

## 外科領域における Josamycin の基礎および臨床使用成績

柴田清人・伊藤忠夫・渡辺 晋・犬飼昭夫

名古屋市立大学第一外科学教室（主任 柴田清人教授）

Josamycin (JM) は高知県長岡郡本山で採取された土壌から分離された放線菌 *Streptomyces narbonensis* の一新変種 *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* によつて生産される抗生物質であり、macrolide 群に属する。本剤の抗菌スペクトラムは他の macrolide 系抗生物質と同様、グラム陽性菌に対して強い抗菌力を

示すが、グラム陰性菌に対しては抗菌力は低い。今回 JM を外科的疾患に使用し、あわせて血中濃度、尿中排泄量、病原性ブドウ球菌、大腸菌の感受性、家兎を用いて胆汁中排泄を検討したのでここに報告する。

## I 臨床使用成績（表1参照）

JM を瘰癧、癬、蜂窩織炎、静脈炎、乳腺炎等の外科

表1 J M 使用症例

| 症例 | 疾患名              | 年齢・性  | 一日投与量   | 期間  | 検出菌・感受性                         | 効果  | 副作用        | 備考                |
|----|------------------|-------|---------|-----|---------------------------------|-----|------------|-------------------|
| 1  | 左示指骨性瘰癧          | 18才・♂ | 400mg×4 | 10日 | 黄色ブ菌 EM卅                        | 有効  | (-)        | 切開                |
| 2  | 右示指骨性瘰癧          | 24・♂  | 400×3   | 9   | 培養 菌陰性                          | 無効  | 胃部不快<br>悪心 | 切開、異物除去           |
| 3  | 右中指瘰癧            | 52・♂  | 200×4   | 4   |                                 | 有効  | (-)        | 抜爪                |
| 4  | 右示指瘰癧            | 28・♂  | 400×3   | 7   | G(+)球, SM,<br>EM, CP, TC(+)     | 有   | (-)        | 消炎剤併用             |
| 5  | 右環指瘰癧            | 56・♀  | 200×4   | 7   |                                 | 有   | (-)        |                   |
| 6  | 右環指瘰癧            | 68・♀  | 200×4   | 6   |                                 | 有   | (-)        |                   |
| 7  | 左第五趾瘰癧           | 20・♀  | 200×4   | 2   |                                 |     |            |                   |
| 8  | 臀部癬              | 32・♂  | 200×4   | 2   | ブ菌 KM, TC, EM,<br>LM卅, SM, CP卅  | 有   | (-)        | 切開<br>キモタブ併用      |
| 9  | 項部癬              | 10・♂  | 200×4   | 3   | ブ菌 TC卅, SM, K<br>M, EM, LM卅     | 有   | (-)        |                   |
| 10 | 前額部癬             | 26・♂  | 400×4   | 6   |                                 | やや有 | (-)        | 切開                |
| 11 | 右頸部癬             | 50・♀  | 400×4   | 4   | ブ菌 KM, TC, CP<br>EM卅, SM卅       | 有   | (-)        | 切開                |
| 12 | 左下腿蜂窩織炎          | 32・♂  | 400×4   | 7   | ブ菌 SM, KM, EM<br>CP卅, TC卅       | 有   | (-)        | 切開                |
| 13 | 口底部蜂窩織炎          | 8・♂   | 200×3   | 2   | ブ菌 TC, CER卅,<br>CP卅, EM-        | 無   | (-)        | 投与2日後切開           |
| 14 | 左肘部蜂窩織炎          | 65・♀  | 200×4   | 7   |                                 | 有   | (-)        | Hirudoid 塗布       |
| 15 | 陰囊膿瘍(睾丸炎)        | 6・♂   | 200×4   | 5   | ブ菌 PC, TC卅, S<br>M, KM, CP, EM卅 | やや有 | (-)        | 切開2回施行            |
| 16 | 背部膿瘍             | 10・♂  | 200×4   | 2   | ブ菌 SM, KM, CP<br>EM卅            | 有   | (-)        | 切開                |
| 17 | 右耳介後部膿瘍          | 9・♂   | 200×3   | 2   | ブ菌 TC卅, SM,<br>KM, EM卅          | 有   | (-)        | 切開                |
| 18 | 右下肢血栓性静脈炎, 右大腿筋炎 | 37・♂  | 400×3   | 9   |                                 | 有   | (-)        |                   |
| 19 | 右下腿静脈炎           | 40・♀  | 400×3   | 7   |                                 | やや有 | (-)        |                   |
| 20 | 左乳腺炎             | 27・♀  | 400×4   | 8   | ブ菌 EM卅                          | 無   | (-)        | 4日目切開,<br>パリダーゼ併用 |
| 21 | 左乳腺炎             | 24・♀  | 200×4   | 5   |                                 | 有   | (-)        |                   |
| 22 | 腋窩リンパ腺炎          | 34・♀  | 200×4   | 3   |                                 | 有   | (-)        |                   |

