

6059-S の基礎的・臨床的研究

島田 馨・稲松孝思・浦山京子

東京都養育院付属病院内科

安達桂子

東京都養育院付属病院細菌検査室

6059-S の嫌気性菌に対する抗菌力、高齢者と健康成人の血中動態を検討し、19 例の臨床例について臨床効果を判定した。

B. fragilis group の MIC は 1 株を除き $6.3 \mu\text{g/ml}$ かそれ以下であったが、*C. difficile* は $100 \mu\text{g/ml}$ 前後の MIC をしめた。

6059-S 1 g 2 時間点滴時の最高血中濃度は高齢者 $71.9 \pm 17 \mu\text{g/ml}$ 、健康成人は $48.5 \pm 5.2 \mu\text{g/ml}$ であり、 $T_{1/2}$ は高齢者で 186 分、健康成人では 70.9 分であった。

敗血症 5 例、呼吸器感染症 6 例、尿路感染症 6 例、胆道感染症 2 例に使用し、著効 3、有効 12、無効 4 であった。このうち肝臓癌から敗血症に進展した 1 例は 6059-S 1 日 3 g の投与で内科的に治癒した。無効例は宿主衰弱や腸球菌感染が無効の原因となっている。副作用はアレルギー 2 例、偽膜性腸炎 1 例、Vitamin K 欠乏によるプロトロンビン時間の延長 1 例である。なお腎機能が急性に悪化した例に本剤を使用したか、腎機能の回復を妨げることはなかった。

はじめに

塩野義製薬研究所で開発された新抗生物質 6059-S の *Bacteroides fragilis* group, *Clostridium difficile* に対する抗菌力を測定し、老年者での血中濃度の推移を若年成人のそれと対比した。同時に敗血症 5 例を含む 19 例について臨床的検討を行なったので、その成績を報告する。

方 法

1) 抗菌力

被検菌は臨床分離の *Bacteroides fragilis* group 43 株 (*B. fragilis* 25 株, *B. thetaiotaomicron* 13 株, *B. vulgatus* 5 株), *C. difficile* 5 株と *C. difficile* の標準株 ATCC 17859 1 株である。MIC 測定は化療標準法¹⁾に準じ、増菌培地には GAM ブイヨン、薬剤含有寒天培地としては GAM 寒天を、使用菌の接種にはマイクロプランター (佐久間製作所) を用いた。接種菌量は *B. fragilis* group では 10^6 /ml を、*C. difficile* は 10^8 /ml の接種では対照の薬剤無含有培地にも発育しない株があったので、 10^6 /ml 接種で判定した。培養はガスパックジャーを用い、 37°C 、24 時間培養後に判定した。

2) 血中濃度測定

健康成人男子 2 名 (年齢 20.5 ± 0.7 才, 体重 59.5 ± 3.5 kg) と老年患者 4 名 (年齢 71.2 ± 4.5 才, 体重 52.2 ± 9.8 kg) に 6059-S 1 g を 2 時間かけて点滴静注した際の血中濃度と尿中排泄を検討した。被検老年者

の血清クレアチニンは全例 1.4 mg/dl 以下であったが、クレアチニンクリアランスは $32.7 \sim 56.7 \text{ ml/min}$ であった。点滴方法は生理食塩水に 1 g/50 ml の割合で溶解した 6059-S 溶液を 2 時間かけてコンスタント・インフュージョンポンプで正確に 50 ml 注入し、経時的に採血採尿した。濃度測定は *E. coli* 7437 を検定菌とした大型平板による agar well 法によった。血中濃度測定にはモントロール血清で、尿中濃度測定には 0.05 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) で作成した標準曲線によった。被検尿は 0.05 M リン酸緩衝液で適宜希釈して測定した。

