

遅延型過敏症における imipenem の交差抗原性

宇野 勝次¹⁾・関根 理²⁾水原郷病院・薬剤科¹⁾・内科²⁾

山 作 房 之 輔

新潟西保健所

(平成2年6月7日受付・平成2年9月7日受理)

β -lactam 剤過敏症患者に対して白血球遊走阻止試験 (LMIT) による原因薬剤の検出同定および交差試験を行い, imipenem の交差抗原性を検討した。 β -lactam 剤過敏症患者は penam 剤過敏症患者 5 例, cephem 剤過敏症患者 17 例, carbapenem 剤過敏症患者 3 例の計 25 例で, LMIT は agarose plate 法の間接法を用い, 試験薬剤は被疑薬剤の他に 14 種類の β -lactam 剤を交差試験として用い, 判定は正常範囲 (NR) を正常人白血球の遊走指数 (MI) の平均値 \pm 2 SD とし, 患者の MI 値が NR より大きい場合を白血球遊走促進因子, NR 未満を白血球遊走阻止因子の検出とし, 両者とも陽性とした。Penam 剤過敏症患者では, LMIT の交差陽性率は penam 剤群に 43% (3/7), 6 APA に 0% (0/5), IPM に 0% (0/5) を示した。また cephem 剤過敏症患者では, LMIT の交差陽性率は cephem 剤群に 47% (18/38), 7 ACA に 35% (6/17), IPM に 0% (0/17, 内 5 例は IPM を投与し過敏症状を発現していない) を示した。一方, carbapenem 剤過敏症患者では, IPM 剤過敏症患者で CVA に 1 例陽性を示した以外はすべて LMIT 陰性 (0/18) を示した。以上の結果から, 遅延型過敏症では, IPM と penam 剤の交差抗原性はきわめて低く, IPM と cephem 剤の間には交差抗原性が存在しないと考えられる。しかしながら, IPM と CVA の間には交差抗原性の存在する可能性が示唆された。

Key words : Imipenem, 交差抗原性, 遅延型過敏症, LMIT, 薬剤アレルギー

Imipenem (IPM) は抗菌作用の優れた薬剤であり, 難治性の感染症に大きな戦力となっている。また, IPM は従来の penam 剤や cephem 剤と化学構造が異なり, 母核構造が β -lactam 環に隣接して 5 員環構造を有し penam 剤に類似しているが, 5 員環に存在するイオウ原子 (S) がメチレン基 (-CH₂-) に置き換わった carbapenem 剤で, 側鎖の 6 位に hydroxyethyl 基, 3 位に thioethyl-formimidoyl-amino 基を有している。そのため, penam 剤および cephem 剤過敏症患者に対する IPM の安全性が問われるところである。

著者らは, β -lactam 剤過敏症の発現に遅延型過敏反応が中心的な役割を演じ, β -lactam 剤過敏症患者の原因薬剤の検出同定および交差試験に白血球遊走阻止試験 (leucocyte migration inhibition test, LMIT) が有効であることを証明した¹⁻⁷⁾。

そこで, β -lactam 剤過敏症患者 25 例を対象に, LMIT による交差試験を原因薬剤の他に 14 種類の β -lactam 剤

について行い, IPM の交差抗原性を検討した。

I. 材料と方法

1. 対象患者

LMIT で原因薬剤を検出した β -lactam 剤過敏症患者 25 例を Table 1 に示した。penam 剤過敏症患者は sultamicillin (SBTPC) による紅斑型皮疹 3 例, amoxicillin (AMPC) と clavulanic acid (CVA) の合剤による肝障害 1 例, piperacillin (PIPC) による肝障害 1 例の計 5 例である。Cephem 剤過敏症患者は cefaclor (CCL) による発熱 2 例, ショック 1 例, cefmetazole (CMZ) による肝障害および血液障害 1 例, 発熱および血液障害 1 例, flomoxef sodium (FMOX) による紅斑型皮疹, 発熱および肝障害 1 例, 肝障害 1 例, 紅斑型皮疹 2 例, cefuzonam (CZON) による紅斑型皮疹 2 例, ceftazidime (CAZ) による蕁麻疹型皮疹 1 例, 肺臓炎 1 例, cefteram pivoxil (CFTM-PI) による発熱および肝障害 1 例, FK 482 による肝障害 1 例,

