

# 家兎実験的結核症に対する副腎ステロイドの影響

(主として結核菌血症に対する影響)

萩原節雄

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 9 月 19 日

## I 緒言

結核症に対する副腎ステロイドの影響については数多くの報告があるが、動物実験においてはこれを単独に用いた場合、量的な差はあるが、結核動物に悪影響を与える点は多くの研究者が指摘している。米国の医学研究委員会の結論<sup>1)</sup>として Cortisone または Corticotropin は小血管の反応性を減弱せしめ、結核菌に対する感作組織の反応性を減少せしめることを強調し、Cortisone 自体は *in vitro* で菌に対しななら作用のないことを述べている。

人間の結核症において、Cortisone がこれまで全く停止性とみられていた結核症を血行撒布の型で再発せしめた報告<sup>2)~5)</sup>があり、青木<sup>6)</sup>は家兎の結核症において Cortisone を連続使用することにより、3 週以後著明な菌血症を認めた。一方 Lurie<sup>7)</sup>は Cortisone 処置により貪食細胞の機能が充進するため、静脈内に接種された結核菌は無処置群より早く流血中より消失すると報告した。しかし結核動物において流血中の菌を追求した植田<sup>8)</sup>、佐伯<sup>9)</sup>らの研究をみても、結核菌血症は本来間欠的に、不規則に、しかもかなり長期間証明しうるものであり、副腎ステロイドの影響をみる場合も長期にわたり、連続的に観察する必要があると考え、著者は家兎を用い連日血液培養を行ない、Cortisone の結核菌血症に対する影響を追求し、なお病理学的変化につき比較観察を行なった結果、臓器病変については諸家の成績とほぼ同じ傾向を示したが、菌血症について興味ある成績を得たのでここに報告する。

## II 実験方法

1) 実験動物: ツ反陰性、体重約 2 kg の雄性家兎 21 羽を用いた。

2) 使用結核菌: Kirchner 培地 2 週培養の牛型 Ravenel 株を用い、水晶球入りコルベンにて生食水 1 cc 中 0.5 mg の菌量となるよう均等浮遊液を作り、その 1 cc を耳静脈より接種した。

生菌単位数) No. 21 ~ No. 30..... $7.0 \times 10^7$   
No. 31 ~ No. 35..... $6.0 \times 10^7$

No. 36 ~ No. 41..... $8.4 \times 10^6$

3) 実験方式: 家兎を次のごとく 3 群に分けた。

A 群: 菌接種 5 日前より Cortisone acetate 10 mg を 10 日間毎日筋注し、菌接種後 4 時間、24 時間、以後毎日採血培養し、4 週後屠殺剖検した。

B 群: 菌接種 5 日前より Cortisone acetate 1 日 10 mg を死亡まで毎日注射し、A 群同様毎日採血培養した。この群は 3 週目に相対して死亡した。

C 群: 菌接種のみの対照とし、連日採血培養した。なおこの群を次の 2 群に分け、A 群に揃えて 4 週で剖検する C<sub>1</sub> と、B 群に揃えて 3 週で剖検する C<sub>2</sub> に分けた。

なお B、C 群の一部は、菌接種直後の流血中の菌の動向をさらにくわしくみるため、比較的短時間隔に採血培養した。

4) 血液中結核菌培養方法: 当教室佐伯<sup>9)</sup>の基礎実験により、その優秀性が認められた変法 Kirchner 液を使用する下記の方法を用いた。

i) 使用培地

|     |   |                |          |
|-----|---|----------------|----------|
| I 液 | { | 第 1 磷酸カリ.....  | 4.0 g    |
|     |   | 第 2 磷酸ソーダ..... | 3.0      |
|     |   | 硫酸マグネシウム.....  | 0.6      |
|     |   | アスパラギン.....    | 5.0      |
|     |   | グリセリン.....     | 20 cc    |
|     |   | 蒸溜水.....       | 1,000 cc |

II 液..... 1% 塩化カルシウム

I, II 液を別々に滅菌し、50:1 に混じて中試験管に 8 cc ずつ分注。

ii) 培養方法: 10% クエン酸ソーダ 0.1 cc を加え耳静脈より 2 cc 採血、滅菌綿栓せるヴィダール管にとり 1 日孵卵器内静置、白血球層を含め血漿層を上記液体培地 2~3 本に混じ、フィブリン網を析出せしめ、4 週後コロニー数を算定した。

