ツベルクリン反応に及ぼす各種ホルモンの影響

第1編 ツベルクリン皮内反応に及ぼす蛋白同化ステロイド, 性ホルモン, 副腎皮質ステロイドの影響

東京医科大学内科第三講座 (指導 梅原千治教授)

和田 茂

INFLUENCE OF VARIOUS HORMONES ON TUBERCULIN REACTION PART ONE INFLUENCE OF VARIOUS HORMONES ON THE SKIN REACTION INDUCED INTRACUTANEOUS INJECTION OF TUBERCULIN

Shigeru WADA

III Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College

(Director: Prof. S. Umehara)

概要 蛋白同化ステロイドを用いてツベルクリン反応に及ぼす影響をみた。2-hydromethylene-4,5-dihydro-17 α -methyltestosterone (HMD), 4 α -dehydro-17 α -methyltestosterone (4 α 17MT), androstano-pyrazol, androstanolone, 17- β -hydroxy-19-norandrost-4-ene-17-decanoate (19 NADC) の5種のステロイドを使用した。いずれも投与後反応増大作用がみられ、前値に比しandrostanolone 3.7倍, 19 NADC 2.9倍, 4 α 17MT 2.0倍, HMD 1.8倍であり, androstanopyrazol 1.4倍の増大率をみた。testosterone propionateにも蛋白同化ステロイド同様のツ反応増大がみられたが, estradiol benzoateでは影響がなかった。prednisoloneはツ反応を減弱せしめた。蛋白同化ステロイドがツ反応を増大する機序は、抗体産成促進および促炎症作用の可能性によるものと考えた。

I. 緒 言

個体に結核菌感染が起こった場合、免疫が成立するとともにアレルギーが生ずることは、今日一般に認められている。結核感染によつて生じた皮膚アレルギーを確認する方法としてはツベルクリン反応 (マントー氏皮内反応, 以下ツ反応と略す) があるが、本反応も他のアレルギー反応同様に種々の因子に影響されることが知られている。たとえば内的因子としては、自律神経機能¹⁾、内分泌機能²⁾、網内系機能³⁾、肝機能⁴⁾等があげられ、外的因子としては、季節、天候、気候、食餌、薬物等があげられる。その他にも同一個体においては、頻回にわたるツベルクリン接種、ツベルクリン接種部位、年令、結核以外の疾病の有無、結核

の重症度にも影響される。

一方、結核の発症と内分泌因子との関係は、思春期に発病した肺結核の悪化が著明なことで、ツ反応が男子に比し女子に強く現われる傾向があり、ツ反応陽転者よりの結核発病率が男子より女子に高いこと、異性ホルモンを注射すると結核の進行が阻止され、同性ホルモンを注射すると結核の進行が促進されるという動物実験から性ホルモンとの関係を論ずる人もある⁵⁾。また糖尿病患者が肺結核に罹患すると予後不良であることもよく知られており、甲状腺を摘出した動物では対照に比し結核が悪化することが認められている。近年副腎皮質ステロイド投与が、臨床的に結核症を悪化させるとともに実験動物の結核病巣を悪化せしめ、

局所の結核菌の散布性増殖を促すことが明らかにされた。⁶⁾一方副腎皮質ステロイドと種々の点で、相反作用を有する蛋白同化ステロイド（以下ASと略す）が肺結核症の治療に利用され、ASは肺結核症の諸種臨床症状の改善に資するばかりでなく、空洞を含めてX線像の改善に役立つことが報告されている⁷⁾。

ASには、肉芽形成、結合組織増生促進効果等の組織修復作用のあることが梅原、伊藤⁸⁾らにより明らかにされ、また異物処理機能としては、炎症面の異物処理能に加えて、静脈内異物処理能も促進されることは、コンゴロート法および鶏血球法による家兎実験から実証されている⁹⁾。さらに櫻井は、家兎にヒトA型赤血球を静注して、その家兎血清のヒトA型赤血球凝集価を測定し、AS投与群では対照に比し早期かつ顕著な凝集価の上昇のみられることを立証した¹⁰⁾。従来、感染、抗体産生、抗原抗体反応、異物処理機能等は密接な関連があるとされているが、本研究は前記の種々の作用をもつAS (HMD, Δ^1 17MT, androstanopyrazol, androstanolone, 19NADC)が、結核のアレルギー反応であるツ反応に如何なる影響を与えるかを観察し、あわせてtestosterone, estradiol, prednisoloneとの比較検討を行なった。

II. 実験対象および実験方法

1) 対象は、18才より76才までの男44名、女31名の計75名で、結核患者40名、非結核患者35名（健康者5名を含む）である。

2) ツ反応は、旧ツベルクリン 2000 倍稀釈液（以下旧ツ液と略す、武田薬品工業製）を使用した。

3) ツ反応施行回数は、ステロイド投与前、投与後1、2、3週の4回行ない、ステロイド投与前には、右前腕屈側面に、ステロイド投与1週目には、左前腕屈側面に、投与後2週目には、右前腕屈側面に、投与後3週目には、左前腕屈側面に、前回の接種部位より離れた個所に旧ツ液 0.1 ccを皮内注射した。

