 原 著

二、三の放射性同位元素による肝臓排泄機能の研究

第3報 放射性物質の胆汁内排泄におよぼす利胆剤の影響

山口県立医科大学第一内科教室（指導 水田信夫教授）

中 村 克 衛

STUDIES OF THE EXCRETORY FUNCTION OF THE LIVER WITH CERTAIN RADIOISOTOPES.

III. EFFECTS OF SODIUM DEHYDROCHOLATE AND URSODESOXYCHOLIC ACID ON BILIARY EXCRETION OF THE ISOTOPES

BY

Katsue Nakamura

Department of Internal Medicine, Yamaguchi Medical School, Ube

(Prof.: N. Mizuta)

梗概 Sodium dehydrocholate (DHC) および Ursodesoxycholic acid (Urso) の $\text{Na}_2\text{HP}^{32}\text{O}_4$, $\text{Co}^{60}\text{Cl}_2$, Co^{60} vitamin B_{12} の胆汁内排泄におよぼす影響を知るためウサギを使用して実験し、次の結果を得た。 P^{32} : 筋肉注射した P^{32} の胆汁内排泄量は DHC の静注により、著しい水利胆と共に増加し、濃度も高かった。その際、 P^{32} 投與 6 時間後の肝の P^{32} 攝取量は対照よりも少量であった。又 Urso によつても P^{32} は増加し、胆汁内濃度も高くなった。 $\text{Co}^{60}\text{Cl}_2$: 筋肉注射により投與した $\text{Co}^{60}\text{Cl}_2$ の胆汁内排泄は DHC, Urso によつて殆ど影響を受けず、濃度にも変化は見られなかった。 Co^{60} Vitamin B_{12} : $\text{Co}^{60}\text{B}_{12}$ は耳静脈注射により投與し、その胆汁内排泄は DHC により減少し、 B_{12} 投與 7 時間後の肝 B_{12} 攝取率は対照よりも多量であった。これら代謝の様相を異にする三つの放射性物質の肝内で受ける利胆剤の作用はそれぞれ異なる事が分かった。

物質が胆汁内に排泄される時、肝内で受ける処理はそれぞれ異なり、その物質個々の態度をとる事は想像に難くない。 Sodium dehydrocholate (DHC と略す) および Ursodesoxycholic acid (Urso と略す) は近時、強力な利胆剤として臨床的に繁用されているが、これが諸物質の代謝および利胆作用に伴う諸物質胆汁内排泄に如何なる影響を与えるかという事は分かっていない点が多い。 DHC に関しては既にかんりの知見があり、なかんずく色素、電解質等の胆汁内排泄に対

する影響はそれぞれ異なる事が知られている。この様な利胆剤に対する諸物質の反応性の相違は本薬剤の適用性を知るのに必要であるのみでなく、広く肝の生理の理解に資する所が大であると思われる。そこで私は生理的条件下での体内における代謝、胆汁内排泄の動的関係の分かっている^{1,2)} $\text{Na}_2\text{HP}^{32}\text{O}_4$, $\text{Co}^{60}\text{Cl}_2$, Co^{60} -vitamin B_{12} を用いて、DHC, Urso の肝内処理および胆汁内排泄に及ぼす影響を究明せんとした。

実験材料および方法

1) 動物および処理: 2kg内外の健康家兎を用い、実験日は絶食させ、胆瘻を設置する。

2) 放射性同位元素: 前報に準じて $\text{Na}_2\text{HP}^{32}\text{O}_4$ ($50\mu\text{C/kg}$), $\text{Co}^{60}\text{Cl}_2$ ($10\mu\text{C/kg}$) は筋肉内注射, Co^{60} -vitamin B_{12} (全量 0.5 γ) は耳静脈内注射により、胆瘻設置後投与した。

3) 利胆剤投与: 20% DHC は体重 kg 1 ml 宛, Urso は体重 kg 50 mg 宛をそれぞれ上記放射性物質投与後、2時間目および5時間目の2回、経耳静脈的に投与した。 $\text{Co}^{60}\text{B}_{12}$ 群では3時間目、6時間目の2回とした。

