

腎機能障害患者に対する Cephalothin の大量療法

山作房之輔・伊東義一・下条文武・木下康民

新潟大学医学部第二内科

薄田芳丸・関根理

信楽園病院

(昭和 48 年 6 月 21 日受付)

最近、難治あるいは重症感染症に対して Penicillin 系や Cephalosporin 系などの低毒性抗生素の大量療法が行なわれるようになり、従来の標準量では効果の期待できない症例に用いて有効なことが少なくない。

私どもは各種腎機能障害患者に Cephalothin (CET) の 4g 点滴、あるいは静注時の血中濃度を測定し、これらの成績に基づいて感染症を基因とする急性腎不全患者 2 例に CET 大量療法を行ない、副作用を認めず、優れた成績を収めた。

対象ならびに方法

新潟大学医学部附属病院第二内科、ならびに信楽園病院に入院中の腎機能障害を有する患者に下記の方法により CET を用いた。

4 g 点滴静注群：各種腎機能障害患者 5 例に 5% プドウ糖液 250~500 ml に溶解した CET 4 g を、できるだけ等速度で 2 時間で点滴静注し、点滴開始 1, 2, 4, 6, 8 時間後、ならびにクレアチニクリアランス (Ccr) 20 ml/min. 以下の症例では 24 時間後にも採血して、CET 血中濃度を測定した。

4 g 静注群：各種腎機能障害患者 4 例に感染症治療、あるいは予防の目的で、5% プドウ糖液 40 ml に溶解した CET 4 g を 5 分以内の速度で 1 日 1 回、連日 7 日間静注し、1, 4, 7 日目の CET 静注直前、30 分後、24 時間後に採血して、CET 血中濃度を測定した。この中、慢性血液透析をうけている 2 例では、血中濃度測定は透析前日から始め、透析前に終るよう計画した。

急性腎不全症例での CET 大量療法群：起炎菌を確認できなかつたが、急性腎盂腎炎に続発した急性腎不全の 1 例と、大腸菌菌血症に続発した急性腎不全の 1 例に CET 1 日 6 g 療法を実施した。

CET 体液内濃度測定法：*B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層カップ法¹⁾を用い、尿は M/15 磷酸緩衝液 (pH 6.5) で 10 倍稀釀し、血清は稀釀せずに測定した。標準曲線は血中濃度測定時には 90% ヒト血清、尿中濃度測定時には上記緩衝液に薬剤を溶解した倍数稀釀系列を用いて作成した。血中、尿中濃度は同じ日に測定したが、血清標準曲線による血中濃度に比し、緩衝液標準曲線を用いて血中濃度を判定すると、おおむね 60~50%

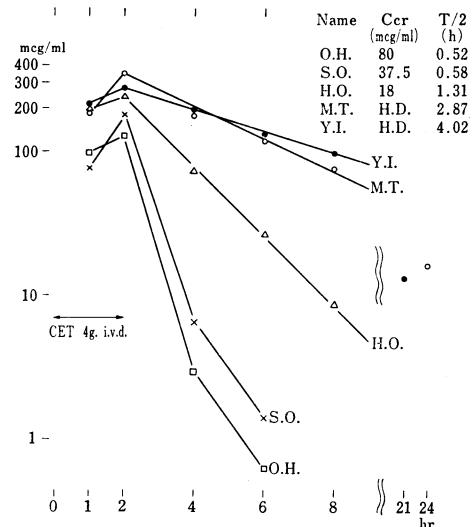


Fig. 1. Serum concentrations of cephalothin after 2 hour intravenous drip of 4 g in case 1 to case 5 with the various degree of renal function.
H.D. : Hemodialysis

の値となつた。

成 績

4 g 点滴静注群：CET の最高血中濃度は全例点滴開始 2 時間後の注射終了時に得られた (Fig. 1)。Ccr が 80 ml/min. で、腎機能がほぼ正常と考えられる症例 1 と、Ccr が 37.5 ml/min. の症例 2 のピークはそれぞれ 130 ならびに 180 mcg/ml で、点滴開始 6 時間後 (終了 4 時間後) には 0.6 ならびに 1.4 mcg/ml に低下し、8 時間後にはともに血中から消失した。血中濃度半減期 (T/2) は 0.52 ならびに 0.58 時間で、両例の間に血中濃度の高さ、半減期とも、ほとんど差を認めなかつた。Ccr が 18 ml/min. で、腎機能が高度に障害された症例 3 ではピークは 243 mcg/ml となり、8 時間後に 8.8 mcg/ml 認められたが、24 時間後には血中から消失し、T/2 は 1.31 時間で、正常例より 2.5 倍しか延長しなかつた。Ccr が 10 mcg/ml 以下の症例 4, 5 ではピークは 350、ならびに 273 mcg/ml に上昇し、8 時間後には 78、ならびに 98 mcg/ml の高濃度であり、24 時間後 (症例 5 は 21 時間後) にも 21 ならびに 13 mcg/ml

