HD および CAPD 療法における amikacin の体内動態

曾和 信正 松島 宗弘 滝 吉郎 安田 和弘 平井 文彦
澤西 謙次 野田 春夫*¹ 浜田 勝生*¹ 宮崎 重*¹ 上山 秀磨*²

京都大学人工腎臓部 大阪医科大学泌尿器科*¹ 京都市立病院泌尿器科*²

(昭和 61 年 10 月 1 日受付)

key words : 硫酸アミカシン, HD, CAPD, pharmacodynamics

〈要旨〉

AMK 200 mg 筋注後の慢性腎不全患者の非透析群および HD 群の血中濃度並びに CAPD 群の血中、排液中濃度を調べた。また、CAPD 患者の灌流液中に AMK を投与し、血中並びに排液中濃度を測定し、その投与量に関して検討を加えた。慢性腎不全の非透析群では AMK 200 mg 筋注し、1 時間後の血中濃度は $15.8 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ 、24 時間後で $7.8 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$ で血中半減期は 21.7 時間で健常人の 1.7~1.9 時間に比較して著明に延長していた。HD 群では HD 開始時には $13.0 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$ であったものが、HD 5 時間後には $4.3 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ となり、血中半減期は 2.9 時間と良好な透析性を示した。以上より HD では AMK の透析性が高いことから、一定の血中濃度を維持するためには、AMK を HD 後に常用量の半量投与することが望ましく、CAPD では AMK の透析性が低いことより、投与量は 1 日 50 mg 投与が適当と考えられた。逆に、CAPD 患者の灌流液中に AMK 200 mg 毎回注入した場合は、血中への AMK の移行率が高く容易に危険閾に達することが証明された。その投与量に関しては腹膜炎の程度と、血中濃度を個々の症例で検討する必要性がある。

Pharmacokinetics of amikacin in patients undergoing hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis

Nobumasa Sowa, M. D., Munehiro Matsushima, M. D., Yoshiro Taki, M. D., Kazuhiro Yasuda, M. D., Fumihiko Hirai, M. D., Kenji Sawanishi, M. D., Haruo Noda, M. D.*¹, Katsuo Hamada, M. D.*¹, Shigeru Miyazaki, M. D.*¹ and Hidemaro Ueyama, M. D.*²

Division of Artificial Kidney, Kyoto University ; Department of Urology, Osaka Medical College*¹ ; Department of Urology, Kyoto City Hospital*²

Patients with chronic renal failure (CRF) have special pharmacokinetics. We studied the changes in plasma amikacin (AMK) levels after the intramuscular (i. m.) administration of 200 mg of AMK (4 mg/kg) in three groups of patients with CRF : Group I with severely depressed renal function, Group II treated with HD 3 times per week, and Group III treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). In Group I 24 hr after i. m. injection, the plasma level of AMK was $15.8 \pm 1.7 \mu\text{g/ml}$ at 1 hr and $7.8 \pm 0.4 \mu\text{g/ml}$. The half-disappearance time ($T_{1/2}$) was markedly prolonged to 21.7 hrs compared with the normal time (1.7-1.9 hrs). In Group II, the plasma level was $13.0 \pm 1.4 \mu\text{g/ml}$ at the start of HD, then it gradually decreased to $4.3 \pm 0.5 \mu\text{g/ml}$ at 5 hrs HD. The $T_{1/2}$ was 2.9 hrs, indicating good dialyzability of AMK. Therefore, half of the initial dose (2 mg/kg) was considered to be suitable to consistently maintain an optimal plasma AMK level. In Group III (CAPD), AMK eliminated into the effluent in 24 hrs was about 30 mg and the $T_{1/2}$ was about 24 hrs, indicating poor disappearance from the blood to the peritoneal dialysate. From these results, additional administration of 1 mg/kg/day was considered to be reasonable for a good plasma AMK level during CAPD. We also measured the AMK concentrations in the plasma using dialysate containing 200 mg of AMK in each 2 l bag. In this case, the plasma level of AMK was $20 \mu\text{g/ml}$ on the first day, and it increased to over $40 \mu\text{g/ml}$ on the second day and maintained

a high level for 5 days. This shows the high permeability of AMK from the dialysate into the blood through the peritoneum. In conclusion, the dialyzability of AMK from the blood is very high in the cases treated with HD. With CAPD treatment, AMK is well absorbed from the dialysate into the blood but is poorly removed from the blood to the dialysate.

