

化学療法剤の投与方法に関する実験的解析

12. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefuroxime の効果

大槻 雅子・西野 武志

京都薬科大学微生物学教室

Cefuroxime の大腸菌, 肺炎桿菌感染症に対する効果を Cefazolin を比較薬として投与方法の面から検討した。

1. Cefuroxime の *in vitro* 抗菌作用は大腸菌では短時間より濃度に応じた殺菌作用を示し, 試験薬除去後の増殖抑制時間の延長が認められた。しかし, 肺炎桿菌では大腸菌に比べその効果は劣っていた。
2. マウス実験的感染症に対する治療効果, マウス腹腔内感染菌の消長では大腸菌の場合, Cefuroxime の治療効果は1回投与と頻回投与で差がみられず, 肺炎桿菌の場合, 頻回投与によりすぐれた治療効果が認められた。
3. Cefuroxime の治療効果を左右する大きな要因は肺炎桿菌の場合, 有効濃度の高さよりむしろ有効濃度の総維持時間であることがわかった。また Cefuroxime, Cefazolin の治療効果の発現には宿主側の影響も大きく関与していると思われた。

数年前より難治性グラム陰性桿菌感染症を対象に抗生物質の大量療法が広く行なわれるようになってきた。その結果, 抗生物質の乱用を避け, 個々の抗生物質についてその最適な投与方法はいかにあるべきかが重要視されてきている^{1)~3)}。

われわれの教室では EAGLE ら^{4)~6)}の行なったグラム陽性球菌を対象とした benzylpenicillin の投与方法に関する一連の実験を基にして, 主としてグラム陰性桿菌感染症の原因菌の主流を占める大腸菌, 肺炎桿菌, 緑膿菌に対する数種の抗菌剤のより効果的な投与方法の解析を試みてきている^{9)~10)}。今までに得た成績から, 抗菌薬の種類によって最適な投与方法が異なり有効血中濃度の高さを必要とするものと有効血中濃度の維持時間を必要とするものの2つの型に分けることができた。今回, セファロスポリン系抗生物質である Cefuroxime を大腸菌, 肺炎桿菌感染症に対して使用する場合の投与方法について既知 Cefazolin との比較による若干の基礎的研究を行なった。

I. 実験材料および実験方法

1. 使用菌株および使用薬

臨床分離の *Escherichia coli* ST 0198, *Klebsiella pneumoniae* の2菌株を使用した。使用薬は Cefuroxime (CXM), Cefazolin (CEZ) で, いずれも力価の明らかな標品を用いた。

使用菌株の使用薬に対する感受性は日本化学療法学会最小発育阻止濃度(MIC)測定法により測定し, *Escherichia coli* ST 0198 の場合には両薬とも 1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$,

Klebsiella pneumoniae の場合には, CXM で 0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$, CEZ で 3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ という MIC 値を示した。

2. 使用動物

ddY 系雄性マウス4週齢, 体重 $18 \pm 1\text{g}$ を用い, 感染実験には1群10匹, 体内濃度および腹腔内菌数測定には1群3~4匹を使用した。

3. *In vitro* における抗菌作用および薬物除去後の再増殖

Tryptosoya broth (TSB, ニッスイ) で 37°C , 18時間培養後の *Escherichia coli* ST 0198, *Klebsiella pneumoniae* を Heart infusion broth (HIB, ニッスイ) で 10^{-4} 希釈後 37°C , 2~2.5時間振とう培養後種々の濃度の CXM あるいは CEZ を添加し, 培養を続け以後経時的に試料を採取し生菌数を測定した。

試料からの薬物除去は, 薬物作用後1, 2, 4時間目に 3,500 rpm 10分間の遠心上清を除去することにより行なった。遠心上清を除去した後, HIB に再浮遊し培養を続け経時的に生菌数を測定した。

4. マウス実験的感染症に対する治療効果

Escherichia coli ST 0198 を TSB で 20時間培養し, この菌液を HIB で 10^{-5} 希釈後 6% Gastric mucin, (Orthana-Kemisk-Fabrik-A/S) と等量混合した。これをマウス当り 0.5 ml (10 LD₅₀) 腹腔内に接種した。

Klebsiella pneumoniae は Nutrient broth (NB, ニッスイ) で 37°C , 17時間2回継代培養を行ない, この菌液を NB で 10^{-4} に希釈し, 6% Gastric mucin と等

