

呼吸器感染症に対する panipenem/betamipron の使用経験ならびに血中濃度の検討

高本正祇・原田泰子・原田 進・北原義也・石橋凡雄・篠田 厚
 国立療養所大牟田病院内科*

呼吸器感染症7例に対して panipenem/betamipron (PAPM/BP) 0.5g/0.5g を30分で点滴静注し経時的に血漿中濃度を測定した。Panipenem (PAPM) の最高血漿中濃度 (C_{max}) は点滴終了直後で、 $36.79 \pm 3.04 \mu\text{g/ml}$ 、血漿中濃度曲線下面積 (AUC) は $57.88 \pm 5.30 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 、血漿中濃度半減期 ($T_{1/2}$) は0.9時間、betamipron (BP) の C_{max} は $24.58 \pm 2.76 \mu\text{g/ml}$ 、AUC は $24.11 \pm 2.83 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ 、 $T_{1/2}$ は0.4時間であった。PAPM と BP の体内からの消失挙動は類似していた。

呼吸器感染症18例に本剤を使用した。全体の成績は有効率68.8%であった。気管支炎と肺炎との間に有効率に差はみられなかった。有効率は重症度によって異なった。

起炎菌別に見ると、*Streptococcus pneumoniae*、*Branhamella catarrhalis*、*Haemophilus* spp. は100%除菌されたが、*Pseudomonas aeruginosa* の除菌率はよくなかった。副作用は4例にみられ、2例は投与中止した。アレルギーと思われるものが2例みられた。

本剤と関係のある臨床検査値異常は3例にみられた。GOT、GPT の軽度上昇、LDH の軽度上昇と GPT の軽度上昇のみだが投与中止後直ちに正常に復していた。

以上より本剤は呼吸器感染症に有用な薬剤であると思われた。また、PAPM と BP 両者の体内挙動は、臨床効果を発現する上で効果的なものであった。

Key words : Panipenem/betamipron, 血中濃度, 呼吸器感染症

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) は三共株式会社で開発された注射用剤で、panipenem (カルバペネム系抗生物質、PAPM) と、betamipron (有機イオン輸送抑制剤、BP) の1:1配合剤である¹⁾。本剤はβ-ラクタマーゼに極めて安定で、methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)、*Enterococcus faecalis* を含むグラム陽性菌はもとより、グラム陰性菌にも強い抗菌力を有するという特長を持つ²⁾³⁾。

呼吸器感染症の起炎菌は従来より *Streptococcus pneumoniae*、methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (MSSA)、*Haemophilus influenzae*、*Branhamella catarrhalis*、*Klebsiella pneumoniae* などが主要起炎菌といわれているが、細菌では MRSA、*Proteus* spp.、*Serratia* spp.、*Pseudomonas* spp.なども注目されている。本剤はこれらすべての菌をカバーでき呼吸器感染症に有用な薬剤と考えられる。

今回我々は本剤の呼吸器感染症に対する有効性を検討するとともに、本剤の血中濃度を測定し、本剤の体内動態を検討した。

I. 方 法

1. PAPM/BP の体内動態 (血漿中濃度の推移)

国立療養所大牟田病院に入院した呼吸器感染症7例 (男性2例、女性5例) について、PAPM/BP の初回投与時に PAPM/BP の血漿中濃度の測定を行った。年齢は20歳より82歳、肺炎3例、気管支炎4例で BUN、S-Creatinine を指標とした腎機能検査で腎不全は全例認められなかった (Table 1)。本剤0.5g/0.5g を30分で点滴静注し投与前、点滴終了直後 (0.5時間)、1 (1.5時間)、2 (2.5時間)、4 (4.5時間) 時間後に採血した。PAPM および BP の測定は三共株式会社に依頼し、PAPM は *Bacillus subtilis* SANK 76959 を用いた薄層ディスク法により、BP は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法によって測定した。

