

## ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤耐性の胃酸分泌機構

川 堀 勝 史

広島大学医学部外科学第二講座 (主任: 土肥雪彦教授)

広島大学医学部附属動物実験施設 (指導: 藤井一元教授)

受付 平成1年11月10日

受理 平成1年12月25日

内因性, 外因性ガストリン刺激および 2-deoxy-D-glucose (2-DG) 静注によるコリン作動性神経刺激で生じる胃酸分泌のうち, ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤 (famotidine, cimetidine) で大部分の胃酸分泌が抑制されたが, 抑制されない胃酸分泌 (ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤耐性胃酸分泌) を認めた。その機序を無麻酔意識下の胃瘻犬, completely denervated fundic pouch 犬, および麻酔下の胃瘻犬を用いて検討した。

- (1) Pentagastrin の最大刺激 (3.0~4.0  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重, 皮下注) による胃酸分泌 (4.19 $\pm$ 1.47 mEq/h, n=10) は, famotidine の maximum dose (0.1~0.3 mg/kg 体重, 静注) の前投与によってその大部分が抑制されたが, famotidine で抑制されない胃酸分泌 (2.18 $\pm$ 1.03 mEq/h, n=5) が認められた。この famotidine 耐性胃酸分泌は, pirenzepine (1.0 mg/kg 体重, 静注) によって消失した。
- (2) Pentagastrin 刺激による麻酔下胃瘻犬の胃酸分泌 (5.33 $\pm$ 2.29 mEq/h, n=4) は, famotidine の前投与によって 0.33 $\pm$ 0.07 mEq/h (n=3) まで減少した。この famotidine 耐性胃酸分泌は, tetrodotoxin (TTX, 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  体重, 静注, 人工呼吸下) によって消失した。
- (3) 2-DG 刺激 (50 mg/kg 体重, 静注) による胃酸分泌 (2.16 $\pm$ 0.94 mEq/h, n=6) は, famotidine (0.3 mg/kg 体重, 静注) によって有意 ( $p < 0.001$ ) に抑制されたが, famotidine で抑制されない胃酸分泌 (0.49 $\pm$ 0.20 mEq/h, n=6) が残存した。この famotidine 耐性胃酸分泌は, pirenzepine (1.0 mg/kg 体重, 静注) によって消失した。2-DG 刺激による血中ガストリン値上昇反応は famotidine および pirenzepine の影響を受けなかった。
- (4) 食餌刺激によって有意な血中ガストリン値の上昇と, denervated pouch からの胃酸分泌が認められた。Cimetidine (3.0 mg/kg 体重, 静注) およびヒスタミン遊離阻害剤である cepharanthine (2.0 mg/kg 体重, 静注) は, 食餌刺激による血中ガストリン値上昇反応に対して有意な影響をおよぼさないにもかかわらず denervated pouch からの胃酸分泌を強力に抑制した。しかし, cimetidine および cepharanthine で抑制されない胃酸分泌が残存した。この胃酸分泌は atropine (0.1 mg/kg 体重, 静注) によって消失した。

以上の結果は, pentagastrin 刺激 (外因性ガストリン刺激), 食餌刺激 (内因性ガストリン刺激), および 2-DG によるコリン作動性神経刺激によって生じる胃酸分泌の一部にヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体の block で抑制されない胃酸分泌 (ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤耐性胃酸分泌) が含まれており, このヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤耐性胃酸分泌が, pirenzepine, atropine による Ach-ムスカリン性受容体の block, TTX による神経活動の block によって消失することを示している。

これらの事実はガストリンによる胃酸分泌機構に, 内因性ヒスタミンを介する機構の他に, ガストリンによる胃壁内コリン作動性ニューロンからの Ach 放出を刺激する機構が関与していることを示すものと考えられる。

**Key words:** 胃酸分泌, ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤, Ach-ムスカリン性受容体拮抗剤, ヒスタミン遊離阻害剤, Tetrodotoxin

1972年, Black ら<sup>1,34)</sup>による壁細胞のヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体の拮抗的阻害剤である burimamide の発見は, 革命的な抗潰瘍剤の開発 (cimetidine. 1975<sup>3,4)</sup>, ranitidine. 1979<sup>25)</sup>, famotidine. 1981<sup>30, 32)</sup>)の端緒となった。さらに壁細胞におけるヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体の存在の証明や他の受容体との関連などの詳細な機序の検討が可能となり, 胃酸分泌機構研究の飛躍的な進展をもたらした。

Soll ら (1978)<sup>26, 27)</sup> はイヌの単離壁細胞の酸素消費量を示す [<sup>14</sup>C] アミノピリン摂取量を指標とし, ヒスタミン, カルバコールおよびガストリン刺激による胃酸分泌活動を検討した結果, metiamide (histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist)<sup>2)</sup> は, ヒスタミン刺激による胃酸分泌を抑制するが, カルバコールやガストリン刺激による胃酸分泌は抑制しないことを確かめた。また, アトロピンは, カルバコール刺激による胃酸分泌のみを抑制すること, ガストリン刺激による胃酸分泌は metiamide<sup>2)</sup> およびアトロピンによって抑制されないことから, 壁細胞には胃酸分泌刺激の受容体としてヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体, Ach-ムスカリン性受容体, およびガストリン受容体が存在し<sup>26, 27, 35)</sup>, これらの各受容体間には相互作用がないことが提唱された。このことは, 単離壁細胞を用いた他の方法 (パッチクランプ法<sup>24)</sup>, radioreceptor assay<sup>29)</sup>, autoradiography<sup>23)</sup>) による研究結果によっても支持されている。

しかし, *in vivo* では, これら *in vitro* の結果と著しく異なり, ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤は, ヒスタミン刺激による胃酸分泌を抑制するのみならず, カルバコール刺激およびガストリン刺激による胃酸分泌をも抑制することが知られている。この機序について Code ら (1965)<sup>5)</sup>, Johnson ら (1969)<sup>18)</sup> は, カルバコール刺激, ガストリン刺激による何れの胃酸分泌も, 最終的にはヒスタミンが壁細胞を刺激する機構 (histamine final common chemomediator 説) によっておこることを提唱した。

一方, Grossmann<sup>16)</sup>, Konturek ら (1974)<sup>21, 22)</sup> は, 各 mediator (ヒスタミン, ガストリン, Ach) の一つが, その受容体に結合すると他の受容体の結合能に影響をおよぼすという受容体相互作用によって説明した。すなわち, ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体が block されると各受容体間の相互作用によりガストリン受容体, Ach-ムスカリン性受容体の結合能が低下するために, ガストリン, カルバコール刺激による胃酸分泌がヒス

タミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤によって抑制されるという見解である。これらの説に対し Soll ら (1978)<sup>26, 27)</sup>, 1982<sup>20)</sup> は, ガストリンあるいはカルバコール刺激による胃酸分泌に対する, ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤やアトロピンの非特異的抑制は, 各刺激 (ヒスタミン刺激, ガストリン刺激およびカルバコール刺激) の組合せによる相乗効果が, ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤 (あるいはアトロピン) によって阻害された結果によるとした。しかも, この相乗効果は, 各受容体間の相互作用<sup>15)</sup> によるものではなく, 細胞内情報伝達機構においておこることを示している。