量混合した。この菌液の 0.5 ml (1,000 LD₅₀) をマウス腹腔内に接種した。

治療は菌接種 2 時間後を 1 回目とし頻回投与の場合には以後 1 時間間隔で皮下投与した。治療効果は 7 日間観察後の生存率から LITCHFIELD-WILCOXON 法²⁰⁾により求め、ED₅₀ で示した。

5. マウス体液内濃度の測定

上記 4. と同様の方法により *Klebsiella pneumoniae* を感染させたマウスに感染 2 時間後に 1 回皮下投与により治療を行ない、薬物投与後経時的に 1 群 4 匹のマウスから麻酔下に心臓穿刺により血液を採取し血清を分離した。腹水液は血液採取後のマウスを開腹し、直接 paper disk に浸み込ませたものを検体とした。検体濃度の測定には *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする薄層 paper disk 法を用いた。

6. マウス腹腔内生菌数の測定

Fig. 1 Effect of CXM on viability of *E. coli* ST 0198

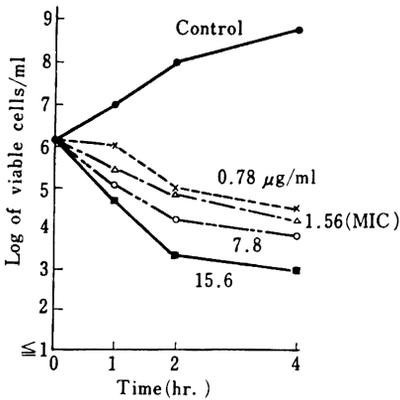
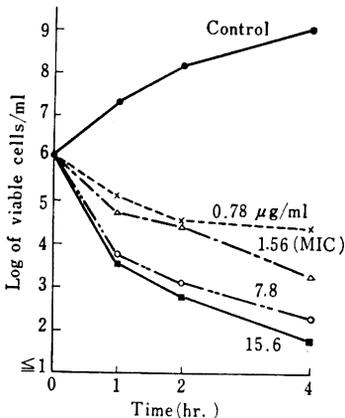


Fig. 2 Effect of CEZ on viability of *E. coli* ST 0198



上記 4 と同様の方法で感染、治療を行なったマウスから経時的に腹水洗浄液を採取し生菌数を測定した。腹水液の採取にはマウス腹腔内に生理食塩水を 2.5 ml 注入し、腹腔内の菌を均一に浮遊させた後に回収することにより得た。

II. 実験結果

1. *In vitro* における抗菌作用

Escherichia coli ST 0198 に対する抗菌作用形式は Fig. 1, 2 に示すとおりである。CXM, CEZ はともに 1/2 MIC 濃度の 0.78 µg/ml 作用でも 4 時間まで殺菌作用が認められ、作用濃度を増すと殺菌作用もそれに応じて増強した。

Klebsiella pneumoniae の場合は、Fig. 3, 4 に示すとおりである。CXM では 10 MIC 濃度である 7.8 µg/ml 作用 1 時間後でも静菌的な作用しか認められなかった。CEZ では MIC 濃度の 3.13 µg/ml 以上の濃度で 1 時間目より作用濃度に応じた殺菌作用が認められた。

