

## Josamycin の使用経験

勝 正孝・藤森一平・小川順一

大迫六郎・伊藤周治・島田佐仲

川崎市立病院内科

*Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* より産生された新マクロライド系抗生物質 Josamycin の使用経験を報告する。

## I 基礎的検討

## A. 血中濃度 (表 1)

表 1 JM の血中濃度 (600 mg 経口投与)

No.	時間	前	30'	1°	2°	3°	4°
1.	0	0.3	11	4.1			1.4
2.	0	0.24	0.24	0.24	0.3		1.4
3.	0	0.23	0.3	0.3			0.4
4.	0	0	0	0			1.4
5.	0	0.6	1.2	0.75	0.5		0.4

本剤 600 mg を早朝空腹時に内服せしめ、30 分後採血、以後 1 時間毎に採血 4 時間までの力価を測定した。測定方法は薄層カップ法で Cook 株を使用した。標準曲線は片対数表を使用した。

血中濃度は 1 時間前後がピークであり、平均血中濃度は 1~2 時間で 0.24~1.2 mcg/ml であった。また 1 例では 1 時間 11 mcg/ml、2 時間で 4.1 mcg/ml の高濃度を示した例があった。

## B. 尿中排泄 (表 2)

表 2 JM の尿中排泄 (600 mg 経口投与)

No.	時間	2°	4°	6°	12 h 回収量 (mg)	回収率 (%)
1.		0	56	36	17.4	2.9
2.		19	30	11	19.8	3.3
3.		120	56	7.8	24.6	4.1
4.		100	56	17	21.0	3.5
5.		17	56	17	10.4	1.8

尿中排泄では血中濃度測定と同様 1 回 600 mg を投与し、2, 4, 6 時間後に分割採尿測定した。測定方法は薄層カップ法で菌株は *Subtilis* PCI 219 を使用した。

平均排泄量は 2 時間値 64 mcg/ml、4 時間では 50.8 mcg/ml、6 時間 17.6 mcg/ml であった。しかし各個人差あり、2 時間では最高 120 mcg/ml、最低 17 mcg/ml を示した。4 時間ではほぼ平均し、約 50 mcg/ml を示した。尿中回収率 12 時間の平均は 3.1% であった。

## C. 当院にて分離同定せる菌種に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (表 3)

Gram 陰性桿菌, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Alcaligenes*, *Proteus*, *Sh. 1b*, *3a*, *sonnei* 等では 100

表 3 JM の当院にて分離同定せる菌種に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

菌 種 (株)			MIC mcg/ml	菌 種 (株)			MIC mcg/ml
No. 1	S-galle	<i>E. coli</i>	100 ↑	No. 15	咽頭粘液	<i>St. β</i> 型	0.195 ↓
2	尿	<i>E. coli</i>	100	16	"	"	0.195 ↓
3	膿	<i>Klebsiella</i>	100 ↑	17	"	"	0.195 ↓
4	"	<i>E. coli</i>	100 ↑	18	"	"	0.195 ↓
5	尿	<i>Pseudomonas</i>	100 ↑	19	"	"	0.195 ↓
6	膿	<i>Pseudomonas</i>	100 ↑	20	Kot	<i>Proteus</i>	100 ↑
7	"	<i>E. coli</i>	100 ↑	21	"	<i>flex. 1b</i>	100 ↑
8	リコール	<i>Alcaligenes</i>	1.56	22	"	<i>flex. 2a</i>	100
9	膿	<i>E. coli</i>	100	23	"	<i>sonnei</i>	100 ↑
10	"	<i>Entelococ.</i>	0.39	24	"	<i>flex. 3a</i>	100 ↑
11	尿	"	0.78	25	"	V. Y.	100
12	Kot	"	0.78	26	stam	<i>Staphylococ. aureus</i>	0.78
13	尿	"	0.78	27	"	Cook	0.195 ↓
14	血液	<i>St. viridance</i>	0.195 ↓	28	血液	<i>Staphylococ.</i>	0.39

