

は4例全例ともに喀痰中の菌は上気道常在菌であつたが、全例いずれも有効ないしやや有効であつた。

すなわち下熱効果は3例5日以内に下熱し、喀痰、咳嗽等の諸自覚症状も3~5日以内に消失ないし軽減した。また胸部レ線所見はいずれも6日以内に陰影消失した。ただし対象例が39°C以上の高熱なく、白血球増多も著明でなく、呼吸困難等を伴っていない中等症以下の例で重症例には使用していない。気管支喘息、肺気腫等に合併した慢性気管支炎5例ではいずれも5~7日目に諸症状の改善がみられた。また急性気管支炎5例でも3~5日以内に好転した。腺窩性扁桃炎8例では、7例3日以内に下熱した。同時に扁桃腫大も全例4日以内に消失した。投与期間中副作用は全例に認めなかつた。

b 細菌性赤痢保菌者に対する効果。25例に1日1,200mg 3回分服5日間投与し、その排菌停止に要する日数をもつて効果の判定指標とした。25例中3例無れも5日以内に排菌停止がみられ、以後排菌は1回もみ効の他はいずれも有効であつた。副作用として6例、みられた。し嘔気、上腹部不快感、腹鳴等の胃腸障害が腹部膨満感、かし服薬を中止する必要を認めなかつた。

II 基礎的検討：a) 血中濃度。本剤600mgを早朝空腹時に内服させ、経時的に採血、力価を測定した。測定方法は薄層カップ法でCook株を使用した。血中濃度は1時間前後でピークを示し、平均血中濃度は1~2時間値で0.24~1.2mcg/mlであつた。b) 尿中排泄。測定方法は薄層カップ法で菌株は*Subtilis* PCI 219を使用した。平均尿中濃度は2時間では64mcg、4時間では50.8mgであつた。尿中回収率12時間の平均は3.1%であつた。c) 当院にて分離同定せる菌株のMIC, Gram陰性桿菌、*E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Proteus*, *Sh. 1b*, *2a*, *3a*, *Sonnei*等では100mcg/ml以上の耐性であり、*Enterococ.* 4株では約0.78mcg/ml、*St. viridans*, *St. β*型6株では0.195mcg/ml以下であつた。d) 病原性ブ菌(主として膿中より分離Coagulase-Mannit陽性株)28株についてのMIC。本剤では、3.125mcg/ml 2株、1.56mcg/ml 16株、0.78mcg/ml 9株、0.39mcg/ml 1株であつた。

(132) Josamycin に関する検討

北本 治・深谷一太・友利玄一
東大医科研内科

(誌上発表)

新しいマクロライド系抗生物質 Josamycin(JM)について2, 3の検討を行ない、次の成績をえた。

1. 感受性測定

黄色ブドウ球菌のMIC値を肉水寒天平板を用い、ブイヨン1夜培養原液1白金耳塗抹法により測定した。病巣分離73株について行なつたところ、 ≥ 100 mcg/mlのもの35株、0.4~3.1mcg/mlのもの38株の2群におかれた。この感受性菌におけるMIC値はEMよりいくぶん大きかつたが、LCM, LMとだいたい同等であつた。上記 ≥ 100 mcg/mlの35株のものは、EM, LCM, OM, LM, SPMすべてに交叉耐性を示した。ほかにEM耐性7株はJMに感受性であつた。各種グラム陰性桿菌はすべて200mcg/ml以上のMIC値を示し、感受性を示さなかつた。

黄色ブドウ球菌を用い、液体培地にてMIC値測定後、菌発育を認めない試験管から1白金耳を薬剤をふくまない寒天平板に塗抹して発育の有無を検して、その差をみたところ、試験管5~7本以上と大きい開きをもとめた。接種菌量の影響を黄色ブドウ球菌を用い、寒天平板法でしらべると、 10^5 希釈までで平板2枚程度のMIC値の相違を示した。

2. 標準曲線の作製

ブドウ球菌209Pを試験菌とする重層法により、薬剤をpH7.2磷酸緩衝液希釈して標準曲線を作製すると、だいたい0.4~100mcg/mlの間において測定可能であつた。