これらの議論は, 壁細胞における各受容体および細胞内情報伝達機構 (受容体後機構) の研究を急速に進展させたが, 壁細胞の, 受容体に対する各種の刺激機構 (受容体前機構) に関しては未だ十分研究されていない。

著者は, 無麻酔胃瘻犬および denervated pouch 犬に対する pentagastrin 刺激, 食餌刺激および 2-deoxy-D-glucose (2-DG) 刺激による胃酸分泌のうち, ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤の maximum dose (塩酸 betazole 1.0 mg/kg 体重, 皮下注射による胃酸分泌を完全に抑制する量) で抑制されない分泌に注目し, その機序を受容体前機構の面から検討するために以下の実験を行った。

- I. Pentagastrin 刺激胃酸分泌における famotidine 耐性胃酸分泌
- II. Famotidine 耐性胃酸分泌に対する tetrodotoxin (TTX) の作用
- III. 2-DG 刺激による血中ガストリン値上昇反応および胃酸分泌に対する famotidine の作用
- IV. 食餌刺激による血中ガストリン値上昇反応および completely denervated fundic pouch からの胃酸分泌に対する cimetidine およびヒスタミン遊離阻害剤 (cepharanthine) 前投与の影響

## 方 法

### (1) 実験動物

実験には, 体重 10~15 kg の雑種成犬23匹を用いた。そのうち18匹には, pentobarbital sodium (Abbot, Co, 25 mg/kg 体重, 静注) 麻酔下に, 胃体部と幽門前庭部との境界部の大弯側にステンレス性トーマス胃瘻管 (岡崎産業) を慢性的に留置した。

また, 他の5匹には, 内因性ガストリンによる胃酸

分泌に対するヒスタミン遊離阻害剤, およびヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤の影響を検討する目的で, 胃(底)体部に作成した vagally denervated pouch (Heidenhain pouch) に大弯側から入る交感神経を胃脾静脈起始部で切断して completely denervated fundic pouch とし, この pouch に胃瘻管を装着した(図 1)。

### (2) 胃液の採取法と胃酸分泌量の測定

胃液の採取は, 胃瘻管に装着したビニール製のコネクターチューブに採液用の 10 ml (pouch には 3 ml) のプラスチック試験管を連結し, 分泌刺激前に 15 分間隔で 60 分間, 刺激後は 15 分間隔で 120 分間経時的に行った。採取した胃液は, 浮遊物や残渣を脱脂綿フィルターで濾過し, それぞれの液量, pH, および胃酸分泌量を測定した。pH の測定には微量測定用 pH メーター (東亜電波, HM-20E, HGS-9005) を用いた。

### (3) 試験食の調整

イヌ用固形飼料 (日本クレア, CD-5, 成分: 水分 6.2%, 粗蛋白質 26.0%, 粗脂肪 7.2%, 粗繊維 2.7%, 粗灰分 7.1%, 可溶性無窒素物 50.8%) 150 g にパン粥 (食パン 500 g を水 200 cc で煮沸し, 脱脂粉乳 25 g を加えたもの) を混和して膨化させた餌 (約 600 Cal) を試験食とした。通常の食餌もこれと同じものを 1 日 1 回定刻に与えた。

### (4) 使用した薬剤と投与方法

胃酸分泌刺激として, コリン作動性神経の刺激には, 2-deoxy-D-glucose (2-DG, 和光純薬, 50 mg/kg 静注) を用い, 外因性ガストリン刺激には, pentagastrin (アイ・シー・アイファーマ, 3.0~4.0

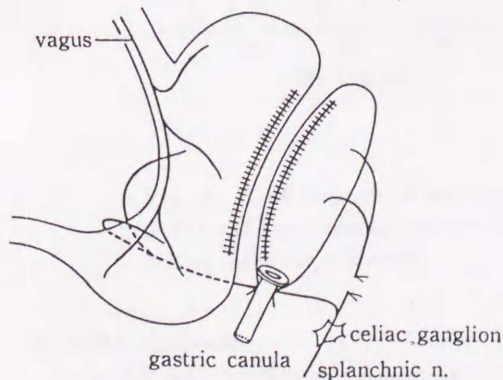


Fig. 1. Schematic drawing of the completely denervated fundic pouch.

The splanchnic nerve of denervated pouch was ligated and cut at the peripheral position of 5 mm distant from the celiac ganglion.

μg/kg 体重, 皮下注) を, ヒスタミン刺激には, betazole hydrochloride (塩野義製薬, 1.0 mg/kg 体重, 皮下注) を用いた。

ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤は famotidine (山之内製薬, 0.1~0.3 mg/kg 体重, 静注) および cimetidine (CIM; SK & F, 3.0 mg/kg 体重, 静注) を用い, ヒスタミン遊離阻害剤は cepharanthine (化研生薬, 2.0 mg/kg 体重, 静注) を用いた。

内因性および外因性ガストリンによる胃相胃酸分泌機構に, 壁内コリン作動性神経が関与しているか否を検討するために, tetrodotoxin (TTX, 三共, 10 μg/kg 体重, 静注), Ach-ムスカリン性受容体拮抗剤である atropine sulfate (田辺製薬, 0.1 mg/kg 体重, 静注), および M<sub>1</sub> ムスカリン性受容体の選択的遮断剤である pirenzepine (日本ベーリンガーインゲルハイム, 1.0 mg/kg 体重, 静注) を用いた。

### (5) 血中ガストリン値の測定

食餌刺激および 2-DG 刺激による血中ガストリン値の変化は, 摂食前後において 15 分毎に経時的に採血し, それぞれの血中ガストリン値をラジオイムノアッセイ法 (ダイナボット, ガストリン RIA キット®II) で測定した。

### (6) 統計学的検討

検査成績は mean±SD で示し, 統計学的有意差検定は student's t-test を用いた。

これらの実験は主に無麻酔, 無拘束下 (18匹) に行ったが, TTX (10 μg/kg 体重, 静注) を用いた実験は pentobarbital sodium 麻酔下で人工呼吸下に行った (5匹)。

実験は手術による侵襲の影響をさけるために術後 1 カ月以上経過してから行った。いずれも前日の給餌時より 12~18 時間を経過した空腹時に実験を行った。

## 結 果

### I. 各種薬剤の投与量の検討

この実験に用いた胃酸分泌刺激剤 (pentagastrin, betazole hydrochloride, 2-DG) および胃酸分泌抑制剤 (famotidine) の投与量を検討した結果を図 2 に示した。

