

## 注射用 $\beta$ -lactam 系抗生物質による発熱の診断における LDH 値の測定といくつかの免疫学的検査の意義

大沼 菊夫・大泉耕太郎・今野 淳

東北大学抗酸菌病研究所内科

(昭和61年 3月19日受付)

注射用  $\beta$ -lactam 系抗生剤による drug fever の診断の客観性を増すために、一般的観察から drug fever と判断される例によくみられる血清 LDH 上昇の由来とその診断上の意義を考察するとともに、いくつかの免疫学的検査の有用性を検討した。

LDH 一過性上昇 (+) の drug fever エピソード群と LDH 上昇 (-) の drug fever 群とで、GPT 上昇を伴う率を比較したが有意差はなかった。一方 LDH 上昇 (+) 群では、LDH 上昇 (-) 群に比べて軽度一過性の好中球・血小板減少が有意に多く伴った ( $P < 0.05$ )。LDH 上昇がみられた 10 例で、LDH 上昇時 (drug fever 時) とその後の LDH 値改善時における各アイソザイムの絶対値の差をみると、6 例で LDH-3 において、3 例で LDH-2 において最大であった。以上より drug fever 時に血清中に増加する LDH は主に血球に由来すると推測され、drug fever と共通の機序による可能性がある好中球・血小板の破壊を比較的敏感に表わす指標なのであらうと思われた。

drug fever 例 15 例における使用抗生剤の皮内反応は、使用前は全例で、使用後は 1 例を除き陰性であり、また間接赤血球凝集反応による抗薬剤抗体の検出率も 5/15 と低かった。しかし使用抗生剤による白血球遊走阻止試験 (患者血清添加) では、drug fever 群における陽性者率は 9/11 (82%) と高く、その遊走阻止効果の平均値は副作用がみられなかった群と比較して有意に大きかった ( $P < 0.05$ )。

前報<sup>1)</sup>において、注射用抗生物質、特に  $\beta$ -lactam 系抗生剤による drug fever が最近めだって増えていること、またその診断には、使用抗生剤の種類、基礎疾患、発熱出現の時期、熱型、いくつかの臨床検査値の一過性変動などの観察が役立つということを報告した。有用とされる臨床検査値の一過性変動のなかには、好中球の軽度減少、血小板の軽度減少、好酸球増多および LDH 上昇が含まれたが、LDH については、異常値として認められる率が高く検査の価値が特に大きいと思われた。今回は、この一過性の血清 LDH 上昇の由来について検討し、drug fever 診断における LDH 値測定の意義を考察した。また、drug fever 例に対しいくつかの免疫学的検査を試みたので、その結果もあわせて報告する。

### I. 方 法

1. drug fever エピソード群における GPT 上昇と LDH 上昇の関係および好中球減少・血小板減少と LDH 上昇の関係

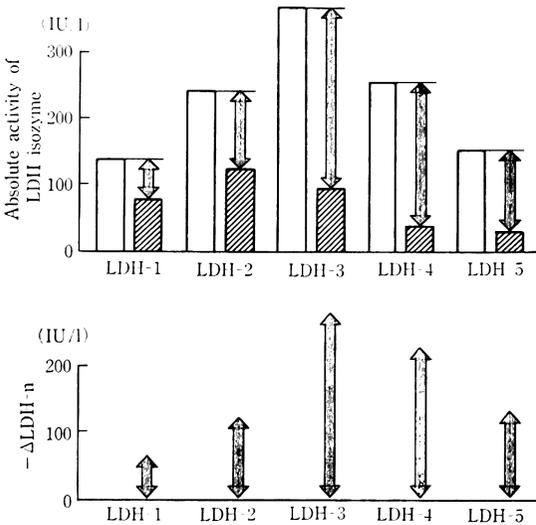
1982~1983 年の当科における注射用  $\beta$ -lactam 系抗生剤による drug fever の 55 エピソード<sup>1)</sup>のうち、drug

fever 時前後の GPT 値の動きと LDH 値の動きをともに評価しうるのは 45 エピソードであった。これらを drug fever 発症時に LDH の一過性上昇 (異常化または異常値の悪化。健康者における値の分布の 1SD 以上の変化であることを要する) がみられた群とみられなかった群に分け、それぞれの群における GPT の一過性上昇 (同上) の出現率の比較を  $\chi^2$ -検定で行なった。

