

[総説]

局所麻酔薬アレルギー

新家 昇

東日本学園大学歯学部歯科麻酔学教室

(主任：新家 昇 教授)

Allergy to Local Anesthetics

Nobolu SHINYA

Dental Anesthesiology, School of Dentistry,
HIGASHI-NIPPON-GAKUEN-UNIVERSITY

(Chief : Prof. Nobolu SHINYA)

Abstract

Abnormal reactions often occur under local anesthesia during dental treatment, and occasionally there are allergic reactions to local anesthetics or to its additives. This paper presents definitions, mechanism and symptoms of such allergy and a safe approach to more serious manifestations.

Allergic reactions are usually caused by defects in the immune system, and the immunoserumic examination of anaphylactic allergy and the RAST method for allergy to local anesthetics or its additives are considered.

Key words : Allergy, local anesthetics

はじめに

歯科治療中に起る患者の全身異常は局所麻酔注射時に多く発生している。これは“注射は痛いであろう”という精神的なストレスや注射の痛みによって起る神経性ショック、疼痛性ショックと言われるものや、それら注射に伴うスト

レスでもともと患者が持っていた疾患を増悪させる場合などがある。また、局所麻酔薬やその中に添加されている薬剤による過敏症や中毒などもその発生原因の一つである。

これら局所麻酔薬にもとずいた副作用については1884年 Hall がコカインを歯科治療に用いて以来問題にされ、数々の研究報告がなされて来

ているが、一向に解明されていないのが局所麻酔薬とその添加物によるアレルギーである。特に数十年前によくプロカインショックという言葉が広く用いられていた頃には局所麻酔薬中毒や神経性ショックで死亡したものについても局所麻酔薬によるアナフィラキシーショック死として取り扱われたものが多かったのであろう。しかし、現実に局所麻酔薬によるアレルギー反応の報告が最近でもなされている現状をふまえ^{13,16,24)} 一日も早くそのメカニズムが解明され、その予防対策が望まれる。そこで本稿では薬剤アレルギーに関する全般的な考察を行った上で、局所麻酔薬アレルギーの発生機序および数年来、我教室で行ってきた血清免疫学的検査法に関する研究成果などを加え、考察を試みたので報告する。

(1) 薬物アレルギーとは

1906年、Clemens Freiherr von Pirquet が発表した論文で“*Allergie*”という言葉を用いたのがアレルギーの語源で、ギリシャ語の *allos* (other ; 本来のものとは異なった) と *ergon* (work ; 作用, 反応) すなわち、生体が本来持っていた反応とは異なった反応を示す現象を *allergy* と呼んだ。その後、免疫化学、免疫病理、生物学などの進歩にともない現在ではアレルギーとは生体が既往において異物に接触し、(抗原・アレルギー)、感作された状態で、再度同一物質や類似物質の侵入をうけることによって起きた抗原抗体反応の結果もたらされる病的過程をいう。そこで薬物アレルギーとは医療に用いられる薬剤を抗原とした抗原抗体反応が人体に障害的に働くために生ずる疾患ということが出来る。

(2) 薬物アレルギーの発生機序

従来、高分子の薬剤だけが抗原性があると考えられていたが近年になり、ペニシリンのような低分子の薬剤であってもハプテンとして蛋白と結合すると抗原性を獲得することが知られる

ようになった。すなわち、分子量20,000以上の多糖類やポリペプチドではそれ自体で抗原となる能力を持ち、治療用のウマ血清、トキソイドやチトクロームなどがそれで、これに対し、抗生物質のような低分子薬剤ではそのままの形で抗原性はもたないが、ハプテンに抗原性を与える蛋白質すなわちキャリアプロテインと複合体を作ることにより完全抗体化する。一方これら低分子薬剤がハプテンとして蛋白と結合することによって生じた抗原により生体内に抗体を産生する。即ち、抗体は抗原刺激によって生体内に生産された γ -グロブリンに属する蛋白によりある種の薬剤によって生じた抗原と特異的に結合や反応を来し、生体にアレルギーを導入する。そして再度同一薬剤が生体に侵入するとその薬剤による抗原決定群と特異的に結合する結合座 (combining sites) を持った抗体とによりアレルギー症状を来すのであり、そのことを免疫記憶された免疫グロブリンの生産を継続することによって長時間その生体はその抗体を産生し続けることになる。これらの免疫グロブリンにはその物理的・化学的特性の違いにより IgG, IgA, IgM, IgD, IgE の5種類に分類されている。これらを総称して体液抗体という。

一方、免疫機能にはもう一つ細胞抗体がある。これはリンパ球としてTリンパ球 (胸腺由来のリンパ球) とBリンパ球 (骨髄由来のリンパ球)、そしてマクロファージの3種類のものが関与している。生体に入った抗原が局所リンパ節中のマクロファージに取り込まれ、そこから抗原情報がB細胞とT細胞に伝達され、T細胞は抗原と特異的に反応する感作リンパ球に分化し、B