Table 1. Allergy in patients induced by β lactam antibiotics

| Case no. | Age | Sex | Causative drug | Daily dose | Duration (days) | Allergic symptom |
|------------------------------------|-----|-----|----------------|----------------------------|-----------------|---|
| Penam hypersensitive patients | | | | | | |
| 1 | 14 | F | SBTPC | 1,125 mg p.o. | 1 | eruption (erythema) |
| 2 | 54 | F | SBTPC | 1,125 mg p.o. | 7 | eruption (erythema) |
| 3 | 60 | M | SBTPC | 1,125 mg p.o. | 9 | eruption (erythema) |
| 4 | 58 | M | AMPC CVA | 750 mg p.o. 373 mg p.o. | 5 | hepatopathy (bilirubin \uparrow , ALP \uparrow , GOT \uparrow , GPT \uparrow , LDH \uparrow) |
| 5 | 42 | F | PIPC | 4 g i.v. | 9 | hepatopathy (bilirubin \uparrow , GOT \uparrow , GPT \uparrow) |
| Cephem hypersensitive patients | | | | | | |
| 6 | 61 | F | CCL | 750 mg p.o. | 6 | fever |
| 7 | 64 | F | CCL | 750 mg p.o. | 8 | fever |
| 8 | 43 | M | CCL | 250 mg p.o. | once | shock |
| 9 | 75 | F | CMZ | 2 g i.v. | 16 | hepatopathy (GOT \uparrow , GPT \uparrow , LDH \uparrow), granulocytopenia, thrombocytopenia |
| 10 | 53 | F | CMZ | 2 g d.i. | 9 | fever, granulocytopenia |
| 11 | 25 | F | FMOX | 2 g d.i. | 7 | eruption (erythema), fever, hepatopathy (GOT \uparrow , GPT \uparrow , LDH \uparrow) |
| 12 | 17 | M | FMOX | 2 g d.i. | 7 | hepatopathy (ALP \uparrow , GOT \uparrow , GPT \uparrow , LDH \uparrow) |
| 13 | 10 | M | FMOX | 2 g d.i. | 8 | eruption (erythema) |
| 14 | 77 | M | FMOX | 2 g d.i. | 10 | eruption (erythema) |
| 15 | 56 | M | CZON | 2 g i.v. | 11 | eruption (erythema) |
| 16 | 72 | M | CZON | 2 g d.i. | 7 | eruption (erythema) |
| 17 | 58 | F | CAZ | 3 g d.i. | 4 | eruption (urticaria) |
| 18 | 71 | M | CAZ | 2 g d.i. | 14 | pneumonitis |
| 19 | 57 | M | CFTM-PI | 300 mg p.o. | 4 | fever, hepatopathy (ALP \uparrow , GPT \uparrow) |
| 20 | 37 | M | FK482 | 600 mg p.o. | 7 | hepatopathy (GOT \uparrow , GPT \uparrow) |
| 21 | 77 | M | E1040 | 2 g i.v. | 13 | eosinophilia |
| 22 | 59 | F | E1040 | 2 g i.v. | 11 | eruption (erythema) |
| Carbapenem hypersensitive patients | | | | | | |
| 23 | 41 | M | IPM/CS | 1 g/1 g d.i. | 9 | eruption (urticaria) |
| 24 | 48 | M | IPM/CS | 1 g/1 g d.i. | 19 | granulocytopenia |
| 25 | 21 | M | SM7338 | 1 g d.i. | 15 | hepatopathy (GOT \uparrow , GPT \uparrow) |

F: female M: male

SBTPC: sulfamicillin, AMPC: amoxicillin, CVA: clavulanic acid, PIPC: piperacillin, CCL: cefaclor,
 CMZ: cefmetazole, FMOX: flomoxef sodium, CZON: cefuzonam, CAZ: ceftazidime,
 CFTM-PI: ceftam pivoxil, IPM/CS: imipenem cilastatin

E 1040 による好酸球増多 1 例, 紅斑型皮疹 1 例の計 17 例である。Carbapenem 過敏症患者は IPM/cilastatin sodium (IPM/CS) による蕁麻疹型皮疹 1 例, 血液障害 1 例, SM 7338 による肝障害 1 例の計 3 例である。

