

Josamycin に関する基礎的・臨床的研究

三木文雄・東 朋嗣・岩崎 峻・赤尾 満

尾崎達郎・杉山浩士・羽田 同

大阪市立大学医学部第一内科（主任：塩田憲三教授）

Streptomyces narbonensis var. *josamyceticus* の産生する Macrolide 系新抗生物質 Josamycin (以下 JM と略す) について, 2, 3 の基礎的研究を行なうとともに, 内科系諸種感染症に使用した成績を報告する。

1. 抗 菌 力

病巣分離ブドウ球菌 48 株, 大腸菌 27 株, 肺炎桿菌 26 株, 赤痢菌 23 株に対する JM の抗菌力を heart infusion agar を使用した平板希釈法により測定した。なお測定法は日本化学療法学会案¹⁾に準拠した。

成績は第 1 表に示すごとくである。

ブドウ球菌 48 株中 21 株は 0.78~3.12 mcg/ml の JM により発育を阻止されるが, 26 株は JM 100 mcg/ml 以上, 1 株は 100 mcg/ml の JM 耐性株である。

大腸菌, 肺炎桿菌, 赤痢菌は全て 100 mcg/ml の JM により発育阻止を認め得なかつた。

2. 吸収ならびに排泄

各 3 例の健康成人に, 空腹時 1 回 200 mg および 400 mg の JM を経口投与し, 投与後 6 時間にわたつて, 血清中濃度の推移と尿中排泄量を測定した。測定法は溶血性連鎖球菌を検定菌とした重層法であり, 本法による JM の測定可能最低濃度は 0.5 mcg/ml である。

成績は第 2 表に示すごとく, 本剤経口投与後の血中濃度の上昇は極めて悪く, かつ, 個人差がかなり認められ, 200 mg 投与例では, 30 分後 1.2 mcg/ml, 1 時間後 0.5 mcg/ml, 2 時間以後測定不能の 1 例, 400 mg 投与例では, 30 分後 2.6 mcg/ml, 1 時間後 2.0 mcg/ml, 2 時間後 0.7 mcg/ml, 4 時間以後測定不能の 1 例以外他の 4 例は, いずれも JM 経口投与後 30 分~6 時間にわたつて, 血清中より JM を検出し得なかつた。

また, 尿中排泄も不良であり, 400 mg 投与の 1 例に, 投与後 6 時間内に 18.75 mg の JM を尿中に認め, 回収率 4.7% を示した以外, 他の被検者においては, 尿

第 1 表 病巣分離菌の Josamycin に対する感受性分布

	菌株数	MIC (mcg/ml)												
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<	
<i>Staphylococcus</i>	48				3	16	1						1	26
<i>E. coli</i>	27													27
<i>Klebsiella</i>	26													26
<i>Shigella</i>	23													23

第 2 表 Josamycin 1 回経口投与後の血清中濃度と尿中排泄

	年令	性別	体重 kg	投与量	投与法	血清中濃度 (mcg/ml)					尿中排泄 (6 時間内)	
						30分	1時間	2時間	4時間	6時間	排泄量 mg	回収率 %
1	39	♂	60	200 mg	p. o.	1.2	0.5	0	0	0	trace	
2	34	♂	64	"	"	0	0	0	0	0	0	0
3	23	♀	45	"	"	0	0	0	0	0	0	0
4	33	♂	80	400	"	0	0	0	0	0	0	0
5	20	♀	48	"	"	2.6	2.0	0.7	0	0	18.75	4.7
6	34	♀	40	"	"	0	0	0	0	0	0	0

第3表 臨床成績

年令	性別	疾患名	合併症	原因菌	原因菌のEM感性	一日投与量mg	投与日数	投与法	効果	副作用	
1	55	♂	急性咽頭炎	糖尿病	?	/	1600	7	経口	-	-
2	19	♀	急性扁桃炎	-	?	/	1600	7	"	-	-
3	49	♀	慢性気管支炎	-	<i>D. pneumoniae</i>	卅	1600	14	"	+	-
4	43	♂	気管支拡張症	-	<i>Hemophilus</i>	卅	1600	19	"	-	-
5	42	♂	"	-	<i>Hemophilus</i>	卅	1600	47	"	+	-
6	58	♂	"	気管支喘息	<i>D. pneumoniae</i>	卅	1600	19	"	卅	-
7	42	♀	"	-	<i>Hemophilus</i>	卅	1600	7	"	+	-
8	39	♀	"	-	<i>Hemophilus</i>	卅	1600	7	"	-	-
9	29	♀	気管支肺炎	-	<i>Hemophilus</i>	卅	1600	21	"	卅	-
10	39	♀	"	-	<i>Hemophilus</i>	+	1600	14	"	-	軽度食欲不振
11	68	♂	肺癌混合感染	-	<i>D. pneumoniae</i>	卅	1600	22	"	-	-
12	34	♀	胆嚢炎	-	<i>Staph. aureus</i>	卅	1600	32	"	卅	-

