



Title	結核症に対するプレドニソロン及び抗結核剤併用療法に関する免疫病理学的研究
Author(s)	小杉, 秀之進; KOSUGI, Hidenoshin
Description	
Citation	結核の研究, 12, 140-157
Issue Date	1960-03
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26696
Type	departmental bulletin paper
File Information	12_P140-157.pdf



結核症に対するプレドニソロン及び抗結核剤 併用療法に関する免疫病理学的研究

小杉 秀之 進

(北海道大学結核研究所病理部 指導 森川和雄教授)

(昭和 34 年 11 月 30 日 受付)

結核症に対する薬剤治療は輝かしい成果をあげるに至っているが、まだ之を以て満足出来る成果と考えるのには多くの不都合がある。

殊に最近は所謂重症肺結核症と呼ばれる一般に硬化性病巣を多量に持ち、中に不規則な空洞、乾酪巣を持ち、時には激しい滲出炎を伴った混合型結核症が目立つて来つつある現状である¹⁾。このような例には、従来の化学療法は無効であり、又外科的切除の対象からも除外される可能性も多いわけで、結核治療にたずさわる医師の最大の難関と考えてよいであろう。

ところで、アレルギー学的見地から結核症の治療方針を考える場合、病巣発生に最も重要な役割を占めるアレルギー病変の抑制と云うことが最も緊要な目的ではないかと考えられる。その意味では抗アレルギー剤の併用と云うことが先ず第 1 に考えられることであり、又その効果を高く評価しうる予測が成り立つと思われる。事実橋本²⁾は実験的結核症に抗アレルギー剤を使用し、病変の発生に比較的良好な結果を招来することを、組織病変の上で認め、更に血清免疫学的立場からこの原因を追求している。著者はこのような抗アレルギー剤の中で最も注目すべきものは副腎皮質ホルモン製剤ではないかと考える。元来 cortisone は結核症に対しての使用は禁忌とされ、American Trudeau Society の 1952 年のステートメント³⁾を見ると、cortisone は感染に対する炎症反応を減退させ、広範な病巣を作らせ、菌量を多くする傾向があると述べられている。之は cortisone の単用の場合であるが、もし之に抗菌作用を加えたら、即ち抗結核剤との併用治療を試みたならば、病巣の進展には良い結果が生れるのではないかとの可能性も考えられる。ここに抗炎抗菌治療の目的が存在し、又その成果が期待される所以がある。

外国においては早くからこの治療法は一部に試みられ、良好な結果の報告があるが、前述の Trudeau の 1957 年の報告⁴⁾では、併用療法の効果はまだ確認出来

る段階には行っていないと記している。しかし今日、仏・英において臨床的に良かった報告も見られるし、本邦においても若干の同様な事実が認められている。

そこでこのような成績の上の矛盾を解く目的で、今迄に殆んど行われていない基礎的な実験条件の検討及び成績に対する血清免疫学的見地からの批判を加え、今後の結核治療の指針に何らかの示唆を与えることが出来ればと思ひ、次のような実験を行つた次第である。

第 1 実験 モルモットにおける併用治療

実験材料及び方法

使用動物：体重 250～300 g の健康モルモット 49 頭を用い 4 群に分け、第 1 群 12 頭を感染放置対照群 (K 群) とし、第 2 群 12 頭を Streptomycin 治療群 (S 群)、第 3 群 12 頭を、Streptomycin 及び Predonine 併用治療群 (SP 群)、第 4 群 13 頭を Predonine 使用群 (P 群) とした。

結核菌接種：当研究所予防部で 3 週間培養の人の結核菌仲野株を 1/100 mg 宛全群の皮下に注射した。

使用薬剤：

Streptomycin : combined Streptomycin (科研) を蒸溜水で 200 倍稀釈したものを、10 mg/kg 宛菌接種直後より連日筋肉注射した。

Predonine : Prednisolone acetate 水性懸濁注射液 (塩野義) を用い、0.9% 食塩水で 100 倍稀釈したものを夫々 0.25 ml 宛 (0.1 mg) 菌接種 1 週前より連日筋肉注射した。

ツベルクリン反応：100 倍稀釈旧ツベルクリン液 0.1 ml を皮内注射し、24 時間後に判定した。

組織学的変化：菌接種後 1 週毎に、各群共無選択に 3 頭宛屠殺し、肺・肝・脾・腎・副腎・局所リンパ節の組織学的変化を hematoxylin-eosin 染色・Elastica Van Gieson 染色及び Ziehl-Neelsen 結核菌染色により追求

した。

定量培養：脾の一部を磨碎して 2% NaOH 水で 100 倍稀釈し、その 0.1 ml を 3% KH₂PO₄ 小川培地に各 2 本宛 5 週間培養し、集落発生数を算定し、生菌数を求めた。

実験成績

体重の変動：全例共全実験期間を通じ、体重の減少したものはなかつた。感染時より実験終了時迄の平均増加量は S 群 104 g, SP 群 91 g, K 群 70 g, P 群 74 g であつた。

ツベルクリン反応：「ツ」反応の推移は表 1 に示す様に、K 群は 2 週後に半数が疑陽性反応を示し、3 週後に

全例が陽性、4 週後には更に反応の強化がみられた。S 群は 2 週後に少数例が疑陽性、3 週後に半数が、4 週に至つて全例が陽転した。SP 群は 2 週後にも全例陰性、3・4 週に至るも過半数が陰性で、残余も疑陽性を示すに止つた。P 群は 2 週後大部分が疑陽性で、3・4 週に至るも陽性を示すものはなかつた。即ちツベルクリンに対する皮膚感受性は K 群が最大、次いで S 群・P 群・SP 群の順であり、Predonine に依り著しく減弱され、又その発現が遅延されている。

定量培養：脾内生菌数は第 2 表の様に SP 群にあつては、2 週迄の脾では菌を認めず、又 4 週後の菌量も他の 3 群に比しその 1/3 に過ぎない。之と同一の傾向が脾の重量についても認められ、第 3 表に示される。

表 1 ツベルクリン反応の推移 (mm)

K 群					S P 群				
週	1	2	3	4	週	1	2	3	4
No.					No.				
29	—				56	—	—		
30	—	5×6			57	—	—		
31	—				58	—	—	2×2	—
32	—				60	—	—	—	
33	—	5×4	13×19		61	—	—		
34	—	5×5			62	—	—		
36	—	9×11	13×14	15×18	63	—	—	4×3	
37	—	—	12×13	13×19	64	—	—		
38	—	4×4	12×16		65	—	—	7×6	
39	—	2×2	8×12		66	—	—	—	3×4
40	—	6×7			67	—	—	—	8×9
41	—	6×4	10×10	18×17	68	—	—		

S 群					P 群				
週	1	2	3	4	週	1	2	3	4
No.					No.				
42	—	2×2			69	—	—	7×6	
43	—	6×4	13×15	18×18	70	—	7×10		
44	—				71	—	9×7	—	
45	—	4×5	8×10		72	—	7×8	10×13	
46	—	1×2	13×15	20×21	73	—			
47	—	3×4	6×6		74	—	7×10		
48	—				75	—	8×6		
49	—				76	—	—	5×4	
51	—	4×6			77	—			
53	—	9×7	7×7	9×10	78	—			
54	—	3×3	5×5		79	—	—	7×8	7×8
55	—	4×4			80	—	—	7×8	—
					81	—	9×9	—	—

表 2 脾内生菌数 (×10⁶/g)

週	1	2	3	4
K	106/6	277/6	519/6	1076/6
S	7/6	0	273/6	903/6
SP	0	0	99/6	300/6
P	0	14/6	320/6	1361/8

表 3 脾平均重量 (g)

週	1	2	3	4
K	0.43	0.37	0.90	1.13
S	0.33	0.60	1.05	0.87
SP	0.60	0.60	0.93	0.77
P	0.53	0.53	1.40	1.53

組織学的変化：組織学的に見た結核性病変の程度を便宜上数量的に表現し第4表に示した。以下之について簡単に記載を進める。臓器は、肺・脾・肝・腎・副腎・リンパ節を選んだが、以下記載のない臓器は病変を認めえ

なかつたものである。

組織学的所見

第1週目所見

表 4 組織の病変程度

K 群								S P 群							
週	No.	肺	脾	肝	腎	副腎	リンパ節	週	No.	肺	脾	肝	腎	副腎	リンパ節
1	29	+	-	-	-	-	-	1	57	±	-	-	-	-	-
	31	-	-	±	-	-	-		64	-	-	-	-	-	-
	32	+	-	-	-	-	-		68	-	-	-	-	-	-
2	30	+	+	+	-	-	+	2	56	±	±	-	-	-	+
	34	±	+	+	±	-	±		61	+	±	-	-	-	±
	40	+	+	±	±	-	+		62	+	±	-	-	-	±
3	33	+	+	+	+	-	+	3	60	+	±	+	-	±	+
	38	+	+	+	+	±	+		63	+	+	+	-	±	+
	39	+	+	+	±	-	+		65	+	+	-	-	-	+
4	36	+	+	+	-	-	+	4	58	-	+	+	-	-	+
	37	+	+	+	±	-	+		66	±	±	-	-	-	+
	41	+	+	+	±	-	+		67	±	+	-	-	-	+
S 群								P 群							
週	No.	肺	脾	肝	腎	副腎	リンパ節	週	No.	肺	脾	肝	腎	副腎	リンパ節
1	44	+	-	-	-	-	-	1	73	±	-	±	±	±	±
	48	±	-	-	-	-	±		77	+	-	-	-	-	±
	49	-	-	+	-	-	-		78	±	-	-	-	±	±
2	42	±	-	±	-	-	-	2	70	-	±	+	±	-	+
	51	+	±	+	-	+	-		74	±	±	±	-	-	+
	55	±	±	-	-	-	-		75	+	+	+	+	-	+
3	45	+	±	±	+	-	+	3	76	+	+	+	+	±	+
	47	+	+	+	+	-	+		71	+	+	+	+	+	+
	54	+	±	+	-	-	+		72	+	+	+	-	-	+
4	43	±	+	±	-	-	+	4	79	+	+	+	-	-	+
	46	+	+	±	-	-	+		80	+	+	+	±	-	+
	53	-	+	-	-	-	+		81	+	+	+	-	-	+

