

【原著・基礎】

抗菌薬のアレルゲン性の検討

八木 元広¹⁾・宇野 勝次¹⁾・栗原 敬子¹⁾・鈴木 康稔²⁾，
関根 理²⁾・服部 浩之³⁾・山口 文恵³⁾

¹⁾水原郷病院薬剤科*，²⁾同 内科，

³⁾第一製薬株式会社安全性研究所

(平成10年10月14日受付・平成11年2月26日受理)

臨床試験と基礎実験から経口抗菌薬の抗原性を検討した。臨床では、過敏症原性とアレルゲン性で検討した。過敏症原性は(経口抗菌薬過敏症疑診患者数/経口抗菌薬服用患者数)×100、アレルゲン性は(白血球遊走阻止試験陽性患者数/経口抗菌薬服用患者数)×100で求めた。基礎では、モルモットを用いたMaximization test (MT)で検討した。過敏症原性は、経口抗菌薬全体で0.411を示し、薬剤別ではβ-ラクタム系薬剤が0.401(ペニシリン系が0.632、セフェム系が0.308)、キノロン系薬剤が0.128、マクロライド系薬剤が0.353、テトラサイクリン系薬剤が0.731、その他の抗菌薬が4.225であった。アレルゲン性は、経口抗菌薬全体では0.271を示し、β-ラクタム系薬剤が0.240(ペニシリン系が0.486、セフェム系が0.171)、キノロン系薬剤が0.043、マクロライド系薬剤が0.136、テトラサイクリン系薬剤が0.418、その他の抗菌薬が1.408であった。β-ラクタム系薬剤がキノロン系薬剤に比べ有意に高い過敏症原性(p<0.001, χ^2 検定)およびアレルギー原性(p<0.005, χ^2 検定)を示した。また、アレルゲン性は過敏症原性と高い相関性を示した(r=0.977, p<0.001)。MTでは、β-ラクタム系薬剤の4剤がすべて陽性を示したが、キノロン系薬剤は4剤中1剤しか陽性を認めなかった。また、皮膚反応の平均スコアもβ-ラクタム系薬剤の20.8に対しキノロン系薬剤は3.2で、β-ラクタム系薬剤がキノロン系薬剤より有意(p<0.01, Wilcoxonの順位和検定)に高い抗原性を示した。以上の臨床試験および基礎実験から、β-ラクタム系薬剤はキノロン系薬剤に比べ抗原性(アレルゲン性)が高いと考えられる。

Key words: 経口抗菌薬, 過敏症原性, アレルゲン性, 白血球遊走阻止試験, Maximization test

抗菌薬のアレルギー性副作用は発現頻度が高く、化学療法に大きな障害となっている¹⁾。そのため、抗菌薬の中のどの薬剤がアレルギー性副作用を誘発しやすいのか、すなわち各抗菌薬のアレルゲン性を解明することは、抗菌薬の開発や薬物療法に大きな指針になると考える。しかし、各抗菌薬のアレルゲン性を検討した報告はほとんどない。また、各抗菌薬の過敏症の発現率は治験段階でも検討されているが、同一対象群に対して各薬剤を比較しているわけではない。したがって、治験における各抗菌剤の過敏症発現率を単純に各抗菌薬のアレルゲン性とみなすことはできない。

そこで、過去6年間の水原郷病院の全外来患者を対象として経口抗菌薬の過敏症発現率を検討し、各抗菌薬の臨床上の過敏症原性を求めた。また、当施設では、1990年4月より薬剤過敏症疑診患者全例に白血球遊走阻止試験(leucocyte migration inhibition test, LMIT)によるアレルギー起因薬剤の同定を実施している。そこで、LMIT陽性の抗菌薬を検討することにより、各抗菌薬のアレルゲン性を求めた。さらに、動物実験で化学物質や化粧品の接触感作性を評価するのに有用なMaximization test (MT)を用い²⁾、β-ラクタム系抗菌薬とキノロン系抗菌薬についてアレルゲン性の基礎的な

