

的P治療に資したいと思う。

稿を終るに当り、終始御懇切なる御指導を賜った恩師 鳥居教授に深甚な謝意を表する。

(35) Penicillin V による実験と治療に就

いて

昭和医大小児科 同中央検査所

中 沢 進・竹内 方志・岡 秀

沼尾 欣一・新井 蔵吉

(1) Penicillin V 並に Penicillin G 服用後に於ける血中濃度の比較

以下、Penicillin G とは緩衝結晶 Penicillin G のことである。20, 40, 60 万単位服用後の血中濃度を 30 分, 2 時間, 4 時間, 6 時間目に採血して比較してみた。P. V の peak は P. G に比較して必ずしも高くはなかつたが、有効濃度 (0.03 u/cc<) は 20 万単位でも 6 時間目迄証明された。

(2) Penicillin V 服用後の血中濃度の消長に就いて (平均値)

いずれも小児を対照として比較検討してみる。

Lot.	1日の服用量 万単位	30分 u/cc	2時間	4時間	6時間
M.	20	0.054	0.094	0.106	0.144
M.	40	0.087	0.563	0.199	0.176
M.	60	0.24	0.76	0.657	0.253
M _N	25	1.25	0.66	0.1	0.043
M _N	50	2.5	1.6	0.625	0.44

Lot. によつて血中濃度の消長が異なるようである。

(3) Penicillin V と Benecid 併用の血中濃度に及ぼす影響

P. V 服用前に Benecid を投与した際には家兎、ラッテ、小児すべてに於いて血中濃度は P. V 単独に比較して高くなることが多く、且有効濃度の持続時間も長くなっている。

(4) 各種内服 Penicillin 投与後に於けるラッテ諸臓器中の Penicillin の含有量に就いて

P. V, P. G, Bicillin, Pyrimidine Penicillin 各々 50,000 単位服用後の諸臓器中 (血清, 脳, 腎, 肺, 肝, 脾) の含有量の消長に就いて比較検討してみたが、P. V では 6 時間目迄、血清, 腎中に証明されたが、他の製剤では 2~4 時間目迄のことが多く、諸臓器への移行も皆無か又は低く、同量の Procaine P. 並に Bicillin Sol. を注射した際には内服に比較して遙かに高く諸臓器に移行することが証明される。

(5) P. V による小児急性感染症の治療成績

小児急性感染症 8 種類, 41 例に就いて内服療法の治療効果に就いて検討してみた。1 回の服用量は 20~25

万単位, 1 日 1~6 回, 使用総量 40~700 万単位であるが、臨床効果の判定は著効 22 例, 有効 10 例, 稍々有効 6 例, 無効又は再発熱 3 例であり, 3 例に軽度の嘔吐, 下痢がみられた。

(36) Penicillin V による小児感染症の治療

東大分院小児科

藤井 良知・市橋 治雄・飯島清一郎

BEHRENS 等によつて発見された Phenoxymethyl Penicillin (Pe. V) は胃液に対して安定性があり、経口投与して効果が確実である事から、最近諸外国で広く研究されている。私達も東大分院小児科を訪れた外来及び入院患児中 17 例の健康児と 52 例の小児感染症に Pe. V 遊離酸及び Pe. V カリウム塩を経口投与し、その臨床成績と血中濃度を緩衝 Pe. G カリウムと比較し、更に若干の基礎的実験をこころみた。

Pe. の検定方法は重層法を用い、菌株には 209-P 及び寺島を使用した。

Pe. V の細菌に対する活性に関しては DIDING 等により研究されているが、私達も手許にある 4 種の株 (209-P, 寺島, *Strep. aur.* B. S. 10, B. S. 11) について感性試験を行い、Pe. G と比較したが、何れも有意の差は見られなかつた。

血中濃度については、学童 10 例に Pe. V 遊離酸 40 万, 乳幼児 6 例には 20 万与え、成人 5 例には、Pe. V カリウム塩 40 万経口投与後の血中濃度をしらべたが、何れもほぼ同様の成績で、30 分から 1 時間後にかけて最高血中濃度に達し、以後急速に下降した。然し相当に個人差もみられ、分散も比較的大きいが、どの例でも平均 4 時間迄は血中有効濃度を保つており、Pe. V 遊離酸と Pe. V カリウム塩の間に有意の差は見られなかつた。

血中濃度の分散が、此のように大である理由については、種々考えられるが、その中でも消化管の状態が最も重要な因子の 1 つである事は当然である。之を明らかにする意味で、食餌時間と血中濃度の関係を調べた。症例は 10 才の先天梅毒の男児で、2 回検査してその平均をとつた。その結果、食後 30 分に投与した場合は、早朝空腹時に比して最高血中濃度が低く、ピークが遅れる傾向があるが、血中有効濃度は 6 時間保たれていた。尚同量の Pe. G 経口投与では、明らかに低い値を示した。この症例は、その後 48 時間迄経過をみたが、6 時間毎 40 万投与では、Pe. V の蓄積作用は認められなかつた。そこで同一症例に Pe. V 20 万と Bicillin 20 万を併用し、同時に 6 時間投与すると、24 時間後に著しい蓄積作用がみられた。

Pe. V は酸に対して安定であるので、胃で分解されず、

十二指腸で吸収されると云われているが、之を確かめる目的で、家兎を用い、消化管各部から出る静脈血の Pe. 濃度を測定した。即ち、胃では、胃冠状静脈と右胃網静脈の 2カ所の平均をとり、十二指腸では幽門から 5 cm、空腸は十二指腸から 15 cm 下、廻腸は盲腸の上 15 cm、その他盲腸、直腸の夫々腸管壁静脈血と、更に門脈、胆汁、尿の Pe. 濃度を測定した。その結果、6 万単位/kg 投与後 30 分～1 時間では、胃に於ける吸収が盛んであり、同時に胆汁から著明に排泄が見られる。2 時間後になると、胃に於ては少くなり、十二指腸、空腸上部に多く、尿からの排泄も著しくなるが、Pe. V と Pe. V カリウムの間に著明な差違はみられない。然し胃で吸収される大部分は、胃冠状静脈及び胃網静脈に集るのに反し、腸管壁の静脈血は腸管の部分的吸収を現わすに過ぎないので、この結果から、ただちに吸収の絶対量を云々する事は出来ず、又家兎に於ける実験成績を、そのまま人間に当はめられない。然し健康児に於て、Pe. V 投与後 10 分から 15 分で、すでに血中濃度の上昇をみ、其の上、乳幼児では胃内 pH が比較的高い事から、恐らく胃からも相当量の吸収が行われている事は、充分考えられる。尙 Pe. V 遊離酸でなく、Pe. V カリウムでも充分使用に耐えるものと思われる。