2. 呼吸器感染症に対する臨床的検討

平成元年1月より平成2年2月の間に国立療養所大牟田病院に入院した呼吸器感染症18例に本剤を使用した。男性7例、女性11例、20歳より82歳 (平均65.9歳) と比較的高齢者が多かった。感染症疾患名は、気管支炎10例、肺炎8例で気管支炎は全例肺に基礎疾患を有し、肺炎は肺に基礎疾患を有する症例3例、肺に基礎

Table 1. Background of patients of panipenem/betamipron administration

No.	Name	Age	Sex	Infection	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)
1	M.N.	60	M	Bronchitis	11	0.7
2	T.N.	82	F	Pneumonia	15	0.7
3	T.K.	65	F	Bronchitis	15	0.7
4	T.I.	79	F	Bronchitis	12	0.6
5	T.S.	80	F	Pneumonia	12	0.5
6	T.K.	78	F	Bronchitis	14	0.6
7	Y.N.	20	M	Pneumonia	12	0.7

疾患のない症例5例であった。重症度分類では重症5例、中等症12例、軽症1例であった。本剤の1日使用量は1.0g/1.0g 14例、1.5g/1.5g 4例で、投与期間は3日より15日、総投与量は3g/3gより21.8g/21.8gであった。本剤投与前後にRBC、Hb、Ht、WBC、Plt、白血球分類などの血液検査、GOT、GPT、AL-P、T-bil、D-bil、LDH、 γ -GTP、LAPなどの肝機能検査、BUN、S-Creatinineなどの腎機能検査、血清電解質、CRP、ESR、喀痰の細菌学的検査を可能な限り実施した。

効果判定は胸部レ線所見、喀痰中細菌の推移、WBC、CRP、ESR、発熱、咳嗽、喀痰(量および性状)などの自他覚所見を総合的に判定した。

II. 成績

1. PAMP/BPの体内動態

PAMP/BP 0.5g/0.5gを30分で点滴静注したときの血中濃度の推移は次の通りであった。PAMPの最高血漿中濃度(C_{max})は点滴終了直後で平均 $36.79 \pm 3.04 \mu\text{g/ml}$ 、血漿中濃度半減期($T_{1/2}$)は0.9時間、血漿中

濃度曲線下面積(AUC)は $57.88 \pm 5.30 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ (Table 2)、BPの C_{max} は同じく点滴終了直後で $24.58 \pm 2.76 \mu\text{g/ml}$ 、 $T_{1/2}$ は0.4時間、AUCは $24.11 \pm 2.83 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$ であった(Table 3)。

PAMPとBPは同じような消失挙動を示した(Fig. 1, 2)。

2. 臨床的検討

呼吸器感染症18例にPAMP/BPを使用した成績はTable 4-1, 2の通りであったが、症例2と症例13は副作用により投与期間がそれぞれ3日、4日と短期間であるため臨床効果判定には採用せず、副作用のみの症例とした。肺炎は著効3例、有効2例、やや有効2例であった。肺に基礎疾患を有する肺炎2例では著効、やや有効それぞれ1例であった。一方、肺に基礎疾患をもたない肺炎5例では著効2例、有効2例、やや有効1例であった。気管支炎(すべて肺に基礎疾患を有する)では著効3例、有効3例、やや有効3例であった。全体では著効6例、有効5例、やや有効5例であった。

重症度別に見ると重症4例中著効1例、有効1例、やや有効2例、有効率50%であった。中等症11例では著効4例、有効4例、やや有効3例で有効率72.7%であった。軽症の1例は著効であり、有効率は重症度と密接な関係が存在することが確かめられた(Table 5)。

