



シメチジン

ヒスタミンの H_2 受容体拮抗薬であるシメチジン (cimetidine) はとくに新しく登場した薬剤でないし、詳細な紹介¹⁾ がすでに他誌に掲載されていることでもあり、編集者の意図に疑問を感ずる向きもあろう。ここであえてシメチジンをとり上げたのは、少し別の角度からこの薬を見直してみたいと思ったからである。

シメチジンは、周知のごとく、十二指腸潰瘍に対して胃酸分泌（基礎分泌，夜間の分泌および食事等の刺激による分泌のいずれも）を抑制，疼痛を軽減し，制酸剤の必要を軽減して著しい治療効果を挙げ，治癒までの期間を短縮するとされている^{1,2)}。また，維持量を投与し続けることで再発を防ぐ効果も認められている。胃潰瘍にも有効である。急性ストレス潰瘍や出血性胃潰瘍の増悪を抑制する効果もある。ガストリン産生潰瘍（Zollinger-Ellison 症候群）では胃液分泌過剰が問題であり患者の苦痛でもあるが，手術までのあいだの胃液分泌抑制や手術適応がない場合の対症療法に用いられている^{1,2)}。

また，緊急手術患者，幽門狭窄を合併した手術患者，産科麻酔の患者など胃内容貯留ないし残存が予想される症例の術前には胃内容誤飲による Mendelson syndrome を予防する目的で経口投与または静注あるいは両方の経路でシメチジンを投与して，胃液酸度の低下をはかることが少なくない³⁻⁵⁾。

要するに，麻酔科医がシメチジンを投与された患者に麻酔をかける機会が多くなったのであり，このような症例に遭遇した場合にはシメチジン自身の副作用もさることながら，麻酔薬および補助薬，心血管薬等との相互作用に対しても十分な考慮を払う必要があると思われる。

これまでにシメチジンとの相互作用が報告された薬剤としては warfarin⁶⁾，antipyrene^{6,14)}，benzodiazepine 類¹⁰⁾ (oxazepam⁷⁾，diazepam⁸⁾，

chlordiazepoxide⁹⁾，desmethyldiazepam⁸⁾ 等)，propranolol^{11,15)}，barbiturate (hexobarbital¹²⁾)，morphine¹¹⁾，lidocaine¹³⁾，alcohol¹⁷⁾ などがある。これらの薬剤とシメチジンとの相互作用は薬剤によっては軽微なものもあるが，常用量で顕著な作用増強や延長が出現し臨床的に重大な意味を持つものも少なくない。いずれも肝で代謝される薬剤であり，シメチジンによる肝機能の抑制が主因と思われる。シメチジンが肝機能あるいは肝腎機能を抑制することは知られているし，血清トランスアミナーゼ値や血漿クレアチニン値が上昇するともいわれる。

シメチジンの血中濃度 (steady state concentration of plasma cimetidine) と薬物代謝抑制作用とのあいだには正の相関があるという。Dose-related な抑制があるわけである¹¹⁾。

シメチジンは，(1) H_2 受容体阻害（競合拮抗という）によってヒスタミンの H_2 受容体を介する肝血管拡張作用に拮抗して肝血流量を減少させる^{11,13)}（上腸間模動脈，腹腔動脈全般に共通^{18,19)}で， H_1 受容体とは無関係），(2) 肝ミクロゾームの酵素活性（とくに cytochrome p-450 による酸化的薬物代謝）を阻害するといわれる^{6,8,9,10,12,15)}。(2) の作用はシメチジンをはじめ imidazole 誘導体に共通な性質のようである。シメチジンの場合，(1)(2) がともに薬物代謝の抑制に関与しているわけだが，薬物によってどちらが主役を演ずるかということには差異がある。諸報告をみると，シメチジンの薬物代謝抑制作用の主要な機序を肝血流量減少としたものは lidocaine¹³⁾，propranolol¹¹⁾，morphine¹¹⁾ に関する論文であり，肝酵素活性低下としたものは warfarin⁶⁾，antipyrene^{6,14)}，benzodiazepines⁷⁻¹⁰⁾，barbiturate¹²⁾，propranolol¹⁵⁾，alcohol¹⁷⁾ についての報告である。著者達の多くは，シメチジンの肝血流量減少作用と肝酵素阻害作用が，程度の差こそあれ，ともに関与しているものと考え

