

Cytidine diphosphate choline の胆道系に 対する作用について

川崎医科大学附属川崎病院 内科

山本 武彦, 山本 和秀
石川 哲, 迫田 秀治
徳山 勝之, 有正 修道
小林 敏成

川崎医科大学附属川崎病院 外科

吉岡 一由

(昭和54年2月27日受付)

Influence of Cytidine Diphosphate Choline on Biliary System.

Takehiko Yamamoto, Kazuhide Yamamoto
Satoshi Ishikawa, Hideharu Sakoda
Katsuyuki Tokuyama, Naomichi Arimasa
and Toshinari Kobayashi

Department of Internal Medicine, Kawasaki Hospital,
Kawasaki Medical School

Kazuyoshi Yoshioka

Department of Surgery, Kawasaki Hospital,
Kawasaki Medical School

(Accepted on February 27, 1979)

Cytidine diphosphate choline (CDP-choline) の利胆作用を臨床的に検討した。排胆作用は十二指腸ゾンデを用いて検討した。**CDP-choline** 静脈注射後、**B**胆汁は7人中5人の患者でみられた。催胆作用は外胆汁瘻をもつ7例で検討した。1日の胆汁量、**bilirubin** 排泄量は対照日に比較して **CDP-choline** 負荷後は増加した。腹腔鏡的観察では胆のう収縮は認められなかった。

Choleretic effect of cytidine diphosphate choline (CDP-choline) was studied clinically. Cholekinetic effect was studied using duodenal tubing. After CDP-choline intravenous injection, B bile was obtained five of seven patients. Cholere-
tic effect was elucidated in seven cases with external bile drainage. Daily bile

volume and the amount of excreted bilirubin were increased after CDP-choline loading than in control day. By peritoneoscopic observations, contraction of the gall bladder was not observed.

緒 言

Cytidine diphosphate choline (CDP-choline) は脳血管障害の際、脳血管抵抗の減少、脳血流量の増加、脳酸素分布の上昇をもたらす、脳の循環と代謝を促進させることを目的として使用されている¹⁾。著者らは脳血管障害患者に胆のう症の合併があり十二指腸ゾンデを施行中にたまたま CDP-choline を静脈注射した際、胆汁排泄が増加することに気付いた。そこで CDP-choline が胆汁分泌に影響を及ぼす薬剤であるか否かについて臨床的に検討し、CDP-choline には排胆作用はないが催胆作用があるとの成績をえたので報告する。

対象と方法

川崎医科大学附属川崎病院に入院中の19例が対象である。肝、胆道疾患患者で十二指腸ゾンデ、胆のう X線並びに肝機能検査成績より臨床

的に診断された **Table 1** に示す14例について、排胆作用は上段の Group A で、催胆作用は下段の Group B で検討した。なお年齢、性別および肝機能検査成績は **Table 1** のとおりである。また腹腔鏡直視下で胆のう収縮を検討した Group C は術前に drip infusion cholangiography により胆のう機能が正常であることを確認した慢性肝炎3例、肝硬変1例、脂肪肝1例である。

検査方法

1. 十二指腸ゾンデによる胆汁採取と薬剤負荷

本検査は Meltzer-Lyon 法によった。十二指腸ゾンデ先端のオリーブが十二指腸下行脚中間にあることを X線透視下に確認し、A胆汁を採取した後、20%ブドウ糖 20 ml に溶解した CDP-choline 250 mg を肘静脈より静注した。対照として同一症例に 25%硫酸マグネシウム

Table 1. Age, sex, diagnosis and liver function tests of examined subjects.

