

## Cefuroxime に関する基礎的・臨床的検討

徳永 勝正・志摩 清・福田 安嗣  
 浜田 和裕・青木 隆幸・徳臣 晴比古  
 熊本大学医学部第一内科学教室

新しい半合成 Cephalosporin C 系抗生剤である Cefuroxime の有用性、安全性について以下の検討を行なった。

臨床分離株, *St. aureus*, *E. coli*, *Kleb. pneumoniae*, *Proteus group*, *Serratia*, *Ps. aeruginosa* に対する Cefuroxime の抗菌力を Cefazolin と比較して測定した。*St. aureus* では, Cefuroxime がややすぐれている。*E. coli* ではやや劣っている。*Kleb. pneumoniae* ではすぐれており *Proteus*, *Serratia*, *Ps. aeruginosa* にはあまり良い抗菌力は示さなかった。

血清中濃度は点滴終了時に peak があり 0.75g では 26  $\mu\text{g/ml}$ , 1.5g では 47  $\mu\text{g/ml}$  であった。0.5g one shot 静注では 15 分値が最高であり, 73.4  $\mu\text{g/ml}$  であった。

髄液内移行は 0.5g one shot 静注によって測定した。髄液内濃度は 0.3~1.0  $\mu\text{g/ml}$ , 平均 0.6  $\mu\text{g/ml}$ , 血中比は平均 5.6% であった。

家兎における髄液内移行は 0.25g one shot 静注によって測定した。正常家兎での髄液内濃度は 0.7~1.0  $\mu\text{g/ml}$ , 平均 0.87  $\mu\text{g/ml}$ , 血中比 5.8% であった。実験髄膜炎家兎での髄液内濃度は 6~10  $\mu\text{g/ml}$ , 平均 7.8  $\mu\text{g/ml}$ , 血中比 46.4% であった。

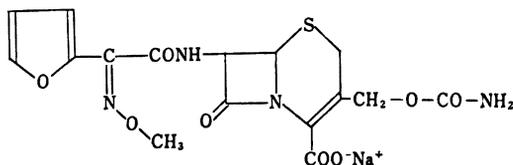
呼吸器感染症 4 例に本剤を使用し, 著効 2 例, 有効 2 例で有用性が高かった。

副作用については, 血液像, 肝機能, 腎機能について検討したが, 特記すべき異常は認めなかった。

Cefuroxime (以下 CXM と略す) は英国 Glaxo 社で開発された  $\beta$ -lactamase に抵抗性を有する半合成 Cephalosporin C 系の抗生物質であり, その化学構造式は Fig. 1 に示すとおりである。本剤はグラム陽性菌, グラム陰性菌に対して, 広範囲の抗菌スペクトラムを有している。また, 細菌の産生する  $\beta$ -lactamase に強い抵抗性を示し Penicillin, Cephalosporin 耐性菌の多くに有効であるといわれている<sup>1)~5)</sup>。英国 Glaxo 社によって西欧諸国で行なわれた臨床試験では, すぐれた成績が得られている。

今回, われわれは本剤の基礎的検討を行なうとともに, 臨床的には, 呼吸器感染症を対象にして, その効果ならびに副作用の検討を行なったので, その成績について報告する。

Fig. 1 Chemical structure of cefuroxime



## I. 抗 菌 力

## 1. 測定方法

試験管内抗菌作用の測定は日本化学療法学会標準法に従い, すなわち Heart infusion broth (栄研) で 37°C 20 時間培養した菌液を  $10^{-2}$  に希釈し, 薬剤の倍数希釈濃度を含む Heart infusion agar (栄研) 上に 1 白金耳接種し, 37°C, 20 時間培養後 MIC を測定した。

なお, 対照薬剤として Cefazolin (以下 CEZ と略す) を使用した。

## 2. 成績

臨床材料より分離された *St. aureus* 51 株, *E. coli* 51 株, *Kleb. pneumoniae* 49 株, *Proteus group* 20 株, *Serratia* 28 株, *Ps. aeruginosa* 36 株に対して  $10^{-2}$  希釈菌液について, MIC の測定を行ない, その成績を Table 1 にまとめ, さらに各属ごとの感受性分布および相関関係を示した (Fig. 2~7)。