Pentagastrin (図 2 A): 体重 1 kg 当り 0.5 μg から 4.0 μg の pentagastrin を皮下注射後 2 時間の胃酸分泌量を 1 時間当りの胃酸分泌量 (mEq/h) に換算して示した。Pentagastrin 2.0 μg/kg 皮下注射で最大の胃酸分泌量 (4.09±0.92 mEq/h) を示し, これは 3.0 μg/kg (4.04±1.48 mEq/h) および 4.0 μg/kg (4.19±1.47 mEq/h) 皮下注射による胃酸分泌量との間に有意

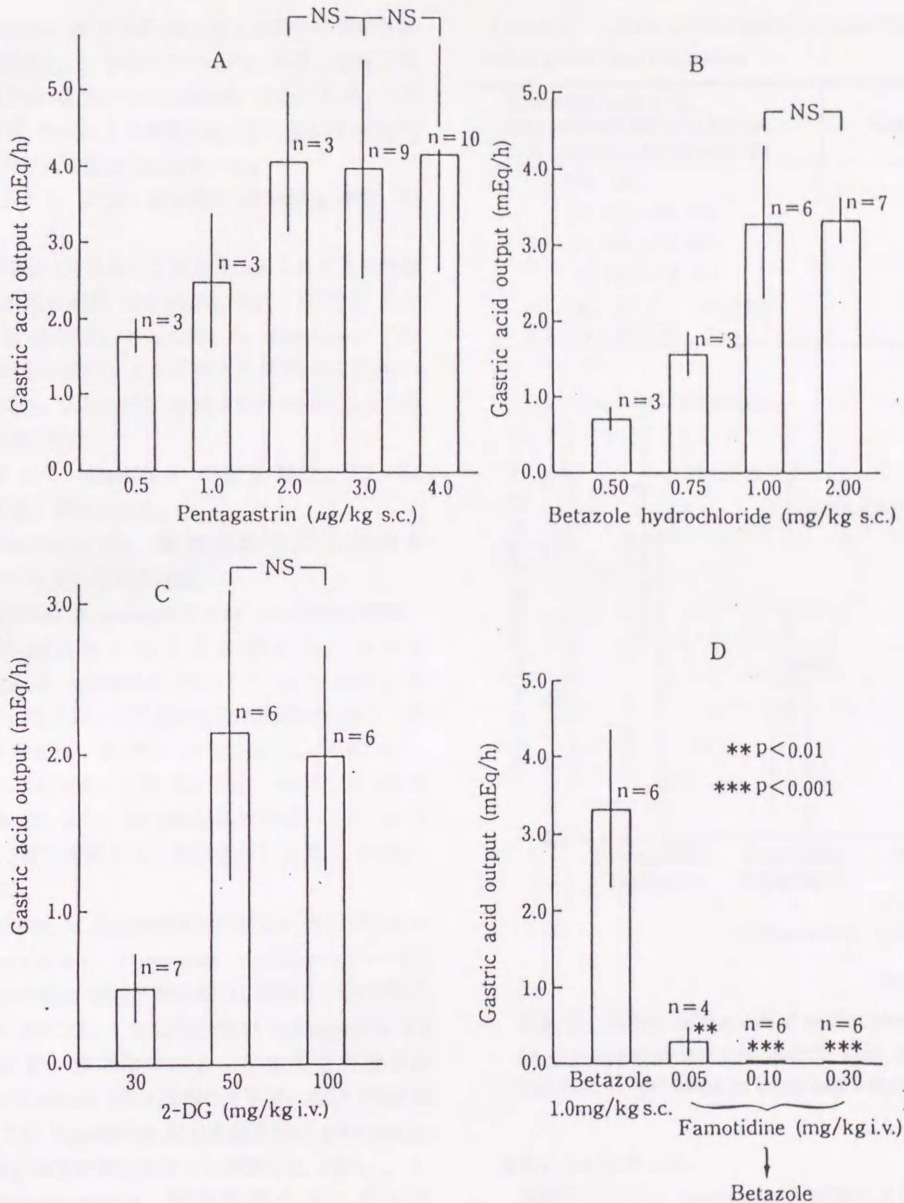


Fig. 2. Dose response of pentagastrin, betazole hydrochloride, 2-deoxy-D-glucose (2-DG) and famotidine in conscious fistula dogs.  
NS: no significant difference.

差は認められなかった。

以上の結果からこの実験における pentagastrin の maximum dose を 2.0~4.0 µg/kg とした。

塩酸 betazole (図 2 B) : 体重 1 kg 当り 0.5 mg, 0.75 mg, 1.0 mg, および 2.0 mg の各 dose の塩酸 betazole を皮下注射したのち 2 時間の胃酸分泌量を mEq/h に換算して示した。塩酸 betazole による胃酸

分泌は 2.0 mg/kg 体重, 皮下注射で最大値 (3.57±0.29 mEq/h) を示したが, 1.0 mg/kg 体重, 皮下注射による胃酸分泌 (3.56±1.00 mEq/h) との間に有意差は認められなかった。

この結果から, 塩酸 betazole の maximum dose を 1.0 mg/kg とした。

2-DG (図 2 C) : 体重 1 kg 当り 30 mg, 50 mg,

および 100 mg の 2-DG 静注後 2 時間の各胃酸分泌量を比較検討した。2-DG 50 mg/kg 体重、静注で最大の胃酸分泌 (2.16±0.94 mEq/h) を示したが、100 mg/kg 体重、静注による胃酸分泌 (2.01±0.74 mEq/h) との間に有意差は認められなかった。

この結果から、2-DG 投与量は 50 mg/kg 体重、静注とした。

Famotidine (図 2 D) : 図 2 B に示したように塩酸 betazole の最大刺激 (1.0 mg/kg 体重、皮下注) による胃酸分泌 (3.51±1.00 mEq/h) は、famotidine 0.05 mg/kg 体重の静注によって強力に抑制 (0.27±0.17 mEq/h) され、0.1 mg/kg 体重以上の静注によっては完全に抑制された。

したがって famotidine の投与量は、0.1~0.3 mg/kg 体重、静注とした。

## II. Pentagastrin 刺激胃酸分泌における famotidine 耐性胃酸分泌例

Pentagastrin の maximum dose (4.0 μg/kg 体重、皮下注、図 2 A) による胃酸分泌に対する famotidine の maximum dose (0.1~0.3 mg/kg 体重、静注、図 2 D) の前投与による抑制例を表 1 に示した。すなわち、23 例の pentagastrin 刺激例中、99.0~99.9% 抑制 - 7 例 (30.4%)、90.0~98.9% 抑制 - 8 例 (34.8%)、90.0% 未満の抑制 - 5 例 (21.7%) で、100% 抑制された例は僅かに 3 例 (13.0%) であった。

Famotidine による抑制率が特に低い値を示した 5 例についてみると、famotidine で抑制されない胃酸分泌 (famotidine 耐性胃酸分泌) は 2.18±1.03 mEq/h であった (図 3)。これは同一例の pentagastrin 4.0 μg/kg 体重、皮下注射によって生じた胃酸分泌 4.17±1.69 mEq/h (図 3 左側のグラフ) の 52.3% に相当する。この famotidine 耐性胃酸分泌は pirenzepine 1.0 mg/kg 体重の静注によって消失した (図 3)。

