

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—

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61年8月21日受付)

Delayed type hypersensitivity (DTH) の成立を証明する leucocyte migration inhibition test (LMIT) の agarose plate 法の間接法を応用することにより, monobactam 剤過敏症患者5例に対して DTH における β -lactam 剤の交叉性について検討した。

症例1は被疑薬剤が AZT である薬疹の患者で, LMIT は AZT, CTM に弱陽性を示した。症例2は被疑薬剤が AZT である薬熱, 薬疹の患者で, LMIT は AZT, CAZ, CTM に陽性, CEZ, ABPC に陰性を示した。症例3は被疑薬剤が CRMN である薬熱, 薬疹, 薬剤性肝障害の患者で, LMIT は CRMN, AZT に陽性, CEZ に陰性を示した。症例4は被疑薬剤が CRMN である薬熱の患者で, LMIT は CRMN, AZT, CTX, CTM, CFX に陽性, CEZ, ABPC に陰性を示した。症例5は被疑薬剤が CRMN である薬熱の患者で, LMIT は CRMN, AZT, CET, TIPC に陽性, LMOX に陰性を示した。

以上の結果から, AZT や CRMN の monobactam 剤による DTH では, monobactam 剤の母核が単環のため, determinant は3位側鎖構造に依存すると考えられ, 3位側鎖に類似構造を有する AZT と CRMN の monobactam 剤間の交叉反応だけでなく, 7位側鎖に類似構造を有する CAZ, CTX, CTM, CFX, CET などの cephem 剤や6位側鎖に類似構造を有する TIPC の penam 剤にも交叉反応が成立すると考えられる。

抗生剤は薬剤アレルギーの発症頻度の最も高い薬剤であり, その中でも β -lactam 剤によるアレルギー反応が特に多い。 β -lactam 剤によるアレルギー反応は, β -lactam 剤の分子構造の類似性から交叉反応が起こり易く, 抗生剤の二次選択に重大な問題の一つになっている。そのため β -lactam 剤によるアレルギー患者において原因薬剤の同定ならびに交叉性の検討を行なうことは, 患者の二次的事故防止のため必要不可欠と考える。

β -lactam 剤によるアレルギー症状は, 皮膚症状が最も多く, その他に drug fever, 肝障害, 腎障害, 血液障害, anaphylactic shock などがあり, また複数の症状が同時に起こることも少なくなく, 多種多様である。薬剤アレルギーのメカニズムは, 体液性抗体が関与する即時型アレルギー反応と細胞性免疫が関与する遅延型アレルギー反応に大別されるが, 臨床 β -lactam 剤によるアレルギー患者において原因薬剤に対して特異抗体を検出して即時型アレルギー反応の成立を証明すること

は, 極く一部^{1,2)}を除いて非常に困難である。我々は, 抗菌剤アレルギー患者において遅延型アレルギー反応の成立を証明する leucocyte migration inhibition test (LMIT) を臨床的に応用することにより原因薬剤の検出を行ない, 抗菌剤による薬疹, drug fever, 薬剤性肝障害において delayed type hypersensitivity (DTH) の関与が非常に大きいことを報告した³⁾。

アレルギー反応における β -lactam 剤の交叉性は即時型アレルギー反応については数多く検討され報告も多くなされている^{4,5,6)}が, 臨床 β -lactam 剤によるアレルギー反応に大きく関与している DTH における β -lactam 剤の交叉性の検討は数少ない。そこで我々は β -lactam 剤によるアレルギー患者に対して false positive が極めて少ない, LMIT の agarose plate 法の間接法を用いて DTH における β -lactam 剤の交叉性の検討を試みた。

今回は Azthreonam (AZT) による過敏症患者2例と

Carumonam (CRMN) による過敏症患者3例の5症例の monobactam 剤過敏症患者に対して, LMIT により DTH における β -lactam 剤の交叉性について検討を行ない, 若干の知見を得たのでここに報告する。