3. 赤血球吸着・蛋白結合

赤血球吸着性は比較的少なく、セロファン囊透析法による血清蛋白結合率は約15%であつた。

4. 吸収・排泄・臓器内濃度

家兎に30mg/kg経口投与時の血中濃度は、ピーク値が1~3時間で0.4~0.8mcg/mlであつた。マウスに100mg/kg経口投与したときには、血中濃度検出不能で、肺にのみ僅か0.5mcg/gを認めたが、400mg/kg経口投与のさいの臓器内濃度はピーク値が30分後にあり、高さは肺、脾、血清、腎、肝の順であつた。脳からは検出不能であつた。臓器ホモジネートとの接触による力価減少をみると、測定操作により残存力価は肝で46%、腎で53%となつたが、肺では91%、脾では96%とほとんど減少をみとめなかつた。この成績を加味してピーク値をならべると、腎、肝、肺、脾、血清の順となつた。生体内ではこの両者の中間の値をとるものであろう。

5. 感染治療効果

マウスの背部皮下に黄色ブドウ球菌を接種して、直ちにJM, LCM, EMをそれぞれ100mg/kg経口投与し、48時間後に膿瘍の大きさを比較すると、EMとLCMはほぼ同等の効果を示したが、JMではやや劣る成績であつた。

(133) Josamycin の基礎的臨床的研究

大久保 滉・藤本 安男
岡本 緩子・東田 二郎
関西医大第一内科

(誌 上 発 表)

Josamycin の各種菌に対する抗菌力を測定する。

Josamycin を人体に投与し、その血中並びに尿中濃度を測定する。

Josamycin のラット臓器内濃度の測定並びに時間的推移をみる。

Josamycin の家兎に於ける胆汁内排泄について検討する。

Josamycin の臨床効果を検討する。

(134) Josamycin の基礎的研究及び臨床

床使用経験

福島孝吉・伊藤 章・長谷川英之
栗原牧夫・多羅尾和郎
横浜市大第一内科

(誌 上 発 表)

気管内注入に際し採取された気管痰分離菌および各種病原由来のコアグラゼ陽性黄色ブドウ菌 39 株、腸球菌 7 株、大腸菌 19 株、クレブシエラ 5 株および胆のう炎、胆石症患者の摘出胆のう胆汁由来の嫌気性菌 9 株、気管支拡張症および肺化膿症の気管痰由来嫌気性菌 9 株、敗血症患者の血液由来嫌気性菌 6 株につき、好気性菌は平板希釈法により、嫌気性菌は、VL-broth+Agar を用いる平板希釈法で Steel-Wool 法 48 時間後判定により JM の他に EM, OM, SPM, LM, LCM の 6 抗生剤につき、MIC 値を測定した。

ブドウ菌は、JM は 1.56 mcg/ml に最大の山を有し、大部分の株は 0.39~1.56 mcg/ml に分布するが >100 mcg/ml の株も 7 株みられた。JM は EM, LCM よりは、1~2 段階 MIC 値が高く、LM, SPM とほぼ同等で、OM よりは MIC 値は低い。JM 耐性株と他のマクロライド系抗生剤間には交叉耐性が認められる。7 株の腸球菌に対しては、JM は 1.56 mcg/ml 4 株、>100 mcg/ml 3 株で 2 つの部分に分かれ、EM よりやや MIC 値が高い。大腸菌およびクレブシエラについては、全株高度耐性株である。嫌気性菌については、24 株中 EM, OM, LM, LCM は 22 株が 6.25 mcg/ml 以下の良好な感受性を有するが、SPM および JM では 18 株が 6.25 mcg/ml 以下と他 4 剤より少く、逆に JM では 50 mcg/

ml 以上の株が 6 株と多い。次に、6 時間毎 400 mg 内服例および 200 mg 静注例各 1 例の血中、尿中濃度および排泄、更に後例では、喀痰中排泄をも、Cook 株を用いた重層法および濾紙法にて測定した。400 mg 内服例では、1 時間後に 1.4 mcg/ml と最高で 6 時間後に 0.3 mcg/ml を示し、尿中濃度は 2 時間後に 41.3 mcg/ml と最高で、6 時間毎の排泄率は 4.5~7.8% で内服をくり返す毎に次第に増加している。200 mg 静注例では、1 時間後血中濃度 0.69 mcg/ml と最高で 4 時間後 0.17 mcg/ml、6 時間後には測定不能で、尿中へは 1 時間後に 240.0 mcg/ml と最高で、24 時間後にも 3.8 mcg/ml 認められ、24 時間排泄率は 23.9% であった。喀痰中へは 6.0~7.8 mcg/ml と割合高濃度に排泄されるが、24 時間回収率は、わずかに 0.38% にすぎなかつた。

