

皮膚科領域におけるジョサマイシンの検討

五島応安・村本修敬

九州大学医学部皮膚科教室（主任：樋口謙太郎教授）

ジョサマイシン (JM) は *Streptomyces narbonensis* の1新変種 *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* の培養液より得られたマクロライド系新抗生物質である。

本剤の病巣分離菌にたいする試験管内抗菌力、家兎実験梅毒にたいする治療効果について検討したので、皮膚化膿球菌感染症にたいする臨床成績とともに併せて報告する。

試験管内抗菌力

病巣分離のブドウ球菌 68 株にたいする JM の試験管内抗菌力を日本化学療法学会標準法により寒天平板希釈法¹⁾で EM のそれと比較検討した。

JM では 68 株中 41 株 (64%) が最小発育阻止濃度 (MIC) 3.12 mcg/ml であり、その他 0.2 mcg/ml 2 株, 0.39 mcg/ml 4 株, 0.78 mcg/ml 3 株, 1.56 mcg/ml 7 株, 6.25 mcg/ml 7 株であり、100 mcg/ml 以上の高度耐性を示した菌株は 5 株であった (表 1)。

表 1

濃度 (mcg/ml)	JM	EM
0.2	2	55
0.39	4	3
0.78	3	1
1.56	7	1
3.12	41	0
6.25	7	0
12.5	0	0
25	0	0
50	0	0
100	0	1
>100	5	8

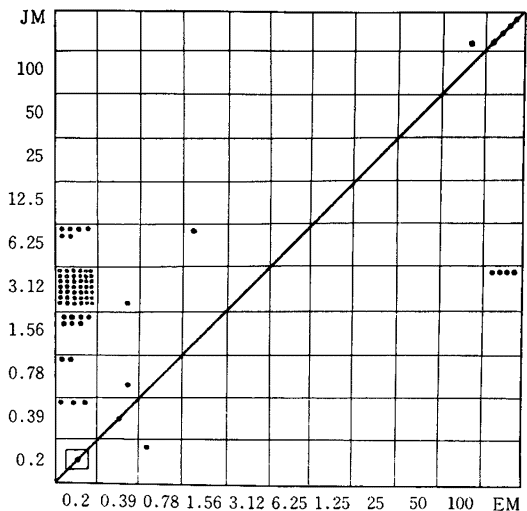
これら菌株の EM についての感受性をみると、また多数の菌株 54 株 (86%) が MIC 0.2 mcg/ml であり、その他 5 株もいずれも MIC は 1.5 mcg/ml 以下で、JM, EM 両薬剤に感受性をしめす菌株相互では JM の MIC は希釈系列で 3~4 段階たかい値をしめす結果で

ある。

しかし EM の MIC 100 mcg/ml または以上の耐性株 9 株についてみると 5 株は同様 JM に対しても 100 mcg/ml 以上の高度耐性をしめすが他 4 株の MIC はいずれも感受性菌の大多数と同様 3.12 mcg/ml であった。

すなわち EM 高度耐性菌が JM では 2 つの群にわかれる傾向がみられる。

図 1



ブ菌のフェージ型と JM, EM, TC, DOTC および 7-Chlor-Lincomycin (7-LCM) の各種薬剤に対する感受性との関係を見ると、80/81 ブ菌 3 株では 2 株がこれら薬剤のすべてに高度耐性をしめし、1 株のみが EM, TC 系薬剤に耐性で、JM, 7-LCM には、MIC 3.12 mcg/ml, 0.2 mcg/ml とそれぞれ感受性をしめした。

81 ブ菌 3 株では TC 系薬剤にはすべて耐性であったが JM, EM, 7-LCM にはいずれも感受性であった (表 2)。

81 フェージのみに溶菌する菌株が各種のマクロライド系薬剤に感受性をしめし、80/81 が少なくとも EM 耐性であることはフェージ 80 に EM 耐性との関係をおうかがわせる。

