

抗菌剤アレルギーにおける LMIT の臨床的応用

宇野 勝 次

水原郷病院薬剤科

山 作 房 之 輔

水原郷病院内科

(昭和60年10月23日受付)

Delayed type hypersensitivity (DTH) の成立を証明する Leucocyte migration inhibition test (LMIT) を臨床的に応用することにより、抗菌剤によるアレルギー患者の起因薬剤の同定を行なった。水に不溶性の抗菌剤の抗原調製では3種類の溶媒 (0.1 M リン酸溶液, 0.1 M 水酸化ナトリウム溶液, Propylene glycol) を用いて溶解した。抗原液は薬剤の subtoxic な濃度とし、carrier として等量の患者血清を加えて多価抗原とした。抗菌剤によるアレルギー疑診患者 61 例に対して LMIT を行なった結果、41 例 (67%) に LMIT 陽性薬剤を検出した。症状別では薬疹の疑診患者 51 例中 33 例 (65%) に LMIT 陽性を示し、Drug fever の疑診患者 15 例中 14 例 (93%) に LMIT 陽性を示し、薬剤性肝障害の疑診患者 9 例中 8 例 (89%) に LMIT 陽性を示し、Anaphylactic shock 1 例は LMIT 陰性を示した。この結果から、抗菌剤による薬疹、Drug fever、薬剤性肝障害において DTH の関与が非常に大きく、起因薬剤の検出に LMIT は有効と考えられる。50 代から 70 代の女性が LMIT 陽性患者全体の 41% を占め、抗菌剤によるアレルギー患者は女性の高年齢者に多い傾向を示した。 β -Lactam 剤は LMIT 陽性の抗菌剤全体の 69% を占め、DTH において免疫原性の強い薬剤であることを示した。

抗菌剤の使用上問題となる副作用にアレルギー反応がある。アレルギー症状も皮膚症状から Drug fever, Anaphylactic shock, 血液障害, 臓器障害などの全身症状まで多種多様であり、複数の症状が同時に起こる場合も少なくない。アレルギー反応の発生機序は、抗体関与の即時型反応と細胞性免疫関与の遅延型反応に大別され、さらに Coombs と Gell によって4型 (I型 Anaphylaxis 反応, II型細胞障害反応, III型 Arthus 反応, IV型遅延型反応) に分類され、2つ以上の反応が関与することもあり¹⁾、複雑さを極めている。抗菌剤によるアレルギー反応における起因薬剤の同定は、患者の二次的事故防止のために必要不可欠であり、患者の各症状に対応してより有効で安全な *in vitro* の検査法の確立が待望されている。特異抗体の検出を行なう従来の血清学的手法は、Penicillin-induced hemolytic anemia における感作赤血球凝集反応²⁾ などの一部を除いてほとんど無効であり、IgE 抗体関与の I 型の Anaphylaxis 反応の成立を証明する Radioallergosorbent test (RAST) は蕁麻疹型薬疹と Anaphylactic shock には有効であると報告されている^{3,4)} が、一部の薬剤、アレルギー症状に限定される。我々は細胞性免疫関与の IV 型の Delayed

type hypersensitivity (DTH) の成立を証明する Leucocyte migration inhibition test (LMIT) を臨床的に応用することにより起因薬剤の同定を行ない、症状別の LMIT の陽性率、患者の年齢・性別による頻度、抗菌剤の薬剤別頻度の点から検討したのでここに報告する。

I. 材料と方法

1. 疑診患者

薬疹の疑診患者は抗菌剤を投与し 2~25 日後に発現した患者を、薬剤性肝障害の疑診患者は抗菌剤を投与し 10~40 日後に GOT, GPT の上昇がみられた患者を、Drug fever の疑診患者は抗菌剤を投与し 7~14 日後に発熱を発現し薬剤中止後 48 時間以内に解熱した患者を対象とした。