緒言

人工透析療法の普及と多様化は、長期生存を可能としたが、合併症ことに感染症で死亡する患者が目立っている。このような症例に対して抗生物質を投与するに際して、抗生物質の体内動態および排泄に関する知識が重要となる。

一般に、腎不全および透析患者での種々の感染症に対し、抗生剤を投与する場合その排泄経路を考え、penicillin 系、cephem 系の投与を first choice としているが、起炎菌が *Pseudomonas*, *Proteus*, *Klebsiella* 等のグラム陰性桿菌に交代した場合、aminoglycoside 系抗生物質を使用せざるを得ない場合が多い。しかし、この場合第 8 脳神経、腎機能障害をおこす可能性があるため、体内動態分布および排泄が問題となってくる。今回、Aminoglycoside 系で最も副作用の少ないと言われている Amikacin (以下 AMK) を慢性腎不全患者に投与して、HD および PD による AMK の体内動態について検討を加えたので報告する。

対象・症例

対象は京都大学人工腎臓部にて、治療観察中の慢性腎不全患者のうち、透析導入前で Ccr が 15 ml/min 以下のもの男 3 人、女 3 人、計 6 人 (Group I)、血液透析中で無尿のもの男 5 人、女 3 人、計 8 人 (Group II)、CAPD 療法を受けているもの男 3 人 (Group III) を選び測定対象とした。また、control 群としては健常者 6 人であった (Table 1, Table 2)。

方法

健常者に対しては AMK 200 mg を筋注し、投与 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 8 時間後に採血し、さらに 0～2, 2～4, 4～6, 6～8 時間の各時間帯に蓄尿、その一部を採取し測定した。透析導入前で Ccr 15 ml/min、以下の慢性腎不全患者に対しては、内シャント造設手術施行時に AMK 200 mg 筋注後、1, 3, 5, 7, 24 時間後に採血を行い 24 時間採血後に、AMK 100 mg 筋注し、同様に 1, 3, 5, 24 時間後に採血を行い血中濃度の推移を測定した。血液透析中の患者に対しては、HD 開始 1 時間前に AMK 200 mg 筋注し、HD 開始時より 1 時間毎に動脈ラインより採血し、血中濃度を測定した。また、血液透析患者でシャント部重症感染症に対して、HD 終了時に 6 回連続して AMK 200 mg 筋注し、各 HD 開始 0, 1, 2, 3, 4, 5 時間後に動脈ラインより採血

Table 1 Age and body weight of each groups

	Age	Body weight (kg)
Group I n = 6	48±9.4	51±7.6
Group II n = 8	54±5.7	54±7.0
Group III n = 3	52±9.9	52±8.6
control n = 6	50±8.2	61±5.9

(x±SEM)

Table 2 Etiology of each groups

	Group I	Group II	Group III
Chronic glomerulonephritis	4	5	2
Diabetic nephropathy	1	1	0
Cystic kidney	0	1	0
SLE	0	1	1
Nephrotic syndrome	1	0	0
Total	6	8	3

し血中濃度を測定した。なお、血液透析施行においては、患者体重に応じて膜面積 1.6 m²～2.1 m² のダイアライザーを用い、血液流量は 150～200 ml/min にて行った。

CAPD 患者に対しては、AMK 200 mg 筋注し、投与 1, 2, 3, 6, 12, 18, 24 時間後に静脈血採血し、投与 6, 12, 18, 24, 30 時間後の CAPD 累積排泄量の推移を調べた。一方、腹膜炎を発生した CAPD 患者 3 症例に対しては、各灌流液中に AMK 200 mg を投与し、投与 24, 48, 72, 96, 120 時間後に静脈血採血し血中濃度の推移を調べた。