次に上記 55 エピソードのうち、好中球数、血小板数、LDH 値の動きのいずれもが評価可能であったのは 41 エピソードであった。これらをまた drug fever 発症時に LDH の一過性上昇がみられた群とみられなかった群に分け、それぞれの群において、①好中球数・血小板数の軽度一過性減少 (健康者における値の分布の 1SD 以上の変化) のいずれもがみられたエピソードの数、②上記 2 項目のいずれか一つのみがみられたエピソードの数、および③上記 2 項目のいずれもがみられなかったエピソードの数を調べ、この分布について両群間で MANN-WHITNEY の U-検定を行なった。

暫定的に抗生物質の副作用としての発熱であると判断

Fig. 1 Method for calculation of  $-\Delta$ LDH-n values\* (Case No. 5)



\* Differences in absolute activities of LDH isozymes between the time of the occurrence of elevation episodes of drug fever (□) and that of return to normal of serum LDH level (▨)

Table 1 Relationship between serum level of LDH and that of GPT in episodes of drug fever induced by parenteral administration of β-lactam antibiotics

Transient elevation of serum LDH level	No. of episodes of drug fever		Statistical significance
	Total	with transient elevation of serum GPT level (%)	
+	21	6 (29)	} N.S.
-	24	4 (17)	

において  $-\Delta$ LDH-n 値が最大になるか、つまり、drug fever 時の LDH 上昇にどのアイソザイムが最も寄与したかを検討した。Fig. 1 は第 5 例の場合を示しているが、 $-\Delta$ LDH-n 値は、n=3 の時すなわち LDH-3 において最大になっている。なお LDH は UV 法 (正常値は 210~360 IU/l) により、また LDH アイソザイムの比率はセルロースアセテート膜電気泳動法により測定した。

3. drug fever 例における使用抗生剤の皮内反応

当科では、注射用 β-lactam 系抗生剤を使用する前には必ずその皮内テストが行なわれ、皮内注射から 15~20 分後に陰性であることを確認している。今回は drug fever 例に対して、さらに抗生剤投与中止から約 1 週間後に当該抗生剤の皮内テストを行なった。まず通常の方法のように使用抗生剤の皮内反応用を添付の溶解液で希釈して 300 μg/ml の溶液を調整し、この液の約 0.02 ml を皮内に注射した。また対照として、生理食塩液約 0.02 ml を皮内注射した。そして①皮内注射から 15~20 分後、② 4~5 時間後、③ 8~10 時間後、および④ 24 時間後の 4 回判定した。この検査を施行したのは 15 例であり、薬剤の内訳は、PIPC 6 例、CZX 3 例、CTT 3 例、ABPC 1 例、CMX 1 例および CPZ 1 例であった。

4. 間接赤血球凝集反応による drug fever 患者血清中の使用抗生剤に対する抗体の検出

drug fever 例 15 例の抗生剤中止から約 1 週間後と 2 週間後の血清について、間接赤血球凝集反応による使用抗生剤に対する抗体価の測定を製造会社各社の研究施設に依頼した。方法は施設によりまちまちであり、PIPC と CPZ が起因抗生剤の場合には、富山化学工業(株)総合研究所においてタンニン酸処理赤血球法<sup>2)</sup>により抗体価が測定された。CTT の場合には山之内製薬(株)中央研究所においてグルタルアルデヒド法<sup>3)</sup>により、CMX の場合には武田薬品工業(株)中央研究所においてグルタルアルデヒド固定タンニン酸処理併用法<sup>4)</sup>により、また CZX の場合には藤沢薬品工業(株)中央研究所においてヒト O 型血球に薬剤を直接結合させる方法により検

するためには、

- ① 抗生物質の使用期間中に出現する発熱であり、2 日間以上持続しその最高が 37.5°C 以上であること、
- ② 発熱他の症候および X 線検査、細菌検査、血液・血清検査などの成績が、その発熱に対応する炎症の存在を支持しないこと、
- ③ 抗生物質投与の他に発熱をひきおこしうる臨床的処置との関係がないこと、
- ④ 当該抗生物質の中止により速やかに消失すること、

