

薬剤アレルギーの起因薬検出，臨床解析 および発現機構に関する研究

宇野勝次*

福山大学薬学部

Clinical Analysis of Drug Allergies to Detect Causative Drugs and Determine Other Aspects of Their Pathogenic Mechanisms

Katsuji Uno*

Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Fukuyama University

[Received December 15, 2009]
[Accepted June 29, 2010]

As drug allergies are specific, dose independent, and unpredictable, they are difficult to prevent and manage in the clinical setting. The objectives of this study were to analyze drug allergies and elucidate their pathogenesis from the viewpoints of detection of the causative drug, the allergen (drug), the patient (organism) and the mechanism of manifestation of drug hypersensitivity. As for detection of the causative drug, our findings suggest that the leukocyte migration test (LMT) may be more effective than other tests, i.e. the intradermal test, patch test, sensitized hemagglutination test, enzyme-linked immunosorbent assay and drug-induced lymphocyte stimulation test. In addition, the LMT-chamber method appeared to be more sensitive than the LMT-agarose method.

From the allergen viewpoint, our findings suggest that β -lactam antibiotics and X-ray contrast media have very high allergenicity, and macrolide antibiotics have the lowest allergenicity among antibacterial drugs. In addition, cross-allergic reactions arising among β -lactam antibiotics may be induced by drugs having similar structures in terms of parent skeleton and side chain.

From the organism viewpoint, our findings suggest that skin eruption may be the most common drug-induced hypersensitivity symptom, fever alone may be strongly related to allergic reactions, itching may be closely connected with allergic drug eruptions and concomitant symptoms strongly related to drug-induced allergic hepatic injuries. Also, drug-induced blood disorders with short latent periods may be serious and closely related to allergic reactions and patients with previous medical histories of drug allergy may have a very high risk of drug-induced hypersensitivity. Furthermore, drug allergies in elderly persons have a low incidence and a long latent period, and women a high incidence of drug eruption and a low incidence of drug-induced hepatic injury.

As regards the mechanism of manifestation of drug hypersensitivity, our findings suggest that IL-1, IL-2 and TNF- α play a part in drug allergies detected by means of the leukocyte migration activating factor and IL-8 in β -lactam antibiotic-induced allergies detected by means of the leukocyte migration inhibitory factor. In addition, Shosaiko-to, a traditional Chinese medicine, may have a phytohemagglutinin-like immunologic activity (pseudoallergic effect). Pseudoallergic effects may also be involved in shock in response to lidocaines, iodinated contrast media and NSAIDs.

Key words — drug allergy, leukocyte migration test, cross-allergenicity, drug allergy-related organ, cytokine, pseudoallergic effect

緒 言

薬物の作用には，薬物本来の目的である「主作用」とその目的から逸脱した「副作用」がある．薬物による副作用は，生体に及ぼす影響により「望ましくない反応」と「有害反応」に分けられるが，臨床における薬物の副作用は有害反応を指し，薬物有害作用と同義語である．

薬物有害作用は，薬物自体が有している薬理作用により誘発(薬物が閾値以上で発現)される「中毒性副作用」と薬物が抗原(あるいはハプテン)となり，生体の抗体(ないし感作リンパ球)と反応して誘発される，いわゆる免疫反応による「アレルギー性副作用(薬剤アレルギー)」に大別される．

薬物による中毒性副作用とアレルギー性副作用は異なる臨床的特徴を示す．すなわち，中毒性副作用は免疫学

* 広島県福山市学園町1番地三蔵; 1, Gakuen-cho, Sanzo, Fukuyama-shi, Hiroshima, 729-0292 Japan

的に非特異的で用量依存性であるが、アレルギー性副作用は特異的で用量非依存性である。したがって、中毒性副作用は薬物の薬力学・薬物動態学的知見によりある程度予測や予防は可能であるが、アレルギー性副作用は薬物と過敏症状が1対1の特異的な関係のため、予測や予防することが難しい。

また、薬剤アレルギーは薬剤過敏症と同義語として用いられる場合が多いが、アレルギー反応の因果関係が証明されていない有害事象は薬剤過敏症であっても薬剤アレルギーとは限らない。なぜなら、薬剤過敏症の中には「偽薬剤アレルギー」が少なからず存在するからである。

1997年に新潟県下の13施設で4,264名の患者を対象にアンケート調査¹⁾を実施した結果、服薬患者の約1/5が副作用を経験しており、そのうち中毒性副作用が約52%、過敏性副作用(アレルギー起因薬を検出していないものも含有)が約48%であった。一般に薬物有害作用は中毒性副作用の発現頻度が80%以上占めると考えられている²⁾が、臨床上で発現頻度は同程度の結果を示していることから、医療従事者による中毒性副作用のマネジメントの成果が示唆される。換言すれば、薬剤アレルギーは臨床現場でマネジメントし難い有害反応であることを示しており、薬物治療において大きな障害となっていると考えられる。

そこで、薬剤アレルギーを四つの視点、すなわち①アレルギー起因薬(アレルゲン)検出の視点、②薬物(アレルゲン)側の視点、③生体(過敏症患者)側の視点、④発現機構の視点から解析し、薬剤アレルギーの解明に迫ってみたいと考える。

なお、本研究の背景となった水原郷病院の「薬剤有害反応の一元管理」³⁾について紹介する。1983年以降、水原郷病院や新潟大学医学部第二内科を中心とした新潟県下13施設の病院の協力で、下記に述べる「β-ラクタム系抗生剤の交差アレルギー」の研究に取り組み、一定の成果を得た。これを機に水原郷病院では、病院全体で薬剤過敏症を管理しようという気運が盛り上がり、1990年に「薬剤過敏症研究班」を結成して以来、薬剤過敏症

患者の原因薬の検出をルーチンワーク化し、「薬剤過敏症患者のトータルケア」として「アレルギー性副作用の一元管理」を実施してきた。さらに、2005年にアレルギー性副作用のみならず、薬剤科が「薬剤副作用管理センター」として「全薬剤有害反応の一元管理」を構築した。そのシステムは、図1に示すように医師やコメディカルが薬剤副作用疑診患者を発見して、薬剤科に「薬剤副作用疑診患者カード」を提出することから始まり、薬剤師は「医薬品副作用疑診患者一覧」に記録管理し、臨床経過の解析、調査表の作成、アレルギー起因薬同定試験(主に白血球遊走試験: leukocyte migration test, LMT)、薬物血中濃度モニタリング(TDM)、および疫学調査などを実施して原因薬を検出し、担当医師に結果を報告し、患者に「薬剤副作用カード」の交付と説明を行い、副作用報告(厚生労働省の「医薬品安全性情報」と日病薬の「プレアボイド」)するものである。さらに、「院内薬剤副作用情報」を一か月ごとに発行し、二か月ごとの「院内症例検討会」、一か月ごとの「薬・薬合同勉強会」および四か月ごとの「新潟副作用研究会」に発表して、不明症例や特殊症例を再検討している。また、アレルギー起因薬同定試験の施行については、試験の意義について担当医師および薬剤師が十分に説明し、患者の同意を得て実施してきた。インフォームド・コンセントは文部科学省・厚生労働省から平成14年6月17日に発表(平成20年12月1日改訂)された「疫学研究に関する倫理指針」を満たすものであり、LMTは水原郷病院の臨床検査適正審査委員会でも承認を得ている。

アレルギー起因薬(アレルゲン)検出の視点からの解析

1. アレルギー起因薬検出

薬物有害反応の原因薬の推定・検索には米国食品医薬品局(Food and Drug Administration, FDA)方式による有害反応の原因薬検索のためのアルゴリズムがある⁴⁾。このアルゴリズムは、原因薬を評価する基準を「薬物投与

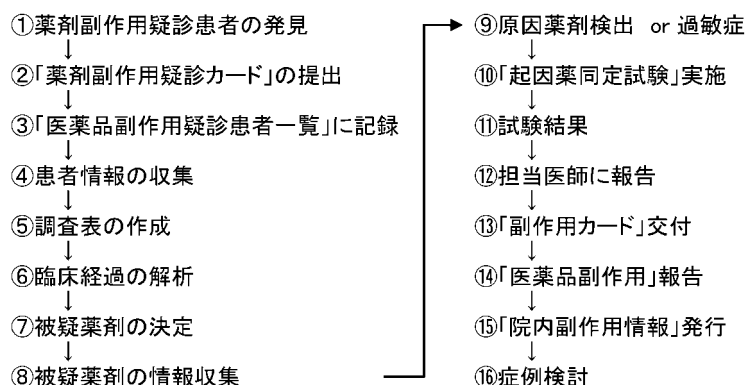


図1. 「薬剤有害反応の一元管理」システム

と症状発生との時間的関連性」,「薬物投与の中止」,「既存症状悪化の可能性」および「薬物再投与の影響」とし,症状と薬物の関連性を「たぶん可能性なし」,「たぶん可能性あり」,「おそらく関連性あり」および「関連性あり」の4段階に分けている。FDA方式は臨床経過から原因薬を客観的に解析する方法として優れているが,患者への危険性から再投与試験(チャレンジテスト)の実施がほとんど不可能な現状では,多くの症例が結果的に「たぶん」または「おそらく」に分類されてしまう。さらに,複数薬物が被疑薬になっている場合は,さらに曖昧になってしまう。

そこで,薬剤アレルギーでは,臨床経過から被疑薬決定後,薬物と過敏症状の因果関係を証明する免疫学的試験,すなわちアレルギー起因薬(アレルゲン)同定試験が重要となる。アレルギー起因薬同定試験は,表1に示すように生体内(*in vivo*)と生体外(*in vitro*)試験に大別されるが,*in vivo*試験には負荷試験(チャレンジテスト)と皮膚試験があり,皮膚試験には皮内反応(*intradermal test*, IT)と貼付試験(パッチテスト; *patch test*, PT)がある。また,ITの予備試験として単刺法(プリックテスト)と掻皮法(スクラッチテスト)がある。*in vitro*試験は,血清学的試験と細胞性試験に分けることができ,血清学的試験には感作赤血球凝集試験(*sensitized hemagglutination test*, SHAT),放射免疫吸着試験(*radioallergosorbent test*, RAST),酵素結合免疫吸着測定法(*enzyme-linked immunosorbent assay*, ELISA)などあり,細胞性試験にはヒスタミン遊離試験(*histamine release test*, HRT),薬物誘発リンパ球刺激試験(*drug-induced lymphocyte stimulation test*, DLST),白血球遊走試験(*leukocyte migration test*,

LMT)などがある。

*in vivo*試験では,チャレンジテストは確実性が高いが,リスクが大き過ぎるという倫理的問題と発症機序が解明できない欠点がある。ITはβ-ラクタム系抗生剤によるアナフィラキシーショックには有効である^{5,6)}が,他の多くの薬物や多くの症状には適応できず,ある程度の危険も伴う。PTは,患者の負担が大きい割に感度が低く,接触性皮膚炎を除いて有効性が高いとはいえない^{7,8)}。

*in vitro*試験は,患者の安全性と負担減という点では臨床的有用性が高い。著者らの検討^{3,7,9-23)}では,表2に示すようにショック症状を含まない皮疹や肝障害を中心としたβ-ラクタム系抗生剤過敏症疑診患者90例の陽性率(偽陽性率:β-ラクタム系抗生剤非過敏症患者30例に対するβ-ラクタム系抗生剤3剤の陽性率)は,ITが0%(0%),SHATが7%(0%),LMTが76%(4%)で,β-ラクタム系抗生剤過敏症疑診患者におけるLMTの陽性率は他試験および偽陽性を有意($P<0.0001$, χ^2 -test)に上回った¹⁰⁾。次に,β-ラクタム系抗生剤過敏症疑診患者89例ではELISAの8%に比べLMTが74%と有意($P<0.0001$, χ^2 -test)に高い陽性率を示した¹²⁾。したがって,β-ラクタム系抗生剤アレルギーの起因薬検出では,血清学的試験の有効性に疑問をもたざるを得ないと考え。

また,細胞性試験のLMTとDLSTの原理を図2に示したが,薬物による感作リンパ球(主にT細胞)が存在している場合,再度抗原である薬物を投与することにより抗原提示細胞(*antigen-presenting cell*, APC)から抗原が提示され,感作リンパ球は活性化し,分裂・増殖する一方で,炎症性サイトカインを産生し,白血球の遊走に影響を与える。その分裂・増殖の過程を捉えようとする方法

表1. アレルギー起因薬同定試験

生体内試験	生体外試験	
1. 負荷試験	1. 血清学的試験	2. 細胞性試験
	a) 薬剤添加クームス試験	a) ヒスタミン遊離試験
2. 皮膚試験	b) 感作赤血球凝集試験	b) 細胞性抗原刺激試験
a) 皮内反応	c) 放射免疫吸着試験	c) 薬剤添加リンパ球刺激試験
b) 単刺法	d) 酵素結合免疫吸着測定法	d) 白血球遊走阻止試験
c) 掻皮法		e) サイトカイン・ケモカイン測定
d) 貼付試験		f) サイトカインmRNA測定

表2. 各アレルギー起因薬同定試験の陽性率(水原郷病院の成績)

試験法	抗生剤過敏症 疑診患者90例	薬疹疑診患者 14例	抗生剤過敏症 疑診患者89例	薬剤過敏症疑診 患者133例
IT	0.0%	ND	ND	ND
PT	ND	7.1%	ND	ND
SHAT	6.7%	ND	ND	ND
ELISA	ND	ND	7.9%	ND
DLST	ND	ND	ND	24.8%
LMT	75.6%	64.3%	74.2%	60.9%

IT: *intradermal test*, PT: *patch test*, SHAT: *sensitized hemagglutination test*, ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*, DLST: *drug-induced lymphocyte stimulation test*, LMT: *leukocyte migration test*, ND: not done

