

Josamycin の眼科的応用

葉田野 博・針生 アイ・萱場忠一郎
 齊藤武久・高橋信夫・今井克彦
 東北大学眼科 (主任 桐沢長徳教授)

I 結 言

梅沢博士によつて開発された新抗生物質 Josamycin (JM) は、マクロライド群に属し、四国の一地方の土壌より分離された放線菌, *Streptomyces narbonensis* var. *josamyceticus* によつて生産される白色針状の結晶で、有機溶媒に溶け易く、中性の水には溶けがたく分子量、800~850 前後の物質である。今回我々は、本剤の眼科的応用に関し種々の実験を行ない若干の知見を得たので報告する。

II 実験方法および実験成績

A 細菌学的検討

眼感染症病巣より分離した コアグララーゼ陽性ブ菌 41 株に対する JM および他のマクロライド系抗生物質の MIC を化学療法学会試案に従つて測定した。その成績は表 1 のごとくである。また上記薬剤間の交叉耐性をみると表 2, 3 のごとくである。次に JM と他のマクロライド系の抗生物質の抗菌力を比較検討したが、その成績は図 1, 2, 3, 4 のごとくである。

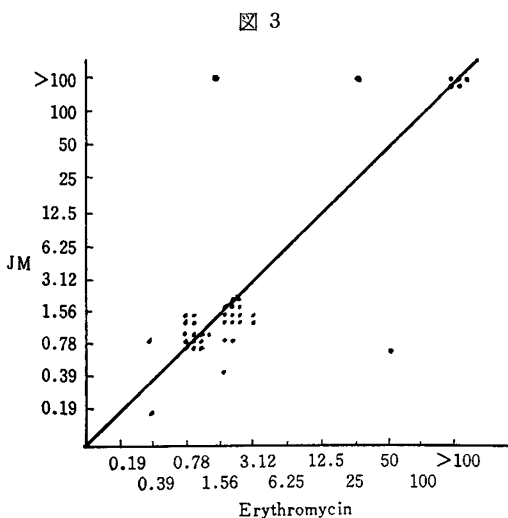
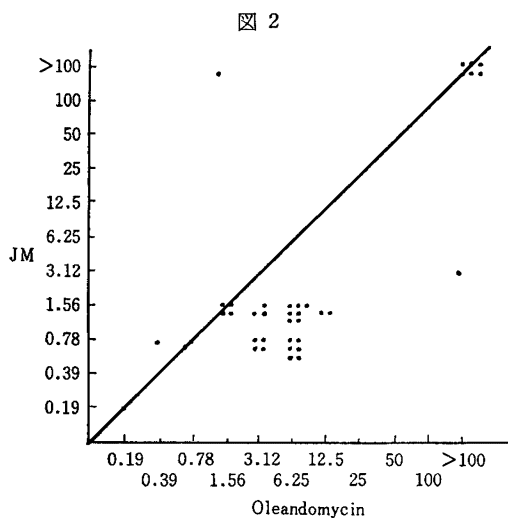
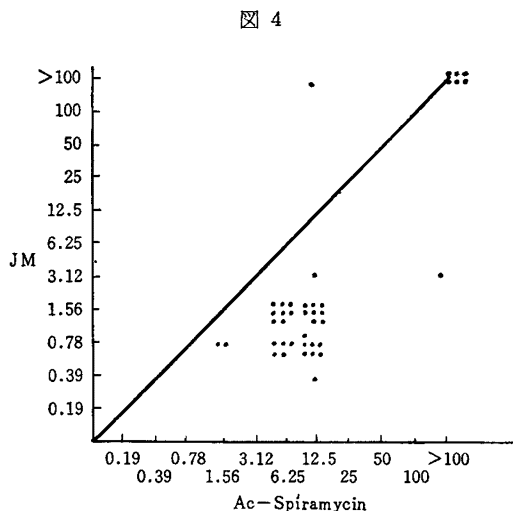
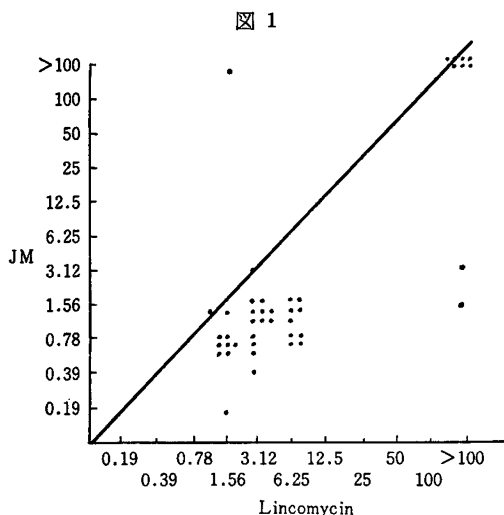
表 1