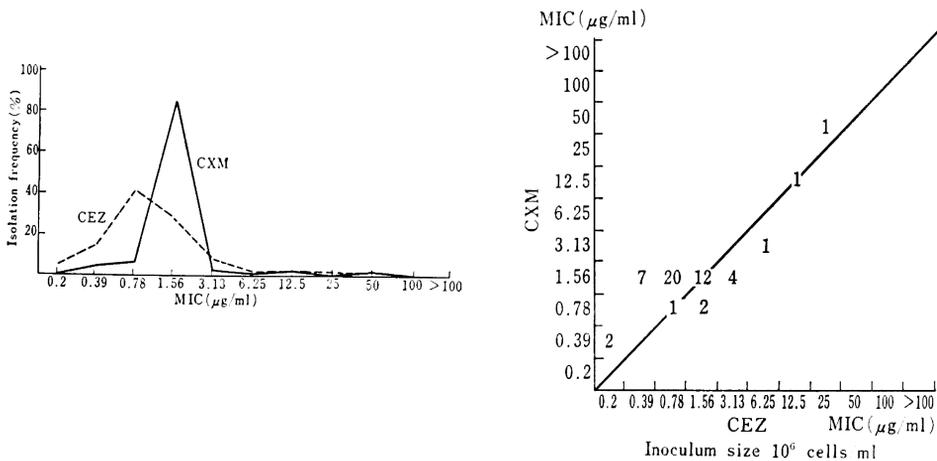
(1) *St. aureus* (51 株)

CXM の MIC の分布は 1.56  $\mu\text{g/ml}$  に peak を認め 94% が発育を阻止されている。CEZ は 0.78  $\mu\text{g/ml}$  に peak を有するが 1.56  $\mu\text{g/ml}$  では 86% が阻止されており, 両剤に有意差は認められなかった。感受性相関でもよく相関している (Fig. 2)。

Table 1 Sensitivity distribution of clinical isolates  
(Inoculum size  $10^8$  cells/ml)

Species	Drugs	No. of strains	MIC ( $\mu$ g/ml)										
			0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100<
<i>St. aureus</i>	CXM	51		2	3	43	1		1				
	CEZ	51	2	7	21	14	4	1	1	1			
<i>E. coli</i>	CXM	51			3	2	10	18	9	1	2		6
	CEZ	51			5	21	11	2	5	6	1		
<i>Kleb. pneumoniae</i>	CXM	49			7	17	8	6	5	2	1		3
	CEZ	49				27	5	5	1	3	1	3	4
<i>Proteus group</i>	CXM	20				3	2	1	3		6	3	2
	CEZ	20						5	6	1	4	1	3
<i>Serratia</i>	CXM	28						1		2	7	2	16
	CEZ	28										3	25
<i>Ps. aeruginosa</i>	CXM	36									1	1	34
	CEZ	36											36

Fig. 2 Sensitivity distribution and correlogram of clinical isolates *St. aureus* 51 strains



(2) *E. coli* (51 株)

CXM の peak は 6.25  $\mu$ g/ml であり, 100  $\mu$ g/ml 以上の耐性を示したものが 6 株認められた。CEZ は 1.56  $\mu$ g/ml に peak を有し全株が 50  $\mu$ g/ml 以下で発育阻止が認められた。また, CXM 耐性の 6 株は CEZ 25  $\mu$ g/ml にて発育が阻止され, CEZ がややすぐれているように思われる (Fig. 3)。

(3) *Kleb. pneumoniae* (49 株)

CXM, CEZ ともに peak は 1.56  $\mu$ g/ml であり, また, 100  $\mu$ g/ml 以上の耐性菌もそれぞれ 3 株, 4 株ほど認められており, CEZ の 4 株の内の 1 株は CXM 25  $\mu$ g/ml で発育が阻止されている。また, 相関関係で見

ると CXM がややすぐれているようである (Fig. 4)。

(4) *Proteus group* (20 株)

両剤とも特に peak は認められないが, CXM は 1.56  $\mu$ g/ml より発育阻止が認められるが CEZ は 6.25  $\mu$ g/ml より始まっている。また, 100  $\mu$ g/ml 以上の耐性菌は CXM 2 株, CEZ 3 株であり, CEZ の 1 株は CXM 50  $\mu$ g/ml で発育を阻止している。両剤とも, 同等の抗菌力を示している (Fig. 5)。

(5) *Serratia* (28 株)

CXM では 50  $\mu$ g/ml 以下で 10 株 (35.7%) の発育阻止が認められる。CEZ は 100  $\mu$ g/ml 以上の耐性菌が 25 株 (89.3%) であった。両剤とも良い感受性を示

Fig. 3 Sensitivity distribution and correlogram of clinical isolates *E. coli* 51 strains