I. 材料と方法

1. 対象患者

Monobactam 剤による薬疹, drug fever, 薬剤性肝障害の疑診患者で, LMIT において被疑薬剤である monobactam 剤に陽性あるいは弱陽性を示し, 過去の薬歴で β -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 monobactam 剤による感作が成立したと考えられる5例を delayed type hypersensitivity (DTH) の対象患者とした。

2. 抗原液の調製

Hapten として β -lactam 剤の原末を 50 mg 秤量し, Hanks 液 10 ml に溶解し, 培養液 (hepes-TC 199 medium+10% horse serum) で希釈して 1 mg/ml とした。この hapten 液 100 μ l に carrier として不活化 (56°C に 30 分間加温) した患者の自己血清 (被疑薬剤が含まれていないもの) 100 μ l を加えて, 総量 200 μ l とし多価抗原として調製した。対象液は培養液 100 μ l に不活化した患者の自己血清 100 μ l を加えたものを使用した。

3. 抗原濃度

β -lactam 剤の薬剤自体が leucocyte の migration に与える影響について, 各 β -lactam 剤の各濃度における

正常人の leucocyte migration test を行なった。すなわち正常人の heparin 加静脈血を採取し, 1/4 容の 5% dextran 生理食塩水と混合し, 37°C に 45~60 分間放置後 leucocyte rich plasma を採取し, PBS で1回洗浄後 0.84% NH_4Cl -tris buffer で混入した赤血球を溶血し, Hanks 液で2回洗浄し, 培養液で1回洗浄して leucocyte を調製した。この leucocyte を β -lactam 剤の調製液に細胞数が 2.5×10^5 cells/ μ l になるように浮遊し, あらかじめ作成した agarose plate の各 well に 7 μ l ずつ分注し, 37°C, 湿度 100% で 24~48 時間 incubate した後, immunoviewer で leucocyte migration を測定した。migration index (M.I.) は次式より求めた。

$$\text{M.I. (\%)} = \frac{\text{area of migration with drug}}{\text{area of migration without drug}} \times 100$$

Table 1 は Penicillin G (PCG), Ampicillin (ABPC), Carbenicillin (CBPC) の3種類の penam 剤, Cephalothin (CET), Cephalexin (CEX), Cefaclor (CCL), Cefazolin (CEZ), Cefotaxime (CTX), Cefotiam (CTM), Latamoxef (LMOX), Cefminox (CMNX) の8種類の cephem 剤, AZT, CRMN の2種類の monobactam 剤について, 100 μ g/ml, 250 μ g/ml, 500 μ g/ml の3段階濃度における正常人の leucocyte の M.I. の mean \pm 2 S. D. (n=6) を示したものである。Table 1 に示すように, 500 μ g/ml の濃度では, CET, CEX, CTX は leucocyte migration に抑制を示し, PCG, ABPC, CBPC,

Table 1 The migration indices of normal human at various concentrations of beta-lactam antibiotics

Beta-lactams	Concentration		
	100 μ g/ml	250 μ g/ml	500 μ g/ml
Penams			
PCG	96 \pm 12	98 \pm 10	91 \pm 10
ABPC	101 \pm 10	97 \pm 10	94 \pm 10
CBPC	95 \pm 10	97 \pm 10	94 \pm 13
Cepheems			
CET	98 \pm 10	97 \pm 10	89 \pm 10
CEX	95 \pm 11	90 \pm 10	84 \pm 10
CCL	99 \pm 10	100 \pm 10	95 \pm 11
CEZ	102 \pm 13	102 \pm 10	101 \pm 10
CTX	94 \pm 10	91 \pm 10	85 \pm 10
CTM	100 \pm 10	95 \pm 10	90 \pm 12
LMOX	99 \pm 13	99 \pm 13	95 \pm 12
CMNX	100 \pm 10	99 \pm 10	94 \pm 10
Monobactams			
AZT	100 \pm 12	99 \pm 10	93 \pm 10
CRMN	100 \pm 12	97 \pm 10	94 \pm 10

Migration index (M.I.) is indicated mean \pm 2 S.D. (n=6).