MIC mcg/ml	JM	EM	OL	Ac-SPM	LCM
>100	7	5	7	7	8
100	0	0	0	0	0
50	0	1	0	0	0
25	0	1	0	0	0
12.5	0	0	2	18	0
6.25	0	0	15	13	9
3.12	2	2	7	0	13
1.56	16	16	6	2	11
0.78	14	13	1	0	0
0.39	1	2	1	1	0
0.19	1	0	2	0	0

表 2

	JM	EM	OL	Ac-SPM	LCM
1	>100	>100	>100	>100	>100
2	1.56	3.12	12.5	12.5	3.12
3	1.56	1.56	12.5	12.5	3.12

4	1.56	1.56	6.25	12.5	6.25
5	1.56	1.56	6.25	12.5	3.12
6	1.56	1.56	6.25	12.5	3.12
7	0.78	0.78	0.39	6.25	1.56
8	0.78	1.56	6.25	6.25	3.12
9	1.56	1.56	6.25	12.5	6.25
10	3.12	1.56	6.25	12.5	3.12
11	0.78	0.78	6.25	12.5	6.25
12	1.56	0.78	6.25	12.5	6.25
13	1.56	0.78	6.25	6.25	6.25
14	>100	>100	>100	>100	>100
15	>100	>100	>100	>100	>100
16	>100	1.56	>100	>100	>100
17	>100	>100	>100	>100	>100
18	0.78	1.56	6.25	6.25	6.25
19	0.78	50	6.25	1.56	1.56
20	0.78	0.39	6.25	1.56	1.56
21	0.78	0.78	6.25	6.25	1.56
22	0.19	0.39	0.19	0.39	1.56
23	0.78	0.78	6.25	12.5	1.56
24	0.78	0.78	0.78	12.5	3.12
25	0.78	0.78	3.12	12.5	1.56
26	0.78	0.78	3.12	12.5	3.12
27	0.78	0.78	3.12	12.5	6.25
28	0.78	0.78	3.12	12.5	6.25
29	0.39	1.56	1.56	12.5	3.12
30	>100	25	1.56	12.5	1.56
31	>100	>100	>100	>100	>100
32	3.12	1.56	>100	>100	>100
33	1.56	1.56	1.56	12.5	>100
34	1.56	1.56	1.56	6.25	6.25
35	1.56	1.56	3.12	6.25	3.12
36	1.56	1.56	3.12	6.25	3.12
37	1.56	3.12	6.25	6.25	3.12
38	1.56	0.78	1.56	6.25	1.56
39	1.56	1.56	1.56	6.25	3.12
40	1.56	1.56	3.12	6.25	1.56
41	0.78	0.78	0.19	6.25	1.56
209 p	1.56	0.78	1.56	3.12	



B 家兔の血清および前房水内濃度の検討

実験はすべて体重 3 kg 前後の成熟白色家兔を用い、JM は経口投与あるいは結晶 JM のアスパラギン酸塩 (AS-JM) を用いての静注、点眼、結膜下注射を行ない、その後経時的に血液および前房水を採取し、その移行濃度を測定した。また JM, AS-JM の前房水内濃度がピークとなる時点の眼組織内濃度も測定した。測定方法は、*Sarcina lutea* 1001 を検定菌とする薄層カップ法によつた。本法による最小測定可能濃度は 0.09 mcg/ml である。なお本実験による試料の力価の計算は標準曲線による力価計算法によつた。