Fig. 3 Effect of CXM on viability of *K. pneumoniae*

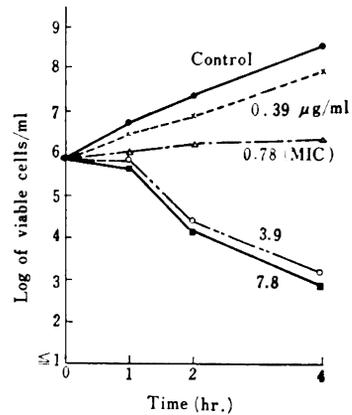


Fig. 4 Effect of CEZ on viability of *K. pneumoniae*

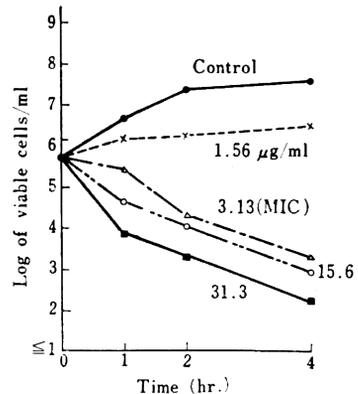
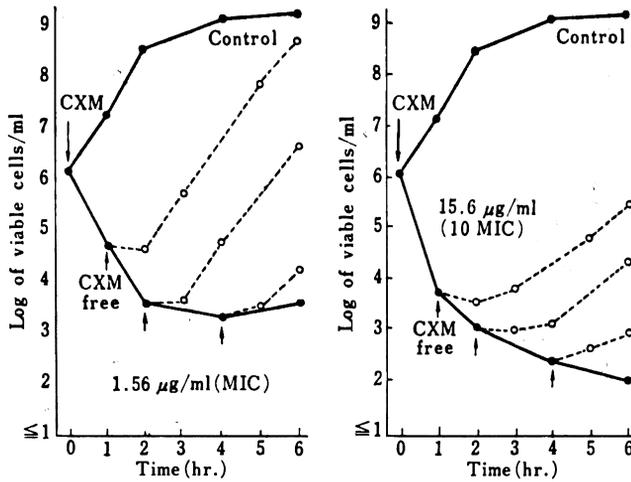
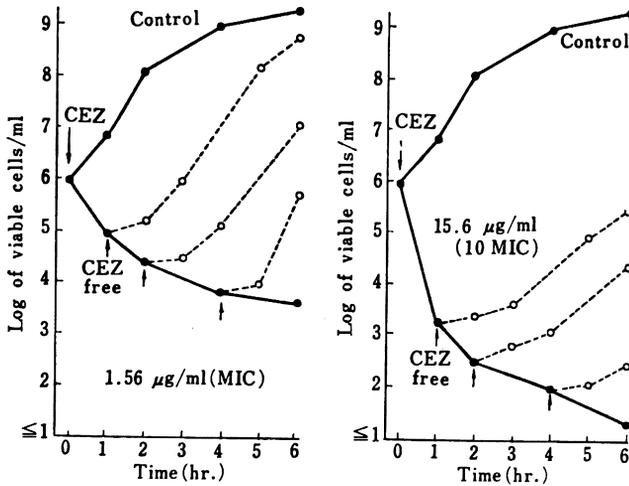


Fig. 5 Behavior *in vitro* of *E. coli* ST 0198 previously exposed to CXMFig. 6 Behavior *in vitro* of *E. coli* ST 0198 previously exposed to CEZ

2. *In vitro* における薬物除去後の再増殖

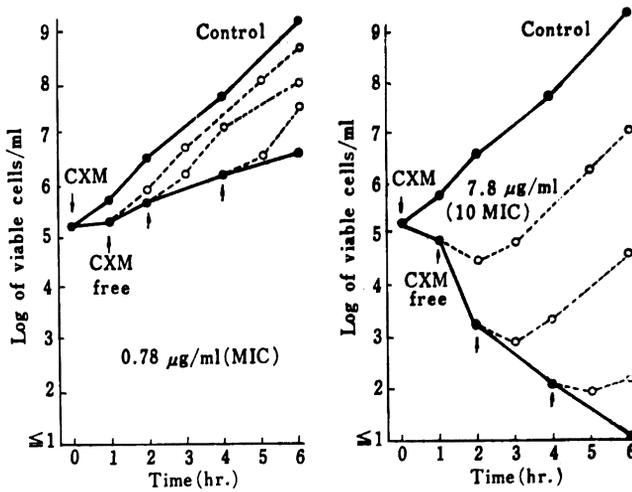
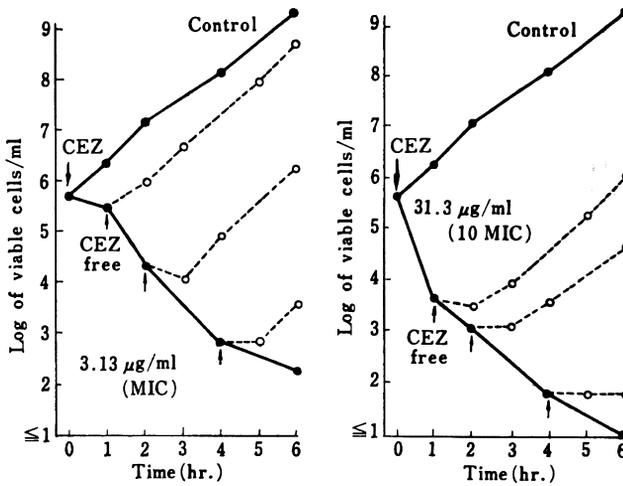
Escherichia coli ST 0198 の薬物除去後の再増殖の様子は Fig. 5, 6 に示した。CXM, 1MIC 濃度作用では作用時間が 1, 2, 4 時間と長くなっても薬物除去後の再増殖開始までの増殖抑制時間には差がなく, 1 時間の lag time の後, 正常菌とほぼ同様の速度で分裂を開始した。10 MIC 濃度作用では薬物除去後の lag time は少し延長され, 再増殖の分裂速度もやや低下していた。CEZ の場合も CXM とほぼ同様の傾向を示した。