2. 抗原調製

被疑薬剤の抗菌剤を抗原として調製した。Table 1 に示すように水溶性抗菌剤は溶媒として Hanks 液を用い、水に不溶性の抗菌剤は次の3種類の溶媒を用いて溶解した。Josamycin (JM) は 0.1 M リン酸溶液を用い、Sulfamethoxazole (SMX), Nalidixic acid (NA), Pipemidic acid (PPA) は 0.1 M 水酸化ナトリウム溶液を用い、Rifampicin (RFP), Trimethoprim (TMP)

Table 1 Solvents dissolving water-insoluble antibacterial drugs

Solvent	Antibacterial drugs
Hanks	beta-Lactams, Aminoglycosides, Tetracyclines, EB, INH, EM, FOM
0.1M Phosphoric acid	JM
0.1M Sodium hydroxide	NA, PPA, Sulfamethoxazole
Propylene glycol	RFP, Trimethoprim

は Propylene glycol を用いて溶解し、希釈液に Hanks 液を用いて薬剤溶液を調製した。

抗原液は薬剤調製液に carrier として患者の急性期血清(症状発現後 2 週間以内で被疑薬剤, ステロイドの含まない血清)を等量加えて多価抗原として調製した。

3. LMIT

LMIT の方法は中川ら⁹⁾の HEPES-agarose plate 法を応用した。Fig. 1 に示すように患者の Heparin 加静脈血を 15~20 ml 採血し、1/4 容の 5% Dextran 生理食塩水と混合し、45~60 分間、37°C に放置後、上清の Leucocyte rich plasma を採取し、PBS で 1 回洗浄後赤血球溶血用緩衝液 (0.84% NH₄Cl-Tris buffer) で赤血球を溶血し、Hanks 液で 2 回洗浄後培養液 (10% 馬血清加 HEPES-TC 199 medium) で Leucocyte を浮遊し、抗原液と 37°C、1 時間振とう培養器で反応させた後、細胞数を 2.0~2.5×10⁸ cells/ml に調製し、あらかじめ作製した agarose plate の各 well に 7 μl ずつ分注し、24~48 時間、37°C、湿度 100% で incubate した後、Immunoviewer で Leucocyte の migration の面積を測定した。

4. 遊走指数 (Migration index, M.I.)

M.I. は次式より求め、疑診患者の M.I. を X とした。

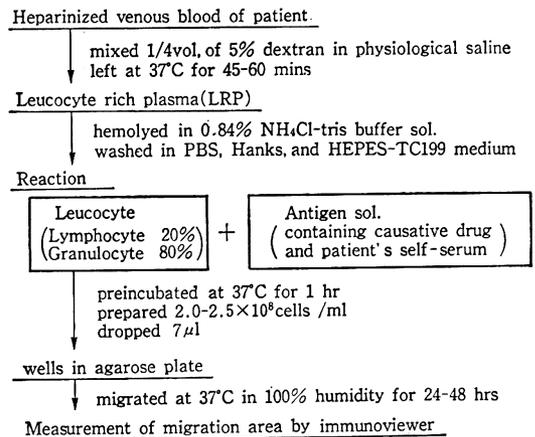
M.I. (%)

$$= \frac{\text{area of leucocyte migration with drug}}{\text{area of leucocyte migration without drug}} \times 100$$

5. 薬剤濃度

亀谷ら⁹⁾が報告している 1 回投与量の 1/5,000/ml を指標として、数段階の薬剤濃度について正常人に対して、Fig. 1 に示す LMIT と全く同様な方法で予備実験を行ない、Table 2 に示すように各種抗菌剤の各濃度における正常人の Leucocyte の M.I. の mean±2SD (n=6) を求めた。Table 2 で示す正常人の Leucocyte の M.I. の mean が 90~110 の範囲内で、2SD が 10 以下である各種抗菌剤の濃度すなわち β-Lactams, Macrolides (MLs), Fosfomycin (FOM), PPA, NA, SMX は 100

Fig. 1 Direct method of leucocyte migration inhibition test(LMIT) in HEPES-buffered agarose plate



μg/ml の濃度、Amikacin (AMK), TMP は 25 μg/ml の濃度、Minocycline (MINO), RFP は 10 μg/ml の濃度を薬剤自体が Leucocyte migration に影響を与えない濃度として LMIT に用いた。