K 群 (No. 29・31・32)

肺：不規則な胞隔肥厚が小静脈の周囲にみられ、単核細胞の浸出もあるが、典型的結節の型をとるものはない。

肝：一例 (No. 31) に極く一部に白血球の集つた初期病巣と思われるものがある。

S 群 (No. 44・48・49)

肺：血管周囲に大型単核細胞浸潤があり限局性で一般に肋膜下に多い。胞隔肥厚を認める。

脾：濾胞は若干萎縮性、洞内に単核細胞及び白血球が少量あるが典型的結節はない。

肝：一例 (No. 49) のみ小類上皮細胞結節がある。類洞に単核細胞は比較的少ない。血管周囲に細胞浸潤がある。

リンパ節：一例 (No. 48) に濾胞の辺縁部に類上皮細胞の集合巣がある。

SP 群 (No. 57・64・68)

肺：一例 (No. 57) 血管周囲に被包された小結節が認められる

肝：類洞に単核細胞が若干認められる他変化はない。

P 群 (No. 73・77・78)

肺：血管周囲に単核細胞が滲出し、被包状に又は限局性の結節を作っているが典型的とは言えない。

脾：濾胞は拡大分散傾向を示す。脾髄は増殖し脾洞に単核細胞がみられる。

肝：類洞に単核細胞が認められるのみ。

腎：一例 (No. 73) に限局性的間質細胞の増殖傾向がみられ、結節の初期像と思われる。

第2週目所見**K 群 (No. 30・34・40)**

肺：不規則な胞隔肥厚、血管及び気管支周囲に単核細胞が滲出し之が類上皮細胞に分化している例 (No. 40) もある。

脾：濾胞は拡大分散し、脾髄の肥大増殖、脾洞内に単核細胞がみられるが、明らかな結節はない。

肝：類洞に単核細胞がみられ、グリソン鞘に小さな類上皮細胞結節が形成され、単核細胞が少し混つている。

腎：間質に細胞の浸潤及びその増殖がみられる。

副腎：球状帯が特に薄い。

リンパ節：細網細胞が少し増加している。

S 群 (No. 42・51・55)

肺：一例 (No. 51) のみ主に肋膜下に単核細胞からなる結節が存在し、動脈周囲に比較的大きい単核細胞の浸潤巣がある。

脾：濾胞は拡大し、白血球が多数出ているが結節は認

め難い。

肝：類洞に単核細胞、白血球が比較的多い。結節は認めない。

副腎：球状帯が薄く、間質に小円形細胞の小集合巣がある。

SP 群 (No. 56・61・62)

肺：血管及び気管支周囲に単核細胞が出ている。結節様のものもあるが数は少ない。

脾：濾胞は萎縮気味で脾髄肥厚傾向、脾洞内に白血球が比較的多い。

肝：類洞に単核細胞、白血球が出ている。

副腎：球状帯は薄い。

リンパ節：結節はないが、リンパ洞に単核細胞の比較的多い例 (No. 61) がある。

P 群 (No. 70・74・75)

肺：不規則な胞隔肥厚、血管周囲に白血球が出ている。限局した無気肺のある例 (No. 74) もある。

脾：濾胞は萎縮性、脾髄は増殖し、脾洞拡張気味で単核細胞、白血球が多い。類上皮細胞の集団小結節の認められる例 (No. 75) がある。

肝：類洞稍々拡張し、単核細胞が多く集団を作り、巨細胞を混えた小結節を作っているものもある。白血球は少ない。

腎：間質細胞の増殖がおこり大単核細胞が出ている。又単核細胞結節が血管を中心として存在する例 (No. 75) もある。

副腎：束状帯の配列が乱れ網状帯の細胞が解離している。

リンパ節：濾胞に富み、大単核細胞が増量している。

第3週目所見**K 群 (No. 33・38・39)**

肺：血管周囲に小単核細胞、気管支周囲に類上皮細胞、リンパ球結節が認められる。

脾：濾胞は肥大し中心に類上皮細胞が増殖している。脾洞は開大し大単核細胞が結節様に集合している。

肝：結節を作る細胞は小単核細胞が主で類上皮細胞性分化は遅れている。中心壊死の認められるもの (No. 38) もある。

腎：間質細胞の増殖が若干認められる。

リンパ節：大半は結節と広大な壊死巣によつて占められている。

S 群 (No. 45・47・54)

肺：血管周囲にリンパ球浸潤、類リンパ球結節がある。類上皮細胞化しているものもある。

脾：濾胞の数が減り萎縮性、中心部に類上皮細胞がみ

えているものもある。脾髄の増殖著明、脾洞は拡張し単核細胞を入れる。

肝：類洞に単核細胞が多く、又単核細胞よりなる結節が出来始めているが極めて少ない。

腎：糸球体周囲に間質細胞が若干ふえている。

副腎：球状帯が少し薄い。

リンパ節：殆んどが類上皮細胞結節で占められ、広大な壊死を有するものもある (No. 47)。

SP 群 (No. 60・63・65)

肺：胞隔肥厚と血管を中心とした結節形成があるが、程度は軽く数も少ない。類上皮細胞の占める割合も少ない。

脾：濾胞は萎縮的で類リンパ球が少しずつ集合し結節病巣単位をなしている。脾髄の増殖著明。

肝：類洞内に単核細胞が多い。類リンパ球小結節があるが数は少ない。

副腎：球状帯は一般に薄めで、小さい類リンパ球結節の認められるもの (No. 63) がある。

リンパ節：割面の半分くらいが類上皮細胞結節で、一部に中心壊死がある。

P 群 (No. 71・72・76)

肺：瀰漫性の胞隔肥厚、血管周囲にリンパ球被包、類上皮細胞性分化は若干進んでいる。

脾：脾髄の増殖が著明で脾洞は圧迫されている。濾胞は未だ残っている。結節の数はふえていないが大きさを増している。

肝：極小の類リンパ球集団が認められるが、類上皮細胞の多いものもある。類洞に単核細胞が多い。

腎：結節が見られるが、類リンパ球は少なく主として類上皮細胞からなり、軽い壊死の初期像を呈する例 (No. 72) がある。

副腎：球状帯、束状帯共に萎縮的で大型単核細胞が少量結節様に出ている。

リンパ節：類リンパ球結節を多数作っている。

第4週目所見

K 群 (No. 36・37・41)

肺：静脈周囲に著明な小単核細胞被包がある。結節性病巣は縮小し限局性となつている。

脾：広大な類上皮細胞結節と中心壊死が存在し、細胞の変性傾向が強い。脾髄の増殖、脾洞の狭小化が認められ、瀰漫性にリンパ球浸潤がある。

肝：比較的小さい結節の残り若干の巨細胞を交えたもの、中心壊死をもつたものがある。

リンパ節：広大な壊死巣があり、その周囲にはかなり多量の特異肉芽層を有し、節自体は非常に腫大してい

る。

S 群 (No. 43・46・53)

肺：小さい類上皮細胞結節がごく少し存在するのみである。

脾：濾胞の肥大とそれに一致して類上皮細胞結節が存在する。脾髄にはリンパ球浸潤がおこっている。脾洞内に多量の単核細胞を入れている。

肝：結節性病変は殆んどない。類洞に比較的多量の白血球を入れたものが一例 (No. 46) ある。

リンパ節：一部に類上皮細胞結節がある。節自体の腫大傾向は著明でない。

SP 群 (No. 58・66・67)

肺：一部に単核細胞結節があるが類上皮細胞成分はない。

脾：濾胞に一致して一部ではあるが類上皮細胞結節が存在し、脾髄の増殖著明。

肝：殆んど変化なく、一例 (No. 58) に極少量の類上皮細胞及び巨細胞結節が存在するのみ。

リンパ節：組織の約半分が類上皮細胞結節で一部に中心壊死が存在する。

P 群 (No. 79・80・81)

肺：ごく小さいリンパ球結節が多発しているが比較的限制局性である。

脾：著明な脾髄の増殖に依り濾胞は萎縮し結節性病変はむしろ浸潤性に認められ、脾髄の増殖像として示される。又若干の白血球浸潤が認められる。

肝：類上皮細胞結節が多発している。中心壊死をもつた比較的大きいものもある。

副腎：束状帯は薄く、しかも皮質細胞が腫大を示し、核の濃縮傾向が認められる。

リンパ節：殆んどが壊死巣を中心とする融合性の大類上皮細胞結節で置き換つている。

小 括

以上の成績を小括すれば

1) モルモットに結核感染及びプレドニン 0.1 mg の連日注射は体重には影響を与えず、むしろ全ての群例に増加傾向が見られる。殊に SM 治療群、SM 及び P 併用治療群にこの傾向が強い。

