

## 塩酸エンラマイシンの抗原性に関する臨床的研究

真下啓明・渥美剛

北海道大学第二内科学教室

(昭和45年2月2日受付)

## 緒言

塩酸エンラマイシン(以下、Enramycin と記す)は、第14回日本化学療法学会東日本支部総会(昭和42年10月7、8日、札幌)において Symposium としてとり上げられ、基礎・臨床両面から、ほぼその全容が明らかにされ、既存の抗生物質とは異なつたいくつかの特徴が見い出されたが同時に、川上ら<sup>1)</sup>、堀内ら<sup>2)</sup>によつて、本抗生物質が動物実験で抗原性を有することが指摘された。

我々は、Enramycin の抗原性について、昭和42年から44年1月まで、約14ヶ月間にわたつて、第1表に示した全国19施設の共同研究として、基礎的および臨床的研究を続けてきたが、ここでは臨床的研究成績を総括して報告する。

第1表 Enduracidin の抗原性に関する協同研究施設

&lt;臨床&gt;

| 施設名 | 科別    | 担当者 |
|-----|-------|-----|
|     | 第二内科  | 教授  |
|     | 小児科   | 助教授 |
|     | 耳鼻咽喉科 | 医長  |
|     | 第一内科  | 教授  |
|     | 耳鼻咽喉科 | 部長  |
|     | 内科    | 医長  |
|     | 皮膚科   | 医長  |
|     | 第一外科  | 教授  |
|     | 産婦人科  | 教授  |
|     | 第一内科  | 教授  |
|     | 内科    | 院長  |
|     | 外科    | 講師  |
|     | 外科    | 院長  |
|     | 内科    | 科長  |
|     | 小児科   | 院長  |
|     | 皮膚科   | 教授  |
|     | 皮膚科   | 教授  |

&lt;基礎&gt;

|               |     |
|---------------|-----|
| 微生物学<br>生物研究所 | 助教授 |
|---------------|-----|

## 実験計画および方法

臨床的な抗原性の検討方法としては、皮内反応、補体結合反応およびPCA(passive cutaneous anaphylaxis)反応を用いた。

## I. 皮内反応

## 1. 対象

対象としては、著明なアレルギー症状(気管支喘息、リウマチ性疾患、薬疹等)を合併する患者は除くことにしたが、その他は、年齢、性、アレルギー体質の有無、Enramycin 投与の有無等は不問とし、健常者も含めてできるだけ多数例について実施することにした。

## 2. 皮内反応テスト液

皮内反応実施のためのテスト液は、至適濃度が不明であるため、臨床で使用されている Enramycin 注射液(1管2ml中50mg力価含有)の原液、10、100および1,000倍希釈液と溶媒対照液の5種類のテスト液\*を調製して使用した。

## \* 皮内反応用テスト液

|                |                                     |
|----------------|-------------------------------------|
| 第1液(溶媒対照)      | Benzyl alcohol 1%<br>Inositol 5% 含有 |
| 第2液(1,000倍希釈液) | Enramycin 0.025 mg<br>(力価)/ml 含有    |
| 第3液(100倍希釈液)   | Enramycin 0.25 mg<br>(力価)/ml 含有     |
| 第4液(10倍希釈液)    | Enramycin 2.5 mg<br>(力価)/ml 含有      |
| 原液             | Enramycin 25 mg<br>(力価)/ml 含有       |

## 3. 皮内注射量

前腕屈側に各テスト液とも0.02mlを皮内に注射することにした。

## 4. 皮内反応検査時期

即時反応は注射15~30分後に膨疹、発赤の長短径を測定し、併せて偽足の有無を調べた。遅延反応は、注射24~48時間後に発赤、硬結の測定を行なつた。

## 5. 判定規準

即時反応の膨疹については10×10mm以上を、発赤については20×20mm以上を陽性とした。なお、長短径の長さの異なる場合は平均値として求めた。また、遅延反応については、発赤、硬結ともに10×10mm以上

第2表 EDC 非投与例における皮内反応成績

| 反応型              | 陽性例/<br>テスト実施例数          | テスト液別成績 |             |            |
|------------------|--------------------------|---------|-------------|------------|
|                  |                          | テスト液    | 陽性例/<br>症例数 | 陽性率<br>(%) |
| 即時<br>反<br>応     | 膨 疹<br>4/200(2.%)        | No. 1   | 2/102       | 1.96       |
|                  |                          | 2       | 1/170       | 0.59       |
|                  |                          | 3       | 2/102       | 1.96       |
|                  |                          | 4       | 3/113       | 2.65       |
| 遅<br>延<br>反<br>応 | 発 赤<br>2/200(1.0)        | No. 1   | 0/102       | 0.0        |
|                  |                          | 2       | 1/170       | 0.0        |
|                  |                          | 3       | 0/102       | 0.0        |
|                  |                          | 4       | 2/113       | 2.65       |
| 遅<br>延<br>反<br>応 | 発 赤<br>3/196(1.53)       | No. 1   | 0/98        | 0.0        |
|                  |                          | 2       | 1/166       | 0.60       |
|                  |                          | 3       | 1/98        | 1.02       |
|                  |                          | 4       | 2/109       | 1.83       |
| 遅<br>延<br>反<br>応 | 硬 結<br>1/196(0.51)       | No. 1   | 0/98        | 0.0        |
|                  |                          | 2       | 0/166       | 0.0        |
|                  |                          | 3       | 1/98        | 1.02       |
|                  |                          | 4       | 1/109       | 0.92       |
| 遅<br>延<br>反<br>応 | flare up<br>11/196(5.61) | No. 1   | 0/98        | 0.0        |
|                  |                          | 2       | 1/166       | 0.60       |
|                  |                          | 3       | 1/98        | 1.02       |
|                  |                          | 4       | 10*/109     | 9.17       |

