

応との相関は有意な関係は認められなかつた。

抗生物質異常反応と脚気症状との関係は、抗生物質異常反応陽性者7例中5例が脚気症状陽性であつた事は興味ある知見と思われる。恐らくは低血圧と関連を有するものと考えられる。

寒冷昇圧試験に就いては、健康者群に比し、アレルギー体質者及び抗生物質異常反応者に於いて本試験陽性者が多く出現する事を認めた。

T. E. A. B. 試験については、健康者群とアレルギー体質者並に抗生物質異常反応者に於いて有意の差はない様に思われる。

我々は以上の如くして一般外来初診患者に就いて無選択的にアンケートを行い、抗生物質アレルギーが、一般アレルギー体質、循環無力症を含む自律神経失調症と如何なる程度に関連性を有するかを検討したのであるが、抗生物質異常反応を起し易い者には、低血圧者が多いという傾向を認めたと興味あるものとして今後更に検討したい。尚、血管系自律神経機能検査を行なつた結果、寒冷昇圧試験では、アレルギー体質者、及び抗生物質異常反応者に於いて陽性例が多く、T. E. A. B. 試験に就いては健康者群との間に其の血圧降下度に於て現在迄の成績では、有意の差を認めることが出来なかつた。

尚、シナイダー化試験及びツエルマック化試験、其の他循環機能検査についても実施中であるが、次回に報告する。

(24) 厚生省で集計せるペニシリン・

ショックの調査成績

山形操六

国立病院抗生物質副作用共同研究班
厚生省医務局国立病院課

昭和31年8月、厚生省医務業務両局より各都道府県宛通牒を發し、ペニシリン・ショック事例につき報告を求めたが、昭和31年12月31日現在、山梨、滋賀、宮崎の3県を除き43都道府県よりの報告があり、その集計を行つた。

年度別では昭25は1例、昭26は1例、昭27は4例、昭28は7例、昭29は118例、昭30は375例、昭31は687例、不詳40例、計1233例(うち死亡は83例)に達している。ブロック別では関東428例(うち死亡21例、以下同じ)東海・北陸252例(10例)、四国163例(12例)、九州137例(8例)、近畿130例(10例)、北海道・東北116例(15例)、中国90例(7例)であつた。入院・外来別に見ると入院は105例、外来は984例、不詳144例で外来における事例が圧倒的に多い。昭和30年迄と昭和31年度のショック数を月別にみると後者が遙

かに実数において各月とも多いが、ショック事件は5月以降急激に増加し、8月を頂点として急降下10月以降は10例未満である。製品別では使用頻度から見て当然であろうが、水性プロカインペニシリン、油性ペニシリン、複合水性ペニシリンの3者が最も多いが、マイシリン、結晶ペニシリン、膾錠、軟膏、歯科用円錐等も10例以上のショック事例をみている。製品番号の記載のあつたものについての調査では、ショック数241例、会社名25、製品数225で、各社の製品より発生しており、メーカー別の製品にかたよつて発生している事実は認められなかつた。国立予防衛生研究所に依頼して検定日、製造量等を調査し得た166例の内訳は、同一製造番号からショック1件発生しているもの152例、同一製造番号からショック2件発生が10例、及びショック3件発生が4例あつた。この内容については更に精密調査の必要があると思う。検定日より発生までの日数とショック数との関係については、大部分が検定日より50日以降250日迄のものに集まつていたが、この間のものが実際に多く使用されていたものであろう。又新しいもの及び700日以降の古いものにも少数の発生を見ていた。製造番号のショックの関係において、大部分は無関係であるが、中には1社の製品のうち、製品No.の連続している箇処にかたまつてショック発生の傾向の見られるものもあつた。

今回の各都道府県よりの報告例を整理し、基礎資料を作製している際感じたことは、

- 報告の内容が必ずしもショック例事例に該当するかどうか判断に苦しむものも存在していたこと
 - 報告の熱意というか、社会問題化したショック問題に関連して過大視した傾向がうかがわれること
- これ等はいずれも、ショックそのものの定義づけが不明瞭であることが大きな原因であらう。

