

〔日本化学療法学会第3回総会特別講演〕

(昭和30年4月3日—第2日)

ペニシリンアレルギーに関する研究

東大医学部物療内科 島 居 敏 雄

1. 緒 言

抗生物質が今日のように普及して用いられるようになると、今まであまり問題にならなかつた副作用が次第に明るみに出されてきた。その中で最近特に問題になつていのが、ペニシリンによるアレルギー現象である。ペニシリンは元来最も毒性のすくない抗生物質であるが、これが血清アナフィラキシーと同様の重症なショック症状を起すことがあり、時にはこのため患者を死に至らしめることさえある。

「抗生物質療法における副作用の研究」は文部省の班研究として美甘教授を中心に各地の学者により共同研究がなされているが¹⁾、演者はこの班の一員としてアレルギーの問題を担当している。本日の報告はペニシリンアナフィラキシー、皮膚反応、血清学的研究を中心に話をすすめたいと思う。

2. ペニシリンアレルギー発生頻度

第1表(略)に今まで文献にあらわれた主なるものについて掲げたが、ペニシリン療法を行つた患者の5~2%の率でアレルギーが発生している。東大物療内科で昭和29年1月より昭和30年3月までの入院患者中、ペニシリンを使用した411例中12例、即ち2.9%にアレルギー反応が起つた。また第1表で GOLDMAN, *et al.*, HASWELL & WILKINSON, KOLODNY, *et al.*^{2)~8)}等によると、皮膚科患者に特に多いようであるが、皮膚科にはアレルギー患者が多く集まること、局所療法を行うこと等がその理由と考えられている。

ペニシリンアレルギーの大部分は軽症で、主として皮膚症状を呈するものであるが、重症全身反応を示すものは非常に少なく、MENDELL & PROSE (1946)⁹⁾によれば5,000例中0.12%、CORMIA (1945)¹⁰⁾によれば2,000例中0.5%であるという。

各種抗生物質のアレルギーの頻度の比較について演者等は正確な試料をもつていないが、BERKOWITZ¹¹⁾, *et al.*によると、ペニシリンは411例中6.8%、オーレオマイシン20例中3.3%、テラマイシン112例中2.6%、サルファ剤292例中6.1%といい、サルファ剤におけるアレルギー頻度と略々匹敵するようである。ペニシリン

の使用頻度が他の抗生物質にくらべて遙かに大きいので、我々が日常遭遇するのは大部分がペニシリンアレルギーで、後述のようにアラフィラキシーショックは大部分がペニシリンで、極めて少数がストレプトマイシンによるものである。

3. ペニシリン工場におけるアレルギー発生状況

ペニシリンと常に接触する工場の従業員のアレルギー発生状況を調査表を配布して集計した。その後4カ所の工場において患者を診察し皮膚反応、血清学的検査を行つた。

11工場の従業員のうち、それまでペニシリンに接触したり、または治療に用いたりした場合のアレルギー発生頻度は各工場で10%内外で病院入院患者における発生頻度より多い。

第2表 症状発生とアレルギー既往歴および職場との関係
(ペニシリン工場における調査)

1. アレルギー既往歴との関係

	症 状 +	症 状 -	計	発 生 率
既 往 歴 +	124	492	616	(20.13%)
既 往 歴 -	80	1014	1014	(7.31%)
	204	1506	1710	全 体 (11.34%)

2. 職場との関係

	事務	培養	製剤	
症 状 +	19	29	76	124
症 状 -	190	316	409	915
計	209	345	485	1039
発生率	10.0%	8.36%	18.6%	

第2表はこれを総括したもので、ペニシリン工場における発生頻度は全体で11.34%である。このうち何等かのアレルギー性疾患の既往歴のあるものは20.13%で、無いもの7.31%にくらべて約3倍頻度が大きい(第2表1)。次に職場との関係をみると(第2表2)事務10%、培養8.36%、製剤18.6%で、ペニシリンに直接接

験する機会が最も多い製剤係に最もアレルギー発生頻度が大である。これらの差は推計学的に1%以下の危険率で有意である。

この両者の結果から、ペニシリンに接触する機会が多いほど、アレルギー素因の大なるほどペニシリンアレルギー発生の危険が大きいのことがいえる。

4. ペニシリンアナフィラキシーの調査

ペニシリンアレルギーの病型は SHERMAN¹²⁾ 等によると、その頻度の順に次のように並べられる。1) 遅発性蕁麻疹型または血清病型(蕁麻疹, 血管神経性浮腫, 関節痛, 発熱等が主症状) 2) "id" 反応型(汗疱疹型) 3) 薬剤皮膚炎型(サルファ剤, フェノバルビタール, 皮膚炎に類似) 4) 接触性皮膚炎(主として軟膏等による) 5) 紫斑病(経球正常または減少) 6) 膠原病型(結節性紅斑, 結節性動脈周囲炎, 光線過敏症, エリテマトーデス) 7) ペニシリンアナフィラキシー。この中で生命の危険を伴うのは 1) の重症型, 3) の剝脱性皮膚炎, 5), 6), 7) 等である。

1953年の American Academy of Allergy の席上で SIEGAL¹²⁾ はペニシリンアナフィラキシーが年々増加していることを警告した。米国の F. D. A. の WELCH¹³⁾ は1953年よりさかのぼって2年間の抗生物質アナフィラキシーを全国的にしらべたのが第3表(略)である。勿論調査もれも多くある筈であるが、2年間に88例の抗生物質アナフィラキシーがあり、3例を除いて全部ペニシリン製剤によるものであつて、約1/3が死亡している。経口投与を主とするクロランフェニコール, テトラサイクリン系抗生物質, 其の他ポリミキシン, ネオマイシン等ではアナフィラキシーショックはなかつたという。

日本における抗生物質アナフィラキシーは昭和25年の石山俊次氏の報告にはじまり十数氏の報告があり^{14)~23)}, 大部分がペニシリンで少数がストレプトマイシンによるものである。主要報告例を第4表(略)に示した。

