

## Josamycin に関する基礎的臨床的研究

大久保 滉・藤本安男・岡本緩子

東田二郎・牧野純子

関西医科大学 第一内科

## 緒 言

ジョサマイシン (Josamycin) は微生物化学研究所の梅沢浜夫博士と山之内製薬研究所との協同研究によつて開発されたマクロライド系新抗生物質で, *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* によつて産生されるものである。

われわれは山之内製薬株式会社より, 本剤の提供を受け, これについて基礎的検討(吸収, 排泄, 臓器内濃度, 細菌の感受性検査)を行ない, また少数ながら臨床例に投与する機会を得たのでここにその成績を報告する。

## 動物実験

## I 臓器内濃度

## a) 回収実験

ラット1群3匹とし, 一定濃度の Josamycin を各臓器エマルジョンに加え, その Recovery 率を見た(5倍希釈臓器エマルジョンによる)〔測定法: *Bac. subtilis* PCI 219 株を用いる帯培養法(大久保: 内科宝函 2(10): 906, 1955)〕。

すなわち表1のごとく Josamycin は各臓器エマルジョンで力価が低下し回収率は, 一般に悪いが, ことに肝, 腎, 脳の影響が大であり, とくに肝による不活化が著明

表 1

理論値	0.8 mcg/g			8.0 mcg/g			20 mcg/g		
	実測値			実測値			実測値		
臓器エマルジョン	実測値			実測値			実測値		
肝	0	0.39	2.0						
脾	0.6	2.5	—						
腎	0.36	1.3	—						
肺	0.47	2.6	—						
筋	0.6	4.0	—						
脳	0.27	2.1	—						
血液	0.48	3.0	—						

である。これは同様に実験した他の Macrolide と異なるところであるが, Carbomycin とは同じ傾向と考える。

この回収実験より, 以下の臓器内濃度の実測値を補正した。

## b) ラット臓器内濃度

体重 200~300 g のラットに経口的に 50 mg/kg を投

与し, 時間的に瀉血死させて, 各臓器をとり出し 5 倍希釈エマルジョンとし, 24 時間冷蔵庫 (4°C) に保存し, その上清を測定した(測定法は上記回収実験と同じ)。その実測値を上記の回収実験値によつて補正した(表 2)。

表 2

50 mg/kg p.o.		
	1 時間	2 時間
肝	0	0
脾	0.9	1.8
腎	2.8	2.8
肺	2.8	2.3
筋	0	0
脳	0	0
血液	0	÷

mcg/g

表 3

250 mg/kg p.o.		
	1 時間	2 時間
肝	28.5	26.5
脾	3.5	4.8
腎	1.5	2.0
肺	4.7	2.7
筋	0	0
脳	0	0
血液	1.3	0.5

mcg/g

同様な方法で 250 mg/kg を経口的に投与した(表 3)。この成績は以前に発表した Carbomycin の結果とよく似ており, 各臓器内濃度ならびに血中濃度が極めて低い。肝内濃度は 50 mg/kg では検出できず, 250 mg/kg では表のように補正後の値は高いが, 活性値では 1 mcg/g 前後の低値である。

## II 胆汁内排泄

体重 2~3 kg の家兎の総胆管にビニールチューブを入れて胆汁を時間的に採取し, その Josamycin の濃度

表 4

第1例

Josamycin の胆汁内排泄 (家兎)

	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'	110'	120'	130'	140'	150'	160'	170'
血中濃度	3.6	1.9	0.9	0.8	0.6	0.5	0.4	0.36	0.3	0.3	0.25	0.25	0.23	0.22	0.21	0.2	0.15
胆汁内濃度	52	80	60	44	34	18	18	14	10	7	6	4	4	3	3	3	2.3

(胆汁内総排泄量は 846 mcg/ml で回収率は 1.3%)

第2例

	10'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	100'	110'	120'	130'	140'	150'	160'	170'
血中濃度	3.4	1.8	1	0.5	0.4	0.4	0.3	0.3	0.35	0.3	0.3	0.3	0.3	0.26	0.23	0.22	0.18
胆汁内濃度	100	130	22	18	15	14	11	12	10	9.5	9.5	9.5	9	9	11	8	6.4

(回収率 2.4%)

を測定した。同時に血中濃度も測定した。Josamycin は体重当り 20 mg/kg を耳静脈に注入した (表4)。

胆汁内排泄は、同様に実験した Erythromycin や Carbomycin と同じく血中濃度に比べて極めて高く、また実験終了までの 120~150 分の胆汁内回収量は、投与量の 1~2% であった。

血 中 濃 度

成人に 3錠 (600 mg) を 1 回経口投与時に 1 時間 0, 2 時間 0.34, 4 時間 0.32 mcg/ml で、低濃度である。尿中には 4 時間で 3,626 mcg/ml で 0.6% の回収率であった [測定法・Bac. subtilis PCI 219 株を用いる帯培養法]。

