

Josamycin の基礎的研究ならびに臨床試用成績について

川島正好・酒井克治・中尾純一

大阪市立大学医学部第2外科学教室(主任:白羽弥右衛門教授)

東大微生物化学研究所の梅沢らにより発見された Josamycin (JM) は、高知県長岡郡本山の土壤中から分離された1放線菌株, *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* が産生するもつとも新しいマクロライド系抗生物質の1つである。

われわれは、JM の血中濃度、尿中排泄、各種細菌に対する抗菌力を検討するとともに、これを臨床例に試用して、その効果を検討したので、以下にその結果を報告する。

血中濃度および尿中排泄

JM 1 g 1 回経口投与後の血中濃度および尿中排泄量を薄層平板カップ法をもちいて測定した。なお、このさいの検定菌には *Sarcina lutea* ATCC 9341 株をもちいた。被検血清は原液そのまま、あるいは pH 7.8 の 1/15 M 磷酸緩衝液で2倍に希釈したのち検定に供した。被検尿は、これを同上溶液で 50 ないし 100 倍に希釈した。

健康成人7例に JM 1 g を1回経口投与したのちの血中濃度は、表1および図1に示すようである。すなわち、投与後30分目には7例中2例の血中から 0.86 mcg/ml および 0.37 mcg/ml の JM が証明されたにすぎなかったが、投与後1時間目には全例の血中から JM が証明され、その値は 1.1~4.4 mcg/ml、平均 2.62 mcg/ml とピーク値を示した。さらに投与後2時間目の血中からは、平均 2.33 mcg/ml の JM を検出したが、その後しだいに減少し、4時間目の平均血中濃度は 1.49 mcg/ml、6時間目では平均 0.77 mcg/ml であった。なお、投与後12時間目の血中 JM は、7例中2例にわずかながら検

出されたにすぎず、24時間目の血中からは JM を検出することができなかつた。

表 1

投与後時間 症例(体重kg)	1/2	1	2	4	6	12	24
1 (52.0)		2.5	3.0	1.41	0.82	trace	—
2 (46.0)		1.1	1.75	1.35	0.94	—	—
3 (63.0)	0.86	3.4	2.45	2.08	0.68	—	—
4 (46.0)		4.4	1.85	0.66	0.42	—	—
5 (50.0)	0.37	2.2	1.28	1.65	1.15	trace	—
6 (49.0)	—	1.62	3.5	2.03	0.85	—	—
7 (60.0)	—	3.1	2.5	1.24	0.55	—	—
平均	0.63	2.62	2.33	1.49	0.77	—	—

単位: mcg/ml trace: <0.2 mcg/ml

健康成人4例にそれぞれ JM 1 g を1回経口投与したのちの尿中排泄量を測定した(表2, 図2)。すなわち、JM 投与後6時間目までの尿中排泄量は 10.0~46.2 mg (平均 25.7 mg) であったが、投与後6~12時間の尿中排泄量は 8.7~30.1 mg (平均 18.7 mg) となり、12~24時間のそれは 1.3~21.1 mg (平均 10.9 mg) であった。したがって、投与後24時間以内の尿中総排泄量は 20.0~97.4 mg (平均 55.3 mg) で、その平均回収率は 5.5% にあたる。

図2 JM 1 g 経口投与後の尿中排泄量 (mg) と回収率 (%)

図1 JM 1 g 経口投与後の血中濃度

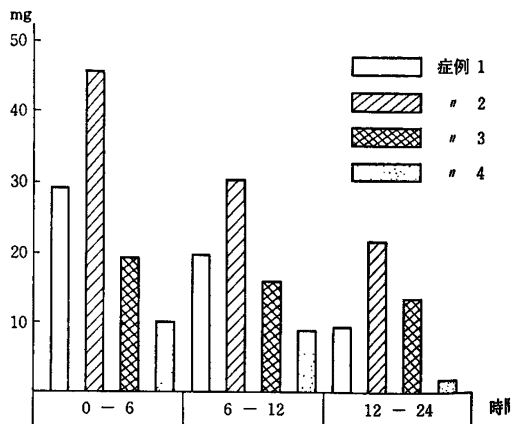
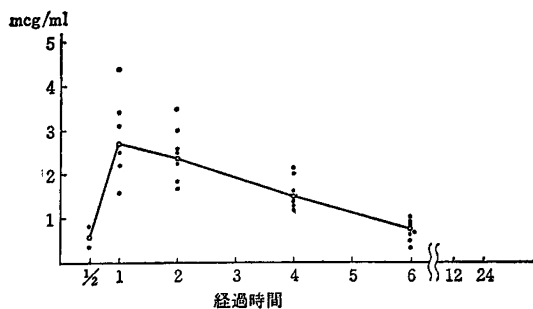


