

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

—過敏症患者における penam 剤と cephem 剤間の交叉性—

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63年8月8日受付)

penam 剤過敏症患者 10 例と cephem 剤過敏症患者 20 例に対して、leucocyte migration inhibition test (LMIT) を用いて交叉試験を行ない、delayed-type hypersensitivity (DTH) における penam 剤と cephem 剤間の交叉性を検討した。

penam 剤過敏症患者 10 例に対する LMIT の交叉陽性率は、penam 剤群に 56% (10/18)、原因薬剤と側鎖に類似構造を有する penam 剤群に 71% (10/14)、側鎖に類似構造を有さない penam 剤群に 0% (0/4) を示し、cephem 剤群に 8% (3/38)、原因薬剤と側鎖に類似構造を有する cephem 剤群に 16% (3/18)、側鎖に類似構造を有さない cephem 剤群に 0% (0/20) を示した。一方、cephem 剤過敏症患者 20 例に対する LMIT の交叉陽性率は、cephem 剤群に 48% (31/64)、原因薬剤と 7 位側鎖に類似構造を有する cephem 剤群に 65% (17/26)、3 位側鎖に類似構造を有する cephem 剤群に 75% (12/16)、側鎖に類似構造を有さない cephem 剤群に 9% (2/22) を示し、penam 剤群に 3% (1/34)、原因薬剤と側鎖に類似構造を有する penam 剤群に 4% (1/26)、側鎖に類似構造を有さない penam 剤群に 0% (0/8) を示した。以上より、DTH の penam 剤と cephem 剤間には完全な交叉抗原性はなく、両者の抗原決定基に側鎖と母核構造が共に関与すると考えられるが、penam 剤から側鎖に類似構造を有する cephem 剤への交叉反応が低率ながら認められた。

Key words : Drug allergy, LMIT, Penams, Cepheids, Cross-reactivity

過敏反応における penam 剤と cephem 剤間の交叉性は、即時型過敏反応については数多く検討され報告も多い¹⁻⁹⁾が、著者が前報¹⁰⁾で報告したように β -lactam 剤過敏症の中心的役割を演じている遅延型過敏反応 (delayed-type hypersensitivity, DTH) に関する検討は極めて少ない。また、即時型過敏反応に関する動物を用いた血清学的な免疫現象の多くの知見は、人工的に結合させた hapten (β -lactam 剤)—carrier (異種蛋白) を抗原として得られたものであり、 β -lactam 剤過敏症における抗原は薬剤そのものである点で根本的な違いがあり、臨床上の反映には問題が残る。

そこで、著者は leucocyte migration inhibition test (LMIT) を用いて、penam 剤過敏症患者 10 例と cephem 剤過敏症患者 20 例に対して原因薬剤の 6 位や

7 位側鎖に類似構造を有する penam 剤や cephem 剤を中心に交叉試験を行ない、DTH における penam 剤と cephem 剤間の交叉性の検討を試みた。

I. 材料と方法

1. 対象患者

LMIT で原因薬剤を検出した penam 剤過敏症患者 10 例を Table 1 に示した。penam 剤過敏症患者は ampicillin (ABPC) による紅斑型皮疹 3 例 (1 例で発熱を伴う)、talampicillin (TAPC) による紅斑型皮疹 1 例 (発熱を伴う)、amoxicillin (AMPC) による蕁麻疹型皮疹 1 例、AMPC による肝障害 2 例 (2 例で好酸球増多、1 例で紅斑型皮疹を伴う)、carbenicillin (CBPC) による紅斑型皮疹 1 例 (発熱、好酸球増多を伴う)、piperacillin (PIPC) による紅斑型皮疹 2 例 (1 例で発熱、血

