

【発 言】

ペニシリン・アレルギー

—皮膚科領域より観たる—

東京大学医学部皮膚科教室 (主任 北村教授)

谷 奥 喜 平 ・ 植 村 隆

分 類

PC アレルギーは表皮反応型と真皮血管反応とに分類するのが理論的であるが、実際は HASWELL *et* WILKINSON の如く PC 軟膏貼用では異常がないが、PC 注射を行うと血清病様反応を起すと云うことは比較的少ないが、PC 接触性皮膚炎患者に PC を注射すると蕁麻疹、紅斑性小水疱性皮膚疹を発生し、又 PC 注射局所に蕁麻疹と小水疱性皮膚炎が同時に発生し、或は蕁麻疹患者に PC 皮内反応を行うと湿疹様反応を起すことが経験されている。これ故に PECK, *et al.*, PILLSBURY, TEMPLETON, SCHUPPLI, KOLODNY *et* DENHOFF 等多くの人々は PC アレルギーでは表皮反応型と真皮血管型とに区別することは困難であると云う。又最近 KERN *et* WIMBERLEY, BOGER 等は光線過敏性皮膚疾患、膠原病等を記載している。

茲に於て我々は所謂 PC アレルギーを文献並に自家経験例 76 例を基礎として次の如く分類した。括弧内は症例数を示す。

我々の分類

- 1) 紅斑 (16 例); 猩紅熱様皮膚疹, 麻疹様皮膚疹, 非特異的紅斑, 丘疹, 小水疱。
- 2) 蕁麻疹 (9 例)。
- 3) 血清病様症状 (1 例)。
- 4) 血管神経性浮腫 (2 例)。
- 5) 汗疱様皮膚疹, 糸状菌症様皮膚疹, penicillids, mykide (3 例)。
- 6) 水疱性皮膚炎 (1 例)。
- 7) 剝脱性皮膚炎 (5 例); 麻疹様紅斑, 猩紅熱様皮膚疹, 水疱性皮膚炎から移行。
- 8) 皮膚癢痒症 (3 例)。
- 9) 接触性皮膚炎 (15 例)。
- 10) 接触による粘膜の炎症 (4 例); 結膜炎, 黒舌症。
- 11) 多形滲出性紅斑 (2 例)。
- 12) 結節性紅斑 (1 例)。
- 13) 固定薬疹 (1 例)。
- 14) 紫斑 (2 例)。
- 15) アルツス現象 (5 例)。
- 16) シュワルツマン現象 (1 例)。
- 17) 光線過敏性皮膚炎 (1 例)。

- 18) 播種状紅斑性狼瘡 (1 例)。
- 19) 結節状動脈周囲炎 (1 例)。
- 20) 带状疱疹 (2 例)。
- 21) その他の皮膚疹 (0); 遊走性紅斑, 瘰癧形成, 顔面の巨大水疱形成。
- 22) 肉芽腫形成 (0); 深在性異物性肉芽腫形成, 汎発性肉芽腫形成。
- 23) ヘルクスハイマー氏反応 (2 例)。
- 24) 菌交代症 (1 例)。
- 25) アナフィラキシー (2 例)。

以上各皮膚疹は単独のことが多いが、時には 2~3 が混在することがある。

即ち接触性皮膚炎+penicillids (1 例), 接触性皮膚炎+アルツス現象 (1 例), 接触性皮膚炎+蕁麻疹 (1 例), penicillids+丘疹 (1 例) の例が経験されている。又再発時には必ずしも第 1 回目と同一症状を呈さない。即ち接触性皮膚炎→湿疹, 紅斑又は接触性皮膚炎→蕁麻疹等が見られている。

原 因 論

次に一般に PC アレルギーと考えられる自験例 45 例に就ての統計的観察を述べることにする。

- 1) 性別: 男性 24 例に対し女性 21 例となり性別による差異は見出し得ない。
- 2) 年齢: 最小年齢 9 才, 最高年齢 65 才で, 10 才以下 3, 10 才台 7, 20 才台 13, 30 才台 10, 40 才台 10, 50 才台 5, 61 才以上 1 例となり, 21 才から 50 才迄に頻発する。
- 3) 発生日: 1 月乃至 5 月に多く, 9 月乃至 12 月には少ない様である。
- 4) 発症時期: 5~13 日連用後の発症 12, 再投与時の発症 37 例となり再投与時が多い。
- 5) 反応形式: 即時反応型(数時間以内) 5, 遅発反応型 (2, 3 日以内) 12 例となり, 皮膚科では遅発型が多い様である。
- 6) 発症率: PC 皮内反応による陽性者は学童 4.3%, 成人 8.0%, 特飲街 2.0% となつている。
- 7) 原発性 PC・アレルギー: 84 例中 1 例又は 66 例中 1 例で皮内反応陽性であつた。但しこの皮内反応は即時反応のみ陽性を呈した。

