**Clinical Application of New Synthetic Corticotropin,
DW-75 (D-Ser¹-Nle⁴-Val²⁵- β^{1-25} -Corticotropin)**

**Yutaka MATSUMOTO, Koichiro ISURUGI,
Kenji KINOSHITA and Hisao TAKAYASU**

Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

A new synthetic corticotropin, DW-75 (D-Ser¹-Nle⁴-Val²⁵- β^{1-25} -Corticotropin), was applied in normal subjects for adrenocortical function test. 25 IU or 0.04 mg of DW-75 was administered by (1) 6 hr. I.V. infusion, (2) single I.V. injection, and (3) I.M. injection. Plasma cortisol was determined fluorimetrically in these subjects before and successively after the administration of the synthetic corticotropin.

Urinary 17 OHCS and 17 KS were also studied. It was demonstrated that adrenal response was obtained maximally by the 6-hour-infusion method when observed by plasma cortisol level as well as urinary 17 OHCS excretion. In cases which received the single I.V. and I.M. injection, adrenal responses were less remarkable but plasma cortisol responded sufficiently enough to be used as a rapid stimulation test routinely.

No side effects were observed throughout the study in any of the subjects. It is suggested that the preparation can be used also for treatment purposes.

(See pp. 534~538)

新合成 ACTH 製剤 DW-75 (D-Serine¹-Norleucine⁴-Valinamide²⁵- β^{1-25} -Corticotropin) の臨床応用

東京大学医学部泌尿器科教室 (主任 高安久雄教授)

松 本 泰, 岩 動 孝 一 郎
木 下 健 二, 高 安 久 雄

(昭和45年2月25日受付)

25個のアミノ酸よりなる新合成 ACTH 製剤 DW-75 (25 I.U.) を, 正常成人を対象に1回筋注, 1回静注及び6時間点滴静注の各方法で投与し, それぞれに尿中 17-KS, 17-OHCS 及び血漿中コーチゾールの測定を行なつて反応を検討した. 6時間点滴静注では, 尿中 17-OHCS 及び血漿中コーチゾール共に充分な反応が得られた. 又1回筋注法, 1回静注法においても, 血漿中コーチゾールを指標とした場合充分な反応が得られた. 全施行例に副作用なく, 本剤は副腎皮質機能検査として, 他の合成 ACTH 同様遜色のない結果が得られた.

I 緒 言

天然 ACTH 製剤はブタの下垂体より抽出された分子量約2万の peptide である. 1 mg中純粹の ACTH 有効成分は0.067mgで, 殆んどが不純物で占められているといわれる. このためにアレルギー, あるいはアナフィラキシー等の副作用を惹起し易い, このため合成 ACTH 製剤の開発が種々試みられた.

最近の蛋白合成化学の進歩により, 1963年 Schweyzer¹⁾ がはじめて合成 ACTH の製造に成功して以来, 今日迄種々の合成 ACTH 製剤が製造されて来た. 我々は今回1966年 Boissonas ら²⁾により合成された DW-75 (D-Serine¹-Norleucine⁴-Valinamide²⁵- β^{1-25} -corticotropin) を臨床的に使用する機会を得た.

副腎皮質機能検査法としての ACTH 刺激試験を行なう場合に, 簡便で且つ確実に最大の副腎皮質の刺激が得られる方法を確立することが望ましい. このため今回は種々の投与方法につき検討し, 日常行ない得る ACTH 刺激試験として採用するための一つのめやすとすることを目的とした.

II 対象及び方法

対象は東大病院泌尿器科に入院した患者で心疾患がなく, 腎機能, 肝機能共に正常な22才から62才迄の成人男女計21名である.

検査方法 DW-75 の 1A (25 I.U. 0.04mg) につき次の3つの方法により検査を行なつた.

1 6時間点滴静注法 (6名)

午前9時より午後3時迄 DW-75 1A を5%ブドウ糖液500mlに溶解したものを点滴静注し, (i) 24時間尿を用い, 検査前日(対照)及び検査当日の尿中 17-KS 及び尿中 17-OHCS の反応を検索した. また(ii) 点滴開始前後の血漿中コーチゾール値を測定した.

2 一回静注法 (8名)

午前9時に DW-75 1A を静注し, (i) 1. と同様, 前日及び当日の24時間尿につき, 尿中 17-KS 及び尿中 17-OHCS を測定した. また(ii) 血漿中コーチゾール値は静注前(0分), 静注後30分, 60分及び120分に採血を行ない, それぞれにつき測定した.

