

## Delayed type hypersensitivity における $\beta$ -lactam の交叉性の検討 (Ⅲ)

—7位側鎖に5員環構造を有する cephem 剤過敏症における交叉性—

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62年6月30日受付)

$\beta$ -lactam 剤過敏症に大きく関与する delayed type hypersensitivity (DTH) の成立を証明する leucocyte migration inhibition test (LMIT) の agarose plate 法の間接法を用いて、7位側鎖に5員環構造 (aminothiazolyl 基, thienyl 基, furyl 基) を有する cephem 剤による過敏症患者11例に対して、DTH における  $\beta$ -lactam 剤の交叉性について検討した。過敏症患者11例に対する LMIT の結果から

1. 7位側鎖に aminothiazolyl 基を有する cephem 剤による DTH において、7位側鎖に aminothiazolyl 基や thienyl 基を有する cephem 剤に交叉反応が成立すると考えられる。
2. 7位側鎖に aminothiazolyl 基を有する cephem 剤による DTH において、3位側鎖に aminothiazolyl 基を有する monobactam 剤や6位側鎖に thienyl 基を有する penam 剤、さらに7位側鎖に amino-phenyl 基を有する cephem 剤には交叉反応が成立しないと考えられる。
3. 7位側鎖に thienyl 基や furyl 基を有する cephem 剤による DTH において、7位側鎖に thienyl 基や furyl 基を有する cephem 剤間には交叉反応が成立するが、monobactam 剤には交叉反応が成立しないと考えられる。

以上の点から、7位側鎖に5員環構造を有する cephem 剤による DTH の抗原決定基に、cephem 剤の側鎖構造と母核構造の両者が重要に関与していると考えられる。

$\beta$ -lactam 剤は化学構造の類似性から交叉アレルギーが起こり易く、抗生剤の二次選択に重大な問題となり、 $\beta$ -lactam 剤過敏症患者における原因薬剤の同定ならびに交叉性の検討は患者の二次的事故防止のため必要不可欠と考える。

我々は、leucocyte migration inhibition test (LMIT) を臨床的に応用し、抗菌剤アレルギーに delayed type hypersensitivity (DTH) が大きく関与することを報告し<sup>1)</sup>、さらに LMIT の間接法により monobactam 剤過敏症患者に対して原因薬剤の同定ならびに交叉性の検討を行ない、monobactam 剤による DTH では、抗原決定基は3位側鎖構造に依存し、3位側鎖に類似構造を有する Astreonom (AZT) と Carumonam (CRMN) の monobactam 剤間の交叉反応だけでなく、類似構造の aminothiazolyl 基や thienyl 基の5員環構造を7位側鎖に有する Ceftazidime (CAZ)、Cefotaxime (CTX)、

Cefotiam (CTM)、Cefoxitin (CFX)、Cephalothin (CET) などの cephem 剤、ならびに6位側鎖に thienyl 基を有する penam 剤の Ticarcillin (TIPC) にも交叉反応が成立すると報告した<sup>2)</sup>。

今回は、AZT や CRMN の3位側鎖構造と同様に aminothiazolyl 基を7位側鎖に有する cephem 剤過敏症患者9例と aminothiazolyl 基と類似構造である thienyl 基や furyl 基を7位側鎖に有する cephem 剤過敏症患者2例を合わせた11例に対して、LMIT により DTH における  $\beta$ -lactam 剤の交叉性について検討したので報告する。

### I. 材料と方法

#### 1. 対象患者

7位側鎖に aminothiazolyl 基を有する cephem 剤過敏症患者として、Ceftizoxime (CZX) による薬疹患者1例、CZX による薬剤性肝障害患者1例、Cefodizime に

よる薬剤性肝障害患者5例, Cefodizime による薬剤性肝障害患者1例, CS-807 (三共) による薬剤性肝障害患者1例の9症例と, 7位側鎖に thienyl 基を有する cephem 剤による過敏症患者として CFX による薬疹患者1例, ならびに7位側鎖に furyl 基を有する cephem 剤による過敏症患者として Cefuroxime axetil (CXM-AX) による薬剤性肝障害患者1例を, DTH の対象患者とした。