の 4 条件をすべて満たすことを必要とすることにした。この点については、以下の検討項目においても同様である。

以下の項目は、1985 年の当科の注射用 β-lactam 系抗生剤による drug fever 例を対象として検討した。

2. LDH の一過性上昇がみられた drug fever 例における LDH アイソザイムの動き

drug fever 発症時に LDH の上昇を伴った例 10 例において、drug fever 発症時すなわち LDH 上昇時と、薬剤中止後 LDH 値が再び改善した時の 2 回、LDH 値と各 LDH アイソザイムの比率を同時に測定し、その積により各アイソザイムの絶対値を求めた。次に 2 時点間の各アイソザイムの絶対値の差を求め、これを  $-\Delta$ LDH-n 値 (n=1~5) とした。そして、どのアイソザイムに

Table 2 Relationship between transient elevation of serum LDH level and transient-and-slight\* decrease of neutrophils and/or platelets in episodes of drug fever

Transient elevation of serum LDH level	Total No. of episodes of drug fever	No. of drug fever episodes with			Statistical significance
		both	either	none	
+	20	12	4	4	} P<0.05 (Z <sub>0</sub> =1.982)
-	21	6	5	10	

\* More than 1 SD (calculated on the basis of the distribution of counts in healthy persons).

ぞれ測定された。血清は凍結保存し、輸送も凍結状態で行った。結果の判定については各施設の基準に従った。

5. drug fever 例と副作用のみられなかった例における使用抗生剤による白血球遊走阻止試験

drug fever 例 11 例と、注射用  $\beta$ -lactam 系抗生剤を 1 週間以上使用しても発熱、血球障害、肝障害などの副作用がみられなかった 9 例において、薬剤中止から約 1 週間後に使用抗生剤による白血球遊走阻止試験を行った。方法は、中川らの改良アガロース平板法<sup>9)</sup>を宇野が抗生剤アレルギーに適用した方法<sup>8)</sup>に準じたが一部を変更した(白血球培養時に検査日の患者血清を用いる点が、宇野の方法に加えた主な変更であり、その他には、各種液の量をわずかに変更しただけである)。

まず、患者のヘパリン加静脈血 10~15 ml と高分子デストランの 5% 生理食塩水溶液を 4:1 の割合で混合し、37°C 45 分間の静置後、leukocyte rich plasma を採した。これを 1,000 rpm, 5 分遠心して白血球を集め、PBS(-) (phosphate buffered saline の一部。Ca<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> を含まない液) で 1 回洗った (1,000 rpm, 5 分)。0.7 ml の細胞浮遊液に滅菌蒸留水 2.8 ml を加えて 20 秒間おき溶血させ、次に HEPES-TC 199 (2×) 5 ml を加えて溶血を中止させた。Hanks 液で 1,000 rpm, 5 分、次いで培養液 (HEPES-TC199 (2×) 5 ml + ウマ血清 1 容、蒸留水 4 容の混合液) で、1,000 rpm, 5 分の遠心により細胞を洗い、2.4 ml の培養液をえて白血球浮遊液とした。

使用抗生剤液 0.1 ml と、検査日に白血球と同時に採した患者血清 0.1 ml をあらかじめ混合しておき、ここ前述の白血球浮遊液 0.8 ml を加えて(抗生剤の最終度は 100  $\mu$ g/ml) 37°C 1 時間培養した。その後細胞数 20~25×10<sup>4</sup> cells/ $\mu$ l に調整し、あらかじめ作製したアガロース平板の各 well 内に 7  $\mu$ l ずつ分注し、これを

37°C の湿室内に 24 時間静置した。抗生剤液のかわりに抗生剤溶解液 (PBS(-)) を用い他は同様の操作を行ったものを対照とした。

培養後 well 周囲のドーナツ型の細胞遊走野の面積を測定し、次式により遊走指数 (migration index, MI) を求めた。

$$MI(\%) = \frac{\text{抗生剤添加群の遊走面積の平均}}{\text{抗生剤非添加群の遊走面積の平均}} \times 100$$

なお 5 人の抗生剤を使用していない健康者において PIPC で、また別の 5 人の健康者において CZX でそれぞれ検査して得られた計 10 個の MI は狭い範囲に分布したので一括して統計処理したところ、その mean -2 SD は 93%, mean +2 SD は 111% であった。判定に際しては、この間を暫定的な正常範囲とし、93% 未満を陽性とした。

