

小児科領域におけるジョサマイシンの基礎的
ならびに臨床的検討

藤井良知・市橋治雄・紺野昌俊・宇野 進
竹下尚徳・岡田一穂・八森 啓・生方公子
東京大学分院小児科

Macrolide系の新しい抗生物質ジョサマイシンについて、小児科領域における基礎的および臨床的検討を行なったので報告する。

§ ブドウ球菌のジョサマイシンに対する感受性

昭和42年4月より同年11月までの8ヵ月間において、当院小児科入院または外来を訪れた肺炎を含む小児の急性気道感染症より分離した coagulase 陽性ブ菌 89株について、ジョサマイシンに対する感受性を測定し、同時に、各種 Macrolide 系薬剤およびその他の常用抗生物質に対する感受性を併せて測定した。

感受性測定方法は日本化学療法学会効果判定基準研究会の方法に準じ、plate 法、接種菌量は $10^8/ml$ である。感受性測定に供した各種薬剤の濃度段階はすべて 100 mcg/ml からの2倍階段希釈によるものであり、標準菌株として *Staph. aur.* FDA 209P 株の感受性をも同時に測定し、感受性は MIC で示してある。

ジョサマイシンに対する MIC は表1に示すように、ほとんどのブドウ球菌は、0.39 mcg/ml から 12.5 mcg/ml の間に MIC を有し、その中でも MIC は 1.56 mcg/ml と 3.13 mcg/ml に集中している。MIC が 100 mcg/ml 以上のものも4株認められた。この89株のブドウ球菌に対する各種 Macrolide 系抗生物質の MIC および他

の常用抗生物質の MIC は表1に示す通りである。

LM に対する交叉耐性をしらべると、図1のごとくなり、ほとんどの菌が LM と近似の値を示し、MIC が 100 mcg/ml 以上の高度耐性菌でも交叉耐性を示してい

図1 *Staph. aur.* のジョサマイシンと LM の交叉耐性について

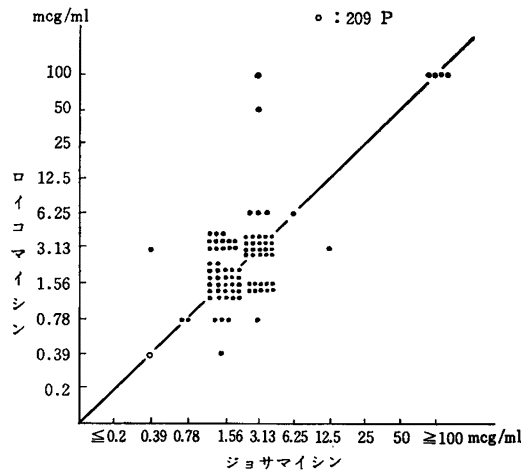


図2 *Staph. aur.* のジョサマイシンと EM の交叉耐性について

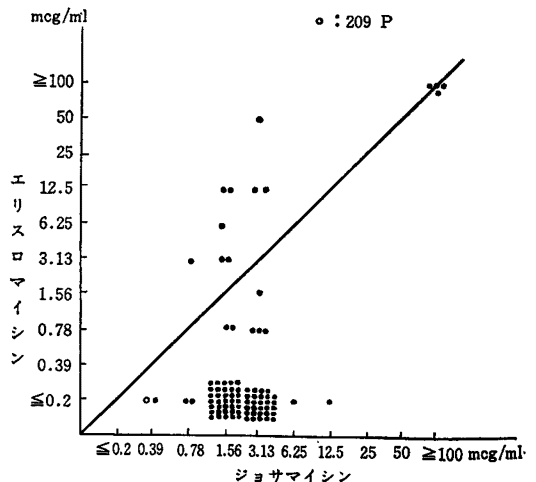


表1 *Staph. aur.* の各種薬剤に対する感受性
plate 法、接種菌量 $10^8/ml$ * *Staph. aur.* 209P

抗生物質	MIC (mcg/ml)									
	≤ 0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
ジョサマイシン		2*	3	43	36	1	1			4
LM		2*	6	35	36	5			1	5
EM	71*		5	1	3	1	4		1	4
OM			1*	1	82		1			5
LCM		6*	40	25	7	7	2			3
PC	33*	10	5	3	2	6	14	7	4	6
TC	3*	6	32	21	3	1	2		4	8
SM	2	16*	26	19	4	3	1	5	4	10
KM	38*	19	20	5	2		2	2	1	
CP			3*	4	78	3		1	1	

