

ACTH-Z 及び合成 ACTH の抗原性に関する比較研究

岡山大学医学部平木内科教室 (主任: 平木潔教授)

入野 昭三, 岡 瞭

岡山大学医学部薬理学教室 (主任: 山崎英正教授)

田坂 賢二, 遠藤 晃市

(受付: 5月17日, 1969)

緒 言

Adrenocorticotrophic hormone (以下 ACTH と略) は, 今日診断並びに治療の目的で広く臨床的に用いられ, その有効性が一般に認められている. 一方, ACTH 製剤による副作用として, アレルギー反応, 特に ACTH によるアナフィラキシーようショックが問題となり, 本邦においてもすでにかなりのショック症例が報告され, 注目されて来ており¹⁾, 教室においても過去5年間の ACTH 使用患者 395 例中, 4 例にアナフィラキシーようショックを経験した. ACTH 過敏症の発現機序として, 含有異種蛋白体による過敏症説や, ACTH そのものによるアレルギー反応説があるが, いずれにしても, 天然 ACTH の頻回注射による抗体の産生²⁾³⁾や, ACTH 過敏症の発現が抗原抗体反応によるものであろうという報告⁴⁾がなされている.

近年 β^{1-24} -corticotropin が合成され (以下合成 ACTH と略), 本剤の生物学的活性は, 天然のものと殆んど同じ力価を有し, しかもアレルギー反応はきわめて少ないといわれている. 著者らは, これらの点に注目し, 合成 ACTH の抗原性の有無を, ACTH-Z の抗原性との比較を中心に基礎的並びに臨床的研究を行ない, 合成 ACTH 製剤は抗原性が全くないかあるいは非常に弱く, ACTH-Z との交叉抗原性も示さないという興味ある成績を得たので報告する.

方 法

1. 臨床実験

ACTH-Z および合成 ACTH は, 何れも第一製薬提供のものを用い, 使用時, 生理食塩液 (以下生食液と略) で 0.02 U/ml の濃度に稀釈し, 前腕屈側部の皮膚を清拭した後, 27-gauge 針をつけた注射器を用いて, その

0.1 ml を皮内に注射した. 合成 ACTH は N 末端 serine より始つて C 末端 proline に終る 24 個のアミノ酸よりなつている直鎖のポリペプチドで, 一般名は tetracosactide で, W.H.O. chronicle 21 no. 11, 497, 1967 に登録されているものである. ACTH-Z 既使用者 17 名, 未使用者 17 名を対象とし, 皮内注射 20 分後の紅斑径を測定して比較した. なお, 生体の非特異的反応による誤認を防ぐため, 対照として同量の生食液を近接部皮内に注射した.

2. 動物実験

1 カ月以上一定の食餌で飼育した体重 300~350 g 前後の雄モルモットを用い, 20 匹を 2 つのグループに分け, 1 つのグループには, ACTH-Z を, 他のグループには合成 ACTH を使用して感作を行なつた. すなわち, 2 U/ml の ACTH-Z 溶液または合成 ACTH 溶液の 2 ml を隔日に 7 回腹腔内に注射し, 最終注射後 3 週間を経たモルモットについて以下の実験を行なつた.

a) Schultz-Dale 反応

感作モルモットの頭部を強打し, 出血致死せしめ, その後開腹して回腸末端部より数 cm のところで長さ約 2 cm の腸管を切り出し, Tyrode 液で内容を洗浄した後, Magnus 装置の 5 ml bath 中つらした. Tyrode 液は, 酸素の bubbling を 30 分行ない, 充分酸素化されたものを用いた. Bath の内容は空気泡 (air bubbling) で攪拌し, bath に適用する薬物の濃度が早期に一樣になるようにした. 腸管の運動は, 腸片の一部を糸を通して lever につらし, lever は 7 倍の magnification でドラム上の煤煙紙に frontal writing でかかせた. 恒温槽の温度は 37°C に一定した. 収縮反応の対照には, 各種濃度の acetylcholine (第一製薬) を用いた.

b) ACTH によるショックの誘発

感作モルモットに ACTH-Z あるいは合成 ACTH 4 mg を静注し, ショックの誘発を試みた.

