

## Josamycin の臨床的応用

中川圭一・庄司文久・可部順三郎

東京共済病院内科

横 沢 光 博

検 査 科

Macrolide 系新抗生剤 Josamycin (以下 JM と略) の黄色ブドウ球菌 50 株に対する感受性を他の抗生剤と比較し、また呼吸器感染症 18 例、梅毒 10 例に投与し、臨床成績と副作用、特に肝機能に及ぼす影響について検討した。また少数例で内服後の血中濃度を測定したので報告する。

## I 黄色ブドウ球菌に対する感受性

各種検査材料より分離したコアグララーゼ陽性ブドウ球菌 50 株の JM の感受性は表 1 に示す如くで、感受性菌では EM よりやや劣るが、SPM, LCM よりやや高い感受性を示したが、100 mcg/ml または、それ以上のマクロライド耐性菌には交叉耐性を示した。なお、抗菌力の測定は日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>によつた。

表 1 *Staphylococcus aureus* 50 株の各種薬剤感受性

Drugs	mcg									
	≤0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	≥100
JM		21	19						1	9
SPM			5	17	18				1	9
EM	35	1		2		1		1	2	8
LCM			43							7
MPI-PC	18	29	3							
PC-G	4	1	2	9	6	6	2	4	6	10
TC	27	4								12
CP				1	26	15	1		7	7

## II 血中濃度

4 例で 400 mg 内服後の血中濃度を測定したが、peak は 3 時間後で平均 1.08 mcg/ml を示し、8 時間後においても測定可能であつた。なお測定法は溶連菌 (Cook 株) を用いる重層法によつた<sup>2)</sup>(表 2)。

表 2 JM 400 mg 内服時の血中濃度  
*Streptococcus hemolyticus* (Cook) を用いた重層法

症 例	1°	2°	3°	4°	6°	8°
G. T. 70才♂ 37 kg	0.193	1.56	1.56		0.68	0.3
K. S. 71才♂ 65 kg	0.385	0.68	1.42		0.89	
S. T. 22才♂ 56 kg	Trace	0.46	0.26		0.26	
Y. H. 60才♂ 55 kg	0.71	0.55		0.38		0.38
平 均		0.81	1.08			

## III 臨床成績

(1) 呼吸器感染症 (表 3)。投与例は肺化膿症、肺炎、気管支炎等で入院 11 例、外来 7 例、計 18 例である。投与量は 1 日量 400 mg × 3 回が大部分で、肺化膿症では 1 回 400~600 mg を 1 日 4 回投与した症例もある。投与日数は外来例では 7~14 日、入院例ではそれよりやや長く、19 日間の 2 例、21 日間の 1 例がある。急性気管支炎 7 例では 5~10 日の投与で全例喀痰、咳嗽等の自覚症状の改善が見られたが、慢性気管支炎の 3 例で

表 3-1 臨床成績 (1) 入院例

No.	症 例	年齢	性	疾 患 名	検 出 菌	投与量及び日数	効果	備 考
1		71	♂	肺化膿症	<i>E. coli</i> 常在菌	1,600mg × 16	+	痰量減少, <i>E. coli</i> とれず
2		56	♂	気管支拡張症	常在菌	1,200mg × 12	+	"
3		66	♂	肺化膿症, 膿胸	<i>Staph. aureus</i>	1,600mg × 7 2,400mg × 12	-	喀痰, 咳嗽不変
4		32	♂	急性肺炎	常在菌	1,200mg × 16	+	解熱, 白血球増多, 血沈の改善
5		22	♂	急性肺炎	常在菌	1,600mg × 19	+	解熱, CPP 改善, 血沈
6		54	♂	慢性気管支炎	<i>Strept. hemolyt.</i> 常在菌	1,200mg × 6	-	痰量不変,
7		61	♂	慢性気管支炎 肺結核	<i>Strept. hemolyt.</i>	800mg × 21	+	痰量減少, <i>St. hemolyt.</i> (-)

No.	症 例	年齢	性	疾 患 名	検 出 菌	投与量及び 日 数	効果	備 考
8		49	♂	急性気管支炎 喘	常在菌	1,200mg×7	+	痰量減少
9		43	♂	急性気管支炎	常在菌	1,200mg×5	+	咳嗽, 喀痰減少
10		51	♀	急性気管支炎 肺 結 核	常在菌	1,200mg×10	+	"
11		70	♂	慢性気管支炎	常在菌	1,200mg×25	+	咳嗽, 呼吸困難軽快

表 3-2 臨 床 成 績 (2) 外 来 例

No.	症 例	年齢	性	疾 患 名	検 出 菌	投与量及び 日 数	効果	備 考
1		25	♂	肺 化 膿 症	常在菌	1,200mg×14	-	咳嗽, 喀痰不変
2				"	"	1,800mg×10	+	喀痰うすくなる
3		19	♀	急性気管支炎		1,200mg×6	+	自覚症状の改善
4		46	♂	"		1,200mg×7	+	"
5		64	♂	慢性腎炎		1,200mg×7	+	"
6		32	♀	急性咽頭炎	<i>Strept. hemolyt.</i> (++)	1,200mg×14	+	自覚症状の改善, 溶連菌消失
7		48	♀	急性気管支炎		1,200mg×7	+	自覚症状の改善