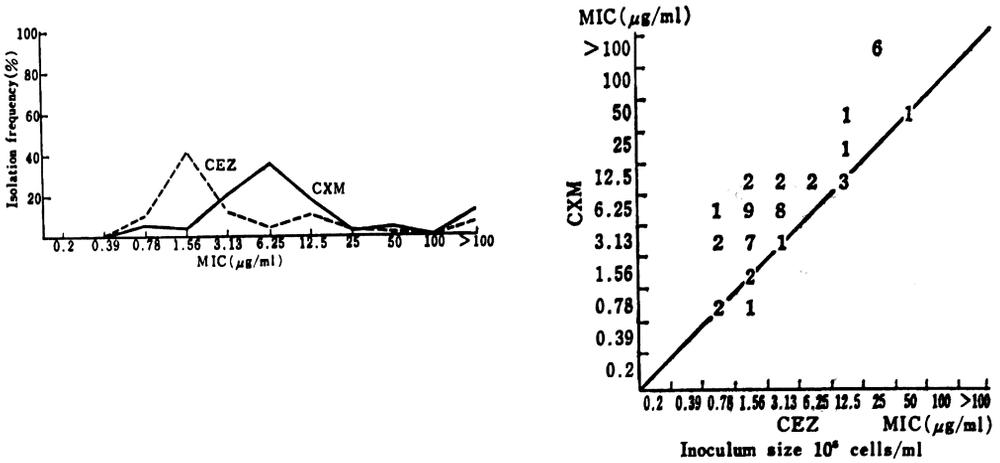


Fig. 4 Sensitivity distribution and correlogram of clinical isolates *Kleb. pneumoniae* 49 strains

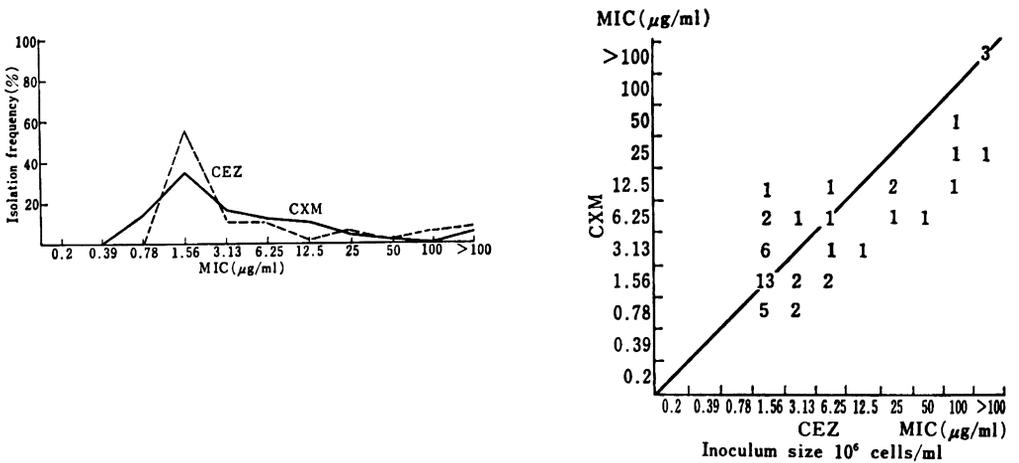


Fig. 5 Sensitivity distribution and correlogram of clinical isolates *Proteus* group 20 strains

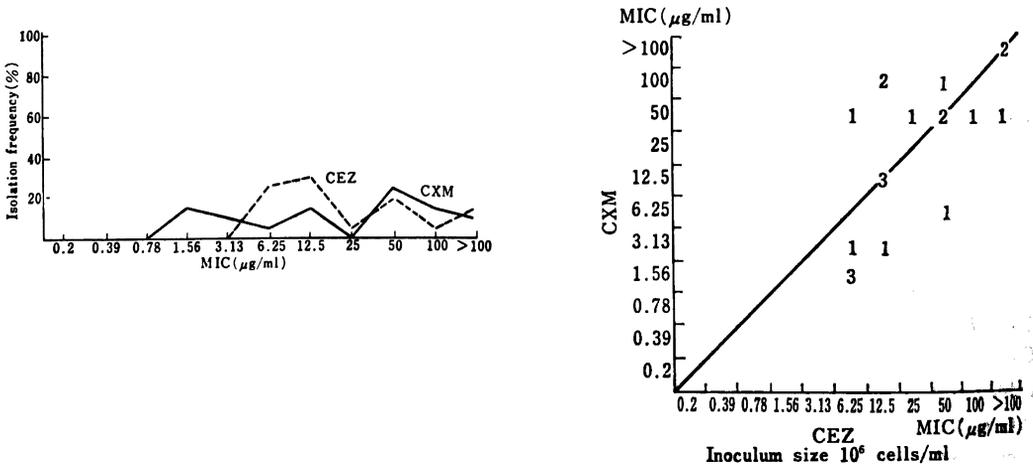


Fig. 6 Sensitivity distribution and correlogram of clinical isolates *Serratia* 28 strains

