

마우스에 있어서 Cimetidine, Ranitidine 및 Famotidine이 免疫反應에 미치는 影響

안 영 근·김 정 훈·이 상 근

원광대학교 약학대학

The Effect of Cimetidine, Ranitidine and Famotidine on the Immune Response in ICR Mice

Ahn, Young-Keun, Kim, Joung-Hoon, Lee, Sang-Keun

Won Kwang Univ., College of Pharm.

ABSTRACT

Experiments were performed on mice to investigate the influences of cimetidine, ranitidine and famotidine on the immune response.

Immune response were evaluated by antibody, Arthus reaction (Arthus), delayed type hypersensitivity (DTH), rosette forming cell (RFC), phagocyte activity and white blood cell (WBC) in mice, sensitized and challenged with sheep red blood cells (SRBC). The weight of liver, spleen and thymus were measured.

Following results obtained in this experiment.

1) The administration of cimetidine as compared to normal group significantly decreased Arthus, Hemagglutinin titer (HA), RFC, DTH, WBC and phagocyte activity, but increased the activity of serum albumin.

2) The administration of ranitidine as compared to normal group decreased RFC and HA.

3) The administration of Famotidine as compared to normal group decreased DTH and RFC, and significantly decreased HA, Arthus and serum protein.

4) The administration of ranitidine and famotidine decreased more humoral immune response than cellular immune response, but the administration of cimetidine significantly decreased humoral and cellular immune response, WBC and phagocyte activity.

서 론

자극성 음식을 많이 섭취하는 우리나라 사람에게서 위산과다 및 이로 인한 위궤양, 십이지장궤양 등의 소화성 궤양의 질환의 발생빈도가 높은 것이 사실이다.

그러나 이제까지 사용되어온 항히스타민제로는 위산분비를 억제시키지 못하여 일반적인 allergy 반응에 관여하는 히스타민 수용체 즉, H₁-receptor 외에 위산분비에 관여하는 또다른 수용체 H₂-receptor가 있음을 추정하고 이에 길항하는 새로운 물질에 대한 연구가 진행된 결과 분자구조중 imidazole환을 가진 cimetidine은 초기의 H₂ 길항제로 위산분비 억제효과, 위십이지장궤양이나 위산과다 및 이와 관련된 제반 증상의 치료에 탁월한 효과가 있음이 수많은 임상보고에 의해서 입증되었으나¹⁻³⁾ 장기간 투여시 부작용으로 항 남성 호르몬 작용, 혈중 prolactin 분비촉진작용 및 약물대사효소 저해작용 등이 있음이 보고되었으며⁴⁻⁸⁾, furan환을 가지고 있는 ranitidine은 위산분비억제작용이 있으며, 부작용으로 항 남성호르몬 작용, 혈중 prolactin 분비촉진 작용은 없지만 약물대사효소 저해작용, 간혈류량 저하 및 서맥 등이 알려져 있다⁹⁻¹²⁾.

또한 thiazole환을 가진 famotidin은 가장 진보된 H₂ 길항제로 가장 강력하고, 지속적인 위산분비 억제작용이 cimetidine의 88배, ranitidine의 20배로 월등히 높으며 항 남성호르몬 작용, 혈중 prolactin 상승작용, 약물대사 저해작용이 없고 간혈류량에 영향이 없을 뿐만 아니라 cholinesterase 저해작용이 없는 등 부작용이 거의 나타나지 않는다고 보고된 바¹³⁻¹⁸⁾ 저자 등은 cimetidine과 이러한 cimetidine의 단점을 보완하여 개발된 H₂-receptor antagonist인 ranitidine 및 famotidine을 사용하여 면역학적으로 비교실험하여 다음과 같은 유의성 있는 결과를 얻었기에 보고하는 바이다.

실험 재료 및 방법

1. 실험 동물

생후 5~6주경, 체중 17~21 g ICR male mouse를 경남축산(경기도 화성군 소재)에서 분양받아 시판사료로 1주간 給食하여 적응시킨 후 15마리를 1군으로 하여 전체를 4군으로 분류하여 온도 23±2°C, 습도 50~60%로 유지되는 항온, 항습 사육실에서 4주간 사육하였다.

