血液透析患者における cefuroxime 投与後の血中濃度 およびその薬動力学的解析

合 谷 信 行 長内 佳代子 加 藤 尚 子 木 原 健
東 間 紘 中 川 芳 彦* 中 島 一 朗* 峰 島 三 千 男*
鈴 木 利 昭* 阿 岸 鉄 三* 太 田 和 夫*

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター泌尿器科 同第3外科*

key words : 血液透析, cefuroxime, 腎排泄性薬剤, 血中濃度, 薬動力学的解析

〈要旨〉

我々は血液透析 (HD) 患者において CXM 投与後に血中濃度を測定し, さらに薬動力学的検討を加えたので報告する。症例は HD 患者 24 例である。方法は, HD 患者 18 例において CXM 1.5 g (生食液 50 ml に溶解) を非 HD 時に 30 分かけて点滴静注し, 経時的に採血した (HD-群)。また他の 6 例は, HD 中に同試験を行った (HD+群)。

HD (-) 群の血中濃度は, 点滴開始後 0.5 h (点滴終了直後) : 112.9 ± 32.2 , 1.5 h : 97.1 ± 27.6 , 3.5 h : 81.4 ± 24.2 , 6.5 h : 77.1 ± 19.8 , 8.5 h : 70.9 ± 15.8 , 24.5 h (点滴終了後 24 h) : $27.5 \pm 8.4 \mu\text{g/ml}$ であった。HD (+) 群では, 点滴開始後 0.5 h : 76.9 ± 24.9 , 1.5 h : 39.6 ± 3.6 , 3.5 h : 23.8 ± 6.5 , 4.0 h : $19.7 \pm 5.3 \mu\text{g/ml}$ であった。

薬動力学的解析では, HD (-) 群は $T_{1/2}$: 12.2 h, C_{max} : $106.2 \mu\text{g/ml}$, $\text{AUC (0} \rightarrow 4 \text{ h)}$: 363.8, $\text{AUC (0} \rightarrow 24 \text{ h)}$: $1,405.4 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であり, HD (+) 群は $T_{1/2}$: α 相 0.07, β 相 2.58 h, C_{max} : $76.9 \mu\text{g/ml}$, $\text{AUC (0} \rightarrow 4 \text{ h)}$: $143.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ であった。CXM は腎排泄性であり, HD 患者では血中からの排泄が遅延し, また HD により除去されることが確認された。また 7 日間連日投与によるシミュレーションによると, 2 日に 1 度 HD を受ける病態にある腎不全患者において, CXM 1.5 g/日の点滴静注は, 効果的かつ安全であるという解析結果が得られた。

Blood levels and pharmacokinetic analysis after administration of cefuroxime in patients on hemodialysis

Nobuyuki Goya, Kayoko Osanai, Naoko Kato, Takeshi Kihara, Hiroshi Toma, Yoshihiko Nakagawa*, Ichiro Nakajima*, Michio Mineshima*, Toshiaki Suzuki*, Tetsuzo Agishi*, Kazuo Ota*

Department of Urology, 3rd Department of Surgery*, Kidney Center, Tokyo Women's Medical College

We determined the blood concentrations after administration of cefuroxime (CXM) in patients on hemodialysis (HD) and conducted a pharmacokinetic study. This paper is a report of our findings.

The subjects are 24 HD patients. CXM 1.5 g (dissolved in 50 ml of saline solution) was administered by intravenous drip infusion taking 30 minutes during the period of non-HD and blood was collected over the time in 18 HD patients [HD(-) group]. In 6 other patients, the same test was performed during HD [HD(+) group].

The blood level in the HD (-) group was as follows. 0.5 h after the start of drip infusion (immediately after the end of drip infusion) : 112.9 ± 32.2 , 1.5 h : 97.1 ± 27.6 , 3.5 h : 81.4 ± 24.2 , 6.5 h : 77.1 ± 19.8 , 8.5 h : 70.9 ± 15.8 , 24.5 h (24 hours after the end of drip infusion) : $27.5 \pm 8.4 \mu\text{g/ml}$.

The blood level in the HD (+) group was as follows. 0.5 h after the start of drip infusion : 76.9 ± 24.9 , 1.5 h : 39.6 ± 3.6 , 3.5 h : 23.8 ± 6.5 , 4.0 h : $19.7 \pm 5.3 \mu\text{g/ml}$.