以上の11例のDTHの対象患者は, 被疑薬剤である cephem 剤に LMIT 陽性あるいは弱陽性を示し, 過去の薬歴で  $\beta$ -lactam 剤によるアレルギー反応を起こしたことがなく, すなわち今回のアレルギー反応で cephem 剤による感作が成立したと考えられる患者である。

## 2. 試験薬剤と抗原液の調製

試験薬剤は, 7位側鎖に aminothiazolyl 基を有する cephem 剤として CZX, Cefodizime, R-3746 (CS-807) の生体内代謝産物の Na 塩, 三共), Cefmenoxime (CMX), Ceftriaxone (CTRX), CTM, 7432-S (塩野義), CAZ の9剤を, 7位側鎖に thienyl 基を有する cephem 剤として CET, CFX の2剤を, 7位側鎖に furyl 基を有する cephem 剤として Cefuroxime (CXM) を, 7位側鎖に phenyl 基を有する cephem 剤として Cefaclor (CCL), Cephalixin (CEX) の2剤を, 6位側鎖に phenyl 基を有する penam 剤として Benzylpenicillin (PCG), Ampicillin (ABPC) の2剤を, 6位側鎖に thienyl 基を有する penam 剤として TIPC を, 3位側鎖に aminothiazolyl 基を有する monobactam 剤として AZT, CRMN の2剤を用い, さらに cephem 剤の母核として 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA) と CZX

の7位側鎖自体の構造として (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetic acid(AT-MIA, エーゼイ提供)を用いた。

以上21剤の試験薬剤は, LMIT の抗原液として前報<sup>1)</sup>通り調製した。

## 3. LMIT の間接法

前報<sup>1)</sup>通り agarose plate 法の間接法を用いた。

## 4. 抗原濃度

前報<sup>1)</sup>で11種類の  $\beta$ -lactam 剤に対して3段階濃度 (100  $\mu$ g/ml, 250  $\mu$ g/ml, 500  $\mu$ g/ml) について正常人の白血球の遊走に与える影響を検討し, LMIT に用いる  $\beta$ -lactam 剤の濃度として 100  $\mu$ g/ml から 250  $\mu$ g/ml までの濃度が適当であると報告した。

今回は,  $\beta$ -lactam 剤過敏症疑患者10例に対して被疑薬剤である  $\beta$ -lactam 剤を 100  $\mu$ g/ml と 250  $\mu$ g/ml の濃度について LMIT を行ない, 至適濃度の検討を行なった。下記の式より遊走指数 (migration index, M.I.) を求め,

$$M. I. (\%) = \frac{X}{Y} \times 100$$

X(患者の M. I.) = 薬剤抗原添加の患者のリンパ球液を用いた場合の細胞遊走面積 / 薬剤抗原無添加の患者のリンパ球液を用いた場合の細胞遊走面積

Y(正常人の M. I.) = 薬剤添加時の正常人の細胞遊走面積 / 薬剤無添加時の正常人の細胞遊走面積  
 $\beta$ -lactam 剤過敏症疑患者10例に対する被疑薬剤の 100  $\mu$ g/ml と 250  $\mu$ g/ml の2種類の濃度における LMIT

Table 1 Leucocyte migration indices at 250  $\mu$ g/ml of the tested agents in normal humans

Tested drug	Normal range*1	Tested drug	Normal range
Cephem		Cephem	
CZX	100 $\pm$ 10	CCL	100 $\pm$ 10
Cefodizime	100 $\pm$ 10	CEX	94 $\pm$ 10
R-3746	100 $\pm$ 10	Penam	
CTX	94 $\pm$ 10	PCG	98 $\pm$ 10
CMX	95 $\pm$ 12	ABPC	97 $\pm$ 10
CTRX	99 $\pm$ 10	TIPC	100 $\pm$ 12
CTM	95 $\pm$ 10	Monobactam	
7432-S	100 $\pm$ 10	AZT	99 $\pm$ 10
CAZ	100 $\pm$ 10	CRMN	97 $\pm$ 10
CET	97 $\pm$ 10	7-ACA*2	97 $\pm$ 12
CFX	98 $\pm$ 12	AT-MIA*3	101 $\pm$ 12
CXM	101 $\pm$ 12		

\*1 Normal range: Mean $\pm$ 2SD (n=6) of migration indices in normal humans

\*2 7-ACA : 7-aminocephalosporanic acid

\*3 AT-MIA : (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino) acetic acid

