



Title	ヒスタミンH2受容体拮抗薬ファモチジンの薬理学的特性：特にシメチジンとの比較
Author(s)	宮田, 桂司
Citation	北海道大学. 博士(獣医学) 乙第3919号
Issue Date	1991-03-25
DOI	10.11501/3052878
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/49674
Type	theses (doctoral)
File Information	000000238029.pdf



[Instructions for use](#)

ヒスタミンH₂受容体拮抗薬ファモチジンの薬理学的特性

—特にシメチジンとの比較—

宮田 桂司

①

I	総論	1
	ヒスタミンH ₂ 受容体拮抗薬ファモチジンの薬理学的特性	
II	実験材料及び方法 - 特にシメチジンとの比較 -	2
A	実験動物	3
B	実験方法	3
1	ヒスタミンH ₂ 受容体拮抗作用の検出	3
2	血管反応	3
3	胃液分泌反応(胃内電流法)	3
4	胃腸運動(小腸蠕動)	3
5	アロルコーキ酸-ヒスタミン拮抗作用	3
6	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
7	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
8	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
9	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
10	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
11	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
12	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
13	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
14	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
15	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
16	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
17	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
18	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
19	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
20	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
21	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
22	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
23	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
24	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
25	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
26	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
27	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
28	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
29	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
30	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
31	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
32	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
33	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
34	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
35	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
36	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
37	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
38	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
39	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
40	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
41	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
42	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
43	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
44	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
45	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
46	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
47	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
48	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
49	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
50	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
51	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
52	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
53	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
54	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
55	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
56	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
57	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
58	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
59	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
60	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
61	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
62	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
63	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
64	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
65	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
66	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
67	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
68	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
69	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
70	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
71	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
72	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
73	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
74	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
75	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
76	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
77	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
78	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
79	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
80	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
81	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
82	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
83	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
84	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
85	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
86	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
87	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
88	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
89	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
90	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
91	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
92	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
93	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
94	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
95	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
96	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
97	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
98	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
99	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3
100	胃酸-ヒスタミン拮抗作用	3

宮田 桂司

[目次]

I	緒論	1
II	実験材料及び方法	5
A	使用動物	5
B	実験方法	5
1	ヒスタミンH ₂ 受容体拮抗作用の検討	5
a	a 血圧反応	5
b	b 胃酸分泌反応(胃内灌流法)	5
2	胃粘膜損傷	6
a	a タウロコール酸-ヒスタミン胃粘膜損傷	6
b	b 脱血-ヒスタミン胃粘膜損傷	7
c	c タウロコール酸-セロトニン胃粘膜損傷	7
d	d 塩酸-アスピリン胃粘膜損傷	7
e	e 塩酸-エタノール胃粘膜損傷	7
f	f ヨードアセタミド胃粘膜損傷	7
1)	1) 予防実験	7
2)	2) 治癒実験	8
g	g 組織学的検索法	8
3	胃酸分泌の測定(幽門結紮法)	8
a	a 基礎分泌	8
b	b ヒスタミン刺激分泌	8
c	c 脱血時のヒスタミン刺激分泌	8
4	胃粘膜血流の測定	9
a	a レーザードップラー法	9
b	b 臓器スペクトル法	9
5	アルカリ分泌の測定	10
6	胃粘膜電位差の測定	11
7	胃粘膜中糖蛋白含量の測定	11
8	循環動態の測定	12
a	a ペントバルビタール麻酔開胸イヌ	12
b	b ハロセン、笑気ガス及び酸素(GOF)麻酔開胸イヌ	12
9	気道抵抗の測定	13
10	筋張力の測定	13

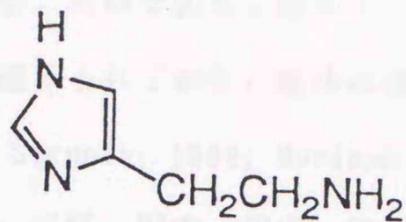
1 1	睡眠時間の測定	1 3
a	ヘキソバルビタール睡眠時間	1 3
b	GOF麻酔睡眠時間	1 3
C	使用薬物及び試薬	1 4
D	統計解析	1 4
III	成績	1 5
A	ファモチジンのヒスタミンH ₂ 受容体拮抗作用の力価及びその選択性	1 5
1	1 血压反応	1 5
a	ジマプリット降圧反応	1 5
b	2-ピリジルエチルアミン降圧反応	1 9
c	ヒスタミン降圧反応	1 9
d	メサコリン、イソプロテレノール及びフェニレフリンの血压反応	1 9
2	2 胃酸分泌反応	2 3
B	B ファモチジンの胃粘膜損傷に対する作用	2 6
1	1 胃酸の関与した胃粘膜損傷	2 6
a	a タウロコール酸-ヒスタミン胃粘膜損傷	2 6
b	b 脱血-ヒスタミン胃粘膜損傷	2 8
2	2 胃粘膜防御能低下の関与した胃粘膜損傷	2 8
a	a タウロコール酸-セロトニン胃粘膜損傷	2 8
b	b 塩酸-アスピリン胃粘膜損傷	2 8
c	c 塩酸-エタノール胃粘膜損傷	3 1
d	d ヨードアセタミド胃粘膜損傷	3 1
1)	1) 予防効果	3 1
2)	2) 治癒効果	3 5
C	C ファモチジンの胃粘膜損傷抑制作用の機序に関する研究	3 8
1	1 胃酸分泌抑制作用	3 8
a	a 基礎分泌	3 8
b	b ヒスタミン刺激分泌	3 8
c	c 脱血時のヒスタミン刺激分泌	4 0
2	2 胃粘膜防御因子に対する作用	4 0
a	a 胃粘膜血流量	4 0
1)	1) レーザードップラー法	4 2
2)	2) 臓器スペクトル法	4 2
b	b アルカリ分泌	4 6
c	c 胃粘膜電位差	4 6
d	d 胃粘膜中糖蛋白含量	4 9
e	e 内因性プロスタグランジンの関与	4 9

D	ファモチジンのその他の薬理作用	5 1
1	循環系に対する作用	5 3
a	ペントバルビタール麻酔開胸イヌの循環動態	5 3
b	ペントバルビタール麻酔プロプラノロール処置イヌの循環動態	5 3
c	GOF麻酔開胸イヌの循環動態	5 3
2	気道系に対する作用	5 8
a	GOF麻酔イヌの気道抵抗	5 8
b	GOF麻酔イヌのヒスタミンによる気道抵抗増大	5 8
3	筋弛緩薬及び麻酔薬との相互作用	5 8
a	筋弛緩薬との相互作用	5 8
b	麻酔薬との相互作用	6 1
I V	考察	6 3
A	ヒスタミンH ₂ 受容体拮抗様式	6 3
B	胃粘膜損傷抑制作用の機序	6 4
C	その他の薬理作用	6 7
V	要約	7 0
	謝辞	7 2
	引用文献	7 3
	英文抄録	8 8

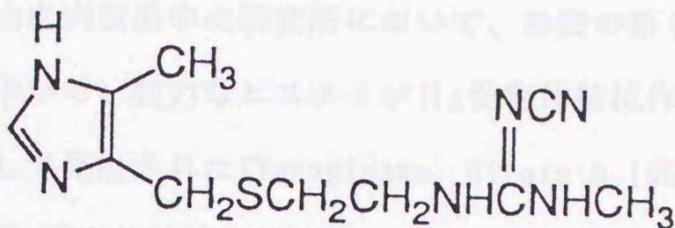
代表的生体アミンの1つであるヒスタミンの薬理作用については、Dale & Laidlawの研究(1910)以来多くの知見が集積されている。一方、1937年には最初のヒスタミン拮抗薬として929FがBovet & Staubによって報告された。以後多数の抗ヒスタミン薬が研究開発されたが、これらの抗ヒスタミン薬はヒスタミンによる腸管や気管平滑筋収縮には強力な抑制作用を示したが、胃酸分泌促進、心拍数増加などに対しては拮抗作用を示さなかった。1966年Ash & Schildはこれら抗ヒスタミン薬で拮抗されるヒスタミンの作用を媒介する受容体をH₁受容体、拮抗されない受容体を非H₁受容体に分類した。1972年Black, Duncan, Durant, Ganellin & Parsonsは、非H₁受容体に拮抗する化合物ブリママイドを発見し、この非H₁受容体をH₂受容体と命名することを提唱した。ごく最近になって、ラット大脳皮質、モルモット回腸などにH₁及びH₂とは異なるヒスタミン受容体の存在が確認され、H₃受容体と呼ばれている(Arrang, Garbarg & Schwartz, 1983; Arrang, Garbarg, Lancelot, Lecomte, Pollard, Robba, Schunack & Schwartz, 1987; Trzeciakowski, 1987)。このH₃受容体については、既に特異的な作動薬(α -メチルヒスタミン)及び拮抗薬(チオペラマイド)が合成されており(Arrang et al., 1987; Trzeciakowski, 1987)、今後の研究の展開が注目されている。

前述したごとく、1970年代になってブリママイドやメチアマイドなどの非H₁受容体に特異的に拮抗する薬物が開発され、ヒスタミンH₂受容体の存在は確認された。次の段階として行われたのは、治療上有用な薬物の開発である。ブリママイドのH₂受容体拮抗作用は競合的かつ特異的であったが、経口吸収が悪く実用には至らなかった。次に開発されたメチアマイドはブリママイドの欠点を克服したが、腎障害や白血球減少が認められ、開発は中止された。その後、メチアマイドの構造修飾から臨床適応可能なH₂受容体拮抗薬であるシメチジンが誕生した。これらブリママイド、メチアマイド、シメチジンなどの初期のH₂受容体拮抗薬は、ヒスタミンの構造を修飾することにより合成されたもので、ヒスタミンと同様にイミダゾール環を有している(Brimblecombe, Duncan, Durant, Emmett, Ganellin & Parsons, 1975; Brogden, Heel, Speight & Avery, 1978)。しかし、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬にとってこのイミダゾール環の存在が必須でないことが明らかにされ(Brittain, 1982)、シメチジンよりH₂受容体拮抗作用の強い化合物としてフラン環を有するラニチジン、チアゾール環を有するファモチジンが合成され

Histamine



Cimetidine



Famotidine

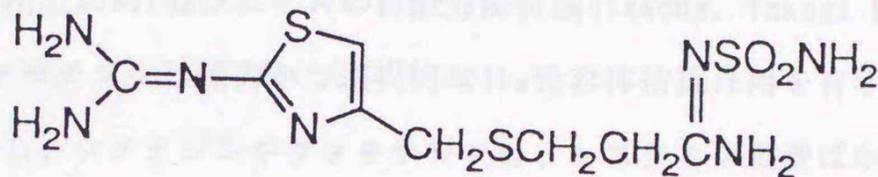


図1 ヒスタミン、シメチジン及びファモチジンの構造式

た(図1)。

ヒスタミンH₂受容体は、胃粘膜壁細胞、心臓、気管、血管、皮膚毛細血管、子宮などに存在しており(Chand & Eyre, 1975; Hirschowitz, 1979)、各々に薬理作用を現させるが、胃粘膜壁細胞に対するH₂受容体を介したヒスタミンの代表的薬理作用は胃酸分泌増加作用である。H₂受容体拮抗薬は、胃粘膜壁細胞上のH₂受容体においてヒスタミンと競合的に拮抗することにより胃酸分泌を抑制し(Chand & Eyre, 1975; Hirschowitz, 1979)、消化性潰瘍や胃炎などのいわゆる急性胃粘膜損傷に対して優れた治療効果を示すことが報告されている(Walt, Trotman, Frost, Golding, Shepherd, Rawlings, Hunt, Colin-Jones, Milton-Thompson & Misiewicz, 1981; Paoluzi, Torsoli, Bianchi, Lazzaroni, Barbara, Corinaldesi, Blasi, Mangiameli, Carratelli & Cheli, 1985; Gitlin, Mccullough, Smith, Mantell & Berman, 1987)。このように、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬は消化性潰瘍の治療薬として臨床適用されてきたが、最近では急性

胃炎、抗炎症薬服用による胃粘膜障害、全身麻酔時の胃内容物誤嚥による肺炎、さらには脳血管障害、腎肝不全、外科手術など種々のストレスによる胃粘膜障害の予防あるいは治療への適用拡大が進められており、臨床の場におけるH₂受容体拮抗薬の重要性が増している(Durrant & Strunin, 1982; Morison, Dunn, Fargas-Babjak, Moudgil, Smedstad & Woo, 1982; 三好、田中、谷内、後藤、松尾、男全、岡部、三輪、金子、中澤、三宅、大柴、梶山と早川, 1985)。

ファモチジンは、山之内製薬中央研究所において、多数の新しいチアゾール環を有するアミジン誘導体の中から、強力なヒスタミンH₂受容体拮抗作用及び胃酸分泌抑制作用を有する化合物として見出された(Yanagisawa, Hirata & Ishii, 1984, 1987)。ファモチジンのヒスタミンH₂受容体拮抗作用については、モルモット心房、回腸、輸精管及びラット子宮を用いた摘出器官の実験(高木、竹田、藤原と八島, 1983; 竹田、高木、藤原、稲垣、柴崎と立川, 1983)並びにイヌの胃酸分泌実験(Takeda, Takagi & Maeno, 1983)で検討され、ファモチジンは強力かつ選択的なH₂受容体拮抗作用を有することが報告されている。しかし、シメチジンやファモチジンは、ヒスタミン刺激ばかりでなくペントガストリン及びベサネコール刺激による胃酸分泌も非競合的に抑制することから、胃酸分泌を指標にした時には作用の選択性は認められていない(Brimblecombe et al., 1975; Daly, Humphray & Stables, 1980, 1981)。そこで本研究では、まず第1に、ファモチジンのH₂受容体拮抗作用の力価及びその選択性について、生体位の動物を用いてさらに詳細に検討する目的で、H₁とH₂の両受容体に関与していると言われているイヌの血圧反応(Black, Owen & Parsons, 1975)及びH₂受容体のみが関与しているラットの胃酸分泌反応を指標として、ファモチジン及びシメチジンの比較を行った。

胃粘膜損傷は、胃酸やペプシンなどの粘膜攻撃因子と粘膜防御因子の不均衡によって発生することが知られており(Shay & Sun, 1963)、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬の胃粘膜損傷抑制作用には胃酸分泌抑制作用が関与しているものと考えられている(Okabe, Takeuchi, Urushidani & Takagi, 1977; Takeda, Takagi, Yashima & Maeno, 1982)。しかしながら、シメチジンやラニチジンは胃酸分泌を抑制する用量よりも少ない用量で、ある種の胃粘膜損傷に有効性を示したり、胃酸の関与が少ないと考えられる胃粘膜損傷をも抑制することなど、これらヒスタミンH₂受容体拮抗薬が胃酸分泌抑制作用以外の作用を持つことも示唆されている(Guth, Aures & Paulsen, 1979; Frame & Main, 1980; Konturek, Radecki, Brzozowski, Piastucki, Dembinska-Kiec & Zmuda, 1981b)。そこ

で、第2に、ファモチジンのラット胃粘膜損傷に対する作用を詳細に検討する目的で、粘膜攻撃因子である胃酸の関与した胃粘膜損傷モデル及び粘膜防御因子の減弱が関与した胃粘膜損傷モデルを用いて、本薬物の作用を検討した。さらに、ファモチジンの胃粘膜損傷抑制作用の機序を明らかにする目的で、胃酸分泌及び胃粘膜防御因子に対する作用についても検討を加えた。

H₂拮抗薬として始めて臨床の場に供されたシメチジンは、不整脈(Cohen, Weetman, Dargie & Krikler, 1979; Shaw, Mashford & Desmond, 1980; King, 1981; Lineberger, Sprague & Battaglioni, 1985)や喘息悪化(Nathan, Segall & Glover, 1979; Snapper, Braasch, Ingram, Loring & Drazen, 1980)を引き起こしたり、薬物代謝酵素阻害作用により他剤との相互作用を示す(Puurunen & Pelkonen, 1979; Klotz & Reimann, 1980; Pelkonen & Puurunen, 1980; Bauman & Kimelblatt, 1982; Somogyi & Gugler, 1982)ことが報告されている。前述したごとく、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬は、消化性潰瘍の治療薬としてだけでなく、全身麻酔時の使用頻度が高まっている。そこで、第3に、ファモチジンの心・血管系及び気道系に及ぼす影響を明らかにする目的で、動物実験及び臨床でそれぞれ汎用されているペントバルビタール及びハロセンガスで麻酔したイヌの循環動態に対する作用を検討した。さらに、麻酔薬あるいは全身麻酔時に頻繁に併用されている筋弛緩薬とファモチジンとの相互作用についても検討を加え、シメチジンと比較することにより、ファモチジンの薬理学的特性を明らかにすることを試みた。

なお、本論文は以下の7編の論文を中心にまとめたものである。

- 1) Miyata, K., Kamato, T., Fujihara, A. and Takeda, M. (1990a)
- 2) Miyata, K., Kamato, T., Fujihara, A. and Takeda, M. (1990b)
- 3) Miyata, K., Kamato, T., Nishida, A. and Honda, K. (1991, in press)
- 4) 宮田桂司、高木徳一、森賀本幸(1988)
- 5) 宮田桂司、鎌戸毅、岩井晃彦、藤原明、高木徳一、竹田正明、佐藤信紘、鎌田武信(1987a)
- 6) 宮田桂司、鎌戸毅、西田明登、岩井晃彦、内田弘恵(1987b)
- 7) 宮田桂司、左巻友子、井田昶(1987c)

II 実験材料及び方法

A 使用動物

Wistar系ラット、SD系ラット及びICR系マウスは静岡実験動物協同組合(現在SLC)より購入した。イヌの場合、ビーグル種は加商より、また雑種は武田化成よりそれぞれ購入して使用した。各動物の性別あるいは体重については、各実験方法の項で記載する。

B 実験方法

1 ヒスタミンH₂受容体拮抗作用の検討

a 血圧反応

体重8~15kgのイヌ(雑種)を雌雄の別なく用いた。ペントバルビタール 30mg/kg i. v. で麻酔して気管内挿管後、人工呼吸下に両側の迷走神経を頸部で切断した。麻酔の維持は、ペントバルビタール3~5mg/kg/hrの静脈内持続注入で行った。大腿動脈圧は、右大腿動脈に挿入したカニューレから圧トランスジューサー(日本光電、MPU-0.5)を介してポリグラフ(日本光電、RM-150またはRM-260)上に記録した。左大腿静脈内に留置したカニューレを介して被検薬物を投与した。

H₂受容体拮抗薬の投与前及び投与10分後に、ヒスタミン作動薬を3分ないしそれ以上の時間間隔で、低用量から順次3倍比で4用量を投与した。H₂受容体拮抗薬は、約1時間毎に累積投与した。ヒスタミン作動薬としてジマプリット(選択的H₂作動薬)、2-ピリジルエチルアミン(選択的H₁作動薬)及びヒスタミンを用い、拡張期血圧の最大変化からそれぞれ用量作用曲線を求めた。用量作用曲線の拮抗薬による右方への移動は、最大反応の50%の変化(30~40mmHg)を示す作動薬の用量比で表した。Arunlakshana & Schild(1959)の方法に従い、作動薬の用量作用曲線を10倍右方へ移動させる拮抗薬の用量(DR₁₀)及び回帰直線の傾き(slope)を求めた。

同様の方法で、メサコリン(0.1、0.3、1及び3nmol/kg)、イソプロテレノール(0.3、1、3及び10nmol/kg)及びフェニレフリン(10、30、100及び300nmol/kg)による血圧変化に対するファモチジンの影響を検討した。

b 胃酸分泌反応(胃内灌流法)

18時間絶食したラット(SD系、♀、8~9週齢、体重190~220g)をペントバルビタール(50mg/kg i. p.)で麻酔し、Ghosh & Schild(1958)の方法に従ってファモチジン及びシ

メチジンの胃酸分泌に対する作用を検討した。胃内灌流及び薬物投与は、Brittain, Jack, Reeves & Stables(1985)の方法に準じて行った。腹部に正中切開を加えて胃を露出させ、胃噴門部及び幽門部を結紮した。前胃大彎側に沿って小切開を加えて灌流用カニューレ(流入及び流出用の2本)を留置し、37°Cの5%グルコース溶液を3ml/minの割合で胃内灌流した。胃から流出する灌流液のpHをpH電極(東亜電波、GS-80)およびpHメーター(東亜電波、HM-16S)を介して連続的にレコーダー(グラフテック、MC6621)上に記録した。対照群及びH₂拮抗薬投与群の麻酔ラットにおいて、1時間毎にヒスタミンの用量を3倍比で増加させながら、静脈内に持続注入することにより用量作用曲線を求めた。対照群では生理食塩液を1時間持続注入した後、ヒスタミン0.09、0.27、0.9及び2.7 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{min}$ を持続注入した。H₂拮抗薬投与群では、ファモチジン(0.03及び0.3 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{hr}$)及びシメチジン(4及び11.9 $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{hr}$)の持続注入をヒスタミンの投与中も継続して行った。H₂拮抗薬持続注入開始1時間後からヒスタミンの持続注入を始め、最大耐量である9あるいは27mg/kg/hrまでヒスタミンの投与量を増加させた。胃酸分泌の測定は、ヒスタミンの持続注入直前より開始し、それぞれのヒスタミン投与量における最大胃酸分泌量を求めた。実験成績は、胃酸分泌量($\mu\text{mol H}^+/\text{min}$)の変化で表現し、それぞれのヒスタミン投与量毎に平均値±標準誤差を計算した。

ヒスタミンの用量作用曲線のH₂受容体拮抗薬による右方移動は、最大胃酸分泌反応の50%の変化を示すヒスタミンの用量比で表した。Arunlakshana & Schild(1959)の方法に従い、ヒスタミンの用量作用曲線を3倍右方へ移動させる拮抗薬の用量(DR₅₀)及び回帰直線の傾き(slope)を求めた。さらに、ヒスタミンH₂受容体に対する拮抗作用様式を検討するため、Obrink(1976)の方法に準じて、ヒスタミンの用量作用曲線をEdie-Hofstee変換により直線に変換した。この際、ヒスタミンの最小投与量による反応は、Edie-Hofstee変換により得られた直線に適合しないため、作用様式の解析から除外した(Emas & Svensson, 1972)。

2 胃粘膜損傷

a タウロコール酸-ヒスタミン胃粘膜損傷

体重200~230gの雄性Wistar系ラットを24時間絶食後実験に供した。30mMのタウロコール酸を1匹当たり1ml経口投与し、その直後にヒスタミン100mg/kgを腹腔内投与した。4時間後クロロホルム麻酔下に胃を摘出し、大彎に沿って切開後肉眼的に胃粘膜損傷面積(mm^2)を測定した。なお、以下の胃粘膜損傷に関する実験において、発生する損傷が

線状の場合には、面積のかわりに長さ(mm)を測定した。被検薬物は、タウロコール酸及びヒスタミン投与の1時間前に経口投与した。

b 脱血-ヒスタミン胃粘膜損傷

24時間絶食した雄性Wistar系ラット(体重200~250g)を用い、ペントバルビタール50mg/kg i.p.で麻酔した後、気管及び総頸動脈内にそれぞれカニューレを挿入固定した。被検薬物を尾静脈より投与し、10分後にヒスタミン100mg/kgを皮下投与した。1時間後から15分かけて体重の1.5%(約3ml)に相当する血液を総頸動脈カニューレを介して体外へ取り出し、30分後に5分かけて同一ラットに取り出した血液を上記動脈カニューレより再注入した。その15分後にクロロホルム麻酔下に胃を摘出し、肉眼的に胃粘膜損傷面積(mm^2)を測定した。

c タウロコール酸-セロトニン胃粘膜損傷

友井、小野と柴山(1987)が用いた方法に準じた。体重200~230gの雄性Wistar系ラットを24時間絶食後、30mMタウロコール酸を1匹当り1ml経口投与し、その直後にセロトニン20mg/kgを皮下投与した。4時間後クロロホルム麻酔下に胃を摘出し、胃粘膜損傷面積(mm^2)を測定した。被検薬物は、タウロコール酸及びセロトニン投与の1時間前に経口投与した。

d 塩酸-アスピリン胃粘膜損傷

体重210~230gの雄性SD系ラットを用い、24時間絶食絶水後150mM塩酸に懸濁したアスピリン150mg/kgを経口投与した。1時間後クロロホルム麻酔下に胃を摘出し、大彎に沿って切開後肉眼的に胃粘膜損傷の長さ(mm)を測定した。被検薬物は、塩酸-アスピリン投与の1時間前に経口投与した。

e 塩酸-エタノール胃粘膜損傷

雄性SD系ラット(体重210~230g)を24時間絶食絶水後、150mM塩酸を含む60%エタノールを1匹当り1ml経口投与した。1時間後クロロホルム麻酔下に胃を摘出し、胃粘膜損傷の長さ(mm)を測定した。被検薬物は、塩酸-エタノール投与の1時間前に経口投与した。なお、1部の実験では内因性のプロスタグランジンを潤滑させる目的で、被検薬物投与の1時間前にインドメタシン5mg/kgを皮下投与した。

f ヨードアセタミド胃粘膜損傷

1) 予防実験

Szabo、Trier、Brown & Schnoor(1984)の方法に従い、体重200~230gの雄性Wistar

系ラットに0.1%ヨードアセタミド水溶液を飲水として7日間与えた。8日目にクロロホルム麻酔下に胃を摘出し、肉眼的に胃粘膜損傷の長さ(mm)を測定した。被検薬物は、ヨードアセタミド水溶液投与開始日から1日1回7日間にわたって連続経口投与した。なお、実験期間中の糞食を防止するため、ラットを底面のメッシュを広くした金属製個別ケージに収容して実験を行った。

2) 治癒実験

体重200~230gの雄性Wistar系ラットを用い、0.1%ヨードアセタミド水溶液を飲水として7日間与えて胃粘膜損傷を惹起した。ヨードアセタミド水溶液投与終了後、被検薬物を3日間にわたって1日1回連続経口投与した。ヨードアセタミド水溶液投与開始から11日目にクロロホルム麻酔下に胃を摘出し、胃粘膜損傷の長さ(mm)を測定した。

g 組織学的検索法

塩酸-アスピリン胃粘膜損傷の実験において、胃粘膜損傷の程度を肉眼的に判定した後、摘出した胃をリン酸緩衝10%ホルマリン液で固定した。固定後に常法通りパラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン-エオジン染色を行い、損傷部位粘膜を光学顕微鏡下で検索した。

3 胃酸分泌の測定(幽門結紮法)

体重200~250gの雄性Wistar系ラットを24時間絶食後実験に供した。

a 基礎分泌

エーテル麻酔下にラットを開腹し、胃幽門部を結紮した後閉腹した。4時間後クロロホルム麻酔下に胃を摘出し、胃液を採取した。胃液は、2,000rpmで10分間遠心した後、液量を測定した。胃液中の酸濃度は、自動滴定装置(平沼、Comtite-7)を用い、pH7.0までの滴定に要する0.05N NaOHの量から計算した。胃酸排出量は、胃酸濃度と胃液量の積で表した。被検薬物は、幽門結紮の1時間前に経口投与した。

b ヒスタミン刺激分泌

エーテル麻酔下にラットを開腹し胃幽門部を結紮した。閉腹後直ちにヒスタミンを100mg/kgの用量で腹腔内投与し、実験3のaの方法で胃酸排出量を求めた。被検薬物は、幽門結紮の1時間前に経口投与した。

c 脱血時のヒスタミン刺激分泌

ラットをペントバルビタール50mg/kg i.p.で麻酔した後、気管及び総頸動脈内にそれぞれカニューレを挿入固定した。腹部に正中切開を加えて開腹し、幽門部を結紮した

後、直ちにヒスタミン100mg/kgを皮下投与した。その1時間後から15分かけて、体重の1.5%(約3ml)に相当する血液を総頸動脈カニューレを介して体外へ取り出した。ラットから取り出した血液を37°Cに保温し、脱血終了の30分後に総頸動脈カニューレから5分かけて同一ラットへ再注入した。還血終了の15分後、クロロホルム麻醉下に胃を摘出し、胃液を採取した。胃酸排出量は、実験3のaの方法で求めた。被検薬物は、幽門結紮の10分前に尾静脈より投与した。

4 胃粘膜血流の測定

a レーザードップラー法

体重200~240gの雄性Wistar系ラットを24時間絶食後実験に供した。胃粘膜血流の測定は、Saita、Murakami、Ashida、Hozu & Miyake(1986)の方法に従い、レーザードップラー血流計(TSI、Laserflo;BPM403)を用いて行った。フロープローブは、エンドスコープ用(直径1.2mm)を使用した。ラットをウレタン(1.2g/kg i.p.)で麻醉後、正中線に沿って開腹した。前胃部に小切開を加え、プローブ挿入及び塩酸-エタノール注入用のガイドカニューレ(直径5mm)を挿入固定した。37°C生理食塩液で胃内をよく洗浄した後、ガイドカニューレよりプローブを挿入し、先端が胃体部粘膜に垂直に当るように調節した。呼吸等による体動によりプローブの接着面がずれないように、バランスーを用いて胃粘膜面に軽度の圧負荷をかけた。血流の変化は、血流計に内蔵されている熱書き記録計で連続的に記録した。ウレタン麻醉の約30分後に、150mM塩酸を含む60%エタノールをガイドカニューレより1匹当たり1ml胃内に投与した。被検薬物は、ウレタン麻醉の30分前に経口投与した。なお、麻醉後30分以内に胃粘膜血流量が安定しない例は、以後の実験を中止した。

b 臓器スペクトル法

Sato、Kamada、Shichiri、Kawano、Abe & Hagihara(1979)が用いた方法に準じ、雄性Wistar系ラット(体重200~250g)を24時間絶食後ペントバルビタール50mg/kg腹腔内投与で麻醉した。気管及び総頸動脈内にそれぞれカニューレを挿入固定し、腹部を正中切開して胃を露出した後、前胃大彎側に沿って小切開を加え、前胃を反転して腺胃部粘膜面を露出した。前胃の4ヶ所に糸を通して腺胃部を固定し、胃内容物を綿棒で拭き取った後、ファイバースコープを腺胃部粘膜面に密着させ、乾燥を防ぐため、ファイバースコープ密着部以外の胃粘膜をサランラップで覆った。反射スペクトル分析装置(住友電気、TS-200)を用い、胃粘膜の反射スペクトルを5分毎に経時的に測定した。反射スペク

トルが安定した後、15分かけて体重の1.5%に相当する血液を総頸動脈カニューレを介して体外へ取り出し、脱血30分後に5分かけて同カニューレより再注入した。その15分後にクロロホルム麻酔下に胃を摘出し、肉眼的に胃粘膜損傷面積(mm²)を測定した。ヒスタミン前処置の実験では、脱血開始の1時間前にヒスタミン100mg/kgを皮下投与した。被検薬物は、ヒスタミン投与の10分前に尾静脈より投与した。

局所胃粘膜血流量は、反射スペクトルの569nmと650nmの吸光強度の差(ΔEr)を用いて表した。また、胃粘膜ヘモグロビン酸素飽和度(ISO_2)は、下記の式より算出した(佐藤、鎌田、七里、阿部と萩原, 1980)。

$$ISO_2 = \frac{Er577 - 1/17(9 \times Er569 + 8 \times Er586)}{1.49 \times \Delta Er(569-586)}$$

