



HOKKAIDO UNIVERSITY

| | |
|------------------|---|
| Title | 結核アレルギーに対する抗アレルギー剤の作用に関する研究：特に副腎corticoidの作用機序について： II. 重感染家兔に対する作用 |
| Author(s) | 橋本, 徹二; HASHIMOTO, Tetsuji |
| Description | |
| Citation | 結核の研究, 10, 54-66 |
| Issue Date | 1959-03 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/26670 |
| Type | departmental bulletin paper |
| File Information | 10_P54-66.pdf |



結核アレルギーに対する抗アレルギー剤の 作用に関する研究

—特に副腎 corticoid の作用機序について—

II. 重感染家兎に対する作用*

橋本 徹 二

(北海道大学結核研究所病理部 主任 森川和雄教授)

(昭和 34 年 1 月 10 日受付)

前報¹⁾においても述べた如く、cortisone と結核症との関係については多方面の見方があつて、病変の進展を促進するとの報告が多いにも拘らず、抗結核剤との併用が cortisone の抗アレルギー性、抗炎症性と云う特徴から重視されるに至つてゐる。この問題の解明の為には、どうしても cortisone 系薬剤の基礎的研究が必要であり、更にその抗アレルギー炎性に対する理解を深める必要があると考えられる。

又一方において著者及びその共同研究者は通常の抗アレルギー剤が結核アレルギー乃至は結核病変を修飾するかについて研究を重ねて来ている。そこで果して cortisone の結核アレルギー性病変に対する作用は、従来の抗アレルギー剤と全く同一機転で作用するものなのか、それとも Lurie²⁾ の述べるホルモン製剤による生体の代謝機構の変調によるものかを調べる必要にも迫られる。更に cortisone の抗アレルギー性の作用機転そのものについても詳細な検討を加える事も大切である。

このような意味から前報¹⁾においては先ず BCG 免疫によつて発生する種々の条件について基本的な検討を加えた訳である。その結果 prednisolone がツベルクリン(以下「ツ」と略記)反応の発現をおさえ、又一方において血清蛋白中 γ -globulin の増量が抑制せられ、血清抗体価も幾分低値を保つ。更に「ツ」と混合して皮内注射すれば、明らかに反応の強さを弱める作用がある事を知つた。そして以上からこのホルモンの抗アレルギー作用は局所的な滲出現象の抑制と云うことのみでなく、更に或る程度抗体形成の抑制にもよるのではないかと考えたわけである。

* 本論文要旨は第7回日本アレルギー学会総会(昭和33年10月長崎)において発表した。

さて今回はこの続報として、結核病変に対する作用を調べる為典型的結核アレルギー病変と考えられる重感染の際の形態学を中心として、皮膚感受性、或いは血清蛋白分層の変動を時間的に追求し、一方結核菌の定量培養を行つて、菌増殖に対する副腎 corticoid の作用も調べた。そして之らの成績から抗アレルギー剤と結核症との関係の研究に一応のしめくりを行つた次第である。

実験材料及び方法

使用動物: 白色雑系家兎 24 匹を用い、全例を BCG 15 mg 宛皮内注射で免疫し之を 2 群に分け、1 群をブロン群(以下 P 群)とし、他を対照群とした。

使用薬剤: Predonine(塩野義)(Prednisolone acetate)水性懸濁注射液(以下 P)を用い、0.9%食塩水にて 25 倍に希釈したものを 1 ml (P 1 mg 含有)宛を P 群に再接種 7 日前より実験終了迄毎日臀部皮下に注射し続けた。

結核菌再接種: P 注射開始後 7 日目、BCG 接種後 45 日目に全群に人型結核菌仲野株 2 mg 宛を耳動脈より接種した。

ツベルクリン反応: 再接種前及び再接種後 1, 3, 7, 14, 21, 30 日目毎に 40 倍希釈旧ツベルクリン(以下「ツ」) 0.2 ml を皮内に注射し、24 時間後に判定し、硬結の有無程度及び発赤の縦横径を測定した。

体重測定: 前同様の日程にて全群の体重を測定した。

沈降反応: 前同様の日程にて心採血で得た血液から血清を分離し、結核菌体(H37Rv)加熱水抽出抗原を用い、重層法によつて血清の陽性反応最大希釈倍数で現わした。

血清蛋白分層量の測定: 前同様の方法¹⁾、日程で得た

血清を濾紙電気泳動法により泳動し、直接法で測定して得た蛋白量曲線から面積法で各分層の百分率を算定し、総蛋白量に乗じて求めた各分層の単位血清中の絶対量を算出し、実験前値と比較した。

又仲野株接種後 1, 3, 7, 14, 30 日目に両群 2~4 匹宛剖見し、次の事項について検索した。

病理組織学的検査：肺、脾、心、肝、腎、副腎の諸臓器について型の如く病理組織学的検索を行った。

重量測定：肺、脾、副腎については重量を測定し実験前の体重を基にして比体重を算出した。

定量培養：肺及び脾について型の如くに行い、重量測定でえた値に乘じ総菌数を算出した。

成績

1) **体重：**開始時は両群共 3000 g 前後で大差ないが、P 群は実験進行と共に減少し、終了時は開始時の 77% になったが対照群は殆んど変化はない。

2) 「ツ」反応：対照群は実験開始後 7 日目迄反応は強まり、以後やや弱化するが、実験後期には又急に強くなり、30 日目には最高に達する。P 群は、総体的にはるかに反応が弱く 7 日目迄は同程度の反応を示すがそれ以後には反応は低下する一方で、遂にはツ反陰転するものさえ生ずるに至つた。(第 1 図上参照, 単位 mm)

3) **抗体価：**沈降反応に於ける陽性反応最大希釈倍数で測定したが、3 日目迄は両群共大差ないが、以後に於ては対照群は急激に抗体価の上昇を見、14 日目にはピークに達し、160 倍と云う値を示し、実験終了時迄にはやや低下はしたが尚高い値を保持するに反し、P 群は 14 日目にピークを作るが、はるかに低値を示し、以後漸減し、30 日目には 12 倍以下の値を示した。(第 1 図下参照, 単位血清希釈倍数)

4) 比体重 (第 1 表参照)

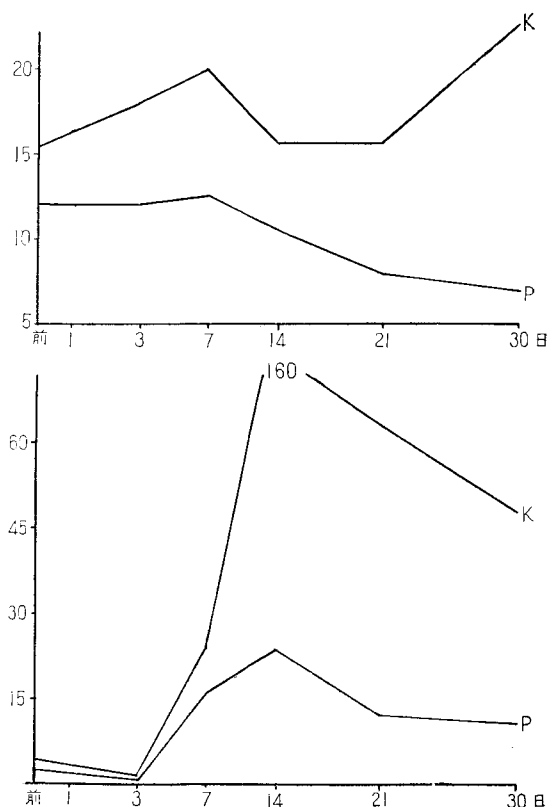
肺：P 群は 1 日目に 44×10^{-4} を示すが、実験の進行と共に漸次減少し、30 日目には 30×10^{-4} と小さい値を示すに反し、対照は多少の変動はあるが、1 日目 39×10^{-4} 、30 日目 37×10^{-4} と終始変らない値を示した。

