

## 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2編 生化学的ならびに細菌学的検討を中心として

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

## II. Biochemical and Bacteriological Observations

Toshio NAKAMURA\*

(Received for publication March 31, 1977)

In view of a noticeable increase in the incidence of acute miliary tuberculosis patients in recent years, a roentgenological and histopathological study was made on the effect of corticosteroid hormones (CS) on acute miliary tuberculosis experimentally produced in rabbits, and the result was already reported in the previous paper. The present paper describes the results of further study on the effect of CS on the functions of polymorphonuclear leukocytes (PMN) from blood and peritoneal exudate and macrophages ( $M\phi$ ) from peritoneal exudate of BCG-sensitized and non-sensitized rabbits, which was made for the purpose of clarifying the mechanism of aggravating effect of CS on experimental miliary tuberculosis. The functions of these cells were assessed by measuring the activities of lysosomal enzymes and bactericidins released from the cells and phagocytic index of the cells as markers. The results obtained are summarized as follows:

1. In both *in vivo* and *in vitro* experiments, it was recognized that peritoneal PMN and  $M\phi$  from the CS-treated rabbits showed a decrease in release of lysosomal enzymes (acid phosphatase,  $\beta$ -glucuronidase and lysozyme) and bactericidins from the cells and lowering of phagocytic index of the cells, as compared with the release of enzymes and bactericidins and the phagocytic index of the cells obtained from the non-treated control rabbits.

2. In the *in vitro* experiment, the enzymic activities and phagocytic index of PMN from blood of the CS-treated rabbits showed similar tendency to those of peritoneal PMN. The NBT test was found to be also decreased.

3. The release of lysosomal enzymes (A-P and  $\beta$ -G) from PMN of both the CS-treated and control animals rose sharply after the intravenous injection of live BCG cells, and the release of A-P attained its peak in one week and that of  $\beta$ -G in two weeks. However, the release of the lysosomal enzymes from PMN was inhibited by pretreatment of the animals with CS.

4. From these results, it was deduced that CS may stabilize the lysosomal membrane of PMN and  $M\phi$  and may reduce NADH oxidase activity both *in vivo* and *in vitro*. These facts

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

may suggest that CS causes the lowering of growth-inhibiting and bactericidal actions on tubercle bacilli engulfed in PMN and Mφ. Thus, CS may be regarded to participate in the aggravation of induction and development of acute miliary tuberculosis in such a possible way.

## I. 緒 言

本論文の第1編では、急性粟粒結核症の誘発ならびに進展増悪に及ぼす諸因子究明の一環として、実験粟粒結核症についてX線学的ならびに病理組織学的立場より副腎皮質ホルモン(以下CS)の意義を探索し、CSが病巣の進展経過を促進することを形態学的に明らかにした。しかし形態像からの究明のみでは、病巣とくに細胞レベルでのCSの作用機序に関しては、充分窺うことは不可能であつたので、BCG感作、非感作ウサギの腹腔および血中多形核白血球(以下PMN)ならびに腹腔マクロファージ(以下Mφ)について生化学的ならびに細菌学的見地よりCSの意義解明の諸観察を行ない、これらの多面的探索から上述の不備を補足しようと企てた。従来より、CSの影響下での実験結核症の生化学的研究は必ずしも少なくないが、感作、非感作ウサギでのPMNおよびMφのライソゾーム酵素の立場からの検討は少ない。著者は、これらの細胞について、酵素活性、殺菌率、食菌率について、CSの*in vivo*, *in vitro*での影響について探索し、2,3の知見を得るとともに、CSの意義について補足したので、第2編として報告する。

## II. 実験材料ならびに方法

1. 被検動物: 体重2.5~3.0kgの雄性成熟ウサギ34匹を用いた。

2. 被検菌: Dubos液体培地3週培養後のBCG生菌を使用した。

3. 結核菌感作方法: 実験群は表1のごとくで、A~Hの8群に区分した。A, E群は非感作群(コントロール), C, F群は1次感作群, B, D群は2次感作群で、G群は2次感作直後(30~90分), H群は2次感作より長期間(7週)探索した。

なお1次感作ウサギはBCG生菌0.7mg/kgを皮内に接種し、4週後に「ツ」反応の陽転を確認して、また2次感作ウサギは1次感作ウサギにBCG生菌を3mg/kg静注して作成した。

### 4. 対象細胞の採取法

A~D群の4群のウサギ腹腔内へ、それぞれ0.2%グリコーゲンおよび0.1%ゲラチンを含む生食水(全量200ml)を注射し、A, B, C群は18時間後にヘパリン加ハンクス液100mlで腹腔を洗浄し、D群は72時間後に同様に操作し、800rpm, 10分間遠沈したのち、ヘパリン

加ハンクス液で数回洗浄して腹腔PMNおよびMφを収集し、腹腔PMN細胞浮遊液2.0mlに対してそれぞれZTS(Zyosan 処置血清)およびH-ZTS(Zyosan 処理血清を56°C, 30分加熱)の0.4mlを加えて実験に供した。またG, H群は耳動脈より採血し、E, F群はヘパリン処理注射器を用い心臓穿刺で得た血液中のPMNについて探索した。

