

実験的結核症に対するコルチコステロイドの影響

第 III 編 家兎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

実験的結核症に及ぼす cortisone の影響は実験に用いた動物の種の差によつて異なつてあらわれてくる。前報までに述べたごとく、マウスでは 5 mg/kg 程度の cortisone 投与で結核症の著しい悪化をみたのであるが、海狸では 50 mg/kg の投与でさえも、マウスでみたごとく著しい影響はみられない。このような動物の種による cortisone 感受性の相違は、感染症に対する cortisone の影響を実験的に追及するさいに注目されるのみならず、結核症を実験的に研究していくうえでも考慮すべきことと考えられる。そこで本編では、さらに家兎を用いて実験的結核症に対する cortisone の影響について観察を行い、あわせて第 I, II, III 編を総括して実験的結核症に対する cortisone 単独投与時の影響について考察した。

II 実験方法

1) 実験動物：ツ反陰性、体重約 2.5 kg の雄性成熟家兎 6 羽を用いた。

2) 使用菌株および接種方法：牛型強毒菌 Ravenel 株の冷凍乾燥菌 0.01 mg (生菌単位 79.2×10^8) を 0.5 cc の滅菌蒸留水均等浮游液として耳静脈より静脈内に接種した。

3) 実験方式：対照群および cortisone 群各 3 羽ずつの 2 群に分けた。cortisone 群には cortisone acetate (Merck-万有製) 10 mg を菌接種の日より毎日皮下に注射し、菌接種後 30 日の剖検日まで行つた。

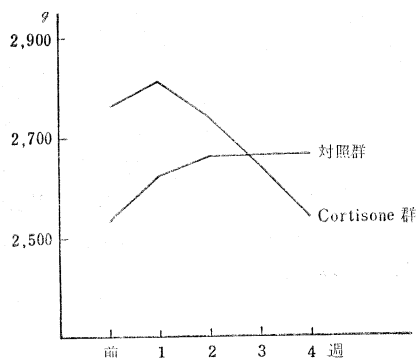
4) 観察方法：全動物につき毎週体重測定を行うとともに全身状態を観察し、感染後第 2, 3, 4 週には耳静脈より採血して血中結核菌の定量培養を行つた。剖検時には肉眼的所見の観察を行い、脾、副腎の重量測定、肺、肝、脾の結核菌定量培養を行つた。また、各臓器、リンパ腺について HE 染色、鍍銀染色、結核菌染色などを行つて組織学的所見を観察した。

III 実験成績

1) 経過の観察および体重の変動：対照群、cortisone 群ともに実験中死亡した動物はみなかった。対照群は経

過に異常をみず、体重の変動もほとんどみなかったが、cortisone 群では第 2 週より次第に体重の減少をみ、第 4 週より 3 羽中 2 羽は運動少なくなり急速に全身状態の衰弱をみた (図 1)。また、第 3 週にはツ反応を行つた。硬結は cortisone 群で軽度であつたが、硬結の広さは両群ともに約 28×28 mm 程度であつた。

