

ペニシリン・ショックに於ける血清電解質の変動についての実験的並に臨床的研究

東京都立大塚病院 大 越 実  
 (東京都立衛生研究所 指導 柳沢文正)  
 (昭和 32 年 6 月 19 日 受付)

緒 言

ペニシリン・アナフィラキシーは1種の抗原抗体反応により惹起され、或る特定の人のみが感作され易いことは事実であるが、この原因を追求することは極めて興味深いものである。既にこのことについては自律神経及び内分泌系、殊に下垂体副腎系からの作用機序の諸説があるが<sup>(1)(2)(3)(4)</sup>、未だ明らかな解決はあてられていない。私は血清電解質の測定により、このアナフィラキシー現象を検討し新たな知見を得たので茲に報告する。

実験方法

実験には体重 2kg から 3kg までの雌の健康成熟家兎を使用し、採血は耳静脈より 4cc 採取し、30分間室温放置後2回の遠心分離により血清を分離し、血清カルシウム (Ca)、血清透析性カルシウム (Ca<sup>++</sup>)、血清マグネシウム (Mg) を柳沢法<sup>(5)(6)(7)</sup>により、血清無機燐 (P) は FISKE & SUBBA ROW 法を用い測定した。

実験成績

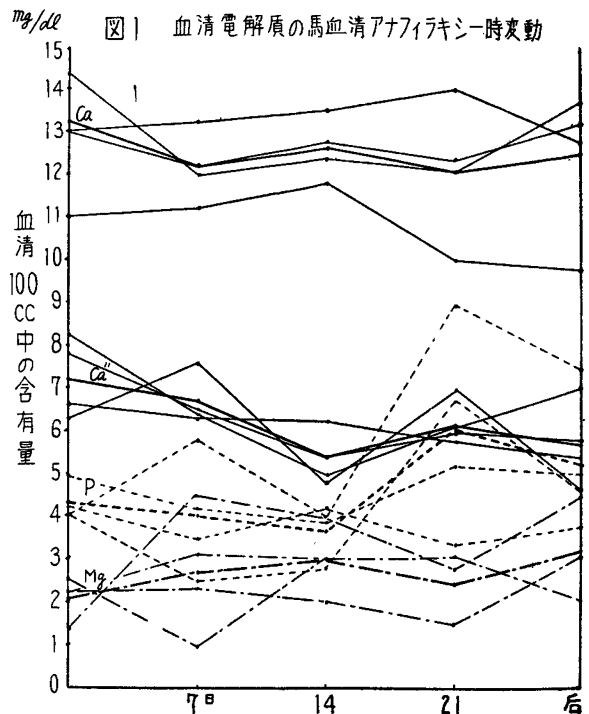
(i) 馬血清注入家兎の血清電解質の変動

家兎に馬血清 3cc を腹腔内に注入し、21日後再び馬血清を耳静脈より 3cc 注入しアナフィラキシーを発生せしめ、その前後における電解質の変動を調べた。表1に示す如く、家兎番号(1)(3)(4)はアナフィラキシー・ショックを起し、殊に家兎(1)はショック死を示した。即ち、これ等のショック症状は大体共通し、何れも第2回目の馬血清注入後3~13分後、後肢の麻痺が

動物番号	体重	性	日数	Ca	Ca''	P	Mg	アナフラキシー
1	2.0kg	♀	注入前	14.4	8.2	4.0	1.4	(+) (死亡)
			7日	12.0	6.3	5.8	4.5	
			14	12.4	5.0	4.0	4.0	
			21	12.1	6.1	9.0	2.8	
			注入後	14.2	7.0	7.5	4.5	
2	3.0	♀	注入前	11.0	6.3	4.2	2.5	(-)
			7	11.2	7.6	3.5	1.0	
			14	11.8	4.8	4.2	3.0	
			21	10.0	7.0	3.4	3.1	
			注入後	9.8	4.6	3.8	2.1	

3	2.3	♀	注入前	13.0	6.7	4.0	2.2	(+) (死亡)
			7	13.2	6.3	2.5	2.3	
			14	13.5	6.2	2.8	2.0	
			21	14.0	5.8	6.8	1.5	
			注入後	12.8	5.4	4.6	3.1	
4	2.7	♀	注入前	14.4	7.8	4.9	2.2	(+) (死亡)
			7	12.2	6.5	4.2	3.1	
			14	12.8	5.4	3.9	3.0	
			21	12.4	6.0	5.2	2.5	
			注入後	13.2	5.8	5.0	3.2	