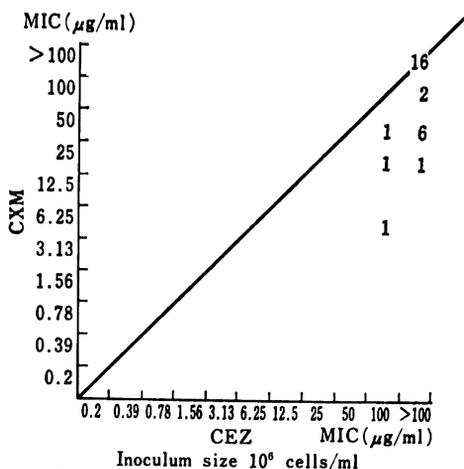
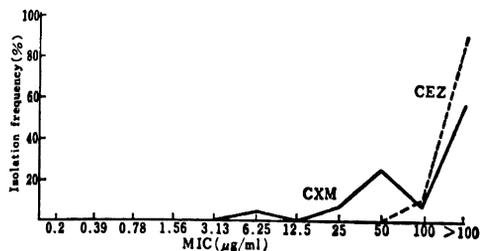
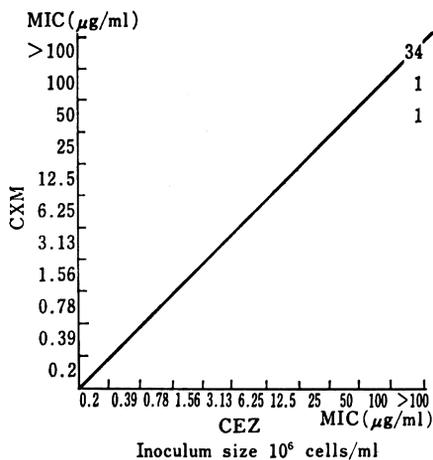
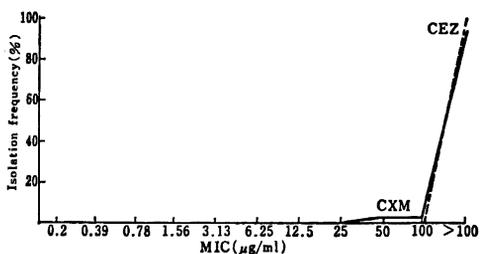


Fig. 7 Sensitivity distribution and correlogram of clinical isolates *Ps. aeruginosa* 36 strains



していないが、しかし CXM に対しては感受性菌が認められるようである (Fig. 6)。

(6) *Ps. aeruginosa* (36 株)

両剤とも Cephalosporin C 系抗生剤であるので感受性を示さないが、CXM の 50 μg/ml, 100 μg/ml におおの 1 株ずつの感受性を示した菌を認めた (Fig. 7)。

II. 組織内濃度

1. 測定方法

(1) 呼吸器感染症患者 2 名に CXM 1.5g, 1 名に 0.75g を 5% 糖液 500 ml に溶解し 2 時間点滴を行ない、経時的に採血し血清を検体とした。また、髄液穿刺を必要とする患者 5 名に CXM 0.5g の one-shot 静注を行ない、血液は 15 分, 2 時間, 4 時間に採血, 髄液は静注後, 2 時間目に腰椎穿刺法によって採取して検体とし、濃度測定を行なった。

(2) また、家兎 (体重 1.8~2.2 kg) を用いて CXM 0.25g/匹を、one-shot 静注後 2 時間目の髄液内濃度を血清中濃度と比較した。家兎は正常群 3 匹, *E. coli*  $4 \times 10^4$  個髄腔内注入によって髄膜炎を惹起させた群 4 匹によって測定した。

なお検定菌は血清中濃度測定には *Bacillus subtilis* PCI 219 株を、また髄液内濃度測定には *Micrococcus luteus* ATCC 9341 株を使用し、薄層カップ法によって測定した。また標準曲線は 0.1M phosphate buffer (pH 6.0) を用いて希釈系列を作製した。培地は HI 培地 (栄研) に 1% クエン酸ナトリウムを加えて使用した。

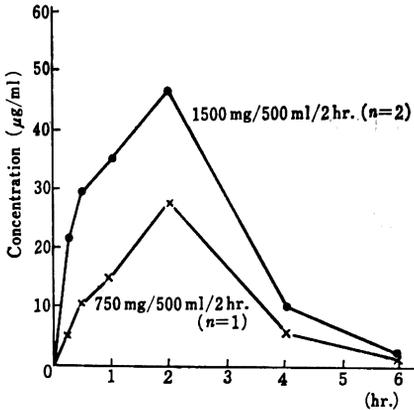
2. 成績

CXM 0.75g を 5% 糖液 500 ml で溶かし 2 時間で点滴静注を行なったときの血清中濃度は、点滴開始後 15 分では 6 μg/ml に上昇し、点滴終了時に 26 μg/ml と最

