各種ヒスタミン H₂-受容体拮抗剤の消化管運動と 胃排出に関する実験的検討

東京慈恵会医科大学, 第二外科

大 平 洋 一, 羽 生 信 義, 青 木 照 明
橋 本 慶 博, 飯 倉 基 正, 福 田 信 一 郎

EFFECTS OF VARIOUS HISTAMINE H₂-RECEPTOR
ANTAGONISTS ON GASTROINTESTINAL
MOTILITY AND GASTRIC EMPTYING

Youichi OHIRA, Nobuyoshi HANYU, Teruaki AOKI,
Yoshihiro HASHIMOTO, Motomasa IKURA
and Shinichiro FUKUDA

*Second Department of Surgery, The Jikei University
School of Medicine, Tokyo Japan.*

Effects of various histamine H₂-receptor antagonists (H₂-RA) on gastrointestinal motility and gastric emptying were investigated.

Ranitidine, nizatidine and cimetidine dose dependently induced contractions over the entire gastrointestinal tract, and the order of their effects was ranitidine > nizatidine > cimetidine.

Roxatidine or famotidine had no effects on motility of the gastrointestinal tract.

Ranitidine and nizatidine also induced contractions during the postprandial period and facilitated gastric emptying, while cimetidine, roxatidine or famotidine did not influence gastric emptying.

Since acid reduction is thought to be the most important element of the treatment of peptic ulcer and reflux esophagitis, it was inferred that administration of a H₂-RA selected with consideration of its property of facilitating gastrointestinal motility is effective in the treatment of patients with abnormal gastrointestinal motility.

Key words: Histamine H₂-receptor antagonists, Motility of the gastrointestinal tract, Gastric emptying

1. 緒 言

わが国では、ヒスタミン H₂-受容体拮抗剤 (以下 H₂-RA) は、cimetidine が導入されてから約 10 年間に数多く開発され、胃十二指腸潰瘍をはじめとする消化性潰瘍や胃酸関連疾患に対するその胃酸分泌抑制効果による優れた治療成績は特筆するに価する。現在、消化性潰瘍の治療は H₂-RA 時代にあると言っても過言ではな

い。

近年、ある種の H₂-RA は Walker *et al.* (1990), Mojaverian *et al.* (1990), Krzysztof (1988) によると胃排出能に、また, Dobrilla *et al.* (1988), Bertaccini *et al.* (1985) は下部食道括約筋 (以下 LES) に影響を及ぼすという報告がある。その機序のひとつとして, Kounenis

et al. (1988), Yoshida *et al.* (1988), Aono *et al.* (1986), Galli *et al.* (1984) により抗コリンエステラーゼ活性が認められ, H₂-RA は胃酸分泌抑制効果以外に消化管運動に対する作用が注目されている。

そこで, 著者らは現在わが国で市販されている H₂-RA である ranitidine, nizatidine, cimetidine, roxatidine および famotidine の消化管運動に対する作用と胃排出に及ぼす影響を実験的に比較検討した。

2. 各種 H₂-RA の化学構造式

H₂-RA 5 剤の化学構造式を Fig. 1 に示す。ranitidine はフラン環, cimetidine はイミダゾール環, roxatidine はベンゼン環, nizatidine と famotidine はチアゾール環の誘導体であり, それぞれ異なる基本骨格を有している。また, ranitidine, nizatidine および cimetidine はグアニジン基, famotidine はスルファモイルアミノ基と側鎖の違いが認められる。nizatidine は famotidine のチアゾール環と ranitidine,

cimetidine のグアニジン基を有しており, 両者の特異性を持ち合わせている可能性がある。

現在, これらの化学構造式のどの部位が胃酸分泌抑制効果ならびに消化管運動に対する作用に関与しているか不明であるが, この化学構造式の違いがそれぞれの作用に影響を及ぼす可能性が示唆される。

Fig. 1. Chemical structures of histamine H₂-receptor antagonists studied.