3) 臨床的検討

当院の入院患者 19 例に使用した。53 才の 1 例を除いては全例 60 才以上の高齢者である。対象疾患は敗血症 5 例 (原発巣: 肺炎 1, 尿路感染 1, 不明 2, 肝臓癌 1), 膿胸 1 例, 肺炎 5 例, 尿路感染症 6 例, 胆管炎 2 例である。尿路感染症には主として 1 回 0.5 g を 1 日 2 回, その他の感染症には主として 1 回 1 g を 1 日 2~3 回点滴静注, 静注, または筋注した。筋注の際は 0.5% リドカイン液で溶解し, 点滴静注にはソリタ T_3 溶液 200 ml に混じ 1~2 時間かけて点滴した。

臨床効果判定は従来からの基準の²⁾ によって excellent (著効), good (有効), fair (やや有効), poor (無効) に分類した。また臨床的観察や検査成績から副作用の有無を検討した。

成 績

1. 抗菌力 (Table 1)

Bacteroides fragilis group 43 株のうち 42 株は 6059-S 6.3 $\mu\text{g/ml}$ かそれ以下で発育阻止をうけた。とくに *B. fragilis* は 25 株中 23 株までが $\geq 0.8 \mu\text{g/ml}$ の MIC 値をしめた。*B. thetaiotaomicron* は *B. fragilis* にくらべやや感受性は劣るが、これも全株が ≥ 6.3

$\mu\text{g/ml}$ の MIC 値であり、*B. vulgatus* も 5 株中 1 株が 50 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値をしめたのみで、他は $\geq 6.3 \mu\text{g/ml}$ の MIC 値であった。*C. difficile* の MIC は 1 株が 50 $\mu\text{g/ml}$ 、残りの 5 株が 100 $\mu\text{g/ml}$ であった。

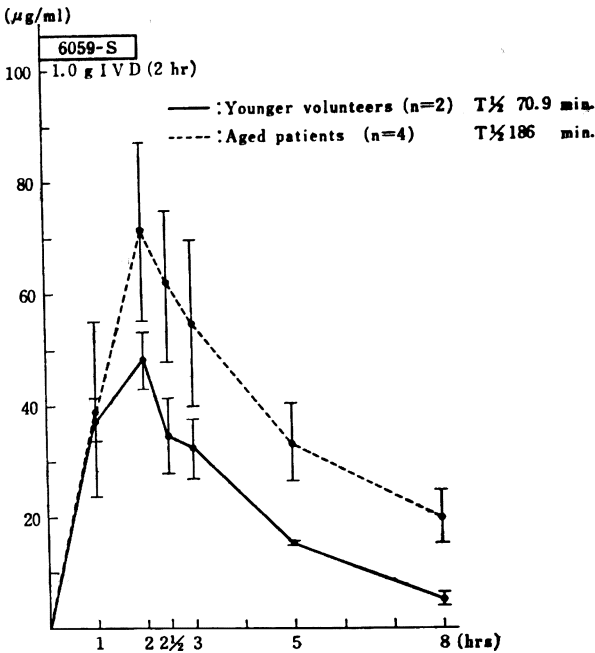
2. 血中濃度 (Fig. 1)

6059-S 1 g 2 時間点滴時の最高血中濃度は健康成人男子、老年者ともに点滴終了時にあり、健康成人男子では $48.5 \pm 5.2 \mu\text{g/ml}$ 、老年者では $71.9 \pm 17.0 \mu\text{g/ml}$ で

Table 1 Minimal inhibitory concentration of *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus* and *C. difficile* to 6059-S

Organism (No. of strains)	MIC ($\mu\text{g/ml}$)								
	0.4	0.8	1.6	3.1	6.3	12.5	25	50	100
<i>B. fragilis</i> (25)	5	18			2				
<i>B. thetaiotaomicron</i> (13)		4		2	7				
<i>B. vulgatus</i> (5)	1		1	1	1			1	
<i>C. difficile</i> (6)								1	5