その他のフェージ型の明らかな菌株 3 株についてみると、42E/73/81 と III 群フェージと 81 フェージに溶

表2 フェージ型と薬剤感受性

フェージ型	JM	EM	7-LCM	TC	DOTC
80/81	>100	>100	50	>100	25
"	"	"	"	"	"
"	3.12	>100	0.2	>100	25
81	1.56	0.2	0.2	>100	25
"	3.12	0.2	0.2	>100	25
"	1.56	0.2	0.2	>100	25
42E/73/81	3.12	>100	0.2	>100	25
47/54/75/77	1.56	0.2	0.2	100	3.12
52A/29	3.12	0.2	0.2	50	12.5

菌域をしめす株が EM と TC 系薬剤に耐性をしめし JM, 7-LCM には感受性で, 47/54/75/77 (III群) プ菌の1株は TC のみ耐性, DOTC では感受性であり, マクロライドのすべてに同様感受性をしめし, 52A/29 の1群プ菌は TC 系薬剤には耐性, マクロライドのすべてに感受性をしめした。

なおフェージ型別を実施していない菌株についてみても EM TC 系薬剤にともに高度耐性の4株中2株が JM, 7-LCM に感受性をしめしている。

その他 TC 系にかなり感受性の菌株で JM, EM, 7-LCM に耐性をしめした株1株あり, また TC にのみ耐性, DOTC 感受性菌株は, JM, EM, 7-LCM にはともに感受性であつた。

また入院患者湿疹病巣分離のコアグラゼ陰性プ菌が TC, DOTC, 7-LCM, KM に耐性をしめし, JM EM に著明な感受性をしめしたことは興味がある(表3)。

表3 フェージ型不明菌株の薬剤感受性

菌株番号	JM	EM	7-LCM	TC	DOTC
37	>100	>100	>100	>100	25
34	>100	100	100	6.25	1.56
14	>100	>100	>100	>100	25
9	3.12	>100	0.2	>100	25
16	3.12	>100	0.2	>100	25
35	3.12	0.2	0.2	50	3.12
25(コアグラゼ(-))	0.2	0.2	>100	>100	>100

家兎実験梅毒に対する治療成績

体重およそ3kgの家兎背部に *Treponema Pollidum* (TP) Nichols 株 380×10^4 /ml を 0.2 ml あて5ヵ所に皮内接種し, 2週後 Syphilom の形成を認めたものに対して対照(未治療), EM, JM の治療効果を検討した。

薬剤はそれぞれ 50 mcg/ml の筋肉内投与を行ない局所所見および病巣での TP の消長によりその効果を評

価したが TP の数は1視野5系以上を 卍, 1系~5系を 卅, 1系以下を + とし, 10 視野以上の検査で全く TP をみとめないものを - とした。

局所所見は1週後判定したが対照では増悪, 勿論 TP の数は 卍 であつた。

EM では4日目より TP は消失, 局所所見も著しい改善をみとめた。

JM では3日目より TP の数は 卅 となり, 4日目+, 5日目一羽で消失している。

局所所見の改善は EM に匹敵する。

表4 *Treponema Pollidum* (Nichols 株)

皮下接種家兎に対する治療効果

(50 mcg/ml 5日間筋注)

	家番 兎号	治菌 前数	治 療 後					判 定	臨所 床見
			1日	2日	3日	4日	5日		
対 照	63	卍	卍	卍	卍	卍	卍		増悪
EM	64	卍	卍	卅	+	-	-	有効	有効
JM	68	卍	卍	卅	卅	+	+	やや有効	有効
"	69	卍	卍	卍	卅	+	-	有効	有効

