

## 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 —

宇野 勝次

水原郡病院薬剤科

山 作 房 之 輔

水原郡病院内科

(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 法の間接法を臨床的に応用することにより、3位側鎖に tetrazole 基を有する cephem 剤による過敏症患者 7 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。

7 症例に対する LMIT の結果から

1. 3位側鎖に tetrazole 基を有する cephem 剤による DTH において、3位側鎖に tetrazole 基を有する他の cephem 剤に高率に交叉反応が成立すると考えられる (症例 1~6)。
2. 3位側鎖に tetrazole 基を有する cephem 剤による DTH において、7位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 (症例 7)。
3. 3位側鎖に tetrazole 基を有する cephem 剤による DTH において、3位側鎖構造の tetrazole 基が 7位側鎖構造より抗原性が高いと考えられる。
4. 3位側鎖に methyl-tetrazolylthiomethyl 基を有する cephem 剤による DTH において、methyl-tetrazolethiol (MTT) 単独や MTT と非常に類似する構造の hydroxyethyl-tetrazolethiol (HTT) 単独にも交叉反応を示した (症例 4, 5, 6) ことから, determinant (抗原決定基) に母核より分離した遊離 MTT 基が関与している可能性が考えられる。

我々は、抗菌剤過敏症患者において leucocyte migration inhibition test (LMIT) により原因薬剤の検出を行ない、 $\beta$ -lactam 剤による薬疹、drug fever、薬剤性肝障害における delayed type hypersensitivity (DTH) の関与の重要性と LMIT の有用性を報告した<sup>1)</sup>。また  $\beta$ -lactam 剤過敏症は、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おり、 $\beta$ -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不可欠と考え、前報<sup>2)</sup>において monobactam 剤過敏症患者に対して LMIT の agarose plate 法の間接法を用いて、DTH における  $\beta$ -lactam 剤の検討を行なった。その結果、monobactam 剤における抗原特異性は、monobactam 剤の 3位側鎖構造に依存し、monobactam 剤の 3位側鎖構造と類似構造を 7位や 6位側鎖に有する cephem 剤や penam 剤にも交叉反応が成立すると報告

した。

今回は、生体内の安定化を図るために、多くの cephem 剤が有している tetrazole 基を 3位側鎖に有する cephem 剤による過敏症患者 7 例について、DTH における  $\beta$ -lactam 剤の交叉性の検討を行なった。すなわち、Cefminox (CMNX) による過敏症患者 1 例、Cefotiam (CTM) による過敏症患者 1 例、Cefpiramide (CPM) による過敏症患者 1 例、Latamoxef (LMOX) による過敏症患者 2 例、Cefotetan (CTT) による過敏症患者 1 例、Cefamandole (CMD) による過敏症患者 1 例について、LMIT の agarose plate 法の間接法を用いて、DTH における  $\beta$ -lactam 剤の交叉性の検討を行なったのでここに報告する。

### I. 材料と方法

#### 1. 対象患者

3位側鎖に tetrazole 基を有している cephem 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 cephem 剤に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 7 例を delayed type hypersensitivity (DTH) の対象患者とした。

### 2. 抗原液の調製, 抗原濃度

抗原液の調製は前報<sup>2</sup>通り行ない,  $\beta$ -lactam 剤の抗原濃度は前報<sup>2</sup>通り 100  $\mu$ g/ml を用いた。

### 3. LMIT の間接法

前報<sup>2</sup>通り, agarose plate 法の間接法を用いた。

## II. 成 績

3 位側鎖に tetrazole 基を有する cephem 剤による DTH における  $\beta$ -lactam 剤の交叉性について検討した 7 症例を Table 1 に示した。

症例 1 CMNX による薬疹における交叉反応。H. O., 60 歳, 女性。

薬歴: 昭和 58 年 1 月 2 日より咳とともに発熱し, 5 日に Y 院にて胸部 X 線像により気管支肺炎と診断され, Bacampicillin 1.5g, Mepirizole 150mg (3 $\times$ 1)/day を 4 日間内服したが, 解熱せず, 8 日に当病院内科に入院し, CMNX 2g (2 $\times$ 1)/day を 6 日間静注し, 解熱と陰影の消失を認めたが, 13 日より全身に播種状紅斑型皮疹を発現した。

