

Josamycin に関する臨床的ならびに実験的研究

岩沢武彦・木戸勉

札幌通信病院耳鼻咽喉科

I 緒言

上気道感染症からの分離細菌は、現在グラム陰性桿菌以外にブドウ球菌、溶血性レンサ球菌、肺炎球菌などのグラム陽性球菌が主として検出されるが、後2者はなお比較的薬剤耐性が低率であるのに反し、病原性ブドウ球菌は、起炎菌としても病巣より多く分離同定され、しかも各種薬剤に強い抵抗性を示す傾向にあり、臨床的に耐性ブドウ球菌の治療対策の問題は、はなはだ重要視されている。

抗生物質開発の動向は、近年まことにめざましい進歩発展をとげ、相ついで既存の抗生物質の合成誘導体の成功、あるいはまったく新しい抗生物質の発見登場により感染症治療にさらに強力な武器が与えられたが、しかしまったく新しい抗生物質の出現は少なくなりつつあるのが現状である。

新抗生物質 Josamycin (JM) は、1964年梅沢浜夫博士、大藪卓博士らにより高知県長岡郡本山の土壌から発見分離された *Streptomyces narbonensis* の1新変種である *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* から産生され、主としてグラム陽性球菌に抗菌力を示す macrolide 系に属する本邦産の新抗生物質である。

JM の理化学的性状は、無色針状結晶で、融点は 130~133°C である。分子量は 800~865 で、溶解度はメタノール、エタノール、アセトン、クロロホルムに易溶、酸性水にきわめてよく溶解する。

JM の急性毒性は、経口投与で塩基 LD₅₀ 7000 mg/kg 以上 (マウス、ラット)、アスパラギン酸塩での静脈内投与で、LD₅₀ 299 mg/kg (マウス)、LD₅₀ 328 mg/kg (ラット) を示すといわれる。

著者らは、今回本抗生物質について抗菌力試験、吸収、排泄、体内分布などの基礎的ならびに臨床的試験成績と副作用に関して検討を行なったので、その成績の概要を報告したい。

なお、本稿は、Josamycin が日大石山俊次教授主催の第16回日本化学療法学会総会のシンポジウムとしてとりあげられ、基礎的ならびに臨床的検討が加えられた席上、著者が耳鼻咽喉科領域の成績を担当した際のデータ

をまとめたものである。

II 基礎的検討

1) 抗菌力試験：被検菌株としては、化膿性中耳炎耳漏中より分離同定した coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株 (他に標準 *Staph. aureus* 209P 株、寺島株) 病巣由来の溶血性レンサ球菌 7 株などのグラム陽性球菌および緑膿菌 30 株、変形菌 3 株、大腸菌 3 株などのグラム陰性桿菌を寒天平板希釈法により抗菌力を測定した。接種菌は、各菌株を Trypto-soy broth 18 時間増菌培養の菌液 10⁸ 白金耳量を各種抗生物質の最高濃度 100 mcg/ml とし、順次倍数希釈により 0.19 mcg/ml を最低濃度とした希釈系列の薬剤を混和した heart infusion agar に接種後、37°C 24 時間培養後、その最小発育阻止濃度 minimal inhibitory concentration (MIC) を求め、その菌株の感受性値とした。

JM の抗菌力試験の比較抗生物質には、Erythromycin (EM), Leucomycin (LM), Oleandomycin (OLM), Spiramycin (SPM), Lincomycin (LCM), Penicillin G (PC-G), Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Tetracycline (TC), Chloramphenicol (CP), Cepharolidine (CER) などの 11 種類の常用抗生物質を採択して JM との比較検討を行なった。

表1に掲示したごとく、前述の実験方法にしたがい化膿性中耳炎耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株に対する JM と他の macrolide 系抗生物質 5 種類の抗菌力の比較では、JM が 0.39~3.12 mcg/ml と 25~100 mcg/ml とに 2 峰性の MIC の分布がみられ、EM より感受性がやや劣るが、他の macrolide 系抗生物質とは同等ないしはそれを上回る抗菌力を示した。また、表2に掲示したごとく、他の 6 種抗生物質との MIC の比較でもかなり良好な感受性を示した。さらに、表3に掲示したごとく、溶血性レンサ球菌 7 株に、ほとんどが 0.19 mcg/ml で発育が阻止されたが、緑膿菌、変形菌、大腸菌などの一連のグラム陰性桿菌には 100 mcg/ml で阻止されず感受性を示さなかつた。図1, 2, 3, 4に掲示したごとく、JM と EM, LM, OLM, SPM とは多少交叉耐性を示す傾向が認められた。

表 1 中耳炎耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株に対する macrolide 系
 抗生剤との抗菌力の比較

(plate agar dilution method)

drugs	minimal inhibitory concentration (mcg/ml)									
	≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	≤0.19
JM	8	6	5			7	9	4	1	
EM	27	1						1		11
LM	20					4	15			1
OLM	25	1	2	1		1	2	6	2	
SPM	24	1	1	3	7	4				
LCM	20			2	1	1	8	7	1	

Staph. aureus 209P · 1.56 mcg/ml

" TERASHIMA : 1.56 mcg/ml

表 2 中耳炎耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株に対する他抗生剤との抗菌力の比較

(plate agar dilution method)

drugs	minimal inhibitory concentration (mcg/ml)									
	≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	≤0.19
JM	8	6	5			7	9	4	1	
P C-G	13	7	5	2	7	3				3
SM	25		1	1	1	10	1			1
KM	16		2	1	5	7	7	2		
T C	30		1		1		4	1	3	
C P	18	2	3	11	6					
C E R	4	1	1		7	1	3	3	3	15

表 3 病巣分離の各種細菌の JM に対する感受性分布

(plate agar dilution method) (mcg/ml)

organisms	No. of strains	≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.36	≤0.19
<i>Strept. hemolyticus</i>	7					1					6
<i>Pseud. aeruginosa</i>	30	30									
<i>Proteus vulgaris</i>	3	3									
<i>E. coli</i>	3	3									

