

ACTH アレルギーに関する研究

岩手医科大学医学部内科学第3講座(指導: 光井庄太郎教授)

斗 ヶ 沢 弥

(受付: 4月24日, 1967)

緒 言

ACTHは今日汎下垂体機能不全, 医療性副腎不全, status asthmaticus などの治療に, あるいは Thorn 試験として広く臨床に応用されている. しかし市販のACTH製剤は, ウシ, ブタ, ヒツジなどの下垂体前葉から抽出された蛋白体ホルモンであるために, まれにアレルギー反応, アナフィラキシーようショックを呈することがある. 実際ACTHの使用に際し, 種々の程度の蕁麻疹や血管神経性浮腫などのアレルギー反応がみられ, とくにアナフィラキシーようショックのごとき重篤な反応が報告されるようになった. ACTHアレルギーについては, 1951年 Forsham et al.¹⁾ により最初の症例が報告されて以来, Feinberg et al.²⁾, Brown and Hollander³⁾, Stevenson⁴⁾, Wilson⁵⁾, Hill and Swinburn⁶⁾, その他の報告⁷⁻¹¹⁾がある. 一方わが国では1955年宗広¹²⁾が下垂体前葉ホルモン(Synaphorin)でアナフィラキシーようショックを起した症例を報告したのが最初で, その後畑¹³⁾, 笹原・森¹⁴⁾, 武井ら¹⁵⁾, 山田ら^{16) 17)}, 幡野ら¹⁸⁾, 長谷川¹⁹⁾, 中条²⁰⁾, 千葉ら²¹⁾, 東条ら²²⁾, 弓田²³⁾, 大塚²⁴⁾, 光井ら^{25) 26)}, 三浦²⁹⁾, 小野ら³⁰⁾, 西沢ら^{31) 32)}, 辻ら^{33) 34)}, 村中ら^{35) 36)}, 神田ら³⁷⁾, 中村³⁸⁾により相ついでACTHによるアレルギー反応およびアナフィラキシーようショック症例が報告され, 近年ACTH過敏症が注目されてきた. 私はかかる過敏症の発現はACTHの抗原抗体反応によるものと考え, ACTHの皮内反応, Prausnitz-Küstner 反応, 試験管内白血球溶解現象, タンニン酸処理感作赤血球凝集反応, Schultze-Dale 試験などの臨床的, 基礎的実験を行ない, その発現機序の解明を試みた.

臨床実験

1. 皮内反応

1) 方法

(1) 実施手技と部位

ACTHは第一製薬製(ウシの下垂体前葉より抽出)のものを用い, 使用時生理食塩液(生食液と略)で稀釈し, 皮膚を消拭した後, 1/4針をつけたツベルクリン注射器により前腕屈側部に皮内注射した. なお生体の非特異的反応による誤認を防ぐために対照として生食液を用いた.

(2) ACTHの濃度と量

皮内反応に用いるACTHの濃度は研究者により一定していない. 私は至適濃度をきめるにあたって, 予備実験として生食液で稀釈したACTHの5 u/ml, 1 u/ml, 0.1 u/mlの濃度の0.02 mlをACTH未使用者45例, ACTH既使用者14例の計59例に, また0.01 u/mlの濃度の0.02 mlをACTH未使用者5例, ACTH既使用者10例, 計15例にそれぞれ皮内注射し, 20分後に生じた

Fig. 1. Skin test with 0.02ml. of ACTH solution containing 5u., 1u. and 0.1u. per ml. respectively in the same cases with and without ACTH administration in their past.

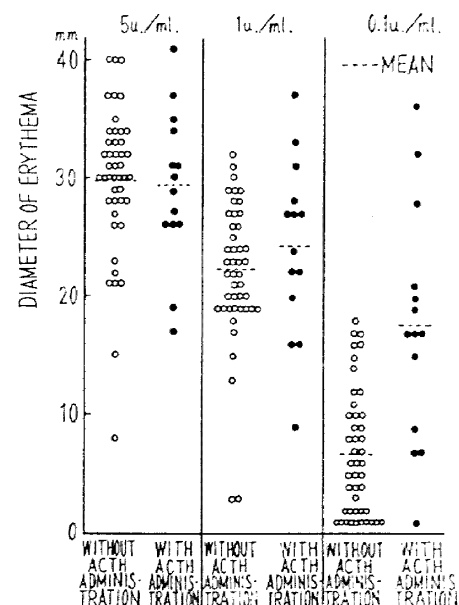
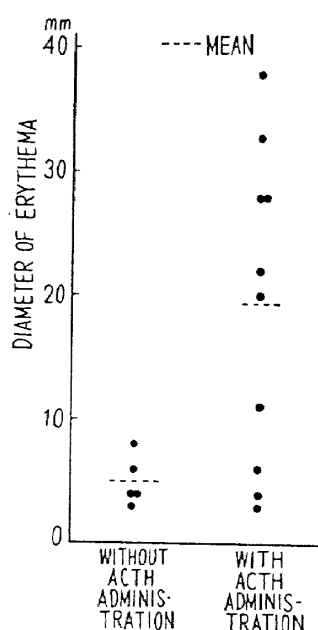


Table 1 Diameter of Erythema in Skin Test with ACTH Solution in the Cases with or without ACTH Administration in their Past

Concentration of ACTH	with ACTH Administration (Mean)	without ACTH Administration (Mean)	Significance of Difference in Diameter of Erythema between Subjects with and without ACTH Administration
5u/ml	29.9 mm	29.2 mm	$0.7 < P < 0.8$
1u/ml	22.1 mm	24.2 mm	$0.2 < P < 0.3$
0.1u/ml	6.1 mm	17.6 mm	$P < 0.001$
0.01u/ml	7.4 mm	19.3 mm	$0.02 < P < 0.05$

Fig. 2. Skin test with 0.02ml of ACTH solution containing 0.01u per ml in the cases with or without ACTH administration in their past.



