

表 2 *Staph. aur.* 感受性分布

(100 株)

mcg/ml, PC u/ml 薬 剤	≤0.1	0.25	0.5	1	2.5	5	10	25	50	≥100
J M			2	68	28				2	
E M	1		56	35			1	2	1	4
O L			9	76	10	1		1		3
SPM					5	53	31	5	4	2
LCM		1	1	45	32	7	9	4		1
P C	16	1	3	1	7	13	18	11	10	20
DMP-PC		1		41	56		1			1
S M					13	40	31	5	2	9
C P				1		24	54	3	11	7
T C		10	37	30	1	1		3	5	13
K M				25	56	16	2	1		
N M		1	13	48	35	2			1	

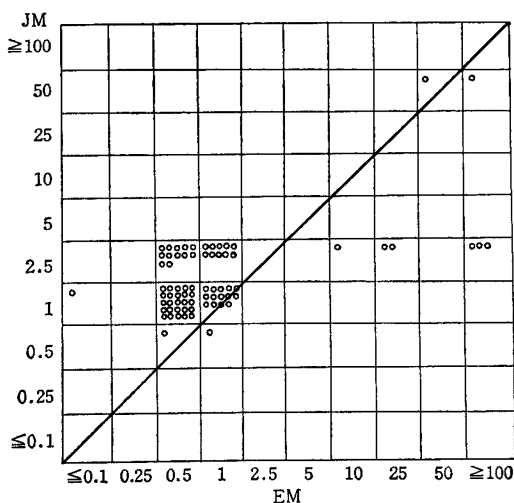
これを従来の抗生剤の感受性分布と比較したのが表 2 である。

PCをはじめ他抗生剤の耐性株にも JM は好感受性を示すことが分かる。Macrolide 系薬剤とは一部交叉耐性を示すものようである。

III 交叉耐性

JM と EM, OL, SPM および LCM との交叉関係をみたものが図 2, 3, 4, 5 である。

これによれば, EM, OL 感受性株については, JM は 1~2 段階低感受性である。SPM, LCM 感受性株では 1~2 段階すぐれた感受性を示している。EM, OL, SPM

図 2 *Staph. aur.* 感受性

および LCM の各高度耐性株は, JM にも高度耐性で, 交叉耐性が認められた。しかし耐性株のなかには, JM のかなり低濃度で感受性を示すものがみられることは興味あるところである。

IV 血中濃度

体液内濃度測定には枯草菌 PCI 129 を検定菌として薄層カップ法によつた。最低測定可能濃度は 0.5 mcg/ml である。健康成人 3 例に, JM 1 g を 1 回経口投与した後の血中濃度は図 6のごとくである。

