

β -lactam 系抗生剤に対するアレルギー患者の血清中にみられる抗ペニシリン抗体

志 甫 理

武田薬品工業株式会社中央研究所生物工学研究所

(昭和 56 年 1 月 29 日受付)

ペニシリンおよびセファロスポリンの β -lactam 系抗生物質の投与により何らかのアレルギー様症状を示した患者血清について間接血球凝集反応試験 (Passive hemagglutination test; PHA test) とその hapten 阻止試験 (Passive hemagglutination inhibition test; PHI test) を用いて薬剤に対する抗体の検出を試みた。

1) PHA および PHI test によってアレルギー患者血清中にペニシリンおよびセファロスポリンに対する抗体を検出し得た。2) アレルギー患者血清が最も高い PHI 抗体価を示した薬剤はアレルギー様症状を引き起こした薬剤と比較的よく一致した。3) 皮内反応陰性でアレルギー様症状を示した患者血清においても、ペニシリンおよびセファロスポリンに対する抗体を検出し得た。4) ペニシリンに対する抗体価の高い患者血清の抗原特異性を検討した結果、6 位側鎖とだけ反応する患者血清と 6 位側鎖および penam 骨格の双方と反応する血清が認められた。

抗生物質をはじめとする薬剤アレルギーの症状は多彩であり、堀内ら¹⁾が述べているように type I, II, III および IV 型のアレルギーのうち、それぞれの型またはいくつかの型が重複して起きる可能性がある。これらの 4 型のアレルギーの相互作用についても検討が進められているが、これらの 4 つのタイプのアレルギーを 1 手法だけで検出することは不可能であろう。

血清中の抗原特異的 IgG, IgM および IgE 抗体の検出は多くの研究者²⁻⁵⁾により試みられているが、薬剤アレルギーの予知方法としては一般に皮内反応⁶⁾が行なわれている。しかし皮内反応陰性者においてもアナフィラキシーショックなどのアレルギー症状が起きることはよく知られており、現在満足できる薬剤アレルギーの予知方法は確立されていない。

最近 radioallergosorbent test (RAST)⁷⁾により抗原特異的 IgE 抗体の検出も試みられてきている。RAST score と喘息との相関性は一般に高いが、すべての症例を抗原特異的 IgE 抗体量だけで説明し得ないように思われる^{8,9)}。

本報では血清抗体が関与する Type I, II および III 型のアレルギーの検出方法として間接血球凝集反応 (Passive hemagglutination test; PHA test) とその hapten 阻止試験 (Passive hemagglutination inhibition test; PHI test) を用いて抗原特異的抗体価 (主に IgG, IgM 抗体価) の測定¹⁰⁾を、 β -lactam 系抗生物質の投与によりアレルギー症状を示した患者血清について試みたので、その結果を報告する。

I. 材料および方法

1. 血 清

ペニシリンおよびセファロスポリンの投与により何らかのアレルギー様症状を示した患者から最終薬剤投与の約 2 週間後に採血し、血清を分離した後凍結保存した。

2. 薬 剤

penicillin G (PCG), ampicillin (ABPC) および sulbenicillin (SBPC) は武田薬品工業株式会社の市販品を、cephalothin (CET) は塩野義製薬株式会社の市販品を用いた。sulbenicilloic acid (SBPO), α -sulphophenyl acetic acid (SPAA) および 6-formamidopenicillanic acid (FPC) は武田薬品工業株式会社中央研究所で合成された。Glutaraldehyde (25% 溶液, 一級) および tannic acid (一級) は和光純薬工業株式会社より購入した。

3. ペニシリンおよびセファロスポリン感作血球の調製

ペニシリンおよびセファロスポリンを LEVINE の方法¹¹⁾に従ってウシ γ グロブリン (bovine gamma globulin; BGG) に結合させた。前報¹⁰⁾に報告した方法に従いペニシリン-BGG 結合物あるいはセファロスポリン-BGG 結合物を glutaraldehyde-tannic acid 処理したヒツジ赤血球 (sheep red blood cell; SRBC) に感作した。

4. 間接血球凝集反応 (passive hemagglutination test; PHA test) およびその hapten 阻止試験 (passive hemagglutination inhibition test; PHI test)

Table 1 PHA and PHI titers of sera of the subjects who showed the allergic symptoms by administration of SBPC only

