

育薬を指向した消化器系作用薬の臨床薬学的研究

伊東 弘樹

Clinicopharmacological Study of Gastrointestinal Drugs from the Viewpoint of Postmarketing Development

Hiroki ITOH

Department of Pharmacy, Oita University Hospital, 1-1 Hasama-machi, Yuhu City, Oita 879-5593, Japan

(Received April 3, 2006)

Pharmaceutical development starts with the discovery of a new compound. Drugs become commercially available after non-clinical and clinical studies, but processes that take place after marketing are also important for pharmaceutical development. In recent years, use of the phrase “Ikuyaku” meaning postmarketing development has become more common. Sometimes, the proper usage, indications and harmful effects of a drug are discovered only after it becomes commercially available and is administered to many patients. Hence, pharmacists need to actively perform postmarketing studies to reveal the true nature of drugs. In the present clinicopharmacological study, we investigated the effects of histamine H₂ receptor antagonists (H₂-RAs) on the plasma concentrations of gastrointestinal peptides from the viewpoint of postmarketing development. First we established an enzyme immunoassay for secretin, which is involved in gastrointestinal motility. Then we used this and existing peptide assays to investigate the above-mentioned issues. Ranitidine and nizatidine increased the plasma concentration of motilin. It is believed that the plasma concentration of Ach is elevated by ranitidine and nizatidine, which possesses an anti-AchE activity, and that the increased plasma concentration of Ach facilitated release of motilin, elevating the plasma concentration of motilin. When compared to the placebo, lafutidine significantly increased the plasma concentration of CGRP (calcitonin gene-related peptide) and substance P. Furthermore, released CGRP stimulated CGRP1 receptors to facilitate secretion of somatostatin. Therefore, lafutidine appears to protect the gastric mucosa and regulate gastrointestinal motility. The same results were obtained with ranitidine and nizatidine. While H₂-RAs have a common function in suppressing the secretion of gastric acid, they do not exhibit the same effects on factors related to recurrence of peptic ulcer, such as gastrointestinal motility and blood flow in the gastrointestinal mucosa. Hence, measuring the plasma concentration of gastrointestinal peptides can be used to estimate the effects of drugs on gastrointestinal motility. From the viewpoint of postmarketing development, we are in the process of establishing indicators for the proper usage of pharmaceutical drugs. Pharmacists need to closely follow and monitor adverse reactions. In order to further improve monitoring of drug therapy, it will be necessary to assess not only the blood concentrations of drugs, but also biological reactions to the drugs. Since the levels of peptides reflect the clinical efficacy of gastrointestinal drugs, measuring peptide levels appears to be useful for selecting appropriate drugs.

Key words—peptide; enzyme immunoassay; histamine H₂ receptor antagonists

1. はじめに

医薬品開発は、物理学的・化学的研究による新規化合物の発見に始まる。動物実験による非臨床試験及びヒトによる臨床試験を経たのち、厚生労働省による承認を受けて、医薬品は市販される。しかし、医薬品の開発というのは、その後のプロセスが大切

である。昨今、「育薬」という言葉をよく耳にするようになってきた。つまり、医薬品が市販されたあと、多くの患者への適用が行われて初めて、種々の疾患に対してより適切な新しい使用方法や新たな適応外効能効果、薬物相互作用、副作用、有害作用が発見されることがある。われわれ薬剤師は、市販後に積極的に臨床試験を組むことによって薬の真の姿を確認する必要がある。¹⁾そこで、われわれは、新規臨床試験を行う上で、非常に患者数が多い消化性潰瘍や胃炎に投与される薬剤であるヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬 (histamine 2 receptor antagonist: H₂-

大分大学医学部附属病院薬剤部 (〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1-1)

e-mail: itoh@med.oita-u.ac.jp

本総説は、平成 17 年度日本薬学会九州支部学術奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

RA) を選択し研究を行った。

H₂-RA 投与中止後の潰瘍の再発や、H₂-RA 長期投与時に便秘や下痢などの消化器系副作用が起きるメカニズムとして、²⁾ 消化管機能を制御するペプチドの分泌に対する H₂-RA の影響が係わる可能性が考えられる。そこで、本研究では、消化管運動制御や消化管粘膜保護作用に係わるペプチドである、motilin, gastrin, somatostatin, secretin, CGRP, substance P, VIP に焦点を絞り、これらペプチドの分泌に対する各種 H₂-RA の影響を検討することを目的とした。

血漿中ペプチド濃度は、消化管の作用点周辺部の濃度を反映していると考えられているため、消化管での各種ペプチドの影響を推測するには、非常に有用である。しかし、これらペプチドのヒト体液中濃度は極めて低いため、ヒトにおける臨床薬学的研究はほとんど進められていない。そこでわれわれは、新規薬効評価の指標として、生理機能の中で消化管運動及び消化管粘膜保護に着目し、まず関連する腸管ペプチド secretin の定量法を確立したのち、H₂-RA 投与の血漿中ペプチド濃度への影響を検討した。

2. 腸管ペプチド Secretin の新規 EIA 法の確立

ヒトの体液中腸管ペプチド濃度は極めて微量であるため、その体内挙動を解析するに当たっては、高感度でかつ特異性の高い定量法の確立が必須である。従来、腸管ペプチドの定量には、その生理反応を利用した生物検定法や、化学反応を利用した化学的測定法が用いられてきた。従来の radioimmunoassay (RIA) 法は、放射性同位元素に由来する様々な制約により臨床分野での汎用が妨げられていた。このような経緯の中で、近年、安全性や操作性が優れているため、様々なペプチドや蛋白質の定量のために、EIA 法は盛んに開発されている。先に Takeyama らは、motilin,³⁾ gastrin,⁴⁾ somatostatin,⁵⁾ CGRP,⁶⁾ substance P⁷⁾ 及び VIP⁸⁾ の 6 種のペプチドについて、遅延添加法と第二抗体固相マイクロプレートを用いた高感度、高特異性 EIA 法を報告し

ている。

今回、われわれは消化管機能の更なる解明のために、secretin の濃度測定法の確立が必須と考えた。Figure 1 に secretin の構造式を示す。Secretin は、胃の幽門部から十二指腸に多く存在し、胃酸の分泌及び腸の血流促進を把握する上で、有用なペプチドである。そのため生理作用に大きな興味を寄せられているが、⁹⁾ 定量には、これまで RIA 法が用いられていた。^{10,11)} 諸家による改良の結果、1984 年に Tanaka ら¹²⁾ が、第二抗体固相化したシリコンロッドを用いた EIA 法を報告している。しかし、Tanaka らの開発した方法は、検体を多数処理するには、時間とコストがかかる。そこで、遅延添加法と実験操作が容易で検体の多数処理が可能であるマイクロプレートリーダーを用いた第二抗体固相法による secretin の高感度、高特異性 EIA 法の開発を試みた。本法の原理は、過剰量の固相化第二抗体に結合した第一抗体に対する酵素標識抗原と試料の競合反応に基づいている (Fig. 2)。