AMK の測定は、患者血液を採血後直ちに血清分離し、Diagnostic Products Corporation (5700 West 96 th Street Los Angeles CA 90045) 製の RIA-Kit (Coat-A-Count AMK) を使用し、radioimmuno-assay 法にて測定した。また、血中濃度の推移をシュミレートするために投与量を一定とし、筋注投与後の吸収率を 100% と仮定した。

結果

健常者では血中濃度は筋注後 30 分で最高値を示し、以

Fig. 1 Changes in serum concentration and rate of dializability from serum to urine of AMK in normal volunteers following i.m. injection of AMK 200 mg

Fig. 2 Changes in serum concentration of AMK in group I patients

後減少し 2 時間で半減，8 時間でほとんど消失した。

2 時間毎の排尿でチェックしたところ 4 時間で 50%，8 時間で 75% の排泄を認めた (Fig. 1)。

1) 非透析慢性腎不全患者に AMK 200 mg 筋注し，経時的に血中濃度を測定した (Fig. 2)。健常者に比して排泄は腎不全患者では著明に遅延し，24 時間後に 100 mg 筋注投与すると，初回投与時の血中濃度とほぼ同様

hr	1	3	5	7	24
$\bar{in} \ c$	2.73	2.72	2.58	2.48	1.99
$\pm S.D.$	± 0.26	± 0.35	± 0.30	± 0.45	± 0.42

Fig. 3 AMK concentration in group I patients Y; Regression rate, r^2 ; Contribution rate, K; Disappearance rate constant, $t_{1/2}$; Half life

Fig. 4 Changes in serum concentration of AMK during hemodialysis Concentration is expressed by percent of 0 hr concentration as 100%

hr	0	1	2	3	4	5
$\ln c$	2.33	2.08	1.83	1.61	1.31	1.16
$\pm S.D.$	± 0.36	± 0.30	± 0.36	± 0.30	± 0.37	± 0.40

Fig. 5 AMK concentration during hemodialysis

Y; Regression rate, r^2 ; Contribution rate, K; Disappearance rate constant, $t_{1/2}$; Half life

の血中濃度を得た。これを濃度の対数をとってプロットすると、時間との間に直線関係が得られ、寄与率 $r^2=0.981$ で、 $T_{1/2}=21.7$ hr と健常者の2時間に比し著しく延長していた (Fig. 3).

2) HD 開始1時間前に 200 mg 筋注し、経時的に血中濃度を測定した (Fig. 4). HD 5時間で血中濃度は開始時の $33.7 \pm 2.8\%$ となり、1群と同様にプロットすると、ほぼ時間との間に直線関係がえられ、寄与率 0.995 で、 $T_{1/2}=2.9$ hr であった (Fig. 5).

次に長期透析患者で透析終了時に、AMK 200 mg の反復投与を行い血中濃度変化を測定したところ、毎 HD の透析除去にかかわらず段階的に上昇しており、初回投与から3回目の HD 開始時の血中濃度は $15 \mu\text{g/ml}$ を越えており、明らかに体内での蓄積を示した (Fig. 6).

3) CAPD 患者3名について AMK 200 mg を筋注した後、血中濃度と排液量と濃度より計算した累積排泄量を調べた。1時間目が最高であり以後徐々に低下するが、 $T_{1/2}$ は24時間、累積排泄量は筋注後約30時間目までの累積で 40 mg 以下と投与量の80%以上が体内に蓄積しており、CAPD による透析除去効率は HD に比べて排泄が遅延していた (Fig. 7).

重症腹膜炎を発生した症例について、灌流液中の各バック内 200 mg 投与で、投与1日目の血中濃度は $20 \mu\text{g/ml}$ 以上で、2日目には $40 \mu\text{g/ml}$ を越えており、AMK の血中への移行性は極めて高く、血中濃度は

Fig. 6 Changes in serum concentration in a HD patient administered AMK 200 mg in just after each HD (total 6 times)

CAPD 時の筋注投与時の腹腔内移行とは逆の現象を示した (Fig. 8).