II. 成 績

Table 3 は各抗菌剤の LMIT に用いた濃度における正常人の Leucocyte の M.I. (Y) の mean±2SD (n=6) を示したものである。抗菌剤によるアレルギー疑診患者の最終的な M.I. は、被疑薬剤に対する患者の M.I. を X, Table 3 で示す正常人の M.I. を Y として、X/Y×100 (%) で求め、正常範囲は Table 3 で示した各抗菌剤に対する正常人の Leucocyte の M.I. (Y) の mean±2SD の 2SD が 10 以下であることから 90~110 とした。

以上の判定方法により、当病院の抗菌剤によるアレルギー疑診患者 61 例に対して LMIT を実施した結果、41 例 (67%) に LMIT 陽性薬剤を検出した。

1. 症状別

Fig. 2 は薬疹の疑診患者の LMIT における被疑薬剤に対する M.I. を示し、Fig. 3 は Drug fever, 薬剤性肝障害, Anaphylactic shock の疑診患者の LMIT における被疑薬剤に対する M.I. を示したものである。ただし、被疑薬剤が 2 剤以上の症例については LMIT 陽性薬剤の M.I. を示し、被疑薬剤がすべて陰性の場合最も疑われる薬剤の M.I. を示した。

a) 皮膚症状: Fig. 2 で示すように、皮膚では疑診患者 51 例中 33 例 (65%) に LMIT 陽性薬剤を検出し、皮膚の他に随伴症状を伴った 12 例に対しては 11 例に LMIT 陽性薬剤を検出した。一発熱を伴った症例は 7 例

Table 2 The migration indices of non allergic subjects at various concentrations of antibacterial drugs

Drug	Con.	M.I.	Con.	M.I.	Con.	M.I.
beta-Lactams						
ABPC	50	102±10	100	105±10	250	111±10
AMPC	50	98±10	100	90±10	250	85±15
PIPC	50	99±10	100	95±10	250	90±12
CEZ	50	100±10	100	99± 9	250	95±13
CEX	50	105±10	100	92±10	250	86±12
CFT	50	95±10	100	90±10	250	84±13
CTM	50	103±10	100	107±10	250	112±10
CPZ	50	100±10	100	100± 9	250	98±12
LMOX	50	100±10	100	99±10	250	95±13
AZT	50	100±10	100	100±10	250	98±12
MLs						
JM	25	100±10	50	96±15	100	106±10
AGs						
AMK	10	98±10	25	96±10	50	89±12
TCs						
MINO	10	107±10	25	112±12	50	117±15
FOM	50	98±10	100	97±10	250	95±15
NA	50	100±10	100	103±10	250	103±14
PPA	50	99±10	100	99± 9	250	88±15
SMX	25	96±10	50	95±12	100	94±10
TMP	10	98±10	25	95±10	50	92±15
EB	25	100±12	50	97±10	100	81±10
INH	25	99±10	50	97±10	100	89±13
RFP	10	94±10	50	86±15	100	82±10

Con.: concentration ($\mu\text{g/ml}$)M.I.: migration indices of non allergic subjects (mean \pm 2SD, n=6)

中6例に、肝障害を伴った症例は2例中2例に、発熱、肝障害を伴った症例は3例中3例に LMIT 陽性を示した。

b) 発熱、肝障害、Anaphylactic shock: Fig. 3 で示すように、発熱では疑診患者 15 例中 14 例 (93%) に LMIT 陽性薬剤を検出し、随伴症状を伴わない狭義の Drug fever 5 例に対してはすべて LMIT 陽性薬剤を検出した。肝障害では、疑診患者 9 例中 8 例 (89%) に LMIT 陽性薬剤を検出し、皮疹、発熱の随伴症状を伴った 5 例はすべて LMIT 陽性薬剤を検出した。Anaphylactic shock 1 例は LMIT 陰性を示した。