Klebsiella pneumoniae の場合の成績は Fig. 7, 8 に示した。CXM の 1 MIC 濃度作用では静菌的な効果しか認められず, 薬物除去時には直ちに分裂増殖を開始した。一方, 10 MIC 濃度を作用させた場合には再増殖ま

で 2 時間の lag が認められたが, その後は正常菌と同様の速度で分裂増殖した。CEZ の場合, 1MIC 濃度 1 時間作用を除いて 1 時間の lag time が存在し, 以後は正常菌とほぼ同様の速度で分裂増殖した。

3. マウス実験的感染症に対する治療効果

マウス実験的感染症に対する治療効果を総投与量の ED₅₀ 値で示したのが Table 1, 2 である。*Escherichia coli* ST 0198 の場合, Table 1 に示すように CXM 1 回治療の効果は 0.014 mg/mouse, 2 回で 0.019 mg/mouse, 4 回で 0.023 mg/mouse という値であったが, 有意差は認められなかった。CEZ 1 回投与では 0.044 mg/mouse, 2 回で 0.031 mg/mouse, 4 回で 0.066 mg/mouse という値で, 治療効果そのものは CXM の方が

Fig. 7 Behavior *in vitro* of *K. pneumoniae* previously exposed to CXMFig. 8 Behavior *in vitro* of *K. pneumoniae* previously exposed to CEZ

すぐれていたが頻回投与による効果の増強は CXM の場合と同様に有意差は認められず CXM, CEZ は大腸菌感染症に対して頻回投与によって 1 回の注射当りの投与量は減少しても総投与量の減少までには至らなかった。

Klebsiella pneumoniae の場合は Table 2 に示すとおりで、CXM 1 回治療で 1.90 mg/mouse, 2 回で 0.59 mg/mouse, 4 回で 0.18 mg/mouse, 6 回で 0.13 mg/mouse と分割投与回数が増すほど、特に 4, 6 回分割投与において 10 倍程度治療効果は良好となり、1 回と 2, 4, 6 回投与の間で有意差が認められた。一方、CEZ 1 回投与では 2 mg/mouse, 2 回で 1.15 mg/mouse, 4 回で 0.65 mg/mouse, 6 回で 0.60 mg/mouse と分割回数が 4, 6 回の場合に治療に要する総投与量は減少したが、

CXM ほどの効果は認められなかった。有意差の有無を検討すると 1 回と 2 回では差はなく、4, 6 回と比べると有意差があることがわかった。*Escherichia coli* ST 0198 の場合と比べると *Klebsiella pneumoniae* では CXM, CEZ いずれの薬物で治療しても頻回投与により治療効果は増強されるが、その傾向は CXM の方が著明であった。

4. マウス体内濃度の推移

Klebsiella pneumoniae 感染時の病態マウスに CXM, CEZ を皮下投与した場合の血清中および腹水濃度の推移を Fig. 9, 10 に示した。投与量はいずれも 1 mg/mouse, 0.5 mg/mouse, 0.25 mg/mouse の 3 濃度である。血清中の濃度のピークは CXM では 30 分、CEZ では 15

Table 1 Effect of the schedule of administration on the therapeutic efficacy of CXM and CEZ in an infection with *E. coli* ST 0198 in mice

Drug	Interval (hr.)	Frequency		
		1	2	4
CXM	0	0.014		
	1		0.019	0.023
CEZ	0	0.044		
	1		0.031	0.066

ED₅₀(mg/mouse) s. c.