\* 10 例中 2 例は皮内注射液量 0.1 ml  
他の 1 例は " 0.05 ml

を陽性とした。

## II. 血中抗体の測定

Enramycin は、水に難溶性であること、また血球凝集反応、ゲル内沈降反応等の *in vitro* の実験法では非特異的反応が生じ、判定不能となるため、補体結合反応 (complement fixation test) および PCA 反応の 2 方法を採択し、さらに測定者のちがいによるデータのバラツキを防ぐため、測定は全て武田薬品・生物研究所に委託した。なお、PCA 反応は、種々の条件検討の結果、血清は非希釈および 10 倍希釈の 2 段階について、モルモットの皮下に注射し、惹起抗原は 6 時間後に Enramycin 0.2 mg/animal を Evans blue と共に静注し、色素浸潤の大きさを測定した。補体結合反応は KOLMER の変法に従がい、抗原量は 50 mcg/ml とした。

以上、皮内反応と血中抗体の 2 項目について検討すると共に、治療の目的で Enramycin を投与した例については、投与中および投与終了後に、アレルギー様症状の有無を観察することにした。

第3表 EDC 非投与例における皮内反応成績 (原液に対する反応)

|                  | 反応型/症例数  | 陽性例/症例数 | 陽性率<br>(%) |
|------------------|----------|---------|------------|
| 即時<br>反<br>応     | 膨 疹      | 37/51*  | 72.5       |
|                  | 発 赤      | 43/51   | 84.3       |
|                  | 偽 足      | 1/51    | 2.0        |
| 遅<br>延<br>反<br>応 | 発 赤      | 0/51    | 0.0        |
|                  | 硬 結      | 0/51    | 0.0        |
|                  | flare up | 7**/51  | 13.7       |

\* 51 例中 41 例は皮内注射液量 0.05 ml

\*\* 7 例とも皮内注射液量 0.05 ml

## 実験成績

### I. 皮内反応

各共同研究施設から、アンケートとして当教室に送付されたデータをもとに集計した。

[A] Enramycin 非投与症例における皮内反応成績  
Enramycin 非投与症例における皮内反応実施総数は 200 例で、即時反応および遅延反応検索例、ならびに各テスト液別の成績は、第 2 表に示した。これらの中には薬物過敏、ジンマ疹、喘息などのアレルギー性疾患の既往歴を有することが明らかな症例が 22 例含まれている。また皮内注射液量 0.1 ml の症例がテスト液 No. 1~No. 4 では 6 例、原液の皮内テスト実施例 51 例中 41 例は 0.05 ml が皮内注射された。

陽性発現率は、即時反応の膨疹は 200 例中 4 例 (2.0%)、発赤は 200 例中 2 例 (1.0%) であり、偽足を認めたものはない。膨疹陽性の 4 例中の 1 例は気管支喘息の既往歴があり、アレルギー体質を有するものであつた。また遅延反応については、発赤は 196 例中 3 例に、また硬結は 196 例中 1 例に、いずれも 10~15 mm の反応をみた。さらに、11 例 (5.61%) では皮内注射 7~10 日後に flare up を起こした。

テスト液別では、即時反応の膨疹では陽性発現率にテスト液間にはほとんど差がない。発赤では陽性例は No. 4 液に限られている。遅延反応については、No. 1 の溶媒対照液には発赤、硬結とも陽性例はないが、No. 2~No. 4 液では少数例に反応が認められた。Flare up を起こした例は、No. 2, No. 3 の低濃度でも各 1 例ずつ認められているが、No. 4 液で最も多い。

他方、原液による皮内反応成績は、第 3 表に示した。これでは、即時反応は膨疹、発赤とも高率に陽性例が発現し、偽足も 1 例に認められているが、これらの反応は高濃度の Enramycin による直接刺激作用が原因と判断される。遅延反応は、発赤、硬結とも認められていないが、皮内注射 7~10 日後に flare up を起こしたものは

51 例中 7 例で、その発現率は 13.7% であった。この flare up の発現率をテスト液 No. 1~No. 4 のそれぞれと比較すると、No. 1 液ではなく、No. 2, 3 液では 1% 以下であるのに対して、No. 4 液では 9.17%、原液では前述のように 13.7% で、高濃度になるにつれて多発する傾向である。

また、テスト液 No. 1~No. 4 について、即時反応の大きさを具体的に報告された症例をまとめると、膨疹、発赤とも、反応の大きさの分布のパターンに、テスト液間に差がみられなかった。

