

# 実験的結核症に対するコルチコステロイドの影響

## 第 I 編 マウス実験的結核症に及ぼす影響

青 木 正 和

結核予防会結核研究所 (所長 隈部英雄)

受 付 昭 和 35 年 11 月 24 日

### I 緒 言

1949 年 Hench ら<sup>1)</sup> によつてリウマチ性疾患に対する cortisone の著しい効果が報じられて以来, cortisone は多くの疾患に試みられてきた。結核症もその例外ではなかつたが, はじめ単独使用により悪化を招いた例が多く, また他疾患に対する治療のさい合併する結核症の悪化をみた例も多かつたため, 1952 年 5 月には American Trudeau Society<sup>2)</sup> から「cortisone, ACTH は活動性または非活動性と思われる結核症の重大な悪化を招くことがある」から, その使用にあつては慎重な注意が必要であると声明されたことは周知のことである。しかし, 抗結核剤を併用しながらの cortisone 治療は危険でないのみか, むしろよい効果を得るといふ報告も早くからみられ, とくに最近 Even<sup>3)</sup> らのフランス学派の広汎な研究により再び注目をひくにいたつている。わが国でも篠原<sup>4)</sup> は早くから研究を行つており, われわれも臨床成績の一部をすでに報告<sup>5) 6)</sup> した。しかしながら, 結核症の cortisone 併用療法は砂原<sup>7)</sup> も述べているように, いわば臨床成績の累積に支えられて経験的に普及しつつあるように思われ, 現在なお多くの疑問を残している。

一方, 実験的結核症に対する cortisone の影響についても, Spain ら<sup>8)</sup> が海猿で, Hart ら<sup>9)</sup> がマウスでその悪化を報じて以来, きわめて多くの報告がみられている。その研究はあるいは単独投与時の悪化機転の解明, あるいは化療剤との併用時の治療効果の検討, さらに体質ないしホルモンと結核症との関係や炎症論的観点よりの研究など多岐にわたり詳細に行われているのであるが, ここでもその成績は一致をみられず幾多の疑問の点を残している。これは 1 つには動物の種類, 接種菌の菌株, ホルモン投与量などの実験条件の差によることであり, また検索方法の差にもとづくものと考えられるのであるが, 現在まで系統的な実験報告はほとんどみられない。そこで私はマウス, 海猿および家兎の 3 動物を用いて動物の種類による差に検討を加え, また肉眼的・組織学的・細菌学的検索をあわせ行つて実験成績の整理を試み, さらに化療剤との併用療法についても実験を行

つた。第 I 篇ではマウスの実験的結核症に対する cortisone の影響について報じ主としてその経時的变化について述べる。

### II 実験方法

1) 実験動物: 体重約 20 g の雑種白色成熟マウスの雄性動物のみを用いた。

2) 使用菌株および接種方法: 強毒人型菌 H<sub>37</sub>Rv (1% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 培地 12 日培養菌) の 0.01 mg (生菌単位 37×10<sup>8</sup>) を 0.1 cc の均等浮游液として尾静脈より静脈内に接種した。

3) 実験方式: 47 匹を次の 3 群に分けた。

〔A群〕 対照群; 20 匹, 菌接種後放置して経過を観察し, かつ剖検に供した。

〔B群〕 cortisone 群; 20 匹, cortisone は cortisone acetate (The Upjohn Comp) を用い, 菌接種前日よりその 0.2 mg を 0.1 cc 中に含有せしめて背部皮下に注射した。第 2 週より 0.1 mg に減じ剖検または死亡まで連日投与を行つた。

〔C群〕 5 週放置後 cortisone 投与群; 7 匹, 菌接種後 5 週間放置し, 第 6 週より B 群と同方法で cortisone の投与を行つた。

4) 観察方法: 毎週 1 回全動物の体重測定を行うとともに全身状態を観察し, A, B 群については菌接種後 3 日, 1 週, 3 週, 5 週に剖検を行い, 途中死亡した動物についても剖検および臓器内結核菌の定量培養を行つた。C 群では治療開始後 3 日, 1 週, 3 週, 5 週に剖検を行い, 同時に対照である A 群の剖検も行つた。剖検時には内臓所見の観察を行うとともに, 脾および副腎の重量測定を行い, 肺および肝の結核菌定量培養を行つた。組織学的所見は肺, 肝, 脾および副腎の各臓器について HE 染色, 鍍銀染色および結核菌染色を行つて観察した。

