

難治性下気道感染症に対する第3世代セフェム系抗生剤の有用性について

—肺炎桿菌感染に対する Ceftizoxime の臨床細菌学的効果—

菊池 典雄¹⁾・陳 瑞明¹⁾・村木 憲子¹⁾渡辺 昌平¹⁾・菅野 治重²⁾

1) 千葉大学医学部肺病研究施設内科

2) 千葉大学医学部附属病院検査部

(昭和 59 年 11 月 30 日受付)

難治性下気道感染症に対する第3世代セフェム系抗生剤の有用性を再評価することを目的として、*K. pneumoniae* による呼吸器感染症を対象に、Ceftizoxime (CZX) の臨床効果につき検討し以下の結果を得た。

1) 喀痰由来の *K. pneumoniae* 27 株に対する 80% MIC は CZX : 0.01 µg/ml, Cefotaxime (CTX) : 0.05 µg/ml であるのに対し、Cefoperazone (CPZ), Latamoxef (LMOX), Cefotiam (CTM) およびアミノ配糖体では、0.5~2 µg/ml に分布した。

2) CPZ および CTM とアミノ配糖体の単独または併用により効果が不十分であった本菌による難治性下気道感染2例に対し CZX を投与し奏効した。本菌に対する MIC は両症例とも CZX で 0.05 µg/ml であり、CPZ, CTM, アミノ配糖体では 0.5~2 µg/ml を示した。なお症例1における抗生剤の喀痰中最高濃度は、CPZ で本菌に対する MIC の3倍を示し、CZX で MIC の約40倍を示した。

3) *K. pneumoniae* を用いた *in vitro* における殺菌作用実験において、CPZ 2 µg/ml (4 MIC) では長時間作用で再増殖がみられ、CZX は 0.1 µg/ml (2 MIC) 以上の濃度で再増殖はみられなかった。

以上の臨床的および実験的検討結果から、*K. pneumoniae* などのグラム陰性桿菌に対して著しく強い抗菌力を有す CZX に代表される第3世代セフェムは、気道感染に対し、他のセフェム剤やアミノ配糖体以上に有用であることが示された。

いわゆる第3世代セフェム系抗生物質(以下第3世代セフェム剤とする。)が、1982年以降一般臨床の場に登場して以来、各領域の感染症に広く使用され、その有用性が確かめられている。しかしその反面、本剤の特性が十分に理解されず、やや盲目的に乱用されている傾向は否めない。そこで本論文では、グラム陰性桿菌に対して著しく強い抗菌力を有す第3世代セフェム剤、特に Ceftizoxime (CZX) の治療効果を特に *K. pneumoniae* による難治性下気道感染を対象として、臨床的、基礎的に検討し、本剤が呼吸器感染領域の中でも特にグラム陰性桿菌による気道内感染に最も良い適応があることを再確認し得たので報告する。

I. 対象と研究方法

1. 喀痰由来の *K. pneumoniae* に対する MIC の測定

1982年1月から同年12月までの1年間に、当院検査

部にて喀痰から有意義に検出された27株(1症例1株に限定した。)の臨床分離株に対し MIC 2000 System を用いて 10⁶ CFU/ml 接種による微量液体希釈法、37°C、24時間培養にて MIC を測定した。対象とした薬剤は、Cefazolin (CEZ), Cefmetazole (CMZ), Cefotiam (CTM), Cefoperazone (CPZ), Latamoxef (LMOX), Cefotaxime (CTX), Ceftizoxime (CZX), Ampicillin (ABPC), Piperacillin (PIPC), Fosfomicin (FOM), Gentamicin (GM), Amikacin (AMK) の計12種である。

2. 臨床効果の解析

各種のβ-ラクタム系抗生剤およびアミノ配糖体系抗生剤の単独あるいは併用により臨床細菌学的に十分な効果が得られず CZX の投与により治療せしめ得た *K. pneumoniae* による難治性呼吸器感染症2例を対象として、抗生剤の臨床効果を臨床経過、原因菌に対する使用抗生剤の薬剤感受性および抗生剤の喀痰移行の面から検

討した。

抗生剤の血中および喀痰中濃度の測定は、症例1を対象として、CPZ および CZX による治療中に施行し、それぞれ 1g と 2g を約1時間で点滴静注し、その終了直後から経時的に採血と、1時間毎の蓄痰を行ない濃度測定に供した。検体中の抗生剤濃度の測定は *B. subtilis* ATCC 6633 および *E. coli* NIHJ JC-2 を試験菌とした Disc method による Bioassay 法を用いた。

