

原 著

ステロイドの結核感染防御機構に関する基礎的ならびに臨床的研究

志摩 清・福田 安嗣・安藤 正幸・立石 徳隆
徳永 勝正・樋口 定信・徳臣 晴比古

熊本大学医学部第1内科

受付 昭和49年9月20日

INFLUENCE OF GLUCOCORTICOSTEROID ON DEFENCE
MECHANISM IN TUBERCULOUS INFECTIONKiyoshi SHIMA*, Yasutsugu FUKUDA, Masayuki ANDO,
Tokuruy TATEISHI, Katsumasa TOKUNAGA,
Sadanobu HIGUCHI, Haruhiko TOKUOMI

(Received for publication September 20, 1974)

Many side effects from minor to major have been reported as glucocorticoid steroid has various pharmacological actions. The purposes of the present studies were, first, to investigate the pulmonary tuberculosis induced by the steroid clinically, second, to measure the recovery in the lung of mice infected by H₃₇Rv and BCG, third, to study the influence of steroid to the delayed hypersensitivity in rabbits, fourth, to investigate the lysosomal enzyme activity of the peritoneal macrophages and white blood cells in mice and rabbits treated with steroid.

As results of above were as follows:

1. Twenty cases of steroid-induced pulmonary tuberculosis were experienced.

A half of these cases had the history of pulmonary tuberculosis and seven cases of these were treated with anti-tuberculosis drugs.

2. Almost cases had a wide extension of the lesions on the chest X-ray. Acid fast bacilli by culture were noticed in fifteen of twenty cases but disappearance of it within one year was observed eighty percent in these cases.
3. The recovery of acid fast bacilli from the lung in mice was more in the case of pretreatment with steroid than post-treatment and all-through-treatment for the challenge of H₃₇Rv and BCG.
4. The delayed hypersensitivity to BCG in rabbits was reduced by steroid treatment.
5. The activity of lysosomal enzyme of peritoneal macrophages and white blood cells in mice or rabbits was reduced by steroid treatment.

As results of above, it is suggested that the suppression of macrophage accumulation to the tuberculous lesions is occurred by the steroid therapy. Therefore delayed type hypersensitivity is reduced and number of macrophages in tuberculous lesions is also reduced.

It is also suggested that the decreasing of lysosomal enzyme activity of macrophage would reduce the bactericidal capacity of macrophages with treatment of steroid. Therefore, pulmonary tuberculosis would be clinically induced by steroid therapy, because of the decreasing of bacteri-

* From the 1st Department of Internal Medicine, Kumamoto Medical School, Kumamoto University, Kumamoto-shi 860 Japan.

dal capacity and weakness of macrophage accumulation to the lesions.

The decreasing of the lysosomal enzyme activity of white blood cells by the steroid therapy would cause the occurrence of bacterial infection, especially gram positive bacterial.

I. 緒 言

副腎皮質ホルモンの中で、糖質コルチコイド（以下ステロイドと略す）は、特にその生理作用が多種多様であり、間質系細胞に対する影響、あるいは代謝作用に対する関与があり、そのために多岐にわたる副作用が報告されている^{1)~6)}。その発生率は投与量、期間によつて異なるが、山村⁶⁾は20%に達すると述べており、頻度としては高い。満月様顔貌をはじめとする minor side effect から、感染症の誘発、悪化、消化性潰瘍、副腎不全等の major side effect の2つに分けられるが、生命に直接危険のある副作用は後者である。

そこでわれわれはステロイドによつて誘発あるいは悪化したと考えられる肺結核について臨床的検討を行うとともに、実験的肺結核症について、その発症要因についても検討を試みた。

II. 臨床的検討

1. 対 象

当教室ならびに関係施設に昭和48年8月現在入院中

の肺結核患者で、他疾患のために steroid を使用した既往のある症例につき調査を行った。このうち steroid 使用により明らかに肺結核症が、誘発あるいは悪化したと考えられる20症例について検討を行った。

2. 症例構成ならびに背景因子

性別は男子9例、女子11例、年齢分布では39歳以下2例、40~59歳10例、60歳以上8例となっている。steroid 投与を必要とした基礎疾患としては、気管支喘息10例、リュウマチ性関節炎6例、SLE、ネフローゼ、慢性白血病、足関節炎の各1例であつた (Table 2)。肺結核症の既往歴の有無についてみると、既往歴ありは20例中10例、なしは20例中10例で、これら既往歴あり10例について過去の化学療法についてみると、11例中7例は化学療法を受けたことがあつたが、3例では全くなく、1例は不明であつた。

