

各種抗菌薬の接触過敏症に対する影響

石川 文雄¹⁾・岡田 弥生¹⁾・木村 一郎¹⁾・小川 正俊²⁾・五島瑛智子²⁾

1) 東邦大学医学部免疫学研究室

2) 同 微生物学教室

(昭和 61 年 8 月 22 日受付)

細胞性免疫能に対する各種抗菌薬の影響を接触過敏症の実験系を用いて、薬剤の系統別に比較検討した。

β -ラクタム系のペニシリン系抗菌薬は、接触過敏症の誘導期に対する影響は少なかったものの、エフェクター期では5剤中3剤に抑制がみられた。化学構造的には、側鎖に phenylacetamide 基をもつものに抑制が認められなかった。セフェム系抗菌剤では、3位に methyltetrazolyl 基、7位に aminothiazolyl 基をそれぞれもつものが誘導期、エフェクター期に対し抑制を示す傾向がみられ、側鎖の重要性が示唆された。一方、セファマイシン系抗菌薬は両期とも同様な抑制効果を示し、その中では CMZ が最も強力であった。アミノグリコシド系抗菌薬は、GM, AMK が誘導期に対し、また DKB のみがエフェクター期において抑制を示した。

以上の結果より、接触過敏症の両期に対する抗菌薬の作用は同一薬剤によっても異なり、なおかつ薬剤系統間においても特徴のある影響を示すことが明らかになった。

細菌感染症への有効な治療薬としての抗菌薬は、抗菌作用、薬理作用、毒性などについて詳細な検討がなされており、それぞれに効果を上げている。しかし、免疫能が低下した患者では抗菌薬の投与にもかかわらず常在菌による感染がみられ、治療が困難となることが多い。長期間にわたっての投与が必要な場合、また compromised host の感染を予防する場合など、抗菌薬の免疫系に及ぼす影響を知ることは重要なことと思われる。

著者らは先にマウス脾抗体産生細胞に対する各種抗菌薬の影響を調べ報告したが¹⁾、今回、細胞性免疫能に対する抗菌薬の影響を調べるために接触過敏症の実験系を用い、誘導期およびエフェクター期に対する作用を薬剤の系統別に比較検討した。

I. 材料と方法

1. 使用薬剤

a. ペニシリン系抗菌薬

Penicillin G (PCG, 1,550 U/mg, 明治製薬)
Ticarcillin (TIPC, 831 μ g/mg, 藤沢薬品)
Sulbenicillin (SBPC, 873.5 μ g/mg, 武田薬品)
Piperacillin (PIPC, 915 μ g/mg, 富山化学)
Mezlocillin (MZPC, 896 μ g/mg, Bayer 社)

b. セファロスポリン系抗菌薬

Cephaloridine (CER, 977 μ g/mg, 塩野義製薬)
Cefotaxime (CTX, 925 μ g/mg, ヘキストジャパン)
Ceftriaxone (CTRX, 852 μ g/mg, F. Hoffmann-La

Roche)

Ceftazidime (CAZ, 845 μ g/mg, 新日本実業)
Cefmenoxime (CMX, 945 μ g/mg, 武田薬品)
Cefsulodin (CFS, 933 μ g/mg, 武田薬品)
Cefotiam (CTM, 820 μ g/mg, 武田薬品)
Cefpiramide (CPM, 899 μ g/mg, 山之内製薬)

c. セファマイシン系抗菌薬

Cefoxitin (CFX, 938 μ g/mg, 第一製薬)
Cefotetan (CTT, 987 μ g/mg, 山之内製薬)
Cefmetazole (CMZ, 935 μ g/mg, 三共)

d. アミノグリコシド系抗菌薬

Tobramycin (TOB, 960 μ g/mg, 塩野義製薬)
Sisomicin (SISO, 562 μ g/mg, エセックス日本)
Dibekacin (DKB, 704 μ g/mg, 明治製薬)
Gentamicin (GM, 565 μ g/mg, エセックス日本)
Amikacin (AMK, 699 μ g/mg, 萬有製薬)