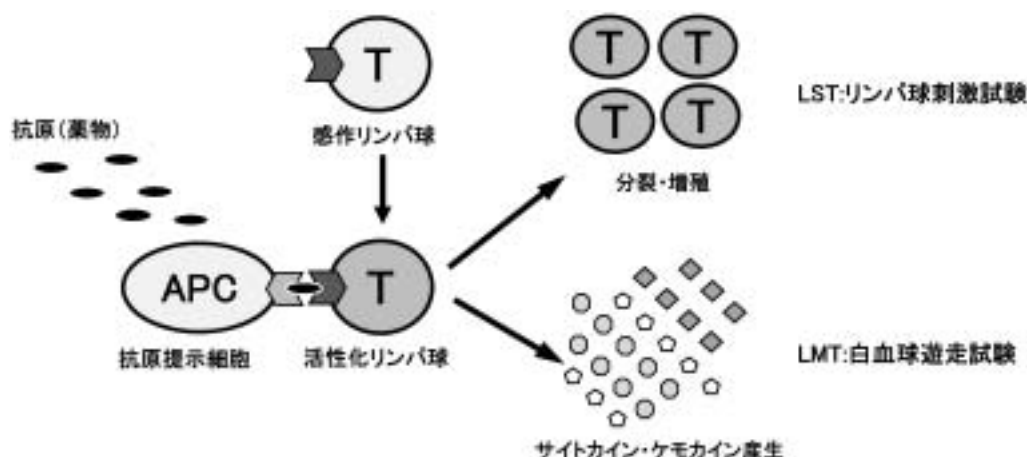


図2. リンパ球刺激試験と白血球遊走試験の原理

がDLSTで、白血球の遊走因子を捉えようとする方法がLMTである。薬剤過敏症疑診患者133例の陽性率(偽陽性率:薬剤非過敏症患者90例の1週間以上の服用薬剤に対する陽性率)では、DLSTが25%(7%), LMTが61%(7%)の陽性率を示し、両試験とも偽陽性を有意(DLST; $P < 0.05$, LMT; $P < 0.0001$, χ^2 -test)に上回ったが、LMTはDLSTより約2.5倍($P < 0.0001$, χ^2 -test)の陽性率を示し、感受性や特異性で高い有効性を示した²²⁾。

以上の結果から、現在LMTが*in vitro*のアレルギー起因薬同定試験として最も有効性が高いと考えられるが、従来のアガロース平板(LMT-agarose)法は手技が難しく、遊走用白血球として多量の血液を必要とする欠点がある。そこで、著者らは、LMT-agarose法に比べて手技が容易(遊走時間が1/8)で遊走用血液量が1/5で済む、図3に示すようなケモタキシスチャンバー(LMT-chamber)法を開発した^{20, 23)}。LMT-chamber法の手順は図4に示す通りである(LMT-chamberの方法の詳細は引用文献23を参照)が、両試験の陽性率は、図5に示すようにLMT-agarose法が68%(対象患者:水原郷病院の2000年4月~2003年3月の全薬剤過敏症疑診患者210例)、LMT-chamber法が81%(対象患者:水原郷病院の2003年4月~2006年3月の全薬剤過敏症疑診患者197例)を示し、LMT-chamber法が有意($P < 0.001$, χ^2 -test)に高い陽性率を示した²³⁾。同じ原理に基づくLMT-chamberとLMT-agaroseの陽性率に差を生じたのは、LMT-chamberの標的細胞である遊走細胞(顆粒球)濃度が図4に示すように 1×10^7 cells/mLで、LMT-agarose(2.5×10^8 cells/mL)の1/25であることに起因していると推測される。すなわち、LMT-chamberは感作リンパ球産生のサイトカインやケモカインの濃度がLMT-agaroseの1/25でも反応することになる。したがって、現時点ではアレルギー起因薬同定試験としてLMT-chamberが最も有効性が高く、薬剤アレルギーの約8割以上にアレルギー起因薬を検出することが可能であると考えられる。

なお、偽陽性はDLSTとLMT-agaroseがともに約7%、LMT-chamberが約10%であったが、偽陽性の原因には次のことが考えられる。その一つは、薬物自体がマイトジェン(有糸分裂促進物質)活性あるいは白血球遊走活性を有している場合に偽陽性となる可能性が考えられる。健常人の単核球でコントロールスタディを実施して薬物の抗原濃度を決定しているが、特にマイトジェン様物質に感受性の強い免疫細胞を有している人は偽陽性となることは否定できない。また、薬剤を一週間以上服用して過敏症状を呈しなかった薬剤非過敏症患者の中には、服用薬に対して感作が成立し、感作T細胞が産生されていても、同時に制御性T細胞(regulatory T cell, Treg)の誘導や阻止抗体が産生されて過敏症状を発現しなかった人が存在している可能性も否定できない。いずれにしても、臨床の場で薬剤アレルギーの起因薬を検出する中で、LMT-chamberが約10%の偽陽性を含有している点も留意しておく必要があると考える。

水原郷病院の過去5年間(2002年4月~2007年3月)の薬剤過敏症疑診患者290例におけるLMT-chamberは、表3に示すように全体では81%の陽性率を示し、過敏症状別では皮疹が81%、肝障害が81%、ショック症状が90%、肺障害が67%、血液障害が100%、発熱(単独)が100%、好酸球増多(単独)が100%、出血性大腸炎が100%、咽頭浮腫が50%の陽性率を示した。

陽性率の信頼性に関しては、皮疹や肝障害を除く検討症例数が100例未満の過敏症状では追加検討を必要とするが、即時型過敏反応の代表的症状のショック症状19例に90%という高い陽性率を示したのは予想外の結果である。なぜなら、LMTは従来から遅延型過敏反応の成立を証明する試験と考えられて来たからである。この理由には2つの点が考えられる。その一つは、DLSTやLMTで用いる単核球層に好塩基球が含まれていることである。実際、薬剤過敏症疑診患者9例の全血と単核球層の好塩基球の濃度を比較すると25:22で有意差はな

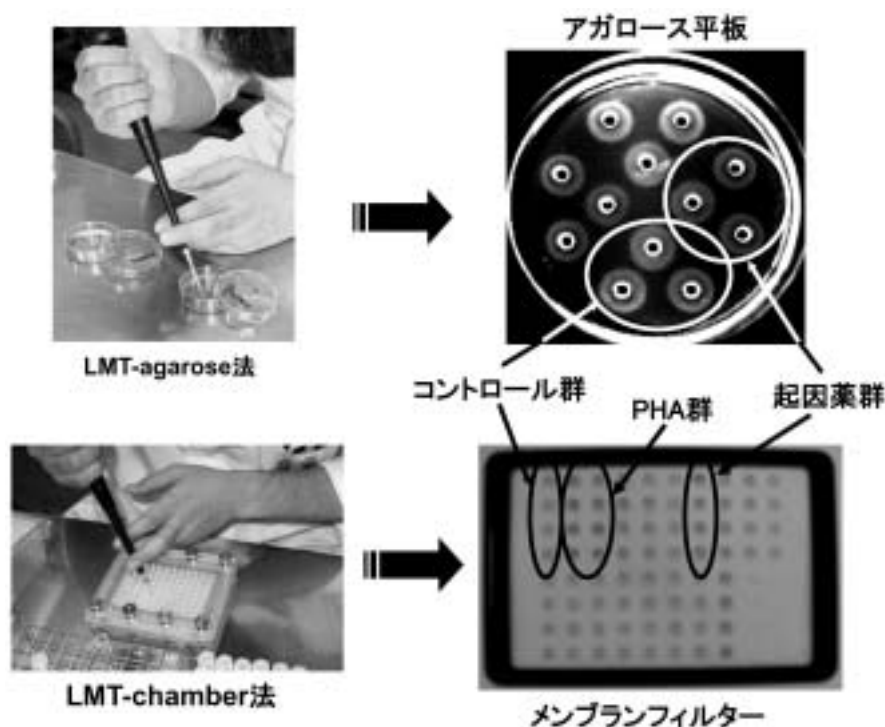


図 3. LMT-agarose 法と LMT-chamber 法

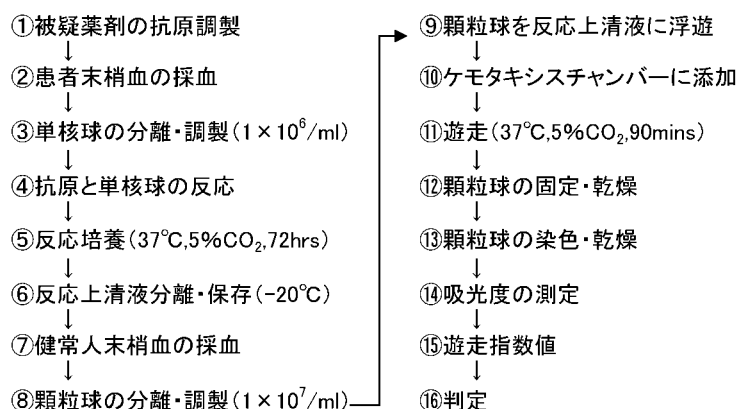


図 4. LMT-chamber の手順

く、薬剤性ショック疑診患者 19 例の単核球層の好塩基球の細胞濃度(M±SD)は $5.4 \pm 2.3 \times 10^4$ cell/mL であり、HRT で用いられる濃度 (5×10^4 cell/mL) とほぼ同程度である。したがって、LMT は薬物特異的 IgE 抗体結合の好塩基球産生の白血球遊走因子、すなわちロイコトリエン B₄ (leukotriene B₄, LTB₄)、血小板活性化因子 (platelet activating factor, PAF) および腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor, TNF)- α などを検出している可能性もあり、遅延型過敏反応の成立だけを証明する試験とはいえないことになる。他の 1 つは、即時型過敏反応の患者のヘルパー T 細胞 (helper T cell, Th) 群には即時型過敏反応に関与する Th 2 と遅延型過敏反応に関与する Th 1 が混在しており、そのときどきの環境条件により片方に傾き過敏反応

を発現している可能性が高いことが報告されている^{24, 25)}。以上 2 点の根拠から、LMT-chamber は薬剤性即時型アレルギーの起因薬検出にも有効の可能性があると考えられる。

なお、LMT の有効性に伴い、他院や県外からもアレルギー起因薬の検出のために水原郷病院に来院する患者も少なくない。現在、LMT-chamber は水原郷病院以外に数施設で実施されているが、全国的には決して多くない。その意味で、LMT-chamber の多施設での普及が望まれるところであるが、DLST にしても保険適用外であることが普及の大きな壁になっている。また、DLST は外注が可能であるが、LMT は遊走試験で人の白血球を用いるため、病院のように採血が容易な施設でないと難

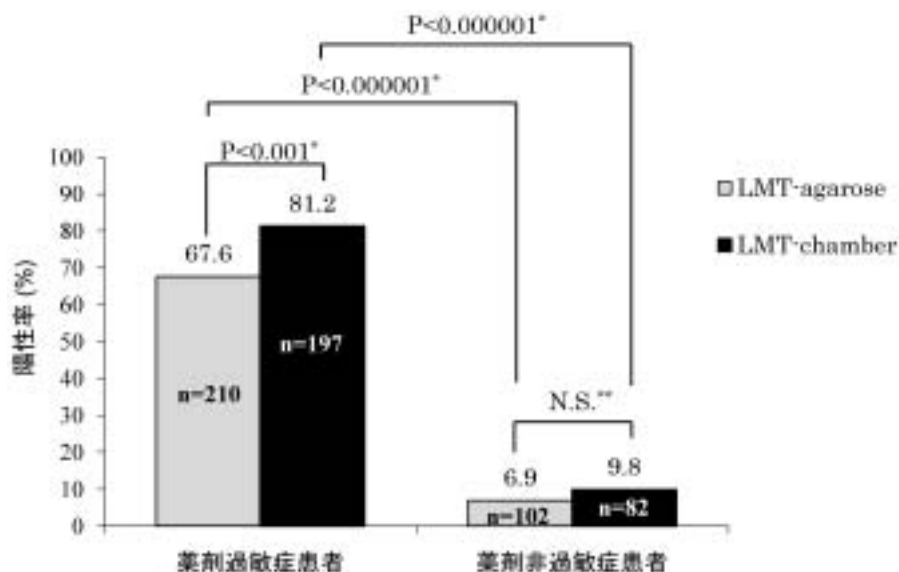


図5. 薬剤過敏症疑診患者と薬剤非過敏症患者における LMT-agarose と LMT-chamber の陽性率

*Significantly different; χ^2 -test, **N.S.: no significant

表3. 薬剤過敏症疑診患者 290 例における LMT-chamber の過敏症状別陽性率

過敏症状	症例数	陽性率(%)
皮膚症状	161	81
肝障害	102	81
ショック症状	19	90
肺障害	6	67
血液障害	5	100
発熱(単独)	3	100
好酸球増多(単独)	3	100
出血性大腸炎	2	100
咽頭浮腫	2	50
全過敏症	290	81

しい側面がある。これらの壁を乗り越えて、LMT-chamber が多くの施設に普及し、薬物治療における患者の安全性に貢献できることを期待したい。

薬物(アレルゲン)側の視点からの解析

薬剤アレルギーでは、薬物もしくはその代謝産物が直接抗原(アレルゲン)、あるいはハプテンとして生体内の高分子物質(キャリアー)と結合してアレルゲンになると考えられている²⁶⁾。そこで、このアレルゲンにはどのような特徴があり、その知見は臨床上どのような意味をもっているかを考える必要がある。アレルゲン側の視点に立った場合、薬剤アレルギーはアレルゲン性、アジュバント効果、および交差アレルギーが臨床上問題となるため、これら3点について検討する。

1. アレルゲン性

アレルギー起因薬を解析する場合、その薬物が薬剤アレルギー全体に占める割合、すなわちアレルギー頻度で示す場合が多い。確かに、アレルギー頻度は薬剤アレル

ギーの現状をマクロで把握する場合に有用である。しかし、実際の薬剤使用に際しては、その薬物がアレルギーを発現する危険性がどれ位あるのかがより重要な問題となる。そのため、薬物がアレルギーを発現する度合、すなわち薬物のアレルゲン性の知見が必要となるが、臨床でそれを求めるのは容易ではない。そこで、著者は対象年間の各薬剤の1日の処方数(daily prescription number, DPN=対象年間の各薬剤の使用量/薬剤の常用量/対象年間の日数)と対象年間の LMT 陽性数から相対的アレルゲン性(=LMT 陽性数 $\times$ 100/DPN)を求めた³⁾。

水原郷病院の過去16年間(1990年～2005年)の LMT 陽性薬剤1,018剤を解析すると、薬効別アレルギー頻度は、抗菌薬39%、中枢神経用薬27%、代謝性医薬品9%、循環器官用薬8%、以下5%未満であり、抗菌薬と中枢神経用薬で全体の2/3近くを占めた。薬効をさらに細分類化すると、 β -ラクタム系抗生剤30%、非ステロイド性抗炎症剤(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)20%、以下5%未満であり、 β -ラクタム系抗生剤と NSAIDs が全体の5割以上を占めた。したがって、薬剤アレルギーの現状をマクロでみた場合、 β -ラクタム系抗生剤と NSAIDs が問題となる薬剤群であることがわかる。

一方、水原郷病院の過去16年間の薬剤の相対的アレルゲン性は、診断用薬113、抗菌薬83で際立って高く、次に腫瘍用薬6、中枢神経用薬6、漢方製剤5と続き、以下5%未満で、循環器官用薬は0.9、消化器官用薬は0.5であった。したがって、診断用薬と抗菌薬は他の薬剤群に比べて約10～100倍もアレルゲン性が高いことになる。薬効を細分類化した場合、表4に示すようにトップ9は高い順から β -ラクタム系抗生剤164、X線造影剤

表 4. 高アレルギー性薬剤

順位	薬剤群	相対的アレルギー性
1	β -ラクタム系抗生剤	164
2	X線造影剤	152
3	テトラサイクリン系抗生剤	85
4	キノロン系抗菌剤	50
5	酵素製剤	34
6	局所麻酔剤	30
7	抗結核剤	27
8	マクロライド系抗生剤	18
9	非ステロイド性抗炎症剤	13

Significantly different (χ^2 -test): a; $P < 0.0001$, b; $P < 0.0005$, c; $P < 0.001$, d; $P < 0.005$, e; $P < 0.01$, f; $P < 0.05$

152, テトラサイクリン系抗生剤 85, キノロン系抗菌剤 50, 酵素製剤 36, 局所麻酔剤 30, 抗結核剤 27, マクロライド系抗生剤 18, NSAIDs 13 で, 以上の薬剤群はアレルギー性が高く, 使用に際してアレルギーに要注意である. また, β -ラクタム系抗生剤と X 線造影剤は特に注意が必要である.