4) 放射性物質の肝摂取量は、胆汁内排泄実験終了後、すなわち P^{32} 投与6時間後、 $\text{Co}^{60}\text{B}_{12}$ 投与7時間後直ちに屠殺し、肝を虚血にし、その一定量を Homogenate として放射能を測定した。

5) 資料の採取および放射能の測定は前報と同様にして行なつた。

実験成績

1) DHC, Urso の P^{32} 胆汁内排泄におよぼす影響

(a) DHC: P^{32} の正常時の胆汁内排泄は P^{32} 投与後2時間目に最高に達し、以後は段階的に減少することは第1報で報告した。図1の如く、DHCを2時間目に投与すると胆汁量は急激に増加すると共に、胆汁内 P^{32} 排泄量も生理的排泄増

Fig. 1. The effects of Sodium dehydrocholate on biliary excretion of P^{32} .

加の割合をこえて増加し、3時間目からは減少する。更に排泄が比較的安定性をもつて減少して来る5時間目に再度同量の DHC を注射すると、 P^{32} は前回程大量ではないけれども、3、4時間目よりも多量に排泄される。この場合、胆汁中 P^{32} 濃度は初回 DHC 投与直後の2時間目では胆汁の水利胆作用も著しく充進するにかゝらず、相当に保たれており、2回目 DHC 投与後では4時間目の濃度よりも高くなる。

(b) P^{32} の肝摂取量: DHC を2回静注した場合の肝の P^{32} 摂取量は表1の如く、実験46、

Fig. 2. The effects of Ursodesoxycholic acid on biliary excretion of P^{32} .

Fig. 3. The effects of Sodium dehydrocholate on biliary excretion of $\text{Co}^{60}\text{Cl}_2$. Fig. 4. The effects of Ursodesoxycholic acid on biliary excretion of $\text{Co}^{60}\text{Cl}_2$.

47, 48に見られるようにそれぞれ対照群に比し少量である。

(c) Urso: 図2に示すように、この場合もDHCとは同様の傾向をみ、Urso 静注後直ちに胆汁内 P^{32} 排泄量は増加し、5時間目の再度の投与後も多量に増加する。これを第1回目の投与を行わず正常の状態を保たせ、5時間目のみUrsoを静注しても P^{32} 排泄量は明らかに増加する。濃度も胆汁増量の割合からしてもかなり高くなる。

2) DHC, Ursoの $\text{Co}^{60}\text{Cl}_2$ の胆汁内排泄におよぼす影響

(a) DHC: $\text{Co}^{60}\text{Cl}_2$ 投与後図3(b)の如く、正常の排泄patternを保たせて5時間目のみ1回注射すると、 $\text{Co}^{60}\text{Cl}_2$ は増加しない。2時間目にDHCを静注すると、図3(a)に見られる如く、胆汁内 $\text{Co}^{60}\text{Cl}_2$ は3(b)と比べて増加しておらず、減少傾向の安定した5時間目の注射でも増加しない。濃度から見るとDHC 2回注射時には図3(a)の如く、第1回、第2回DHC投与後に

は胆汁の水利胆が著しく、かつ Co^{60} 排泄量は変化しないため濃度は著しく低下する。図3(b)の如く、5時間目1回の場合でも濃度は著しく低下する。

(b) Urso の場合も DHC と類似の傾向が見られ、図4(a)のように、初回の Urso 投与後 Co^{60} Cl_2 の排泄は対照の図4(b)におけると同じ増加傾向、すなわち排泄量に影響を与えておらず、その後減少し、5時間目の Urso 再投与によつてもその排泄下降曲線に影響を与えず減少している。濃度では Urso 1回目投与後高くなり、胆汁量増加のため4(b)と較べると濃度がいちじるしく低下している。又2回目の後にも濃度は非常に低下している。5時間目1回投与群では、2時間目には生理的に高くなるが、5時間目の Urso 投与により胆汁量が増加し、濃度はやはり急に低下する。