2. Cimetidine, Ranitidine, Famotidine 용액의 조제 및 투여

cimetidine(중외제약), ranitidine(일동제약), famotidine(동아제약)을 0.9% 생리식염수에 용해하여 체중 kg당 각각 16 mg, 6 mg, 0.8 mg을 4주간 1일 1회 일정한 시간에 경구투여 하였다.

3. 체중 및 장기의 중량 計測

① 체중 : 실험 동물의 체중은 cimetidine, ranitidine 및 famotidine 용액 투여 개시일과 최종일에 측정하였다.

② 장기 중량 : 실험 동물의 頸動脈을 절단 채혈한 후 脾臟, 肝臟, 胸腺을 각각 적출하여 그 외관을 관찰하고 그 중량을 측정, 對體重 百分比를 구하였다.

4. 抗原의 조제 및 免疫

① 抗原 : 본 실험에서는 緬羊赤血球 (Sheep Red Blood Cell : 以下 S-RBC)를 사용하였다. 그 방법은 雄性 緬羊의 頸動脈으로부터 heparin을 가한 주사기로 채혈한 후 동량의 Alserver's氏액 (pH 6.1)을 가하여 4°C에서 보존하여 2주일 이내에 사용하였다. 보존 중인 S-RBC를 사용할 때에는 사용 직전 PBS로 3회 원심세척한 후 1×10⁸ S-RBC/ml을 농도로 Hank's Balanced Salt Solution(以下 HBSS)에 부유시켜 사용하였다.

② 免疫 : 상기 抗原 부유액 0.1 ml (1×10⁷ S

-RBC)를 Ha 등의 보고를 참고하여 mouse의 尾靜脈에 주사하여 1차 면역을 실시하였다¹⁹⁾. 2차 면역은 亦是 Ha 등의 보고를 참고하여 1차 면역을 실시한 4일 후에 mouse 左側後肢蹠皮內에 2×10^8 S-RBC/ml 부유액 0.05 ml (1×10^8 S-RBC)를 주사하여 惹起시켰다¹⁹⁾.

5. 적혈구 凝集素價 및 溶血素價의 測定

① 혈청의 분리 및 非動化

Mouse의 頸動脈을 절단하여 혈액을 채취 응고시킨 후에 원심분리하여 혈청을 분리하고 36°C에서 30분간 非動化시킨 후 4°C에서 보존하여 사용하였다.

② 적혈구 凝集素價(Hemagglutination Titer : 以下 HA titer)의 측정

S-RBC의 凝集素價를 microtitration tray (Nunclon micro test tray)를 사용하여 다음과 같이 실시하였다. 즉 각 실험동물로부터 얻은 개개의 非動化 혈청을 각 well에 HBSS로 2배 계열로 희석한 후 HBSS에 부유한 0.5% S-RBC 0.025 ml를 잘 혼합한 다음 37°C에서 18시간 방치하여 적혈구의 응집 유형을 관찰 판독하였으며 응집을 일으키는 혈청의 최고 희석도를 그 혈청의 凝集素價로 하였다¹⁹⁾.

③ 적혈구 溶血素價(Hemolysin Titer : 以下 HY titer)의 측정

S-RBC의 양 및 혈청의 희석은 凝集素價 측정시와 동일하게 실시하였으며 S-RBC와 희석혈청이 들어 있는 각 well에 guinea pig complement를 20배로 희석하여 0.025 ml씩 가한 다음 37°C에서 1시간 방치하여 용혈 여부를 관찰하였다. 이때에 완전 용혈을 일으키는 혈청의 최고 희석도를 그 力價로 판독하였다¹⁹⁾.

