

モルモットの結核性空洞実験に及ぼす Prednisolone, INAH

とその両者併用の影響について 第1報

足立 達・高橋 智広
島田 英彦・岡井 隆

北里研究所付属病院 (院長 宗武藤)

受付 昭和36年1月13日

I 緒 言

Cortisone (以下「C」) または Prednisolone (以下「P」) がマウス, カト, ラットの実験的結核症を悪化させることは諸家の報告により明らかである。これに反しモルモット (以下モル) の実験的結核症に対する影響は前記諸動物ほど明らかでなく, 悪化をみた報告^{1)~8)}と, みない報告^{9)~13)}がある。われわれのすでに報告した成績によれば,^{14) 15)} モルの実験的結核症は「P」の大量 (2 mg) の短期間 (4 週間) 使用では悪化をみないが, 少量 (0.2 mg) でも長期間 (9 週間) 使用すると組織学的には悪化する傾向がみられた。その後の諸家の研究も「C」または「P」の大量, または長期使用はモル結核症を悪化させている。しかしその悪化の程度は弱く, 化学療法の併用でおおむね抑えうる。われわれは今回山村氏法³⁷⁾によるモルの実験結核空洞形成に対する「P」, INAH (以下「I」), 「P」「I」併用の影響について検討したので報告する。

II 実験の目的と方法

1. 予備実験

〔目的〕 山村氏法による空洞形成の術式の練習を兼ねて, 「P」を早期に用いた場合の「P」の空洞形成に対する影響を知るためである。

〔方法〕 100 倍 O. T. 皮内反応陰性の成熟モル (400~600 g) 20 匹の大腿皮下に人型結核菌 死菌 (ツベルクリン製造に用いた残り) 250 mg をラノリン (以下「ラ」) 4 cc と流動パラフィン (以下流「パ」) 12 cc の混合液に浮遊させ, その 0.3 cc を 1 週間隔で 2 回接種し, 4 週後 (「ツ」反応陽転確認後) H₃₇Rv 株 (予研製冷乾 Lot 1 生菌単位 19 × 10⁶/mg) 生菌 0.1 mg を 0.1 cc 流「パ」浮遊液に含ませて肺内注射し, 10 匹を「P」治療群 (P 群) とし, その翌日より「P」2.0 mg を毎日 4 週間 (5 匹) と 8 週間 (5 匹) 皮下注射し剖検した。残りの 10 匹を対照群 (K 群) とした。

2. 第1実験

〔目的〕 前実験と同じ目的の本実験で, 「P」は肺内接種 1 週目より用いられた。「P」の影響を強く出させるため有毒人型菌は H₃₇Rv 株より強毒の H² 株を用い, 菌量も多く 0.2 mg とし, 「P」は 1 日 2 mg とした。別に IHMS (以下「Is」) 群, 「Is」「P」併用群をつくり, これらの影響をも検討した。

〔方法〕 人型有毒結核菌 H² 死菌 1,600 mg を「ラ」8 cc, 流「パ」24 cc 混合液に浮遊させ, その 0.3 cc を 1 週間隔で 2 回, 100 倍 O. T. 皮内反応陰性の成熟モルの大腿皮下に接種し, 4 週後「ツ」反応陽転確認後 H² 株生菌 (予研製冷乾 Lot 14, 生菌単位 15 × 10⁶/mg) 0.2 mg 含有の流「パ」0.1 cc を肺内注射し, その 1 週後からモル 48 匹を次の 4 群に分けて治療を行なった。すなわち K 群…対照群 15 匹, 「P」群…「P」1 日 2 mg 毎日治療群 11 匹, 「Is」群…「Is」1 日 6 mg 毎日治療群 11 匹, 「P」「Is」併用群…単独群と同量を使用 11 匹, 治療は 4 週間行ない剖検し, 肺の接種, 病巣と脾の結核菌の定量培養を行なった。