2. 接触過敏症の測定法

ASHERSON らの変法を用いた²⁾。すなわち、7% ビクリルクロライド (PC) 溶液 (アセトン: オリーブ油, 4:1) 100 μ l を剃毛後の ICR マウス (雄, 体重 19 \pm 1g, 1群6匹) 腹部に滴下塗布し感作した。感作5日後、マウス両耳に 20 μ l ずつ 1% PC 溶液を塗布し、24 時間後の耳の厚さを dial thickness gauge (Peacock 社) を用いて測定、抗原液塗布直前との差を ear swelling ($\times 10^{-2}$ mm) として表わした。薬剤は、誘導期、エフェク

ター期にあたる感作7%もしくは反応惹起のための1% PC 溶液塗布直後にそれぞれ頸背部皮下の局所投与を行ない、対照には生理食塩水を用いた。薬剤の投与量は、アミノグリコシド系抗菌剤が1 mg/mouse、他のものについては20 mg/mouse 投与した。

3. 抗菌薬のマウス血中内濃度測定

抗菌薬を上記濃度にて皮下投与を行ない1時間後に採血、遠心分離(3,000 rpm, 10分間)にて血清を得た。血清中の薬剤濃度は、あらかじめ菌を接種してある寒天

平板上のステンレス製円筒に血清を入れ、18時間培養後に得られる阻止円の大きさから濃度を求めるカップ法で測定した³⁾。

検定菌として、*B. subtilis* ATCC 6633 株(ペニシリン系、アミノグリコシド系, CER, CPM, CFS, CMZ), *M. luteus* ATCC 9341 株 (CTX), *M. morgani* IID 60 株 (CAZ), *P. mirabilis* ATCC 21110 株 (CMX, CTM), *E. coli* NIHJ JC 2 株 (CTR, CTT), *P. aeruginosa* NCTC 10490 株 (CFS) を用いた。

Fig. 1 Effect of penicillins on the induction or effector phase of PC-induced contact hypersensitivity in mice. Penicillins (20 mg/mouse) were administered subcutaneously.

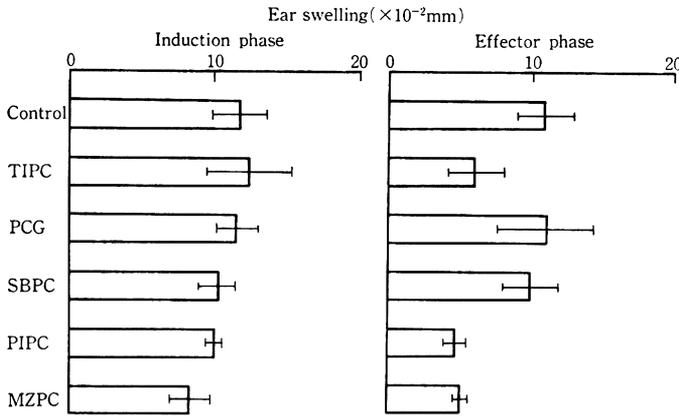


Fig. 2 Effect of cepheems on the induction or effector phase of PC-induced contact hypersensitivity in mice. Cepheems (20 mg/mouse) were administered subcutaneously.

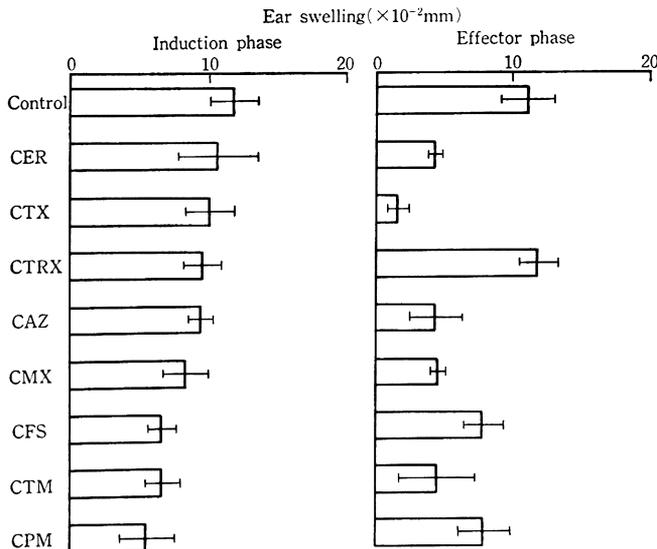


Fig. 3 Effect of cephamycins on the induction or effector phase of PC-induced contact hypersensitivity in mice. Cephamycins (20 mg/mouse) were administered subcutaneously.