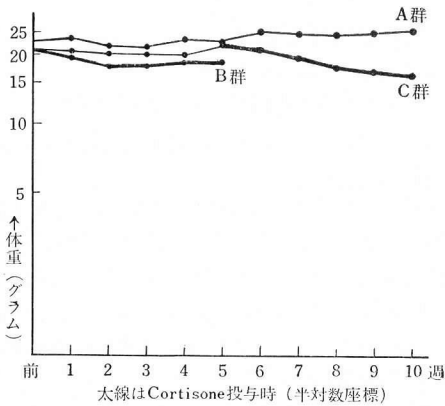
### III 実験成績

1) 体重の変動

図 1 にみるごとく, 対照群では第 2, 3 週に軽度減少をみるのみで上昇傾向をたどるのに反し, cortisone 投

与群は第1週より徐々に体重の減少をみた。(B群で第3週以後平均体重曲線が上昇しているのは、体重減少の著しい動物が死亡したためである。

図1 各群別平均体重曲線



2) 経過の観察

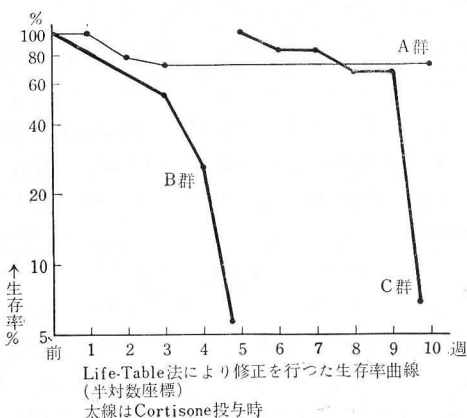
〔A群〕 全期間を通じての死亡は20匹中4匹で、第2週に下痢により3匹、第3週にも1匹の死亡をみたほかは元気よく著変を認めなかった。

〔B群〕 第1週に3匹死亡し、残りも約半数では運動不活発で元気がなく、第2週より前述のごとく cortisone 投与量を 0.1 mg としたが、第2, 3週にも2匹ずつ死亡、第4週より急速に弱り、ほとんど運動を行わぬようになって、第5週で全例死亡した。

〔C群〕 cortisone 投与前は対照と同じく元気だったが、投与第3週より弱まり、第5週になると毛並不ぞろいとなり、うずくまるようになって死亡した。全期間を通じての死亡は7匹中3匹であった。

各群別の生存率曲線を Life-Table 法による修正を行って画くと図2のごとくである。cortisone 投与により死亡が増え、第4週より急激に死亡率増加し第5週で全例死亡した。

図2 各群別生存率曲線



3) 剖検時の肉眼的所見

〔A群〕 感染後第3日および第1週では、脾の著明な腫大充血のほか肉眼的に異常を認めない。

第3週では1匹で肺にきわめて小さい灰白色の結節を認めたほかは、脾の腫大、充血をみるのみである。

第5週ではいずれも肺に粟粒大の灰白色の結節の撒布をみるが、肝は病変を認めず、脾も腫大、充血をみるのみで結節を認めない。

第8週、第10週でも第5週とほぼ同様である。

〔B群〕 感染後第3日では3匹中1匹に肺に灰白色非限局性(非結核性)の肺炎巣をみるほか、肺、肝に異常なし。脾は対照に比し著しく縮小している。

第1週では3匹中1匹の肺に淡黄灰白色非限局性(非結核性)の肺炎巣をみたほかは肺に異常を認めない。肝では1匹に帯黄白色のややもり上つた粟粒大の病巣(非結核性)数ヶをみる。なお、第5日および第12日死亡動物で肝全葉の貧血性硬化性の萎縮を認めた。脾は対照に比して著明に縮小しているが病変は認めない。

第3週では3匹中2匹に肺にきわめて小さい結節をわずかに認め、他の1匹では黄色の色調の強い肺炎巣(非結核性)を認めた。肝は肉眼的に異常なく、脾は縮小を認めた。

第5週に死亡した動物では、対照動物の結節よりはるかに大きい小豆大に及ぶ帯黄白色のもり上つた病巣が全肺に撒布しており、病巣間は充血強く開胸時にも虚脱しない(図3)。肝は全例異常なく、脾には萎縮がみられる。