3. 第2実験

〔目的〕 肺内注射 1 カ月後 (空洞形成がすでに完成しはじめた時期) から「P」, 「I」, 「I」「P」併用治療を長期に行ないこれら薬剤の空洞に対する影響をみるため, 長期実験による斃死を避けるため, 肺内注射生菌量は H₃₇Rv 株 0.2 mg とし「P」の量を 1 mg に減じた。実験開始後本菌株が著しく弱毒化していることが他の実験から推定されたので治療を中止し, 目的を変更し, 新たに他側肺に H² 株生菌を肺内注射し, 同じく 1 カ月後から「I」, 「P」, 「I」「P」併用を 4 週間使用し, その影響をみることにした。

〔方法〕 H₃₇Rv 株死菌 (1,600 mg) の「ラ」(8 cc), 流「パ」(24 cc) 浮遊液 0.3 cc を 1 週間隔で 2 回大腿皮下に接種し, 4 週後「ツ」反応陽転を確認後同生菌 (予研製冷乾 Lot 4, 生菌単位 4 × 10⁶/mg) 0.2 mg 含有流「パ」0.1 cc を肺内注射し, その 1 カ月後から「P」, 「I」の治療を行なった。しかし前記の理由から 2 週間で治療を中止し, 中止 4 週後に再び「ツ」反応陽性を確認後にあらためて人型有毒結核菌 H² 株 (予研

製冷乾 Lot 14, 生菌単位 $15 \times 10^6/mg$ 生菌 0.1 mg 含有流「パ」0.1 cc を対側肺に注射し、4 週間放置後 44 匹のモルを次の 4 群に分けた。

すなわち K 群…対照群 11 匹, 「P」群…「P」1 日 1 mg 毎日治療 11 匹, 「I」群…「I」1 日 2 mg 毎日治療 13 匹, 「P」「I」併用群…各単独群と同量使用 9 匹である。4 週間治療後剖検し、肺接種病巣と脾の結核菌の定量培養を行なった。

III 剖検所見 (付 定量培養成績)

肺内接種が失敗し生菌が誤つて肋膜腔に入った例 (剖検確認) は除外した。

1. 予備実験 (表 1)

1) 肺接種病巣: K 群では帯黄灰白色をした比較的かたい病巣となつて認められる例が多く (4 週群 4/6, 8 週群 3/4 例), 大きさは小豆大より半桜実大である。4 週群の 2 例と 8 週群の 1 例は肉眼的には小病巣が撒布し、いずれが接種病巣であるか不明であつた。「P」群では該病巣は著しく小さく、米粒大以下である。肉眼的には小病巣のみが撒布し、肺接種病巣を鑑別できない例が 4 週群 2/5, 8 週群 2/2 例にみられた。空洞形成は「P」群には 1 例もなく、対照群の 4 週群 1/6 例, 8 週群 1/4 例にみられた。空洞壁は著しく厚く、空洞内腔にはかなり多くの膿様物質をみた。

表 1 予 備 実 験

群 別	モル 番号	肺 接 種 病 巣			肺 内 撒 布 巢	気 管 リ ン 巴 腺	脾				肝 結 核 結 節		肋 膜 癒 着	
		大 小 大 小	空 洞 の 大 小	結 核 菌 定 量 培 養			重 さ	結 核 結 節	結 核 菌 定 量 培 養	左	右			
4 週 群	対 照 群	142	13 × 8			⊕	+	1.5	+	17	-	+	⊕	
		137				+	+	1.1	+	110	-	-	-	
		138				+	+	1.0	+	37.5	-	-	⊕	
		136	8 × 7	2 × 2	+	-	0.9	+	13	-	-	-	-	
		136	6 × 7											
		141	3 × 4						1.0	+	0	-	-	-
		空洞あり 1/6 例					1.1							
8 週 群	対 照 群	146	1 × 1			+	+	1.2	+	+	-	-	+	
		133	3 × 3			+	+	2.3	+	0	-	⊕	+	
		140				+	+	0.9	+	44.5	-	±	±	
		153	1 × 1		55.5	+	+	0.9	+	43.5	-	±	-	
		150				+	+	1.5	+	31	-	-	-	
			空洞あり 0/5 例					1.2						
8 週 群	対 照 群	135	15 × 10	6 × 2	13.5	⊕	⊕	4.7	⊕	⊕	+	-	±	
		143	6 × 6			+	+	1.3	+	0	+	+	-	
		144	1 × 1			⊕	+	1.5	+	10.5	+	+	+	
		145				+	+	1.0	+	3	-	+	+	
			空洞あり 1/4 例					2.3						
	併 用 群	148				-	+	0.8	+	5.5	+	-	-	
	149				+	+	1.6	+	0	-	-	-		
		空洞あり 0/2 例					1.2							

