

ウサギの個体的現象からみたペニシリン アナフィラキシーの実験的研究

第 1 編

抗体産生における個体差異とペニシリンアナフィラキシー

岡山大学医学部法医学教室 (主任 : 三上芳雄教授)

田 中 正

〔昭和 33 年 1 月 14 日受稿〕

緒 言

Fleming¹⁾ により 1928 年発見され 1940 年 Chain & Florey らによつて臨床効果を確認されたペニシリン (以下 P と略す) はサルバルサン, スルファミン剤などよりも副作用が僅少で, かつ抗菌力に驚異的偉力を発揮するところからほとんど無批判的に乱用されてきた観があつた。

しかしながら文献によれば Keefer (1943) ら²⁾ は粗製 P 使用の 500 例中 69 例に副作用をみとめ, うち 14 例に蕁麻疹の発現をみたと報じ, さらに Cormia (1945) ら³⁾ のアナフィラキシーの報告, Waldbott⁴⁾ (1949) のショック発表なども散見されるが, 本邦においては識者の間に数年おくれて注目され, 今日 P の結晶が得られているにもかかわらず, 最近この種の事故は枚挙にいとまのないほどになつた。

アレルギーの定義が学者によりニュアンスがあるにしても, 抗原抗体反応をその基調に考えている点においては一致しているごとくである。緒方⁵⁾ は P の副作用にペニシリン症なる名称を提案し, 谷奥⁶⁾ は薬剤アレルギーの一般論からいわゆる P アレルギーを抗原抗体反応をもつて全部を説明することは困難であるとのべている。薬剤の副作用とは主としてその中毒などを意味し, 中毒量または極量以下のごく少量の使用により各種薬剤間に共通した非特異的の症状をもつて出現する皮疹や, いわゆるアナフィラキシー様症状を呈する場合, その薬剤にたいし「過敏な状態にある」とされ, 従来薬品アレルギー (drug allergy)⁷⁾ と呼称されてきたのであるが, 洲之内⁸⁾ は P の場合, それを治療量使用後急激に生命の危険を示す重篤な症状を発現したとき, P アナフィラキシーまたは P ショックとよび, 皮疹など局所症状を

あらわすにとゞまる際は狭義の P アレルギーとなし, その双方を P 過敏症なる言葉で表現し, その成因のイニシアチブをとるものは抗原抗体反応であろうと称している。

動物実験においてはふるく 1944 年 McClosky ら⁹⁾ はモルモットを用いて感作に成功し, アナフィラキシーショックをおこし得たと報告している。この際彼らは動物の感受性の個体差も重視すべきものと解した。Mallen ら¹⁰⁾ はコロチウム粒子法によつて実験し, ちかくは結晶 P では塩田ら¹¹⁾ の Dale 法のほか, 皮膚反応, Prausnitz-Küstner 反応, 白血球溶解現象¹²⁾¹³⁾ などの報告があるが, 客観的に *in vitro* で P の抗体を証明するものに欠けている。大体において結晶 P G での動物感作は困難のごとくであり, Goltzman¹⁴⁾ は haptens formation を指摘し, Chow & Mckee¹⁵⁾ は P は血清アルブミンと結合してはじめて完全抗原となると考え, 速水¹⁶⁾ は P 自身はアミノ酸様溶液性の微粒子であり, それ自体では完全抗原となり得ないが化膿巣, 潰瘍面などに外用した場合変性した分泌物, 組織蛋白, または細菌蛋白が賦活体となり P haptens と結合して完全抗原になると考えている。同様の考えは塩田¹⁷⁾ はモルモットを用いて石英砂を混じた葡萄球菌を皮下に注射し, 皮下にかかる炎症をおこさせた後に P を注射した場合その感作効果の大なることを強調している。而して吉田ら¹⁸⁾¹⁹⁾ は血清学的に P を使用したヒトおよびウサギの血中に P 感作赤血球凝集反応とその抑制試験をもつてすれば P の抗体²⁰⁾²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾ を証明することができる」と報じている。

またアレルギー素質との関連性については洲之内⁸⁾ の調査によれば, P 過敏症発現にあずかる諸要因のうち P との接触そのものが必須要件であると称

され、誘因としては Kalz et Pichard や Blaich は自律神経緊張異常¹¹⁾を説き、速水¹¹⁾はビタミン不足などもそれにかぞえているが、別にアレルギー性素質の有無については Lepper 氏²⁵⁾(1949)によればその素質者に3.8%を、しからざるものに1.5%と報告し、Collins-Williams & Vincent²⁶⁾(1953)の小児600名の検討ではアレルギー素質児6%にたいし非素質児では0.6%にP過敏症の発現をみたと報じている。

さてわれわれ²⁷⁾は最近Pアナフィラキシーとみとめられる1死体を解剖する機会を得たが、既往症などから当人の体質がきわめてPアナフィラキシーに関係するごとくに思考した。よつて著者は個体的現象からするPアナフィラキシーの実験を企図したものであるが、本編においてはまづウサギを免疫動物としてその個体差異と抗体産生の難易を実験し、これとPアナフィラキシーとの関連、すなわち網内系機能、血清蛋白分劃および血液像の変化ならびに局所過敏症およびP感作赤血球凝集反応などの面からこれを観察した。

