

# 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3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

### V 総括および考案

#### 1. 対照群

3 実験を通じ、実験中の体重の変動、剖検の肉眼的と組織学的所見からみると、第2 実験はもつとも軽く罹患し、第1, 予備両実験は同程度である。第2 実験では接種生菌の菌量が少ないので、その結果として当然のことであろう。

1) 空洞形成は予備4 週群 1/6, 同8 週群 1/4, 第1 実験 10/14, 第2 実験 3/8 例にみられた。

空洞の形態は空洞壁は厚く、空洞内容は多く、組織学的には壊死層、類上皮細胞層、膨脹不全層が認められ、多くの娘結節を含む周局炎もかなり広汎に存在している。

2) 空洞化をみない肺接種病巣、本病巣の中心部は流「パ」小滴を混じった充実性の類上皮細胞組織があり、その外層と周辺の見は空洞の場合と同様である。

3) 予備4 週, 第1 実験の肺空洞, 肺病巣, リンパ腺, 肝, 脾の類上皮細胞組織は繁殖性であるが, 予備8 週群, 第2 実験 (生菌接種 8~9 週後剖検) ではこれらは増殖性であり, 膠原線維化が空洞および肺接種病巣の膨脹不全層, 気管リンパ腺の結核肉芽組織に認められた。膨脹不全層は予備, 第1 実験では膨脹不全を起こした肺胞壁の格子線維は太くみえ, 一部は膠原化の過程にあるが, 第2 実験では膠原化は著明となり, 線維もかなり密になっている。この場合膨脹不全層の膠原線維は肺胞壁の格子線維の膠原化以外に膨脹不全層中の結核肉芽組織の格子線維の膠原化と, 線維芽細胞に由来するものなどが考えられる。

文献上モルの実験結核で偶発的に肺の空洞形成をみた報告はあるが, 確実に肺空洞形成が可能になったのは竹内<sup>16)</sup>らが山村の考案で行なつた実験に成功してからである。彼らの報告<sup>17)</sup>ではモルの肺空洞はカトに比して肋膜癒着が強く, 空洞壁はあつく, 空洞内乾酪物質の量は多く, 空洞壁の上皮細胞形成はほとんど認められず, 周局炎は増殖性傾向が強いと述べている。われわれも同方法に準じて実験を行なつた。われわれの例では肋膜癒

着は軽かつたが, その他の所見は山村らのそれとおおむね一致していた。なぜわれわれの実験で肋膜癒着が軽かつたかは不明である。なお高<sup>18)</sup>はモルの空洞の特徴として次の点をあげている。モルもカトも病巣の軟化融解は生菌接種 20~30 日後に起こるが, 病巣の被膜形成はモルはカトより早く強く形成され, これが気管枝を閉じ, 軟化物質の排出を妨げるので, モル肺では空洞が生じがたく, 空洞内容が多いと述べている。影山<sup>19)</sup>はモル空洞の壁の壊死層はカトに比してはなはだしくあつく, かつ崩壊がやや軽く, 崩壊物を排除しがたいと述べている。

このようなモル空洞は「P」「I」「PI」併用治療でいかなる影響をうけるか。

#### 2. Prednisolone 群

1) 肉眼的には「P」群では対照群に比較して肺の接種病巣, 肺空洞, 肺散布巣, リンパ腺巣は小さく, 一見軽い印象をうける。しかも組織学的所見上結核性肉芽組織形成を抑制する傾向がある。すなわち類上皮細胞は貧弱であり, 核の多様性 (核の不規則形, 核融解等) がみられ, 細胞体は小さく, 染色性の低下, 空胞, 顆粒の出現等類上皮細胞の萎縮変性の像がみられる。空洞壁の類上皮細胞層も対照群よりうすく, 空洞および非空洞化肺病巣の周囲にある娘結節を有する周局炎はうすい。しかし病巣中の結核菌は対照群と異なり, 病巣の周辺部までみられる傾向がある。かつ「P」群の臓器内結核菌の培養成績は対照群のそれと同程度であることから, 結核菌の発育は「P」では抑制されないと考えられる。