臓器内濃度については、体重 80 g 前後のラット 18 匹に、Pe. V、Pe. V カリウム及び緩衝 G カリウムを夫々 10 万単位大量投与し、血中濃度の一番高いと思われる 30 分から 1 時間後にかけて、全採血し、各々 6 匹の臓器内濃度の平均をとつて比較した。その結果、いづれも肝臓には少いが、脾臓からは 0.1 mcg/cc から 10 mcg/cc 以上証明出来、腎臓からも 1 mcg/cc 前後認められた。然し個体差が大きい為、一定の傾向を得る事は困難であり、Pe. V 及び Pe. V カリウムと、Pe. G の間に有意の差は見られなかつた。尙 2 例の髄膜正常児について、V の髄腔内移行を調べたが、何れも髄液移行は見られない。

52 例の小児感染症について臨床効果を調べた。投与量は軽症では、学童以上の小児に毎 6 時間 40 万、乳幼児は 20 万与え、症状により倍量又はそれ以上用いた。各症例についての詳細は省略し、結論的に述べると、感染原因が Virus 又は Pe. 非感受性菌の場合に無効である事は云う迄も無いが、その他の場合では Pe. G 注射とほぼ同様の成績を得た。副作用については、2, 3 食欲不振を訴え、胃腸障害を思わせる例もあつたが、之は必ずしも Pe. V によるものであると断定する事は出来ない。又アレルギー様反応を起した例は 1 例のみみられなかつた。更に埼玉県下の某小児収容所の乳児及び学童 204 例に、Pe. V 及び Pe. G の皮内反応、Prick をこころみ、

両者を比較した。その結果、皮内、Prick 両方共、V と G との間に平行関係がみられた。尙陽性及び疑陽性例は Pe. G に較べて Pe. V が少い事から、Pe. V の方が皮膚のアレルギー性がやや弱い傾向を思わせるが、例数が少く、統計学上有意の差とは云えなかつた。

以上の成績から、Pe. V は経口投与の場合、Pe. G に較べて血中濃度が高く、最低有効濃度も長く続き、食餌により吸収に多小の影響は受けるが、Pe. G に比して少く、その上副作用の無かつた事から、臨床的に一応満足すべき結果を得た。投与量は軽症の場合、乳幼児には毎 6 時間 20 万、学童期以上の小児では 40 万与えて効果があり、症状により大量与えても副作用はみられなかつた。又 Pe. V によるアレルギー乃至アナフィラキシー様反応は 1 例も経験せず、又報告もみない。少くとも注射より経口投与の方が、出現しにくい事は当然考えられるが、今後慎重に検討する必要がある。

(37) 2, 3 抗生剤の血中濃度

慈恵医大上田内科

上田 泰・羽羽 二郎・長谷川 勢
中山 脩郎・矢崎 博通

Penicillin V (以下 Pc V と略す) 及び Albamycin (以下 AIM と略す) の血中濃度を測定したので、ここに報告する。

1) Pc V の血中濃度

実験方法

被検者は肝及腎臓に傷害なき健康者 10 名を選び、4 名には 60 万単位、7 名には 100 万単位を、いづれも早期空腹時に経口投与し、時間を追つてその血中濃度を測定した。次に Pc と腎尿管細管排泄抑制剤たる Probenecid の併用に関する実験では同じ被検者 8 名について Probenecid を服用せしめ、その投与量を 2.0 g, 1.0 g, 0.5 g の 3 種類とし、Probenecid 服用 30 分後に前回と同様に Pc V を服用せしめた。測定方法は黄色ブドウ球菌 209 P 株を検定菌とし、鳥居氏重層法によつた。

実験成績

Pc V の最高血中濃度は、Pc V 単独投与後 30 分～2 時間にして得られ、投与後 30 分で血中濃度が最高に達したものは 11 例中 3 例、1 時間で最高に達したものは 11 例中 5 例、2 時間では 11 例中 4 例である。以上 11 症例の平均値を求めると、最高血中濃度は投与後 1 時間にして得られ、60 万単位投与群では 0.33 u/cc, 100 万単位投与群ではその約 2.7 倍、即ち 0.92 u/cc に達しているが、両群とも投与後 3～4 時間で血中濃度は著明に低下している。しかし経口投与によつて得られる Pc V の血中濃度は各個の症例についてみると、非常に個人

差がみられた。即ち、以上の Pc V 単独投与に関する成績を総括すると、その血中濃度は投与後 30 分～2 時間で最高に達するが、投与後 3 時間～6 時間では著明に低下する傾向を示している。なお血中濃度の上昇は、60 万単位投与に比し 100 万単位投与に於て顕著であつた。

次に Probenecid (以下 BN と略す) を併用した場合、最高血中濃度は BN 併用の 8 例中 7 例に於て Pc V 単独投与の 1.3 倍～4.8 倍に上昇し、Pc V が血中に維持される時間も、全例に於て Pc V 単独投与の場合より 2～4 時間延長している。これを BN の各投与群について群別に血中濃度の平均値を求めて検討してみると、BN 2g 投与群では最高血中濃度が Pc V 投与 1 時間後に 0.45 u/cc となり、Pc V 60 万単位単独投与 1 時間後の最高血中濃度 0.33 u/cc に比し約 1.3 倍となる。BN 1g 投与群では最高血中濃度が Pc V 投与 1 時間後に 3.57 u/cc となり、Pc V 100 万単位単独投与 1 時間後の最高血中濃度 0.73 u/cc に比し約 4.8 倍となる。BN 0.5g 投与群では最高血中濃度が Pc V 投与 2 時間後に 2.48 u/cc となり、Pc V 100 万単位単独投与 1 時間後の最高血中濃度 0.73 u/cc に比し約 3.4 倍となつた。