2) 結核感染時に P の使用は著明に「ツ」反応性出現に阻害的に動く。

3) 臓器内菌量は、SM と P の併用群が著しく少量で、之に SM 単独治療群が続ぎ、又 P 群も非治療群と殆んど変りない菌数を示した。

4) 臓器病変を組織学的に見ると、

a) 対照群は、先ず肺では1週目不規則な胞隔肥厚が起り、2週で血管、気管支周囲に単核細胞滲出が見られ、3週になつて始めて類上皮細胞、或いは類リンパ球結節が作られて行く。しかし4週でもそれ以上の悪化は見られない。次に脾では2週目に脾髄細胞の増殖が起り、3週で類上皮細胞結節が完成し、4週では病変はその広さをまし、中心壊死像が現われる。次に肝では1週目の白血球単球浸潤から、2週目類上皮細胞小結節と変わり、3週で中心壊死が現われ、4週では若干縮小傾向を示す。その他腎には3週目小さな類上皮細胞結節を認める。又リンパ節病変も2週から現われ、週を追つて次第に増悪し、4週では殆んどが壊死性病変となつてしまふ。

b) SM 治療を行つた群を見ると、先ず肺では1週で血管周囲に大単核細胞浸潤、2週で之が一部小結節となる。3週で若干数を増し少量の類上皮細胞の出現を見る。4週でもごく小さい類上皮細胞結節を少数認めるにすぎない。脾では2週迄変化なく、3週で少数の類上皮細胞を濾胞に認め、之が4週で始めて結節の形をとる。しかし量は非常に少ない。肝でも2週目迄変化なく、3週で結節が出現するが単核細胞のみからなる。腎には全期を通じて殆んど病変を認めず、リンパ節病変も4週目で壊死の少ない結節性病変を示すにすぎない。

c) P と SM との併用治療を行つた群では、先ず肺では2週目結節様細胞集合巣が見られるが数は少なく、3週目でも類上皮細胞性分化は著明でなく、4週目単核細胞結節をごく少量見るにすぎない。脾の病変も全般的に軽く、類リンパ球の出現は3週目で始めて認められ4週で之が小さな類上皮細胞結節となる。肝には殆んど病変を認めず、リンパ節の病変も SM 群同様軽い。

d) P 群を見ると、肺では1週から対照群程ではないが、単核細胞の血管周囲滲出が見られ、2週でも増悪しない。3週で瀰漫性の胞隔肥厚、類上皮細胞の出現、殊にリンパ球による血管周囲の外套状被包が著明である。4週目でも一般に小さいリンパ球結節が多発している程度で、対照群よりはたしかに軽くすんでいる。脾を見ると、2週迄は著変を見ないが3週目から著明な脾髄の増殖が見られ、結節は小単位になつて少量の類上皮細胞或いは類リンパ球から成つている。4週目では更にこの種病変が結節の形態をとらずに浸潤性に増悪しているのを見る。肝では3週目から類リンパ球集団が認められ、之が4週で類上皮細胞に分化して大結節となり、中心壊死を持つようになる。腎には2, 3週目に類上皮細胞結節を認める。リンパ節病変は殆んど対照群と変わらない。

以上を通覧して各群病変の経過には夫々の特徴を認めることが出来た。殊に P 単独注射群には特に他群と異なる病変を認めた。

第 II 実験 家兎における併用治療

実験材料及び方法

使用動物：体重 1500~2500 g の健康家兎（雑系）40羽を用い、10羽宛4群に分け、第1群を Predonine 及び Isonicotinic acid hydrazide 併用群（PI 群）。第2群を Predonine 使用群（P 群）。第3群を INAH 使用群（I 群）。第4群を感染後放置群（K 群）とした。

結核菌接種：当研究所予防部で培養の牛型結核菌三輪株を 1 mg 宛全群の耳静脈内に注射した。

使用薬剤：

INAH：感染当日より INAH 水溶液を 10 mg/kg 宛毎日筋肉内注射した。

Predonine：Predonine を 1 mg 宛即ち 0.9% 食塩水で 25 倍稀釈したものを 1 ml 宛連日筋肉内に注射した。

菌接種後 10 日毎に次の検査を行つた。

体重測定：

ツベルクリン反応：40 倍稀釈旧 ツベルクリン液 0.2 ml 宛皮内注射し 24 時間後に判定した。

剖検：各群共 2 羽宛屠殺剖検した。

定量培養：肺及び脾について 10^4 稀釈し定量培養を行つた。

各群共その半数の予定定められた 5 羽について 10 日毎に心採血を行い、得た血液から血清を分離して

沈降反応：抗原には三塩化醋酸沈降「ツ」蛋白 0.001% 溶液を用い³⁾、重層法により血清の陽性反応最大稀釈倍数で現わした。

血清蛋白分屑量の測定：血清を濾紙電気泳動法により泳動し、直接法で測定し面積法で各分屑の百分率を算定し、総蛋白量に乗じて絶対量を算出し実験前値と比較した。

実験成績

体重の変動：各群の実験前値と終了期の平均体重の増減率は I 群 109%, K 群 96%, PI 群 83%, P 群 75% であつた。

ツベルクリン反応：表 5 に示す様に PI 群及び P 群では 10 日に 1/3 が陽性、20 日で陽性、疑陽性が等しく両者で半数を占め、30, 40 日では殆んど全例陰性であり、I 群は 10 日で 2/5 が陽性、20 日で半数が陽性、

表 5 ツベルクリン反応の推移 (mm)

PI 群					I 群				
日 No.	10	20	30	40	日 No.	10	20	30	40
223	-	-			243	10×10			
224	-	-	-		244	12×14			
225	-				245	-	3×3		
226	11×13	10×11			246	-	-	-	
227	-				247	-	11×12		
228	12×10	7×8	-		248	12×14	12×13	13×15	
229	×	13×14	-		249	11×12	15×17	-	8×8
230	×	-	-		250	-	9×8	11×12	6×9
231	12×10	7×7	-		251	-	14×18	12×13	10×12
232	-	-	-	7×8	252	-	7×8	11×11	17×17

P 群					K 群				
日 No.	10	20	30	40	日 No.	10	20	30	40
233	-	-			253	10×10	3×3		
234					254	-	4×6		
235	-	-			255	-			
236	-				256	-			
237	-	-	-	-	257	-	5×6	9×9	-
238	11×10	17×18	-		258	-	17×12	10×10	
239	-	7×8			259	-	13×14	-	
240	-	9×8	-		260	-	9×10	-	
241	12×13	10×11			261	-	12×12	10×12	
242	10×13	-	-	-	262	-	12×12		-

残余の半数が疑陽性、30日で2/3が陽性、40日で殆んど全例が陽性であり、K群では10日で殆んど陰性、20日で陽性と疑陽性が夫々半数を占め、30日で約半数が陽性、40日で全例が陰性を示した。即ちツベルクリンに対する皮膚感受性はPredonineにより減弱している。

沈降反応：血清抗体価は表6の様にK群に比しI群、PI群、P群の順に若干低値を示し「ツ」反応と同一傾向が認められた。

定量培養：肺及び脾内生菌数は表7の様に、何れの臓器にあつてもP群の生菌数が最大、I群のそれが最少でP群とK群、I群とPI群の価は近く、又P群K群とI群、PI群との差は著しく大きい。

同様の傾向は肺及び脾の重量についても認められ、肺の重量は図1の様に、脾の重量は図2の様に何れもP群が最大、I群PI群が最少である。

然し副腎の重量には表8の様に有意の差を認めない。

血清蛋白量：血清蛋白量については表9に各群の総蛋

白量及び各分層の実測平均値と、夫々実験前値と比較し前値100に対する数値とを示した。

総蛋白量：図3の様にK群が漸次増量するのに対し、P群では10日以降著明に減少し、I群では増量が抑制され、PI群では略々K群と近似した値を示すが40日に増量が抑制されている。

Albumin：図4の様にK群が10日以降減量するのに対し、P群は更にこの傾向が強い。しかしI群及びPI群は共に増量傾向を示す。

α-globulin：K群は増量傾向を示し、P群は前半稍々K群を上廻り、I群は前半減少するが後半K群に近い値を示し、PI群は30日にのみ増量しているが概して増減を示さない。

β-globulin：K群は著しく増量するのに対し、P群は之には及ばないがやはり増量傾向を示し、I群では増量が抑えられ、むしろ減少の傾向を示しPI群は20日以降著しく増量が抑制されている。

表 6 沈降反応 (血清抗体価)

群	No.	日			
		10	20	30	40
P I 群	228	0	0	2	
	229	0	0	0	0
	230	0	0	1	1
	231	0	8	1	1
	232	0	0	2	2
P 群	238	0	0	1	
	239	0	0		
	240	0	0	0	0
	241	0	0		
	242	0	0	1	0
I 群	248	0	0	2	
	249	0	0	2	1
	250	0	0	1	4
	251	0	0	0	1
	252	0	0	2	1
K 群	258	0	0	2	
	259	0	1	4	2
	260	0	8	4	4
	261	0	0	4	0
	262	0	0		

表 7 肺及び脾の生菌数 ($\times 10^4/g$)

群	日	10				20				30				40			
		肺				脾				肺				脾			
肺	P I	0.45	0.2	0.115	0.3	脾	P I	2.0	1.25	0.5	0.66						
	P	64	142	262	220		P	19	242	143	46						
	I	0.25	0.15	0.03	0.025		I	0.65	0.3	0.2	0.16						
	K	37.5	9.35	11.2	15.0		K	44.5	1.3	0.9	55.0						

表 8 副腎の重量 (g) と体重比 (%)

群	日	10				20				30				40			
		副腎重量 (g)				副腎重量 (g)				副腎重量 (g)				副腎重量 (g)			
P I		0.28	0.3	0.2	0.19	0.3	0.4	0.3	0.23	0.29	0.4	0.3	0.23	0.19	0.11		
		(0.17)	(0.14)	(0.12)	(0.11)	(0.18)	(0.13)	(0.22)	(0.16)	(0.14)	(0.15)	(0.14)	(0.10)	(0.19)	(0.11)		
P		0.3	0.25	0.35	0.25	0.3	0.4	0.3	0.23	0.4	0.3	0.23	0.25	0.16			
		(0.18)	(0.13)	(0.22)	(0.16)	(0.14)	(0.15)	(0.14)	(0.10)	(0.19)	(0.29)	(0.13)	(0.16)	(0.16)			

