

Enduracidin の治療効果および抗原性について

植 村 隆

都立広尾病院皮膚科

(昭和 44 年 6 月 30 日受付)

緒 言

Enduracidin (EDC) は, *Streptomyces fungicidicus* No. B 5477 の菌体から抽出された分子量 2,200~2,600 の環状ペプチド構造を持つ新しい抗生物質である。その抗菌力に関しては多くの報告者により, グラム陽性菌に対し, 実験的にもまた臨床的にも優れた効力があることが認められている。

我々は治療報告の少ない梅毒例および皮膚感染症例に対して EDC 製剤を用い, 十分な治療効果を得たので報告する。

また, EDC はポリペプチド系薬剤であるため, その抗原性が問題となる。動物実験において示された抗原性¹⁻⁵⁾が, 臨床使用上はたして問題となるかどうかは興味ある点である。重松⁶⁾は尿道炎患者に使用し, 発熱・発疹を示した例を報告し, 三辺⁷⁾, 勝⁸⁾も薬疹例を認めている。しかし大多数の臨床報告は特別な副作用を認めていない。

動物実験では Passive cutaneous anaphylaxis (PCA) がしばしば認められているが, 臨床アレルギー性副作用例についての PCA を検討した報告はない。我々は EDC 注射液および軟膏を使用した治験例について, PCA および Complement fixation test (CFT) [KOLMER の変

法] を行ない, この点も検討した。

また, EDC 抗原性研究会における報告によれば, EDC 皮内反応では, 即時反応および遅延反応(24~48 時間)とも陽性例は^{9,10)}ごく少数で, ほとんど陰性を示している。これに関連して三好は¹¹⁾ Spontaneous flare up 現象があることを報告している。

我々も EDC 皮内反応を健康人, 皮膚病患者および EDC 使用症例について行なった。

表 1 EDC 非使用例における皮内反応

(テスト液 No.2)

反 応		対 象	健 常 者 (44名)	皮 膚 疾 患 者 (43名)
即時反応	膨疹	陰 性	44	43
		陽 性	0	0
	発赤	陰 性	44	43
		陽 性	0	0
遅延反応	発赤	陰 性	43	43
		陽 性	1*	0
	硬結	陰 性	44	43
		陽 性	0	0

* 15 mm×14 mm

表 3 PCA および CFT 測定成績

No.	年齢・性	病 名	EDC 使用量	PCA		CFT		備 考 (投与終了後 検査時期)
				前	後	前	後	
(1)	30才 ♀	Ⅱ期潜伏梅毒	100 mg/日 28日	—	—	—	—	*
(2)	35才 ♂	"	50 mg/日 26日	—	—	—	—	**
(3)	23才 ♀	先天性梅毒	100 mg/日 10日	—	—	—	—	7日目
4	32才 ♂	Ⅱ期潜伏梅毒	100 mg/日 30日	—	—	—	—	350日
5(7)	51才 ♂	肝 硬 変	150 mg/日 10日	—	—	—	—	90日
6(8)	77才 ♂	下 腿 潰 瘍	ointment 10g/日 120日	—	—	—	—	***
7	7才 ♂	伝染性膿痂疹	3g/日 20日	—	—	—	—	20日
8	16才 ♀	"	5g/日 10日	—	—	—	—	10日・30日
9	5才 ♂	"	5g/日 7日	—	—	—	—	7日
10	3才 ♂	"	15g/日 5日	—	—	—	—	5日
合 計		陽性例/症例数		0/5	0/10	0/5	0/10	