分に認められ、CEZの方が血中への移行がよいようであった。腹水中ではピーク値はCXMで30分、CEZで15分と血清中と同じ時間を示したが、腹水中への移行は血清中への移行と異なり、CXMの方がはるかに良好な成績を示した。

5. マウス腹腔内生菌数の消長

マウスにおける感染治療時の腹腔内菌数の消長を比較した。Fig. 11, 12は *Escherichia coli* ST 0198 の場合である。CXMの総投与量は0.0156 mg/mouse、CEZのそれは0.05 mg/mouseで、これらの値は1回治療時のED₅₀値にほぼ等しい値である。controlでは感染後上昇の一途をたどり、12時間後には10⁹ cellsにまで増殖し、この時点で全てのマウスが死亡した。CXM治療群ではいずれの投与群においても6時間目まで菌数は無処置群同様の速度で増殖していったが、それ以後の増殖はゆるやかになり、12時間後より治療回数によって菌数の減少に差を生じた。グラフ右端の数は同時に同一条件下で治療を行なったマウスの7日後の生存匹数を示した

Fig. 9 Concentration of Cephalosporins after s. c. administration to mice infected with *K. pneumoniae*

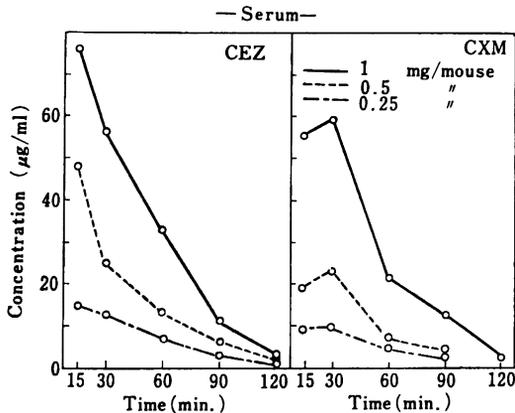


Table 2 Effect of the schedule of administration on the therapeutic efficacy of CXM and CEZ in an infection with *K. pneumoniae* in mice

Drug	Interval (hr.)	Frequency			
		1	2	4	6
CXM	0	1.90			
	1		0.59	0.18	0.13
CEZ	0	2.00			
	1		1.15	0.65	0.60

ED₅₀(mg/mouse) s. c.

ものである。CEZ治療群では2回投与時に治療開始後2時間の菌数減少が認められたが、その後7時間までゆるやかな増殖を続け以後菌数は減少した。1回投与と4回投与では薬物投与後12時間まで増殖を続け、その後菌数に差を生じた。

Klebsiella pneumoniae の場合の成績は Fig. 13, 14 に示した。両薬の総投与量は1 mg/mouse で無処置群は感染後増殖を続け22~48時間で菌数は10⁹ cells となり全て死亡した。この条件下でCXMを用いて治療を行なったところ、薬物投与と同時にいずれの投与群においても著しい菌数の減少が起り、1回投与および2回投与で2時間、4回投与で5時間の増殖抑制が認められた。そして、1回投与の再増殖の速度は無処置群とほぼ同等であったが、2, 4回投与ではその速度は遅く、9~12時間後より減少を始め22時間後の生菌数は投与回数が増すほど減少していった。CEZ治療群でもほぼ同様の傾向が認められたが、2回、4回分割時の菌数の変化はCXMに比べて少し劣るようであった。

Fig. 10 Concentration of Cephalosporins after s. c. administration to mice infected with *K. pneumoniae*

