

Josamycin に関する基礎的ならびに臨床的研究

副島林造・田中脩示・野津手晴男

福田安嗣・関 嘉成・林 俊司

熊本大学 徳臣内科

はじめに

Josamycin (JM) は *Streptomyces narbonensis* var. *josamycetius* var. nov. により産生される新しい macrolide 系抗生物質¹⁾であり、グラム陽性球菌に対してすぐれた抗菌力を示すことが報告²⁾されている。

私共も、JM について主としてブドウ球菌(以下ブ菌)に対する抗菌力、経口投与後の血中濃度推移、ブ菌感染マウスに対する治療実験など基礎的実験を行ない、少数例であるが臨床観察を行なったのでその成績について報告する。

基礎的研究

1) ブドウ球菌に対する試験管内抗菌力

(実験方法)

使用菌株はブ菌 209P 株および患者由来ブ菌 45 株を用い、heart infusion agar による平板希釈法により JM ならびに Erythromycin (EM), Oleandomycin (OM), Spiramycin (SPM) の感受性検査を行なった。JM, EM, OM, SPM ともに mcg/ml によつて最小発育阻止濃度 (MIC) を示した。

(実験成績)

ブ菌 209P 株および患者由来 45 株の JM と EM, OM, SPM に対する感受性は表 1, 2, 3 に示すごとく、209P 株では JM 0.63, EM 0.31, OM 0.63, SPM 5 mcg/ml で発育阻止が認められている。患者由来ブ菌

表 1 ブ菌株の JM および EM 感受性比較

	JM										計
	mcg/ml	0.31	0.63	1.25	2.5	5.0	10	20	40	80≤	
EM	0.31		3*	10	6						19
	0.63			5	17						22
	1.25										
	2.5										
	5.0										
	10										
	20										
	40										
	80≤					1				3	4
	計		3	15	24					3	45

* ブ菌 209P 株

に対しては 45 株中 42 株が JM 0.63~2.5mcg/ml で発育阻止が認められるが、EM 感受性と比較すると表 1 に示すごとく、EM では 45 株中 41 株が 0.63 mcg/ml 以下の MIC を示しており、抗菌力はやや EM に劣ると考えられる。また EM 80 mcg/ml 耐性の 4 株中 3 株は JM にも 80 mcg/ml 耐性を示し、1 株のみが JM 2.5 mcg/ml で発育阻止が認められた。OM, SPM 感受性との比較は表 2, 3 に示すごとく、SPM よりすぐれておりほぼ OM に匹敵する抗菌力が認められた。

表 2 ブ菌株の JM および OM 感受性比較

	JM										計
	mcg/ml	0.31	0.63	1.25	2.5	5.0	10	20	40	80≤	
OM	0.31					2					2
	0.63			1	1						2
	1.25		3*	12	6						21
	2.5			2	14						16
	5.0										
	10					1					1
	20										
	40										
	80≤									3	3
	計		3	15	24					3	45

* ブ菌 209P 株

表 3 ブ菌株の JM および SPM 感受性比較

	JM										計
	mcg/ml	0.31	0.63	1.25	2.5	5.0	10	20	40	80≤	
SPM	0.31										
	0.63										
	1.25					2					2
	2.5										
	5.0		3*	3	1						7
	10			10	8						18
	20			2	13						15
	40										
	80≤									3	3
	計		3	15	24					3	45

* ブ菌 209P 株

2) 血中濃度

(実験方法)

血中濃度は、JM 400 mg あるいは 800 mg を朝食前経口投与後 1, 2, 4 時間毎に採血し、溶連菌 Cook 株を検定菌として重層法により測定した。

(実験成績)

JM 400 mg 投与後 1, 2, 4 時間の血中濃度は図 1 に示すごとく、4 例中 1 例のみが 1 時間 1.04 mcg/ml, 2 時間 0.5 mcg/ml, 4 時間 0.3 mcg/ml の濃度を示したが、他の 3 例はいずれも 0.31 mcg/ml 以下であり、同一例の EM 300 mg 投与後の血中濃度が最高 3.4 mcg/ml であるのに比し低い血中濃度を示した。