According to the results of pharmacokinetic analysis, the HD (-) group showed the $T_{1/2}$: 12.2 h, C_{max} : $106.2 \mu\text{g/ml}$, $\text{AUC (0} \rightarrow 4 \text{ h)}$: 363.8, $\text{AUC (0} \rightarrow 24 \text{ h)}$: $1,405.4 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$, against $T_{1/2}$: α phase 0.07, β phase 2.58 h, C_{max} : $76.9 \mu\text{g/ml}$, $\text{AUC (0} \rightarrow 4 \text{ h)}$: $143.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ in the HD (+) group.

合 谷 信 行 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター泌尿器科 〒162 新宿区河田町 8-1 (03-3353-8111)

(受付 : 平成 3 年 5 月 17 日, 受理 : 平成 3 年 8 月 2 日)

CXM is excreted from the kidney. In our studies, it was confirmed that excretion of CXM from blood was delayed in HD patients and that the CXM was eliminated by HD.

According to a simulation based on a 7-day consecutive administration, results of analysis showing that intravenous drip infusion of CXM in a dose of 1.5 g/day is effective and safe were obtained in patients with renal failure who are in such a condition as to undergo HD once every two days.

はじめに
Cefuroxime (CXM) は、 β -ラクタマーゼに強い抵抗
力を持つセファロsporin C系抗生物質で、その排泄経
路は主として腎である¹⁻³⁾。我々は、血液透析
(hemodialysis : HD) 患者において CXM 投与後に血中
濃度を測定し、さらに薬動学的検討を加えたので報告

表 1 症例(1)―HD(―)群―

No	症例	年齢・性別	Dry weight (kg)	尿量 (ml/日)	原疾患 (合併症)	透析歴	血液生化学検査			
							TP (g/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	Ht (%)
1		29, M	38.9	0	CGN (II-HPT)	10Y	7.9	27	38	25.4
2		34, F	53.1	100	CGN (II-HPT)	8Y9M	7.0	12	4	23.7
3		53, F	43.9	100	CGN (II-HPT)	3Y	6.4	14	13	26.0
4		42, F	44.9	0	CGN (II-HPT)	5Y10M	6.3	10	6	21.8
5		55, F	52.5	200	CGN (II-HPT)	2Y5M	6.8	9	7	23.1
6		45, M	50.6	100	CGN (II-HPT)	8Y11M	6.5	22	27	20.2
7		53, F	60.2	150	CGN (II-HPT)	6Y7M	6.1	24	9	24.0
8		59, F	52.0	0	CGN (II-HPT)	8Y6M	7.1	7	10	32.1
9		40, F	54.0	0	CGN (II-HPT)	5Y11M	7.9	11	12	27.7
10		54, F	51.0	50	CGN (II-HPT)	8Y6M	6.7	11	6	25.9
11		55, F	62.0	0	CGN (II-HPT)	11Y4M	6.0	27	22	29.7
12		34, F	48.5	0	CGN (II-HPT)	14Y9M	7.1	22	30	29.1
13		54, F	46.5	0	CGN (II-HPT)	10Y2M	7.5	18	34	27.1
14		58, F	57.2	0	CGN (II-HPT)	2Y11M	6.5	9	12	22.5
15		52, M	60.8	0	CGN (II-HPT)	5Y	6.7	13	2	31.1
16		37, M	54.3	0	CGN (II-HPT)	12Y10M	7.7	19	31	30.2
17		60, M	81.3	0	CGN (II-HPT)	15Y1M	6.3	8	6	34.8
18		38, M	54.0	100	CGN (II-HPT)	7Y6M	8.0	6	4	36.9

CGN : Chronic glomerulonephritis II-HPT : Secondary hyperparathyroidism

する。

対象と方法

症例は、東京女子医科大学腎臓病総合医療センターに合併症の治療のため入院した維持透析患者 24 名であり、これを HD (－) 群 18 例と HD (＋) 群 6 例の 2 群に分けた。