* 新潟県北蒲原郡水原町岡山町 13-23

Table 1. Allergy in patients induced by penams

Case no.	Age	Sex	Underlying disease	Causative drug	Daily dose & method of administration	Duration (days)	Allergic symptom
1	2	F*1	purulent meningitis & sepsis	ABPC	3.6 g (3×1) p.o.	16 17	fever eruption (erythema)
2	2	F	acute tonsillitis	ABPC	600 mg (3×1) p.o.	8	eruption (erythema)
3	43	F	chronic renal failure & cerebral infarction	ABPC	3 g (3×1) d.i.	8	eruption (erythema)
4	21	M*2	urethritis	TAPC	4 g (4×1) p.o.	8	eruption (erythema), fever
5	49	F	common cold	AMPC	1 g (4×1) p.o.	4	eruption (urticaria)
6	49	F	chronic paranasal sinusitis	AMPC	1 g (4×1) p.o.	5	liver damage, eosinophilia
7	40	F	felon	AMPC	750 mg (3×1) p.o.	10	eruption (erythema), liver damage, eosinophilia
8	59	M	suppurative disease of the lung	CBPC	10 g (2×1) i.v.	22	eruption (erythema), fever, eosinophilia
9	52	M	liver cirrhosis, sick sinus syndrome & hyperthyroidism	PIPC	4 g (2×1) d.i.	15	eruption (erythema), fever, thrombocytopenia, granulocytopenia
10	65	F	mixed infection & cancer of the lung	PIPC	4 g (2×1) i.v.	18	eruption (erythema), eosinophilia

*1 F : female *2 M : male

小板減少, 顆粒球減少, 他の1例で好酸球増多を伴う)の計10例を対象とした。

LMITで原因薬剤を検出したcephem剤過敏症患者20例をTable2に示した。cephem剤過敏症患者はcephalexin(CEX)による蕁麻疹型皮疹1例, CEXによる肝障害1例, cefaclor(CCL)による蕁麻疹型皮疹1例, cefatrizine(CFT)による紅斑型皮疹3例, cefamandole(CMD)による紅斑型皮疹1例(好酸球増多を伴う), latamoxef(LMOX)による紅斑型皮疹1例, ceftizoxime(CZX)による固定疹型皮疹1例, CZXによる紅斑型皮疹1例, cefodizime(CDZM)による発熱1例, CDZMによる肝障害2例(1例で顆粒球減少, 好酸球増多を伴う), cefoperazone(CPZ)による好酸球増多1例, CPZによる肺臓炎1例, CPZによる肝障害3例(2例で紅斑型皮疹, 1例で発熱を伴う), cefmetazole(CMZ)による発熱1例, cefazolin(CEZ)による紅斑型皮疹1例(発熱, 好酸球増多を伴う)の計20例を対象とした。

ただし, 以上30例の交叉試験の対象患者は, 過去の薬歴で β -lactam剤に過敏反応を発現したことがなく, 今回の過敏反応で β -lactam剤によるDTHが成立した

と考えられる(原因薬剤の β -lactam剤にLMIT陽性あるいは弱陽性を示した)患者である。

2. 試験薬剤

cephem剤過敏症患者に対する交叉試験の試験薬剤は, penam剤にpenicillin G(PCG), ABPC, AMPC, CBPC, TACP, PIPCの6剤, cephem剤にCEX, CCL, CMD, LMOX, cephalothin(CET), CZX, CEZ, CPZの8剤を用いた。cephem剤過敏症患者に対する交叉試験の試験薬剤は, cephem剤にCEX, CCL, CFT, CMD, LMOX, CET, cefotiam(CTM), CZX, CDZM, CPZ, cefbuparazone(CBPZ), CEZ, CMZの13剤, penam剤にPCG, ABPC, AMPC, CBPC, ticarcillin(TIPC), PIPCの6剤, 更にcephem剤の母核である7-aminocephalosporanic acid(7ACA)を加えた計20剤である。