2. 年齢・性別

Fig. 4 は年齢、性別における疑診患者と LMIT 陽性

患者 (抗菌剤によるアレルギー患者) の頻度を示したものである。両者はほぼ相関関係を示し、疑診患者は男性 27 例、女性 34 例で男女とも 50 代から 70 代が多く、疑診患者 61 例中 39 例 (64%) を占めた。LMIT 陽性患者は男性 14 例、女性 26 例と女性に多い傾向を示した。男性では 70 代が多く、男性の LMIT 陽性患者 14 例中 6 例 (43%) を占め、女性では 50 代から 70 代が非常に多く、女性の LMIT 陽性患者 26 例中 17 例 (65%) を占め、男女を合わせた LMIT 陽性患者 41 例中でも 41% を占めた。

3. 薬剤別

Table 4 は LMIT 陽性薬剤の薬剤別頻度を示したものである。LMIT 陽性の抗菌剤 42 剤中 Penams が 6

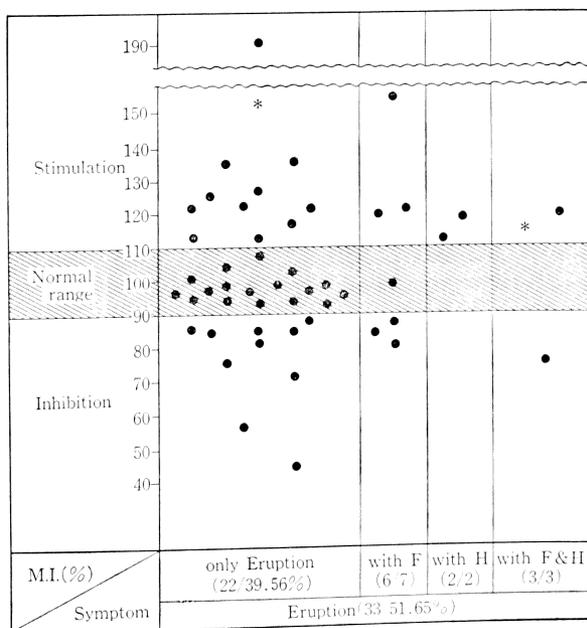
Table 3 The migration indices of non allergic subjects at the concentrations of antibacterial drugs using for LMIT

Drug	Con.	Y	Drug	Con.	Y	Drug	Con.	Y
beta-Lactams			Cephems			Tetracyclines		
Penams			CZK			MINO		
ABPC	100	105±10	CPZ	100	103±10		10	110±10
AMPC	100	90±10	CMX	100	100±9	Fosfomycin		
CBPC	100	100±10	LMOX	100	105±10	FOM		
MFIPC	100	94±9	CMNX	100	99±10	100		
TAPC	100	100±8	CAZ	100	102±10	97±10		
MZPC	100	100±8	CTR \bar{X}	100	102±10	Pridon carboxylic acid		
PIPC	100	95±10	AC1370	100	100±8	NA		
Cephems			6315S	100	100±10	PPA		
CET	100	97±10	L-105	100	97±10	100		
CEZ	100	99±9	Monobactams			AT-2266		
CEPR	100	90±10	AZT			100		
CMD	100	94±10	AMA1080			100		
CEX	100	92±10	Macrolides			Trimethoprim		
CCL	100	90±10	EM			TMP		
CXD	100	92±10	JM			25		
CFT	100	90±10	Aminoglycosides			Antituberculous agents		
CTM	100	107±10	AMK			EB		
CMZ	100	100±8	25			50		
CFX	100	103±10	96±10			INH		
CTX	100	93±10				10		
						RFP		
						94±10		

Con. : concentration ($\mu\text{g/ml}$)

Y : migration indices of non allergic subjects (mean±2SD, n=6)

Fig. 2 Indices of leucocyte migration in the presence of causative drugs in the patients suspected of antibacterial drug induced eruption



* : with Eosinophilia F : Fever H : Hepatic injury

Table 4 Frequency of LMIT-positive antibacterial drugs in patients suspected of drug allergy, classified according to group of antibacterial drug

Group	Case	Antibacterial drugs
beta-Lactams	29	
Penams	6	ABPC* TAPC** MFIPC* MZPC* PIPC*
Cephems	20	CEZ** CEX** CFT** CMX* CTM* CTX* CZX* CPZ* LMOX*** CMNX* L-105*** 6315S* AC1370*
Monobactams	3	AZT** AMA1080*
Aminoglycosides	1	AMK*
Tetracyclines	1	MINO*
Pridon carboxylic acid	1	NA*
Sulfonamides	3	Sulfamethoxazole***
Antituberculous agents	6	RFP*** EB** INH*
Fosfomycin	1	FOM*

* : Number of cases.

