

Josamycin の産婦人科領域における基礎的・臨床的研究

高田道夫・森操七郎・佐野慎一

順天堂大学医学部産婦人科学教室（主任：水野重光教授）

各種感染症に広く応用されている抗生物質のうちでも、広領域抗生物質はその性質上、たやすく使用される傾向にあるが、一面、腸内細菌叢の変動、菌交代症の発現等不快な副現象を伴うことが多く、かつ、交叉耐性獲得という難問題を提起するに至っている。

もし、起因菌検索ならびに抗生物質感受性試験において一つの細菌に対してきわめて有効な抗生物質があるとすれば、抗菌スペクトルの狭い抗生物質であつても、それを治療薬として選ぶことが先にのべたいまわしい現象を防止することとなる。

このような意味から比較的耐性獲得をおこしにくいとされているマクロライド系抗生物質は中領域抗生物質として特に耐性ブ菌感染症に対して強力な効果を発揮することが多い。

今回梅沢博士と山之内製薬中央研究所との協同研究によつて開発された Josamycin (JM) は、*Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* によつて産生されたマクロライド系抗生物質であり、本剤をグラム陽性菌感染症に使用し、基礎的研究を行なつたのでその成績の要点を報告する。

実験成績

1 感受性試験

産婦人科領域感染症（性器感染，ダク拉斯窩膿瘍，術創感染，膿皮症，尿路感染，敗血症）由来の *Staphylococcus aureus* 50 株，*Staphylococcus albus* 10 株，*Streptococcus fecalis* 10 株を選び普通寒天平板培地を用いる稀釈法により JM の感受性試験を行ない，最小発育阻止濃度 (MIC) を測定するとともに *Staphylococcus aureus* については既知マクロライド系抗生物質 (EM, OL, LM, SPM) との抗菌力比較，交叉耐性の有無を検

索し，その他各種抗生物質の感受性分布とも対比観察した。なお測定培地としては pH 7.0 の普通寒天培地を用い，トリプトソイブイオン 24 時間培養菌液 1 白金耳を接種，37°C，20 時間培養後判定した。

a) *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus の JM に対する感受性は，表 1 のように 0.19~6.25 mcg/ml の間に分布し，MIC 0.78 mcg/ml のものが最も多く，約 55%，次いで 1.56 mcg/ml のものが 25% を占め，両者を併せると約 80% がこの範囲に属していることがわかる。

この抗菌力を既知マクロライド系抗生物質の抗菌力と 21 株について比較すると，表 2 のように，EM の感受性は 0.09~100 mcg/ml の間に広く分布し，0.39 mcg/ml のものが約 65% を占め，OM, LM では 1.56 mcg/ml を中心に分布しているが，SPM ではさらに 1~2 オーダー高く 6.25 mcg/ml を示すものが約 50% を占めている。

従つて今回の成績からみれば JM の抗菌力は EM よりやや劣るが，OM と同等もしくは少しく優り，LM, SPM より強力であるといえる。

マクロライド系以外の各種抗生物質の感受性分布と比較すると，PC-G, AB-PC, SM, TC, CP 耐性株に対しても JM は良好な感受性を示し，KM の感受性分布とよく似た成績が得られた。

なお，検索中 JM 耐性株は認められず，表 3 のように EM, OM 耐性株に対しても 0.78~1.56 mcg/ml の濃度でよく発育を阻止している。

b) *Staphylococcus albus*

Staphylococcus albus 10 株における JM の MIC は 0.39 mcg/ml 2 株，0.78 mcg/ml 4 株， ≥ 100 mcg/ml

表 1 臨床分離株の JM 感受性

MIC mcg/ml		0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100 \leq
被検菌 (株数)											
<i>Staph. aureus</i>	(50)	2	7	27	12	1	1				
<i>Staph. albus</i>	(10)		2	4							4
<i>Strept. fecalis</i>	(10)				1	1	1		5		2

表 2 最近分離した *Staph. aureus* 21 株の各種抗生物質感受性

抗生物質	MIC (mcg/ml) 別 菌 株 数												
	<0.09	0.09	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100<
JM					11	9	1						
EM	1			14			1	2				2	1
OM					4	11	4	1	1				
LM					1	19	1						
SPM						4	5	11	1				
PC-G		1		1	4	1	2			4	4	3	1
AB-PC	1	2		3	1	1	3	2	2	2		3	1
CER	13	1	5	2									
SM				2			9	1	4		1		4
KM				2	2	12	5						
TC				8	1				1		2	3	6
CP							1	17	3				

