>と云いあるいは現行検査術式に関する限り不定<sup>27)28)</sup>と云い一定しない。ことに感染初期における皮質機能と結核症との関係はさらに明らかでない。古閑<sup>29)</sup>は初期結核の臨床症状の一部は脳下垂体副腎系の異常殊に低下に基因するだろうと述べているが皮質の健、不全がその後の病状に如何なる影響をもつかについては不明である。これが解明は皮質機能検査術式の発達とその普及に俟たねばならないが、従来の諸家の業績ならびに私の実験から判断すると、副腎皮質機能不全は生体の炎症に対する細胞増殖機転や滲出機転を弱めあるいは全身の塩類および水代謝にも異常を招来して結核の感染、発症ないし経過に悪影響を及ぼすものと思われる。日比野の指摘するように脳下垂体副腎系を体質と結びつけて考えるならば、このことは従来不明であつた結核症に体質が関与するメカニズムの一端を窺わせるものといえよう。

## V 結 言

副腎傷害手術を施した家兎に結核菌を感染せしめ発病の状況を4週間に亘つて対照と比較観察して次の結果を得た。

- 1) 対照群には死亡例がないが傷害群は3~4週で2例死亡した。
  - 2) 体重の減少は初め1~2週では対照と差がないが3~4週では傷害群に激減例が増加する。
  - 3) 各臓器に発生する結核結節はその数、大きさは差が少ないが融合性は傷害群にやや強くまた類上皮細胞の現われ方は傷害群では遅れる傾向がある。
  - 4) 傷害群は肺の非結節性病変が比較的高度で広汎な壊死に陥るものが多いが滲出液は逆に対照群に著明なものが見られた。
  - 5) 雌雄間には有意の差がなかつた。
- 以上の成績から副腎機能低下は結核性炎症に対する生体の反応性(細胞増殖ならびに滲出機転)を弱めて病変の悪化をもたらすことを知つた。

本論文の要旨は第31回日本結核病学会総会で発表した。

撰筆に当り御指導を賜つた宮川正澄教授ならびに大野道夫所長に感謝の意を表します。

## 文 献

- 1) Rich, A.R.: The pathogenesis of Tbc., Charles C. Thomas, 1951.
- 2) Selye, H.: Stress, Acta Inc., Med. Pub., 1950.
- 3) 日比野: 現代医学, 2: 54, 1951.
- 4) Spain, D.M. et al.: Am. Rev. Tbc., 62: 337, 1950.
- 5) Canada, R.D. et al.: Am. Rev. Tbc., 66: 257, 1952.
- 6) 畔柳: 日臨, 13: 278, 1955.
- 7) 中尾: 副腎皮質ホルモン, 医学書院, 1952.
- 8) Wilson, W.C. et al.: Brit. J. Surg., 25: 826, 1938.
- 9) 平田他: 日病会誌, 42(地方会号): 101, 1953.
- 10) 工藤他: Yokohama Med. Bull., 5 (5): 337, 1954.
- 11) 倉田: 東京慈恵会大学雑誌, 66(4): 102, 1952.
- 12) Dougherty, T.F.: Recent Prog. in Horm. Research, 7: 307, 1952.
- 13) 平田他: 日病会誌, 43: 494, 1954.
- 14) 平田他: 日血会誌, 18 (4): 47, 1955.
- 15) 平田他: 日病会誌, 44 (1): 115, 1955.
- 16) 武田: 日病会誌, 44 (5): 537, 1956.
- 17) Mayer, R.L.: Ann. N.Y. Acad. Sc., 52: 1042, 1950.
- 18) Zweifach, B.W. et al.: Ann. N.Y. Acad. Sc., 52: 1047, 1950.
- 19) 畔柳: 炎症とホルモン, 医学書院, 1955.
- 20) Opsahl, J.C. et al.: Yale J. Biol. Med., 23: 339, 1951.
- 21) Menkin, V.: Ann. J. Physiol., 166: 509, 1951.
- 22) 吉利他: 内分泌のつどい, 第2集, 協同出版社, 1952.
- 23) Goldzieher, J.W. et al.: J. Clin. Endo. and Metab., 12: 957, 1952.
- 24) Clarke, E.R. et al.: Am. Rev. Tbc., 69: 351, 1954.
- 25) 三宅: 最新医学, 8: 515, 1953.
- 26) 徳久他: 日結, 15: 716, 1956.
- 27) 平林: 臨床病理, 1 (4): 431, 1953.
- 28) 古閑他: 日内泌会誌, 30: 200, 1954.
- 29) 古閑: 日医新, 1492: 3, 1952.