

原 著

副腎皮質ホルモンの急性粟粒結核症の誘発ならびに 進展に及ぼす影響

第1編 X線学的ならびに病理学的所見を中心として

中 村 敏 雄

日本大学医学部第1内科教室（指導 萩原忠文教授・勝呂長講師）

受付 昭和52年3月31日

EFFECT OF CORTICOSTEROID HORMONES ON INDUCTION AND DEVELOPMENT OF ACUTE MILIARY TUBERCULOSIS IN RABBITS

I. Roentgenological and Histopathological Observations

Toshio NAKAMURA*

(Received for publication March 31, 1977)

In view of the fact that the incidence of acute miliary tuberculosis has been noticeably increasing in recent years, the effect of corticosteroid hormones (CS) on experimental miliary tuberculosis of rabbits was studied with the object of elucidating inducing and aggravating factors for the disease. The present paper is concerned with histopathological and roentgenological investigations made on CS-treated and non-treated (control) rabbits infected with tubercle bacilli in order to ascertain the aggravating effect of CS on experimental miliary tuberculosis and to clarify partly the mechanism involved. The results obtained are summarized as follows:

1. The ultrasoft X-ray image of the lungs of rabbits infected with tubercle bacilli without CS administration showed typical miliary nodular shadows distributed sparsely but evenly along the blood vessel shadows from the hilar area to the periphery. In contrast, in the CS-treated rabbits the nodular shadows were large in number and densely distributed over the whole lung field and coalesced partly with each other to form larger shadows.

2. Pathomorphologically, the miliary nodules in the lungs of control rabbits tended to disappear with the lapse of time. In contrast, the lesions in the lungs of rabbits treated with CS were characterized by delayed absorption accompanied by exudative process. The lesions were extensive and after seven weeks underwent caseous necrosis and innumerable tubercle bacilli were contained in the lesion.

3. The lesions in the liver of CS-treated rabbits showed similar finding to that in the lung. The lesions in the kidney showed no definite pattern, and those in the spleen showed as a whole a marked tendency to heal spontaneously, and the effect of CS was less.

4. From these results, it was suggested roentgenologically and histopathologically that the CS treatment definitely interferes with the healing process of acute miliary tuberculosis. These

* From the 1st Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine, 30, Oyaguchi Kami-machi, Itabashi-ku, Tokyo 173 Japan.

facts might have verified to a certain extent the relation between administration of CS and the induction and development of miliary tuberculosis.

I. 緒 言

1950年, Mach が慢性関節リウマチを ACTH で治療中に結核性髄膜炎を併発した症例を報告して以来, 各種疾患に治療の目的で副腎皮質ホルモン (以下 CS) を投与したさい潜在性結核の増悪あるいは粟粒結核の誘発を来す症例^{2)~9)}のあることが注目されるようになった。第48回日本結核病学会総会のシンポジウム (座長: 萩原忠文¹⁰⁾) “最近の粟粒結核症” において, 勝呂¹¹⁾は臨床疫学の立場から粟粒結核症の発症の関連因子について報告したが, その全国調査成績によると昭和37年から10年間における本邦の粟粒結核症 577 例中, 明白な誘因を見出した症例は20%で, そのうち CS の使用例が15.3%を占め最も高率であつたとしている。青柳¹²⁾もまた確診した粟粒結核症67例中, CS 投与により誘発されたとと思われる症例が18例を占めていたと述べている。著者は, これらの諸事実に着目し, 実験的粟粒結核病巣に及ぼす CS の影響を病理形態学的ならびに X 線学的に確認するとともに, その作用機序の一部を明らかにするために, 生化学的ならびに細菌学的に, 多面的検討を加えた。まず本編では実験粟粒結核症の進展過程での CS の影響について病理形態学的に追及し, 一部は超軟 X 線により検討し併せて本実験条件下での CS の作用機序についても若干の考察を加えて報告する。

II. 実験材料および方法

- 1. 被検動物: 体重 2.5~3.0 kg の雄性成熟ウサギ 51匹を用いた。
- 2. 実験方法: 実験群 (表 1) は A~F の 6 群で, A, B, D, E 群は 1 次感作として BCG 生菌 (0.7 mg/kg)

を皮内接種し, A, D 群は感作後 4 週目に「ツ」反応の陽性を確認後, 2 次感作として BCG 生菌 3 mg/kg あて静注した。B, E 群は 1 次感作 4 週後から 7 日間, 前処置として CS (Hydrocortison sodium succinate (Solu-Cortef, Upjohn)) 10 mg/kg/day を静脈内に投与してから 2 次感作を行なつた。前述の 4 群中 A, B の 2 群は 2 次感作後 3 週, D, E 群は 7 週まで検索した。また C, F 群を無処置対照とした。各群とも脱血により屠殺し, 開胸前に気管を結紮してから肺を取り出し, 超軟 X 線で撮影した。次いで諸臓器を肉眼的に観察し, 同時に重量を測定して, 10%中性ホルマリン溶液で固定し, 型のごとくパラフィン切片を作製して, H・E 染色, 鍍銀染色 (渡辺法) を行ない鏡検した。組織内結核菌は, チール・ネルゼン法および蛍光染色法 (矢崎法) で検索した。

3. 組織所見の判定基準について

- a. 肺, 肝, 腎, 脾の各臓器の病変の程度は下記により判定した。
 - i) 結核結節の数については, 40 倍で 3 視野を検索し, その平均値をとり, + (1~2 コ), ++ (3~5 コ), +++ (6~10 コ), ++++ (11 コ以上) として表した。
 - ii) 結核結節の大きさは, 類上皮細胞の数で判定し, 小 (30 コ以下), 中 (31~90 コ), 大 (91 コ以上) の 3 段階とした。
- 各臓器の結節形成の程度は, 前述の i), ii) の組み合わせにより総合判定し, スコア表に点数として記入した。また各臓器の乾酪壊死もその程度に応じてスコア表に加え, 肺については滲出性病変の程度を, 腎, 脾については, びまん性病変の程度をスコア表に加えて病変の強さを数字で示した。

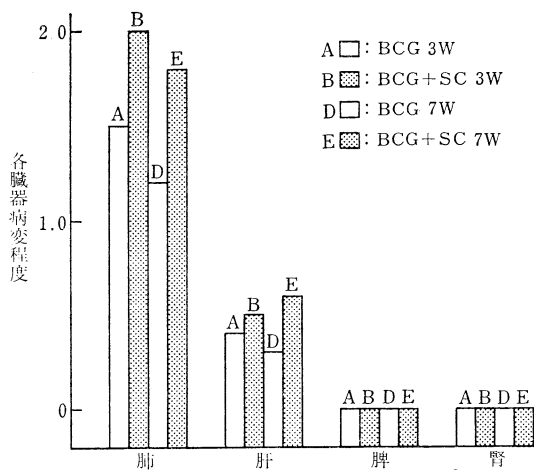
b. 組織内結核菌の判定基準

表 1 急性粟粒結核症作成法 (ウサギ, N=51)

実験群 観察期間		実験処置	1 次 感 作	C S 処 置	2 次 感 作	実 験 数 (匹)
			BCG 生 菌 0.7 mg/kg (皮内注射)	Hydrocortisone 10mg/kg/day×7 (静 注)	BCG 生 菌 3 mg/kg (静 注)	
3 週間	A 群		○		○	10
	B 群		○	○	○	10
	C 群					5
7 週間	D 群		○		○	10
	E 群		○	○	○	11
	F 群					5

(○: 実施事項)

図1 各実験群別による各臓器の肉眼所見
(ウサギ, N=51)



