

STHの Mausおよびモルモットの 実験的結核症に及ぼす影響

高橋 智 広・足 立 達
岡 井 隆・小 川 辰 次

北里研究所付属病院 (院長 宗武藤)

受付 昭和 36 年 2 月 27 日

I 緒 言

下垂体前葉水溶エキスが幼若ラットの成長を促進する事実が 1912 年 Evans らにより発見され、その後 1945 年 Li, Evans, Simpson らは結晶型の生長ホルモン (STH ... Somatotropic Hormon, または GH ... Growth Hormon) の製造に成功した。

はじめて STH を実験的結核症に用いたのは Selye と Lemonde で、その成績によれば、STH はラットの結核の Cortisone による悪化を防ぎ、マウスの慢性結核症にも防禦的に働くという^{1)~3)}。しかし STH はマウスの実験的結核症には無効であるという報告もある⁴⁾。われわれは Park Devis 社製の STH (Antuitrin Growth) をマウスとモルモットの実験的結核症に用いたのでその成績を報告する。

II マウス 実験

1. 実験方法

純系マウス (dd-N 系) 40 匹 (体重約 16 g) の尾静脈より有毒人型結核菌 H₂ 株 (予研製 冷乾生菌単位 15.6 × 10⁶/mg) 0.01 mg を接種し、接種 2 日後からマウスを次の 4 群に分け STH (以下 S) と Prednisolone (以下 P) の治療を行なった。すなわち K 群 ... 対照群 10 匹, S 群 ... Antuitrin Growth を 1 日 0.5 単位投与 10 匹, P 群 ... P 1 日 0.05 mg 投与 10 匹, SP 群 ... S, P 各単独群と同量併用投与 10 匹, 治療は毎日上記量を皮下注射し、治療期間は 6 週間で、治療終了とともに剖検、脾、肺の結核菌臓器定量培養を小川氏法で行ない、脾、肝、肺の組織学的検査を行なった。

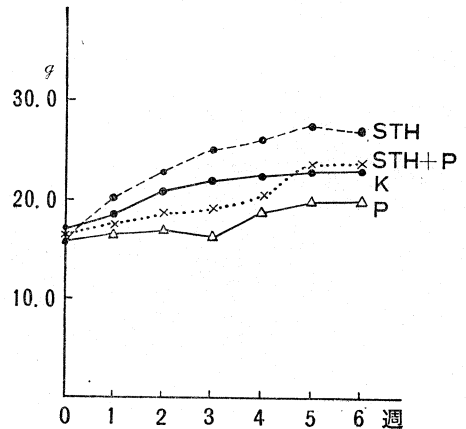
2. 成績

1) 治療期間中死亡率はなく、各群の平均体重の増加は S 群 (+ 11 g) がもつとも著明で、ついで SP 群 (+ 7 g), K 群 (+ 6 g), P 群 (+ 4 g) の順であつた (図 1)。

2) 剖検所見 (表 1)

脾: 平均重量は K 群 0.17 g, S 群 0.23 g, P 群

図 1 マウスの治療期間中の平均体重の変動



0.18 g, SP 群 0.23 g であり、S 使用群では大きい。結核結節の数は各群間に大差ない。しかし P, SP 群では個々の結節がやや小さかつた。

肝: 全群とも結核結節を認めなかつた。

肺: 結核結節形成は各群間に大差はないが、融合した病巣は K, S 群の若干例にみられた。

3) 結核菌定量培養成績 (表 1)

脾では各群間に著しい差はなく、肺では P を使っている P, SP 両群は P を使っていない K, S 両群より菌量が多い。しかし P と SP 群間、および K と S 群間にはともに大差を認めなかつた。

4) 組織学的所見

a) K 群 - 肝: 小さい類上皮細胞結節が散在し、小さな静脈壁結核結節もかなりの数見られた。相接した類上皮細胞の境界は明らかでなく融合しているものが多かつた。