### 5. CSの添加および投与方法

A, B, D群は*in vitro*で、前処置としてCSをそれぞれ $10^{-3}$ Mあて添加し、37°C15分間incubateした。C, G, H群は1次感作ウサギに*in vivo*でCSを投与し、C群は30mg/kg/day3日間、E, F, G, H群は10mg/kg/day計7日間静脈内へ投与した。

### 6. BCG生菌の添加および投与量

前述の生菌液(10mg/ml)をA, B, C, D群のPMNおよびMφ浮遊液およびE, F群の血液に対して最終濃度1mg/mlになるように添加し、G, H群には生菌3mg/kgを静脈内に投与した。

## III. 探索事項ならびに方法

### 1. 探索事項(表1)

探索事項は、酵素活性、殺菌率、食菌率についてA, B, C群では生菌液添加45分後に、D群では添加前、後30, 60, 90分ごとに、H群では1次感作前、後1週ごとに7週まで、E, F群は添加前、後30, 60, 90分まで探索した。なおE, F群では殺菌率を除いてNBTテストを行ない、G群では酵素活性、白血球数、好中球率、NBTテストなどについても探索した。

### 2. 酵素活性の測定法

酸フォスファターゼ(以下A-P)はKind-King法<sup>1)</sup>で行ない活性値はK-Auで示し、β-グルクロニダーゼ(以下β-G)はFishmann変法<sup>2)</sup>を用い基質としてP-ニトロフェニールβ-D-グルコピラノシドウロン酸(塚元試薬)を使用して測定し活性値はu/dl/hで示した。

### 3. 殺菌率の探索方法

殺菌率は相沢ら<sup>3)</sup>の方法に準じて行ない、被検菌としてβ-リジンの対象菌である*B. subtilis* PCI 219およびリゾチームの対象菌である*M. lysodeikticus*を併用した。BCG生菌貪食後の細胞上清中より経時的に各倍数希釈系列1.0mlを作成し、被検菌を1滴あて滴加し、充分混和した後、その0.1mlをとり生食水で100倍希釈し、その1.0mlをシャーレに注入して混合平板培養(37°C)

表1 *in vivo* および *in vitro* における腹腔PMNおよびMφと血中PMNの検索方法  
(ウサギ, N=34)

実験群	実 験 方 法				観察の被検細胞	細胞数 cells/ml	生菌量 mg/ml	検 索 事 項					実験数(匹)		
	1次感作 (生菌) 0.7mg/kg 皮内注射	C S (hydro- cortisone) 静注	2次感作 (生菌) 3mg/kg 静注	C S (hydrocortisone)				生菌投与後 の検索時間 (分)	酵素 活性	殺菌 率	食菌 率	NBT テスト		好中 球 数	
				投与方法											添加および 投与量
A	○	○	○	/	/	/	1.0	45	○	○			2		
							1.0	45	○	○			2		
B	○	○	○	/	/	/	1.0	45	○	○			2		
							1.0	45	○	○			2		
C	○	○	○	/	/	/	1.0	45	○	○			2		
							1.0	45	○	○			2		
D	○	○	○	/	/	/	1.0	45	○	○			2		
							1.0	45	○	○			2		
E	○	○	○	/	/	/	1.0	前, 30, 60, 90	○	○			2		
							1.0	前, 30, 60, 90	○	○			2		
F	○	○	○	/	/	/	1.0	前, 30, 60, 90	○	○			2		
							1.0	前, 30, 60, 90	○	○			2		
G	○	○	○	/	/	/	1.0	前, 30, 60, 90	○	○			2		
							1.0	前, 30, 60, 90	○	○			2		
H	○	○	○	/	/	/	3.0 mg/kg	1次感作前 より2次感 作後7週まで	○				3		
							3.0 mg/kg	1次感作前 より2次感 作後7週まで	○				3		

○：実施検査事項

し、24~48時間後の発育集落数を計数しこの被検菌添加直後の菌数を a とし、更にこの菌添加被検液を 37°C に 2 時間保持して同様に操作し、2 時間後の生菌数を b とし、菌数 a と b から、殺菌率 (%) = 100 × (1 - b/a) の式より殺菌率を算定した。

したがって、添加菌数が 37°C 2 時間後に 0 になれば、殺菌率は 100% となる。

4. 食菌率の検索方法

BCG 生菌を添加後 37°C で incubate し、経時的にスライド上に塗抹し、メチルアルコールで固定後、チール・ネルゼン染色およびヘマトキシリン後染色を行ない、定型的 PMN および Mφ をそれぞれ 100 個算定し、生菌を食菌した細胞数の比率で食菌率を示した。

5. NBT テストの検索方法

松田<sup>4)</sup>のヘマトクリット毛細管法に準じて検索した。

IV. 実験成績

1. 腹腔 PMN および Mφ のライソゾーム酵素活性に及ぼす影響 (図 1)