Fig. 1 Plasma levels of 6059-S



	Age	Weight (kg)	Vor.	1	2	2½	3	5	8 hrs
Younger volunteers (Mean ± S.D.)	20.5 ± 0.7	58.5 ± 3.5	0	37.6 ± 4.0	48.5 ± 5.2	34.6 ± 6.9	32.5 ± 5.4	15.3 ± 0.1	5.4 ± 1.3 $\mu\text{g/ml}$
Aged patients (Mean ± S.D.)	71.2 ± 4.5	52.2 ± 9.8	0	33.8 ± 15.7	71.9 ± 17.0	62.0 ± 14.0	54.8 ± 14.7	33.3 ± 6.9	20.3 ± 4.8 $\mu\text{g/ml}$

Table 2 Clinical response to 6059-S

No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Causative organisms	Administration		Results	Side effects	Remarks
						Dose (g/day)	Duration (days)			
1	G.W.	72	M	Sepsis (Pneumonia, CVD)	<i>Serratia</i>	1 x 3 IVD 0.5 x 3 IVD	3 11	Good	—	
2	K.W.	85	M	Sepsis (Pulmonary tbc)	<i>E. coli</i>	1 x 2 IM	7	Good	—	
3	J.H.	75	M	Sepsis (UTI)	<i>E. coli</i>	1 x 2 IM	8	Good	—	
4	S.A.	71	F	Sepsis (RA)	<i>Klebsiella</i> <i>B. fragilis</i>	1 x 3 IVD	4	Good	Drug fever	COOMBS' +
5	T.K.	53	M	Sepsis (Liver abscess)	<i>Klebsiella</i>	1 x 3 IVD 1 x 3 IM	6 7	Excellent	—	
6	M.T.	71	M	Pyothorax (CVD)	γ - <i>Streptococcus</i> <i>Bacteroides</i>	1 x 2 IM	5.5	Poor	—	Died
7	H.S.	69	M	Pneumonia (CVD)	<i>K. oxytoca</i> <i>S. aureus</i> <i>H. parainfluenzae</i>	2 x 2 IVD 0.5 x 2 IVD	4 9	Good	—	
8	H.U.	87	M	Pneumonia (Lung ca., CVD)		1 x 2 IM	5	Poor	—	
9	T.T.	78	M	Pneumonia (BPH)	<i>Klebsiella</i> <i>H. parainfluenzae</i>	1 x 2 IM	7	Excellent	—	
10	J.K.	62	M	Pneumonia (Metastatic sarcoma)	<i>Klebsiella</i> <i>H. influenzae</i>	1 x 2 IM	15	Good	Exanthema	
11	T.K.	74	M	Pneumonia (Pulmonary tbc)	<i>Klebsiella</i> <i>Serratia</i>	1 x 2 IM	3.5	Poor	Hemoptysis Prolongation of PTT	
12	S.S.	80	M	Pyelitis (Prostatic ca.)	<i>P. vulgaris</i>	0.5 x 2 IM	5	Excellent	—	
13	F.K.	75	F	Cystitis (CVD)	<i>S. faecalis</i>	0.5 x 2 IM	7	Poor	—	
14	Z.U.	73	M	UTI (Neurogenic bladder, CVD)	<i>P. aeruginosa</i>	0.5 x 2 IM	13.5	Good	—	
15	S.I.	79	M	Pyelitis (Neurogenic bladder, CVD)	<i>S. faecalis</i> <i>P. aeruginosa</i>	0.5 x 2 IM	10	Good	—	
16	S.Y.	67	F	Pyelitis (DM, pseudomembranous colitis)	<i>P. mirabilis</i>	1 x 2 IM	9	Good	—	

17	Z.U.	73	M	UTI (CVD)		0.5 x 2 0.5 x 2 IM	1 6	Good	Diarrhea (Pseudomembranous colitis)	
18	T.K.	71	F	Cholangitis (Cholecholitis)		1 x 2 IVD	13.5	Good	-	-
19	N.T.	66	F	Cholangitis (Duodenal ca.)		1 x 2 IM	18	Good	-	-

あった。β相の半減期は健康成人男子で70.9分、老年者では186分と計算された。8時間までの尿中回収率は健康成人男子では82.6 ± 18.3%, 老年者は41.7 ± 14.8%であった。