## II. 結 果

1. drug fever エピソード群における GPT 上昇と LDH 上昇の関係 (Table 1) および好中球減少・血小板減少と LDH 上昇の関係 (Table 2)

LDH の一過性上昇がみられた drug fever エピソード群における GPT の一過性上昇の出現率は 6/21 (29%) であり、LDH の一過性上昇がみられなかった群における同出現率 4/24 (17%) をやや上回ったが、統計学的には有意差はなかった。一方、LDH 上昇がみられた drug fever エピソード群では、軽度一過性の好中球減少・血小板減少のいずれもが出現した割合は、20 エピソード中 12 エピソードと多く、好中球・血小板減少のいずれか一つのみ伴ったのが 4 エピソード、いずれも伴わなかったのが 4 エピソードであった。対照的に、LDH 上昇がみられなかった群においては、好中球・血小板減少のいずれもが出現しなかったエピソードが最も多く (10/21)、これらの分布を比べると両群間に有意差がみられた (P<0.05, Z<sub>0</sub>=1.982)。

## 2. LDH の一過性上昇がみられた drug fever 例における LDH アイソザイムの働き (Table 3)

drug fever 発症時に LDH の一過性上昇を伴った 10 例で LDH アイソザイムの動きを検討したところ、 $-ΔLDH-n$  値は、6 例で  $n=3$  の時最大であり、3 例で  $n=2$  の時最大であった。この結果より、注射用  $\beta$ -lactam 系抗生剤による drug fever 発症時にみられる LDH 上昇には、主に LDH-3、次に LDH-2 が寄与していると推測された。例外的に  $-ΔLDH-n$  値が  $n=5$  の時に最大であった 1 例は、GOT と GPT が一過性に 100 IU/l 以上に上昇した例であった。

## 3. drug fever 例における使用抗生剤の皮内反応 (Table 4)

Table 3  $-ΔLDH-n$  in drug fever patients with transient elevation of serum LDH level

Case No.	Antibiotic which induced drug fever	$-ΔLDH-n$ (IU/l)				
		n=1	n=2	n=3	n=4	n=5
1	ABPC	26	<u>51</u>	20	7	-6
2	PIPC	58	197	<u>307</u>	257	189
3	PIPC	-4	18	<u>39</u>	12	-2
4	PIPC	0	18	<u>35</u>	25	8
5	CTX	60	117	<u>275</u>	217	124
6	CMX	40	<u>72</u>	62	38	10
7	CMX	7	6	4	23	<u>115</u>
8	CPZ	-13	12	<u>48</u>	16	-7
9	CPZ	80	106	<u>118</u>	73	73
10	CTT	46	<u>54</u>	15	14	29

Underlined figures are maximal values in each case.

drug fever 例全例において当該抗生剤使用前の皮内テスト (皮内注射から 15~20 分後に判定) は陰性であった。drug fever が生じ薬剤を中止してから約 1 週間後における使用抗生剤の皮内テストの結果は、検査した 15 例中 14 例では、①皮内注射から 15~20 分後判定、② 4~5 時間後判定、③ 8~10 時間後判定、④ 24 時間後判定、のいずれにおいても陰性であった。PIPC 投与により drug fever がみられた 1 例では、抗生剤使用後のテストにおいて、8~10 時間後の判定時にのみ、弱い陽性の所見 (発赤) がみられ、再検しても同様であった。

## 4. 間接赤血球凝集反応による drug fever 患者血清中の使用抗生剤に対する抗体の検出 (Table 5)

方法の細部は測定を依頼した施設ごとに異なっていた。全体をまとめてみると、この方法では、薬剤中止から約 2 週間後までの血清中に使用抗生剤に対する抗体が検出された患者の割合は、15 例中 5 例 (33%) と低率であった。

## 5. drug fever 例と副作用のみられなかった例における使用抗生剤による白血球遊走阻止試験 (Fig. 2)

drug fever 患者群においては、使用抗生剤による白血球遊走阻止試験を施行した 11 例中 9 例 (82%) で、migration index が暫定的正常範囲の下限値 93% を下回り、陽性と判定された。しかし注射用  $\beta$ -lactam 系抗生剤を 2 週間以上使用しても副作用のみられなかった患者群にも、少ないながら本試験の陽性例はみられた (2例, 22%)。各群間で migration index の平均値を比較してみると、drug fever 患者群における平均値は、副作用のみられなかった患者群のそれと比較しても ( $P < 0.05$ )、抗生剤を投与していない健康者群のそれと比較しても ( $P < 0.01$ ) 有意に低値であった。