2. アジュバント効果

上記の高アレルギー性薬剤のトップ 9 の中には, 抗菌薬が 5 種類も登場している点から, 薬剤アレルギーと感染の因果関係が浮かび上がってくる. 微生物などに対する自然免疫は樹状細胞やマクロファージなどの Toll-like receptor (TLR) を介して行われるが, TLR は獲得免疫のアジュバントのレセプターでもある²⁷⁾. したがって, 感染(微生物)により TLR が刺激されアジュバント効果が発現し, 感染時に投与された抗菌薬の感作が高められると考えられる. 現在, TLR は 12 種類発見されている²⁸⁾が, 今後どの TLR が薬剤アレルギーのアジュバントとして最も関与しているかを検討する必要があると考える.

また, 抗菌薬の相対的アレルギー性を解析すると, 表 5 に示すようにカルバペネム系抗生剤 > ペニシリン系抗生剤 > セフェム系抗生剤 > テトラサイクリン系抗生剤 > アミノグリコシド系抗生剤(? : 例数が少ないため有意差検定不可) > キノロン系抗菌剤 > 抗結核剤 > マクロライド系抗生剤の順となり, マクロライド系抗生剤は β -ラクタム系抗生剤とテトラサイクリン系抗生剤に比べ有意 ($P < 0.0001$ & 0.05 , χ^2 -test) に低いアレルギー性を示し

た. この結果は抗菌薬の中でも薬剤の種類によりアレルギー性が異なることを示しており, この原因は抗原形成の容易さ(ハプテン・キャリアー形成や MHC 結合性)と各抗菌薬の特性に起因していると考えられる. 著者ら²⁹⁾は LMT-chamber でステロイド剤の predonizolone がマイトジェンの植物性赤血球凝集素(phytohemagglutinin, PHA)刺激による白血球遊走促進因子(leukocyte migration activating factor, LMAF : この場合の LMAF は薬物添加の単核球培養上清の白血球の遊走指数(migration index, MI)が薬物無添加の単核球培養上清の白血球の MI に比べ有意($P < 0.05$, t-test)に高い場合を指す)産生を 50 ng/mL 以上の濃度で有意($P < 0.05$, t-test)に抑制し, 14 員環(erythromycin : $\geq 1 \mu\text{g/mL}$, clarithromycin : $\geq 1 \mu\text{g/mL}$, roxithromycin : $\geq 24 \mu\text{g/mL}$)や 15 員環(azithromycin $\geq 5 \mu\text{g/mL}$)のマクロライド系抗生剤もステロイド剤と同様に PHA による LMAF 産生を抑制するのを明らかにした. すなわち, マクロライド系抗生剤はステロイド様の炎症性サイトカイン産生抑制作用を有していると考えられる. したがって, 抗菌薬の中でマクロライド系抗生剤が比較的低いアレルギー性を示す原因は, マクロライド系抗生剤の炎症性サイトカイン産生抑制作用に起因していると思われる.

次に, 薬剤アレルギーでアジュバント効果をもつ薬物も存在するののかという疑問が出てくる. セフクリジンというセフェム系抗生剤は治験例数 1,122 例に対して 2.8 % の皮疹を発現した. ところが, 眼圧の日内変動を検討するためにフルオレセインナトリウムや塩酸オキシブプ

表 5. 抗菌薬の相対的アレルギー性

順位	薬剤群	相対的アレルギー性
1	カルバペネム系	235
2	ペニシリン系	231
3	セフェム系	146
4	テトラサイクリン系	85
5	アミノグリコシド系	56
6	キノロン系	50
7	抗結核剤	27
8	マクロライド系抗生剤	18

Significantly different (χ^2 -test): a; $P < 0.0001$, b; $P < 0.005$, c; $P < 0.01$, d; $P < 0.05$

ロカインの点眼を併用したところ、12例中8例(66.7%)も皮疹を発現した³⁰⁾。そこで、正常人の単核球を用いてLMT-agaroseで検討した結果、表6に示すようにフルオレセインナトリウムがマイトジェンのPHAと同様にLMIF(この場合のLMIFは薬物添加の単核球培養上清の白血球のMIが薬物無添加の単核球培養上清の白血球のMIに比べ有意($P<0.05$, t-test)に低い場合を指す。なお、PHA刺激によりLMT-chamberではLMAFが検出されるが、LMT-agaroseではLMIFが検出される。それは白血球走化作用をLMT-agaroseではLMIF、LMT-chamberではLMAFとして検出するためと考えられる)産生作用とPHAのLMIF産生の亢進作用を有することが明らかとなった³¹⁾。したがって、フルオレセインナトリウムの炎症性サイトカイン産生亢進作用によりセフクリジンの皮疹発現(アレルギー反応)を高めたと推測され、今後薬剤アレルギーの発現を考える上でアジュバント効果を有する薬物の存在にも注意を傾ける必要があると考える。

3. 交差アレルギー

上述のように、 β -ラクタム系抗生剤は最もアレルギー性が高い薬剤群であり、化学構造が類似しているため、 β -ラクタム系抗生剤間の交差性は抗菌薬の化学療法にも大きな問題になっている。そこで、著者らは β -ラクタム系抗生剤アレルギー患者に対してLMT-agaroseを用いて交差試験³²⁻³⁷⁾を施行し、動物実験(モルモットで遅延型皮内反応とLMT-agaroseで交差実験)^{36, 38-40)}を実施して β -ラクタム系抗生剤間の交差抗原性について検討した。

ペニシリン系抗生剤アレルギー患者15例におけるLMTの交差陽性率は、表7に示すようにペニシリン系抗生剤に52%、セフェム系抗生剤に8%を示し、特に6位に類似構造をもつペニシリン系抗生剤に76%と高い交差性を示したが、6位に類似構造をもたないペニシリン系抗生剤には交差性を示さなかった。同様に、7位に類似構造をもつセフェム系抗生剤に16%の交差性を示したが、7位に類似構造をもたないセフェム系抗生剤に

は全く交差性を示さなかった。LMT-agaroseに7%の偽陽性があることを考慮しても、7位側鎖に類似構造をもつセフェム系抗生剤に僅かに交差性が存在すると考えられる。また、モルモットを用いた動物実験では、臨床試験とほぼ同様な結果を示したが、臨床試験で交差性を示さなかったペニシリン系抗生剤の母核構造である6-アミノペニシラン酸(6-aminopenicillanic acid, 6APA)にも交差性を示した⁴⁰⁾。この結果は、抗原として薬物を大量に使用したドラスティックな反応の場合には6APAにも抗原性を示すことを示唆しており、更なる検討が必要であるが、臨床で6APAに交差性が成立する可能性は低いと考えられる。

セフェム系抗生剤アレルギー患者70例におけるLMTの交差陽性率は、表8に示すようにセフェム系抗生剤に47%、ペニシリン系抗生剤に2%を示した。LMTの偽陽性を考慮すると、ペニシリン系抗生剤への交差性は極めて低いと考えられる。また、7位に類似構造をもつセフェム系抗生剤に57%、3位に類似構造(メチルテラゾールチオール(MTT)基)をもつセフェム系抗生剤に79%の高い交差性を示し、両側鎖に類似構造をもたないセフェム系抗生剤に7%の交差性しか示さなかった。しかし、セフェム系抗生剤の母核構造の7-アミノセファロスポラン酸(7-aminocephalosporanic acid, 7ACA)に32%の交差性を示した。LMTの偽陽性を考慮した場合、両

表7. ペニシリン系抗生剤アレルギー患者15例におけるLMTの交差反応性

試験薬剤	白血球遊走試験	
	試験数	交差陽性率(%)
ペニシリン系薬剤	25	52
6位に類似構造	17	76
6位に異形構造	8	0
母核構造(6APA)	5	0
セフェム系薬剤	38	8
7位に類似構造	18	16
7位に異形構造	21	0

Significantly different (χ^2 -test):

a; $P<0.000001$, b; $P<0.0001$

表6. 正常人単核球と薬剤培養4日後の白血球遊走阻止因子の産生能

薬剤	濃度 (μ g/ml)	反応MI値*	コントロールMI値**
P<0.0005, t-test			
PHA***	1	77.0 $\pm$ 2.29	99.6 $\pm$ 3.04
セフクリジン	100	95.3 $\pm$ 1.21	98.6 $\pm$ 2.38
P<0.01, t-test			
フルオレセインナトリウム	1	88.3 $\pm$ 1.19	99.6 $\pm$ 2.52
塩酸オキシブプロカイン	1	96.0 $\pm$ 1.27	100.2 $\pm$ 2.40

*反応MI値: 薬剤と単核球の反応時の白血球の遊走指数値 (MI: $M\pm SE$, $n=10$)

**コントロールMI値: 薬剤溶液中の白血球の遊走指数値 ($M\pm SE$, $n=5$)

***PHA: phytohemagglutinin (植物赤血球凝集素)

表 8. セフェム系抗生剤アレルギー患者 70 例における
LMT の交差反応性

試験薬剤	白血球遊走試験	
	試験数	交差陽性率(%)
セフェム系薬剤	220	47
7位に類似構造	96	57
3位に類似構造	56	79
側鎖に異形構造	68	7
母核構造(7ACA)	34	32
ペニシリン系薬剤	57	2
6位に類似構造	26	4
6位に異形構造	31	0

Significantly different (χ^2 -test): a; $P < 0.000001$, b; $P < 0.000005$,
c; $P < 0.00005$, d; $P < 0.001$, e; $P < 0.005$, f; $P < 0.01$, g; $P < 0.05$

側鎖に類似構造をもたないセフェム系抗生剤への交差性は極めて低いと考えられるが、7ACA への交差性は決して否定できないと考えられる。さらに、動物実験では、臨床試験とほぼ同様の結果を得、さらに MTT 基が単独で抗原性を示すことが証明された³⁹⁾。

以上の結果から、ペニシリン系抗生剤アレルギーの交差性は、6 位側鎖構造の依存度が高く、6 位に類似構造をもつペニシリン系抗生剤に高い交差性を示し、7 位に類似構造をもつセフェム系抗生剤にも僅かに交差性が存在すると思われる。一方、セフェム系抗生剤アレルギーの交差性は、3 位と 7 位側鎖構造に依存するが、母核構造にも一部依存するため、3 位や 7 位に類似構造をもつセフェム系抗生剤に高い交差性を示し、側鎖に類似構造をもたないセフェム系抗生剤にも交差性が否定できないと思われる。

この理論に基づいて表 9 に示すような β -ラクタム系抗生剤の交差アレルギー表を作成し、水原郷病院をはじめ新潟県下の多くの病院で β -ラクタム系抗生剤アレルギー患者における抗菌薬の選択の指針として活用し、多くの医師から評価され、その有用性を発揮してきた。

生体(過敏症患者)側の視点からの解析

過敏症患者側の視点に立った場合、薬剤アレルギーは起り易い過敏症状(標的臓器)、アレルギー体質、加齢、並びに性差が薬剤アレルギーに影響する要因と考えられる。そこで、これらの視点から検討を試みたいと考える。

1. 過敏症状

薬剤による過敏症状は多種多様である³⁾が、表 10 に示すように水原郷病院の過去 16 年間の薬剤過敏症疑診患者 1,162 例の過敏症状の頻度は、皮疹 62.6% で最も多く、次に肝障害 26.2% と続き、両症状で全体の 9 割近くを占めた。後は血液障害 3.5%、消化管障害 2.8%、肺障害 2.8%、発熱(単独)2.6%、ショック 2.4%、腎障害 0.9% で各々 5% 未満であった(各過敏症状は重複)。また、LMT 陽性率は発熱(単独)が 90% で最も高く、血液障害

表 9. β -ラクタム系抗生剤の交差アレルギー表

起因薬 選択薬	A B P C	A M P C	P I P C	C C L	C E Z	C T M	C T R X	C F D N	C D T R	C F P N
ABPC	×	×	□	△	○	○	○	○	○	○
AMPC	×	×	□	△	○	○	○	○	○	○
PIPC	□	□	×	○	○	○	○	○	○	○
CCL	△	△	○	×	△	△	△	△	△	△
CEZ	○	○	○	△	×	△	△	△	△	△
CTM	○	○	○	△	△	×	△	△	△	△
CTRX	○	○	○	△	△	△	×	×	×	×
CFDN	○	○	○	△	△	△	×	×	×	×
CDTR	○	○	○	△	△	△	×	×	×	×
CFPN	○	○	○	△	△	△	×	×	×	×

交差反応:

○: 起こらない(推奨), □: 極めて低い(注意)

△: 可能性あり(原則禁忌), ×: 高率に起こる(禁忌)

ABPC: アンピシリン, AMPC: アモキシシリン, PIPC: ピペラシリン, CCL: セファクロル, CEZ: セファゾリン, CTM: セフトチアム, CTRX: セフトリアキソン, CFDN: セフジニル, CDTR: セフジトレン, CFPN: セフカペン

75.6%、肝障害 74.3%、皮疹 73.9%、ショック 72.2%、肺障害 71.9%、腎障害 63.6%、消化管障害 51.5% であった。したがって、薬剤アレルギーの最も発現しやすい臓器は皮膚であり、アレルギー反応の最も関与の高い症状は薬剤熱(drug fever)であるといえる。皮膚が薬剤アレルギーの標的細胞になり易いのは、外界と最も接している皮膚が病原体から身を守るために免疫機構が最も発達している一方で、異物に対する過敏状態をもたらしていることに起因すると考えられる。また、drug fever の LMT 陽性率が最も高かったのは、発熱がアレルギー反応のマーカー的な症状であることを示唆するだけでなく、drug fever の発症メカニズムが LMT の原理と類似していることに起因していると考えられる。

最も発現しやすい皮疹の臨床型は、紅斑型 67.4%、蕁麻疹型 22.9%、固定疹型 5.5%、その他の臨床型 5.8% で、LMT 陽性率は紅斑型 76.5% が蕁麻疹型 66.3% より有意($P < 0.01$, χ^2 -test)に高かった。したがって、薬疹で