表 3 *Staph. aureus* に対する JM の既知抗生物質との交叉耐性

菌株番号	感 受 性 (mcg/ml)											
	JM	EM	OM	LM	SPM	PC-G	AB-PC	CER	SM	KM	TC	CP
51	0.78	0.39	3.12	1.56	6.25	0.78	0.09	0.09>	3.12	1.56	100	12.5
52	0.78	6.25	3.12	1.56	3.12	>100	25	0.09>	>100	1.56	>100	6.25
54	1.56	0.39	1.56	1.56	6.25	25	6.25	0.09>	3.12	1.56	>100	6.25
55	1.56	0.39	1.56	1.56	6.25	25	6.25	0.19	12.5	1.56	0.39	6.25
56	1.56	50	12.5	3.12	6.25	0.78	0.39	0.09>	0.39	0.39	0.78	6.25
57	1.56	0.39	0.78	1.56	6.25	0.78	0.39	0.09>	3.12	3.12	0.39	6.25
59	0.78	>100	1.56	1.56	3.12	50	100	0.39	>100	3.12	>100	6.25
60	0.78	0.39	3.12	1.56	6.25	100	100	0.19	3.12	1.56	>100	6.25
61	0.78	0.39	1.56	1.56	6.25	100	100	0.19	3.12	1.56	>100	6.25
62	1.56	0.39	1.56	1.56	6.25	0.39	0.39	0.19	12.5	3.12	0.39	6.25
63	0.78	0.39	3.12	1.56	3.12	1.56	3.12	0.39	>100	0.78	0.39	6.25
65	0.78	0.39	1.56	1.56	3.12	>100	>100	0.19	3.12	0.78	>100	6.25
67	1.56	50	6.25	1.56	3.12	3.12	3.12	0.09>	6.25	1.56	12.5	6.25
68	1.56	0.09>	1.56	1.56	6.25	25	3.12	0.09>	3.12	1.56	0.39	6.25

4 株であり、40% に耐性が認められた。

c) *Streptococcus fecalis*

Streptococcus fecalis 10 株に対する JM の感受性は比較的 low、MIC 25 mcg/ml 以上の株が 70% を占めていた。

2 吸収、排泄

体内濃度測定法は *Staphylococcus aureus* 209 P 株を被検菌とする鳥居・川上の重層法により血中濃度、尿中排泄率、乳汁中濃度、臍帯血、羊水、胎盤、新生児への移行、生殖器内濃度を追求した。標準稀釈液の作製には

pH 7.0 の phosphate buffer を使用し、heart infusion agar (栄研) を測定培地とし、37°C、28 時間培養後判定した。なお被検者はあらかじめ臨床一般検査を行ない異常のないことを確めた。

a) 血中濃度

体重 45~56 kg の保存入院患者 (非妊) 3 名 (A 群) および健康男子 2 名 (B 群) における血中濃度は表 4 のように、JM 500 mg、1 回経口投与後の 1 時間値は 0.48~0.67 mcg/ml、2 時間値 0.56~3.24 mcg/ml、4 時間値 0.48~0.78 mcg/ml、6 時間値 0.24~0.46 mcg/ml、8 時間値 0.16~0.24 mcg/ml であり、平均値はグラフに示した通り、2 時間でピークに達し、A 群では 1.78 mcg/ml、B 群では 1.52 mcg/ml を示し、以後急速に減少して 4 時間では約 0.6 mcg/ml、6 時間値 0.4 mcg/ml、8 時間値では 0.2 mcg/ml であつた。A 群では B 群よりも少しく高値が得られているが、これは各個人差の他に採血時間が空腹、就寝時 (AM 0 時~AM 7 時) に施行された結果とも考えられる。