また学会報告及び医学雑誌その他掲載の事例に重複しているもの或は同一事例と思われるもので、その報告内容が異なつている事実も発見し得た。

従つてこの種の事例報告は貴重な材料であるので、不詳の点は精密再調査を実施して確認し基礎資料を作製することが肝要と思う。

(25) 我が国に於ける重症ペニシリン

・ショックの調査成績

佐野一郎

国立病院抗生物質副作用共同研究班
国立東京第一病院

厚生省医務・業務両局で行つたペニシリン(P)ショック調査資料に基いて、昭和32年4月迄に観察された

我が国のPショック死亡者の調査成績を述べる。厚生省で調査したPショック死亡者は90名で、そのうち14名が雑誌等に既に報告されて居るものである。この調査以外に尚25名が報告されて居るので、32年4月迄に計とも115名観察されて居る。都道府県別にみると、東京の29名が最も多く、次が北海道の9名、次が大阪の8名である。山形、長野、岐阜、鳥取、島根、長崎、大分の7県は死亡者が無い。尚、栃木、山梨、滋賀、奈良、宮崎、鹿児島6県は未報告のため死亡者の有無は不明である。年度別にみると、28年度6名、29年度16名、30年度30名、31年度54名、32年度は4月迄に7名で、31年度迄は逐年増加して居る。爾後厚生省で調査した90名について述べる。月別にみると3名から12名の間にあつて何れの月乃至は季節に特に多いと言う傾向はない。入院は12名、外来は72名である。外来患者に多いのは、入院患者に較べて外来でPを使用する患者数が遙かに多いことが原因で、外来患者に死亡率が高いか否かはわからない。性別では男44名、女45名で略同数である。年齢別では30才台が19名で、最も多く、次が20才台の16名で、次が50才台の14名である。尚1才未満、70才台及び80才台が1名宛ある。次に投与方法を述べる。筋注、局処皮下注、創面滴下、軟膏塗布、内服、テスト等がある。筋注が77名で最も多く8割以上を占めて居るが、又内服で1名、テストで4名死亡して居る。Pの種類は筋注では水性プロカインPが38名で最も多く、次が油性P等の27名、次で結晶P等の8名、マイシリン及びレオシリンの2名宛の順である。注射部位は臀部27名、上腕19名、肩及大腿各4名、歯根部3名、病竈局処2名である。P投与の目的は扁桃腺炎が9名で最も多く、次が気管支炎の8名、次が肺炎及び歯根膿瘍の6名宛で、その他種々の目的に使用して居る。これ等を治療、予防等に大別してみると、細菌感染症治療が62名、即68.9%、かぜ惹き及び気管支炎が12名、即13.3%、感染予防が7名、即7.8%、テストが4名、即4.4%、目的不詳が5名、即7.5%である。P投与より発症迄の期間は43名について、42名が30分以内に、且34名、即79.1%が10分以内に発症して居る。又死亡迄の期間は33名について、21名、即63.6%が50分以内に死亡して居るが、1日より3日の間に死亡したものが4名ある。尚死亡者で解剖されて居るものが可成りあつて、雑誌等に既報告の39名は何れも解剖されて居るが、厚生省調査のうち雑誌等に報告されて居ない76名では、15名が解剖されて居る。即死亡者115名中の54名、即約半数近くが解剖されて居る。P犠牲者の調査はPショックの機序解明上最も貴重な資料の1つであるので、出来るだけ詳細な資料を得る

ために再調査が行われて居る。従つて再調査の結果上記のDataが若干訂正されるかと思うので、その点御了承願ひ度い。

(27) 不活化ペニシリンとアレルギー (続報)

石山 功・武田 盛雄

関東通信病院外科

ペニシリン(以下、Pc)の注射によつてショック状態に陥つた既往歴のある患者8名について、Pc-G、不活化Pc、及びPcの分解物を用いて皮内反応を試み、更に自律神経系試験、ソーンテスト、線維素溶解現象、白血球溶解現象の各試験を実施した。

皮内量600mcg、注射後30分の発赤は第1例は5×5mm、第2例は8×8mm、第3例は3×3mm、第4例は8×8mm、第5例は3×3mm、第6例は8×7mm、第7例は5×5mm、第8例は10×12mm、であつた。不活化Pcでは夫々7×7mm、7×7mm、10×10mm、7×7mm、3×3mm、7×7mm、5×5mm、10×10mmであつて略々Pcの皮内反応の結果と一致したが、Pcの分解産物であるPenicillic-acid、Penicilloic-acid、Penilloic-acid、Penicillenic-acid、Penicillamine、の場合には前2者の結果と必ずしも一致しなかつた。

自律神経系テストは第1例、第2例、第5例は強くピロカルピンに反応し、第3例、第7例は中等度に反応し、アドレナリンに対しては、第2例、第4例が中等度に反応し、第3例、第5例、第7例、第8例は反応せず、アトロピンに対しては第4例、第7例、第8例が中等度に反応を示し他は弱く反応を示した。

ソーンテストの結果は夫々-62.5%、-80%、-66.6%、-84%、-95.2%、-86%、-53%-62%、線維素溶解現象は、第3例、第4例、第8例が強陽性であり、陰性のものは第2例、第7例のみであつた。白血球溶解現象は何れの症例も対照に比較して亢進していた。

次に不活化Pc及びPcで感作したモルモットの腸管を用いてSchultz-Dale試験を行つた。実験はすべて体重500g前後の雌性未産のモルモットを用いた。感作の方法によつて次の7群に分けた。