脾：P 群は 1 日目 77×10^{-5} 、30 日目 85×10^{-5} で、7 日をピークとする山を画くに対し、対照群は 1 日目 75×10^{-5} 、30 日目 106×10^{-5} と著明な増加の傾向を示している。

副腎：両群共 1 日目が最大で、3 日目が最低を示し以後、30 日目迄わずかながら増加を示す。大差ではないが、1 日目は P 群が大で 30 日目は対照群が大である。

5) 総菌数 (第 2 表参照)

肺：P 群は 3 日目 51×10^{-4} 、7 日目 43×10^{-4} と次



第 1 図 「ツ」反応及び抗体価の消長

第 1 表 比体重の動き

| 日 | | 1 | 3 | 7 | 14 | 30 |
|-----------------|---|----|----|-----|-----|-----|
| 肺 10^{-4} | P | 44 | 41 | 27 | 37 | 33 |
| | K | 39 | 39 | 38 | 44 | 37 |
| 脾 10^{-5} | P | 77 | 72 | 121 | 91 | 85 |
| | K | 75 | 69 | 130 | 115 | 106 |
| 副腎 10^{-6} | P | 38 | 16 | 20 | 27 | 21 |
| | K | 29 | 20 | 20 | 21 | 23 |

第 2 表 肺及び脾内総菌数

| 日 | 肺 $\times 10^4$ | | 脾 $\times 10^4$ | |
|----|-----------------|-----|-----------------|-----|
| | P 群 | 対照群 | P 群 | 対照群 |
| 3 | 51 | 58 | 63 | 61 |
| 7 | 43 | 45 | 50 | 47 |
| 14 | 37 | 43 | 13 | 13 |
| 30 | 37 | 11 | 0.5 | 1 |

第に減少するが 30 日目では 37×10^{-4} で 14 日と同値を示すが、対照群は 3 日目 58×10^{-4} で以後どんどん減少し、30 日目には 11×10^{-4} となる。

脾： 両群共大差なく、3 日目 P 群 63×10^4 、対照群 61×10^4 より始まり同様の経過をたどつて減少し、30 日目には、P 群 0.5×10^4 、対照群 1×10^4 となつた。

6) 血清蛋白各分層量の変動

重感染前の各成分絶対量 (第 3 表) を 100 として百分率変動で示したのが、第 2, 3 図である。

総蛋白量： 両群共同様の経過をとり、7 日目にピークを有するが、対照群は後半に若干 P 群より高い値を示した。

Albumin： 著明な差ではないが、やはり対照群が P 群より終始高い値を保持する。

α -globulin： P 群は 1 日目 74% と最低を示し次で

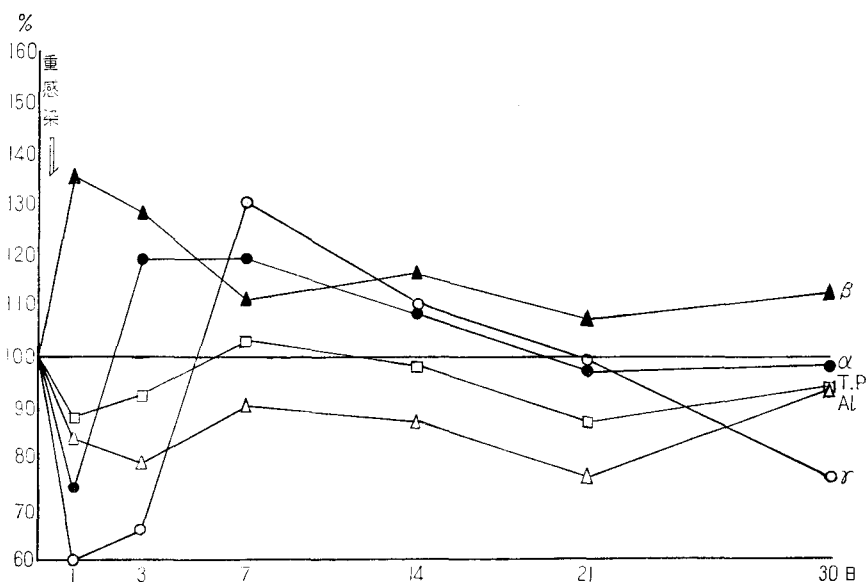
急昇して 3~7 日目には 119% と最高となり以後減じているが、対照群は最低は 3 日目 92%、次で 7 日目 116% と最高になり 14 日目以後減少し、最高最低のピークは共に P 群より遅く、一般に P 群は高い値を示している。

β -globulin： P 群は 1 日目に最高の 135% となり、以後暫減するが、終始 110% 前後の値を保ち、対照群は最高で 1 日目 122%、最低は 21 日目の 77% と何れも P 群より低い値を示し且増減の差が著しい。

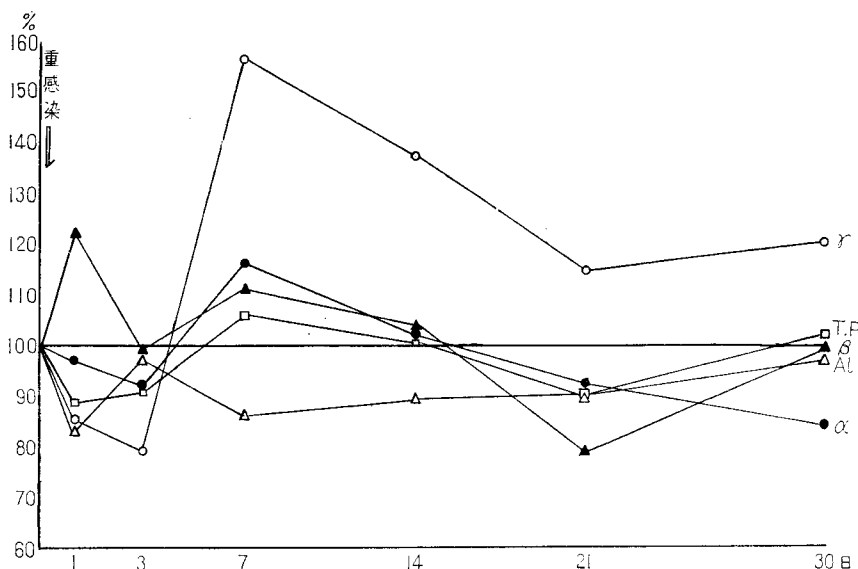
γ -globulin： 一般的に云つて P 群の値は対照群より低く、1~3 日には 60~66% と云う著しい低下を示し、対照群同様 7 日にピークを有するが 130% と対照群の 156% を遙かに下廻る値にすぎず、以降対照群は 100% 以上の値を保持するに反し P 群は 30 日 76% 迄への減少傾向をたどつた。