2) 「P」群では空洞形成が抑制される傾向があり, 一般に壊死傾向が少ない。

3) 「P」群では空洞壁の壊死層, 壊死巣, 非空洞化病巣の中心に位する類上皮細胞組織中にある流「パ」小滴の周辺等への多核白血球の浸潤が少ない。「P」による抑制と考えられる。

4) 「P」群では膠原線維形成が弱い傾向がある。空洞壁および非空洞性接種病巣の膨脹不全層, リンパ腺巣, 肺内散布巣にこの傾向がみられ, とくに肺内接種 8

週以上の対照群では膠原化の傾向がこれらの病巣で明らかであるが、「P」群ではその傾向をあまりみない。

5) 肺、肝の撒布巣は小さいが、病巣の数は対照群との間に差をみない。したがって本実験では「P」が病巣の撒布の進展を阻止したという所見はみられなかつた。

6) 空洞の組織学的基本像は対照群と同じであるが、「P」では空洞内容が少なく、空洞壁の類上皮細胞層および娘結節を有する周局炎症層がうすく、空洞壁の多核白血球の浸潤が少ない。

7) 「P」の影響は予備、第1実験で著明で、第2実験ではあまり著明でない。これは「P」の量が前実験では多く、肺内接種後早期に「P」を使用開始し、肺内接種生菌量が多かつた等のためであろう。

さて文献上「C」または「P」の実験的結核症についてみると、「C」はマウス、カト、ラットの実験的結核症を明らかに悪化することは諸家の報告するところであるが、モルに関してはその影響が前記動物ほど明らかでない。悪化するという報告<sup>1)~8)</sup>と悪化しないという報告<sup>9)~13)</sup>がある。これらの成績の相違は実験条件と成績判定方法が異なるためであろう。

「C」の使用量については Even<sup>20)</sup> は「C」の人間薬用量相当ではモルの結核は悪化しないが、「C」単独でも有害な量を与えればモルの結核は悪化すると。青木<sup>21)22)</sup> は「C」を1日量 pro kilo 6, 25, 50 mg の割合で結核モルに用い、肉眼的に使用量 25 mg までは対照と差がなく、50 mg で内臓病変がやや多く、かつ大きく、細菌学的にも菌の増殖を認めた。しかしマウスの結核を著明に悪化させる量の10倍量を用いても、モル結核に著明な影響を及ぼさないと述べている。

使用期間についてみるとわれわれの「P」2 mg/d 4週間使用モルの実験的結核症は剖検肉眼所見、組織学的所見ならびに臓器結核菌定量培養成績では差をみないが、0.2 mg/d 9週間では剖検肉眼的、ならびに培養成績で差をみないが、組織学的には悪化の像を認めた。すなわち「P」はやや大量でも短期間使用ではあまり影響がなく、少量でもやや長期になると悪化するという成績となる。そのほか Schmelv<sup>23)</sup> は感染初期に2週間あまり「C」を使用すると接種局所の炎症発展を阻止し、臓器の結核の撒布巣が少ないと報告している。

従来「C」使用のモル実験結核症の成績判定にさいし、臓器結核菌定量培養と組織学的検索まで行なつた報告は少ない。この両検索を行わずもつばら肉眼的所見からの判定だけでは不備なものといわなければならない。この点で検索の十分な実験<sup>7)15)21)23)</sup>の成績からみて、「C」(または「P」)の使用量を多く、使用期間を長くすると、モルの結核症も悪化するが、その悪化は他の前記動物ほど著しくはない。

副腎皮質からの分泌が認められているものは Hydrocortisone (以下「H」)と Corticosterone (以下「S」)と Aldosterone の3種で、前2者は Glucocorticoid で後者は Mineralcorticoid である。この2つの Glucocorticoid のうちいずれを優位に分泌するかは動物の種によって違っている。ラッテ、カト、フェレットでは「S」優位、サル、ヒト、モルでは「H」優位であるといわれている<sup>24)</sup>。Brehmer<sup>25)</sup>によると「C」投与に対しモルでは1回 180 mg に耐え、肝の脂肪沈着、副腎の萎縮をもたらすには 40 mg/kg を2週間以上投与する必要があり、また Long<sup>24)</sup>によれば一般的にいつて「S」優位のラッテ、マウス、カト、フェレットは「C」に対し感性で、「H」優位のサル、モル、ヒトでは耐性である。これらのことから「C」によつて結核症が著明に悪化しやすいのは「S」優位の動物の場合であることが分かる。