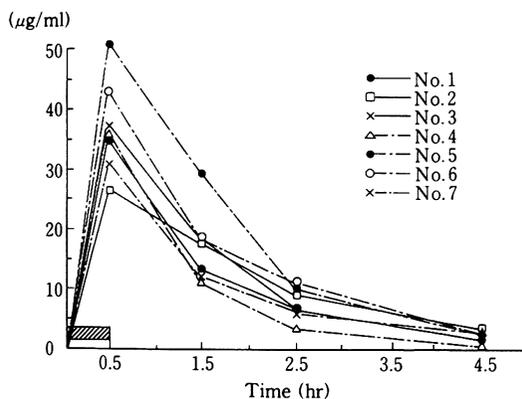
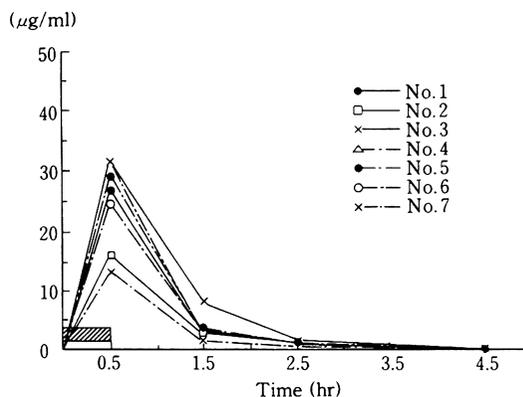
投与前に菌が検出されたのは9症例で、*S. pneumoniae* 2例、*B. catarrhalis* 2例、*Haemophilus* spp. 1例、*Klebsiella pneumoniae* 1例、*Pseudomonas aeruginosa* 3例であった。*S. pneumoniae*、*B. catarrhalis*、*Haemophilus* spp.、*P. aeruginosa*の1例の合

Table 2. Serum concentration of panipenem (panipenem/betamipron 0.5g/0.5g 30min D.I.)

No.	Name	Age	Sex	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				$T_{1/2}$ (hrs.)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)
				0.5 hr.	1.5 hr.	2.5 hr.	4.5 hr.		
1	M.N.	60	M	34.63	13.09	6.02	1.49	0.8	49.58
2	T.N.	82	F	26.19	16.49	9.25	3.60	1.2	53.61
3	T.K.	65	F	37.13	17.50	6.66	1.77	0.9	57.11
4	T.I.	79	F	42.45	17.99	10.79	2.31	0.9	68.32
5	T.S.	80	F	50.95	28.69	10.06	2.41	1.0	84.40
6	T.K.	78	F	30.85	12.08	6.26	2.49	0.8	47.10
7	Y.N.	20	M	35.33	11.37	4.03	1.11	0.6	45.02
Mean \pm S.E.				36.79 3.04	16.74 2.23	7.58 0.94	2.17 0.31	0.9 0.07	57.88 5.30

Table 3. Serum concentration of betamipron
(panipenem/betamipron 0.5g/0.5g 30min D.I.)

No.	Name	Age	Sex	Serum concentration ($\mu\text{g/ml}$)				$T_{1/2}$ (hrs.)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$)
				0.5 hr.	1.5 hr.	2.5 hr.	4.5 hr.		
1	M.N.	60	M	26.72	3.42	1.08	0.12	0.3	25.20
2	T.N.	82	F	15.96	2.74	0.80	0.09	0.5	16.00
3	T.K.	65	F	31.71	7.98	1.56	0.21	0.5	34.31
4	T.I.	79	F	31.11	2.68	0.95	N.D.	0.3	27.44
5	T.S.	80	F	28.50	4.05	1.25	0.05	0.4	27.35
6	T.K.	78	F	25.00	4.64	1.67	0.25	0.4	26.15
7	Y.N.	20	M	13.05	1.81	0.49	N.D.	0.3	12.33
Mean \pm S.E.				24.58 2.77	3.90 0.77	1.11 0.16	0.10 0.04	0.4 0.03	24.11 2.83

Fig. 1. Serum levels of panipenem
(panipenem/betamipron 0.5g/0.5g 30min D.I.)Fig. 2. Serum levels of betamipron
(panipenem/betamipron 0.5g/0.5g 30min D.I.)

