

原 著

健常人の24時間胃内 pH に及ぼす Famotidine の影響

岩手医科大学第1外科

旭 博史 渡辺 正敏 阿部 正
斉藤 功 金 直樹 森 昌造

EFFECT OF FAMOTIDINE ON 24-HOUR INTRAGASTRIC pH IN NORMAL SUBJECTS

Hiroshi ASAHI, Masatoshi WATANABE, Tadashi ABE,
Isao SAITOH, Naoki KON and Shozo MORI

Department of Surgery I, Iwate Medical University School of Medicine

胃内 pH の直接測定は胃分泌を具体的に知る方法としてきわめて優れている。われわれは telemetering を応用した胃内 pH 24時間連続測定を行い、Famotidine 20mg あるいは10mg 1日2回投与による健常人の胃内 pH におよぼす影響を検討した。健常人の胃内 pH は摂食時の上昇を除いて2前後で推移することが多かった。Famotidine 投与により胃内 pH の上昇が認められ、深夜および日中の pH が高いレベルを示した。平均 H⁺ activity の抑制率は20mg 投与で72%、10mg 投与で70%を示し著明な胃酸分泌抑制効果を認めた。血中ガストリンは Famotidine 20mg 投与で軽度上昇した。また、血中セクレチンには変動がみられなかった。

索引用語：Famotidine, 24時間胃内 pH, telemetering 測定, ガストリン, セクレチン

はじめに

胃内 pH 測定では情報量が飛躍的に増大することから、長時間連続測定が普及する傾向にある。しかし、被験者とレコーダーを直接有線で連結する従来の方法では測定中被験者の行動が著しく束縛される欠点があった。そこで、われわれは検査中も自由な行動をとれるように、telemetering を応用し¹⁾²⁾、胃内 pH を長時間連続して測定している。本法は胃分泌動態を具体的に観察するにはきわめて有用性の高いものと認めたので、新しい H₂ 受容体拮抗剤の使用経験と併せて報告する。

対象および方法

装置：pH の測定には米国 Microelectrodes 社製微小 pH ガラス電極 MI-506 を使用した。電極先端にはガードをつけ、さらに噴門の位置を確認するためシリコンバルーンを装着した。これを pH メーター H-7

SD(堀場製作所)に接続し、テレメーターユニット ZR-670G (日本光電)にて長時間連続観察を行った。記録にはポリグラフ RM-6000 (日本光電)およびマルチコーダー MC 6612 (渡辺測器)を用いた。被験者がアンテナから30m 離れても受信は十分可能であった。

対象：消化器系の愁訴および既往歴を持たない医学部の学生11名を対象とした。

pH の測定：測定に先立ち pH メーターを37℃で pH 4 と pH 7 の標準液にて校正を行った。不関電極を前胸部に固定したのち被験者の手に生食水ガーゼを握らせ、これを標準液に浸し再度校正を行った。次に、電極を経鼻的に胃内へ挿入したのち、バルーンを膨らませ噴門の位置を確認し、再度5cm 程挿入することで胃底部の胃液貯留部に電極先端を正確に誘導した。

H₂ 受容体拮抗剤である Famotidine の胃内 pH への影響をみるため、次のようなスケジュールにしたがい、24時間連続測定を行った。被験者は Famotidine 20mg 投与5名、同10mg 投与3名、プラセボ投与3名の3群に分けた。昼食に麺類を取らせ、午後3時半より

電極を胃内へ挿入し、4時より測定を開始した。午後5時に夕食(カニピラフ、コンソメスープ)、午前7時に朝食(牛乳、オレンジジュース)を経口摂取させた。また、午後8時と翌朝8時の1日2回、Famotidine 20mg、同10mgあるいはプラセボを5%グルコース液250mlに溶解し2時間にわたり点滴静注した。食事摂取時および食後2時間は坐位を取らせた。用便時の歩行は自由としたが、貯留した胃液のpHを測定する必要からその他の時間はなるべく臥位とした。また、禁酒、禁煙としたが、番茶は自由に摂取させた。同時に血清ガストリン、セクレチンの変動、また、Famotidineの血中濃度の推移をみるため午前8時より経時的に採血を行った。