LMIT: Table 2 に示すように, CMNX, Cefoxitin (CFX), Cefoperazone (CPZ) について LMIT を行なった結果, CMNX, CPZ に陽性を示し, CFX に陰性を示した。

症例 2 CTM による drug fever における交叉反応。I. K., 71 歳, 女性。

薬歴: 昭和 58 年 7 月 10 日より発熱と腹痛が出現し, 11 日に当病院内科に入院し, 尿培養により *S. epidermidis* を  $10^8$ /ml 検出し, 同日より Cefazolin (CEZ) 2g (2 $\times$ 1)/day を 5 日間静注したが, 解熱も腹痛の改善もせず, 15 日には尿培養で *S. epidermidis* を  $10^5$ /ml 検出したため, 16 日より CTM 3g (3 $\times$ 1)/day の点滴静注に変更し, 18 日に解熱し, 腹痛の改善を認め, 25 日に尿培養も陰性となったが, CTM 投与 10 日後の 25 日より再発熱し, 4 日間発熱が続いたため, CTM の投与を中止したところ翌日解熱した。

LMIT: Table 2 に示すように, CTM, CEZ, CMNX, Cefprozime (CZX) について LMIT を行なった結果, CTM, CEZ, CMNX に陽性を示し, CZX に陰性を示した。

症例 3 CPM による薬疹における交叉反応。K. K., 65 歳, 女性。

薬歴: 昭和 61 年 3 月 7 日に肺炎で S 病院に入院。19 日より CPM 2g (2 $\times$ 1)/day を点滴静注し, CPM 投与 7 日後の 26 日に固定疹型皮疹を発現し, 27 日には好転

Table 1 The allergic subjects induced by the cepheims with the side-chain of tetrazole conformation on the 3rd position

Case	Age	Sex	Fundamental disease	Causative drug	Daily dose (g)	Method of administration	Terms of appearance	Allergic symptom
No.1	60	F	Bronchopneumonia	CMNX	2	i.v.	6days	Eruption
No.2	71	F	Urinary tract infection	CTM	3	d.i.	10days	Fever
No.3	65	F	Pneumonia	CPM	2	d.i.	7days	Eruption
No.4	62	F	Urinary tract infection & sepsis	LMOX	3	i.v.	12days	Fever
No.5	75	F	Sepsis	LMOX	2	d.i.	7days	Eruption
No.6	45	M	Costal fracture	CTT	2	d.i. CTT $\rightarrow$	{ 11days 13days	{ Fever, Eruption Hepatic injury
				CCL	1.5	p.o. CCL $\rightarrow$	{ 10days 12days	{ Fever, Eruption Hepatic injury
No.7	76	M	Pneumonia & cancer of the lung	CMD	2	d.i.	8days	Eruption

F: female, M: male.

球の増多を認めた。

LMIT: Table 2 に示すように, CPM, LMOX, Cefmetazole (CMZ), Flomoxef (FMOX), CTM について LMIT を行なった結果, 5 剤とも弱陽性を示した。

症例 4 LMOX による drug fever における交叉反応。T. I., 62 歳, 女性。

薬歴: 昭和 59 年 4 月 12 日より腹痛が出現し, 13 日に尿路結石に合併した *E. coli* による尿路感染症として当病院内科に入院。17 日に血液培養により *E. coli* を検出し, 同日より CTM 3g (3×1)/day の点滴静注, Gentamicin (GM) 80mg (2×1)/day の筋注を 6 日間続けたが解熱せず, 23 日より CTM より LMOX 3g (3×1)/day の静注に変更したところ, 29 日より解熱し, 5 月 1 日の尿培養で *E. coli* は消失しているにもかかわらず, LMOX 投与 12 日後の 5 月 5 日より再発熱し, 4 日間発熱が続くため, 8 日に LMOX の投与を中止したところ翌日解熱した。