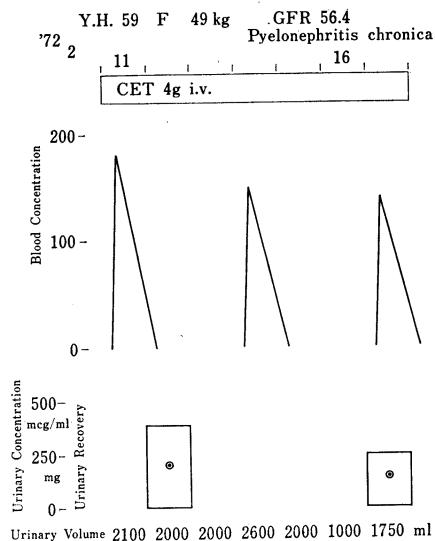


Fig. 2. Serum and urinary concentrations of cephalothin and its urinary recovery after intravenous injection of 4 g once a day in case 6 with moderately impaired renal function.

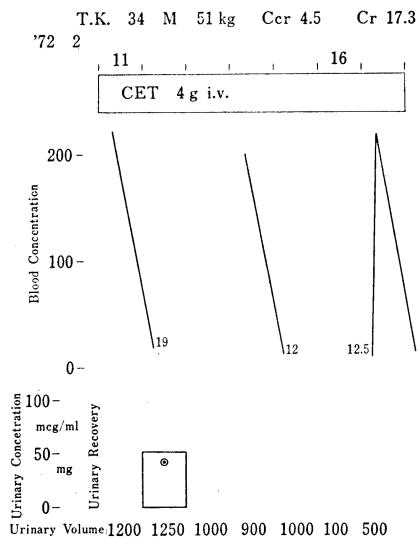


Fig. 4. Serum and urinary concentrations of cephalothin after intravenous injection of 4 g once a day in case 8 with severely impaired renal function.

残存し、 $T/2$ は 2.87 ならびに 4.02 時間となり正常例の 5.5~8 倍に延長した。

4 g 静注群：連日使用時の血中濃度と蓄積について観察した。症例 6 は糖尿病を有する慢性腎盂腎炎で、GFR 56.4 ml/min. 2 時間までの PSP 回収率は 47% で、腎機能はほぼ 1/2 に低下しており、自覚症状はないが、中間尿定量培養では 10^6 /ml の大腸菌が検出され、ディスク法による CER 感受性は + であつた。CET 4 g, 7 日間の治療により尿中白血球はやや減少したが、大腸菌を根絶できず、CER 感受性は - となり、無効であつた。本

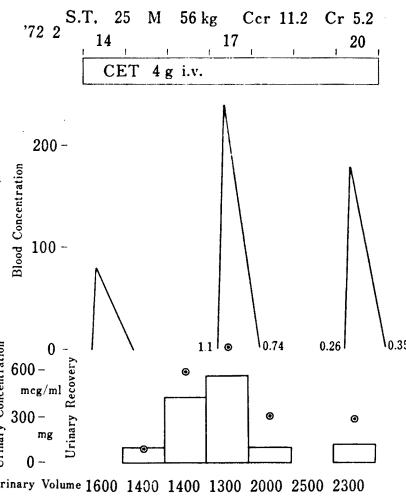


Fig. 3. Serum and urinary concentrations of cephalothin and its urinary recovery after intravenous injection of 4 g once a day in case 7 with severely impaired renal function.