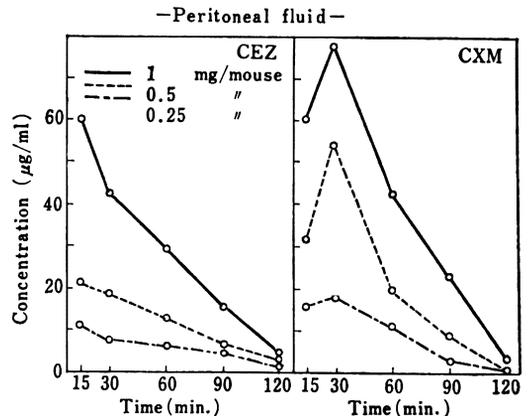


Fig. 11 Bactericidal activity of CXM to mice infected with *E. coli* ST0198

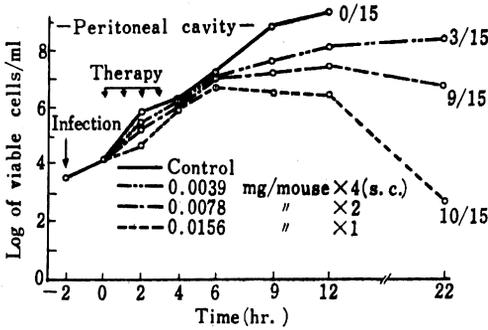
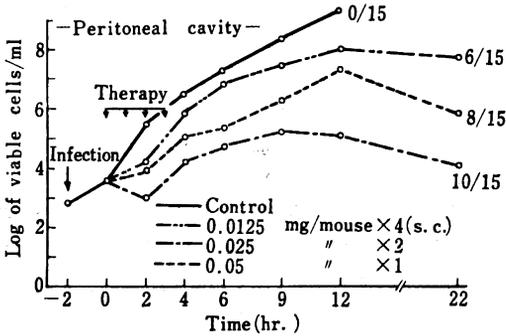


Fig. 12 Bactericidal activity of CEZ to mice infected with *E. coli* ST0198



III. 総括ならびに考察

大腸菌ならびに肺炎桿菌感染症に対する CXM の投与方法について CEZ を比較薬として検討した。

まず本薬の *in vitro* 抗菌作用について検討したところ、大腸菌においては $1/2$ MIC 濃度でも CXM, CEZ とともに作用 1 時間目より薬物濃度に応じた殺菌作用を発現した。一方、肺炎桿菌に対して CXM は 5 MIC 以上の濃度、CEZ は MIC 以上の濃度で殺菌作用を示したが、その発現様式は異なり CXM では作用後 1 時間目では静菌的な作用が認められるにすぎず、著明な殺菌作用は 2 時間以降にしか見られなかった。しかし、CEZ では MIC 濃度でこのような傾向が認められ、濃度が増すと、短時間でも殺菌作用を発現した。次いで薬物除去後の再増殖について検討した。大腸菌に対しては両薬とも MIC 濃度作用で 1 時間 10 MIC 濃度作用で 2 時間の増殖抑制効果が、また高濃度作用では再増殖を開始してもその増殖速度が遅いことがわかり、大腸菌に与えるダメージの強さがうかがわれた。肺炎桿菌の場合には、CXM の MIC 濃度で 6 時間まで静菌的な作用しか認められず、したが

Fig. 13 Bactericidal activity of CXM to mice infected with *K. pneumoniae*

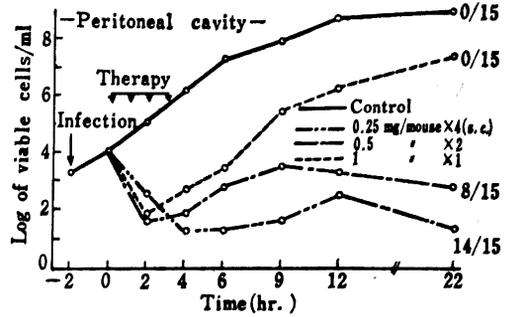
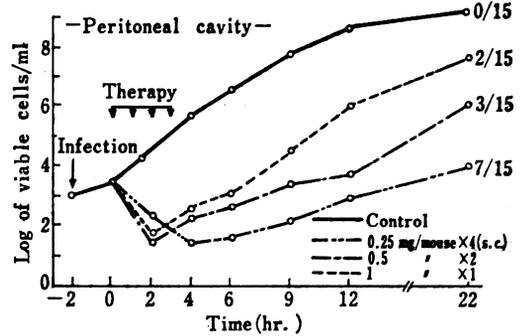


Fig. 14 Bactericidal activity of CEZ to mice infected with *K. pneumoniae*



って薬物除去後の増殖抑制効果も高濃度作用時においてしか認められなかった。CEZ では MIC 濃度、10 MIC 濃度作用において 1 時間の増殖抑制効果が認められたが、低濃度では作用時間が短い場合にはその効果も消失しており、肺炎桿菌感染時に殺菌作用と再増殖抑制効果を発現させるには薬物の濃度と作用時間を種々検討する必要があると思われる。このことは、EAGLE からの *in vitro* で 1.5 時間 penicillin 作用を受けた β 溶血性レンサ球菌や肺炎桿菌が薬物の除去された後もその毒性から回復して本来の増殖を再開するまでに 2~3 時間を要したという報告とは異っているが、使用薬物、作用濃度、目的とする菌種などの差によりその効果が異なるのは当然のことかも知れない。さらにこれら *in vitro* の実験が *in vivo* においてどのように反映するかマウス実験の感染症に対する治療効果について検討を進めた。大腸菌感染症の場合は両薬とも頻回投与による治療効果の上昇は認められず、ED₅₀ 値には差が現われているが有意の差にまではいたっていない。