図 1 各群平均体重曲線

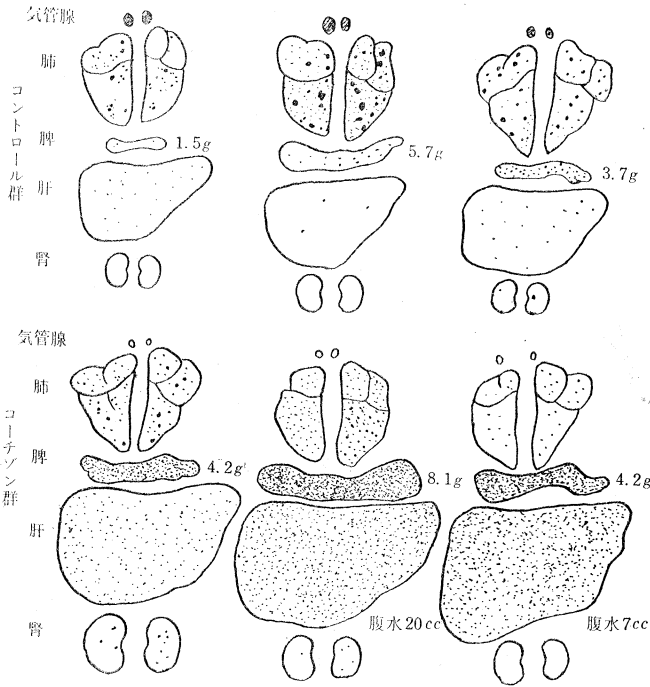


2) 血液内の結核菌定量培養：赤沈用テトラート 0.2 cc を入れた注射器で耳静脈より 1.8 cc 採血し、蒸溜水 4 cc を加えて溶血せしめ、3,000 回転 10 分の遠沈沈渣を培養した (培養成績はほぼ血液 1 cc 中の生菌数に相当する¹⁾)。その成績は表 1 のごとくである。対照では

表 1 血液内結核菌定量培養成績

感染後日数	対 照 群		cortisone 群	
	動物番号	結核菌数	動物番号	結核菌数
2 週	1	0	10	0
	2	0	11	1
	3	0	12	0
3 週	1	0	10	0
	2	0	11	26.3
	3	0	12	15.0
4 週	1	2	10	21.3
	2	0.3	11	1,500
	3	—	12	2,000

図 2



2, 3 週には血液中に菌を認めなかつたのに対し、cortisone 群では 2 週で 1 羽に、3 週では 2 羽に菌を認め、第 4 週ではきわめて多数の結核菌を血液中に証明することができた。

3) 剖検時肉眼的所見：その大要は図2のごとくである。

i) 対照群：肺には粟粒大より小豆大に及ぶ淡黄白色の中心部乾酪化した病巣撒布し、各動物とも気管腺の乾酪化を伴う腫脹を認める。脾は平均重量 3.6g で粟粒大結節を認める。肝にも結節をみるがその数は多くない。3 羽中 1 羽で腎に結節を認めた。副腎の平均重量は両側計で 530 mg であった。

ii) cortisone 群：肺の罹患度は対照群と著差ないが、結節は小さく対照群にみたごとき小豆大に及ぶ病巣はみられない。気管腺には肉眼的に結節はみられず、腫脹も対照に比してはるかに軽度である。脾はきわめて小さい結節の無数の撒布をみ、平均重量も 5.5g で対照群より重い。肝も同様できわめて小さい結節の密な撒布をみ、肝臓色を失って黄色が強い。1 羽では 20 cc、他の 1 羽では 7 cc の腹水の貯溜をみた。2 羽では腎にも結節を認めた。副腎の平均重量は 600 mg であった。

4) 組織学的所見：

i) 対照群：

〔肺〕中心に壊死をもつ典型的結核結節を認める。一部好銀線維の軽度増殖をみる結節もあるが、多くは繁殖性で、結核菌は中心壊死部およびその周辺に少数みるの

みである。

〔肝〕主として小葉間結合織内に壊死のない小さい結核結節を少数認める。主として繁殖性で結核菌はほとんど見出されない。

〔脾〕壊死を伴う集合または孤立性繁殖性の結核結節をかなり認める。

〔腎〕異常を認めない。

〔気管腺〕中心にかなりの壊死をもつ孤立性および集合結核結節を認める。結節周辺部にわずかの格子線維を認めるものもあるが大部分繁殖性で結核菌は多くない。

〔副腎〕皮質束状帯は肥大し球状帯は明らかでない。束状帯表層部には大きな脂肪顆粒が充満しており、深層に向かって顆粒は少なくなる。

〔脳下垂体・甲状腺・性腺〕いずれも結核結節を認めず異常もみない。

ii) cortisone 群：

〔肺〕結核結節は対照群に比して小さく、小円細胞、類上皮細胞ともに著明に少な

い。壊死は対照より大きく強く、結節のほとんど全体が壊死に陥いつているごとき観を呈する。格子線維はほとんど認められない。壊死部にはきわめて多数の結核菌の増殖を認め、まだ壊死に陥いつていない壊死周辺にわずかにある類上皮細胞内にも著しい菌増殖をみ、菌の限局化も対照に比してはるかに劣っている。また、対照群の気管支および動脈付近にみられた肺内のいわゆるリンパ組織はほとんどみられず、あつてもきわめて貧弱なものであった。

