

家兎の実験的結核症に及ぼす副腎ステロイドの影響

朝 倉 宏

慶応義塾大学医学部内科学教室 (指導 三方一沢教授)

受付 昭和 35 年 8 月 9 日

I 緒 言

1950 年リウマチ性疾患の治療に Cortisone (以下 C S) が登場してより, ACTH を加えその臨床的応用が次第に盛んになり, 優れた治療効果に関する報告が相ついでなされたが, 同時にこれらホルモンの治療中に局所ならびに全身感染の進展とくに電撃性あるいは撒布性結核症のみられることが注目された。1950 年 Mach¹⁾ が最初に関節炎患者の ACTH 治療中に結核性髄膜炎を併発死亡した症例を報告して以来, 他の疾患の治療の目的で C S あるいは ACTH を使用し, 経過中に潜在的な結核症の急激な増悪をきたした症例が Bogen²⁾, Fred³⁾, Popp⁴⁾, King⁵⁾, Kleinschmidt⁶⁾, Harris-Jones⁷⁾, Walker⁸⁾, Davidson⁹⁾, Doerner¹⁰⁾, Capon¹¹⁾, Lugand¹²⁾, Evans¹³⁾ らにより次々と報告され, これらの報告の中で粟粒結核症^{6)~9)} あるいは結核性髄膜炎¹⁾ 10)~12) 等の急性血行撒布性結核症が高率にみられることがとくにわれわれの注目をひいた。

一方このような結核症増悪の報告と同時に実験結核症に関する報告も多く研究者により相ついでなされるにいたつたが, 実験動物, 実験方法は様々で, その結果もこれらのホルモンが動物の結核症を悪化させるとするもの^{14)~33)} と, あまり影響を及ぼさぬとするもの^{34)~43)} とがあり, 著しい相違がみられる。さてこれらの動物実験の方法を通覧すると, その多くは肉眼的剖検所見ならびにその病理組織学的観察が主で細菌学的観察に乏しく, とくに流血中の結核菌の消長を追求した実験はきわめて少なく, Lurie⁴⁴⁾, 青木²⁹⁾, 萩原³²⁾ の報告をみるにすぎない。しかしてこれらの実験はいずれも静脈内に菌を接種すると同時にあるいは菌接種前より一定期間 C S を投与し, 接種後の菌血症の消長を追求したもので, 完成せる病巣に対して副腎ステロイドを投与し流血中からの結核菌の培養を試みた実験の報告はまだこれを見ない。著者は ACTH あるいは C S による加療中結核症の増悪した報告の中で前述のごとく血行撒布性結核症が高率を占めている事実から, これらホルモンが菌血症を誘発せしめるがごとき印象を受けたので, 山村の方法によつて家兎に結核病巣を作り, 病巣完成後に Prednisolone (以下 P S L) を投与し, 流血中の結核菌培養を主とし, あわせて臓器の定量培養, 病理組織学的観

察をも行なつた。

II 実験方法

1) 実験動物: ツベルクリン反応陰性, 体重 2.5 kg 前後の成熟家兎 11 羽を使用した。

2) 菌接種方法: 山村の方法にならい次のごとき方式で行なつた。

i) 感作: 牛型結核菌 (三輪株) 100° C 15 分加熱死菌 125 mg (湿量), 流動パラフィン 10 ml, 脱水ラノリン 5 ml, 生理的食塩水 10 ml の混合液 1 ml を 7 日間隔で 5 回にわたつて大腿皮下に注射し, ツベルクリン反応により全例陽転化を確認した。

ii) 生菌の肺内注射: 牛型三輪株の生菌 1 mg を, 流動パラフィン 3 容, 脱水ラノリン 1 容の混合液 0.1 ml に浮遊せしめ, 感作家兎の右肺に直接注射した。

3) 実験方式: P S L 投与群 6 羽, 無処置の対照群 5 羽の 2 群に分けた。P S L は水性懸濁液を用い, 生菌肺内注射 6 週後に胸部 X 線写真で病巣発現を確かめたのち, 5 mg 2 週, 2.5 mg 2 週, 計 4 週間連日筋注した。

4) 観察方法: 全動物の体重を 5 日ごとに測定するとともに実験経過中の一般状態を観察し, 生菌注射 3 週間後およびそれ以後 6 日間連日採血して流血中結核菌の培養を行ない, その後は週 1 度培養を続け, P S L 投与開始 5 日前より投与終了 5 日後までは再び連日採血培養を試みた。剖検は経過中死亡した 2 例を除き P S L 投与終了 3 週後に行ない, 各臓器の肉眼的所見を観察し同時に重量の測定, 肺, 肝, 脾, 腎の結核菌定量培養を行なつた。また各臓器について H-E 染色, マロリー染色, ワイゲルト法による弾力線維染色, Fite 法⁴⁵⁾ 変法による結核菌染色を行なつて病理組織学的所見を観察した。