3. 交叉試験

交叉試験にはLMITの間接法を用いた。LMITの間接法は前報¹¹⁾通り agarose plate法を用い, 判定も前報¹²⁾に従った。

II. 成績

1. penam剤過敏症患者における交叉反応

Table 2. Allergy in patients induced by cepheids

Case no	Age	Sex	Underlying disease	Causative drug	Daily dose & method of administration	Duration (days)	Allergic symptom
1	8	F* ¹	common cold	CEX	1g (3×1) p.o.	4	eruption (urticaria)
2	20	F	endometritis & vaginitis	CEX	2g (2×1) p.o.	10	liver damage
3	49	M* ²	pneumonia	CCL	1.5g (3×1) p.o.	9	eruption (urticaria)
4	7	F	acute tonsillitis	CFT	850 mg (3×1) p.o.	7	eruption (erythema)
5	2	F	respiratory tract infection	CFT	550 mg (3×1) p.o.	12	eruption (erythema)
6	36	F	common cold	CFT	1.5g (3×1) p.o.	8	eruption (erythema)
7	76	M	pneumonia & cancer of the lung	CMD	2g (2×1) d.i.	8 10	eruption (erythema) eosinophilia
8	75	F	urinary tract infection & sepsis	LMOX	2g (2×1) i.v.	6	eruption (erythema)
9	72	M	pneumonia	CZX	2g (2×1) d.i.	4	eruption (fixed)
10	6	F	acute pneumonia & pyothorax	CZX	2g (2×1) d.i.	12	eruption (erythema)
11	54	F	aspiration pneumonia	CDZM	2g (2×1) i.v.	13	fever
12	68	M	acute pneumonia & bacteremia	CDZM	2g (2×1) i.v.	9	liver damage
13	68	M	liver abscess	CDZM	2g (2×1) i.v.	15 22	liver damage granulocytopenia, eosinophilia
14	66	M	pneumonia	CPZ	4g (2×1) i.v.	11	eosinophilia
15	27	M	pneumonia	CPZ	4g (2×1) i.v.	16	fibrous pneumonia
16	63	F	bronchiectasis with mixed infection	CPZ	4g (2×1) d.i.	14 15 17	eruption (erythema) fever liver damage
17	53	F	liver abscess	CPZ	3g (3×1) d.i.	34 36	eruption (erythema) liver damage
18	56	M	cholelithiasis	CPZ	4g (2×1) d.i.	8	liver damage
19	50	M	chronic renal failure & Behcet's disease	CMZ	4g (2×1) i.v.	10	fever
20	53	M	chronic renal failure & sick sinus syndrome	CEZ	1g (1×1) d.i.	20 24 30	fever eruption (erythema) eosinophilia

*¹ F : female *² M : male

penam 剤過敏症患者 10 例に対する LMIT の各試験薬剤の migration index (M. I.) および判定結果を Table 3 に示した。この Table 3 に示した LMIT の交叉試験の結果を、原因薬剤を除く 4 群の試験薬剤群に分類し、各試験薬剤群の LMIT の交叉陽性を示したものが Table 4 である。A 群は原因薬剤と 6 位側鎖に類似構造を有する penam 剤群、B 群は原因薬剤と 6 位側鎖に類似構造を有さない penam 剤群、C 群は原因薬剤の 6 位側鎖と 7 位に類似構造を有する cephem 剤群、D 群は原因薬剤の 6 位側鎖と 7 位に類似構造を有さない cephem

剤群を示した。なお、6 位や 7 位側鎖に phenyl 基, amino-phenyl 基, amino-hydroxyphenyl 基, carboxy-phenyl 基, carboxy-hydroxyphenyl 基を有する PCG, ABPC, TAPC, AMPC, CBPC, CEX, CCL, CMD, LMOX の 9 剤のグループと 6 位や 7 位側鎖に ethyldioxopiperazinyl-carbonyl 基を有する CPZ と PIPC の 2 剤のグループを側鎖に類似構造を有する試験薬剤群とし、LMIT の結果の陽性と弱陽性については共に陽性として示した。

Table 4 に示すように、penam 剤過敏症患者 10 例に

Table 3. Leucocyte migration indices in patients with allergy induced by penams

Case no.	Causative drug	Tested agent	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Normal range*2
			ABPC	ABPC	ABPC	TAPC	AMPC	AMPC	AMPC	AMPC	CBPC	PIPC	
	PCG		81(+) *1		111(±)		109(±)	115(+)	58(±)	120(+)	86(±)	102(-)	98±10
	ABPC		80(+)	81(+)	133(+)	45(±)	120(+)	115(+)	73(±)	117(+)			97±10
	AMPC						131(+)	115(+)	54(±)				99±10
	CBPC						108(±)	108(±)	75(±)	115(+)			97±10
	TAPC					62(±)							97±10
	PIPC			98(-)					99(-)		76(±)	119(+)	100±10
	CEX	86(-)			121(+)			98(-)	63(±)	102(-)	95(-)	100(-)	94±10
	CCL						111(±)	100(-)	63(±)	104(-)			100±10
	CMD					98(-)	96(-)	93(-)					102±10
	LMOX						86(±)	95(-)	86(±)				99±12
	CET	86(±)					96(-)	90(-)		98(-)		98(-)	97±10
	CZX						104(-)		98(-)		100(-)		100±10
	CEZ	95(-)			98(-)	100(-)			100(-)	98(-)			102±12
	CPZ					99(-)					83(±)	107(-)	100±12

