副腎皮質ホルモンと炎症細胞反応

第4篇 Arthus 現象に及ぼす cortisone の影響

関西医科大学第一病理学教室

青 木 カ ズ ノ

Studies on the Influences of Adrenal Cortical Hormones upon the Inflammatory Cell reactions.

Rep. 4, The influences of Cortisone upon Arthus' Phenomenon.

Kazuno Aoki

Department of Pathology, Kansai Medical School

1) Macroscopic observations are made of Arthus' phenomenon of adrenalectomized rabbits injected with cortisone. The observations revealed that induration and edema are marked than those of only adrenalectomized animals, whereas congestion and redness are more slight than those of control animals.

2) It is confirmed that inflammatory responses of adrenalectomized animals are suppressed due to the prevention of development of the responses. However, the prevention can be eliminated by injection with cortisone. This finding leads the assume that the suppressed inflammatory responses of adrenalectomized animals are promoted by cortisone.

3) The most promoting effect of cortisone upon the suppressed inflammatory responses of adrenalectomized animals is observed as adrenalectomized animals are injected with cortisone during the period between the last sensitization and challenging injection. Animals develop severe leucocytic responses and other marked inflammatory cell responses about 24 hours after challenging injection. A large abscess formation and massive plasma cell reaction appear 7 days after challenging injection.

4) Macroscopic observations are made of Arthus' phenomenon of sham operated animals injected with cortisone. The observations reveal that congestion and redness are suppressed, while induration and edema are not suppressed, even though these findings are not so marked as those of control animals.

5) Inflammatory responses of sham operated animals injected with cortisone are similar to those of adrenalectomized animals, namely, a considerable suppression is observed of the increase in venuleous and capillary permeability, leucocytic reactions and other infiltrated inflammatory cell reactions, histiocytic reactions, plasma cell reactions of blood vessels.

6) The most suppressive effect of cortisone upon the inflammatory response of sham operated animals is observed as the animals are injected with cortisone during the period covering sensitization and challenging injection.

* 本論文の要旨は1955年第17回日本血液学会総会に於て報告した。

序

近時 cortisone や DOCA の研究と相関聯して、「副腎と炎症」なる問題が論じられて来た。併し、詳細に文献を検討して見ると、副腎除去時の炎症反応を特に細胞学的な立場から詳細に扱ったものは意外に少なく、漸く Mayer 氏等のものがあつたのみであるが、これとても DOCA や ACE を併用した実験であつて、端的に副腎除去時の炎症反応を扱つてはいなかつた。従つて、又、DOCA や cortisone の炎症反応に及ぼす影響が論じられて居ても、此の場合も、亦、副腎除去動物と対照動物とを対比せしめ乍ら、且つ細胞学的な見地に立つて詳細に扱ったものは殆んど存在しなかつた。それで、余等の伸展標本に依る炎症細胞論を基礎として作つた副腎除去時の炎症反応が対照に比して、著しく抑制せられると言う我々の実験成績を本として cortisone と DOCA が正常動物及び副腎除去動物に及ぼす影響を、炎症反応の研究と同様の方式で検討する事とした。本論に於ては、先づ、cortisone の影響を検討し、引き続いて DOCA の影響を検討する事とする。

実験方法及び材料

使用動物：体重 2000g 乃至 2500g の成熟雄性家兎24羽。半数は自家考案の副腎除去術を施した実験的副腎機能不全家兎群（以下除去家兎と略称）、（術式については青木、自家考案の実験的副腎機能不全家兎の作成法について一参照）¹⁾で、その残りは対照手術のみを施した家兎群（副腎除去のみを割愛し、他は前者と同様の手術処置を行った。以下対照家兎と略称）である。

実験条件：1) 抗原：健康馬血清、2) 感作方法：皮下感作を行った。

実験群の分類：

3 日間隔にて健康馬血清 3cc の皮下注射を 5 回繰り返えし、最後の注射より 2 週間後に 0.1cc 皮内に効果注射を行ったが、これを cortisone の投与方法で次の三群に分つた。

1. 毎感作時投与群：毎馬血清感作時に之と同時に cortisone を別の箇所筋注した。その量は

毎回毎 1kg 当り 12.5mg を与えた (cortisone 注射回数 5 回、全投与量は 125mg)。

2. 毎感作時及び感作後投与群：毎感作時には前群と同様に cortisone の注射を試みたが、その他、更に感作終了後より 1 週間の間隔で 2 回 cortisone の注射を追加した。その量は前群同様、毎回、毎 1kg 当り 12.5mg を与えた。(cortisone 注射回数 7 回、全量 175mg)

3. 感作後投与群：感作終了後、24 時間後より、毎 48 時間間隔にて cortisone を毎回、毎 1kg 当り 12.5mg を与えた。5 回注射を試み、最後の注射より 48 時間後に効果注射を試みた (cortisone 注射回数 5 回、全量 125mg)

観察方法：皮膚はホルマリン固定後パラフィン切片とし、ヘマトキシリン・エオジン染色を施し、皮下結合組織は中性赤・ヤーヌス緑に依る超生体観察法及び伸展固定標本となして観察を試みた。

観 察 所 見

1. 毎感作時投与群

No.7：対照家兎

A 急性期

a. 肉眼的所見：反応領域は平均 2.4×2.8 cm で硬結は可成り強いが、浮腫は軽度、充血、発赤は殆んど認められず、中心部壊死巣は欠除する。

b. 組織学的所見

皮膚所見：細胞浸潤は乳頭下層では疎ではあるが、瀰漫性に認められる。中間層では、乳頭下層と同程度である。皮膚筋直上層では最も濃密な浸潤を示すが、膿瘍形成傾向は認められぬ。動脈壁の空胞変性は認められぬが、静脈の鬱血は顕著である。筋層では、筋束間の浮腫を著明に示し、為に筋束の解離が目立つ。此の部に顆粒球の浸潤をみる。膠原繊維は浮腫の為にその解離は可成り顕著であるが、繊維構造は分明である。