CTM, CMNX, AZT, CRMN の多くの β -lactam 剤は軽度の抑制を示した。250 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度では, CEX, CTX が軽度の抑制を示し, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度では, CTX だけが軽度の抑制を示し, 他の β -lactam 剤は leucocyte migration にほとんど影響を与えなかった。以上の結果から LMIT に用いる β -lactam 剤の抗原濃度は 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度を用いた。

4. LMIT の間接法

DTH の患者における β -lactam 剤の cross reaction を調べる方法に false positive の極めて少ない LMIT の間接法を用いた。Fig. 1 の A に示すように患者の heparin 加静脈血から Ficoll-conray 液で lymphocyte を採取し, Hanks 液で 3 回洗浄し, 細胞数を 1×10^6 cells/ml に調整して培養液に浮遊した。この lymphocyte の調整液 800 μl にあらかじめ調整した抗原液 200 μl を加えて, 37°C の回転培養器で 24 時間反応させ, 反応後 release された leucocyte migration inhibitory factor (LIF) を

含む上清液を採取し, -20°C のフリーザーに凍結保存した。次に Fig. 1 の B に示すように正常人の heparin 加静脈血から 5% dextran 生理食塩水により leucocyte rich plasma を採取し, PBS で 1 回洗浄後 0.84% NH_4Cl -tris buffer で赤血球を溶血し, Hanks 液で 2 回, 培養液で 1 回洗浄して migration 用の leucocyte として調整した。この leucocyte を先に分離保存した LIF を含む上清液に細胞数を 2.5×10^5 cells/ μl になるように浮遊し, agarose plate の各 well に 7 μl ずつ分注し, 37°C, 湿度 100% で 24~48 時間 incubate した後, leucocyte の migration の面積を測定した。

判定は患者の M.I. を求め, normal range (N.R.) を正常人の M.I. の mean \pm 2 S. D. ($n=6$) とし, M.I. が N.R. 以下は LIF の検出を意味し陽性とした。また, N.R. 以上は leucocyte migration activating factor の検出を意味し, 感作程度の弱い DTH の成立⁷⁾と考えて弱陽性とした。

Fig. 1 Indirect method of leucocyte migration inhibition test (LMIT)

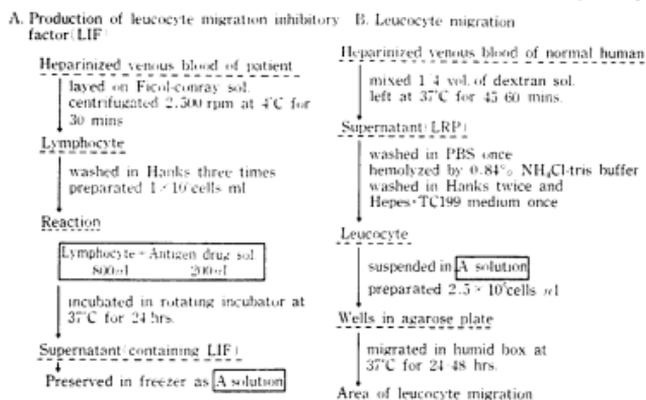


Table 2 The allergic subjects induced by the monobactams

Case	Age	Sex	Fundamental disease	Causative drug	Daily dose (g)	Method of administration	Terms of appearance	Allergic symptom
No.1	72	F	Acute pyelonephritis	AZT	2	d.i.	5days	Eruption
No.2	64	M	Urinary tract infection	AZT	2	i.v.	9days 12days	Fever Eruption
No.3	27	F	Suspected virus infection	CRMN	2	i.v.	8days 10days	Fever Eruption Hepatic injury
No.4	74	M	Biliary duct infection	CRMN	2	i.v.	13days	Fever
No.5	49	F	Acute pyelonephritis	CRMN	2	i.v.	5days	Fever

F: female, M: male.