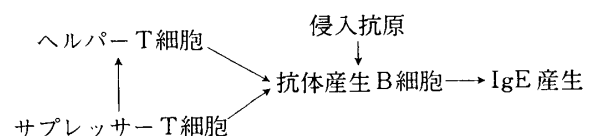


図1 ヘルパーT細胞とサプレッサーT細胞との関係

細胞は分化して形質細胞になり特異的な血清抗体を産生する(図1)。

一方、B細胞では抗体の産生を促進させるような働きをするヘルパーT細胞と抗体産生に対して抑制的な作用のあるサプレッサーT細胞により抗体の産生がコントロールされている。

従って、ある疾患ではサプレッサーT細胞の機能の亢進や低下、あるいはヘルパーT細胞の機能の亢進や低下によりこれらの細胞間で微妙にコントロールされている!

(3) アレルギー反応の型

アレルギーの型には過去においては即時型と遅発型とに分けられていたが、1964年 Coombs

と Gell によって I 型から IV 型に分類され、最近ではこれに V 型のものも加えるものもある。(表 1) I 型から III 型が即時型のものにあたり、特異的血清抗体すなわち体液性免疫によるもので、IV 型は遅延型のもので特異的リンパ球すなわち細胞性リンパ球により生ずるものですすでに前記した通りである。

I 型アレルギー反応のアナフィラキシー型は免疫グロブリン中の IgE と関係があることから IgE dependent reaction といわれているが、最近では IgG の subclass の一つである IgG₄ もかなり関与するといわれてきた²⁾。これらの抗体を産生しやすい素因をアトピー性素因という。

表 1 アレルギー反応の型

型		主な疾患	補体の関与	発症時間
I 型	アナフィラキシー型 (IgE dependent)	即時 アナフィラキシー ショック ぜん息 鼻炎 じんましん	-	数秒~数分
II 型	細胞障害型 (Tissue specific Cytotoxic Cytolytic)	時 溶血性貧血 再生不良性貧血 血漿板減少症	+	-
III 型	免疫複合型 (Arthus reaction Immune complex)	型 血清病 全身性エリテマ トーチス 膜性糸球体腎炎	+	6時間~ 8時間
IV 型	細胞性免疫型 (Delayed type Cell-complex)	遅延型 接触性皮膚炎 甲状腺炎	-	48時間

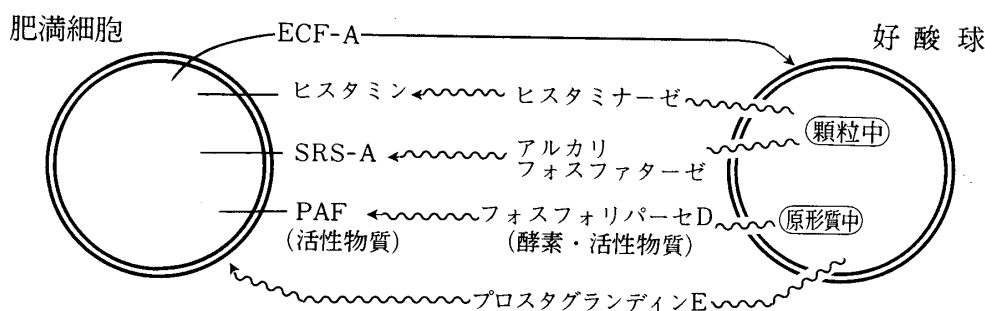


図 2

IgE, IgG₄ 抗体は組織に固着し易い性質があり、肥満細胞や好塩基球⁴⁾ 細胞の細胞膜の表面に固着する。そこに再び抗原が侵入すると抗原抗体反応がそれら細胞の表面でおこり、その結果細胞内の顆粒が破壊され、その中に含まれていた化学伝達物質が遊離する^{3,4)} (図2) この中にはヒスタミン, SRS-A (slow reactive substance in anaphylaxis), ECF^{5,6,7)} (eosinophile chemotactic factor), PAF (platelets activating factor), NEF (new trophile chemotactic factor) などが遊離する。また一方において遊離されたヒスタミンに対して肥満細胞や好塩基球にはレセプターがあり、その刺激が細胞中の cyclic AMP を増加し、ヒスタミン遊離を抑制する働きもあることが知られている。これらの化学伝達物質の遊離により血管の透過性の亢進, 平滑筋の収縮, 腺分泌の亢進, 好酸球の増加など⁵⁾ の反応が起き I 型アレルギー反応が起きる。I 型に属するものの中には気管支喘息, アレルギー性鼻炎, アナフィラキシーショック, 薬物アレルギーなどがあり, これら IgE に関与するアレルギー反応においては個人差がある。それは IgE 抗体産生の多少, IgE 抗体の好塩基球や肥満細胞の細胞表面への固着性の差なども関係するとともに, 抗原抗体反応に引き続く細胞内の酵素や化学伝達物質の量や質の差なども関係しているものと思われる。