3) DHC の $\text{Co}^{60}\text{B}_{12}$ の胆汁内排泄におよぼす影響

(a) $\text{Co}^{60}\text{B}_{12}$ の正常の排泄 pattern は3~5時間にその peak がある事は第1報で述べたが、図5(a)に示すように、2時間目に初回の DHC を静注すると、その約1時間の $\text{Co}^{60}\text{B}_{12}$ の排泄は抑制され、3時間目からは増加して正常の排泄 pattern に復する。次に6時間目に2回目の DHC を静注すると、 $\text{Co}^{60}\text{B}_{12}$ の排泄は急に減少し、7時間目には再び増加する。DHC の反応を更に確

実に知るため図5(b)の如く、胆汁内 $\text{Co}^{60}\text{B}_{12}$ 排泄が正常の pattern に沿つて増加しつつある3時間目に DHC を静注すると、胆汁内 $\text{Co}^{60}\text{B}_{12}$ は急激に減少し、4時間目には再びやゝ増加するが、なお正常時の排泄量に達せず、5時間目に漸く回復する。6時間目に再度 DHC を投与しても同様に $\text{Co}^{60}\text{B}_{12}$ 排泄量は減少する。

(b) $\text{Co}^{60}\text{B}_{12}$ の肝摂取量: DHC を投与した場合の B_{12} 肝摂取量は実験28, 58, 59においてそれぞれ対照よりも優れている。

考案および総括

利胆剤に対する諸物質の胆汁内排泄態度がそれぞれ異なる事は知られており、特に DHC については多くの研究があり、共に胆汁酸という点から Urso も類似の利胆作用がある事は一応推察出来る。色素の胆汁内排泄に関しては、水田ら³⁾⁴⁾および藤原⁵⁾は DHC を注射すると、胆汁内 PSP の排泄は減少するといふ、Cantarow⁶⁾ にも DHC によりイヌの BSP の胆汁よりの排泄が遅れる事を認めている。一方、NPN および Na, K, Cl 等の電解質は DHC により胆汁量の増加によつて胆汁内排泄量が増加するという伊藤ら⁷⁾⁸⁾の報告もあり、その物質の性状、肝内代謝の相違という主に二つの因子によつて胆汁内排泄の態度が異なつて来るものと考えられる。

P^{32} : DHC 初回静注後胆汁内排泄量は正常時の排泄増加の割合を超えて増加し、3倍の胆汁量

Table 1. Hepatic uptake of P^{32} and Co^{60} -vitamin B_{12} following intravenous injection of Sodium dehydrocholate.

P^{32}					$\text{Co}^{60}\text{B}_{12}$				
Exp.No.	Rabbit No.	Sex	μCi inj	cpm/g liver	Exp.No.	Rabbit No.	Sex	μCi inj	mg/g liver
Controls	46	112	♂	75	61400	24	57	♂	0.5 4.
	47	115	♂	90	62300	58	142	♂	0.5 3.
	48	118	♂	80	42100	59	140	♂	0.5 3.
DHC injected	46	113	♂	75	54000	24	50	♂	0.5 7.7
	47	116	♂	95	48900	58	143	♂	0.5 4.7
	48	119	♂	80	26500	59	141	♂	0.5 3.6

P^{32} was measured 6 hours after P^{32} administration.

$\text{Co}^{60}\text{B}_{12}$ was measured 7 hours after $\text{Co}^{60}\text{B}_{12}$ administration.

もにかゝらず P^{32} 濃度はかなり保たれており、更に排泄減少傾向が安定した5時間目の再度の投与によつても著しく増加し、これらはDHCのための排泄増加と考えられる。又 Urso の場合にも増加し、Urso の効果と見て差支えない。これら利胆剤の静注により利胆度につれて胆汁のビリルビン濃度は低下する。その際、肝内に貯蔵されている P^{32} はその著しい水利胆作用に並行して胆汁中出现の増大を見る。この事は表1に示すように、胆汁内 P^{32} が増加し、かつDHC投与の場合の肝 P^{32} 摂取量が対照より少量である事から推定される。Cook⁹⁾ らは DHC 投与後の胆汁中 Cl, K, Na 等の増加は肝細胞の濾過作用によるものと考えているが、 P^{32} の増加は果して濾過作用亢進のためだけのものかは疑わしい。既に報告したように、腎剔出後24時間経過して肝機能の亢進している場合にも胆汁内 P^{32} は増加するし、DHC, Urso による増加は、もちろん一部分は濾過作用亢進によるかも知れないが、利胆剤投与によつて肝細胞の代謝が亢進し、一時に肝細胞が莫大なエネルギーを消費するものと思われる。有機磷になったPが例えば $ATP^{32} \rightarrow ADP + P^{32}$ のような変化で胆汁中に出て来る事も可能である。