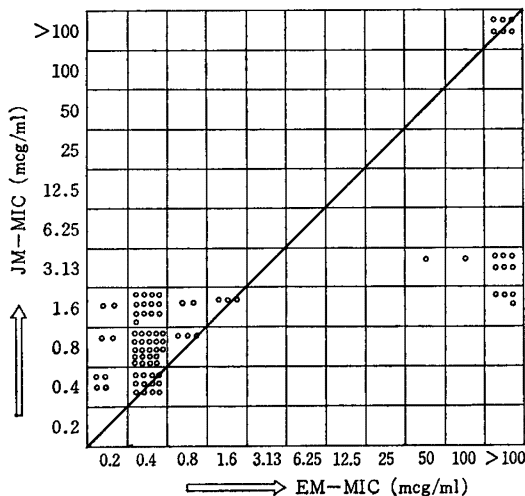
表 4 病巣由来黄ブ菌 82 株に対するマクロライド系抗生物質の抗菌力

薬 剤 名	M I C (mcg/ml)											
	0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
Josamycin			16	28	24	8						6
Erythromycin		8	48	5	3					1	1	16
Oleandomycin			4	8	51	4	3		3		2	7
Leucomycin			3	23	37	4	1				2	12

の耐性菌株数を比較すると、JM 耐性株数が 6 株でもつともすくなく、ついで OL 耐性 7 株、LM 耐性 12 株、EM 耐性 16 株であった。

また、これら黄ブ菌 82 株に対する JM-MIC と EM-MIC の相関関係 (表 5) をみると、EM 100 mcg/ml 耐性黄ブ菌 16 株のうち 6 株は JM 100 mcg/ml にも耐性を示したが、のこり 10 株は JM 3.13 mcg/ml または 1.6 mcg/ml に感受性を示した。一方、JM および EM-MIC 1.6 mcg/ml 以下の低濃度感受性菌 64 株中 46 株に対しては JM よりも EM の方がすぐれた抗菌力を発揮している。

表 5 JM と EM の相関関係 (病巣由来黄ブ菌 82 株)

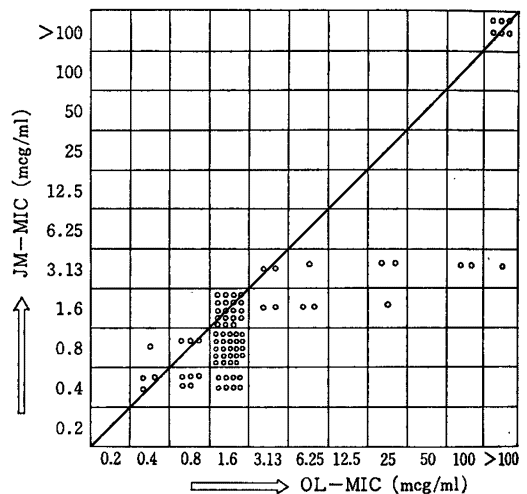


JM-MIC と OL-MIC の相関関係 (表 6) をみると、82 株中 33 株はあきらかな交叉耐性を示すが、残り 49 株中 48 株に対しては JM の方が OL よりも 1~6 段階すぐれた抗菌力を発揮した。

臨床試用成績

外科的感染症患者 106 例に JM 1 日量 600~1,200 mg を、6~8 時間毎 3~4 回にわけて内服させ、その臨床経過を観察した。投与日数は 2~16 日 (平均 5.1

表 6 JM と OL の相関関係 (病巣由来黄ブ菌 82 株)