Fig. 1 Leucocyte migration indices at 100  $\mu\text{g/ml}$  and 250  $\mu\text{g/ml}$  of the causative drugs in patients with allergy induced by  $\beta$ -lactam antibiotics

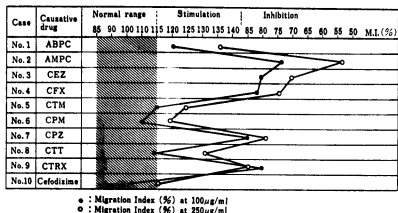


Table 2 Allergy induced in patients by cepheids with a 5-membered ring structure (aminothiazolyl, thienyl, furyl) in the C-7 side chain

Case	Age	Sex	Underlying disease	Causative drug	Daily dose & method of administration	Duration (day)	Allergic symptom
No. 1	6	F <sup>*1</sup>	Acute pneumonia	CZX	2g (2 $\times$ 1) d.i.	12	Eruption (erythema)
No. 2	60	M <sup>*2</sup>	Pneumonia	CZX	2g (2 $\times$ 1) d.i.	11	Fever, liver damage
No. 3	65	M	Pneumonia	Cefodizime	2g (2 $\times$ 1) i.v.	19	Liver damage
No. 4	54	F	Aspiration pneumonia	Cefodizime	2g (2 $\times$ 1) i.v.	13	Fever
No. 5	68	M	Acute pneumonia & bacteremia	Cefodizime	2g (2 $\times$ 1) i.v.	9	Liver damage
No. 6	28	F	Pneumonia	Cefodizime	2g (2 $\times$ 1) i.v.	8	Liver damage
No. 7	68	M	Liver abscess	Cefodizime	2g (2 $\times$ 1) i.v.	15 22	Liver damage Leucopenia
No. 8	82	F	Pneumonia	Cefodizime	2g (2 $\times$ 1) i.v.	29	Liver damage
No. 9	83	M	Pneumonia	CS-807	400mg (2 $\times$ 1) p.o.	11	Liver damage
No.10	37	M	Pneumonia	CFX	4g (2 $\times$ 1) i.v.	23	Eruption (erythema), Liver damage
No.11	27	F	Pneumonia	CXM-AX	1.5g (3 $\times$ 1) p.o.	13	Liver damage

\*1 F: Female, \*2 M: Male

の M.I. を Fig. 1 に示した。Fig. 1 に示すように、 $\beta$ -lactam 剤過敏症疑診患者 10 例のうち症例 9 の 1 例を除く 9 例では、被疑薬剤の  $\beta$ -lactam 剤は正常範囲 (Y の

mean  $\pm$  2SD, n=6, ほとんどの  $\beta$ -lactam 剤が 85~115 に入る<sup>2)</sup>) に対して、100  $\mu\text{g/ml}$  の濃度の場合の M.I. よりも 250  $\mu\text{g/ml}$  の濃度の場合の M.I. が有意

の値を示した。以上の結果より LMIT における感作リンパ球（患者のリンパ球）と抗原としての  $\beta$ -lactam 剤の反応性の点から、今回は  $\beta$ -lactam 剤の抗原濃度を 250  $\mu\text{g}/\text{ml}$  とした。

### 5. 判定

Table 1 に示すように、各試験薬剤に対する正常人の白血球の M.I. の  $\text{mean} \pm 2\text{SD}$  ( $n=6$ ) を正常範囲とし、各試験薬剤に対する患者の M.I. が  $\text{mean}-3\text{SD}$  より小さい値を陽性、 $\text{mean}+3\text{SD}$  より大きい値を leucocyte migration activating factor の検出を意味し、感作程度の弱い DTH の成立と解釈して弱陽性とし、さらに  $\text{mean}-3\text{SD}$  以上  $\text{mean}-2\text{SD}$  未満の値と  $\text{mean}+2\text{SD}$  より大きく  $\text{mean}+3\text{SD}$  以下の値を疑陽性とし、 $\text{mean} \pm 2\text{SD}$  以内の値を陰性とした。