2. 試験薬剤

Penam 剤過敏症患者に対する試験薬剤は, Table 2 に示すように penicillin G (PCG), ampicillin

(ABPC), AMPC, PIPC, 6-aminopenicillanic acid (6 APA), CVA, sulbactam (SBT), IPM の 8 剤を用いた。Cephem 剤過敏症患者に対する試験薬剤は, Table 4 に示すように cephalexin (CEX), CCL, CMZ, latamoxef (LMOX), FMOX, ceftizoxime (CZX), CZON, CAZ, ceftoram (CFM), FK 482 (藤沢薬品工業), E 1040 (エーザイ), 7-aminoce-

Table 2. LMIT in patients with allergy induced by penam antibiotics

| Case no. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Normal range* | |
|----------------|---------|---------|---------|------------|---------|---------------|----------|
| Causative drug | SBTPC | SBTPC | SBTPC | AMPC + CVA | PIPC | | |
| Tested drug | | | | | | | |
| Penam | PCG | 118 (+) | 112 (+) | 84 (+) | | 100 (-) | 100 ± 10 |
| | ABPC | 116 (+) | 114 (+) | 81 (+) | | 99 (-) | 99 ± 10 |
| | AMPC | | | | 121 (+) | | |
| | PIPC | | | 98 (-) | 100 (-) | 154 (+) | 100 ± 10 |
| 6 APA | 97 (-) | 103 (-) | 99 (-) | 96 (-) | 98 (-) | | 98 ± 10 |
| CVA | | | | 100 (-) | | | 96 ± 10 |
| SBT | 106 (-) | 105 (-) | 96 (-) | | | | 100 ± 10 |
| IPM | 100 (-) | 100 (-) | 99 (-) | 105 (-) | 102 (-) | | 99 ± 10 |

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

SBTPC: sulbactam, AMPC: amoxicillin, CVA: clavulanic, PIPC: piperacillin, PCG: benzylpenicillin, ABPC: ampicillin, SBT: sulbactam, IPM: imipenem

Table 3. Proportion of positive cross-reactions of LMIT in five patients with allergy induced by penam antibiotics

| Tested agents | LMIT | | |
|----------------------|------------|----------|-------------------|
| | Tested no. | Positive | Positive rate (%) |
| Penams | 7 | 3 | 43 |
| Group A ^a | 3 | 3 | 100 |
| Group B ^b | 4 | 0 | 0 |
| 6 APA | 5 | 0 | 0 |
| Imipenem | 5 | 0 | 0 |

^a Group A: penams with similar structure to the causative drug in the C-6 side chain.

^b Group B: penams without similar structure to the causative drug in the C-6 side chain.

* significant difference: c, P<0.05; d, P<0.005.

phalosporanic acid (7 ACA), IPM の 13 剤を用いた。Carbapenem 剤過敏症患者に対する試験薬剤は、Table 6 に示すように IPM, CS, SM 7338 (住友化学), SBT, CVA, 6 APA, 7 ACA, ABPC, CCL の 9 剤を用いた。

3. 交差試験

交差試験に LMIT を用い、LMIT は前報²⁾通りアガラス平板法の間接法を用いた。試験薬剤濃度は、前報²⁾通り 250 $\mu\text{g/ml}$ を用いたが、薬剤の溶解性および 1 回の投与量から 6 APA, 7 ACA, CVA, CFTM, FK 482 の 5 剤については 100 $\mu\text{g/ml}$ を用いた。

判定は、前報²⁾通り各試験薬剤に対する正常人白血球の遊走指数 (migration index, MI) を求め、その平均値 ± 2 SD ($n=6$) を正常範囲 (NR) とし、患者の

MI 値が NR 以内の場合を陰性 (-)、患者の MI 値が NR より大きい値を白血球遊走促進因子、患者の MI 値が NR 未満の値を白血球遊走阻止因子の検出とし^{6,7)}、両者とも陽性 (+) とした。

II. 成績

1. penam 剤過敏症患者の交差性

Penam 剤過敏症患者 5 例における LMIT の結果を Table 2 に示した。症例 1, 2, 3 では被疑薬剤は SBT/PC であるが、LMIT は ABPC に陽性を示し、SBT に陰性を示した。症例 4 では被疑薬剤は AMPC と CVA の合剤であるが、LMIT は AMPC に陽性、CVA に陰性を示した。Table 2 の結果から、原因薬剤を除く各試験剤群の LMIT の交差陽性率を求めたものが Table 3 である。Table 3 に示すように、penam