第1群、4匹で無処置対照群として感作群との比較に供した。

第2群、7匹を1群として不活化Pcを1.2mcg/kgの割で連日7日間後肢外側の皮内に注射した。

第3群、4匹を1群として不活化Pcを120mcg/kgの割で連日7日間、後肢外側の皮内に注射した。

第4群、2匹を1群として、Pcを1.2mcg/kgの割で連日7日間後肢外側皮内に注射した。

第5群, 3匹を1群として, Pc を 120 mcg/kg の割で連日7日間, 後肢外側の皮内に注射した。

第6群, 3匹を1群として不活化 Pc を 12 mcg/kg の割で隔日7日間, 腹腔内に注射した。

第7群, 3匹を1群として不活化 Pc 6,000 mcg/kg の溶液9容と馬血清1容との混合溶液を 1 cc/kg の割で連日5日間腹腔内に注射した。

誘発試験は感作注射終了後3週間の潜伏期の後に行い誘発作用濃度はいずれも 600 mcg/cc でおこなつた。

結果として第2群, 第3群, 第7群に各々1例の陽性例を見たが, 活性 Pc-G をもつて感作した第4群, 第5群には陽性例を見なかつた。

次に Pc-G の 10,000 u/cc の蒸溜水溶液及び人血清とを容量比 9:1 に混合して 1,000 u/cc としたものを 0°C の氷室, 及び 37°C の孵卵器内に保存して 10 分後, 30 分後, 1 時間後, 3 時間後, 24 時間後, と時間の経過による抗菌力価の低下について, 枯草菌を用いて重層法により測定し, 次の結果を得た。すなわち蒸溜水溶液は 0°C, 24 時間後に略々抗菌力の低下を見ないが, 37°C, 24 時間後では 70% 抗菌力を失つた。人血清を加えたものは 0°C, 24 時間では 30% の抗菌力を失い, 37°C, 24 時間では 95% 抗菌力を失う。

次に人血清 10 cc に対して Pc 5,000 単位を混じてセロファン製の囊に入れ, これを 0°C, 24 時間, その血清と同一 pH の磷酸緩衝液に対して透析を行なつた。その結果血清を含まない対照に比較して血清含有の囊内には多量の Pc が残留することを認めた。即ち対照は 4.7% 残留するにすぎないが, 血清に加えた場合は 34.79% 残留した。

結 論

- 1) 皮内反応では不活化 Pc は活性 Pc と略同一の成績を得た。
- 2) ソーンテストはあまり関係がない。
- 3) 線維素溶解現象は陽性者が多い。
- 4) 自律神経系検査はピロカルピン, アトロピンに反応するもの, 即ち副交感神経緊張状態のものが多い。
- 5) 白血球溶解現象は増強しているものが多い。
- 6) Schultz-Dale 試験では不活化 Pc で感作が成立し活性 Pc 単独では成立しなかつた。
- 7) Pc は温度により抗菌力を失う, 即ち不活化される。人血清を加えた場合には 0°C に於ても一部不活化される, 37°C の場合には不活化が著しく促進される。
- 8) 人血清に Pc を加えた場合には透析が著しく阻害された。
- 9) 以上, 体内においても血清によりペニシリンの不活化が起り, 感作の因となることも考えられる。

(28) ペニシリンアレルギーに関する研究 (第2報)

堀内淑彦・谷本普一・高橋研二

島倉 洋・櫛引昭市

北大第二内科(主任 鳥居敏雄教授)