Subject	Age	Sex	Disease	Allergic symptoms	PHA titer for			PHI titer for			CET
					SBPC	PCG	ABPC	SBPC	PCG	ABPC	
1 J.M.	70	M	Urinary tract infection	Eruption	256	2	64	256	2	2	2
2 K.N.	56	M	Hepatitis, Nephritis	Eruption	256	2	2	256	2	2	2
3 T.K.	39	F	Myocardial infarction	Eruption, Liver dysfunction	256	8	2	128	4	2	2
4 Y.M.	61	F	Sepsis	Leucopenia, Thrombocytopenia	256	2	64	128	2	2	2
5 Y.N.	34	M	Pneumonia	Eruption, Fever up	128	256	2	128	2	2	2
6 T.Y.	43	M	Aneurysma	Eruption	128	2	32	128	2	2	2
7 T.Y.	54	F	Acute appendicitis	Eruption, Renal dysfunction	64	64	64	128	2	2	2
8 Y.Y.	25	F	Aneurysma	Liver dysfunction	128	2	64	128	2	2	2
9 U.H.	62	M	Postoperative infection	Shock	128	2	2	64	2	2	2
10 I.N.	71	M	Lung cancer	Eruption	128	2	8	64	2	2	2
11 M.S.	41	F	Fracture of skull	Shock	256	2	2	32	2	2	2
12 F.Y.	71	F	Bacterial endocarditis	Liver dysfunction	32	2	8	32	2	2	16
13 H.K.	23	F	Tonsillitis	Shock	16	2	2	16	2	2	2
14 T.T.	69	F	Sepsis	Leucopenia, Thrombocytopenia	16	2	2	16	2	2	2
15 S.K.	47	M	Acute pneumonia	Shock	256	128	256	256	128	2	8
16 T.N.	64	F	Bronchitis	Eruption	128	128	128	128	8	4	2
17 K.N.	35	F	Postoperative infection	Fever up	128	32	2	128	16	2	2
18 U.K.	67	M	Bronchitis	Neutropenia	64	32	32	64	8	4	2
19 M.K.	43	F	r-hydronephrosis	Fever up	64	128	2	64	128	2	2
20 T.I.	40	F	Pyelonephritis	Shock, Eruption, Fever up	64	128	32	64	8	2	2
21 K.A.	34	F	Pneumonia	Shock	32	128	32	32	8	2	4
22 S.Y.	66	M	Acute Pneumonia	Eruption	256	2	128	256	2	16	2
23 T.N.	59	M	Peritonitis	Shock, Eruption	256	2	32	128	2	16	2
24 N.S.	28	M	Osteomyelitis	Liver dysfunction	128	2	128	128	2	128	32
25 F.F.	62	M	Subarachnoidal bleeding	Eruption	256	2	236	64	2	32	2
26 S.F.	62	M	Postoperative infection	Leucopenia	32	2	16	32	2	16	2
27 H.I.	46	M	Postoperative infection	Eruption, Liver dysfunction	128	256	256	8	2	8	4
28 S.T.	31	F	Pneumonia	Mydriasis	16	32	16	16	4	8	2
29 M.H.	63	F	Bacterial endocarditis	Liver dysfunction	256	256	64	256	128	8	2
30 M.S.	39	M	Postoperative infection	Fever up	256	256	256	256	16	16	4
31 S.I.	52	M	Postoperative infection	Liver dysfunction	128	256	128	128	256	8	2
32 I.T.	30	M	Tonsillitis	Eruption	128	128	128	128	32	64	2
33 M.S.	41	F	Fracture of skull	Shock, Eruption	256	64	32	64	64	32	8
34 H.U.	49	M	Bronchopneumonia	Eruption	32	16	16	32	8	8	2
35 K.A.	73	M	Mycosis of urinary tract	Fever up, Liver dysfunction	2	4	2	2	4	2	2
36 K.	2	F	Lung abscess	Leucopenia	128	16	2	32	16	2	2
37 T.M.	15	F	Acute tonsillitis	Eruption	128	64	2	2	2	2	2
38 R.K.	64	M	Mycosis of urinary tract	Eruption, fever up, liver dysfunction	128	16	4	2	2	2	2
39 T.S.	57	M	Postoperative infection	Eruption	2	2	2	2	2	2	2
40 T.T.	13	M	Phlegmon of lower leg	Eruption	2	2	2	2	2	2	2
41 T.T.	34	M	Fever up of unknown origin	Shock	2	4	2	2	4	2	2

