

Josamycin の基礎的ならびに臨床的研究

五味二郎・青柳昭雄・富岡 一・小穴正治・吉村幸高
 満野嘉造・河合 健・山田淑儿・山田幸寛・竹下隆裕
 慶応義塾大学医学部内科学教室

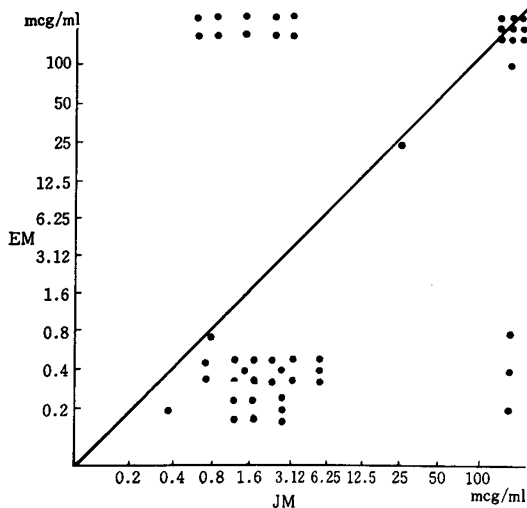
Josamycin は梅沢浜夫等によつて、本邦で新しく開発されたマクロライド系抗生物質で、*Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* によつて生産される。本剤は EM と異なり、酸性環境下での抗菌力の低下がみられないことが特徴とされており、経口投与時の胃酸による不活性化の問題を考えると、極めて興味深い抗生物質である。今回 Josamycin (JM) について基礎的ならびに臨床的研究を行つたので報告する。

I 試験管内抗菌力

① 実験方法 病巣より分離された Coagulase 陽性ブドウ球菌 49 株、緑連菌 12 株、溶連菌 14 株について、本剤の MIC を EM と比較しながら平板希釈法によつて測定した。使用培地は、heart infusion 寒天培地である。被検菌株は全て TSB 培地に 24 時間培養し、その 1 白金耳を接種 37°C 24 時間培養後、判定した。

② 実験成績 Coagulase 陽性ブドウ球菌に対する感受性の分布は、図 1 の如く、49 株中 31 株が 0.8~3.12 mcg/ml の MIC を示した。これに対し EM では 49 株中 27 株が 0.2~0.8 mcg/ml の MIC を示し、本剤よりいずれも 2~8 倍すぐれた抗菌力を示した。しかし MIC 100 mcg/ml 以上の高度耐性株は、本剤 13 株

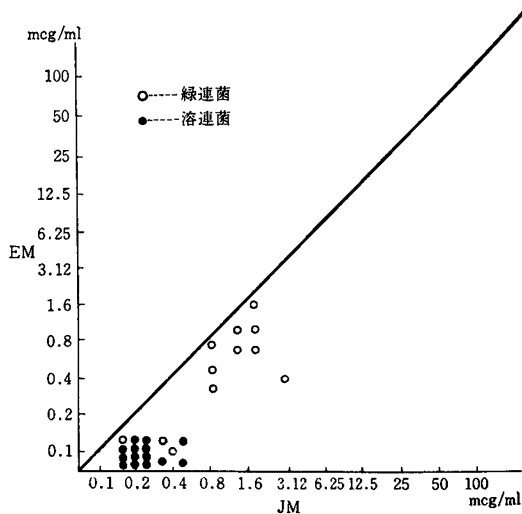
図 1 試験管内抗菌力 (Coagulase 陽性ブ菌)



に対し、EM 19 株であり、また EM 100 mcg/ml 以上に耐性でかつ本剤感受性株は 10 株であるのに対し、本剤 100 mcg/ml 以上に耐性でかつ EM 感受性株は 3 株と、いずれも EM に比しすぐれた成績を示した。

緑連菌、溶連菌に対する本剤の MIC は、図 2 の如く、それぞれ 0.2~3.12 mcg/ml 0.2~0.4 mcg/ml とすぐれた抗菌力を示したが、EM の 0.1~1.6 mcg/ml、0.1 mcg/ml (溶連菌 14 株全部) に比して、いずれも 2~4 倍おとる成績であつた。

図 2 試験管内抗菌力



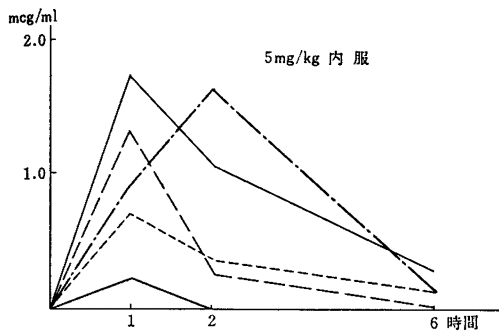
II 血中濃度および尿中排泄量

① 実験方法 健康成人男子 6 例に、本剤 5 mg/kg を 1 回内服せしめ、1, 2, 6 時間後に採血、一方 6, 12, 24 時間後までの尿を蓄尿して、Cook 株を用いた鳥居の重層法により、血中濃度および尿中排泄量を測定した。なお血中濃度測定の際の Standard Curve 作成には、薬剤を馬血清により希釈したものを用いた。尿中排泄量測定の際の Standard Curve 作成には、薬剤を pH 7.4 の Phosphate Buffer にて希釈し、尿は全てザイツで濾過後 pH 7.4 の Phosphate Buffer にて 5 倍に希釈したものを用いた。

