

## 外科領域における Josamycin

石山俊次・坂部 孝・高橋右一・笠置 達  
 長崎祥佑・山岸松樹・川上 郁・中山一誠  
 岩井重富・岩本英男・大島聡彦・鷹取睦美  
 日本大学 石山外科

ジョサマイシンは、*Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* の産生する新マクロライドで、1967 年大菌・梅沢ら<sup>1)</sup>によつて、その単離、理化学的性状、次いで新田<sup>2)</sup>らによつてその生物学的活性について報告された。これらの基礎的研究によるとジョサマイシンは中性の水には溶け難いが、酸性水にはよく溶ける結晶性粉末で、グラム陽性球菌、*Sarcina lutea*、枯草菌などに強い抗菌力がある。臨床試験は山之内製薬の 200 mg 錠で、成人では 4 錠を 1 日量とし、毎 6 時間ごと、3~10 日間連日内服した。

## I JM の抗菌作用におよぼす諸因子の検討

## 1. 血清の影響

heart infusion broth (HIB) に馬血清 (極東) を 5%, 10%, 20%, 40% 添加して *Staph. aureus* 209P 株に対する最小発育阻止濃度を tube dilution method で測定した。この結果血清添加による抗菌力の著しい影響は認めなかつた。

## 2. pH の影響

HIB の pH を 5.0, 6.0, 7.0, 8.0 の 4 段階とし、*Staph. aureus* 209P 株に対する pH の影響を検討した。この結果 pH 7.0~8.0 のアルカリ側に強い抗菌性を認めた。

## 3. 菌量の影響

推定菌量を  $10^5 \sim 10^8$  に変えて最小発育阻止濃度を検討した。この結果  $10^7 \sim 10^5$  で抗菌力の安定を示した (表 1)。

表 1 Influence of various factors on the antibiotic activity of Josamycin

Test org.: *Staph. aureus* 209P  
 Tube dilution method

1. Serum				
40%	20%	10%	5%	Cont.
0.6	1.25	0.6	1.25	1.25 mcg/ml
pH: 7.0±2 6×10 <sup>8</sup>				
2. pH				
pH 5	pH 6	pH 7	pH 8	
5.0	2.5	1.25	1.25 mcg/ml	
6×10 <sup>8</sup>				

## 3. Inoculum

10 <sup>8</sup>	10 <sup>7</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>5</sup>
1.56	0.8	0.8	0.8 mcg/ml
pH: 7.0±2			

## II 血中濃度

健康成人男子 3 名に JM 1.0 g を経口的に投与し、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間経時的に採血し血中濃度を測定した。

測定法は普通寒天培地 (pH 7.0±2) を用いた Cup 法で検定菌として *Sarcina lutea* ATCC 9341 株を使用した。

標準曲線の作製は JM の濃度を 10, 5.0, 2.5, 1.0, 0.5 mcg/ml の 5 段階とし、serum curve と比較した結果 pH 7.4 の Sørensen Buffer の Curve が Serum Curve と一致した (表 2)。

表 2 Standard curve of Josamycin

mcg/ml	10	5.0	2.5	1.0	0.5
Buffer pH					
Serum	22.2mm	19.4mm	17.6mm	15.8mm	13.8mm
pH 7.0	20.6	17.8	15.4	13.1	10.5
pH 7.2	21.4	18.6	16.4	13.7	11.3
pH 7.4	22.3	20.1	17.4	14.7	12.9
pH 8.0	23.0	19.8	16.4	13.5	11.5

Buffer: Sørensen Buffer

この結果 JM 1.0 g を経口的に投与した時の血中濃度の peak は 1 時間で 2.2~3.6 mcg/ml に達し、6 時間では 0.5 mcg/ml 以下の値を示した (表 3)。

表 3 Serum levels of Josamycin 1.0 g per os  
 test org.: *S. lutea* ATCC 9341  
 method: cup plate method

