

プロトンポンプインヒビターの血清ガストリン値 ならびに胃幽門腺粘膜内ガストリン細胞に 及ぼす影響について

東京医科大学第4内科

河合 隆 三輪 一彦 六川 博子 篠原 靖 堀部 俊哉
大久保 公雄 角谷 宏 中川 雅夫 関 知之 山田 孝史
中田 薫 池田 肇 原田 容治 斉藤 利彦

Effects of Proton Pump Inhibitors on Serum Gastrin and Gastrin Cells in Pyloric Gland Mucosa

Takashi KAWAI, Kazuhiko MIWA, Hiroko MUTUKAWA, Yasushi SHINOHARA,
Toshiya HORIBE, Kimio OOKUBO, Hiroshi KAKUTANI, Masao NAKAGAWA,
Tomoyuki SEKI, Takashi YAMADA, Kaoru NAKADA, Hajimu IKEDA,
Yoji HARADA and Toshihiko SAITO

Fourth Department of Internal Medicine, Toykyo Medical College
(Director: Prof. Toshihiko SAITO)

The ability of three proton pump inhibitors (PPI), omeprazole (OPZ), AG-1749 and E-3810, all at dosages of 30 mg/kg/day, to inhibit gastric acid secretion and their long-term effects on serum gastrin and gastrin (G) cells in pyloric gland mucosa were compared to those of an H₂-blocker (HB), famotidine 20 mg/kg, ×2/day. All three PPIs inhibited acid secretion over a longer period of time than famotidine, with OPZ and AG-1749 maintaining complete inhibition up to 24 hrs after administration of single doses. In long-term treatment, serum gastrin levels increased significantly in all four groups, but increases in the three PPI groups were significantly greater than in the famotidine group. The number of G cells showed a tendency to increase in the famotidine group, while significant increases were seen in the three PPI groups. However, differences between the famotidine group and any of the three PPI groups were not statistically significant.

消化性潰瘍剤として開発されたプロトンポンプインヒビター (PPI) は潰瘍治癒において優れた効果を有することが報告^{1,2)}され、omeprazole (OPZ) はすでに臨床の場で使用されている。本邦においても次々と新しいPPIが開発されている^{3,4)}。しかしながら、それらPPIが臨床的適応あるいは投与方法をめぐっては多くの議論がなされており、今後、基礎的あるいは臨床的に明確にされなければならない問題点も残されている。今回我々は、OPZならびに開発段階のPPIであるAG-1749³⁾およびE-3810⁴⁾を用いて、酸分泌抑制能を検討すると共に、長期投与に伴う血清ガストリン値および幽門腺粘膜内ガストリン

値を比較検討した。OPZ、AG-1749、E-3810は、30mg/kg/dayの用量で24時間以上胃酸分泌を抑制し、長期投与後もその抑制効果は持続した。一方、famotidineは胃酸分泌抑制効果が短く、長期投与後も胃酸分泌は増加した。血清ガストリン値は、長期投与によりすべてのグループで有意に増加したが、PPIグループの増加はfamotidineグループよりも有意に大きかった。G細胞数はfamotidineグループで増加傾向を示したが、PPIグループでは有意な増加は認められなかった。PPIグループ間の血清ガストリン値やG細胞数の差は統計学的に有意ではなかった。

(1992年3月17日受付, 1992年4月16日受理)

Key words: プロトンポンプインヒビター (Proton Pump Inhibitor), 酸分泌 (Acid output), 血清ガストリン (Serum gastrin), ガストリン細胞 (Gastrin cell)

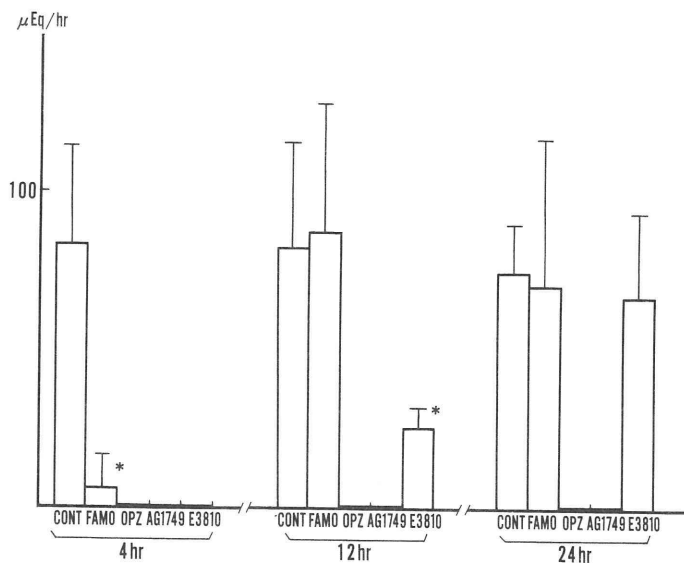


Fig. 1 Acid output by 4-hr pyloric Ligation on 4 hr, 12 hr and 24 hr after single administration of the drugs. $M \pm SD$, * $p < 0.05$ compared to control.