8) 感作形式: PC・アレルギーを発生する迄の PC 投与形式は、局所投与 17、筋注、経口投与 7、局所投与 + 全身投与 25 例となり、局所投与が比較的多い様である。

9) 局所性感作: TZANCK, *et al.* は感作は軟膏 > 洗眼 > PC 水溶液 > 粉末の順に高くなる。

又 PC の濃度、貼用時間、その反復度が感作の度に関係すると云う。我々は人体に複合 PC 40~60 万単位筋注後の皮膚濃度は 1.5~2.0 u/g に対し、5,000~10,000 u/g、ワゼリン 5~6 時間貼用後の夫れは 100~200 u/g であることは PC の皮膚濃度が感作に関係することを示すものであると思う。

10) 感作方法及び皮膚疹の関係: 一定の関係は見出し得ない。

11) 使用回数と発生率: 第 6 項の発生率の項で見られる如く使用回数の多い特飲街の PC 皮内反応が特に低いことは PC・アレルギーの発生頻度は PC 投与回数に必ずしも比例しないことを示すものである。

12) 投与(誘発)形式: 経皮 > 非経皮 > 経口投与の順に発生率が高いと云われているが、我々は PC 錠剤により PC 注射と同様の発疹を見、PIERE は 60 万単位経口投与でアナフィラキシーを経験しているから、経口投与必ずしも安全ではない。

13) 誘発 PC 剤の種類: 結晶 PC 5, PAM 13, 水性プロカイン PC, 複合ペニシリン 9, 錠剤 2, 軟膏 10, 不明(注射又は注射と軟膏の併用) 10 例となり、遅延性 PC, 軟膏が比較的多い。

14) 経粘膜投用: 経粘膜投与では粘膜症状のみでなく皮膚症状も現われ、時にはアナフィラキシーも来る。皮内反応は陽性のことが多い。

15) 感作の持続時間: 4 例に於ける 8~11 カ月の経過観察では PC 皮内反応は不変又は増強していた。又我々は 36 才の女子で 2 年後に感作が消失しているのを見た。

16) 素質の問題: 自家経験中アレルギーの既往歴あるもの 25 例で、うち 8 例はアミノピリン、サルファ剤等にも反応し特異体質と考えられるものであつた。20 才の女子ではマントウ氏反応陽転がアレルギー素質を作つたと考えられる例を経験した。又学童の PC 皮内反応が大人の夫れより頻度が少ないことを見ている。これ等は全身性の素質が、PC・アレルギーの発生に関係することを示すものである。

21 才の女子のバザン氏硬結性紅斑の患者で PC 注射後紅斑上に水泡を形成し、PC 皮内反応陽性なるのを経験した。又脳神経障害の患者で麻痺例にのみ湿疹の発生を見た。これ等の事実は PC 皮膚疹発生には局所要約 *le terrain* も関与することを示すものである。副腎機能不全者は 8 例中 6 例、自律神経不安定者は 5 例中 4 例、肝

機能不全者は 5 例中 2 例となつている。他方アヂソン氏病患者 7 例に PC 投与したが異常を見なかつた。これ等の事実は PC・アレルギー患者では副腎機能不全、自律神経不安定を示すものが多いが、これ等のみが PC・アレルギー発生の唯一の原因ではないことを示すものである。

発生機序

我々は所謂 PC・アレルギーの発生機序として次の 7 項目を想定し、これを確認した。

1) アレルギー (パラアレルギー)

2) Biotropisme (milian)

3) PC の薬理力学的作用 (コリン作働性神経刺激、ビタミン B 群障碍等)