Steroid の使用期間、量についても詳しく調査したが、期間・量とも判然としているのはわずか4例にすぎず、これらのうちでは使用期間は20日~7年、使用量では500~5,800 mg (prednisolone 相当量) に及んでいた。

3. 発見時胸部レ線像および排菌状況

Table 1. Background Factors of Patients

Case number	Age and sex of case	Underlying disease	Chest-X-ray (Gakken)		Culture of Tbc bacilli	Previous history of Tbc	Steroid hormon	
			Basic lesions	Type of cavity			Duration	Quantity
No. 1	49, m	Bronchial asthma	B ₃	Kb ₃ Kc ₃	(+)	-	Unknown	Unknown
2	65, m	"	B ₃	Kc ₃ Kc ₃	(+)	+	"	"
3	66, m	"	BC ₂	Ka ₂	(+)	+	"	"
4	75, m	"	B ₂	Kb ₂	(+)	-	6 M	2,400 mg
5	50, f	"	C ₂	Kc	(+)	-	12 M	Unknown
6	51, m	"	B ₃	Kb ₃ Kc	(+)	+	10 M	"
7	47, f	"	CB ₂	Kz Kz	(+)	+	Unknown	"
8	60, m	"	CB ₂	Kz Kz	(+)	+	"	"
9	41, f	"	C ₂	Kz	(-)	+	"	"
10	54, f	"	B ₁	Kb ₂	(-)	-	7 M	1,100 mg
11	59, f	Rheumatoid arthritis	B ₂	Kb ₃	(+)	-		Unknown
12	38, f	"	CB ₃	Kb ₃	(+)	+		"
13	69, f	"	B ₂		(+)	-	7 years	"
14	79, m	"	BC ₃	Kx ₂ Kx ₂	(+)	-		"
15	69, m	"	B ₁	Kb ₃	(-)	+	6 M	"
16	66, f	"	B ₂		(+)	-	4 M	"
17	49, f	Arthritis of foot	E		(+)	+		"
18	33, f	SLE	BC ₁		(-)	-	20 days	500 mg
19	55, m	Nephrosis	BC ₁		(-)	+	3 M	5,860 mg
20	41, f	Chronic leukaemia	B ₂		(+)	-	7 years	2,755 mg

Table 2. Background Factors of Patients

	20 cases	Male 9	Female 11
Age	~ 39		2
	40 ~ 49	1	4
	50 ~ 59	2	3
	60 ~	6	2
Underlying disease	Bronchial asthma	6	4
	Rheumatic arthritis	2	4
	SLE		1
	Nephrosis	1	
	Chronic leukaemia		1
	Arthritis of the foot		1

Table 3. Findings of the Chest-X-ray
(Gakken classification)

Findings of chest-X-ray	Basic lesions	A	0
		B	14
		C	5
		D	0
		E	1
	Extent of lesions	1	4
		2	10
		3	6
	Type of cavity	0	6
		Ka	1
Kb		7	
Kc		5	
Kd		0	
Kx		2	
Ky		0	
Kz	3		
Culture of acid fast bacilli	Positive	15	
	Negative	5	

入院時胸部レ線像は Table 3 に示すように学研分類にて基本病変B型 14 例, C型 5 例, E型 1 例で, 病巣の拡がりでは1が4例, 2が10例, 3は6例となっている。空洞型についてみると, 空洞なしは20例中6例であったが, 非硬化壁空洞を示すもの13コ, 硬化壁空洞はKx 2コ, Kz 5コとなっていた。胸部レ線像では全般的に病巣は新しく, かつ広範囲であり, 抗結核剤の効果が期待できる様相を呈していた。排菌状況については, 20例中15例が結核菌培養陽性であった。

4. 臨床経過

20例中初回治療例は14例であったが, 6例の再治療例に対しても適正な regimen による化学療法の結果, 12カ月後の菌陰転率は80%となっている。また胸部レ線像上基本病変についてみると, 12カ月後の時点にて軽度以上改善を示したものは20例中10例50%であり,

不変20例中8例となつている。空洞型の改善についてみると20コ中15コに軽度以上の改善が認められた。

入院後の経過については基礎疾患に対しても適正な治療がなされ, 併せて抗結核療法も行われて比較的良好的な治療成績が得られている。3例の死亡例が認められているが, その内訳は慢性白血病の悪化, ネフローゼの悪化, 咯血死の各1例であった。