表 2 EDC使用症例における皮内反応

症 例 No.	年令 性	病 名	EDC 用量	テ ス ト 液	EDC 投 与 前				EDC投与 後皮内反 応実施時 期	EDC 投 与 後			
					即時反応		遅延反応			即時反応		遅延反応	
					膨疹	発赤	発赤	硬結		膨疹	発赤	発赤	硬結
1*	30才 ♀	梅 毒 (Ⅱ期潜伏)	100 mg/日 28日	No.1	-	-	-	-	25日	-	-	-	-
				2	-	-	-	-		-	-	-	
				3	-	-	-	-		-	-	-	
				4	-	-	-	-		-	-	-	
2**	35才 ♂	梅 毒 (Ⅱ期潜伏)	50 mg/日 10日	No.1	-	-	-	-	投与終 了日	-	-	-	-
				2	-	-	-	-		-	-	-	
				3	-	-	-	-		-	-	-	
				4	-	-	-	-		-	-	-	
3	23才 ♀	梅 毒 (先 天 性)	100 mg/日 10日	No.1					7 日	-	-	-	-
				2						-	-	-	-
				3						-	-	-	-
				4						-	-	-	-
4	59才 ♂	梅 毒 (脊 髓 癆 視 神 經 性)	200 mg/日 40日	No.1					90日	-	-	-	-
				2						-	-	-	-
				3						-	-	-	-
				4						-	-	-	-
5	24才 ♂	梅 毒 (初期硬結)	100 mg/日 7 日	No.1					150日	-	-	-	-
				2						-	-	-	-
				3						-	-	-	-
				4						-	-	-	-
6	18才 ♂	梅 毒 (先 天 性)	100 mg/日 12日	No.1					120日	-	-	-	-
				2						-	-	-	-
				3						-	-	-	-
				4						-	-	-	-
7	51才 ♂	肝 硬 変	150 mg/日 10日	No.1					90日	-	-	-	-
				2						-	-	-	-
				3						-	-	-	-
				4						-	-	-	-
8***	77才 ♂	下 腿 潰 瘍	EDC 軟 膏 10g/日 120日	No.1					投与終 了日	-	-	-	-
				2						-	-	-	-
				3						-	-	+	-
				4						-	-	+	-
9	63才 ♀	下 腿 潰 瘍	EDC 軟 膏 20g/日 35日	No.1					10日	-	-	-	-
				2						-	-	-	-
				3						-	-	-	-
				4						-	-	-	-
10	62才 ♂	熱 傷	EDC 軟 膏 5g/日 60日	No.1					10日	-	-	-	-
				2						-	-	-	-
				3						-	-	-	-
				4						-	-	-	-

* 図 1 参照, ** 図 2 参照, *** 図 3 参照

表 4 EDC による 駆

症 例 No.	年 令 性	病 名	梅毒血清反応	EDC 治療前	EDC 注射液 投与量/期間	EDC 治療後の梅毒血清抗								
						治 療 終了時	10日後	27日後	40日後	70日後	110日後	187日後		
1	18才 ♂	先天性梅毒	ガラス板法 緒 方法 TPHA FTA ₂₀₀	4 40	1200 mg/12日	治 療 終了時	2 40 +	4 40	4 40	2 20	4 80 +	2 20	4 40	
						30日後	72日後	164日後	189日後	218日後	250日後			
2	23才 ♀	"	ガラス板法 緒 方法 TPHA	8 80 81920	1000 mg/10日	終了時	4 160	8 80	4 40 20480	8 80 81920	8 80 81920	8 160 81920		
						191日後								
3	24才 ♂	初期硬結	ガラス板法 緒 方法 TPHA FTA ₂₀₀	2 40 +	700 mg/7日	終了時	1 20 +	1 10 +	1 0 -	1 10	2 10 1280	2 10 1280	1 10 1280	
						19日後	122日後	228日後	288日後	322日後	380日後			
4	30才 ♀	II期潜伏梅毒	ガラス板法 緒 方法 TPHA	128 640 1280	① 1000 mg/18日 (休業23日間) ② 1000 mg/10日	第1クール 終了時	32 320 1280	23日後	32 160 1280	第2クール 終了時 27日後	8 80 1280	第2クール 終了時 191日後	8 20 320	
						第1クール 終了時	35日後	第2クール 終了時 10日後	23日後	37日後	50日後	71日後		
5	35才 ♂	"	ガラス板法 緒 方法 TPHA	32 160	① 500 mg/10日 (休業35日間) ② 800 mg/16日	終了時	16 160	8 80 20480	8 80 81920	8 80 5120	8 80 5120	4 40	8 80 5120	
						20日後	73日後	137日後	245日後	283日後	336日後			
6	32才 ♂	"	ガラス板法 緒 方法 TPHA FTA ₂₀₀	16 160 +	3000 mg/30日	終了時	32 160 +	32 160	8 32 +	8 40	4 40	4 40 1280	4 20 1280	
						16日後	165日後	201日後	215日後	401日後				
7	25才 ♂	"	ガラス板法 緒 方法 TPHA FTA ₂₀₀	4 40	4500 mg/30日	終了時	4 20	4 20 +	2 20 +	2 20 +	4 40	2 20 5120		
						26日後	74日後	104日後	121日後	262日後	348日後			
8	59才 ♂	脊 髄 癆 (視神経梅毒)	ガラス板法 緒 方法 TPHA FTA ₂₀₀	32 320 +	8000 mg/40日	終了時	32 320	16 160	16 160	32 80	16 160	32 320	32 320 1280	
						26日後	74日後	104日後	121日後	262日後	348日後			