モルモット, 兎についてペニシリン(以下, Pc と略)による感作実験を行なつた。モルモットの感作方法は 1) Freund's Adjuvant に Pc を加えて皮下注射した群。2) 葡萄球菌で皮下感染させた部位に Pc を注射した群。3) モルモットの皮膚抽出液に Pc を加えて皮下注射した群。4) クロトン皮膚炎の部位に Pc を塗布した群。5) クロトン膿瘍中に Pc を注入した群。6) Pc をアゾ蛋白製法に準じて亜硝酸ソーダで処理し卵白アルブミンを加えたものを注射した群(但しペニシリンアゾプロテインが出来たか否かは不明)。兎については 1) Freund's Adjuvant, 2) 葡萄球菌感染, 3) クロトン膿瘍, 4) 兎皮膚抽出液で感作を試みた。 Freund's Adjuvant は死菌結核菌, ラノリン, 流動パラフィンに Pc を加えた。Pc 量はモルモットでは 1 回の注射 Pc 量が 4,000~6,000 u 及び 2,500 u になるように Pc を混合した。注射回数はモルモットでは 5~7 回, 兎では 30 回隔日に行なつた。葡萄球菌感染群は葡萄球菌の食塩水溶液で皮下注射 1~2 日後に Pc を注射した。Pc 量はモルモットでは 10,000 u, 兎では 100,000 u で, 此の操作を両者共 5 回繰返した。皮膚抽出液はモルモットに対してはモルモットの皮膚を, 兎に対しては兎の皮膚の食塩水抽出液と Pc を 37°C 24 時間放置しモルモットには 1 回の注射 Pc 量を 2,500 u になる様に隔日 5 回, 兎には 15,000 u になる様にして隔日 25 回注射した。クロトン皮膚炎群はモルモットの皮膚にクロトン油塗布後 Pc 軟膏を約 70 回塗布した。クロトン膿瘍はモルモットでは皮下に空気を注入後クロトン油を注射, その膿瘍内に Pc 2,000 u を毎日 7 日間注入した。兎ではクロトン油皮下注射後隔日 Pc 100,000 u を 30 回注射した。亜硝酸ソーダ処理群は結晶 PcG ナトリウム 100,000 u 食塩水溶液に 1N HCl 2 cc 又は N/100 HCl 100 cc と亜硝酸ソーダ 35 mg を加え 48 時間放置, その 0.5 cc を 4 日間隔で 2~4 回注射した。感作の成立の判定は次に述べる 6 つの方法によつた。1) 皮内反応として 10,000 u/cc 0.05 cc, 2) Schultz-Dale 反応の抗原として終末濃度 100 u の結晶 Pc-G ナトリウム, 卵白アルブミン Pc, 馬血清アルブミン Pc を用いた。卵白アルブミン Pc は 1% 卵白アルブミン 1 cc に結晶 PcG 100,000 u 1 cc とを 37°C 24 時間放置後遠沈, 沈渣を Tyrode 液 4 cc に溶かしその

0.2 cc を用いた。又馬血清アルブミン・Pc も同様に行つた。3) ショック誘発試験は結晶 PcG-10,000 u を静注した。4) Passive cutaneous anaphylaxy (PCA) は MENZEL 等の方法で、5) 感作赤血球凝集反応は吉田の方法で、6) 白血球溶解現象は川上等の方法に準じた。

実験結果。モルモットの Freund's Adjuvant 群は 90 例中 58 例が 2 日～3 週で死亡し、皮内反応は 2/26 例に弱い発赤が生じた。Schultz-Dale 反応は Pc に対し全例陰性 (0/18)、ショック誘発試験は全例陰性であつた (0/14)。葡萄球菌感染群は 25 例中 21 例死亡、皮内反応は全例陰性 (0/4)、Schultz-Dale 反応は 3 例中 1 例に Pc に対し弱い収縮が見られた。ショック誘発試験は陰性であつた (0/1)。モルモット皮膚抽出液群は 10 例中 3 例死亡、皮内反応は全例陰性 (0/7)、Schultz-Dale 反応は Pc のみでは全例陰性 (0/4) であるが皮膚抽出液と Pc の混合液に対し 4 例中 1 例に収縮を見た。ショック誘発試験は全例陰性 (0/3) であつた。クロトン油皮膚炎群は 14 例中 10 例死亡、皮内反応は 4 例中 2 例に軽度の発赤が見られ、Schultz-Dale 反応は Pc に対し全例陰性 (0/4)、卵白アルブミンと Pc の混合液に対し 4 例の陽性について 17 回の実験で陽性 8 回、(±) 5 回(－) 4 回であつた。対照の卵白アルブミンに対しては全例陰性であつた。即ち或程度特異的と考えられる収縮がみられた。亜硝酸ソーダ処理群では死亡例なく、皮内反応 8 例中 2 例に陽性、2 例 (±) Schultz-Dale 反応は Pc に対し全例 (－)、馬血清アルブミン Pc には全例陰性、卵白アルブミン Pc は 4 例中 1 例が陽性であつた。卵白アルブミンに対しては 3/4 に強陽性であつた。亜硝酸ソーダ卵白処理群はペニシリン感作がみられず、卵白に対してのみ感作されていた。この実験の結果から我々の卵白アルブミン Pc の製法は卵白自体が Pc によつて変性され、抗原性が変るといふ事実のみ明らかになつた。感作赤血球凝集反応は全例 (－)%, PcA も全例 (－) (0/4) であつた。クロトン膿瘍群は 6 例中 5 例死亡し、1 例につき皮内反応、Schultz-Dale 反応 PcA、感作赤血球凝集反応何れも (－) であつた。兎については皮内反応は Freund's Adjuvant 例、皮膚抽出液例で陽性であり、葡萄球菌感染例は (±) クロトン膿瘍群は (－) であり、PcA (－) 感作赤血球凝集反応は Freund's Adjuvant 例、クロトン膿瘍例、皮膚抽出液例に弱陽性であるが葡萄球菌感染例では (－) であつた。モルモットの白血球溶解現象は亜硝酸ソーダ処理群とクロトン皮膚炎群に減少率の高いものが見られるが例数が不足で今後確認したい。