Lurie<sup>26)</sup>, Kuss<sup>27)</sup>によればカトは主に「S」を分泌し、「H」はわずかであるが、結核菌感性のカトは耐性のカトに比して「H」の分泌が比較的多いと。以上のことからこれら副腎皮質ホルモンと結核症の感受性との間には密接な関係があることが理解される。「C」または「P」の動物実験ではヒトと同様「H」優位のモル、モルを用いたほうがヒトに近い成績が得られる可能性が強い。これらの理由からわれわれは本実験にモルを用いたのである。

「C」または「P」使用のモル結核の組織学的変化については Le Maistre<sup>10)</sup>, Spain と Molomut<sup>9)</sup>は対照と差がないと、林<sup>7)</sup>は類上皮細胞に不整形が多いと、青木<sup>21)23)</sup>, Brehmer<sup>25)</sup>は結核性肉芽組織は貧弱であり、Amatsu<sup>28)</sup>は線維芽細胞の増殖が抑制され、青木<sup>21)22)</sup>は格子線維、膠原線維の発達が遅れるとそれぞれいつている。これらの所見はわれわれのそれとよく一致している。しかし青木<sup>21)22)</sup>, Brehmer<sup>25)</sup>, Rescigo<sup>5)</sup>らは病巣の壊死が対照より多いことを述べているが、われわれの例ではむしろ壊死形成が少なかつた。われわれのは感作動物を用いた点がこれらの報告と異なるが、「C」や「P」ははじめの炎症の出現を遅らせる傾向があるので、もつと長期観察すれば壊死形成が対照より強くなつたかもしれない。

われわれの本実験では従来行なわれている結核菌皮下接種実験よりも「P」の影響が剖検上にもまた組織学的にも明らかにみられた。「P」2 mg/d 4週間使用したわれわれの別の実験ではツ反応は陰性化していないが、非結核モルの副腎の束状層が狭くなることをみた。われわれの前報<sup>14)15)</sup>の「P」2 mg/d 4週間用いた人型結核菌の腹壁皮下接種実験では肉眼的、組織学的、臓器結核菌の定量培養上差をみなかつた。

なぜ本空洞実験では明らかな「P」の影響が形態学的

にみられたが、その原因の第 1 は感作モルを用いたこと、第 2 には滲出する広い場のある肺を再接種の場として用いたためと思われる。結核感動物の感染では菌量が多く、毒力が強ければ、結核性反応が強く、早く起こるからであろう。したがってわれわれの本実験で非感作実験よりも「P」の影響がより明らかにしたものとと思われる。なお Reimuth<sup>29)</sup> は感作カトのツベルクリン気管内注入による肺炎が、橋本<sup>30)</sup> はカトの生菌の重感染初期の滲出性肺炎がそれぞれ「C」によつて抑えられと報告している。

第 1 実験より予備実験の場合のほうが感染早期に「P」を用いたのであるが、肺病変は予備実験のほうが第 1 実験のそれよりも著明に軽かつた。これは感染後「P」を早く用いたほうが結核病巣に対する影響が強くなることを示したものと思う。

「C」によるカト実験空洞形成阻止はすでに諸家<sup>30)~36)</sup>により報告されている。木村<sup>34)</sup> は「C」が抗体産生を抑え、したがって局所の抗原抗体反応が弱いため、病巣は限局化され、壊死巣内への白血球浸潤を抑えられるので、空洞形成率が低いものと考えた。山村<sup>31)</sup> は「C」によりツ反応陰性化カトには空洞形成が抑制される等の事実から、空洞形成の基盤にはアレルギーが関与して、したがって脱感作は空洞形成に強く阻力的に働くとして述べている。本実験ではモル空洞も「P」により空洞形成が阻止される傾向のあることを示したが、「ツ」反応が対照群と大差がなく、ツ反応のうえからみて脱感作がほとんどされていないにもかかわらず、「P」が空洞形成阻止に働いたことは興味がある。