計6例は消失したが、*Klebsiella* spp.は減少、*P. aeruginosa*の1例は残存、1例は終了時未検で不明であった。*P. aeruginosa*にやや弱い成績であった。*P. aeruginosa*に対する MIC_{50} は $6.25\mu\text{g/ml}$ であり他の菌種に比べて感受性は弱いので理解できる成績と思われる。

副作用は3例(16.7%)に悪心、嘔吐、1例(5.6%)に発熱がみられたがいずれも本剤を中止して直ちに消失している。悪心、嘔吐の3例中2例は77歳と80歳で、経験から言って高齢者の場合、悪心、嘔吐は点滴のスピード(点滴時間30分)に関係があると思われる。以下副作用のあった症例を述べる。

症例2は60歳男性、肺気腫を基礎疾患に持つ重症の気管支炎であったが、本剤投与3日目より悪心が出現し、4日目に発疹が出現し、直ちに本剤の投与を中止した。

症例13は80歳女性、気管支喘息を基礎疾患に有する中等症の肺炎を発症した症例であるが、本剤投与3日目より悪心が出現し、4日目に投与中止している。主治医は点滴時間が早すぎたのが原因であるかもしれないとコメントしている。

以上2例がいずれも副作用により投与不可能になった症例であるが、投与期間が短期間であったため効果判定は除外し、副作用のみの検討症例とした。

症例4は77歳女性で投与翌日より悪心を訴えたが、解熱しその他の自他覚所見も改善されつつあったので継続投与し、臨床的には有効であった。点滴速度が早過ぎたかもしれないと主治医のコメントはある。

症例14は投与8日目に体温が 38°C に上昇したが、胸写上陰影も吸収され治療目的を達成したと考え投与中止している。

Table 4-1. Clinical summary of patients treated with panipenem/betamipron

Case No.	Age Sex	Infection	Severity	Underlying disease of lung	Dosage			Organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
					Daily dose (g x times)	Duration (days)	Total (g)				
1 M.N.	60 M	Bronchitis	Moderate	Pulmonary cancer	0.5/0.5 x 2	10	10.0/10.0	(-)	Unknown	Excellent	(-)
2 T.I.	60 M	Bronchitis	Severe	Pulmonary emphysema	0.5/0.5 x 2	3	3.0/3.0	(-)	Unknown	Not evaluated	• Drug eruption • Nausea LDH ↑
3 T.K.	65 F	Bronchitis	Severe	Bronchiectasis	0.5/0.5 x 2	13	13.0/13.0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Unchanged	Fair	(-)
4 M.K.	77 F	Bronchitis	Severe	Chronic bronchitis	0.5/0.5 x 2	8	7.5/7.5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ (-)	Eradicated	Good	• Nausea
5 F.T.	65 F	Bronchitis	Moderate	Chronic bronchitis and old tuberculosis	0.5/0.5 x 2	13	12.0/12.0	<i>Haemophilus</i> spp. ↓ (-)	Eradicated	Good	(-)
6 T.I.	79 F	Bronchitis	Mild	Chronic bronchitis	0.5/0.5 x 2	14	14.0/14.0	<i>Brankamella calarrhais</i> ↓ (-)	Eradicated	Excellent	(-)
7 T.K.	78 F	Bronchitis	Moderate	Chronic bronchitis	0.5/0.5 x 2	7	7.0/7.0	(-)	Unknown	Good	(-)
8 R.K.	73 M	Bronchitis	Moderate	Chronic aspiration	0.5/0.5 x 2	14	14.0/14.0	(-)	Unknown	Fair	(-)
9 K.S.	63 F	Bronchitis	Moderate	Bronchiectasis	0.5/0.5 x 2	14	14.0/14.0	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ↓ (-)	Eradicated	Excellent	(-)
10 H.S.	69 F	Bronchitis	Moderate	Chronic bronchitis	0.75/0.75 x 2	8	12.0/12.0	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ↓ No test	Unknown	Fair	(-)