〔肝〕壊死を伴う小さい結核結節をきわめて多数認める。結節は小葉間結合織内のみならず、中心静脈に近い小葉内にも多数みられる。結節の性状は肺におけると同様である。ここでも結核菌を無数に認めるのみならず、星芒細胞内に喰菌された結核菌もかなり認められる。肝細胞は HE 染色では空胞形成を伴って明るく、細胞索の乱れもみられる。Sudan III 染色では対照に比して大きく数多い脂肪滴が肝細胞に認められる。

〔脾〕強い壊死を伴う小さい繁殖性結核結節を多数認める。結節は他臓器と同じく、ほぼ全体が壊死に陥いり類上皮細胞、小円細胞は少ない。菌増殖も著しく、限局化も悪い。脾リンパ瀰胞は結核結節のために破潰されてほとんど残らず、残っている部分では萎縮を認め、脾髄の細胞反応も弱い。ほとんど類上皮細胞反応のないと思われるリンパ瀰胞および脾髄の細網細胞中にも結核菌を認める。

〔腎〕皮質と髄質の境界部に小さい結核結節を数 = 認

める。結節の性状は上述と同様であり、結核菌はここでも多い。

〔気管〕リンパ濾胞は強く萎縮し、濾胞は嚢索およびリンパ洞のなかに小嶋状に散在する。全体としてリンパ腺は著しく荒廃した感じである。対照群にみるごとき限局性の結核結節は全くみられず、類上皮細胞の集合よりなる非限局性の細胞集団をみる程度である。この細胞内にも結核菌は多数見出される。

〔副腎〕皮質は全体としてうすく、対照群のごとき束状帯表層細胞の肥大や粗大脂肪顆粒の充満はみられない。深層では対照とほぼ同程度の顆粒を認める。全動物とも束状帯に壊死を伴った結核結節を認め、ここにおける菌

増殖もきわめて著しかった。

〔脳下垂体〕前葉細胞の原形質は少なく、萎縮傾向を認める。

〔甲状腺〕濾胞は対照に比して著しく大きくほとんど全濾胞がコロイド液を充満し、腺細胞は扁平となり、機能低下の像を示す。

〔性腺〕間質細胞は萎縮性であるが、他には異常を認めない。

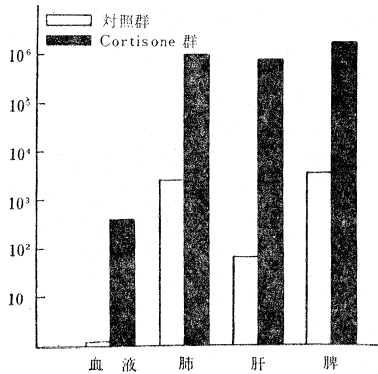
5) 臓器内結核菌定量培養成績：各臓器内結核菌の定量培養の成績は表2および図3に示すごとくである。各臓器とも cortisone 群に約 1,000 倍の菌増殖をみるこ

表 2 臓器内結核菌定量培養成績

対 照 群				cortisone 群			
動物番号	肺	肝	脾	動物番号	肺	肝	脾
1	2,500	39	265	10	128.3 × 10 ³	96 × 10 ³	400 × 10 ³
2	3,200	600	60 × 10 ³	11	2,300 × 10 ³	1,900 × 10 ³	3,500 × 10 ³
3	2,800	11.3	3,000	12	3,000 × 10 ³	2,400 × 10 ³	5,000 × 10 ³

各臓器 10⁻²g 中の生菌数

図 3 各群平均臓器内結核菌数



IV 第 III 編 の 小 括

家兎の耳静脈より強毒牛型菌を静脈内に接種し、感染当日より約 5 mg/kg の cortisone を 30 日間投与して家兎の家験的結核症に及ぼす cortisone の影響を検討し、次の結果を得た。

1) cortisone 投与群では第 2 週より体重の減少をみ、第 4 週以後は運動不活発になり全身状態も衰える。

2) cortisone 群では第 2 週より菌血症をみる例があり、第 4 週では全動物とも血液中にきわめて多くの菌を認めた。

3) cortisone 群の内臓臓器では病変は小さいが、数は著明に多く、対照に比し結核症の著しい悪化をみた。

4) 組織学的には細胞浸潤の減少と非限局化、壊死の増大と非限局化、線維増殖の減弱を認めた。また、病巣内の結核菌の増殖は著しく、対照の約 1,000 倍の増加を

み、その限局化も悪かった。

5) cortisone 投与群のリンパ組織は強い萎縮をみ、脾のリンパ濾胞および肺のいわゆる lymphoid tissue はほとんど原型をとどめぬほどであった。