Secretin の EIA 法の開発に当たっては、第一抗体としてウサギ secretin 抗血清 RA-08-105 (Cambridge Res. Biochem.) を、第二抗体としてヤギ抗ウサギ IgG 55641 (ICN Pharmaceuticals) を用いた。¹³⁾ また酵素標識抗原として、secretin に代えて secretin (5—27) を使用した。¹⁴⁾ これは、secretin の N 末端部分の塩基性アミノ酸である His などが不安定であり、水溶液中で遊離すること、さらに Asp と Gly 間で水解が起こり切断することが報告されているためである。^{15,16)} β -galactosidase (β -gal) 活性の測定に当たっては、基質として 4-methyl-umbelliferyl β -D-galactopyranoside (MUG) を用いた。一般に蛍光法は吸光光度法に比べて 10²—10³ 倍高感度であり、微量の酵素活性の測定に適している。また、励起光と蛍光の 2 波長を用いるので選択性が高い。

本 EIA による secretin の標準曲線を Fig. 3 に示す。Secretin の標準曲線は 0.17—6.7 fmol/ml (0.52

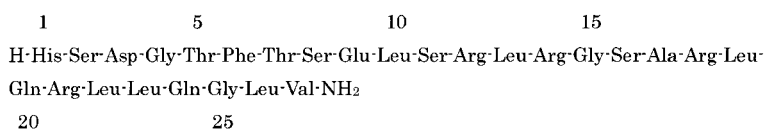


Fig. 1. Structure of Human Secretin

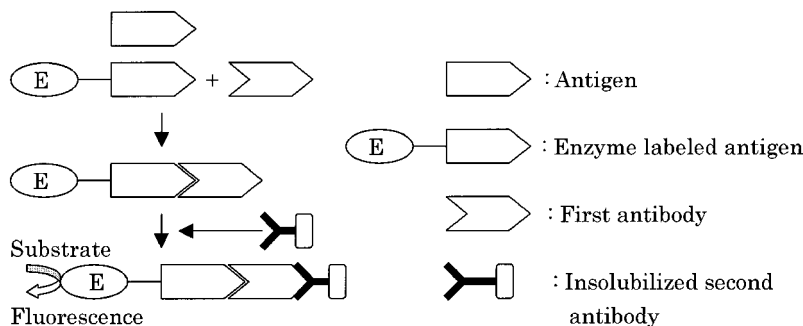


Fig. 2. Schematic Diagram of EIA System of Secretin Using Double Antibody Solid Phase Method

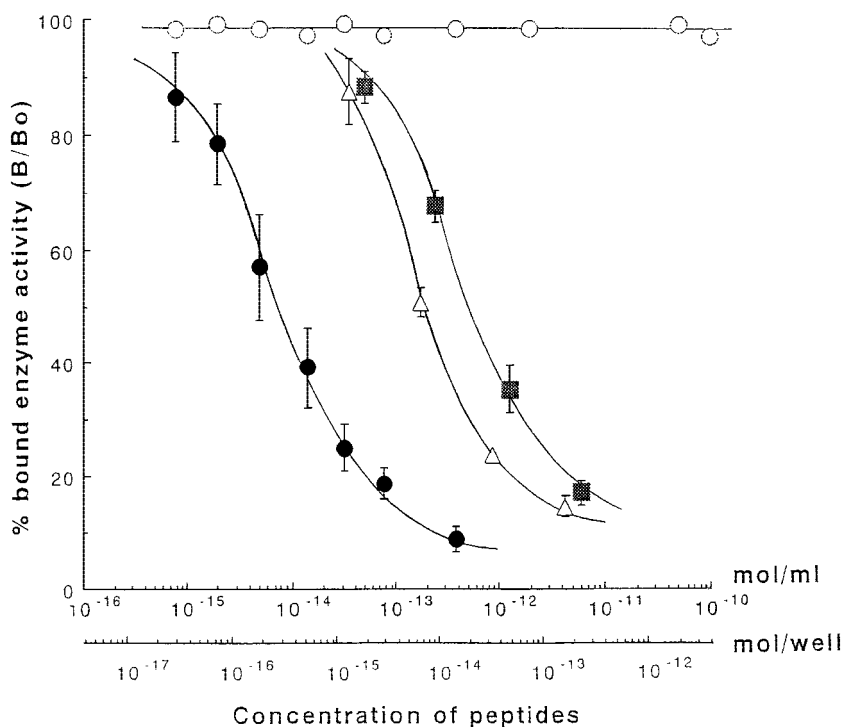


Fig. 3. Competitive Inhibition of Secretin and Various Peptides in the EIA

Each point represents the average \pm S.D. of six experiments. ●: human secretin, Δ : porcine secretin, ■: porcine secretin (5-27), ○: substance P. Inhibition patterns of GRP, PHI, VIP, somatostatin, gastrin and CCK are essentially the same as that of substance P.

—20.4 pg/ml) の範囲で直線を示し, 最低検出限度は, 0.0068 fmol/well (0.17 fmol/ml=0.52 pg/ml) であった. 0.56 fmol/ml の secretin を本法で測定した際の測定内変動及び測定間変動は各々 5%と 11% であった. また, secretin 抗血清 RA-08-105 は, 7 種の関連ペプチドに対して交差反応性を示さなかった.

本法により, ヒト血漿中 secretin 様免疫活性物質 (secretin-like immunoreactive substance; secretin-IS) 濃度の測定を行った. 対象は, 健常成人 (23—28 歳) 5 名とし, 前腕部静脈より, 10 ml の血液を採取した. Secretin は, 食事による変動が大きい

め, 食事 2 時間後の血液を採取し, 測定を行った. 測定した健常人の食事 2 時間後の血漿中 secretin 濃度, 2.2 ± 0.2 pg/ml (mean \pm S.D., $n=5$) であった. ヒト血漿抽出物中に存在する secretin の分子形態, C18 カラムを用いたアセトニトリルの直線 gradient による逆相高速液体クロマトグラフィーにて検討したところ, 本法はヒトの血漿中に存在する secretin 様免疫活性物質濃度の測定に十分な特異性を有することが示唆された. 以下, 本文中に用いる secretin 濃度とはすべて secretin-IS 濃度を意味するものとする.

