

産婦人科領域における Josamycin の検討

徳田源市・湯浅充雄・身原正一・金尾昌明

京都府立医科大学産婦人科学教室

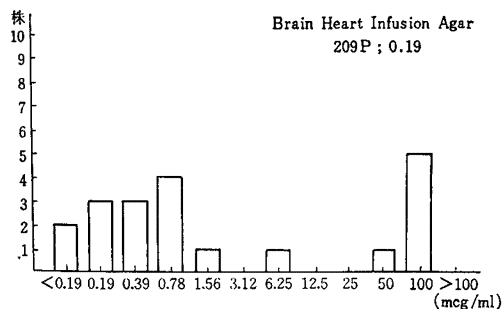
はじめに

Josamycin は *Streptomyces narbonensis* の一新変種 *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* より微生物化学研究所の梅沢浜夫博士と山之内製薬中央研究所によつて開発されたマクロライド群新抗生物質である。産婦人科領域においてはグラム陰性桿菌を起炎菌とする感染症が大部分をしめるが、今回産婦人科領域の病原細菌による2, 3の感染症に Josamycin を使用する機会を得たので、それらの臨床試用成績と基礎的検討をあわせて報告する。

I. 基礎的検討成績

1) 抗菌力

産婦人科領域の病巣分離 *Staphylococcus* 20 株、グラム陰性桿菌 10 株について Brain-Heart Infusion Agar を用いた Plate dilution method で Josamycin に対する感受性を測定した。*Staphylococcus* 20 株に対する感受性の分布は図1のように20株中14株までが6.25 mcg/ml 以下に感受性があり、そのうち12株が0.78 mcg/ml 以下であつた。また残りの6株は50

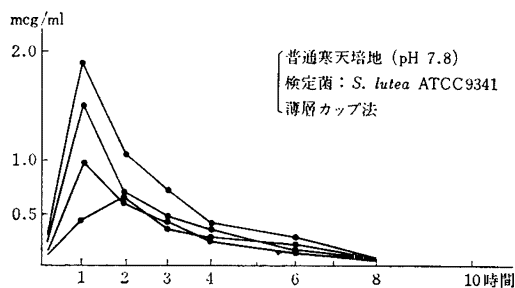
図1 Josamycin に対する *Staphylococcus* の感受性分布 (20 株)

mcg/ml 以上で耐性を示し、2峰性の分布がみられた。病巣分離グラム陰性桿菌に対してはすべて 100 mcg/ml 以上の感受性を示した。

2) 血中濃度

体重 40~50 kg の一般臨床検査正常の患者(子宮筋腫、卵巣のう腫)4名に Josamycin 400 mg を空腹時1回経口投与し、その後の血中濃度の時間的推移を *S. lutea* ATCC 9341 を試験菌とする薄層カップ法(普通寒天培地 pH 7.8)で 37°C 20 時間培養して測定した。その結果は図2のように、4例中3例に投与後1時間において0.9~1.9 mcg/ml の peak がみられ、4例中1例においてのみ投与後2時間において0.6 mcg/ml の低い peak がみられた。投与後4時間においては0.2~0.4 mcg/ml、投与後6時間において0.2 mcg/ml 前後の血中濃度を示し、8時間においては測定されなかつた。

図2 Josamycin 血中濃度 (400 mg 経口投与)



3) 尿中排泄

血中濃度を測定した4例のうち3例について尿中排泄量を血中濃度測定法と同様の方法で測定した。表1のように400 mg 空腹時1回経口投与後6時間までの排泄量は3例平均で20.8 mg、6~12時間において8.4 mg、12

表1 Josamycin の尿中排泄 (400 mg 経口投与)

時間 症例	0 ~ 6	6 ~ 12	12 ~ 24	総排泄量	排泄率
I	24.0 mg	11.2 mg	7.2 mg	42.4 mg	10.6%
II	18.2	5.9	4.3	28.4	7.1
III	20.1	8.0	6.4	34.5	8.6
平均	20.8	8.4	6.0	35.2	8.8

～24 時間において 6.0mg であり 24 時間における総排泄量は 35.2 mg で平均 8.8% の排泄率であつた。

4) 乳汁中濃度

褥婦 3 名を対象とし、Josamycin 400 mg 経口投与し血中濃度測定法と同様の方法で測定した。その 1 例の乳汁中濃度は図 3 のように投与後 4 時間で 0.4 mcg/ml の乳汁中濃度が測定された。

5) 臍帯血、羊水中への移行

分娩予定の妊婦に Josamycin 200mg および 400mg を経口投与し、分娩時臍帯血、羊水、母体血を採取し上記同様の方法で測定した。採取時間によつてまちまちで