肺, 肝, 腎, 脾の各臓器の組織内結核菌の判定は, 一定大の切片の全視野における結核菌を油浸下で鏡検し, 軽度 (10コ以下), 中等度 (11~50コ), 高度 (51コ以上) とした。

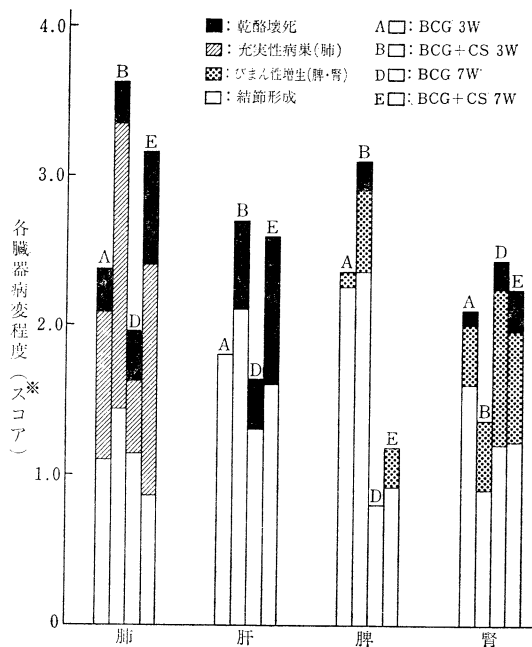
III. 実験成績

1. 肺の病変

超軟X線所見: BCG 単独接種群 (写真4) では, 無処置対照群 (写真3) に比して粟粒陰影は少数であるが, 血管影に沿って肺門部より末梢にかけて径 1~2 mm の結節として粗に散在し, 融合像はない。CS 処置群では, 粟粒結節像は多数かつ密で全肺野に散在性に認められ, 結節の大きさも増大し融合像もみられた (写真5)。

肉眼所見 (図1, 2): 粟粒結節の大きさは BCG 単独群 (写真1) および CS 処置群 (写真2) の各群とも, 全般に径 1~2 mm が主体で, 径 2~4 mm の結節も点在したが, 5 mm 以上はみられなかつた。上記の結節の

図3 各実験群別による各臓器の病理組織学的所見の比較
(ウサギ, N=41)



* 表2参照

大きさと分布密度の組み合わせで肉眼所見を判定した。

1. A群: 高度1匹, 中等度3匹, 軽度6匹の順で, 肺の平均重量は20.7 gで, 体重比は0.69であつた。
2. B群: 中等度2匹, 軽度4匹, 高度4匹の順で, 肺の平均重量は23.2 gで, その体重比は0.80であつた。
3. D群: 中等度2匹, 軽度8匹で, 平均肺重量は21.9 gで, 体重比は0.61であつた。
4. E群: 高度1匹, 中等度5匹, 軽度5匹で, 平均肺重量は23.8 gで, 体重比は0.70であつた。

組織所見 (図3, 4): 各群ともに, 結核病巣の形成状態にはかなり個体差がみられ, 一般に病巣の結節化の程

図2 各実験群別による各臓器重量と体重比の関係 (ウサギ, N=41)

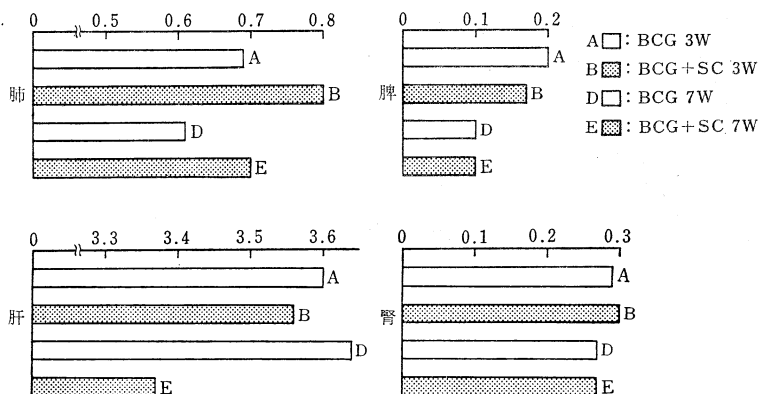


表 2 各実験群における肺の組織所見による結核性病変の比較

実 験 群	動 物 番 号	検 索 部 位	一般所見		充実性 病巣*1 (滲出病変 の遺残)	結 節 形 成*2							気 管 支 炎	スコア表	
			う つ 血	浮 腫		数	大 き さ	ラ巨 氏細 型胞	リ*3 ンバ 球	偽 好酸 球	乾 酪 壊死	抗 酸 菌			病変程度
A群	No. 18	左下 右下	++	++	+++ ++	++ ++	大 中	— —	++ +	++ +	+++ —	— —	— —	10.0 4.0	計 47.5 平均 2.38
	No. 21	左下 右下	— +	— +	++ +	++ +++	小 小	— —	++ +	++ ±	— —	— —	— —	4.0 3.0	
	No. 23	左下 右下	++	++	++ +	++ +	中 小	— —	++ +	± ±	— —	— —	— —	2.0 1.5	
	No. 26	左下 右下	++	± —	++ +	++ +	中 中	— —	++ +	± ±	— —	— —	— —	2.0 2.0	
	No. 27	左下 右下	++	— —	++ +	++ +	小 小	— —	++ +	± ±	— —	— —	— —	1.0 1.0	
	No. 52	左下 右下	++	++	++ +	++ ++	大 大	++ +	++ +	++ +	++ +	24 17	— —	5.0 4.0	
	No. 54	左下 右下	++	++	++ +	++ +	小 小	— —	++ +	± ±	— —	— —	— ±	1.0 1.0	
	No. 55	左下 右下	++	++	++ +	++ +	中 小	++ —	++ +	± —	— —	— —	— —	1.0 1.5	
	No. 56	左下 右下	++	— —	++ +	++ +	小 小	— —	++ +	± ±	— —	— —	— —	1.0 1.5	
	No. 59	左下 右下	++	++	— —	++ +	小 小	— —	++ +	— —	— —	— —	— —	0.5 0.5	
B群	No. 29	左下 右下	± +	± +	+++ +++	+++ ++	大 大	++ +	++ +	++ +	± +	— 4	— —	5.5 6.0	計 72.5 平均 3.63
	No. 30	左下 右下	++	++	++ ++	++ ++	中 大	— —	++ +	++ +	— +	— —	— —	3.0 4.0	
	No. 31	左下 右下	++	++	++ +	++ +	中 中	— —	± ±	± +	— —	— —	— —	2.0 2.0	
	No. 32	左下 右下	++	++	+++ +++	+++ ++	中 中	— —	++ +	± ±	— —	— —	— —	5.0 5.0	
	No. 35	左下 右下	++	++	++ +++	+++ ++	大 大	++ —	++ +	± +	— +	— —	— —	4.0 5.5	
	No. 38	左下 右下	++	± ±	++ +	++ +	小 小	++ —	++ +	± ++	— ++	— —	— ++	1.0 4.5	
	No. 62	左下 右下	++	++	++ ++	++ ++	中 中	++ —	++ +	++ +	— ±	5	— —	3.5 4.0	
	No. 64	左下 右下	++	++	++ +	++ +	中 小	++ —	± +	++ ±	— —	— —	— —	3.0 1.5	
	No. 66	左下 右下	++	— ±	++ ++	++ ++	大 中	— —	++ +	++ +	± +	— 6	— —	4.0 5.0	
	No. 68	左下 右下	++	± ±	++ +	++ ++	中 小	— —	++ +	± ±	— —	— —	— —	2.0 2.0	

