

実験的慢性結核症に対する刺激療法としての
ステロイドホルモン療法と ^{14}C -INH の
臓器内分布に関する研究

谷 合 哲

東京医科歯科大学第二内科学教室 (指導 大淵重敬教授)

受付 昭和 41 年 12 月 14 日

STUDIES ON THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL CHRONIC
TUBERCULOSIS WITH STEROID-HORMONE AS A STIMULATION
THERAPY AND THE DISTRIBUTION OF ^{14}C -LABELED
ISONIAZID IN THE TUBERCULOUS MICE*

Satoshi TANIAI

(Received for publication December 14, 1966)

Tuberculous lesion in the lung often becomes temporarily stable surrounded by connective tissue when treated with chemotherapeutics, although partially active state remains inside. But at times the bacilli are reactivated and disseminated into the body, when the resistance of the host to the bacilli is diminished.

In order to prevent such reactivation of the chronic tuberculous foci, a stimulation therapy has been developed: the therapy using antituberculous drugs with steroid-hormone as a stimulant, by which complete healing would be brought about.

The purpose of this experiment is to appreciate the stimulation therapy.

Eighty female mice of ICR-JCL strain were used in this experiment. The mice were infected intraperitoneally with H_{37}Rv , which were highly resistant to isoniazid and weakly virulent. Ten weeks after inoculation they were treated with 1314 Th 100 mcg daily for 28 weeks until small productive tuberculous lesions were produced.

Then the mice were divided into four groups; the first group for control, the second group for treatment with kanamycin (KM), the third group for prednisolone, the forth group for prednisolone and KM together.

During 20 weeks' treatment with the drugs mentioned above, the mice were sacrificed one after another, and observed macroscopically and pathohistologically, and tubercle bacilli in the lung were calculated by quantitative culture, and moreover the distribution of isoniazid was studied one hour after injection of ^{14}C -labeled isoniazid ($10\mu\text{c}$).

The following results were obtained:

1. The pulmonary involvement advanced shortly after beginning of prednisolone treatment and chronic productive foci changed into exudative ones.
2. The group treated with prednisolone and KM together became aggravated temporarily, and after 20 weeks' treatment recovered remarkably.
3. Tuberculous bacilli were more proliferated in the lungs of mice treated with predniso-

* From the Second Department of Internal Medicine, Tokyo Medical and Dental University, School of Medicine, 1-Chome, Yushima, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan.

lone than in those treated with KM only or KM and prednisolone together.

4. Radioactivities in the lung treated with KM were elevated than those of the prednisolone group, and also the ratio of radioactivities in the lung to those in the liver was elevated in the group treated with KM than treated with prednisolone. The group treated with both drugs together was in the middle of the other groups.

These results suggested that the stimulation therapy with steroidhormones is useful for the treatment of chronic lung tuberculosis.

I. 緒 言

肺結核は日本においては近年にいたるまで死因の第1位を占め、最も恐ろしい疾患と考えられていたが、1944年 Waksman¹⁾が Streptomycin を発見して以来、続々と抗生物質を中心とする化学療法剤が見出され、PAS, INH が登場するにいたつて、ようやく化学療法による結核撲滅も可能であるかに思われた。しかしこれら強力な化学療法剤を使用しても、なおかつ種々困難な問題が現在に残されている。そのうちの一つとして長期間化学療法を行なつて、十分安定したと思われる病巣からもなお再燃がみられ、きわめて悪化する場合がある。

肺結核症は化学療法によつてはもちろん、放置しておいてもしばしば治癒の方向に向かうものであるが、その経過を病理組織学的にみると、初期には細胞の滲出が主な変化であるが、次第に繁殖細胞の増殖が著明となり、さらに結合織の形成が盛んとなり、瘢痕性の変化を招来して治癒に向かうのである。このときしばしば病巣内に結核生菌を被包したまま結合織の形成が進み、健常部から隔絶されたまま取り残されて、安定した状態が続くことがある。このような状態は全身のあるいは局所的な菌に対する抵抗性が減弱したさい、ときに被包結合織が破れて結核菌を散布することになる。このような危険をはらんだ慢性病巣の形成を阻止するため、慢性病巣をなんらかの刺激によつて人為的に破壊して、急性滲出性病巣と化し、薬剤の効果を高めて一度に完全な治癒をはかりとうとするのが、刺激療法とよばれるものである。

このような考えのもとに、寺松²⁾、坂本³⁾らは種々の方法を試みている。著者の教室でもすでに運動による刺激⁴⁾、ステロイドホルモンによる刺激⁵⁾などについての研究を報告してきた。しかし結核症に対してステロイドホルモンを使用することは、肺結核急性期、急性粟粒結核、滲出性漿膜炎などについては一般に認められているが^{7)~9)}、安定した慢性の病巣に対して用いた成績では、あまり効果を認めないものが多い^{10)~13)}。これに対して著者の教室では、す

でに大塚⁶⁾が報告しているように、マウスに慢性結核性病巣を作り、これにステロイドホルモンと有効な化学療法剤を併用して長期間投与した成績では、慢性結核性病巣であつても細菌学的にも、病理組織学的にも、ステロイドホルモンを併用するほうがよい成績を認めた。なお大塚はこの報告において、実験的慢性結核病巣作製にあつて、感染させた INH 耐性菌を少量の SM で長期間治療する方式を示したが、著者は今回二次抗結核剤の一つ 1314 Th (以下 TH) を用いて、マウスに同様な慢性結核病巣を作成を試み、その方式を用いてこれにステロイドホルモンと、Kanamycin (以下 KM) を使用して、病理学および細菌学的に検討するとともに、屠殺前に ¹⁴C-INH を投与して、慢性結核病巣を保有するマウスの肺その他の臓器の ¹⁴C-INH の摂取を比較することによつて、刺激療法の価値を検討したので報告する。