6. 足蹠腫脹反應 測定(Foot pad swelling test)

Arthus 반응(antibody mediated hypersensitivity) 및 遲延型 過敏反應(Delayed Type Hypersensitivity : 以下 DTH)를 측정하기 위하여 Ha 등이 기술한 방법에 준하여 다음과 같이 실시하였다¹⁹⁾. 즉 1차 면역 4일 후에 S-RBC 0.05 ml ($1 \times$

10^8)을 mouse의 左側後肢足蹠에 皮內注射하였다. 주사 후 일정시간이 경과한 후 腫脹의 두께를 0.01 mm 눈금 microcaliper로 측정하였으며 腫脹程度의 측정가는 측정에 따른 오차를 피하기 위하여 2회 측정된 수치를 평균하였다. 판독의 기준은 Sugimoto의 판독기준에 따라 3시간의 반응을 Arthus 반응, 24시간 경과 후의 반응을 遲延型 過敏反應으로 看做하였다. 足蹠腫脹指數는 다음과 같이 표시하였다²⁰⁾.

Foot pad swelling index =

$$\frac{\text{腫脹時 두께} - \text{正常 두께}}{\text{正常 두께}} \times 100$$

7. 脾臟細胞浮遊液의 調整

脾臟을 mouse로부터 無菌적으로 적출하여 Minimum Essential Medium(以下 MEM)에 조심스럽게 분쇄한 후 nylon mesh로 여과하여 死세포를 제거하였으며 寒冷 MEM으로 4°C에서 3회 원심분리한 후 비장세포가 2×10^7 cell/ml가 되도록 PBS에 부유하였다. 매 실험때마다 이 검사는 trypan blue dye exclusion method로 다음과 같이 하였다. 즉 시험관에 0.3 ml의 세포부유액을 넣은 후 0.1 ml의 trypan blue dye solution을 가하여 5분 경과후 혈구계산판에서 무색 生세포와 청색으로 염색된 死세포의 수를 센 후 그 백분율로 계산하였다²⁰⁾.

8. 비장세포의 Rosette 형성세포(RFC)의 검출

비장세포의 rosette 형성세포의 검사는 Garvey 등 및 Elliot 등이 기술한 방법에 준하여 다음과 같이 실시하였다^{21,22)}. 즉 비장세포부유액 0.025 ml (5×10^6 cell)와 S-RBC 부유액 0.25 ml (5×10^7 cell)를 시험관에 넣고 혼합하여 200×g에서 12분간 원심분리한 후 이 재부유액 1적을 혈구계산판에 떨어뜨리고 RFC를 검경 관찰하였다. 검경시 비장세포에 S-RBC가 3개 이상 부착한 세포를 RFC로 판정하여 다음 공식에 준하여 계산하였다.

$$\text{RFC}(\%) = \frac{\text{Number of rosette forming cell}}{\text{Total cell counted} \times \% \text{ Viability}} \times 100$$

9. 大食細胞의 活性檢査

대식세포의 貧食能力을 측정하고자 본 실험에서는 Biozzi 등이 기술한 방법에 준하여 다음과 같이 실시하였다²³⁾. 즉 최종 실험약물 투여일 2일 후에 carbon 즉 rotring ink를 멸균증류수에 녹인 1% gelatin액으로 6배 희석하여 현탁액을 조제하여 본 실험기간 동안 密栓하여 37°C에 보관하였다. 위와 같이 조제한 colloid상 탄소현탁액을 mouse 체중 g 당 0.01 ml씩 mouse의 尾靜脈內로 주사하였다. 그 후 mouse의 眼窩後部靜脈血管叢(retroorbital plexus)을 calibrated heparinized capillary tube (20 μ l; micro-hemocrit)로 穿刺하여 혈액은 10분, 20분, 30분 간격으로 채취하고 채취혈액 sample을 0.1% sodium carbonate(증류수에 용해한 용액) 용액 2 ml가 든 vial에 각각 옮겨서 적혈구가 용해 되도록 잘 혼화하였다. 이어서 吸光度를 600 nm에서 측정하고 다음의 공식에 준하여 계산하였다.