実験材料ならびに実験方法

実験材料

a) 実験動物は体重2.5~3.0kgの健康ウサギを使用し、1週間一定の食餌をもつて飼育した後に実験した。

b) 免疫感作抗原としてはウシ血清ならびに結晶ペニシリンGカリウム(以下単にPまたはPGとも略す)を使用した。

実験方法

a) 免疫感作方法はウシ血清については同血清0.5ccを1回ウサギ耳静脈内に感作、注射後10~30日目において沈降素の産生その他を検査した。PについてはP1万単位/cc水溶液1.0ccを隔日20回耳静脈に注射して諸種の検査を施行した。

b) 網内系機能検査

Adler Reimann²⁸⁾のKongorot法を使用した。すなわち、1% Kongorot 生理的食塩水溶液の2.0ccをウサギの耳静脈に注射し、他側耳静脈から3.8%クエン酸ソーダ溶液0.2ccをいれた注射器をもつてKongorot注射後4および50分目の血液をそれぞれ2.2cc採取し、1500回転20分間遠心沈澱して血漿をとり、光電比色計を使用して吸光度を測定した。Kongorot Index(以下K. I.と略記する)は次式により算出した。

$$K. I. = \frac{60分目の濃度}{4分目の濃度} \times 100$$

c) 血清の電気泳動像

ウサギ耳静脈採血清について、電気泳動研究会の規定にしたがい血清蛋白各分劃の変動を観察した。すなわち、日立製H. T. D. -1型電気泳動装置を使用し、3節型長脚セルをもちい、電圧は100V、電流7mA、泳動時間50分とした。試料の稀釈には1/19M磷酸緩衝液(pH=7.8、イオン強度0.288)を使用し、透析には1/20M磷酸緩衝液400ccを使用した。試料は約3倍に稀釈し24~48時間後の蛋白濃度がほぼ2.0g/dlになるように準備した。面積測定は下降脚を使用しPlanimeterをもつて測定した。

蛋白濃度の測定には日立屈折蛋白計を使用した。

d) 沈降素測定

当教室の慣用にしたがい抗原重層法により沈降素価および量を測定した。抗原はウシ血清を使用し、判定は抗原重層後15分において沈降反応陽性のものを(卍)、30分を(卍)、60分を(+)をもつてあらわし、2時間を経過するも陰性のものは(-)とした。また対照の記載はすべて省略した。

e) 血液像の観察

ウサギ耳静脈より採血し、赤血球および白血球の算定はThoma計算盤により、血色素量はSahli血色素計を使用した。

f) 局所過敏症の観察

ウシ血清を感作原とした場合の局所過敏症：ウサギ耳静脈にウシ血清5.0ccを1回注射後14日目に局所過敏症を観察した。すなわち、実施3日前ウサギの腹部をひろさ平均直径8.0cmに抜毛し、この中央部に型のごとくウシ血清0.2cc皮内注射し、24時間後につきのごとく判定した。i) 水腫から発赤をしめすもの、ii) 充血をとまなうもの、iii) 出血のあるもの、iv) 壊死をとまない暗紫色を呈するもの。

Pを抗原とした場合の局所過敏症：上記実験におけるウシ血清のかわりに抗原としてPGを使用した。すなわち、前述のごとくP注射20回終了後7日目にP5万単位水溶液0.25cc(20万単位/cc)を腹部皮内に注射し、24時間後判定した。

g) 吉田法によるP感作赤血球凝集反応

まづ洗滌ウサギ赤血球をつくる。すなわち、赤沈検査のごとく採血、生食水をもつて約40cc内容の遠心管を使用して3回洗滌、その沈澱赤血球の0.2ccをPG10万単位(生食水5.0ccに溶解)に混じて均

等に浮遊させ、37°Cに2時間加温、その間約15分ごとに振盪、これでP分子が血球面に附着したと考え、これをP感作ウサギ赤血球とした、これを生食水で3回洗滌して結合しないPを洗除する、最後の遠心沈渣（上清液除去後）に9.8ccの生食水をくわえて混合する、これをもつてP感作ウサギ赤血球の2%浮遊液とする、一方被検血清を56°Cに30分間加温非動化し、0.5ccごとの稀釈系列をつくり、これに前述の2%感作血球浮遊液を1滴づゝ滴加し振盪、37°Cに加温、15分ごとに振盪など型のごとくし、2時間後判読する、凝集度にしたがい Conglutination 様の最強度のものを(卍)とし、以下(卍)、(卍)、(+), (±), (-)を区別した、対照としてPで感作せずに生食水のみで同様に処置した2%ウサギ赤血球浮遊液を被検血清最高濃度の試験管に滴下したものと、P感作血球浮遊液1滴を生食水0.5ccのみに滴下したものをつくる、前者は各列ごとにおこない、後者は全例を通じて毎回1回おこなった、なお前者の対照では冬期室温15°C以下の場合は寒冷凝集反応を考慮にいれ、2時間加温後たゞちに判読した、なおP感作血球浮遊液は各動物ごとに作製した、

実験成績

I. 抗原としてウシ血清を使用した場合の個体差異

免疫動物はその動物の個体差によつて抗体産生に難易のあることは血清免疫学的研究においてつねに経験するところであるが、著者はまづこの点を沈降素産生について実験した、すなわち、20匹のウサギをえらび、これにウシ血清抗原5.0cc1回注射して10~30日目にその沈降素産生の有無を検査したが、ほぼ沈降素の産生のつよい1群とよわい1群にわけることができた、その代表的の2, 3について注射後20日目の成績を表示すると表1のごとくである、