*1 () : judgment # : positive + : weakly positive ± : probably positive - : negative

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

Table 4. Proportion of positive cross-reactions in the leucocyte migration inhibition test to β -lactam antibiotics which are not the causative drug itself in 10 patients with allergy induced by penams

Tested agent	Leucocyte migration inhibition test				
	Performed	Positive	Probably positive	Negative	Positive rate (%)
Penams	18	10	5	3	56 (83)* ⁵
Group A* ¹	14	10	4	0	71 (100)
Group B* ²	4	0	1	3	0 (25)
Cephems	38	3	5	30	8 (21)
Group C* ³	18	3	4	11	16 (39)
Group D* ⁴	20	0	1	19	0 (5)

*¹ Group A: penams with similar structure to the causative drug in the C-6

*² Group B: penams without similar structure to the causative drug in the C-6

*³ Group C: cepheims with similar structure to the causative drug in the C-7

*⁴ Group D: cepheims with similar structure to the causative drug in the C-7

*⁵ () : positive rate including the probably positive cases

における LMIT の交叉陽性率は、penam 剤に 18 例中 10 例陽性、5 例疑陽性、3 例陰性で 56% を示し、A 群に 14 例中 10 例陽性、4 例疑陽性で 71% を示し、B 群に 4 例中 1 例疑陽性、3 例陰性で 0% を示した。一方、cephem 剤に対する交叉陽性率は、38 例中 3 例陽性、5 例疑陽性、30 例陰性で 8% を示し、C 群に 18 例中 3 例陽性、4 例疑陽性、11 例陰性で 16% を示し、D 群に 20 例中 1 例疑陽性、19 例陰性で 0% を示した。

2. cephem 剤過敏症患者における交叉反応

cephem 剤過敏症患者 20 例に対する LMIT の各試験薬剤の migration index (M.I.) および判定結果を Table 5 に示した。この Table 5 に示した LMIT の交叉試験の結果を、原因薬剤を除く 5 群の試験薬剤群に分類し、各試験薬剤群の LMIT の交叉陽性を示したものが Table 6 である。A 群は原因薬剤と 7 位側鎖に類似構造を有する cephem 剤群、B 群は原因薬剤と 3 位側鎖に類似構造 (この場合 tetrazolyl 基) を有する cephem 剤群、C 群は原因薬剤と側鎖に類似構造を有さない cephem 剤群、D 群は原因薬剤の 7 位側鎖と 6 位に類似構造を有する penam 剤群、E 群は原因薬剤と側鎖に類似構造を有さない penam 剤群を示した。なお、7 位や 6 位側鎖に phenyl 基を有する CEX, CCL, CFT, CMD, LMOX, PCG, ABPC, AMPC, CBPC の 9 剤のグループ、7 位や 6 位側鎖に aminothiazolyl 基や thienyl 基などの 5 員環構造¹²⁾ を有する CZX, CDZM, CET, CTM, TIPC の 5 剤のグループ、7 位や 6 位側鎖に ethyldioxopiperazinyl-carbonyl 基を有する CPZ と PIPC の 2 剤のグループと 3 位側鎖に tetrazolyl 基を有

する CMD, LMOX, CPZ, CMZ, CTM, CBPZ の 6 剤のグループを側鎖に類似構造を有する試験薬剤群とし、LMIT の結果の陽性と弱陽性については共に弱陽性として示した。

Table 6 に示すように、cephem 剤過敏症患者 20 例における LMIT の交叉陽性率は、cephem 剤に 64 例中 31 例陽性、6 例疑陽性、27 例陰性で 48% を示し、A 群に 26 例中 17 例陽性、4 例疑陽性、5 例陰性で 65% を示し、B 群に 16 例中 12 例陽性、1 例疑陽性、3 例陰性で 75% を示し、C 群に 22 例中 2 例陽性、1 例疑陽性、19 例陰性で 9% を示し、7 ACA には 5 例中 2 例陽性、1 例疑陽性、2 例陰性で 40% を示した。一方、penam 剤に対する交叉陽性率は、34 例中 1 例陽性、1 例疑陽性、32 例陰性で 3% を示し、D 群に 26 例中 1 例陽性、1 例疑陽性、24 例陰性で 4% を示し、E 群には 8 例全例陰性で 0% を示した。