の感染症 22 例に使用した結果、有効 15 例、やや有効 3 例、無効 3 例、不明 1 例であった。即ち有効率は不明の 1 例を除く 21 例中 18 例で 85.7% であった。なお効果の判定は著効：本剤投与 3 日以内に主症状のほとんどが消退したもの。有効：本剤投与 3 日ないし 5 日以内に主症状の一つ以上が軽快したものとまた切開等の手段を併用したもの、無効：本剤投与にても臨床症状の改善が認められないもの、または悪化したもの、との基準によった。有効例の二、三について見ると症例 3 は 52 才 ♂、右中指の搏動性疼痛を訴え来院、爪床の一部に膿の貯留を認め抜爪と共に本剤の投与を開始した。3 日目には搏動性疼痛は軽度となり 4 日目に投与を中止したが、5 日目には疼痛発赤殆んど消失し順調に経過した。

症例 9 は 10 才 ♂、項部に桜桃大の癰を生じ来院、1 回 1 錠 (200 mg) 1 日 4 回の投与を行なつたところ、翌日には少量の自然排膿ありて、3 日目には発赤、疼痛著明に消退し、膿分泌もかなり減少し、硬結を残すのみとなり本剤投与を中止した。なお本例の病巣検出菌はブ菌であり EM, LM に感受性を有していた。

症例 18 は 37 才 ♂、右大腿部に 1 ヶ月来索状硬結および疼痛ありて、来院前 2 週間に計 5 回 MPI-PC 250 mg/日 の筋注を受けていた。本剤投与 5 日目より疼痛軽快、7 日目より硬結も軟化し、9 日間で投与を中止したが 2 週間できわめて僅かの硬結を残すのみとなつた。

無効例について見ると症例 2 は瘰癧であるが異物が入つていたために生じたと思われるもので、切開、異物除去と共に本剤の投与を行なつたが、臨床所見の改善が認められなかつた。症例 13 は 8 才 ♂、口底部蜂窩織炎兼顎下部急性化膿性リンパ節炎にて 1 回 1 錠、1 日 3 回本剤投与するも臨床症状改善されず投与 2 日後切開施行、検出菌は、ブ菌で EM に耐性を示した。

症例 20 は 27 才 ♀、左乳腺炎、湿布等の併用により本剤投与するも効なく 4 日目に切開、排膿著明、その後も 4 日間投与したが排膿の状態あまり変わらず本剤投与を中止した。本例は投与開始日に穿刺により得た分泌物 (膿性) より EM 感受性のブ菌を証明した。

投与量は成人では 1 回 200 mg~400 mg, 1 日 3~4 回、すなわち 800~1600 mg/日、投与期間は 2 日ないし 10 日、投与総量 1.6~16 g であった。