紅斑の縦横径を計測した。

5 u/ml, 1 u/ml の ACTH では, Fig. 1, Table 1 のごとく, ACTH 使用の有無と関係なく大多数に強い反応がみられた。一方 0.1 u/ml の ACTH では, ACTH 既使用者群が ACTH 未使用者群より紅斑径が大であり, 両者間にあきらかな差 ($P < 0.001$) が認められた。また 0.01 u/ml の ACTH では, Fig. 2, Table 1 のごとく, 0.1 u/ml と同様に両者間の紅斑径に有意差 ($0.02 < P < 0.05$) が認められたが, 0.1 u/ml の ACTH の方により明らかな差が認められたので, 以後の実験には 0.1 u/ml の ACTH 溶液 0.02 ml を皮内注射することにした。

(3) 判定規準

皮内反応の判定は当教室のアレルゲン皮内反応のそれ

に従い, 皮内注射後 20 分の紅斑径 20 mm 以上を陽性とした。

(4) 被検対象

被検者は光井内科外来および入院患者ならびに職員, 計 116 例で, 年齢は 15~71 才である。

(5) ヒスタミン皮内反応

ACTH 皮内反応と自律神経機能との関連をみるために, ヒスタミン皮内反応を実施した。ヒスタミン皮内反応の実施方法は教室の大塚³⁹⁾の方法に従った。すなわち 10^{-5} 倍のヒスタミン液を正確に 0.1 ml 前腕屈側皮内に注射し, 20 分後の紅斑径を計測した。

2) 成績

(1) 健常者ならびに 2, 3 疾患患者の ACTH 皮内反応

これらの成績は Fig. 3. および Table 2 に示したごとくである。健常者 10 例はすべて ACTH 未使用者であつたが, 紅斑径の平均は 9.6 mm で陽性例は認められなかった。気管支喘息 38 例中 ACTH 未使用者 14 例の平均紅斑径は 6.5 mm で陽性例なく, ACTH 既使用者 24 例では平均紅斑径 20.1 mm で 12 例 (50.0%) に陽性反応が認められた。関節リウマチ 9 例中 ACTH 未使用者の 2 例はともに陰性反応を示し, ACTH 既使用者の 7 例では平均紅斑径 22.9 mm, 陽性反応は 4 例 (57.1%) に認められた。また ACTH 未使用者の蕁麻疹 5 例およびその他の疾患 54 例では平均紅斑径それぞれ 9.0 mm および 5.8 mm で, ともに全例反応陰性であつた。

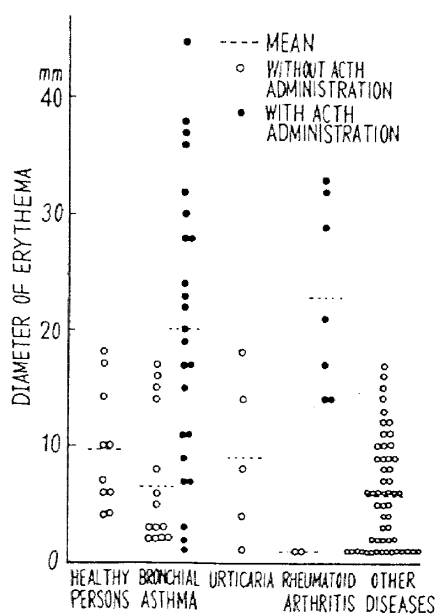
これらの症例を全体としてみると, ACTH 未使用者 85 例では平均紅斑径 6.5 mm, 全例陰性, ACTH 既使用者 31 例では平均紅斑径 20.7 mm, 陽性率 51.6% となり, ACTH 使用の有無により, ACTH 皮内反応の紅斑径および陽性率に有意差が認められた (紅斑径, 陽性率ともに $P < 0.001$)。

Table 2 ACTH Skin Test in the Cases with or without ACTH Administration in Their Past

with ACTH Administration (Cases)		Diameter of Erythema (Mean)	Rate of Positive Reaction
Healthy Persons	10	9.6 mm	0 %
Bronchial Asthma	14	6.5 mm	0 %
Rheumatoid Arthritis	2	1.0 mm	0 %
Urticaria	5	9.0 mm	0 %
Other Diseases	54	5.8 mm	0 %
Total	85	6.4	0 %

Without ACTH Administration (Cases)		Diameter of Erythema (Mean)	Rate of Positive Reaction
Bronchial Asthma	24	20.1 mm	50.0 %
Rheumatoid Arthritis	7	22.9 mm	57.1 %
Total	31	20.7 mm	51.6 %

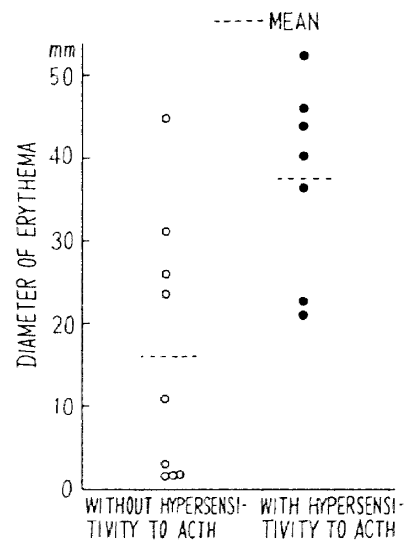
Fig. 3. Skin test with 0.02ml of ACTH solution containing 0.1u per ml in healthy persons and patients with bronchial asthma, urticaria, rheumatoid arthritis and other diseases with or without ACTH administration in their past.



(2) ACTH既使用例におけるアレルギー症状の有無とACTH皮内反応

既往にACTHを使用した気管支喘息16例について、アレルギー症状の有無とACTH皮内反応との関係をみると図4のごとくである。すなわちアレルギー症状のな

Fig. 4. ACTH skin test in the patients with ACTH administration in their past.



かつた9例の平均紅斑径は16.3 mm、皮内反応陽性者は4例(44.4%)、アレルギー症状のあつた7例の平均紅斑径は31.6 mm、皮内反応は全例陽性で、両者の間には紅斑径においても($0.02 < P < 0.05$) また陽性率においても($0.01 < P < 0.02$) 有意差が認められた。

(3) ACTH皮内反応とヒスタミン皮内反応

疾患に関係なくACTH未使用者61例およびACTH既使用者16例について、ACTH皮内反応と同時にヒスタミン皮内反応を行った。Fig. 5., 6. に示すごとく、

Fig. 5. Relationship between the reactions in ACTH skin test and histamine skin test in the patients without ACTH administration in their past.

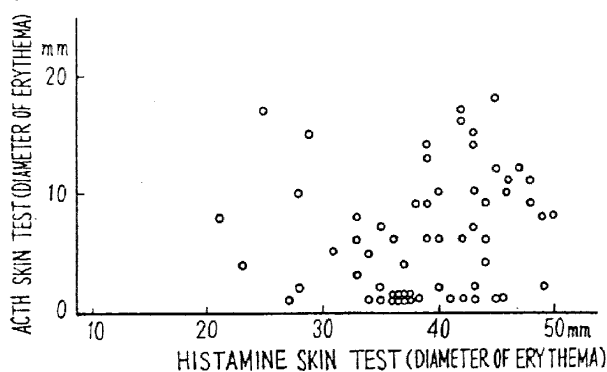
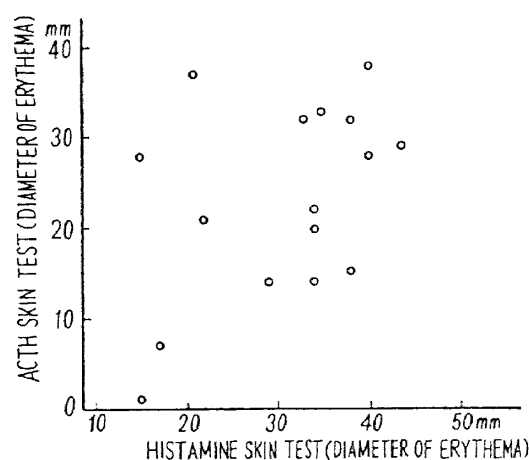


Fig. 6. Relationship between the reactions in ACTH skin test and histamine skin test in the patients with ACTH administration in their past.