図 1 JM 400 mg 投与後血中濃度

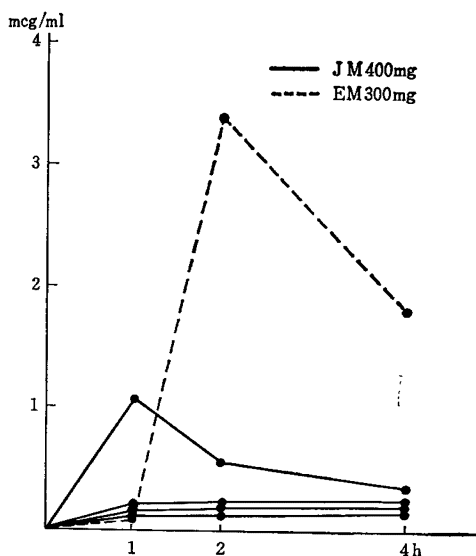


図 2 JM 800 mg 投与後血中濃度

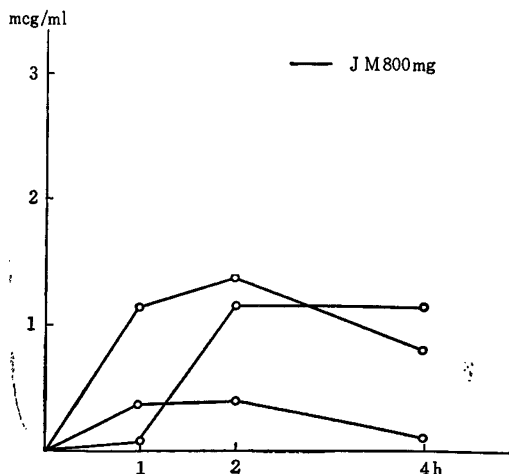
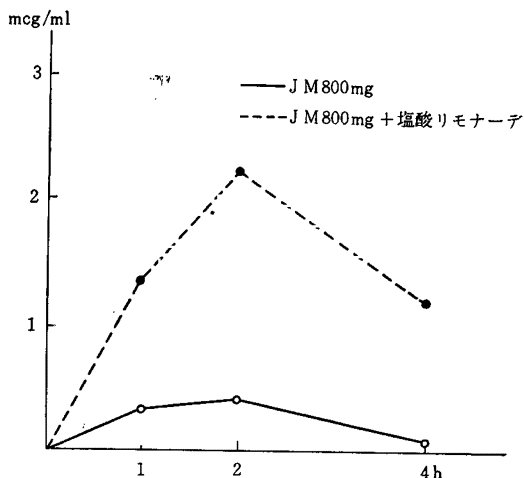


図 3 JM 800 mg 投与後血中濃度



JM 800 mg 投与後の血中濃度は図 2 に示すごとく 3 例とも 2 時間後に最高値に達し、0.38~1.36 mcg/ml を示した。さらにこの中 1 例に JM 800 mg と同時に塩酸リモナーデを服用せしめたところ、図 3 に示すごとく最高値 2.2 mcg/ml となり JM 単独投与に比しかなり高い血中濃度が得られた。

3) ブドウ球菌感染マウスに対する治療実験

(実験方法)

使用菌株は病的材料より分離したコアグラゼ陽性ブドウ菌類株で、本菌株は各種薬剤に高度の感受性を示し、マウスに対する病原性は静脈内接種により著明な腎膿瘍を形成し、腎内に多数の菌が定着しているにもかかわらず、長期間マウスを斃死せしめない菌株である。

接種方法は金瀬株を 24 時間ブイオン培養を行ない、生理的食塩水で 10 倍に稀釈し、その 0.2 ml をマウス尾静脈内に接種した。

治療方法は感染後 24 時間より JM および EM 共にそれぞれ 2 mg, 4 mg 毎 1 回皮下注射により治療を行なった。

治療効果は河盛、松本³⁾の方法により、マウスを 3, 7, 14 日毎に屠殺剖検し、腎膿瘍形成の程度および定量培養による腎内生菌数の算定により判定を行なった。

(実験成績)