皮下組織所見：正常家兎感作時特有の組織球の列状配列、集団分布は全く認められない。胞体の類離断症化は認め難いが、中性赤顆粒の橙色調は貧で概ね棒色を呈し、褐色沈澱状顆粒も多数見られる。偽好酸球は僅か認められるに過ぎないが、単球は少々群在する傾向にある。血管は橙色調

で余り蛇行して居ない。

B 修復期

a 肉眼的所見：殆んど病巣と思われる箇所を認めず。

b 組織学的所見

皮膚所見：細胞浸潤は皮膚筋直上層の静脈周囲にのみ限局されて居る。その他、特筆すべき所見を認め得ない。

皮下組織所見：神経束の周りに存する血管は立体的に此れに纏つて存するのみで、神経束から、殆んど、結合織へ伸展せず、従つて、略正常時の所見に類似する。形質細胞反応は甚だ弱く血管壁に接し数ヶ認められる程度に過ぎない。

No. 8：除去家兎：

A 急性期

a 肉眼的所見：反応領域は $3.8 \times 3.2\text{cm}$ 、硬結、浮腫は高度であるが、発赤、充血は少々軽度、壊死巣は $0.4 \times 0.3\text{cm}$ である。

b 組織学的所見

皮膚所見：細胞浸潤は、乳頭下層及び中間層に於ては巨大な膿瘍形成が見られ、皮膚筋下層では瀰漫性に細胞浸潤を認めるが、殊に、血管周囲に於て著明である。動脈内皮には空胞変性を認め、静脈系には強度の鬱血を認める。特に乳頭下層の細静脈には血漿間隙を認める。筋層では、筋束の周囲の浮腫が顕著で、筋繊維も滲出液に浸たされた如き像を呈するものがある。従つて此の部では筋繊維は断裂し、顆粒状に見える。又、融解筋繊維に顆粒球の吸着せる像も見られる。膠原繊維は乳頭下層の浸潤細胞の著明に認められる箇所では、元来の構造を殆んど失い、淡紫色に染まる滲出液に依つて強く浸たされている。此の部に接して存在する膠原繊維は比較的良く構造が保たれて居る。皮膚全層を通じて浮腫が高度である為に、膠原繊維は一般に著しく解離して居るが、その構造は明確で、フィブリノイド変性は認め難い。

皮下組織所見：組織球の増殖は特に目立たず、類離断症化も無い。中性赤空胞は一般に大で橙色であるが、褐色沈澱顆粒が少数ながら散見される。偽好酸球、単球の反応は著明でない。血管は紫紅調に乏しいが、可成り伸展する。蛇行は認められない。

B 修復期

a 肉眼的所見：殆んど変化を認めず。

b 組織学的所見

皮膚所見：膿瘍形成が認められる。血管周囲には形質細胞反応を見る。

皮下組織所見：血管は橙紅色で迂曲に富んで居る。血管周辺部の形質細胞反応は可成り旺盛で、群在して見られる。又淋巴球も可成りの数を認める事が出来る。

2. 毎感作時及び感作後投与群

No.9：対照家兎

A 急性期

a 肉眼的所見：反応領域は平均 $1.4 \times 1.4\text{cm}$ に過ぎず、cortisone 非投与時の対照家兎に比し、著しく狭少となつている。硬結は触知し得るが、その程度は軽度である。発赤、充血は勿論、浮腫も殆んど認められない。中心部壊死も全く欠除する。

b 組織学的所見

皮膚所見：白血球反応は全般的に著しく弱い。全く欠存する事は無い。乳頭下層では極く疎に散在する程度であるが、中間層では乳頭下層より少々多数認められる。併し血管周囲に集団的に分布する傾向は無い。皮膚筋上層では、他層に比して可成り著明であるが、cortisone 非投与の対照家兎のそれよりは、遙かに弱い。筋層では殆んど認められず、皮膚筋下層に於ても全く欠存する。血管系の反応は、皮膚筋上層部に於いて最も旺盛であるが、其の部に於いても単に、静脈系鬱血が著明で、其の壁に少数の白血球が膠着し、血管外に游出しかかつた像に接する程度で、血栓は認められない。動脈壁に於てはその内膜の膨化、或いは空胞変性を認めず、血栓も見当らない。筋層では、筋繊維の染色性に多少濃淡の差がある程度で、cortisone 非投与対照家兎に見る如き、筋繊維の解離、空胞変性は殆んど欠損する。膠原繊維の変化は、中間層に染色性の濃淡の差が認められる程度である。濃厚に染まる箇所は、膠原繊維は細分し融解しつつあるとか、或いは、纖維素が析出して附着している所と思われる。血管からの滲出が盛んであると思われる所では、膠原繊維の境界が不分明となり、Van Gieson 染色では黄色に染色されて見える。本例に於ては、血管

を中心とする反応巣は、皮膚筋層上層を主体として限局して居り、此の部血管よりの滲出物に依つて、膠原繊維が膨化して見える事となる。

皮下組織所見：組織球は列状配列をなさず、増殖は著しく抑制されて居る。胞体の類断症化は無く、反応中心部では、脂肪変性を起し膨化及び円形化した組織球が散見出来る。中性赤・ヤーヌス緑顆粒は出現しない。偽好酸球は強拡大で一視野に3乃至5ヶ数えるのみである。単球は少数混在する程度である。血管系殊に静脈系の鬱血は認められず、橙紅色を示すのみで、伸展、蛇行は全く認められない。