Table 2 Serum concentration of CXM in patients (120 min. drip infusion)

Case	Dosis (g)	Concentrations in serum ( $\mu\text{g/ml}$ ) at indicated minutes					
		15	30	60	120	240	360
T. M.	0:75	6	12	15	26	6	3
Y. Y.	1.5	24	30	35	48	10	4
T. O.		22	34	37	46	8	5
Ave.		23	32	36	47	9	4.5

Fig. 8 Serum concentration of CXM (Intravenous drip infusion)

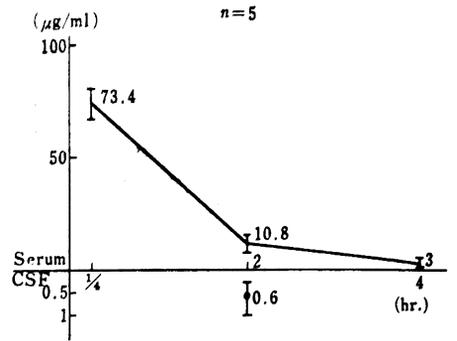


高を示し、速かに減少し6時間目には  $3 \mu\text{g/ml}$  と低値を示した。CXM 1.5g 点滴静注時も同様に、点滴終了時に46, 48  $\mu\text{g/ml}$  と最高値を示した (Table 2, Fig. 8)。

0.5g one-shot 静注時の髄液内移行を2時間目に腰椎穿刺にて髄液を採取して測定した。疾患名は C. S. M., 転移性肺癌, 脳炎後のケイレン, パーキンソン氏病, サルコイドーシスの各1例である。

血清中濃度は15分で80, 72, 78, 70, 67  $\mu\text{g/ml}$ ,

Fig. 9 Serum and CSF concentration of CXM (Intravenous one shot injection 0.5g)



平均  $73.4 \mu\text{g/ml}$  と高値を示している。また、2時間目は9, 12, 8, 15, 10  $\mu\text{g/ml}$ , 平均  $10.8 \mu\text{g/ml}$ , 4時間目は2, 4, 2, 5, 2  $\mu\text{g/ml}$ , 平均  $3 \mu\text{g/ml}$  となり血清中濃度は速かに減少している。また、2時間目における髄液内濃度は、0.6, 0.3, 0.4, 1.0, 0.7  $\mu\text{g/ml}$ , 平均  $0.6 \mu\text{g/ml}$  で2時間目の血中比は6.7, 2.5, 5.0, 6.7, 7.0% 平均5.6%であった (Table 3, Fig. 9)。

また家兎に CXM 0.25g one-shot 静注を行ない2時間後の血清中および髄液内濃度を測定した。また、実験的髄膜炎を *E. coli* によって家兎に惹起させて、同様に測定を行なった。

正常家兎における2時間目の血清中濃度は14, 11, 20  $\mu\text{g/ml}$ , 平均  $15 \mu\text{g/ml}$ , 髄液内濃度は0.9, 0.7, 1.0  $\mu\text{g/ml}$ , 平均  $0.87 \mu\text{g/ml}$ , おおのこの血中比は6.4, 6.4, 5.0%, 平均5.8%であった。

実験的髄膜炎における2時間目の血清中濃度は18, 20, 16, 13  $\mu\text{g/ml}$ , 平均  $16.8 \mu\text{g/ml}$ , 髄液内濃度は7, 10, 6, 8  $\mu\text{g/ml}$ , 平均  $7.8 \mu\text{g/ml}$  血中比は, 39, 50, 38, 62%, 平均47%であった (Table 4, Fig. 10)。

III. 臨床成績

1. 対象

Table 3 Serum and CSF concentration after intravenous injection of 0.5g of CXM (during 5 minutes)

Case	Diagnosis	CSF			Serum concentration at indicated minutes			CSF concentration	CSF/Serum (%)
		Pressure (mmH <sub>2</sub> O)	Cell counts	Protein (mg/dl)	15 ( $\mu\text{g/ml}$ )	120 ( $\mu\text{g/ml}$ )	240 ( $\mu\text{g/ml}$ )	120 min. ( $\mu\text{g/ml}$ )	
T. O.	C. S. M.	130	0/3	60	80	9	2	0.6	6.7
M. H.	Parkinson	120	0/3	78.7	72	12	4	0.3	2.5
J. N.	Sarcoidosis	140	3/3	42.1	78	8	2	0.4	5.0
T. T.	Cramp after encephalopathy	140	0/3	30.2	70	15	5	1.0	6.7
S. T.	Metastatic lung cancer	90	2/3	58.0	67	10	2	0.7	7.0
	Ave $\pm$ s. e.				73.4	10.8	3	0.6	5.6