3. *in vitro* における *K. pneumoniae* に対する CPZ と CZX の殺菌作用実験

使用菌株：喀痰由来の *K. pneumoniae* UH 株（気管支拡張症の患者 UH より 1983 年 2 月に分離した菌株）を用いた。本菌株に対する CPZ と CZX の MIC はそ

れぞれ 0.5 $\mu\text{g/ml}$ と 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であり、これらは CZX の奏効した 2 症例の原因菌に対するものと同値であった。

実験方法：両剤の濃度の最高値を 2 $\mu\text{g/ml}$ （この濃度は症例1に両剤を 1g または 2g 点滴静注した時に得られた喀痰中の両剤の最高濃度にはほぼ一致させた。）として、この濃度以下の各種濃度に設定した Heart infusion broth (HIB : Nissui) に前述の菌株を $10^6/\text{ml}$ 接種し、37°C の培養条件下での生菌数を経時的に測定した。実験は同一条件下で両剤ともに 3 回施行した。

II. 成績

1. 喀痰由来の *K. pneumoniae* に対する MIC 各抗生剤の MIC を Fig. 1 に累積百分率で示した。

Fig. 1 Sensitivity distribution of *K. pneumoniae* 27 strains isolated from sputum (82/Jan.-Dec.)

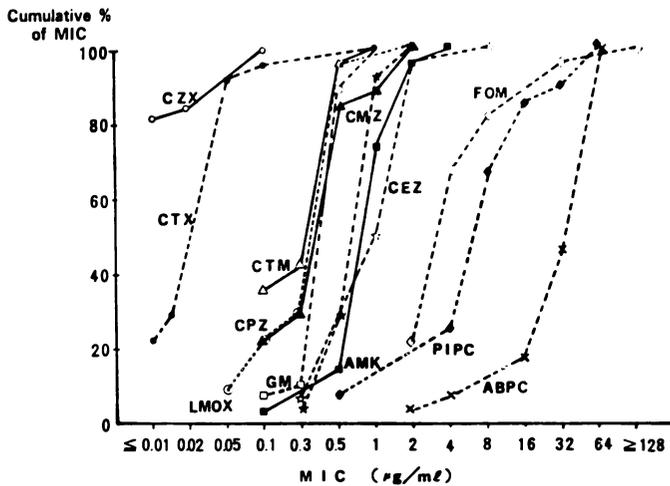


Fig. 2 Case 1, K.S., 78 y. o., M., Bronchopneumonia (Emphysema)

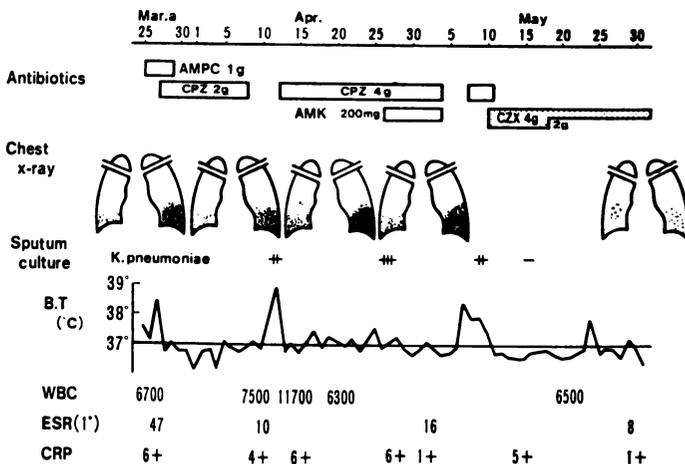


Fig. 3

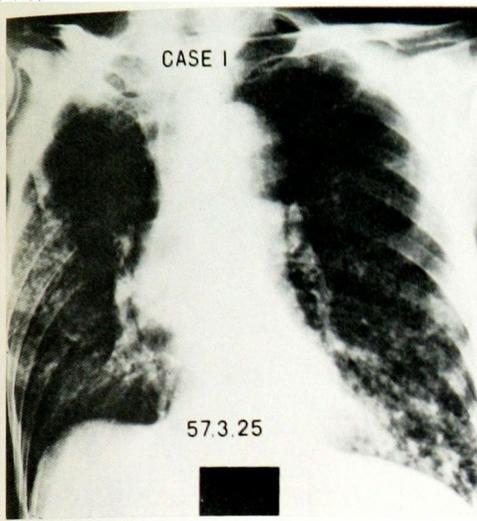
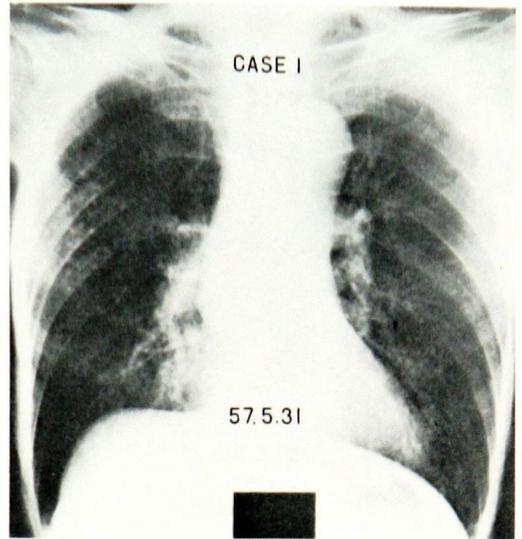


