

薬物過敏症の発症機序に関する研究

宇野勝次

Study on the Pathogenic Mechanism of Drug Hypersensitivity

Katsuji Uno

ABSTRACT

Drug hypersensitivity includes an allergic and pseudoallergic reaction to drug. Therefore, the pathogenic mechanism of drug hypersensitivity must be studied from two viewpoints of immunological reaction and pharmacological reaction. And it is necessary for the mechanism of drug allergy to be investigated in three phases, that is, an antigen formation, an immune reaction and an inflammatory reaction. Particularly, cytokines take an important part in the development of drug allergy. Besides, the cross-reactivity of β -lactam antibiotics in allergic reaction constitutes a serious problem on the secondary choice of antibiotics for the patients with allergy to β -lactam antibiotics. Then, I review the participation of cytokines in drug allergy, the cross-reactivity of β -lactam antibiotics in allergic reaction and further the pseudoallergic reaction to drug.

はじめに

薬物有害反応は薬物自体が有している薬理作用がある閾値以上に達した時により誘発される「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（薬物アレルギー）」に大別される¹⁾。薬物アレルギーの発症機序は、抗原形成、免疫反応および炎症・障害反応の三段階に分けて考える必要がある。最初の抗原形成では、分子量の小さな薬物が如何にして抗原性を獲得するか、またそのエピトープ（抗原決定基）はどのような分子構造であるかが問題となる。次の免疫反応では、薬物抗原が如何にして免疫細胞を刺激し、どのような免疫系を経て炎症反応が誘発されるのかが問題となる。最後の炎症・障害反応では、各臓器でどのように炎症反応が発現され

るかが問題となる。

また、薬物アレルギーと同義語として用いられる薬物過敏症は「アレルギー性副作用」の他に、「中毒性副作用」の機序に基づく「偽薬物アレルギー」を包含している²⁾。すなわち、「偽薬物アレルギー」は薬物アレルギーと同様な症状を発現するが、薬物の薬理的機序により発現する有害反応である。したがって、临床上薬物過敏症の取り組む上で常に「偽薬物アレルギー」を念頭に置いておく必要があり、「偽薬物アレルギー」の検討も重要である。

そこで本稿では、薬物アレルギーの発現機序として抗原形成、免疫反応および炎症・障害反応の三段階の発現機構について順序立てて概説し、抗原形成では特にβ-ラクタム系抗生剤の交差抗原性、免疫反応では特にサイトカイン・ケモカインの関与について著者らのデータを基に詳細に言及し、さらに薬物過敏症における偽薬物アレルギーの重要性について述べる。

1. 薬物アレルギーの発症機序

上述のように、薬物アレルギーの発症機序は抗原形成、免疫反応および炎症・障害反応の三段階に分けて検討する必要があるため、薬物アレルギーの三つの発現段階で検討を試みる。

1) 抗原形成

一般に、低分子量の化学物質は免疫学的にはハプテンとしての性格を持ち、蛋白などの高分子化合物と化学的に共有結合し、抗原性を獲得する。そのエピトープは、蛋白と結合したハプテン部分あるいはその化学構造上的一部分である。したがって、薬物アレルギーは薬物が生体の高分子物質と結合して抗原性を獲得するハプテン免疫現象と考えられてきた。しかし、動物実験で証明されたハプテン免疫現象と临床上の薬物アレルギーの間に矛盾する点もあり³⁾、抗原をハプテン・キャリアー結合体とする概念を薬物アレルギーの全てに当てはめることはできない。

a) ジニトロクロロベンゼンの抗原性

薬物の単独投与で動物感作に成功し、抗原形成が明らかにされているのは、ジニトロクロロベンゼン (dinitrochlorobenzene, DNCB) に代表されるような皮膚の起炎物質であり、蛋白と極めて容易に結合する工業用あるいは外用薬品である。DNCBは塗布すると約85%が表皮細胞表面の蛋白質のアミノ酸残基の一つであるリジンとアゾ結合してハプテン・キャリアー結合体となり抗原性を獲得し⁴⁾、接触性皮膚炎 (遅延型アレルギー) を誘発すると考えられる。

b) ペニシリンの抗原性

一方、内服・注射薬の中、単独投与で動物感作に成功し、その抗原決定基が解明されている薬物は、唯一ベンジルペニシリン (penicillin G, PCG) である⁵⁻¹⁰⁾。PCGのmajor determinant (主要抗原決定基) は、Levine¹⁰⁾によりベンジルペニシロイル (benzylpeniciloyl, BPO) -蛋白結合物であることが証明され、BPO-蛋白結合物が遅発型のアレルギー反応に関与することが明らかにされた。しかし、ペニシリンショックは経口剤で数十分、注射剤では数分で起こる。発現時間から考えて、アナフィラキシー反応ではBPO-蛋白結合物がエピトープとは考えにくい。そこで、PCG

製剤に含まれる高分子物質の夾雑物の存在が想定され、ポリマー（重合体）がアナフィラキシー反応を誘発することが示された^{11,12)}。一方、村中ら^{5,6)}や上野ら⁹⁾はベンジルペニロ酸 (benzylpenilloic acid) の投与でアナフィラキシー反応を惹起するIgE抗体の産生に成功し、一価のハプテンでもアナフィラキシー反応を誘発する可能性を示した。したがって、PCGのエピトープは遅延型アレルギー反応ではPBO-蛋白結合物、即時型アナフィラキシー反応ではポリマー、あるいはベンジルペニロ酸が関与すると考えられている。

c) β -ラクタム系抗生剤の交差抗原性

他のペニシリン系抗生剤はPCGと類似の抗原形成をされると考えられるが、セフェム系抗生剤ではPCGと同じ抗原形成をするかという問題はそう簡単ではない。また、ペニシリン系抗生剤とセフェム系抗生剤の交差抗原性は、抗菌薬の化学療法にも大きな問題となる。

Petz¹³⁾はペニシリンアレルギー既往歴者と非既往歴者にセフェム系抗生剤を投与したときのアレルギー症状の発生頻度を調べ、セファロリジが16.5%と2.5%、セファロチンが5.8%と1.0%、セファレキシンが5.4%と1.5%であったと報告している。この成績は、ペニシリン系抗生剤とセフェム系抗生剤の間には完全な意味での交差抗原性はないが、ある一部共通の交差抗原性が存在する可能性も示唆している。

ペニシリン系抗生剤とセファロsporin系抗生剤の交差性の研究では、柴田ら¹⁴⁾、峯¹⁵⁾、土屋ら¹⁶⁾および志甫ら¹⁷⁻¹⁹⁾は両薬剤間の交差性がペニシリン系抗生剤の6位とセファロsporin系抗生剤の7位におけるアシル側鎖の化学構造に依存することを抗体による動物実験で報告している。一方、池澤ら^{20,21)}はペニシリン系抗生剤とセファロsporin系抗生剤の間に交差反応が認められないことを実験的薬疹モデルと薬疹患者における遅延型皮内反応で報告している。両者の結果は、体液性免疫と細胞性免疫のエピトープが異なることを示唆する。しかし、抗体産生には感作リンパ球

が関与しており、両免疫系でエピトープが異なるという結論には疑問を持たざるを得ない。前者の実験系では薬物を強アルカリ処理で血清アルブミンと結合させて抗原調製（ハプテン・キャリアーを作成）しているため（そうしないと抗体が産生しない）、エピトー

表1 ペニシリン系薬剤アレルギー患者 15例における LMT の交差反応

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 ^a
6位に類似構造	17	76 ^{bc}
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 ^a
7位に類似構造	18	16 ^b
7位に異形構造	20	0 ^c