Fig. 10 Serum and CSF concentration of CXM in rabbit (Intravenous one shot infusion 0.25g)

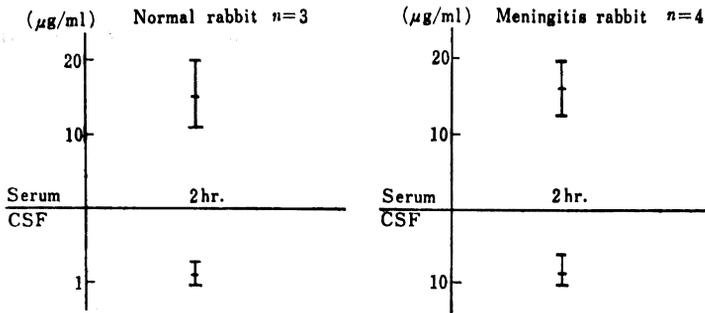


Table 4 Serum and CSF concentration after intravenous injection of 250 mg of CXM in rabbits normal rabbits

No.	Concentration (µg/ml) at 120 min. after i. v. injection		CSF/Serum (%)
	Serum	CSF	
1	14	0.9	6.4
2	11	0.7	6.4
3	20	1.0	5.0
Ave.	15	0.87	5.8

当科ならびに関連病院に入院した呼吸器感染症 4 例, Pyothorax, Bronchopneumonia, Bronctasis, Pneumonia の各 1 例で, 内訳は女性 1 例, 男性 3 例, 年齢 40 歳から 70 歳までであった。

2. 投与方法ならびに投与量

症例 1 は, 初めの 1 週間, 0.75g 筋注 2 回及び 1.5g 点滴静注 2 回計 4.5g を 1 日量とし, その後 1 週間は 1 日 1.5g 点滴静注 2 回計 3.0g を投与した。

症例 2 は, 初め 4 日間 1.5g 点滴静注 2 回, その後は 0.75g one shot 静注 2 回投与を行なった。

症例 3 および 4 は, 0.75g を点滴静注 2 回投与を行なった。全例, 点滴静注は 5% 糖液 500 ml に溶解し, 静注は 20 ml の生理食塩水を使用した。投与日数は 7 日から 14 日間で, 最高投与量は 52.5g であった。

3. 成績 (Table 5)

症例 1 は, 治療前 40°C に近い発熱, 胸痛があったが, 治療 4 日目より平熱となり, 徐々に胸痛も軽快し, レ線学的にも胸水の減少が認められ, 検査所見も改善し著効と判定した。細菌学的には喀痰より *H. influenzae* が証明されたが, 胸水よりは証明されていないので起炎菌かどうかは, はっきりしない。

Meningitis rabbits (*E. coli*)

No.	Concentration (µg/ml) at 120 min. after i. v. injection		CSF/Serum (%)
	Serum	CSF	
1	18	7	38.9
2	20	10	50.0
3	16	6	37.5
4	13	8	61.5
Ave.	16.8	7.8	46.9

Table 5 Clinical trial with CXM

Case No.	Name	Age & Sex	Diagnosis	Daily dosis (g/day) duration (day)	Route	Organism	Effect		Side effect
							Clinical	Bacteriological	
1	Y. Y.	40 F	Pyothorax	0.75 × 2, 7 1.5 × 2, 14	IM DIV	<i>H. influenzae</i>	Excellent	Good	—
2	T. O.	49 M	Bronchopneumonia	1.5 × 2, 4 0.75 × 2, 7	DIV IV	<i>α-Strepto.</i>	Good	Unknown	—
3	T. M.	70 M	Bronchoectasis	0.75 × 2, 7	DIV	GNB	Excellent	Unknown	—
4	I. M.	57 M	Pneumonia	0.75 × 2, 10	DIV	GNB	Good	Unknown	—

症例2は、治療開始3日目で咳嗽、喀痰量の減少が認められ、胸部レ線上の陰影も改善してきたが、消失するには至らなかったもので有効と判定した。

症例3は、気管支拡張症で、外来経過を見ていた患者であるが、咳嗽、喀痰、発熱、呼吸困難が出現し、急性増悪をきたして入院した。胸部レ線も両下肺野に陰影の増強をきたしていた。治療開始後3日目で解熱、咳嗽、喀痰量の減少を認め、呼吸困難も改善し、胸部レ線像も改善して、著効と判定した。