4) ツ反応の判定は、すべて接種後48時間目に行なった。その記載方法は表1の如くである。

表1. ツ反応の判定記載方法

分子は硬結の長径・短径
分母は発赤二重発赤の長径・短径 (水疱はB)
硬結のない場合は発赤二重発赤の長径短径のみ記載
ツ反応の大きさ測定方法
発赤又は二重発赤の長径×短径、面積にて現わす。
硬結のみの場合は、硬結の長径×短径面積にて現わす。

5) 使用薬物の投与量および投与方法

HMD投与群は、結核患者5例、非結核患者11例で、各20日間経口投与を行なったが、その1日の投与量は10mg 2例、15mg 9例、20mg 4例、30mg 1例である。

Δ^1 17MT投与群は、結核患者および非結核患者のおおの10例で、前者には1日20mg、後者には1日15mgを連日20日間経口投与した。

Androstanopyrazol投与群は、結核患者6例で1日量8mgを20日間経口投与した。

Androstanolone投与群は、結核患者4例で1回量100mgを週1回、3週間注射した。

19NADC投与群は、結核患者4例で1回量25mg週1回、3週間注射した。

Testosterone propionate投与群は結核患者および非結核患者ともに5例で、1回量12.5mgを週3回、3週間注射した。

Estradiol benzoate投与群は非結核患者10例で、1回量0.2mgを週3回、3週間注射した。

Prednisolone投与群は、非結核患者5例で1日量10mgを2例、15mgを3例に21日間経口投与した。

III. 実験成績

1) 蛋白同化ステロイドのツ反応に及ぼす影響
イ) HMDのツ反応に及ぼす影響

非結核患者の成績は、表2の如く投与前にツ反応陰性者11例中2例（症例1、4）、疑陽性1例（症例11）であつたが、投与後1週では症例4、11は陽転、症例1は陰性から疑陽性となつた。投与後2、3週では、症例4、11は陽性となり、疑陽性の症例1は再び陰性化している。

全例についてみると投与後1週で投与前値より反応の増大せるもの11例中9例、不変2例であ

り、投与後2週では増大は11例中7例、不変4例である。投与後3週では、前値に比し増大11例中9例、不変2例である。硬結を示すものは投与前では2例であるが、投与後1、2週では4例、投与後3週では5例と増加している（註：投与前ツ反応面積に比して投与後ツ反応面積が30%以上大となつたものを増大、30%以上減少せるものを減少とし、±30%以内のものを不変とした）。

これをHMD投与前値、投与後1、2、3週とおおのの平均値の上から推移をみると図1の如くなる。すなわち非結核患者のツ反応前値の平均は585であるが、AS投与後1週では1170と約2倍となり、投与後2、3週では1106、1104となつて約1.8倍である。さらに平均直径についてみると各症例の投与前平均直径を1.0として投与後

表2. HMDのツ反応に及ぼす影響
(非結核患者)

症例	年齢	性別	薬物	投与量	日数	前値	後1週	後2週	後3週
1	21	女	HMD	10mg	20日	0	10×9	0	0
2	22	女	HMD	10	20	20×20 54×46	27×22 75×45	20×19 74×48	32×19 58×42
3	68	男	HMD	15	20	15×15	22×19	22×22	23×18
4	30	女	HMD	15	20	5×4	12×9	14×10	15×8
5	46	女	HMD	15	20	20×17 70×33	27×22 75×45	25×20 73×50	20×18 70×45
6	35	男	HMD	15	20	15×10	23×18 60×45	20×10 65×38	5×3 20×18
7	34	男	HMD	15	20	12×12	18×15	15×12	22×20
8	42	男	HMD	15	20	20×25	18×17 50×35	12×10 25×22	7×7 28×25
9	60	女	HMD	20	20	20×20	25×17	22×18	22×20 66×60
10	41	男	HMD	20	20	14×12	13×12	26×24	20×23
11	18	男	HMD	30	20	7×6	15×10	12×10	14×8

HMD投与前結核患者のツ反応
平均値 (11例)

HMD投与結核患者のツ反応
平均値 (5例)

図 1

1、2、3週の増加率ならびに標準偏差をみると投与後1週では 1.74 ± 0.96 、投与後2週では 1.96 ± 1.38 、投与後3週では 1.70 ± 0.67 となる。

結核患者5例の成績は表3の如く、投与前値に比して投与後1週では反応の増大せるもの5例中2例で、減少2例、不変1例である。投与後2週

では増大3例、不変2例である。投与後3週では、増大3例、減少1例、不変1例であつた。

硬結は投与前および投与後1週ではみられなかったが、投与後2、3週でおおの2例に出現している。

ツ反応の推移を平均値でみると図1の如く、投

表3. HMDのツ反応に及ぼす影響 (結核患者)