Distribution of PHA and PHI titers

Measurement for	PHA titer								PHI titer			
	4	8	16	32	64	128	256		4	8	16	32
SBPC	4	0	3	3	15	12			7	2	2	5
PCG	20	1	3	3	6	5			27	5	3	1
ABPC	16	2	3	6	5	5			28	5	4	2
CET	20	1	4	4	5	1	6		37	2	1	1

Normal values of PHA and PHI titers are not more than 4

PHA および PHI test は前報¹⁰⁾の方法に従って、micro plate 法により行なった。薬剤による PHI test は血清希釈法を用いた。PHA test による凝集価と PHI test による凝集価の差、すなわち薬剤添加により阻止された凝集価を PHI titer として示した。PHI test における薬剤濃度は 50 mM とした。なお前報¹⁰⁾に報告したように、ペニシリンおよびセファロスポリン抗生剤に対するアレルギー歴のないヒト 20 例について PHA および PHI test を行なったが、いずれの抗体価も 4 倍以下であったので、正常人の基準抗体価を 4 倍以下とした。

II. 成績

1. SBPC

SBPC 投与により、アレルギー様症状を示した患者 41 例について検討した (Table 1)。

SBPC だけに PHI 抗体価が認められた血清が 14 例あった。SBPC には PHI 抗体価が認められない血清が 7 例あり、そのうち 1 例では PCG に対して PHI 抗体価が認められ、3 例では PCG および SBPC に対して PHA 抗体価だけが認められた。各薬剤に対する抗体価をまとめると、PHA および PHI 抗体価のいずれにおいても SBPC に対する高い抗体価を示すものが多く、特に PHI 抗体価においてそれが顕著であった。41 例中 34 例に SBPC に対して PHI 抗体価が認められた。SBPC と PCG に対して PHI 抗体価が認められた血清、および、SBPC と ABPC に対して PHI 抗体価が認められた血清がそれぞれ 7 例あり、SBPC、PCG および ABPC に対して PHI 抗体価が認められた血清が 6 例あった。

SBPC、PCG および ABPC に高い PHA および PHI 抗体価を示した 3 例の血清について抗原特異性を検討した (Table 2)。S. I. および M. S. は SBPC および PCG に強い PHA および PHI 抗体価を示した。I. T. は SBPC に対して最も強く、次いで PCG および、ABPC に対して強い PHI 抗体価を示した。これらの血清中の抗 SBPC 抗体について 6 位側鎖と penam 骨格に対する特異性を調べると、S. I. および M. B. の 2 例ではその SBPC に対する凝集反応は SBPC の 6 位側鎖である SPAA によって阻止されたが、penam 骨格である FPC によっては阻止されなかった。I. T. では、FPC あるいは SPAA によって凝集阻止が認められた。

次に、SBPC と他の抗生剤の併用中にアレルギー様症状を示した 26 例について検討した (Table 3)。SBPC と他のペニシリンあるいはセファロスポリン 1 剤を同時に投与された例が 10 例あり、内 8 例に SBPC に対する PHI 抗体価が認められた。SBPC とアミノ配糖体 1 剤

Table 2 Antigenic specificities of sera of the subjects who showed the allergic symptoms by the administration of SBPC

Subject	Inhibiting haten	PHI titer for SBPC
S.I.	None	0
	SBPC	256
	SBPO	256
	SPAA	256
	FPC	2
M.S.	None	0
	SBPC	256
	SBPO	256
	SPAA	256
	FPC	4
I.T.	None	0
	SBPC	128
	SBPO	128
	SPAA	16
	FPC	32

を同時に投与された例が 9 例あり、うち 7 例に SBPC に対する PHI 抗体価が認められた。SBPC を含む 3 剤以上の抗生剤を同時投与された例が 7 例あり、うち 4 例に SBPC に対する PHI 抗体価が認められた。1 例 (M. K.) では検査されたどの抗生剤に対しても PHA および PHI 抗体価は共に認められなかった。