すなわち、つよい1群中 No. 3 は主抗原にたいする沈降素価 8,000, 沈降素量 40, No. 9 はそれぞれ 20,000, 80, No. 11 は 10,000, 80 であつた、一方よわい1群中 No. 2 および 7 は主抗原にたいする沈降素価 100, 沈降素量 10, No. 5, 12 および 17 は沈降素価 500, 沈降素量 10 であつた、

a) K. I. と個体差異

前項の沈降素産生においてこれと平行しておこなつた K. I. の変動を沈降素産生のつよい1群とよわい1群について観察した成績は表2のごとくであ

表 1

ウサギ 番号	抗原稀釈 抗体稀釈	50	100	500	1000	2000	4000	8000	10000	20000
		No. 3	1	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	10	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	+
	20	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	-
	40	卍	卍	-	-	-	-	-	-	-
No. 9	1	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	10	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	20	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	40	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	80	卍	卍	-	-	-	-	-	-	-
No. 11	1	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	10	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	20	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	40	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
	80	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
No. 2	1	卍	卍	-	-	-	-	-	-	-
No. 7	10	卍	卍	-	-	-	-	-	-	-
No. 5	1	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
No. 12	10	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
No. 17	20	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍

る、

すなわち、注射前、注射後10日、20日および30日においてつよい1群中 No. 3 はそれぞれ 58.3, 41.8, 40.2, 45.5, No. 9 は 49.6, 38.4, 38.0, 40.5, No. 11 は 56.0, 47.6, 41.2, 42.4 をしめし、よわい1群中 No. 2 は 55.0, 49.5, 42.1, 50.5, No. 7 は 48.7, 41.3, 41.4, 39.5, No. 5 は 45.3, 41.1, 38.9, 42.3, No. 12 は 55.0, 52.0, 45.0, 42.5, No. 17 は 50.1, 41.2, 38.6, 46.6 をしめた、

以上の成績から両群を比較すると、注射後10日における K. I. は抗体産生のつよい群において平均 12.0, よわい群では 5.3, 20日後においては前者は 14.8, 後者は 9.2, 30日後には前者は 11.8, 後者は 6.1 といづれも減少して網内系の機能は亢進したが概して前者は後者に比較して注射後における網内系機能の亢進率は大であつた、

b) 血清蛋白分割と個体差異

前項の実験と平行しておこなつた血清蛋白分割の成績は表2のごとくである、

すなわち、両群とも Albmin, α-Globulin および血清総蛋白量（以下 T. P. と略す）は増減が区々でみるとむべき差異はなかつた、β-Globulin は抗体産

表 2

ウサギ 番号	実験期日	K. I.	血清蛋白各分劃濃度比 (%)				T. P. (g/dl)	血 液		
			Alb.	α	β	γ		赤血球数 n \times 10 ⁴	白血球数 n \times 200	血色素 (%)
No. 3	注射前	58.3	65.5	10.0	17.4	7.1	6.1	440	38	74
	注射後10日	41.8	67.7	7.8	17.2	7.3	6.2	435	24	72
	20日	40.2	57.4	7.9	14.4	20.3	7.1	418	19	76
	30日	45.5	68.0	7.4	13.6	11.0	6.9	430	22	76
No. 9	注射前	49.6	61.2	8.0	13.9	16.9	6.6	524	42	75
	注射後10日	38.4	47.7	9.4	15.1	27.8	7.0	520	31	76
	20日	38.0	43.6	8.1	16.7	31.6	7.8	486	24	80
	30日	40.5	50.4	7.7	12.5	29.5	7.3	492	24	81
No. 11	注射前	56.0	67.8	6.4	11.8	14.0	6.7	441	37	80
	注射後10日	47.6	55.0	7.9	14.8	22.3	7.1	432	26	78
	20日	41.2	49.9	6.8	14.5	28.8	8.0	418	21	75
	30日	42.4	58.1	5.9	10.6	25.4	7.4	424	20	70
平均	注射前	54.6	64.7	8.1	14.4	12.7	6.5	468	39	76
	注射後10日	42.6	56.8	8.4	15.7	19.1	6.8	462	27	75
	20日	39.8	50.3	7.6	15.2	26.9	7.6	441	21	77
	30日	42.8	58.8	7.0	12.2	21.9	7.2	448	22	76
No. 2	注射前	55.0	67.2	11.2	16.2	5.4	6.6	500	44	76
	注射後10日	49.5	57.5	11.9	19.5	11.1	6.7	496	38	68
	20日	42.1	67.1	7.2	14.5	11.2	7.0	432	32	64
	30日	50.5	66.2	7.1	14.9	11.8	6.7	421	29	66
No. 7	注射前	48.7	66.3	12.0	14.9	6.8	6.3	590	42	88
	注射後10日	41.3	68.6	10.4	13.2	7.8	6.7	587	30	74
	20日	41.4	63.4	9.4	13.2	14.0	6.9	540	27	78
	30日	39.5	71.0	6.7	12.5	9.8	5.9	404	18	70
No. 5	注射前	45.3	68.8	9.5	15.6	6.1	6.2	470	38	80
	注射後10日	41.1	66.0	8.4	16.4	9.2	6.5	446	24	82
	20日	38.9	59.7	7.6	16.2	16.5	6.9	418	30	74
	30日	42.3	62.2	7.0	14.9	15.9	6.8	402	21	78
No. 12	注射前	53.0	67.9	18.4	9.6	4.1	6.1	535	43	77
	注射後10日	52.0	56.9	17.8	16.4	8.9	6.2	586	38	75
	20日	45.0	58.3	15.7	14.8	11.2	6.8	564	24	68
	30日	42.5	51.6	18.7	13.5	16.2	6.6	419	27	73
No. 17	注射前	50.1	65.3	12.0	14.9	7.8	6.2	462	40	73
	注射後10日	41.2	67.6	10.4	13.2	8.8	6.4	472	32	75
	20日	38.6	64.4	9.4	12.2	14.0	6.4	490	30	65
	30日	46.6	68.0	7.7	12.5	11.8	7.0	482	28	67
平均	注射前	50.4	67.1	12.6	14.2	6.0	6.3	511	41	79
	注射後10日	45.1	63.3	11.9	15.7	9.1	6.5	517	32	75
	20日	41.2	62.6	9.8	14.2	13.4	6.8	894	28	70
	30日	44.3	63.8	9.4	13.6	13.1	6.6	425	25	71