3. 対象および実験方法

1) 対 象

雑種成犬 6 頭を用いて、胃前庭部、十二指腸、空腸、回腸および大腸の消化管各部位の漿膜面にそれぞれの輪状筋の収縮運動が記録できる方向に strain gage transducer を縫着した慢性実験犬を作成した。また、すべての実験犬に右外頸静脈より silastic tube を挿入し薬剤注入ルートとした。実験はすべて意識下にて行った。

2) 薬剤と投与量および投与方法

下記に示すそれぞれの投与量の各種 H₂-RA 5 剤を右外頸静脈より急速投与した。

Ranitidine: 1~2.5 mg/kg

Nizatidine: 1~ 6 mg/kg

Cimetidine: 10~30 mg/kg

Roxatidine: 1~ 6 mg/kg

Famotidine: 1~ 4 mg/kg

3) 空腹期における消化管運動に対する作用の検討

開腹術後約 2 週間経過した後、完全回復期の空腹期の phase I (静止期) に各種薬剤を投与

し、その収縮運動を詳細に観察するとともに、Motility Index/30 min を算出することにより、消化管各部位別における各種薬剤の効果を比較検討した。なお、Motility Index は各種薬剤投与後 30 分間の収縮回数、収縮波高および収縮時間により運動量として算出し、その結果を mean±SE で表現した。

4) 食後期における消化管運動に対する作用と胃排出に及ぼす影響の検討

食餌 (meat 130 g) 投与後 1 時間に各種薬剤を投与し、その収縮運動を観察した。

胃排出は食餌投与開始から胃十二指腸に最初に出現する Interdigestive Migrating Contractions (以下 IMC) までの時間、すなわち胃排出時間を測定し、その結果を mean±SE で表現した。さらに統計学的に対照犬と各種薬剤投与群とで比較検討した。なお、統計学的有意差検定には、Student-*t* 検定を用い、危険率 0.05% 以下を有意とした。

4. 実 験 結 果

1) 各種 H₂-RA の空腹期における消化管運動に対する作用

a) Ranitidine

Ranitidine 1.25, 2.5 mg/kg を投与すると、投与直後より胃前庭部から大腸まで消化管全域にわたり著明な収縮運動が出現した。その作用は特に胃前庭部と十二指腸に強く、約 10~15 分間の収縮運動が持続した。また、その収縮運動の構成波は、自然に出現する IMC と比較的類似していたが、それとは若干異なり下部消化管への伝播は認められなかった。一方、大腸には自然の排便時にみられる giant migrating contractions と比較的類似した著明な収縮運動が出現し排便が認められた (Fig. 2)。

ranitidine はさらに 5.0~7.5 mg/kg と大量投与すると用量依存的に著明な収縮運動を引き起こし、嘔吐が出現する場合があった。

b) Nizatidine

Nizatidine 3.0, 6.0 mg/kg 投与では、投与直後より消化管全域にわたり著明な収縮運動が出現し、その構成波は ranitidine と比較的類似していた (Fig. 3)。また、大腸にも強い収縮運動がみられたが、排便は常時みられるとは限らなかった。

c) Cimetidine

Cimetidine 20, 30 mg/kg と大量に投与すると、投与直後より消化管全域に比較的強い収縮運動が出現した。また、大腸にも若干の収縮運動を引き起こしたが排便はみられなかった (Fig. 4)。しかし、cimetidine は 5~10 mg/kg と常用量投与では消化管運動に及ぼす影響は少なかった。

d) Roxatidine

Roxatidine 3.0, 6.0 mg/kg 投与では、ranitidine, nizatidine および cimetidine の作

Fig. 2. Effects of ranitidine on motility of the gastrointestinal tract during the interdigestive period.
Ranitidine induced marked contractions over the entire gastrointestinal tract immediately after administration.

Fig. 3. Effects of nizatidine on motility of the gastrointestinal tract during the interdigestive period.
Nizatidine induced marked contractions over the entire gastrointestinal tract immediately after administration.

Fig. 4. Effects of cimetidine on motility of the gastrointestinal tract during the interdigestive period.

When cimetidine was administered at a dose as large as 20~30 mg/kg, contractions were observed over the entire gastrointestinal tract.

Fig. 5. Effects of roxatidine on motility of the gastrointestinal tract during the interdigestive period.

Roxatidine had no effects on motility of the gastrointestinal tract, even at a dose as large as 3.0~6.0 mg/kg.

Fig. 6. Effects of famotidine on motility of the gastrointestinal tract during the interdigestive period.

Famotidine had no effects on motility of the gastrointestinal tract, even at a dose as large as 3.0~4.0 mg/kg.