写真1 投 与 前

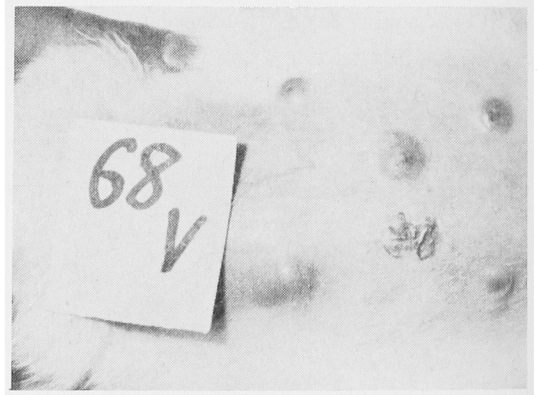


写真2 JM 50 mcg/ml 5日間連日投与後7日目所見



本剤は過去の経過からはマクロライド系薬剤としては SPM, EM に次いで有効な薬剤と云う。

臨床成績

皮膚ブドウ球菌感染症 19 例に JM 800 乃至 1200 mg の投与を行ない、12 例 63% に有効、やや効 3 例、無効 4 例の成績をおさめた。

疾患の内訳は、癬 6 例、顔面膿皮症 1 例、癬腫症 6 例、浅在性膿皮症 4 例、二次性膿皮症 4 例である。

表 5 膿皮症に対する JM の治療成績

疾患名	例数	有効	やや効	無効	備考
I 一次性膿皮症					
(i) 深在性膿皮症					
癬	6	4 (66%)	1	1	
癬腫症	6	4	1	1	
顔面膿皮症	1	1	0	0	
小計	13	9 (69.3%)	2	2	
(ii) 浅在性膿皮症					
膿疱疹	2	0	0	2	MIC ともに 1.56
浅在性毛囊炎	2	2	0	0	
小計	4	2 (50%)	0	2	
II 二次性膿皮症					
集簇性痤瘡	1	0	1	0	
分芽菌様膿皮症	1	1	0	0	
小計	2	1 (50%)	1	0	
総計	19	12 (63.1%)	3	4	
		15 (78.9%)			

効果判定は筆者が第 14 回化学療法学会シンポジウムとして行なった発熱、硬結、膿汁排出、膿疱新生、発赤腫脹、疼痛等を取りあげ、これに時間的要因、宿主側因子および併用療法の効果を考慮して提示した点数表示による判定基準に従っている。

以下各疾患ごとにのべる。

癬

6 例中 4 例に有効、やや効 1 例、無効 1 例である。無効の 1 例は起因菌にたいする JM の MIC は 1.56 mcg/ml であるが、発症より一週間を経過した左膝蓋外側の拇指頭大の腫瘍で既に波動を証明した症例である。

外用に抗生物質軟膏は使用せず 3 日目自潰排膿をみた本剤 1 日量 800 mg の投与にかかわらず 13 日後にもなお排膿を認め原病巣周辺に毛囊炎を併発している。

やや効例も同様発症より 4 日を経過したもので起因菌

に対する JM の MIC は 1.56 mcg/ml であり、傾向として発症の初期のものには効果が著明であるが、経過が長い、十分に発達したかなり大きな病巣では例え起因菌が本剤に 1.56 mcg/ml と感受性の場合にも臨床効果はやや劣る感じを受けた。

癬腫症

本症はその発症に癬とことなつたある種の宿主側因子も考慮せられることから癬と区別して本剤の臨床効果を検討したが、6 例中、有効 4 例、やや効 1 例、無効 1 例で癬に全く一致した成績を得た。

無効の 1 例は起因菌にたいする本剤の MIC は 100 mcg/ml 以上で高度耐性菌であり、1200 mg の投与を行なうも投与中もなお癬の新生があり改善の徴候はみられていない。

しかし本例をのぞけば癬腫症の臨床効果は癬に比してやや優るかの印象をうける。

このことは癬病巣と異つて一時的に癬腫症の病巣が個々に取りあげれば多少小さいこと、または再三発症する傾向のあるものでは、発症よりの時間的経過が短いものも含まれることによる。

なお投与量についてみる時、1 日量 800 mg 投与例 3 例 1200 mg 投与例で例数の不足があるが、第 16 回化学療法学会シンポジウム担当のため全国的集計も行なつたが、その際の成績と併せ考えると 800 mg 投与では効果はやや劣る印象をうける。