成 績

装置全体の測定誤差を検討するため24時間測定終了時に校正を行い、記録紙上でのペンのずれをみた。pH 7では 0.09 ± 0.096 (M \pm SD) pH 4では 0.08 ± 0.064 であった。したがって、本装置でのpH値は24時間連続使用してもかなり安定しており、その誤差は臨床上とくに問題はないものと思われる。

Basal pH: 測定開始後しばらくしてpHの変動がなくなった時の値をbasal pHとした。11名の平均は 1.7 ± 0.8 であった。

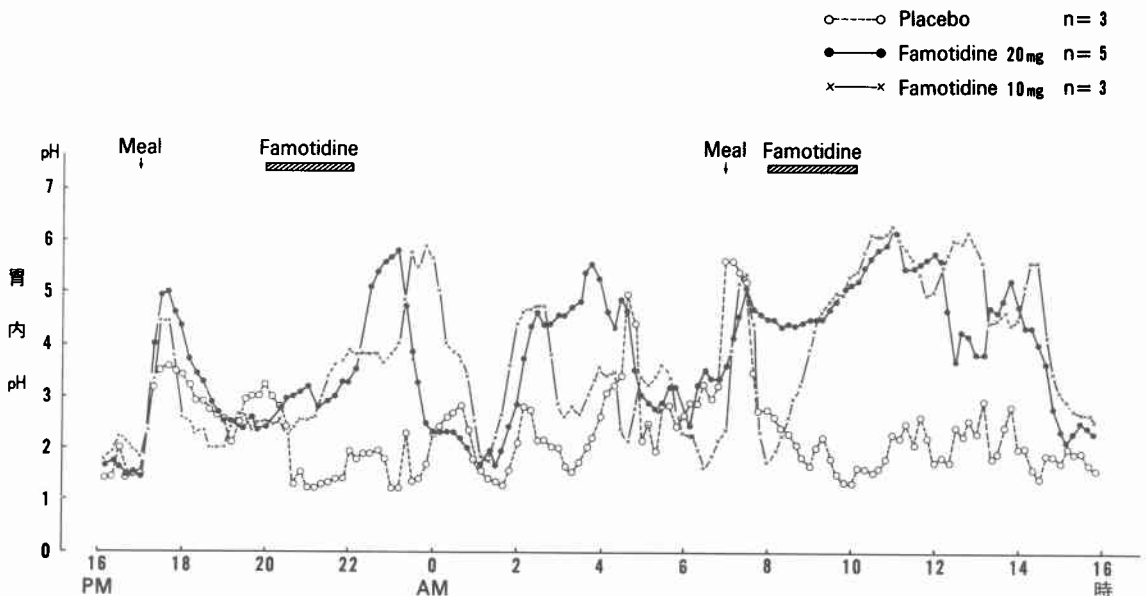
食事によるpHの変化: 夕食摂取により胃内pHは上昇し20~40分後に最高値4.9~6.9を示した。その後、

2時間前後で食前の値に戻るものが多くみられたが、食前値まで下降せずそれより高値でとどまり、3時間後の午後8時からのFamotidine投与によるpH上昇へ移行するものもみられた。

胃内pHの推移: 10分間毎のpH値を平均して得られた24時間にわたるpH変化を図1に示した。プラセボ投与では食事摂取時の上昇を除き胃内pHは2前後で推移することが多い。しかし夜間一過性の上昇をみることがあった。Famotidine投与例では投与により次第にpHの上昇がみられ、投与開始後3~4時間でpHは最高値4.9~7.9に達した。この投与によりpHが4以上となる時間は午後8時の場合20mg投与で88分、10mg投与で100分、午前8時の場合20mg投与で214分、10mg投与で248分と10mg投与のほうが20mg投与に比べて長かったが有意差はみられなかった。また、午後の投与より翌朝の投与の方がpH 4以上となる時間が明らかに長かった。午後の投与では、最高値に達したあとは比較的速やかに下降した。しかし、その後pHの上昇が繰り返してみられることが多く、とくに、午前0時から早朝にかけてpH 7以上の上昇が20mg投与では5例中3例、10mg投与では3例中2例に認められた。この上昇は2~3回繰り返す場合が多かった。

