

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

—実験動物における penam 剤と cephem 剤間の交叉性—

宇野 勝次*¹・山作 房之輔*²

水原郷病院* 薬剤科*¹, 内科*²

永倉 直樹・清水 忠順・柳原 保武

静岡県立大学薬学部微生物学教室

(昭和63年8月8日受付)

Penam 剤および cephem 剤過敏症患者に対する delayed-type hypersensitivity (DTH) における penam 剤と cephem 剤間の交叉性に関する成績を確認する目的で、動物実験を試みた。実験動物にモルモットを使用し、感作薬剤として共に同じ側鎖構造を有する penam 剤の ABPC と cephem 剤の CEX の他に、penam 剤の母核構造の 6 APA, cephem 剤の母核構造の 7 ACA, ABPC と CEX の両者の側鎖構造自体の phenylglycine を加えた 5 種類の薬剤を用い、交叉試験として遅延型皮内反応と leucocyte migration inhibition test (LMIT) の 2 つの方法で、試験薬剤 10 剤について検討した。

感作モルモットにおける遅延型皮内反応と LMIT の結果は、ほぼ一致し、臨床試験の成績を支持するものであった。ABPC による DTH では、側鎖に類似構造を有する penam 剤の PCG や 6 APA の他に、側鎖に類似構造を有する cephem 剤の LMOX や 7 ACA にも交叉反応を認めしたが、CEX の場合には、cephem 剤の LMOX, CET や 7 ACA にしか交叉反応を認めなかった。一方、6 APA による DTH では、penam 剤の他に 7 ACA にも交叉反応を認めしたが、7 ACA の場合には、cephem 剤にしか交叉反応を認めなかった。また、phenylglycine による DTH は、成立しにくい結果を得た。以上より、DTH における penam 剤から cephem 剤への一方方向の交叉性は、両者の側鎖構造の類似性だけに依存せず、両者の母核間の交叉性にも依存するためと考えられる。

Key words : Drug allergy, Delayed-type intradermal skin test, LMIT, β -lactams, cross-reactivity

著者らは、前報¹⁾で 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) により交叉試験を行ない、penam 剤および cephem 剤による delayed-type hypersensitivity (DTH) では、類似の側鎖構造と同じ母核構造を有する薬剤間にしか高率に交叉反応は成立しないが、penam 剤から類似の側鎖構造を有する cephem 剤への交叉反応は低率ながら認められることを明らかにした。この臨床試験の成績に基づき、DTH における penam 剤と cephem 剤間の抗原性をさらに検討するために、動物実験を試みた。

実験動物にモルモットを使用し、感作薬剤として側鎖

と同じ amino-phenyl 基を有する penam 剤の ampicillin (ABPC) と cephem 剤の cephalixin (CEX) の他に、ABPC と CEX の両者の側鎖構造自体の DL- α -phenylglycine (PhGly), penam 剤の母核である 6-aminopenicillanic acid (6 APA) と cephem 剤の母核である 7-aminocephalosporanic acid (7 ACA) の 5 種類の薬剤を免疫し、交叉試験に遅延型皮内反応と LMIT の 2 つの方法を用いて、DTH における penam 剤と cephem 剤間の交叉抗原性について検討した。

I. 材料と方法

1. 実験動物と感作薬剤

実験動物に Hartley 系白色モルモット (体重, 300~

* 新潟県北蒲原郡水原町岡山町 13-23

500 g) を使用し、感作薬剤として ABPC, CEX, 6APA, 7ACA, PhGly の 5 種類の薬剤を用いた。

2. 免疫

感作薬剤の抗原調製法および免疫方法は前報²⁾に従った。

3. 試験薬剤

試験薬剤として Fig.1 に示すように、penam 剤は penicillinG (PCG), ABPC, ticarcillin (TIPC) の 3 剤, cephem 剤は CEX, latamoxef (LMOX), cephalothin (CET), ceftizoxime (CZX) の 4 剤と 6APA, 7ACA, PhGly の 3 剤を加えた計 10 種類の薬剤を用いた。

4. 遅延型皮内反応と LMIT

遅延型皮内反応と LMIT の方法ならびに判定は、前報²⁾に従った。

II. 成績

1. 遅延型皮内反応

5 種類の感作薬剤による 5 匹の感作モルモット群に対する各試験薬剤の遅延型皮内反応の結果を Table 1 に

示した。

感作薬剤が ABPC の感作モルモット群では、ABPC は全例陽性、PCG は 1 例陽性； 3 例疑陽性； 1 例陰性、TIPC は 1 例疑陽性； 4 例陰性、CEX は 4 例疑陽性； 1 例陰性、LMOX は 2 例疑陽性； 3 例陰性、CET は 1 例疑陽性； 4 例陰性、CZX は 5 例陰性、6APA は 1 例陽性； 4 例疑陽性、7ACA は 1 例陽性； 2 例疑陽性； 2 例陰性、PhGly は 1 例疑陽性； 4 例陰性を示した。