ここにステロイドにより誘発されたと考えられる症例を示す。

症例: ████████ 59歳女

基礎疾患: 慢性リュウマチ性関節炎 (RA)

既往歴: 結核症なし

経過: 16年前から関節リュウマチがあり, 関節の変形が強度に認められていた。昭和45年10月関節リュウマチの悪化のため, ステロイドを使用し, prednisolone 5mg 隔日投与にて維持療法を行っていた。昭和47年12月発熱, 咳嗽, 咯痰が認められるようになり, 胸部レ線

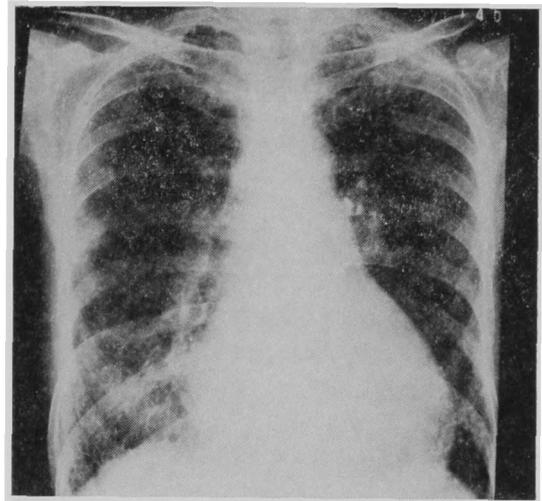
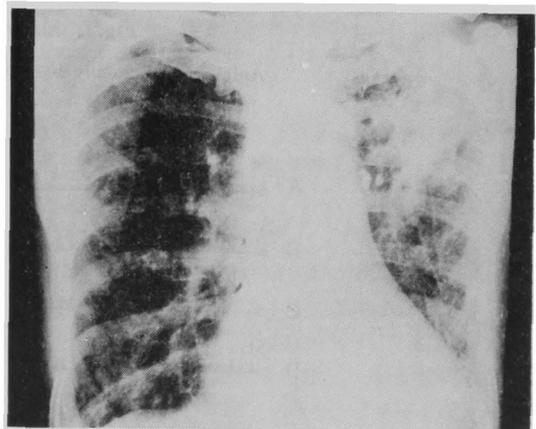


写真1 Steroid による結核発病前の胸部X線像

写真2 入院時胸部X線正面像, 左上肺野に B₂Kb₃ (学研) の病巣を認める

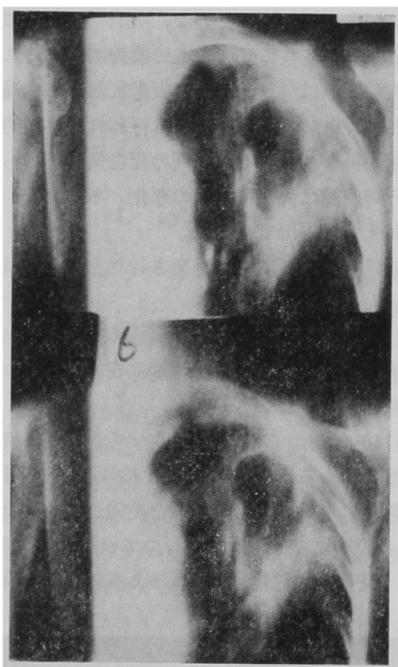


写真 3 入院時胸部断層写真(5~6 cm にかけて非硬化壁空洞を認める)

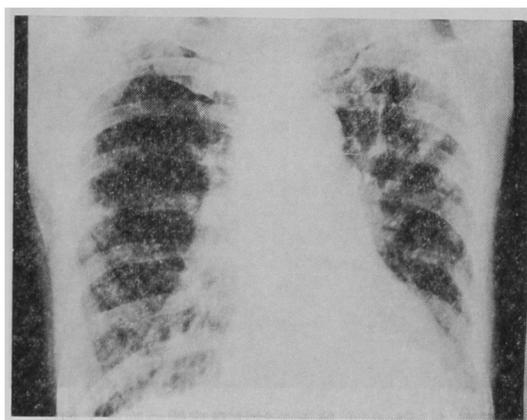


写真 4 抗結核剤治療12カ月後の胸部X線像

上、異常陰影を認めたため入院(写真 1)。入院時、喀痰中より抗酸菌を証明した。昭和 48 年 1 月より INH・E B・RPF 併用による抗結核剤投与を開始したが、6 カ月後には菌陰転化し、12 カ月後には空洞も縮小し(写真 2, 3, 4)、予後良好であつたが、昭和 48 年 11 月 19 日突然大咯血を起こし死亡した。