本 EIA 法は, Fig. 3 の標準曲線からも明らかな

ように *in vivo* においてヒトの secretin に対して良好な特異性を示す測定系である。Secretin 産生細胞は、主として十二指腸から上部空腸粘膜に多数存在している。よって、血漿中 secretin 濃度の測定は、胃酸分泌等消化器疾患の病態生理の把握に重要な情報を示唆できると考えられる。以上、腸管ペプチド secretin のヒトにおける臨床薬学的研究を行う上で有用な微量定量法を確立できた。¹⁷⁾

3. ヒト血漿中 Motilin, Gastrin, Secretin, Somatostatin, CGRP (Calcitonin Gene-related Peptide), Substance P 及び VIP (Vasoactive Intestinal Peptide) 濃度に対するヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬の影響

胃酸の分泌を強力に抑制する H₂-RA である cimetidine の開発は、消化性潰瘍の治療において劇的に高い治癒率をもたらし、その治療を大きく変貌させた。¹⁸⁾ 近年、一部の H₂-RA が、酸分泌抑制作用以外に、抗 cholinesterase 活性を有し、¹⁹⁻²²⁾ cholinergic な作用による消化管運動への影響を持つと報告^{23,24)}された。このような背景の下、消化性潰瘍の病態生理に関する研究として、胃酸分泌動態と並んで胃排出能の研究が盛んに行われるようになった。胃排出能つまり、消化管運動機能の測定には、従来、内視鏡による収縮運動の観察、食道 pH モニタリング又は、acetaminophen (薬物マーカー) の吸収の観察などが行われてきた。²⁵⁾ しかし、今回ペ

プチドに着目し、各種血漿中ペプチド濃度に対して、H₂-RA がどのような影響を及ぼすのか健常人において検討した。H₂-RA としては、ヒスタミン骨格に類似した構造を持つ、第 1 世代 H₂-RA としての ranitidine, nizatidine, cimetidine 及び famotidine と、ヒスタミン類似骨格を有しない第 2 世代 H₂-RA としての lafutidine を用いた (Fig. 4)。

検討を行ったペプチドの消化管に関する作用を下記に示す。

Motilin は、胃幽門前庭部・十二指腸粘膜の内分泌細胞内に高い濃度で存在する。消化管の運動亢進作用、胃・十二指腸及び結腸の消化管平滑筋収縮作用を有している。^{26,27)}

Gastrin は、主に胃粘膜と十二指腸粘膜で生合成され、acetylcholine (Ach) による神経刺激作用に関与し、somatostatin や secretin の分泌抑制にも関与している。²⁸⁾ また、胃酸分泌作用及び胃粘膜血流増加作用を有している。²⁹⁾

Somatostatin は、胃腸膵管系に広く分布し、胃底部及び幽門部粘膜の D 細胞から放出される。³⁰⁾ その生理作用は、食道や腸の運動亢進、又は胃液、膵液などの消化液や十二指腸の運動抑制である。³¹⁾

Secretin は、その主要な生理作用は膵外分泌に影響して水と重炭酸塩の分泌を促進することである。³²⁾ 胃及び十二指腸の粘液分泌や腸の血流を促進し、gastrin 由来の胃酸分泌を抑える。加えて、

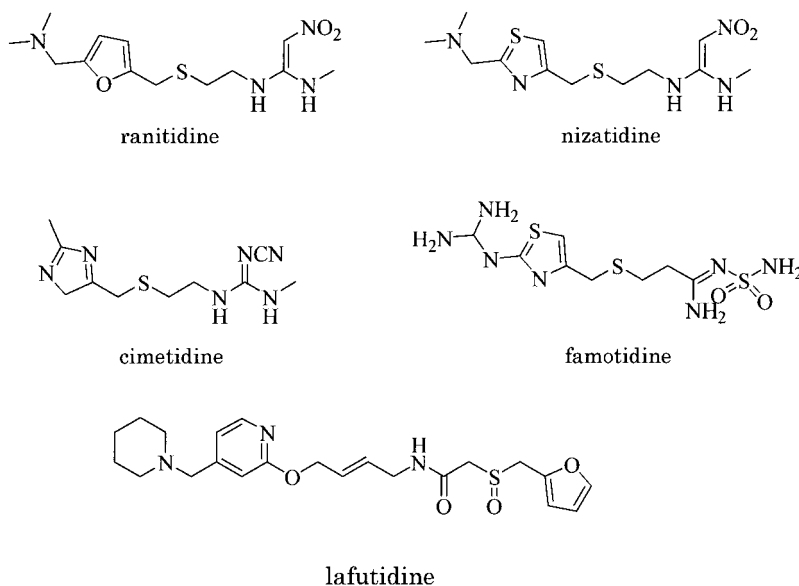


Fig. 4. Structures of H₂-RA

motilin の放出及び胃・十二指腸の運動を抑制する。³³⁾

CGRP は強力な血管拡張作用による血流増加作用を有するペプチドで、中枢や末梢神経系及び内分泌器官に広く存在している。³⁴⁾ また、CGRP を含有する神経線維が血管の周囲に高密度に存在していることも報告されており、CGRP がヒトの知覚神経において substance P と共存している。^{35,36)}

Substance P は、平滑筋収縮作用を指標とされるペプチドであり、1次知覚神経、消化管等に存在し、腸管運動促進、分泌促進などの生理作用を有する。^{37,38)}

VIP は、中枢及び末梢の神経系や消化管などに広く分布し、³⁹⁾ 末梢血管の拡張を引き起こし、腸管運動拡張性促進、胃液分泌抑制、腸液分泌促進などの生理作用も有する。^{40,41)}

3-1. 第1世代ヒスタミン H_2 受容体拮抗薬 (Ranitidine, Nizatidine, Cimetidine 及び Famotidine) のヒト血漿中ペプチド濃度への影響 健康成人5例を対象とし、ranitidine 300 mg, nizatidine 300 mg, cimetidine 800 mg, famotidine 40 mg 又は、placebo を単回経口投与した。その後、計時的に採血を行い、各種血漿中ペプチド濃度を測定した。被検薬の投与は少なくとも3ヶ月の休薬期間を設けた。いずれの被検者も消化器疾患の既往歴はなく、試験開始の1ヵ月前からは薬剤の投与は受けなかった。

H_2 -RA 投与後の血漿中の motilin, gastrin, secretin 及び somatostatin 濃度の推移を Fig. 5. に示す。血漿中 motilin 濃度は、placebo 投与群と比較して、nizatidine 投与後では、60分後に、ranitidine 投与後では、30及び60分後に有意に上昇した。しかし、