以上の BN 併用に関する成績を総括すると、BN 併用によつて最高血中濃度は 1.3 倍～4.8 倍に上昇し、この上昇効果は 0.5g の BN 量で出現するが、血中濃度の上昇効果と BN の投与量との間には特別な関連性は認められず、単に Pc V の投与量に左右されると云う結果が得られた。また BN を Pc V 投与の 30 分前に用いた場合の延長効果はかなり著しいものがある。

2) AIM の血中濃度

健常者 4 名にいずれも AIM 500 mg を早朝空腹時に経口投与し、前述と同様の方法により時間を追つて血中濃度を測定した。

血中濃度は投与後 1 時間～3 時間にして最高に達し、その値は 17.88～7.25 mcg/cc、平均値でも投与 2 時間後に 11.00 mcg/cc とかなり高い値を示したが、この血中濃度は投与後 4 時間にして著明に下降の傾向を示している。しかしながら本剤は投与後 8～12 時間経過しても血中から消失せず、投与 12 時間後にも 0.44～4.12 mcg/cc、平均 1.88 mcg/cc の血中濃度を維持している。

以上、AIM 投与後 1 時間～3 時間で血中濃度は最高に達し、投与 12 時間後にも血中になお証明され、かつ比較的高い値を得たが Upjohn 社の Report に於て報告されている如き 64 mcg/cc にも上る高度の血中濃度は得られなかつた。

ペニシリン V シンポジウム

〔追加〕 谷 奥 喜 平 (信大皮膚科)
ペニシリン V 投与によつても、ペニシリン アレルギー

(含アナフィラキシー) を誘発されることがある。

ペニシリン V 投与後の皮膚の発泡液のペニシリン濃度は、デポー・ペニシリンの場合と同様、2～3 時間後は発泡液のペニシリン濃度が血中より高くなる。

〔追加〕 児 島 秀 行 (慶大外科)

慶大外科の入院患者にペニシリン V を 20～40 万投与して血中濃度を測定した。一般患者に於いては 1～2 時間に最高濃度 0.2～0.3 u/cc に達した。その中で興味のあるのは、胃切除を行なつた患者に投与した場合、最高 0.05 u/cc を示すにすぎず、ペニシリン V 吸収に胃機能が関係していることを暗示している点である。

〔追加〕 鳥 居 敏 雄 (北大)

私達の実験では、最高血中濃度は Pc-V、Pc-G、Pyrimidine-Pc、Bicillin の間には有意な差がなかつた。遷延性は Pc-V が最も長い。また血中濃度は個人差が大きいため、比較する場合には同一人についてそれぞれ比較する必要がある。また定量をする場合、同じ日に種々の製剤を比較する必要がある。これは検定用培養地、標準液の誤まりが製剤差ということに誤まれる場合があるからである。

Penicillin clearance はその個人の体表面積等に関係するという意味での個人差である。数年前、東大物療内科で大竹、小嶋氏と共に多数についてみたが、Pc-clearance にかんがりの個人差があることをみている。それによつて血中濃度がある程度きまるような結果を得た。

〔追加〕 上 田 泰 (慈大上田内科)

Pc-V を経口使用する際には、その血中濃度を上昇させる工夫が必要である。Pc は大部分腎尿管で排泄されるので、その排泄を抑制すればよい。われわれの成績では尿管排泄抑制剤たる Probenecid の使用によつて Pc-clearance を約 1/4～1/6 に減少させることができる。従がつて、Probenecid の使用によつて、Pc-V の血中濃度の上昇、並びに濃度維持延長が可能であり、また経済的にも有意義と考える。

〔追加〕 藤 井 良 知 (東大分院小児科)

当科でも、52 例の臨床経験を発表している。Pc G と全く変らぬ有効成績を得ており、特に細菌学的に追跡した成績でも確かに G と変らぬと言える。

強調したいことは、従来 V の有効性は胃で破壊されずこれを通過して腸で吸収されるためであるとされているが、動物、臨床実験からは胃から吸収されており、この点から、あえて free acid でなく kalium 塩でも良いのではないかと考えられる。なお、臨床所見もこれを支持する。

座長の Pc V はのみにくくないかとの間に対する答：乳児にはある程度服用させるのに困難を感じるが、甚しいものではない。剤型の改良が望まれる。

〔追加〕 石山俊次 石山 功・武田盛雄
水谷嘉夫 (関東通信病院外科)
外科方面に於ける Pc V 錠の使用経験

Pc V 錠 40 万単位を内服するとこれは A 社製のものであるがその血中濃度は 7 例中 1 例は 1u/cc に達するが他の 6 例は 0.1 u/cc 内外で最高濃度に達する時間も遅い。

次に B 社製のもの 50 万単位を内服すると、血中濃度は 1u/cc で PcG 錠 40 万を内服した場合と略々同様の血中濃度に達するが、消失時間が早く、5 時間までに血中濃度は 0 となつた。

次に Butylbenecid 又は Probenecid 0.5 mg の併用すると最高血中濃度は 4 u/cc に達し血中停滞時間も著明に延長された。スライドで太い実線が Butyl benecid を併用したもの、太い破線が Probenecid を併用したものである。

次に急性化膿性疾患 13 例に対する臨床例について述べると、投与総量は 320~800 万単位、疾患の初期に投与されたものは極めて優秀な臨床効果を示し、疼痛、熱感、発赤の軽減を見た。Probenecid を併用すれば効果は更に著明となり投与総量が少量でも効果を挙げ得た。