B 修復期

a 肉眼的所見：著変認めず。

b 組織学的所見：膿瘍形成は欠損して居り、血管の増殖は著しく乏しい。皮膚筋層上層の血管の周辺部に限局して、核の濃縮、且つ崩壊の途中に有るものの如き像が見られるが、これは偽好酸球の残存物と思われる。静脈周辺に見られる比較的濃厚な細胞浸潤は単球を主体となし、形質細胞反応は認め難い。

皮下組織所見：細血管は急性期のものに比して稍々伸展して見えるが、cortisone 投与除去家兎例の約1/2の伸展度に止まり、且つ蛇行度が少ない。形質細胞反応が僅少で、血管周囲に僅か数ヶ宛認め得る程度である。

No.10：除去家兎

A 急性期

a 肉眼的所見：反応領域は平均4×3.5cmで前者の約3倍、硬結及び浮腫は高度あるが、発赤、充血は殆んど無く、壊死部も認め得ぬ。

b 組織学的所見

皮膚所見：白血球反応は、乳頭下層中間層共に前者より旺盛に認められ、殊に皮膚筋層上層では瀰漫性に可成り多数の細胞浸潤を認め得る。筋層間組織及び皮下組織にも白血球浸潤は及んで居る。血管系の変化としては、動脈壁内皮細胞が僅かに腫大して居り、空胞変性も認められる。静脈では、脈管内に可成りの白血球を含有する像が見られるが、血栓形成は無い。皮膚筋層では筋繊維の解離及び融解が見られるが、断裂像は無い。膠原繊維は膨化し断裂したものを可成り多数認める

事が出来る。この部では血管からの滲出が盛んで、黄色に染まつて来る。

皮下組織所見：組織球は列状配列を示すものもあるが、その数は数ヶ群在するに過ぎない。胞体の類断症化は明らかで無く、単にその突起が稍々伸展せる状態に有る。中性赤空胞は不染性のものが多いが、染色された中性赤空胞は橙色调を帯び、褐色沈澱顆粒は殆んど認められない。顆粒の大きさは略々一定で概ね球状を呈する。ヤーヌス緑顆粒は未だ出現して来ない。偽好酸球は強拡大にて一視野に15~20ヶ程度を数え、これは前例の約3倍量に相当するが、集团的に群在する事は無い。単球はこれに少数混在する程度である。血管系（静脈系）は紫紅調を帯びるも蛇行、或いは伸展する事は無い。

B 修復期

a 肉眼的所見：特記すべき変化は認め得ない。

b 組織学的所見

皮膚所見：膿瘍変化を起せる箇所は全く認められない。中間層及び皮膚筋直上層の静脈周囲にのみ限局して形質細胞反応を認める。

皮下組織所見：細血管は可成り伸展し蛇行して居る。血管壁に接して処々に形質細胞の集団が見られるが、血管周囲が形質細胞に依つて埋めつくされる程濃厚では無い。

3. 感作後投与群

No.11：対照家兎

A 急性期

a 肉眼的所見：反応領域は平均2×2.2cmで、硬結は触知し得るが、発赤、充血及び浮腫は極めて軽度で、中心部壊死巣は全く認められない。

b 組織学的所見

皮膚所見：白血球浸潤は乳頭下層では疎ではあるが、比較的瀰漫性に認められる。中間層では血管周辺部に限局し、皮膚筋直上層に於ても、血管周囲に特に集団化して浸潤が認められる。皮膚筋層には軽度の浸潤が認められる。動脈壁は僅かに肥厚し、静脈ではその内壁に白血球の附着して居るのが見られる。一般に静脈系では鬱血が著明で、殊に皮膚筋直上層では拡張した大きな切口を示す静脈が見られる。皮膚筋には変性を認め得ない。膠原繊維は、中間層に於てその一部が稍々細

くなり解離する像が見うけられるが、膨化は無い。

皮下組織所見：組織球は少々列状配列を示すが、増殖傾向に乏しい。類離断症化は無いが、反応中心部と思われる部位では、膨化変性組織球が可成りの数に於いて認められる。中性赤空胞の大きさは略々平等であるが、橙色調に乏しい。偽好酸球は殆んど認め得ない。血管は一般に橙色であるが、その伸展度は強拡大で2/3視野に及ぶ範囲に留まる。

B 修復期

a 肉眼的所見：何等所見を認めず。

b 組織学的所見

皮膚所見：膿瘍形成は認められない。皮膚筋直上層及び皮膚筋層の血管周辺部に細胞浸潤を認めるが、細胞の種類は判然としない。血管内には核が少々膨化して居るが顆粒球と思われる細胞が充満して居る。血管周囲の形質細胞反応は分明で無い。

皮下組織所見：血管は橙色調を示し、蛇行は認められず、伸展度は極めて軽度である。形質細胞反応は血管周囲に辛じて散見出来るに過ぎない。

No.12：除去家兎

A 急性期

a 肉眼的所見：反応領域は $4.2 \times 3.7\text{cm}$ で硬結、浮腫は高度であるが、発赤、充血は殆んど認められず、中心部壊死巣は欠損する。

b 組織学的所見

皮膚所見：細胞浸潤は乳頭下層では可成り認められ、殊に血管周囲に集団的に存在する。中間層では比較的瀰漫性の浸潤であるが、矢張り血管周辺に著明である。皮膚筋直上層では最も濃厚に認められ、膿瘍形成を示す部位もある。皮下組織にも軽度乍ら細胞浸潤が認められ、且つ組織球の集団の分布が目立つ。動脈壁では殊に内皮の空胞変性、膨化が見られ、静脈系では鬱血が著明であるが、その内壁に膠着する白血球は目立たず、白血球は殆んど脈管外に游出して見られる。血栓は無い。皮膚筋では筋繊維の解離が見られる。膠原繊維は、細胞浸潤の烈しい部位では、断裂、細分化して見え、且つ斯かる箇所では繊維素の析出も甚だしい。