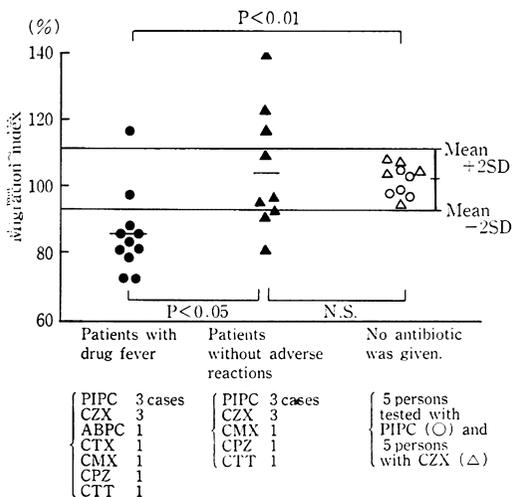
Table 4 Results of hypersensitivity skin tests using antibiotics which the patients with drug fever received

Test performed	No. of skin-tested patients	Period from intradermal injection to evaluation	No. of patients who showed positive reaction
Before treatment	19	15~20 min.	0
One week after cessation of antibiotic	15	15~20 min.	0
		4~5 hr.	0
		8~10 hr.	1*
		24 hr.	0

\* Erythema (8mm in diameter) in a patient treated and skin-tested with piperacillin.

Table 5 Detection of antibiotic specific antibodies by passive hemagglutination test in sera from patients with drug fever

Antibiotic which induced drug fever	Treatment of red blood cells	No. of patients tested	No. of patients with positive tests
PIPC	Tannic acid	6	3
CPZ	Tannic acid	2	1
CTT	Glutaraldehyde	2	1
CMX	Glutaraldehyde + Tannic acid	2	0
CZX	Direct combination of human RBCs (group O) and drug	3	0
Total		15	5 (33%)

Fig. 2 Leukocyte migration inhibition by  $\beta$ -lactam antibiotics used in treatment

### III. 考 察

drug fever の診断に際しては、まず、近年使用されはめた注射用  $\beta$ -lactam 系抗生剤の中に drug fever をひきおこしやすい薬剤がいくつか含まれており、drug fever が増加している<sup>1)</sup>という点の認識が重要である。  $\beta$ -lactam 系抗生剤による drug fever においては注開始から発熱までの期間の長さおよび熱型に傾向がみれる<sup>1,7,9)</sup>点、また悪性腫瘍を伴わない肺炎・肺化膿症治療中に生じる再発熱の最大の構成部分が抗生剤による drug fever である<sup>1,9)</sup>点なども診断の助けとなる。しかし、「I.方法」に示した drug fever の暫定的定義にこれらの観察結果を加えても、個々の例における診断に充分でないことも多いので、有用な検査法を見出すこ

とが必要になる。従来 drug fever 時の臨床検査値異常としては好酸球増加が注目されていた程度であるが、この出現率も高いものではない<sup>1)</sup>。

他方、前報<sup>1)</sup>において、注射用  $\beta$ -lactam 系抗生剤による drug fever の発症時に、①軽度一過性の好中球減少、②軽度一過性の血小板減少、および③一過性の LDH 上昇、という3つの現象が、それぞれ drug fever 例の約半数にみられることを報告した。このうち好中球減少と血小板減少は、正常値内の変化であることが多く見逃されやすいのに対し、LDH 上昇に関しては、異常値として認められる変化が drug fever 例の半数以上にみられているので診断上の価値が大きい。

今回、drug fever のエピソードを、LDH の一過性上昇がみられた群とみられなかった群に分け、両群間で、肝において活性が特異的に高い GPT の一過性上昇が伴った率を比較してみると、LDH 上昇群での率がやや高かったものの有意差はなかった。一方、軽度一過性の好中球・血小板減少の出現率は、LDH 上昇がみられた drug fever エピソード群において有意に高かった。好中球減少と血小板減少が同時にみられることも多かった。以上より、drug fever 発症時における好中球減少、血小板減少、LDH 上昇の3つの現象の間に緊密な関係があることが推測された。

