

Josamycin の 臨 床 的 研 究

難波克一

岡山市民病院泌尿器科

はじめに

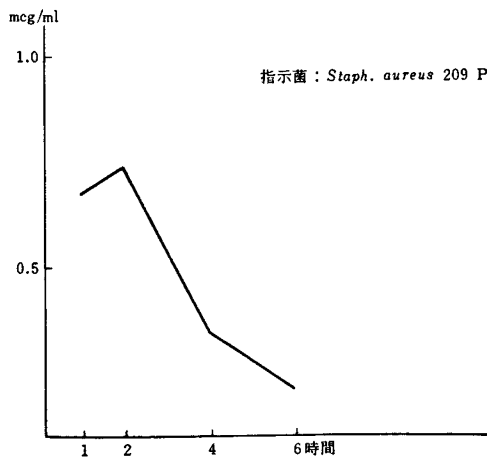
Josamycin は高知県長岡郡本山の土壌より分離された *Streptomyces narbonensis* の変種 *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* によつて生産されたマクロライド系に属する抗生物質である。我々は、この Josamycin について基礎的 および臨床的に検討を試みたので報告する。

1) 吸収および排泄

健康成人 2 例に Josamycin(JM) 400 mg を経口的に投与した後の血清濃度および尿中排泄量を *Staphylococcus aureus* 209 P を指示菌として、重層法¹⁾²⁾により測定した。血清濃度の推移は表 1 の如く、No. 1 症例は投与後 1 時間で 0.8 mcg/ml、投与後 2 時間で 0.93 mcg/ml とピークを認め、その後漸減し、投与後 6 時間で 0.24 mcg/ml であつた。No. 2 症例は投与後 1 時間で 0.59 mcg/ml でピークを認め、その後漸減し、投与後 2 時間 0.56 mcg/ml、投与後 6 時間 0.16 mcg/ml であつた。両者を平均すると図表の如く、JM 投与後 2 時間で 0.74 mcg/ml と最高値を認め、漸減し、投与後 4 時間 0.33 mcg/ml、投与後 6 時間 0.2 mcg/ml であつた。

前記 2 例に JM 投与後の尿中排泄量を血清濃度と同様な方法にて測定した。成績は表 2 の如く、2 症例に多少の排泄量に違いを認め、JM 投与後 0～2 時間 2.8 mg～

表 1 JM 400 mg 投与後血中濃度
(健康成人例の平均値)



症 例	1 時間	2	4	6
No. I	0.80	0.93	0.41	0.24
No. II	0.59	0.56	0.26	0.16
平 均	0.68	0.74	0.33	0.2

表 2 JM 400 mg 投与後尿中排泄量 (mg)

症 例	0～2時間	2～4	4～6	合 計
No. I	2.8	8.2	31.7	42.7
No. II	6.7	4.8	24.2	35.7
平 均	4.7	6.5	27.8	39.2

6.7 mg、2～4 時間 4.8 mg～8.2 mg、4～6 時間 24.2 mg～31.7 mg であつたが、JM 投与後時間を経過するにつれ、尿中 JM 排泄量は増加し、投与後 4～6 時間で平均 27.8 mg と最高値を認めた。

また投与後 0～6 時間の総量は平均 39.2 mg であり、投与総量の 9.8% を尿中に排泄を認めた。

2) JM 投与後の臓器内濃度

200 g 前後のラット 4 匹に経口的に JM 1 kg 当り 200 mg を経口的に投与し、投与後 2 時間、4 時間に各 2 匹を断頭致死させ、血清、腎および肝について JM の濃度を測定した。測定方法は血清はそのまま行い、臓器は無菌的にミキサーにてエマルジョンにし、pH 7.0 の B. S. S. にて 2 倍に稀釈し、遠沈し、上清を血清および尿と同様に重層法により測定した。その成績は表 3 の如く、投与後 2 時間では肝が最も高く、3.8 mcg/ml であり、ついで腎 3.3 mcg/g であつた。投与後 4 時間では肝、腎、血清の順であり、肝は腎および血清の時間的減少に比し、JM を多く残存していた。