尚その後 Pc V を投与して Shock 様症状を呈した 1 例について簡単に付け加える。1 昨年 Pc 60 万を筋注して Shock を起した既往がある 18 j の女性で腋窩リンパ腺炎のため Pc V 50 万を内服したところ Ca 1 時間後、呼吸困難、心悸亢進、腹痛等を約 3 時間に亘つて訴えた。諸検査の結果 Pilocarpine (卅) Atrophy (卅) Adrenalin (卅) Fibrinolysin 64 倍 (+) Thorn test -62.5%, 皮内反応 10⁴unit (皮内単位) 24 時間 Positive. Serum は目下検索中である。

(38) ペニシリンアレルギーと電解質 (I)

ペニシリン及び異種蛋白質注入の血清
Ca, Mg の変動

東京都立衛生研究所 柳 沢 文 正
東京都立大塚病院 大 越 実・清水伊久三

健康家兎にペニシリンを注射すると血清総 Ca, 透析性 Ca, 総 Mg の低下、無機燐の増加を認める。とくに連続ペニシリンを注射した場合は血清無機燐の著明な増加が認められた。このことはペニシリンアレルギー患者でも同様で患者のペニシリン反応誘発の度合に比例して血清無機燐の著明な増加が認められる。

一方、家兎に馬血清を腹腔に注入し、3 週間後再び馬血清を注入し、ショックを起させ、その前後に於ける血清電解質を測定した。ショックを起す家兎では 3 週間目の馬血清注入前著明な血清無機燐の増加、血清総 Mg の

低下が認められたが、ショックを起さない家兎では無機燐の著明な増加は認められなかつた。このことは外科手術時のショックの場合でも同様である。

これらのことからショックを生ずる場合は血清無機燐が著明に増加し、総 Ca, 透析性 Ca, 総 Mg が低下する。ペニシリンアレルギーとの関係を私共の電解質代謝の研究から考察するに、CHOW & MCKEE が述べている如くペニシリンが血清アルブミンと結合し蛋白複合体をつくるか或は蛋白の変性を生ずるために血液中の滲透圧が低下し組織間液よりの代謝が行われないことが 1 つの原因であると思われ、このことはペニシリンショック死の場合に咽頭、声門水腫、気管支内の粘液分泌、浮腫のことからも証明出来ると考えられる。

ペニシリンアレルギー患者の事故防止もこれ等の電解質の測定値から臆測することが出来るし、又電解質代謝の正常化が治療面に応用されることも考えられる。

ビタミン K を投与した家兎では馬血清によるアナフィラキシーを生じないことから、ビタミン K による事故防止ができるのではないかと考えられる。これに関しては例数を増して検討し次回に報告する。

(39) ペニシリンアレルギーに関する研究

北海道大学第二内科(主任 鳥居敏雄教授)

堀内 淑彦・浅野 武彦・高橋 研二
島 倉 洋

今回はペニシリンアナフィラキシーの血中抗体について発表する。

ペニシリンアナフィラキシー患者の血清中には、PRAUSNITZ-KÜSTNER 氏反応による皮膚感作抗体が高率に証明されることは、既に鳥居教授等により発表されているが、我々は最近札幌市附近に発生したペニシリンアナフィラキシー患者について此の反応を行い、判定として(患者血清注射部位の発赤直径の 15 分値+30 分値)——(対照血清注射部位の発赤直径の 15 分値+30 分値)の 10 mm 以上を陽性とする、ペニシリン 1,000 u/cc 0.05 cc では 9 例中 5 例陽性であり、10,000 u/cc 0.05 cc では 7 例中 6 例が陽性である。その内 2 例は著明な発赤と硬結が見られた。止の発赤直径は大体に於てペニシリンの稀釈の程度と、又患者血清の稀釈の程度に逆比例する。

以上により、ペニシリンアナフィラキシーの感作を示す最も信頼すべき抗体は現在の所、PRAUSNITZ-KÜSTNER 氏反応による皮膚感作抗体以外には見られない。唯此の反応は比較的弱いものもあるが、非常に高力価のものがあるのは特記すべきことである。

次に COOCK, LOVELESS 等は、枯草熱患者血清中の皮膚感作抗体と、脱感作療法後に流血中に現われる Blo-

blocking antibody とは、互に異つた性質を持つ、別個の抗体であることを主張している。即ち、PRAUSNITZ-KÜSTNER 氏反応で現わされる皮膚感作抗体は、自然感作により生じ、易熱性で 56°C 4 時間で完全に破壊され、注射部位組織に 4 週間以上固着し、血清 β グロブリン分割中にあると云う。他方 Blocking antibody は、特定の花粉エキスによる脱感作法を行つた場合、並びに健康人に花粉エキスを繰返し注射した場合に生じ、耐熱性で、56°C 24 時間でも破壊されず、注射部位からは注射後 1 時間より消失し始め、24 時間以内で消失する。又血清 γ グロブリン分割中にあると云われ、特定の花粉エキスに特異的であると云う。

我々は次の実験によりペニシリンを繰返し大量に注射し、且つ何等過敏症症状のない患者血清中に Blocking Antibody の存在が推定される結果を得た。

実験対照

1. ペニシリンを総計約 5 億単位注射の肺壞疽患者で、何らの過敏症症状がなく、皮内反応 (一) の血清 (P 血清)。
2. PRAUSNITZ-KÜSTNER 氏反応陽性で、ペニシリンアナフィラキシー患者 3 例の血清 (A 血清)。
3. 対照として、今までペニシリン未治療の健康人血清 3 例の血清 (N 血清)。
4. PRAUSNITZ-KÜSTNER 氏反応の受働者として 8 人の皮内反応 (一) のペニシリン未治療者の皮膚。

予備実験

1. 実験に用いるペニシリンアナフィラキシー患者血清 (A 血清) を、56°C 4 時間恒温槽中においた後、PRAUSNITZ-KÜSTNER 氏反応を行うと完全に抑制される。
2. P 血清の PRAUSNITZ-KÜSTNER 氏反応は 2 回平均 2.5 で陰性。
3. P 血清の MIDDLEBROOCK & DUBOS 方式の感作血球凝集反応は陰性。

