

Josamycin に関する基礎的ならびに臨床的研究

伊藤 章・長谷川英之・栗原牧夫・多羅尾和郎

横浜市大医学部第一内科学教室(主任:福島孝吉教授)

I 緒 言

Josamycin は、高知県の土壌から分離された *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* により生産されるマクロライド系の新抗生物質である¹⁾²⁾³⁾。本剤について基礎的並びに臨床的検討を行なつたので、その成績を報告する。

II 基礎的研究

A. 試験管内抗菌力

a. 研究方法

使用菌株は、気管内注入に際し採取された気管痰分離菌および各種病巣由来のコアグララーゼ陽性 *Staphylococcus aureus* 39 株, *Enterococcus* 7 株, *E. coli* 19 株, *Klebsiella* 5 株および胆のう炎, 胆石症患者の手術摘出胆のう胆汁由来の嫌気性菌 9 株, 気管支拡張症および肺化膿症患者の気管痰由来の嫌気性菌 9 株, 敗血症患者の血液由来の嫌気性菌 6 株を用いた。抗菌力測定には、好気性菌は、Heart Infusion Agar を用いる平板希釈法にて行なう化学療法学会標準案⁴⁾により、嫌気性菌は、VL-broth+Agar を用いる平板希釈法で、Steel-Wool 法⁹⁾¹⁰⁾を用い、37°C 48 時間後に判定した。使用薬剤は、Josamycin (略号 JM 以下同), Erythromycin (EM), Oleandomycin (OM), Spiramycin (SPM), Leucomycin (LM) および Lincomycin (LCM) の力価のわかっている 6 薬剤を用い、発育を阻止する最小濃度をもって Minimal Inhibitory Concentration (MIC) とした。

b. 研究成績

1. 好気性菌

1) *Staphylococcus aureus*, Coagulase (+) (表 1)

JM は、1.56 mcg/ml に最大の山を有し、大部分の株は 0.39~1.56 mcg/ml に分布するが、>100 mcg/ml の株も 7 株みられた。他の抗生剤についても、0.2~3.13 mcg/ml および 100 mcg/ml またはそれ以上の部分に二つの山を有し、JM は、EM, LCM よりは、1~2 段階 MIC 値が高く、LM, SPM とほぼ同等であるが、OM よりは MIC 値は低い。

JM 100 mcg/ml 以上の株についてみると他の薬剤でも 100 mcg/ml 以上で交叉耐性が認められる。

2) *Enterococcus* (表 2)

7 株のみであるが、JM は 1.56 mcg/ml 4 株, 100 mcg/ml 以上 3 株で二つの部分に分けられ OM, LM, SPM とほぼ同等, EM よりやや劣り, LCM よりやや MIC 値は低い。

3) グラム陰性桿菌 (表 3)

i) *E. coli*

19 株中、EM では 25~100 mcg/ml に全株が、LM では 50 mcg/ml に 1 株が分布するが、他はすべて 100 mcg/ml 以上である。

ii) *Klebsiella*

EM, LM で 100 mcg/ml~25 mcg/ml の株がみられるが、他薬剤ではすべて 100 mcg/ml 以上である。

2. 嫌気性菌 (表 4)

24 株中、EM, OM, LM, LCM は 22 株が 6.25 mcg/ml 以下に分布するが、SPM および JM は 18 株が 6.25 mcg/ml 以下で、特に JM では 50 mcg/ml 以上の株が 6 株と多い。

B. 吸収・排泄

a. 研究方法

当科入院中の気管支喘息, 気管支拡張症患者各々 1 例に、前例には JM 400 mg 内服 6 時間毎, 後例は静注用 JM 200 mg を 5% ブドウ糖 20 ml に溶解して静注し、血中濃度および尿中濃度を測定し、後例では、喀痰中濃度も測定した。