実験成績

1. ACTH-Z 未使用者における ACTH-Z および合成ACTHの皮内反応

ACTH-Z 未使用者17名中13名は健康人と考えてよいものであり、1名は薬剤による toxicodermia の患者、2名は非アレルギー性疾患患者である。ACTH-Z 皮内注射による20分後の紅斑直径は14名まで5mm以下であり、2名はそれぞれ12, 14mm、薬剤によるtoxicodermiaの患者は30mmであった。合成ACTHおよび生食液の注射では全例とも6mm以下であった(図1)。

2. ACTH-Z 既使用者における ACTH-Z および合成ACTH皮内反応

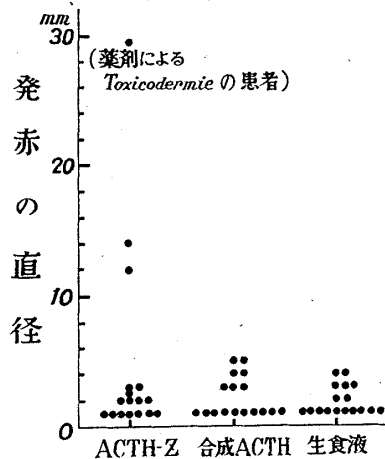


図1. ACTH-Z 未使用者における ACTH-Z 及び合成ACTH皮内反応。

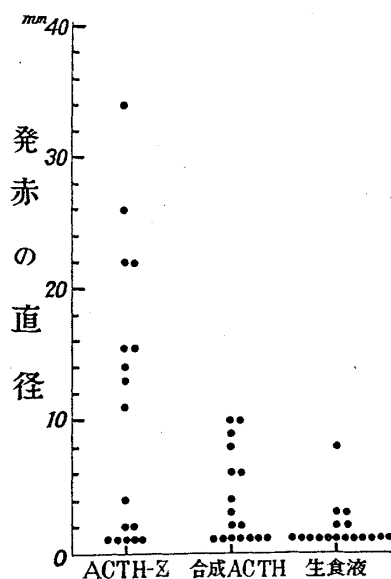


図2. ACTH-Z 使用者における ACTH-Z 及び合成ACTH皮内反応。

ACTH-Z 使用者17名における ACTH-Z および合成ACTH皮内反応の成績は、図2のごとくである。すなわち、17名中9名は紅斑の直径が10mm以上で、10mmから34mmの間に分布した。これに対し、合成ACTHでは紅斑直径10mm以上のものは1例もみられず、生食液による紅斑の大きさと同じであった。

3. ACTH-Z および合成ACTH感作モルモットのSchultz-Dale 反応

a) ACTH-Z 感作モルモットの場合

図3は ACTH-Z 感作3週後のモルモット腸片をつるした bath に、 $1.53 \times 10^{-4} \sim 10^{-5}$ g/ml に ACTH-Z を加えた場合の腸管収縮反応を示している (Schultz-Dale 反応)。図にみるように、これらの腸管は acetylcholine

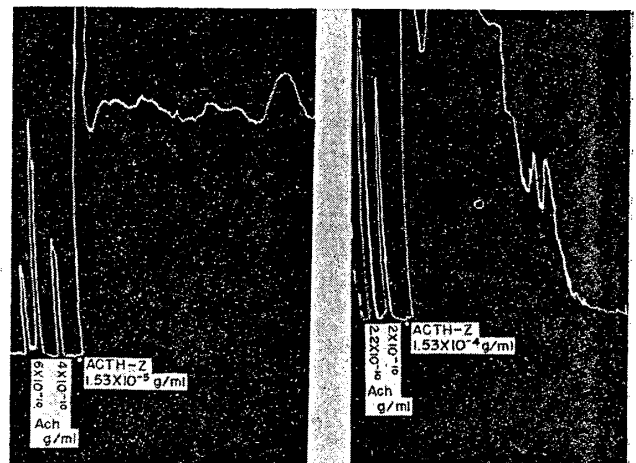


図3. ACTH-Z感作モルモットのSchultz-Dale 反応。

に対する感受性も強かつたが、ACTH-Z 適用により、一過性の極大収縮の後、Tyrode 液を交換するまで5～10分におよぶ次極大収縮 (submaximal contraction) を持続した。図4は感作の程度がやや減弱したと考えられる6週後に、再び行なつた Schultz-Dale 反応を示している。この場合、抗原の適用後におこる腸管の収縮は、3週後にこの反応を行なつた例に比較して明らかに弱いことがわかる。抗原の含まれている bath に、さらに sodium succinate を 10^{-2} M になるように加えると、腸管の収縮が著明に増強された。ACTH-Z 感作後3週目のモルモット腸管に合成ACTHを適用したのが、図5である。合成ACTHを 1.53×10^{-4} g/ml になるように bath に加えると腸管は自動能を示しながら緩徐な収縮を示した(図5, 左)。その収縮は抗原抗体反応にみ