るが、中に LM に 100 mcg/ml の MIC を示し、ジョサマイシンには 3.13 mcg/ml を示す株が1株、LM に 50 mcg/ml を示し、ジョサマイシンに 3.13 mcg/ml を示す1株があつた。

EM との交叉耐性についてもほぼ同様な関係を示し、100 mcg/ml 以上の高度耐性菌については完全に交叉したが、EM 50 mcg/ml に対しジョサマイシン 3.13 mcg/ml のものがあつた。一方 EM 感受性菌ではジョサマイシンよりも低い MIC を示した(図2)。

§ ジョサマイシンの血中濃度

ジョサマイシンの血中濃度は、腎機能、肝機能が正常な、学童の急性気道感染症3例について、早朝空腹時ジョサマイシンの初回経口投与時について測定している。投与量は各々 250 mg ずつである。測定方法は鳥居・川上の重層法、使用菌株は *Str. hemolyticus* California No. 1 株で、同菌のジョサマイシンに対する MIC は 0.05 mcg/ml である。

表2に示すように血中濃度を測定した3例中 W. Y.

表2 小児3例におけるジョサマイシンの血中濃度 (各々早朝空腹時経口投与)

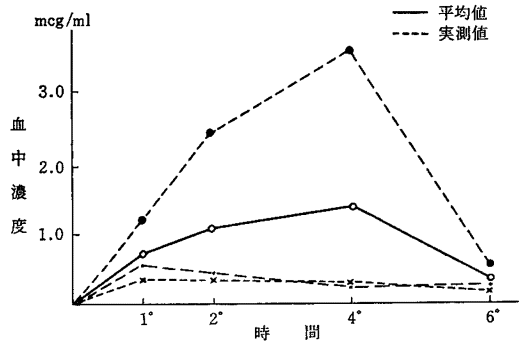
鳥居・川上の重層法 (使用菌株 *Str. Calif* No. 1)

氏名	性	年齢	投与量	血中濃度 (mcg/ml)			
				1時間	2時間	4時間	6時間
W. Y.	♀	12才	250mg	0.56	0.42	0.25	0.24
O. M.	♂	10才	250mg	0.35	0.32	0.30	0.15
G. M.	♀	8才	250mg	1.20	2.40	3.60	0.52
平	均			0.70	1.05	1.38	0.30

例、O. M. 例の2例は血中濃度は低く、peak は服用後1時間目にあり、それぞれ、0.56 mcg/ml, 0.35 mcg/ml の値を示し、漸次減少しながら6時間目では 0.24 mcg/ml, 0.15 mcg/ml の値を示した。G. M. 例では、他の

2例に比して、年齢による差を考慮に入れても高い値を示し、peak は2例に比して特異的で4時間目にあり、3.60 mcg/ml の値を示し、6時間目で 0.52 mcg/ml と急速に減少している。この3例について言えることは、血中濃度には、ばらつきがあり、消化管からの吸収に個体差があるように考えられる。

図3 小児3例におけるジョサマイシンの血中濃度 各々 250 mg 1回経口投与(早朝空腹時)



§ ジョサマイシンの尿中排泄率について

小児におけるジョサマイシンの尿中排泄率については、血中濃度を測定した3例について、血中濃度測定と同時に測定してある。尿中排泄量の測定方法は、血中濃度測定法と同様で、鳥居・川上の重層法で、使用菌株は、*Str. hemolyticus* California No. 1 株である。尿中排泄量の測定時間は、ジョサマイシンを早朝空腹時に経口投与後、2時間目、4時間目および6時間目でそれぞれ排泄された全尿を回収し、その尿に含まれるジョサマイシンの量を測定し、測定値と投与量の比をもつて尿中排泄率とした。

小児3例の尿中排泄率の成績を表3に示す。測定値は、血中濃度と同様、W. Y. 例および O. M. 例と、G. M.