皮下組織所見：組織球の集団的分布、列状配列は特に目立たず、寧ろ増殖傾向にあるとは云い難い。類離断症化は無く、不染性顆粒も比較的乏しい。胞体は膨化せず、顆粒は少々大で、その大きさは略々平等、橙色調に富むが、尚少数乍ら褐色沈澱顆粒が残存して居る。ヤースス緑顆粒は未だ出現して居ない。偽好酸球は強拡大一視野に10数ヶ内外で、単球はこれに混在する程度である。血管は一般に紫紅色に乏しく、蛇行は認められないが、強拡大で1~15視野に渡る程度に著しく伸展する。

B 修復期

a 肉眼的所見：硬結を触知する他、所見を認め得ない。

b 組織学的所見

皮膚所見：白血球浸潤は未だ集団的に残存して居り、小規模乍ら膿瘍形成が見られる。血管周辺では形質細胞が可成り旺盛に反応して居る。

皮下組織所見：血管は橙色調で蛇行、伸展も可成り著明である。形質細胞反応は旺盛で、血管周辺部は形質細胞反応に依つて全く埋められた部位も認められる。又、血管を離れた部位でも、形質細胞の集団的分布が認められる。

No.13：対照家兎

B 修復期

組織学的所見：膿瘍形成は全く認められない。血管周囲の形質細胞浸潤は可成り認められる。又、乳頭下層の血管は著しく充盈して居り、僅か乍ら偽好酸球の浸潤が見られる。

No.14：除去家兎

B 修復期

組織学的所見：中間層から皮膚筋層上層にかけて大膿瘍巣が認められる。乳頭下層の血管周囲には、極めて旺盛な形質細胞反応が見られる。皮下組織では血管の増殖が著しく、形質細胞も旺盛な反応を示す。形質細胞は胞体の明かるい大型のもの、或いは二核乃至三核等、多核のものも多数見受けられる。又、胞体に結晶性の蛋白様物質を含有せる形質細胞も見られる。(Russell 小体)。(第1表及び第2表参照)

第1表 Arthus 現象に及ぼす cortisone の影響 (肉眼的所見)

動物 番号	実験条件		発赤	浮腫	硬結	壊死	充血
	副腎除去	cortisone					
1	—	—	卅	2.6×2.7	卅	卅	
2	+	—	—	2.4×1.8	+	+	
3	+	—	—				
4	+	—	—	2.5×2.8	+	+	
5	+	—	++	2.7×2.8	++		
6	+	—	—	2.7×2.4	+	+	
7	—	+	±	2.4×2.8	++	—	±
8	+	+	+	3.8×3.2	卅	+	+
9	—	+	—	1.4×1.4	+	—	—
10	+	+	—	4.0×3.5	卅	—	—
11	—	+	—	2.0×2.2	+	—	—
12	+	+	—	4.2×3.7	卅	—	—

*毎感作時投与 **毎感作時及び感作後投与 ***感作後投与

No. 1より No. 6迄の成績は武田氏の成績より引用した

第2表 Arthus 現象に及ぼす cortisone の影響 (組織学的所見)

動物 番号	実 験 条 件		副腎の所見	急 性 期					修 復 期		皮下結合の反応波及	血中抗体価↑ 効果注射直前
				偽好酸球反応			滲出液の高度滲溜とフィブリノイドの変性併存	血管壁浮腫(下層)	形質細胞反応	膿瘍様集塊形成		
	副腎除去	cortisone		乳頭層	中層	下層						
1	—	—	健 全	卅	++	卅	卅	++	卅	卅	++	32
2	+	—	再 生 再生除去 一部残存 副々腎肥大	+	—	—	—	—	—	—	—	8
3	+	—		++	+	++	+	++				32
4	+	—		+	+	+	±	+	±	—	—	16
5	+	—		+	+	+	±	—	+	—	—	16
6	+	—		+	+	+	±	+	+	—	—	16
7	—	＋＊		+	++	++	+	±	+	—	+	1
8	+	＋＊		++	++	卅	++	±	++	卅	++	32
9	—	＋＊＊		+	±	+	±	±	+	—	±	
10	+	＋＊＊		+	+	++	+	+	+	—	+	
11	—	＋＊＊＊		+	±	++	—	±	—	—	+	16
12	+	＋＊＊＊		++	++	卅	卅	+	卅	卅	++	32

*毎感作時投与 **毎感作時及び感作後投与 ***感作後投与

†沈降反応重層法により測定 No. 7は著しく衰弱す No. 1より No. 6迄の成績は武田氏の成績より引用した

総括並びに考按

全群を通じて対照手術動物に cortisone を与えた群(対照群)と副腎除去後 cortisone を与えた群(手術群)とに分けて, cortisone の影響を総

括して見ると, 対照群では cortisone 非投与時に比して, Arthus 現象は抑制されるし, 手術群では, cortisone 非投与時と比較して, 著しく促進

される。言はば cortisone を両群に与える事に依つて、対照群と手術群の Arthus 現象は武田氏の副腎非除去及び副腎除去時両群間の相互関係と全く逆の関係を示す事と成る。此の事は、夫々の Arthus 現象の肉眼的所見に就いて見ても、簡単に認める事が出来る。