Table 4-2. Clinical summary of patients treated with panipenem/betamipron

Case No.	Age Sex	Infection	Severity	Underlying disease of lung	Dosage			Organism	Bacteriological effect	Clinical effect	Side effect
					Daily dose (g × times)	Duration (days)	Total (g)				
11 Y. M.	36 M	Pneumonia	Severe	(-)	0.5/0.5 × 2	14	14.0/14.0	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ↓ (-)	Eradicated	Excellent	GPT ↑
12 T. N.	82 F	Pneumonia	Moderate	Bronchial asthma	0.5/0.5 × 2	7	6.5/6.5	(-)	Unknown	Fair	(-)
13 T. S.	80 F	Pneumonia	Moderate	Bronchial asthma	0.5/0.5 × 2	4	3.5/3.5	<i>Branhamella catarrhalis</i> ↓ (-)	Eradicated	Not evaluated	• Nausea • Vomiting • Anorexia
14 H. M.	72 M	Pneumonia	Moderate	(-)	0.5/0.5 × 2	15	14.5/14.5	(-)	Unknown	Good	(-)
15 Y. N.	20 M	Pneumonia	Moderate	(-)	0.5/0.5 × 2	8	8.0/8.0	(-)	Unknown	Good	• Fever
16 Y. S.	66 F	Pneumonia	Moderate	Atelectasis	0.75/0.75 × 2	15	21.8/21.8	(-)	Unknown	Excellent	(-)
17 T. K.	53 M	Pneumonia	Moderate	(-)	0.75/0.75 × 2	14	21.0/21.0	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ↓ 2 colony (H)	Eradicated	Excellent	GOT ↑ GPT ↑
18 T. I.	89 F	Pneumonia	Severe	(-)	0.75/0.75 × 2	14	21.0/21.0	(-)	Unknown	Fair	(-)

Table 5. Clinical efficacy of panipenem/betamipron

Infection	Clinical efficacy				Efficacy rate
	Excellent	Good	Fair	Poor	
Bronchitis	3	3	3	0	6/9
Pneumonia	3	2	2	0	5/7
Total	6	5	5	0	11/16

臨床検査値異常 (Table 6-1, 2) は3例にみられたが、いずれも軽度のものであった。

III. 考 察

現在市販されているカルバペネム系抗生物質は米国メルク社の imipenem/cilastatin (IPM/CS) のみであり、臨床の場で問題になるほとんどすべての菌種に極めて強い抗菌力を有している。カルバペネムに共通の弱点である腎障害を、imipenem (IPM) は dehydropeptidase-I (DHP-I) の特異的阻害作用を持つ cilastatin (CS) を併用することにより解決している。

PAPM/BP は三共株式会社で IPM/CS に次いで開発されたカルバペネム系抗生物質で、腎毒性軽減のため有機イオン輸送抑制作用を有するアミノ酸誘導体 BP を配合している¹⁾。また、BP は DHP-I 阻害作用や薬理作用を有しない物質である。カルバペネム系抗生物質 PAPM は IPM と同様に臨床問題となるほとんどすべての菌種に強い抗菌活性を示し、しかも腎毒性が軽減された。

呼吸器感染症の起炎菌の同定は容易ではないが、一般には *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Klebsiella* spp., *Branhamella* spp. などが多い。最近では高齢者の感染症や日和見感染で、MRSA, *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas* spp. なども問題になっている。これら菌種は本剤でカバー可能である。

我々は最近、呼吸器感染症をその病変が肺実質にある場合の肺炎 (胸部レ線で小葉大以上の異常陰影を示す場合を言う) と気道にある場合の気管支炎に分類し、それぞれについて肺に基礎疾患がある場合とない場合に分類して検討^{1)~7)}している。その理由と詳細は前報¹⁾に述べたが、今回もこの分類に従った。