演者等の調査成績

ペニシリンアナフィラキシーは概算すると数万人に1人かそれ以下の頻度で発生するので、我々の教室でまとまつた数を経験するのが困難であつた。演者等は特別の調査用紙を作製して各方面に配布、記載を依頼した。この機会に協力された各位に深く感謝する。

第5表は症例一覧表である。表に見られる

ように青壮年に多いようであるが、次表の剖検例では乳幼児にも見られる。女性が21/22の殆んど全部をしめているが、剖検例は男女同数であり、文献にも性別差があるとはいわれていないようである。

既往歴に他のアレルギー性疾患の既往歴があるものが16/22の過半数をしめることは前述の工場におけるペニシリンアレルギー発生状況の場合と一致する。

抗生物質使用歴として例外なく何回目かの注射またはクールの後に起つていたことは動物のアナフィラキシーと同様に予かじめ感作されるという条件が必要であることをしめすものである。アナフィラキシーショックは何回目かのクールの最初の注射によつて起るのが常であるが、症例16のように連続注射の途中でショックを起したものもある。

抗生物質の種類としてはストレプトマイシンが1例のみで他は全部ペニシリン製剤であつた。そのうちプロカインペニシリンゾルが8例, 油性プロカインペニシリンが7例, 水溶性ペニシリンGが4例, ペニシリンであるが薬剤名不明が2例であつた。

投与方法はこの調査では1例を除いて全部筋内注射であるが、文献では錠剤(BEANTON), 吸入(LEIBOWITZ),

第5表 抗生物質アナフィラキシー調査成績

症例	年令	性	アレルギー	既往歴	抗生物質使用歴	誘発注射	意識障害	備考
1 S.S.	51	♀	湿	疹	+	PC 結晶 25 〇	-	皮内反応による誘発
2 T.T.	39	♀	食	餌 性	+	PC ゾル 50 万	-	
3 K.H.	21	♀	-	-	+	PC 油 60 万	+	死亡, 剖検,
4 S.K.	10	♀	-	-	+	PC ゾル 30 万	+	
5 S.K.	42	♂	喘	息	+	PC ゾル 30 万	+	
6 Y.I.	28	♀	喘	息	+	PC ゾル 20 万	+	
7 T.H.	25	♀	蕁	麻 疹	+	PC ゾル 60 万	+	
8 K.Y.	28	♀	喘	息	+	PC ゾル 60 万	+	
9 T.K.	27	♀	蕁	麻 疹, 薬疹	+	PC 剤? ?	-	
10 K.Y.	37	♀	喘	息	?	PC 油 30 万	+	
11 I.Y.	10	♀	蕁	麻 疹, 湿疹	+	PC 油 20 万	-	
12 F.F.	26	♀	蕁	麻 疹	+	PC 油 30 万	+	
13 O.M.	28	♀	?	?	+	PC ゾル 30 万	-	
14 O.T.	20	♀	蕁	麻 疹	+	PC 油 30 万	-	
15 S.N.	38	♀	?	?	+	PC ゾル 60 万	+	
16 K.K.	25	♀	-	-	+	SM 1 g	-	連続11g 目
17 F.K.	34	♀	蕁	麻 疹	+	PC 油 30 万	+	
18 O.Y.	52	♀	同	上	+	PC 油 30 万	±	
19 N	6	♀	-	-	+	PC 結 G 20 万	-	
20 N	5	♀	滲	出 性 体 質	+	PC 同上 10 万	-	
21 N	5	♀	喘	息	+	PC 同上 10 万	-	
22 I	23	♀	蕁	麻 疹	+	PC 剤? ?	-	

局所注入 (WEISS), 眼軟膏 (CARTER) 等でも起ると報告されている²⁴⁾²⁵⁾, ただ症例1がペニシリンGの 500 u/cc, 0.05 cc の皮内反応でショックを起していることから考えると感作の程度がつけられれば如何なる投与方法でもショックを起しうるものと考えられる。

ペニシリンアナフィラキシーの症状を全例を通じてみると, 注射後, 早い場合には注射の途中で, 遅くも5分以内に諸症状がはじまる。初期症状としては口内異常感覚, しびれ感, 全身癢痒感, 発汗, 次いで胸内苦悶, 呼吸困難, 絶望感等を訴え, 意識濁濁, 痙攣, 失禁等を来たし, 死亡するのは多くは 30 分以内である。

アレルギー症状としては眼瞼, 口唇, 顔面の血管神経性浮腫, 全身癢痒感, 全身蕁麻疹等のほかに嘔吐, 下痢, 腹痛等の消化管アレルギー症状, 陳痛様下腹部痛, 月経開始等もあり, 気管枝喘息のある患者では発作が誘発されることもある。

ショックは軽症では 15 分位, 多くは 1~2 時間で恢復するが, 脱力感等は数日間持続する。ショック症状におちいると脈搏微弱不整となり最高血圧は 70~50 mm 以下に下降し, 時には測定不能の場合もある。偶々心電図をとることができた場合 T 波の異常 (SIEGAL)²⁶⁾, 冠動脈不全 (吉場)¹⁸⁾ 等が報告されているが, 我々の症例では心電図をとる機会がなかつた。

5. ペニシリンアナフィラキシーの剖検所見

阪大法医学教室, 東京都監察医務院における剖検例の

イラキシーショックの原因はおそらくペニシリンによるものであろうと考えられる。注射より死亡までの時間は大部分 (7/10) は 1 時間以内であるが, 1 例は 4 日間の発熱, 発疹の後死亡したもので, WILENSKY²⁰⁾の報告している delayed shock の状態と似ている。東京都監察医務院の各症例は生存時の主治医に臨床症状をたしかめた。