5) 臓器検索: すべての家兎につき体重の変動を観察し、剖検時各臓器の肉眼的変化および組織学的検索を行なうと同時に、肺、肝、脾、腎の結核菌定量培養を行なった。

## III 実験成績

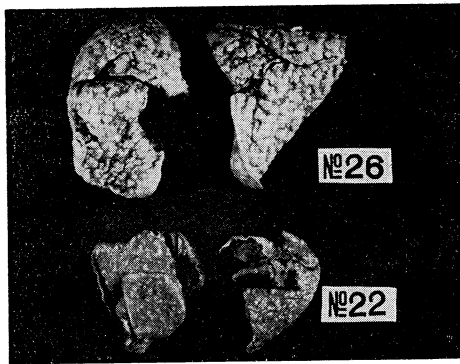


写真 1 肺 上は対照群：結節は癒合拡大しほとんど全肺を占める。  
下は Cortisone 群 (A群)：結節はきわめて小さい。

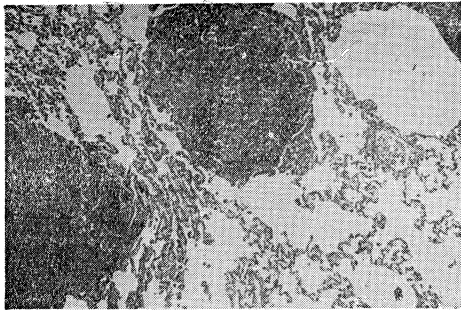


写真 2 No. 22 (A群)  
肺, H.E 染色, 弱拡大：結節は対照群より著しく小さい。

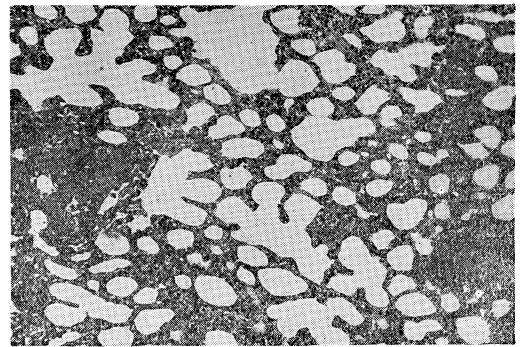


写真 3 No. 31 (B群)  
肺, H.E 染色, 弱拡大：結節はA群よりなお小さく壊死を主体とし, 類上皮細胞も少なく, 肺胞隔壁は胞隔炎球に肥厚。

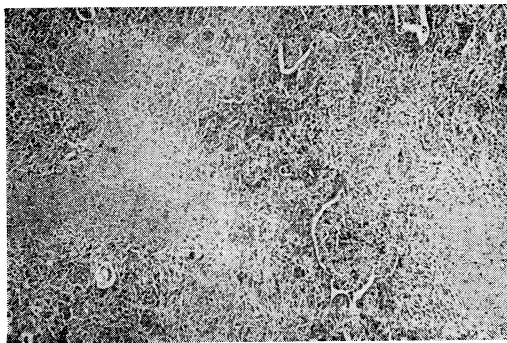


写真 4 No. 30 (C群)  
肺, H.E 染色, 弱拡大：類上皮細胞の増殖著明, 中心に壊死巣を有する大きい結節。

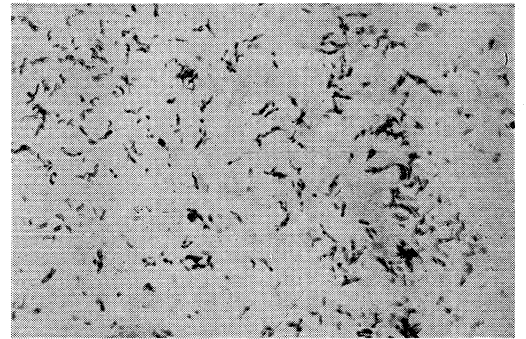


写真 5 No. 22 (A群)  
肺, 菌染色：結核菌やや密に散在。

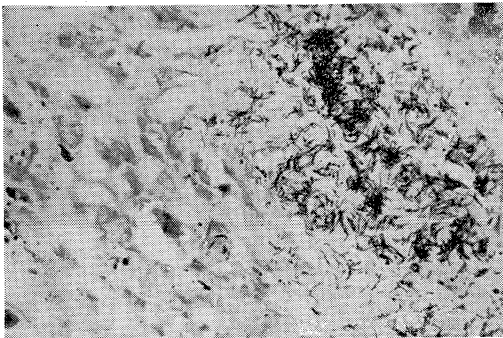


写真 6 No. 31 (B群)  
肺, 菌染色：結核菌は壊死部を中心としてその周囲にも著明に増殖。

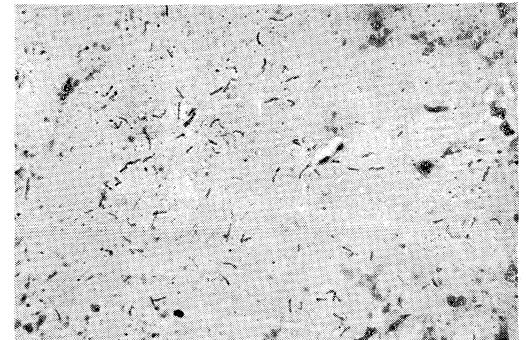


写真 7 No. 29 (C群)  
肺, 菌染色：結核菌は壊死巣内に少数散在。

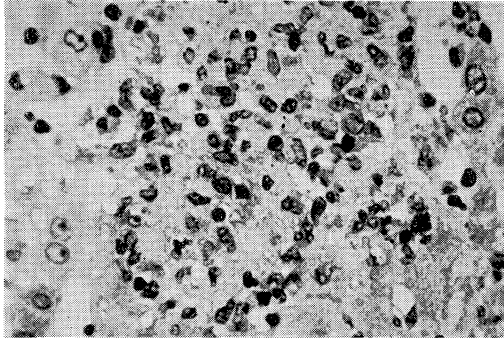


写真 8 No. 23 (A群)  
肝, H.E 染色, 強拡大: 少数の類上皮細胞を伴う壊死巣。

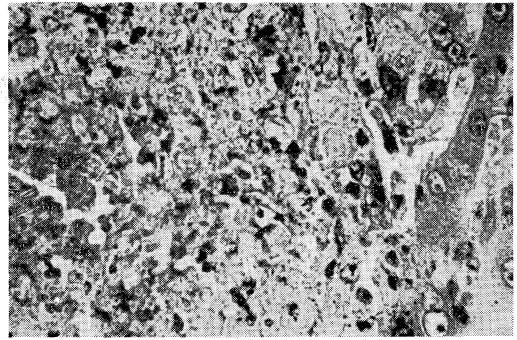


写真 9 No. 31 (B群)  
肝, H.E 染色, 強拡大: 強い壊死を主体とし類上皮細胞きわめて少ない。

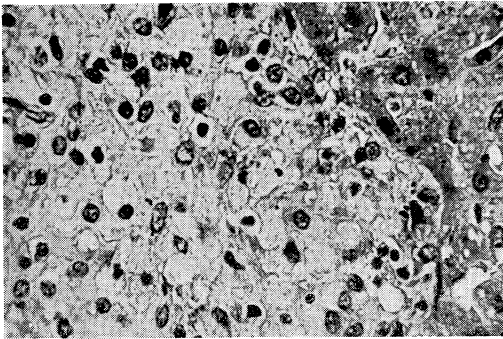


写真 10 No. 29 (C群)  