Fig. 4



各抗生剤の抗菌力を 80% MIC で比較すると、セフェム系では CZX が 0.01 $\mu\text{g/ml}$, CTX が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ であり、CTM, CPZ, LMOX が 0.5 $\mu\text{g/ml}$ を示し、CZX が最も優れていた。アミノ配糖体系では GM が 0.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、AMK が 1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

2. Cefprozime の臨床効果

1) Cefprozime の奏効した 2 症例の経過

症例 1 78 歳, 男性, 気管支肺炎。

基礎疾患: 肺気腫, 慢性気管支炎。

現病歴: 昭和 50 年から肺気腫, 慢性気管支炎で治療, 喘息様発作と感染により入退院を繰り返していた。

3 年前より喘息様症状に対し prednisolone 10 mg/日の投与を受けていた。昭和 57 年 3 月 23 日頃より喘息様症状と 37.5°C の発熱を伴い, 3 月 25 日入院となった。なお入院時のツベルクリン皮内反応は陰性であり血清中の IgG は 1,013 mg/dl であった。

臨床経過: Fig. 2 参照。

胸部 X 線 (Fig. 3) で両側下肺野を中心に pathy consolidation を認め, 気管支肺炎の診断のもとに CPZ 2g/日 (分 2) の点滴静注を行なったところ解熱し, 胸部 X 線で肺炎像もやや改善したが, CPZ 中止後再び発熱し

Fig. 5 Case 2, T. F., 58 y. o., F., Aspiration pneumonia (Rheumatoid arthritis)

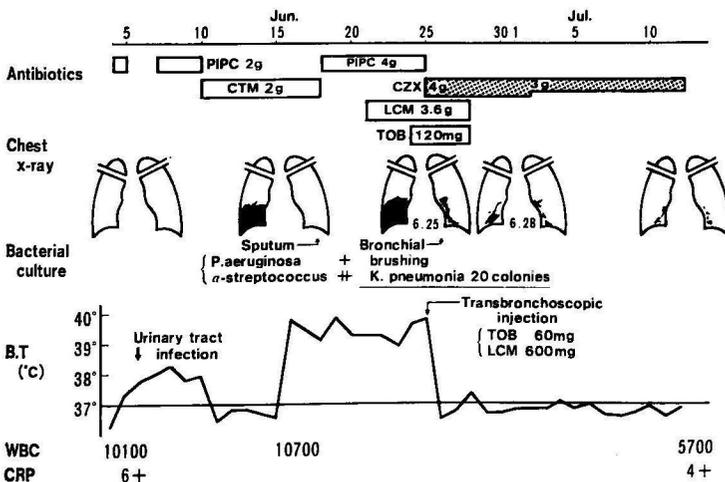


Fig. 6

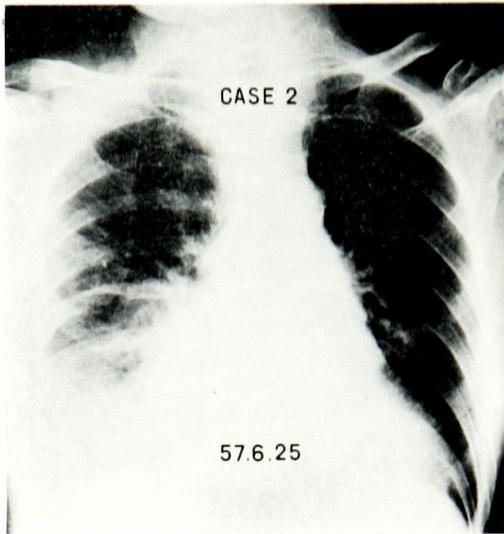
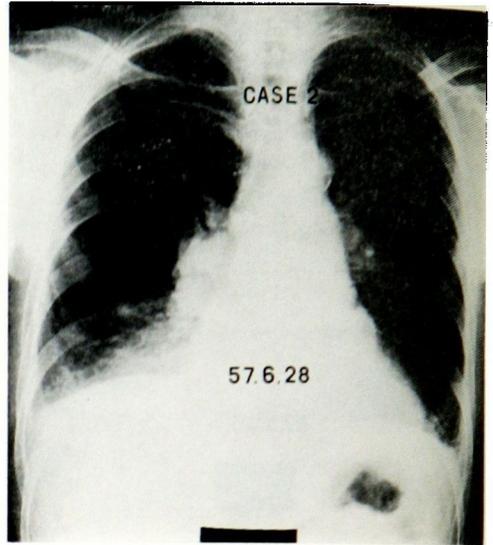