細胞数に及ぼす影響を検討した。さらに現在最も頻用されている H_2 -blocker と比較した。

方 法

実験 1

酸分泌抑制能検討のため、ウイスター系雄性ラット(体重 200~250 g)を用い、対照群 (N=15)、OPZ 群 (N=15)、AG-1749 (N=15)、E-3810 (N=15) ならびに H_2 -blocker として famotidine 群 (N=15) の 5 群を設定した。投与量は PPI の 3 群間で比較検討する目的で OPZ、AG-1749 及び E-3810 いずれも 30 mg/kg とし、famotidine は 20 mg/kg とした。尚、対照群には懸濁液として用いた 0.1% methylcellulose+saline (pH 8.0) を投与した。投与経路はいずれも皮下投与とした。各々のラットは 24 時間絶食としたのち、薬剤を一回皮下投与後 4 時間、12 時間ならびに 24 時間後に幽門結紮により胃液を採取した。尚、famotidine 群の 24 時間後の実験では、famotidine 20 mg/kg を 12 時間後に再投与した。胃液は液量を測定後、pH メータを用い pH 7.0 まで滴定し、総酸度を算出したのち、1 時間あたりの酸分泌量を計算した。

実験 2

長期投与の影響を検討するため、ウイスター系雄性ラット(体重 200~250 g)を用い、同様に対照群 (N=10)、OPZ 群 (N=10)、AG-1749 (N=10)、E 3810 群 (N=10) ならびに famotidine 群 (N=10)

の 5 群を設定し、2 週間連日皮下投与した。投与量は各群とも上述の酸分泌能の検討と同様であり、famotidine は 20 mg/kg を 1 日 2 回とし、他は 1 日 1 回とした。24 時間絶食としたのち、以下の検討を行った。

1) 血清ガストリン値測定

各群、各時期とも 5 匹ずつ、血液を採取し、3000 rpm 15 分遠心し、血清を分離し、radioimmunoassay 法にて血清ガストリン値の測定をした。

2) 幽門腺ガストリン (G) 細胞数

各群、各時期とも 5 匹ずつ、幽門腺粘膜を採取し、bouin 固定したのち、パラフィン切片を作製し、免疫組織化学的ガストリン細胞染色に供した。用いた抗体は rabbit anti-human G 17 C-terminal Serum (Bioproduct, Belgium) を 1500 倍に希釈し、PAP 法にて染色した。鏡頭下に腺窩がほぼ垂直にきれている部位で、単位面積 (200×500 mm²) あたりのガストリン細胞数を計測した。

尚、有意差検定は、student's t test により行い $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

実験 1

Fig. 1 に各群、各時間の酸分泌量を示す。対照群では、いずれの時間においても 80~90 μ Eq/hr の値を示したのに対し、OPZ 群では、一回投与後 4 時間、12 時間、24 時間まで完全に酸分泌が抑制されてい

た。AG-1749 群では OPZ 群と同様に一回投与後 24 時間後まで完全に抑制していた。E-3810 群では、一回投与後 4 時間後では完全に酸分泌が抑制されていたが、12 時間後では $25.9 \pm 4.75 \mu\text{Eq/hr}$ (M \pm SD) と酸分泌が認められ、24 時間後では $67.0 \pm 27.7 \mu\text{Eq/hr}$ と対照群との差が認められなかった。一方、famotidine 群では、4 時間後は $6.7 \pm 10.7 \mu\text{Eq/hr}$ と約 90% の抑制が認められたが、12 時間後では対照群との差は認められなかった。さらに 12 時間後に再投与した 24 時間でも対照群との差は認められなかった。