肝, H.E 染色, 強拡大: 類上皮細胞の比較的多い結節。

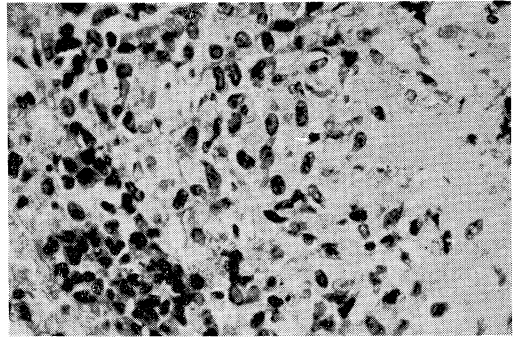


写真 11 No. 23 (A群)  
脾, H.E 染色, 強拡大: 壊死巣周囲に類上皮細胞を少数認める。

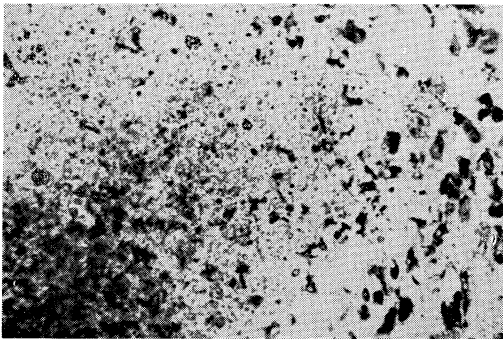


写真 12 No. 31 (B群)  
脾, H.E 染色, 強拡大: 強い壊死を主体とし, 類上皮細胞ほとんどなし。

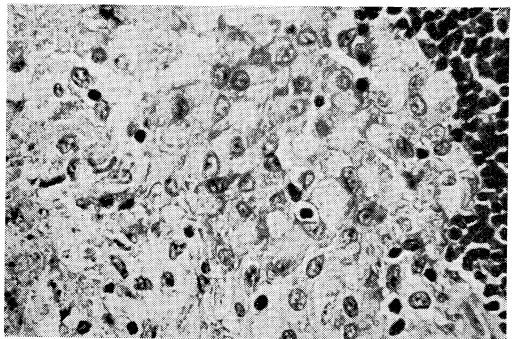
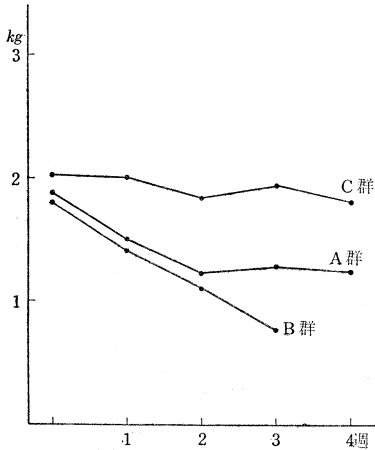


写真 13 No. 29 (C群)  
脾, H.E 染色, 強拡大: 壊死巣周囲に類上皮細胞多し。

1) 体重の変動: その成績は図1に示すごとくであり, Cortisone 使用期間が長いほど家兔の運動性, 食欲は衰え, 全身の衰弱も強くなり, その平均体重曲線も Cortisone 長期投与群の減少が著明である。なお B 群は 3 週目に相ついで死亡した。

図1 各群平均体重曲線



2) 菌血症の経過: その成績は表1および表2に示すとおりであつて, 数字は血液 2 cc を培養して生じたコロニー数を表わす。各群を比較した場合, Cortisone 使用による影響はあまり著明でない。対照群をみると, 菌接種直後より, 1~2 時間では流血中かなりの菌を証明するが, その後漸減の傾向にあり, 遅れて散発的に菌を証明するが, その菌数はきわめて少ない。表1で, A 群は最初の数日間むしろ菌検出率悪く, Cortisone 中止後数日間検出率がやや良かつた。しかし, この程度では対照群との間に差があるとはいえないと思う。また表1で B 群は, 時に相当の菌数をみる例があつたが, 全経過では陽性日数は少ない。しかしこのことも表2をみると, 対照群より早く流血中より菌が消失したとはいえない。また末期にも著明な菌血症の誘発はみられなかつた。

3) 剖検時肉眼的所見

i) 肺: 各群の間に肉眼的にもつとも著明な差を認められた臓器であり, 写真1および図2に示すごとく, 対照群においては, すべての家兔で結節は大きく, かつ癒合し, 左右の肺は健全部がほとんど認められないほどであり, そのため肺重量は他群に比べ著しく増加している。

