

Josamycin の内科領域における使用経験

古屋暁一・三沢 昶

国立東京第一病院 内科

中村正夫・森 耕一

検査科

Josamycin はわが国で, *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* 培養液から抽出, 精製され, 結晶として採取された新抗生物質でマクロライド系に属する。私らは試供品(山之内製薬)の提供をうけ, 内科領域でみられた2, 3の感染症に使用したので, その概要を基礎的実験成績とともに報告する。

1. 試験管内抗菌力試験

実験材料ならびに方法

各種臨床検査材料からの新鮮分離株を用いて, 試験管内の Josamycin (JM) およびその他抗生剤の感受性を測定した。本実験は主としてグラム陽性菌が対象である。すなわち, *Staphylococcus aureus* 66 株, hemolytic *Streptococcus* 13 株, *Diplococcus pneumoniae* 2 株および *Enterococcus* 11 株について, 日本化学療法学会標準法による寒天平板希釈法にしたがって MIC 測定を行なった。

使用薬剤は JM の他, マクロライド系の Erythromycin (EM), Leucomycin (LM), Oleandomycin (OM) および Spiramycin (SPM) を用いて感受性の比較を行なった。なお一部の *Staphylococcus aureus* の株については PC, SM, CP, TC 感受性との比較も行なった。

実験成績

Staphylococcus aureus についてみると, 表1に示すように, JM と OM では 0.78 mcg/ml の MIC を示すものが最も多く, それぞれ 47.0%, 48.0% に認められ,

LM では 1.56 mcg/ml (45.1%) に SPM では 1.56~3.12 mcg/ml (62.7%) にピークを認めたが, EM では 0.19~0.39 mcg/ml (51.0%) にピークがある。しかし, いずれの薬剤も 100mcg/ml あるいはそれ以上の MIC を示すものが 30% 前後, JM についても 31.1% に認められた。

JM とこれらマクロライド系薬剤との感受性の関係をみると, EM では一般に JM より MIC の値が小さい傾向にあり, LM, SPM はその逆の関係にある。OM は JM と同様の傾向を示している。しかし, JM 0.78~3.12 mcg/ml 感受性株が, OM では 100 mcg/ml の

表2 JM と他のマクロライド系薬剤感受性 (2)
hemolytic *Streptococcus* および *Diplococcus pneumoniae*

| 薬剤名 | MIC mcg/ml | | | | | | | 計 |
|-----|------------|-------|----------|-------|----------|----------|------|-----------|
| | 0.012 | 0.023 | 0.047 | 0.095 | 0.19 | 0.39 | 0.78 | |
| JM | | | | | 6 (2) | 7 | | 13 (2) |
| EM | 2 | 5 | 6 (1) | (1) | | | | 13 (2) |
| LM | | | | | 3 (1) | 2 (1) | 8 | 13 (2) |
| OM | | | | | 2 (2) | 11 | | 13 (2) |
| SPM | | | | | 4 (2) | 9 | | 13 (2) |

() は *D. pneumoniae*

表1 JM と他のマクロライド系薬剤感受性 (1)

Staphylococcus aureus

| 薬剤名 | MIC mcg/ml | | | | | | | | | | 計 |
|-----|------------|------|------|------|------|------|------|----|----|------|----|
| | 0.19 | 0.39 | 0.78 | 0.56 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | ≥100 | |
| JM | 1 | 1 | 31 | 10 | 3 | 1 | | | | 19 | 66 |
| EM | 17 | 9 | | | | 2 | 1 | | 3 | 19 | 51 |
| LM | | | 10 | 23 | 4 | | | | | 14 | 51 |
| OM | | | 24 | 3 | 4 | 1 | | | | 17 | 50 |
| SPM | | | 2 | 15 | 17 | 2 | | | | 15 | 51 |

表 3 JM と他のマクロライド系薬剤感受性 (3)