感 受 性 検 査

Josamycin の *St. aur.* に対する感受性を他の Macrolide 系抗生剤をはじめ諸剤と比較検討した。

方法：それぞれの菌の 1 白金耳 (内径 1 mm) を ニッサン・トリプトソイ・ブイオン液 1 ml に 24 時間 37°C に増菌培養し、一方 Josamycin 原末をエタノールに溶解し 5 mg/ml 液を作製し、他の抗生剤は 5 mg/ml 溶液まで滅菌精製水で、以後はすべて pH 7.4 (0.05 M) の磷酸緩衝液で倍数希釈をおこない、5000, 2500, 1250... mcg/ml のそれぞれの溶液 1 ml とハートインフュージョン寒天液 9 ml とをよく混和してシャーレに分注、平板培地を作製し、前記の増菌培地の菌液 1 白金耳 (菌数 10<sup>6</sup>) で、平板培地上に約 1 cm の画線をえがいて 37°C に 18 時間培養し結果を判定した。

*St. aur.* 28 株に対する Josamycin の感受性は大部分 (¾) が、1~8 mcg/ml にあり、のこり約 ¼ は 500 mcg/ml 以上の耐性を示した。

Spiramycin では感受性が 2~16 mcg/ml と、Josamycin より 1 段ひくい (図 1)。

Triacetyl oleandomycin の MIC は Josamycin

図 1

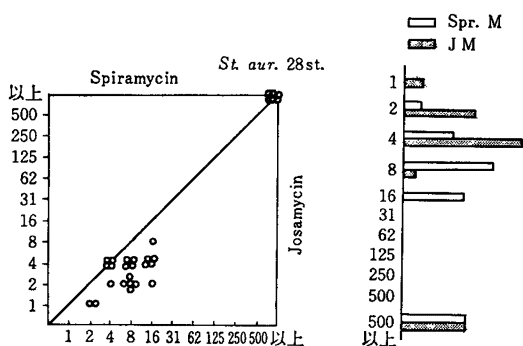
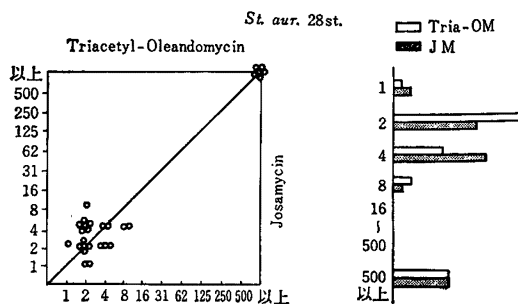


図 2



にはほぼ一致し、1~8 mcg/ml にあり、しかも *St. aur.* 28 株中その ½ が 2 mcg/ml にあつた (図 2)。

また Oleandomycin でも Josamycin にほぼ似た、あるいはやや高い感受性を示した (図 3)。

Erythromycin では、ほとんどの株が 0.25~1.0 mcg/ml にあり (うち 13 株が 0.25 mcg/ml), Josamycin

よりも3~4段階たかい感受性をしめた(図4)。

なお以上の4抗生剤(Macrolide系)に高度耐性の株は、すべて交叉耐性を示した。

Tetracyclineは、0.5~4mcg/mlと125~500mcg/mlの2相性のMICをしめし、Josamycinと比べると前者は1~2段階感受性がたかい(図5)。

Doxycyclineは0.5~1および16~31mcg/mlの2相性のMICで、Josamycinより1~3段階たかい感受性にあつた(図6)。

ただしTetracyclineに125mcg/ml以上の耐性株がJosamycinに4~8mcg/mlのMICにあるもの(5株)、DoxycyclineよりJosamycinに1~2段階