図3 右: cortisone 投与5週動物の肺と脾  
左: 対照群の肺と脾  
cortisone 投与動物の肺病巣は著しく大きい。脾は対照よりはるかに小さい

〔C群〕 感染第5週(治療開始第3日)では脾の萎縮をみるほか、対照群と同じである。

第6週では肺は対照に比してやや大きい結節をみる。肝、脾に病変を認めず脾はこの例でも萎縮している。

第8週の1例では肺全体に小豆大に及ぶ淡黄白色の

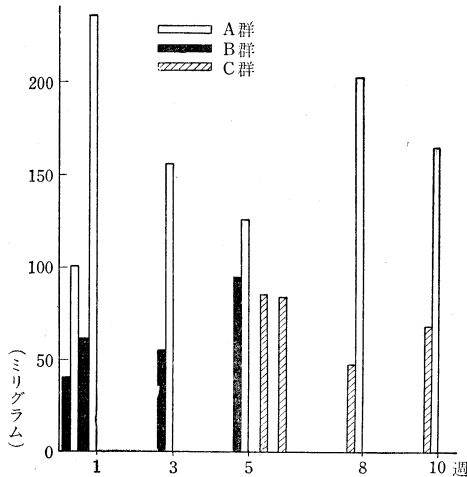
病巣が密に撒布し、他例も対照に比し肺病巣は大きい。肝は肉眼的に異常なく、脾は縮小している。

第10週ではB群第5週動物と同じく、小豆大に及ぶ病巣が密に全肺に撒布し、病巣間は充血し開胸時虚脱をみない。肝、脾には病変を認めず、脾は小さい。

各群別剖検日別の平均脾重量を示すと図4のごとく cortisone 投与動物では著しく軽かつた。

副腎は cortisone 投与1週後よりやや重量が軽く、以後さらに徐々に減少をみた。

図4 各群別平均脾重量



#### 4) 組織学的所見

〔A群〕(1) 肝：第3日では白血球、単球の小集団がわずかに散在するが、結核菌は発見しがたい。

第1週になると細胞集団は数と大きさを増し、その中に類上皮細胞もわずかに形成されている。菌はわずかに発見されるが多くない。

第3週で類上皮細胞結節が多数出現し、結核菌もかなり発見される。

第5週では類上皮細胞結節の周辺には小円形細胞の多いものが多い。結節の数は第3週とほぼ同じであるが幾分小さい傾向がある。結核菌は少ない。また Glisson 氏鞘の円形細胞浸潤が著しいところがある。

第8週は第5週とほぼ同様であるが、結節の数は少なくなり大きさも小さくなってきている。結核菌も少ない。Glisson 氏鞘の細胞浸潤の著明なところがある。

第10週では類上皮細胞結節はますます減少し、大きさも小さくなってきている。結核菌も少ない。多くは萎縮した類上皮細胞数々の集合にすぎず、周辺の小円形細胞もあまり多くない。