トリトン X-100 処置の A-P 活性を total activity すなわち 100% として A, B, C 群の A-P について CS 処置、非処置で比較すると図 1 のごとくで、ZTS 添加時には A 群は 23%, 31%, B 群では 25%, 30%, C 群では 60%, 67% で、3 群とも CS で A-P の遊出が抑制された。また H-ZTS でも同様であつたが ZTS 添加時より活性値が低値を示した。D 群は K-Au で示したが、前は 4.8, 5.4, 30分は 4.0, 6.6, 60分は 4.8, 6.0, 90分は 4.8, 7.4 で、各時間とも CS で抑制された。

図 1 各実験群別による腹腔 PMN および Mφ の Acid-phosphatase 活性に及ぼす影響 (ウサギ, N=16)

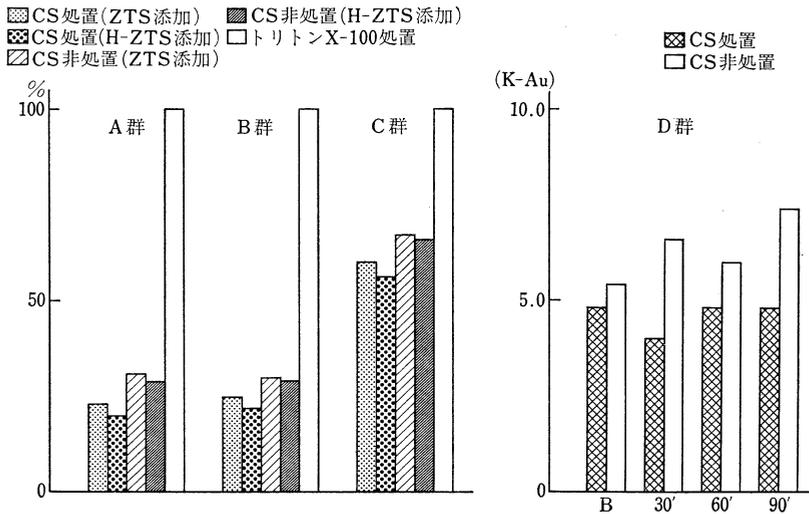


図 2 各実験群別による腹腔 PMN および Mφ の β-glucuronidase 活性に及ぼす影響 (ウサギ, N=16)

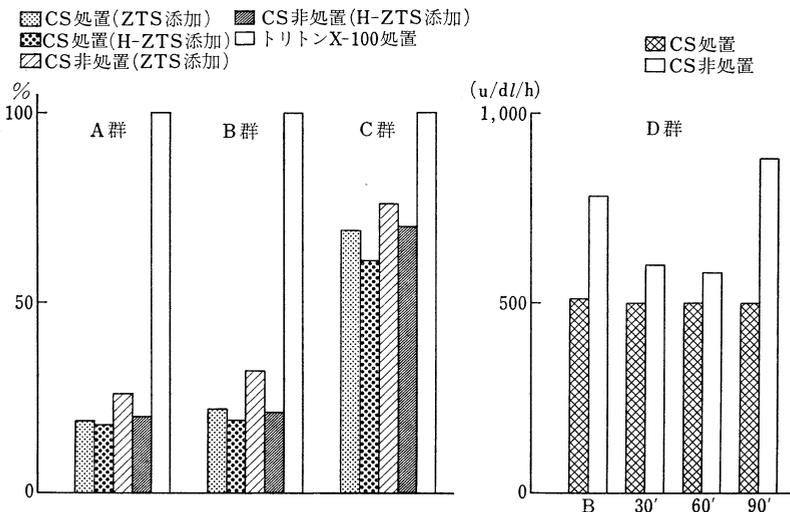


図3 各実験群別による腹腔PMNの殺菌率に及ぼす影響(ウサギ, N=12)