図 3

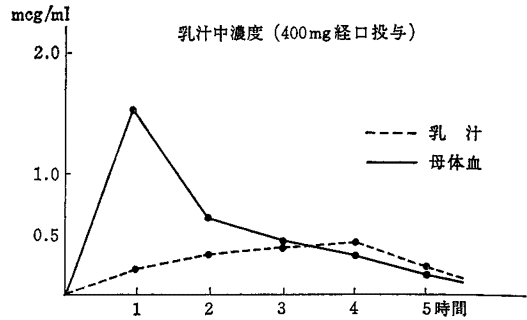


表 2 Josamycin の臍帯血、羊水移行

症例	投与量	投与より 分娩まで	母体血	臍帯血	羊水	新生児
1	200 mg 経口	1 h	0.42 (mcg/ml)	— (mcg/ml)	— (mcg/ml)	— (mcg/ml)
2	“	1 h 53m	0.46	—	0.20	—
3	“	5 h 30m	0.21	—	—	—
4	400 mg	30m	0.23	—	—	—
5	“	1 h 20m	0.81	0.31	0.40	—
6	“	3 h	0.43	—	—	—

表 3 子宮および附属器内濃度 (400 mg 経口投与後 2 hr)

症例	血中濃度	子宮体部	子宮頸部	卵管	卵巣
I	0.54 (mcg/ml)	—	0.40 (mcg/ml)	—	—
II	0.42	—	0.24	—	—

あるが 0.23～0.81 mcg/ml の母体血中濃度に対して臍帯血、羊水中においてはほとんど測定されず、400 mg 投与後 1 時間 20 分で採取した症例で母体血が 0.81 mcg/ml を示し、臍帯血 0.31 mcg/ml、羊水 0.40 mcg/ml が測定されたが臍帯血、羊水中への移行はかなり低いと考えられる。なお新生児には測定されなかつた (表 2)。

6) 内性器内濃度

子宮筋腫の手術の患者 2 例に対して術前 2 時間に Josamycin 400 mg を経口投与し、手術時摘出内性器についてエマルジョンと 1 Phosphate buffer で 5 倍希釈し遠沈上清を用いて測定した。血中濃度は 0.54～0.42 mcg/ml に対し、子宮頸部において 0.40～0.24 mcg/ml が測定されたのみであつた。(表 4)。

II. 臨床使用成績

外来および入院患者の主として病原菌感染症の治療に用いた。表 4 に一括して示すように子宮附属器炎 3 例、急性膀胱炎 4 例、術後上気道炎 1 例、褥創感染 1 例で 9

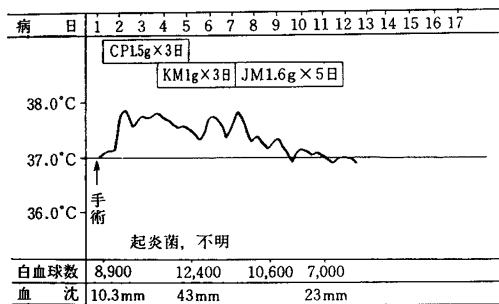
例中 7 例に有効であつたが、あまり重症な感染例はなかつた。効果判定は尿中、膿汁中の菌の消失改善を指標とし、その他尿沈渣所見の改善、膿汁の消失、発熱、白血球数等の臨床症状の改善を参考として判定した。Josamycin の投与方法はすべて経口投与で、1 日 400 mg 4 回計 1,600 mg を 3～7 日間投与し、投与総量 4.8 g～11.2 g におよんでいる。尿および膿汁より分離された細菌は *Staphylococcus aureus* 5 株、*Streptococcus faecalis* 1 株で、*Staphylococcus* 5 株中 4 株に有効、*Streptococcus* 1 株に有効であつた。

また起炎菌不明のものに 1 例無効例がみとめられ、グラム陰性桿菌による感染とも考えられる。これらの Disk 法による成績はマクロライド系、セファロスポリン C 系に感受性のものである。以下 2, 3 の症例について検討すると表 4 の No. 3 は術前より上気道炎がみとめられたが全身麻酔による挿管麻酔により子宮筋腫手術後悪化し、図 4 のように発熱、白血球数増多がみとめられ、術