主なる剖検所見としては急性ショック死の特徴である諸臓器の鬱血, 溢血等がすべてに共通している。CURREY¹³⁾, BELL³¹⁾, 我国では上田政雄氏等³²⁾等が指摘した剖検所見の特徴としては第 1 例, 第 7 例の声門水腫, 上気道水腫, 第 2 例の肺気腫, 第 6 例の肺水腫, 第 10 例の気管枝の粘液様分泌物による閉塞等があげられる。

組織学的所見について述べると第 4 例は野崎, 上野両氏²³⁾により報告された肺結核患者におこつたストレプトマイシンアナフィラキシーの症例で, 肺の実質性出血, 殊に結核結節の周囲に著明にあり, 其他肺の小動脈の拡張, 鬱血が著明にみられた。肝臓には中心静脈拡張と中心部脂肪変性がみられた。

第 5 例は 1 年 4 カ月の女児, ペニシリンアナフィラキシー症例で, 肺の鬱血は強度であるが, 肺気腫は軽度であつた。脾臓には鬱血と瀰胞の増殖がみられた。肝細胞索の解離と間質への血漿滲出, 多形核細胞の滲出がみられる。

第 6 例は 38 才女性。ペニシリンアナフィラキシーで脾臓では鬱血と瀰胞の増殖がみられた。肝臓では鬱血, 水腫のほかにグリソン氏鞘の円形細胞滲潤がみられた。

第 6 表 抗生物質アナフィラキシー死剖検例

症 例	注 射	主なる初期症状	死亡 まで	剖 検 所	見	共通所見	備 考
1 K. T. 37 ♀	PC 油 30 万	心悸, 嘔吐, 呼吸困難	20 分	阪大法医	声門水腫, 肺水腫	心筋断裂 内臓うつ血 諸臓器の溢血点	気管枝喘息 大量飲酒後
2 S. N. 35 ♀	PC 油 60 万	胸内苦悶, 呼吸困難	20 分	阪大法医	肺気腫, 第 4 脳室小出血		
3 N. 52 ♂	PC ゾル 30 万	咳嗽発作	10 分	阪大法医	副腎溢血点		
4 O. K. 30 ♂	SM 1g	咳嗽発作, 呼吸困難	35 分	東京都監察医務院	肺肋下, 軟脳膜, 腎盂溢血点	肺結核 PC アナフィラキシー 既往歴あり	
5 Y. K. 1 1/2 ♀	PC 油 30 万	痙攣, チアノーゼ	9 時間	東京都監察医務院	肝濁濁うつ血, 脾うつ血, 腎腫張		
6 M. S. 38 ♀	PC 油 30 万	胸内苦悶, 腹痛, 排便	30 分	東京都監察医務院	肺水腫, 肝, 脾, 腎うつ血	心瓣膜症 既往に PC 注射	
7 S. Y. 1 1/2 ♀	PC+SM	呼吸困難, チアノーゼ, 浮腫	1 時間	東京都監察医務院	脳浮腫, 咽喉頭水腫		
8 K. S. 23 ♂	PC 60 万	発熱, 全身発疹	4 日間	東京都監察医務院		肺結核 既往の注射不明	
9 T. K. 42 ♂	PC ゾル 30 万	痙攣, せんもう状態	8 時間		左心室内膜下出血		
10 N. M. 41 ♂	PC 結晶 30 万 SM 0.5 g	咳嗽発作, チアノーゼ	10 分		気管, 気管枝に粘液様分泌物多量		

プロトコル, および組織標本の一部をみせていただいた。

第 6 表は剖検された症例の一覧表である。1 例のみストレプトマイシンで他は全部ペニシリンによるものである。第 7 例はマイシリンによるものであるが, この症例は以前にペニシリンを注射したことがあるので, アナフ

第 7 例は 1 年 6 カ月の女児, ペニシリンアナフィラキシーと考えられる症例で, 中等度肺気腫, 肺小動脈の拡張, 鬱血が著明にみられた。心筋に高度の空胞変性あり, 喉頭粘膜下に浮腫が明らかにみられた。

以上ペニシリンおよびストレプトマイシンアナフィラ

キシーにおける臨床像、剖検所見をあわせ考えると、実験的アナフィラキシーと非常によく似ている。臨床症状としては大部分が循環ショックを主症状としているが、小数のものには声門水腫、気管枝内分泌物増加による窒息を起したものもある。ただ実験的アナフィラキシーの場合にはショック臓器が動物によつて略々一定しているようであるが、人の場合には個々の場合によつて変動があるようである。剖検所見においてどこまでをアナフィラキシーショックに特有な変化とするかということも問題である。ここにかかげた症例においても気管枝痙攣、肺気腫を主症状とする“モルモット型”もあり、肺の細小動脈の痙攣を主症状とする“うさぎ型”もあるようである。ペニシリンアナフィラキシーの病態生理の真相もまだ不明の点が多く今後の研究にまたなければならぬ。

6. 皮膚反応（ペニシリンアレルギーの診断法として）

ペニシリンアレルギーの診断法として皮膚反応が多く利用されているが、実施法、判定法は学者によりまちまちである。WELCH & ROSTENBERG は 1,000 u/ 0.1 cc のペニシリンGを皮内注射して、48 時間後のツベルクリン型の遅発反応をみた。PECK も 2,000 u/ 0.01 cc 皮内注射による遅発反応がペニシリンアレルギーの臨床的診断に或程度役立つといつた。しかし其後アナフィラキシーが注目されるようになってから、このような量の皮内注射ではアナフィラキシーショックを誘発したり、時には死亡した例もあると ROSE¹²⁾ はいつている。一般にアナフィラキシーのような即時型重症アレルギーを起すような場合にはそのアレルゲンをもつてする皮膚反応は 15~30 分以内におこる迅速型の反応がつよくでる場合が多いとされている。FEINBERG³⁵⁾、MEYER³⁶⁾ 等によつてペニシリンアナフィラキシーを起す患者では乱切法 (scratch test, scarification) または皮内注射による迅速反応がつよくでることが認められた。

実験方法

乱切法 (scratch test)