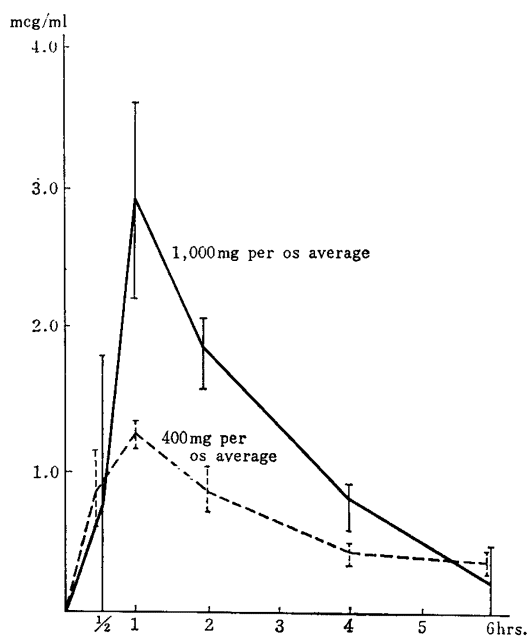
	1/2	1	2	4	6 hrs.
A 58 kg	0.6	2.2	2.1	0.9	0.5 mcg/ml
B 53 kg	Tr.	3.0	1.6	0.6	Tr. "
C 57 kg	1.8	3.6	1.7	0.8	Tr. "
average	0.8	2.9	1.8	0.8	0.2 mcg/ml

また健康成人男子2名に JM 400 mg を経口的に投与した場合の血中濃度の peak は 1.0 g 投与の場合と同様に1時間でその値は 1.2~1.3 mcg/ml に達した(表4)(図 1)。

表 4 Serum levels of Josamycin 400 mg per os  
test org.: *S. lutea* ATCC 9341  
method: cup plate method

		½	1	2	4	6	hr.
B	53 kg	1.15	1.30	0.68	0.36	0.36	mcg/ml
D	62 kg	0.60	1.20	1.05	0.50	0.42	"
average		0.88	1.25	0.87	0.43	0.39	mcg/ml

図 1 serum levels of JM



### III 尿中排泄

JM 1.0 g を健康成人男子3名に経口的に投与した時の尿中濃度の peak は 1~2 時間で 390~460 mcg/ml に達し、6時間までの尿中平均回収率は 5.8% であった(表 5)。

表 5 Urine concentrations of Josamycin  
1.0 g per os  
test org.: *S. lutea* ATCC 9341  
method: cup plate method

0~½	½~1	1~2	2~4	4~6 hrs.	Total Recovery
15 (55)	300 (40)	430 (50)	220 (60)	65 (90) mcg/ml	
0.8	12.0	21.5	13.2	5.9 mg	53.4 mg 5.3%
95 (25)	340 (20)	390 (40)	225 (60)	50 (60) mcg/ml	
1.4	6.8	15.6	13.5	3.0 mg	40.3 mg 4.0%
200 (60)	440 (20)	460 (56)	170 (65)	50 (60) mcg/ml	
12.0	8.8	23.0	11.1	3.0 mg	57.9 mg 5.8%
average recovery	50.5 mg 5.0%				

また健康成人男子2名に 400 mg 経口投与の6時間までの回収率はそれぞれ 12.1%, 14.7% であった(表 6)。

表 6 Urine concentrations of Josamycin  
400 mg per os  
test org.: *S. lutea* ATCC 9341  
method: cup plate method

0~½	½~1	1~2	2~4	4~6 hrs.	total recovery
7.5 (60)	160 (40)	560 (40)	360 (60)	37 (100) mcg/ml	
0.45	6.4	22.4	21.6	3.7 mg	48.6 mg 12.1%
2.0 (4.5)	64 (25)	200 (40)	620 (75)	30 (100) mcg/ml	
0.1	1.6	8.0	46.5	3.0 mg	59.2 mg 14.7%
average recovery	53.9 mg 13.4%				

### IV 抗菌スペクトラム

教室保存の標準株について JM に対する抗菌スペクトラムを寒天平板希釈法により測定した結果, *Staph. aureus* に感受性を示すが大腸菌, 変形菌, *Klebsiella*, 緑膿菌などのグラム陰性桿菌に対しては全て 100 mcg/

