

Delayed type hypersensitivity における β -lactam 剤の交叉性の検討 (Ⅳ)

—実験動物における cephem 剤と monobactam 剤間の交叉性の検討—

宇野 勝 次

水原郷病院薬剤科

山 作 房 之 輔

水原郷病院内科

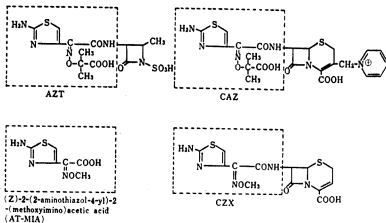
(昭和 62 年 6 月 30 日 受付)

β -lactam 剤過敏症に大きく関与する delayed type hypersensitivity (DTH) における臨床試験での cephem 剤と monobactam 剤間の交叉性を確認する目的で、動物実験を試みた。実験動物にモルモットを使用し、感作薬剤に CZX, CAZ, AZT, ならびに (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino)acetic acid (AT-MIA) の 4 剤を用いた実験系で、交叉試験は遅延型皮内反応と LMIT の 2 つの方法で行なった。感作モルモットにおける遅延型皮内反応と LMIT の交叉試験の結果は、良く相関し臨床試験の成績とほぼ一致した。すなわち、3 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する monobactam 剤の AZT による DTH では、CZX の 7 位側鎖構造自体の AT-MIA による DTH とほぼ同様な交叉性を示し、3 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する monobactam 剤だけでなく、AT-MIA ならびに 7 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する cephem 剤にも交叉反応が成立することから、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考えられる。一方、7 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する cephem 剤の CZX や CAZ による DTH では、7 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する cephem 剤には交叉反応が成立するが、3 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する monobactam 剤や側鎖構造自体の AT-MIA には交叉反応が成立しないことから、7 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する cephem 剤による DTH の抗原決定基は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。

我々は delayed type hypersensitivity (DTH) の成立を証明する leucocyte migration inhibition test (LMIT) を臨床的に応用し、3 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する monobactam 剤過敏症患者 5 例について交叉性を検討し、3 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する monobactam 剤による DTH では、3 位側鎖に aminothiazolyl 基を有する monobactam 剤だけでなく、7 位側鎖に aminothiazolyl 基や thienyl 基を有する cephem 剤にも交叉反応が成立すると報告した¹⁾。さらに、LMIT 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 剤過敏症患者 11 例について交叉性を検討し、7 位側鎖に 5 員環構造を有する cephem 剤による DTH では、7 位側鎖に類似構造である 5 員環構造を有する cephem 剤には交叉反応が成立するが、3 位側鎖に類似構造の aminothiazolyl 基を有する monobactam 剤には交叉反

応が成立しないと報告した²⁾。この臨床試験の結果を確認する目的で、DTH における cephem 剤と monobactam 剤間の交叉性に関する動物実験を試みた。実験動物にモルモットを用いて、感作薬剤として Fig. 1 に示すように aminothiazolyl-methoxyimino (AT-MI) 基を有する cephem 剤の Cefprozime (CZX), 7 位側鎖に aminothiazolyl-carboxypropyloxymino (AT-CPI) 基を有する cephem 剤の Cefazidime (CAZ), 3 位側鎖に AT-CPI 基を有する monobactam 剤の Aztreonam (AZT) ならびに CZX の 7 位側鎖自体の構造である (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino) acetic acid (AT-MIA) の 4 種類の薬剤を用いた実験系で、交叉試験には遅延型皮内反応と LMIT の 2 つの方法を用いて、DTH における cephem 剤と monobactam 剤間の交叉性について検討したので報告する。

Fig. 1 The chemical structure of four sensitizing agents



I. 材料と方法

1. 実験動物

実験動物として Hartley 系白色モルモット (体重, 300~500 g) を使用した。

2. 感作薬剤と抗原調製

感作薬剤として CZX, CAZ, AZT, AT-MIA の 4 剤を用い, この 4 種類の薬剤を各々生理食塩水に溶解して 2% 溶液とし, 等量の Freund の complete adjuvant と混合して emulsion を作製し感作抗原液とした。