Corrected Phagocytic Index P=

$$\frac{W_s}{W_s + W_t} \times \sqrt[3]{K}$$

W_s : 체중

W_s : 비장의 중량

W_t : 간장의 중량

K: phagocytic coefficient(측정 농도의 10배 수를 log로 전환하고 시간에 대하여 plot한 graph 곡선)

10. 생화학적 검사

① 혈청총단백의 측정

혈청 0.02 ml를 취하여 biuret 법에 의하여 다음과 같이 측정하였다²⁴⁾. 즉 시험관 A에 혈청 0.02 ml를 취하고 시험관 S에 표준액(7 g/dl albumin) 0.02 ml를 취하여 각관에 發色試藥(total protein color reagent=biuret reagent) 4.0 ml를 가하여

혼화한 다음 30분 후(3시간 이내)에 發色試藥을 對照로 하여 545 nm에서 각각의 吸光度 E_A , E_S 를 측정하였다. 다음의 공식에 준하여 계산하였다.

$$\text{總血清蛋白濃度} = \frac{E_A}{E_S} \times 7 \text{ g/dl}$$

② 혈청 Albumin의 측정

BCG에 의한 albumin 정량법에 준하여 측정하였다²⁵⁾. 즉 혈청을 시험관 A에 취하고 표준액 0.025 ml(4 g/dl albumin)를 시험관 S에 취하고 시험관 A, S에 발색 시약 5.0 ml(0.012% bromo cresol green in 0.075 M, pH 4.2, citrate buffer solution brij 35)를 가하여 혼합, 25°C 30분간 방치한 후 발색시약을 대조로 하여 630 nm에서 比色, 각각의 吸光度를 E_A , E_S 로 하고 다음의 공식에 준하여 계산하였다.

$$\text{血清 albumin 濃度} = \frac{E_A}{E_S} \times 4 \text{ g/dl}$$

통계분석: 모든 data의 유의성 검정은 student's t-test로 행하였다.

실험 결과 및 고찰

mouse에 있어서 cimetidine, ranitidine, famotidine이 면역에 미치는 영향을 究明하고자 실험한 결과는 다음과 같다.

1. 체중, 비장, 흉선 및 간장의 중량변화

① 체중의 변화

즉 정상군이 $15.11 \pm 3.62\%$ 인데 비하여 cimetidine, ranitidine 및 famotidine 투여 전군이 각각 $25.61 \pm 2.14\%$, $29.70 \pm 1.32\%$, $18.44 \pm 0.21\%$ 로 현저한 증가를 보였다(Table 1).

② 비장 및 흉선의 중량변화

비장 대 체중 중량비는 정상군이 $3.58 \pm 6.88\%$ 인데 비하여 cimetidine, famotidine 투여군은 각각 $3.29 \pm 5.46\%$, $2.90 \pm 8.71\%$ 로 유의성 없는 감소를 보인 반면 ranitidine은 $0.93 \pm 0.30\%$ 로 유의성 없는 증가를 보였다.

또한 흉선 대 체중 증량변화는 정상군이 $0.57 \pm 1.69\%$, $0.57 \pm 3.52\%$ 로 유의성 없는 증감을 나타내었다(Table 2).
 또한 흉선 대 체중 증량변화는 정상군이 $0.57 \pm 2.59\%$ 인데 비하여 cimetidine, ranitidine, famotidine 투여군은 각각 $0.66 \pm 1.04\%$, $0.57 \pm$

Table 1. Effects of Cimetidine, Ranitidine and Famotidine on the Body Weight in Mice.

Group	Body weight (gm)		Increasing rate (%)
	Initial wt.	Final wt.	
Normal	21.11 ± 0.50	24.30 ± 2.31	15.11 ± 3.62
Cimetidine	20.30 ± 1.22	25.50 ± 3.84	$25.61 \pm 2.14^{**}$
Ranitidine	$20.20 \pm 1.27^*$	26.20 ± 2.95	$29.70 \pm 1.32^{**}$
Famotidine	20.60 ± 1.17	24.40 ± 1.42	$18.44 \pm 0.21^{**}$

Cimetidine (16 mg/kg), Ranitidine (6 mg/kg) and Famotidine (0.8 mg/kg) were orally administered to ICR mice once a day for 4 weeks.