起り、次いで前肢に麻痺が及び、同時に角膜反射が消失し、呼吸頻数残薄となり、特に家兎(1)では失禁を呈し虚脱状態となり、死亡した。他は前記の症状の逆をたどり回復した。これらの家兎のアナフィラキシーを起させる前後の血清電解質の変動は図1に示す如く、第2回の馬血清を注入前、即ち 21 日目に於て、前回の測定値に対し、Ca の増加、Mg の減少及び P の増加は著明である。特に P と Mg との両者の差が大であればある



程, アナフィラキシーの症状が強く, 特に家兎(1)に於てこの差が著しく, ショック死を示した。

(ii) ビタミン K 20 mg 使用後馬血清注入家兎の血清電解質の変動

家兎にビタミン K 20 mg を耳静脈より注入し, その直後馬血清 3 cc を腹腔に入れ, 24 日後再び馬血清 3 cc を耳静脈より注入した場合の電解質の変動を調べた。表 2, 図 2 中の含有量で示せる如く, 家兎(10)はショック症状を起さず, 家兎(11)は軽度のショック症状を呈した。実験(i)に較べ特異な差は第2回の馬血清注入前の電解質の値が, 前回の測定値に比し, 家兎(10)では Mg の増加, P の減少があり, 逆の結果を示して居る。又家兎(11)では P の増加が見られたが, Mg も増加し, その差は余り大きくなかった。

表 2 家兎にビタミン K 20 mg 注入しその後馬血清 3 cc 注入, 24 日後再注入した場合 mg/dl

動物番号	体重	性	時間	Ca	Ca''	Mg	P	アナフラキシー
10	2.3	♀	前	12.3	6.4	1.9	4.0	(—)
			7	13.2	8.7	1.3	3.4	
			14	13.8	5.0	1.0	4.0	
			21	13.0	4.8	1.1	4.4	
			24	13.5	6.3	1.3	4.0	
			後	13.6	4.8	1.4	5.6	
11	2.4	♀	前	14.4	8.4	2.0	4.9	(—)
			7	13.2	8.1	1.7	4.2	
			14	12.8	6.4	1.4	4.1	
			21	12.4	5.4	1.2	3.6	
			24	13.2	6.0	2.0	5.2	
			後	13.0	5.4	2.1	3.4	

(iii) 家兎に馬血清 3 cc 注入, その後ビタミン K 20 mg を 4 回注射し 24 日後再び注入した場合

馬血清 3 cc を腹腔内に注入後から, 1 週目毎にビタミン K 20 mg を静脈注射し, これを 4 回実施し, 24 日目に馬血清 3 cc を耳静脈より注入した。表 3, 図 3 に見られる如く, 家兎(12), (13)ではショック症状は起らず, 又各電解質も Ca<sup>++</sup> の, 第 1 回馬血清注入前値に較べ, やや著明な減少がある他は大した変化は認められなかった。