500 u/cc の結晶ペニシリンG生理的食塩水溶液 1 滴を前膊屈側にたらし、その上から直径 10 mm の円内に 30 回注射針の先で皮膚を軽く、出血しない程度にきずつける。対照として生理的食塩水を用いて同様の操作を行う。判定は 15~30 分以内に生ずる著明な膨疹およびその周囲にあらわれる偽足状の紅斑を目標とする。

皮内注射法

500 u/cc の結晶ペニシリンGを 0.05cc 皮内注射して迅速反応としては 15~30 分後の膨疹、紅斑を目標とし遅発反応は 24 時間後の紅斑、硬結を目標とした。

貼布法 (patch test)

この方法は全身のアレルギー診断法としては陽性率低く不適當であるが、接触性皮膚炎の診断法として時に用いられる。方法としては結晶ペニシリンGを 10,000 u/g の割合にカーボワックスに混じ、直径 10 mm の濾紙に塗り、これを前膊屈側に密着させ絆創膏で固定してから、24 時間後に発赤、浸潤等により判定した。

実験成績

第 7 表、第 8 表(略)に実施成績の一部をしめした。第 7 表はペニシリンアナフィラキシーを起した患者における乱切法と皮内反応を示したもので、第 3 例を除いてすべてに著明な膨疹と偽足状の紅斑を生じた。また同時に種々の自覚症状を訴えたが、第 1 例は皮内注射法によりショック症状を起した。しかし第 7 表、第 3 例のアナフィラキシー症例のように皮膚反応が全然陰性の場合もある。

第 8 表(略)にアナフィラキシーショックは起さないが、注射後 4~5 時以内に全身的にかなり重症のアレルギー症状を起す症例の皮膚反応をしめした。アナフィラキシー症例と略同様の強い迅速反応をしめしている。

ペニシリンアレルギーの患者約 60 名について皮内反応を行つた結果を第 9 表にかかげた。ここにいう迅速型病型とはアナフィラキシーショック、即時重症アレルギーおよびペニシリン注射後 24 時間以内にアレルギー反応を起した症例を指したので、それ以後に症状のおこるものを遅発型病型と便宜的に分類した。

これによつて迅速型病型では迅速型皮内反応が出やすく、遅発型病型では遅発型皮内反応が出やすいことがわかる。殊にアナフィラキシーや即時重症アレルギー等の病型に対して迅速型皮膚反応はかなり診断的価値があると考えられる。しかしペニシリンアレルギー全体として考える場合迅速型皮内反応で紅斑直径 20 mm 以上を陽性とするとき $17/61=36\%$ 、遅発型皮内反応では紅斑直径 10 mm 以上を陽性とするとき $16/55=34\%$ で、診断的価値としてはあまり大きいとはいえない。また貼布試験は $3/40=7.5\%$ で、全身のアレルギーの診断法としては殆んど役に立たない。

第 10 表にはペニシリンアレルギーの患者にストレプトマイシン、プロカイン、油性剤に用いる落花生、樺、ごまの水性エキスを用いた皮内反応の結果をかかげた。これによるとペニシリンアレルギーといわれる患者の中にはペニシリン以外にプロカイン、落花生、ごま等に対してもアレルギーを有するものが少数存在することがわかる。

トリコフィチンアレルギーとの関係は WELCH & ROSTENBERG³⁵⁾ および其他の学者によると、全然ペニシリンの注射をうけていない対象でもペニシリン皮内注

第7表 ペニシリン、アナフィラキシーの皮内反応と乱切法

症 例	乱切法 500 u/cc		併発症状	皮内反応 500 u/cc 0.05 cc		併発症状
	15分	30分		15分	30分	
No.1 53才♀ アナフィラキシー	W 15×26, 18×24	E 55×63, 60×70	口内異常感 心悸亢進	30×50, 30×60	全身発赤	5分後全身痒感 蕁麻疹腹劇痛 15分後ショック状
No.2 39才♀ アナフィラキシー	W 8×12, 11×17	E 53×80, 40×74	局所痒感 悪寒 血圧下降	18×21, 17×25	50×60, 48×50	局所痒感, 悪寒 頭重感
No.3 21才♀ アナフィラキシー	W (-) (-)	E 8×10, 8×8	(-)	(-) (-)	8×8, 4×4	顔面灼熱感 潮紅頭痛 血圧下降
No.6 28才♀ アナフィラキシー				2,000 u/cc 0.05cc		顔面灼熱感 潮紅頭痛 血圧下降
				W (-) (-) E 6×11, 4×9		
No.14 20才♀ アナフィラキシー				5,000 u/cc 0.05cc		顔面発作 咳 嗽 全身痒感
				W 15×18 E 30×32		

(W は腫疹, E は紅斑)

による遅発反応が約5%陽性に出るといわれ、これは糸状菌感染または糸状菌アレルギーとの交叉アレルギーに原因があると考えた。

第1図(略)はペニシリンアレルギーのない対象に対しておこなった皮内迅速反応においてペニシリンとトリコ

第9表 ペニシリンアレルギー患者におけるペニシリン皮内反応

発赤直径	迅速反応 (15~30分)		遅発反応 (24時間)	
	迅速型病型	遅発型病型	迅速型病型	遅発型病型
<9 mm	24/47 51.2%	10/14 71.4%	32/42 76.2%	7/13 53.8%
>10 mm	23/47 49.0	4/14 28.6	10/42 23.8	6/13 46.1
>20 mm	15/47 31.9	2/14 14.3	4/42 9.5	1/13 7.7
腫疹形成	12/47 25.6	1/14 7.2		

フィチンとの関係をみたものであるが、殆んど相関はなかつた。第2図(略)は24時間後の遅発反応で比較した相関図であるが、相関係数 $\gamma=0.4$ で5%以下の危険率で有意であつた。第3図(略)はペニシリンアレルギーの患者について行つた皮内遅発反応であるが、相関はみられない。