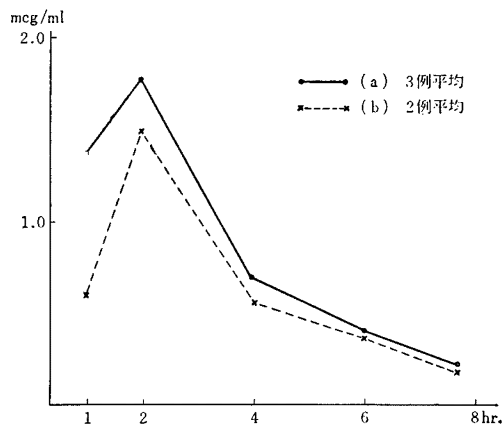
b) 尿中排泄

JM 500 mg 1 回経口投与後の尿中排泄状況を血中濃度を測定した A 群について同時に観察した。

測定法は pH 7.0 の phosphate buffer で尿を 50 倍に希釈し、血中濃度測定法に準じて施行した。

その成績は表 5 のように個人差が著しいが、平均回収率は約 4% と比較的 low、2~4 時間にピークが認められた。

表 4 血中濃度 (JM 500 mg 1 回経口投与)



No.	時間	時間				
		1	2	4	6	8
(a) 保存患者 (非妊)	1	0.67	1.56	0.78	0.46	0.24
	2	2.35	0.56	0.54	0.31	0.17
	3	0.97	3.24	0.75	0.41	0.21
(b) 健康男子	1	0.48	1.82	0.64	0.46	0.20
	2	0.72	1.21	0.48	0.24	0.16

採血時間 (a) AM 0 時~AM 7 時 (空腹就寝時)
(b) AM 10 時~PM 5 時 (食事制限せず)

表 5 尿中排泄 (JM 500 mg 1 回経口投与)

	尿中濃度 (mcg/ml) ・ 排泄量 (mg)										総排泄量 mg	回収率 %
	0 ~ 1		1 ~ 2		2 ~ 4		4 ~ 6		6 ~ 8			
	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg	mcg/ml	mg		
1	23	4.6	110	4.95	100	4.0	26	1.17	105	0.95	14.72	2.95
2	27.6	5.4	45	3.38	50	8.0	30	3.6	0	0	20.38	4.00
3	7	1.68	225	8.75	155	12.25	33	2.48	0	0	25.16	5.03
平均	19.2	3.89	126.7	5.69	101.7	8.08	29.7	2.42	3.5	0.32	20.09	3.99

(測定時尿 50 倍希釈)

c) 乳汁中濃度

1 回 500 mg 経口投与による JM の乳汁中濃度は表 6 のように、乳汁分泌の良好な 1 回毎全搾乳群では、1 時間ですでに 0.31~0.28 mcg/ml と血中濃度の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$ の濃度が認められ、以後 2, 4, 6 時間においては、それぞれ 0.86~0.37 mcg/ml, 0.36 mcg/ml, 0.36~0.24 mcg/ml とほぼ血中濃度に等しい値が得られた。

非搾乳群における乳汁中濃度は乳汁分泌の良否により異なり、分泌不良例での 1 時間値は測定不能であり、乳汁中への移行がおくれ、最高値も 1.4 mcg/ml に止まつたが、分泌中等例、良好例では時間の経過とともに速やかに蓄積傾向が認められ、最高 3.8 mcg/ml を示した。

d) 臍帯血、羊水、胎盤、新生児への移行

1.0 g 1 回経口投与; 3 例, 0.5 g 1 回投与; 1 例につ

表 6 乳汁中濃度および蓄積 (500 mg 1 回経口投与)

a) 1 回毎全搾乳例 (血中乳汁中濃度)

時間		1	2	4	6
		1	血	1.10	0.70
乳	0.31		0.86	0.36	0.24
2	血	0.52	0.49	0.33	0.26
	乳	0.28	0.37	0.36	0.31

(mcg/ml)

b) 非搾乳例 (乳汁中濃度)

時間		1	2	4	6
1	分泌不良	0	0.48	0.84	1.4
2	分泌中等	3.1	3.0	3.8	2.4
3	分泌良好	0.48	0.82	2.2	2.2

(mcg/ml)