梅毒療法

成績

体の推移			効果	副作用	備考
277日後	348日後	460日後	無効	なし	
2	2	1			
40	16	16			
1280	5120	5120			
			"	"	
501日後			有効	注射開始7日目から全身に発疹、発熱あり	初期硬結は注射開始5日目ごろから消退
0					
0					
320					
			"	なし	ヘルクスハイマー現象あり
93日後	162日後	189日後	"	"	
8	4	8			
40	64	64			
5120	5120	5120			
347日後			"	"	
4					
20					
320					
			"	注射部に一時発赤硬結	
			無効	なし	

1. EDC 皮内反応

[A] EDC 皮内反応液

皮内反応液としては次の4種類を使用した。

No.1 液 (対照液) : Inositol, Benzyl alcohol 含有

No.2 液 : EDC 0.025 mg/ml 含有

No.3 液 : EDC 0.25 mg/ml 含有

No.4 液 : EDC 2.5 mg/ml 含有

[B] 皮内反応部位および結果の測定

注射部位は前腕屈側正中線上, 判定は即時反応は注射後 15 分, 遅延反応は 24~48 時間後に行ない, 即時反応は膨疹・発赤の径が 10 mm 以下のものを陰性とし, 遅延反応は発赤・硬結が 10 mm 以下のものを陰性とした。

[C] EDC 皮内反応の成績 (表 1, 2)

EDC 非使用例 87 名 (健常者 44 名, 皮膚病患者 43 名) および EDC 注射液あるいは軟膏 (1% ワセリン基剤) 使用例 10 名, 計 97 名について皮内反応を行なった。EDC 非使用例 87 名の No.2 液に対する成績は表 1 に示したとおり, 即時反応は全例陰性であったが, 遅延反応では 1 例陽性がみられた。この例では, 皮内反応実施後 7 日目頃に発赤・硬結が明らかになり, 痒みも著しかった。本症例は EDC の使用経験がないことから, 皮内注射によつて感作されたと考えられ, 三好の報告した Spontaneous flare up の症例と一致すると思われる。

いづぼう, EDC 使用例の皮内反応成績は表 2 に示した。即時反応は全例とも陰性であったが, 遅延反応では軟膏使用例の 1 例で, 長期治療後 No.3, No.4 のテスト液で陽性を示した。

2. Passive cutaneous anaphylaxis (PCA)

[A] 実験方法

体重 450~570 g のモルモット腹部皮内に対照として EDC 感作ウサギ血清, Bovine serum albumin (BSA) を 0.1 ml 注射し, いづぼう, EDC 治療をした患者の血清 0.1 ml を同様に注射し, 5 時間後に EDC 0.2 mg/animal と 1% Evans blue 0.5 ml/animal を静脈内に注射し, 15 分後に腹部注射部の色素浸潤の直径を測定した。

[B] PCA の成績

表 3 に示したとおり, EDC 注射治療症例 5 例および EDC 軟膏治療症例 5 例, 計 10 例の患者血清について PCA 反応を行なったが, 全例陰性であった。

3. Complement fixation test (CFT)

KOLMER の変法を用い, ウサギの抗 EDC 血清を対照として, EDC 治療患者 10 例の血清について CFT を行ない, 全例陰性結果を得た (表 3)。