5 アルカリ分泌の測定

一晚絶食させた体重7~17kgの雑種イヌを雌雄の別なく用い、ペントバルビタール30mg/kg i.v.で麻酔後、背位に固定し、人工呼吸下で実験を行った。頸部及び腹部を正中切開し、頸部食道及び十二指腸起始部を結紮した。胃体部に小切開を加え、この孔から挿入固定した金属製ポーチの先端を、腹壁を通して体外に導出した。前腕皮静脈及び大腿静脈内にポリエチレンカニューレを挿入固定した後、すべての切開部を縫合した。約37°Cの生理食塩液を用いて、胃ポーチから胃内を洗浄した。N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N'-2-エタンスルホン酸(HEPES緩衝剤)50mM、マンニトール175mM及びNaCl 25mMより成る等張緩衝液100mlをポーチより胃内に注入し、15分後にポーチより緩衝液を回収し、そのHCO₃⁻濃度を測定した。同様の操作を15分毎に薬物投与前及び投与開始3時間後まで繰り返し行った。HCO₃⁻濃度が安定した後、薬物を大腿静脈内に投与した。HCO₃⁻濃度の測定には血液ガス自動分析装置(Corning、Model178)を用いた。被検薬物の投与は、H₂受容体拮抗薬の場合にはDayton & Schlegel(1982)の記載に準じ、静脈内1回投与および持続注入の組み合わせで、プロスタグランジンE₂の場合にはKauffman、Reeve & Grossman(1980)の記載に準じ、静脈内持続注入だけを行った。被検薬物の持続注入は、0.318ml/minの割合で1時間行い、薬物投与前及び投与終了後には、生理食塩液を0.318ml/minの割合で静脈内に持続注入した。薬物の作用は、各薬物投与直前のHCO₃⁻分泌量及び投与開始後3時間内に最も増加した時のHCO₃⁻分泌量を各例毎に比較して検定した。

6 胃粘膜電位差の測定

24時間絶食させた体重200～250gの雄性Wistar系ラットを用い、基本的にはTakeuchi, Nobuhara & Okabe(1983)の記載に準じて胃粘膜電位差(PD)を測定した。ウレタン1.25g/kg i. p. で麻酔し、気管内挿管後、腹部を正中切開し、食道を結紮した。開腹後前胃部に小切開を加え、直径5mmの胃内灌流用ポリエチレンチューブを挿入固定後、37℃の生理食塩液で胃内をよく洗浄した。4%寒天/飽和KClを満たしたカニューレ(胃内電極)及び灌流液排出用カニューレを、十二指腸の小切開部より胃内に挿入後固定した。対照用電極として、腹腔内に4%寒天/飽和KClを満たしたカニューレを挿入した。各電極用カニューレの他端を飽和KClを満たした別々のビーカーに浸すことにより、カロメル電極(Ag-AgCl)と接続させ、pH記録計(東亜電波、HM-16S)によりPDを連続的に記録した。また、胃内灌流後の液のpHをpH電極(東亜電波、GS-80)を用いて連続的に測定した。

ウレタン麻酔の約30分後に胃内灌流(2ml/min)を一時停止し、150mM塩酸を含む60%エタノールを3ml胃内投与した。10分後に塩酸-エタノールを回収し、約3mlの37℃生理食塩液で7～8回胃内を洗浄後、再び灌流を開始し、その1時間後までPDおよびpHを測定した。被検薬物は、ウレタン麻酔の30分前に経口投与した。

7 胃粘膜中糖蛋白含量の測定

体重200～250gの雄性Wistar系ラットを24時間絶食後実験に供した。Takagi & Okabe(1968)の方法に従い、ラットをステンレス製拘束ケージに個別に収容し、23℃の恒温水槽中に剣状突起下まで浸してストレスを負荷した。7時間後クロロホルム麻酔下に胃を摘出し、氷冷下の生理食塩液中で大彎に沿って切開した後、胃の内容物を除去して洗浄した。次いで、腺胃部胃壁を2枚のスライドグラスにはさみ、ドライアイス-エタノールで冷却したヘキササン中に入れて瞬間的に凍結させた。この2枚のスライドグラスを分離することにより粘膜を剝離し、粘膜の湿重量を測定した。これをホモジナイズした後、試験管に入れ、トリプシン消化を37℃で20時間行い、その上澄液に濃塩酸を加えて封管し、110℃で16時間の加水分解を行った。ヘキソサミンは、Boas(1953)の方法に準じ、Dowex50のカラムを通して分離後グルコサミンを標準薬として、また、ヘキソースは、Trevelyan & Harrison(1952)の方法に準じ、アントロン-硫酸法を用いてグルコースを標準薬としてそれぞれ定量した。被検薬物は、水浸拘束ストレスの1時間前に経口投与した。

8 循環動態の測定

a ペントバルビタール麻酔開胸イヌ

体重11~15kgのビーグル種のイヌを雌雄の別なく用いた。ペントバルビタール30 mg/kg i. v. で麻酔し、気管内挿管後、人工呼吸を施した。麻酔の維持は、ペントバルビタール3~5mg/kg/hrの静脈内持続注入で行った。動脈圧は、右大腿動脈に挿入したカニューレから圧トランスデューサー(日本光電、MPU-0.5)を介して、心拍数は、動脈圧波で瞬時心拍計(日本光電、AT-600G)を駆動することにより測定した。左心室内圧は、左総頸動脈から左心室に挿入したマイクロチップマンノメーター(ミラー、PC-350A)により測定した。この左心室内圧(LVP)変化を、抵抗-容量回路(日本光電、EQ-600G)により連続的に微分して $dLVP/dt$ を求め、この左心室内圧の最大立ち上り速度(max. $dLVP/dt$)を心収縮力の指標とした。左側第4肋間で開胸後、大動脈弓部に電磁流量計プローブを装着し、心拍出量を測定した。冠動脈血流量は、左冠動脈起始部にプローブを装着し測定した。すなわち、これらのプローブを各々電磁血流計(日本光電、MF-27)に接続し、血流量を計測した。以上の測定項目は、ポリグラフ(日本光電、RMP-6008)上に記録した。心電図は、四肢に刺入した針電極を介して第II誘導により心電計(日本光電、MC-12)上に記録した。手術終了約1時間後から、ファモチジン1、3、10及び30mg/kgを20分間隔で低用量から大腿静脈内に投与した。その際、1mg/0.1ml/kgは全量を約10秒間、3mg/0.3ml/kgは約30秒間、10mg/0.33ml/kgは約2分間、30mg/1ml/kgは約5分間かけてそれぞれ投与した。薬物の作用は、投与20分以内にみられる最大変化時の値を各例毎に求め、その平均値で表示した。

別の実験では、手術終了約30分後にプロプラノロール1mg/kgを静脈内投与し、軽度の心不全モデルを作成した(Braunwald, 1980)。さらに30分後からファモチジンを投与し、循環動態に及ぼす影響を検討した。プロプラノロールによる β 遮断作用を確認するため、プロプラノロール投与前、投与15分及び2時間後にイソプロテレノール0.2 μ g/kgを静脈内投与して心拍数の変化を調べた。

b ハロセン、笑気ガス及び酸素(GOF)麻酔開胸イヌ

雑種のイヌ(体重7~18kg)を雌雄の別なく用い、チオペンタール20mg/kg i. v. で麻酔導入後、気管内に挿管し、全身麻酔器(キムラ、コンパクト-18)により1%ハロセン及び混合ガス(笑気ガス:酸素=2:1)(GOF)で麻酔を維持した。呼気二酸化炭素濃度を呼気ガスモニター(三栄測器、1-H21A)で測定し、4.0~5.5%に保つよう人工呼吸器(Harvard、

607型)で調節した。薬物の投与量、投与方法及び循環動態測定方法は実験方法8のaと同じにした。

9 気道抵抗の測定

体重8~15kgの雑種のイヌを用い、実験方法8のbに準じてGOFで麻酔し、気管を切開後、Konzett & Rossler(1940)の方法に従って気道抵抗を測定した。すなわち、気管カニューレより溢出した吸気ガスを水柱圧に変換し、低圧用トランスデューサー(日本光電、LPU-0.1)を介して測定した。薬物の投与量及び投与方法は、実験方法8のaと同じにした。被検薬物の作用は、投与20分以内にみられる最大変化時の値を各例毎に求め、その平均値で表示した。

別の実験では、ヒスタミン $10\mu\text{g}/\text{kg}$ の静脈内投与による気道抵抗増加反応が安定した後、実験方法8のaと同様に、被検薬物を20分間隔で低用量から投与した。ヒスタミンは、各用量投与の5分後にそれぞれ処置した。

10 筋張力の測定

体重370~440gの雄性SD系ラットを用い、ウレタン $1\text{g}/\text{kg}$ i.p.で麻酔した。気管内挿管後人工呼吸下に座骨神経を切断し、その末梢端に白金電極を装着し、電子管刺激装置(日本光電、SEN-3201)を用いて 0.1Hz 、 0.1msec 、最大電圧(2~5V)の条件で刺激した。腓腹筋には約30gの負荷をかけ、刺激により惹起される筋張力をストレインゲージを介してポリグラフ(日本光電、RMP-6008)上に記録した。被検薬物を大腿静脈内に投与し、2分後にサクシニルコリン $200\mu\text{g}/\text{kg}$ あるいはアルクロニウム $50\mu\text{g}/\text{kg}$ (どちらも筋張力を50%前後抑制する用量)を静脈内投与し、投与後の筋張力を対照群と比較することにより相互作用を検討した。

11 睡眠時間の測定

a ヘキソバルビタール睡眠時間

体重31~42gのICR系雄性マウスを用い、被検薬物を尾静脈内に投与し、5分後にヘキソバルビタール $70\text{mg}/\text{kg}$ を腹腔内投与した。正向反射の消失を指標として、マウスの睡眠時間を測定した。

b GOF麻酔睡眠時間

ICR系雄性マウスに被検薬物を尾静脈内に投与し、5分後に30cm立方のプラスチック製密閉容器にマウスを入れ、3分間GOF麻酔を行った。その後、正向反射の消失を指標として睡眠時間を測定した。

C 使用薬物及び試薬

ファモチジン、シメチジン及びピレンゼピンは、山之内製薬中央研究所で合成したものを使用した。セトラキセートは、ノイエル[®]カプセル、S(第一製薬)から抽出・精製したものをを用いた。経口投与時には、0.5%メチルセルロース溶液に懸濁し、5ml/kgの液量で投与した。静脈内投与の場合、ファモチジンはアスパラギン酸または0.1N塩酸に、シメチジンは0.1N塩酸にそれぞれ溶解後、生理食塩液で稀釈し、pHを6~7に調整した。

その他、主として使用した薬物並びに試薬は以下の通りである。ペントバルビタールナトリウム(ピットマンムーア)、ウレタン(和光純薬)、チオペンタールナトリウム(田辺製薬)、ハロセン(武田薬品)、笑気ガス(昭和電工)、ヘキソバルビタール(帝国化学)、プロスタグランジンE₂(半井化学)、2塩酸ヒスタミン(和光純薬)、ジマプリット、2-ピリジルエチルアミン、フェニレフリン(以上山之内製薬中央研究所で合成)、マレイン酸メピラミン(シグマ)、メサコリンクロライド(半井化学)、1-塩酸イソプロテレノール(日研化学)、プロプラノロール(シグマ)、タウロコール酸ナトリウム(シグマ)、クレアチニン硫酸セロトニン(E.メルク)、アスピリン(三晃製薬)、インドメタシン(山之内製薬)、ヨードアセタミド(東京化成)、HEPES(和光純薬)、マンニトール(和光純薬)、サクシニルコリンクロライド(山之内製薬)、アルクロニウムクロライド(日本ロシュ)、トリプシン(シグマ)、アントロン(和光純薬)、d-塩酸グルコサミン(シグマ)及びd-グルコース(半井化学)。プロスタグランジンE₂は、無水エタノールに溶解し、生理食塩液で稀釈した。イソプロテレノールは、アスコルビン酸を加えて生理食塩液で稀釈した。アスピリンは150mM塩酸に、インドメタシンは0.2%ツイーン80を含む生理食塩液に、それぞれ懸濁した。タウロコール酸及びウレタンは蒸留水に、ヨードアセタミドは水道水に、その他の薬物あるいは試薬は生理食塩液に、それぞれ溶解して投与した。

D 統計解析

群間の比較には、一元配置分散分析、Kruskal-WallisのH検定及びStudent's t-testを用いて解析した。分散分析及びKruskal-WallisのH検定で有意差が認められた場合は、さらにNewman-Keuls法、ScheffeのS法あるいはMann-WhitneyのU検定により解析した。危険率が5%未満の場合、有意差ありとした。結果は平均値±標準誤差で表示した。

III 成績

A ファモチジンのヒスタミンH₂受容体拮抗作用の力価及びその選択性

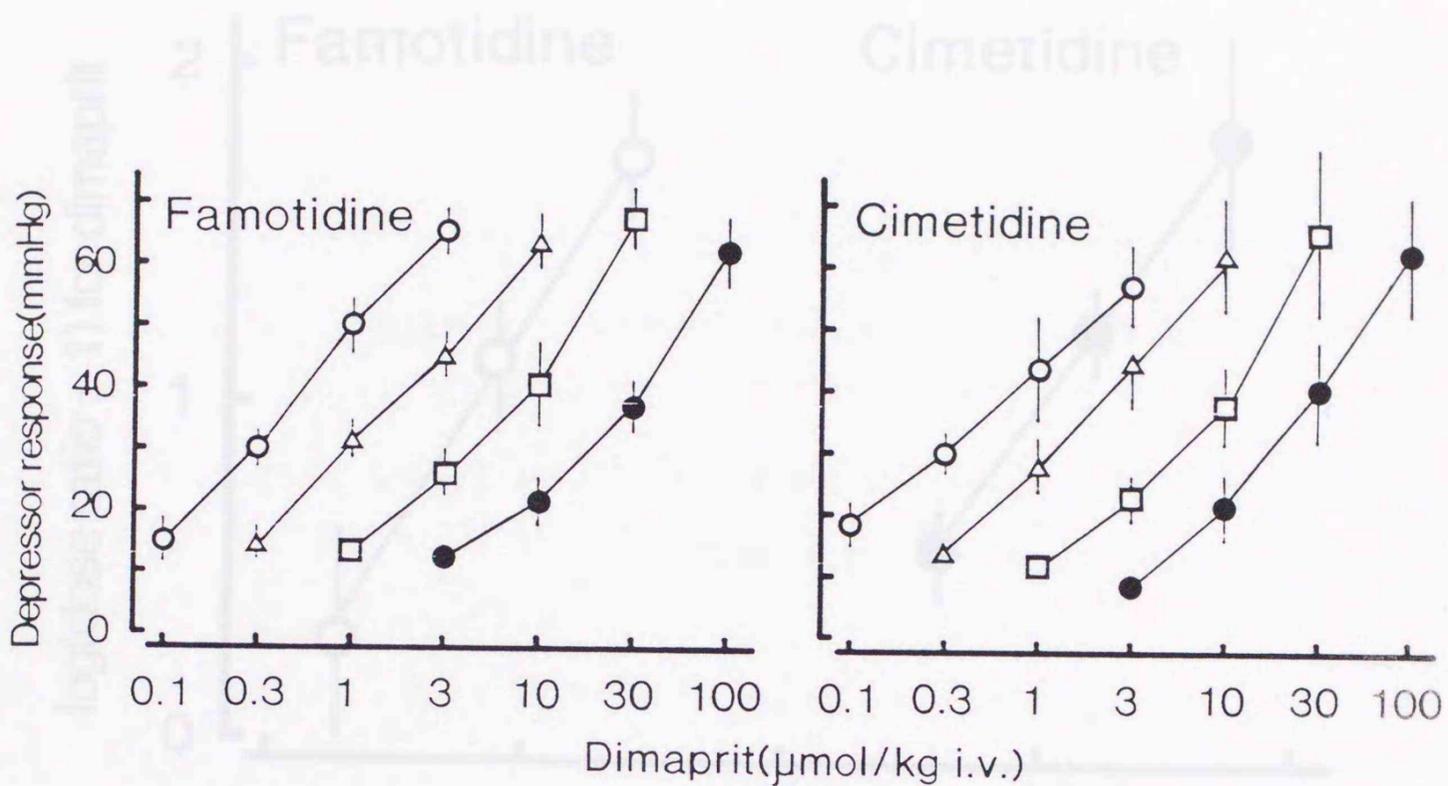
ファモチジンのヒスタミンH₂受容体拮抗作用については、モルモット心房、回腸、輸精管及びラット子宮を用いた摘出器官の実験(高木ら、1983; 竹田ら、1983)並びにイヌの胃酸分泌実験(Takeda et al., 1983)で検討され、ファモチジンは、強力かつ選択的なH₂受容体拮抗作用を有することが報告されている。本研究では、ファモチジンのH₂受容体拮抗作用の力価及びその選択性について、生体位の動物を用いてさらに詳細に検討する目的で、H₁とH₂の両受容体が関与していると言われていたイヌの血圧反応(Black et al., 1975)及びH₂受容体のみが関与しているラットの胃酸分泌反応を指標として調べた。

1 血圧反応

ヒスタミンによるイヌ及びネコの血圧低下は、H₁受容体拮抗薬であるメピラミンによりある程度拮抗され、H₂受容体拮抗薬であるメチアマイドでは拮抗されず、両拮抗薬の併用により顕著に抑制されることから、ヒスタミンの血圧低下作用にはH₁及びH₂の両受容体が関与し、H₁受容体の関与が優位であると言われている(Black et al., 1975; Flynn & Owen, 1975; Powell & Brody, 1976)。従って、選択的なH₁(2-ピリジルエチルアミン)あるいはH₂受容体作動薬(ジマプリット)を用いた時には、血圧低下を指標にしてそれぞれH₁あるいはH₂受容体拮抗作用の検定が可能であり、血圧反応は、H₂受容体拮抗作用の力価及び選択性を生体位の動物を用いて検討する重要な指標であると考えられる。

a ジマプリット降圧反応

ジマプリットは、0.1~3 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ i.v. で麻酔イヌの拡張期血圧を用量依存的に低下させた。ファモチジンは、18、72及び252 nmol (6.1~84.4 μg)/ kg i.v. において、ジマプリットの用量作用曲線を用量依存的に右方へ平行移動させた。同様の成績は、シメチジン4、16及び56 μmol (1.0~14.0 mg)/ kg i.v. でも得られた(図2)。Schildプロットにより求めた両拮抗薬の回帰直線(図3)は互いに平行であり、その傾きは1に近い値を示した。ジマプリットによる降圧反応に対するファモチジンの拮抗作用は、 DR_{10} 値で比較するとシメチジンよりも166倍強力であった(表1)。



- : 対照
- △-: ファモチジン 18nmol/kg i.v.
- : ファモチジン 72nmol/kg i.v.
- : ファモチジン 252nmol/kg i.v.
- : 対照
- △-: シメチジン 4μmol/kg i.v.
- : シメチジン 16μmol/kg i.v.
- : シメチジン 56μmol/kg i.v.

図2 ペントバルビタールで麻酔し迷走神経を切断したイヌのジマプリットによる降圧反応に対するファモチジン及びシメチジンの作用 (Miyata et al., 1990a)

被検薬物は、1時間間隔で低用量から静脈内投与し、各用量投与の10分後から3分間隔でジマプリットを累積的に投与して、拡張期血圧の低下を測定した。各ポイント及びバーは6例の平均値及び標準誤差を示す。

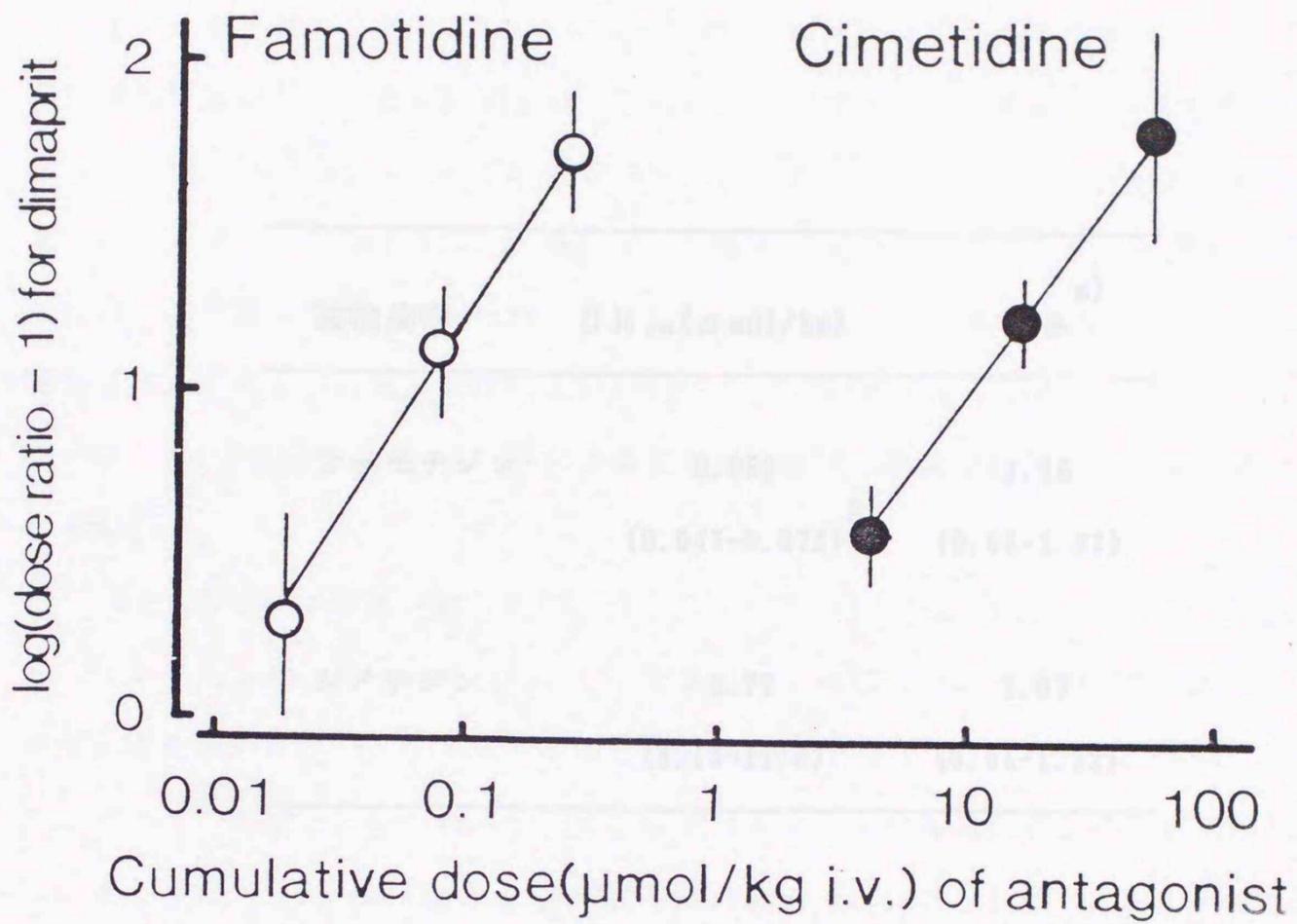


図3 ペントバルビタールで麻酔し迷走神経を切断したイヌのジマプリットによる降圧反応に対するファモチジン及びシメチジンの作用—Schildプロットによるファモチジン及びシメチジンの回帰直線の比較 (Miyata et al., 1990a)

縦軸のジマプリットのdose ratioは、図2の成績から求めた。各ポイント及びバーは6例の平均値及び標準誤差を示す。

1) 1-ヒリゾルスタチン作用状態

1-ヒリゾルスタチン投与は、1.11-1.14 mg/kg での麻酔イヌの拡張期血圧を顕著な降圧効果をもたらした。フェモチジン投与は、投与後20分経過後1.5 mg/kgで1-ヒリゾルスタチンによる降圧作用を顕著な影響を及ぼさなかった。一方、過剰的ヒスタミン投与試験で高用量ノビタミンは、1.1-1.14 mg/kgで1-ヒリゾルスタチンの作用作用曲線を用量依存的に右方移動させた。結果、傾き係数(95%信頼限界)はそれぞれ0.43(0.37-0.49)と0.47(0.41-0.53)であった。フェモチジン投与(1.14 mg/kg)及びノビタミン投与(1.14 mg/kg)による降圧作用は、1-ヒリゾルスタチン投与作用曲線の右方移動を示した。

被検薬物	DR ₁₀ (μmol/kg)	傾き ^{a)}
フェモチジン	0.059 (0.047-0.072) ^{b)}	1.16 (0.96-1.37)
シメチジン	9.77 (8.13-11.8)	1.07 (0.91-1.22)

表1 ペントバルビタールで麻酔し迷走神経を切断したイヌのジマプリットによる降圧反応に対するフェモチジン及びシメチジンの作用-DR₁₀値及び回帰直線の傾き (Miyata et al., 1990a)

DR₁₀値は図2の成績から求めた。a) Schildプロットによる回帰直線(図3)から傾きを求めた。b) 6例の値から求めた95%信頼限界を示す。

b 2-ピリジルエチルアミン降圧反応

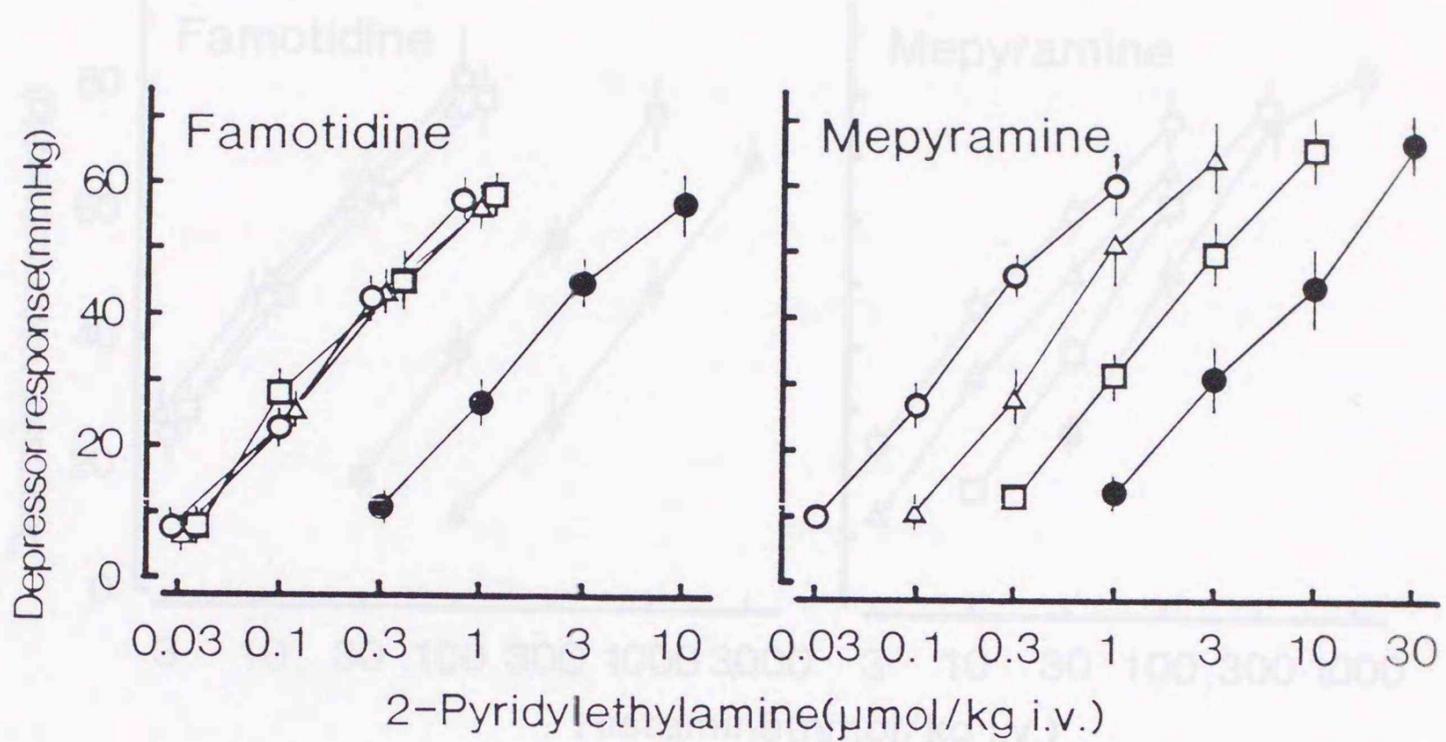
2-ピリジルエチルアミンは、 $0.03\sim 1\mu\text{mol/kg}$ i. v. で麻酔イヌの拡張期血圧を用量依存的に低下させた。ファモチジンは、 54 及び 234nmol/kg i. v. で2-ピリジルエチルアミンによる降圧反応に何ら影響を及ぼさなかった。一方、選択的ヒスタミン H_1 受容体拮抗薬であるメピラミンは、 $0.1\sim 11\mu\text{mol/kg}$ i. v. で2-ピリジルエチルアミンの用量作用曲線を用量依存的に右方移動させ、 DR_{10} 値及び傾き(95%信頼限界)はそれぞれ 0.45 ($0.33\sim 0.59$) $\mu\text{mol/kg}$ i. v. 及び 0.93 ($0.67\sim 1.2$)であった。ファモチジン 410nmol/kg i. v. 及びメピラミン $0.4\mu\text{mol/kg}$ i. v. を併用した時の2-ピリジルエチルアミン用量作用曲線の右方への移動の程度(dose-ratio; DR)は、 9.23 ($7.04\sim 11.4$)となり、メピラミン単独投与により得られた値とほぼ等しい($DR_{10}=0.45\mu\text{mol/kg}$ i. v.)ことから、ファモチジンは、 H_1 受容体作動薬と H_1 受容体拮抗薬との拮抗関係には影響を与えないと考えられる(図4)。

c ヒスタミン降圧反応

ヒスタミンは、 $3\sim 100\text{nmol/kg}$ i. v. で麻酔イヌの拡張期血圧を用量依存的に低下させた。この反応に対し、ファモチジン 54 及び 234nmol/kg i. v. は、何ら影響を与えなかった。メピラミンは、 $0.1\sim 11\mu\text{mol/kg}$ i. v. でヒスタミンの用量作用曲線を右方移動させた。メピラミン $1.1\mu\text{mol/kg}$ i. v. 単独投与時のdose-ratioは、 4.67 ($2.66\sim 6.07$)であったが、ファモチジン 410nmol/kg i. v. と併用すると、dose-ratioは 15.26 ($9.09\sim 21.43$)となった。従って、ヒスタミンの血圧低下作用には主に H_1 受容体が関与しているが、 H_1 受容体が拮抗された状態では、 H_2 受容体が関与するものと考えられる。なお、メピラミン($11\mu\text{mol/kg}$ i. v.)及びファモチジン(590nmol/kg i. v.)の高用量を併用した場合には、ヒスタミンの用量作用曲線は、さらに右方へ移動した(図5)。

d メサコリン、イソプロテレノール及びフェニレフリンの血圧反応

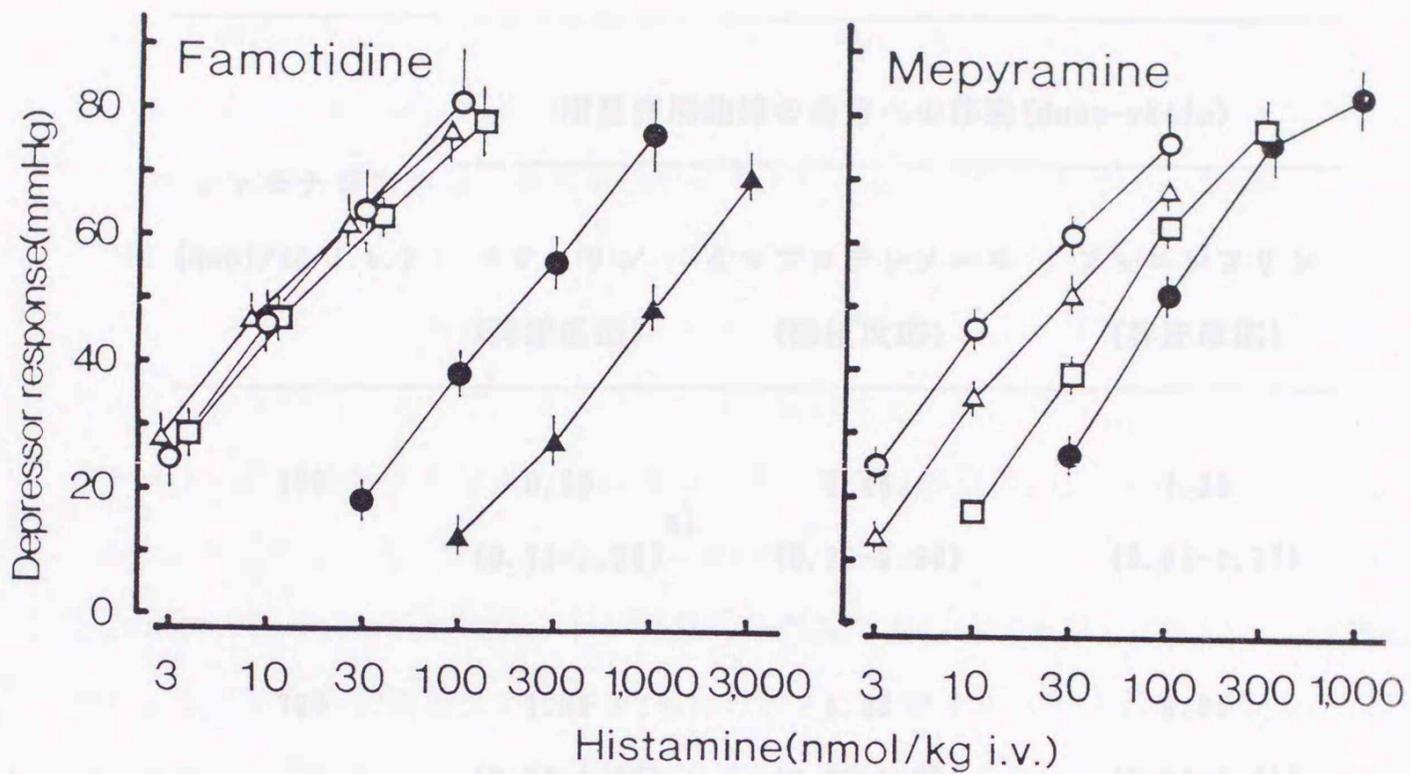
ファモチジンのヒスタミン H_2 受容体拮抗薬としての選択性を検討するため、ヒスタミン作動薬以外の自律神経作動薬による血圧反応として、メサコリン及びイソプロテレノールによる降圧反応並びにフェニレフリンによる昇圧反応に及ぼすファモチジンの影響を検討した。表2に示したように、ファモチジンは、 720nmol/kg i. v. までいずれの血圧反応に対しても影響を及ぼさなかった。



