

# 実験的結核性空洞形成に及ぼすコーチゾンの影響

榊原 英夫・亀井 一郎

国立療養所天龍荘 (荘長 中村健治)

受付 昭和33年1月9日

## I 緒 言

実験的結核症とコーチゾンとの関係については多数の報告がある。Spain et al<sup>1)</sup>, Bloch et al<sup>2)</sup>, Michael et al<sup>3)</sup>, Cummings et al<sup>4)</sup> らの報告では、結核動物に単独に使用した場合には一般に急速な悪化をきたしているようであり、American Trudeau Society の総合的報告<sup>5)</sup>でも進展悪化の傾向があることを報じている。しかし結核菌に対する動物の感受性にも差異があり実験条件によつては必ずしも悪化を示さず、Weimer et al<sup>6)</sup>, Karlson et al<sup>7)</sup> らは対照と著明な差がないと報じ、Le Maister et al<sup>8)</sup> は結核モルモットに大量のコーチゾンを使用した場合には悪化しないと述べており、実験条件の不一致によることもあるが、その成績は種々である。一方実験的に動物に結核性空洞を生ぜしめた報告は少ないが、山村他<sup>9)</sup> は家兎を用いて高率の空洞形成に成功しており、その形成機転にアレルギー性反応を重要視している。しかし空洞形成機転の詳細については、まだ十分に解明されていない。木村他<sup>10)</sup> は実験的空洞形成に同時に抗アレルギー剤を投与して空洞形成阻止に有効であつたことを報じており、また山口他<sup>11)</sup> は脱感作により実験的空洞形成を高率に阻止しえたと述べている。これに対し三島<sup>12)</sup> は ACTH は空洞形成に対し促進的に作用すると報じ、その機序を次のように説明している。初期の滲出反応が非常に弱く菌の散布が抑制されて大きな壊死を形成し、被膜も薄く孤立性病巣のため呼吸運動の影響を受け、また壊死も脆く軟かであるので容易に灌注気管支から排除されて空洞を作ると述べている。ACTH とほぼ同一の生理作用を有するコーチゾンを投与した場合には、空洞形成機転にいかなる影響を与えるかという点を検討する目的でこの実験を行つた。

## II 実験方法

体重 2kg 内外の成熟家兎を雌雄区別することなく用い、予めツ反応陰性なることを確認後、3群に分けA群は対照コーチゾン無投与群とし、B群はコーチゾン1mg注射群、C群はコーチゾン10mg注射群とした。空洞形成は概ね山村の方法にしたがい、すなわち全例に流動パラフィン加牛型三輪株死菌液にて感作を行い、ツ反応陽転後流動パラフィン加牛型三輪株生菌 1mg を経皮的に

両側肺内注射し感染せしめた。B群にはコーチゾン 1mg、C群にはコーチゾン 10mg を以後毎日皮下注射し 30日間実施した。用いたコーチゾンはメルク製コートンである。感染後毎週全例胸部レ線写真を撮影して経過を観察し、感染後5週ないし11週にて脱血死せしめ、肉眼の所見を検べ、空洞あるいは乾酪巣の塗抹検査、各臓器の組織培養を実施後型の如く固定し組織標本を作製して、H. E. 二重染色、ギッター染色、アニリン水フクシン液にて組織内菌染色を実施し、病理組織学的に検討した。

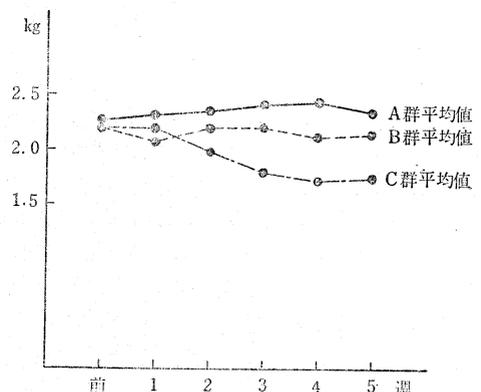
## III 実験成績

### (1) 胸部レ線所見

感染惹起後の肺内変化を胸部レ線写真で経過観察したところ、A群においては感染後3週にて明らかな透亮像を認める例が多く、B群においてもA群とほぼ同一の傾向が認められたが、C群においては4週を経過しても明らかな透亮像を認めるのはなかつた。