(2) 脾：第3日では脾髄の充血が著明である以外にはほとんど変化がみられない。

第1週では主としてリンパ濾胞の中にわずかに類上

皮細胞の繁殖がみられ、中に白血球を混ざる。結核菌は見出しがたい。脾髄は細胞に豊む。

第3週で主としてリンパ濾胞の中に類上皮細胞集団がかなり多数みられる。この類上皮細胞には結核菌は容易に発見される。

第5週では結核結節は脾リンパ濾胞中に小さく、その数も少ない。脾髄の細胞増殖は著明である。

第8週では類上皮細胞結節はますます少なくなり萎縮性である。定型的類上皮細胞結節を見出せない例もある。結核菌も少ない。

第10週では第8週とほぼ同様である。脾濾胞萎縮の傾向はみられず、脾髄は充血し細胞に豊む。

(3) 肺：第3日、第1週ではほとんど変化がない。

第3週でわずかにいわゆる foam cell を伴つた、あるいは foam cell を伴わない結核結節が形成されている。結核菌はかなり見出される。

第5週では結核結節は大きさを増し foam cell も多くなっている。結核菌も増加してきている。

第8週では結核結節は数を増し、大きさも大きくなり結核菌も増加してきているが、壊死は見出されない。

第10週も第8週とほぼ同様である。結節はやや大きくなってきている。foam cell はますます増加してきているが、壊死はみられず線維増殖もみられない。

〔B群〕(1) 肝：第3日では対照群とほとんど同じ。

第1週では第3日とほとんど同じであるが、まれに星芒細胞中に結核菌が貪食されたところあり、この周辺には細胞反応はない。1例では非限局性の壊死巣が散在しているものがあつた。これは周辺に白血球、単球の浸潤をみるか結核菌はきわめてまれにみられるにすぎない。

第3週では類上皮細胞結節の出現をみるが、対照群に比しやや小さく、数も少ない。結核菌は対照群より多く見出される。

第5週では結核結節は対照よりずつと少なく、また、あつても萎縮性の類上皮細胞が粗に数々存在するという程度である。しかしその中の結核菌はかなり多い。

(2) 脾：第3日では著変なし。対照のごとき脾髄の充血はみられない。

第1週ではリンパ濾胞はやや萎縮の傾向あり。濾胞中の細網細胞に結核菌がわずかにみられるものあり。脾髄の細胞は対照に比して少ない。

第3週ではリンパ濾胞萎縮し、その中对照群よりずつと小さい類上皮細胞結節が数も対照より少なく見出される。しかし結核菌は結節の中にはもちろん、ほとんど類上皮細胞反応のないと思われるリンパ濾胞の細網細胞中にもみられる。

第5週ではリンパ濾胞は非常に萎縮性で、脾髄は粗

で細胞が少ない。濾胞中には結核結節はほとんどみられぬが、ところどころに粗なところがあり、ここの細網細胞内には結核菌が見出される。

(3) 肺：第3日および第1週では異常なし。

第3週では対照群のような結核結節はみられない。小円形細胞が少しあるところもあるが、結核菌はみられぬ。1例で気管支周囲炎強く、また周囲の肺胞中に白血球、組織球ないし肺胞壁細胞の浸潤が強いところもあるが、どこにも結核菌を見出されない。

第5週ではかなり広汎な肺胞中に白血球の強く浸潤した病巣がみられ、その周辺は充血強く滲出もあり、中心には不規則な広汎な壊死巣がある。いずれの例でも同様な所見で、この部位には純培養をみるごとく多数の結核菌が増殖している。

〔C群〕(1) 肝：第5週 (cortisone 投与3日) 対照と同じ。

第8週では結核結節は対照群よりさらに少なく、その大きさも小さくなり、萎縮性の類上皮細胞数 $\times$ の集合にすぎなくなる。周辺の小円形細胞も多くない。にもかかわらず結核菌は多い。

第10週では結核結節はますます少なく、ほとんど見出せない。Glisson 氏鞘の細胞浸潤もみられない。

(2) 脾：第5週では脾髄の充血をみないほかは、対照群とあまり変らない。

第8週では脾髄は充血を認めず、細胞もやや粗である。リンパ濾胞もやや萎縮性である。結核結節は対照群よりさらに少なく小さいが、ほとんど類上皮細胞反応のないリンパ濾胞の細網細胞中にも結核菌を見出すことができる。

第10週では脾濾胞は著明に萎縮し、脾髄は粗で細胞は少ない。ほとんど結核結節は見出されず、結核菌も8週に比して少なくなっている。

(3) 肺：第5週は対照群とほぼ同じである。

第8週ではかなり広汎な壊死巣を中心にもち、その周辺に foam cell 小円形細胞などの浸潤巣、さらにそ

の外の肺胞中には滲出液に満たされた大きい病巣が密にみられる。壊死部および細胞浸潤部には結核菌がきわめて多く増殖し、さながら純培養をみるごとくである。気管支腔も壊死物質で満たされ、ここにも結核菌がきわめて多数認められる。

第10週も第8週とほとんど同じ所見である。

(4) 副腎：B、C群では cortisone 投与第1週より束状帯のやや狭小化を認める。第3週では束状帯の構造をなお認めることができるが、第5週ではこれがほとんど消失しているものもある。残つていても、明るい原形質をもつ細胞はなく、また網状帯には壊死がみられるものがある。