各薬剤に対する抗体価をまとめると、SBPC に対する強い PHI 抗体価を示すものが多く、CET に対する PHI 抗体価を示す例が比較的多かった。

2. ABPC, ACPC および AMPC

ABPC, ACPC あるいは AMPC の投与によりアレルギー様症状を示した 9 例について検討した (Table 4)。

ABPC 投与の 4 例は ABPC に対して高い PHI 抗体価を示した。そのうち 2 例では ABPC および PCG に対して PHI 抗体価が認められ、1 例は ABPC および SBPC に対して PHI 抗体価が認められた。他の 1 例は ABPC、PCG および SBPC の 3 剤に対して PHI 抗体価が認められた。ACPC 投与例の 4 例では、類似化合物である ABPC に対する弱い PHI 抗体価が認められた。AMPC 投与例では PCG と SBPC に対して PHI 抗体価が認められ、類似化合物である ABPC に対しては PHA 抗体価のみが認められた。ABPC と他の抗生剤を併用中にアレルギー様症状を示した 5 例中 4 例では ABPC に対して弱い PHI 抗体価が認められたが、1 例では ABPC に対する PHA 抗体価のみが認められた。一方、PCG や SBPC に対する PHI 抗体価は全例に認

Table 3 PHA and PHI titers of sera of the subjects who showed the allergic symptoms by administration of SBPC and other antibiotics

Subject	Age	Sex	Disease	Allergic symptoms	Other antibiotics	PHA titer for				PHI titer for			
						SBPC	PCG	ABPC	CET	SBPC	PCG	ABPC	CET
1 T.N.	57	F	Lung abscess	Fever up	CBPC	128	64	16	128	64	32	8	64
2 Y.Y.	16	F	Tonsillitis	Eruption	TAPC	256	2	2	8	32	2	2	2
3 S.K.	67	F	ACTH deficient syndrome	Anemia	CEZ	128	2	2	2	128	2	2	2
4 K.T.	31	M	Brain contusion	Eruption	CEZ	128	128	128	32	128	16	8	2
5 A.S.	1	F	Lung Abscess	Neutropenia	CEZ	64	128	32	32	64	8	4	4
6 M.U.	75	M	Fever up of unknown origin	Eruption	CEZ	128	128	64	64	16	16	32	32
7 Y.T.	42	F	Postoperative infection	Eruption	CEZ	32	8	2	2	2	2	2	2
8 F.	66	M	Postoperative infection	Eruption	CET	256	64	64	128	256	16	8	4
9 S.M.	52	M	Aplastic anemia	Eruption, Fever up	CET	128	64	128	64	128	2	4	2
10 T.M.	38	M	Gastric ulcer	Liver dysfunction, Anemia	CEC	256	2	32	4	4	2	4	2
11 H.R.	68	M	Postoperative infection	Shock	GM	256	64	64	32	256	64	4	8
12 H.T.	62	M	Pneumonia	Eruption, Fever up	GM	64	128	16	64	32	8	2	8
13 T.S.	55	F	Postoperative infection	Fever up	GM	32	8	2	2	16	4	2	2
14 M.O.	76	F	Thyroid cancer	Fever up, Liver dysfunction	GM	32	128	64	128	2	4	4	4
15 M.Y.	9	F	Chronic pyelonephritis	Fever up	GM	256	256	64	256	22	128	32	4
16 S.G.	35	M	Disc herniation	Eruption, Fever up, Leucopenia	MINO	256	2	2	2	128	2	2	2
17 K.S.	41	M	Rupture of muscle	Eruption, Leucopenia	MINO	32	32	16	16	32	16	8	4
18 N.S.	28	M	Osteomyelitis	Liver dysfunction	AMK	128	256	32	128	128	4	32	64
19 Y.S.	41	M	Acute pneumonia	Eruption, Fever up	DKB	64	128	32	64	64	4	4	4
20 I.	45	F	Pneumonia	Eruption	ABPC, AMPC, CEZ	256	256	128	16	256	16	8	2
21 T.T.	29	F	Bacterial endocarditis	Eruption, Liver dysfunction	CER, DKB	128	4	2	128	128	4	2	16
22 J.K.	21	F	Tonsillitis	Eruption, Liver dysfunction	AMPC, CEX	256	2	2	128	64	2	2	128
23 K.T.	62	M	Malignantlymphoma	Eruption	AMPC, CEZ	64	64	32	64	64	2	2	4
24 K.K.	10	M	Postoperative infection	Fever up	ABPC, CER, DKB	64	128	64	8	8	16	4	2
25 M.K.	52	M	Vasculitis	Eruption	GM, LCM	2	2	2	2	2	2	2	2
26 T.A.	45	F	Sepsis	Eruption, Leucopenia, Anemia	CEZ, GM, LCM	128	32	2	2	2	2	2	2