Table 4. LMIT in patients with allergy induced by cephem antibiotics

| Tested drug | | Cephem | | | | | | | | | | | 7ACA | IPM |
|---------------|----------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Case no. | Causative drug | CEX | CCL | CMZ | LMOX | FMOX | CZX | CZON | CAZ | CFTM | FK 482 | E1040 | | |
| 6 | CCL | 115(+) | 127(+) | | | | 99(-) | | | | | | 100(-) | 103 - * |
| 7 | CCL | | 84(+) | 85(+) | | | | | | | | | 85 | 99 |
| 8 | CCL | 111(+) | 116(+) | | 100(-) | | 104(-) | | | | | | 101(-) | 100 - |
| 9 | CMZ | 96(-) | | 82(+) | 82(+) | | | | | | | | 95 | 92 |
| 10 | CMZ | 105(-) | | 115(+) | 114(+) | | 102(-) | | | | | | 101 | 93 - * |
| 11 | FMOX | 100(-) | | 114(+) | | 116(+) | | | | | | | 102(-) | 97 * |
| 12 | FMOX | 98 - | | 127(+) | | 127(+) | 100(-) | | | | | | 98 | 105 * |
| 13 | FMOX | | | 107(-) | 115(+) | 116(+) | | | | | | | 111(+) | 106 - |
| 14 | FMOX | | | 68(+) | 73(+) | 65(+) | | | | | | | 100 - | 91 - |
| 15 | CZON | 97(-) | | 99(-) | | | | 127(+) | | | | | 105(-) | 103 - |
| 16 | CZON | | | 91(-) | | | 95(-) | 87(+) | | | | | 102 - | 95 - |
| 17 | CAZ | | | | | | 112(+) | | 135(+) | | | | 121(+) | 97 - |
| 18 | CAZ | 82(+) | | | | | 87(+) | | 80(+) | | | | 90(-) | 97 - * |
| 19 | CFTM | | | | | | 104(-) | | | 128(+) | | | 112(+) | 99(-) |
| 20 | FK 482 | 102(-) | | | | | 129(+) | | 114(+) | | 130(+) | | 134(+) | 100(-) |
| 21 | E1040 | 95(-) | | 100(-) | | | 126(+) | | 99(-) | | | 125(+) | 96 - | 101(-) |
| 22 | E1040 | 98(-) | | | | | 78(+) | | 78(+) | | | 70(+) | 75(+) | 101(-) |
| Normal range* | | 95 \pm 10 | 100 \pm 10 | 99 \pm 10 | 99 \pm 12 | 99 \pm 12 | 100 \pm 10 | 99 \pm 10 | 100 \pm 10 | 99 \pm 10 | 99 \pm 10 | 99 \pm 10 | 97 \pm 10 | 99 \pm 10 |

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

* These cases had no abnormal findings when imipenem was administered after the emergence of allergic symptoms.

CEX: cephalixin, CCL: cefaclor, CMZ: cefmetazole, LMOX: latamoxef, FMOX: flomoxef, CZX: ceftizoxime, CZON: cefuzonam, CAZ: ceftazidime, CFTM: cefteram

剤群に 43%、原因薬剤と 6 位側鎖に類似構造 (benzyl 基) を有する penam 剤の A 群に 100% の陽性率を示した。一方、原因薬剤と 6 位側鎖に類似構造を有しない penam 剤の B 群、cephem 剤の母核構造である 7

ACA、および IPM に全例陰性を示した。

2. Cephem 剤過敏症患者の交差性

Cephem 剤過敏症患者 17 例における LMIT の結果を Table 4 に示した。症例 6, 10, 11, 12, 18 の 5 例

Table 5. Proportion of positive cross reactions of LMIT in 17 patients with allergy induced by cephem antibiotics

| Tested agents | LMIT | | |
|----------------------|------------|----------|-------------------|
| | Tested no. | Positive | Positive rate (%) |
| Cephems | 38 | 18 | 47 |
| Group A ^a | 13 | 9 | 69 |
| Group B ^b | 8 | 7 | 88 |
| Group C ^c | 17 | 2 | 12 |
| 7 ACA | 17 | 6 | 35 |
| Imipenem | 17 | 0 | 0 |

- ^a Group A: cepheids with similar structure to the causative drug in the C 7 side chain.
- ^b Group B: cepheids with similar structure to the causative drug in the C 3 side chain.
- ^c Group C: cepheids without similar structure to the causative drug in the side chain.
- * significant difference: e, P<0.05; f, P<0.005; g, P<0.0005; h, P<0.000001.