ACTH未使用者では両反応間に相関関係は認められなかったが、ACTH既使用者（気管支喘息および関節リウマチ）では両反応間に明らかな相関関係（ $\gamma = +0.587$ ）が認められた

2. Prausnitz-Küstner 反応

1) 方法

(1) 実施手技

家族歴、既往歴にアレルギー性疾患なく、ACTHの投与を受けたことのないACTH皮内反応陰性者を選び、その健康背部2カ所に被検者の血清0.05 mlを皮内注射し、その部を硝子鉛筆で囲み、24時間後にその同一局所の一方にはACTH溶液、他方には対照生食液の0.02 mlを皮内注射し、20分後にその紅斑径を計測した。

(2) ACTHの濃度

皮内反応の場合と同様に、生食液で稀釈した0.1u/mlのACTH溶液を用いた。

(3) 被検対象

被検者は光井内科外来および入院患者ならびに職員、計25例で、年齢は18～65才である。

(4) 判定規準

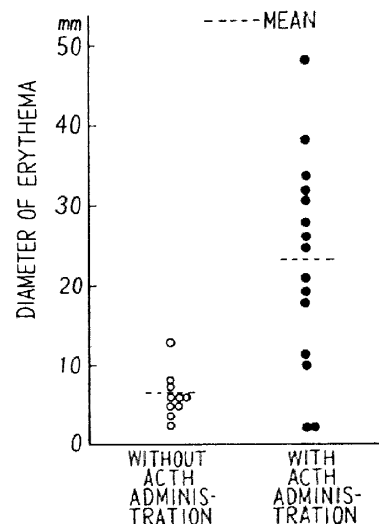
ACTH溶液を皮内注射した側の紅斑径が20 mm以上の場合を陽性とした。

2) 成績

(1) ACTH使用の有無と Prausnitz-Küstner 反応

ACTH未使用の健常者10例およびACTH既使用の気管支喘息15例のPrausnitz-Küstner反応（P-K反応と略）はFig. 7. に示すごとくで、前者ではrecipientの平均紅斑径6.5 mmで全例反応陰性、後者ではrecipientの平均紅斑径23.6 mm、陽性者10例（66.6%）で、ACTH使用の有無によりP-K反応に推計学真に有意の差が認められた（紅斑径、陽性率ともに $P < 0.001$ ）。

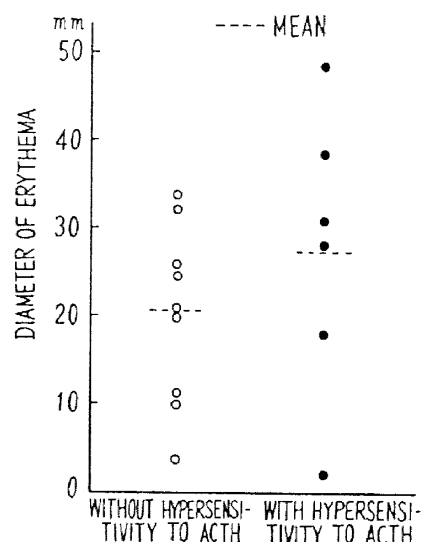
Fig. 7. Prausnitz-Küstner reaction in the cases with or without ACTH administration in their past.



(2) ACTH既使用例におけるアレルギー症状の有無と Prausnitz-Küstner 反応

ACTH投与の既往歴を有する気管支喘息患者のうち、アレルギー症状のなかった9例およびアレルギー症状のあった6例のP-K反応はFig. 8. に示すごとくで、前者ではrecipientの平均紅斑径20.6 mm、陽性者6例（66.6%）、後者ではrecipientの紅斑径28.0 mm、陽性者4例（66.6%）で、アレルギー症状発現の有無により

Fig. 8. Prausnitz-Küstner reaction in the patients with ACTH administration.



P-K 反応には推計学的に有意差は認められなかつた (紅斑径: $0.2 < P < 0.3$, 陽性率: $0.99 < P$).

(3) ACTH使用の有無と皮内反応および Prausnitz-Küstner 反応

ACTH未使用の健常者10例およびACTH既使用の気管支喘息15例について、皮内反応と P-K 反応の関係をみたが、ACTH使用の有無に関係なくいずれも有意の相関関係はみられなかつた。

(4) ACTH既使用例におけるアレルギー症状の有無と皮内反応および Prausnitz-Küstner 反応

ACTHを既往に使用した気管支喘息患者中アレルギー症状を示さなかつた9例およびアレルギー症状を示した6例について、皮内反応と P-K 反応の関係をみたが、アレルギー症状の有無に関係なくいずれも有意の相関関係はみられなかつた。

3. 試験管内白血球溶解現象

1) 方法

(1) 実施方法

大塚¹⁰⁾の方法にしたがい、あらかじめシリコンを焼き付けた小試験管2本に0.1%ヘパリン液1滴、5%ブドウ糖液2滴を入れておき、これにヘパリン液で湿した注射器で採取した肘静脈血を、採取後直ちに1ml宛分けて入れ、一方に生食液で稀釈したACTH溶液1滴、他方には対照として生食液を1滴加え、静かに回転混和し、第1回目の白血球算定を行なう。ついで37°Cの浴槽中で15分ごとに静かに回転混和し、90分後に再び白血球算定を行なつた。白血球算定には Türk 液、Bürker-

Türk 計算板を使用し、4カ所の平均値をとつた。白血球減少率はACTH加試験管の減少率(開始時の値に対する%)であらわす)から対照試験管の減少率を差し引いたものであらわし、減少率15%以上を陽性と判定した。

(2) ACTHの濃度

生食液で稀釈した0.1 u/ml および0.01 u/mlのACTH溶液を使用した。

(3) 被検対象

被検者は光井内科外来および入院患者ならびに職員、計26例で、年齢は15~65才である。

2) 成績

(1) ACTH未使用者の白血球溶解現象

ACTH未使用の健常者10例について、0.1 u/ml および0.01 u/mlのACTH溶液を用いて白血球溶解現象を観察した成績は Fig. 9. に示すごとくで、その減少率の平均はそれぞれ+5.9, +5.7%で、両濃度とも全例陰性であつた。

(2) ACTH既使用者の白血球溶解現象

既往にACTHを使用した気管支喘息患者の白血球溶解現象はFig. 9. に示すごとくで、0.1 u/mlのACTH溶液を用いた16例では平均減少率-9.3%, 陽性者6例(37.5%), 0.01 u/mlのACTH溶液を用いた10例では平均減少率+7.8%, 陽性者は3例(30.0%)であつた。

白血球溶解現象においてACTH使用の有無とACTH濃度との関係をみると、0.1 u/mlのACTH溶液を使用した場合には、ACTH既使用者ではACTH未使

Fig. 9. Leukocytolysis in vitro with ACTH solutions containing 0.1 u and 0.01 u per ml respectively in the cases with or without ACTH administration.