II 型アレルギー反応は Cytotoxic または cytolytic なアレルギー反応ともいわれ, 細胞膜やハプテンの結合した細胞膜を抗原として抗体が産生され, 抗原抗体反応と補体の働きも関与して細胞の障害や溶解を来たすもので, 溶血性貧血

やアレルギー性甲状腺炎などをいう。

III 型アレルギー反応はアルサス型の反応や血清病にみられるもので, 免疫複合体が関与し, 血管障害や組織障害を生ずる。疾患としては SLE, 慢性糸球体腎炎, 薬剤による溶血性貧血などがあげられる。

IV 型アレルギー反応は前記した細胞性抗体が反応に関与し, 接触性皮膚炎や感染アレルギーの代表であるツベルクリン反応などがそれである。

(4) 局所麻酔薬アレルギーの原因物質

局所麻酔薬に基づくアレルギーは局所麻酔薬やその中に添加されている物質とそれらの代謝産物がハプテンと結合することにより抗原性を発揮するといわれているが, 局所麻酔薬の体内における分解や代謝系路, 蛋白結合, 蛋白との結合による抗原性などについては複雑であり, 不明の所も多く残されている。

局所麻酔薬によるアレルギー反応は実際には非常に少なく, 局所麻酔薬によるアナフィラキシーショック死のほとんどのものは局所麻酔薬中毒や神経性ショックによるものであろう。しかし, 現実問題として明らかな臨床症状のもとに局所麻酔薬アレルギーと診断される場合も少なくなく, 局所麻酔薬の改良, あるいは局所麻酔薬アレルギーの予防, 診断方法の解明が急がれている。

アレルギーの原因となる局所麻酔薬ではエステル型のものが多く報告されているが, これは血中でプソイドコリンエステラーゼにより比較的早い時期に分解され, その代謝産物がハプテンとして蛋白と結合するためであるといわれている。一方, プロカインのようにベンゼン環の

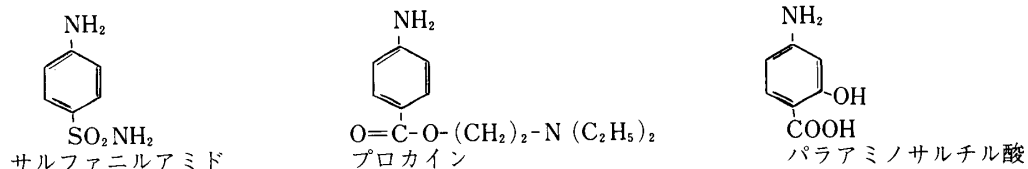


図3 プロカインと交互反応を来たす物質

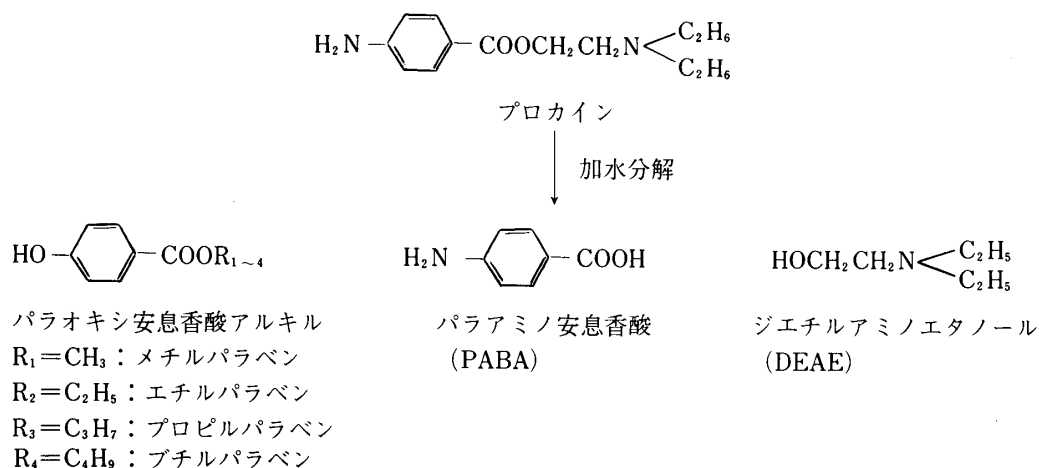


図4 プロカインの分解産物

パラの位置にアミノ基 (NH₂) を持った薬剤、例えばサルファ剤、鎮痛剤、化粧品のP-フェニールエディアミンなどでは交互反応を呈することも知られていることからベンゼン環にハロゲン (Cl, Br, I) のついたものも同様に考えても良いはずである (図3)。また、プロカインは血中でプソイドコリンエステラーゼにより加水分解され、パラアミノ安息香酸 (PABA) とジエチルアミノエタノール (DEAE) となるが¹¹⁾ これらの物質がアミド型局所麻酔薬であるリドカインに防腐剤として添加されているメチルパラベンがパラアミノ安息香酸と類似した構造式のためこれも交互反応を来すといわれている^{9,10)} (図4) 従って歯科用リドカインによりアレルギー反応の症状を呈しても実はメチルパラベンによる可能性もある^{12,13)}