3. 免疫

一次感作はモルモットの footpad の 4 か所に抗原液 0.05~0.1 ml ずつ皮下注射した。二次感作は, 一次感作 2 週間後にモルモットの四肢の 2 か所に抗原液 0.5 ml ずつ筋肉内注射した。DTH の感作の成立は, 二次感作 1 週間後に感作薬剤による遅延型皮内反応で判定し, 遅延型皮内反応陰性のモルモットに対しては, 再度四肢の 2 か所に抗原液 0.5 ml ずつ筋肉内に注射して感作を繰り返した。

4. 試験薬剤

遅延型皮内反応では, 試験薬剤は Cefotiam (CTM), CZX, CAZ, AZT, Carumonam (CRMN), 7-aminocephalosporanic acid (7-ACA), 4S-(4 α , 3 β)-3-amino-4-methyl-2-oxo-1-azetidinesulfonic acid (AMA, エーザイ提供), AT-MIA (エーザイ提供) の 8 剤を用い, この 8 種類の薬剤を生理食塩水に溶解し, 0.2% 溶液に調製した。

LMIT では, 試験薬剤は上記の 8 剤に Cephalothin (CET), Cephalixin (CEX) の 2 剤を加えた 10 種類の薬剤を用い, Hanks 液に溶解し, β -lactam 剤過敏症患者の場合と同様に 250 μ g/ml の濃度²⁾に調製し, 等量のモルモット血清 (56°C, 30 分で不活化したもの) と混合

して抗原液とした。

5. 遅延型皮内反応

試験薬剤を 0.05~0.1 ml ずつ感作モルモットの皮内に注射し, 24~48 時間後に紅斑の直径を測定し, 紅斑の直径が 5 mm 以上を陽性 (+), 2 mm 以下を陰性 (-), 2 mm より大きく 5 mm 未満を疑陽性 (\pm) と判定した³⁾。

薬剤濃度に関しては, 非感作モルモット群 5 匹に対して試験薬剤を 4 段階の濃度 (0.1%, 0.2%, 0.5%, 2%) で皮内注射し, 24~48 時間後に紅斑の直径を測定し, 各試験薬剤の cytotoxicity を検討した。Table 1 は試験薬剤 8 剤の非感作モルモット群 5 匹に対する皮内反応の結果を示したものであるが, 2% の濃度では, CTM, AT-MIA が陽性, CAZ, 7-ACA, AMA が疑陽性を示し, 0.5% の濃度では, CTM, AT-MIA が疑陽性を示し, 0.2% および 0.1% の濃度では 8 剤とも陰性を示した。以上から遅延型皮内反応に用いる薬剤濃度を 0.2% とした。

6. LMIT

感作モルモットから脾細胞を取り出し, ナイロンウールで濾過し, Hanks 液で 3 回洗浄 (遠沈, 1,000 rpm, 8 分) 後, 培養液 (10% 馬血清を含む Hepses-TC 199 medium⁴⁾) に浮遊して細胞数を 2×10^7 cells/ml に調製した。この細胞浮遊液 800 μ l と抗原液 200 μ l (試験薬剤の濃度が 250 μ g/ml となるように調製) を混合して, 37°C, 5% CO₂-incubator で 2~4 日間培養後, 遠沈 (2,000 rpm, 10 分) して上清液を分離し, -20°C に凍結保存した。遊走試験は正常人の白血球を用いて, 先に分離保存した上清液に浮遊し, 前報¹⁾の β -lactam 剤過敏症患者の場合と全く同じ方法で行なった。

判定も前報²⁾と同様に, 各試験薬剤に対する正常人の

Table 1 The result of delayed type intradermal skin test at various concentrations of eight tested agents on non-sensitized guinea pigs