表4 病原ブ菌の感受性

薬 剤	菌 株 総 数	M I C (mcg/ml) 別 菌 株 数									
		100	50	25	12.5	6.25	3.125	1.56	0.78	0.39	0.195
JM	28						2	16	9	1	
PC	28	7	2	2		2	1		14		
TC	28	12				9	7				
SM	28	4	1		4	10	5	3	1		
CP	28	2	1		10	7	8				
KM	28		1		1	19	3	1	3		
OM	28			1		2	1	11	13		
Doxycycline	28	3	7	1	1		6	8	2		
LCM	28				1			1	26		
7-Cl-LCM	28								28		

mcg/ml 以上の耐性であり, *Enterococ.* 4 株では約 0.78 mcg/ml, *St. virid.* 1 株, *St. β* 型 5 株では 0.195 mcg/ml 以下であつた。なお, 測定法は日本化学療法学会標準法<sup>1)</sup>によつた。

#### D. 病原ブ菌に対する感受性 (表 4)

病原性ブ菌(主として膿中より分離コアグラエゼ, マンニト陽性株) 28 株についての MIC は表 4 に示した。

Josamycin では 2 株 3.125 mcg/ml, 16 株が 1.56 mcg/ml, 9 株 0.78 mcg/ml, 1 株 0.39 mcg/ml であり, またはそれ以上の高度耐性は認めなかつた。

病原ブ菌 28 株について本剤を他抗生剤と比較すると 7-Chlorolincomycin (7-Cl-LCM) より感受性は低い傾向にあるが, その他の抗生剤よりかなりよい感受性を示した。

#### II 臨床成績

対象とした疾患は細菌性肺炎 5 例, 急性および慢性気管支炎 10 例, 腺窩性扁桃炎 8 例 (表 5), 細菌性赤痢保菌者 25 例 (表 7) 計 48 例である。

投与方法は 1 例を除き 1 日 1,200 mg を 3 回に分割投与した。1 例には 1,600 mg を投与した。

表 5 JM 使用症例一覽表

No.	氏 名	性	年 令	病 名	一 回 使用量 mg	使用 期間 (日)	総 使 用 量 mg	細菌学的検査		効果	副作用
								材料	検 出 菌		
1		女	59	細菌性肺炎	1,600	9	14,400	喀痰	G(+)双球菌	有効	なし
2		男	69	"	1,200	12	"	"	緑連菌 β型レンサ球菌 ナイセリア	稍 有効	"
3		"	25	"	"	8	9,600	"	ナイセリア α型レンサ球菌	有効	"
4		"	37	"	"	13	15,600	"	ナイセリア 緑連菌	有効	"
5		女	63	"	"	7	8,400	"	緑連菌	有効	"
6		"	25	気管支炎	"	5	6,000	"	G(+)双球菌 ヘモフィルス 緑連菌	有効	"
7		男	69	慢性気管支炎 肺性心	"	13	15,600	"	ナイセリア 緑連菌	有効	"
8		"	69	気管支炎	"	4	4,800	"	黄ブ菌	有効	"
9		"	30	気管支炎 心弁膜症	"	14	16,300	"	"	有効	"
10		"	68	慢性気管支炎 糖尿病心房細動	"	3	3,600			稍 有効	"

No.	氏名	性	年齢	病名	一回使用量 mg	使用期間 (日)	総使用量 mg	細菌学的検査		効果	副作用
								材料	検出菌		
11		女	59	慢性気管支炎	1,200	19	22,800			稍有効	なし
12		男	19	気管支炎	"	5	6,000	喀痰	黄ブ菌	有効	"
13		"	67	気管支炎 糖尿病	"	3	3,600			稍有効	"
14		女	48	気管支炎 高血圧	"	5	6,000	喀痰	黄ブ菌	有効	"
15		男	30	気管支炎 急性白血病	"	7	8,400	"	緑連菌	有効	"
16		女	25	腺窩性扁桃炎	"	4	4,800	咽頭 粘液	ナイセリア α型レンサ球菌	有効	"
17		男	23	腺窩性扁桃炎 気管支炎	"	14	16,800	" 喀痰	" 肺炎双球菌 緑連菌	有効	"
18		"	26	腺窩性扁桃炎	"	4	4,800	咽頭 粘液	ナイセリア α型レンサ球菌	稍有効	"
19		"	28	"	"	"	"	"	β型レンサ球菌 G(+)双球菌	有効	"
20		"	43	"	"	3	3,600	"	β型レンサ球菌	有効	"
21		男	21	"	"	8	9,600			稍有効	"
22		女	22	"	"	3	3,600	咽頭 粘液	ナイセリア 緑連菌	有効	"
23		"	26	"	"	5	6,000	"	"	有効	"