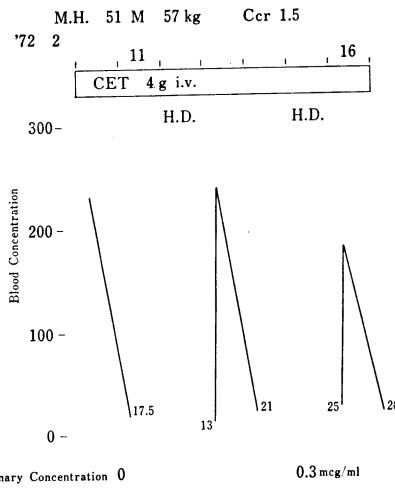


Fig. 5. Serum and urinary concentrations of cephalothin after intravenous injection of 4 g once a day in case 9 under chronic hemodialysis. HD: Hemodialysis

例の静注 30 分後の CET 血中濃度は 140~180 mcg/ml であつたが、静注直前、ならびに 24 時間後には全て血中から消失していた。蓄尿した 1 日尿中の CET 濃度は 145~195 mcg/ml で、回収率は 6.3~9.8% に過ぎなかつた (Fig. 2)。

症例 7~9 は慢性腎不全例で、血液透析のための内シヤント形成術後の感染予防に本療法を行ない、全例、創部感染を予防し得た。Ccr が 11.2 ml/min. の症例 7 (Fig. 3) では CET 静注終了 30 分後の血中濃度は 80~240 mcg/ml で、静注前、および 24 時間後の血中濃度は初回を除き、毎回 0.26~1.1 mcg/ml の範囲で残留が認められた。蓄尿した 1 日尿中の CET 濃度は 102~570

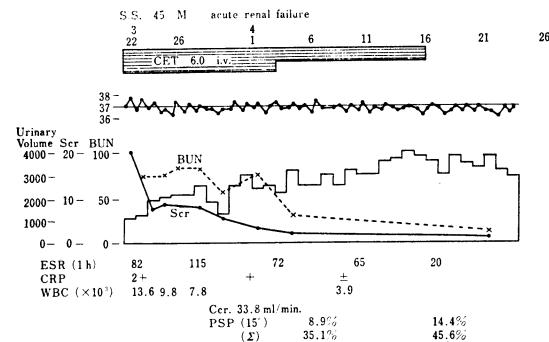


Fig. 6. Clinical course of case 10 with acute renal failure caused by acute pyelonephritis.

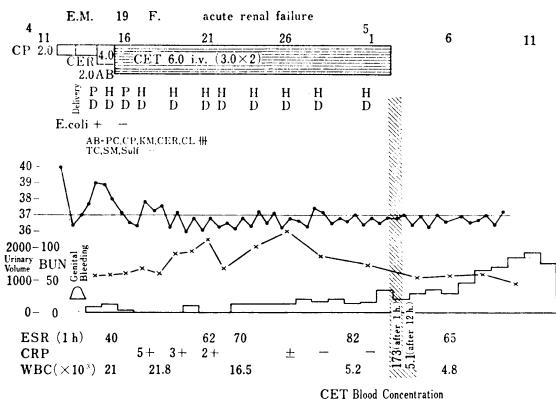


Fig. 7. Clinical course of case 11 with acute renal failure caused by gram negative bacterial shock.
PD: Peritoneal dialysis HD: Hemodialysis

mcg/ml で、尿中回収率は 3.6~18.5% であった。

Ccr が 4.5、ならびに 1.5 ml/min. の症例 8、および 9 (Fig. 4, 5) では CET 静注 30 分後の血中濃度は 160 ~240 mcg/ml で、静注前、および 24 時間後には毎回 12.5~60 mcg/ml の高濃度に残留したが、蓄積は認められなかつた。蓄尿した 1 日尿中の CET 濃度は 60 mcg/ml 以下で、尿中回収率は 1.3% 以下に過ぎなかつた。

急性腎不全症例での CET 大量療法群：

症例 10 (Fig. 6) は 2 月末に 5 m の屋根から転落して背部を打撲し、某病院に入院、第 3、6 胸椎圧迫骨折と尿閉のため、AB-PC を用いながら 10 日間、カテーテルで導尿した。カテーテル抜去 2 日後から右腎部疼痛と、間歇的な発熱が出現し、CRP 強陽性、白血球数増加もあり、Colistin 100 万単位筋注を連日併用したが、次第に食欲不振、嘔気が加わり、尿蛋白陽性、顕微鏡的血尿が認められ、3 月 20 日の BUN が 61.2 mg/dl となり、21 日に意識混濁、多呼吸が出現、22 日に信楽園病院に転院した。入院後の経過は Fig. 6 のとおり、入院時体温は 37.8°C、好中球増加を伴なう白血球増加があり、CRP は + で、血沈値は高度に促進しており、血清クレ

