

小児感染症に対するジョサマイシンの治療成績と 2, 3 の治療実験について

市橋保雄・老川忠雄・酒井美智・菊池辰夫

慶応大学小児科

マクロライド系の抗生物質である Josamycin を経口および静注にて試用する機会を得たので臨床例および動物実験について報告する。

1. 経口投与

外来にて11人の患者に使用した。年齢は1才から13才までであり、1日投与量は30~40 mg/kg である。

今回の症例においては細菌学的に検索したものは非常に少なかったため、臨床経過だけのものである。調査の方法は、中沢が第16回日本化学療法学会において Josamycin シンポジウムに用いた調査表により、著効；治療開始後3日以内に主症状大半消失したもの。有効；治療開始後4~5日以内に主症状大半消失したもの。疑問；治療効果不明という基準に従った。結果は表1に示すごとくである。著効と考えるべきもの11例中5例(45.4%)、有効11例中5例であり、使用症例11例中10例に一応効果を認めたと考えられる結果であった。なお、投与中または投与後、副作用と考えるべき症状は皆無であ

つた。本剤は錠剤のみであり、乳児に投与した場合、散剤にして添加剤を加えて投与したが、本剤が苦味の強い製剤であり、投与に苦勞した症例があった。乳幼児に容易に投与できるシロップ剤が製造されることが望まれる次第である。

2. 静脈内投与

動物実験

比較的抗生物質が移行し難いと思われる組織の組織内 Josamycin 濃度を測定する目的で10~12 kg の犬を用い、100 mg/kg の Josamycin を5% glucose 20 ml に Josamycin 100mg の割合で溶解して、5~10 分間で静脈内に注入した。静注後1, 2, 3, 4 時間目に各々1匹ずつ動脈より全採血を行ない出血死せしめ、肋間筋、腎臓、脾臓、肺臓、心筋、心弁膜(三尖弁+僧帽弁)、大動脈、心のう液等の Josamycin 濃度を Cook 株を用いた重層法¹⁾により測定した。なお、各組織は、1 g 宛1 ml の生理食塩液を加えて emulsion にして重層したの

表 1

年令 年・ヵ月	性別	体重 (kg)	病名	Josamycin 投与法				投与開始時 の主症状	治療後の 主症状経過	起原因菌	臨床 効果	副作用	
				1回量 (mg)	1日の 投与回数	1日量 (mg)	投与 日数						投与総 量(mg)
1才	女	9	咽頭炎	75	4回	300	6	1800	発熱・鼻汁	4日目より 解熱	不明	有効	なし
1才 11ヵ月	女	11	咽頭炎	75	4回	300	6	1800	発熱・咳嗽	2日目より 解熱するも 咳嗽は持続	不明	有効	なし
2才 11ヵ月	女	12.5	扁桃腺炎	166	3回	500	4	2000	発熱	翌日より解 熱	不明	著効	なし
3才 7ヵ月	男	14.3	咽頭炎	125	4回	500	6	3000	発熱・咳嗽	次第に下熱 咳嗽持続	不明	有効	なし
5才	男	15	気管支炎	150	4回	600	4	2400	咳嗽	次第に軽快	不明	有効	なし
5才	女	15	感冒	84	6回	500	3	1500	咳嗽・鼻汁	相変らず持 続	不明	疑問	なし
5才 11ヵ月	男	17	咽頭炎+扁桃 腺炎	200	3回	600	3	1800	咳嗽・鼻汁	翌日より軽 快	不明	著効	なし
5才 3ヵ月	女	16	咽頭炎	150	4回	600	2	1200	発熱	翌日より下 熱	不明	著効	なし
6才	女	17	喘息性気管支 炎+咽頭炎	230	3回	700	5	3500	発熱	2日後より 下熱	不明	著効	なし
11才 5ヵ月	男	24	咽頭炎	250	4回	1000	4	4000	咳嗽・咽 頭痛	次第に軽快		著効	なし
13才	男	36	咽頭炎	300	4回	1200	11	13200	咽頭痛・ 発熱	2日後下熱す るも咽頭発熱 疼痛持続	不明	有効	なし