Enterococcus

| 薬 剤 名 | MIC mcg/ml | | | | | | | | | | 計 |
|-------|------------|------|------|------|------|------|------|----|----|------|----|
| | 0.19 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | ≥100 | |
| JM | | | 1 | 4 | | | | | 1 | 5 | 11 |
| EM | 1 | 1 | 3 | | | | | | | 6 | 11 |
| LM | | | 1 | 3 | 1 | | | | | 6 | 11 |
| OM | | | 1 | | 4 | | | | | 6 | 11 |
| SPM | | | 3 | 1 | 1 | | | | | 6 | 11 |

表 4 *Staphylococcus aureus* の各種薬剤感受性 (1)

| 薬 剤 名 | MIC mcg/ml | | | | | | | | | | 計 |
|-------|------------|------|------|------|------|------|------|----|----|------|----|
| | 0.19 | 0.39 | 0.78 | 1.56 | 3.12 | 6.25 | 12.5 | 25 | 50 | ≥100 | |
| PC | | | | 1 | 3 | 1 | 2 | 4 | 1 | 8 | 20 |
| SM | | | | 1 | 4 | 1 | | | | 14 | 20 |
| KM | | 1 | 2 | 3 | 2 | | | 1 | 3 | 8 | 20 |
| CP | | | | | 4 | 9 | | 1 | 5 | 1 | 20 |
| TC | | | 5 | 1 | 1 | 1 | | | | 12 | 20 |
| EM | | 9 | | | | | 1 | | 1 | 9 | 20 |
| LM | | | 3 | 10 | 2 | | | | | 5 | 20 |
| OM | | 1 | 7 | 2 | 4 | 1 | | | | 5 | 20 |
| SPM | | | | 3 | 11 | 1 | | | | 5 | 20 |
| JM | | | 7 | 8 | | | | | | 5 | 20 |

MIC を示したものもある。

hemolytic *Streptococcus* および *Diplococcus pneumoniae* については菌株数が少ないので結論的に述べることはできないが、MIC は 0.19~0.39 mcg/ml で JM, OM および SPM は同程度、EM には最も高い感受性を示し、0.012~0.096 mcg/ml の間に MIC が認められる。LM には最も感受性は低い。

Enterococcus についても 11 株にすぎないが、表 3 に示すような成績を示し、EM に最も感受性高く、JM は他の薬剤と大きな差は認められず、今回の成績では LM と似た傾向を示している。

Staphylococcus aureus 20 株について JM を含むマクロライド系薬剤と PC, SM, KM, CP および TC との関係のみたのが、表 4 および表 5 である。

表 5 ではそれぞれの菌について各薬剤の MIC を示したが、これによりマクロライド系薬剤すべて耐性で、PC, SM, KM にも耐性の株は No. 467, 469, 475, 483 および 487 で、特に No. 483, 487 株は今回用いた範囲

の薬剤にはすべて耐性を示したものである。No. 467 株は CP, No. 469 株は CP, TC, No. 475 株は KM, CP, TC に感受性を示す。

次にマクロライド系のうち、EM のみに耐性の株は No. 477, 478, 479, 480 で、このうち No. 477, 478 株は PC 感受性、No. 479 株は CP 感受性を示すが、No. 480 株はマクロライド系以外の薬剤にはすべて耐性であった。

以上の株以外はマクロライド系薬剤にはいずれも感受性であり、これら薬剤相互の関係は表 1 に示す結果と同様であるが、この場合、比較的 EM 耐性株が認められている。

2. 臨床試験

気道感染症 8 例、骨盤腹膜炎 1 例に JM を経口投与し、症状、臨床検査成績を総合して臨床効果を判定し、また、副作用について観察をおこなった結果は表 6 のとおりである。すなわち、有効(++)、かなり有効(+), おおの 4 例ずつと判定された。