ぜなら北川¹⁰⁾が報告しているように DTH においては carrier もまた特異性を有していると考えられるからである。

薬剤濃度に関して、LMIT では亀谷ら⁶⁾が、Macrophage migration inhibition test (MIT) では上田ら¹¹⁾が薬剤の1回投与量の1/5,000/mlの濃度が有効であると報告している。両者の報告に従うと migration inhibition test における薬剤濃度は、 β -Lactams が50~200 μ g/ml (1回の常用量 経口 250~500 mg, 注射 0.5~1.0 g), MLs の EM, JM が40~120 μ g/ml (1回の常用量 200~600 mg), AGs の AMK, TCs の MINO が20 μ g/ml (1回の常用量 100 mg), FOM が100 μ g/ml (1回の常用量 500 mg), NA, PPA が50~100 μ g/ml (1回の常用量 250~500 mg), SMX が80 μ g/ml (1回の常用量 400 mg), TMP が16 μ g/ml (1回の常用量 80 mg), EB が50 μ g/ml (1回の常用量 250 mg), INH が40 μ g/ml (1回の常用量 200 mg), RFP が90 μ g/ml (1回の常用量 450 mg) となり、我々が LMIT に用いた薬剤濃度とはほぼ一致するが、RFP については我々の用いた濃度は、1回投与量の1/45,000/mlの10 μ g/ml である。Table 2 で示すように、RFP は100 μ g/ml, 25 μ g/ml の濃度では Leucocyte migration を明らかに inhibit するため10 μ g/ml の濃度を用いた。藤川ら¹²⁾も報告しているように、抗生剤の中には好中球 polarization に影響を与えるものがあり、LMIT の薬剤濃度を決定する場合リンパ球との反応性と同時に、各抗菌剤の Leucocyte の chemotaxis に与える影響を考えなければならない。我々は薬剤の1回投与量の1/5,000/

ml を指標とし、各抗菌剤の各濃度における正常人の Leucocyte の M. I. を検討して薬剤濃度を決定した。

抗菌剤によるアレルギー疑診患者の LMIT の陽性率は67%と高い値を示したことは、上述したような抗原液の調製法も重要な要因であると同時に、抗菌剤によるアレルギー反応において DTH の関与が非常に大きいことを示していると考えられる。抗菌剤による薬疹の疑診患者の LMIT の陽性率は65%を示した。PONVERTら¹³⁾は Benzylpenicillin による薬疹における LMIT の陽性率は52%で、播種状紅斑型薬疹では63%と高い陽性率を示したと報告している。我々の LMIT の対象とした薬疹の疑診患者の9割が播種状紅斑型皮疹であった事実から、ほぼ同程度の結果を示した。随伴症状(発熱、肝障害など)を伴った薬疹の疑診患者の LMIT の陽性率は92%(12例中11例)と非常に高い値を示したことは、随伴症状を伴った薬疹では DTH の関与が非常に大きいと考えられる。

抗菌剤による Drug fever の疑診患者の LMIT の陽性率は93%と非常に高い値を示した。Drug fever の疑診患者は一定の臨床経過¹⁴⁾(抗菌剤の連続投与後1~2週間後に発熱を現し、薬剤投与中止後48時間以内に解熱する)から Allergic drug fever が確実と考えられる患者を LMIT の対象とした。Allergic fever の発現機序は Allergy-type のⅢ型の反応における Antigen-antibody complexes¹⁵⁾とⅣ型の DTH における Lymphokine¹⁶⁾の2つの反応系の関与が証明されているが、臨床的に化学療法剤のような単純な化学物質による Drug fever でⅢ型の反応の成立を証明する沈降性抗体

が検出されることは極めてまれであり¹⁷⁾、我々の臨床実験で抗菌剤による Drug fever の LMIT の陽性率が 90% 以上を示したことから、Drug fever において DTH の関与は確実と考えられる。