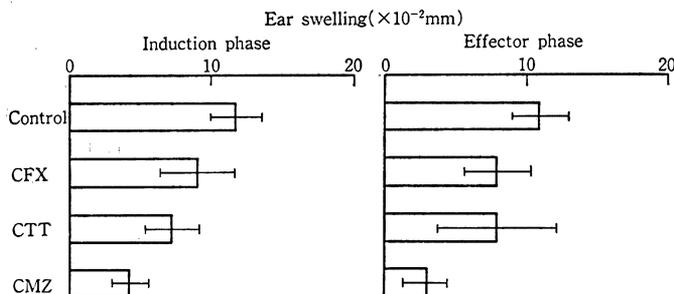


Fig. 4 Effect of aminoglycosides on the induction or effector phase of PC-induced contact hypersensitivity in mice. Aminoglycosides (1 mg/mouse) were administered subcutaneously.

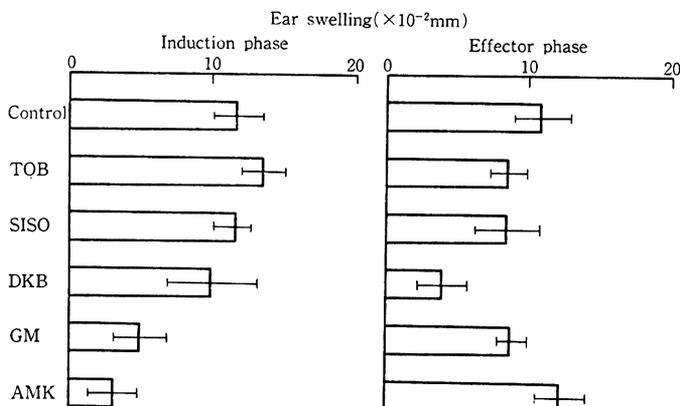
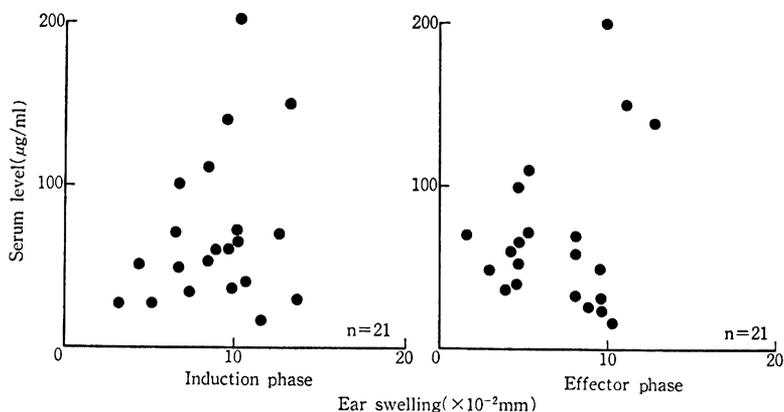


Fig. 5 Analysis of the correlation existing induction or effector phase and serum level (1 hr) of antibiotics



II. 成 績

1. ペニシリン系抗菌薬の影響

ペニシリン系抗菌薬5剤の接触過敏症の誘導期およびエフェクター期に対する影響を比較検討した。

誘導期においてはMZPCに弱い抑制がみられたが、それ以外の薬剤には影響が認められなかった。一方、エフェクター期では、TIPC, PIPC, MZPCの3剤に抑制がみられた (Fig. 1)。