	No.	Name	Sex	Yrs	Diagnosis	Bilirubin mg%	GOT IU/L	GPT IU/L	Al-P IU/L	Ch-E IU/L	Albumin g/dl	Cholesterol mg%
Group A	1	M. K.	F	75	cholecystopathy	0.60	6	8	34	288	3.2	208
	2	K. O.	F	29	cholecystitis, P.	0.30	56	51	72	252	3.7	165
	3	K. K.	F	67	cholecystopathy	0.40	6	10	55	284	4.1	169
	4	T. K.	M	48	"	0.70	22	23	70	262	3.3	155
	5	M. M.	F	53	"	0.70	17	15	43	443	4.1	201
	6	N. K.	F	29	C. L., cholecystitis	0.60	12	18	57	304	3.6	198
	7	T. Y.	M	56	cholecystopathy	0.50	25	17	41	274	3.2	175
Group B	1	H. S.	F	67	C. L., P.	2.10(1.68)	83	179	84	262	3.3	155
	2	T. M.	M	58	C. L. & C. D. L.	3.60(2.31)	31	57	228	257	3.6	149
	3	H. M.	M	69	cholelithiasis	0.60	28	35	63	279	2.9	145
	4	T. K.	M	48	"	0.70	7	12		181	3.1	150
	5	B. O.	M	80	carcinoma of pancreas	11.0 (8.99)	16	9	128	143	2.4	215
	6	K. K.	F	85	bile duct carcinoma, C. L.	10.4 (9.08)	17	8	119	126	2.6	151
	7	T. O.	F	86	choledocolithiasis	4.0 (2.98)	15	11	69	178	2.9	117

Abbreviations: C. L.: cholelithiasis, C. D. L.: choledocolithiasis, P.: chronic pancreatitis

液 40 ml を十二指腸ゾンデより注入した際の胆汁排泄についても検討した。なお、20%ブドウ糖 20 ml 単独静注による対照実験も同様にしておこなった。

2. 胆管ドレナージによる胆汁採取と薬剤負荷

外科的に開腹し胆汁ドレナージを必要とした Group B の患者で、水分摂取量を出来るだけ一定とする目的で1日輸液量を1,500 ml に固定した。また脱水などの因子を除くため Ht 値が前後で変動のないことを確認した。CDP-choline 投与は朝の点滴静脈注射液 500 ml に CDP-choline 500 mg を溶解し投与した。なお薬剤投与の前日を対照日とし、同一症例で対照日と薬剤投与日との組み合わせを2回連続した。

3. CDP-choline の胆のう収縮に及ぼす効果の検討

腹腔鏡を施行した Group C の肝疾患患者では20%ブドウ糖 20 ml に CDP-choline 250 mg を溶解したものを肘静脈より静注し、直視下に胆のう収縮状況を観察した。

検査成績

1. 十二指腸ゾンデ法による CDP-choline の胆汁排泄におよぼす影響の検討。

Table 1 の Group A の7症例について十二指腸ゾンデより採取された、A胆汁、B胆汁、C胆汁の胆汁量、bilirubin 濃度と bilirubin 排泄量は **Table 2** のとおりである。A胆汁量と bilirubin 濃度の平均値と標準偏差はそれぞれ CDP-choline 群では 17.0 ± 10.5 ml, 2.09 ± 0.96 mg/dl, 硫苦群のそれは 13.2 ± 2.4 ml, 2.51 ± 2.06 mg/dl であった。B胆汁では CDP-choline 群では 22.6 ± 8.4 ml, 22.67 ± 11.60 mg/dl であり、硫苦群のそれは 30.1 ± 19.1 ml,

Table 2. Comparison of the choleric effect of CDP-choline with magnesium sulfate with duodenal tubing.