症例	年齢	性別	薬物	投与量	日数	前値	後1週	後2週	後3週
1	23	男	HMD	15mg	20日	14×14	33×27	12×10 35×24	5×3 28×25
2	37	男	HMD	15	20	17×15	11×11	21×11	23×15
3	40	男	HMD	15	20	45×30	25×25	20×18 55×40	12×10 34×26
4	54	男	HMD	20	20	18×17	30×24	23×22	23×22
5	50	男	HMD	20	20	22×20	25×22	25×20	20×20

図2. HMD投与全例のツ反応平均値 (16例)

表4. Δ17MTのツ反応に及ぼす影響 (非結核患者)

症例	年齢	性別	薬物	投与量	日数	前値	後1週	後2週	後3週
1	57	男	Δ17MT	15mg	20日	15×15	17×14	18×16	20×20
2	48	女	Δ17MT	15	20	20×18	15×15	15×10	18×18
3	62	女	Δ17MT	15	20	30×20	20×20 40×30	28×18	5×5 25×20
4	37	男	Δ17MT	15	20	20×18	20×18	22×20	25×23
5	55	男	Δ17MT	15	20	8×8	15×15	23×18	25×20
6	38	男	Δ17MT	15	20	18×15	25×25	24×20	23×22
7	68	男	Δ17MT	15	20	18×13	23×17	20×18	25×23
8	23	男	Δ17MT	15	20	20×20	36×26	18×14	16×15
9	44	男	Δ17MT	15	20	20×18	20×18	20×14	17×14
10	19	男	Δ17MT	15	20	24×18	18×15	25×20	13×10

与前値は509であるが、投与後1週では581と1.1倍、後2週では855と1.7倍、後3週では567と1.1倍となつている。さらに平均直径についてみると、投与前平均直径を1.0として投与後1, 2, 3週の増加率ならびに標準偏差をみると投与後1週では 1.23 ± 0.61 、後2週では 1.34 ± 0.43 、後3週では 1.22 ± 0.41 である。

HMDを投与した全例のツ反応平均値についてみると図2の如く投与前値は547であり、投与後1週では873と前値の1.6倍である。投与後2週では980と1.8倍、3週では830と1.5倍であつた。平均直径についてみると各症例の投与前平均直径を1.0として投与後1, 2, 3週の増加率ならびに標準偏差をみると、投与後1週では 1.57 ± 0.84 、後2週では 1.75 ± 1.13 、後3週では 1.50 ± 0.58 である。

硬結例は投与前では2例であるが、投与後1週では4例、2週では6例、3週では7例と週を経るに従つて増加した。

ロ) Δ17MTのツ反応に及ぼす影響

非結核患者の成績は表4に示す如く、投与前のツ反応疑陽性者は全10例中症例5の1例であるが、投与後1, 2, 3週とも陽性転化している。全例でみると投与前値に比し投与後1週でツ反応増大せるもの10例中5例、減少2例、不変3例であり、投与後2週では増大3例、減少2例、不変5例である。投与後3週では、増大5例、減少3例、不変2例である。

硬結例は、投与前2例、投与後1週3例、投与後2週2例、投与後3週4例である。

結核患者のツ反応を平均値の上でみると図3の如く、投与前値は538であり、投与後1週では1222で前値の2.3倍であり、後2週では623と1.1倍でほぼ前値にもどり、後3週では758と再び1.4倍に増大する。また平均直径についてみると投与前平均直径を1.0として投与後1, 2, 3週の増加率ならびに標準偏差をみると投与後1週では 1.59 ± 0.72 、後2週では 1.57 ± 0.80 、後3週では 1.49 ± 0.69 である。

Δ17MT投与 非結核患者のツ反応平均値 (10例)

図 3

Δ17MT投与 結核患者のツ反応平均値 (10例)

表 5. Δ17MTのツ反応に及ぼす影響 (結核患者)

症例	年齢	性別	薬物	投与量	投与日数	前値	後1週	後2週	後3週
1	36	女	Δ17MT	20mg	20日	30×20	40×40	40×30	$\frac{15 \times 15}{50 \times 45}$
2	20	女	Δ17MT	20	20	8×4	0	19×18	10×7
3	19	男	Δ17MT	20	20	0	5×5	10×8	5×5
4	23	女	Δ17MT	20	20	$\frac{12 \times 10}{40 \times 25}$	$\frac{19 \times 19}{55 \times 35}$	20×15	36×30
5	45	女	Δ17MT	20	20	$\frac{20 \times 18}{50 \times 48}$	$\frac{21 \times 17}{65 \times 60}$	25×20	28×24
6	53	女	Δ17MT	20	20	28×20	$\frac{20 \times 20}{50 \times 40}$	$\frac{10 \times 10}{38 \times 30}$	
7	57	男	Δ17MT	20	20	10×10	15×12	24×17	30×30
8	48	男	Δ17MT	20	20	17×16	12×12	$\frac{15 \times 13}{30 \times 25}$	$\frac{5 \times 3}{20 \times 15}$
9	41	男	Δ17MT	20	20	10×10	20×15	19×13	18×10
10	35	男	Δ17MT	20	20	21×15	$\frac{18 \times 14}{65 \times 45}$	20×20	$\frac{5 \times 5}{32 \times 30}$