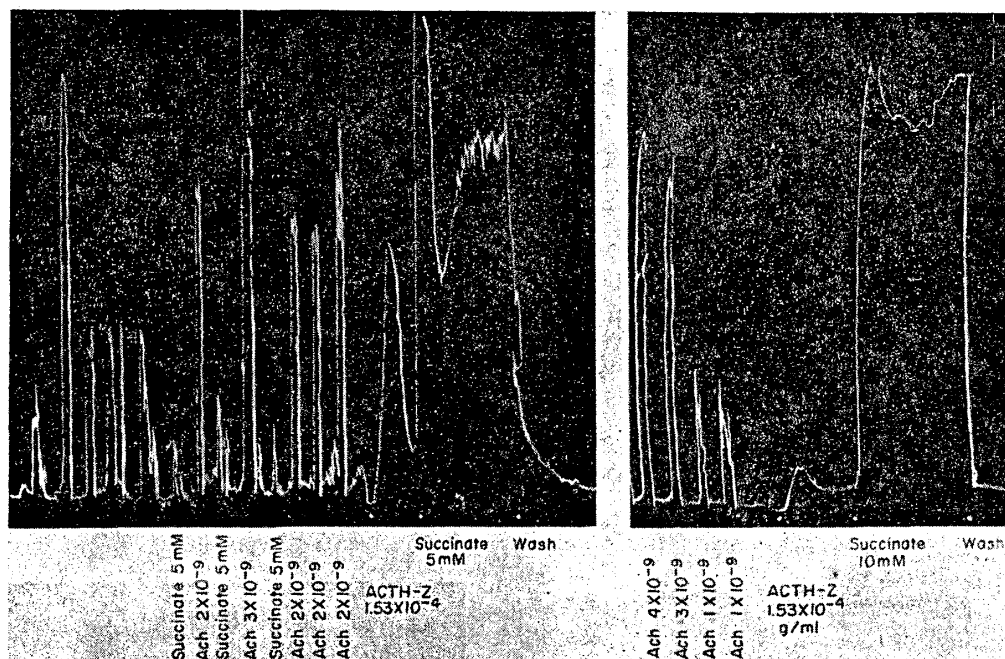


図4. ACTH-Z 感作モルモットの Schultze-Dale 反応. Succinate の添加により腸管の収縮が著明に増強されている.

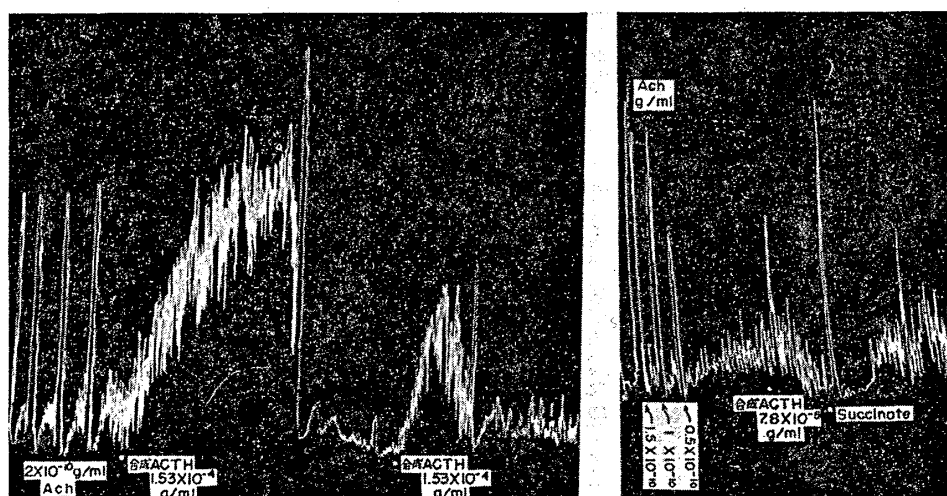


図5. ACTH-Z 感作モルモットの合成ACTHによる摘出腸管収縮反応.