表1 血液培養成績 (I)

| No.            | 4時 | 24時 | 3日 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8  | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | * | 27 | 28日 |   |
|----------------|----|-----|----|---|---|---|---|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|----|-----|---|
| A              | 21 |     |    |   | 1 |   |   | 22 |   |    | 2  |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     | × |
|                | 22 |     |    |   | 1 |   |   | 10 | 1 | 4  | 4  |    |    | 2  |    |    |    |    |    |   |    |     | × |
|                | 23 |     |    |   |   |   |   |    |   |    | 1  | 3  |    |    |    |    |    |    |    |   |    | ×   |   |
|                | 24 |     |    |   |   |   |   |    |   |    |    | 15 |    |    |    |    |    |    |    |   |    | ×   |   |
|                | 25 |     |    |   |   |   |   |    |   |    |    | 3  | 4  | 1  | 3  |    |    |    |    |   |    | ×   |   |
| B              | 31 |     |    |   |   |   |   | 46 |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     |   |
|                | 32 | 1   |    |   |   |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    | +  |   |    |     |   |
|                | 33 | 4   |    |   |   |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    | +  |   |    |     |   |
|                | 34 |     |    |   |   |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    | ×   |   |
|                | 35 |     | 58 |   |   |   |   | 26 |   | 2  |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    | ×   |   |
| C <sub>1</sub> | 26 | 8   | 1  |   | 1 | 2 | 1 |    |   |    |    |    | 1  |    |    |    |    |    |    |   |    |     | × |
|                | 27 | 12  | 3  | 1 | 2 | 1 |   | 2  |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    |     | × |
|                | 28 | 8   | 4  |   |   |   | 1 | 2  | 2 | 1  |    |    | 1  |    |    |    |    | 1  |    |   |    |     | × |
|                | 29 | 3   | 2  |   |   | 4 | 6 | 5  | 5 | 8  | 3  |    | 2  |    |    |    |    |    |    |   |    | ×   |   |
|                | 30 | 2   | 1  | 1 |   |   |   |    |   |    |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |    | ×   |   |

また剖検開胸時肺の虚脱は全く起こらなかつた。A, B 群の肺は対照群と異なり, 粟粒大の結節がほぼ均等に散在し, B 群では A 群よりなお結節は小さい。気管支縦隔リンパ節は対照群で数mm粒大より小豆大に腫脹したが, Cortisone 群ではほとんど腫脹を認めなかつた。

ii) 肝: その重量の点で肺とは逆に, Cortisone 群の増加が著しく, とくに B 群で著明である。結節は A, B 群では全面に粟粒大以下のものが癒合することなく

撒布し, 対照群では同様の結節が Cortisone 群よりやや粗に散在する。肺におけるような大きい癒合した結節は各群ともにみられなかつた。

iii) 脾: 各群とも脾腫は著明であるが, その間に Cortisone 使用のための差はあまりなく, 結節も全例において粟粒大以下の撒布が密に認められた。

4) 組織学的所見

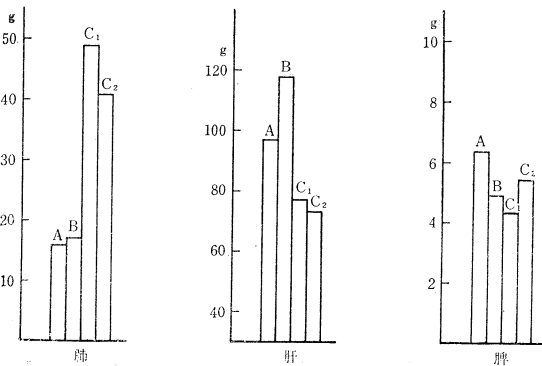
i) 肺: (写真 2~7) 対照 C 群は大小様々な病巣が

表 2 血液培養成績 (II)

| No.            | 5分 | 30分 | 1時  | 1.30 | 2時 | 2.30 | 3時 | 3.30 | 4時 | 24時 | 3日 | 4 | 5 | 6 | 7  | 8 | 9  | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | ※ | …… | 18 | 19 | 20日 |   |   |
|----------------|----|-----|-----|------|----|------|----|------|----|-----|----|---|---|---|----|---|----|----|----|----|----|----|---|----|----|----|-----|---|---|
| B              | 39 | 139 | 43  | 15   | 22 | 22   | 12 | 14   | 48 | 15  | 3  | 4 | 3 | 9 | 13 | 7 | 10 |    |    |    |    |    |   |    |    |    |     | + |   |
|                | 40 | 89  | 32  | 11   | 17 | 3    | 1  |      | 11 | 2   | 1  |   | 1 |   |    |   |    |    |    |    |    |    |   |    |    |    |     |   | + |
|                | 41 | 140 | 85  | 38   | 91 | 38   | 46 | 92   | 24 | 19  |    |   |   |   | 7  |   | 6  |    |    | 22 | 49 | 32 |   |    |    |    |     |   | × |
| C <sub>2</sub> | 36 | 285 | 81  | 44   | 17 | 42   | 15 | 21   |    |     | 3  |   | 1 | 2 |    |   | 1  |    |    |    |    |    |   |    |    |    |     | + |   |
|                | 37 | 192 | 62  | 49   | 46 | 37   | 15 |      | 41 | 25  | 2  |   | 1 | 1 | 1  | 1 |    | 4  | 1  |    |    |    |   |    |    |    |     | × |   |
|                | 38 | 283 | 148 | 1    | 15 | 10   | 3  | 19   | 1  | 6   | 7  |   | 1 | 1 | 4  | 3 |    |    |    |    |    |    |   |    |    | 1  |     |   | × |