結核患者の成績は表5の如く、投与前ツ反応陰性者は10例中症例3の1例、疑陽性者は症例2の1例である。症例2は投与後1週で反応0であるが投与後2, 3週ではおのおの陽性、疑陽性を示し、症例3では投与前反応0であるが、投与後1, 2, 3週で疑陽性を示した。投与前値に比して投与後1週でツ反応増大せるもの10例中7例、減少2例、不明1例である。投与後2週では増大7例、減少2例、不変1例であり、投与後3週では増大8例、不変2例である。

硬結例は投与前および投与後2週ではみられな

いが、投与後1, 3週ではおのおの1例ずつに認められる。

非結核患者のツ反応の平均値は図3の如く投与前値は330であり、投与後1週では483と前値の1.5倍であり、投与後2週は366と1.1倍、投与後3週は403と1.2倍を示している。

さらに平均直径についてみると各症例の平均直径を1.0として投与後1, 2, 3週の増加率ならびに標準偏差をみると、投与後1週では 1.22 ± 0.36 、後2週では 1.16 ± 0.52 、後3週では 1.23 ± 0.62 と

図 4. Δ17MT投与 全例のツ反応平均値 (20例)

表 6. Androstanopyrazol のツ反応に及ぼす影響
(結核患者)

症例	年齢	性	薬 物	投与量	日数	前 値	後1週	後2週	後3週
1	23	男	androstanopyrazol	8 mg	20日	16×15 50×45	25×25 60×50	19×17 45×30	12×10 43×23
2	28	男	androstanopyrazol	8	20	15×10	15×12	15×15	18×10
3	39	女	androstanopyrazol	8	20	14×12	17×17	17×15	24×20
4	45	男	androstanopyrazol	8	20	16×14	22×22	25×25	30×22
5	48	女	androstanopyrazol	8	20	0	2×2	0	0
6	61	女	androstanopyrazol	8	20	25×20	27×20	30×25	28×24

なる。

Δ¹⁷MT を投与した全例についてツ反応平均値をみると図4の如く、投与前値は 434であり、投与後1週は 853で前値の約2倍である。後2週では 495と 1.1倍、後3週では 580と 1.3倍になっている。また平均直径についてみると各症例の投与前平均直径を 1.0として投与後1, 2, 3週の増加率ならびに標準偏差をみると投与後1週では 1.37 ± 0.51 , 後2週では 1.36 ± 0.65 , 後3週では 1.36 ± 0.64 である。

硬結例は、投与前2例、後1週4例、後2週2例、後3週では5例である。

ハ) Androstanopyrazol のツ反応に及ぼす影響
Androstanopyrazol 投与群の成績は表6の如くである。投与前ツ反応陰性者は全例6例中症例5の1例であるが、投与後1, 2, 3週でもツ反応の陽性転化はみられなかった。

投与後1週では、投与前値に比しツ反応増大は全6例中3例、不変3例であり、後2週では増大4例、減少1例、不変1例、投与後3週では増大3例、減少1例、不変2例である。

硬結例は投与前にみられた症例1で投与後1, 2, 3週までみられたが、他の症例にはみられなかった。

ツ反応を平均値の上でみると図5の如くで、投与前は 548で、投与後1週では 749と前値の 1.4倍であり、後2週では 534、後3週では 532と前値とほぼ同様である。これを平均直径についてみると投与前平均直径を 1.0として投与後1, 2,

図 5. Androstanopyrazol 投与結核患者のツ反応平均値 (6例)

表 7. Androstanolone のツ反応に及ぼす影響
(結核患者)

症例	年齢	性	薬 物	投与量	日数	前 値	後1週	後2週	後3週
1	48	男	androstanolone	100mg 週1回	3週	20×18	15×11 60×45	15×12 45×40	22×20
2	26	男	androstanolone	100mg 週1回	3週	20×18	15×15	23×14	28×20
3	34	女	androstanolone	100mg 週1回	3週	10×7 30×20	14×12 50×45	27×16	15×12 50×35
4	58	女	androstanolone	100mg 週1回	3週	15×15	15×12 30×20	15×15	30×16

3週の増加率ならびに標準偏差をみると投与後1週では 1.21 ± 0.17 , 後2週では 1.22 ± 0.30 , 後3週では 1.29 ± 0.42 である。

ニ) Androstanolone のツ反応に及ぼす影響

Androstanolone 投与群の成績は表7の如くである。

投与前値は全例(4例)がツ反応陽性を示した。投与前値に比して投与後1週でツ反応増大せるもの4例中3例、減少1例であり、後2週では増大1例、不変3例、後3週では増大3例、不変1例である。

硬結は投与前1例、後1週では3例と増加するが、後2, 3週ではおのおの1例である。

ツ反応の大きさを平均値の上でみると図6の如く投与前値は 386であり、投与後1週では1444と前値の 3.7倍に急増し、後2週では 694と 1.8倍、後3週では 807と 2.0倍である。これを平均

図6. Androstanolone投与結核患者のツ反応平均値(4例)