臨床的には、17 例の内科領域感染症に用い 9 例で有効、3 例で軽快をみ、合計 12 例 (70.5%) で効果が認められた。とくに呼吸器感染症 12 例中では 9 例 (75.0%) に効果が認められた。気管支肺炎例で喀痰より *Morganella* 1 例、*Enterobacter aerogenes* 1 例、*E. coli*、*Pseudomonas aeruginosa*、*Staphylococcus aureus* の混合感染例が 1 例あつたが、いずれも JM に対して >100 mcg/ml の MIC 値であるのに臨床的には、有効あるいは軽快をみて、感受性と臨床効果が一致しなかつた例もみられた。敗血症例の *Staphylococcus aureus* は JM に対し MIC 1.56 mcg/ml で臨床効果とも一致している。副作用としては、食欲不振、嘔気、痒痒感が各 1 例にみられた。投与前、中、後の S-GOT、S-GPT、Al-Phosphatase、TTT、BUN 値の変動をみると、1 例に GPT が上昇しているのみであつた。

(135) Josamycin の小児科領域に於ける基礎的、臨床的検討

藤井良知・市橋治雄・紺野昌俊
竹下尚徳・岡田一穂・八森 啓
東大分院小児科

(誌 上 発 表)

小児科領域の感染症より分離したコアグラゼ陽性ブドウ球菌 90 株について、Josamycin に対する MIC を測定し、併せて LM, EM, OM, LCM 等の Macrolide 系抗生物質との交叉耐性の有無をしらべた。

いわゆる耐性菌の出現頻度は少いが、Macrolide 系抗生物質に高度耐性の菌は Josamycin にも耐性を示しており、耐性分布の Pattern は Leucomycin に近似していた。

臨床的使用量は、幼児・学童で 30~50 mg/kg/日程度

のものと考え、1回早朝空腹時 12.5 mg/kg を学童3例に投与して血中濃度を測定したが、2例では、血中濃度は、1~6時間を通じて、いずれも 1 mcg/ml 以下と低く、1例では、4時間目に 3.60 mcg/ml の peak を示しており、ばらつきが多く、一般的には血中濃度の出現は低濃度であるような印象を受けた。

尿中排泄率にも、ばらつきが著明で2~12%の排泄率となる。

臨床使用成績は27例の小児の急性感染症に使用して検討した。急性咽頭炎8例では5例に有効、急性扁桃炎7例では3例が有効、急性気管支炎9例では6例が有効、肺炎の1例は有効、急性化膿性頸部リンパ腺炎2例では1例が有効、合計27例中17例が有効、有効率63.0%の成績を得た。検出された病原性細菌と臨床効果との関係を見ると、コアグラエゼ陽性ブドウ球菌が検出された13例では8例が有効、有効率61.5%の成績となる。溶連菌が検出された1例は有効であった。

MICの項で述べた如く、Josamycinに対する耐性菌の出現頻度は、小児科領域では、それほど多くはないのであるが、ブドウ球菌が検出された症例では有効率は期待したほどには高くなかった。ブドウ球菌が起炎菌であるとの決定には、種々のむずかしい問題があるが、ブドウ球菌が検出された症例の中、Josamycinが無効であった症例について、検出されたブドウ球菌の Josamycin に対する MIC を測定すると、殆んどが 1.56 mcg/ml から 6.25 mcg/ml の間にあり、やはり Josamycin の血中濃度の低いことにも1因があるようにも考えられた。

副作用として特記すべきものはなかった。

(136) Josamycin に関する基礎的ならびに臨床的検討

奥田六郎・小林祥男・伊藤英子

京大小児科

小林 裕・福田 潤

天理病院小児科

(誌 上 発 表)