## II. 成 績

LMIT により原因薬剤の同定ならびに交叉試験を行なった 7 位側鎖に 5 員環構造を有する cephem 剤に過敏症を呈した患者 11 例を Table 2 に示し、この 11 例の患者の LMIT における M.I. を Table 3 に示した。症例 1 は、6 歳の女児の患者で、急性肺炎および膿胸のため ABPC 2g ( $2 \times 1$ )/day の静注と CZX 2g ( $2 \times 1$ )/day の点滴静注を 12 日間続けたところ、紅斑型皮疹を発現した。LMIT は CZX, CTM に弱陽性、CAZ, CCL, PCG, ABPC, AZT, AT-MIA に陰性を示した。

症例 2 は、60 歳の男性の患者で、肺炎のため CZX 2g ( $2 \times 1$ )/day の点滴静注により一旦は解熱したが、CZX 投与 11 日目より再発熱し、GOT, GPT, LDH の上昇を認め、発熱が 3 日間も続いたため CZX の投与を中止したところ翌日解熱した。LMIT は CZX, R-3746, CTX に弱陽性、CMX, 7432-S に疑陽性、CAZ, AZT, CRMN, AT-MIA に陰性を示した。

症例 3 は、65 歳の男性の患者で、肺炎のため Cefodizime 2g ( $2 \times 1$ )/day を 19 日間静注し、GOT, GPT の上昇を認めた。LMIT は Cefodizime, CZX, R-3746, 7432-S に弱陽性、CAZ, CET に疑陽性、AZT, CRMN, AT-MIA に陰性を示した。

症例 4 は、54 歳の女性の患者で、嚥下性肺炎のため Cefodizime 2g ( $2 \times 1$ )/day を静注し一旦は解熱したが、Cefodizime 投与 13 日目より発熱し、発熱が 3 日間も続いたため Cefodizime の投与を中止したところ翌日解熱した。LMIT は Cefodizime, CZX, CTRX, 7432-S, CTM, CET に弱陽性、CAZ, TIPC, AZT, AT-MIA に陰性を示した。

症例 5 は、68 歳の男性の患者で、急性腎盂腎炎および菌血症のため Cefodizime 2g ( $2 \times 1$ )/day を 12 日間静注し、Cefodizime 投与 9 日目に GOT, GPT,  $\gamma$ -GPT

の上昇を認めた。LMIT は Cefodizime, CZX, CTM, 7432-S, CET に弱陽性、CAZ, TIPC, AZT, CRMN, AT-MIA に陰性を示した。

症例 6 は、28 歳の女性の患者で、肺炎のため Cefodizime 2g ( $2 \times 1$ )/day を 8 日間静注し、GOT, GPT の上昇を認めた。LMIT は Cefodizime, CZX に弱陽性、CTM に疑陽性、CAZ, TIPC, AZT, CRMN, 7-ACA, AT-MIA に陰性を示した。

症例 7 は、68 歳の男性の患者で、肺膿瘍のため Cefodizime 2g ( $2 \times 1$ )/day を 23 日間静注し、15 日目に GOT, GPT の上昇を認め、22 日目に白血球減少を認めた。LMIT は Cefodizime, CZX に弱陽性、CTM に疑陽性、CAZ, CET, TIPC, AZT, CRMN, AT-MIA に陰性を示した。

症例 8 は、82 歳の女性の患者で、肺炎のため Cefodizime 2g ( $2 \times 1$ )/day を 51 日間静注し、29 日目に GOT, GPT, LDH の上昇を認めた。LMIT は Cefodizime, CTM, CAZ, 7-ACA に陽性、CZX, CET, AT-MIA に疑陽性、CCL, AZT, CRMN に陰性を示した。

症例 9 は、83 歳の女性の患者で、肺炎のため CS-807 400mg ( $2 \times 1$ )/day を 14 日間経口投与し、CS-807 投与 11 日目に GOT, GPT の上昇を認めた。LMIT は R-3746, CAZ, CET に陽性、CZX, Cefodizime, AT-MIA に疑陽性、TIPC, AZT, CRMN に陰性を示した。

症例 10 は、37 歳の男性の患者で、肺炎のため CFX 4g ( $2 \times 1$ )/day を 23 日間静注し、紅斑型皮疹を発現し、GOT, GPT の上昇を認めた。LMIT は CFX, CET, CXM に陽性、CZX に疑陽性、CTM, CAZ, AZT, CRMN, 7-ACA に陰性を示した。

