

ペニシリンアレルギーに関する研究

大阪市立医科大学小田内科教室

塩田憲三・福野謙一・有光克典

(1954年1月11日受付)

(本論文の要旨は、日本化学療法学会近畿支部第1回総会で発表した)

緒言

ペニシリン (Pe) は、その後の抗生物質の目覚ましい発展に拘らず、その廉価さと、副作用の少なさのために、今なお最も手軽く広く使用されていて、近頃では、治療目的を逸脱して、むしろ濫用の弊に陥入っている嫌疑があり、1952年1カ年間のアメリカの Pe 消費量は350トン⁽¹⁾と云う莫大な量に及んでいると云う。

梅毒治療の際の HERXHEIMER 反応はさておいて、Pe の使用によつて過敏性反応が現われることは、夙に KEEFER⁽²⁾ がその症例に於いて認めたところであるが、このような Pe の濫用は必然的に過酸性反応の増加を招き、従来の血清病様症状や、種々の皮膚炎に加えるに、特に最近になつて、アナフィラキシー様症状を発し、或いはそのために、数分ないし数十分後に死に到る場合もあることが報告されて、医師のみならず一般の注意も惹くようになった。⁽³⁾⁻⁽²¹⁾

1944年、MCCLOSKEY & SMITH⁽²²⁾ は、健康天竺鼠の腹腔または皮下に Pe を繰返して注射し、1カ月をおいて再び Pe を心臓内に注入してアナフィラキシーショック誘発に成功し、更に同様にして感作した天竺鼠の子宮が、MAGNUS 氏装置で、Pe によつて特異的に収縮することを認めて、Pe の抗原性を証明した。臨牀的にも、Pe 投与によつてアナフィラキシー様症状を現わした患者は、Pe 皮膚反応が陽性であり⁽³⁾⁽⁵⁾⁽¹²⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾、また同患者の血清を用いて PRAUSNITZ-KÜSTNER 氏法で、Pe に対する抗体を証明し得ること等は⁽³⁾⁽⁵⁾⁽¹⁹⁾、本症状が Pe を抗原とするアレルギー性反応であることを強く示唆するものと思われる。

従がつて、このような不慮の災を避けるためには、Pe の濫用を避けると共に、患者に就いては Pe 投与前歴、その際の副作用等を精細に問う必要が力説されている。更に、Pe を抗原として皮膚反応をおこなつて、患者の過敏性の有無を予知し得れば極めて効果的である筈である。事実、前述のように、アナフィラキシー症状から回復した多くの人は Pe 皮膚反応が陽性であるが、これを事前におこなつた場合、どれほどの実用的価値があるが、またその場合の実施の基準を如何にするか等に関しては、不明の点が多い。

我々は MCCLOSKEY & SMITH の実験を追試すると共に、皮膚反応に就いても若干の実験をおこなつたので、茲に報告する。

実験 1. 天竺鼠の Pe 感作実験

実験材料並びに方法

体重 350~400g の健康天竺鼠 10 頭を 2 群に分け、1 群は Pe 感作群、他の 1 群は Dihydrostreptomycin (DHSM) 感作群とした。

Pe は水溶性 Procaine penicillin G (P.P.) を生理食塩水で浮遊液とし、隔日に 5~10 回、側腹部皮下に注射した。1 回量は、最初 2 回は 10,000 u/kg としたが、天竺鼠に体重減少がみられたので、以後は 6,000 u/kg とした。

DHSM は、同様に生理食塩水に溶かし、20 mg/kg づつ隔日に 5~10 回、側腹部皮下に注射した。その詳細はプロトコールに明らかである。

表1 ペニシリン及びストレプトマイシンによる天竺鼠の感作実験

感作薬剤	動物番号	動物体重	感作量回数	誘発処置	シヨック	
Procaine penicillin 生理食塩水浮遊液皮下	1	400g	10,000 u/kg × 2	Procaine penicillin 20,000 u/kg 腹腔	—	
	2	350g	+		—	
	3	350g	6,000 u/kg × 3		—	
	4	400g	10,000 u/kg × 2		—	
	5	400g	+		6,000 u/kg × 8	*
Dihydrostreptomycin 皮下	6	350g	20 mg/kg × 5	Dihydrostreptomycin 2,000 mg/kg 腹腔	—	
	7	300g			—	
	8	350g			—	
	9	350g			20 mg/kg × 10	*
	10	400g			—	