平均H⁺ activity: 10分間毎に得られた平均pH値をH⁺ activityに換算し、Famotidineを投与した午後

図1 24時間胃内pHの変化



8時から翌日午後4時までの20時間、さらに、これを夜間(午後8時から翌日の午前8時までの12時間)と日中(午前8時から午後4時までの8時間)に分け、平均H⁺ activityを算出した(図2)。

日中ではプラセボ投与で20.2±4.3mEq/l (M±SE), Famotidine 10mg投与で4.8±2.5mEq/l, 同20mg投与では3.9±1.3mEq/lであった。夜間ではプラセボ37.2±10.7, Famotidine 10mg 12.3±5.0, 同20mg 11.9±5.3, さらに、日中と夜間を合せた20時間ではプラセボ30.8±10.5, Famotidine 10mg 9.4±3.9, 同20mg 8.7±4.1であり、Famotidineの投与でH⁺ activityの著明な低下がみられた。また、プラセボ投与時の値を100として胃分泌の抑制率をみると、Famotidine 20mg投与では日中81%, 夜間68%, 20時間で72%, 10mgでは日中76%, 夜間67%, 20時間で70%となり日中夜間ともに著明な胃分泌抑制がみられた。日中と夜間を比較するとプラセボ, Famotidine投与ともに夜間の方が胃分泌が高い傾向がみられた。Famotidineの20mg投与と10mg投与では抑制率に差がなかった。

pH 4以上となる時間:Famotidineの効果をpHの上昇で表わすためpHが4以上となる時間を測定し、その総和を求め総時間に対する百分率で表した(図3)。日中ではプラセボ投与で21%, Famotidine 20mg投与で57%, 同10mg投与で56%とプラセボ投与に比べてFamotidine投与でpH 4以上となる時間が明らかに長くなった。夜間でもプラセボ投与で25%, Famotidine 20mg投与で40%, 同10mg投与で30%とpH 4以上となる時間の増加がみられたが、日中ほど著明な増加ではなく、プラセボ投与との間に有意差がみられなかった。また、夜間と日中を合せた20時間ではプラセボ投与23%, Famotidine 20mg投与で47%, 同10mg投与では40%で、Famotidineの投与によりpH

図2 平均H⁺ activityに対するFamotidineの影響

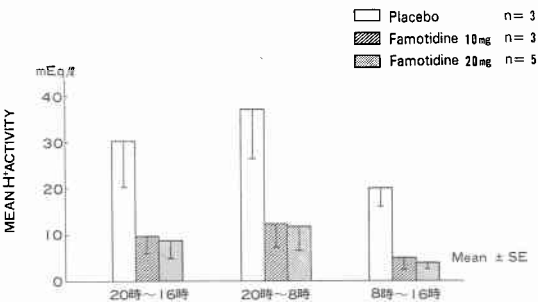
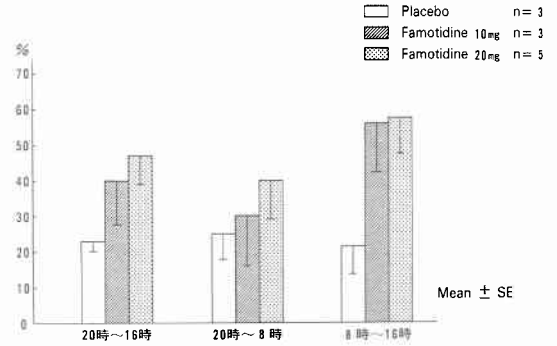


図3 pH 4以上となる時間の割合



4以上となる時間の増加がみられた。Famotidine 20mg投与と同10mg投与でのpH 4以上となる時間を比較すると、日中では差異はみられなかったが、夜間では10mg投与のほうが短い傾向を示した。