で emulsion 1 ml 当りの Josamycin 量で表示した (図 1, 2)。

図 1 Josamycin 組織内濃度

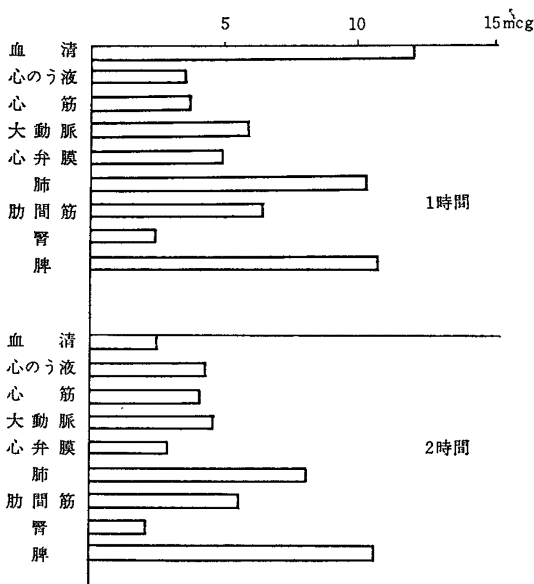
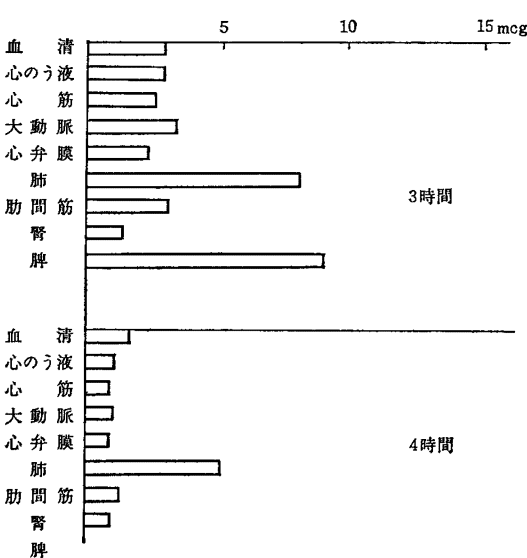
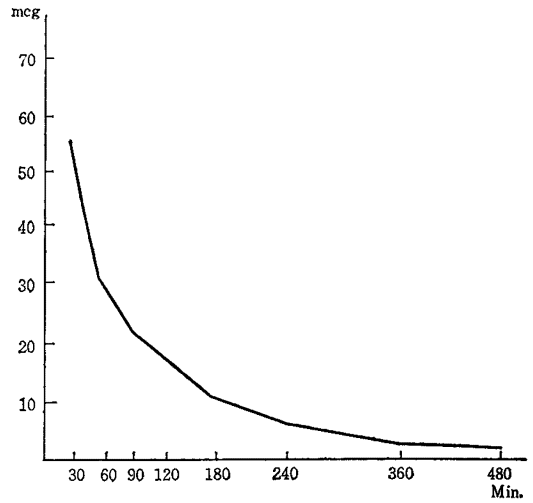


図 2 Josamycin 組織内濃度



100 mg/kg を 1 回静脈内に注入した犬 (1 匹) の血清 Josamycin 濃度は図 3 に示すごとく、30 分 55 mcg, 1 時間 31 mcg, 2 時間 19 mcg, 3 時間 10 mcg, 4 時間 7.5 mcg, 6 時間 2.5 mcg, 8 時間 1.35 mcg であり 20 時間後においても 0.16 mcg の Josamycin 濃度を認め