結論、1) モルモットは他の動物にくらべて Pc の毒

性が甚だつよひので感作実験の際には充分注意を要する。2) モルモットを種々の方法で感作しても Schultz-Dale 反応は P 単独抗原では極めて稀にしか起らない。3) 卵白アルブミン Pc 抗原ではクロトン油皮膚炎に長期間 Pc を塗布した群に高率に陽性となる。しかしその腸管収縮性は蛋白によつて感作した場合より遷延的で且軽度である。4) 兎に高濃度長期間の Pc の注射で皮内反応陽性が見られる。5) 亜硝酸ソーダ処理モルモットでは Pc 単独での皮内反応が陽性になる例がある。6) 兎の感作赤血球凝集反応は注射回数が多い例に陽性にみられる傾向がある。7) PcA はモルモット、兎共に陰性である。

以上動物をペニシリンに対して感作させることは可能であるがその程度は甚だ軽微で、人のペニシリンアナフィラキシーの程度まで感作せしめるためには尚幾多の検討を要する点がある。

追加 ペニシリン・アレルギー予防に関する研究

樋口謙太郎・坪井 尚 中野 進

(九大皮膚科)

クロールトリメトン、レスタミン、ウインタミンほか 8 種の薬剤注射後一定の時間的間隔でブリックテストを施行し、ペニシリン・アレルギー患者についてその紅斑面積の変動により判定した。最も有効なものは、抗ヒスタミン剤、とくにクロールトリメトンで、静注では注射後 20～25 分で最大の紅斑抑制作用があり、注射前の約 1/20 となるが、作用持続は短い。ウイタミンは抑制作用は前者に劣るが作用持続が長い。その他の薬剤の効果は以上 2 種の薬剤に比し劣る。なお、現在動物実験施行中にして、総合的效果については、原著にゆづる。

(29) 所謂ストレプトマイシン症の臨床例と皮内反応

吉田文香・甲斐義宏

埼玉県立小原療養所

斎藤典穂・土至田定保

東京大学伝染病研究所附属病院

我々は過去 2 年間に 6 例の所謂ストレプトマイシン症を経験した。6 例中 2 例はアナフィラキシー様ショックを起したもので、何れも女性、年齢は 24 及び 33 才、ストレプトマイシンは 8 g 及び 9 g 目の注射後、5～10 分して全身のしびれ感、発赤、硬直感、咳嗽、続いて胸内苦悶感、顔面蒼白、動悸、呼吸困難、意識混濁を起した。何れも抗ヒスタミン剤、強心剤の投与により 15～50 分位で恢復した。この 2 例は何れも以前に 15 g 及び 8 g のストレプトマイシンを注射されており、その後治療中絶の期間をえて再度の注射であつた。以前に 8 g 注射の

例はその時もショックを起し、脱感作後再び注射を続け8gにて再びショックを起したものである。皮内反応はうち1例に実施し陰性であつた。

6例中他の3例は全身の発疹、顔面浮腫、下痢などの強度の皮膚粘膜症状を呈したもので40才の男、20才の女、31才の看護婦であつた。その中1例は全身皮膚の剝脱を来した。何れも10~12g目のストレプトマイシン注射を受けた後、発熱と全身の発疹、掻痒、咳嗽、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、顔面の浮腫、流涙、羞明、尿量の減少を来し、投薬中止により約10~20日で漸次軽快した。40才の男は約3週目より全身の皮膚の剝脱を来した。この例はその後脱感作療法に成功した。ストレプトマイシンの皮内反応は第3第4例は陰性、第5例は陽性であつた。

6例中の残り1例は39才の保健婦で、重症の喘息頻発症を起した。本例は入院前に12gのストレプトマイシン注射を受け、既に喘息状態にて入院した。入院後喘息発作が短い間隔で反覆襲来し、あらゆる治療にも拘らず増悪の一途を辿り、入院後1カ月日には喘息頻発状となつた。本例はストレプトマイシン、パル療法開始後喘息が誘発されていたので同療法を中止した所、急激に喘息状態を脱した。この1例のみがアレルギー性素因を有しており、皮内反応は比較的強く出た。

以上、所謂ストレプトマイシン症は比較的少量のストレプトマイシン投与時に起つており、皮内反応は陰性者が多く、多量のストレプトマイシンを継続投与した例からは所謂ストレプトマイシン症を1例も経験しなかつた。