#### [B] Enramycin 投与症例における皮内テスト成績

##### 1. 皮内テスト実施状況

Enramycin を筋注または局所投与(点耳・耳浴、軟膏塗布、貼布)した総例数は 204 例であった。Enramycin の投与方法は大多数は筋注であるが、軟膏(1%, ワセリン基剤)投与例および注射液を 5 倍希釈して点耳・耳浴した例、あるいは術後創部に貼布した例が 19 例あった。筋注例の投与量は 1 日量 50~200 mg (力価)で、投与期間は大部分は 1 カ月以内であるが、梅毒例では 50~200 mg/日の 10~20 日連投を 1 コールとして数クール繰返したもの、あるいは 1 回 50 mg (力価)を週 2 回ずつ 3 カ月間続けた症例も 20 例以上あった。

局所投与例では、点耳・耳浴例は 1 カ月以内であったが、貼布例は約 3 カ月間の連投、軟膏投与例には最高 4 カ月間に及ぶものもあった。

Enramycin 投与後の皮内テストの実施時期は大多数は 1~2 カ月以内であるが、100 日以上経過後にテストした症例も数例あった。また、投与前、投与終了時、投与終了 2 週後、投与終了 4 週後と、経目的に観察した症例も約 30 例あった。なお、対象となった 204 例中には、アレルギー体質の明らかなものが 16 例含まれていた。また、投与前後とも、遅延反応が follow up でできなかった例がかなりあり、テスト液別では No. 2 液が相当数省略されている。

##### 2. Enramycin 投与開始前の成績

成績は、第 4 表に一括した。

テスト液 No. 1~No. 4 について

は、即時反応の膨疹陽性例は、176 例中 4 例 (2.27%)、発赤陽性例は 3 例 (1.70%) であった。膨疹陽性 4 例中の 1 例は、アレルギー体質を有するものであった。偽足は 1 例に認められたが PC 過敏のある患者であった。遅延反応については、ほとんど特記すべき所見はない。テスト液別の陽性発現率は、No. 1, 2 液ではみられず、No. 3, 4 液に陽性例があった。

原液についての検討例は少数であるが、約半数に Enramycin の刺激作用による false positive の反応が認められた。

この Enramycin 投与前の成績を、前項の Enramycin 非投与例の成績と比較すると、膨疹、発赤の陽性発現率を始め、分布のパターンもほぼ一致した成績であった。

##### 3. Enramycin 投与後の成績

成績は、第 5 表に示した。

テスト液 No. 1~No. 4 については、筋注した 169 例

第 4 表 EDC 投与前の皮内反応成績

| 反応                         | 陽性例/<br>実施例数      | テスト<br>液 | テスト液別成績 |      |        |      |       |      |
|----------------------------|-------------------|----------|---------|------|--------|------|-------|------|
|                            |                   |          | 陽性例/症例数 |      | 陽性率(%) |      | 計     |      |
|                            |                   |          | 筋注      | 局所投与 | 筋注     | 局所投与 |       |      |
| 膨<br>疹<br>即<br>時<br>反<br>応 | 4*/176<br>(2.27%) | No. 1    | 0/172   | 0.0% | 0/4    | 0.0% | 0/176 | 0.0% |
|                            |                   | 2        | 0/106   | 0.0  | 0/4    | 0.0  | 0/110 | 0.0  |
|                            |                   | 3        | 0/166   | 0.0  | 1/4    | 25.0 | 1/170 | 0.59 |
|                            |                   | 4        | 3/172   | 1.74 | 0/4    | 0.0  | 3/176 | 1.70 |
|                            |                   | 原液       | 4/8     | 50.0 |        |      | 4/8   | 50.0 |
| 発<br>赤<br>反<br>応           | 3*/176<br>(1.70%) | No. 1    | 0/172   | 0.0  | 0/4    | 0.0  | 0/176 | 0.0  |
|                            |                   | 2        | 0/106   | 0.0  | 0/4    | 0.0  | 0/110 | 0.0  |
|                            |                   | 3        | 0/166   | 0.0  | 1/4    | 25.0 | 1/170 | 0.59 |
|                            |                   | 4        | 2/172   | 1.16 | 0/4    | 0.0  | 2/176 | 1.14 |
|                            |                   | 原液       | 3/8     | 37.5 |        |      | 3/8   | 37.5 |
| 発<br>赤<br>遅<br>延<br>反<br>応 | 1*/148            | No. 1    | 0/144   | 0.0  | 0/4    | 0.0  | 0/148 | 0.0  |
|                            |                   | 2        | 0/78    | 0.0  | 0/4    | 0.0  | 0/82  | 0.0  |
|                            |                   | 3        | 0/113   | 0.0  | 0/4    | 0.0  | 0/117 | 0.0  |
|                            |                   | 4        | 1/119   | 0.84 | 0/4    | 0.0  | 1/123 | 0.81 |
|                            |                   | 原液       | 0/8     | 0.0  |        |      | 0/8   | 0.0  |
| 硬<br>結<br>反<br>応           | 0*/148            | No. 1    | 0/144   | 0.0  | 0/4    | 0.0  | 0/148 | 0.0  |
|                            |                   | 2        | 0/78    | 0.0  | 0/4    | 0.0  | 0/82  | 0.0  |
|                            |                   | 3        | 0/113   | 0.0  | 0/4    | 0.0  | 0/117 | 0.0  |
|                            |                   | 4        | 0/119   | 0.0  | 0/4    | 0.0  | 0/123 | 0.0  |
|                            |                   | 原液       | 0/8     | 0.0  |        |      | 0/8   | 0.0  |
| fla<br>re<br>up<br>反<br>応  | 0*/148            | No. 1    | 0/144   | 0.0  | 0/4    | 0.0  | 0/148 | 0.0  |
|                            |                   | 2        | 0/144   | 0.0  | 0/4    | 0.0  | 0/148 | 0.0  |
|                            |                   | 3        | 0/144   | 0.0  | 0/4    | 0.0  | 0/148 | 0.0  |
|                            |                   | 4        | 0/144   | 0.0  | 0/4    | 0.0  | 0/148 | 0.0  |
|                            |                   | 原液       | 1/8     | 12.5 |        |      | 1/8   | 12.5 |