## III. Pentagastrin 刺激胃酸分泌に対する tetrodotoxin (TTX) の作用

Pentagastrin 刺激による胃酸分泌機構に神経因子が関与しているか否かを検討するために pentobarbital sodium 麻酔 (25 mg/kg 体重、静注) を施した胃瘻犬を用い、pentagastrin 刺激 (4.0 μg/kg 体重、皮下注) による胃酸分泌に対する famotidine および TTX (10 μg/kg 体重、点滴静注) の作用を検討した (図 4)。胃瘻管は、1 ヶ月以上前に装着した。TTX 投与前における pentagastrin 刺激 (4.0 μg/kg 体重、皮下注) 2 時間の胃酸分泌量は 5.33±2.29 mEq/h を示し、無麻酔胃瘻犬のそれ (図 2 A) との間に有意差

Table 1. Effect of famotidine on pentagastrin induced gastric acid secretion

Inhibition ratio (%) pentagastrin induced gastric acid secretion by famotidine	Cases (23)
100 %	3
99.0%~99.9%	7
90.0%~98.9%	8
41.7%~79.9%	5
(41.7%, 60.3%, 68.2%) (68.7%, 79.9%)	

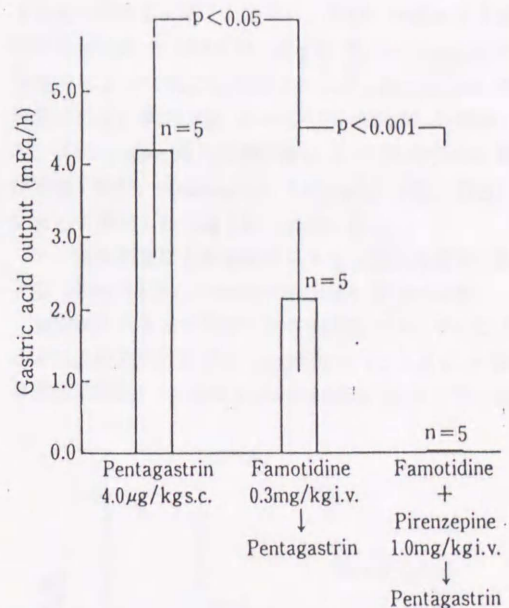


Fig. 3. Effect of famotidine and/or pirenzepine on pentagastrin-induced gastric acid secretion resistant of five cases in conscious fistula dogs.

は認められなかった。

麻酔下における pentagastrin 刺激による胃酸分泌は famotidine によって強力に抑制されたが、famotidine で抑制されない成分 (0.33±0.07 mEq/h) が認められた。この famotidine 耐性の胃酸分泌は TTX の投与 (10 μg/kg 体重、点滴静注) によって消失した (図 4)。

## IV. 2-DG 刺激胃酸分泌における famotidine 耐性胃酸分泌

2-DG 静注によるコリン作動性神経の刺激によってガストリンが分泌され、このガストリンを介して胃酸が分泌されることはすでに明らかにされている<sup>11)</sup>。この内因性ガストリンを介する液性胃酸分泌における、

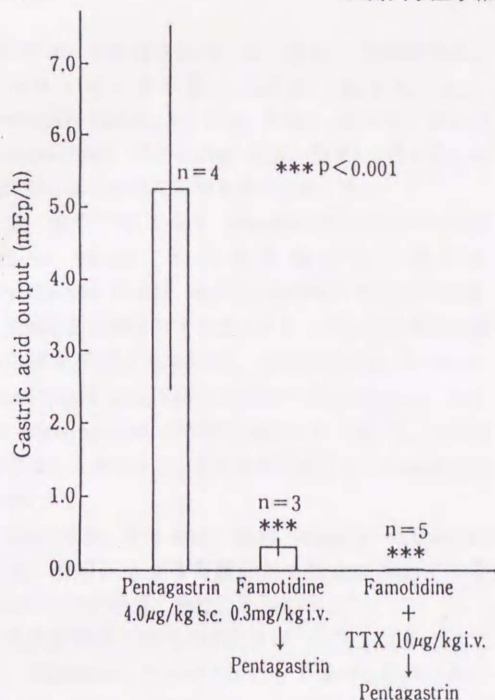


Fig. 4. Effect of famotidine and tetrodotoxin (TTX) on pentagastrin-induced gastric acid secretion in anesthetized fistula dogs.

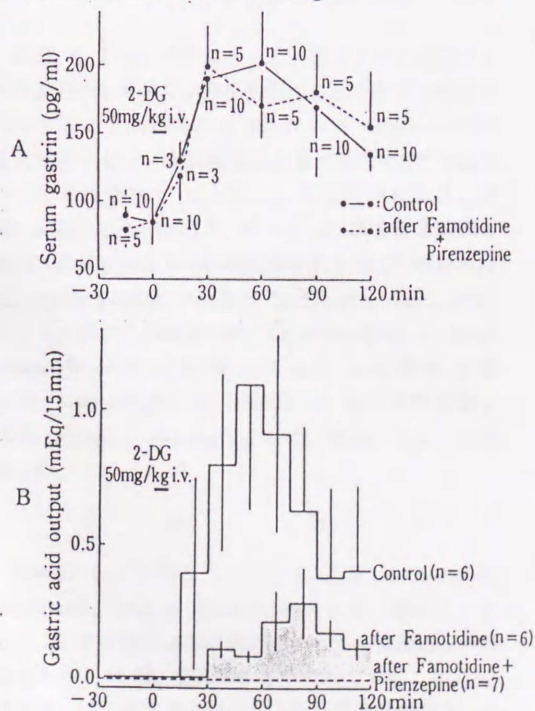
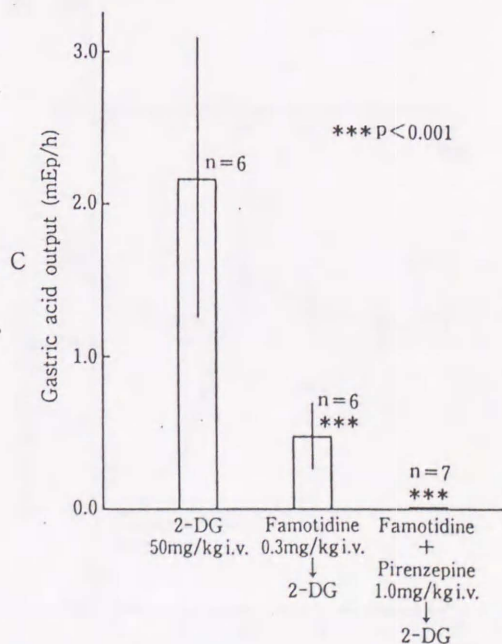


Fig. 5. Effect of famotidine and pirenzepine on increased serum gastrin level and gastric acid secretion induced by intravenous administration of 2-deoxy-D-glucose (2-DG) in conscious fistula dogs. A: Effect of famotidine and pirenzepine on increased serum gastrin level induced by 2-DG. B, C: Effect of famotidine and pirenzepine on 2-DG-induced gastric acid secretion.