Fig. 7



喀痰から *K. pneumoniae* が多数検出された。CPZ 4g/日 (分2) の再投与を行なったが改善傾向は少なく、喀痰からの *K. pneumoniae* の検出が持続したため AMK 200 mg/日 (分2) の筋注を併用したところ、胸部X線での改善傾向はみられなかったが、解熱と CRP の改善が認められた。しかし抗生剤の投与中止後再び発熱し、CRP の増悪と喀痰からの *K. pneumoniae* の検出が認められた。5月10日 (第47病日) より CPZ に替え CZX 4g/日 (分2) の投与に変更したところ、解熱とともに速やかに *K. pneumoniae* は喀痰から消失し、臨床所見と胸部X線で肺炎像の改善をみた (Fig. 4)。以後増悪傾向はなく経過良好であった。なお、使用した抗生剤は、原因菌の *K. pneumoniae* に対し、一濃度ディスク法でいずれも卍の高感受性を示していた。

症例 2 58 歳, 女性, 嚥下性肺炎。

基礎疾患: 慢性関節リウマチ。

臨床経過: Fig. 5 参照。

慢性関節リウマチによる上下肢の関節変形と機能障害により自宅療養を行っていた。昭和 57 年 6 月 1 日頃より風邪様症状が出現し、食欲不振と嘔吐を繰り返すようになっていた。同 6 月 4 日ショック状態 (収縮期血圧 50 mmHg, 四肢冷感, 傾眠状態) で収容され, 抗ショック療法にて症状は改善した。一時尿路留置カテーテルに伴う尿路感染を併発し, PIPC から CTM の投与変更にて改善したが 6 月 16 日 (第 13 病日) より 39°C ~ 40°C の弛張熱が出現し, 胸部X線で右下肺野, S⁶ を中心にして肺炎像が認められた。喀痰培養で α -Strepto-

coccus 卍と *P. aeruginosa* + が検出された。嚥下性肺炎と考え PIPC および Lincomycin (LCM) の併用と, さらに Tobramycin (TOB) の併用を行なったが解熱せず, 胸部X線でも右下肺野の肺炎像の増強と左下肺野にも軽度の肺炎像の出現が認められた (Fig. 6)。6 月 25 日 (第 22 病日) 原因菌の検索と治療を目的として気管

Table 1 Antimicrobial susceptibility of *K. pneumoniae*

Antibiotics	Case 1		Case 2	
	Disk method	MIC (μ g/ml)	Disk method	MIC (μ g/ml)
ABPC	-	>32	-	>32
PIPC	卍	16	+	32
CEZ	卍	2	卍	2
CTM	卍	0.5	卍	0.5
CMZ	卍	1	卍	2
CTX	卍	0.05	卍	0.05
CZX	卍	0.05	卍	0.1
LMOX	卍	0.5	卍	2
CPZ	卍	0.5	卍	1
FOM	卍	4	卍	4
GM	卍	0.5	卍	0.5
AMK	卍	1	卍	1
MINO	卍	4	卍	4
CP	卍	8	卍	8
ST	卍	3	卍	6

支ファイバースコープを施行した。肉眼的所見では特に右 B¹ 入口部に発赤、浮腫と膿性痰の付着を認め、右 B¹ 末梢で気管支擦過を行なった上で、TOB 60 mg と LCM 600 mg の局所注入を行なった。気管支擦過物の培養では、*K. pneumoniae* が検出されたが嫌気性菌は検出されなかった。気管支ファイバースコープ施行直後から CZX 4g/日、分2の点滴静注を行なったところ、急速に臨床所見と胸部X線像の改善をみた (Fig. 7)。なお

CZX 投与前に使用した CTM, TOB はいずれも原因菌の *K. pneumoniae* に対し、一濃度ディスク法で卍の高感受性を示していた。

2) 二症例の原因菌 (*K. pneumoniae*) に対する薬剤感受性 (Table 1)

各種抗生剤の薬剤感受性を一濃度ディスク法と MIC 2000 System を用いて微量液体希釈法による (前述) MIC により示した。

Fig. 8 Concentration of CPZ and CZX in serum and sputa

Case 1 K.S. 78 y. M. Bronchopneumonia (Emphysema)