方法は、図 1 のごとく、HD (－) 群では HD 非施行時に、CXM 1.5 g を生理食塩液 50 ml に溶解し、30 分かけて点滴静注した。採血時間は、点滴開始前および点滴開始後 30 分より 24 時間 30 分までとした。HD (＋) 群では、HD (－) 群と同様に、生理食塩液 50 ml に溶解した CXM 1.5 g を HD 開始とともに 30 分かけて点滴静注し、HD 終了までに 6 回の採血を行った。採取した血液は、血清分離を行い測定まで凍結した。薬剤濃度は、*Bacillus subtilis* ATCC 6633 株を検定菌とする paper

disc 法により測定した。

表 1 に、HD (－) 群 18 例を示した。男性 6 例、女性 12 例、年齢は平均 47.3 歳で、dry weight は平均 53.7 kg であった。1 日尿量は、ほとんど 0 が 11 例、50 から 200 ml が 7 例であった。合併症として、全例二次性上皮小体機能亢進症を有していた。透析歴は平均 8 年 2 か月であり、血液生化学データでは、肝機能障害を示した症例はいなかった。HD (＋) 群は 6 例であり、表 2 に示した。男性 1 例、女性 5 例で、平均年齢は 40.2 歳、dry weight の平均は 50.6 kg であった。尿量は、1 例が 1 日 200 ml を示したが、他の 5 例ではほとんど 0 であった。Dialyzer の膜の種類および面積は表に示したが、各症例で異なっていた。HD (－) 群と同様に、全例が合併症として二次性上皮小体機能亢進症を有しており、透析歴の平均は 8 年 10 か月であった。血液生化学検査では、肝機能異常は認められなかった。

次に CXM 投与後の血中濃度を用いて、薬動学的解析を行った。HD (－) 群では、1 コンパートメントモデルを、HD (＋) 群は 2 コンパートメントモデルを適用した。また得られた薬動学的パラメータを用い、HD を 4 時間以降も継続した場合と、4 時間で中止した場合を推算してみた。さらに実際の臨床における投与方法に沿って、CXM 1.5 g を投与し、その翌日に HD を 4 時間施行後、再び同量の CXM を投与する場合を想定した。HD は 2 日に 1 度行うこととし、これを 7 日間反復した時の血中濃度曲線を求めた。

成績

1. 血中濃度

HD (－) 群の結果を、表 3 に示す。各時間で多少症例数が異なるが、CXM 血中濃度の平均値は、0.5 時間 (h)

図 1 方法

表 2 症例 (2) —HD (＋) 群—

No	症例	年齢・性別	HD 中の 体重変化 (kg)	透 析 器		尿量 (ml/日)	原疾患 (合併症)	透析歴	血液生化学検査			
				膜の種類	膜面積 (m ²)				TP (g/dl)	GOT (IU)	GPT (IU)	Ht (%)
19		43, F	41.1→38.3 (－2.8)	再生セルロース (TAF15W)	1.5	0	CGN (II-HPT)	13Y2M	7.3	14	18	21.8
20		37, F	50.6→49.3 (－1.3)	PMMA (B2-1.3)	1.3	0	CGN (II-HPT)	8Y	5.7	9	5	30.5
21		35, F	54.6→53.1 (－1.5)	再生セルロース (AM1001M)	1.0	0	CGN (II-HPT)	8Y2M	7.1	11	2	34.4
22		42, M	57.3→55.8 (－1.5)	EVAL (KF201 18C)	1.8	200	CGN (II-HPT)	5Y1M	6.9	9	4	29.2
23		52, F	49.4→48.6 (－0.8)	PMMA (B2-1.2H)	1.2	0	CGN (II-HPT)	12Y	7.4	15	6	25.7
24		32, F	60.8→58.5 (－2.3)	再生セルロース (AMNeo2001M)	1.5	0	PCK (II-HPT)	6Y6M	7.5	11	7	37.9

PMMA : Polymethylmethacrylate EVAL : Ethylene vinylalcohol PCK : Polycystic kidney

表 3 CXM 投与後の血中濃度(1)―HD(―)群―

No	症例	点滴開始後 0 分	0.5 h	1.5 h	3.5 h	6.5 h	8.5 h	24.5 h
1		0	136.0	134.0	100.0	88.0	88.0	
2		0	128.0	112.0	92.0	88.6	75.0	
3		0		121.8	102.4	98.6		
4		0	154.0	148.0	135.0	88.0	74.0	
5		0	162.0	102.0	99.0	93.0	87.0	
6		0	110.0	101.0	94.0	80.0	72.0	
7		0	114.0	96.0	91.6	68.2	66.0	
8		0	110.0	104.0	92.0	92.0	92.0	
9		0	143.9	134.3	87.9			
10		0	98.1	69.6	64.7	82.0	63.7	
11		0	116.8	61.5	52.0	53.7	45.0	
12		0	100.0	80.4	78.9	61.9		
13		0	104.0	97.6	85.0		74.0	
14		0	154.0	100.0	91.6		74.4	
15		0	65.8	54.2	46.9		39.9	23.2
16		0	42.0		38.9	31.0		18.5
17		0	103.0	67.2	54.5			37.5
18		0	77.8	67.0	58.9			30.9
平均 値		0	112.9 ± 32.2	97.1 ± 27.6	81.4 ± 24.2	77.1 ± 19.8	70.9 ± 15.8	27.5 ± 8.4