ヒスタミン  $H_2$  受容体拮抗剤耐性胃酸分泌の機序を検討する目的で, maximum dose の 2-DG 刺激 (50 mg/kg 体重, 静注, 図 2 C) による血中ガストリン値の上昇 (図 5 A) と, 神経性胃酸分泌 (図 5 B) に対する famotidine および pirenzepine の影響を調べた。2-DG 刺激による血中ガストリン値の上昇反応 (図 5 A, 実線) は, famotidine および pirenzepine による影響を受けなかった (図 5 A, 点線)。しかし 2-DG による胃酸分泌は, famotidine の前投与 (0.3 mg/kg 体重, 静注) によって強力に抑制される成分と抑制されない成分とに区別された (図 5 B, C)。すなわち図 5 C に示したように, 2-DG 刺激から 2 時間の胃酸分泌 ( $2.16 \pm 0.94$  mEq/h) は, famotidine の前投与によって強力に抑制されたが, famotidine で抑制されない胃酸分泌 ( $0.49 \pm 0.20$  mEq/h) が残存した。(famotidine 耐性胃酸分泌)。この famotidine 耐性胃酸分泌は, pirenzepine (1.0 mg/kg 体重, 静注) によって消失した (図 5 B, 点線, C)。

V. 食餌刺激による血中ガストリン値上昇反応に対する cimetidine, cepharanthine 静注の影響

食餌刺激によって分泌される内因性ガストリンによる液性胃酸分泌に対する cimetidine (ヒスタミン  $H_2$  受容体拮抗剤) および cepharanthine (ヒスタミン遊



離障害剤)の影響を検討した(図6)。食餌刺激による血中ガストリン値上昇反応(図6A)は, cimetidine (3.0 mg/kg 体重, 静注)(図6B)および cepharanthine (2.0 mg/kg 体重, 静注)(図6C)の前投与による有意な影響を受けなかった。

#### IV. 食餌刺激による completely denervated fundic pouch からの胃酸分泌に対する cimetidine および cepharanthine 前投与の影響

液性胃酸分泌に対するヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤の作用を検討する目的で, 食餌刺激による denervated pouch から胃酸分泌に対する cimetidine, および cepharanthine の影響を検討した(図7)。この実験ではヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤として cimetidine を用いた。

Cimetidine 投与量は, 塩酸 betazole (1.0 mg/kg 体重, 静注)による胃酸分泌を完全に抑制する量(3.0 mg/kg 体重, 静注)とした<sup>7)</sup>。

食餌刺激後2時間の胃酸分泌(1.78±0.28 mEq/h)は, cimetidine の前投与によって強力に抑制されたが, cimetidine で抑制されない胃酸分泌(0.37±0.07 mEq/h)が残存した。この cimetidine 耐性の胃酸分泌は atropine (0.1 mg/kg 体重, 静注)によって消失した。

Fujii ら(1981)<sup>8-10)</sup>によって, ガストリン刺激による胃壁内のヒスタミン分泌細胞からヒスタミン遊離を阻害することが明らかにされている cepharanthine を前投与すると, 食餌刺激による denervated pouch からの胃酸分泌は, cimetidine の前投与の場合と同様に抑制された(図7)。すなわち, 摂食後2時間の denervated pouch からの胃酸分泌量 1.78±0.28 mEq/h は, cepharanthine の前投与(2.0 mg/kg 体重, 静注)によって強力に抑制された。Cepharanthine の maximum dose<sup>8-10)</sup>で抑制されなかった胃酸分泌(0.47±0.04 mEq/h)は, cimetidine 耐性胃酸分泌と同様, atropine (0.1 mg/kg 体重, 静注)によって消失した。

#### 考 察

Black ら(1972<sup>1)</sup>, 1973<sup>2)</sup>)による burimamide, metiamide, および cimetidine<sup>3,4)</sup>など一連のヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤の開発によって, 壁細胞におけるヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体の存在のみならず, Ach-ムスカリン性受容体およびガストリン受容体の存在が単離壁細胞を用いた実験<sup>23,24,26,27,29,35)</sup>で明らかにされてきた。しかし, *in vivo*でのヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤の酸分泌抑制作用は, *in vitro*の実験で証明さ

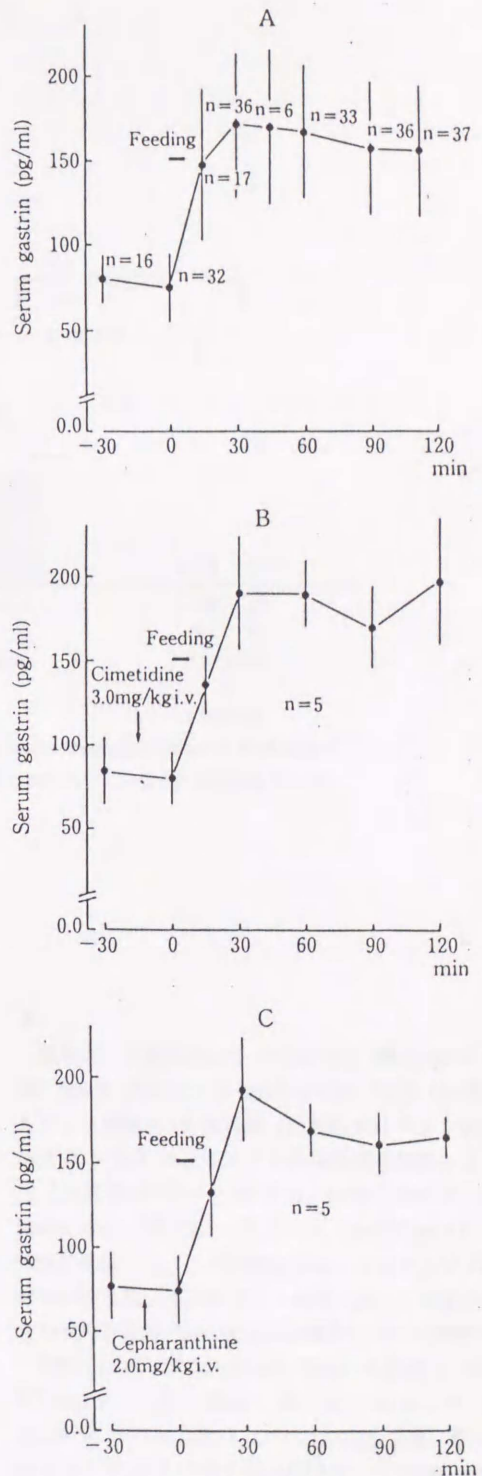


Fig. 6. Influence of cimetidine and cepharanthine on increased serum gastrin level by feeding in conscious dogs.