以上を要約すると、糸状菌との交叉アレルギーによつて発生するペニシリンアレルギーは特殊の場合だけではないかと考えられる。

7. Prausnitz-Küster 氏試験法 (P-K 試験)

これは患者血清中にアレルギー抗体が存在するか否かを証明する方法である。

実施方法

アレルギーのない健康者の一方の前膊屈側に患者血清 0.1 cc 宛若干個(試験するアレルギーの数だけ)皮

第10表 ペニシリンアレルギー患者における皮内反応

		直径 mm	実数	%
ストレプトマイシン 1,000 mcg/cc 0.05 cc	迅速	>20 >30	6/49 2/49	12.4 4.1
	遅発	>10	0/45	0
プロカイン 0.1% 0.05cc	迅速	<9 >10 >20	45/53 8/53 3/53	84.9 15.0 5.9
	遅発	<9 >10	42/47 5/47	89.3 10.7
落花生エキス 1% 0.05cc	遅発	>10 二重発赤	5/46 2/46	12.2 4.4
樺実エキス	同上	>10	0/29	0
ごまエキス	同上	>10 >20	3/9 1/9	33.3 11.1
トリコフィチン 2,000×0.05 cc	同上	>10 >20	20/40 5/40	50.0 12.5

内注射，他側の前膊屈側には別の健康者の血清を同様に 0.1 cc 宛皮内注射を行う。

24 時間後に血清を皮内注射した場所にアレルゲン(ペニシリンは 1,000 u/cc を 0.05 cc, ストレプトマイシン 0.1% 0.05 cc, PAS 0.1% 0.05 cc 等)を夫々両側に皮内注射して 15 分, 30 分後に発赤の大きさを測定する。各々のアレルゲンについて，患者血清前処置によるものと健康血清によるものとを比較する。

実 施 成 績

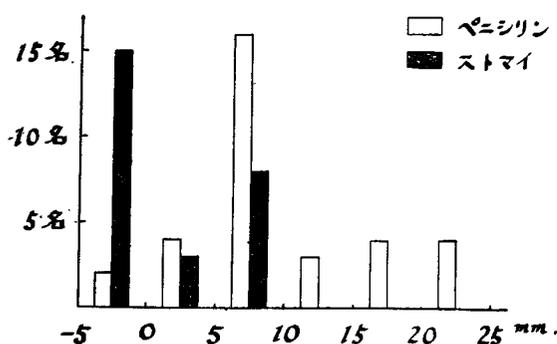
第 11 表(略)，第 12 表(略)はその実施例の一部をかかげたものである。第 12 表(略)における K.H 例(ペニシリンアナフィラキシー症例 No. 3)は直接のペニシリン皮内反応は陰性であったが，P-K 試験ではこの患者血清で前処置をした方が遙かに反応がつよくでている。またこの 2 表を通じて，非動化血清でも P-K 反応の弱さを来たさないことがわかる。

明らかにペニシリンアレルギーと考えられる患者約 30 名(前記ペニシリン工場 M 社，B 社の患者を含めて)の血清を採取して P-K 試験を試みた。1 名の被検血清につき 2 名宛の健康者の皮膚をかりて前記の方法で行った。

患者血清前処置(15 分値+30 分値)-健康人血

血清前処置(15 分値+30 分値)の 2 人の被検健康者での平均値をとる。これを整理して強さの分布をみると第 13 表(略)，第 4 図のようになる。

第 4 図 Prausnitz-Küstner 反応の分布



また比較対照するために同時にストレプトマイシンについても行つた。ペニシリンアレルギーの患者血清には明らかにペニシリンに反応する物質が存在する。ペニシリンによる紅斑直径増加の程度の大なるものが明らかに多く，同時に行つたストレプトマイシンでは過半数が陰性で，両者の差は明らかである。

P-K 反応における強さと迅速皮膚反応の程度，臨床症状との関係は明らかでない。ペニシリンアレルギー患者血清中の P-K 反応陽性物質はたしかに特異的アレルギー

抗体であろうが，このほかに何か非特異物質，例えば炎症因子なども同時に関与しているのではないかと予想している。これはペニシリンアレルギーの患者血清を用いてもストレプトマイシンに対して或る程度反応することが認められるからである。これらについては今後尚検討しなければならない。

8. 白血球溶解現象 (FAVOUR の Leukocytolysis)

血中アレルギー抗体証明法として前記の P-K 試験のほか種々の試験管内血清反応が試みられている。ペニシリンアレルギーにおける沈降反応は何れの報告を見ても不成功に終つている。MALLEN & CUELLER³⁷⁾ はコロジオン粒子にペニシリンを吸着させて患者血清による凝集反応を試みたが，無定形ペニシリンでは陽性にて，結晶ペニシリンでは陰性だといっている。

演者等は MIDDLEBROOK-DUEOS の方式による凝集反応，墨粒にペニシリンを吸着させて凝集反応を試みたが，何れも確実性に乏しいので中止した。

FAVOUR³⁸⁾ は細胞附着性アレルギー抗体の証明法として，白血球吸着性抗体に抗原を作用せしめ，その結果白血球が溶解する現象をとらえた。FAVOUR は結核患者血中のツベルクリン抗体証明法として成功したが，同僚川上³⁹⁾はこれを追試確認し，更にペニシリンアレルギーの抗体証明法として利用した。