顔面膿皮症

23 才、女子、痤瘡の既往歴はない。

1 ヶ月前より両頬部から顎部にかけて小紅結節を来たし化膿するという。

初診時右頬部に小指頭大の腫瘤をみ、中央に膿汁分泌あり。

その他同様硬結を両頬部の諸所にみる。本剤 800 mg の投与を行ない 1 週後来院時には排膿なく 2 週後略治した。

浅在性膿皮症

4 例に使用し有効 2 例 (50%)、無効 2 例であつた。

しかし各疾患別にみると、極めて表在性の膿疱疹 1 例、膿疱疹様湿疹 1 例でともに無効であつたことは起因菌に対する本剤の MIC が共に 1.56 mcg/ml であつたことと対比して、本剤の皮膚表面への分布に若干の疑いもたれ、今後の検討が要求される。

一方浅在性毛囊炎の 2 例ではともに著明な効果をしめた。

二次性膿皮症

本症に総括せられる各疾患は術後感染のごとき非特異的二次感染症を除けば、他は細菌感染をまつて特異な病

表 6 膿皮症に対するジョサマイシンの治療成績

病名	症例	年齢	性別	症 状	経 過	投与量及び 投与日数	効果	最小発育 阻止濃度	備 考
癬	1	26	♂	左膝蓋外方拇指大腫瘤膿栓	13日後なお排膿あり, 原病巣周辺に毛嚢炎を数コみる	800×7	無効	1.56	発病1週前
	2	28	♀	頭部の発赤腫脹	3日目腫脹減退疼痛消失 7日目略治す	800×9	有効	1.56	
	3	72	♀	鼻下部発赤腫脹	2日目疼痛軽減 5日目略治す	800×4	有効	0.78	
	4	21	♀	右前腕屈側 鳩卵大の発赤中央に膿栓	2日目発赤消失疼痛消失 4日目略治す	1200×5	有効		胸やけ
	5	26	♀	左頬部に小豆大排膿中	2日後排膿消失	1200×4	やや効	1.56	発病4日前
	6	12	♀	下顎部に拇指頭大腫瘤	5日目略治	1200×5	有効		
癬	7	34	♀	左前胸部豌豆大小腫瘤数コ	3日目略治	800×7	有効	1.56	ステロイド剤半年以上内服
	8	55	♂	項部頭部に豌豆大迄の小腫瘤膿栓形成	5日目疼痛消失略治す	800×5	有効	1.56	尿蛋白(-)
	9	65	♂	頭部に小指大腫瘤	1週間後略治	1200×14	有効	1.56	昨年12月より主に頭部に癬発現
	10	58	♂	項部に指頭大迄の腫瘤多数排膿あり	3日目排膿減, 1週後排膿わずか10日後略治	1200×14	有効	1.56	糖尿病合併
	11	35	♂	顔面(癬腫症)	内服中も新生	1200×5	無効	>100	他剤も無効
	12	20	♀	項部の小丘疹膿疱	1部は3日目消失するもなお新生もあり	800×14	やや効	1.56	
腫	13	4	♀	膿 痂 疹	拡大ビラン面新生	400×5	無効	1.56	
	14	18	♂	膿痂疹様湿疹	病勢進行	800×4	無効	1.56	
症	15	79	♂	ボックハルト膿痂疹	5日目略治	800×5	有効		
	16	36	♂	粟粒性壊死性痤瘡	5日目略治	800×7	有効		
	17	23	♀	顔面膿皮症	1週後排膿なし 2週後略治	800×14	有効		
	18	45	♀	分芽菌症様膿皮症	1週後軽快	800×21	有効		

像を呈するもので、原因菌に対する治療のみでは満足
いく結果の得られぬ場合が少くない。

集簇性痤瘡の1例では1日量 800 mg 投与 14 日間,
1200 mg 投与 14 日間計 28 日間の投与を行なったが,
21 日目やや軽快の徴をみたにすぎない。