注：表 1, 表 2 中数字は血液 2 cc 中の菌数, 空欄は培養陰性  
 ※……この間毎日採血培養せるが陰性  
 +……死亡                      ×……屠殺

図 2 各臓器平均重量



互いに癒合し、一大結節を形成する傾向があり、中央の壊死傾向も強く、類上皮細胞の増殖も著明で、壊死巣内に石灰沈着の認められるものもあり、また結核菌は壊死内のみ少数認められた。B 群では組織学的にも対照群と非常に異なり、細胞増殖のきわめて少ない、壊死を主とした小さな病巣が散在し、結節性の病巣形成がきわめて少ないのに反し、肺胞隔壁は小円形細胞の浸潤増殖によりびまん性に肥厚し、胞隔炎様の病像を呈していた。また菌は 3 群中もつとも多く、壊死部のみならず、その周囲および肥厚せる胞隔にも無数に認められた。A 群は粟粒大の病巣がやや密に散在するが、一部は細胞増殖をあまり伴わない、やや小さい壊死を主体とした病巣であるが、大体の傾向は壊死巣の周囲に今まで抑制されていた細胞増殖が現われだし、類上皮細胞も対照群に比べればかなり少ないが B 群よりは相当多数認められた。菌は壊死部においては非常に多いがその周囲への散布は B 群より明らかに少ない。

ii) 肝：(写真 8~10) 対照群は比較的壊死傾向の少ない類上皮細胞の増殖を伴う粟粒結核結節がやや密に散布し、Cortisone 群とくに長期投与群ほど壊死傾向が強く、周囲の細胞増殖も強く抑制されている。ただこのような病巣の数は対照群より非常に多い。しかし癒合して一大壊死巣を作るにいたらず、また 10 数コ肝細胞がほとんど周囲の細胞増殖を伴わないで壊死に陥っている

ごとき病巣も散見できる。Cortisone 短期投与群では肺におけると同様壊死巣周囲の細胞増殖は B, C 両群の中間の像を呈する。A, B 群の肝重量増加は多数の粟粒結節による炎症性変化に主な原因があると思われる。なお今回は肝グリコーゲンに関する検索は行なっていない。

iii) 脾：(写真 11~13) 肝におけるとはほぼ同様の所見であり、対照群では類上皮細胞の増殖を伴う粟粒結節が散在し、Cortisone 群では壊死を主体とした病巣で、周囲の細胞反応が抑制されている。

5) 臓器内結核菌の定量培養：表 3 は臓器 10 mg 中の菌数を示し、図 3 は各群の平均菌数の対数を示した。各臓器を通じて B 群では臓器内結核菌の増殖が驚くほど強いことが分かる。A 群は対照群とあまり差がない。臓器内菌数と血中結核菌培養の成績と比較した場合、血液中の菌証明率が良かったものが臓器内の菌増殖が強いとはかぎらなかつた。

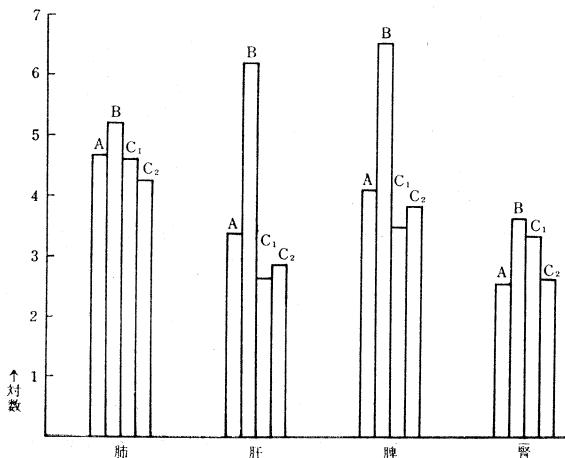
IV 総括ならびに考察

家兎における実験的結核症に対する Cortisone の影響を主として菌血症の動向、臓器病変、および臓器内結核菌定量培養について観察した。文献的には病理学的変化、ないしは臓器内結核菌の分布に主眼をおいた研究は非常に多いが、その菌血症に対する観察はきわめて少ない。多くは病理学的観察より、二次的の血行性散布巣の多少をもつて副腎ステロイドの菌血症に対する影響を類推している。しかし最近、青木<sup>6)</sup>が直接血液培養を行ない、Cortisone により著明な菌血症の誘発をみている。すなわち家兎に生菌単位数  $79.2 \times 10^3$  の Ravenel 株を静注し、Cortisone 1 日 10 mg を毎日投与することにより 3 週より著明な菌血症を認めた。第 4 週には 1 cc 中 2,000 コの菌を検出した家兎があり、その 30 日における肺 10 mg 中の菌数は  $3 \times 10^6$  である。氏の場合週 1 回の採血培養であるが、もし 1 cc 中 2,000 コの菌が 4 週以後常時流血中に流れるとすれば、全血液中