表 3 JM 200 mg/kg 投与
mcg/ml or mcg/g

	2 時間	4
血 液	2.9	1.2
腎	3.3	1.4
肝	3.8	2.1

3) 抗 菌 力

保存せる標準菌および他剤に全く耐性をもたない病巣分離菌について、平板希釈法²⁾により最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。成績は表4の如く *Staphylococcus*

表4 JM の最小発育阻止濃度

<i>Sta. aureus</i> 209P	0.19
<i>Bac. subtilis</i> PCI 219	0.19
<i>Sta. aureus</i>	0.19
<i>Sta. epider.</i>	0.19
<i>E. coli</i> NIHJ	>100
<i>Pseud. aerug.</i> NCTC 10490	>100
<i>E. coli</i>	>100
<i>Proteus</i>	>100
<i>Enterococcus</i>	>100

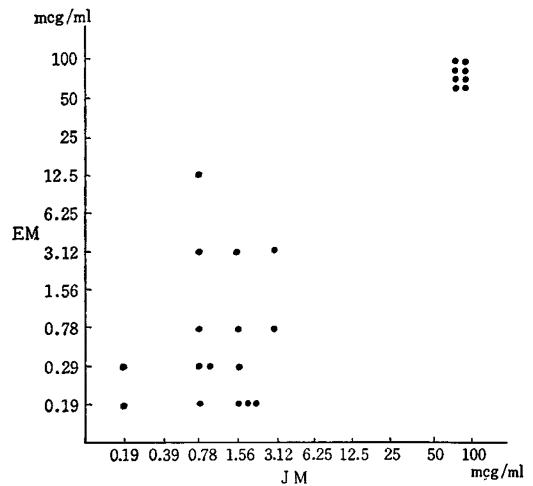
aureus 209P 0.19 mcg/ml, *Bac. subtilis* PCI 219 0.19 mcg/ml, *Staphylococcus aureus* 0.19 mcg/ml, *Staphylococcus epidermis* 0.19mcg/ml であつたが、グラム陰性菌では JM がマクロライド系に属するため抗菌力が弱く、*E. coli* NIHJ および *Pseudomonas aeruginosa* NCTC 10490 の標準菌でいずれも 100 mcg/ml 以上、また、病巣分離菌でも *E. coli*, *Proteus* および *Enterococcus* いずれも 100 mcg/ml 以上であつた。尿中より分離した黄色ブ菌 24 株についてののみ MIC を検討すると表5の如く、すでに耐性を認める菌株 8 株を認めたが、

表5 ブ菌に対する感受性

	株数	MIC (mcg/ml)									
		0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100
JM	24	2		6	6	2					8
EM	24	5	4	3		3		1			8

0.19 mcg/ml 2株, 0.78 mcg/ml 6株, 1.56 mcg/ml 6株, 3.12 mcg/ml 2株であり、感性のピークは 0.78 mcg/ml~1.56 mcg/ml であつた。この黄色ブ菌 24 株について Erythromycin の MIC と比較すると、Erythromycin は感性と耐性の中間に1つのピークを認め、感性菌株は 0.19~0.78 mcg/ml の間におり、JM と同程度か、1段階低値であつた。しかしながら、中には Erythromycin で 12.5 mcg/ml の菌株が、JM で 0.78 mcg/ml で感性を示した菌株もあつた。これを JM と Erythromycin を対比すると、表6の如く、JM と Erythromycin の間に明らかに交叉耐性を認めた。

表6 ブ菌に対する JM, EM 感受性の相関



4) 臨 床 成 績

臨床症例は表7の如く、合計 13 例であり、投与量はすべて 1日 1.2g を 4~12 日間経口的に投与した。第1例より第8例迄は一次的尿路感染症であるが、投与前後の尿所見および自覚症を目標に、いずれも 4 日間連続投与した。