第 3 表 血清総蛋白量及び各分層量 (g/dl)

| | P 群 | | | | | | | 対 照 群 | | | | | | |
|----------|------|------|------|------|------|------|------|-------|------|------|------|------|------|------|
| | 前 | 1 日 | 3 日 | 7 日 | 14 日 | 21 日 | 30 日 | 前 | 1 日 | 3 日 | 7 日 | 14 日 | 21 日 | 30 日 |
| Al | 3.81 | 3.20 | 3.02 | 3.44 | 3.30 | 2.91 | 3.56 | 3.44 | 2.85 | 3.33 | 2.95 | 3.05 | 3.09 | 3.43 |
| α | 0.62 | 0.46 | 0.74 | 0.74 | 0.67 | 0.60 | 0.61 | 0.63 | 0.61 | 0.58 | 0.73 | 0.64 | 0.58 | 0.53 |
| β | 1.15 | 1.56 | 1.48 | 1.28 | 1.34 | 1.23 | 1.29 | 1.25 | 1.52 | 1.24 | 1.39 | 1.29 | 0.99 | 1.24 |
| γ | 1.17 | 0.71 | 0.77 | 1.52 | 1.29 | 1.16 | 0.89 | 1.09 | 0.93 | 0.86 | 1.70 | 1.49 | 1.25 | 1.31 |
| T.P. | 6.75 | 5.93 | 6.01 | 6.98 | 6.60 | 5.90 | 6.35 | 6.41 | 5.91 | 6.01 | 6.77 | 6.47 | 5.91 | 6.51 |



第 2 図 血清蛋白分層量の変動平均 (Predonine 注射群)



第3図 血清蛋白分属量の変動平均 (対照群)

7) 病理組織学的所見

重感染 1 日目所見: P 群 (P156, P176)

対照群 (K155, K171)

肺: 対照群に於ける所見は従来の報告に見る所見と同様で動脈周囲にリンパ液のうつ滞, 動脈外膜の粗性化, 胞隔の肥厚, 及び多形核白血球, 単球の滲出, 一部に小単核細胞の結節様集合巣も認められる。又 K171 では比較的限局性傾向はあるが, 多形核白血球を主体とした肺炎性滲出像が認められ, 大滲出細胞が附近の肺胞内に認められる。之に対し P 群ではこのような滲出炎性傾向は殆んど認められず, 肺胞に一致した小単核細胞集団を見るにすぎない。

脾: 対照群で認められる最も著明な変化は脾洞の拡張で, その中に多形核白血球, 単球を多量に含んでいる。又濾胞には白血球の小集合巣を見る。一方 P 群では濾胞はむしろ縮少の傾向を有し, ごく少量の白血球を中に示すが, 脾洞の拡張は著明でない。

肝: 対照群ではグリソン鞘, 或いは類洞内に多形核白血球と若干の単核細胞を混えた小結節様細胞集合巣があり, 又グリソン鞘血管周囲にリンパ管の強い拡張が認められる。之に対し P 群では類洞の拡張が若干あるが, 結節様細胞集団は見られない。

その他臓器: K155 の副腎で, 皮質束状層に多形核白血球の小集合巣を認めた。

3 日目所見: P 群 (P180, P154)

対照群 (K167, K168)

肺: 対照群では胞隔肥厚は 1 日目より程度を増し,

多数の単核細胞性小結節の出現が認められ, 一部には類上皮細胞性分化を示しているものも認められる。附近の肺胞には剝離性肺炎様の像が顕著に認められる。その他血管周囲の変化が強化されており, 中等大静脈周囲に著明な細胞滲出像を認める。一方 P 群では同様の単核細胞性小結節が出来ているが, 数は少く又大きさも小さい。

脾: 対照群では濾胞, 脾髄に若い類上皮細胞の出現が見られ, 脾洞の拡張は著明ではない。P 群ではこのような結節の初期像を認めない。

肝: 対照群では島状に単核細胞及び一部類上皮細胞性分化を示す細胞が結節様形態をとつて到る所に見出される。又類洞内に多形核白血球, 単核細胞が多量に存在し, 之を閉塞して居るが如く見える。P180 では小結節の形成はあるが, 数は少く, P154 では認められない。類洞内単核細胞の増加は認める。

7 日目所見: P 群 (P179, P175)

対照群 (K177, K169)

肺: 対照群では単核細胞結節内に定型的類上皮細胞の出現が見られ, 又場所によつては増殖性肺炎の形, 或いは剝離性肺炎と呼ぶべき所見も見られる。P 群は之に反し, 結節形成が遅延しており, 小結節は主として小型単核細胞のみからなり, 又数も少い。P175 では結節を見ない。

脾: 対照群脾髄の結節性成分は濾胞の病変と連絡し次第に広範なものとなつて行つている。しかも結節には定型的類上皮細胞成分が多くなつている。P 群では脾髄の増生を認める程度で結節様形態をとつていない。脾洞

内には大単核細胞の増加が認められ、多量の核片を含んでおり、多形核白血球が之をとり囲んでいる。

肝： 対照群では到る所に小さな類上皮細胞性結節が多発しているが、P群ではグリソン鞘に小単核細胞の増加を認めるが、小葉内には結節性病変を認めない。

14 日目所見： P 群 (P174, P163)

対照群 (K181, K157)

肺： 対照群は一般に胞隔肥厚が著明で、到る所に類上皮細胞結節を示し一部大きさも増大している。滲出性病変は弱い。P群では病巣は限局性で、又大きさもより小さい。結節に類上皮細胞の占める割合は増加しているが、対照群には遙かに及ばない。

脾： 対照群では巨細胞を含む類上皮細胞結節が完成し、脾髄には一面にリンパ球浸潤が起り始めている。脾洞は拡張していないが、単核細胞成分を多量に入れている。P群では濾胞に一致して類上皮細胞の小結節が出来始めている。脾洞内大単核細胞による核片貪食像は若干著明である。

肝： 対照群では殆んど類上皮細胞のみからなる結節が多発している。之に対しP群は数も少く、又結節内の小単核細胞の占める割合が高い。

その他： 対照群のみに副腎皮質に類上皮細胞結節を認めた。

30 日目所見： P 群 (P159, P165, P176, P160)

対照群 (K170, K172, K158, K161)

肺： 対照群では結節性病変は数を減じ、一般に中等大のものが静脈周囲又は気管支周囲に限局し、又結節を作っている類上皮細胞も粗性網状となつている。P群では之に対比較的大きな完成した類上皮細胞結節を示し、大きさでも又数の上でも対照群より進展している。又一部の結節では単核細胞、多形核白血球の侵入像が認められ以後の増悪が予想される所見である。