3 一回筋注法 (7名)

午前9時に DW-751A を筋注し, (i) 1. と同様, 前日及び当日の24時間尿につき, 尿中 17-KS 及び尿中 17-OHCS を測定した. また(ii) 筋注前 (0分) 及び筋注後60分に採血し, 血漿中コルチゾールを測定した. (なお, 本群には天然 ACTH-Z を用いたもの4名を含む)

蓄尿は, 検査前日 (対照) 及び当日の朝9時からの24時間尿を冷所保存し, 可及的すみやかに尿中 steroid の測定を実施した. また, 血液は採血後ただちに血漿を分離して, 検査当日まで -20°C に冷凍した.

測定方法 尿中 17-KS は Drektor の神戸川変法³⁾で, 尿中 17-OHCS は Peterson 法⁴⁾で, 血漿中コルチゾールは Rudd の方法⁵⁾で夫々測定した.

III 結 果

1. 6時間点滴静注では Fig. 1 に示す如く, 尿中 17-OHCS は前日 (対照) の平均値 及び 標準偏差が $6.5 \pm 1.7\text{mg/day}$ で, 当日が $15.4 \pm 3.1\text{mg/day}$ であり, 約 130% の上昇がみられた. 血漿中コルチゾールの平均値及び標準偏差は (Fig. 2) 点滴開始前が $13.7 \pm 5.9\mu\text{g/dl}$ で, 終了時が $50.2 \pm 9.1\mu\text{g/dl}$ であり, 明らかな上昇が認められる. 尿中 17-KS については, 反応のみられるものもあるが, ばらついている (Fig. 3).

2. 1回静注では Fig. 4 に表わした様に, 尿中 17-OHCS は前日 (対照) の平均値 及び 標準偏差が $4.6 \pm 1.6\text{mg/day}$ で, 当日が $7.9 \pm 2.6\text{mg/day}$ である. 血漿中コルチゾールは (Fig. 5), 注射後60分でその殆んど全ての例で, 対照値と比べ 100% 以上の上昇を示し peak に達する曲線が得られた. 更に 120分においても, なお高値を示しているものが多い. 尿中 17-KS はばらつきが大きく, 6時間点滴静注に比し反応も悪い (Fig. 6).

Fig. 1. Response of urinary 17-OHCS to IV infusion (6 hrs) of DW-75 (25 u)

Fig. 2. Response of plasma cortisol after IV infusion (6 hrs) of DW-75 (25 u)

Fig. 3. Response of urinary 17-KS to 6 hrs
 IV infusion of DW-75 (25 u)

Fig. 4. Response of urinary 17-OHCS to
 single IV shot of DW-75 (25 u)

Fig. 5. Response of plasma cortisol to single
 IV shot of DW-75 (25 u)

Fig. 6. Response of urinary 17-KS to single
 IV shot of DW-75 (25 u)

Fig. 7. Response of plasma cortisol to IM injection of DW-75 (25 u) and natural ACTH-Z (20 u)

3. 一回筋注は、血漿中コーチゾールのみを指標として検討したが、Fig. 7 に示す様な結果が得られた。例数は少ないが天然 ACTH-Z と比較し、本剤の場合全例に、60分で対照値の 100% 以上の上昇を認めている。

なお、施行中全例に、各投与方法を通じて副作用はみられなかった。

IV 考 按

ACTH の構造は1954年 Bell⁶⁾ により明らかにされ、Fig. 8 上段に示した様に、39個のアミノ酸より

Fig. 8. Sequence of amino acid residues in natural ACTH and DW-75.

Beta-corticotropin (Porcine)

1 4 19 24 25 32 39
Ser...Met.....Pro...Pro-Asp...Ala...Phe
d-Ser...Nle.....Pro-Val-NH₂

DW-75

なる peptide であることが知られている。このうち1から19迄のアミノ酸は ACTH 活性に最小限必要とされている。1から24迄は、各動物に固有で、生物学的活性を有し、1から39迄の活性に匹敵する。