生をつよい1群では各実験期において平均 14.4, 15.7, 15.2, 12.2, よわい1群では平均14.2, 15.7, 14.2, 13.6, γ -Globulin は前者は平均 12.7, 19.1, 26.9, 21.9, 後者は平均6.0, 9.1, 13.4, 13.1をしめした。

以上のごとく, β -Globulin は両群とも 10 日後軽度上昇し, 20 および 30 日後軽度に下降した。 γ -Globulin は前者は後者に比し感作前値およびその上昇率は大きであった。

c) 血液像と個体差異

前項の実験と平行しておこなった血液像の成績は表2のごとくである。

すなわち, 赤血球数および血色素量の消長にはみとむべき変化なく, 白血球数は免疫後いづれも減少の傾向をしめし, 抗体産生をつよい1群はよわい1群に比し減少率は大きであった。

d) 局所過敏症と個体差異

上記8例のウサギにおける局所過敏反応実施後24時間の成績は写真1のごとくである。

すなわち, 抗体産生をつよい1群においては陽性反応を呈し, No.9 は 3.5 .5.0cm 大の水腫をきた

No. 11

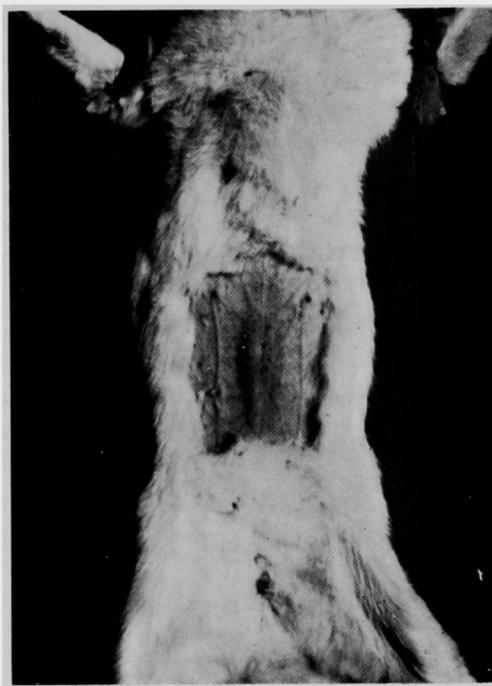
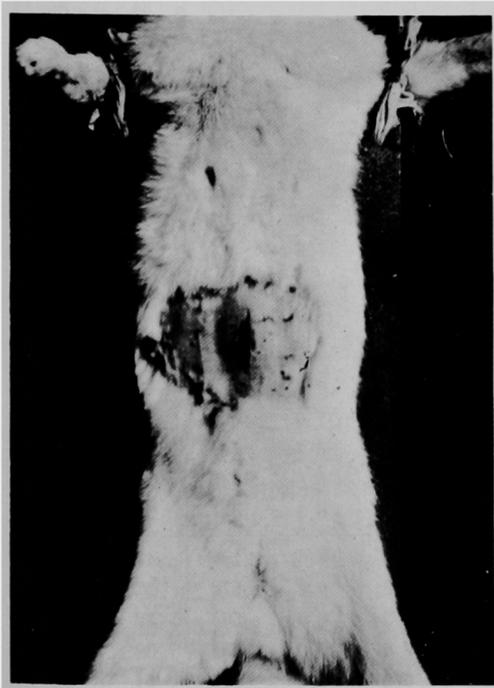
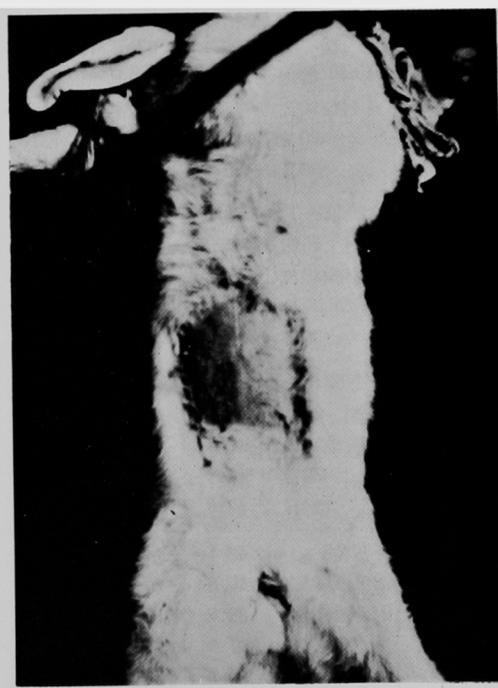


写真 1

No. 9



No. 3



し、その中心部において0.5×2.0cm大の暗紫色を呈する出血をみとめ、その他の部においても軽度の発赤を示した(反応度 iii)。No. 11 および 3 においてはそれぞれ 2.7 5.5cm, 1.7×4.0cm 大の水腫をみとめた(反応度 いづれも i)。よわい 1 群では陰性または微弱であつた。