III. 実験的結核症に関する検討

H₃₇Rv および BCG 生菌の 2 種の結核菌をマウスに感染させ、ステロイド処置による影響を観察し、また家兎を用いステロイドの遅延型アレルギーに対する影響をみるとともに、マウス家兎における腹腔マクロファージ(Mφ)および多核球(WBC)の lysosomal 酵素活性について検討を試みた。

A. 肺内結核菌の Recovery に及ぼす影響

1) 実験方法

a) 実験材料

Randomly bred d-d 系マウス雌, 体重 30 g 前後のを用いた。

b) ステロイド投与方法

マウスの大腿筋肉内に prednisolone 200 mcg を 1 日 1 回注射し、2 週連日注射を A 群、4 週連日注射を B 群、結核菌 challenge 後 2 週連日注射を C 群、4 週連日注射し結核菌を challenge しない群を D 群、無処置群を E 群とした (Fig. 1 BCG 菌の場合は A', B', C', G' で表わす)。

c) 結核菌感染方法

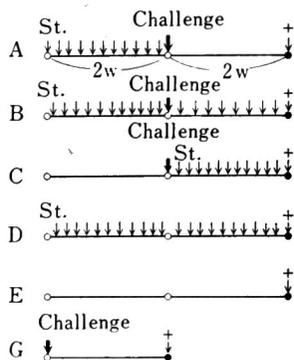
Fig. 1 のごとく A, B, C 群とも 2 週目に H₃₇Rv 2.5 × 10⁵ および BCG 菌 5 × 10⁶ コをマウスの尾静脈より challenge し、当初より H₃₇Rv および BCG の challenge を行つた群を G および G' 群とした。なお BCG 菌は日本ビーシーエー製造の経皮用乾燥ワクチン用を用いた。

d) 肺内生菌数

Fig. 1. Materials and Methods

Animals : Randomly bred d-d mice, 30g, female

Exp. I H₃₇Rv



Exp. II BCG

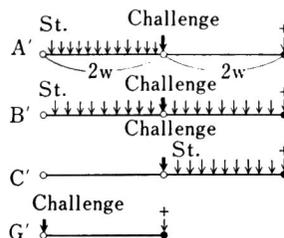
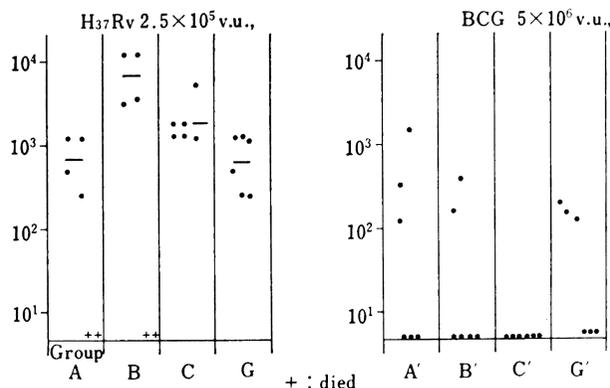


Fig. 2. Recovery of Bacilli from Lung of Infected Mice



A, B, C, G および A', B', C', G' 群それぞれ challenge 後 2 週目に屠殺し、両肺を取り出し、乳鉢にてホモジネート化し、小川培地を用い定量培養し、4 週目判定で肺内生菌数の recovery をみた。

2) 実験結果

Fig. 2 に示すごとく、H₃₇Rv 感染の場合ステロイドを結核菌 challenge 前に投与した A 群では、6 匹中 2 匹が死亡し recovery は平均 8.3×10^2 、全経過を通じステロイド処置した B 群では 6 匹中 2 匹が死亡、recovery は平均 8.3×10^3 で A 群より 1 つ order が高い。菌 challenge 後にステロイドを処置した C 群では 6 匹中死亡はなく、recovery は 2.8×10^3 で、無処置の G 群の 8.0×10^2 より高い recovery であった。一方弱毒の BCG 菌感染の場合は、一定の傾向は認められず、ただ challenge 後 2 週間処置 C' 群では recovery が認められていない。以上 H₃₇Rv 感染の場合、明らかにステロイドの宿主に与える影響が認められ、challenge 前処置、ステロイドを全経過処置の場合は死亡するものも認めかつ recovery が高かったのに反し、challenge 後にステロイドを処置した場合は、無処置の場合に比しやや recovery が高い傾向を示したにすぎなかつた。