Concentration	0.1%	0.2%	0.5%	2%
Tested agent				
CTM	-(5)	-(5)	±(4), -(1)	+(4), -(1)
CZX	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)
CAZ	-(5)	-(5)	-(5)	±(2), -(3)
AZT	-(5)	-(5)	-(5)	-(5)
CRMN	-(5)	-(5)	-(5)	±(1), -(4)
7-ACA* ¹	-(5)	-(5)	-(5)	±(2), -(3)
AMA* ²	-(5)	-(5)	-(5)	±(2), -(3)
AT-MIA* ³	-(5)	-(5)	±(5)	+(5)

+ : Positive, ± : Suspected positive, - : Negative

() : Number of guinea pig

*¹ 7-ACA : 7-aminocephalosporanic acid*² AMA : 4S-(4 α , 3 β)-3-amino-4-methyl-2-oxo-1-azetidinesulfonic acid*³ AT-MIA : (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino) acetic acid

Table 2 The result of delayed type intradermal skin test on the guinea pigs sensitized with four agents (CZX, CAZ, AZT, AT-MIA)

Sensitizing agent	Tested agent	Cephem		Monobactam	AT-MIA* ³
		CZX	CAZ	AZT	
Cephem	CTM	+(4), ±(1)	+(2), ±(1), -(2)	+(4), ±(1)	+(3), ±(2)
	CZX	+(5)	+(2), ±(3)	+(3), ±(2)	+(1), ±(4)
	CAZ	+(2), ±(1), -(2)	+(5)	+(3), ±(2)	+(1), ±(3), -(1)
Monobactam	AZT	-(5)	-(5)	+(5)	±(4), -(1)
	CRMN	-(5)	-(5)	+(5)	+(2), ±(3)
7-ACA* ¹		±(2), -(3)	±(2), -(3)	-(5)	-(5)
AMA* ²		-(5)	-(5)	±(2), -(3)	-(5)
AT-MIA* ³		-(5)	-(5)	+(3), ±(2)	+(5)

+ : Positive, ± : Suspected positive, - : Negative

() : Number of guinea pig

*¹ 7-ACA : 7-aminocephalosporanic acid*² AMA : 4S-(4 α , 3 β)-3-amino-4-methyl-2-oxo-1-azetidinesulfonic acid*³ AT-MIA : (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino) acetic acid

白血球の遊走指数 (migration index, M. I.) の mean \pm 2 SD (n=6) と mean \pm 3 SD (n=6) を求め、各試験薬剤(抗原液)と感作モルモットの脾細胞との反応上清液に浮遊した場合の白血球の M. I. が mean-3 SD より小さい値を陽性(+), mean+3 SD より大きい値を弱陽性(±), mean-3 SD 以上 mean-2 SD 未満の値と mean+2 SD より大きく mean+3 SD 以下の値を疑陽性(±), mean \pm 2 SD 以内の値を陰性(-)とした。

II. 成績

1. 遅延型皮内反応

感作薬剤 1 剤につき 5 匹の感作モルモット群に対する試験薬剤 8 剤の遅延型皮内反応の結果を Table 2 に示した。

感作薬剤が CZX の感作モルモット群では、CZX は全例陽性、CTM は 4 例陽性；1 例疑陽性、CAZ は 2 例陽性；1 例疑陽性；2 例陰性、7-ACA は 2 例疑陽性；3

Table 3 Leucocyte migration indices in the presence of tested agents for guinea pig sensitized with four agents (CZX, CAZ, AZT, AT-MIA)