は2例で咳嗽, 喀痰の減少を見, 有効であつたが, 1例では6日間の投与で変化見られず無効と判定した。

急性肺炎の2例は, 1日量 1200 mg 夫々 16 日, 19 日の投与で解熱, 更に白血球増多, 血沈等の改善が見られ, レ線所見の改善を見た。気管支拡張症の1例も喀痰量の減少が見られたが, 肺化膿症4例の中, *E. coli* を証明した1例は 1600 mg, 10 日間使用後には血痰の消失, 咳嗽, 喀痰量の減少を見たので一応有効としたが,

*E. coli* の消失は見られなかつた。黄色ブ菌を証明した症例は膿胸を合併し 1600 mg 7 日, 次いで 2400 mg 12 日間投与したが無効であり, 外科的処置を加えた。他の2例は同一症例で2回治療したが 1200 mg 14 日間の使用では無効であつたが, 1800 mg 10 日間の使用では喀痰の膿性がうすくなりやや有効と思われた。咽頭炎の1例は微熱咽頭痛を主訴とし ASLO 値 833, 咽頭培養で溶連菌を証明したが 1200 mg 14 日間の使用で自覚症状

表 4 梅 毒 例

No.	症 例	年齢	性	合 併 疾 患	投 与 日 数	ガラス板	凝集法	ワ氏反応	TPHA 反応
1		32	♂	十二指腸潰瘍	1200mg×31	(+++)->(++)	(++)->(++)	(+++)->(+++)	1,280×->320×
2		31	♂	腰椎カリエス	×31	(++)->(++)	(++)->(++)	(++)->(++)	1,280×->1,280×
3		57	♂	肺 結 核	×31	(++)->(++)	(++)->(++)	(++)->(++)	5,120×->1,280×
4		62	♂	"	×30	(+++)->(++)	(+)->(++)	(+)->(++)	->1,280×
5		53	♂	"	×31	(+)->(-)	(-)->(-)	(++)->(-)	
6		60	♂	右肋膜炎	×30	(+)->(++)	(++)->(++)	(±)->(±)	+++ ->1,280×
7		70	♂	慢性気管支炎	×25	(+++)->(+++)	(++)->(++)	(+++)->(+++)	5,120×->1,280×
8		69	♀	冠 不 全	×33	(+++)->(+++)	(+++)->(+++)	(+++)->(+++)	1,280×->1,280×
9		64	♂	心 不 全	×観察中	(++)	(++)	(++)	+++
10		55	♂	慢性肝炎	×3	(+++)	(+++)	(+++)	1,280×

例のみ胃症状, 膨満, 食欲不振のため3日で中止したが, 他の症例は副作用なし。

例は投与 31 日後, 陰性化した, 中止 21 日後再びワ氏, ガラス板で陽性となつた。

表5 J M 投与前後の肝機能

No.	症 例	年齢	性	病 名	投与日数	GOT	GPT	AL-P	ZTT	
1		71	♂	肺 化 膿 症	1,600mg×16	22→16	6→4	6.5→9.3	7→7	心房細動(+)
2		56	♂	気管支拡張症	1,200mg×12	18→37	6→7	21.5→50.5	2→3	胆石症の合併
3		66	♂	肺化膿症・膿胸	1,600mg×7 2,400mg×12	22→27	9→10	8.3→22.0	15→25	T-P 6.2→7.3 A/G 0.3→0.2
4		32	♂	急 性 肺 炎	1,200mg×16	42→54	28→40			
5		22	♂	急 性 肺 炎	1,600mg×19	15→13	7→7	12.2→8	3→7	
6		54	♂	慢性気管支炎	1,200mg×6	23→25	8→22	8→4.4	→7	
7		61	♂	慢性気管支炎 肺 結 核	800mg×21	15→15	3→5	4.3→9.8	13→13	
8		49	♂	急性気管支炎 喘 息	1,200mg×7	30→24	9→16	5.2→9.2		
9		43	♂	急性気管支炎	1,200mg×5	15→50	4→54	7.6→6.6	1→1	肝炎の既往
10		51	♀	急性気管支炎 肺 結 核	1,200mg×10	→13	→6	→7	→5	
11		25	♂	肺 化 膿 症	1,200mg×14	→8	→3	→4	→7	
12		64	♂	急性気管支炎 慢性腎炎	1,200mg×7	21→21	10→17	31.2→32.6	12→16	Urea N 33.1→33.6
13		32	♀	急性咽頭炎	1,200mg×14	→16	→5	→4	→10	
14		32	♂	L-L 十二指腸潰瘍	1,200mg×31	21→18	7→10	4→4.6	9→7	
15		31	♂	L-L 腰椎カリエス	1,200mg×31	34→	5→	7.3→	7→	
16		57	♂	L-L 肺 結 核	1,200mg×31	30→	7→	6.4→	11→	
17		62	♂	L-L 肺 結 核	1,200mg×30	37→21	17→8	5.3→6.8	9→10	
18		53	♀	L-L 肺 結 核	1,200mg×31	19→24	9→11	4→4	10→6	
19		60	♂	L-L 肋 膜 炎	1,200mg×30	56→21	23→10	11.0→13.4	19→13	T-P 7.4→6.0 A/G 0.5→0.4
20		72	♂	L-L 慢性気管支炎	1,200mg×25	14→16	4→6	6.5→11.6	14→12	