6APA: 6-aminopenicillanic acid

Significantly different: a, b; $p < 0.00001$, c; $p < 0.0005$, χ^2 -test

プも人間の生体反応と相違が生じている可能性がある。一方、後者の検討では6位や7位に類似構造を有するペニシリン系抗生剤とセファロスポリン系抗生剤が余り用いられておらず、側鎖構造を考慮していない。

そこで、著者ら²²⁻³⁰⁾は、 β -ラクタム系抗生剤アレルギー患者に対してLMTを用いて交差試験を施行した。さらに、 β -ラクタム系抗生剤による感作モルモットに対して遅延型皮内反応とLMTによる交差実験を行い、 β -ラクタム系抗生剤間の交差抗原性について検討した。

i) ペニシリン系抗生剤アレルギーの交差抗原性

ペニシリン系抗生剤過敏症患者15例におけるLMTの交差陽性率は、表1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%を示した。特に、ペニシリン系抗生剤でも6位側鎖に類似構造を持つペニシリン系抗生剤に76%と高い交差陽性を示した。また、試験例数は少ないが、6位側鎖に類似構造を持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位側鎖に類似構造を持つセフェム系抗生剤に16%の交差陽性率（アンピシリン過敏症患者にセファレキシン、アモキシシリン過敏症患者にセファレキシンとセファクロルが陽性）を示したが、7位側鎖に類似構造を持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に10%近い偽陽性がある（「薬剤過敏症の管理に関する研究」を参照）ことを考慮しても、7位側鎖に類似構造を持つセフェム系抗生剤に一部交差性が存在すると考えられる。また、試験例数は少ないが、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（6APA）への交差性は低いと考えられる。

一方、動物実験（モルモットを用いた遅延型皮内反応とLMTの交差実験）では、以上の臨床試験とほぼ同様な結果を示したが、ペニシリン系抗生剤の母核構造である6APAにも交差性を示した。

ii) セフェム系抗生剤アレルギーの交差抗原性

セフェム系抗生剤過敏症患者70例におけるLMTの交差陽性率は、表2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%（1例）を示した。LMTの10%近い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か、あるいはほとんど起こらないと考えられる。また、7位側鎖に類似構造を持つセフェム系抗生剤に58%、3位側鎖に類似構造を持つセフェム系抗生剤に79%の高い交差陽性率（ただし、この場合は3位側鎖にメチルテラゾールチオール（MTT）基を有する薬剤間の交差性）を示し、両側鎖に類似構造を持たないセフェム系抗生剤に7%、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（7ACA）に32%の交差陽性率を示した。LMTの10%近い偽陽性を考えると、両側鎖に類似構造を持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。

さらに、動物実験（モルモットを用いた遅延型皮内反応とLMTの交差実験）では、臨床試験とほぼ同様な結果を得たが、それに加え第二・第三世代のセフェム系注射薬の3位側鎖構造に多用されているMTT基が単独で抗原性を示すことが証明された。

表2 セフェム系薬剤アレルギー患者70例におけるLMTの交差反応

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 ^a
7位に類似構造	97	58 ^{b,c,d,e}
3位に異形構造	56	79 ^{f,g,h,i}
側差に異形構造	68	7 ^{b,f,i}
母核構造 (7ACA)	34	32 ^{c,g,i,k,l}
ペニシリン系薬剤	57	2 ^a
6位に類似構造	26	4 ^{d,h,k}
6位に異形構造	31	0 ^{e,j}

7ACA : 7-aminocephalosporanic acid

Significantly different: a, b, c, d, e, f, g, h, i; $p < 0.00001$, l; $p < 0.00002$, k; $p < 0.0001$, j; $p < 0.0002$

iii) β -ラクタム系抗生剤の抗原決定基 (エピトープ)

β -ラクタム系抗生剤のエピトープについては、過去に多くの研究者が検討してきた。とりわけ、上述のようにPCGのエピトープの研究が多い。その研究の中で、PCGのエピトープはLevine^{10,31)}のベンジルペニシロイル (BPO) -蛋白結合物であるという報告が有力である。また、PCGのアナフィラキシーショックにベンジルペニロ酸がエピトープの最小単位として関与し、核部分のチアゾリジン環の2位と5位の炭素に結合する側鎖構造をエピトープとして認識することが上野ら⁹⁾や村中ら³⁾によって報告されている。

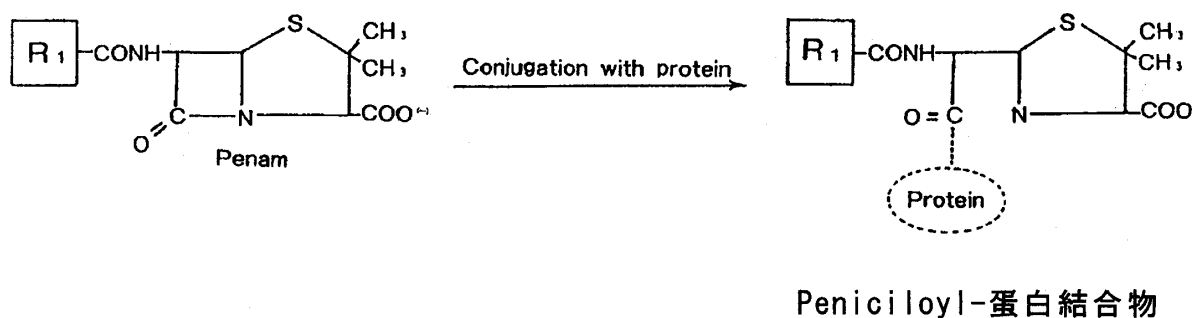


図1 ペニシリン系薬剤アレルギーの抗原決定基

著者らの成績と他の研究者の報告や化学反応の知見から、 β -ラクタム系抗生剤のエピトープは以下のように推論される。ペニシリン系抗生剤によるアレルギーでは、6位側鎖に類似構造を

持つペニシリン系抗生剤に高い交差性を示す著者らの成績は、 β -ラクタム環が開列して蛋白のアミノ基と結合したBPO-蛋白結合物がメジャーなエピトープであると提唱するLevineと一致している。また、ペニシリン核の3位と6位（チアゾリジン環の5位と2位）の側鎖構造が抗原特異性を示す（現在のペニシリン系抗生剤の3位側鎖構造はジメチル基と同じであるため、抗原特異性は6位側鎖構造だけが示すことになる）と考える上野や村中らの仮説を支持する。したがって、ペニシリンアレルギーでは、図1に示すようにペニシロイル-蛋白結合物がメジャーなエピトープとして関与し、6位側鎖構造が抗原特異性を示すと考えられる。また、7位側鎖に類似構造を持つセフェム系抗生剤にも一部交差性を示すのは、両母核（チアゾリジン環とジヒドロチアジン環）と両3位側鎖構造（ジメチル基とメチル基やクロル基）のある程度の類似性によるものと思われる。

一方、セフェム系抗生剤によるアレルギーでは、3位側鎖や7位側鎖に類似構造を持つセフェム系抗生剤に高い交差性を示し、セフェム系抗生剤の母核構造である7ACAにも交差性を示す。この交差性は、ペニシリンアレルギーにおける6位側鎖構造の高い特異性に比べ少しファジーであるように思われる。この要因は、セフェム系抗生剤の蛋白結合時の化学反応性に起因していると考えられる。