比較検討を行った。以上の臨床試験および動物実験により、抗菌薬のアレルゲン性について臨床および基礎的検討を行い、若干の知見を得たので報告する。

I. 対象および方法

1. 臨床試験

1) 対象患者

対象患者は、過去6年間(1991.1~1996.12)に経口抗菌薬を服用した水原郷病院の小児科を除く全外来患者19,944例(男性9,387例、女性10,557例、平均年齢37.8歳)とした。ただし、中途死亡例は除外した。小児科では、一部のキノロン系抗菌薬しか使用できず、抗菌薬の適用が限定され、1人の患者に抗菌薬を切換え多種類使用している症例が多いため、1種類の抗菌薬の使用例数が不明確である。したがって、今回の対象から除外した。

2) 対象薬剤

当院で過去6年間(1991.1~1996.12)に使用された経口抗菌薬を対象とした。すなわち、β-ラクタム系薬剤は16種類で16,695例に使用された。そのうち、ペニシリン系がbenzylpenicillin (PCG), flucloxacillin (MFIPC), amoxicillin (AMPC), amoxicillin/clavulanic

acid (AMPC/CVA) および sultamicillin (SBTPC) の 5 種類で 2,056 例, セフェム系が cefatrizine (CFT), cefaclor (CCL), cefroxadine (CXD), cefixime (CFIX), cefotiam (CTM), ceftibuten (CETB), cefdinir (CFDN), cefpodoxime proxetil (CPDX-PR), ceftoram pivoxil (CFTM-PI), cefetamet pivoxil (CEMT-PI) および cefditoren pivoxil (CDTR-PI) の 11 種類で 17,506 例であった。キノロン系薬剤は norfloxacin (NFLX), ofloxacin (OFLX), ciprofloxacin (CPFX), lomefloxacin (LFLX), tosufloxacin (TFLX), fleroxacin (FLRX) および levofloxacin (LVFX) の 7 種類で 7,037 例, マクロライド系薬剤が erythromycin (EM), josamycin (JM), midecamycin (MDM), rokitamycin (RKM), clarithromycin (CAM), roxithromycin (RXM) および azithromycin (AZM) の 7 種類で 3,684 例, テトラサイクリン系薬剤は minocycline (MINO) の 1 種類で 957 例, その他の抗菌薬が fosfomycin (FOM), clindamycin (CLDM), rifampicin (RFP), isoniazid (INH), ethambutol (EB) の 5 種類で 213 例に使用された。

3) 経口抗菌薬過敏症疑診患者

過去 6 年間 (1991.1~1996.12) に担当医が経口抗菌薬による過敏症を疑った患者 82 例を過敏症疑診患者とした。

4) 経口抗菌薬アレルギー患者

当施設ではアレルギー起因薬剤の検出同定のため全薬剤過敏症疑診患者に対して LMIT を実施している。そこで, 抗菌薬過敏症疑診患者のうち LMIT 陽性抗菌剤を検出し, 免疫学的に経口抗菌薬との因果関係が証明された患者をアレルギー患者とした。

5) LMIT

薬剤の抗原濃度は原則として薬剤の最高血中濃度を用い, LMIT³⁾はアガロース平板法の間接法を用いた。すなわち, 患者のヘパリン加末梢血から Ficoll-Paque 液 (Pharmacia) を用いた比重遠心法により単核球を採取し, Hanks' balanced salt solution で洗浄後, 細胞数を 1.25×10^6 cells/ml に調整して培養液 (10% 馬血清と 10 mM HEPES-buffer 添加の TC-199 medium, Gibco) に浮遊した。この単核球浮遊液 800 μ l に抗原液 200 μ l (非動化した患者血清 100 μ l と試験薬剤溶液 100 μ l の混合液) を加え, CO₂ 培養器で 37°C, 72 時間培養後, 反応上清液を分離した。