中排泄量の測定は不能に終わった。

3. 臨床成績

急性咽頭炎1例、急性扁桃炎1例、慢性気管支炎1例、気管支拡張症5例、気管支肺炎2例、肺癌混合感染1例、胆嚢炎1例、計12例にJMを投与した。

第3表に投与対象、原因菌とそのErythromycin感受性、JM投与量、効果ならびに副作用を一括表示した。

JMの投与は、全例1回400mg宛6時間毎、1日4回の経口投与である。

JM臨床効果の判定にあたって、臨床症状の消失とともに原因菌消失をみたもの、あるいは原因菌消長の把握が不確実な症例においても、薬剤投与後、臨床症状が急速に消失し、投与中止後も再燃をみないものを著効(卅)とし、症状の改善が不完全で、原因菌消失をみないもの、症状原因菌とともに消失しても、薬剤投与中止後再燃をみたもの、あるいは、原因菌消長の把握が不確実な症例においても、薬剤投与後、自然治癒の程度を越えて症状改善をみたものを有効(+)、症状の改善をみないものを無効(-)として判定した。

喀痰より肺炎球菌を分離した気管支拡張症、*Hemophilus*による気管支肺炎、黄色ブドウ球菌による胆嚢炎の計3例では著効の成績を得た。

また、喀痰より肺炎球菌を分離した慢性気管支炎

*Hemophilus*を分離した気管支拡張症2例、計3例では有効の成績を得たが、他はいずれも無効に終わった。

4. 副作用

1例にごく軽度の食欲不振を認めた以外、JM内服に伴う消化管障害を訴えた患者はなく、JM投与前後の肝、腎機能に異常を認めず、その他にも全く副作用は認められなかった。

5. まとめ

JMについて検討を加え、以下の成績を得た。

1) 病巣分離ブドウ球菌48株中21株は0.78~3.12 mcg/mlのJMにより発育が阻止されるが、他の27株はJM 100 mcg/ml以上の耐性菌である。大腸菌、肺炎桿菌、赤痢菌は全てJM 100 mcg/ml以上の耐性を示した。

2) JM経口投与後の血中濃度の上昇は不良で、200 mgおよび400 mg投与各3例中、それぞれ1例に1.2および2.6 mcg/mlの血中JM濃度を認めたのみであり、尿中排泄も極めて少量である。

3) 12例の内科系感染症にJMを投与し、3例に著効、3例に有効の成績を得た。副作用は認められなかった。

文 献

- 1) 最小発育阻止濃度測定法: Chemotherapy 16: 98, 1968

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON JOSAMYCIN

FUMIO MIKI, TOMOTSUGU HIGASHI, TAKASHI IWASAKI, MITSURU AKAO,
TATSUO OZAKI, HIROSHI SUGIYAMA & MEGURU HADA.

The First Department of Internal Medicine, Osaka City University, Medical School.

(Director: Prof. KENZO SHIOTA)

Laboratory and clinical investigations were made on josamycin (JM), and the following results were obtained.

- 1) 21 of 48 *staphylococcal* strains isolated from clinical materials were sensitive to 0.78 to 3.12 mcg/ml of JM, but remaining 27 strains were resistant to JM, showing MIC of 100 mcg/ml or more. All *E. coli*, *Klebsiella* and *Shigella* strains were not sensitive to 100 mcg/ml.
- 2) Blood levels of JM after oral administration were relatively low, reaching 1.2 and 2.6 mcg/ml in each one of three cases given a single oral dose of 200 and 400 mg respectively. Urinary excretion was found in a small quantity.
- 3) Results of oral administration of JM were excellent in 3 and good in 3 of 12 infection cases in internal medicine. No side effects were observed.