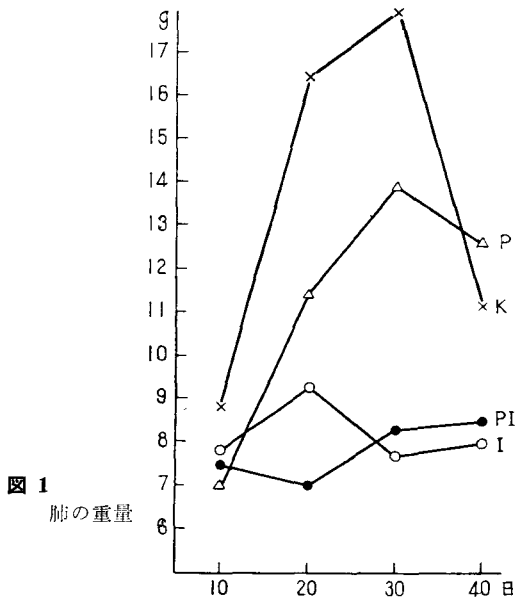


図 1 肺の重量

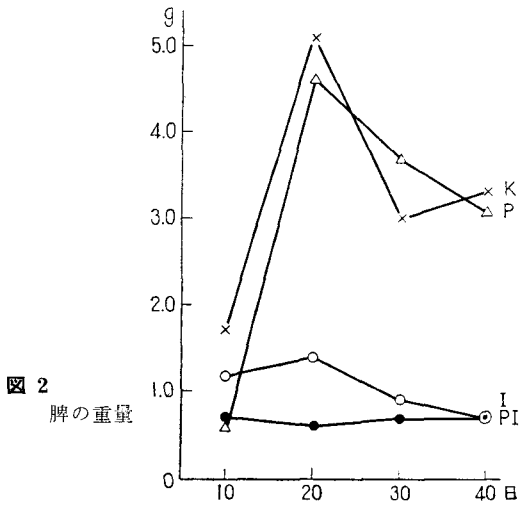


図 2 脾の重量

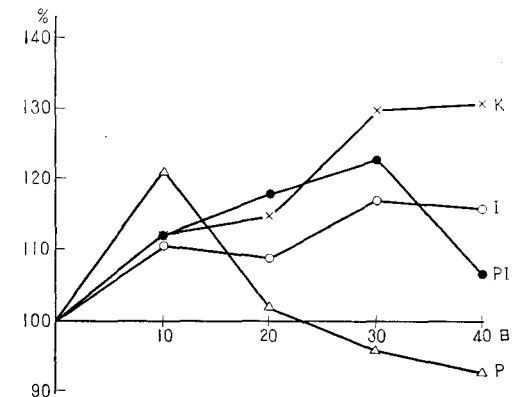


図 3 総蛋白質量の変動

表 9 血清蛋白分画の変動 (g/dl serum)

	前	10日	20日	30日	40日	
P	T.P.	5.08	5.72 (112)	5.98 (118)	6.24 (123)	5.45 (107)
	Al	2.65	3.13 (118)	3.29 (124)	3.38 (127)	3.12 (118)
	α	0.57	0.58 (102)	0.56 (98)	0.76 (133)	0.58 (102)
	β	0.83	1.03 (124)	1.11 (134)	0.88 (106)	0.82 (99)
	γ	1.08	0.98 (91)	1.02 (95)	1.22 (113)	0.94 (87)
I	T.P.	5.16	6.24 (121)	5.28 (102)	4.93 (96)	4.80 (93)
	Al	2.79	3.60 (129)	2.80 (101)	2.25 (81)	2.11 (76)
	α	0.59	0.72 (122)	0.63 (107)	0.68 (115)	0.67 (113)
	β	0.82	1.02 (125)	1.02 (125)	1.01 (123)	1.11 (135)
	γ	0.96	0.90 (94)	0.83 (86)	1.03 (107)	0.92 (96)
I	T.P.	4.96	5.52 (111)	5.40 (109)	5.56 (117)	5.55 (116)
	Al	2.52	3.01 (119)	3.23 (128)	2.78 (110)	3.25 (129)
	α	0.58	0.54 (93)	0.53 (91)	0.66 (114)	0.68 (117)
	β	0.86	0.96 (112)	0.78 (91)	0.92 (107)	0.78 (91)
	γ	1.00	1.05 (105)	0.84 (84)	1.20 (120)	1.05 (105)
K	T.P.	4.78	5.36 (112)	5.52 (115)	6.25 (130)	6.27 (131)
	Al	2.56	3.01 (118)	2.90 (113)	2.72 (106)	2.89 (113)
	α	0.53	0.59 (111)	0.54 (102)	0.61 (115)	0.65 (123)
	β	0.76	0.82 (108)	1.05 (138)	1.18 (155)	1.10 (145)
	γ	1.01	1.04 (103)	1.04 (103)	1.72 (170)	1.63 (161)

() 内は実験前値に対する百分率を示す。

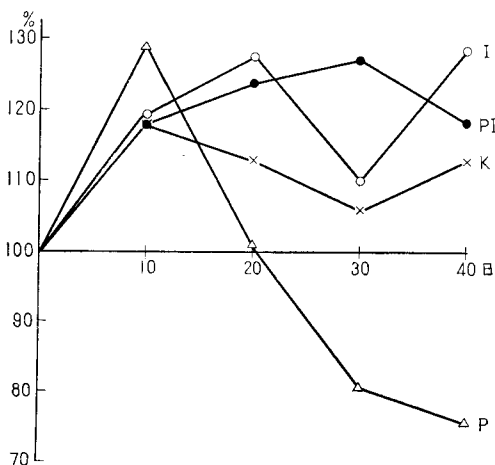


図 4 Albumin の変動

γ -globulin: 図 5 の様に K 群が 20 日以降著しい増量を示すのに反し, P 群, I 群, PI 群は共に著明な増量の抑制或いは減量が注目される。

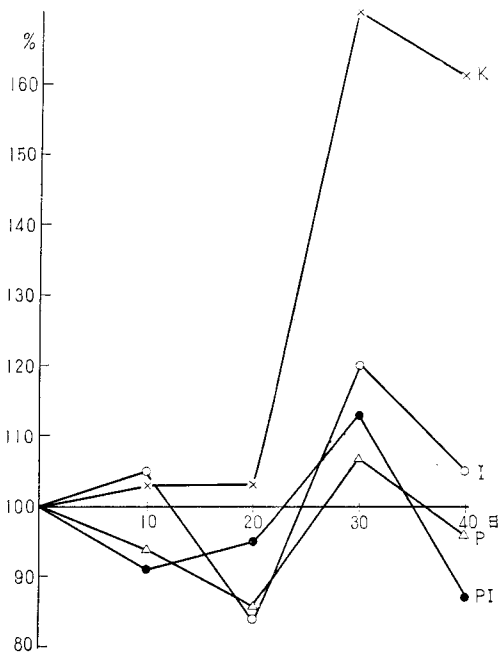


図 5 γ -globulin の変動

組織学的所見

第 1 実験同様表 10 に病変程度を示した。尚臓器は各例肺・脾・肝・腎・副腎を調べたが以下記載のないのは病変を示さなかつたものである。

10 日目所見

PI 群 (No. 225・277)

肺: 胞隔の不規則な肥厚があり小静脈周囲に白血球及び単核細胞が少量出ている。No. 277 は小単核細胞の被包を形成するが典型的結節はない。

脾: 濾胞はよく発達し芽中心の形成がある。脾洞は拡張しないが洞内に白血球が少し出ている。

肝: No. 277 では白血球が類洞に集合している。

副腎: 球状帯は厚い。

P 群 (No. 234・236)

肺: 胞隔が不規則に増殖し, 部分的に単核細胞の集合巣を認める。静脈周囲に類上皮細胞結節が出来始めており, 又動脈周囲のリンパ装置中に小結節形成が認められる。

脾: 濾胞は少し萎縮性であり, 芽中心の発達は一般に著明でないが少量の類上皮細胞の集合巣がみられる。

肝: グリソン鞘に単核細胞浸潤, 類洞に白血球, 単核

表 10 組織の病変程度

PI 群							I 群						
日	No.	肺	脾	肝	腎	副腎	日	No.	肺	脾	肝	腎	副腎
10	225	-	-	-	-	-	10	243	±	+	±	-	-
	227	+	-	+	-	-		244	-	-	±	-	-
20	223	±	-	-	-	-	20	245	±	+	+	-	-
	226	-	±	-	-	-		247	-	-	±	-	-
30	224	-	±	-	-	-	30	246	+	-	-	-	-
	228	±	-	-	-	-		248	+	-	-	-	-
40	229	+	±	-	-	-	40	249	+	-	-	-	-
	230	-	±	-	-	-		250	+	-	-	-	-
	231	+	±	+	-	-		251	+	±	+	-	-
	232	+	±	-	-	-		252	+	+	-	-	-
P 群							K 群						
日	No.	肺	脾	肝	腎	副腎	日	No.	肺	脾	肝	腎	副腎
10	234	+	±	+	-	-	10	255	±	±	±	-	-
	236	+	±	+	-	-		256	±	±	+	-	-
20	233	±	±	±	-	±	20	253	±	±	±	±	+
	235	±	±	±	-	±		254	±	±	±	+	+
	239	±	±	±	±	±		262	±	±	±	+	+
	241	±	±	±	±	±		30	257	±	±	±	±
30	238	±	±	±	±	-	258		±	±	±	±	±
	240	±	±	±	±	-	40	259	±	±	±	±	-
40	237	±	±	±	±	-		260	±	±	±	±	-
	242	±	±	±	±	-		261	±	±	±	±	-

細胞の出現，星細胞の活性化を認める。

副腎：球状帯厚く束状帯薄い。

I 群 (No. 243・244)

肺：胞隔に単核細胞の滲出している例があるが肥厚は殆んど見られない。肋膜下，静脈周囲，気管支周囲に単核細胞の集合巣を認める例がある。

脾：No. 243 のみ脾洞は若干拡張気味で洞内に単核細胞が少し増量し，又類上皮細胞の集団が芽中心の境にごく少量認められる。

肝：グリソン鞘に単核細胞浸潤，類洞に白血球，単核細胞がごく少量認められる。星細胞の膨化が若干目立つている。

副腎：球状帯は密であるが薄い。

K 群 (No. 255・256)