この度我々は本剤を呼吸器感染症に使用するとともに血漿中濃度を測定し、体内動態を検討した。

1. PAPM/BP の体内動態

薬剤の血中濃度の検討は通常、健康成人について検討され、PAPM/BP についても健康成人と腎不全の症例についての体内動態の検討¹⁾はあるが、呼吸器感染

症における報告はない。これらの報告によると、点滴の速度によって幾分値は変わるが、PAPM, BP ともにすべての報告で C_{max} は点滴終了直後にあった。また、 $T_{1/2}$ もほとんど 0.9~1.2 時間の間にあった。

三共株式会社の報告⁴⁾によると、本剤 0.5g/0.5g を 60 分かけて点滴静注したときの PAPM の終了時濃度は $14.26 \pm 0.67 \mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は 1.14 ± 0.22 時間、AUC は $23.20 \pm 1.36 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$, BP では終了時濃度 $7.25 \pm 1.79 \mu\text{g/ml}$, $T_{1/2}$ は 0.65 ± 0.20 時間、AUC は $8.90 \pm 1.79 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ とあり、点滴時間を考慮に入れば非常に近似した成績であった。

今回我々は腎不全は存在しない呼吸器感染症の症例に本剤 0.5g/0.5g を 30 分で点滴静注した場合の体内動態を検討した。

他の報告にくらべて比較的高齢者が多いと思われたが、 C_{max} , AUC, $T_{1/2}$ いずれも正常健康人の成績と同じ傾向をとった。本剤の体内動態には腎機能が大きな役割を持つものと思われた。

症例 5 において AUC が $84.40 \mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ と高値を示したが、 C_{max} がやや高いのと 1.5 hr と 2.5 hr の血清中の濃度が高いのが原因で、BUN, S-Cr., $T_{1/2}$ は他の症例と比べて同じ傾向にありこの AUC の高値は腎障害による排泄遅延が原因ではない。しかし、その高値をきたした機作については現在のところ不明である。

PAPM と BP が同じような消失挙動を示したことは、本剤の腎毒性の発現を抑制する理想的なパターンと思われる。

2. 臨床的検討

呼吸器感染症 16 例全体の有効率は 68.8% であり、今回の症例が重症、中等症で大部分を占めていたのでは予想された成績であった。気管支炎、肺炎両者で有効率に差はなかったが、肺の基礎疾患の有無と疾患の重症度によって左右された。すなわち軽症 100%、中等症 72.7%、重症 50% であった。

起炎菌別にみると *S. pneumoniae*, *B. catarrhalis*, *Haemophilus* spp. は除菌されたが、*P. aeruginosa* の除菌率は悪く本剤の弱点の一つと思われた。

副作用は 4 例に認められ、2 例は投与中止、2 例は治療終了まで使用されたが、2 例はアレルギーと思われる副作用であった。また、経験から言って高齢者の場合、悪心、嘔吐の出現は点滴の速度との関係が示唆されると思われた。