アチニン値 8.5 mg/dl、尿素窒素 72 mg/dl、尿蛋白 0.1 %、尿沈渣には赤血球と白血球が多数みられ、入院前の化学療法のためか尿培養は陰性であつたが、急性腎孟腎炎による急性腎不全と考え、糖、電解質輸液と CET の 1 日 6 g 療法を行なつた。CET は 4 g をハルトマン液 500 ml に溶解し、約 2 時間で点滴静注し、さらに 8 時間後に 2 g を静注した。熱は次第に解熱し、入院時から乏尿、浮腫を認めなかつたが、大量輸液により尿量が 2,000~2,500 ml に増加するとともに血清クレアチニン値、尿素窒素値も低下したので、4 月 4 日から CET 使用量を半減、16 日まで、25 日間、総量 117 g を用いた。尿中白血球は入院 2 週間後まで多数に認められたが、尿量が 3,000 ml を越えるようになつてから減少した。入院 2 日目のレノグラムでは両側に障害像を認めたが、左右差はなく、Ccr、ならびに PSP 試験も次第に改善した。

症例 11 (Fig. 7) はラミナリア挿入により子宮口の開大を計り、2 日後に分娩、性器出血を伴ない、その後、ショックに陥り、急性腎不全を発症、第 2 内科に転入院した。翌日から腹膜灌流、次いで血液透析を行ない、約 1 カ月の経過で腎不全から回復した。本例の血液培養は陰性であつたが、最初の腹膜灌流開始時の腹水からディスク法で CER に + の感受性の大腸菌が検出され、ラミナリア挿入時に大腸菌感染を伴ない、菌血症によるショックと考えられた。大腸菌感染判明時には無尿であつたが、CET の 1 回 3 g ずつ、1 日 2 回静注を連日行ない、発熱、白血球数、CRP は順調に改善し、極めて有効であつた。CET 療法は 17 日間、総量 102 g で終了したが、最終静注後、CET 血中濃度を測定した。当時の 1 日尿量は 500 ml 前後、BUN は 50 mg/dl 程度であつたが、3 g 静注 1 時間後の血中濃度は 173 mcg/ml、12 時間後には 5.1 mcg/ml であつた。

CET を 4 g 以上、1 週間以上にわたり使用した症例 6~11 の 6 例において、CET による副作用は認められず、クームス試験は全例陰性、血清電解質、とくに Na 濃度の上昇は認められなかつた。

考 按

抗生剤の大量療法は以前から難治の亜急性細菌性心内膜炎に対して 1 日量数千万から 1 億単位程度の Penicillin G(PC-G) 療法が行なわれている。一時、主に米国でグラム陰性桿菌症に対して細菌性心内膜炎と同程度の PC-G 大量療法が行なわれたが、中枢神経系障害や、溶血性貧血の出現と、グラム陰性桿菌に抗菌力を有する Aminobenzyl penicillin の出現により行なわれなくなつた。

近年、難治のグラム陰性桿菌症に対しても、再び広域

Penicillin, Cephalosporin 剤を用いる大量療法が行なわれるようになつたが、大量療法の適応、薬剤の選択、使用量、使用法については検討中の段階で、濫用すべきものではない。腎機能障害患者に対する大量療法の研究も少なく、私どもは本報告で腎機能障害者に対する CET 大量療法の使用量、使用法について検討した。

Cephalosporin 剤の中で、Cephalexine(CER) は 1 日量 6 g 以上で腎毒性がみられ²⁾、大量療法には不適当であり、Cefazolin(CEZ) の腎毒性は CER より弱いが、使用量の上限が定まつていない関係から、腎毒性の最も少ない CET が大量療法に選択されることが多い。

CET の抗菌力は CER とほぼ同等、ないし、若干弱く³⁾、血中濃度半減期は約 30 分で、CER, CEZ の 1/2 以下に過ぎず、本来、CER, CEZ より大量を要する抗生素である。CET 1 g、1 回静注時の血中濃度は 1 時間後 4~8 mcg/ml、4 時間後 0~2 mcg/ml^{4~6)}で、4 時間ごとに 1 g ずつ反復静注の場合、3 時間後の CET 血中濃度は 1~2 mcg/ml に低下するので、KABINS ら⁴⁾は CET 感受性黄色ブドウ球菌 (MIC 0.25 mcg/ml) 感染症の治療に必要な血中濃度を維持するには 1 g ずつ 4 時間ごとの使用を要するとしている。