2) 血中濃度 健康成人(肝, 腎機能検査値正常)および口蓋扁桃肥大症, 咽頭扁桃肥大症, 慢性副鼻腔炎手術例について組織内濃度, 貯留液中移行度測定と平行して JM の血中濃度を測定した。本測定方法は, JM 400 mg, 800 mg (cross over) 内服後 1 時間, 2 時間, 4 時間, 6 時間, 8 時間ごとに経時的に採血を行ない, 溶レン球菌 S8 株を検定菌とする鳥居・川上氏重層法による bioassy により測定した。

表 4, 図 5 に掲示したごとく, 健康成人 3 例(平均値)

の血中濃度測定成績は, JM 400 mg 内服 1 時間後 0.57 mcg/ml で peak に達し, 2 時間後 0.35mcg/ml, 4 時間後 0.12 mcg/ml, 6 時間後 0.03 mcg/ml で痕跡程度となり, 8 時間後にはまったく測定しえなかつた。また, 表 5, 図 6 に掲示したごとく, JM 800 mg 内服 1 時間後 1.71 mcg/ml で peak に達し, 2 時間後, 1.12 mcg/ml, 4 時間後 0.42 mcg/ml となり, 6 時間後 0.04 mcg/ml で, 8 時間後には測定しえず, 400 mg 投与時とほとんど同様な消長傾向が認められた。

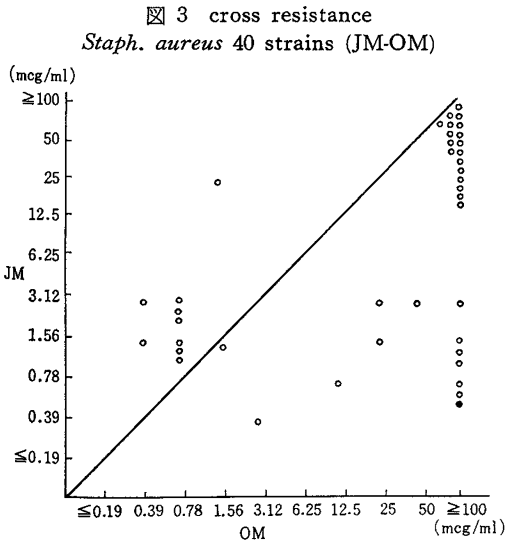
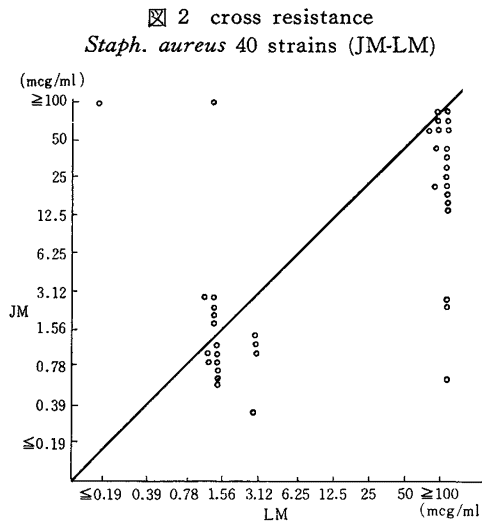
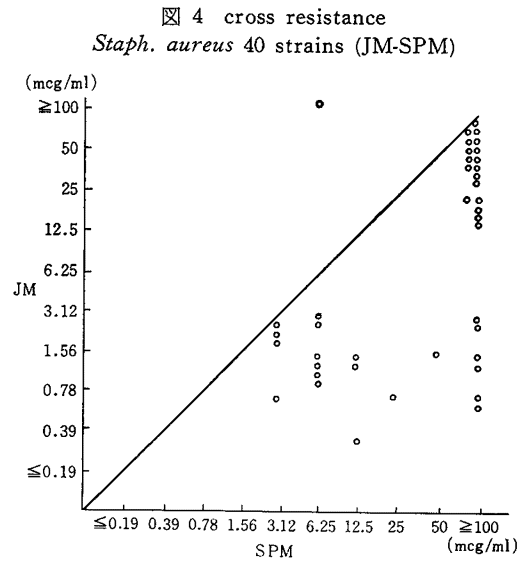
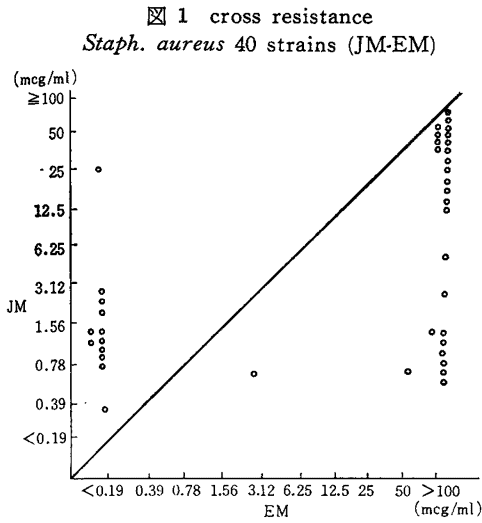
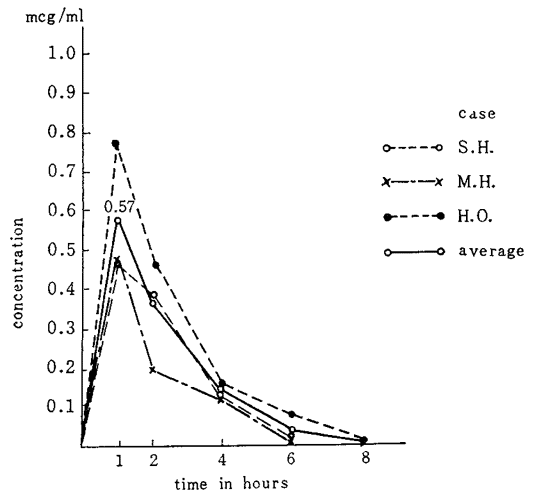


表 4 JM の血中濃度 (400 mg p. o.)
(健常成人 3 例)

No.	case	age	sex	body weight	serum level (mcg/ml)				
					1h	2hrs	4hrs	6hrs	8hrs
1	S. H.	19	F	53.7kg	0.47	0.38	0.11	0	0
2	M. H.	24	F	60	0.47	0.2	0.11	0	0
3	M. O.	25	F	41.5	0.78	0.47	0.14	0.09	0
average					0.57	0.35	0.12	0.03	0