次に, 正常人のヘパリン加末梢血を 1/4 容の 5% デキストラン生理食塩水と混合し, 37°C で約 1 時間放置後, 白血球層を採取して, Ficoll-Paque 液により顆粒球を採取し, shock lysing 法により混入赤血球を溶血し, 生理食塩水で洗浄後, 細胞数が 2.5×10^5 cells/ μ l になるように反応上清液に浮遊し, アガロース平板のウェル (直径 3 mm) に 7 μ l ずつ分注し, CO₂ 培養器で 37°C, 24~48 時間培養後, イミノビューワーで白血球の

遊走野の面積を測定した。

判定は, 正常人に対しても上記の試験を行い(ただし, 抗原液は血清 100 μ l の代わりに培養液 100 μ l を加えた), 各薬剤に対する正常人の遊走指数 (migration index, MI) = (薬剤添加の単核球の反応上清液における白血球の遊走面積/薬剤無添加の単核球の反応上清液における白血球の遊走面積) \times 100 を求め, この MI の平均値 \pm 2 SD (n=6) を正常範囲 (normal range, NR) とした。患者の MI = (薬剤と血清添加の単核球の反応上清液における白血球の遊走面積/血清添加の単核球の反応上清液における白血球の遊走面積) \times 100 を求め, 患者の MI 値が NR より低値でかつ 85 以下を白血球遊走阻止因子 (leucocyte migration inhibitory factor, LMIF), NR より高値でかつ 115 以上を白血球遊走促進因子 (leucocyte migration activating factor, LMAF) の検出とし, 両者を陽性とした。

6) 過敏症原性とアレルゲン性

抗菌薬過敏症疑診患者は, 免疫学的に薬剤との因果関係が証明されたわけではないので, (抗菌薬過敏症疑診患者の例数/全抗菌薬服用患者) \times 100 を過敏症原性とし, LMIT により免疫学的に薬剤との因果関係が成立した (LMIT 陽性患者の例数/全抗菌薬服用患者) \times 100 をアレルゲン性とした。

2. 基礎実験

1) 材料

実験動物には, Hartley 系モルモット (体重 300~500 g) の雌性, 5 週齢を使用し, 被験薬剤として β -ラクタム系薬剤 3 種類, ampicillin (ABPC), cefaclor (CCL) および cefpodoxime proxetil (CPDX-PR), キノロン系薬剤 4 種類, ofloxacin (OFLX), levofloxacin (LVFX), sparfloxacin (SPFX) および tosufloxacin (TFLX), 陽性対照薬剤として β -ラクタム系薬剤の cefmetazole (CMZ) を用いた。

2) MT

MT は, Magnusson ら⁴⁾の方法に従った。すなわち, 感作はモルモットの刈剃毛した背部皮膚を用い, 皮内投与による感作は, 投与物質液として①methylcellulose 100 (MC, ナカライテクス) とフロイント完全アジュバント (Freund's complete adjuvant, FCA, DIFCO) のエマルジョン, ②被験物質と MC の溶液あるいは懸濁液, ③被験物質と MC の溶液あるいは懸濁液と FCA とのエマルジョンとし, 各 100 μ l/site をそれぞれ 2 部位で計 6 部位に皮内投与した。投与物質濃度は皮内投与部位に影響を与えない濃度の 10 mg/ml とした。皮内投与 6 日後, あらかじめ皮内投与部位周辺を刈剃毛し, 皮内投与部位の内側に白色ワセリンと混合した 10% ラウリル硫酸ナトリウム (sodium lauryl sulfate, SLS) をスパーテルで軽く均一に塗布し, 24 時間開放塗布した刺激処置を行った。閉塞貼付による感作は, 皮内投与 7 日