一方、肺炎桿菌感染症の場合には程度の差はあるが両

薬とも頻回投与による治療効果は良好となる傾向にあった。そしてその効果は CXM において著しかった。これらのことと *in vitro* の成績を考慮すると、大腸菌の場合には *in vitro* での抗菌作用が両薬とも強力で、短時間にある程度の菌数減少が起こり薬物除去時に 1~2 時間の増殖抑制効果があることから、*in vivo* で増殖抑制が起こっている間、すなわち菌が薬物により何らかのダメージを受けている間に薬物の直接作用だけでなく宿主側の何らかの要因により影響を受けやすくなり、いずれの投与方法においても治療効果に差を生じなくなったのではないかと考え、これを確かめる目的でマウス腹腔内菌数の変化を検討した。ところが実験に使用した投与量では CEZ の場合を除いて薬物投与後の lag time は認められず、腹腔内菌数は増加し、薬物が完全に消失していると思われる時間、CXM では 6 時間、CEZ では 12 時間後より菌数は減少の傾向を示した。CXM では投与量が非常に少ないことを考え合わせると、これらの作用は菌と薬物の直接作用ではなく、抗菌薬により何らかのダメージを受けた菌と宿主との関係であり、宿主側の要因が治療効果に大きく影響を与えた結果と思われる。一方、肺炎桿菌の場合 CXM の *in vitro* 殺菌作用や、薬物除去後の再増殖抑制効果は大腸菌などと比べて弱く、*in vivo* において頻回投与により治療効果が非常に良好となった。肺炎桿菌感染時の血清および腹水液中の薬物濃度は 0.25 mg/mouse 皮下投与時で両薬とも 90 分程度有効血中濃度が維持されていることに注目して感染マウスでの腹腔内菌数の消長を検討すると CXM, CEZ とも 1 時間間隔 4 回分割投与により 1 回、2 回投与に比べ菌数減少に要する時間は少し長くなるが、その後の菌の増殖抑制効果は非常に長く約 5~6 時間の lag time が存在し、CXM においては、大腸菌の場合と同様、CXM がマウス体内からほとんど消失していると思われる投与後 8~9 時間目より菌数の減少が認められた。肺炎桿菌の場合には有効血中濃度の高さより、有効濃度以上が長時間維持されることが必要で、有効濃度が維持されている時間が長くなるほど菌の受けるダメージも大となり、再増殖開始時間、再増殖の分裂速度を遅らせ宿主側の関与を受けやすくするものと思われる。肺炎桿菌などのように宿主の食作用に抵抗を示すような菌に対しては薬物の直接作用だけでなく、宿主側の防禦作用を受けやすくする間接的な作用も必要と思われる。

