

氏名・(本籍)	水本明良(奈良県)
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	博士第107号
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位授与年月日	平成4年3月23日
学位論文題目	Anticholinesterase activity of histamine H <sub>2</sub> -receptor antagonists in the dog : their possible role in gastric motor activity (ヒスタミンH <sub>2</sub> 受容体拮抗剤の抗コリンエステラーゼ活性: イヌ胃運動に及ぼす影響)

審査委員	主査教授	細田四郎
	副査教授	戸田昇
	副査教授	森渥視

## 論文内容要旨

### 〔目的〕

ある種のヒスタミンH<sub>2</sub>受容体拮抗剤には抗コリンエステラーゼ活性が存在し、また消化管運動や胃排出を亢進するとの報告がある。本研究では、現在臨床で汎用されている3種のH<sub>2</sub>受容体拮抗剤(シメチジン、ラニチジン、ファモチジン)の抗コリンエステラーゼ活性を*in vivo*、*in vitro*で確認し、各薬剤の食後期胃運動に対する単独作用を検討した。

### 〔方法〕

*In Vivo*: 雑種成犬4頭を用い、胃体部、胃前庭部および十二指腸の漿膜面に輪状筋収縮がとれる方向にforce transducerを縫着し、術回復後、意識下無拘束の状態で消化管運動を連続的に記録した。また、右下外頸静脈より上大静脈内にチューブを留置し試料の投与に用いた。実験は以下のごとくおこなった。a) *in vivo*における抗コリンエステラーゼ活性の確認は胃運動の観察されないphase Iの時期を用い、外因性アセチルコリン(ACh) 0.05 mg/(kg・min)による胃前庭部収縮がH<sub>2</sub>受容体拮抗剤の併用により増強されるかどうかを検討した。各薬剤の用量はシメチジン1.0、3.0、10.0 mg/(kg・hr)、ラニチジン0.3、1.0、3.0 mg/(kg・hr)、ファモチジン0.1、0.3、1.0 mg/(kg・hr)とした。b) H<sub>2</sub>受容体拮抗剤の単独作用については、食後期にシメチジン1.0、3.0、10.0 mg/kg、ラニチジン0.3、1.0、3.0 mg/kg、ファモチジン0.1、0.3、1.0 mg/kg

を投与し、胃前庭部収縮の変化を記録した。すべての収縮はその波形と基線とに囲まれた面積を計算し motor index として表現した。実験は各イヌ、各用量で 3 回ずつおこなった。c) 各  $H_2$  受容体拮抗剤の血圧に対する作用を麻酔下のイヌ 3 頭を用い検討した。In Vitro: 各薬剤の抗コリンエステラーゼ活性を Ellman らの方法を用いて測定した。

#### 〔結果〕

In Vivo: a) ACh 投与により胃前庭部には全例律動性の収縮運動を認めた。シメチジンおよびラニチジンは用量依存性に ACh による収縮を増強し、ラニチジン 1.0、3.0 mg/(kg·hr) の用量で有意な増強が観察された。一方、ファモチジンには ACh の反応増強作用は認められなかった。b) 食後期単独投与では、シメチジン 10.0 mg/kg およびラニチジン 3.0 mg/kg にて有意な胃前庭部運動の亢進を認めたが、ファモチジンはなんら作用を示さなかった。c) 麻酔下においてラニチジン 3.0 mg/kg 投与により有意な血圧降下が観察された。実際、意識下のイヌにこの用量を投与すると、時に虚脱状態などの全身症状が観察された。In Vitro: 各薬剤のコリンエステラーゼ活性の 50% 抑制濃度はラニチジン  $3.5 \times 10^{-6} M$ 、シメチジン  $2.5 \times 10^{-4} M$  で、ファモチジンには  $10^{-3} M$  にても抗コリンエステラーゼ活性は認められなかった。