LDH アイソザイムの分析によれば、drug fever 時の LDH 上昇に最も寄与しているのは LDH-3 であり、次に LDH-2 であった。三宅<sup>10)</sup>による組織・細胞別の LDH アイソザイム分布表をみると、肝では LDH-5 が 56% と最も多く、LDH-4 の比率も大きい。赤血球では LDH-1 が 32% で最も多く、LDH-2、LDH-3 も多い。好中球では、LDH-5 が 34% と最高であるが、LDH-3、LDH-4 も多い。血小板では、LDH-3 の 36%

が最高で、LDH-2, LDH-4 が続く(以上記載した各アイソザイムは20%以上含まれるものである)。したがって、LDH アイソザイム分析もまた、drug fever 時の血清 LDH の上昇の原因としては、肝障害よりも血球破壊の方が主であるという考えを支持しているようである。

drug fever 発症時における好中球減少、血小板減少および LDH 上昇の関係が緊密であるならば、注射用  $\beta$ -lactam 系抗生剤使用中の再発熱時に、この3項目を組にして測定すれば、たとえ異常値に至らなくても、それらの傾向をみるだけで drug fever の診断に近づく可能性もあり、有用性はなお高まると思われる。

ところで、近年の研究<sup>11,12)</sup>によれば、endogenous pyrogen すなわち interleukin-1 は、好中球からは産生されず、単球・マクロファージ系の細胞に由来するとされている。上記3項目の検査値の変化と drug fever がほぼ同じ時期にみられるとはいうものの、これらはどのように関係づけられるのだろうか。PCG による drug fever の機序としては、動物実験<sup>13)</sup>から III 型アレルギーが関与しているであろうと推定されているが、臨床においても、 $\beta$ -lactam 系抗生剤の注射開始から drug fever の発現までには、通常早くて7日、平均2~3週間を要する<sup>1,8)</sup>こと、1日2回朝・夕注射の場合に drug fever は午後にのみみられることが多い<sup>9)</sup>ことが知られており、これらの観察結果も III 型アレルギーとは矛盾しない。他の型のアレルギーの関与があったとしてもその役割は主ではないと思われる。さらに、抗生物質による研究ではないが、抗原過剰域における可溶性の抗原抗体複合体が、ウサギの単球からの endogenous pyrogen の産生を誘発したという実験結果<sup>14)</sup>がある。一方、薬剤による白血球・血小板減少についても、III 型アレルギーが関与していると思われる例がみられる<sup>15,16)</sup>。

以上から次のように考えることができるかもしれない。すなわち、drug fever 例では、抗生剤の2~3週間の投与により生じた特異抗体が存在するところに、大量の抗原(抗生剤)が投与され免疫複合体が形成される。これが一方では単球・マクロファージ系の細胞に働き、interleukin-1 を産生させ drug fever をひきおこす。同時に免疫複合体は、好中球・血小板にも働いて細胞破壊に導き、その結果 LDH 上昇をひきおこす、という解釈であるが、なお多くの検討を要する。LDH 上昇のみられない drug fever 例も少なくはなく、単に好中球・血小板の反応が小さかっただけなのか、あるいは全く異なる病態なのかを検討する必要もある。

今回はさらに、drug fever 診断の目的で免疫学的検査を二、三試みた。まず使用抗生剤の皮内テストであるが、drug fever 例における使用前の検査では全例で陰性

であり、薬剤投与中止から約1週間後の検査でも、弱い Arthus 反応のみられた1例を除いては陰性だった。したがって、この検査は有用ではない。

薬剤アレルギーの際の当該薬剤に対する抗体の検査には、現在は、まず間接赤血球凝集反応が用いられることが多い。今回、drug fever 例の薬剤中止から1~2週間後の血清について、間接赤血球凝集反応による抗体価測定を各製造会社の研究施設に依頼したところ、方法の細部は施設により様々であり、抗体陽性と判定された患者の率は全体では33%と低かった。方法間の優劣など種々の問題があると思われる。志甫<sup>17)</sup>が  $\beta$ -lactam 系抗生剤に対して種々のアレルギーを示した患者群における抗生剤抗体価を測定しているが、この方法(グルタルアルデヒド固定タンニン酸処理併用法)により当該薬剤に対する抗体が検出された率は、起因薬剤が SBPC の場合は37/41(90%)、ABPC の場合は4/4(100%)と高かったが、CEC では0/4(0%)であった。以上より、drug fever 診断へのこの方法の適用についてはさらに検討を要すると考える。