症例 11 は、27 歳の女性の患者で、肺炎のため CXM-AX 1.5g ( $3 \times 1$ )/day を 14 日間経口投与し、13 日目に GOT, GPT の上昇を認めた。LMIT は CXM, CFX, CET に陽性、CTX に疑陽性、CAZ, CEX, ABPC, AZT, CRMN に陰性を示した。

## III. 考 察

$\beta$ -lactam 剤による DTH における交叉性は、母核構造の類似性、側鎖構造の類似性、代謝産物の類似性の 3 点から考える必要がある。

我々は、代謝産物の類似性による交叉反応として 3 位側鎖に methyl-tetrazolylthiomethyl (MTT) 基を有する cephem 剤による DTH で、MTT 基が母核より分離して単独に抗原性を有し、3 位側鎖に MTT 基を有する cephem 剤間に高率に交叉反応が成立すると報告し<sup>4)</sup>、側鎖構造の類似性による交叉反応として monobactam 剤による DTH で、3 位側鎖に類似構造を有する monobactam 剤間だけでなく、7 位や 6 位側鎖に類似構造を



有する cephem 剤や penam 剤にも交叉反応が成立し、monobactam 剤による DTH の抗原決定基は3位側鎖構造に依存すると報告した<sup>2)</sup>。

今回は、前報<sup>2)</sup>とは逆に monobactam 剤の AZT や CRMN の3位側鎖構造と類似構造である aminothiazolyl 基、thienyl 基、ならびに furyl 基などの5員環構造を7位側鎖に有する cephem 剤による DTH における交叉性について検討した。

症例1では、薬疹発現時に投与されていた薬剤は CZX と ABPC であるが、LMIT は CZX に弱陽性、ABPC に陰性を示したことから、CZX による DTH が成立していると考えられる。症例1と症例2では、感作薬剤は CZX であるが、Fig. 2 の構造式に示すように LMIT 弱陽性や疑陽性を示した R-3746、CTX、CMX は、7位側鎖に CZX と同じ aminothiazolyl-methoxyimino(AT-MI) 基を有し、LMIT 弱陽性や疑陽性を示した CTM や 7432-S は、7位側鎖に AT-MI 基と類似構造である aminothiazolyl (AT) 基や aminothiazolyl-carboxypropyl (AT-CP) 基を有する cephem 剤であるのに対し、LMIT 陰性の CCL は7位側鎖 AT-MI 基と全く異なる amino-phenyl 基を有する cephem 剤で、LMIT 陰性の AZT と CRMN は3位側鎖に AT-MI 基と類似構造である aminothiazolyl-carboxypropoxyimino (AT-CPI) 基や aminothiazolyl-carboxymethoxyimino (AT-CMI) 基を有しているが、母核構造が全く異なる monobactam 剤であることから、症例1と症例2における DTH の抗原決定基に CZX の7位側鎖構造とともに母核構造が重要に関与していると考えられる。

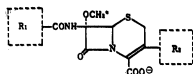
症例3から症例8までの6例では、感作薬剤は Cefodizime である。LMIT は Fig. 2 の構造式に示すように、Cefodizime の7位側鎖構造と同じ AT-MI 基を7位側鎖に有する cephem 剤の CZX に6例中5例弱陽性、1例疑陽性を示し、7位側鎖に AT-MI 基を有する R-3746 や CTRX に各々1例ずつ弱陽性を示し、AT-MI 基と類似構造である AT 基を7位側鎖に有する CTM に5例中1例陽性、2例弱陽性、2例疑陽性を示し、7位側鎖に AT-CP 基を有する 7432-S に3例中3例弱陽性を示し、7位側鎖に AT-CPI 基を有する CAZ に6例中1例陽性、1例弱陽性、4例陰性を示し、7位側鎖に thienyl 基を有する CET に5例中2例弱陽性、2例疑陽性、1例陰性を示した。しかし、6位側鎖に thienyl 基を有する penam 剤の TIPC に対して3例全例に陰性、3位側鎖に AT-CPI 基を有する monobactam 剤の AZT に対して6例全例に陰性、3位側鎖に AT-CPI 基を有する monobactam 剤の CRMN に対して5例全例に陰性を示した。さらに LMIT は、Cefodi-