表 10. 薬剤過敏症の症状別頻度と LMT 陽性率

過敏症状	症例数	頻度 (%)	LMT		χ^2 -test
			陽性数	率 (%)	
皮膚症状	726	62.5	536	73.8	$\left. \begin{array}{l} b \\ c \\ d \end{array} \right\} d$ $\left. \begin{array}{l} a \\ d \end{array} \right\} d$
肝障害	304	26.2	226	74.3	
血液障害	41	3.5	31	75.6	
消化管障害	33	2.8	17	51.5	
肺障害	32	2.8	23	71.9	
発熱(単独)	30	2.6	27	90.0	
ショック	26	2.2	16	61.5	
腎障害	11	0.9	7	63.6	d
全過敏症	1,162		841	72.4	

Significantly different: a; $P < 0.001$, b; $P < 0.005$, c; $P < 0.01$, d; $P < 0.05$

は紅斑型皮疹が最も起こりやすく、アレルギー反応の関与も高いといえる。さらに、掻痒感 LMT 陽性(アレルギー性)薬疹患者 221 例に 75.1%(3/4)発現し、LMT 陽性率も掻痒感を伴った薬疹疑診患者に 74.4%、掻痒感を伴わない薬疹疑診患者に 63.2% を示して有意差($P < 0.05$, χ^2 -test)を認めた⁴¹⁾。したがって、薬疹における掻痒感アレルギー反応との因果関係が高い症状と考えられる。

随伴症状とアレルギー反応の関係を他の過敏症状で検討すると、薬剤性肝障害疑診患者 79 例における LMT 陽性率⁴²⁾は、随伴症状(皮疹、発熱、掻痒感、黄疸、白血球増多、好酸球増多)あり 82.5%、随伴症状なし 55.6% (有意差: $P < 0.05$, χ^2 -test)で、薬剤性肝障害は随伴症状を伴うことによりアレルギー反応の関与が高くなることが示唆される。一方、薬剤性血液障害疑診患者 54 例における LMT 陽性率⁴³⁾は、随伴症状ありとなしともに 66.7% で、薬剤性血液障害におけるアレルギー反応の関与は随伴症状に左右されることが示唆される。換言すれば、薬剤性肝障害では随伴症状はアレルギー反応との因果関係が高い症状となり得るが、薬剤性血液障害では随伴症状はアレルギー反応と無関係であると考えられる。したがって、随伴症状とアレルギー反応の関係は障害臓器によって異なると思われる。

次に、潜伏期間(薬物服用から過敏症状発現までの期間)とアレルギー反応の関与の検討では、図 6 に示すように薬剤性血液障害疑診患者 54 例における LMT 陽性率⁴³⁾は、潜伏期間 10 日未満が 88.5%、10 日以上が 46.2% で有意差($P < 0.005$, χ^2 -test)を認め、潜伏期間が短い方がアレルギー反応の関与が高いことが示唆される。また、薬剤性血液障害の重症度分類における Grade 3 の比率は、潜伏期間 10 日未満が 76.9%、10 日以上が 35.7% で、潜伏期間が短い方が重症の頻度が高いことも示唆される。すなわち、薬剤性血液障害は短時間で発現した場合はアレルギー反応の関与が高く、重症になる可能性が高いと考えられる。さらに、潜伏期間が短い方がアレルギー反応の関与が高くなる傾向は、薬疹や薬剤性肝障害などの他の過敏症状でも同様であり^{44,45)}、薬剤アレルギーは急性の炎症反応であるともいえる。

2. アレルギー体質

薬剤アレルギーとアレルギー疾患の関係では、笹本ら⁴⁶⁾の検討によると、薬剤アレルギーの発現率はアトピーや喘息などのアレルギー疾患を有する小児 3,155 例では 5.2%、アレルギー疾患を有しない小児 2,257 例では 1.4% で、アレルギー疾患をもっている小児はアレルギー疾患をもっていない小児より 4 倍近くも薬剤アレルギーを発現する可能性が高いことが示唆される。

また、薬剤アレルギーと薬剤アレルギー既往歴の関係では、図 7 に示すように水原郷病院における 2003 年度の薬剤アレルギーの発現率は薬剤アレルギー非既往者の 0.37% に対して薬剤アレルギー既往者では 7.59%、2004 年度の薬剤アレルギーの発現率は薬物アレルギー非既往者の 0.33% に対して薬剤アレルギー既往者では 8.82% であった。したがって、薬剤アレルギー既往者は非既往者に対して 20 倍以上の薬剤アレルギーの発現率を示したことが示唆される。薬剤アレルギー既往者における薬剤アレルギー発現者の中には、前述した交差アレルギーで発現した症例も含まれるが、交差アレルギー症例を除外したとしても薬剤アレルギー既往者は非既往者に対して 10 倍以上の薬剤アレルギーのリスクがあり、薬剤アレルギー既往者は特に注意が必要である。

以上のように、患者の体質と薬剤アレルギーの発現には高い因果関係があると考えられる。そこで、近年ヒト白血球抗原(human leukocyte antigen, HLA)の遺伝子多型と重症薬疹の因果関係を証明する研究が盛んに行われている。Chung ら⁴⁷⁾は、台湾の漢民族でカルバマゼピンによるスティーブンス・ジョンソン症候群(Stevens-Johnson syndrome, SJS)と $HLA-B^*1502$ に強い相関があることを報告している。すなわち、カルバマゼピンによる SJS 44 例全例に $HLA-B^*1502$ が検出されたが、カルバマゼピンにより皮疹を発現しなかった 101 例は 3%、正常コントロール 93 例は 9% にしか検出されなかった。その後、 $HLA-B^*1502$ との相関は SJS と中毒性表皮壊死症(toxic epidermal necrosis, TEN)のみである点⁴⁸⁾や、アロプリノールによる重症薬疹では $HLA-B^*5801$ と高い相関があること⁴⁹⁾を報告している。また、Man ら⁵⁰⁾も

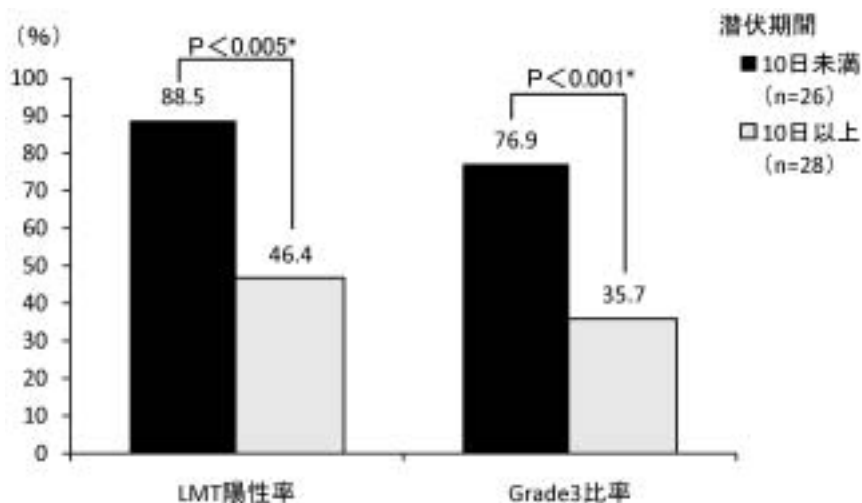


図 6. 薬剤性血液障害疑診患者 54 例における潜伏期間別の LMT 陽性率と重症度

*Significantly different; χ^2 -test

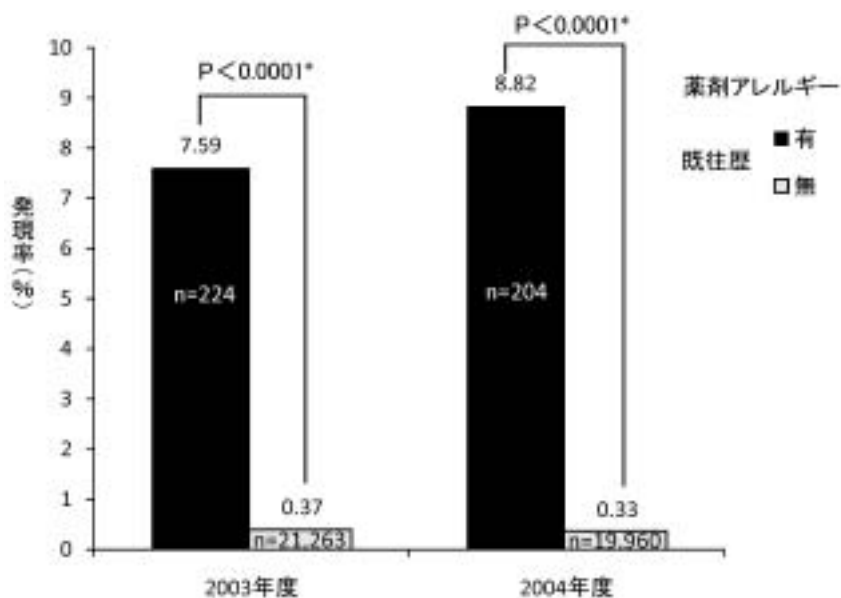


図 7. 薬剤アレルギーの既往歴と発現率

*Significantly different; χ^2 -test

香港の漢民族でカルバマゼピンやフェニトインによる SJS や TEN と *HLA-B*1502* に高い相関があると報告している。一方, Alfirevic ら⁵¹⁾はコーカサス人(白人)のカルバマゼピンによる SJS や TEN では *HLA-B*1502* は 1 例もなく, むしろ *HLA-B*0801* との相関性が高いと報告している。さらに, 日本での検討⁵²⁾では, 抗てんかん薬による SJS と TEN は *HLA-B*1502* に相関性がなく, アロプリノールによる SJS と TEN は *HLA-B*5801* と高い相関があることを報告している。したがって, *HLA* の遺伝子多型と重症薬疹の因果関係は民族的背景に大きく左右されることが示唆され, さらなる詳細な検討が必

要とされ, 今後の研究の進展に期待したい。

3. 加齢

薬剤アレルギーと加齢の関係について, 水原郷病院の過去 4 年間の薬剤アレルギー患者(LMT-chamber で起因薬検出患者)177 例を対象に発現率, 潜伏期間, 過敏症状および起因薬というキーワードで検討を試みた⁵³⁾。薬剤アレルギーの発現率は, 表 11 に示すように 70 歳未満の小中高年者が 0.238%, 70 歳以上の老年者が 0.139% で, 両者に有意差($P<0.001$, χ^2 -test)を認め, 薬剤アレルギーの発現率は加齢により低下することが示唆され

表 11. 水原郷病院過去 4 年間(2003～2006)の薬剤アレルギー患者 177 例の加齢による変化

検討項目	<70歳(n=123)	≥70歳(n=54)	χ^2 -test
発現率(%)	0.238	0.139	P<0.001
潜伏期間			
<15日(%)	84.6	57.4	P<0.0001
≥15日(%)	15.4	42.6	
過敏症状			
皮疹(%)	49.6	50	P=0.582
肝障害(%)	31.7	38.9	
起因薬			
抗菌薬(%)	40.7	25.9	P<0.005
中枢神経用薬(%)	33.7	33.3	
循環器官用薬(%)	5.7	24.1	

た. 薬剤アレルギーの潜伏期間では, 小中高年者が 15 日未満 84.6%, 15 日以上 15.4%, 老年者が 15 日未満 57.4%, 15 日以上 42.6% で, 両者に有意差(P<0.0001, χ^2 -test)を認め, 薬剤アレルギーの潜伏期間は加齢により延長することが示唆された. また, PHA に対する 30～40 歳代の中年者 12 例と 70～80 歳代の老年者 12 例のリンパ球の反応性を DLST と LMT で検討した結果, 両試験とも有意(P<0.001, t-test)に老年者のリンパ球の反応性が低下していた⁵⁴⁾. したがって, 加齢による薬剤アレルギーの発現率の低下および潜伏期間の延長は, 加齢によるリンパ球の反応性の低下に起因していると考えられる.

薬剤アレルギーの過敏症状では, 小中高年者が皮疹 49.6%, 肝障害 31.7%, 老年者が皮疹 50.0%, 肝障害 38.9% で, 両者に有意差を認めず, 薬剤アレルギーの過敏症状は加齢により変化しないと考えられる. 薬剤アレルギーの起因薬では, 小中高年者が抗菌薬 40.7%, 中枢神経用薬 33.7%, 循環器官用薬 5.7%, 老年者が抗菌薬 25.9%, 中枢神経用薬 33.3%, 循環器官用薬 24.1% で, 両者に有意差(P<0.005, χ^2 -test)を認め, 加齢により起因薬は抗菌薬から循環器官用薬に移行することが示唆された. また, 水原郷病院の投薬患者の調査⁵⁴⁾では, 65 歳未満は循環器官用薬が 27% に対し, 65 歳以上は循環器官用薬が 43% も占めており, 65 歳以上が 65 歳未満に比べ循環器官用薬の投与率が有意(P<0.001, χ^2 -test)に高い頻度を占めた. したがって, 加齢によるアレルギー起因薬の変化は, 加齢による服用薬の変化に起因していると考えられる. なお, 前述のようにアレルギー性が低い循環器官用薬の服用頻度が加齢に伴って増している点も 70 歳以上の薬剤アレルギー発現率を低下させている要因の一つかもしれない.

4. 性差

薬剤アレルギーと性差の関係について, 加齢と同様な対象とキーワードで検討を試みた⁵³⁾. その結果, 表 12 に示すように薬剤アレルギーの発現率は女性が 0.212% で, 男性の 0.175% の約 1.2 倍であったが, 両者に有意

差を認めなかった. 潜伏期間も男性が 15 日未満 77.5%, 15 日以上 22.5%, 女性が 15 日未満 75.5%, 15 日以上 24.5% で, 両者に有意差を認めなかった. 起因薬では, 男性の抗菌薬 29.6%, 中枢神経用薬 29.6%, 循環器官用薬 16.9% に対し, 女性は抗菌薬 40.6%, 中枢神経用薬 35.8%, 循環器官用薬 7.5% と抗菌薬がやや高く, 循環器官用薬がやや低かったが, 両者に有意差を認めなかった.

一方, 薬剤アレルギーの過敏症状では, 表 12 に示すように男性が皮疹 40.8%, 肝障害 42.3%, 女性が皮疹 55.7%, 肝障害 24.5% で, 両者に有意差(P<0.05, χ^2 -test)を認め, 女性は男性に比べ皮疹が多く, 肝障害が少ないことが示唆された. この点についてはさらに検討する必要があるが, 女性ホルモンのエストロゲンが皮膚の過敏性を誘発するという報告⁵⁵⁻⁵⁷⁾や肝臓を防御しているという報告⁵⁸⁻⁶¹⁾も多いことから, 性差による薬剤アレルギー症状の変化の一要因として, 女性ホルモン(エストロゲン)が関与している可能性もあると考えられる.

