

Meropenemの一般薬理作用 —呼吸、循環器系およびその他に対する作用—

深澤万左友・杉本真一・宮岸 明
住友製薬株式会社研究所*

Edwards J. R.・Grindey A. J.**
ICI Pharmaceuticals, Antibiotic Development Group

Meropenem(MEPM)の一般薬理作用評価の一環として呼吸、循環器系およびその他に対する作用を検討し、以下の成績をえた。

1. 呼吸、循環器系：MEPMの300mg/kg静脈内投与で、麻酔モルモットの呼吸には影響は認められず、無麻酔イヌの心臓血管系のパラメータにも有意な影響は認められなかったが、無麻酔高血圧ラットで軽度の血圧低下を認めた。

2. 自律神経系：MEPMの300mg/kg静脈内投与で、頸部交感神経節前線維電気刺激によるネコ瞬膜収縮に一過性の抑制が認められた。マウス腸管輸送能およびイヌの胃酸分泌に対しては影響は認められなかった。

3. 平滑筋：MEPMの 1×10^{-6} Mおよび 1×10^{-7} Mの濃度でラット摘出胃条片に弱い収縮作用が認められたが、モルモットの摘出回腸、摘出右心房、摘出気管、マウス摘出輸精管、ラットの摘出尾動脈、摘出大動脈条片、摘出子宮(妊娠、非妊娠)では作用は認められなかった。

4. 腎機能：MEPMの300mg/kg静脈内投与ではラットの尿量および電解質排泄に影響は認められなかった。

5. 生殖系：MEPMの300mg/kg, 2~4回の静脈内投与では雌ラットの繁殖力、妊娠ラットの流産誘発、雄ラットの貯精嚢重量に影響は認められなかった。

6. 血液：MEPMはラットおよびウサギの血小板凝集には影響は認められなかった。血液凝固系では70mg/kg静脈内投与でイヌの活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められたが、ウサギでは影響は認められなかった。ラットの赤血球に対しては溶血性は認められなかった。

7. その他：MEPMの300mg/kg静脈内投与でウサギ血清中遊離脂肪酸の一過性減少およびラット胆汁分泌の一過性増加を認めた。ラット摘出横隔膜神経筋の電気刺激による筋収縮、ウサギの血糖値およびマウスのoxazaloneによる感作に対しては影響は認められなかった。

以上の様に、MEPMは検討した一般薬理試験において、特に問題となるような薬理作用を示さなかった。

Key words : Meropenem, カルバペネム系抗生物質, 一般薬理

Meropenem(MEPM)は住友製薬株式会社において合成されたカルバペネム系 β -ラクタム剤であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌および嫌気性菌に幅広い抗菌スペクトルと強い抗菌活性を示すことが報告されている^{1,2)}。

大野ら³⁾はMEPMの一般薬理として中枢神経に対す

る作用を検討し、MEPMがimipenem(IPM)、cefazolin(CEZ)など従来の β -ラクタム剤と異なり痙攣誘発作用を有さず、中枢神経系に対し、ほとんど作用しないことを報告した。

今回、著者らはMEPMの呼吸、循環器系およびその他に対する作用を検討したので報告する。

*〒554 大阪市此花区春日出中3丁目1-98号

** Alderley Park, Macclefield, Cheshire, England

I. 実験材料

1. 使用動物

実験にはAlderley Park系マウス(ICI), Balb/c系マウス(ICI), Wistar系ラット(SLC), Alderley Park系ラット(ICI), 高血圧ラット(ICI), Dunkin Hartley系モルモット(ICI), 日本白色種ウサギ(北山ラベス), ネコ(ICI), ビーグル犬(ICI)を使用した。

2. 使用薬物

MEPMは当社で合成したものをうい, MEPM 1モルに対し, 0.75モルの炭酸ナトリウムを混合し, 生理食塩水に溶解して使用した。その他, 次の薬物を使用した。

Saffan (Glaxovet), histamine (Sigma), α -chloralose (Sigma), noradrenaline (Sigma), acetylcholine (Sigma), isoprenaline (Sigma), phenylephrine (Sigma), clonidine (ICI), 5-hydroxytryptamine (5-HT, Sigma), papaverine (Sigma), adenosine diphosphate sodium 塩 (ADP, Sigma), collagen (Collagen reagent), adeonsine (Sigma), PGE₁ (Sigma), aspirin (住友製薬), kaolin (Sigma), oxazolone (Sigma), cyclophosphamide (Sigma), urethane (Sigma)。

II. 実験方法

1. 呼吸, 循環器系に対する作用

1) 麻酔モルモットの呼吸に対する作用

Dunkin Hartly系雄性モルモット(体重250~300g)を1群4~5匹使用し, saffan(5mg/kg, i. v.)麻酔下, 気管, 胸膜腔にカニューレを挿入して, 気流, 呼吸量, 胸膜腔内圧を測定し, 頸静脈には薬物投与用カニューレを挿入した。気道抵抗, 動的コンプライアンスはAdmurとMead²⁾の方法によって計算した。Histamineで誘発された気管支痙攣に対する作用は, sub-maximal dose (5 μ g/kg)のhistamineを15分おきに2回, カニューレを介して投与し, その15分後に薬物をカニューレを介して投与して, その過程を繰り返すことにより測定した。

2) 無麻酔イヌの血圧, 心拍数, 心電図, 心収縮力, 心拍出量, 中心静脈圧, 総末梢抵抗, Q-R間隔に対する作用

雄性ビーグル犬(体重14~18kg)を1群3匹使用し, あらかじめ動脈および静脈に挿入したカニューレにより血圧, 心拍数, 心電図, 心収縮力, 心拍出量, 中心静脈圧, 総末梢抵抗, Q-R間隔を記録した。薬物は静脈内投与し, 投与5時間後まで連続的に上記パラメーターの変化を測定した。