即ち peak は 3 例とも投与後 2 時間後にあらわれて 1.27~3.2 mcg/ml に達し, 6 時間まで比較的速やかに減

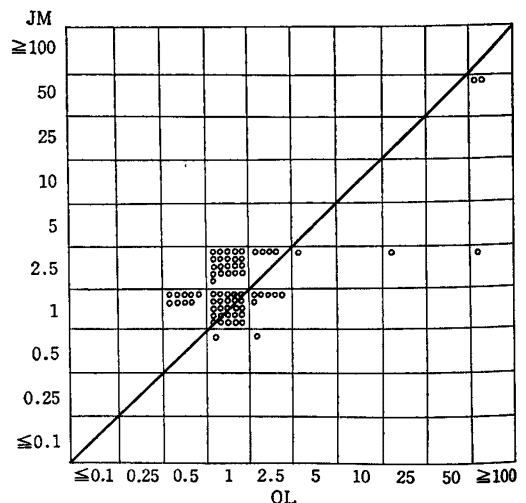
図 3 *Staph. aur.* 感受性

図 4 *Staph. aur.* 感受性

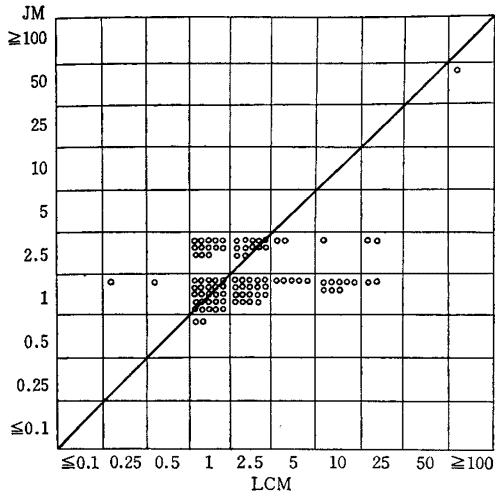
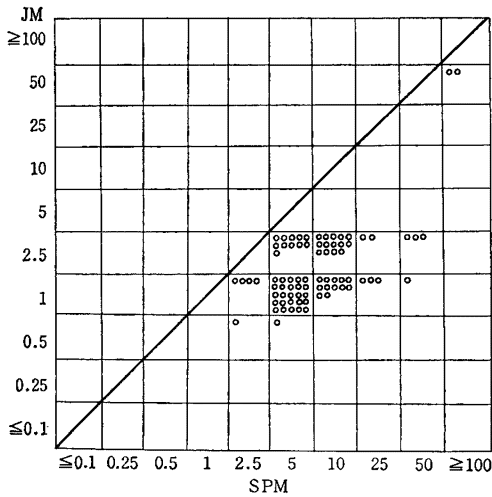


図 5 *Staph. aur.* 感受性



少し、12 時間後は測定不能であつた。平均血中濃度は、1 時間 0.35 mcg/ml、2 時間 2.49 mcg/ml、4 時間 1.19 mcg/ml、6 時間 0.35 mcg/ml、および 12 時間 < 0.5 mcg/ml である。

V 眼内移行

実験はすべて白色成熟家兎を用い、成績は 3 羽、3 眼の平均値である。

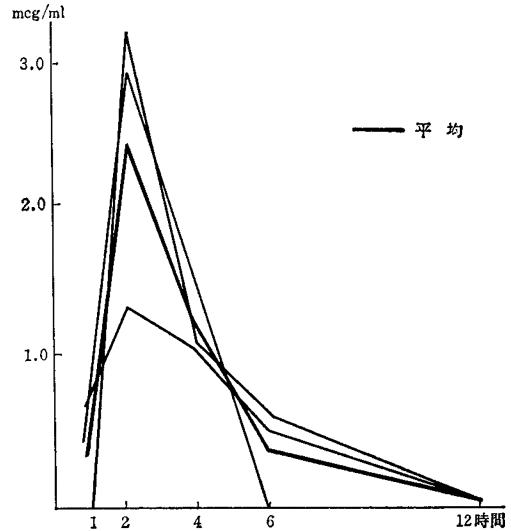
1) 前房水内濃度

(1) 経口投与

家兎にゾンデを用いて JM 500 mg を直接胃腔内へ投与した際の前房内および血中濃度は、図 7 のごとくである。

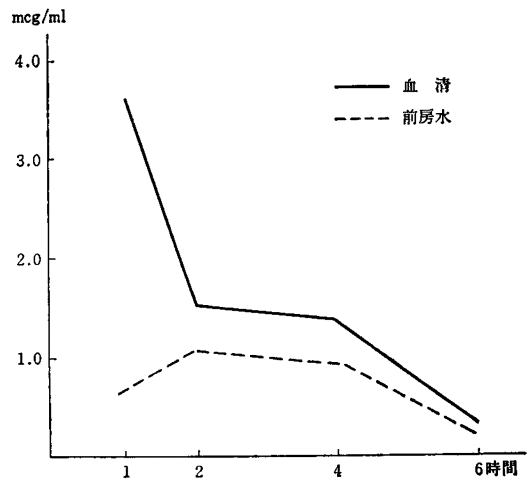
前房内へは、1 時間後すでに 0.58 mcg/ml の移行濃度を示し、peak は 2 時間後で 1.07 mcg/ml に達し、以後

図 6 JM 1.0 g 経口後血中濃度 (健康成人)