*1 胞隔炎あるいは大滲出細胞の遺残よりなる融合性充実病巣。

*2 まだ境界が充分明瞭でない不完全な結節を含む。

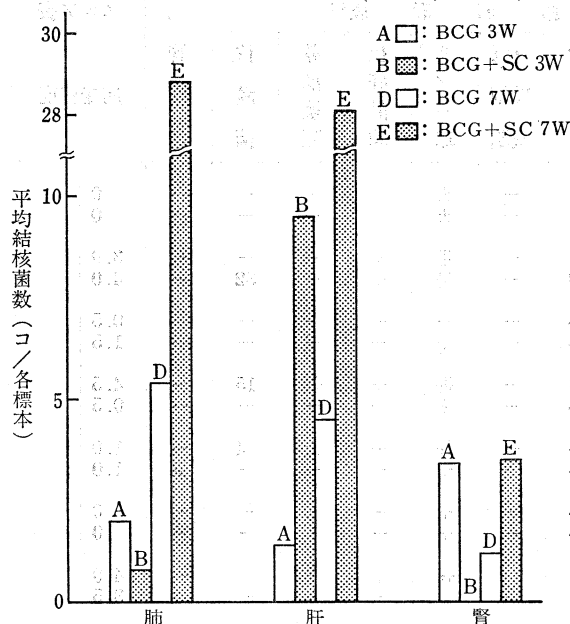
*3 類上皮細胞の増生に対するリンパ球潤浸の程度。

表2 (つづき)

実験群	動物番号	検索部位	一般所見		充実性病巣*1 (滲出病変の遺残)	結 節 形 成*2							気管支炎	スコア表	
			うつ血	浮腫		数	大きさ	ラ巨氏細胞	リンパ球	偽好酸球	乾酪壊死	抗酸菌		病変程度	
D群	No. 17	左下 右下	++	-	-	-	-	-	±±	-	-	-	-	0 0	計 平均 39.0 1.95
	No. 20	左下 右下	++	-	-	++	中中	-	+++	++	-	32	-	3.0 4.0	
	No. 25	左下 右下	++	-	-	++	小小	-	++	-	-	-	-	0.5 1.5	
	No. 47	左下 右下	++	-	-	++	中小	-	+++	++	++	15	-	4.5 0.5	
	No. 48	左下 右下	-	-	-	++	小小	-	++	++	±	4	-	1.0 1.0	
	No. 49	左下 右下	++	-	-	±±	小小	-	++	-	-	-	-	0 0	
	No. 53	左下 右下	++	++	++	++	中大	++	++	++	-	-	-	4.0 3.5	
	No. 57	左下 右下	++	++	++	++	大大	-	++	++	++	33 23	-	5.5 4.0	
	No. 58	左下 右下	++	++	++	++	小小	-	++	++	-	-	-	2.0 2.0	
	No. 60	左下 右下	++	++	++	++	小小	-	++	±±	-	-	-	1.5 0.5	
E群	No. 16	左下 右下	++	-	+++	++	大大	++	++	+++	+++	308 150	++	9.0 8.5	計 平均 69.5 3.16
	No. 36	左下 右下	++	±	++	++	小小	++	++	++	-	2,000	++	2.5 1.5	
	No. 37	左下 右下	++	±	++	++	小小	-	++	++	-	-	-	1.0 1.5	
	No. 39	左下 右下	++	-	++	++	中大	++	++	++	++	11 16	-	5.0 4.0	
	No. 40	左下 右下	++	±	++	++	小小	++	++	±±	-	-	-	1.0 1.0	
	No. 61	左下 右下	++	±	++	++	小中	-	+++	++	+	3	-	1.5 2.5	
	No. 67	左下 右下	++	±	++	++	小中	-	++	++	-	-	-	2.5 2.5	
	No. 69	左下 右下	++	±	++	++	小小	-	++	±±	-	4	-	1.5 1.0	
	No. 72	左下 右下	++	-	++	++	中大	-	++	++	++	10 64	-	2.5 5.5	
	No. 73	左下 右下	++	±	++	++	大中	-	++	++	-	-	-	2.5 1.5	
	No. 74	左下 右下	++	±	+++	++	大大	++	++	++	++	36 31	-	6.0 5.0	

図4 各実験群別による各臓器組織内結核菌

(ウサギ, N=41)



度に応じて無気肺野、充血および浮腫が多少ともみられた。

1. A群 [BCG 単独群, 3週後]

本群 (写真7, 表2) では一般に新鮮なびまん性滲出炎はほぼ消退するが、いわゆる“胞隔炎”と呼ばれる胞隔の肥厚や大小不規則な充実性無気肺病巣が種々の程度に認められた。これらの充実性病巣には部位により細胞質が好酸性に染まり、類円形で淡明な核をもつ遊離性の大量滲出細胞が集合して存在し、胞内炎の遺残およびその融合機転を示している。多くの部では核が不規則で細長い類上皮細胞形を示した合胞性の細胞が増生しており、前記の大量滲出細胞との間に移行がみられた。このような充実性病巣の中にリンパ球の浸潤を伴って結節化がみられた。A群では一般に結節化が十分進行し、境界明瞭な小型結節が平等に分布している例が多くみられた。例外的に2匹では、まだ充実性病巣が広く残存し、結節も大きく中央の細胞も大量滲出細胞の形態を示すものが多かった。乾酪壊死は、この2匹の一部の結節にみられたが、結核菌はその1匹の壊死巣内のみ証明され、むしろ例外的に広い乾酪巣をもつ他の1匹では陰性であった。リンパ球浸潤の程度はウサギによりまた同一ウサギでも結節により様々であるが、個々の結節の大きさについて比較すると小型結節に比較的多く、大型のそれではこれを取り巻くリンパ球層は不完全な傾向がみられた。偽好酸球は特に滲出炎の残存する上記2匹のウサギにみられたが、痕跡的にすぎない。またラ氏型巨細胞は2匹にみられた。鍍銀標本は充実性病巣内に固有の肺胞構造を明

瞭に示すが、好銀線維の産生は病巣によつて異なり肺胞内の滲出細胞に対して全く無反応の部から、個々の大量滲出細胞を取り巻いて網状の増殖を示す部まで程度は種々であるが、完成した小型結節の中には多量の好銀線維が糸球状を呈するものもみられた。

2. B群 [BCG+CS 群, 3週後]

本群 (写真8, 表2) では胞隔の肥厚ないし充実性病巣の広範に及ぶものが多く (80%), 結節形成の方向へはかなり進行しているものの縮小化傾向は乏しく、周囲のびまん性充実性病巣との境界が不明瞭な大型結節が多い。充実性病巣には吸収機転の遅延がみられ、大量滲出細胞の集簇巣が散在し、大型結節の中心部の類上皮細胞も、まだ核が類円形で胞体が遊離した大量滲出細胞の形態を残すものが多い。リンパ球の浸潤は結節によつて異なり、類上皮細胞の増生に対してきわめて少数のものもあれば、比較的境界明瞭な結節では、これを取り巻く浸潤が顕著なものもあり、一定の傾向を指摘し難い。偽好酸球はごく少数認められたにすぎない。ラ氏型巨細胞は5匹に認められた。好銀線維の産生は結節によつて著明で、周囲より中心に向かって密な樹枝状あるいは網状の増殖を示して浸入するが、他方肺胞内の大量滲出細胞間には全く線維の形成のない無反応部が比較的多くみられた。定型的な乾酪壊死ないし核粉末を伴う非特異性壊死巣を5匹に認め、うち3匹の壊死巣内に結核菌が証明された。