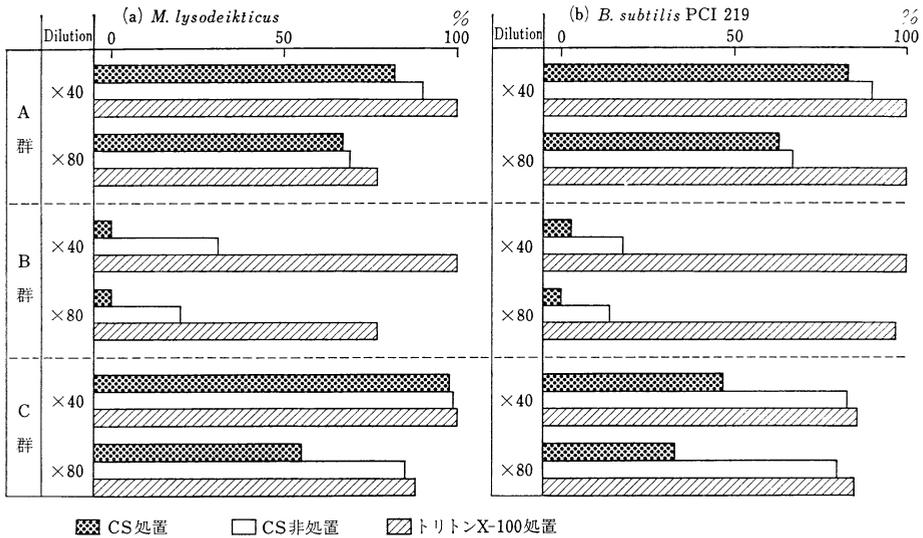
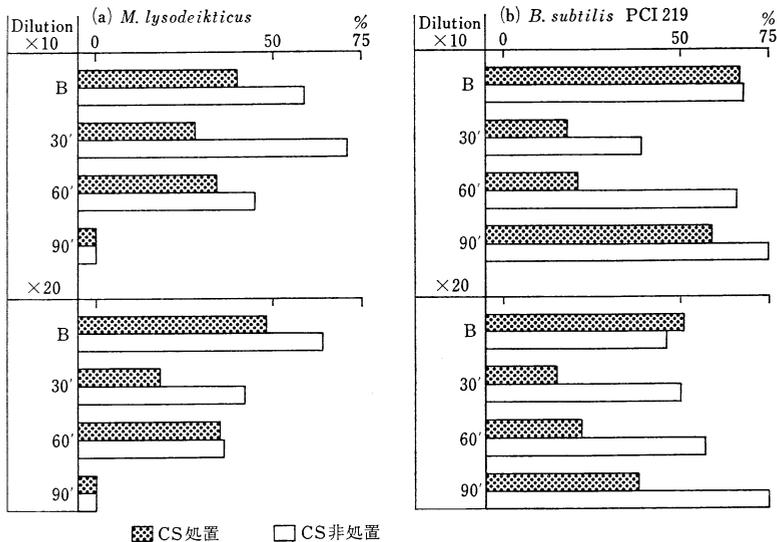


図4 D群における腹腔Mφの殺菌率に及ぼす影響(ウサギ, N=4)



同様にβ-G活性についてみると図2のごとくで、ZTS添加時ではA群は19%、26%、B群は22%、32%、C群は69%、76%で、各群ともCSで活性値が抑制された。またH-ZTS添加時でも同傾向で、ZTS添加時よりも活性値が低値を示した。D群ではu/dl/hで示したが、β-G活性は、前は515、781、30分は497、600、60分は497、576、90分は503、879でありCSによりいずれも抑制された。

2. 腹腔PMNおよびMφの殺菌率に及ぼす影響(図3, 4)

A, B, C群の腹腔PMNの殺菌率について同様にCS処置と非処置で比較すると図3のごとくで、A群ではin vitroでのCS処置、非処置ともM. lysodeikticusお

よびB. subtilisに対する殺菌率に著差はないが、B群では、細胞上清の40倍希釈でCS非処置はM. lysodeikticusに対して約30%で、CS処置は0%で全く殺菌作用がみられず、B. subtilisに対してもほぼ同様であった。更にC群でも同様であった。D群(腹腔Mφ)では図4のごとくで、10倍希釈でM. lysodeikticusについてCS処置、非処置で比較すると、前は40%、59%、30分は28%、71%、60分は34%、45%、90分ではともに0%であり、20倍希釈では前は48%、64%、30分は18%、42%、60分は35%、36%、90分はともに0%であった。B. subtilisに対して、10倍希釈では、前は67%、68%、30分は18%、39%、60分は21%、66%、90分は59%、75%であり、20倍希釈では、前は51%、46%、30分では15

%, 50%, 60分は22%, 57%, 90分は38%, 75%であつた。

以上の結果は、感作ウサギの腹腔 PMN, Mφ とともに BCG 生菌の食食後、殺菌性物質が遊離されるが CS で抑制されたことを示す。

3. 腹腔 PMN および Mφ の食菌率に及ぼす影響 (図5)

A, B, C, D群の食菌率について、CS 処置, 非処置で比較すると図5のごとくで、A群では26%, 45%, B群では33%, 54%, C群では47%, 65%, D群では30分で52%, 68%, 60分で53%, 72%, 90分で61%, 73%であ

り CS により食菌率が抑制された。

4. 血清酵素活性に及ぼす影響 (図6)

H群の A-P および β-G について経過的に追及すると図6のごとくで、BCG 生菌感作の値を1.0とすると感作後、4週まで活性値は徐々に上昇し CS 処置, 非処置とも同傾向を示したが、その後、前者では著減し、2次感作後、両者ともに急上昇する。A-P は1週で、β-G は2週でピークに達し、以後漸減するが、前者ではいずれも低値であつた。G群について BCG 生菌静注後、30分、60分、90分について同様に検索したが同傾向を示した。

5. 血中 PMN の酵素活性に及ぼす影響

図5 各実験群別による腹腔 PMN および Mφ の食菌率に及ぼす影響 (ウサギ, N=16)