試料は、内服あるいは静注後、1, 2, 3, 4, 6, 12, 24 時間後に各々血液, 尿, 喀痰を採取し、血液は肘静脈より 3 ml 宛採取血清分離後氷室に静置したものをを用い、尿はその一部を滅菌試験管にとり数時間氷室中に静置したものをを用い、喀痰は全量を滅菌シャーレに採取し pH 7.8 の 1/15 M 磷酸緩衝液にて 2 倍量に希釈しホモジナイザーで細分抽出したものをを用いた。測定法は、溶血連鎖球菌 Cook 株を指示菌として、鳥居・川上の重層法⁵⁾⁶⁾⁸⁾ならびに濾紙法⁵⁾⁶⁾⁷⁾にて定量した。標準抗生剤希釈系列は、pH 7.0 の滅菌生理的食塩水にて希釈し、培地は 8.0% の割合に脱線維素馬血液を加えた Heart Infusion 培地を用いた。

b. 研究成績

1. 6 時間毎 400 mg 内服例 (図 1)

1) 血中濃度

4. 嫌気性菌に対しては、ほとんどの株が6.25 mcg/ml以下であるが、50 mcg/ml以上にも山があり、とくにJMでは50 mcg/ml以上の株が6株と、他抗生剤より多い。

5. 吸収、排泄に関しては症例が少ないが、6時間毎400 mg内服では、1時間後に1.4 mcg/mlと最高濃度を示し、尿中濃度は2時間後に41.3 mcg/mlと最高で、6時間排泄量は、4.5~7.8%で、内服をくりかえす度に次第に増加がみられ、体内に残っているのがくりこされて排泄されるのであろう。

6. 200 mg静注例では、1時間後0.69 mcg/mlと最高で、4時間後までしか測定できなかつたが、尿中へは1時間後に240 mcg/mlと高濃度に排泄され、24時間で23.9%の排泄率であつた。喀痰中へは、6.0~7.8 mcg/mlと割合高濃度に排泄をみた点興味深いのが、24時間ではわずかに0.38%にすぎなかつた。

7. 臨床的には、17例の内科感染症に用い、12例(70.5%)に効果が認められた。とくに呼吸器感染症では12例中9例(75.0%)に効果が認められた。

しかし喀痰からの検出菌の感受性と臨床効果が一致しない例もみられた点、はたして真の起因菌と考えてよいか問題があろう。

8. 副作用として、食欲不振、嘔気、痒痒感が各1例認められた。肝機能では、肺化膿症例でGPTが投与後高値を示したが、その他では、GOT, Al-phos. TTT, BUNとともに異常は認められなかつた。

9. 気管支肺炎例で喀痰中検出菌が試験管内抗菌力で>100 mcg/mlのMIC値を示すのに、臨床的には、著しい効果を示した例がみられたが、喀痰中へ割合高濃度に排泄がみられる点、および肺へ高濃度に集まるという諸家の報告を考え合わせると今後なお検討する必要がある。

本論文の要旨は、第1回Josamycin研究会にて発表し、第16回日本化学療法学会において誌上发表ならびにシンポジウムにて発表(アンケート)した。

ご指導、ご校閲を賜つた福島孝吉教授に感謝し、臨床例を担当された教員各位、好気性菌を分けて下さつた本大学中央検査室細菌部の方々にお礼申し上げる。

Ⅵ 文 献

- 1) 山之内製薬: Josamycin, 1967
- 2) 第1回 Josamycin 研究会, 1968
- 3) 第16回日本化学療法学会 総会 シンポジウム "Josamycin" 1968
- 4) 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会: Chemotherapy 16 (1): 98~99, Jan., 1968
- 5) 鳥居敏雄 他: ペニシリン 1 (5): 281~291, 昭 22
- 6) 川上保雄 他: ペニシリン 2 (9): 617~618, 1949
- 7) 西川雅美: 日本胸部疾患学会雑誌 2 (5, 6): 331, 昭 40
- 8) 新井蔵吉: Chemotherapy 14 (7): 562, 1966
- 9) 鈴木祥一郎: 日本伝染病学会誌 40 (1): 12~18, 昭 41
- 10) 鈴木祥一郎, 上野一恵: モダンメディア 11: 262~720, 315~322, 1965