### 3. INAH, IHMS 群

1) 「Is」の第 1 実験では対照群より肺接種病巣は小さく、空洞形成率も低い。第 2 実験では両者とも対照群と差がない。肺内散布は対照、「P」群と異なりほとんどみられなかつた。あつても少数でかつ小さく、壊死をみない。

2) 組織学的には各臓器共通の所見として類上皮細胞は「I」特有の萎縮像がみられるが、核の多様性は「P」に比して著しく軽い。類上皮細胞は数コから 10 数コくらいに分散されていき、肉芽巣、壊死巣は多核白血球、小円形細胞浸潤も少ない。周局炎はなく、肺では病巣周辺に気腫形成がみられる。

3) 臓器結核菌定量培養では肺、脾とも対照、「P」群に比して菌は著しく少ないか、または陰性であり、組織学的にも病巣内の結核菌はきわめて少ない。

4) 空洞および非空洞化肺接種病巣の基本構造は対照群と同じで、空洞内容は少ないものもあるが対照群と同じように膿性物をかなりもつている空洞もあつた。空洞壁と非空洞化病巣の中心部の多核白血球と小円形細胞の浸

潤は少なく、両病巣とも周局炎の娘結節の特異的肉芽組織は「I」特有の萎縮分散像を呈している。

5) 気管リンパ腺の類上皮細胞巣は萎縮し、第 2 実験では萎縮性の結節がわずかにみられるのみである。肝、脾にもきわめて小さい類上皮細胞集合がある程度で対照、「P」群よりはるかに軽い。

以上の「I」使用による結核肉芽組織に関する影響の所見は従来の諸家と同じである。

実験的空洞形成に対する SM または「I」の影響は主にカトにおいて検討されている。山村<sup>37)38)</sup>、山口<sup>39)</sup>らは SM、「I」は空洞形成を阻止しえないと。その理由として山村<sup>37)38)</sup> は結核菌から抽出した「リボ蛋白質」を抗原とするアレルギー反応によつて空洞が形成されるのであるから、抗原として空洞形成に十分な菌量(すなわちリボ蛋白体として)があれば菌の生死とは関係なく空洞が形成されると述べている。われわれの第 2 実験でも空洞形成を「I」は阻止しないという結果になっている。しかし第 1 実験では空洞形成率は対照群より低い。この現象は山村の空洞形成アレルギー説に従つて説明すれば、菌接種後早期(1 週後)に「I」を使ったため結核菌の発育が抑制され、したがって空洞形成に必要な抗原量が不足する例があるためではないかと思われる。すなわち化学療法を病巣形成のごく早期から始めれば空洞形成をある程度阻止しうる余地があるものと思われる。なお第 2 実験で肺接種病巣の大きさが対照群とはほぼ同じであるのは「I」使用開始がおそかつたためであろう。

カトの実験空洞に SM<sup>39)</sup>、「I」<sup>40)</sup>等を用いると、空洞は嚢状化し、SM、PAS、「I」の 3 者併用では空洞の浄化がすすみ<sup>41)~43)</sup>、空洞浄化傾向は SM より「I」のほうが大であり、SM では空洞は濃縮するという報告<sup>44)</sup>がある。なお「I」では空洞壁に毛細血管が多く充血していると<sup>44)</sup>。化学療法を用いたモルの実験空洞の組織所見に関する報告はないが、われわれの第 1 実験では空洞の壊死層が少なく、空洞壁の多核白血球も少なく、多少清浄化の傾向が認められた。しかしカトのような清浄化空洞はできなかつた。これは元来モルの空洞はカトに比して前述のごとく壊死乾酪層があつく、内容が排除しにくい特徴があるためであろう。

### 4. INAH (IHMS) と Prednisolone 併用群

1) 肺接種病巣の大きさは「I」単独群より小さく、空洞形成率は第 1 実験では例数が少なく結論的なことはいえないが、第 2 実験では対照群に比して少ない。肺、肝、脾の散布巣が少ないことは「I」群と同じである。気管リンパ腺は「I」群よりさらに小さく、ほとんど正常である。