表 4 Josamycin 検 討 症 例

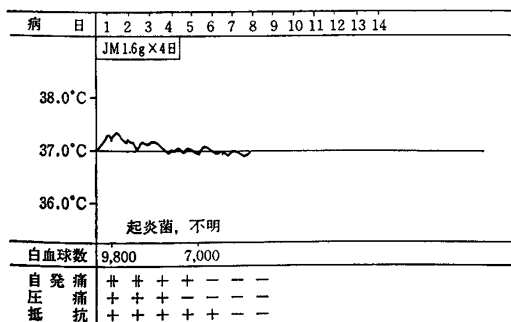
No.	症 例	投 与 方 法 (1日量) (日数)	分 離 細 菌	感 受 性 (Disc 法)						効果	副 作 用
				TC	CP	PC	EM	CER	CET		
1	子宮附属器炎	1,600mg × 5日	<i>Staph. aureus</i>	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	無効	—
2	“	“ × 4	?				?			有効	—
3	術後上気道炎	“ × 6	?				?			“	—
4	急性膀胱炎	“ × 3	<i>Staph. aureus</i>	(+)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	“	—
5	“	“ × 5	<i>Streptococcus faecalis</i>	(+)	(+)		(+)	(+)	(+)	“	—
6	“	“ × 4	?				?			“	—
7	“	“ × 5	?				?			無効	—
8	子宮附属器炎	“ × 6	<i>Staph. aureus</i>	(+)	(+)		(+)	(+)	(+)	有効	—
9	褥創感染	“ × 7	<i>Staph. aureus</i>	(+)	(+)		(+)	(+)	(+)	“	—

図 4 症例 I 術後上気道炎? (♀ 42 才)



後の感染予防のために投与された。CP 1日 1.5g 3日間によつても症状の改善がみとめられず、KM 1日 1g 3日間投与に変更したが軽快せず、Josamycin 1日 1.6g 5日間の使用で解熱、白血球数の正常化がみとめられ有効と判定された1例である。No. 2 は外来において微熱、白血球数軽度増多を伴い下腹痛、内診時附属器に圧痛、抵抗をみとめ子宮附属器炎と診断された1例で、Josamycin 1日 1.6g 4日間の投与で解熱、白血球数

図 5 症例 II 子宮附属器炎 (♀ 32 才)



の改善、自発痛、圧痛抵抗の改善された症例で有効と判定されたが、起炎菌は不明であった。

III. 副作用

Josamycin 投与に際して胃腸障害を訴えたものはなく、経口性抗生物質に伴う胃腸障害がみとめられなかったことはかなり服用しやすい薬剤と考えられる。投与症例について血液一般、肝機能、腎機能検査など投与の前後に検査をおこなつたが特に異常所見がみとめられたものはなかった。

IV. 考察および総括

Josamycin は昭和 43 年 5 月の第 16 回日本化学療法学会総会において新薬シンポジウムにとりあげられ基礎的、臨床的に検討された。産婦人科領域の感染症においてはグラム陰性桿菌による感染が 80%前後をしめ、しかも耐性化の傾向にあるが、病原菌による感染症も日常みられる。Josamycin は新しいマクロライド系抗生物質として従来のマクロライド抗生物質の中でグラム陽性球菌に対して EM よりややその感受性は劣るが LCM, SPM, よりよいとされている。今回産婦人科領域における検討においても 9 例と症例数は少ないが、無効は 2 例のみで 7 例に有効であったことはグラム陽性菌感染症に対する治療剤として期待しうる。またこのような経口投与による抗生物質に伴う胃腸症状が投与症例に皆無であったことは日常使用するものにとつては使用されやすい薬剤と考えられる。臍帯血、乳汁中への移行は低い、血中濃度において 400 mg 投与時、0.9~1.9 mcg/ml の peak がみられ、病巣分離菌に対する MIC からも十分臨床効果は期待しうるものと考えられる。

V. ま と め

新しいマクロライド系抗生物質である Josamycin を

産婦人科領域での病原菌感染症，子宮附属器炎，急性膀胱炎等に使用してかなりの効果を見ることができた。また使用に際して副作用のみとめられたものは1例もなく，吸収排泄実験，病巣分離菌に対する成績とともに報告した。

薬剤を提供された山之内製薬株式会社のご厚意に感謝

する。

なお，この小文の要旨は昭和43年2月第2回 Josamycin 研究会および5月東京都における第16回日本化学療法学会総会で報告した。

参 考 文 献

- 1) 山之内製薬KK: Josamycin 資料, 昭和42年

ON THE STUDY OF JOSAMYCIN IN OBSTETRIC AND GYNECOLOGICAL FIELDS

GENICHI TOKUDA, MITSUO YUASA, SHOICHI MIHARA, MASAOKI KANAO

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyoto Prefectural University of Medicine

Josamycin, a newly developed macrolide antibiotics, was administered to patients with various gynecological and obstetrical infections.

In the present study, 0.9—1.9 mcg/ml of blood concentration and 35.2 mg of total excretion in 24 hrs. urine were obtained after oral 400 mg administration.

Excretion amount in milk, umbilical blood and amnion-water was very low.

In the clinical trial of this drug, 7 out of 9 cases had good therapeutic effect.

The cases were 3 adnexitis, 4 acute cystitis, 1 post-operative bronchitis, 1 puerperal infection.

Isolated pathogens were 5 *Staphylococcus aureus* and one *Streptococcus faecalis*.

No significant side effects such as gastrointestinal disorders were observed.