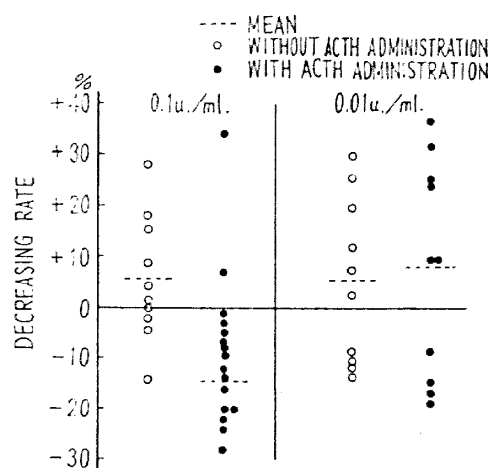


Table 3 Sensitized Hemagglutination Test with ACTH Solution in the Patients with ACTH Hypersensitivity

Hemagglutinin Titers		3^{-1}	$2^{-1} \times 3^{-1}$	$2^{-2} \times 3^{-1}$	$2^{-3} \times 3^{-1}$	$2^{-4} \times 3^{-1}$	$2^{-5} \times 3^{-1}$	$2^{-6} \times 3^{-1}$	$2^{-7} \times 3^{-1}$
Cases									
Healthy Persons	T.M.	±	—	—	—	—	—	—	—
	T.T.	±	—	—	—	—	—	—	—
	Y.T.	±	—	—	—	—	—	—	—
Patients with ACTH Hypersensitivity	N.S.	+	+	+	+	+	±	—	—
	T.T.	+	+	+	+	+	±	—	—
	T.Y.	+	+	+	+	±	—	—	—

酸処理感作赤血球凝集反応は、Table 3に示すごとく、前者ではいずれも血清稀釈倍数の低い部分において凝陽性を示したのみであつたが、後者においては全例とも血清稀釈倍数のはるかに高い部分まで陽性であつた。

II 動物実験

1. 実験動物および感作方法

5週間以上一定の食餌で飼育した体重 300 g 前後の雄性モルモットを使用した。感作はモルモットの腹腔内に 2 u/ml の ACTH 溶液の 2 ml を隔日に 7 回注射して行ない、注射終了後 4 週間以後に実験に用いた。

2. 実験成績

1) 試験管内白血球溶解現象

モルモットにおける白血球溶解現象は 0.1 u/ml の ACTH 溶液を用いて行なつた。採血は頸静脈あるいは心臓穿刺により行ない、手技その他は臨床実験における試験管内白血球溶解現象のそれに準じた。

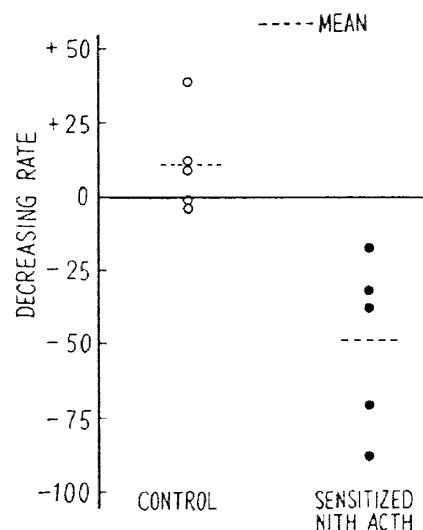
成績

無処置健常モルモットおよび ACTH 感作モルモット各 5 例の白血球溶解現象の平均減少率および陽性率は、Fig. 11. に示すごとく、それぞれ前者では +11.4% および 0%，後者では -49.7% および 100% であり、減少率においても ($P < 0.001$) 陽性率においても ($0.001 < P < 0.01$) 両者間に明らかな有意差を認めた。

2) タンニン酸処理感作赤血球凝集反応

モルモットにおけるタンニン酸処理感作赤血球凝集反応は臨床実験における方法に準じて行なつたが、血清は 50°C、30 分間の温浴で非働化し、この血清 1 ml に対して洗滌した新鮮人の O 型赤血球沈渣 0.2 ml を混合し、37°C、10 分間の温浴による吸収を行ない、この後吸収血清と人の O 型赤血球浮遊液との間に凝集が起らないことを確

Fig. 11. Leukocytolysis in vitro in guinea pigs sensitized with ACTH.



めた後実験に用いた。

成績

無処置健常モルモットおよび ACTH 感作モルモット各 5 例におけるタンニン酸処理感作赤血球凝集反応は、Table 4 のごとく、前者においては明らかな凝集反応はみられなかつたが、後者においては全例とも明らかな凝集が認められた。

3) 摘出腸管収縮反応

摘出腸管の収縮反応の描記には Magnus 装置を使用し、モルモットの回腸末端より 5 cm のところで長さ約 2 cm の腸管を切り出し、その一端を Tyrod 液 50 ml を入れた栄養槽内の送気管の先端に固定し、他端には糸をつけてヘーベルに連絡し、蠕動を拡大してキモグラムに描記した。なお収縮反応の対照には acetylcholin を用い

Table 4 Sensitized Hemagglutination Test with ACTH Solution in the Guinea Pigs Sensitized with ACTH

Hemagglutinin Titers		3 ⁻¹	2 ⁻¹ ×3 ⁻¹	2 ⁻² ×3 ⁻¹	2 ⁻³ ×3 ⁻¹	2 ⁻⁴ ×3 ⁻¹	2 ⁻⁵ ×3 ⁻¹	2 ⁻⁶ ×3 ⁻¹	2 ⁻⁷ ×3 ⁻¹	2 ⁻⁸ ×3 ⁻¹	2 ⁻⁹ ×3 ⁻¹
Cases											
Control	No. 11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	12	±	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	14	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Sensitized with ACTH	No. 16	+	+	+	+	+	+	+	±	—	—
	17	+	+	+	+	+	+	+	±	—	—
	18	+	+	+	+	+	±	—	—	—	—
	19	+	+	+	±	±	—	—	—	—	—
	20	+	+	±	—	—	—	—	—	—	—

Fig. 12. Schultz-Dale reaction in guinea pig sensitized with ACTH solution via intraperitoneal cavity.