II. 成 績

Monobactam 剤による DTH における β -lactam 剤の交叉性について検討した 5 症例を Table 2 に示した。

症例 1 AZT による薬疹における交叉反応。S. S., 72 歳, 女性。

薬歴: 昭和 57 年 10 月 18 日より発熱し, 腰痛と排尿障害があり, Y 院で急性腎盂腎炎と診断され, CTM 2g (2 \times 1)/day 2 日間筋注したが改善せず, 21 日に当病院内科に入院。同日より AZT 2g(2 \times 1)/day を点滴静注し, 24 日に解熱し, AZT 投与 5 日後の 25 日に腰痛と排尿障害は改善したが, 全身に播種状紅斑型皮疹を発現した。

LMIT: Table 3 に示すように AZT, CTM について LMIT を行なった結果, AZT, CTM に弱陽性を示した。

症例 2 AZT による薬熱, 薬疹における交叉反応。S. N., 64 歳, 男性。

薬歴: 昭和 58 年 7 月 7 日に消化管出血のため当病院内科に入院。11 日に白血球増多を認め, 尿培養で *Providencia* を 10⁸/ml 検出し, 12 日に発熱し, 血液培養で *P. mirabilis* を検出し, 尿路感染症ならびに菌血症と

診断された。同日より AZT 2g(2 \times 1)/day の静注をし, 15 日に解熱し, 細菌も消失しているにもかかわらず, AZT 投与 9 日後の 20 日より再発熱し, AZT 投与 12 日後の 23 日に全身に滲出性紅斑型皮疹を発現し, 26 日に AZT の投与を中止したところ翌日解熱した。

LMIT: Table 3 に示すように AZT, Cefotaxime (CAZ), CTM, CEZ, ABPC について LMIT を行なった結果, AZT, CAZ, CTM に陽性を示し, CEZ, ABPC に陰性を示した。

症例 3 CRMN による薬熱, 薬疹, 薬剤性肝障害における交叉反応。K. N., 27 歳, 女性。

薬歴: 昭和 60 年 7 月 10 日に発熱し, 12 日に O 院にて CEX 1g(2 \times 1), Josamycin (JM) 1.2g(3 \times 1)/day を 2 日間経口投与されたが解熱せず, 13 日に当病院内科に入院し, 同日より CRMN 2g(2 \times 1)/day を静注し, 一旦解熱したが, CRMN 投与 8 日後の 20 日より再発熱し, CRMN 投与 10 日後の 22 日に紅斑型皮疹を発現し, GOT, GPT, γ -GPT の上昇を認めた。

LMIT: Table 3 に示すように CRMN, AZT, CEZ について LMIT を行なった結果, CRMN, AZT に陽性を

Table 3 The migration indices of subjects with delayed type hypersensitivity to the monobactams

Case	Drug	M.I. (%)	N.R. (mean \pm 2 S.D.)	Judge
No.1	AZT	136	100 \pm 12	+*
	CTM	122	100 \pm 10	+*
No.2	AZT	85	100 \pm 12	+
	CAZ	85	101 \pm 11	+
	CTM	85	100 \pm 10	+
	CEZ	97	102 \pm 13	-
	ABPC	105	101 \pm 10	-
No.3	CRMN	85	100 \pm 12	+
	AZT	85	100 \pm 12	+
	CEZ	91	102 \pm 13	-
No.4	CRMN	81	100 \pm 12	+
	AZT	81	100 \pm 12	+
	CTX	76	94 \pm 10	+
	CTM	77	100 \pm 10	+
	CFX	77	103 \pm 13	+
	CEZ	99	102 \pm 13	-
	ABPC	99	101 \pm 10	-
No.5	CRMN	79	100 \pm 12	+
	AZT	81	100 \pm 12	+
	CET	75	98 \pm 10	+
	TIPC	84	100 \pm 13	+
	LMOX	88	99 \pm 13	-

M.I.: Migration index.

N.R.: Normal range; mean \pm 2 S.D.(n=6) of M.I. on normal human.

-: Negative, +*: Weakly positive, +: Positive.