腎機能障害のない患者に対する欧米の標準的な CET 1 日量は軽症感染症で 4~6 g^{3,7)}、中等症、ないし重症例では 8~12 g^{3,4)}、グラム陰性桿菌症にはそれ以上³⁾とされ、軽症例で 4~6 時間ごと^{3,4,7)}、中等症以上では 2, 3 時間ごとに 1 g ずつの使用が勧められている。

腎機能障害例の通常の感染症に対して、KABINS ら⁴⁾は最低血中濃度を腎機能正常者に 1 g 使用後の 4 時間値程度に維持するには Ccr が 35~6 ml/min. の場合は 6~8 時間ごと、5 ml/min. 以下の場合には 24 時間ごとに 1 g を必要と認め、BENNETT ら⁷⁾は Ccr が 10 ml/min. 以上の場合には腎機能正常例と同一使用法を、10 ml/min. 以下の例では 8~12 時間ごとに 1 g ずつ用いることを勧めている。わが国では土田⁸⁾は Ccr が 70 ml/min. 以上の例では 1 g を 4~6 時間ごと、60~30 ml/min. の例では 8 時間ごと、30 ml/min. 以下の症例には 24 時間ごとの使用を提唱している。以上の 3 氏による腎機能障害例における CET の使用量の制限は CER に比して緩やかで、その理由として CET の腎毒性が CER より弱いこともあるが、CET が体内で desacetyl 化されること、胆汁中への排泄が勝ることから、腎機能障害が存在しても血中濃度半減期が CER ほど著明に延長しない^{4,8)}ためである。KUNIN ら⁹⁾は CET は Chloramphenicol, Chlortetracycline, Macrolide などと等しく、肝障害を合併しない限り、腎機能高度障害例においてもあまり減量しなくてよいグループに入れている。

腎機能障害患者の重症感染症に対する CET の大量療法の報告は KABINS ら⁴⁾が初回量として 12 g を静注し、次いで 1 g ずつを Ccr 35~6 ml/min. の例では 4 時間ごと、5 ml/min. 以下の例では重症度に応じて 6~12 時間ごとに用いる方法を勧めているだけである。

私どもの検討成績では、4 g 点滴静注群の血中濃度推移は Ccr が約 1/3 に低下しても正常例と大差なく、約 1/5 に低下した場合には最高血中濃度が 200 mcg/ml に上昇し、T/2 が 2.5 倍に延長したが、24 時間後には血中から消失しており、Ccr が 10 mcg/ml 以下の腎不全例ではピークが 300 mcg/ml 前後となり、T/2 は 5.5~8 倍に延長し、24 時間後にも 20 mcg/ml 前後の残留が認められた。いっぽう、4 g、連日 7 日間静注群では、腎機能が 1/2 以下の症例について比較したが、静注 30 分後の血中濃度は同一症例においてもばらつきが大きく、各例とも、おおむね 150~240 mcg/ml の間にあつた。腎機能が正常の約 1/2 の例では CET は翌日まで血中に残留せず、約 1/10 の例では 1 mcg/ml 前後、Ccr 10 ml/min. 以下の腎不全例では 12~60 mcg/ml 程度に残留し、4 g 点滴静注群の場合と一致した。この期間中に CET の蓄積は認められなかつた。

腎機能正常例においては CET の減少率は大きく、単位時間当たりに点滴される薬剤量が多くないと高い血中濃度が得られず、また、点滴終了後速やかに低下することは、3 g の CET を 1 時間、ならびに 3~3.5 時間で点滴静注した GRIFFITH⁹⁾、小林¹⁰⁾の成績でも示されている。私どもの検討では腎機能が 1/3 程度の例でも正常例とほぼ同じ血中濃度をとるので、軽度、ないし中等度障害例では 1 日 1 回の大量静注や、2, 3 時間程度の点滴注射では、たとえ一時的な、あるいは数時間にわたる高い血中濃度が得られても、有効血中濃度を保つのはたかだか 6 時間以内に過ぎず、残りの時間帯は抗生素が体内に存在しない状態となるので、1 日 1 回療法は重症、難治症例に対する大量療法の意義に乏しく、有効量を 1 日数回与える必要がある。