また、歯科用リドカインの添加物には pH 調節のためのピロ亜硫酸ナトリウムが添加されているが、これは多くの食品に添加されているためこれによるアレルギー反応出現の可能性もある (表2)。

(5) 局所麻酔薬アレルギーの症状

局所麻酔薬によるアレルギー反応には I 型と IV 型のものである。I 型アレルギーのアナフィラキシー反応では抗原と接触後数分から30分以内に発症し、死亡は1時間以内の場合が多い。

表2 歯科用リドカインの成分

塩酸リドカイン	パラオキシ安息香酸メチル
エピネフリン	ピロ亜硫酸ナトリウム
塩 酸	水酸化ナトリウム
塩化ナトリウム	注射用蒸留水

そして抗原接触から症状発症までの経過時間が短いものほど重篤な症状を呈する。症状はアレルギー性鼻炎、気管支喘息、血管神経性浮腫、蕁麻疹様発疹を主症状とし、IgE 抗体 (レアギン抗体) が認められる。

初期症状は蕁麻疹様発疹、眼瞼、口唇、声門、気管支の血管性浮腫、アレルギー性鼻炎様反応が起り、次いで平滑筋痙攣にともなう嘔気、失禁、放屁、胸部の圧迫感、胸痛、喘息様発作を来し、喉頭浮腫による気道閉塞を来す。さらに顔面蒼白、頻脈、不整脈などを来し、意識消失、心停止となる。

IV 型アレルギー反応では、抗原と接触後30分から数時間以上経過して発症してくるのが普通で、その症状には個人差もあるが、頸部から前胸部にわたっての紅斑や蕁麻疹様発疹、発熱、関節痛、リンパ節腫脹、陰部の潰瘍にともなう搔痒感などがあり、血中に抗体を認めない。

(6) アレルギー症状に対する処置方法

I 型のアナフィラキシーショックでは初期症状を認めたら出来るだけ早期に処置を行う。ま

ず体位を水平位とし、一次救命処置即ち気道の確保など呼吸管理、循環管理を行いながら静脈路を確保し、各種モニターリングを行い次の様な薬物療法を行う²³⁾

①**抗ヒスタミン薬を投与する** 初期症状時に投与することにより気管支や腸管における組織ヒスタミンレセプターに対し拮抗し、症状の悪化、再発を防止する。しかし重症時にはあまり効果がなく腺分泌の抑制効果のみを期待するものである。ジフェンヒドラミン (10～20 mg) が使用される。

②**エピネフリン投与** 乳酸加リンゲル液 (1000 ml) を急速点滴し、1000倍エピネフリン 0.3 ml (0.3 mg) を静注、エフェドリン 50 mg を筋注する。この際のエピネフリンの使用は交感神経系を刺激すると同時にアデニルサイクラゼの活性を高め組織における cAMP 含量を増加するためアナフィラキシー時に発生する化学伝達物質の遊離を抑制し、気管平滑筋を弛緩する作用がある。また、喘息様発作のある場合には気管支拡張の目的でアミノフィリン 250 mg を15分かけて静注する。

③**ステロイド投与** ハイドロコチゾン 0.5～1.0 g を時間をかけて静注する。急速に大量に投与すると著明な血圧降下を来す。

ステロイドホルモン剤の抗ショック作用としては表3が挙げられるが速効性ではない。

Ⅳ型アレルギーの場合、抗ヒスタミン薬が効果があり、また治癒が遅れた場合にはステロイドホルモンの投与も有効である。

以上の薬物療法の他に、血圧を測定しつつ収縮期血圧が60 mm Hg 以上になるよう500 ml ブドウ糖液中にノルエピネフリン 0.2 mg を入れたものを点滴速度を調節しながら投与する。また、導尿を行い尿量が1時間30 ml 以下の場合には利尿剤を用いる。

(7) 局所麻酔薬アレルギーの予防法と診断法

予防法：正確な既往歴を取ることが予防法の

表3 副腎皮質ホルモン薬の抗ショック作用

- (1) 循環動態に対する作用
 - a) 末梢血管収縮を防ぐ
血管平滑筋に直接作用、 α 受容体遮断
 - b) カテコールアミンの昇圧作用を増強する
 - c) 心筋収縮力を増強する
- (2) 代謝に及ぼす影響
 - a) 乳酸の蓄積を防ぐ
 - b) ヒスタミンの遊離を防ぐ
 - c) 酸化過程への酵素の導入
 - d) 抗毒素作用
 - e) ライソゾームの崩壊防御作用

第一である。患者は常に異常を来した際の状況を自己流に訴えるためアレルギー反応の主症状をつかめない場合があり、どのような際にどのような症状が繰り返したかということを得るまで確かめ、その患者が接してきた抗原性物質 (局所麻酔薬か否か) の種類を予測することが大切なポイントとなる。