表8. 19NADCのツ反応に及ぼす影響(結核患者)

症例	年齢	性別	薬物	投与量	日数	前値	後1週	後2週	後3週
1	20	女	19NADC	25mg 週1回	3週	17×14 40×30	20×15 65×40	15×20	15×13 30×26
2	36	男	19NADC	25mg 週1回	3週	30×15	40×35	40×35	13×12
3	44	女	19NADC	25mg 週1回	3週	15×12	35×30	15×15 60×40	13×13
4	50	男	19NADC	25mg 週1回	3週	15×10 30×30	20×17 65×45	20×16 60×45	15×14 60×45

図7. 19NADC投与結核患者のツ反応平均値(4例)

直径についてみると各症例の投与前平均直径を1.0として投与後1, 2, 3週の増加率ならびに標準偏差をみると投与後1週では 1.78 ± 0.57 , 後2週では 1.31 ± 1.07 , 後3週では 1.40 ± 0.26 となる。

ホ) 19NADCのツ反応に及ぼす影響

19NADC投与群の成績は表8の如くである。投与前値に比して投与後1週で全例(4例)にツ反応の増大がみられ, 後2週では増大3例, 減少1例で, 投与後3週では増大1例, 減少2例, 不変1例である。

硬結例は, 投与前, 投与後1, 2, 3週ともにおのおの2例ずつである。

ツ反応の平均値は図7の如く, 投与前値は682であり, 投与後1週では1993と2.9倍に急増し, 後2週では1700と2.4倍であり, 後3週は951と1.4倍である。さらに平均直径についてみると各症例の投与前平均直径を1.0として投与後1, 2, 3週の増加率ならびに標準偏差をみると投与後1週では 1.85 ± 0.38 , 後2週では 1.90 ± 1.19 , 後3週では 1.01 ± 0.14 である。

ヘ) 非結核患者と結核患者における比較

非結核患者, 結核患者の両者に使用せる薬物はHMD, Δ^1 17MTであるからこの2者についてのみ非結核患者, 結核患者の比較を行なった結果は図8の如くである。

非結核患者は, 21例で投与前値は457であり, 投与後1週では824と1.8倍, 後2週では736と1.6倍, 後3週では753と1.6倍である。平均直径についてみると各症例の投与前平均直径を1.0として投与後1, 2, 3週の増加率ならびに標準偏差をみると投与後1週では 1.48 ± 0.69 , 後2週では 1.56 ± 0.63 , 後3週では 1.46 ± 0.63 である。

硬結は投与前1例であるが, 投与後1週では5例, 後2週では4例, 後3週では6例である。

結核患者は15例で投与前値は520であり, 投与後1週では902と1.7倍, 後2週では759と1.4倍, 後3週では662と1.3倍である。さらに平均直径についてみると各症例の投与前平均直径を1.0として投与後1, 2, 3週の増加率ならびに標準

HMDおよび ^{417}MT を投与せる非結核患者のツ反応平均値 (21例)

HMDおよび ^{417}MT を投与せる結核患者のツ反応平均値 (15例)

図 8

表 9. Testosterone propionateのツ反応に及ぼす影響 (非結核患者)

症例	年齢	性別	薬物	投与量	日数	前値	後1週	後2週	後3週
1	43	男	testosterone propionate	12.5mg 週3回	3週	15×13	16×15	18×12	20×18
2	53	男	testosterone propionate	12.5mg 週3回	3週	19×14	25×20	18×15	30×18
3	44	男	testosterone propionate	12.5mg 週3回	3週	22×15	30×28	30×25	22×19
4	54	男	testosterone propionate	12.5mg 週3回	3週	20×15	15×12 70×40	40×32	40×28
5	41	男	testosterone propionate	12.5mg 週3回	3週	10×9	15×13	15×12	13×12

偏差をみると投与後1週では 1.44 ± 0.64 , 後2週では 1.49 ± 0.67 , 後3週では 1.40 ± 0.59 である。

硬結例は投与前2例であるが, 投与後1週3例, 後2週4例, 後3週で6例となっている。

2) Testosterone propionateのツ反応に及ぼす影響

Testosterone propionate投与群は, 非結核患者, 結核患者ともに5例である。非結核患者の成績は表9の如くである。

症例5は投与前値で疑陽性であるが, 投与後1, 2, 3週ともに陽性を示した。

投与前値に比して投与後1週では, ツ反応の増大するもの4例, 不変1例, 投与後2週では増大3例, 不変2例, 投与後3週では増大4例, 不変

図 9. Testosterone propionate投与非結核患者の反応平均値 (5例)

1例である。

硬結を示すものは, 投与後1週の1例のみである。

ツ反応を平均値の上でみると図9の如く, 投与前値は236であり, 投与後1週では915と約3.9倍であり, 後2週では539と2.2倍, 後3週では518と2.2倍である。また平均直径についてみると各症例の投与前平均直径を1.0として投与後1, 2, 3週の増加率ならびに標準偏差をみると投与

表10. Testosterone propionateのツ反応に及ぼす影響(結核患者)