脾: きわめて小さい類上皮細胞結節が散在している。しかし細胞体はやや細長化して、すでに萎縮傾向を示しているものを認めた。

肺: 肉芽腫型の結核結節と細胞質が大で、時に多くの空胞を含んだ大単核性細胞と少数の白血球が肺胞に充満

表1 マウスの剖検所見と臓器結核菌定量培養成績

群別	モル番号	肺		肝	脾	脾の重さg	臓器結核菌定量培養	
		左	右				肺	脾
対照群	1	+	+	-	++	0.2	20	3
	2	+	+	-	++	0.1	5	14
	3	++	++	-	++	0.2	105	25.5
	4	+	+	-	+	0.1	275	10.5
	5	++	++	-	+	0.2	60	47
	6	++	++	-	+	0.2	515	34
	7	+	+	-	+	0.2	25	10.5
	8	+	+	-	+	0.2	10	11
	9	+	+	-	-	0.2	30	2.5
	10	++	++	-	-	0.1	75	16.5
S T H 群	11	+	+	-	+	0.3	25	5
	12	+	+	-	+	0.2	65	12
	13	+	+	-	+	0.2	50	16
	14	+	+	-	+	0.2	55	10.5
	15	+	+	-	-	0.2	45	22.5
	16	+	+	-	-	0.3	925	79
	17	-	-	-	-	0.2	65	29.5
	18	+	+	-	+	0.3	75	3
	19	+	-	-	+	0.2	10	13
	20	+	+	-	-	0.2	105	14
P 群	21	+	+	-	+	0.2	600	18.5
	22	+	+	-	+	0.2	400	6.5
	23	+	+	-	+	0.2	475	12.5
	24	+	+	-	+	0.25	650	9
	25	+	+	-	+	0.15	410	14
	26	+	+	-	+	0.2	165	11.5
	27	++	++	-	+	0.2	325	8.5
	28	++	++	-	+	0.15	160	9
	29	++	++	-	+	0.1	200	2
	30	+	+	-	++	0.2	240	6.5
S T H · P 併用群	31	++	+	-	+	0.35	580	65
	32	+	+	-	+	0.2	220	12
	33	+	+	-	+	0.2	4350	49.5
	34	+	+	-	+	0.2	255	28
	35	+	+	-	+	0.2	15	23.5
	36	+	+	-	+	0.25	220	18.5
	37	+	+	-	+	0.2	180	13
	38	+	+	-	+	0.2	410	44.5
	39	+	+	-	+	0.25	5400	97.5
	40	++	++	-	+	0.2	1010	9

注: 1) 臓器結核菌定量培養は臓器 0.1 mg の集落数

2) 肉眼的所見: - 無変化, + 結節がさがして数えられる程度, ++ 結節が散在するが 10 コをこえない程度, +++ 結節がかなり多数出現

られる例もあつた。

結核菌は相当多数, 肝, 脾, 肺の結核結節の類上皮細胞, 大単核球(組織球)の中に認められた。

b) S 群 — 肝, 脾の結核結節の数, 大きさは K 群と大差はなく, 一般に S 群の肝, 脾では類上皮細胞の原形質が大きく, エオジンでよく染まっている。静脈壁結核結節もかなりの数みられ, 結節周囲に少数の小円形細胞がみられるが白血球はきわめて少ない。肺では主に細胞質に空胞をもつた大単核性細胞を主とした肺炎型がみられた。ここでも白血球性浸潤がきわめて少ない。

c) P 群 — 肝, 脾の結核結節の大きさは K, S 群に比して小さく, 類上皮細胞も一般に K, S 群に比して小さく, 核も小さく, 不整形を示し, 核融解等の核変性を認めた。細胞体も小さかつた。したがって結核結節では核が密に相接してみえた。結節の小円形細胞の数は K, S 両群に比し少なく, 脾のリンパ濾胞も小さかつた。肺では主に細胞体内に空胞をもつた大単核球細胞(組織球)の肺炎で, 壊死はないが, K, S 両群に比して個々の肺胞中の大単核球性細胞の充満度は少なく, かつ病巣の境界もやや不鮮明であつた。肉芽腫型の結核結節および気管枝, 血管周囲の小円形細胞浸潤は K 群より少なかつた。

結核菌は K, S 両群に比し類上皮細胞, 大単核球の中に多くみられ, 病巣の周辺部までみられた。

d) S P 併用群 — 肝, 脾の所見はおおむね P 単独群と同じであるが類上皮細胞の P によると考えられる変化が本群では軽い印象を受けた。

肺病変は肉芽腫型の結核結節が主で, 細胞質内に空胞をもつた大単核球性細胞性肺炎型はほとんど認められなかつた。気管枝と血管周囲の小円形細胞浸潤も少ない。結核菌は P 単独群と同程度に多くみられた。