Table 6. LMIT in patients with allergy induced by carbapenem antibiotics

| Case no. | 23 | 24 | 25 | Normal range ^a |
|----------------|---------|---------|---------|---------------------------|
| Causative drug | IPM/CS | IPM/CS | SM7338 | |
| Tested drug | | | | |
| IPM | 85 (+) | 82 (+) | 94 (-) | 99 ± 10 |
| CS | 97 (-) | 99 (-) | | 98 ± 10 |
| SM7338 | | | 85 (+) | 100 ± 10 |
| SBT | 93 (-) | 92 (-) | 102 (-) | 100 ± 10 |
| CVA | 90 (-) | 79 (+) | 100 (-) | 96 ± 10 |
| 6 APA | 103 (-) | 100 (-) | 96 (-) | 98 ± 10 |
| 7 ACA | 100 (-) | 100 (-) | 98 (-) | 97 ± 10 |
| ABPC | 97 (-) | 99 (-) | 98 (-) | 99 ± 10 |
| CCL | 101 (-) | 100 (-) | 100 (-) | 100 ± 10 |

^a Normal range: mean ± 2 SD (n=6) of migration indices in normal humans.
 IPM/CS: imipenem cilastatin, IPM: imipenem, CS: cilastatin
 SBT: sulbactam, CVA: clavulanic, ABPC: ampicillin, CCL: cefaclor

は、LMIT 陰性および治療の必要性から、過敏症発現後に IPM を投与して異常を認めなかった症例である。

Table 4 の結果から、原因薬剤を除く各試験薬剤群の LMIT の交差陽性率を求めたものが Table 5 である。Table 5 に示すように、cephem 剤群に 47%、7 位側鎖に類似構造を有する cephem 剤の A 群に 69%、3 位側鎖に類似構造（この場合は tetrazolyl 基）を有する cephem 剤の B 群に 88%、側鎖に類似構造を有しない cephem 剤の C 群に 12% の陽性率を示し、さらに cephem 剤の母核構造である 7 ACA に 35% の陽性率を示した。一方、IPM に全例陰性を示した。

3. Carbapenem 剤過敏症患者の交差性

Carbapenem 剤過敏症患者 3 例における LMIT の結果を Table 6 に示した。症例 23, 24 では被疑薬剤は IPM/CS であるが、原因薬剤として IPM を検出し、LMIT は症例 24 で CVA に陽性（症例 23 では陰性）を示した以外は CS, SBT, 6 APA, 7 ACA, ABPC, CCL の全例に陰性を示した。症例 25 では SM 7338 を原因薬剤として検出したが、LMIT は IPM, SBT, CVA, 6 APA, 7 ACA, ABPC, CCL に陰性を示した。

III. 考 察

著者ら⁶⁾は、 β -lactam 剤による皮疹、発熱ならびに肝機能障害（好酸球増多や顆粒球減少などの症状も随伴）の疑診患者 90 例に対して即時型皮内反応、感作赤血球凝集反応および LMIT の 3 種類の試験法による原因薬剤の検出同定を行い、他の 2 種類の試験法に比べ LMIT できわめて高い陽性率（76%）を得、 β -lactam 剤過敏症の発現に遅延型過敏反応が主要の役割を演じ、その原因薬剤の検出に LMIT は有効であることを明らかにした。また、薬剤性肺炎に遅延型過敏反応が関与しているという報告^{8,9)}もある。したがって、症例 8 を除く 24 例の症例で遅延型過敏反応の成立を認めたとのは当然の結果と考えられる。しかし、症例 8 のショック症状は一般的にアレルギータイプの I 型のアナフィラキシー反応の関与が考えられている¹⁰⁾。症例 8 で遅延型過敏反応の成立を認めたとことは、ショック症状でも遅延型過敏反応の成立を認める場合があり、1 人の薬剤過敏症患者に 1 つのアレルギータイプだけでなく複数のアレルギータイプが関与している場合があることを示唆している。

Ptak ら¹¹⁾は、遅延型過敏反応の成立には最低 4 日を必要とする報告している。また、遅延型過敏反応が成立している場合には皮内反応は 24 時間後に陽性となり、遅くとも 72 時間（3 日）以内に陽性の反応が出現する。さらに、著者ら⁶⁾も β -lactam 剤過敏症疑診患者 90 例で LMIT 陽性を示した 99% (67/68) は潜伏期間