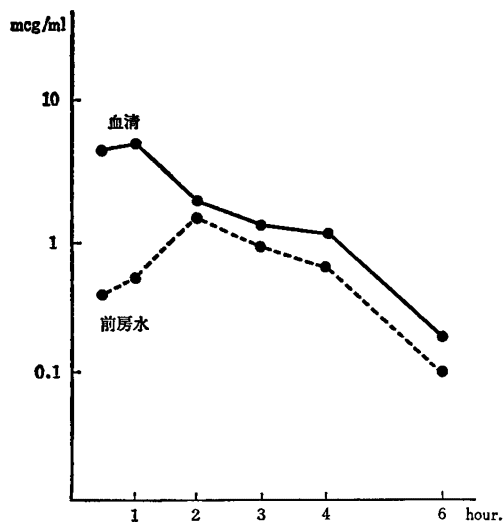
1) JM 経口投与後の家兔血清および前房水内濃度

家兔に JM 50 mg/kg 相当量をネラトンのカテーテルを用い家兔の胃内に直接投与し、その後経時的に血清および前房水を採取し、その移行濃度を測定した。その成績は表 3、図 5 のごとくである。各時点の数値は 2 家兔 2~3 眼の平均値である。血清内濃度は 60 分に、前房水内濃度は 120 分にピークがみられそれぞれ 5.2 mcg/ml, 1.7 mcg/ml を示し、とくに 120 分では房血比が 94.4% と前房水内移行の良好な成績を示した。

表 3 JM 50 mg/kg 経口投与後の家兔血清および前房水内濃度

分	mcg/ml	血 清	前 房 水	房血比(%)
30		4.8	0.4	8.3
60		5.2	0.5	9.6
120		1.8	1.7	94.4
180		1.3	1.0	76.9
240		1.2	0.7	58.3
360		0.2	0.1	50

図5 JM 50 mg/kg 経口投与後の家兎血清および前房水内濃度



2) AS-JM 静注による家兎血清および前房水内濃度

AS-JM を5%ブドウ糖液に溶解し、50 mg/kg 量を家兎の耳静脈より投与し、その後、経時的に血液、前房水を採取し、その移行濃度を測定した。その成績は表4図6のごとくである。この時点のとりかたではピークは、血清および前房水内濃度共に30分で、以後360分に到るまで漸減し、JMの経口投与に比し、血清および前房水内移行が共に良好であった。

図6 AS-JM 50 mg/kg 静注後の家兎血清内および前房水内濃度

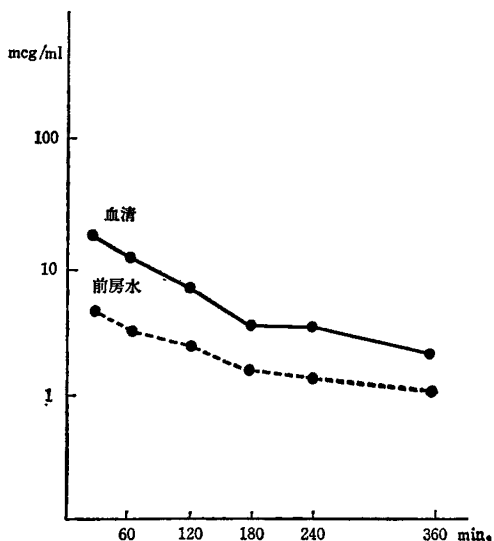


表4 AS-JM 50 mg/kg 静注後の家兎血清および前房水内濃度 (mcg/ml)

分	血清	平均	前房水	平均	房血比 (%)
30	20.0~16.0	18.2	5.1~3.7	4.4	24.2
60	15.2~7.2	12.2	3.6~2.2	3.2	27.2
120	10.5~3.4	7.1	3.0~1.4	2.4	33.8
180	4.7~1.7	3.4	1.9~1.4	1.6	47.1
240	4.1~2.0	3.4	1.7~0.8	1.3	38.1
360	3.0~1.5	2.2	1.7~0.6	1.1	50