表3 小児3例におけるジョサマイシンの尿中排泄率 (各々早朝空腹時経口投与)

鳥居・川上重層法 (使用菌株 *Str. Calif* No. 1)

氏名	性	年齢	投与量	尿中排泄率 %			
				2時間	4時間	6時間	合計
W. Y.	♀	12才	250 mg	1.0 (2.5 mg/150 ml)	1.1 (2.7 mg/85 ml)	2.1 (5.2 mg)	2.1 (5.2 mg)
O. M.	♂	10才	250 mg	0.2 (0.55 mg/24 ml)	1.9 (4.68 mg/40 ml)	0.1 (0.22 mg/140 ml)	2.2 (5.45 mg)
G. M.	♀	8才	250 mg	11.5 (28.8 mg/180 ml)	0.1 (0.13 mg/1 ml)	11.6 (28.95 mg)	11.6 (28.95 mg)
平	均			4.9	0.4	5.3	5.3

例では、かなり異なつた値を示す。血中濃度があまり高く出なかつた W.Y. 例と O.M. 例では、尿中排泄率は低く、6時間まででそれぞれ経口投与量の 2.1%、2.2% を占めるに過ぎない。それに比し、血中濃度の peak が 4 時間目にあり、かつ比較的高かつた 1 例では、6 時間までに 11.6% と他の 2 例よりも多く排泄され、血中濃度の項で述べたごとく、ジョサマイシンの消化管からの吸収には、かなりの個体差があるように思える。

§ ジョサマイシンの臨床使用成績

ジョサマイシンの臨床使用量は、他の Macrolide 使用量および血中濃度測定成績より考え、乳児では 50 mg/kg/日、幼児、学童では 30 mg/kg/日を 1 日 4 回に分けて、毎食前と就寝前に服用せしめることでよいと考え、35 例の主として小児の急性気道感染症の症例に使用した。あわせて、ジョサマイシンの臨床試験実施中に、当科外来を訪れた 35 例の急性気道感染症の症例に対し、対症療法のみを行なつたものを対照群に置いた。

ジョサマイシンの臨床使用に対する効果判定法は、従来、当科において行なつていた方法によつた。すなわち、薬剤投与開始後 72 時間以内に発熱、胸部および咽頭所見等の主症状が消失したものを有効経過をとつたものと判定し、72 時間後も主症状の消失しないものを無効と判定した。この効果判定の意義については、すでに述べてあるので省略する。

また、対症療法のみを行なつた対照群についても、同様な効果判定を行なつている。

ジョサマイシンを使用した 35 例中、効果判定が行なえた症例は 27 例で、残りの 5 例は、ジョサマイシン投薬後、来院せず効果判定を行ない得なかつたものである。同様に対照群 35 例の中でも、効果判定が行ない得たものは 23 例で、残りの 12 例は来院しなかつたものが大部分であるが、中に 3 例、麻疹、突発性発疹熱等の診断が確定し、途中より除外したものがあつた。

表 4 に示すとおりジョサマイシン使用群 27 例中、急性咽頭炎の 8 例では 5 例が有効、急性扁桃炎では 7 例中 4 例が有効、急性気管支炎 9 例中 6 例が有効、肺炎の 1 例は、病原性細菌は検出されなかつたが有効経過をとり、急性化膿性頸部リンパ腺炎の 2 例では 1 例が有効、合計 27 例中 17 例が有効、有効率 63.0% の成績となつた。一方、対照群 (表 5) では、急性咽頭炎 9 例中 4 例が有効、急性扁桃炎 6 例中 2 例が有効、急性気管支炎 8 例では 3 例が有効、合計 23 例中 9 例が有効、39.2% の成績となり、明らかにジョサマイシン使用群の方が、有効であるという成績を得た。

急性気道感染症の咽頭、または急性化膿性頸部リンパ腺炎の病巣等より検出された病原性細菌と臨床効果との関

表 4 小児科領域におけるジョサマイシンの臨床使用成績

投与量および投与方法 乳児 50 mg/kg/日
幼児・学童 30 mg/kg/日
を 4 回に分けて毎食前と就寝前服用

臨床診断名	例数	検出された病原性細菌	有効	無効	副作用
急性咽頭炎	8	<i>Staph. aur.</i> 3(1)	5	3	嘔吐 1 下痢 1
急性扁桃炎	7	<i>Staph. aur.</i> 4(1) <i>Str. β</i> 1	4	3	下痢 1
急性気管支炎	9	<i>Staph. aur.</i> 4(1)	6	3	下痢 1 食欲不振 1
肺炎	1	病原性細菌検出されず	1	0	
急性化膿性頸部リンパ腺炎	2	<i>Staph. aur.</i> 2(1)	1	1	
合計	27	<i>Staph. aur.</i> 13(5) <i>Str. β</i> 1	17	10	嘔吐 1 下痢 3 食欲不振 1