☒ 5 JM 400 mg 内服後の血中濃度

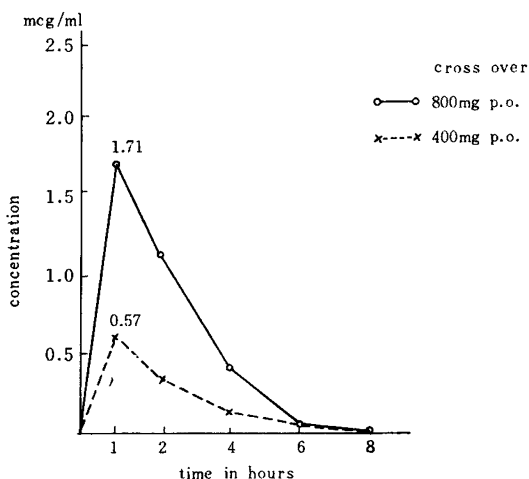


3) 尿中排泄濃度：健常成人 3 例 (平均値), JM 800 mg 内服後採血と同時に 2 時間, 4 時間, 6 時間, 8 時間までの排尿を蓄尿させ, これを 10 倍希釈を行ない血

表 5 JM の血中濃度 (800 mg p. o.)

No.	case	age	sex	body weight	serum level (mcg/ml)				
					1h	2hrs	4hrs	6hrs	8hrs
1	S. H.	19	F	53.7kg	0.53	0.12	0	0	0
2	M. H.	24	F	60	1.0	1.4	0.67	0	0
3	M. O.	25	F	41.5	3.6	1.85	0.6	0.13	0
average					1.71	1.12	0.42	0.04	0

図 6 JM 800 mg, 400 mg 内服後の血中濃度 (健常 3 例平均値の比較)



中濃度測定時と同様に重層法により尿中排泄濃度を測定し、尿中総回収率を算定した。

表 6 に掲示したごとく、JM 800 mg 内服 8 時間までの尿中総排泄量は、184 mg の数値を示し、総回収率は 3.5% の結果をえた。

表 6 JM の尿中排泄と回収率 (800 mg p. o.) (健常成人)

No.	case	age	sex	body weight	urinary excretion hrs.				Total (mg)	Recovery (%)
					0~2	2~4	4~6	6~8		
1	O. I.	15	M	63.4 kg	110	9.0	8.2	4.7	132.1	3.2
2	S. H.	19	F	53.7	70	6.2	0.98	0.68	77.9	1.37
3	M. Y.	23	F	60	250	86	5.3	1.0	342.3	5.93
average					143.3	33.7	4.82	2.12	184	3.5

4) 貯留液中移行濃度：慢性上顎洞炎手術例について、JM 800 mg 内服 1 時間後、手術中上顎洞内貯留液を採取して重層法により測定した。

表 8 に掲示したごとく、手術時採取した陳旧性の上顎

洞内貯留液中には JM 800 mg 内服例では移行を認めえなかつた。

5) 臓器組織内濃度：臓器内移行濃度測定は、健常 100 g 前後の呑竜系ラット 3 匹 1 群として使用し、JM 40 mg/kg をラット大腿筋肉内に注射後 30 分、1 時間、2 時間ごとに放血致死させ、血液採取とともに肝、腎、心、肺、脾臓の各臓器を摘出し、その 1 g 量を乳鉢で emulsion 化させ、これを磷酸 buffer (pH 7.0) で 5 倍希釈して 24 時間氷庫保存後、その遠沈上清を重層法により測定を行なった。また、手術例については、JM 400 mg, 800 mg 内服 1 時間後に手術時摘出した口蓋扁桃、咽頭扁桃、上顎洞粘膜組織の各 1 g 宛について同様操作で重層法により測定した。

表 7 に掲示したごとく、健常ラット 40 mg/kg 筋注後の各臓器内移行度は、筋注 30 分後に各臓器内濃度は

表 7 JM の臓器内濃度 rat 40 mg/kg i. m. (三匹平均値)

organ	concentration (mcg/ml)		
	1/2hr	1hr	2hrs
肝	1.05	0.64	0.45
腎	5.85	1.51	1.21
肺	53.8	21.1	8.65
心	5.91	2.86	0.93
脾	51.8	40.5	13.1
血清	0.38	0.19	0.18

peak に達した。血清濃度は、低かつたが、とくに肺、脾臓に著しく高くみられ、ついで腎、心、肝臓の順序で移行が認められた。

表 8, 9 に掲示したごとく、JM 内服 1 時間後、手術時摘出した口蓋扁桃 5 例 (800 mg) 平均値は、0.2 mcg/g で、血清濃度が 1.11 mcg/ml、咽頭扁桃 3 例 (400 mg) は、0.31 mcg/g で、血清濃度が 0.88 mcg/ml、上顎洞粘膜

表 8 JM 内服手術例の血清，組織
貯留液移行度の相関（2時間後）

No.	case	age	sex	body weight	検査材料	JM投与量 (mg)	血清濃度 (mcg/ml)	組織内濃度 (mcg/g)	貯留液濃度 (mcg/ml)
1	K. K.	28	M	60.3kg	口蓋扁桃	800	0.6	1.5	
2	"	"	"	"	"	"	0.5	1.5	
3	M. H.	24	F	60	"	"	0.12	0	
4	M. Y.	23	"	58	"	"	1.65	0	
5	S. M.	37	M	81	"	"	0.8	0	
6	Y. S.	5	"	18	咽頭扁桃	400	2.05	0.44	
7	H. I.	9	"	40	"	"	0.29	0.5	
8	N. S.	5	"	16	"	"	0.29	0	
9	M. H.	24	F	60	上顎洞粘膜	800	1.4	2.6	(-)
10	A. I.	25	"	46.5	"	"	1.1	0.16	(-)
11	S. K.	37	M	60.8	"	"	0.1	0	(-)
12	S. S.	39	"	66.4	"	"	1.4	0.75	(-)
13	M. O.	25	F	41.5	"	"	1.85	0.5	(-)
14	H. N.	26	"	48	"	"	0.42	0	(-)
15	S. K.	22	M	55.3	"	"	0.22	0	(-)
16	H. U.	25	F	52	"	"	0.3	0	(-)