（原因薬剤の投与期間）が 4 日以上であったことを経験している。したがって、Table 1 の症例 1 と症例 7 を除く 23 例の患者は、過去の薬歴で β -lactam 剤に過敏反応を発現したことがない点と、潜伏期間（感作期間）が 4 日以上である点から今回の過敏反応で β -lactam 剤による遅延型過敏反応が成立したものと考えられる。症例 1 は 1 日（3 回）、症例 8 は 1 回の投与で過敏症を発現していることから、この 2 症例は以前に感作が成立していると考えられるが、以前に β -lactam 剤により過敏症を発現したことはなく、いかなる β -lactam 剤により感作が成立していたのかは不明である。

著者ら^{6,12)}は、penam 剤および cephem 剤による遅延型過敏反応の抗原決定基は側鎖構造と母核構造の両者が共に関与し、類似の側鎖構造と同一の母核構造を有する薬剤間で高率に交差反応が成立することを報告した。今回の LMIT による交差試験でも、penam 剤過敏症患者 5 例では類似構造を有する penam 剤に 100% の陽性率を示し、cephem 剤過敏症患者 17 例では 7 位側鎖に類似構造を有する cephem 剤に 69%、3 位側鎖に類似構造を有する cephem 剤に 88% の陽性率を示し、他の薬剤群に比べて有意に高い交差性を認め、前報の説を支持する結果を得た。

しかし、penam 剤過敏症患者 5 例では penam 剤の母核構造である 6 APA に全例陰性を示したのに対し、cephem 剤過敏症患者 17 例では cephem 剤の母核構造である 7 ACA に 35% の陽性率を認め、penam 剤過敏症と cephem 剤過敏症の抗原特異性の相違を示した。

また、penam 剤および cephem 剤過敏症患者では IPM に全例 LMIT 陰性を示し、交差性を認めなかった。

この結果は、以下のごとく考えられる。分子量の小さい β -lactam 剤は、ハブテンとして生体内の蛋白等の高分子物質（キャリアー）と結合して免疫原性あるいはアレルギー原性を示すと考えられている¹³⁾。Penam 剤は Fig. 1 に示すように、蛋白と結合する場合に β -lactam 環が開裂して蛋白の amino 基と結合し penicilloylamide 基を形成する。この penicilloylamide 基は化学的に安定な物質で、主要抗原決定基になると考えられる¹⁴⁾。そのため、penam 剤過敏症では単一抗原性を示し、原因薬剤そのもの（側鎖構造と母核構造が結合した全体構造）の抗原特異性が高く、側鎖構造の異なる penam 剤や母核構造の 6 APA（抗原決定基の一部）には交差性を示さないと考えられる。しかし、著者ら¹²⁾はモルモットの系で penam 剤による遅延型過敏反応で 6 APA に交差反応を認めている。これは、Freund の完全アジュバントを用いてドラ