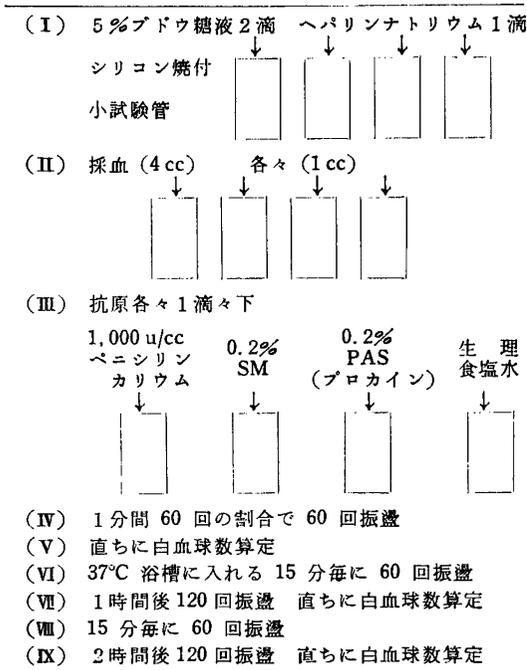
実 験 方 法

第 5 図に示した術式に従い，シリコン焼付を行つた試験管にヘパリン加血液を採りこれにペニシリンまたは他のアレルゲンおよび生理的食塩水を夫々加え，37°C の恒温水槽に入れ時々振盪しながら開始前，1 時間後，2 時間後の白血球を算定する。1 時間後，2 時間後の減少率より，生理的食塩水を加えた場合の同時刻の対照減少率を減じた値を以つて，夫々のアレルゲンによる白血球減少率とする。

第 14 表はこの結果を総括してしめたものである。ペニシリンアレルギーの患者 37 例では 1 時間で平均 11.41%，2 時間では平均 15.84% 減少するが，ペニシリンアレルギーのない対照例では夫々 1.77%，8.04% の増加で，その差は明らかに有意である。また比較のため同時にストレプトマイシンについても行つたのであるが，これでも -4.59%，-8.56% と僅かに減少する。これも前述の P-K 反応と同様に非特異的要因も同時に存在するのではないかと考えられる。

FAVOUR も種々の Stress により非特異的に溶解現象が行われるのをみている。これらの問題は今後の検討にまたなければならないが，ツベルクリン抗体の証明法

第5図 白血球溶解現象模型図



註 白血球数はデュルケルチュルク氏算定板にて5カ所の平均値をとる

第14表 ペニシリンアレルギー患者における白血球溶解現象 (FAVOUR 氏法による)

	ペニシリン附加		ストレプトマイシン附加	
	1時間値	2時間値	1時間値	2時間値
ペニシリンアレルギー患者	% -11.41 (37例)	-15.84 (37例)	-4.59 (18例)	-8.56 (18例)
対照例	1.77 (10例)	8.04 (10例)	1.17 (12例)	1.15 (12例)

註 数値は開始値に対する%で、各時間の対照試験管(生理的食塩水附加)における減少率を差引いたものである。

としての白血球溶解現象をペニシリンアレルギーの場合にも利用し得ることは興味深い。

前述の P-K 反応および白血球溶解現象から、ペニシリンアレルギー患者の血清中にはペニシリンに特異的に作用するアレルギー抗体が存在することは略々確実であると考える。

9. ペニシリンによる実験的アレルギー

1944年 McClosky & Smith⁽⁴⁰⁾ は当時の市販ペニシリンを用いてモルモットの感作に成功したと報告した。McClosky 等の実験報告をみて疑問に思われるのは、

モルモットに対してアナフィラキシーショックを起すことはできるが確実性がすくないこと、感作モルモットの摘出子宮の収縮試験では潜伏時間に変動が大きいこと、抗原量と収縮の大きさに一定の関係がないこと、脱感作ができないこと等の諸点である。

演者等はモルモットを用い種々の方法で感作を行い、2~3週後に静脈内惹起注射またはマグヌス装置による摘出腸管収縮試験を行った。

結晶ペニシリンGカリウムを単独、または馬血清、人血清附加の皮下注射、水性プロカインペニシリンの皮下注射ではモルモットを感作できず、ペニシリンの静脈内惹起注射によりアナフィラキシーショックを起すことができなかった。

乾燥ペニシリウム菌体の10%エキスをつくりモルモットに注射してから、惹起注射としてペニシリンGの静脈注射ではアナフィラキシーショックを起さないが、菌体エキスでは軽度のショックを起す。

摘出腸管試験を第6~11図に示す。第6図(略)ではペニシリンG、第7図(略)ではプロカインペニシリンGの皮下注射ではモルモットは感作されず、腸管は収縮しない。

第8図(略)でプロカインで僅かに収縮しているが、この程度は無感作モルモット腸管で収縮するから、感作不成功と考えてよい。

第9図(略)はペニシリンGに馬血清を加えてから皮下注射した例であるが、馬血清にのみ感作されてペニシリンでは感作されないことを示す。

感作されたモルモットの肺に抗原を加えるとヒスタミン様物質が遊離されるが、これで無感作モルモット腸管を収縮させて検出する方法を第10図(略)に示した。馬血清加ペニシリンG前処置モルモット肺は馬血清を加えることによりヒスタミン様物質を遊離するが、ペニシリンを加えても遊離しない。

第11図はペニシリン培養濾液を注射したモルモット肺を用いた実験で、濾液には反応するが、ペニシリンでは反応しないことを示す。

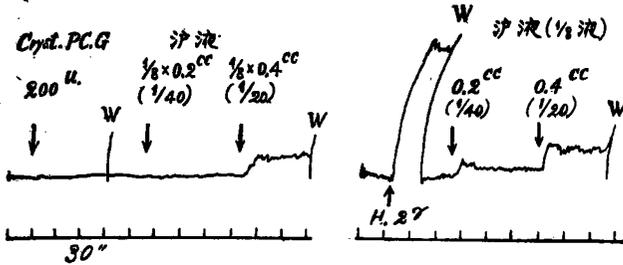
以上のようにモルモットを用いた実験ではペニシリンで感作することは困難であつた。しかし感作の方法を更に検討工夫したならば或は可能であろうと思われる。

10. ペニシリン O, BT その他ペニシリン分解化合物に対するアレルギー

ペニシリンアレルギーの患者にアレルギー症状発現をさけ、しかもペニシリンGと略々同様の抗菌力のあるペニシリン誘導体を用いようという考えがある。その目的のためにペニシリンGのベンゼン基を Allylmercapto-

