

BCG による Koch 現象に及ぼす数種薬物の影響に関する研究

第 3 報 Prednisolone の 影 響 に つ い て

吉 野 貴 正

伝染病研究所臨床研究部 (部長 北本 治教授)

受 付 昭和 33 年 10 月 9 日

緒 言

ACTH, Cortisone が Hench, Kendall らにより臨床的に応用されリウマチ性疾患に卓効が認められて以来, 実験的研究はさらに多くの発展を遂げた。1954 年 Herzog らにより Delta Cortisone ならびに Delta hydrocortisone すなわち Prednisone および Prednisolone が合成され, 抗リウマチ性, 抗炎症性効果は Cortisone よりも 3~5 倍強力といわれ, しかも副作用の発現が少なく, したがって長期使用することが可能となつた。この新合成ホルモンも多種多様の疾患に試みられ, とくに感染症に対し抗菌剤の併用により種々の疾患に奏効することが報告され, また結核症に対しても化学療法剤と併用してその効果が検討されており, われわれも滲出性の肋膜炎, 外科手術後の滲出液のごとき滲出性の漿液膜結核, 結核性髄膜炎, 新鮮な肺病巣に対して好影響を得たことを報告した¹⁾。

今回は, BCG 接種による Koch 現象に対する Prednisolone の影響を検し, 前報²⁾の Cortisone にみられた抑制効果と比較した。

実験材料および実験方法

300~400 g の腹白のモルモット 25 匹についてツ反応陰性なることを確かめ, 人型結核菌 H₃₇Rv 株を用いて感作し, 約 1 カ月後ツ反応の陽性転化を確かめたのち, BCG 0.5 mg (0.2 cc) を腹部正中線の両側皮内に接種した。

無処置 対照群 : No. 1~No. 12

Prednisolone 処置群 : No. 13~No. 25

両群において体重がなるべく釣り合うようにモルモットを分けた。Prednisolone は BCG 接種の 1 週間前より使用しさらに 14 日間使用を続けた。すなわち第 2 群に Prednisolone 1 mg 宛毎日水性懸濁液としビニール管を用いてモルモットの胃内に注入した。すなわちある程度抗体のでき上つたと思われる時期に BCG 接種による Koch 現象を起させ, それに対する Prednisolone の影響を検査した。以上を要約すれば表 1 のごとくになる。

表 1 実験方法

期 間	← (1 カ月) → (1 週間) → (2 週間) →			
	ツ 反 応	H ₃₇ Rv 株 に て 感 作	ツ 反 応	B C G 接 種 反 応 観 察
第 1 群	(No. 1 ~ No. 12)			無 処 置 (対 照)
第 2 群	(No. 13 ~ No. 25)			Prednisolone 毎日 1mg 胃内注入

実験成績

モルモット 25 匹に人型結核菌 H₃₇Rv 株を接種後約 1 カ月ですべてツ反応が陽転した。ついで BCG を接種し翌日より局所の変化を観察した。左右 2 カ所のうち強い変化の方を記載した。

第 1 群すなわち無処置 (対照) 群における局所の変化を表 2 に示した。第 1 日目に 10 mm 以上の反応を示したものの 2 例 (No. 1, 5) で中心に出血せる硬結 1 例 (No. 4) あり, 第 2 日目に 10 mm 以上の反応を示したものの 3 例 (No. 2, 5, 6) でそのうち, 出血せる硬結 1 例 (No. 5) で, 潰瘍形成を示したものは第 7 日目に 2 例 (No. 4, 10) 第 10 日目に 6 例 (No. 1, 2, 3, 5, 11, 12) 計 8 例あつた。

第 2 群すなわち Prednisolone 処置群における局所の変化を表 3 に示した。すなわち第 1, 2 日目に 10 mm 以上の強い反応を示したものはなく一般に対照群に比し反応は軽度で潰瘍形成にまで進んだものは第 7 日目に 2 例 (No. 6, 24) 第 10 日目に 1 例 (No. 20) 計 3 例であつた。

