

慢性複雑性尿路感染症患者における cefclidin の体内動態、 並びに尿中細菌・膿尿の時間的経過について

川原和也, 川原元司, 水間良裕, 小浜康彦,
牧之瀬信一, 坂本日朗, 後藤俊弘, 大井好忠
鹿児島大学医学部 泌尿器科学教室*

新しく開発された注射用 cephem 系抗生物質である cefclidin (CFCL) を入院中の尿路感染症患者 8 例に, 1 回 0.5g ないし 1.0g を 1 日朝・夕 2 回静注または 1 時間点滴静注し, 5 日間連続投与した。経時的に血中濃度ならびに尿中濃度を測定し, 薬動学的検討を行った。また同時に, 尿中細菌と膿尿の時間的経過についても検討を加え, 以下の結果が得られたので報告する。

1) CFCL を静注, 点滴静注したとき, 血清中濃度は投与量にほぼ比例して推移した。コンパートメント理論に基づく解析の結果, 血中消失半減期は約 1.9 時間であった。また 12 時間毎の反復投与による蓄積性は認められなかった。

2) 投与後 2 時間までの尿中濃度は, 静注群で最高 1287.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 点滴静注群で 3395.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, 良好な尿中移行を示した。投与後 8 時間までの尿中回収率は, 静注群で平均 69.2%, 点滴静注群で平均 65.6% であった。

3) 尿路感染症患者の体内動態は健康成人のものと比較すると, 腎機能障害例を除いて特に差は認められなかった。

4) 尿路感染症起炎菌として *Pseudomonas aeruginosa* 7 株と *Serratia marcescens*, NF-GNR, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus* sp. がそれぞれ 1 株ずつ検出された。*P. aeruginosa* に対する MIC は 0.20–3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に分布し, 投与開始日の 8 時間までに全株が消失した。MIC が 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を示す *E. faecalis* を除く他の起炎菌も 5 回までの投与で全て消失した。

5) 膿尿の経時的改善は 3 例に認められたが, 今回の検討では細菌尿の時間的変化と一定の相関が認められず, 膿尿の改善は遅れる傾向が認められた。

Key words : Cefclidin, 体内動態, 尿中細菌, 膿尿

Cefclidin (以下, 本剤と略す) はエーザイ株式会社において, 新しく合成された oxime cephem 系抗生物質である。1980 年代に多くの cephem 系抗生物質が開発され, 臨床において化学療法剤として繁用されてきた。しかし一方で, compromised host における起炎菌である *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter* sp., *Enterobacter* sp. が, 第 3 世代セフェム剤に対して耐性を示すようになってきた。今回我々は実際の臨床における本剤の尿路感染症患者での体内動態を検討した。同時に, 尿路感染症の治療効果判定基準の要因である細菌尿・膿尿の時間的経過について検索したので報告する。

I. 研究対象および方法

1. 対象

当院入院中の尿路感染症患者 8 例の内訳は, 男性 7

例, 女性 1 例で年齢は 18 才から 71 才までと幅広く分布し, それぞれに基礎疾患を有する慢性複雑性尿路感染症 (慢性膀胱炎 6 例, 慢性腎盂腎炎 2 例) を対象とした。基礎疾患としては膀胱腫瘍 3 例, 尿道狭窄 2 例, 回腸導管術後 2 例, 神経因性膀胱 1 例であった。カテーテルの留置されていた症例は 4 例 (尿道留置 2 例, 膀胱瘻 2 例) であった。UTI 薬効評価基準¹⁾に従うと G-1 (単独菌感染でカテーテルを有する者) 4 例および G-6 (複数菌感染でカテーテルを有しない者) 3 例と難治性の症例が大半を占めていたのが特徴であった (Table 1)。

2. 方法

1) 体内動態

症例を無作為に, 静注群および点滴静注群の 2 群に大きく群別し, さらに, 0.5g および 1.0g の 2 群に症例

*〒890 鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1

Table 1. Clinical summary of complicated UTI cases treated with cefclidin

Case No.	Name	Age Sex	Weight (kg)	Treatment		Diagnosis Underlying disease	Ccr (ml/min)	UTI Group	Catheter (route)
				Dose (g×/day)	Route				
1	N.K.	71 M	56	0.5×2	i.v.	CCC Bladder-rhabdomyosarcoma	27.80	G-1	urethra.
2	K.H.	60 M	50	0.5×2	i.v.	CCC Bladder diverticulum Bladder tumor	61.80	G-6	—
3	M.I.	19 M	91	1.0×2	i.v.	CCC Urethral trauma Cystostomy	102.43	G-1	cysto.
4	T.M.	18 M	67	1.0×2	i.v.	CCC Urethral trauma Cystostomy	93.80	G-1	cysto.
5	S.T.	49 M	61	0.5×2	d.i.	CCC Neurogenic bladder Urethral fistula	69.40	G-1	urethra. cysto.
6	T.M.	62 M	57	0.5×2	d.i.	CCC Bladder tumor	40.78	G-4	—
7	O.K.	64 M	55	1.0×2	d.i.	CCP Bladder tumor Ileal conduit	36.90	G-6	—
8	N.M.	70 F	57	1.0×2	d.i.	CCP Bladder tumor Ileal conduit	33.81	G-6	—