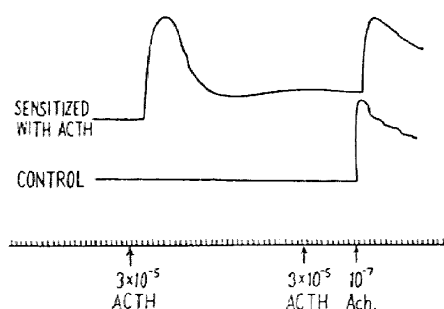
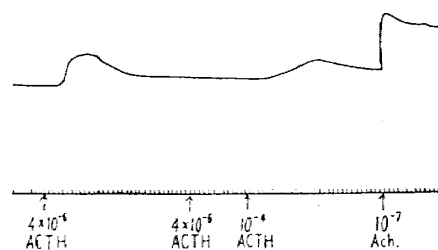


Fig. 13. Schultz-Dale reaction in guinea pig sensitized with ACTH solution via intraperitoneal cavity.



た.

成績

栄養槽内で、ACTH感作モルモットの摘出腸管に栄養槽内の濃度が 3×10^{-5} /ml になるようにACTHを作用させると、Fig. 12. のごとき腸管の収縮がみられ、その収縮は栄養槽内の濃度が 10^{-7} acetylcholinの収縮の約1.5倍に相当した。収縮より回復したこの腸管にさらに

同量のACTH溶液を作用させても再び収縮はおこらなかった。しかし Fig. 13. のごとく、初回に作用させたACTHの濃度よりも高い濃度のACTHを作用させると、わずかながらも収縮がみられた。

考 案

ACTHは副腎皮質ホルモンとともに生体の防禦反応機作を増強するものとして、また副腎皮質を刺激し、弱った機能を正常化する作用のあるところから、医療性副腎不全はもちろん諸種疾患の治療に、あるいは診断に広く臨床に使用されている。反面ACTHの使用により蕁麻疹よう発疹、喘息、アナフィラキシーようショックなどのアレルギー反応を惹起することがあり、一見矛盾した現象うのようにみえる。しかし純粹のACTHは化学的に分子量約4,500の polypeptide で39のアミノ酸より構成されており⁴³⁾、さらに市販品はブタ、ヒツジまたはウシの下垂体よりえられたもので、異種蛋白体を含有していることを考えると、アレルギー反応の出現も想像に難くない。ACTH過敏症の発現機序に関しては⁴⁴⁾、ACTHそのものによるアレルギー反応説、含有異種蛋白体による過敏症説⁴⁵⁾があり、そのほかにウシ、ブタ、ヒツジなどの動物の下垂体からの抽出過程における異物の混入、ACTH注射時における注射器内への異物の混入⁴⁶⁾なども問題とされている。しかし現在のところACTHそのものによるアレルギー反応説と、ACTHに含まれる異種蛋白体にもとづく過敏症とする説が最も有力視されており、いずれにしてもアレルギー性機作によるものと考えられている。

ACTH使用の際のいわゆるアレルギー反応の発生率について、Brown and Hollander³⁾はACTH使用患者208例中7例にアレルギー反応を、1例にショック例を経験し、Stivenson et al.⁴⁾は113例中6例にアレルギー反応を、2例にショック例をみたと述べている。本邦においては、幡野らはACTH使用患者112例中2例にアレルギー反応を、1例にアナフィラキシー・ショックをみたという。私どもの教室においては、今日までThorn試験およびアレルギー性疾患の治療として130例にACTH (ACTH点滴静注, ACTH-Z筋注)を使用し、13例(10%)にアレルギー反応をみ、うち4例(3.1%)にアナフィラキシー・ショックを経験した。

ACTH過敏症の発現とACTH既使用の有無との関係については、ACTH使用前歴の判然としないものもなかにはあるが、報告例のほとんどは既往にACTHあるいはSynaphorin, Proserinなどの下垂体製剤が使用されており、すでにそれらによる感作が成立した状態にあつたと考えられるものが多い。事実Feinberg²⁾が経験したACTH過敏症例においては、ACTH以外の下垂体前葉および後葉より抽出した物質による皮内反応が陽性を示したという。これらの事実に対しては種々の解釈があるが、Hill and Swinburn⁶⁾は、下垂体の抽出物が製造過程において加水分解され、以前よりは少なくなつたが、ACTH以外の下垂体物質の少量の混入も十分に考えられるとのべている。逆にACTH以外の下垂体製剤の製造過程においてACTHの少量の混入する可能性も否定できないであろう。

川上⁴⁴⁾は、初回のACTH使用でも、ACTHの原料となる動物の血清に過敏な患者では過敏反応を惹起するといひ、村中³⁵⁾³⁶⁾らはアトピー性喘息ではACTHに対するreagin産生能が上昇しているとのべている。したがつて既往のACTHの使用がわずかであつても、その後のACTH投与により過敏反応をおこしうることも十分考えられる。

ACTH過敏症の報告例では、ウシ、ブタ、ヒツジなどのACTHで皮内反応を行なつたものの多くはそれぞれの動物から作つたACTHに対しても陽性反応を示し、またそれらのACTH投与によりアレルギー症状を示している。しかしBrown and Hollanderは、ブタから作つたACTHの投与によりショック症状を示した症例が、ウシから作つたACTHに対しては皮内反応は陰性で、臨床的にもウシACTH投与によりなんらのアレルギー症状を示さなかつたと報告し、中条²⁰⁾もある会社

のACTH製剤の使用により喘息発作と蕁麻疹を起した症例が、他社製のACTHでは皮内反応は陰性で、そのACTHの投与によつてもアレルギー症状は起らなかつたとのべている。他方、川上⁴⁴⁾も種属特異性を強調し、ウシACTHよりはブタのACTHの方が過敏性が高いといつている。

皮膚反応は、その診断的価値については種々の批判があつても、Blackley⁴⁵⁾, Schlosz⁴⁶⁾, Cooke⁴⁷⁾⁴⁸⁾らの研究を経てアレルゲン検索の重要な手段とみなされている。ACTH過敏症の報告例において、ACTHの皮内反応成績を文献的にみると、Wilson⁵⁾の2例を除けばすべて陽性であり、私どもの教室で経験した7例においてもACTHの皮内反応は全例陽性であつた。

皮内反応に用いるACTHの至適濃度については今日のところ諸家の見解は一致をみていない。川上⁴⁴⁾は1~2 u/mlもしくは10~20 u/mlがよいといい、大塚²⁴⁾はACTH 10単位を蒸溜水2 mlに溶解(5 u/ml)してその0.1 mlを用い、著明な硬結とともに頭痛、顔面浮腫、軽度の胸内苦悶、37.2°Cの発熱などの全身症状を伴つたという。中村³⁵⁾は種々の濃度のACTHを用いて皮内反応を行ない、ACTH過敏症状発症後32日目にはACTH濃度0.000,01 u/mlを用いても陽性反応を示したが、発症後104日目にはACTH濃度0.001 u/ml以上にのみ陽性であつたという。このことはACTH過敏症状発現後日数が経過するにしたがい抗体価が下つていくものと解釈される。