Macrolide 系に属する新抗生剤、Josamycin(JM)の病巣分離の coagulase 陽性ブドウ球菌に対する抗菌力を平板希釈法により測定し、ほかの9種の抗生剤との MIC を比較検討した。JM のブドウ球菌に対する MIC は 0.8~100 mcg/ml に亘り、32株中23株は 1.6 mcg/ml を示し、100 < mcg/ml 以上のものが5株認められた。そのほかは 0.8, 25 mcg/ml のものが各1株であった。これを EM の MIC に比較すると2~3段階高濃度である。また EM に対し 100 mcg/ml 以上の MIC

を示す菌株のうち、5株は JM に対しても 100 mcg/ml の耐性を示しかなり高率な交叉耐性が認められた。ほかの4株はいずれも JM では 1.6 mcg/ml であった。

209 P を標準株とし、EM, JM に共に感性な分離菌株3株について平板増量継代による耐性獲得実験を行なった。継代は 37°C, 24 時間培養を1代として継代した。耐性獲得の状態は漸進型の耐性化を示した。209 P 株と多剤に感性な1株は耐性獲得がやや遅延し 17~18 代で >100 mcg/ml に達し、多剤耐性の2株は 13~14 代で >100 mcg/ml に達した。20 代継代後の JM 耐性株は EM に対してもいずれも >100 mcg/ml を示した。

別に 209 P 株を標準株とし4株について EM, JM の MIC および MBC の比較実験を行なった。Brain heart infusion broth に 37°C, 18 時間培養の菌液1白金耳を抗生剤含有(2倍希釈系列)の同培地に接種後、37°C 24 時間で判定し、肉眼的に MIC を判定した。

肉眼的に clear と思われる試験管を低濃度より順にとりその1白金耳を heart infusion agar の表面に接種し、24 時間、48 時間培養で菌数計算を行なった。一応 5 コ以下を MBC と判定した。EM では MBC は MIC に比較し、24 時間判定では 2~3 倍、48 時間では 3~4 倍となり、JM では、それぞれ2倍、2~4 倍の高濃度を必要とした。

7才~12才の学童5名について、単一経口投与(9~13.6 mg/kg)を行ない、血清内濃度と尿中排泄について検討した。空腹時投与では血清内濃度は1時間で peak を示すもの4名、2時間で peak を示すもの1名で、1時間 0.9~3.0 mcg/ml(平均 1.8), 2時間 0.8~2.6 mcg/ml(1.6), 4時間 0.6~1.7 mg/ml(1.1), 6時間では4名は 0.5~1.0 mcg/ml を示し、1名は測定不能であった。また2名については食後1時間で単一経口投与を行なったが、peak は2時間に認められ空腹時投与の血清内濃度の 2/3~1/2 に減少し、6時間では1名は測定不能であった。これより、かなりの吸収の個体差と、食事の影響がうかがわれる。

24 時間尿中回収率は 4.6~12.2%(平均 5.5%)であった。

臨床使用成績

3才~14才の小児15例に1日量 400~1,200 mg を 3~4 回に分服させ、4~8 日継続した成績についてのべる。疾病の内訳は腺窩性扁桃腺炎、皮下膿瘍、鼻瘻、急性化膿性頸部リンパ腺炎などであった。膿瘍については外科的小切開を併用した。効果判定を著効(3日以内に主症状大半消失)、有効(4~5日以内に主症状大半消失)、疑問(効果不明)とすると、著効5例、有効6例、疑問4例であった。なお副作用は認められなかった。

(137) 小児科領域に於ける Josamycin
の基礎と臨床

中 沢 進・岡 秀

佐 藤 肇・平沢与枝子

都立荏原病院小児科, 昭大医学部小児科

(誌 上 発 表)