アレルギーの感作が成立し、アレルギー症状が出たとしてもそこには個人差があるし、アトピー体質のようにレアギン型の体液抗体を作りやすい人もいれば自己免疫疾患の人もいる訳で、一概にアレルギー体質だと言ってもそれにより必ず薬剤アレルギーを来すものでもない。というのも大多数のアレルギー疾患は体質よりもむしろ抗原性物質が感作成立に好適な条件で侵入しやすいことを意味するからである。しかし、一般にはアトピー体質の人では正常人と比較し数倍抗体を産生しやすいともいわれ¹⁴⁾ アレルギー性鼻炎 (枯草菌)、アトピー性喘息、アトピー性皮膚炎などの疾患患者では注意が必要である。

局所麻酔薬アレルギーの既往患者、あるいは疑わしい患者にあっては種々検査を行い疑いが完全に否定されるまで安易に局所麻酔下での治療は慎むべきである²⁵⁾

また、局所麻酔薬アレルギーが明らかな患者に対し塩酸ジフェンヒドラミンや塩酸プロメタジンで局所麻酔を行う方法もある^{14,15,16)}

診断方法：局所麻酔薬アレルギーに関する免疫血清学的検査法は現時点ではまだ確立されておらずこのことについては次項で述べることにする。臨床上容易に実施されている皮膚反応検査については単刺法，乱刺法，皮内法などがあり，鼻粘膜で反応を判定する鼻腔内滴下法というのものもある。

単刺法や乱刺法は使用しようとする局所麻酔薬と対照とする生理的食塩水を各1滴ずつ患者の前腕屈側面に5cm以上離して滴下する。その溶液内に注射針で1～10回程度わずかに血がにじむ程度に針を刺し，1～2分後に溶液を吸い取る。15分後，生理食塩水の方より明らかに膨疹を認めた場合陽性とする。(7mm以上偽陽性，10mm以上陽性)次に述べる皮内法より50倍安全といわれるが，陽性率は50%と低い。

皮内法は使用する局所麻酔薬0.1%0.05mlを患者前腕屈側面にツベルクリン用注射器で皮内に注射する。(検査する薬剤が多い場合は5cm以上離す)対照として生理的食塩水を同様に注射する。リドカインの場合には歯科用のものでは添加物が入っているから医療用の不整脈治療薬用のリドカインを用いる。判定基準は表4の通りである。陽性率は60～70%である。

このような皮内反応検査には種々の問題点がある。第一に局所麻酔薬の分子量は5000以下の低分子であるから局所麻酔薬やその代謝産物がハプテンとして蛋白と結合して抗原性を獲得するのであり，皮内反応のように低濃度でしかも極少量を生体内に注入し，その代謝産物が蛋白と結合し反応することを期待することはなは

だ疑問が残る。第二に生体皮膚に針を穿刺することにより局所にヒスタミンを遊離させ判定を困難にすること¹⁰⁾第三に局所麻酔薬そのものが組織に障害を与え判定が困難であること，さらには皮内反応試験を行ってショック死した症例もあることなどである^{17,18,19)}

以上のことから皮内反応試験には疑問が残るものの現状では他に方法がないことなどから行われる場合が多い^{21,22)}しかし，最近になり各研究機関で局所麻酔薬アレルギーに関する研究がすこしずつ行われるようになった。

(8) 局所麻酔薬アレルギー検査法の今後

I型アレルギー反応は体液性免疫により生じ，IV型アレルギー反応は細胞性免疫により生じるが，現在行われている免疫血清学的検査法もこの両免疫が基本となっている。

体液性免疫の主役を演ずるのが免疫グロブリンでありIgG, IgA, IgM, IgD, IgEの5種類がある。さらにIgGにはサブクラス(subclass)があり，それぞれの固有の抗原構造によりIgG₁₋₄に分けられる。I型アナフィラキシー反応ではIgEとIgG₄とが関係している²⁾IgEはレアギンのキャリアーとして発見され血液中の好塩基球や組織中の肥満細胞に固着し，抗原と接触するとそれらの細胞が脱顆粒を起し化学伝達物質を遊離し，気管支収縮，血管透過性の亢進など重要な役割を持っている。免疫グロブリンの血清中濃度の測定法はいろいろあるがIgEはIgGの1/40000程度の濃度しかないのでRIST法(Radioimmunosorbent technique)やradioactive single radial immunodiffusionなどの方法が広く用いられ，I型アナフィラキシー反応の経過追跡などに役立っている。しかし，このIgEは免疫グロブリンとしてのIgE総量であって抗体活性を測定しているものではない。そこで局所麻酔薬やその添加物によるI型アナフィラキシー反応と断定するためにはそれに特異的なIgE抗体を測定する必要がある。そこで

表4 皮内テストの判定基準

	膨疹	発赤
陰性(-)	0～5mm	0～9mm
疑陽性(±)	6～8mm	10～19mm
陽性(+)	9～15mm	20～40mm
強陽性(++)	15mm以上	40mm以上

