

抗微生物剤の生体内動態に関する研究

—Josamycin に関する研究—

北本 治・深谷一太・友利玄一

東大医科研内科(主任 北本 治教授)

I ま え が き

Josamycin (JM) はわが国で開発されたマクロライド群に属する新抗生物質で、*Streptomyces narbonensis* の一新変種 *St. nar. var. josamyceticus* によつて生産され、メタノール、エタノール、アセトンなどの溶媒によく溶ける針状結晶を呈する。構造式はなお未定であるが、元素分析で C=60.63%, H=8.49%, N=1.77%, O=28.75% の値を示し、 $C_{40}H_{69}O_{14}N$ なる実験式が与えられた。急性、慢性ともに毒性少なく、催奇形性なく、抗菌力は既存のマクロライド群抗生剤と同等ないし、ややすぐれ、マウスの実験的感染症に対しても同等の成績を示し、吸収・排泄の状態も犬の cross over test により他のマクロライド群抗生剤と同等かややすぐれた成果を収めたと報ぜられた¹⁾²⁾³⁾。このものについて私共も2, 3の検討を試みたのでその成績を報告する。

II 方法ならびに成績

1) 抗菌力試験

病巣分離黄色ブドウ球菌 73 株について、JM に対する MIC 値を肉水寒天平板を用い、ブイヨン1夜培養原液1白金耳塗抹により測定した。その成績は表1のごとく、MIC 値 100 mcg/ml ないしそれ以上のもの 35 株と、0.4~3.1 mcg/ml のもの 38 株の2群にわかれた。

表1 黄色ブドウ球菌の Josamycin に対する感受性寒天平板・原液1白金耳塗抹

MIC	株数 (%)
≥100 mcg/ml	35 (48)
3.1	4 (5)
1.6	25 (34)
0.8	8 (11)
0.4	1 (2)
計	73 (100)

これらの菌の MIC 値を EM, SPM, OM, LM, LCM についても同様の方法で測定したときの MIC 値を、各株毎に直線で連結したものが図1である。JM の MIC 値は、LCM, LM とほぼ同様で、感受性菌では EM より平板1~2枚劣つたが、OM, SPM よりはすぐれた成績であつた。太い線は多数の株が同じパターンをとつ

たことを示している。JM 耐性菌ではすべての他剤と交叉した。

図1 黄色ブドウ球菌の感受性値各種マクロライド系抗生剤との比較

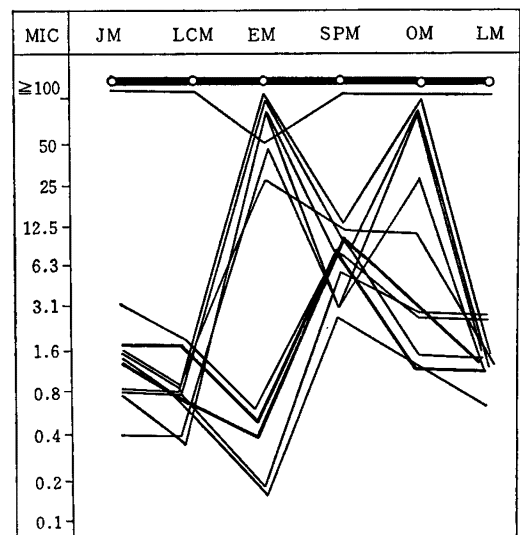


表2 EM 耐性黄色ブドウ球菌 42 株の Josamycin などに対する感受性

株数	JM	EM	LCM	OM	LM	SPM
35	R	R	R	R	R	R
2				S		
5	S	R	S	R	S	S

35株(83.3%): JM. LCM. OM. LM. SPMに耐性

5株(11.9%): JM. LCM. LM. SPMに感性, OMに耐性

2株(4.8%): JM. LCM. OM. LM. SPMに感性

また EM 耐性ブドウ球菌 42 株をとりあげ、各種マクロライド群の抗生剤に対する交叉耐性についてみると、表2のごとく 35 株 (83.3%) はすべてのものに対して交叉耐性を示し、5 株 (11.9%) が EM のほか OM にも耐性を示し、2 株 (4.8%) は EM 以外のすべてに感受性を示した。