示し、CEZ に陰性を示した。

症例 4 CRMN による drug fever における交叉反応。Y. M., 74 歳, 男性。

素歴: 昭和 60 年 6 月 1 日に腹痛が好転しないため T 院から当病院内科に紹介入院し、エコーで胆のう緊満が認められ、胆道感染症と診断された。同日より CRMN 2g (2×1)/day を静注し、8 日に腹痛が消失し、12 日 CRP が陰性化したにもかかわらず、CRMN 投与 13 日後の 13 日より発熱し、発熱が 4 日間続いたため 16 日に CRMN の投与を中止したところ翌日解熱した。

LMIT: Table 3 に示すように CRMN, AZT, CTX, CTM, Cefoxitin (CFX), CEZ, ABPC について LMIT を行なった結果、CRMN, AZT, CTX, CTM, CFX に陽性を示し、CEZ, ABPC に陰性を示した。

症例 5 CRMN による drug fever における交叉反応。K. K., 49 歳, 女性。

素歴: 昭和 60 年 9 月 15 日より悪心、悪寒、戦慄、倦怠感を訴え、19 日より嘔吐、腹痛、側腹部に疼痛が出現し、20 日に当病院内科に入院し、尿培養により *E. coli* を 10^8 /ml 検出し、急性腎盂腎炎と診断され、同日より CRMN 2g (2×1)/day を静注したところ、分離した *E. coli* に対する CRMN の感受性が良好であるにもかかわらず、CRMN 投与 5 日後の 24 日に発熱を発現し、Amikacin (AMK) 200mg (2×1)/day の筋注に変更したところ翌日解熱した。

LMIT: Table 3 に示すように CRMN, AZT, CET, Ticarcillin (TIPC), LMOX について LMIT を行なった結果、CRMN, AZT, CET, TIPC に陽性を示し、LMOX に陰性を示した。

III. 考 察

臨床における DTH の成立を証明する *in vitro* の方法に lymphokine を検出する LMIT や macrophage migration inhibition test (MIT) とリンパ球の blast 化を測定する leucocyte stimulation test (LST) がある。感作リンパ球と抗原の反応によりリンパ球が blast 化する反応は、リンパ球の T-cell だけではなく B-cell についても起こり得るため、LST は即時型アレルギー反応にも関与する点⁹⁾、また LMIT や MIT と LST の結果が必ずしも一致しないことから lymphokine を release する effector cell と blast 化する dividing cell とは異なった細胞群と考えられる¹⁰⁾ため、LST が DTH の成立を反映するかどうか疑問が残る点から、現在のところ lymphokine を検出する LMIT や MIT が臨床における DTH の成立を証明する検査法として最も信頼できると考えられている。MIT は遊走細胞にモルモットの腹腔細胞 (macrophage) を用いるため、動物を飼育する施設

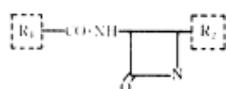
が必要であり routine work には適さないことから、我々は β -lactam 剤による DTH の成立を証明する方法として LMIT を選んだ。LMIT の方法は two step LIF agarose assay ともいわれている LMIT の agarose plate 法の間接法を用いた。間接法は直接法と比較した場合、手技が複雑であり正常人の血液を必要とする難点はあるが、この二点を克服すれば患者のリンパ球 (感作リンパ球) と薬剤 (抗原) とを反応させ release された LIF を分離して、marker である遊走細胞は正常人の白血球を用いるため、患者の少量の血液で多種類の薬剤と反応させることが可能であり、leucocyte lazy syndrome などの免疫不全症や顆粒球減少症の患者に対しても有効であり、更に false positive が極めて少ない¹¹⁾という利点がある。以上の点から β -lactam 剤による DTH の患者における β -lactam 剤の交叉性を検討する方法として LMIT の間接法が適していると考えた。