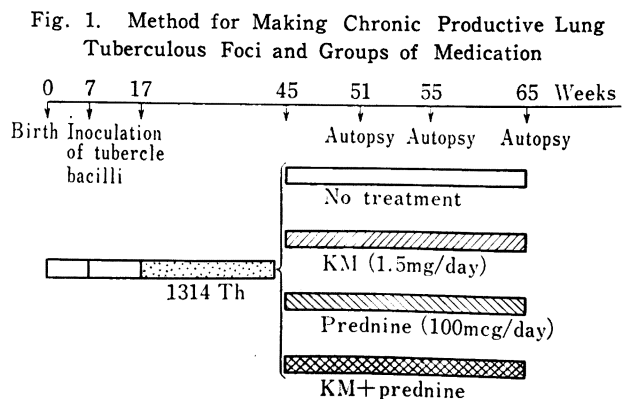
II. 実験方法

1. 実験動物

ICR-JCL 系の均一系の雌マウス 80 匹を生後4週間から飼育開始した。飼育開始時の体重は 15 から 17 g であつた。飼育方法は小麦とマウス用固形飼料とを混合して与え、水も飼料も制限しなかつた。

2. 接種菌株および感染方法

接種菌株は人型結核菌 H₃₇Rv 株で INH 50 mcg/ml に完全耐性を有するものを用いた。この菌を大塚の方法



に従い3%小川培地に3週間培養した集落を生理的食塩水とともにグラスホモジナイザーにて均等化し、さらに生理的食塩水で Optical density が 610 m μ で 0.1 になるように希釈して菌液を調製した。そして生後7週のマウスに1匹当たり 0.2 ml の菌液を腹腔内に接種した。なお接種菌液 0.2 ml 中には 2×10^5 コの生菌数があることを定量培養によつて確認した。

3. 慢性増殖性肺結核小病巣作製法

慢性増殖性の小結節性結核病巣を肺内に作製する方法は、大塚の方法に基づいて、図1に示すように菌接種後10週間放置してから少量の抗結核剤、すなわち1匹当たり 0.2 ml の生理的食塩水に TH 100 mcg を含むように調製して連日腹腔内に投与し、以後経時的に屠殺して肺内の結核性病巣を病理組織学的に観察しながら、慢性増殖性の結核性病巣が形成されるまで 28 週間治療を続けた。

4. 薬剤投与方法

慢性増殖性結核病巣を作製したのちマウスを4群に分けて以下のごとく薬剤投与を行なつた。

KM 群: KM を生理的食塩水に溶解し、溶液 0.2 ml 中に KM 1.5 mg を含むように調製して、上記のマウスに1匹当たり 0.2 ml を背部皮下に連日投与した。

Prednine 群: Prednine を生理的食塩水に溶解し、溶液 0.2 ml 中に Prednine 100 mcg を含むように調製し、同時に1匹当たり 0.2 ml を連日腹腔内に投与した。

KM・Prednine 併用群: 上記の量の KM および Prednine をおのおの背部皮下および腹腔内に投与した。

無処置群: すべての治療を中止し、他群と同様に飼育を続けた。

各群はともに経時的に変化を観察し、最長 20 週間まで治療を継続した。

5. 観察方法

(1) 剖検時肉眼の所見

マウスは断頭により屠殺し、全身各臓器について肉眼の所見を観察したが、とくに肺病変については病巣の程度を肉眼的に観察し、下記の基準に従つて示した。

(一): 肺表面上に肉眼的に病巣の存在を認めないもの。

(十): 病巣が肺表面積の 15% 以下であるもの。

(廿): 病巣が肺表面積の 15% から 25% であるもの。

(卅): 病巣が肺表面積の 25% から 50% であるもの。

(卅): 病巣が肺表面積の 50% 以上であるもの。

(2) 病理組織学的所見

全屠殺マウスについて肺、肝、脾、腎、心その他肉眼的に異常を認めた臓器を組織学的検索に供し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行なつた。

(3) 肺内結核菌定量培養

マウス屠殺時にその左肺を剔出し、トージョンバラン

スにて重量を測定し、19 倍量の 1% NaOH を加えて 20 倍に希釈し、グラスホモジナイザーにて磨滅均等化して、これをさらに 1% NaOH にて 200 倍、2,000 倍希釈し、その3段階の希釈液からおのおの3本ずつの3%小川培地にマイクロピペットを用いて 0.1 ml ずつ培養した。判定にさいしては上記3段階のうち100コロニーに最も近い希釈段階の3本のコロニー数を平均して、臓器 10 mg 中の生菌数を算出した。

6. ^{14}C -INH* 投与方法および放射能測定法

上記各群のマウスについて治療 10 週および 20 週の各時期に、各群よりそれぞれ3ないし5匹を用い、体内分布の測定に供した。 ^{14}C -INH は蒸留水にて希釈し、マウス1匹当たり 10 μC 、溶液量 0.2 ml を腹腔内に投与した。まず血中および組織中の放射能の経時的変動を測定する目的で、生後4週目の ICR-JCL 系正常雌マウスを用いて、上記 ^{14}C -INH を投与後 30 分、1時間、3時間、6時間に Nembutal 麻酔下に、腋窩動脈切断により、ヘパリン塗布注射器にて採血し、その 0.5 ml を乾燥し測定用試料とした。肺、肝、脾、腎は一部を剔出し、電気天秤にて重量測定後 2 ml の蒸留水とともにグラスホモジナイザーにて磨砕し、そのうち 0.5 ml を試料皿にとつて乾燥後再び重量を測定した。放射能は PR ガスを用い、ガスフローカウンター（スケラー：東芝、UDS-24204。2 π フローカウンター：東芝、DEF-15101）にて測定し、乾燥重量から自己吸収量を補正して、試料中の放射能の総量を算出し¹⁴⁾、さらに臓器 1 mg 当りの比放射能を算出して、放射能の強さとした。（* 英国 Amersham 社 Radiochemical Center で製造された、Iso-Nicotinic Acid Hydrazide の Carbonyl 基を ^{14}C で標識したもの。比放射能は 9.8 mc/mM、化学的純度 101 %）