腎機能高度障害例でも、腎機能が 1/5 程度に維持されている場合は、CET 4 g 使用後の血中濃度は 12 時間以内に 1 mcg/ml 程度となるので、大量療法としては 4 g 1 日 2 回が必要で、静注よりは 100 mcg/ml 以上の高い血中濃度を 3~4 時間ずつ維持できる 2 時間点滴のほうが効果的と考えられる。

いっぽう、腎機能が極めて高度に障害された例では、点滴終了時、または静注 30 分後の血中濃度は 200 mcg/ml、あるいはそれ以上となり、緩やかに低下するので、24 時間後には常に血中に残留し、腎機能が 1/10 程度に低下した場合には 1 mcg/ml 程度、1/10 以下の場合に

は 10 mcg/ml 以上に認められ、且つ蓄積傾向はなかつた。両者の CET 最高、ならびに最低血中濃度はそれぞれ KABINS⁴⁾ らが CET 感受性黄色ブドウ球菌感染症の治療時と、ひじょうに重症な感染症に対して維持することを勧めている CET 血中濃度に匹敵しているので、Ccr が 10 ml/min. 以下の腎不全例では 1 日 1 回 4 g が、この腎機能下における大量療法と考えられる。Ccr が 10~20 mcg/ml の間のものでは 1 回 3 g、1 日 2 回が適当と考えられる。腎不全例では CET 血中濃度の低下が緩やかで、長時間高い血中濃度が維持され、且つ、水分摂取制限下にあることが多いので、点滴よりは静注のほうが妥当な使用法と考えられる。しかし、腎不全例の尿中濃度は最高血中濃度よりも低く、腎組織内移行が少ないので、尿路感染症の場合には上記の使用量では不充分なことがある。

以上の CET 大量使用時の血中濃度推移に基づいて、感染症に続発した急性腎不全の 2 症例に CET 大量療法による治療を実施した。

症例 10 は急性腎盂腎炎に続発した急性腎不全で、高窒素血症、高クレアチニン血症を伴ない、代謝性アシドーシスによる意識障害を呈していたが、輸液に反応して尿量が得られたので Ccr は 10~20 ml/min. の間と考え、CET 4 g を輸液に混じて約 2 時間に点滴し、8 時間後に 2 g 静注を追加して、1 日 6 g 療法を行なつた。諸症状、検査所見の改善は順調であつたが、尿中白血球だけは 2 週間にわたり全く改善せず、消失までに約 3 週間を要した。これは腎機能障害が強い間は CET の腎病巣内移行が不充分で、腎機能がある程度改善し、CET の移行量が増加してから効果が強く発現したためと考えられる。

大腸菌血症に合併して急性腎不全に陥つた症例 11 ではグラム陰性桿菌による極めて重症な感染症であり、頻回に人工透析が行なわれ、回復に伴なつて腎機能の改善が予想され、CET の腎毒性が弱いことから、無尿で、Ccr は 10 ml/min. 以下と推定されたが、1 日量 6 g の CET 大量療法を行ない、3 g ずつ、1 日 2 回静注した。人工透析により、急性腎不全の回復は極めて順調で、いつまでも、感染に対しては本療法は著効を奏した。CET 血中濃度測定は血液透析を必要とせず、尿量 500 ml, BUN 50 mg/dl 程度の腎機能下で、CET 最終使用時に行ない、3 g 静注 1 時間後 173 mcg/ml, 12 時間後 5.1 mcg/ml で、KABINS ら⁴⁾の重症感染症に対して維持すべき血中濃度を保つていたが、腎不全の極期には、人工透析を反復していたとしても、さらに高い血中濃度が持続していたと考えられる。それにも拘らず、腎不全の回復に悪影響を及ぼすことなく、その他の副作用も認めなかつた。CET は 1 g 中に 2.4 mEq の Na を含んでい

るが、血清 Na 濃度の上昇も認めなかつた。

結 語

腎機能障害患者に大量の CET を用いた際の血中濃度を基準として CET 大量療法の使用量、使用法を検討し、感染に続発した急性腎不全の 2 例に CET 大量療法を行なつた。

1. 軽度、あるいは中等度の腎機能障害を有する重症、難治感染症に対する CET 大量療法は腎機能正常者と同様に行なう。この場合、1 日 1 回よりは有効量を数回の点滴静注で与えるほうが合理的である。

2. Ccr が 20 ml/min. 程度の高度障害例では CET 4 g を 1 日 2 回点滴静注する。

3. Ccr が 10~20 ml/min. の間の高度障害例では CET 3 g を 1 日 2 回静注、Ccr が 10 ml/min. 以下の腎不全例では CET 4 g を 1 日 1 回静注することにより大量療法に必要な血中濃度が維持できる。