3) 無麻酔高血圧ラットの血圧, 心拍数に対する作用

雌性高血圧自然発症ラット(Okamoto strain SHR, 体重200~250g)を1群10~12匹使用し, 頸動脈にカニューレを挿入し, 24~48時間経過した後に実験を開始した。血圧および心拍数は薬物の静脈内投与前, 2, 5, および24時間後に測定し, 実験は2日間繰り返して行った。

2. 自律神経系に対する作用

1) 麻酔ネコの瞬膜に対する作用

ネコ(体重2.2~2.8kg)を1群3匹使用し, α -chloralose(80mg/kg, i. p.)麻酔下, 右頸部交感神経を露出, 切断し, その節前線維に双極刺激電極を装着した。電気刺激は, 5Hz, 0.5msec, supra-maximal voltage (6V)を10秒間, 100秒間隔で与えた。瞬膜の収縮は張力変換トランスデューサーを介して記録した。また血圧および心拍数は大腿動脈に挿入したカニューレで測定し, 薬物は大腿静脈より投与した。Noradrenalineの昇圧作用に対する影響は, 薬物の投与前および投与後のnoradrenalineの用量反応曲線の変化を測定することにより検討した。

2) 消化管輸送能に対する作用

24時間絶食したAlderly Park系雄性マウス(体重20~25g)を1群10匹使用した。薬物静脈内投与60分後に5%活性炭懸濁液(0.5% carboxymethyl celluloseに懸濁)を経口投与した。その60分後, 胃から直腸までの消化管を摘出し, 炭末の消化管内での最大移動距離を測定した。

3) 胃酸分泌に対する作用

ハイデンハイム小胃を作成した雄性ビーグル犬(体重15~22kg)を1群4匹使用し, histamine刺激によって増大した胃酸分泌がプラトーに達した後, 薬物を静脈内に投与し, その後3時間に貯留した胃液量を測定し, 胃酸量は胃液量と酸濃度より算出した。

3. 平滑筋に対する作用

1) 摘出回腸に対する作用

Dunkin Hartley系モルモット(体重300~500g)を使用し, 回腸を摘出してKrebs液(37 $^{\circ}$ C, 95% O₂-5% CO₂混合ガス通気)中で張力の変化を記録した。薬物の単独作用は3分間の処理によって検討しacetylcholineおよびhistamineによる収縮に対するantagonist活性は薬物の有無による用量反応曲線の変化を測定することにより検討した。

2) 摘出右心房に対する作用

Dunkin Hartley系モルモット(体重300~500g)を使用し, 心臓を摘出して右心房を分離し, 白金電極を取付け, Krebs液(37 $^{\circ}$ C, 95% O₂-5% CO₂混合ガス通気)中で心拍数をカルジオタコメーターを用いて記録

した。薬物の単独作用は薬物を累積的に添加することにより測定し、histamineおよびisoprenalineによる律動変化に対するantagonist活性は薬物の有無による用量反応曲線の変化を測定することにより検討した。

3) 摘出気管に対する作用

Dunkin Hartley系モルモット(体重300~500g)を使用し、気管を摘出して、Krebs液(37℃, 95%O₂-5%CO₂混合ガス通気)中で、張力の変化を記録した。薬物の単独作用は薬物を累積的に添加することによって生じる弛緩を測定し、antagonist活性は、isoprenalineで誘発された弛緩に対する阻害活性を測定することにより検討した。

4) 摘出輸精管に対する作用

Alderley Park系雄性マウス(体重25~30g)を使用し、摘出輸精管を摘出して、Krebs液(37℃, 95%O₂-5%CO₂混合ガス通気)中で張力の変化を記録した。薬物の単独作用は電氣的に刺激または無刺激の両状態において測定し、刺激状態での測定はMg²⁺を含まないKrebs液を用いた。Antagonist活性は無刺激状態では、phenylephrine、刺激状態ではclonidineの用量反応曲線の薬物の有無による変化を測定することにより検討した。

5) 摘出胃条片に対する作用

Alderley park系ラット(体重150~250g)の胃を摘出して、胃条片標本を作成し、Krebs液(37℃, 95%O₂-5%CO₂混合ガス通気)中で張力の変化を記録した。薬物の単独作用は5分間の処理によって検討し、antagonist活性は5-hydroxytryptamine(5-HT)の用量反応曲線の薬物の有無による変化から測定した。

6) 摘出尾動脈条片に対する作用

Alderley Park系ラット(体重150~250g)の尾動脈を摘出して、らせん標本を作成しKrebs液(37℃, 95%O₂-5%CO₂混合ガス通気)中で張力の変化を記録した。薬物の単独作用は薬物を累積的に添加することによって測定し、antagonist活性は、5-HTの用量反応曲線の薬物の有無による変化から測定した。

7) 摘出大動脈条片に対する作用

Wistar系雄性ラット(体重290~310g)の大動脈を摘出して、らせん標本を作成しKrebs液(37℃, 95%O₂-5%CO₂混合ガス通気)中で張力の変化を記録した。収縮薬として、KClを用い、収縮反応が最大に達するのを確認した後、薬物を累積的に添加して、用量弛緩作用の関係を記録した。最後にpapaverineを用い、この弛緩反応を100%の反応とした。

8) 摘出子宮筋に対する作用

(1) 非妊娠子宮の自動運動に対する作用

Wistar系成熟非妊娠雌性ラット(体重280~295g)の発情間期にあるものより子宮を摘出して、子宮条片標本を作成し、Locke-Ringer液(37℃, 95%O₂-5%CO₂混合ガス通気)中で収縮の変化を記録した。なお非妊娠ラットは腔垢塗染染色により発情間期のものを選択した。

(2) 妊娠子宮の自動運動に対する作用

Wistar系成熟雌性ラット(体重270~300g)の妊娠9~10日目にあるものより子宮を摘出して、前項に準じて自動運動に対する作用を検討した。なお、妊娠ラットは発情前期に同系雄性ラットと16時間同居させ、腔垢中に精子を認めた日を妊娠0日とした。