脾： 対照群では類上皮細胞結節が無数に残っており、濾胞の再生像が認められるが、P群では典型的結節は影を消し、ごく小さな変性像の著明な結節を見せるに止まつている。脾洞には核片を貪食した細胞を多量に認める。

肝： 対照群では限局的に比較的大きな類上皮細胞結節が残っているが、境界不鮮明となつている。P群では中心壊死を持つた比較的大きな結節が多数認められ遙かに対照群より病変は進展している。

その他： K170, K172 では副腎皮質束状層に類上皮細胞結節を認め、特にK172では中心壊死を起しかけている。P群の副腎皮質には萎縮の傾向は認められず、糸球層は一般に厚く細胞数の増加を思わせ、又束状層は細

胞の配列が乱れがちとなつている。

病理組織学的所見の小括

以上の個々の例の所見をつないで1本の経過として両群の差について考えて見ると次のように云えよう。

先ず対照群では重感染1日目から3日目に於て肺には強い滲出炎の発生が見られる。所がP群ではこの様な滲出現象は強く抑制せられている。一方結節性病変としては両群共3日目あたりから、単核細胞小集団が認められ、之が対照群では7日、14日と類上皮細胞を次第にその中に増量させて行くが、P群ではこの類上皮細胞性分化が著しく抑えられ、いつ迄も少数の類上皮細胞を混えた単核細胞結節のままの傾向が見られる。次に脾では1日目対照群に見た強い脾洞の拡張は著明ではなく、白血球の滲出も弱く、濾胞には縮小傾向が認められる。更に結節病変の発生は対照群より若干遅れ、又肺同様類上皮細胞の出現及び増量もP群は抑制されている。次に肝においても結節性病変の進展抑制が明らかに認められる。又副腎に病変を示す例は対照群に多い。

以上が14日目迄の各臓器の病変経過であり、とにかくP群においては病変の進展は非常に抑制せられる傾向を各臓器が示している。所が30日目の所見を見ると、肺、肝の病変では対照群に見た著明な治癒傾向とは反対に、P群ではむしろ増悪の態度が認められる。但し脾、副腎の病変は対照群の方が進展している。

全編に対する総括、考按

このようにして prednisolone は結核重感染の際に血清免疫学的現象、或いは組織学的病変の出現経過に対して種々の影響を及ぼしたことがわかつた。そこで之らの成績を基本として、更に前報迄に報告した抗アレルギー剤の使用成績と比較しながら、副腎 corticoid 殊に cortisone の抗アレルギー性について総括考按を行つて見たい。

先ず cortisone の抗アレルギー性について文献を調べて見よう。cortisone 又は ACTH に抗アレルギー作用を認めない報告は最近余り多くはない。Leger^ら³⁾、その他⁴⁻⁶⁾の anaphylaxis を防ぎえなかつたとの報告は何れもこの問題研究の初期大体1951年位迄の間であつて、現在の所では何らかの形で抗アレルギー性を認めると云うことに異論のある学者は少いようである。事実 anaphylaxis に、Arthus 現象に、或いは「ツ」反応に、又之に準じた細菌性抗原による皮膚反応に、或いは特殊のものとして Shwartzman 現象にと広範な抗反応性が認められている。

さてここで cortisone のこの様な抗アレルギー性がい

かなる機転によつているかを考えて見ると、第1に考えられるは抗体形成の抑制と云う問題であろう。先述の如く同じ様な実験が互いに異つた成績を出すのは cortisone 使用時期が問題になるらしく⁷⁾、Fischell⁸⁾ 及び初期の Germuth & Ottinger⁹⁾ の報告は動物実験において感作中に使用すれば Arthus 現象を抑制し、Arthus 現象惹起時又は受身 Arthus 現象の際には効果がないと述べている。Moeschlin ら¹⁰⁾ はチフスワクチン再注射前1週間から cortisone を使用すると抗体の減量の起ることを報告している。Berthrong ら¹¹⁾、Rich ら¹²⁾ は兎で血清再注射による血管周囲の病変が感作中の cortisone 使用によつて防がれると述べている。その他 Long¹³⁾ は antitoxin 産生が兎では抑制されると述べ、又兎では γ -globulin 量の減少を認めている。今回の著者の成績は若干之に近似し、BCG 免疫前から使用すると若干抗体形成を抑制するし、 γ -globulin の増量も少量ながら抑えられる。更に重感染後の抗体の急激な低下に続く急上昇も P 使用群においては著明でなく、 γ -globulin 量も比較的低値を保持し続ける。

尚この γ -globulin 量については Snell & Nicol¹⁴⁾ が cortisone には正常モルモットの γ -globulin 量を減少させる作用を有している事を見出した報告から考えて抗体とは離れて cortisone の持つ特殊の作用かも知れない。又この事実が hyperglobulinemia から globulin の沈着を伴つて来る collagen disease の治療に深い関係を有するわけで、他の血漿蛋白と異り γ -globulin は extra-hepatic に中胚葉性組織で合成されると考えられており、肝内皮に強い障害性を有する cortisone の興味ある作用と考えられる。とにかくこのような蛋白合成の抑制作用を抗アレルギー性と結びつける Fischel ら¹⁵⁾ の考えにはすぐ飛びつけないが、 γ -globulin 量の比較的変動が「ツ」反応の強さと深い関係を有するとの著者の前報¹⁾ の成績でもわかる通り、 γ -globulin は「ツ」抗体と密接な関係を持つことはたしかであり、 γ -globulin 量、「ツ」反応、抗体価の成績から見ると cortisone に抗体産生の抑制作用はたしかにあるのではないかと考えたい。もつともこの作用はそう著明ではないので、使用動物の個体差によつて或る程度左右されるであろう。とにかく抗体産生の抑制だけが主なる cortisone の作用でないことだけはたしかである。Fox ら¹⁶⁾ は惹起注射の数時間前でもマウスの anaphylaxis を抑制すると述べているし、又多くの人体アレルギー反応の抑制の事実から見ても抗体形成以後の抗アレルギー性が問題となる。

それでは第2段として抗体が産生された後の時期について、どの部分に作用するかを見ると、興味ある成績と

して Berdel & Wiedemann¹⁷⁾ 及び Leahy & Morgan¹⁸⁾ は in vitro で「ツ」と混じ「ツ」感受性組織細胞に添加すると「ツ」による細胞融解が抑制されると述べている報告で、つまり抗原と抗体の結合を抑制するとの見解である。

一方 Holden ら¹⁹⁾ は逆に「ツ」感受性細胞に対する PPD の毒性を cortisone が増強すると述べている。ここで之らの成績について考えねばならぬことがある。それは前述の Long¹³⁾ は cortisone が生体に毒性を与える動物としては、マウス、鼠、兎をあげ、非感受性動物としてモルモット、猿をあげており、cortisone の抗アレルギー作用の認められる動物はこの感受性動物に限ると述べている。この考えには全面的には賛成出来ないが、組織培養アレルギー実験において cortisone の作用を見る場合は、cortisone そのものの細胞に対する毒性を先ず念頭に入れて考えねばならない。Heilman²⁰⁾ は培養時遊走するリンパ球に対して cortisone が強い障害性を有することを認め、又 Menkin²¹⁾ も「うに」の分裂に抑制的作用を有することを述べている。又 Kaufman ら²²⁾ は線維芽細胞の遊走を、Ketchel ら²³⁾ は人白血球の遊走を cortisone が抑制すると報告している。しかしながら Alrich²⁴⁾ は線維芽細胞の増殖に障害性を認めていないし、又 Baldrige ら²⁵⁾ も通常の量ではどんな細胞成分でもその遊走を抑ええないと云つており、Steen²⁶⁾ は mitosis に cortisone は影響しないと述べている。この様に成績が区々なことは、従来の細胞増殖抑制試験が非常に技術的又基本的な欠陥がある²⁷⁾ ことで、今後の研究結果の確立が待たれる所である。