肉眼的所見の中で最も端的に表現し得るのは数的に扱い得る浮腫の範囲である。それで、先づ、これを以つて相互間の比較を試みて見よう。(第1表参照)我々の採用せる感作法及び我々の与え得る環境に於ては、対照群は、凡そ $2.6 \times 2.7\text{cm}$ の範囲の浮腫を示すが、手術群では、著しく抑制せられる。併し、それでも尚、凡そ対照群に近い数値を示す。即ち、手術群の中で、最も実験条件の整つたと思われる家兎でも(家兎No.2) $2.4 \times 1.8\text{cm}$ の程度を示して居り、これに反して副腎が残存して居たり(No.5)、副々腎が肥大して居たものに於ては(No.6)、殆んど正常値に近い値を示して居た。然るに、cortisone を比較的大量与えた場合には、これ等に比して、生存の適応能力の範囲を越えた成績を示し得た様に思われた。即ち、対照群に cortisone を加えて、その炎症反応が特に抑制せられたと思われるものでは、 $1.4 \times 1.4\text{cm}$ 迄減弱せしめる事が出来た(毎感作時及び感作後引き続いて与えた群No.9)。これは対照群の $2.6 \times 2.7\text{cm}$ に比すと、約 $1/2$ と見做し得るであろう。然るに、他方手術群に cortisone を与え最も良く Arthus 現象を促進せしめ得た群(感作後与えたものNo.12)では、 $4.2 \times 3.7\text{cm}$ で約1.6倍迄増大して居る。此の成績から見ても、明らかに対照群では、炎症反応は抑制され、手術群では明らかに促進され得る事が認め得られよう。併し、更に良く注意して他の諸肉眼的所見を比較検討して見ると、浮腫の大きさと全く同調の変化を示して居るのは、硬結のみで、他の諸所見、即ち、発赤、壊死、充血の如き血管の反応を直接表現して居ると思われる所見は、対照群及び手術群共に cortisone 非投与時の対照群に比して常に劣つて居る事が気付かれる。対照群に cortisone を与えると、その炎症反応は抑制されるので、總べての肉眼的所見が相平行して減弱するのは当然であるが、手術群に cortisone を与えると、浮腫、硬結

は増強されて居るのに、血管反応は必ずしも増強されて居ない。此の事実は如何にも不可解に思われる。硬結、浮腫が強く現われる為には、脈管の透過性亢進が著明に現われて、組織内に炎症性滲出液、或いは、炎症性細胞の旺盛な集積が起る筈である。又血管反応が、これと同時に強く現われるのが常であるが、これ等の成績が各群に就いて如何であるかを、上述の手術群の肉眼的所見との連りに於て、どの程度迄顕微鏡的に検証し得るかを、皮膚切片標本及び皮下伸展標本に就いて検討する事にしよう(第2表参照)。

1) 白血球反応：白血球反応の強い場合は硬結を著明ならしめる。これの強く現われて居るのは、No.8, No.10, No.12 でこれらは孰れも、手術群で cortisone 注射を受けたものである。然るに、対照群で cortisone 注射を受けた、No.7, No.9, No.11, では一般に白血球反応は弱く、特に硬結、浮腫の弱かつた No.9 では最も弱い白血球反応を示して居る。即ち、最も長く cortisone の与えられたもので最も良く抑制効果が認められる。

2) 滲出液貯溜とフィブリノイド変性：No.12 No.8, No.10, の順に強く、No.7, No.9, No.11, の順に弱い。沢田氏の行つた組織液移動に関する成績²⁾の中で、対照動物、副腎除去動物、cortisone 投与を受けた対照動物及び cortisone 投与を受けた副腎除去動物の四群に就いての成績と、武田氏の行つた正常及び副腎除去動物の Arthus 現象に関する研究成績³⁾及び自家所見とを合わせ表示すると第3表の如く成る。(第3表参照)本表からも解る様に、Arthus 現象に於て、硬結、浮腫の弱い副腎除去群及び cortisone 投与を受けた対照群では、組織液も少なく、白血球反応、組織球反応、及び形質細胞反応も弱い事が判る。これに反し、硬結、浮腫の強い対照群及び cortisone 注射を受けた手術群では、組織液移動も盛んで、白血球反応、組織球及び形質細胞反応も強くなつて居る。

3) 血管反応：血管の反応中、充血、発赤なる現象は、急性炎症時の血管機能の亢進状態を示すものである。これを端的に示し得るのは、皮下伸展標本である。即ち、局所血管が紫紅色調に怒張

第3表 組織液移動及び炎症性細胞反応に及ぼす cortisone の影響

	組 織 所 見	対照手術群	副腎除去群	cortisone 処置 対照手術群	cortisone 処置 副腎除去群
非 炎 症 時	体 内 水 分	正 常	著しく減少	減 少	ほゞ正常
	組 織 液 移 動	旺 盛	著しく抑性	抑 制	ほゞ正常
	静脈外壁組織液移動	旺 盛	著しく抑制	抑 制	ほゞ正常
	毛細血管内色素滲透	容 易	著しく困難	困 難	遅 延
	淋巴管内色素吸収	容 易	著しく困難	困 難	困 難
炎 症 時	血管透過性亢進	++	—	—	++
	白血球反応	++	±	+	++
	組織球反応	++	—	+	+
	形質細胞反応	++	±	+	++
	アレルギー性血管反応	++	—	—	±

を示したり、旺盛な毛細血管増生像出現等より、これを是認する事が出来る。斯かる所見が著明に認められるのは、対照群のみであつて、副腎除去群及び cortisone を投与した対照群は勿論の事、cortisone を投与した副腎除去群に於ても、対照群に見る如き強い血管反応は認め難かつた。漸く中心壊死が軽度乍ら認められた No. 8 に於て認め得たとしても、その程度は、対照群に比して比較にならなかつた。又切片標本に就いて見ると、皮膚筋直上層に於て、最も明白な血管反応を認め得るのが常である。即ち、対照群に於ては、毎回動脈壁細胞の空胞変性、その他、特に目立つのは内皮が膨化して内腔が殆んど閉ざされたり、静脈系に血栓形成が認められたりするものであるが、cortisone を投与された副腎除去群では、膿瘍形成の認められた No. 8, No. 12 に於ても血管反応は案外弱い事が認められた。