総括ならびに考案

前報において私はモルモットに人型結核菌を接種し約 1 カ月後ツ反応の陽転を確認してからこれに BCG 接種による Koch 現象を起させた場合, この反応が Cortisone 処置により, すなわち BCG 接種 1 週間前よ

表 2 対 照 群

番号	経過 日数 ツ反応	1日	2日	4日	7日	10日	14日
1	12 × 12	11 × 11	8 × 8	6 × 6	6 × 6	6 × 6	3 × 3
2	13 × 13	8 × 8	10 × 10	10 × 10	8 × 8	8 × 8	5 × 5
3	14 × 14	8 × 8	8 × 8	8 × 8	7 × 7	7 × 7	5 × 5
4	10 × 10	8 × 8	8 × 8	8 × 8	8 × 8	8 × 8	4 × 4
5	22 × 22	10 × 10	10 × 10	9 × 9	9 × 9	8 × 8	4 × 4
6	15 × 15	9 × 9	10 × 10	9 × 9	8 × 8	7 × 7	4 × 4
7	12 × 12	6 × 6	7 × 7	7 × 7	6 × 6	6 × 6	3 × 3
8	12 × 12	6 × 6	6 × 6	6 × 6	6 × 6	5 × 5	3 × 3
9	10 × 10	6 × 6	3 × 3	3 × 3	4 × 4	3 × 3	—
10	8 × 8	8 × 8	8 × 8	8 × 8	8 × 8	8 × 8	4 × 4
11	13 × 13	7 × 7	6 × 6	5 × 5	6 × 6	6 × 6	5 × 5
12	10 × 10	6 × 6	6 × 6	6 × 6	7 × 7	6 × 6	3 × 3

○硬結 ●強度の発赤硬結 ●出血せる硬結 ▲膿瘍または膿瘍
●潰瘍 □膿皮 ×瘻痕 数字は反応の大きさをmmで示す

り Cortisone 5 mg 宛毎日皮下注射しさらに 2 週間続けると対照に比し反応が弱く現われることを報告した。

その後、副腎皮質ホルモン製剤も漸次改良されて最近では Delta cortisone ならびに Delta hydrocortisone すなわち Prednisone および Prednisolone が登場し、その抗炎症作用は Cortisone の 3～5 倍強く、しかも副作用が少なく、臨床上結核の治療においても種々の検討がなされるようになった。すなわちこの Delta 型 Cortisone を肺結核ないし肋膜炎、髄膜炎等に使用した成績は、外国においては Handley³⁾, Reale⁴⁾, Verbeke⁵⁾, Petruccioli⁶⁾, Béthoux⁷⁾, Bergsmann⁸⁾, Favez⁹⁾, Besta¹¹⁾, Research Committee of the Tub. Soc. of Scotland¹²⁾, Shubin¹³⁾ らの報告があり、またわが国においても篠原¹⁴⁾ 15), 北本¹⁾ 16), 青木¹⁷⁾, 砂原¹⁸⁾, 田中¹⁹⁾, 河盛²⁰⁾, 高橋²¹⁾, 徳久²²⁾ らの報告があり、最近ますます臨床上の検討が盛んになりつつある。

しかしながら Prednisone あるいは Prednisolone の結核感染における抗炎症作用、抗アレルギー作用に関する基礎的実験に乏しく、その作用機序についてはまだ必ずしも満足すべき段階にいたっていない状況である。

ここにおいて私は前報における Cortisone 使用の実験とほとんど同じ実験条件で Prednisolone の 1 mg 宛毎日経口投与の場合の Koch 現象に及ぼす影響について検討した。