Case No.	Magnesium sulfate loading						CDP-choline loading					
	A-bile		B-bile		C-bile		A-bile		B-bile		C-bile	
	B. V.	B. C.	B. V.	B. C.	B. V.	B. C.	B. V.	B. C.	B. V.	B. C.	B. V.	B. C.
1	11.5 (0.0345)mg	0.3	24.0 (4.17) mg	17.4	10 (1.40) mg	14.0	10.5 (0.263) mg	2.5	28.5 (7.382)mg	25.9	9.8 (0.382)mg	3.9
2	10 (0.650)	6.5	28 (3.332)	11.9	18 (0.306)	1.7	8 (0.088)	1.1	29 (1.006)	34.7	12 (0.912)	7.6
3	14 (0.168)	1.2	49 (13.230)	27.0	21 (0.588)	2.8	11 (0.275)	2.5	18 (4.662)	25.9	3 (0.117)	3.9
4	16 (0.336)	2.1	67 (8.040)	12.0	4.5 (1.440)	3.2	24 (0.240)	1.0	16 (6.256)	39.1	11.5 (1.311)	11.4
5	15 (0.345)	2.3	20 (5.300)	26.5	7 (0.399)	5.7	12.5 (0.286)	2.3	35 (1.715)	49.0	2.5 (0.023)	0.9
6	16 (0.720)	4.5	11 (1.155)	10.5	3.5 (0.161)	4.6	13 (0.507)	3.9	8.5 (1.598)	18.8	4.7 (0.122)	2.6
7	10 (0.070)	0.7	12 (4.200)	35	40 (2.040)	5.1	40 (0.520)	1.3	23 (2.162)	9.4	40 (1.080)	2.7
Average ± S. D.	13.2 2.4	2.51 2.06	30.1 19.1	18.61 9.87	14.8 11.9	5.30 3.78	17.0 10.5	2.09 0.96	22.6 8.4	22.67 11.60	11.9 12.0	4.71 3.32
	(0.332±0.249) mg		(5.633±3.648) mg		(0.905±0.664) mg		(0.311±0.142) mg		(3.540±2.355) mg		(0.546±0.488) mg	

Excreted amount of bilirubin was showed in (). B. V.: bile volume, B. C.: bilirubin concentration.

18.61±9.87 mg/dl であった。また C胆汁では、同様にそれぞれ、11.9±12.0 ml, 4.71±3.32 mg/dl, 14.8±11.9 ml, 5.30±3.78 mg/dl であった。すなわち両群の A, B, C胆汁それぞれについて胆汁量と bilirubin 濃度を比較したが有意の差はなかった。なお B胆汁において CDP-choline が硫苦群の胆汁量を上回った症例は 4例, 下回るもの 3例であった。bilirubin 濃度ではそれぞれ 4例と 3例であった。

胆汁中に排泄された bilirubin 量の平均と標準偏差は CDP-choline 負荷群では A胆汁 0.311±0.142 mg, B胆汁 3.540±2.355 mg, C胆汁 0.564±0.488mg であり、硫苦群では A胆汁 0.332±0.249 mg, B胆汁 5.633±3.648 mg, C胆汁 0.905±0.664 mg であった。両群の A, B, C胆汁中に排泄された bilirubin 量の間には有意の差はなかった。

2. 胆管ドレナージ症例における CDP-choline の利胆効果

Table 1 に示した B group の 7 症例について

Table 3. Influence of CDP-choline on bile volume and excreted amount of bilirubin in the patients with bile duct drainage.

Case No.	control		CDP-choline loading		
	bile volume	excreted bilirubin	bile volume	excreted bilirubin	
1	1)	270 ml	161.5 mg	250 ml	105.5 mg
	2)	150	57.8	300	109.2
2	1)	410	149.2	500	154
	2)	400	170	500	189.5
3	1)	320	268.2	480	319.2
	2)	360	284.4	500	322.5
4	1)	380	179.7	600	298.2
	2)	530	207.8	500	236.5
5	1)	230	148.8	300	149.1
	2)	290	144.1	320	138.2
6	1)	300	192.9	410	168.1
	2)	220	147.6	310	129.8
7	1)	700	138.6	700	136.5
	2)	800	128.0	550	190.8
average S.D.		382±176	169.9±54.9	444±127	189.0±72.9