4. 腎機能に対する作用

1) 尿量および尿中電解質(Na⁺, K⁺, Cl⁻)排泄に対する作用

18時間絶食したAlderley Park系雄性ラット(体重160~180g)を1群7匹使用した。生理食塩液40ml/gを負荷し、直ちに薬物を静脈内投与した後、代謝ケージに入れ、以後6時間の尿を採取して、尿量およびNa⁺, K⁺, Cl⁻を測定した。

5. 生殖系に対する作用

1) 繁殖力に対する作用

Alderley Park系成熟雌性ラット(体重230~300g)を1群5匹使用した。性周期の3~4日目にあるもの、および妊娠4~5日目にあるものを各々1群とし、薬物を2日間静脈内投与した。動物は妊娠8日目に屠殺し、妊娠状態を剖検により検討した。

2) 流産に対する作用

Alderley Park系妊娠ラット(体重250~300g)を1群5匹使用した。妊娠9日目の午前、午後および妊娠10日目の午前に薬物を静脈内投与し、経日的に腔内の出血等の状態の変化を観察し、妊娠16日目に剖検を行い、胎仔の数および状態を記録した。

3) 抗アンドロゲン作用

Alderley Park系雄性ラット(体重170~190g)を1群10匹使用した。薬物を4日間静脈内投与し、5日目に貯精嚢を摘出し、重量を測定した。

6. 血液に対する作用

1) 血小板凝集に対する作用

(1) *In vitro*

日本白色種雄性ウサギ(体重約3kg)の心臓より血液を採取(3.8% sodium citrateを1/10容量添加)し、遠心操作により多血小板血漿(PRP)と乏血小板血漿(PPP)を調製した。PRPに薬物を添加後37℃, 2分間ブレインキューベーションを行い、ADPまたはcollagenによる凝集反応をアグリゴメーターを用いて測

定した。

(2) *Exo vivo*

18時間絶食したAlderley Park系雄性ラット(体重225~300g)を1群6匹使用した。薬物を静脈内投与1時間後に麻酔下、腹部大動脈より血液を採取(heparin 50units/mlを1/10容量添加)し、遠心操作により多血小板血漿(PRP)と乏血小板血漿(PPP)を調製した。ADPによる凝集反応はアグリゴメーターを用いて測定し、用量反応曲線よりED₅₀を算出した。

2) 血液凝固時間に対する作用

(1) イヌ

雌雄各々3匹のビーグル犬(体重7.5~15kg)を1群として使用し、薬物は14日間、静脈内投与した。静脈血を投与前、5日目、14日目に採取して、血漿プロトロンビン時間を測定した。

(2) ウサギ

日本白色種雄性ウサギ(体重2.0~2.4kg)を1群3匹使用した。頸動脈にカニューレを挿入後、薬物を耳介静脈より投与し、採取してCa再加凝固時間、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、トロンビン時間を測定した。

3) 溶血作用

Wistar系雄性ラット(体重177~188g)を1群5匹使用した。50units/mlのheparinを含む血液0.3mlに生理食塩液に溶解した薬物3mlを添加し37℃30分インキュベーション後、3,000rpm5分間遠心し、上清の色調および残った赤血球を肉眼的に判定して溶血性を検討した⁷⁾。

7. その他

1) 摘出横隔膜神経筋標本に対する作用

Wistar系雄性ラット(体重250~290g)を使用した。Bulbring⁸⁾の方法に準じて標本を作成し、Tyrode液(37℃, 95% O₂-5% CO₂混合ガス通気)中に懸垂した。横隔膜神経に電気刺激(0.1Hz, 2msec, submaximal voltage)を与え、生じた筋収縮反応を張力交換トランスデューサーを介して記録した。筋収縮が安定した後、薬物を累積的に投与して、筋収縮に及ぼす影響を検討した。

2) 血清脂質に対する作用

日本白色ウサギ(体重2.6~3.0g)を1群3匹使用した。頸動脈にカニューレを挿入し、薬物を耳介静脈より投与し、投与5分および60分後にカニューレより採血し、血清を分離後、triglyceride量(triglyceride G-Test Wako, 和光純薬)、総cholesterol量(cholesterol C-Test Wako, 和光純薬)、遊離脂肪酸量(NEFAC-Test Wako, 和光純薬)を測定した。

3) 血糖に対する作用

日本白色種ウサギ(体重2.6~3.0g)を1群3匹使用した。前項に準じて血清中のglucose量(Glucose C-Test Wako, 和光純薬)を測定した。

4) 免疫機能に対する作用

Balb/c系マウス(体重20~25g)を1群5匹使用した。マウスのわき腹を剃毛し、acetone:olive oil=4:1(AOO)に溶解した0.2% oxazalone塗布後、塗布部をおおい、感作を行った。対照群ではAOOのみを塗布した。5日後に左右の耳の厚さを測定し、直ちにAOOに溶解した0.25% oxazaloneを両耳に塗布し(challenge), 24時間および48時間後に耳の厚さを測定した。薬物は感作の5日前とchallengeの3日前に300mg/kgを静脈内に投与し、陽性対照であるcyclophosphamideは感作の48時間前とchallengeの48時間前に100mg/kgを腹腔内に投与した。

5) 胆汁分泌に対する作用

Wistar系雄性ラット(体重300g前後)を1群11~14匹使用した。Urethane(1.4g/kg s. c.)麻酔下、輸胆管を単離してポリエチレンチューブを挿入し、分泌される胆汁を経時的に採取して液量および乾燥重量を測定した。薬物は、胆汁の採取開始1時間後に静脈内投与し、投与後2時間および4時間に胆汁分泌量を測定した。

8. 統計処理

実験成績の統計解析は、実験データの性質に応じてStudentのt検定、Dunnettのt検定を用いて実施した。

III. 実験結果

1. 呼吸、循環器系に対する作用

1) 麻酔モルモットの呼吸に対する作用

MEPMは0.59~300mg/kg静脈内投与において気道抵抗、動的コンプライアンスに影響を与えなかった(Table 1)。またhistamineによって誘発された気管支痙攣に対し、MEPMは300mg/kg静脈内投与で有意な効果を示さなかった(Table 2)。