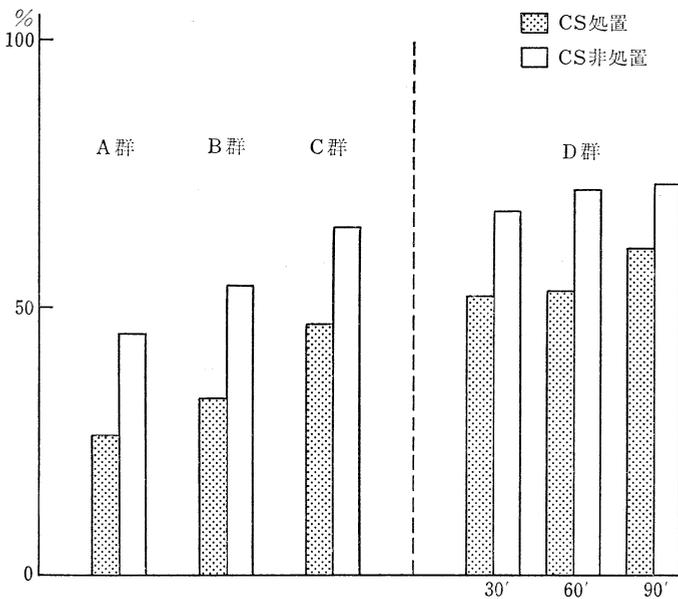


図6 血中 PMN の酵素活性に及ぼす影響 (ウサギ, N=6)

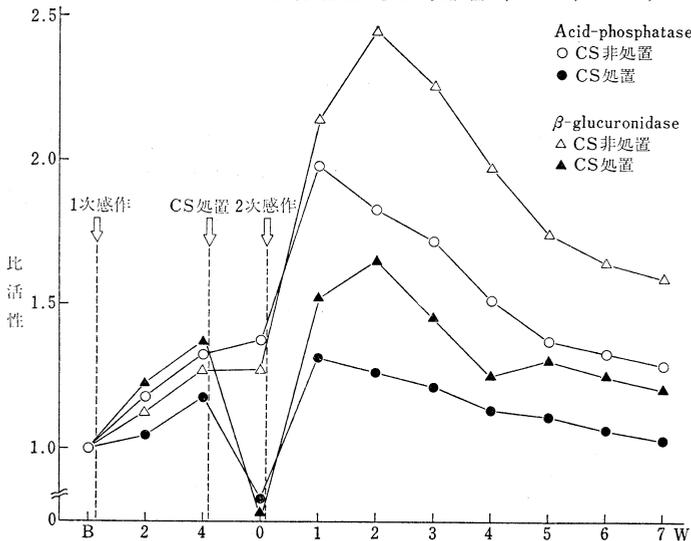


図7 各実験群別による血中 PMN の酵素活性に及ぼす影響 (ウサギ, N=8)

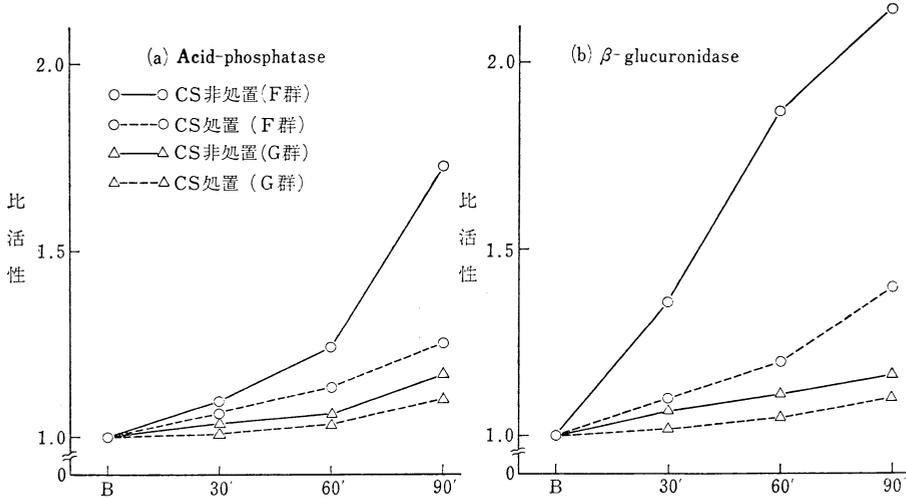
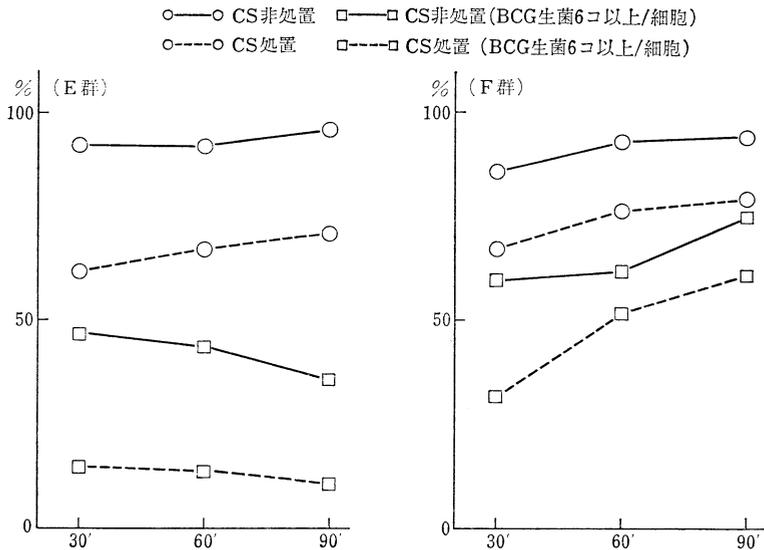