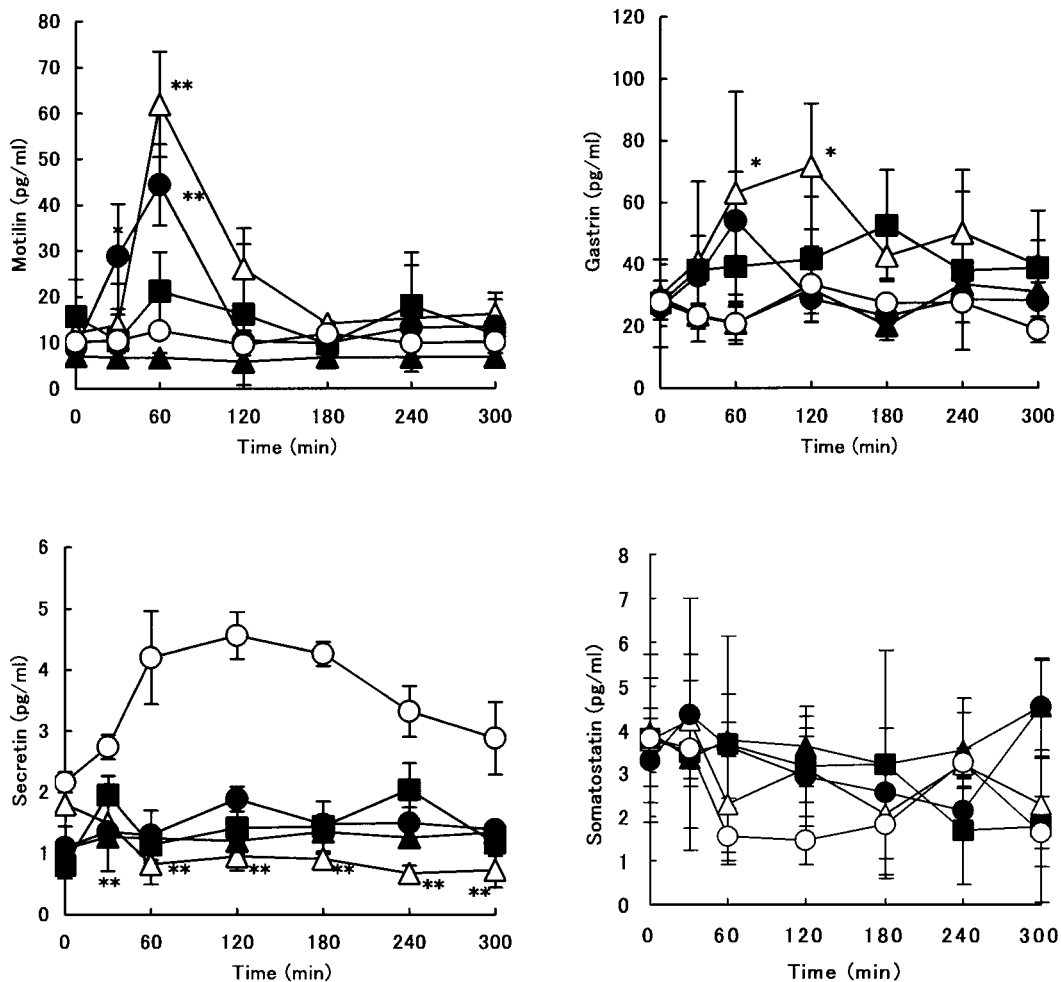


Fig. 5. Plasma Motilin, Gastrin, Secretin and Somatostatin Levels after Oral Administration of Ranitidine (●), Nizatidine (△), Cimetidine (▲), Famotidine (■) or Placebo (○) to Healthy Volunteers

Each point represents the average \pm S.D. of five experiments. ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ significantly different from the placebo.

famotidine 及び cimetidine 投与では、有意な変化は認められなかった。血漿中 gastrin 濃度は、placebo 投与群と比較して、nizatidine 投与後、60 及び 120 分後有意に上昇した。しかし、ranitidine, famotidine 及び cimetidine 投与では、有意な変化は認められなかった。血漿中 secretin 濃度は、placebo 投与群と比較して、H₂-RA 投与後全薬剤において有意に低下した。しかし、血漿中 somatostatin 濃度には、顕著な変動が認められなかった。

H₂-RA 投与後の血漿中の CGRP, substance P 及び VIP 濃度の推移を Fig. 6. に示す。血漿中 CGRP 及び substance P 濃度は、placebo 投与群と比較して、nizatidine 及び ranitidine 投与後では、30 から 120 分後に有意に上昇した。しかし、famotidine 及び cimetidine 投与では、有意な変化は認められなかった。血漿中 VIP 濃度には、全薬剤において顕著

な変動が認められなかった。

3-2. 第 2 世代ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬 (Lafutidine) のヒト血漿中ペプチド濃度への影響 Lafutidine は、ピリジン環を母核とした今までとは全く異なる化学構造を有する新規 H₂-RA であり、⁴²⁾ ラットにて胃酸分泌抑制用量で防御因子増強作用を発現すると報告されている。⁴³⁻⁴⁶⁾ そのため再発防止には、防御因子増強剤の併用又は、H₂-RA の低用量維持療法が行われてきた。

健常成人 5 例を対象とし、lafutidine 20 mg 又は placebo を単回経口投与した。その後、経時的に採血を行い、各種血漿中ペプチド濃度を測定した。被験者の投与は少なくとも 3 ヶ月の休薬期間を設けた。いずれの被験者も消化器疾患の既往歴はなく、試験開始の 1 ヶ月前からは薬剤の投与は受けなかった。

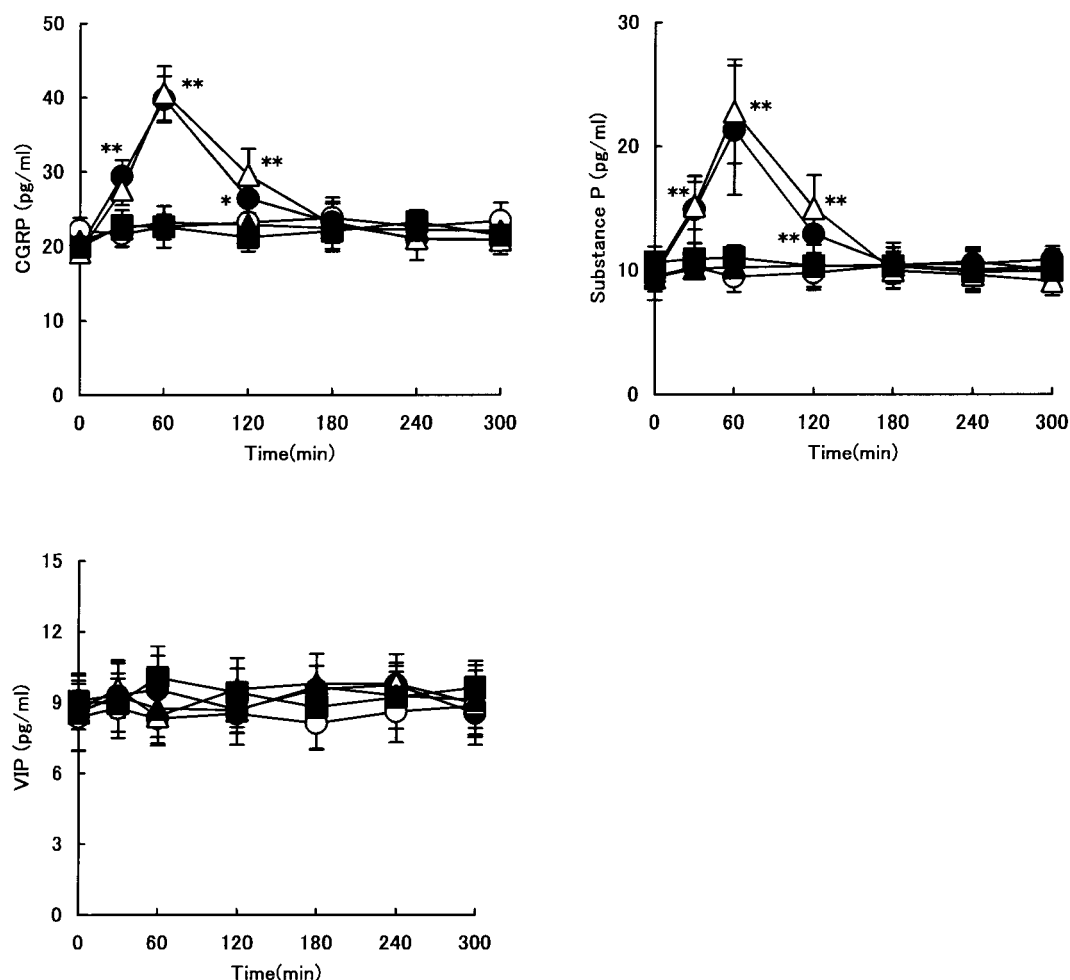


Fig. 6. Plasma CGRP, Substance P and VIP Levels after Oral Administration of Ranitidine (●), Nizatidine (△), Cimetidine (▲), Famotidine (■) or Placebo (○) to Healthy Volunteers

Each points represents the average \pm S.D. of five experiments. ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ significantly different from the placebo.

