

Josamycin にかんする研究

上田 泰・松本文夫・中村 昇・齊藤 篤
野田一雄・大森雅久・古屋千鶴子・中村喜典
東京慈恵会医科大学 上田内科

I はじめに

Josamycin (JM) はわが国で開発された新抗生剤¹⁾, *Streptomyces narbonensis* の1変種の培養液から分離生成された Macrolide 系抗生剤である。本剤は Macrolide 系抗生剤としてのいくつかの特徴を有しているため、以下本剤について抗菌力、吸収・排泄、臓器内濃度を検討した成績と内科系感染症に使用した成績とをのべる。

II 研究方法ならびに成績

1. Coagulase陽性ブドウ球菌に対するJMの感受性
病巣由来の Coagulase 陽性ブドウ球菌 24 株に対する本剤の Minimal inhibitory concentration (MIC) を pH 7.2 の Heart infusion agar を用いた平板希釈法により測定した。なお接種菌量は 18 時間 bouillon 培養菌液の1白金耳(内径1mm)で、37°C 24 時間培養で判定した。また、同時に感受性を測定した抗生剤は Penicillin G (PC-G), Tetracycline (TC), Chloramphenicol (CP), Kanamycin (KM), Erythromycin (EM), Spiramycin (SPM), Lincomycin (LCM) および Clinimycin の8薬剤である。

表 1 Coagulase 陽性菌の JM に対する感受性 (24 株)

	MIC (mcg/ml)									
	0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100 or >100
JM			16	4		1				3
EM	6	7		1					1	9
SPM					2	17	1	1		3
LCM			4	16	1					3
PC-G	3			1		1			4	15
TC	1	1	6	2					1	13
CP					3	15		4		3
KM	3	11	6							4

209P : JM 0.8 mcg/ml

成績は表1のごとくで JM に対するブドウ球菌 24 株の感受性分布は 0.8~100 mcg/ml あるいはそれ以上であり、16 株が 0.8、4 株が 1.6、1 株が 6.3 mcg/ml

で発育を阻止され、3 株のみが 100 mcg/ml またはそれ以上の MIC を示した。また、同時に測定した標準株 *Staphylococcus aureus* 209P に対する JM の MIC は 0.8 mcg/ml である。

図 1 JM の感受性 (Coagulase 陽性菌)

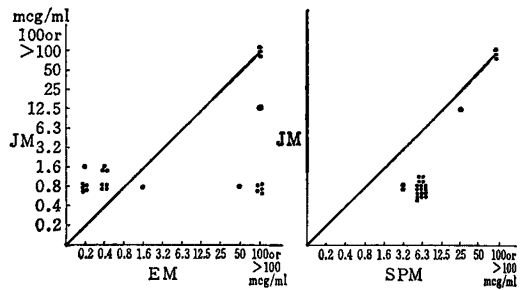
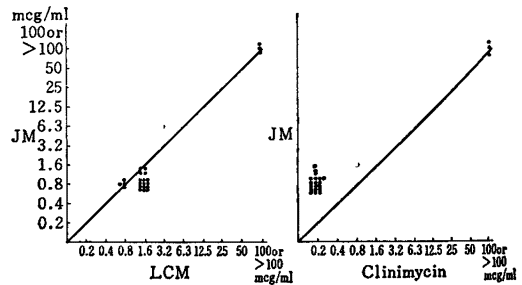


図 2 JM の感受性 (Coagulase 陽性菌)



について JM と EM, SPM, LCM および Clinimycin など4薬剤との交叉耐性を検討すると、図1, 2のごとくで、これら薬剤に全く交叉耐性を有する菌株が24株中3株に認められた。また他の21株について JM と他剤との MIC の相関をみると、JM と EM との間では EM の MIC が 50 mcg/ml 以上の7株は JM によって 0.8~6.3 mcg/ml で発育を阻止され、本剤はブドウ球菌に対して EM よりかなりよい感受性を示している。JM と SPM とでは JM においてやや感受性が鋭敏であり、SPM の MIC の分布が 3.2~25 mcg/ml であるのに対して本剤のそれは 0.8~6.3 mcg/ml であり、3段階程度鋭敏な結果がえられた。いつばう JM と LCM とでは両剤間に大差なくほぼ同等の感受性を示し、JM

と Clinimycin では JM の MIC の分布は Clinimycin のそれより 1~2 段階程度鈍である。

2. 血中濃度

健康成人 4 例を対象に本剤を早朝空腹時 600 mg 1 回経口投与し、1, 2, 4, 6, 8 時間後の血中濃度を溶連菌 S8 株を検定菌とした重層法によつて測定した。