セファロスポリン系抗生剤は β -ラクタム環が開列して蛋白のアミノ基と結合しセファロスポロイル-蛋白結合物を形成すると、3位側鎖の脱離が起こることをHamilton-Miller³²⁾とBundgaard³³⁾により報告され、セファロスポロイル-蛋白結合物はさらにフラグメントに分解することがNewton³⁴⁾と辻ら³⁵⁾によって報告されている。したがって、セフェム系抗生剤は、図2に示すようにセファロスポロイル-蛋白結合物（Aタイプ）の他に3位側鎖の脱離型と蛋白結合物（Bタイプ）、3位側鎖構造と蛋白結合物（Cタイプ）、7位側鎖構造と蛋白結合物（Dタイプ）、母核構造の分解物と蛋白結合物（Eタイプ）のように複数の抗原形成が推定される。志甫らの動物実験と著者の成績を併せると、AタイプとBタイプがメジャーなエピトープとして関与し、MTT基のように3位側鎖構造自体が独自に抗原性を示す場合はCタイプもエピトープとして関与すると考えられる。また、マイナーなエピトープとしてEタイプの関与も否定できない。電子的に不安定なAタイプとBタイプがエピトープとなり得るかどうかをさらに検討する必要があるが、臨床試験と動物実験の交差反応の結果から以上のように結論付けられると考える。

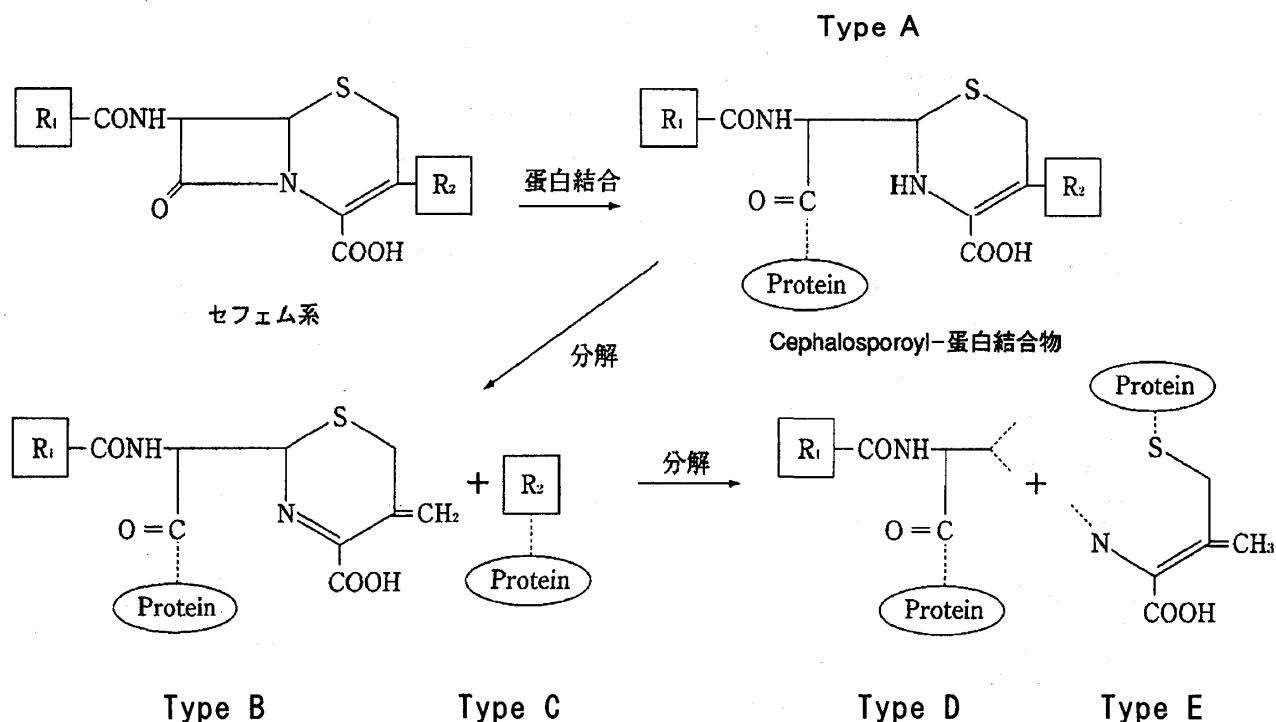


図2 セフェム系薬剤アレルギーの抗原決定基

iv) β -ラクタム系抗生剤の交差性アレルギー表

以上の知見から、ペニシリン系抗生剤の交差抗原性は、6位側鎖構造の依存度が高く、6位側鎖に類似構造を持つペニシリン系抗生剤に高い交差性を示し、7位側鎖に類似構造を持つセフェム系抗生剤にも一部交差性が存在すると思われる。一方、セフェム系抗生剤の交差抗原性は、3位側鎖構造と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位側鎖や7位側鎖に類似構造を持つセフェム系抗生剤に高い交差性を示し、側鎖に類似構造を持たないセフェム系抗生剤にも交差性が否定できず、母核構造の異なる薬剤への交差性は極めて低いと思われる。この理論に基づいて汎用されている β -ラクタム系抗生剤の交差アレルギー表を作成すると表3のようになる。表3は 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有用であると思われる。

表3 ペニシリン系抗生剤とセフェム系抗生剤の交差アレルギー表

起因薬剤 \ 選択薬剤	アンピシリン	アモキシシリン	ピペラシリン	セファクロル	セファゾリン	セフォチアム	セフトリアキソン	セフジニル	セフジトレン	セフカペン
アンピシリン	×	×	□	△	○	○	○	○	○	○
アモキシシリン	×	×	□	△	○	○	○	○	○	○
ピペラシリン	□	□	×	○	○	○	○	○	○	○
セファクロル	△	△	○	×	△	△	△	△	△	△
セファゾリン	○	○	○	△	×	△	△	△	△	△
セフォチアム	○	○	○	△	△	×	×	×	×	×
セフトリアキソン	○	○	○	△	△	△	×	×	×	×
セフジニル	○	○	○	△	△	△	×	×	×	×
セフジトレン	○	○	○	△	△	△	×	×	×	×
セフカペン	○	○	○	△	△	△	×	×	×	×

○：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）

c) ハロタンの抗原性

代謝産物が抗原形成する例として検討されているのがハロタンによる肝障害である。ハロタンは吸入後一部肝代謝酵素 P-450 により酸化され、中間代謝産物 trifluoroacetyl halide (TFA-halide) を経て trifluoroacetic acid (TFA) になり尿中に排泄されるが、中間代謝産物 TFA-halide の一部が体内の蛋白部分と結合して TFA-adducts を形成する¹⁾。この TFA-adducts が抗原として関与するという報告は多い³⁶⁻³⁸⁾。さらに、このエピトープはハプテン・キャリアー系 (TFA-adducts) に新しく出現した neoantigen (新生抗原) 部分³⁹⁾と自己抗原部分⁴⁰⁾にある可能性が示唆された。一方、ハロタンはアネロイド（無空気）状態では P-450 により chlorotrifluoroethyl ラジカルを経て chlorodifluoroethane (CDF) と chlorotrifluoroethane (CFT) に代謝されるが、chlorotrifluoroethyl ラジカル⁴¹⁾や CFT⁴²⁾は肝毒性作用を有する。中間代謝産物が肝毒性を示す薬物ではイソニアジドやアセトアミノフェンも有名であるが、ハロタンやイソニアジドはフリーラジカル、アセトアミノフェンは求電子物質の産生で肝障害を起こす⁴³⁾。したがって、ハロタンによる肝障害は免疫反応と薬理作用の二つ機序が考えられるが、共に代謝産物が関与していると考えられる。また、肝代謝を受ける脂溶性薬物による肝障害の多くが中間代謝産物により誘発され、そのアレ