注: 1) 肺の接種病巣が剖検明らかに判明した例のみ培養した。
 2) 肺内撒布巢の ⊕ 印は病巣が融合しているもの。
 3) 結核菌定量培養は臓器 10 mg のコロニー数。

2) 肺内撒布巢: 対照群では症例により粗密はあるが、小は粟粒大の結節から大は肺葉の 1/3 余を占める肺炎巣まで種々の程度に認められた。これに反し「P」群では粟粒大病巣が疎に散在するのみである。著しく軽

い印象を受ける。とくに 8 週群の 2 例は軽かつた。

3) 肋膜癒着: 癒着の強い例と弱い例があり、全くない例もあるが、「P」, 対照両群間に差はない。

4) 気管リンパ腺: 「P」, 対照両群とも豌豆大程度に

腫脹し、部分的に乾酪化をみるが両群間に大差がない。

5) その他の所見：脾の重さは4週群モルでは両群差はなく(平均対照群 1.1g, 「P」群 1.2g), 8週群では「P」群(平均 1.2g)が軽く(対照群 2.3g),

副腎の重量でも同傾向がみられた(4週群対照群 0.44g, 「P」群 0.48g, 8週群対照群 0.59g, 「P」群 0.42g)。脾の結核結節は両群とも同程度にみられ、肝では両群とも8週群に結節少数がみられた。

表 2 第 1 実 験

群 別	モル 番号	肺 接 種 病 巣				肺内 散布 巣	気 管 リン パ 腺	脾				肝 結 核 結 節		肋 膜 癒 着	
		大 小 大 小	空 洞 大 小	結 核 菌	定 量 培 養			重 量	結 核 結 節	結 核 菌	定 量 培 養	左	右		
対 照 群	365	15 × 15	3 × 1			⊕	+	1.2	+	5.5	-	-	+		
	366	20 × 12	5 × 4	6		⊕	+	0.9	+	3	-	-	-		
	367	4 × 5		19		-	+	1.0	+	13	-	-	-		
	368	12 × 8	4 × 3	5		⊕	+	2.0	⊕	69	-	-	-		
	369	14 × 11	6 × 2	2		+	-	1.6	⊕	10	-	+	+		
	371	6 × 4		12.5		+	-	1.3	-	15	+	-	-		
	372	5 × 5		4		-	-	1.3	⊕	49	-	-	-		
	374	14 × 8	2 × 2	25		+	⊕	1.1	⊕	127	+	-	-		
	375	12 × 8	8 × 4	0		+	+	1.7	⊕	173	⊕	-	-		
	376	14 × 8	1 × 1	32.5		+	±	0.9	+	5.5	-	-	-		
	379	14 × 10		7.5		+	⊕	1.4	+	42.5	-	-	-		
	380	12 × 7	7 × 4	0.5		+	⊕	1.0	+	10.5	-	-	-		
	381	15 × 10	2 × 2	13.5		⊕	+	1.0	+	1.5	-	-	-		
382	10 × 9	1 × 1	11		-	⊕	1.1	+	1.5	-	-	-			
		空洞あり 10/14 例						1.2							
P 群	383	10 × 5	3 × 2	46.5		⊕	+	3.4	⊕	114.5	+	-	-		
	385	4 × 3	1 × 1	0.5		-	+	0.8	⊕	11	-	+	-		
	387	8 × 6		21.5		⊕	-	0.9	+	7	-	-	-		
	388	2 × 2		0		+	-	1.1	⊕	5	-	-	-		
	389	13 × 5		0.4		⊕	+	0.7	⊕	1.5	-	-	-		
	390	10 × 10		6.5		⊕	⊕	1.1	+	0	-	-	-		
	394	2 × 1		0		-	⊕	0.8	+	0	-	-	+		
		空洞あり 2/7 例						1.2							
Is 群	395	混 感		0			+	1.0	-	0	-	+	⊕		
	395	0.5 × 0.5		0		-	-	0.9	-	0	-	-	-		
	399			0.5		+	⊕	1.1	-	1	-	-	-		
	400	7 × 8		7.5		-	+	1.0	-	0	-	-	-		
	373			0		+	-	1.0	-	4	-	-	-		
	405	12 × 9	1 × 1	0.5		+	-	1.2	±	0	-	-	-		
	406	10 × 5	4 × 3	4.0		+	+	1.0	+	0.5	-	-	-		
		空洞あり 2/7 例						1.0							
P・Is 群	409	8 × 7	1.5 × 1.5	1.5		-	-	1.2	+	0	-	-	-		
	413	混 感		1.0		±	-	1.7	+	0	-	-	-		
	414	混 感		0			+	1.9	⊕	0	-	-	-		
	418	8 × 6	2 × 2	4.0		-	-	1.1	+	0	-	-	-		
			空洞あり 2/4 例						1.4						