3. 臨床的検討

19例の詳細はTable 2, Table 3に、臨床効果の総括をTable 4にしめす。敗血症5例では著効1, 有効4, 呼吸器感染症では著効1, 有効2, 無効3, 尿路感染症では著効1, 有効4, 無効1, 胆道感染症の2例では全例が有効であった。副作用および検査値異常は4例(アレルギー2例, プロトロンビン時間の延長1例, 偽膜性腸炎1例)にみとめられた。以下6059-Sがlife savingに作用した著効例と無効例, 副作用症例などを詳しく述べる。

6059-Sがlife savingな効果をしめした例(症例5, Fig. 2~4) 53才, 男子, 肝臓癌, 敗血症。3カ月前突然悪寒戦慄をともなう発熱(39°C)があり, 抗生物質を服用して1週間後に解熱した。某国立病院で検査をうけ肝機能障害を指摘されると同時に, CTスキャンで肝左葉に小指頭大のspace occupying lesionと考えてもおかしくない陰影がみとめられ, 数ヶ月後に再検査を予定されていたという。昭和54年6月28日に再び悪寒戦慄をともなう39.6°Cの発熱と右季肋部から腹部の下部にかけての疼痛を訴え入院した。入院後も40°Cに達する発熱が弛張し, GOT, GPT, ALPの軽度上昇, 10,400の白血球増多をみとめ, 肝臓癌を疑って血液培養を実施すると同時に, 6月30日から6059-S 1回1g 1日3回の点滴静注を開始した。血液培養からはKlebsiellaが検出され6059-Sに対するMICは0.2 μg/mlであった。6059-S投与開始後4日間は40°C前後の発熱が弛張していたが5日目の7月4日から平熱となり, 7月6日からは1日3回の点滴静注を筋注に変更し, 7月12日まで1日3gを使用した。薬剤中止後も発熱はみえていない。その間7月7日の肝シンチグラムで肝右葉に大きな陰影欠損をみとめ, 7月16日の肝CTスキャンでも肝右葉背面近くに同様の欠損像をみとめた(Fig. 3, 4)。発熱, 白血球数などはいずれも正常化していたが, 肝臓癌の診断で8月6日開腹した。肝表面の視診, 触診では全く異常なく, 肝右葉を10数回穿刺したが排膿はみられず肝臓癌は治癒したものと判断し手術を中止した。9月3日に肝CTスキャンを再検したが陰影欠損は全く消失し, その後11月にも肝CTスキャンで追跡したが異常なく, また臨床的にも何ら異常をしめさず肝臓癌は6059-Sによる内科的治療のみで治癒したものと判断した。