表3 臓器 10 mg 中菌数

| No.            | 肺                      |                        | 肝                      | 脾                     | 腎                     |                       |                       |
|----------------|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
|                | 左                      | 右                      |                        |                       | 左                     | 右                     |                       |
| A              | 21                     | 4,500                  | 9,500                  | 1,000                 | 2,500                 | 350                   | 30                    |
|                | 22                     | 9,000                  | 1,500                  | 770                   | 1,500                 | 85                    | 550                   |
|                | 23                     | 2 × 10 <sup>4</sup>    | 1 × 10 <sup>6</sup>    | 4,500                 | 7.5 × 10 <sup>4</sup> | 400                   | 650                   |
|                | 24                     | 2.3 × 10 <sup>6</sup>  | 1 × 10 <sup>6</sup>    | 3,800                 | 1,000                 | 180                   | 500                   |
|                | 25                     | 9,500                  | 5,500                  | 1,500                 | 2,500                 | 100                   | 800                   |
|                | 平均                     | 4.9 × 10 <sup>4</sup>  |                        | 2,300                 | 16,500                | 360                   |                       |
| B              | 31                     | 9.4 × 10 <sup>4</sup>  | 2.1 × 10 <sup>6</sup>  | 7.5 × 10 <sup>6</sup> | 7.4 × 10 <sup>6</sup> | 1,500                 | 7,000                 |
|                | 32                     | 1.5 × 10 <sup>6</sup>  | 4.6 × 10 <sup>6</sup>  | 4.7 × 10 <sup>6</sup> | 5.5 × 10 <sup>6</sup> | 2,700                 | 2,200                 |
|                | 33                     | 4.5 × 10 <sup>6</sup>  | 1.1 × 10 <sup>6</sup>  | 3.3 × 10 <sup>6</sup> | 4.2 × 10 <sup>6</sup> | 1.7 × 10 <sup>4</sup> | 1.1 × 10 <sup>4</sup> |
|                | 34                     | 2.1 × 10 <sup>6</sup>  | 8.0 × 10 <sup>4</sup>  | 1.9 × 10 <sup>6</sup> | 1.5 × 10 <sup>6</sup> | 1,000                 | 1,700                 |
|                | 35                     | 2.9 × 10 <sup>6</sup>  | 1.9 × 10 <sup>6</sup>  | 1.6 × 10 <sup>6</sup> | 5.0 × 10 <sup>6</sup> | 9,500                 | 7,600                 |
|                | 39                     | 4.0 × 10 <sup>4</sup>  | 9.5 × 10 <sup>4</sup>  | 4.5 × 10 <sup>6</sup> | 1.6 × 10 <sup>6</sup> | 2,100                 | 500                   |
|                | 40                     | 1.7 × 10 <sup>4</sup>  | 1.1 × 10 <sup>4</sup>  | 1.5 × 10 <sup>4</sup> | 5.5 × 10 <sup>6</sup> | 90                    | 250                   |
|                | 41                     | 1.5 × 10 <sup>6</sup>  | 2.6 × 10 <sup>6</sup>  | 2.0 × 10 <sup>6</sup> | 9.0 × 10 <sup>6</sup> | 7,000                 | 4,500                 |
| 平均             | 17.5 × 10 <sup>4</sup> |                        | 16.3 × 10 <sup>6</sup> | 3.8 × 10 <sup>6</sup> | 4,700                 |                       |                       |
| C <sub>1</sub> | 26                     | 1.2 × 10 <sup>6</sup>  | 2.5 × 10 <sup>4</sup>  | 80                    | 5,500                 | 8,500                 | 2,500                 |
|                | 27                     | 10.3 × 10 <sup>4</sup> | 3.5 × 10 <sup>4</sup>  | 250                   | 3,500                 | 1,500                 | 2,500                 |
|                | 28                     | 2.0 × 10 <sup>4</sup>  | 5.0 × 10 <sup>4</sup>  | 850                   | 4,500                 | 1,100                 | 2,000                 |
|                | 29                     | 6,000                  | 2.5 × 10 <sup>4</sup>  | 850                   | 2,000                 | 1,800                 | 850                   |
|                | 30                     | 3.5 × 10 <sup>4</sup>  | 1.8 × 10 <sup>4</sup>  | 400                   | 1,500                 | 100                   | 400                   |
|                | 平均                     | 4.4 × 10 <sup>4</sup>  |                        | 490                   | 3,400                 | 2,130                 |                       |
| C <sub>2</sub> | 36                     | 1.1 × 10 <sup>4</sup>  | 2.8 × 10 <sup>4</sup>  | 380                   | 5,000                 | 350                   | 300                   |
|                | 37                     | 2.5 × 10 <sup>4</sup>  | 2.1 × 10 <sup>4</sup>  | 1,500                 | 7,500                 | 340                   | 370                   |
|                | 38                     | 1.5 × 10 <sup>4</sup>  | 2.5 × 10 <sup>4</sup>  | 300                   | 9,000                 | 300                   | 650                   |
|                | 平均                     | 2.1 × 10 <sup>4</sup>  |                        | 730                   | 7,200                 | 390                   |                       |

図3 臓器 10 mg 中菌数 (対数)



の菌は相当の数になる。一方やはり菌血症に注目した Lurie の成績をみると、Cortisone により貪喰細胞の菌摂取能が亢進するため、静脈内に接種された結核菌は対照より早く流血中より消失するという。氏は H<sub>27</sub>Rv