- | | |
|-----------------------------|----------------------------|
| -○-: 対照 | -○-: 対照 |
| -△-: ファモチジン 54nmol/kg i.v. | -△-: メピラミン 0.1μmol/kg i.v. |
| -□-: ファモチジン 234nmol/kg i.v. | -□-: メピラミン 1.1μmol/kg i.v. |
| -●-: ファモチジン 410nmol/kg i.v. | -●-: メピラミン 11μmol/kg i.v. |
| +メピラミン 0.4μmol/kg i.v. | |

図4 ペントバルビタールで麻酔し迷走神経を切断したイヌの2-ピリジルエチルアミンによる降圧反応に対するファモチジン及びメピラミンの作用 (Miyata et al., 1990a)

被検薬物は、1時間間隔で低用量から静脈内投与し、各用量投与の10分後から3分間隔で2-ピリジルエチルアミンを累積的に投与して、拡張期血圧の低下を測定した。各ポイント及びバーは6例の平均値及び標準誤差を示す。



- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| -○-: 対照 | -○-: 対照 |
| -△-: ファモチジン 54nmol/kg i.v. | -△-: メピラミン 0.1μmol/kg i.v. |
| -□-: ファモチジン234nmol/kg i.v. | -□-: メピラミン 1.1μmol/kg i.v. |
| -●-: ファモチジン410nmol/kg i.v. | -●-: メピラミン 11μmol/kg i.v. |
| +メピラミン1.1μmol/kg i.v. | |
| -▲-: ファモチジン590nmol/kg i.v. | |
| +メピラミン11μmol/mg i.v. | |

図5 ペントバルビタールで麻酔し迷走神経を切断したイヌのヒスタミンによる降圧反応に対するファモチジン及びメピラミンの作用 (Miyata et al., 1990a)

被検薬物は、1時間間隔で低用量から静脈内投与し、各用量投与の10分後から3分間隔でヒスタミンを累積的に投与して、拡張期血圧の低下を測定した。各ポイント及びバーは6例の平均値及び標準誤差を示す。

用量作用曲線の右方への移動

を伴った動物を用いたファモチジンの用量作用曲線の右方への移動は、 ED_{50} の移動による部分反応で説明され、臨床的有用性を示すことが報告されている (Miyata et al., 1990a)。しかしながら、ファモチジン投与群を用いた動物実験では、用量作用曲線の右方への移動を示している (Miyata et al., 1990a, 1990b)。本研究では、生体動物を用いた動物実験を用いて用量作用曲線の右方への移動 (dose-ratio)

ファモチジン (nmol/kg i. v.)	メサコリン (降圧反応)	イソプロテレノール (降圧反応)	フェニレフリン (昇圧反応)
180	0.98 ^{a)} (0.71-1.24)	1.46 (0.38-2.54)	1.29 (0.82-1.77)
720	1.06 (0.76-1.36)	1.28 (0.80-1.75)	1.05 (0.63-1.46)

表2 ペントバルビタールで麻酔し迷走神経を切断したイヌのメサコリン、イソプロテレノール及びフェニレフリンによる降圧あるいは昇圧反応に対するファモチジンの作用 (Miyata et al., 1990a)

ファモチジンは、1時間間隔で低用量から静脈内投与し、各用量投与の10分後から3分間隔でメサコリン、イソプロテレノールあるいはフェニレフリンを累積的に投与して、拡張期血圧の低下あるいは上昇を測定した。各作動薬の用量作用曲線の右方への移動は、対照群及びファモチジン投与群のdose-ratioの比から求めた。a)4例の値から求めた95%信頼限界を示す。

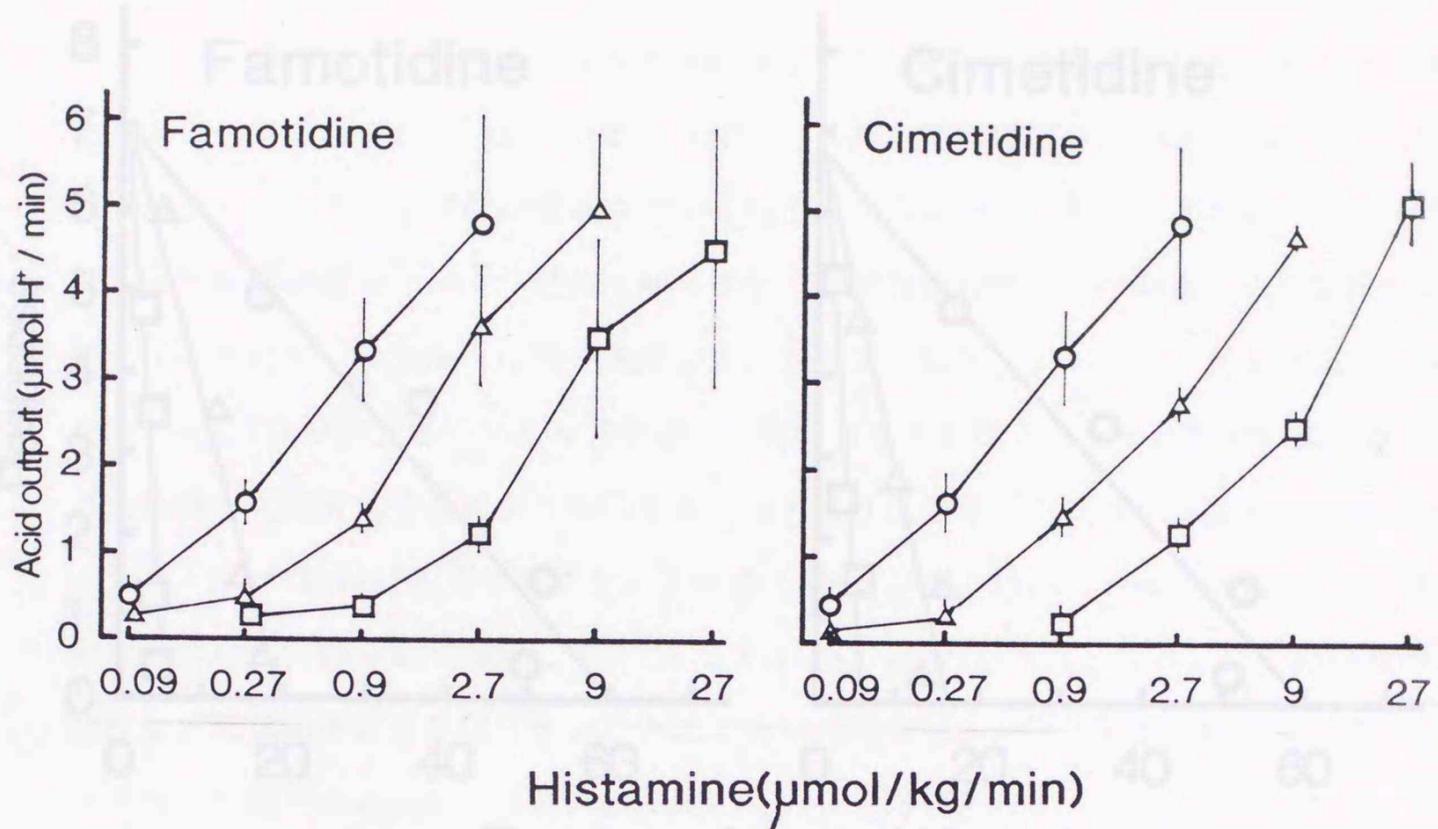
2 胃酸分泌反応

生体位の動物を用いたファモチジンの H_2 受容体拮抗作用様式は、Heidenhainポーチイヌの胃酸分泌反応で検討され、競合的な拮抗様式であることが報告されている(Takeda et al., 1983)。しかしながら、モルモット単離壁細胞を用いた胃酸分泌実験では、非競合的拮抗であるとも報告されている(Hannemann & Sewing, 1986)。本研究では、生体位の胃酸分泌反応を検討する場合に、イヌと共に一般的に用いられているラットにおいて、 H_2 受容体拮抗様式を検定する方法として汎用されているGhosh & Schild (1958)の灌流法を用いて、ファモチジン及びシメチジンの作用を比較検討した。

ヒスタミンによる胃酸分泌に対するファモチジン及びシメチジンの抑制作用を図6に示した。対照群において、ヒスタミンは、 $0.09 \sim 2.7 \mu\text{mol}$ ($0.01 \sim 0.3\text{mg}$)/ kg/min で麻醉ラットの胃酸分泌を用量依存的に増加させ、胃酸分泌量は、 $2.7 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{min}$ で $4.9 \mu\text{molH}^+/\text{min}$ であった。ファモチジン(0.03 及び $0.3 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{hr}$)及びシメチジン(4 及び $11.9 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{hr}$)は、ヒスタミンの用量作用曲線を投与量に依存して右方へ平行移動させた。ヒスタミンの用量作用曲線を3倍だけ右方へ移動させる拮抗薬の用量(DR_{90} 値)は、ファモチジンで 0.024 及びシメチジンで $2.6 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{hr}$ であり、ファモチジンは、シメチジンよりも108倍強力であった。

ファモチジン及びシメチジンの H_2 受容体拮抗作用様式をさらに詳細に解析するため、図6に示したヒスタミンの用量作用曲線をEdie-Hofsteeの方法で直線変換した(図7)。ファモチジン及びシメチジンは、Y切片を変化させずに直線の勾配を用量依存的に変化させた。このことは、 H_2 受容体拮抗薬の用量に応じてヒスタミンの胃酸分泌は抑制されるが、最大反応は変化しないことを示している。

以上の結果から、ファモチジンは、 H_2 受容体作用薬であるジマプリットの降圧反応及びヒスタミンの胃酸分泌反応のいずれの生体位の実験系においても、 H_2 受容体に対して競合的な拮抗作用を示すことが明らかとなり、その力価は、シメチジンよりもそれぞれ166及び108倍強力であった。この成績は、既に報告されている摘出器官での成績(高木ら、1983; 竹田ら、1983)とよく一致した。



- : 対照
- △-: ファモチジン 0.03 μmol/kg/hr
- : ファモチジン 0.3 μmol/kg/hr
- : 対照
- △-: シメチジン 4 μmol/kg/hr
- : シメチジン 11.9 μmol/kg/hr

図6 ウレタン麻酔胃内灌流ラットのヒスタミンによる胃酸分泌反応に対するファモチジン及びシメチジンの作用 (Miyata et al., 1990a)

被検薬物の静脈内持続注入開始1時間後から、ヒスタミンを1時間間隔で累積的に持続注入した。胃酸分泌量は、Ghosh & Schild(1958)の方法に準じ、胃内灌流液のpHを連続的に測定することにより求めた。各ポイント及びバーは3~5例の平均値及び標準誤差を示す。

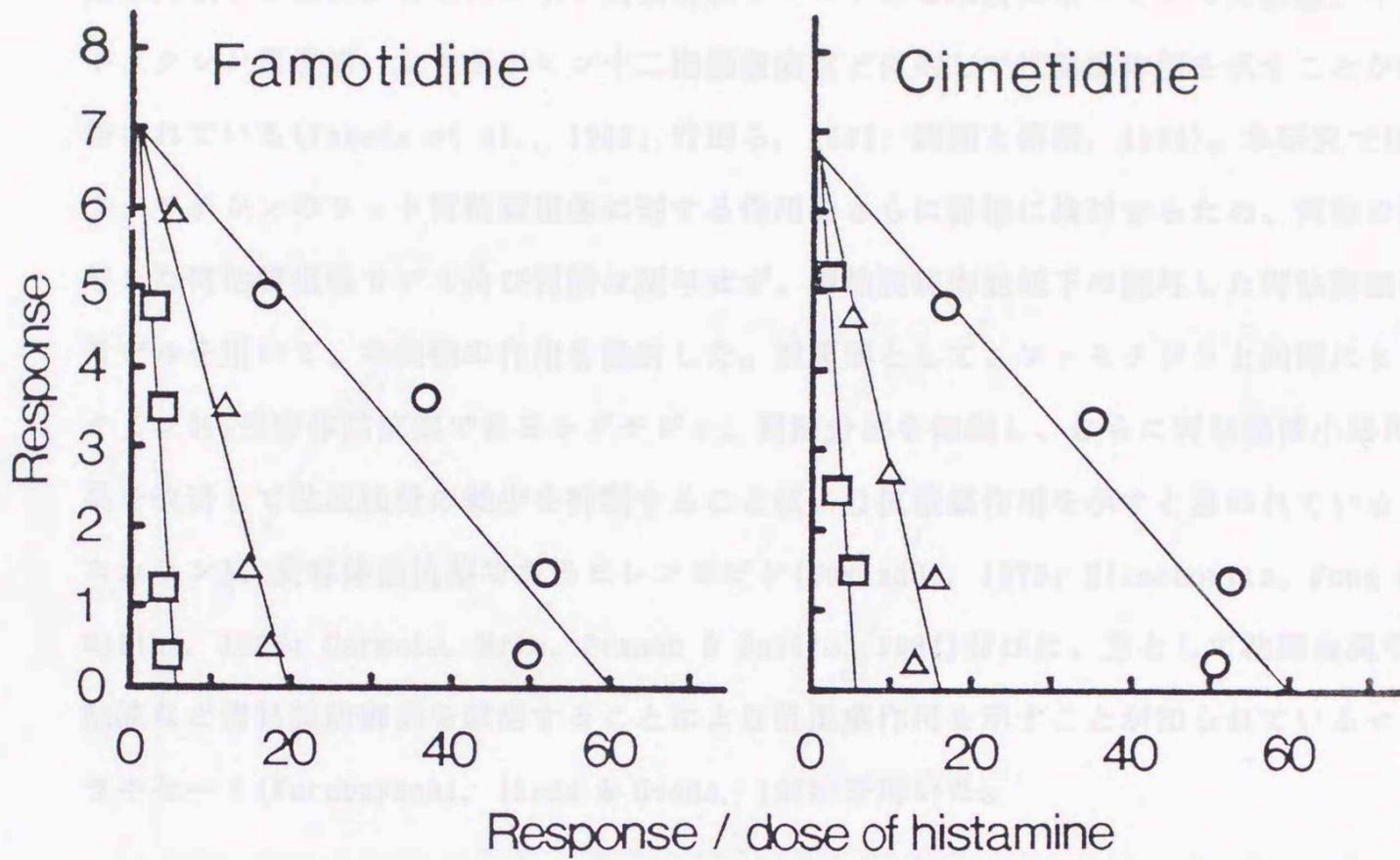


図7 ウレタン麻酔胃内灌流ラットのヒスタミンによる胃酸分泌反応に対するファモチジン及びシメチジンの作用—ヒスタミンの用量作用曲線(図6)の直線変換 (Miyata et al., 1990a)

横軸は[胃酸分泌反応($\mu\text{mol H}^+/\text{min}$)]/[ヒスタミン用量($\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{min}$)]を、縦軸は胃酸分泌反応($\mu\text{mol H}^+/\text{min}$)を示す。Edie-Hofstee法により変換した回帰直線の式は、以下の通りである。

対照(-○-) : $y = -0.1x + 6.9$, $r = 0.95$

ファモチジン $0.03 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{hr}$ (-△-) : $y = -0.4x + 7.1$, $r = 0.96$

ファモチジン $0.3 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{hr}$ (-□-) : $y = -1.5x + 7.3$, $r = 0.87$

シメチジン $4 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{hr}$ (-△-) : $y = -0.4x + 6.1$, $r = 0.85$

シメチジン $11.9 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{hr}$ (-□-) : $y = -1.3x + 6.9$, $r = 0.92$

B ファモチジンの胃粘膜損傷に対する作用

上述したように、ファモチジン及びシメチジンは、競合的H₂受容体拮抗作用により胃酸分泌を抑制することが考えられた。そして、両拮抗薬はラットにおいて、胃酸分泌を抑制する薬物が有効性を示す実験潰瘍モデルである水浸拘束ストレス胃潰瘍、インドメタシン胃潰瘍、システアミン十二指腸潰瘍などに対して抗潰瘍作用を示すことが報告されている(Takeda et al., 1982; 竹田ら, 1983; 岡部と信原, 1984)。本研究では、ファモチジンのラット胃粘膜損傷に対する作用をさらに詳細に検討するため、胃酸の関与した胃粘膜損傷モデル及び胃酸は関与せず、胃粘膜防御能低下の関与した胃粘膜損傷モデルを用いて、本薬物の作用を検討した。対照薬として、ファモチジンと同様にヒスタミンH₂受容体拮抗薬であるシメチジン、胃酸分泌を抑制し、さらに胃粘膜微小循環系を改善して粘液成分の減少を抑制することにより抗潰瘍作用を示すと言われているムスカリンM₁受容体拮抗薬であるピレンゼピン(Guslandi, 1979; Hirschowitz, Fong & Molina, 1983; Carmelo, Mria, Franco & Guilio, 1984)並びに、主として粘膜血流や粘液など胃粘膜防御系を賦活することにより抗潰瘍作用を示すことが知られているセトラキセート(Kurebayashi, Ikeda & Osada, 1988)を用いた。

1 胃酸の関与した胃粘膜損傷

a タウロコール酸-ヒスタミン胃粘膜損傷

本モデルは、タウロコール酸の胃粘膜障害作用(Wormsley, 1972)及びヒスタミンの胃酸分泌増加作用を組み合わせたものである。胆汁酸の主要成分であるタウロコール酸(30mM、1ml/ラット)及びヒスタミン(100mg/kg i. p.)単独投与によるラットの胃粘膜損傷の発生は、それぞれ 0.4 ± 0.2 及び $2.6 \pm 0.4 \text{mm}^2$ であり、非常に軽度であった。しかし、タウロコール酸とヒスタミンを併用することにより、顕著な胃粘膜損傷が発生した($12.3 \pm 1.4 \text{mm}^2$)。ファモチジンは、この胃粘膜損傷の発生に対して0.03~0.3mg/kgの経口投与で用量依存的に抑制作用を示し、ED₅₀値(95%信頼限界)は0.04(0.04-0.05)mg/kgであった。シメチジン(3~30mg/kg p. o.)、ピレンゼピン(10~100mg/kg p. o.)及びセトラキセート(100~1,000mg/kg p. o.)も用量依存的な抑制作用を示し、ED₅₀値はそれぞれ3.8(2.4-6.0)、15.3(13.7-17.2)及び164.3(95.8-281.7)mg/kg p. o.であった(図8)。各薬物の効力をED₅₀値で比較すると、ファモチジンの効力は、シメチジン、ピレンゼピン及びセトラキセートよりもそれぞれ95、383及び4,100倍強力であった。

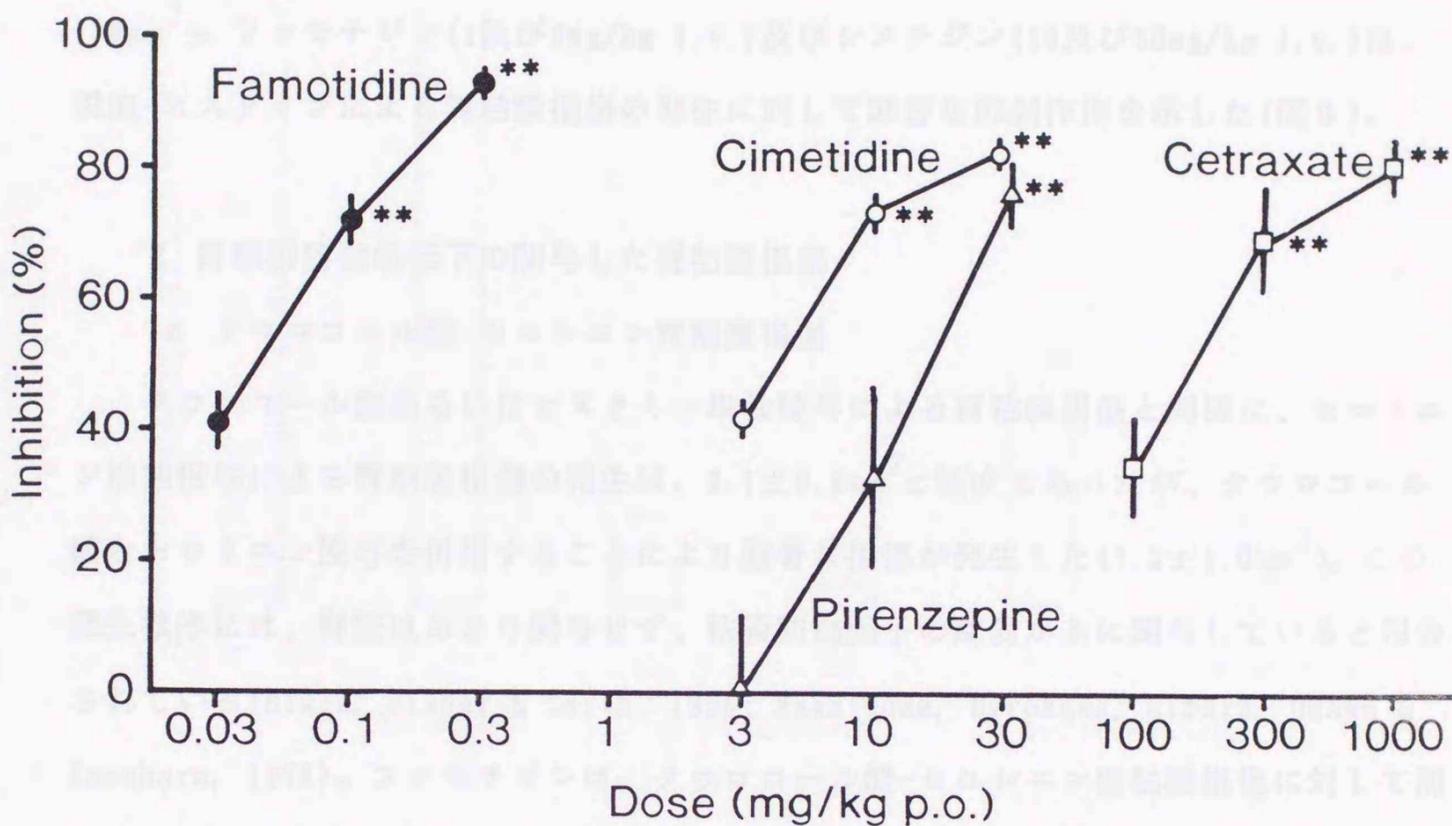


図8 ラットのタウロコール酸-ヒスタミン胃粘膜損傷に対するファモチジン、シメチジン、ピレンゼピン及びセトラキサートの作用 (Miyata et al., 1991, in press)

被検薬物は、タウロコール酸(30mM, 1ml/ラット)及びヒスタミン(100mg/kg i.p.)投与の1時間前に経口投与し、タウロコール酸-ヒスタミン投与4時間後に胃を摘出した。腺胃部粘膜に形成された損傷の面積を測定し、対照群の損傷面積(12.3±1.4mm²)と比較することにより抑制率を求めた。各ポイント及びバーは8~10例の平均値及び標準誤差を示す。**:p<0.01(対照群と比較;有意差の検定は一元配置分散分析の後、ScheffeのS法を用いて行った。)

b 脱血-ヒスタミン胃粘膜損傷

次に、脱血によってラット胃粘膜の虚血状態を作成し(Sato, Kawano, Kamada & Takeda, 1986)、ヒスタミンの胃酸分泌増加作用と組み合わせることにより胃粘膜損傷を惹起させ、薬物の効果を検討した。脱血処置のみでは麻酔ラットの胃粘膜損傷の発生は $0.4 \pm 0.2 \text{ mm}^2$ とごく軽度であったが、単独投与では損傷の発生がわずかである($1.0 \pm 0.3 \text{ mm}^2$)ヒスタミン投与を併用することにより、著明な胃粘膜損傷が発生した($14.5 \pm 1.6 \text{ mm}^2$)。ファモチジン(1及び3mg/kg i.v.)及びシメチジン(10及び30mg/kg i.v.)は、脱血-ヒスタミンによる胃粘膜損傷の発生に対して顕著な抑制作用を示した(図9)。

2 胃粘膜防御能低下の関与した胃粘膜損傷

a タウロコール酸-セロトニン胃粘膜損傷

タウロコール酸あるいはヒスタミン単独投与による胃粘膜損傷と同様に、セロトニン単独投与による胃粘膜損傷の発生は、 $3.1 \pm 0.5 \text{ mm}^2$ と軽度であったが、タウロコール酸とセロトニン投与を併用することにより顕著な損傷が発生した($7.2 \pm 1.0 \text{ mm}^2$)。この発生機序には、胃酸はあまり関与せず、粘膜防御因子の減弱が主に関与していると報告されている(Black, Fisher & Smith, 1958; Hashizume, Hirokawa, Aibara, Ogawa & Kasahara, 1978)。ファモチジンは、タウロコール酸-セロトニン胃粘膜損傷に対して用量依存的な抑制作用を示し、ED₅₀値は0.08(0.02-0.19)mg/kg p.o.であった。シメチジン及びピレンゼピンは、ファモチジンと同様に用量依存的な抑制作用を示したが、ED₅₀値はそれぞれ6.7(5.8-7.6)及び13.2(10.5-16.6)mg/kg p.o.と、ファモチジンのそれぞれ1/84及び1/165の効力であった。一方、セトラキセートは、100mg/kg p.o.以下の用量では抑制作用を示さなかったが、300mg/kgで $67.2 \pm 5.9\%$ の有意な抑制作用を示した(図10)。

b 塩酸-アスピリン胃粘膜損傷

塩酸-アスピリンをラットに胃内投与することにより、腺胃部粘膜に線状の出血性損傷が発生し、損傷係数は $32.6 \pm 5.4 \text{ mm}$ であった。本損傷では外因性に酸を与えており、被検薬物の作用のうち、胃酸分泌抑制作用を除外して評価できる系である。なお、本損傷モデル及び次に述べる塩酸エタノール損傷モデルでは、胃粘膜損傷の発生の程度がWistar系ラットよりもSD系ラットで顕著であったことから、両実験にはSD系ラットを用いた。ファモチジン、シメチジン、ピレンゼピン及びセトラキセートは、本損傷の発生

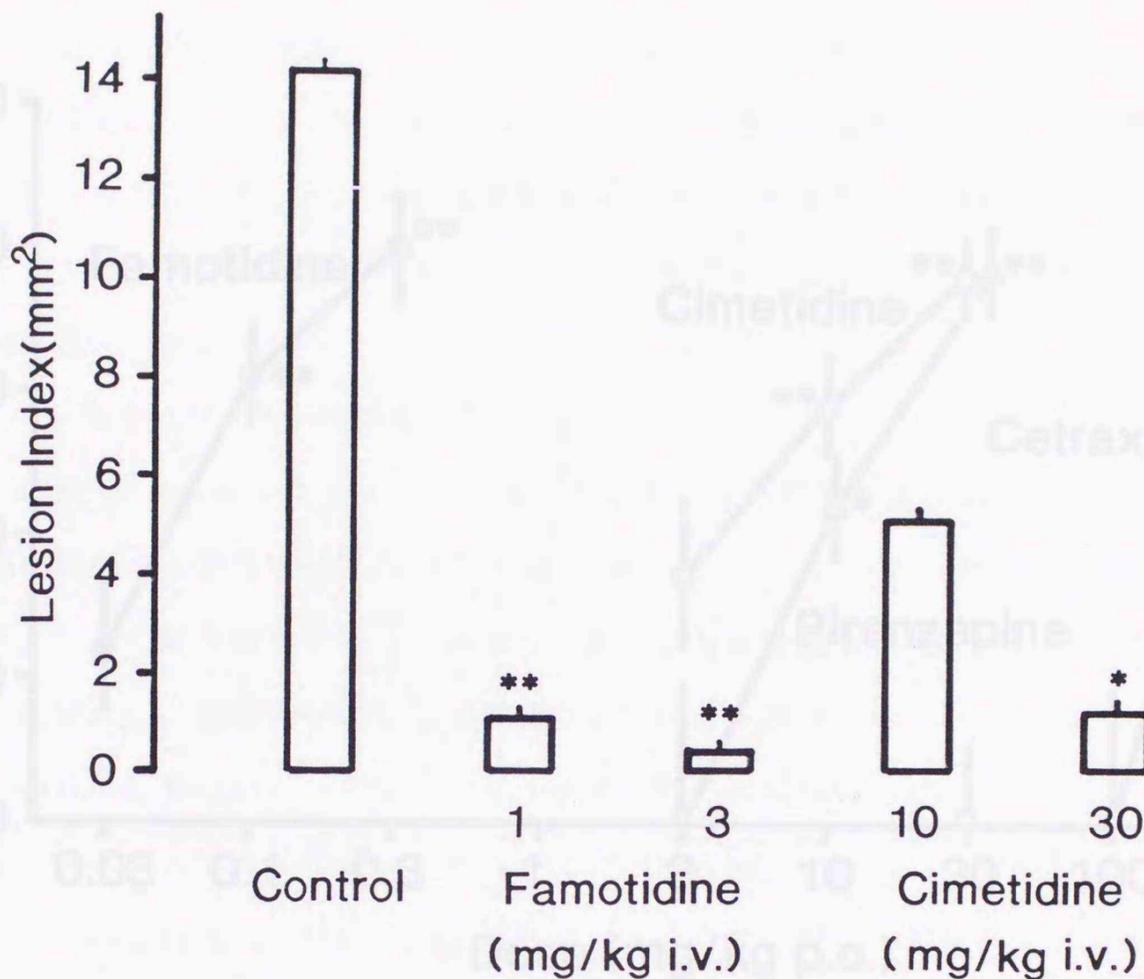


図9 ペントバルビタール麻酔ラットの脱血-ヒスタミン胃粘膜損傷に対するファモチジン及びシメチジンの作用 (宮田ら、1987a)