抗菌剤による薬剤性肝障害の疑診患者の LMIT の陽性率は 89% と高い値を示した。薬剤性肝障害は直接の代謝障害による肝障害と過敏反応による肝障害に大別されるが、抗癌剤のような cytotoxicity の強い薬剤以外はアレルギー反応による場合がほとんどで、薬剤アレルギー性肝障害の発生機序は DTH の関与が確実とされ¹⁸⁾、起因薬剤の検出法もリンパ球の芽球化を証明する Lymphocyte stimulation test (LST) と Lymphokine の産生を証明する MIT と LMIT がある。

薬剤性肝障害における LST の陽性率は PARONETTO ら¹⁹⁾は 67%、山本ら²⁰⁾は 84%、WARRINGTON ら²¹⁾は 95% と報告し、MIT の陽性率は鮫島ら²²⁾は 86% と集計し、LMIT の陽性率は亀谷ら²³⁾は 71% と報告している。リンパ球の芽球化現象と Lymphokine の産生は必ずしも一致せず²⁴⁾、両者のどちらが Drug-induced allergy における DTH の関与を反映するものなのか今後検討される必要があると考える。

抗菌剤によるアレルギー患者 (LMIT 陽性患者) のうちで、50 代から 70 代の患者は 66% を占め高齢者に多い傾向を示し、性別では男性が 34% であるのに対し女性が 64% を占め女性に多い傾向を示した。特に女性の 50 代から 70 代までの高齢者は全体の 41% を占め、大久保²⁵⁾の報告と同じように高齢者の女性に多い傾向を示し、ホルモンバランスの異常が免疫調節機構に何らかの影響を与える可能性を示しており、今後検討の余地を残した。

起因薬剤の薬剤別頻度では、 β -Lactam 剤が LMIT 陽性の抗菌剤の 69% を占めた。これは β -Lactam 剤の使用頻度も重要な要因であるが、 β -Lactam 剤が他の抗菌剤に比べて DTH における免疫原性の強い薬剤であることを示していると考えられる。

文 献

- 1) 菊地浩吉, 他: 第 14 章 免疫反応による組織障害—アレルギー (板倉克明), 医科免疫学, p.284, 南江堂, 1976
- 2) WORLEDGE, S. M.: Immune drug-induced hemolytic anemia. *Seminars in Haemat.* 10: 327, 1973
- 3) 安野秀敏: RAST によるペニシリンおよびセファロスポリンアレルギーの検討. *西日皮膚* 43 (3): 416~422, 1981
- 4) WIDE, L. et al.: Detection of penicillin allergy of the immediate type by radioimmunoassay of IgE to penicilloyl conjugate. *Clini-*