Distribution of PHA and PHI titers

Measurement for	PHA titer							PHI titer						
	4	8	16	32	64	128	256	4	8	16	32	64	128	256
SBPC	1	0	0	4	5	8	8	6	1	2	3	5	6	3
PCG	7	2	0	2	5	7	3	15	2	6	1	1	1	0
ABPC	9	0	3	5	6	3	0	18	5	0	3	0	0	0
CET	7	2	2	3	3	6	1	19	2	1	1	2	1	1

Table 4 PHA and PHI titers of sera of the subjects who showed the allergic symptoms by administration of ABPC, ACPC and AMPC

Subject	Age	Sex	Disease	Allergic symptoms	Antibiotics	PHA titer for			PHI titer for				
						ABPC	PCG	SBPC	CET	ABPC	PCG	SBPC	CET
1 M . B .	57	M	Acute pneumonia	Eruption	ABPC	64	128	128	nt	64	64	64	nt
2 A . U .	50	M	Bacterial endocarditis	Fever up	ABPC	64	128	256	2	64	128	2	2
3 M . K .	71	M	Chronic Pancreatitis	Liver dysfunction	ABPC	64	2	128	2	16	2	128	2
4 D . T .	1	F	Fever up of unknown origin	Eruption, Fever up	ABPC	32	128	16	32	16	8	4	4
5 Y . K .	30	M	Chronic nephritis	Eruption	ACPC	32	64	32	64	32	8	32	4
6 S . N .	23	M	Acute Bronchitis	Eruption	ACPC	32	64	32	16	8	4	8	4
7 K . S .	8	F	Tonsillitis	Shock	ACPC	8	8	8	2	8	8	8	2
8 Y . Y	2	M	Tonsillitis	Eruption	ACPC	8	16	8	8	8	4	8	2
9 N . O .	33	M	Pharyngitis	Eruption	AMPC	2	64	128	128	2	32	64	2
10 H .	23	F	Lymphadenitis	Eruption	ABPC, CEX	32	32	64	32	32	32	64	32
11 M . K .	22	M	Neutropenia	Leucopenia, Liver dysfunction	ABPC, CET	128	64	64	64	32	16	32	8
12 I .	45	F	Pneumonia	Fever up	ABPC, SBPC, CEZ	128	256	256	16	8	16	256	2
13 M . H .	1	M	Bacterial meningitis	Eruption, Fever up	ABPC, PCG, CET, GM	32	128	64	64	8	8	8	8
14 K . K .	10	M	Postoperative infection	Fever up	ABPC, SBPC, CER, DKB	64	128	64	8	4	16	8	2

nt : not tested

Table 5 PHA and PHI titers of sera of the subjects who showed the allergic symptoms by administration of cephalosporins

Subject	Age	Sex	Disease	Allergic symptoms	Antibiotics	PHA titer for					PHI titer for				
						CET	CEZ	PCG	ABPC	SBPC	CET	CEZ	PCG	ABPC	SBPC
1 K. H.	66	M	Lung Abscess	Leucopenia	CEC	2	128	nt	128	128	2	nt	32	128	128
2 T. S.	43	F	Inflammation of dermoid cyst	Shock	CEC	2	2	nt	32	64	2	nt	8	2	16
3 K. K.	9	M	Fever up of unknown origin	Eruption	CEC	2	2	nt	8	16	2	nt	4	8	4
4 K. M.	73	M	Pneumonia	Eruption	CEC	2	2	nt	2	8	2	nt	2	8	8
5 K. H.	25	F	Chronic tonsillitis	Eruption	CEX	8	8	nt	4	32	2	nt	2	16	4
6 E. T.	17	F	Infection	Liver dysfunction	CEZ	2	8	64	32	16	2	32	32	16	32
7 I. K.	45	M	Acute pneumonia	Precordial oppression	CET, CEC	2	128	nt	128	128	2	nt	2	4	4
8 F. S.	79	F	Bronchitis	Eruption, Leucopenia	CET, CEX	nt	2	nt	128	2	nt	nt	2	2	2
9 Y. T.	33	M	Sepsis	Eruption, Leucopenia	CET,CBPC	2	64	nt	128	2	16	nt	32	2	4

nt: Not tested

められた。

3. セファロスポリン

CEC 投与例の4例では CEC に対する PHI 抗体価は認められなかった。CEX 投与例では同じacyl 側鎖をもつ ABPC に対して PHI 抗体価が認められた。CEZ 投与例では CEZ に対して PHI 抗体価が認められた。CETを投与された3例のうち、1例では CET に対して PHI 抗体価が認められたが、併用薬剤の CEC や CEX と同じ acyl 側鎖を持つ ABPC に対する PHI 抗体価は認められなかった (Table 5)。