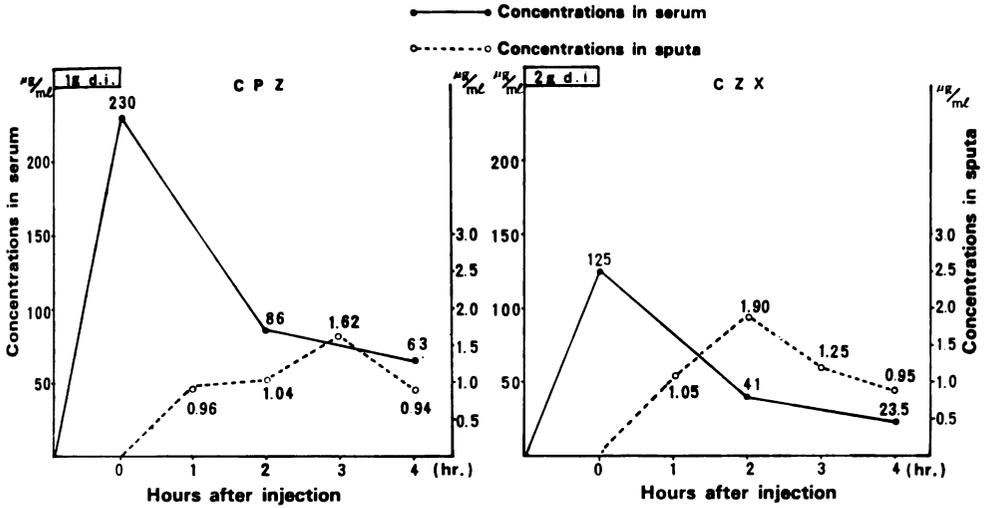
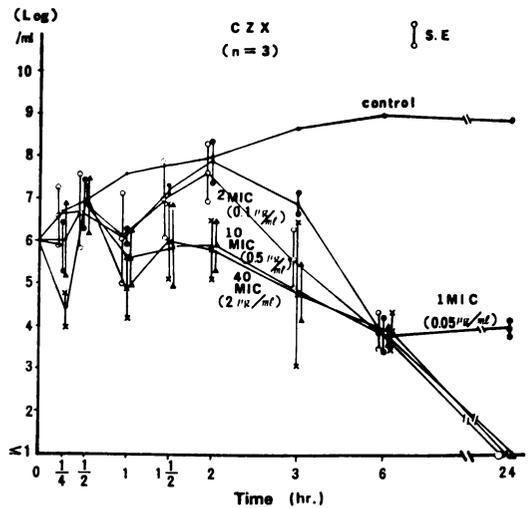
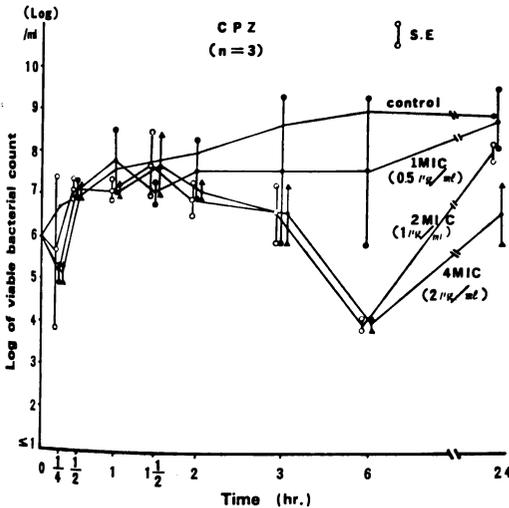


Fig. 9 Bactericidal effect of CPZ and CZX against *K. pneumoniae*

Drug	CPZ	CZX
MIC (μg/ml)	0.5	0.05

β-lactamase (+)



一濃度ディスク法では、セフェム系抗生剤、アミノ配糖体系抗生剤ともに、すべての薬剤で卍の高感受性を示していたが、MIC でみると、CTX, CZX は 0.05~0.1 $\mu\text{g/ml}$ と著しく低い MIC を示したのに対し、他のセフェム系抗生剤およびアミノ配糖体系抗生剤では、0.5~2 $\mu\text{g/ml}$ を示した。

3) CPZ, CZX の喀痰中濃度 (Fig. 8)