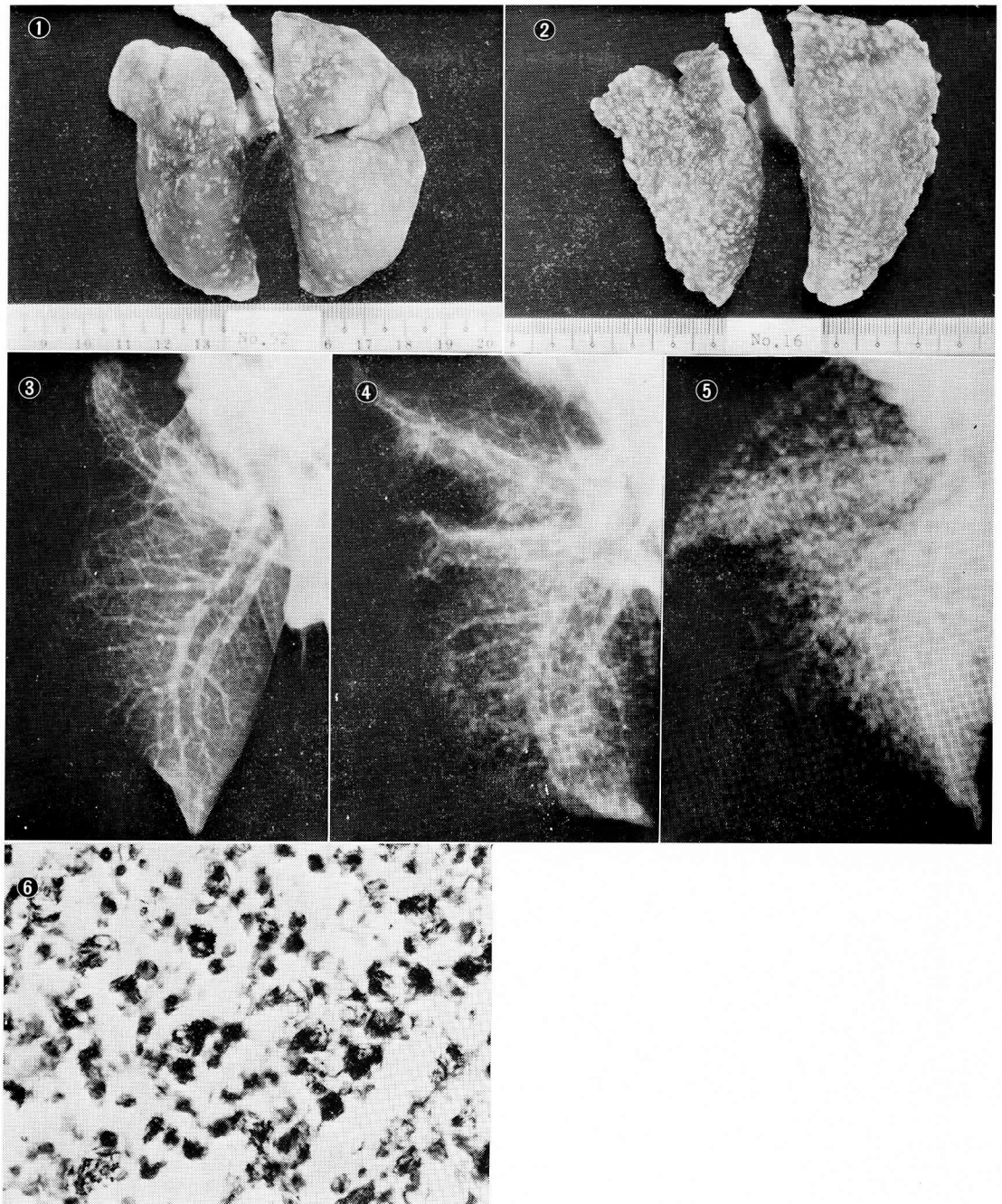
3. D群 [BCG 単独群, 7週後]

本群 (写真9, 表2) では2匹においては、まだ結節は大きく胞隔肥厚や無気肺病巣の残存をみるが全体として結節の数は3週群よりやや減少に傾き、また明らかに小型化し、周囲に融合病巣や胞内炎の像を欠くものが多い。結節の中央部には類円形の核に混じつて変形核をもつ類上皮細胞の増生が目立つものが多くなっていた。リンパ球の浸潤も3週群よりは顕著で結節を堤状に取り巻くものが多い。乾酪化巣あるいは非特異性小壊死巣は中等大以上の結節を有する4匹にみられ、それぞれの壊死巣に結核菌が証明された。偽好酸球の浸潤はこのような壊死巣のみに出現し、核粉末化を示すが、その他の部ではほとんど認められなかった。ラ氏型巨細胞は1匹に少数出現したのみである。好銀線維の結節内への侵入や包囲は一般に著明で、無気肺部の肥厚した胞隔にも細線維の叢状の増殖をみた。

4. E群 [BCG+CS 群, 7週後]

本群 (写真10, 表2) では一般に大量滲出細胞性胞内炎の吸収あるいは結節化が弱い傾向がみられ、融合性病巣の広いものが多く、結節は5匹で大きかったが全体として数はやや減少していた。リンパ球の数は、かなり多いが結節を取り巻く傾向に乏しく、びまん性浸潤を示す部が多い。偽好酸球は壊死部には必ず認められたが、その数は不定で、また壊死のない充実巣の中にも少数浸潤し

中村 敏雄 論文 付図 (写真1~6)



付 図 説 明

写真 1: A 群 (BCG 生菌静注 3 週後), 粟粒大以下の中等数の結節が散在性に認められる。

写真 2: E 群 (CS 前処置+BCG 生菌静注 7 週後), 粟粒大の結節が全肺葉に密に集簇してみられる。

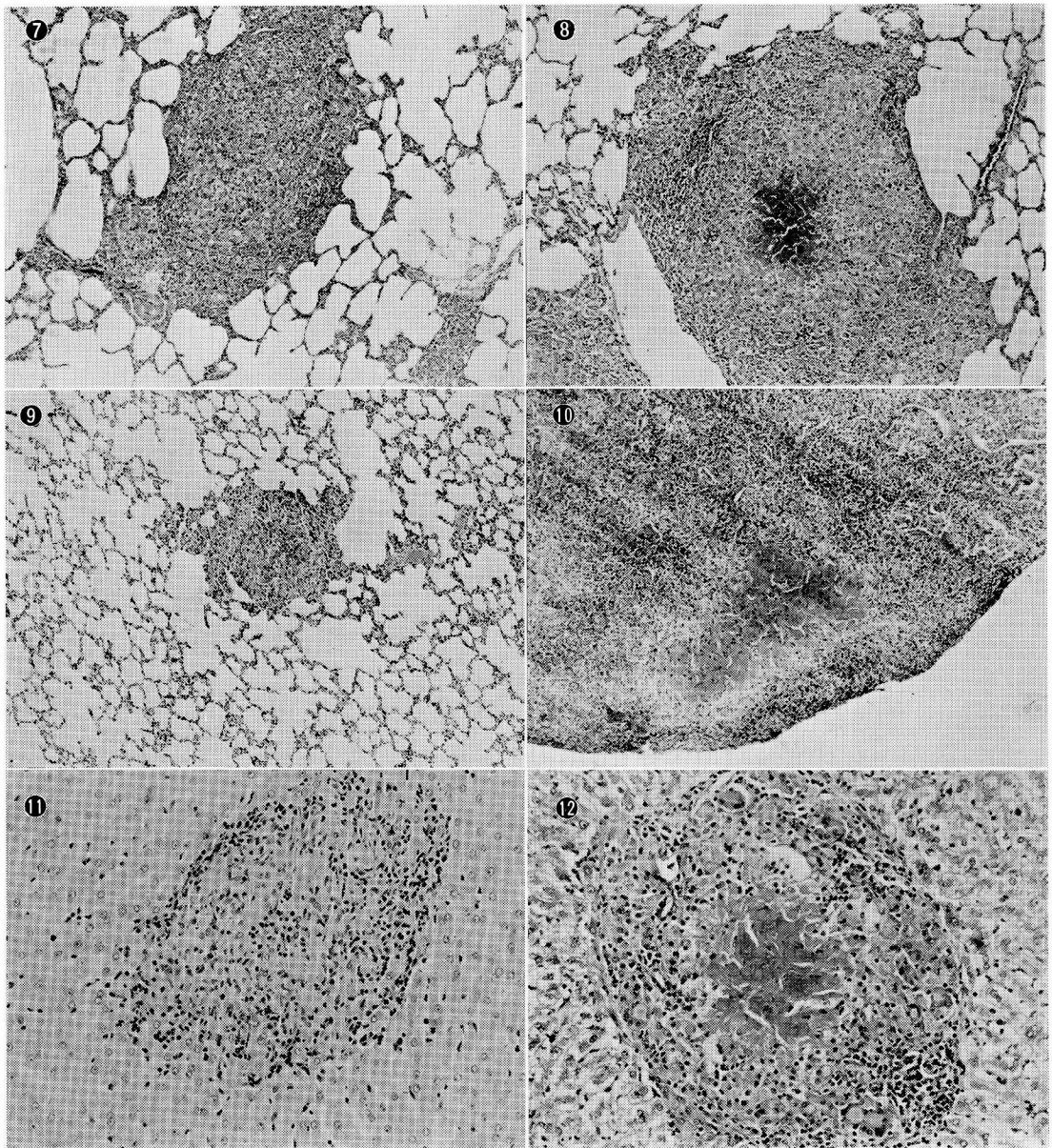
写真 3: 超軟X線像 (正常肺)