発現機構の視点からの解析

LMT は感作リンパ球産生のサイトカインやケモカインを検出するバイオアッセイであるから, そのサイトカインやケモカインを測定すれば, LMT と同様の結果が得られ, アレルギー起因薬のケミカルアッセイも可能となる. また, 産生されたサイトカインやケモカインを解析することで薬剤アレルギーの詳細な発症メカニズムの解明にもつながる. また, 薬剤過敏症には, 薬物自体が免疫細胞の活性作用を示し, アレルギー様症状を示す「偽薬剤アレルギー」が少なからず存在し, 臨床上無視することはできない. そこで, 薬剤アレルギーにおけるサイトカイン発現機構と薬剤過敏症における偽薬剤アレルギーについて言及し, 薬剤過敏症の発現機構の解明に迫りたいと考える.

1. サイトカイン発現機構

APC による抗原提示後, Th がどのような反応機構を辿るかについては, 1986 年に Mosmann ら^{62, 63)}によって

表 12. 水原郷病院過去 4 年間(2003~2006)の薬剤アレルギー患者 177 例の性差による変化

検討項目	男性(n=71)	女性(n=106)	χ^2 -test
発現率(%)	0.175	0.212	P=0.212
潜伏期間			
<15日(%)	77.5	75.5	P=0.760
≥15日(%)	22.5	24.5	
過敏症状			
皮疹(%)	40.8	55.7	P<0.05
肝障害(%)	42.3	28.3	
起因薬			
抗菌薬(%)	29.6	40.6	P=0.082
中枢神経用薬(%)	29.6	35.8	
循環器用薬(%)	16.9	7.5	

提唱された Th1/Th2 theory(サイトカイン・バランスの制御)がアレルギー疾患の発現機構の解明に重要視されている。すなわち、図 8 に示すように、抗原刺激を受けたナイーブ T 細胞(naïve T cell, Th 0)は、インターロイキン(interleukin, IL)-12 により Th 1, IL-4 により Th 2 に分化する⁶³⁻⁶⁶。Th 1 は IL-2 やインターフェロン(interferon, IFN)- γ などのサイトカインを産生してマクロファージ(末梢血では単球)を活性化し、マクロファージは IL-1 や TNF- α を産生して細菌やウイルス感染に対する細胞性免疫を担う一方で、機能異常により自己免疫疾患や遅延型過敏反応を惹起する^{62,63}。また、Th 2 は IL-3, IL-4, IL-5 および IL-13 などのサイトカインを産生し、B 細胞の分化増殖や IgE 抗体産生を誘導し、寄生虫など細胞外に存在する病原体に対する液性免疫を担う一方で、機能異常により好酸球および肥満細胞を活性化し、即時型過敏反応を惹起する^{62,63}。

著者らは、LMT-agarose 法による薬剤アレルギー患者の起因薬同定で、白血球遊走促進因子(leukocyte migration activating factor, LMAF: 薬物添加の単核球培養上清の白血球の MI>115, かつ薬物無添加の単核球培養上

清の白血球の MI に対して有意差(P<0.05, t-test)を認めた場合)と LMIF(薬物添加の単核球培養上清の白血球の遊走指数 MI<85, かつ薬物無添加の単核球培養上清の白血球の MI に対して有意差(P<0.05, t-test)を認めた場合)を検出し^{7,44}、 β -ラクタム系抗生剤による皮疹患者 58 例で潜伏期間が 10 日未満では LMAF(76%), 10 日以上では LMIF(72%)を有意(P<0.0005, χ^2 -test)に多く検出し⁷、同様の傾向は薬剤熱や薬剤性肝障害でも認めた⁴⁴。したがって、LMAF と LMIF の産生はアレルギー反応の経時的変化を現わし、免疫反応の初期では主に LMAF、後期では主に LMIF が関与すると考えられる。そこで、LMAF あるいは LMIF 検出群に対して ELISA によるサイトカイン測定を実施して、LMT-agarose 検出の LMAF と LMIF の本体の検索を試みた結果⁶⁷⁻⁷¹、図 9 に示すように薬疹や薬剤性肝障害を中心とした薬剤過敏症疑診患者の LMAF 検出群に IL-1 α , IL-1 β , IL-2 および TNF- α 産生の有意な上昇を認めた。その後、LMT-chamber で検体を上層と下層に入れることにより、LMT-agarose 検出の LMAF は白血球のランダムな運動を亢進する化学運動性(chemokinesis), LMT-agarose 検出の

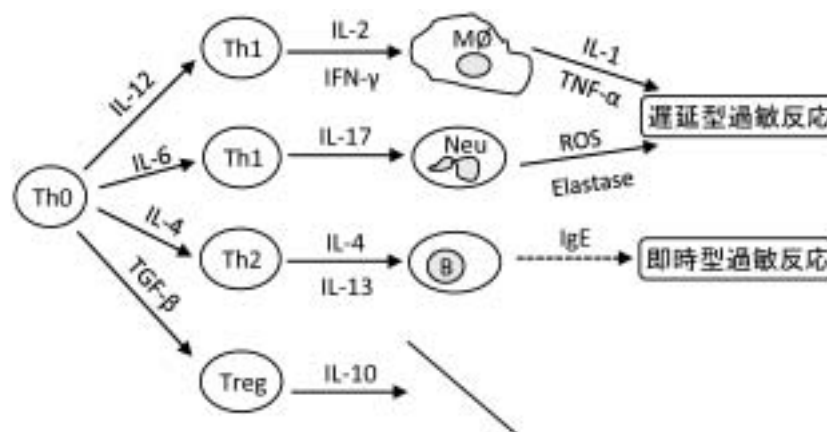


図 8. サイトカインによるヘルパー T 細胞の分化とアレルギー反応
Th 0: ナイーブ T 細胞, Th: ヘルパー T 細胞, Treg: 制御性 T 細胞,
Mφ: マクロファージ, Neu: 好中球, B: B 細胞, ROS: 活性酸素

LMIF は特定の物質の方向に引きつけられて遊走する走化性(chemotaxis)を示し、IL-1 α 、IL-1 β およびTNF- α はchemokinesis作用を有し、IL-2はchemokinesis作用を有していないことが明らかになった^{72,73}。したがって、LMAFはIL-1やTNF- α の可能性が高いが、単一のサイトカインではなく、いくつかのchemokinesis作用を有するサイトカインの混合物である可能性も否定できない。前述のように、LMAFは薬剤アレルギー反応の初期に関与すると考えられるから、炎症性サイトカインのIL-1やTNF- α も薬剤アレルギー反応の初期に関与すると考えられる。また、TNF- α は薬剤アレルギー反応の重症化に関与するという報告も多く⁷⁴⁻⁷⁶、薬剤アレルギー反応における炎症反応の亢進に深く関わっていると思われる。

一方、図9に示すようにLMIF検出群にIL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-5、TNF α およびIFN- γ の6種類のサイトカインの有意な上昇は認めなかった。chemotaxis作用を有するLMIFはケモカインである可能性が高いため、LMIF検出とケモカインのIL-8(CXCL8)産生の相関性を検討した結果^{70,71}、 β -ラクタム系抗生剤アレルギー14例のLMIF検出群にCXCL8産生の有意な上昇(4.8倍： $P<0.05$, t-test)を認めたが、NSAIDsアレルギー14例ではCXCL8産生の上昇を認めなかった。したがって、 β -ラクタム系抗生剤アレルギーの後期にはCXCL8が関与

していると考えられるが、NSAIDsアレルギーの後期はCXCL8以外のケモカインが関与していると思われる。

薬剤アレルギーに関与するサイトカインやケモカインの検討では、著者ら以外にも多くの報告がある。すなわち、スルホンアミド剤過敏症におけるTNF- α の関与^{77,78}、バカンピシリンによる鼻炎におけるIL-5の関与と接触性皮膚炎におけるIFN- γ の関与⁷⁹、ペニシリン疹におけるIL-2とIFN- γ の関与⁸⁰、cianidanolによる薬剤熱におけるIL-1の関与⁸¹、 β -ラクタム系抗生剤による即時型過敏反応におけるIL-4の関与と遅延型過敏反応におけるIFN- γ の関与^{25,82}、全身性紅斑丘疹型薬疹におけるIL-12とIFN- γ の関与⁸³、紅斑丘疹型薬疹におけるIFN- γ やTNF- α とケモカインのCXCL9やCXCL10とそのレセプターのCXCR3の関与⁸⁴、紅斑丘疹型薬疹におけるケモカインのCCL17やCCL22とその受容体CCR4の関与⁸⁵、紅斑丘疹型薬疹の好酸球増多におけるIL-5とエオタキシンの関与⁸⁶、薬剤による全身性急性汎発性発疹性膿疱症におけるIFN- γ ⁸⁷とCXCL8⁸⁸の関与、薬剤性アナフィラキシーショックにおけるIL-6の関与⁸⁹、薬剤性肝障害における可溶性IL-2レセプターの関与⁹⁰、薬剤性肝障害の好酸球増多におけるIL-5の関与⁹¹、薬剤間質性腎炎におけるIL-5やIL-12の関与⁹²などが報告されている。

以上の結果から、薬剤熱の発現にはIL-1、薬剤性好

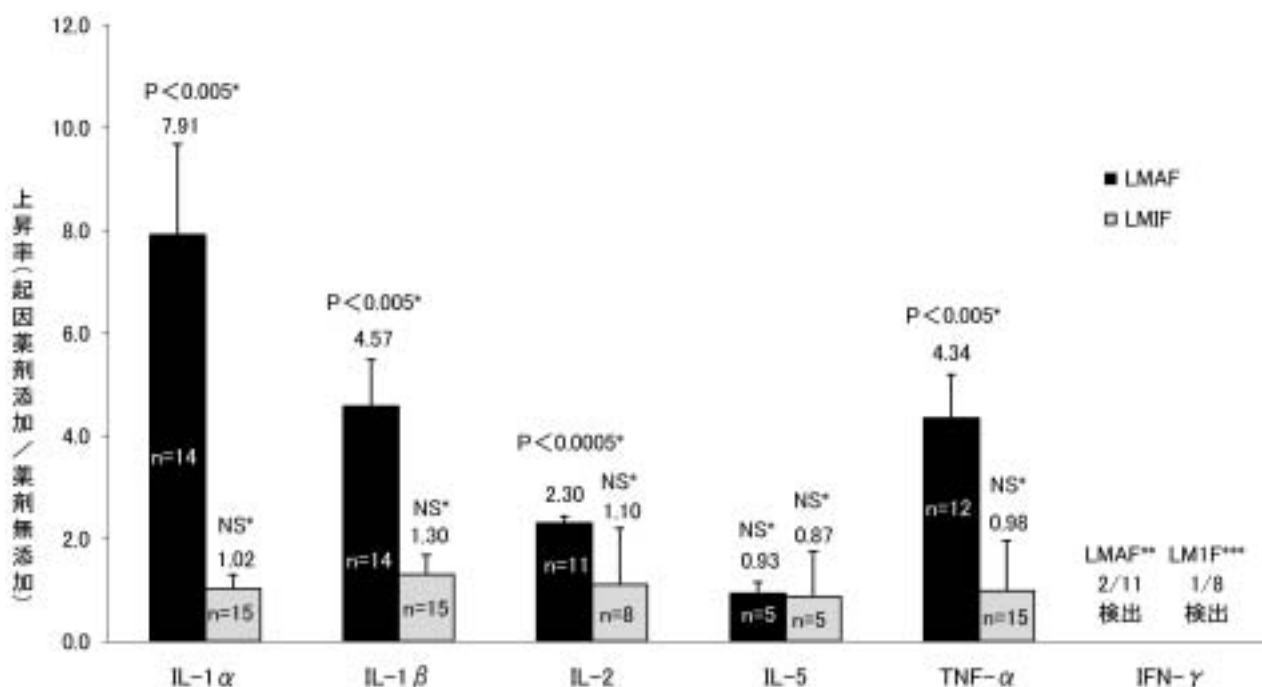


図9. 薬剤アレルギーにおけるLMAF/LMIFとサイトカイン

*Significantly different : t-test for 8 patients without drug allergy ; IL-1 α , IL-1 β , IL-2, TNF- α , t-test for 5 patients without drug allergy ; IL-5

**LMAF : LMT-agarose における白血球遊走促進因子,

***LMIF : LMT-agarose における白血球遊走阻止因子

酸球増多の発現には IL-5 が関与していると考えられる。また、薬剤性アナフィラキシーショックに代表されるような薬物服用後 1 時間以内で起こる即時型過敏反応では Th 2 由来のサイトカインである IL-4 や IL-6 が関与し、薬疹や薬物性臓器障害などの遅延型過敏反応では Th 1 由来のサイトカインである IL-2 や IFN- γ と炎症性サイトカインの IL-1 や TNF- α が関与し、Th 1/Th 2 theory にほぼ一致していると考えられる。

しかし、ゼラチンアレルギーで IgE 抗体陰性例よりも IgE 抗体陽性例で IL-2 や IFN- γ の発現を強く認めたという報告⁹³⁾や β -ラクタム系抗生剤による即時型過敏反応で IL-4 よりも IFN- γ の発現を高頻度に認めたという報告²⁵⁾がある。したがって、薬剤アレルギーでは、遅延型過敏反応は Th 1 の関与が高いと考えられるが、即時型過敏反応は前述のように Th 1 と Th 2 が混在している可能性が示唆される。

近年、Th 1 と Th 2 の両者の機能を抑制する Treg の存在が明らかにされている⁹⁴⁻⁹⁶⁾。Treg は、図 8 に示すように Transforming growth factor(TGF)- β により分化し、IL-10 を産生して Th 1 や Th 2 の働きを抑制する。さらに、臓器特異的な自己免疫や肺および皮膚におけるアレルギー性疾患などの組織障害では、Th 17 が重要な役割を担っていることが最近明らかにされつつある⁹⁷⁻⁹⁹⁾。Th 17 は Th 0 から IL-6 や TGF- β によって誘導され、IL-17 や IL-22 を産生して好中球を活性化すると考えられている。したがって、Th 1/Th 2 theory も Treg や Th 17 を加えて修正の時期に入っているといえるかもしれない。その意味で、今後薬剤アレルギーの発現機構も Treg や Th 17 を加えて、図 8 に示すような Th の免疫応答系について検討して行く必要があると考える。

また、1, 2 種類のサイトカイン測定では、アレルギー起因薬の検出率が LMT レベルには達しない。現在、一度に 12 種類のサイトカインを測定できるキットも存在するが、高額のため経済的に困難であり、ルーチンワークや多数検体を解析するのに適さない。近年、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)を用いてサイトカインの mRNA を測定する方法が薬剤アレルギーの起因薬検出に応用され始めている^{25, 82)}。著者らも最近 Amoxicillin(AMPC)薬疹男児(7 日間 AMPC 服用後皮疹発現, LMT-chamber; AMPC