表 9 JM 内服手術例の血清，組織内濃度（2時間後）

検査材料	例数	JM投与量 (mg)	血清濃度 (mcg/ml)	組織内濃度 (mcg/g)
口蓋扁桃	5	800	1.11	0.2
咽頭扁桃	3	400	0.88	0.31
上顎洞粘膜	8	800	0.85	0.5

8例(800 mg)は、0.5 mcg/g で、血清濃度 0.85 mcg/ml 移行がみられ、各摘出組織内濃度は血清濃度の約値前後の数値を示した。

III 臨床成績

新 macrolide 系抗生物質 Josamycin を耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症に対して経口的ならびに局所的に使用した結果、良好な治療効果をおさめたので、その臨床成績の概要を述べる。

1) 投与対象：表 10 に掲示したごとく、病巣より主としてグラム陽性球菌を分離した急性腺窩性扁桃炎 14 例、急性化膿性中耳炎 4 例、慢性化膿性中耳炎 9 例、鼻・耳癒 7 例、扁桃周囲膿瘍 1 例、急性副鼻洞炎 1 例、総計 46 例（男 23 例，女 23 例）を JM の投与対象とした。

2) 投与方法：JM の経口的投与は、成人 1 日 3～4 回 800～1,200 mg，小児 20 mg/kg の割合で服用させた。また、局所的使用は、あらかじめ JM 10 mg/ml 溶解液を調整し、本溶解液を化膿性中耳炎例には外耳道，鼓室内の分泌物を十分清拭後，1 日 1 回 0.5 ml 宛点耳浴を

表 10 JM の使用対象

性別	性 別		計
	男	女	
臨床診断			
急性腺窩性扁桃炎	14	10	
急性化膿性中耳炎		4	
慢性化膿性中耳炎	6	3	
鼻・耳癒	3	4	
扁桃周囲膿瘍		1	
急性副鼻洞炎		1	
計	23	23	46例

15 分間行ない、急性副鼻洞炎例には、1 日 1 回 0.5 ml 宛鼻内ネブライザー噴霧に使用し、急性炎例には局所的使用に加え本剤の経口投与を行ない治療成績を検討した。なお、本剤の治療効果を検討する関係上他薬剤との併用は一切行なわなかつた。

3) 臨床効果の判定基準：JM 投与による臨床効果の判定基準は、一応、便宜的に著効、有効、無効および不明の 4 段階に分類を行ない、さらに急性と慢性疾患とに区分して治療効果を判定した。すなわち、急性感染性疾患の著効(++)は、JM 投与 5 日以内に、全身状態回復し、局所の疼痛、発赤、浮腫、腫脹、排膿、菌培養陰性などの主病変が消退治癒したもので、有効(+)・同様状態が 20 日以内に消失治癒したもので、無効(-)：治療開始後治療傾向のまったく認められなかつたもので、不明：治療中止ま

たは治療経過観察不明瞭なもの、また、とくに慢性化膿性中耳炎については著効(++)：JM 溶解液使用後 10 日以内に耳漏消失，菌培養陰性，鼓室粘膜炎腫脹，肉芽組織消退治癒したもの，有効(+)：同様状態が 3 週以内に消失治癒したもの，無効(-)：JM 局所使用開始後まったく治癒傾向の認められなかつたもの，不明：治療中止または治療経過観察不明瞭なものとして臨床効果を区分判定した。

4) 治療成績

i) 急性腺窩性扁桃炎：表 11 に掲示したごとく，本疾患 24 例に対して JM を 1 日 3～4 回 400～800 mg 内服させ，咽喉痛，発熱，扁桃腺栓子などの主症状が 2～4 日平均 2 日で軽快消失した。さらに，扁桃発赤，菌消失は 4～8 日平均 4 日で消退治癒した。対象 24 例のうち 21 例の扁桃腺栓子から *Strept. hemolyticus*, *Staph. aureus* を分離同定した。臨床効果は，JM 投与 24 例のうち著効 21 例，有効 3 例の結果をえた。

ii) 急性化膿性中耳炎：表 12 に掲示したごとく，本疾患 4 例に対して 400～800 mg 1 日 2～4 回内服と同時

に外耳道清拭後 JM 10 mg/kg 溶解点耳液 0.5 ml の点耳浴を 3～9 回(日)行なつた結果，耳痛，耳漏流出，菌消失などの主症状は，有効例で 2～6 日平均 3 日で軽快消失した。さらに，外耳道乾燥，鼓膜の発赤，穿孔などは，5～10 日平均 8 日で消退治癒した。耳漏中より *Staph. aureus*, *Strept. hemolyticus* を分離同定した。本症の臨床効果は，4 例のうち著効 1 例，有効 2 例，無効 1 例となつた。

iii) 慢性化膿性中耳炎：表 12 に掲示したごとく，本疾患 9 例に対して JM 10 mg/ml 溶解点耳液 0.5 ml を 1 日 1 回外耳道，鼓室内清拭後点耳浴のみを 8～25 回(日)行なつた。有効例では，耳漏，菌消失などの主症状が 4～7 日平均 5 日で軽快消失した。外耳道，鼓室内乾燥し，肉芽消失などには 14～20 日平均 16 日間で消退した。本症の臨床効果は，9 例のうち有効 5 例，無効 4 例であつた。耳漏中より *Staph. aureus*, *Proteus* を分離同定し，無効例は *Staph. aureus*+*Proteus* との混合感染例であつた。