この様に抗原抗体結合の抑制が cortisone にあるかどうかの点については、追究方法の複雑さからその他には余り調べられてはいない。只注目されるのはサリチール酸の抗アレルギー性の問題である。このサリチール酸はリウマチに効果があるばかりでなく、血清病²⁸⁾、兎のアレルギー性関節炎²⁹⁾³⁰⁾、anaphylaxis³¹⁾、にも治療予防的効果がある。そして興味あるのは Murphrey³²⁾ はサリチール酸と cortisone との類似作用を強調している事で、しかも Coburn & Kapp³³⁾ によればサリチール酸のこの様な作用は in vitro でえた成績から抗原抗体の結合を抑制する為だと云う。しかし Ungar³⁴⁾ は線維素溶解現象の立場からむしろもつと後の fibrinolysin の作用を抑える部分に持つて行つている。著者の今回の成績から見ると、重感染初期の血清蛋白殊に γ -globulin の低下が、P 群でも著明に見られたことで、この事実だけから考えれば、抗原抗体の結合そのものに関して cortisone は作用を持たないと考えたい所である。

次に問題になるのは、その次の段階即ち結合の結果の組織表現がそのどこかで抑制されると云うことである。之については多方面の報告があるが、有力なものとしては血管系に対する作用であろう。Ebert & Wissler³⁵⁾は ear chamber 法を用いて兎の Arthus 現象について、初期の滲出液、細胞の毛細管からの滲出を cortisone が抑制することを認めている。Bangham³⁶⁾は兎で cortisone が毛細管透過性を抑制することを見ているし、Cameron は血管内皮に対する作用を重視している。又正式なアレルギー現象とは考えられないが、出血を特徴としている Shwartzman 現象が Soffer ら³⁷⁾、Thomas & Mogabgab³⁸⁾によれば cortisone によつて強く抑制される事実と考え併せても、栗栖ら³⁹⁾の報告更には SNMC についての著者らの報告⁴⁰⁾で述べた如く、アレルギー反応時の血管透過性亢進に対する拮抗作用に注目しなければならぬようである。尚 cortisone の抗ヒスタミン作用及び抗線維素溶解作用については前報¹⁾に述べたので省略する。

ここで「ツ」反応と cortisone の問題にふれてみたい。元来本ホルモンの皮膚アレルギー反応の抑制作用の強いことを取上げたのは「ツ」反応について、Long ら⁴¹⁾及び Long ら⁴²⁾の報告が最も古いものではなからうか。Lovell ら⁴³⁾、Cummings & Hudgins⁴⁴⁾、Vollmer⁴⁵⁾、Wallen ら⁴⁶⁾その他の多数の人体或いは動物の「ツ」反応抑制が報告せられているが、Arthus 現象に cortisone の抑制作用を認めない Harris & Harris⁴⁷⁾も「ツ」反応及び「ツ」ショックに対する作用だけは認めているし、Appel ら⁴⁸⁾は「ツ」反応のみならず、Frei 反応、Ducrey 抗原に対する皮膚反応にも抑制現象を見ている。しかしこの様な「ツ」反応の抑制が全面的に支持を受けているとは限らない。例えば Bernard & Kreis⁴⁹⁾は cortisone は「ツ」と混合注射しても反応は弱くならないし、「ツ」ショックも防がれないと述べているが注目されるのは、cortisone が病変の増悪も来さないという事実で、使用動物の種類と使用量の問題、期間の問題が考えられる。又 Citron & Scadding⁵⁰⁾及び Pyke & Scadding⁵¹⁾は陰性に現われる位の濃度の「ツ」でも cortisone 使用によつて陽性に現われて来ると、逆に cortisone の反応増強作用を報告している。この2つの報告で共通なのは、この事実が認められるのは sarcoidosis の患者についての場合であつて、結核患者については不定の作用が見られるし、健康人の陽性「ツ」反応では cortisone の減弱作用を認めている。sarcoidosis の pathogenesis が解決されていない今日、果してこの患者の「ツ」反応が特異的なアレルギー皮膚反応であるかど

うかにも疑問が感ぜられる所で cortisone の反応増強作用を素直に認めることが出来ないのは残念である。

この様に考えて来ると、cortisone は他の型のアレルギー反応よりも寧ろ「ツ」型反応の際に抑制効果が高い様に思われて来る。Pickering⁵²⁾は cortisone は delayed type の組織反応に対して最も有効であると述べている如く、結核症を代表とする細菌性アレルギー反応に著明な抑制作用を有すると考えられるのである。それではどんな所にその原因があるか云う問題が出て来る。この問題に関係ある報告として、Gell & Hinde⁵³⁾は cortisone は単球の滲出をよく抑制し、多形核白血球の滲出は余り抑えられないと云つている。しかし著者はそういった細胞の種類の問題ではなくて、時間的な面との関連性を強調したい。即ち cortisone そのものの作用時間はむしろ遅延型であつて、反応の後期に始めて作用が現れると見たい。速時型反応についての多数の報告を見ると cortisone の作用は抗原と同時注射の時は抗アレルギー性が現われないか、むしろ増強する。惹起注射の以前に用いると効果が始めて認められると云うのが多い。であるから本来遅延型反応である「ツ」反応については同時注射でも効果を認めうるのではなからうか。又一面遅延型反応は弱い抗原抗体反応の際に認められるものであり、従つて抑制効果が速時型反応よりも現れ易いという事も考えられるし、又「ツ」反応が或る意味で非常に不安定なアレルギー反応であることは、一般に認められている事実であつて、このことが抑制効果を表現し易いとも考えられる。今回の著者の実験成績を見ても、「ツ」反応に対する prednisolone の作用は顕著なものであり、全身性のみならず局所的に使用しても明らかに「ツ」反応の強さを抑制した。之は著者らの今迄に用いた抗プラスミン剤⁵⁴⁾、或いはアミノ酸製剤⁴⁰⁾よりも遙かに著明な効果であつた。この点について cortisone は単なる量的な差と云うよりも質的に異つた抗アレルギー剤であるとの印象が深い。之は cortisone の単なる血管系に対する作用のみではなくて、一般組織に対する作用が強調されているのではないかと考えられるのである。

そこで今回の組織病変をふり返つて見よう。先ず重感染初期肺病変では血管系に対する滲出現象が著明に抑制されている事実を見た。先述の Gell & Hinde⁵³⁾は cortisone が単球滲出を抑え、多形核白血球は余り抑えないと報告しているが、著者の所見ではむしろ多形核白血球の滲出がよく抑えられているように見受けられる。勿論滲出液は認められないし、単球滲出も若干は抑えられる。只興味あるのは動脈周囲のリンパ管のうづ滞を著明に抑制することで cortisone がリンパ球を好んで崩壊