* 途中死亡

最終感作注射後 3 週間して、P.P. 20,000 u/kg, DHSM 40 mg/kg を腹腔内に注射して誘発試験をおこなつた。

成績

前処置の詳細並びにその結果は、表 1 のとおり、天竺鼠はそれぞれ対応した誘発注射によつても全く無反応に終始した。

実験 2. Pe 皮内反応

実験材料並びに方法

対象として、当院入院患者、医師並びに看護の有志、大阪市立H市民病院入院中の肺結核患者、及び、T薬品工業会社 Pe 製造工場で1年以上 Pe の抽出、精製、油性 Pe 充填等に従事して、皮膚が絶えず Pe で汚染されている男女工員を選んだ。

Pe は、T薬品会社製の結晶 G のカリウム塩を生理食塩水で稀釈した。濃度は、10,000 u/cc としその 0.1cc を用いた。注射局所は、前膊屈側部の皮内を選んだ。判定時間は注射後 15 分、30 分及び 60 分とし、1 部に於いては 24 時間後にも観察したが、24 時間後は全く無反応であつた。

局所変化は、注射部位の膨隆のみを認める場合を無反応(0)とし、膨隆部が発赤したものに就いては、その直径を計測した。

成績

1) 当院入院患者、医師並びに看護婦 107 名を Pe 未使用者と使用者に分けて観察すると、表 2 及び表 3 のようになる。これらの表からみられることは、局所発赤は注射後 15 分を最高として、以後時間の経過と共に減弱して行く。なお、Pe 使用者は、未使用者に較べて発赤がやや大きい傾向がある。

表 2 ペニシリン未投与者のペニシリン皮内反応

発赤	15分	30分	60分
0	30	35	37
1~5 mm	0	0	0
6~10 mm	1	0	0
11~15 mm	4	2	0
16~20 mm	2	0	0
21 mm 以上	0	0	0
計	37	37	37

発赤	15分値	30分値
11mm 以上	16%	5%
16mm 以上	5%	0
21mm 以上	0%	0%

表 3 ペニシリン投与者のペニシリン皮内反応

発赤	15分	30分	60分
0	48	58	68
1~5 mm	0	0	0
6~10 mm	5	1	0
11~15 mm	10	7	2
16~20 mm	2	1	0
21 mm 以上	6	4	1
計	71	71	71

発赤	15分値	30分値
11 mm 以上	25%	16%
16 mm 以上	11%	7%
21 mm 以上	8%	6%

2) そこで Pe 使用者を、Pe の使用回数によつて分けてみると、表 4 のようになり、発赤の大きさと Pe 使用回数との間には相関々係は認められないようである。

3) しかし、T薬品会社の Pe 製造工場で皮膚が絶えず Pe で汚染されている 20 名の男女工員に就いての成績をみると、表 5 のようになり、例数は少ないが、やはり発赤は注射後 15 分値が最も強く、以後時の経過と共に

表 4 ペニシリン使用回数とペニシリン皮内反応

発赤	1~5 回	6~10 回	11~20 回	21 回以上
0	29	8	4	4
1~5 mm	0	0	0	0
6~10 mm	4	1	1	1
11~15 mm	6(14)	2(27)	2(22)	0
16~20 mm	2(5)	0	0	0
21 mm 以上	3(7)	1(9)	2(22)	0
計	44	11	9	5

註：発赤は 15 分値を採る () は%

表 5 T薬品ペニシリン工場のペニシリン曝露者のペニシリン皮内反応

発赤	15 分	30 分	60 分
0	6	16	17
1~5 mm	0	0	0
6~10 mm	5	2	1
11~15 mm	6	0	1
16~20 mm	1	1	0
21 mm 以上	2	1	1
計	20	20	20

発赤	15分値	30分値
11 mm 以上	45%	10%
16 mm 以上	15%	5%
21 mm 以上	10%	5%

表 6 各集団に於けるペニシリン皮内反応の 15 分値の比較

発赤	未使用	使用	工員
11 mm 以上	16%	25%	45%
16 mm 以上	5%	11%	15%
21 mm 以上	0%	8%	10%
被検人員	37 名	71 名	20 名

の値を読むのが妥当と思う。

5) Pe によるアナフィラキシー様症状は、気管支喘息、枯草熱、蕁麻疹等のアレルギー性疾患に罹患している人に多いと云われているので、表 2 に収めた Pe 未使用者 37 名からこれら疾患の前歴のあるもの 8 名を得て、これについて調べると、15 分値で 11 mm 以上の発赤を示すものは僅か 1 名で、他はいずれも無反応であつた。