しかし分芽菌症様膿皮症の1例では1週間後病巣は乾
燥しブ菌は消失した。

副 作 用

1日量 1200 mg 投与の1例で胸やけを訴えた以外に
副作用として気付かれたものはない。

総括ならびに考按

近年多数の抗生物質が出現し、感染症の治療はかなり
容易になつて来た。しかしながら個々の症例について化
学療法を決定することは耐性菌の出現、あるいは副作用

等の問題より必ずしも容易でない。

マクロライド系薬剤は過去においてその主な副作用である肝障害への注意を怠らねば、かなり使用しやすい薬剤のひとつであったかと思う。

しかし近年における多剤耐性菌である 80/81 ブ菌の分布の拡大は EM 等の普及とともに 80/81 ブ菌におけるマクロライド耐性の増加を来たし、その使用範囲をせばめて来ている事実をうかがわせる。

ここに登場した JM はマクロライド系の新抗生物質で抗菌スペクトルは EM に類似するも試験管内抗菌力において示したごとく、ブ菌に対する感受性は EM と必ずしも一致しない。

すなわち EM 感受性菌に対する JM の抗菌力はやや劣るが EM 高度耐性菌では 9 株中 4 株とおよそ半数が JM に感受性を示している。

ブ菌のファージ型と薬剤感受性の間には、TC に関して詳細な検討がなされ、TC 耐性が 80/81 ファージによつて伝達されることが明らかにされている。

筆者は過去において Disc 法による薬剤感受性テスト中 80/81 ブ菌に関して EM Disc の周辺に生ずる阻止円の中に散在性にみられる一部の EM 耐性菌が単にファージ 80 のみに溶菌域を示した事実をみており、前記の 80/81 ブ菌と 81 ブ菌間におけるマクロライド感受性の差からもマクロライド耐性にはむしろ 80 ファージが意義があるものと推測している。

三橋氏はマクロライド耐性の大多数は induce されたものであることをのべており、80 ファージが必ずしも決定的なマクロライド耐性因子ではないことを意味しようが、80 ファージを含むファージ群に溶菌域を示す菌株がマクロライド耐性になりやすいことは言い得ると考える。

また彼はマクロライド耐性は EM, OL などによつて induce されるが、JM, 7-LCM ではかかる作用がみられないと報告しているが、80/81 ブ菌 3 株中 1 株に EM 耐性、JM 感受性の成績を得たことはその事実を示すものであろう。

私はかねてより皮膚ブ菌感染症では Type 71 ブ菌と伝染性膿痂疹においてみるごとく、ファージ型と皮膚病変の相互間にかかなり密接な関連のあることを強調してきた。すなわち伝染性膿痂疹以外でも III 群ブ菌が深在性膿皮症を惹起することが極めて稀なこと、また深在性膿皮症からの分離ブ菌が I 群、型別不能群、雑群 (80/81) および時に II 群であること等である。

しかしながら近年 80/81 ブ菌の分布の拡大と共に、膿皮症の群をなす癬分離ブ菌のおよそ 50% は 80/81 ブ菌となり、前述したごとく本菌株がマクロライド耐性に

なりやすい事実、EM がマクロライド耐性を induce する作用を有する報告と併せ考えると、膿皮症における EM の有用性はかなり減ぜられているかと思われる。

これに反して JM では、マクロライド耐性を induce しないという性質および現実に EM 耐性の 80/81 ブ菌でもおよそ半数において JM 感受性菌の存在する事実は試験管内抗菌力のうえから膿皮症における JM の有用性を充分推測せしめる。

これを臨床成績についてみると、膿皮症患者 19 例中 12 例 (63.12%) に有効の成績は必ずしも卓越したものではないし、疾患の発症に菌例因子が大きく占める深在性膿皮症に関してのみみても 13 例中 9 例 (69.3%) に有効で膿皮症全体の成績とさして変らない。