させるとの Selye 以来の考えに或る程度関連した事実かも知れない。P 使用群の脾に対照群よりも貧食された壊死細胞核片が多く認められた事実は認めるが、リンパ管に対するうつ滞とは関係ないであろう。血管系に対する作用と同様の作用がリンパ管にも及ぼしたものである。実際著者は SNMC 使用群にも著明に同様の現象を認めている。次に興味ある事実は、肺、脾、肝の結節性病変の出現が幾分遅延すること、結節の成熟殊に類上皮細胞性分化が P 使用群では著明に遅延したことである。この事実は SNMC 実験でも同様に認め、その報告⁴⁰⁾の所で記載したが結節のアレルギー性成立機転から考えると、cortisone も抗アレルギーと云う意味で結節形成を抑制し、更に単核細胞の類上皮細胞性分化も抑制したと考えてよいであろう。一般に承認せられている cortisone の肉芽組織形成の抑制現象もこう云つた意味で理解すべきものであらうと考えられる。只ここで注意すべきは Spain & Molomut⁵³⁾ は cortisone の抗アレルギー作用にその抗ヒアルロニダーゼ作用を強調していることで、Layton⁵⁶⁾ の cortisone がコンドロイチン硫酸の合成を抑制すると云う報告と共に増殖炎においてはこのような因子が加つていることも考えねばならないであろう。このように実験初期及び中期のアレルギー性病変が強く抑制せられた成績は前報の同様な実験に類しているが、非常に違つた点は実験後期の病変である。即ち P 群の肺、肝には対照群より増悪した所見がえられたことである。之については cortisone が網内系の活性に障害を与えると云う従来の考えが先ず思いあたる。又大食細胞の活性を減退させるとの考えも一般に通用している⁵⁵⁾。但し Gell & Hinde⁵⁷⁾ は食細胞に対する cortisone の作用を否定しているし、著者も抗体産生の抑制と云う考えから網内系に対する障害性を強調しての報告ではないかと考えている。むしろアレルギーとの関連について解結の道を求めて行くべきではなからうか。今日結核症における免疫とアレルギーの関係については、色々の考えが提出されているが、武田⁵⁸⁾の「アレルギーあつての免疫」と云う考えを以つてすれば、今回の成績の重感染初期の抗アレルギー現象がひいては免疫力の低下へと導いたと理解するのが一番容易であらう。尚肝については Cameron⁵⁹⁾ は cortisone が肝の内皮細胞の分裂を選択的に抑制すると記載しているが、或いは今回の肝臓の成績はこの事実と関連しているかも知れない。又脾においては使用群は対照群と同様か或いは治癒傾向が却つて強い事実は、兎については脾が結核に非感受性臓器であると云うことに連つていると思われる。臓器そのものの有する抗菌作用に対して cortisone が影響しない結果と考えてよ

いであらう。とにかく cortisone のこの様な結果は感染免疫の代表である結核症においては重要な問題になるわけである。所で Tsuji ら⁶⁰⁾は cortisone 処置動物の血清中には結核菌増殖抑制物質が見出されると述べているが、少くも cortisone が菌の増殖を直接的に援助するとは考えられない。従つて抗アレルギーと云う点から cortisone の病変増悪を理解したいのである。緒言で述べた如く本研究の目的の一つは抗結核剤と cortisone 使用療法の基礎を知るにあるのであつて、cortisone は抗原抗体の結合に対して何等障害を与えなかつた成績をも考え併せ、抗アレルギー性を cortisone に持たせ、菌に対する作用を抗結核剤に持たせられれば、有用な cortisone の効果を期待出来るのではないかと考えるのである。尚本実験の副腎所見を見ると、相当長期間の prednisolone 連続注射が副腎に余り著しい変化を与えず、束状層には配列の乱れを見せたが毳状層にはむしろ増殖傾向が見られたことは副腎皮質機能に著変を与えたとは考えられない所見である。副腎摘出がマウスの抗結核性を著しく低下させるし⁶¹⁾又 Selye 以来結核患者或いは動物の副腎機能が強く犯される報告を今回の成績に加えると、cortisone の結核症に対する応用は今後充分に期待出来るものではないかと推定せられるのである。

以上 BCG 免疫現象及び重感染試験に対する cortisone の作用から、cortisone の抗アレルギー性の機序について考え、更に結核症と cortisone の結びつきについて考えを及ぼしたのである。得られた成績は小さなものであるが、之が今後の副腎 corticoid の種々の利用面殊に結核治療の場合に役立つ基礎的研究成果であると信ずるのである。

結 論

BCG 免疫兎に毒力結核菌 challenge を行い、その前後の免疫学的反応、血清蛋白分層の変動、又 30 日後迄適時殺して調べた組織病変の推移に対する Predonine 連続注射の影響を調べた。

1. predonine 連続注射は重感染兎の体重をやや著明に減少させる。
2. 本剤使用によつて「ツ」反応は著しく弱体化せられた。又血清抗体価も著しい低値を保持した。
3. 血清蛋白分層では殊に γ -globulin 量がホルモン使用群では著明に低く経過した。
4. 組織学的には対照群肺に見られる重感染初期の強い滲出性病変の発生が、著しく抑制せられ、又脾、肺共に結節性病変の発生、及びその成熟過程が抑制せられ、遅延する。しかし実験後期には肺、肝の病変は対照群より