肺：主として静脈周囲に結節形成がある。之は類上皮細胞性結節もあるが類リンパ球結節が多い。

脾：濾胞は拡大し類上皮細胞結節が一部に出来ている。脾洞は少し拡張気味で洞内に白血球を入れる。

肝：所々に円形の類上皮細胞結節，巨細胞も出来ている。結節に白血球の参与が一般に多い。

20 日目所見：

PI 群 (No. 223・226)

肺：不規則な胞隔肥厚，若干単核細胞が出ているが数は少なく大単核細胞が肺胞内にくらげ落ちている。

脾：濾胞は一部のものは萎縮しているが，一部は拡大し脾髄との区別が不明になっている。結節性病変は認め難い。

P 群 (No. 233・235・239・241)

肺：結節が多発し，殆んど類上皮細胞からなる。比較的大きな結節の中心には壊死が認められる。結節の融合傾向があり，広い無気肺も認められる。肺胞内に類上皮細胞及び剝離細胞が落ちている。

脾：濾胞は拡大しその大部分を類上皮細胞の集団が占めている。脾髄にも類上皮細胞の増殖像が見られ、脾洞を圧迫している。壊死は殆んどない。

肝：類上皮細胞結節が多発し、大小様々であるが特に小型のものが多い。壊死はない。

腎：間質に単核細胞浸潤が少し数箇所にある。

副腎：球状帯厚く束状帯の様な典型的配列をなし網状帯に結節病変がある。毛細管内に単核細胞が多量に認められる。

I 群 (No. 245・247)

肺：静脈周囲に少量の単核細胞性被包があるにすぎない。

脾：濾胞は慢性に拡がり、類上皮細胞の小単位が濾胞の周辺に出来かけている。脾洞は拡張傾向を示す。

肝：グリソン鞘に単核細胞が少し増えている。類洞に単核細胞多く小結節の形をとるものもあるがごく少ない。又白血球が多い。

K 群 (No. 253・254・262)

肺：類上皮細胞結節が多発し周辺にはリンパ球層も出来かけており、壊死の初期像を呈し巨細胞の形成されているものもある。一般に滲出傾向は大きく肺胞内に類上皮細胞や大滲出細胞が出ている。このように病巣は広範囲にわたっている。

脾：無数の類上皮細胞結節が多発している。結節は浸潤性で境界不鮮明、脾洞は狭くなり、洞内にも結節が充満している。又単核細胞が、開いている洞内に多く見られる。

肝：無数の結節の小単位を認め、典型的巨細胞も混える。結節は浸潤性で境界不鮮明、壊死は著明でない。類洞内に単核細胞及び白血球が多い。

腎：皮質に類上皮細胞結節が散発しており、その分化は進んでいる。

副腎：球状帯は密で、束状帯に単核細胞の集合、類上皮細胞様の細胞集団があり、明らかに結節を形成するものもある。

30 日目所見

PI 群 (No. 224・228)

肺：肺胞内に剝離上皮、単核細胞が少量認められ、静脈周囲に小単核細胞の不十分な被包が形成されている程度にすぎない。

脾：濾胞は幾分萎縮性、脾髄は増殖し脾洞拡張し洞内に単核細胞がある。

P 群 (No. 238・240)

肺：類上皮細胞成分が広汎に胞隔壁を浸潤性に増殖している。その他典型的結節もあり、これは中心壊死を示

す。剝離上皮、大滲出細胞が肺胞内に多量に出ている所もある。

脾：濾胞はごく一部にしか残っていないで至る所が類上皮細胞で占められる。脾髄にも大型細胞が増殖し又脾洞は狭い。壊死はない。

肝：成熟した類上皮細胞が間質を作っているかの様に連り合つて肝小葉を分断している。つまり結節として認めるよりは浸潤性に増殖していると見る方が近い。類洞内には単核細胞が非常に多い。壊死は殆んどない。

腎：皮質の比較的深い部分、又髓質内にも大きい皮細胞結節があり、中心壊死を起しているものもある。

副腎：球状帯は厚く、束状帯も密になつているが、網状帯に変性をおこしている部分を見る。

I 群 (No. 246・248)

肺：充血が強く、単核細胞の小集団が部分的にみられ、静脈周囲にリンパ球小結節の認められるものもある。肺胞内に単核細胞、大滲出細胞が多数ある。

脾：濾胞はよく発達し、芽中心が存在する。

肝：充血のみ。

K 群 (No. 257・258)

肺：大型の類上皮細胞結節が多数出来ている。壊死軟化を認めるものもある。しかし融合傾向は少ない。

脾：濾胞周辺に類上皮細胞が増殖し、結節として認められる。壊死が起りかけているが少ない。脾髄にも類上皮細胞結節が認められる。脾洞には単核細胞が非常に増量している。

肝：多量の成熟した結節成分が種々の大きさで存在している。

腎：類上皮細胞結節は非常に大きくなり皮質の浅い所にある。広大な壊死に陥る。

副腎：ごく小さい結節が出来ている。単核細胞が集り白血球が少し入り込んでいる。一部類上皮細胞の性格をもつ。

40 日目所見

PI 群 (No. 229・230・231・232)

肺：限局性に繁殖炎の像がある。一部不規則の胞隔壁厚、肺胞内に大滲出細胞、剝離上皮が落ちていたりするものも認めるが、ごく部分的な変化にすぎず又 No. 230 には全く変化を認めない。

脾：濾胞は少し萎縮し、脾髄は若干増殖しているが典型的結節はない。

肝：No. 231 のみに類洞に単核細胞が集つているのを見るのみ。

P 群 (No. 237・242)

肺：病変は幾分限局性傾向を帯び円形にかたまりつつ

ある。広大な壊死を認めるが、リンパ球被包は著明でない。肺胞内に多量の単核細胞がある。

脾：濾胞は限局性のリンパ球集合として部分的に残っているにすぎず、脾組織の殆んどが類上皮細胞により占められ、脾洞は狭く壊死巣は大きい。

肝：密な類上皮細胞結節が肝組織を浸食して大部分を置き換えている。類洞に単核細胞が沢山存在する。

腎：皮質に多数の類上皮細胞結節が出現し中心壊死をおこしている。

副腎：球状帯は増殖傾向を示している。

I 群 (No. 249・250・251・252)

肺：不規則な胞隔肥厚が単核細胞の集団として残っている。静脈周囲にリンパ球の浸潤を認めるものもある。

脾：濾胞の発達よく芽中心を認め、脾髄は少し増殖し、脾洞内に単核細胞がみられる。No. 251 では類上皮細胞が濾胞に残り、脾髄にも集まっている。

肝：No. 251 のみにグリソン鞘に単核細胞の小集団が残っている。

K 群 (No. 259・260・261)

肺：胞隔肥厚が見られるが、類上皮細胞結節は小さくなつており壊死を認めない。静脈周囲或いは胞隔にリンパ球結節が多数認められる。

脾：濾胞の新生像が見られるが一部には類上皮細胞巣が残っている。壊死も存在する。脾髄にはリンパ球浸潤が著明で、又 No. 260 脾髄には類上皮細胞巣が結節として存在している。脾洞は幾分狭くなっている。

肝：大結節はないが類上皮細胞結節は多発しており、巨細胞も多量に中に認められる。類洞には単核細胞が多い。

腎：類上皮細胞結節が被膜下に又は楔形に深い所まで存在し、壊死巣を作っている。

小 括

以上の成績を小括すれば

- 1) 結核家兔にプレドニンの注射は著明な体重減少を示す。しかし INH 治療は若干この減少を阻止する。
- 2) 「ツ」反応性の出現、及び増強を P は著明に抑制する。
- 3) 沈降素の出現も同様に P によつて抑制せられる。
- 4) 肺・脾の生菌数を見ると、P 単用群は対照非治療群より多量に認められ、又 INH 治療群は最も少なく、PI 併用治療群がほぼ之に近い値を示す。
- 5) 血清蛋白量を見ると、先ずアルブミンでは K、P 群の減少が目立つが、I、PI 群では増量する。γ グロブリンは K 群が著しい増量を示すのに対し、他の 3 群は

著明な増量の抑制或いは減量が注目せられる。

6) 40 日迄の組織病変の経過を眺めると

a) 対照非治療群：肺では 10 日目既に類リンパ球結節が作られ、20 日で類上皮細胞結節と進展、又一方滲出炎も見られて来る。30 日で更に結節は大きさを増し、壊死傾向が著明となり、40 日では之が比較的限局化する。脾も 10 日から多量の類上皮細胞結節が見られ、30 日から壊死の発生があり、40 日では濾胞の新生が起る。肝の病変も大体脾に類した増悪像を示す。腎には 30 日以降壊死巣を伴つた結節を見せる。副腎にも 30 日目著明な結節の形成を認めた。

b) INH 治療群：肺では 30 日目リンパ球小結節を認め、之が 40 日目不規則な胞隔肥厚として残っているにすぎない。脾では 40 日目始めて類上皮細胞結節を認めた。20 日目の肝を除き、肝・腎・副腎には全期を通じ病変を見ない。

c) PI 併用治療群：肺では 30 日目単核細胞の少量の滲出が見られ、40 日ではごく一部の例に繁殖炎性病変を認めるにすぎない。脾・肝・腎・副腎には全期を通じ病変を認めない。

d) P 単用群：肺の病変経過は大体 K 群に類似するが、この群では特に類上皮細胞の浸潤性増殖像が著明なこと、繁殖炎傾向の強いことが目立っている。尚脾・肝・腎の病変にも K 群との類似性を認めるが、注目されることは病変発現の時期が若干 P 群では遅れていることである。しかし 30 日では追いついてしまう。又この群では副腎には結核性病変を殆んど認めえなかつた。