3) 家兎の眼組織内濃度

家兎に JM および AS-JM を 50 mg/kg 投与し、前房水内濃度がピークとなる時点、すなわち JM では経口投与後 120 分、AS-JM では静注後 30 分に眼球を摘出し、その眼組織内濃度を測定した。その成績は表5のごとくである。

表5 眼組織内濃度

	AS-JM 50 mg/kg 静注後30分	JM 50 mg/kg 経口投与後120分
眼筋	7.9	1.5
角膜	1.2	0.7
前房水	2.5	0.7
結膜	3.0	2.0
強膜	1.7	0.3
虹彩毛様体	3.4	2.3
網脈絡膜	3.1	1.5
硝子体	1.5	0.3
血清	8.3	3.3

両者とも血管に富む組織に多く、無血管組織に少ないのは従来の化学療法剤の眼組織内移行と同様で、AS-JM では、眼筋>虹彩毛様体>網脈絡膜>結膜>前房水>強膜>硝子体>角膜の順に移行し、JM では虹彩毛様体>眼筋、網脈絡膜>角膜、前房水>強膜、硝子体の順に移行がみられた。

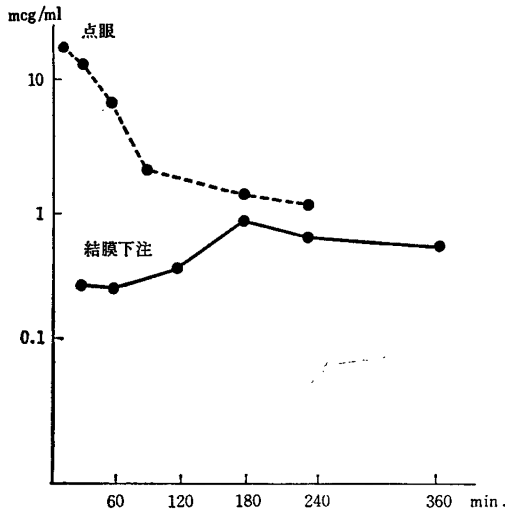
4) AS-JM の結膜下注射および点眼後の家兎前房水内濃度

AS-JM 10%液を作製し、その0.1mlを家兎の結膜下に注射した。結膜下注射の部位は、すべて上直筋の附着部に行なった。注射後30分から360分にかけて前房水を採取し、その濃度を測定した。また点眼はAS-JM 5%液を5分毎5回点眼し、その後15分から240分にわたり前房水内濃度を測定した。その成績は表6、図7のごとくである。結膜下注射では30分後の前房水内濃度は0.3 mcg/mlで、ピークは180分にあり0.9 mcg/mlを示し、360分で0.6 mcg/mlと持続の良好なるを思わしめたが、移行量は少なかった。一方点眼では15分後

表 6 AS-JM 結膜下注射点眼後の家兎
前房水内濃度 (mcg/ml)

分	10%液 0.1 ml 結膜下注射	分	5%液 5分毎 5回点眼
30	0.3	15	15.3
60	0.3	30	13.0
120	0.4	60	6.5
180	0.9	90	2.2
240	0.7	180	1.4
360	0.6	240	1.2

図 7 AS-JM 点眼結膜下注射後の家兎
前房水内濃度



の前房水内濃度は、15.3 mcg/ml を示し、240分でもなお 1.2 mcg/ml を示し、結膜下注射よりはるかに高濃度に移行することが知られた。

C 臨床的検討

1) JM 400 mg 1 回経口投与によるヒト血清内濃度

JM 400 mg を 1 回 Volunteer 16 名に投与し、各時

点における血清内濃度を測定した。その成績は表 7 のごとくである。Volunteer 16 名は体重 40~70 kg までの健康成人で血清内濃度は 300 分までは認められるが 480 分では全く認められない。これらの血清内濃度から前記の家兎の実験から得た房血比により、その前房水内移行を推定すると、この投与量では少ないように思われた。

表 7 JM 400 mg 1 回経口投与における人血清内濃度 (mcg/ml)