純邦製 macrolide 系新抗生剤 Josamycin を使用しての一連の基礎的, 臨床的検討を行ない, 以下の成績を収めることが出来た。

1) 最近分離した球菌類に対する MIC は以下の如くであった。

肺炎菌 (4 株) 0.045 mcg/ml \geq 溶連菌 (17 株) \leq 0.045~0.19 mcg/ml

コアグラーゼ陽性ブ菌(43 枚) 0.38~0.78 mcg/ml

1 株のみ 12.5 mcg/ml で EM 耐性株に対しても感性的の場合が多かった。

2) 約 10~20 mg/kg の内服で 6~7 時間目まで測定可能な血中濃度の持続が証明され, その peak は 3 時間目にあつた。

3) 母乳中への移行も血中濃度のそれに近似していた。

4) 尿中にも活性の状態では排泄されることが証明された。

5) 小児急性感染症 8 種類, 57 例を抗生剤として本剤の内服を主体として治療し, 1 日量 20~40 mg/kg 前後, 大半 30 mg/kg の継続投与で大半の症例に本剤による臨床効果を認めることが出来た。また肺マイコプラズマ症に対しても有効に作用したと思われる印象が得られた。全体的に治効率は約 87% であつた。

6) 治療中の患者から分離された肺炎菌, 溶連菌は本剤に対して高度感性を示し, ブ菌の一部に 3.12 mcg/ml の MIC のものもあつたが, これらのブ菌の証明された症例に対しても本剤はよく反応した。

7) 1 日約 20~30 mg/kg 10 日間の継続投与では小児の血液所見, 肝機能等に本剤によると思われる各種障害成績は認められなかつた。

(138) 小児感染症に対するジョサマイシ
ンの治療成績と 2, 3 の治療実験
について

市橋保雄・老川忠雄

酒井美智・菊池辰夫

慶応大学小児科

(誌 上 発 表)

今回 Josamycin を静注にて使用する機会を得たので犬を用いた実験成績, および臨床例に就いて報告する。

1) 比較的抗生物質が移行し難いと思われる組織の組織内 Josamycin 濃度を測定する目的にて 10~12 kg の犬を用い 100 mg/kg の Josamycin を 5~10 分にて静注し, 静注後, 1, 2, 3, 4 時間目に動脈より全採血を行ない死亡せしめ肋間筋, 心筋, 腎, 脾, 肺, 大動脈, 心弁膜心のう液, 等の Josamycin 濃度を Cook 株を用いた重層法により測定した。血清 Josamycin 濃度推移は 10 kg の犬 1 例であるが 100 mg/kg 静注にて, 静注後, 30 分 55 mcg, 60 分 31 mcg, 90 分 23 mcg, 120 分 19 mcg, 100 分 10 mcg, 240 分 7.0 mcg, 360 分 2.5 mcg, 480 分 1.35 mcg で, 20 時間後においても 0.16 mcg であつた。

臓器内濃度は上記の組織において 1 時間目ですでにピークに達しており, 漸時減少するが, 心筋, 肋間筋, 腎, 大動脈, 心弁膜が同様の傾向で 2 時間目でやや血清濃度より高くなり 4 時間目では血清濃度の 60% 前後の濃度になるに比較して, 肺, 脾は 2 時間目以後は常に血清濃度を凌駕して, 3~4 時間目では血清濃度の 4 倍前後の値を示していた。同様の実験を Erythromycin 100 mg/kg 静注にて行なつてみると, 臓器内濃度は 4 時間目では肺は血清濃度の 1.4 倍, 脾は 3.5 倍前後となつた。その他の臓器内濃度 (肋間筋, 心筋, 腎, 大動脈, 心弁膜) は Josamycin と同じ傾向を示した。以上の如く Erythromycin は Josamycin と同様に, 肺および脾にとくに親和性が高いように思われる。

2) とくに Josamycin は血清濃度に比較して肺に高い組織親和性を有していることが判明したので当科にて治療中の 1 才 3 ヶ月の Pneumonie で種々の抗生物質を使用したにも拘わらず治癒の傾向を認めなかつた症例に Josamycin を静注にて使用してみた。使用量は 10 mg/kg を朝夕, 1 日量 20 mg/kg を 100 ml の 5% Glucose に溶解して 1 時間にて点滴静注した。この場合の血清濃度は点滴終了 1 時間後 0.52 mcg, 2 時間後で 0.175 mcg であつた。点滴を開始してから 2 日目で下熱の傾向が認められ, 3 日目以後より平熱となり一般状態も著しく改