各種のグラム陰性桿菌の JM, EM, LCM に対する

MIC 値を同様の方法で測定した成績は、同一株の MIC 値を直線で結んであらわすと、図2のごとくで、EM には 100~200 mcg/ml 程度の MIC 値の株もみられたが、JM, LCM には 200 mcg/ml 以上を示し、全く感受性を示さなかった。

図2 グラム陰性桿菌の感受性 JM, LCM, EM 3者の比較

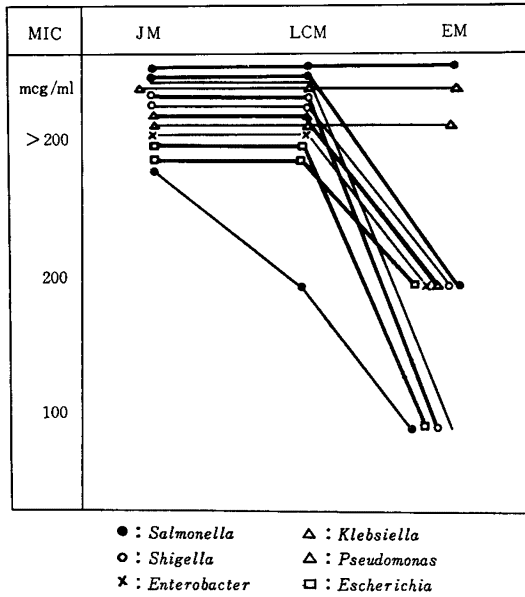


表3 制菌・殺菌作用

S: 制菌的 C: 殺菌的 使用菌: 黄色ブドウ球菌

菌株 No.	mcg/ml											
		0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100
1	S.	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	C.				+	+	+	+	+	+	+	-
2	S.	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	C.					+	+	+	+	+	+	+
3	S.	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	C.					+	+	+	+	+	+	+
4	S.	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
	C.					+	+	+	+	+	+	-

表4 接種菌量の影響

黄色ブドウ球菌・寒天平板法: MIC 値 (mcg/ml)

菌株	菌量							
		原液	10 ⁻¹	10 ⁻²	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻⁵	10 ⁻⁶
No. 1		3.1	1.6	1.6	1.6	0.8	0.8	
2		1.6	1.6	0.8	0.8	0.8	0.025	
3		3.1	1.6	1.6	1.6	0.8	0.8	
4		>100	>100	>100	>100	>100	>100	25
5		>100	>100	>100	>100	>100	>100	6.3
6		>100	>100	>100	>100	>100	>100	25

2) 制菌・殺菌作用

黄色ブドウ球菌を用い、液体培地2倍希釈法にてMIC 値を測定し、制菌的 MIC 値としたのち、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、殺菌的 MIC 値をみたところ、表3のごとく制菌的 MIC 値との差は倍数希釈試験管5~7本以上と大きい開きをみとめた。JM の作用は他のマクロライド群抗生剤と同じく主として制菌的であると考えられた。

3) 接種菌量の影響

黄色ブドウ球菌を用い、寒天平板法で検査した成績は表4のごとくで、ブイオン1夜培養原液の10⁵希釈液の1白金耳塗抹までは、MIC 値の変動は平板2枚程度であるものが多かった。MIC 値 100 mcg/ml 以上の耐性菌では10⁵希釈までは MIC 値に差なく、10⁶希釈ではじめて値が低下した。

4) 標準曲線の作製

ブドウ球菌 209P を用いる重層法により、pH 7.2 磷酸緩衝液にて薬剤を希釈して標準曲線を作製した。だいたい 0.2~100 mcg/ml の間において測定可能であった。

5) 赤血球吸着性

型のごとき方法にて検討した成績は図3のごとく、吸着後の上清中濃度であらわすと、赤血球濃度の濃い方に、上清中の JM 残存量が多く、吸着は比較的少ないことが示された。

6) 血清蛋白結合率

セロファン囊透析による血清蛋白結合率を馬血清を用いて48時間後の成績でみると、表5のごとくで、その平均は15%となり、結合率は比較的小さかった。

7) 吸収・排泄

a) 家兎経口投与時の血中濃度

家兎3羽に30 mg/kg をアラビアゴム浮游液として胃ゾンデにて経口投与したときの血中濃度は図4のごとくで、ピーク値は不明瞭であつたが、だいたい1~3時間後にあり、0.4~0.8 mcg/ml であつた。家兎を投与前絶食としなかつたことと、アラビアゴム浮游液として投与したために、吸収の遅延がみられ