を静注し、5 分後と 22 時間後に採血培養し、2 回目採血後屠殺して脾の生菌数をみている。5 分後血液 1 cc 中より Cortisone 群では 88,420、対照群では 150,800 であり、22 時間後脾 1 mg 中の菌数は処置群 3,006、対照群 1,855 である。この成績より氏は静脈内に与えられた結核菌は Cortisone 処置により速やかに網内系に捕えられ血中より早く消失するとしている。ただし 22 時間後の血液培養では、処置群 390、対照群 375 で大差なく、むしろ処置群のほうが多い。しかし本実験に関する接種菌量、Cortisone の使用方法などの記載が明確でない。Lurie は同時に行なつた結核菌吸入感染の実験より、無処置群の脾に感染 38 日後、比較的大きな二次的の血行撒布巣を見出したのに反し、Cortisone 群においては同時期において肺以外の臓器への血行撒布巣を認めず、Cortisone により結核病巣は被包限局化の傾向が強くなり、血行性およびリンパ行性の撒布を起こしにくいと結論している。また菩提寺<sup>10)</sup> は同じく気管

内接種の実験により Lurie の結果とは逆に Cortisone 群のほうが使用時期によつては二次的の血行撒布を起しやすとした。Lurie の成績に対するこの青木、菩提寺の全く相反する成績は実験方法などの差にもよると思うが、著者は静脈内感染早期より連続的に血液培養を試み前者の両極端なる結論の差異になんらかの解明を見出さうかどうか実験を行なつた。

あらかじめ菌接種5日前より Cortisone を使用し、菌接種直後より比較的短間隔の観察をもちあわせ行なつたが初期には処置群において流血中より早く菌が消失するという Lurie の成績を肯定する結果は得られなかつた。また末期において青木が証明したような著明な菌血症の誘発も見出ださなかつた。対照群の個々の家兎をみても、比較的菌陽性率の高い例と、非常に低い例があり、多少の差では、Cortisone の影響を云々できないと思う。

結核症における貪食細胞の役割が、その感染時、またその後の病変進展において重要な位置を占めることは明らかであり、Lurie は Cortisone によりこの貪食機能は賦活されるというが、この点にも異論あり、Spain<sup>11</sup> は腹腔内細胞の炭粉貪食能が Cortisone により低下するのを認めている。また小松<sup>12</sup>、津田<sup>13</sup> も流血中多核白血球、あるいは関節腔内の単球様細胞の貪食能が Cortisone により明らかに低下することを認め、当教室勝<sup>14</sup> は Congo rot 法による網内系異物摂取機能が Cortisone により明らかに減退することをみた。流血中に与えられた結核菌が Cortisone 群において、その賦活された貪食細胞のため早く網内系に捕捉されると断言することは危険であると思う。

病理学的観察および臓器定量培養の成績は大體過去の研究者と同じく Cortisone 使用により細胞反応は極度に抑制されているにもかかわらず臓器内結核菌の増殖は著明である。とくに肺では処置群の結節は肉眼的に著しく小さく、一見病変の進行程度は、対照群より軽いのではないかと印象を与えるが、その臓器内結核菌の増殖は驚くほど強く、組織内菌染色においても、また臓器定量培養においても証明されている。日置<sup>15</sup> は Cortisone 使用時におけるこの結核結節の特性に注目し“Cortisone 結節”なる呼称を提唱している。Lurie<sup>7</sup> は Cortisone 使用により病巣は被包限局化され、リンパ行性および血行性撒布の傾向が少ないというが、著者の実験においてはかかる傾向はうかがえず、菩提寺、青木と同様、病巣の非限局化が認められ菌増殖も壊死部のみならずその周囲においても著しい。多くの研究者は菌接種と同時に Cortisone を使用しているが、著者は菌接種5日前より使用し、生体内に抗炎症作用の態勢が十分できた時期に菌を接種し、その後 B 群は最後まで Cortisone を使用したため、初期の滲出反応も弱く、壊死傾向は強い

が壊死巣は小さく、細胞反応が極度に抑制され、感染後3週においては壊死部が互いに融合増大することもなく、ただ壊死部およびその周囲に驚くべき数の菌増殖をきたしたのであろう。また Cortisone を途中で中止した群においては、今まで抑制されていた細胞反応が活動を開始したとき所見があり、肉眼的には長期群と大差はないが、組織学的には壊死部の周囲にかなり類上皮細胞およびリンパ球を主とする小円形細胞の出現をみる部分がある。これらのことを臓器定量培養の成績とあわせ考える場合、Cortisone 長期群は各臓器とも3群中もつとも菌数多く、これは Cortisone により最後まで細胞反応を抑制したため、結核菌発育に好条件をもたらした点がもつとも重要であると思われる。また Cortisone 短期使用群では肉眼上長期群とほぼ同様な所見を呈し、とくに肺において Cortisone 中止後3週を経過しても肉眼的に結節はさほど増大せず、しかるに臓器内菌数は対照群とほぼ同程度の成績を認めた。A 群は菌接種時は B 群と同条件であり、抗滲出作用、抗増殖作用の準備された状態において菌は臓器内に定着、増殖を開始し、Cortisone 中止により抑制されていた細胞反応の活動を始めるが、その4週屠殺時においては結節が肉眼的に融合拡大するほどにはいたらず、ただ菌発育に対する抑制はかなり現われ、部分的には相当の菌数を認めるが、臓器一定量をとつた場合は対照群では菌の撒布が粗であるが壊死巣が大きいため、A 群と対照群は定量培養の成績では大差ない結果になつたものと思われる。

