第10回日本老年医学会総会 会長演説

高コレステロール血症の薬物療法について

高杉 年雄*

動脈硬化の成因については未解決の点も多いが脂質代謝異常、ことに高コレステロール血症が関係深いように考えられている。それで動脈硬化の予防やその進展阻止には血清コレステロールをさげようとして脂肪摂取量を減じたり、飽和脂肪酸の多い脂肪を減じて不飽和脂肪酸に富むものを摂らせたり、食餌療法に種々意を用いるとともにいろいろな血清コレステロール低下剤、いわゆる脱コレステロール剤が用いられている。わたくしどももいままで種々のコレステロール低下剤を使用し血清のコレステロール、トリグリセライド、磷脂質量やその分画、遊離脂肪酸などに及ぼす影響やその作用機序につき検討したことがあるが、ここにはその効果と作用機序を主としてのべよう。

諸薬剤の作用機序はいままでの諸家の報告にわたくしどもの実験結果を加えて妥当と思われるものをとったが、放射性酢酸や、放射性メバロン酸の血液や、肝臓コレステロールへのとりこみや、放射性コレステロールの異化排泄の検索などは北大歯学部中村治雄教授の研究とご援助に負うことが多い。

血清コレステロール低下剤を主な作用機序により分類すると、1) コレステロールの腸管からの吸収を阻害するもの、2) コレステロールの生合成を阻害するもの、3) コレステロール異化排泄を促進するものなどに大別できる。なお異化排泄を促進するものには同時にその生合成抑制作用のあるものと、生合成を促進はするが異化排泄がこれを上回るものとがある（表1：なお↓は抑制、↑は促進を示す）。

コレステロール吸収阻害剤としては β -Sitosterol が早くから知られているが大量用いなければ効かず、しかもまったく無効なものも多いので一般にはあまり用いられていない。ところが最近中谷らにより *N*-Cyclohexyl linoleamide がコレステロールの吸収を阻害して血清コレステロールを低下させることが報告され、さらにこれ

表 1

I. Agents inhibiting cholesterol absorption

1. β -Sitosterol
2. Linoleamide
N-cyclohexyl linoleamide
N-(α -methylbenzyl) linoleamide

II. Agents inhibiting cholesterol biosynthesis

1. Nicotinic acid
Acetate $\downarrow$ MVA $\rightarrow$ Cholesterol
2. Triparanol (MER-29)
Acetate $\rightarrow$ MVA $\rightarrow$ Desmosterol $\rightarrow$ Cholesterol
3. Ethyl- α -*p* chlorophenoxy-isobutyrate (Clofibrate)
Acetate $\rightarrow$ Acetyl-CoA $\downarrow$ MVA $\rightarrow$ Cholesterol

III.

A) Agents accelerating degradation and excretion of cholesterol, simultaneously inhibiting its biosynthesis

1. Anabolic steroids
Acetate $\rightarrow$ MVA $\rightarrow$ Cholesterol $\uparrow$ Bile acid $\rightarrow$ Cholesterol excretion
2. Ursodesoxycholic Acid
Acetate $\rightarrow$ MVA $\rightarrow$ Cholesterol $\uparrow$ Bile acid $\rightarrow$ Cholesterol excretion
3. *p*-Tolylmethylcarbinol
Acetate $\rightarrow$ MVA $\rightarrow$ Cholesterol $\uparrow$ Bile acid $\rightarrow$ Cholesterol excretion

*T. Takasugi : 北海道大学名誉教授.

4. 1-Phenyl-Propanol

5. α -(Hydroxy-cyclohexyl)-butyric acid

B) Agents mainly promoting degradation and excretion of cholesterol, simultaneously accelerating its biosynthesis

1. Thyroid analogs

2. Agents inhibiting bile acid absorption
Cholestyramine

3. Linoleic acid

4. Anetholtrithion

について *N*-(α -methylbenzyl) linoleamide の吸収阻害作用はこれよりも強いことが報告されたので、わたくしどもはこれを用いて動物実験を行なうとともに高コレステロール血症の人に使用してみた。放射性コレステロールに本剤を加えてマウスの十二指腸内に注入し、2時間および4時間後に血液および肝臓コレステロールの放射能を検したところ、血液および肝臓コレステロール放射能はともに十二指腸に放射性コレステロールのみを注入した対照よりも著しく低く、そのコレステロール吸収阻害を明らかに認めた。しかし人の場合は4週間使用しても血清コレステロール10%以上の低下をみたものは14例中5例にすぎず、全症例のコレステロール平均低下率は6%にとどまった。動物実験では効いたのに人では効果