図 2 ビタミン K 20 mg 注入后馬血清 3 cc 注入, 24 日後再注入した時の血清電解質の変動

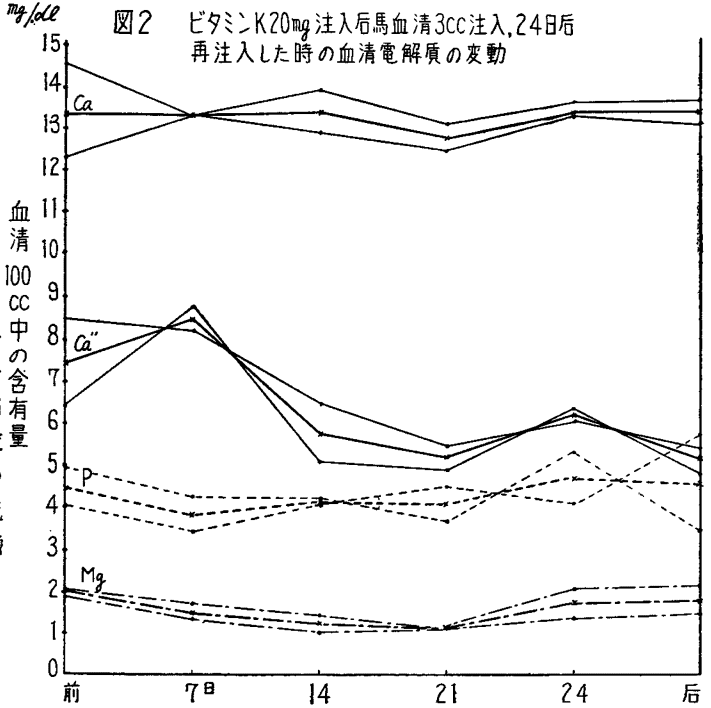


表 3 家兎に馬血清 3 cc 注入, その後ビタミン 20 mg を 4 回注射し 24 日後再び注入した場合 mg/dl

動物番号	体重	性	時間	Ca	Ca''	Mg	P	アナフラキシー
12	2.3	♀	前	13.0	7.0	2.0	5.6	(—)
			7	13.4	8.2	1.2	3.2	
			14	12.8	6.0	2.6	4.5	
			21	13.0	6.8	2.4	3.6	
			24	13.4	5.8	2.2	5.0	
			後	13.8	6.4	2.0	4.3	
13	2.6	♀	前	12.8	6.2	2.4	4.9	(—)
			7	13.4	7.0	2.6	4.7	
			14	14.0	7.2	2.0	4.4	
			21	13.8	6.4	2.2	3.8	
			24	13.6	6.2	2.4	5.3	
			後	14.0	6.8	3.0	4.8	

(iv) ペニシリン 6 万単位を 1 週おき 4 回注射した場合

家兎の腎筋にペニシリン 6 万単位を 1 週おきに 4 回注射した場合の電解質の変動を調べた。即ち, 表 4, 図 4 に見られる如く, 実験家兎群には何れもショック症状の発現はなく, ただ家兎(6)にのみ腹水の貯溜を見た。各電解質は 21 日目の測定で, 前回の値と比較すると Ca, P の増加と, Ca<sup>++</sup>, Mg の減少が見られた。又 P と Mg の差はやや大きくなって居る。

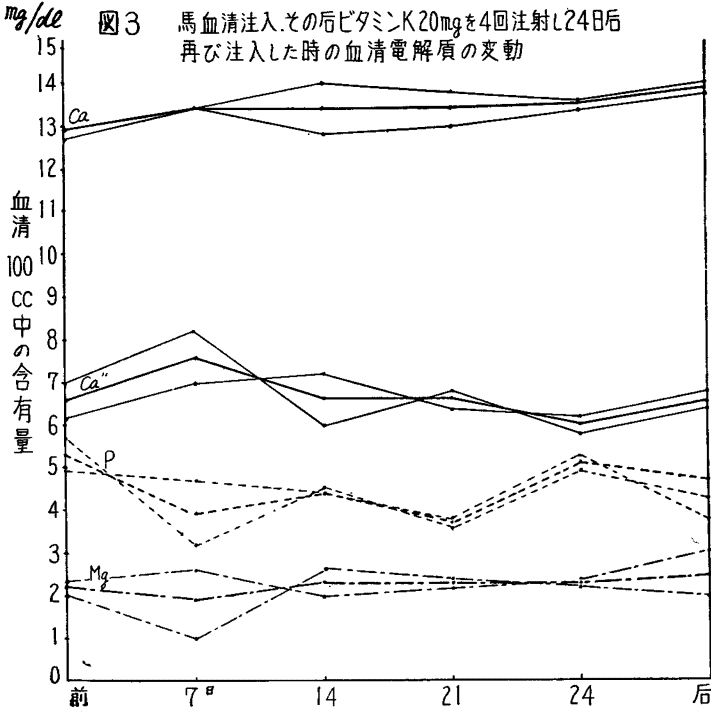


表4 家兎にペニシリン6万単位を1週おき4回注射した場合 mg/dl

動物番号	体重	性	回数	Ca	Ca''	Mg	P	アナフラキシー
6	2.3	♀	前	13.2	7.1	1.5	5.0	
			7	12.6	9.0	1.1	4.0	
			14	10.0	7.0	2.5	6.5	
			21	11.5	3.8	2.0	6.3	
			28	11.5	4.8	3.0	3.2	
7	2.3	♀	前	13.1	7.0	1.8	5.3	
			7	12.8	7.2	1.2	3.8	
			14	10.0	6.6	2.7	4.5	
			21	11.2	4.8	1.8	5.1	
			28	10.8	5.5	3.2	3.5	
8	2.7	♀	前	14.4	7.8	3.0	5.3	
			7	12.0	8.2	2.2	4.1	
			14	12.0	7.0	2.8	3.7	
			21	14.0	5.2	2.0	4.3	
			28	12.8	5.0	2.2	3.2	