無効例について: 無効と判断されたのは, 症例6(腹

Table 3 Laboratory findings before and after 6059-S administration

No.	Case		RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Plat. ($\times 10^4$)	GOT (U/ml)	GPT (U/ml)	Al-P (B-L)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	G.W.	Before After	154 103	4.3 3.2	3.0 3.2	6 6	6 6	20 20	8.8 8.8	0.4 0.4
2	K.W.	Before After	408 263	12.2 7.7	10.2 20.0	52 13	30 13	26 30	16.0 24.0	0.5 0.7
3	J.H.	Before After	288 362	8.6 10.6		11 8	5 4	32 36	16.0 13.0	1.0 0.3
4	S.A.	Before After	366 298	9.0 7.2	14.4 21.2	9 6	0 1	36 26	11.0 12.0	0.5 0.6
5	T.K.	Before After	442 450	13.0 13.0	15.3 45.0	60 33	55 62	51 99	15.0 11.0	1.0 0.8
6	M.T.	Before After				85 85	56 56	109 109	12.0 12.0	0.5 0.5
7	H.S.	Before After	470 411	15.9 13.5	15.6 37.5	47 27	55 36	31 50	15.2 21.9	0.9 0.7
8	H.U.	Before After	235 235	7.1 7.1	16.9 16.9				27.0 27.0	1.3 1.3
9	T.T.	Before After	362 326	11.5 11.4		8 8	4 4	34 34	18.0 18.0	0.8 0.8
10	J.K.	Before After	427 441	13.5 13.8	34.0 38.9	19 7	6 6	38 33	17.0 11.0	1.1 1.0
11	T.K.	Before After	414 404	11.5 11.2	18.5 23.9	16 44	9 17	51 37	32.0 15.0	0.9 0.6
12	S.S.	Before After	274 296	9.9 10.4	15.5 34.4	6 6	0 3	20 77	22.0 19.0	1.9 1.6
13	F.K.	Before After	356 329	10.0 9.3	45.5 29.9	6 6	1 3	51 47	17.0 7.0	0.5 0.2
14	Z.U.	Before After	343 291	9.3 7.9		12 12	4 4	26 26	2.0 2.0	0.2 0.2
15	S.I.	Before After	260 218	7.7 6.7	16.6 18.6	4 7	2 3	44 41	13.0 14.0	0.3 0.7
16	S.Y.	Before After	319 327	10.0 9.9		7 6	1 1	44 37	10.0 9.0	0.8 0.7
17	Z.U.	Before After	334 328	9.9 9.7	39.1 34.8	10 11	5 6	26 25	17.0 15.0	0.5 0.4
18	T.K.	Before After	371 353	11.1 10.6	18.4 16.4	121 11	167 11	257 69	19.0 19.0	1.1 0.9
19	N.T.	Before After	314 340	9.1 9.1	30.8 30.8	139 32	148 19	751 193	13.0 17.0	0.4 0.4

Table 4 Clinical effect

	Excellent	Good	Fair	Poor
Septicemia	1	4		
Respiratory tract infections	1	2		3
Urinary tract infections	1	4		1
Biliary tract infections		2		

Fig. 2 Case 5. T. K. 53y. male, Sepsis. Liver abscess

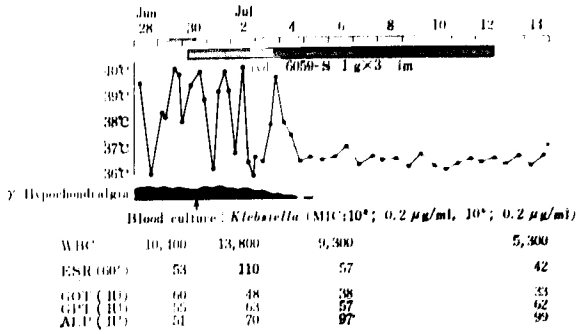


Fig. 3 Liver scanning (Case 5, T. K.)
July 7, 1979

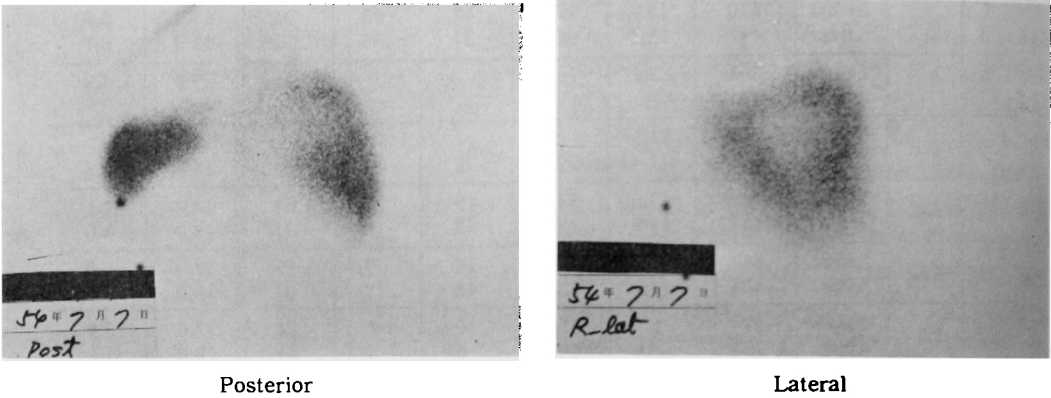
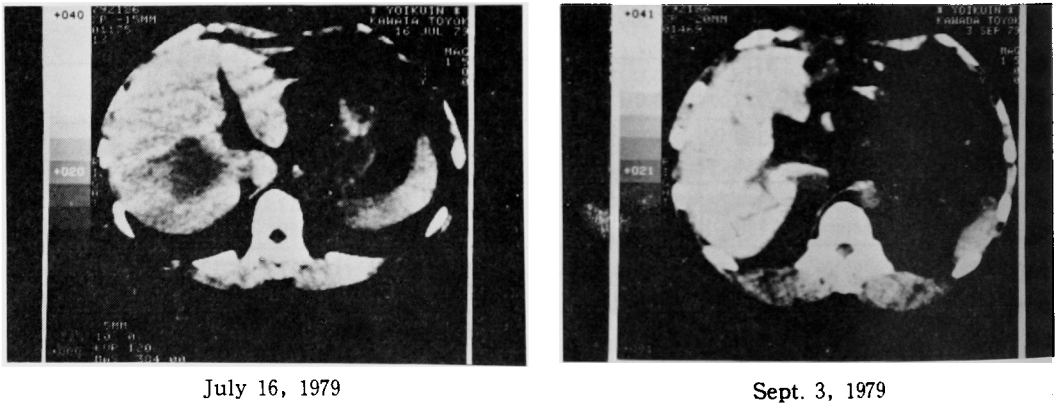