むしろ増悪していた。

5. 肺, 脾内結核菌量は対照群と全経過中はほぼ同数であるが, 只30日目の肺菌量は対照群より若干多かつた。

6. 以上から cortisone による抗アレルギー機序について考察し, このことから本剤の今後の結核治療への応用を示唆した。

引用文献

- 1) 橋本徹二: 結核の研究, **9**, 69 (1958).
- 2) Lurie, M. B., Harris, T. N., Abranson, S. & Allison, J. M.: Amer. Rev. Tuberc., **59**, 186 (1949).
- 3) Leger, J., Leith, W. & Rose, B.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **69**, 465 (1948).
- 4) Friedlander, S., & Friedlander, A. S.: J. Allergy, **21**, 303 (1950).
- 5) Dworetzky, M., Code, C.F. & Higgins, G.M.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **75**, 201 (1950).
- 6) Malkiel, S.: J. Immunol., **66**, 379 (1951).
- 7) Raffel, S.: Immunity, p. 229, Appleton-Cent.-Crofts, Inc., N.Y. (1953).
- 8) Fischell, E.E.: Bull. New York Acad. Med., **26**, 225 (1950).
- 9) Germuth, F. G., Jr. & Ottinger, B.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **74**, 815 (1950).
- 10) Moeschlin, S., Báguena, R. & Báguena, J.: Int. Arch. Allergy, **4**, 83 (1953).
- 11) Berthrong, M., Rich, A. R. & Griffith, P. C.: Bull. Johns Hopkins Hosp., **86**, 131 (1950).
- 12) Rich, A. R., Berthrong, M. & Benett, I. L., Jr.: Ibid., **87**, 549 (1950).
- 13) Long, D.A.: Int. Arch. Allergy, **6**, 337 (1955).
- 14) Snell, R. S. & Nicol, T.: Nature, **177**, 578 (1956).
- 15) Fischel, E.E., Stoerk, H.C. & Bjørneboe, M.: Federation Proc., **10**, 408 (1951).
- 16) Fox, C. L., Jr., Nelson, C. T. & Freeman, E.B.: Ibid., **10**, 408 (1951).
- 17) Berdel, W. & Wiedemann, G.: Klin. Wschr., **32**, 982 (1954).
- 18) Leahy, R. H. & Morgan, H. R.: J. Exper. Med., **96**, 549 (1952).
- 19) Holden, M., Seegal, B. C. & Adams, L. B.: Ibid., **98**, 551 (1953).
- 20) Heilman, D. H.: Proc. Staff Meeting Mayo Clinic, **20**, 310 (1945).
- 21) Menkin, V.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **82**, 189 (1953).
- 22) Kaufman, N., Mason, E. J. & Kinney, T. D.: Amer. J. Path., **29**, 761 (1953).
- 23) Ketchel, M. M., Favour, C. B. & Sturgis, S.H.: J. Exper. Med., **107**, 211 (1958).
- 24) Alrich, E.M., Carter, J. P. & Lehman E. P.: Surgery, **32**, 326 (1952).
- 25) Baldrige, G. D., Kligman, A. M., Lipnik, M. J. & Pillsbury, D. M.: Arch. Path., **51**, 593 (1951).
- 26) Steen, S.A.: Brit. J. Ophth., **35**, 740 (1951).
- 27) 伊藤幹夫: 結核の研究, **7**, 82 (1957).
- 28) Derick, C.L., Hitchcock, C.H. & Swift, H. F.: J. Clin. Invest., **5**, 427 (1928).
- 29) Smull, K., Wissler, R. W. & Watson, J. M.: J. Lab. & Clin. Med., **33**, 936 (1948).
- 30) Sullivan, C. J., Parker, T. W. & Hibbert, R. W.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **67**, 508 (1948).
- 31) Campbell, B.: Science, **108**, 478 (1948).
- 32) Murphrey, J. H.: Brit. J. Exper. Path., **32**, 274 (1951).
- 33) Coburn, A. F. & Kapp, E.M.: J. Exper. Med., **77**, 173 (1943).
- 34) Ungar, G.: Int. Arch. Allergy, **4**, 258 (1953).
- 35) Ebert, R. H. & Wissler, R. W.: J. Lab. & Clin. Med., **38**, 497 (1951).
- 36) Bangham, A. D.: Brit. J. Exper. Path., **32**, 77 (1951).
- 37) Soffer, L. J., Shwartzman, G., Schneierson, S. S. & Gabrilove, J. L.: Science, **111**, 303 (1950).
- 38) Thomas, L. & Mogabgab, W. J.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **74**, 829 (1950).
- 39) 栗栖明・柴田整一・畔柳武雄: 最新医学, **9**, 1 (1955).
- 40) 橋本徹二・森川和雄: 呼吸器診療, **13**, 707 (1958).
- 41) Long, J. B. & Favour, C. B.: Bull. Johns Hopkins Hosp., **87**, 186 (1950).
- 42) Long, D. A. & Miles, A. A.: Lancet, **1**, 492 (1950).
- 43) Lovell, R. R. H., Goodman, H. C., Hudson, B., Armitage, P. & Pickering, G. W.: Clin. Science, **12**, 41 (1953).
- 44) Cummings, M. M. & Hudgwins, P. C.: J. Immunol., **69**, 331 (1952).
- 45) Vollmer, H.: J. Pediat., **39**, 22 (1951).
- 46) Wallen, L., Thompson, J. R. & Lichtenstein, M.R.: Amer. Rev. Tuberc., **66**, 161 (1952).
- 47) Harris, S. & Harris, T. N.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **74**, 186 (1950).
- 48) Appel, B., Fernandez, J. M. M., Dougherty, F.: J. Invest. Dermat., **23**, 237 (1954).
- 49) Bernard, E. & Kreis, B.: Rev. de la tuberc., **15**, 802 (1951).
- 50) Citron, K. M. & Scadding, J. G.: Quart. J. Med., N. S., **26**, 277 (1957).
- 51) Pyke, D.A. & Scadding, J. G.: Brit. Med. J., **22**, 1126 (1952).
- 52) Pickering, G. W.: Brit. Med. J., **I**, 1207 (1952).
- 53) Gell, P.G.H. & Hinde, I. T.: Brit. J. Exper.

- Path., **32**, 516 (1951).
- 54) 橋本徹二・伊藤幹夫・佐々木卓・時田広: 結核の研究, **5**, 59 (1956).
- 55) Spain, D. M. & Molomut, N.: Amer. Rev. Tuberc., **62**, 337 (1950).
- 56) Layton, L. L.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., **76**, 596 (1951).
- 57) Gell, P.G.H. & Hinde, I. T.: Brit. J. Exper. Path., **34**, 273 (1953).
- 58) 武田勝男: アレルギーと結核, 東西医学社, 東京 (昭 23).
- 59) Cameron, G. R.: Int. Arch. Allergy, **6**, 293 (1955).
- 60) Tsuji, S. et al.: Amer. Rev. Tuberc., **77**, 529 (1958).
- 61) Schultz, R. L., Okawaki, M. S. & Lincoln, A. F.: Amer. Rev. Tuberc., **77**, 536 (1958).

写 真 説 明

全例共 BCG 15 mg 免疫後 45 日目に毒力結核菌 2 mg を耳静脈に重感染した。尚 P 群は重感染 7 日前より連日 Predonine 1 mg の皮下注射を続けた。以下臓器は全て肺で, hematoxylin-eosin 染色を行ってある。

Fig. 1 K155: 対照群重感染 1 日目, 動脈外膜の粗性化, リンパ管のうつ滞, 血管周囲に白血球浸潤, 肺胞内大単核細胞の滲出が見られる。

Fig. 2 K171: 対照群 1 日目, 血管内膜の肥厚及び白血球の附着, 血管周囲に多量の多形核白血球及び少量の大単核細胞の出現が認められる。

Fig. 3 P156: P 群 1 日目, 肺胞に小単核細胞の集団が見られるが, 多形核白血球は少いし, 又肺胞内滲出現象は認められない。

Fig. 4 P176: P 群 1 日目, 若干の胞隔肥厚はあるが, 滲出性傾向はごく弱い。

Fig. 5 P180: P 群 3 日目, 血管周囲に小単核細胞性結節の出現がある。

Fig. 6 K167: 対照群 3 日目, 部分的な胞隔肥厚, 大型単核細胞に富んだ結節様細胞集合巣の出現が見られる。

Fig. 7 K168: 対照群 3 日目, 著明な胞隔の肥厚, 強い細胞浸潤, 肺胞内にも細胞滲出が著しい。

Fig. 8 K177: 対照群 7 日目, 類上皮細胞の増生著明, リンパ球の胞隔内出現, 肺胞内にも大単核細胞が多く認められる。

Fig. 9 K169: 対照群 7 日目, 類上皮細胞結節, 肺胞内大単核細胞滲出が見られる。

Fig. 10 P179: P 群 7 日目, 小単核細胞が主で之に少数の大単核細胞を混じた結節が認められるが, 増殖炎の程度は対照群より遙かに遅延せられている。