#### A. 呼吸器系疾患に対する効果

呼吸器系感染症については、発熱、咳嗽、喀痰等の自覚症状の改善と赤沈、白血球、胸部レ線所見等の他覚所見の改善を指標とした。

使用期間は最短3日、最長19日である。

##### イ) 細菌性肺炎(表6)

細菌性肺炎では5例全例喀痰中の菌は上気道常在菌であった。全例いずれも有効ないし稍有効であった。すなわち下熱効果は4例投与後5日以内に下熱し、喀痰、咳嗽等の諸自覚症状も3~5日以内に消失ないし軽減した。

また胸部レ線所見ではいずれも投与後14日以内に陰影が消失した。ただし対象例が表2のごとく39℃以上の高熱のみられた症例は1例にすぎず、白血球増多も著明でなく、呼吸困難、チアノーゼ等を伴っていない中等症以下の例で重症例には使用していない。

以下入院患者例につき展示する。

##### 症例1 59才女性

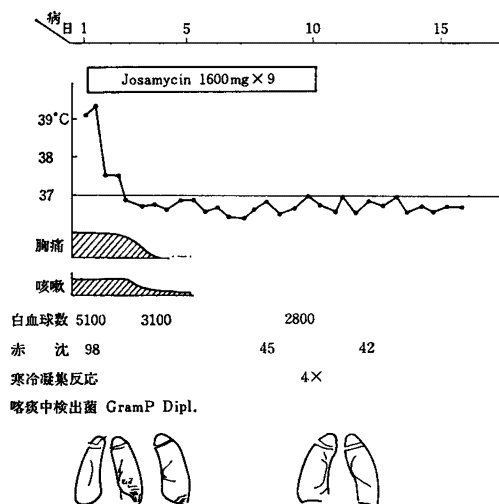
来院1週間前、眩暈、悪心あり、同時に悪寒を伴った38.5℃の発熱あり、近医受診加療をうけるも下熱の傾向なく、発熱最高39.3℃、最低37.8℃であった。そ

表6 Josamycin 使用細菌性肺炎臨床所見一覽表

	氏名	性	年齢	外来・ 入院別	投与前所見ないし自覚症状						他覚症状の 改善に要した 日数	自覚症状の 改善に要した 日数
					体温	赤沈	白血球数	咳嗽	喀痰	胸痛		
1		女	59	入院	39.2	98	5,100	+	++	++	4	3
2		男	69	"	38.0	68	7,600	++	+++	++	5	3
3		"	25	外来	37.8	25		+	+	+	4	3
4		"	37	"	38.5	70	8,600	++	+	+	3	3
5		女	63	"	37.2	47	4,000	++	++	-	4	4

の間咳嗽、左胸痛、息切れ等あり、喀痰は割合少かつた。昭和43年4月16日来院、来院時胸部レ線所見上左下肺野に陰影あり、かつ胸水貯溜の所見も僅かにみられた。胸水試験穿刺したところ粘稠な稍膿性の滲出液を証明した。胸水培養所見では、一般菌、結核菌いずれも陰性であった。喀痰検査では常在菌のみ証明した。Josamycin 1,600 mg 投与開始、投与後翌日より下熱傾向あり、2日目以後全く発熱をみず、自覚症状も改善してきた。レ線陰影ならびに胸水も投与開始後3日目の所見では著明に減少し、10日目の所見では全く消失した。以後経過順調であった。ただ赤沈のみなお改善しなかつた。