図3

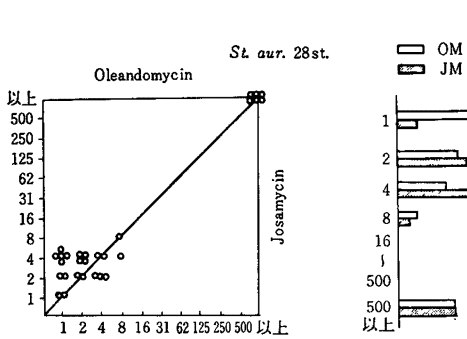


図6

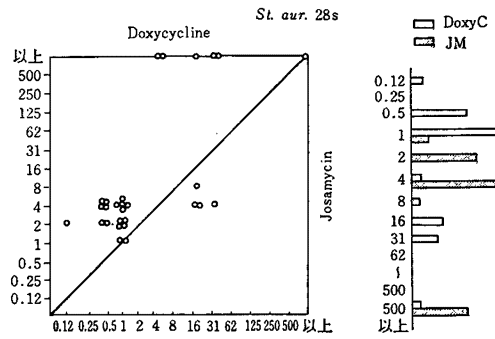


図4

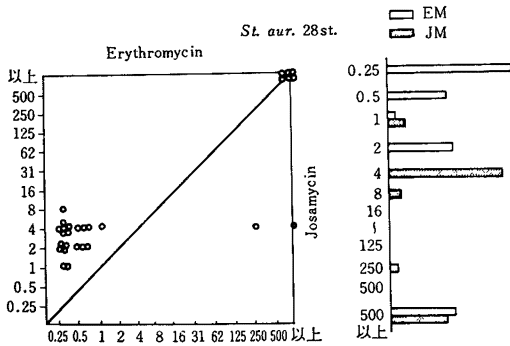


図7

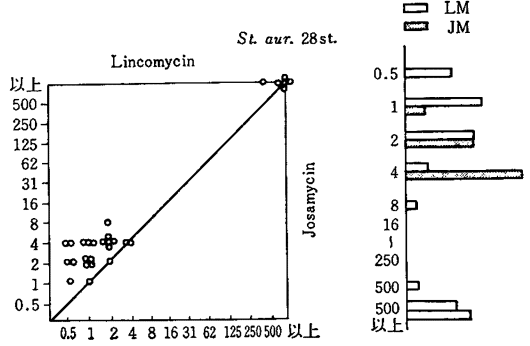


図5

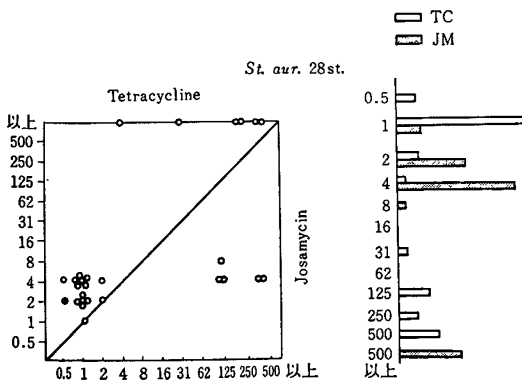


図8

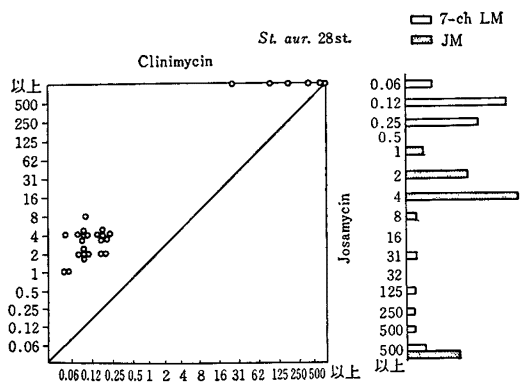


図 9

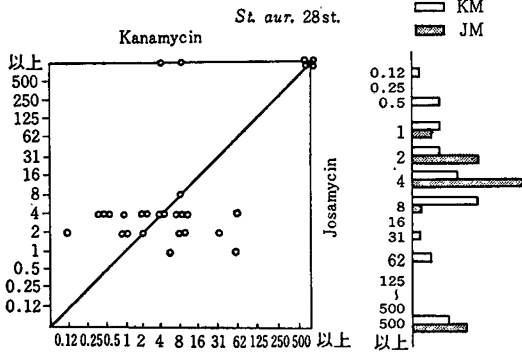
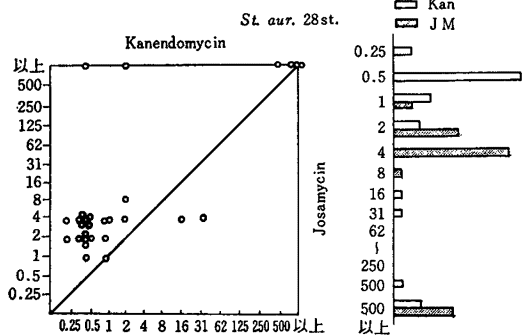


図 10



かい感受性のもの(4株)もあつた(図5, 6)。  
 Lincomycin は、ほとんど(3/4)の株が 0.5~4 mcg/ml の MIC にあり、Josamycin より1~3段ひくい MIC をしめたが耐性株については交叉性であつた(図7)。  
 Clinimycin は Josamycin より4~5段階の差でたかい感受性にあつた(図8)。  
 Kanamycin は、感受性にばらつきが多く見られ、Josamycin より MIC の低いもの、たかいものなど、さまざまであつた(図9)。  
 Kanandomycin は Josamycin より1~3段たかい感受性にあるものが多かつた(図10)。  
 以上 Josamycin と他の10種の抗生剤の MIC を比較して見たが、その感受性分布は Triacetyl oleandomycin にもつともよく似ていた。また、Spiramycin より MIC は低く、その他の抗生物質より一般に MIC