症例	年齢	性別	薬物	投与量	日数	前値	後1週	後2週	後3週
1	57	男	testosterone propionate	12.5mg 週3回	3週	11×10	18×17	20×15	16×12
2	45	男	testosterone propionate	12.5mg 週3回	3週	8×6 22×6	12×12 46×33	14×13 60×40	15×15 60×47
3	56	男	testosterone propionate	12.5mg 週3回	3週	2×2	2×2	2×2	2×2
4	65	男	testosterone propionate	12.5mg 週3回	3週	17×12 30×22	11×11 35×22	30×30	34×24
5	37	男	testosterone propionate	12.5mg 週3回	3週	20×7 62×42	20×15 62×35	20×18 60×37	17×15 34×30

図10. Testosterone propionate投与結核患者のツ反応平均値(5例)

後1週では 1.73 ± 0.80 , 後2週では 1.40 ± 0.41 , 後3週では 1.44 ± 0.30 となる。

結核患者の成績は表10に示す如く, 症例3では投与前, 投与後1, 2, 3週ともにツ反応は陰性である。

投与前値に比して投与後1週のツ反応は, 増大せるもの2例, 不変3例であり, 後2週では, 増大3例, 不変2例, 投与後3週では増大2例, 減少1例, 不変2例である。

硬結例は, 投与前と投与後1週でおのおの3例, 投与後2, 3週ではおのおの2例である。

ツ反応を平均値の上でみると図10の如く, 投与前値は702であり, 投与後1週では953と1.3倍, 後2週では1164と1.6倍, 後3週では970と1.3倍である。さらに平均直径についてみると各

図11. Testosterone propionate投与全例のツ反応平均値(10例)

症例の投与前平均直径を1.0として投与後1, 2, 3週の増加率ならびに標準偏差をみると投与後1週では 1.50 ± 0.79 , 後2週では 1.66 ± 1.10 , 後3週では 1.55 ± 1.19 となる。

Testosterone propionate投与群の全例についてツ反応の平均値をみると図11の如く, 投与前値は487であり, 投与後1週では934と1.9倍, 後2週では851と1.8倍, 後3週では744と1.5倍である。平均直径についてみると投与前平均直径を

表11. Estradiol benzoateのツ反応に及ぼす影響(非結核患者)

症例	年齢	性別	薬物	投与量	日数	前値	後1週	後2週	後3週
1	72	女	estradiol benzoate	0.2mg 週3回	3週	25×25	10×8	25×15	7×5
2	56	女	estradiol benzoate	0.2mg 週3回	3週	20×15	12×11	18×15	19×15
3	42	女	estradiol benzoate	0.2mg 週3回	3週	28×20	17×12	12×12	12×10 32×30
4	38	女	estradiol benzoate	0.2mg 週3回	3週	10×8 30×20	13×11 27×25	15×13	23×12 40×31
5	33	女	estradiol benzoate	0.2mg 週3回	3週	20×20 70×45	25×20	21×20 60×35	21×20 60×40
6	50	女	estradiol benzoate	0.2mg 週3回	3週	17×15 42×40	26×18 90×85	20×16 50×48	22×20 60×50
7	36	女	estradiol benzoate	0.2mg 週3回	3週	5×3	15×12	12×5	3×2
8	55	女	estradiol benzoate	0.2mg 週3回	3週	25×24	15×13 40×35	16×14	16×14 45×25
9	76	女	estradiol benzoate	0.2mg 週3回	3週	13×10	20×15	21×18	10×9
10	67	女	estradiol benzoate	0.2mg 週3回	3週	27×20	16×12	25×20 45×30	23×22

1.0として投与後1, 2, 3週の増加率ならびに標準偏差をみると投与後1週では 1.62 ± 0.59 , 後2週では 1.53 ± 0.78 , 後3週では 1.51 ± 0.44 である。

硬結例は投与前3例, 投与後1週3例, 後2週3例, 後3週2例である。

3) Estradiol benzoateのツ反応に及ぼす影響

Estradiol benzoate投与群の成績は表11に示す如くである。全例10例中投与前ツ反応陰性者は、症例7の1例で投与後1週で陽性転化しているが、後2週では疑陽性、後3週では再び陰性となっている。

投与前値に比して投与後1週でツ反応の増大せるもの4例, 減少せるもの5例, 不変1例であり, 後2週では増大4例, 減少5例, 不変1例である。後3週では増大4例, 減少3例, 不変3例である。

硬結は投与前および投与後1, 2週はおおの3例で, 後3週は5例である。

ツ反応の平均値は図12の如くで投与前値は820であり, 投与後1週では1131で1.4倍, 投与後2週では749で0.9倍, 投与後3週では964と1.2倍を示す。さらに平均直径についてみると各症例の投与前平均直径を1.0として投与後1, 2, 3

図12. Estradiol benzoate投与 非結核患者のツ反応 平均値 (10例)

表12. Prednisoloneのツ反応に及ぼす影響 (非結核患者)