陽性)に対して RT-PCR で解析を行った¹⁰⁰⁾。その結果、IL-1, IL-2, IFN- γ および TNF- α の mRNA を検出し、IL-4, IL-6 および IL-17 の mRNA は検出できなかった。すなわち、本症例は抗原提示細胞により薬物抗原が提示されて、感作 Th 1 細胞が活性化し、IL-2 や IFN- γ を産生してマクロファージ(血中では単球)あるいはキラー T 細胞を活性化し、マクロファージあるいはキラー T 細胞から炎症性サイトカインの IL-1 や TNF- α が産生されて遅延型アレルギーが発現したものと推測される。このように、RT-PCR による各種サイトカインの mRNA の検出は、アレルギー起因薬同定試験のケミカルアッセイを可能にするだけでなく、薬剤アレルギーの発現機構の解明にも大きな成果を上げることができるため、将来この分野の研究の発展が期待される。

2. 偽薬剤アレルギー

漢方製剤は免疫修飾作用が問題となる。小柴胡湯による間質性肺炎は余りにも有名であるが、その診断根拠の 1/3 は DLST である¹⁰¹⁾。しかし、著者ら^{102, 103)}は、小柴胡湯が健常人の単核球に対して DLST や LMT に陽性(リンパ球活性作用)を示すことを明らかにした。すなわち、表 13 に示すように 6 名の健常人ボランティアに対して加熱懸濁処理と加熱・遠沈処理した薬剤調製液は DLST と LMT-agarose とともに 100 μ g/mL で有意な活性を示し、加熱・遠沈・ろ過処理した薬剤調製液は DLST のみに 1 mg/mL で有意な活性を示した。したがって、小柴胡湯のリンパ球活性作用は凝集素部分にあることが推測される。また、PHA 1 μ g/mL についても DLST と LMT-agarose を実施し、刺激指数(stimulation index, SI)値が 2149 ± 1444 (M $\pm$ SD, $P < 0.00001$, t-test), MI 値が 52.2 ± 7.9 (M $\pm$ SD, $P < 0.00001$, t-test) を示し、PHA は両試験とも強い活性を示した。さらに、小柴胡湯の構成生薬 7 種類のうち甘草、柴胡、黄芩および人參は加熱・遠沈処理の 100 μ g/mL の濃度で PHA 様のリンパ球活性作用があることも明らかになった。すなわち、DLST 陽性はアレルゲンあるいは感作リンパ球の証明ではなく、小柴胡湯あるいはその構成生薬のリンパ球活性作用を示していたことになる。したがって、甘草、柴胡、黄芩および人參などを多く含む漢方製剤は、肝障害や腎障害などで薬物濃度が高まることによりリンパ球活性作用を示し、

表 13. 小柴胡湯の DLST 活性(対象: 健常人ボランティア 6 例)

試験法	薬物調製	濃度 (μ g/mL)			
		1	10	100	1000
DLST (SI: M $\pm$ SD)	加熱懸濁処理	121 $\pm$ 38	121 $\pm$ 38	588 $\pm$ 325 ^b	323 $\pm$ 219 ^a
	加熱・遠沈処理	106 $\pm$ 48	157 $\pm$ 54	198 $\pm$ 85 ^a	610 $\pm$ 219 ^b
	加熱・遠沈・濾過処理	ND	84 $\pm$ 36	124 $\pm$ 136	264 $\pm$ 129 ^a
LMT-agarose (MI: M $\pm$ SD)	加熱懸濁処理	100.6 $\pm$ 2.0	96.8 $\pm$ 6.3	78.2 $\pm$ 5.0 ^b	66.9 $\pm$ 7.1 ^c
	加熱・遠沈処理	99.3 $\pm$ 3.6	95.6 $\pm$ 4.6	88.6 $\pm$ 5.7 ^a	79.7 $\pm$ 7.1 ^b
	加熱・遠沈・濾過処理	ND	98.5 $\pm$ 4.5	97.9 $\pm$ 7.1	95.2 $\pm$ 15.3

SI: stimulation index, MI: migration index, significantly different: a; $P < 0.05$, b; $P < 0.001$, c; $P < 0.0001$

炎症性サイトカインを産生して間質性肺炎を誘発する可能性が示唆される。PHA はインゲンマメ種子由来のレクチンであり、マメ科の植物から抽出した生葉には多少のリンパ球活性作用がある¹⁰⁴⁾と推測されるため、さらに多くの生葉にリンパ球活性作用があると考えられ、今後の検討が必要である。このような事例は薬剤アレルギーとはいえない。すなわち、薬物が抗原としてではなく、薬物自体が有する薬理作用により免疫細胞あるいはその類縁細胞が活性化され過敏症状を発現する、いわゆる「偽薬剤アレルギー」と考えられる。

他施設の依頼を含めて水原郷病院で LMT を実施した薬剤性ショックについても検討を試みた¹⁰⁵⁾。表 14 に過去 18 年間(1990 年～2007 年)で検討した薬剤性ショック 50 例の被疑薬剤と LMT 陽性率を示した。LMT 陽性率は、薬剤性ショック全体では 60% であったが、被疑薬剤によってかなり相違を示した。すなわち、抗菌剤とその他の薬剤群の LMT の平均陽性率が 93% であったのに対して、局所麻酔剤、ヨード造影剤および NSAIDs の LMT の平均陽性率は 48% で、有意に低かった。各症例数が多くないため検討の余地を残しているが、LMT 陽性率から抗菌剤ショックやその他の薬剤群のショックはアレルギー反応の関与が高いと思われる。一方、局所麻酔剤 19 例は 58% の陽性率を示したが、その内訳をみると LMT 陽性 2 例の被疑薬剤はエステル型局所麻酔剤で、残りの 17 例はすべてリドカイン製剤であった。リドカイン製剤ショック 17 例を詳細に検討すると、抗原として局所用リドカイン液を用いた場合は 53% の LMT 陽性率を示したが、LMT 陽性 9 例に抗原として静注用リドカイン液(リドカイン単独)で LMT を施行した結果、陽性はわずか 1 例であった。それでは、局所用リドカイン液だけに LMT 陽性を示した 8 例(全体の 47%) は、何に抗原性を示したのかという疑問が出てくる。局所用リドカイン液には、リドカインの他に防腐剤のパラオキシ安息香酸メチルや酸化防止剤のピロ亜硫酸ナトリウムを含有している。これらの添加物がアナフィラキシー反応を誘発するという報告¹⁰⁶⁻¹⁰⁹⁾がある。さらに、LMT に局所リドカイン液陽性かつ静注用リドカイン液陰性の 1 例に対してパラオキシ安息香酸メチルに LMT

を実施して陽性を認めている。したがって、リドカイン製剤ショックには添加物アレルギーが含有されていると推測される。

LMT は局所用リドカイン液に 47% 陰性を示しており、リドカイン自体の陽性率は 6%(1/17)であるため、リドカイン自体はアレルギー性が高いとは考え難い。さらに、リドカインのようなアミド型局所麻酔剤はアレルギー性が極めて低く、アレルギー性を示すほとんどがエステル型局所麻酔剤であるという報告^{110,111)}がある。また、局所用リドカイン液 LMT 陰性全例のショック症状は蕁麻疹や血圧低下を呈しておらず、リドカインによるショック症状はリドカイン自体が有する中枢神経作用に起因するという報告も多い^{112,113)}。したがって、リドカイン製剤ショックは、偽薬剤アレルギーを含有している可能性も大きいと考えられる。

表 14 に示すようにヨード造影剤ショックにおける LMT 陽性率も 22% と低く、NSAIDs ショックにおける LMT 陽性率も 43% と高いとはいえない。ヨード造影剤ショックは薬物自体のヒスタミン遊離作用^{114,115)}や補体活性作用^{116,117)}に起因するという報告や NSAIDs ショックは薬物自体のシクロオキシゲナーゼ阻害作用(ロイコトリエン産生亢進)に起因するアスピリン過敏症(喘息発作の約 1 割にショック症状発現)であるという報告¹¹⁸⁻¹²⁰⁾もある。したがって、ヨード造影剤ショックや NSAIDs ショックにおいても偽薬剤アレルギーが関与している可能性が高いと考えられる。

さらに、表 15 に示すように偽薬剤アレルギー例を示すと、塩化ツボクラリンの筋弛緩による呼吸困難¹²¹⁾、スキサメトニウム¹²²⁻¹²⁴⁾やポリミキシム B¹²⁵⁻¹²⁷⁾の神経筋ブロックによる呼吸困難、インターフェロン(内因性発熱物質)製剤による発熱^{128,129)}、ACE 阻害薬のブラジキニン代謝阻害作用による血管浮腫¹³⁰⁾、キノロン系抗菌剤の活性酸素産生による光線過敏症¹³¹⁻¹³³⁾、イソニアジド^{134,135)}やハロタン^{135,136)}およびアセトアミノフェン^{135,137)}の肝細胞毒中間代謝産物産生による肝障害、H₂ ブロッカーの幹細胞分化抑制作用による顆粒球減少^{138,139)}、カルシウム拮抗剤¹⁴⁰⁾やヒドララジン系薬剤^{141,142)}の末梢血管拡張作用による顔面紅潮、モルヒネやコデインのヒスタミン遊離作用による蕁麻疹^{143,144)}など枚挙に遑がない。ただし、表 15 に挙げる偽薬剤アレルギー例は、すべての症例が非アレルギー機序に起因しているというのではなく、一部にアレルギー機序による場合もあることも否定できない。しかし、薬剤過敏反応の中には薬剤アレルギーだけではなく、偽薬剤アレルギーが少なからず存在していることを常に考慮することが重要であると考えられる。

結 語

以上、薬物と生体の両側面から薬物アレルギーを検討してみると、アレルギー反応誘発の閾値と生体局所の薬

表 14. 過去 18 年間の水原郷病院(他施設依頼の含む)の薬剤性ショック 50 例の LMT 陽性率

被疑薬剤	症例数	LMT陽性率(%)	χ^2 -test
局所麻酔剤	19	58	$\left. \begin{array}{l} 48 \\ 93 \end{array} \right\} P < 0.005$
ヨード造影剤	9	22	
NSAIDs	7	43	
抗菌剤	9	89	
その他*	6	100	
全症例	50	60	

*その他:
消炎酵素製剤;2, 添加物;2, 全身麻酔剤;1, 抗コリン剤;1

表 15. 偽薬剤アレルギー例

過敏症状	原因薬剤	発症機序
ショック症状	X線造影剤	ヒスタミン遊離・補体活性
	リドカイン製剤	中枢神経障害
喘息	非ステロイド性抗炎症剤	ロイコトリエン産生
呼吸困難	塩化ツボクラリン	筋弛緩
	スキサメニウム	神経筋ブロック
	ポリミキシンB	
発熱	インターフェロン製剤	内因性発熱物質
	スキサメニウム	骨格筋の筋小胞体異常
肝障害	ハロタン, イソニアジド アセトアミノフェン	肝細胞毒中間代謝産物産生
腎障害	非ステロイド性抗炎症剤	プロスタグランジン合成抑制
血管浮腫	ACE阻害薬剤	ブラジキニン代謝阻害
蕁麻疹	モルヒネ, コデイン	ヒスタミン遊離
顔面紅潮	カルシウム拮抗剤	末梢血管拡張
	ヒドララジン系薬剤	
顆粒球減少	H ₂ ブロッカー	幹細胞分化抑制
光線過敏症	キノロン系抗菌剤	活性酸素産生

物濃度にある種の因果関係があるという仮説が推論される。すなわち、生体にとって異物であり、排除すべき薬物を代謝・排泄し切れず、あるいは代謝産物が過剰に産生され、局所で生体のセットポイント以上に薬物濃度が上昇した場合に抗原として認識され、アレルギー反応が誘発されるように考えられる。ただし、薬物自体に毒性があれば、先に中毒性副作用が発現すると考えられる。薬物の抗原性を高める要因として薬物自体のアレルゲン性、他者のアジュバント効果(感染症を含む)および化学構造の類似性に基づく交差反応などがあり、生体の抗原認識の閾値を下げる要因として高感受性臓器、アレルギー体質、感染、年齢、性別などが複雑に関与しているのではないかと推測される。さらに、臨床における薬物過敏症の中には、少なからず偽薬剤アレルギーが存在していることを常に留意しておくことも重要なことであると考えられる。

引用文献

- 小池由博, 宇野勝次, 阿部学, 他, 副作用に関する患者アンケート調査—他施設での検討—, 病院薬学, **25**, 440-449 (1999).
- R.D. DeSwarte, R. Patterson, "Allergic Disease, Fifth Edition" ed. by R. Patterson, L.C. Grammar, P.A. Greenberger, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp. 317-324.
- 宇野勝次, 薬剤アレルギー性副作用の一元管理, ファルマシア, **41**, 741-743 (2005).
- R.D. deShazo, S.F. Kemp, Allergic reactions to drugs and biologic agents, *JAMA*, **10**, 1895-1906 (1997).
- H.U. Welzien, E. Padovan, Molecular features of penicillin allergy, *J. Invest. Dermatol.*, **110**, 203-206 (1998).
- A. Romano, R.M. Gueant-Rodriguez, M. Vioka, R. Pettinato, J.L. Gueant, Cross-reactivity and tolerability of cephalosporins in patients with immediate hypersensitivity to penicillins, *Ann. Intern. Med.*, **141**, 16-22 (2004).
- 阿部学, 宇野勝次, 白血球遊走試験による薬疹の検討, アレルギー, **47**, 1264-1272 (1998).
- Y. Mochitomi, S. Fukumaru, R. Sakamoto, K. Terasaki, T. Kanekura, T. Kanzaki, Results of routine patch testing for the past 5 years, *J. Environ. Dermatol.*, **11**, 38-46 (2004).
- 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*, **33**, 522-529 (1986).
- K. Uno, F. Yamasaku, Application of leucocyte migration tests to detection of allergenic drugs in patients with hypersensitivity to β -lactam antibiotics, *J. Antimicrob. Chemother.*, **24**, 241-250 (1989).
- 平原克己, 斉藤徹, 寺田一郎, 宇野勝次, 永井明彦, 来生哲, 荒川正明, セラペプターゼによる薬物性肺臓炎の1例, 日本胸部疾患学会雑誌, **27**, 1231-1236 (1989).
- N. Nagakura, T. Shimizu, Y. Yanagihara, K. Uno, Leucocyte-migration inhibition test and ELISA in patients with suspected beta-lactam antibiotic allergy, *Chemotherapy*, **38**, 910-917 (1990).
- 宇野勝次, 八木元広, 関根理, 山作房之輔, 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).
- 丸山佳重, 丸山倫夫, 高田俊範, 原口通比古, 宇野勝次, 六君子湯による薬剤性肺炎の1例, 日本胸部疾患学会雑誌, **32**, 84-89 (1994).
- 宇野勝次, 近藤有好, 白血球遊走阻止試験による薬剤過敏性肺炎の検討, アレルギー, **44**, 1401-1409 (1995).
- 鈴木博, 福島英樹, 笹川富士雄, 宇野勝次, 白血球遊走阻止試験により診断したエチレンジアミン過敏症の1例, 日本小児科学会雑誌, **37**, 1461-1465 (1996).
- K. Fujimori, A. Yokoyama, Y. Kurita, K. Uno, N. Saijo, Paclitaxel-induced cell-mediated hypersensitivity pneumoni-