症例	時間	1	2	4	6	12
1		0.5	3.0	1.5	<0.5	<0.5
2		0.56	1.27	1.04	0.5	<0.5
3		<0.5	3.2	1.05	0.56	<0.5
平均		0.35	2.49	1.19	0.35	<0.5

図 7 JM 経口投与後の血中、前房内濃度 (家兎, 500 mg)



組織	時間	1	2	4	6
前房水		0.58	1.07	0.96	0.29
血清		3.55	1.46	1.42	0.38

mcg/ml

6時間まで漸減して移行を示している。前房内濃度の平均値は、1時間 0.58 mcg/ml, 2時間 1.07 mcg/ml, 4時間 0.96 mcg/ml, 6時間 0.29 mcg/ml である。同時に測定した血中濃度は1時間 3.55 mcg/ml, 2時間 1.46 mcg/ml, 4時間 1.42 mcg/ml, 6時間 0.38 mcg/ml であつた。この際の前房/血清比は 16.3~76.3% で、かなり高率である。

これを従来の Macrolide 系薬剤の眼内移行と比較検討するに、EM では石田によれば家兎に 500 mg 経口投与して前房内に 1~4 時間の間、 $<0.02\sim0.44$ mcg/ml の移行濃度を証明している。OL では、近藤は同様 500 mg 経口投与で、房水濃度は、1~4 時間で 3.51~7.60 mcg/ml で、この際の房水/血清比は 20~30% であつたと述べている。SPM について三国らの報告によれば、200 mg 投与で前房水内に 0.2~0.77 mcg/ml を認め、房水/血清比は 48.4~63.5% であつた。LCM では大石らの実験で 100 mg/kg の経口投与により前房内へ、 $<0.5\sim1.3$ mcg/ml の移行を示し、16.4% の房水/血清比をみている。

以上、投与量は多少とも相異なるが、JM の前房内濃度は、大凡 EM よりは高値を示し、SPM, LCM に類似して、OL より低値である。しかし、房水/血清比は、JM は Macrolide 中、最も高率を示していることから、本剤の眼内移行は、かなりすぐれているといふことができると思う。

(2) 点眼、結膜下注射

JM の粉末を生食水に溶解し、濾紙で濾過して得られた 1% JM 液を家兎眼に点眼並びに結膜下注射した際の前房内移行を調べた。成績は表 3 に示すごとくである。

表 3 JM 点眼、結膜下注射による前房内移行 (家兎眼) mcg/ml

投与法	時間	1	2	3
点眼	1% 液	2.0~4.0	1.2~2.4	$<0.5\sim0.54$
	5分毎5日	(2.93)	(1.76)	(0.15)
結膜下注射	1% 液	$<0.5\sim2.4$	6.4~9.2	0.6~1.2
	0.5ml	(0.8)	(7.8)	(0.95)

() . 平均

1%液 5分毎 5回点眼して、1時間後 2.0~4.0 mcg/ml の peak 値を示し、3時間後も $<0.5\sim0.54$ mcg/ml の前房内濃度を証明した。1%液、0.5 ml を 1回結膜下注射した際には、1時間 $<0.5\sim2.4$ mcg/ml, 2時間が peak で 6.4~9.2 mcg/ml, 3時間後は 0.6~1.2 mcg/ml であつた。

従来の Macrolide 系薬剤の点眼による前房内移行の

状況をみるに、石田は 1% EM 液点眼で 1~3 時間に 0.6~22 mcg/ml の移行濃度を認め、近藤は 0.5% OL 液点眼で 3.90~8.75 mcg/ml の範囲で前房内濃度を証明し、三国らは 1% SPM 液点眼によれば <0.2 mcg/ml であつたと述べ、周田らの 1% LCM 液の点眼では、1.0~13.5 mcg/ml の移行を示している。