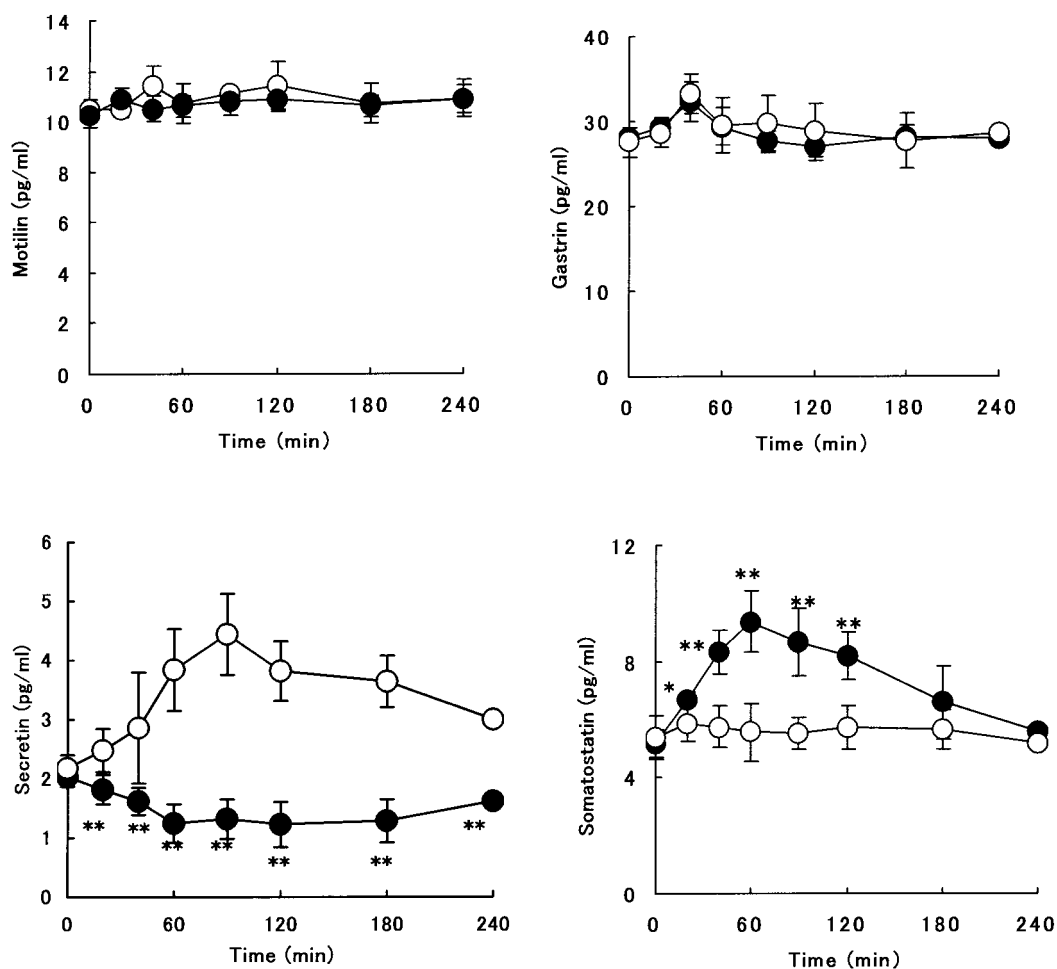


Fig. 7. Plasma Motilin, Gastrin, Secretin and Somatostatin Levels after Oral Administration of Lafutidine (●) or Placebo (○) to Healthy Volunteers

Each points represents the average \pm S.D. of five experiments. ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$ significantly different from the placebo.

Lafutidine を単回投与後の血漿中の motilin, gastrin, secretin 及び somatostatin 濃度の推移を Fig. 7 に示す。血漿中 motilin 及び gastrin 濃度には、有意な変化が認められなかった。血漿中 secretin 濃度は、placebo 投与群と比較して、lafutidine 投与後において有意に低下した。血漿中 somatostatin 濃度は、placebo 投与群と比較して、lafutidine 投与後、20—120 分後有意に上昇した。

Lafutidine を単回投与後の血漿中の CGRP, substance P 及び VIP 濃度の推移を Fig. 8 に示す。血漿中 CGRP 及び substance P 濃度は、placebo 投与群と比較して、lafutidine 投与後、40—120 分後有意に上昇した。しかし、血漿中 VIP 濃度には、有意な変化が認められなかった。

3-3. 考察 血漿中ペプチド濃度に対する H_2 -RA 投与の効果の違いは、VIP を除く 6 種のペプチ

ドで確認された。

Ranitidine 及び nizatidine 投与後、血漿中 motilin 濃度が上昇した。一般に消化管運動は、血漿中の motilin 濃度の上昇に比例して増大することが知られている。^{26,27)} Ohtawa らは、血漿中 motilin 濃度の上昇により増大した消化管運動が motilin 抗血清の前処理によって消失することを報告している。⁴⁷⁾ Motilin 分泌細胞には、muscarinic receptor が存在し、Ach が motilin 放出の調節因子であると言われている。^{48,49)} そのため、抗 AchE (acetylcholinesterase) 活性^{50,51)} を有している ranitidine 及び nizatidine は、血漿中 Ach 濃度を上昇させ、その上昇した Ach が motilin 放出を促し、血漿中 motilin 濃度を上昇させたと考えられる。この motilin 濃度の上昇が、消化管運動の誘導を示唆していると考えられ、便秘の改善をもたらすであろう。Cimetidine