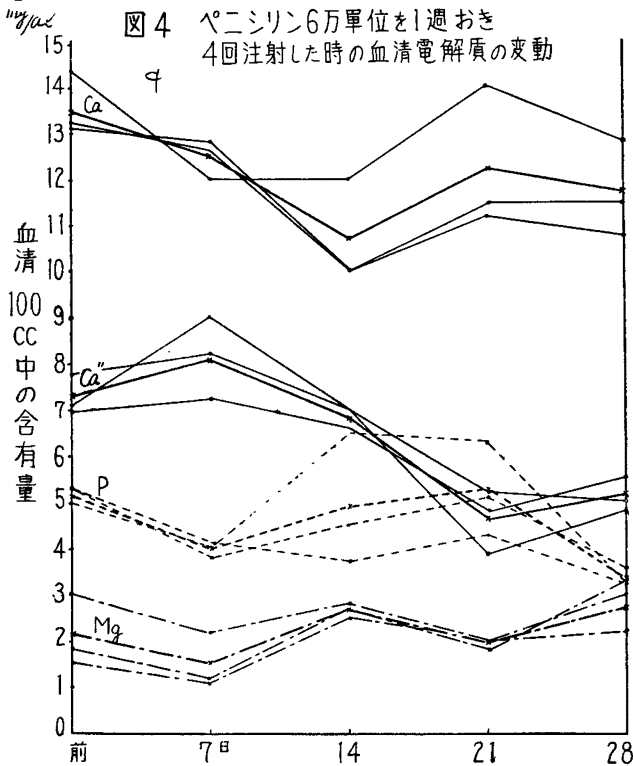


図5 家兎にビタミンK20mg注射后ペニシリン6万単位を4回注射した場合

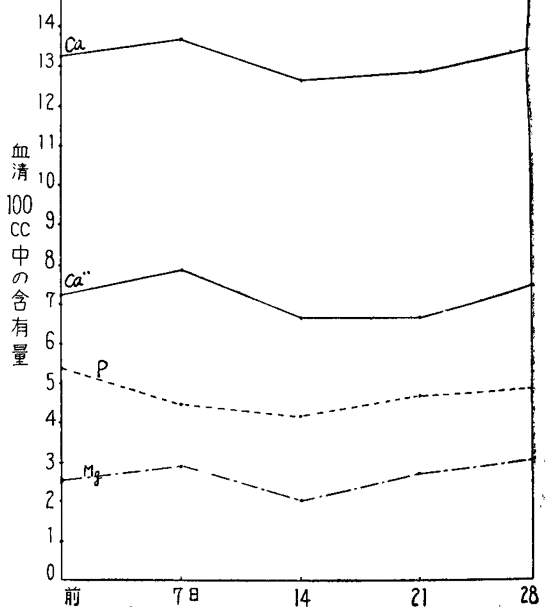


表5 家兎にビタミンK20mgを注射しその後ペニシリン6万単位を1週おきに4回注射した場合 mg/dl

動物番号	体重	性	時間	Ca	Ca''	Mg	P	アナフラキシー
9	2.8	♀	前	13.2	7.2	2.5	5.3	
			7	13.6	7.8	2.8	4.4	
			14	12.6	6.6	2.0	4.1	
			21	12.8	6.6	2.7	4.6	
			28	13.4	7.4	3.0	4.8	

(v) 家兎にビタミンK20mg注射後ペニシリン6万単位を4回注射した場合  
家兎(9)にビタミンK20mg 静脈注射後、4回1週おきに、ペニシリン6万単位を臀筋に注射したが、シ