III 実験成績

1) 体重の変動および一般状態の変化: P S L 投与開始後の体重の変動をみると図 1 のごとくで, 対照群では経過中ほとんど変動がみられなかつたのに反し, P S L 投与群では投与開始 5 日後にはすでに減少の傾向を示し, 2 週後には著明な減少をみるが, P S L の量を 2.5 mg に半減してよりはあまり変動がみられず, 投与中止 10 日後にはすでに増加の傾向を示す。一般状

図 1 平均体重曲線

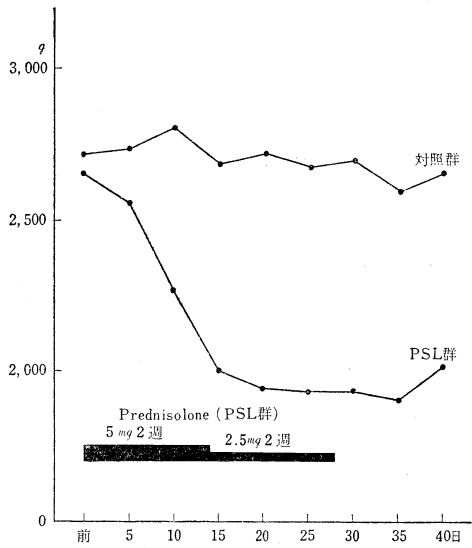


表 1 流血中の結核菌の培養成績

		Prednisolone																																
		5 mg 2週														2.5 mg 2週																		
		生菌肺内注射																																
		3時	1日	2	3	4	5	6	-----	40	41	42	1	2	3	-----	14	-----	17	-----	22	-----	31	32	33									
P S L 群	No. 7																																	
	12	8																															1	
	14	14	1																		死亡													
	15	1																																
	18	172	9	8	4	1										1																		
	20																																死亡	

対 照 群	No.10																																
	11	45	4	4	1																												
	13	7	2																														
	19	27	2		2	1																											
	21																																

注：欄内数字は集落数。

核菌が検出された。

3) 病理組織学的所見：本実験では長期間にわたって P S L を投与しその影響を観察しうること、ならびに病理組織学的にもつとも容易に結核菌を検出することのできるような乾酪性肺炎期に剖検しうることの2つの条件を満足させるために生菌注射時期を遅らせることにより、感作状態の最極期を避けしめ、空洞形成の遅延化を図った。全 11 例を剖検時の肉眼的所見により、生菌が正確に肺内に注射された群と生菌の肺内注射が手技的に失敗して胸腔内あるいは腹腔内に注射された群に分けてその病理組織学的所見を観察した。

態も対照群では経過中特別な変動はみられなかったが、P S L 群では体重減少とともに運動不活潑となり食欲も衰え、経過とともに一般状態は悪化し、6 例中 1 例は P S L 投与 17 日後に、他の 1 例は 22 日後にいずれも急激な下痢を起こして死亡した。

2) 流血中の結核菌培養：流血中の結核菌の培養法は飯淵新法にならつて行なつた。すなわち耳静脈より 2 ml 採血し、これを 16 ml の 0.1 % 滅菌 ザボン溶液 (0.25 % の割合に 塩化カルシウムを含む) に混じ 24 時間室温放置後、3,000 回転 30 分遠沈し、沈渣を 1 % 小川培地 2 本に移し 2 ヶ月間培養判定した。成績は表 1 のごとくで、生菌肺内注射後全 11 例中 7 例で連続的あるいは散発的に菌が証明されるが、経過とともに漸次菌数は減少し 6 日以後は全例陰性化する。対照群ではその後の全経過を通じて全く菌は証明されなかったが、P S L 投与群中の No. 18 は投与 14 日後に No. 12 は投与中止 3 日後にいずれも 1 コロニーの結

生菌が正確に肺内に注射された群：P S L 群では No. 7, No. 14, No. 15, No. 18 の 4 例で、No. 7 では右肺はその全肺野が著明な乾酪性肺炎の像を呈し、諸所に顕微鏡的小空洞の形成もみられた。結核菌染色により崩壊部のみならず、その周辺部においてもきわめて多数の結核菌が純培養をみるごとく検出せられた (写真 1, 2, 3)。No. 18 は右肺下葉は乾酪性肺炎の所見を示しており、軟化崩壊が著明で顕微鏡的空洞形成が諸所に認められ、とくに軟化部において非常に多数の結核菌が認められた (写真 4, 5)。No. 14, No. 15 においては類上皮細胞結節および大豆大の類上皮細胞性肺炎がみら