表 11 急性腺窩性扁桃炎の治療成績

No.	case	age	sex	分離菌	MIC (mcg/ml)	投与法			主症状 消失 (日)	治療 日数	副作用	治療 効果
						1日量 (g)	期間 (日)	総量 (g)				
1	T. S.	22	F	<i>Strept. hemolyticus</i>		1.2	4	4.8	2	5	—	++
2	K. O.	41	M	"		1.2	5	6.0	2	5	—	++
3	M. S.	34	F	"		1.2	5	6.0	3	5	—	++
4	I. A.	46	M	"	6.25	1.2	4	4.8	2	4	—	++
5	N. S.	29	M	"	<0.19	0.8	4	3.2	2	4	—	++
6	H. S.	26	M	"		0.8	4	3.2	2	4	—	++
7	H. N.	39	F	"		0.8	4	3.2	2	5	—	++
8	Y. O.	10	F	"		0.6	3	1.8	2	4	—	++
9	S. K.	36	F	"		0.8	6	4.8	3	7	—	+
10	T. S.	16	F	"		0.8	2	1.6	2	4	—	++
11	M. U.	30	M	<i>Strept. hemoly.</i> <i>Staph. aureus</i>		0.8	5	4.0	4	8	—	+
12	K. H.	34	M	<i>Strept. hemolyticus</i>	>0.19	0.8	2	1.6	2	4	—	++
13	K. S.	10	M	"		0.6	4	2.4	2	5	—	++
14	M. O.	36	F	"	>0.19	0.8	4	3.2	3	4	—	++
15	M. Y.	15	F	"		0.8	3	2.4	3	5	—	++
16	M. N.	22	M	"		0.8	6	4.8	2	7	—	+
17	K. C.	24	M	"		0.8	2	1.6	2	4	—	++
18	S. I.	66	M	"		0.8	3	2.4	2	4	—	++
19	M. S.	26	F	no groth		0.8	3	2.4	2	4	—	++
20	K. Y.	30	M	"		1.2	2	2.4	2	4	—	++
21	H. N.	36	M	"		1.2	4	4.8	2	5	—	++
22	H. Y.	34	F	<i>Strept. hemolyticus</i>		0.8	2	1.6	2	4	—	++
23	M. K.	37	M	"		0.8	4	3.2	2	5	—	++
24	M. F.	44	M	"		0.8	2	1.6	2	4	—	++

表 12 JM の治療成績

No.	case	age	sex	臨床診断	分離菌	MIC (mcg/ml)	投与方法			主症 消失 (日)	治癒 日数	副作用	治療 効果	
							投与法	1日量 (g)	期間 (日)					総量 (g)
1	M. W.	35	M	耳 癬	<i>Staph. aureus</i>		経口	0.8	2	1.6	2	4	-	+
2	T. I.	9	F	"	"		"	0.4	3	1.2	2	5	-	+
3	M. K.	42	F	鼻 癬	"	3.12	"	1.2	3	3.6	2	5	-	+
4	S. T.	37	M	"	"	3.12	"	1.2	2	2.4	2	4	-	+
5	H. S.	21	F	"	"		"	1.2	2	2.4	2	4	-	+
6	F. K.	34	F	"	"		"	1.2	2	2.4	2	4	-	+
7	T. E.	47	M	"	"		"	1.2	5	6.0	3	5	-	+
8	I. S.	49	F	扁桃周囲膿瘍	<i>Strept. hemolyticus</i>		"	1.2	7	8.4	4	8	-	+
9	M. M.	28	F	急性副鼻洞炎	<i>Staph. aureus</i>		経口 ネブライザー	1.2	10	12	4	12	-	+
10	R. K.	7	F	急性化膿性中耳炎	"		経口 耳浴	0.4	9	3.6	?	?	-	-
11	F. I.	30	F	"	"		"	1.2	3	3.6	2	9	-	+
12	M. M.	13	F	"	"		耳浴		5		3	5	-	+
13	S. T.	15	F	"	<i>Strept. hemolyticus</i>		経口 耳浴	0.4	6 8	2.4	6	10	-	+
14	U. S.	21	M	慢性化膿性中耳炎	<i>Staph. aureus</i>		耳浴		8		5	14	-	+
15	H. T.	53	F	"	"	0.78	"		15		4	15	-	+
16	T. O.	20	M	"	<i>Strept. aureus</i> <i>Proteus vulgaris</i>	0.78 >100	"		24		?	?	-	-
17	M. S.	35	F	"	<i>Staph. aureus</i>	3.12	"		18		6	18	-	+
18	S. S.	20	M	"	"	>100	"		14		5	14	-	+
19	S. A.	49	F	"	no groth		"		16		7	20	-	+
20	T. U.	40	M	"	<i>Staph. aureus</i>	>100	"		23		?	?	-	-
21	H. O.	24	M	"	no groth		"		25		?	?	-	-
22	K. S.	19	M	"	<i>Staph. aureus</i>	3.12	"		25		?	?	-	-

iv) 鼻・耳癬：表 12 に掲示したごとく、400~800 mg 1日2~4回内服で、疼痛、腫脹、排膿、菌培養陰性などの主症状が、2~3日平均2日で軽快消失し、4~5日平均4日で治癒した。耳漏中より全例 *Staph. aureus* を検出した。臨床効果は、投与7例全例著効を示した。

v) 扁桃周囲膿瘍：表 12 に掲示したごとく、膿瘍切開後 JM 1,200 mg 1日3回内服させ、切開膿より *Strept. hemolyticus* を分離した。咽頭痛、発熱、排膿などが4日で軽快消失し、菌培養陰性となり、切開創癒合、発赤消退が8日で治癒し有効であった。

vi) 急性副鼻洞炎：表 12 に掲示したごとく、本症例に JM 800 mg 1日3回内服させ、JM 溶解液 0.5 ml (10 mg/ml) を鼻内ネブライザー噴霧1日1回行なった。中鼻道膿汁より *Staph. aureus* を分離同定した。鼻内、頬部疼痛、中鼻道よりの排膿、菌培養陰性などの主症状は4日で軽快消失し、鼻粘膜発赤、レ線洞陰影などは12日で消退治癒し有効であった。

5) 臨床効果：以上の治療成績から JM の治療効果は、表に掲示したごとく、投与対象 46 例のうち著効 29 例、

表 13 JM の疾患別治療効果

臨床診断	治療効果				
	著効	有効	無効	不明	計
急性腺窩性扁桃炎	21	3			24
急性化膿性中耳炎	1	2	1		4
慢性化膿性中耳炎		5	4		9
鼻・耳 癬	7				7
扁桃周囲膿瘍		1			1
急性副鼻洞炎		1			1
計	29	12	5	0	46例