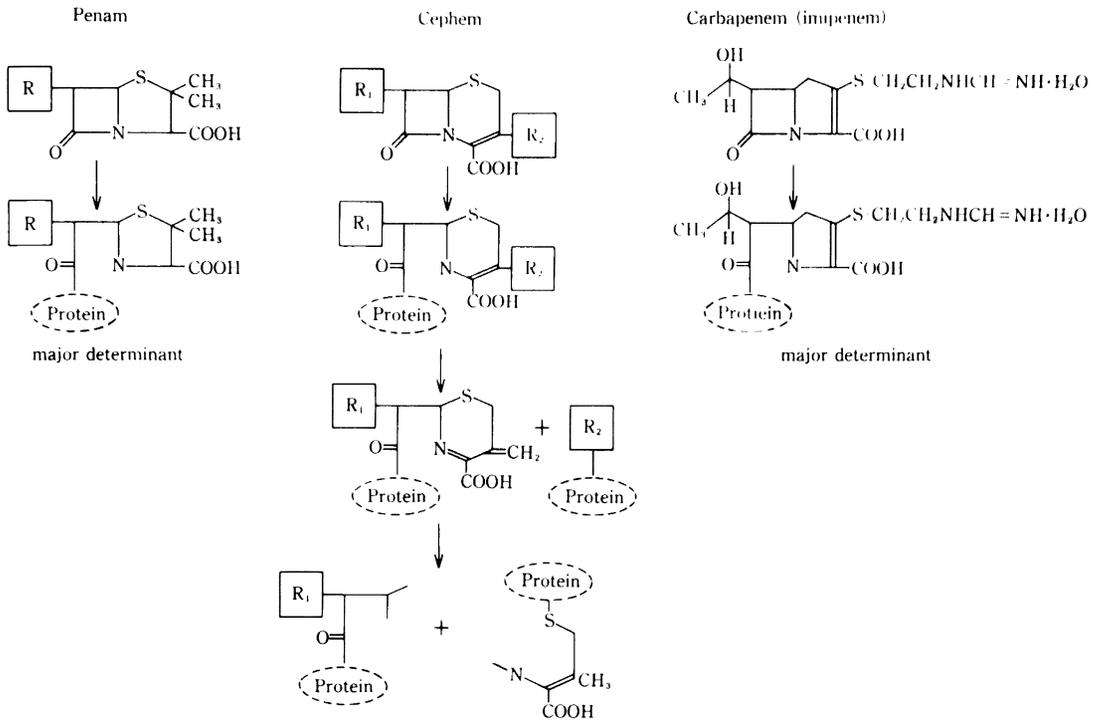


Fig. 1. Proposed antigen formation of β -lactam antibiotics

スティックに免疫しているため、動物実験ではきわめてマイナーな抗原性も誘発したものと考えられる¹⁵⁾。また、ここで6 APAの反応誘発性が問題となるが、著者ら¹²⁾は6 APAおよび7 ACAによる感作モルモットにおいて遅延型皮内反応ならびにLMITの2種類の試験で6 APAと7 ACAが同等の反応性を示したことを経験していることから、6 APAの反応誘発性が特に低いとは考えにくい。したがって、penam剤過敏症患者では母核構造単独の免疫原性はきわめて低く、母核構造は類似しているが側鎖構造のまったく違うIPMには交差性を示さないと考えられる。

一方、cephem剤も蛋白と結合する場合に、Fig. 1に示すように β -lactam環が開裂してcephalosporylamide基を形成するが、このcephalosporylamide基は化学的に不安定で、電子密度から3位側鎖の脱離が起りやすく、さらに母核の6員環構造が脱離したフラグメントに分解する¹⁶⁻¹⁸⁾。そのため、cephem剤過敏症はヘテロな抗原性を示し、側鎖に類似構造を有するcephem剤の他に母核構造の7 ACAにも交差性を示すと考えられる。しかしながら、側鎖構造および母核構造のまったく異なるIPMには交差性を示さないと考えられる。

Carbapenem剤と蛋白の結合物は、Fig. 1に示すようにpenicilloylamide基のように化学的に比較的安定で¹⁹⁾、carbapenem剤過敏症も単一の抗原性を示し、抗原特異性が高いと考えられる。そのため、carbapenem剤過敏症患者3例では交差試験19例中18例LMIT陰性を示したと考えられる。しかし、症例24のIPM過敏症患者でCVAにLMIT陽性を認めた。この点に関しては今後さらに検討する必要があるが、症例24ではIPMの投与期間が19日間であり、長期の感作期間によりマイナーな抗原決定基と考えられるIPM剤の母核構造そのもの(3位の側鎖構造の脱離した構造)が免疫原性を獲得し、IPM剤の母核構造と類似するCVAに交差性を示したものと推論される。したがって、IPM過敏症では強い感作によって母核構造単独も免疫原性(マイナーな抗原決定基と考えられるが)を獲得する可能性が示唆される。