LMIT の間接法における β -lactam 剤の濃度については、亀谷ら¹⁰⁾の用いた患者に対する 1 回投与量の 1/5,000/ml を指標として、正常人の leucocyte の migration に与える影響について、各 β -lactam 剤の 100 μ g/ml, 250 μ g/ml, 500 μ g/ml の 3 段階の濃度について調べた。Table 1 は主な β -lactam 剤の各濃度に対する正常人の leucocyte の M.I. の mean \pm 2 S. D. (n=6) を示したものであるが、M.I. の mean が 90~110 以内は有意な影響を与えないと解釈した場合、100 μ g/ml, 250 μ g/ml の濃度ではほとんど問題とならないが、500 μ g/ml の濃度においては CET の M.I. は 89 \pm 10, CEX の M.I. は 84 \pm 10, CTX の M.I. は 85 \pm 10 を示し、高濃度になるに従って leucocyte の migration に影響を与えている。この結果から LMIT の間接法に用いる濃度は 100 μ g/ml から 250 μ g/ml までの濃度が適当と考えられたが、今回は 100 μ g/ml の濃度を用いた。

Monobactam 剤による DTH における β -lactam 剤の交叉性について症例ごとに考察した。

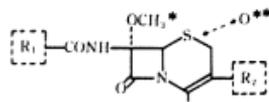
症例 1 では、感作薬剤は AZT であるが、LMIT は AZT の他に CTM に対しても弱陽性を示した。CTM はアレルギー症状発現前に 2 日間投与されているが、DTH の誘導には最低 4 日以上投与が必要という Ptak ら¹¹⁾の報告からも CTM が感作薬剤とは考えにくく、AZT による DTH において CTM に対して交叉反応が成立したと考えられる。Fig. 2 に示すように、AZT は monobactam 剤で、3 位側鎖に aminothiazolyl-carboxypropyloxyimino (AT-CPI) 基を有し、CTM は cephem 剤で、7 位側鎖に aminothiazole (AT) 基を有していることから、本例の DTH における determinant (抗原決定基) に AZT の 3 位側鎖構造の AT-CPI 基が関与

Fig. 2 The structure formulas of beta-lactam antibiotics



Monobactam

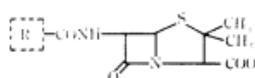
Monobactam	R ₁	R ₂
AZT		CH ₃
CRMN		CH ₂ OCONH ₂



Cephem

● : Cephamycin
 ●● : Oxacephem

Cephem	R ₁	R ₂
CEZ		
LMOX ^{●●●}		
CET		CH ₂ OOCOCH ₃
CFX [*]		CH ₂ OCONH ₂
CTM		
CTX		CH ₂ OOCOCH ₃
CAZ		



Penam

Penam	R
ABPC	
TIPC	

していると考えられる。

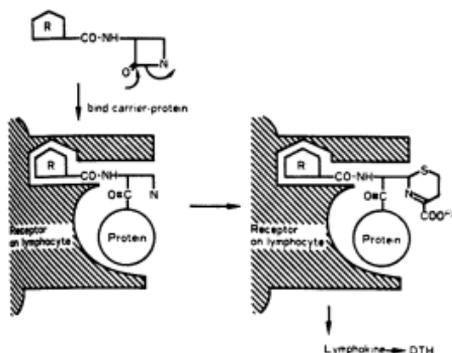
症例2では、感作薬剤は AZT であるが、LMIT は AZT の他に CAZ, CTM に陽性を示し、CEZ, ABPC に陰性を示した。Fig. 2 に示すように、AZT は monobactam 剤、CAZ, CTM, CEZ は cephem 剤、ABPC は penam 剤であり、AZT は3位側鎖に AT-CPI 基、CEZ は7位側鎖に tetrazole 基を有し、ABPC は6位側鎖に amino-phenyl 基を有している。これより AZT による DTH において AZT の3位側鎖構造 AT-CPI 基と同じ構造を7位側鎖に有する CAZ や AT-CPI 基と類似する構造 AT 基を7位側鎖に有する CTM に交叉反応を示したと考えられ、本例の DTH における determinant に AZT の3位側鎖構造の AT-CPI 基が関与