ではあるが証明されたが、新生児末梢血への移行は認められなかった。なお、0.5g 投与した 1 例での臍帯血中濃度は 0.11 mcg/ml (180 分) であり、母体血との関係は 1.0g 投与例とほぼ同様の傾向を示し、胎盤にも 0.30 mcg/ml (190 分) と母体血中に近い値が得られたが、羊水中には痕跡程度しか認められなかった。

e) 性器内濃度

年令 32~53 才、体重 48~63 kg の手術患者に JM を投与した際のその性器内移行は、1 回 400 mg、6 時間おき 4 回経口投与の 2 例において、それぞれ 0.28 mcg/ml、0.24 mcg/ml の移行が認められ、卵管においてもほぼ同程度の濃度が証明されたが、500 mg 1 回投与例では測定できなかつた。なお卵巣実質には 1 回 400 mg、6 時間おき 4 回投与の 1 例で 0.4 mcg/ml と比較的高濃度の移行がみられたが、卵巣嚢腫内容中には 2 例中 1 例のみにわずかに認められた。

3 臨床成績

産婦人科領域感染症 24 例に対して JM の臨床応用を試みた。

表 7 臍帯血、羊水、胎盤、胎児への移行

No.	1 回経口投与量	母体血	臍帯血	羊水	胎盤	児末梢血
1	1.0g	0.45 (50分)	0.21 (50分)	0.16 (42分)	/	/
2	1.0g	0.56 (90分)	0.37 (90分)	0.14 (70分)	/	測定不能
3	1.0g	1.70 (95分)	0.35 (95分)	0.11 (72分)	/	測定不能
4	0.5g	0.42 (180分)	0.11 (180分)	痕 (160分)	0.30 (190分)	/

mcg/ml, () 内投与後採取までの時間

表 8 JM の性器内移行

No.	年令	体重	投与量	投与終了後採取時間	子宮	卵巣	卵管
1	32	49 kg	400mg × 2 (12時間毎)	2 時間	/	0.13 (卵巣嚢腫)	/
2	32	63 kg	500mg × 1	3 時間	測定不能	/	/
3	53	63 kg	400mg × 4 (6時間毎)	3 時間	0.28	測定不能 (偽ムチン嚢腫)	0.30
4	39	48 kg	400mg × 4 (6時間毎)	4 時間	0.24	0.40	0.24

いて母体血と臍帯血、胎盤、羊水、胎児末梢血濃度との関係を追及した。

1.0g 投与群での臍帯血中濃度は 0.21~0.35 mcg/ml (50~90 分) と母体血中濃度の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ の濃度を示し、羊水中にも 0.16~0.01 mcg/ml (42~72 分) と低濃度

症例の内訳は子宮内感染症 6 例 (頸管炎 1 例を含む)、子宮付属器炎 4 例、外陰膿瘍 2 例、術創感染 4 例、産褥乳腺炎 3 例、尿路感染 5 例、(細菌尿 1 例を含む) で、年令は最低 16 才、最高 78 才である。