Each value is the mean \pm S.D. of results obtained from 15 mice.

Asterisks denote the significances of the difference between normal group and cimetidine, ranitidine, and famotidine-treated groups; * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$.

Table 2. Effects of Cimetidine, Ranitidine and Famotidine on the Spleen and Thymus Weight.

Group	Spleen		Thymus	
	Weight (gm)	per body (%)	Weight (gm)	per body (%)
Normal	0.87 ± 0.39	3.58 ± 6.88	0.14 ± 0.06	0.57 ± 2.59
Cimetidine	0.84 ± 0.21	3.29 ± 5.46	0.17 ± 0.04	0.66 ± 1.04
Ranitidine	0.93 ± 0.30	3.55 ± 7.16	0.15 ± 0.05	0.57 ± 1.69
Famotidine	0.71 ± 0.28	2.90 ± 6.71	0.57 ± 3.52	0.57 ± 3.52

Other legends and methods are the same as described in Table 1.

Table 3. Effects of Cimetidine, Ranitidine and Famotidine on the Liver Weight in Mice.

Group	Liver	
	Weight (gm)	per body (%)
Normal	4.78 ± 0.68	19.67 ± 2.94
Cimetidine	4.89 ± 0.56	19.17 ± 1.45
Ranitidine	4.42 ± 0.65	$16.87 \pm 2.20^*$
Famotidine	4.49 ± 0.34	18.40 ± 2.39

Other legends and methods are the same as described in Table 1.

③ 간장의 증량변화

즉 정상군이 $19.67 \pm 2.94\%$ 인데 비하여 ranitidine 투여군은 $16.87 \pm 2.20\%$ 로 유의성 있는

감소를 나타내었다(Table 3).

④ Arthus 반응

Arthus 반응은 다형핵 백혈구에 의한 항원 항체 복합체 및 보체 등의 대분자 탐식에 의해 유지되는 lysosomal enzyme에 의하여 일어나는 항체매개형 과민반응 현상으로 Arthus 반응의 결과는 정상군이 19.64 ± 1.30 인데 비하여 ranitidine 투여군은 19.22 ± 1.36 으로 유의성 없는 감소를 보였으며 cimetidine 및 famotidine 투여군은 각각 15.19 ± 2.80 , 15.57 ± 1.92 로 현저한 감소를 나타내어 체액 성면역 반응을 저하시킨 것으로 사료된다(Table 4).

Table 4. Effects of Cimetidine, Ranitidine and Famotidine on the Arthus in Mice.

Group	Arthus reaction
Normal	19.64±1.30
Cimetidine	15.19±2.80**
Ranitidine	19.22±1.36
Famotidine	15.57±1.92**

Foot pad swelling was measured after intradermal challenge of 10⁸ SRBC.

$$\text{Foot pad swelling index} = \frac{\text{swelling of foot pad}}{\text{Thickness of foot pad}} \times 100$$

At 3 hour FPSI was Arthus reaction.

Other legends and methods are the same as described in Table 1.

⑤ DTH 측정

한편 지연형 과민반응은 감각 T-cell에 의해 유지되는 lymphokines의 화학적 전달물질에 의한 세포성 면역반응으로 특히 대식세포가 깊이 관여하는 바²⁶⁾ 본 실험 결과는 Table 5에서 보는 바와 같이 죽 척중창의 두께가 정상군이 13.29±2.31인데 비하여 cimetidine 투여군은 10.13±2.23으로 현저하게 감소되었으며 famotidine 투여군은 10.44±2.36으로 유의성 있는 감소를 나타내어 S-RBC에 대한 DTH가 현저히 증가했다는 河 및 高 등의 상반된 정도차이를 보이고 있음^{27,28)}은 아마도 투여기간에 의한

Table 5. Effects of Cimetidine, Ranitidine and Famotidine on the Delayed Type Hypersensitivity Reaction in Mice.