日)、投与総量は 1.2~19.2 g (平均 5.7 g) であった。本剤はマクロライド系抗生剤であるから癰 (28 例)、療疽 (16 例)、乳腺炎 (9 例)、よう (4 例) などのブ菌感染症を対象に JM を投与した (表 7)。

JM 投与後、炎症症状の好転、排膿の減少ないし消失したものを有効と判定した。なお、JM 投与後経過を観察できなかった症例は不明と判定した。JM 投与症例 106 例のうち、82 例が有効、21 例が無効、3 例が不明となり JM の有効率は 77.4% であった。

これら 106 例を起因菌別に分類して、JM の臨床効果を検討したところ、感染病巣内から黄ブ菌を検出した 49 例中 42 例 (85.7%) は有効と判定された (表 8)。しかし、グラム陰性桿菌感染症および混合感染症 7 例中 6 例には無効であった。

また、病巣内より分離された黄ブ菌の EM ディスク感受性から JM の臨床効果を検討すると、EM 高度感性 (卅) を示す黄ブ菌感染症 8 例はすべてが有効と判定された。しかし、EM 中等度感染 (卍) を示した黄ブ菌感染症 23 例中 3 例に対しては JM が無効であった。

表 7 疾患別臨床成績

疾患名	症例数	有効	無効	不明
癰	28	25	3	
瘰癧	16	14	1	1
乳腺炎	9	8	1	
外傷後創感染	8	6	2	
火傷後感染	7	5	2	
膿瘍	7	6		1
よゆう	4	3	1	
蜂窩織炎	4	3	1	
骨髄炎	4	2	1	1
感染性粉瘤	2	2		
難治性潰瘍	2		2	
耳下腺炎	2		2	
膀胱炎	2		2	
リンパ管炎	1	1		
唾液腺炎	1	1		
带状疱疹	1	1		
術後創感染	8	5	3	
計	106	82 (77.4%)	21	3

表 8 起因菌別臨床成績

起因菌	症例数	有効	無効	不明
黄ブ菌	49	42 (85.7%)	7	
グ陰桿菌	4	1	3	
混合菌	3		3	
菌陰性	4	4		
不明	46	35	8	3
計	106	82 (77.4%)	21	3

表 9 病巣由来黄ブ菌の EM ディスク感受性と JM の臨床効果

EM ディスク感受性	症例数	有効	無効
卅	8	8	
卅	23	20	3
+	12	9	3
-	2	1	1
感受性テストせず	4	4	
計	49	42 (85.7%)	7

(表9)。これらの無効例は JM を 6~9 日間投与されたが、炎症症状の改善がみられず、他の抗生剤を投与された。EM ディスク感受性 (+) および (-) を示した黄ブ菌感染症 14 例中 10 例に対して JM は無効であった。

また、黄ブ菌感染症に対する JM の臨床効果を黄ブ菌の JM-MIC から検討したところ (表 10)、JM-MIC 100 mcg/ml 以上の耐性黄ブ菌感染症 2 例に対しては JM 1 日量 1,200 mg を 3 日間投与したが、炎症症状の改善がみられず、JM は無効であった。また、JM-MIC 3.13 mcg/ml を示した 4 症例 (症例 7, 9, 10 および 15) のうち 2 例 (症例 7 および 15) の黄ブ菌感染症は JM 総量 7,200 mg を投与されたが、いずれも無効と判定された。しかし、JM-MIC 1.6 mcg/ml 以下の黄ブ菌感染症 11 例に対しては全例に JM が有効であった。

表 10 病巣分離ブ菌に対する JM の MIC と臨床効果

症例番号	疾患名	起因ブ菌に対する JM の MIC (mcg/ml)	臨床効果	備考
1	顔面癰	1.6	有	
2	右乳腺炎	>100	無	排膿減少せず、耐性
3	右大腿癰	0.8	有	
4	顔面癰	1.6	有	
5	右拇指瘰癧	0.8	有	
6	頸部感染性粉瘤	1.6	有	
7	右上腕火傷後感染	3.13	無	分泌物多量、菌消失せず
8	頸部膿瘍	1.6	有	
9	胸部癰	3.13	有	
10	顔面癰	3.13	有	
11	背部膿瘍	0.8	有	
12	右乳腺炎	0.8	有	
13	右小指瘰癧	1.6	有	
14	左拇指瘰癧	1.6	有	
15	下腿挫創後感染	3.13	無	排膿減少せず、他剤使用
16	左乳腺炎	1.6	有	