症例4は、胸部レ線路上は陰影が乏しいが、発熱、胸痛、咳嗽があり、本剤治療開始前にミノマイシンを使用した改善を認めないため本剤を使用し、治療開始より3日目で、解熱、胸痛の消失、咳嗽の減少を認め有効と判定した。

症例数は4例と少ないのであるが、しかし著効2例、有効2例と全例に有効であった。

#### 4. 副作用

症例1において筋注時に軽度の注射部位の疼痛を訴えたが、投与継続は可能であった。

症例3, 4には舌炎を認めたが、本剤によるものかどうかは不明である。

血液像、肝機能、腎機能などの諸検査を全例について検討を行なったが、特記すべき異常値は認められなかった (Table 6)。

### IV. 考 察

CXMは半合成のCephalosporin C系の抗生物質であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌に対して広範囲の抗菌スペクトラムを有している。また、本剤の特徴は、細菌の産生する $\beta$ -lactamaseに強い抵抗性を示し<sup>1)</sup>、従来多く使用されてきたPenicillin, Cephalosporinに対する耐性菌の多くに有効であり、MIC濃度で細菌における細胞内壁のPeptidoglycan合成を阻害し、殺菌的に作用する。

一方、グラム陰性菌に対する有効性が本剤の特色であり、Cephalosporin耐性のEnterobacteriaceaeに有効との報告がある<sup>2)</sup>。

RICHMOND<sup>1)</sup>らはCEZ, Cefoxitin (CFX), Cefamandole (CMD), CXMについて、I, II, III, IVの4種の $\beta$ -lactamase産生菌に対する感性を検討し、CXM, CFX, CMDの順に感性を示したと述べている。事実、 $\beta$ -lactamase産生Enterobacteriaに対して感受性がある<sup>2)</sup>。われわれの得た成績もほぼ上記の事項と同様の結果を得た。しかしながら*Ps. aeruginosa*には感受性を示さない<sup>1)</sup>。抗菌力をCEZと比較してみると、*St. aureus*ではCXMは1.56  $\mu$ g/mlにて94%、CEZは86%が発育阻止されておりpeakは1管CEZがすぐれていたが、発育の阻止率は、むしろCXMがすぐれている。

*E. coli*に対しては、CXMに耐性菌が多く認められ、CEZがややすぐれていた。*Kleb. pneumoniae*では、CEZ耐性株の一つがCXMでは25  $\mu$ g/mlのMICであり、CXMがややすぐれている。*Proteus group*では100  $\mu$ g/ml以上の耐性菌はCXM 2株、CEZ 3株が認められ、CEZの1株はCXMでは50  $\mu$ g/mlのMICであった。しかし、両剤ともに広くMICが分布しており、同等の抗菌力を示している。*Serratia*ではCXMは50  $\mu$ g/ml以下が35.7%、一方CEZでは28株すべてが100  $\mu$ g/ml以上の耐性株であった。両剤ともに耐性菌が多いがCXMに対しては感受性菌が認められるようである。*Ps. aeruginosa*に対しては両剤とも感受性を示さない。

CXM 0.75g点滴静注時の血清中濃度は、15分6  $\mu$ g/ml, 30分12  $\mu$ g/ml, 1時間15  $\mu$ g/ml, 2時間(点滴終了時)26  $\mu$ g/ml, 4時間6  $\mu$ g/ml, 6時間3  $\mu$ g/ml, 1.5g点滴静注時の平均値は15分23  $\mu$ g/ml, 30分32  $\mu$ g/ml, 1時間36  $\mu$ g/ml, 2時間47  $\mu$ g/ml, 4時間9  $\mu$ g/ml, 6時間4.5  $\mu$ g/mlであり

Table 6 Laboratory findings before and after administration of CXM

Case No.	ESR (Ihr.)		CRP		RBC ( $\times 10^4/mm^3$ )		WBC ( $\times 10^2/mm^3$ )		GOT (Ku)		GPT (Ku)		Al-P (mu/ml)		BUN (mg/dl)	
	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	a
1 Y. Y.	171	66	5+	—	379	333	181	69	18	19	8	10	124	120	8	8
2 T. O.	36	9	+	—	423	421	113	69	31	34	22	28	75	67	17	20
3 T. M.	120	70	4+	+	336	346	84	69	25	24	21	21	5.5 (K A)	8.4	9.4	8.6
4 I. M.	93	52			401	392	79	87	15	23	19	22	6.7 (K A)	19.7	18.8	9.6