用と比べ、消化管運動に対する作用は認められなかった (Fig. 5)。また、roxatidine 10 mg/kg と大量投与しても消化管運動への影響はなかった。

e) Famotidine

Famotidine は 3.0, 4.0 mg/kg と大量投与しても、roxatidine と同様に消化管運動に対して作用を示さなかった。

2) 各種 H_2 -RA の消化管各部位に対する作用

a) 上部消化管に対する作用

Ranitidine および nizatidine の胃前庭部に対する作用は用量依存的に増強し、両者ともほぼ同等の Motility Index を示したが、ranitidine は nizatidine に比べ若干その効果は強かった。一方、cimetidine は 20~30 mg/kg と大量投与時には作用が認められたが、常用投与量ではその反応は少なかった。また、roxatidine と famotidine は投与量に関係なく反応がなかった (Fig. 7a)。

十二指腸に対する作用は、ranitidine と nizatidine は用量依存的に胃前庭部に対する作

用と同等の効果が認められた。一方、cimetidine 20~30 mg/kg の投与では、その作用は胃前庭部と比べ著明に強かったが、roxatidine と famotidine は胃前庭部と同様に反応が少なかった (Fig. 7b)。

b) 下部消化管に対する作用

Ranitidine, nizatidine および cimetidine は回腸に対しても作用を示したが、胃前庭部、十二指腸の上部消化管に対する作用に比べ弱かった。一方、roxatidine と famotidine はほとんど反応がなかった (Fig. 8a)。

大腸に対しても、ranitidine と nizatidine は用量依存的に胃前庭部、十二指腸に対する作用効果とほぼ同等の Motility Index を示し、比較的強い作用を示した。その作用は、薬剤投与時の大腸内容の状況で異なると考えられ、排便を誘発する場合としない場合があった。一方、cimetidine は大量投与により大腸に対する作用がみられたが、排便を誘発することはなかった。また、roxatidine と famotidine は大腸に対しても反応が少なかった (Fig. 8b)。

Fig. 7. Effects of various histamine H_2 -receptor antagonists on motility of the upper gastrointestinal tract.

Ranitidine and nizatidine exercised dose-dependent effects on the antrum and showed similar motility indexes, while roxatidine and famotidine received very little response from the antrum, regardless of dosages (Fig. 7a). Ranitidine and nizatidine showed almost equal effects on the duodenum to those on the antrum. When cimetidine was administered at a dose as large as 20~30 mg/kg, cimetidine had a definitive stronger effect on the duodenum in comparison with its effect on the antrum (Fig. 7b).

Fig. 8. Effects of various histamine H_2 -receptor antagonists on motility of the lower intestinal tract and colon.

Ranitidine, nizatidine and cimetidine also had some effects on the ileum, but these effects were weaker than those on the upper gastrointestinal tract (Fig. 8a). Ranitidine and nizatidine had relatively strong effects on the colon, while roxatidine or famotidine received almost no response from the colon (Fig. 8b).

3) 各種 H_2 -RA の食後期における消化管運動に対する作用と胃排出に及ぼす影響

a) 食後期における消化管運動に対する作用

食餌 (meat 130 g) 投与後 1 時間に ranitidine 2.5 mg/kg 投与すると、消化管全域にわたり収縮運動の亢進がみられたが、特に十二指腸と空腸に約 10 分間の著明な収縮運動が出現した (Fig. 9).

Fig. 9. Effects of ranitidine on motility of the gastrointestinal tract during the digestive period. When ranitidine was administered one hour after feeding, marked contractions were induced in the duodenum and jejunum.

Fig. 10. Effects of nizatidine on motility of the gastrointestinal tract during the digestive period. When nizatidine was administered at 3.0 mg/kg one hour after feeding, gastroduodenal motility was increased.

Fig. 11. Effects of various histamine H₂-receptor antagonists on gastric emptying. Gastric emptying was significantly enhanced in a dose-dependent manner in ranitidine-treated and nizatidine-treated groups as compared with the control group.

一方, nizatidine 3.0 mg/kg 投与でも, 胃前庭部と十二指腸に収縮波高の増強を伴う収縮運動の亢進が認められたが, その作用は ranitidine と比べ弱かった (Fig. 10).

b) 胃排出に及ぼす影響

対照犬では, 食餌 (meat 130 g) を投与すると約 14 時間後に胃前庭部に初回 IMC が出現したのに対し, ranitidine および nizatidine 投

与群では約 9~10 時間と初回 IMC 出現までの時間が対照犬と比べ有意 ($p < 0.05$) に短縮し, 用量依存的に胃排出が促進した. 一方, cimetidine, roxatidine および famotidine 投与群では胃前庭部の初回 IMC 出現までの時間は対照犬と比べ有意差はなく, 胃排出に影響を及ぼさなかった (Fig. 11).

5. 考

H₂-RA の胃酸分泌に関する報告は数多いが, 消化管運動に対する作用についての報告は少ない. 著者らは, わが国で市販されている各種 H₂-RA 5 剤の空腹期と食後期における胃から大腸までの消化管運動に対する作用と胃排出に及ぼす影響を検討し, その結果を (Table 1) に要約した.