\* 原液による陽性反応例は除外

第5表 EDC 投与後の皮内反応成績

| 反応               | 陽性例/<br>実施例数      | テスト<br>液 | テ ス ト 液 別 成 績 |       |      |        |       |       |
|------------------|-------------------|----------|---------------|-------|------|--------|-------|-------|
|                  |                   |          | 陽性例/症例数       |       |      | 陽性率(%) |       |       |
|                  |                   |          | 筋<br>注        | 局所投与  | 計    | 筋<br>注 | 局所投与  | 計     |
| 膨<br>疹           | 6*/188<br>(3.19%) | No. 1    | 1/169         | 0.59% | 0/19 | 0.0%   | 1/188 | 0.53% |
|                  |                   | 2        | 0/75          | 0.0   | 0/19 | 0.0    | 0/94  | 0.0   |
|                  |                   | 3        | 1/164         | 0.61  | 1/19 | 5.2    | 2/183 | 1.09  |
|                  |                   | 4        | 5/169         | 0.96  | 0/19 | 0.0    | 5/188 | 2.66  |
|                  |                   | 原液       | 16/35         | 45.7  |      |        | 16/35 | 45.7  |
| 発<br>赤           | 4*/188<br>(2.13%) | No. 1    | 0/169         | 0.0   | 0/19 | 0.0    | 0/188 | 0.0   |
|                  |                   | 2        | 1/75          | 0.33  | 0/19 | 0.0    | 1/94  | 1.06  |
|                  |                   | 3        | 0/164         | 0.0   | 0/19 | 0.0    | 0/183 | 0.0   |
|                  |                   | 4        | 3/169         | 1.78  | 0/19 | 0.0    | 3/188 | 1.60  |
|                  |                   | 原液       | 15/35         | 42.9  |      |        | 15/35 | 42.9  |
| 発<br>赤<br>遅<br>延 | 2/162<br>(1.23%)  | No. 1    | 0/143         | 0.0   | 0/19 | 0.0    | 0/162 | 0.0   |
|                  |                   | 2        | 0/49          | 0.0   | 0/19 | 0.0    | 0/68  | 0.0   |
|                  |                   | 3        | 0/113         | 0.0   | 2/19 | 10.53  | 2/132 | 1.52  |
|                  |                   | 4        | 0/118         | 0.0   | 1/19 | 5.26   | 1/137 | 0.73  |
|                  |                   | 原液       | 0/35          | 0.0   |      |        | 0/35  | 0.0   |
| 反<br>応<br>硬<br>結 | 0/162             | No. 1    | 0/143         | 0.0   | 0/19 | 0.0    | 0/162 | 0.0   |
|                  |                   | 2        | 0/49          | 0.0   | 0/19 | 0.0    | 0/68  | 0.0   |
|                  |                   | 3        | 0/113         | 0.0   | 0/19 | 0.0    | 0/132 | 0.0   |
|                  |                   | 4        | 0/118         | 0.0   | 0/19 | 0.0    | 0/137 | 0.0   |
|                  |                   | 原液       | 0/35          | 0.0   |      |        | 0/35  | 0.0   |

\* 原液による陽性反応例は除外

中、膨疹に5例、発赤に4例の陽性例が認められた。そのうちわけは、膨疹陽性の5例中1例は投与前から陽性であり、投与後に陽転したものは3例で、他の1例は投与前値の不明例である。投与前後とも陽性の1例はピリン過敏で、ジンマ疹体質であった。また、発赤陽性の4例のうちわけは、3例が陽転例で、うち1例はアレルギー体質のものであり、他の1例は、投与前も陽性の皮膚過敏症例であった。

原液でテストした症例にはやはり false positive 例が約半数にみられた。

遅延反応については、局所投与例のうち2例に発赤が認められている以外には、原液を含めて、いずれのテスト液についても特に所見はなかつた。

テスト液別の陽性例発現率は、第5表に示すとおり、テスト液の間に明確な差は認められない。

その他、長期観察例の成績をみると、24例では、1回50mg、1週2回ずつ3カ月間連続筋注し、投与前、投与開始1カ月目、2カ月目、3カ月目および投与終了2カ月目に皮内テストが実施されているが、Enramycinの投与によつて陽転したものは観察されていない。また、1日50mgを2週間連続筋注し、投与前、投与終