血中ガストリン:Famotidine投与時の血中ガストリンの変化を午前8時から午後3時まで経時的に測定した(図4)。Famotidineの投与により血中ガストリンの上昇傾向がみられ、20mg投与では投与終了後に

図4 血中ガストリンの変動

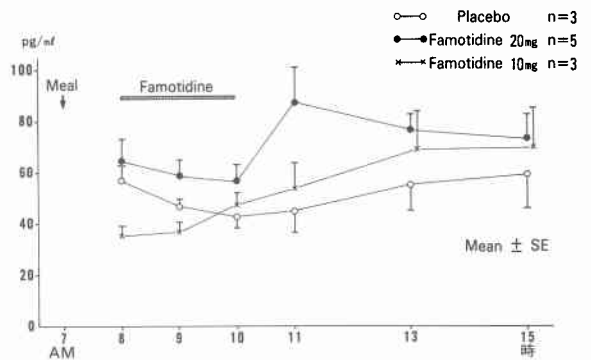


図5 血中セクレチンの変動

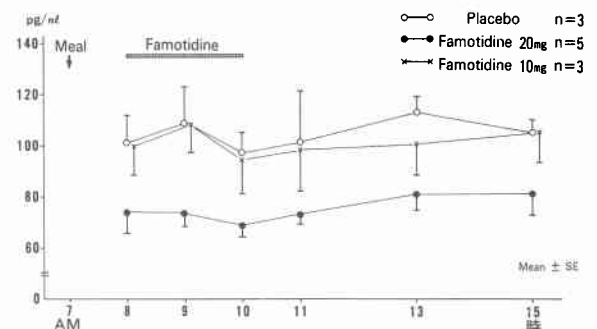
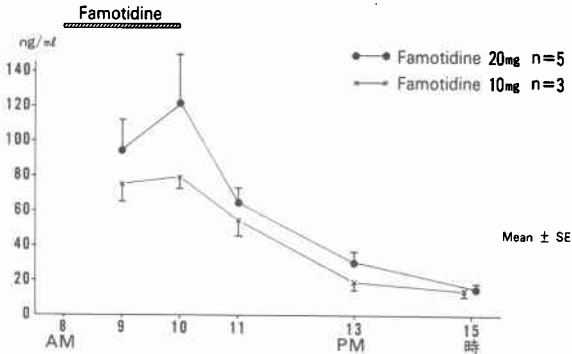


図6 Famotidineの血中濃度



一過性に高値を示した。プラセボ投与では明らかな変動はみられなかった。

血中セクレチン：血中セクレチンを前記ガストリンと同様に測定した。Famotidineの投与による変動はみられなかった。しかし、Famotidine 20mg投与では、他に比べ低い値で推移した(図5)。

Famotidineの血中濃度：Famotidine点滴静注後の血中濃度は20mg投与では点滴開始後2時間でピークとなり以後漸減し、7時間後では16ng/dlまで低下した。10mg投与では20mg投与に比べ血中濃度が下回ったが同様な変化を示した(図6)。

考 察

近年、消化性潰瘍の治療はヒスタミン H_2 受容体拮抗剤の出現で飛躍的な進歩を遂げようとしている。一方、臨床上胃液酸度の高低は重要な問題であり、また、薬剤の投与時間を考え、胃分泌抑制をより効果的にするためには1日の胃分泌動態を正しく知る必要がある。そこで、われわれは胃内pHの24時間連続測定を行っている。しかし、従来のように被験者とレコーダーを直接連結する方法では、被験者の行動制限が著しいためtelemetering systemを応用している。本法の利点は、1)胃液を採取することなく胃内pHの推移をモニターできる。2)被験者の行動および精神的束縛が著減される。3)日常生活環境により即した生理的条件下での測定が可能である。4)食事あるいは薬剤投与時の胃内pHの変動を観察でき、薬剤の効果判定や投与方法の検討が可能である。などに要約される。したがって、消化管pHの長時間測定が普及する傾向にある今日、本法はきわめて有用性の高いものと考えられる。