CPZ 1g 点滴静注後の最高血中濃度は 230 $\mu\text{g/ml}$ であり、喀痰中の最高濃度は 3 時間目で 1.62 $\mu\text{g/ml}$ を示した。喀痰移行率 (最高喀痰濃度/最高血中濃度) は 0.70% であった。CZX 2g 点滴静注後の最高血中濃度は 125 $\mu\text{g/ml}$ であり、喀痰中の最高濃度は 2 時間目で 1.90 $\mu\text{g/ml}$ を示した。喀痰移行率は 1.52% であった。なお、喀痰中の最高濃度は本症例の原因菌である *K. pneumoniae* に対する MIC に比較して、CPZ 投与下では約 3.2 倍、CZX 投与下では約 38 倍を示した。

3. *K. pneumoniae* に対する CPZ, CZX の殺菌作用

Fig. 9 は CPZ, CZX の各種濃度下における *K. pneumoniae* の生菌数を経時的に示したものである。

CPZ では 0.5 $\mu\text{g/ml}$ (1 MIC) においては、生菌数の減少は認められなかった。また 1 $\mu\text{g/ml}$ (2 MIC), 2 $\mu\text{g/ml}$ (4 MIC) においては 6 時間の作用時間で生菌数が $10^4/\text{ml}$ に減少したが再び増殖し、24 時間では $10^9/\text{ml}$ 代を示した。

CZX では 0.05 $\mu\text{g/ml}$ (1 MIC) から 2 $\mu\text{g/ml}$ (40 MIC) でいずれも殺菌効果が認められ、6 時間の作用時間で各濃度とも $10^4/\text{ml}$ への生菌数の減少が認められ、さらに 24 時間の作用時間においては、0.05 $\mu\text{g/ml}$ が $10^4/\text{ml}$ 代で変化は認められなかったが、これより高濃度ではいずれも生菌の残存は認められなかった。

III. 考 察

第 3 世代セフェム剤の特性は、いずれも抗菌域の拡大、抗菌力の増大、 β -lactamase 安定性を有しており¹⁾、グラム陰性桿菌に対しては従来のセフェム系抗生剤の数十倍〜数百倍と抗菌力が増強されており、インフルエンザ桿菌や β -lactamase 産生菌であるインドール陽性変形菌、*Serratia*, *Enterobacter*, *Citrobacter* にまでスペクトラムが拡大されている²⁾。しかしその反面でブドウ球菌をはじめとした一部グラム陽性球菌に対して抗菌力が低く、本剤の濫用により、特に黄色ブドウ球菌感染症の再増加が懸念されている。以上の特性を備えた第 3 世代セフェム剤の使用に際し、各領域の感染症において、本剤の最も良い適応を再認識した上での適切な使用が望まれる。

呼吸器領域においては、いわゆる compromised host における難治性呼吸器感染に対し、その有用性が期待さ

れており、青沼らは肺癌の二次感染に対して第 3 世代セフェム剤の有用性を指摘している³⁾。また一方、慢性気管支炎、気管支拡張症、びまん性汎細気管支炎などの慢性呼吸器感染症にみられる感染の場が抗生剤移行の極めて悪い部位の難治性感染に対して本剤のもつ強い抗菌力が生かされ、その有用性が発揮されるであろうと指摘されている⁴⁾。このことは主に急性下気道感染症を対象にした第 3 世代セフェム剤と第 1 または第 2 世代セフェム剤の臨床効果の比較においては、ほぼ同等の効果が得られたとされている数多くの報告⁴⁻⁶⁾と、さらに松本ら⁷⁾の急性肺炎と慢性呼吸器感染症を別々に第 3 世代セフェム剤である Cefmenoxime (CMX) と第 2 世代セフェム剤である CTM を対象とした二重盲検法において、急性肺炎では臨床効果、層別効果解析のいずれにおいても有意な差は認められなかったが、慢性呼吸器感染症においては総合臨床効果において CMX が明らかに優れた結果が得られたという報告により臨床的に証明されている。なお松本は以上のことを考察して、第 3 世代セフェム剤のもつ強い抗菌力が薬剤移行の良好な急性肺炎を場としては両剤ともに十分な抗菌力が容易に移行することから考えて差を出す要因とはなりにくく、一方、慢性呼吸器感染症においては、抗生剤の気道移行率が血中濃度の 0.2~5% にとどまり、病巣絶対濃度が高くないため第 3 世代セフェム剤のもつ強い抗菌力の良さが反映されて有意差が得られたものと推定している⁸⁾。