症例	年齢	性別	薬物	持量	日数	前値	後1週	後2週	後3週
1	52	女	Prednisolone	10mg	21日	27×25	18×16	17×16	13×11
2	48	女	Prednisolone	10	21	24×20	16×16	15×10	15×14
3	56	男	Prednisolone	15	21	15×15 60×45	16×15 50×37	17×15	18×16
4	49	男	Prednisolone	15	21	25×25	24×18	13×13	14×14
5	38	男	Prednisolone	15	21	30×20	30×22	22×20	20×20

図13. Prednisolone投与 非結核患者のツ反応平均値 (5例)

週の増加率ならびに標準偏差をみると, 投与後1週では 1.25 ± 1.02 , 後2週では 1.07 ± 0.64 , 後3週では 1.00 ± 0.45 である。

4) Prednisoloneのツ反応に及ぼす影響

Prednisolone投与群の成績は, 表12の如く全例5例であるが, 投与前値に比して投与後1, 2週ではツ反応の減少せるもののおおの4例, 不変のおおの1例である。投与後3週では全例に反応の減少がみられた。

硬結例は, 症例1に投与前および投与後1週でみられたが, 後2, 3週では消失しており, 新しい硬結の出現例はみられなかった。

ツ反応を平均値の上でみると図13の如くで, 投与前の1016に比して投与後1週では697で前値の68%に縮小し, 後2, 3週では各257, 245であ

り前値の25%の縮小を示す。さらに平均直径についてみると各症例の投与前平均直径を1.0として投与後1, 2, 3週の増加率ならびに標準偏差をみると投与後1週では 0.81 ± 0.14 , 後2週では 0.57 ± 0.17 , 後3週 0.55 ± 0.17 である。

小括

以上、各種ホルモンのツ反応に及ぼす影響を観察したが、HMD投与群において非結核患者では投与前値に比して投与後1, 2, 3週は各2.0倍, 1.8倍, 1.8倍であり、結核患者では投与前値に比して投与後1, 2, 3週でのおおの1.1倍, 1.7倍, 1.1倍と増大を示した。

4^{117}MT 投与群の非結核患者では、投与前値に比して投与後1, 2, 3週の値は、おのおの1.5倍, 1.1倍, 1.2倍であり、結核患者のそれは投与後1, 2, 3週でのおおの2.3倍, 1.1倍, 1.4倍である。

Androstanopyrazol投与群は、全例が結核患者であり投与前値に比して投与後1, 2, 3週はおのおの1.4倍, 0.97倍, 0.97倍である。

Androstanolone投与群は結核患者のみで投与前値に比して投与後1, 2, 3週はおのおの3.7倍, 1.8倍, 2.0倍である。

19NADC投与群は結核患者のみで投与前値に比して投与後1, 2, 3週では2.9倍, 2.4倍, 1.4倍である。

Testosterone propionate投与群は非結核患者では投与前値に比して投与後1, 2, 3週の値は3.9倍, 2.2倍, 2.2倍である。結核患者のそれはおのおの1.3倍, 1.6倍, 1.3倍である。

Estradiol benzoate投与群は非結核患者のみで、投与前値に比して投与後1, 2, 3週ではおのおの1.4倍, 0.9倍, 1.2倍である。

Prednisolone投与群では非結核患者のみで投与前値に比して投与後1, 2, 3週は、おのおの0.68倍, 0.25倍, 0.25倍である。

IV. 総括ならびに考案

1) ASの3週間投与によりツ反応は確実に増大する。すなわちその最高値はandrostanolone

3.7倍, 19NADC 2.9倍, 4^{117}MT 2.0倍, HMD 1.8倍, androstanopyrazol 1.4倍であつた。

2) 硬結例もまた投与前に比して増加した。

3) その増大のpeakは第1週目がもつとも多い。

4) 結核、非結核患者でとくに増大率に変化はみられなかつた。

5) Testosteroneにも蛋白同化ステロイド同様のツ反応増大作用が認められる。

6) Estradiolはほとんど影響を有せず。

7) Prednisoloneは明らかにツ反応を減弱せしめた。

以上がその要約であるが、蛋白同化ステロイドのツ反応増大作用を説明するにあつて、いくつかの可能性を考えてみなくてはならない。

すなわち、

1) 蛋白同化ステロイドがツ抗体の産生を促進する。

2) ツ抗体の組織沈着を促進するか、組織における抗原抗体反応を促進する。

3) 副腎皮質ステロイドとは逆にツ反応時のアレルギー炎症そのものを促進する。のいずれかである。

まず第1の観点に立つてみると、蛋白同化ステロイドは抗体産生を促進するかも知れないという幾つかの事実をあげることができる。櫻井はヒトのA型血球をウサギに投与してウサギの抗ヒト血球凝集価が、蛋白同化ステロイド投与群に高い値を示すことを観察し、北村¹¹⁾は卵白アルブミン感作家兎の凝集価が蛋白同化ステロイドで4~8倍上昇することを認め、また Tolentino¹²⁾はAS投与ラットの溶血素形成能促進作用を認めている。蛋白同化促進作用のあるgrowth hormone¹³⁾にも抗体産生促進作用のあることが認められる。これらは抗体自身蛋白であることから、これらの蛋白同化能が抗体蛋白の形成をも促進する結果であると解釈されている。さらに結核における免疫抗体の産生にRES機能と関係あることは南³⁾らの実験から明らかにされており、RESの亢進は結核