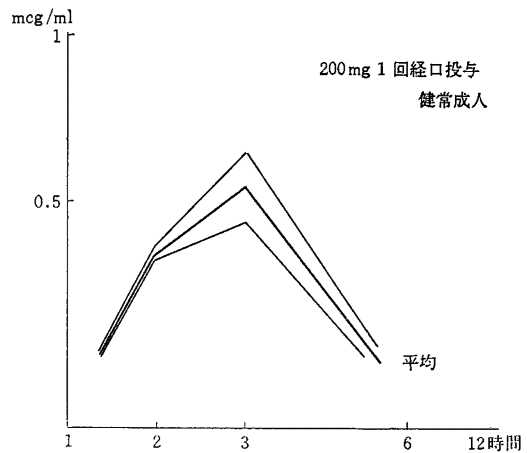
副作用は 1 例に胃部不快感、悪心を訴えたものがあつたが投与を中止する程のものではなかつた。

II 血中濃度 (図 1 参照)

健康成人に空腹時 JM 200 mg 内服時の血中濃度は peak がやや遅く投与 3 時間後にあり、2 例平均 0.535 mcg/ml, 2 時間値 0.385 mcg/ml, 投与 1 時間値, 6 時間値も痕跡的に証明した。

図 1 JM 血中濃度

200 mg 一回経口投与健康成人



III 尿中排泄

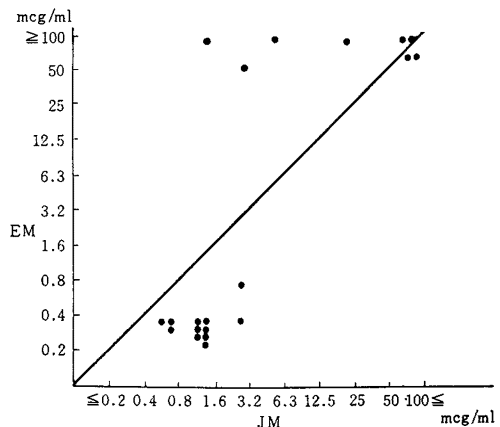
尿中排泄は少なく、投与後 12 時間で 679.11 mcg, 1940 mcg, すなわち排泄率は 0.34%, 0.97% であった。測定法はいづれも鳥居・川上氏重層法で、検定菌は *Staphylococcus aureus* 209P を使用した。

IV 病原性ブ菌の感受性 (表 2, 図 2)

表 2 外科的病巣分離ブ菌 (20 株) の JM, EM に対する感受性分布

| 抗生剤 | MIC mcg/ml |    |    |      |     |     |     |     |     |      |
|-----|------------|----|----|------|-----|-----|-----|-----|-----|------|
|     | ≥100       | 50 | 25 | 12.5 | 6.3 | 3.2 | 1.6 | 0.8 | 0.4 | ≤0.2 |
| JM  | 4          | 0  | 1  | 0    | 1   | 3   | 8   | 3   | 0   | 0    |
| EM  | 7          | 1  | 0  | 0    | 0   | 0   | 0   | 1   | 11  | 0    |

図 2



外科的病巣分離の Coagulase 陽性ブ菌 20 株の JM, EM に対する感受性分布を寒天平板稀釈法で見ると EM

では 0.8 mcg/ml 以下に 12 株 (60%) が存在するのに対し, JM では 0.8 mcg/ml 以下に 3 株 (15%) 1.6 mcg/ml に最も多く 8 株 (40%) であり, EM に比べて抗菌力は劣るようであるが, EM に 100 mcg/ml の耐性を示した 7 株の内の 3 株に対し, JM にそれぞれ 25 mcg/ml 6.3 mcg/ml, 1.6 mcg, EM に 50 mcg/ml の耐性を示した 1 株に対しては 3.2 mcg/ml と良好な成績を示した。