幡野¹⁸⁾らは0.1 u/mlのACTH 0.1 mlを使用し、発赤10 mm以上を陽性にと述べ、村中³⁵⁾らは1 u/dl, 0.1 u/dl, 0.01 u/dl, 0.001 u/dlの濃度のACTHを用いて、数十名の非アレルギー者を対照にACTH過敏症の10例に皮内反応を行ない、20 mm以上を陽性にとすると、陽性例は非アレルギー者にはいずれの濃度にもみられずACTH過敏症例では4種濃度とも全例陽性を示したという。私はACTHを生食液で稀釈し、1 ml中5 u, 1 u, 0.1 u, 0.01 u含有の4種類のACTH溶液を作製し、それぞれの0.02 mlを皮内注射した結果、0.1 u/mlのものが最も特異的な反応を呈することを認め、その紅斑径20 mm以上を陽性とした。ついで0.1 u/ml濃度のACTH溶液0.02 mlを用いて皮内反応を行ない、ACTH既使用者がACTH未使用者に比し、またACTH使用によりアレルギー症状を示したものがアレルギー症状を示さなかつたものに比し、皮内反応の紅斑径が大であ

り、かつ陽性率が高く、推計学的にそれぞれ有意差のあることを知った。

皮膚反応の発現について、教室の鹿内⁴⁹⁾は、特殊な抗原抗体反応の結果のみでなく、物理的、化学的な作用によつても反応が起ることがあるので、生体の非特異的の反応による誤認を防止しなければならないといい、村中³⁵⁾からもACTH過敏症では全例とも皮内反応陽性であつたが、ACTH使用中の患者のなかには、べつに副作用はおこらないのに皮内反応がしばしば陽性を示す例があることより、薬品の純度が関係しているようであるといっている。私の成績でも、ACTH過敏症例はすべてACTHの皮内反応は陽性であつたが、ACTHによりアレルギー反応を示さなかつた症例のなかにもACTH皮内反応が陽性を示した例がみられた。なおACTH未使用の健常者の中にも皮内反応陽性者がみられたが、P-K反応は陰性であつたので非特異的の反応とみなして除外した。また村中³⁶⁾はACTH未使用者でACTH皮内反応陰性の52例にACTHの注射を行ない、8回目の注射以内に皮内反応の陽転したものは42例(80%)の高率を占め、ことにアトピー性喘息群では早期に陽転し、稀釈度の高いACTHに対しても皮内反応が陽性を示すことを観察し、これらの患者にはACTHに対する reagin 産生能の上昇が考えられると述べている。

ヒスタミンの化学構造はピロカルピンに似てimidazol ringをもっており、ピロカルピンが副交感神経興奮剤であることからうかがわれるように、副交感神経刺激効果に一致した薬理作用を有している。従来幾人かの研究者により、アレルギー性疾患患者、副交感神経緊張者、ヒスタミン過敏症者において、ヒスタミン皮内反応に際し紅暈と膨疹形成の大きいことが認められてきた。教室の大塚³⁹⁾は、ヒスタミン皮内反応が自律神経機能異常、ことに副交感神経緊張亢進があると考えられるアレルギー性体質者において強いことをみているが、私の実験ではACTH既使用者の大部分が気管支喘息であつたことより、それらのACTH皮内反応とヒスタミン皮内反応との間に正の相関関係が成り立つのは当然と思われる。

次にACTH過敏症患者のP-K反応についてみると、本反応の施行されている報告例の大半では陽性反応が示されている。Feinberg et al.²⁾は彼らの経験したACTHショック症例のP-K反応において、ブタのACTHでは完全な陽性を示したが、他種動物のACTHでは0.1

u/mlの稀釈液で疑陽性を、それ以上の高い稀釈液では陽性反応は認められなかつたと報告し、Hill and Swinburn⁶⁾はACTHでショック死した患者の血清を用いたP-K反応は完全な陽性であつたと報告している。本邦においても、幡野¹⁸⁾はACTHでショックを起した患者でP-K反応陽性であつたといい、小野³⁰⁾はACTH過敏症の3例に、村中³⁶⁾はACTH過敏症の8例に、村中³⁸⁾もACTH過敏症の1例で陽性反応を認め、辻らの例でもP-K反応陽性が示されている。私は0.1 u/mlのACTH溶液を用いてP-K反応を実施し、ACTH投与の既往歴のある症例の $\frac{2}{3}$ に陽性反応を認め、eaginを証明することができた。ACTH未使用者ではすべてP-K反応は陰性であつたが、ACTH既使用者ではアレルギー症状発現の有無による差は明らかでなく、ACTHに過敏反応を示した6例中2例はP-K反応陰性であり、これらの症例では過敏症発現がACTH以外の原因によるものかを明らかにしえなかつた。

ACTHによる試験管内白血球溶解現象に関する成績は、私どもの報告²⁷⁾²⁸⁾以外にはみあたらないようである。私は0.1 u/mlのACTH溶液を用いて白血球溶解現象を観察し、ACTH既使用者はアレルギー症状の有無に関係なくACTH未使用者に比し白血球の減少率および陽性率が高く、明らかな差を認めることができた。同様のことはモルモットにおいてもみられ、白血球溶解現象は、ACTH感作群は全例陽性、無処置群は全例陰性であつた。

ACTHによる感作赤血球凝集反応については、辻ら³⁴⁾が陽性を示したことを報告し、西沢³¹⁾も既往にACTH 450単位を注射した症例の抗体価は512倍であつたと述べている。タンニン酸処理感作赤血球凝集反応を実施した私の症例では、ACTHに過敏症を有するものに明らかな陽性反応を認めることができたが、健常者では血清稀釈倍数の低い部分において陽性ないし疑陽性を認めたにすぎなかつた。モルモットを使用した動物実験においても、ACTH感作群全例に感作赤血球凝集反応の明らかな陽性を認めたのに対し、無処置群では5例中4例に完全な陰性を、1例は血清稀釈倍数の低い部分において疑陽性を認め、臨床成績を裏付けることができた。

ACTHによる摘出腸管収縮反応については辻ら³⁴⁾の報告がある。私の実験では、ACTH感作モルモットの摘出腸管において、 3×10^{-5} ACTHにより 10^{-7} 濃度のacetylcholinの収縮の約1.5倍に相当する収縮反応を

認めることができた。なお摘出腸管に感作抗原ACTHを作用させて収縮反応を起させたものでは、収縮反応より回復後は同一濃度のACTHを作用させても収縮反応は起らなかったが、最初に作用させたACTHよりも濃い濃度のACTHを作用させるとわずかながらも収縮反応が認められた。このことはACTH感作モルモットの腸管にACTHに対する抗体が存在することを意味し、その摘出腸管にACTHを作用させることにより完全とはいえないながらも脱感作されることを示すものと思われる。