4. グラム陰性桿菌感染に続発した急性腎不全に対する CET 大量療法は腎不全の回復を阻害せず、感染に対して極めて有効な治療法と考えられる。

文 献

- 1) 宮村定男：抗生素質のカップ検定に及ぼすサンプルの pH の影響について。J. Antibiotics 4 : 290~295, 1951
- 2) HINMAN, A. R. & WOLINSKY, E.: Nephrotoxicity associated with the use of cephaloridine. J. A. M. A. 200 : 724~726, 1967
- 3) WEINSTEIN, L. & KAPLAN, K.: The cephalosporins. Microbial, clinical, and pharmacological properties and use in chemotherapy of infection. Ann. Intern. Med. 72 : 729~739, 1970
- 4) KABINS, S. A. & COHEN, S.: Cephalothin serum levels in the azotemic patient. Antimicrob. Agents & Chemother. 1965. Amer. Soc. Microb. U. S. A., p. p. 207~214. 1965.
- 5) 山作房之輔：腎機能不全時の抗生素の動態、第 2 報。Chemotherapy 18 : 302~310, 1970
- 6) 土田 亮：Penicillin 系ならびに Cephalosporin C 系抗生素による腎機能障害時の化学療法、第 1 報。日腎誌 12 : 447~461, 1971
- 7) BENNETT, W. M., SINGER, I. & COGGINS, C. H.: A practical guide to drug usage in adult patients with impaired renal function. J. A. M. A. 23 : 1468~1475, 1970
- 8) KUNIN, C. M. & ATUK, N.: Excretion of cephaloridine and cephalothin in patients with renal impairment. New Engl. J. Med. 274 : 654~656, 1966
- 9) GRIFFITH, R. S. & BLACK, H. R.: Blood, urine and tissue concentrations of the cephalosporin antibiotics in normal subjects. Postgrad. Med. J. (Suppl.) 32~40, 1971
- 10) 小林祥男, 他: シオノギ資料による。

CEPHALOTHIN THERAPY IN PATIENTS WITH IMPAIRED RENAL FUNCTION

FUSANOSUKE YAMASAKU, GIICHI ITO, FUMITAKE GEJO, YASUTAMI KINOSHITA

The 2nd Department of Internal Medicine,

Niigata University School of Medicine

YOSHIMARU USUDA and OSAMU SEKINE

Shinrakuen Hospital

The serum concentrations of cephalothin were measured in nine patients with the various degree of renal impairment after administration of 4 g of cephalothin by intravenous injection or intravenous drip.

Five patients received a single 4 g of cephalothin by intravenous drip of two hours. Nearly same serum levels of cephalothin were obtained in the patients with creatinine clearance of 80 ml/min. and 37.5 ml/min. These serum half lives were 0.52 and 0.58 hours. Elevation of peak serum levels of cephalothin and prolongation of half lives were observed in the patients with creatinine clearance below 20 ml/min. Serum half lives of cephalothin were 1.31 hours in the patients with creatinine clearance of 18 ml/min., and 2.87 hours and 4.02 hours in two patients with below 10 ml/min. respectively.

Four patients received 4 g of cephalothin intravenously once a day for seven days. Serum cephalothin levels at 30 minutes after injection were 140~180 mcg/ml in the patient with GFR of 56.4 ml/min. and higher than 200 mcg/ml in three patients with creatinine clearance below 20 ml/min. Serum cephalothin concentrations at the time of next injection were about 1 mcg/ml in the patient with creatinine clearance of 11.2 ml/min. and 12~60 mcg/ml in two patients with below 10 ml/min., but not detectable in the patient with GFR of 56.4 ml/min.

Two patients with acute renal failure, one caused by acute pyelonephritis and the other by bacteremic shock of *E. coli*, were treated with daily 6 g of cephalothin. These infections were cured successfully without any side effect on recovery of renal failure.

We recommend the dosage of cephalothin for severe infections as follows : In the patients with moderately severe renal impairment should be administered the same dosage as in the normal. If creatinine clearance is about 20 ml/min., 4 g of cephalothin should be administered twice a day by intravenous drip. If creatinine clearances are 10 to 20 ml/min. and below 10 ml/min., cephalothin should be administered 3 g twice and 4 g once a day intravenously, respectively.