了時および終了2週目、4週目に皮内テストを実施した例が33例あるが、これにおいても投与後に陽転したものは全然認められていない。局所投与例においても、術後創部にEnramycin注射液の5倍希釈液を約3カ月間連続貼布した13例について、投与中および投与終了2カ月後に皮内テストが行なわれているが、この条件でも陽転例はなかつた。

筋注例で、投与前後の即時反応の測定値の明らかな症例について、各テスト液ごとに、反応の大きさと頻度を第1図、第2図にヒストグラムとして示した。このヒストグラムの分布のパターンを投与前後で比較すると、膨疹、発赤とも差はない。従がつて、Enramycinの投与前後で反応の大きさには、ほとんど変動はなかつたと言える。

## II. Enramycin 投与例の随伴症状

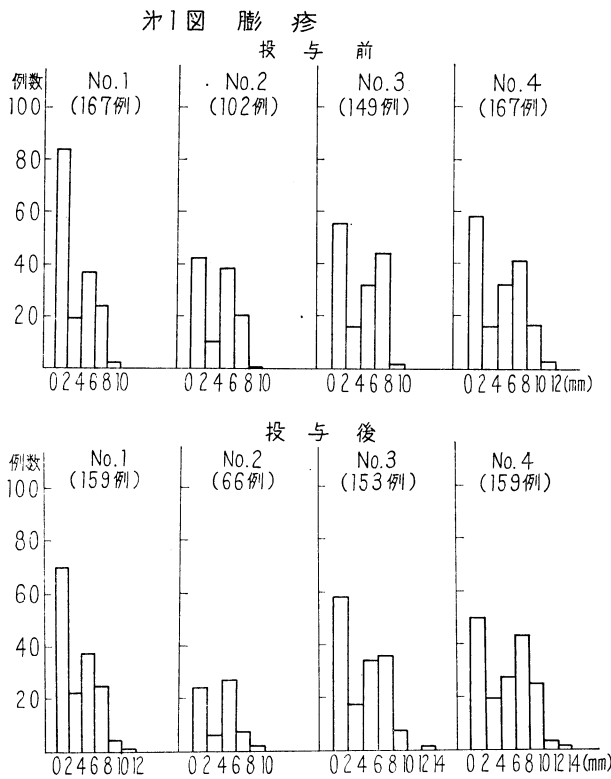
Enramycinを投与した217例について観察された全身性の随伴症状は、第6表に示した。アレルギー性

の症状という観点からみると、筋注例の発疹3例は、いずれも投与開始7日目ごろから発熱を伴ない、発疹を起こしている。しかしこのうちの1例(硬性下疳)は、発疹の発現後約1カ月経過した時、Enramycinの再投与を開始しているが、全く随伴症状は認められなかつた。また、もう1例では、上腕筋注周辺部に、発疹をきたしているが、投与部位を臀部に変更後は発疹の消失をみており、従がつてこれら2例はアレルギー性の機序のみでは説明しえない。また、3例とも発疹発現時に皮内テストが実施されているがいずれも陰性であった。

局所投与例における発疹は、軟膏投与中に発現したものである。

また、局所投与例の2例の皮膚炎は、軟膏単独投与例と、軟膏と筋注の併用例で、前者の皮膚炎は感作性、後者は接触性皮膚炎と報告された。後者では皮膚炎が起こつた時点でEnramycinによるパッチテストが行なわれているが陰性であった(本例は、上腕筋注周辺部に発疹を起こした例と同一)。

その他の随伴症状としては、筋注例に発熱・頭痛が4例にみられた。また梅毒例では、Enramycinの初回投与後にヘルクスハイマー現象をみたものが2例あつた。



第6表 随伴症状

| 種類  | 症例<br>投与法 | 発現例/症例数 |        |        | 発現率(%) |      |
|-----|-----------|---------|--------|--------|--------|------|
|     |           | 筋注      | 局所投与   | 計      | 筋注     | 局所投与 |
| 発熱  |           | 3/185   | 0/32   | 3/217  | 1.62   | 0.0  |
| 頭痛  |           | 1/185   | 0/32   | 1/217  | 0.54   | 0.0  |
| 発疹  |           | 3*/185  | 1**/32 | 4/217  | 1.62   | 3.13 |
| 皮膚炎 |           | 0/185   | 2**/32 | 2/217  | 0.0    | 6.25 |
| 計   |           | 7/185   | 3/32   | 10/217 | 3.78   | 9.38 |

\* 3例中1例は発疹消失約1ヵ月後に再投与したが、著変なし、他の1例は投与部位周辺部に発疹が生じたが投与部位を変更後は消失。

\*\* 軟膏投与例

さらに、随伴症状発現率を、筋注例と局所投与例で比較すると、局所投与例の絶対数が少ないので必ずしも充分な比較とは言えないが、局所投与例の随伴症状発現率および症状の程度が筋注例より強い傾向であった。