2) 無麻酔イヌの血圧、心拍数、心電図、心収縮力、心拍出量、中心静脈圧、総末梢抵抗、Q-R間隔に対する作用

MEPMは300mg/kg静脈内投与において、心収縮力にわずかな低下傾向が認められたものの、有意な変化ではなく、心臓血管系のパラメーターに対し有意な影響を与えなかった(Table 3)。また行動についても異常な変化は認められなかった。

3) 無麻酔高血圧ラットの血圧、心拍数に対する作用

MEPM300mg/kg静脈内投与において実験1日目では

血圧、心拍数に有意な変化を与えなかったが、実験2日目の投与2時間後において軽度の血圧低下を認めた (Table 4)。

2. 自律神経系に対する作用

1) 麻酔ネコの瞬膜に対する作用

MEPMは300mg/kg静脈内投与で、頸部交感神経節前線維電気刺激による収縮に対し、投与後1分および5分で有意な抑制を認めたが10分後からは有意な差は認められなかった。また、投与直後に一過性の弱い血圧低下を認めたが、有意なものではなかった。心拍数は投与後60分で軽度ではあるが有意な増加を認めた (Table 5)。Noradrenalineによる昇圧作用に対しては影響を与えなかった (Table 6)。

2) 消化管輸送能に対する作用

MEPMは300mg/kg静脈内投与でマウス消化管輸送能に対し、有意な影響を与えなかった (Table 7)。

3) 胃酸分泌に対する作用

MEPMは100mg/kg静脈内投与でhistamine刺激によるイヌの胃酸分泌に対し、影響を与えなかった。

3. 平滑筋に対する作用

1) 摘出回腸に対する作用

MEPMは 1×10^{-6} Mおよび 1×10^{-3} Mの濃度で、モルモット摘出回腸に対し作用を示さず、またacetylcholineおよびhistamineによるいずれの収縮に対しても影響を与えなかった。

2) 摘出右心房に対する作用

MEPMは 1×10^{-6} Mおよび 1×10^{-3} Mの濃度で、モルモット摘出右心房の心拍数に対し影響を与えず、またisoprenalineによる心房作用に対しても影響を与えなかったが、histamineによる作用に対しMEPM 1×10^{-3} Mの濃度で弱い非拮抗阻害を示した (Fig. 1)。

3) 摘出気管に対する作用

Table 1. Effect of meropenem on resting respiratory function in anaesthetised guinea pigs

Dose (mg/kg, i.v.)		Airway resistance (Δ cmH ₂ O/ml/sec)		Dynamic compliance (% Δ)	
Control	Treated	Control	Treated	Control	Treated
0	0	—	—	—	—
	0.59	0.00 \pm 0.03	0 \pm 0	0 \pm 0	1.6 \pm 1.0
	1.17	0.00 \pm 0.03	0 \pm 0	1.7 \pm 1.0	-2.0 \pm 3.1
	2.34	0.03 \pm 0.04	0 \pm 0	-0.03 \pm 0.3	-0.2 \pm 1.4
Equivalent	4.69	0.02 \pm 0.03	0.02 \pm 0.01	-0.60 \pm 2.8	3.1 \pm 1.4
volume of	9.38	0.03 \pm 0.02	0.01 \pm 0.02	-0.9 \pm 1.7	3.2 \pm 1.5
distilled	18.8	0.05 \pm 0.03	0.00 \pm 0.02	0.4 \pm 1.5	2.4 \pm 1.6
H ₂ O	37.5	0.05 \pm 0.03	-0.01 \pm 0.03	1.6 \pm 2.6	2.0 \pm 1.8
	75	0.02 \pm 0.03	-0.03 \pm 0.03	4.0 \pm 3.3	2.8 \pm 1.7
	150	0.03 \pm 0.02	-0.03 \pm 0.02	1.0 \pm 1.6	3.8 \pm 2.2
	300	0.02 \pm 0.02	-0.07 \pm 0.03	2.7 \pm 2.6	6.6 \pm 2.3

Each value represents the mean \pm SE.

Table 2. Effect of meropenem (300 mg/kg, intravenously) on histamine-induced bronchoconstriction in anaesthetised guinea pigs

Time (min)	% inhibition			
	Airway resistance		Dynamic compliance	
	Control	Treated	Control	Treated
1	-3.9 \pm 16.2	34.2 \pm 8.6	-5.3 \pm 12.1	5.8 \pm 14.2
15	7.2 \pm 11.7	-15.6 \pm 6.1	9.9 \pm 10.1	-21.5 \pm 9.9
30	20.3 \pm 8.5	-2.2 \pm 5.6	5.0 \pm 13.4	2.5 \pm 8.3

Histamine dose: 5 μ g/kg, i.v.

Each value represents the mean \pm SE.

MEPMは 1×10^{-6} Mおよび 1×10^{-3} Mの濃度で、モルモット摘出気管に対し作用を示さず、またisoprenalineによる弛緩に対しても影響を与えなかった。

4) 摘出輸精管に対する作用

MEPMは 1×10^{-6} Mおよび 1×10^{-3} Mの濃度で、

マウス摘出輸精管に対し作用を示さず、またphenylephrineおよびclonidineの作用に対しても影響を与えなかった。

5) 摘出胃条片に対する作用

MEPMは 1×10^{-6} Mおよび 1×10^{-3} Mの濃度で、

Table 3. Effect of meropenem (300 mg/kg, intravenously) on cardiac function in dogs (n=3)