4) 菌交代症

5) Auto-sensitive dermatitis, 湿疹, 皮膚炎

6) ヘルクスハイマー氏反応

7) 中毒作用

a) アレルギー: 45 例中 PC 投与の既往歴なきものは 4 例のみである。又 42 才の女子に可溶性 PC-G 10 万単位投与したところ、軽度のアナフィラキシーを発生したが、6 時間後同じく 20 万単位を投与したが異常を見なかつた。PC アレルギー性皮膚疹発生直後は皮膚反応、誘発反応が陰性である人が、7~10 日後は陽性となることがある。特異的脱感作施行中は PC 皮内反応は減弱する。更に PC アレルギーでは PC 皮内反応が約 60% 陽性を呈し、症例数は少ないが Prausnitz-Kütner 反応が陽性を呈することがある。

以上の事実は PC 皮膚疹の発生にアレルギー性機序が関与していることを示すものである。ペニシリンによる特異的反応とすると PC 分子全体が関係するとのか、PC 分子中の一部の核が関係するのかが問題となる。

PC-G と PC-O を比較すると、皮内反応の大きさは前者の方が大きく、後者は小さいが共に皮内反応は陽性を呈す。

白黴菌 (Trichophytin) と PC-G との間には次に述べる如く cross reaction は認め得ない。又 PC の β -lactum 環を破壊すると皮内反応は陰性となることが多い。

以上の事実は PC・アレルギー発生には β -lactum 環の存在が必要であるが、側鎖の種類は余り関係しない様である。又 PC アレルギーの発生には PC 分子全体が関係する場合と PC 分子中の一部の核が関係する場合とがある様である。微との共通抗原効果, cross reaction; 個々の症例では cross reaction を認める場合もあるが、全体的に見る時は cross reaction の存在は否定出来る様である。

プロカインによるアレルギー: 我々は 39 例中 5 例で

1.0~2.0% プロカイン皮内反応陽性を見、プロカインによるアレルギー性皮疹として小水疱、発熱の1例と皮膚掻痒症の1例を経験した。

その他の成分によるアレルギー ゴマ油によるアレルギー性蕁麻疹を1例経験した。

所謂 PC・アレルギーの名称

以上述べ来たつた所謂 PC・アレルギーの発生機序を一括すると、次の如くである。

- 1) アレルギー (パラアレルギー、cross reaction を含む)
- 2) Biotropisme: 麻疹様紅斑, 疱疹
- 3) ヘルクスハイマー氏反応: 麻疹様紅斑, 猩紅熱様紅斑

[発 言]

大阪市立大学医学部小田内科 塩 田 憲 三

先に私共は、結晶ペニシリン G の水溶液の 1 万単位/cc の 0.1 cc を色々な対象に皮内注射して、局所の発赤の状態を時間的に追求したところ、ペニシリン未使用者、既使用者、ペニシリン常時接触者の如何を問わず、発赤は注射後 15 分頃が最高で、以後漸時弱まつて、所謂遅発反応を呈するものを認め得なかつた。

そこで、この 15 分値、即ち即時反応を基準にとつてみると、ペニシリン皮内反応は、我々の実験条件の下では、ペニシリン未使用者、既使用者、ペニシリン工場で常時ペニシリンに曝露されて居る工員の順に強反応を示すものが多い事がわかつた。

しかし、1 万単位/cc 0.1 cc で 15 分値を基準にすれば、ペニシリン未使用者に於ても、発赤 10 mm 以上を示すものが 16% もあり、之を非特異性反応とするか、或は spontaneous hypersensitivity とするかは議論の余地があり、私達は少数ではあるが、私達の経験した所謂ペニシリン過敏症の 4 例が何れも 15 分値で 25 mm 以上の発赤を示し、ペニシリン未使用者には 20 mm 以上の値を示すものがなかつた事から、上述の様な条件では 15 分値 20 mm 以上の発赤直径があれば過敏者と見做してよいのではなからうかと云う事を發表した。

しかし、過敏症の疑のある人においては、既に MAYER 氏や吉場氏の報告にもある様に、10 単位が皮内に入つただけで典型的のアナフィラキシー様症状を發して居る例もあるので、最初からこの様な大量を使う事は危険が多いと考えられる。

上述の報告の後に私達は、ペニシリン注射によつてアナフィラキシー様症状をおこした 4 例を直接検査する事が出来たので、この機会にこの 4 例の外に、ペニシリン注射で局所の発赤腫脹を来す人や、蕁麻疹の出る人、喘