Fig. 4 Computerized tomography of the liver



胸), 症例 8 (肺炎), 症例 11 (肺炎), 症例 13 (尿路感染症) の 4 例である。症例 6 は脳血管障害で長期臥床し胃ゾンデによる栄養補給を行っていた例に発症した左膿胸で、胸水からは *γ-Streptococcus* と *Bacteroides*

des sp. が培養されている。本例に 6059-S 1 回 1g を 1 日 2 回筋注したが、6059-S 開始時の血清蛋白 5.5g/dl, アルブミン 2.0g/dl と全身状態の衰弱が強く投与 6 日目に死亡した例である。剖検時の胸水からも *γ*

Streptococcus, *Bacteroides* sp., *Peptococcus* が培養され、細菌学的にも無効であった。症例 8 も脳梗塞で意識障害時に発症した肺炎で 6059-S 1 回 1 g 1 日 2 回筋注したが 7 日目に死亡、剖検肺の細菌学的検索で *Enterobacter*, *P. maltophilia*, *S. faecalis* が培養された。

症例 11 は、喀痰中から *Klebsiella* と *Serratia* を検出した CEZ には反応しなかった肺炎であるが、6059-S 投与中にプロトンピン時間の延長を示したので 4 日間投与中止、無効と判定した例であり、症例 13 の慢性尿路感染症の起炎菌は *S. faecalis* で、6059-S 1 回 0.5 g 1 日 2 回 7 日間の投与で膿尿は消失したが $>10^5$ /ml の *S. faecalis* が残存したので無効とした。

副作用例について：症例 4 は慢性関節リウマチと大腿骨頸部骨折で入院中の 71 才の女性に発症した *Klebsiella* と *B. fragilis* の敗血症で原発感染巣は不明であった。昭和 54 年 4 月 5 日の血液培養で上記の細菌を証明、4 月 6 日から 6059-S 1 回 1 g 1 日 3 回の点滴を行なったが解熱せず、4 月 8 日の血液培養で *Klebsiella* は消失したが、*B. fragilis* は残存していた。4 月 10 日になっても 40°C に達する発熱をみたが白血球数は 4,600、好酸球 0、COOMBS' 直接試験 (+) なので、drug fever も考慮して化学療法を中止したところ直ちに解熱、以後の血液培養は陰性であり、6059-S は敗血症には有効であったが drug fever もおこしていたと推定される例である。症例 10 は背部の脂肪肉腫に合併した肺炎で 6059-S 1 日 2 g 筋注 15 日目に全身に皮疹が出現、白血球数 12,200、好酸球 10% で、薬剤中止 3 日後に皮疹は消退したが白血球数増多と好酸球増多はその後に残存した例である。