CCC : chronic complicated cyttis

CCP : chronic complicated pyelonephritis

を分けた。静注群(case No.1-4)では、採血を第1回目と第9回目(5日目)の投与日に静注前と静注直後5分、15分、30分、1、2、4、6、8時間に行い、また第3、5、7回目の投与に際しては投与前および静注直後5分に行った。採取した血液は直ちに血清分離し、-80℃で保存し濃度測定に供した。一方、採尿は第1、9回目の投与時に0~2、2~4、4~6、6~8時間の尿量を測定し、その一部を採取し、さらに第1、3、5、7、9回目の投与前の尿も血清と同様に-80℃に保存し測定に供した。点滴静注群(case No.5-8)では、生食100mlに本剤を溶解し60分かけて点滴静注した後、反対側の肘静脈より採血した。採血は静注群と同様に行い、点滴終了直後の採血も加えた。

2) 濃度測定

本剤の血清ならびに尿中濃度測定は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いて、エーザイ株式会社研究所にて行った。

3) 薬動学的解析

薬動学的解析はマイクロコンピューターによる非線形最小二乗法プログラム²⁾を用いて、two-compartment open modelに従って行った。

4) 尿中細菌数・膿尿

体内動態時に採取した尿は尿沈渣後、顕微鏡下400倍の一視野中の白血球数を計算した。また同時に、尿を原液、 10^{-3} 、 10^{-5} に希釈して普通寒天培地に接種後、37℃、24時間培養しコロニーを同定定量した。

II. 結果

1. 体内動態

1) 血中濃度

静注群の血中濃度の実測値をTable 2に示す。本剤を12時間ごとに5日間連続投与した時の血中濃度の推移をFig.1およびFig.2に示した。最高血中濃度に多少のバラツキはあるものの、いずれの症例も実測値とシュミレーションは良く一致した。初回投与時と9回

Table 2. Serum concentration of cefclidin after intravenous injection

Case No	Concentration of cefclidin ($\mu\text{g/ml}$)			
	1	2	3	4
0.083	74.8	66.7	72.5	100.3
0.250	44.7	41.0	51.7	65.2
0.50	35.1	31.6	43.0	49.4
1.00	29.9	23.2	30.3	32.4
2.00	17.8	15.0	14.1	17.0
4.00	9.8	6.9	6.5	7.3
6.00	6.0	4.0	3.4	2.9
8.00	3.7	2.4	1.8	1.2
24.00	0.8	1.0	0.7	158.0
24.083	72.7	65.5	97.1	74.8
48.00	0.5	1.0	0.4	0.2
48.083	114.4	61.5	97.3	86.0
60.00	—	—	—	—
60.083	74.6	—	—	—
72.00	1.3	1.2	0.4	237.4
72.083	55.7	73.5	97.3	81.1
96.00	0.8	1.1	0.3	9.1
96.083	73.4	60.7	86.9	151.2
96.250	49.0	40.8	57.9	75.2
96.500	41.2	29.9	45.2	50.1
97.000	30.8	22.4	30.6	36.3
98.000	17.9	14.5	18.7	17.4
100.000	11.7	6.7	8.3	7.1
102.000	6.6	3.8	3.5	3.0
104.000	4.2	2.3	1.7	1.4

目の投与時の血中濃度に4例ともほとんど差は認められず、連続投与ともなう蓄積性も認められなかった。投与後5分の最高血中濃度は0.5gで114.4 $\mu\text{g/ml}$, 73.5 $\mu\text{g/ml}$, 1.0gで97.3 $\mu\text{g/ml}$, 151.2 $\mu\text{g/ml}$ であった。

点滴静注群の血中濃度の実測値をTable 3に、その血中濃度推移をFig. 3およびFig. 4に示した。

点滴静注群のcase No. 7, 8では血中濃度の排泄が遅延する傾向が認められた。これは、クレアチニンクリアランス (Ccr) が36.9ml/minおよび33.8ml/minと低下していたためと考えられた。しかしながら、これらの症例においても初回投与時と9回目投与時の血中濃度には静注時と同様4例ともほとんど差が認められず、本剤の蓄積傾向も認められなかった。