6) その他の臓器に及ぼす影響も大きく、肝細胞の変性および副腎皮質、脳下垂体、甲状腺、性腺の萎縮もみられた。

V 第 I, II, III 編の総括ならびに考案

以上 3 編にわたり、マウス、海狸ならびに家兎を用いて実験的結核症に及ぼす cortisone の影響について検討を行ってきたが、これを総括してまず注意をひくことは、動物の種によつて cortisone の影響に著しい差がみられることである。すなわち、マウスおよび家兎では 5 mg/kg の cortisone 投与ですでに述べたように著しい結核症の悪化を招くのに反し、海狸では同量の cortisone の 3 週間の投与ではほとんど影響がみられず、5 週間の投与でわずかに組織学的に悪化傾向を認めるのみであり、50 mg/kg の投与を行つてもなおマウスまたは家兎にみられたごとき病巣内結核菌の著しい増殖はみられなかった。この動物の種の差にもとづく cortisone 感受性の相違が、現在までにみられている多くの文献の不一致の理由として考えられる。すなわち、マウスで実験を行つた Hart²⁾, McCune³⁾, Youmans⁴⁾, 徳久⁵⁾, 近藤⁶⁾ ら、家兎を実験動物とした Lurie⁷⁾, Morgan⁸⁾, 菩提寺⁹⁾ らはいずれも結核症の悪化をみており、さらに著者は実験を行わなかつたが、ラッテでも同様で、Roch¹⁰⁾, Cummings¹¹⁾ などの悪化の報告がみられ

ているが、これに対し、悪化をみなかつたという Schmelev¹²⁾, Le Maistre¹³⁾, Karlson¹⁴⁾ 15), Weimer¹⁶⁾, Winner¹⁷⁾, Bloch¹⁸⁾ などの報告はすべて実験動物に海猿を用いているのである。

動物の種による cortisone 感受性の相違は Long¹⁹⁾ も注目しており、cortisone 感性の動物として ラッテ、マウス、家兎およびシロイヌチ (ferrot) を、cortisone 耐性の動物として Rhesus サル、海猿およびヒトをあげている。cortisone 感性動物ではその長期投与で体重の減少をみ、血清中の γ -globulin と抗体の低下をみるのに対し、耐性動物では cortisone 投与を行つて体重の減少をみず、抗体価の低下もみないという。著者の実験でもマウス、家兎では cortisone 5 mg/kg の投与で2週より体重の減少をみたのに対し、海猿では減少をみず、50 mg/kg の投与でも体重の減少をみなかつたことはすでに述べた通りである。脾のリンパ濾胞などのリンパ組織の萎縮とともに、体重の減少はもつとも容易に早期からみられる海猿とマウスないし家兎との相違である。

Lurie²⁰⁾, Kass²¹⁾ の実験によれば、家兎の副腎は分泌 chemocorticoid として主に corticosterone (B) を分泌しており、hydrocortisone (F) はわずかに分泌しているのみであるが、結核菌に対して感性純系家兎では耐性家兎に比して2倍のFを分泌しており、これが耐性家兎の方が cortisone により敏感な理由であろうと推定している。Bush²²⁾ は各動物の F/B 値を測定して、ラッテ、家兎、Ferrot などでは B が多く、サル、ヒトでは F が多いことを明らかにした。海猿も F 優位の動物であるという。海猿は体重に比して副腎の著しく大きい動物であり、さらに第II編で述べたごとく、結核に罹患せしむると副腎の著明な肥大がおこるために、少量の cortisone 投与ではその影響が現われにくいことも考えられる。B 優位のマウスでは、cortisone で著明な影響をみるのに ACTH 大量短期間の投与で結核症の悪化はみられないという Youmans²³⁾ の成績も、副腎皮質分泌ホルモン中に F が少ないことから説明できよう。なお、同じく B 優位の家兎では ACTH でも悪化をみるが、ACTH 長期間の投与で F が著しく増えることは Kass²⁵⁾ の証明したところである。