成績は図 3 のごとくで、Peak は 1 時間後にあり、0.5 から 2.8 mcg/ml, 平均 2.0 mcg/ml の値が得られ、Peak 後の血中濃度の消長は比較的緩徐で、4 例の平均値は 2 時間値 0.7, 4 時間値 0.2, 6 時間値は 0.1 mcg/ml 以下であった。なお本剤の 4 例平均の Half life は 1.7

図 3 JM の血中濃度
600 mg oral 4 adults

	serum level (mcg/ml)					half life (hrs)
	1	2	4	6	8	
average	2.0	0.7	0.2	<0.1	—	1.7

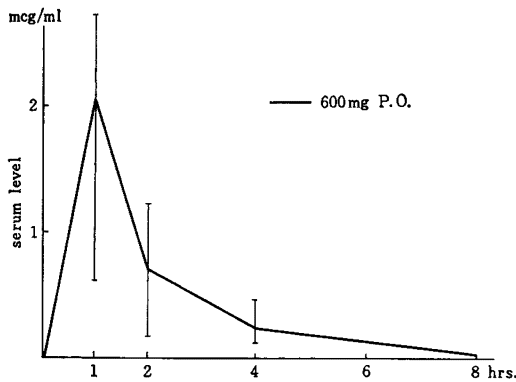
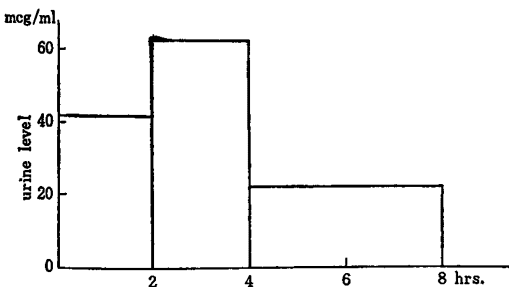


図 4 JM の尿中排泄
600 mg oral 4 adults

	urine excretion (mg)				recovery (%)
	0~2	2~4	4~8	total	
average	9.9	5.6	1.5	17.0	2.8



時間である。

3. 尿中排泄

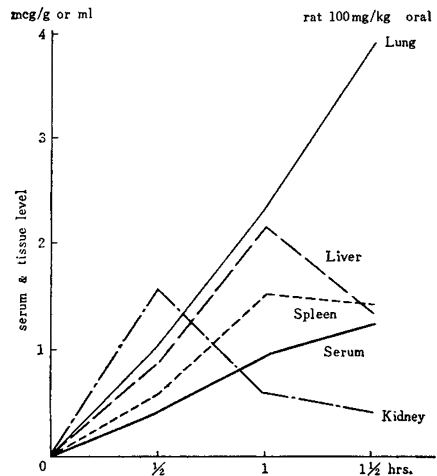
血中濃度測定と同時に本剤 600 mg 1 回経口投与後、2, 4, 8 時間の尿中濃度を溶連菌 S8 株を用いた重層法により測定し、かつ、本剤投与後 8 時間までの尿中回収率を算出した。

成績は図 4 のごとく、尿中濃度 4 例の平均値は 0~2 時間尿が 42, 2~4 時間尿が 64, 4~8 時間尿が 24 mcg/ml であり、その尿中排泄量はそれぞれ 9.9, 5.6, 1.5 mg で、8 時間までの尿中回収量は 17.0 mg, 回収率 2.8% であつた。

4. 臓器内濃度

体重 200 g 前後の Wister 系 Rat を用い、1 昼夜絶食後、1 回 100 mg/kg 経口投与し、30, 60, 90 分後の血清、肺、肝、腎、脾の各臓器内濃度を溶連菌 S8 株を用いた重層法により測定した。

図 5 JM の臓器内濃度



成績は図 5 のごとくで臓器内濃度の Peak は腎の 30 分をのぞき他の諸臓器とも 60 ないし 90 分後にあり、Peak 時の臓器内濃度では肺内濃度がもっとも高く、ついで肝、腎、脾、血清の順となり、本剤は肺および肝によく集中することが観察された。

5. 臨床成績

本剤の内科系感染症に対する臨床成績は表 2 のごとくであり、対象疾患は急性気管支炎 (4 例)、気管支肺炎 (1 例)、扁桃炎 (1 例) など、主として呼吸器系感染症である。1 回投与量は 800~1,200 mg で、これを 4 回に分割投与した。また投与期間は 3 日から 12 日間、平均 6 日間である。総投与量は 3.6 ないし 9.6 g で、平均 6 g である。臨床効果判定は投与後 72 時間以内に下熱、自覚症状の改善がみられたものを有効とした。