写真 4: 超軟X線像 (BCG 生菌静注 7 週後の肺), 血管影に沿って粟粒大の陰影が均等かつ粗に散布している。

写真 5: 超軟X線像 (CS 前処置+BCG 生菌静注 7 週後の肺), 結節の大きさも増大し, 融合像もみられる。

写真 6: E 群 (CS 前処置+BCG 生菌静注 7 週後), 肺の乾酪性気管支肺炎病巣中に結核菌が多数みられる (チール・ネルゼン染色, $\times 320$)。

中村敏雄論文付図(写真7~12)



付図説明

- 写真 7: A群 (BCG 生菌静注 3 週後), 肺 (H・E 染色, $\times 63$), 境界明瞭な結節形成がみられる。
- 写真 8: B群 (CS 前処置+BCG 生菌静注 3 週後), 肺 (H・E 染色, $\times 63$), 結節の増大と結節の中心部に乾酪性壊死巣がみられる。
- 写真 9: D群 (BCG 生菌静注 7 週後), 肺 (H・E 染色, $\times 63$), 結節は縮小し数も減少する。
- 写真10: E群 (CS 前処置+BCG 生菌静注 7 週後), 肺 (H・E 染色, $\times 63$), 広範な充実性病巣中に乾酪性壊死巣を認める。
- 写真11: D群 (BCG 生菌静注 7 週後), 肝 (H・E 染色, $\times 160$), 肝小葉内に境界明瞭な粟粒大の結節を認める。
- 写真12: E群 (CS 前処置+BCG 生菌静注 7 週後), 肝 (H・E 染色, $\times 160$), 肝小葉内に典型的結核病巣があり広範な乾酪性壊死巣がみられる。

ていた。ラ氏型巨細胞は5匹にみられ、うち1匹に顯著であつた。乾酪壊死巣は5匹に著明に認められ、結核菌はほぼこれら壊死巣の強さに対応して多数証明された。非特異性小壊死巣のみを有する2匹には検出されなかつたが、うち1匹に乾酪性気管支炎の像があり、その壊死組織内に2,000 μ に及ぶ菌が集塊状に証明された(写真6)。

2. 肝の病変

肉眼所見(図1, 2)

1) A群: 粟粒結節の大きさは肺病変に比べて、きわめて小さく白色結節として均等性に散在し、軽度例が4/10匹に認められた。平均重量は108gで、体重比は3.60であつた。

2) B群: A群と同様に軽度例が5/10匹に認められ、平均重量は105gで、体重比は3.56であつた。

3) D群: 軽度例が3/10匹にみられ、平均重量は129gで、体重比は3.64であつた。

4) E群: 軽度例は6/11匹に認められ、平均重量は114gで、体重比は3.37であつた。

組織所見(図3, 4)

1) A群 [BCG 単独群, 3週後]

結節性病巣は小葉内の不定の場所に散在しその数はウサギによつて個体差がみられるが一般に多く、中等数(40倍で5視野中6~10 $\times$)以上が過半数を占めていた。結節の大きさは同一ウサギでも大, 中, 小が混在し、特に2匹では例外的に大型結節が主体をなしていた。リンパ球の反応は中等度で、ラ氏型巨細胞は本群のウサギでは全例にみられた。明瞭な乾酪壊死巣はみられなかつたが、結節の大小にかかわらずその中心部に偽好酸球の浸潤あるいはそれらの核粉末を伴う非特異性小壊死巣の形成例が4匹あり、うち3匹の壊死巣内に10 μ までの結核菌が証明された。一般に星細胞は腫大し、グ鞘には多少とも非特異的なリンパ球浸潤をみるが、1匹を除く9匹に結核病巣の形成がみられ、多くは小葉辺縁部の結核結節と連続していた。

2) B群 [BCG+CS 群, 3週後]

結核結節の数や分布の状態は全体としてA群に似るが、結節の大きさは一般にやや大きく、主として中等大の結節例が4匹、大型結節例が3匹で過半数を占め、それぞれに結節数の多い例が1匹あてみられた。逆に肺に病変を認めたが肝に結節形成の全くない例が1匹あつた。リンパ球浸潤の程度はA群とさほどの大差はなかつた。乾酪壊死が4匹、非乾酪性小壊死が1匹にみられ、その強さはほぼ結節の大きさに比例し、2匹に特に顯著であつた。このうち前者の壊死巣には多数の菌が証明されたが、後者では検出しえなかつた。グ鞘には軽度の結核性病変が認められたがA群との明瞭な差はみられなかつた。

3) D群 [BCG 単独群, 7週後] (写真11)

結節の数は3週群より少なく、これを欠くものが2匹あつたが、他方結節の大きさは中等大および大型を主とするものがそれぞれ3匹あり過半数を占めていた。個々の結節の大きさに比較しリンパ球浸潤の弱いものがあるが、全体として3週群のそれとの差は著明なものではなかつた。乾酪壊死巣は比較的小さいものが3匹にみられ、また非特異性小壊死巣を有するものが2匹あつた。結核菌はそのうちの4匹に検出された。グ鞘の細胞浸潤は一般に軽度で4匹に小結核病巣を認めた。グ鞘に軽度な結合織増殖をみたものが2匹あつた。ラ氏型巨細胞を多数形成したものが2匹にみられた。

4) E群 [BCG+CS 群, 7週後] (写真12)

結節の数はD群同様3週群に比しやや減少していたが、本群では例外的に少数の小型結節を形成する1匹を除けば中等大の結節を主とするものが4匹、粗大結節を主とするものが6匹あり、結節の大型化が特徴的であつた。壊死巣は9匹の結節にみられ、乾酪壊死の強い例には多数の結核菌が検出された。リンパ球反応は軽度あるいは中等度に認められた。ラ氏型巨細胞は中等数以下が全例にみられた。