本剤は *P. aeruginosa* にやや弱い抗菌力を示すことを除けば、多くの呼吸器感染症の治療に有用な薬剤であると思われた。

Table 6-1. Laboratory data before and after panipenem/betamipron treatment

Case No.	Before After	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	Eos. (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR (60 min)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AL-P (IU/l)	LDH (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	CRP
1	Before	417	12.3	38.4	6.2	2	—	14	15	11	126	289	11	0.7	(-)
	After	418	12.6	38.9	6.9	5	—	14	26	22	118	314	11	0.8	(-)
2	Before	525	16.5	50.6	13.8	3	28.5	18	17	23	244	258	13	0.8	(-)
	After	485	15.5	46.3	10.8	4	29.0	37	18	18	217	521	12	0.8	4(+)
3	Before	473	12.7	40.9	9.8	0	32.0	20	21	12	182	222	15	0.7	(+)
	After	457	12.2	38.8	8.2	4	32.7	20	20	12	165	229	12	0.6	2(+)
4	Before	449	10.2	33.6	7.6	1	15.4	18	21	11	98	339	13	0.5	3(+)
	After	440	9.9	32.3	4.5	0	19.0	40	24	10	82	447	7	0.6	2(+)
5	Before	416	12.7	39.4	8.4	0	15.3	—	37	36	264	322	15	0.7	3(+)
	After	417	12.5	39.4	5.0	1	23.0	19	27	12	213	292	13	0.7	(-)
6	Before	344	9.6	31.3	8.4	0	21.1	42	41	24	165	443	12	0.6	—
	After	360	9.8	32.2	3.3	—	30.2	36	41	21	167	520	11	0.6	—
7	Before	381	9.5	32.2	5.5	5	22.5	18	18	13	135	286	14	0.6	(-)
	After	343	8.6	28.8	5.7	6	21.1	22	21	13	138	314	13	0.5	(-)
8	Before	347	10.6	32.5	10.1	1	21.5	70	12	16	130	222	24	0.8	2(+)
	After	360	10.1	33.3	7.4	0	24.8	85	15	9	143	303	12	0.7	(±)
9	Before	433	12.8	40.9	10.0	2	34.0	54	14	5	147	282	10	0.5	6(+)
	After	414	12.2	38.8	3.9	7	34.9	51	28	13	143	299	13	0.6	(-)
10	Before	395	12.3	39.6	4.0	4	14.0	48	17	4	166	293	17	0.6	(+)
	After	409	12.8	41.3	4.8	6	13.3	55	27	8	170	350	17	0.8	(+)

Table 6-2. Laboratory data before and after paipipenem/betamidipron treatment

Case No.	Before After	RBC ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC ($\times 10^3$)	Eos. (%)	Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	ESR (60 min)	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	AL-P (IU/l)	LDH (IU/l)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	CRP
11	Before	459	14.4	46.1	13.6	1	24.5	11	16	11	194	309	9	0.6	6(+)
	After	472	15.1	46.9	5.5	5	25.4	9	29	43	215	260	11	0.6	(-)
12	Before	283	8.7	27.8	11.6	1	26.6	118	48	22	257	454	15	0.7	6(+)
	After	309	9.4	29.7	7.7	7	41.0	138	41	25	230	469	12	0.7	2(+)
13	Before	351	11.4	35.6	5.3	9	33.2	-	22	16	256	267	12	0.5	-
	After	354	11.0	34.9	8.8	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
14	Before	388	11.7	36.4	16.0	0	31.0	14	10	11	253	238	22	1.0	6(+)
	After	377	10.4	33.1	8.4	0	65.0	20	21	11	257	283	17	1.1	3(+)
15	Before	464	12.5	40.3	10.4	0	24.4	62	18	13	323	277	12	0.7	5(+)
	After	441	12.1	37.9	6.5	1	27.4	-	21	15	322	295	7	0.6	3(+)
16	Before	452	12.9	42.3	8.8	2	22.3	27	15	8	174	290	13	0.5	(+)
	After	412	11.6	37.7	4.7	2	26.0	38	20	16	166	294	12	0.5	(-)
17	Before	465	14.4	41.7	13.8	0	34.8	46	21	28	99	237	22	0.7	2(+)
	After	499	15.5	44.5	4.7	3	35.7	28	55	58	103	308	16	0.9	(-)
18	Before	360	10.6	32.3	9.7	0	24.9	-	18	11	245	488	15	0.4	5(+)
	After	305	9.0	29.8	10.7	0	29.1	8	19	7	233	559	38	0.7	1(+)