Krawiecら⁹⁾は胃体部と幽門洞にガラス電極を置いて胃内pHを同時に測定し、その部位的差異を認めている。さらに、綿貫ら⁴⁾の経内視鏡的胃粘膜pH測定で

も胃の各部位で差異がみられる。また、Meinersら⁵⁾は電極先端にガードを付けた場合と付けない場合で、胃内pHに差異を認め、シールドを付けない裸の場合は粘膜表面のpHを測定すると考えている。しかし、telemetering測定では被験者に自由な行動をとらせるため、電極先端を常に粘膜に接触させておくことは難しいと考えられた。そこでわれわれは電極先端が粘膜に直接接しないようにガードを付け、粘膜pHの影響を除き、かつ、電極を常に同じ部位に誘導できるように改良を加えた。したがって、今回測定した胃内pHは胃底部に貯留した胃液あるいは食物を含んだ胃内容のpH値と考えられる。

健康人の胃内pHは食事摂取時を除いて2前後で推移した。有線ガラス電極で測定された十二指腸潰瘍症例でも、ほぼ同様のpHパターンを示している⁶⁾。しかし、十二指腸潰瘍の場合は全体的にpH値が低く推移しており、また食事摂取時のpH上昇も小さいことより、十二指腸潰瘍症例での胃酸分泌の亢進状態を胃内pHの連続測定からもうかがうことができる。

Cimetidineの投与により胃内pHが上昇し、著明な胃分泌抑制作用が認められている^{7,8)}。さらに、Famotidineでも同様の効果が報告されている^{9,10)}。われわれの場合もFamotidineの投与で日中および夜間の胃分泌の著明な減少を認め、胃内pHが7以上を示す場合が多くみられた。酸分泌が抑制され酸濃度がほとんど0になると、胃液中にはアルカリ性分泌物が残り¹¹⁾、唾液や十二指腸液の混入がみられなくても胃液pHは7以上となりうる。したがってFamotidineの投与でpHが7以上を示す場合は酸分泌がほぼ完全に抑制されたと考えられる。これに対して食事摂取時のpH上昇は食物による胃酸の中和および希釈によるものであり、胃内pHが7を越えることはなかった。

Famotidineの胃酸分泌の抑制率をみるため、得られたpH値より平均 H^+ activityを算出した。プラセボ投与の平均 H^+ activityを100としたときの抑制率は10mg投与で70%、20mg投与では72%であった。Pounderら¹²⁾は健康人で24時間胃内pHを測定し、Cimetidine 200mg 1日4回投与時の平均 H^+ activityの減少率を72%と述べている。したがって、健康人に対してはFamotidine 10mgあるいは20mg 1日2回投与はCimetidine 200mg 1日4回投与とほぼ同じ胃酸分泌抑制効果を持つものと考えられる。平均 H^+ activityを夜間と日中で比較すると、プラセボ、Famotidine投与例ともに夜間の方が大きい傾向を示

し、日中に比べ夜間の酸分泌が大きいことがうかがわれた。われわれの今回の検討は朝食を軽くし昼食を抜いて、絶食時に近い状態を想定して行った。そのため日中には食事刺激による酸分泌の亢進が起こらず、 H^+ activity が低値を示したと考えられる。したがって Famotidine の投与では H^+ activity が低値を示す日中の方が夜間に比べ著明な酸分泌抑制がみられたものと思われる。しかし、Pounder ら¹²⁾の報告した健常人の平均 H^+ activity を図から判断すると、日中に食事を取らせた場合でも夜間の酸分泌が日中よりも大きいようである。これに対して十二指腸潰瘍例では日中の方がやや大きい傾向を示している⁶⁾⁷⁾。

Famotidine 20mg 投与で血中ガストリンの軽度増加が認められた。中村ら¹³⁾の行った胃内 pH を一定に固定した実験ではガストリンの増加が認められておらず、また、胃内 pH の上昇がみられなかったプラセボ投与では変動がないことより、胃内 pH の上昇による結果二次的にガストリンが増加したものと考えられる。