後にSLSを拭いとり、100 mg/gの薬剤とワセリンの混合物を2×4 cmのろ紙に均一に塗布し、48時間閉塞貼付で行った。誘発試験は、閉塞貼付感作から14日後に100 mg/gの薬剤とワセリンの混合物を2×2 cmのろ紙に塗布し、24時間閉塞貼付により行った。判定は、貼付除去48時間後に行い、判定基準はTable 1に示す通りで、Totalスコア2以上を陽性とし、陽性率と平均スコアを求めた。また、MTに対する薬剤の影響を考え、対照試験として感作物質にMCを用い、被験薬剤で上述の誘発試験を行ったが、Table 2に示すようにすべての被験薬剤が陽性率、平均スコアともに0であった。

3. 統計

有意差検定は、臨床試験では χ^2 検定、動物実験ではWilcoxonの順位和検定を用い、危険率が5%未満を有意差ありとした。

Table 1. The criteria of the scores in maximization test

Reaction	Score
1) Erythema formation	
no erythema	0
very slight erythema	1
well-defined erythema	2
moderate to severe erythema	3
severe erythema with eschar formation	4
2) Edema formation	
no edema	0
slight edema	1
moderate edema	2
severe edema	3
Total maximum	7

Table 2. Control experiment of maximization test in guinea pigs of oral antimicrobial agents

Sensitizing compound	Challenging compound	Positive ratio	Mean score of skin reaction		
			erythema	edema	total
MC*	levofloxacin	0/3	0	0	0
	ofloxacin	0/3	0	0	0
	sparfloxacin	0/3	0	0	0
	tosufloxacin	0/3	0	0	0
	ampicillin	0/3	0	0	0
	cefaclor	0/3	0	0	0
	cefepodoxime	0/3	0	0	0
	proxetil				

*MC: methylcellulose

sensitization ratio = no. of animals showing a positive reaction / no. of animals tested

mean score = $\Sigma[(1) + (2)]$ / no. of animals tested

II. 結 果

1. 臨床試験

1) 経口抗菌薬過敏症疑診患者

Table 3に示すように経口抗菌薬過敏症疑診患者82例の過敏症状および頻度は、皮疹71例(86.6%)、肝機能障害9例(11.0%)、発熱4例(4.9%)、血液障害2例(2.4%)であった(ただし、各過敏症状は重複する)。

2) 経口抗菌薬アレルギー患者

Table 3に示すように、LMIT陽性患者は54例で、LMIT陽性率は65.1%を示し、皮疹46例(陽性率64.8%)、肝機能障害7例(陽性率77.8%)、発熱3例(陽性率75.0%)、血液障害1例(陽性率50.0%)で、各抗菌薬の過敏症状の頻度は、Fig. 1に示すように、ほとんどの薬剤群で皮疹がもっとも多かった。

3) 過敏症原性

経口抗菌薬の過敏症原性は、Table 4に示すように経口抗菌薬全体では0.411の値を示し、薬剤別では β -ラクタム系薬剤が0.401、そのうちペニシリン系が0.632、セフェム系が0.308で、キノロン系薬剤が0.128、マクロライド系薬剤が0.353、テトラサイクリン系薬剤が0.731、その他の抗菌薬が4.225であった。抗菌剤間の比較では、 β -ラクタム系薬剤がキノロン系薬剤に比べ有意($p < 0.001$)に高い過敏症原性を示し、 β -ラクタ

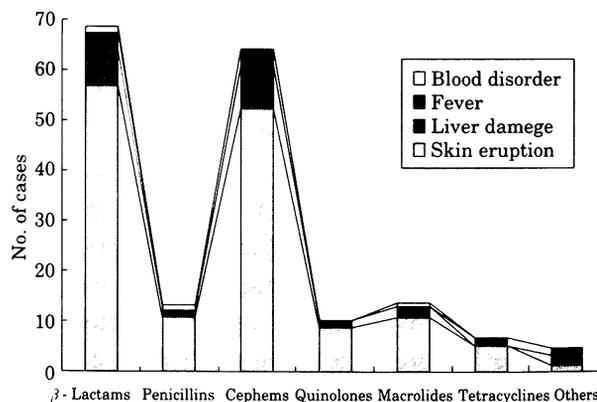


Fig. 1. Incidence of each allergic symptom by oral antimicrobial agents.