4. skin test と血中抗体価

skin test の実施が確認された17例のうち15例は skin test が陰性であった。うち1例はアレルギー症状発見後の再試験で skin test が陽転した。skin test 陰性の15例中13例では SBPC に対して強い PHI 抗体価が認められた。2例では強い PHA 抗体価だけが認められた。skin test が陽性であった2例のうち1例は、ABPC 投与例、他の1例は ACPC 投与例である。ABPC 投与例では ABPC に対する強い PHA および PHI 抗体価が認められた。ACPC 投与例では類似化合物である ABPC で抗体検出を行ない、PHA および、PHI 抗体価を共に認めた (Table 6)。

III. 考 察

ISHIZAKA^{1,2)}はヒトでは IgE 抗体は IgG 抗体と並行して産生されると報告している。従ってある薬剤に対する IgG 抗体が検出されたヒトでは、その薬剤に対する IgE 抗体の存在が示唆される。この意味で PHA test による抗体の検出は広く患者の免疫学的感作状態を知る手段となり得よう。そして PHA test においては抗原交叉反応が強く表われる傾向があるので、PHI test により type I, II および III のアレルギーの予知あるいは特異抗原物質の解析ができると思われる。

SBPC 投与によりアレルギー症状を示した患者では、SBPC に対して PHA および PHI 抗体価が一般に高かった。SBPC と他剤を併用した例のうちで SBPC がアレルギー起因薬剤と推定された26例中20例では SBPC に対して高い PHI 抗体価が認められたことは、臨床症状と抗体価がよく一致していることを示すものと考えられる。さらにこの群の中にセファロスポリンを併用した例が14例あったが、うち7例に CET に対して PHI 抗体価が認められた。セファロスポリン併用例で、SBPC に対する抗体の検出頻度が CET 投与例に比べて高かったことは興味ある知見であった。すなわち、セファロスポリン系抗生剤に対する PHA および PHI test も抗原特異的であることを示している。

ABPC, AMPC あるいは ACPC 投与例では、9例中

Table 6 Skin test and PHA/PHI titer

Subject	Allergy for	Symptoms	Skin test		PHA titer ¹⁾	PHI titer ¹⁾
			Before	After		
1 S.K.	SBPC	Shock	—	nt	256	256
2 K.N.	SBPC	Fever up	—	nt	256	256
3 H.R.	SBPC	Shock	—	nt	256	256
4 M.S.	SBPC	Fever up	—	nt	256	256
5 M.Y.	SBPC	Fever up	—	nt	256	256
6 U.H.	SBPC	Shock	—	nt	128	128
7 S.M.	SBPC	Eruption, Fever up	—	nt	128	128
8 Y.N.	SBPC	Eruption, Fever up	—	nt	128	128
9 T.N.	SBPC	Shock, Eruption	—	nt	256	128
10 T.Y.	SBPC	Eruption, Renal dysfunction	—	nt	128	128
11 T.I.	SBPC	Shock, Eruption, Fever up	—	+	64	64
12 A.S.	SBPC	Neutropenia	—	nt	64	64
13 H.K.	SBPC	Shock	—	nt	16	16
14 T.M.	SBPC	Eruption	—	nt	256	4
15 Y.T.	SBPC	Eruption	—	nt	32	2
16 D.T.	ABPC	Eruption, Fever up	+	nt	32	32
17 S.N.	ACPC	Eruption	+	nt	32 ²⁾	8 ²⁾

1) : PHA and PHI titer for the drug which induced the allergy

2) : PHA and PHI titer were measured for ABPC

nt : not tested

8例に ABPC に対する特異抗体が認められた。すなわち、ABPC 投与例でも SBPC 投与例と同様 PHI test でアレルギーの起因抗生剤に対する抗体を特異的に検出できることを示している。