られる腸管の反応にくらべて緩徐にすぎたが、収縮した高さがあまりに高すぎるので水洗後5分間の静止期間をおいた後に合成ACTHの再度の適用をおこなった。この場合、第1回合成ACTHの適用した場合ほどではなかったが、中等度の収縮を示した。Succinateを bath中に添加した場合、腸管は一過性の収縮を示したが、持続性の収縮はおこさなかった。

図5、右は、他の ACTH-Z 感作モルモット腸管に合成ACTHを適用した場合の腸管の収縮反応を示したも

のである。合成ACTHを $7.8 \times 10^{-5} \text{g/ml}$ になるように加えた場合、緩徐な軽度の収縮を示したが、この場合も 10^{-2}M の succinate の添加は一過性の収縮を示しただけで、持続性の腸管収縮増強効果はなかった。合成ACTH適用後の軽度の収縮が、自動能の亢進によるものと区別できないものであることは、水洗後の静止時期におこった自動能の亢進が、合成ACTH適用後のそれと著るしく類似したためである。

b) 合成ACTH感作モルモットの場合

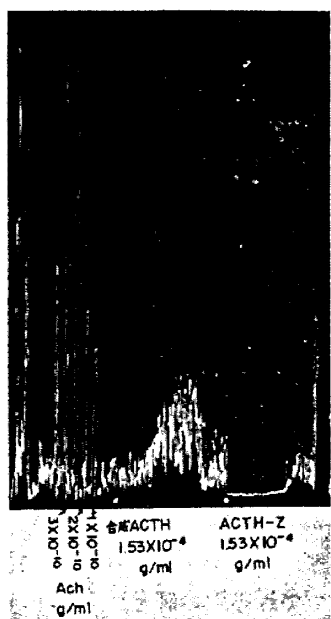


図6. 合成ACTH感作モルモットの Schultz-Dale 反応.

図6は合成ACTH感作後3週目のモルモット腸管に合成ACTHの再適用を行なった場合の結果を示したものである。合成ACTHを 1.53×10^{-4} g/ml になるように bath に加えた場合、腸管はその自動能の亢進によるためと考えられる非常に緩徐な軽度の収縮を示したが、これは succinate 10^{-2} M の添加で一過性の収縮を示しただけで、持続性の増強効果を示すにはいたらなかつ

た。次に、同一腸片に ACTH-Z 1.53×10^{-4} g/ml を含む Tyrode 液を作用させると、合成ACTHの場合よりも軽度な遅い収縮を示した。この場合にも succinate 添加は、それ自身のもつ一過性の収縮だけを示し、持続性の収縮はおこらなかつた。図7は、同様の実験を、他のモルモットを使用しておこなつた場合であり、この例では、acetylcholine に対する感受性が高かつたにもかかわらず自動能が少なかつたので、合成ACTHおよびACTH-Z のいずれもが腸の収縮に影響を与えなかつたことが、より判然と示されている。

4. 感作モルモットのショック誘発

感作モルモットの大腿皮静脈内に ACTH-Z あるいは合成ACTHをいずれも4mg宛注射した。

成績は表1に示す如く、ACTH-Z 感作モルモット3

表1 ACTH-Z 及び合成ACTHによる
ショック誘発成績

	例数	誘発注射							
		ACTH-Z				合成ACTH			
		死 亡	高 度 シ ン ク	軽 度 シ ン ク	変 化 な し	死 亡	高 度 シ ン ク	軽 度 シ ン ク	変 化 な し
ACTH-Z 感作モルモット	6	1	2	0	0	0	0	0	3
合成ACTH 感作モルモット	6	0	0	0	3	0	0	0	3

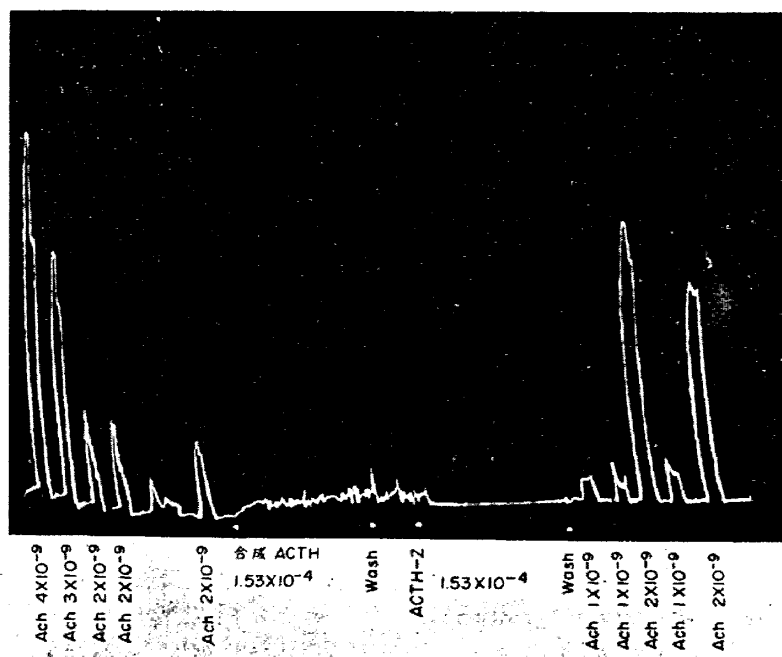


図7. 合成ACTH感作モルモットの Schultz-Dale 反応.