III. 血中抗体測定成績

Enramycin 投与前では 41 例、投与終了後では 71 例について PCA 反応および補体結合反応によつて血中抗

第7表 EDC 投与例の血中抗体測定成績

|        | 測定時期 | 陽性例/症例数 |       | 陽性率(%) |      |
|--------|------|---------|-------|--------|------|
|        |      | 筋注      | 局所投与  | 筋注     | 局所投与 |
| PCA 反応 | 投与前  | 0/39    | 0/3   | 0/42   | 0.0  |
|        | 投与後  | 0/53    | 1/18* | 1/71   | 1.41 |
| 補体結合反応 | 投与前  | 0/39    | 0/3   | 0/42   | 0.0  |
|        | 投与後  | 0/53    | 0/18* | 0/71   | 0.0  |

\* 18 例中 13 例は投与継続中にも検討

体の検索がなされた。成績は第7表に示した。

局所投与例の1例を除き、他の例では PCA 抗体、補体結合抗体のいずれも認められていない。これらの中には Enramycin 投与前に偽足をみた1例、軟膏投与中に感作性皮膚炎をみた1例なども含まれているが、いずれにも血中抗体は証明されていない。

PCA 反応で陽性を示した1例は、肺結核術後患者で、喘息(アトピー型)を合併し、術後創感染に対して Enramycin 注射液の5倍希釈液を約3ヵ月間連続貼布されている。投与前の血中抗体は測定されていないが、投与継続中に2回、投与終了後に2回(2週目と4週目)測定されているが、CPA 反応はいずれの時期とも陽性であった。同時に測定した補体結合反応はいずれも陰性であった。この例の Enramycin に対する皮内反応は、投与中、投与終了後とも陰性であった。他方、各種の真菌を抗原として皮内反応を行なうとアスペルギルス、カンディダではそれぞれ単独で、さらにアルテルナリア、アスペルギルス、ペニシリウム、クラウドスポリウムの混合抗原に対して強陽性の即時反応が認められ、真菌類に対して過敏性を有することが証明されている例である。

その他では、皮内テスト成績の項でも付言したが、Enramycin を1日 50 mg ずつ2週間連投し、投与前、投与終了時、投与終了2週後および4週後と経日的に血中抗体を測定した例が29例あつたが、全く抗 Enramycin 抗体は認められていない。

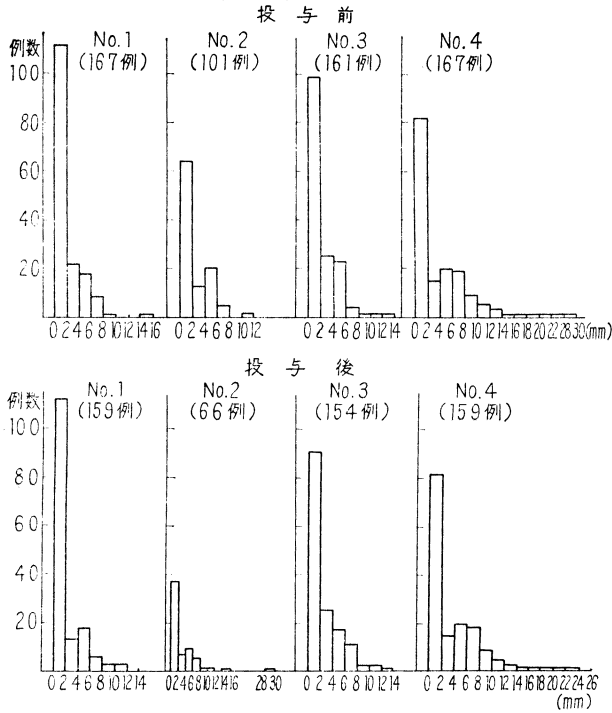
考 察

1. 基礎と臨床の関連性

Enramycin の抗原性に関する基礎実験成績は、それぞれ担当施設から個別に報告されるが、これを要約すると、

(イ) Enramycin は単独では抗原性は証明しえなかつたが、FREUND's complete adjuvant と混合して免疫

赤 発 2 図



することにより、家兎およびモルモットに抗体産生がなされたことを立証した。証明方法によつては必ずしも各施設の成績に一致がみられなかつたのでその概要を表示すると、第8表のとおりである。

2. 皮内テストに関する吟味

一般に、薬剤の感作原性について臨床観察をする場合、数万ないし10数万の Field work を必要とし、そのためには最も普及した、手技的誤差の少ない、しかも簡便で大した熟練を必要としないテスト法を採用せざるを得ない。

今回 Enramycin の抗原性の検討のために行なつた皮内テストの判定基準としては、いちおう Penicillin の場合に準拠して、即時反応の膨疹は 10 mm、発赤は 20 mm を陽性下限としたが、Enramycin 非投与例 200 例の皮内反応の分布と、Enramycin 投与例の前対照(投与開始前) 176 例の分布状況がほとんど一致することから、両集団には何らの偏りのないことが示されており、かつまたこの判定基準を変更しなければならない理由も見出し得なかつた。また、梅毒の治療、開胸術後瘻に対する局所貼布、下腿潰瘍の治療、有空洞肺結核の混合感染予防などの目的で、数カ月にわたつて Enramycin を投与した例をも含めて、Enramycin 投与前後における皮内反応陽性発現率はほとんどみるべき変化はなかつた。同時に採血測定しえた PCA 反応では、71 例中 1 例を除き、全例陰性、補体結合反応は 71 例とも全て陰性であつた。