ついで感染マウスにつき群別治療後 10 週および 20 週目にそれぞれ ^{14}C -INH を投与して、1時間目 Nembutal 麻酔下に、腋窩動脈切断にて脱血し、肺、肝、脾、腎を剔出し、正常マウスの放射能測定と同様の方法で測定した。

III. 実験成績

1. 剖検時肉眼所見

(A) 肺

菌感染後 10 週目より TH にて 28 週間治療した結果、肺には粟粒大結節状病巣が散在する程度に進展していた。その程度はいずれも表面の 15% 以下であつた。

(写真1) Prednine 群、KM 群、および Prednine・KM 併用群に群別して治療を開始した後、6 週目においてすでに各群の間に病巣の拡大、進展の状態に差を生じていた。その状態は表1に示したが、KM 群では粟粒大の病巣が数個ないし十数個散在し、病巣面積は 15% 以下で

Table 1. Extent of Tuberculous Foci in the Mice Lungs

Group	Week	0	6	10	20
KM	1		+	+	—
	2		+	++	+
	3		+	±	+
	4				±
	5				+
Prednisolone	1		—	+++	++
	2		+++	+++	+
	3		+++	++	+++
	4				++
	5				+
KM and prednisolone	1		++	+++	+
	2		+++	++	±
	3		+	+++	+
	4			+	+
	5				±
No treatment	1	+			++
	2	+			+++
	3	+			

あつて、この群では治療 10 週および 20 週となるに従つて病巣の拡りは同程度ないし縮小の傾向を示した。一方 Prednine 群は 6 週目からすでに病巣の拡大が著明で、ほとんど全肺野に及ぶものもあつた。10 週, 20 週目においてもほぼ同様の傾向を示して、他の 2 群より著明に病巣の拡りは大きかつた。KM・Prednine 併用群では 6 週目では病巣面積が 15% から 50% に及び、病巣の拡大は Prednine 単独群ほどではないが、KM 群よりも進展していた。この群では 10 週目もほぼ同程度の拡りを示していたが、20 週目にいたつてきわめて著明な病巣の吸収、縮小を認めた。

(B) その他の臓器

(1) 脾

感染後早期には脾の腫大と、濾胞の肥大を認めたが、群別後にはときに腫大するものもあつたが、とくに各群の間に差を認めるほどではなかつた。

(2) 肝

全経過を通じて各群ともに著明な変化をみなかつたが、無処置放置群の中に 1 例、肝臓内に拇指頭大の膿瘍を形成したものがあつた。

(3) 腎

各群ともにほとんど変化を認めなかつた。

2. 病理組織学的所見

(A) 結核菌感染後経時的に観察した病理組織学的所見からみると、肺内病巣は感染後次第に数および大きさを増していき、肺胞間にびまん性に滲出細胞の浸潤が拡

Table 2. Number of Viable TB-Bacilli in 10 mg of the Lungs

Group	Number of bacilli
Before treatment with prednisolone	
No treatment	124×10
	104×10
	142×10
1314 Th	176
	192
	156
6 weeks	
KM	26×10
	28×10
Prednisolone	40×10
	42×10
	176×10
	240×10
	92×10
KM and prednisolone	200×10
	26×10
	28×10

大して、滲出傾向の強い病巣が形成された。

10 週目より TH にて治療開始後は次第に滲出細胞が減少し、とくに肺胞間にびまん性に浸潤していた滲出細胞が減少し、一部にリンパ球の浸潤を伴つた繁殖細胞と線維芽細胞とからなる限局性の結節性病巣へと変化していった。

TH 治療開始後 28 週では写真 2 にみるごとく、かなり限局化した滲出細胞を伴つた繁殖細胞を主とする一部増殖性の慢性結核性病巣が形成された。その後前記のごとく群別して刺激療法を開始し、6 週および 10 週に進むに従つて、まず KM 単独群は肺内の粟粒大結節性病巣がさらに限局化する傾向を示した。すなわち各病巣は肺胞間に浸潤していた滲出細胞がいつそう減少してきた。(写真 3)

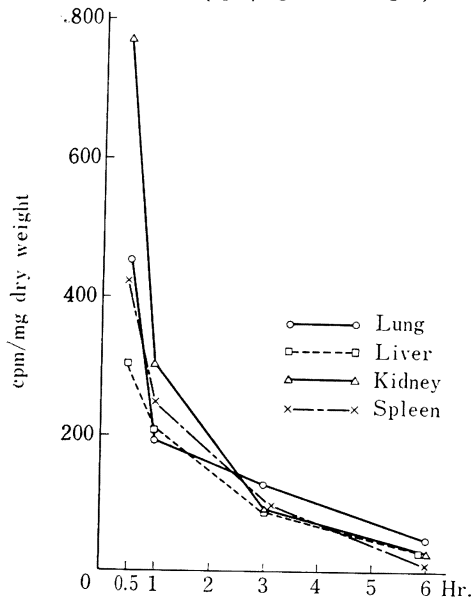
Prednine 群では病巣と健常部との境界は比較的明瞭になつたが、しかし病巣の範囲は次第に融合拡大する傾向を示した。(写真 4)