考察

腎不全患者の各種感染症に対して適性抗生剤を適性に

Fig. 7 Changes in serum AMK concentration and cumulative dializability volume CAPD patients following in injection of AMK 200 mg

Fig. 8 Changes in serum concentration of AMK using the dialysate contained 200 mg of AMK in each 2L bags (in 3 cases of severe peritonitis)

投与するには、使用薬剤の作用機序、抗菌力については勿論のこと、その吸収、分布、代謝、排泄などについても十分な知識が必要である。

腎不全患者は尿毒症状態であることによる免疫能低下に加えて貧血、低栄養状態など細菌感染症を発生する頻度が高く、治療が不十分であれば重篤化しやすい。それゆえに HD 患者、CAPD 患者では感染症の場合、抗生剤の体内動態並びに薬剤の排泄性を把握し、適正な薬剤を適量投与することが重要である。

過去において、薬物の HD による透析率についての報告は数多くなされている¹⁻⁴⁾。

HD による物質の除去は基本的には拡散と限外濾過によって行われるが、薬物は体内においては血清蛋白質および組織受容体として結合しており HD による除去を防げる要因となっている。1982 年 Keller¹⁾ らは、distribution volume は薬物の組織との結合率によって反映され、組織との結合力が強ければ強いほど distribution volume は大きいことを報告した。1978 年 Gwilt⁵⁾ らは透析率と蛋白結合率および distribution volume は直線的な関係があることを報告した。また、1979 年 Henderson⁶⁾ は薬物の分子量が 1000 以下の場合、分子量と透析率の間には相関がないことを報告し、これらをまとめると Table 3 の如くになり、AMK は同様の分子量の他の抗生剤に比し透析率は高値である。

AMK の投与方法については、1979 年山路⁷⁾ は aminoglycoside 剤は、6～8 時間と述べている。今回、慢性腎不全で Ccr 15 ml/min 以下に腎機能が低下した末透析尿毒症患者に、内シャント形成術に感染防止のために手術日 200 mg 筋注、24 時間後 100 mg 筋注した例での経時的血中濃度測定では、腎機能低下のために健常者の T1/2 2 時間に比較して 21.65 時間と著明に延長していた。さらに長期血液透析療法中の無尿患者に対して AMK 200 mg 筋注し、血液透析での AMK 除去能をみたところ、T1/2 2.88 時間と透析除去率は極めて高かった。このことは、腎における排泄を全く認めないのであるから、全身への拡散は同等と考えれば、この半減期の短縮はやはり血液透析時除去効果によるものと考えられる。健常者での AMK の T1/2 2 時間と比較して血液透析時の 2.88 時間というのは、ほとんど正常人の腎機能に近いものと考えられる。従って、腎不全患者への AMK の投与方法については、血液透析終了時の投与での T1/2 21.65 時間ということより考えて、24 時間ごとの投与で十分血中濃度は高いレベルで維持されることが証明された。しかし、毎透析で 70% 除去が可能であるとはいえ、毎透析終了時 200 mg の筋注投与を反復すれば、漸次血液透析時および終了時に血中濃度の上昇を来した症例

Table 3 Dialyzability of antibiotics

	HD%	PB%	Vd (liters)	Mw (g/mole)
Aminoglycosides				
Amikacin	50	6	12	586
Gentamycin	60	10	18	543
Streptomycin	25	35	17	582
Kanamycin	40	0	16	584
Netilmicin	65	15	14	475
Tobramycin	50	10	17	467
Dibekacin	20		15	
Cephalosporins				
Cephalothion	50	70	18	418
Cephalexin	50	15	25	347
Cefoxitin	30	73	12	442
Cefazolin	45	80	8	454