総括ならびに結論

最近注目されるに至ったACTH過敏症の発現機序を解明する目的で、ACTH未使用のいわゆる健常者ならびにACTH未使用および既使用の2, 3疾患患者に対して、ACTHの皮内反応、ACTHによるP-K反応、試験管内白血球溶解現象およびタンニン酸処理感作赤血球凝集反応を実施し、またACTH感作モルモットについて、ACTHによる試験管内白血球溶解現象、タンニン酸処理感作赤血球凝集反応および摘出腸管収縮反応を実施し、以下のごとき結果をえた。

1. 皮内反応において0.1 u/mlのACTH 0.02 mlを前腕屈側に皮内注射し、20分後の紅斑径20 mm以上を陽性とする、ACTH未使用者には陽性例なくし、ACTH既使用者の陽性率は51.6%であつた。

ACTH既使用症例中アレルギー症状を示さなかつた症例の皮内反応陽性率は44.4%で、アレルギー症状を示した症例では全例陽性であつた。

2. ACTH既使用例において、ACTH皮内反応とヒスタミン皮内反応との間には有意の正相関が認められた。

3. P-K反応および試験管内白血球溶解現象においては、ACTH未使用の健常者は全例陰性であつたが、ACTH既使用者の陽性率はそれぞれ66.6%および37.5%であつた。またACTH既使用例においてアレルギー症状出現の有無とP-K反応および白血球溶解現象との間には一定の関係はみられなかつた。

タンニン酸処理感作赤血球凝集反応においては、健常者には明らかな陽性反応はみられなかつたが、ACTH既使用のアレルギー症状を示したものではすべて明らかな陽性反応が認められた。

4. ACTHにより感作したモルモットにおいては、試験管内白血球溶解現象は平均減少率—49.7%で、全例

陽性であり、タンニン酸処理感作赤血球凝集反応には明らかな陽性反応が認められた。またACTH感作モルモットの摘出腸管においては、ACTHに対し明らかな収縮反応が認められた。

以上、私はACTHの抗原性を臨床的ならびに実験的に証明し、ACTH過敏症の発現がACTHに由来する抗原抗体反応によるものであることを推定しえた。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師光井教授に深甚な感謝の意を捧げます。また実験に当り、御教示、御協力下さいました大塚講師、鹿内講師、豊島博士、森川博士に心から御礼申し上げます。

本稿の要旨は第14回日本アレルギー学会総会において発表した。

文 献

- 1) Forsham, P.H., Renold, A.E. and Frawley, T.F.: The nature of ACTH resistance, *J. Clin. Endocrinol.*, **11**, 757, 1951.
- 2) Feinberg, S.M., Feinberg, A.R. and Bigg, E.: Allergy to pituitary corticotrophic hormone, *J.A.M.A.*, **147**, 40, 1951.
- 3) Brown, E.M. and Hollander, J.L.: Allergy to ACTH and the use of beef ACTH, *Proc. of the Second Clin. ACTH Conference*, **2**, 391, Blakiston Co., Philadelphia, 1951.
- 4) Stivenson, C.R.: Allergy to ACTH and the use of beef ACTH. *Proc. of the Second Clin. ACTH Conference*, **2**, 394, Blakiston Co., Philadelphia, 1951.
- 5) Wilson, L.A.: Protein shock from intravenous ACTH, *Lancet*, **261**, 478, 1951.
- 6) Hill, B.H. and Swinburn, P.D.: Death from corticotrophin, *Lancet*, **266**, 218, 1954.
- 7) Quarles van Ufford, W.J.: Sudden death during prolonged treatment with ACTH, *Internat. Arch. Allergy*, **3**, 229, 1952.
- 8) Zeligman, I.: Allergic contact dermatitis due to pork corticotropin, *J.A.M.A.*, **149**, 263, 1952.
- 9) Swift, S.: Anaphylactoid reaction from ACTH, Report of a case. *Ann. Allergy*, **12**, 172, 1954.
- 10) Perkof, G.T., Tager, B.V. and Tyler, F.H.: Complications in the management of Cushing's syndrome, including anaphylactic reaction to intravenous adrenocorticotropin after subtotal adrenalectomy, *J. Clin. Endocrinol.*, **15**, 362, 1955.
- 11) Unger, D.L. and Unger, L.: Allergic reactions to ACTH, *Dis. Chest*, **40**, 359, 1961.