治効率 41例 (89%)

有効12例、無効5例で、著効、有効例を合算すると41例89%の好結果をえた。

JM の分離菌別治療効果は、表 14 に掲示したごとく、

Staph. aureus が著効 8 例, 有効 4 例, 無効 3 例, *Strept. hemolyticus* は著効 18 例, 有効 6 例, *Staph. aureus*+*Strept. hemolyticus* は有効 1 例, *Strept. aureus* +*Proteus vulgaris* の混合感染 1 例は無効例であつた。菌培養陰性例は, 著効 3 例, 有効 1 例, 無効 1 例だつた。

表 14 JM の分離菌別治療効果

治療効果 分離菌	著効	有効	無効	不明	計
<i>Staph. aureus</i>	8	4	3		15
<i>Strept. hemolyticus</i>	18	6			24
<i>Staph. aureus</i> <i>Strept. hemolyticus</i>		1			1
<i>Staph. aureus</i> <i>Proteus vulgaris</i>			1		1
no groth	3	1	1		5
計	29	12	5	0	46例

6) 副作用: JM 投与 46 例に対して経口的ならびに局所的投与を行なつた際, とくに臨床的に副作用と考えられる症状の発現はまったく認められなかつた。

さらに, JM 内服時の臨床的副作用の発現の観察以外に JM 投与 4 例について JM 投与前後の肝機能, 腎機能, 血清電解質などの臨床生化学的検査値の変動および聴力検査所見におよぼす影響について検討を行なつた。

図 7, 8, 9 に掲示したごとく, JM 内服 4~5 日後の肝機能 (Z. T. T., T. T. T., G. O. T., G. P. T.), 腎機能 (P. S. P.), 血清電解質 (Na, Ca, Cl, K) 所見では, いずれも JM 投与前後の比較で, 正常値以内の変動を示し, 病的数値は認められず, 5 日以内の短期間投与では何ら悪影響をおよぼさなかつた。また, 4 例の JM 投与前後の聴力検査所見では, 気導, 骨導値ともに 15 DB 以内の変動で, 図 10, 11 に掲示したごとく 2 症例は, いずれも JM 投与前後の気導値の curve を示し, 5 日以内の投与で聴力には影響は認められなかつた。

図 7 (その 1) JM の肝機能におよぼす影響

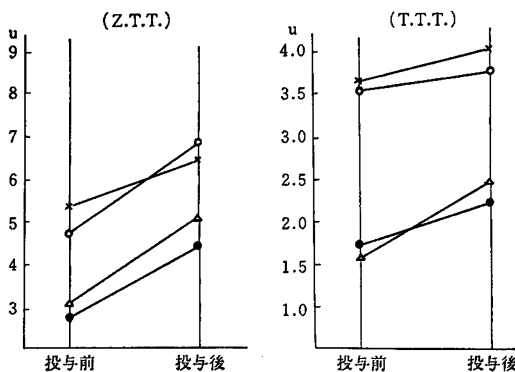


図 7 (その 2)

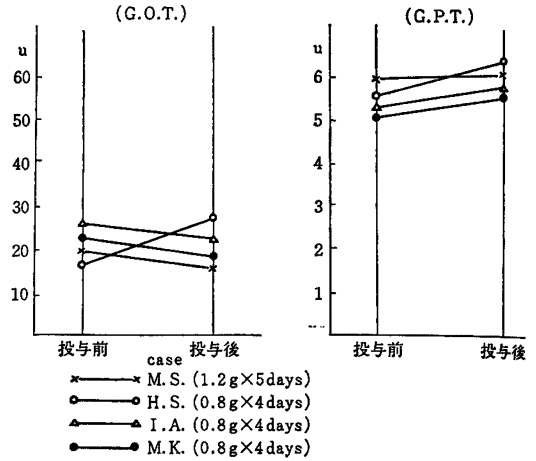


図 8 腎機能 (P. S. P.)

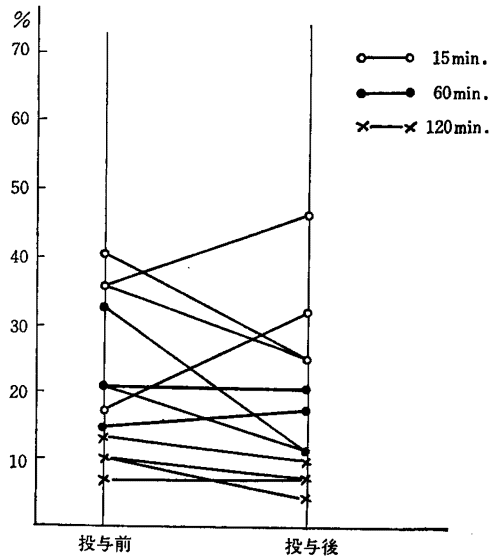


図 9 (その 1) JM の血清電解質におよぼす影響

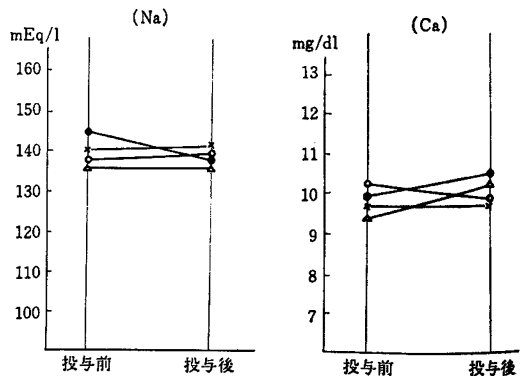


図 9 (その 2)