Dialyzability (HD%) plasmaprotein binding (PB%) volume distribution (Vd) and molecular weight (Mw) from the literature (Cibson 1977¹⁾, Benet 1980²⁾, Bennett 1980³⁾, Keller 1982⁴⁾)

を経験した。従って、投与量に関しては血液透析患者に対しては初回 4 mg/kg を血液透析時に投与し、以後は毎血液透析終了時 2 mg/kg で投与するのが妥当であろう。

一方、CAPD 患者に関して述べると、アメリカで長期透析患者の 14%，ヨーロッパでも 12%，カナダで 30% と大きな比率を占めている。我国においては 1985 年 12 月 31 日現在、66,310 人中 CAPD 患者は 1,536 人と全透析患者の 2.3% と、世界平均の 8.6% に比較しても低い⁸⁾。CAPD の利点を考えると、今後の増加は十分予想されるのだが、その普及を防げる最大の原因として腹膜炎の発生頻度が高いことがあげられる。Oreopoulos⁹⁾(1978) は、1.2 回/patient year, Rubin¹⁰⁾(1980) は 6.3 回, Chan¹¹⁾(1981) は 2.2 回, Paton¹²⁾(1983) は 6.3 回, Glasson¹⁴⁾(1984) は 1.5 回, Searle¹⁵⁾(1985) は 1.9 回, Gray¹⁶⁾(1985) は 2.2 回, Peterson¹⁷⁾(1985) は 1.6 回等との報告があり、この腹膜炎が致命的となったり、CAPD 中止の理由となる場合も稀ではない。さらに、これら腹膜炎の起炎菌としても数多くの報告がみられるが、*S. epidermidis*, *S. aureus*, *streptococcus* が多いが次いで *E. Coil*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter cloacae* 等が起炎菌としてあげられている (Table 4)。

このように頻回に発生する腹膜炎に対する抗生物質治療には経口、筋注、静注および腹膜透析液との混合注入と投与方法は種々あるが、その投与量および投与方法に関する定説は確立されていない。腹膜炎の際、その起炎菌よりみて AMK の投与は必要かつ適切な薬剤の 1 つと考えられるが、その体内動態については報告は極めて少ない。

Matzke¹⁹⁾(1980) の週 2 回の IPD を行っている患者についての報告では、他の抗生物質では AMK の血中 T1/2 は約 26 時間であり、Pacorbo²⁰⁾(1981) らの報告では、CAPD 患者に Gentacin を点滴静注した時の T1/2 は約 36 時間としており、Paton¹²⁾(1982) らは Tobramycin の点滴静注の CAPD 患者例では、16.5~26%/24 hr で除去され、AMK に関しては Ramos¹³⁾ は IPD 患者側では 23.1%/8 hr と報じているが、同時に Aminoglycoside 系薬剤は腹腔内投与では血液中への移行は高いが、血中より腹腔内透析液への移行は低いことを報告している。今回、我々は CAPD 患者に AMK 200 mg を筋注して腹腔内への移行をみるために、経時的に血中濃度と累積排泄量を測定した。T1/2 は約 20 時間、24 時間での累積排泄量は 20~38 mg と低く、投与量の 80% 以上が体内に蓄積しており、CAPD では HD に比して透析除去効果が極めて悪いことが判明した。CAPD 患者でのカテーテル設置時等の感染防止のために AMK を使用する場合には、初日投与量は 200 mg 筋注し、以後は 1 mg/kg/日で十分な血中濃度を得られることが判明した。

次に、逆に腹腔内投与での血液への移行について検討した。Van Way²¹⁾(1985) は開腹術患者の 17 人に AMK 500 mg を生食水 200 ml に溶解し腹腔内に注入し、3 分後に吸引したところ 350±128 mg が体内へ移行したとの、すなわち AMK の腹腔内投与では急速に体内に移行することを報告している。今回、我々は腹膜炎を起こした CAPD 患者に、その治療の目的で 2 l の透析液バッグに AMK 200 mg 混注、1 日 4 回の交換を行った。この場合血中濃度の上昇は著明で、3 回目のバッグ交換時に