Sensitizing agent		Cephem				Monobactam		AT-MIA		Normal range*1
		CZX		CAZ		AZT				
Duration (day)										
Tested agent		2	4	2	4	2	4	2	4	
Cephem	CTM	78(+)	76(+)	84(±)	80(±)	115(+)	84(±)	111(+)	79(+)	95±10
	CZX	84(+)	80(+)	79(+)	52(+)	124(+)	84(+)	116(+)	83(+)	100±10
	CAZ	83(+)	81(+)	79(+)	52(+)	117(+)	80(+)	111(±)	83(+)	100±10
	CET	95(-)	86(±)	95(-)	86(±)	106(-)	86(±)	103(-)	81(+)	97±10
	CEX	99(-)	90(-)	100(-)	100(-)	101(-)	90(-)	95(-)	91(-)	94±10
Monobactam	AZT	99(-)	92(-)	103(-)	94(-)	116(+)	69(+)	121(+)	83(+)	99±10
	CRMN	92(-)	90(-)	102(-)	96(-)	113(+)	80(+)	118(+)	81(+)	97±10
7-ACA**		99(-)	84(±)	98(-)	84(±)	97(-)	100(-)	98(-)	97(-)	97±12
AMA**		95(-)	94(-)	105(-)	100(-)	104(-)	102(-)	100(-)	98(-)	100±10
AT-MIA**		95(-)	92(-)	97(-)	98(-)	124(+)	80(+)	120(+)	78(+)	101±12

(): Judgment, +: Positive, +: Weakly, ±: Probably Positive, -: Negative

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

** 7-ACA : 7-aminocephalosporanic acid

** AMA : 4S-(4 α , 3 β)-3-amino-4-methyl-2-oxo-1-azetidinesulfonic acid

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

例陰性。AZT, CRMN, AMA, AT-MIA の4剤は全例陰性を示した。

感作薬剤が CAZ の感作モルモット群では、CAZ は全例陽性、CTM は2例陽性；1例疑陽性；2例陰性、CZX は2例陽性；3例疑陽性、7-ACA は2例疑陽性；3例陰性、AZT, CRMN, AMA, AT-MIA の4剤は全例陰性を示した。

感作薬剤が AZT の感作モルモット群では、AZT, CRMN は全例陽性、CTM は4例陽性；1例疑陽性、CZX, CAZ, AT-MIA の3剤は3例陽性；2例疑陽性、AMA は2例疑陽性；3例陰性、7-ACA は全例陰性を示した。

感作薬剤が AT-MIA の感作モルモット群では、AT-MIA は全例陽性、CTM は3例陽性；2例疑陽性、CZX は1例陽性；4例疑陽性、CAZ は1例陽性；3例疑陽性；1例陰性、AZT は4例疑陽性；1例陰性、CRMN は2例陽性；3例疑陽性、7-ACA, AMA の2剤は全例陰性を示した。

2. LMIT

皮内反応試験と同じ感作薬剤4剤による感作モルモットの脾細胞と試験薬剤10剤を2日間と4日間の2種類の培養期間で反応させ、LMITを行なった結果を Table 3 に示した。

感作薬剤が CZX のモルモットでは、培養期間が2日

の場合 CTM, CZX, CAZ に陽性、CET, CEX, AZT, CRMN, 7-ACA, AMA, AT-MIA に陰性を示し、培養期間が4日の場合 CTM, CZX, CAZ に陽性、CET, 7-ACA に疑陽性、CEX, AZT, CRMN, AMA, AT-MIA に陰性を示した。

感作薬剤が CAZ のモルモットでは、培養期間が2日の場合 CZX, CAZ に陽性、CTM に疑陽性、CET, CEX, AZT, CRMN, 7-ACA, AMA, AT-MIA に陰性を示し、培養期間が4日の場合 CZX, CAZ に陽性、CTM, CET, 7-ACA に疑陽性、CEX, AZT, CRMN, AMA, AT-MIA に陰性を示した。

感作薬剤が AZT のモルモットでは、培養期間が2日の場合 CTM, CZX, CAZ, AZT, CRMN, AT-MIA に弱陽性、CET, CEX, 7-ACA, AMA に陰性を示し、培養期間が4日の場合 CZX, CAZ, AZT, CRMN, AT-MIA に陽性、CTM, CET に疑陽性、CEX, 7-ACA, AMA に陰性を示した。