以上の所見より所謂ストレプトマイシン症を予知する方法としてストレプトマイシンテストの検討を必要と認め、肺結核患者200名、看護婦70名、看護婦以外の健康者70名に就てテストを行つた。テスト術式は1gのダイハイドロストレプトマイシンを10倍、100倍、1,000倍に稀釈し、その0.1ccを同時に前膊に皮内注射し、同時に稀釈液として用いた生食水0.1ccを皮内に注射して対照とした。注射後30分の発赤の大きさは、ストレプトマイシン10倍稀釈群のみ2相性の曲線が得られた。次に1時間、2時間、24時間後に測定した発赤の大きさは、対照に比して又濃度差によつて差異がなかつた。30分後のストレプトマイシン10倍稀釈液に特有の曲線は発赤の直径が平均12.5mm以上のものであつた。次にこの12.5mmを中心として、これ以下の群とこれ以上の群とについてストレプトマイシン注射時の自覚的症狀を分類してみた所、12.5mm以下の群ではしびれ感、耳鳴、めまい等が12.5mm以上の群より多く、又逆に12.5mm以上の群では発熱、発疹、皮膚炎、難聴

などが12.5mm以下の群より多くみられた。なおこれらのテストの成績は既往のストレプトマイシンの使用量と関係がなかつた。又ストレプトマイシン10倍稀釈液30分反応を所謂ストレプトマイシン症に行つても陰性の例が多く、従つてこの反応で直ちにショックなどを想定することは困難である。一方、肺結核患者群の中で4名のみは24時間後で比較的強い反応を示した。これらの例は1例を除き60~120gの大量のストレプトマイシン注射を受けており、2例はアレルギー性素因を有していた。これら4例は何れも自律神経失調状であつた。又看護婦群の中にはストレプトマイシン反応が長く残り、丁度既陽性者にツベルクリン反応を行つた様な色素沈着、掻みを来したものが多数あつた。

綜括 所謂ストレプトマイシン症の皮内反応とストレプトマイシン皮内テストの成績から(1)所謂ストレプトマイシン症はストレプトマイシン使用量も10g前後が多く、ストレプトマイシン皮内反応の強くないことが多い。(2)ストレプトマイシン皮内反応ではストレプトマイシン10倍稀釈30分で特別の曲線が出てストレプトマイシンによると思われる症状が之によつて分類されるがショックとの関係は明かでない。(3)このストレプトマイシン皮内反応では看護婦に強く長く反応の続いたものが割合多く、一方多量のストレプトマイシン使用した患者に陰性の者が多かつたことから感作状態に皮内と筋注で多少の差があることが想像され、その様な感作状態の差異を究明する必要がある。(4)ストレプトマイシン注射後症状を訴える肺結核患者でストレプトマイシン・テストが、24時間後に出るものではアレルギー性素因や自律神経失調状のものが多かつた。(5)所謂ストレプトマイシン症は皮内反応よりストレプトマイシンの10g前後を注意するか、又はアレルギー素因や自律神経失調状態を考慮する方が予知し易い様に考えられる。

終りに御指導を賜つた東大 北本教授並びに症例の1部について御協力いただいた富士電機病院 草野先生及び江藤先生に感謝する。

(30) ストレプトマイシン経口投与の際の副作用に就いて

佐野一郎・飯塚晴夫

国立東京第一病院内科

複合ストレプトマイシン(SM)を経口投与した際の副作用に就いて観察する機会を得たので此処に報告する。SMの投与方法は、SMを散剤又は水剤として1日1g宛4~6日間に亘り健康な201名の男子及び410名の女子に投与した。副作用は次の4群に分類して観察した。

第1群は99名の学院生徒で、副作用を認めたものは69.7% (69名)であつて、之を症状別にみると嘔気の44%、腹部膨満感の34%、頭痛31%、その他である。

第2群は198名の看護婦で、全例中88.8% (176名)に何等かの副作用を認め、その中の主なものは、腹部膨満感の69% (122名)、便秘の52% (93名)、腹鳴の48% (85名)、頭重の40% (71名)、頭痛その他である。此の中、少数乍らSM吸収作用によると考えられる発疹、眩暈、口唇しびれ感、及び熱感等を認めた。

第3群は85名の医師及び薬剤師で、45.8% (39名)に何等かの副作用を認め、其の詳細は、第1, 2, 群同様腹部膨満感が最も多く51% (20名)で、頭重、頭痛等は余り多くなかつた。

第4群は116名の男子事務員及び113名の女子事務職員で、副作用の発現頻度は、前者に於ては42.7%、後者に於ては47.8%であり、男女の差は余り無い。又、症状別の発現頻度では、男子に於ける耳鳴の14% (7名)を除けば男女間に症状の著しい差は認められない。

SM内服時に認められた発疹は米粒大で境界鮮明で、掻痒感を欠くものから、掻痒感を伴う蕁麻疹様の発疹に至る迄色々であつた。SMを内服した者の中、13名はペニシリン・アレルギー或はペニシリンショックの既往歴を有する者であり、この中の3例は、ペニシリンの筋注により掻痒感を伴う米粒大の発疹或は、掻痒感を伴う蕁麻疹様発疹を認めたペニシリンアレルギー体質の2例及びペニシリンショックを起した事のある1例であつた。