(5) 臓器内結核菌定量培養成績

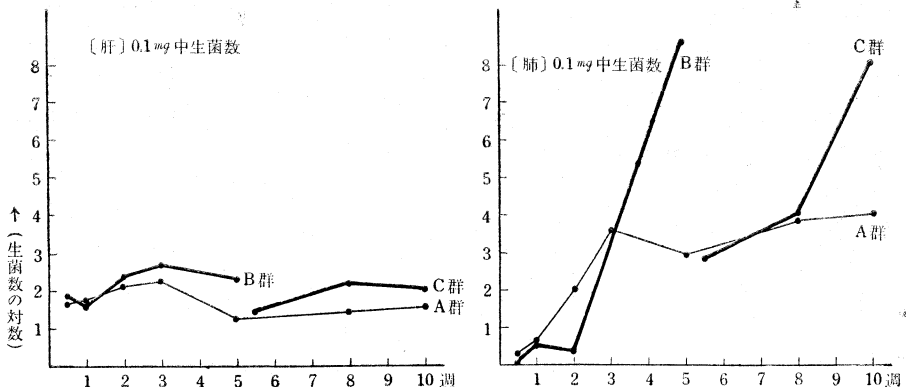
肺および肝の定量培養成績は図5のごとくである。対照群では第3日より第3週まで肝の菌数は次第に増加するが、第5週には減少をみ、以後ほぼ一定数を認める。cortisone 群も同様の経過をたどるが、第3週の菌数は対照に比して多く、以後も対照よりは多いが、徐々に減少の傾向をたどる。肺では対照群ではじめは肝より少ないが次第に増加し、第3週では肝よりかなり多く見だし、以後わずかに増加をみる。cortisone 投与群では第3週までは対照とほぼ同様であるが、以後爆発的な増加をみ、投与第5週では肺 0.1 mg 中  $10^8$  以上となる。感染後第5週より投与開始群もほぼ同様の傾向を示した。

#### IV 第1編の考案ならびに小括

マウスの実験的結核症が cortisone 投与によつて悪化をみることは、1950年に Hart and Ress<sup>9)</sup> によつて報告されて以来、いくつかの報告をみることができているが、経過を追つて組織学的、細菌学的観察を行つた報告はみられない。著者は経時的な変化、とくに組織学的変化に注目して観察を行い、次のごとき特徴を明らかにすることができた。これを列挙していきさかの考察を加えよう。

1) 実験的結核症の悪化；cortisone 投与動物では第2週より体重の減少をみ、死亡率も第4週より急速に

図5 肝および肺の臓器内結核菌数の推移



上昇して6週以内に肺病巣悪化のため全動物の死亡をみるにいたる。当実験で用いた cortisone 量は第1週 10 mg/kg, 以後 5 mg/kg で臨床的に用いる量の5ないし3倍量であったが、徳久<sup>10)</sup>は 0.8 mg/kg のプレドニソロンで悪化をみており、また、当実験のごとく cortisone 投与開始を感染前としても感染後第5週としても同様に悪化がみられ、Hart, Youmans<sup>11)</sup>, McCune<sup>12)</sup>, 近藤<sup>13)</sup>, 徳久らの報告にもみるごとく、実験動物にマウスを用いるかぎり cortisone 投与で悪化をみることはよく一致した所見である。

2) 細胞反応の減弱；組織学的に経過を追ってみると、結核結節の出現は対照に比してやや遅く、かつ貧弱であつて、対照群で脾、肝にもつとも著しく結核結節がみられる第3週でも cortisone 群ではその数は少なく、大きさも小さい。肺でも同様に、対照群で foam cell を伴う結核結節のみられる第3週には、ほとんど定型的な結節はみられない。第5週の肺では対照に比しはるかに大きい結節をみるが、これは次に述べる結核菌の著明な増殖の結果とみられ、病巣周辺では純培養のごとき菌増殖をみる部分、ただちにほぼ正常な肺組織に移行している点からも、細胞反応の減弱傾向をうかがうことができる。

3) 結核菌の増殖；cortisone 投与動物の貧弱な結核結節には、第3週以後肺、肝、脾いずれにおいても著しい結核菌の増殖をみる。とくに第5週の肺では著しい。組織学的にみて結核菌に対する反応が少なくなる反面、菌は組織にあまり反応を起すことなしに増殖するがごとき観が深かつた。