感作薬剤が CEX の感作モルモット群では、CEX は全例陽性、PCG は全例陰性、ABPC は 1 例疑陽性； 4 例陰性、TIPC は全例陰性、LMOX は 3 例疑陽性； 2 例陰性、CET は 2 例疑陽性； 3 例陰性、CZX は全例陰性、6APA は全例陰性、7ACA は 1 例陽性； 3 例疑陽性； 1 例陰性、PhGly は 2 例疑陽性； 3 例陰性を示した。

感作薬剤が 6APA の感作モルモット群では、6APA は全例陽性、PCG は 2 例疑陽性； 3 例陰性、ABPC は 3 例疑陽性； 2 例陰性、TIPC は 2 例疑陽性； 3 例陰性、CEX は 1 例疑陽性； 4 例陰性、LMOX は全例陰

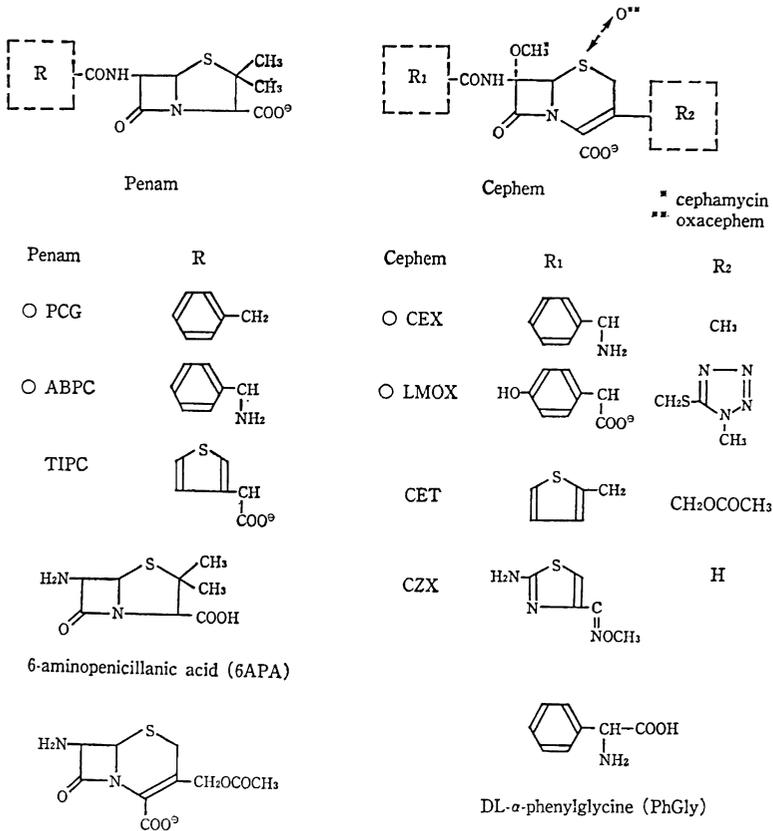


Fig. 1. Chemical structure of the tested agents

Table 1. Delayed-type intradermal skin test in guinea pigs sensitized with five agents

Sensitizing agent		ABPC	CEX	6APA	7ACA	Ph Gly
Tested agent						
Penam	PCG	+ ± ± ± -	- - - - -	± ± - - -	- - - - -	± ± - - -
	ABPC	+ + + + +	± - - - -	± ± ± - -	± - - - -	± ± - - -
	TIPC	± - - - -	- - - - -	± ± - - -	- - - - -	- - - - -
Cephem	CEX	± ± ± ± -	+ + + + +	± - - - -	± ± - - -	± ± - - -
	LMOX	± ± - - -	± ± ± - -	- - - - -	± ± - - -	± - - - -
	CET	± - - - -	± ± - - -	± - - - -	± ± ± - -	± - - - -
	CZX	- - - - -	- - - - -	- - - - -	± - - - -	- - - - -
6APA * ¹		+ ± ± ± ±	- - - - -	+ + + + +	± - - - -	- - - - -
7ACA * ²		+ ± ± - -	+ ± ± ± -	+ ± ± ± -	+ + + + +	± - - - -
Ph Gly * ³		± - - - -	± ± - - -	- - - - -	± - - - -	± ± ± - -