トランスアミナーゼは国際単位, 正常値は GOT 20 以下, GPT 18 以下  
上昇例は, No. 2, No. 9 (胆石症の合併あるもの及び肝炎の既往のある例)

の改善および溶連菌の消失を見た。18 例中 15 例において何等かの改善が見られ一応有効と判定した。

(2) 梅毒例(表4)。10 例中 1 例は投与 3 日間胃部膨満, 食欲不振のため中止したが, これは唯一の副作用例である。他の 9 例は何れも肺結核, 心疾患, 胃潰瘍等の他疾患に合併したもので陳旧性の梅毒が大部分と思われる。1 日量 1200 mg を 25 日より 33 日間投与し, その前後をガラス板凝集法, ワ氏反応, 一部に TPHA 反応で検討した。1 例で 31 日後, ガラス板, ワ氏反応の陰性化を見たが中止 21 日後再び陽性となり, 現在他剤を使用中である。またガラス板凝集法, ワ氏反応には変化が見られないが, TPHA 反応で titer の低下が見られたものが 3 例あつたが, その他は不変であつた。

#### IV 肝機能に及ぼす影響(表5)

20 例において投与前後の肝機能を ZTT, アルカリホ

スファターゼ, GOT, GPT で追及した。1 例で正常値より GOT, GPT の上昇を見たが肝炎の既往のある症例であつた。その他肺炎 1 例で GOT, GPT が異常値より更に上昇した。また肺化膿症に低蛋白血症のある症例でアルカリホスファターゼ, ZTT の上昇を見た例があつた。気管支拡張症の症例では胆石症の合併あり, その発作のため, GOT, アルカリホスファターゼの上昇が見られた。GOT 正常で投与後も不変のもの 12 例, GOT 上昇より投与後下降したもの 4 例があつた。

以上の結果からあきらかに JM のためにトランスアミナーゼが上昇したと思われたものはなかつた。

#### V 結 語

以上の成績を総括すると次の如くである。

1) Macrolide 系新抗生剤 Josamycin はブ菌に対する抗菌力は, SPM と EM の中間に位し, 400 mg 内

服で最高血中濃度は平均 1.08 mcg/ml で比較的低い値を示した。

- 2) 各種感染症 18 例に原則として 1 日 1200 mg 投与し、15 例に何等かの改善がみとめられた。
- 3) 陳旧性の梅毒 8 例に 1 日 1200 mg 約 30 日間投与したが梅毒血清反応に response を認めた症例は 4 例にすぎなかつた。従つて JM は梅毒治療剤としては期待できないようである。
- 4) 副作用は投与総数 28 例中 1 例が胃症状を訴えたの

みで、他の症例では、30 日投与例においても副作用は全くなく、肝機能検査においても JM によると思われる障害はなかつた。

#### 文 献

- 1) 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会：MIC 測定法の標準化について，*Chemotherapy*, 16 (1) : 98~99, 1968
- 2) 鳥居敏雄，川上保雄，小島碩夫：重層法（一次元拡散法）によるペニシリン定量法について，*J. Antibiotics (J. Penicillin)*, 1 (5) : 281~291, 1947

## CLINICAL STUDIES ON JOSAMYCIN, A NEW MACROLIDE ANTIBIOTIC

KEIICHI NAKAGAWA, FUMIHISA SHOJI & JUNZABURO KABE

Department of Internal Medicine

MITSUHIRO YOKOZAWA

Section of Clinical Bacteriology, Tokyo Kyosai Hospital

Josamycin, a new macrolide antibiotic, were used against 50 strains of *Staphylococcus* (coagulase positive) for minimum inhibitory concentration and exhibited *in vitro* antimicrobial activity which was greater than spiramycin but smaller than erythromycin.

Josamycin produced relatively low serum levels after oral administration of 400 mg, the peak ranging from 0.46 to 1.56 mcg/ml (average: 1.08 mcg/ml) in 4 subjects.

Josamycin was administered 400 mg three times daily for 5 to 21 days orally to 18 patients with a variety of respiratory infections. Fifteen patients responded clinically and/or bacteriologically, to the treatment: the diagnosis included lung abscess (4 cases), chronic bronchitis (3 cases) and others. The same doses of the drug were also given to 8 patients with late latent syphilis for one month.

Fall of the titer of the quantitative serological reactions did not become evident in most cases after treatment except in three cases.

In none of them the reaction became negative.

No side effect was seen except in one case who developed gastro-intestinal disturbance.

It was concluded that josamycin would be promising for the treatment of respiratory tract and others but not much for late syphilis.