() は無効例、有効率 17/27=63.0%

表 5 対照群

臨床診断名	例数	検出された病原性細菌	有効	無効	副作用
急性咽頭炎	9	<i>Staph. aur.</i> 2(2)	4	5	
急性扁桃炎	6	<i>Staph. aur.</i> 5(3)	2	3	
急性気管支炎	8	<i>Staph. aur.</i> 3(2)	3	5	
合計	23	<i>Staph. aur.</i> 10(7)	9	13	

() は無効例、有効率 9/23=39.2%

係をみると、ジョサマイシン使用群では coagulase 陽性ブ菌が検出されたもの 13 例中 5 例が無効となり、有効率は 61.5% となり、この成績は、ブドウ球菌のジョサマイシンに対する感受性成績および、ジョサマイシンの臨床使用成績とはほぼ一致する。溶連菌が検出された 1 例は有効であつた。

これらの成績は、従来の当科における種々の抗生物質の効果判定成績の中では、ロイコマイシンとほぼ匹敵する成績である。

検出された病原性細菌は、リンパ腺内より分離した化

表 6 検出された coagulase 陽性ブ菌のジョサマイシンに対する MIC と臨床効果との関係

臨床効果	菌株数	MIC (mcg/ml)								
		0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
有効群	8		1	5	2					
無効群	5			1	2	1				1

膿性頸部リンパ腺炎 1 例をのぞきほとんどが咽頭粘液からのものであるため、この検出された菌をもって、直

表7 ジョサマイシン使用例における諸検査成績

症例	氏名	性	年齢	臨床診断名	投与量 (mg) × 日数	血液一般所見				血液生化学			尿所見			
						赤血球 ×10 ⁶	血色素 %	白血球	血沈 /1時	GOT R.S.U.	GPT R.S.U.	BUN mg/dl	蛋白	ノロゲン	ビリル	
1	N. H.	♂	2才4月	急性扁桃炎	400×4	前後	385 390	85 89	16,200 9,600	48 32	38 28	19 16	19 7	± ±	± ±	- -
2	K. M.	♀	5才	同上	400×6	前後	402 365	84 76	15,200 11,000	92 68	35 35	27 26	15 8	± ±	± ±	- -
3	F. K.	♂	5才	急性気管支炎	600×6	前後	365 323	82 75	12,600 7,200	78 46	28 35	12 26	12 10	- -	± ±	- -
4	Y. A.	♂	6才	同上	800×6	前後	359 382	86 89	11,200 9,600	52 36	24 26	7 9	11 9	± ±	± ±	- -
5	K. H.	♀	9才	同上	800×6	前後	396 372	92 86	14,200 11,200	96 82	38 36	29 31	18 13	± ±	± ±	- -
6	M. A.	♀	2才	肺炎	400×7	前後	412 365	92 87	16,300 10,100	76 52	37 40	21 30	19 12	± ±	± ±	- -
7	S. T.	♂	8才	急性化膿性 頸部淋巴腺炎	800×5	前後	316 374	72 76	21,600 18,200	92 102	35 45	28 35	16 12	± ±	± ±	- -

ちに起炎菌とするわけにはいかないが、従来の経験にしたがって、これらのブドウ球菌のジョサマイシンに対するMICと臨床効果との関係を表示すると表6のごとくである。

有効であった群から検出された8株はすべて0.78 mcg/ml から 3.13 mcg/ml の間に MIC を有しているが、無効群から検出された5株では、1株は 100 mcg/ml, 1株は 6.25 mcg/ml の MIC を示したが、残りの3株は 3.13 mcg/ml 以下の MIC を示しており、この点、前にも述べたごとく、この菌が直ちに起炎菌であるとは断定は出来ないことも考慮しなければならないが、ジョサマイシンの血中濃度出現にかなりの個人差がみられたことと関係を有するかもしれないと考える。

このように吸収の不安定な現象はロイコマイシンの際にも、よくみられる現象であり、ジョサマイシンは臨床的には、小児の急性感染症には、有効であるとはいうものの、なお、製剤的には、今後の検討が望ましいと考える。