4) 薬理学的作用: 蕁麻疹

5) 菌交代症: Penicillids, moniliasis

6) Auto sensitive dermatitis: 濕疹様変化

即ち、所謂 PC・アレルギーの発生には PC・アレルギーのみでなく、種々の機序が関与する。又発生機序が PC・アレルギーと考えられるものでも、感作原が PC、又はプロカイン PC、又は油蠟、或は軟膏基剤である場合がある。PC・アレルギーとは PC が感作原となつた場合に限定すべきである。尚最近光線過敏症並びに播種状紅斑性狼瘡、結節状動脈周囲炎等の膠原病も PC 投与と関係することが認められて来たから、PC・アレルギーの代りに PC 副作用と呼ぶのが妥当であると思う。

(詳細は皮膚科性病科雑誌に近く掲載予定)

息発作のおこる人等の 5 例、今之を仮にペニシリン過敏者と呼んで、前のアナフィラキシー者と區別して呼ぶが、この 5 例の過敏者、並びにペニシリンを何度も注射されて居るが何等の症状もなかつた人、更に如何なる型に於てもペニシリン投与をうけた事のない人等を Control として、ペニシリン皮内反応並びにその注射前後の血液像の変動を検べてみた。

4 例のアナフィラキシー者に 5 回検査を行つた成績であるが、第 1 例は紡績女工で、1 カ月前にプロカインペニシリン注射をうけて強度のアナフィラキシー様症状を現した。此の者に、危険ではあつたが、多少共全身反応が現れた場合の血液像の変化を検べる為に、5 千単位/cc 0.05 cc を皮内注射した。注射数分位から、喉頭部の異常感、胸部圧迫感による呼吸困難、不安感等明かな全身症状が出たが、この症状は 30 分位で自然に消褪した。此の場合の血液中の好酸球絶対数の変動と白血球の変動をみると、好酸球は 2 時間目を最低として約 40% の低下を示し、4 時間目には正常近くに恢復した。白血球総数は注射後から増加して、1 時間後が最高で 2 時間後に旧に復する傾向がある。

この例に 10 日後、全身反応を呈しないであろうと予想して、200 単位/cc 0.05 cc を皮内注射したところ、咽頭部がイガラッポイ感じが現れて、此の場合も軽いながら全身反応が現れたと考えるべきである。皮内反応も前よりはやや弱いのが明かに陽性とみられた。ところが今回の血液像の変動は前回と全く逆で、好酸球は 1 時間後に 81% の増加で、2 時間目にやや減じ、白血球総数は全体にやや減少傾向を示した。単純な化学物質による過敏性反応の前後の血液像の変動については、田村氏、福田氏その他慈恵会医科大学法医学教室の方々の報告があるが、

その成績では、血液像の変動は、用いた化学物質が異なるに従つて劃分の変動も区々で、過敏性反応自体に共通の変化は認められない様である。私共の同一人について、同一物質についての検査でも、単に濃度が違うだけで此の様な差を示す事を考えると、血液像の変動を検査の基準にする事の実用性が疑われる。この事は後に全成績を通覧して明かである。

第3例は小学校4年の男児で、時々耳殻に湿疹が出来、その都度ペニシリン軟膏をつけたと云う前歴があるだけで、錠剤や注射の投与はうけていない。この例が急性頸下腺リンパ腺炎の診断でプロカインペニシリン30万単位の筋注をうけて、激しい痙攣性咳嗽、冷汗、チアノーゼ等定型的症状を現した。本例は関西西大 速水教授が力説されておるペニシリン軟膏による経皮感作の可能性を実証するものとする。私達も後に述べる様に、天竺鼠に於てペニシリン軟膏を擦過傷部にすりこむ事によつて感作に成功している。但しその頻度は他の方法よりも劣つていた。尚本例の皮内反応は500単位/cc 0.1cc 即ち、50単位で注射後5分頃から偽足を出し、著明な皮膚の発赤腫脹を来して、その部の搔痒を訴えたが全身症状は全く感じなかつた。この様に皮膚反応の強さは必ずしも全身反応の強さと併行しない様である。

第4例は2年前に駆梅療法の目的でペニシリン治療をつづけて居る間にアナフィラキシー様症状が発現したもので、本例は一般に云われておる連続注射中は危険がないと云う考え方に警告を与えるもので、同様の事は YORDER の報告にもみられる。且此例ではペニシリン1千単位/cc 0.1cc を皮内注射後4分位でサルバルサン注射時の様な異臭を口内に覚え、殆んど同時に胸部圧迫感による呼吸困難、不安感等を訴えたが、20分余りで自然に消滅した。しかも皮内反応は15分値は勿論、検査2時間の間は全く陰性で、遅発反応もみられなかつた。本例は皮内反応のみでは診断の根拠とならない事を示す適例と思う。