本試験

1. ペニシリンアナフィラキシー患者血清 (A 血清) 0.1 cc を健康人の左右前腕屈側に 4 カ所づつ皮内注射する。
2. P 血清と対照のペニシリン未治療の健康人血清 (N 血清) の各々を 56°C 4 時間恒温槽中におく。
3. 此の非働化した P 血清と N 血清の各 1 容と、結晶ペニシリン G Na の稀釈系列の各 1 容とを混合し、24 時間氷室に保存する。
4. 此の混合液 0.1 cc (P 血清 + ペニシリン稀釈系列と N 血清 + ペニシリン稀釈系列) の各々を、予め 24 時間前に A 血清を注射した部位に、皮内注射し、30 分、1 時間後に計測比較する。

実験結果

アナフィラキシー患者血清 3 例を異つた 8 人の健康人皮膚で行つたが、ペニシリンを大量に注射した患者血清とペニシリンを混合したものは、対照の健康人血清とペニシリンを混合したものより、その発赤直径が、混合ペニシリン濃度が極めて薄い場合を除いて、全例に小さい。此のことはペニシリン大量注射患者血清中にペニシリンを中和する物質が存在することを意味する。此の中和物質は、PRAUSNITZ-KÜSTNER 氏反応陰性であり、56°C 4 時間で破壊されず、耐熱性であつて、皮膚感作抗体とは異なるものであり、枯草熱患者に見られる、Blocking antibody と同様のものと想像される。

次に我々は、MIDDLEBROOCK & DUBOS 方式の感作血球凝集反応を行い、23 例中 4 例に低凝集素価であるが、陽性例を見た。併しペニシリンアナフィラキシー例に必ずしも陰性でなく、大量注射量に高率とも限らないと思われる。

此の感作血球凝集反応と皮膚感作抗体及び Blocking antibody との相互関係を見ると、Blocking antibody と考えられる本例の血清においては、感作血球凝集反応 (一) であり、両者が同一物であるかどうかは、今後の研究にまたねばならない。又皮膚感作抗体はアナフィラキシー例に高率に存在するが、感作血球凝集反応は、我々の陽性例でも低凝集素価であり、又東大物療内科吉田氏によれば、アナフィラキシー例は、寧ろ陰性が多く、大量注射して無症状の場合に高凝集素価が多いと云うので両者は同一のものと考えにくい。

(40) 血中ペニシリン抗体について

東大物療内科

吉田 越夫・小島 碩夫・増田 昇
洲之内倭雄・今村 哲夫

我々はペニシリン (以下 P) 感作血球凝集反応によつて P の血中抗体について研究して来て昨年の本学会に於て初めて発表した所、本年 5 月名古屋に於ける本学会に於て、之は非特異的の反応で、血中 P 抗体を示すものではないであろうと発言された。この時我々の考を述べようとしたが、時間不足のため座長から次の機会にと申渡されたので、本日ここにそれを述べると共に、その後の研究について報告する。

従来 P 溶液のみをもつてする感作実験は不成功で、又沈降反応、補体結合反応も全く陰性と報告され、我々の実験に於てもそうであつたので、我々は P を Semihapten と考えてみた。蛇足乍ら、完全抗原, Hapten, Semihapten を比較してみた。P が体蛋白或いは少くとも病的過程に於て生じた体蛋白質の変質したものか、又

はその時共存する病原体に化学結合して抗原となり、生体感を感ずると考えて、この時生ずる抗体を検出するためには抗原として第2の蛋白質をPに化学結合させたものをもつて抗原抗体反応を行わなければならない。この第2の蛋白質として赤血球を使用し、沈降反応の代りに赤血球凝集反応を行つてみたのである。ここでPが赤血球に化学結合するかしらないか問題となるが、後述するように、沈降反応が出来る事と、総てのP分解産物では赤血球に結合しないと考えられる事とから、化学結合するものと考えられる。そしてPで処置した人間及び家兎の血清に陽性反応を見、Pで処置しないものの血清では全部陽性反応を見ない。名古屋の加藤氏はチトラートで処理すると反応が起らぬから非特異的の反応であると言われるが、我々の場合、血液型判定の場合とは異なり、抗原が赤血球そのものでなく、赤血球にPが結合したものが抗原であるから、Pが赤血球に結合する過程を妨げられれば反応が起らなくなるのは当然である。チトラートの作用は之であると思う。初めにP食塩水液を赤血球に作用させた後ならば、チトラートで洗滌しても我々の反応は同様に起る。更に我々が強調したいのは抑制試験が判然と見られる事である。即ち、陽性を呈する抗血清に予じめPを加えて置けばこの反応が陰性となる。なお我々は抗原Pの決定群を定めたく、P分子構造から考えられる種々の化合物についても抑制試験を試みたが、PとP加熱物質以外は抑制するものはなかつた。その他アレルギーに関係あるとされている薬品についても行つてみたが何れも抑制作用がなかつた。最近に到りP分解産物 Penicilloic acid, Penillic acid, Penicillenic acid, Penilloic acid, Penicillamin 等を入手したので、之等による抑制反応をしらべた所、Penillic acid と Penicillamin とは幾分弱い、何れも著明な抑制反応を示したので、我々はPの β -carboxyl基の所に決定群があるのであると考えている。又、之等の分解産物を赤血球に結合させるため、Pと同様に処置して、前述陽性P抗血清を作用させても、凝集反応は皆陰性であつた。即ち、之等のP分解産物は赤血球に結合し得ない故と考えられる。之から考えると、Pはラクタム環が切れる時に血球に附着するのであると考へられる。

以上の様な事実から我々はこの凝集反応をP抗体に特異な抗原抗体反応と考えている。之を利用して調査した成績については今迄も発表して来たが、要約すれば、皮膚反応との間には著明な相関関係が見られない。大体に於てPを大量注射したもの程抗体価が高い。尤も、最後の注射より時間の経過が長ければ抗体価が減じてゆく。アレルギー症状を呈するのは、血中抗体を有する者の中の一部の者のみである。