て検討したがその結果は Table 3 に一括して示した。CDP-choline を負荷しない対照日の胆汁量は 7 例の平均で 383±176ml, bilirubin 排泄量は同様に 169.9±54.9 mg であり、CDP-choline 投与日のそれは胆汁量で 444±128 ml, bilirubin 排泄量は 189.0±72.9 mg であった。胆汁量, bilirubin 排泄量ともに両群間には推計学的に有意差はないが、CDP-choline 負荷の場合の方が対照に比較して胆汁量および bilirubin 排泄量が増加する傾向にあった。

3. CDP-choline の胆のう収縮に及ぼす効果

胆のう収縮を腹腔鏡下に CDP-choline を静注しつつ観察した 5 例では、全例とも胆のう収縮は認めなかった。なお 2 例には CDP-choline を静注後胃体部および前庭部に蠕動運動の亢進をみとめた。

総括並びに考察

利胆作用を、Ivy²⁾ は排胆作用と催胆作用に大別した。排胆作用がある物質³⁾ としては硫苦、卵黄、コレチストキニン、ピトレンシンなどがあり、催胆物質³⁾ としては胆汁酸製剤、tocamphyl, I-phenylpropanol が知られている。なお最近 trihydroxypropiofenone⁴⁾, 4-methylumbelliferone⁵⁾, のごとく利胆作用と共に胆道機能調整作用があるとされるものもある。これら利胆剤の作用もその投与量、投与方法に当然影響をうける。CDP-choline の場合その利胆作用がどの投与量で最高となるかについては、まだ検討をしていないが、石川ら¹⁾ は脳血管障害に対して CDP-choline 250 mg から 1,000 mg の投与に関して検討をし、一般的には 250 mg が一応の有効量としている。従って、著者らはその目

のは異なるが実験は投与量として 250 mg を用いた。CDP-choline の排胆作用に関しては腹腔鏡下に CDP-choline を静注して観察した所見では、肉眼的に明らかな胆のうの収縮をみなかったが、十二指腸ゾンデによる検討では B 胆汁排泄がみられたこと、また 20% ブドウ糖単独負荷では B 胆汁の排泄がみられなかったことを合せ検討すると、排胆作用があると考えられる。しかし、この排胆作用は硫苦に比較すると弱い。また、CDP-choline の利胆作用は胆管ドレナージ症例にみられたごとく催胆作用もあると考えられる。CDP-choline の催胆作用は著者らが以前に報告した trihydroxypropio-phenone⁴⁾ や himecromon⁵⁾ と同じ程度であると考えられる。すなわち trihydroxypropio-phenone では肝血流量の増加がみとめられたが、さて、CDP-choline は脳血管抵抗の減少、脳血流量の増加、脳酸素分布の上昇をおこすこと、脳循環、脳代謝を促進することが知られており頭部外傷などの意識障害時に使用される⁶⁾。一方、橋爪ら⁷⁾ が ³H-CDP-choline をラットに投与した実験では肝臓に 10% 程度とをもってその取り込みが多く分布し、投与後 5 時間をピークに 24 時間まで持続することを報告している。ピーク時で比較すると肝は脳の約 260 倍の量である。このことは肝に対して CDP-choline が大きな影響を与えることを示唆するが、それは脳においてみられる血流の増加と同様であるのか、McMurray ら⁸⁾ は lecithin に催胆作用があるといっている。したがって CDP-choline は lecithin の前段階物質として胆汁分泌に作用するのか、また胆汁中固形成分の排泄に ATP⁹⁾¹⁰⁾ が関与し、また cyclic AMP が胆循環血流量を増加するとの報告があること

より、CDP-choline の高エネルギー phosphate にも同様な働きがあるとも考えられる。催胆促進因子としては一般に、(1) 肝細胞小器管機能の賦活による肝細胞よりの排泄促進、(2) 肝血流量の増大、(3) 細胆管以下での水および電解質の排泄促進あるいは吸収の障害などの要素が存在すると考えられる。上述のごとく CDP-choline は (2) の要因が主と考えられるが、(1) に関しても高エネルギー phosphate を介しての作用も考えられる。しかし (3) についての CDP-choline の関与は全く明らかでない。