各症例における検出菌、臨床主要所見、投与量ならび

に効果については紙面の都合上、表をもつて説明にかえる。

JM の投与方法は1回 300~400 mg, 1日 3~4回投

与, 1日量 1.2~1.6 g, 総投与量は最低 4.8 g, 最高 14.4 g である。

a) 子宮内感染症

表 9

No.	年 令	診 断 名	検出菌 (JM 感受性) (mcg/ml)	投与量 (g)		主 要 所 見	効果
				1日	総		
1	25	産褥子宮内感染	<i>Staph. aureus</i> (0.78)	1.2	4.8	産褥 13 日下腹痛, 悪臭悪露 37.8°C 10800	著効
2	28	流産後子宮内感染	/	1.2	6.0	下腹痛, 性器出血 37.8°C 11400	有効
3	20	奇胎流産子宮内感染	<i>Peptococcus</i> <i>Staph. albus</i> (0.39) (3.12)	1.6	12.8	下腹痛, 悪感, 頭痛 38°C 9800	有効
4	26	流産後子宮内感染	<i>Peptococcus</i> (0.19)	1.6	8.0	下腹痛, 悪臭血性帯下 37.6°C 9200	有効
5	78	子宮溜膿腫 (頸癌)	<i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i> <i>Corynebacterium</i> <i>Staph. albus</i> (0.19) (0.19) (100<)	1.6	10.8	左下腹痛, 悪臭膿 7800	有効
6	25	急性頸管炎	<i>Diplococcus</i> (0.39)	1.2	7.2	外子宮口発赤, 膿性頸管帯下	有効
7	21	右付属器炎	/	1.6	4.8	下腹痛, 圧痛抵抗 38.6°C 14900	著効
8	28	左付属器炎	/	1.2	8.4	下腹痛, 腫瘤圧痛著明 39.3°C 14100	有効
9	24	右付属器炎	<i>Staph. aureus</i> (3.12)	1.2	14.4	右下腹痛, 圧痛抵抗 38.8°C 19000	有効
10	30	両側付属器炎	/	1.6	8.0	下腹痛, 圧痛 37.8°C 10700	無効
11	34	左付属器炎	/	1.2	6.0	下腹痛, 圧痛 37.6°C 8800	有効
12	51	外陰膿瘍	<i>Staph. aureus</i> (0.78)	1.2	4.8	右大陰唇, 腫脹発赤, 一部軟化圧痛	有効
13	25	外陰膿瘍	<i>Staph. aureus</i> (1.56)	1.2	4.8	左大陰唇拇指頭大硬結発赤圧痛	有効
14	28	術創感染 (帝切)	<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. fecalis</i> (0.78) (100<)	1.6 1.2	13.2	下腹痛, 全身衰弱, 術創哆開, 膿血帯下 39.0°C 14900	著効
15	39	術創感染 (子宮後屈)	<i>Staph. albus</i> (0.78)	1.6	6.4	瘻孔形成 36.8°C 7600	有効
16	16	術創感染 (穿孔虫垂炎)	<i>Staph. aureus</i> (1.56)	1.2	10.8	瘻孔形成 36.4°C 6500	有効
17	57	術後腹壁膿瘍 (頸癌)	<i>Peptococcus</i> <i>Bacteroides</i> <i>Staph. albus</i>	1.6	8.0	術創部痛, 悪感, 腫脹→自開排膿 38.0°C 12700	有効
18	29	右産褥乳腺炎	<i>Staph. aureus</i> (1.56)	1.2	6.0	褥 12 日硬結 (4 × 6 cm) 発赤疼痛 37.6°C 12500	著効
19	26	左産褥乳腺炎	<i>Corynebacterium</i> (<0.09)	1.6	4.8	褥 18 日腫脹 (5 × 6 cm) 圧痛発赤 37.4°C 8900	著効
20	24	左産褥乳腺炎	<i>Staph. aureus</i> (1.56)	1.2	10.8	褥 10 日硬結 (4 × 5 cm) 膿瘍化 37.2°C 12200	有効
21	31	急性膀胱炎	<i>Staph. albus</i> (0.78)	1.2	4.8	排尿痛(+) 頻尿(+) 残尿感(+)	有効
22	26	急性膀胱炎	<i>Staph. aureus</i> (0.78)	1.2	4.8	排尿痛(+) 頻尿(+) 残尿感(+) 血尿	著効
23	22	急性膀胱炎	<i>Staph. albus</i> (50)	1.6	6.4	排尿痛(+) 頻尿(+) 残尿感(+)	無効
24	42	細菌尿 (頸癌)	<i>Staph. albus</i> (100<)	1.2	4.8		無効

- b) 付属器感染症
- c) 外陰膿瘍
- d) 術創感染症
- e) 産褥乳腺炎
- f) 尿路感染症

なお上記疾患より分離された菌株のJMに対する感受性も表に示した。

疾患別臨床効果は子宮内感染症, 外陰膿瘍, 術創感染, 産褥乳腺炎では全例有効, 子宮付属器炎では6例中1例が無効, 尿路感染症でも4例中2例が無効であり, 全症

臨床効果と検出菌のJM感受性との相互関係についてみると, MIC 6.25 mcg/ml以上の検出菌においてのみ無効例が認められ, その菌種は *Staph. aureus* 1株, *Staph. albus* 3株, *Strept. fecalis* 1株である。

4 副作用

本剤投与期間中2例にそれぞれ6.4g, 8.0g投与後に食欲不振が認められたが, いずれも1日1.6g投与の症例であった。

なお比較的長期間投与を継続した8例について, 使用前後の肝機能検査を施行したが, 使用終了直後にGOT,

表 10 疾患別症例数, 臨床効果

疾患群	A 全 症 例				B 菌 検 出 症 例			
	症例数	著 効	有 効	無 効	症例数	著 効	有 効	無 効
子宮内感染	6	1	5	0	5	1	4	0
子宮付属器炎	5	1	3	1	1	0	1	0
外陰膿瘍	2	0	2	0	2	0	2	0
術後感染	4	1	3	0	4	1	3	0
産褥乳腺炎	3	2	1	0	3	2	1	0
尿路感染	4	1	1	2	4	1	1	2
計 (百分率)	24	6 (25.0%)	15 (62.5%)	3 (12.5%)	19	5 (26.3%)	12 (63.1%)	2 (15.3%)