空腹期における消化管運動に対する作用では, ranitidine と nizatidine は胃, 十二指腸, 空腸および大腸に著明な収縮運動促進作用を示し, また, cimetidine は常用量投与では消化管運動に及ぼす影響は少なかったが, 大量投与では中等度の収縮運動促進作用が認められた. 一方, roxatidine と famotidine はほとんど影響を示さなかった. このことから, ranitidine と

察

nizatidine の消化管運動促進作用は, famotidine が投与量に関係なく消化管運動に対して作用を示さなかったこと, ならびに胃酸分泌抑制効果に対する薬剤の力価を考えると, 胃酸分泌抑制効果を介するものではなく, 薬剤独自の作用と考えられた.

近年, Galli *et al.* (1984) はある種の H₂-RA には消化管運動に影響を及ぼす作用があることを報告し, Kounenis *et al.* (1988), Yoshida *et al.* (1988), Aono *et al.* (1986) はその消化管運動亢進作用はアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害によるものと考えられ, その抗アセチルコリンエステラーゼ活性の作用は ranitidine と nizatidine がその他の cimetidine, roxatidine, famotidine と比較して強力であると報告して

Table 1. Effects of various histamine H₂-receptor antagonists on motility of the gastrointestinal tract and gastric emptying.

	interdigestive period					digestive period					gastric emptying
	A	D	J	I	C	A	D	J	I	C	
ranitidine	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
nizatidine	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
cimetidine	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	±
roxatidine	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
famotidine	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±

~±:non significant ↑:slight ↑:moderate ↑:remarkable stimulation ~
(A:antrum D:duodenum J:jejunum I:ileum C:colon)

いる。すなわち、このことは ranitidine と nizatidine はアセチルコリンエステラーゼの作用を強く阻害するため、内因性アセチルコリンの作用を持続させる効果がその他の H₂-RA と比べ強力であることを意味している。以上のことから、各種 H₂-RA は単にヒスタミン H₂-受容体に作用し、胃酸分泌抑制効果を有する以外の薬理作用を持ち合わせていると解釈される。

また、今までに各種 H₂-RA の胃から大腸まで消化管全域にわたり、しかも消化管各部位別にその効果を比較検討した報告は全くみあたらない。著者らの実験結果では、各種 H₂-RA の消化管各部位による作用の違いが認められた。このことは、消化管各部位により自律神経終末部のアセチルコリン分布、アセチルコリン受容体の数および感受性の違いがあるものと考えられたが、今後の検討が必要である。さらに、大腸への作用は上部消化管とは異なり、薬剤投与時における大腸の状況（大腸内容の存在および内圧の変化）によりその作用は著しく異なったことから、大腸は上部消化管と比べ「空腹期」「食後期」など上部消化管において定義される運動パターンにさらに複雑な要素が加わってくるものと考えられた。

各種 H₂-RA の消化管運動促進作用を化学構造式の面から検討すると、ranitidine と nizatidine および cimetidine は共通してグアニジン基という側鎖を有しており、この側鎖が消化管

運動促進作用と関連するものと推察される。

食後期における消化管運動に対する作用は、ranitidine と nizatidine は食後期にも消化管全域にわたり収縮運動促進作用が認められたが、その効果は空腹期における作用と比べ弱かった。この食後期の消化管運動促進作用は、空腹期と同様にアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害作用で説明は可能であるが、空腹期における作用効果に比べ弱いことは、食後期と空腹期とでアセチルコリン分布が異なることが示唆された。

胃排出に及ぼす影響を検討するにあたり、羽生(1984)は食後胃に初回 IMC が出現する時期には胃内の食物残渣が消失し、胃内容の完全排出が起こることを確認している。そこで、食餌開始から胃に初回 IMC が出現するまでの時間、すなわち、食後期時間を測定することで胃排出時間とし検討した。著者らの実験結果では、ranitidine と nizatidine は有意に胃排出を促進し、cimetidine, roxatidine および famotidine は胃排出に影響を及ぼさなかった。このことは、食後期における ranitidine, nizatidine 投与による胃、十二指腸の収縮運動促進作用と関連があり、胃内容がすみやかに十二指腸へ排出されやすい状態になったものと考えられた。胃排出に関して、Bertaccini *et al.* (1985) は小動物で ranitidine は胃内容排出を促進すると報告しているが、Dobrilla *et al.* (1988) はヒトにおける