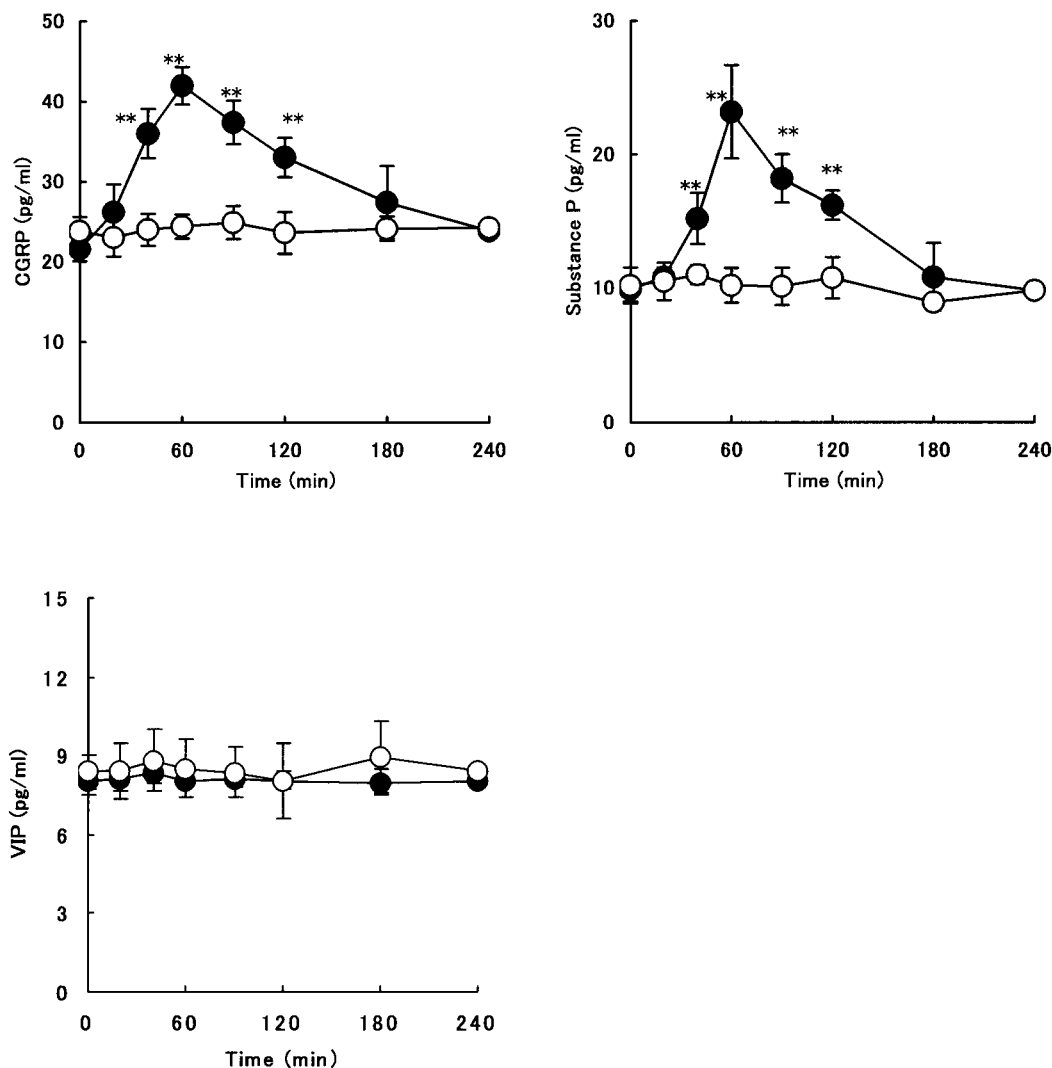


Fig. 8. Plasma CGRP, Substance P and VIP Levels after Oral Administration of Lafutidine (●) or Placebo (○) to Healthy Volunteers

Each points represents the average \pm S.D. of five experiments. ** $p < 0.01$ significantly different from the placebo.

も、高用量投与にて抗 AchE 活性を有しているとの報告⁵²⁾があるが、motilin の上昇は認められなかった。これは、cimetidine の抗 AchE 活性が高用量で認められる活性のため、用いた臨床量では抗 AchE 活性が発現しなかったためと考えられる。

H₂-RA 全 5 薬剤とも、食後 2 時間に投与したが、placebo 投与時の血漿中 secretin 濃度の上昇を有意に抑制した。³³⁾ Secretin は、酸性の胃内容物に反応し、十二指腸内腔の酸性化により放出されるホルモンである。また、十二指腸に流入する胃酸によって、pH が約 4.5 以下になると遊離し、腓重炭酸分泌を促進させる。⁵³⁾ 今回、いずれの H₂-RA 投与時にも血漿中 secretin 濃度が上昇しなかった理由としては、H₂-RA 投与により、胃酸分泌が抑制され、胃酸の

十二指腸への流入が起こらなかつたためと推察される。Secretin 上昇抑制作用が、全 H₂-RA への共通の作用であることから、消化管運動促進作用や消化管粘膜防御作用との関係はないと考えられる。

次に、消化管粘膜防御について考察を行う。近年、H₂-RA が、消化管粘膜防御能を有するとの報告⁵⁴⁾がある。この防御能には、体液性防御とは別に一次求心性神経のカプサイシン感受性知覚神経が関与する神経性防御もある。この機構に関与するペプチドの CGRP³⁴⁻³⁶⁾ 及び substance P^{37,38,55-58)} が、胃粘膜における血管拡張作用に基づく血流増大効果に寄与し、上皮再構築及び損傷の治癒を促進していると考えられている。^{59,60)} さらに放出された CGRP は、胃粘膜の D 細胞上に存在する CGRP1 受容体を刺

激して somatostatin の分泌も促進する。Somatostatin の誘導體、octreotide は、消化管運動調節剤として、臨床応用もされている。^{31,61-66)} 以上のことを踏まえると、lafutidine 投与後の血漿中 CGRP, substance P 及び somatostatin 濃度の有意な上昇は、胃血流の増加、胃酸分泌抑制及び消化管機能改善作用をもたらすことが示唆され、潰瘍の再発や下痢などの副作用を軽減すると考えられる。また、AChE 阻害作用を持つ ranitidine 及び nizatidine も、血漿中 CGRP 及び substance P 濃度の上昇をもたらす、胃粘膜傷害の軽減に寄与していると考えられた。これは、pyridostigmine (AChE 阻害剤) が、血漿中 CGRP 濃度を有意に上昇させた報告と合致する。⁶⁷⁾ Ranitidine, nizatidine 及び lafutidine は、cimetidine 及び famotidine にはない胃粘膜保護作用を有することが示唆された (Fig. 9)。

Gastrin 濃度は、nizatidine 投与時のみ上昇した。Gastrin は、ACh による神経刺激作用に関与し、胃酸分泌作用及びペプシン分泌作用を有するペプチドであるが、今回の結果からは、gastrin の上昇が nizatidine のどの特異な作用をもたらしているかは明らかでない。

ところで、腸管の血流増加作用を有する VIP の濃度には、どの薬剤も有意な影響を与えなかった。非コリン性抑制性伝達物質である VIP の濃度が変動しなかったことは、3 種の H₂-RA の血流増加に対する作用が VIP 含有神経系への刺激ではなく、コリン性作用であることを示唆していると言え

う。³⁹⁻⁴¹⁾

しかし、各種ペプチド濃度の水準は、報告者によって異なっており、いわゆる正常値はいまだ確立されていない。よって、H₂-RA により生じた各種ペプチド濃度の変動が、実際の薬効発現にどの程度必要な要因になるかについては検討の余地が残されている。