感作薬剤が AT-MIA のモルモットでは、培養期間が2日の場合 CTM, CZX, AZT, CRMN, AT-MIA に弱陽性、CAZ に疑陽性、CET, CEX, 7-ACA, AMA に陰性を示し、培養期間が4日の場合 CTM, CZX, CAZ, CET, AZT, CRMN, AT-MIA に陽性、CEX, 7-ACA, AMA に陰性を示した。

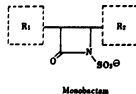
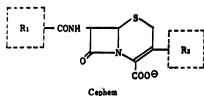
III. 考 察

感作モルモットに対する遅延型皮内反応と LMIT の結果は良く相関したが、感度の点で LMIT が優り、LMIT においても感作脾細胞と試験薬剤との反応培養期間が2日の場合より4日の場合の感度は優れていた。Fig. 1 の構造式に示すように、4種類の感作薬剤の中で、CAZ は cephem 剤、AZT は monobactam 剤で母

核構造は全く異なるが、それぞれの7位および3位側鎖はともに同一構造の AT-CPI 基を有する。AT-MIA は cephem 剤である CZX の7位側鎖の AT-MI 基のカルボン酸で、CZX の7位側鎖自体の構造である。

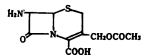
遅延型皮内反応と LMIT の結果ならびに Fig. 2 に示す試験薬剤の構造式から、感作薬剤4剤による DTH における交叉性と構造相関について以下のように考察し

Fig. 2 Chemical structure of the ten tested agents



Cephem	R ₁	R ₂
CTM		
CZX		H
CAZ		
CET		
CEX		

Monobactam	R ₁	R ₂
AZT		
CRMN		

4S-(4 α ,3 β)-3-amino-4-methyl-2-oxo-1-azetidinylsulfonic acid (AMA)

7-aminocephalosporanic acid (7-ACA)



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

た。

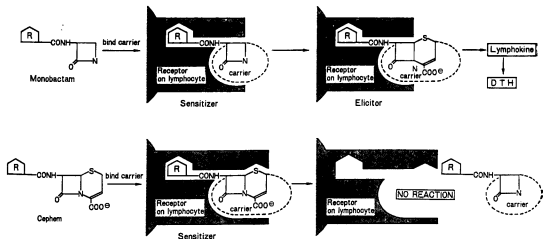
7位側鎖に AT-MI 基を有する cephem 剤である CZX による DTH において、類似構造の aminothiazolyl (AT) 基や AT-CPI 基を7位に有する cephem 剤の CTM や CAZ に交叉反応が成立し、thienyl 基を7位に有する CET や cephem 剤の母核構造である 7-ACA にも交叉反応の成立は否定できないが、CZX の7位側鎖構造自体の AT-MIA, AT-MI 基の類似構造である AT-CPI 基や aminothiazolyl-carboxymethoxyimino (AT-CMI) 基を3位に有する monobactam 剤の AZT や CRMN, ならびに6員環構造の amino-phenyl 基を7位に有する CEX には交叉反応が成立しないと考えられる。一方、CZX の7位側鎖構造自体の AT-MIA による DTH では、類似構造の AT-CPI 基や AT-CMI 基を3位に有する monobactam 剤の AZT や CRMN, AT-MIA と同一構造の AT-MI 基を7位に有する cephem 剤の CZX, 同じく類似構造の AT 基, AT-CPI 基, ならびに thienyl 基を7位に有する cephem 剤の CTM, CAZ, ならびに CET にも交叉反応が成立すると考えられる。

7位側鎖に AT-CPI 基を有する cephem 剤の CAZ による DTH では、CZX による DTH の場合と同じような交叉性を示し、類似構造の AT 基や AT-MI 基を7位に有する cephem 剤の CTM や CZX に交叉反応が成立し、thienyl 基を7位に有する cephem 剤の CET や cephem 剤の母核構造である 7-ACA にも交叉反応の成立は否定できないが、同一構造の AT-CPI 基を3位に有する monobactam 剤の AZT や類似構造の AT-