症例	時間	1	2	3	4	6	8
♀		0.39		0.57		0.22	
♀		0.30		0.10	<0.09		
♀		0.61		0.09		0	
♀		1.52		0.23		0	
♂		1.40		0.41		0	0
♀		0.17		0.20		0	
♂		1.59		0.25			0
♂		0.11		0.30		0.24	
♂		0.67		0.13		0	
♀		0.15		0.23		0.14	
♀		0.42		0.18		0.14	
♀		0.14		0.10		0.12	
♂		0.54	1.13		0.16		
♂		1.43	0.15		0.14		
♀			0.30				
♀			0.38		<0.09		

2) JMの臨床成績

JM を外眼部感染症 27 例 (麦粒種 12 例, 炎性霰粒腫 6 例, 眼瞼蜂窩織炎 6 例, 眼瞼膿瘍 3 例), 角膜浸潤 6 例, 術後感染予防 4 例に 1 日 2~4 回, 300 mg から 1200 mg を投与し、その効果をみた。効果の判定基準はすべて炎症々状の軽快したものを有効、他の抗生物質を使用しても炎症々状が軽快せず、本剤の投与により軽快したものを著効とした。その成績は表 8~11 のごとくで

表 8 J M 臨床成績

例	氏名	性・年	臨床診断	投与回数	投与期間	1日量 mg	分離菌	副作用	効果
1	S. I.	♂ 4	麦粒腫	1日3回	2日	300		なし	有効
2	K. O.	♂ 12	"	"	3日	600		"	著効
3	T. Y.	♂ 26	"	"	"	"		"	有効
4	F. K.	♀ 55	"	"	"	1200		"	"
5	M. I.	♀ 11	"	"	"	"		"	"
6	K. O.	♂ 11	"	"	"	800		"	"
7	A. A.	♂ 19	"	"	"	1200		"	"

8	M. T.	♂ 27	"	"	"	1200		"	"
9	E. H.	♀ 9	"	"	"	600		"	"
10	M. I.	♀ 23	"	"	"	1200	<i>Staph. aureus</i>	"	"

表9 J M 臨床成績

例	氏名	性・年	臨床診断	投与回数	投与期間	1日量 mg	分離菌	副作用	効果
11	I. T.	♂ 36	麦粒腫	1日3回	4日	1200	<i>Staph. aureus</i>	なし	有効
12	T. S.	♂ 30	"	"	3日	"	"	"	"
13	D. O.	♂ 18	炎性霰粒腫	"	"	"		"	"
14	N. T.	♂ 27	"	1日4回	4日	"		"	"
15	K. B.	♂ 4	"	1日3回	3日	600		"	"
16	N. I.	♂ 28	"	"	4日	1200		"	"
17	M. T.	♂ 42	"	"	"	"		"	"
18	K. S.	♀ 21	"	"	"	"	<i>Staph. aureus</i>	"	"
19	H. H.	♂ 12	眼瞼蜂窩織炎	1日4回	6日	600		"	"
20	H. H.	♂ 11	"	"	5日	1200		"	"

表10 J M 臨床成績

例	氏名	性・年	臨床診断	投与回数	投与期間	1日量 mg	分離菌	副作用	効果
21	T. Y.	♀ 31	眼瞼蜂窩織炎	1日4回	10日	1600	<i>Staph. aureus</i>	なし	有効
22	M. Y.	♀ 34	"	"	7日	1600		"	"
23	M. I.	♀ 6	"	"	"	800		"	"
24	Y. M.	♂ 32	"	1日3回	"	1200		"	"
25	N. S.	♀ 20	眼瞼膿瘍	"	3日	1200	<i>Staph. aureus</i>	"	"
26	S. M.	♂ 31	"	1日2回	4日	400		"	"
27	M. H.	♀ 21	"	1日3回	2日	1000	<i>Staph. aureus</i>	"	"
28	A. S.	♀ 7	角膜浸潤	"	3日	600		"	"
29	T. B.	♂ 70	"	"	4日	1200		"	"
30	J. T.	♂ 55	"	"	"	"		"	"