2) 組織学的には結核病巣は「P」「I」両者の影響がみられた。

3) 空洞壁は他の群に比してもつともうすい。空洞内容の膿性物質は少なく、かつうすく、空洞壁の類上皮細胞層はうすく、多核白血球の浸潤はつとも少ない。膨脹不全層の肺胞壁の格子線維の肥大と膠原化がわずかにみられ、周局炎はごくわずかである。灌注気管枝開口部の空洞壁の一部に上皮細胞の被覆がみられる。「I P」併用でモル空洞の特徴であるあつい空洞壁形成、早い被膜形成を抑えた点が興味がある。非空洞性肺接種病巣は疎鬆な類上皮細胞から形成され、小円形細胞浸潤が少なく、周囲は膨脹不全層で囲まれていた。

「C」と化学療法剤を併用したモル結核の実験で Spain<sup>3)9)45)</sup>らの諸家は併用群が化学療法単独群より結核が悪化したと報告し、Bloch<sup>2)</sup>は結核感染と同時に「C」SM併用群ではSM単独群より悪化するが、感染24日目(ツ反応陽転後)より用いた実験では剖検上差はないといっている。Karlson<sup>1)46)</sup>は「C」2mgを使うとSM2mgの有効性をおとすが、SM6mgではおとさないと述べている。われわれの前報<sup>14)15)</sup>の「P」0.2mg SM2mg併用実験(臓器定量培養、組織学的検索施行)では併用群はSMの作用が出て、SM単独群と差を示さなかつた。青木<sup>47)</sup>も「C」6~25mg/kgとSM10mgの併用実験で、SM単独に比して体重の変動、肉眼的剖検所見、肺、肝の定量培養の成績では差をみないが、組織学的に感染局所では結核性肉芽や結節形成が抑制され、肝、脾でも同じ所見をみた。岡田<sup>48)</sup>はモル空洞実験に「C」とSMを用いたが、病理組織学的所見の記載はない。

われわれの成績で今「I」または「Is」単独群とIまたは「Is」と「P」との併用群を比較してみると、

(a) 併用群では病巣の結核菌および肺、肝、脾の散布巣はI単独群と同程度に少ない。(b) しかし併用群では単独群に比して結核肉芽組織がより貧弱で、「I」特有の類上皮細胞の萎縮像に「P」の変性萎縮像が加わり、(c) かつ肉芽巣、壊死巣における多核白血球、小円形細胞の浸潤が少なく、(d) 肺の接種病巣および肺、肝、脾の散布巣はより小さく、(e) 空洞形成率も単独

表4 各群の特徴

項目 群別	結核性変化 進行傾向	肉芽形成 減弱化	壊死	結核菌
対照群	≡	-	≡	≡
「P」群	+	≡	+	≡
「I」または「Is」群	-	≡	+	±
「PI」または「Pis」群	-	≡	+	±

群より少なく、(f) 空洞壁はよりうすく、(g) 気管リンパ腺の病変は明らかでなくほとんど正常であつた。

以上の所見から併用は単独よりも病変は軽く種々の点で優れている。しかし両者併用でも空洞形成を完全には阻止しえないことを示した。

以上各群の特徴を表示すれば表4のごとくなる。

## VI 結 語

モル空洞形成実験を行ない次の結論を得た。

1) 「P」は結核菌の発育を抑制しないが、結核性肉芽組織形成を抑制する傾向がある。したがつて病巣は小さく、肉眼的には病変は軽くみえる。「P」は病巣の格子-膠原線維形成、多核白血球の浸潤、壊死形成を抑える傾向がみられる。

2) 「P」はツ反応が減弱していないモルでも空洞形成を阻止する傾向がみられた。「I」も感染後早期に用いれば同じ傾向がある。しかし「I P」両者を併用しても空洞形成を完全には阻止しえない。ただし併用群では空洞壁は著しくうすい。

3) 「I P」併用は「I」単独より病変がなお一そう軽い。

4) 本空洞実験では従来モルの結核菌皮下接種実験よりも「P」の影響を肉眼的、組織学的により明らかにみることができた。

本論文の要旨は第35回日本結核病学会総会(昭和35年4月)において発表した。

終りにのぞみ、病理組織所見につき御教示を賜つた岡治道博士、細菌学的方面の御援助を賜つた小川辰次博士、大谷典子氏、病理研究室一瀬静子氏の各氏、ならびに Prednisolone を分与された塩野義製薬、IHMS を分与された第一製薬に深甚の感謝をささげます。