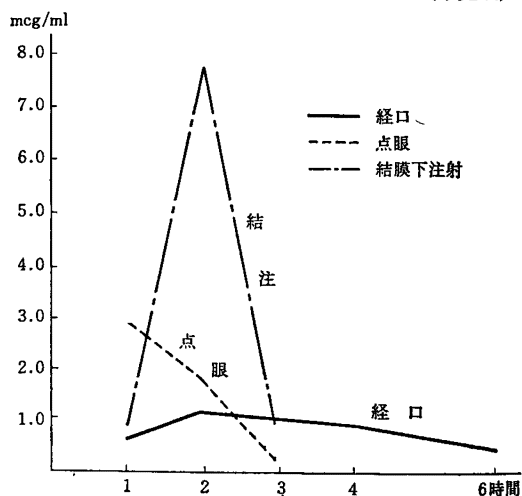
これからみると、1% JM 液の点眼による前房内移行は、おおよそ SPM よりは良好で、OL, EM および LCM にはやや劣る成績である。

結膜下注射についてみるに、EM では 10 mg/0.5 ml の投与量で 2.2~60 mcg/ml の移行濃度で (石田), OL の 5 mg/0.5 ml 注射では 7.85~11.77 mcg/ml (近藤), SPM 20 mg/0.5 ml で 0.46~14.4 mcg/ml (三国ら) および LCM 10 mg/0.5 ml によれば 3.7~25.8 mcg/ml (周田ら) である。

従つて JM の 10 mg/0.5 ml 結膜下注射による前房内移行は、ほぼ SPM, OL に類似しているものようである。

以上、JM の各種投与法による前房内移行の状況を一括したものが図 8 である。

図 8 JM 各種投与法による前房内移行 (家兎眼)



投与法	時間	1	2	3	4	6
500 mg 経口		0.58	1.07		0.96	0.29
1% 点眼		2.93	1.76	0.15		
0.5 ml/1% 結注		0.8	7.8	0.95		

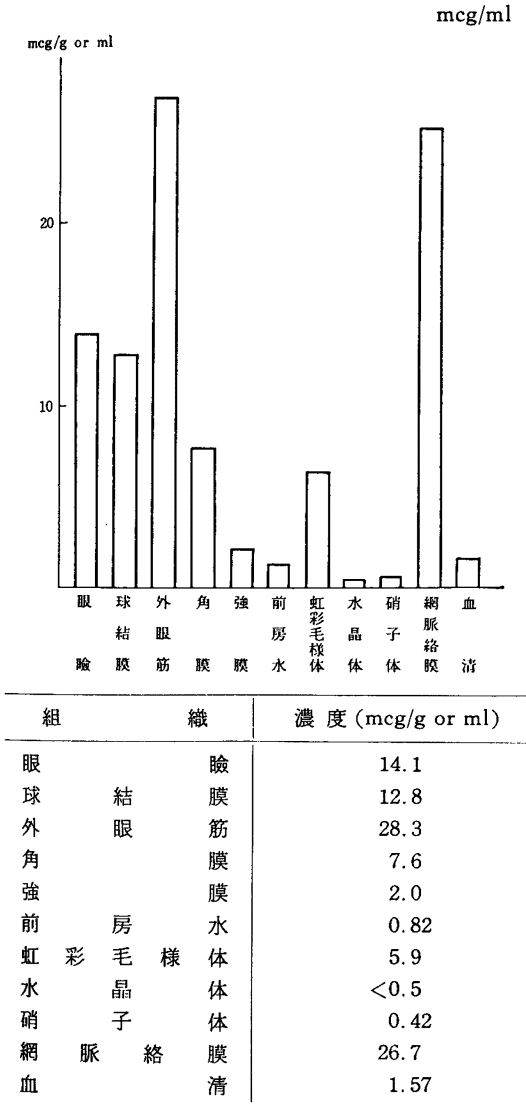
すなわち、点眼では速やかに前房内に移行して、比較的急速に減少する。結膜下注射によれば最も高濃度が得られる。経口投与では、局所投与時に比べて、低濃度であるが、長時間持続する傾向がみられる。