LMIT: Table 2 に示すように, LMOX, CMZ, CTM, hydroxyethyl-tetrazolethiol (HTT) について LMIT を行なった結果, LMOX, CMZ, CTM, HTT の 4 剤に陽性を示した。

症例 5 LMOX による薬疹における交叉反応。K. I., 75 歳, 女性。

薬歴: 昭和 59 年 7 月 23 日より発熱し, T 院にて改善せず, 8 月 21 日に当病院内科に入院。尿, 血液培養で起炎菌の検出はできなかったが, CRP 陽性, 白血球増多, 血沈高度亢進により敗血症が疑われ, 8 月 22 日より LMOX 2g (2×1)/day を点滴静注したところ, LMOX 投与 7 日後の 28 日に前胸部, 背部に紅斑型皮疹を発現した。

LMIT: Table 2 に示すように, LMOX, CMZ, HTT, Cephalixin (CEX), Penicillin G (PCG), Carbenicillin (CBPC) について LMIT を行なった結果, LMOX, CMZ, HTT に陽性を示し, CEX, PCG, CBPC に陰性を示した。

症例 6 Cefaclor (CCL), CTT による薬熱, 薬疹, 薬剤性肝障害における交叉反応。M. K., 49 歳, 男性。

薬歴: 昭和 61 年 4 月 2 日に右第 5, 6, 7 肋骨骨折, 下顎挫創のため当病院整形外科に入院。同日より CTT 2g (2×1)/day の点滴静注を開始し, 3 日より CCL 1.5g (3×1)/day の経口投与を開始した。4 日より発熱し, 5 日に胸部 X 線像により肺炎と診断され, CZX 2g (2×1)/day の点滴静注を追加し, 7 日に解熱したが, 12 日に再発熱し, 全身に播種状紅斑型皮疹を発現した。14 日に CTT, CZX の投与を中止し, 15 日に CCL の投与を中止し, 同日解熱したが, 16 日に GOT, CPT の上昇を認めた。

LMIT: Table 2 に示すように, CTT, CPZ, LMOX, methyl-tetrazolethiol (MTT), CCL, CEX, ABPC, CZX, Cefazidime (CAZ), Cefotaxime (CTX) について LMIT を行なった結果, CTT, CPZ, LMOX, MTT, CCL, CEX に陽性を示し, ABPC, CZX, CAZ, CTX に陰性を示した。

症例 7 CMD による薬疹における交叉反応。Y. H., 76 歳, 男性。

薬歴: 昭和 60 年 12 月 30 日に肺炎, 肺癌のため S 病院に入院。同日より CMD 2g (2×1)/day の点滴静注を開始し, CMD 投与 8 日後の 1 月 7 日に紅斑型皮疹を発現し, 1 月 9 日には好酸球の増多を認めた。

LMIT: Table 2 に示すように, CMD, LMOX, CEX, ABPC, PCG, FMOX, HTT, CZX について LMIT を行なった結果, CMD, LMOX, CEX に陽性を示し, ABPC, PCG, FMOX, HTT, CZX に陰性を示した。

### III. 考 察

3 位側鎖に tetrazole 基を有する cephem 剤による DTH における  $\beta$ -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 CMNX であるが, LMIT は CMNX の他に CPZ にも陽性を示し, CFX に陰性を示した。Fig. 1 に示すように, CMNX, CPZ, CFX の 3 剤の 7 位側鎖構造は全く類似性はない。一方 3 位側鎖構造には, LMIT 陽性の CMNX, CPZ の 2 剤は methyl-tetrazolylthiomethyl (MTT) 基を有し, LMIT 陰性の CFX は carbomoyloxymethyl 基を有している。これより本例における DTH の determinant (抗原決定基) には, CMNX の 3 位側鎖構造の MTT 基が関与していると考えられる。