さて、動物の種による cortisone 感受性の差は実験的研究のうえに十分考慮を要することであるが、もちろん海猿においても cortisone の影響が全くみられぬわけではない。第II編で述べたごとく cortisone 投与量を 6 mg, 25 mg, 50 mg/kg として検討を行うと、投与量の増加とともにつきりした影響がみられ、25 mg/kg 以上の投与では組織学的に明らかな悪化の像を認めることができた。すなわち、cortisone 投与量と期間を多くすれば、海猿においても影響がみられ、しかも、ここでみられる傾向は組織学的には壊死の増大と非限局化、細

胞浸潤および線維形成の減弱など、マウスおよび家兎でみられた影響と同じ傾向を示しているのである。

すなわち、結核病巣への cortisone の影響は動物の種によつて量的な相違はみられるが、質的には同方向であり、組織学的には炎症反応および肉芽組織の減弱と結核菌の増殖の2点に要約することができる。

経時的にみると、第I編で述べたごとく、結核結節の出現は対照に比して遅く、結節の大きさは浸潤細胞減少のために小さい。ほとんど全体が肉芽組織で占められるリンパ腺病巣では、肉芽の発達が弱いために全体の大きさが対照より小さい。格子線維の増殖は弱く、膠原線維の発達も悪く、炎症細胞は対照群のように限局せず、ときには定型的な結節を作らぬほどである。病巣が対照より大きくなるがあつても、これは菌増殖が著しいためであつて、病巣周辺で著しい菌増殖をみる部分がただちにほぼ正常な組織に移行していることから、炎症反応減弱の傾向をうかがうことができる。

また、病巣内の結核菌増殖はきわめて著しいものであつた。とくに、マウスの肺や家兎の全臓器の結節での菌増殖は著明で、しばしば純培養をみるごとくであつた。このため組織学的には壊死の増大および非限局化がみられたのであるが、これらの菌は壊死部を除けばすべて細胞内での増殖を示していた。

これらの結核菌の限局化も cortisone 群では悪く、対照群では菌は壊死部を中心にして見出されるのに対し、cortisone 投与動物では壊死部周辺の類上皮細胞内にも多数見出され、炎症細胞の減弱および非限局化と相まつて、菌は組織にはほとんど反応を起すことなしに周辺に拡がつていくかのごとき観を呈する。Lurie⁷⁾ はトリパンプルーの注射実験で、対照群では色素が乾酪化した病巣の中心部にも入るのに対し、cortisone 群では色素の侵入が悪いことから、病巣の隔離を cortisone 投与動物の特徴の1つとしてあげているが、むしろ、病巣の隔離は cortisone 群で劣ると考えられる。家兎の血液培養で cortisone 群では対照群に比し早期から著しい菌血症をみることは第III編にみたごとくであり、菌の増殖と炎症反応の減弱から菌血症を起すことが cortisone 投与動物の特徴としてあげられよう。

cortisone のこれらの作用は毛細血管の透過性減弱、leucotaxin の中和、抗ヒアルロニダーゼ作用など多くの説により説明され、菌増殖も抗体生成抑制、細胞内消化能力の低下など多くの説により説明されている。著者の実験ではこれらの点は明らかにしえなかつた。しかし病変の悪化とリンパ細網組織の萎縮との相関関係、蛋白質代謝異常によるという体重減少との相関関係は興味あることであるし、第I編で述べたごとく、マウスの脾、肝にみられる感染第3週以後の治癒傾向が cortisone 投与によつても失われなかつたことも興味もたれる。家兎で