匹中、ACTH-Z の誘発注射によつて、3 匹とも注射直後より、くしゃみ、鼻の周囲をかき、立毛をきたし、不安、過敏状態、呼吸困難をきたし、続いて、けいれん、脱糞、排尿、喘鳴等をきたして、1 匹は死亡、2 匹は数時間後回復した。これに反し合成 ACTH の静注ではショックは 1 匹もみられなかつた。合成 ACTH 感作モルモットでは、同じく 4 mg の ACTH-Z および合成 ACTH 何れの注射でもそれぞれ 3 匹中 1 匹もショック症状はみられず、運動も活発で、外見上、変化は全くみとめられなかつた。

考 案

ACTH によるアレルギー反応ないしアナフィラキシーようショックについては、1951 年 Forsham et al.⁴⁾, Feinberg et al.⁵⁾, Brown & Hollander⁶⁾, Stivenson,⁷⁾ Wilson⁸⁾ の報告以来多数の症例が報告され、わが国でも、1955 年、宗広⁹⁾ が初めて下垂体前葉ホルモン (synaphorin) でアナフィラキシーようショックを起した症例を報告して以来、多数のショック症例の報告がなされ、近年 ACTH 過敏症が一般の注目をひくに到つた。著者らの教室でも、過去 5 年間に各種疾患患者 395 名に ACTH-Z を使用し、4 名にアナフィラキシーようショックを経験している。ACTH ショックの症例報告の文献については、中村¹⁰⁾、斗ヶ沢¹¹⁾ の論文に多数引用されているので、重複を避けるため、その詳細は割愛した。

かかる ACTH による過敏症の発現機序については¹²⁾、未だその詳細は不明であるが、ACTH そのものによるアレルギー反応説、含有異種蛋白体ないし ACTH-Z 中に含まれる不純物による過敏症説が最も有力視されており、いずれにしても、その発生はアレルギー性の機序によるものと考えられている。今回の実験における ACTH-Z 未使用者 17 名の ACTH-Z および合成 ACTH に対する皮内反応の成績は、薬剤による toxicodermia の患者 1 例を除き全例、生食液注射による対照との間に有意の差を示さず、ACTH-Z 既使用者においては、17 名中、ACTH-Z に対しては 9 名が対照に比し明らかに大なる紅斑を呈し、合成 ACTH に対しては全例、生食液による対照と同じであつた。これらの成績は、ACTH 過敏症では殆んどすべて皮内反応が陽性を示すという報告が多いこと、また、ACTH-Z 既使用者が未使用者に比し有意の差をもつて皮内反応陽性率が高いこと、ACTH-Z 未使用者で皮内反応陰性の 52 名に ACTH-Z の

注射を行ない、8 回以内に陽転したものは 42 名 (80%) の高率であつたこと等の従来の報告^{12)~14)} と考え合せ、ACTH-Z の抗原性を推論しうるとともに、皮内反応に関しては少なくとも合成 ACTH にはかかる抗原性がないこと、また、ACTH-Z に対しても交叉抗原性を示さないものと言える。西沢¹⁵⁾ は、市販 ACTH に対し、アレルギー反応を呈したものの 5 例について、市販 ACTH, highly purified ACTH (Organon), 合成 ACTH (1~24) とを同時に抗原として皮内反応を実施したところ、市販 ACTH には陽性、highly purified では陽性を示したものもあり、陰性のものもあつたが、合成 ACTH では 5 例とも陰性であつたと述べている。

ACTH による摘出腸管収縮反応 (Schultz-Dale 反応) については、ACTH-Z について斗ヶ沢¹¹⁾ の、H.P. ACTH について辻¹⁶⁾ の研究があり、いずれも陽性の成績を報告している。われわれの実験では、ACTH-Z 感作モルモットの摘出腸管において、ACTH-Z 添加によりきわめて強い収縮反応を認め、さらに ACTH-Z を作用させて収縮反応を起させたものでは、収縮反応より回復後、再び同一濃度の ACTH-Z を作用させても収縮は起らなかつた。この現象は、斗ヶ沢¹¹⁾ の成績と同じく、ACTH-Z 感作モルモットの腸管に ACTH に対する抗体が存在することを意味し、ACTH-Z を作用させることにより脱感作されることを示すものと解される。Succinate は Yamasaki ら¹⁷⁾ によりモルモット腸管の抗原抗体反応に対し、特異的に促進効果を示すことが報告されているが、ACTH-Z 感作モルモットの Schultz-Dale 反応に対してもつよい増強効果を示した。このことは ACTH-Z 感作モルモットの腸管に対する抗原の適用によつておこなつた持続性の強度の収縮が抗原抗体反応によるものであることの傍証であると考えられる。