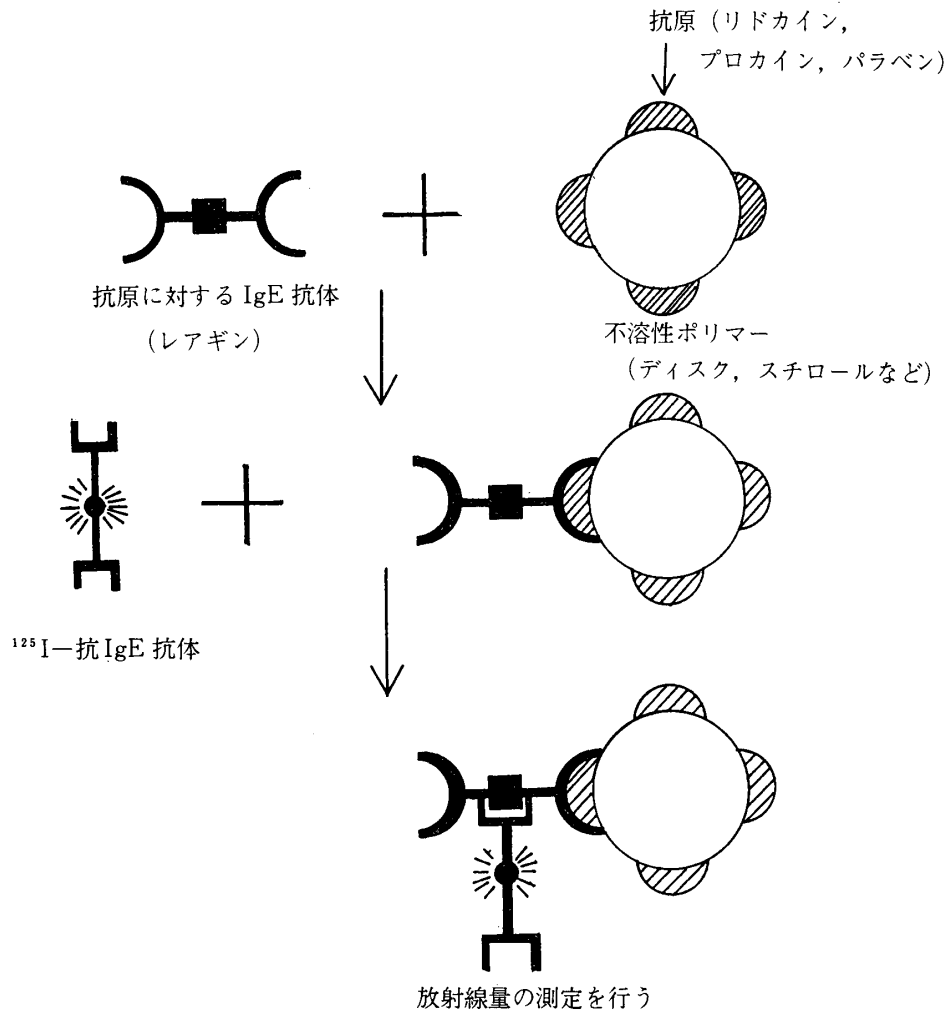


図5 RAST法の原理

Wide²⁰⁾らによって特異的 IgE 抗体測定のために RAST 法 (Radioallergosorbent test) が開発された。RAST 法の原理は活性化したディスクやスチロールに抗原蛋白を吸着させておくとその抗原に特異的な IgE 抗体があればそれに吸着する。次いで放射性同位元素で標識した抗 IgE 抗体を加えると抗原-IgE-抗 IgE 抗体のブリッジングが出来、洗浄後ディスクまたはスチロールの放射線量を測定することにより抗原に特異的な IgE 抗体が証明できる (図5)。しかし、ディスクやスチロールには理論上アミノ基をもったポリペプチドや蛋白質しか結合しないので局所麻酔薬やその添加物は抗原としては使用できず局所麻酔薬に対する RAST 法は

確立されていない。そこで我が教室では昭和59年より教室テーマとしてこの研究に取り組み、現在まで若干の知見を得たので紹介する。

我々が行った実験は臭化シアンで活性化したディスクとスチロールボールにリドカイン、プロカインおよびメチルパラベンがどの程度吸着するか否かを調べてみた。その結果リドカインは吸着せず次にプロカインで最も強く吸着したのがメチルパラベンでありディスクを用いた方がスチロールボールより高い値が得られた。

(表5)。

またプロカインとメチルパラベンの抗原濃度を変化させたときの希釈曲線 (図6) をみるとメチルパラベンプロカインより吸着度が高く

表5 スチロールボールの洗浄による影響(d. p. m)
(抗原のみの吸着)