zime の7位側鎖構造である AT-MIA に対して6例中5例陽性、1例疑陽性を示し、cephem 剤の母核構造である 7-ACA に対して2例中1例陽性、1例陰性を示した。以上から症例3から症例8までの6例における DTH の抗原決定基に Cefodizime の7位側鎖構造とともに母核構造が重要に関与していると考えられる。なお7位側鎖に AT-CPI 基を有する CAZ に対して交叉反応が低率であるのは、AT 基の他に導入された比較的大きな構造体である carboxypropoxyimino 基の立体障害によるものではないかと考えられる。また症例8で7-ACA に LMIT 陽性、AT-MIA に LMIT 疑陽性を示したことで、Cefodizime の51日間という長期投与により Cefodizime が代謝され、母核構造の 7-ACA や3位側鎖構造の carboxymethyl-thiazolylthiomethyl 基が分離して単独に抗原性を有した可能性が示唆された。

症例9では、原因薬剤は CS-807 であるが、CS-807 は生体内で R-3763 に代謝される<sup>3)</sup>ため感作薬剤は R-3763 であり、試験薬剤として R-3763 の Na 塩である R-3746 を用いた。Fig. 2 に示すように、R-3746 は7位側鎖に AT-MI 基を有しており、7位側鎖に同じ AT-MI 基を有する CZX や Cefodizime に LMIT 疑陽性を示し、7位側鎖に AT-MI 基と類似構造の AT-CPI 基や thienyl 基を有する CAZ や CET に LMIT 陽性を示したのに対し、6位側鎖に thienyl 基を有する penam 剤の TIPC や3位側鎖に AT-CPI 基や AT-CMI 基を有する monobactam 剤の AZT や CRMN に LMIT 陰性を示したことから、本例における DTH の抗原決定基に R-3763 の7位側鎖構造とともに母核構造が重要に関与していると考えられる。なお本例で AT-MIA にも LMIT 疑陽性を示したことで、CS-807 の生体内代謝産物のもう一つに7位側鎖構造が母核より分離した R-5002<sup>3)</sup>があり、この R-5002 が単独に抗原性を有している可能性が示唆された。

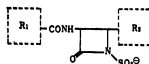
症例10では、感作薬剤は CFX であり、Fig. 2 に示すように、CFX は7位側鎖に thienyl 基を有しており、7位側鎖に同じ thienyl 基を有する CET や7位側鎖に thienyl 基と類似構造である furyl 基を有する CXM に LMIT 陽性を示し、7位側鎖に AT-MI 基を有する CZX に LMIT 疑陽性を示したのに対し、7位側鎖に thienyl 基と全く異なる amino-phenyl 基を有する CEX に LMIT 陰性を示し、3位側鎖に AT-CPI 基や AT-CMI 基を有する monobactam 剤の AZT や CRMN に LMIT 陰性を示し、さらに cephem 剤の母核である 7-ACA に LMIT 陰性を示したことから、本例における DTH の抗原決定基に CFX の側鎖構造とともに母核構造が関与していると考えられる。

Fig. 2 Chemical structure of the tested agents



• Cephamycin

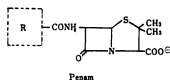
Cephem



Monobactam

Cephem	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
CZX		H
Cefodizime		
R-3746		CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>
CTX		CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
CMX		
CTR <sub>X</sub>		
CTM		
7432-S		H
CAZ		
CET		CH <sub>2</sub> OCOCH <sub>3</sub>
CFX*		CH <sub>2</sub> OCONH <sub>2</sub>
CXM		CH <sub>2</sub> OCONH <sub>2</sub>
CCL		Cl
CEX		CH <sub>3</sub>

Monobactam	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
AZT		CH <sub>3</sub>
CRMN		CH <sub>3</sub> OCONH <sub>2</sub>

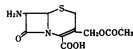


Penam

Penam	R
PCG	
ABPC	
TIPC	



(Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetic acid (AT-MIA)



7-aminocephalosporanic acid (7-ACA)

症例 11 では、原因薬剤は CXM-AX であるが、CXM-AX は生体内で CXM に代謝される<sup>9)</sup>ため感作薬剤は CXM である。Fig. 2 に示すように、CXM は 7 位側鎖に furyl 基を有し、7 位側鎖に furyl 基と類似構造である thienyl 基を有する CET や CFX に LMIT 陽性を示し、7 位側鎖に AT-MI 基を有する CTX に LMIT 陽性を示したのに対し、7 位側鎖に aminophenyl 基を有する CEX に LMIT 陰性を示し、3 位側鎖に AT-CPI 基や AT-CMI 基を有する monobactam 剤の AZT や CRMN に LMIT 陰性を示したことから、本例における DTH の抗原決定基に CXM の 7 位側鎖構造とともに母核構造が関与していると考えられる。