表5 *Staphylococcus aureus* の各種薬剤感受性 (2)

| 株 No. | PC | SM | KM | CP | TC | EM | LM | OM | SPM | JM |
|-------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 467 | >100 | >100 | >100 | 6.25 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| 469 | >100 | >100 | 25 | 6.25 | 6.25 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| 475 | >100 | 100 | 3.12 | 6.25 | 3.12 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| 483 | 50 | >100 | 50 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| 487 | >100 | >100 | >100 | 50 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 | >100 |
| 477 | 6.25 | >100 | 50 | 50 | 100 | >100 | 0.78 | 3.12 | 3.12 | 0.78 |
| 478 | 12.5 | >100 | >100 | 100 | >100 | >100 | 1.56 | 3.12 | 3.12 | 0.78 |
| 479 | 25 | >100 | >100 | 6.25 | >100 | >100 | 3.12 | 6.25 | 3.12 | 0.78 |
| 480 | >100 | >100 | >100 | 50 | 100 | >100 | 3.12 | 3.12 | 3.12 | 0.78 |
| 463 | >100 | >100 | >100 | 6.25 | >100 | 12.5 | 1.56 | 1.56 | 3.12 | 1.56 |
| 464 | >100 | >100 | >100 | 3.12 | >100 | 50 | 1.56 | 3.12 | 1.56 | 1.56 |
| 472 | 3.12 | 3.12 | 1.56 | 6.25 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 0.78 | 3.12 | 1.56 |
| 473 | 100 | >100 | 0.78 | 50 | >100 | 0.39 | 1.56 | 0.78 | 1.56 | 1.56 |
| 474 | 25 | 6.25 | 1.56 | 6.25 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 0.78 | 3.12 | 0.78 |
| 476 | 25 | 3.12 | 3.12 | 6.25 | 1.56 | 0.39 | 0.78 | 0.39 | 3.12 | 0.78 |
| 481 | 3.12 | 3.12 | >100 | 3.12 | >100 | 0.39 | 0.78 | 0.78 | 1.56 | 0.78 |
| 482 | 1.56 | 1.56 | 0.39 | 3.12 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 0.78 | 3.12 | 1.56 |
| 484 | 25 | >100 | 1.56 | 3.12 | 100 | 0.39 | 1.56 | 1.56 | 3.12 | 1.56 |
| 485 | 12.5 | >100 | 50 | 25 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 0.78 | 3.12 | 1.56 |
| 486 | 3.12 | 3.12 | 0.78 | 6.25 | 0.78 | 0.39 | 1.56 | 0.78 | 6.25 | 1.56 |

表6 JM の臨床効果

| No. | 症例 | 性 | 年齢 | 病名 | 分離菌 | 投与法 | | 臨床効果 | | 副作用 | 備考 |
|-----|----|---|----|-------------------|-------------------------------|------------|--------|--|-----|-----|------------------------------------|
| | | | | | | 量 (g/日) | 日数 | 主要所見 | 判定* | | |
| 1 | TT | ♀ | 23 | 異常分枝肺炎 | 常在菌 | 0.8 | 7 | 白血球増多正常化 微熱消失, 咳嗽・喀痰 軽減, 胸X陰影消退 | + | - | KM1.0 併用 |
| 2 | MY | ♂ | 53 | 気管支喘息 気管支肺炎 | " <i>Staph. aureus</i> | 1.2 2.4 | 7 7 | 咳嗽・喀痰減少, 微熱 消失, 喘息発作軽減 喀痰菌叢不変 | + | - | コルチコステロ イド併用 (JM, MIC 0.78) |
| 3 | KH | ♂ | 40 | 気管支喘息 気管支肺炎 | 常在菌 | 1.2 | 24 | 発熱(38°C) 消退, 咳嗽・喀痰減少ないし 消失, 喘息発作軽減 | + | - | 血液像, GOT, GPT, LDH, BUNに変動なし |
| 4 | SM | ♂ | 61 | 気管支喘息 気管支肺炎 | " | 1.2 | 13 | 喀痰減少, 喘息発作 軽減 | + | - | コルチコステロ イド併用 |
| 5 | TH | ♀ | 35 | 気管支喘息 気管支肺炎 | " | 1.2 | 7 | 解熱(38.5°C→≥37 °C)膿性喀痰正常化, ラ音消失 | + | - | |
| 6 | KS | ♂ | 71 | 肺気腫 慢性気管支炎 | " <i>Hemophilus</i> | 1.2 | 20 | 咳嗽・喀痰減少 血沈改善 | + | - | |
| 7 | TM | ♀ | 24 | 気管支拡張症 化膿性気管支炎 | 常在菌 | 1.2 | 7 | 解熱(38°C→≥37°C) 咳嗽・喀痰減少~消 失, ラ音消退 | + | - | |
| 8 | NK | ♀ | 44 | 骨盤腹膜炎 | <i>E. coli</i> (膿) | 2.4 | 3 | 症状・検査所見依然 | - | - | 分離菌種判明の ち, 投与中止 |
| 9 | KG | ♂ | 50 | 急性咽頭炎 | 常在菌 | 2.4 | 5 | 咽頭発赤・疼痛軽減 ~消失 | + | - | 含嗽剤併用 |