表 2 JM の 臨 床 成 績

case	sex	age	diagnosis	organisms	JM. MIC (mcg/ml)	administration			result	side effect
						dose/ day	day	total		
AK	♂	23	Tonsillitis	<i>Staph. aureus</i>	0.8	1.2	3	3.6	+	-
HT	♀	21	Bronchitis	<i>Staph. aureus</i>	1.6	1.2 g	5	6.0 g	-	-
HM	♀	20	Bronchitis	-	-	0.8	7	5.6	+	-
TF	♀	50	Bronchitis	-	-	0.8	7	5.6	-	-
YI	♂	44	Bronchitis	-	-	1.2	4	4.8	+	-
KN	♀	71	Pneumonia	-	-	0.8	12	9.6	+	-

結果は扁桃炎 1 例，急性気管支炎 2 例および気管支肺炎 1 例が有効，急性気管支炎の 2 例は無効であった。なお，みるべき副作用は全例に認められなかった。

Ⅲ 考按ならびに結論

1. 感受性

JM はとくにブドウ球菌に優れた抗菌力を有している。われわれの検討でもほとんどの病巣由来ブドウ球菌は 0.8~6.3 mcg/ml で発育が阻止されており，かつ本剤の抗菌力は他の Macrolide 系抗生剤と比較すると，EM より優れ，LCM に匹敵するものである。

2. 血中濃度

本剤の血中濃度は 600mg 1 回早朝空腹時経口投与では 1 時間後に Peak があり，2.0 mcg/ml に達した。矢野²⁾らの報告でも Peak は投与後 1 時間にあり，ほぼ一致した成績がえられている。しかしわれわれの血中濃度測定は前記のごとく，全例早朝空腹時，経口投与であったにもかかわらず，血中濃度の個人差が著しかった。このことは本剤の消化管からの吸収の良否を示唆するものと考えられる。

3. 尿中排泄

本剤の尿中への排泄は少なく，8 時間までの尿中回収率は 2.8% であり，他の Macrolide 系抗生剤と同様，

尿中排泄量は低値である。

4. 臓器内濃度

健常 Rat を対象に測定した本剤の臓器内濃度は腎の 30 分をのぞき，60 分ないし 90 分に Peak があり，Peak 時までの比較検討では肺内濃度をもつとも高く，以下，肝，腎，脾，血清の順である。この臓器内移行の傾向は他の Macrolide 系抗生剤と同様である。

5. 臨床成績

本剤を内科系感染症（主として呼吸器系感染症）に使用したが，6 例中 4 例に有効の結果をえた。なお，副作用は全例に認められなかった。

文 献

- 1) OSONO, T.; Y. OKA, S. WATANABE, Y. NUMAZAKI, K. MORIYAMA, H. ISHIDA & K. SUZAKI: A new antibiotic, josamycin. I. Isolation and physico-chemical characteristics. J. Antibiotics, Ser. A 20: 174~180, 1967
- 2) NITTA, K.; K. YANO, F. MIYAMOTO, Y. HASEGAWA, T. SATO, N. KAMOTO & S. MATSUMOTO: A new antibiotic, josamycin. II Biological studies. J. Antibiotics, Ser. A 20: 181~187, 1967

STUDY ON JOSAMYCIN

YASUSHI UEDA, FUMIO MATSUMOTO, NOBORU NAKAMURA, ATSUSHI SAITO,
KAZUO NODA, MASAHISA OMORI, CHIZUKO FURUYA & YOSHINORI NAKAMURA

Department of Medicine, Jikei University, School of Medicine

1) Sensitivity

24 strains of coagulase positive *staphylococci* were used for determination of sensitivity to josamycin. The MIC was found to be 0.8 mcg/ml in 16 and more than 100 mcg/ml in 3 strains.

2) Blood level

The maximum blood level was 2.0 mcg/ml one hour after oral administration of josamycin at a dose of 600 mg in normal subjects. The half life was 1.7 hours.

3) Urinary excretion

The urinary level was 24-64 mcg/ml and the urinary recovery rate 2.8% in the first 8 hours.

4) Rat tissue level

The distribution of josamycin which was given orally to rats was studied. The highest level of the drug was found in the lung which was followed by the liver, kidney, spleen and serum in order.

5) Clinical result

Josamycin was administered to 6 patients with respiratory tract infection, in 4 of whom the drug was found to be effective.