ルギー性肝障害では中間代謝産物-蛋白結合体が抗原形成に関与していると予想される。

d) 抗原形成の多様性

以上、薬物アレルギーでは3タイプの抗原形成が考えられる。すなわち、DNCBのような接触性皮膚炎を誘発する薬物は極めて蛋白結合能が高く、ハプテン・キャリアー結合体が抗原となる。また、PCGのような薬物は即時型のアナフィラキシー反応ではポリマーや一価のハプテン、遅発型のアレルギー反応ではハプテン・キャリアー結合体が抗原となり、アレルギータイプでエпитープが異なる。さらに、ハロタンのような肝障害を誘発する薬物は、代謝産物・キャリアー複合体が抗原となる可能性が高いと考えられる。

2) 免疫反応

薬物が抗原性を獲得後、どのような免疫反応を経てアレルギー反応を誘発するかが次の問題となる。1960年代初頭にCoombsとGellにより4つのアレルギータイプが提唱された⁴⁴⁾。すなわち、アレルギー反応をI型のアナフィラキシー反応 (IgE抗体の関与)、II型の細胞障害反応 (補体の関与)、III型のアルサス反応 (抗原抗体複合体の関与)、並びにIV型の遅延型過敏反応 (感作リンパ球の関与) に分類するものである。その後長年に渡って、薬物アレルギーをアレルギータイプで検討することが臨床試みられてきた。しかし、臨床例の中には複数のアレルギータイプが関与する事例も少なくなく、免疫学の急速な進歩によりアレルギー反応における免疫細胞やサイトカインの役割が解明されるにつれて、薬物アレルギーを従来のアレルギータイプに分類することに無理が生じてきている。そこで、薬物による免疫反応をアレルギータイプに拘らず、抗原認識と免疫応答の観点から考察する。

a) 抗原認識

抗原認識は、B細胞とT細胞と呼ばれるリンパ球で行われる。すなわち、B細胞は細胞表面に抗体 (immunoglobulin, Ig)、T細胞はレセプター (T cell antigen receptor, TCR) と言われる抗原レセプターを持ち、1個のリンパ球は多数のレセプター (1種類の抗原レセプターのコピー) を有するが、1種類の抗原しか認識できない。その抗原認識能は 10^{12} 個以上と言われている⁴⁵⁾。

B細胞の抗体は、膜貫通型のIgM分子で、可溶性抗原に結合し、抗原分子の三次構造に基づく立体的構造を認識する。一方、T細胞のTCRは、自己の主要組織適合抗原遺伝子複合体 (major histocompatibility complex, MHC) の溝に結合した抗原ペプチドを認識することにより行われる。cluster of differentiation (CD) 4+T細胞 (ヘルパーT細胞: helper T cell, Th) のTCRは樹状細胞 (dendritic cell, DC) やマクロファージ (macrophage, Mφ) などの抗原提示細胞 (antigen presenting cell, APC) 上のMHCクラスII分子の溝に結合したペプチドと反応し、CD8+T細胞 (細胞障害性T細胞: cytotoxic T cell, Tc) のTCRはMHCクラスI分子の溝に結合したペプチドと反応する。一般に、薬物抗原はMHCの溝にある自己由来ペプチドに直接ハプテンとして結合する場合とハプテン・キャリアー複合体がAPCに取り込まれてMHCと結合する場合が考えられている⁴⁶⁾。抗体とTCRの抗原認識の相違は、上述のPCGのエピトープがIgE抗体由来のI型アナ

フィラキシー反応の場合と感作T細胞由来のIV型遅延型過敏反応の場合で異なることを支持する。

金属アレルギーの場合、金製剤による薬疹患者の末梢血から採取された金特異的T細胞がMHCクラスII拘束性に金を認識し⁴⁷⁾、さらに金製剤がMHCクラスII分子に直接結合する⁴⁸⁾可能性が示された。分子量の極めて小さい金属はAPCのMHCに直接結合し、MHCを変化させることで抗原性を獲得し、アレルギー反応を誘発すると考えられる。また、β-ラクタム系抗生剤による薬疹患者の末梢血からCD8+T細胞クローンが検出され⁴⁹⁾、β-ラクタム系抗生剤はMHCクラスI分子に結合する可能性も示唆される。

最近、W.J.Pichlerにより pharmacological interaction with immune receptors と呼ばれる新しい概念 (p-i concept) が提唱された⁵⁰⁾。ある特定の薬物はTCR と結合することでT細胞を刺激し、いくつかのペプチド抗原の反応をプライミングし、過敏反応を誘発するという考え方である。その例として薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome, DIHS) の発現を挙げている。今後、多くの研究によりこの p-i concept を検証する必要があるが、薬物が高分子物質と共有結合して抗原形成しなくとも薬物過敏症を誘発するメカニズムを説明でき得る合目的な仮説として注目に値すると考える。

b) 免疫応答

APCによる抗原提示後、Thがどのような反応をとるかが次の問題となる。1986年にMosmannによって提唱されたTh1/Th2 theory⁵¹⁾(サイトカイン・バランスの制御) がアレルギー疾患の発症機序で重要視されている。

i) Th1/Th2 サイトカイン・バランスの制御

抗原刺激を受けたナイーブT細胞 (Th0) は、サイトカイン産生パターンから分類される二つの亜集団、すなわちTh1とTh2に分化する^{51,52)}。Th1はインターロイキン (interleukin, IL) -2、インターフェロン (interferon, IFN) -γおよび腫瘍壊死因子 (tumour necrosis factor, TNF) -βなどのサイトカインを産生し、細胞性免疫に関与し、生体防御や遅延型過敏反応を惹起する⁵³⁾。一方、Th2細胞はIL-3、IL-4、IL-5およびIL-6などのサイトカインを産生し、体液性免疫を調節してB細胞、好酸球および肥満細胞の活性化や分化増殖、特にIgE抗体の産生に関与し、アナフィラキシー反応を惹起する。Th1とTh2はいずれも抗原刺激によりTh前駆細胞 (Thp) からTh0に分化成熟し、Th0からTh1への分化増殖にIL-12、Th0からTh2への分化増殖にIL-4が関与している⁵⁴⁾。

臨床的には、先天的に高好酸球症と高IgE血漿を示すOmenn's syndrome患者ではTh1由来のサイトカイン産生は低下し、Th2由来のサイトカイン産生は増加しており、IFN-γの投与により症状は改善し、Th1由来サイトカイン産生が増加するという報告⁵⁵⁾がある。また、ツベルクリンテストの強弱はアレルゲンスクラッチテストの強弱、総IgE値およびアレルギー疾患有症率と逆相関するという報告⁵⁶⁾もある。そのため、アレルギー反応の初期はTh1/Th2バランスによって左右される可能性が高いと考えられる。しかし、Th1/Th2バランスの制御は薬物アレルギーで検討

した報告はなく、薬物アレルギーの制御にどのような役割を果たしているか明らかでない。また、ゼラチンアレルギーにおいて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報告⁵⁷⁾もある。したがって、Th1/Th2バランスの制御はアレルギー症状の制御を示すものではなく、生体が抗原に感作される極初期の免疫反応に関与するもの⁵⁵⁾と思われる。

ii) TregとTh17の関与

近年、Th1とTh2の両者の機能を抑制する制御性T細胞(regulatory T cells, Treg)の存在が明らかにされている^{58,59)}。CD4+CD25+細胞はIL-10やTransforming growth factor (TGF)- β により分化し、Th1の過剰な働きを抑制して自己免疫疾患を抑制する。しかし、直接Th2を抑制してアレルギー炎症を抑制するのかどうかはヒトでは不明である。したがって、Th1とTh2の働きを同時に調節する分子機構が存在すると考えられるが、単一のTregの作用ではなく、複数の調節機能をもつ細胞によって行われていると考えられる。