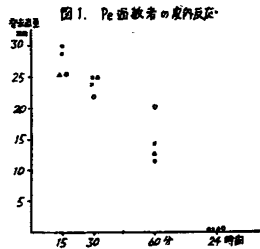
6) GÖTZ によれば、皮膚結核患者は Pe 皮内反応陽性率が高く、ツベルクリン(ツ)反応の強いものに Pe 反応が強いことを認め、これを結核感染による Parallerie

に減弱して行くことは前 2 群と同様であるが、この群に於いては、発赤の大きいものが前 2 群に較べると遙かに多い。このことは表 6 に明らかである。

4) 本院入院患者や医師の中で、Pe 注射によつて痒痒性発疹を生じたり、注射局所が必ず発赤腫張し疼痛を訴えるような、過敏者と思われるも

の 4 例を得て、これに就いて Pe 皮内反応を見ると、図 1 のように、何れに於いても、15 分値で発赤 25 mm 以上を示し、以後漸次減弱して、24 時間後には全く反応を認めない。以上のことから我々は、皮内反応の判定には注射後 15 分頃

図1 Pe 過敏者の皮内反応



と説明しているが、我々の肺結核患者 50 例の皮内反応の成績は、表 7 にみるように、ツ反応弱陽性者の数が少ないので比較が困難であるが、ツ反応が 2 重発赤或いは水泡形成等強い反応を呈するものに Pe 反応が強いように見えるが、これらのうちから Pe 未使用者のみを抽出

表 7 肺結核患者のペニシリン皮内反応 (15 分値) (ペニシリン使用及び未使用者を含む)

ツ反応	0	1~5 mm	6~10 mm	11~15 mm	16~20 mm	21 mm 以上	計
(-)	0	0	0	0	0	1	1
(+)	3	0	1	1	0	0	5
(++)	17	0	9	6	2	0	34
(+++)	3	0	2	2	2	1	10
計	23	0	12	9	4	2	50

註 ツ反応は 1:10,000 OT, 0.1 cc 48 時間判定
 (-) 無反応, (+) 発赤径 5mm 以上
 (++) 二重発赤, (+++) 水泡壊死形成

表 8 肺結核患者のペニシリン皮内反応 (15 分値) (ペニシリン未使用者)

ツ反応	0	1~5 mm	6~10 mm	11~15 mm	16~20 mm	21 mm 以上	計
(-)	0	0	0	0	0	0	0
(+)	1	0	1	1	0	0	3
(++)	4	0	4	3	2	0	13
(+++)	2	0	1	1	0	0	4
計	7	0	6	5	2	0	20

註 ツ反応は 1:10,000 OT, 0.1 cc 皮内 48 時間
 (-) 無反応, (+) 発赤直径 5mm 以上
 (++) 二重発赤, (+++) 水泡, 壊死形成

して作つた表 8 と比較すると、表 7 の Pe 強反応者のうち太字で表わしたものは、いずれも Pe 使用者であることが判る。従がつて、我々の成績からは、一概に、ツ反応の強いものに Pe 反応が強いとは云えない。

以上のような事実を総合すると、Pe 皮内反応はかなり Pe に特異的の反応であり、我々の実験条件では、注射後 15 分頃の即時反応を調べて発赤直径 20 mm 以上あれば、Pe 過敏者と見做し得るのではなからうか。

実験 3. PRAUSNITZ-KÜSTNER 試験

実験材料並びに方法

Pe に接触すると、直ちに皮膚炎をおこす某歯科医師並びに T 薬品工業 Pe 製造工場油性 Pe の充填に従事するうち皮膚炎を生じ、職場を代えることによつてよ

うやく治癒した工員や、或いは治癒後に抜歯して Pe 注射をうけて前と同一個所に同一皮膚炎を現わしたような過敏者 4 名の血清について P-K 試験をおこなつた。但し、工員のうち 1 名は溶血が甚しく、試験をおこない得なかつた。

P-K 試験は、Pe 反応陰性の対象を選び、その前降屈側部皮内に、過敏者血清、正常者血清並びに生理食塩水をそれぞれ 0.1cc 同時に注射し、24 時間後再び同一個所に 10,000 u/cc の Pe 結晶 G カリウム塩生理食塩水溶液 0.1cc を注射し、15 分後の局所の発赤を測定した。なお、これら 4 名の工員には、Pe G の 100 u/cc 0.1cc で皮内反応をおこなつたが、いずれも局所に反応を認めなかつた。