今回私共の取り扱った症例は、症例 1 では慢性閉塞性肺疾患に合併した難治性気管支肺炎例であり、症例 2 は慢性関節リウマチの臥床状態に発症した嚥下性肺炎例である。いずれも *K. pneumoniae* が原因菌であり、本菌に対し一濃度ディスク法では高感受性を示し、MIC が 0.5~2 $\mu\text{g/ml}$ と一般的な感染症の基準ではいずれも感性と判定される各種のセフェム剤 (CPZ, CTM) およびアミノ配糖体 (TOB, AMK) の単独または併用により十分な臨床細菌学的な治療効果が得られず、MIC が 0.05 $\mu\text{g/ml}$ と著しく低い CZX の投与により治癒せしめ得たことは極めて興味深い。すなわちこれらの症例は単なる実質性の急性肺炎とは異なり、気道内に存在した *K. pneumoniae* に対する抗生剤の殺菌効果が最終的な臨床効果を左右したものと思われ、慢性呼吸器感染症における抗生剤の臨床効果と同様に取り扱うことができると考えられた。

これらの症例のように、慢性呼吸器感染症において *K. pneumoniae* が原因菌となる場合には、従来の第 2 世代までのセフェム剤または一部の本菌に対し抗菌力のやや弱い第 3 世代セフェム剤とアミノ配糖体による治療を行なった場合、これらの薬剤の本菌に対する 80% MIC

は、喀痰由来の臨床分離株の成績で示されたようにせいぜい $0.5 \mu\text{g/ml}$ であるため喀痰移行率から考え、喀痰中濃度は 80% MIC の高々 $2\sim 3$ 倍にとどまるものである。これは今回の CPZ の *K. pneumoniae* に対する殺菌作用実験の成績で示されているのと同様に、*in vivo* においても、抗生剤投与後時間の経過とともに喀痰中の抗生剤の濃度は低下し、殺菌されずに残存している細菌の再増殖とさらに感染の再燃を惹起し得るものと考えられる。症例1の経過はこの理論を鮮明に裏付けるものであり、喀痰移行濃度が MIC の3倍である CPZ 投与時あるいは CPZ と AMK の併用時には、発熱などは鎮静されるものの、喀痰からの *K. pneumoniae* の検出は持続し、抗生剤の投与中止後再び発熱を来すということを繰り返しており、治癒に導くまでには至らなかったのである。

BERGOGNE-BEREZIN⁹⁾は CZX の $0.75\sim 2\text{g}$ の筋注または静注により気管支分泌液中の本剤の濃度として $1.5\sim 2.5 \mu\text{g/ml}$ が得られ、この平均濃度は気管支分泌液から検出された各種の菌種に対する本剤の MIC を $5\sim 10$ 倍上まわるものであり、呼吸器感染に対し非常に有用であろうと指摘している。今回の症例1で得られた CZX の喀痰濃度は 2g の点滴静注で最高 $1.90 \mu\text{g/ml}$ に達し、原因菌である *K. pneumoniae* に対する本剤の MIC $0.05 \mu\text{g/ml}$ の約40倍の値が得られている。そして本例は先に述べたように MIC の約3倍の喀痰濃度が得られた CPZ では臨床効果が不十分であったが、MIC の約40倍の喀痰濃度の得られた CZX で除菌とともに治癒に導くことができたのは、BERGOGNE-BEREZIN や松本らの指摘のとおり、CZX をはじめ抗菌力の著しく強い第3世代セフェム系抗生剤が気道感染において有用であるということを示している。

以上、本論文では Blood-bronchus barrier¹⁰⁾ といわれているように、抗生剤移行の極めて悪い気道を感染の場とした難治性呼吸器感染のなかで、特に *K. pneumoniae* を原因菌としてとりあげ、本菌に対する各種抗生剤の MIC と抗生剤の気道分泌液への移行との関連性から検討し、グラム陰性桿菌に対して著しく抗菌力の強い第3世代セフェム系抗生剤の有用性について論じた。原因菌に関しては、抗生剤の MIC から考え *K. pneumoniae* のみならず、*E. coli*、*Serratia* などが原因菌となる場合にも同様にこれらの第3世代セフェム系抗生剤が最も良い適応となるものと考えられる。