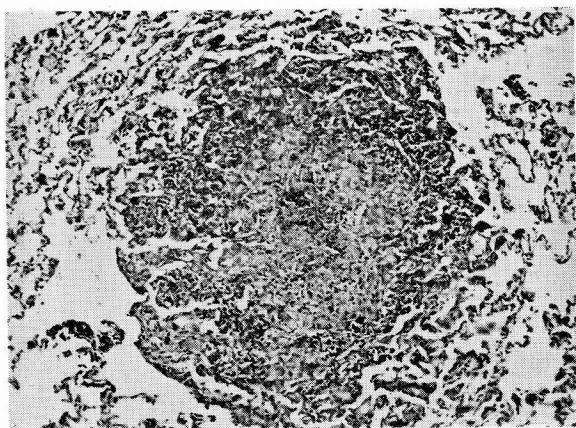


写真 1 HE 染色 20×5
家兎対照群の肺にみられる定型的結核結節。

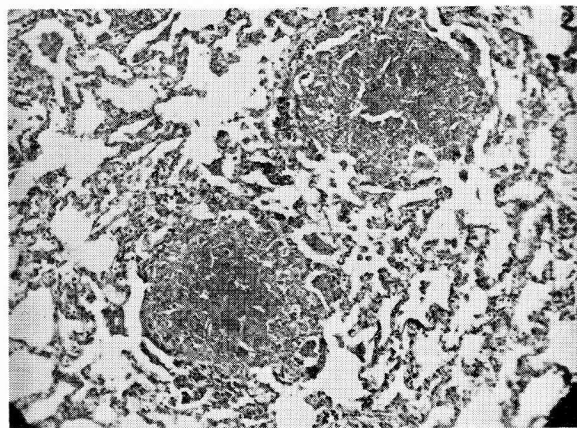


写真 2 HE 染色 20×5
家兎 cortisone 群の肺にみられる結節：写真 1 と同拡大。対照群に比して壊死は強く大きいのが、細胞浸潤は弱く、結節の大きさははるかに小さい。

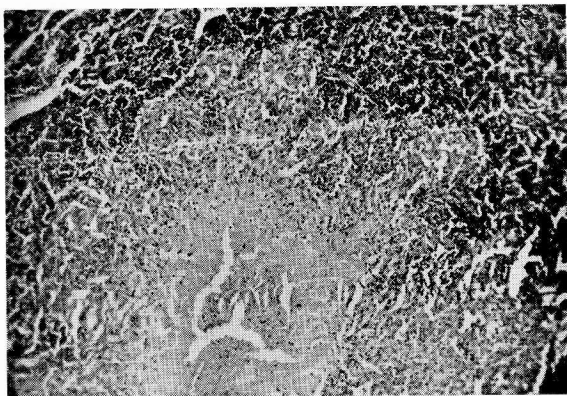


写真 3 HE 染色 20×5
家兎対照群の気管腺にみられる壊死をもった定型的結核結節。

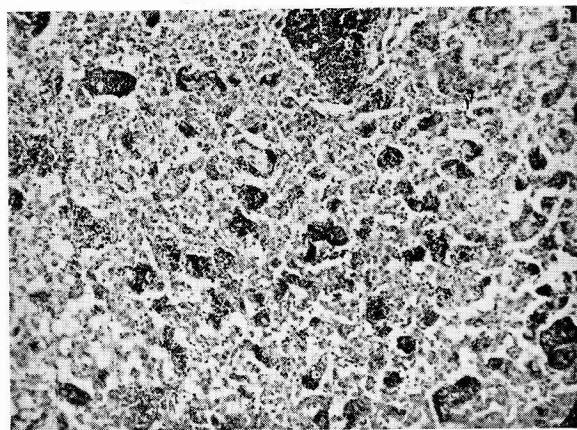


写真 4 HE 染色 20×5
家兎 cortisone 群の気管腺：リンパ滲胞萎縮し、リンパ隙は著しく荒廃した感じである。対照群にみるごとく定型的結核結節はみられず、類上皮細胞の非限局性集合をみる程度である。