このように薬物の適切な投与方法は試験薬、菌種により異なるため治療の目的に合った投与方法が施されなければならない。

以上、*in vitro*, *in vivo* における CXM の大腸菌、肺炎桿菌に対する作用を検討した結果、CXM は菌種に

よって有効濃度の総維持時間を十分考慮することにより CEZ より優れた治療効果を示すものと思われる。

文 献

- 1) 真下啓明：抗生剤大量投与の適応と限界。ファルマシア 10：271~273, 1974
- 2) 上田泰ら：特集、抗生剤大量療法の適応と限界。最新医学 29：815~909, 1974
- 3) GREENWOOD, D. & F. O. GRADY: Is your dosage really necessary? Antibiotic dosage in urinary infection. Brit. Med. J. 2: 665~667, 1977
- 4) EAGLE, H. & A. D. MUSSELMAN: The slow recovery of bacteria from the toxic effects of penicillin. J. Bacteriol. 58: 475~490, 1949
- 5) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: The effective concentration of penicillin *in vitro* and *in vivo* for Streptococci, Pneumococci, and Treponema pallidum. J. Bacteriol. 59: 625~643, 1950
- 6) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: Effect of schedule of administration on the therapeutic efficacy of penicillin. Importance of the aggregate time penicillin remains at effectively bactericidal levels. Med. 9: 280~299, 1950
- 7) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & A. D. MUSSELMAN: The bactericidal action of penicillin *in vivo*. The participation of the host and the slow recovery of the surviving of organism. Ann. Intern. Med. 33: 544~571, 1950
- 8) EAGLE, H.; R. FLEISCHMAN & M. LEVY: "Continuous" vs "Discontinuous" therapy with penicillin. The effect of the interval between injections on therapeutic efficacy. New Engl. J. Med. 248: 481~488, 1953
- 9) 岩日朋幸, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析, I. 緑膿菌に対する Sulbenicillin の効果。Chemotherapy 26: 337~344, 1978
- 10) 佐藤清, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析, II. 緑膿菌に対する Gentamicin の効果。Chemotherapy 25: 616, 1977
- 11) 三和秀明, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析, III. 大腸菌に対する Cephalothin の効果。Chemotherapy 25: 616~617, 1977
- 12) 渡辺泰雄, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析, N. 緑膿菌に対する T-1220 の効果。Chemotherapy 25: 747~754, 1977
- 13) 皆川治重, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析, V. 緑膿菌に対する KW-1062 の効果。Chemotherapy 25: 1839~1843, 1977
- 14) 尾花芳樹, 西野武志, 中沢昭三: 化学療法剤の投与方法に関する実験的解析, VI. 緑膿菌に対する Ticarcillin の効果。Chemotherapy 25: 2422~2427, 1977

- 15) 戸辺建介, 西野武志, 故中沢昭三: 化学療法剤の投与法に関する実験的解析, VI. 大腸菌に対する Cefoxitin の効果。Chemotherapy 26 (S-1): 100~119, 1978
- 16) 尾花芳樹, 西野武志, 故中沢昭三: 化学療法剤の投与法に関する実験的解析, VII. 緑膿菌に対する AB 206 の効果。Chemotherapy 26 (S-4): 41~47, 1978
- 17) 宇津井幸男, 西野武志, 故中沢昭三: 化学療法剤の投与法に関する実験的解析, K. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する CS-1170 の効果。Chemotherapy 26(S-5): 57~66, 1978
- 18) 西野武志, 岩日朋幸, 尾花芳樹, 吉本正, 塩見あけい: X. 新合成セファロsporin SCE-129 に関する細菌学的評価。Chemotherapy 27(S-2): 87~100, 1979
- 19) 平井芳美, 西野武志: 化学療法剤の投与法に関する実験的解析, XI. 大腸菌ならびに肺炎桿菌に対する Cefamandole の効果。Chemotherapy (in press)
- 20) LITCHFIELD, J. T. & F. WILCOXON: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. J. Pharmacol. Exp. Ther. 96: 99~113, 1949

EXPERIMENTAL STUDIES ON ADMINISTRATION METHOD OF CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

12. EFFECTS OF CEFUROXIME AGAINST *ESCHERICHIA COLI* AND *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

MASAKO OTSUKI and TAKESHI NISHINO

Department of Microbiology, Kyoto College of Pharmacy

Cefuroxime was studied on its effects against the experimental mouse infections due to *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*, in the aspect of administration method, using Cefazolin as control drug.

1. As to the *in vitro* antibacterial action, cefuroxime showed a dose-related bactericidal action in a short time against *E. coli*, with the prolongation of growth inhibiting time after removal of the drug, whereas cefuroxime showed more poor activity against *K. pneumoniae* than against *E. coli*.

2. Judging from the therapeutic effects in mice and the number of viable bacteria in the peritoneal cavity, the therapeutic effect of cefuroxime on *E. coli* infection in mice seemed to be superior by single administration of large dose than by multiple injections. On the other hand, the therapeutic effect of cefuroxime on *K. pneumoniae* infection in mice was found to be superior by multiple injections than by single administration.

3. An important factor to decide the therapeutic efficacy of cefuroxime was the high of drug concentration rather than the total duration time of the effective concentration in *K. pneumoniae* infection.

The therapeutic effects of cefuroxime and cefazolin seemed to depend greatly on the host factors.