被検薬物静脈内投与の10分後にヒスタミン(100mg/kg)を皮下投与し、その1時間後から15分かけて、体重の1.5%に相当する血液を頸動脈から取り出した。脱血の30分後から5分かけて取り出した血液を同一ラットに戻し、その15分後に胃を摘出した。腺胃部粘膜に形成された損傷の面積(mm²)を測定してlesion indexとした。各カラム及びバーは7例の平均値及び標準誤差を示す。*;p<0.05, **;p<0.01(対照群と比較;有意差の検定はKruskal-WallisのH検定の後、Mann-WhitneyのU検定を用いて行った。)

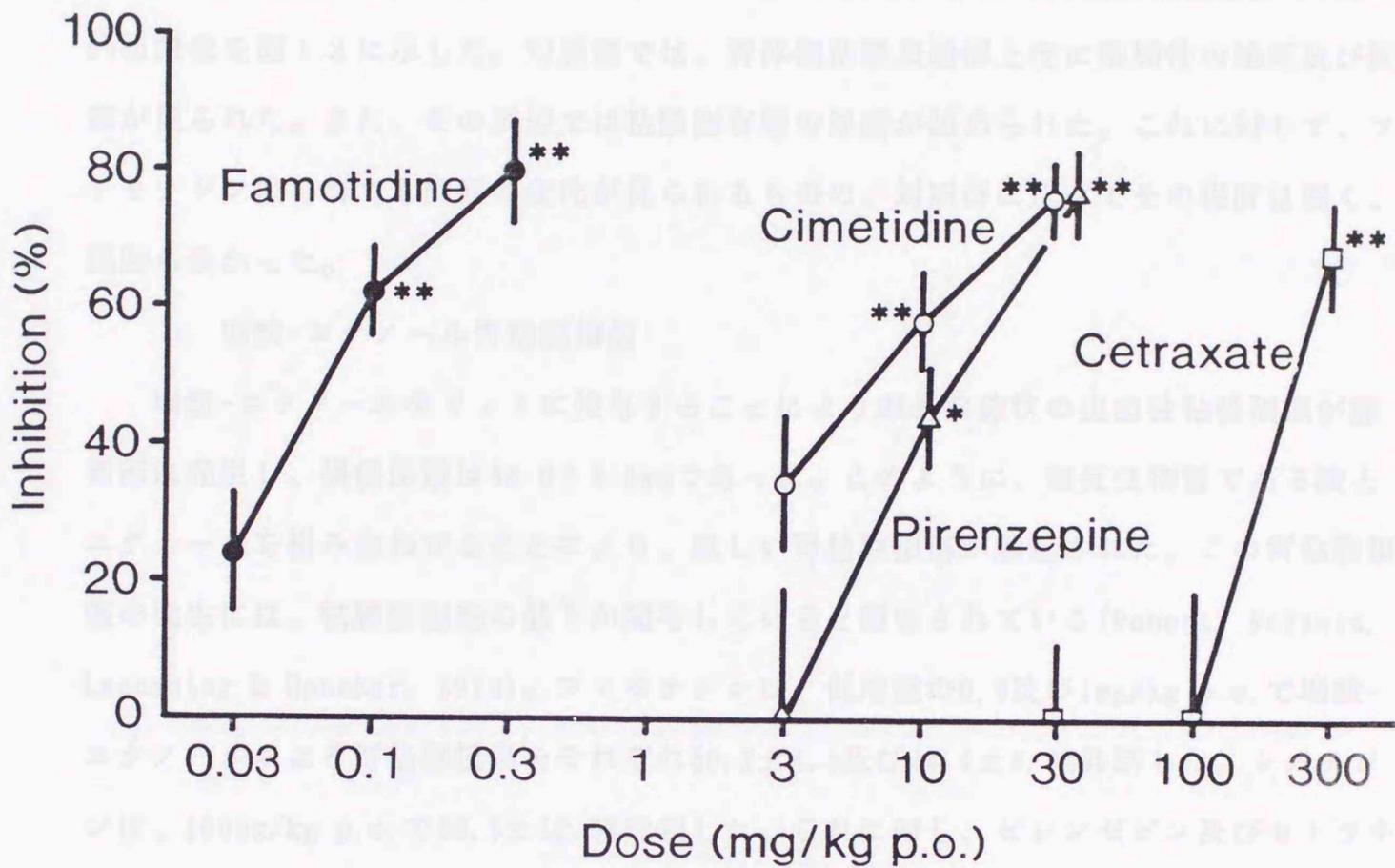


図10 ラットのタウロコール酸-セロトニン胃粘膜損傷に対するファモチジン、シメチジン、ピレンゼピン及びセトラキサートの作用 (Miyata et al., 1991, in press)

被検薬物は、タウロコール酸(30mM, 1ml/ラット)及びセロトニン(20mg/kg s.c.)投与の1時間前に経口投与し、タウロコール酸-セロトニン投与4時間後に胃を摘出した。腺胃部粘膜に形成された損傷の面積を測定し、対照群の損傷面積($7.2 \pm 1.0 \text{mm}^2$)と比較することにより抑制率を求めた。各ポイント及びバーは10例の平均値及び標準誤差を示す。*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$ (対照群と比較; 有意差の検定は一元配置分散分析の後、Newman-Keulsの方法で行った。)

に対していずれも用量依存的な抑制作用を示し、ED₅₀値はそれぞれ0.14(0.12-0.16)、4.1(3.5-4.7)、30.8(21.1-45.0)及び45.2(21.4-95.8)mg/kg p.o.となり、効力比は1:0.03:0.005:0.003であった(図11)。

本胃粘膜損傷モデルは、いわゆる抗潰瘍薬の評価に汎用されていることから、組織学的検討も行い、対照群及びファモチジン1mg/kg p.o.投与群の胃粘膜損傷部位の代表的組織像を図12に示した。対照群では、胃体部粘膜表層部上皮に限局性の壊死及び脱落が見られた。また、その周辺では粘膜固有層の浮腫が認められた。これに対して、ファモチジン投与群でも同様の変化が見られるものの、対照群に比べてその程度は弱く、範囲も狭かった。

c 塩酸-エタノール胃粘膜損傷

塩酸-エタノールをラットに投与することにより顕著な線状の出血性粘膜損傷が腺胃部に発生し、損傷係数は 54.0 ± 5.6 mmであった。このように、壊死性物質である酸とエタノールを組み合わせることにより、激しい胃粘膜損傷が惹起された。この胃粘膜損傷の発生には、粘膜防御能の低下が関与していると報告されている(Robert, Nezamis, Lancaster & Hanchar, 1979)。ファモチジンは、低用量の0.3及び1mg/kg p.o.で塩酸-エタノールによる胃粘膜損傷をそれぞれ 50.2 ± 4.5 及び 44.4 ± 8.3 %抑制した。シメチジンは、100mg/kg p.o.で 53.7 ± 10.9 %抑制した。これに対し、ピレンゼピン及びセトラキセートは、10~100mg/kg p.o.で用量依存的な抑制作用を示し、ED₅₀値はそれぞれ21.2(17.6-25.5)及び50.6(30.0-85.3)mg/kg p.o.であった(図13)。

d ヨードアセタミド胃粘膜損傷

ヨードアセタミドは、胃粘膜に対する直接刺激作用も持つが、ごく軽度であり、主に粘膜防御能を低下させることにより損傷を発生させることが報告されている(Szabo, Trier & Frankel, 1981)。

1) 予防効果

対照群のラットにおいて、ヨードアセタミドを飲水に入れて7日間投与することにより胃体部上部に線状の粘膜損傷が発生し、損傷係数は 11.9 ± 1.1 mmであった。ファモチジンは、1日1回7日間の経口投与で、ヨードアセタミドによる胃粘膜損傷の発生を低用量で有意に抑制し、0.3及び1mg/kg p.o.による抑制率は、それぞれ52.9及び53.7%であった。ピレンゼピン及びセトラキセートも有意な抑制作用を示したが、大量が必要であった。すなわち、抑制率はピレンゼピン100mg/kg p.o.で55.2%及びセトラキセート

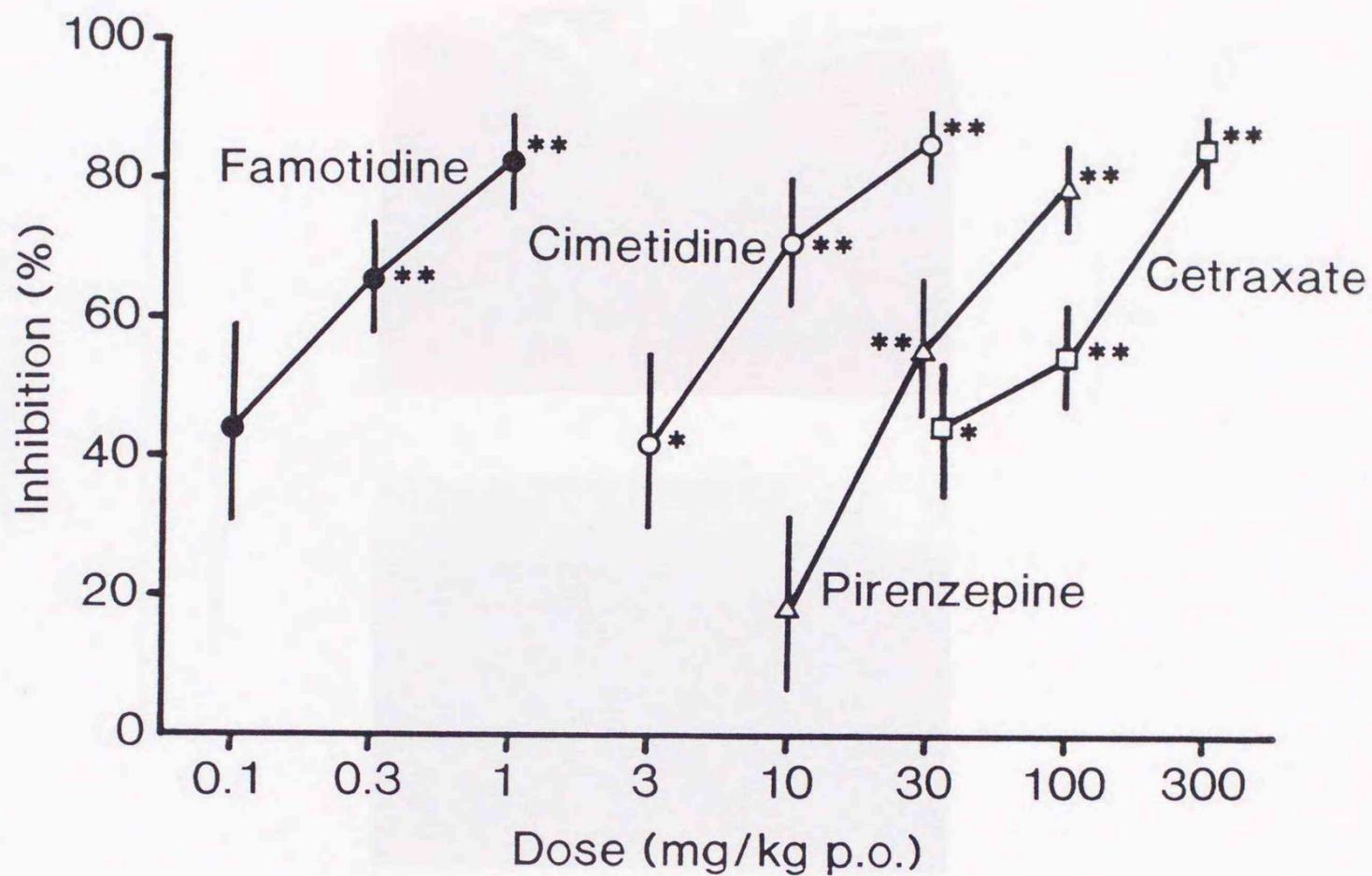


図11 ラットの塩酸-アスピリン胃粘膜損傷に対するファモチジン、シメチジン、ピレンゼピン及びセトラキセートの作用 (Miyata et al., 1991, in press)

被検薬物は、塩酸(150mM, 1ml/ラット)及びアスピリン(150mg/kg)経口投与の1時間前に経口投与し、塩酸-アスピリン投与1時間後に胃を摘出した。腺胃部粘膜に形成された損傷の長さを測定し、対照群の損傷(32.6±5.4mm)と比較することにより抑制率を求めた。各ポイント及びバーは9~10例の平均値及び標準誤差を示す。*;p<0.05, **;p<0.01 (対照群と比較;有意差の検定は一元配置分散分析の後、ScheffeのS法で行った。)

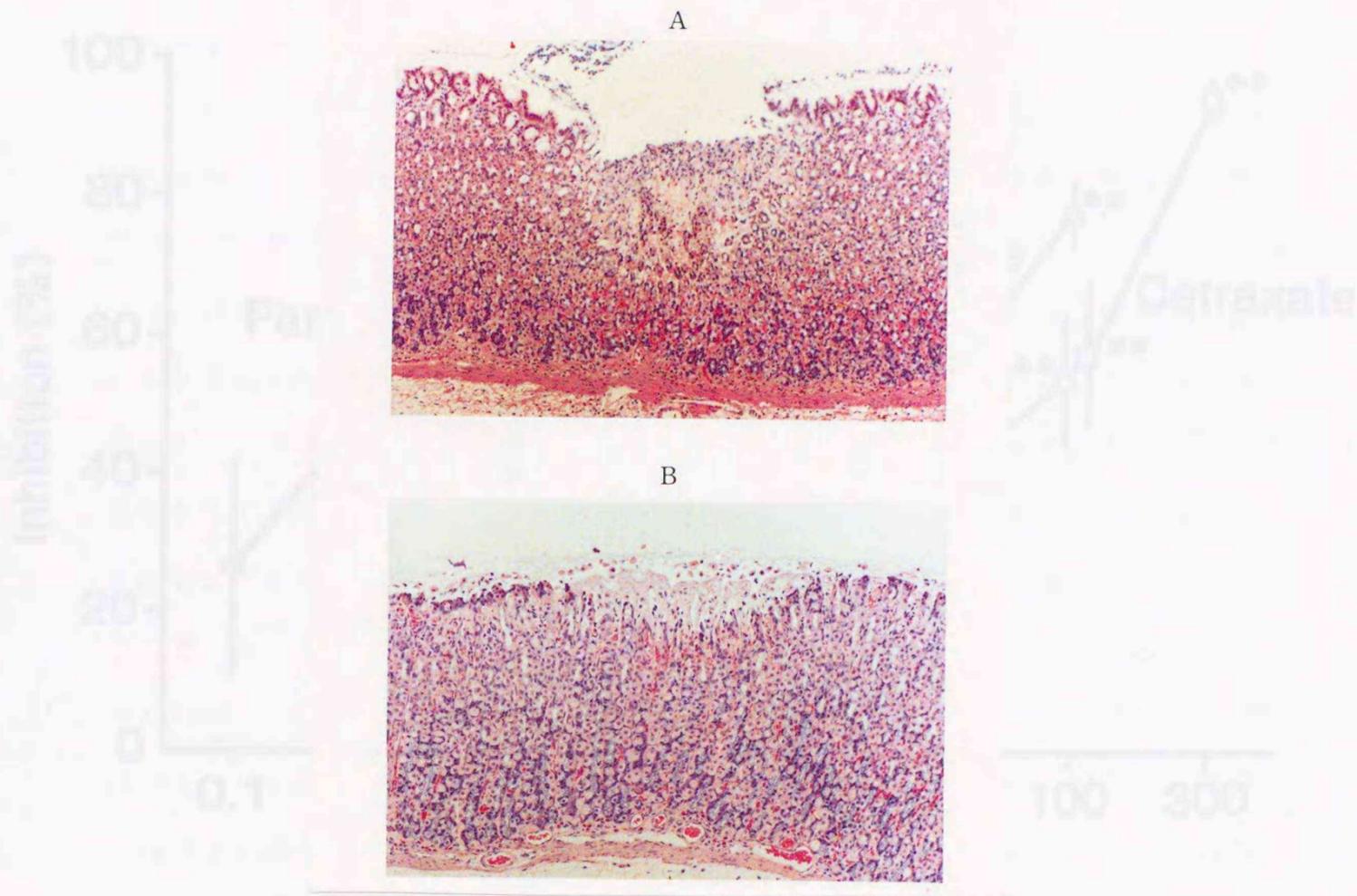


図12 ラットの塩酸-アスピリン胃粘膜損傷に対するファモチジンの作用—組織学的検索 (宮田ら, 1987b)

ファモチジン(1mg/kg)は、塩酸(150mM, 1ml/ラット)-アスピリン(150mg/kg)経口投与の1時間前に経口投与し、塩酸-アスピリン投与1時間後に胃を摘出した。摘出した胃をリン酸緩衝10%ホルマリン液で固定後、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン-エオジン染色を行い、光学顕微鏡下で検索した(x110)。 A: 対照、B: ファモチジン1mg/kg p. o.

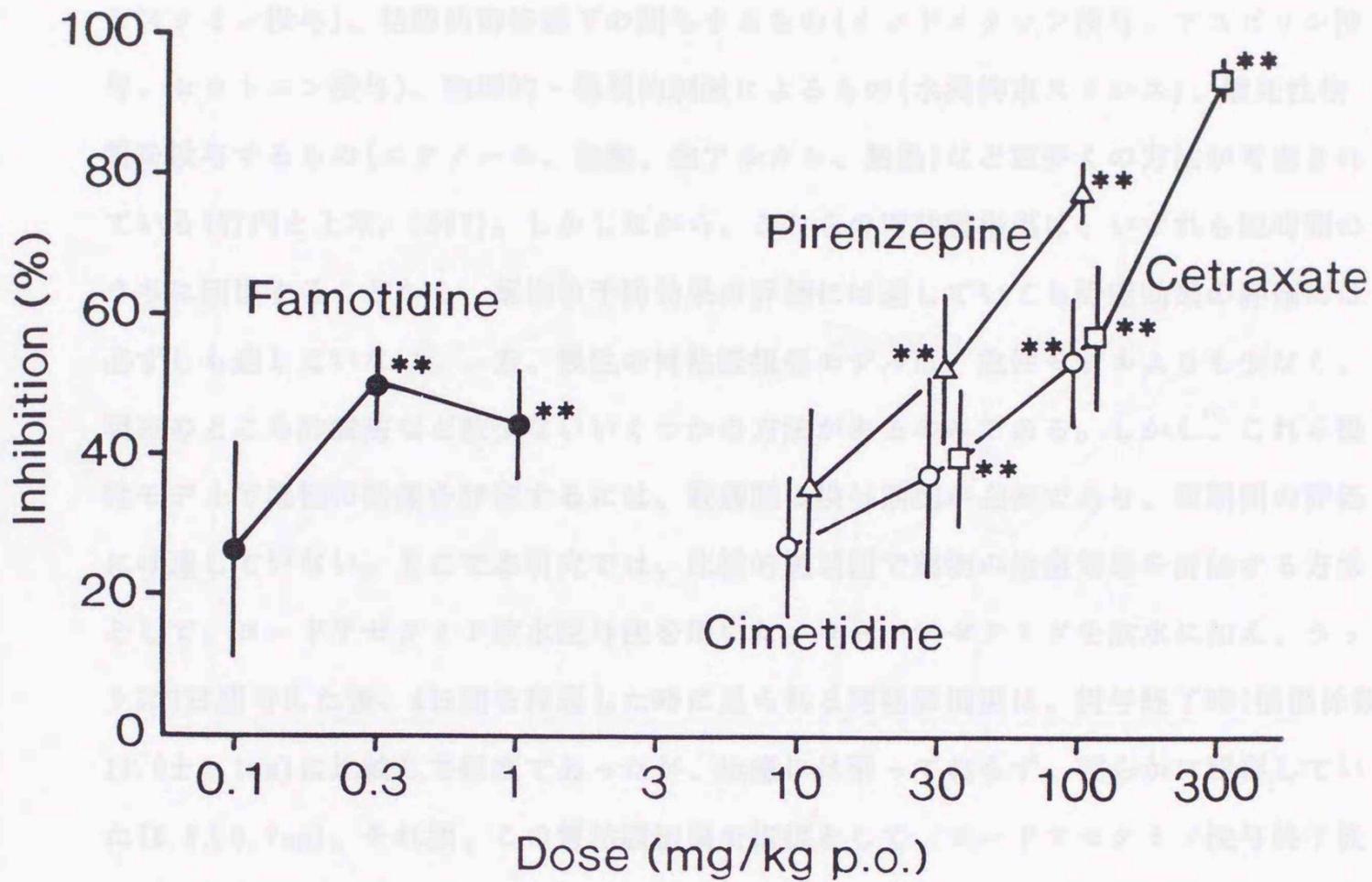


図13 ラットの塩酸-エタノール胃粘膜損傷に対するファモチジン、シメチジン、ピレンゼピン及びセトラキセートの作用 (Miyata et al., 1991, in press)

被検薬物は、塩酸(150mM)及びエタノール(60%, 1ml/ラット)経口投与の1時間前に経口投与し、塩酸-エタノール投与1時間後に胃を摘出した。腺胃部粘膜に形成された損傷の長さを測定し、対照群の損傷(54.0±5.6mm)と比較することにより抑制率を求めた。各ポイント及びバーは8~10例の平均値及び標準誤差を示す。**:p<0.01(対照群と比較; 有意差の検定はKruskal-WallisのH検定の後、Mann-WhitneyのU検定を用いて行った。)

300mg/kg p. o. で58%であった。これに対し、シメチジンは、10~100mg/kg p. o. で有意な抑制作用を示さなかった(100mg/kgによる抑制率は33.6%)(図14)。

2) 治癒効果

ラットの急性胃粘膜損傷のモデルとしては、胃酸分泌の関与するもの(幽門結紮、ヒスタミン投与)、粘膜防御能低下の関与するもの(インドメタシン投与、アスピリン投与、セロトニン投与)、物理的・機械的刺激によるもの(水浸拘束ストレス)、壊死性物質を投与するもの(エタノール、強酸、強アルカリ、熱湯)など数多くの方法が考案されている(竹内と上木, 1987)。しかしながら、これらの胃粘膜損傷は、いずれも短時間のうちに回復することから、薬物の予防効果の評価には適していても治癒効果の評価には必ずしも適していない。一方、慢性の胃粘膜損傷モデルは、急性モデルよりも少なく、現在のところ酢酸法など数少ないいくつかの方法があるのみである。しかし、これら慢性モデルで薬物の効果を評価するには、数週間の投与期間が必要であり、短期間の評価には適していない。そこで本研究では、比較的短期間で薬物の治癒効果を評価する方法として、ヨードアセタミド飲水投与方法を用いた。ヨードアセタミドを飲水に加え、ラットに7日間与えた後、4日間を経過した時に見られる胃粘膜損傷は、投与終了時(損傷係数 $11.9 \pm 1.1\text{mm}$)に比較して軽度であったが、治癒には至っておらず、明らかに残存していた($6.8 \pm 0.7\text{mm}$)。それ故、この胃粘膜損傷を指標として、ヨードアセタミド投与終了後から各種薬物を投与することにより、薬物の治癒効果を十分評価できると判断した。

ヨードアセタミド7日間投与後に、ファモチジン1mg/kgを1日1回3日間経口投与することにより、胃粘膜損傷は $4.4 \pm 0.6\text{mm}$ となり、対照群に比較して35.3%の治癒促進効果が認められた。これに対し、シメチジン及びセトラキセートは、それぞれ100及び300mg/kg p. o. で有意な治癒促進作用を示さなかった(表3)。

以上の結果から、ファモチジンは、胃酸分泌の関与したタウロコール酸-ヒスタミン及び脱血-ヒスタミンによる胃粘膜損傷を抑制すると共に、胃酸分泌の関与しないか、あるいは関与していたとしてもわずかであると考えられるタウロコール酸-セロトニン、塩酸-アスピリン、塩酸-エタノール及びヨードアセタミドによる胃粘膜損傷を抑制した。さらに、ファモチジンは、ヨードアセタミド水溶液投与によりあらかじめ作成しておいた胃粘膜損傷に対して、治癒効果を示した。従って、ファモチジンによる各種胃粘膜損傷の抑制には、胃酸分泌抑制作用の他に、胃粘膜防御能賦活作用も関与していることが

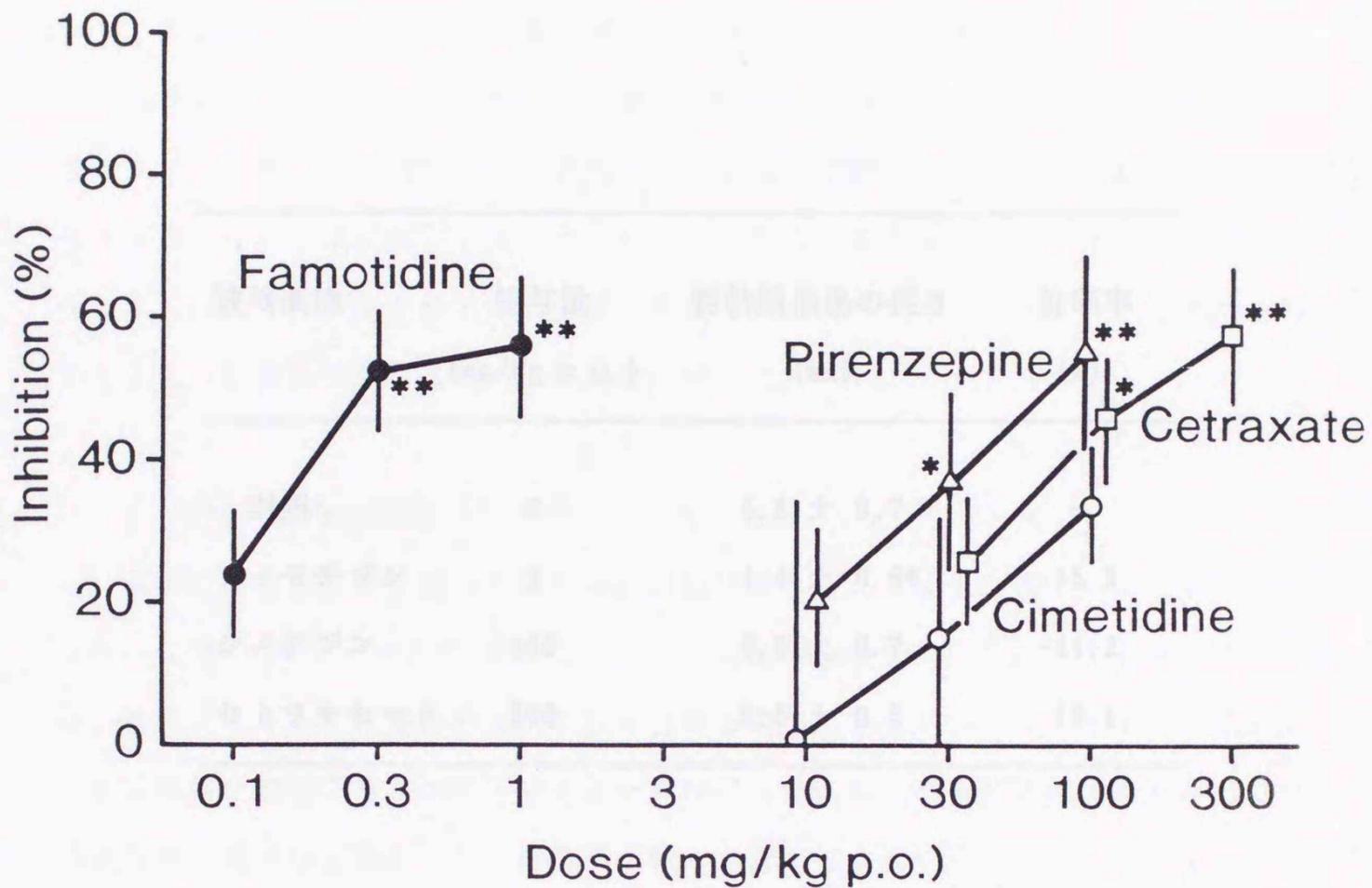


図14 ラットのヨードアセタミド胃粘膜損傷に対するファモチジン、シメチジン、ピレンゼピン及びセトラキサートの作用 (Miyata et al., 1991, in press)

ラットに0.1%ヨードアセタミド水溶液を飲水として7日間与え、8日目に胃を摘出した。腺胃部粘膜に形成された損傷の長さを測定し、対照群の損傷(11.9±1.1mm)と比較することにより抑制率を求めた。被検薬物は、ヨードアセタミド投与開始日から、1日1回7日間にわたって連続経口投与した。各ポイント及びバーは10例の平均値及び標準誤差を示す。*;p<0.05, **;p<0.01(対照群と比較;有意差の検定はKruskal-WallisのH検定の後、Mann-WhitneyのU検定を用いて行った。)

示された。なお、ファモチジンの胃粘膜損傷抑制作用は、シメチジンを用いた実験よりも、セトラキセート及びセトラキセートのいずれよりも少量に効果を示した。

5. ファモチジンの胃粘膜損傷抑制作用の機序に関する研究

前章において、ファモチジンは、胃酸の過剰分泌が誘起するラットの急性胃粘膜損傷モデルに対して、胃酸分泌の抑制に比べて少量で選択的にこれを抑制することが観察された。本章においては、ファモチジンの胃粘膜損傷抑制作用の機序を明らかにするために、胃酸分泌抑制作用との関係を明らかにすることを試みた。

被検薬物	投与量 (mg/kg p. o.)	胃粘膜損傷の長さ (mm)	抑制率 (%)
対照	0	6.8 ± 0.7	-
ファモチジン	1	4.4 ± 0.6*	35.3
シメチジン	100	9.6 ± 0.7	-41.2
セトラキセート	300	5.5 ± 0.5	19.1

表3 ラットのヨードアセタミド胃粘膜損傷に対するファモチジン、シメチジン及びセトラキセートの治癒効果 (宮田ら, 1987b)

ラットに0.1%ヨードアセタミド水溶液を飲水として7日間与えた。被検薬物は、ヨードアセタミド水溶液投与の終了した翌日である8日目から、1日1回3日間連続経口投与し、11日目に胃を摘出した。腺胃部粘膜に形成された損傷の長さ(mm)を測定し、lesion indexとした。各値は10例の平均値及び標準誤差を示す。*: $p < 0.05$ (対照群と比較; 有意差の検定は一元配置分散分析の後、Newman-Keulsの方法で行った。)