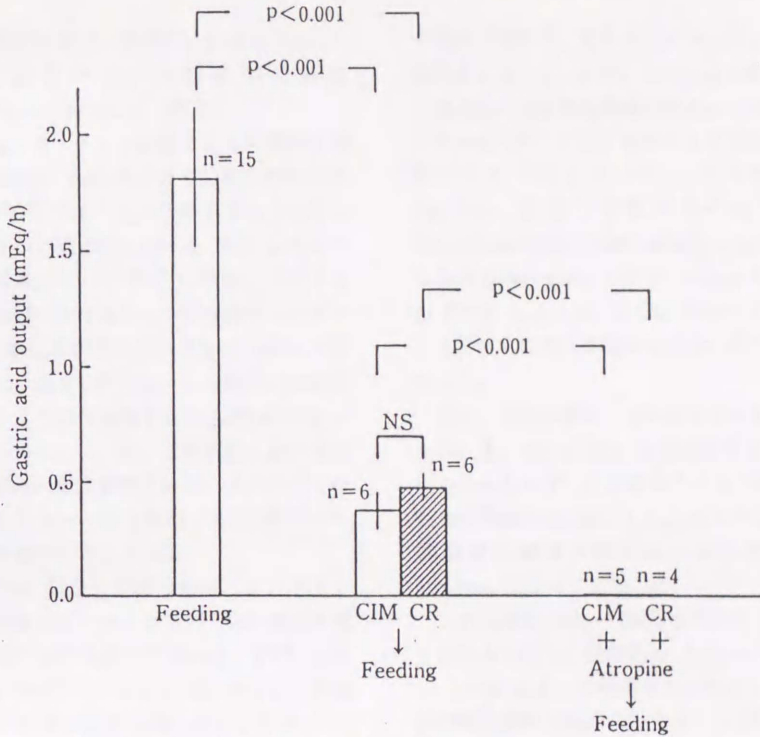


Fig. 7. Effect of cimetidine, cepharanthine and/or atropine on acid secretion from completely denervated fundic pouch caused by feeding in conscious dogs.

NS: no significant difference

CIM: cimetidine

CR: cepharanthine

れる特異的抑制作用<sup>23, 24, 26, 27, 29, 35</sup>) と異なり, ヒスタミン刺激による胃酸分泌を抑制するのみならず, カルバコール刺激, ガストリン刺激による胃酸分泌をも抑制<sup>5, 16, 18, 21, 22</sup>) する。こうした, *in vivo* で認められるヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤の非特異的胃酸分泌抑制作用の機序については, Code ら (1965)<sup>5</sup>) の histamine final common chemomediator とする説, Grossman ら<sup>15</sup>), Kontureck ら<sup>21, 22</sup>) による壁細胞における各受容体間の相互作用とする説, Soll ら<sup>26-28</sup>) のヒスタミン, ガストリンおよびカルバコールによる各刺激の組合せの相乗作用が, ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤によって阻害されることによって, 非特異的酸分泌抑制がおこるといふ説などによって説明されている。

これらの研究は, 胃酸分泌機構に壁細胞の受容体, あるいは受容体後機構の研究を飛躍的に進展させたものとして評価されている。しかし胃酸分泌における受容体前機構については未だ不明な点が多く残されてい

る。

著者は, 胃瘻犬および completely denervated fundic pouch 犬において pentagastrin 刺激 (外因性ガストリン刺激), 食餌刺激 (内因性ガストリン刺激) および 2-DG によるコリン作動性神経刺激によって生じる胃酸分泌<sup>11, 19, 20</sup>) のうち, famotidine の maximum dose (図 2 D), あるいは cimetidine の maximum dose<sup>7</sup>) によって抑制されないヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体耐性胃酸分泌が存在する事実 (表 1) に注目し, その成因を胃酸分泌の受容体前機構について検討した。

Famotidine の maximum dose の前投与 (0.1~0.3 mg/kg 体重, 静注, 図 2 D) によって pentagastrin の最大刺激 (3.0~4.0 μg/kg 体重, 皮下注, 図 2 A) による胃酸分泌 (4.19±1.47 mg/h, n=10) は, その大部分が抑制されたが, famotidine で抑制されない胃酸分泌 (2.18±1.03 mEq/h, n=5) が残存した (famotidine 耐性胃酸分泌, 図 3)。この



famotidine 耐性胃酸分泌は、壁細胞における Ach-ムスカリン性受容体の選択的拮抗剤である pirenzepine<sup>17)</sup> によって消失した (図 3)。

これらのことは、ガストリン刺激による胃酸分泌機構の一部に、壁細胞の Ach-ムスカリン性受容体を介する機構<sup>6, 12, 33)</sup> が存在することを示唆するものと考えられる。ガストリンと壁細胞における Ach-ムスカリン性受容体との関係について Vizi ら<sup>33)</sup> は、ガストリンが胃腸壁内神経叢におけるコリン作動性ニューロン末端からの Ach 放出を刺激することを *in vitro* で証明している。また、藤井ら<sup>6, 12)</sup> は、この機構が食後期胃運動を発現させる主要な機構として生理的に機能していることを明らかにしている。この実験において認められた famotidine 耐性胃酸分泌も、ガストリンの壁内コリン作動性ニューロンを刺激する機構<sup>6, 12-14, 33)</sup> によって生じる可能性が考えられる。

若し、famotidine 耐性の胃酸分泌が、ガストリンの壁内コリン作動性ニューロンからの Ach 放出を刺激する作用を介して起こる反応であれば、TTX によって神経活動を block<sup>14)</sup> することによってこの分泌反応は消失しなければならない。図 4 に示したごとく、麻酔下の胃瘻犬で認められた pentagastrin 刺激による胃酸分泌 ( $5.33 \pm 2.29$  mEq/h,  $n=4$ ) は、famotidine によってその大部分が抑制されたが、なお抑制されない胃酸分泌 ( $0.33 \pm 0.07$  mEq/h,  $n=3$ ) が認められた。この famotidine 耐性胃酸分泌は、TTX によって消失した。これらの事実 (図 2, 図 3) は、pentagastrin による胃酸分泌のうち、famotidine で抑制されない分泌は、pentagastrin が壁内神経叢のコリン作動性ニューロンを刺激して Ach 放出を促進する機構<sup>6, 12-14, 33)</sup> によって生じることを示すものと考えられる。

以上に述べたヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤耐性の胃酸分泌は、外因性刺激において認められたもので、これが生理的分泌機構によるものであるとは断定できない。この分泌機構が生理的分泌機構であることを確かめるためには、内因性ガストリンによる胃酸分泌に同様なことが認められなければならない。

そこで、2-DG 静注によるコリン作動性神経刺激<sup>11, 19, 20)</sup> および食餌刺激で分泌される内因性ガストリンを介して生じる胃酸分泌<sup>11)</sup> に対するヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤 (famotidine および cimetidine) の影響を無麻酔、意識下の胃瘻犬および completely denervated fundic pouch 犬について検討した。2-DG の maximum dose を静注すると、有意な血中ガストリン値の上昇 (図 5 A) とこれに対応して胃酸