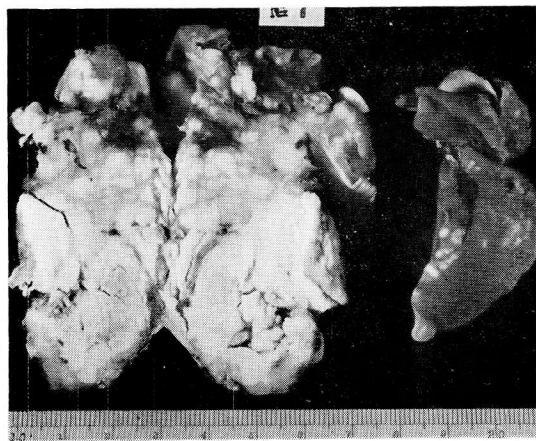


写真 1 P S L 投与例 No. 7 の肺病変を示すもので右肺全肺野の著明な乾酪性肺炎巣がみられる。

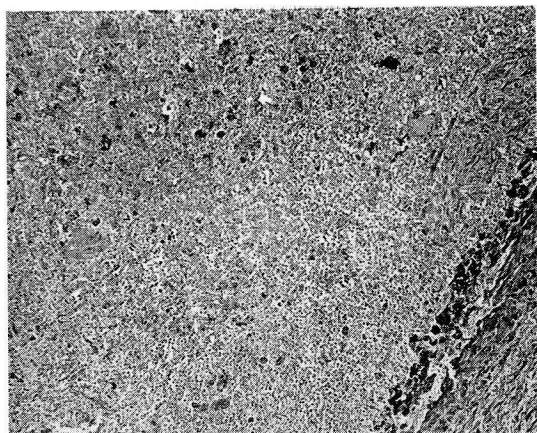


写真 2 写真 1 の組織像を示すもので壊死傾向の強い乾酪性肺炎巣がみられる。

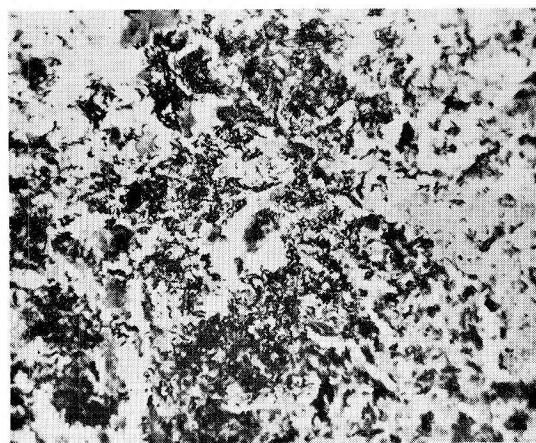


写真 3 写真 2 と同一標本の結核菌染色を示すものできわめて多数の結核菌がみられる。

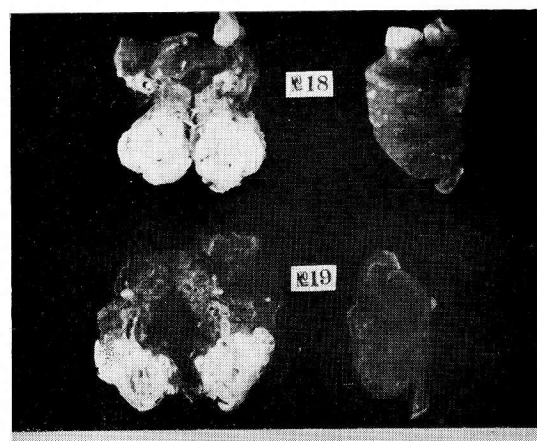


写真 4 No. 18 は P S L 投与例で No. 19 は対照例であるがいずれも右肺下葉に乾酪性肺炎巣が形成されている。

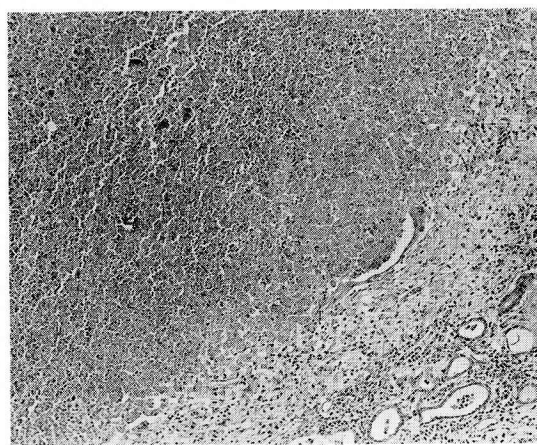


写真 5 No. 18 の組織像で限局化がかなり認められる。

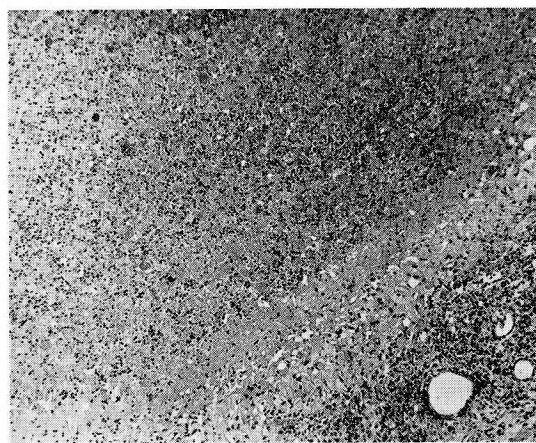


写真 6 No. 19 の組織像で No. 18 (写真 5) に比し線維の増殖はいく分弱い。

れ、その大なる結核結節の多くは乾酪変性に陥り、同部にはやや多数の結核菌が検出せられた。対照群では No. 10, No. 19, No. 21 の 3 例で、No. 19 では右肺下葉は著明な乾酪性肺炎の所見を呈し、軟化崩壊の傾向強く、中に $0.2 \times 0.7 \text{ cm}$ の空洞および多数の顕微鏡的空洞がみられ、非常に多数の結核菌がとくに軟化部において認められた (写真 4, 6)。No. 10, No. 21 においては約小指頭大に達する乾酪性肺炎巣がみられ、とくに No. 10 においては $0.2 \times 0.6 \text{ cm}$ の気管支拡張性空洞の形成が認められ、これら乾酪巣内にはやや多数の結核菌が認められた。

以上この群において結核菌の検出は PSL 群は対照群に比しいく分多く、好中球、単核球、リンパ球などよりなる細胞浸潤は両群ともに中等度にみられたが PSL 群中の No. 14 のみは軽度であつた。また乾酪巣周囲の線維の増殖はむしろ対照群でやや軽度であり、乾酪化の程度は両群の間に著明な差は認められなかつた。