Table 3. Rate of positive leucocyte migration inhibition test, broken down into allergic symptomatic categories

Allergic symptoms	No. of cases	Incidence (%)	LMIT*	
			positive	rate (%)
Skin eruption	71	86.6	46	64.8
Liver damage	9	11.0	7	77.8
Fever	4	4.9	3	75.0
Blood disorder	2	2.4	1	50.0
Total	82		54	65.1

*LMIT: leucocyte migration inhibition test

ム系薬剤の中のセフェム系がキノロン系薬剤に比べ有意 ($p<0.05$) に高い過敏症原性を示した。また、マクロライド系薬剤もキノロン系薬剤に比べ有意 ($p<0.05$) に高い過敏症原性を示した。さらに、 β -ラクタム系薬剤間でも、ペニシリン系がセフェム系に比べ有意 ($p<0.05$) に高い過敏症原性を示した。

4) アレルゲン性

経口抗菌薬のアレルゲン性は、Table 5 に示すように経口抗菌薬全体では 0.271 の値を示し、 β -ラクタム系薬剤が 0.240、そのうちペニシリン系が 0.486、セフェム系が 0.171 で、キノロン系薬剤が 0.043、マクロライド系薬剤が 0.136、テトラサイクリン系薬剤が 0.418、その他の抗菌薬が 1.408 であった。抗菌薬間の比較では、 β -ラクタム系薬剤がキノロン系に比べ有意 ($p<0.005$) に高いアレルゲン性を示し、 β -ラクタム系薬剤のうちセフェム系がキノロン系薬剤に比べ有意 ($p<0.05$) に高いアレルゲン性を示した。また、 β -ラクタ

ム系薬剤の中のペニシリン系がマクロライド系薬剤に比べ有意 ($p<0.05$) に高いアレルゲン性を示した。

また、過敏症原性とアレルゲン性の相関性を検討した結果、相関関数 $r=0.977$ 、危険率 $p<0.001$ で高い正の相関を認めた。

2. MT

Table 6 に示すように、 β -ラクタム系薬剤とキノロン系薬剤の MT では、 β -ラクタム系薬剤の 3 剤がすべて陽性を示したのに対し、キノロン系薬剤は 4 剤中 1 剤しか陽性を認めなかった。また、皮膚反応の平均スコアも β -ラクタム系薬剤が 20.8、キノロン系薬剤は 3.2 で、 β -ラクタム系薬剤がキノロン系薬剤より有意 ($p<0.01$) に高い抗原性を示した。

III. 考 察

臨床で、薬剤アレルギー患者を断定することは不可能に近い。たとえ、全薬剤過敏症疑診患者に再投与試験を実施し、起因薬剤が検出できたとしても、その起因薬剤

Table 4. Hypersensitogenicity of oral antimicrobial agents

Drug	Patients	Patients with suspected hypersensitivity		χ^2 -test
		no. of cases	hypersensitivity	
β -Lactams	16,695	67	0.401	$\left. \begin{array}{l} a \\ b \\ c \end{array} \right\} d$
Penicillins	2,056	13	0.632	
Cephems	17,506	54	0.308	
Quinolones	7,037	9	0.128	
Macrolides	3,684	13	0.353	
Tetracyclines	957	7	0.731	
Others	213	9	4.225	
Total	19,944	82	0.411	

a: $p<0.001$, b: $p<0.05$, c: $p<0.05$, d: $p<0.05$

Table 5. Allergenicity of oral antimicrobial agents

Drug	Patients	LMIT		χ^2 -test
		positive	allergenicity	
β -Lactams	16,695	40	0.240	$\left. \begin{array}{l} a \\ b \end{array} \right\} c$
Penicillins	2,056	10	0.486	
Cephems	17,506	30	0.171	
Quinolones	7,037	3	0.043	
Macrolides	3,684	5	0.136	
Tetracyclines	957	4	0.418	
Others	213	3	1.408	
Total	19,944	54	0.271	