3. 脾の病変

肉眼所見(図1, 2): A, B, D, E 群とも肉眼的に病変は認められなかつた。A群の平均重量は5.9gで体重比は0.20, B群の平均重量は5.1gで体重比は0.17, D群の平均重量は3.4gで体重比は0.10, E群の平均重量は3.3gで体重比は0.10であつた。

組織所見(図3): 脾の結核結節は赤髄を主として広く散在性に分布し、リンパ濾胞にも形成がみられるが、その程度は赤髄に比し軽かつた。結節の大きさは各群のウサギに共通して小型なものが優勢であつたから、これに混じる中型および大型結節の切片上の数と結節総数を使ひ上比較の指標とした。

1) A群 [BCG 単独群, 3週後]

結節の総数はウサギによつて異なるが、中等数が3匹、多数が4匹で、全体として結節数の多いものが目立ち、特に2匹では赤髄のほぼ全域にわたつて密な分布を示していた。小型結節が主体であるが、これに大型結節を混ざるものが2匹、中型結節を伴うものも4匹あり、結節の形成は概して活発であつた。ラ氏型巨細胞は全ウサギの結節に中等数までの増生を示していた。乾酪壊死はいずれにも認められなかつた。

2) B群 [BCG+CS 群, 3週後]

本群においても結節を欠く1匹の例外を除いて一般に結節の数は多く、また中等大~大型結節の形成も活発であるが、大型結節を伴う例がA群より多く、特に2匹に顯著であつた。結節の中央に乾酪壊死巣を形成するものが2匹あつたが、壊死病巣は小さく、結核菌は検出できなかつた。本群中には結節化が不完全で類上皮細胞が部

分的に分散性あるいはびまん性に増生するか、または結節形態をとつてもその境界が著しく不明瞭なものが5匹にみられた。

3) D群 [BCG 単独群, 7週後]

本群では3週群に比べ結節総数の減少が明瞭にみられた。結節の大きさも中等大のものを混じえるもの3匹をみるのみで大型結節を伴うものはなく、結節は著明に縮小し、これが痕跡的に認められるものが2匹、全く認められないものが1匹あつた。ラ氏型巨細胞は5匹の結節に少数認められた。壊死巣はなく、結核菌はいずれの部分にも検出できなかった。髄索に軽度の結合組織増殖を示したものが2例あつた。

4) E群 [BCG+CS 群, 7週後]

本群もD群に類似して結節の総数は著明に減少していたが、大型結節が各1コあてながら2匹に認められ、また境界不明瞭な類上皮細胞増生巣の存在するものが3匹にみられた。ラ氏型巨細胞は半数のウサギに少数認められたが、壊死巣も結核菌もみられなかつた。髄索に軽度の結合組織増殖のみられたものが3匹あつた。

4. 腎の病変

肉眼所見 (図1, 2): 全実験群を通じて肉眼的には病巣を認めなかつた。A群の平均重量は8.6gで、体重比は0.29, B群の平均重量は8.8gで、体重比は0.30, D群の平均重量は9.4gで体重比は0.27, E群の平均重量は9.2gで体重比は0.27であつた。

組織所見 (図3, 4): 各群を通じて結節の総数と大きさにはかなりの個体差がみられたが、全体として結節形成は他臓器より軽度であつた。結節の分布は髄質より皮質に多いが、その形成部位は糸球体係蹄に明らかな初発病巣を確認できるものは少なく、むしろ皮質あるいは髄質の間質を中心に形成されたとみるべきものが多い。特に皮髄境界部では所どころで尿細管に沿つて間質に類上皮細胞の増生よりなる長短の索状病巣をみるものがあつた。

1) A群 [BCG 単独群, 3週後]

結節の総数はウサギによつてかなりのばらつきがあり、一般に皮質にやや多いが、切片全視野の数はせいぜい10コ以内で、髄質では6コ以下であつた。中型の結節の分布は皮質に5匹、髄質に2匹みられ、大型のそれは皮質に3匹で、髄質に2匹みられた。これら2匹の髄質の大型結節にはそれぞれ非乾酪性小壊死巣と、乾酪壊死巣がみられ、いずれにも結核菌が証明された。4匹には皮髄境界部を中心として多少とも尿細管に沿う索状の類上皮細胞増生巣が認められた。

2) B群 [BCG+CS 群, 3週後]

本群の結節形成はおおむね軽度でウサギ間に数の変動が比較的少なく、また大型結節が明らかに少なかつた。結節は小型を主とするが、中等大の結節形成を皮質にみるものが5匹あつたのに対し、これが髄質にみられたも

のは2匹にすぎなかつた。大型の結節は各1コあてではあつたが2匹の皮質に認められた。しかし乾酪壊死の形成はなく、結核菌も陰性であつた。他方皮質から髄質にかけて間質に索状の病巣をみるものは6匹あつた。

3) D群 [BCG 単独群, 7週後]

皮質の結節は2匹において多かつたが、それ以外はすべて4コ以下であつた。髄質の結節も上記の1匹に10コを数えたのみで他の5匹は6コ以下、4匹には全く変化がみられず、全体としても結節の総数は少なかつた。結節の大きさは小型が主体を占めるが、中型、大型結節がそれぞれほぼ同数のウサギにみられ、その1匹には大型結節が多く、かつ髄質のそれには乾酪壊死があり、結核菌が証明された。5匹の結節は境界がやや不明瞭であつた。全例に皮髄境界部の間質に尿細管に沿う索状病巣がみられた。

4) E群 [BCG+CS 群, 7週後]

結節総数にはウサギにより変動があるが、おおよそA群に類似していた。中型と大型結節の数と皮髄間の分布もA群に似るが、乾酪壊死はうち1匹の髄質の大型結節で最も強く、結核菌も多数検出され、また他の1匹では皮質に1コ、髄質に3コの大型結節があり、髄質の結節にみられた非乾酪性小壊死巣内に結核菌が少数証明された。8匹では結節の境界が不明瞭であり、7匹で皮髄境界に索状の病巣がみられた。

IV. 総括ならびに考案

肺結核に及ぼすCSの影響を実験的に検索する方法として、Morgan¹³⁾はウサギに経気道感染で、また朝倉¹⁴⁾は死菌感作を行なつたウサギの肺に牛型菌を直接接種して肺結核を誘発させ、それぞれCSの影響を検討している。これらは肺結核病巣の進展をみるための実験モデルとしては合理的な方法であるが、特に粟粒結核症の誘発を目的とする場合には先行病変の強弱が不定であり、またこれらの実験からはCSによる粟粒結核症の恒常的な誘発を期待することは困難である。実験的粟粒結核病巣の作成には結核菌の静脈内接種が慣用され、萩原¹⁵⁾、青木¹⁶⁾、小杉¹⁷⁾らは正常ウサギに結核菌を静脈内に接種している。この際武田¹⁸⁾も指摘しているように初感染と再感染では粟粒結核病変の成立機転に差異があり、事実ヒトでは血行性初感染はまず希有のことであろうし、またCSが幼児にみられる早期播種型粟粒結核症の引金となることも現実には少ないはずであるから、著者はあらかじめBCG生菌で1次感作を行なつたウサギに「ツ」反応の陽転を確かめたるうえで同菌を耳静脈に接種する方法をとつた。CSの投与方法にも種々な試みがあり、萩原¹⁵⁾は結核菌感染の前後5日あて計10日間、小杉¹⁷⁾は1週間前から後10, 20, 30, 40日間、青木¹⁶⁾は後30日間、Morgan¹³⁾は経気道感染後10日間それぞれ連続的に投与