	¹⁴ C-リドカイン	³ H-プロカイン	³ H-メチルパラベン
加えた濃度	34,582	353,495	312,023
第1回洗浄液	1,256	4,896	4,262
第2回洗浄液	226	303	213
第3回洗浄液	45	89	103
ボール濃度	103	2,319	23,359

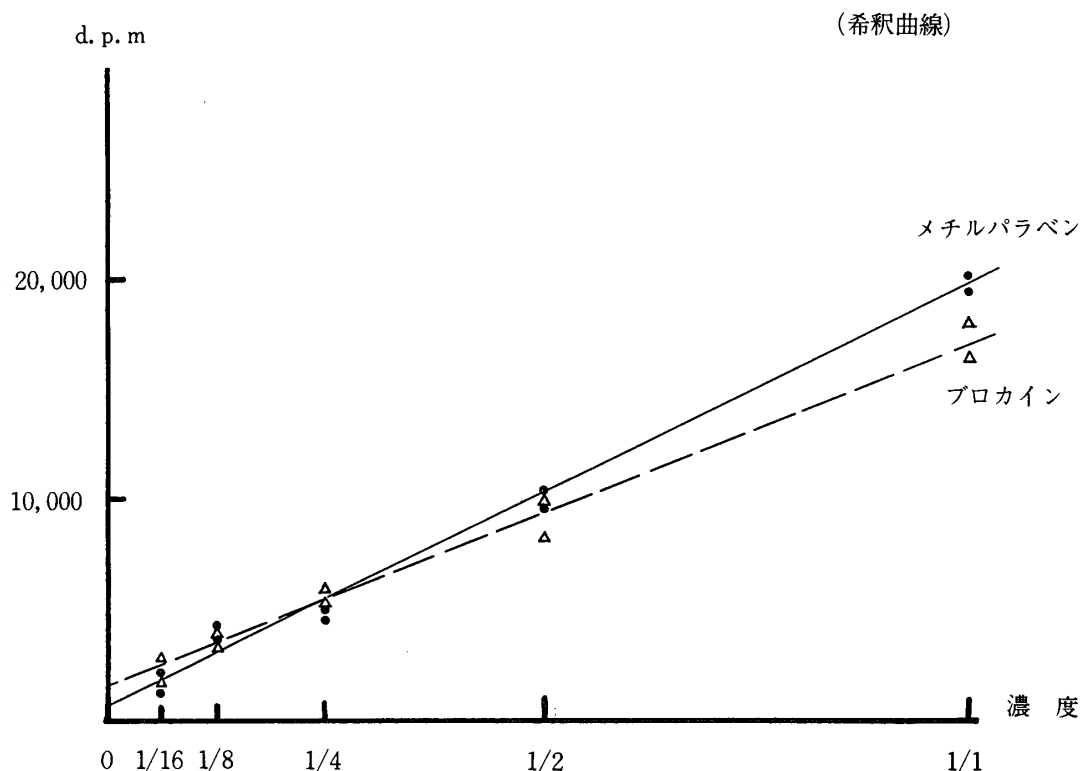


図6 ³H-プロカインおよび³H-メチルパラベンのスチールボールに対する吸着(希釈曲線)

いずれも濃度が高くなるに従って用量依存性に吸着度が高くなった。また局所麻酔薬に対する皮内反応陰性の被験者血清を用い RAST 法を行った結果と皮内反応陽性であった患者の RAST 値と比較したが両者の差異はなかった。そこで、我々はリドカイン、プロカイン、メチルパラベンの抗原性を変えずに蛋白と結合させ、それを抗原として使用できないか検討した。その結果リドカイン、プロカイン、メチルパラベンの各々にカルボキシル基を導入しカルボン酸誘導体を合成し、蛋白質と結合し易い構造として実験を試みた(図7)。蛋白を結合したリド

カイン、プロカイン、メチルパラベンを抗原としてディスクに固定させ、RAST 法で検査し放射線量を測定した結果、正常ヒト血清の平均値はほぼ一定で平均値±2 S. D. をもって局所麻酔薬アレルギーをもたない正常人の RAST 値とすることができた(表6)。

また、今後我々は IgG, IgM, IgA, IgD などについても研究を続けていくつもりである。

稿を終るにあたり局所麻酔薬の RAST 法の確立にご協力いただいた本学薬学部薬品製造学教室 町田 實教授ならびに小田和明助手に衷心より感謝の意を表します。

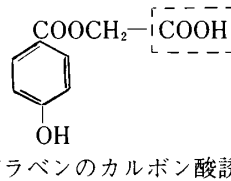
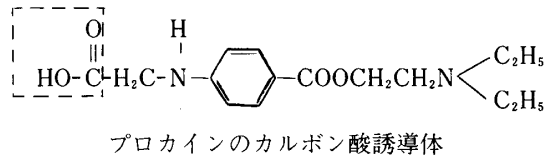
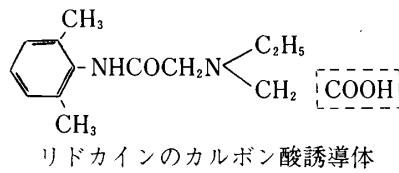