最後に、最近に到りPの血中抗体により沈降反応を陽性たらしめ得た事を報告して置く。

AはP感作血球凝集反応 80 倍陽性の家兎血清による沈降反応の場であり、Bは目下P治療中の人間の血清による沈降反応の場である。抗原の作り方は、結晶 PGK の食塩水溶液を血清アルブミンと混じて 20 時間 37°C に放置した後、遠心し上清を捨て沈澱物を食塩水に溶解して用いる。この家兎血清では P 12.5 u/cc 相当の所迄沈降反応が見られた。なお詳細は目下研究続行中である。

(41) ペニシリンアレルギーに関する研究

東京大学医学部部分院内科

中川 圭一・山下 弘夫・平山 昌範
高野 四郎

Pc アレルギー乃至ショックの予知の方法としての皮膚反応(皮内反応と乱刺法)、感作赤血球凝集反応及び口内錠による反応の成績を検討し、又 Pc アレルギー患者の數例について自律神経機能検査を行い興味ある結果を得たので報告する。

皮内反応は 2,000 u/cc 0.1 cc, 即ち 200 u を注入し、乱刺法は同じく 2,000 u/cc を前膊内側に 1 滴滴下し 30 回乱刺する種痘の方法を用いた。吾々は原則として先づ乱刺法を行い、陰性の場合にのみ皮内反応を行つた。Pc ショックを含む Pc アレルギー症例 28 例中乱刺法陽性は 3 例で 11%, 皮内反応陽性は 10 例で 35% に陽性で、ショック例 10 例中 2 例が乱刺法で陽性を示したが、両者とも全身反応をも示した。Pc アレルギー以外のアレルギー疾患の既往症のあるもの 26 例に於ては皮膚反応陰性、両者併行して行つたその他の 215 例では 6 例に皮内反応が陽性であつた。Pc 感作赤血球凝集反応は Pc アレルギーでは 41%, Pc ショックでは 10 例中 3 例に陽性で、他のアレルギー性疾患では 11% に陽性、健康者では約 1% に陽性を示した。次に口内錠による反応は、Pc アレルギー以外の症例 241 例に陰性で、Pc アレルギー 19 例中 4 例、ショックでは 8 例中 2 例に陽性結果を得た。本反応は Pc GK 100 u の錠剤は舌の上のせ自然に溶解させ、その際の味覚の変化と全身反応でその陽性を決定した。陽性例の 4 例は舌の辛味、電撃感、しびれ感等を訴え、全身反応として発疹と喘息発作が 1 例宛に見られた。

以上の諸反応の結果を綜括すると、乱刺法は皮内反応に比し陽性率が低い、ショック例中の陽性例は何れも全身反応を示したことから 2,000 u/cc でも、溶液の濃度が低すぎるとはいえない。皮膚反応のみではショック予知の方法としては実用性に乏しい。Pc 感作赤血球凝集反応は Pc アレルギー以外の症例にも陽性を示すので

これ又ショック予知の方法として取りあげには不適で、Pc アレルギーが抗原抗体反応に由来することを示唆する方法として価値がある。口内錠試験は未だ例数が少ないが、乱刺法よりも高い陽性率を得、且つ特異的な反応といえるので Pc ショック予知の方法として一応期待し得るものである。

次に Pc 投与により喘息発作と Pc ショックを同時に起した興味ある症例を述べる。患者は 31 才(♂)、3 才時よりの気管支喘息で、皮内反応は 200 u で皮膚反応(-)にも拘らず喘息発作を起し、口内錠 100 u では無反応で、1,000 u で喘息発作、又 10 万単位錠剤内服でも喘息発作を起し、15 万単位の筋注でショックと喘息発作を起した。この例は Pc ショックが抗原抗体反応の結果惹起されることを裏書するものであろう。

次に Pc アレルギー患者の体質について検討した。既往症を詳細にきき得た症例 23 例中 19 例(83%)にアレルギー性疾患の明らかな既往症があつた。Pc アレルギーの 6 例について自律神経機能検査として薬物試験(ピロカルピン、アドレナリン、アトロピン)、理学的試験(アシメナム、ヘーリング)、肝機能検査及び β -acetylcholine chloride によるショック誘発試験を行つた。薬物試験では 2 例に於て自律神経系不安定状態を示し、肝機能は 1 例に於て障害され、 β -acetylcholine chloride では 4 例に於て陽性結果を得た。即ちメモリアルによつてショックに類似の症候を惹起し得たこととなり、換言すれば Pc アレルギー殊にショック患者は副交感神経緊張亢進、殊に呼吸循環系の臓器副交感神経緊張亢進のするものに発現し易いことがいえると思う。結論として Pc ショック予知の方法は未だ適確なものがないが、ショックを起す症例には高率に濃厚なアレルギー素質が認められ、その体質も副交感神経緊張の亢進しているものが多いので、この点に留意してショック防止につとめるべきであらう。

(42) ペニシリンアレルギーに関する研究

東大物療内科

川上 保雄・下条 順 星山 英俊

吾々は引き続き Pc アレルギーに関する研究を行っているが、今回はその後を得られた Pc アレルギー患者の感作抗体に関する知見並に、動物の Pc による感作実験に関する成績について報告する。

吾々は、前に少くとも Pc アナフィラキシーの患者では、その血清による PRAUSNITZ-KÜSTNER (以下 P.K. と記す) 反応が 50% 内外に陽性に出ること、即ちアナフィラキシー型 Pc アレルギー患者の血清中には所謂レアギンが可成りの率に見られること、及び此の皮膚感作

抗体は、56°C 30 分の処理では不活性化されないことを報告した。然し、既に花粉アレルギーの皮膚感作抗体は 56°C 4 時間の処理で不活性化される易熱性のものであることを COOCK は述べている。そこで今回は更に加熱時間を延長し、56°C 4 時間患者血清を処理した。そうすると表(略)に示す様に、此の血清抗体は概ね、不活性化されることを見た。即ち Pc の場合にも、そのレアギンは易熱性であるといえる。