II. 抗原としてペニシリンを使用した場合の 個体差異

a) K. I. と個体差異

前実験における抗体産生のつよい 1 群とよわい 1 群についてウシ血清抗原免疫感作後 90~100 日目に

において同各ウサギに P を注射感作してその K. I. を観察した成績は表 3 のごとくである。

すなわち、抗体産生のつよい 1 群中 No. 3 は注射前値 54.2, 注射 20 回終了 1 日目 45.1, 10 日目 41.4, 20 日目 48.5, 30 日目 60.7, No. 9 および 11 はそれぞれ 50.3, 35.6, 40.6, 43.2, 51.9; 55.1, 41.8, 43.3, 45.8, 58.6, 以上 3 例の平均 51.9, 40.8, 41.1, 45.5, 57.1 をしめし、よわい 1 群 No. 2, 7, 5, 12 および 17 はそれぞれ 54.5, 48.2, 42.4, 45.7, 49.6; 46.1, 40.6, 38.5, 47.9, 54.2; 44.3, 38.6, 42.1, 48.7, 52.4; 52.2, 43.6, 44.5, 48.4, 54.1;

表 3

ウサギ 番号	実験期日	K. I.	血清蛋白各分画濃度比(%)				T. P. (g/dl)	血 液		
			Alb.	α	β	γ		赤血球数 n×10 ⁴	白血球数 n×200	血色素 (%)
No. 3	前	54.2	65.9	9.5	16.2	9.4	6.2	435	35	83
	注射 20回	45.1	64.5	6.5	14.5	14.5	6.5	420	26	82
	注射後10日	41.4	57.2	7.2	16.4	19.2	6.8	418	20	82
	20日	48.5	58.3	7.7	15.7	18.3	7.1	430	21	76
	30日	60.7	64.0	7.2	14.6	14.2	6.4	442	24	78
No. 9	前	50.3	60.6	9.4	14.6	15.8	7.0	450	46	88
	注射 20回	35.6	50.8	8.7	16.2	24.3	6.2	432	32	82
	注射後10日	40.6	47.6	9.0	17.4	25.1	6.4	425	28	78
	20日	43.2	55.0	8.2	15.6	21.2	6.8	446	27	78
	30日	51.9	58.8	7.8	13.8	19.6	6.8	473	34	86
No. 11	前	55.1	67.7	6.6	11.6	14.1	6.8	442	38	80
	注射 20回	41.8	53.1	8.1	14.6	24.2	7.2	434	27	78
	注射後10日	43.3	53.3	7.0	14.3	25.4	7.8	420	21	77
	20日	45.8	52.9	7.7	12.7	26.7	7.3	422	20	75
	30日	58.6	61.6	7.5	10.5	20.4	7.5	424	25	70
平均	前	51.9	58.8	8.5	14.1	13.1	6.6	442	39	84
	注射 20回	40.8	55.7	7.8	15.1	21.0	6.6	428	28	81
	注射後10日	41.1	51.6	7.7	16.0	23.2	7.0	421	23	79
	20日	45.5	55.2	7.9	14.7	22.1	7.0	433	22	78
	30日	57.1	56.9	7.5	12.9	18.1	7.0	438	28	79
No. 2	前	54.5	66.2	11.6	16.2	6.0	6.7	498	45	78
	注射 20回	48.2	55.4	12.0	19.5	13.1	7.0	490	32	72
	注射後10日	42.4	53.9	11.4	20.2	14.5	6.7	468	28	74
	20日	45.7	58.8	10.6	17.4	13.2	6.5	446	30	70
	30日	49.6	61.0	12.4	15.8	10.8	6.3	431	35	71
No. 7	前	46.1	66.0	11.8	15.4	6.8	6.3	584	44	82
	注射 20回	40.6	62.5	10.6	14.6	12.3	6.7	578	37	84
	注射後10日	38.5	61.6	10.4	14.8	13.2	6.9	564	32	76
	20日	47.9	67.6	9.6	13.2	9.6	6.2	551	32	78
	30日	54.2	68.0	10.2	12.6	9.2	6.4	526	34	78

No. 5	前	44.3	57.8	9.4	15.6	7.2	6.2	472	43	80
	注射 20回	38.6	60.7	8.2	16.2	14.9	6.5	457	28	82
	注射後10日	42.1	60.9	7.8	16.8	14.5	6.9	446	26	74
	20日	48.7	64.0	7.6	15.8	12.6	6.8	424	24	76
	30日	52.4	65.1	8.2	14.6	12.1	6.5	401	30	76
No. 12	前	52.2	68.7	9.2	14.8	7.3	6.1	541	36	77
	注射 20回	43.6	61.1	8.6	15.1	15.2	6.4	562	31	75
	注射後10日	44.5	61.8	8.4	15.2	14.6	7.2	558	28	72
	20日	48.4	62.5	9.4	14.6	13.5	7.0	502	27	68
	30日	54.1	63.8	8.2	13.2	14.8	6.7	436	32	73
No. 17	前	48.6	53.6	15.4	23.2	7.8	6.1	462	40	72
	注射 20回	41.2	48.1	14.6	26.3	11.0	6.2	458	32	74
	注射後10日	40.9	56.2	10.1	21.2	12.5	6.8	471	28	70
	20日	47.5	54.0	13.6	20.3	12.1	6.5	476	31	64
	30日	50.3	58.2	11.2	19.8	10.8	6.2	482	36	68
平均	前	49.1	62.4	11.3	17.0	7.0	6.5	511	42	77
	注射 20回	42.5	57.5	10.7	18.3	13.3	6.5	509	32	77
	注射後10日	41.7	58.8	9.6	17.6	13.8	6.9	501	28	73
	20日	47.6	61.6	9.6	16.3	12.2	6.6	479	29	71
	30日	52.1	63.2	10.0	15.2	11.5	6.4	455	35	73