Time	MAP (mmHg)	HR (bts/min)	P/Q-A (mmHg/sec)	P-R Int (sec)	CO (l/min)	TPR (dynes sec/cm ⁵)	CVP (cm H ₂ O)
Control	93.33 ± 8.66	96.00 ± 16.00	1190.6 ± 216.5	0.126 ± 0.007	4.05 ± 0.25	1857.9 ± 215.8	1.33 ± 1.09
30 min	88.33 ± 10.41	94.67 ± 16.75	1107.7 ± 214.9	0.123 ± 0.002	ND	ND	-0.33 ± 0.74
1 h	85.56 ± 4.01	88.00 ± 11.55	1041.8 ± 114.9	0.124 ± 0.004	3.52 ± 0.49	2009.9 ± 254.4	-0.33 ± 0.44
2 h	89.44 ± 5.30	102.67 ± 20.70	978.2 ± 117.8	0.119 ± 0.005	ND	ND	0.35 ± 1.60
3 h	85.56 ± 7.35	100.67 ± 21.86	915.0 ± 131.5	0.120 ± 0.005	3.92 ± 0.15	1749.5 ± 176.7	0.50 ± 1.61
5 h	83.33 ± 4.19	114.00 ± 14.74	891.8 ± 76.6	0.122 ± 0.003	ND	ND	-1.00 ± 0.58

MAP: mean arterial pressure HR: heart rate P-R Int: P-R interval CO: cardiac output
TPR: total peripheral resistance CVP: central venous pressure ND: not determined.
Cardiac force is shown by P/Q-A.
Each value represents the mean ± SE.

Table 4. Effect of meropenem (300 mg/kg, intravenously) on mean arterial blood pressure (MABP) and heart rate (HR) in spontaneously hypertensive rats

Treatment	Time after administration (hours)						
	2		5		24		
	MABP (ΔmmHg)	HR (Δbts/min)	MABP (ΔmmHg)	HR (Δbts/min)	MABP (ΔmmHg)	HR (Δbts/min)	
DAY I	Control	-4.0 ± 3.5	-2.6 ± 8.6	-6.7 ± 7.6	-14.4 ± 22.1	-9.8 ± 5.8	-3.2 ± 17.8
	Meropenem	-11.1 ± 5.2	-2.3 ± 8.9	-10.7 ± 6.8	-8.9 ± 9.5	-14.3 ± 8.9	-4.6 ± 16.3
DAY II	Control	-7.0 ± 6.1	-14.4 ± 19.9	-8.8 ± 7.5	-2.4 ± 21.2	-4.6 ± 7.5	-4.8 ± 8.5
	Meropenem	-26.4 ± 8.2	0 ± 16.3	-18.0 ± 9.1	-2.9 ± 21.0	-20.7 ± 10.2	-8.7 ± 21.3

Each value represents the mean ± SE.
MABP: mean arterial blood pressure HR: heart rate

Table 5. Effect of meropenem (300 mg/kg, intravenously) on mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR) and electrically stimulated nictitating membrane responses in anesthetized cats (n=3)

Time (min)	MAP (mmHg)	HR (bts/min)	Contraction Ht. (% of control)
Control	128.0 ± 14.7	198.0 ± 14.0	100.0 ± 0.0
1	108.3 ± 21.3	191.3 ± 10.8	75.3 ± 3.28*
5	127.6 ± 15.9	190.0 ± 11.0	81.7 ± 3.75*
10	128.0 ± 16.7	190.7 ± 11.3	91.0 ± 6.00
15	126.7 ± 16.9	190.7 ± 11.9	92.3 ± 5.46
30	126.0 ± 15.3	196.7 ± 12.4	93.3 ± 6.17
60	128.7 ± 10.1	204.7 ± 14.3**	89.7 ± 4.10

Each value represents the mean ± SE.

* ** significantly different from control (p < 0.05, p < 0.01, respectively)

Table 6. Effect of meropenem (300 mg/kg, intravenously) on noradrenaline-evoked pressure responses in anaesthetised cats (n=3)

Dose of noradrenaline ($\mu\text{g}/\text{kg}$, i.v.)	Before administration		After administration	
	MAP (ΔmmHg)	HR ($\Delta\text{bts}/\text{min}$)	MAP (ΔmmHg)	HR ($\Delta\text{bts}/\text{min}$)
0.03	18.50 ± 2.50	-1.00 ± 1.00	17.50 ± 0.50	-7.00 ± 1.00
0.1	33.00 ± 1.00	-17.00 ± 3.00	39.00 ± 4.00	-15.00 ± 1.00
0.3	47.50 ± 5.50	-36.00 ± 4.00	50.50 ± 5.50	-51.00 ± 3.00

Each value represents the mean \pm SE.

MAP: mean arterial pressure HR: heart rate

Table 7. Effect of meropenem on gastrointestinal motility of a charcoal meal in mice (n=10)

Compound	Dose (mg/kg, i.v.)	Total length of gut (cm)	Distance travelled (cm)	Distance travelled (%)
Control	—	59.0 ± 1.2	34.1 ± 2.3	57.4 ± 2.9
Meropenem	300	58.3 ± 1.0	33.3 ± 2.1	57.4 ± 3.9

Each value represents the mean \pm SE.