生菌の注射が手技的に失敗して胸腔内あるいは腹腔内に入つた群：PSL 群では No. 12, No. 20 の 2 例で No. 12 では両肺にやや多数の粟粒大から米粒大の結核結節が散在性に認められ、組織学的には類上皮細胞結節および比較的厚い線維性被膜を有する米粒大の被包乾酪巣の所見を呈し、一部の結節の中心は乾酪変性に陥っている。結核菌は乾酪巣とくにその軟化部にやや多数認められた。No. 20 もほぼ同様の所見を呈しているが病変はやや軽度であつた。対照群では No. 13, No. 11 の 2 例で、No. 13 は両肺に多数の粟粒大から小豆大の結核結節が散在性に認められ、これら病巣は類上皮細胞結節ないしは類上皮細胞性肺炎巣よりなり、後者は乾酪変性が著明でその多くが軟化している。これら乾酪巣の周囲には線維の増殖が中等度にみられ限局化の傾向が強い。結核菌は軟化部において多く検出せられた。No. 11 もほぼ同様の所見であつたが、乾酪化はやや軽度であつた。

以上この群における肺病巣は PSL 群、対照群を問わず、生菌が肺内に正確に注射された群にみられたような著明な乾酪性肺炎巣は認められなかつた。またこの群においても結核菌の検出は PSL 群でいく分多かつたが、細胞浸潤、線維形成は両群に差異は認められなかつた。

4) 臓器の平均重量：剖検時の臓器の平均重量は表 2 に示すごとくである。PSL 群では右肺、肝の平均重量は対照群に比し増加している。また PSL 群中の増悪例 No. 7 の右肺の重量は 30.0 g で増加著明であつたが、No. 7 を除くと、右肺の平均重量は 9.5 g となり対照群の 7.9 g と著明な差は認められない。

5) 臓器内結核菌の定量培養：臓器内結核菌の定量培養成績は表 3 に示すごとくで、結核菌の検出された臓器の件数は両群ともほぼ同数である。右肺の検出菌数をみ

表 2 臓器平均重量

使用家兎 (11羽)	右肺 gm	左肺 gm	肝 gm	脾 gm
PSL 群 (6 羽)	12.9	5.3	105.8	1.0
対照群 (5 羽)	7.9	4.3	87.6	1.1

ると PSL 群でも対照群でも非常に多く検出されたもの (PSL 群の No. 7, No. 18, 対照群の No. 19, No. 21) と少ないもの (PSL 群の No. 12, 対照群の No. 10, No. 11) とがあり有意の差は認められないが、その平均菌数は表に示すごとく PSL 群のほうが対照群に比しいく分多かつた。他の臓器でも右肺と同じ傾向で、平均菌数は PSL 群が多かつた。また生菌が正確に肺内に注射されたもののみを選んで右肺における検出菌数を比較すると図 2 のごとくで、両群の間に差は認められなかつた。