分泌 (図 5 B, C) が認められた。Famotidine の前投与によって、2-DG 静注による血中ガストリン値上昇反応には有意な影響が認められない (図 5 A) にもかかわらず、2-DG 静注による胃酸分泌は強力に抑制された (図 5 B, C)。この場合にも、pentagastrin 刺激の胃酸分泌の場合と同様に、famotidine 耐性の胃酸分泌が認められ (図 5 B, C)、これは pirenzepine による Ach-ムスカリン性受容体の block によって、2-DG 静注による血中ガストリン上昇反応に変化が認められないにもかかわらず、消失した。

また、食餌刺激による血中ガストリン値の上昇 (図 6 A) も、cimetidine の影響を受けない (図 6 B) にもかかわらず、食餌刺激による denervated pouch からの胃酸分泌 (図 7) にもヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤耐性胃酸分泌がみとめられ、この分泌は atropine によって消失した。

これらの事実は、内因性ガストリン刺激による胃酸分泌においても、壁細胞の Ach-ムスカリン性受容体の block によって消失するヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤耐性胃酸分泌が存在することを示すと共に、この分泌機構が生理的分泌機構として機能していることを示すものと考えられる。

また、この分泌機構は、食餌刺激による denervated pouch からの胃酸分泌の一部分に、cepharantidine の前投与によって抑制されない分泌反応が認められ (図 7)、Ach-ムスカリン性受容体拮抗剤 (atropine) で消失した事実 (図 7) によっても支持された。

一方、内因性、外因性ガストリン刺激による胃酸分泌が、ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤と Ach-ムスカリン性受容体拮抗剤とによって完全に抑制され (図 3, 図 5 B, C, 図 7)、ガストリン受容体を介する分泌を示す反応は得られなかった。

このことは、ヒスタミン、ガストリン、カルバコールそれぞれの胃酸分泌刺激の組合せによる相乗効果<sup>26-28)</sup> が、ヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤、Ach-ムスカリン性受容体拮抗剤で阻害されたことによるものと考えられる。

しかし、この実験で示したヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体拮抗剤耐性胃酸分泌は、Ach-ムスカリン性受容体拮抗剤で消失するものみならず、TTX による神経活動の阻害によっても消失した (図 4)。したがって、この分泌は、壁内コリン作動性神経からの Ach 放出をガストリンが刺激する機構<sup>6, 12, 13, 33)</sup> によって生じるものと考えられる。

これらの結果を総合すると、ガストリンを介する胃酸分泌機構(液性分泌機構)には、内因性ガストリンによって胃壁内ヒスタミン分泌細胞により遊離されたヒスタミン<sup>10)</sup>が、壁細胞のヒスタミン H<sub>2</sub> 受容体と結合して生じる主要な機構の他に、内因性ガストリンが、胃壁内コリン作動性ニューロンに作用して Ach 遊離をうながし、その Ach が壁細胞のムスカリン性受容体と結合して生じる機構も関与しており、これらの機構が生理的機構として存在することを示唆するものと考えられる。

### 謝 辞

稿を終わるにあたり、この研究の機会を与えて頂き、懇切なる御校閲を賜った恩師・土肥雪彦教授に深甚なる謝意を捧げます。

また、直接御指導、御校閲を賜った広島大学医学部附属動物実験施設・藤井一元教授に深く感謝の意を表します。

実験に際して御協力頂いた藤井一元教授研究室の岡島正純博士、村上祥子先生、ならびに島谷智彦学兄に心から感謝いたします。

また、本研究において重要な役割を果たした、famotidine (山之内製薬株式会社)、pirenzepine (日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社)、cepharanthine (化研生薬株式会社)を御提供頂いた各社に厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨の一部は、第64回日本生理学会大会(1987, 千葉)、第40回日本自律神経学会総会(1987, 仙台)、第66回日本生理学会大会(1989, 岡山)において発表した。

### 参 考 文 献

- Black, J. W., Duncan, W. A. M., Durant, G. J., Ganellin, C. R. and Parsons, M. E. 1972. Definition and antagonism of Histamine H<sub>2</sub>-receptors. *Nature* 236:385-390.
- Black, J. W., Duncan, W. A. M., Emmitt, J. C., Ganellin, C. R., Hesselbo, T., Parson, M. E. and Wyllie, J. H. 1973. Metiamide-anorally active histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist. *Agents and Actions* 3:133-137.
- Brimblecombe, R. W., Duncan, W. A. M., Durant, G. J., Emmett, J. C., Ganellin, C. R. and Parsons, M. E. 1975. Cimetidine-A non-thiourea H<sub>2</sub>-receptor antagonist. *J. Int. Med. Res.* 3:86-92.
- Burland, W. L., Duncan, W. A., Hesselbo, T., Mills, J. G., Sharpe, P. C., Haggie, S. J. and Wyllie, J. H. 1975. Pharmacological evaluation of cimetidine, a new histamine H<sub>2</sub> receptor antagonist in healthy man. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2:481-486.
- Code, C. F., 1965. Histamine and gastric secretion: a later look, 1955-1965. *Fed. Proc.* 24:1311-1321.
- 藤井一元, 高杉純好, 土岐尚親 1979. 神経性胃運動促進機構におけるヒスタミンの役割. *日平滑筋誌* 15:155-157.
- 藤井一元, 高杉純好 1979. 胃機能の神経一体液性促進反応に対する cimetidine の影響. *日平滑筋誌* 15:365-378.
- 藤井一元, 高杉純好, 土岐尚親 1980. Cepharanthine による胃酸分泌抑制機構. *アルカロイド研究会報告集* 6:16-18.
- 藤井一元, 上田敏明, 高杉純好, 土岐尚親, 米原修治 1981. 無麻酔イヌの胃液・胃酸分泌に対する Cepharanthine の抑制作用. *アルカロイド研究会報告集* 7:35-37.
- Fujii, K., Takasugi, S. and Toki, N. 1981. Effect of cepharanthine on neurohumoral excitatory responses of gastric movement in dog. *Jpn. J. Physiol.* 31:613-623.
- Fujii, K., Ueda, T. and Takasugi, S. 1983. Gastric acid secretion induced with 2-DG in conscious vagotomized dogs. *J. Physiol. Soc. Jpn.* 45:534.
- 藤井一元, 向井勝紀, 岡島正純 1985. 食後期胃運動の発現に関する神経性および神経一体液性因子. *日平滑筋誌* 21:253-255.
- 藤井一元 1985. 食後期胃運動の発現機序について. *Therapeutic Research* 3:833-844.
- Fujii, K., Kawahori, K. and Okajima, M. 1987. Effects of famotidine, pirenzepine and tetrodotoxin on pentagastrin-induced gastric acid secretion in dogs. *J. Physiol. Soc. Jpn.* 49:393.
- Grossman, M. I. 1967. Neural and hormonal stimulation of gastric secretion of acid. p. 835-863. In *Handbook of Physiology*, Sect. 6. Alimentary canal Vol 2. American Physiological Society. Washington D. C.
- Grossman, M. I. and Konturek, S. J. 1974. Inhibition of acid secretion in dog by metiamide, A histamine antagonist acting on H<sub>2</sub> receptors. *Gastroenterology* 66:517-521.
- Hammer, R., Berrie, C. P., Birdsall, N. J. M., Burgen, A. S. V. and Hulme, E. C. 1980. Pirenzepine distinguishes between different subclasses of muscarinic receptors. *Nature* 283:90-92.
- Johnson, L. R. and Grossman, M. I.