+ : positive, ≥ 5 mm ± : suspected positive, < 5 mm - : negative, < 2 mm

*¹ 6APA : 6-aminopenicillanic acid

*² 7ACA : 7-aminocephalosporanic acid

*³ Ph Gly : DL- α -phenylglycine

Table 2. Leucocyte migration indices in guinea pigs sensitized with five agents

Sensitizing agent		ABPC	CEX	6APA* ¹	7ACA* ²	Ph Gly* ³	Normal range* ⁴
Tested agent							
Penam	PCG	83 (±)	91 (-)	82 (#)	96 (-)	87 (±)	98±10
	ABPC	80 (#)	98 (-)	81 (#)	98 (-)	86 (±)	97±10
	TIPC	94 (-)	94 (-)	87 (±)	95 (-)	91 (-)	100±12
Cephem	CEX	82 (±)	78 (#)	97 (-)	82 (±)	83 (±)	94±10
	LMOX	85 (±)	85 (±)	98 (-)	86 (±)	93 (-)	99±12
	CET	92 (-)	86 (±)	88 (-)	86 (±)	89 (-)	97±10
	CZX	93 (-)	94 (-)	92 (-)	88 (±)	94 (-)	100±10
6APA		82 (#)	96 (-)	80 (#)	96 (-)	96 (-)	98±10
7ACA		86 (±)	85 (±)	77 (#)	80 (#)	88 (-)	97±10
Ph Gly		95 (-)	88 (-)	98 (-)	100 (-)	84 (±)	96±10

() : judgment # : positive ± : probably positive - : negative

*¹ 6APA : 6-aminopenicillanic acid

*² 7ACA : 7-aminocephalosporanic acid

*³ Ph Gly : DL- α -phenylglycine

*⁴ Normal range : mean \pm 2SD (n=6) of migration indices in normal humans

性, CET は1例疑陽性; 4例陰性, CZX は全例陰性, 7ACA は1例陽性; 3例疑陽性; 1例陰性, PhGly は全例陰性を示した。

感作薬剤が7ACAの感作モルモット群では, 7ACA は全例陽性, PCG は全例陰性, ABPC は1例疑陽性; 4例陰性, TIPC は全例陰性, CEX は2例疑陽性; 3例

陰性, LMOX は2例疑陽性; 3例陰性, CET は3例疑陽性; 2例陰性, CZX は1例疑陽性; 4例陰性, 6APA は1例疑陽性; 4例陰性, PhGly は1例疑陽性; 4例陰性を示した。

感作薬剤がPhGlyの感作モルモット群では, PhGly によるDTHは成立しにくく, 2次感作を繰り返し²⁾

も、PhGly に対して 5 例中 3 例疑陽性；2 例陰性であった。また、他の試験薬剤では、PCG は 2 例疑陽性；3 例陰性、ABPC は 2 例疑陽性；3 例陰性、TIPC は全例陰性、CEX は 2 例疑陽性；3 例陰性、LMOX は 1 例疑陽性；4 例陰性、CET は 1 例疑陽性；4 例陰性、CZX は全例陰性、6 APA は全例陰性、7 ACA は 1 例疑陽性；4 例陰性を示した。

2. LMIT

感作モルモットの脾細胞に対する LMIT における各試験薬剤の migration index (M.I.) ならびに判定結果を Table 2 に示した。

感作薬剤が ABPC の場合、ABPC、6 APA に陽性、PCG、CEX、LMOX、7 ACA に疑陽性、TIPC、CET、CZX、PhGly に陰性を示した。

感作薬剤が CEX の場合、CEX に陽性、LMOX、CET、7 ACA に疑陽性、PCG、ABPC、TIPC、CZX、6 APA、PhGly に陰性を示した。

感作薬剤が 6 APA の場合、6 APA、PCG、ABPC、7 ACA に陽性、TIPC に疑陽性、CEX、LMOX、CET、CZX、PhGly に陰性を示した。

感作薬剤が 7 ACA の場合、7 ACA に陽性、CEX、LMOX、CET、CZX に疑陽性、PCG、ABPC、TIPC、6 APA、PhGly に陰性を示した。

感作薬剤が PhGly の場合には強い反応はみられず、PhGly、PCG、ABPC、CEX に疑陽性、TIPC、LMOX、CET、CZX、6 APA、7 ACA に陰性を示した。

III. 考 察

感作モルモットにおける遅延型皮内反応と LMIT の結果は、皮内反応の 5 例中 1 例だけの疑陽性を誤差範囲と考えると陰性と解釈すると、ほぼ一致し、前報¹⁾の臨床試験の成績を支持するものであった。なお、動物実験の成績は、前報¹⁾の臨床試験の成績と比較すると、感作薬剤以外の penam 剤および cephem 剤に対して交叉陽性が弱く、penam 剤および cephem 剤である 6 APA や 7 ACA に対して交叉陽性が強い傾向を示したが、これは薬剤(抗原)と動物(生体)の種類により、薬剤と carrier-protein の結合性が異なってくるためと考えられる。