図1 症例1 59才 女  
細菌性肺炎兼左膿胸



## 症例2 69才 男性

昭和41年以来糖尿病で外来加療中であるが、糖尿病のコントロールは Tolazamide で良好であった。昭和43年1月16日悪寒、咽頭違和感あり、17日より熱感、咳嗽、喀痰著明、左胸痛出現してきた。18日来院時体温37.8°C 胸部レ線右上上肺野にびまん性浸潤発見入院した。

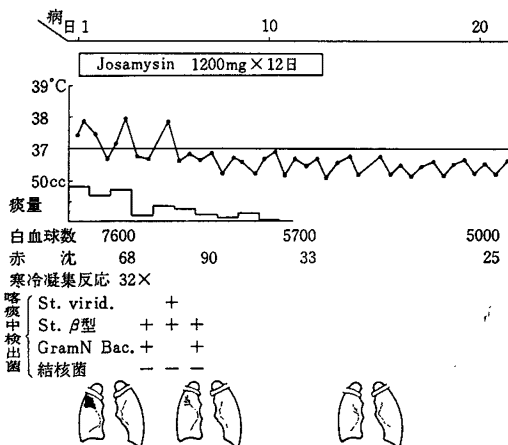
入院後 Josamycin 1,200 mg 投与、投与後翌日より左胸痛消失、咳嗽もかなり減少してきた。なお左胸痛を訴えたが心電図上T平低化のみで、狭心症あるいは心筋梗塞の所見はみられなかつた。投与後5日目より下熱し、レ線陰影も2週目の所見では完全に消失していた。

経過中糖尿病コントロール不良となることなく、糖尿病に併発した感染症としては比較的早期に好転した例と考えられる。

### ロ) 気管支炎

気管支喘息、肺気腫等に併発した慢性気管支炎5例で

図2 症例2 69才 男  
細菌性肺炎・糖尿病



はいずれも投与開始後5~7日目に諸症状の改善がみられた。また急性気管支炎5例でも3~5日以内に好転した。

以上の症例15例全例に認むべき副作用はなかつた。ただ症例1に痒疹を伴った発疹あり、皮膚科にて急性蕁麻疹と診断されたが、投薬続行し特に増悪の傾向がみられなかつたので本剤による発疹とは考えられなかつた。

### B. 腺窩性扁桃炎に対する効果

使用した症例は8例であるが、8例中7例3日以内に下熱した。また扁桃腫大も全例4日以内に消失した。投与中副作用は全例にみられなかつた。

### C. 細菌性赤痢保菌者に対する効果 (表7)

細菌性赤痢の治療において試験管内検査ではほとんど抗菌力のないマクロライド系抗生物質であるエリスロマイシンエストレイトが、臨床的にすぐれた効果を示すことが斎藤<sup>2)</sup>、平石<sup>3)</sup>等をはじめ、多数報告されている。しかしその機序に関しては種々推論せられてはいるが、なお明らかでない。当院でもアセチルスピラマイシンの細菌性赤痢に対する効果を検討し既に報告した<sup>4)</sup>。かかる資料を基に Josamycin を細菌性赤痢保菌者に対し使用した。保菌者に対する Josamycin の効果は一括して表5に示した。年齢別にみると、10才代1例、20才代8例、30才代4例、40才代4例、50才代3例、60才代以上5例であり、25例中男15例、女10例であった。検出菌別にみると *sonnei* 22株、*flex.* 1b 2株、*flex.* VY 1株であった。これら保菌者に対する Josamycin の除菌効果をみると、投与の翌日より排菌消失をみたものの2例(8%)、2日目より陰性化したもの8例(32%)、3日目より陰性となったもの4例(16%)、5日目より陰性化したもの8例(32%)で25例中22例に有効、無効3例(12%)であった。Josamycin 投与後2日以