注：結核菌定量培養は肺では 1 mg, 脾では 10 mg のコロニー数。

6) 脾の結核菌定量培養成績: 4 週実験では両群間にはほとんど差がなく, 8 週実験では「P」群がわずかに 2 例であるため比較しにくい。

2. 第 1 実験 (表 2)

治療期間中の体重は「P」群を除き各群とも低下した。治療完了直前の「ツ」反応は発赤, 硬結とも各群間に差がない。なお治療中「P」群で 1 匹, 「P・Is」群で 4 匹斃死した。

表 3 第 2 実験

群別	モル番号	肺接種病巣			肺内撒布巣	気管リンパ腺	脾				肝結核結節	肋膜癒着	
		大きさ mm	大空洞の 大きさ	結核菌 定量培養			重 さ	結核結節	結核菌	定量培養		左	右
対照群	272	12 × 8		卅	+	+	1.4	卅	卅	-	±	±	
	280	7 × 6		卅	+	-	3.5	卅	卅	-	±	±	
	277	8 × 4	2 × 2	卅	+	-	1.0	-	2	-	-	-	
	273	6 × 4			-	+	1.5	+	2	-	±	+	
	285	7 × 5	1 × 1	4	+	卅	2.8	卅	卅	-	-	-	
	287	3 × 3			-	-	1.1	+	0	-	±	卅	
	288	12 × 7		卅	+	卅	3.3	卅	卅	-	-	-	
	289	12 × 6	6 × 2	卅	+	卅	3.1	卅	卅	-	±	卅	
		空洞あり 3/8 例					2.2						
P群	313	4 × 3			+	-	0.9	+	0	-	卅	卅	
	309	4 × 3		卅	-	+	1.4	卅	卅	-	-	±	
	315	2 × 1		卅	-	+	1.6	卅	卅	-	-	-	
	320	5 × 3		5	-	-	1.7	卅	卅	-	-	-	
	321	6 × 4		卅	+	-	5.3	卅	卅	-	-	-	
	323	2 × 1			-	-	1.0	卅	卅	-	-	-	
		空洞あり 0/6 例					1.9						
I群	293	4 × 3		29	-	-	1.4	-	0	-	±	+	
	295	10 × 5			-	-	1.0	+	0	-	-	-	
	298	10 × 10	2 × 1	3	-	+	1.1	+	0	-	-	-	
	299	12 × 10	1 × 1	3	-	+	1.0	+	0	-	±	±	
	300	6 × 5	1 × 1	5	-	+	0.9	-	0	-	-	-	
	301	10 × 8	1 × 1	0.5	+	-	0.6	-	0	-	±	-	
	305	15 × 8		卅	+	-	1.0	-	0	-	±	+	
	304	7 × 4	2 × 2	12	-	-	1.0	-	0	-	-	-	
	307	8 × 4		卅	-	-	1.0	-	0	-	-	-	
	306	5 × 5			-	-	1.2	-	0	-	-	-	
	308	4 × 3		卅	-	-	0.9	-	0	-	-	-	
		空洞あり 5/11 例					1.0						
P・I群	330	2 × 1			-	-	0.8	-	0.5	-	-	+	
	334	4 × 3		0	-	-	1.2	-	0	-	±	+	
	335	10 × 7	3 × 3	2	-	-	1.7	+	0	-	-	±	
	337	7 × 4		0	+	-	0.9	-	0	-	-	-	
	338	5 × 3		0	-	-	1.0	+	0	-	-	-	
	339	3 × 2			-	-	1.1	+	卅	-	±	+	
	340				-	-	0.8	+	0.5	-	-	±	
		空洞あり 1/7 例					1.0						