2) 尿中排泄

静注時・点滴静注時の初回および9回目投与時の尿中濃度と尿中回収率をTable 4に示す。初回投与時において静注群では投与後8時間までに51.9~87.8%

点滴静注群では55.2~72.2%が累積排泄された。尿中濃度に関しては尿量の影響が大きく、各症例でかなりのばらつきが認められた。

3) 薬動学的解析

薬動学的パラメーターをTable 5, 6に示した。 λ_2 phaseの平均の血中濃度半減期は、0.5g, 1.0g静注群で2.38h, 1.72h, 0.5g, 1.0g点滴静注群で1.84h, 2.82hであった。健常成人では0.5g, 1.0g静注群1.84h, 1.75h, 0.5g, 1.0g点滴静注群で1.92h, 1.89h⁹⁾であり、今回検討した患者でのパラメーターでは、1.0g点滴静注を除いてほとんど差が認められなかった。1.0g点滴静注群は平均Ccrが35.4ml/minと、腎機能がやや低下していたため $T_{1/2}$ が延長したものと思われた。

2. 尿中細菌と膿尿の時間的経過

投与開始日の尿中排泄における尿中濃度と累積回収率の時間的推移を各症例毎に表示し、細菌尿・膿尿の時間的変化と対比させた(Fig. 5およびFig. 6)。

Table 3. Serum concentration of cefclidin after 60-min intravenous drip injection

Case No	Concentration of cefclidin ($\mu\text{g/ml}$)			
	5	6	7	8
Time(hr)				
1.000	45.9	27.9	60.5	77.0
1.083	36.1	26.3	53.0	72.9
1.25	26.6	24.3	48.3	59.5
1.50	22.7	20.6	40.7	55.0
2.00	14.7	16.2	34.2	45.3
3.00	9.0	—	24.2	32.5
4.00	—	8.6	—	—
5.00	3.5	—	13.8	21.0
6.00	—	5.3	—	—
7.00	2.2	—	8.7	13.7
8.00	—	2.9	—	—
9.00	1.2	—	5.3	9.5
24.00	0.2	0.8	2.6	4.5
25.00	58.8	38.5	62.0	75.9
48.00	0.1	0.5	1.5	5.7
49.00	—	46.1	72.9	92.7
49.167	34.1	—	—	—
60.00	—	3.2	—	—
61.00	—	77.9	—	—
72.00	0.5	0.7	1.8	5.2
73.00	—	41.4	58.4	102.1
73.25	19.3	—	—	—
96.00	1.4	0.7	1.7	6.4
97.00	41.8	35.0	55.0	94.0
97.083	31.6	30.9	46.8	72.6
97.25	25.5	26.3	41.9	67.8
97.50	21.8	23.7	38.3	61.0
98.00	16.5	18.4	31.8	51.0
99.00	—	—	20.4	38.0
100.00	—	9.9	—	—
101.00	6.8	—	11.2	24.6
102.00	—	5.7	—	—
103.00	3.2	—	6.8	16.8
104.00	—	3.3	—	—
105.00	1.8	—	4.1	11.2
107.00	1.1	—	2.6	8.1

尿路感染症起炎菌である *P.aeruginosa* 7 株に対する MIC は $0.20 \sim 3.13 \mu\text{g/ml}$ と低い濃度に分布し、投与後 8 時間までの尿中濃度はその MIC をはるかに上回っていたため、*P.aeruginosa* は開始日において全株が投与 8 時間までに消失した。投与 3 回目に検出された 2 株も、投与 5 回目には完全に消失した。*Staphylococcus* sp., *Serratia marcescens* の 2 株も投与後 2 時間までに消失した。NF-GNR は、5 回までの投与で消失した。しかしながら MIC が $100 \mu\text{g/ml}$ を示す *Enterococcus*

faecalis は存続した。

膿尿の改善は case No. 3, 7, 8 において認められたが、今回の検討では細菌尿の時間的陰性化と一定の相関性が認められず、やや遅れる傾向が認められた。

Table 4. Urinary excretion of cefclidin after intravenous injection and 60-min intravenous drip in injection inpatients.