Group	Delayed type hypersensitivity (DTH)
Normal	13.29±2.31
Cimetidine	10.13±2.23**
Ranitidine	12.59±1.93
Famotidine	10.44±2.36*

Foot pad swelling was measured after intradermal challenge of 10⁸ SRBC.

$$\text{Foot pad swelling index} = \frac{\text{swelling of foot pad}}{\text{Thickness of foot pad}} \times 100$$

At 24 hour FPSI was DTH.

Other legends and methods are the same as described in Table 1.

DTH의 저하로 cimetidine, famotidine 및 ranitidine 순으로 세포성 면역반응을 저하시킨 것으로 사료된다(Table 5).

⑥ HA 측정

체액성 면역반응 가운데 T-임파구 의존성 항원인 민양적혈구에 대한 면역 혈청 항체의 양을 나타내는 지표인 적혈구 응집소가 측정은 혈중 체액성 면역항체의 소장을 이용하는데 널리 이용되고 있다²⁶⁾.

본 실험에서 cimetidine, ranitidine 및 famotidine을 각각 4주간 투여한 후 면역적혈구(S-RBC)로 면역하여 측정된 적혈구 응집소가(HA)는 Table 6과 같다. 즉 정상군이 4.80±0.78인데 비하여 cimetidine, ranitidine 및 famotidine 투여 각 군이 2.67±0.94, 3.67±0.75, 3.25±0.43으로 현저한 감소를 보여 항체 생산을 감소시킨 것으로 사료된다(Table 6).

Table 6. Effects of Cimetidine, Ranitidine and Famotidine on the Antibody Production in Mice.

Group	Hemagglutinin titer (log ₂)
Normal	4.80±0.78
Cimetidine	2.67±0.94**
Ranitidine	3.67±0.75**
Famotidine	3.25±0.43**

Mice were challenged with 10⁸ SRBC 4 days after sensitization on the 5th day, the HA titer were assayed. Each value is the mean±S.D (log₂) of 10 mice.

Other legends and methods are the same as described in Table 1.

⑦ RFC 측정

비장세포의 rosette 형성능은 주로 T-cell에 의해 형성되는 바²⁶⁾ 각군에서 관찰한 RFC를 %로 환산한 결과는 Table 7에서 보는 바와 같이 정상군이 6.88±2.19인데 비하여 cimetidine 투여군은 3.46±2.64로 현저한 감소를 보였으며 ranitidine, famotidine 투여군은 각각 3.72±2.72, 3.47±3.70으로 유의성 있는 감소를 보였다(Table 7).

Table 7. Effects of Cimetidine, Ranitidine and Famotidine on Rosette Forming Cell in Mice.

Group	Rosette forming cell (RFC)
Normal	6.88±2.19
Cimetidine	3.46±2.64**
Ranitidine	3.72±2.72*
Famotidine	3.47±3.70*

$$RFC (\%) = \frac{\text{No. of rosette forming cell}}{\text{Total cell counted} \times \% \text{ Viability}} \times 100$$

Other legends and methods are the same as described in Table 1.

⑧ macrophage activity 측정

대식세포는 면역반응에 중요한 역할을 하는 세포로 carbon clearance test는 *in vivo*에서 세망내피계 세포의 활성을 검사하는 유용한 방법으로 정맥주사한 carbon 분자는 肝의 kupffer cell에서 40%, 비장의 대식세포에 의해 10%가 제거되는 것으로 알려져 있다.

Table 8. Effects of Cimetidine, Ranitidine and Famotidine on Phagocyte Activity in Mice.

Group	Phagocyte activity
Normal	3.55±0.53
Cimetidine	2.84±0.16**
Ranitidine	3.97±1.24
Famotidine	3.24±0.52

Phagocyte activity index is a constant from a formula relating the cube root of K to the ratio of body weight to the weight of the liver and spleen.

Other legends and methods are the same as described in Table 1.