III. 考 察

penam 剤過敏症患者に対する LMIT の交叉陽性率は、A 群には 56% と高い値を示したのに対し、B 群には症例数は少ないが 0%、C 群には 16%、D 群には 0% と低い値を示したことから、penam 剤による DTH では側鎖に類似構造を有する penam 剤間だけに高率に交叉反応が成立し、その抗原決定基に側鎖構造と母核構造の両者が共に関与していると考えられる。また、C 群に 16% の交叉陽性率を示したことから、penam 剤による DTH では側鎖に類似構造を有する cephem 剤間の交叉反応も全く否定出来ないと考えられる。

cephem 剤過敏症患者に対する LMIT の交叉陽性率は、A 群には 65%、B 群には 75% と高い値を示したの

Table 5. Leucocyte migration indices in patients with allergy induced by cepheims

Case no.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	Normal range*	
Causative drug	CEX	CEX	CCL	CFT	CFT	CFT	CMD	LMOX	CZX	CZX	CDZM	CDZM	CDZM	CPZ	CPZ	CPZ	CPZ	CPZ	CMZ	CEZ		
Tested drug																						
Cepheim	78(+)**	115(+)	78(+)	115(+)	82(±)	83(±)	103(-)	92(-)	99(-)							103(-)	93(-)			104(-)	94±10	
		122(+)	78(+)	131(+)	84(+)	119(+)				99(-)						96(-)						100±10
		118(+)		117(+)	81(+)	123(+)	83(+)															97±10
				123(+)		114(±)	79(+)	80(+)														102±10
		98(-)	98(-)		99(-)	99(-)	120(+)															99±12
																						97±10
																						95±10
																						100±10
																						100±10
																						100±12
																						98±11
																						102±12
																					100±10	
7ACA*									85(±)						126(+)		91(-)	115(+)		90(-)	97±12	
Penam	89(-)	103(-)																			96±10	
	97(-)	105(-)	102(-)	110(±)	93(-)	102(-)	95(-)	101(-)		99(-)											97±10	
				97(-)	94(-)		104(-)			101(-)												97±10
		99(-)						99(-)														97±10
																						100±12
																					100±12	

*1 () : judgment # : positive + : weakly positive ± : probably positive - : negative

*2 7ACA : 7-aminoccephalosporanic acid

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

Table 6. Proportion of positive cross-reactions in the leucocyte migration inhibition test to β -lactam antibiotics which are not the causative drug itself in 20 patients with allergy induced by cephem

Tested agent	Leucocyte migration inhibition test				
	Performed	Positive	Probably positive	Negative	Positive rate (%)
Cephems	64	31	6	27	48 (58) ^{*6}
Group A ^{*1}	26	17	4	5	65 (81)
Group B ^{*2}	16	12	1	3	75 (81)
Group C ^{*3}	22	2	1	19	9 (14)
7ACA	5	2	1	2	40 (60)
Penams	34	1	1	32	3 (6)
Group D ^{*4}	26	1	1	24	4 (8)
Group E ^{*5}	8	0	0	8	0 (0)

^{*1} Group A : cephem with similar structure to the causative drug in the C-7

^{*2} Group B : cephem with similar structure (a tetrazolyl group) to the causative drug in the C-3

^{*3} Group C : cephem without similar structure to the causative drug in the side chain

^{*4} Group D : penams with similar structure to the causative drug in the C-6

^{*5} Group E : penams without similar structure to the causative drug in the C-6