がはっきりしなかった理由につき考えるに、動物実験でもコレステロールに本剤を加えて与えるときは血清コレステロールの上昇をおさえるが、コレステロールを加えない食物のときは血清コレステロールの低下は明らかでなかったということから考え、わたくしどもが検した老人ホームの人達の食餌にはそれほどコレステロールが含まれていなかったもので吸収を抑制しても影響がなかったものと思われる。ただし食餌中のコレステロールをのぞいても肝臓におけるコレステロールの生合成が増してこれを補い、なかなか血清コレステロール低下をきたさぬことを考えれば本剤により胆汁にでるコレステロールの再吸収をも阻害するとしても血清コレステロールを長期にわたってどの程度さげうるかは今後の研究にまつものであろう。

次にコレステロールの生合成を阻害するものとしてはニコチン酸、Triparanol、Clofibrate などが注目される。ニコチン酸は酢酸からメバロン酸（以下 MVA）の間でコレステロール生合成を阻害するだけでなく、脂肪組織からの遊離脂肪酸の動員をさまたげ血清コレステロールを低下させるとされているが、1日 3g 以上用いなければコレステロール低下せず、しかもこんな大量用いると種々の副作用が現われやすい難点がある。

Triparanol は desmosterol からコレステロールへの間を阻害するものでもっとも強力なコレステロール低下剤でわたくしどもが用いた場合にも低下率は30%に達した。これは副作用のために発売が停止されているが、本剤を用いてコレステロールをさげてもこれに代って体内にふえる desmosterol にも動脈硬化促進作用があることがわかったので本剤の治療的意義は失われたものというべきである。一般にコレステロールの生合成を阻害する場合 steroid 核ができてから阻害したのでは阻害により増加する前段階物質の生体に及ぼす影響が問題になるから steroid 核をつくる前、すなわち squalene より前で抑制するのが望まれる。かかる意味では MVA より前での阻害はまず安全なものと思われる。

Ethyl-*p*-chlorophenoxy-isobutyrate すなわち clofibrate の血清コレステロール低下機序については諸説があり、Avoy らは acetyl-CoA と MVA 間で生合成を阻害するとすのに対し Azarnoff らは MVA と isopentenyl pyrophosphate の間で阻害するとのべている。わたくしどもの実験では本剤は酢酸のコレステロールへのとりこみを強く抑制したのに MVA のとりこみには影響しなかったから酢酸と MVA の間で阻害されるよう

表 2. Effect of anabolic steroids on serum cholesterol levels

Anabolic steroids	Dose	% change of cholesterol
Ethynandrol	6mg/day	-33
Oxymetholone	15mg/day	-26
Methandrostenolone	10mg/day	-21
Stanozol	6mg/day	-13
Oxandrone	4mg/day	-20
Methenolone acetate	15mg/day	-16
Androstanolone	50mg/day	-16
Nandrone phenylpropionate	25mg i. m. $\times$ 1/week	- 5
4-Chlorotestosterone acetate	25mg i. m. $\times$ 2/week	- 2

に思われた。Clofibrate にはこの他トリグリセライド生成抑制，遊離脂肪酸動員抑制などの作用も認められている。わたくしどもの成績では30例中有効20例，血清コレステロールは全症例の平均で20%の低下を認めた。

コレステロールの異化，排泄を促すのも血清コレステロールをさげる有力な方法である。まず異化排泄を促進するとともにコレステロール生合成をも抑制すると思われるものに蛋白同化ステロイドがある。

これには強く血清コレステロールをさげる作用があるが，その作用機序としては主に酢酸から MVA の間で生合成を抑制するとともにコレステロールの胆汁酸への異化排泄を促進することが考えられる。コレステロールの生合成を促進するが異化促進がこれを上回るののだとなしている人もあるが，わたくしどもの実験では酢酸のコレステロールへのとりこみは減少をみた。ただしいずれにしても血清コレステロール低下の主因は異化排泄促進にあるものと思う。

蛋白同化ステロイドはその種類によりコレステロール低下作用，GOT，GPT，BSP に対する影響などに著しい差を認める。それでわたくしどもは9種のステロイド剤につき血清コレステロール，血清トランスアミナーゼ BSP 値などに及ぼす影響を比較した。わたくしどもの使用した薬剤とその使用量および血清コレステロール平均低下率は表2に示すごとくで，低下率は ethynandrol 33%，oxymetholone 26%，methandrostenolone 21%，stanozol 13%，oxandrolone 20%，methenolone acetate 16%，androstanolone 16%，nandrone phenylpropionate 5%，4-chlorotestosterone acetate 2% であった。各薬