第5例は看護婦で3年来時々油性プロカインペニシリンの注射を行つており、本年1月2日風邪の為にプロカインペニシリンを注射し、その直後から注射部位の搔痒、間もなく眼瞼、下肢に搔痒を感じ、5分頃からは心悸昂進、吸気性呼吸困難、目の前がかすんではつきりものが見えない等を訴え、間もなく激しい下腹部痛があつて便意を催したが、Tenesmus が強く便が出なくて苦しんだと申しておる。Adrenalin の注射後も殆んど同様の状態であつたが、Atropin 0.3cc を注射され、直ちに嘔吐を来すと共に腹痛は頓座的に消滅し、以後呼吸困難も消失したと申しておる。之は気管支のみならず、腸の平滑筋も Receptor として働いたものと考えられる。本例の皮

内反応は弱陽性であつた。

以上の5例中4例は即時反応が陽性であつたが、遅発反応は、経過の追求出来なかつた第3例を除いて何れも陰性であつた。所謂過敏者、即ち湿疹、蕁麻疹、喘息発作等を来す例では、1千単位/cc のペニシリン皮内注射では4例は陰性、1例は弱い陽性であつた。又此の量のペニシリン注射で症状を現したものはなかつた。

以上の10例のペニシリン注射前後の血液像の変動をみると、好酸球に於ても、白血球数及びその劃分に於ても、ペニシリン既使用者で副作用のなかつたもの、或はペニシリン未使用者の場合と比較して、何等特徴のある変動をみとめなかつた。ただ何れの場合に於ても、大多数では注射後2時間目には白血球数も好酸球数も注射前値に帰る傾向があつた。

以上私達は、1千単位/cc 以下のペニシリン注射前後の白血球、好酸球の変動を目標とした場合には、何等診断の根拠をつかみ得なかつた事は先にも述べた様な、同一人に於て、全身反応が現れる程の強い反応が現れてもペニシリンの濃度が異なるに従つて全く違つた動揺を示す事から考えて当然の帰結であろう。

過敏症を疑わしめる人に、少量でも抗原を注射する事は、時に全身症状の発現を来す虞れのある事は、以上の我々の経験に於ても明かであるので、直接人体には作用しない様な検査方法を採る為に、教室の大見は、CAVELTI の方法でコロジオン粒子を作り、之にペニシリンを吸着させるとこのペニシリン吸着コロジオン粒子が、血中ペニシリン抗体の存在の下に凝集すると云う SCHEIFFART の方法の応用を試みた。術式は大体北海道大学の水上、佐々木両氏の方法を参考とした。現在迄のところ、ペニシリンアナフィラキシー者3例、過敏者9例に試みたが、第1例の高木（之は3年前油性ペニシリンでアナフィラキシー様症状を現し、2年前にはペニシリン錠剤の服用で悪寒呼吸困難をおこした例であるが）この1例のみに著明な凝集反応をみた以外に全て陰性であつた。この実験は尚今後検討して行く積りでおる。

尚外にも二、三検討した点もあるが、結果を得ていない。

最後に教室の福野と共に行なつたペニシリンによる感作実験の成績を報告する。御承知の如く、1944年の MC-CLOSKY & SMITH の報告以来ペニシリンは感作能をもつものと考えられて居るが、その後の追試者の成績は彼等程の好結果を得ていない。更に彼等の実験は、彼等も断つて居る様に、当時の commercial penicillin で純度の低いものであるので、私達は最近の純度の高い、結晶ペニシリンGを用いた。実験方法としては、天竺鼠の腸管を用いて、SCHULTZ-DALE 氏法で行なつた。その

詳細は既に福野が本日報告したので簡単に申上げる。感作方法は、水性プロカインペニシリン又は油性プロカインペニシリンの筋注、ペニシリン軟膏又は油性プロカインペニシリンの皮膚擦過傷部へのすりこみ、 Freund's Adjuvant に浮遊して Water-in-oil emulsion とした結晶ペニシリンGの筋注、葡萄球菌前処置後のペニシリン筋注、牛血清加ペニシリンの筋注等の方法であり、之を夫々1回乃至数回繰返し、最終感作後凡そ3~5週後に腸管を摘出しておる。