これら眼内移行の態度は、臨床で、本剤を投与する際に参考とすべきことと思う。

2) 眼組織内濃度

家兎に 500 mg を経口投与して、2 時間後に眼球を摘出し眼組織内濃度を測定した成績は図 9 に示すごとくである。

図 9 JM 500 mg 経口投与後の眼組織内濃度 (家兎, 2 時間値)



外眼筋 28.3 mcg/g で最も高濃度を示し、次いで網脈絡膜 26.7 mcg/g で、以下眼瞼 14.1 mcg/g、球結膜 12.8 mcg/g、角膜 7.6 mcg/g、虹彩毛様体 5.9 mcg/g、強膜 2.0 mcg/g、前房水 0.82 mcg/ml、硝子体 0.42 mcg/ml の順で、水晶体には証明されなかつた。従つて、前眼部、眼内部組織とも比較的良好に移行する傾向がみられた。

以上の基礎的実験によつて、本剤はグラム陽性菌に好感受性で、Macrolide 系薬剤に類似した抗菌スペクトルを示し、ブ菌において Macrolide 系薬剤と交叉耐性を認めるが、他抗生剤耐性ブ菌にも好感受性を示すことが分かつたものである。また、眼内移行も比較的良好で、経口、点眼、結膜下注射によつて、他の Macrolide 系薬剤に劣らぬすぐれた移行を示すことが認められたもので、グラム陽性菌による眼感染症に用いてすぐれた臨床効果の期待されることが予想されるものである。

VI 臨床実験成績

実験症例は、外麦粒腫 10 例、内麦粒腫 3 例、眼瞼膿瘍 2 例、慢性涙囊炎 1 例、角膜潰瘍 2 例、急性テノン氏囊炎 1 例および眼窩膿瘍 1 例の計 20 例である。これらに対し、本剤、1 錠 200 mg 錠剤を、成人には 1 日 6～8 錠、1.2～1.6 g、3～4 回分服、小児に 1 日 3 錠、0.6 g、3 回分服せしめて経過を観察した (表 4)。

ブ菌による外麦粒腫は、総量 2.4～6.0 g を投与して、8 例において 4～5 日で化膿巣はほとんど硬結をのこさず吸収治癒している。

内麦粒腫には、2.4～4.8 g を内服せしめて 2 例に有効であつた。

眼瞼膿瘍には、1 日 8 錠、1.6 g 投与し、1 例に 7 日間、11.2 g を用いて症状の改善をみた。

慢性涙囊炎の 1 例は、肺炎球菌を証明したもので、1% JM 液の涙囊洗滌を併用して、1 日 6 錠、1.2 g 内服させ、6 日間、7.2 g で涙囊貯溜液は水様透明となり有効に作用した。

角膜潰瘍は、潰瘍部の擦過培養で肺炎球菌ならびにブ菌を証明したものである。1% JM 液の点眼を併用して、本剤を 8～10 日間、9.6～12.0 g を投与して、潰瘍は角膜片雲を残して消失、治癒した。

急性テノン氏囊炎の 1 例は、ブ菌によるもので、球結膜の充血、浮腫が高度に認められ、眼痛を訴え、軽度の眼球運動障害がある。最初本剤を 1 日 12 錠、2.4 g 4 回分服させるに、4 日までに自覚症状は著明に減少したので、5 日目から 1 日 6 錠、1.2 g に減量して、7 日間投与し、計 11 日間、総量 19.0 g を用いて症状は改善されている。

眼窩膿瘍の 1 例は、ブ菌を証明したもので、1 日 8 錠、1.6 g、7 日間、11.2 g を用いて、全身症状の軽快と、眼局所の炎症々状は緩解して有効に作用した。

