

92

92 コルヒチンの胆汁内排泄に及ぼすプロコロム
ムの効果

東京都老人研第一臨床生理

○木谷健一 金井節子 三浦玲子 土屋美威子
野久保宗孝

目的：コルヒチンは最近肝細胞内での tubulin-micro-tubule 系への関与や、肝繊維化予防効果などで、肝との関係が注目されているが、それ自体肝内にとりこまれたのち胆汁中に大量に排泄される。しかしその代謝過程の詳細は不明である。またプロコロム（BPC）はコルヒチンと同じく尿中への尿酸排泄促進効果があるといわれているが、同時に著明な毛細胆管性の利胆作用をもつ。本実験ではコルヒチンの胆汁内排泄に及ぼすBPCの利胆効果を検討し、コルヒチンの肝内代謝に関する情報をうることを目的とした。

対象及び方法：3.5月令のWistar系雄ラット（約300g）を用いペントバルビタール麻酔下に実験を行なった。BPC（Na塩）生食溶液を腹腔内注入（20mg/100g）40分後より排泄実験を行なった。股動静脈総胆管にカニューレションを行ない、コルヒチン0.07mg/100gに¹⁴Cコルヒチン（3μCi）を混じ生食水溶液としたものを静注し以後30分間は10分間づつ次いで30分間、1時間の計2時間胆汁採取を行なった。同時に動脈血採取を行なった。胆汁及び血漿の放射活性より血中消失曲線及び胆汁内排泄率を求めた。さらに胆汁サンプルをKlaassenの方法によりTLCで展開し、代謝物を調べた。

結果：対照群（n=5）の最初の10分間の胆汁流量（μl/100g/min）は5.8±0.8（平均±SD）であり、BPC群（7）では10.4±0.9で約90パーセントの増加を示し以後2時間この傾向は続いた。コルヒチンの排泄率（% of dose）は2時間で対照群4.38±3.7 BPC群5.68±1.5（P<0.01）、でBPC群では明らかに増加したがこれは殆んどすべて最初の10分間の排泄率増加（対照17.5±1.9、BPC28.8±2.4、P<0.001）によるものであった。TLCによれば最初の10分間には最も多くコルヒチンが排泄され、以後代謝物の占める比率が増加した。

断案：BPCは著明な利胆をもたらずが、コルヒチンの胆汁内排泄は最も高率な最初の10分間にBPCにより著増する。即ちbiotransformationをうけぬコルヒチンの胆汁内排泄にBPCが促進的に働いているように思われる。即ち尿酸排泄という共通作用のあるBPCとコルヒチン間で、前者が後者の排泄にも役立っているという関係が明らかとなった。このコルヒチン排泄促進がBPC自体の作用によるのか、利胆を介して行われるかについては更に検討の必要がある。

93

93 強心配糖体の胆汁内排泄に及ぼす毛細胆管
利胆の効果

東京都老人研第一臨床生理

○金井節子、木谷健一、三浦玲子、土屋美威子、
野久保宗孝

目的：強心配糖体ウアバイン（Ub）、ジギトキシン（Gt）はいずれもラットにおいて胆汁内に効率よく排泄される。これは肝内代謝産物非代謝物いずれも毛細胆管内に能動移送されるためと考えられているが、この際胆汁分泌がいかなる役割りを果しているかについては定説がない。これら2種の薬物の胆汁内排泄に及ぼす毛細胆管利胆の効果を比較することにより、その排泄過程を解明することを目的とした。

対象及び方法：7週令、SPF、雄SD系ラットを用いネブタール麻酔下に実験を行なった。プロコロム（BC）は20mg/100g、ip後40分より、またタウロコール酸（TC）は0.6μmol/100g/minの持続注入開始後20分より排泄実験を行なった。投与量はUb 0.4mg/100g、Dt 0.18mg/100gとしいずれも³H標識アイソトープをトレーサーとした。Ubは静注後40分間、Gtは、2時間の胆汁採取を行ない、血漿、胆汁内の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定して、胆汁内配糖体排泄率（% of dose）と血漿濃度曲線を得た。各3種の配糖体の場合につき、対照群の値を、BC群、TC群のそれと比較した。（*P<0.05）

結果：対照群に比し、BC、TC群は30～50パーセントの胆汁流量増加をみた。排泄率（平均±SD）はUb、対照（n=6）5.23±4.9に比しBC（5）6.52±5.8*、TC（5）5.88±4.9*でいずれも増加し、これは最初の10分間排泄率の著増によった。Dtでは対照（7）2.57±3.4に比し、BC（5）2.39±5.9と不変TC（5）群でも2.93±5.1で効果は明らかでなかった。

断案：ラットにおいてはUb、は全く代謝されず、これに反しDtは殆んど全て代謝産物として排泄される。Ub、が2種の利胆作用によって排泄増加をみたことは胆汁酸依存（TC）、胆汁酸非依存（BC）の二種の利胆ともこの配糖体の胆汁内排泄を促進するように働くことを示唆する。これに反し、Dtではその効果がないこれは代謝過程が、排泄の律速過程となっているためと解される。以上の結果は、Ubの排泄に利胆は役立たぬというDam、Erttmanの説、またGtの排泄は胆汁依存型であるというGreenbergerの説とも相反する。