結 論

CDP-choline の利胆効果に及ぼす影響を十二指腸ゾンデ法、胆管ドレナージ法並びに腹腔鏡下での胆のう観察をおこない以下の結果をえた。

1. 十二指腸ゾンデによる検討では CDP-choline の静脈内投与により bilirubin 濃度の増加を伴う胆汁流量の増加がみられた。しかし硫苦投与による対照実験との比較では胆汁量、bilirubin 濃度、bilirubin 排泄量とも CDP-choline 静注の場合の方が低値であった。

2. 胆管ドレナージによる検討では CDP-choline 点滴静注により 24 時間の胆汁量、排泄 bilirubin 量の増加が、CDP-choline 非投与日のそれに比較して、みとめられたが推計学的には有意の差は見出せなかった。

3. 腹腔鏡下の肉眼的観察では CDP-choline による直接胆のう収縮作用はみとめなかった。

稿を終るにあたり、本論文に種々の御助言をいただきました、岡山大学第一内科近藤講師に感謝いたします。

文 献

- 1) 石川 進, 土肥雪彦, 日比野弘道, 桧垣重俊, 梶川 博, 佐々木潮: CDP-choline (citi-choline) の臨床応用とその理論的根拠. 広島医学 26: 679—683, 1973
- 2) Ivy, A. C.: Cholecystagogues, choloretics and cholepoietics. Gastroenterology 3: 54—57, 1944
- 3) 高橋忠雄, 井上十四郎, 肥田 秀, 武田誠夫, 鶏田重樹, 安田修一, 丸山祐二, 村井俊介, 関沢英一: 肝疾患に対する利胆剤の適応. 総合臨床 11: 1704—1712, 1962

- 4) 近藤忠亮, 河合利夫, 高木明一郎, 名和伸, 糸島達也, 山本武彦, 平塚仁: 肝・胆道疾患に対する Trihydroxy propiophenone の実験的および臨床的研究. 日消会誌 64: 702—711, 1967
- 5) 近藤忠亮, 井沢徹一, 山本武彦, 青山彰: 4-Methylumbelliferone の利胆効果. 臨床と研究 47: 2472—2477, 1970
- 6) 伊知地浜夫, 木津明: CDP-choline の基礎とその臨床. 臨床と研究 49: 2222—2228, 1972
- 7) 橋爪敬三, 新井紹元, 土田富穂, 益沢秀明, 鎌野秀嗣, 永井政晴: 脳代謝サイクルの中間代謝物質による頭部外傷の治療: 第3報 CDP-choline の基礎的研究—³H-CDP-choline の臓器分布. 災害医学 13: 1022—1027, 1970
- 8) McMurray, W. C. and Dawson, R. M. C.: Phospholipid exchange reactions within liver cell. Biochem. J. 112: 91—108, 1969
- 9) 水田実, 岡富子, 神代昭: ATP 欠乏肝の色素排泄能への外因性 ATP の影響. 日消会誌 75: 1340—1350, 1978
- 10) 大下勝, 上山泰男, 武田博士, 井田健, 南部裕和, 山岡義生, 小沢和恵, 高三秀成, 本庄一夫: 肝のエネルギー代謝からみた胆汁うっ滞と利胆剤 Hymecromone の薬理作用. 新薬と臨床 24: 179—184, 1975
- 11) 島田宜浩, 前田種雄, 木津裕州, 橋本完之, 名和伸, 糸島達也: Cyclic AMP の薬理作用および臨床について—肝循環動態を中心として. 日本臨床 24: 1699—1704, 1966
- 12) Morris, T. Q.: Choleric responses to cyclic AMP and theophylline in the dog. Gastroenterology 62: 187, 1972