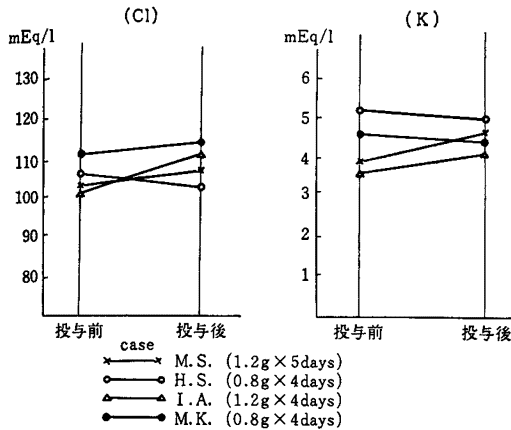


図 10 AUDIOGRAM OF H.S., 26才, ♂

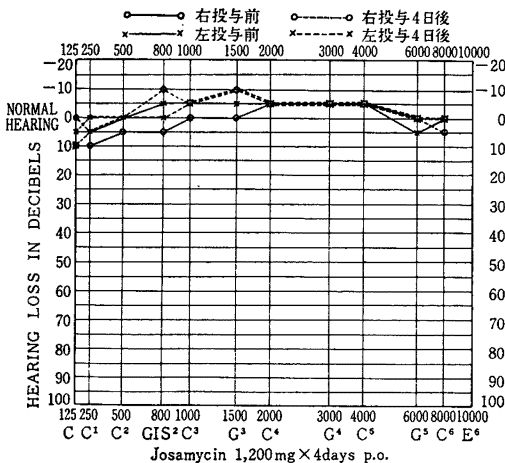
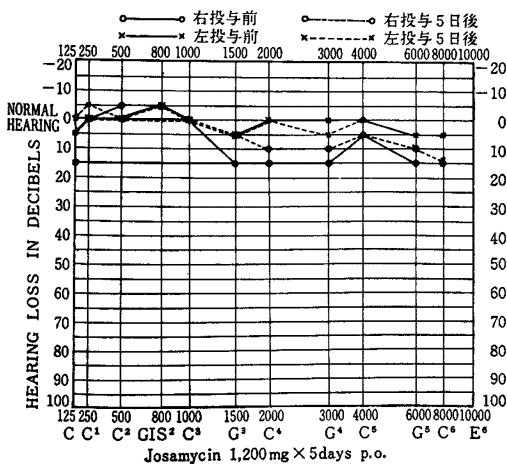


図 11 AUDIOGRAM OF M.S., 34才, ♀



総括ならびに考按

耐性ブドウ球菌を初めとするグラム陽性球菌感染症に対する抗生物質療法は、従来の PC, TC, CP などの broad spectrum antibiotics の使用により、たかい治療効果が認められてきた反面、耐性獲得、菌交代現象、アレルギーなどの副次的現象の発生が憂慮されている。

しかし、macrolide 系抗生物質は、使用時の副症状として、比較的軽度の胃腸障害、肝障害などが報告されているが、TC ほど強くなく、また PC にみられるアレルギー、アナフィラキシーショックの発現はまれで、一般に他剤に比し低毒性である。なお、耐性ブドウ球菌に対しても EM などは、感受性を有し、他剤との併用も可能であり、臨床的にすぐれた治療効果がえられている。

JM は、数少ない macrolide 系の新抗生物質として本邦で発見され、第 16 回日本化学療法学会総会のシンポジウムで、その細菌学的、薬理的、吸収、排泄、体内分布、副作用ならびに臨床治験成績について基礎、臨床各分野で活発な討議が行なわれ、macrolide 系抗生物質としての役割が厳正に評価された。

一般に、EM を含めた macrolide 系抗生物質は、病原性ブドウ球菌に対して、しだいに耐性獲得の度合がたかまりつつある事実は諸家の報告でも肯定しえる。

JM の抗菌力は、耳漏分離の coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株に対して、寒天平板希釈法で、0.39~3.12 mcg/ml と 25~100 mcg/ml とに 2 峰性の MIC の Pattern が認められた。JM と他 macrolide 系およびその他の抗生物質は、EM より感受性がやや劣るが、その他の抗生剤とは同等もしくはそれを上廻る抗菌力を示した。しかし、明らかに EM 耐性ブドウ球菌のうちには、JM に感受性を示す菌株が認められたことは、今後耐性ブドウ球菌感染症の治療上、JM を第 1 次選択抗生剤として考慮すべきであろう。なお、JM は、他 macrolide 系 4 剤と多少交叉耐性を有する傾向がある。

また、溶血性レンサ球菌は、0.19 mcg/ml で発育が阻止された。JM は、病原性ブドウ球菌、溶血性レンサ球菌を含めたグラム陽性球菌に強い抗菌力を有する抗生物質として使用されよう。

しかし、JM は、緑膿菌、変形菌、大腸菌などにはいづれも 100 mcg/ml で発育が阻止されず、グラム陰性桿菌類にはまったく抗菌力は認められない。

JM 内服時の血中濃度の時間的消長は、測定法や検定菌により多少数値が相違するようであるが、重層法 (溶レン球菌 S 8 株) では健康成人 3 例の場合、JM 内服 1 時間後に peak に達した。すなわち、3 例の cross over により 400 mg 内服で 0.57 mcg/ml となり、6 時間後 (400 mg : 0.03 mcg/ml, 800 mg 0.04 mcg/ml) には血

中に痕跡程度を認めたにすぎず、8時間後には血中に証明しえなかつた。この血中消長時間からJMは、臨床例に投与する場合、6時間間隔投与により、有効血中濃度を維持させる必要があろう。

JMの尿中排泄濃度は、健常成人3例の平均で、JM 800 mg内服後の尿中排泄量が184 mgとなり、尿中総回収率は3.5%の低率であり、他のmacrolide系抗生剤と同様に、JMは腎からの排泄はきわめて少ないように思われる。

慢性上顎洞炎貯留液中へのJM移行度は、JM 800 mg内服1時間後の手術時採取した貯留液は、新鮮な炎症巣の膿汁でなく陳旧性であり、しかも上顎洞壁は血管に乏しい骨に圍繞されている関係からかまつたく移行は認められなかつた。

JMの臓器組織内濃度は、健常ラット40 mg/kg筋注で、各臓器内濃度は30分後にpeakに達し、血清濃度に比し、とくに肺、脾臓に著しく高く、ついで腎、心、肝臓の順序で認められた。JMは、細網内皮系臓器に高い分布が認められることが特徴的といえよう。