4) 脾、肝における治癒傾向；一般にマウス尾静脈より結核菌を静脈内に接種し、これを放置して観察すると、肺では3週ごろから結核結節を認めるようになり、以後きわめて徐々に菌の増殖および foam cell をもつ結節の増大をみる、これに反し、脾では早期よりその腫大、充血をみ、第3週には結核結節の数もきわめて多いが、それ以後は肺病巣の進展にもかかわらず逆に徐々に病変は少なくなり結核菌も減少してくる。肝でもほぼ同様の経過である。当実験においても対照群ではこの定型的経過をみる事ができたが、cortisone 投与群においても、第3週の肝、脾でかなり菌増殖をみたにもかかわらず、それ以後の治癒傾向を認めたことは注目される。Hart が微量菌感染マウスに cortisone を投与すると肺病巣のみの悪化をみると述べている成績と一致し、また、McCune の細菌学的成績ともよく一致するところである。組織学的には第3週にみられる脾、肝の結核結節は第5週以後では萎縮性となつてほとんどみられなくなる。しかもこの細胞内や細胞中中にはなおかなりの結核菌を認めるのであるが、第3週に比較すると減少を示している。この所見は、一方では菌の増殖が細胞反

応減弱の直接の結果でないことを示し、また一方では部分的に備わっているこれら臓器の治癒傾向が、菌の増殖ないし細胞反応減弱にもかかわらず失われなかつたことを示す所見として、興味をひくところである。

5) リンパ組織の萎縮；脾のリンパ濾胞の萎縮および脾髄の萎縮も早期から目立つ所見であつた。リンパ組織は抗体産生に関与するともいわれているが、現在なおその炎症反応に及ぼす影響については明らかでない。したがつて cortisone 投与によるリンパ組織萎縮の結核症に及ぼす意義も明らかになしえないが、もつとも早期からみられた組織学的所見として注目されるところである。

## V 第I編の結語

1) マウスの尾静脈より結核菌を接種し、第1週 10 mg/kg, 以後 5 mg/kg の cortisone の投与を行つて、実験的結核症に及ぼす cortisone の影響を観察した。

2) 体重は cortisone 投与第2週より減少をみ、死亡率も第4週より上昇し、全動物とも肺病巣の悪化のため6週以内に死亡した。cortisone の投与を感染後第5週に開始してもほぼ同様である。

3) cortisone 投与群では結核結節の出現は遅く、かつ貧弱であるが、この中の結核菌は対照に比して多く、とくに第5週以後の肺では著しい。

4) マウス実験的結核症の脾、肝にみられる第3週以後の自然治癒の傾向は、cortisone 投与によつても失われなかつた。

5) このほか、cortisone 投与群では脾のリンパ濾胞の萎縮、脾髄の細胞反応の減弱、副腎皮質の萎縮などの所見がみられた。

## 文 献

- 1) Hench, P.S. et al. : Proc. Staff Meet. Mayo Clinic, 24 : 181, 1949.
- 2) Steenken, W. (Chairman) : Am. Rev. Tbc., 66 : 257, 1952.
- 3) Even, R. et al. : Rev. tuberc., 19 : 1249, 1955.
- 4) 篠原研三 : 日結, 16 : 676, 昭32.
- 5) 青木正和 他 : 胸疾, 2 : 66, 昭33.
- 6) 青木正和 他 : 胸疾, 2 : 544, 昭33.
- 7) 砂原茂一 : ホと臨床, 5 : 1031, 昭32.
- 8) Spain, D.M. & Molomut, N. : Am. Rev. Tbc., 62 : 337, 1950.
- 9) Hart, P.D. & Ress, R.J.W. : Lancet, 259 : 391, 1950.
- 10) 徳久梯次郎 : 日結, 17 : 580, 昭33.
- 11) Youmans, G.P. & Youmans, A.S. : Am. Rev. Tbc., 69 : 790, 1954.
- 12) McCune, R.M. et al. : Trans. 15th Conf. Chem. Tbc., 289, 1956.
- 13) 近藤忠七 : 結核, 33 : 234, 昭33.