していると考えられる。

症例3では、感作薬剤は CRMN であるが、LMIT は CRMN の他に AZT に陽性を示し、CEZ に陰性を示した。Fig. 2 に示すように、CRMN, AZT は monobactam 剤、CEZ は cephem 剤であり、CRMN は3位側鎖に aminothiazolyl-carboxymethyl-imino (AT-CMI) 基、AZT は3位側鎖に AT-CPI 基、CEZ は7位側鎖に tetrazole 基を有している。これより CRMN による DTH において CRMN の3位側鎖構造 AT-CMI 基と類似する構造 AT-CPI 基を3位側鎖に有する AZT に交叉反応を示したと考えられ、本例の DTH における determinant に CRMN の3位側鎖構造の AT-CMI 基が関与していると考えられる。

症例4では、感作薬剤は CRMN であるが、LMIT は

Fig. 3 Presumed antigen formation of the monobactams



CRMN の他に AZT, CTX, CTM, CFX に陽性, CEZ, ABPC に陰性を示した。Fig. 2 に示すように, CRMN, AZT は monobactam 剤で, CTX, CTM, CFX, CEZ は cephem 剤, ABPC は penam 剤であり, 3 位側鎖構造に CRMN は AT-CMI 基, AZT は AT-CPI 基を有し, 7 位側鎖構造に CTX は aminothiazolyl-methoxyimino (AT-MI) 基, CTM は AT 基, CFX は thienyl 基, CEZ は tetrazole 基を有し, 6 位側鎖構造に ABPC は aminophenyl 基を有している。これより CRMN による DTH において 3 位側鎖に CRMN の 3 位側鎖構造 AT-CMI 基と類似構造 AT-CPI 基を有する AZT, 7 位側鎖に AT-CMI 基と類似構造 AT-MI 基を有する CTX, AT 基を有する CTM, thienyl 基を有する CFX に交叉反応を示したと考えられ, 本例の DTH における determinant に CRMN の 3 位側鎖構造の AT-CMI 基が関与していると考えられる。

症例 5 では, 感作薬剤は CRMN であるが, LMIT は CRMN の他に AZT, CET, TIPC に陽性, LMOX に陰性を示した。Fig. 2 に示すように, CRMN, AZT は monobactam 剤, CET, LMOX は cephem 剤, TIPC は penam 剤であり, 3 位側鎖構造に CRMN は AT-CMI 基, AZT は AT-CPI 基を有し, 7 位側鎖構造に CET は thienyl 基, LMOX は carboxy-hydroxyphenyl 基を有し, 6 位側鎖構造に TIPC は carboxy-thienyl 基を有している。これより CRMN による DTH において CRMN の 3 位側鎖構造 AT-CMI 基と 3 位側鎖に類似構造 AT-CPI 基を有する AZT, 7 位側鎖に類似構造 thienyl 基を有する CET, 6 位側鎖に類似構造 carboxy-thienyl 基を有する TIPC に交叉反応を示したと考えられ, 本例の DTH における determinant に CRMN の 3 位側鎖構造の AT-CMI 基が関与していると考えられ

る。

以上, 5 症例の LMIT の結果から

1. monobactam 剤による DTH において, determinant に monobactam 剤の 3 位側鎖構造が関与していると考えられる。これは, monobactam 剤が cephem 剤や penam 剤のように β -lactam 環に隣接する部位に 6 員環や 5 員環の環状構造を母核にもたないため, Fig. 3 に示すように hapten として生体の高分子物質 (carrier) と結合して抗原形成すると考えられるため, monobactam 剤による DTH における抗原特異性は母核構造の影響を受けずに 3 位側鎖構造に依存すると考えられる。

2. そのため, 3 位側鎖に類似構造を有する AZT と CRMN の monobactam 剤間の交叉反応が成立すると考えられる。

3. 更に, monobactam 剤による DTH において 7 位側鎖に類似構造を有する cephem 剤や 6 位側鎖に類似構造を有する penam 剤にも交叉反応が成立すると考えられる。