善され、胸部レ線写真も好転したので5日間使用して点滴静注を中止した。その間副作用と思われる症状は認めなかつた。以上、今回の動物実験および臨床例より Josamycin は肺感染症にとくに有効と思われる。

(139) 皮膚科領域に於ける Josamycin の使用経験

川村太郎・富沢尊儀・小林明博

東京大学皮膚科

高橋久

日本専売公社東京病院皮膚科

(誌上発表)

昭和42年末から43年春にかけて21例の皮膚化膿症患者に Josamycin を経口投与した。

投与量は成人1日600~1,600mg, 投与期間は2~23日間で、癒症例は3例中2例に有効、残り1例にはやや有効であつた。腸麻疹3例はいずれも無効に終つたが、検出菌は3例とも MIC 1.56 mcg/ml の黄ブ菌であるに拘わらず、投与量が600~800mg と過少にすぎたきらいがある。癰腫症は6例中5例に有効であつた。その際の投与量は1,200 または 1,600 mg であつた。無効の1例は MIC 100 mcg/ml 以上の菌であつた。毛嚢炎、瘡癤の7例中有効、やや効、無効はそれぞれ2, 3, 2例であつた。2次感染症例2例に使用したが、1例は MIC 100 mcg/ml 以上の多剤耐性菌、他は *Proteus* 感染症で、ともに無効に終つた。9例に尿検査、血鼻、GOT・GPT を施行したがすべて異常を示さなかつた。また胃腸障害、発疹等の副作用も全例にみられなかつた。

病巣分離ブ菌40株について MIC を測定し、そのうち21株が1.56 mcg/ml を示した。

(140) Josamycin の皮膚科領域における検討

樋口謙太郎・五島応安・都外川幸雄

村本修敬・菊地武英

九州大学皮膚科

(誌上発表)

Josamycin の病巣分離ブ菌102株に対する試験管内抗菌力および家兎実験梅毒に対する治療成績と膿皮症患者17例についての臨床成績について報告する。

家兎実験梅毒では EM に匹敵する治療効果を与えている。

(141) 皮膚科領域における Josamycin の使用経験

谷奥喜平・荒田次郎・徳丸伸之

三好薫・小玉肇

岡山大学皮膚科

詳細は原著として発表する。

(142) 外科領域における Josamycin の臨床使用経験

柴田清人・伊藤忠夫

渡辺晋・犬飼昭夫

名古屋市立大学第一外科

(主任：柴田清人教授)

(誌上発表)

Josamycin (JM と略す) は高知県長岡郡本山で採取された土壌から分離された放線菌 *Streptomyces narbonensis* の1新変種 *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* によつて生産される抗生物質であり、macrolide 群に属する。本剤の抗菌スペクトラムは他の macrolide 系抗生物質と同様、グラム陽性菌に対して強い抗菌力を示すが、グラム陰性菌に対しては抗菌力は低い。今回 JM を外科的疾患に使用し、併せて血中濃度、尿中排泄量、病原性ブドウ球菌、大腸菌の感受性、家兎を用いて胆汁中排泄を検討したので茲に報告する。

I 臨床使用成績

JM を癰疽、癰、蜂窩織炎、静脈炎、乳腺炎等の外科的感染症22例に使用した結果、有効15例、やや有効3例、無効3例、不明1例であつた。すなわち有効率は不明の1例を除く21例中18例85.7%であつた。これは本剤の使用を起炎菌がはつきりグラム陽性菌によると思われる症例に厳選して使用したことが有効率を高めたと考えられる。無効例について見ると異物が迷入していたために生じたと思われる癰疽で切開、異物除去とともに本剤の投与を行なつたが臨床所見の改善が認められなかつた。本例の膿培養にて菌陰性であつた。第2例は EM 耐性ブ菌による口底部蜂窩織炎兼顎下部急性化膿性リンパ節炎であつた。第3例は乳腺炎の症例で本剤投与するも効なく4日目に切開施行、膿培養結果はブ菌を証明し EM に(++)の感受性を有していた。投与総量16gのものもあつたが副作用は1例に胃部不快感、悪心を訴えたものがあつたのみでこれも投与を中止するほどのものではなかつた。

II 血中濃度