IV. 結 語

遅延型過敏症では、

1. IPMとpenam剤の間の交差抗原性はきわめて低い。
2. IPMとcephem剤の間の交差抗原性は存在しない。

3. IPM と CVA の間には交差抗原性が存在する可能性がある。

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 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Uno K, Yamasaku F: Application of leucocyte migration tests to detection of allergic drugs in patients with hypersensitivity to β -lactam antibiotics. *J. Antimicrob. Chemother.* 24: 241~250, 1989
- 7) Uno K, Yamasaku F: Structural correlation with cross-reactivity of β -lactam antibiotics in delayed-type hypersensitivity. — Cross-allergenicity to cepheims with a tetrazolyl group in the C-3 side chain. *J. Antimicrob. Chemother.* 24: 251~264, 1989
- 8) Akoun G M, Gauthier-Rahman S, Mayaud C M, Touboul J L, Denis M F: Leukocyte migration inhibition in methotrexate-induced pneumonitis, evidence for an immunologic cell-mediated mechanism. *Chest* 91: 96, 1987
- 9) 平原克己, 斉藤 徹, 寺田一郎, 宇野勝次, 永井明彦, 来生 哲, 荒川正昭: セラペプターゼによる葉物性肺臓炎の 1 例. *日胸疾会誌* 27: 1231~1236, 1989
- 10) Wide L, Juhlin L: Detection of penicillin allergy of the immediate type by radioimmunoassay of reagins (Ig E) to penicilloyl conjugate. *Clin. Allergy* 1: 171~177, 1971
- 11) Ptak W, Rezycka D, Askenase P W, Gershon R K: Role of antigen-presenting cells in the development and persistence of contact hypersensitivity. *J. Exp. Med.* 151: 362~365, 1980
- 12) 宇野勝次, 山作房之輔, 永倉直樹, 清水忠順, 柳原保武: 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—. *Chemotherapy* 37: 421~425, 1989
- 13) Parker C M: Hapten immunology and allergic reaction in humans. *Arthritis and Rheumatism* 24: 1024~1036, 1981
- 14) Bundgaard H: Penicillin allergy. *Acta. Pharm. Sued.* 14: 391~402, 1977
- 15) Levine B B: Studies on the mechanism of the formation of the penicillin antigen. I. Delayed allergic cross-reactions among penicillin G and its degradation products. *J. Exp. Med.* 112: 1131~1155, 1960
- 16) Bundgaard H: Chemical studies related to cephalosporin allergy. I. Kinetics of aminolysis of cephalosporins and effect of C-3 substituents on β -lactam reactivity. *Arch. Pharm. Chem. Sci. Ed.* 3: 94~123, 1975
- 17) Hamilton-Miller J M T, Richards E, Abraham E P: Changes in proteinmagnetic-resonance spectra during aminolysis and enzymic hydrolysis of cephalosporins. *Biochem. J.* 116: 385~395, 1970
- 18) Tsuji A, Miyamoto E, Yamamoto T: Chemical reaction in cephalosporin allergy: High-pressure liquid chromatographic analysis of cephalosporin aminolysis kinetics. *J. Pharm. Sci.* 68: 616~621, 1972
- 19) Pfaendler H R, Gosteli J, Woodward R B, Rihs G: Structure, reactivity and biological activity of strained bicyclic β -lactams. *J. Am. Chem. Soc.* 103: 4526~4531, 1981

CROSS-REACTIVITY OF IMPENEM IN DELAYED-TYPE HYPERSENSITIVITY

Katsuji Uno

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

Osamu Sekine

Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

Fusanosuke Yamasaku

Niigata-nishi Health Center

We studied the cross-reactivity of imipenem (IPM) in delayed-type hypersensitivity (DTH) by leucocyte migration inhibition test (LMIT) in order to determine the causative drugs in 25 patients displaying hypersensitivity to β -lactam antibiotics and to test their cross-reactivity. Of the β -lactam-hypersensitive patients 5 were penam-hypersensitive, 17 cephem-hypersensitive, and 3 carbapenem-hypersensitive. An LMIT was performed using an indirect agarose plate method. The various suspected causative drugs and 14 other β -lactam antibiotics were used as agents in the cross-reaction test. For each antibiotic, the mean \pm 2 SD ($n = 6$) of the migration index (MI) for normal individuals was regarded as the normal range (NR). If the MI of the patient was above the NR, this was interpreted as indicating detection of leucocyte-migration activating factor. If the patient's MI was below the NR, this was attributed to the detection of leucocyte-migration inhibitory factor. Both cases were regarded as positive. The cross-reaction rate in the LMIT of penam-sensitive patients was 43% (3/7) for penams, 0% (0/5) for 6-aminopenicillanic acid, and 0% (0/5) for IPM. The cross-reaction rate of cephem-sensitive patients was 47% (18/38) for cepheids, 35% (6/17) for 7-aminocephalosporanic acid, and 0% (0/17) for IPM. Five of 17 cases had no abnormal findings when IPM was administered after the emergence of allergic symptoms. On the other hand, in carbapenem-sensitive patients, only one case of IPM-sensitivity was LMIT-positive to clavulanic acid, all others being LMIT-negative (0/18). Our findings indicate that in DTH there may be very low cross-antigenicity between IPM and penams and little between IPM and cepheids, but there may be slight cross-antigenicity between IPM and clavulanic acid.