B. 遅延型アレルギーに及ぼす影響

1) 実験方法

a) 実験材料

Randomly bred の家兎、体重 3.4~4.9 kg の雌を用いた。

b) ステロイド投与方法

Prednisolone を家兎の大腿筋肉内に 20 mg/kg 宛連日 14 日間注射を行った。なお対照には生理食塩水の注射を同時に行った。

c) 免疫方法

BCG 菌を生理食塩水に $3.4 \times 10^5/ml$ の割合に浮遊させ、その 0.1 ml を家兎の背部皮内に注射した。

d) ツベルクリン反応測定

旧ツベルクリン（化学及血清療法研究所の動物用ツベ

Table 4. Effects of Steroid on WBC, Tub-R and BCG Lesions in Rabbits

		0 day	7 days	14 days
Body weight kg	St.	3.82	3.55	3.55
	Cont.	3.57	3.55	3.70
WBC	St.	9,060		4,725
	Cont.	8,100		7,300
Tub-R mm ³	St.		232.0 ± 81.8	365 ± 74.1
	Cont.		865.5 ± 116.9	3,276 ± 701.8
BCG lesion mm ³	St.		83.1 ± 5.4	69.5 ± 8.9
	Cont.		259.1 ± 9.6	249.5 ± 27.2

ルクリン Lot. No. 29 を使用した) を 10 倍に希釈した 0.1 ml を家兎の背部皮内に注入し、48 時間後、その体積で判定した。

2) 実験結果

Table 4 のごとく、体重および末梢血多核球数には影響を認めていない。ステロイド投与群のツ反応は 7 日目、14 日目とも、対照に比し明らかに弱く、また BCG 病巣の大きさも極めて小さかつた。

C. Mφ, WBC の lysosomal 酵素活性に及ぼす影響

1) 実験方法

a) 実験材料

感染実験に用いたマウス（項目 A）および遅延型アレルギーをみた家兎（項目 B）を用いた。

b) ステロイド投与方法

項目 A および項目 B を参照

c) Mφ, WBC の enzyme 活性の測定法

マウス、家兎ともステロイド処置開始後 1 4 日目にエーテル麻酔下で、滅菌生理食塩水それぞれ 5 ml（マウス）60 ml（家兎）にて腹腔を洗浄し、遠沈 800 ppm 10 分間行い、腹腔 Mφ, WBC を集め、スライドグラスに塗抹した。この塗抹標本を 1.25% Glutaraldehyde で固定し、lysosomal enzyme である β-galactosidase を組織

Table 5. β -galactosidase Activity ($H_{37}Rv$ series)

Group	Treatment		No. of mice	Activity of β -gal. (%)			
	First 2 ws	Next 2 ws		-	1/4 +	1/2 +	+
A	St.	$H_{37}Rv$	5	75.2±2.4	21.8±2.0	3.0±0.8	0
B	St.	St. $H_{37}Rv$	5	78.2±4.4	19.4±3.1	2.4±1.5	0
C		St. $H_{37}Rv$	5	78.6±2.1	19.8±1.4	1.6±0.8	0
D	St.	St.	5	72.0±1.4	24.8±1.3	3.2±1.0	0
E			5	62.2±2.4	33.2±2.0	4.6±0.7	0
G	$H_{37}Rv$		5	26.6±1.5	40.6±2.4	27.0±2.5	5.8±1.1

Table 6. β -galactosidase Activity (BCG series)

Group	Treatment		No. of mice	Activity of β -gal. (%)			
	First 2 ws	Next 2 ws		-	1/4 +	1/2 +	+
A'	St.	BCG	5	77.6±2.6	19.8±1.9	2.6±0.7	0
B'	St.	St. BCG	5	81.4±1.1	17.6±0.7	1.0±0.5	0
C'		St. BCG	5	79.2±3.0	18.2±2.5	2.6±0.9	0
G'	BCG		5	42.2±8.4	38.2±3.0	15.8±4.3	3.8±1.8