その成績は各感作群共僅かつてはあるが、陽性の成績を得ており、中でも、我々が人間にペニシリンを投与する場合に近似の方法即ち、石英砂を混ぜた葡萄球菌菌液を皮下注射して、皮下に軽い炎症をおこさせておいて後にペニシリンを注射すると云う方法を繰返す事によつて最も高い頻度に陽性成績（8頭中5頭）を得た事は、日常の臨牀経験と一致する興味ある事実と思う。之に次ぐものは牛血清ペニシリン、之に次ぐものが Freund's Adjuvant に浮遊したペニシリンの場合である。之等の事実は又、ペニシリンが完全抗原ではなくパプテンであ

る事を物語るものではあるまいかと思う。以下、定型の例では葡萄球菌前処置後にペニシリン投与をした場合と、 Freund's Adjuvant に浮遊した場合とで、何れも1~100単位/cc（終末濃度）で腸管の収縮をみている。牛血清加ペニシリンの場合は、ペニシリンのみならず牛血清でも収縮をおこす事は勿論であるが、牛血清では明かに1度収縮した腸管は同濃度の牛血清では甚だ弱い収縮を示して脱感作された事を示して居るが、ペニシリンでは同一濃度のペニシリンに対して2回共殆んど同程度の収縮を示し、脱感作が行われ難い事を示して居る。此点は McClosky 等も述べて居るところであるが、異種蛋白アナフィラキシーとは趣を異にして居て、将来検討を要する問題と思う。ペニシリン軟膏すりこみによるもの、プロカインペニシリン筋注によるもの、最後に正常海狸腸管の場合で、感作群と異なり、1~100単位では全く収縮していない。しかし終末濃度1千単位/ccで1過性の収縮と之に続く弛寛を示しており、之はペニシリンの直接作用と考えられる。

〔発言〕

病理学方面の研究

東京顕微鏡院 佐藤 清

エス腹水癌に対する Gannmycin 溶液 (GM と略称) の制癌作用を研究する為、腹水癌液を塗布標本となし、癌細胞の原形質及び核の検査には主に MAY-GIEMSA 二重染色、其脂肪変性の決定にはヘマトキシリン・スダン III 染色、糸粒体の検査には SABIN 氏 Janusgrün-Neutralsot 超生体染色、核のクロモゾーメンの検査には専ら FLEMMING 氏強液固定、HEIDENHAIN 氏鉄ヘマトキシリン染色を使用した。

此制癌状態の検査には *in vivo* の資料と *in vitro* の夫とを使用して夫等を綜括した成績を次の如く列挙する。

(1) 腹水癌細胞が GM によつて崩潰する模様は癌細胞の数量と GM の濃度の関係で多様であるが、癌細胞に出現する最初の変化として其原形質の分裂及び膨化に伴い、其核質に溶解分散像を挙げることができる。此の如き現象によつて癌細胞数は逐次に著減する。夫故に最初に崩潰するものは抵抗の弱い老變型であろう。

(2) GM を注入後 2~3 時間を経過して崩潰する癌細胞は概して其原形質の膨化後に分裂的崩潰が起り、核は概してピクノーゼを呈しているが、遂に裸核状態に変化し、其核膜部から溶解が出現する。

(3) 以上の如き癌細胞の盛んな崩潰が進行するに際し、之に混在する滲出細胞即ち大単核細胞属、リンパ球

及び中性好性白血球には一般に形態的に変化が目立たない。之は制癌上に注目し得る所見である。

(4) GM を罹患マウス腹腔内に注入する時は末梢血に中性好性白血球過多症が起り、未だ造血臓器に支障を来した例症には遭遇しない。

(4) 罹患マウス腹腔内に GM 10 疋を注入して 5~6 時間後に其腹水を毛細管法によつて採取し、其内に癌細胞を検出しない例症に於ても組織検査を行うときは肝門附近、骨盤腔或は腹膜上皮層下に癌細胞群が見られるのが通例である。此所見は GM 療法に必要事項であつた。

(6) GM による癌細胞の消滅は脂肪変性に因るものでない。

(7) GM の癌細胞クロモゾーメンに及ぼす作用。周知の通り一般の悪性腫瘍細胞の核分割は正常組織の夫とは異なり、Prophase, Metaphase, Anaphase, Telophase の階級で流産的に崩潰するものであり、又 Haphloid のこともあるので、制癌物質によるクロモゾーメンの崩潰模様の検定には、上記のことを顧慮に置いて対照検査を行つた結果次の所見を得た。