示唆された。なお、ファモチジンの胃粘膜損傷抑制作用は、対照として用いたシメチジン、ピレンゼピン及びセトラキセートよりも少量で発現した。

C ファモチジンの胃粘膜損傷抑制作用の機序に関する研究

前章において、ファモチジンは、胃酸の関与の度合いが様々なラットの各種胃粘膜損傷モデルに対して、調べた他の薬物に比べて少量で選択的にこれを抑制することが明らかとなった。本章においては、ファモチジンの胃粘膜損傷抑制作用の発現機序を明らかにする目的で、胃粘膜損傷抑制作用と胃酸分泌抑制作用との関連について検討を加えると共に、粘膜防御因子に対する作用を検討した。

1 胃酸分泌抑制作用

本研究では、前章で述べたように、胃酸の関与した胃粘膜損傷モデルとして、タウロコール酸-ヒスタミン及び脱血-ヒスタミン胃粘膜損傷を用いた。ここでは、まず最初に、覚醒下でラットの基礎分泌に対する作用を検討し、次いで、ヒスタミン刺激分泌に対する作用を覚醒下及び麻酔下でそれぞれ検討し、これらの胃粘膜損傷モデルにおける抑制作用と胃酸分泌抑制作用との関係を明らかにすることを試みた。

a 基礎分泌

ラットはイヌやヒトと異なり、胃の中に内容物がなくても常時胃酸を分泌しており、基礎胃酸分泌の多い動物である。ファモチジンのラット基礎分泌に対する抑制作用については既に報告されている (Takeda et al., 1982)。ここでは、対照薬とファモチジンの胃酸分泌に対する作用について検討を加えた。

ファモチジン、シメチジン、ピレンゼピン及びセトラキセートは、いずれもラットの基礎胃酸分泌を用量依存的に抑制し、ED₅₀値はそれぞれ0.45(0.21-0.95)、23.3(10.0-54.2)、21.9(10.9-25.3)及び143.9(132.3-156.6)mg/kg p.o.であった(表4)。ED₅₀値で比較すると、ファモチジンはシメチジンよりも52倍、ピレンゼピンよりも49倍及びセトラキセートよりも320倍それぞれ強力であった。

b ヒスタミン刺激分泌

幽門結紮後4時間におけるラットの胃酸排出(基礎分泌)量は、ヒスタミン100mg/kg i.p.により約20%増加した。ファモチジン及びシメチジンは、ラットのヒスタミン刺激

分泌作用の抑制に相関し、 ED_{50} 値はそれぞれ、 $0.45(0.21-0.95)$ mg/kg、 $23.3(10.0-54.2)$ mg/kg、 $21.9(19.0-25.3)$ mg/kg、 $143.9(132.3-156.6)$ mg/kgと求められた。またセトラキセートは、 100 mg/kg、 300 mg/kg、 1000 mg/kgの用量で胃酸分泌を測定したところ、 ED_{50} 値は > 1000 mg/kgと求められた(表4)。

表4 幽門結紮ラットの胃酸分泌

被検薬物	ED_{50} 値(mg/kg p.o.)	
	基礎分泌	ヒスタミン刺激分泌
	a) b)	
ファモチジン	0.45 (0.21-0.95)	0.06 (0.04-0.09)
シメチジン	23.3 (10.0-54.2)	6.8 (5.5-8.3)
ピレンゼピン	21.9 (19.0-25.3)	> 30
セトラキセート	143.9 (132.3-156.6)	> 1,000

表4 幽門結紮ラットの基礎胃酸分泌及びヒスタミン刺激分泌に対するファモチジン、シメチジン、ピレンゼピン及びセトラキセートの作用 (Miyata et al., 1991, in press)

被検薬物は、幽門結紮の1時間前に経口投与し、幽門結紮の4時間後に胃液を採取して、胃液量及び酸度を測定した。ヒスタミン(100mg/kg)は、幽門結紮及び閉腹直後に腹腔内に投与した。a)胃酸分泌を50%抑制する用量(ED_{50} 値)はlog-プロビット法で求めた。b)5~10例の値から求めた95%信頼限界を示す。

分泌を用量依存的に抑制し、ED₅₀値はそれぞれ0.06(0.04-0.09)及び6.8(5.5-8.3) mg/kg p.o.となり、両薬物間に113倍の効力差が認められた。これに対し、ピレンゼピンは30mg/kg p.o.まで、またセトラキセートは1,000mg/kg p.o.まで、ラットのヒスタミン刺激分泌を軽度に抑制したに過ぎなかった(表4)。

c 脱血時のヒスタミン刺激分泌

ファモチジン及びシメチジンは、麻酔ラットにおいて、脱血処置-ヒスタミン投与による胃粘膜損傷を抑制した用量で胃酸分泌も抑制した。すなわち、ファモチジンは、1及び3mg/kg i.v.で68.2及び80.8%、シメチジンは、10及び30mg/kg i.v.で34.2及び64.9%、それぞれ脱血処置時のヒスタミン刺激胃酸分泌を抑制した(表5)。

以上のように、ファモチジンは、ラットの基礎分泌、ヒスタミン刺激分泌及び脱血処置時のヒスタミン刺激分泌のいずれにおいても胃酸分泌抑制作用を示し、シメチジン、ピレンゼピン及びセトラキセートより低用量で有効性を示した。ファモチジンは、タウロコール酸-ヒスタミン及び脱血-ヒスタミン胃粘膜損傷を抑制した用量で胃酸分泌を抑制したことから、これらの損傷におけるファモチジンの抑制作用には、胃酸分泌抑制作用がかなり関与しているものと思われる。

2 胃粘膜防御因子に対する作用

a 胃粘膜血流量

胃粘膜内血流は、粘膜組織酸素濃度やエネルギー代謝に影響を及ぼし、個々の細胞へ必要なエネルギーを供給することにより、粘膜再生能、粘液分泌、重炭酸分泌、プロスタグランジン生合成などの防御因子を促進し、その結果として、粘膜抵抗性を増強する重要な因子である(杉山, 1986; Silen, 1987)。胃粘膜血流の測定法としては、水素ガスクリアランス法(Aukland, Bower & Berliner, 1964)、電解式組織血流測定法(Stossek, Lubbers & Cottin, 1974)、レーザードップラー法(Saita et al., 1986)、臓器スペクトル法(佐藤、鎌田、七里、川野、林、中川、松村、岸田、福田、阿部と萩原, 1978; Sato et al., 1979)などがある。本研究では、比較的新しいレーザードップラー法及び臓器スペクトル法を用いて、ファモチジンが有効性を示した胃粘膜損傷モデルのうち、胃酸の関与しない塩酸-エタノール損傷及び胃酸分泌増加に加えて胃粘膜血流の低下が損傷発生に大きく関与すると考えられる脱血-ヒスタミン損傷発生時の胃粘

脱血時の状態、並びに脱血の量に対するファモチジン及びシメチジンの作用について検討した。

1) ユーザードブライラ

自発ラット群の基礎胃酸分泌量は、 $112.2 \pm 14.1 \mu\text{Eq}/\text{kg}/\text{h}$ であった。ファモチジン(1, 3, 10, 30 mg/kg i.v.)及びシメチジン(10, 30 mg/kg i.v.)は、基礎胃酸分泌量に対して抑制作用を示した。図1に示したように、基礎胃酸分泌量は、投与後10分以内に急激に減少し、6分後にほぼ基礎分泌量に戻り、投与1時間後までほとんど回復しなかった。ファモチジン(1, 3, 10, 30 mg/kg i.v.)及びシメチジン(10, 30 mg/kg i.v.)は、基礎胃酸分泌量の減少を抑制し、その作用は投与後10分以内に急激に減少し、6分後にほぼ基礎分泌量に戻り、投与1時間後までほとんど回復しなかった。

被検薬物	投与量 (mg/kg i.v.)	胃酸排出量 ($\mu\text{Eq}/\text{rat}$)	抑制率 (%)
対照	0	57.9 ± 10.2	-
ファモチジン	1	$18.4 \pm 3.4^{**}$	68.2
	3	$11.1 \pm 0.9^{**}$	80.8
シメチジン	10	$38.1 \pm 4.3^*$	34.2
	30	$20.3 \pm 6.0^{**}$	64.9

表5 ペントバルビタール麻酔ラットの脱血処置時のヒスタミン刺激胃酸分泌に対するファモチジン及びシメチジンの作用 (宮田ら、1987a)

被検薬物静脈内投与の10分後にヒスタミン(100mg/kg)を皮下投与し、その1時間後から15分かけて体重の1.5%に相当する血液を頸動脈から取り出した。脱血の30分後から5分かけて取り出した血液を同一ラットに戻し、その15分後に胃液を採取して胃液量及び酸度を測定した。胃酸排出量は、胃液量と酸度の積で表し、6例の平均値及び標準誤差を示す。*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$ (対照群と比較; 有意差の検定はKruskal-WallisのH検定の後、Mann-WhitneyのU検定を用いて行った。)

膜血流の状態、並びに血流の変化に対するファモチジンの作用について検討を加えた。

1) レーザードップラー法

麻酔ラット胃体部の基礎粘膜血流量は、 $112.2 \pm 4.4 \text{ ml/min/100g}$ であった。ファモチジン(0.1、0.3及び 1 mg/kg p.o.)及びシメチジン(30及び 100 mg/kg p.o.)は、基礎胃粘膜血流量に対して影響を及ぼさなかった。図15に示したように、 150 mM 塩酸-60%エタノールを 1 ml 胃内に投与すると、胃粘膜血流はすみやかに低下し、5分後には約40%減となり、投与1時間後までほとんど回復しなかった。ファモチジン0.1及び 0.3 mg/kg は、塩酸-エタノール投与の1時間前経口投与により、塩酸-エタノールによる胃粘膜血流量の低下を抑制し、さらに 1 mg/kg p.o. では、塩酸-エタノール処置による胃粘膜血流量の低下を完全に抑制し、逆に、約20%の血流増加が認められた。シメチジンは、 30 mg/kg p.o. で塩酸-エタノールによる粘膜血流の低下を一過性に抑制しただけであったが、 100 mg/kg p.o. ではファモチジンと同様に血流増加作用を示した。

2) 臓器スペクトル法

本法は血液ヘモグロビンを指標とした間接的な測定方法であり、局所の血流量(ΔEr)に加えて血液内酸素値(ヘモグロビン酸素飽和度)の計測も可能であることから、血液の機能的側面も知ることができる(鎌田、佐藤、林、七里、阿部と萩原, 1979; 佐藤ら, 1980)。麻酔ラットの胃粘膜血流量(図16)及びヘモグロビン酸素飽和度(図17)は、脱血の開始とともに低下し、脱血終了時に最低値を示した。脱血前の値に対する低下率は、胃粘膜血流量で約35%、ヘモグロビン酸素飽和度で約72%であった。両測定値は、その後わずかずつではあるが回復傾向を示し、還血によりほぼ脱血前の値に回復した。また、ファモチジン(1及び 3 mg/kg i.v.)及びシメチジン(10及び 30 mg/kg i.v.)は、脱血処置-ヒスタミン投与による胃粘膜血流量及び胃粘膜ヘモグロビン酸素飽和度の低下を用量依存的に抑制した。なお、脱血前の胃粘膜血流量及びヘモグロビン酸素飽和度については、対照群及び被検薬物投与群間に有意な差は認められなかった。

以上の結果より、ファモチジンは、基礎胃粘膜血流に対しては影響を及ぼさなかったが、塩酸-エタノールあるいは脱血-ヒスタミンにより惹起される血流低下に対して、シメチジンより少量で抑制作用を示すことが明らかとなった。従って、ファモチジンは、塩酸-エタノール胃粘膜損傷においては胃粘膜血流を改善することにより、また、脱血-ヒスタミン胃粘膜損傷においては胃酸分泌を抑制することに加え、胃粘膜血流を改善す

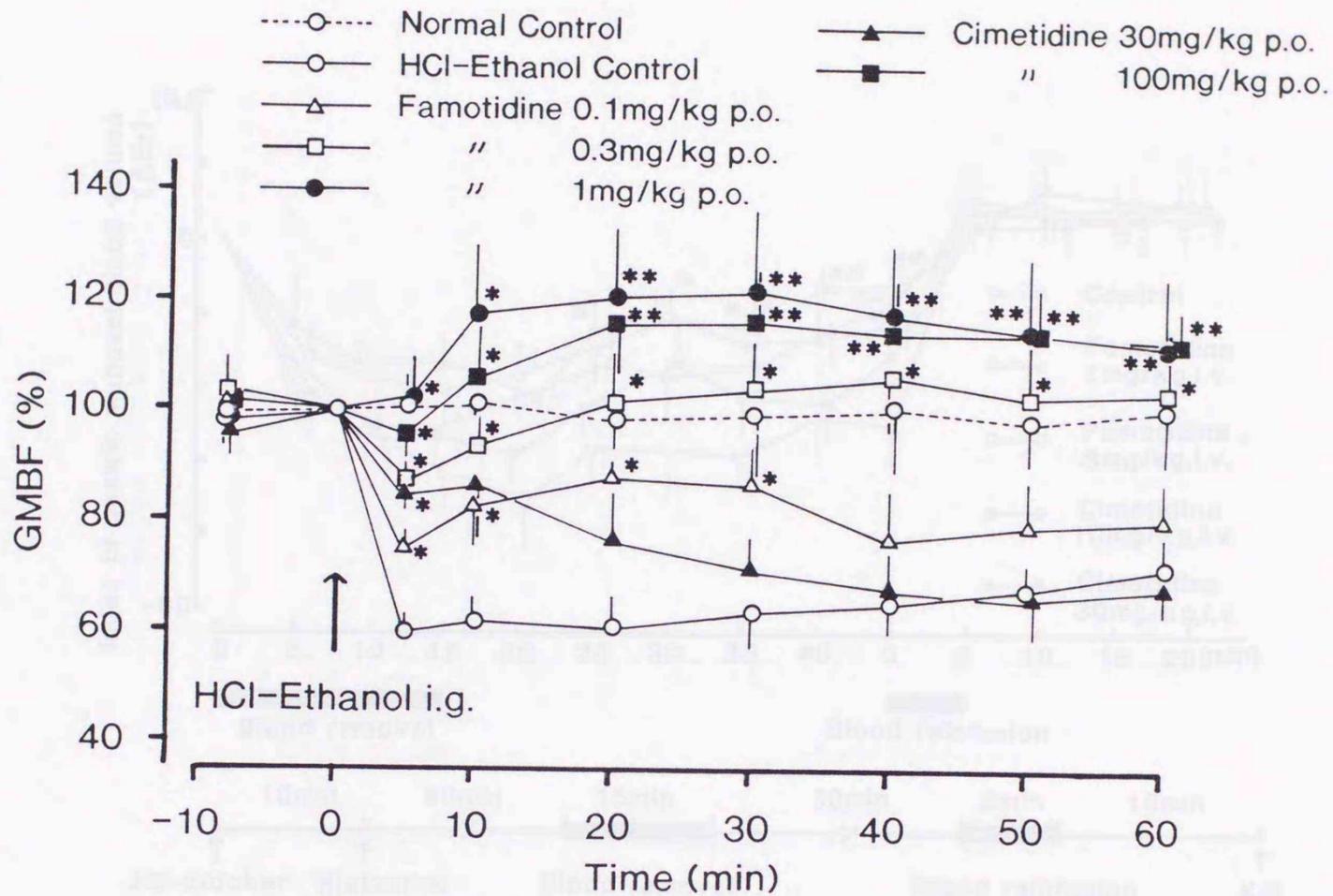


図15 ウレタン麻醉ラットの塩酸-エタノールによる胃粘膜血流低下に対するファモチジン及びシメチジンの作用 (Miyata et al., 1991, in press)

胃粘膜血流量(GMBF)は、レーザードップラー血流計を用いて測定した。被検薬物は、塩酸(150mM)及びエタノール(60%、1ml/ラット、HCl-Ethanol)胃内投与(i.g.)の1時間前に経口投与し、その30分後にウレタン麻醉を施した。GMBFは、塩酸-エタノール投与直前の値を100%として相対値で示した。各ポイント及びバーは4~5例の平均値及び標準誤差を示す。*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$ (塩酸-エタノール処置対照群と比較;有意差の検定にはStudent's t-testを用いた。)

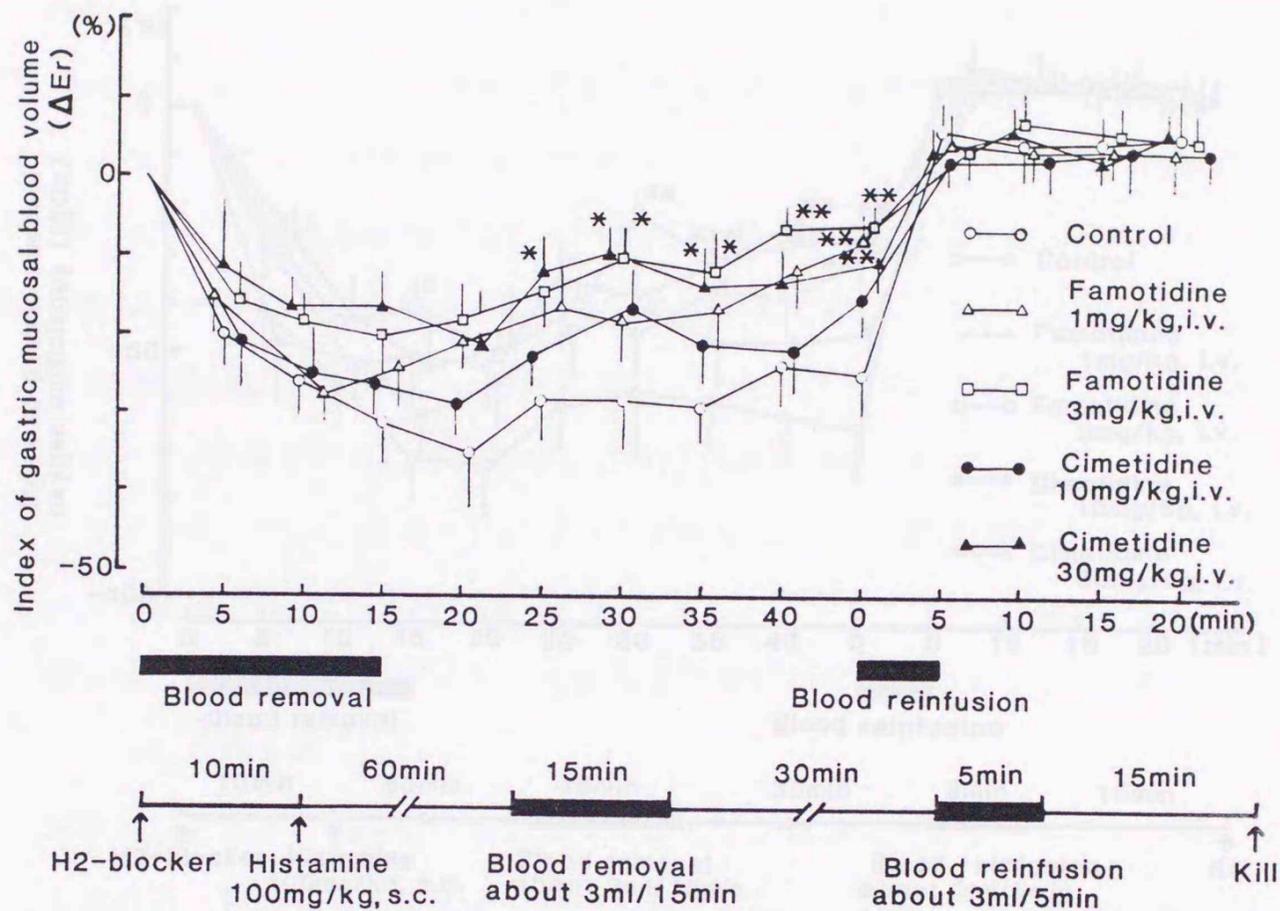


図16 ペントバルビタール麻酔ラットの脱血-ヒスタミンによる胃粘膜血流低下に対するファモチジン及びシメチジンの作用 (宮田ら、1987a)

被検薬物静脈内投与の10分後にヒスタミン(100mg/kg)を皮下投与し、その1時間後から15分かけて、体重の1.5%に相当する血液を頸動脈から取り出した。脱血の30分後から5分かけて取り出した血液を同一ラットに戻した。胃粘膜血流量(ΔE_r)は、臓器スペクトル法で測定し、脱血開始直前の値を100%として相対値で示した。各ポイント及びバーは7例の平均値及び標準誤差を示す。*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$ (脱血-ヒスタミン処置対照群と比較; 有意差の検定はKruskal-WallisのH検定の後、Mann-WhitneyのU検定で行った。)

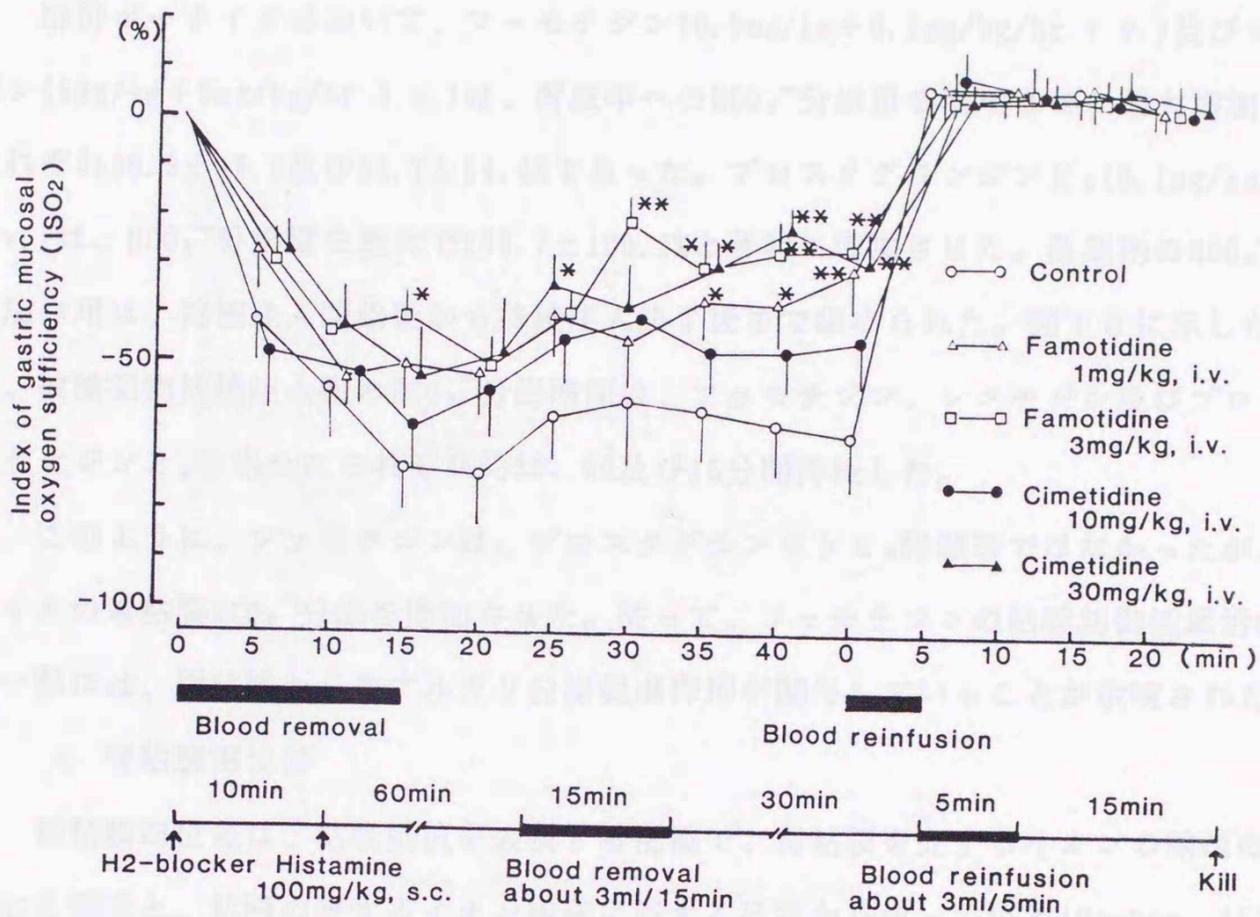


図17 ペントバルビタール麻酔ラットの脱血-ヒスタミンによる胃粘膜ヘモグロビン酸素飽和度低下に対するファモチジン及びシメチジンの作用 (宮田ら、1987a)

被検薬物静脈内投与の10分後にヒスタミン(100mg/kg)を皮下投与し、その1時間後から15分かけて、体重の1.5%に相当する血液を頸動脈から取り出した。脱血の30分後から5分かけて取り出した血液を同一ラットに戻した。胃粘膜ヘモグロビン酸素飽和度(ISO₂)は、臓器スペクトル法で測定し、脱血開始直前の値を100%として相対値で示した。各ポイント及びバーは7例の平均値及び標準誤差を示す。*;p<0.05, **;p<0.01(脱血-ヒスタミン処置対照群と比較;有意差の検定はKruskal-WallisのH検定の後、Mann-WhitneyのU検定を用いて行った。)

ることにより、それぞれ胃粘膜損傷抑制作用を発現することが示唆された。

b アルカリ分泌

胃の粘液層の下の粘膜表面を中性に保つための機構として、アルカリ分泌が注目されている。このアルカリ分泌の本態は、重炭酸イオン(HCO_3^-)である。そこで、胃粘膜における HCO_3^- 分泌に対するファモチジンの作用を検討した。

麻酔ポーチイヌにおいて、ファモチジン($0.5\text{mg/kg}+0.5\text{mg/kg/hr i.v.}$)及びシメチジン($5\text{mg/kg}+5\text{mg/kg/hr i.v.}$)は、胃液中への HCO_3^- 分泌量を増加させ、最大増加率は、それぞれ 60.5 ± 16.2 及び $52.7\pm 14.4\%$ であった。プロスタグランジン E_2 (0.1mg/kg/hr i.v.)は、 HCO_3^- 分泌量を最大で $182.7\pm 100.1\%$ と著明に増加させた。各薬物の HCO_3^- 分泌増加作用は、持続注入開始後から持続注入終了後まで認められた。図18に示したごとく、被検薬物持続注入後の HCO_3^- 分泌増加は、ファモチジン、シメチジン及びプロスタグランジン E_2 の場合にそれぞれ約30、60及び15分間持続した。

このように、ファモチジンは、プロスタグランジン E_2 程顕著ではなかったが、麻酔イヌの胃粘膜 HCO_3^- 分泌を増加させた。従って、ファモチジンの粘膜防御能賦活作用の一部には、胃粘膜からのアルカリ分泌促進作用が関与していることが示唆された。

c 胃粘膜電位差

胃粘膜電位差は、粘膜抵抗を表現する指標で、胃粘膜を介するイオンの輸送の結果生じる電流と、粘膜の有するイオン輸送に対する抵抗から成っている(Hogben, 1955)。粘膜障害の発生あるいは修復時においては、イオン流の変化よりも、組織の抵抗変化を如実に反映するため、粘膜上皮細胞の障害を鋭敏に検出することが可能である(Takeuchi et al., 1983)。

麻酔ラットの胃粘膜電位差は、 150mM 塩酸- 60% エタノールの胃内投与により約 30mV と著明に低下した。この胃粘膜電位差の低下は、胃内洗浄後も1時間にわたって低レベルのまま推移した。ファモチジンは、 1mg/kg p.o. で塩酸-エタノール処置の1時間前投与により、塩酸-エタノール投与時の胃粘膜電位差の低下には影響を与えなかったが、低下した胃粘膜電位差の回復を有意に促進した。シメチジンは、 100mg/kg p.o. でこのような作用を示さなかった。塩酸-エタノール投与直前の比較では、ファモチジン(1mg/kg p.o.)投与群の胃粘膜電位差は、対照群に比べて有意に上昇していた。シメチジン投与群の胃粘膜電位差は、対照群のそれと比べ有意な変化を示さなかった(図19)。また、同時に測定した胃内灌流液のpHは、塩酸-エタノール投与前では薬物投与群で有意に高

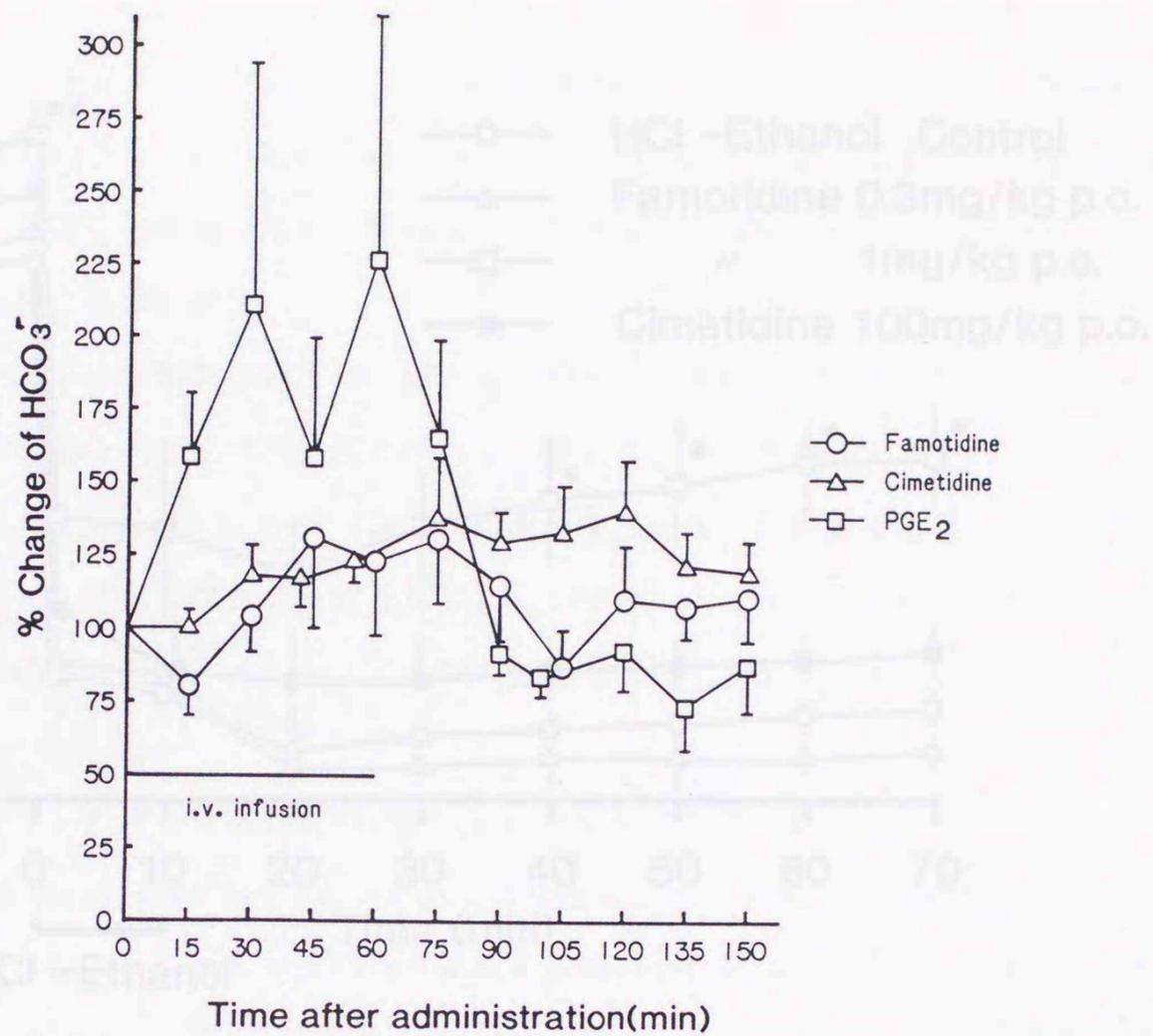


図18 ペントバルビタール麻酔ポーチイヌの胃粘膜HCO₃⁻分泌に対するファモチジン、シメチジン及びプロスタグランジンE₂の作用 (宮田ら, 1988)