Case No.	Concentrations Recovery Urinary amount %	Time (hr)					
		0-2	2-4	4-6	6-8	0-8	108
1	$\mu\text{g/ml}$	529.6	536.0	256.7	217.7		
	mg	95.3	80.4	51.3	32.7	259.7	350.3
	ml	180	150	200	150	680	265
	%	19.1	16.1	10.3	6.5	51.9	70.1
2	$\mu\text{g/ml}$	1027.8	576.3	220.5	228.6		
	mg	118.2	155.6	91.5	38.9	404.2	396.3
	ml	115	270	415	170	970	1390
	%	23.6	31.1	18.3	7.8	80.8	79.2
3	$\mu\text{g/ml}$	1287.1	903.4	235.7	81.2		
	mg	572.8	189.7	75.4	39.8	877.7	937.2
	ml	445	210	320	490	1465	2170
	%	57.3	19.0	7.5	4.0	87.8	93.7
4	$\mu\text{g/ml}$	344.4	199.8	96.3	31.9		
	mg	344.4	119.9	53.9	43.1	561.3	780.1
	ml	1000	600	560	1350	3510	2615
	%	34.4	12.0	5.4	4.3	56.1	78.0
5	$\mu\text{g/ml}$	3395	1376.9	284.4	148.9		
	mg	169.8	110.2	110.2	42.7	350.2	344.3
	ml	50	80	150	185	465	750
	%	34.0	22.0	22.0	8.5	70.0	68.9
6	$\mu\text{g/ml}$	2145.7	621.4	96.1	153.2		
	mg	160.9	90.1	43.2	31.4	325.6	340.0
	ml	75	145	450	205	875	718
	%	32.2	18.0	8.6	6.3	65.1	68.0
7	$\mu\text{g/ml}$	1686.3	1480.1	1588.4	572.2		
	mg	252.9	162.8	238.3	68.7	722.7	672.8
	ml	150	110	150	120	530	840
	%	25.3	16.3	23.8	6.9	72.2	67.3
8	$\mu\text{g/ml}$	819.8	941.7	599.1	354.9		
	mg	131.2	202.5	151.0	67.4	552.1	513.2
	ml	160	215	252	190	817	730
	%	13.1	20.2	15.1	6.7	55.2	51.3

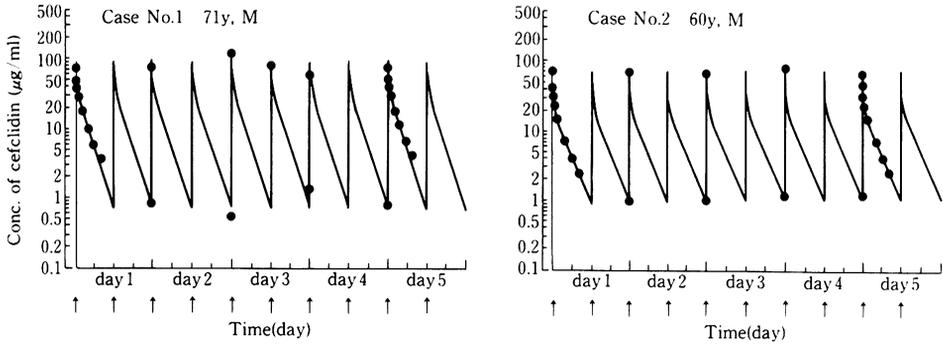


Fig. 1. Plasma concentration after intravenous injection of cefclidlin (0.5g)

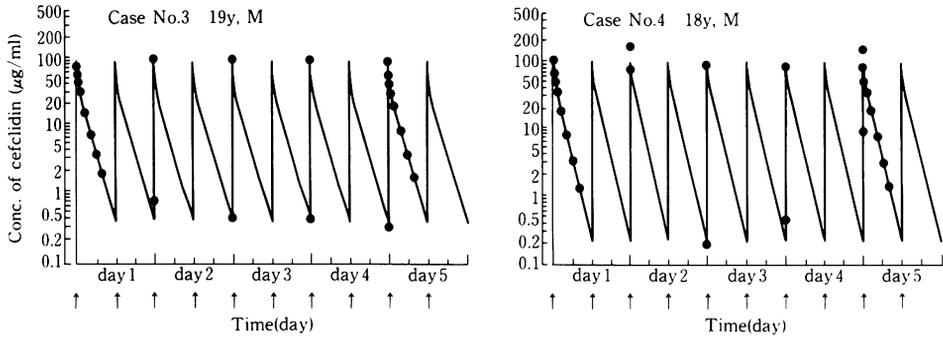


Fig. 2. Plasma concentration after intravenous injection of cefclidlin (1.0g)

Table 5. Pharmacokinetic parameters for plasma concentration after intravenous injection