表 7 Spectrum

	organism	JM	EM
1	<i>Staph. aureus</i> 209P	0.8 mcg/ml	0.1 mcg/ml
2	<i>Staph. aureus</i> Newman	1.56 "	0.1 "
3	<i>Staph. aureus</i> Terashima	1.56 "	0.1 "
4	<i>Staph. aureus</i> Smith	1.56 "	0.4 "
5	<i>Streptococcus</i> Mg	0.05 "	0.0125 "

6	<i>Streptococcus faecalis</i>							6.25 mcg/ml		0.025 mcg/ml		
7	<i>E. coli</i> 1253	>100	"						>100	"		
8	<i>E. coli</i> B	>100	"						>100	"		
9	<i>E. coli</i> BMW	>100	"						50	"		
10	<i>E. coli</i> K12	>100	"						>100	"		
11	<i>E. coli</i> C14	>100	"						>100	"		
12	<i>E. coli</i> NIH	>100	"						50	"		
13	<i>Bacillus cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC 9634	0.2	"						0.1	"		
14	<i>Sarcina lutea</i> PCI 1001	0.05	"						0.1	"		
15	<i>Sarcina lutea</i> ATCC 9341	0.8	"						0.025	"		
16	<i>Klebsiella pneumoniae</i> 602	25	"						12.5	"		
17	<i>Pseudomonas aerug.</i> NCTC 10433	>100	"						>100	"		

HIA.: agar streck method

表 8 Sensitivity Distribution of *Staphylococci* to Josamycin in Surgical Fields  
Inpatient (50 str.) MIC (mcg/ml)

	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
JM		1		2	6	8							33
EM	1		3	10					1				35

	Outpatient (50 str.)												
	0.05	0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
JM				2	14	14	1	1					18
EM		5	20	5	1	1				1			17

ml 以上の MIC を示した(表7)。

V 外科的病巣分離細菌に対する JM 感受性

外科的病巣より分離したブドウ球菌 100 株 (入院患者株: 50 株, 外来患者株: 50 株) について JM および EM に対する感受性を常法の寒天平板希釈法を用い最小発育阻止濃度をもつて判定した(表 8) (図 2, 図 3)。

図 2 Sensitivity Distribution of *Staphylococci* to JM in Surgical Fields

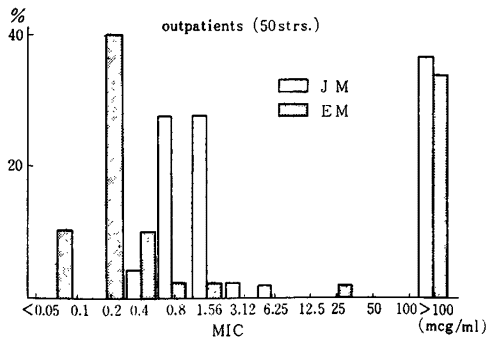
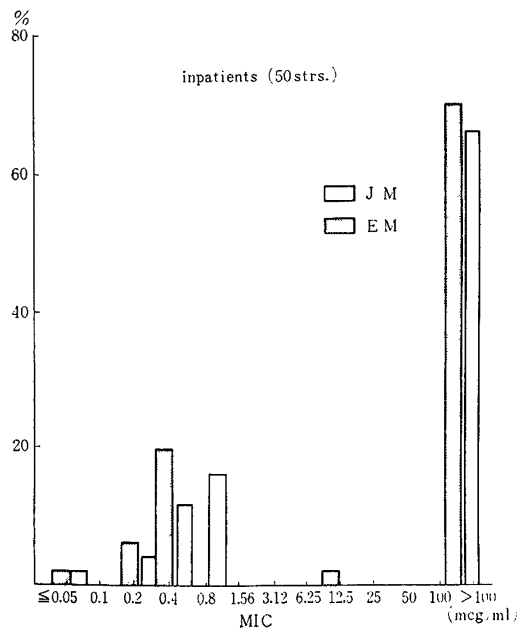