Prednine・KM 群では病巣の境界は Prednine 単独群より明瞭であつたが、やはり病巣融合の傾向があり、細胞浸潤もみられ(写真 5)、中心部は壊死の傾向を認めたものもあつた。

しかし 20 週目にいたつて群別治療開始後無治療の対照群は滲出細胞の浸潤も認めたが、慢性病変はあまり変化せず残存していた。KM 群では結節状病変が散在し、繁殖細胞増殖のほかに肺胞間への細胞浸潤も認め、限局

Table 3. Radioactivities of Several Organs after Intraperitoneal Injection of ^{14}C -INH in Normal Mice (cpm/mg wet weight)

Organ	Hour	0.5	1	3	6
Lung		429.2	248.0	128.0	41.0
Liver		332.8	260.4	91.0	35.2
Spleen		298.8	225.5	88.0	11.2
Kidney		761.5	430.0	34.0	30.0
Blood		174.2	61.5	45.2	19.9

Fig. 2. Radioactivity of Several Organs after Intraperitoneal Injection of ^{14}C -INH in Normal Mice (cpm/mg wet weight)

化はやや不良であつた。(写真6)

Prednine 群は病巣の数が多く、健常部との境界はあまり明瞭ではなく、一部壊死のところもあり、滲出性傾向が増し、病巣進展の傾向は著明であつた。Prednine 投与開始後6週目よりも浸潤は増加し病像進展の方向に進んでいると考えられた(写真7)。Prednine・KM 併用群は散在する結節状病変がよく限局し、細胞浸潤が軽度で繁殖細胞の増殖も KM 単独群より軽度であつた。(写真8)

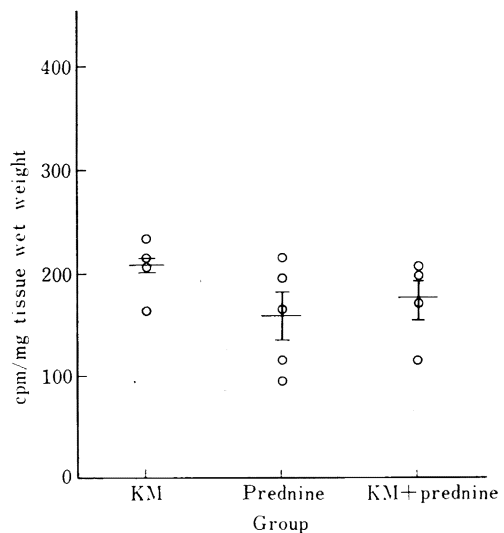
3. 肺内生菌数

肺内生菌数は表2に示すように群別治療を開始する前の時期において、THで治療し慢性増殖性病巣をもつた肺においては、はじめから全く無治療の群の肺に対して有意の差をもつて少なかった。群別後6週目には Prednine 群は KM 群および KM・Prednine 併用群に対して有意の差をもつて多かつたが、KM 群と KM・Prednine 併用群との間には全く差を認めなかつた。

4. 正常マウスにおける ^{14}C -INH 投与後の血中およ

Table 4. Radioactivities of Mice Organs at One Hour after Injection of ^{14}C -INH Intraperitoneally after 10 Weeks' Medication (cpm/mg tissue wet weight)

Organ	Lung	Liver	Spleen	Kidney
Group				
KM	85.1 66.0 157.5	123.1 166.3 86.4	18.6 54.0 53.8	83.7 — 123.3
Mean $\pm$ SE	102.9 ± 22.6	125.3 ± 18.8	42.1 ± 9.7	103.5 ± 14.0
Prednisolone	202.3 71.4 121.1	336.1 231.3 183.7	— 95.0 84.3	— 218.4 242.6
Mean $\pm$ SE	131.6 ± 31.2	250.4 ± 42.6	89.6 ± 3.8	230.5 ± 2.4
KM and prednisolone	158.3 86.8 97.3	249.7 180.2 25.7	140.9 67.9 749.5	261.7 114.6 166.7
Mean $\pm$ SE	114.1 ± 18.2	151.9 ± 55.1	319.4 ± 176.6	181.0 ± 35.4

Fig. 3. Radioactivities of Mice Organs at One Hour after Injection of ^{14}C -INH Intraperitoneally after 20 Weeks of Medication)

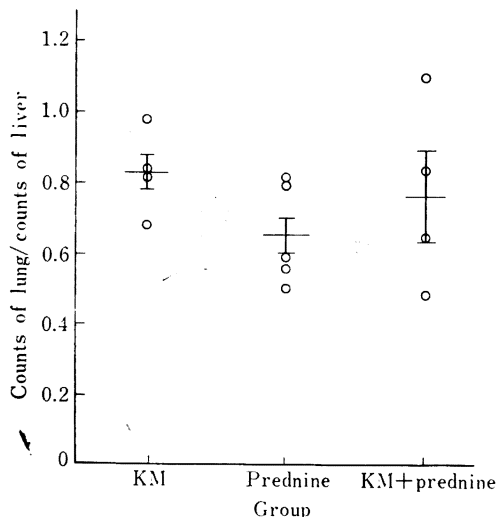
び組織中の放射能の時間的变化

正常マウスに1匹当たり $10\mu\text{C}$ の ^{14}C -INH を腹腔内投与して、経時的に測定した血中および各臓器中の放射能は表3に示したごとく、血中でも各臓器中でも30分後にすでに最高濃度に達していた。なかでも腎臓中に最も高い濃度を示していた。その後各臓器ともに急激に放射能は減少し、6時間後にはきわめて低値を示した。