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON JOSAMYCIN

AKIRA ITO, HIDEYUKI HASEGAWA, MAKIO KURIHARA & KAZURO TARAO

The First Department of Internal Medicine, Yokohama City University Medical School

(Director: Prof. KOKICHI FUKUSHIMA)

- 1) *E. coli* and *Klebsiella* were highly resistant to josamycin (JM) showing the minimal inhibitory concentrations of 100 mcg/ml or more, while in *Staphylococcus aureus* some strains were resistant with the MIC values of more than 100 mcg/ml, but others were sensitive to JM showing the MIC's of 0.39-3.13 mcg/ml.
- 2) The serum levels, sputum and urinary recoveries were studied after a single intravenous administration of 200 mg of JM in a patient. The maximum serum level was 0.69 mcg/ml after one hour, and the maximum sputum level was 17.4 mcg/ml after three hours with the sputum recovery of only 0.38% during 24 hours. The maximum urinary level was 240 mcg/ml after one hour, and the urinary recovery during 24 hours was 23.9%.
400 mg of JM administrated orally every six hours in a patient gave the peak of serum level of 1.4 mcg/ml after one hour, the peak of urinary level of 41.3 mcg/ml after two hours and the urinary recoveries of 4.5-7.8% during every six hours.
- 3) In clinical application of JM in 17 cases, results were proved to be effective in 13. Among them, especially in respiratory infections, 9 out of 12 cases had good therapeutic effect.
- 4) The side effects were quite minimal, only nausea, anorexia and itching being observed in each one case.

1時間後に1.4 mcg/mlと最高濃度を示し、2時間後1.1 mcg/ml、3時間後0.8 mcg/mlと減少し、6時間後に0.3 mcg/mlを示した。各6時間毎に400 mg 宛追加内服し、初回内服後から12時間後および24時間後には各々0.4 mcg/mlとなり、初回内服後の6時間後の値より0.1 mcg/ml高くなっている。

2) 尿中濃度および尿中排泄

2時間後に41.3 mcg/mlと最高で6時間後になお7.4 mcg/mlを示し最初の6時間排泄量は18.0 mg (4.5%)であった。次の6時間には尿量が少ないためもあるが、102.0 mcg/mlを示し、25.5 mg (6.4%)の排泄をみた。6時間毎の排泄率をみると、4.5%、6.4%、7.8%と増加しており、排泄されなかつたJMが、内服をくりかえす度に、くりこされて排泄されるためと思われる。

表1 *Staphylococcus aureus* 39株の感受性

	MIC mcg/ml												Total
	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
JM			1	7	23				1			7	39
EM		16	11	3						1	2	6	39
OM					2	13	16					1	39
LM			3	18	9	1					1	7	39
SPM			1	3	25	2			1			7	39
LCM		2	11	16	1		2					7	39

(平板希釈法)

表2 *Enterococcus* 7株の感受性

	MIC mcg/ml												Total
	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
JM					4							3	7
EM	1	2						1			2	1	7
OM					3		1					3	7
LM				3		1						3	7
SPM			1	2	1							3	7
LCM						1	2	1				3	7

(平板希釈法)

表3 グラム陰性桿菌 24株の感受性

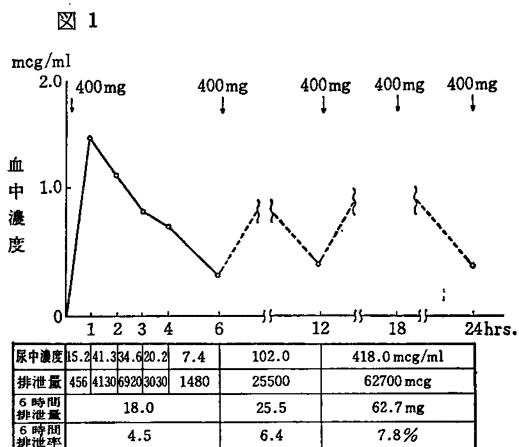
		MIC mcg/ml											Total
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
<i>E. coli</i>	JM											19	19
	EM								6	10	3	19	19
	OM											19	19
	LM									1		18	19
	SPM											19	19
	LCM											19	19
<i>Klebsiella</i>	JM											5	5
	EM								1	1	1	2	5
	OM											5	5
	LM										1	4	5
	SPM											5	5
	LCM											5	5