4. 臨床成績

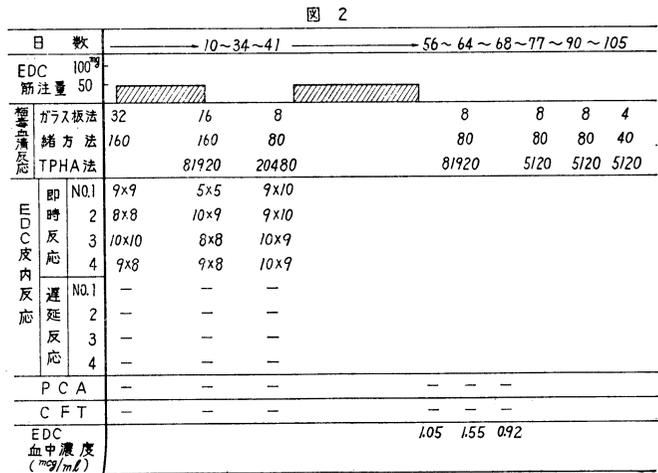
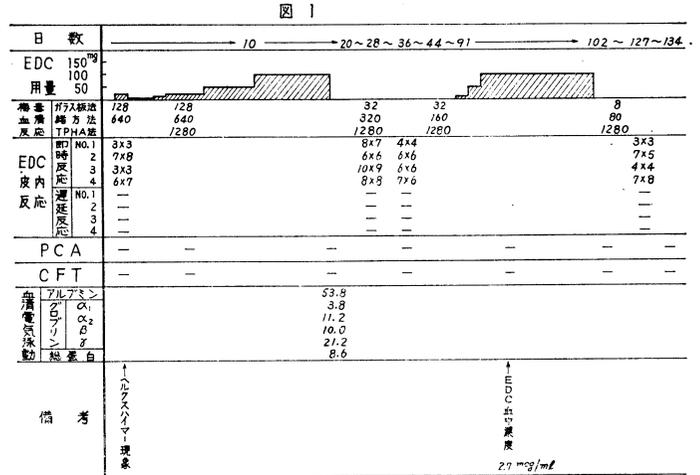
[A] 駆梅毒療法

EDC による梅毒治験例の報告はひじょうに少ない。善養寺ら¹²⁾は、家兎実験梅毒に対し、PC-G と同等の効果があることを示し、五島⁹⁾は、臨床例において PC に劣ると述べている。しかし EDC を駆梅毒療法に用いる場合の投与量、投与期間は未だ明らかでない。我々は EDC 1日 50~100 mg を筋注により 7日から 40 日間の種々の期間投与し、またある症例では数 10 日間の間隔をおいて再治療を行なった。EDC の駆梅毒効果は血清梅毒反応の抗体値により判定した。その成績は表 4 に示した。

症例 3, 4, 5, 6 および 7 で示されたとおり、EDC 1日 50~100 mg 筋注、7~30 日間投与で血清梅毒抗体値は著しく改善され、8 例中 5 例に有効効果が認められた。症例 3 は、亀頭に初期硬結が認められたが、EDC 治療開始後 5 日目頃で、潰瘍はほとんど癒治癒した。いつぼう、無効例の 3 例は一般に梅毒血清抗体値の動きにくい無症候性先天梅毒例と、ペニシリンおよび砒素剤に対する血清学的抗療性晩期梅毒である点を考慮すると、EDC は臨床的に充分使用しうる駆梅毒剤であると思う。また副作用としては、1 例に注射部に一過性硬結が認められ、また 1 例に注射 7 日目頃に全身にジンマ疹様紅斑がでたが、治療中止後数日で消褪した。次に表 4 のなかの症例 4, 5 について詳記する。

[症例 4](図 1): 家婦, 30 才, II 期潜伏梅毒

5 年前に感染機会あり、本年配偶者に梅毒を罹患させて始めて梅毒に感染していることに気づき、EDC 治療を受けた。初疹時、血清梅毒反応はガラス板法で 1:128, ワッセルマン緒方法で 1:640, TPHA 法で 1:1280 倍であった。本症例は EDC 注射開始前に皮内反応を行ない、陰性であったが、初回 EDC 25 mg を投与したところ、注射後 6 時間目頃から全身熱感、寒感、発熱を生じ、4~5 時間続いた。おそらくヘルクスハイマー現象と考えられたので、次回注射量を 2.5 mg として観察したところ、特に副作用は認められなかつたので、次第に増量し、18 日間に全量 1g を投与し、これを 1 クールとして経過を観察したが、血清梅毒反応の著しい改善が認められた。また本症例は治療中に EDC の抗体検索として EDC 皮内反応, PCA, CFT および免疫電気泳動を実施