a: $p<0.005$, b: $p<0.05$, c: $p<0.05$

Table 6. Maximization test in guinea pigs of oral antimicrobial agents

Group	Sensitizing compound	Challenging compound	Positive ratio	Mean score of skin reaction		
				erythema	edema	total
1	LVFX	LVFX	0/5	0.2	0	0.2
2	OFLX	OFLX	0/5	0	0	0
3	SPFX	SPFX	5/5	2.4	0.6	3.0
4	TFLX	TFLX	0/5	0	0	0
Total quinolones			5/20	2.6	0.6	3.2
5	ABPC	ABPC	5/5	4.0	3.0	7.0
6	CCL	CCL	5/5	4.0	2.8	6.8
7	CPDX-PR	CPDX-PR	5/5	4.0	3.0	7.0
Total β -lactams			15/15	12.0	8.8	20.8
8	CMZ	CMZ	3/3	4.0	2.3	6.3

a: $p<0.01$, Wilcoxon rank-sum test

LVFX: levofloxacin, OFLX: ofloxacin, SPFX: sparfloxacin, TFLX: tosufloxacin, ABPC: ampicillin, CCL: cefaclor, CPDX-PR: cefpodoxime proxetil, CMZ: cefmetazole

による過敏症状の発現にアレルギー反応が関与したとは限らない。なぜなら、薬剤による中毒性副作用により過敏症状（偽薬剤アレルギー）を発現した可能性もあるからである。したがって、薬剤アレルギー患者を正確に断定するには、薬剤過敏症疑診患者の中の再投与試験陽性患者に対してアレルギー反応を100%証明できる免疫学的試験を行う以外にない。しかし、全薬剤過敏症疑診患者に対して再投与試験を施行することは医療現場ではきわめて困難であり、なおかつアレルギー反応を100%証明できる免疫学的試験は存在しない。

そこで、今回の臨床試験での経口抗菌薬の抗原性は、過敏症原性とアレルギー性で評価を試みた。過敏症原性は、臨床経過から抗菌薬過敏症が疑われた症例を対象としている。したがって、全過敏症例が抗菌薬アレルギー患者とは限らず、偽薬剤アレルギー患者を含んでいる可能性がある。一方、アレルギー性は、LMITにより抗菌薬過敏症疑診患者と経口抗菌薬との間に免疫学的な因果関係が証明された症例であるが、LMITは細胞性免疫の成立を証明する試験であり、すべての薬剤アレルギーを網羅しているわけではなく、LMITで検出されない薬剤アレルギー患者も当然存在する。さらに、LMITには偽陽性が10%前後存在する⁵⁾ことから、LMIT陽性患者がすべて抗菌剤アレルギー患者とは厳密には断定できない。しかし、現時点ではアレルギー起因薬剤同定試験でもっとも有効で信頼性が高い試験はLMITと考えられる^{6,7)}。したがって、LMIT陽性患者をアレルギー患者とみなしても大きな過ちはないと考える。そこで、お互いの欠点を補う意味で過敏症原性とアレルギー性の2つの基準を設けて、臨床上の経口抗菌薬の抗原性を検討した。

臨床では、 β -ラクタム系薬剤がキノロン系薬剤に比べ有意に高い過敏症原性およびアレルギー性を示した。また、 β -ラクタム系薬剤のうちセフェム系がキノロン系薬剤に比べ有意に高い過敏症原性およびアレルギー性を示した。動物実験のMTにおいても、 β -ラクタム系薬剤がキノロン系薬剤に比べ有意に高い接触性過敏反応の誘発性を示した。したがって、 β -ラクタム系薬剤はキノロン系薬剤より抗原性（アレルギー性）が高いと考えられる。その要因は今後の検討課題であるが、 β -ラクタム系薬剤はその構造中に β -ラクタム環を有し、 β -ラクタム環の開裂により容易に蛋白質と共有結合することで、抗原形成すると考えられている⁷⁾ことから、高分子物質との結合能がアレルギー性を左右する要因の1つかも知れない。また、キノロン系薬剤には単核球からのinterleukin- 1β の産生抑制作用があることが報告⁸⁾されていることから、キノロン系薬剤によるサイトカインにおよぼす影響がアレルギー性を低下させているかも知れない。