表 3. Effect of anabolic steroids on GOT, GPT and BSP

Anabolic steroids	% of patients with increment in GOT and GPT	% of patients with increment in BSP retention
Ethynandrol	60	60
Oxymetholone	50	90
Methandrostenolone	75	90
Stanozol	28	28
Oxandrolone	16	25
Androstanolone	0	0
Methenolone acetate	4	22
4-Chlorotestosterone	0	0
Nandrone phenylprop.	5	0

剤の使用量はその蛋白同化作用が同一になるようにえらんだわけでないのでこの結果からただちに各薬剤のコレステロール低下力を比較するわけにもいかないが，17 α 位にアルキル基をもつものは一般に血清コレステロール低下作用が強く，これに対してアルキル基を欠くものではその内服剤にはかなりの血清コレステロール低下作用を認めるが，その注射薬にはこれがほとんど認められないように思われた。

次に各ステロイド剤の GOT, GPT に及ぼす影響をみるに GOT, GPT の両者か，いずれかが50単位以上上昇したものは ethynandrol, oxymetholone および methandrostenolone ではいずれも50%を越えたが stanozol では比較的少なく，oxandrone ではさらに少なく，17 α にアルキル基をもたない methenolone acetate, androstanolone, nandrone phenylpropionate, 4-chlorotestosterone acetate らはいずれも問題にするほどの上昇を示さなかった（表3）。BSP 値は10%を越えたものは ethynandrol, oxymetholone および methandrostenolone ではいずれも60%以上であったが，stanzol, oxandrolone では比較的少なく，さらに17 α にアルキル基を持たない4者は methenolone が 1/5 位の例に遅延をみた以外はほとんど影響を認めなかった（表3）。したがって，17 α にアルキル基をもつものは血清コレステロール低下作用が強いと同時に血清トランスアミナーゼや BSP 値を上昇させる作用も強い傾向を認めたが，アルキル基をもつもののうちにも肝機能に対する作用の比較的軽いものがある一方，アルキル基をもたない肝機能にあまり影響を与

えないもののうちにも血清コレステロールをかなり下げるものがあることを知った。

なお、この実験はかなり早い時期に行なったものなので ethylnandrol, oxymetholone その他の投与量が相当多かったため GOT, GPT, BSP 値などに対してこんな強い影響を与えたものと思われるがその後その投与量を減じてわたくしどもの最初用いた量の $\frac{1}{3}$ 位にすれば血清コレステロール低下作用を保持しながら肝機能に対する影響をはなはだしく軽減しうることが明らかにされた。それでこの少量療法が多く用いられてきているがさらに最善の方法を求めて用うべき薬剤の種類と量につき再検討するのも無駄でないと思う。

蛋白同化ステロイドを血清コレステロールを下げるために用いるさいその副作用を避けるためには他薬剤との併用も考えられ、現にいろいろ試みられてもいる。わたくしどもは蛋白同化ステロイドによる血清コレステロールの低下には肝臓が関与していること、肝機能障害のあるものでは蛋白同化ステロイドによるコレステロール低下は現われがたいように思われたこと、cholaneretica のうちには血清コレステロール低下作用をもつものがあること、cholaneretica を併用すれば蛋白同化ステロイドの血清トランスアミナーゼや BSP 値に及ぼす影響を軽減できそうにも思われたことなどからまず蛋白同化ステロイドと cholaneretica との併用を考えた。併用に先だち諸利胆剤の血清コレステロールに及ぼす影響を検討したところ hydrocholeretica である dehydrocholic acid にはコレステロール低下作用はまったく認められなかったが、cholaneretica である ursodesoxycholic acid は15% paratolylmethylcarbinol は11%, 1-phenyl propanol は17%, hydroxycyclohexyl butyric acid は16%, anetholtrithion は12%の血清コレステロール低下を認めた。なおこれらの作用機序としては前四者はいずれもコレステロール生合成を主に酢酸と MVA 間で抑制するとともにコレステロールの胆汁酸への異化、排泄を促進したが、最後の anetholtrithion は、酢酸と MVA 間でコレステロール生合成を促進、同時にその異化排泄をさらに強く促進するものと考えられた。