図8 各実験群別による血中 PMN の食菌率に及ぼす影響 (ウサギ, N=8)



F群について血中 PMN の酵素活性の変動は図7のごとくで、CS 処置、非処置について比較すると、A-P (K-Au) 活性は前で19.1, 19.9, 30分で20.7, 21.7, 60分で21.6, 24.7, 90分で23.9, 34.4であり、 $\beta$ -G(u/dl/h) 活性は前で3,221, 3,643, 30分で3,642, 4,964, 60分で4,000, 6,821, 90分で4,643, 7,786であつた。E群(非感作ウサギ)では、両酵素ともF群と同傾向で、G群でも軽度の上昇をみたが、E, F群よりその程度は低値であつた。

6. 血中 PMN の食菌率に及ぼす影響 (図8)

血中 PMN の食菌率についてみると、図8のごとくで、CS 処置、非処置で比較するとE群では30分で62%, 92%, 60分で67%, 92%, 90分で71%, 96%であつた。また BCG 生菌の6コ以上の食食率は30分で14%, 47%, 60分で13%, 43%, 90分で10%, 35%でCS 処置で明らか

かに抑制された。F群では30分で67%, 86%, 60分で76%, 93%, 90分で79%, 94%であり、BCG 生菌6コ以上の食食率は30分で32%, 59%, 60分で52%, 61%, 90分で60%, 75%であつた。

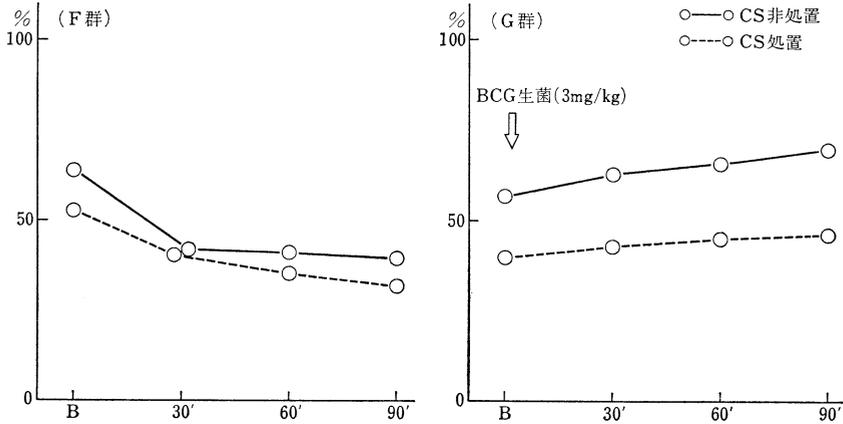
7. 血中 PMN の NBT テストに及ぼす影響 (図9)

F群の NBT テストについてCS 処置、非処置で比較すると図9のごとくで、前で53%, 64%, 30分で41%, 42%, 60分では36%, 41%, 90分では32%, 40%で両者に著差はない。E群でもF群とほぼ同傾向で、G群では前で40%, 57%, 30分で43%, 63%, 60分で45%, 66%, 90分で46%, 70%でF群と比較すると両者間の差が明らかであつた。

8. 血中 PMN 数に及ぼす影響

G群について、CS 処置、非処置でPMN 数を検討すると、前では2,800, 2,600, 30分で2,300, 3,000, 60分

図9 各実験群別による血中PMNのNBTテストに及ぼす影響(ウサギ, N=8)



で3,200, 4,200, 90分で5,300, 6,200で経時的に増加するが、両者間の増加率には著差はなかつた。

### V. 総括ならびに考案

近年、感染防御機構の解明が多方面よりなされており、呼吸器系についても免疫グロブリンや補体など全身的な因子のほか、界面活性剤、ライソゾーム由来の酵素、cyclic AMP あるいはプロスタグランディンなど局所性防御因子の関与が知られている。更に炎症反応の基本をなす PMN や  $M\phi$  の動員が、積極的な病原体の貪食と、これに続く免疫機構の発現に重要な役割を演じていることは周知のところである。

1960年、Hirsch ら<sup>9)</sup>により PMN のライソゾーム内に殺菌性物質の存在することが報告されて以来、肝細胞、 $M\phi$  などのライソゾーム酵素に広く殺菌能のあることが明らかにされた<sup>6)-9)</sup>。Weissmann ら<sup>10)-15)</sup>は細胞のライソゾーム酵素の遊出促進因子を *labilizer*、遅延因子を *stabilizer* と呼び、エンドトキシン、紫外線、ビタミンA、ストレプトリジンSなどは *labilizer* として働き、CS は *stabilizer* としてライソゾーム膜を安定化してライソゾーム酵素の作動を抑制することを明らかにした。これらはすでに1962年 Janoff ら<sup>16)</sup>の実験的外傷およびエンドトキシン ショックの研究以来知られていた事実であり、また近年、前島<sup>17)</sup>、Clermont ら<sup>18)</sup>、大網<sup>19)</sup>の実験によつて追証されている。