^{*6} () : positive rate including the probably positive cases

に対し、C群には9%、D群には4%、E群には0%と低い値を示したことから、cephem 剤による DTH では3位および7位側鎖に類似構造を有する cephem 剤間だけに高率に交叉反応が成立し、その抗原決定基に側鎖構造と母核構造が共に関与していると考えられる。また、症例数は少ないが、7ACA に対する交叉陽性率が40%を示したことから、母核構造の関与の重要性が示唆され、penam 剤のD、E群に極めて低い交叉陽性率を示したことから、cephem 剤による DTH では penam 剤への交叉反応の可能性は極めて低いと考えられる。なお、3位側鎖に tetrazolyl 基を有する cephem 剤のB群に対して特に高い交叉陽性率を示したことについては、前報¹³⁾で報告しているのでここでは考察を省略する。

文 献

- GREICO M H : Cross-allergenicity of the penicillins and the cephalosporins. Arch. Intern. Med. 119 : 141~146, 1967
- BATCHELOR F R, DEWDNEY J M, WESTON R D, WHEELER A W : The immunogenicity of cephalosporin derivatives and their cross-reaction with penicillin. Immunology, 10 : 21~33, 1966
- ABRAHAM G N, PETZ L D, FUDENBERG H H : Immunohaematological cross-allergenicity between penicillin and cephalothin in humans. Clin. Exp. Immunol. 3 : 343~357, 1968

- GIRARD J P : Common antigenic determinants of penicillin G, ampicillin and the cephalosporins demonstrated in man. Int. Arch. Allergy 33 : 428~438, 1968
- ASSEM E S K, VICKERS M R : Tests for penicillin allergy in man. II. The immunological cross-reaction between penicillins and cephalosporins. Immunology 27 : 255~269, 1974
- PETERSEN B H, GRAHAM J : Immunologic cross-reactivity of cephalixin and penicillin. J. Lab. Clin. Med. 83 : 860~870, 1974
- SHIHO O, TSUCHIYA K : IgE antibodies for penicillins and cephalosporins in rats. I Characteristics of the IgE antibodies for penicillins and cephalosporins in rats. J. Antibiotics 34 : 72~78, 1981
- SHIHO O, NAKAGAWA Y, TSUCHIYA K : IgE antibodies for penicillins and cephalosporins in rats. II Antigenic specificity of rat anti-penicillin-OvA IgE sera, J. Antibiotics 34 : 79~83, 1981
- SHIHO O, and TSUCHIYA K : IgE antibodies for penicillins and cephalosporins in rats. III Antigenic specificity of rat anti-cephalosporin-OvA IgE sera. J. Antibiotics 34 : 84~89, 1981
- 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

- 11) 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
- 12) 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 : 919~927, 1987
- 13) 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 (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

CROSS-REACTIVITY OF BETA-LACTAM ANTIBIOTICS IN DELAYED-TYPE HYPERSENSITIVITY REACTION (VI)

CLINICAL STUDIES ON CROSS-REACTIVITY BETWEEN PENAMS AND CEPHEMS IN DELAYED-TYPE HYPERSENSITIVITY

KATSUJI UNO

Pharmacy, Suibarago Hospital, Okayama-cho 13-23,
Suibara-machi, Kitakanbara-gun, Niigata 959-21, Japan

FUSANOSUKE YAMASAKU

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

We studied the cross-reactivity of penams and cepheems in delayed-type hypersensitivity (DTH) by leucocyte migration inhibition test (LMIT) to test the cross-reactivity of 10 patients displaying hypersensitivity to penams and 20 with hypersensitivity to cepheems.

The cross-reaction rate in the LMIT of penam-sensitive patients was 56% (10/18) to penams, 71% (10/14) to penams with similar structures to the causative drugs in the C-6 side chain, and 0% (0/4) to penams without such similarities. On the other hand, 8% (3/38) to cepheems, 16% (3/18) to cepheems with similar structures to the causative drugs in the C-7 side chain, and 0% (0/20) to cepheems without. The cross-reaction rate in the LMIT of cephem-sensitive patients was 48% (31/64) to cepheems, 65% (17/26) to cepheems with similar structures in the C-7 side chain, 75% (12/16) to cepheems with similar structures in the C-3 side chain and 9% (2/22) to cepheems without. On the other hand, 3% (1/34) to penams, 4% (1/26) to penams with similar structures in the C-6 side chain and 0% (0/8) to penams without.

Our findings indicate that in DTH there may be incomplete cross-antigenicity between penams and cepheems and that the structures of both the side chain and the parent ring itself may play an important part as antigenic determinant; but this kind of cross-reaction is probably induced only at a low rate.