注: 結核菌定量培養は臓器 10 mg のコロニー数。

1) 肺接種病巣：帯黄灰白色の比較的かたい病巣として孤立して存在し、空洞化しているものもあつた。K群では病巣の大きさは豌豆大ないし蠶豆大でもつとも大きく、「P」, 「Is」, 「P・Is」群ではさらに小さい。空洞形成率はK群 10/14, 「P」群 2/7, 「Is」群 2/7, 「P・Is」群 2/4 例であつた。空洞壁は一般に厚いが「P・Is」群のみは薄壁空洞をみた(写真 1~4)。空洞内容はK群では多量のチーズ様物質を認め、「P」, 「Is」, 「P・Is」群ではその量が少ない。

2) 肺内撒布巣：K群では融合した比較的大きい病巣が種々の程度にみられ、「P」群ではこれに比し個々の撒布巣が小さく、「Is」, 「P・Is」群ではさらに撒布巣は小さく、かつ少なくなつた。

3) 肋膜の癒着：2~3の例を除き認められず、各群間にとくに差はない。

4) 気管リンパ腺：K群では小豆大ないし蠶豆大であり、「P」, 「Is」群では小豆大程度で小さく(しかし「Is」のほうが小)、「P・Is」群ではもつとも小さく、腫脹を認めない例が多い。乾酪化はK群にみられ、「P」群ではごくわずかにみられ、「Is」, 「P・Is」群では全く認められなかつた。

5) 脾の重量は各群間に大差なく、結核結節は「Is」, 「P・Is」群が著しく少なく、K, 「P」群には同程度にかなりみられ、肝ではK, 「P」群の若干例に少数の結核結節がみられ、「Is」, 「P・Is」群では全くみられなかつた。

6) 肺接種病巣と脾の定量培養成績：表3のごとく、K, 「P」群は同程度に多く、「Is」, 「P・Is」群はこれに反し著しく少なく、ことに「P・Is」群の脾は全例培養陰性であつた。

3. 第2実験(表3)

治療期間中各群とも1匹ずつ斃死し、体重は各群とも同程度に増加した。

1) 肺接種病巣：帯黄灰白色のややかたい孤立性の病巣としてみられ、空洞化はK群 3/8, 「I」群 5/11, 「P」群 0/6, 「P・I」群 1/7 例である。肺接種病巣の大きさはK, 「I」群間では差がなく、「P」, 「P・I」群では著しく小さい。空洞壁は厚く、内容は「I」群, K群では膿を有し、「P・I」群では薄い膿を有していた。

2) 肺内撒布巣：第1実験よりK, 「P」群とも少なく、小さい撒布巣が少し散在し、「I」, 「P・I」群では撒布巣がほとんどない例が多い。

3) 肋膜癒着：若干例を除き、ごく軽度か、またはなく、各群間にとくに差異はない。

4) 気管リンパ腺：「P」群はK群に比し小さく、「I」群はさらに小さく、「P・I」群ではほとんど腫脹を認められなかつた。乾酪化はK群のみにみられた。

5) 肝の結核結節は全群肉眼的にみられず、脾ではK, 「P」両群に結核結節が同程度みられたが、「I」, 「P・I」群では若干例にわずかに認められるのみであつた。

6) 定量培養成績：肺接種病巣では「P」群の病巣はK群に比して小さいにもかかわらず、結核菌量はK群と同程度に多く、「I」群では菌量が少なく、「P・I」群も少ない。脾ではK, 「P」群は同程度に多く、「I」, 「P・I」群では培養陰性例が多く、陽性であつてもコロニー数が著しく少なくなつた。