一般に、癰、よう、瘰癧、膿瘍、乳腺炎などの外科的感染症に対しては、切開、抜爪などの外科的処置を加えると同時に、抗生剤を投与されるのが一般である。われわれは、感染病巣に切開を加えて JM を投与した症例群と、切開を加えることなく JM を単独投与された症例群を分けて、JM の臨床効果を比較したところ (表 11)、前者の 43 例中 38 例 (88.4%) は有効と判定されたが、後者は 21 例中 17 例 (81.0%) が有効と判定された。したがって、JM 単独治療でも著るしい治療効果を期待することができるわけである。

以下には JM 投与症例について簡単に記述する。

症例 1: 23 才男、顔面癰 (表 12)

3 日前から右頬部に痛性の発赤と腫脹を来たして来院した。来院時、右頬部に発赤および腫脹があり、局所熱感および圧痛を認めたが、波動は証明されなかつた。

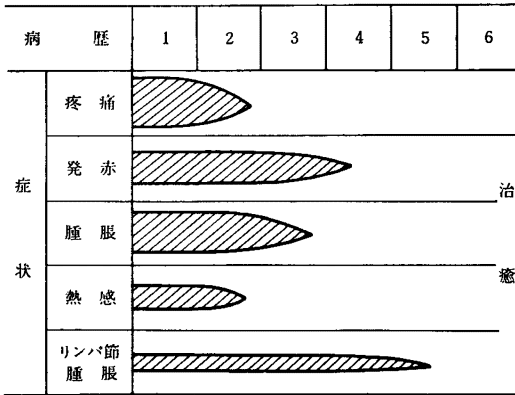
表 11 外科的処置の有無と JM の臨床効果

疾患名	切 開		切 開 せ ず	
	症例数	有効例数	症例数	有効例数
癬・よう	19	18	13	10
瘰 疽	11	9	5	4
膿 瘍	6	5	1	1
乳 腺 炎	7	6	2	2
計	43	38 (88.4%)	21	17 (81.0%)

そこで、切開を加えることなく、JM 1日量 1,200 mg を6日間投与した。JM 投与後2日目には、疼痛および熱感が消失し、3~4日目には発赤および腫脹も軽減した。投与後6日間にすべての炎症症状が消失した。

表 12 症例・23才男、顔面癬

来院3日前から右頬部に有痛性発赤腫脹があつた。波動は証明されなかつたので、切開することなく、JM 1,200 mg (分3) を6日間投与し、治癒した。



症例 2: 29 才女、右乳腺炎 (表 13)

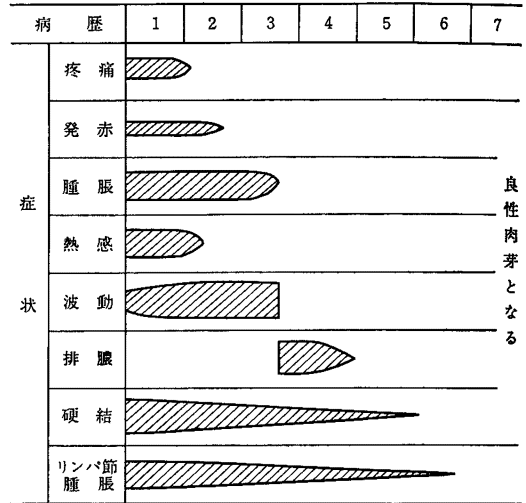
右乳房外側に有痛性の腫脹を来し、某医で CP の内服治療を受けていたが、症状の好転がみられず、発赤、腫脹および圧痛が増加して来たので来院した。そこで、JM 1日量 1,200 mg を7日間投与したところ、投与後2~3日目には、疼痛、発赤、腫脹などの炎症症状が著るしく改善され、病巣より自然排膿を認めた。なお、起因菌は黄ブ菌で、その JM-MIC は 0.8 mcg/ml であつた。投与後7日目には、局所硬結および腋窩リンパ節腫脹も消失し、良性的肉芽となつた。