- tis, *Oncology*, **55**, 340-344 (1998).
- 18) C. Imai, K. Uno, T. Karihara, A. Tanaka, M. Uchiyama, Vincristine-induced fever in a child with rhabdomyosarcoma: cellular hypersensitivity vincristine demonstrated by leukocyte migration test, *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, **23**, 73-74 (2001).
- 19) 齊藤幹央, 宇野勝次, 柳雅彦, 若杉裕, 薬剤性出血性大腸炎におけるアレルギー反応の関与—白血球遊走試験による検討—, *医療薬学*, **29**, 581-592 (2003).
- 20) K. Usui, Y. Oda, R. Kubota, K. Negishi, K. Uno, S. Tsunematsu, N. Kumagai, T. Komiya, Clinical application of the leukocyte migration test and new diagnostic criteria for identifying causative agents in patients with drug-induced liver injury, *Hepatogastroenterology*, **54**, 1752-1757 (2007).
- 21) T. Aiba, T. Takahashi, K. Suzuki, S. Okoshi, M. Nomoto, K. Uno, Y. Aoyagi, Liver injury induced by a Japanese herbal medicine, sairei-to (TJ-114, Bupleurum and Hoelen combination, Chai-Ling-Tang), *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **22**, 762-763 (2007).
- 22) M. Saito, M. Yagi, K. Uno, K. Takanaka, Comparative study of the usefulness of the drug-induced lymphocyte stimulation test and the leukocyte migration test in drug allergies, *Biol. Pharm. Bull.*, **31**, 299-304 (2008).
- 23) 齋藤幹央, 八木元広, 宇野勝次, 薬剤アレルギー起因薬検出における白血球遊走試験(ケモタキ西斯・チャンバー法)の臨床的有用性の検討—アガロース・プレート法とケモタキ西斯・チャンバー法の比較解析—, *医療薬学*, **35**, 103-112 (2009).
- 24) M.P. Laan, M.R. Baert, A.E. Vredendaal, H.F. Savelkoul, Differential mRNA expression and production of interleukin-4 and interferon-gamma in stimulated peripheral blood mononuclear cells of house-dust mite-allergic patients, *Eur. Cytokine Netw.*, **9**, 75-84 (1998).
- 25) I. Gaspard, M.T. Guinépain, J. Laurent, N. Bachot, S. Kerdine, J. Bertoglio, M. Pallardy, H. Lebrech, IL-4 and IFN-gamma mRNA induction in human peripheral lymphocytes specific for beta-lactam antibiotics in immediate or delayed hypersensitivity reactions, *J. Clin. Immunol.*, **20**, 107-116 (2000).
- 26) 村中正治, 上野逸夫, 平井浩一, 中島一格, 石田房子, 薬物過敏反応—その分類と発症機序を中心に—, *アレルギー*, **45**, 1219-1230 (1996).
- 27) H. Hemmi, S. Akira, TLR signalling and the function of dendritic cells, *Chem. Immunol. Allergy*, **86**, 120-135 (2005).
- 28) S. Akira, S. Uematsu, O. Takeuchi, Pathogen recognition and innate immunity, *Cell*, **124**, 783-801 (2006).
- 29) 宇野勝次, マクロライド系抗菌薬の免疫抑制(ステロイド様)作用の検討(abstract), 日本化学療法学会雑誌, **54**, 119 (2006).
- 30) T. Tone, Z. Ikezawa, K. Nishioka, S. Aoki, Miyata M, Enhancing effects of fluorescein on beta-lactam rash. I: High incidence of cefclidin rashes in an ophthalmological volunteer trial, *J. Dermatol.*, **19**, 534-536 (1992).
- 31) 宇野勝次, 八木元広, 鈴木康稔, 関根理, 山作房之輔, β -ラクタム剤過敏症のフルオレセインのアジュバント効果—白血球遊走阻止因子産生能の検討—, *Chemotherapy*, **41**, 339-344 (1993).
- 32) 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).
- 33) 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).
- 34) 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).
- 35) 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).
- 36) K. Uno, F. Yamasaku, Structural correlation with cross-reactivity of β -lactam antibiotics in delayed type hypersensitivity. Cross-allergenicity in hypersensitivity to cepheims with a tetrazolyl group in the side chain, *J. Antimicrob. Chemother.*, **24**, 251-264 (1989).
- 37) 宇野勝次, 関根理, 山作房之輔, 遅延型過敏症におけるimipenemの交叉性抗原, *Chemotherapy*, **38**, 1171-1179 (1990).
- 38) 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—, *Chemotherapy*, **35**, 928-935 (1987).
- 39) 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(V)—Methyl-tetrazolethiolの関与の関する実験動物における交叉性—, *Chemotherapy*, **36**, 558-562 (1988).
- 40) 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).
- 41) 齊藤幹央, 宇野勝次, アレルギー性薬疹における搔痒感の検討, *医療薬学*, **33**, 416-423 (2007).
- 42) 阿部学, 宇野勝次, 白血球遊走試験による薬剤過敏性肝障害の検討, *医療薬学*, **27**, 5-14 (2001).
- 43) 阿部学, 栗原敬子, 宇野勝次, 白血球遊走試験による薬剤過敏性血液障害の検討, *医療薬学*, **31**, 32-40 (2005).
- 44) 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**, 1609-1611 (1990).
- 45) 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(II)—過敏症状と β -ラクタム剤の構造相関—, *アレルギー*, **41**, 418-427 (1992).
- 46) 笹本和広, 三島健, 飯倉洋治, 小児における薬剤過敏症第1篇外来患児におけるアンケートでの実態調査, 日本小児アレルギー学会誌, **9**, 76-82 (1995).

- 47) W.H. Chung, S.I. Hung, H.S. Hong, M.S. Hsieh, L.C. Yang, H.C. Ho, J.Y. Wu, Y.T. Chen, Medical genetics : a marker for Stevens-Johnson syndrome, *Nature*, **428**, 486 (2004).
- 48) S.I. Hung, W.H. Chung, S.H. Jee, W.C. Chen, Y.T. Chang, W.R. Lee, S.L. Hu, M.T. Wu, G.S. Chen, T.W. Wong, P.F. Hsiao, W.H. Chen, H.Y. Shih, W.H. Fang, C.Y. Wei, Y.H. Lou, Y.L. Huang, J.J. Lin, Y.T. Chen, Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse reaction, *Pharmacogenet. Genomics*, **16**, 297-306 (2006).
- 49) S.I. Hung, W.H. Chung, L.B. Liou, C.C. Chu, M. Lin, H.P. Huang, Y.L. Lin, J.L. Lan, L.C. Yang, H.S. Hong, M.J. Chen, P.C. Lai, M.S. Wu, C.Y. Chu, K.H. Wang, C.H. Chen, C.S. Fann, J.Y. Wu, Y.T. Chen, *HLA-B*5801* allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **102**, 4134-4139 (2005).
- 50) C.B. Man, P. Kwan, L. Baum, E. Yu, K.M. Lau, A.S. Cheng, M.H. Ng, Association between *HLA-B*1502* allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese, *Epilepsia*, **48**, 1015-1018 (2007).
- 51) A. Alfievic, A.L. Jorgensen, P.R. Williamson, D.W. Chadwick, B.K. Park, M. Pirmohamed, *HLA-B* locus in Caucasian patients with carbamazepine hypersensitivity, *Pharmacogenomics*, **7**, 813-818 (2006).
- 52) N. Kaniwa, Y. Saito, M. Aihara, K. Matsunaga, M. Tohkin, K. Kurose, J. Sawada, H. Furuya, Y. Takahashi, M. Muramatsu, S. Kinoshita, M. Abe, H. Ikeda, M. Kashiwagi, Y. Song, M. Ueta, C. Sotozono, Z. Ikezawa, R. Hasegawa, *HLA-B* locus in Japanese patients with anti-epileptics and allopurinol-related Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Pharmacogenomics*, **9**, 1617-1622 (2008).
- 53) 宇野勝次, 薬剤アレルギーの加齢と性差による変化(abstract), *アレルギー*, **56**, 1112 (2007).
- 54) 宇野勝次, 加齢と薬剤アレルギー, *日本化学療法学会雑誌*, **44**, 641-648 (1996).
- 55) A. Itsekson, A. Lazarov, M. Cordoba, M. Zeitune, D. Abraham, D.S. Seidman, Premenstrual syndrome and associated skin diseases related to hypersensitivity to female sex hormones, *J. Reprod. Med.*, **49**, 195-199 (2004).
- 56) K.U. Schallreuter, G. Chiuchiarelli, E. Cemeli, S.M. Elwary, J.M. Gillbro, J.D. Spencer, Rokos H, Panske A, Chavan B, Wood JM, Anderson D, Estrogens can contribute to hydrogen peroxide generation and quinone-mediated DNA damage in peripheral blood lymphocytes from patients with vitiligo, *J. Invest. Dermatol.*, **126**, 1036-1042 (2006).
- 57) D. Sereda, V.P. Werth, Improvement in dermatomyositis rash associated with the use of antiestrogen medication, *Arch. Dermatol.*, **142**, 70-72 (2006).
- 58) Y. Liu, I. Shimizu, T. Omoya, S. Ito, X.S. Gu, J. Zuo, Protective effect of estradiol on hepatocytic oxidative damage, *World J. Gastroenterol.*, **8**, 363-366 (2002).
- 59) G. Sener, S. Arbak, P. Kurtaran P, N. Gedik, B.C. Yeğen, Estrogen protects the liver and intestines against sepsis-induced injury in rats, *J. Surg. Res.*, **128**, 70-78 (2005).
- 60) C. Castillo, V. Salazar, C. Ariznavarreta, E. Vara, J.A. Tresguerres, Effect of growth hormone and estrogen administration on hepatocyte alterations in old ovariectomized female wistar rats, *Endocrine*, **26**, 11-18 (2005).
- 61) M. Ricchi, M. Bertolotti, C. Anzivino, L. Carulli, I. Canedi, M.L. Bormioli, R. Tiozzo, M.A. Croce, A. Lonardo, N. Carulli, P. Loria, 17 beta-estradiol prevents cytotoxicity from hydrophobic bile acids in HepG 2 and WRL-68 cell cultures, *J. Gastroenterol. Hepatol.*, **21**, 894-901 (2006).
- 62) T.R. Mosmann, H. Cherwinski, M.W. Bond, M.A. Giedlin, R.L. Coffman, Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins, *J. Immunol.*, **136**, 2348-2357 (1986).
- 63) T.R. Mosmann, R.L. Coffman, TH 1 and TH 2 cells ; different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties, *Annu. Rev. Immunol.*, **7**, 145-173 (1989).
- 64) R.A. Seder, W.E. Paul, Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD 4 T cell, *Annu. Rev. Immunol.*, **12**, 635-673 (1994).
- 65) C.B. Thompson, Distinct roles for the constimulatory ligands B7-1 and B7-2 in T helper cell differentiation?, *Cell*, **81**, 979-982 (1995).
- 66) R. Medzhitov, C. Janeway, Innate immune recognition : mechanisms and pathways, *Immunol. Rev.*, **173**, 89-97 (2000).
- 67) 宇野勝次, 抗菌剤過敏症の発現機構の検討ー白血球遊走促進および阻止因子と IL-2 および IFN- γ の相関性ー, *アレルギー*, **42**, 656-664 (1993).
- 68) 佐野直美, 宇野勝次, 薬剤アレルギーにおける白血球遊走促進因子と IL-1 α , IL-1 β および TNF- α の相関性, *アレルギー*, **47**, 1198-1204 (1998).
- 69) 後藤文夫, 宇野勝次, 田中和夫, 加藤正人, 山田達也, 麻酔とアレルギー反応, *麻酔*, **50**, 192-200 (2001).
- 70) 宇野勝次, 服部浩之, 山口文恵, β -ラクタム系抗生剤過敏症と解熱鎮痛消炎剤における IL-8 の関与(abstract), *アレルギー*, **49**, 993 (2000).
- 71) 宇野勝次, 薬剤アレルギーにおけるサイトカイン・ケモカインの関与(2) LMT-plate の LMIF とケモカインの関係 (abstract), *日本化学療法学会雑誌*, **51**, 110 (2003).
- 72) 宇野勝次, 阿部学, 各種サイトカインのケモタキシスとケモキネシス作用の検討(abstract), *アレルギー*, **51**, 933 (2002).
- 73) 宇野勝次, LMT-chamber における各種サイトカイン・ケモカインのケモタキシス作用とケモキネシス作用(abstract), *日本化学療法学会雑誌*, **52**, 164 (2004).
- 74) P. Panquet, F. Paquet, M. Al. Saleh, P. Reper, A. Vanderkelen, G.L. Piérard, Immunoregulatory effector cells in drug-induced toxic epidermal necrolysis, *Am. J. Dermatopathol.*, **22**, 413-417 (2000).
- 75) L. Leyva, M.J. Torres, S. Posadas, M. Blanca, G. Besso, F. O Valle, R.G. del Moral, L.F. Santamaría, C. Juárez, Anticonvulsant-induced toxic epidermal necrolysis : monitoring the immunologic response, *J. allergy Clin. Immunol.*, **105**, 157-165 (2000).
- 76) M. Pirmohamed, K. Lin, D. Chadwick, B.K. Park, TNF α