III モルモット実験

1. 実験方法

体重 350 ~ 500 g のモル 20 匹の胸骨部皮下に有毒人型結核菌 H² 株(予研製冷乾生菌単位 $5 \times 10^2/mg$) 0.1 mg を接種し, その翌日から 10 匹に Antuitrin Growth を 1 日 2 単位ずつ毎日, 6 週間皮下注射し, 残りの 10 匹を対照群とした。治療終了後剖検し, 肺, 脾の結核菌定量培養を小川氏法で行ない, 肺, 肝, 脾の組織学的検査を行なつた。

2. 成績

1) 体重の増加は両群間に大差はないが, 対照群のほうがやや多かつた。

2) 接種局所および腋窩リンパ腺にとくに変化を認めなかつた。

3) 剖検所見(表2): 結核の感染が著しく弱く, 肉眼的所見は表2のごとく著しく軽い。肺では小出血斑がわ

した肺炎型の 2 様相がみられ, 壊死はみられなかつた。そのほか気管枝および血管周囲組織に小円形細胞が認め

ずかに散在し、肝ではほとんど結核結節をみながつた。脾も若干例を除き認められなく、リンパ腺の腫脹もほとんどみられなかつた。

4) 脾、肺の結核菌定量培養成績では、培養はほとんどの例が陰性で、若干例に陽性例をみた(表2)。

5) 組織学的所見

肝: 10 ~ 20 コの類上皮細胞から形成されたきわめて小さい結核結節が散在しているのみで両群間に差はなかつた。

脾: K 群では特記するような所見なく、S 群ではリンパ濾胞中に類上皮細胞のきわめて小さい集合像がみられるのみであつた。

肺: きわめて小さい病巣が両群とも少数みられ、これは類上皮細胞、小円形細胞の集合像である。そのほか肺胞壁および気管枝と血管の周囲の組織に限局性の小円形細胞浸潤がみられるものもあつたが、両群間にとくに差はみられなかつた。

表2 モルモットの剖検所見と臓器結核菌定量培養成績

群別	モル番号	肺	肝	脾	脾の重さ	臓器結核菌定量培養	
						肺	脾
S T H 群	431	(+)	-	+	1.2	0	4
	432	-	+	+	0.7	0	0
	433	-	-	-	0.8	0	0
	434	(+)	-	-	0.7	0	0
	435	-	-	+	0.5	0	0
	446	(+)	-	±	0.7	0	0
	447	(+)	±	+	0.7	0	0
	448	+	-	-	3.4	0	0
	449	-	-	+	1.0	0	2
	450	-	-	-	0.4	0	5
対 照 群	436	-	-	-	0.6	0	0
	437	-	-	-	0.8	0	0
	438	-	-	-	0.8	0	0
	439	(+)	-	+	0.6	0	0
	440	-	-	±	1.0	0	0
	441	(+)	-	+	2.7	0.5	0
	442	-	-	-	0.6	0	0
	443	(+)	-	+	0.8	0	0
	444	(+)	-	-	0.7	0	0
	445	-	-	-	0.6	0	0

注: 1) 臓器結核菌定量培養は臓器 10 mg 中の集落数

2) 肉眼的所見は表1と同じ、ただし (+) は小出血斑が少数みられるもの

IV 総括および考案

われわれの実験では STH はマウスの実験的結核症に対し剖検所見上、臓器(肺、脾)結核菌定量培養上

対照群と著明な差は認められなかつた。しかし組織学的に STH 群の結核病巣では白血球性細胞の関与が少ない傾向があつた。

治療期間中の体重増加は STH 群がもつとも著しく、P 群がもつとも少なかつた。両者併用群はその中間であつたが K 群よりやや多かつた。

P 群では定量培養上でも組織学上でも対照群より結核菌を多く認め、明らかに P はマウスの結核症を悪化させた。

SP 併用群では P 単独群と肉眼的、組織学的、臓器定量培養上差をとくに認めなかつた。したがつて本実験では S は P によるマウス結核症の悪化を防ぎえなかつた。

モル実験では結核の感染が著しく軽く、臓器の結核菌は若干例にのみ培養陽性を示したのみであつて、組織学上わずかにみられた結核結節ではその組織像は両群の間にとくに差異を認めなかつた。したがつて本実験では結論的なことをいえない。

STH は生長を促進し、蛋白合成促進、脂肪異化作用等があり、そのほか促炎症効果、抗体産生促進、線維芽細胞生成促進等の諸作用をもつているといわれている。この点 ACTH, Cortisone と拮抗的な面をもつている。ACTH, Cortisone は動物の実験的結核症を悪化させる事実は知られているが、これらに STH を併用した場合、STH が ACTH, Cortisone による実験的結核症の悪化傾向を防ぐかどうか問題となろう。