成績

表 9 にその成績を示すように、受容者の皮膚の発赤程度は、過敏者血清注射局所も、正常者血清注射局所も殆んど同程度であるので、P-K 試験は陰性と判定される。

表 9 PRAUSNITZ-KÜSTNER 氏試験 (15 分値)

血清受容者	血清供給者				血清供給者		
	過敏者				正常者		
	1	2	3	4	5	6	7
I	9×9				12×11		
II	8×9				9×10		
III		8×7				8×7	
VI		15×10				10×10	
V				0			0
VI			5×5			4×4	
VII				12×12			10×12

総括並びに考案

我々は天竺鼠を用いて MCCLOSKEY & SMITH の実験を追試し、Pe を抗原とするアナフィラキシー誘発試験をおこなつたが、全例に於いて、ショックを見なかつた。CORMIA 等⁽²³⁾も同様に追試して、僅かに 1 例にのみ感作に成功したという。このことは、臨牀的に Pe の消費量がおびただしい大量に拘らず、アナフィラキシー様症状の発現が、たとえ文献に現われていない数を考慮に入れても、極めて稀なことと軌を一にしていて、従がつてこのことは、Pe の抗原性を否定するものではなく、ただ抗原性が極めて弱いことを物語るものと解釈できよう。更に、MCCLOSKEY & SMITH の実験に於いても、天竺鼠の一部にはショックが現われておらず、しかもこれらの天竺鼠は、同時におこなつた異種血清による感作にも極く弱くか、或いは全く反応していないことは興味があり、これは、この実験に於いて、動物の感受性の個性差が大きな役割を演じていることを物語るものであろう。

皮膚反応に就いて、PECK 等⁽²⁴⁾は、注射後 24~72 時間後のいわゆる遅延反応が意味があるというが、我々の実験では注射後 15 分頃の即時反応を読むのが妥当である。SIEGAL 等⁽²⁰⁾も即時反応が意味があると云つており、事実、大多数の人々が即時反応を読んでいる⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁸⁾⁽¹⁹⁾⁽²⁰⁾⁽²⁵⁾。本症状が臨牀的にも、また血清学的に PRAUSNITZ-KÜSTNER 反応が陽性であるが、沈降反応が未だ証明されていない等の点でも、古く COCA が唱えた Atopy 性反応によく類似して、Atopy 性疾患では皮膚反応は即時反応を読んでいることから考えて

も、即時反応を讀むべきであろう。

皮膚反応、殊に皮内反応に用いる Pe の濃度は、MAYER⁽³⁾の症例のように 10 u で、LEIBOWITZ⁽⁶⁾等や吉場⁽¹²⁾等の症例のように 100 u で、典型的のショック症状を発することもあるので、個人的に、特に Pe 投与後血清病様症状や気管支喘息発作をおこした前歴のある人には、極めて微量から始める必要があると思われるが、一般に広く感受性を調査する場合等では、COLLINS-WILLIAMS & VINCENT⁽²⁶⁾も云うように、このような微量では不十分で、我々の場合でも、前述の T 薬品会社 Pe 製造工場の過敏者 4 例は、100 u/cc 0.1 cc ではすべて無反応であつた。しかし、本試験に用いたような 10,000 u/cc では、各対象群の成績から考えて本皮内反応がかなりの程度、Pe に対して特異的の反応とはみられるが、なお Pe 未使用者に於いても或る程度の反応がみられており、PECK⁽²⁴⁾や GÖTZ⁽²⁷⁾のように、発赤 10 mm 以上を陽性とするならば、16% に陽性となる。これを Pe の濃度が高近すぎるための非特異性反応と見るか、或いは PECK⁽²⁴⁾の云う spontaneous hypersensitivity と見るかは、なお今後検討を要するし、また CORMIA⁽⁷⁾、PECK⁽²⁴⁾、GOLTMAN⁽²⁸⁾が云うような、黴の潜在性感染による感作の点については、なお研究を要するところである。ただ前述の GÖTZ⁽²⁷⁾の云うような結核感染による parallerie 現象とのみは片附けられない。