본 실험의 대식세포 활성능을 측정한 결과는 Tabel 8에서와 같이 정상군이 3.55±0.53인데 비하여 cimetidine 투여군이 2.84±0.16으로 현저한 감소를 보여 세포성 및 체액성 면역반응 억제제인 B.C.G.를 1회 정맥내 투여한 후 1, 2, 3, 4주간 cimetidine을 투여한 결과 대식세포의 활성은 2주 투여군이 가장 높았으나 투여기간에 따라 감소했다는 Nicol 등의 보고와 일치하였다³⁷⁾. 이는

histamine의 H₂-receptor 길항제인 cimetidine의 2주 투여에 의해 대식세포의 활성능이 항진되었다가 4주 투여에 의해 억제되는 기전은 내인성 histamine에 의한 중성백혈구의 lysosomal hydrolase 분비억제가 cimetidine에 의해 차단되었다가 2주후 부터는 촉진되기 때문인 것으로 사료된다 (Table 8).

⑨ WBC 측정

말초순환 백혈구 수의 측정결과는 Table 9에서와 같다. 즉 정상군이 7,920±433인데 비하여 cimetidine 투여군은 5,532±398로 현저한 감소를 보였다 (Table 9).

Table 9. Effects of Cimetidine, Ranitidine and Famotidine on Peripheral WBC in Mice.

Group	White blood cell (/mm ³)
Normal	7,920±433
Cimetidine	5,532±398**
Ranitidine	7,980±764
Famotidine	7,764±703

Other legends and methods are the same as described in Table 1.

⑩ 생화학적 측정

혈청단백은 정상군이 6.77±0.43 g/dl인데 비하여 ranitidine 투여군은 9.43±2.17 g/dl로 현저한 증가를 보인 반면 famotidine 투여군은 4.45±0.41 g/dl로 현저한 감소를 보였다. 또한 혈청 albumin은 정상군이 2.85±0.18 g/dl인데 비해 cimetidine 투여군은 3.48±0.46 g/dl으로 현저한 증가를 보였으며 ranitidine 투여군은 3.10±0.21 g/dl로 유의성 있는 증가를 보였다. Globulin은 정상군이 3.29±0.25 g/dl인데 비하여 ranitidine 투여군은 6.33±1.96 g/dl으로 현저한 증가를 보인 반면 famotidine 투여군은 1.51±0.20 g/dl로 현저한 감소를 보였다. A/G比는 정상군이 0.77±0.12인데 비하여 ranitidine 투여군은 0.49±0.11로 현저한 감소를 보였으나 famotidine 투여군은 1.95±1.05로 현저한 증가를 보였다 (Table 10).

Table 10. Effects of Cimetidine, Ranitidine and Famotidine on the Serum Proteins in Mice.

Group	Protein (g/dl)	Albumin (g/dl)	Globulin (g/dl)	A/S ratio
Normal	6.77±0.43	2.85±0.18	3.29±0.25	0.77±0.12
Cimetidine	7.58±1.58	3.48±0.46**	4.10±1.12	0.85±0.41
Ranitidine	9.43±2.17**	3.10±0.21*	6.33±1.96**	0.49±0.11**
Famotidine	4.45±0.41**	2.94±0.21	1.51±0.20**	1.95±1.05**

Other legends and methods are the same as described in Table 1.

결 론

마우스에 있어서 cimetidine, ranitidine 및 famotidine이 면역반응에 미치는 영향은 다음과 같다.

1. cimetidine 투여군은 정상군에 비해 Arthus, HA, RFC, DTH, WBC 및 대식세포의 활성을 현저히 감소시켰으나 혈청의 albumin 농도는 현저히 증가시켰다.

2. ranitidine 투여군은 정상군에 비해 RFC를 유의성 있게 감소시켰으며 HA는 현저하게 감소시켰다.

3. famotidine 투여군은 정상군에 비해 DTH와 RFC를 유의성 있게 감소시켰으며 Arthus, HA 및 총혈청 단백질의 농도를 현저하게 감소시켰다.

4. 이상의 결과 ranitidine과 famotidine 투여군은 세포성 면역보다는 체액성 면역을 저하시켰으나 cimetidine 투여군은 체액성 면역, 세포성 면역, 말초순환 백혈구 수 및 대식세포의 활성을 더욱 감소시켰다.