Case No.	C ₁ µg/ml	λ ₁ hr ⁻¹	C ₂ µg/ml	λ ₂ hr ⁻¹	t _{1/2} ·λ ₁ hr	t _{1/2} ·λ ₂ hr	k ₁₂ hr ⁻¹	k ₂₁ hr ⁻¹	kel hr ⁻¹	V ₁ l	V _{dβ} l	V _{dss} l	Cl l/hr	Ccr ml/min	FE _{Na} %
1	54.33	6.438	39.97	0.336	0.108	2.062	3.111	2.923	0.741	5.303	11.681	10.947	3.927	27.80	2.60
2	50.85	2.695	20.83	0.256	0.257	2.703	1.270	0.965	0.716	6.975	19.477	16.155	4.994	61.80	1.11
3	64.49	2.807	33.31	0.374	0.247	1.855	1.106	1.202	0.872	10.225	23.871	19.630	8.921	102.43	0.58
4	58.27	2.334	41.42	0.439	0.297	1.577	0.711	1.227	0.836	10.031	19.088	15.843	8.387	93.80	0.89

Table 6. Pharmacokinetic parameters for plasma concentration after 60-min intravenous drip in fusion

Case No.	C ₁ µg/ml	λ ₁ hr ⁻¹	C ₂ µg/ml	λ ₂ hr ⁻¹	t _{1/2} ·λ ₁ hr	t _{1/2} ·λ ₂ hr	k ₁₂ hr ⁻¹	k ₂₁ hr ⁻¹	kel hr ⁻¹	V ₁ l	V _{dβ} l	V _{dss} l	Cl l/hr	Ccr ml/min	FE _{Na} %
5	228.43	11.315	32.87	0.439	0.061	1.580	7.199	1.807	2.747	1.914	11.982	9.538	5.256	69.40	0.46
6	165.47	14.384	29.97	0.331	0.048	2.093	10.313	2.486	1.916	2.558	14.800	13.170	4.901	40.78	1.07
7	73.61	4.005	46.33	0.287	0.173	2.419	1.903	1.723	0.666	8.337	19.381	17.545	5.554	36.90	2.29
8	85.60	2.872	58.65	0.215	0.241	3.225	1.315	1.296	0.476	6.933	15.371	13.970	3.303	33.81	1.46

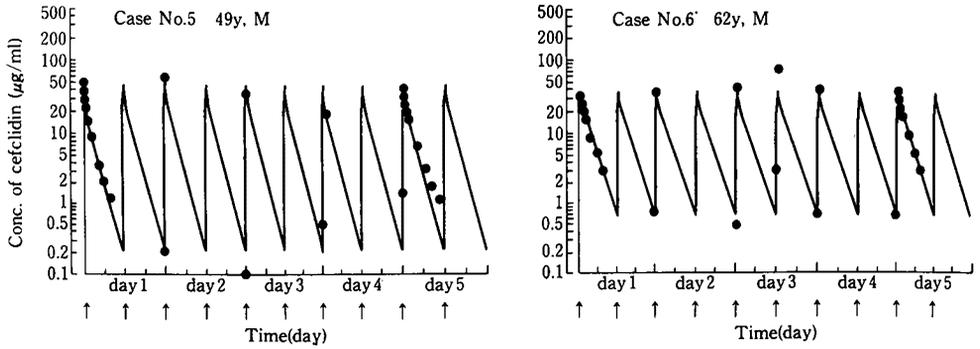


Fig. 3. Plasma concentration after 60-min intravenous drip infusion of cefclidlin (0.5g)

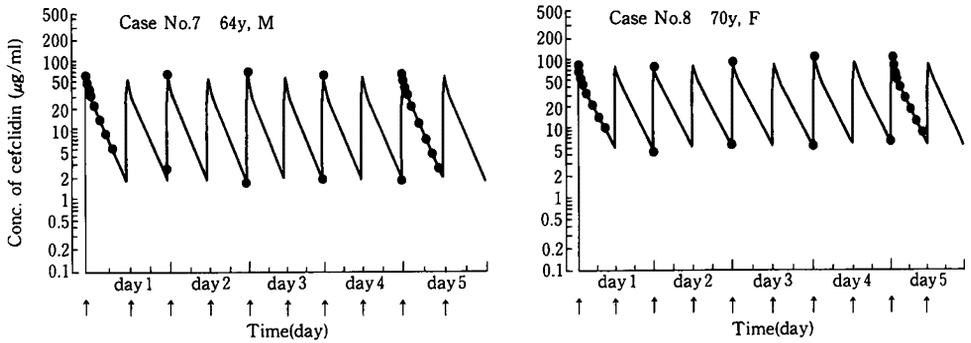


Fig. 4. Plasma concentration after 60-min intravenous drip infusion of cefclidlin (1.0g)

III. 考 察

本剤は幅広い抗菌スペクトルを有し、難治性尿路感染症の起炎菌として問題となってきたグラム陰性桿菌に対しては特に優れた抗菌力を有している。人体での排泄経路では主に糸球体濾過である。そこで、我々は実際、臨床上的での尿路感染症患者における体内動態と尿中細菌・膿尿について検討した。