以上の所見からすると、手術群では cortisone を投与する事に依つて、Arthus 現象が増強されるが、対照群の場合と比較して、次の如き点に於て甚しく異なる事が指摘出来よう。即ち、肉眼的所見が2群に解離する事である。即ち、炎症性滲出液と炎症性細胞の病竈内への集積に依つて惹起せられる硬結及び浮腫の増強と、血管壁自身の炎症性反応に依つて表現し得る充血、発赤、壊死の非増強とに分ける事が出来る。一般にアレルギー性炎症竈内に於て、血管壁に於けるアレルギー反応が著明に現われるのは、此の部が抗原抗体反応の場として活躍し得るからである。又其の為には

局所内に与えられた抗原が迅速且つ容易に血管壁に到達し、局所の血管壁細胞に滲透し、やがて、脈管内に吸収されねばならず、血中抗体量及び血管壁細胞内の抗体保有量が豊富である事が必要であらう。

cortisone 投与を受けた副腎除去群では、第3表に示す如く組織液量が恢復し、血管外壁を伝う組織液移動も、少々恢復して居るが、対照群に比して尚弱く、その上、淋巴管内への吸収が遅れるし、又毛細血管内への滲透も遅れて居る事等からして、注射に依り局所に与えられた抗原と脈管壁の抗体との接触は対照群に比して可成り非能率的であろう事が考えられる。対照群に於ては、アレルギー反応時に常に血管反応が強く現われ得るが、此の際には、先述の如く常に血中抗体が著しく上昇して居る。これに比すると、cortisone を投与せられた対照群では血中抗体量も少なく、従つて血管反応も弱い（最も長く cortisone を与えた No. 9 に於て最も良く抑制されて居る）。斯かる観点から、cortisone を投与せられた手術群の成績を考案して見ると、Arthus 現象が最も強く恢復したのは、No. 12 であり、これでは cortisone を感作終了後に与えられたに過ぎぬ。併し、No. 12 では cortisone に依つて炎症反応が頃に恢復し、白血球反応も形質細胞反応も旺盛に現われて居る。今若しも、cortisone 注射を受けた副腎除去群 (No. 8, No. 10, No. 12,) に就いて、其の血中抗体量を早期から比較したとすれば、少なく共、感作終了当時迄は、恐らく、No. 12, が最も少な

かつたであろう。此の事は武田氏の研究成績¹⁰⁾から十分想定せられ得る。併し、感作終了後 cortisone の入った No.10, No.12, では対照群に比しては弱い、血管反応が出現して居る。此の事は、感作終了後効果注射前迄に与えられた cortisone に依つて、或る程度血中抗体量が上昇し、これに基づいた反応像と解せざるを得ない。併し、一方 cortisone が副腎除去群に於て炎症性反応を恢復せし得るとすれば、最も能率的であるのは、毎感作時及び効果注射直前迄引き続いて与えられたものでなければなるまい。然るに第2表にて見れば、No. 10 が最も弱い。此の点に就いても、少し触れて見よう。確かに、我々のマウスに於ける実験¹¹⁾（青木：副腎皮質ホルモンと炎症細胞反応、第2篇、血管透過性に及ぼす cortisone 及び DOCA の影響、関西医大誌10(3): 273, 沢田：粉末色素法による組織液移動に関する病態生理学的研究第5篇 副腎除去及び副腎皮質ホルモンの影響、関西医大誌印刷中）に於て認めている様に、cortisone 注射で正常時反応に近づく訳であるから、手術群に繰り返して cortisone を与える事は、一応正常状態に迄持ち来たつたものを、次いで cortisone で抑制し、それを又促進し、抑制し、と言う風に cortisone が時に依つて異なつた結果を齎らし出す事にはしまいか。それで、No.12 が却つて最も能率的であり、次いで、No. 8, No. 10 の順位で、反応像の恢復が現われたのと解し得まいか。併し、私は、No.12, の成績から案じて、副腎除去時の炎症反応は、他からの応援の全く受け難い状態下の局所炎症反応で、その結果、炎症反応が著しく抑制されて見えるが *in situ* の細胞は、其の常在の構成因子の儘で各因子の持つ最大限の反応を潜在的に保持して居る事を推定する様になつた。従つて、cortisone 投与を受けた副腎除去群で血管反応が、白血球浸潤、滲出液貯溜等に比し案外弱い事に就いては、血中及び血管壁の抗体量の少ない事にも、その原因を求め得る様に考える。又、局所に与えられた抗原は cortisone 投与を受けた副腎除去群に於ては cortisone 非投与時よりは、その組織液量の恢復に伴つて、より良く局所内に拡がり得るのに、案外局所の血管内やリンパ管内の血栓形成も出現し難い事に成るのでは

無いであろうか（第3表）（沢田氏第5篇参照）。併し、局在の抗原の濃厚化に依つて、局所の血管の透過性は著しく増強せられ、炎症性滲出液及び白血球は沢田局所に集積して来るのではないであろうか。予が第2篇¹²⁾で、血管透過性に就いて論じた成績¹³⁾からも、此の事は充分納得が行く様に考える。