したが、いずれも陰性であった。

[症例 5](図 2): 飲食業, 35 才, II 期潜伏梅毒

4 年前から時々感染の機会あり、本年妻の出産により梅毒に罹患していることに気づき、EDC 治療を受けた。EDC 治療前の血清梅毒反応はガラス板法で 1:32, ワッセルマン緒方法で 1:160 で、EDC 50 mg 1日 1回筋注、10 日間のクールで血清梅毒反応は改善され、さらに同量 16 日間の追加クールでガラス板法 1:4, ワッセルマン緒方法 1:40, TPHA 1:5120 になった。この間臨床的には何らの副作用も認めず、EDC 皮内反応, PCA および CFT のいずれも陰性であった。

[B] EDC 軟膏の治験例

武田ら¹³⁾および谷奥ら¹⁴⁾は膿皮症に EDC 軟膏を使用し、優れた効果を認めている。我々は EDC 軟膏の治療効果を追試すると共に、EDC による経皮感作の問題も考慮し、できるだけ長期間使用して、皮内反応 (表 2),

表 5 1% EDC 軟膏の効果

症例	年齢	性別	病名	症状	効果	副作用
1	3	♂	伝染性膿痂疹	ピラン面, 痂皮	有効	なし
2	3	♂	"	"	"	"
3	5	♀	"	"	著効	"
4	6	♂	"	"	有効	"
5	6	♀	"	"	"	"
6	2	♂	膿痂疹状湿疹	ピラン面, 痂皮 紅斑	やや有効	"
7	4	♀	"	"	無効	全身に発疹
8	7	♀	"	ピラン面, 痂皮 丘疹	"	なし
9	7	♂	下腿潰瘍	潰瘍	有効	局所に皮膚炎
10	6	♀	"	"	"	なし
11	4	♀	熱傷 (Ⅱ度)	紅斑, ピラン面	"	"
12	7	♀	"	"	"	"
13	7	♂	"	"	"	"
14	12	♀	"	紅斑, 潰瘍	"	"
15	22	♂	"	"	"	"
16	62	♂	"	"	"	"
合計					14/16	2/16

図 3

日数	1	90-104-120-125-137-147-170-207
EDC 軟膏	102/a	
1日1回貼付		
皮膚反応	No. 1 2 3 4	7x7 7x8 8x10 8x9
遅延反応	No. 1 2 3 4	4x3 3x3 13x11 13x12
PCA	-	-
CFT	-	-
リンパ球増数テスト		±
血清電気泳動		59.0 3.6 6.1 9.7 20.9 9.6
備考		↑ EDC の軟膏 1 行につき 1 貼付 ↑ 患部 浸潤 程度 低下 ↑ 患部 浸潤 程度 低下

PCA および CFT (表 3) も併せて行なった。

膿痂疹 5 例, 膿痂疹状湿疹 3 例, 下腿潰瘍 2 例, 熱傷 6 例, 計 16 例に 1% EDC 軟膏 (ワセリン基剤) を使用し, 表 5 に示すような成績を得た。軟膏の貼布は 1 日 1~2 回, 使用期間は症例により異なり, 長いものは 120 日にも及んだ。1 回の軟膏使用量はだいたい 5~20 g である。EDC 軟膏は伝染性膿痂疹および熱傷に対して優れた効果を示した。いつぼう, 湿疹例には痒みが止らず, そのため臨床症状の改善はあまり認められず, 1 例には EDC による感作のためと思われる赤い丘疹が創面周囲のみならず, 全身に多発し, EDC 軟膏の使用を中止せざるを得なかつた例もあつた。また, 下腿潰瘍の 2

例において潰瘍面乾燥し, 浅くなり, 治療効果は充分認められたがそのうちの 1 例は治療開始 4 カ月目から創面の周囲が浸潤し, 紅斑が強くなり, 疼痛が著明となつた。EDC による感作性皮膚炎と考え, EDC 皮内反応を行なつたところ, 遅延反応が陽性に出た。本患者はその後数カ月間遅延反応が認められた。またリンパ球培養法により患者の抗 EDC 組織抗体の証明を行なつたが結果は明らかに陽性とはいへなかつた。