25から39迄は、抗原性を有し免疫学的活性があるといわれている。また25から32迄は、動物の種特異性を表わす配列を示している。

新合成 ACTH 製剤 DW-75 は同図下段に示した配列を有し、Doepfner⁷⁾ によれば、本剤は合成 β^{1-39} 、 β^{1-24} -corticotropin と比較して adrenal ascorbic acid depletion assay (in vivo) で約6倍の、また lipolytic activity (in vitro) で約2倍の力価があるとしている。さらに、N末端の Serine を D-Serine とすることにより aminopeptidase の働きを妨げ、25番目の Asparagine に対する carboxypeptidase の抵抗を増加させるために Valinamide とした。そして4番目の Methionine が oxidation を受け Methionine sulphoxide となり非活性化されるのを防ぐために isologue の Norleucine とした。これらの操作により、本剤の活性が十分な持続時間を有することを認めている²⁾。

DW-75 に関する臨床データは、Jenny ら⁸⁾、Jubiz ら⁹⁾、Pointner ら¹⁰⁾、Downie ら¹¹⁾の報告が見られるが、本邦においては未だその報告を見ていない。我々の成績では、結果で示した様に血漿中コーチゾール及び尿中 17-OHCS の反応を指標としてみた場合、6時間点滴静注により副腎は最高の刺激が得られる。従って、充分な刺激を必要とする場合は、6時間点滴静注が最も効果的であるといえよう。一回静注では、血漿中コーチゾール値が60分にて peak を示すが、120分でもなお高値を示している。更に天然 ACTH-Z と比較した一回筋注では、本剤の場合血漿中コーチゾール値が、60分で 100% 以上の反応が見られ、診断上充分に役立つと思われる。従って、これらの方法は、外来的にも簡単に短時間で行なうことが出来て、有用な方法となり得るであろう。

次に副作用の問題についてみると、天然 ACTH 製剤は 1 mg が約 1~2 単位であるが、合成 ACTH 製剤 β^{1-39} 、 β^{1-24} -corticotropin は 1 mg が約 100 単位に相当する。このため合成 ACTH 製剤使用に際し、天然 ACTH 製剤と同力価を得るためには使用量が少なく済む。従って合成 ACTH 製剤を用いてからは、

538 新合成 ACTH 製剤 DW-75 (D-Serine¹-Norleucine⁴-Valinamide²⁵- β^{1-25} -Corticotropin)
の臨床応用 (松本, 岩動, 木下, 高安)

副作用の出現が減少した。ちなみに高岡¹²⁾は, 昭和41年6月迄に本邦における天然 ACTH 製剤使用による副作用について報告しているが, 251件の報告のうち, 発疹が91例, ショックが73例, 顔面浮腫が55例, 呼吸困難が15例, 発熱が6例, その他であり, ショックを起したうち5例が死亡しているとしている。

本剤は1mgが625単位に相当し, 合成 ACTH 製剤 β^{1-39} -, β^{1-24} -corticotropin に比べ使用量が更に少なく済む。今回の我々の成績でも, 副作用は全例で, そして各投与方法を通じて見られなかった。しかし, 本剤も peptide であるから, 副作用の発現には細心の注意が必要である。

以上我々の得た結果から見ると, 本剤は他の合成 ACTH 製剤と同様, 使用方法さえ十分にわきまされれば, DW-75 は安全でしかも有効な新合成 ACTH 製剤といえよう。

文 献

- 1) SCHWYZER, R., P. SIEBER : Nature, 199 : 172, (1963).
- 2) BOISSONAS, R.A., St GUTTMANN and J. PLESS : Experientia, 22 : 526, (1966).
- 3) 神戸川明 : 昭和医誌, 20 : 1, (1960).
- 4) PETERSON, R., J.B. WYNGAARDEN, S.L. GUERRA, B.B. BRODIE and J.J. BUNIM : J. Clin. Invest, 34 : 1779, (1955).
- 5) RUDD, B.T., P. SAMPSON and B.N. BROOKE : J. Endocr, 27 : 317, (1963).
- 6) BELL, P.H. : J. Amer.Chem. Soc., 76 : 5565, (1954).
- 7) DOEPFNER, W. : Experientia, 22 : 527, (1966).
- 8) JENNY, M., A.F. MULLER and R.S. MACH : Experientia, 22 : 528, (1966).
- 9) JUBIZ, W., C.D. WEST and F.H. TYLER : J. Clin. Endocr, 28 : 1377, (1968).
- 10) POINTNER, H., G. GEYER and I. STERN : Wien Klin Wschr, 36 : 668, (1968).
- 11) DOWNIE, W.W., K. WHALEY, M.A. WRIGHT, M.A. BELL and A.K. TAYLOR : Brit. Med. J., 4 : 487, (1968).
- 12) 高岡善人 : 第17回日本医学会総会学術講演集, V : 631, (1967).