極最近、Th1は傷害発生には関与しているが、自己免疫、アレルギーおよび細菌に対する免疫などに決定的な役割を果たしておらず、臓器特異的な自己免疫、肺および皮膚におけるアレルギー性疾患、腸や神経系への細菌感染などの免疫が仲介する組織傷害では、Th17が重要な役割を担っていることがD.Cuaら^{60,61)}によって明らかにされつつある。Th17はTh0からIL-6やTGF- β によって誘導され、Th17やIL-22を産生する。現段階では、Th1/Th2 theoryもTregやTh17を加えて修正の時期に入っているとも言えるかも知れない。その意味で、今後薬物アレルギーの発現機構もTregやTh17を加えて検討する必要があると考える。

iii) サイトカイン・ケモカインの関与

薬物アレルギーの発現機構における免疫細胞の関与は、今後多くの検討課題を残しているが、それを解明するためにも薬物アレルギーにおけるサイトカインやケモカインの関与を検討する必要がある。しかし、薬物アレルギーにおけるサイトカインやケモカインの関与について検討した報告は少ない。薬物アレルギー性肝炎におけるIL-2レセプターの関与⁶²⁾や蕁麻疹におけるIL-1 β ⁶³⁾、IL-5⁶⁴⁾および顆粒球・マクロファージ系コロニー形成刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)⁶⁵⁾の関与について報告がある程度である。また、著者らは薬物過敏症患者にLMTのアガロース平板法(LMT-agarose)で70%以上に白血球遊走促進因子(leukocyte migration activating factor, LMAF)あるいは白血球遊走阻止因子(leukocyte migration inhibitory factor, LMIF)を検出し、薬物アレルギーの発現にLMIFとLMAFが高く関与していることを証明した⁶⁶⁻⁶⁸⁾。そこで、薬物アレルギーにおけるLMIFとLMAFの関与とサイトカインとの因果関係について述べる。

著者らがLMT-agaroseで用いる遊走用白血球の組成は、顆粒球が60~80%、単球が20~30%、リンパ球が5~10%で、顆粒球の大部分が好中球であるため、LMTは好中球と単球、とくに好中球の遊走能を見ていることになる。好中球の機能は、活性酸素の生成と放出による食細胞内殺菌や細胞外組織の障害の他に、偽足活動に基づく遊走能と貪食能であり、抗原部位に浸潤することにより炎症を誘発する。好中球の機能は、単球やT細胞から産生されるサイトカイ

ンにより活性化されるが、白血球の遊走に影響を及ぼす走化性サイトカインをケモカインと呼んでいる。したがって、LMAFやLMIFは薬物感作T細胞から産生されるケモカインの一種であると考えられる。

正常人5名の単核球をマイトジェン（有糸分裂促進物質）の一つであるPHA（植物凝集素）で刺激してLMT-agaroseを行うと、PHAの低濃度ではLMAF、高濃度ではLMIFの産生が認められ、さらに血清添加によりLMAF産生の亢進が認められる。また、 β -ラクタム系抗生剤による皮疹患者58例の潜伏期間とLMAFおよびLMIF産生の関係を検討すると、潜伏期間が10日未満ではLMAF、10日以上ではLMIFが有意に多く検出される。この傾向は、薬剤熱や薬剤性肝障害でも同様の結果を認めている⁶⁶⁾。さらに、薬疹疑診患者202例の被疑薬物刺激によるLMT-agarose⁶⁷⁾では、LMAFとLMIFの両因子が同程度に検出され、LMAFは血清添加により高く検出される。すなわち、LMAFとLMIFの産生はアレルギー反応の経時的变化を示し、免疫反応の初期ではLMAF、免疫反応の後期ではLMIFが産生されることが考えられる。換言すると、LMAFは白血球の運動活性のために産生され、LMIFは白血球の集中のために産生されることが考えられる。また、血清中にはLMAFを産生し、好中球の再活性化を誘発するサイトカインが存在することが考えられる。

次に、正常人5名の単核球をナイロンウールカラムで濾過した細胞を用いてPHA刺激でLMTを行うと、単核球と同様にPHAの低濃度ではLMAF、高濃度ではLMIFの産生が認められるが、LMAF産生能は単核球よりも亢進される。また、薬物過敏症疑診患者10例の単核球とナイロンウール濾過細胞を被疑薬物刺激でLMTを行うと、血清添加によりナイロンウール濾過細胞の方が単核球よりもLMAFの検出率が高い。単核球の組成はT細胞40～60%、natural killer (NK)細胞20～35%、B細胞5～8%、単球4～8%、顆粒球3%以下で、ナイロンウール濾過細胞の組成はT細胞70～90%、NK細胞10～30%、B細胞0.5%以下、単球0.5%以下、顆粒球0.1%以下である。したがって、抗原刺激によるLMAFやLMIFの産生は、感作T細胞、NK細胞あるいは単球で産生されることが考えられるが、LMAFはナイロンウール濾過細胞（豊富なT細胞群）で産生能が増していることから、主に感作T細胞で産生されていると思われる。

サイトカン・ケモカイン測定による薬物アレルギーの著者らの検討^{68,69)}では、図3に示すようにLMAF検出とIL-1 α 、IL-1 β 、IL-2およびTNF α 産生に相関（IL-1 α とIL-2に特に高い相関）を認めたが、LMIF検出と6種類のサイトカイン産生に相関を示さなかった。前述のようにLMAFは薬物アレルギー反応の初期に産生されることから、IL-1やIL-2も薬物アレルギー反応の初期に関与すると思われる。また、TNF α はスルホンアミド剤過敏症⁷⁰⁾や薬物アレルギー反応の重症化⁷¹⁻⁷³⁾に関与することが報告されている。IFN γ は図3に示すように一部の薬物過敏症例にしか産生を認めなかったが、薬物過敏症に大きく関与するという報告も少なくない⁷⁴⁻⁷⁷⁾。IL-5は図3で示すように上昇を認めなかった。したがって、薬物アレルギー反応の初期にIL-1とIL-2が関わり、TNF α の関与に伴って重症化が進むと考えられる。