1969. Effect of fat, secretin, and cholecystokinin on histamine-stimulated gastric secretion. *Am. J. Physiol.* 216:1176-1179.
19. Kadekaro, M., Timo-Iaria, C. and Valle, L. E. R. 1975. Neural systems responsible for the gastric secretion provoked by 2-deoxy-D-glucose cytoglucopenia. *J. Physiol.* 252: 565-584.
20. Kadekaro, M., Timo-Iaria, C. and Vicentini, M. D. L. 1980. Gastric secretion provoked by functional cytoglucopenia in the nuclei of the solitary tract in the cat. *J. Physiol.* 299:397-407.
21. Konturek, S. J., Biernat, J. and Oleksy, J. 1974. Serum gastrin and acid responses to meals at various pH levels in man. *Gut* 15: 526-530.
22. Konturek, S. J., Tasler, J., Obtulowicz, W. and Rehfeld, J. F. 1974. Effect of metiamide, a histamine H<sub>2</sub> receptor antagonist, on mucosal blood flow and serum gastrin level. *Gastroenterology* 66:982-986.
23. 中村正彦, 織田正也, 米井嘉一, 渡辺勲史, 塚田信広, 小松弘一, 土屋雅春 1984. ラット壁細胞 muscarinic acetylcholine receptor 局在の形態学的検討—<sup>3</sup>H-QNB および <sup>3</sup>H-PZ による可溶性物質 radioautography—. *胃分泌研究会誌* 16: 125-129.
24. Okada, Y. and Ueda, S. 1984. Electrical membrane responses to secretagogues in parietal cells of the rat gastric mucosa in culture. *J. Physiol.* 354:109-119.
25. Peden, N. R., Saunders, J. H. B., and Wormsley, K. G. 1979. Inhibition of pentagastrin-stimulated and nocturnal gastric secretion by ranitidine—A new H<sub>2</sub>-receptor antagonist. *The Lancet*. March. 31:690-692.
26. Soll, A. H. 1978. The actions of secretagogues on oxygen uptake by isolated mammalian parietal cells. *J. Clin. Invest.* 61: 370-380.
27. Soll, A. H. 1978. The interaction of histamine with gastrin and carbamylcholine on oxygen uptake by isolated mammalian parietal cells. *J. Clin. Invest.* 61:381-389.
28. Soll, A. H. 1982. Potentiating interactions of gastric stimulants on [<sup>14</sup>C] Aminopyrine accumulation by isolated canine parietal cells. *Gastroenterology* 83:216-223.
29. Soumarmon, A., Cheret, A. M. and Lewin, M. J. M. 1977. Localization of gastrin receptors in intact isolated and separated rat fundic cells. *Gastroenterology* 73: 900-903.
30. Takagi, T., Takeda, M. and Maeno, H. 1982. Effect of a new potent H<sub>2</sub>-blocker, 3-[[[2-[(diaminomethylene)amino]-4-thiazolyl]methyl]-thio]-N<sup>2</sup>-sulfamoylpropionamidine (YM-11170) on gastric secretion induced by histamine and food in conscious dogs. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 256:49-58.
31. Takeda, M., Takagi, T., Yashima, Y. and Maeno, H. 1981. H<sub>2</sub>-blocking and antisecretory activity of 3-[[[2-[(diaminomethylene)amino]-4-thiazolyl]methyl]-N-sulfamoylpropionamidine, (YM-11170) in anesthetized dogs. *Jpn. J. Pharmacol.* 31(Suppl):222.
32. 竹田正明, 高木徳一, 藤原 明, 鎌戸 毅, 立川 四郎 1984. Famotidine の薬理作用—とくに Cimetidine および Ranitidine との比較—. *基礎と臨床* 18: 7-16.
33. Vizi, S. E., Bertaccini, G., Impicciatore, M. and Konoli, J. 1973. Evidence that acetylcholine released by gastrin and related polypeptides contributes to their effect on gastrointestinal motility. *Gastroentrol.* 64: 268-277.
34. Wyllie, J. H., Hesselbo, T. and Black, J. W. 1972. Effect in man of histamine H<sub>2</sub>-receptor blocked by burimamide. *The Lancet*. Nov. 2:1117-1120.
35. Yakabi, K., Saito, E., Kondo, Y., Seki, A., Takaku, F. and Matsuo, Y. 1984. Effect of pirenzepine on [<sup>14</sup>C] aminopyrine accumulation by isolated mammalian parietal cells. p.28-35. *Gastrointestinal function. Regulation and disturbances vol2. Excerpta Medica, Amsterdam-Princeton-Geneva-Tokyo.*

## Mechanism of Canine Gastric Acid Secretion Resistant to Histamine H<sub>2</sub>-receptor Antagonist

Katsufumi KAWAHORI

The Second Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. Kiyohiko DOHI)

The Research Institute for Laboratory Animal Science, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. Kazumoto FUJII)

To clarify the mechanism of gastric acid secretion resistant to histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, the effect of famotidine, cimetidine and cepharanthine on gastric acid secretion induced by endogenous gastrin (feeding and intravenous injection of 2-deoxy-D-glucose (2-DG)) and exogenous gastrin (subcutaneous injection of pentagastrin) were investigated in conscious and anesthetized dogs.

Gastric acid secretion evoked by pentagastrin (4.0 µg/kg B. W., subcutaneous injection) or 2-DG (50 mg/kg B. W., intravenous injection) was strongly inhibited by pretreatment of famotidine (0.3 mg/kg B. W., intravenous injection), cimetidine (3.0 mg/kg B. W., intravenous injection) or cepharanthine (2.0 mg/kg B. W., intravenous injection). Remaining gastric acid secretion which was not stopped by these drugs was abolished by administration of either pirenzepine (1.0 mg/kg B. W., intravenous injection), atropine (0.1 mg/kg B. W., intravenous injection) or tetrodotoxin (TTX) (10 µg/kg B. W., intravenous injection).

However, increased serum gastrin level caused by intravenous injection of 2-DG or by feeding, was not affected by famotidine, cimetidine and cepharanthine.

It is suggested that the gastric acid secretion, which is resistant to the histamine H<sub>2</sub>-receptor antagonist, is induced by gastrin through acetylcholine (ACh) release from the intramural plexus in the gastric wall.