健常成人との比較において、薬動学的解析から求めた血中濃度のパラメーターに大きな差は認めなかったが、Ccrの低下した症例では排泄が遅延する傾向にあり、また体重の重い症例ではCmaxが低値を示した。しかし、5日間連続投与しても本剤の蓄積は殆ど認められず、他のβ-ラクタム剤と同様安全性の高い薬剤であることが今回の検討からも証明された。公文ら⁹⁾によると腎機能障害患者において、Ccrから回帰式を用

いて求められたβ相の消失速度定数(β)はCcrと相関しており、消失速度定数(β)に基づく投与設計がより実際的であると報告されている。今回我々の検討でもcase No.1を除いてCcrと λ_2 は相関しており、Ccrの低下した症例では、年齢・体重や全身状態を考慮した上での至適投与量の慎重な設定が必要であると推察された。

尿中排泄では、尿中濃度は尿量の影響を多く受けたが、投与後8時間までの累積尿中排泄率は静注群で51.9~87.8%、点滴静注群では55.2~72.2%で健常成人⁹⁾とほぼ同等の成績であった。本剤は投与後8時間でも31.9~228.6µg/mlの尿中濃度を維持しており、尿路感染症に対して有効な尿中濃度を維持できる薬剤であると思われる。

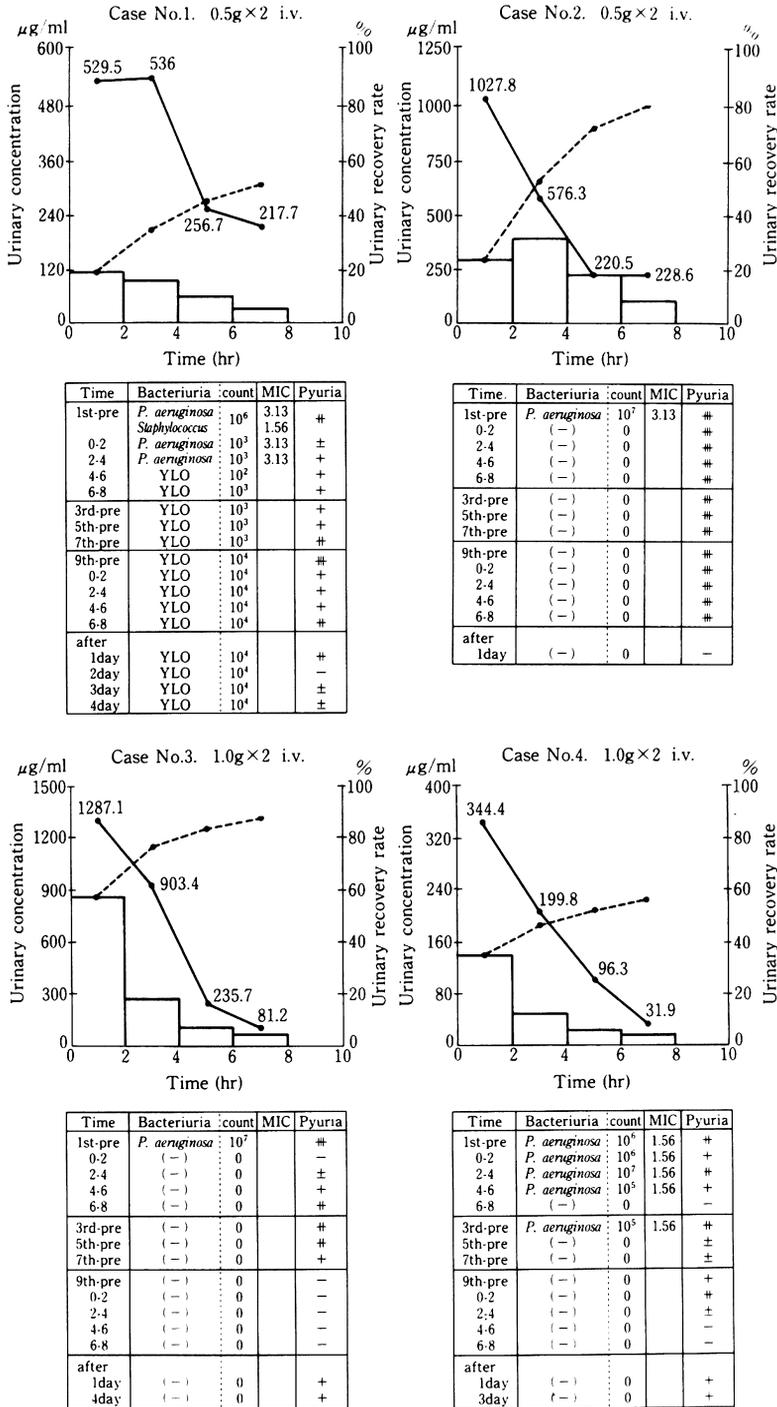


Fig. 5. Urinary excretion, bacteriological response and pyuria effect of cefclidin after intravenous injection