上述のように、臨床上で抗菌薬の抗原性を正確に検討

するためには、過敏症原性とアレルギー性の2つの基準で行う必要があるが、今回の検討で過敏症原性単独あるいはアレルギー性単独だけに有意差が認められた事例がある。すなわち、マクロライド系薬剤はキノロン系薬剤に比べ有意に高い過敏症原性を示し、 β -ラクタム系薬剤間でペニシリン系がセフェム系に比べ有意に高い過敏症原性を示した。同様の傾向はアレルギー性でも認められたが、検討症例数が少ないため統計的有意差を示さなかった。したがって、ペニシリン系やマクロライド系薬剤がキノロン系薬剤より抗原性が高く、ペニシリン系がセフェム系より抗原性が高いと推測される。一方、ペニシリン系はマクロライド系薬剤に比べ有意に高いアレルギー性を示したが、過敏症原性では有意差を認めなかった。これは、マクロライド系薬剤がLMITの反応性が低いことを示唆する。この原因は、マクロライド系薬剤が中毒性過敏反応を誘発しやすいか、あるいは免疫反応に影響をおよぼすことが推測される。マクロライド系薬剤も免疫細胞におよぼす作用が多く報告⁹⁻¹¹⁾されており、LMITの反応に抑制的に働いているのかも知れない。いずれにせよ、過敏症原性とアレルギー性の両面、過敏症原性単独あるいはアレルギー性単独の結果から、経口抗菌薬の抗原性（アレルギー性）の順位を推測すると、ペニシリン系>セフェム系 \approx マクロライド系薬剤>キノロン系薬剤の順となる。

テトラサイクリン系薬剤とその他の抗菌薬も過敏症原性およびアレルギー性とも高い値を示したが、検討症例数が少ないため他の薬剤群との間に有意差を認めなかった。また、テトラサイクリン系薬剤はMINOの1剤であり、その他の抗菌薬の被疑薬剤の大部分は抗結核薬で、LMIT陽性薬剤はすべて抗結核薬であった。したがって、MINOや抗結核薬もアレルギー性が高い可能性は十分あり、今後追跡調査を重ねる必要があると考えている。また、著者ら¹²⁾は、抗結核薬の中でもRFPが特に抗原性が高いことをすでに報告している。今後、 β -ラクタム系薬剤、MINOおよびRFPのうちの、どの薬剤がアレルギー性が高いかを臨床および基礎の両面で検討していく必要があると考える。

今回は経口薬だけで検討しているため、アミノグルコシド系薬剤が検討から除外された。したがって、今後注射薬間の検討も必要と考えている。

文 献

- 1) 宇野勝次, 八木元広, 鈴木康稔, 他: 加齢と薬剤アレルギー. *Chemotherapy* 44: 641~648, 1996
- 2) Hattori H, Yamaguchi F, Wagai N, et al.: An antigenic potential of β -lactam antibiotics, low molecular weight drugs, using guinea pig models. *Toxicology* 123: 149~160, 1997
- 3) 宇野勝次: 白血球遊走促進および阻止因子の検出からみた β -ラクタム剤過敏症の発現機構の検討. *アレルギー* 39: 1605~1611, 1990