CS およびその誘導体は元来糖質コレチコイドの内分泌作用と、炎症反応および免疫反応を抑制する薬理作用の二面効果をもち、前者は微量で、後者は中～大量で作用を発揮し、臨床副作用が問題とされるのは後者の場合である。食細胞のライソゾーム機能に及ぼす抑制効果は CS の重要な薬理作用の一つと見なされ、志摩<sup>20)</sup>は CS が結核病巣への  $M\phi$  の集積を抑制するとともに、ライソゾーム酵素活性を低下させることを実験的に証明した。著者も粟粒結核症の誘発ならびに進展を惹起する

CS の作用機序のうち、そのライソゾームに及ぼす影響を重視し、今回、結核菌感作および非感作ウサギの腹腔  $M\phi$  と PMN についてライソゾーム酵素活性と殺菌率を比較検討した。

まず腹腔  $M\phi$  の A-P および  $\beta$ -G 活性の *in vitro* における BCG 生菌添加後の消長をみると、経時的に多少の変動はあるが、両酵素とも CS 前処置の  $M\phi$  ライソゾームのそれは CS 非処置群のそれに比べ明らかに活性が低く、CS がこれらライソゾーム酵素の遊出を強く抑制していることを示した(図1,2)。CS のこれら両酵素活性に及ぼす抑制効果は血中 PMN についても同様に著明であつた(図6,7)。また細胞膜を破壊しライソゾーム酵素を含む細胞内酵素を強く遊出するトリトン X-100 を添加した場合の酵素活性を total activity (100%) とし、BCG 生菌感作ウサギ腹腔 PMN と、CS 前処置感作ウサギのその A-P および  $\beta$ -G 活性を比較すると、CS を *in vitro* で添加した場合も、*in vivo* で投与した場合もいずれの実験群においても CS 前処置ウサギの PMN のライソゾーム酵素活性は CS 非処置群に比べて活性低下が認められた。

他方 CS のライソゾーム安定化作用は、遊出する酵素活性の低下とともに細胞の殺菌能を低下させる。大網<sup>19)</sup>はウサギにエンドトキシンを静注すると、血清中へのライソゾーム由来の酵素や抗菌性因子の増加が起り、この増加は CS で抑制されたとし、更に *in vitro* でウサギ肝細胞のライソゾームにプロゲステロンを添加して同様の結果を得たとしている。これらの諸事実はプロゲステロンやエンドトキシンにはともにライソゾーム膜の不安定化作用があり、CS には安定化作用があることを示している。

著者は上記腹腔 PMN および  $M\phi$  と BCG 生菌の混合浮遊液遠沈上清中に遊出されたライソゾーム中の  $\beta$ -リジンおよびリゾチーム作用の対象菌である *B. subtilis* および *M. lysodeikticus* を用いて検討したところ正常ウ

サギ (A群) と1次感作ウサギ (C群) の浮遊液上清は高い殺菌率を示したが、1次感作と2次感作を受けたウサギ (B群) のそれは殺菌能が低く、特に *in vitro* でCS 前処置をうけた細胞浮遊液の上清には全く殺菌効果は認められなかつた。また腹腔Mφの殺菌能を同様の処置を行ない経時的に検討したところ、BCG 生菌添加後30分の細胞浮遊液上清にはβ-リジンの遊出がまだ充分でなく、*B. subtilis* に対する殺菌率が低い、以後漸次増加の傾向を示し、他方この上清の *M. lysodeikticus* に対する殺菌能はBCG 生菌添加後30分のものに最も強く、以後漸減し、90分後の上清には全く認められなかつた。この現象は上清中のリゾチムがMφに吸着されるか、あるいはその活性がβ-リジンのそれより不安定であるためと想像されるが、しかしいずれの実験群においてもCS 処置浮遊液の殺菌能が非処置浮遊液のそれに比べ一様に低かつた事実はCS が殺菌性物質やライソゾーム酵素の遊出を抑制していることを示すものである。菌体成分として特殊な蠟様物質をもつ結核菌に対するライソゾームの殺菌効果を検出することは困難であるが、上記2種の細菌に対する既知酵素および殺菌素の効果から Dannenberg<sup>21)</sup> も述べているように、Mφのライソゾームには一定のリパーゼ様酵素が存在することであろう。このことは第1編の実験で感染ウサギの肺胞内にみられた大滲出細胞内の結核菌が短時間で検出しえなくなつた事実からも容易に想像され、またCS がこのような結核菌に対する特異な酵素活性の遊出を抑制する可能性が考えられる。

CS の薬理作用には以上のようなライソゾーム酵素の遊出に対する抑制のほか、NADH oxidase 活性を低下させる効果のあることが指摘されている<sup>22)~24)</sup>。NADH oxidase の活性は nitroblue tetrazolium 還元能を指標として検索しうるから、著者はBCG 生菌感作および非感作ウサギのPMNについてこれを測定し、CS が本酵素活性を抑制する結果を得た。また腹腔PMNについてBCG 生菌の貪食能を検索したところ、*in vitro* および *in vivo* でCS 前処置を行なつたものに食菌能の低下がみられた。Chretienら<sup>24)</sup>はPMNによるラテックス粒子貪食能への影響は認められなかつたとし、一方Lurie<sup>25)</sup>は細菌を貪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てPMN およびMφの貪食能については一定していないが、一般にCS は貪食能を低下させる働きがあると考えられている<sup>26)~28)</sup>。