副 作 用

JM を内服投与した症例 106 例中、JM 内服後消化管障害を訴えたものが9例 (8.5%) あつた。すなわち、

表 13 症例: 29 才女、右乳腺炎

右乳房に有痛性腫脹を来し、CP 1g を4日間内服していたが、症状軽快せず来院した。JM 1日 1,200 mg (分3) を7日間投与したところ、投与後3日目に自然排膿があり、投与後7日目には良性的肉芽となつた。



食欲不振を来したものの4例、胃部不快感を訴えたものの3例を経験したが、いずれも投薬を中止せねばならぬほどの副作用ではなかつた。そのほか、JM 投与中に嘔吐を来した1症例と、JM によるかどうかは判定しにくい、JM 内服中に下痢を来した1症例には、JM の投与を中止しなければならなかつた。しかしアレルギー反応を示したものは1例もなかつた。また、JM 投与前後の肝機能および腎機能を検査したところ、JM によると思われる異常所見の認められた症例は1例もなかつた (表 14)。

表 14 JM の副作用

副作用の種類		検査症例数	副作用を来した症例数
消化管障害	食欲不振	106	4
	胃部不快感		3
	悪心・嘔吐		1
	下痢		1
			9 (8.5%)
アレルギー反応			0
肝機能障害		6	0
腎機能障害		3	0

む す び

1) JM 1g 1回経口投与後の血中濃度は、投与後1

時間目に平均 2.62 mcg/ml のピーク値を示したが、2 時間値平均 2.33 mcg/ml、4 時間値平均 1.49 mcg/ml としだいに減少し、投与後 6 時間目には平均 0.77 mcg/ml となつた。なお、投与後 12 時間目には 7 例中 2 例の血中からわずかな JM が検出されたのみで、24 時間目の JM 血中濃度は全例とも測定されなかつた。

2) JM 1 g を 1 回経口投与したのちの尿中排泄量を測定したところ、投与後 24 時間内の尿中総排泄量は 20.0~97.4 mg (平均 55.3 mg) で、その回収率は 5.5% であつた。

3) 教室保存の病巣由来細菌に対する JM の抗菌力を比較したところ、*Staphylococcus aureus* 82 株の感受性分布は、0.8 および 100 mcg/ml 以上にそれぞれピークをもつ 2 峯性を示し、82 株中 76 株 (92.7%) は JM 3.13 mcg/ml 以下の濃度でその発育を阻止された。しかし、グラム陰性桿菌のほとんどすべてが JM 50 mcg/ml 以上の耐性を示した。

Staphylococcus aureus 82 株に対する JM の抗菌力を EM, OL および LM のそれと比較したところ、低濃度感受性 (MIC 6.25 mcg/ml 以下) 菌株に対しては EM, JM, OL および LM の順にすぐれた抗菌力を発揮した。しかし、100 mcg/ml 以上の耐性菌株は EM 16 株, LM 12 株, OL 7 株であつたのに対し、JM 100 mcg/ml 以上の耐性菌はわずかに 6 株にすぎなかつた。

4) JM 投与症例 106 例中 82 例が有効、21 例は無効、3 例は不明と判定され、その有効率は 77.4% であつた。

5) JM 投与症例 106 例を起因菌別に分けて JM の治療効果をみたところ、黄ブ菌感染症 49 例中 42 例 (85.7%) が有効と判定された。

6) 病巣由来黄ブ菌の EM ディスク感受性から JM の治療効果を検討したところ、EM 高度感性 (++) および (++) を示した黄ブ菌感染症に対しては、JM の有効であることが多かつた。

7) 病巣より分離された黄ブ菌の JM-MIC と JM の治療効果を比較したところ、JM-MIC 100 mcg/ml 以上の耐性黄ブ菌感染症 1 例に対して JM は無効であつた。JM-MIC 3.13 mcg/ml 以下の黄ブ菌感染症は 4 例中 2 例が無効と判定されたが、JM-MIC 1.6 mcg/ml 以下の感受性を示した黄ブ菌感染症 11 例はすべてが有効と判定された。