5. ^{14}C -INH 投与後の罹患マウス臓器中の放射能

群別治療開始後10週目には表4のごとく肺内では

Fig. 4. Counts of Lung/Counts of Liver



KM 群に低く, KM・Prednine 併用群もこれとだいたい同様の放射能を示した。Prednine 単独群ではやや高い傾向を示したが, 他群に対して有意の差を認めなかった。

しかるに 20 週目においては, 表 5 に示したごとく, KM 群は比較的高い放射能を肺内に認めたが, Prednine 群は最も低い放射能を示していた。Prednine・KM 併用群では KM 群と Prednine 群との中間の値を示した。

肝および脾内の放射能は各群の間に著明な差はなかった。腎では各群ともに放射能が高かったが, いずれもばらつきが大きかった。

さらに INH の吸収や代謝の個体差の影響を除外するため, 今回の実験ではほとんど病変を認めなかった肝臓を対照として, 肝に対する肺の放射能の比をとつたところ, 肺内放射能の実数と同様, KM 群の肺肝比が高く, Prednine・KM 併用群はこれに次ぎ, Prednine 単独群は KM 群に対して低い傾向を示していた。

IV. 考 察

ステロイドホルモンを単独で投与していると, 患者が結核病巣をもっている場合には, たとえ安定したと思われる病巣であつても, ときに悪化することがあることは, すでにステロイドホルモン剤が薬剤として利用されはじめたころから知られている¹⁵⁾。その後諸種の動物を用いた実験が行なわれるようになり, Spain¹⁶⁾, Molomut¹⁷⁾, Cummings¹⁸⁾ らは結核感染動物に Cortisone を投与し病巣の悪化をみており, また同時に Cortisone 投与により肺炎, 胸膜炎等の合併症により死亡するものがあるとの報告もみられる¹⁹⁾。これに反し LeMaistre²⁰⁾ は大量の Cortisone をモルモットに投与したが悪化をみなかったという報告をしている。青木²¹⁾もまた臨床的

Table 5. Radioactivities of Mice Organs at One Hour after Injection of ¹⁴C-INH Intraperitoneally after 20 Weeks' Medication (cpm/mg tissue wet weight)

Organ Group	Lung	Liver	Spleen	Kidney
KM	166.9	244.2	121.0	591.4
	208.3	245.3	171.8	477.0
	235.8	283.0	185.7	916.3
	218.0	221.5	186.2	1279.0
Mean ± SE	207.2 ±12.6	248.5 ±11.0	166.2 ±13.2	815.9 ±155.9
Prednisolone	98.8	196.1	81.1	199.8
	169.5	297.5	156.2	313.8
	218.4	278.4	231.8	448.4
	197.3	241.6	168.4	765.2
	115.3	192.8	182.2	587.6
Mean ± SE	159.9 ±24.1	241.3 ±18.9	163.9 ±21.2	462.9 ±93.1
KM and prednisolone	175.2	269.3	102.7	340.2
	117.5	245.5	133.5	264.6
	220.2	266.5	215.6	2184.8
	215.8	191.0	204.2	770.0
Mean ± SE	182.2 ±23.2	243.0 ±10.3	164.0 ±27.3	389.9 ±445.9

Table 6. Counts of Lung/Counts of Liver

Group	KM	Prednisolone	KM and prednisolone
1	0.68	0.50	0.65
2	0.85	0.57	0.48
3	0.83	0.78	0.82
4	0.98	0.81	1.09
5		0.59	
Mean ± SE	0.83±0.05	0.65±0.05	0.76±0.13

に Prednisolone を用いているがほとんど効果を認めていない。しかし一般にはステロイドホルモンにより病巣が拡大し悪化するという報告が多い。

しかしこれらの報告の多くは, 強毒結核菌感染後短時間の急性結核症に対して行なつた実験であつて, 菌繁殖力が旺盛で, 急速な体力の消耗のあるところにステロイドホルモンを与えると, 全身および局所における菌に対する防御力をさらに減弱させるため, 菌のいつそうの繁殖を許し, 著明な悪化を来すものと思われる。慢性結核病巣に対するステロイドホルモンの同様な作用については, 実験的報告は従来みられなかったが, 教室の大塚が抵抗力の強い ICR-JCL 系マウスに弱毒の INH 高度耐性菌を接種して, かつ少量の SM で長期間治療するという方法で, マウスに慢性結核病巣を作製することに成

功し、この方法を用いてはじめて実験的慢性結核症に対するステロイドホルモンの作用について発表したのであるが、著者は今回第1次抗結核剤としてのSMの代りに、第2次抗結核剤のTHを連日100mcg用いるという方法でも、同様に実験的慢性結核病巣を作りうることを証明した。

このようにして作製した、十分慢性化した病巣にステロイドホルモンを投与したところ、6週間ですでに病巣拡大が著明であつて、比較的短期間で著明に病巣進展の方向をたどつていた。すなわち結核症に対してステロイドホルモンが病巣の進展を促進することは、慢性化した病巣においても著明であると考えられた。