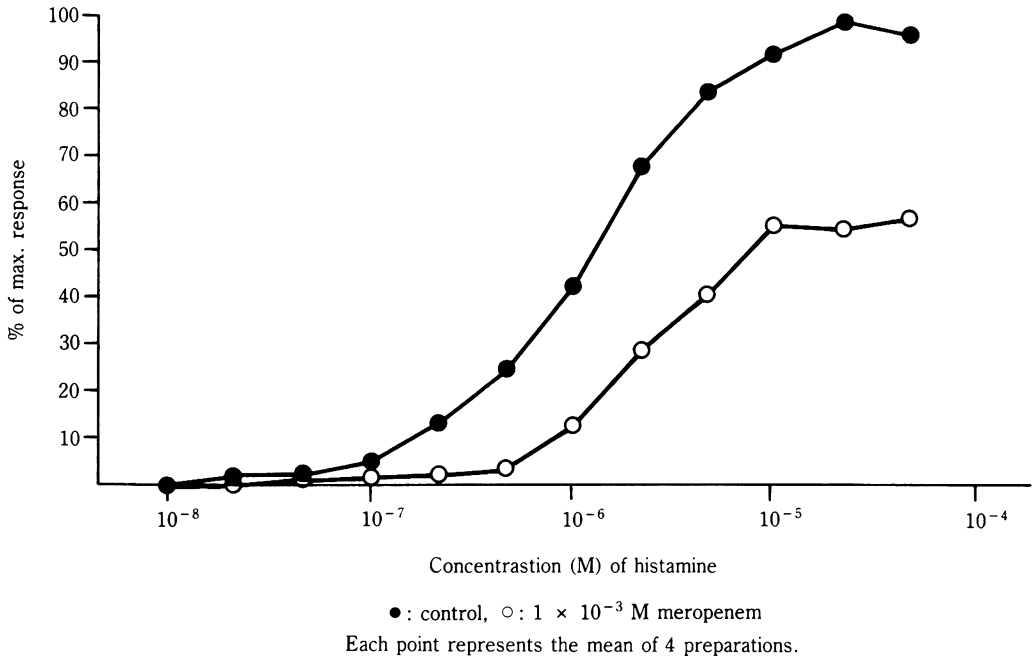


Fig. 1. Effect of meropenem on histamine-induced chronotropic action in isolated guinea pig right atria.

ラット摘出胃条片に対し、弱い収縮作用が認められたが5-hydroxytryptamine(5-HT)による収縮作用に対しては影響を与えなかった。

6) 摘出尾動脈条片に対する作用

MEPMは 1×10^{-6} Mおよび 1×10^{-3} Mの濃度で、ラット摘出尾動脈に対し作用を示さず、また5-HTによる収縮作用に対しても影響を与えなかった。

7) 摘出大動脈条片に対する作用

MEPMは 1×10^{-5} ~ 3×10^{-3} Mの濃度であらかじめKCl(30mM)で収縮させたラット摘出大動脈条片に影響を与えなかった。

8) 摘出子宮筋に対する作用

a) 非妊娠子宮の自動運動に対する作用

MEPMは 1×10^{-5} ~ 3×10^{-3} Mの濃度でラット非妊娠子宮の自動運動に影響を与えなかった。

b) 妊娠子宮の自動運動に対する作用

MEPMは 1×10^{-5} ~ 3×10^{-3} Mの濃度でラット妊娠子宮の自動運動に影響を与えなかった。

4. 腎機能に対する作用

1) 尿量および尿中電解質(Na^+ , K^+ , Cl^-)排泄に対する作用

MEPMは300mg/kg静脈内投与で、ラットの尿量および電解質排泄に有意な影響を与えなかった。

5. 生殖系に対する作用

1) 繁殖力に対する作用

MEPMは300mg/kg 2回の静脈内投与を行った性周期3~4日目および妊娠4~5日目のラットにおいて平均黄体数と平均着床数とに有意な差は認められなかった。

2) 流産に対する作用

MEPMは300mg/kg 3回の静脈内投与で妊娠ラットの体重増加に影響を与えず、また腔内出血等の異常も

認められなかった。胎仔の観察において死胚率にも異常は認められなかった。

3) 抗アンドロゲン作用

MEPMは300mg/kg 4回の静脈内投与でラットの貯精囊の重量(68.7 ± 3.87 mg)に有意な変化を与えなかった。

6. 血液に対する作用

1) 血小板凝集に対する作用

(1) *In vitro*

MEPMは 3×10^{-3} Mの濃度でADPおよびcollagenによるウサギの血小板凝集反応に影響を与えなかった(Table 8)。

(2) *Exo vivo*

MEPM 300mg/kg静脈内投与群、および対照群でのADPによるラット血小板凝集反応の ED_{50} 値は、それぞれ $2.375 (\pm 0.496) \times 10^{-7}$ M, $2.398 (\pm 0.287) \times 10^{-7}$ Mであり両群間に有意な差は認められなかった。

2) 血液凝固時間に対する作用

(1) イヌ

MEPM 21mg/kgおよび70mg/kg, 14日間の静脈内投与で、血漿プロトロンビン時間には影響を与えなかった。Kaoline活性化部分トロンボプラスチン時間に対しては21mg/kgでは影響を与えなかったが、70mg/kgでは投与5日目、および14日目で軽度ではあるが有意な延長が認められた(Table 9)。

(2) ウサギ

MEPMは30mg/kg~300mg/kg静脈内投与でCa再加凝固時間、プロトロンビン時間、活性化部分トロンボプラスチン時間、トロンビン時間に影響を与えなかった(Table 10)。

3) 溶血作用

MEPMは 3×10^{-1} および 3×10^{-3} Mの濃度でラッ

Table 8. Effect of meropenem on platelet aggregation in rabbits (*in vitro*)

Compound	Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	Inhibition of platelet aggregation (%)	
		Aggregation agents	
		ADP (10 $\mu\text{g/ml}$)	Collagen (10 $\mu\text{g/ml}$)
Meropenem	1150 (3×10^{-3} M)	7	1
PGE ₁	0.1	75	76
Adenosine	1	16	NT
	10	26	NT
Aspirin	10	NT	30
	30	NT	35

NT: not tested

トの赤血球に影響を与えず、溶血性は認められなかった。

7. その他

1) 摘出横隔膜神経筋標本に対する作用

MEPMは $1 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-3}$ Mの濃度でラット横隔膜神経の電気刺激による筋収縮に対して影響を与えなかった。

2) 血清脂質に対する作用

MEPMは100mg/kgおよび300mg/kg静脈内投与で、

ウサギ血清中のtriglyceride量, phospholipid量および総cholesterol量に影響を与えなかった。遊離脂肪酸量は100mg/kgでは変化が認められなかったが、300mg/kgでは投与5分後に対照群の29%に減少し、60分後には対照群の62%までに回復した(Table 11)。

3) 血糖に対する作用

MEPMは100mg/kgおよび300mg/kg静脈内投与で、ウサギ血清中のglucose量に影響を与えなかった(Table 11)。

Table 9. Effect of meropenem on prothrombin times and partial thromboplastin times with kaolin (PTTK) in dogs

Index	Time	Dose (mg/kg, i.v.)						LSD
		Control		21		70		
		No.	Mean	No.	Mean	No.	Mean	
Prothrombin time (sec)	Before	6	7.48	6	7.52	6	7.38	0.50
	Day 5	5	7.90	6	8.22	6	7.78	0.85
	Day 14	6	8.02	6	8.38	6	7.90	0.66
PTTK (sec)	Before	6	17.58	6	17.68	6	18.43	1.80
	Day 5	5	16.97	6	17.25	6	17.88*	0.85
	Day 14	6	17.35	6	17.88	6	18.65**	0.88

* ** significantly different from control ($p < 0.05$, $p < 0.01$, respectively)

LSD is Least Significant Difference from control mean (approximate where least squares means are quoted).