症例 2 では, 感作薬剤は CTM であるが, LMIT は CTM の他に CEZ, CMNX にも陽性を示し, CZX に陰性を示した。Fig. 1 に示すように, 7 位側鎖構造には aminothiazole 基を有する CTM と aminothiazolyl-methoxyimino 基を有する CZX の 2 剤以外に CEZ, CMNX は類似性がない。一方 3 位側鎖構造には, CTM は dimethylaminoethyl-tetrazolylthiomethyl (DMTT) 基, CEZ は methyl-thiadiazolylthiomethyl (MTDT) 基, CMNX は MTT 基を有し, LMIT 陽性の 3 剤は非常に類似した 3 位側鎖構造を有している。また CEZ はアレルギー症例発現前に 5 日間投与されているので, DTH の誘導には最低 4 日間を要するという Ptak ら<sup>3)</sup> の報告からも, CEZ も感作薬剤である可能性が考えられるため, 本例における DTH の determinant に CTM の 3 位側鎖構造の DMTT 基が関与し, 3 位側鎖に類似構造 MTDT 基や MTT 基を有する CEZ や CMNX

Table 2 The migration indices of subjects with delayed type hypersensitivity to the cepheids with the side-chain of tetrazole conformation on the 3rd position

Case	Drug	M.I. (%)	N.R. (mean $\pm$ 2 S.D.)	Judge
No. 1	CMNX	76	100 $\pm$ 10	+
	CFX	98	103 $\pm$ 13	-
	CPZ	80	100 $\pm$ 13	+
No. 2	CTM	85	100 $\pm$ 10	+
	CEZ	85	102 $\pm$ 13	+
	CMNX	86	100 $\pm$ 10	+
	CZX	102	103 $\pm$ 13	-
No. 3	CPM	117	99 $\pm$ 11	+*
	LMOX	125	99 $\pm$ 13	+*
	CMZ	124	100 $\pm$ 10	+*
	FMOX	120	100 $\pm$ 10	+*
	CTM	118	100 $\pm$ 10	+*
No. 4	LMOX	85	99 $\pm$ 13	+
	CMZ	78	100 $\pm$ 10	+
	CTM	66	100 $\pm$ 10	+
	HTT	86	101 $\pm$ 10	+
No. 5	LMOX	83	99 $\pm$ 13	+
	CMZ	83	100 $\pm$ 12	+
	HTT	86	101 $\pm$ 10	+
	CEX	104	95 $\pm$ 10	-
	PCG	104	96 $\pm$ 12	-
	CBFC	99	95 $\pm$ 10	-
No. 6	CTT	77	97 $\pm$ 12	+
	CPZ	76	100 $\pm$ 13	+
	LMOX	84	99 $\pm$ 13	+
	MTT	69	94 $\pm$ 13	+
	CCL	74	100 $\pm$ 10	+
	CEX	84	95 $\pm$ 10	+
	ABFC	102	97 $\pm$ 10	-
	CZX	97	100 $\pm$ 10	-
	CAZ	103	104 $\pm$ 10	-
	CTX	102	94 $\pm$ 10	-
No. 7	CMD	83	102 $\pm$ 10	+
	LMOX	79	99 $\pm$ 13	+
	CEX	84	95 $\pm$ 10	+
	ABFC	104	97 $\pm$ 10	-
	PCG	95	96 $\pm$ 12	-
	FMOX	96	100 $\pm$ 10	-
	HTT	98	101 $\pm$ 10	-
	CZX	93	100 $\pm$ 10	-

M.I.: Migration index.

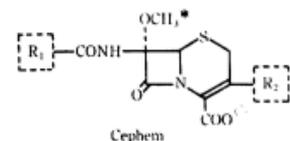
N.R.: Normal range; mean $\pm$ 2 S.D.(n=6) of M.I. on normal human.

HTT: Hydroxyethyl-tetrazolethiol.

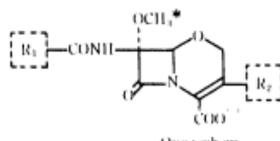
MTT: Methyl-tetrazolethiol.