次に蛋白同化ステロイドにこれらの利胆剤を併用すれば、両者のコレステロール低下作用が加わってコレステロール低下度も著しく増すだろうと期待して蛋白同化ステロイド oxandrolone に種々の利胆剤の併用を試みたが、期待したほどの結果はえられなかった。ただしたと

表 4. Effect of anabolic steroid treatment in combination with cholaneretica

	% Change of cholesterol	% of patients with increment in GOT	% of patient with increment in BSP retention
Oxandrolone	-20	16	25
Oxandrolone & hydroxycyclohexyl butyric acid	-27	0	20
Oxandrolone & anetholtrithion	-20	10	0

えば hydroxycyclohexyl butyric acid を併用したものではコレステロール低下率やや増強するように思われた上に GOT, GPT の上昇が減じ、anetholtrithion の併用では BSP 遅延をかなり防ぐなど多少の効果はあったように思われた (表4)。少数例の経験からただちに結論を下すのは控えるが、蛋白同化ステロイドに適当な利胆剤の併用はコレステロール低下作用の増強や肝障害の軽減に役立つ場合もあるように思われるのでさらに例数を増して検討したい。

次にコレステロールの生合成を促進するがそれ以上に異化排泄を促進して血清コレステロールを低下させる薬剤がある。甲状腺ホルモンにはコレステロール低下作用のあることは早くから知られていたがその代謝亢進作用がこれを脱コレステロール剤として用いるのを妨げていた。ところが D-thyroxin をはじめとして代謝亢進作用があまりなく、しかもコレステロール低下作用の強いものが種々合成された。これらは酢酸、MVA 間でコレステロール生合成を促進するとともにコレステロールの異化排泄を強く促進すると考えられている。わたくしどもは以前 triiodothyropropionic acid を試用したことがあるが血清コレステロール低下率は21%で、19例中15例有効であった。そのさい基礎代謝率は不変であったが軽度ながら脈搏増加と体重減少を認めた。

肝臓におけるコレステロールから胆汁酸の生成およびコレステロール生合成は腸管から再吸収されて肝臓にくる胆汁酸の量により調節されている。胆汁瘻で胆汁を体外に導けば胆汁中の胆汁酸量は10倍近くにも増加し、これに伴ってコレステロール生合成も増加するが結局は血清コレステロールの低下を招くことが知られているが、cholestetyramineなどを投与してこれに腸内の胆汁酸を結合させその吸収をさまたげても、同様に血清コレステ

ロールを低下させることができる。ただしcholestyramineを長期使用するためにはその飲みにくいこと、しばしば胃腸障害を起こすこと、その他、さらに検討を要する問題が多い。

リノール酸その他ある種の不飽和脂肪酸は、コレステロールエステルの脂酸構成を改善し、結局コレステロールを低下させることが多い。わたくしどもがリノール酸エチルを用いたさいの低下率は12%であった。

このほか脂血清澄作用などをもつと考えられているdextran sulfateは弱いながらもコレステロール生合成抑制および異化促進作用があるようであり、また過酸化脂質生成抑制作用の考えられているB₂ 酪酸エステルにはコレステロール異化排泄促進作用が多少は認められるという。わたくしどもはdextran sulfateでは12%, B₂ 酪酸エステルでは11%の血清コレステロール低下を認めた。

高コレステロール血症の薬物療法としてはその原因をのぞくか、血清コレステロールの高さを調節している中枢機能に働き、血清コレステロールを常に正常値に保つ

ようなものが理想ではあるが、かかることの望みがたい。現在ではコレステロールの吸収阻害、生合成抑制、異化排泄促進などを計る以外に方法はない。ただし動脈硬化の進展を防ぐために血清コレステロールを下げようとするのであるから、ただコレステロールだけを強く下げるものよりもトリグリセライド、 β -リポ蛋白なども下げ、さらにリポ蛋白の脂酸構成の改善その他動脈硬化抑制に作用するようなものが望ましい。Escape 現象や、reboundのないことも望まれ、そのためにはいろいろな薬剤の併用や交互あるいは間歇的使用なども考えられる。

いろいろな脱コレステロール剤を使用してみても用いたすべての人に効くようなことはまずなく、70~80%も有効ならよいほうなのは、わたくしどもの常に経験するところであるが、これは高コレステロール血症の成因が一樣でないからやむをえないものと思う。それでいかなる型の高コレステロール血症にはいかなる薬剤がもっとも適当かの検討が必要となる。それにはFredricksonの分類なども参考にはなるがさらに適切な指針が見出されることが望まれる。

*

*

*

*

*

*

*

*

*