HCO₃⁻濃度は、血液ガス自動分析装置を用いて測定した。被検薬物は、単回静脈内投与後、1時間にわたり静脈内に持続注入した(ファモチジン; 0.5mg/kg+0.5mg/kg/hr i.v.、シメチジン; 5mg/kg+5mg/kg/hr i.v.)。但し、プロスタグランジンE₂の場合は、静脈内持続注入のみを行った(0.1mg/kg/hr i.v.)。HCO₃⁻分泌量は、被検薬物投与直前の値を100%として相対値で示した。各ポイント及びバーは6例の平均値及び標準誤差を示す。*; p<0.05(薬物投与前値と比較; 有意差の検討には対応のあるt-testを用いた。)

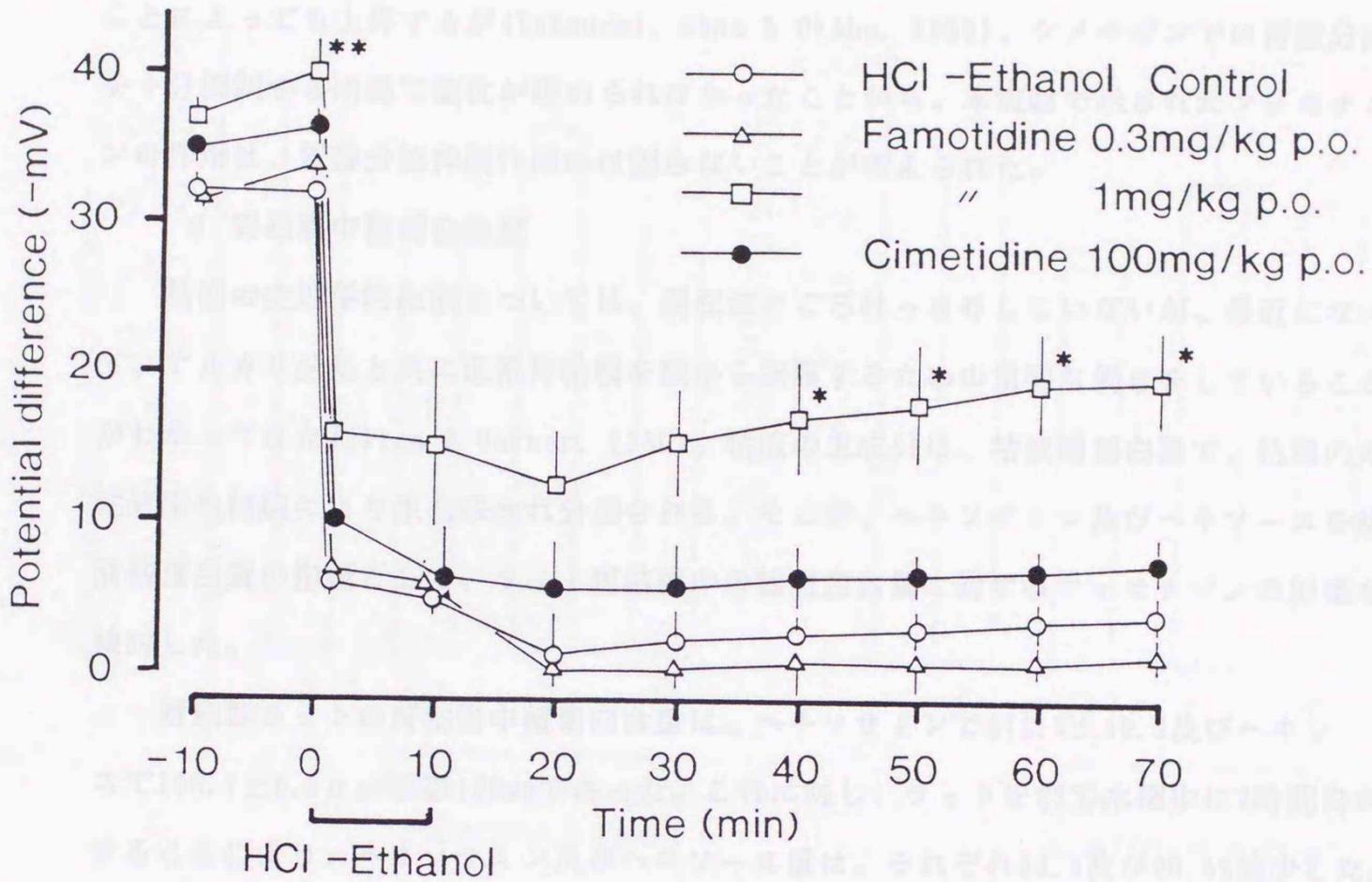


図19 ウレタン麻酔ラットの塩酸-エタノールによる胃粘膜電位差の低下に対する
 ファモチジン及びシメチジンの作用 (Miyata et al., 1991, in press)

胃粘膜電位差(Potential difference;PD)は、4%寒天電極及びカロメル電極を用いて測定した。被検薬物は、塩酸(150mM)及びエタノール(60%、1ml/ラット、HCl-Ethanol)胃内投与の1時間前に経口投与し、その30分後にウレタン麻酔を施した。塩酸-エタノールは、10分間胃内に放置後回収し、胃内洗浄後1時間にわたりPDを測定した。各ポイント及びバーは5例の平均値及び標準誤差を示す。*; $p < 0.05$, **; $p < 0.01$ (塩酸-エタノール処置対照群と比較;有意差の検定にはStudent's t-testを用いた。)

かったが、塩酸-エタノール投与後の変化には、対照群と薬物投与群で差は認められなかった。

以上の結果から、ファモチジンは、胃粘膜抵抗を上昇させると共に酸-エタノール胃粘膜損傷の修復を促進することが示唆された。胃粘膜電位差は、胃酸分泌を抑制することによっても上昇するが(Takeuchi, Ohno & Okabe, 1986)、シメチジンでは胃酸分泌を十分抑制する用量で変化が認められなかったことから、本実験で示されたファモチジンの作用は、胃酸分泌抑制作用には因らないことが考えられた。

d 胃粘膜中糖蛋白含量

粘液の生理学的役割については、現在のところはっきりしていないが、最近になって、アルカリ分泌と共に正常胃粘膜を酸から保護するための重要な働きをしていることがわかってきた(Allen & Garner, 1980)。粘液の主成分は、粘液糖蛋白質で、粘膜内の粘液産生細胞により生合成され分泌される。そこで、ヘキソサミン及びヘキソースを粘液糖蛋白質の指標として、ラット胃粘膜中の糖蛋白含量に対するファモチジンの影響を検討した。

対照群ラットの胃粘膜中糖蛋白含量は、ヘキソサミンで 372.7 ± 19.3 及びヘキソースで $168.7 \pm 6.8 \mu\text{g}/\text{組織}100\text{mg}$ であった。これに対し、ラットを 23°C 水槽中に7時間拘束することにより、ヘキソサミン及びヘキソース量は、それぞれ23.5及び20.5%減少した。ファモチジン(1mg/kg p.o.)及びシメチジン(30mg/kg p.o.)は、このストレス負荷によるヘキソサミン及びヘキソースの減少を有意に抑制した(図20)。

このように、ファモチジンは、ラットを水槽中に拘束することによって起こる粘膜防御能の一つである粘液、すなわち粘膜中糖蛋白含量の減少に対しても、シメチジンより少量で抑制作用を及ぼすことが明らかとなった。

e 内因性プロスタグランジンの関与

上述したように、ファモチジンは、胃粘膜防御能賦活作用を有することが確認された。一方、20%エタノール、0.35N塩酸などのいわゆる“mild irritant”や胃粘膜保護作用を有する薬物の多くは、胃粘膜局所において内因性のプロスタグランジンの生成を介して作用を発現することが知られている(Robert, 1981; Robert, Nezamis, Lancaster, Davis, Field & Hanchar, 1983)。そこで、その発生に胃酸分泌の関与していない塩酸-エタノール損傷に対するファモチジンの抑制作用に、内因性のプロスタグランジンが関与しているか否かを検討した。

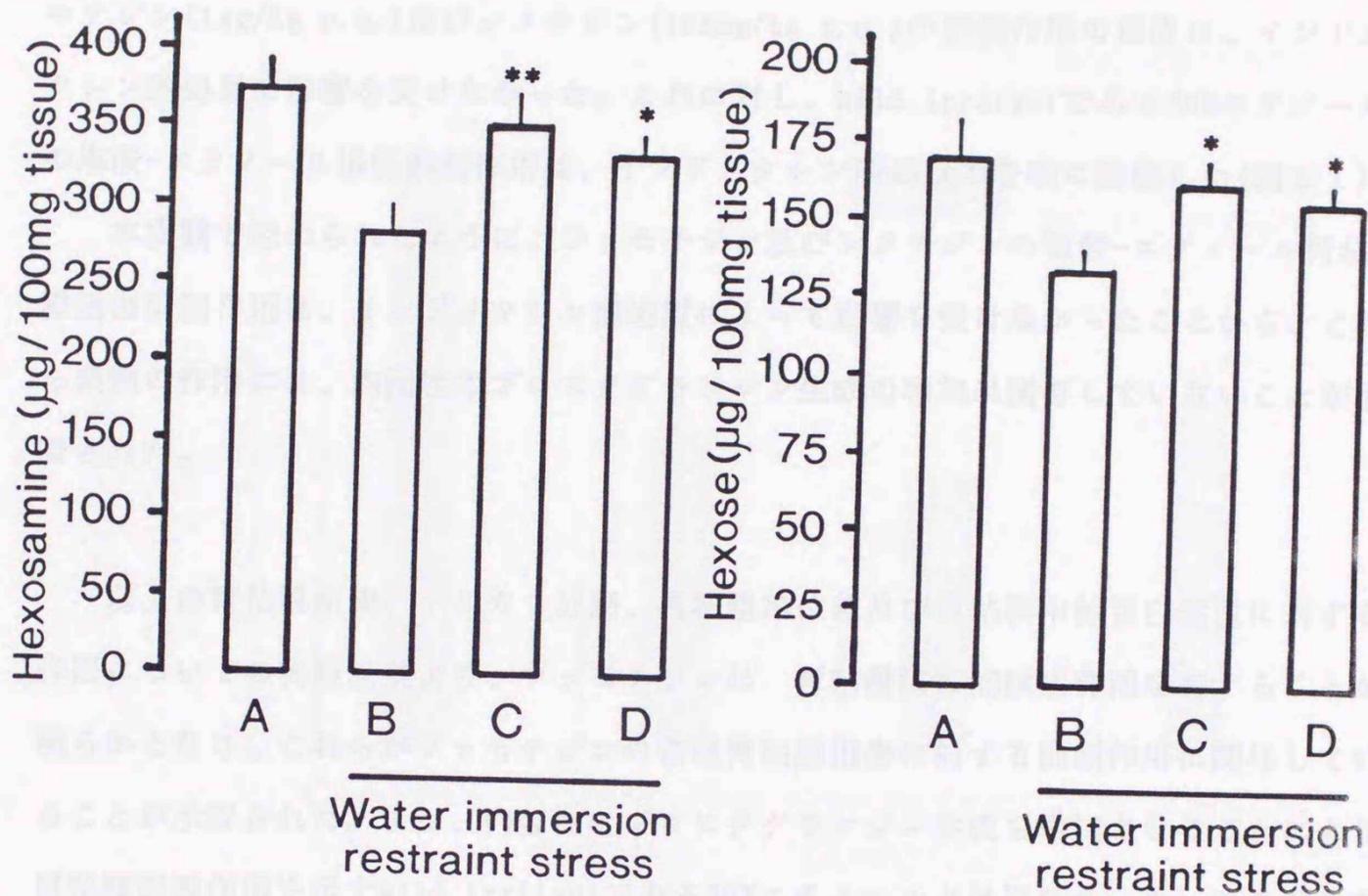


図20 ラットの水浸拘束ストレスによる胃粘膜中糖蛋白含量の低下に対するファモチジン及びシメチジンの作用 (Miyata et al., 1991, in press)

被検薬物は、水浸拘束ストレス(23℃、7時間)の1時間前に経口投与し、水浸拘束ストレス終了後に胃を摘出した。腺胃部粘膜を剥離後37℃で20時間トリプシン消化を行い、濃塩酸を加えた後、110℃で16時間加水分解した。その後、ヘキソサミンは、Dowex 50のカラムを通して分離後グルコサミンを標準薬として、またヘキソースは、アントロン-硫酸法を用いグルコースを標準薬として、それぞれ定量した。各カラム及びバーは7例の平均値及び標準誤差を示す。*;p<0.05, **;p<0.01(水浸拘束ストレス対照群と比較;有意差の検定は一元配置分散分析の後、Newman-Keulsの方法で行った。)

A: 正常対照、B: ストレス対照、C: ファモチジン1mg/kg p.o.、D: シメチジン30mg/kg p.o.

ラットの塩酸-エタノール胃粘膜損傷において、胃粘膜内プロスタグランジンの合成を完全に抑制するが、著明な粘膜病変を起こさない量である5mg/kgのインドメタシン(プロスタグランジンの合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ阻害薬)を前処置することにより、胃粘膜損傷の発生は有意に増悪した。塩酸-エタノール胃粘膜損傷に対するファモチジン(1mg/kg p.o.)及びシメチジン(100mg/kg p.o.)の抑制作用の程度は、インドメタシン前処置で影響を受けなかった。これに対し、mild irritantである20%エタノールの塩酸-エタノール損傷抑制作用は、インドメタシン前処置で著明に減弱した(図21)。

本実験で認められたように、ファモチジン及びシメチジンの塩酸-エタノール胃粘膜損傷抑制作用は、インドメタシン前処置によって影響を受けなかったことから、これら薬物の作用には、内因性のプロスタグランジン生成の増加は関与していないことが示唆された。

以上の胃粘膜血流、アルカリ分泌、胃粘膜電位差及び胃粘膜中糖蛋白含量に対する作用についての実験結果より、ファモチジンは、胃粘膜防御能賦活作用を有することが明らかとなり、これらがファモチジンの各種胃粘膜損傷に対する抑制作用に関与していることが示唆された。また、内因性のプロスタグランジン生成を増加させることにより胃粘膜保護作用を示すmild irritantである20%エタノールとは異なり、ファモチジンの粘膜防御能賦活作用には、内因性プロスタグランジンの生成は関与しないことが示された。

D ファモチジンのその他の薬理作用

以上の章では、ファモチジンのヒスタミン H_2 受容体拮抗作用、胃粘膜損傷抑制作用、胃酸分泌抑制作用及び胃粘膜防御能賦活作用について述べてきた。ファモチジン、シメチジンなどの H_2 受容体拮抗薬は、胃粘膜壁細胞の H_2 受容体だけでなく、全身に存在する H_2 受容体に作用する。ヒスタミン H_2 受容体は、心臓、気管、血管などにも存在し、ヒスタミンの作用発現に関与している。そこで、本章では、ファモチジンの心・血管系及び気道系に及ぼす影響を詳細に検討すると共に、シメチジンの持つ薬物代謝酵素阻害作用(Puurunen & Pelkonen, 1979; Klotz & Reimann, 1980; Pelkonen & Puurunen, 1980; Bauman & Kimelblatt, 1982; Somogyi & Gugler, 1982)に着目し、これに対するファモチジンの作用も検討した。

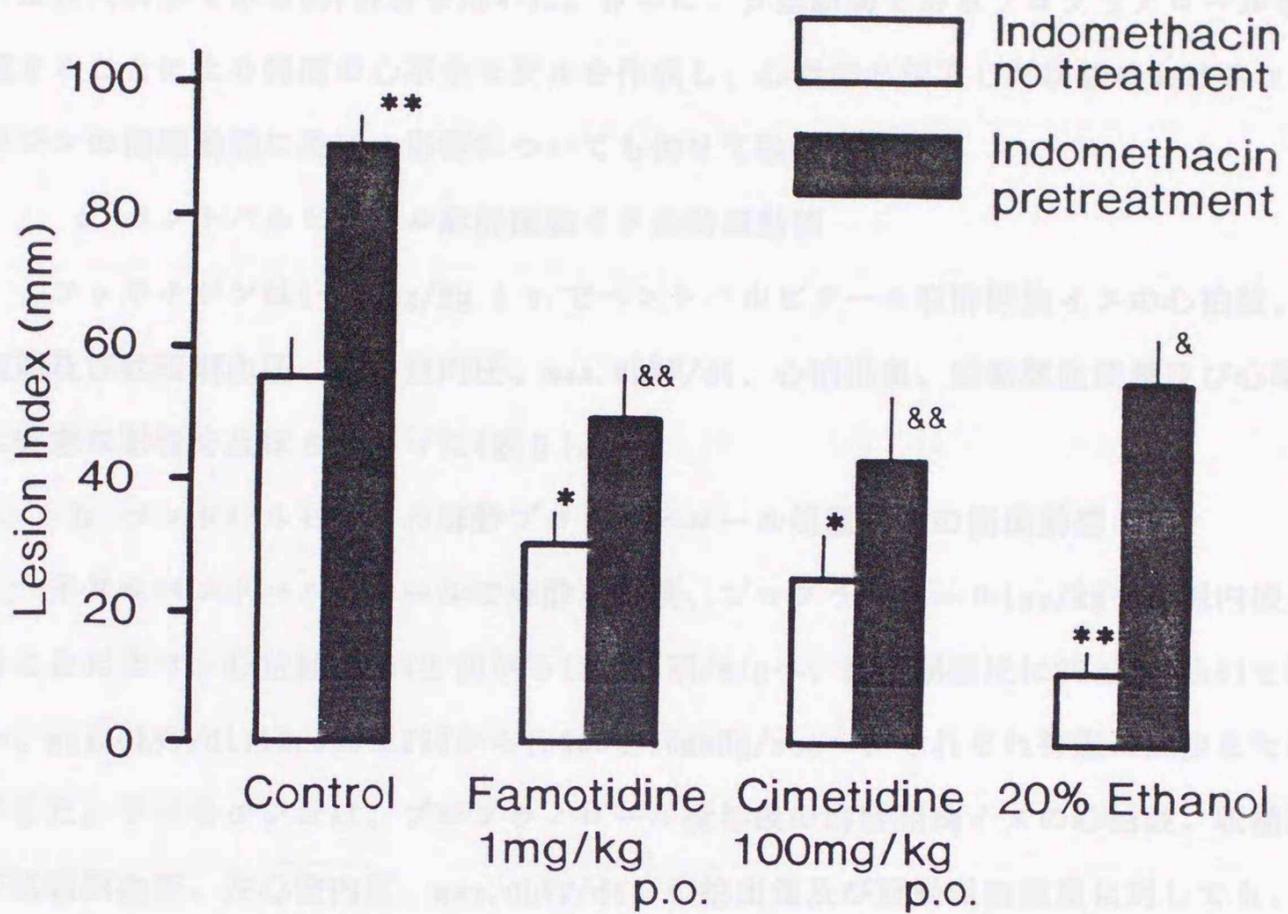


図 2 1 ファモチジン、シメチジン及び20%エタノールのラット塩酸-エタノール惹起胃粘膜損傷抑制作用に対するインドメタシンの影響 (Miyata et al., 1991, in press)

被検薬物は、塩酸(150mM)及びエタノール(60%、1ml/ラット)経口投与の1時間前に経口投与し、塩酸-エタノール投与1時間後に胃を摘出した。インドメタシン(5mg/kg)は、被検薬物投与の1時間前に皮下投与した。腺胃部粘膜に形成された損傷の長さ(mm)を測定してlesion indexとした。各カラム及びバーは6~10例の平均値及び標準誤差を示す。*;p<0.05, **:p<0.01(インドメタシン無処置対照群と比較;有意差の検定は一元配置分散分析の後、ScheffeのS法で行った。); &p<0.05, &&p<0.01(インドメタシン処置対照群と比較)

1 循環系に対する作用

本実験では麻酔イヌを用い、循環動態に対するファモチジンの作用を検討した。イヌの麻酔には、薬理実験に汎用されているペントバルビタール麻酔、あるいは主に臨床上使用され、最近では動物でも用いられるようになったハロセン、笑気ガス、酸素を混合した吸入麻酔であるGOF麻酔を用いた。さらに、 β 遮断薬であるプロプラノロールを処置することにより軽度の心不全モデルを作成し、心機能の低下した状態におけるファモチジンの循環動態に及ぼす影響についても併せて検討した。

a ペントバルビタール麻酔開胸イヌの循環動態

ファモチジンは1~30mg/kg i.v. でペントバルビタール麻酔開胸イヌの心拍数、収縮期及び拡張期血圧、左心室内圧、max. dLVP/dt、心拍出量、冠動脈血流量及び心電図に有意な影響を及ぼさなかった(表6)。

b ペントバルビタール麻酔プロプラノロール処置イヌの循環動態

イヌをペントバルビタールで麻酔した後、プロプラノロール1mg/kgを静脈内投与することにより、心拍数は 154 ± 10 から 121 ± 5 回/minへ、拡張期血圧は 99 ± 9 から 91 ± 9 mmHgへ、max. dLVP/dtは $2,530 \pm 260$ から $1,680 \pm 50$ mmHg/secへ、それぞれ有意に減少または低下した。ファモチジンは、プロプラノロール投与後の麻酔開胸イヌの心拍数、収縮期及び拡張期血圧、左心室内圧、max. dLVP/dt、心拍出量及び冠動脈血流量に対しても、1~30mg/kg i.v. で影響を及ぼさなかった(表7)。また、心電図に対しても、30mg/kg i.v. まで無影響であった。

c GOF麻酔開胸イヌの循環動態

ファモチジンまたはシメチジンの1、3、10及び30mg/kgを静脈内に投与した時の各測定項目の最大変化を図22に示した。ファモチジンは、30mg/kg i.v. までGOF麻酔開胸イヌの心拍数、収縮期及び拡張期血圧、左心室内圧、max. dLVP/dt、心拍出量及び冠動脈血流量に有意な影響を与えなかった。シメチジンは、3mg/kg i.v. 以上で用量依存的に心拍数減少及び拡張期血圧下降を起こした。10mg/kg i.v. 以上では収縮期血圧及び左心室内圧を下降させ、30mg/kg i.v. で心拍出量及び冠動脈血流量を減少させた。シメチジンによるこれらの変化は、投与後5~10分でほぼ回復した。心電図に対して、ファモチジンは30mg/kg i.v. まで影響を与えなかったが、シメチジンは30mg/kg i.v. でQT間隔を延長させた(図23)。

測定項目	薬物投与				
	前値	ファモチジン (mg/kg i.v.)			
		1	3	10	30
心拍数 (beats/min)	131 ± 10	131 ± 10	129 ± 12	129 ± 12	129 ± 10
収縮期血圧 (mmHg)	139 ± 19	139 ± 19	138 ± 16	134 ± 13	126 ± 14
拡張期血圧 (mmHg)	93 ± 15	94 ± 15	95 ± 15	90 ± 11	81 ± 13
左心室内圧 (mmHg)	116 ± 16	118 ± 15	118 ± 16	113 ± 11	109 ± 11
Max. dLVP/dt (mmHg/sec) ^{a)}	3080 ± 380	3100 ± 370	3100 ± 370	3150 ± 390	3050 ± 380
心拍出量 (l/min)	1.5 ± 0.2	1.6 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.6 ± 0.2	1.5 ± 0.3
冠動脈血流量 (ml/min)	49 ± 4	49 ± 4	53 ± 3	52 ± 4	50 ± 4

表6 ペントバルビタール麻酔開胸ビーグルイヌの循環動態に対するファモチジンの作用 (Miyata et al., 1990b)

ファモチジンは、20分間隔で1mg/kgから30mg/kgまで大腿静脈内に投与した。各値は4例の平均値及び標準誤差を示す。a)左心室内圧の最大立ち上り速度

測定項目	プロプラノロール		ファモチジン(mg/kg i. v.)			
	投与前	投与後	1	3	10	30
心拍数(beats/min)	154±10	121±5*	123±4	123±6	123±6	121±5
収縮期血圧(mmHg)	144±11	134±11	133±10	135±7	135±8	130±8
拡張期血圧(mmHg)	99±9	91±9*	89±9	88±8	88±8	84±8
左心室内圧(mmHg)	123±8	115±9	110±8	113±9	110±9	106±9
Max. dLVP/dt(mmHg/sec) ^{a)}	2530±260	1680±50*	1650±70	1630±60	1650±50	1630±30
心拍出量(l/min)	1.2±0.1	1.1±0.1	1.1±0.1	1.1±0.1	1.1±0.1	1.1±0.2
冠動脈血流量(ml/min)	59±11	55±11	54±11	55±11	54±10	53±10

表7 ペントバルビタール麻酔開胸ビーグルイヌのプロプラノロール処置後の循環動態に対するファモチジンの作用 (Miyata et al., 1990b)

ファモチジンは、プロプラノロール(1mg/kg)静脈内投与の20分後から、20分間隔で1mg/kgから30mg/kgまで大腿静脈内に投与した。各値は4例の平均値及び標準誤差を示す。

a)左心室内圧の最大立ち上り速度。*; $p < 0.05$ (プロプラノロール投与前後の比較;有意差の検定は対応のあるt-testで行った。)

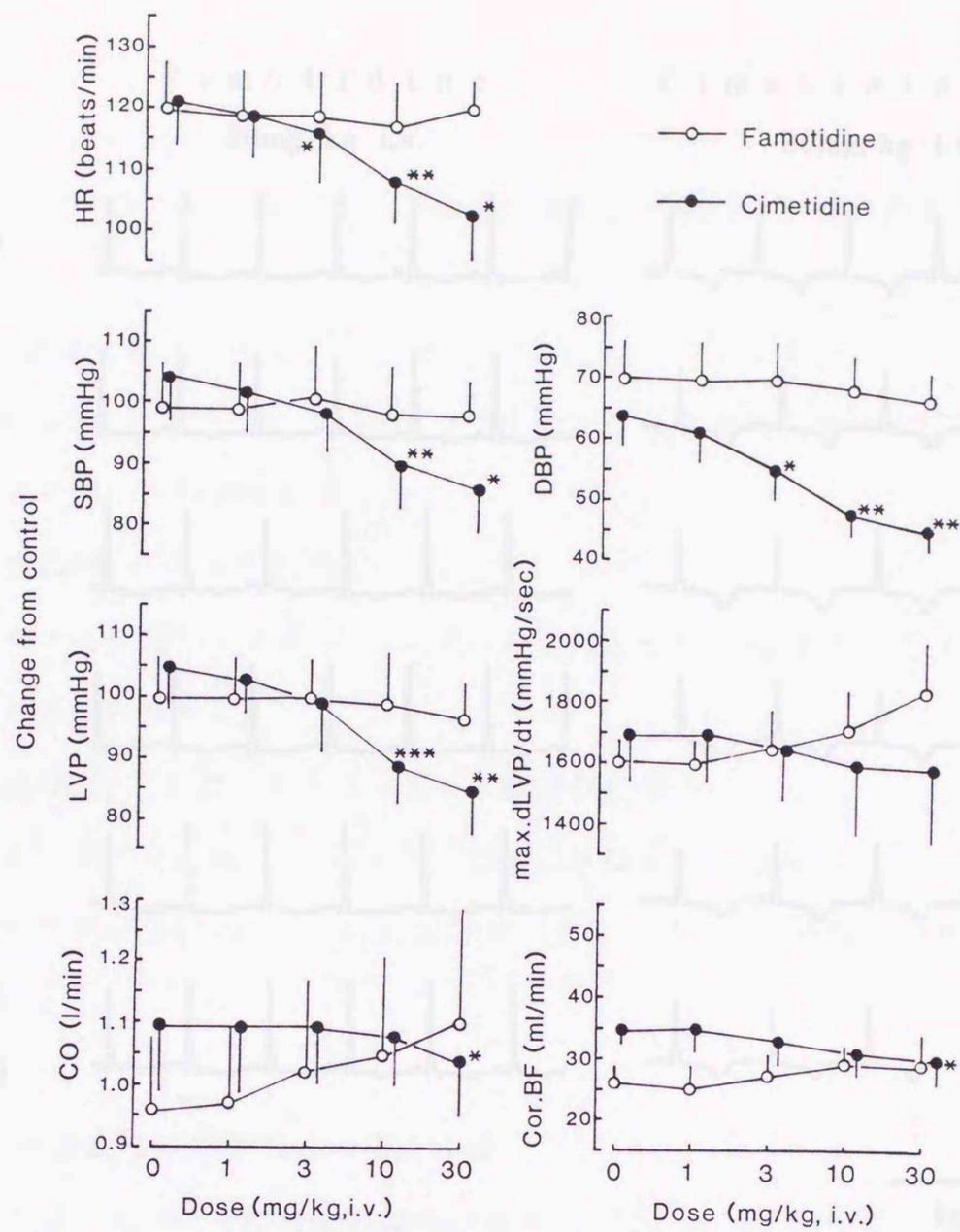


図2 2 GOF麻酔開胸イヌの循環動態に対するファモチジン及びシメチジンの作用
(Miyata et al., 1990b)

被検薬物は、20分間隔で1mg/kgから30mg/kgまで大腿静脈内に投与した。各ポイント及びバーは4例の平均値及び標準誤差を示す。*;p<0.05, **;p<0.01, ***;p<0.001(各用量の投与前後の比較;有意差の検定は対応のあるt-testで行った。)

HR:心拍数、SBP:収縮期血圧、DBP:拡張期血圧、LVP:左心室内圧、max.dLVP/dt:左心室内圧の最大立ち上り速度、CO:心拍出量、Cor.BF:冠動脈血流量

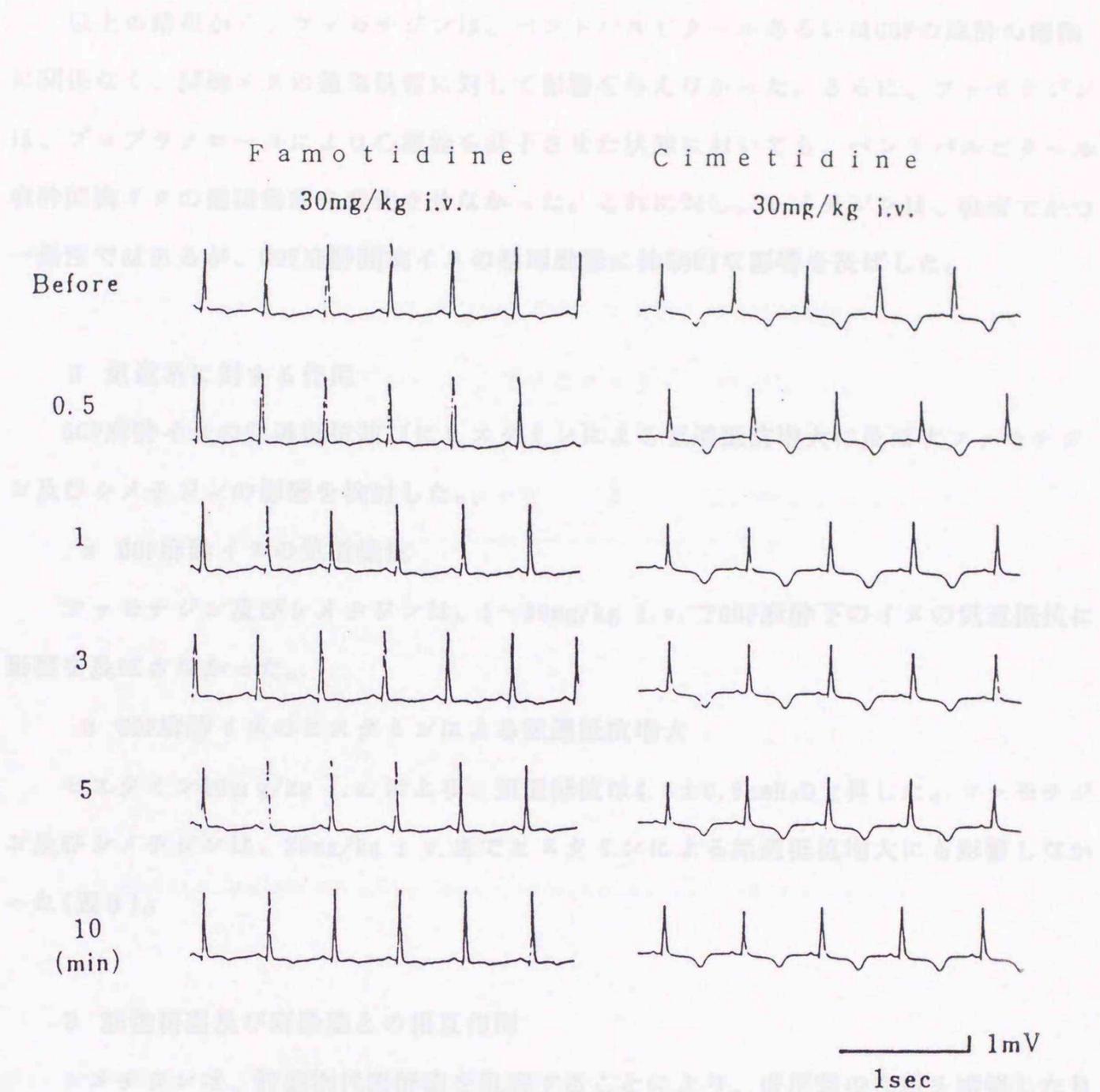


図 2 3 GOF 麻酔開胸イヌの心電図に対するファモチジン及びシメチジンの影響
(Miyata et al., 1990b)