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

Fig. 1 The structure formulas of beta-lactam antibiotics

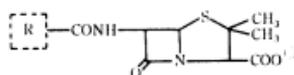


\* : Cephamycin



Cephem	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
CEZ		
CEX		CH <sub>3</sub>
CCL		Cl
CMD		
CMZ*	N-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	
CFX*		CH <sub>2</sub> OCONH <sub>2</sub>
CTM		
CTX		CH <sub>3</sub> OCOCH <sub>3</sub>
CZX		NOCH <sub>3</sub>
CAZ		CH <sub>2</sub> -N<img alt="pyrrolidine ring"/> OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> COOH
CPZ		
CTT*		
CPM		
CMNX*		

Osacephem	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
LMOX*		
FMOX*	F <sub>2</sub> CH-S-CH <sub>2</sub>	

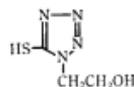


Penam	R
PCG	
ABPC	
CBPC	

Methyl-tetrazolethiol (MTT)



Hydroxyethyl-tetrazolethiol (HTT)



に交叉反応を示したのか、determinant に CTM と CEZ の3位側鎖構造 DMTT 基と MTDT 基がともに関与し、3位側鎖に類似構造 MTT 基を有する CMNX に交叉反応を示したのか明らかではないが、いずれにしても CMNX に LMIT 陽性を示したことにより、CTM の3位側鎖構造の tetrazole 基が determinant に大きく関与していると考えられる。

症例3では、感作薬剤は CPM であるが、LMIT は CPM の他に LMOX, CMZ, FMOX, CTM にも弱陽性を示した。Fig. 1 に示すように、CPM, LMOX, CMZ, FMOX, CTM の5剤の7位側鎖構造には類似性がない。一方3位側鎖構造には、CPM, LMOX, CMZ は MTT 基、FMOX は hydroxyethyl-tetrazolythiomethyl (HTT) 基、CTM は DMTT 基を有しており、5剤とも類似構造を有している。これより本例における DTH の determinant に CPM の3位側鎖構造の MTT 基が関与し、3位側鎖に同じ構造の MTT 基を有する LMOX, CMZ に交叉反応を示し、更に3位側鎖に類似構造 HTT 基や DMTT 基を有する FMOX や CTM に交叉反応を示したと考えられる。

症例4では、感作薬剤は LMOX であるが、LMIT は LMOX の他に CMZ, CTM ならびに FMOX の3位側鎖構造である hydroxyethyl-tetrazolethiol (HTT) にも陽性を示した。Fig. 1 に示すように、LMOX, CMZ, CTM の3位側鎖構造は全く類似性がない。一方3位側鎖構造には、LMOX, CMZ は MTT 基、CTM は DMTT 基を有し、3剤は3位側鎖に類似構造を有している。これにより本例における DTH の determinant に LMOX の3位側鎖構造の MTT 基が関与し、3位側鎖に同じ構造 MTT 基を有する CMZ に交叉反応を示したと考えられる。ただし、CTM はアレルギー症状発現前に6日間投与されているので、P<sub>TAK</sub><sup>21</sup> の報告からも CTM が感作薬剤である可能性も考えられるため、CTM の LMIT 陽性は感作薬剤と3位側鎖の類似構造による交叉反応の2つの可能性が考えられる。また MTT 基と非常に類似する構造の HTT 単独にも LMIT 陽性を示したことは、determinant に LMOX の3位側鎖構造の MTT 基が関与していることを強く支持すると同時に、MTT 基が LMOX の母核より分離して単独に抗原性を有している可能性を示唆していると考えられる。

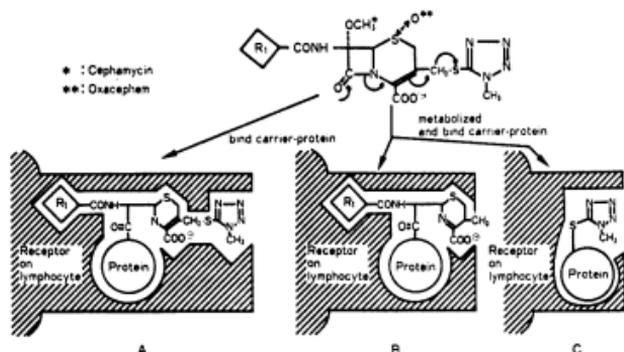
症例5では、感作薬剤は LMOX であるが、LMIT は LMOX の他に CMZ, HTT に陽性を示し、CEX, PCG, CBPC に陰性を示した。Fig. 1 に示すように、LMOX の7位側鎖構造 carboxy-hydroxyphenyl 基と類似構造を有する薬剤は、7位側鎖に amino-phenyl 基を有する CEX, 6位側鎖に phenyl 基や carboxy-phenyl 基を有