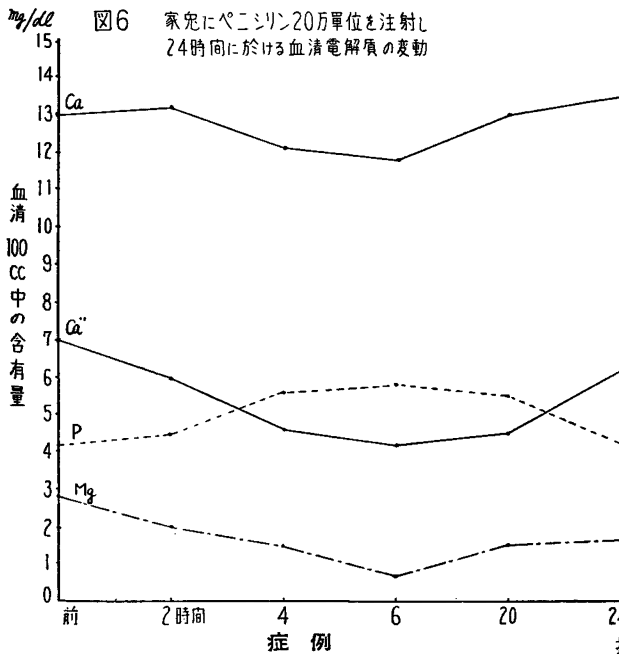
ショックの発現は全くなく、又各電解質にも特記すべき変化は見られない(表5, 図5参照)。

(vi) ペニシリン 20 万単位を家兎に注射し 24 時間の電解質の変動

家兎(5)にペニシリン 20 万単位注射後の電解質の変動は表6, 図6に見られる如く、注射後2時間目から、Ca, Ca<sup>++</sup>, Mg は減少を示し、6時間目で何れも最低となり、20時間目からは増加を示した。P は全くこの逆を示し、P と Mg の差の最大となつたのは6時間目であつた。

表6 家兎にペニシリン 20 万単位を注射し 24 時間に於ける血清電解質の変動 mg/dl

動物番号	体重	性	時間	Ca	Ca <sup>++</sup>	Mg	P	アナフィラキシー
5	2.0	♀	前	13.0	7.0	2.8	4.2	(一)
			2時	13.2	6.0	2.0	4.5	
			4	12.1	4.6	1.5	5.6	
			6	11.8	4.2	0.7	5.8	
			20	13.0	4.5	1.5	5.5	
			24	13.5	5.2	1.6	4.3	



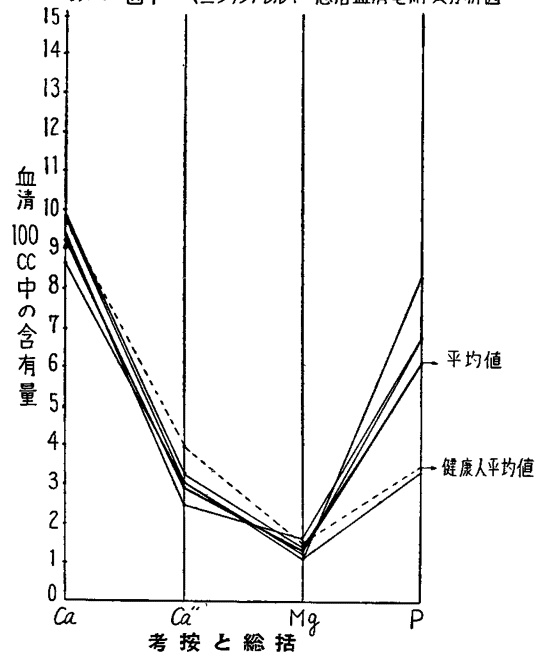
ペニシリン、及びマイシリンによるアレルギー-症状及びアナフィラキシー-症状を発現した5例について、電解質の変化を調べた。全例とも採血は正中静脈より行ない、採血時間は第1例のショック症状発現後 18 時間を除いては、アレルギー-症状発現直後であつた。血清電解質測定の方法は家兎の場合と全く同一である。結果は表7, 図7に示したが、全例の Ca, Ca<sup>++</sup>, Mg の平均値は健

康人平均値より減少し、P は逆に増加して居る。又 P と Mg の差は非常に大きく、特に症例(1)に於いて著明である。

表7 ペニシリンアレルギー患者血清電解質分析表 mg/dl

氏名	年齢	性別	Ca	Ca <sup>++</sup>	Mg	P	備考
	30	♂	9.0	3.0	1.1	8.2	Mycillin ショック後 18 時間
	34	♀	8.6	3.0	1.1	3.3	ペニシリン注射後 1 時間後発疹
	18	♀	9.2	2.4	1.6	6.6	ペニシリン目薬による局所腫脹と発疹
	51	♀	9.6	3.0	1.2	6.6	ペニシリン注射後 30 分全身違和感
	22	♀	9.8	3.2	1.4	6.0	ペニシリン注射後 2 時間で全身発疹
平均値			9.2	2.9	1.28	6.1	
健康人の平均値			9.6	3.9	1.5	3.4	