#### 〔考察〕

シメチジンおよびラニチジン併用下による外因性 ACh の収縮増強作用は、in vitro における抗コリンエステラーゼ活性の強さと一致した。ファモチジンは in vivo において ACh による収縮に影響を与えず、また in vitro においても抗コリンエステラーゼ活性は認められなかった。すでに、ラニチジンは神経終末からの ACh 放出を亢進せずに in vitro での消化管運動を亢進させることが報告された。また、シメチジンやラニチジンに抗コリンエステラーゼ活性以外の消化管運動亢進を起こすような作用が知られていないことを考慮すると、今回の実験におけるシメチジンやラニチジンの ACh の収縮増強作用は抗コリンエステラーゼ活性によるものであることが強く示唆された。さらに、この抗コリンエステラーゼ活性は  $H_2$  受容体の拮抗作用とは無関係であった。最終的に、単独投与群においても同様の傾向が見られ、シメチジンやラニチジンの胃前庭部運動亢進作用は、抗コリンエステラーゼ活性を介したもとの推察された。このようなシメチジンやラニチジンの抗コリンエステラーゼ活性に関しては二つの臨床的意義が考えられる。まず第一に、消化性潰瘍の一部の患者では胃排出能の低下が報告されており、特にラニチジンに関しては臨床用量において、胃酸分泌を抑制するのみならず胃排出亢進をもたらす可能性が考えられた。次に重要なことは、抗コリンエステラーゼ活性を有するがための副作用についてである。今回の実験においてもラニチジンの高用量は時にイヌの虚脱状態などを引き起こし、麻酔下のイヌの血圧を著明に下降させた。今後、ヒトにおける胃排出能の変化や循環器系に及ぼす影響について検討する必要性が考えられた。

## 〔結 論〕

シメチジンやラニチジンに認められた抗コリンエステラーゼ活性は *in vivo* の状態でも観察され、ヒトの消化管運動や胃排出を亢進し、胃酸の早期排除という点で消化性潰瘍の治癒に対して好影響を与えている可能性が示唆された。

## 学位論文審査の結果の要旨

ヒスタミン  $H_2$  受容体拮抗剤のなかには抗コリンエステラーゼ活性を有し、また、消化管運動や胃排出を亢進するものが存在する。本研究は、現在臨床で汎用されている3種の  $H_2$  受容体拮抗剤（シメチジン、ラニチジン、ファモチジン）の抗コリンエステラーゼ活性を *in vivo*、*in vitro* で確認し、食後期胃運動に対する単独作用を検討したものである。

方法として *in vivo* においては force transducer を慢性的に縫着した雑種成犬4頭を用い、意識下無拘束の状態で消化管運動を連続的に記録した。

*in vivo* における抗コリンエステラーゼ活性の確認は、外因性アセチルコリン (ACh) による胃前庭部収縮が  $H_2$  受容体拮抗剤の併用により増強されるかどうかにより検討した。 $H_2$  受容体拮抗剤の単独作用については、食後期にシメチジン、ラニチジン、ファモチジンを静脈内に投与し、胃前庭部収縮の変化を記録した。また、抗コリンエステラーゼ活性の副作用の検討として、麻酔犬5頭を用い各  $H_2$  受容体拮抗剤の血圧に及ぼす作用を検討した。*in vitro* における各薬剤の抗コリンエステラーゼ活性の確認は dithio-bis-nitrobenzoic acid 法を用いて測定した。

*in vivo* における実験結果では、ACh 投与による胃前庭部の収縮運動は、シメチジンおよびラニチジンの併用により用量依存性に増強し、特にラニチジンでは臨床用量において有意な増強が観察された。一方、ファモチジンには ACh の反応増強作用は認められなかった。また、食後期単独投与では、シメチジンおよびラニチジンの高用量は有意に胃前庭部運動を亢進させたが、ファモチジンはなんら胃運動に影響しなかった。さらに、麻酔犬を用いた実験で、ラニチジンの高用量投与により有意な血圧低下が観察された。*in vitro* の結果では、ラニチジンとシメチジンに抗コリンエステラーゼ作用が確認されたが、ファモチジンには同様の作用は認められなかった。

以上のことにより、 $H_2$  受容体拮抗剤の抗コリンエステラーゼ作用は  $H_2$  受容体の拮抗作用とは無関係のものであることが明らかにされた。従来より、*in vitro* においてシメチジンやラニチジンの抗コリンエステラーゼ作用が報告されていたが、本研究は、これら薬剤の抗コリンエステラーゼ作用が *in vivo* の状態でも発現し、食後期胃運動の亢進作用を起こすことを証明した。

本論文は、*in vivo* における  $H_2$  受容体拮抗剤の胃運動に及ぼす作用と機序を明確にした基礎的研究であり、博士（医学）を授与するに値するものと認める。