4. おわりに

薬を育てる「育薬」を研究テーマの中心に据え、医薬品の適正使用のための指標を作成している。われわれ薬剤師は、常に患者のベッドサイドまで行き、患者の副作用及び相互作用に目を光らせ、モニタリングを行っていく必要がある。近年、遺伝子情報によってより詳細に疾病を分類することで最適の医薬品を選択することが可能となり、用法、用量を調節することが期待されている。いわゆるテーラーメイド療法が求められているのである。今後、薬物治療モニタリングをさらによりよいものとするためには、薬物血中濃度のみならず、生体反応を把握することが必要であり、体液中ペプチド濃度は、消化管系作用薬物の臨床効果を反映する生体の情報として、これら薬物の投与選択の有用なパラメーターになるものと期待される。

このように、H₂-RA は、胃酸分泌抑制という共通的作用を持ちながら、消化管運動や胃粘膜血流などの消化性潰瘍の再発や下痢や便秘などの H₂-RA の消化器系副作用のメカニズムに係わると考えられている要因⁶⁸⁾ に対して、H₂-RA 毎に異なった作用

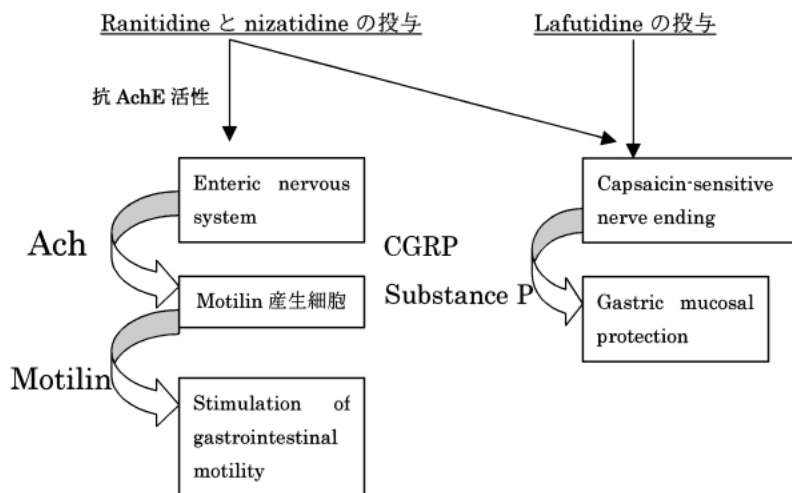


Fig. 9. The Mechanism of H₂-RA

Table 1. Plasma Concentrations of Peptides after H₂-RA Administration

	Ranitidine	Nizatidine	Cimetidine	Famotidine	Lafutidine
Motilin	↑	↑	→	→	→
Gastrin	→	↑	→	→	→
Secretin	↓	↓	↓	↓	↓
Somatostatin	→	→	→	→	↑
CGRP	↑	↑	→	→	↑
Substance P	↑	↑	→	→	↑
VIP	→	→	→	→	→

↑：促進，↓：抑制，→：変化なし。

を示し、大きく3つのグループに分けられることを示した (Table 1)。Ranitidine 及び nizatidine は、胃粘膜保護及び消化管運動促進作用を持つことが示唆されたが、このことは両薬物が、便秘の疾患を併せ持つ患者の治療にも効果を期待できることを示している。また、lafutidine は、胃粘膜保護及び消化管運動調節作用を持つことが示唆され、胃腸の調子の優れない患者に優れた効果を発現することが期待される。Lafutidine の持つ somatostatin 濃度上昇作用は、他の H₂-RA にはない作用であり、強力な胃酸分泌抑制や、消化管蠕動運動亢進による症状の改善が期待でき、今後、逆流性食道炎への適応も考えられる。

われわれは、このように市販後に臨床試験を組むことによって、薬の真の姿を追求する必要がある。本研究では、ヒト血漿中ペプチド濃度の測定が、従来とは違う視点からの薬剤の選択に極めて有用な臨床薬学的知見を得た。

謝辞 本研究は、大分大学医学部附属病院薬剤部にて行われた研究であり、ご指導ご鞭撻を賜りました薬剤部武山正治教授に深甚なる謝意を表します。また、研究遂行に多大なご協力を頂いた薬剤部の皆様に深く感謝申し上げます。

REFERENCES

- 1) Sawada Y., "Yakugaku to Syakai," Jiho, Tokyo, 2001.
- 2) Jinbo S., "Yakkyoku," 149, Tokyo, 1998.
- 3) Takeyama M., Asakura S., Kawano A., Mori K., *Biol. Pharm. Bull.*, **17**, 440-442 (1994).
- 4) Takeyama M., Matsuo H., Mori K., *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 2197-2199 (1993).
- 5) Takeyama M., Yanaga N., Yarimizu K., Ono J., Takaki R., Fujii N., Yajima H., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 456-459 (1990).
- 6) Nagano T., Ikawa K., Takeyama M., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **24**, 363-369 (1998).
- 7) Takeyama M., Mori K., Takayama F., Kondo K., Kitagawa K., Fujii N., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 3494-3496 (1990).
- 8) Takeyama M., Wakayama K., Takayama F., Kondo K., Fujii N., Yajima H., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 960-962 (1990).
- 9) Bayliss W. M., Starling E. H., *J. Physiol.*, **28**, 325-353 (1902).
- 10) Boden G., Chey W. Y., *Endocrinology*, **92**, 1617-1624 (1973).
- 11) Chang T., Chey W. Y., *Gastrointest. Horm.*, **34**, 797-806 (1980).
- 12) Tanaka H., Katayama K., *Anal. Biochem.*, **139**, 190-196 (1984).
- 13) Takeyama M., Kondo K., Hayashi Y., Yajima H., *Int. J. Pept. Protein Res.*, **34**, 70 (1989).
- 14) Kitagawa T., Shimozono T., Aikawa T., Yoshida T., Nishimura H., *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 1130-1135 (1981).
- 15) Bodanszky M., Ondetti M. A., Levine S. D., Williams N. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 6753-6757 (1967).
- 16) Kiyama S., Kitagawa K., Akita T., Chey W. Y., Ayalp A., Otsuki A., Funakoshi S., Fujii N., Yajima H., *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 3205-3217 (1985).
- 17) Itoh H., Nagano T., Takeyama M., *Jpn. J. Hosp. Pharm.*, **25**, 162-168 (1999).