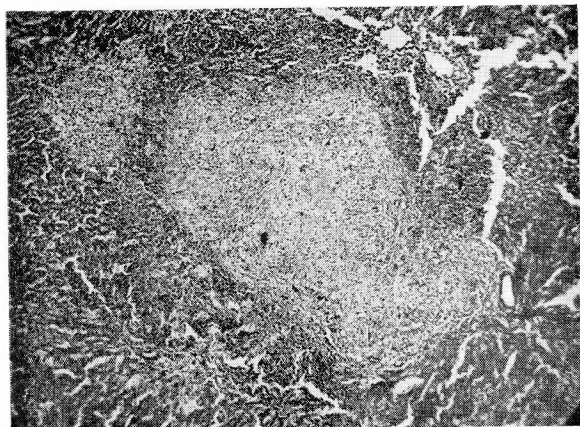


写真 5 HE 染色 8×5
海猿対照群の肝にみられる結核結節。

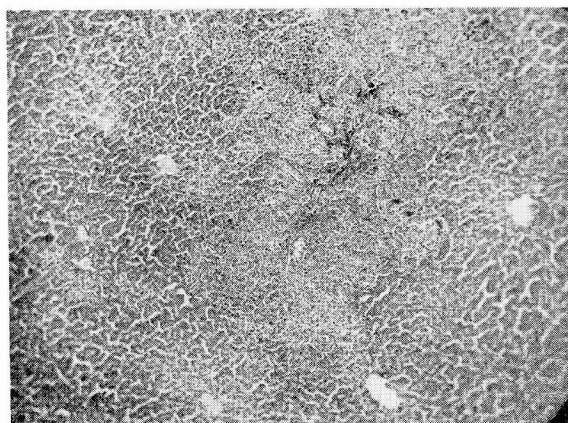


写真 6 HE 染色 8×5
海猿 cortisone 群 (prednisolone 0.5 mg 5 週間) の肝の結節：結節は非限局性である。

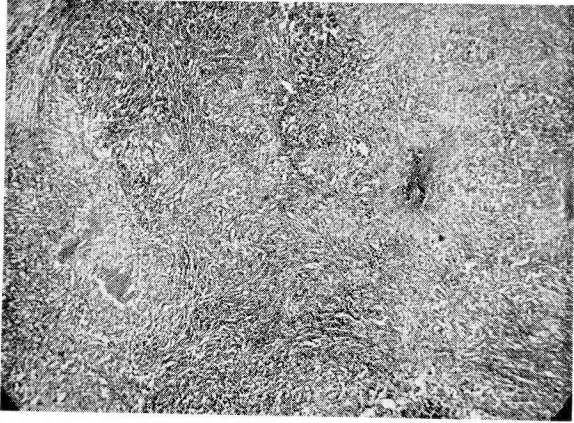


写真 7 HE 染色 8×5

海狸門脈腺 (対照群) の結核結節：格子線維の増殖が著しい。

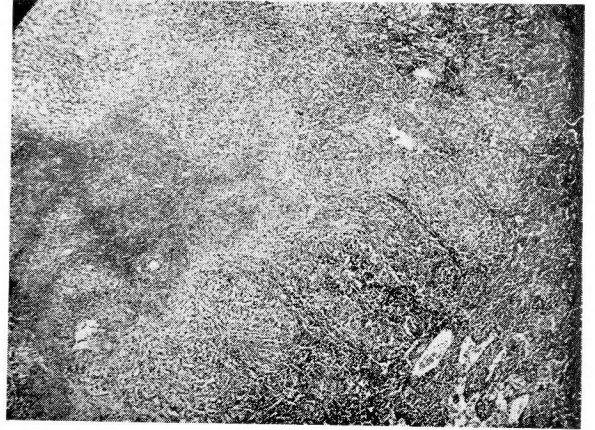


写真 8 HE 染色 8×5

海狸 cortisone 群 (cortisone 50mg/kg 30 日間) 門脈腺の結核結節：対照に比し壊死は大きく、格子線維の増殖は対照に比し弱い。

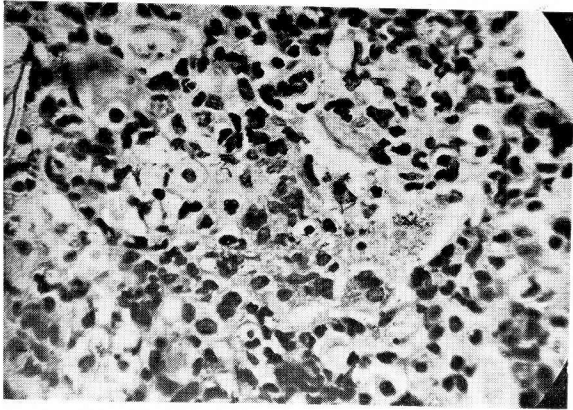


写真 9 結核菌染色 100×5 油浸

マウス対照群 (感染後 5 週) の結核結節中心部：壊死はみられず、わずかの結核菌をみるのみである。

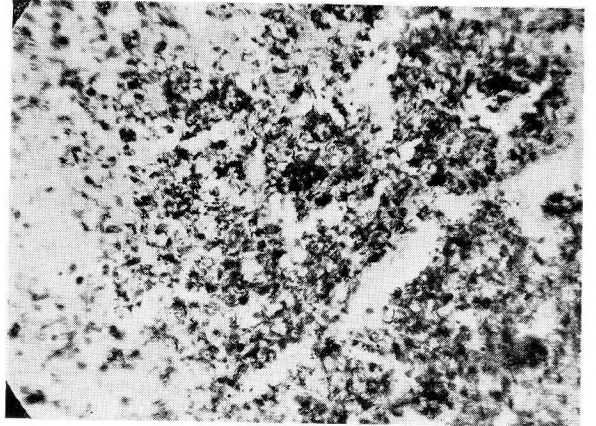


写真 10 結核菌染色 100×5 油浸

マウス cortisone 群 (cortisone 0.2~0.1 mg 5 週) 肺の結核結節：壊死はきわめて強く、結核菌は純培養のごとく多数みられる。

みたごとく、cortisone 投与によつて全身各臓器は著しい影響をこうむり、これらが関係しあつて結核症の悪化を招くのであろうが、リンパ細網組織や体重への影響、マウスの脾、肝での治癒傾向、さらに動物種による感性の相違などから、cortisone は先天的にそなわつてゐる parasite に対する全般的な抵抗力を低下せしむるのではないかと考えられる。

V 第 I, II, III編の結語

マウス、海狸および家兎の3動物を用いて実験的結核症に対する cortisone の影響について検討した。

5 mg/kg の cortisone 投与でマウスおよび家兎では第2週より体重減少をみ、第4週ごろより著しい病巣の悪化をみたが、海狸では同量の cortisone 投与でほとんど影響をみなかつた。動物の種の差にもとづく cortisone 感性の相違は大きく、注意すべきことと考える。

しかし、海狸においても大量投与では影響がみられ、結核病巣は壊死の増大と非限局化、細胞浸潤の減少と非限局化、線維増殖の低下、結核菌の増殖など、マウスないし家兎でみられたと同じ傾向を示す。

cortisone の影響は動物の種によつて、あらわれる程度に量的に差がみられるが、質的にはいずれの動物でも同様であり、組織学的には炎症反応および肉芽組織の減弱と、菌増殖および菌の非限局化の2点に要約されると考える。

文 献