CMI 基を3位に有する monobactam 剤の CRMN, CZX の7位側鎖構造自体の AT-MIA, ならびに amino-phenyl 基を7位に有する CEX には交叉反応が成立しないと考えられる。一方、3位側鎖に AT-CPI 基を有する monobactam 剤の AZT による DTH では、AT-MIA による DTH の場合とほぼ同様な交叉性を示し、類似構造の AT-CMI 基を3位に有する monobactam 剤の CRMN だけでなく、AT-MIA, ならびに同一構造の AT-CPI 基を7位に有する cephem 剤の CAZ, さらに類似構造の AT 基, AT-MI 基および thienyl 基を7位に有する CTM, CZX, および CET にも交叉反応が成立すると考えられる。

以上から、感作モルモットを用いた動物実験でも臨床試験の成績¹⁴⁾とはほぼ一致した結果を得た。すなわち、3位側鎖に aminothiazolyl 基を有する monobactam 剤の AZT による DTH では、側鎖構造自体の AT-MIA による DTH の場合とほぼ同様な交叉性を示し、aminothiazolyl 基を3位に有する monobactam 剤だけでなく、AT-MIA ならびに aminothiazolyl 基を7位に有する cephem 剤にも交叉反応が成立することから、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考えられる。一方、7位側鎖に aminothiazolyl 基を有する cephem 剤の CZX や CAZ による DTH では、両者は同じような交叉性を示し、aminothiazolyl 基を7位に有する cephem 剤には交叉反応が成立するが、aminothiazolyl 基を3位に有する monobactam 剤や側鎖構造自体の AT-MIA には交叉反応が成立しないことから、7位側鎖に aminothiazolyl 基を有する cephem

Fig. 3 Presumed antigen formation of the monobactams and the cepheims with a 5-membered ring structure in their 7-position side chain in delayed type hypersensitivity



剤による DTH の抗原決定基は、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。

MEWTON⁸⁾らは cephalosporin-protein conjugates が生理条件下で fragment に分解する可能性を示し、志甫⁹⁾らは passive cutaneous anaphylaxis test を用いたラットの実験で、IgE 抗体関与の即時型過敏反応における cephalosporin の抗原決定基は 7 位のアシル側鎖に依存すると報告した。一方、江端¹⁰⁾らは脱アミノ反応により作られる CET-bovine serum albumin (BSA) conjugate および CEX-BSA conjugate は安定であり degradation は起きないと報告し、PETERSEN¹¹⁾らは間接赤血球凝集反応を用いたウサギの実験で、それぞれの 8 位と 7 位側鎖に同一構造の amino-phenyl 基を有する penam 剤の Ampicillin と cephem 剤の CEX の間に交叉反応が成立しないことから、IgG 抗体関与の即時型過敏反応における CEX の抗原決定基に母核構造の 7-ACA が重要に関与していると報告した。cephem 剤による過敏反応の抗原決定基は、即時型過敏反応においても IgE と IgG のように関与する抗体の種類によっても相違することが考えられ、抗原形成時における β -lactam 剤と carrier protein の結合様式も今後さらに検討する必要があると考える。

一方、多くの β -lactam 剤過敏症に関与している DTH¹²⁾における β -lactam 剤の抗原決定基に関しては、池澤¹³⁾らがモルモットにおける penicillin 疹および cephalosporin 疹の研究で、DTH 関与の接触過敏反応では penicillin と cephalosporin の間の交叉反応は成立しないと報告している点と、我々の臨床試験での LMIT の結果¹⁴⁾ならびに今回の動物実験での遅延型皮内反応と LMIT の結果から、cephem 剤と monobactam 剤間の抗原認識機構を考察すると、Fig. 3 に示すように monobactam 剤による DTH では、monobactam 剤は生体内の高分子物質である carrier と結合して抗原形成する場合、母核が単環構造のため抗原決定基は側鎖構造に依存し、側鎖に類似構造を有する cephem 剤にも交叉反応が成立すると考えられる。一方、cephem 剤による