(a) Prophase に於て其クロモゾーメンの短縮、膨化、極めて細い蹄係、膨化粘着が見られた。

(b) 核膜の溶解によつて内部のクロモゾーメンが胞体内に流出したような像を呈したものが見られた。之は人為的の産物のようであるが、之が可能性を考えた。

(c) Metaphase に於てクロモゾーメンが崩潰し影のように成つたものの外、極めて少数であるが正常型も見られた。

(d) Anaphase, Telophase の数は少くない。其娘星には崩潰によつて縮小したもの、蹄系の分散、減数の外、相互に粘着して集塊を形成したものをも見られた。

以上述べた核分割の各期に於てクロモゾーメンが粉砕されたような急劇の変化は認められない、主として此制癌物質は徐々にクロモゾーメンを溶融するかのようによくものと観察した。

(8) 糸粒体の変化。無処置の腹水癌細胞は Janusgrün に可染性で核膜附近に多いが、此 GM を作用せしめると Neutrolsol に染まるように変化する、此者は癌細胞の死滅の表現であるか否やは未調査である。

(9) 病理組織学的検査。之はヘマトキシリン・エオジン二重染色とワンギーソン氏染色を以て観察した。

癌腫瘤内に GM を注入すると、逐次に縮小してミイラ変性に陥り、遂に脱落するに至る故に肉眼的に GM に制癌作用のあることは極めて明瞭であるが、組織学的に夫を検査すると癌組織の自然壊死と制癌物質による夫とを鑑別することは必しも容易でない。是れ此エ数耗の大きさのもでも自然壊死が発現するからである。而して此自然壊死の組織像は核崩壊物に富みて樹枝状に進行し、生組織との界が漠然と移行的であるが、反之、GM 注射による壊死層は生組織との界が極めて明瞭、従つて其壊死層との界部に癌細胞の解剖像が見られた。加之、此壊死層は自然壊死とは異なり、核染質の分散がなく、癌細胞の影が明かに見られることである。此所見は第 1~第 2 項に述べた癌細胞の崩潰模様と其の軌を同じうしていると考えた。

併し GM によつて惹起された大きい癌組織の壊死層には之等の二様の組織像を検出し得ない場合もあつた。

此 GM の局部への注射によつてメゼンヒーム細胞系の反応には支障を与えなかつた。

(10) 長期間 GM 療法 (30 日~34 日間) を施した腹水癌の病理解剖所見。

此 2 例は共に活力旺盛なマウスで、何れも腹水内には癌細胞を認めなかつた。腹膜は一般に肥厚し滑沢、組織的には結合織の増殖があつて定型的癌細胞群は不明、又腹膜板に粟粒大の結節が数個見られたが何れも結合織にて硬化し、従つて癌細胞は不正型と成つて萎縮し、癌結節の壊死層は組織化し、恰かも結核症の結節の治癒状態に似ていた。

之等の 2 例に就て注目したことは腸間膜リンパ腺が腫大し、腸管のリンパ濾胞が増生し数耗に達したものがあつた。方今、リンパ球の性能に就て種々の学説があつて、免疫体を発生するものだと唱うるものさえある。

兎に角、結核症に於てリンパ球の増生は良い症候中に数えられている故に、エ系腹水癌の場合にも治療上良症候に算することができるであろう。

此等 2 例の爾余の臓器、即ち心筋及び腎組織には共に特記すべき病変が無いが、1 例の肝臓に軽度の脂肪変性があつた。之は腹水癌の為では無く、おそらく頻回の GM 注射に因する産物のようである。何んとなれば健康マウスの腹腔内に GM 10 疋を注入し、24 時間を経過した肝臓に軽度であるが、肝細胞の脂肪変性を認めたからである。

研究成績要旨

Gannmycin はエ系腹水癌細胞に対し撰択的に作用し、夫を溶融するようにな崩潰せしめる。此際、メゼンヒーム細胞系統に被害を与えない、従つてエ系腹水癌の治癒転機は結合織の増生による硬化現象によつて結合するものと推定する。