2. セフェム系抗菌薬の影響

セフェム系抗菌薬では検討した8剤中CMX, CFS, CTM, CPMの4剤に誘導期への抑制がみられた。一方、エフェクター期に対する影響ではCTRXを除く7剤すべてに抑制が認められ、特に、CER, CTX, CAZ, CMX, CTMについては著しい抑制を示すとともにその強さもほぼ同程度であった。また、誘導期に抑制を示した薬剤の中で、CFS, CPMの2剤のエフェクター期での抑制は他のものと比較し弱かった。さらに、CTRXはセフェム系抗菌薬の中で両期に影響が認められなかった唯一の薬剤であった (Fig. 2)。

3. セファマイシン系抗菌薬の影響

セファマイシン系抗菌薬は、両期に対し同様の抑制傾向を示した。なかでもCMZに強い抑制がみられ、この作用はCMZ, CTT, CFXの順に減少していた (Fig. 3)。

4. アミノグリコシド系抗菌薬の影響

アミノグリコシド系抗菌薬の中では、GM, AMKの2剤に誘導期に対する抑制が認められた。一方、エフェクター期においてはDKBを除く他の薬剤に抑制はみられなかった (Fig. 4)。

5. 抗菌薬の血中濃度と接触過敏症に対する抑制との相関

各種抗菌薬の接触過敏症の誘導期、エフェクター期に対する抑制の強さと薬剤の血中濃度 (1時間値) との相関を調べた。

誘導期における相関係数は $\gamma=0.308$ 、エフェクター期では $\gamma=0.216$ といずれにも相関は認められなかった (Fig. 5)。

III. 考 察

免疫抑制剤を始めとする種々の薬剤投与は、しばしばcompromised hostを形成し、難治性の感染症を誘発することが知られている⁴⁾。細菌感染症に対しては抗菌薬の長期投与も行なわれることから、抗菌薬の生体免疫能に及ぼす影響も考慮する必要があるものと考えられる。先に小川ら¹⁾は、抗体産生細胞数に及ぼす各種抗菌薬の影響を検討し、ペニシリン系、セフェム系抗菌薬では影響が少なく、アミノグリコシド系抗菌薬に強い抑制が認

められることを報告している。

今回の研究は細胞性免疫能に対する影響を調べるために、接触過敏症の実験モデルを用いて検討した。接触過敏症は、抗原刺激によりエフェクターT細胞 (T_D 細胞) が形成される誘導期と、再度の抗原刺激により T_D 細胞よりリンフォカインが産生され、炎症反応が成立するエフェクター期に分類される⁵⁾。両過程の免疫学的機序は大きく異なることから、抗菌薬の作用にも違いが予想されるため、それぞれの時期に薬剤を投与してその影響を比較検討した。

ペニシリン系抗菌薬は、誘導期への影響が少なかった反面、エフェクター期については5剤中3剤に抑制がみられた。抑制の強さと薬剤の血中濃度とは相関がなく、化学構造的には、側鎖にphenylacetamide基をもつものに抑制が認められなかった。さらに、セフェム系抗菌薬においても側鎖の影響がみられた。誘導期に抑制を示した薬剤の中で、CFSを除くCMX, CTM, CPMのいずれも3位にmethyltetrazolyl基を有していた。同様に、エフェクター期に著しい抑制を示した薬剤の中ではCERを除くCTX, CAZ, CMX, CTMはいずれも7位にaminothiazolyl基をもち、側鎖の重要性が示唆された。セファマイシン系抗菌薬にみられる抑制は、誘導期、エフェクター期いずれに対しても同様にCFX < CTT < CMZの順で抑制の増強がみられた。これら3剤の細胞毒性を単純比較した場合CFX < CTT < CMZの順で毒性の高いことが知られている^{6,7,8)}。したがって、免疫学的反応機序の異なる両期に対しセファマイシン系抗菌薬が同じ抑制傾向を示したことは、その細胞毒性と関連が深いものと考えられる。