以上全 20 例中、有効例 16 例で、有効率 80% であつた。

副作用として、4 例に食欲不振を訴えたものがあるが、投薬を中止する程ではなく、その他の重篤な副作用は 1 例も認められなかつた。

表 4 JM 臨床成績

症例	年令	性	診 断	原 因 菌	J M			効果	副 作 用
					1 日 量 (錠)	投与日数	総 量 (g)		
1	19	♀	左 外 麦 粒 腫	<i>Staph. aur.</i>	6	4	4.8	++	—
2	53	♀	左 " "	"	6	5	6.0	+	"
3	38	♀	左 " "	"	6	4	4.8	+	"
4	26	♂	右 " "	"	6	5	6.0	+	"
5	17	♂	右 " "	"	8	3	4.8	++	"
6	25	♀	右 " "	<i>Staph. aur.</i>	6	5	6.0	—	"
7	22	♀	右 " "	"	6	5	6.0	±	"
8	19	♂	左 " "	"	6	4	4.8	++	"
9	11	♂	左 " "	"	3	4	2.4	卅	食欲不振
10	26	♀	右 " "	"	6	4	4.8	++	—
11	16	♂	左 内 麦 粒 腫	"	6	5	6.0	—	"
12	25	♀	左 " "	"	6	4	4.8	+	"
13	12	♂	右 " "	"	3	4	2.4	+	"
14	24	♀	右 眼 瞼 膿 瘍	<i>Staph. aur.</i>	8	7	11.2	+	食欲不振
15	30	♂	左 " "	"	8	7	11.2	±	—
※16	36	♀	右 慢 性 涙 嚢 炎	<i>Pneumococccn</i>	6	6	7.2	+	"
+17	32	♀	右 角 膜 潰 瘍	"	6	10	12.0	+	"
+18	46	♂	右 " "	<i>Staph. aur.</i>	6	8	9.6	+	"
19	22	♂	左 急 性 テ ノ ン 嚢 炎	"	12 6	4 7	9.6 8.4} 19.0	++	"
20	59	♀	左 眼 窩 膿 瘍	"	8	7	11.2	++	"

※ 1% JM 液による涙嚢洗滌 併用

+ 1% JM 液点眼 併用

以上の成績であるから、本剤は経口投与によつて、ブ
菌ならびに肺炎球菌等グラム陽性菌による眼感染症に用
いてすぐれた臨床効果を期待できる抗生剤と考える。

む す び

JM を用いて基礎的ならびに臨床実験を行なつて得ら
れた成績を要約すれば下のごとくになる。

1. 本剤の最小発育阻止濃度は、K-W 菌 0.1 mcg/ml, M-A 菌 0.5~1 mcg/ml, 肺炎球菌 0.25~1 mcg/ml, ゼフテリー菌 0.5 mcg/ml, 淋菌 0.5 mcg/ml, レンサ球菌 0.25~1 mcg/ml, ブドウ球菌 0.5~2.5 mcg/ml および緑膿菌 > 100 mcg/ml である。
2. ブ菌感受性は 0.5~50 mcg/ml の範囲に分布し、68 株、68% が < 1 mcg/ml に感受性を示した。耐性株は 2 株 (2%) にみられた。
3. 本剤は EM, OL, SPM および LCM との間に交叉耐性が認められた。
4. 本剤 1 g 1 回経口投与後の血中濃度は、1 時間 0.3 5 mcg/ml, 2 時間 2.49 mcg/ml, 4 時間 1.19 mcg/ml, 6 時間 0.35 mcg/ml および 12 時間 < 0.5 mcg/ml であつた。
5. 家兎に 500 mg 1 回経口投与した際の前房水内濃度は、2 時間で peak に達し、6 時間後もなお、移行濃度を証明した。2 時間後の眼組織内濃度は、外眼筋 > 網脈絡膜 > 眼瞼 > 球結膜 > 角膜 > 虹彩毛様体 > 強膜 > 前房水 > 硝子体の順であつた。
6. 家兎眼に 1% 液を点眼した際の前房内濃度は、1 時間 2.0~4.0 mcg/ml, 2 時間 1.2~2.4 mcg/ml, 3 時間 < 0.5~0.54 mcg/ml であつた。10 mg/0.5 ml 結膜下注射時の前房内濃度は、1 時間 < 0.5~2.4 mcg/ml, 2 時間 6.4~9.2 mcg/ml, 3 時間 0.6~1.2 mcg/ml であつた。
7. 本剤 1 日 6~8 錠、1.2~1.6 g, 3~4 回分服せしめて、ブ菌性麦粒腫 13 例、眼瞼膿瘍 2 例、慢性涙嚢炎 1 例、角膜潰瘍 2 例、急性テノン氏嚢炎および眼窩膿瘍各 1 例の計 20 例を治療し、16 例に有効であつた。
8. 副作用として、食欲不振を訴えたものがあつたが、その他の重篤なものは 1 例にも認められなかつた。擱筆に臨み、貴重な供試剤の提供をうけた 山之内製薬 K.K. に厚くお礼申し上げます。