② 実験成績

㊤ 血中濃度，図3のごとく，6例中5例が1時間後に最高血中濃度を示し，最高 1.7 mcg/ml，平均 0.85 mcg/ml であつた。2時間後は，最高 1.6 mcg/ml，平均 0.54 mcg/ml であり，6時間後は，6例中3例が，0 mcg/ml であつたが，3例は，測定可能な血中濃度を示し，平均 0.2 mcg/ml であつた。

図3 Josamycin 血中濃度



㊦ 尿中排泄量，表1に見るごとく，24時間までで平均 0.8 mg (0.3%) と極めて低値であつた。

表1 JM 尿中排泄量
5 mg/kg 内服

| | 0~6 | 6~12 | 12~24 | 合計 | 回収率 |
|----|------|--------|--------|--------|-------|
| A | 0 mg | 0.06mg | 0.12mg | 0.18mg | 0.03% |
| B | 0 | 0.15 | 0.11 | 0.26 | 0.11 |
| C | 0.06 | 0.20 | 0.25 | 0.51 | 0.17 |
| D | 0.66 | 0.12 | 0.54 | 1.32 | 0.38 |
| E | 0.44 | 0.26 | 1.04 | 1.74 | 0.50 |
| F | 0.35 | 0 | 0 | 0.35 | 0.14 |
| 平均 | | | | | 0.27 |

Ⅲ 臨床成績

外来ならびに入院患者を対象として本剤の臨床成績を

検討した。症例は主として呼吸器感染症の患者で，15~78才の男女計 36例である。1日投与量は 800 mg~1,600 mg，投与日数は 3日~14日である。臨床効果の判定は，咳嗽，喀痰，咽頭痛等の自覚症状の改善，血沈，白血球数，胸部理学的所見等の他覚的所見の改善をもつて有効とした。

結果は表2のごとくであり，急性気管支炎 21例中15例 (71%)，慢性気管支炎 11例中9例 (81%)，気管支拡張症 1例中1例，急性大腸炎 1例中1例，腺窩性アンギーナ 2例中2例にそれぞれ有効であり，有効率は 77.8%であつた。

副作用としては，1例に軽度の食思不振をみとめたのみであつた。

表2 臨床成績

| 病名 | 有効 | 無効 |
|----------|----|----|
| 急性気管支炎 | 15 | 6 |
| 慢性気管支炎 | 9 | 2 |
| 気管支拡張症 | 1 | 0 |
| 急性大腸炎 | 1 | 0 |
| 腺窩性アンギーナ | 2 | 0 |
| 合計 | 28 | 8 |

Ⅳ 総括

1. 本剤はグラム陽性球菌に対しすぐれた抗菌力を示すが，被検菌株の大部分について，EM に比し 2~8倍おとる成績を示した。しかし EM 高度耐性株に対しても感受性を示す株も多くみられた。

2. 本剤 5 mg/kg を経口投与した場合の血中濃度は，1時間後にピークがあり平均 0.85 mcg/ml であつた。尿中回収率は 0.3% と低値であつた。

3. 臨床的には，主として呼吸器感染症に対して 77.8%の有効率を示した。副作用は，ほとんどみとめられなかつた。

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON JOSAMYCIN

JIRO GOMI, TERUO AOYAGI, HAJIME TOMIOKA, MASAHARU OANA,
YUKITAKA YOSHIMURA, YOSHIZO MITSUNO, KEN KAWAI,
YOSHIHITO YAMADA, YOSHIHIRO YAMADA &
TAKAYASU TAKESHITA.

Department of Internal Medicine, Keio University, School of Medicine

The fundamental and clinical studies on Josamycin were carried out and the following results were obtained.

1. The sensitivities to josamycin of 49 strains of *Staph. aureus*, 14 strains of *Strept. hemolyticus* and 12 strains of *Strept. viridans* were measured by the plate dilution method. 31 strains among 49 strains of *Staph. aureus* indicated MIC less than 3.12 mcg/ml, but MIC of these strains by josamycin were from 2 to 8 times inferior to those by EM MIC of *Strept. hemolyticus* were distributed from 0.2 to 3.12 mcg/ml, and those of *Strept. viridans* from 0.1 to 1.6 mcg/ml. MIC of these strains by josamycin were from 2 to 4 times inferior to those by EM.
2. Blood levels and urinary recoveries following an oral administration of 5 mg/kg of josamycin were measured by dilution method. The maximum blood levels were obtained after 1 hour and the average blood level was 0.85 mcg/ml. Effective blood levels were retained for 6 hours. The urinary recoveries were 0.8 mg (0.3%) in 24 hours.
3. Clinical effects: 35 patients of respiratory infections and 1 patient of colitis acuta were treated by josamycin. It was found that the results were good in 28 cases of 36 (77.8%) by oral administration. No significant side effects were observed.