アミノグリコシド系抗菌薬は、抗体産生能に強い阻害を示すことが報告されている⁹⁾。しかし、接触過敏症に抑制を示した薬剤は、検討した5剤中誘導期でGMとAMKの2剤、エフェクター期ではDKBのわずか1剤であった。GMおよびAMKの抑制機序については、インターロイキン2産生能抑制との密接な関係が報告されている⁹⁾。

以上のように、接触過敏症に対する抗菌薬の影響を検討した結果、同一薬剤においても誘導期およびエフェクター期では作用の違いがみられるなどいくつかの知見が得られた。これら作用点の相違は、接触過敏症の免疫学的反応機序を解析する上でも重要な指針となり得ると思われる。今後、薬剤数を増やすとともに、抑制機序および側鎖等の影響についてもより詳細な検討が必要であると思われる。

文 献

- 1) 小川正俊, 辻 明良, 石川文雄, 金子晴生: 各種

- 抗菌薬のマウス脾抗体産生細胞への影響。東邦医学会誌 32 : 450~454, 1985
- 2) ASHERSON, G. L. & W. PTAK : Contact and delayed hypersensitivity in the mouse. 1. Active sensitization and passive transfer. *Immunology* 15 : 405~416, 1968
- 3) 日本抗生物質医薬品基準解説 : 力価試験法, 1. 円筒平板法, 628~635 頁, 薬業時報社, 1982
- 4) 高橋公太, 太田和夫 : 免疫抑制剤。医学のあゆみ 135 : 743~748, 1985
- 5) 多田富雄, 浜岡利之 : 岩波講座 免疫科学 5 免疫の調節 (杉村和久, 岡田全司), 113~196 頁, 岩波書店, 1984
- 6) 高山 敏, 古浜和久, 加藤道幸, 山田明甫, 小野寺 威, 小河秀正, 秋元 健 : Cefoxitin の安全性に関する研究, 第一報 急性, 亜急性および慢性毒性。Chemotherapy 26 : 150~175, 1978
- 7) 今村和憲, 鈴木 弘, 塩原有一 : Cefotetan (YMO 9330) のマウスおよびラットにおける急性毒性試験。Chemotherapy 30 : 208~212, 1982
- 8) 増田 裕, 木村邦男, 岡田忠彦, 松沼尚史, 棚瀬久雄, 真板敬三, 阿久沢正夫 : CS-1170の安全性に関する研究, (第一報)各種実験動物による急性, 亜急性ならびに慢性毒性試験。Ann. Res. Sankyō Res. Lab. 30 : 112~147, 1978
- 9) 石川文雄, 本間啓伸, 木村一郎, 小川正俊, 五島 瑛智子 : 接触過敏症に対するアミノグリコシド系抗菌剤の影響。医学のあゆみ 137 : 855~856, 1986

EFFECT OF VARIOUS ANTIBIOTICS ON CONTACT HYPERSENSITIVITY

FUMIO ISHIKAWA¹⁾, YAYOI OKADA¹⁾, ICHIRO KIMURA¹⁾,
MASATOSHI OGAWA²⁾ and SACHIKO GOTO²⁾

1) Laboratory of Immunology, Toho Univ. Schl. Med.

2) Department of Microbiology, Toho Univ. Schl. Med.

Contact hypersensitivity induced by picryl chloride (PC) was applied to investigate the effect of antibiotics on cellular immunity in mice.

Penicillins in β -lactam showed a little effect on induction phase of delayed type hypersensitivity, but TIPC, PIPC and MZPC which did not have phenylacetamide side chain group inhibited the swelling of the ears when injected at the effector phase. Methyltetrazolyl group at the 3-position and aminothiazolyl group at the 7-position in cepheams appeared to relate on inhibition of the induction and effector phase, respectively. Inhibition of both phases was observed in cephamycins, and especially CMZ showed the strongest inhibition. In aminoglycosides, GM and AMK showed marked inhibitory activity on induction phase, whereas only DKB was effective on effector phase. The strength of inhibition to contact hypersensitivity did not relate to the serum levels of the drugs at 1-hr after the injection.

These results suggest that the contact hypersensitivity could be a marker to estimate the effects of antibiotics on cellular immunity and to elucidate their mechanism.