JM 投与前後の尿所見では尿中白血球に改善を認めたものはそのほとんどであつたが、黄色ブ菌が消失したものは 8 例中 5 例であつた。また自覚的に女子の慢性膀胱炎は難治であり、残尿感等症候が残存する例があつたが JM 投与後消炎剤投与により治癒した。第9症例より第13症例は泌尿器科の手術後および残尿を認める膀胱炎であり、JM を 5 日間以上投与した症例であつた。尿所見では多核白血球が改善を認めたもの 5 例中 3 例、不変 2 例であり、ブ菌の消失を認めたもの 5 例中 3 例であつたが、第10例の如く、強い終末排尿痛および残尿感の消失を認めた症例もあつた。いずれにせよ尿路感染症は無処置でも治癒することがあることも、すでに知られており、明確に薬剤効果を判定することは必ずしも容易ではないが、膀胱炎および腎盂腎炎、合計 13 症例に JM を投与した結果、まず有効と思われる症例多数を認めた。

JM 投与中の副作用について検討したが、投与後 5 日目より多少の腹部膨満感を訴えた症例が 1 例あつた。また 2 例に投与前後の GOT および GPT を検討したが、異常を認めなかつた。

考 按

最近、尿路感染症はグラム陰性菌の占める割合が増加しており、我々の治療および研究がグラム陰性菌の方向に向けられがちである。しかしながらグラム陽性菌は全く消失したのではなく、多剤耐性をもつ球菌感染もときに

表 7 臨 床 症 例

	病 名	性	年 令	起炎菌	投与日数	投与前尿所見		投与後尿所見		効果	副作用
						白血球	菌	白血球	菌		
1	急性膀胱炎	♂	22	ブ 菌	4	10~15/F	+	1~2/全視	-	+	
2	"	♀	43	"	"	+	+	+	+	-	
3	"	♀	58	"	"	+	+	-	-	+	
4	"	♀	31	"	"	8~10/F	+	-	-	+	
5	"	♂	62	"	"	+	+	10~15/F	+	-	
6	"	♀	25	"	"	5~6/F	+	-	-	+	
7	"	♀	42	"	"	+	+	5~6/F	+	+	
8	"	♀	35	"	"	10~15/F	+	1~2/全視	-	+	肝機, 投与前後異常なし
9	前立腺摘出術 慢性膀胱炎	♂	71	ブ 菌 大腸菌	12	20~30/F	+	20~30/F	+	-	
10	膀胱結石摘出術 慢性膀胱炎	♂	62	ブ 菌	10	+	+	5~6/F	-	+	腹部膨満感あり
11	右尿管結石症 右水腎	♀	38	変形菌	8	+	+	+	+	-	
12	前立腺肥大症 慢性膀胱炎	♂	65	ブ 菌	7	10~20/F	+	5~6/F	+	+	
13	神経膀胱炎 慢性膀胱炎	♂	62	ブ 菌	10	+	+	1~2/F	-	+	肝機投与前後異常なし

認められる。これら治療には Penicillin を始めとして、マクロライド系抗生剤, Erythromycin, Oleandomycin, Spiramycin, Carbomycin などが用いられ、またマクロライド系には属さないが、Lincomycin も使用されている。特に最近ではこの方面の治療剤も開発され、JM を始めとして、Enduracidin, Flucloxacillin も次々と開発されているが、いずれもかなりの抗菌力を認めている。

JM 投与後の血清濃度の推移は投与後 2 時間でピークを認め、その後漸減したが、Erythromycin 300 mg 投与でも同様な推移をたどつたと青河⁴⁾は報告しているが、投与後の最高値が Erythromycin は 1.0mcg/ml に比し、JM は 0.74mcg/ml であつた。いずれにせよ同じマクロライド系に属する Erythromycin estolate, および Erythromycin stearate に比し、JM は Erythromycin estolate よりも血清濃度がやや低値であつたか、Erythromycin stearate とほぼ同程度の血清濃度の推移であつた。尿中排泄量は JM は投与後 6 時間迄しか測定していないが、金沢⁵⁾は Erythromycin estolate 300 mg 投与で、投与後 4 時間が最高の尿中 ml 当りの排泄を認めたと報告をし、真柄⁶⁾は Erythromycin estolate および Erythromycin で投与後 0~2 時間が尿中 ml 当り最高の排泄を認め、漸減したと報告している。JM は 4~6 時間が最高の排泄量を認めたとことより