一方、使用抗生剤による白血球遊走阻止試験を、今回 drug fever 例に試みた結果、9/11(82%)の陽性者を得られた。白血球遊走阻止試験はもともとリンフォカン(白血球遊走阻止因子、LIF)を検出する方法であるが、WARRINGTON ら<sup>18)</sup>は、ペニシリンに対して即時型アレルギーがみられる患者群においては、白血球遊走阻止効果には、LIF よりも抗ペニシリン抗体(IgM または IgG)の存在の方がずっと強く関与していると結論しており、SUCIU ら<sup>19)</sup>も同様の結果を得ている。今回、この検査を drug fever 例に適用するに際しては、これらの成績を考慮し、使用抗生剤と白血球を接触させる時に患者自身の血清も添加することにした。検査の時期は、白血球数、抗体の回復と、検査の有用性をともに考慮して、薬剤中止から約1週間後とし、その時に白血球と血清を同時に採取した。この検査は、drug fever 診断の補助手段になる可能性があり、特に菌交代症の可能性が否定できず抗生剤を変更して速やかに解熱した例などにおいて有用であるかもしれない。しかし、少ないながら drug fever などの副作用がみられない例においても本試験陽性の場合があるので、検査結果は、総合的な観察のなかで解釈すべきであろう。

#### 文 献

- 1) 大沼菊夫, 大泉耕太郎, 佐々木昌子, 渡辺 彰, 青沼清一, 今野 淳: 注射用抗生物質によるアレルギーに関する臨床的研究. *Chemotherapy* 33: 560-569, 1985
- 2) BOYDEN, S. V.: The adsorption of proteins on erythrocytes treated with tannic acid and

- subsequent hemagglutination by antiprotein sera. *J. Exp. Med.* 93:107~120, 1951
- 3) AVRAMEAS, S.; B. TAUDOU & S. CHUILON: Glutaraldehyde, cyanuric chloride and tetraazotized *o*-dianisidine as coupling reagents in the passive hemagglutination test. *Immunochimistry* 6: 67~76, 1969
  - 4) 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凝集反応について。アレルギー 26: 645~656, 1977
  - 5) 矢田純一, 藤原道夫編: 改訂版リンパ球機能検索法, I. ヒトリンパ球機能の検索法, §6. lymphokines 活性の測定法 (中川 潤, 杉山知行), 89~104 頁, 中外医学社, 1983
  - 6) 宇野勝次: 薬剤アレルギーにおける leukocyte migration test の臨床的応用。医薬ジャーナル 19: 147~151, 1983
  - 7) CLUFF, L. E. & J. E. JOHNSON III: Drug fever. *Progr. Allergy* 8: 149~194, 1964
  - 8) 林 泉: 呼吸器感染症に対する PIPC の使用経験。基礎と臨床 16: 315~320, 1982
  - 9) PETERSDORF, R. G.; L. E. CLUFF, P. D. HOEPRICH, F. T. HOPKINS & W. P. MCCANN: Pneumococcal pneumonia treated with penicillin and aspirin. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 101: 1~12, 1957
  - 10) 三宅和彦, 山中正己, 鳥居正男: 乳酸脱水素酵素 isozyme. *臨床医* 9 (増刊号): 1894~1901, 1983
  - 11) HANSON, D. F.; P. A. MURPHY & B. E. WINDLE: Failure of rabbit neutrophils to secrete endogenous pyrogen when stimulated with *Staphylococci*. *J. Exp. Med.* 151: 1360~1371, 1980
  - 12) DINARELLO, C. A.; D. SCOTT, L. J. ROSENWASSER & S. M. WOLFF: Purified human neutrophils do not produce leukocytic pyrogen nor lymphocyte activating factor [abstract]. *Clin. Res.* 30: 364 A, 1982
  - 13) CHUSID, M. J. & E. ATKINS: Studies on the mechanism of penicillin-induced fever. *J. Exp. Med.* 136: 227~240, 1972
  - 14) DUFF, G. W.; K. M. GEKOWSKI & E. ATKINS: Endogenous pyrogen production stimulated by immune complexes [abstract]. *Clin. Res.* 30: 364 A, 1982
  - 15) MURPHY, M. F.; P. METCALFE, P. C. A. GRINT, A. R. GREEN, S. KNOWLES, J. A. L. AMESS & A. H. WATERS: Cephalosporin-induced immune neutropenia. *Br. J. Haematol.* 59: 9~14, 1985
  - 16) HACKETT, T.; J. G. KELTON & P. POWERS: Drug-induced platelet destruction. *Semin. Thromb. Hemost.* 8: 116~137, 1982
  - 17) 志甫 理:  $\beta$ -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。Chemotherapy 29: 1278~1286, 1981
  - 18) WRRINGTON, R. J.; P. J. SAUDER & W. J. RUTHERFORD: Studies of migration inhibition tests in penicillin hypersensitivity. *Clin. Exp. Immunol.* 38: 148~157, 1979
  - 19) SUCIU, I.; D. SURCEL & S. GABOR: Migration inhibition tests in penicillin allergy. *J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.* 27: 85~90, 1983