実験 2

1) 血清ガストリン値

Fig. 2 に各群の血清ガストリン値を示す。対照群 $88.2 \pm 12.0 \text{ pg/ml}$ (M \pm SD) に比べ、famotidine 群では $235 \pm 63.8 \text{ pg/ml}$ と有意な上昇が認められた。PPI である OPZ, AG-1749 ならびに E-3810 はそれぞれ $441 \pm 105 \text{ pg/ml}$, $422 \pm 106 \text{ pg/ml}$ ならびに $346 \pm 55.9 \text{ pg/ml}$ と 3 群とも対照群, famotidine 群いずれに対しても有意な上昇を認めた。尚、PPI の中では、E 3810 群がやや低い傾向が認められた。

2) 幽門腺ガストリン細胞数

幽門腺ガストリン細胞の染色像で (Fig. 3), 褐色に染まるガストリン細胞は、対照群に比べ、famotidine 群, PPI 群ではその数が多く認められた。Fig. 4 は単位面積あたりのガストリン細胞数を計測したものである。famotidine 群では、対照群に比べ増加傾向はあるも有意差は認められなかった。一方、PPI の 3 群ではいずれも有意な増加が認められたが、3 群間に差は認められなかった。

考 察

PPI の胃酸分泌抑制作用は、非常に強力であり、これまで H₂blocker でも難しかった Zollinger-Ellison (Z-E) 症候群においても、良好な酸分泌コントロールを行うことができると報告されている⁹⁾。しかしながら、その強力な胃酸分泌抑制により長期投与においては、高ガストリン血症が惹起され問題となっている⁹⁾。さらに、その高ガストリン血症に伴う胃粘膜内 Enterochromaffin-like cell (EC cell) の過形成に基づくとされるカルチノイドの発生も報告されている⁷⁾。そこで今回、我々は、PPI の一つで現在臨床の場で使用されている OPZ ばかりでなく、現在、臨床治験段階にある新しい PPI である

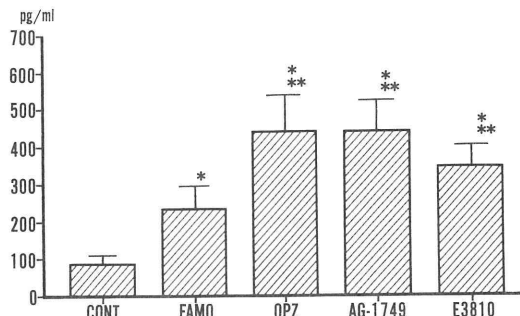
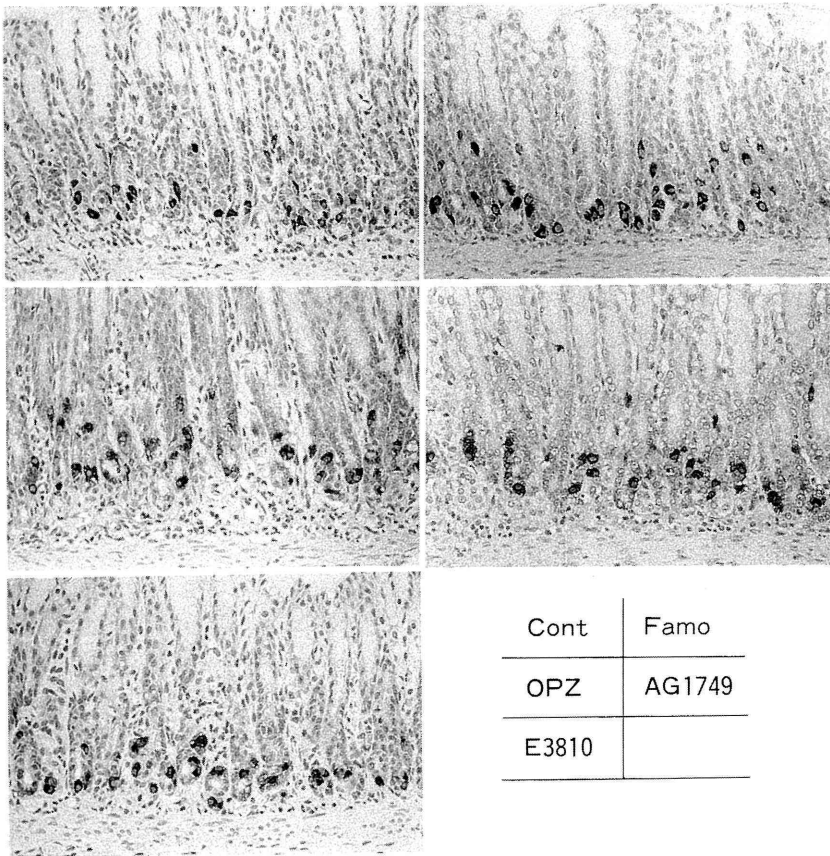