上述のように、10,000 u/cc を用いた我々の実験では、Pe 未使用者に於いても或る程度強い反応を示すものが

文

1. WELCH, H.; *et al*: J. Antibiotics & Chemoth. 3: 891, 1953
2. KEEFER, C. S.; *et al*: J. A. M. A. 122: 1217, 1943
3. MEYER, P. S.; *et al*: J. A. M. A. 151: 351, 1953
4. WALDBOTT, G. L.: J. A. M. A. 139: 526, 1949
5. FEINBERG, S. M.; *et al*: J. A. M. A. 152: 114, 1953
6. LEIBOWITZ & SCHWARTZ: Ann. Allergy 8: 668, 1950
7. CORMIA, F. E.; *et al*: Bull. U. S. Army, M. D. 4: 694, 1945 (MAYER, P. S. による)
8. Editorial: J. Allergy. 23: 333, 1952
9. 島夷抄: 日本医師会雑誌 28: 320, 1952
10. 藤井, 等: 診断と治療 41: 71, 1953
11. 谷典, 等: 第 2 回アレルギー学会総会 Oct. 1953.
12. 吉場, 等: 治療 35: 849, 1953
13. Report of Council on Pharmacy and Chemistry: J. A. M. A. 151: 1105, 1953
14. Editorial: New England J. Med. 248: 1033, 1953
15. HIGGINS, G. A. & ROTHCHILD, T. E. P.: New England J. Med. 247: 644, 1952
16. WOFFORD, C. P.: Ann. Allergy 11: 470, 1953.

あるので、どの程度以上の発赤が実際意義あるか決定は困難である。PECK 等や GÖTZ 等は 20,000 u/cc を用い、10 mm 以上を陽性としているが、これには確たる根拠がない。我々の成績を、一般患者、医師、看護婦、肺結核患者中 Pe 使用者、未使用者に分けて観察し、これを T 薬品工業の Pe 常習汚染者の成績並びにいわゆる敏感者(第 2 実験第 4 項に)就いておこなつた成績と比較すると、我々の実験条件では、15 分頃の読みで、発赤 20 mm 以上を陽性と見做し得るのではないかと思われる。

最後に、PRAUSNITZ-KÜSTNER 試験に就いては、アナフィラキシー様症状を発する程度に高度に過敏な人に於いても、本試験が陰性であつた報告がかなりあり⁽⁵⁾⁽¹²⁾⁽²⁰⁾、我々の接触皮膚炎をおこす程度の過敏者では、いずれも本試験は陰性であつた。

結 語

1. 天竺鼠を用いて Pe 及び DHSM を抗原とする感作実験をおこなつたが、ショックの誘発はできなかつた。
2. 種々の対象に結晶 G Pe の 10,000 u/cc 0.1 cc で皮内反応をおこない、注射後 15 分頃の即時反応を讀むことが妥当であり、局所の発赤 20 mm 以上を過敏者と見做し得る結果を得た。
3. 接触皮膚炎をおこす Pe 過敏者の血清で PRAUSNITZ-KÜSTNER 試験をおこない、血中抗体を証明し得なかつた。

稿を終るに臨んで、小田教授の御指導御校閲を深謝する。

献

17. EVERETT, R.: J. A. M. A. 146: 1314, 1951
18. YORDER, J. G. & LYSANDER, H.: J. Christian M. A. 27: 97, 1952 (FEINBERG, S. M. *et al* による)
19. IRVIN, J. W.; *et al*: New England J. Med. 245: 246, 1951
20. SIEGAL, S.: *et al*: J. Allergy 24: 1, 1953
21. STROUD, G. M.: A. M. A. Arch. Derm. & Syph. 66: 491, 1952
22. MCCLOSKEY, W. T. & SMITH, M. I.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 57: 270, 1944
23. CORMIA, F. E.; *et al*: J. Invest. Dermat. 7: 375, 1947 (AMBRUS, C. M. J. Antibiot. & Chemoth. 2: 521, 1952 による)
24. PECK, S. M.; *et al*: J. A. M. A. 138: 631, 1948
25. WELCH, H. & ROSTENBERG, A. Jr.: J. A. M. A. 126: 10, 1944
26. COLLINS-WILLIAMS, C. & VINCENT, J.: Ann. Allergy 11: 45, 1953
27. GÖTZ, H. & THIES, W.: Arch. f. Dermat. & Syphilis 194: 91, 1952
28. GOLTMAN, J. S.: Ann. Allergy 10: 278, 1952