Table 7. β -galactosidase Activity of Peritoneal Macrophages of Rabbits

Treatment	No. of rabbits	Activity of β -gal. (%)	Activity of β -gal. (%)		
			-	1/4 +	1/2 +
Steroid	4	72.0±0.9	23.8±0.9	4.3±0.5	0
			28.1±1.4		
Saline	4	50.5±1.6	42.0±1.2	6.8±0.5	0.8±0.3
			49.6±2.0		

化学的に染色を行い、ヘマトキシリンで弁別し、定型的 $M\phi$ 100 コを算定し、その染色の割合に応じ、1/4 +, 1/2+, + の4段階に分け比率をもつて表した。一方 WBC の peroxidase 活性は NBT テスト法を用い⁸⁾、NBT 陽性の WBC 数を数え、100 分比で示した。

2) 実験結果

$H_{37}Rv$ 感染の場合では、Table 5 のごとくステロイド投与 $H_{37}Rv$ challenge の A, B, C 群は無処置に比べ、いずれも $M\phi$ enzyme 活性の低下を認めた。しかしながらステロイド投与方法を変えた A, B, C の群間には enzyme 活性低下の割合に差は認められなかったが、 $H_{37}Rv$ 感染のみの G 群に比し更に低下していた。またステロイドのみ2週間処置した D 群では対照 E 群に比し $M\phi$ enzyme 活性の低下が認められる。一方 BCG 感染の場合でもステロイド投与 A', B', C' 群ともに BCG 感染のみの G 群に比し明らかに $M\phi$ enzyme の低下を認めていた。

家兎におけるステロイドの腹腔 $M\phi$ の enzyme 活性に与える影響は Table 6 のごとく、対照に比し、その

Table 8. NBT Test of Peritoneal WBC of Rabbits

Treatment	No. of rabbits	Percentage of positive NBT
Steroid	4	7.3±0.9
Saline	4	10.3±1.7

活性の低下を認め、+陽性の $M\phi$ も消失している。(Table 7)

家兎の腹腔 WBC の peroxidase activity は Table 8 のごとく、対照 10.3±1.7% に比し、7.3±0.9% と明らかな低下が認められた。

IV. 考 案

当教室ならびに関係施設での昭和48年8月の時点で、肺結核として入院している症例を検討した結果、明らかにステロイドによつて、誘発あるいは発病したと考えられるものが20例認められた。

西川ら⁹⁾はステロイドによる医原性疾患について全国

大学病院アンケート調査を行い、誘発感染症 388 例を認め、その中で肺結核症が最も多く 69 例約 20% を占めていると報告している。また河盛ら¹⁰⁾は肺結核症新入院患者 10,808 人について検討し、56 人 (0.52%) に steroid との関係が認められたとし、最近の結核の発症、増悪に対して steroid がある程度影響を与えていることを示唆している。また西川らは steroid 使用の基礎疾患としてはリュウマチ性関節炎、白血病、膠原病に多くみられると述べているが、われわれの 20 例においては気管支喘息が最も多くみられた点は留意すべきことと考える。更に私達の症例では過去に結核の既往のある症例は 10 例であったが、ステロイド投与中に抗結核剤の投与が行われていたものは 1 例にすぎなかった。

また約半数は過去に結核の既往のない、いわゆる初回治療例であったことは、ステロイドの感染誘発、ことに結核症の誘発、増悪の事実を十分に認識し、ステロイド使用に際しては、胸部レ線の定期的なチェックを行うとともに、非活動性結核を有する例においては、抗結核剤の予防投与を行う必要があると考えられる。

肺結核症がステロイドにより影響を受けることは、Lurie¹¹⁾ が実験的に認めている。すなわち結核症に抵抗性の家兎に対しては cortisone または甲状腺摘出を行うと、結核に感受性を持つ家兎と同様に結核に対し易感染性となることを述べている。確かにステロイドが結核症に対し不利に作用することは明らかであるが、その解明は十分ではない。最近の免疫学の進歩とともに肺結核の成立機序が明らかになりつつある¹²⁾。いずれにせよ生体内において、結核菌と Mφ との相互作用によって結核病巣が形成される。そのいかなる場で、ステロイドが作用しているかが問題となる。われわれの BCG 免疫家兎における反応および BCG 病巣について検討した結果から、明らかにステロイドにより遅延型アレルギーの減弱化を認め、かつ BCG 病巣形成が弱い結果を得た。古くから cortisone 処置は炎症の場への Mφ の集積を抑制すると報告されている^{13)~15)}。われわれの実験において骨髓より病巣へ集まる Mφ の数が減少するためにツ反応の抑制および BCG 病巣の形成不全が起こったものと考えられる。この Mφ 集積の減弱化ということも結核菌を attack する effector cell の数の減少ということで、結核誘発の 1 つの原因と考えている。ゆえに Fig. 2 に示すごとく、あらかじめステロイドで処置した A, B 群では Mφ の病巣への動員能力の低下のため、結核菌 challenge と同時にステロイドを処置した C 群に比し死亡あるいは肺内生菌数の recovery が多く認められる結果となつたものと思われる。BCG 菌のごとき弱毒菌の場合は H37Rv に比しさほどステロイドの影響はないのではないかと考えている。

