

ペニシリン

帝京大学医学部薬理学 中木敏夫

ペニシリンはご存知のとおり人類が初めて手にした抗生物質です。1928年、フレミングが細菌増殖の栄養要求性を研究中に青カビがブドウ球菌の発育を阻害することを偶然発見しました。ロンドンにある大英博物館に発見当時の実験ノートを見ることができます。ノートの横には青カビと少しのブドウ球菌が生えたシャーレ（本物でしょうか）が展示されています。フレミングは趣味として絵を描いており、しかも絵の具は市販品は使わず天然の素材を出来るだけ使いました。特に、研究材料であった細菌のコロニーで珍しい色が見つかるので保存しておき、それを増やして絵の具として使いました。さて、フレミングはいつものとおりブドウ球菌の発育条件を調べるためにいろいろな種類の培地を作り、ブドウ球菌のコロニー数を数える実験をしていた時、あるシャーレに青カビが混入したことに気がつきました。これではデータにならず実験としては失敗でした。しかし、フレミングはその青カビの色がとても珍しい色に思えたので、絵の具として使用するために保存しました。しばらく経ってからそのシャーレを取り出してみますと、果たして青カビが増えていました。凡庸な化学者であったならこれで話は終わってしましました。フレミングはそのシャーレを見て面白いことに気がつきました。青カビの増殖に伴って、それまで生えていたブドウ球菌のコロニーが減っていたのです。もしかしたらブドウ球菌を殺す何かは青カビから出されていて、それによってブドウ球菌が死んだのではないかと、という画期的なアイデアが浮かびました。その後、青カビが産生する物質を抽出しようとしたのですが、分析にかけられるだけの大量の青カビを培養することが難しく成功しませんでした。これに成功したのはそれよりもずっと後のことで、フローリーやチェーンという研究者でした。フローリーらはこの成果を携えてフレミングを訪れ、成功の喜びを分かち合ったということです。その場面を想像すると涙が出ます。この物質こそがペニシリン G なのです。ペニシリン G は医学の発見の中でも最大級で、1945年のノーベル医学生理学賞は彼らの頭上に輝きました。

ペニシリン G の困った有害作用の一つにアレルギー反応があります。ペニシリンは分子量が小さく、それ自身では抗原性がありません。しかし、ペニシリンが他の蛋白質に共有結合すると抗原性を持つようになります。ペニシリン G を代表とするラクタム系抗生物質はすべてこの機序によりアレルギー反応が出現しやすくなっています。ペニシリンを一度投与されたことがある人は、2回目に投与されたときに大量の抗体が産生

し、重篤な例ではアナフィラキシーショック（顔面蒼白，血圧低下，呼吸困難など）に陥ることもあるので，患者の薬物アレルギーについての既往歴を確かめることは極めて重要です．ペニシリンの投与を止めれば抗体は血中から消失してゆきます．一般には免疫グロブリンの血中半減期は 2-3 週間です．しかし，患者の中にはペニシリンやラクタム系抗生物質を止めてから長い時間が経つにも関わらず，血中に抗体を証明できることがあります．さらに驚いたことに，ペニシリンを一度も投与されることがない健康人の血中にも抗ペニシリン抗体を証明することが稀ではありません．これはなぜでしょうか．抗体を証明できる事実から，抗原に現在でも暴露している可能性が考えられます．一つは室内の埃などに混在する青カビを吸入している可能性が挙げられます．また，家畜は抗生物質を投与されながら飼育されており，その肉を食することに伴って体内に入る経路も考えられます．ペニシリン G は胃酸で分解されますから，これが主な経路となっているかどうかは疑問のあるところです．

しかし，ペニシリン以外の抗生物質に対する抗体の存在は経口摂取の経路が多いでしょう．世界中で使用される抗生物質の量は，家畜への投与総量の方が人体への投与総量よりも 10 倍くらい多くなっています．従って，このような環境では生まれて初めて投与される抗生物質であっても，強いアレルギー反応を起こす可能性もあります．薬歴，既往歴から薬物アレルギーを起こす可能性を完全には否定できないところに薬物アレルギーの難しさがあります．