が高かつた。

臨床使用成績

第1例 41才 ♂ 気管支炎

昭和29年、および34年に胸部外科手術の既往あり、今回1ヵ月来 39°C 台の発熱、咳嗽、喀痰を来し、肺部に湿性ラ音聴取、白血球数 8,700 (好中球 86%)、血沈値 1時間 40、ASLO、CRP 共に陰性の例で Josamycin 1日9錠(1800mg、分8時間毎)2日間使用では寒感、喀痰および盗汗は不変であつたが体温 37°C 台となり、さらに Josamycin を、同量4日間投与で平熱となり、喀痰減少、白血球 6,300 (好中球 81%)、赤沈も正常化し、有効と思われた。なお副作用はなく、喀痰中の菌は  $\alpha$ -hemolytic Strep. で PC、OM、CM に耐性、EM および AB-PC にやや有効という感受性であつた。

第2例 50才 ♀ 肺炎

もともと慢性気管支炎があつたが最近、喀痰および咳嗽増加、赤沈値 1時間 30mm 白血球数 10,850 (好中球 69%) で、Josamycin 5日間(1日2400mg、6時間毎)使用したが自覚症状も胸部X線像も不変であつた。

第3例 31才 ♂ 扁桃炎

$\alpha$ -hemolytic Strep. (EM++, OM++, PC-) による両側扁桃炎の例で ASLO、CRP ともに陰性、Josamycin 1日1800mg 使用4日間では症状不変であつた。

第4例 47才 ♀ 肺結核混合感染

気管支拡張症を伴うもので1日1800mg 4日間使用したが、効果判定は困難であつた。

第5例 70才 ♂ 慢性気管支炎および心筋障害

従来、咳、痰、呼吸困難があり、時々発熱あるも抗生剤ことに CP の併用で軽快していた。今回発作時に Josamycin 1日1200mg 6日間使用で悪心を来し、諸症状不変のまま中止した。

以上5例の気道感染症に Josamycin を使用し1例に有効、他の例は判定不能あるいは不変であつた。なお1例に悪心をみとめた。

結 論

Josamycin は動物実験で、臓器内濃度および胆汁内排泄態度は Carbomycin に類似し、感受性検査(St. aur.) では Spiramycin より感受性がたかく、Triacetyl Oleandomycin に似ている。臨床例では5例中有効は1例、副作用として1例に悪心をみとめたが他に著しいものはなかつた。

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON JOSAMYCIN

HIROSHI OHKUBO, YASUO FUJIMOTO, YURUKO OKAMOTO,  
JIRO TSUKADA & JUNKO MAKINO.

The First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School.

- 1) Tissue concentration of Josamycin (JM) in rats:
  - a) Recovery from tissue emulsions: Recovery of added JM *in vitro* from tissue emulsions, especially from liver emulsion, was very poor. Other macrolides were not so inactivated by emulsions as JM, while carbomycin was inactivated similarly to JM.
  - b) Distribution of JM into rat organs: Concentrations of JM in organs (corrected by *in vitro* recovery rate) after oral administration in dose of 250 mg per kg were generally very low, similarly to concentration of carbomycin, which was previously reported.
- 2) Biliary excretion of JM in rabbits:

Intravenously injected JM in dose of 20 mg per kg was excreted into bile in markedly higher concentration than serum level. 1–2% of the administered JM was recovered from bile in 2 to 2.5 hours.
- 3) Blood level and urinary recovery in a human adult:

Blood level of JM in a human adult after single oral dosage of 600 mg was found to be very low; i. e. 0 mcg/ml (1 hr.), 0.34 (2 hrs) and 0.32 (4 hrs). Only 0.6% was recovered from his urine in 4 hrs.
- 4) *In vitro* sensitivity of *staphylococci* to JM:

*In vitro* sensitivity of 28 strains of *Staphylococcus aureus* to JM was examined and compared with the sensitivity of the same strains to other antibiotics, i. e. spiramycin, oleandomycin, triacetyl-oleandomycin, erythromycin, tetracycline, doxycycline, lincomycin, clinimycin, kanamycin and kanendoamycin. Generally speaking, the sensitivity of *staphylococci* to JM was quite similar to that to triacetyl-oleandomycin, higher than that to spiramycin, but lower than those to the other antibiotics.
- 5) Clinical trials:

Five cases of bronchitis, pneumonia or tonsillitis were treated with oral JM (1200 to 2400 mg daily) administration, which was effective in one case of bronchitis. Nausea was the only adverse effect, of which one of the five cases complained.