図3 Josamycin の赤血球吸着性
—吸着後の上清中濃度—

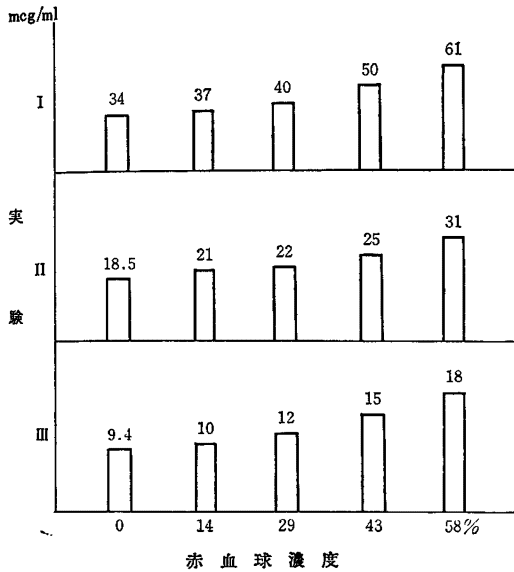
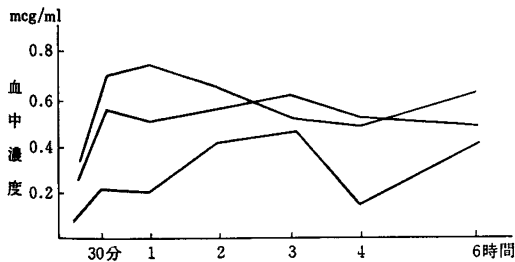


表5

Josamycin の血清蛋白結合率セロファン囊透析法

実験	対緩衝液外液中濃度	対馬血清外液中濃度	血清蛋白結合率
I	67 mcg/ml	57 mcg/ml	15 %
II	35	31	12
III	21	17	19
		平均	15 %

図4 Josamycin 経口投与時の血中濃度
家兎: 30 mg/kg 投与
(アラビアゴム浮游液として)



たのかも知れない。

b) マウスに経口投与時の臓器内濃度

1群3匹のマウスに JM 100 mg/kg を胃内投与したときの臓器内濃度は表6のごとくで、肺に1.0 mcg/gをみとめたのみで、他においては 0.5 mcg/g 以下で測定不能であつた。

次に同じくマウスに JM 400 mg/kg を胃内投与したときの臓器内濃度は図5のごとくで、30分後にピーク値があり、高さは肺、脾、血清、腎、肝の順であり、脳からは検出不能であつた。腸内容は1時間 330 mcg/g とはるかに高値を示した。

表6

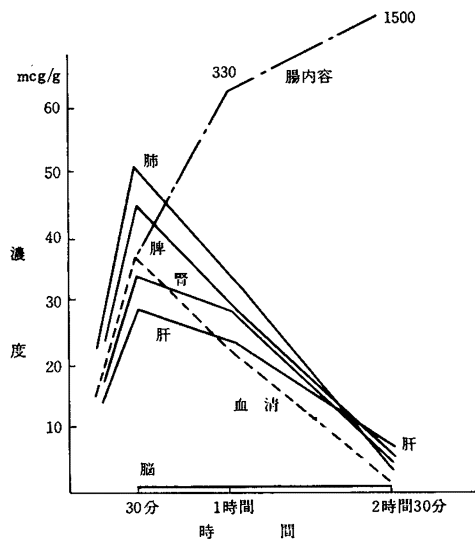
マウスに Josamycin 経口投与時の臓器内濃度
100 mg/kg 投与

	30分後	1時間後	3時間後
肝	0	0	0
脾	0	0	0
腎	0	0	0
肺	1.0 mcg/g	0.5	0.5
心	0	0	0
脳	0	0	0
子宮	0	0	0
血清	0	0	0
腸内容	/	0	45

0: 測定不能 (<0.5 mcg/g)