被検薬物は、30mg/kgを大腿静脈内に投与した。心電図は、四肢に刺入した針電極より、第II誘導により心電計上に記録した。

以上の結果から、ファモチジンは、ペントバルビタールあるいはGOFの麻酔の種類に関係なく、開胸イヌの循環動態に対して影響を与えなかった。さらに、ファモチジンは、プロプラノロールにより心機能を低下させた状態においても、ペントバルビタール麻酔開胸イヌの循環動態を変化させなかった。これに対し、シメチジンは、軽度でかつ一過性ではあるが、GOF麻酔開胸イヌの循環動態に抑制的な影響を及ぼした。

2 気道系に対する作用

GOF麻酔イヌの気道抵抗並びにヒスタミンによる気道抵抗増大に及ぼすファモチジン及びシメチジンの影響を検討した。

a GOF麻酔イヌの気道抵抗

ファモチジン及びシメチジンは、1~30mg/kg i. v. でGOF麻酔下のイヌの気道抵抗に影響を及ぼさなかった。

b GOF麻酔イヌのヒスタミンによる気道抵抗増大

ヒスタミン10 μ g/kg i. v. により、気道抵抗は 4.8 ± 0.9 cmH₂O上昇した。ファモチジン及びシメチジンは、30mg/kg i. v. までヒスタミンによる気道抵抗増大にも影響しなかった(表8)。

3 筋弛緩薬及び麻酔薬との相互作用

シメチジンは、肝薬物代謝酵素を阻害することにより、併用薬の作用を増強したり血漿中濃度を持続させたりする。特に全身麻酔時においては、H₂受容体拮抗薬は筋弛緩薬及び麻酔薬と併用される可能性が高く、相互作用が認められた場合に重篤な作用を示すことが危惧される。従って、本研究では、筋弛緩薬あるいは麻酔薬とファモチジン及びシメチジンとの相互作用を検討した。

a 筋弛緩薬との相互作用

筋弛緩薬として用いたサクシニルコリン(200 μ g/kg i. v.)及びアルクロニウム(50 μ g/kg i. v.)は、座骨神経電気刺激によるラット腓腹筋の収縮をそれぞれ 47.2 ± 9.1 及び $45.0 \pm 5.0\%$ 抑制した。ファモチジン及びシメチジンは、30mg/kg i. v. で上記薬物の筋弛緩作用に対して影響を及ぼさなかった(表9)。

投与量 (mg/kg i.v.)	気道抵抗の上昇 (cmH ₂ O)	
	ファモチジン	シメチジン
0	4.6 ± 1.2	4.9 ± 1.5
1	4.6 ± 1.2	4.9 ± 1.5
3	4.5 ± 1.0	6.3 ± 2.6
10	4.6 ± 1.2	6.1 ± 1.8
30	5.0 ± 1.1	5.3 ± 2.0

表8 GOF麻酔イヌのヒスタミンによる気道抵抗の増大に対するファモチジン及びシメチジンの作用 (Miyata et al., 1990b)

気道抵抗は、Konzett-Rossler法により測定した。被検薬物は、20分間隔で1mg/kg から30mg/kgまで大腿静脈内に投与し、各用量投与の5分後にヒスタミン(10 μg/kg i.v.) を投与した。各値は4例の平均値及び標準誤差を示す。

筋弛緩薬 (投与量)	被検薬物	投与量 (mg/kg i. v.)	筋張力(g)		抑制率 (%)
			筋弛緩薬 投与前	筋弛緩薬 投与後	
サクシニルコリン (200 μg/kg i. v.)	対照	0	47.2 ± 3.9	25.0 ± 5.0	47.2 ± 9.1
	ファモチジン	30	58.0 ± 4.2	25.3 ± 7.1	58.4 ± 9.1
	シメチジン	30	62.5 ± 3.8	36.1 ± 4.8	42.0 ± 7.1
アルクロニウム (50 μg/kg i. v.)	対照	0	51.7 ± 3.4	28.3 ± 3.0	45.0 ± 5.0
	ファモチジン	30	50.3 ± 3.3	19.4 ± 4.4	59.5 ± 10.9
	シメチジン	30	55.6 ± 3.3	40.6 ± 3.8	27.2 ± 4.6

表9 ウレタン麻酔ラットの座骨神経電気刺激による腓腹筋の収縮に対する筋弛緩薬の作用に及ぼすファモチジン及びシメチジン併用の影響 (宮田ら、1987c)

被検薬物を大腿静脈内に投与して、2分後にサクシニルコリン(200 μg/kg)またはアルクロニウム(50 μg/kg)を静脈内投与し、投与後の筋張力を対照群と比較することにより相互作用を検討した。座骨神経は、0.1Hz、0.1msec、最大電圧(2~5V)の条件で刺激した。各値は6例の平均値及び標準誤差を示す。

b 麻酔薬との相互作用

ファモチジンは、30mg/kg i. v. までヘキソバルビタール及びGOFによるマウスの睡眠時間に影響を及ぼさなかった。シメチジンは、GOFによるマウスの睡眠時間には30mg/kg i. v. まで影響しなかったが、ヘキソバルビタール睡眠に対しては30mg/kg i. v. で有意な延長作用を示した(表10)。

以上の結果から、ファモチジンは、筋弛緩薬及び麻酔薬との相互作用を示さないことが明らかとなった。一方、シメチジンは、麻酔薬との相互作用を示し、ヘキソバルビタールの催眠作用を増強した。

以上、本章ではファモチジンの薬理作用として、イヌの循環動態及び気道系に対する作用並びに筋弛緩薬及び麻酔薬との相互作用を検討したが、いずれの系においてもファモチジンの影響は認められなかった。一方、シメチジンは、弱いながらも心拍数減少、血圧下降などイヌの循環動態に抑制的な影響を与え、マウスのヘキソバルビタール睡眠時間を延長させた。

被検薬物	投与量 (mg/kg i. v.)	睡眠時間(sec)	
		ヘキソバルビタール	GOF
対照	0	1,078 ± 122	142 ± 26
ファモチジン	0.3	1,040 ± 56	137 ± 24
	3	1,054 ± 74	149 ± 26
	30	1,170 ± 99	168 ± 28
シメチジン	0.3	1,013 ± 38	148 ± 25
	3	1,158 ± 137	180 ± 33
	30	1,453 ± 87**	161 ± 23

表10 マウスのヘキソバルビタール及びハロセン、笑気ガス、酸素の混合ガス(GOF)による睡眠時間に対するファモチジン及びシメチジンの作用 (宮田ら、1987c)

被検薬物は、ヘキソバルビタール(70mg/kg)腹腔内投与あるいは混合ガス(3%ハロセン、笑気:酸素=2:1)吸入開始の5分前に静脈内投与した。混合ガスは、3分間吸入させた。睡眠時間は、正向反射を指標に測定した。各値は10例の平均値及び標準誤差を示す。

**; $p < 0.01$ (対照群と比較;有意差の検定は一元配置分散分析の後、Newman-Keulsの方法で行った。)

IV 考察

A ヒスタミンH₂受容体拮抗様式

麻酔イヌの血圧反応を用いた本研究において、ファモチジンは、H₂作動薬であるジマプリットによる降圧反応を競合的に拮抗し(図2、3)、H₁作動薬である2-ピリジルエチルアミンによる降圧反応に対しては影響を与えなかった(図4)。ヒスタミンの降圧反応にはH₁とH₂の両受容体が関与しており、H₁受容体の関与がH₂受容体の関与よりも優位であることが報告されている(Black et al., 1975; Flynn & Owen, 1975; Powell & Brody, 1976)。本実験においても、H₁受容体拮抗薬であるメピラミンは、単独投与でヒスタミンによる降圧反応に拮抗したが、ファモチジンは、単独投与では影響を及ぼさず、メピラミンと併用することによりメピラミンのヒスタミン拮抗作用を増強した(図5)。このメピラミンとファモチジンを併用した時のヒスタミン誘発降圧反応に対する拮抗作用も競合的であったことから、ファモチジンは、ヒスタミンとH₁受容体拮抗薬との拮抗関係には影響を与えないものと考えられる。さらに、ファモチジンは、2-ピリジルエチルアミンによる降圧反応に加えて、フェニレフリン、イソプロテレノール及びメサコリンによる血圧反応にも影響を与えなかった(表2)。従って、ファモチジンは、H₁拮抗作用、アドレナリン α 及び β 拮抗作用並びに抗コリン作用を持たず、メチアマイド(Flynn & Owen, 1975)あるいはシメチジン及びラニチジン(Daly et al., 1981)で報告されているように、血管のH₂受容体に対して競合的かつ選択的な拮抗薬であることが示唆された。

一方、胃酸分泌反応におけるファモチジンのH₂受容体拮抗作用様式については、既にHeidenhainポーチイヌで検討されており、ファモチジンは、ヒスタミン刺激胃酸分泌を競合的に拮抗すると報告されている(Takeda et al., 1983)。しかし、H₂受容体拮抗薬のなかには、ロキシチジンのように、ラットやイヌの胃酸分泌を非競合的に拮抗する薬物が存在し(Brittain et al., 1985)、ファモチジンについても、モルモット単離壁細胞を用いた刺激胃酸分泌実験で最大分泌反応を抑制することから、非競合的拮抗を示すという報告(Hannemann & Sewing, 1986)もある。そこで、本研究では、H₂拮抗様式の検定に汎用されている麻酔下生体位ラットの胃内灌流法を用いて、ファモチジンの作用を詳細に検討した。その結果、ファモチジンは、シメチジンと同様に、ヒスタミン刺激胃酸分泌反応に対しても競合的な拮抗作用を示すことが明らかとなった(図6、7)。

以上、本研究で用いたイヌの血圧反応及びラットの胃酸分泌反応の両実験系におい

て、ファモチジンは、シメチジンと同様に競合的な拮抗作用を示し、その力価は、シメチジンよりもそれぞれ166及び108倍強力であった。本実験で得られた両薬物の力価差は、既に報告されている摘出器官(高木ら、1983; 竹田ら、1983)及びイヌの胃酸分泌実験(Takeda et al., 1983)での成績とよく一致した。

選択的H₂受容体拮抗薬であるファモチジンやシメチジンが、ヒスタミンあるいはジマプリットのH₂受容体刺激による胃酸分泌以外に、ペントガストリンやベサネコール刺激による胃酸分泌を抑制する(Brimblecombe et al., 1975; Daly et al., 1980, 1981; Takeda et al., 1983)機序は、現在のところ不明であるが、胃酸分泌細胞である壁細胞に存在する3種類の受容体、すなわちヒスタミンH₂、ガストリン及びムスカリン受容体間の相互作用に基づくことが推定されており、数多くの仮説が提唱されている。代表的な仮説としては、ペントガストリン及びベサネコールは、それぞれ壁細胞上のガストリン及びムスカリン受容体に作用するよりも、むしろ肥満細胞のようなヒスタミン遊離細胞上にある受容体に作用し、ヒスタミンの遊離を介して胃酸を分泌させるという伝達仮説(Black & Shankley, 1987)や、壁細胞上のガストリン及びムスカリン受容体は、ヒスタミン受容体が活性化されている状態でのみ作用を発現するという許可仮説(Grossman & Konturek, 1974)などがある。いずれにしろ、ファモチジンやシメチジンなどのH₂受容体拮抗薬が、ペントガストリンあるいはベサネコール刺激胃酸分泌を抑制することは、抗ガストリン作用あるいは抗コリン作用などに基づくものではなく、あくまでも、H₂受容体を拮抗する作用に基づくものであり、H₂受容体拮抗薬の非選択性を示すものではないと考えられる。

B 胃粘膜損傷抑制作用の機序

本研究では、ファモチジンのラット胃粘膜損傷に対する効果を検討する目的で、タウロコール酸、ヒスタミン、セロトニン、アスピリン、エタノール及びヨードアセタミドの投与あるいは脱血処置を施し、胃粘膜損傷を起こしたモデルを用いた。胆汁酸の主要構成成分の1つであるタウロコール酸は、弱いながらも壊死性物質に分類され、ヒトにおいて、十二指腸から胃内へ逆流することにより胃潰瘍や胃炎などの胃粘膜損傷を発生させることが考えられており(梅田, 1972; Wormsley, 1972)、このことは、ラットに連続投与することによりびらん性損傷を起こすこと(Kishimoto, Ogawa, Takaba, Kambara, Okamoto, Shimizu, Kunita, Daitoku & Kajiyama, 1986)からも支持される。ヒスタミ

ンは、胃酸分泌を刺激するだけでなく、胃粘膜の血管系に作用して微小血管の透過性を亢進させることにより、胃粘膜損傷を起こすと考えられている(Davenport, 1966)。セロトニンは、胃酸分泌には影響を及ぼさないが(Black et al., 1958; Hashizume et al., 1978)、血管収縮作用及び血小板凝集を介する血栓形成作用により、末梢循環に破綻を来たし(Hashizume et al., 1978)、損傷を発生させることが示唆されている。アスピリンを投与した時に胃粘膜損傷が発生する機序については、2つのことが考えられ、1つは胃粘膜保護作用を有するプロスタグランジン生合成の抑制であり(Konturek, Piastucki, Brzozowski, Radecki, Dembinska-Kiec, Zmuda & Gryglewski, 1981a)、他の1つは、胃粘膜内への H^+ の逆拡散、胃粘膜微小循環の停滞及び血管透過性の亢進による胃粘膜バリアーの破綻である(Robinson, Griffin, Bowers, Kogan, Kogut, Lanza & Warner, 1989)。壊死性物質であるエタノールによる胃粘膜損傷については、胃粘膜防御能の低下との関連が強く示唆されている(Robert et al., 1979)。ヨードアセタミドは、スルフヒドリル(SH)基の阻害薬である。胃粘膜には、非蛋白性SH化合物であるグルタチオンが多量に含有されており(Boyd, Sasame & Boyd, 1979)、胃粘膜損傷時にはこのグルタチオンが減少すること、SH基阻害薬は、プロスタグランジンの胃粘膜保護作用を阻害すること(Szabo et al., 1981)などから、ヨードアセタミドを含むSH基阻害薬は、胃粘膜防御能を低下させることにより胃粘膜損傷を惹起するものと考えられる。さらに、脱血処置では胃粘膜血流量が減少し、胃粘膜は虚血状態となる(Sato et al., 1986)。

ファモチジンは、ラットの基礎胃酸分泌あるいはヒスタミン刺激分泌を抑制する用量で、本実験で用いたすべてのモデルで胃粘膜損傷を抑制した。これらの胃粘膜損傷に対する抑制作用の効力比は、ファモチジン > シメチジン = ピレンゼピン > セトラキセートであり、基礎胃酸分泌あるいはヒスタミン刺激分泌に対するこれら薬物の抑制作用の効力比(表4)と一致した。ファモチジン及びシメチジンの比較においては、ラットの基礎胃酸分泌及びヒスタミン刺激分泌におけるファモチジンの抑制作用は、シメチジンよりもそれぞれ52及び113倍強く、 H_2 受容体拮抗作用と同程度の効力比が認められた。胃粘膜上皮が障害されると、酸は逆拡散などにより粘膜損傷を増悪すると考えられることから、胃酸分泌を抑制することは、粘膜損傷の減弱につながることを示唆される。このことは、本実験において、タウロコール酸投与あるいは脱血処置単独では著しい胃粘膜損傷を誘起せず、やはりそれ単独では損傷を起こさないが、胃酸を十分分泌させる用量のヒスタミンとの併用により、重度の損傷へ進展したことと一致している。また、

Svanes, Takeuchi, Ito & Silens(1983)は、摘出胃粘膜標本を用いて、胃粘膜固有層にまで至らない軽度な損傷でさえ、管腔内のpHが3以下であると、胃粘膜の修復が起こらないことを報告している。従って、ファモチジン及びシメチジンの胃粘膜損傷抑制作用は、胃酸分泌抑制作用に基づく二次的な作用であると考えられる。なお、ヨードアセタミド投与による予防及び治癒実験において、ファモチジンと異なり、シメチジンは、1日1回投与で有意な抑制作用を示さなかったが(図14、表3)、このことは、シメチジンの胃酸分泌抑制作用の持続が、ファモチジンよりも短い(Takeda et al., 1982; 竹田、高木、藤原、鎌戸と立川, 1984)ことと関係しているものと考えられる。

本研究で特記されることは、ファモチジンが、胃酸分泌の関与したタウロコール酸-ヒスタミン(図8)及び脱血-ヒスタミン胃粘膜損傷(図9)ばかりでなく、胃酸分泌の関与が少ないか、あるいは関与しないと考えられるタウロコール酸-セロトニン(図10)、塩酸-アスピリン(図11、12)、塩酸-エタノール(図13)及びヨードアセタミド胃粘膜損傷(図14)を抑制した点である。また、脱血-ヒスタミン処置時の胃粘膜損傷及び胃酸分泌を検討した結果、ファモチジン及びシメチジンは、胃酸分泌を60~80%抑制した用量で、胃粘膜損傷の発生をほぼ完全に抑制した(図9、表5)。これらのことから、ファモチジンあるいはシメチジンの胃粘膜損傷抑制作用を、胃酸分泌抑制作用だけで説明することはできない。一般的に、胃粘膜損傷の発生は、Shay & Sun(1963)のバランス説として提唱されているように、酸やペプシンなどの攻撃因子と血流、粘液などの防御因子との不均衡によると考えられている。胃粘膜防御因子に対するシメチジンの作用については、出血による胃粘膜血流の減少を抑制すること(Levine, Schwesinger, Jones & Sirinek, 1979)及びポーチイヌの胃粘膜から胃管腔内への HCO_3^- 分泌を促進すること(Dayton & Schlegel, 1982)が報告されている。本研究において、ファモチジン及びシメチジンは、塩酸-エタノール処置あるいは脱血-ヒスタミン処置による胃粘膜血流量の低下を抑制し(図15、16、17)、水浸拘束ストレスによる粘液糖蛋白の成分であるヘキソサミン及びヘキソースの胃粘膜中含量の低下を抑制した(図20)。また、麻酔ポーチイヌにおいては、プロスタグランジン E_2 と同様に、胃粘膜からの HCO_3^- 分泌を促進した(図18)。さらに、シメチジンとは異なり、ファモチジンは、ラットの胃粘膜電位差を上昇させ、塩酸-エタノールにより低下した胃粘膜電位差の回復を促進した(図19)。これらの成績から、ファモチジン及びシメチジンの胃粘膜損傷抑制作用の少なくとも一部には、胃酸分泌抑制作用以外の機序、すなわち、胃粘膜防御能賦活作用の関与が考え

られる。これらH₂受容体拮抗薬の胃粘膜防御能賦活作用は、インドメタシン前処置によって影響を受けなかったことから(図21)、内因性のプロスタグランジンの遊離を介するものではないことが示唆された。また、ファモチジン及びシメチジンが胃粘膜防御能賦活作用を示した用量は、ファモチジンで1mg/kg p.o.、シメチジンで100mg/kg p.o.であり、胃酸分泌を抑制する用量と比較すると高用量である。さらに、胃粘膜電位差に対しては、ファモチジンだけが影響を及ぼしたことを考え併せれば、胃酸分泌抑制作用あるいはH₂受容体拮抗作用と胃粘膜防御能賦活作用とは相関していない。従って、これらH₂受容体拮抗薬の胃粘膜防御能賦活作用は、胃酸分泌抑制作用あるいはH₂受容体拮抗作用には因らないものと考えられる。さらに、ファモチジンは、シメチジンよりもはるかに少量でラットの各種胃粘膜損傷を抑制し、胃粘膜防御能賦活作用においても、シメチジンより作用スペクトルが広いことから、いわゆる抗潰瘍薬としても、シメチジンよりすぐれていることが示唆された。

C その他の薬理作用

ファモチジン、シメチジンなどH₂受容体拮抗薬が臨床的に使用される時に期待される主な作用は、胃酸分泌抑制作用である。しかし、H₂受容体は、胃粘膜壁細胞だけでなく心臓、気管、血管などにも存在しており(Chand & Eyre, 1975; Hirschowitz, 1979)、全身投与した場合、H₂受容体拮抗薬は、消化器系以外にも作用することが考えられる。そこで、本研究では、胃酸分泌抑制作用あるいは胃粘膜防御能賦活作用以外の薬理作用として、ファモチジンの心・血管系、気道系に対する作用を中心に検討し、シメチジンの作用と比較した。

ヒスタミンは、H₂受容体を介して陽性変時(心拍数増加)及び陽性変力(心収縮増強)作用を発現することがヒトや動物で知られている(Guo, Levi, Graver, Robertson & Gay, 1984)。従って、H₂受容体を遮断することは、心臓に対して抑制的に作用することが考えられる。これと関連して、シメチジンの臨床上の心・血管系に対する副作用として、胃酸分泌を抑制する用量で、洞房ブロック、洞性徐脈、期外収縮、心室性頻脈などの不整脈を起こすことが報告されている(Cohen et al., 1979; Shaw et al., 1980; King, 1981; Lineberger et al., 1985)。ファモチジンについては、健常人及び集中治療室の患者において、心収縮力、心拍出量などの循環動態に影響を及ぼさないとする報告(Matsukawa, Hoshi, Kaise, Sasaki, Hashimoto & Amaka, 1986; Berlin, 1987; Omote,

Namiki, Sumita, Takahashi, Ujike & Hagiwara, 1987; Salmon, Darragh, Fitzgerald, Lambe & Kenny, 1990)がある一方で、心収縮力を軽度ながら低下させるという報告もなされている(Kirch, Halabi & Ohnhaus, 1987; Kirch, Halabi, Linde & Santos, 1989)。そこで、本研究では、動物実験で汎用されているペントバルビタール麻酔に加え、臨床で広く用いられているGOFを用いてイヌを麻酔し、循環動態に及ぼす影響を検討した。さらに、プロプラノロールで軽度の心不全状態を作成して、薬物の影響を検討した。ペントバルビタール麻酔時に比較して、GOF麻酔時には血圧、心収縮力(max. dLVP/dt)及び心拍出量は低値を示した(図22、表6)。これは、ハロセンの持つ心収縮抑制作用並びに自律神経反射機能抑制作用に起因すると考えられる(Price, 1974; Duke, Fownes & Wade, 1977; Lynch, Vogel & Sperelakis, 1981)。ファモチジンは、ペントバルビタールあるいはGOFの麻酔の種類に拘らず、麻酔イヌの循環動態に対して、胃酸分泌抑制用量と比較すると、はるかに高用量である30mg/kg i.v.まで有意な影響を及ぼさなかった(図22、23、表6)。さらに、プロプラノロールで惹起した心機能低下状態(心拍数、血圧、心収縮力および心拍出量の低下)においても、30mg/kg i.v.まで循環動態を変化させなかった(表7)。一方、シメチジンでは、臨床で報告されているような重篤な副作用を示唆するような変化は認められなかったが、胃酸分泌抑制用量で、心拍数、血圧、心拍出量及び冠動脈血流量は軽度に低下した(図22)。以上のことから、動物実験の結果と臨床成績とは必ずしも一致していないが、ファモチジンは、少なくともイヌの循環動態には影響を及ぼさず、シメチジンよりも安全性の高いことが示された。また、シメチジンで報告されている不整脈は、 H_2 受容体拮抗作用には基づかないことが示唆された。

気道系におけるヒスタミンの作用としては、 H_1 受容体を介した気管支収縮作用と H_2 受容体を介した気管支拡張作用が知られている(Tomioka & Yamada, 1982)。従って、 H_2 受容体を遮断することは、 H_1 受容体を介した気管支収縮作用だけが発現することになり、結果として、気管支収縮の増強が考えられる。これに関しても、シメチジンは、モルモット及びイヌのヒスタミン誘発気管支収縮を増強すること(Duncan, Brink, Adolphson & Douglas, 1980; Hartmann, Magnussen, Oliver, Abraham, Warner & Ahmed, 1983)及び気管支喘息患者の喘息症状を悪化すること(Nathan et al., 1979; Snapper et al., 1980)が報告されている。しかしながら、アドレナリン β_2 受容体による気管支拡張作用とは異なり、 H_2 受容体を介した気管支拡張作用は、重要な役割を果たしてお

らず、 H_1 と H_2 の比較においても、気道系では H_1 受容体が圧倒的に優位であると報告されている(Tomioka & Yamada, 1982)。このことは、本実験においても、ファモチジンがシメチジンと同様に、イヌの気道抵抗に影響を及ぼさなかった(表8)ことから支持される。

シメチジン及びラニチジンの胃酸分泌抑制以外の作用としてよく知られているものに、それぞれ薬物代謝酵素阻害作用(Puurunen & Pelkonen, 1979; Klotz & Reimann, 1980; Pelkonen & Puurunen, 1980; Bauman & Kimelblatt, 1982; Somogyi & Gugler, 1982)及びコリンエステラーゼ阻害作用(Hansen & Bertl, 1983; 竹田ら, 1984)に基づく他剤との相互作用がある。そこで、本研究では、 H_2 受容体拮抗薬と併用される可能性が高く、相互作用が認められた場合に重篤な作用を示すことが危惧される筋弛緩薬及び麻酔薬との相互作用を検討したが、ファモチジンは、筋弛緩薬(サクシニルコリン及びアルクロニウム;表9)及び麻酔薬(ヘキソバルビタール及びGOF;表10)と相互作用を示さなかった。

以上、 H_2 受容体拮抗薬の消化器系以外に対する作用として、循環器系及び気道系に対する作用、並びに他の薬物との相互作用について検討した結果から、ファモチジンは、胃酸分泌を抑制する用量の約100倍の高用量(30mg/kg)まで、いずれにも顕著な作用を示さなかったのに対し、シメチジンは、胃酸分泌を抑制する用量から循環動態に抑制的な影響を及ぼし、高用量では、麻酔薬との相互作用を示すことが明らかとなった。従って、ファモチジンは、シメチジンとは異なり、胃酸分泌抑制作用あるいは胃粘膜保護作用以外には特記すべき副作用を示さない、特異性の高い H_2 受容体拮抗薬であることが示された。

以上を総括すると、ファモチジンは、 H_2 受容体を競合的かつ選択的に拮抗することにより胃酸分泌を抑制し、これに加えて、胃粘膜防御能を賦活することによっても、各種胃粘膜損傷を強く抑制するものと考えられる。さらに、ファモチジンは、循環器作用や薬物代謝酵素阻害作用を持つシメチジンと異なり、消化器系以外には作用を示さなかったことから、薬理効果の面のみならず、安全性の面でも、シメチジンよりはるかに優れており、特異性のきわめて高い H_2 受容体拮抗薬であることが示唆された。

V 要約

ファモチジンの薬理学的特性を明らかにする目的で、ヒスタミン H_2 受容体に対する拮抗作用様式、各種胃粘膜損傷、胃酸分泌及び粘膜防御系に対する作用、並びにその他の薬理作用として呼吸・循環器系などに対するファモチジンの作用を主にシメチジンと比較し、検討した。

1. ファモチジンは、ジマプリットによるイヌの降圧反応及びヒスタミンによるラットの胃酸分泌反応において、選択的かつ競合的な H_2 受容体拮抗作用を示し、その力価は、シメチジンよりもそれぞれ166及び108倍強かった。

2. タウロコール酸-ヒスタミン及び脱血-ヒスタミンによる胃粘膜損傷において、ファモチジンは、ヒスタミン刺激による胃酸分泌を抑制する用量で胃粘膜損傷の発生も抑制した。

3. ファモチジンは、主に粘膜防御能低下の関与したタウロコール酸-セロトニン、塩酸-アスピリン、塩酸-エタノール及びヨードアセタミドによる胃粘膜損傷に対して、いずれも用量依存的に抑制作用を示した。ファモチジンの作用は、シメチジン、ピレンゼピン、セトラキセートよりも少量で発現した。また、ファモチジンの塩酸-エタノールによる胃粘膜損傷に対する抑制作用は、インドメタシン前処置で影響を受けなかった。

4. ラットにおいて胃粘膜防御因子に対する作用を検討した結果、ファモチジンは、塩酸-エタノールまたは脱血による胃粘膜血流の低下及び水浸拘束ストレスによる胃粘膜中糖蛋白含量の減少を抑制した。さらに、ファモチジンは、アルカリ分泌促進作用、胃粘膜電位差上昇作用を示し、塩酸-エタノールにより低下した胃粘膜電位差の回復を促進した。

5. ファモチジンは、心拍数、血圧、左心室内圧、心収縮力、冠動脈血流量、気道抵抗などイヌの循環動態及び気道系に影響を及ぼさず、筋弛緩薬及び麻酔薬の作用にも影響を及ぼさなかった。さらに、ファモチジンは、プロプラノロールで心機能を低下させた

イヌの循環動態に対しても影響を及ぼさなかった。一方、シメチジンは、心拍数減少、血圧下降などイヌの循環動態に抑制的な影響を及ぼし、マウスのヘキソバルビタールによる睡眠時間を延長させた。

6. 以上の結果から、ファモチジンは、選択的かつ競合的なヒスタミンH₂受容体拮抗薬であり、胃酸分泌を抑制すると共に、胃粘膜防御能を賦活することにより、各種胃粘膜損傷の発生を抑制することが示唆された。さらに、ファモチジンは、H₂受容体拮抗作用、胃酸分泌抑制作用及び胃粘膜保護作用において、シメチジンよりもかなり強く、シメチジンの有する循環器作用、薬物代謝酵素阻害作用を持たないことから、シメチジンよりもはるかに優れたH₂受容体拮抗薬であることが示唆された。

謝辞

本論文の作成にあたり、終始御懇篤なる御指導と御高配を賜りました恩師、北海道大学獣医学部教授 大賀皓博士に厚く御礼申し上げます。草稿を御校閲戴きました北海道大学獣医学部教授 戸尾祺明彦博士、同教授 菅野富夫博士並びに同助教授 伊藤茂男博士に謹んで感謝の意を表します。また、終始御鞭撻を賜りました北海道大学獣医学部教授 橋本信夫博士に深く感謝申し上げます。