$Co^{60}Cl_2$: 図3, 4で分かるように胆汁中排泄に関しては、このものはDHC, Ursoの影響を受けない。2時間目の増加は生理的な現象であり、

排泄減少傾向が安定した5時間目に再度静注しても、又1回だけの場合でも $Co^{60}Cl_2$ は増加しない事からしても確かである。塩化コバルトは第1報で述べた如く、分子量はPとほぼ同じであるが、無機物で中間代謝には関係少なく、肝内で複雑な処理は受ける事なく、血中より肝に到達すると直ちに、主に濾過によつて胆汁中に排泄されるため、DHC, Urso によつて胆汁中排泄は影響されないのだろう。 $Co^{60}Cl_2$ の排泄が P^{32} の排泄態度と全く異なっている事は、 P^{32} の胆汁内排泄と化学エネルギー消費との関係を更に裏付けるものである。何故なら利胆剤による P^{32} の排泄増加が単なる濾過によるならば、 P^{32} と $Co^{60}Cl_2$ との排泄態度は同じでなければならない。

$Co^{60}B_{12}$: 図5の如くDHCにより胆汁内排泄は減少し、時間と共に正常の排泄状態に復する。この胆汁中 B_{12} の減少はDHCの強力な利胆性が肝細胞の機能亢進を呼び起こし、肝細胞の B_{12} 取り込みが盛んとなり、肝の B_{12} 摂取率増大を起こさしめるものと解釋したい。これは表1に示すように、この際の肝の B_{12} 摂取量の増大からも云える事である。 B_{12} は代謝に必須の物質であり、かつ分子量も大きく、肝が健全であれば短時間にそう簡単に胆管系へ通過しないだろうし、奥田¹⁰⁾は CCl_4 で肝細胞を傷害さずと胆汁中 B_{12} は増加すると報告している事からもうなずける。又 Glass¹¹⁾

Fig. 5. The effects of Sodium dehydrocholate on biliary excretion of $Co^{60}B_{12}$.

らは動物実験で B_{12} を投与すると、肝摂取量の65～85%は大体2～3カ月間肝に残存すると云っており、肝では B_{12} は肝細胞の Polypeptide と結合していると考えられる。又 Glass¹²⁾らは伝染性肝炎、肝硬変症、閉塞性黄疸等の肝疾患には肝より血中への B_{12} 放出が増加して、肝内 B_{12} は減少すると云っているが、胆汁内排泄については触れていない。このような場合、 B_{12} の胆汁内排泄を最初に発表した奥田¹³⁾らの説ならびに私のこの実験からしても、胆汁内 B_{12} の増加があるものと想像される。さて Cook⁹⁾らは DHC 投与後肝の BSP クリアランスは増加せず、これは肝の分泌能によると解釈しているが、BSP はグルクロン酸抱合により胆汁中に排泄される事が最近明らかになったので、DHC には UDP などの関与するグルクロン酸抱合反応に対し促進作用がないと推測される。ビリルビンも同じくグルクロン抱合を受けて胆汁中に出るが、前述した様に DHC はその排泄を促進しない。同じ様に解釈できる。 B_{12} は肝では恐らく補酵素として作用するので、化学反応の亢進によつても触媒それ自身は損耗しないという理由により、 B_{12} の胆汁中に失われる量はむしろ少ないものであろう。更に Meyer¹⁴⁾らは plasma は敏速に強固に B_{12} と結合すると云い、Willigan¹⁵⁾によれば B_{12} は plasma の α_1 globulin に現われ、この結合物は胆管系へ直接通過し得ず、従つて胆汁中に現われる放射能は放射性 B_{12} の排泄か或はコバルトの脱落物であるかも知れないと云っている。Glass¹⁶⁾らは肝の放射能の大部分は分離した Co^{60} に由来するものではなく、肝に貯蔵された放射性 B_{12} に由来すると主張し、奥田は胆汁中に排泄された B_{12} の活性を見出している事からも、胆汁内放射能の大部分は無機のコバルトではなく放射性 B_{12} に由来するものと解釋すべきであらう。