病巣へ集積してきた Mφ と結核菌との相互作用に関し

ては、種々の研究がなされている。今回われわれは Mφ の食食能に関して検討しなかつたが Spain¹⁶⁾ は Mφ の食食能を低下させる作用があるという。Gell, Hinde¹⁷⁾ は Mφ による細菌食食能への影響は認めなかつたとし、一方 Lurie¹³⁾ は細菌を食食する能力をむしろ亢進させる働きがあることを報告し Mφ の食食能については一定していないが、一般にステロイドは食食能を低下させる働きがあると考えられている^{18)~21)}。

Mφ によつて食食された結核菌は phagosome 内にて break down されるものと推測されている。この際逆に Mφ が融解を起こす場合も認められている¹²⁾。この場合が、結核発症につながっていくのである。Phagosome 内での結核菌の殺菌過程は未だよくわかっていない。Elberg²³⁾ は Mφ の水解酵素によつて結核菌が破壊されるのであろうと述べており、Dannenberg²²⁾ も、もし特異な lipase が存在するならば、おそらく結核菌の脂肪膜を分解させるのであろうと述べている。一方 Grogg, Pearse らは Acid phosphatase 値は、結核に感受性を示す家兎よりも抵抗性を示す家兎の方が高く、また結核病巣における値も他の部位に比べて高値を示したと報告している。Frigerio²⁵⁾ や Youmans²⁶⁾ はそれぞれネズミ、モルモットで、グラム陰性菌の菌体内毒素を注射すると抵抗性が増大することを認め、これはおそらく lysosomal enzyme の効果と関係しているであろうと述べている。以上の事柄は未だ推論の域を脱しえず今後の研究に待たれるが、いずれにせよ結核菌が、Mφ に取り込まれた後は phagosome 内で lysosomal enzyme の影響を受けることは推測に難くなく、したがつて Mφ の lysosomal enzyme の活性の低下は結核菌を attack する上で不利な条件の 1 つと考えられる。そこでわれわれは Mφ の結核菌を attack する面を Mφ のレベルで捉え、β-galactosidase という lysosomal enzyme を 1 つの指標として、その活性に与えるステロイドの効果を追求した結果、ステロイド投与により、その活性値は低下していることを認めた。すなわち、ステロイド投与により Mφ 内の lysosomal enzyme 活性が低下し、結核菌優位の形となり、Mφ が逆に破壊され、結核症発症につながっていくものと考えたい。

最後に結核発症に直接関与しない WBC の peroxidase 活性を調べたが、ステロイドによりその活性低下が認められた。Klebanoff²⁷⁾ が殺菌能に peroxidase が関係していることを報告して以来、chronic granulomatous disease を初めとしてこれに関する研究が多い。Peroxidase 活性が低下すると一般細菌感染症に対する抵抗性が減弱する。われわれの実験結果から (Table 8) ステロイドによる一般細菌感染症の誘発の一因として WBC の peroxidase 活性の低下が考えられる。