図7 リドカイン, プロカイン, メチルパラベンのカルボン酸誘導体

表6 正常人のRAST値(平均値±2SD)

	平均値	S. D.	RAST値(d. p. m)
リドカイン	1,653	254	944~2,716 N=39
プロカイン	2,750	264	2,223~3,277 N=39
メチルパラベン	2,805	336	2,072~3,536 N=39

文 献

- 宮本昭正, 他: アレルギー性疾患, 永井書店, 6-35, 1980.
- Pepys, J.: Antigens and hypersensitivity pneumonitis, *J. Allergy & Clin. Immunol.* 61; 201, 1978.
- Paterson, N. A. M., Wasserman, S. I., Said, J. W. and Austin, K. F.: Release of chemical mediators from partially human lung mast cells, *J. Immunol.*, 117; 1356-1362, 1976.
- Lewis, R. A., Goetzl, e. j., Wassermann, S. I., Volone, F. H., Rubin, R. H., Austen, K. F.: The release of four mediators of immediate hypersensitivity from human leukenic basophils, *J. Immunol.*, 114; 87-92, 1975.
- Ishizaka, T., DeBernardo, R., Tomioka, H., Lichtenstein, L. M. & Ishizaka, K.: Identification of basophil granulocytes as a site of allergic histamine release, *J. Immunol.*, 108; 1000, 1972.
- Ishizaka, T., Tomioka, H. & Ishizaka, K.: Degranulation of human basophil leucocytes by anti- γ E antibody, *J. Immunol.* 106; 705, 1971.
- Ishizaka, T., Ishizaka, K. & Tomioka, H.: Release of histamine and slow reacting substance of anaphylaxis (SAS-A) by IgE-anti IgE reaction monkey mast cell, *J. Immunol.* 108; 513, 1972.
- Turnbull, L. W., Evans, D. P. and Kay, A. B.: Human eosinophile, acidic tetrapeptides (ECF-A) and histamine. Interactions in vitro and in vivo, *Immunology*, 32; 57-63, 1977.
- Aldrete, J. A. and Johnson, D. A.: Allergy to local anesthetics, *JAMA*, 207(2); 356-357, 1969.
- Aldrete, J. A. and Johnson, D. A.: Evaluation of intracutaneous testing for investigation of allergy to local anesthetic agent, *Anesth. Analg.*, 49(1); 173-181, 1970.
- Evers, H. and Haegerstam, G. (上田 裕, 新家 昇, 東理十三雄監訳): 神経伝導の遮断(図説歯科局所麻

- 酔), 第1版, 南江堂, 東京, 47-59, 1983.
12. Schamberg, I. L. : Allergic contact dermatitis to methyl and propyl paraben, *Arch. Derm.*, 95(June) ; 626-628, 1967.
 13. 長野紀也, 浜田幸人, 他 : キシロカインに添加された防腐剤メチルパラベンによるアレルギーの一症例, *日歯麻誌*, 12(2); 247-281, 1984.
 14. Miller, F. H. : History of drug sensitivity in atopic persons, *J. Allergy*. 40 ; 46, 1967.
 15. Smith, J. R. : Diphenhydramine hydrochloride used as a local anesthetic for tooth removal. Report of case, *J. Oral Surg.*, 19(5); 418-419, 1961.
 16. 早雲講二, 中條信義, 他 : 高IgE血症患者の抜歯経験, *日歯麻誌*, 11(2); 174-178, 1983.
 17. Holti, G. and Hood, F. J. C. : An anaphylactoid reaction to lignocaine, *Dent. Practit.*, 15(8); 294-296, 1965.
 18. Mulvey, P. M. : Allergy to local anesthetics, *Med. J. Aust.*, 1(8); 386, 1980.
 19. Brown, D. T., Beamish, D. T., et al. : Allergic reaction to an amid local anesthetic, *Br. J. Anaesth.*, 53(4), 435-437, 1981.
 20. Wide, L., Bennich, H. & Johansson, S. G. O. : Diagnosis of allergy by an in vitro test for allergen antibodies, *Lancet* ii ; 1105, 1967.
 21. 大沢昭義 : 局所麻酔剤の皮内テストその1ー, *日歯麻誌*, 12(3); 559-562, 1984.
 22. 大沢昭義 : 局所麻酔剤の皮内テストその2ー, *日歯麻誌*, 12(4); 696-699, 1984.
 23. 新家 昇 : 緊急処置用の薬剤, その種類と取り扱い上の注意事項, *国際歯科ジャーナル*, 6(1); 35-47, 1977.
 24. 新家 昇 : 局所麻酔薬とアナフィラキシーショックー偶発事故防止のためにー, *デンタルダイヤモンド*, 6(4); 58-60, 1981.
 25. 松浦英夫, 小谷芳人 : 局所麻酔による全身的合併症, *歯科ジャーナル*, 19(5); 613-622, 1984.