Table 4 Bacteria isolated from dialysis effluent of CAPD peritonitis

	Watson and ¹⁷⁾ co workers (1981)	Chan and ⁸⁾ co workers (1981)	Grasson and ¹⁰⁾ co workers (1984)	Searle and ¹¹⁾ co workers (1985)	Gray and ¹²⁾ co workers (1985)	Total
Gram positive bacteria						
Staphylococcus epidermidis		21	19		12	52
Staphylococcus aureus	6	4	18	5	7	40
Staphylococcus species				22	4	26
Streptococcus species		10	3	5	2	20
Gram negative bacteria						
Enterobacter species		2		1	4	7
Escherichia coli	2	8	1			11
Klebsiella species	1			1	1	4
Proteus species	2		1			3
Pseudomonas species	1	2	1	2	2	8
Acinetobacter species	2	3		2	1	8

は血中濃度は 20 $\mu\text{g/ml}$ を越え、その後は上昇率は漸減するが 3 日目以後は 50 $\mu\text{g/ml}$ 前後のところで安定していたが、この値は危険値である最高血中濃度 35 $\mu\text{g/ml}$ 、最低血中濃度 10 $\mu\text{g/ml}$ を明らかにこえていた。もちろん、腹膜炎という腹膜透過性の異常亢進時であったことが、血中濃度の異常上昇を促進したとも考えられるが、明らかに危険血中濃度に患者をおいた状態にしたわけで、腹膜炎の治療効果は著明に認めたが、第 8 脳神経異常を来たさなかつたのは極めて幸運であった。今後、CAPD 患者の腹膜炎時の治療には 2 l に 100 mg 混入のものと、混入していない高張透析液との交互使用が妥当であり、安全な使用量ではないかと考えている。しかし、CAPD の腹膜炎といっても患者の体重、腹膜炎の程度、起炎菌および菌交代現象、臨床症状などにより AMK の透析性は必ずしも一定しないことが予想され、1 日 1 回は AMK の有力な薬剤効果を十分発揮させることが治療の原則ではないかと考えられた。

最後に今回省略したが、長期人工透析療法を行っている患者のシャント部感染および外科手術時の感染防止ないし感染治療を行った約 50 症例に AMK の筋注ないし点滴静注を行って来たが、第 8 脳神経障害やショック等の副作用を認めず十分その目的を達したことを追加報告しておきたい。

結語

1) 健常人における AMK の $T_{1/2}$ は、1.7~1.9 hr であるが、透析導入前で $\text{Ccr} < 15 \text{ ml/min}$ の末期腎不全患者では、21.7 hr と著明に延長していた。

2) HD 施行時の $T_{1/2}$ は 2.9 hr であり、非透析時の約 7 分の 1 に短縮した。

3) HD では 5 時間で約 70% の透析率が得られた。初回投与量は 4 mg/kg とし以後一定の血中濃度を維持す

るためには、AMK は HD 終了時に 2 mg/kg 投与することが望ましい。

4) AMK の CAPD による排出は HD に比較して著明に遷延しており、筋注後 30 時間目までの累積で 20% 以下であった。

5) CAPD 患者の腹腔内投与では血中への透過性が高く、血中濃度の著明な上昇をきたす危険性があり、その投与量に関しては個々の症例について慎重に検討する必要がある。