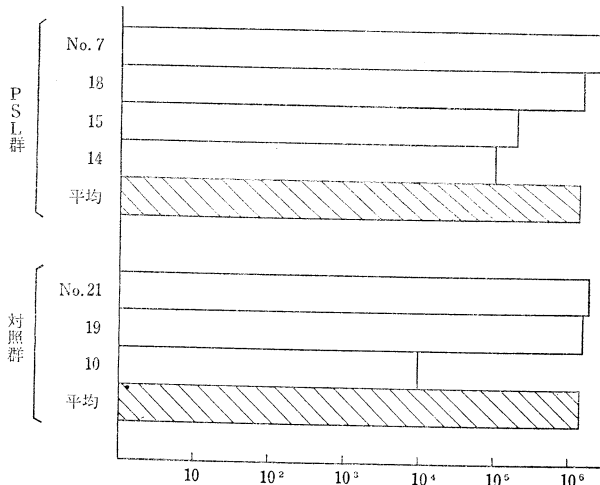
IV 総括ならびに考案

以上著者は山村の方法によって作成した家兎の結核病巣に対して PSL を投与し、流血中の結核菌の消長を主眼として検索を進めたが、PSL が菌血症を誘発せしめるがごとき成績は得られなかつた。従来結核感染動物に副腎ステロイドを投与した場合病巣内結核菌の著しい増殖がみられるとする報告は数多くなされているが、流血中の結核菌の培養を試みて菌血症の消長を観察した実験は少なく、2, 3 の報告をみるにすぎない。Lurie⁴⁴⁾ は家兎の静脈内に H₃₇Rv 株を接種し 5 分後と 24 時間後に流血中の結核菌の定量培養を行ない、5 分後の培養では CS 処置群では対照群に比して検出菌数少なくなすな

表 3 臓器 10 mg 中の菌数

PSL 群						
	右肺	左肺	肝	脾	右腎	左腎
No. 7	$4,000 \times 10^1$	190				
12	10×10^3	110	8,000	50		
14	100×10^3	100	130	440		
15	270×10^3		20			
18	$1,900 \times 10^3$	700	80		10	
20	120×10^3					
平均	$1,067 \times 10^3$	275	2,057			
対照群						
No. 10	10×10^3					
11	1,300	300	10	100		
13	25×10^3	60	5,600			
19	$2,100 \times 10^3$	100	70			
21	$2,400 \times 10^3$					
平均	907×10^3	153	1,893			

図2 生菌が正確に注射された右肺 10 mg の菌数



わち流血中の結核菌は早期に減少する傾向があることを述べ、同じ時期の脾の定量培養で CS 群は対照群に比して検出菌数が多かったことから CS により網内系細胞の喰菌能が高まったためであると説明している。しかしながらこれは CS 投与による喰菌能の変化を観察すべく行なつた一連の実験であつて、24 時間後の検出菌数では両群に差はなく以後の菌血症の追求は行なわれていないのでこの血液培養の成績をもつて副腎ステロイドの菌血症に対する影響を論ずることはできない。

しかし家兎に $H_{37}Rv$ 株を経気道感染せしめ CS を投与しその影響を観察した実験⁴⁴⁾では 5 週後に剖検してみると CS 群では対照に比し病巣の数は明らかに多いが、その大きさは小さく、乾酪化は不十分であり、病巣内の結核菌は著しく多いが病巣周囲の間質の炎症が弱くリンパ血行性進展が抑制されるため所属リンパ節中には菌がきわめて少ないと述べ、またトリパンプルーの注射実験²⁶⁾でも対照動物では他の部分より乾酪巣中に濃厚に集まるが、CS 投与群では乾酪巣中に全く色素が入らず病巣が毛細管から切り離されて隔離されると述べており、血液培養こそ行なっていないがこの 2 つの実験成績から CS 投与によりリンパ血行性散布は抑制されるものであることを想定している。一方青木²⁹⁾は牛型 Ravenel 株の 0.01 mg を家兎の耳静脈より接種し、接種日より CS を毎日 30 日間投与して菌接種後 2 週、3 週、4 週に血中結核菌の定量培養を行ない、CS 群では第 2 週より菌血症をみる例があり第 4 週では対照に比しきわめて多数の結核菌を血液に証明したことを報告し、菌接種 30 日後に剖検した組織所見でも CS 群では細胞浸潤の減少と非限局化、壊死の増大と非限局化および線維増殖の減弱を認め、病巣内結核菌は臓器培養で対照の約 1,000 倍の増加をみ、このような菌の増殖と炎症反応の減弱から菌血症を起こすことが

CS 投与動物の特徴であるとし、Lurie のいう病巣隔離はむしろ CS 群で劣ると述べている。

また教室の萩原³²⁾は牛型 Ravenel 株 0.5 mg を家兎耳静脈より接種し CS を菌接種 5 日前より 3 週間投与した実験で、臓器培養では CS 群は対照に比し検出菌数著しく多かつたにもかかわらず、血液培養では 4 週まで連日採血培養を試みたが検出率、検出菌数いずれも対照と有意の差がなかつたことを述べ、同じ実験での病理組織学的所見では対照群では病巣内の結核菌は壊死層内にのみ少数認められたのに反し、CS 群では壊死層内に無数に認められるばかりでなく周囲の広範な病巣内にも多数の菌が散在していると述べ、菌の非限局化については

青木とはほぼ同様の観察をしている。菩提寺³⁰⁾は血行散布に関し人型菌の気管内接種による家兎結核症に CS を投与しその病理組織学的観察を行なつて、CS 投与による結核病変の増悪はアレルギー完成時期である結核菌接種 2 週以後に CS を投与し、投与中止 4 週以後に剖検した群においてとくに顕著であつて血行転移性病巣の形成著明で組織学的にも血管壁の侵襲が認められ血行散布を裏づける所見が得られると報告しているが、血液培養は行なっていない。