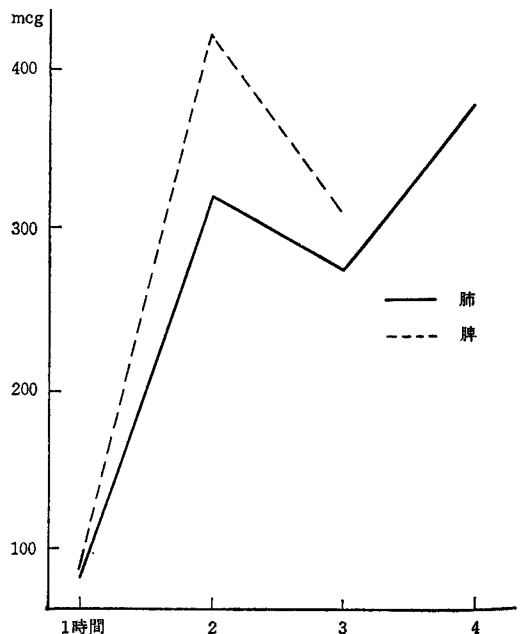
図 3 Josamycin 100 mg/kg 静注後血清濃度推移



組織内濃度は、1 時間目でもかなりの組織濃度を示すことが判る (図 1, 2)。以上の成績は使用犬の個体差が当然あるわけで、これを血清濃度と組織濃度の比により検討してみた。

各々の組織についてみると、まず大動脈および心弁膜は同様の時間的推移を示し、1 時間目、血中濃度の 40% 48%, 2 時間目に 110.4%, 107.6%, 4 時間目においても 58.1%, 66% の Josamycin 濃度を示していた。

図 4 Josamycin 組織内濃度 100mg/kg 静注 (血清濃度を 100 とする)

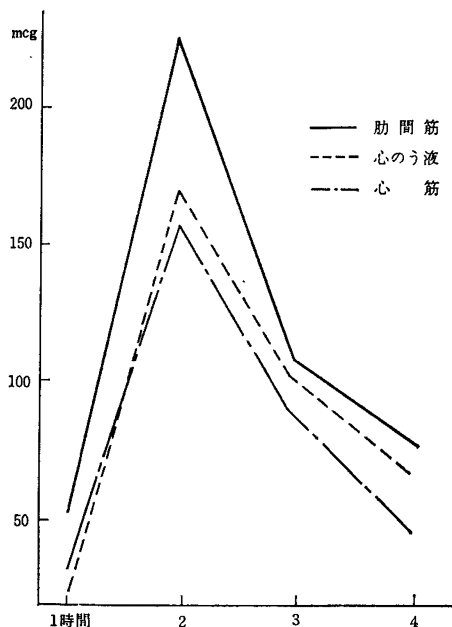


心筋は 1, 2, 3, 4 時間目, 各々, 30.8%, 156%, 89.6%, 49.7% である。

肋間筋は, 1, 2, 3, 4 時間目, 各々 52.7 mcg, 220 mcg, 106.9 mcg, 78.6 mcg と以上の組織は血清濃度に比較してかなりの濃度を示している。

肺臓および脾臓では 1 時間目では各々 84.7%, 87.5% と血清濃度より低い値を示すが, 2 時間目で 320%, 420%, 3 時間目では 274.4%, 310.3%, また 4 時間後においても肺臓に 375.7% すなわち 6.2 mcg の組織内濃度を示していた。以上の組織に比較して腎臓は 1, 2, 3, 4 時間目に各々, 18.3%, 84%, 47.6%, 55.7% と常に血清濃度より低い値を示していた。以上の結果 Josamycin を静注した場合は組織内濃度の経時的推移から, 次の 4 つの群に分類することができる。すなわち, 肺臓, 脾臓のごとく (図 4), 血清濃度をはるかに凌駕する組織, 心

図 5 Josamycin 組織内濃度 100 mg/kg 静注 (血清濃度を 100 とする)



筋とか肋間筋のごとく, ピークでは血清濃度をかなり凌駕する組織 (これには心のう液も含まれる) (図 5), また, 大血管, 心弁膜のごとく, ピークでも血清濃度と同程度の組織内濃度を示すもの (図 6), そして最後に, 腎臓のごとく, 常に血清濃度より低い組織内濃度を示す組織の 4 群である (図 7)。

以上のごとく, 静注した際に Josamycin 濃度に明らかに組織特異性があることが判明した。これによると肺に感染巣のある症例に対して Josamycin は効果を発揮することが予想される。