以上, LMIT の間接法により monobactam 剤による DTH における β -lactam 剤の交叉性について検討を行なったが, 今後の課題として penam 剤による DTH における他の penam 剤, cephem 剤, monobactam 剤に対する交叉性ならびに cephem 剤による DTH における他の cephem 剤, penam 剤, monobactam 剤に対する交叉性について検討することが, 抗生剤の過敏反応における二次選択に必要と考える。

文 献

- WHITE, J. M., et al.: Penicillin-induced haemolytic anaemia. Brit. Med. J. 3: 26, 1968
- EISNER, E. V. & K. KASPER: Immune thrombocytopenia due to a metabolite of para-aminosalicylic acid. Amer. J. Med. 53: 790, 1972
- 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
- NISHIDA, K.; Y. KINOSHITA, T. ATSUMI, K. SHIBATA & Y. HORIUCHI: The analysis of combining sites of rabbit anti-benzylpenicillin antibodies. Immunochemistry 9: 1195, 1972
- 峯 靖弘: セファロsporin C 抗生物質の免疫学的研究。アレルギー 20: 798~808, 1971
- JUHLIN, L.; S. AHLSTEDT, L. ANDAL, B. EKSTRÖM, P. O. SVÄRD & L. WIDE: Antibody reactivity in penicillin-sensitive patients determined with different penicillin derivatives. Int. Archs Allergy appl. Immun. 54: 19~28, 1977
- 中川 潤, 杉山知行, 沖本芳春, 江良 慧, 竹内孝男, 山本泰朗, 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
- 8) SUITER, B. M. & B. S. NILSSON: PPD tuberculin-a B cell mitogen. *Nature New Biol.* 240: 198, 1972
- 9) 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: 329~333, 1979
- 10) 亀谷順与隆, 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
- 11) PTAK, W.; D. ROZYCKA, P. W. ASKENASE & R. K. GERSHON: Role of antigen-presenting cells in the development and persistence of contact hypersensitivity. *J. Exp. Med.* 151: 362~375, 1980

STUDIES ON THE CROSS-REACTIVITY OF BETA-LACTAM ANTIBIOTICS IN DELAYED TYPE HYPERSENSITIVITY (I)

—CROSS-ALLERGENICITY TO THE MONOBACTAM ANTIBIOTICS—

KATSUJI UNO

Department of Pharmacy, Suibarago Hospital

FUSANOSUKE YAMASAKU

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

By means of applying the agarose plate method (indirect method), which is one of leucocyte migration inhibition tests (LMIT) that demonstrate delayed type hypersensitivity (DTH), the immunological cross-reactivities of beta-lactam antibiotics were assessed in the five patients who had demonstrated sensitivity (DTH) to two monobactam antibiotics.

The response of LMIT in the case 1. patient with drug eruption, who might demonstrate DTH to AZT, proved to be weekly positive to AZT and CTM. In the case 2. patient with drug fever and eruption, who might demonstrate sensitivity to AZT, LMIT responses were found to be positive to AZT, CAZ and CTM, but negative to CEZ and ABPC. LMIT response in the case 3. patient with drug fever, drug eruption and drug-induced hepatic injury, who might demonstrate sensitivity to CRMN, showed positive to CRMN and AZT, but negative to CEZ. LMIT response in the case 4. patient with drug fever, who might demonstrate sensitivity to CRMN, proved to be positive to CRMN, AZT, CTX, CTM and CFX, but negative to CEZ and ABPC. LMIT response in the case 5. patient with drug fever, who might demonstrate sensitivity to CRMN, indicated to be positive to CRMN, AZT, CET and TIPC, but negative to LMOX.

These studies by LMIT suggest that the determinant in DTH to AZT and CRMN depends on the side-chain conformation on the 3rd position because of the special monobactam nuclear configuration, therefore, that AZT and CRMN are cross-reactive not only with each other, but also with several cepheims (CAZ, CTX, CTM, CFX, CET etc.) and penams (TIPC etc.), side-chain conformations (on the 7th, 6th position, respectively) of which are similar to that of monobactams (on the 3rd position).