以上のように、K 群と P 群、又 I 群と PI 群とは夫々或る程度類似した所見を呈するが、しかし各々の群にはたしかに夫々の特徴がうかがわれることがわかつた。

総括及び考按

以上の成績を総括しながら、結核症に対する副腎皮質ホルモンと抗結核剤併用療法の作用機序について若干の考按を加えてみよう。

先ず当初、このホルモンは特殊の作用を持つており、一般感染症特に結核には禁忌とされ、結核症には特に病巣の拡大を来すものとしてその使用は全く考えられなかつた²⁰⁾。更に臨床的に、紅斑性狼瘡、リウマチス、停止性結核症に本製剤を用うることによつて、結核病変の出現、悪化を見たとの報告も多数認められる^{21)~23)}。

他方においてしかし、実験的には抗結核剤との併用が好結果を来すとの報告^{12)~16)}もあり、又臨床的には併用治療の好成績を述べた多数の報告^{17)~23)}が提出せられ、

使用の禁忌が唱えられた副腎皮質ホルモンは再び時代の脚光をあびて来た感がある。五味²⁴⁾は抗結核剤の効果を増強するとしてその使用を強調している。

以上の様な報告は、その殆んどが臨床的な治験成績にすぎず、又その対象となつた症例も一般に少ないものである。実際には、抗結核剤と副腎皮質ホルモン製剤との併用治療は、本邦においては勿論世界各地でも、必ずしも一般に受け入れられた治療法とは考え難い現状である。前述の如く Trudeau の報告⁴⁾でもその効果を疑っている位である。

そこでこの治療法の可否を検討し、もしその効果が認められて之を一般化するためには、何を以て基礎的な知識が必要であり、殊にこの併用療法的作用機序を知っておかなければならないわけである。

先ず最初にコーチゾン系薬剤を実験的結核症に用いた報告を見ると、動物種による差が確認出来る。コーチゾンによつて結核症が悪化したとの報告或いは特別有害には働かなかつた報告と様々の成績を通覧してみると、一般に兎、白鼠、マウスにおいては有害に働いた報告が多く、之に対し、モルモットでは著しい害を認めない報告が多く認められる。この原因となる第1の因子は、動物種のコーチゾンに対する感受性ではないかと考えられる。Long²⁵⁾は、人間、猿、モルモットはコーチゾン毒性試験の抵抗性が強く、兎、白鼠、マウスは抵抗性が弱いことを報告している。つまりコーチゾンに抵抗性の強い動物種には結核症の悪化が認め難いことと一致する。しかも興味あることは従来、白鼠、マウスは典型的な結核病変を示さず、「ツ」に無反応性動物であり、又兎においては典型的な「ツ」アレルギーが成立しないと考えられていたことで、コーチゾンは之ら結核アレルギーに不感受性動物を感受性動物に変える性質があるようにも考えられる。このような所から考えると、終局に人体の結核症を対象にする基礎実験には、兎よりもモルモットの使用がより適正かも知れない。今日兎、マウスは結核非感受性動物とは云えなくなつたが、何れにせよコーチゾン抵抗性が結核感受性と関連性があることは興味ある事実である。今回の著者の成績で、結核感染後の体重の変動を見ると、結核感受性動物と目されるモルモットにおいてはプレドニソロン使用で体重減少が見られず、人型菌には抵抗性の強い兎では著明な減少が認められた。之は上記の問題に一つの証明を与える成績でもあろう。又BCG接種実験で橋本²⁾はプレドニソロンによる家兎の体重減少を認めている。とにかく結核症に対する自然抵抗性が、副腎皮質ホルモンによつて変化を来すとも考えうる成績は結核症の進展が生体内の代謝機構に密接に関

係していることを教え、更に自然抵抗性の本態の理解にも役立つ成績であろうと考えられる。

ここで今回の併用治療成績を判断すると、モルモット、家兎の何れにも通ずるのは、化学療法の効果はそれだけで充分高かつたと云うことである。したがつて、SM 或いは INH のみで病変の発生は著しく抑制せられたために、それに併用したプレドニソロンの効果は目立たなくなつてしまつている。しかし、モルモット、家兎の何れにおいても組織病変の上からはたしかに化学療法単用群より僅少ですんでゐる。殊に実験最終段階においては少数の単球結節、或いはリンパ球結節が血管周囲に残つてにすぎず、その点類上皮細胞成分を残す化学療法単用群より治癒への近道を辿つてゐると考えてよい成績であらう。殊にモルモットにおいては、この動物種は主病変を脾に起すと考えられているが、その脾内菌量が特に著明に少ないことが注目せられる。又両種動物共、肝・腎・副腎の病変は実験経過中、或いは実験終了時病変の発生が著明に抑制せられている事実を認めることが出来た。又実験経過中、アレルギー病変と考えられる肺における、血管を中心とした肺胞内滲出現象、脾における脾洞内大単核細胞の出現、肝における類洞内単核球及び多形核球の多量出現が、併用群では特に抑制せられてゐる事も特異な成績であつた。

この様な成績を側面から眺めて見よう。先ず併用治療例のアレルギー性を見ると、併用治療例では「ツ」アレルギーが著明に抑制せられていることが第一に確認出来る。つまり「ツ」成分に対する感受性が低下している。この事実は生体内に起る管の結核アレルギー現象の発生に対しても鈍感である証拠である。勿論之は化学療法剤と併用したプレドニソロンの作用であつて、プレドニソロンがこのような抗「ツ」作用を呈する機序には、局所的な反応発現そのものに対する抑制作用が考えられるが、更に著者のように感染前から本剤を使用した場合には、「ツ」抗体の生成を強く抑制する作用も加わつてゐることを認めうる。今回の成績でプレドニソロン使用群が何れも著明な γ グロブリンの減量或いは増量の抑制が認められる事実が之を証明する。

ここで血清蛋白から更に血清抗体に関する問題を取り上げてみよう。既に Seibert & Nelson²⁶⁾は結核感染によつて家兎では血清グロブリンの増量と血清アルブミンの減少を報告し、Hudgins²⁷⁾はBCG接種で γ グロブリンの増量と同アルブミンの減量を認め、又当研究室の数多くの報告²⁸⁾も之に一致している。一方コーチゾンを使用した場合には、血清蛋白の変動を見ないとの報告²⁹⁾³⁰⁾もあるが、Hoch-Ligeti & Irvine³¹⁾は白鼠で経

蛋白の増量, Snell & Nicol³²⁾はモルモットで γ グロブリンの減量, Schultz ら³³⁾は結核の hydrocortisone 治療で β の増量とアルブミンの減量, 総蛋白の増量, γ の若干の減量を認めている。一方橋本²⁾は BCG 接種動物に毒力菌感染を行い、之にプレドニソロン注射を続けると、対照群に比し、 γ の著しい減量と、若干のアルブミンの減量, β の増量を認めている。

このようにコーチゾン系薬剤が血清 γ グロブリン量を減少させるのは今回の著者の成績だけではないようである。当研究室の抗「ツ」抗体が血清 γ グロブリンに存在するとの証明³⁴⁾にもわかる通り、例えば血清抗体価は今回の成績でも、プレドニソロン使用例ではたしかに低い。ここにもコーチゾン使用が抗アレルギー性を発揮しう原因が考えられてよい証拠があると思われる。

次にこのような血清抗体産生障碍の成績は免疫抗体の問題とは関係がないと思われる。と云うのは血清蛋白内には抗菌性物質を今迄に発見されてはいない。著者も抗「ツ」抗体そのものは、そのままの形では免疫抗体にはなりえないと信じている。従つてプレドニソロン注射は免疫抗体産生とは直接のつながりを持たないと考えた。Solotorovsky³⁵⁾のマウスを用いた結核実験でコーチゾンが免疫作用を失わしめることを述べている報告も見られはするが従来のプレドニソロン使用による結核の悪化の原因は、このような免疫抗体との関連性とは離れた面から考按すべきものであろう。

さて臨床的には、結核患者にプレドニソロンの使用が自覚症を早急にしかも大巾に寛解するとの多くの報告に接するが、この原因を考えてみると、先ず実験的に Leahy & Morgan³⁶⁾は「ツ」蛋白による結核細胞の障碍性がコーチゾンによつて抑制されることを報告している事実が思い当たる。結核患者の体内においては、当然この様な「ツ」過敏現象が種々の症状発生に働いていることは推察に難くない。従つて患者には大きな苦痛となる自覚症はアレルギーに随伴した症状であつて、これが本ホルモンによつて著明に抑制されるのであると考えてよいと思われる。なお、併用治療の場合には、抗結核剤自体にも或程度の抗アレルギー作用があることも事実である。化学療法が陽性アレルギー発来以前に「ツ」反応性を著明に減弱させる事実はよく知られているし、又実験的には「ツ」陽性動物の培養組織の「ツ」に対する感受性を抗結核剤が著しく抑制することも報告³⁷⁾せられている。このように、「ツ」アレルギーの抑制は、結核治療に良い影響を与えると考えてよいようであり、ここに本併用療法が急性アレルギー性結核症に良く奏効する所以があると考えられる。

次に今回の実験でプレドニソロンを単用した群の病変を参考にしつつ、本ホルモンの結核症に対する作用機序を眺めてみよう。

先ず何故にコーチゾンが結核症に禁忌であると考えられたかを見ると、炎症反応として見られる筈の、肉芽組織の形成・同細胞の活性化・線維芽細胞による修復と云つた現象が何れも抑制される¹⁴⁾³⁸⁾³⁹⁾。従つて病変が限局されずに拡がってしまうし、又菌量を多くする結果にもなるわけで、之が結核症を悪化させる最大の原因と考えられる。但しこの食細胞に対するコーチゾンの作用は Lurie⁴⁰⁾も又 Gell & Hinde⁴¹⁾も否定している。橋本²⁾の BCG 免疫兎に毒力菌感染実験成績或いは今回のプレドニソロン単用群の感染初期に菌量が対照群より比較的少なくすんだ事実から考えて、食細胞の活性化に対する本ホルモンの抑制作用は当をえていないのではないかと考えられる。