次に副作用の日次別発現頻度では、各グループ共に、SM投与開始時に最高を示した。最高は看護婦の79.2%最低は男子事務職員の36.4%である。そして此の副作用はSM投与を続けるに従い次第に減少の傾向を示した。又、看護婦及び学院生徒に於ける副作用の発現頻度は他のグループ殊に女子事務員の場合より遙かに高率であつた。

以上の中、第2群の看護婦に於ては最初1g宛2日間抗与数日後に再び1日1g宛4日間に亘りSMを経口投与したが、初回投与時に副作用を認めた症例につき第2回投与の際の副作用とを比較した。即ち症例の50%は副作用が初回投与時と同様か又は却つて強かつた。軽かつた者は69名(40%)名である。次に過去に於てSM注射の既往のある者とSM内服時の副作用の関係をみると、SMアレルギー2名を含む18名の症例に於ては全例に副作用を認めたが、SM注射の既往の無い136名(77%)にもSM内服時に副作用を認めた。又、アレルギー疾患の既往とSM内服時の副作用との関係は、特に関係はみとめられなかつた。

要するに、SMの経口投与による副作用は、調査方法

自身主観に訴えるものであり、各グループに於て副作用発現頻度に差を認める事は己むを得ない事であるが、女子と男子とでは感受性に若干の差がある様に思われた。又、99名の学院生徒と他の512名の症例とはSMの経口投与を日を変えて行つたにも拘わらず、略々同じ様な副作用を認めた。

(31) 細菌性アドレナリン増感物質の臨床的意義に関する研究 (第5報)

特にグラム陰性菌感染症にみるショック様症状の本態とその対策に関する研究

島本多喜雄・小西藤治・前沢秀憲
山崎博男・井上道郎・藤田勉
洪文圭

東京医科歯科大学臨床生理学教室

岩原繁雄

国立衛生研究所・東大細菌学教室

赤痢菌、大腸菌等一部グラム陰性菌の菌体内にアドレナリン、ノルアドレナリンに対する動物の感受性を著しく増強させる物質を発見しこれをアドレナリン増感物質 Adrenalin sensitizer と命名した。本物質の50 mcg/kg 静脈内10 mg 経口投与によりアドレナリン、ノルアドレナリン各100 mcgの皮内注射部位に24時間後著明な出血斑をみた。更に本物質1 mcgはKrawkow-Pi-ssemski法による家兎耳血管のアドレナリンに対する感受性を著明に増強し得ることをみた。

本物質は実験後に作つたイレウス家兎、犬の血中にも証明せられる。更に健康家兎に3万単位/kgペニシリン、各60 mg/kgクロラムフェニコール、ストレプトマイシン、オキシテトラサイクリンを経口、筋肉内にあたえ、これにより腸内細菌数の減少に比例してアドレナリン皮内注射による出血斑を見た。

dl-ノルアドレナリン30 mcg 毎分毎kg点滴静注4時間に及べば家兎は点滴静注後60時間以内に死亡する。しかし20 mcg/kg/分以下の量のdl-ノルアドレナリンの4時間点滴静注は何等認むべき症状を示さない。一方菌体内毒素の多糖類分割の24 mcg/kg/分の点滴静注4時間では何等の症状をも認めない。しかし両者併用しdl-ノルアドレナリン3.3 mcg/kg/分に本物質を3.3 mcg/kg/分点滴静注を併用することにより、動物は循環ショックを起して死に至ることをみた。即ちここに循環ショックの新しい型を発見すると共に疫痢等グラム陰性菌感染症にみるショック更に抗生物質大量投与後のショック様症状の少くもその一部がきわめて合理的に理解せられる。

臨症例にて急性期痲痺, 赤痢, 腸チフス, 流行性脳脊髄膜炎, 諸種の原因によるイレウス, 手術後腸管痲痺, 便秘, 下痢の一部の患者に 100 mcg アドレナリン, ノルアドレナリン (注入量 0.1 cc) の皮内注射を行い 24 時間後著明な出血をみ, 100 mcg エフェドリン, 1/20 単位ピツイトリンではみず, 対照群の健康者, 赤痢, 痲痺回復期をふくむ種々の患者にてはアドレナリン, ノルアドレナリンによる出血をみなかつた。更に 1 例慢性下痢症の患者にクロラムフェニコール 1g 服用後及び 1 例の喘息患者にストレプトマイシン 1g 経口投与後行つたアドレナリン皮内注射試験で各々出血斑をみた。この事はいかかる病態において少くも皮膚血管がアドレナリン・ノルアドレナリンに増感状態にあることを示し, その血中にアドレナリン増感物質の存在を推定し, 目下本物質の検索と定量を進めている。