ステロイドホルモンと化学療法剤を併用した場合、ステロイドホルモン単独による病巣悪化をよく抑えるという報告はかなりみられるが^{7)8)22)~26)}、大塚もマウスの慢性化病巣にTHとPrednineを併用し、TH単独群より著しい改善をみている。著者の実験では慢性増殖性病巣にPrednineとKMを併用した群では一時悪化をみているが、20週目にはKM単独群とほとんど同程度の改善を示していた。大貫²⁷⁾の報告でも急性期においては併用初期から病巣進展を抑制しているが、著者の実験では慢性化病巣であつたため、初期には一時ステロイドホルモン単独群と同様の進展を示したが、その後初めて次第に改善を示し、20週後だいたい病巣の拡りとしてはKM単独群と同程度にまで改善を示したものと思われる。久保²⁸⁾、寺松²⁹⁾は完全に被包化した病巣は物質の交流がなく、硬化性病巣は比較的わずかの交流があり、非硬化性病巣は病巣のほとんど全周で相当活発な物質の交流があると報告し、被包化病巣を種々の刺激により非硬化性病巣にかえて、病巣内への薬剤の浸透性を高めようと試みた。大塚のTH・Prednine併用療法が最も有効であつたのは、刺激効果が順次現われて、病巣進展の時期を画さなかつたためであろうが、著者の実験でKM・Prednine併用群において一時病巣の進展をみたのはPrednineの刺激効果優勢の時期で、後にKM優勢となつて病巣の改善へと向かつたものであろう。Morgan²²⁾らが薬剤の投与量がその効果に微妙な影響を与えることを示唆しているように、このような改善経過の違いは、病巣の慢性化の程度や、Prednineと併用薬剤の種類や、使用期間等の違いがその一因をなしているものと考えられる。

病理組織学的にも一般には慢性結核症に対するステロイドホルモン療法はあまり効果を認められていない、しかしステロイドホルモンと抗結核剤を長期にわたつて使用した場合には、藤田²⁹⁾も認めているように肉芽組織を抑え、膠原線維の形成を不完全とし、肉芽組織の増殖を促進するという。著者の実験からも結節性増殖性病変を一時滲出性病巣とし、さらに瘢痕性の治癒へと変化させ

ていく可能性を示しているものと考えられる。

臓器内結核病巣の進展度を示す指標の一つとして臓器内結核菌の定量培養は非常に有用な方法と考えられている。実験結核症にステロイドホルモンを使用すると肺内結核菌が多くなることは林³⁰⁾の報告にもみられるが、高橋³¹⁾はこれにSMを併用するときは、SM単独使用より菌数の減少することを認めている。大塚はPrednine・TH併用群とTH群とは同程度の菌数を認めている。著者の実験ではPrednine単独群では著明な生菌数の増加を示していたが、Prednine・KM併用群ではKM単独群と同程度まで菌数の増加を抑制するという成績であつた。一方この時期には肉眼的および組織学的には、Prednine・KM併用群はKM単独群より病巣が進展していたが、これはPrednineによつて組織学的に悪化をみても、有効な抗結核剤が浸透していけば菌の発育に関しては、よく抑えられることを意味している。そしてこの浸透性の増加が終局的には組織学的にもいつその改善をもたらすものと思われる。

ところで¹⁴C-INHを用いて血中および組織中のINHならびにその代謝産物の分布および濃度を知らんとする試みは、すでに1952年RothおよびManthei³²⁾がマウスで行ない、皮下注射後まもなく最高濃度に達し、全身に分布することを報告している。さらに1953年Barclay³³⁾らは人体で筋肉内注射して1時間後に血中濃度が最高となることを認めている。

著者の実験ではマウスの腹腔内注入後30分で、すでに各臓器とも最高の放射能を示しており、1時間後には著明な低下を示し、6時間後にはきわめて低値となつていた。INH投与後の血中濃度を化学的に測定してもだいたい同様の結果が得られている。

炎症性病巣に対するステロイドホルモンの作用には、結合組織の化学的性状をかえ、拡散を容易にする作用があるという。しかし逆に抗ヒアルロニダーゼ作用により拡散を阻止するという説もある³⁴⁾。マウスに投与したINHの病巣内拡散も、ステロイドホルモン併用によつて影響を受けるものと考えられる。¹⁴C-INH投与後の肺内放射能の強さは、組織中への薬剤の浸透性を間接的に表わすものであろう。しかし著者の実験のごとく、十分慢性化した病巣に長期間ステロイドホルモンを投与したときには、ステロイドホルモン投与群では、ステロイドホルモン非投与群に比べて、病巣の拡大が著しいことを認めているが、一方¹⁴C-INHの肺内取り込みをみる場合に、増殖性病巣よりも滲出性病巣のほうがより取り込みが高いことが予想されるが、しかし正常肺よりは病巣をもつた肺のほうが取り込みがより少ないことは当然であろう。したがつてステロイドホルモン長期投与群では、病巣軟化のため結核菌が周囲へ拡がつて、それにより病巣の拡大が著明になることから、¹⁴C-INHの取り込

みが病巣の性状よりはむしろ病巣の大小に影響されることも考慮しなければならない。

そのことからステロイドホルモン長期投与に、KMを併用した群においては20週で病巣もよく縮小して、肺内への¹⁴C-INHの取り込みが、ステロイドホルモン単独群より高値を示す傾向を認めたと考えられる。

群別後10週目の¹⁴C-INHによる放射能測定の結果では、各群の間に有意の差を認めない、この時期にはまだ治療の差が薬剤取り込みの差を生ずるほどの変化を来していないものと考えられる。

肺以外の臓器では有意の差を示すものもあるが、その差を問題にするのはさらに症例を重ねてから検討を加えたい。

群別治療後20週目になると、肺内摂取量はPrednine単独投与群ではKM単独投与群に対して少ない傾向を示すが、これは前述のごとく20週目におけるPrednine群の著明な病巣の拡大に基づくものごとく思われる。すなわちPrednineによる慢性病巣の急性炎症化、および病巣拡大の影響であつて、寺松²⁾、大貫³⁵⁾らのいう刺激療法の効果と考えることができよう。