次に線維の問題であるが、これを今回の動物実験成績から判断するのは不都合であるかも知れない。動物の結核症が人間のそれと異なる所は、第1にこの線維の問題であつて、動物の結核症には線維形成の事実が殆んど見られないのが通例であると一般に考えられているからである。しかし実験的に肋膜結核を惹起させると立派に結合織性癒着が認められる。線維素の析出もたしかに認めることが出来る。しかし線維芽細胞の活動は弱いことはたしかである。又動物では人体に見るような強い滲出型結核症は普通の方法では惹起しえない。一方 Pinner⁴²⁾は線維形成に一番よく働く病変は、増殖型ではなくして滲出型結核症であると述べている。このように動物結核に線維形成が弱いのは結核性病変の性質に関係していると考えてよい。このように動物実験の成績では線維そのものの観察は不十分ではあるが、もし本ホルモンが線維の形成を著明に障碍するとの先人の成績をそのまま受取るとすれば、近時多く認められるようになった硬化性結核症殊に線維乾酪型結核症には絶好の治療法であるわけであるし、又所謂重症肺結核と呼ばれる両側性の空洞性病変——之は多くは上葉に見られしかも線維化が一般に強いものである——に著効を示す筈である。又線維形成に関連した病変としては肋膜の癒着性病変がある。線維素の析出を抗アレルギー性によつて抑制し、更に線維芽細胞の活動を止めることによつて癒着を防止する。事実当研究室で新沼⁴³⁾はプレドニソロンを実験的肋膜結核症に用い著効を認めている。ここにもこの併用療法の応用範囲が広がっていると考えられる。

次に今回の成績でプレドニソロン使用群の結核病変の最も大きな特徴の1つは病変の成熟過程の強い抑制の事実で

ある。結節の形成過程を見ると単核細胞結節が、先ず多くは小血管周囲に作られ、その後その結節の中に類上皮細胞が出現して来るのであるが、プレドニンはこの単核性細胞から類上皮細胞に変る過程を著明に抑制することが認められた。もつともこの様な成績は且て Lurie⁴⁴⁾が報告している。彼は以前より類上皮細胞への分化は、単核細胞が結核菌を貪食し、その菌体成分が刺激となつて起るものと考えている。それで副腎皮質ホルモンが菌の増殖を自由にし、食細胞の作用を抑制する為に類上皮細胞形成の刺激に乏しいのであろうと考えている。しかし抗アレルギー剤を結核症に用いた橋本⁴⁵⁾によれば、このような類上皮細胞性分化の抑制現象は必ずしもプレドニソロンに特異なものではなく、結核菌の増殖を推進する作用を持つてはいない他の抗アレルギー剤使用例においても、やはり類上皮細胞性分化は抑制される事実を認めている。従つて Lurie のように菌に対するホルモンの作用を原因と考えるよりも、やはり著者は抗アレルギー性を原因とする方が適當ではないかと考えたい。類上皮細胞の形成には菌体成分の参与が必要かも知れないが、決してそれだけでは充分ではない。武田病理教室の永年の研究⁴⁶⁾更には当研究室の成績⁴⁷⁾でも、類上皮細胞は結核初感染動物では早くも 10 日目以降に認められるものであるが、免疫動物に再感染した場合には非常に早期に、例えば 3 日以内にも出現する。之は結核結節の形成にも関係する事実であるが、類上皮細胞にしる結節にしる、必ずしも結核菌に特異なものではなく、異物によつて出来る異物結節にも類上皮細胞は発現する。但し感作と云う前提を設けた場合は、より早期にしかもより典型的なものが出来上る。このように考えると、類上皮細胞性分化或いは結核結節の成熟と云う事実は全て結核アレルギー現象に連るものであることが肯ずかれるのである。従つて今回のプレドニソロンの作用は抗アレルギー性として病変の上に現われたものとするのである。

更に今回のプレドニソロン使用群の病変のもう一つの特徴は、単核球或いは類上皮細胞の浸潤性増殖病変と云うことである。Lurie⁴⁰⁾はコーチゾンを使用すると、結節は多いが、大きさは小さいことを認めている。たしかに結節の形態を取つたものは少なく、肺で云えば胞隔肥厚の形で病変がのびて行く傾向が強い。従つて肉眼的には余り病変は進展しているように見えない。つまり増殖型病変が一見滲出型に変つたかにも見える変化である。このような成績はひいては乾酪壊死巣の形成の弱いことにも連る。と云うのは、結節内に乾酪巣の出現の為には、たしかに結節に或る程度の大きさを必要とする。プレドニソロン使用によつて、結節の成熟、それに大きさ

の制限を受けると、乾酪巣は出来難くなるものと判断してよいであろう。松原⁴⁸⁾も乾酪巣形成の抑制を認めているが、之はこの理由によると思われる。

とにかく病変の成熟の抑制、浸潤性病変の発生は、結核病変の所謂 consolidation の防止に働いていると考えられる。その点 Lurie⁴⁴⁾の病変孤立化と云う考えには著者は反対である。彼はコーチゾン使用例の結節には、静脈内に入れた色素が到達しないことで結論しているのであるが、それは単なるコーチゾンの血管透過性の抑制現象に他ならない。結核病変の方から見れば、病変の孤立化を障碍していると見た方が適當ではないだろうか。殊に前述の線維形成障碍が之に拍車をかけているとも考えられよう。殊に類上皮細胞性分化の抑制はひいては特異肉芽形成障碍に相当し、更に非特異肉芽もたしかに不充分にしか出来ないことになるわけである。

さてこのような病変の consolidation の防止は、一番に抗菌性体液因子の作用更には抗結核剤の作用をより効果的にさせてくれるわけである。ここに本併用治療の作用機序の根本があると信ずる。又一面この意味では近時その使用が盛んに呼ばれて来た「ツ」—抗結核剤併用療法との連りを教えてくれる。プレドニソロン併用療法が非特異的脱感作療法とすれば、「ツ」併用療法は特異的脱感作療法に相当し、何れも「ツ」アレルギーの減弱を意図したものであるが、その作用機序は今回の著者の場合同様病巣への抗体成分の豊富な導入にあると述べられている⁴⁹⁾。このような脱感作療法は、特異的にしる非特異的にしる今後の結核治療に強い光りを投げ与えるものと考えられる。とにかく抗「ツ」アレルギーを目的とした治療法が、ほぼ同一の時期に叫ばれて来たことは、且て Rössle⁵⁰⁾が「結核症こそはアレルギー感染の典型である。」と述べた言葉を両確認する大きな証査になるであろう。

以上著者は今回の実験成績から、プレドニソロン—抗結核剤併用治療の有効性、更にその作用機序について考按したが、コーチゾン製剤に耐用量の高い人体の結核症、殊に滲出型は勿論、重症肺結核には特にすぐれた効用を発揮することを切に信じてやまないものである。

結 論

従来禁忌とされていたコーチゾン製剤の結核症への使用が、観点をかえて抗結核剤との併用治療として臨床的には種々の反対にもかかわらず一部に好成績をあげている事実にかんがみ、実験的に起した結核症によつてその作用機序を詳細に検討し、今後のこの種治療の資とせんと考え次の様な実験群を作り、その成績を比較した。

- a) プレドニソロン—抗結核剤併用群
- b) プレドニソロン単用群
- c) 抗結核剤単用群
- d) 非治療群

動物はモルモットと家兎を使用し、プレドニソロン（Pと略）は感染前1週間前より、実験終了迄連日注射した。感染にはモルモットに人型、家兎には牛型毒力結核菌を用いた。抗結核剤としてはモルモットにSMを、家兎にはINHを用いた。実験はモルモットは感染後4週迄、家兎は40日迄観察した。

1) Pの連続注射はモルモットには体重の減少を来さず、家兎は若干著明な体重減少を示した。

2) Pは著明に「ツ」皮膚反応性の出現に阻害的に働いた。家兎では沈降素の出現を抑制した。又血清γグロブリンの減量を起す。

3) 臓器内菌量を見ると、モルモットでは併用治療群が抗結核剤単用群より少なく、又P単用群も対照非治療群と差が見られない。又家兎ではPの単用で非治療群より増量しているが、併用群では抗結核剤単用群と差が少ない。

4) 臓器病変を組織学的にみると、モルモットでも家兎でも、先ずPの単用は結節病変の成熟を抑制する。殊に単核細胞から類上皮細胞への分化を特に著明に障害する。又病巣は浸潤性増殖をとる傾向が強い。P併用群においても病変の成熟過程の障害が認められ、之が病変の早期吸収をうながし、実験後期では抗結核剤単用群よりたしかに良い結果を示した。

5) 以上の成績から、P—抗結核剤併用治療の臨床的応用価値を強調し、又その作用機序について考案を行い、本製剤の有する抗アレルギー性及び病変の成熟過程阻害が最も大きな作用であろうと考えた。

(稿を終るに臨み、本研究遂行に種々の便宜を計られた国立療養所旭川病院小野院長及び同医局員諸兄に謝意を表します。)