著者の血液培養成績では PSL 投与後 2 例でのおの 1 度、1 コロニーの結核菌を検出したにとどまり PSL が明らかに菌血症を誘発するがごとく成績は得られなかつたが、これは血行散布に関する Lurie⁴⁴⁾、萩原³²⁾の報告と一致するものである。著者が本実験で行なつた血液培養法は前述のごとく飯淵新法であるが、この培養法の優秀性は教室の佐伯が彼の考案した変法キルヒナー培地との比較実験⁴⁵⁾でも認めておるところであり、かかる培養法で連日長期間培養したにもかかわらず著明な菌血症を認めえず、この事実は週 1 度の培養で対照に比しきわめて多数の菌を証明したとする青木の報告とは著しい相違がみられる。

以上家兎に副腎ステロイドを投与した場合の血行散布の可能性を論じた成績は区々であるが、一括すると血液培養あるいは病理組織学的所見から CS 投与によつて著明な菌血症が証明されたとするもの、対照ととくに差が認められなかつたとするもの、CS 投与中は菌血症はむしろ抑制されるとするもの等その実験結果にはかなりの相違がある。しかしながらこれらの報告の実験方法をみると接種菌株、接種菌量、菌接種方法、副腎ステロイドの種類、投与量、投与時期、剖検時期等がおのおの実験によつて異なつており、このような実験方法の相違がおのおの実験結果の不一致の 1 つの原因であろうこと

は容易に想像できる。著者の実験は副腎ステロイドに鉍質代謝に対する影響の少ない PSL を使用したこと、菌接種方法に二次感染方式による山村法を選んだこと、またとくに副腎ステロイドは完成せる病巣に投与する目的で菌接種 6 週後に投与開始したこと等が他の実験方法と異なる点で、PSL はかかる方法で形成せしめた家兎の実験的結核病巣から著明な菌血症を誘発せしめないことを血液培養によつて確かめえた。

通常菌接種と同時に副腎ステロイドを投与した場合、生体の体液性の変化⁴⁶⁾ならびに細胞反応、細胞機能の減退³⁰⁾ 48) から病巣内結核菌の強い増殖が起こる。このように著明に増殖した壊死巣内の菌が副腎ステロイド投与による炎症反応の減弱と血管損傷の抑制により保持せられた血液循環を通じて血行撒布せられるものと考えられるが、本実験で行なつた山村法による結核病巣の成立機転は影山⁵³⁾が述べているごとく、多量の抗原が比較的限局化して働くため、広汎かつ高度な細胞反応によつてもたらされた異常血流環境の場にアレルギー反応としての血流障害が強かつ持続的に生ずる結果比較的早期に大きな壊死を生ずるもので、PSL の投与を開始した生菌接種 6 週後にはすでに病巣は進展しており、かかる病巣における Endoarteritis obliterans, Endophlebitis productiva, Arteritis tuberculosa 等の血管病変、滲出細胞の圧迫による毛細血管の閉塞、乾酪化した血管が壊死に陥ることによつて起こる血流の杜絶は血中への菌の移行に不利な条件となりうるものと思われる。しかしこのような病巣に副腎ステロイドを投与した場合限局化の進行した病巣にその作用は十分到達しえないであろうし、また作用しえたにしても不可逆的にまで進展した既存の病変に強い変化を与えることは不可能であろうと考えられる。

本実験において病巣内結核菌の増殖は PSL 群でいく分多かつたにもかかわらず菌血症を証明できなかったことは 1 つはこのような PSL 投与時の病巣の性状によるものと推察される。また山村法においては前述のごとく死菌による感作を行なうが、少量の死菌の接種により有毒生菌の感染に対する抵抗力が増すことは Dubos⁵⁴⁾, Acharya⁵⁵⁾らが報告しておるところで、副腎ステロイドの γ -Globulin 量の低下、抗体形成の減弱作用が感作により獲得された免疫を全く抑制しないものであれば、感作による免疫の形成も血行撒布を抑制する 1 つの因子となるものと思われる。

以上のことから結核病巣に副腎ステロイドを投与した場合の菌血症の誘発は投与時の病巣の性状如何によつては毎常起こるものでないことが理解される。さて病巣内結核菌の増殖が副腎ステロイド投与により促進されることはすでに多くの研究者によつて認められているが、著者の実験においても臓器培養で PSL 群は対照群に比