(平板希釈法)

表 4 嫌気性菌 24 株の感受性 (胆汁由来 9株, 気管痰由来 9株, 血液由来 6株)

	MIC mcg/ml												Total
	≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<	
JM	9			2	1	5	1			2	2	2	24
EM	8	2	3	3	2	4						2	24
OM	3			7	6	3	3					2	24
LM	10		1	4	5	2						2	24
SPM	2	1	4	3	2	4	2	2	1	1		2	24
LCM	6	1	6	4	2	3						2	24

(平板希釈法 (VL-broth+Agar)
Steel-Wool 法 48 時間後判定)



2. 200 mg 静注例 (表 5)

1) 血中濃度

1 時間後 0.69 mcg/ml, 2 時間後 0.34 mcg/ml, 4 時間後 0.17 mcg/ml と漸減し, 6 時間以後には, 測定できなかった。

2) 尿中濃度および尿中排泄量

最初の 1 時間に 240 mcg/ml と高濃度に尿中に排泄され, 以後 2 時間値 38.0 mcg/ml, 6 時間後にも 17.5 mcg/ml を示し, 24 時間後でも 3.8 mcg/ml を示した。24 時間排泄率は 23.9% であった。

3) 喀痰中濃度および喀痰中排泄

喀痰中へは, 1~6 時間で 6.0~7.8 mcg/ml の濃度がみられ, 特に 3 時間後に 17.4 mcg/ml と高い。また 24 時間後にも 3.3 mcg/ml の濃度があったが, 24 時間排泄量は 0.76 mg (0.38%) にすぎなかった。

III 臨床成績 (表 6)

入院中の内科領域感染症 17 例に, 1 日 1600 mg を 6 時間毎に内服させて臨床効果を検討した。使用期間は, 最短 3 日, 最長 55 日, 平均 21 日間使用した。疾患の内訳は, 気管支肺炎 5 例, 気管支炎 2 例, 感染性気管支喘息 2 例および感染性肺病 2 例, 肺化膿症 1 例, 敗血症 2 例, 胆とう炎, 心のう炎, 白血病各 1 例で, 有効 9 例 (52.9%), 軽快 3 例 (17.6%), 無効 5 例 (29.4%) で 12 例 (70.5%) で効果が認められた。疾患別では, 呼吸器感染症 12 例中, 有効 7 例 (58.3%), 軽快 2 例 (16.7%) で, 9 例 (75.0%) に効果がみられた。敗血症の 2 例は, 有効, 軽快各 1 例であった。起因菌よみると気管支肺炎例で喀痰より *Morganella* 1 例, *Enterobacter aerogenes* 1 例, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphyococcus aureus* の混合感染例が 1 例あったが, いずれも JM に対して 100 mcg/ml 以上の MIC 値の耐性菌であるのに臨床的には有効あるいは軽快で, 感受性と臨床効果は一致していない点, 起因菌と考

表 5 Josamycin 200 mg 静注

(47 才 ♂ 気管支拡張症)

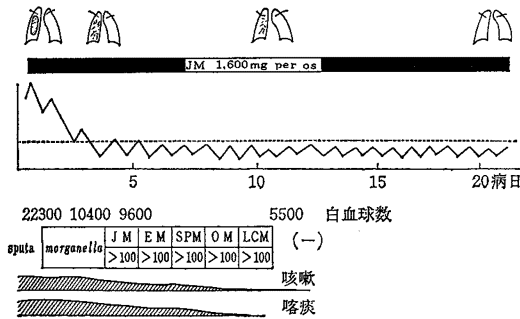
	1	2	3	4	6	12	24	24 時間排泄量
血中濃度	0.69	0.34	0.30	0.17	trace	trace	—	
尿中濃度	240.0	38.0	37.0	23.0	17.5	6.0	3.8	47.7 mg
“ 排泄量	28.8	2.7	2.6	2.4	4.4	3.9	2.9	(23.9%)
喀痰中濃度	6.0	7.8	17.4	6.7	6.5	3.7	3.3	0.76 mg
“ 排泄量	0.12	0.16	0.09	0.05	0.07	0.19	0.10	(0.38%)