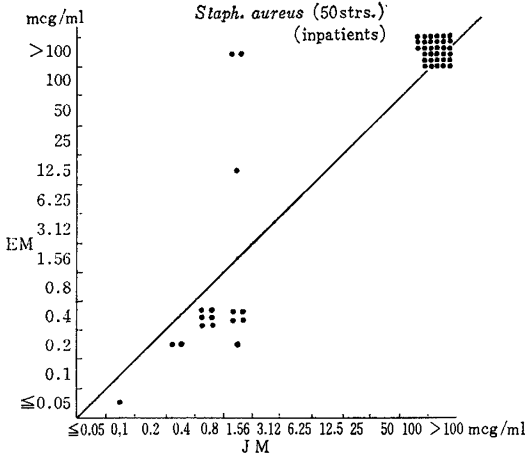
図 3 Sensitivity Distribution of *Staphylococci* to JM in Surgical Fields



この結果入院患者株では 0.1~1.56 mcg/ml で阻止されるもの 17 株 (34%), 100 mcg/ml 以上の耐性を示すもの 33 株 (66%) であった。

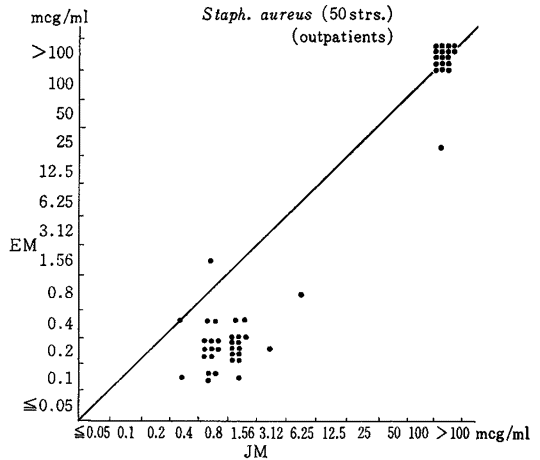
また外来患者株 50 株については 0.4~1.56 mcg/ml で阻止されるもの 30 株 (60%), 100 mcg/ml 以上の耐性株は 18 株 (36%) であり, 入院, 外来患者株をとわずその感受性分布は 2 峰性を示し, その peak は 0.8~1.56 mcg/ml であり耐性株は入院患者に多く認められた。つぎに, JM, EM についての相関関係を入院患者株, 外来患者株に分けて検討した(図 4, 図 5)。

図 4 Cross-Resistance  
*Staph. aureus* (50 str.)  
(inpatients)



この結果 JM と EM との間で完全な交叉耐性は認められず, 入院患者株で EM に対しては 3 株が 12.5 mcg/ml 以上であったのに対し, JM ではいずれも 1.56 mcg/ml で阻止されている。

図 5 Cross-Resistance  
*Staph. aureus* (50 str.)  
(outpatients)



VI 臨床使用成績

外科的表在感染症 12 例に JM 投与による効果を検討した(表 9)。

対象は瘰癧 2 例, 化膿性粉瘤 3 例, 癬 3 例, 膿瘍 2 例, 前腕リンパ管炎 1 例, 糖尿病患者の足背部潰瘍が 1 例である。

表 9 Clinical studies on Josamycin

Case	Age	Sex	Diagnosis	Dosis	Organism	MIC to JM	Adj. Ther.	Clin. Resp.	Side Effect
1. E. O.	20	f	Panaritium	800mg × 3 d	<i>Staph. aur.</i>	3.12mcg/ml	—	Good	None
2. T. T.	22	m	Panaritium	800 × 3	<i>Staph. aur.</i>	1.56 "	Incision	Good	"
3. T. T.	59	m	Facial Furuncle	800 × 3	<i>Staph. aur.</i>	1.56 "	Incision	Good	"
4. K. K.	26	m	Facial Furuncle	800 × 5	<i>Staph. aur.</i>	3.12 "	Incision	Good	"
5. A. I.	60	m	Ulcer of leg	800 × 10	<i>Staph. aur.</i>	1.56 "	Anti-inflam.	Poor	"
6. T. S.	26	m	Infected Atheroma	800 × 5	<i>Staph. aur.</i>	0.8 "	Incision	Good	"
7. A. T.	16	f	Infected Atheroma	800 × 7	<i>Staph. epid.</i>	1.56 "	—	Poor	"
8. I. K.	40	m	Infected Atheroma	800 × 4	<i>Staph. epid.</i>	1.56 "	Incision	Good	"
9. Y. H.	24	m	Abdominal Fistel	800 × 3	<i>E. coli</i>	>100 "	—	Poor	"
10. Y. S.	55	m	Subcutan. Abscess	800 × 10	n. g.	—	Anti-inflam.	Good	"
11. T. N.	18	m	Furuncle	800 × 4	n. g.	—	—	Good	"
12. Y. Y.	53	f	Lymphangitis	800 × 5	—	—	—	Good	"