また、ケモカインのIL-8は β -ラクタム系抗生剤アレルギーでLMIFと正の相関を認めたが、

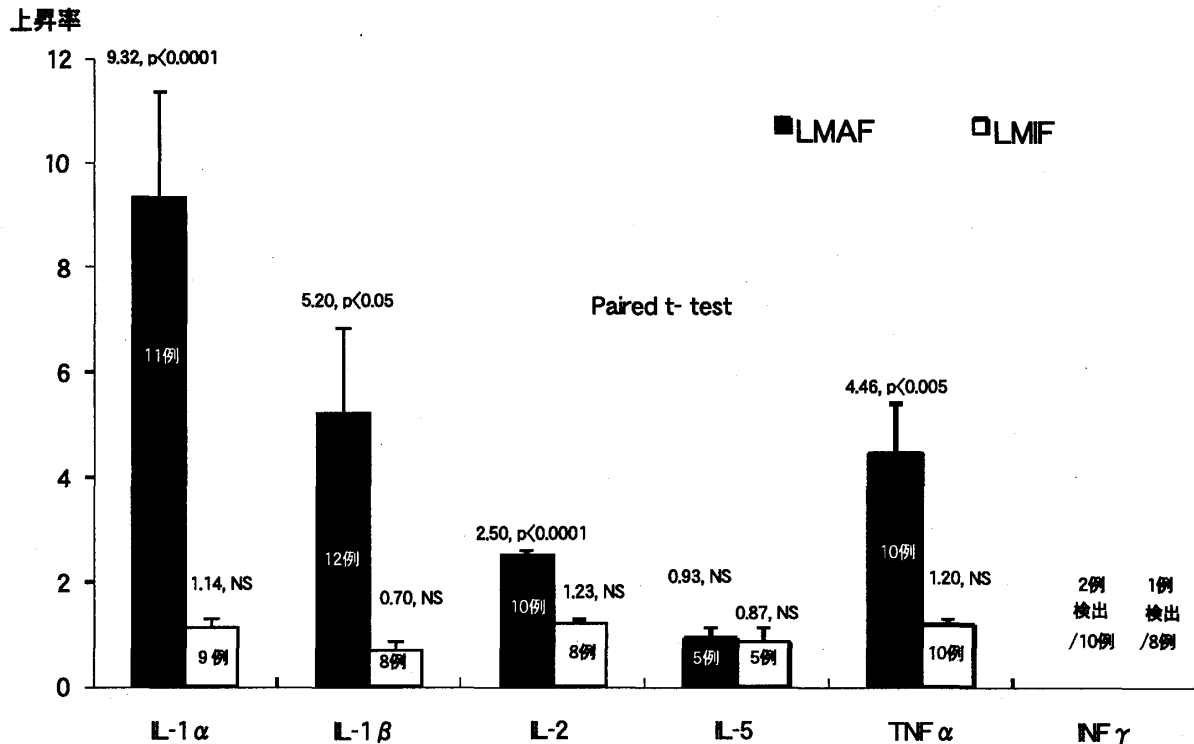


図3 薬物アレルギーにおけるLMAF/LMIF 検出とサイトカイン上昇率

NSAIDs アレルギーではLMIF と負の相関を示すことが著者ら⁷⁸⁾の検討で明らかになっている。したがって、抗原となる薬物の種類により産生されるサイトカインやケモカインあるいは関与する免疫細胞も異なってくるのが予想される。

3) 炎症・障害反応

薬物抗原とThの反応から産生されたサイトカインにより免疫反応が促進し、炎症反応へと進むが、それに関与する反応系は多い。第1にB細胞がIgE抗体を産生し、即時型のアナフィラキシー反応を誘発する、いわゆるI型のアレルギー反応⁷⁹⁾、第2に薬物アレルギーの各症状にしばしば随伴する好酸球増多⁸⁰⁾、第3に発熱に関与するIL-1^{81,82)}、第4に溶血性貧血に関与する補体⁸³⁾、第5に肝障害に関与する催胆汁うっ滞因子 (cholestatic factor, CF)⁸⁴⁾、第6に接触性皮膚炎に関与するTh由来のサイトカイン⁸⁵⁾、第7に固定疹に関与するTc⁴⁶⁾がある。

a) アナフィラキシー反応

Th2から産生されたIL-4、IL-5およびIL-6によりB細胞はIgE抗体を産生する。IL-6は薬物性アナフィラキシー反応でトリプターゼと相関して血中上昇することが報告⁸⁶⁾されている。IgE抗体はマスト細胞に結合し、薬物抗原による架橋形成でカルシウムイオンが流入し、それに伴い脱顆粒を引き起こし、形質膜の電位変化によりアラキドン酸から新しい炎症性伝達物質が生合成される。顆粒内容物は主にヒスタミンで、その他好酸球、好中球および単球の走化因子であ

る。アラキドン酸カスケードでは、シクロオキシゲナーゼによりプロスタグランジン (prostaglandin, PG) 類とリポキシゲナーゼによりロイコトリエン類が産生される。ヒスタミンなどの催炎因子は血管拡張、血管透過性の亢進、粘膜浮腫ならびに気管支平滑筋の収縮などを誘発する。

b) 好酸球増多

また、Th2から産生されたIL-5は好酸球の分化・増殖を誘発し、IL-3、IL-5およびGM-CSFは好酸球を活性化する。IL-5はエオタキシンとともに薬物性好酸球増多症に高く関与しているという報告⁸⁷⁾がある。活性化された好酸球は、走化因子、接着因子および催炎因子を放出し、炎症反応を局所で効果的に機能させるために働いていると思われる。好酸球増多症を伴った薬物アレルギー性肝炎患者のThを起因薬物と肝蛋白の複合抗原で刺激し、IL-5の産生を認めている⁸⁸⁾ことから、IL-5が薬物性好酸球増多症に関与していると考えられる。

c) 発熱

感作T細胞と薬物抗原の反応で産生されたサイトカインが白血球やマクロファージに作用し、内因性発熱因子 (endogenous pyrogen, EP) を放出させる。このEPが前部視床下部近傍の終板器官周辺でPGE₂の合成を惹起し、PGE₂は視床下部の体温中枢に働いて発熱を惹起する。EPには、IL-1、IL-6、TNF α およびIFN γ などがあるが、特にIL-1の発熱作用が強い⁸⁹⁾。水原郷病院でセフェム系抗生剤による発熱患者の単核球と起因薬との培養によりLMAFの検出とIL-1 α の高い産生を認めた⁶⁹⁾。したがって、薬剤熱の発現に感作T細胞から産生されるIL-1 α が高く関与していると思われる。

d) 溶血性貧血

薬物による溶血性貧血は、古くから補体の関与が考えられていた。これは三つの機序が考えられる。その一つは、ペニシリンが赤血球膜に結合し、ペニシリン特異的IgG抗体を産生する。IgG抗体が赤血球膜に結合したペニシリンと結合し架橋を形成すると補体カスケードが起こり、補体分解産物の膜障害性複合体により赤血球膜に穴が開けられ溶血が起こる。これは、直接クームス試験と薬物添加間接クームス試験陽性⁹⁰⁾から認識される。二つ目は、薬物特異的IgM抗体 (またはIgG抗体) が産生され、薬物と抗原抗体複合体が形成され、補体と結合し補体カスケードが起こり、赤血球に付着して溶血を惹起する。この機序は、直接抗補体反応が陽性となり、innocent bystander (無実の傍観者) と呼ばれている。三つ目は、薬物が分化中の赤血球を修飾し、赤血球に対してT細胞の感作を誘導し、B細胞によりIgG抗体を産生し、一番目と同様の機序で溶血を引き起こす。この場合、直接・間接クームス試験が陽性となり、自己免疫性溶血性貧血と呼ばれ、メチルドーパが有名である。

e) 肝障害

薬物アレルギー性肝障害の特徴は、肝内胆汁うっ滞と好酸球増多の二つに分かれる。好酸球の増多の機序および機能は上述したが、肝内胆汁うっ滞型肝障害はCFが関与すると考えられて

いる。CFはThより産生されるが、その分子構造はまだわかっていない。

f) 接触性皮膚炎

ハプテン・キャリアー結合物がランゲルハンス細胞に抗原提示され、T細胞のCD3+レセプターのシグナル伝達を活性化し、T細胞はIL-2、IL-3、IFN γ およびGM-CSFなどのサイトカインを産生し、IL-2レセプターを介してTh1細胞を増殖し、産生されたIFN γ やTNFは抗原チャレンジ後24～48時間に表皮のケラチノサイト（角化細胞）に作用してintercellular adhesion molecule (ICAM)-1などの接着分子を産生させ、リンパ球やマクロファージを皮膚に局在させ、湿疹反応を誘発する。また、活性化されたケラチノサイトはIL-1、IL-6やGM-CSFを分泌し、炎症反応を増幅する。

g) 固定疹

固定薬疹は原因薬チャレンジの度に同一部分に皮疹を生じる。この疑問に関する知見がある⁴⁶⁾。それは、固定薬疹の病変部にT細胞が多数常在しており、その多くはTcであるというものである。この細胞はMHC分子に結合した薬物抗原ではなく、自己抗原にたいしても反応性を示し、CD3+レセプターのシグナル伝達を介して活性化され、ケラチノサイトを含むさまざまな細胞を傷害する。また、この表皮内T細胞が薬物投与で活性化される際には、病変部真皮に存在する肥満細胞からのTNF- α が深く関与していると考えられている。