ところで砂原³⁶⁾は人体ではINHの不活性化、排泄の速さに個体差があることを報告しているが、マウスの実験でも同一時点において比較しても、臓器内放射能の差をそのまま比較すると、このような個体差の影響を除外することができない。そこで組織学的にはほとんど変化がなく、摂取量にも差の少ない肝を基準として、肝に対する肺の比をとつて検討した。これによつても同様にPrednine単独投与群はKM単独群より摂取率が低下しているという傾向であつた。

V. 結 語

ICR-JCL系雌マウス80匹にH₃₇Rv INH 50 mcg/ml完全耐性菌を接種し、少量のTHにて28週間治療することによつて、慢性増殖性の小結核病巣を作製することに成功し、これにPrednineとKMを用いて刺激療法を行ない次の結果を得た。

(1) 慢性増殖性病巣にPrednineを投与すると比較的短期間で病巣の拡大を認めた。

(2) PrednineとKMを併用して治療すると一時病巣の進展をみ、後次第に軽快の方向に向かい、20週間治療を続けると十分な病巣の縮小改善を認め、刺激療法の効果と考えられた。

(3) 肺内結核生菌はPrednine群では著明な増加を認めたが、Prednine・KM併用群は病理学的な病巣拡大の時期においても菌数は少なかった。

(4) 群別治療20週後¹⁴C-INHを投与して1時間後の肺内放射能はPrednine群ではKM群に比して低値を示す傾向にあつて、Prednineによる刺激効果のた

めの病巣拡大の影響と考えられた。

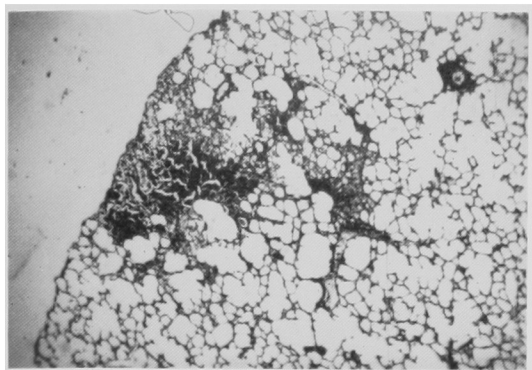
(5) 肺の放射能と肝の放射能の比をとつて、代謝、排泄の個体差を除外したが、Prednine群の肺肝比は低く、前項同様に慢性病巣に対するPrednineの影響を現わすものと思われた。

終りにのぞみ終始ご指導ご校閲を賜つた恩師大淵重敬教授、大貫稔講師に深甚なる謝意を表します。また本研究にご協力いただいた第二内科医局諸先生および霞ヶ浦分院研究室諸氏に感謝いたします。

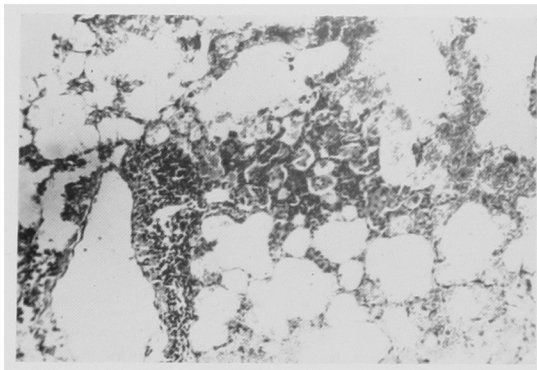
本論文の要旨は第70回日本結核病学会関東地方会で発表した。

文 献

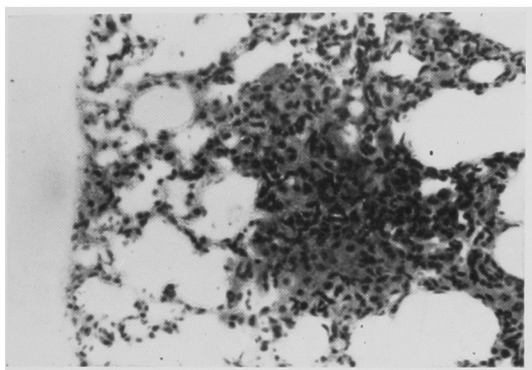
- 1) Waksman, S. A.: Am. Rev. Tbc., 70: 1, 1954.
- 2) 寺松: 結核, 37: 325, 1962.
- 3) 坂本: 京大結研紀要, 7: 285, 1958.
- 4) 田谷: お茶の水医学雑誌, 4: 444, 1956.
- 5) 久保: お茶の水医学雑誌, 7: 162, 1959.
- 6) 大塚: 結核, 41: 137, 1966.
- 7) Bacos, J. M. et al.: Am. Rev. Tbc., 67: 201, 1953.
- 8) Even, R.: Prob. Tuberk., 1956-2: 65, 1956.
- 9) 篠原: 日本臨牀結核, 16: 9, 1957.
- 10) A preliminary report by the Research Committee of the Tuberculosis Society of Scotland: Brit. Med. J., 5054: 1131, 1957.
- 11) 学研「感染と副腎皮質ホルモン」班: 最新医学, 14: 2237, 1959.
- 12) 河盛: 診療, 11: 517, 1958.
- 13) 徳臣: 臨床と研究, 37: 280, 1960.
- 14) Aronoff, S.: Techniques of Radiobiology, 56, 1956.
- 15) Hench, P. S. et al.: Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 24: 181, 1949.
- 16) Spain, D. M. et al.: Am. Rev. Tbc., 62: 337, 1957.
- 17) Molomut, N. et al.: Am. Rev. Tbc., 67: 101, 1953.
- 18) Cummings, M. M. et al.: Am. Rev. Tbc., 65: 596, 1952.
- 19) Bloch, R. G. et al.: J. Lab. & Clin. Med., 38: 133, 1959.
- 20) LeMaistre, C. et al.: Am. Rev. Tbc., 64: 295, 1951.
- 21) 青木 他: 日本臨牀結核, 18: 803, 1959.
- 22) Morgan, T. E. et al.: J. Bact., 67: 257, 1954.
- 23) Yoo, O. H.: Am. Rev. Res. Dis., 88: 55, 1963.
- 24) Tünnerhof, F. K. et al.: Beitr. Klin. Tbk., 125: 25, 1962.
- 25) 今泉: 日本臨牀結核, 15: 865, 1956.
- 26) 市谷 他: 日本胸部臨牀, 24: 508, 1965.
- 27) 大貫: 結核研究の進歩, 28: 195, 1960.
- 28) 久保 他: 胸部疾患, 3: 82, 1959.
- 29) 藤田 他: 結核, 33 (増刊): 172, 1958.
- 30) 林 他: 結核, 30: 631, 1955.
- 31) 高橋 他: 胸部疾患, 3: 820, 1959.
- 32) Roth, L. J. et al.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 81: 566, 1952.
- 33) Barclay, W. R. et al.: J. A. M. A., 151: 1384, 1953.
- 34) Imgre, D. J. et al.: 田多井訳: ACTHとコルチゾンの生理的治療の効果, 1954.
- 35) 大貫 他: 医学のあゆみ, 53: 395, 1965.
- 36) 砂原 他: 医学のあゆみ, 54: 227, 1965.