単位：μg/ml

表 4 CXM 投与後の血中濃度(2)―HD(+)群―

No	症例	点滴開始後 0	0.5 h	1.0 h	1.5 h	3.5 h	4.0 h
19		0	85.7	55.7	40.1	14.7	11.8
20		0	47.4	37.0	36.5	20.4	18.6
21		0	116.0	47.1	45.7	20.3	20.2
22		0	74.1	42.1	35.9	32.3	28.3
23		0	85.0		41.3	29.1	20.2
24		0	53.2		38.1	25.7	19.0
平均 値		0	76.9 ± 24.9	45.5 ± 8.0	39.6 ± 3.6	23.8 ± 6.5	19.7 ± 5.3

単位：μg/ml

(点滴終了直後)：112.9±32.2, 1.5 h：97.1±27.6, 3.5 h：81.4±24.2, 6.5 h：77.1±19.8, 8.5 h：70.9±15.8 μg/ml であった。24.5 h(点滴終了後 24 h)では症例数が 4 例と少なかったが、27.5±8.4 μg/ml の値が得られた。

次に HD(+) 群であるが、CXM 濃度の平均値は 0.5

h：76.9±24.9, 1.0 h：45.5±8.0, 1.5 h：39.6±3.6, 3.5 h：23.8±6.5, 4.0 h：19.7±5.3 μg/ml という結果であった(表 4)。

2. 薬動学的解析

HD(―) 群では、T_{1/2} は 12.2 h で、C_{max} は 106.2 μg/ml であり、4 時間までの AUC は 363.8, 24 時間までの AUC は 1,405.4 μg・h/ml であった。HD(+) 群では、T_{1/2} は α 相 0.07 h, β 相 2.58 h であった。C_{max} は 76.9 μg/ml で、4 時間までの AUC は 143.6 μg・h/ml であった。

次に、HD(―) 群および HD(+) 群の CXM 血中濃度曲線を求めた。

1) HD(―) 群点滴投与中：

$$C = 3792.3 \cdot (1 - \exp(-0.0567 \cdot t)) \dots\dots\dots \text{式①}$$

2) HD(―) 群点滴投与後：

$$C = 109.24 \cdot \exp(-0.0567 \cdot t) \dots\dots\dots \text{式②}$$

3) HD(+) 群点滴投与中：

$$C = 25.14 \cdot (1 - \exp(-10.6 \cdot t)) + 410.81 \cdot (1 - \exp(-0.269 \cdot t)) \dots\dots\dots \text{式③}$$

図 2 CXM 投与後の血中濃度曲線

4) HD (+) 群点滴投与後：

$$C = 59.38 \cdot \exp(-0.269 \cdot t) \quad \text{.....式④}$$

上記の式を用いて、図 2 に両群の血中濃度曲線を示した。HD (-) 群の濃度曲線は、①および②式で表わされており、CXM の血中からの消失は緩徐である。HD (+) 群では、実測の血中濃度は 4 時間までであるが (式③および④)、HD を 4 時間で中止した場合とそのまま HD を持続した場合とを計算し、シミュレートしてみた。HD を中止した場合、それ以降の血中濃度は HD (+) 群の上方の曲線で表わされており、これは HD (-) 群の点滴終了後の式②を用いて解析したものであるが、次の式で表わされる。

$$C = 25.43 \cdot \exp(-0.0567 \cdot t) \quad \text{.....式⑤}$$

この式を用いて計算すると、CXM 投与 12 時間後の血中濃度は 12.9 μg/ml、24 時間後の血中濃度は 6.5 μg/ml となった。HD を継続したと仮定すると、血中濃度は HD (+) 群の下方の曲線で表わされる (式④)。この濃度曲線の計算式によると、CXM の血中濃度が 10 μg/ml になるのに 6.6 時間の HD が、5 μg/ml になるのに 9.2 時間の HD を行う必要があることになる。