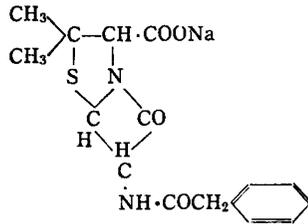
第 11 図 PC-増地濾液 (日本化薬)
0.5 cc 皮下 連日 4 回 30 日後

〔感作モルモット腸管〕

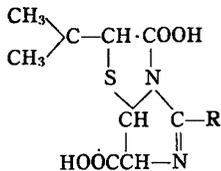


第 12 図

1) ペニシリン G ナトリウム

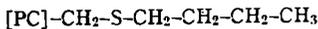


2) Penillic acid

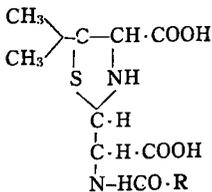


3) ペニシリン O (ペニシリン AT)
[PC]-CH₂-S-CH₂-CH=CH₂

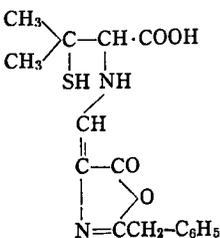
4) ペニシリン BT



5) Penicilloic acid



6) Penicillenic acid



methyl 基におきかえたペニシリン O (又は AT ともいう), buthylthiomethyl 基におきかえたペニシリン BT 等が用いられている。

第 15 表(略)はペニシリンアレルギー患者にペニシリン G およびペニシリン O の 500 u/cc, 0.05 cc を皮内注射して反応を比較したものである。

G>O の場合も G<O の場合もあり, 迅速反応と遅発反応とで両者の関係が逆になることもある。

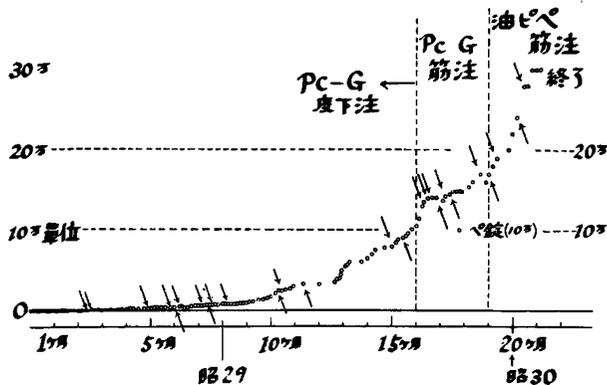
第 16 表(略), 第 17 表はペニシリンアレルギーの患者にペニシリン O, BT, ラクタム環が

第 17 表 ペニシリン及びその誘導体による皮内反応

	15 分値					24 時間値				
	V	VI	IV	V	V	VI	II	II	I	I
PC-G	V	VI	IV	V	V	VI	II	II	I	I
PC-O	II	V	II	VII	VII	IV		II	V	II
Penicilloic acid	III	VII	III	V	I	I	I	I	II	I
Penillic acid	IV	VI	I	III	II	I	I		I	I
Penicillenic acid	III	II	I			I	I	I		
紅斑強度	I	II	III	IV	V	V	VII			
紅斑直径	0~10~20~30~40~50~60~70 mm とする									

こわれて抗菌力のない化合物, Penicilloic acid, Penillic acid, Penicillenic acid 等による皮内反応を行つた結果をしめした。ラクタム環が開いて抗菌力のなくなつた誘導体に対しても反応するが, ペニシリンと最も構造の異なる Penicillenic acid が反応が一番弱い。其他の

第 14 図 ペニシリン脱感作(↘はアレルギー-症状発現)



誘導体に対する反応の強さの順序は個々の例によつて異なる。これらの事実からペニシリンに感作される場合の決定群 (determinant group) は個々の場合において異なるのではないかと思う。またこの事実からペニシリンの benzyl 基を他の側鎖にかえた代用ペニシリンによつてアレルギー症状発現防止が可能だという一般的法則は成立せず、個々の場合に々たしかめながら行うならばその目的にかなう場合もある。

11. 特異的脱感作療法

ペニシリンを少量宛アレルギー症状を起さない程度の量から、次第に増量して通常の使用に耐え得るまでにする方法である。1週 2~3 回の注射で漸次増量する PECK³⁴⁾ の方式と、1日数回の注射で急速に増量する ALEXANDER⁴¹⁾ 等の方式とがある。

演者等は6名の患者について、大体 PECK の方法に準じて漸増したが、第13図(略)のようにアレルギー症状其他の事情で5名は途中で中止した。残りの1名は約2年間かかつて脱感作に成功した。この症例は最初数十単位のペニシリンでアレルギー反応を起していたが、第14図に示すように最初は皮下注射、次に筋注で次第に増量して30万単位のペニシリン筋注に耐えるようになった。

演者等の乏しい経験でも、特異的脱感作療法は余程忍耐強く行わないと途中で失敗することが多いのではないかと思う。

12. 結 び

以上ペニシリンアレルギーの実体につき演者の研究を中心にその概略を述べた。時間の関係で治療について述べなかつたことを御了承願いたい。

ペニシリンアレルギーの発生率が使用者の数%であるといつても、現在のような普及度では絶対数としては非常な数にのぼる筈である。殊にペニシリンアナフィラキシーは少数ではあるが、患者の生命に関する問題であるので、我々は臨床家としてペニシリンのこの不利の半面を考えながら使用しななければならないと考える。

患者がアレルギー殊にアナフィラキシーを起すような状態になつているか否かの診断はアレルギー症状発生を予防するために最も重要な問題である。日常用いることが出来る簡単なアレルギー診断法として皮膚反応があるが、その診断的価値は或程度に限られている。しかしペニシリンアナフィラキシーおよび即時重症アレルギー反応を起すような病型では乱切法、皮内法による迅速反応が強く陽性にすることが多いのでこれを利用することにより不慮の事故を或程度防止することができると考える。

ペニシリンアレルギーの患者の血清中には PRAUSNI-

TZ-KÜSTNER 反応および白血球溶解現象により、ペニシリンに特異的に反応するアレルギー抗体を証明することができた。即ちペニシリンアレルギーは、他の薬剤アレルギーと同じく抗原体反応にもとづくものであると云い得る。