Fig. 2 Serum gastrin concentration on the 2 weeks administration of the drugs. M \pm SD, *p<0.05 compared to control. **p<0.05 compared to famotidine

AG-1749 ならびに E-3810 を用いて、酸分泌抑制能ならびに長期投与に伴う血清ガストリンに及ぼす影響を比較検討し、さらに、H₂-blocker とも比較した。

胃酸分泌抑制能の検討では、PPI の 3 群とも famotidine 群に比べ、一回投与後の抑制の持続時間が長かったが、これは PPI と H₂-blocker の胃酸分泌抑制の作用機序の違いから生じるものと思われた。つまり、H₂-blocker は、壁細胞の受容体レベルにおいて、ヒスタミン H₂ 受容体とヒスタミンとの結合を競合的に抑制し、可逆的である⁹⁾のに対し、PPI は、脂溶性骨格を有する弱塩基物質であるため、酸性環境下である壁細胞内の分泌細管に容易に取り込まれ、長時間停滞し^{9,10)}、さらに、酸分泌の最終段階である分泌細管内のプロトンポンプに働く H⁺-K⁺ATPase と共有結合し、安定した複合体を形成することにより、酸分泌を抑制し、新しい H⁺-K⁺ATPase が合成されるまでプロトンポンプの作用は回復せず非可逆的であるとされている¹¹⁾。また、PPI 3 群間では特に、E-3810 群は OPZ 群ならびに AG-1749 群に比べ、持続時間が短かった。これは、E-3810 は H⁺-K⁺ATPase との解離が容易になっているためと推測されている⁴⁾。

長期投与後の血清ガストリン値の検討では、胃酸分泌抑制の程度に関連して、高ガストリン血症が認められ、famotidine 群と PPI の 3 群で対照群に比べ血清ガストリン値の有意な上昇が認められた。さらに、PPI 3 群間においては、有意差はないものの、E-3810 群でやや低い傾向が認められた。これらの成績は、高ガストリン血症が、酸分泌抑制に伴う negative feedback 機構によるものであることを示唆している。



Cont	Famo
OPZ	AG1749
E3810	

Fig. 3 Section from rat pyloric mucosa (immunostaining with G 17 C-terminal anti-Serum, ×200)

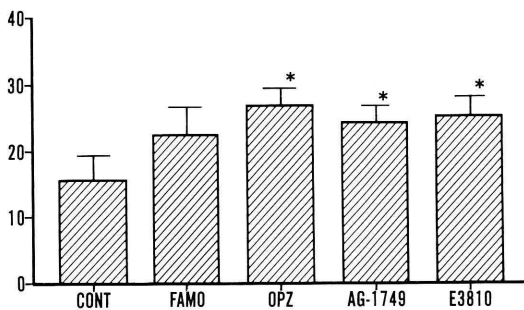


Fig. 4 Gastrin 17 C-terminal immunoreactive cells per visual field in rat pyloric mucosa on the 2 week administration of the drugs. M ± SD, *p<0.05 compared to control.

一方、幽門腺ガストリン細胞数の計測では、famotidine 群で増加傾向、PPI の3群ではいずれも有意な増加が認められた。これは、酸分泌抑制状態が長期持続したためと思われる。尚、PPI 3群間で

は、血清ガストリン値と異なり差が認められなかったが、これは、今回の検討が、光学顕微鏡レベルでの観察のみであることから、さらに電子顕微鏡を用い、ガストリン細胞内の分泌顆粒の密度を検討すれば、3群間の差の有無について明確にできるものと思われる。

PPI 投与に伴う高ガストリン血症は、実際に臨床の場でも認められ¹²⁾、問題となっているが、PPI は、H₂-blocker 抵抗性の難治性潰瘍¹³⁾、出血性潰瘍¹⁴⁾ならびに Z-E 症候群⁵⁾に有用性が認められていることから、今後も使用されていくと思われる。一方、PPI 投与による高ガストリン血症の予防には、現在、基礎的検討として、小長谷ら¹⁵⁾は、PPI にオキセサゼイン併用により、さらに奈須ら¹⁶⁾は、プロスタグランデン E₂ 製剤の併用によりガストリン上昇を抑制できたと報告している。このように今後、E-3810 のような胃酸分泌抑制時間の若干短い PPI の開発、あ