なお本論文の要旨は、昭和 43 年 5 月 10, 11 日東京で開催された第 16 回日本化学療法学会総会において発表した。

文 献

- 1) OSONO, T. *et al*: A new antibiotic, josamycin I, Isolation and physico-chemical characteristics. *J. Antibiotics*, Ser. A 20 (3): 174~180, 1967
- 2) YANO, K. *et al*: A new antibiotic, josamycin II, Biological Studies. *J. Antibiotics*, Ser. A 20 (3): 181~187, 1967
- 3) 近藤有文・オレアンドマイシンの眼内移行について *臨眼*, 12: 82~84, 1958
- 4) 石田一夫: Erythromycin ならびにその誘導体につ

いての研究Ⅲ, 眼組織内移行, *臨眼*, 17: 731~734, 1963

- 5) 石田一夫: 点眼, 結膜下注射による Erythromycin の眼組織内移行, *臨眼*, 17: 1167~1170, 1967
- 6) 三国政吉他: 新抗生物質 Spiramycin について, *臨眼*, 17: 1159~1165, 1963
- 7) 大石正夫他: Lincomycin (Lincocin) の眼科的応用, *J. Antibiotics*, Ser. B 18 (2): 156~161, 1965
- 8) 周田茂雄他: Lincomycin 点眼液について, *臨眼*, 61: 940~946, 1967
- 9) 寒河江一雄: 諸種抗生物質の Koch-Weeks 菌ならびに Morax-Axenfeld 菌に対する発育阻止作用について. *J. Antibiotics* V, (2) 109, 1952
- 10) 宮村定男: 抗生物質について: 衛生検査, 8: 91, 1959

OPHTHALMIC USE OF JOSAMYCIN

MASAKICHI MIKUNI, MASAO OHISHI, SHIGEO SUDA,

MASAO IMAI & TAKAKO TAKAHASHI

Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine

(Director: Prof. MASAKICHI MIKUNI)

Bacterial and clinical experiments concerning ophthalmic use of josamycin (JM) revealed following results.

- 1) The minimum growth inhibitory concentration of JM were 0.1 mcg/ml for Koch-Weeks bacillus, 0.5—1.0 mcg/ml for Morax-Axenfeld bacillus, 0.25—1.0 mcg/ml for *Pneumococcus*, 0.5 mcg/ml for *Corynebact. diphtheriae*, 0.5 mcg/ml for *Gonococcus*, 0.25—1.0 mcg/ml for *Streptococcus*, 0.25—2.5 mcg/ml for *Staphylococcus* and >100mcg/ml for *Ps. aeruginosa*.
- 2) The distribution of sensitivity for 100 strains of *Staph. aur.* were in the range of 0.5—50 mcg/ml, and 68 strains of which were in <1.0 mcg/ml.
- 3) Cross-resistance was recognized between JM and the other macrolide drugs: erythromycin, oleandomycin, spiramycin and lincomycin.
- 4) Maximum serum level was attained at 2 hours after oral administration of 1 gm JM in a single dose. The level decreased gradually until 6 hours.
- 5) After oral administration of 500 mg JM in rabbit, the concentration in the aqueous humor was recognized for 1 to 6 hours, and peak was reached after 2 hours.

The tissue concentrations at 2 hours were high in extraocular muscles, retina and choroid, lid, conjunctiva, cornea and iris and ciliary body, and low sclera, aqueous, vitreous body and crystalline lens.