### (2) 体重の変化(表1)

表1 体重表



A群およびB群では体重の変動は少なかつたが、C群ではコーチゾン注射中体重の減少が著明であつた。

### (3) 肉眼的所見(表2)

A群では7例全例に空洞形成をみた。そのうち3例の空洞壁の一部が變状にふくれ上つているのが認められた。

表2 肉眼的所見

実験群	番号	コーチゾン量	空洞数	空洞の大きさ (mm)	空洞形成率
A	1		1	20×18	7/7
	2		2	7×4 35×30	
	3		1	8×5	
	4		1	27×21	
	5		2	18×15 16×14	
	6		2	27×25 22×20	
	7		2	30×25 30×20	
B	8	1mg	2	8×7 6×2	7/7
	9	"	2	12×10 10×7	
	10	"	2	19×18 18×17	
	11	"	1	22×20	
	12	"	1	22×18	
	13	"	1	9×4	
	14	"	1	25×22	
C	15	10mg			2/7
	16	"			
	17	"			
	18	"	2	20×17 20×20	
	19	"			
	20	"			
	21	"	1	15×11	

表3 病理組織学的所見

実験群	番号	壊死層		肉芽層		周辺層			
		細崩壊	多白血球核	類上皮細胞	嗜銀線	嗜銀線	嗜銀線	嗜銀線	
A	1	+++	+++	++	++	++	++	+	+
	2	++	+++	++	++	++	++	+	+
	3	++	+++	++	++	++	++	+	+
	4	++	+	++	++	++	++	+	±
	5	+++	+++	+++	++	++	++	++	++
	6	++	+++	+++	+	+++	+	+	-
	7	++	++	+++	+	+++	+	+	+
B	8	++	+++	+++	++	++	++	+	++
	9	+++	++	++	+	+++	++	+	-
	10	++	++	++	+	+++	++	+	++
	11	+++	++	++	±	+++	++	++	++
	12	+++	+	++	++	+++	+++	++	++
	13	++	++	++	++	+++	++	+	++
	14	++	++	++	++	+++	++	+	-
C	15	+++	+	+	+	++	+	+	++
	16	+++	+	+	±	+++	+	+	++
	17	+++	+	+	±	++	++	+	++
	18	+++	++	+++	±	++	+	+	++
	19	+++	++	++	+	++	++	+	++
	20	+	+	+	+	++	+	+	++
	21	++	+	++	+	+++	++	+	++

B群はA群と同様に全例に空洞が認められた。その大きさや壁の厚さはA群のそれとほぼ同程度であつたが、空洞内容は全般にA群より少ないようであつた。

C群では2例に空洞が認められたが、その性状はA、B群のそれらと著しい差異はない。5例は空洞形成が認められず、肉眼的には乾酪化巣を中心としてその周囲に肺炎性変化のみられた例が多いようであつた。

(4) 病理組織学的所見および組織内菌所見 (表3および表4)

壊死層における細胞崩壊の程度はA群とB群とでは大差ないが、C群は高度である。A群の壊死物質は大部分排除せられて、一部の空洞では誘導気管支からの上皮形成がみられるところもある。B群の壊死層には外側の肉芽層との間に、エオジンに一樣に染まる乾酪化層と思われる部分が僅かに存在する。続いてその外側に単核円形細胞の多数の浸潤が認められる。C群の壊死層は小範囲

であるが乾酪化の傾向が強く、中央の細胞崩壊部を乾酪化部がとり囲んでいる像が多くみられる。その外側には多数の細胞浸潤があつて増殖性傾向は少ない。A群の空洞壁には嗜銀線維の増生著しく、膠原線維の出現もある。B群の嗜銀線維はA群とほぼ同程度であるが、膠原線維は全般にやや少ない。C群では嗜銀線維少なく、一部壊死部へ入りこんでいる。膠原線維は極めて貧弱である。

壊死層における結核菌はA群では多い例もあるが全般に少なく、B群にやや多く、C群において多数であつた。肉芽層、周局炎層には全例に極めて少なかつた。

(5) 組織培養成績

全実験動物の肝臓脾臓腎臓について組織培養を実施し、菌の肺外臓器への撒布状況を検べたが、菌陽性を示したものは各群2例ずつの少数例で、各群の間に特別の差異を認めなかつた。