DTH では、cephem 剤は carrier と結合して抗原形成する場合、 β -lactam 環に隣接する 6 員環構造が抗原形成に関与するため抗原決定基は、側鎖構造と母核構造の両者に依存し、母核が単環構造である monobactam 剤には交叉反応が成立しないと考えられる。

文 献

- 1) 宇野勝次, 山作房之輔: Delayed type hypersensitivity における β -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
- 2) 宇野勝次, 山作房之輔: Delayed type hypersensitivity における β -lactam 剤の交叉性の検討 (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. *Chemotherapy* 35: 989~927, 1987
- 3) 池澤善郎, 相原道子, 北村和子, 内藤勝夫: ペニシリン系ないしセファロソリン系の抗生剤による遅延型過敏反応性薬疹における交叉反応性. *皮膚* 27: 555~563, 1985
- 4) NEWTON, G. G. F. & J. M. T. HAMILTON-MILLER: Cephaloridine: Chemical and biochemical aspects. *Postgrad. Med. J.* 43: 10~17, 1967
- 5) SHIHO, O. & K. TSUCHIYA: IgE antibodies for penicillins and cephalosporins in rats. III. Antigenic specificity of rats anti-cephalosporin-OvA IgE sera. *J. Antibiotics* 34: 84~89, 1981
- 6) EBATA, M.; Y. MIYAKE & J. UCHIDA: A quantitative assay of covalently bound cephalosporin derivatives in cephalosporin-protein conjugates. *J. Antibiotics* 29: 665~666, 1976
- 7) PETERSEN, B. H. & J. GRAHAM: Immunological cross reactivity of cephalixin and penicillin. *J. Lab. Clin. Med.* 83: 860~870, 1974
- 8) 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
- 9) 池澤善郎, 永井隆吉: モルモットにおける penicillin 疹および cephalosporin 疹の研究, 実験的薬疹における細胞性免疫と血中抗体. *日皮会誌* 91: 419~431, 1981

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

—ANIMAL STUDIES ON CROSS-REACTIVITY BETWEEN CEPHEMS
AND MONOBACTAMS IN DELAYED TYPE HYPERSENSITIVITY—

KATSUJI UNO

Department of Pharmacy, Suibarago Hospital, Suibarago

FUSANOSUKE YAMASAKU

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital, Suibarago

To substantiate the our previous clinical findings, we conducted an investigation in animals to check cepheids and monobactams for cross-reactivity in delayed type hypersensitivity (DTH). We used guinea pigs and four sensitizing agents: CZX and CAZ (two cepheids), AZT (a monobactam), and (Z)-2-(2-aminothiazol-4-yl)-2-(methoxyimino) acetic acid (AT-MIA), which is itself the C-7 side chain of CZX. Delayed type intradermal skin test and leucocyte migration inhibition test (LMIT) were used to examine the cross-reaction of ten agents in DTH on sensitized guinea pigs.

The results of the skin test and LMIT on guinea pigs correlated and closely agreed with human studies. Briefly, our observations suggest that whereas in DTH to the monobactam AZT (with an aminothiazolyl group in its C-3 side chain) they cross-reacted not only with monobactams with an aminothiazolyl group in their C-3 side chain but also with AT-MIA and cepheids with an aminothiazolyl group in their C-7 side chain as cross-reactivity in DTH to AT-MIA, and in DTH to CZX and CAZ (with aminothiazolyl in their C-7 side chain) they cross-reacted with cepheids with an aminothiazolyl group in their C-7 side chain, but not with monobactams with an aminothiazolyl group in their C-3 side chain and AT-MIA.

It seems tenable that the antigenic determinant of DTH to monobactams is dependent only on their side chain structure, while that to cepheids is associated with both the structure of their mother nucleus and their side chain.