症例 11 は無効例の項にも述べたが肺炎で食欲不振と吃逆が続き、経口的に食事をとることが出来ず輸液による栄養補給をうけていた例である。6059-S 投与開始 3 日前のプロトンピン時間は、14.5 秒と軽度延長していたが投与開始 3 日後に喀血し、翌日測定したプロトンピン時間は 28.2 秒と著明に延長していた。直ちに Vitamin K 10 mg を点滴静注したら翌日のプロトンピン時間は 13.7 秒に短縮し喀血も消失したため、6059-S が Vitamin K 欠乏をおこしたと考えられる例である。症例 17 は尿路感染症に 6059-S 0.5 g 1 日 2 回投与中粘血便の下痢があり、内視鏡で直腸に偽膜をみた例で、6059-S 中止後間もなく下痢は消失した。本例には *C. difficile* の検索は行っていない。

急性腎機能障害に使用した例、症例 7、69 才男子、昭和 53 年 10 月 12 日意識障害、右片麻痺をおこし入院、13 日に CT スキャンで視床出血と診断したが、この際造影剤を用いて enhancement を行なっている。14

日から発熱、18 日肺炎と診断、気管切開とともに 6059-S 1 回 2 g 1 日 2 回の点滴を行なった。この間腎機能の急激な悪化をみている。すなわち BUN と Cr の変動をみると 10 月 16 日は 15.2 mg/dl, 0.9 mg/dl と正常範囲であったのが 21 日には 111 mg/dl, 3.3 mg/dl と BUN, Cr とともに上昇した。そこで 6059-S 1 回 0.5 g 1 日 2 回点滴に減量し治療を続行したところ、25 日には 50.1 mg/dl, 1.2 mg/dl, 11 月 1 日には 21.9 mg/dl, 0.7 mg/dl と正常に復した。本例の腎機能の急激な悪化の原因は 6059-S と CT スキャン時の造影剤の二つが考えられるが、腎機能悪化時にも、6059-S 1 日 1 g を使用して腎機能の回復を妨げなかったこと、CT スキャン時の造影剤使用による腎障害の報告がみられることから⁹⁾、本例の腎機能障害は 6059-S によるよりは造影剤によるものと考えたい。

考 察

6059-S は好気性菌のみならず *B. fragilis* を含めた嫌気性菌にも広く抗菌力を有するが、今回の *B. fragilis* group での MIC 測定でも、1 株を除いてすべて 6.3 μ g/ml かそれ以下で発育阻止をしめた。しかし *C. difficile* に対しては 100 μ g/ml 前後の MIC であり、6059-S 使用時の偽膜性腸炎の頻度については今後留意する必要がある。事実、症例 17 でも軽症ながら偽膜性腸炎の発生が認められている。

本薬剤の血中動態を老年者と若年者と比較すると、peak 値は老年者で若年者より約 40% 高く、また T_{1/2} は 2.6 倍に延長し、従来のセファロsporin 系薬剤で行なった検討⁴⁾と比較すると程度に差はあれ傾向は同一であった。

臨床的検討で特筆されるのは 6059-S によって細菌性肝膿瘍が内科的に治癒したことである（症例 5）。肝膿瘍が内科的治療で治癒した報告も絶無ではないが⁹⁾、多くは PTC や穿刺吸引を併用している。本例は肝膿瘍の存在を肝シンチグラムと肝 CT スキャンの双方で確認し、血液培養ではあるが起炎菌を確定しており診断自体に問題があるとは考えられない。本例の血液から分離した *Klebsiella* に対する 6059-S の MIC は 0.2 μ g/ml であり、この程度の感受性菌ならば肝膿瘍でも化学療法のみで治癒する可能性を示したと言える。またこの例を含めて敗血症全例が有効以上の成績を示していた。

今回の無効例を分析すると無効の原因として宿主側の要因や腸球菌感染症などがあげられる。症例 6 の膿胸は嫌気性菌と好気性菌の混合感染例で 6059-S の抗菌力から見れば期待できる例であったが、宿主の衰弱もあって臨床的に無効であり、細菌学的にも無効であった。