有 効 率	A 群	B 群
		87.5%

例での有効率は87.5%, 著効25.0%, 有効62.5%, 無効12.5%である。

菌検出例における臨床効果は全例に菌が証明されている外陰膿瘍, 術創感染, 産褥乳腺炎, 尿路感染症では変化がないが, 子宮内感染症では菌検出例5例中全例が有効, 子宮付属器炎でも唯一の菌検出例において有効であり, 菌検出例19例での有効率は84.7%, 著効26.3%, 有効63.1%, 無効15.3%となり, 菌を検出し得なかつた症例を含む24例の有効率と大差がない。

また検出菌26株(19例)中, 消失したのは21株, 消失率80.8%であり, *Staph. aureus*, *Diplococcus*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Corynebacterium*は全株消失し, *Staph. albus*での消失効果は悪く7株中3株は消失せず, *Strept. fecalis*, *Bacteroides*はそれぞれ1株ずつ検出されているがいずれも消失していない。

1回300mgまたは400mg投与, 1日3回, また4回投与との間には菌消失効果の点で大差は認められなかつた。

表 11 検出菌の消失効果

検 出 菌 種	株 数	消失株数
<i>Staph. aureus</i>	9	9
<i>Staph. albus</i>	7	4
<i>Diplococcus</i>	1	1
<i>Strept. fecalis</i>	1	0
<i>Peptococcus</i>	4	4
<i>Peptostreptococcus</i>	1	1
<i>Corynebacterium</i>	2	2
<i>Bacteroides</i>	1	0

検出菌株数	消失菌株数	消 失 率
26	21	80.8%

GPTが正常域内上限値を示した1症例(症例14)が認められた以外何等異常はなかつた。

表 12 感受性と臨床効果

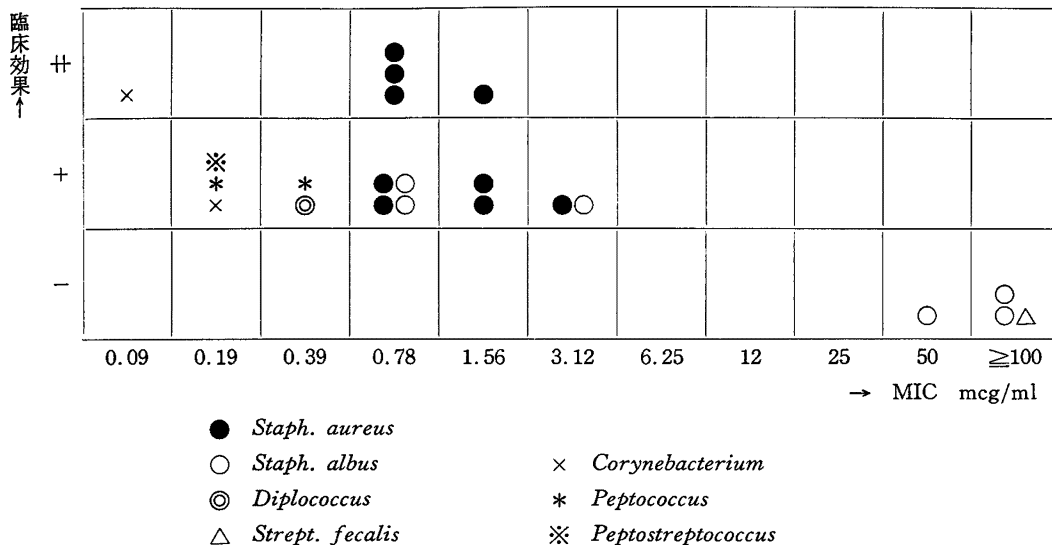


表 13 JM 投与前後における肝機能検査成績

No.	投与量 (g)	G O T	G P T	Alkali-phos. (BL 単位)	黄疸指数
3	12.8	12.9 → 20	6 → 8	2.1 → 1.8	3.0 → 4.8
8	8.4	15 → 13	4 → 7	1.6 → 2.2	5.0 → 4.8
9	14.4	16 → 16	4 → 9	1.3 → 1.5	6.8 → 4.8
10	8.0	14 → 20	16 → 11	1.2 → 1.4	7.0 → 8.0
14	13.2	20 → 39	12 → 32	1.8 → 1.5	7.9 → 7.2
16	10.8	15 → 19	5 → 12	1.4 → 1.1	6.3 → 6.9
17	8.0	12 → 13	10 → 10	2.8 → 2.6	5.0 → 6.0
20	10.8	7 → 10	6 → 5	1.5 → 2.4	3.2 → 2.9