本研究の機会を与えられ、また多大の御便宜と御配慮を賜りました山之内製薬株式会社常務取締役中央研究所所長 前野弘夫博士に厚く御礼申し上げますとともに、御指導と御鞭撻を賜りました開発薬理研究所所長 竹田正明博士並びに第1創薬研究所所長 村瀬清志博士に深謝致します。

また、直接御指導、御鞭撻を賜りました第1創薬研究所副所長 大畑勲雄博士に深く感謝致しますとともに、本論文の作製にあたり多大なる御助言を戴きました同主任研究員 本田一男博士に厚く御礼申し上げます。さらに、実験に御協力、御援助戴きました同第2プロジェクト薬理担当各位に感謝致します。

引用文献

- Allen, A. and Garner, A. (1980): Progress report; mucus and bicarbonate secretion in the stomach and their possible role in mucosal protection. *Gut* 21, 249-262
- Arrang, J.M., Garbarg, M., Lancelot, J.C., Lecomte, J.M., Pollard, H., Robba, M., Schunack, W. and Schwartz, J.C. (1987): Highly potent and selective ligands for histamine H₃-receptor. *Nature* 327, 117-123
- Arrang, J.M., Garbarg, M. and Schwartz, J.C. (1983): Autoinhibition of brain histamine release mediated by a novel class(H₃) of histamine receptor. *Nature* 302, 832-837
- Arunlakshana, O. and Schild, H.O. (1959): Some quantitative uses of drug antagonists. *Br. J. Pharmacol.* 14, 48-58
- Ash, A.S.F. and Schild, H.O. (1966): Receptors mediating some actions of histamine. *Br. J. Pharmacol.* 27, 427-439
- Aukland, K., Bower, B.F. and Berliner, R.W. (1964): Measurement of local blood flow with hydrogen gas. *Circulation Res.* 14, 164-187
- Bauman, J.H. and Kimelblatt, B.J. (1982): Cimetidine as an inhibitor of drug metabolism; therapeutic implications and review of the literature. *Drug Intell. Clin. Pharm.* 16, 380-386
- Berlin, R.G. (1987): Famotidine does not have a negative inotropic effect. *Lancet* II, 1468

Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., Ganellin, C.R. and Parsons, E.M. (1972): Definition and antagonism of histamine H₂-receptors. *Nature* 236, 385-390

Black, J.W., Fisher, E.W. and Smith, A.N. (1958): The effects of 5-hydroxy-triptamine on gastric secretion in anesthetized dogs. *J. Physiol.* 141, 27-34

Black, J.W., Owen, D.A.A. and Parsons, M.E. (1975): An analysis of the depressor responses to histamine in the cat and dog; Involvement of both H₁- and H₂-receptors. *Br. J. Pharmacol.* 54, 319-324

Black, J.W. and Shankley, N.P. (1987): How does gastrin act to stimulate oxyntic cell secretion? *Trends Pharmacol. Sci.* 8, 486-490

Boas, N.F. (1953): Method for the determination of hexosamines in tissues. *J. Biol. Chem.* 204, 553-563

Bovet, D. and Staub, A.M. (1937): Action protectrice des Ethers phénoliques au cours de l'intoxication histaminique. *C.R. Soc. Biol. (Paris)* 124, 547-549

Boyd, S.C., Sasame, H.A. and Boyd, M.R. (1979): High concentration of glutathione in glandular stomach: possible implications for carcinogenesis. *Science* 205, 1010-1012

Braunwald, E. (1980): Heart disease. In: A textbook of cardiovascular medicine. Vol.1, ed. by Braunwald, E. p453, Philadelphia

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 H₂-receptor antagonist. *J. Int. Med. Res.* 3, 86-92

Brittain, R.T. (1982): Discovery and evolution of ranitidine. Proceedings of an international symposium on ranitidine. 17th June, p5-14, Excerpta Medica. Stockholm

Brittain, R.T., Jack, D., Reeves, J.J. and Stables, R. (1985): Pharmacological basis for the induction of gastric carcinoid tumours in the rat by loxidine, an unsurmountable histamine H₂-receptor blocking drug. Br. J. Pharmacol. 85, 843-847

Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M. and Avery, G.S. (1978): Cimetidine; a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease. Drugs 15, 93-131

Carmelo, S., Mria, G.G., Franco, T. and Guilio, B. (1984): Inhibition of gastric emptying and secretion by pirenzepine and atropine. Eur. J. Pharmacol. 101, 193-200

Chand, N. and Eyre, P. (1975): Classification and biological distribution of histamine receptor sub-types. Agents and Actions 5, 277-295

Cohen, J., Weetman, A.P., Dargie, H.J. and Krikler, D.M. (1979): Life-threatening arrhythmias and intravenous cimetidine. Br. Med. J. 7, 768

Dale, H.H. and Laidlaw, P.P. (1910): The physiological action of β -iminazolyl-ethylamine. J. Physiol. 41, 318-344

Daly, M.J., Humphray, J.M. and Stables, R. (1980): Inhibition of gastric acid secretion in the dog by the H₂-receptor antagonists, ranitidine, cimetidine and metiamide. Gut 21, 408-412

- Daly, M. J., Humphray, J.M. and Stables, R. (1981): Antagonism of vasodepressor and gastric secretory responses to histamine by the H₂-receptor antagonists, ranitidine and cimetidine, in the anesthetized dog. *Br. J. Pharmacol.* 72, 55-60
- Davenport, H.M. (1966): Fluid produced by the gastric mucosa during damage by acetic and salicylic acids. *Gastroenterology* 50, 487-499
- Dayton, M.T. and Schlegel, J. (1982): Cimetidine-induced bicarbonate production in canine gastric pouches. *J. Surg. Res.* 32, 464-470
- Duke, P.C., Fownes, D. and Wade, J.G. (1977): Halothane depresses baroreflex control of heart rate in man. *Anesthesiology* 46, 184-187
- Duncan, P.G., Brink, C., Adolphson, R.L. and Douglas, J.S. (1980): Cyclic nucleotides and contraction/relaxation in airway muscle; H₁ and H₂ agonists and antagonists. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 215, 434-442
- Durrant, J.M. and Strunin, L. (1982): Comparative trial of the effect of ranitidine and cimetidine on gastric secretion in fasting patients at induction of anesthesia. *Can. Anaesth. Soc. J.* 29, 446-450
- Emas, S. and Svensson, S.O. (1972): Dose-response curves for acid output to histamine and pentagastrin determined by two techniques. *Scand. J. Gastroenterol.* 7, 751-757
- Flynn, S.B. and Owen, D.A.A. (1975): Histamine receptors in peripheral vascular beds in the cat. *Br. J. Pharmacol.* 55, 181-188

- Frame, M.H. and Main, I.H. (1980): Effects of arachidonic acid on rat gastric secretion in response to different secretagogues; inhibition of these effects by indomethacin. Br. J. Pharmacol. 69, 171-178
- Ghosh, M.N. and Schild, H.O. (1958): Continuous recording of gastric acid secretion in the rat. Br. J. Pharmacol. 13, 54-61
- Gitlin, N., McCullough, A.J., Smith, J.L., Mantell, G. and Berman, R. (1987): A multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled comparison of nocturnal and twice-a-day famotidine in the treatment of active duodenal ulcer disease. Gastroenterology 92, 48-53
- Grossman, M.I. and Konturek, S.J. (1974): Inhibition of acid secretion in dog by metiamide, a histamine antagonist acting on H_2 receptors. Gastroenterology 66, 517-521
- Guo, Z.G., Levi, R., Graver, L.M., Robertson, D.A. and Gay, W.A. (1984): Inotropic effects of histamine in human myocardium; differentiation between positive and negative components. J. Cardiovas. Pharmacol. 6, 1210-1215
- Guslandi, M. (1979): Pirenzepine and gastric mucus. Scand. J. Gastroenterol. 14, 57
- Guth, P.H., Aures, D. and Paulsen, G. (1979): Topical aspirin plus HCl gastric lesions in the rat; Cytoprotective effect of prostaglandin, cimetidine and probanthine. Gastroenterology 76, 88-93
- Hannemann, H. and Sewing, K. (1986): Ranitidine and famotidine differ in their interaction with the parietal cell histamine H_2 -receptor. Br. J. Pharmacol. 88 (suppl.), 258p

- Hansen, W.E. and Bertl, S. (1983): Inhibition of cholinesterases by ranitidine. *Lancet* I, 235
- Hartmann, V., Magnussen, H., Oliver, W., Abraham, W.M., Warner, A. and Ahmed, T. (1983): Histamine receptor blocking effects of cimetidine in the airways. *Agents and Actions* 13, 16-20
- Hashizume, T., Hirokawa, K., Aibara, S., Ogawa, H. and Kasahara, A. (1978): Pharmacological and histological studies of gastric mucosal lesion induced by serotonin in rats. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 236, 96-108
- Hirschowitz, B. I. (1979): H₂-histamine receptors. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 19, 203-244
- Hirschowitz, B. I., Fong, J. and Molina, E. (1983): Effects of pirenzepine and atropine on vagal and cholinergic gastric secretion and gastrin release and on heart rate in the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 225, 263-268
- Hogben, C.A.M. (1955): Active transport of chloride by isolated frog gastric epithelium; origin of the gastric mucosal potential. *Am. J. Physiol.* 180, 641-649
- 鎌田武信、佐藤信紘、林紀夫、七里元亮、阿部裕、萩原文二 (1979): 肝 in vivo, in situ の酸素消費速度の測定-臓器スペクトル解析法の応用-. *肝臓* 20, 303
- Kauffman, G.L., Reeve, J.J. and Grossman, M.I. (1980): Gastric bicarbonate secretion; effect of topical and intravenous 16,16-dimethylprostaglandin E₂. *Am. J. Physiol.* 239, G44-G48
- King, A.R. (1981): Cardiac arrest and cimetidine. *Med. J. Aust.* 3, 139-140

Kirch, W., Halabi, A., Linde, M. and Santos, S.R. (1989): Negative effects of famotidine on cardiac performance assessed by noninvasive haemodynamic measurements. *Gastroenterology* 96, 1388-1392

Kirch, W., Halabi, A. and Ohnhaus, E.E. (1987): Negative inotropic effects of famotidine. *Lancet* II, 684-685

Kishimoto, S., Ogawa, M., Takaba, N., Kambara, A., Okamoto, K., Shimizu, S., Kunita, N., Daitoku, K. and Kajiyama, G. (1986): Experimental model of gastritis induced by sodium taurocholate in rats. *Hiroshima J. Med. Sci.* 35, 143-147

Klotz, U. and Reimann, I. (1980): Delayed clearance of diazepam due to cimetidine. *New Engl. J. Med.* 302, 1012-1014

Konturek, S.J., Piastucki, I., Brzozowski, T., Radecki, T., Dembinska-Kiec, A., Zmuda, A. and Gryglewski, R. (1981a): Role of prostaglandins in the formation of aspirin-induced gastric ulcers. *Gastroenterology* 80, 4-9

Konturek, S.J., Radecki, T., Brzozowski, T., Piastucki, I., Dembinska-Kiec, A. and Zmuda, A. (1981b): Gastric cytoprotection by prostaglandins, ranitidine and probanthine in rats. *Scand. J. Gastroenterol.* 16, 7-12

Konzett, H. and Rossler, R. (1940): Versuchsanordnung zu Untersuchungen an der Bronchialmuskulatur. *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 195, 71-74

Kurebayashi, Y., Ikeda, T. and Osada, Y. (1988): Cytoprotective action of cetraxate against HCl-ethanol-induced gastric lesion in rats. *Japan. J. Pharmacol.* 46, 17-25

Levine, B.A., Schwesinger, W.H., Jones, D. and Sirinek, K.R. (1979): Histamine receptor control of gastric microvasculature in shock. *J. Surg. Res.* 26, 532-539

Lineberger, A.S., Sprague, D.H. and Battaglini, J.W. (1985): Sinus arrest associated with cimetidine. *Anesth. Analg.* 64, 554-556

Lynch, C., Vogel, S. and Sperelakis, N. (1981): Halothane depression of myocardial slow action potentials. *Anesthesiology* 55, 360-368

Matsukawa, S., Hoshi, K., Kaise, A., Sasaki, I., Hashimoto, Y. and Amaka, K. (1986): The cardiovascular effect of famotidine in intensive care unit patients. *J. Intensive Care Med.* 10, 763-767

Miyata, K., Kamato, T., Fujihara, A. and Takeda, M. (1990a): Selective and competitive histamine H₂-receptor blocking effect of famotidine on the blood pressure response in dogs and the acid secretory response in rats. *Japan. J. Pharmacol.* 54, 197-204

Miyata, K., Kamato, T., Fujihara, A. and Takeda, M. (1990b): Cardiovascular and bronchial actions of famotidine in anesthetized dogs. *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 40, 1234-1238

宮田桂司、鎌戸毅、岩井晃彦、藤原明、高木徳一、竹田正明、佐藤信紘、鎌田武信 (1987a): 脱血処置を施したラットの胃粘膜損傷、胃粘膜血流量および胃酸分泌に対するFamotidineの作用. *基礎と臨床* 21, 6639-6645

Miyata, K., Kamato, T., Nishida, A. and Honda, K. (1991): Studies on the mechanism for the gastric mucosal protection by famotidine in rats. *Japan. J. Pharmacol.* in press.

宮田桂司、鎌戸毅、西田明登、岩井晃彦、内田弘恵(1987b): Famotidineのラットの急性胃粘膜損傷に対する作用. 基礎と臨床 21, 6063-6072

宮田桂司、左巻友子、井田昶(1987c): Famotidineと麻酔剤および筋弛緩剤との相互作用. 基礎と臨床 21, 217-220

宮田桂司、高木徳一、森賀本幸(1988): Famotidineの胃粘膜 HCO_3^- 分泌に対する作用. 応用薬理 36, 117-120

三好秋馬、田中恒男、谷内昭、後藤由夫、松尾裕、男全正三、岡部治弥、三輪剛、金子栄蔵、中澤三郎、三宅建夫、大柴三郎、梶山梧朗、早川滉(1985): 急性胃炎および慢性胃炎に伴う急性胃粘膜病変に対するcimetidineの臨床的薬効評価. 薬理と治療 13, 6789-6806

Morison, D.H., Dunn, G.L., Fargas-Babjak, A.M., Moudgil, G.C., Smedstad, K. and Woo, J. (1982): A double-blind comparison of cimetidine and ranitidine as prophylaxis against gastric aspiration syndrome. Anesth. Analg. 61, 988-992

Nathan, R.A., Segall, N. and Glover, G.C. (1979): The effects of H_1 and H_2 anti-histamines on histamine inhalation challenges in asthmatic patients. Am. Rev. Respir. Dis. 120, 1251-1258

Obrink, K.J. (1976): Theoretical considerations concerning gastric inhibition. Scand. J. Gastroenterol. 11(suppl. 42), 7-13

岡部進、信原陽一(1984): Histamine H_2 -受容体拮抗薬famotidineのラットの胃液分泌および各種実験潰瘍に対する効果. 応用薬理 27, 563-569

Okabe, S., Takeuchi, K., Urushidani, T. and Takagi, K. (1977): Effects of cimetidine, an histamine H_2 -receptor antagonist, on various experimental

gastric and duodenal ulcers. *Dig. Dis. Sci.* 22, 677-684

Omote, K., Namiki, A., Sumita, S., Takahashi, T., Ujike, Y. and Hagiwara, T. (1987): Comparative studies on haemodynamic effects of intravenous cimetidine, ranitidine and famotidine in intensive care unit patients. *Japan. J. Anesthesiol.* 36, 940-947

Paoluzi, P., Torsoli, A., Bianchi, P.G., Lazzaroni, M., Barbara, L., Corinaldesi, R., Blasi, A., Mangiameli, A., Carratelli, L. and Cheli, R. (1985): Famotidine (MK-208) in the treatment of gastric ulcer; Results of a multicenter double-blind controlled study. *Digestion* 32(Suppl. 1), 38-44

Pelkonen, O. and Puurunen, J. (1980): The effect of cimetidine on in vitro and in vivo microsomal drug metabolism in the rat. *Biochem. Pharmacol.* 29, 3075-3080

Powell, J.R. and Brody, M.J. (1976): Identification and specific blockade of two receptors for histamine in the cardiovascular system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 196, 1-14

Price, H.L. (1974): Calcium reverses myocardial depression caused by halothane: site of action. *Anesthesiology* 41, 576-579

Puurunen, J. and Pelkonen, O. (1979): Cimetidine inhibits microsomal drug metabolism in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 55, 335-336

Robert, A. (1981): Prostaglandins in the gastrointestinal tract. In: *Physiology of the gastrointestinal tract*. Vol. 2, ed. by Johnson, L.R., p1407-1434, Raven Press, New York

Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C., Davis, J.P., Field, S.O. and Hanchar, A.J. (1983): Mild irritants prevent gastric necrosis through "adaptive cytoprotection" mediated by prostaglandins. *Am. J. Physiol.* 245, G113-G121

Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C. and Hanchar, A.J. (1979): Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology* 77, 433-443

Robinson, M.G., Griffin, J.W., Bowers, J., Kogan, F.J., Kogut, D.G., Lanza, F.L. and Warner, C.W. (1989): Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Dig. Dis. Sci.* 34, 424-428

Saita, H., Murakami, M., Ashida, Y., Hozu, S. and Miyake, T. (1986): Factors affecting gastric mucosal blood flow measurement in rats. *Japan. Arch. Int. Med.* 33, 21-31

Salmon, P., Darragh, A., Fitzgerald, D., Lambe, R. and Kenny, M. (1990): Lack of effect of famotidine on cardiac performance assessed by non-invasive haemodynamic measurements. *Eur. J. Clin. Invest.* (in press)

佐藤信紘、鎌田武信、七里元亮、阿部裕、萩原文二(1980): 臓器反射スペクトル解析による肝病変の機能診断(1). 実験的障害肝の血流動態と酸素利用能に関する研究. *肝臓* 21, 401-407

Sato, N., Kamada, T., Shichiri, M., Kawano, S., Abe, H. and Hagihara, B. (1979): Measurement of hemoperfusion and oxygen sufficiency in gastric mucosa in vivo. *Gastroenterology* 76, 814-819

佐藤信紘、鎌田武信、七里元亮、川野淳、林紀夫、中川彰史、松村高勝、岸田隆、福田益樹、阿部裕、萩原文二(1978): 急性胃病変の成因に関する検討2. 臓器反射スペクトル

解析による胃粘膜循環系とエネルギー代謝の経時的、無侵襲測定. 日本消化器病学会雑誌 75, 1-7

Sato, N., Kawano, S., Kamada, T. and Takeda, M. (1986): Hemodynamics of the gastric mucosa and gastric ulceration in rats and patients with gastric ulcer. Dig. Dis. Sci. 31, 35S-41S

Shaw, R.G., Mashford, M.L. and Desmond, P.V. (1980): Cardiac arrest after intravenous injection of cimetidine. Med. J. Aust. 2, 629-630

Shay, H. and Sun, D.C.H. (1963): Etiology and pathology of gastric and duodenal ulcer. In: Gastroenterology 1, 2nd ed., ed. by Bockus, H.L., p420, W.B. Saunders Comp., Philadelphia and London

Silen, W. (1987): Gastric mucosal defense and repair. In: Physiology of the gastrointestinal tract. ed. by Johnson, L.R., p1055-1069, Raven Press, New York

Snapper, J.R., Braasch, P.S., Ingram, R.H., Loring, S.H. and Drazen, J.M. (1980): In vivo effect of cimetidine on canine pulmonary responsiveness to aerosol histamine. J. Allergy Clin. Immunol. 66, 70-74

Somogyi, A. and Gugler R. (1982): Drug interactions with cimetidine. Clin. Pharmacokinet. 7, 23-41

Stosseck, K., Lubbers, D.W. and Cottin, N. (1974): Determination of local blood flow (microflow) by electrochemically generated hydrogen. Construction and application of the measuring probe. J. Physiol. 348, 225-238

杉山貢(1986): 粘膜血流とムコ多糖代謝. 大江慶治、早川滉編、"胃酸分泌機構と壁細胞受容体拮抗薬". p261-274, 東洋書店

Svanes, K., Takeuchi, K., Ito, S. and Silens, W. (1983): Effect of luminal pH and nutrient bicarbonate concentration on restitution after gastric surface cell injury. *Surgery* 94, 494-500

Szabo, S., Trier, J.S., Brown, A. and Schnoor, J. (1984): Sulfhydryl blockers induced severe inflammatory gastritis in the rat. *Gastroenterology* 86(abstract), 1271

Szabo, S., Trier, J.S. and Frankel, P.W. (1981): Sulfhydryl compounds may mediate gastric cytoprotection. *Science* 214, 200-202

Takagi, K. and Okabe, S. (1968): The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer. *Japan. J. Pharmacol.* 18, 9-18

高木徳一、竹田正明、藤原明、八島由美(1983): H₂-遮断薬Famotidine(YM-11170)の一般薬理作用. *応用薬理* 26, 599-611

竹田正明、高木徳一、藤原明、稲垣由美、柴崎雅之、立川四郎(1983): Famotidine(YM-11170)のH₂-遮断作用および抗潰瘍作用. *基礎と臨床* 17, 2878-2882

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-特にcimetidineおよびranitidineとの比較-. *基礎と臨床* 18, 6125-6133

Takeda, M., Takagi, T. and Maeno, H. (1983): Kinetics of antisecretory action of a new H₂-antagonist, YM-11170, in conscious dogs. *Eur. J. Pharmacol.* 91, 371-376

Takeda, M., Takagi, T., Yashima, Y. and Maeno, H. (1982): Effect of a new potent H₂-blocker, 3-[[[2-[(diaminomethylene)amino]-4-thiazolyl]methyl]thio]-N²-sulfamoyl propionamide(YM-11170), on gastric secretion, ulcer formation and weight

of male accessory sex organs in rats. *Arzneim. Forsch/Drug Res.* 32, 734-737

Takeuchi, K., Nobuhara, Y. and Okabe, S. (1983): Changes in transmucosal potential difference and luminal pH in anesthetized rat stomach before and after exposure to ethanol. *Japan. J. Pharmacol.* 33, 107-120

Takeuchi, K., Ohno, T. and Okabe, S. (1986): Variations of gastric transmucosal potential difference and lesion formation during hemorrhagic shock in the rat. *Gastroenterology* 91, 1113-1122

竹内孝治、上木茂(1987): 病態モデル評価. 松尾裕編、"最新消化性潰瘍要覧". p673-689、R&Dプランニング

Tomioka, K. and Yamada, T. (1982): Effects of histamine H₂-receptor agonists and antagonists on isolated guinea-pig airway muscles. *Arch. Int. Pharmacodyn.* 255, 16-25

友井正明、小野隆治、柴山文男(1987): シメチジンのラットの各種実験的胃粘膜障害に対する効果. *診療と新薬* 24, 59-65

Trevelyan, W.E. and Harrison, J.S. (1952): Studies on yeast metabolism. 1.; Fractionation and microdetermination of cell carbohydrates. *Biochem. J.* 50, 298-303

Trzeciakowski, J.P. (1987): Inhibition of guinea-pig ileum contractions mediated by a class of histamine receptor resembling the H₃ subtype. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 243, 874-880

梅田典嗣(1972): 胃炎. *日本臨床* 30, 183-187

Walt, R.P., Trotman, I.F., Frost, R., Golding, P.L., Shepherd, T.H., Rawlings, J., Hunt, R.H., Colin-Jones, D., Milton-Thompson, G.J. and Misiewicz, J.J. (1981): Comparison of twice-daily ranitidine with standard cimetidine treatment of duodenal ulcer. *Gut* 22, 319-322

Wormsley, K.G. (1972): Aspects of duodenogastric reflux in man. *Gut* 13, 243-250

Yanagisawa, I., Hirata, Y. and Ishii, Y. (1984): Histamine H₂ receptor antagonists. 1. Synthesis of N-cyano and N-carbamoyl amidine derivatives and their biological activities. *J. Med. Chem.* 27, 849-857

Yanagisawa, I., Hirata, Y. and Ishii, Y. (1987): Studies on histamine H₂ receptor antagonists. 2. Synthesis and pharmacological activities of N-sulfamoyl and N-sulfonyl amidine derivatives. *J. Med. Chem.* 30, 1787-1793

Pharmacological profile of famotidine, a histamine H₂-receptor antagonist

-- With special reference to the comparison with cimetidine --

K. Miyata

In order to examine the pharmacological properties of famotidine, the potency and selectivity of famotidine on H₂-antagonizing activity, and the mechanisms for the gastric mucosal protection by famotidine were investigated and mainly compared with those of cimetidine. In addition, the effects of famotidine and cimetidine on cardiovascular and bronchial functions, and pharmacokinetic drug interactions with muscle relaxant and narcotics were also examined.

1. Famotidine inhibited the depressor response to dimaprit in anesthetized dogs and the hypersecretory response to histamine in stomach-perfused, anesthetized rats. Famotidine was 166 times more potent than cimetidine in the former test and 108 times more so in the latter one.
2. The development of gastric lesions produced by taurocholate-histamine and hemorrhage-histamine was dose-dependently inhibited by famotidine at doses of which suppressed histamine-induced acid secretion in pylorus-ligated rats.
3. Famotidine also prevented gastric mucosal lesions induced by taurocholate-serotonin, HCl-aspirin, HCl-ethanol and iodoacetamide all of which concern the damage of the mucosal defensive factors in rats. Cimetidine, pirenzepine and cetraxate showed the inhibitory effects on almost all types of the gastric lesions but their inhibitory effects were much less potent than those of famotidine. The inhibitory effects of famotidine and cimetidine on HCl-ethanol-

evoked mucosal lesion were not influenced by pretreatment with indomethacin.

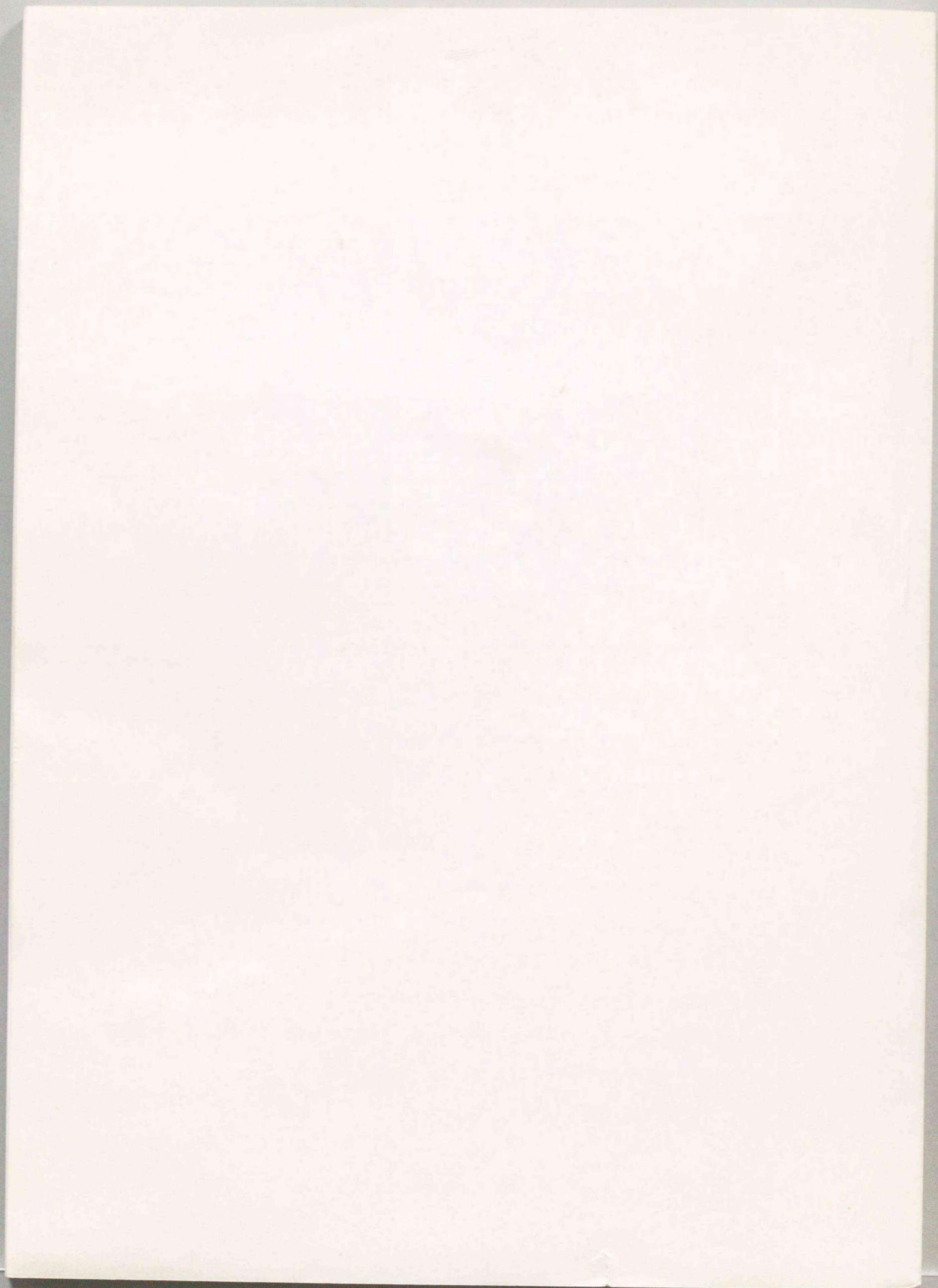
4. Famotidine and cimetidine inhibited the decreases in gastric mucosal blood flow caused by hemorrhage and by HCl-ethanol and the reduction of the mucosal contents of glycoprotein induced by water immersion restraint stress. These H₂-antagonists also increased the transfer of bicarbonate into the gastric lumen. Furthermore, famotidine, but not cimetidine, was effective in increasing the transgastric potential difference(PD) and promoted the recovery of decreased transgastric PD induced by HCl-ethanol in rats.

5. Famotidine did not affect cardiovascular and bronchial functions in dogs anesthetized with pentobarbital or the mixture of a combination of halothane, nitrous oxide and oxygen, and did not produce any pharmacokinetic drug interactions with hexobarbital and muscle relaxants. On the contrary, cimetidine significantly prolonged the sleeping times induced by hexobarbital in mice in addition to causing the decreases in heart rate, blood pressure, cardiac contractility and coronary blood flow in dogs. No hemodynamic changes were observed after famotidine in dogs whose cardiac function was depressed by propranolol.

6. These results indicate that famotidine is a competitive and selective H₂-receptor antagonist. The preventive effects of famotidine on gastric lesions in rats is thought to be attributable not only to suppress acid secretion but also to activate the gastric mucosal defensive mechanisms. It is, furthermore, suggested that famotidine is far superior to cimetidine because of its potent H₂-antagonizing, antisecretory and antiulcer activities besides its negligible effects on cardiovascular and bronchial functions, and pharmacokinetic drug interactions.

正誤表

	誤	正
① p13 上より 15 行目		
p58 下より 3 行目		
p60 上より 1 行目	座骨	→ 坐骨
p60 下より 2 行目		
② p89 下より 6 行目	is	→ are



Inches 1 2 3 4 5 6 7 8
Centimetres 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19

KODAK Color Control Patches

© The Tiffen Company, 2000

Kodak
LICENSED PRODUCT

Blue	Cyan	Green	Yellow	Red	Magenta	White	3/Color	Black

Kodak Gray Scale

A 1 2 3 4 5 6 **M** 8 9 10 11 12 13 14 15 **B** 17 18 19



© Kodak, 2007 TM: Kodak