結論: グラム陰性菌感染症並びに腸閉塞症等の循環ショック並びに種々の病態にアドレナリン増感物質が重大な役割を演じていることが推定される事実を発見した。

(32) 抗アレルギー性抗生物質の研究

川上保雄・高橋昭三・東 威

東大物療内科

我々は 2, 3 年来アレルギー性疾患の療法探求の目的をもつて実験的アナフィラキシーに対する抑制効果を目やすとして, 種々の細菌製剤や非特異的化合物の抗アナフィラキシー作用を観察して来た。此等細菌製剤中では酵母リボ核酸に最も抗アナフィラキシー作用が認められた。今回更に種々の土壤菌培養濾液についても, その抗アナフィラキシー作用を検索したのでその結果を報告する。

使用した土壤菌は *Asp. oryzae*, *Asp. usami*, *Asp. tamaris*, *Asp. sojae*, *Pn. chrysogenum*, *Monascus purpureus*, *Dematium. pullulans*, *Mucor. spinescens*, *B. subtilis*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Zygosaccharomyces sp.* *Hansenula anomala*, *Endomyces fibuliger*, *Dipomyces starkeiji*, *Candida utilis* であり, 培地は Czapek-Dox 培地にグルタミン酸ソーダ, カザアミノ酸を夫々 0.5% の割に加えたものを用い, Roux のコルペンで 5 日~2 週間静置培養の後, 培養液を遠心沈澱しその上清を注射に用いた (酵母の培養にはパンピタン液を添加した)。この上清 0.3~1.0 cc を 350 g 前後の雄モルモットに隔日 5 回注射し, 注射終了後翌日に抗卵白アルブミン家兎血清を腹腔内に注射し受身に感作し翌日惹起注射を行い, そのアナフィラキシー ショックの程度を点数で表し抗ショック作用を比較した。此等の中で

効果の認められたのは, *Saccharomyces cerevisiae*, *Hansenula anomala*, *Monascus purpureus* の培養濾液で之等及び酵母リボ核酸については, その抗ショック作用機序解明の意味をもつて Schultz-Dale 反応に及ぼす影響を観察した。Magnus 装置を用い, 受身に感作したモルモットの摘出腸管に培養濾液 0.1~0.2 cc を 5 分間作用せしめ, 2 回洗つた後腸管アナフィラキシーを起さしめたのであるが, 何れも対照と変る所なく, 又腸管収縮中に再度培養濾液を加えても腸管を弛緩せしめ得なかつた。尚酵母リボ核酸 20 mg を隔日 7 回注射したモルモットの Schultz-Dale 反応に於ては, そのアナフィラキシー性収縮は対照に比し減退している。又家兎をアルブミン及びグロブリンで二重感作し 3 週後より隔日 7 回処置を加えたものに於ては, 酵母リボ核酸処置群の抗体価は対照とほぼ同様の変化をとり, 血清蛋白分割に於てはアルブミン及び α -グロブリンの増加, β -グロブリンの減少が見られる。

上記の結果を見ると酵母リボ核酸及び或る種の土壤菌の代謝産物には, 抗アナフィラキシー作用が認められるのであるが, Schultz-Dale 反応より見るとその作用は直接抗原・抗体反応乃至アナフィラキシー誘発物質に対し影響を及ぼすのではなく, 何らかの機作を通じ間接的にアナフィラキシーに関与するものと思われる。

(28) の追加 塩田憲三 (大阪市大小田内科)

動物にペニシリンアレルギーを起させるために, 炎症の存在が 1 つの重要な因子であることを谷奥教授は言われたが, 私達は同様の考え方で既に昭和 30 年の本学会でブドウ球菌とペニシリンで前処置したモルモットに著明に Schultz-Dale が出ることを報告した。御報告はこれを確認して頂けたようで大変うれしい。

(28)~(32) の追加 大久保 滉 (関西医大)

私は本年の血液学会宿題報告「薬品その他によるアレルギー性顆粒白血球減少症」に於て, 一般薬剤過敏症に就き白血球溶解率を検し, 10% 以上の陽性例が多いことを見ている (対照はすべて 10% 以下)。なお, 患者血清による試験管内白血球凝集反応, 特に当該薬剤添加時の本反応がかなりの特異性で陽性に出ることを述べた。抗生物質過敏症に於ても本反応について検討したい。

(33) ペニシリン V 塩に関する研究

小嶋碩夫・大竹喜彦・村山蒔助

東大物療内科

数種類のペニシリン V 塩について投与後の血中濃度, 尿中排泄量を測定し比較検討した。使用した製剤はペニシリン V, 2-アミノ, 4, 5, 6-トリメチルピリミジン-ペニシリン V, 2-アミノ, 4・5 ギメチル, 6 メトキシピリ