また HD (-) 群の 24 時間値は、②式から求めると 28.0 μg/ml になる。この時点から 4 時間の HD を行うと仮定すると、HD 終了時の血中濃度は、下記の式⑥を用いることにより 9.6 μg/ml の値が得られた。

$$C = 28.02 \cdot \exp(-0.269 \cdot t) \quad \text{.....式⑥}$$

つまり 34.3% に減少したことになる。

さらに HD を 1 日毎に行う条件で、CXM を連日投与した場合の血中濃度曲線を検討した。すなわち、HD 中および非 HD 時に CXM 1.5 g/50 ml/0.5 h を点滴静注した時の CXM 血中濃度のデータから、各投与日について

(A) 非 HD 時点滴投与中 (式①)

(B) 非 HD 時点滴投与後 (式②)

図 3 CXM 連日 7 日間投与のシミュレーション

(C) 非 HD 時点滴投与 24 時間

後に HD を実施中 (式⑥)

の 3 期間の CXM 血中濃度推移モデル式を求めた。このモデル式から、隔日に HD を行いながら、CXM 1.5 g を連日点滴投与したときの血中濃度をシミュレートすると図 3 のようになった。この場合 HD を施行することにより、Cmax は軽度低下した。また CXM の Cmax および翌日投与前の残余量は、3 日目あたりからほぼ一定になった。7 日目の Cmax は 144.4 μg/ml であり、この日の 24 時間後の CXM 血中濃度は、38.1 μg/ml であった。

考察

抗菌剤は、種類によって代謝および排泄経路が異なっており、腎臓からの排泄が期待できない腎不全患者においては、投与方法に十分注意する必要がある。腎不全患者では免疫能が低下しており、種々の感染症に対し化学療法を行う機会も多いため、各々の抗菌剤の細菌学的特性だけでなく、吸収・代謝および排泄の特徴を知ることでも大切になってくる。茨木ら⁴⁾は、透析患者におけるセフォペラゾンの薬動学的検討を行い、セフォペラゾンは主に肝排泄性であるため、腎不全患者においてもその投与方法を調節する必要はなく、1 日 4 g の投与量でも安全であると述べている。

CXM は、英国 Glaxo 社で開発された β-ラクタマーゼ産生菌に対して抗菌力を示すセファロsporin C 系誘導体で、すでに臨床に広く使用されている。ヒトにおける血清蛋白結合率は 41.0% であり⁵⁾、これは CEZ の 90.7%、CET の 76.2% よりも低く、CEX の 24.0% よりも高い値である。蛋白結合率より薬剤の透析性をみると、結合率が高いほど透析効率は不良であるので、CXM の透析性は比較的良好であるといえる。

CXM の体内分布であるが、中山ら⁶⁾はラットを用いて

実験を行った結果、20 mg/kg 筋注 15 分後では、筋注側の筋肉を除くと腎が CXM 濃度 99.8 $\mu\text{g/g}$ と最も高く、次が肝 (45.3 $\mu\text{g/g}$)、血清 (35.6 $\mu\text{g/ml}$)、肺 (6.9 $\mu\text{g/g}$) であり、脳、心、脾臓、非筋注側の筋肉ではいずれも測定できなかったと報告している。松本ら³⁾も、CXM 25 mg/kg 筋注後のラット臓器内濃度は、腎臓、肝臓、血清、肺、脾臓の順に高かったと述べている。CXM は投与後 8 時間までに約 90% が尿中に回収される¹⁻³⁾といわれており、腎不全患者に投与された場合には排泄遅延が生じるため、これらの患者への使用方法が検討されている⁷⁻¹⁰⁾。今回対象とした症例においても、1 日尿量は 0 から 200 ml であり、HD が必要な慢性腎不全という病態を考慮すると、CXM の尿中排泄はほとんど期待できないと判断してよいであろう。