48.6, 41.2, 40.9, 47.5, 50.3, 以上5例の平均49.1, 42.5, 41.7, 47.6, 52.1 をしめた。

すなわち、両群とも概して感作終了後10日まで網内系機能は亢進し、その後は時日の経過とともに低下したが前群は後群に比較してウシ抗原の場合と同様亢進率はより大であつた。

b) 血清蛋白分割と個体差異

前項の実験と平行しておこなつた血清蛋白分割の成績は表3のごとくである。

すなわち、ウシ抗原の場合同様、本実験においても Albumin, α -および β -Globulin ならびに T. P. の消長は僅少であつたが、 γ -Globulin は抗体産生のつよい1群中 No. 3 は注射前値9.4, 注射20回終了1日目14.5と上昇し、10日目さらに19.2と上昇した。20日目は18.3と軽度に下降し、30日目14.2と下降した。No. 9 および11はそれぞれ15.8, 24.3, 25.1, 21.2, 19.6; 14.1, 24.2, 25.4, 26.7, 20.4 をしめし、以上3例の平均は13.1, 21.0, 23.2, 22.1, 18.1 をしめた。一方よわい1群では No. 2, 7, 5, 12 および17はそれぞれ6.0, 13.1, 14.5, 13.2, 10.8; 6.8, 12.3, 13.2, 9.6, 9.2; 7.2, 14.9, 14.5, 12.6, 12.1; 7.3, 15.2, 14.6, 13.5, 14.8; 7.8, 11.0, 12.5, 12.1, 10.8 をしめし、以上5例の平均は7.0, 13.3, 13.8, 12.2, 11.5 をしめし

た。

すなわち、両群とも注射後10日を中心として γ -Globulin の上昇を見たが、その上昇率は前群は後群に比較してより大であつた。

c) 血液像と個体差異

前項の実験と平行しておこなつた血液像の成績は表3のごとくである。

すなわち、赤血球数および血色素量の消長にはみとむべき変化なく、白血球数は感作後10~20日を中心として減少するが前群は後群に比較して減少率は大であつた。

d) P感作赤血球凝集反応と個体差異

前項の実験と平行しておこなつたP感作赤血球凝集反応の成績は表4のごとくである。

すなわち、抗体産生のつよい1群中 No. 3 の凝集価は感作10回後8 \times , 20回後16 \times , 感作終了後10日92 \times , 20日16 \times , 30日14 \times 陽性をしめし、No. 9 および11はともに16 \times , 32 \times , 32 \times , 16 \times , 4 \times 陽性をしめた。以上3例とも注射20回~注射後10日を中心として32 \times 陽性をしめた。一方抗体産生のよわい1群では No. 2 および7においてわずかに最高4 \times 陽性をしめし、No. 5, 12 および17はさらにひくく原液陽性をしめた。なお対照はすべて陰性であつた。

表 4

ウサギ 番号	実験期日	血清稀釈倍数						
		原液	2倍	4倍	8倍	16倍	32倍	64倍
No. 3	注射 10回	卅	卅	卅	+	-	-	-
	20回	卅	卅	卅	+	+	-	-
	注射後10日	卅	卅	卅	卅	+	+	-
	20日	卅	卅	卅	+	+	-	-
	30日	卅	+	+	-	-	-	-
No. 9	注射 10回	卅	卅	卅	+	+	-	-
	20回	卅	卅	卅	卅	+	+	±
	注射後10日	卅	卅	卅	卅	+	+	-
	20日	卅	卅	卅	+	+	-	-
	30日	卅	卅	+	-	-	-	-
No. 11	注射 10回	卅	卅	卅	+	+	-	-
	20回	卅	卅	卅	+	+	+	-
	注射後10日	卅	卅	卅	卅	+	+	-
	20日	卅	卅	卅	+	+	±	-
	30日	卅	卅	+	-	-	-	-
No. 2	注射 10回	+	±	-	-	-	-	-
	20回	卅	+	+	-	-	-	-
No. 7	注射後10日	卅	卅	+	-	-	-	-
	20日	卅	+	-	-	-	-	-
	30日	-	-	-	-	-	-	-
No. 5	注射 10回	+	-	-	-	-	-	-
	20回	+	-	-	-	-	-	-
No. 12	注射後10日	+	-	-	-	-	-	-
	20日	-	-	-	-	-	-	-
No. 17	30日	-	-	-	-	-	-	-