文献

- 1) Gibson, T. P., Nelson, H. A. : Drug kinetics and artificial kidneys. Clin. Pharmacokin, 2 : 403-426, 1977.
- 2) Benet, L. Z., Sheiner, L. B. : Design and optimization of dosage regimen : pharmacokinetic data. In : The pharmacological basis of therapeutics. edited by Goodman and Gilman. Appendix II, 6 : 1675-1737, McMillan, New York, 1980.
- 3) Bennet, W. M., Muther, R. S., Parker, R. A., Feig, P., Morrison, G., Golper, T. A., Singer, I. : Drug therapy in renal failure : dosing guidelines for adults. Part I : Antimicrobial agents, analgesics. Ann. Intern. Med., 93 : 62-65, 1980. Part II : Sedatives, hypnotics and tranquilizers, cardiovascular, antihypertensive and diuretic agents ; miscellaneous agents. Ann. Intern. Med. 93 : 286-325, 1980.
- 4) Keller, F., Offermann, G., Lode, H. : Supplementary dose after hemodialysis. Nephron., 30 : 220-227, 1982.
- 5) Gwilt, P. R., Perrier, D. : Plasma protein and

- distribution characteristics of drugs as indices of their hemodialyzability. Clin. Pharmac., 24 : 154-161, 1978.
- 6) Henderson, L. W. : Strauss & Welts diseases of the kidney, edited by Early L. E., Goffschalk, C. W., Hemodial In, 2 : 421-462, Brown and Company, Boston, 1979.
 - 7) 山路武久：腎不全患者の化学療法. 治療学, 3 : 85-190, 1979.
 - 8) 川口良人, 太田和夫, 中川成之輔, 藤永 孝, 藤見惺, 三村信英：我国における CAPD の現況. 人工臓器, 10 : 498-500, 1981.
 - 9) Oreopoulos, D. G., Robson, M., Izatt, S., Clayton, S., de Veber, G. A. : A simple and safe technique for continuous ambulatory peritoneal dialysis. Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs, 26 : 484-489, 1978.
 - 10) Robin, J., Rogers, W. A., Taylor, H. M., Everett, E. D. : Peritonitis during continuous ambulatory peritoneal dialysis. Annals of Internal Medicine, 92 : 7-13, 1980.
 - 11) Chan, M. K., Baillod, R. A. Chuan, P., Swany, P., Raftery, M. J., Varghese, Z. and Moorhead, J. F. : Three years experience of continuous ambulatory dialysis. The Lancet June, 27 : 1409-1412, 1981.
 - 12) Paton, T. W., Manuel, M. A., Walker, S. E. : Tobramycin disposition in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Perit. Dial. Bull, 2 : 179-181, 1982.
 - 13) Ramos, E., Adir, J. A., Shen, Y. L. Leslie, J., Atkins, J. and Saldier, J. H. : pharmacokinetics of tobramycin in patients undergoing peritoneal dialysis. Kidney Int., 161 : 896, 1979.
 - 14) Glasson, P. and Favre, H. : Treatment of peritoneal in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with Co-Trimoxazole. Nephron, 36 : 65-67, 1984.
 - 15) Searle, M. and Roman, G. V. : Oral treatment of peritoneal complication continuous peritoneal dialysis. Clinical Nephrology, 23 : 241-244, 1985.
 - 16) Gray, H. H., Goulding, S. and Egkyn, S. J. : Intraperitoneal vancomycin and ceftazidime in the treatment of CAPD Peritonitis. Clinical Nephrology, 23 : 81-84, 1985.
 - 17) Peterson, J., Stewart, R. D. M., Catto, G. R. D. and Edward, N. : Pharmacokinetics of intraperitoneal cefotaxime treatment of peritonitis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephron, 40 : 79-82, 1985.
 - 18) Watson, A., Hillery, M., Grant, G., Strassen, L. and Keosh, J. : CAPD : Initial experience. Irish Med J. 74 : 330-333, 1981.
 - 19) Matzke, G. R., Salem, H. : Bochbrader et al. The effect of peritoneal dialysis on the pharmacokinetics of amikacin. Proc. Dial. Trans. Forum, 10 : 302-304, 1980.
 - 20) Pacorbo, S. and Computy, C. : Pharmacokinetics of gentamicin in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. Antimicrob. Agents Chemother., 19 : 605-607, 1981.
 - 21) Charies, W., Van Way and Geraid, H. : Amikacin concentration in serum following intra operative irrigation of the pleura and peritoneum. Ann. Surg., 201 : 333-336, 1985.