- 4) Magnusson B, Kligman A M: The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test. *J. Invest. Dermatol.* 52: 268~275, 1969
- 5) 宇野勝次: 薬剤過敏性障害 I. 起因薬剤同定法. *医薬品相互作用研究* 19: 25~32, 1995
- 6) 宇野勝次: アレルギー性副作用. *新潟医学会雑誌* 111: 416~424, 1997
- 7) Anderson J A: Allergic reaction to drugs and biological agents. *JAMA* 268: 2845~2857, 1992
- 8) Bailly S, Mahe Y, Ferrua B, et al.: Quinolone-induced differential modification of IL-1 α and IL-1 β production by LPS-stimulated human monocytes. *Cell Immunol* 128: 277, 1990
- 9) Bailly S, Pocardalo J J, Fay M, et al.: Differential modulation of cytokine production by macrolides: Interleukin-6 production is increased by spiramycin and erythromycin. *Antimicrob Agents Chemother* 35: 2016~2019, 1991
- 10) 滝沢 始, 大田隆行, 伊藤幸治: ヒト気道上皮のサイトカイン産生の及ぼすエリスロマイシンの影響。厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成4年度研究報告書: 244~245, 1993
- 11) 前田光一, 澤木政好, 喜多栄二, 他: 慢性下気道感染症におけるマクロライド薬投与によるサイトカインの変動. *Chemotherapy* 43: 825~829, 1995
- 12) 宇野勝次, 八木元広, 関根 理, 他: 白血球遊走阻止試験による抗結核剤過敏症の検討. *Chemotherapy* 39: 1040~1045, 1991

Studies of the Allergenicity in the Oral Antimicrobial Agents

Motohiro Yagi¹⁾, Katsuji Uno¹⁾, Takako Kurihara¹⁾, Yasutosi Suzuki²⁾,
Osamu Sekine²⁾, Hiroyuki Hattori³⁾ and Fumie Yamaguchi³⁾

¹⁾Pharmacy, Suibarago Hospital, Okayama-cho 13-23, Suibara-machi,
Kitakanbara-gun, Niigata 959-2093, Japan

²⁾Department of Internal Medicine, Suibarago Hospital

³⁾Drug Safety Research Laboratory, Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd

The antigenicity of oral antimicrobial agents was studied in clinical examination and in a basic experiment. The clinical examinations were performed by calculating both the hypersensitogenicity and the allergenicity. The hypersensitogenicity was shown as (the number of patients with suspected hypersensitivity to the oral antimicrobial agents/the number of patients treated with the oral antimicrobial agents) \times 100. The allergenicity was shown as (the number of patients of positive leucocyte migration inhibition test/the number of patients treated with the oral antimicrobial agents) \times 100. A maximization test (MT) in guinea pigs was used in the basic experiment. The hypersensitogenicity was 0.411 in all oral antimicrobial agents. Broken down into drug categories, results were as follows: 0.401 in β -lactams (0.632 in penicillins, 0.308 in cephalosporins), 0.128 in quinolones, 0.353 in macrolides, 0.731 in tetracyclines, and 4.225 in other antibiotics. The allergenicity was 0.271 to all oral antimicrobial agents. By drug categories, results were as follows: 0.240 in β -lactams (0.486 in penicillins, 0.171 in cephalosporins), 0.043 in quinolones, 0.136 in macrolides, 0.418 in tetracyclines and 1.408 in other antibiotics. A significantly higher hypersensitogenicity ($p < 0.001$, χ^2 -test) and allergenicity ($p < 0.005$, χ^2 -test) was found in β -lactams than in quinolones. Then, the allergenicity showed a very high correlation with the hypersensitogenicity ($r = 0.977$, $p < 0.001$). β -Lactams tested in the MT were positive for all four drugs, in contrast to quinolones which showed positive for one out of 4 drugs. Moreover the mean score of skin reaction was 20.8 for β -lactams, in contrast to 3.2 for quinolones. Therefore, β -lactams were found to have a significantly higher antigenicity than quinolones ($P < 0.01$, Wilcoxon rank-sum test). Our findings indicate that β -lactams have a higher antigenicity (allergenicity) than quinolones.