b : before, a : after

dose response が認められ、点滴終了時に最高値を示しその後速かに排泄された。

ヒトにおける髄液内移行を 0.5g one shot 静注によって測定したところ、髄液内濃度は 0.3~1.0  $\mu\text{g/ml}$  で平均 0.6  $\mu\text{g/ml}$  であった。また、2 時間目の血清中濃度と比較すると 5.6% の移行率であった。この髄液内濃度は低値ではあるが、測定した患者の髄液所見は全例異常所見を認めていないため、この程度のもと考えられる。髄液所見のない場合の Cephaloridine (CER), CEZ, Cephacetrile (CEC) の髄液内濃度もやはり 0.1~0.7  $\mu\text{g/ml}$  であった。また、正常家兎における髄液内濃度も 0.7~1.0  $\mu\text{g/ml}$ 、血中比 5.8% であり、これも他の Cephalospolin C 系抗生剤と同程度であった。*E. coli* にて惹起させた実験髄膜炎家兎では、6~10  $\mu\text{g/ml}$ 、血中比 46.4% と高値を得ており、髄膜炎の症例では測定してはいないが、家兎の成績より髄膜炎の症例に対しても十分に効果は期待できるものと考えられる。

臨床的には呼吸器感染症の 4 例に使用したが、著効 2 例、有効 2 例であり、全例治療開始より 3~4 日目には自他覚所見の改善が認められた。呼吸器感染症例に対する治療効果は十分に期待できるものと考えられる。

副作用については、血液像、肝機能、腎機能、自覚症状などについて十分に観察したが、特記すべきものは認

められなかった。

以上の成績より本剤は、副作用も少なく、臨床効果も十分に期待でき、今後、感染症、特に呼吸器感染症に対して、有用性の高い薬剤と考えられる。

#### 文 献

- 1) RICHMOND, M. H. & S. WOTTON : Comparative study of seven cephalosporins : susceptibility to beta-lactamases and ability to penetrate the surface layer of *Escherichia coli*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10 : 219~222, 1976
- 2) VERBIST, L. : Comparison of the antibacterial activity of nine cephalosporins against *Enterobacteriaceae* and non fermentative gram-negative bacilli. *Antimicrob. Agents Chemother.* 10 : 657~663, 1976
- 3) GOODWIN, C. S. & J. P. HILL : Lysis of enterobacteria by cefoxitin, cefuroxime and cephalothin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 11 : 26~30, 1977
- 4) GREENWOOD, D. ; N. J. PEARSON & F. O'GRADY : Cefuroxime : a new cephalosporin antibiotic with enhanced stability to enterobacterial  $\beta$ -lactamases. *J. Antimicrob. Chemother.* 2 : 337~343, 1976
- 5) 第 26 回日本化学療法学会総会 新薬シンポジウム III, Cefuroxime, 東京, 1978

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON CEFUROXIME

KATSUMASA TOKUNAGA, KIYOSHI SHIMA, YASUTSUGU FUKUDA,  
KAZUHIRO HAMADA, TAKAYUKI AOKI and HARUHIKO TOKUOMI

The First Internal Medicine, Kumamoto Medical School, Kumamoto University, Kumamoto

The activity of a new cephalosporin antibiotic, cefuroxime (CXM), was investigated *in vitro* and *in vivo* in comparison with cefazolin (CEZ).

Antibacterial activities were measured against *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus* group, *Serratia* and *Pseudomonas aeruginosa* clinically isolated. CXM was slightly active to *S. aureus*, slightly less active to *E. coli*, more active to *Klebsiella pneumoniae* than CEZ, and not active to *Serratia* and *Pseudomonas aeruginosa*.

A peak of serum concentration indicated 26  $\mu\text{g/ml}$  at the dose of CXM 0.75g and 47  $\mu\text{g/ml}$  at the dose of 1.5g at two hours when CXM was drip-infused intravenously. A peak of serum concentration 73.4  $\mu\text{g/ml}$  was shown at fifteen minutes when 0.5g of CXM was injected one-shot intravenously.

CXM concentration in the spinal fluid of adult was measured two hours after 0.5g of CXM was injected one-shot intravenously. The levels were 0.3 to 1.0  $\mu\text{g/ml}$ , 0.6  $\mu\text{g/ml}$  on an average, and the ratio to blood level was 5.6 percent on an average.

CXM concentration in the spinal fluid of rabbits was measured one hour after 0.25g of CXM was injected one-shot intravenously. In normal rabbits the concentrations were 0.7 to 1.0  $\mu\text{g/ml}$ , 0.87  $\mu\text{g/ml}$  on an average, and the ratio to blood level was 5.8 percent on an average. On the other hand, in rabbits with experimental meningitis the concentrations were 6 to 10  $\mu\text{g/ml}$ , 7.8  $\mu\text{g/ml}$  on an average, and the ratio to blood level was 46.4 percent on an average.

As the result of CXM treatment, CXM was effective in all four cases of respiratory infection. No side effects were observed with CXM in hemogram, liver function, kidney function and others.