以上の結果は、現在、我々が可能な手段として選んだ皮内テストの方法なり、判定規準が、Enramycin の抗原性に関する Field work をすすめるにあたり、いちおうの目安として使用していくにあたり、大きな誤りはないと推論できるものである。

第8表 Enramycin の抗原性に関する基礎実験成績要約

| 施設名         | 感作方法  |             | 抗体検索法                 |              |                              |             |            |            |                |
|-------------|-------|-------------|-----------------------|--------------|------------------------------|-------------|------------|------------|----------------|
|             | 感作動物  | Adjuvantの有無 | モルモット<br>アナソイラ<br>キシニ | モルモット<br>PCA | モルモット<br>SCHULTZ-<br>DALE 反応 | ゲル内沈降<br>反応 | 補体結合<br>反応 | 血球凝集<br>反応 | 抗菌力価に<br>対する影響 |
| 北第二内科       | 家兎    | あり          |                       | +            |                              |             |            |            | +              |
| 昭和第一内科      | 家兎    | あり          | -                     | +            | -                            | +           |            | +          | -              |
|             | モルモット | あり          | -                     |              | -                            |             |            |            |                |
| 京都薬大<br>微生物 | 家兎    | あり<br>なし    |                       | -            | -                            | -           |            | -          |                |
|             | モルモット | あり<br>なし    | +                     | -            | +                            | -           |            | -          |                |
| 武田薬品<br>生物研 | モルモット | あり<br>なし    | -                     |              | -                            |             |            |            |                |
|             | 家兎    | あり          | +                     | +            |                              | -           | +          | -          |                |

しかし、テスト液として No. 4 液または原液を使用した場合に、約 1 週後に flare up 現象がみられた。これは Enramycin 非投与例にもみられる感作性反応で、高濃度の Enramycin が皮内に長期間残留したために惹起されたものと考えられる。このような反応が起こるため、テスト液としては、No. 2 または No. 3 液、すなわち注射液の 100~1,000 倍希釈液を使用することが望ましい。

### 3. 異常反応例についての考察

以上のように、我々が計画した皮内テスト、血中 PCA 反応性抗体、補体結合性抗体および随伴症状の観察の結果、異常反応と思われるものが 3 例あつたので、これら 3 例について考察する。

#### 〔症例 1〕 PCA 反応陽性例 (京北病院の症例)

PCA 反応陽性例は、71 例中 1 例に認められたが、本症例は肺結核であり空洞切開術後、胸壁瘻に耐性ブドウ球菌感染を起こし、瘻開口肉芽部に Enramycin 注射液の 5 倍希釈液を貼布治療中に採血測定し、PCA 反応陽性を発見した。計 4 回測定したが、いずれも陽性であつた。本症例には気管支喘息が合併しており、また真菌類を抗原とする皮内反応に強陽性反応を示し、かつ本例の血清と、真菌類との間の PCA 反応では、アスペルギルスとの間に陽性反応がみとめられ、また、ウサギ抗 Enramycin 血清と真菌類との間の PCA 反応も陽性であつた。さらに、Enramycin の産生菌は放線菌であり、一般に放線菌と真菌類は近縁関係にあることなどから推察すると、本例の場合、真菌との交叉反応である可能性も否定できない。

#### 〔症例 2〕 下腿潰瘍に Enramycin 軟膏を塗布して感作性皮膚炎を惹起した症例 (都立広尾病院の症例)

本症例は、下腿潰瘍にブドウ球菌感染をきたし、Enramycin 1% 軟膏を 4 ヶ月にわたって塗布したところ、感染病巣、潰瘍面の改善、治癒化の傾向をみていたにもかかわらず、急に塗布部位に一致して感作性皮膚炎を起こし、他剤に切り換えた。他剤変更後 1 週目に再度、Enramycin 軟膏を試用したところ、再び疼痛を伴う皮膚炎を起こしている。本例では、経日的な皮内テスト、PCA 反応、補体結合反応が検討されているが、一時的に皮内テストで遅延反応を認めた以外は全て陰性に終始しているが、本例は Enramycin 軟膏による感作と考えべきで Enramycin のように局所残留性の高い物質はなるべく経皮投与は避けるべきものと考えられる。

#### 〔症例 3〕 梅毒治療例 (岡山皮膚科)

硬性下疳に Enramycin を連日筋注 7 日目頃、発熱と共に全身性のアズキ大までの紅色丘疹を発症し、治療前に行なつた原液による皮内テスト部位の flare up が認

められた。しかし、1 カ月間の休業後再び Enramycin 投与を行なつたところ、全く異常反応はみられず、さらに継続投与したところ、硬性下疳は治癒し、梅毒血清反応も陰性化した。従がつて、本例の治療途中の発疹は、Enramycin による感作の結果とはいえない。