3. 偽薬物アレルギー

上述のように、薬物過敏症は薬物アレルギーの他に偽薬物アレルギーを包含しており、臨床上で偽薬物アレルギーを無視することはできない。水原郷病院の薬物過敏症疑診患者のLMT陰性症例の約1/4に薬理作用あるいは薬物間相互作用の関与の報告を認めている。薬理作用や薬物相互作用の研究や解明が進むに従って、偽薬物アレルギーの臨床での事例はさらに増加すると予想される。したがって、臨床薬物過敏症の中で偽薬物アレルギーの関与は決して少なくないと考えられる。

水原郷病院の過去15年間（1990～2004年）の薬剤性ショック24例では、表4に示すように β -ラクタム系抗生剤が10例で最も多く、次に局所麻酔剤が7例、ヨード造影剤が4例、非ステロイド性抗炎症剤（non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs）が3例であった。しかし、局所麻酔剤7例の起因薬はすべてリドカイン製剤であり、薬剤単独ではリドカイン製剤が最も多いことになる。症例数は少ないが、ここで問題はLMTの陽性率である。LMT陽性率は、 β -ラクタム系抗生剤が80%、リドカイン製剤が29%、ヨード造影剤が25%、NSAIDsが67%で、 β -ラクタム系抗生剤のLMT陰性2例は即時型皮内反応に陽性を認めたが、ヨード造影剤の4例全例とリドカイン製剤のLMT陰性4例（1例は未施行）は即時型皮内反応に陰性であった。したがって、リドカイン製剤とヨード造影剤は免疫学的関与が小さいと推測される。

表4 水原郷病院過去15年間のショック症状24例のLMT結果とその主な発症機序

起因薬剤	症例数	LMT		主な発症機序
		陽性数	陽性率 (%)	
β-ラクタム系抗生剤	10	8	80	アナフィラキシー反応
局所麻酔剤	7	2	29	中枢神経抑制作用
ヨード造影剤	4	1	25	ヒスタミン遊離作用 補体活性作用
NSAIDs	3	2	67	ロイコトリエン産生亢進作用

NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs

また、リドカイン製剤にLMT陽性を示した2例の抗原液は、リドカイン局所麻酔用（リドカインの他に防腐剤のパラオキシ安息香酸メチルが添加されている）であり、その内の1例はリドカイン静注用（リドカイン単独）にもLMTを実施したところ陰性を示した。そのため、リドカイン製剤にLMT陽性を示した2例は、パラオキシ安息香酸メチルにアルゲン性を示した可能性が高いと考えられる。したがって、リドカイン自体はアレルギー性が高いとは考え難い。また、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低く、局所麻酔剤のアレルギー性のほとんどがエステル型局所麻酔剤であるとの報告もある^{91,92)}。さらに、リドカインによるショック症状は、血圧低下や胸部から頸部にかけての蕁麻疹を伴うことが少ない。したがって、リドカインショックは、表4に示すように中枢神経抑制作用⁹³⁻⁹⁵⁾、すなわち偽薬物アレルギーによるものである可能性が大きいと考えられる。

LMT陽性率と即時型皮内反応から示唆されるように、偽薬物アレルギーは局所麻酔剤だけではなく、ヨード造影剤についても言うことができる。すなわち、表4に示すようにヨード造影剤の補体活性やヒスタミン遊離作用によるショック⁹⁶⁾の可能性も大きいと考えられる。

NSAIDsによるショックはLMT陽性率が決して低くなく、NSAIDs自体はアレルギー性が低いと考えられるが、NSAIDsはシクロオキシゲナーゼ阻害作用があり、これに伴うロイコトリエン産生亢進による喘息発作の約1割にショック症状を伴うこと^{97,98)}を留意する必要がある。したがって、蕁麻疹や血圧低下を伴わないショック症状や化学構造の異なる他のNSAIDsでも起こるショック症状の場合は偽薬物アレルギー（シクロオキシゲナーゼ阻害作用）の関与を疑う必要がある。

以上のように、アナフィラキシー反応が最も関与していると思われる薬剤性ショックでも詳細に検討すると、多くの臨床事例で偽薬物アレルギーがマスクされている。そこで、一般的に報告されている偽薬物アレルギーを示すと、IFN製剤のEPによる発熱⁹⁹⁾、ACE阻害剤のブラジキニン代謝阻害作用による血管浮腫¹⁰⁰⁾、キノロン系抗菌剤の活性酸素産生による光線過敏症¹⁰¹⁾、スキサメトニウムやアミノグルコシド系抗生剤の神経筋ブロックによる呼吸困難¹⁰²⁾、イスコチン、ハロタンおよびアセトアミノフェンの肝細胞毒中間代謝産物産生による肝障害¹⁰³⁾、

H₂ブロッカーの幹細胞分化抑制作用による顆粒球減少¹⁰⁴⁾、カルシウム拮抗剤やヒドララジン系薬剤の末梢血管拡張作用による顔面紅潮¹⁰⁵⁾、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¹⁰⁵⁾など枚挙に遑がない。したがって、薬物過敏症を臨床解析する上で薬物アレルギーだけではなく、偽薬物アレルギーの存在も常に考慮に入れておく必要があると考える。

引用文献

- 1) 宇野勝次：アレルギー性副作用，薬業時報社（じほう），pp.4-10, 1999
- 2) 宇野勝次：月刊薬事 40: 381-388, 1998
- 3) 村中正治，他：アレルギー 45: 1219-1230, 1996
- 4) Eisen, H. N., et al: J. Immunol. 73: 296-302, 1954
- 5) Muranaka, M., et al: J. Allergy Clin. Immunol. 54: 329-338, 1974
- 6) Muranaka, M., et al: J. Allergy Clin. Immunol. 62: 276-282, 1978
- 7) Magnusson, B., et al: J. Invest. Dermatol. 52: 268-276, 1967
- 8) Ikezawa, Z., et al: J. Dermatol. 9: 13-21, 1982
- 9) Ueno, H., et al: Mol. Immunol. 21: 37-42, 1984
- 10) Levine, B. B.: J. Exp. Med. 6: 1131-1154, 1960
- 11) Batchelor, F.R., et al: Lancet 1: 1175-1177, 1967
- 12) Dewdney, J.M., et al: Immunology 21: 517-525, 1971
- 13) Petz, L. D.: J. Infect. Dis. 137: 74-79, 1978
- 14) 柴田皓示，他：アレルギー 16: 108-112, 1967
- 15) 峯靖弘：アレルギー 20: 798-808, 1971
- 16) Tsuchiya, K., et al: Jap. J. Antibiotics 32: 488-495, 1979
- 17) Shiho, O., et al: Jap. J. Antibiotics 34: 72-78, 1981
- 18) Shiho, O., et al: Jap. J. Antibiotics 34: 79-83, 1981
- 19) Shiho, O., et al: Jap. J. Antibiotics 34: 84-89, 1981
- 20) 池澤善郎，他：日皮会誌 91: 419-431, 1981
- 21) 池澤善郎，他：皮膚 27: 555-563, 1985
- 22) 宇野勝次，他：Chemotherapy 35: 197-204, 1987
- 23) 宇野勝次，他：Chemotherapy 35: 205-212, 1987
- 24) 宇野勝次，他：Chemotherapy 35: 919-927, 1987
- 25) 宇野勝次，他：Chemotherapy 35: 928-935, 1987
- 26) 宇野勝次，他：Chemotherapy 36: 558-562, 1988
- 27) 宇野勝次，他：Chemotherapy 37: 285-292, 1989
- 28) 宇野勝次，他：Chemotherapy 37: 285-292, 1989
- 29) Uno, K., et al: J. Antimicrob. Chemother. 24: 251-264, 1989