副作用はアレルギーが 2 例、偽膜性腸炎 1 例、プロトロンビン時間の延長 1 例であり、このうちプロトロンビン時間の延長は Cefmetazole でも経験されている⁹⁾。この両者に共通なことは 6059-S も Cefmetazole も胆汁移行性がよく、かつ *B. fragilis* を含めて広い抗菌スペクトラムを有し腸内細菌叢への影響が少ないと考えられること、また Cefmetazole の例でも 6059-S の例でも宿主は経口的に食事を摂取できず、輸液のみで栄養補給を続けていた背景因子がある。このようなビタミンの潜在欠乏状態の背景のあるところに、Cefmetazole や 6059-S のような強い抗菌活性薬剤が高濃度に胆汁から腸管内に排泄されれば、腸内細菌叢が攪乱され、腸内細菌からの Vitamin K の供給が絶たれて Vitamin K 欠乏をおこし、プロトロンビン時間の延長を来したと推定される。この副作用も偽膜性腸炎も広域スペクトラム抗生物質の抗菌力増強に伴う副現象とも解されよう。

症例 7 の腎機能障害は成績の項で述べたように 6059-S によるとする根拠はとほしい。むしろ腎機能の悪化している最中にも 6059-S を使用し、腎機能の回復を妨げ

なかった点から、6059-S の腎毒性は極めて少なく、腎機能障害例にも使用できることを示唆したものと言える。

文 献

- 1) 小西井 望, 上野一也, 五島 瑛子, 三橋 進, 中山一純, 島田 馨, 王井健三, 小栗 豊子: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法. *Chemotherapy* 27: 559~560, 1979
- 2) 島田 馨, 稲松孝思, 佐藤京子: Cefamandole の基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 27 (S 5): 204~207, 1979
- 3) THEERMAN, M. R.; A. SHUSTER & J. E. FANALE: Nephrotoxic effects of computerized tomographic brain scan. *New. Engl. J. Med.* 300: 45~46, 1979
- 4) 島田 馨: 細菌感染症の化学療法 高齢者の敗血症. 日内会誌 66: 1388~1393, 1977
- 5) MAHER, Jr., J. A.; T. B. REYNOLD & A. E. YELLIN. Successful medical treatment of pyogenic liver abscess. *Gastroenterology* 77: 618, 1979
- 6) 島田 馨, 稲松孝思: CS-1170 の基礎的臨床的研究. *Chemotherapy* 26 (S-5): 215~221, 1978

EVALUATION ON 6059-S, ITS ANTIMICROBIAL ACTIVITY, PHARMACOKINETIC AND CLINICAL RESPONSE

KAORU SHIMADA, TAKASHI INAMATSU, KYOKO URAYAMA and KEIKO ADACHI

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Antimicrobial activity of 6059-S was determined on 43 strains of *B. fragilis* group and 6 strains of *C. difficile*. It was found that 6.3 $\mu\text{g/ml}$ of the drug inhibited all but one strain of *B. fragilis* group. MICs of *C. difficile* strains were $\geq 50 \mu\text{g/ml}$.

Serum concentration of 6059-S was determined in two younger volunteers and in four aged patients by intravenous constant drip infusion of 1 g of 6059-S over 2-hour period. The mean peak concentration was 48.5 $\mu\text{g/ml}$ in younger volunteers and 71.9 $\mu\text{g/ml}$ in aged patients. Serum half life was 70.9 min. in younger volunteers and 186 min. in aged patients.

6059-S was given in 19 patients (5 with septicemia, 6 with respiratory infections, 6 with urinary tract infections, 2 with biliary tract infections). Satisfactory response was obtained in 15 patients. One patient with pyogenic liver abscess was treated successfully by 6059-S, 3 g a day, for thirteen days.

Two patients showed allergic reaction and one patient showed pseudomembranous colitis, which were attributable to 6059-S. Hemoptysis with prolonged prothrombin time was observed in a patient, after 3 days administration of 6059-S, which was treated successfully with vitamin K.