## 文 献

- 1) Karlson A. G. et al. : Dis. of Chest, 20 : 469, 1951.
- 2) Bloch R. G. et al. : J. Lab. & Clin. Med., 38 : 133, 1951.
- 3) Bourgeois P. et al. : Rev. de la tbc., 16 : 912, 1952.
- 4) Molomut N. & Spain D. M. : Am. Rev. Tbc., 67 : 101, 1953.
- 5) Rescigno B. : 結核文抄速報, 7 : 179(70822), 昭31.
- 6) 岡田 : 結核, 30 : 242, 昭30.
- 7) 林 : 結核, 30 : 631, 昭30.
- 8) 山口 : 最新医学, 10 : 1082, 昭30.
- 9) Spain D. M. & Molomut N. : Am. Rev. Tbc.,

- 62 : 337, 1950.
- 10) Le Maistre C. & Tompsett R. : *Am. Rev. Tbc.*, 64 : 295, 1951.
- 11) Baudot J. et al. : *Rev. de la tbc.*, 17 : 254, 1953.
- 12) Weiner H. E. et al. : *Am. Rev. Tbc.*, 68 : 31, 1953.
- 13) 西堀 : 新潟医学会誌, 73 : 1007, 昭34.
- 14) 高橋 他 : 呼吸器診療, 13 : 669, 昭33.
- 15) 高橋 他 : 胸部疾患, 3 : 820, 昭34.
- 16) 竹内・高 : 結核, 32 : 149, 昭32.
- 17) 高 他 : 結核, 32 : 677, 昭32.
- 18) 高 他 : 結核, 33 : 625, 昭33.
- 19) 影山 : 結核, 33(増) : 105, 昭33.
- 20) Even R. : *Rev. de la tbc.*, 12 : 1249, 1955.
- 21) 青木 : 結核, 34 : 281, 昭34.
- 22) 青木 : 結核, 34 : 359, 昭34.
- 23) Shmelev H. A. : *Bull. International Union ag. Tbc.*, 27 : 190, 1957.
- 24) Long D. A. : *Int. Arch. Allergy*, 10 : 5, 1957.
- 25) Brehmer W. & Massen W. : *Zbl. Bakt. I Orig.*, 170 : 620, 1958.
- 26) Lurie M. B. : *Am. Rev. Tbc.*, 72 : 297, 1955.
- 27) Kuss E. H. : *Arch. int. Med.*, 96 : 397, 1955.
- 28) Amatsu M. : *Acta Tbc. Jap.*, 6 : 49, 昭31.
- 29) Reimuth O. M. & Smith D. T. : *Am. Rev. Tbc.*, 64 : 508, 1951.
- 30) 橋本 : 結核の研究, 10 : 54, 昭34.
- 31) 山村 : 九大結研紀要, 4 : 50, 昭33.
- 32) 山村 : 日本の医学の1959年, III : 473, 昭34.
- 33) 前田 : 阪大医雑誌, 10 : 1099, 昭33.
- 34) 木村 : 呼吸器診療, 14 : 37, 昭34.
- 35) 山口 : 医学研究, 28 : 39, 昭33.
- 36) 榊原 : 結核, 33 : 417, 昭33.
- 37) 山村 : 結核とアレルギー, 医学書院, 昭31.
- 38) 山村 : 結進, 13 : 140, 昭31.
- 39) 山口 : 結核, 33 : 84, 昭33.
- 40) 高井 : 阪大医誌, 11 : 557, 昭34.
- 41) 小西 : 結進, 13 : 149, 昭31.
- 42) 桜井 : 結核, 34 : 602, 昭34.
- 43) 青木 : 新潟医学会誌, 73 : 154, 昭34.
- 44) 木村 : 総合臨牀, 6 : 2026, 昭32.
- 45) Coste F. et al. : *Rev. de la tbc.*, 15 : 698, 1951.
- 46) Karlson A. G. & Gainer J. H. : *Proc. Staff meet. Mayo Clinic*, 27 : 465, 1952.
- 47) 青木 : 結核, 34 : 451, 昭34.
- 48) 岡田 : 結核, 33(増) : 336, 昭33.