表11 J M 臨床成績

例	氏名	性・年	臨床診断	投与回数	投与期間	1日量 mg	分離菌	副作用	効果
31	M. S.	♂ 45	角膜浸潤	1日3回	4日	1200		なし	有効
32	A. S.	♀ 8	"	"	3日	600		"	"
33	H. T.	♂ 19	"	"	"	1200		"	"
34	K. K.	♂ 42	術後感染予防 (緑内障)	"	21日	1200		"	"

35	T. Y.	♀ 58	術後感染予防 (慢性涙囊炎)	"	7 日	"	"	"	"
36	M. S.	♀ 50	" (眼瞼内反症)	"	6 日	"	"	"	"
37	H. T.	♀ 18	" (眼瞼内反症)	"	"	"	"	"	"

ある。なお本症例の半数に投与前と投与後に尿蛋白の有無をみたが、蛋白の出現を認める者もなく、全症例にわたって、とくに忌むべき副作用はみられなかつた。また前記 37 例中 6 例により起炎菌と思われる菌 *Staph. aureus* を分離した。その成績は表 12 のごとくで、その MIC の分布は、0.78~3.12 mcg/ml の間であつた。

表 12

例	氏名	性・年	臨床診断	分離菌	JM に対する MIC mcg/ml
10	M. I.	♀ 23	麦粒腫	<i>Staph. aureus</i>	0.78
11	I. T.	♂ 36	"	"	1.56
17	M. T.	♂ 42	炎症霰粒腫	"	3.12
21	T. Y.	♀ 31	眼瞼蜂窩識炎	"	1.56
25	N. S.	♀ 20	眼瞼膿瘍	"	3.12
27	M. H.	♀ 21	"	"	1.56

III 総 括

JM は一般に *in vitro* では、グラム陰性菌に対しては、抗菌力は低い、グラム陽性菌に対しては強い抗菌力を有すると言われている。そこで我々は、まず眼病巣より分離した coagulase 陽性菌 41 株に対する本剤の MIC を検討したところ、0.78~1.56 mcg/ml に集中していることが知られた。これを他のマクロライド系抗生物質、すなわち EM, OL, AC-SPM および LCM と比較してみると、EM は 0.78~1.56 mcg/ml, OL は 6.25~1.56 mcg/ml, AC-SPM は 12.5~6.25 mcg/ml, LCM は 6.25~1.56 mcg/ml に集中し、JM の抗菌力は EM に匹敵し、他のマクロライド系抗生物質より、すぐれた抗菌力を示した。また JM の MIC が 100 mcg/ml 以上で高度耐性と見做される 7 株は他のマクロライド群にも耐性でほとんどすべて交叉耐性を示し、この株は耐性菌 A 群に属するものと思われ、本剤を含めて、マクロライド系抗生物質の限界が知られるのである。

次に 50 mg/kg 投与における JM, AS-JM の家兎の血清および前房水内濃度であるが、JM の経口投与群では、その血清内濃度は 60 分でピークより 5.2 mcg/ml を示し、前房水内濃度は 120 分でピークとなり、1.7 mcg/ml を示した。また JM の前房水内移行は 120 分以後から良好になることから、本剤を内眼部の手術の際、

術前に服用させる場合、この点を考慮して投与すべきものとする。一方 AS-JM の静注群では、JM の経口投与群に比し、血清および前房水内濃度共に高く、眼内の移行も良好で持続もすぐれていることが知られた。

次に 50 mg/kg 投与による JM, AS-JM の眼組織内移行であるが、AS-JM は静注と言うこともありいずれの眼組織の移行濃度も有効濃度以上であり眼内移行の良好さを示した。一方 JM では結膜、眼筋、虹彩毛様体、網脈絡膜への移行濃度が有効濃度以上であつたがいずれも AS-JM には及ばなかつた。したがつて、重篤な眼感染症患者には AS-JM の方が JM よりすぐれていることを思わしめた。