Combined analysis of both sexes

The least squares means are those with less than 6 dogs of both sexes.

Table 10. Effect of meropenem on recalcification time (RCT), activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT) and thrombin time (TT) in rabbits (n=3)

Compound	Dose (mg/kg, i.v.)	Items tested	Before treatment	Time after treatment (min)	
				30	180
Control (normal saline)	—	RCT	39 ± 1.0	40 ± 1.0	40 ± 1.0
		APTT	17 ± 1.3	20 ± 1.9	18 ± 1.8
		PT	9 ± 1.2	8 ± 0.4	8 ± 0.2
		TT	8 ± 1.6	9 ± 1.4	9 ± 1.4
Meropenem	30	RCT	40 ± 0.8	40 ± 0.8	40 ± 0
		APTT	20 ± 1.1	21 ± 1.0	21 ± 1.3
		PT	8 ± 0.1	8 ± 0.3	8 ± 0.1
		TT	10 ± 1.0	11 ± 1.1	10 ± 1.7
Meropenem	100	RCT	40 ± 1.1	40 ± 1.2	39 ± 1.1
		APTT	20 ± 3.0	21 ± 4.5	21 ± 5.1
		PT	8 ± 0.7	8 ± 0.5	8 ± 0.2
		TT	9 ± 1.3	8 ± 2.1	8 ± 1.9
Meropenem	300	RCT	41 ± 0.4	40 ± 0.8	39 ± 1.4
		APTT	24 ± 3.0	25 ± 3.5	21 ± 2.8
		PT	8 ± 0.4	7 ± 0.3	8 ± 0.2
		TT	8 ± 0.7	7 ± 0.8	8 ± 0.6

Each value represents the mean ± SD (sec).

4) 免疫機能に対する作用

MEPMは300mg/kg静脈内投与でマウスのoxazaloneによる感作に対し影響を与えなかった。

5) 胆汁分泌に対する作用

MEPMは100mg/kg静脈内投与ではラットの胆汁分泌量および胆汁中の乾燥残渣濃度のいずれに対しても影響を与えなかった。300mg/kgでは2時間後の胆汁分泌量は対照群と比較して有意に増加したが、4時間後では有意差は認められなかった。また胆汁中の乾燥残渣濃度は対照群と比較して有意に減少したが(Table 12), 乾燥残渣総重量は対照群が 62.8 ± 4.2 mg(4時間値)であるのに対し, MEPM 300mg/kg投与群は 55.9 ± 3.1 mg(4時間値)であり有意差は認められなかった。

IV. 考 察

MEPMの一般薬理として, 中枢神経に対する作用については大野ら³¹⁾によって既に報告されている。そこで, 呼吸, 循環器系およびその他の作用について検討した。

呼吸, 循環器系に対し, 無麻酔のイヌではMEPM 300mg/kg静脈内投与で, 血圧, 心拍数, 心電図, 心収縮力, 心拍出量等に有意な作用は認められなかった。無麻酔の高血圧ラットでは300mg/kg静脈内投与の実

験2日目において投与2時間後に軽度の血圧低下が認められたが, 5および24時間後では認められず, また麻酔モルモットの呼吸に対しては作用を示さないことからMEPMの呼吸, 循環器系に対する作用は極めて弱いものと考えられる。

自律神経系に対しては麻酔ネコでMEPM300mg/kg静脈内投与で頸部交感神経節前線維電気刺激による瞬膜収縮に弱い抑制が認められ, 同時に一過性の血圧低下が認められた。これはMEPMの高用量において交感神経系に作用を有することを示すと考えられるが, その程度は軽微であり薬理的な意味は少ないと考えられる。マウスの消化管輸送およびイヌの胃酸分泌に対しては作用は認められなかった。

平滑筋に対しては, ラット摘出胃条片で弱い収縮作用が認められたが5-HT₁ receptorに対するantagonist活性は認められなかった。モルモット摘出回腸(acetylcholine muscarinic receptor, histamine H₁ receptor), モルモット摘出右心房(histamine H₂ receptor, β_1 -adrenoceptor), モルモット摘出気管(β_2 -adrenoceptor), マウス摘出輸精管(α_1 -adrenoceptor, α_2 -adrenoceptor), ラット摘出尾動脈(5-HT₂ receptor)には作用を示さなかった。また, モルモット

Table 11. Effect of meropenem on serum lipids and glucose in rabbits (n=3)

Compound	Dose (mg/kg, i.v.)	Time (min) after administration	Triglyceride (mg/ml)	Phospholipid (mg/ml)	Total cholesterol (mg/ml)	Free fatty acid (mEq/ml)	Glucose (mg/ml)
Control	—	5	105 ± 26	87 ± 6.9	28.2 ± 6.9	0.95 ± 0.36	201 ± 26
	100	5	86 ± 14	72 ± 13	17.2 ± 3.3	1.18 ± 0.24	242 ± 64
	300	5	100 ± 12	68 ± 11	16.9 ± 1.7	0.28 ± 0.03	198 ± 33
Meropenem	—	60	127 ± 40	93 ± 25	28.8 ± 8.0	0.85 ± 0.18	221 ± 61
	100	60	101 ± 14	81 ± 8	18.8 ± 3.3	0.93 ± 0.20	252 ± 86
	300	60	150 ± 8	91 ± 7	22.0 ± 1.9	0.53 ± 0.15	226 ± 51

Each value represents the mean ± SE.