次に吾々は Pc アレルギーの際、かなりの率(67%)に Favour 型白血球溶解反応が出ることを述べ、此の現象は P.K. 反応の陽性者の方に若干多いこと、及び 56°C 30 分の血清処理でも、間接法による白血球溶解反応(健康者の、ヘパリン加血清に患者血清を加え、次で Pc を加える)が依然としておこることから、P.K. 反応によつて見ているレアギンと白血球溶解反応に関与する抗体は、近似したものであろうと考えていたが、此の場合にも患者血清の 56°C 4 時間処理による、間接白血球溶解反応は概ね陰性化した。即ち、白血球溶解反応に関与する抗体は、皮膚感作抗体と同一のものではないかと考えられる。

次に Pc アレルギーの皮膚感作抗体を人間で一々やるのは不便なので、モルモットと家兎に受身感作が出来ないかどうかを調べたが、確に陽性反応を呈する場合もあるが、人間に於けるよりは、発赤が見づらく、非特異的の反応も多いように思われる。又 P.K. 反応に関与するレアギンとリボ蛋白との関係を見る為、患者血清をエーテル処理(エーテル抽出を 3 回行い)した残りの血清による、P.K. 反応を見た所、殆ど変りないが、むしろ若干反つて反応が強化されるような印象を受けた。

既に吾々は Pc アナフィラキシーの予知方法としては皮内反応より、単刺法の方が危険性の少いことを提唱したが、この際 Pc-G 20,000 u/cc の液を 37°C 2 週間恒温槽におくと Pc の力価もずつと低下するが、皮膚反応も著明に弱くなることを見た。このことは、その後の例数の追加によつても、同様に観察された。石山博士は Pc 液の 100°C 30 分の処理によつては、皮膚反応が殆ど変化しないことを報告された。夫で吾々も同様処理した Pc 液について単刺法を行つた処、吾々の検した 2 例の皮膚反応の著明な陽性者(明な膨疹を伴う)では 100°C 30 分処理したものでは明に反応が弱かつたが、尙例数を増して観察したい。

次に閉塞性抗体について、2 例の脱感作を行つた患者血清中には、皮膚感作抗体に拮抗するものがあり、脱感作の経過と共に、この性質が増加するようである。然し此の際 Pc 感作赤白血球凝集反応の増加は見られなかつた。尙吾々は Pc ショックの 1 患者の血漿が Procaine-

Pc 又は Bicillin ゾルを著明に凝集すること、及び予め此の血漿に Pc~G 食塩水液を加え、2時間 37°C に置くと、此の反応が全く抑制されることを見た。此の本反応自体は非特異的のもので、多分ゾル中に含まれている CMC が血漿に作用して Fibrin を析出する性質のあることに関係しているものと考えられる。然し Pc がかかる Fibrin 析出に抑制的に働く薬理的な作用を持つていることは注目し得る。

感作実験としては、吾々は家兎に Pc を注射し、血球凝集反応が16倍に達したものの血清による、モルモットへの受身アナフィラキシー感作実験を行った。然し惹起注射の際、肺ホモジェネートと Pc を混じてやつた場合は4/5 の死亡があつたが、肺ホモのみでも2/5 の死亡があり、他のものも強いショック症状を呈し、両者の間に有意の差があるとは思えない。その他 Pc のみ或は Pc と血清との混合で惹起注射を行った場合は全く無症状だつた。

そこで感作を根気よく、繰返して見た。即ち肺ホモと Bicillin 3,000 u を1クール 3~4 回で4クルールの感作を行つて見た。こうすると皮膚反応のみについて見ると、だんだん反応は強くなることが見られたが、未だ定型の強反応(膨疹ある)を得るに至つていない。

(43) 不活性化ペニシリンの皮内反応

関東通信病院外科

石山 俊次・石山 功・武田 盛雄

1. Pc 皮内反応 10,000, 1,000, 100, 10 皮内単位及び生食水(対照)の皮内反応を無選択的に30例におこない、15分、30分、24時間に観察した成績では、濃度の高いもの程反応は強く、時間の経過とともに反応は消退してゆく。

2. 不活性化 Pc による皮内反応: 10,000, 1,000, 100, 10 皮内単位の Pc 溶液を100°C 30分加熱したものの(不活化 Pc と呼ぶ)について皮内反応を試みたところ活性 Pc と略々同様の成績を示した。この不活化 Pc の抗菌力は、ほとんど100%に不活化されている。

3. Pc 分解産物 Penillic acid, Penicilloic acid, Penilloic acid, Penicillenic acid につき皮内反応を試みたが成績は対照と変わらない。以上を総合すると活性及び不活化 Pc の皮内反応成績は略々同様であるが、Penillic acid などまで破壊されたものはもはや反応を呈しない。

4. 活性及び不活化 Pc の SCHULTZ-DALE 試験:

- 1) 活性 Pc 感作, 活性 Pc 誘発 → 反応陰性
- 2) 不活性 Pc 感作, 活性 Pc 誘発 → 反応陰性
- 3) 不活性 Pc 感作, 不活性 Pc 誘発 → 反応陽性

(例外あり)

5) Pc 分解産物の腸管運動に及ぼす直接作用は証明

されない。

6) Peptone shock に対するクロールプロマジン, ビリベンザミン, コーチゾンなどの効果は今までの処認められていない。

(44) ペーシリンアレルギーの2, 3の問題

信州大学皮膚科

谷奥 喜平・中平 正美・徳田 安章

臨床内科小児科1月号(32年)参照。

(45) ペニシリンの副作用に関する新見

Leão's Spreading Depression Induced by Small Amount (10 γ) of Penicillin-G-Na

東京医科歯科大学臨床生理学教室

島本多喜雄・山崎 博男・井上 道郎

藤田 勉・小西 藤治

ペニシリンGナトリウム 1,000 倍生理食塩水液 0.01 cc を濾紙微小片に吸取らせ、家兎及海浜の大脳皮質の上の一局所にのせると該部より Leão の Spreading Depression が出発し大脳皮質全体にひろがることを脳波及 D.C. Potential の連続記録で証明し、後に血管攣縮による後遺症を組織学的に発見した。

この際家兎は脳を空気に30分位さらすか、又は高張糖液または蔗糖液静注で脱水症を起こしておく前処置を要するが、海浜は何らの前処置を要しない。また海浜は卵白アルブミン抗体で感作しておく抗元の微量でペニシリン同様に Leão の現象の起ることも証明した。