また、1時間後の手術例の組織内濃度の比較で、口蓋扁桃0.2 mcg/g(血清0.88 mcg/ml)、咽頭扁桃0.31 mcg/g(血清0.88 mcg/ml)、上顎洞粘膜0.5 mcg/g(血清0.85 mcg/ml)の数値がえられた。JMの血中濃度がpeakにする内服1時間後において各摘出組織内濃度は、血達清濃度の約 $\frac{1}{2}$ 値前後であつたが、扁桃あるいは上顎洞粘膜組織内にも十分移行する。

JM投与の臨床治療成績に関しては、耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症46例に対して、本剤の経口的、局所的使用により臨床効果を検討した結果、感染病巣から主として病原性ブドウ球菌、溶レン球菌などのグラム陽性球菌を分離同定した症例に選択的に投与を行ない、起炎菌がJMに感受性を示した症例に有効例が多く認められた。すなわち、JM投与対象46例のうち著効29例、有効12例、無効5例で、その治効率は著効、有効例を合算した41例89%の好成績がえられたことは注目に値する。また、無効例は、起炎菌が高度耐性ブドウ球菌、ないしグラム陰性桿菌との混合感染例であつた。

本治療成績の結果からJMは、臨床的に使用した場合、JMに感受性を示すブドウ球菌を始めとするグラム陽性球菌を検出した耳鼻咽喉科領域の上気道感染症を含めた感染症に対してEMなどととも、とうぜん第1次選択抗生剤として使用されてよいと考える。

JM投与時の副作用に関しては、臨床的に経口的ならびに局所的投与に際して、とくに副作用と考えられる症状の発現はまつたく経験しなかつた。なお、JM1週間以内の短期間投与では、肝機能、腎機能、血清電解質な

どの臨床生化学的検査所見には病的数値の変動はなく、かつ聴力検査所見でも正常値以内の変動で、何ら悪影響は認められなかつた。しかし、副作用については、既述したごとくmacrolide系抗生剤は比較的副作用の発生は少ないが、大量、長期間投与する場合には、とうぜん慎重な態度で観察、追跡する必要があろう。

結 論

新macrolide系抗生物質Josamycinに関して、基礎的ならびに臨床的に検討を行なつた結果、つぎのごとき結論をえた。

1) 抗菌力試験：耳漏分離のCoagulase陽性ブドウ球菌40株に対してJMのMICは、0.39~3.12 mcg/mlと25~100 mcg/mlとに2峰性分布がみられ、EM耐性株にも感受性が認められた。病巣分離の溶血性レンサ球菌6株は0.19 mcg/mlで発育が阻止され、緑膿菌30株、変形菌3株、大腸菌3株は、いずれも100 mcg/mlで阻止されなかつた。JMは、他のmacrolide系抗生剤と多少交叉耐性を有する。

2) 血中濃度：健常成人(3例平均)JM 400 mg内服1時間後0.57 mcg/mlでpeakに達し、6時間後0.03 mcg/mlで痕跡程度となり、800 mg(cross over)では1時間後1.71 mcg/mlでpeakを示し、6時間後0.04 mcg/mlで、8時間後には測定しえなかつた。

3) 尿中排泄：健常成人(3例平均)JM800mg内服8時間までの尿中総排泄量は、184mgとなり、総回収率は3.5%であつた。

4) 臓器組織内濃度：健常ラットJM 40 mg/kg筋注で、30分後に各臓器内濃度はpeakに達し、とくに血清に比し、肺、脾臓に高く分布し、ついで腎、心、肝の順序であつた。また、手術時摘出の口蓋扁桃、咽頭扁桃、上顎洞粘膜組織へは血清濃度の $\frac{1}{2}$ 値前後の移行が認められた。

5) 臨床使用成績：グラム陽性球菌を分離同定した耳鼻咽喉科領域の代表的な感染症46例に対してJMの経口的、局所的投与により著効29例、有効12例、無効5例の結果をえた。著効、有効例を合算すると治効率は41例89%の好成績をおさめた。

6) 副作用：臨床的にJMの経口的、局所的投与によりとくに副作用の発現はなかつた。また、JM投与1週間以内では肝機能、腎機能、血清電解質ならびに聴力検査所見には何ら悪影響は認められなかつた。

本稿の要旨は、第16回日本化学療法学会総会(東京1968)シンポジウム「ジョサマイシン」で演述した。

参 考 文 献

- 1) 河盛勇造：マクロライド系抗生物質の役割，内科，11(5)：838，1963

- 2) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における病原性ブドウ球菌の薬剤耐性に関する知見，耳鼻咽喉科，38 (8)：875, 1966
- 3) シンポジウム「ジョサマイシン」，第16回日本化学療法学会総会，1968

THE CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON JOSAMYCIN

TAKEHIKO IWASAWA & TSUTOMU KIDO

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Telecommunication Hospital

We have recently obtained the result described below through the clinical and experimental studies on josamycin.

- 1) The minimal inhibitory concentration of josamycin was measured by an agar plate dilution method. Josamycin inhibited the growth of 40 strains of coagulase positive *Staphylococcus aureus* at 0.39-3.12 mcg/ml and 25-100 mcg/ml.
- 2) The blood level of josamycin was determined in 3 adult cases. The maximal level reached 1.71 mcg/ml on the average one hour after a single oral administration of 800 mg, and the level was still 0.04 mcg/ml in 6 hours after the administration.
- 3) The urinary excretion of josamycin was studied in 3 adult cases. The average urinary recovery was 184 mg in the first 8 hours by a single oral administration of 800 mg, and the rate of urinary recovery was extremely low ranging in 3.2-5.93%.
- 4) Recognizable amount of josamycin was not detected in the pus collected from a case of maxillary sinusitis operation who was given an 800 mg oral dose.
- 5) The tissue concentration in rats given oral josamycin was found the highest in lungs, and lower in spleen, kidneys, heart and liver in order.
- 6) In the clinical test of josamycin in otorhinolaryngological infections, it was found that the results were good in 41 cases of 46 (89%) by oral administration of 400-1200 mg per day or by local application of 10 mg/ml solution.
- 7) Josamycin showed no side effect at all in oral and local medication.