文 献

- 1) 上野一恵, 島田 馨: 第38回日本化学療法学会西日本支部総会, 新薬シンポジウム(1)。CS-976, 岐阜, 1990
- 2) Miyadera T, Sugimura Y, Hashimoto T, Tanaka T, Iino K, Shibata T, and Sugawara S: Synthesis and *in vitro* activity of a new carbapenem, RS-533. *J Antibiotics* 36: 1034~1039, 1983
- 3) Neu H C, Chin N, Saha G, and Labthavikul P: *In vitro* activity against aerobic and anaerobic gram-positive and gram-negative bacteria and β -lactamase stability of RS-533, a novel carbapenem. *Antimicrob Agents Chemother* 30(6): 828~834, 1986
- 4) 高本正祇, 原田泰子, 北原義也, 石橋凡雄, 篠田 厚: Imipenem/Cilastatin sodium (MK-0787/MK-0791) の呼吸器感染症における使用経験および血中濃度の測定。 *Chemotherapy* 33 (S-4): 687~693, 1985
- 5) 高本正祇, 原田泰子, 北原義也, 石橋凡雄, 篠田 厚: 呼吸器感染症に対する HBK の使用経験ならびに血中濃度の測定。 *Chemotherapy* 34 (S-1): 306~316, 1986
- 6) 高本正祇, 北原義也, 原田泰子, 石橋凡雄, 篠田 厚: T-2588の呼吸器感染症に対する使用経験ならびに血中濃度測定の見直し。 *Chemotherapy* 34 (S-2): 509~514, 1986
- 7) 高本正祇, 原田進, 原田泰子, 石橋凡雄, 篠田 厚: 呼吸器感染症に対する CS-807の使用経験ならびに血中濃度の検討。 *Chemotherapy* 36: 558~564, 1988

CLINICAL STUDIES ON PANIPENEM/BETAMIPRON IN RESPIRATORY TRACT INFECTIONS AND INVESTIGATION OF ITS BLOOD LEVELS

Masahiro Takamoto, Yasuko Harada, Susumu Harada, Yoshiya Kitahara,
Tsuneo Ishibashi and Atsushi Shinoda
Department of Internal Medicine, Ohmuta National Hospital
1044-1, Ohaza Tachibana, Ohmuta 837, Japan

Panipenem/betamipron (PAPM/BP) was administered in a single dose of 0.5g/0.5g to 7 cases with respiratory tract infection in 30 minutes by intravenous drip infusion and the drug levels in plasma were determined with time. For panipenem (PAPM), C_{max} immediately after termination of drip infusion was $36.79 \pm 3.04 \mu\text{g/ml}$, AUC was $57.88 \pm 5.30 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$, and $T_{1/2}$ was 0.9 hour, while for betamipron (BP), C_{max} was $24.58 \pm 2.76 \mu\text{g/ml}$, AUC was $24.11 \pm 2.83 \mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$, and $T_{1/2}$ was 0.4 hour. No dissociation was observed between PAPM and BP.

PAPM/BP was used in 18 cases with respiratory tract infection. Overall results indicated the effective rate of 68.8%. No difference was noted in the effective rate between bronchitis and pneumonia. The effective rate varied depending on the severity of infection.

Streptococcus pneumoniae, *Branhamella catarrhalis* and *Haemophilus* spp. were completely eradicated, but the eradication rate of *Pseudomonas aeruginosa* was not satisfactory. Four cases had side effects, and the administration was discontinued in two cases. A side effect, which was considered to be allergic, developed in two cases. In aged patients, a possible relationship between such side effect as nausea and vomiting and the infusion rate of the drug was suggested.

Abnormal laboratory test results attributable to PAPM/BP were detected in two cases. Mild increase in GOT and GPT levels and mild increase in LDH level were observed, but the values returned to normal immediately after discontinuance of the infusion.

On the basis of the above results, PAPM/BP was considered to be useful in the treatment of respiratory tract infections. Also, it was found that the pharmacokinetics of the drug's blood levels was ideal.