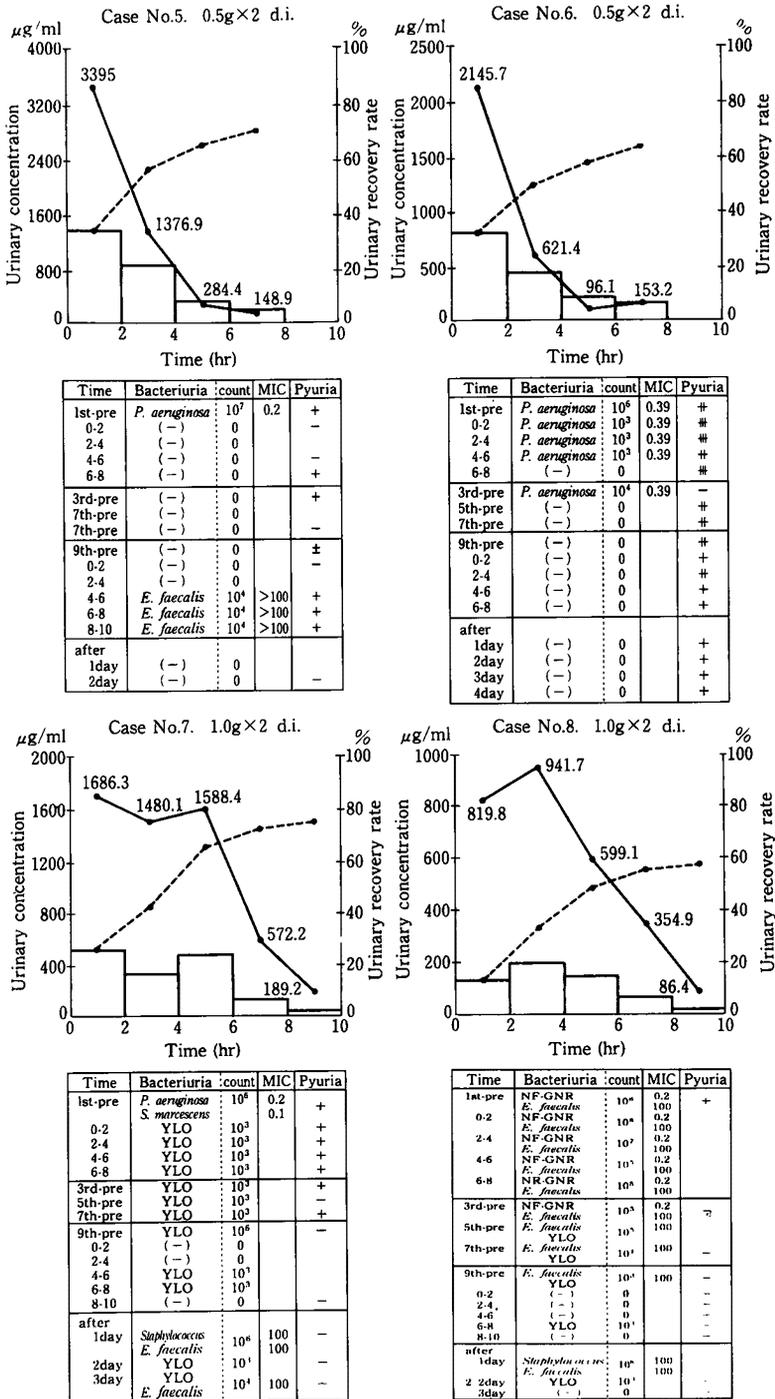


Fig. 6. Urinary excretion, bacteriological response and pyuria effect of ceftclidin after 60-min intravenous drip infusion

尿中濃度と尿中細菌の時間的変遷では、*P.aeruginosa*は全株が投与8時間までに消失した。投与3回目に検出された2株も、投与5回目には完全に消失した。すなわち*P.aeruginosa*は本剤の尿中濃度の影響を早期に受けたものと考えられた。しかし、NF-GNRはMICが0.2 μ g/mlと低いにもかかわらず、尿中濃度が高値に推移する間も存続しており矛盾する結果となった。このことから、尿中での抗菌剤に対する細菌ごとの感受性の種差が示唆され、今後検討が必要と思われた。