考按ならびに総括

耐性菌感染症に対する対策は近年特に重要な課題として取りあげられ、次々と各種薬剤の開発が行なわれている。ここに提供された Josamycin はマクロライド系新抗生物質であり、最近漸次頻度の高くなりつつある EM 耐性菌に対しても良好な感受性を示すことがあり、またマクロライドの誘導性を基とした菌耐性の研究においても EM, OM のような Inducer としての性格をもたないという利点があるともいわれている。

Staph. aureus に対する感受性は 0.19~6.25 mcg/ml の間に分布し、MIC 0.78 mcg/ml のものが最も多く既知マクロライド系抗生物質と全くかわらない抗菌力を示し、多剤耐性菌に対する感受性も良好であった。

ただし、Staph. albus, Strept. fecalis においては相当多数の耐性株がみられるようである。

500 mg 1 回経口投与時の血中濃度は約 1~2 時間でピークに達し、約 4 時間で急速に低下するが、最高 0.56~3.24 mcg/ml の濃度が得られた。尿中排泄率は約 4% と低く、本剤は肝、肺に一時プールされるとも言われている。

乳汁中には血中濃度とほぼ同程度の移行が認められ、非搾乳群では蓄積傾向があり、最高 3.8 mcg/ml の濃度を示した。臍帯血には母体血の約 1/2~1/3 の濃度が証明され、羊水中にもわずかではあるが移行するが、新生児末梢血への移行は認められなかった。その他子宮、卵巣、卵管、胎盤にも移行し、本剤の連続投与によるある程度の性器内濃度が得られるようである。

子宮内感染、付属器炎、外陰膿瘍、産褥乳腺炎、術創感染、尿路感染、計 24 例に使用して約 87% に有効であり、分離株の JM 感受性と臨床効果とはよく一致し

た。

また本剤投与期間中2例に食欲不振等軽度の副作用がみられたが、特記すべき程のものではなく、投与前後における肝機能検査においても何等異常は認められなかつた。ただし今後駆梅療法にまで使用範囲が拡大され、大

量、長期にわたり使用される際には定期的に肝機能を検査する必要があり、特に肝障害を伴うような患者に投与する時にはさらに十分な注意が必要である。

(本論文要旨は昭和43年5月第16回日本化学療法学会総会で発表した)

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON JOSAMYCIN IN THE GYNECOLOGICAL FIELD

MICHIO TAKADA, SOSHICHIRO MORI & SHINICHI SANO

Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Juntendo University

(Director: Prof. SHIGEMITSU MIZUNO)

In our clinic, josamycin (JM)—a new macrolide antibiotic—was administered to patients with various gynecological infections, and evaluation on its clinical effects was performed. Furthermore, basic experiments were carried out.

The results of the above studies are found below:

- 1) MIC of JM against many strains of *Staphylococcus aureus* was 0.78—1.56 mcg/ml and this sensitivity was almost equal to that of other macrolide antibiotics. Further, JM was proved to be sensitive against *staphylococci* which was resistant to many other antibiotics.
- 2) The blood concentration after oral administration of 500 mg of JM was 0.56—3.24 mcg/ml after 1—2 hours. Transition of JM into milk was found similar to that into blood in terms of concentration, and JM reached 1/2—1/5 of mother's blood concentration at the time of its transition into umbilical blood.
- 3) Transition into uterus, ovary, uterine tube and placenta was observed a little.
- 4) Total urinary excretion after oral administration of 500 mg of JM was about 4% within 6—8 hours.
- 5) Clinically, JM was given in 24 cases of gynecological infections such as utero-infection, adnexitis etc., and JM was effective in 87%. This efficiency corresponded with the sensitivity of strains isolated from infected lesions.
- 6) No side effect was observed but 2 cases of mild anorexia.