検討で ranitidine は胃排出能が促進, 遅延, 効果なしとの報告や, Krzysztof *et al.* (1988) は cimetidine は十二指腸潰瘍症例と健常人には胃排出に影響を及ぼさず, ranitidine は十二指腸潰瘍症例と健常人の胃排出を遅延させ, 特に十二指腸潰瘍症例では著明であったとの報告があり, 見解が一定していない. このことは, 動物種族差, 投与方法, 投与量, また臨床例ではその病態の背景因子の違いなどに問題があると考えられる. 事実, 著者らは cimetidine 投与の場合, 常用量投与では消化管運動に対して作用を示さなかったが, 大量投与ではその作用効果が認められたことを確認しており, 常用量ではアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害した

り, 消化管運動に影響を与える濃度に達しないためと考えられた. また, 近年では Dobrilla *et al.* (1988), Bertaccini *et al.* (1985) は ranitidine はヒト LES 圧に影響を与え LES 圧を上昇させると報告し, 胃排出促進作用と考え合わせると临床上, 胸焼け, 胸痛などの症状を伴う逆流性食道炎や, 胃部不快感などの消化管運動機能低下に起因すると思われる上腹部不定愁訴を伴う消化管潰瘍症例 (特に胃潰瘍) に消化管運動促進作用を有する H₂-RA の投与は有効と考えられた. また, 逆に胃運動亢進状態にある症例には消化管運動に影響を及ぼさない選択的酸分泌抑制剤が好ましいものと考えられた.

6. 結

現在, わが国で市販されている H₂-RA (ranitidine, nizatidine, cimetidine, roxatidine, famotidine) 5 剤の消化管運動に対する作用および胃排出に及ぼす影響を慢性実験犬を用いて比較検討した.

1) ranitidine, nizatidine および cimetidine は消化管全域にわたり, 用量依存的に収縮運動を引き起こした.

2) その作用効果は, ranitidine > nizatidine > cimetidine > roxatidine = famotidine の順であり, roxatidine と

語

famotidine は消化管運動に対して影響を及ぼさなかった.

3) ranitidine と nizatidine は食後期にも消化管全域にわたり収縮運動を引き起こし, 胃排出を有意に促進した. 一方, cimetidine, roxatidine および famotidine は胃排出には影響を及ぼさなかった.

本論文の要旨は, 第 33 回日本平滑筋学会, 第 33 回日本消化器病学会において発表した.

文

献

- Aono, M., Moriga, M. and Mizuta, K. (1986). Cholinergic effects of histamine-H₂-receptor antagonists partly through inhibition of acetylcholinesterase. *Gastroenterol. Jpn.* **21**: 213-219.
- Bertaccini, G., Coruzzi, G and Poli, E. (1985). Histamine H₂-receptor antagonists may modify dog intestinal motility independently of their primary action on the H₂-receptor. *Pharmacol. Res. Commun.* **17**: 241-254.
- Dobrilla, G., Pretis, G. and Comberlato, M. (1988). H₂ antagonists and motility of the upper gastrointestinal tract in man. *Hepato. gastroenterol.* **35**: 30-33.
- Galli, A., Mantovani, P. and Pepeu, G. (1984). Effect of ranitidine on ileal myenteric plexus preparation on acetylated butyrylcholinesterase. *Biochem. Pharmacol.* **33**: 1845-1850.
- 羽生信義 (1984). 幹迷走神経切離術後のモチリン動態と胃運動様式. 胃排出に関する実験的研究. 日本平滑筋誌 **19**: 483-502.
- Kounenis, G., Voutsas, D. and Koutsovitipapadopoulou, M. (1988). Inhibition of acetylcholinesterase by the H₂-receptor antagonist, nizatidine. *J. Pharmacobio-Dyn.* **11**: 767-771.
- Krzysztof, J. (1988). Influence of oral cimetidine and ranitidine on gastric emptying in active duodenal ulcer. *J. Clin. Gastroenterol.* **10**: 143-149.

- Mojaverian, P., Vlasses, P. and Parker, S. (1990). Influence of single and multiple dose of oral ranitidine on the gastric transit of an indigestible capsule in humans. *Clin. Pharmacol. Ther.* **47**: 382-388.
- Walker, S., Meinke, J. and Klotz, U. (1990). Gastric emptying in non responders to H₂-receptor antagonists. *Klin. Wochenscher.* **68**: 958-963.
- Yoshida, N., Karasawa, T. and Kadokawa, T. (1988). Effect of metoclopramide and ranitidine on acetylcholine release from isolated rat stomach. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **295**: 245-256.