V. 結 語

Steroid induced tuberculosis について臨床的ならびに基礎的研究を行った結果

1. 当教室ならびに関係施設で昭和 48 年 8 月現在の時期で、ステロイドにより誘発あるいは発症した 20 例の肺結核症を経験した。この内訳は気管支喘息 10 例、リュウマチ性関節炎 6 例、SLE、ネフローゼ、慢性白血病、足関節炎の各 1 例である。
2. このうち肺結核の既往のあるものが半数を占めており、過去に抗結核療法を受けていたものは 7 例であった。
3. 肺結核発症時、胸部レ線上基本病変 B 型 14 例、C 型 5 例、E 型 1 例で、病巣の拡がり 1 が 4 例、2 が 10 例、3 が 6 例であり、比較的新しく、かつ拡がりも大きいものが多かった。
4. 排菌は 20 例中 15 例に認められたが、12 カ月後の菌陰転率は 80%、胸部レ線上軽度以上改善を認めたものが 50% であり、基礎疾患で死亡したものが 3 例あった。
5. マウスにステロイドを投与し、H₃₇Rv、BCG 菌を接種したところ、4 週的全経過を通じてステロイドを投与した群で死亡 6 匹中 2 匹、肺内結核菌の recovery が最も高く、次いで H₃₇Rv challenge 前にステロイド 2 週投与した群では 6 匹中 2 匹死亡したが、recovery の値は前者より低かった。Challenge と同時にステロイド 2 週投与した群では死亡なく、recovery も低かった。
6. 家兎に BCG 菌で免疫した遅延型アレルギーをみたところ、ステロイド投与によりツ反応の減弱および BCG 病巣形成の不全が認められた。
7. 上記感染マウスおよび家兎につき、腹腔 Mφ lysosomal enzyme 活性を調べたところ、両者とも、ステロイド投与によりその enzyme 活性の低下が認められた。
8. 以上の実験結果から、ステロイドにより結核病巣への Mφ の集積の抑制が認められ、その結果として遅延型アレルギーが低下し、結核菌に対して effector cell として働く所の Mφ の数の減少が起こり、かつ Mφ 内で、殺菌作用を有すると推測される lysosomal 酵素活性の低下が生じ、これらの原因によつてステロイドによる結核発症が誘発され、また悪化するものと考えられる。

9. ステロイド投与により腹腔多核球の peroxidase 活性の低下を認めたが、このことは一般肺感染症の誘発の一因子になるものと考えている。

(本稿の要旨は第 49 回日本結核病学会総会にて発表した)。

文 献

- 1) 熊谷明・森本靖彦: ホルモンと臨床, 12 : 277, 1964.
- 2) 池本秀雄: 順天堂医学, 10 : 245, 1965.
- 3) 碓井静照・上田和明他: 広島大学医学雑誌, 16 : 121, 1968.
- 4) 勝正孝・藤森一平他: 日内会誌, 53 : 631, 1964.
- 5) 梅原千治: 日本医事新報, 2167, 3, 1965.
- 6) 山村雄一・森本靖彦: 診断と治療, 52 : 1888, 1964.
- 7) Shima, K., Dannenberg, Jr., A. M. et al.: Amer. J. Path., 67 : 159, 1972.
- 8) Park, B. H.: Lancet, 7 : 532, 1968.
- 9) 西川光夫: 日本内分泌学会雑誌, 41 : 842, 1965.
- 10) 河盛勇造他: 日本臨床, 28 : 132, 1970.
- 11) Lurie, M. B.: Cambridge, 1964.
- 12) 志摩清: 結核, 48 : 521, 1973.
- 13) Lurie, M. B. et al.: Ann. New York Acad. Sci., 56 : 779, 1953.
- 14) Dougherty, T. F. and Scheebeli, G. L.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 75 : 954, 1950.
- 15) Creditor, S. B. et al.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 74 : 245, 1950.
- 16) Spain, D. M. et al.: J. Lab. & Clin. Med., 39 : 383, 1952.
- 17) Gell, P. H. and Hinde, I. T.: Brit. J. Exper. Path., 34 : 273, 1951.
- 18) Wiener, J. T. et al.: Am. J. Pathol., 50 : 187, 1967.
- 19) Nicol, T. et al.: Brit. Med. J., 2 : 800, 1956.
- 20) Snell, J. F.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 88 : 56, 1960.
- 21) Nelson, D. S.: North-Holland Publishing Co. London, 1969.
- 22) Dannenberg, Jr., A. M.: Bact. Rev., 32 : 85, 1968.
- 23) Elberg, S. S.: Bact. Rev., 24 : 67, 1960.
- 24) Grogg, E. and Pearse, A. G. E.: Brit. J. Exptl. Pathol., 33 : 567, 1952.
- 25) Frigerio, M. J. et al.: Intern. Arch. Allergy Appl. Immunol., 30 : 75, 1966.
- 26) Youmans, G. P. and Youmans, A. S.: J. Bacteriol., 90 : 1675, 1965.
- 27) Klebanoff, S. J.: J. Clin. Invest., 46 : 1078, 1967.