IV 考 案

コーチゾン無投与のA群では、肺内感染惹起後強いアレルギー性反応のため著しい滲出機転がおこり、続いて広範囲の壊死が生じ、この壊死部が極めてよく融解排

表4 結核菌所見

実験群	番号	結核菌所見		
		壊死層	核肉芽層	菌周辺層
A	1	卅	±	±
	2	卅	+	±
	3	+	±	±
	4	+	±	±
	5	卅	+	±
	6	±	±	±
	7	±	±	±
B	8	+	±	±
	9	卅	±	±
	10	卅	±	±
	11	卅	±	±
	12	卅	±	±
	13	卅	±	±
	14	卅	±	±
C	15	卅	±	卅
	16	卅	+	±
	17	卅	+	+
	18	卅	±	+
	19	卅	+	±
	20	卅	±	±
	21	±	±	±

除されて空洞を形成してくるのである。その空洞壁には肉芽の形成がみられ線維形成も著明である。しかし壊死部には完全に乾酪化している部分は極めて少ないようである。またコルチゾン少量投与のB群ではコルチゾンの作用が充分でないためであろうか、対照のA群とはほぼ同様に空洞を生じている。しかし壊死層には肉芽層との間に乾酪化部が認められる。壊死物質の排除はA群に比較すると全般的にやや少ないようである。コルチゾン大量投与のC群では、コルチゾンの抗炎症抗アレルギー作用が充分に働き、感染惹起後の強いアレルギー性反応による初期滲出機転が抑制され、血管の透過性の減退、白血球の遊出が少なく、続いておこる炎症性細胞反応も抑制されるため、壊死の範囲は小さくて融合して大きな壊死を生ずる傾向はみられないようである。しかし壊死の範囲は小さくても、その程度は強く完全な乾酪化に至っている。さらに肉芽形成、線維形成弱く分割化の傾向は少ない。これらの点から壊死層における酵素活性が阻止されて軟化融解に至らなかつたのではないかと考えられるが、軟化融解機転についてはなお不明な点が多く今後さらに検討を要するところである。

コルチゾン大量投与群では、洞化がみられなくても壊

死層に菌はむしろ多く存在する。さらに壊死層は点在し病巣の性状は滲出性を示し増殖性傾向は少ない。したがってコルチゾン投与中止後、日時が経過すれば病巣の進展が起きうることも予想せられる。

また実験的結核性空洞形成に ACTH を投与した三島の成績と反する結果となつているが、この原因は実験条件の不一致とくに用いたホルモンの量的差異に基くものと思われる。氏の用いた ACTH は週2回 5mg宛であり、われわれの用いたコルチゾン 10mg 毎日に比すると少量であり、われわれのコルチゾン 1mg 毎日では容易に空洞が生じたことと併わせ考察すると、量的要素が主要因子と推定される。

## V 結 論

(1) コルチゾンを大量投与すると実験的空洞形成は著しく妨げられた。

(2) コルチゾン少量投与では対照と同様に全例に空洞形成をみた。

(3) 壊死層の範囲は対照群が最も大きく、コルチゾン大量投与群は小さい。しかし壊死層における乾酪化の程度は、コルチゾン大量投与群に最も強い。

(4) 結核菌はコルチゾン大量投与群に最も多く認められた。

本研究は厚生省研究助成費によつたもので、その要旨は日本結核病学会東海地方学会第13回総会において発表した。

## 文 献

- Spain, D. M., and Molomut, N. : Am. Rev. Tuberc., 62 : 337, 1950.
- Bloch, R. G., Vennesland, K., and Gurney, C. : J. Lab. & Clin. Med., 38 : 133, 1951.
- Michael, M. Jr., Cummings, M. M., and Bloom, W.L. : Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 75 : 613, 1950.
- Cummings, M.M., Hudgins, P.C., Whorton, M. C., and Sheldon, W.H. : Am. Rev. Tuberc., 65 : 596, 1952.
- American Trudeau Society : Am. Rev. Tuberc., 61 : 254, 1952.
- Weimer, H. E., Boak, R. A., Bogan, E., Drusch, H.E., Miller, J. N., Moshin, J. R., and Carpenter, C.M. : Am. Rev. Tuberc., 68 : 1, 1953.
- Karlson, A.G., and Gainer, J. H. : Dis. of Chest, 20 : 469, 1951.
- Le Maister, C., and Tompsett, R. :

- Am. Rev. Tuberc., 64 : 295, 1951.
- 9) 山村他 : 結核, 29 : 143~146, 昭29.
- 10) 木村他 : 結核, 32 : 356~359, 昭32.

- 11) 山口他 : 結核, 32 : 453, 昭32.
- 12) 三島 : 結核, 30 : 530~537, 昭30.