引用文献

- 1) 森川和雄・他：日結第10回北海道地方会総会発表(昭34, 11).
- 2) 橋本徹二：結核の研究, 9, 69; 10, 54 (1958).
- 3) Amer. Trudeau Soc.: Am. Rev. Tuberc., 66, 254, 257 (1952).
- 4) Am. Trudeau Soc.: Am. Rev. Tuberc., 76, 708 (1957).
- 5) 小林豊司：結核の研究, 11, 109 (1959).
- 6) Thorn, G. W. et al.: New England J. Med., 248, 232 (1953).
- 7) King, E. Q. et al.: J. A. M. A.: 147, 238 (1951).
- 8) Popp, C. G. et al.: Ibid., 147, 241 (1951).
- 9) Fred, L. et al.: Ibid., 147, 242 (1951).
- 10) 児玉：臨床内視科, 8, 447 (昭28).
- 11) 早瀬正二・他：日本臨床, 14, 152 (昭31).
- 12) Bloch, R. G. et al.: J. Lab. & Clin. Med., 38, 133 (1951).
- 13) Bacos, J. M. & Smith, D. T.: Am. Rev. Tuberc., 67, 201 (1953).
- 14) Spain, D. M. & Molomut, N.: Am. Rev. Tuberc., 62, 337 (1950).
- 15) Batten, J. C.: McCune, R. M., Jr.: Brit. J. Exp. Path., 38, 424 (1957).
- 16) Choremis, C. et al.: Am. Rev. Tuberc., 76, 263 (1957).
- 17) Harris, L.: Brit. J. Tuberc., 51, 98 (1957).
- 18) Lavers, K. W. & Roberts, J. C.: Tubercle, Lond., 40, 173 (1959).
- 19) Paley, S. S. et al.: Am. Rev. Tuberc., 79, 307 (1959).
- 20) Houghton, L. E.: Lancet, 1, 595 (1954).
- 21) 藤本安男・他：呼吸器診療, 14, 715 (1959).
- 22) 小田 稔・他：呼吸器診療, 14, 81 (1959).
- 23) 三野原愛道・他：日結, 18, 182 (1959).
- 24) 五味二郎：最新医学, 7, 1006 (1952).
- 25) Long, D. A.: Int. Arch. Allergy, 6, 337 (1955).
- 26) Seibert, F. B. & Nelson, J. W.: Am. Rev. Tuberc., 47, 66 (1943).
- 27) Hudgins, P. C. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 92, 75 (1956).
- 28) Morikawa, K.: Acta Path. Jap., 9,
- 29) Wang, C. I. et al.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., 15, 1308 (1955).
- 30) Bossak, E. T. et al.: Ibid., 16, 613 (1956).
- 31) Hoch-Ligeti, C. & Irvine, K.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 87, 324 (1954).
- 32) Snell, R. S. & Nicol, T.: Nature, 177, 578 (1956).
- 33) Schultz, R. L. & Okawaki, M. S.: J. Lab. & Clin. Med., 51, 580 (1958).
- 34) 萩原昭男：結核の研究, 9, 76 (1958); 11, 96 (1959).
- 35) Solotorovsky, M. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 76, 286 (1951).
- 36) Leahy, R. H. & Morgan, H. R.: J. Exp. Med., 96, 549 (1952).
- 37) 藤巻茂夫・他：日病誌 42, (地) 292 (1953); 43 (総) 416 (地) 332 (1954).
- 38) Kass, E. H. & Finland, M.: New England J. Med., 244, 464 (1951).
- 39) Ebert, R. H.: Am. Rev. Tuberc., 65, 64 (1952).
- 40) Lurie, M. B. et al.: Science, 113, 234 (1951).
- 41) Gell, P. G. H. & Hinde, I. T.: Brit. J. Exp. Path., 34, 273 (1953).
- 42) Pinner, M.: Pulmonary tuberculosis in the

- adult, p. 40, C.C. Thomas, Springfield (1952).
 43) 新沼奎彦: 未発表
 44) Lurie, M. B. & Zappasodi, P.: Ciba Found. Symposium on Exp. Tuberc., p. 246; J. & A. Churchill Ltd., London (1955).
 45) 橋本徹二・森川和雄: 呼吸器診療, 13, 707(1958).
 46) 武田勝男: アレルギーと結核, 東西医学社, 東京 (昭 23).
 47) 堀尾行彦: 結核の研究, 2, 121 (1955).
 48) 松原恒雄: 結核, 31, 461 (昭 31).
 49) 若井喜久哉: 札幌医誌, 9, 30 (1956).
 50) Rössle, R.: Wien. Klin. Wschr. 45, 609(1932).

写 真 説 明

- Fig. 1~Fig. 4 結核感染モルモット, 感染後 4 週の脾, ヘマトキシリン-エオジン染色
 Fig. 1. No. 41: 無処置対照群, 広大な壊死巣を持つ大結節を認める。
 Fig. 2. No. 80: プレドニン使用群, リンパ球浸潤巣中に小結節が多発している。
 Fig. 3. No. 43: SM 治療群, やや大きな結節と少量の中心壊死を認める。
 Fig. 4. No. 58: SM-プレドニン併用治療群, リンパ濾胞に小結節を少数認めるにすぎない。
 Fig. 5~Fig. 8 結核感染家兎, 感染後 30 日の肺, ヘマトキシリン-エオジン染色。
 Fig. 5. No. 257: 無処置対照群, 乾酪壊死巣を有する大結節形成により無気肺像著明。
 Fig. 6. No. 238: プレドニン使用群, 結節には類上皮細胞分化の遅延と少量の壊死巣を認める。
 Fig. 7. No. 248: INH 治療群, 類上皮細胞成分を有する小結節が少量認められる。
 Fig. 8. No. 288: INH-プレドニン併用治療群, 血管周囲に小さなリンパ球結節を認めるにすぎない。

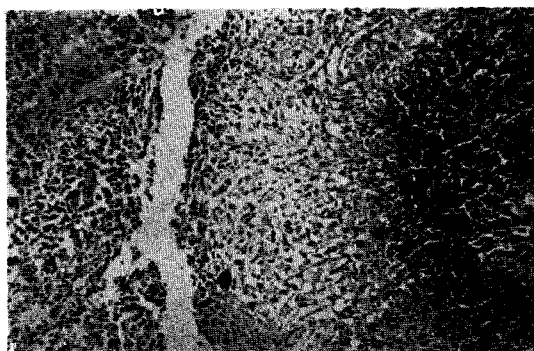


Fig. 1

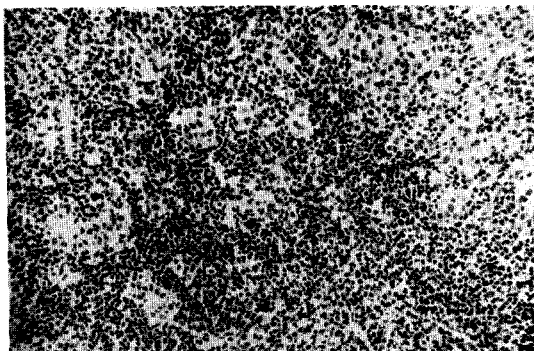


Fig. 2

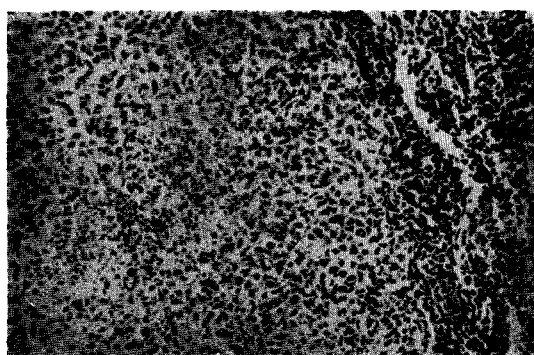


Fig. 3

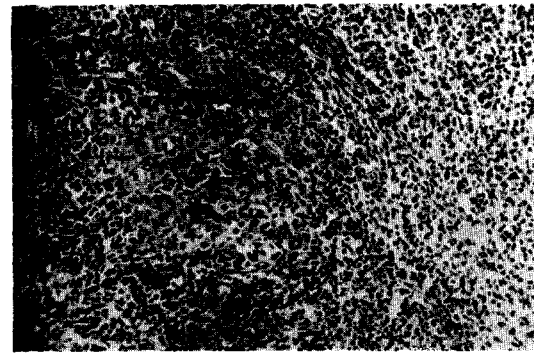


Fig. 4



Fig. 5

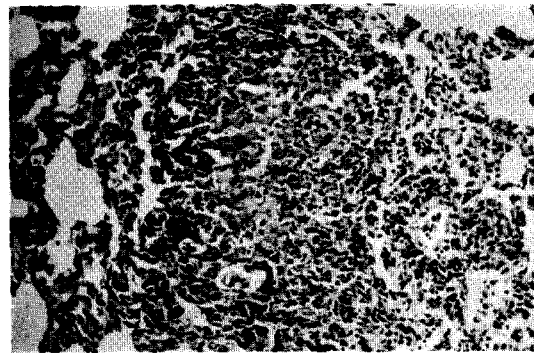


Fig. 6

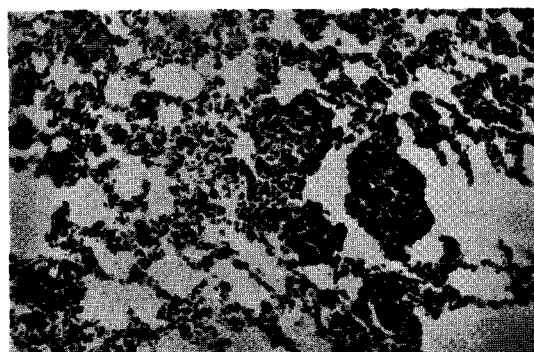


Fig. 7

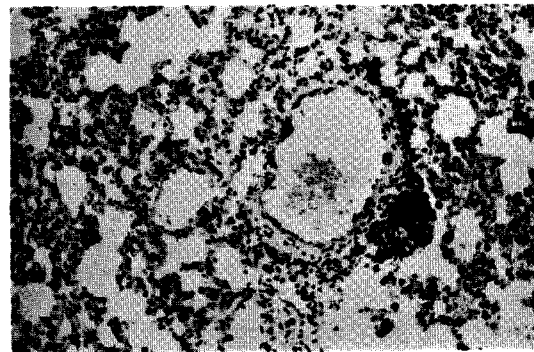


Fig. 8