またここで当然触れなければならないのは個体のアレルギーを起す「場」の問題、即ちアレルギー体質または素因の問題である。これは現在のアレルギー性疾患研究の盲点というべきところで、自律神経系、内分泌系が本質的な役割をしていると考えられる。最近上野氏²³⁾等はペニシリンアナフィラキシーを含めた種々のショック死の症例の臓器比体重の pattern から、所謂異状体質の形態学的研究がすすめられている。

演者等はペニシリンアレルギーの研究の第一段階として、本来の意味におけるアレルギーという立場から、ペニシリンアレルギーを研究したが、次の段階ではこの「場」の問題に入らなければならないと思つている。

終りに臨み、本研究発表の機会を与えられた青柳会頭に心から感謝する。また、本研究に御指導を賜つた恩師三沢教授に厚く御礼を述べる。

また、共同研究に従事された同僚教職員諸君、貴重な臨床例を提供された日本化学療法学会関係の各位、御検に種々御教示を与えられた阪大 大村教授、東京都監察医務院 水野院長、同 上野博士、アレルギー調査、薬品等の資料を提供されたメーカー各位に深甚なる謝意をささげる。

尚共同研究者として川上保雄(皮膚反応・血清学的検査)、小嶋碩夫(皮膚反応、特異的脱感作療法)、岩城栄一・横山巖・吉田健(実験的アレルギー)、横森周信(アレルギー調査、血液学的検査)、州之内優雄(アレルギー調査、皮膚反応)、下条順(アレルギー調査、白血球溶解現象、P-K 反応)、島山茂(病理組織学的検査)が分担研究を行つた。

文 献

- 1) 抗生物質療法における副作用の研究, 昭和 29 年度文部省総会研究報告集録(医学及び薬学編) 395 頁
- 2) ABRAHAM, et al., FLOREY, et al.: cf. FLOREY, M. E.: The clinical application of antibiotics, Oxford University Press, 1952 (Allergic or sensitization reactions p. 22).
- 3) KEEFER, C. S., et al.: J. A. M. A., 122, 1217, 1943.
- 4) LYONS, C.: J. A. M. A. 123, 1007, 1943.
- 5) LEPPER, M. H., et al.: J. Clin. Invest. 28 (5), 826, 1949.
- 6) GOLDMAN, et al.: Arch. Derm. Syph., Chicago, 53, 133, 1946.
- 7) HASWELL, R. E. and WILKINSON, J. F.: Lancet, 1, 308, 1946.
- 8) KOLODNY, M. H., et al.: J. A. M. A., 130,

- 1058, 1946.
- 9) MENDELL, T.H. and PROSE, P.H.: Amer. J. Med. Sci, 212, 541, 1946.
- 10) CORMIA, F.E. *et al.*: Bull. U.S. Army M. Dept. 4, 694, 1945.
- 11) BERKOWITZ, M., *et al.*: Annals of Allergy, 11, 561, 1953.
- 12) BOGER, W.P., SHERMAN, W.B., SCHILLER, I.W., SIEGEL, S. and ROSE, B.: Allergic reaction to penicillin. A panel discussion. J. Allergy 24, 383, 1953.
- 13) WELCH, H., *et al.*: Antibiotics and Chemotherapy. 3, 891, 1953.
- 14) 石山俊次, 石山功: 通信医学 4(2), 85, 昭 27.
- 15) 中村保夫: 共済医報 1(4), 106, 昭 27.
- 16) 速水伸三, 他: 日本臨床 11(6), 昭 28.
- 17) 島夷沙: 日本医師会雑誌 28, 820, 1952.
- 18) 吉場朗, 栗栖明: 治療 35, 8, 昭 28.
- 19) 越島新三郎, 他: 診断と治療 42, 534, 昭 29.
- 20) 枝三千枝: 臨床内科小児科 10(2), 130, 昭 30.
- 21) 高橋勉: 日本医師会雑誌 33, 163, 昭 30.
- 22) 中田盛良, 他: 最新医学 10(2), 414, 昭 30.
- 23) 野崎幸久, 上野佐: 日本医事新報 1611, 1267, 昭 30.
- 24) BLANTON, W. B. and BLANTON, F. M.: J. Allergy, 24, 405, 1953.
- 25) WEISS, R.: J. Allergy, 24, 407, 1953.
- 26) CARTER, E. S. and COPE, C. B.: J. Allergy, 25, 270, 1954.
- 27) LEIBOWITZ and SCHWARTZ, E.: Ann. Allergy, 8, 668, 1950.
- 28) SIEGAL, S., *et al.*: J. Allergy, 24, 1, 1953.
- 29) WILENSKY, A. O.: J. A. M. A. 131, 1384, 1946.
- 30) CURPHEY, T. J. 2) より引用
- 31) BELL, R. C.: Lancet 1, 13, 1954.
- 32) 上田政雄, 清井泰彦, 白川涼: 日本法医学雑誌 8 (3), 238, 1954.
- 33) WELCH, H. and ROSTENDERG, A.: J. A. M. A., 126, 10, 1944.
- 34) PECK, S. M.: J. A. M. A., 138, 631, 1948.
- 35) FEINBERG, S. M., *et al.*: J. A. M. A. 152, 114, 1953.
- 36) MEYER, P. S., *et al.*: J. A. M. A. 151, 351, 1953.
- 37) MALLIN, M. S. and CUELLER, O.: Ann. Allergy, 7, 1, 1949.
- 38) FAVOUR, C. B., *et al.*: Amer. Rev. Tuberculosis, 66, 212, 1949.
- 39) 川上保雄, 他: 結核の臨床 2(2), 203, 昭 28.
- 40) MCCLOSKEY, M. T. and SMITH, M. I.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 57, 270, 1944.
- 41) ALEXANDER, L. J.: A. M. A. Arch. Dermat. Syph. 68, 323, 1953.