図 6 Josamycin 組織内濃度 100 mg/kg 静注 (血清濃度を 100 とする)

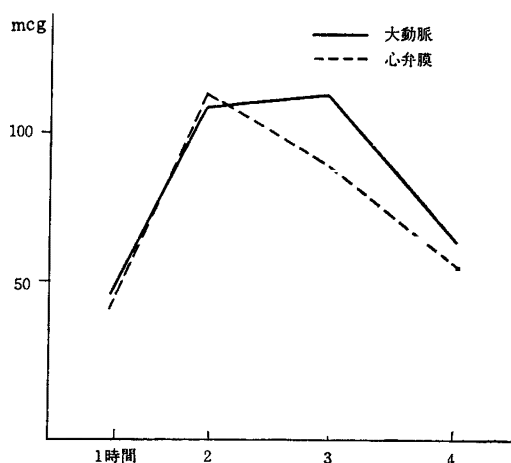
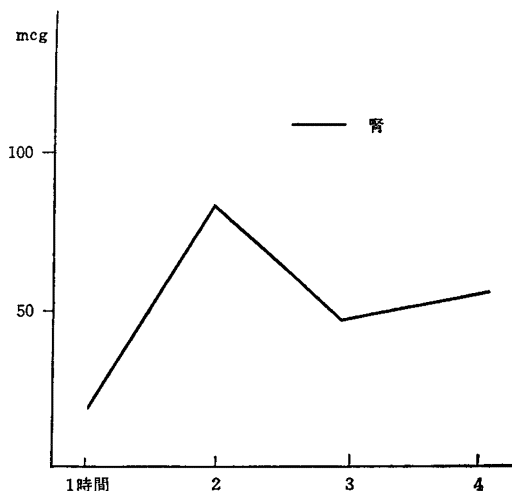


図 7 Josamycin 組織内濃度 100 mg/kg 静注 (血清濃度を 100 とする)



臨床応用

以上のごとき実験結果より次の 1 才 3 ヶ月の Dawn's syndrom の男児の肺感染症に対して Josamycin を投与してみた。本患児は約 1 ヶ月前より咳嗽および 37.5°C から 38.5°C におよぶ発熱を繰返し, 胸部 X-P にて右上肺野に異常陰影を認め, 右上葉の肺炎と診断されたものである。CER を含む種々の抗生物質にて治療されたにもかかわらず, 臨床症状, X-P 上好転せず Josamycin が投与された症例である。用量は Josamycin 10 mg/kg を 100 ml の 5% Glucose に溶解して 1 時間に

て点滴静注を行ない1日、朝夕2回投与した。本剤が投与されてから3日目に平熱になり一般状態も著しく改善され、5日間使用して点滴静注を中止した。使用開始より2週間目の胸部 X-P は異常陰影が消失した。本剤点滴静注後1時間、2時間目の血清 Josamycin 濃度は各々 0.52 mcg, 0.175 mcg であった。

3. 考 按

抗生物質が効果を発揮するのは、第一にその抗生物質が目的とする臓器内に殺菌に十分な濃度で移行することが必要であることは当然である。今回われわれは Josamycin を静注にて実験してみたが、これは動物実験であり、また、使用した Josamycin の量も臨床で使用する用量よりはるかに大量静注した場合ではあるが、組織濃度という面から検討すれば、肺臓、および脾臓に大量の Josamycin が移行し、血清濃度がかなり低下した時期においても治療に十分な組織濃度を有することが予想される。われわれが1例ではあるが 10 mg/kg 1日2回点滴静注した臨床例では 10 mg/kg を1時間にて静注した後1時間目で 0.52 mcg という Josamycin 血清濃度を示していたが、このような血清濃度でも肺組織内には恐らくかなりの Josamycin 濃度を有するものと思われ、臨床的によい結果が得られたものと考えられる。われわれは組織濃度の特異性について、種々の抗生物質を用いて同様の実験を行なっているが²⁾、1例をあげると、同じマクロライド系でも Erythromycin (以下 EM と略す) では Josamycin と異なる pattern を示す。すなわち血清濃度と組織内濃度比について述べると、そのピークが Josamycin では2時間目にあるが、EM では1時間目にあること、また、肺、脾臓は血清に比して高いが、Josamycin ほど特異的に高い値を示さない。腎においては Josamycin では余り高い値を示さないが EM では血清濃度以上の値を示していた。以上のごとく、EM と Josamycin は組織濃度 pattern が異なり、あたかも組織への取込みが全く異るとき成績が得られた。各抗生物質が種々の特異性を有し、その投与方法でも血清および組織内濃度が異なる可能性があると言われている。Josamycin は門脈系を經由して投与されると肝臓内組織濃度がある値以上にならないと血清濃度が上昇しないとする者²⁾があり、同様に静注した場合は肺臓に第一に吸着され、そ