12 例中菌の検出されたものは 9 例でこのうち 5 例に *Staph. aureus*, 3 例に *Staph. epid.* を認めた。他の 1 例はその後 *E. coli* を検出した。投与方法は経口的で 1 日 800 mg を分 4, 6 時間ごと 3~10 日間服用させ、総量は 2.4~8.0 g である。臨床効果判定基準は教室のそれに従った。

この結果、12 例中有効 8 例、無効 4 例の成績を得た。無効例のうち 2 例は *Staph. aureus* に対する MIC が 1.56 mcg/ml にもかかわらず効果を認めなかつたのはその投与量に関係すると思われる。その他の無効例は糖尿病を合併しているもの 1 例、長期間腹壁瘻孔を認め、大腸菌を検出したもの 1 例である。

#### VII 副作用

12 症例中消化器症状、湿疹などの副作用は認められなかつた。

#### VIII 総括

1) 抗菌作用におよぼす諸因子の検討では pH 7.0~8.0 で強い抗菌性を示し、菌量  $10^7$ ~ $10^8$  で安定であり、血清の影響は認めなかつた。

- 2) 外科的病巣由来ブドウ球菌 100 株に対する感受性分布は入院患者分離株 50 株では 34% が 0.1~1.56 mcg/ml で、外来患者分離株ではその 60% が 0.4~1.56 mcg/ml で阻止された。
- 3) JM 1.0 g 経口投与の成人男子血中濃度の peak は 1 時間で 2.2~3.6 mcg/ml に達し、6 時間までの尿中回収率は平均 5.8% であつた。
- 4) 外科的感染症 12 例の使用成績では有効 8 例、無効 4 例であつた。
- 5) 副作用は全例に認められなかつた。

#### 参考文献

- 1) Osono, T. *et al.*: A New Antibiotic, Josamycin. I. Isolation and physico-chemical characteristics. *J. Antibiotics, Ser. A XX (3)*: 174~180, 1967
- 2) Nitta, K. *et al.*: A New Antibiotic, Josamycin II. Biological studies. *J. Antibiotics Ser. A XX (3)* 181~187, 1967
- 3) 第 16 回日本化学療法学会総会. 福島孝吉ほか

## JOSAMYCIN IN SURGICAL INFECTIONS

SHUNJI ISHIYAMA, TAKASHI SAKABE, UICHI TAKAHASHI, TOHRU KASAGI,  
YUSUKE NAGASAKI, MATSUKI YAMAGISHI, IKU KAWAKAMI, ISSEI NAKAYAMA,  
SHIGETOMI IWAI, HIDEO IWAMOTO, TOSHIHIKO OSHIMA & MUTSUMI TAKATORI  
Surgery, Nihon University, School of Medicine

Josamycin is a new macrolide antibiotic with high *in vitro* activity against Gram-positive bacteria. The following results were obtained.

Antibacterial effect of josamycin was intensified at pH 7.0-8.0 of media, it was stable at  $10^5$ - $10^7$  of inoculum size and no influence was observed in coexistence of serum.

2.2-3.6 mcg/ml of blood level and 390-460 mcg/ml of maximal concentration in the urine were obtained after oral dose of 1.0g in healthy adults. Urinary recovery rate was 5.8% in the first 6 hours.

Josamycin sensitivity of 34% of *staphylococci* cultured from surgical infections in inpatients was ranged in 0.1-1.56 mcg/ml, and of 60% in outpatients was 0.4-1.56 mcg/ml.

In the open clinical test of the drug it was found that the results were good in 8 cases of 12, and failed in 4 cases, and no side effects were observed.