4. 小括

1) 治療期間中の体重の経過、および剖検の臓器所見から第2実験は予備、第1両実験より結核感染が弱い。

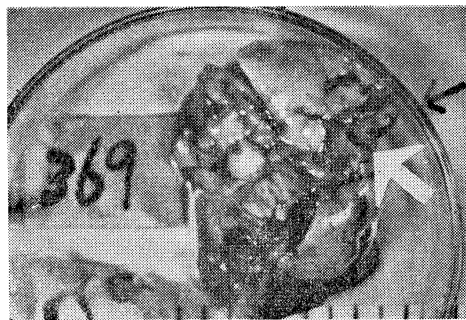
2) 「P」群ではK群に比し肺接種病巣は小さく、空洞形成率が低い。各実験とも肺内撒布巣および空洞病巣も小さく、気管リンパ腺も小さく、一見軽いという印象を受けるが、肺接種病巣と脾の結核菌定量培養成績では対照群と大差がなかつた。

3) 「I」または「Is」群では肺接種病巣の大きさは第1実験では対照群より小さいが、第2実験では大差がない。肺内撒布巣は次の「P・I」群とともにもつとも少なく、脾、肝の結核結節は大部分の例でほとんどみられず、気管リンパ腺はK群より小さく、「P」群よりやや小さかつた。空洞形成率は第1実験ではK群より低いが、第2実験では大差はなかつた。脾の結核菌定量培養成績では「P・I」群とともにもつともコロニー数が少なくなつた。

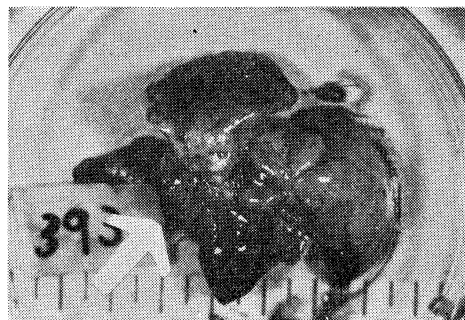
4) 「P・I」群(「P・Is」群も)では空洞形成率は低く、空洞壁は他の群ではみな厚壁空洞であるが、本群では薄壁空洞がみられ、肺接種病巣の大きさは「P」群と同程度で、「I」群より小さい。肺内撒布巣、肝の結核結節は肉眼的にはほとんどなく、脾にわずかに認められ、気管リンパ腺の腫脹もほとんどなく、もつとも結核症は軽いという印象を受けた。しかし若干例に混合感染肺炎がみられた。

(文献は第3報に一括記載する。)

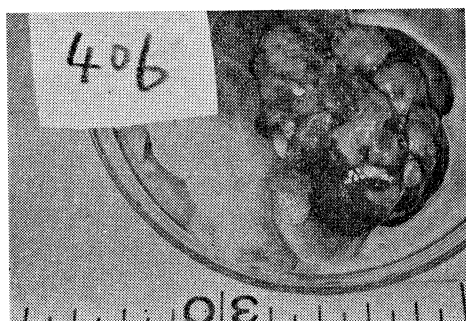
第 1 实 験 空 洞



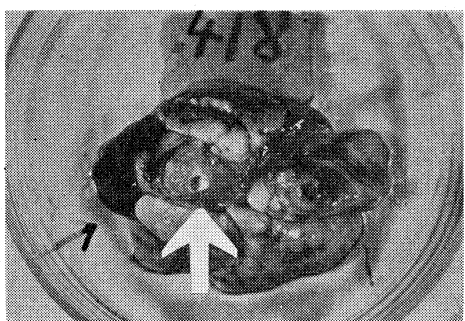
1. 对 照 群



2. Prednisolone 群



3. IHMS 群



4. Prednisolone • IHMS 併用群