すなわち、P感作ウサギにおけるP感作赤血球凝集反応は抗体産生のつよい1群においてその凝集価たかく、よわい1群において凝集価のよわいことが判明した。

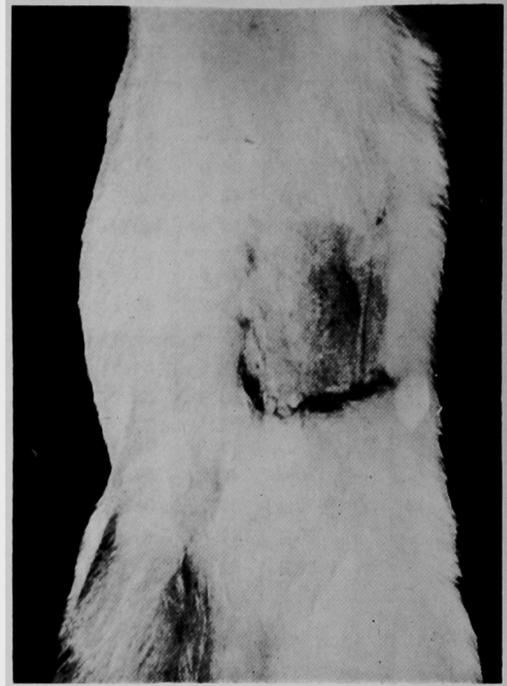
e) 局所過敏症と個体差異

前項8例における感作終了後7日目の局所過敏反応の成績は写真2のごとくである。

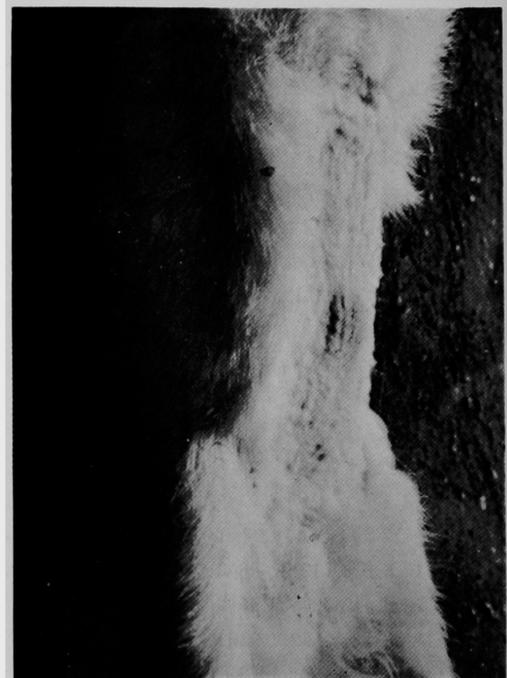
すなわち、抗体産生のつよい1群 (No. 9, 11 および 3) はいづれも反応度 \pm にして水腫をみとめ、その大きさはそれぞれ 2.5×3.0, 2.5×3.0 および 2.0×3.0cm をしめしたが、抗体産生のよわい1群においては全例陰性であった。

写 真 2

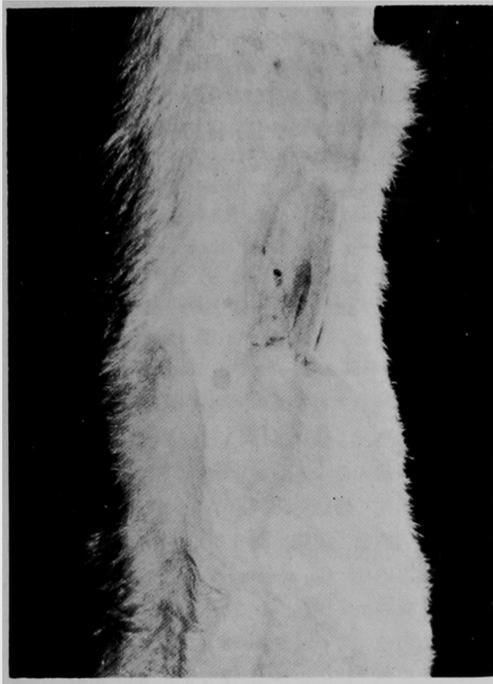
No. 9



No. 11



No. 3



総括ならびに考按

ペニシリンアナフィラキシーは一般に抗原抗体反応と思われ、臨床的には多数の報告例が存在してきわめて危険視されているが実験的にこれを立証することは困難であり、明確な成績はほとんど得られておらず、抗原抗体反応を否定する人さえもある。

著者は個体现象からするペニシリンアナフィラキシーの実験を企図し、ウシ血清を抗原としてウサギを免疫し、その抗体産生の強弱によりこれを2群にわけ、さらにこの2群にそれぞれペニシリンを感作して網内系機能、血清蛋白分割および血液像ならびに局所過敏症およびP感作赤血球凝集反応を指標として同現象を観察したが、その成績を総括するとつぎのごとくである。

1. 沈降素産生を指標としたウサギは同抗体産生の難易により2群に分けることができる。すなわち、ウシ血清抗原を1回注射免疫して沈降素産生のたかい1群（沈降素価8,000~20,000, 沈降素量40~80）とよわい1群（沈降素価100~500, 沈降素量10）にわけた。

2. 同2群について網内系機能、血清蛋白分割および血液像の変化ならびに局所過敏症について検査したが、いずれも抗体産生のたかい1群において各

成績はまさる。すなわち、網内系機能についても両群ともに抗体産生にともないその機能は亢進したが、前群においてその亢進率は大きであつた。血清蛋白分割については β -および γ -Globulinともに抗体産生にともない上昇したが、とくに γ -Globulinの上昇は著明であり、かつ前群においてその上昇率が大きであつた。血液像については赤血球数および色素量には変化はみとめられなかつたが白血球数は抗体産生により減少の傾向があり、その減少率は前群において大きであつた。また局所過敏症については前群においていずれも強陽性反応を呈したが後群においてはその反応が微弱か、または陰性のものもあつた。

3. ついで同2群について一定方式によりペニシリンを感作し、P感作赤血球凝集反応から血中ペニシリン抗体産生の有無を検査したが、抗体産生のつよい前群において強陽性反応（32×陽性）を呈し、よわい後群においては弱反応（4×陽性）を呈した。また局所過敏症についても抗体産生のつよい前群においては全例陽性反応を呈したが、よわい後群では全例陰性であつた。

4. 同ペニシリン感作2群について網内系機能、血清蛋白分割および血液像の変化はいずれも抗体産生のつよい1群においてその成績はまさる。

すなわち、網内系機能はペニシリンの感作によりその機能は亢進し、前群においてその亢進の大きであることはウシ血清抗原の場合と同一であつた。血清蛋白分割については γ -Globulinの上昇をみたが、その上昇率は前群において大きであり、血液像についても白血球数の減少率は前群が後群にまさる。