〔発 言〕

東京慈恵会医科大学上田内科 上 田 泰

近時わが国に於ても Penicillin (PC) の使用によつてアナフィラキシー様症状を呈する症例が次第に増加し、なかには死亡例をも見るに至つている。PC が多量に用いられる今日、この問題は等閑に附することは出来ない。私はここ数年間に PC によりアナフィラキシー様症状を呈した症例を 10 例経験したので今回はその臨床症状についてのみ綜括的に報告し、「PC アレルギーに関する研究」の発言としたい。

われわれの経験したアナフィラキシーショック症例は今日までに 10 例であつて、その内分けは 1953 年 4 例、1954 年 5 例、本年 3 月 20 日まで 1 例である。

性別は男子 3 例、女子 7 例で女子が圧倒的に多い。

今年は 10 才台 1 名、20 才台 3 名、30 才台 3 名、40 才台 2 名、50 才台 1 名である。

使用 PC 製剤は油性プロカイン PC 6 例、水性プロカイン PC 2 例、水溶性 G 1 例、バイシリン 1 例である。

投与方法はバイシリンの経口使用を除き他はすべて筋注であつた。

PC の使用量は 10 万~60 万 u であるが、30 万 u の使用量が最も多く、使用量と病状の軽重の間とは関連性を認めない。

PC 製剤使用後、ショック症状発現までの時間は 5 分以内のもの 5 例、5~10 分のもの 1 例、30 分 2 例、1 時間 1 例であつて、これらの 9 例は一応迅速反応中に入ると思われる。ただ 1 例に於て油性プロカイン PC 注射後、約 10 時間にしてショック症状を起したもの（死亡例）があつたが、これは所謂遅延型に属する。PC 使用経験の有無との関係は、10 例中 8 例は過去に PC の使用経験があり、2 例は 1 回、5 例は 2 回、1 例は 3 回の使用経験がある。しかし他の 2 例（うち 1 例死亡）は PC の使用に関しては全く未経験であつたが、このことは注目してよいと思う。又 PC 使用経験あるもののうち、2 例は既に過去に使用の際に軽い蕁麻疹様の副作用があつたが、それにも拘らず不注意に再び PC を使用して重篤なアナフィラキシー様ショック症状を起している。

アナフィラキシーショック発現と前回の PC 使用との

間隔は様々で一様ではないが、1 年以上 2 年半が 3 例、7~11 カ月 1 例、1~6 カ月 2 例、1 カ月未満 2 例となつていて、PC 使用後長時間を経ても安心して使用出来ない場合がある。

アレルギー性疾患の既往症との関係を見るに、10 例中 3 例に気管支喘息、蕁麻疹などの既往が見られた。

アナフィラキシー様ショックの症状は種々であるが、他の場合に於けるショック症状と大差はなく、口唇又は舌のしびれ感、四肢末端のしびれ感、チアノーゼ、冷汗、胸痛、血圧下降、失禁、言語障害、意識喪失などが主である。このショック症状の際に、蕁麻疹その他のアレルギー性反応の随伴する場合が多く見られた。

われわれが経験した 10 例の症例のうち、46 才の一女性は PC の使用約 40 時間後死亡したが、その所見の概略を以下に述べる。

46 才の既婚女性、臀部の癬のため油性プロカイン PC 30 万単位を筋注したところ、注射後暫くして軽い側胸痛が現れたが、その他には異常なく経過し、注射後約 10 時間して両趾端のしびれ感、疼痛が起り、やがてアナフィラキシー様ショック症状が出現、直ちに入院、種々の処置を行うも注射後約 40 時間にして死亡した。本症例の剖検所見では、(1)横行結腸末端より下行結腸上部にかけてリング大暗赤褐色の出血部、(2)S 字状結腸に同様ミカン大の出血部、(3)左副腎出血、(4)両側卵巢出血、(5)肺実質内出血及び強いうづ血水腫。鏡検所見としては、(1)横行結腸に於ては著しい血管の拡張、浮腫及び出血、拡張せる中小血管の新鮮線維素血栓形成。又一部に小動脈の内皮剝脱、増殖、血栓形成の初期像。(2)副腎、肺、卵巢の出血などであつた。これらの所見は急激な末梢循環障碍の所見、即ち一種のショックの存在を推定させるものである。

以上 1 死亡例を含む 10 例の PC によるアナフィラキシーショック症例を述べた。PC の使用増加によつて今後更にかかる症例の増加が懸念されるが、これらの症例の分析検討は重要なものと考えられる。