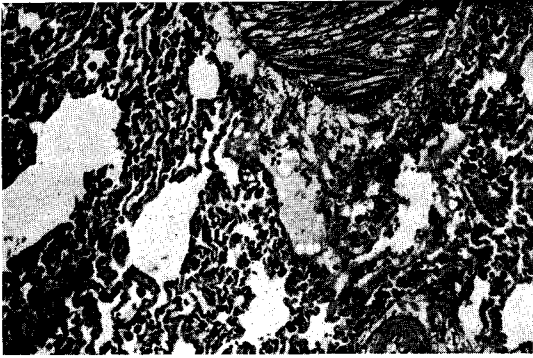


Fig. 1

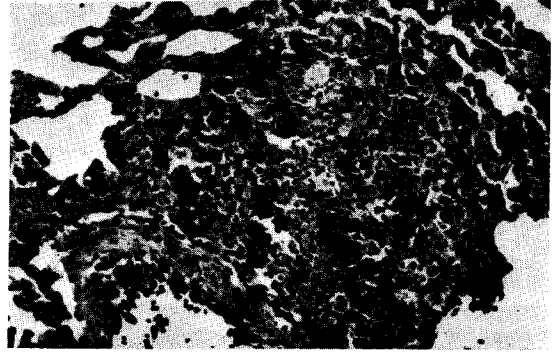


Fig. 2

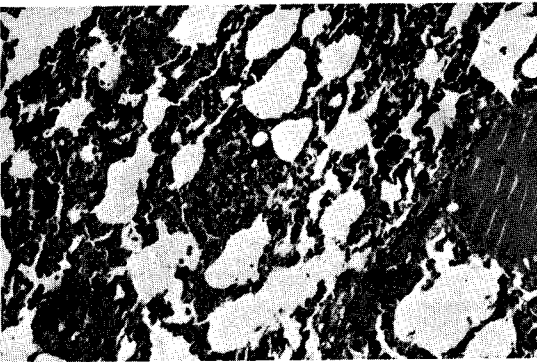


Fig. 3

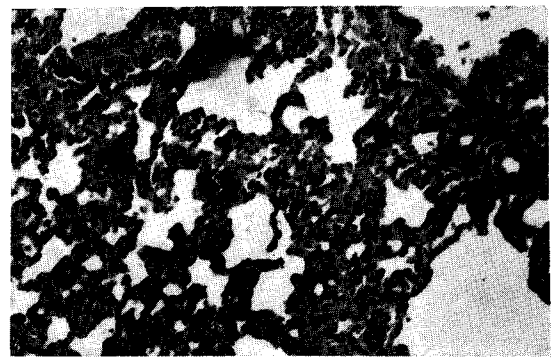


Fig. 4

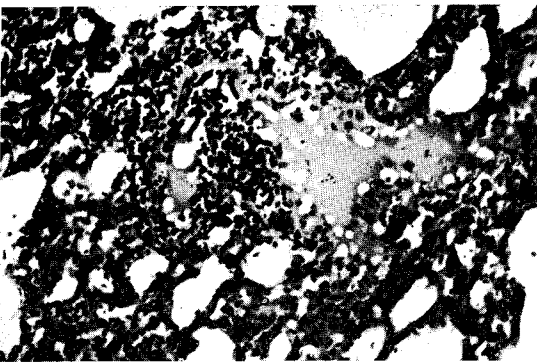


Fig. 5

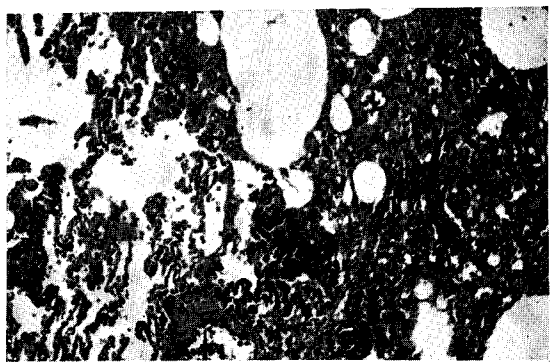


Fig. 6

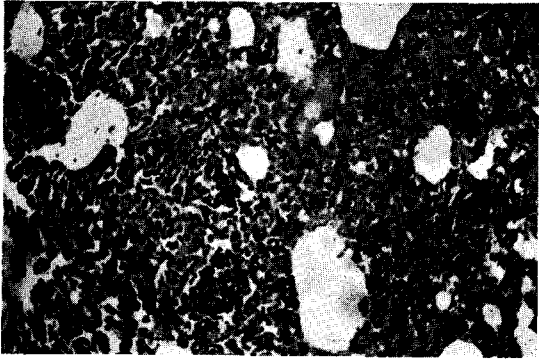


Fig. 7

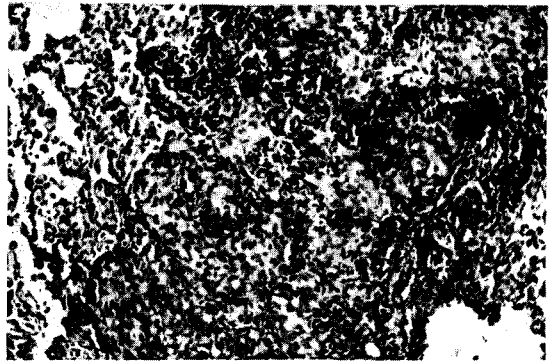


Fig. 8

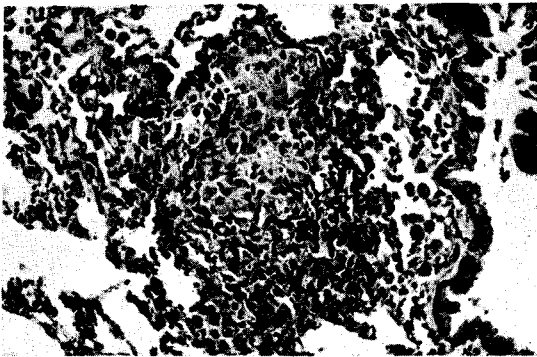


Fig. 9

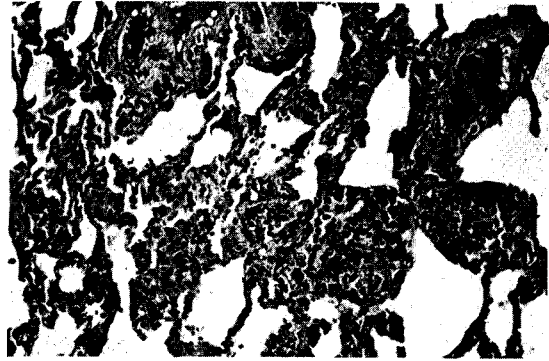


Fig. 10