の後に血中の Josamycin 濃度が上昇する可能性があるとも言われており、Josamycin その他抗生物質の示す特異性を説明する機序とも考えられるが、いずれにせよ、Josamycin は経口、静注共に肺および脾臓に特異的に高い組織濃度を示すこと、また、今回、われわれの実験でも血清、組織濃度比のピークが2時間目であることなど、以上の仮説は今後のさらに詳細な検討が必要であろうが、抗生物質の投与方法に関して重要な問題を提起するものであり、今後の研究が望まれる次第である。抗生物質を使用する際に血清濃度が高くなることは当然重要なことであるが、病巣は血中ではないわけであるから、組織濃度に注目し、またその特異性を考慮しなければ治療の目的を達し得ない場合があり得ると思われ注意すべき問題である。

次に副作用に関しては、われわれが経口的に 30~40 mg/kg 投与したものに副作用と考えるべきものは皆無であった。静注例では1例ではあるが 10 mg/kg を点滴静注、1日量 20 mg/kg 5日間投与した例でも副作用と考えられる症状を認めなかった。犬の実験にて 100 mg/kg という大量静注例では、5例中4例に 50 mg/kg 前後注入された時期に嘔気を認め、100 mg/kg 静注後5例中4例に嘔吐を認め、また3例に痙攣が認められた。

4. 結 語

Josamycin はわれわれが測定した静注例では肺および脾臓に特異的に高い組織濃度を示し、血清濃度が低下した時期でも、肺および脾臓にはかなりの組織濃度を示す。

これに反して腎臓の組織濃度は常に血清濃度以下の成績を得た。

副作用に関しては、臨床投与に普通用いられる投与量では、何らの副作用も認められなかった。

文 献

- 1) 鳥居敏雄他：重層法（一次元拡散法）によるペニシリン定量法について I: J. Antibiotics (J. Penicillin), 1 (5) 281~291, Jul. 1947
- 2) 老川忠雄他：われわれが経験した細菌性心内膜炎12例について、日本小児科学会第71回総会循環器分科会、5月24日、1968年
- 3) 第16回日本化学療法学会総会：Josamycin シンポジウム、5月11日、1968年

CLINICOLABORATORY EXPERIENCE WITH JOSAMYCIN

YASUO ICHIHASHI, TADA OIKAWA, MICHISAKAI, TATSUO KIKUCHI.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Keio University.

We titrated the concentration of josamycin in each tissue of such organs as muscle, kidney, spleen, lung, cardiac valvulus (Tricuspid and mitral valvulus), cardiac muscle, aorta, pericardial effusion and so on, by the capillary agar diffusion method utilizing β -hemolytic streptococci (Cook strain) as the test organism and human blood as the indicator, giving intravenously 100 mg/kg weight.

The extremely high concentration of josamycin was recognized especially in the tissues of lung and spleen, and still showing a reasonable amount of concentration in those organs even in the stage of that of the serum being decreased.

In contrast with this, the concentration in the tissues of kidney showed always below the josamycin concentration in the serum. Referring to the side effects, as far as we know, josamycin is free from harmful after-effects using regular amounts of dosages.