- 1) 平沢玄佐吉：第32回結核病学会総会，昭32.
- 2) Hart, P.D. & Riss, R.J.W. : Lancet, 259 : 391, 1950.
- 3) McCune, R.M. et al. : Trans. 15th Conf. Chem. Tbc., 289, 1956.
- 4) Youmans, G.P. & Youmans, A.S. : Am. Rev. Tbc., 69 : 790, 1954.
- 5) 徳久梯次郎 他：日結，17 : 410, 昭33.
- 6) 近藤忠七：結核，33 : 234, 昭33.
- 7) Lurie, M.B. : Fortschr. d. Tbc-forsch., 6 : 18, 1955.
- 8) Morgan, T.E. et al. : J. Bact., 67 : 257, 1954.
- 9) 菩提寺幸子：神戸医大紀要，12 : 50, 昭33.
- 10) Roch, P. et al. : Am. Rev. Tbc., 65 : 603, 1952.
- 11) Cummings, M.M. et al. : Am. Rev. Tbc., 65 : 596, 1952.
- 12) Schmelev : Bull. Intern. u. against Tbc., 27 : 190, 1957.
- 13) Le Maistre, C. & Tompsett, R. : Am. Rev. Tbc., 64 : 295, 1951.
- 14) Karlson, A.G. et al. : Proc. Staffmeet. Mayo Clin., 27 : 465, 1954.
- 15) Karlson, A.G. & Gainer, J.H. : Dis. of chest, 20 : 469, 1951.
- 16) Weimer, H.E. et al. : Am. Rev. Tbc., 68 : 31, 1953.
- 17) Winner, H. I. & Evans, W. E. D. : Tubercle, 33 : 239, 1952.
- 18) Bloch, R.G. et al. : J. of Lab. and Clin. Med., 38 : 133, 1951.
- 19) Long, D.A. : Int. Arch. Allergy, 10 : 5, 1957.
- 20) Lurie, M.B. et al. : Am. Rev. Tbc., 72 : 297, 1955.
- 21) Kass, E.H. et al. : Arch. int. Med., 96 : 397, 1955.
- 22) Bush : J. Endcri., 9 : 95, 1953, Kass 上記論文より引用.
- 23) Kass, E.H. et al. : Proc. of Exper. Biol. & Med., 85 : 583, 1954.