ABPC による DTH では、ABPC の 6 位側鎖構造(amino-phenyl 基)と類似構造(phenyl 基)を有する penam 剤の PCG だけでなく、7 位側鎖に同構造(amino-phenyl 基)や類似構造(carboxy-hydroxy-phenyl 基)を有する cephem 剤の CEX や LMOX にも交叉反応を認め、さらに penam 剤の母核構造の 6 APA だけでなく、cephem 剤の母核構造の 7 ACA にも交叉反応を認めた。一方、CEX による DTH では、

cephem 剤の LMOX や CET および cephem 剤の母核構造の 7 ACA には交叉反応を認めたが、CEX の 7 位側鎖構造と同構造(amino-phenyl 基)や類似構造(phenyl 基)を有する penam 剤の ABPC や PCG および penam 剤の母核構造の 6 APA には交叉反応を認めなかった。

また、6 APA による DTH では、penam 剤の PCG、ABPC および TIPC の他に cephem 剤の母核の 7 ACA にも交叉反応を認めたが、7 ACA の場合には、cephem 剤の CEX、LMOX、CET および CZX だけに交叉反応を認め、penam 剤の母核の 6 APA には交叉反応を認めなかった。

以上より、DTH における ABPC から CEX への一方方向の交叉性は、両者の母核間の 6 APA から 7 ACA への一方方向への交叉性に依存することが示唆された。

さらに、ABPC と CEX の両者の側鎖構造自体である PhGly による DTH が成立しにくい結果を得たことから、ABPC および CEX による DTH では、側鎖構造自体が単独に両者の抗原決定基として関与している可能性が低いことが示唆された。

以上、前報¹⁾の臨床試験と今回の動物実験の成績をまとめると、

1. penam 剤および cephem 剤による DTH では、両者とも類似の側鎖構造と同じ母核構造を有する薬剤間にだけ高率に交叉反応が成立する。
2. これは、penam 剤と cephem 剤間に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しているためと考えられる。
3. penam 剤による DTH では、低率ながら類似の側鎖構造を有する cephem 剤に交叉反応が成立するが、その反応方向の交叉反応は極めて成立しにくい。
4. これは、penam 剤と cephem 剤の交叉抗原性が、側鎖構造の類似性だけに依存するものでなく、両者の母核間の 6 APA から 7 ACA への一方方向の交叉性にも依存するためと考えられる。

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 (VI), 過敏症患者における penam 剤と cephem 剤間の交叉性. *Chemotherapy* 37: 285~292, 1989
- 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 (IV), 実験動物における cephem 剤と monobactam 剤間の交叉性の検討. *Chemotherapy* 35: 928~935, 1987

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

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

KATSUJI UNO* and FUSANOSUKE YAMASAKU**

Pharmacy* and Department of Internal Medicine**,
Suibarago Hospital, Okayama-cho 13-23, Suibara-machi,
Kitakanbara-gun, Niigata 959-21, Japan

NAOKI NAGAKURA, TADAYORI SHIMIZU and YASUTAKE YANAGIHARA

Department of Microbiology, School of Pharmaceutical
Sciences, University of Shizuoka

We conducted an investigation in animals to substantiate our previous clinical findings on cross-reactivity between penams and cepheims in delayed-type hypersensitivity (DTH) by testing for cross-reactivity in patients displaying hypersensitivity to penams and in patients with hypersensitivity to cepheims.

We used guinea pigs and five sensitizing agents: ampicillin (ABPC), cephalixin (CEX) having the same side chain structure as ABPC, 6-aminopenicillanic acid (6 APA) which is the mother nucleus structure of penams, 7-aminocephalosporanic acid (7 ACA) which is a cephem, DL- α -phenylglycine (PhGly) which is itself the side chain of both ABPC and CEX. The 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 sensitized guinea pigs correlated and closely agreed with our human studies. Briefly, our observations were: In DTH to ABPC they cross-reacted not only to penicillin G (PCG), which is a penam with a similar structure in the C-6 side chain to ABPC and 6 APA, but also to CEX, which is a cephem with the same side chain as ABPC, and 7 ACA. On the other hand, in DTH to CEX they cross-reacted only to latamoxef (LMOX) and cephalothin (CET), which are cepheims, and 7 ACA. Then, in DTH to 6 APA they cross-reacted not only to penams but also to 7 ACA. But although in DTH to 7 ACA they cross-reacted only to cepheims, little DTH was induced by PhGly.

Our findings indicate that in DTH to penams they may cross-react to cepheims with a similar structure in the side chain to the sensitizing drug, but in DTH to cepheims they may cross-react little to similar penams, since cross-reactivity between penams and cepheims probably depends not only upon the similarity between both side chain structures but also the cross-reactivity between both mother nucleus structures.