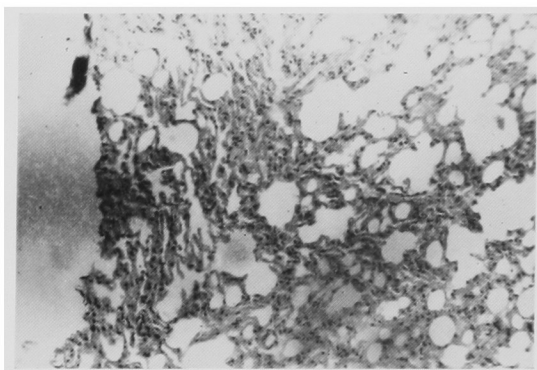
1. 1314 Th 28 Weeks. (x4)



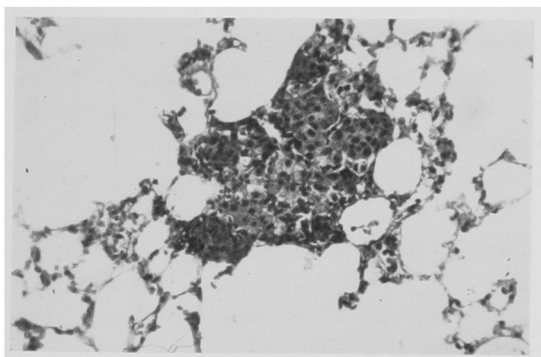
5. KM and Prednisolone 6 Weeks. (x10)



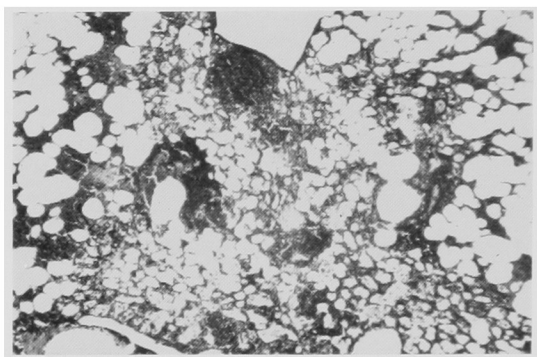
2. Same as No. 1. (x20)



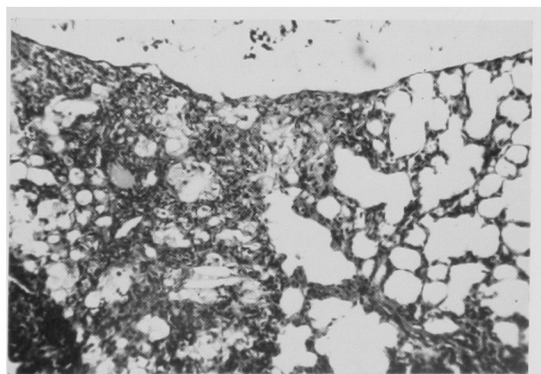
6. KM 20 Weeks. (x10)



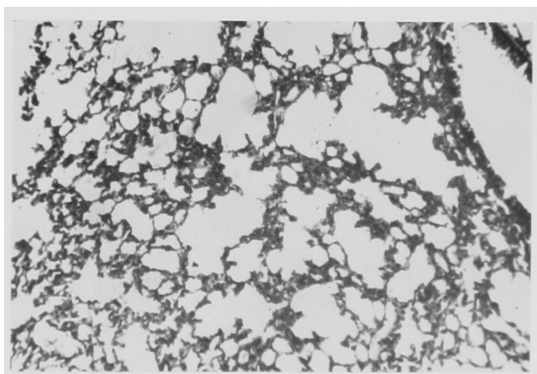
3. KM 6 Weeks. (x20)



7. Prednisolone 20 Weeks. (x4)



4. Prednisolone 6 Weeks. (x10)



8. KM and Prednisolone 20 Weeks. (x10)