以上、7 位側鎖に 5 員環構造 (aminothiazolyl 基、thienyl 基、furyl 基) を有する cephem 剤による過敏症患者 11 例に対する LMIT の結果から、

1. 7 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する cephem 剤による DTH において、7 位側鎖に aminothiazolyl 基や thienyl 基を有する cephem 剤に交叉反応が成立すると考えられる。

2. 7 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する cephem 剤による DTH において、3 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する monobactam 剤や 6 位側鎖に thienyl 基を有する penam 剤には交叉反応が成立しないと考えられる。

3. 7 位側鎖に thienyl 基や furyl 基を有する cephem 剤による DTH において、7 位側鎖に thienyl 基や furyl 基を有する cephem 剤には交叉反応が成立し、7 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する cephem 剤にも

交叉反応の成立は否定できないが、3 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する monobactam 剤には交叉反応が成立しないと考えられる。

4. 7 位側鎖に 5 員環構造 (aminothiazolyl 基、thienyl 基、furyl 基) を有する cephem 剤による DTH の抗原決定基に、7 位側鎖構造とともに母核構造が重要に関与していると考えられる。

#### 文 献

- 1) 宇野勝次, 山作房之輔: 抗菌剤アレルギーにおける LMIT の臨床的応用。Chemotherapy 34: 522~529, 1986
- 2) 宇野勝次, 山作房之輔: Delayed type hypersensitivity における  $\beta$ -lactam 剤の交叉性の検討(I), Monobactam 剤過敏症における交叉性。Chemotherapy 35: 197~204, 1987
- 3) 中川 潤, 杉山知行, 神本芳春, 江良 豊, 竹内孝男, 山本泰嗣, 井村裕夫: 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 (LMT)。日本臨床 38 (春季増刊号): 1072~1091, 1980
- 4) 宇野勝次, 山作房之輔: Delayed type hypersensitivity における  $\beta$ -lactam 剤の交叉性の検討(II), 3 位側鎖に tetrazole 基を有する cephem 剤過敏症における交叉性。Chemotherapy 35: 205~212, 1987
- 5) 熊澤浄一: CS-807 の概要。第 35 回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム, p. 123, 1987
- 6) 武田憲三, 他: Cefuroxime axetil (CXM-AX) のラットおよびイスにおける吸収・分布・代謝および排泄。Chemotherapy 34 (S-5): 343~352, 1986



## CROSS-REACTIVITY OF BETA-LACTAM ANTIBIOTICS IN DELAYED TYPE HYPERSENSITIVITY REACTIONS (III)

—CROSS-ALLERGENICITY TO CEPHEMS WITH A 5-MEMBERED  
RING STRUCTURE IN THEIR C-7 SIDE CHAIN—

KATSUJI UNO

Department of Pharmacy, Suibarago Hospital, Suibarago

FUSANOSUKE YAMASAKU

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital, Suibarago

We propose the following hypotheses made from based on the results of a leucocyte migration inhibition test (LMIT) which we performed on 11 patients with hypersensitivity to cepheids with a 5-membered ring structure (aminothiazolyl, thienyl, furyl) in their C-7 side chain.

1. In delayed type hypersensitivity (DTH) to cepheids with an aminothiazolyl group in their C-7 side chain, these agents cross-react with cepheids with an aminothiazolyl or thienyl group in their C-7 side chain.

2. In DTH to cepheids with an aminothiazolyl group in their C-7 side chain no cross-reactivity exists between these agents on the one hand and monobactams with an aminothiazolyl group in their C-3 side chain, penams with a thienyl group in their C-6 side chain and cepheids with an amino-phenyl group in their C-7 side chain on the other.

3. In DTH to cepheids with a thienyl or furyl group in the C-7 side chain, cross-reactivity exists between these agents, but they are not cross-reactive with monobactam.

Our findings indicate that the mother nucleus structure as well as the side chains may play an important part in the function of the antigenic determinant in DTH to cepheids with a 5-membered ring structure in their C-7 side chain.