成績は図 4 に示したごとく、腎内生菌数および腎膿瘍をそれぞれヒストグラムで各々のマウス毎に上下に表わし、左端に無治療対照群を、右に各治療群の成績を示した。JM 2 mg, 4 mg 治療群は 3, 7, 14 日いずれの時期においても対照群に比較して治療効果を認めており、JM 2 mg 治療群はほぼ EM 2 mg 治療群に匹敵する成績であるが、JM 4 mg 治療群はむしろ EM 4 mg 治療群よりややすぐれた治療効果が得られた。

臨床観察成績

私共は、表4に示すごとく主として呼吸器感染症7例にJMを使用してその効果を検討した。疾患別には肺化膿症2例、細菌性肺炎3例、気管支拡張症1例、肺癌混合感染1例である。

JM投与法は1日量1,200mg~1,600mgを分3乃至分4投与した。

これらのうち、症例1, 4, 6の3例はいずれも臨床

症状、胸部レ線陰影ともに著明な改善が認められ、また喀痰中原因菌も消失し極めて有効であった。症例2,3,7の3例も臨床症状の改善が認められ効果ありと判定したが、肺炎の1例のみはJM7日間投与にもかかわらず、発熱持続し、胸部レ線上陰影増強が認められ無効であった。

副作用としては約1ヵ月間投与後1週間中止し再投与した1例に皮膚発疹を認めた他はとくに肝、腎、造血障害など重篤な副作用は認められなかった。

図4 プ菌感染マウスに対するJMおよびEMの治療実験

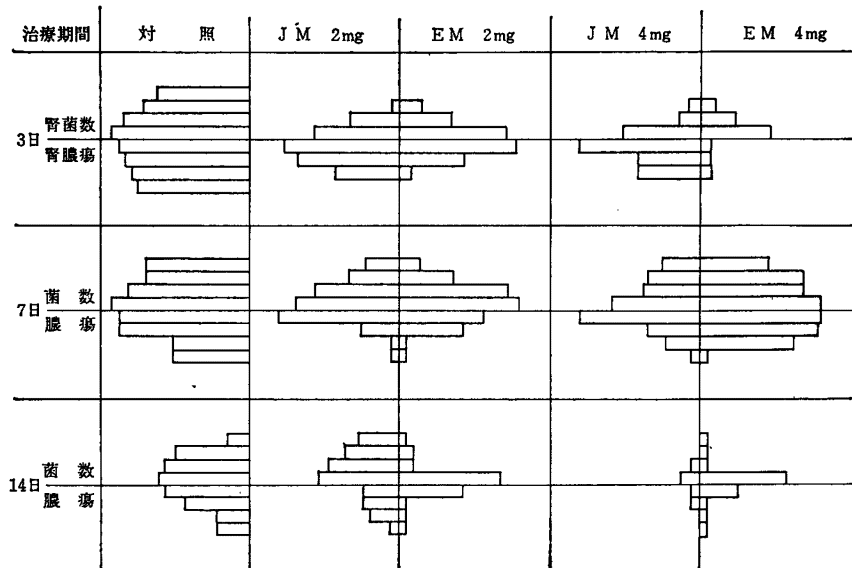


表4 JM投与症例

症例	病名	原因菌	1日投与量	治療日数	治療経過	効果判定	副作用
1 71才男	肺化膿症	肺炎球菌	300 mg×4	26日	7日後より咳嗽・喀痰減少平熱 4週後胸部陰影改善	++	なし
2 59才男	肺化膿症	白色ブドウ球菌	400 mg×4	24日	7日後より咳嗽・喀痰消失 3週後陰影軽度改善	+	なし
3 76才女	細菌性肺炎	β-溶連菌	400 mg×3	16日	4日後下熱, 2週後胸部陰影改善	+	なし
4 55才女	細菌性肺炎	肺炎球菌	300 mg×4	32日	7日後下熱, 14日後喀痰減少 胸部陰影改善, 1ヵ月後陰影消失	++	皮膚発疹
5 61才男	細菌性肺炎	黄色ブドウ球菌	400 mg×3	7日	発熱持続, 7日後胸部陰影悪化	-	なし
6 27才男	気管支拡張症	溶連菌	400 mg×4	8日	2日後下熱, 咳嗽・喀痰減少 7日後胸部陰影改善	++	なし
7 51才男	肺癌混合感染	肺炎球菌	400 mg×4	10日	下熱, 咳嗽・喀痰も減少 末梢血液像も改善	+	なし