し平均検出菌数は若干多かつた。このような副腎ステロイドの結核菌増殖促進作用に関しては辻⁴⁶⁾, 小沢⁴⁷⁾, 菩提寺³⁰⁾, 白木⁴⁸⁾らが細菌学的あるいは病理組織学的立場から検索を行なつてその機転に関する考察を試みており、辻は動物実験、試験管内実験成績から体液性因子の役割を重視し、一方菩提寺、白木は体液性因子の直接作用よりも生体の細胞反応の減弱や細胞機能の減退を重視し必ずしも意見の一致をみないが著者はこれに関して成績を有していない。動物種の相違に基づく副腎ステロイドの感受性の差異に関しては Long⁵¹⁾が詳細に報告しており、彼は家兎を CS 感受性の動物としている。事実家兎を用いた実験では Shmelev⁴²⁾, Bacos⁴⁰⁾の報告を除いては Lurie²⁶⁾, Wanzer²⁰⁾, Morgan²¹⁾, Pierre-Bourgeois²⁴⁾, 青木²⁹⁾, 菩提寺³⁷⁾, 萩原³²⁾らはいずれも量的に異なるが悪化の報告をしており、その病理組織学的変化としては細胞浸潤の減少、線維増殖の低下、壊死の増大、病巣内結核菌の著明な増殖等がほぼ一致した所見として観察されている。

著者の成績では PSL 群中の 1 例が増悪像を示し、壊死の増大と菌の非限局化がみられたがその他の例では個々において若干の相違はあつても PSL 投与によると思われるような特異な病理組織学的変化はみられなかつたが、これは前述のごとく山村法では生菌肺内注射後 6 週を経ると病巣の乾酪化、限局化は完成しており、かかる病巣に PSL を投与した場合対照群においても病変は進展増悪しているのでその病変を凌駕し結果的に有意の差を認めうるほどの変化は多くの場合起こしえないものと考えられる。このことは実験方法に若干の相違はあるが、菌接種 2 ヶ月後に CS を投与すると病巣にあまり影響がないとする Shmelev⁴¹⁾の報告、菌接種 6 ヶ月後に ACTH を投与した場合乾酪化した病巣になら影響を与えなかつたとする Bunn⁵²⁾の報告を肯定するもので、副腎ステロイド投与による病理組織学的変化も投与時の病巣の性状如何によつて程度が異なつてくることが理解できる。

以上山村の方法によつて完成した家兎の結核病巣に PSL を投与しその影響を観察したが、人結核病巣においても本実験の家兎結核病巣とほぼ同様の肉眼的組織学的所見を示すことがあるが、通常人結核病巣は動物実験に比しはるかに微量の菌が複雑な消長を辿りながら長期にわたつて持続的に、または間歇的に病原因子として作用しこれらの累積によつて形成されるもので、本実験の結果をもつてかかる人体の複雑な病巣に対する副腎ステロイドの影響を予測することは妥当でないが、副腎ステロイドは投与時の病巣の性状如何によつては必ずしも菌血症を誘発するものではなく、また病巣内結核菌の増殖作用、病理組織学的変化も程度が異なつてくることが推察される。

V 結 語

山村の方法により家兎に結核病巣を作成し病巣完成後に PSL を 4 週計 105 mg を投与してその影響を観察した。

- 1) 流血中の結核菌の培養では PSL が菌血症を誘発せしめるがごとき成績は得られなかった。
- 2) 臓器定量培養では PSL 群と対照群の間に有意の差はみられなかったが平均検出菌数では PSL 群がいく分多かつた。
- 3) PSL 群中の 1 例で病理組織学的に明らかな増悪像がみられたがその他の例では PSL 投与によつても病理組織学的所見にとくに規定しうる傾向を認めえなかった。
- 4) PSL 5 mg の投与によつて実験家兎の体重は著明に減少し、投与中止後間もなく増加の傾向を示した。
- 5) 家兎の実験的結核症に対する副腎ステロイドの増悪作用は投与時の病巣の性状により程度が異なつてくる。

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた慶大内科三方一沢教授、慶大細菌牛場大蔵教授に深甚の謝意を表するとともに、不断の御鞭撻と御指導を賜つた慶大内科勝正孝講師、慶大病理影山圭三助教授に衷心より感謝の意を表します。

本論文の要旨は第 35 回日本結核病学会総会において発表した。

文 献

- 1) Mach, R.S. : *Instantané médicaux*, 13 : 326, 1950.
- 2) Bogen, E. & Netzer, S. et al. : Tr-Tenth Conference on Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, Army and Navy, Washington, D. C., P 251, 1951.
- 3) Fred, L. & Levin, M.H. et al. : *J. A. M. A.*, 147 : 242, 1951.
- 4) Popp, C.G. & Ottosen, P. et al. : *J.A.M.A.*, 147 : 241, 1951.
- 5) King, E.Q. & Johnson, J.B. et al. : *J.A.M.A.*, 147 : 238, 1951.
- 6) Kleinschmidt, R.F. & Johnson, J.M. : *Ann Int. Med.*, 35 : 694, 1951.
- 7) Harris-Jones, J.M. & Pein, N.K. : *Lancet*, 2 : 115, 1952.
- 8) Walker, B. : *Brit. M.J.*, 4793 : 1076, 1952.
- 9) Davidson, A.G. & Fox, L. et al. : *Ann. Int.*

Med., 38 : 852, 1953.