血中セクレチンには変動がみられなかったが、Famotidine 20mg 投与では他に比べ低い値で推移しており、胃酸分泌抑制の結果と考えられる。しかし、同程度の胃内 pH 上昇を示した10mg 投与ではプラセボ投与と変らない値を示しており、セクレチンの測定感度、血漿の非特異的影響などを考慮にいと、これらの変化を酸分泌面だけで説明することには問題があると思われる。

まとめ

健常人に Famotidine 20mg あるいは10mg を1日2回点滴投与し、胃酸分泌に及ぼす影響を telemetering を応用した胃内 pH 24時間連続測定により検討した。

1. Famotidine の投与で胃内 pH の上昇が認められ、深夜および日中の pH が高いレベルで推移した。
2. 平均 H^+ activity はプラセボ投与にくらべ Famotidine 20mg 投与で72%、同10mg 投与で70%の減少がみられ、著明な胃酸分泌抑制効果を認めた。
3. 血中ガストリンは Famotidine 20mg 投与で軽度上昇した。また、血中セクレチンには変動がみられなかった。

稿を終るにあたり、御指導、御教示いただきました故廣福哲彦助教授に深く感謝いたします。

文 献

- 1) 廣福哲彦, 森 昌造: 食道 pH 検査. 外科 Mook 33: 1-8, 1983
- 2) 廣福哲彦, 旭 博史, 渡辺正敏ほか: Telemetering と Digitrapper による胃食道 pH, 内庄24時間連続測定法. 日平滑筋会誌 19: 180-182, 1983
- 3) Krawiec J, Odes HS, Schwartz B et al: Regional difference in ambient intraluminal gastric acidity after cimetidine monitored by intragastric pH-metry. Am J Gastroenterol 78: 272-275, 1983
- 4) 綿貫 詰: 上部消化管内 pH の測定とその臨床的意義. 日消外会誌 10: 111-114, 1977
- 5) Meiners D, Clift S, Kaminski D: Evaluation of various techniques to monitor intragastric pH. Arch Surg 117: 288-291, 1982
- 6) 渡辺伸一郎, 白鳥敬子, 竹内 正: 十二指腸潰瘍における胃内 pH 持続測定. 十二指腸潰瘍研究(第2集). 三輪 剛編, 医学書院, 東京, 1983, p87
- 7) Peterson WL, Barnett C, Feldman M et al: Reduction of twenty-four-hour gastric acidity with combination drug therapy in patients with duodenal ulcer. Gastroenterology 77: 1015-1020, 1979
- 8) Hollander D, Hossain Z, Sufi AM: Inhibition of nocturnal acid secretion in duodenal ulcer patients by an H-2 histamine antagonist-cimetidine. Dig Dis 21: 361-365, 1976
- 9) 池添逸夫, 平田 彰, 堺 正ほか: H_2 -receptor antagonist (YM11170) の24時間胃分泌動態に及ぼす影響. 日消病会誌 80: 694, 1983
- 10) 三好秋馬, 谷内 彰, 矢花 剛ほか: H_2 受容体拮抗剤 Famotidine 注による胃酸分泌抑制作用. 基礎と臨 17: 2909-2916, 1983
- 11) Hirschowitz BI, Danilewitz M, Molina E: Inhibition of basal acid, chloride, and pepsin secretion in duodenal ulcer by graded doses of ranitidine and atropin with studies of pharmacokinetics of ranitidine. Gastroenterology 82: 1314-1326, 1982
- 12) Pounder RE, Williams JG, Milton-Thompson GJ et al: Effect of cimetidine on 24-hour intragastric acidity in normal subjects. Gut 17: 133-138, 1976
- 13) 中村三千男, 岡田善臣, 藤原 卓ほか: H_2 受容体拮抗剤の血清ガストリンに及ぼす影響, 並びにその機序について. 胃分泌研会誌 14: 7-9, 1982