## SIGNIFICANCE OF THE DETERMINATION OF SERUM LACTATE DEHYDROGENASE LEVEL AND IMMUNOLOGICAL TESTS FOR THE DIAGNOSIS OF DRUG FEVER INDUCED BY PARENTERAL ADMINISTRATION OF $\beta$ -LACTAM ANTIBIOTICS

KIKUO ONUMA, KOTARO OIZUMI and KIYOSHI KONNO

Department of Medicine, The Research Institute for Chest Diseases and Cancer, Tohoku University, Sendai Japan

In a previous paper, we have reported the clinical features which were characteristic of drug fever induced by parenteral administration of  $\beta$ -lactam antibiotics and have pointed out that the drug fever was frequently associated with a transient elevation of the serum level of lactate dehydrogenase (LDH). In the present study, the sources from which the increased serum LDH was derived and the significance of LDH for the diagnosis of drug fever were investigated. In addition, the diagnostic value of immunological tests was estimated.

It was found that, between drug fever episodes with elevated LDH level and those without it, there was no significant difference in the ratio of episodes with a transient elevation of the serum level of glutamic pyruvic transaminase (GPT) which is derived almost exclusively from liver cells.

The drug fever episodes in the present study were classified into the following three groups, namely, episodes with both a transient and slight decrease of neutrophils and that of platelets (Group I), those with either of them (Group II) and those with neither of them (Group III). Of a total of 20 episodes of drug fever with elevated LDH level, 12 belonged to group I, four to group II and four to group III, respectively. Of a total of 21 episodes of drug fever without elevated LDH level, six belonged to group I, five to group II and ten to group III. Thus it was known that neutrophils and platelets decreased more frequently in drug fever episodes with elevated LDH level than in those without it ( $P < 0.05$ ).

In ten episodes of drug fever with elevated LDH level, individual activities of five isozymes of LDH were determined twice, namely, when the clinical symptoms were manifest and LDH level was elevated and when patients were recovering from the episodes. Then the differences in the activities between the above two periods were calculated. As the result, a significant change in activity of LDH-3 was demonstrated in six patients and that of LDH-2 in three other patients, respectively.

These data suggested that the elevated LDH level was caused by a release of LDH mainly from blood cells. Serum LDH level might be a comparatively sensitive indicator of the destruction of neutrophils and platelets, which was possibly caused by the same immune mechanism as that which was responsible for drug fever.

When hypersensitivity to antibiotics was skin-tested in 15 patients with drug fever immediately before and one week after treatment, only one of them showed a weakly positive Arthus reaction after treatment. A circulating antibody which was specific to the administered  $\beta$ -lactam antibiotic was found, as shown by passive hemagglutination test, in only 5 of 15 patients with drug fever.

In contrast, migration of leukocytes was inhibited by an antibiotic which was related to drug fever in 9 of 11 patients examined (82%). The mean degree of migration inhibition was higher in patients with drug fever than in those who had received  $\beta$ -lactam antibiotics for more than two weeks without adverse reactions ( $P < 0.05$ ).