- 12) 宗広純吾：脳下垂体前葉ホルモンによるアナフィラキシー，日本医師会雑誌，34，265，1955.
- 13) 畑 正登：ペニシリンアナフィラキシーに関する私見，日本医師会雑誌，35，689，1956.
- 14) 笹原克己，森 彪：ACTHによるアナフィラキシーショックの1例，臨床小児医学，5，559，1957.
- 15) 武井典明，高野佐太夫，斎藤昭三郎：ACTH注射により発生したshock 症例，東京慈恵会医科大学雑誌，73，1223，1958.
- 16) 山田 欽，久田忠男，武井典明，戸嶋しまえ，秦 親憲，清水 進，池田精孝，山崎寿仁：ACTHによるショック症例及びその防止について，日本医事新報，1814，26，1959.
- 17) 山田 欽，久田忠男，戸嶋しまえ，秦 親憲，清水 進，池田精孝，山崎寿仁：Shock の面よりみたACTHについて，日本臨床，17，1116，1959.
- 18) 幡野永由，伊藤久雄，野田 実，梅原千治：ACTHによる副作用，特にACTH shock 症例とACTH皮内反応を中心として，ホルモンと臨床，7，615，1959.
- 19) 長谷川秋彦：メドロール長期投与によるネフローゼ1 治験例（ACTH過敏症併発例），新薬と臨床，8，1113，1959.
- 20) 中条昭三：ACTH製剤により誘発された喘息発作の一例，小児科臨床，13，1000，1960.
- 21) 千葉典男，浜住吉郎，渋谷直次，出村 博：ACTH 点滴静注でショックを起したアジソン病の1例，内科6，178，1960.
- 22) 東条静夫，成田光陽，山口庚児，田口 保，楢垣有徳：ネフローゼ症候群のACTH療法中みられた偶発症について，日本循環器学会雑誌，25，1214，1961.
- 23) 弓田 守：ACTHショックの1例，通信医学，15，271，1963.
- 24) 大塚武司：ACTHデポーによるアレルギー反応の経験，日本医事新報，2047，34，1963.
- 25) 光井庄太郎，大塚 正，鹿内喜佐男，豊島照雄，工藤康之，小川隆司：ACTHのアレルギー反応，日本内科学会雑誌，53，107，1964.
- 26) 光井庄太郎，鹿内喜佐男，奥口哲弘，豊島照雄，工藤康之，佐々木高之輔，見坊隆，斗ヶ沢弥，小川隆司：ACTHのアレルギー反応について（第2報），アレルギー反応を呈した症例，日本内科学会雑誌，53，493，1964.
- 27) 光井庄太郎，鹿内喜佐男，豊島照雄，斗ヶ沢弥，森川修次：ACTHアレルギーに関する研究，第3報，アレルギー，14，260，1965.
- 28) 光井庄太郎，鹿内喜佐男，斗ヶ沢弥：ACTHアレルギーに関する研究，第3報，日本内科学会雑誌，53，1498，1965.
- 29) 三浦 清：日本内科学会雑誌，53，493，1964.
- 30) 小野貞昭，平田文男，田中テル：ACTH過敏症，日本内科学会雑誌，53，234，1964.
- 31) 西沢秀郎，七星正久，浅沼克次，植村泰三，熊谷朗，山村雄一，武田和之：所謂ACTHアレルギーに関する研究，日本内分泌学会雑誌，40，61，1964.
- 32) 西沢秀郎，浅沼克次，森本靖彦，植村泰三，熊谷朗，山村雄一，武田和之：Highly purified ACTH アレルギーに関する研究，日本内分泌学会雑誌，40，364，1964.
- 33) 辻 昇三，藤田嘉一，加藤藤信，酒井 英，日和佐一良，田中直祐，渡辺泰利，井上聖士，中井裕，小林 稔：ACTH過敏症についての観察，アレルギー，13，382，1964.
- 34) 辻 昇三，藤田嘉一，加藤藤信，酒井 英，日和佐一良，渡辺康利，井上聖士，中井 裕，小林 稔：ACTHアレルギーについての観察，アレルギー，14，259，1965.
- 35) 村中正治，可部順三郎，北村芳太郎，奥村 浩，竹田浩洋，菊谷豊彦，西沢一郎，林 盈六，遠山正道，河野 保，茂沢 力：薬物過敏症の統計的観察，アレルギー，13，435，1964.
- 36) 村中正治，竹田浩洋，菊谷豊彦，奥村 浩，西沢一郎，鈴木修二，伊藤幸治，荒木英彦：ACTH製剤負荷のさいの皮内テスト陽転過程の観察，気管支喘息，慢性関節リウマチにおける skin sensitizing antibody 産生能の検討，およびACTH過敏症予防のための一考察，日本内科学会雑誌，54，311，1965.
- 37) 神田栄治，北崎豪敏，秋永秀孝，川野 浩：ACTHショックの2例，臨床と研究，42，927，1965.
- 38) 中村晋：ACTH過敏症の1例，アレルギー，15，239，1966.
- 39) 大塚正：ヒスタミン皮内反応に関する研究，その臨床的応用ならびにモルモットの卵白感作とアナフィラキシーショック時における皮内反応の強さと肺ヒスタミン量との関係，アレルギー，9，901，1960.
- 40) 大塚 正：抽出アレルギーによる試験管内白血球溶解現象に関する研究（予報），岩手医学雑誌，14，33，1962.
- 41) 大沢雄二郎：こんにやく喘息の血清学的研究，第一報，こんにやくまいこに対する流血抗体の試験管内証明について，アレルギー，11，116，1962.
- 42) 進藤宙二：血清反応とその実際，医学書院，東京・大阪，p. 60，1956.
- 43) 熊谷 朗，矢野三郎，浅沼克次，森本靖彦，西沢秀郎：ACTHに関する最近の知見，日本臨床，21，543，1963.
- 44) 川上保雄：ACTH過敏症について，日本医事新報，2007，174，1962.

- 45) Blackley, C.H.: Experimental researches on the cause and nature of catarrhus aestivus, London, 1873.
 - 46) Schloss, O.M.: Case of allergy to common foods, Amer. J. Dis. Child., 3, 241, 1912.
 - 47) Cooke, R.A.: Treatment of hay fever by active immunization, Laryngoscope, 25, 108, 1915.
 - 48) Cooke, R.A. and Van der Veer, A.: Human sensitization, J. Immunol., 1, 201, 1916.
 - 49) 鹿内喜佐男: 気管支喘息患者を中心としたアレルギー皮膚反応について, 岩手医学雑誌, 17, 177, 1965.
-

related with the infection. Eosinophilia was also noticed in 78.8% of 193 cases during the whole period of observation, and it seemed to become remarkable simultaneously with asthmatic attacks.

d) The hypofunction of adrenal cortex was seen in 2 of 12 cases with bronchial asthma, but the number of cases examined was too small to prove the definite tendencies of adrenal function.

e) Serum total protein, A/G ratio and protein fraction were normal in large majority of the subjects with bronchial asthma. Only in one case, remarkable hypo- γ -globulin fraction was noticed, and it seems that the interpretation of such abnormality would be a task to be done in the future.

Study on ACTH Allergy

Mitsuru Togasawa

Third Department of Internal Medicine, Iwate Medical University School of Medicine,
(Director: Prof. S. Mitsui)

For the purpose of investigating the antigenicity of ACTH, the skin test, Prausnitz-Kustner reaction, the leukocytolysis in vitro and the sensitized hemagglutination test with ACTH were performed in the healthy persons without ACTH administration and the patients with or without ACTH administration in their past. The leukocytolysis in vitro, the sensitized hemagglutination test and Schultz-Dale reaction with ACTH were performed in the guinea pigs sensitized with ACTH. The results obtained were as follows:

1) In the skin test, the rate of positive reaction defined with more than 20 mm in the diameter of erythema appeared 20 minutes after intradermal injection of 0.02 ml of ACTH solution containing 0.1 unit per milliliter was 51.6% in the patients administered ACTH in their past, while positive reaction was not found in healthy persons and the patients in both of the case given no ACTH

Among the patients administered ACTH in their past, the rate of positive reaction in the skin test with ACTH solution was 44.4% in those without the experience of allergic phenomenon related to ACTH, while all those, who had had an allergic reaction against ACTH, showed positive reaction in this test.

2) In the patients administered ACTH in their past, a significant correlation was observed between the reactions in ACTH skin test and histamine skin test.

3) Prausnitz-Küstner reaction and the leukocytolysis in vitro revealed negative in healthy persons and positive in 66.6% and 37.5% respectively of the patients administered ACTH in their past. No definite relationship was found between Prausnitz-Küstner reaction and the leukocytolysis in vitro in the patient with or without allergic reaction against ACTH.

No definite positive reaction in healthy persons was shown in the sensitized hemagglutination test, but it was apparently positive in the patients who had had an allergic reaction against ACTH.

4) In the guinea pigs sensitized with ACTH, the leukocytolysis in vitro showed a positive reaction in all cases with 49.7% of mean decreasing rate, and the sensitized hemagglutination test as well as Schultz-Dale reaction gave a clear-cut positive reaction.

From the results mentioned above, it was considered that ACTH had an antigenicity and hypersensitivity to ACTH was caused by the antigen-antibody reaction due to ACTH.