考え、JM がかなり長時間、体内に残存するものと思う。

臓器内濃度は大久保⁷⁾は Erythromycin で肝>腎>血液、Penicillin で腎>肝>血液の順に投与後高濃度に認めたと報告し、Erythromycin が肝に多く存在することを示唆しているが、JM も Erythromycin と同様に投与後 2 時間、4 時間、いずれも肝>腎>血清の順に高濃度に存在した。以上より考え JM は Erythromycin と同様の代謝過程をたどるものと思うが、Erythromycin よりも尿中排泄量が少く、血清に長時間にわたり存在するものと思う。

副作用については、これら抗生剤の薬理作用より、河盛⁸⁾がすでに報告している如く、Drug-Host の関係であり、副現象は Drug-Parasite-Host の関係に対する影響である。すなわち菌交代現象および非特異性胃腸障害等であるが、この観点に立つて JM を見ると副作用は肝機能障害、副現象は胃腸障害が考えられる。すでに Erythromycin estolate と Triacetyl oleandomycin で ROBINSON⁹⁾ および TIKTIN¹⁰⁾ が肝機能障害について詳細に報告し、古川¹¹⁾は Erythromycin およびその誘導体で肝の代謝過程を検討し、報告しているが、我々の用いた JM 投与例は、わずか 13 症例であるが、肝機能障害を思わせる自覚症を訴えた症例はなく、2 症例に GOT, GPT を検討したが、正常範囲の変動であつた。また副現象についても腹部膨満感を認めた症例が

あり、今後更に症例をかさね、肝機能障害等について検討する必要があると考える。

結 語

Josamycin 投与後の血清濃度および尿中排泄量を検討した結果、Josamycin 投与後血清濃度は2時間でピークを示した。尿中排泄量は投与後、経時的に漸増し、4～6時間で最高値を示した。Josamycin 投与後の臓器内濃度を動物実験的に測定し、肝>腎>血清の順であった。

Josamycin の抗菌力はグラム陽性菌でかなり強力な抗菌力を認めたが、Erythromycin と交叉耐性を認めた。臨床的に13症例に1日1.2g Josamycin を用い、グラム陽性菌感染症にかなりの有効症例を認めた。副作用は1例に投与中腹部膨満感を認めたが肝機能障害等の症状は認めなかつた。

(稿を終るに当り、終始御指導を受け、御校閲を賜わつた岡山大学医学部泌尿器科新 島端夫教授に深甚なる感謝を捧げる。)

なお本論文の要旨は昭和43年12月日本泌尿器科学会 岡山地方会および第3回岡山感染症懇話会に発表した。

文 献

- 1) 鳥居敏雄：J. Penicillin 1：281. 1947
- 2) 川上保雄：J. Penicillin 1：445. 1947
- 3) 石山俊次他：最小発育阻止濃度測定法の標準化について、Chemotherapy 16：98～99, 1968
- 4) 青河寛次：昭 42.6 第15回日本化学療法学会発表論文より
- 5) 金沢 裕：J. antib. Ser B 15 (2)：44. 1962
- 6) 真柄正真：J. antib. Ser B 15 (4)：190 1962
- 7) 大久保滉：日内会誌，43：518. 1954
- 8) 河盛勇造：16 回日本医学会総会講義集 II. 473. 1963
- 9) ROBINSON. M. M.：Antimicrobiol Agents & Chemotherapy 1962：285. 1963
- 10) TIKTIN. M. E. . New Engl. J. Med. 267：964. 1962
- 11) 古川 博：Chemotherapy 16：799, 1968

CLINICAL STUDIES OF JOSAMYCIN

KATSUICHI NAMBA

Department of Urology, Okayama City Hospital

The maximum blood level of josamycin was reached at 2 hours after oral administration and the highest excretion rate in urine was showed at 6 hours in normal human.

The organ concentration of josamycin in rats was the highest in liver, kidney and blood in order.

Minimum inhibitory concentration of josamycin against pathogenic *Staphylococcus aureus* was in the range of 0.19 mcg/ml to 100 mcg/ml.

Josamycin was administered to 13 patients with urinary tract infections, and exhibited excellent therapeutic effects.