モルモットのアナフィラキシーの際の chemical mediators としては、histamine の他に slow reacting substance (SRS) が遊離する¹⁸⁾ ことが知られている。しかし、その腸管に対する収縮は図 5 に示した収縮よりも早いものであり、収縮の time course より考えれば、図 5 にみられた収縮が SRS によるものとは考えにくい。

ACTH-Z 感作モルモットの腸管は 1 例を除き一般に合成 ACTH に対しては、ACTH-Z と同じ濃度の添加でなんら収縮反応が認められず、また、合成 ACTH 感作モルモット摘出腸管は、ACTH-Z および合成 ACTH 両者何れに対しても収縮反応を認めず、本実験系に関しては、合成 ACTH の抗原性は認められず、また、

ACTH-Zとの交叉抗原性も証明されなかつた。ACTH-Zによるアナフィラキシー症状ないし Schultz-Dale 反応が、ACTH-Z に含まれるACTHそのものによるならば、ACTH-Z に感受性のあるモルモットは当然合成ACTHに対しても感受性があり、この逆もまた真である筈である。しかしながら、このような現象は何れの場合でも本実験ではみられなかつた。しかし、図5に示されたACTH-Z 感作モルモット腸管に合成ACTHを適用した1例のモルモットにみられた緩徐な収縮は、単なる自動運動の亢進に帰するにはあまりに高すぎると思われる。Succinate の増強効果が ACTH-Z 感作モルモット腸に ACTH-Z 再適用の場合しかみられなかつたことは、このような現象を交叉によるとするには難点があり、また、その収縮も典型的な抗原抗体反応の際の腸管収縮反応より著しく遅いことも、この収縮反応を抗原抗体反応によるとするには難点になると思われる。

ACTH-Z による実験的ショックの誘発についてはすでに山田ら¹⁹⁾の報告がある。山田ら¹⁹⁾は、モルモットを Armour 社製ACTHと Organon 社製ACTHによつて感作し、3週間後それぞれ同系統のACTHによつてアナフィラキシーショックを惹起し、Organon 社製のものでは16匹中15匹にショックを起し、12匹(75%)が死亡したのに対し、Armour 社製のものでは11匹全例に多少のショック症状を認めたと述べている。

われわれは山田とほぼ同じ方法により、ACTH-Z によるショック誘発を試み、3匹中3匹とも高度のショック誘発に成功し、中1匹は死亡したが、ACTH-Z 感作モルモットは、合成ACTHの challenge によつては何等の症状を惹起せず、また、合成ACTH感作モルモットでは、ACTH-Z および合成ACTHの両者とも、その誘発注射によつて何等の症状も惹起し得なかつた。

以上、総括するに、ACTH-Z によるアレルギーないしアナフィラキシーようショックの発生は、抗原抗体反応に基づくアレルギー機転によるものと考えられ、合成ACTHには、われわれの用いた実験系に関する限り、その抗原性は証明されず、かつ ACTH-Z との交叉抗原性も証明されなかつたことより、ACTH-Z によるアレルギー反応は、ACTHそのものによるものでなく、ACTH製剤に含まれる異種蛋白ないし不純物によるものと推論されよう。今回のわれわれの成績は、ACTH-Z 過敏症患者においても、合成ACTHは過敏症を起さないという三宅ら²⁰⁾、Zárate²¹⁾の報告と考え合せ、合成ACTHでは副作用としてのアレルギー反応の殆んど起こ

らないことを実証するものとして重要であり、合成ACTHがACTH-Zと同様の臨床効果をもつとすれば²¹⁾²²⁾合成ACTHは将来、天然のACTHにとつてかわるものと考えられる。

結 語

ACTH-Z および合成ACTHの抗原性に関し、臨床的並びに実験的研究を行ない、次の成績を得た。

1) ACTH-Z 既使用者は、未使用者に比し、ACTH-Z に対する皮内反応において有意の差のある大なる紅斑を示すものが約半数にみられたが、合成ACTHに対しては全例両者の間に差はみとめられなかつた。