最後にアナフィラキシーショックとの相関を附記した。

(46) Penicillin の各種皮膚反応成績と Penicillin による治療成績の近況

昭和医大小児科

中 沢 進・竹内 方志・沼尾 欣一

岡 秀

小児を対照として次の如き各種接種法と判定法によつて Penicillin による皮膚反応を実施して、以下の結果が得られた。

皮膚反応の種類

- 1) Penicillin G Na 50 u 皮内注射(蒸留水稀釈)
- 2) Penicillin G Na 25 u 皮内注射(生理食塩水稀釈)
- 3) Penicillin V 25 u (Phenoxymethyl Penicillin) 皮内(稀釈液, 生理食塩水)
- 4) Penicillin G Na 20,000 u. 単刺
- 5) Penicillin V 20,000 u 単刺

成績の判定(陽性)

皮内注射……15 分目の発赤，腫脹 10 mm 以上

穿 刺 法……15 分目の発赤，腫脹 7 mm 以上

(1) Penicillin G Na 50 u 皮内注射 (稀釈液，蒸留水)

外来患者 343 名中 230 名，67% が陽性となるが，対照の蒸留水のみでも 201 名中 59% が陽性となり，更に陽性者中 15 mm 以上のものは Penicillin 群では 325 名中 22%，対照群では 13%，20 mm 以上は Penicillin 群では 11%，対照群では 8% となる。30 分目迄の皮膚反応の平均は Penicillin 群では 15 mm 以上のところにあり，蒸留水では 10~15 mm 間にあるが，24 時間目になるといずれも皆無に近くなる。

(2) Penicillin G Na 25 u 皮内注射 (稀釈液，生理食塩水)

72 名中，陽性 36%，対照の生理食塩水のみでは 16% となり，蒸留水稀釈 50 u 皮内の時より陽性度が低くなる。皮膚反応の大きさも 15 mm 以上 15%，生理食塩水 8%，20 mm 以上 11%，生理食塩水 4% になり反応の大きさも小さくなる傾向が明かである。

(3) Penicillin V 25 u 皮内注射 (稀釈液，生理食塩水)

Penicillin V (phenoxymethyl penicillin) では 62 例中陽性 13%，15 mm 以上 5%，20 mm 以上 1.6% となり，同量の Pc G Na を使用した際より，陽性率は低くなり，反応の大きさも弱くなる。

(4) 単穿法 (Prick method)

Pc G Na 20,000 u では 72 名中 12.5%，対照では 5.5%，Pc V 20,000 u では 62 名中 8% に陽性となるが，30 分~1 時間後では反応は減弱して 1~2 mm 間となるのが絶対多数である。

以上の諸反応によつて陽性と判定された小児 40 名に感染症治療の目的で Penicillin sol. 30 万単位，抗ヒスタミン剤であるレスタミン，15~30 mg の混合注射を合計 150 回にわたつて行つてみたが，3 例に極く軽度の注射部位の皮膚発赤をみた以外に，Penicillin による副作用と思われる症状の出現は認められなかつた。

Penicillin による治療成績の検討

昭和 24，25 年度並に 30，31 年度に於ける Penicillin による治療成績を化膿性扁桃腺炎並に急性気管支炎を中心として検討してみても，Penicillin 使用総量 30~60 万単位で 2~3 日以内に平温に復した状況をもつて効果の比較を行つてみた。

以上の疾患を対照として検討した場合，昭和 30，31 年度の方が同量の Penicillin を使用しての下熱症例が

少くなつている傾向が窺われた。

ペニシリンアレルギー シンポジウム

〔追加〕 羽鳥俊郎・中井達夫 (慶大外科)

全身麻酔時に Pc 投与を行つてもアナフィラキシーショック発生を未だ認められていないこと及び Pc によるアナフィラキシーショックと思われる患者に自律神経遮断剤である Chlorpromazine を使用して，その症状改善或いは救命し得たという報告があるので，我々はモルモットを馬血清により感作し，2 週間後に惹起注射を行い，誘発と同時に或いはモルモットが痙攣を發し横臥した時期に，Chlorpromazine，テブロン，ブスコパンの自律神経遮断剤を筋注して効果を調べた。即ち，Chlorpromazine 10 mg では何れも生存し，テブロンでは誘発と同時に生存し，ショック発生時の投与では 1 頭宛ではあるが生死は相半ばした。またエーテル吸入麻酔でもアナフィラキシーショックを阻止し得た。此等生存したモルモットを翌日或いは 7 日後に再び惹起注射を行つたところ，症状は大多数が軽度で，1 頭のみが重症と思われたが，全部生存した。

そこで外傷性ショックと Pc ショック或いはアナフィラキシーショックは勿論別個のものではあるが，ストレスが加わり生体に種々の反応を起すという点で多くの共通点があるのではないかと考えられ，外傷性ショックでは体制反射が契機となつて体液性変化が起るもので，その反射径路として刺戟が末梢から脊髄後根を経て中枢，即ち中脳へ，中脳より遠心性に交感神経を通じ，内臓神経を経て内臓に至ることを既に島田教授は提唱され，また教室の伊藤は 30 分~3 時間内に死亡する様な狭管カニューレを家兎気管内に挿入した場合の死因はショック死があつて之を慢性窒息死と呼び，anoxic anoxia による急性窒息死と区別している。これ等のことから Pc ショック発生機作については初発因子として神経性因子を充分考えるべきであり，Pc ショック時に於ける気管分泌の亢進，声門水腫等の所見及び症状一時軽快後再び増悪する例があることから，新たなショックを来すことも考えられる。尙我々はモルモットに於ける血清アナフィラキシーショック時に，我が教室で以前より使用しているショック標識を検索すると，誘発注射後 4 分 30 秒で明かに動脈血の Amino-N は増加，pH は下降してショック時に於ける血液組成の変化が認められる。このような所見を従来発表してきた多数の教室の業績と比較しても，上述したような刺戟の反射経路は抗原抗体反応によつて起るアナフィラキシー症状の発生機作の上に初発因子として重要視すべきものと痛感している。