るいは PPI と併用する上で有意義は薬剤が今後検討される必要があると思われた。

結 語

1. PPI の酸分泌抑制能は、H₂-blocker である famotidine に比べ、いずれも強力であった。PPI の中では、OPZ と AG-1749 はほぼ同様な抑制能を有し、E 3810 では抑制持続時間が短かった。

2. 長期投与に伴う血清ガストリン値は、famotidine 投与においても有意な上昇を認めたが、PPI ではさらに高値を示した。PPI の中では E 3810 がやや低い傾向がみられた。

3. 長期投与に伴うガストリン細胞数は famotidine では高い傾向がみられ、PPI ではいずれも有意に細胞数が増加していた。PPI の3群間では差は認められなかった。

尚、本論文の一部は第28回東京医科大学「内分泌研究会」にて報告した。

参 考 文 献

- 1) 三好秋馬 他: Omeprazole の胃潰瘍に対する臨床的有用性の検討—多施設二重盲検法による famotidine との比較—, 薬理と治療, **16**(Suppl. 3): 543~561, 1988
- 2) 三好秋馬 他: Omeprazole の十二指腸潰瘍に対する臨床的有用性の検討—多施設二重盲検法による famotidine との比較—, 薬理と治療, **16**(Suppl. 3): 563~582, 1988
- 3) Satoh, H et al: Antisecretory and antiulcer activities of a novel proton pump inhibitor AG-1749 in dogs and rats, J. Pharmacol. Exp. Ther., **248**: 806~815, 1988
- 4) Fujisaki, H et al: Inhibition of acid secretion by E3810 and omeprazole, and their reversal by glutathione, Biochem. Pharmacol., **42**: 321~328, 1991
- 5) Bardram, L and Stadil, F: Effects of omeprazole on acid secretion and acid-related symptoms in patients with Zollinger-Ellison syndrome, Scand. J. Gastroenterol., **24**(Suppl. 166): 95~100, 1989

- 6) Creutzfeldt, W et al: Effect of Short-and Long-Term Feeding of Omeprazole on Rat Gastric Endocrine Cells, Digestion, **35**: 84~97, 1986
- 7) Ekman, L et al: Toxicological studies on omeprazole, Scand. J. Gastroenterol., **20**(Suppl. 108): 53~69, 1985
- 8) Feldman, M and Burton, M.E.: Histamine H₂-receptor antagonist-standard therapy for acid-peptic disease (1st oh two part), N. Eng. J. Med., **323**: 1672~1680, 1990
- 9) Sachs, G and Wallmark, B.: Biological basis of omeprazole, J. Gastroenterol. Hepatol., **4**(Suppl. 2): 7~18, 1989
- 10) Lourentzon, P et al: Inhibition of (H⁺-K⁺) ATPase by omeprazole in isolated gastric vesicles requires proton transport, Biochem. Biophys., **897**: 41~51, 1987
- 11) Maton, P.N.: Drug therapy-Omeprazole, N. Eng. J. Med., **324**: 965~975, 1991
- 12) Karnes, W.E. et al: Prolonged inhibition of acid secretion causes hypergastrinemia with out alternating pH inhibition of gastrin release in humans, Aliment. Pharmacol. Therap., **4**: 443~456, 1990
- 13) Tygat, G.N. et al: Omeprazole in peptic ulcers resistant to histamine H₂-receptor antagonists, Aliment. Pharmacol. Therap., **1**: 31~38, 1987
- 14) 原田容治 他: Proton Pump Inhibitor (AG-1749) 胃潰瘍に対する臨床的有用性の検討—難治性潰瘍と出血性潰瘍を対象に—, 新薬と臨床, **40**: 3~11, 1991
- 15) 小長谷稔 他: 酸分泌抑制剤長期投与における胃 HDC 活性, ヒスタミン活性動態について, Prog. Med., **10**: 599~603, 1990
- 16) 奈須俊史 他: プロトンポンプ阻害剤の gastrin 上昇作用—とくに enprostil の gastrin 上昇抑制効果について—, 胃分泌研究会誌, **23**: 93~95, 1991

(別刷請求先: 〒160 新宿区西新宿 6-7-1

東京医科大学内科学第4講座 河合 隆)