#### V 大腸菌の感受性 (表 3 参照)

表 3 外科的病巣分離大腸菌 (26 株) の JM, EM に対する感受性分布

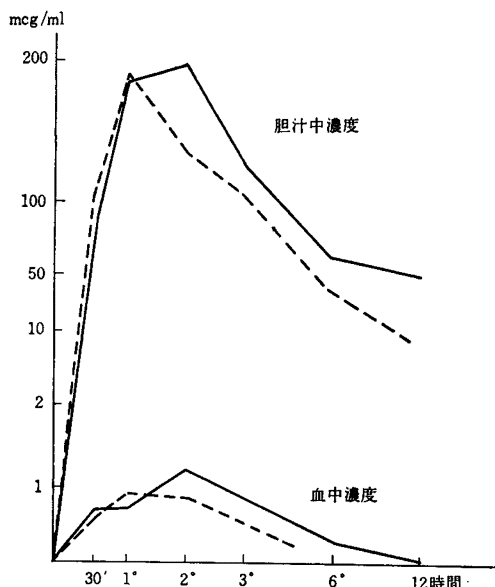
| 抗生剤 | MIC<br>mcg/ml | >100 | 100 | 50 | <50 |
|-----|---------------|------|-----|----|-----|
|     | J M           |      | 26  | 0  | 0   |
| E M |               | 8    | 13  | 5  | 0   |

外科的病巣分離の大腸菌 26 株について見ると抗菌スペクトラムから予想されるごとく全て 100 mcg/ml 以上の耐性を示した。

#### VI 胆汁中排泄 (図 3 参照)

あらかじめ絶食せしめた 2.5 kg 前後の成熟健康家兎を用い局所麻酔下に上腹部正中切開を加え, 総胆管の十二指腸開口部に近く polyethylene tube を挿入し胆汁を経時的に採取し, 胆汁中濃度を, 股静脈より採血し, 血中濃度をそれぞれ測定した。抗生剤投与方法は 20 mg/kg を水溶液として十二指腸内に直接注入した。結果は図のごとく胆汁中移行は極めて高濃度でその peak は 1 時間

図 3 JM 胆汁中濃度  
健康成熟家兎  
20 mg/kg 十二指腸内投与



乃至 2 時間にあり 190 mcg/ml, 195 mcg/ml を示し, 血中濃度の約 200 倍の値を示した。6 時間後でも 38.5 mcg/ml, 62.5 mcg/ml であつた。胆汁中排泄率は投与後 12 時間内にそれぞれ投与量の 14%, 12.5% を示した。

以上外科領域における JM の臨床使用成績および臨床分離菌, 大腸菌の JM に対する感受性, 血中濃度, 尿中排泄, 胆汁中排泄についても検討したので報告した。

A LABORATORY STUDY ON JOSAMYCIN AND ITS CLINICAL  
USE IN THE FIELD OF SURGERY

KIYOHITO SHIBATA, TADAO ITO, SUSUMU WATANABE & AKIO INUKAI

The 1st Department of Surgery, Medical School, Nagoya City University

(Director: Prof. KIYOHITO SHIBATA)

Following results were obtained by our fundamental and clinical studies on a new macrolide antibiotic, josamycin.

- 1) Josamycin was clinically applied to 21 cases of various surgical infections. In 18 cases, josamycin was found to be effective. As to the side effects, a case showed nausea and epigastric discomfort but tolerated continuous administration.
- 2) Three hours after a single oral administration of 200 mg to healthy adults, blood levels of josamycin averaged as high as 0.535 mcg/ml, and the urinary excretion rate was 0.65% within 12 hours.
- 3) Josamycin sensitivity of *staphylococci* (20 strains) and *E. coli* (26 strains) isolated from infected lesions in surgical field was studied. *Staphylococci* were sensitive to josamycin in the range of 0.8–6.3 mcg/ml, 55% of which were at 1.6 mcg/ml, and *E. coli* at more than 100 mcg/ml.
- 4) Remarkable high concentration of this antibiotic was detected in the bile, i. e. 192.5 mcg/ml on the average (about 200 times) of blood level 1 to 2 hours after administration (20 mg/kg in rabbit).