た。

さて、静注投与された場合、代謝の場が肝であり、血流によって肝を通過すると大部分が肝によって代謝されてしまい、代謝されて循環血液の中から消失してゆく速度は圧倒的に肝細胞に薬物が運ばれてくる速度に左右される一群の薬物がある。Lidocaine, verapamil などの抗不整脈薬 (lidocaine は局麻薬でもある), propranolol, oxypropranolol, metoprolol, labetalol, alprenolol などの脂溶性 β 遮断薬, morphine, pethidine, propoxyphene, pentazocine, naloxone などの麻薬系鎮痛薬およびその拮抗薬, その他 imipramine, nortriptyline, chlormethiazole, methohexital など中枢神経系に作用する薬物である。因みに plasma clearance が肝血流量に支配的影響を受けるこの種の薬物は、甲状腺中毒症でその clearance が増し, myxoedema で clearance が減少, 心不全でも減少する。肝炎の影響は複雑でその時の病態に左右される。肝硬変では半減期の延長が認められるという¹⁶⁾。Propranolol などの β 遮断薬では catecholamine の作用への影響を介してそれ自身の clearance が影響を受けるわけである。

局麻薬としても抗不整脈薬としても投与される機会の多い lidocaine の報告例¹³⁾についてももう少し具体的に紹介したい。シメチジン 300mg を6時間ごとに投与されている患者 (初回静注, 以後経口) に, lidocaine を初回 1 mg/kg 静注後, 点滴で 2~3 mg/min 速度で注入したところ, 対照群 (シメチジン非投与群) にくらべて血中 lidocaine 濃度は顕著な高値を示し, 明らかな中毒症状を呈した症例もあったという。

文 献

- 1) 櫻谷憲彦: シメチジン. 臨床麻酔 6: 1349~1351, 1982.
- 2) Douglas, W. W.: Histamine and 5-hydroxytryptamine (serotonin) and their antagonists, Goodman Gilman, A., Goodman, L. S. and Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics, ed. 6, p. 609~646, Macmillan, New York, 1980.
- 3) Coombs, D. W., Hooper, D. and Colton, T.: Acid-aspiration prophylaxis by use of preoperative oral administration of cimetidine. *Anesthesiology* 51:352~356, 1979.
- 4) Foulkes, E. and Jenkins, L. C.: A comparative

evaluation of cimetidine and sodium citrate to decrease gastric acidity: effectiveness at the time of induction of anaesthesia. *Can. Anaes. Soc. J.* 28:29~32, 1981.

- 5) Goudsouzian, N., Coté, C. J., L. M. P., et al.: The dose-response effects of oral cimetidine on gastric pH and volume in children. *Anesthesiology* 55:533~536, 1981.
- 6) Serlin, M. H., Sibeon, R. G., Mossman, S., et al.: Cimetidine: Interaction with oral anticoagulants in man. *Lancet* 2:317~319, 1979.
- 7) Lam, A. M. and Parkin, J. A.: Cimetidine and prolonged postoperative somnolence. *Can. Anaes. Soc. J.* 28:450~452, 1981.
- 8) Klotz, U. and Reimann, I.: Delayed clearance of diazepam due to cimetidine. *New Engl. J. Med.* 302:1012~1014, 1980.
- 9) Desmond, P. V., Rashmi, V., Patwardhan, R. V., et al.: Cimetidine impairs the elimination of chlor-diazepoxide (Librium) in man. *Ann. Intern. Med.* 93:266~268, 1980.
- 10) Ruffalo, R. L. and Thompson, J. F.: Effect of cimetidine on the clearance of benzodiazepines. *New Engl. J. Med.* 303:753, 1980.
- 11) Feeley, J., Wilkinson, G. R., and Wood, A. J. J.: Reduction of liver blood flow and propranolol metabolism by cimetidine. *New Engl. J. Med.* 304:692~695, 1981.
- 12) Puvrunen, J. and Pelkonen, O.: Cimetidine inhibits microsomal drug metabolism in the rat. *Eur. J. Pharmacol.* 55:335~336, 1979.
- 13) Knapp, A. B., Maguire, W., Keren, G., et al.: The cimetidine-lidocaine interaction. *Ann. Intern. Med.* 98:174~177, 1983.
- 14) Stevenson, I. H.: Factors influencing antipyrine elimination. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 4:261~265, 1977.
- 15) Heagerty, A. M., Donovan, M. A., Castleden, C. M., et al.: Influences of cimetidine on pharmacokinetics of propranolol. *Brit. Med. J.* 282:1917~1919, 1981.
- 16) George, C. F.: Drug kinetics and hepatic blood flow. *Clin. Pharmacokinetics* 4:433~438, 1979.
- 17) Tan, O. T., et al. (Q) and Wood, A. J. J., et al. (A): Interaction of cimetidine and alcohol (Letters to the editor), *JAMA* 249:351~352, 1983.
- 18) Pawlick, W., Tague, L. L., Tepperman, B. L., et al.: Histamine H_1 - and H_2 receptor vasodilation of canine intestinal circulation. *Am. J. Physiol.* 233:E219~224, 1977.
- 19) Flynn, S. B. and Owen, D. A. A.: Histamine receptors in peripheral vascular beds in the cat. *Brit. J. Pharmacol.* 55:181~188, 1975.

斎藤隆雄 神山有史
徳島大学医学部麻酔学教室