cal Allergy 1: 171, 1971

- 5) 中川 潤, 他: マクロファージ遊走阻止試験 (MIT) および白血球遊走阻止試験. *日本臨床* 38, 春季増刊号: 1072~1091, 1980
- 6) 亀谷麒興隆: 肝炎をめぐる諸問題, 薬物による肝炎. 第 19 回日本医学会総会誌 S-53: 1157~1160, 1975
- 7) AMOS, H. E.: Allergic Drug Reactions. 薬剤によるアレルギー性反応 (緒方幸雄, 金森政人訳), 日本免疫学の進歩 7, p.32, 近代出版, 1976
- 8) 宇野勝次, 上松栄一, 加藤 祐: LMT による薬剤アレルギーの臨床的検討 II—薬剤性肝障害と難溶性薬剤の調製. *日本病院薬剤師会雑誌* 20(6): 577~580, 1984
- 9) GIMENEZ-CAMARASA, J. M.; P. GARCIA-CALDERON & J. M. DE MORAGE: Lymphocyte transformation test fixed drug eruption. *New Engl. J. Med.* 292: 819~821, 1975
- 10) 北川正保: 抗体産生機構. 山村雄一編, 岩波講座 現代生物科学 13, 免疫 I. p.28, 1975
- 11) 上田敏彦, 粉川皓年, 岡本綾子, 大久保 澁: 薬剤アレルギーにおける MIT と LST の検討 (第 2 報). *臨床血液* 19(5): 653, 1978
- 12) 藤川正直, 他: 好中球 polarization に及ぼす各種抗生剤の影響. *Chemotherapy* 33: 267, 1984
- 13) PONVERT, C.; J. H. SAURAT, P. SCHEINMANN, L. GALOPPIN & J. PAUPE: Leucocyte migration test and penicillin. *Clinical and Experimental Dermatology* 2: 345~350, 1977
- 14) LIPSKY, B. A. & JAN V. HIRSCHMANN: Drug fever. *Journal of American Medical Association* 245: 851~854, 1981
- 15) ROOT, R. K. & S. M. WOLFF: Pathogenic mechanisms in experimental immune fever. *J. Exp. Med.* 128: 309~323, 1968
- 16) ATKINS, E. & L. FRANCIS: Pathogenesis of fever in delayed hypersensitivity: Factors influencing release of pyrogen-inducing lymphokines. *Infection and Immunity* 21: 806~812, 1978
- 17) 小嶋理一, 堀内淑彦, 村中正治: 全身反応, 薬剤アレルギー, 日本アレルギー協会編, p.156, 朝倉書店, 1976
- 18) 北見啓之: 薬剤過敏性肝障害の診断とその臨床的観察. *日本消化器病学会雑誌* 76: 1815~1825, 1979
- 19) PARONETTO, F.; et al.: Lymphocyte stimulation induced by halothane in patients with hepatitis following exposure to halothane. *New Eng. J. Med.* 283: 277, 1970
- 20) 山本祐夫, 溝口靖敏: 薬物アレルギー性肝障害. *臨床免疫* 12(5): 339~348, 1980
- 21) WARRINGTON, R. J.; et al.: Evaluation of isoniazid-associated hepatitis by immunological tests. *Clin. Exp. Immunol.* 32: 97, 1978
- 22) 鮫島美子, 他: 薬物性肝障害の臨床統計—日本に

- おける過去 30 年間の薬物性肝障害症例。日本消化器病学会雑誌 71:799~807, 1974
- 23) 亀谷麒興隆, 他: Agarose 平板法による末梢白血球遊走阻止試験の薬物過敏性肝障害診断への応用。肝臓 16: 859, 1975
- 24) 浪久利彦, 北見啓之, 飯島敏彦: 薬剤アレルギー検査法。診断と治療 8: 1747~1751, 1979
- 25) 大久保 滉: 薬物アレルギーの臨床統計, 第18回日本医学会総会シンポジウム「薬物アレルギー」, 1971

CLINICAL APPLICATION OF LEUCOCYTE MIGRATION INHIBITION TEST ON ANTIBACTERIAL DRUG ALLERGY

KATSUJI UNO

Department of Pharmacy, Suibarago Hospital

FUSANOSUKE YAMASAKU

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

By means of applying leucocyte migration inhibition test (LMIT) that demonstrates delayed type hypersensitivity (DTH), causative drugs were detected in patients with antibacterial drug allergy (ADA).

Water-insoluble antibacterial drugs could be applied in LMIT by dissolving them in three kinds of solvents (0.1 M Phosphoric acid, 0.1 M Sodium hydroxide, Propylene glycol). Antigen solutions were prepared subtoxic concentrations of drugs and made polyvalent antigens by means of adding patient's serum of the same volume.

LMIT was performed in 61 cases suspected of ADA and found to be positive drugs in 41 cases (67%). According to symptom, it was found to be positive in 33 (65%) of 51 cases suspected of drug eruption and in 14 (93%) of 15 cases suspected of drug fever and in 8 (89%) of 9 cases suspected of drug induced hepatic injury. These results suggest that DTH may play an important role in ADA and that LMIT may be useful for the detection of causative drugs in patients with ADA.

Females aged from their fifties to their seventies formed 41% of LMIT-positive cases and beta-Lactam antibiotics formed 69% of LMIT-positive antibacterial drugs. This study indicates that ADA tends to appear frequently in old-age female and that beta-Lactam antibiotics has a high immunogenicity in DTH.