図7 ペニシリンアレルギー患者血清電解質分析図



24 アナフィラキシーという現象は、生体内に於ける抗原抗体反応の結果生ずる一連の生体反応である。抗原が最初生体内に進入し、一定期間の後同一抗原が生体内に進入した場合にアナフィラキシー現象が起るのは第2回目の抗原進入時には、第1回目と異なり生体内に何等かの変化があつたと考えられ、又この様な状態を通常血清学的にはアナフィラキシー準備状態或いは感作状態と呼ばれて居る。私は前述の如き実験結果からアナフィラキシー準備状態を血清電解質から調べて見た。既に柳沢等の

研究によると、Mg と P の間には正の相関が存在し、Mg の増加により P も又増加する。このことは磷代謝から考察しても当然のことである。所が私の実験ではアナフィラキシー準備状態に於ける Mg と P の間には負の相関が見られる。即ち、Mg の減少に伴う P の増加である。このことは実験(1)に著明に見られる。次に柳沢等<sup>(8)(9)(10)</sup>はビタミン K が  $Ca^{++}$  の増加と P の減少を起させる作用機序のあることを報告しているので、馬血清注入前に使用した2例と、前後に使用した2例の計4例では、馬血清注入前に使用した1例にのみ軽度のショック症状と、P の増加と Mg の減少が比較的著明である他は、他の3例はショック症状もなく、P と Mg の変化も軽度である。以上から P の増加と Mg の減少が著明なアナフィラキシー準備状態は、ショック症状発現の公算が大きい様に思われる。この際ビタミン K の使用例については実験数が少数の為直ちに結論を出すには至らないが、K 併用の場合には Mg の低下と P の増加を阻止し、ショック発現を抑制する様に考えられる。実験(4)に於いては、21日目の測定で前週に比較して、P の増加と Mg の減少が見られるが、実験(1)よりその変化は小さい。21日目に何故この様な変動を生ずるかは現在の所不明であるが、電解質の平衡が乱れることは実験的興味のあることである。実験(5)に於ける電解質の変動には特記する様なことはなく、これはビタミン K の使用の為と思われる。臨床例では、第1例のショック症状を呈したものに、家兎(1)と同様な電解質の変動が見られ、他のアレルギー症状発現例に於いても健康人のそれと比較すると P の増加と Mg の減少が著明である。

以上を総括すると、家兎に於ける馬血清使用によるアナフィラキシー症状発現群では、ショック発現時の血清電解質中特に P の増加と Mg の減少は著明である。しかるにビタミン K を併用することにより、この変化は軽度となりショック症状の発現は殆んどなかつた。同様にペニシリン注入群では P と Mg の間にかんがりの変化が認められたが、ショック症状の発生はなく、特にビタミン K 使用例ではその変化は殆んど認められなかつた。臨床例では、Ca,  $Ca^{++}$ , Mg の減少が見られ、P の増加が著明であつた。

本研究は日本化学療法学会東日本支部第3回総会のペニシリン・シンポジウムで報告した。

稿を終るに臨み、御指導並びに御校閲を賜つた柳沢文正博士に深甚の謝意を表わす。

#### 引用文献

- (1) 栗栖 日本臨床 15:2, (1957).
- (2) 島本: 東京医学誌 63:261, 昭30.
- (3) 島田 診断と治療 44:58, 昭31.
- (4) 鳥居, 堀内: 日本臨床 15:2, (1957).
- (5) 柳沢, 矢島: 生化学 23:(2-3), 昭26.
- (6) 柳沢, 小笠原: 生化学 24:(3-4), 昭28.
- (7) 柳沢 J. Biochem., 39:5, (1953).
- (8) 柳沢, 永瀬: 都立衛生研究所事業月報 38:昭27.
- (9) 柳沢, 永瀬 日本臨床 11:4, 昭28.
- (10) 柳沢, 実験治療 274:昭29.