徳永ら¹¹⁾は、呼吸器感染症患者 2 名に CXM 1.5 g を 2 時間かけて点滴静注し (5% 糖液 500 ml に溶解)、1 h : 36, 2 h : 47, 4 h : 9, 6 h : 4.5 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を得た。また武田ら¹⁾は、腎機能の正常な患者に CXM 1.5 g を 2 時間かけて点滴静注した結果、その血中濃度は 1 h : 54, 2 h : 61, 3 h : 20.5, 4 h : 16.3, 6 h : 7.5, 8 h : 2.2 $\mu\text{g/ml}$ であったと述べている。これらの報告と比較して、我々の検討では、CXM は腎不全患者に投与された場合、血中からの排泄が遅延することが確認された。しかし HD を行うことにより、速やかに除去されることが判明した。すなわち、ある濃度の CXM が血中に存在するとき HD を 4 時間施行すれば、CXM の血中濃度は約 1/3 になるという計算値が得られた。

さらに連日投与によるシミュレーションによると、透析患者において隔日に HD を行いながら CXM 1.5 g を連日 1 週間用いた場合、有効な血中濃度が得られ、また蓄積性も示さないという解析結果であった。2 日に 1 度、HD を受ける病態にある腎不全患者に対する CXM の投与方法として、短期間に限れば、1 日 1.5 g の点滴静注は、効果的かつ安全であると考えられた。

結語

腎排泄性のセフェム系抗生物質 CXM を透析患者に投与した結果、次の結論を得た。

腎不全患者では、CXM の血中からの排泄が遅延するが、HD により速やかに除去される。また薬動学的解析によると、CXM は HD 時に投与された場合、非 HD 時に比べて、 $T_{1/2}$ は短縮し、 C_{max} は減少する。また血中に残存した CXM は、4 時間の HD により約 1/3 に減少する。さらに CXM 1.5 g を、透析患者に対して隔日に HD を行う条件下に連日 1 週間投与したシミュレーションでは、有効な血中濃度が得られ、また蓄積性も示さないという解析結果であった。

本論文の要旨は、第 35 回日本透析療法学会総会において発表した。

文献

- 1) 武田 元, 蒲沢知子, 田中 容, 庭山昌俊, 岩永守登, 和田光一, 木下康民: Cefuroxime の基礎的, 臨床的研究. *Chemotherapy* 27 (Suppl 6): 317-321, 1979
- 2) 中川圭一, 鈴木達夫, 小山 優, 本島新司, 横沢光博: Cefuroxime の基礎的臨床的検討. *Chemotherapy* 27 (Suppl 6): 357-367, 1979
- 3) 松本慶蔵, 大戸春美, 野口行雄, 宇塚良夫, 永武 毅, 玉置公俊, 鈴木 寛, 渡辺貴和雄: Cefuroxime に関する基礎的・臨床的研究. *Chemotherapy* 27 (Suppl 6): 450-461, 1979
- 4) 茨木一夫, 滝井昌英, 内藤説也: 血液透析患者における Cefoperazone の薬動学的研究. *腎と透析* 20: 129-133, 1986
- 5) 奥村和夫, 達 彦二, 福田一郎, 武田憲三, 小林順子, 加藤日出子: Cefuroxime の吸収, 体内分布, 代謝および排泄について. *Chemotherapy* 27 (Suppl 6): 104-110, 1979
- 6) 中山一誠, 岩本英男, 岩井重富, 鷹取睦美, 秋枝洋三, 村田郁夫, 水足裕子, 石山俊次: 新半合成セファロスポリン系抗生物質 Cefuroxime の抗菌力・排泄・代謝・臓器移行性および外科臨床応用について. *Chemotherapy* 27 (Suppl 6): 471-481, 1979
- 7) Weiss LG, Cars O, Danielson BG, Grahnen A, Wikstrom B: Pharmacokinetics of intravenous cefuroxime during intermittent and continuous arteriovenous hemofiltration. *Clin Nephrol* 30: 282-286, 1988
- 8) Cantu TG, Fantozzi D: Cefuroxime dosage in renal failure. (Letters and Corrections). *Ann Intern Med* 15: 989-990, 1988
- 9) Gower PE, Kennedy MRK, Dash CH: The effect of renal failure and dialysis on the pharmacokinetics of cefuroxime. *Proc R Soc Med* 70 (S-9): 151, 1977
- 10) 山作房之輔, 鈴木康稔: Cefuroxime の基礎的ならびに臨床的研究. *Chemotherapy* 27 (Suppl 6): 328-334, 1979
- 11) 徳永勝正, 志摩 清, 福田安嗣, 浜田和裕, 青木隆幸, 徳臣晴比古: Cefuroxime に関する基礎的・臨床的検討. *Chemotherapy* 27 (Suppl 6): 462-470, 1979