- 10) Doerner, A.A. & Naegele, C.F. et al. : *Am. Rev. Tuberc.*, 64 : 564, 1951.
- 11) Capon, A.W. : *Canad. M.A.J.*, 67 : 46, 1952.
- 12) Lugand, A. et al. : *J. Méd. Lyon*, 836 : 845, 1954.
- 13) Evans, J.A. & Steinberg, I. : *Radiology*, 63 : 513, 1954.
- 14) Spain, D.M. & Molomut, N. : *Am. Rev. Tuberc.*, 62 : 337, 1950.
- 15) Michael, M. Jr. & Cummings, M.M. et al. : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 75 : 613, 1950.
- 16) Cummings, M.M. & Hudgins, P.C. et al. : *Am. Rev. Tuberc.*, 65 : 596, 1952.
- 17) Hart, P.D'A. & Rees, J.W. : *Lancet*, 2 : 391, 1950.
- 18) Solotorovsky, M. & Gregory, F.J. et al. : *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 76 : 286, 1951.
- 19) Roch, P. & Cumming, M.M. et al. : *Am. Rev. Tuberc.*, 65 : 603, 1952.
- 20) Wanzer, S.H. et al. : *J. Bact.*, 67 : 264, 1954.
- 21) Morgan, T.E. & Wanzer, S.H. et al. : *J. Bac.*, 67 : 257, 1954.
- 22) Rescigno, B. & Parrella, M. : *Arch. di Tisiol.*, 10 : 460, 1955.
- 23) Youmans, G.P. & Youmans, A.S. : *Am. Rev. Tuberc.*, 69 : 790, 1954.
- 24) Pierre-Bourgeois, et al. : *Rev. de la Tuberc.*, 16 : 912, 1952.
- 25) Coste, F. & Pierre-Bourgeois, et al. : *Rev. de la Tuberc.*, 15 : 699, 1951.
- 26) Lurie, M.B. : *Fortschr. d. Tbc-forsch.*, 6 : 18, 1955.
- 27) 林久子・金井興美 : 結核, 30 : 631, 昭30.
- 28) 徳久悌次郎 他 : 日本臨牀結核, 17 : 410, 昭33.
- 29) 青木正和 : 結核, 34 : 359, 昭34.
- 30) 菩提寺幸子 : 神戸医大紀要, 12 : 50, 昭33.
- 31) 近藤忠七 : 長崎医学会雑誌, 33 : 784, 昭33.
- 32) 萩原節雄 : 第 6 回 日本化学療法学会東 日本支部総会演説, 昭34.
- 33) 藤田彰信 : 三重医学, 2 : 439, 昭33.
- 34) Le Maistre, C. & Tompsett, R. : *Am. Rev. Tuberc.*, 64 : 295, 1951.
- 35) Karlson, A.G. & Gainer, J.H. : *Dis. Chest*, 20 : 469, 1951.
- 36) Bernard, E. & Kreis, B. : *Rev. de la Tuberc.*,

- 15 : 802, 1951.
- 37) Weimer, H.E. & Boak, R.A. et al. : Am. Rev. Tuberc., 68 : 31, 1953.
- 38) Bloch, R.G. & Vennesland, K. et al. : J. Lab. & Clin. Med., 38 : 133, 1951.
- 39) Winner, H.I. & Evans, W.E.D. : Tubercle, 33 : 239, 1952.
- 40) Bacos, J.M. : Am. Rev. Tuberc., 67 : 201, 1953.
- 41) Shmelev, H.A. : Probl. Tuberk., 35 : 20, 1957.
- 42) Shmelev, H.A. : Soviet Med., 1956~6 : 36, 1956.
- 43) 高橋智広 他 : 胸部疾患, 3 : 820, 昭34.
- 44) Lurie, M.B. & Zappasodi, P. et al. : Science, 113 : 234, 1951.
- 45) 佐伯孝男 : 呼吸器診療, 12 : 981, 昭32.
- 46) 辻潤介 他 : 最新医学, 12 : 1651, 昭32.
- 47) 小沢庄太郎 : 京都大学結核研究所紀要, 4 : 305, 昭31.
- 48) 白木剛之助 : 神戸医科大学紀要, 9 : 660, 昭32.
- 49) Pierre-Bourgeois, et al. : Sem. Hop., 29 : 927, 1953.
- 50) Lurie, M.B. et al. : J. Exper. Med., 95 : 119, 1952.
- 51) Long, D.A. : Int. Arch. Allergy, 10 : 5, 1957.
- 52) Bunn, P. & Drobeck, B. : Am. Rev. Tuberc., 66 : 175, 1952.
- 53) 影山圭三 : 結核研究の進歩, 25 : 9, 昭34.
- 54) Dubos, R.J. et al. : J. Exper. Med., 97 : 221, 1953.
- 55) Acharya, B.K. et al. : Am. Rev. Tuberc., 78 : 203, 1958.