最後に今回の症例のように抗生剤の病巣内濃度が低い感染症においては、日常の細菌検査として MIC の測定

が重要であることを強調したい。

なお本論文の要旨は、第30回日本化学療法学会東日本支部総会にて発表したものである。

文 献

- 1) 松本慶蔵, 宇塚良夫: セフェム系抗生物質のすすむ方向。内科 49: 683~687, 1982
- 2) 藤森一平: セフェム系抗生剤の問題点。臨床と細菌 8: 407, 1981
- 3) 青沼清一, 大沼菊夫, 渡辺 彰, 佐々木昌子, 大泉耕太郎, 今野 淳: 呼吸器感染症に対する第3世代セフェム系抗生剤の位置付け。日胸疾会誌 21 (増刊号): 98, 1983
- 4) 塩田憲三, 他 (31 施設及び関連施設): 呼吸器感染症に対する Ceftizoxime (CZX) と Cefazolin の薬効比較試験成績 (第一報)—Ceftizoxime 4g と Cefazolin 4g の二重盲検法による比較—。Chemotherapy 29: 939~993, 1981
- 5) LEFROCK, J.L.; A. MOLAVI, A. L. LENTNEK, K. V. I. ROLSTON, P. H. CHANDRASCKAR, B. R. SMITH, W. KANNANGARA, R. F. SCHELL, S. S. OAKS & B. B. CARR: Comparative study of ceftizoxime and cefamandole in the treatment of bronchopulmonary infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (1982) 10 (Suppl. C): 215~221, 1982
- 6) RODRIGUEZ, J.; G. J. VAZQUEZ, R. H. BERMUDEZ, A. LUINA & C. H. R. RONDA: A randomized clinical trial of ceftizoxime and cefamandole in the treatment of serious lower respiratory tract infections. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 10 (Suppl. C): 209~213, 1982
- 7) 松本慶蔵, 他 (48 施設): 細菌性肺炎および肺化膿症を対象とする Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床評価—Cefotiam を対照とする二重盲検比較試験—。Chemotherapy 30: 668~692, 1982
- 8) 松本慶蔵, 他 (41 施設): 慢性呼吸器感染症を対象とする Cefmenoxime (SCE-1365) の臨床評価—Cefotiam を対照とする二重盲検比較試験—。Chemotherapy 30: 613~636, 1982
- 9) BERGOGNE-BEREZIN, E.; C. MOREL, J. PIERRE, N. MONROCOQ, P. DOURNOVO & Y. BENAR: Penetration of Cefotaxime into Bronchial Secretions. Reviews of infectious disease, vol. 4, supplement: 5392~5395, 1982
- 10) PENNINGTON, J. E.: Kinetics of penetration and clearance of antibiotics in respiratory secretions. In C. H. Kirkpatrick and H. Y. Reynolds (ed.) Immunologic and infectious reactions in the lung. Marcel Dekker, New York and Basel, 1976, pp. 335~374

THE EFFECTIVENESS OF THE THIRD GENERATION CEPHEMS IN THE TREATMENT OF SERIOUS LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS

—CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL EFFECT IN THE TREATMENT
OF INFECTIONS DUE TO *K. PNEUMONIAE*—

NORIO KIKUCHI¹⁾, RUEY-MEI CHEN¹⁾, NORIKO MURAKI¹⁾,
SHOHEI WATANABE¹⁾ and HARUSHIGE KANNO²⁾

- 1) Department of Chest Medicine, Institute of Pulmonary Cancer Research,
- 2) Department of Laboratory Medicine, School of Medicine, Chiba University, Chiba

In order to re-evaluate the effectiveness of the third generation cepheems in the treatment of serious lower respiratory tract infections, we performed clinical and laboratory studies on the therapeutic effect of ceftizoxime (CZX) against respiratory tract infection due to *K. pneumoniae*.

The results are summarized as follows.

1) The MIC₈₀ (MIC inhibits 80% of the strains tested) of CZX and cefotaxime (CTX) against 27 strains of *K. pneumoniae* isolated from sputa were 0.01 µg/ml and 0.05 µg/ml respectively. On the other hand, those of cefoperazone (CPZ), latamoxef (LMOX), cefotiam (CTM) and aminoglycosides were in the range from 0.5 µg/ml to 2 µg/ml.

2) One of two serious cases (case 1) was not cured when treated by administration of CPZ and subsequently by CPZ in conjunction with amikacin, but was cured upon administration of CZX. Similarly another serious case was not cured when treated by administration of CTM and subsequently by piperacillin and lincomycin with tobramycin, but was cured upon administration of CZX. The MICs of CZX for the etiological organisms, *K. pneumoniae*, in these two cases were both 0.05 µg/ml, and those of CPZ, CTM and aminoglycosides were in the range from 0.5 µg/ml to 2 µg/ml. The peak sputum level of CPZ in case 1 was three times higher than the MIC of CPZ for the etiological organism, and that of CZX was about 40 times higher than the MIC of CZX.

3) In the *in vitro* experiment of the bactericidal effect of CPZ against *K. pneumoniae*, the viable bacterial counts in the presence of the drug at 2 MIC and 4 MIC decreased until 6 hours, but increased thereafter. In contrast, the bacterial counts decreased significantly when the cells of *K. pneumoniae* were incubated with CZX at the concentrations above 1 MIC.

These clinical and laboratory results suggest that the third generation cepheems, such as CZX with extremely strong activity against gram negative bacilli, such as *K. pneumoniae*, are more effective than the other cepheems and aminoglycosides in the treatment of bronchial infection due to those organisms.