8) JM の治療効果を外科的処置群と外科的無処置群に分けて比較したところ。前者 43 例中 38 例 (88.4%)、後者 21 例中 17 例 (81.0%) が有効と判定され、JM 単独でも著しい治療効果を示した。

9) JM 投与 106 例中 9 例 (8.5%) は食欲不振、胃部不快感などの消化管障害を訴えたが、その他の副作用を示したものは 1 例もなかつた。JM 投与前後の肝・腎機能検査で異常所見を認めたものは 1 例もなかつた。

ご校閲をいただいた白羽教授に感謝する。

文 献

- 1) OSONO, T., *et al.*: A new antibiotic, josamycin. I., J. Antibiotics, Ser. A 20(3): 174-180, 1967
- 2) NITTA, K., *et al.*: A new antibiotic, josamycin. II., J. Antibiotics, Ser. A 20(3): 181-187, 1967
- 3) 酒井克治: 第 16 回日本化学療法学会総会, シンポジウム: ジョサマイシン, 講演, 1968
- 4) 日本抗生物質基準 1968 年, 一般試験法
- 5) 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, 1968

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION OF JOSAMYCIN

MASAYOSHI KAWASHIMA, KATSUJI SAKAI & JUNICHI NAKAO

The 2nd Department of Surgery, Osaka City University Medical School

(Director: Prof. YAEMON SHIRAHA)

- 1) Average blood levels after a single oral administration of 1.0 g of josamycin (JM) showed a peak at 2.62 mcg/ml in one hour, decreasing to 2.33 mcg/ml in 2 hours, 1.49 mcg/ml in 4 hours and 0.77 mcg/ml in 6 hours. Twelve hours after the administration, JM was detected in the blood of 2 of 7 cases, but not recognized in all the cases 24 hours after.
- 2) Total urinary excretion after a single oral dose of 1.0 g of JM was 20.0 to 94.7 mg (55.3 mg on the average) during the first 24 hours, and the urinary recovery was 5.5%.
- 3) Antibacterial activity of JM was studied on stock strains of bacteria isolated from clinical materials. The MIC distribution of 82 *Staphylococcus aureus* strains showed bimodal pattern with peaks at 0.8 mcg/ml and more than 100 mcg/ml respectively, and 76 of the 82 strains (92.7%) were sensitive to 3.13 mcg/ml or less of JM. However, almost all Gram negative bacteria were resistant, showing MIC of 50 mcg/ml or more. Among 82 strains of *Staphylococcus aureus*, the highly sensitive strains showing MIC of 6.25 mcg/ml or less, were sensitive the most to EM, and then to JM, OM and LM in the order. However regarding to resistant strains showing MIC of 100 mcg/ml or more, 16 strains were resistant to EM, 12 to LM and 7 to OM, but only 6 strains were resistant to JM.
- 4) Of 106 cases treated orally with JM, results were effective in 82, failed in 21 and doubtful in 3. The rate of effectiveness was 77.4%.
- 5) Among these 106 cases, JM was effective to 42 of 49 *Staphylococcus aureus* infections (85.7%).
- 6) JM was effective to most of *Staphylococcus aureus* infections from which there were isolated cocci highly sensitive (++) and (+++) to EM in sensitivity disc assay.
- 7) Among these *staphylococcal* infections, JM was not effective to one case infected with cocci showing MIC of more than 100 mcg/ml and to 2 of 4 infected with those with MIC of 3.13 mcg/ml. However, all of 11 cases infected with cocci sensitive to 1.6 mcg/ml or less responded well to JM with good therapeutic results.
- 8) Therapeutic results of JM were effective in 38 of 43 surgically treated (88.4%) and 17 of 21 not surgically treated cases (81.0%), showing marked therapeutic results singly by JM administration.
- 9) Of 106 medicated cases, 9 complained of gastrointestinal disturbances (8.5%) such as anorexia or gastric discomfort, but no other side effects were observed in any of them. And also, in any of these cases, no abnormal findings were found in liver and kidney functions examined before and after the medication.