CEC 投与例では全例 CEC に対する PHI 抗体価が認められなかった。これは CEC が他のペニシリン、セファロスポリンと異なって短い acyl 側鎖を有するため、あるいは、使用開始直後であるために、CEC に対する抗体が産生されていなかったことを示すものと考えられる。

ABPC と他剤を併用された例では、5例中4例に ABPC に対して PHI 抗体価が認められた。うち2例 (I.O, K.K.) は SBPC によるアレルギー例と推定されたものであるが、いずれも SBPC に対してより強い特異性が認められた。

セファロスポリン投与例ではペニシリン類に対する抗原特異性は低かった。

以上の成績は PHA および PHI test が臨床アレルギー症例の解析に有効であることを示している。しかし、ペニシリンアレルギーを疑われた症例が必ずしもペニシリン本体によるものばかりでないことにも留意すべきであろう。例えば、ペニシリン製剤中の微量不純物質^{13,14)}やペニシリン polymer^{15,16)}による場合が考えら

れている。特に前者の場合には、ペニシリン特異的な PHA および PHI test は全く無効である。これが、SBPC 投与例 41 例中、SBPC に対する特異抗体が認められない7例が生じる原因であるかもしれない。さらに、ここで検出された IgM あるいは IgG 抗体が即時型アレルギーの blocking antibody として作用している可能性もあり、PHA あるいは PHI test がアレルギーと直接結びつかない可能性もあることにも留意する必要がある。

アレルギー患者血清の抗原特異性を詳細に検討した結果、6位側鎖にのみ抗原特異性を示す例が2例あり、penam 骨格および6位側鎖の両方に抗原特異性を示す例が1例あった。われわれはペニシリンに対するウサギの IgG 抗体は penam 骨格と6位側鎖の両方に抗原特異性を示し^{19,20)}、ラットの IgE 抗体は6位側鎖に対してのみ抗原特異性を示す²¹⁾ことを報告している。ヒトでは様々な感作過程が考えられるので、ペニシリンに対する抗体の抗原特異性はアレルギー患者で一概とは考えられない。すなわち、種々の感作過程が抗原特異性に反映していると思われ、ここで検討した3例に、たまたまその代表的な2つの型の抗原特異性が示されたと思われる。

今後 IgE をはじめとして、抗体クラス別に抗体価を測定すること、抗体クラス別に抗原特異性を明らかにす

ること、および、アレルギー症状をより詳細に検討することにより、それぞれの症例のアレルギー状態をよりの確に把握できるようになると思われる。

謝 辞

アレルギー患者血清を提供していただいた諸先生および有益な助言をいただいた米谷主任（武田薬品 K. K. 学術情報室）および川路主任研究員（武田薬品 K. K. 生物研究所）に感謝いたします。また、抗原を調製していただいた中川研究員（武田薬品 K. K. 生物研究所）および実験助手としてこの研究全般にわたって協力してくださった遊佐氏（武田薬品 K. K. 生物研究所）に感謝します。