REFERENCES

- Brogged, R.N., Heel, R.C., Speirht, T.M. and Avery, G.S.; Cimetidine a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in peptic ulcer disease, *Drugs*, **15**, 93 (1978)
- Feldman, M. and Richardson, C.T.; Histamine H₂-receptor antagonist, *Adv. Intern. Med.*, **23** (1978)
- Cimetidine Tagamet update on adverse effects, *Med. Lett Drugs Ther.*, **20**, 77 (1978)
- Ash, A.S.F. and Schild, H.O.; Receptors mediating some action of histamine, *BR. J. Pharmacol.*, **27**, 427 (1966)
- Black, J.W., Duncan, W.A.M., Durant, C.J., Ganellin, C.R. and Parsons, E.M.; Definition and antagonism of histamine H₂-receptors, *Nature*, **236**, 385 (1972)
- Rocklin, R.E.; Modulation of cellular immune responses in vivo and in vitro by histamine receptor-bearing lymphocytes, *J. Clin. Invest.*, **57**, 1051 (1976)
- Rocklin, R.E.; Histamine induced suppressor factor (HSF): Effect on migration inhibitory factor (MIF) production and proliferation, *J. Immunol.*, **118**, 1734 (1977)
- Rocklin, R.E., Greineder, D.K. and Melmon, K. L.; Histamine induced suppressor factor (HSF): Further studies on the nature of the stimulation and the cell which produces it, *Cell Immunol.*, **44**, 404 (1979)
- Howard, J.M. *et al.*; *Gastroenterology*, **88**, 1026 (1985)
- Takagi, T. *et al.*; *Aech. Int. Pharmacodyn.*, **256**, 49~58 (1982)
- Harada, M. *et al.*; *Biochem. Pharmacol.*, **32**, 1635 (1983)
- Smith, J.L. *et al.*; *Gastroenterology*, **84**, 1314 (1983)
- Tomioka, K. *et al.*; *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **255**, 16 (1982)

14. Pendleton, R.G. *et al.*; Arch. Int. Pharmacodyn., **266**, 4 (1983)
15. Gajtkowski, D.B. *et al.*; Nature, **304**, 65 (1983)
16. Takeda, M. *et al.*; Eur. J. Pharmacol., **91**, 371 (1983)
17. Shiratori, K. *et al.*; Gastroenterology, **86**, 1250 (1984)
18. Schwartz, S.E. *et al.*; Lancet, **1**, 53 (1984)
19. Ha, T.Y., Lee, H.K. and Song, Y.K.; Modulation of immune response by cimetidine, J. Kor. Soc. Microbiol., **16**, 49 (1981)
20. Kim K.Y. and Ha, T.Y.; Effect of cyclophosphamide administration after stimulation with phytohemagglutinin on immune response in mice, J. Kor. Soc. Microbiol., **14**, 1, 71 (1979)
21. Garvey, J.S., Cremer, N.E. and Sussdorf, D.H.; Methods in immunology, 3rd, 449 (1980)
22. Elliott, B.E. and J.S. Haskill; Characteristics of thymus-derived bonemarrow-derived rosette forming lymphocytes, Eur. J. Immunol., **3**, 68 (1973)
23. Biozzi, G., Benccherref, B., Stiffel, Co. and Halpern, B.N.; Etude quantitative de l'activite granulopexique du systeme reticulo entherial chezla souris, C.R. Soc. Biol. Paris, **148**, 431 (1954)
24. 水野映二等, 臨床病理; Biuret method, **19**, 427 (1971)
25. Doumas *et al.*; Clin. Chim. Acta., **31**, 87 (1971)
26. Kim, J.H.; Immunobiological studies in mice treated with chemical carcinogen 3-Methylcholanthrene, Dept. of Vet. Med. Jeonbuk Natnl. Univ. Graduate school (1988)
27. 河大有, 李憲九, 宋陽根; Cimetidine에 의한 면역반응조절, 大韓微生物學會誌, **16**(1), 49 (1981)
28. 高在起; 항종양제의 일종인 Cimetidine이 mouse의 면역적혈구에 대한 면역반응에 미치는 영향, 전북대, 석사학위 논문