免疫抗体の亢進をおこすとされる。この点から推測すれば、ASには明らかなRES亢進作用のあることが鶏血球法⁹⁾により明らかにされているので、RES機能亢進作用を通してツ抗体の産生もまた促進される可能性も考えておくべきである。以上の如き事実から蛋白同化ステロイドが、その蛋白同化能促進を通じて抗体の産生を促進する可能性は十分に考慮されなくてはならない。

第二の観点、すなわち組織におけるツ抗体の沈着、あるいはASが抗原抗体反応を促進するという事実は、今日まだ明らかにされておらずこの点については今後の研究にまたねばならない。

第三の観点もかなり可能性が強い。副腎皮質糖コルチコイドの抗体産生抑制作用については多くの業績があるが¹⁴⁾¹⁵⁾、アレルギー炎症に対する消炎作用は必ずしもかゝる抗体抑制作用を通して行なわれるとはいえない。それにしてもその作用がいかに速いからであり、多くは炎症反応そのものの抑制作用に帰結されている。ツ反応に対する抑制作用もその直接消炎作用によるという見方が有力である。

蛋白同化ステロイドには、糖コルチコイドとは逆に結合組織増生を促進し、毛細管の発生をうながし恰も炎症反応の一部を増強して組織修復を促進させる作用のあることが認められている⁸⁾。したがってこの作用がツ反応の増大をおこす原因となる可能性もつよい。

以上著者の成績は、蛋白同化ステロイドに明らかにツ反応増大作用のあることをはじめて明らかにしたが、その本質については本研究からは明らかにし得ず、単にその可能性のみを指摘しておいた。これらについては第2編で多少解明の糸口となるべき研究を行なつたので再度この可能について第2編で論ずるつもりである。

Testosteroneをchick embryoに投与すると抗体産生を抑えることがSzenberg¹⁶⁾により指摘され、著者のツ反応の成績と逆になっているが、testosteroneも蛋白同化作用を持つていることを考えると成熟動物ではこの作用が優先することも考え

られる。またestradiolには、RES機能亢進作用があり抗体産生促進作用¹⁷⁾のあることも知られているが、櫻井¹⁸⁾、高橋⁹⁾の実験ではその程度はASに及ばないとされる。

しかしツ反応に対しては明らかな増大作用は認め得なかつた。なおLurie¹⁹⁾はestrogen投与によりウサギのツ反応低下作用を報告しているが、全く逆の事実をモルモットで報告している人²⁰⁾もあつてなおその成績は一義的ではない。

V. 結 論

1) 蛋白同化ステロイドは、androstanopyrazolを除きツ反応増大作用がある。その増大作用は第1週をpeakとして以後漸減する。androstanolone, 19NADCにその影響力が最も強く、ついでHMD, Δ^117 MTの順である。結核患者と非結核患者の上では、とくにその増大効果に差はみられない。

2) 男性ホルモンであるtestosterone-propionateには、ASと同様のツ反応増大作用を認める。

3) 女性ホルモンであるestradiol-benzoateにはほとんどツ反応増大作用を認めない。

4) 副腎皮質ホルモンであるprednisoloneはツ反応を抑制する。

5) その本質についての可能性を論じた。

文 献

- 1) 大武八郎：東鉄保健管理所報，2：347, 1955.
- 2) Javad Vakilzadeh: Acta tuberc. scand., 43：170, 1963.
- 3) 南広憲：結核，3：867, 1925.
- 4) 三辺謙：日本臨床結核，15：267, 1956.
- 5) 加藤謙一：結核，9：760, 1931.
- 6) P.D. Arcy Hart: Lancet, 259：391, 1950.
- 7) 梅原千治：診断と治療，50：53, 1962.
- 8) 伊藤久男：日内分泌誌，37：270, 1961.
- 9) 高橋稔：日内分泌誌，53：263, 1964.
- 10) 桜井瑞彦：日内分泌誌，39：112, 1963.
- 11) 北村芳太郎：日内分泌誌，39：113, 1963.
- 12) Paolo Tolentino: Ann. paediat. 199：467, 1962.
- 13) Tetsuo Hayashida: J. exp. Med., 105：93, 1957.
- 14) F. G. Germuth, B. Ottinger & J. Oyama: Proc. Soc. exp. Biol. 80：188, 1952.
- 15) Bela Schick: pediatrics, 31：856, 1963.
- 16) Szenberg A.: Nature, 194：146, 1962.
- 17) von Haam E.: J. Immunol., 43：109, 1942.
- 18) 桜井瑞彦：日網内会会誌，5：165, 1965.
- 19) M.B. Lurie: Amer. Rev. Tuberc., 59：168, 186, 198, 1949.
- 20) 佐藤英五：日産婦会誌，7：899, 1955.