おわりに

私共は、主としてブ菌に対する JM の抗菌力を検討した結果大部分が 0.63~2.5 mcg/ml で発育阻止を認め、EM にやや劣るがほぼ OM に匹敵する抗菌力を認めた。

次に JM 400mg および 800mg 投与後の血中濃度を測定した結果、400 mg 投与例では 1 時間後最高 1.04 mcg/ml, 800 mg 投与例でも 2 時間後最高 2.2 mcg/ml の血中濃度が認められたにすぎず、EM 投与後の血中濃度に比しやや低値を示すものようである。また症例により血中濃度にばらつきがみられ、1 例のみにすぎないが、JM 800mg と塩酸リモナーデと一緒に服用せしめたところ、JM 単独投与の場合より高い血中濃度が得られた例があった。

さらにブ菌感染マウスに対する治療実験を試みたのであるが、その結果 JM の試験管内抗菌力が EM にやや劣る成績であつたにもかかわらず、感染マウスに対する治療効果は EM と同程度あるいは EM よりややすぐれた成績が得られたのである。

以上の基礎的実験成績から、ブ菌感染症に対する JM の治療効果を期待し得ると考え、グラム陽性球菌感染症

7 例に使用してみた。その結果は前述のごとく、1 例に無効例を認めたのみで、他の 6 例は有効であり、副作用も 1 例に軽度の皮膚発疹をみた他はとくに重篤な障害は認められなかつた。

以上私共は、JM について検討を行なつた結果、とくにグラム陽性球菌感染症に用いて有効な抗生物質と考えるものであるが、さらに本薬剤は他の macrolide 耐性を induction しないとされており、この点も臨床に用うるに際してより有利であろう。

参考文献

- 1) OSONO, T. ; Y. OKA, S. WATANABE, Y. NUMAZAKI, K. MORIYAMA, H. ISHIDA, K. SUZAKI, & H. UMEZAWA J. Antibiotics. Ser. A 20 (3) : 174~180, 1967
- 2) NITTA, K. ; K. YANO, F. MIYAMOTO, Y. HASEGAWA, T. SATO, N. KAMOTO, & S. MATSUMOTO J. Antibiotics. Ser. A 20 (3) : 181~187, 1967
- 3) 河盛勇造, 松本卓司 : Modern Media, 8 (8) : 321~325, 1962
- 4) 松本卓司 : Chemotherapy, 11 (5) : 312~320, 1963

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON JOSAMYCIN

RINZO SOEJIMA, SHUJI TANAKA, HARUO NOTSUTE, YASUTSUGU FUKUDA,
YOSHINARI SEKI & SHUNJI HAYASHI.

The First Department of Internal Medicine, Kumamoto University, Medical School.

The results of studies on josamycin are summarized as follows :

1. In a greater number of *staphylococci* included in this study, josamycin inhibited their growth at the concentration of 0.63—2.5 mcg/ml.
2. Josamycin achieved the highest blood level which was 1.04 mcg/ml one hour after 400 mg of the drug and 2.2 mcg/ml two hours after 800 mg were given.
In one patient who received 800 mg of josamycin and limonada hydrochlorica in combination, the josamycin blood level was found higher than if the drug was given singly.
3. Josamycin was found as good as or slightly better than erythromycin in infections induced by *staphylococci* in mice.
4. Josamycin was found effective in 6 of 7 out patients with Gram positive organism infections.
5. No side effects were observed in all patients included in this study except for one who had mild rash seemingly accounted for by the drug.