えてよいか問題があろう。肺炎膿症例よりは、*E. coli* が検出されているが JM には 100 mcg/ml 以上であり、KM との併用にて軽快をみている。敗血症例よりは、*Staphylococcus aureus* が検出されており JM に対し、1.56 mcg/ml であり、臨床効果とも一致している。その他 12 例からは、菌は検出されなかつた。

2~3 症例を示す。

(症例 2) 45 才 ♂ 気管支肺炎，悪感，39.6 °C の発熱，咳嗽，黄色喀痰を主訴とし，胸部に湿性ラ音，胸部レ線で右肺野に，肺門部より放射状にのびる陰影あり，白血球数 22300，直ちに JM 1600 mg 投与した。3 日目より平熱化し，白血球増多も正常化し，喀痰咳嗽も次第に減少し，10 日目の胸部レ線では，陰影も縮小しほぼ正常化した。喀痰中よりは，*Morganella* を検出したが，JM には >100 mcg/ml であるのに臨床的には著しい効果のあつた著効例である。

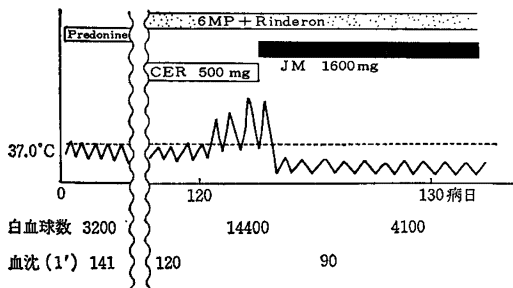
症例 2. 45 才 ♂ 気管支肺炎



(症例 5) 60 才 ♂ 急性骨髄性白血病

6 MP と Rinderon にて治療継続中に 39°C 台の高熱が続き，CER 500 mg で無効，白血球 14400 と増多

症例 5 60 才 ♂ 急性骨髄性白血病+気管支肺炎

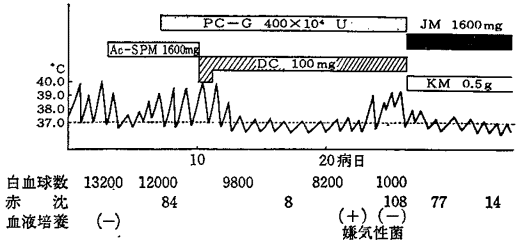


を示し，胸部に陰影認められ，JM 投与により翌日より下熱し，白血球増多も消失し，胸部所見も正常化をみた。喀痰中より *Enterobacter aerogenes* が検出されたが JM >100 mcg/ml であつた。

(症例 14) 66 才 ♂ 敗血症

時々高熱が続き，アセチルスピラマイシン，PC-G で

症例 14 66 才 ♂ 敗血症



無効，DOTC にて一時下熱をみたが再び高熱続いたため，JM と KM の併用に切りかえたところ下熱をみた。有効例である。なお血液中よりは，好気性菌 (-) であつた。嫌気性菌が 1 回だけ陽性であつたが，JM と KM 併用以前に陰性化しており，はたして起因菌と考えてよいか問題があろう。

IV 副作用 (表 6, 図 2)