Lemonde と Selye¹⁾ らはラッテに H₃₇Rv 菌の湿量 2 mg を腹腔感染させ、Cortisone acetate 1 日 3 ~ 5 mg を使つた実験で、同時に STH 1 日 4 ~ 5 mg を併用すると Cortisone の悪化傾向を防ぐという成績を報告している。またマウスの実験的慢性結核症に STH を用い、肺病巣形成は半分以下に、結核菌量は 1/27 になつたと報告した。

これに反し Youmans⁴⁾ はマウスに Cortisone 0.5 mg, STH 0.5 mg を用いた結核症の実験で生存日数による判定では STH は Cortisone による結核の悪化作用を防ぎえないと主張した。また McCune⁵⁾ もマウス実験で臓器組織内結核菌は STH 群と対照群との間に差がなく、STH が抗菌的にとくに有利ではないと記している。Lemonde⁶⁾ は急性のマウス結核では種々実験条件を変えてみたが、STH はマウスの生存日数を延ばすことは不成功であつた事実を示し、Youmans の結果と矛盾するものではないと述べている。なお彼はマウスは現在用いている STH 剤に対しラッテより反応が弱く、Cortisone にはより感受性であるという事実より、STH がラッテには有効量であつてもマウスの発育促進には不十分であると述べている。

Bunn⁷⁾ はカトの実験的結核に STH 300 γ /kg 30 日間毎日用いたが効果がなかつたといひ、これに対し Lemonde⁶⁾ は STH の量が少なすぎる点を指摘している。

モル実験的結核症について、Lucherini⁸⁾ は STH 群では対照群より個々の病巣がより軽く、広さも減つており、60 日間に対照群は 2/12 例死亡したが、STH 群では死亡例はなかつたと報告し、山口⁹⁾ も STH 1 日 2 単位を用い対照群より病変が軽い成績を得ている。しかし Even¹⁰⁾ らは感染 24 日目から 60 日間 STH 20 単位を用い STH 群の病巣と対照群との間に大差なく、結論を下すのをさしひかえている。

上記のように STH を使つた実験的結核症に対する効果については成績が必ずしも一致していない。その原因の第一に実験条件の相違に基づくものと考えられるが STH の現在の製剤にも問題があるものと思われる。すなわち現在の STH の製剤の純度は完全でなく、製剤中には Thyrotropic と Gonadotropic の Hormon をそれぞれ少量含んでいるといわれ、上記諸家の STH の使用量は研究者により重量または単位で示し一致していない。また STH には動物の種属特異性の問題もある。われわれのマウス実験では治療期間中の体重の増加が対照群に比して STH 群は著しかつた。この点からみて STH の使用量は十分であつたと思われる。われわれのマウスによる治療実験をさらに長期にわたつて行なえば、Prednisolone による結核症を STH が防ぎうるという結果を得られたかもしれない。この点は

今後さらに研究を要する問題であると考ええる。

V 結 語

われわれはマウスの実験的結核症に STH を用いたが、結核症に対し STH の著明な防禦的效果を認めなかつた。また Prednisolone によるマウス実験結核症の悪化作用を防ぐこともできなかつた。モルモットの実験的結核症に対する STH の影響は結核病変が軽すぎたため、その成績から結論を出すことはできなかつた。

文 献

- 1) Lemonde P. et al. : J. Clin. Endocrinol. & Met., 12 : 973, 1952.
- 2) Lemonde P. et al. : Ann. Endocrinol., 13 : 897, 1951.
- 3) Selye H. : Canad. M. A. J., 64 : 489, 1951.
- 4) Youmans P. et al. : Am. Rev. Tbc., 69 : 790, 1954.
- 5) Mc Cune P. M. et al. : Trans. of the 15th Chemoth. Conf. of V. A., 267, 1956.
- 6) Lemonde P. et al. : Am. Rev. Tbc., 71 : 319, 1955.
- 7) Bunn P. et al. : Am. Rev. Tbc., 69 : 1016, 1954.
- 8) Lucherini T. : 文献 6 より.
- 9) 山口 : 最新医学, 10 : 1082, 昭30.
- 10) Even R. et al. : Rev. de la Tbc., 19 : 1249, 1955.