5. 血中濃度

EDC は注射部位の組織に結合し, そのため排泄が遅く, EDC 血中濃度はその結果長く持続することが知られている。EDC 50 mg を 1 回筋注した場合の血中濃度は 24 時間後に 0.4~4.4 mcg/ml, 48 時間後 0.4~1.6 mcg/ml, 72 時間後 0.4~0.9 mcg/ml¹⁵⁾, また EDC 100 mg 1 回筋注 24 時間後の血中濃度は 0.4~0.3 mcg/ml であることが報告されている¹⁶⁾。また EDC を連続注射した場合は, 蓄積効果により血中濃度は徐々に上昇するといわれている¹⁷⁾。

我々も今回若干例について血中濃度を測定したが, 1 日 1 回 50 mg を 12 日間連続筋注した時の血中濃度は 1.1 mcg/ml, また 16 日間連続筋注し, その後 72 時間目の血中濃度は 1.6 mcg/ml, 同症例の注射中止後 12 日目の血中 EDC 濃度は 0.9 mcg/ml を示した (図 2)。また 1 日 1 回 100 mg を 2 日間筋注後の血中濃度は 2.7 mcg/ml であつた (図 1)。以上のことから EDC は連続投与しても血中濃度は相加的には増加せず, また排泄が遅いためか注射中止後もさうとう長期間血中濃度が維持される。この点は治療面からは有利であるが, 他方, アレルギー面からは不利な点であると思われる。また, EDC 軟膏を使用した症例でも血中濃度を測定したが, 低濃度のため測定不能であつた。

結 論

1. 97 例について EDC 皮内反応を行ない, 即時反応は全例陰性で, 遅延反応で 2 例の陽性者が認められた。
2. 10 例の EDC を治療に用いた患者の血清について PCA を行ない, 全例陰性であつた。
3. 10 例の EDC を治療に用いた患者の血清について CFT を行ない, 全例陰性であつた。
4. 8 例の梅毒患者に EDC 注射療法を行ない, 5 例に治療効果を認め, 1 例にアレルギー様症状を認めた。駆梅効果はかなり認められた。
5. 16 例の皮膚疾患患者に EDC 軟膏を用い, 14 例に有効であり, 2 例に EDC による感作性皮膚炎を起した。
6. EDC 血中濃度は連続注射した場合でもあまり高濃度にならず, いつぼう, 注射中止後もかなり長期間血中濃度は維持される。

- | 文 | 献 |
|--|--|
| 1) 川上保雄, 他 : Chemotherapy 16(4) : 534~37, 1968 | 10) 河盛勇造 : " |
| 2) 堀内淑彦, 他 : Chemotherapy 16(4) : 521~22, 1968 | 11) 三好 薫 : " |
| 3) 土屋悦司, 他 : EDC 抗原性研究会報(武田薬品) | 12) 善養寺 浩, 他 : Chemotherapy 16(4) : 474~77, 1968 |
| 4) 中沢昭三, 他 : " | 13) 武田敏夫, 他 : Chemotherapy 16(4) : 636~37, 1968 |
| 5) 渥美 剛 : " | 14) 谷奥喜平, 他 : Chemotherapy 16(4) : 638~40, 1968 |
| 6) 重松 俊, 他 : Chemotherapy 16(4) : 633~35, 1968 | 15) 木下康民, 他 : Chemotherapy 16(4) : 501~504, 1968 |
| 7) 三辺武右衛門, 他 : Chemotherapy 16(4) : 654~58, 1968 | 16) 真下啓明, 他 : Chemotherapy 16(4) : 523~29, 1968 |
| 8) 勝 正孝, 他 : Chemotherapy 16(4) : 543~45, 1968 | 17) 生井 浩, 他 : Chemotherapy 16(4) : 507~510, 1968 |
| 9) 五島応安 : EDC 抗原性研究会報(武田薬品) | |

THE THERAPEUTIC EFFECT AND THE ANTIGENECITY OF ENDURACIDIN

TAKASHI UEMURA

Department of Dermatology, Tokyo Metropolitan Hiroo Hospital, Tokyo, Japan

We observed the therapeutic effect against syphilis and pyoderma and antigenicity of enduracidin (EDC). The results were summarized as follows.

1. The skin tests with EDC were positive in 2 of 97 cases.
2. The results of passive cutaneous anaphylaxis test and complement fixation test on the serum of 10 patients with EDC therapy was negative in all.
3. EDC injection was effective in 5 of 8 patients with syphilis.
4. EDC ointment was applied to 16 cases with pyoderma. It was effective in 14 cases.
5. In 3 of 24 cases treated with EDC, the side effects were observed clinically.