眼科領域特有の投与方法である、点眼および結膜下注射を、AS-JM を使用し、その前房水内濃度をみると、結膜下注射では投与した大半の家兎に球結膜の浮腫充血が認められ、刺激症状も強く、また前房水内濃度もピーク時 0.9 mcg/ml と低く臨床的に AS-JM の結膜下注射は応用しかねる成績を得た。一方 AS-JM の点眼は、5 分毎 5 回点眼後 15 分で 15.3 mcg/ml を示し、240 分でも 1.2 mcg/ml を維持し、その移行の良好なることを示し、また使用にあつて家兎眼に何等の障害もおこさず、一般に抗生物質の系統的投与にみられるごとき副作用を考へる必要もなく今後、臨床的に大いに応用できる方法と思われる。

次に健康な成人 16 名に JM 400 mg 1 回経口投与し、その血清内濃度を経時的に測定したが経口投与後 60 分では 1.59~0.11 mcg/ml を示し、体重により種々なる移行濃度を示し、大半は有効濃度に達せず、また 180 分になると測定した 12 名すべてが有効濃度以下であつた。また、360 分では 10 名中半数が若干の移行を示したにすぎず、480 分では全く血清内に移行は認められなかつた。したがつて家兎の実験より得た房血比より人の前房水内移行を推定すると、かなり低く、この投与量では眼感染症に対し、その効果は疑わしいとも思えたが、眼感染症における化学療法剤の移行は正常眼より多くなる場合が多いと言われており、一応この量を基準にして臨床的に使用してみた。使用した症例は外眼部感染症 27 例、角膜感染症 6 例、術後感染予防 4 例で、年齢、病状により、その投与量、投回数種々であるが、1 日 1200 mg 1 日 3 回分服にて概ね良好なる成績を得た。また本剤による副作用は何等認められず眼科領域にて充分使用し得る

薬剤と思われた。また前記の臨床例中6例の病巣より起炎菌と思われる *Staph. aureus* を分離した。これらの菌の JM に対する MIC は 0.78~3.12mcg/ml であつたがいずれも JM 投与は有効であつた。

IV 結 語

- 1) JM の抗菌力は EM に匹敵し、その MIC は 1.56~0.78 mcg/ml に集中する。
- 2) 家兎に 50 mg/kg 投与における JM と AS-JM の血清および前房水内濃度は静注による AS-JM の方が JM より高く、眼組織内移行もすぐれている。
- 3) 局所投与として AS-JM を家兎に点眼および結膜下注射により投与し、その前房水内濃度を測定したが

結膜下注射によるものより点眼の場合の方が前房水内移行も良好で、点眼後 15 分から 240 分に到るまで有効濃度を保ちすぐれている。

- 4) 人に 400 mg 1 回経口投与し、その血清内濃度をみると 60 分から 360 分にいたるまで最高 1.52 mcg/ml, 最低 0.10 mcg/ml を示し、大部分の人は、そのピーク時においても、血清内濃度は有効濃度に達しない。
- 5) JM を眼感染症および術後感染予防、併せて 37 例に 1 日 1200 mg, 1 日 3 回分服を基準にして使用したが、いずれも有効で良好なる成績を得た。また投与期間中、何等の副作用も示さなかつた。

USE OF JOSAMYCIN IN OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO, AI HARIU, TYUICHIRO KAYABA, TAKEHISA SAITO

NOBUO TAKAHASHI & KATSUHIKO IMAI

Department of Ophthalmology, Tohoku University, School of Medicine

(Director: Prof. NAGANORI KIRISAWA)

Josamycin, a new macrolide antibiotic, were studied to evaluate its possible use in ophthalmology.

- 1) While JM was proved, in general, to be effective against pathogenic *staphylococci* in *in vitro* studies, it was shown that 7 were resistant to JM out of 41 strains of pyogenic organisms isolated from clinical materials.
- 2) JM showed good penetration into the aqueous humor in rabbits both by oral administration and by eye drop instillation (5% solution of JM).
- 3) 27 patients with external ocular infections and 6 patients with corneal infections were treated with JM at oral doses of 1200 mg per day.
Satisfactory therapeutic effects were obtained in all cases thus treated.
- 4) No noticeable side effects were observed in all cases.