以上の如く $Na_2HP^{32}O_4$ 、 $Co^{60}Cl_2$ 、 $Co^{60}B_{12}$ の DHC、Urso に対する胆汁内排泄態度はそれぞれ異なり、おのおのの放射性物質が利胆剤によりそれぞれ肝で如何なる代謝を受け、さらにどのよう

な機序で胆汁内に排泄されるかと云う事が明らかになれば、利胆剤の作用の理解の上に非常に役立つであろう。以上の成績から進んで更に考案が許されるならば、私は次の様に考えたい。これらの利胆剤による肝細胞内胆汁産生反応は大きなエネルギー消耗を伴うものであり、その反応には B_{12} を含む多くの酵素系が関与するが、化学的に体内で不活性の塩化コバルトのような物質は影響を被らない。急激なエネルギー消耗により、エネルギーを要する他の反応系はむしろ阻害され、例えばグルクロン酸抱合のような反応は低下するものであろう。ATP の投与で利胆疲労が回復する(伊藤¹⁷⁾)と云う現象はこのように考えると理解し易い。

結 論

$Na_2HP^{32}O_4$ 、 $Co^{60}Cl_2$ 、 Co^{60} -vitamin B_{12} をウサギに投与し、それらの胆汁内排泄におよぼす Sodium dehydrocholate, Urosodesoxycholic acide の影響を調べた。

1) P^{32} : DHC および Urso 静注後、 P^{32} の胆汁内排泄は増加し、著しい水利胆効果にもかかわらずそれらの濃度は増大し、かつ、その際の肝の P^{32} 摂取量は減少した。この場合、利胆に伴う肝エネルギー消費の亢進が推定される。

2) $Co^{60}Cl_2$: DHC、Urso 静注後、胆汁内排泄総量は影響を受けず、濃度は低下した。この物質は肝においては複雑な処理を受けるに至らないので、単純な濾過により胆汁中に排泄される事が推定される。

3) Co^{60} -vitamin B_{12} : DHC 静注により胆汁内排泄量は減少し、肝摂取率は増大した。恐らく利胆に伴ない、肝の B_{12} 需要が増える現象と思われる。

4) 第1報から第3報までの成績を総合すると、 P^{32} 、 $Co^{60}Cl_2$ 、 $Co^{60}B_{12}$ は正常時の胆汁内排泄態度、投与部位から肝への到達の態度、更に腎剔除後の胆汁内排泄態度はそれぞれ異なり、DHC、Urso による利胆作用に伴う肝内代謝も明らかに異なるものである。

(本研究の要旨は第44回日本消化機病学会総会で報告した)。

文 献

- 1) 中村克衛：日内会誌, 47:1330, 昭34. —2) 中村克衛：日内会誌, 48:1004, 昭34. —3) Mizuta, M.: Bull. Yamaguchi Med. School, 2:116, 1953. —4) 伊藤穆他：綜合臨床, 6:1523, 昭32. —5) 藤原只知：内科の領域, 6:198, 1958. —6) Cantarow: Am. J. Physiol., 154:506~512, 1948. —7) 伊藤穆：山口医学, 6:142, 昭32. —8) 伊藤経亮：山口医学, 6:83, 昭32. —9) Cook, et al: J. pharm. Exper. Therap., 110:293~299, 1954. —10) 奥田邦雄：臨床病理, 5:100, 昭32. —11) Glass, et al: J. Lab. & Clin. Med., 52:860, 1958. —12) Glass, et al: J. Lab. & Clin. Med., 52:849, 1958. —13) K. Okuda, R. Gräshek & B. F. Chom: J. Lab. & Clin. Med., 51:17, 1958. —14) Meyer, L.M., Bertcher, R.W., Cronkite, E.P., ibid., 1957:96, 360. —15) Willigan, et al: Proceeding. Society. Exper. Biol. & Med., 99:81, 1957. —16) Glass, et al: J. Lab. & Clin. Med., 52:875, 1958. —17) 伊藤穆：山口医学, 6:238, 昭32.