する PCG や CBPC などの LMIT 陰性を示した薬剤である。一方 LMIT 陽性薬剤 LMOX と CMZ の2剤は、3位側鎖に MTT 基を有している。これより本例における DTH の determinant に LMOX の MTT 基が関与していると考えられ、更に HTT 単独に LMIT 陽性を示したことから、MTT 基が母核より分離して単独に抗原性を有している可能性が考えられる。

症例6は複数薬剤による DTH であり、感作薬剤は CTT と CCL の2剤である。LMIT は、CTT, CCL の他に CPZ, LMOX, CEX ならびに CTT の3位側鎖構造である methyl-tetrazolethiol (MTT) に陽性を示し、ABPC, CZX, CAZ, CTX に陰性を示した。CTT, CPZ, LMOX に LMIT 陽性を示したことは、Fig. 1 に示すように CTT, CPZ, LMOX は7位側鎖構造に類似性がなく、3位側鎖構造とともに MTT 基を有していることから、本例における DTH の determinant の一つに CTT の3位側鎖構造の MTT 基が関与し、3位側鎖に MTT 基を有する CPZ, LMOX に交叉反応を示したと考えられる。更に MTT 単独に LMIT 陽性を示したことは、本例における DTH の determinant に CTT の3位側鎖構造の MTT 基が関与していることを強く支持すると同時に、MTT 基が CTT の母核より分離して単独に抗原性を有している可能性を示唆していると考えられる。また CCL, CEX に陽性、ABPC に陰性を示したことは、Fig. 1 に示すように CCL, CEX は7位側鎖に、ABPC は6位側鎖に amino-phenyl 基を有することから、本例における DTH の determinant の他の一つに CCL の7位側鎖構造の amino-phenyl 基が関与し、7位側鎖に同じ構造を有する CEX には交叉反応を示したが、6位側鎖に同じ構造を有する penam 剤の ABPC には、母核が相違するため交叉反応を示さなかったと考えられる。本例に投与された薬剤の一つである CZX は LMIT 陰性を示し、本例の DTH において CZX による感作は成立しておらず、Fig. 1 に示すように CZX の7位側鎖構造と同じ構造を有する CTX や類似構造を有する CAZ にも LMIT 陰性を示したと考えられる。

症例7では、感作薬剤は CMD であるが、LMIT は CMD の他に LMOX, CEX に陽性を示し、ABPC, PCG, FMOX, HTT, CZX に陰性を示した。Fig. 1 に示すように、CMD, LMOX は共に3位側鎖に MTT 基を有しているが、CEX は3位側鎖に methyl 基を有し、CMD の3位側鎖と類似構造を有していない。また3位側鎖に MTT 基と類似する構造である HTT 基を有している FMOX や、HTT 単独にも LMIT 陰性を示したことから、本例における DTH の determinant に CMD の3位側鎖構造の MTT 基が関与しているとは考え

Fig. 2 Presumed antigen formation of the cepheps with the side-chain of tetrazole conformation on the 3rd position



く。一方7位側鎖構造には、CMDは hydroxy-phenyl 基、LMOXは carboxy-hydroxyphenyl 基、CEXは amino-phenyl 基を有し、LMIT陽性の3剤は類似構造を有している。またLMIT陰性の penam 剤の ABPC と PCG は、6位側鎖に amino-phenyl 基と phenyl 基を有し、CMDの7位側鎖構造と類似構造を有している。これより本例における DTH の determinant に CMD の7位側鎖構造の hydroxy-phenyl 基が関与し、7位側鎖に類似構造を有する LMOX や CEX に交叉反応を示したが、6位側鎖に類似構造を有する penam 剤の ABPC や PCG には、症例6と同様に母核が相違するため交叉反応を示さなかったと考えられる。