図5

マウスに Josamycin 経口投与時の臓器内濃度
400 mg/kg 投与



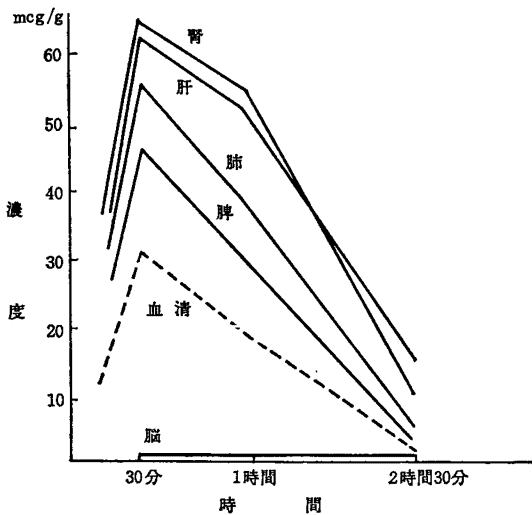
マウス臓器ホモジネートとの接触混合による力価の減少をみると、ホモジネート作製後、臓器内濃度測定法に従って操作し、遠沈上清中の JM 濃度を測定することにより、表7のごとき残存率を示し、肝で46%、腎で53%と約半分になつたが、肺では91%、脾では96%とほとんど減少をみながつた。この力価減少を加味して図5を書きかえると図6のごとくなり、ピーク値の順序は

腎、肝、肺、脾、血清であつた。生体内ではこの両者の中間の値をとるものであろうか。

表 7 臓器ホモジネートの力価減少
(残存率で示す)

臓器	残存率
肝	46%
脾	96
腎	53
肺	91
心	76
脳	72
腸内容	91
血清	>100

図 6
マウスに Josamycin 経口投与時の臓器内濃度
400 mg/kg 投与 (力価減少を補正)



8) 実験的感染症に対する治療効果

1群4匹のマウスの背部皮下に病巣分離黄色ブドウ球菌 10^8 個ないし 10^9 個を接種し、直ちに JM, LCM, EM をそれぞれ 100 mg/kg ずつ経口投与し、48 時間後に膿瘍の大きさを検索すると、表 8 のごとくなり、評点を与えてその平均値をとると、 10^8 個接種時にはその平均値は LCM, EM, JM の順に大きくなり、 10^9 個接種時には EM, LCM, JM の順に大きくなった。すなわち JM は、対照処置群に比すれば明らかに有効であつたが、EM, LCM よりはやや劣る成績であつた。

(附) 9) 臨床使用成績

症例 1. F. T. 20才 男 猩紅熱

表 8 マウスのブドウ球菌感染に対する治療効果
各抗生剤 100 mg/kg 経口投与
ブドウ球菌背部皮下接種

菌量 評点 抗生剤	10^8 個			10^9 個		
	膿瘍の 大きさ	点	平均	膿瘍の 大きさ	点	平均
J M	6mm × 7mm	2	2.6	6mm × 3mm	2	1.9
	7 × 9	2.5		3 × 3.5	1.5	
	11.5 × 6.5	3		5.5 × 5.5	2	
	10.5 × 8	3		6.5 × 4.5	2	
L C M	4.5 × 4.5	1.5	1.8	4.5 × 6	2	1.6
	8.5 × 4.5	2		3 × 5	1.5	
	4.5 × 4.5	1.5		5.5 × 4	1.5	
	13 × 3	2		4 × 4	1.5	
E M	6 × 6	2	2.1	0 充血	1	1.3
	6 × 4.5	2		3.5 × 5	1.5	
	5.5 × 8	2.5		4.5 × 4.5	1.5	
	5.5 × 5.5	2		6 × 3.5	2	
対 照	22 × 13.5	4	3.7	8.5 × 7	2.5	2.3
	18 × 16.5	4		9 × 5	2.5	
	11 × 12	3		7.5 × 6.5	2	
				6 × 5	2	

JM 1日 800 mg 分 4, 3 日間の内服により溶連菌消失、発疹、発熱消退し、有効であつた。

症例 2. T. I. 9才 男 急性咽頭炎

発熱、咽頭発赤あり、JM 400 mg 分 4, 2 日分投与により軽快した。起炎菌は不明であつた。

症例 3. M. S. 25才 男 リウマチ熱疑い

微熱、血沈促進あり、JM 1日 800 mg 分 4, 5 日間投与するも病状不変で中止されたが、疾患が不適当と思われた。

III 考 察

Josamycin はわが国でつくられた抗生物質であることが、とくに注目される。さきと同じマクロライド群抗生剤の一つ LM も、ひとしくわが国で生み出されたものであり、既に広く価値をみとめられて使用されていることは周知のごとくである。今度登場した JM については、2, 3 の論文¹¹⁻¹³⁾により、抗菌力・吸収・排泄・毒性などの各方面の成績が発表され、マクロライド群抗生剤の性質を備えていることが報せられ、いくつかの優秀性が見出されたとしている。