§ 副作用について

ジョサマイシンの臨床使用に際し、重篤な副作用を呈したものはなかった。ただし、ジョサマイシン投薬中に、嘔吐したものが1例、下痢したものが3例、食欲不振を訴えたものが1例あったが、いずれも軽度で投薬を中止するには至らず、下痢、食欲不振は投薬中止と同時に軽快している。

ジョサマイシンの投与前後における肝機能、腎機能等については7例の患児について調べている(表7)。この表でみると、著明な造血機能に異常を思わせる所見は血

液一般検査にはみられず、GOT、GPT、BUNにも特にジョサマイシンによる影響を思わせる所見はない。ただし、症例7の急性化膿性頸部淋巴腺炎の例でGOTが45 R.S. Units とやや病的な上昇をみたが、この例はジョサマイシン無効例でもあり、ジョサマイシンの使用によるものかどうかは不明である。

今回の臨床使用に際しジョサマイシンの使用期間は、長くて7日間であり、長期使用例はないので、結論をいうには至らないが、少なくとも、この程度の使用量での短期間の使用では、肝機能、腎機能には著明な悪影響を及ぼすとは思われなかった。

§ 結 語

小児科領域の感染症より分離した89株のcoagulase陽性菌について、ジョサマイシンのMICを測定した。ほとんどすべての株が1.56 mcg/ml または 3.13 mcg/ml の値を示し、中に4株100 mcg/ml 以上のMICを示すものがあつた。ロイコマイシン、エリスロマイシンとの間には交叉耐性は存在する。

小児におけるジョサマイシンの血中濃度および尿中排泄率は3例について早朝空腹時に250 mg を1回経口投与した際に測定したが、血中濃度は2例ではpeakは0.5 mcg/ml 程度で低く、1例では内服後4時間で3.60 mcg/ml の値を示し、ばらつきが目立つた。尿中排泄率も同様にばらつき、ジョサマイシンの消化管からの吸収にかなりの個人差があるように考えられた。

ジョサマイシンの小児急性感染症に対する臨床使用成績は27例中17例に有効、有効率63.0%となり、対

症療法のみを行なった対照群との間に明らかな差がみられた。また、検出された病原性細菌と臨床効果との関係についても、その相関の有無をしらべ、さらに副作用についてもしらべ、臨床的に使用し得る薬剤であることに言及した。

参 考 文 献

- 1) OSONO, T.; OKA, S. WATANBAE, Y. NUMAZAKI, K. MORIYAMA, H. ISHIDA & K. SUZAKI: A new antibiotic, josamycin. I, J. Antibiotics, Ser. A 10 (3) : 174~180, 1967
- 2) NITTA, K.; K. YANO, F. MIYAMOTO, Y. HASEGAWA, T. SATO, N. KAMOTO & S. MASTUMO-

TO:

A new antibiotic. josamycin. II. J. Antibiotics, Ser. A 10 (3) 181~187, 1967

- 3) 石山俊次, 上田泰, 桑原章吾, 小酒井望, 古屋暁一, 紺野昌俊, 藤井良知: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の標準化について, Chemotherapy 16 (1) : 98~99, 1968
- 4) 鳥居敏雄, 川上保雄, 小島碩夫: 重層法 (一次拡散法) によるペニシリン定量法について, ペニシリン, 1 : 281~289, 1948
- 5) 藤井良知: 化学療法剤の効果判定基準—小児急性気道感染症, 医人, 14 (11) : 41~48, 昭 40

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES OF JOSAMYCIN IN PEDIATRICS FIELD

RYOCHI FUJII, HARUO ICHIHASHI, MASATOSHI KONNO, SUSUMU UNO,
NAONORI TAKESHITA, KAZUHO OKADA, KEI HACHIMORI KIMIKO UBUKATA

Department of Pediatrics, Branch Hospital, Tokyo University

- 1) The sensitivity of 89 strains of coagulase positive *Staphylococcus aureus*, isolated from patients, was studied by means of plate dilution method. Most of test strains was inhibited in 1.56 mcg/ml and 3.12 mcg/ml, and only four strains was showed more than 100 mcg/ml in MIC.
- 2) When 250 mg of josamycin were administered orally in three children, maximum blood level was 0.5 mcg/ml (at the 1st hour) in two cases and 3.60 mcg/ml (at the 4th hour) in other one case Urinary recovery rate is reported.
- 3) Josamycin was administered to 27 patients with acute infections, in 17 of whom the drug was found to be effective.