### 4. Enramycin 筋注の危険性について

今回の共同研究により Enramycin を投与した 217 例について可能な限りの観察を行ない、若干の異常反応例についても可能な限り、その原因追求を試みた。臨床的観察を通じて薬剤の抗原性を論ずる限り、数 100 例、数 1,000 例をもつても結論を得ることは困難であり、またかえつて誤つた結論をだす可能性が大である。しかしこれまでの経験をまとめると、Enramycin は軟膏の形で投与した場合は 30 例程度の治験例中にすでに感作によると思われる随伴症状がみられたことから、軟膏としての経皮投与はさけるべきであると考えられる。いつぼう、筋注の場合は 185 例中、明らかに感作による考えられる症状はみとめられなかつたことから、アレルギー体質の有無、交叉反応等に充分注意して筋注する限り、それほど危険視することはないと考えられる。

### 結 論

Enramycin の抗原性を検討する目的で行なつた皮内テスト、血中抗体測定および随伴症状の観察結果は、以下のように結論される。

(1) Enramycin 非投与例 200 例について行なつた皮内テストの陽性発現率は、即時反応では膨疹 2.0%、発赤 1.0%、遅延反応では発赤 1.5%、硬結 0.5% であつた。また 7~10 日後に spontaneous flare up を起こした例が 5.6% あつた。

(2) Enramycin を筋注または局所投与した 217 例中、投与前に皮内テストを実施した 176 例の即時反応陽性発現率は膨疹 4 例 (2.3%)、発赤 3 例 (1.7%) であり、偽足を 1 例にみた。

(3) Enramycin 投与後に皮内テストを実施した 188 例の即時反応陽性発現率は、膨疹 6 例 (3.2%)、発赤 4 例 (2.1%) であつた。

(4) Enramycin 投与後に即時反応が陽転したものは、膨疹、発赤とも 3 例ずつであつた。

(5) 原液による皮内テスト例では、Enramycin の投与経験の有無に無関係に、即時反応では false positive 例が高率に発現した。

(6) 即時反応陽性発現率は、テスト液間にとくに差がみられなかつたが、flare up を起こす場合は、No. 4 液および原液の、高濃度テスト液に多かつた。

(7) Enramycin 投与前後で、即時反応の大きさはとくに変動は認められなかつた。

(8) 遅延反応は、テスト液の種類、Enramycin 投与経験の有無と無関係にほとんど特記すべき所見はなかつた。

(9) Enramycin を筋注または局所投与した 217 例中、6 例に発疹または皮膚炎の発現をみた。

(10) Enramycin 投与例 217 例中 71 例について血中抗体を検索したが、真菌との交叉に起因すると考えら

れる PCA 陽性反応 1 例をみた。

#### 引用文献

- 1) 川上, ら: 第 14 回日本化学療法学会, 東日本支部総会において発表。Chemotherapy 16(4): 534 (1968)
- 2) 堀内, ら: 第 14 回日本化学療法学会, 東日本支部総会において発表。Chemotherapy 16(4): 521 (1968)

## CLINICAL STUDIES ON THE ANTIGENICITY OF ENRAMYCIN

KEIMEI MASHIMO and TSUYOSHI ATSUMI

Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University, School of Medicine

Clinical investigations were done on the antigenicity of enramycin collaborately in 19 research organizations. Attention was given to the intracutaneous reaction, antibody in blood and allergic concomitant symptoms.

#### Method and Results

##### I. Experiments on 200 cases with no history of receiving enramycin

The intracutaneous tests were performed on these cases. Vesicle and flare were recognized in 4 cases (2%) and 2 (1.0%), respectively, as immediate positive reaction. While, as delayed positive reaction occurred flare in 3 cases (1.5%) and induration in 1(0.5%).

##### II. Experiments on 217 cases with a history of enramycin therapy, intramuscularly or topically

1) One hundred and seventy-six cases had been tested as to the intracutaneous immediate reaction before the beginning of enramycin therapy. Vesicle occurred in 4 cases (2.3%) and flare in 3(1.7%). While, 188 cases were tested about the same reaction after the end of enramycin therapy. Vesicle occurred in 6 cases (3.2%) and flare in 4(2.1%).

2) No significant differences both in the size of intracutaneous reaction and in the number of positive reaction were observed between 176 cases tested before the therapy and 188 cases after the therapy.

3) There were 6 cases (vesicle in 3, flare in 3) whose reaction had changed from negative before the therapy to positive after the therapy, and 2 cases (vesicle in one, flare in one) whose reaction had changed from positive to negative.

4) When the injectable solution (not diluted) was used as the intracutaneous test solution, a number of false positive cases were noted. They were due to the non-specific reaction induced by the injection.

5) Anti-enramycin antibody in blood were examined by PCA reaction test and complement fixation test in 71 cases. As the result, no positive cases were noted except one topically administered case who showed positive PCA reaction probably due to the cross reaction with fungi.

6) Concerning allergic concomitant symptoms in 217 cases, 6 cases showed rash or dermatitis during the therapy. These reactions seemed to be stronger in the cases of topical application than in the cases of intramuscular administration.

#### Discussion

Although the above results are insufficient to draw a conclusion as to the antigenicity of this antibiotic, it may be said that this drug is not dangerous for a intramuscular administration if topical administration in form of ointment is avoided and adequate care is paid to strongly allergic diathesis and the cases with a history of enramycin therapy or of hypersensitivity to fungi.