Arthus 現象に及ぼす cortisone の効果は数多く論じられて居るが、殆んど総べて正常動物に与えられた場合を扱つて居り、我々の如く副腎除去動物に就いて検討したものは殆んど無かつた。正常動物に cortisone を与えた場合の Arthus 現象が抑制される事は周知の事実であり、其の原因に就いては種々論じられて居る。例え、長期に亘つて cortisone を与えて置くと、副腎皮質が萎縮に陥り、副腎の低機能状態が現われ、その結果、炎症反応が抑制されると説明する者がある。此の解説は、予が第2篇¹⁴⁾に於て、血管透過性に及ぼす cortisone の効果を論じた場合に、cortisone を与えた動物の炎症反応が抑制されるのは cortisone 自身の消炎作用に基づくとするよりは、寧ろ cortisone に依つて副腎が一時的に無反応状態と成り、副腎除去時にも似た状態になるのではないかと説明した事と近似して居り、甚だ興味深く思われた。或いは又、cortisone に依つては炎症反応は遅延^{15) 30)}するとも言われて居る。併し、若しも cortisone 自身に依つて炎症反応が遅延するのであれば、我々の材料で、24時後の標本では認められなくても、7日後の標本に於ては、各群相互間に反応の時期的ずれが把握出来ねばなるまい。併し、事実は然らず、反応程度の如何に拘らず、7日後のものでは一応修復期的所見を示すに過ぎなかつた。或いは、cortisone は炎症の極く初期に於て、最も必要である白血球の血管壁膠着現象を抑制するので、炎症反応の進展が拒まれると言う¹⁶⁾。或いは又、血管壁の抵抗の増強に依つて、滲出液貯溜、毛細管出血、浮腫が特に著明に、又充血、白血球滲潤は前群程ではないが抑制されると言う者もある³⁰⁾。又、cortisone で処理すると、局所皮内へ入れられた水分に対して皮膚に与えられた抵抗が著しく増大する事を認めて居る¹⁷⁾。併し、抗原が与えられても拡散しない事は局所の抗

原抗体反応を抑制する一因ともなろう。此の成績は我々のもの、特に沢田氏の成績と良く一致する²⁷⁾。その外 cortisone 投与に依つては、抗体形成は抑制される¹¹⁾。Arthus 現象を抑制する、⁹⁾¹⁰⁾¹⁷⁾或いは又、cortisone は白血球の炎症竈への移動を抑制し、毛細血管の透過性を抑制して毛細血管の抵抗を昂め、且つ、繊維細胞の分裂を低下せしめると言う。或いは、更に cortisone には抗炎症性の外に網状織内皮系統を障碍する作用が有ると言う者あり、これらを総合すると、要するに、cortisone では炎症は抑制される事²⁸⁾、それには血管透過性亢進の抑制^{[20)21)22)23)28)}、炎症細胞反応の低下⁹⁾、抗体産生の低下¹⁰⁾¹⁹⁾等を認めて居る事と成り、私等の成績と良く一致すると言えよう。

結 論

1) cortisone 注射を受けた副腎除去動物の Arthus 現象の肉眼的所見を、cortisone 非注射時の副腎除去動物のそれと比較すると、硬結、浮腫が著明であるが、対照手術動物のそれと比較すると、充血、発赤は可成り弱い。中心部壊死の現われる事は少ない。

2) 副腎除去動物に於て認め得た炎症性反応の進展抑制効果は、cortisone 投与に依つて除去せられる如く、従つて、その Arthus 現象は対照手術動物に於ける所見に近づいてゆく。

3) 副腎除去動物に於ける cortisone の炎症反応進展効果は、感作後、効果注射直前迄、cortisone を与えた群に於て、最も著明であつた。従つて、斯かる群に於ては、白血球反応及び他のすべての急性炎症性反応が強く現われ、1週間後には著明な膿瘍形成質細胞反応も認められた。

4) cortisone 注射を受けた対照手術家兎の Arthus 現象の肉眼的所見を対照のそれと比較すると、充血、発赤は全群に於て抑制されるが、硬結、浮腫は軽度乍ら認められる。

5) cortisone 注射を受けた対照手術動物群の炎症反応は副腎除去時のそれに近似して来る。即ち、血管透過性の低下、白血球其の他の浸潤細胞反応の低下、血管反応の減弱等が認められる。

6) 対照手術動物に於ける cortisone の炎症抑制効果は感作時及び感作後に cortisone が注射せ

られたものに於て、最も著明に認められた。

(拙筆に当り御校閲を賜つた大島教授、種々御助言を賜つた京大天野教授、御援助を賜つた前田教授、又御懇切なる御指導を賜つた恩師平田博士及び絶えず御協力下さつた武田博士、沢田学士に衷心より謝意を表する。)

文 献

- 1) 天野：血液学の基礎、丸善、東京、1948.
- 2) Amano, S.: Inflammation, especially the cell physiological analysis of the fundamental forms. Acta school Univ. Kyoto, 27: 188, 1949.
- 3) 青木：自家考案の実験的副腎機能不全家兎の作成法について、関西医大誌、8 (4): 320, 1956.
- 4) 青木：副腎皮質ホルモンと炎症細胞反応 第2篇 血管透過性に及ぼす cortisone 及び DOCA の影響、関西医大誌、10 (3): 273
- 5) 青木：副腎皮質ホルモンと炎症細胞反応 第3篇 組織球反応に及ぼす cortisone 及び DOCA の影響、関西医大誌印刷中。
- 6) Allison, Fr. Jr., Smith, M.R. and Wood, W.B.: Studies on the pathogenesis of acute inflammation. II. The action of cortisone on the inflammatory response to thermal injury. J. Exp. Med., 102: 669, 1955.
- 7) Benditt, E.P., Schiller, S., Wong, H. and Dorman, A.: Influence of ACTH and cortisone upon alteration in capillary permeability induced by hyaluronidase in rats. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 75: 782, 1950.
- 8) Dougherty, T.F. and Schneebell, G.L.: Role of cortisone in regulation of inflammation. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 75: 859, 1950.
- 9) Ebert, R.H. and Wissler, R.W.: In vivo observations of the effects of cortisone on the vascular reaction to large doses of horse serum using the rabbits ear chamber techniques. J. Lab. and Clin. Med. 38: 497, 1951.
- 10) Fischel, E.E., Kabat, E.A., Stoerk, H.C., Skolnick, M. and Bezer, A.E.: Suppression by cortisone of granuloma formation and antibody in guinea pigs receiving egg albumin with freund adjuvants.: 25 (3): 195, 1954.
- 11) Germuth, Jr., F.G., Oyama, J. and Ottinger, B.: The mechanism of action 17-hydroxy-11-dehydrocort-