Table 12. Influence of meropenem on bile secretion in anesthetized rats

Compound	Dose (mg/kg, i.v.)	No. of animals	Volume of bile (%)				Solid (mg/ml)		
			Before ^{a)}	0~2 h	2~4 h	0~4 h	Before (A)	0~4 h (B)	B/A
Control	—	14	100	147.5 ± 6.8	104.9 ± 10.6	252.2 ± 13.8	43.0 ± 2.0	43.9 ± 1.7	103.8 ± 4.5
	100	11	100	157.0 ± 7.9	130.5 ± 10.3	287.6 ± 12.4	41.4 ± 1.7	44.4 ± 2.1	98.3 ± 4.8
	300	11	100	172.7 ± 6.6*	103.4 ± 12.0	278.0 ± 14.9	42.8 ± 1.7	38.8 ± 1.3*	91.3 ± 1.7*

Each value represents the mean ± SE.

^{a)}: volume of spontaneous bile collected for the first one hour before drug administration (=100)

* significantly different from control (P<0.05)

ト摘出右心房でhistamine H₂ receptorに対し弱い拮抗的なantagonist活性が認められたが、それ以外の上記receptorに対するantagonist活性は認められなかった。これらの*in vitro*の結果から、MEPMの平滑筋に対する作用は軽微なものであり、*in vivo*において自律神経系に作用を及ぼす可能性は極めて少ないと考えられる。

腎機能および生殖系に対しては作用を示さなかった。

血液に対しては、血液凝固系でイヌの活性化部分トロンボプラスチン時間に軽度の延長が認められたがウサギでは認められず、血小板凝集に対する影響および溶血作用も認められなかった。

その他、ウサギの血清中遊離脂肪酸量の減少およびラット胆汁分泌の増加が認められたが、いずれも300mg/kgの高用量であり、かつ変化は一過性であった。また、ラット横隔膜神経の電気刺激による筋収縮やウサギの血糖値に対しては影響を与えなかった。マウスのoxazoloneによる感作に対し影響を与えないことはMEPMが免疫抑制作用を持たないことを示すと考えられる。

以上のように、MEPMは検討した一般薬理試験において特に問題となるような薬理作用は示さなかった。

文 献

1) Sumita Y, Inoue M, Mitsuhashi S: *In vitro* anti-

bacterial activity and β -lactamase stability of the new carbapenem SM-7338. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 908~916, 1989

- 2) Edwards J R, Turner P J, Wannop C, Withnell E S, Grindey A J, Nairn K: *In vitro* antibacterial activity of SM-7338, a carbapenem antibiotic with stability to dehydropeptidase I. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 215~222, 1989
- 3) 大野行弘, 広瀬 彰, 辻 良三, 加藤照文, 中村三孝, Edwards J R, Patel J B: 新規カルバペネム系抗生物質Meropenemの中樞作用に関する行動薬理学的および脳波学的検索. *Chemotherapy* 40(S-1): 175~181, 1992
- 4) Admur M O, Mead J: Mechanics of respiration in unanesthetized guinea pigs. *Am J Physiol* 192: 364~368, 1958
- 5) 注射剤の局所安全性について, P8~12, 日本製薬工業協会, 安全性委員会, 前臨床部会, 4月, 1975
- 6) Bulbring E: Observation on the isolated phrenic nerve diaphragm preparation of the rat. *Brit J Pharmacol* 1: 36~61, 1946

GENERAL PHARMACOLOGICAL STUDIES ON MEROPENEM
-EFFECTS ON RESPIRATION, CIRCULATORY SYSTEM AND OTHERS-

Masatomo Fukasawa, Shin-ichi Sugimoto and Akira Miyagishi
Research Laboratories, Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd.
1-98 Kasugade-naka, 3-chome, Konohana-ku, Osaka 554, Japan

J. R. Edwards and A. J. Grindey
Antibiotic Development Group, ICI Pharmaceuticals
Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, England

The effects of meropenem (MEPM) on respiration, circulatory system and others were investigated as parts of a general pharmacological study of this antibiotic.

1. Respiration and circulatory system: MEPM, 300mg/kg i. v., had no significant effect on parameters in conscious dogs and caused mild hypotension in conscious hypertensive rats. It did not affect respiration in anesthetized guinea pigs.

2. Autonomic nervous system: MEPM, 300mg/kg i. v., transiently inhibited contractions of the nictitating membrane induced by electric stimulus of the cervical sympathetic preganglionic fiber. The drug did not affect intestinal transport in mice or gastric acid secretion in dogs.

3. Smooth muscles: MEPM at concentrations of 1×10^{-6} M and 1×10^{-3} M caused slight contractions of an isolated rat stomach strip but exerted no effect on isolated guinea pig ileum, right atrium or trachea, isolated mouse vas deferens, or isolated rat caudal artery, aorta strip or uterus (pregnant and non-pregnant).

4. Renal function: MEPM, 300mg/kg i. v., had no effect on urine volume or electrolyte excretion in rats.

5. Reproductive system: MEPM, given intravenously in a dose of 300mg/kg twice to four times, did not affect the reproductive performance of female rats, induction of abortion in pregnant rats or the seminal vesicle weight of male rats.

6. Blood: MEPM had no effect on platelet aggregation in rats or rabbits. With regard to the blood coagulation system, MEPM, 70mg/kg i. v., prolonged the activated partial thromboplastin time in dogs but had no effect in rabbits. The drug had no hemolytic effect on erythrocytes in rats.

7. Others: MEPM, 300mg/kg i. v., caused a transient decrease in the level of nonesterified fatty acid in rabbit serum and a transient increase in bile secretion in rats. The drug did not affect the contractions of rat diaphragm-nerve muscle specimens induced by electric stimulation, blood glucose levels in rabbits or the sensitizing titer of oxazolone in mice.

Thus, MEPM was generally well tolerated and showed no actions of concern in this general pharmacological study.