私共の本剤に関する検討の範囲内では、抗菌力の点で EM と交叉耐性がかなり多く、感受性菌の MIC 値も EM よりやや劣り、吸収・排泄の点でも特に他のマクロ

ライド群抗生剤と異なつた差異はなく、ブドウ球菌によるマウス皮下感染治療実験では、EM, LCM に比しやや遜色を示すところがあるという結果を得た。これらの事実より、一応 JM は十分存在価値があり、マクロライド群の既存の種々のものに伍して、同等程度の役割を果しうるのであろう。

IV 結 論

新しいマクロライド群抗生物質 Josamycin について 2, 3 の検討を行ない、次の成績を得た。

1. 抗菌力試験では黄色ブドウ球菌は、JM, LCM, LM にはほぼ同等の MIC 値を示し、EM よりやや劣り、SPM, OM よりややすぐれていた。EM 耐性菌 42 株中 35 株は JM にも交叉耐性を示した。
2. 抗菌作用は主として制菌的であり、殺菌的 MIC 値との差は 2 倍希釈で 5 ないし 7 段階以上であつた。
3. 赤血球吸着性は少なく、セロファン囊透析による血清蛋白結合率は平均 15% と少なかつた。
4. 家兎に 30 mg/kg 経口投与時の血中濃度のピーク値は 1~3 時間にあり、0.4~0.8 mcg/ml であつた。

5. マウスに 400 mg/kg 経口投与したときの臓器内濃度は 30 分後にピーク値があり、その値は肺、脾、血清、腎、肝の順であつた。臓器ホモジネートとの接触による力価の減少は、肝、腎において大きく、約半分到低下した。

6. マウスのブドウ球菌皮下感染における治療効果は、EM, LCM よりやや劣る成績であつた。

薬剤を提供された山之内製薬 K. K. に感謝する。

文 献

- 1) OSONO, T. ; Y. OKA, S. WATANABE, Y. NUMAZAKI, K. MORIYAMA, H. ISHIDA, K. SUSAKI, Y. OKAMI, H. UMEZAWA, : A new antibiotic, josamycin I. Isolation and physicochemical characteristics J. Antibiotics Ser. A 20 (3) 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. ibid 181~187, 1967.
- 3) Josamycin 研究報告 : 山之内製薬 K. K.

STUDIES ON PHARMACOKINETICS OF ANTIMICROBIAL AGENTS

...Studies on Josamycin...

OSAMU KITAMOTO, KAZUFUTO FUKAYA & GENICHI TOMORI

The Department of Internal Medicine,

The Institute of Medical Science, The University of Tokyo

(Director: Prof. O. KITAMOTO)

On a new macrolide group antibiotic, josamycin (abbreviated as JM), several investigations were carried out and the following results were obtained.

- 1) In the sensitivity test against *Staphylococcus aureus*, JM showed nearly comparable MIC values to lincomycin and leucomycin which were inferior to erythromycin and superior to spiramycin and oleandomycin. Thirty five of 42 erythromycin resistant strains showed cross resistance to JM as well.
- 2) Antibacterial action of JM was considered chiefly to be bacteriostatic and the difference between bacteriostatic and bactericidal levels was five to seven or more grades of two-fold dilution.
- 3) JM showed slight adsorption to red blood corpuscles, and the serum protein binding rate of 15% on the average using cellophane bag dialysis.
- 4) The peak serum level after oral administration to rabbit in dose of 30 mg per kg was as low as 0.4 to 0.8 mcg/ml.
- 5) The peak tissue level following oral administration to mice in dose of 400 mg per kg was found at 30 minutes after starting.

Height of the level ranked in the order of lung, spleen, serum, kidney and liver. Mixing of JM with organ homogenates resulted in reduction of JM concentration, which was so great in liver and kidney homogenates that only about a half was recovered.