しかし個々のやや効、無効症例を検討すれば、癬症のやや効例、無効例のそれぞれはいずれの抗生物質療法でも十分な効果の期待しにくい長期の経過により充分に発達した病巣を有する症例であり、癬腫症の無効例の起菌は JM の MIC 100 mcg/ml 以上の高度耐性菌であり、EM, TC, CP 等にも高度耐性で治療を他剤に変更しても充分の効果のあげ得なかつた症例であり、決してこれら無効例から JM の臨床評価を低くからしめるものはない。

その他集簇性瘡瘡におけるやや効の成績も宿主側因子を考慮するとき同様のことが言われうる。

むしろ癬、癬腫症その他の毛嚢性感染性疾患には本剤はかなりの効果を発揮したものといえよう。

ただし伝染性膿痂疹 2 例に効果をみなかつたことは寡糖体抗生物質がかかる症例に奏効することと対比して、皮膚表層への薬剤分布に関する今後の検討が要求される。

梅毒に関しては使用期間が短いため臨床成績についてはのべえなかつた。

今日一般にマクロライド系抗生物質は PC に次ぐ駆梅療法剤として広く使用されており、かかる意味で本剤の実験梅毒に対する治療効果を検討したが本剤は Spiramycin, EM に次いで梅毒に対しても期待しうる薬剤といわれ得よう。

特に梅毒治療時にはかなりの長期投与が行なわれることから本剤が 1 例の胸やけを除いて副作用を認めなかつたことはその価値をたかからしめると考える。

結 語

1) 病巣分離ブ菌 68 株に対する JM の試験管内抗菌力を EM のそれと対比してのべた。EM 感受性株では JM の MIC は稀釈系列で 3~4 段階高い値をしめたが、EM 高度耐性株 9 株では 5 株は同様高度耐性を示したが 4 株はいずれも MIC 3.12 mcg/ml であった。

2) JM, EM 感受性とブ菌のフェージ型との関連についてのべた。

EM 耐性は 80 フェージに溶菌域をもつブ菌に多くみられるが, EM 耐性の 80/81 ブ菌のうちにも JM 感受性株があつた。

3) 家兎実験梅毒に対する JM の治療効果を EM のそれと比較検討したが, JM ではその効果は EM に比してやや劣るが, 十分に認められた。

4) 膿皮症患者 19 例に対する本剤の治療成績をのべた。

本剤は癬, 癬腫症その他毛嚢性感染症にはかなりの効果が期待しうる。しかし膿疱疹での効果は著明でなかつた。

副作用は 1 例が胸やけを訴えたのみである。

恩師樋口教授のご指導に深謝し, 教室の都外川, 菊池両兄の協力を得たことを記して感謝の意を表する。

文 献

- 1) 日本化学療法学会効果判定基準研究会 MIC 小委員会: MIC 測定法の標準化について *Chemotherapy*, 16 (1): 98~99, Jan. 1968

JOSAMYCIN IN THE TREATMENT OF SKIN INFECTIOUS DISEASES AND EXPERIMENTAL RABBIT SYPHILOMA

MASAYASU GOTO & SHUKEI MURAMOTO

Department of Dermatology, Kyushu University, School of Medicine

(Director: Prof. KENTARO HIGUCHI)

Following results were obtained by our fundamental and clinical studies on josamycin (JM).

- 1) The *in vitro* antibacterial activity of JM against 68 strains of *staphylococci* isolated from boils and other skin diseases was similar to that of erythromycin (EM).
However as to 9 resistant strains to EM, 5 of them were also resistant to JM but other 4 strains were inhibited by 3.12 mcg/ml of JM.
- 2) JM was less effective than EM against the experimental rabbit syphiloma but its efficacy was enough recognized.
- 3) JM was clinically applied to 19 cases of pyoderma.
Effective therapeutic results were obtained in 12 of 19 cases, particularly, satisfactory results in many cases of furuncles, furunculosis and other follicular infection diseases, but no effect in each of 2 impetigo cases.
No noticeable side effect was observed except one case who complained a burning sensation in the epigastrium.