JM 投与中，3 例に副作用が認められた。嘔気，食欲不振，皮膚痒疹感各 1 例ずつで，いずれも投薬中止により消失をみた。

その他の 14 例にはとくに認められる副作用はなかつた。

また，投与前，中，後にわたって検査し得た症例での血清 GOT, GPT, Al-phosphatase, TTT および BUN の変動をみると，GOT, GPT, Al-phos. 共，胆道炎のため最初から高値を示した 1 例を除けば，GPT で投与前 12 単位が治療中 23 単位，投与後はさらに高く 34 単位となつた肺炎膿症の 1 例があるが，DOTC, PC, KM との併用のため，本剤によるものかどうかは断定できない。その他ではいずれも正常範囲内の変動であつた。BUN も腎盂炎を基礎疾患に有する症例で異常範囲内の著しい増加がみられるが，とくに本剤による影響と考えられる例は認められなかつた。

V 総括および結論

我国で開発された Josamycin を使用して，基礎的臨床的検討を行ない以下の成績を得た。

1. 病巣由来 コアグラールゼ陽性 *Staphylococcus aureus* に対しては，1.56 mcg/ml に最大の山を有し，>100 mcg/ml にもう一つの山がみられる。EM, LCM よりは，1~2 段階 MIC 値は高いが，LM, SPM とほぼ同等，OM よりは MIC 値は低い。他のマクロライド系抗生物質間に交叉耐性が認められる。

2. 腸球菌に対しても，1.56 mcg/ml と >100 mcg/ml に二つの山を有し，EM よりやや MIC 値が高い。

3. グラム陰性桿菌に対しては，*E. coli* 及び *Klebsiella* 共全て高度耐性株である。

表 6 Josamycin 臨床成績

症例	年令	性別	病名	一日投与量	投与日数	投与量	起 因 菌	感受性	併用 抗生剤	副作用	効果	その他
1	60	♀	気管支肺炎	g 1.6	日 3	g 4.8	—		—	嘔気	有効	肺陰影消失 白血球数正常化
2	45	♂	”	1.6	21	33.6	<i>Morganella</i>	JM>100	—	—	有効	肺陰影消失 白血球增多消失
3	49	♂	”	1.6	8	12.8	—		—	痒み	有効	肺陰影消失
4	81	♂	” (脳軟化症)	1.6	13	20.8	<i>E. coli</i> <i>Stap. aur.</i> <i>Ps. aerug.</i>	JM>100 JM 1.56 JM>100	PC	—	無効	死 亡
5	60	♂	気管支肺炎 (骨髓性白血病)	1.6	48	76.8	<i>Enterobacter aerogenes</i>	JM>100	ステロイド 6MP	—	有効	肺陰影消失
6	27	♂	肺混合感染(肺癌)	1.6	8	12.8	—		—	—	無効	胸部所見不変, 血沈亢進
7	64	♂	”	1.6	38	60.8	—		5FU輸血	—	無効	胸部所見増悪 白血球增多不変
8	66	♀	急性気管支炎	1.6	7	11.2	—		—	—	有効	胸部所見消失, 下熱
9	32	♀	”	1.6	10	16.0	—		—	—	有効	”
10	46	♂	気管支喘息	1.6	55	88.0	—		—	—	有効	予 防 的
11	24	♀	”	1.6	32	51.2	—		ステロイド	—	有効	下熱, 喀痰減少 白血球增多消失
12	42	♀	肺化膿症	1.6	14	22.4	<i>E. coli</i>	JM>100 EM 50	DOTC, PC KM	—	有効	下熱, 陰影縮小 白血球增多消失
13	40	♀	慢性骨髓性白血病	1.6	7	11.2	—		—	—	無効	予 防 的
14	66	♂	敗血症	1.6	45	72.0	嫌気性菌		ステロイド KM	—	有効	下 熱
15	53	♂	”	1.6	14	22.4	<i>Stap. aur.</i>	JM 1.56	—	—	有効	下熱, 菌陰性化
16	47	♀	心のう炎	1.6	7	11.2	—		—	食欲不振	有効	予 防 的
17	67	♀	胆道炎	1.6	33	52.8	—		CER, 5FU	—	無効	白血球增多, 黄疸不変

図 2 Josamycin 投与前・中・後の肝腎機能