しているが、感染前のみの投与についての報告はみあたらない。そこで著者は日常の臨床上における投与例の実際に則し、CSの投与をあえて生菌接種の前7日でのみ限定した。ヒトの粟粒結核を誘発するのに要するCSの総量には大きい幅があり、青柳¹²⁾の調査によればPrednisoloneに換算して総量330~13,680mg、投与期間は30~365日であるという。この事実はCSを用いた基礎疾患の種類や個体差のために使用量と発症の間に特定の関係を指摘し難いことを示している。これをウサギの実験的粟粒結核症に及ぼす効果についてみると前記の投与方法で萩原¹⁵⁾はPrednisoloneに換算して総量20mg、青木¹⁶⁾は60mgを投与していずれもその増悪をみ、小杉¹⁷⁾も連日1mgあて40日間の投与でウサギの体重減少と結節病変の成熟抑制および菌の増加を認めた。これに反し、朝倉¹⁴⁾は実験的肺結核症に対し28日間、総量105mgを投与したにもかかわらず病巣増悪はほとんどみられなかったという。著者は再感染前の短期間にHydrocortisoneを210mg、Prednisoloneに換算して52.5mgを投与した場合の個体の感作、免疫状態に及ぼす効果を検討し、対照群の粟粒結核病変との間に下記のような一定の相違点を見出しえたが検索に当たり個々のウサギにおける病変の強弱には同一実験群の中でもかなりの個体差のあることを知った。

以下に各実験群の病変を臓器別に通覧すると、まず摘出肺の超軟X線ではCS投与群の結節陰影は対照に比し一般に大きく、分布も密で、また陰影の融合傾向がみられた。肉眼的にもCS投与群では肺の重量が多少とも増加し、結節も大きいものが多かつたが、対照群との差はX線像にみられたほど明白でなかつた。

組織学的にまず基準となる結核菌感作ウサギの血行性再感染における肺病変についてみると、武田¹⁸⁾は初感染ウサギのそれに比べ初期の広範な非特異性間質炎は速やかに消退し、3~7日で結核に特異的な結節が完成するという。この際胞隔の血管を中心に生じた結節性病変は肺胞内へ波及し、細葉性拡大の傾向を示すとともに周囲に滲出性胞内炎を合併する。高村¹⁹⁾によれば再感染時の結節は大きく、形も不規則、かつ境界びまん性で、結節周囲に滲出炎を伴うという。今回の実験におけるA群では、3週間の経過でびまん性滲出炎はおおむね消退し、結節は1,2の例外を除き次第に小型化しつつあるが、ウサギにより、また病巣によつては滲出機転の吸収が遅れ、充実性無気肺病巣と中等大までの結節がかなり多数散在性に分布してみられた。充実性病巣内には胞体が遊離した大滲出細胞が集合し、結節化の進むにつれ合胞性の類上皮細胞で置換されてくる。竹内²⁰⁾は大滲出細胞間に好銀線維の新生をみるものを類上皮細胞としているが、本実験群でもすでに個々の細胞をとり巻いて中心に向かい網状の好銀線維増殖を示す結節が所どころにみられた。

少数ではあるが結節中心部に乾酪壊死や、核粉末を伴う非特異性小壊死巣を形成し、その中に結核菌が検出されるものがあつた。7週を経過したD群では胞内炎は著明に消退し、充実性病巣も減少し、また結節化も進み著明に小型化していた。リンパ球反応も増強し、好銀線維産生も進み全体として増殖性結核結節の性格が著明となるが、結節の中央部に乾酪壊死を形成し、結核菌の検出される例はむしろ増加していた。

乾酪壊死と菌の出現は今回の実験で重要な指標の一つとなつたので、一般的な知見を諸家の報告について検討すると、菅野²¹⁾は³⁵S標識結核菌をウサギに静脈内接種し、壊死巣が3週後から現れ5週まで増加したが、³⁵Sの放射能は3日目を最高として7日以後その増減は一定しなかつたと述べている。木村ら²²⁾は矢崎法によりBCG生菌静脈内接種後の菌体分布を調べ、50日間はしばしば約10コの菌を検出しえたが以後消失したという。江頭ら²³⁾のモルモットを用いた弱毒菌静脈内接種実験では可染菌を20~30日間にまれに証明したにすぎない。また高村¹⁹⁾は再感染ウサギの肺では1~2週までは白血球浸潤巣内に多数の菌を証明したが、3週より乾酪壊死が現れ、ごく少数の崩壊菌体をみるにすぎなかつたという。これに対し本実験のD群でむしろ壊死巣および菌体が多く証明された事実は、1週以内に死滅を免れた残存菌体が、以後個体のアレルギー状態の増減と平行して出沒を繰り返すという武田¹⁸⁾の報告と符合する現象と理解される。

以上CS非投与対照群の基本所見に比べ、CS投与3週後のB群では概して早期の滲出病変の吸収が遅延し、胞隔炎の残像と、胞内炎の融合による充実性病巣が広範にみられ、結節は中等大から大型で境界不明瞭なものが多い。結節化の不完全な部では好銀線維の産生も、リンパ球反応も弱く、中央の細胞は大滲出細胞の性格を残している。7週後のE群では2,3の例外を除き充実性病巣は対照D群よりは明らかに広く残存するが、B群に比べるとやや縮小し、結節化も幾分進行した例が増えている。しかし結節の大きいものではリンパ球のとり巻きも、線維増殖もその程度は様々であるが全体としては貧弱なものが多い。乾酪壊死はB群より更に強く、多数の菌の証明される例が多い。

肝では一般に小葉内不定の場所に大小の結節を形成し、星細胞が腫大し、小葉周辺の病巣はグ鞘にも及んでいた。CS非投与A群では2例を除き結節は小さく、乾酪壊死巣も少ないが、D群では結節の数が少ないにもかかわらず2,3のものは大型で検出される結核菌数が多かつた。以上の所見は白水²⁴⁾の観察と本質的には変わるものではないが、グ鞘の結節がより大きく、また7週後に病変が著明に減弱するといつた所見はみられなかつた。これに対しCS投与B群では結節はCS非投与A、Dより大き

く、数も多く、特にE群では数はやや少ないが結節は境界不明瞭で壊死が強く、菌体の著明に増加したものが多くみられた。

脾の結節は一般に小さく赤髄に多数びまん性に散在し、白髄にはやや大型のものをみることはあるが概して病変は少ない。高村¹⁹⁾も再感染時の脾の結節は初感染のそれに比べ、また肺のそれに比べ著しく小さいという。今回の実験では小型結節に混じつて現れる中型、大型結節を比較の指標としたが、A群ではこれらが最も多く、D群では著明に減少していた。CS投与群ではB群に最も結節は大きく数も増加した例が多く、乾酪壊死を示すものが2匹あつた。ところが予期に反しE群では結節の大きさも数も減少し全例に壊死巣も結核菌も証明できなかつた。この現象は肺、肝のそれと異なり、脾においてはCSの影響は前景に出ず、時の経過とともに治癒の傾向が強く現れることを示し、壊死と菌が極端に少なくなつたことも脾の感染に対処する何らかの臓器特殊性によるものと想像される。