略 語

PHA: Passive hemagglutination

PHI: Passive hemagglutination inhibition

SBPC: Sulbenicillin

PCG: Penicillin G

ABPC: Ampicillin

CBPC: Carbenicillin

TAPC: Talampicillin

AMPC: Amoxicillin

ACPC: Ciclacillin

CET: Cephalothin

CEZ: Cefazolin

CEC: Cephacetrile

CER: Cephaloridine

CEX: Cephalexin

GM: Gentamicin

MINO: Minocycline

AMK: Amikacin

DKB: Dibekacin

LCM: Lincomycin

SBPO: Sulfobenzylpenicilloic acid

SPAA: Sulfophenyl acetic acid

FPC: 6-folmamidopenicillanic acid

引 用 文 献

- 堀内淑彦: ペニシリンアレルギー。臨床科学 7: 737, 1974
- 吉田越夫, 洲之内倭雄: ペニシリンアレルギーに関する研究 I。医学と生物学 37: 57~60, 1955
- LEY, A. B.: Circulating antibody directed against penicillin. Science 127: 1118~1119, 1955
- LEVINE, B. B., M. J. FELLER, and V. LEVYTSKA: Benzylpenicilloyl specific serum antibodies to penicillin in man. I. Development of a sensitive hemagglutination assay method and haptenic specificities of antibodies. J. Immunol. 96: 707~718, 1966
- WHEELER, A. W.: A method for measuring different classes of human immunoglobulins specific for the penicilloyl group. Immunology 21: 547~556, 1971
- International Encyclopedia of pharmacology and therapeutics. Section 75, Vol. 1. "Hypersensitivity to drugs." Ed. by D. BORET, P. 382, Pergamon Press, Oxford, New York, Tronts, Sydney, Braunschweig
- WIDE, L., H. BENNICH, and S. G. O. JOHANSSON: Diagnosis of allergy by an *in vitro* test for allergen antibody. Lancet II: 1105~1107, 1967
- 伊藤幸治: γ E の臨床的意義。臨床病理 21: 43~51, 1973
- 八倉隆保, 志水正敏: RAST (Radioallergosorbent test)。臨床免疫 4: 1153~1155, 1972
- LEVINE, B. B.: The preparation and quantitative assay of N-(D-benzylpenicilloyl)-amines. J. Med. Pharm. Chem. 5: 1025~1034, 1962
- 志甫 理, 土屋院司: ペニシリン感作ヒツジ赤血球を用いた間接血球反応について。アレルギー, 26: 645~656, 1977
- ISHIZAKA, K.: Cellular events in the IgE antibody response. Advance in Immunology 24: 1~75, 1976
- STEWART, G. T.: Allergic rescues in penicillins. Lancet 1: 1177~1183, 1967
- AHLSTEDT, S., A. KRISTOFFERSON and E. PETERSSON: Antigens in penicillin allergy III. Antigen and antibody level in mice treated with pure and contaminated penicillins. Int. Archs Allergy Appl. Immun. 58: 20~29, 1979
- DEWDNEY, J. M., H. SMITH, and A. W. WHEELER: The formation of antigenic polymers in aqueous solutions of β -lactam antibiotics. Immunology 21: 517~525, 1971
- AHLSTEDT, S., A. KRISTOFFERSON, P. O. SWARD, and O. STRANNEGARD: Immunological properties of ampicillin polymers. Int. Arch. Allergy Appl. Immun. 53: 247~253, 1977
- FELLNER, M. J. and E. V. HECKE: Mechanism of clinical desensitization in urticarial hypersensitivity to penicillin. J. Allerg. 45: 55~61, 1970
- FELLNER, M. J., E. V. HECKE, M. ROZAN and R. L. BAER: Studies of penicilloyl-specific IgG antibodies in man. J. Invest. Dermat. 54: 222~228, 1970
- HORIUCHI, Y. and K. SHIBATA: Immunological studies on the antigenic bindings of benzylpenicillin and five synthetic penicillins with protein. Int. Arch. Allergy 28: 306~320, 1965
- TSUCHIYA, K., M. KONDO, T. OISHI, and K. ISHIFUJI: Immunological cross-reactions of sulfobenzyl penicillin. J. Antibiotics 16: 485~491, 1973

- 21) SHIHO, O., Y. NAKAGAWA, and K. TSUCHIYA : rat anti-penicillin-OvA IgE sera. J. Antibiotics (Submitted)
IgE antibodies for penicillins and cephalosporins in rats. II. Antigenic specificity of

DETECTION OF ANTI- β -LACTAM ANTIBIOTICS ANTIBODIES IN SERA FROM PATIENTS WITH β -LACTAM ANTIBIOTICS ALLERGY

OSAMU SHIHO

Biotechnology Laboratories,
Central Research Division, Takeda Chemical Industries,
Jusohonmachi 2-17-85, Yodogawa-ku, Osaka 532, Japan

The tested sera were obtained from patients who showed some allergic symptoms by administration of β -lactam antibiotics such as penicillins and cephalosporins. Antibodies in the tested sera were detected by passive hemagglutination test (PHA test) and passive hemagglutination inhibition test (PHI test) using sheep red blood cells coated with hapten conjugated bovine gamma globulin.

(1) PHA and PHI titers for penicillins and cephalosporins were observed in the tested sera. (2) The drug which showed the highest titer in PHI test accorded with one that induced allergic symptoms. (3) PHA and PHI titers were also observed in the sera obtained from patients of skin test negative, who showed some allergic symptoms. (4) Antigenic specificities were determined concerning the sera which showed the high PHA and PHI titers for penicillins. One serum reacted with the acyl side chain moiety and penam structure moiety, but other two sera reacted only with acyl side chain moiety.