以上7症例における LMIT の結果から

1. 3位側鎖に tetrazole 基を有する cephem 剤による DTH において、3位側鎖に tetrazole 基を有する他の cephem 剤に高率に交叉反応が成立すると考えられる (症例1~6)。

2. 3位側鎖に tetrazole 基を有する cephem 剤による DTH において、7位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 (症例7)。

3. 3位側鎖に tetrazole 基を有する cephem 剤による DTH において、7症例中6例が3位側鎖構造の tetrazole 基が determinant として関与し、7症例中1例が7位側鎖構造が determinant として関与していると考えられることから、3位側鎖構造の tetrazole 基が7位側鎖構造より抗原性が高いと考えられる。

4. 3位側鎖に MTT 基を有する cephem 剤による DTH において、母核より分離した遊離 MTT 基が単独に抗原性を有している可能性が考えられる。ヒトにおいて MTT 基を有する cephem 剤の投与で血中遊離 MTT

基が検出できたとの中畑ら<sup>4)</sup>の報告から、Fig. 2 に示すように3位側鎖に MTT 基を有する cephem 剤の DTH では、A, B, C の3タイプの抗原形成をすると考えられるが、MTT 単独や MTT に非常に類似する構造である HTT 単独に LMIT 陽性を示した (症例4, 5, 6) ことから、Cタイプの遊離 MTT 基が単独に抗原形成している可能性が考えられる。

以上で LMIT の間接法により3位側鎖に tetrazole 基を有する cephem 剤による DTH についての検討を行なったが、更に今後の課題として、

1. 母核間の交叉性の検討。
2. 側鎖の類似構造による交叉反応は、どの程度の類似性で成立し得るか。
3. MTT 基のような抗原形成に関与すると考えられる代謝産物が他にあるのか。

などの点について、DTH における  $\beta$ -lactam 剤の交叉性の検討を行なう必要があると考える。

## 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) 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
- 4) 中畑 久, 他: tetrazole 基を有する cephem 系抗生剤投与時の人血中遊離 tetrazole 濃度の検討. 第34回日本化学療法学会総会, p. 204, 1986

## STUDIES ON THE CROSS-REACTIVITY OF BETA-LACTAM ANTIBIOTICS BY DELAYED TYPE HYPERSENSITIVITY (II)

—CROSS-ALLERGENICITY TO THE CEPHEMS WITH TETRAZOLE  
CONFORMATION ON THE 3rd POSITION—

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-reactivity of beta-lactam antibiotics were assessed in the seven patients who had demonstrated sensitivity (DTH) to the cepheids with the side-chain of tetrazole conformation on the 3rd position.

The results obtained with LMIT in the seven patients were as follows :

1. These LMIT studies in five cases suggest that, in DTH occurred by the cepheids with the side-chain of tetrazole conformation on the 3rd position, they are cross-reactive with each other at high level.

2. This LMIT study in one case indicates that, in DTH occurred by the cepheids with the side-chain of tetrazole conformation on the 3rd position, they are also cross-reactive to the cepheids with a similar side-chain conformation on the 7th position.

3. These studies of LMIT in DTH, occurred by the cepheids with the side-chain of tetrazole conformation on the 3rd position, suggest that tetrazole conformation as side-chain of cepheids might represent the major antigenic determinant, toward which the immune response against those antibiotics is largely directed, compared with the side-chain on the 7th position.

4. In LMIT with regard to DTH occurred by the cepheids with methyl-tetrazolylthiomethyl conformation on the 3rd position, those antibiotics proved to be immunologically cross-reactive with a single methyl-tetrazolethio conformation (MTT), and with a single hydroxymethyl-tetrazolethio conformation (HTT) similar to MTT.

This study indicates that free-typed MTT divided from nuclear may play part in the function of determinant.