内に排菌の停止をみたもの11例(44%)を占めていた。以上のような排菌の消長と検出菌型との間には特に関連性は認められなかつた。

副作用として6例に腹部膨満感, 上腹部不快感, 嘔気, 腹鳴等の胃腸障害がみられた。しかし服薬の中止の必要はなかつた。今回は発症者について検討していないので今後検討の予定である。

### 結 語

新しく開発されたマクロライド系抗生物質 Josamycin について基礎的検討ならびに臨床的検討を行ない次のごとき成績を得た。

1. 本剤の平均血中濃度は1~2時間で0.24~1.2 mcg/mlであつた。尿中平均排泄量は2時間64 mcg/ml, 4時間で50.8 mcg/ml, 6時間では17.6 mcg/mlであつた。尿中回収率は12時間では平均3.1%であつた。

2. 当院にて分離同定した菌株に対するMICはグラム陰性桿菌ではほとんど100 mcg/ml以上の耐性であつた。しかし腸球菌, 緑連菌, 溶連菌, 黄色ブドウ菌ではかなりよい感受性を示した。特に病原ブドウ菌28株の感受性は Josamycin はMIC 3.12~0.39 mcg/ml のかなりの感受性を示した。

3. 臨床的検討は細菌性肺炎5例, 気管支炎10例, 腺窩性扁桃炎8例, 細菌性赤痢保菌者25例計48例につき, その効果の有無を検討した。

細菌性肺炎5例中有効4例, やや有効1例, 気管支炎10例中有効7例, やや有効3例, 腺窩性扁桃炎8例中有効6例, やや有効2例であつた。ただし細菌性肺炎はすべて中等症以下の例である。

細菌性赤痢保菌者25例中有効14例, やや有効8例, 無効3例であつた。

4. 本剤はマクロライド系抗生剤としての適応範囲内で考慮するとかなり有効な抗生剤と考えられる。

### 参 考 文 献

- 1) 石山俊次他: 最小発育阻止濃度測定法の標準化について. *Chemotherapy* 16: 98~99, 1968
- 2) 斉藤 誠: 細菌性赤痢に対するエリスロマイシンエステルートの臨床応用. *日伝会誌*, 38: 327, 1964
- 3) 平石克平他: 細菌性赤痢の Triacetyloleandomycin (Taocin) および Erythromycinestrat (Iloson) に由る治療成績. *日伝会誌*, 38: 167, 1964
- 4) 勝正孝他: 細菌性赤痢に対するアセチルスピラマイシンの臨床的検討, *日伝会誌*. 40: 19, 1966

## FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF JOSAMYCIN

MASATAKA KATSU, IPPEI FUJIMORI, JUNICHI OGAWA, ROKURO OSAKO,  
SHUJI ITO & SATYU SHIMADA  
Kawasaki City Hospital

Clinical application and some basic studies were performed of josamycin, a new macrolide. The results obtained were as follows:

- 1) Serum concentration and urinary excretion in human volunteers.  
Each adult volunteer took 600 mg of josamycin by mouth.  
Serum concentration of josamycin ranged from 0.24 to 1.2 mcg/ml on average 1 to 2 hours after administration.  
Urinary recovery of josamycin for 12 hours was 3.1% on average.
- 2) *St. viridans*, *St. hemolyticus* and *Staph. aureus* were found out to be susceptible to josamycin. MIC of these strains were under 0.195 mcg/ml. MIC of *Enterococcus*, only 4 strains, were about 0.78 mcg/ml.  
Gram N. bacilli were resistant to even over 100 mcg/ml of josamycin.
- 3) MIC of josamycin for the *Staph. aureus* was 3.125~0.39 mcg/ml.
- 4) 23 cases of infectious diseases (i.e. bacterial pneumonia, bronchitis and tonsillitis) were treated with the agent, 17 of them exhibited satisfactory therapeutic response.
- 5) 25 carriers of bacillary dysentery were treated with josamycin.  
Culture revealed no growth of bacilli in 2 days after treatment in 10 cases (40%) and 5 days in 12 cases (48%).  
3 cases in this series showed continuous positive culture or reappearance of the bacilli.
- 6) No remarkable side effects include hepatic disorder were noted in our trial.