- icosterone (compound E) and of the adreno-corticotropic hormone in experimental hypersensitivity in rabbits. *J. exp. Med.* 94 (2) : 139, 1951.
- 12) 平田：組織過敏反応の細胞学的研究，第2報，典型的 Arthus 現象惹起可能局所及び不全型 Arthus 現象惹起可能局所の細胞学的研究，日血会誌，10 : 46, 1947.
 - 13) 平田，武田，青木：副腎機能不全下の炎症反応，第1報，Arthus 現象，日病会誌，42 : 101, 1953.
 - 14) 平田，武田，青木，山内，城戸：実験的副腎機能不全下の炎症反応，第5報，コージゾンとアルヂュス現象，日血会誌，18 (4) : 47, 1955.
 - 15) Hurley, J.V., Storey, E. and Ham, K.N. : The effect of cortisone of aminoacetonitrile and cortisone on the healing of terpene-induced abscesses in the rat. *Brit. J. exp. Path.* 39 (2) : 119, 1958.
 - 16) Kass, E.H., Lundgren, M.M. and Finland, M. : The effect of adrenal steroids, corticotropin, and growth hormone on resistance to experimental infections, *J. Exp. Med.* 99 (1) : 89, 1954.
 - 17) Kass, E.K., Kendrick, M.I. and Finland, M. : Effect of corticosterone, hydrocortisone, and corticotropin on production of antibodies in rabbits. *J. Exp. Med.* 102 (6) : 767, 1955.
 - 18) Kent, J.R., Baker, B.L., Inglis, D.J. and Li, C.H. : Effect of corticotropin and cortisone on globule leucocytes of rat. *Proc. Exper. Biol. n. Y.* 85 (4) : 635, 1954.
 - 19) Malkiel, S. and Hargis, B.J. : The effect of ACTH and cortisone on the quantitative precipitin reaction. *J. Immunol.* 69 : 271, 1952.
 - 20) Menkin, V. : Further studies on mechanism of increased capillary permeability in inflammation with the aid of cortisone and ACTH. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 77 : 592, 1951.
 - 21) Menkin, V. : Effects of cortisone on the mechanism of increased capillary permeability to trypan blue in inflammation. *Am. J. Physiol.* 166 : 509, 1951.
 - 22) Menkin, V. : Effect of adrenal extract and various steroid on capillary permeability. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 51 : 39, 1942.
 - 23) Menkin, V. : Dynamic of inflammation. Mac. Miller Co. New York, 1950.
 - 24) Micjael, M.Jr. and Whorton, C.M. : Delay of the early inflammatory response by cortisone. *Proc. Exper. Biol. and Med.* 76 : 754, 1951.
 - 25) Moon, V.H. and Tershakovec, G.A. : Influence of cortisone upon acute inflammation. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 79 : 63, 1952.
 - 26) 沢田：粉末色素法による組織液移動に関する病態生理学的研究，第1篇，正常組織及びスプラーク添加組織，日病会誌，47 (4) : 656, 1958.
 - 27) 沢田：粉末色素法による組織液移動に関する病態生理学的研究，第5篇，副腎除去及び副腎皮質ホルモンの影響，関西医大誌印刷中。
 - 28) Spain, D.M., Molomnt, N. and Haber, A. : The effect of cortisone on the formation of granulation tissue in mice. *Am. J. Path.* 26 : 710, 1950.
 - 29) Stanley, M. and Donaldson, D.M. : Suppression of the Schwartzman phenomenon by adrenocorticotrophic hormone and cortisone. : Quantitative aspects. *J. Immunol.* 69 (1) : 101, 1952.
 - 30) Taubenhaus, M. and Amronin, D.G. : The effects of hypophysis, thyroid, sex steroids and the adrenal cortex upon granulation tissue, *J. Lab. and Clin. Med.* 36 : 7, 1950.
 - 31) 武田：抗体産生に及ぼす副腎機能不全の影響について，外膜形質細胞系の抗体産生能に関する研究，第3報，日病会誌，45 (1) : 54, 1956.
 - 32) 武田：副腎除去家兎の Arthus 現象について，日病会誌，45 (5) : 623, 1957.
 - 33) Tillotson, F.W. : Effect of cortisone on the Arthus, phenomenon as related to the time of sensitization. A comparison of histopathologic changes. *A.M.A. Archives of Pathology*, 52 : 119, 1951.

附 図 説 明

第1図より第6図迄は，皮膚切片標本，Arthus 現象惹起後7日，HE染色，105×，第7図及び第8図は，皮下結合組織の伸展乾燥標本，Arthus 現象惹起後7日，マイ・ギムザ染色，900×，

第1図：対照手術家兎，新生血管及び血管周囲の形質細胞反応が目立つ。その下層に膿瘍様白血球集塊をみる。

第2図：副腎除去家兎，形質細胞反応も白血球潤潤も目立たず。

第3図：対照手術家兎，感作終了後 cortisone 投与，形質細胞反応も白血球浸潤も微弱。

第4図：副腎除去家兎，感作終了後 cortisone 投与，血管新生及び形質細胞反応は第1図（対照）の如く目立たぬが，白血球の膿瘍様集塊が認められる。

第5図：対照手術家兎，毎感作時 cortisone 投与，形質細胞反応及び白血球浸潤共に微弱。

第6図：副腎除去家兎，毎感作時 cortisone 投与，白血球浸潤は乳頭下層にみられるが，膿瘍様集塊は認められぬ。

第7図：対照手術家兎，感作終了後 cortisone 投与，形質細胞反応巢。

第8図：副腎除去家兎，感作終了後 cortisone 投与，形質細胞反応は前者より旺盛。