2) ACTH-Z および合成ACTH感作モルモットのそれぞれ ACTH-Z および合成ACTHによる Schultz-Dale 反応は、ACTH-Z (感作)→ACTH-Z (challenge)では陽性であり、succinate の添加により、腸管収縮反応が著明に増強されたが、ACTH-Z→合成ACTH、合成ACTH→ACTH-Z、合成ACTH→合成ACTHでは何れも陰性であつた。

3) ACTH-Z 感作モルモットにおける ACTH-Z 静注により典型的なアナフィラキシーようショックを惹起し得たが、合成ACTHの静注では何等症状を起さず、合成ACTH感作モルモットでは、ACTH-Z、合成ACTHとも、その静注によつて何らの症状も起さなかつた。

以上の結果より、合成ACTHは抗原性が全くないか、あるいは用いた実験系では証明され得ない程度のきわめて弱いものであり、ACTH-Z との交叉抗原性も認められず、臨床応用上、アレルギー性の副作用の点できわめて安全であることを強調した。ACTH-Z の抗原性は、その中に含まれる異種蛋白ないし不純物によるものであろう。

本論文の要旨は、日本循環器学会中国四国地方会第21回総会シンポジウム“ショック”における“薬物によるアナフィラキシーショックの臨床”の講演の一部として発表した。

稿を終るに当たり、御指導御校閲を賜つた恩師平木潔教授、山崎英正教授に深謝します。

文 献

- 1) 斗ヶ沢 弥：ACTHアレルギーに関する研究。アレルギー 16, 426, 1967.
- 2) Rajka, G.: Acta allerg. (Kobenhavn), 16,

- 159, 1961.
- 3) Forssmann, O., Korsgran, M., Nordh, B. and Poulson, F.: *Acta allerg.* (Kobenhavn), 18, 462, 1963.
(文献2及び3は、文献22より引用した)
 - 4) Forsham, P.H., Renold, A.E. and Frawley, T.F.: The nature of ACTH resistance, *J. Clin. Endocrinol.* 11, 757, 1951.
 - 5) Feinberg, S.M., Feinberg, A.R. and Bigg, E.: Allergy to pituitary corticotrophic hormone. *J.A.M.A.* 147, 40, 1951.
 - 6) Brown, E.M. and Hollander, J.L.: Allergy to ACTH and the use of beef ACTH. *Proc. of the Second Clin. ACTH Conference*, 2, 391, Blakiston Co., Philadelphia, 1951.
 - 7) Stivenson, C.R.: Allergy to ACTH and the use of beef ACTH. *Proc. of the Second Clin. ACTH Conference*, 2, 394, Blakiston Co., Philadelphia, 1951.
 - 8) Wilson, L.A.: Protein shock from intravenous ACTH, *Lancet*, 261, 478, 1951.
 - 9) 宗広純吾：脳下垂体前葉ホルモンによるアナフィラキシー *日医師会誌* 34, 265, 1955.
 - 10) 中村晋：ACTH過敏症の1例. *アレルギー* 15, 239, 1966.
 - 11) Unger, D.L. and Unger, L.: Allergic reactions to ACTH. *Dis. Chest.* 40, 359, 1961.
 - 12) 光井庄太郎, 大塚正, 鹿内喜佐男, 豊島照雄, 工藤康之, 小川隆司：ACTHのアレルギー反応, *日内会誌* 53, 107, 1964.
 - 13) 光井庄太郎, 鹿内喜佐男, 斗ヶ沢弥：ACTHアレルギーに関する研究(第3報). *日内会誌* 53, 1498, 1965.
 - 14) 村中正治, 竹田浩洋, 菊谷豊彦, 奥村浩, 西沢一郎, 鈴木修二, 伊藤幸治, 荒木英斉：ACTH製剤負荷のさいの皮内テスト陽性過程の観察, 気管支喘息, 慢性関節リウマチにおけるSkin sensitizing antibody 産生能の検討およびACTH過敏症予防のための一考察, *日内会誌* 54, 311, 1965.
 - 15) 西沢秀郎, 七星正久, 浅沼克次, 植村泰三, 熊谷朗, 山村雄一, 武田和之：所謂ACTHアレルギーに関する研究. *日内分泌会誌* 40, 61, 1964.
 - 16) 辻昇三, 藤田嘉一, 加藤藤信, 酒井英, 日和佐一良, 渡辺康利, 井上聖士, 白井裕：ACTHアレルギーについての観察. *アレルギー* 14, 259, 1965.
 - 17) Yamasaki, H., Muraoka, S. and Endo, K.: Energy metabolic aspect of histamine release in anaphylaxis. *Jap. J. Pharmac.* 10, 21, 1960.
 - 18) Anderson, D.M., Goadby, P. and Smith, W.G.: Observations on the chromatographic purification of slow reacting substance of anaphylaxis. *Biochem. Pharmacol.* 12, 1037, 1963.
 - 19) 山田欽, 大野松次, 中林繁司, 久田忠男, 斉藤昭三郎, 大沢温臣, 武井典明, 高野佐太夫, 戸嶋しまえ, 秦親憲, 清水進, 池田精孝, 山崎寿仁, 湯浅謙：ACTHによる実験的ショックとその防止に関する研究 *日内会誌* 47, 759, 1958.
 - 20) 三宅儀, 河野剛, 岩井一義, 井村裕夫, 田村陽市, 遠藤治郎, 松山均, 佐古伊康, 松倉茂, 本田弘, 辰己学：合成ACTHの臨床的応用. *日内分泌会誌* 40, 364, 1964.
 - 21) Zárate, O. and Quinteros, H.: Preliminary report on the therapeutic use of a synthetic corticotrophin. *J. Allergy* 38, 51, 1966.
 - 22) 真下啓明, 堀内淑彦, 武部和夫, 国田晴彦：合成ACTHの副腎皮質刺激効果について. *ホルモンと臨床* 15, 897, 1967.