腎の病変も他臓器とやや異なる性格を示し、結節は一般に小さく、数も少なくこれに中型、大型結節が種々の割合に併存するが、A、E群にやや多かつた。CS投与B群でむしろ病変が軽く、壊死巣もみられなかつたことは理解に苦む現象であるが、E群ではやはり結節の境界不明瞭な大型結節の出現と、壊死および結核菌の証明される例がやや多かつた。結節は糸球体よりもむしろ間質に形成され、皮髄両域にわたるが、一般に皮質に多く分布していた。CSのウサギにおける結核病巣ならびに菌血症に及ぼす影響については多くの報告があるが、その成績は必ずしも一定していない。Lurie²⁵⁾はウサギに結核菌の吸入実験を行ない、肺の結節病巣はCS投与群において小さく数が多く、乾酪化が増強するといひ、CSがマクロファージの機能を高め血中の菌を早く消滅せしめると述べている。他方、青木¹⁶⁾は結核菌の静脈内接種実験で、CS投与群は対照群に比し著明な菌血症を起こすといひ、Lurie²⁵⁾と相反する成績を示したが、結節は小型で数は多く、細胞浸潤の減少と非限局化および壊死の増大と病巣内結核菌の増殖を示すという。また萩原¹⁵⁾は菌血症にCSが影響を与えた証拠は得られなかつたが、CSを長期投与したものでは細胞増殖の少ない、壊死を主とした病巣が出現し、結節形成が弱く、びまん性に胞隔炎様の病像を呈し、結核菌は壊死部のみならずその周囲にも広く散布していたという。これらの報告で共通する点はCS投与例の結節が数は多いがいずれも小さいと表現されていることである。著者の実験では一般に滲出炎の吸収が遅れ、充実性病巣が広く、その治癒へ向かう結節化が弱い傾向があり、したがつて境界不明瞭な不完全な粗大結節として認められた。しかしこの相違はCS投与法に基づくものであつて、諸家の感染後にわ

たり長くCSを投与した場合の壊死を伴い弱々しい細胞増生や線維産生よりなる“小病巣”の性格と本質的に異なるものではない。住吉²⁶⁾のヒト粟粒結核症の観察ではCS投与例において結節の数が多く、乾酪化著明で、また大きなものが多かつたといわれ、JacquesおよびSloan²⁷⁾も乾酪壊死や結核菌が多く証明され、また細胞浸潤に乏しいことを特徴としている。その他ラットやモルモットやマウスを用いての実験^{17)(28)~35)}が数多くあるがCSの結核病巣に及ぼす効果についての評価は様々であり、実験結果は動物の種属差、菌量と毒力、投与方法等種々な因子の影響を受けることを示している。このような不統一にみえる成績にもかかわらず、これら実験を通じて首肯しうる結論は高橋³³⁾が指摘するようにCSの大量投与、あるいは少量でも投与が長期に及ぶことが結核症を悪化せしめる可能性である。更にCS投与を結核菌静脈接種の前にのみ限定した今回の実験においてさえも、粟粒結核病巣の治癒機転が抑制された結果をみた事実は、CSの使用に際し日常慎重な配慮を必要とすることを示すものと考えらる。

結 語

急性粟粒結核症の誘発ならびに進展に及ぼすCSの意義を解明する目的で、BCG生菌感作ウサギについて、CS処置、非処置後に実験粟粒結核症を作成し、形態学的変化をX線学的ならびに病理組織学的に検索し、CS処置の有無により比較検討して、次の結論を得た。

1. 超軟X線像でみると、CS非処置群では、典型的な粟粒大の結節陰影を示し肺門部より末梢にかけて血管影に沿つて均等かつ粗の散布型をとり、CS処置群では、結節陰影は一部融合増大し、多数かつ密集して全肺野にみられた。
2. 病理形態学的には、CS非処置群では、肺の粟粒結節は経目的に治癒へ向かい、結節化傾向を示した。CS処置群では肺病巣は滲出機転の明らかな吸収遅延を示し、病巣は広範であり、7週にいたると乾酪壊死巣が著明となり、同巢内に結核菌が多数認められた。
3. 肝の病巣もほぼ同様の傾向を示したが、腎の病巣は不定で、また脾の病巣は全体として治癒傾向が高度で、CSの影響が少なかつた。
4. 以上から、CS処置はX線学的ならびに病理組織学的にみると病巣の治癒機転を明らかに抑制する成績を得た。これらの結果よりCSの粟粒結核症の誘発および進展増悪との関連性のある程度明らかにしえたと考えた。

終りにご指導ご校閲を得た恩師萩原忠文教授ならびに直接ご指導をうけた勝呂長講師に深謝する。また細胞学的観察についてご指導をうけた天木一太教授に感謝する。

更に細菌学的ならびに免疫学的立場からご指導をうけた
本学微生物学教室相沢憲教授, 石橋昭講師, 石橋梯子講
師に深謝し, 併せて病理学的立場からご指導をうけた岡
山大学第2病理学教室小川勝士教授に深謝する。

なお, 本論文の要旨は第50回日本結核病学会総会
(1975), 第51回日本結核病学会総会(1976), 第52回日本
結核病学会総会(1977)で発表した。

文 献

- 1) Mach, R. S.: *Instantanés médicaux*, 13 : 326, 1950. —14)より引用.
- 2) Kleinschmidt, R. F. and Johnston J. M.: *Ann. Intern. Med.*, 35 : 694, 1951.
- 3) Harris-Jones, J. M. and Pein, N. K.: *Lancet*, 2 : 115, 1952.
- 4) Capon, A. W.: *Can. Med. Assoc. J.*, 67 : 46, 1952.
- 5) Walker, B.: *Br. Med. J.*, 4793 : 1076, 1952.
- 6) Davidson, A. G. et al.: *Ann. Intern. Med.*, 38 : 852, 1953.
- 7) 早瀬正二他 : *日本臨床*, 14 : 1, 1956.
- 8) 吉利和他 : *内科*, 15 : 728, 1965.
- 9) 勝正孝他 : *総合医学*, 21 : 21, 1964.
- 10) 萩原忠文 : *結核*, 48 : 365, 1973.
- 11) 勝呂長 : *結核*, 48 : 369, 1973.
- 12) 青柳昭雄 : *結核*, 48 : 375, 1973.
- 13) Morgan, T. E. et al.: *J. Bacteriol.*, 67 : 257, 1954.
- 14) 朝倉宏 : *結核*, 35 : 801, 1960.
- 15) 萩原節雄 : *結核*, 35 : 872, 1960.
- 16) 青木正和 : *結核*, 34 : 359, 1959.
- 17) 小杉秀之進 : *結核の研究*, 12 : 140, 1959.
- 18) 武田勝男 : *アレルギーと結核*, 東西医学社, 東京, 1951.
- 19) 高村了介 : *日病会誌*, 28 : 178, 1938.
- 20) 竹内清 : *日病会誌*, 26 : 1, 1936.
- 21) 菅野巖 : *抗酸菌研究雑誌*, 9 : 23, 1953.
- 22) 木村哲二他 : *日病会誌*, 41 : 370, 1952.
- 23) 江頭靖之他 : *日病会誌*, 44 : 215, 1955.
- 24) 白水和典 : *九州血液研究同好会誌*, 8 : 572, 1958.
- 25) Lurie, M. B. et al.: *Ann. NY. Acad. Sci.*, 56 : 779, 1953.
- 26) 住吉昭信 : *結核*, 48 : 372, 1973.
- 27) Jacques, J. and Sloan, J. M.: *Thorax*, 25 : 237, 1970.
- 28) Cummings, M. M. et al.: *Am. Rev. Tuberc.*, 65 : 596, 1952.
- 29) Michael, M., Jr. et al.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 75 : 613, 1950.
- 30) Karlson, A. G. et al.: *Dis. Chest*, 20 : 469, 1951.
- 31) Spain, D. M. and Molomut, N.: *Am. Rev. Tuberc.*, 62 : 337, 1950.
- 32) Le Maistre, C. and Tompsett, R.: *Am. Rev. Tuberc.*, 64 : 295, 1951.
- 33) 高橋智広他 : *胸部疾患*, 3 : 820, 1959.
- 34) 大塚英司 : *結核*, 41 : 137, 1966.
- 35) 谷合哲 : *結核*, 42 : 111, 1967.