以上を通じてCS 前処置はライソゾーム由来の酵素および殺菌性物質の遊出を抑制するために粟粒結核症の誘発ならびに進展に重要な役割を演ずるものであることが明白である。

## 結 語

粟粒結核症の誘発ならびに進展増悪因子の解明の一環として、CS の意義を細胞レベルで生化学的ならびに細菌学的に検討する目的で、第1編と全く同様の条件下で、ウサギの腹腔および血中PMN ならびに腹腔Mφについて酵素活性、殺菌率、食菌率の立場からCS 処置、非処置とを対比検討し、次の結論を得た。

1. 腹腔PMN およびMφの *in vivo*, *in vitro* におけるCS 処置、非処置では、CS 処置群の酵素活性(A-P, β-G, リゾチム)、殺菌素の遊出抑制および食菌率の低下を認めた。
2. 血中PMN の *in vitro* におけるCS 処置、非処置では、CS 処置群の酵素活性、食菌率とも同傾向を示し、NBT テストの低下もみられた。
3. *in vivo* でCS 処置、非処置群にBCG 生菌を静注すると、経過的に酵素活性(A-P, β-G) は両群とも急上昇したが、A-P は1週で、β-G は2週でピークに達した。そのさいCS 処置で酵素活性は抑制された。
4. 以上から *in vivo*, *in vitro* のいずれにおいても、CS はPMN, Mφのライソゾーム膜の安定化およびNADH oxidase 活性の低下を招来する結果を得たが、PMN およびMφ内に貪食された結核菌の増殖抑制能および殺菌力の低下とも関連し、したがってCS は急性粟粒結核症の誘発ならびに進展増悪に関与することが明らかにされたと考える。

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、石橋悌子講師に深謝し、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) Kind, P. R. and King, E. J.: J. Clin. Pathol., 7: 322, 1954.
- 2) Fishman, W. H. et al.: J. Biol. Chem., 173: 449, 1960.
- 3) 相沢憲他: 日本衛生誌, 6: 115, 1951.
- 4) 松田重三: 臨床血液, 16: 599, 1975.
- 5) Hirsch, J. G. and Cohn, Z. A.: J. Exp. Med., 112: 1005, 1960.
- 6) Zeya, H. I. and Spitznagel, J. K.: Science, 142: 1085, 1963.
- 7) Zeya, H. I. and Spitznagel, J. K.: J. Exp. Med.,

- 127 : 927, 1968.
- 8) Zeya, H.Z. and Spitznagel, J.K.: *Science*, 154 : 1049, 1966.
  - 9) 西村晃男: *Nihon Univ. J. Med.*, 14 : 203, 1972.
  - 10) Weissmann, G. and Thomas, L.: *J. Exp. Med.*, 116 : 433, 1962.
  - 11) Weissmann, G. and Thomas, L.: *J. Clin. Invest.*, 42 : 661, 1963.
  - 12) Weissmann, G. and Thomas, L.: *Recent Prog. Horm. Rev.*, 20 : 215, 1964.
  - 13) Weissmann, G.: *Fed. Proc.*, 23 : 1038, 1964.
  - 14) Weissmann, G.: *New Engl. J. Med.*, 273 : 1143, 1965.
  - 15) Weissmann, G.: *Annu. Rev. Med.*, 18 : 97, 1967.
  - 16) Janoff, A. et al.: *J. Exp. Med.*, 116 : 451, 1962.
  - 17) 前島好彦: *Nihon Univ. J. Med.*, 15 : 329, 1973.
  - 18) Clermont, H. G. et al.: *Ann. Surg.*, 179 : 917, 1974.
  - 19) 大網学: *Nihon Univ. J. Med.*, 17 : 139, 1975.
  - 20) 志摩清: *結核*, 50 : 9, 1975.
  - 21) Dannenberg, A. M., Jr.: *Bacteriol. Rev.*, 32 : 85, 1968.
  - 22) Mandell, G.L. et al.: *J. Clin. Invest.*, 49 : 1381, 1970.
  - 23) Miller, D.R. and Kaplan, H.G.: *Pediatrics* 45 : 861, 1970.
  - 24) Chretien, J.H. and Garagusi, V.F.: *J. Reticulo-endothel. Soc.*, 11 : 358, 1972.
  - 25) Lurie, M.B. et al.: *Ann. NY. Acad. Sci.*, 56 : 779, 1953.
  - 26) Spain, D.M. et al.: *J. Lab. Clin. Med.*, 39 : 383, 1952.
  - 27) Nicol, T. et al.: *Br. Med. J.*, 2 : 800, 1956.
  - 28) Wiener, J.T. et al.: *Am. J. Pathol.*, 50 : 187, 1967.