70-(870)

Studies on Rat Nephrotoxic Serum Nephritis by Means of Fluorescent
Antibody Technique

VII. Immunofluorescent Staining of Normal Rat Kidney with FITC
Labeled Nephrotoxic Serum

Toshihiko Nagasawa and Seiichi Shibata

The Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo
(Director: Prof. Kiku Nakao)

We have previously demonstrated that each antiserum against the tryptic digested ultrasupernatant substance of rat kidney cortex, glomerulus, glomerular basement membrane (GBM), lung, aorta, heart, muscle and liver could produce typical proliferative glomerulonephritis and fluorescein labeled these nephrotoxic serum fixed only in GBM, when injected into normal rats. Present studies were undertaken to investigate the in vitro reaction between these potent nephrotoxic serum and normal kidney by means of direct immunofluorescent method. Staining of normal rat kidney with fluorescein labeled nephrotoxic serum has demonstrated that all these antisera react with GBM, tubular basement membrane (TBM) including Bowman's capsule and media of blood vessels. In the antiserum against kidney cortex and liver, specific fluorescence was found in tubular cytoplasms as well as in GBM, TBM, and blood vessels. This result indicates that an antigenic substance common with tubularcytoplasms is present in liver, although this antigen seems to be not related to nephrotoxic serum antigen. It is already evident that GBM and blood vessels contain nephrotoxic serum antigen. However, further investigation is necessary to clarify whether this specific antigen is also contained in TBM or the fluorescence found in TBM is "non nephrotoxic serum antigen" which widely distributes in basement membrane systems.

Comparative Studies on the Antigenicities of ACTH-Z and Synthetic ACTH

Shozo Irino and Akira Oka

Second Department of Internal Medicine

(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

Kenji Tasaka and Koichi Endo

Department of Pharmacology

(Director: Prof. Hidemasa Yamasaki)

Okayama University Medical School

It has been controversial that whether ACTH itself or contaminated substance are responsible for the adverse effects, especially in anaphylactic reaction of ACTH-Z. To make this point clear, the authors intended to compare the antigenicities of ACTH-Z and synthetic ACTH.

Antigenicity of ACTH-Z was confirmed as follows: 1) positive skin reactions were observed over the half of the patients who had been treated with this drug, 2) anaphylactic reactions were seen in all sensitized guinea pigs with this drug, 3) anaphylactic contractions of the ileum occurred in all guinea pigs sensitized with this substance (Schultz-Dale reaction). This reaction was potentiated markedly by simultaneous application of sodium succinate.

However, any of these phenomenon was not seen in the cases sensitized with synthetic ACTH both in clinical and experimental studies. Furthermore, cross reaction between ACTH-Z and synthetic ACTH from either side was not seen in those three experimental studies.

From these observations, it was suggested that contaminated foreign body in ACTH-Z may be responsible for anaphylactic reaction but not ACTH itself in the preparation, and ACTH-Z can be replaced by synthetic ACTH more safely in clinical uses.