- 30) 宇野勝次, 他 : Chemotherapy 38: 1171-1179, 1990
- 31) Levine, B. B., et al: J. Exp. Med. 114: 875-905, 1961
- 32) Hamilton-miller, J. M. T., et al: Biochem. J. 116: 371-384, 1970
- 33) Bundgaard, H.: Arch. Pharm. Chemi. Sci. Ed. 3: 94-123, 1975
- 34) Newton, G.G.F., et al: Prostad. Med. J. 43: 10-17, 1967
- 35) Tsuji. A., et al: J. Pharm. Sci. 68: 616-621, 1972
- 36) Satoh, H., et al: Mol. Pharmacol. 28: 468-474, 1985
- 37) Kenna, J.G., et al: J. Pharmacol. Exp. Ther. 242: 733-740, 1987
- 38) Bird, G.L.A., et al: J. H. Hepatol. 9: 366-373, 1989
- 39) Kenna, J.G., et al: J. Pharmacol. Exp. Ther. 245:1103-1109, 1988
- 40) Kitteringham, N.R., et al: Br. Clin. Pharmacol. 40: 376-386, 1995
- 41) De Groot, H., et al: Hepatology 3: 601-606, 1963
- 42) Farrell, G.C.: "Drug-induced liver disease" (ed. by Farrell, G.C.), Churchill Livingstone, pp.389-412, 1994
- 43) 平山千里, 他 : 中毒性肝障害, 肝胆膵 19:293-301, 1989
- 44) Coombs, R. R.A., et al: "Clinical aspects of immunology" (ed. by Gell and Coombs), Blackwell Scientific Publication, pp. 317-337, 1963
- 45) 佐藤英俊訳 : 免疫応答の細胞間相互作用, "Antigen-presenting cells" (ed. by Austyn, J. M.), 南江堂, pp. 1-6, 1991
- 46) 塩原哲夫 : アレルギーの領域 5: 983-989, 1998
- 47) Romagnoli, R., et al: J. Clin. Invest. 89: 254-258, 1992
- 48) Singaglia, F.: J. Invest. Dermatol. 102: 398-401, 1994
- 49) Hartl, M., et al: Br. J. Dermatol. 128: 619-627, 1993
- 50) Pichler, W. J., et al: Allergology International 55: 17-25, 2006
- 51) Mosmann, T.R., et al: Annu.Rev. Immunol. 7: 145-173, 1989
- 52) Pfeiffer, C., et al: Immunol. Rev. 123: 65-84, 1991
- 53) Thompson, C.B., et al: Cell 81; 979-982, 1995
- 54) 濱野照明 : 日本臨床 180-182, 1997
- 55) 成内秀雄 : アレルギー 46: 713, 1997
- 56) 細井進, 他 : アレルギー 47: 984, 1998
- 57) 堤裕幸, 他 : アレルギー 46: 842, 1997
- 58) Shevach, E.M.: Nat. Rev. Immunol. 2: 389-400, 2002
- 59) Sakaguchi, S.: Arru. Rev. Immunol. 22 : 531-562, 2004
- 60) Cua, J., et al: Nature 441: 231-234, 2006
- 61) Cua, J., et al: Nature 441: 235-238, 2006

- 62) 恩地森一, 他: アレルギー 41: 621-624, 1991
- 63) 深谷元継: 日皮会誌 105, 1203-1208, 1995
- 64) 三上千景, 他: アレルギー 8: 1029, 1995
- 65) Miyamoto, H., et al: Allergology Inter. 45: 51-53, 1996
- 66) 宇野勝次: アレルギー 39: 605-1611, 1990
- 67) 阿部学, 他: アレルギー 47: 1264-1272, 1998
- 68) 宇野勝次: アレルギー 42: 656-664, 1993
- 69) 佐野直美, 他: アレルギー 47: 1198-1204, 1998
- 70) Rieder, M.J., et al: Can. J. Physiol. Pharmacol. 70: 712-722, 1992
- 71) Panquet, P., et al: Am. J. Dermatopathol. 22: 413-417, 2000
- 72) Leyva, L., et al: J. allergy Clin. Immunol. 105: 157-165, 2000
- 73) Pirmohamed, M., et al: Neurology 56: 890-896, 2001
- 74) Leyva, L., et al: J. allergy Clin. Immunol. 105: 157-165, 2000
- 75) Hertl, M., et al: Br. J. Dermatol. 128: 619-626, 1993
- 76) Brander, C., et al: J. Immunol. 155: 2670-2678, 1995
- 77) Halevy, S.: Clin. Exp. Dermatol. 25: 652-654, 2000
- 78) 宇野勝次, 他: アレルギー 49: 993, 2000
- 79) 奥平玲子, 他訳: 臨床免疫学イラストレイテッド (廣瀬俊一, 他 監訳), 南江堂, pp.237-254, 1994
- 80) 松本健治: 臨床免疫 28: 186-191, 1996
- 81) 人來正躬: 日児誌 93:2376-2378, 1989
- 82) 向田直史: 日本臨床 50: 1724-1729, 1992
- 83) 中川武正, 他訳: 臨床免疫学イラストレイテッド (廣瀬俊一, 他監訳), 南江堂, pp.267-280, 1994
- 84) Mizoguchi, Y., et al: Hepato-gastroenterol. 28: 147-155, 1981
- 85) 西岡清: 臨床免疫 23: 1175-1182, 1991
- 86) Sainte-Laudy, J., et al: Allerg. Immunol. (Paris) 30: 209-211, 1998
- 87) Yawalkar, N., et al: J. Allergy Clin. Immunol. 106: 1171-1176, 2000
- 88) 河田則文, 他: アレルギーの領域 5: 1001-1006, 1998
- 89) 高藤繁: アレルギーの領域 5: 997-1000, 1998
- 90) White, J.M., et al: Brit. Med. J. 3: 26-29, 1968
- 91) Aldrete, J.A., et al: JAMA 207: 356-357, 1969
- 92) Aldrete, J.A., et al: Anesth Analg 49: 173-183, 1970
- 93) Sakabe, T., et al: Anesthesiology 40: 433-441, 1974
- 94) Seo, N., et al: Anesthesiology 57: 451-457, 1982

- 95) 広瀬伊佐夫：阪大歯学雑誌 28: 183-199, 1983
- 96) 田所憲治：Mebio 13: 105-111, 1996
- 97) 庄司俊輔, 他：最新医学 5: 956-961, 1990
- 98) 田所憲治：アレルギーの臨床 16: 724-727, 1996
- 99) 中尾光善, 他：日児誌 95: 1099-1102, 1990
- 100) Hedner, T., et al: BMJ 304: 941-946, 1992
- 101) Wagai, N., et al: Arch. Toxicol. 66: 392-397, 1992
- 102) 名尾良憲：症状からみた薬の副作用, 中外医学社, pp.103-104, 1986
- 103) 溝口靖紘：薬物肝障害の臨床, 新興医学出版社, pp.159-163, 1989
- 104) Byron, J.W.: Lancet 2: 555-556, 1977
- 105) 東禹彦, 他：アレルギーの臨床 6: 356-360, 1986