5. 以上のべたところを要約すると、抗体産生について沈降素産生を指標とする場合ウサギは抗体産生のつよい1群とよわい1群があり、これは網内系機能、血清蛋白分割および血液像の変化ならびに局所過敏症の面からもみとめられたが、この2群について局所過敏症およびP感作赤血球凝集反応からするペニシリンアナフィラキシーを観察すると抗体産生機能のつよい1群においてペニシリンアナフィラキシーを惹起する傾向がみとめられ、ペニシリンアナフィラキシーには個体现象が関与するものと思つた。

結 論

ペニシリンによる抗体産生機構はきわめて複雑とされているが、ペニシリンアナフィラキシーの発生機序が抗原抗体反応であるとの考えは現今もつとも

有力である。而してペニシリン単独注射による抗原性はきわめてよわいか、あるいはまったく欠ぐごとくに称せられているが、著者は抗体産生能のつよいウサギに単独結晶 PG カリウムを注射して局所過敏症およびペニシリン感作赤血球凝集反応等を指標としてペニシリンアナフィラキシーを観察した結果は同ペニシリンに抗原性をみとめ、ペニシリンア

ナフィラキシーの発現には個体现象が関与するものと思つた。

稿を終るにのぞみ、終始御懇篤なる指導と校閲を賜つた三上教授に深甚なる謝意をさしげます。なお神田助教授ならびに教室員諸兄の協力を多謝します。(本論文の要旨は昭和32年第41次日本法医学会総会において発表した)

文 献

- 1) 安藤画一：ペニシリン，日本臨床社，昭24.
- 2) Keefer, C. S. et al.: J. A. M. A., 122, 1217, 1943.
- 3) Cormia, F. E. et al.: Bull. U. S. Army. Med., 4, 649, 1945.
- 4) Waldbott, G. L.: J. A. M. A., 139, 526, 1949.
- 5) 緒方富雄 日本医事新報, 1688, 3, 昭31.
- 6) 谷典喜平他: Chemotherapy, 3, 144, 昭30.
- 7) 三沢敬義: 薬品アレルギーと薬品中毒症状, 吐鳳堂, 昭29.
- 8) 洲之内倭雄: アレルギー, 5(6): 409, 昭32.
- 9) Mc Closky, W. T. et al.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 57, 270, 1944.
- 10) Mallen, S. & Cuellor, O.: Ann. Allergy, 7, 1, 1949.
- 11) 塩田憲三: ペニシリンアレルギー, 医学書院, 昭31.
- 12) Favour, C. B.: Proc. Soc. Biol. Med., 56, 269, 1947.
- 13) 鳥居敏雄他: Chemotherapy, 3, 134, 昭30.
- 14) Goltman, J. S.: Ann. Allergy, 10, 278, 1952.
- 15) Chow, B. F. & C. M. Mckee: Science, 101, 67, 1945.
- 16) 連水伸三 日本臨床, 11(6), 459, 昭28.
- 17) 塩田憲三: 同誌, 13(1), 83, 昭30.
- 18) 吉田越夫他: 医学と生物学, 37(2), 57, 昭30.
- 19) 吉田他 同誌, 38(1), 1, 昭31.
- 20) 洲之内他: 同誌, 38(3), 97, 昭31.
- 21) 洲之内他: Chemotherapy, 3(6), 278, 昭30.
- 22) 下条順他: 同誌, 4(3), 130, 昭31.
- 23) 吉田他: アレルギー, 5(2), 115, 昭31.
- 24) 吉田他: 臨床の日本, 2(9), 45, 昭31.
- 25) Lepper, M. H. et al.: J. Clin. Invest., 28, 826, 1949.
- 26) Collins-Williams, C. & Vincent, J. E.: Ann. Allergy, 11, 454, 1953.
- 27) 神田瑞穂他 岡山医学会雑誌, 68(11), 1955, 昭31.
- 28) Adler u. Reimann: Zentschr. f. d. ges. exp. Med., 47, 1925.

Experimental Studies on Penicillin Anaphylaxis Seen in View to a Rabbit's Individual Phenomenon.

1st Chapter. Individual Differences in Antibody Production, and Penicillin Anaphylaxis.

By

Tadashi TANAKA

Dept. of Legal Medicine, Okayama University Medical School
(Director: Dr. Prof. Y. MIKAMI)

The author, intending to carry out some Penicillin anaphylaxis experiment in view to the individual phenomenon, has immuned certain rabbits by dint of cow's serum for antibody

source, and then has divided them in two groups owing to their degree of antibody production (strong or weak); next, by sensitizing some penicillin on both, has taken observations on the same phenomenon, making such as the reticulo-endothelial function, serum protein fraction, blood picture, local hypersensitivity as well as penicillin-sensitized erythrocyte agglutination reaction for indexes; results were as follows:

If one makes the precipitin production as an index in any antibody production, it is usually assumed that there exists groups of rabbits proving either strong or weak in antibody production; therefore, in case one takes a survey on (penicillin) local-sensitivity as well as the penicillin anaphylaxis in view to certain agglutination reaction of penicillin-sensitized erythrocytes, not to say of other proofs such as reticulo-endothelial function, serum protein fraction, changes of blood picture, or the local hypersensitivity, it may roughly be surmised that certain penicillin anaphylaxis might be induced in the group strong in antibody production, from which I have concluded that some individual phenomenon interferes with any penicillin anaphylaxis.