* ++著効 +有効 -無効

大腸菌（穿刺膿より分離）による骨盤腹膜炎の1例では、まったく無効であった（原因菌判明後、投与中止）。

以上、9例では自覚的および検査所見上認むべき副作用はなかった。

1日使用量は0.8—2.4g（4—12錠）であるが、おおむね1.2g（分4，毎6時間）を用い、投与期間は3—24日であった。

3. ま と め

臨床検査材料からの新鮮分離株中、*Staphylococcus aureus*, hemolytic *Streptococcus*, *Diplococcus pneumoniae* および *Enterococcus* などグラム陽性菌を対象として、JM 感受性を他のマクロライド系薬剤 EM, LM, OM, SPM あるいは、さらに PC, SM, KM, CP, TC などと平板寒天希釈法による MIC 測定法によつて比較

した結果、マクロライド系薬剤中では EM が最も小さい MIC を示すが、JM もこれに次いで感受性が認められる。*Staphylococcus aureus* について検討した場合、EM 単独耐性株が認められたが、JM 耐性株は他のマクロライド系薬剤にも耐性で、JM 単独耐性あるいは感受性株はなかった。JM 耐性株は hemolytic *Streptococcus* あるいは *Diplococcus pneumoniae* には認められず、*Staphylococcus aureus* について、今回用いた株では 100 mcg/ml 以上の耐性株は 31.1% 認められた。

内科領域でみられた気道感染症8例に JM を投与し、4例有効、4例かなり有効と認めた。

大腸菌による骨盤腹膜炎1例に使用したが無効であった。全例に副作用を認めなかった。

CLINICAL STUDIES ON JOSAMYCIN IN THE FIELD OF INTERNAL MEDICINE

GYOICHI KOYA & HISASHI MISAWA

Department of Internal Medicine, First National Hospital, Tokyo

MASAO NAKAMURA & KOHICHI MORI

Department of Bacteriology, First National Hospital, Tokyo

The results of clinical and bacteriological studies on josamycin were as follows:

- 1) Susceptibility test to 66 strains of *Staphylococcus aureus*, 13 strains of hemolytic streptococci, 11 strains of *Enterococcus* and two strains of *Diplococcus pneumoniae* with plate dilution method indicate excellent antibacterial activity of new antibiotic, such as 0.78 mcg/ml of MIC for the most of the strains of *Staphylococcus*, 0.38 for the hemolytic streptococci and *Diplococcus pneumoniae*. Five of eleven strains of enterococci showed 100 or more mcg/ml of MIC and remain showed 1.56 mcg/ml.
- 2) Comparatively, mean MIC of josamycin tend to be greater than that of erythromycin and less than leucomycin and spiramycin.
- 3) Clinical evaluation in eight cases with respiratory infections treated with daily doses of 0.8—2.4g for 7 to 20 days revealed four good and four fair results.

One case of pelvic peritonitis due to *Esch. coli* had no response to josamycin-treatment.