ただここに細胞反応を伴わない臓器内の菌増殖、とくに壊死部のみならずその周囲でも相当の菌撒布が Cortisone 群にみられるのに、流血中からは著明な菌血症の誘発を証明できなかつた点から、結核菌血症は Cortisone により臓器内結核菌が相当増殖したからといつて連続的に著明に起こるものではないような感を与える。同僚朝倉<sup>16</sup> は家兎を死菌感作したのち生菌を肺内注入し、一定期間後よりブレドニソロンを使用して血液培養を行なつたがやはり菌血症の誘発は認められなかつた。しかし Lurie のいうごとく Cortisone により病巣が被包限局化され、血管、リンパ管の病巣への侵入が少なく、また毛細管の抵抗増大のため二次的の血行撒布が抑制されると結論することにも疑問があると思う。

他の細菌の場合、勝<sup>14</sup> は肺炎球菌による家兎皮内感染の実験で、副腎ステロイド使用により著明な菌血症の誘発を認め、また Mogabgab<sup>17</sup> も A 型溶連菌については、たしかに Cortisone により敗血症が誘発される。結核菌の場合従来臓器内で菌が増加するから流血中の菌も増加するという推論が多いが、慢性の経過をとり、細胞内発育、結節形成という特性をもつ結核菌の流血中への出現は、他の細菌の場合と多少異なつた機構を

考えるべきではあるまいか。菩提寺はこの解明に Cortisone の使用時期を重視し、アレルギー性壊死形成の時期に Cortisone を投与したものに著しい血行撒布を認めた。著者の成績において著明な菌血症の誘発がみられなかつたのは、あるいは Cortisone の使用時期によるのかもしれないが、ただ Cortisone を中止したのち多少菌検出率が良いように思える点はさらに検索を進める必要があると思う。

副腎ステロイドが動物結核症を増悪せしめ、臓器内の菌増殖が旺盛になる点は諸家の一致せる結論であるが、これに関与する因子は、細胞反応の抑制、とくに貪喰細胞の態度、また辻<sup>8)</sup>のいう体液性因子への影響、Menkin<sup>19)</sup>のいう病変の場における物理化学的变化などあらゆる角度よりの検討がさらに必要と思われる。菌血症誘発の機構に関する点は解明を要する点が多々あると思う。

## V 結 語

家兎の実験的結核症に対する Cortisone の影響を、菌血症および臓器病変について観察した。Cortisone 1日 10 mg を牛型 Ravenel 株接種 5 日前より筋注し、1 群は 10 日間で中止し、1 群は死亡まで連日筋注した。なお 1 群は菌接種のみの対照群とした。全例とも毎日採血培養し、一部は菌接種後 24 時間まで短間隔の採血も行なつた。

1) 菌血症：菌接種直後、Cortisone 群のほうが早く菌陰性化するという傾向はみられず、末期に著明な菌血症の誘発も証明できなかつた。

2) 臓器変化：各臓器は Cortisone 使用により細胞反応が抑制され、その投与期間が長いほどこの傾向は強い。また臓器内結核菌の増殖も、Cortisone 使用により促進されるが、臓器内に結核菌が驚くほど増殖し、病巣が非限局化している末期にも、流血中よりは予期したほど菌を検出しえなかつた。

著者の実験からは、結核菌血症に対し従来いわれていたような Cortisone による著明な影響は見出だしえなかつた。この点に関してはさらに多角的な検索が必要であると思う。

本稿発表まで御指導、御鞭撻を頂いた慶大医学部三方教授、勝講師、ならびに国立神奈川療養所内科医長伊藤博士に深謝いたします。

本論文の要旨は、日本化学療法学会東日本支部第 6 回総会、および第 35 回日本結核病学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) The laboratory subcommittee of committee on medical research : Am. Rev. Tuberc., 66 : 257, 1952.
- 2) Harris-Jones, J.N. et al. : Lancet, 6725 : 115, 1952.
- 3) Traut, E.F. et al. : J.A.M.A., 149 : 1214, 1952.
- 4) Shane, S.J. et al. : Canad. M.A.J., 67 : 13, 1952.
- 5) Doerner, A.A. et al. : Am. Rev. Tuberc., 64 : 564, 1951.
- 6) 青木正和 : 結核, 34 : 359, 昭34.
- 7) Lurie, M.B. et al. : Ann. N.Y. Acad. Sci., 56 : 779, 1953.
- 8) 植田三郎他 : 日本微生物学病理学雑誌, 33 : 1465, 昭 14.
- 9) 佐伯孝男 : 呼吸器診療, 12 : 981, 昭32.
- 10) 菩提寺幸子 : 神戸医大紀要, 12 : 50, 昭33.
- 11) Spain, D.M. et al. : Science, 112 : 335, 1950.
- 12) 小松欣一郎 : 神戸医大紀要, 9 : 491, 昭32.
- 13) 津田豊彦他 : 神戸医大紀要, 9 : 296, 昭32.
- 14) 勝正孝 : Chemotherapy, 6 : 265, 1958.
- 15) 日置辰一朗 : 京大結研紀要, 6 : 99, 昭32.
- 16) 朝倉宏 : 結核, 35 : 801, 昭35.
- 17) Mogabgab, W.J. : J. Lab. Clin. Med., 39 : 271, 1952.
- 18) 辻周介他 : 最新医学, 12 : 1661, 昭32.
- 19) Menkin, V. : Brit. J. Exp. Path., 34 : 412, 1953.