- pha promoter region gene polymorphisms in carbamazepine-hypersensitive patients, *Neurology*, **56**, 890–896 (2001).
- 77) M.J. Rieder, M. Mask, I.A. Bird, Production of tumour necrosis factor by cells exposed to sulphonamide reactive metabolites, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **70**, 712–722 (1992).
 - 78) M.G. Neumn, N.H. Shear, I.M. Malkiewicz, M. Taeri, L.E. Shapiro, N. Krivoy, J. Haber, M. Gomez, J. Fish, R. Cartotto, L. Cohen, Immunopathogenesis of hypersensitivity syndrome reactions to sulfonamides, *Transl. Res.*, **149**, 243–253 (2007).
 - 79) K. Cederbrant, M. Marcusson-Ståhl, P. Hultman, Characterization of primary recall in vitro lymphocyte responses to bacampicillin in allergic subjects, *Clin. Exp. Allergy*, **30**, 1450–1459 (2000).
 - 80) M. Hertl, J. Geisel, C. Boecker, H.F. Merk, Selective generation of CD 8+ T-cell clones from the peripheral blood of patients with cutaneous reactions to beta-lactam antibiotics, *Br. J. Dermatol.*, **128**, 619–627 (1993).
 - 81) P.T. Daniel, J. Holzschuh, P.A. Berg, The pathogenesis of cianidanol-induced fever, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **34**, 241–247 (1988).
 - 82) J.A. Cornejo-Garcia, T.D. Fernandez, M.J. Torres, M. Carballo, I. Hernan, C. Antunez, M. Blanca, C. Mayorga, Differential cytokine and transcription factor expression in patients with allergic reactions to drugs, *Allergy*, **62**, 1429–1438 (2007).
 - 83) N. Yawalkar, F. Egli, Y. Hari, H. Nievergelt, L.R. Braathen, W.J. Pichler, Infiltration of cytotoxic T cells in drug-induced cutaneous eruptions, *Clin. Exp. Allergy*, **30**, 847–855 (2000).
 - 84) T.D. Fernandez, C. Mayorga, M.J. Torres, J.A. Cornejo-Garcia, S. López, P. Chaves, C. Rondon, M. Blanca, Cytokine and chemokine expression in the skin from patients with maculopapular exanthema to drugs, *Allergy*, **63**, 712–719 (2008).
 - 85) B. Tapia, E. Morel, M.A. Martín-Díaz, R. Díaz, J. Alves-Ferreira, P. Rubio, A. Padial, T. Bellón, Up-regulation of CCL 17, CCL 22 and CCR 4 in drug-induced maculopapular exanthema, *Clin. Exp. Allergy*, **37**, 704–713 (2007).
 - 86) N. Yawalkar, W. Shrikhande, Y. Hari, H. Nievergelt, L.R. Braathen, W.J. Pichler, Evidence for a role for IL-5 and eotaxin in activating and recruiting eosinophils in drug-induced cutaneous eruptions, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **106**, 1171–1176 (2000).
 - 87) S. Halevy S, A.Cohen, E. Livni, Acute generalized exanthematous pustulosis associated with polysensitivity to paracetamol and bromhexine : the diagnostic role of in vitro interferon-gamma release test, *Clin. Exp. Dermatol.*, **25**, 652–654 (2000).
 - 88) N. Yawalkar, Drug-induced exanthems, *Toxicology*, **209**, 131–134 (2005).
 - 89) J. Sainte-Laudy, S. Cado, Comparison of the levels of histamine, tryptase, and interleukin-6 for the investigation of anaphylactoid drug reactions, *Allerg. Immunol.*, **30**, 209–211 (1998).
 - 90) M. Onji, T. Masumoto, Y. Ohta, Increased serum levels of soluble interleukin 2 receptor in patients with drug-induced allergic hepatitis, *Arerugi*, **41**, 621–624 (1992).
 - 91) H. Tsutsui, Y. Terano, C. Sakagami, I. Hasegawa, Y. Mizoguchi, S. Morisawa, Drug-specific T cells derived from patients with drug-induced allergic hepatitis, *J. Immunol.*, **149**, 706–716 (1992).
 - 92) Z. Spanou, M. Keller, M. Britschgi, N. Yawalkar, T. Fehr, J. Neuweiler, M. Gugger, M. Mohaupt, W.J. Pichler, Involvement of drug-specific T cells in acute drug-induced interstitial nephritis, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **17**, 2919–2927 (2006).
 - 93) M. Ohsaki, H. Tsutsumi, T. Kumagai, T. Yamanaka, Y. Wataya, H. Furukawa, H. Kojima, A. Saito, S. Yano, S. Chiba, The relevance of TH 1 and TH 2 cells in immediate and nonimmediate reactions to gelatin-containing vaccine, *Allergy. Clin. Immunol.*, **103**, 276–281 (1999).
 - 94) E.M. Shevach, CD 4+ CD 25+ suppressor T cells : more questions than answers, *Nat. Rev. Immunol.*, **2**, 389–400 (2002).
 - 95) C.A. Piccirillo, J.J. Letterio, A.M. Thornton, R.S. McHugh, M. Mamura, H. Mizuhara, E.M. Shevach, CD 4(+)CD 25 (+) regulatory T cells can mediate suppressor function in the absence of transforming growth factor beta 1 production and responsiveness, *J. Exp. Med.*, **196**, 237–246 (2002).
 - 96) S. Sakaguchi, Naturally arising CD 4+ regulatory cells for immunologic self-tolerance and negative control of immune responses, *Annu. Rev. Immunol.*, **22**, 531–562 (2004).
 - 97) D.J. Cua, J. Sherlock, Y. Chen, C.A. Murphy, B. Joyce, B. Seymour, L. Lucian, W. To, S. Kwan, T. Churakova, S. Zurawski, M. Wiekowski, A.A. Lira, D. Gorman, R.A. Kastelein, J.D. Sedgwick, Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain, *Nature*, **421**, 744–748 (2003).
 - 98) P.R. Mangan, L.E. Harrington, D.B. O'Quinn, W.S. Helms, D.C. Bullard, C.O. Elson, R.D. Hatton, S.M. Wahl, T.R. Schoeb, C.T. Weaver, Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage, *Nature*, **441**, 231–234 (2006).
 - 99) E. Bettelli, Y. Carrier, W. Gao, T. Korn, T.B. Strom, M. Oukka, H.L. Weiner, V.K. Kuchroo, Reciprocal developmental pathways for the generation of pathogenic effector TH 17 and regulatory T cells, *Nature*, **441**, 235–238 (2006).
 - 100) 田淵紀彦, 宇野勝次, 福長将仁, 八木元広, 大石智洋, 薬剤アレルギーにおける RT-PCR の臨床応用(abstract), アレルギー, **59**, 282 (2010).
 - 101) 佐藤篤彦, 小柴胡湯による薬剤性肺炎, *Prog. Med.*, **18**, 2323–2326 (1998).
 - 102) 宇野勝次, 阿部学, 高中紘一郎, 小柴胡湯の人リンパ球に対する免疫薬理作用—薬剤添加リンパ球刺激試験と白血球遊走阻止試験における抗原調製の検討—, 医療薬学, **27**, 307–316 (2001).
 - 103) 宇野勝次, 漢方薬による薬剤アレルギー診断における DLST と LMIT の意義, 臨床検査, **47**, 401–405 (2003).
 - 104) Y. Tachibana, K. Kawanishi, Mitogenic activities in the pro-

- tein fractions of crude drugs, *Planta. Med.*, **58**, 250-254 (1992).
- 105) 宇野勝次, 薬剤性ショックの免疫学的機序の検討(abstract), 日本化学療法学会雑誌, **53**, 126 (2005).
 - 106) M. Kokubu, K. Oda, N. Shinya, Detection of serum IgE antibody specific for local anesthetics and methylparaben, *Anesth. Prog.*, **36**, 186-187 (1989).
 - 107) W.H. Yang, E.C. Purchase, Adverse reactions to sulfites, *CMAJ*, **133**, 865-867 (1985).
 - 108) L. Sonin, R. Patterson, Metabisulfite challenge in patients with idiopathic anaphylaxis, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **75**, 67-69 (1985).
 - 109) W.N. Sokol, I.B. Hydock, Nasal congestion, urticaria, and angioedema caused by an IgE-mediated reaction to sodium metabisulfite, *Ann. Allergy*, **65**, 233-238 (1990).
 - 110) J.A. Aldrete, D.A. Johnson, Allergy to local anesthetics, *JAMA*, **207**, 356-357 (1969).
 - 111) J.A. Aldrete, D.A. Johnson, Evaluation of intracutaneous testing for investigation of allergy to local anesthetic agents, *Anesth. Analg.*, **49**, 173-183 (1970).
 - 112) T. Sakabe, T. Maekawa, T. Ishikawa, H. Takeshita, The effects of lidocaine on canine cerebral metabolism and circulation related to the electroencephalogram, *Anesthesiology*, **40**, 433-441 (1974).
 - 113) N. Seo, E. Oshima, J. Stevens, K. Mori, The tetraphasic action of lidocaine on CNS electrical activity and behavior in cats, *Anesthesiology*, **57**, 451-457 (1982).
 - 114) A.B. Baxter, S.C. Lazarus, R.C. Brasch, In vitro histamine release induced by magnetic resonance imaging and iodinated contrast media, *Invest. Radiol.*, **28**, 308-312 (1993).
 - 115) M. Saito, Y. Itoh, T. Yano, T. Sendo, T. Goromaru, N. Sakai, R. Oishi, Roles of intracellular Ca²⁺ and cyclic AMP in mast cell histamine release induced by radiographic contrast media, *Naunyn. Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **367**, 364-371 (2003).
 - 116) G. Till, U. Rother, D. Gerns, Activation of complement by radiographic contrast media: generation of chemotactic and anaphylatoxin activities, *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.*, **56**, 543-550 (1978).
 - 117) I. Zabern, H. Przyklenk, W. Vogt, W. Sachsenheimer, Effect of radiographic contrast media on complement components C3 and C4: generation of C3 b-like C3 and C4 b-like C4, *Int. J. Immunopharmacol.*, **5**, 503-513 (1983).
 - 118) D.D. Stevenson, Diagnosis, prevention, and treatment of adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *J. Allergy Clin. Immunol.*, **74**, 617-622 (1984).
 - 119) F.W. Velten, C. Bayerl, H.W. Baenkler, D. Schaefer, Functional eicosanoid test and typing (FET) in acetylsalicylic acid intolerant patients with urticaria, *J. Physiol. Pharmacol.*, **12**, 35-46 (2006).
 - 120) 谷口正美, NSAIDs 不耐症におけるアスピリン減感作療法の意義と施行例, *アレルギー*, **57**, 673-684 (2008).
 - 121) D.L. Bruce, J.B. Downs, P.S. Kulkarni, L.M. Capan, Precarization inhibits maximal ventilatory effort, *Anesthesiology*, **61**, 618-621 (1984).
 - 122) D.D. Prato, O. Nicoli, Respiratory depression induced by succinylcholine (with special reference to prolonged apnea: clinical contribution), *Acta. Anaesthesiol.*, **19**, 73-91 (1968).
 - 123) D.P. Schuster, M.D. Seeman, Temporary muscle paralysis for accurate measurement of pulmonary artery occlusion pressure, *Chest*, **84**, 593-597 (1983).
 - 124) L. Lindgren, L. Saarnivaara, Effect of competitive myoneural blockade and fentanyl on muscle fasciculation caused by suxamethonium in children, *Br. J. Anaesth.*, **55**, 747-751 (1983).
 - 125) L.A. Lindesmith, R.D. Baines, D.B. Bigelow, T.L. Petty, Reversible respiratory paralysis associated with polymyxin therapy, *Ann. Intern. Med.*, **68**, 318-327 (1968).
 - 126) G. Marschke, A. Sarauw, Danger of polymyxin B inhalation, *Ann. Intern. Med.*, **74**, 296-297 (1971).
 - 127) M.C. Colvard, Respiratory paralysis secondary to the use of polymyxin B, *South Med. J.*, **64**, 652 (1971).
 - 128) S.J. Won, M.T. Lin, J. Chuang, K.Y. Huang, Interferon produces hyperthermic responses in rats, *Chin. J. Physiol.*, **30**, 49-58 (1987).
 - 129) 中尾光善, 山下文雄, 発熱と解熱剤の新しいメカニズム, *日小児会誌*, **95**, 1099-1102 (1990).
 - 130) T. Hedner, O. Samuelsson, H. Lunde, L. Lindholm, L. Andrén, B.E. Wiholm, Angio-oedema in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors, *BMJ*, **304**, 941-946 (1992).
 - 131) N. Wagai, K. Tawara, Possible direct role of reactive oxygens in the cause of cutaneous phototoxicity induced by five quinolones in mice, *Arch. Toxicol.*, **66**, 392-397 (1992).
 - 132) N. Wagai, K. Tawara, Possible reasons for differences in phototoxic potential of a 5 quinolone antibacterial agents: generation of toxic oxygen, *Free Radic. Res. Commun.*, **17**, 387-398 (1992).
 - 133) N. Hayashi, Y. Nakata, A. Yazaki, New findings on the structure-phototoxicity relationship and photostability of fluoroquinolones with various substituents at position 1, *Antimicrob. Agents Chemother.*, **48**, 799-803 (2004).
 - 134) P. Preziosi, Isoniazid: metabolic aspects and toxicological correlates, *Curr. Drug Metab.*, **8**, 839-851 (2007).
 - 135) A. Srivastava, J.L. Maggs, D.J. Antoine, D.P. Williams, D. A. Smith, B.K. Park, Role of reactive metabolites in drug-induced hepatotoxicity, *Handb. Exp. Pharmacol.*, **196**, 165-194 (2010).
 - 136) B.R. Brown, I.G. Sipes, R.K. Baker, Halothane hepatotoxicity and the reduced derivative, 1,1,1-trifluoro-2-chloroethane, *Environ. Health Perspect.*, **21**, 185-188 (1977).
 - 137) A. Huggett, I.A. Blair, The mechanism of paracetamol-induced hepatotoxicity: implications for therapy, *Hum. Toxicol.*, **2**, 399-405 (1983).
 - 138) D.N. Posnett, R.S. Stein, S.E. Graber, S.B. Krantz, Cimetidine-induced neutropenia: a possible dose-related phenomenon, *Arch. Intern. Med.*, **139**, 584-586 (1979).
 - 139) T. Liersch, J.H. Beyer, G. Krieger, K. Vehmeyer, The growth capacity of hematopoietic progenitor cells in severe neutropenia induced by famotidine, *Ann. Hematol.*, **64**,

- 231-239 (1992).
- 140) M. Wimmer, U. Salzer, M. Schlemmer, M. Marx, E. Proll, Experience with long-term nifedipine therapy in paediatric cardiological patients, *Pediatr. Padol.*, **25**, 181-193 (1990).
- 141) R. Petty, D.R. Medley, Cutaneous manifestations of hydralazine toxicity, *Br. Med. J.*, **280**, 482 (1980).
- 142) G.J. Schapel, Skin rash and hydralazine, *Med. J. Aust.*, **24**, 765-766 (1989).
- 143) L. Prieto-Lastra, A. Iglesias-Cadarso, M.M. Reaño-Martos, A. Pérez-Pimiento, M.I. Rodríguez-Cabreros, A. García-Cubero, Pharmacological stimuli in asthma/Urticaria, *Allergol. Immunopathol.*, **34**, 224-227 (2006).
- 144) R. Afshari, S.R. Maxwell, D.J. Webb, D.N. Bateman, Morphine is an arteriolar vasodilator in man, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **67**, 386-393 (2009).