すなわち Prednisolone で処置した群においては対照群に比し反応は軽度でしかも潰瘍形成まで認めたものは

表 3 Prednisolone 処置群

番号	経過 日数 ツ反応	1日	2日	4日	7日	10日	14日
13	16 × 16	3 × 3	5 × 5	6 × 6	6 × 6	5 × 5	2 × 2
14	22 × 22	5 × 5	7 × 7	7 × 7	7 × 7	6 × 6	3 × 3
15	15 × 15	8 × 8	8 × 8	7 × 7	5 × 5	4 × 4	3 × 3
16	20 × 20	8 × 8	7 × 7	6 × 6	6 × 6	6 × 6	2 × 2
17	18 × 18	8 × 8	7 × 7	6 × 6	6 × 6	5 × 5	2 × 2
18	13 × 13	5 × 5	6 × 6	7 × 7	7 × 7	6 × 6	4 × 4
19	17 × 17	4 × 4	4 × 4	4 × 4	4 × 4	4 × 4	3 × 3
20	14 × 14	3 × 3	3 × 3	4 × 4	5 × 5	5 × 5	4 × 4
21	18 × 18	4 × 4	4 × 4	6 × 6	7 × 7	5 × 5	2 × 2
22	13 × 13	3 × 3	4 × 4	4 × 4	5 × 5	4 × 4	3 × 3
23	17 × 17	4 × 4	6 × 6	6 × 6	7 × 7	6 × 6	4 × 4
24	18 × 18	4 × 4	6 × 6	6 × 6	6 × 6	4 × 4	2 × 2
25	18 × 18	8 × 8	8 × 8	8 × 8	7 × 7	5 × 5	2 × 2

対照群の 8 例に比し Prednisolone 群は 3 例であつた。Prednisolone の投与量、投与期間等により若干反応の様相が異なるものと思われるが、私の施行した実験条件では 5 倍量の Cortisone 皮下注射のさいにみられた抑制効果とほぼ同等の効果が観察された。

結 論

Prednisolone を使用し、結核モルモットにおける BCG 接種による Koch 現象に及ぼす影響について観察し抑制効果のあることを認めた。

Prednisolone (経口投与) は Cortisone (皮下注射) の約 5 倍量ではほぼ同等の抑制作用を示した。

終りに御懇切なる御指導ならびに御校閲を賜つた恩師北本教授、また御援助を戴いた福原博士に深謝します。

本論文の要旨は第 33 回日本結核病学会に発表した。

文 献

- 1) 北本 他：診断と治療，46：119，昭33。
- 2) 吉野：結核，33：269，昭33。
- 3) Handley, A.E. : South African M.J., 30 : 605, 1956.
- 4) Reale, M. et al. : Minerva Med., 47 : 1764, 1956.
- 5) Verbeke, R. et al. : Acta med. belg., 47 : 439, 1956.

- 6) Petruccioli, L. et al. : Ann. med. Sondalo, 4 : 366, 1956.
- 7) Béthoux, L. et al. : Rev. de la tub. rc., 21 : 289, 1957.
- 8) Bergsmann, O. et al. : Wien. Zschr. Inn. Med., 38 : 257, 1957.
- 9) Favez, G. et al. : Schweiz. Med. Wschr., 86 : 843, 1956.
- 10) Favez, G. et al. : Dis. Chest, 32 : 70, 1957.
- 11) Besta, B. et al. : Minerva Med., 48 : 621, 1957.
- 12) Research Committee of the Tub. Soc. of Scotland, Brit. Med. J., 2 : 1131, 1957.
- 13) Shubin, H. et al. : Dis. Chest, 34 : 138, 1958.
- 14) 篠原 : 日本医師会雑誌, 37 : 159, 昭32.
- 15) 篠原 : 日本臨牀結核, 16 : 676, 昭32.
- 16) 北本 他 : 最新医学, 13 : 171, 昭33.
- 17) 青木 他 : 胸部疾患, 2 : 1, 昭33.
- 18) 砂原 : 最新医学, 13 : 39, 昭33.
- 19) 田中 他 : 日本臨牀結核, 17 : 194, 昭33.
- 20) 河盛 : 診療, 11 : 517, 昭33.
- 21) 高橋 他 : 呼吸器診療, 13 : 669, 昭33.
- 22) 徳久 : 呼吸器診療, 13 : 665, 昭33.