- 18) Brimblecombe R. W., Duncan W. A. M., Durant J., Ganellin C. R., Parsons M. E., Black J. W., *Br. J. Pharmacol.*, **53**, 435–436 (1975).
- 19) Hasen W. E., Bertl S., *Arzneim. Forsh./Drug Res.*, **33**, 161–163 (1983).
- 20) Georgios K., Maria K. P., Vasilios E., *J. Pharmacobio-Dyn.*, **9**, 941–945 (1986).
- 21) Gwee M. C. E., Cheah L. S., *Life Sci.*, **39**, 383–388 (1986).
- 22) Mizumoto A., Fujimura M., Iwanaga Y., Miyashita N., Yoshida N., Kondo Y., Itoh Z., *Gastrointest. Motil.*, **2**, 273–280 (1990).
- 23) Scarpignato C., Bertaccini G., *Agents Actions*, **12**, 172–173 (1982).
- 24) Galli A., Mantovani P., Pepeu G., *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 1845–1850 (1984).
- 25) Hongo M., “Rinsyo Syoukakan Undou Sokutei Nyuumon,” Kyouwakikakutuusin, Tokyo, 1996.
- 26) Itoh Z., Honda R., Hiwatashi K., Takeuchi S., Aizawa I., Takayanagi R., Couch E. F., *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.*, **39**, 93–110 (1976).
- 27) You C. H., Chey W. Y., Lee K.Y., *Gastroenterology*, **79**, 62–66 (1980).
- 28) Matsuno M., Matsui T., Iwasaki A., Arakawa Y., *J. Gastroenterol.*, **32**, 579–586 (1997).
- 29) Walsh J. H., Gastrin, “Gut Hormones,” eds. by Bloom S. R., Polak J. M., Churchill Livingstone, New York, 1981, pp. 163–170.
- 30) Rufener C., Dubois M. P., Malaisse L. F., Orci L., *Diabetologia*, **11**, 321–324 (1975).
- 31) Patel Y. C., Zingg H. H., Fitz-Patrick D., Srikant C. B., “Gut Hormones,” eds. by Bloom S. R., Polak, J. M., Churchill Livingstone, New York, 1981, pp. 339–349.
- 32) Bayliss W. M., Starling E. H., *J. Physiol.*, **28**, 325–353 (1902).
- 33) Chey W. Y., Lee Y. H., Hendricks J. G., Rhodes R. A., Tai H. H., *Dig. Dis.*, **23**, 981–988 (1978).
- 34) Tache Y., Pappas T., Lauffenburger M., Goto Y., Walsh J. H., Debas H., *Gastroenterology*, **87**, 344–349 (1984).
- 35) Katsoulis S., Conlon J. M., *Eur. J. Pharmacol.*, **162**, 129–134 (1989).
- 36) Bauerfeind P., Hof R., Hof A., Cucala M., Siegrist S., von Ritter C., Fischer J. A., Blum A. L., *Am. J. Physiol.*, **256**, G145–149 (1989).
- 37) Otsuka M., Konishi S., Yanagisawa M., Tsunoo A., Akagi H., *Ciba Found. Symp.*, **91**, 13–34 (1982).
- 38) Costa M., Furness J. B., Pullin C. O., *Arch. Pharmacol.*, **328**, 446–453 (1985).
- 39) Fahrenkrug J., *Pharmacol. Toxicol.*, **72**, 354–363 (1993).
- 40) Goyal R. K., Rattan S., Said S. I., *Nature*, **288**, 378–380 (1980).
- 41) Grider J. R., Cable M. B., Bitar K. N., Said S. I., Makhlof G. M., *Gastroenterology*, **89**, 36–42 (1985).
- 42) Hirakawa N., Matsumoto H., Hosoda A., Sekine A., Yamaura T., Sekine Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 616–622 (1998).
- 43) Shibata M., Yamaura T., Inaba N., Onodera S., Chida Y., Ohnishi H., *Eur. J. Pharmacol.*, **235**, 245–253 (1993).
- 44) Onodera S., Shibata M., Tanaka M., Inaba N., Yamaura T., Ohnishi H., *Jpn. J. Pharmacol.*, **68**, 161–173 (1995).
- 45) Ajioka H., Miyake H., Matsuura N., *Pharmacology*, **61**, 83–90 (2000).
- 46) Ichikawa T., Ishihara K., Shibata M., Yamaura T., Saigenji K., Hotta K., *Eur. J. Pharmacol.*, **297**, 87–92 (1996).
- 47) Ohtawa M., Mizumoto A., Hayashi N., Yanagida K., Itoh Z., Omura S., *Gastroenterology*, **104**, 1320–1327 (1993).
- 48) Fox J. E. T., Daniel E. E., Jury J., Track N. S., Chiu S., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **61**, 1042–1049 (1983).
- 49) Poitras P., Dumont A., Cuber J. C., Trudel L., *Peptides*, **14**, 207–213 (1993).
- 50) Ueki S., Seiki M., Yoneta T., Aita H., Chaki K., Hori Y., Morita H., Tagashira E., Itoh Z., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **264**, 152–157 (1992).
- 51) Bertaccini G., Scarpignato C., *Br. J. Pharmacol.*, **77**, 443–448 (1982).
- 52) Ohira Y., Hanyu N., Aoki T., Hashimoto Y., Iikura M., Fukuda S., *J. Smooth Muscle Res.*, **29**, 131–142 (1993).
- 53) Nihonhikakunaibunpitugakkaihen, “Hormonehandobook,” Nankoudou, Tokyo, 1988.
- 54) Okajima K., Murakami K., Liu W., Uchiba

- M., *Crit. Care Med.*, **28**, 2858–2865 (2000).
- 55) Grider J. R., *Am. J. Physiol.*, **257**, G709–G714 (1989).
- 56) Gronbech J. E., Lacy E. R., *Gastroenterology*, **106**, 440–449 (1994).
- 57) Kwok Y. N., McIntosh C. H., *Eur. J. Pharmacol.*, **180**, 201–207 (1990).
- 58) Rydning A., Lyng O., Aase S., Gronbech J. E., *Am. J. Physiol.*, **277**, G1064–1073 (1999).
- 59) Sato N., “Igakunoayumi Noutotyoukanosoukan,” Ishiyakusyuppan, Tokyo, 2002, p. 201.
- 60) Takeuchi K., “Inenmakubougyokikou niokeru Kapusaisinkanjyusei Tikakusinkei no Yakuwari,” Iyakujiya-naru, Tokyo, 1999.
- 61) Peeters T. L., Janssens J., Vantrappen G. R., *Regul. Pept.*, **5**, 209–217 (1983).
- 62) Poitras P., Steinbach J. H., VanDeventer G., Code C. F., Walsh J. H., *Am. J. Physiol.*, **239**, G215–220 (1980).
- 63) Thor P., Krol R., Konturek S. J., Coy D. H., Schally A. V., *Am. J. Physiol.*, **235**, E249–254 (1978).
- 64) Hostein J., Janssens J., Vantrappen G., Peeters T. L., Vandewerd M., Leman G., *Gastroenterology*, **87**, 1004–1008 (1984).
- 65) Seal A., Yamada T., Debas H., Hollinshead J., Osadchey B., Aponte G., Walsh J., *Am. J. Physiol.*, **243**, G97–102 (1982).
- 66) Johansson C., Efendic S., Wisen O., Uvnas-Wallensten K., Luft R., *Scand. J. Gastroenterol.*, **13**, 481–483 (1978).
- 67) Trasforini G., Margutti A., Vergnani L., Ambrosio M. R., Valentini A., Rossi R., Portaluppi F., Uberti E. C. D., *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **78**, 763–766 (1994).
- 68) Kobayashi K., “Syuketuseisyokakissikkan,” Nihonrinsyo, Tokyo, 1998, p. 56.