尿中細菌数と膿尿との関連性についてみると、早期に起炎菌が消失しても膿尿が持続している場合が多かった。しかし、5日投与後では膿尿は8例中5例が改善しており、起炎菌の早期での消失が臨床効果判定日(5日目)の膿尿に大きく影響を与えたものと推察された。すなわち、慢性複雑性尿路感染症における膿尿の持続は原疾患に影響され、慢性複雑性尿路感染症の治療効果判定の有用な指標とは成り得ず、むしろ起炎菌が早期に消失しているかどうかを証明することが、薬剤の治療効果を早期に判定する上で重要な情報になると考えられた。

教室の川島⁵⁾によると、尿管を閉塞し作成された緑膿菌による家兎腎盂腎炎実験の治療では、急性期の病巣腎における薬剤濃度が臍側に比較して高値であることを報告している。また、腎盂腎炎を病理学的に治癒させるためには、MBC(最小殺菌濃度)を数倍上回る濃度の抗菌剤が腎組織へ移行することが必要だと論じている。Case No.7,8の症例は、軽度の水腎症を有するCcrの低下した慢性腎盂腎炎の症例であり、腎血流量も低下していたが起炎菌は*E.faecalis*を除き全て消失

した。*E.faecalis*が存続したのはMICが100 μ g/mlと本剤に対して高度耐性であったためと考えられた。症例数は少ないが、今回の検討で投与初期に起炎菌が消失していることから、本剤は腎盂腎炎の病巣腎への移行が優れているものと推察された。

実際の臨床の場において本剤の強い抗菌力を考慮すると、慢性複雑性尿路感染症に対して十分な治療効果が得られることが今回の我々の検討から証明された。今後納得のいく治療効果を期待するには、実際の臨床上で薬剤の体内動態・尿中細菌数・膿尿の経時的変遷を基礎的に検討し、個々の実情に沿って治療計画を立てることが重要であると思われた。

文 献

- 1) 大越正秋, 他 (UTI研究会) : UTI薬効評価基準 (第3版)。Chemotherapy 34 408-441, 1986
- 2) Yamaoka K, Tanigawa Y, Nakagawa T and Uno T : A pharmacokinetic analysis program (multi) for microcomputer. J Pharmacobi Dyn 4 : 879-885, 1981
- 3) Nakashima M, Uematsu T, Kanamaru M, Ueno K, Setoyama T, Tomono Y, Ohno T, Okano K, and Morishita N : Phase I study of E1040, a new parenteral cephem antibiotic. J Clin Pharmacol 29 : 144-150, 1989
- 4) 公文裕巳, 大森弘之 : 腎機能障害時の抗生物質療法, β -ラクタム系薬剤の投与設計について。Chemotherapy 39 : 20-29, 1991
- 5) 川島尚志 : 緑膿菌性腎盂腎炎の化学療法に関する実験的研究。Chemotherapy 25 : 2371-2386, 1977

CLINICAL PHARMACOLOGY OF CEFCLIDIN AND CORRELATION BETWEEN BACTERIURIA AND PYURIA

Kazuya Kawahara, Motoshi Kawahara, Yoshihiro Mizuma, Yasuhiko Obama,
Sinichi Makinose, Nichiro Sakamoto, Toshihiro Goto, Yoshitada Ohi

Department of Urology, Faculty of Medicine, Kagoshima University
8-35-1, Sakura-ga-oka, Kagoshima 890, Japan

We studied the pharmacokinetics of cefclidin (CFCL) in 8 patients with urinary tract infections and evaluated clinically between pyuria and bacteriuria. CFCL was administered i.v. or d.i.v. (60min) at a daily dose of 1,000 mg or 2,000 mg over 5 days.

1. CFCL, when administered by intravenous injection or drip infusion, showed good dose-response relationship in serum levels respectively, and then gradually decreased with the half-life of about 1.9 hours. When CFCL was administered intravenously, every 12 hours, no tendency of accumulation of the drug was observed.

2. The urinary recovery amounted to 69.2% (i.v.) and 65.6% (d.i.v.) in the first 8 hours.

3. Compared to the pharmacokinetics of Phase I study in volunteers, no difference was observed except in patients with renal insufficiency.

4. Minimal inhibitory concentrations of a CFCL against *Pseudomonas aeruginosa* isolated from 7 patients with urinary tract infections ranged 0.20~3.13 $\mu\text{g/ml}$. No bacteriuria of *P. aeruginosa* was obtained until 8 hours after the first dose.

5. Improvement of pyuria was observed in 3 cases. There was no close correlation between improvement of pyuria and bacteriuria. In cases of chronic complicated urinary tract infections, improvement of pyuria does not apply to the therapeutic efficacy.