第8回 日本臨床薬理学会 1987年11月19~20日 松江

抗高脂血症薬と腸管ステロール代謝に関する研究—とくに cholesterol epoxide を中心として—

関 本 博* 金 光 公 浩* 藤 井 優 司*
 松 本 正 幸* 鮎 谷 佳 和* 中 野 利 美*
 松 本 幹 生* 納 藤 真 生* 林 光 義*
 鈴 木 俊 之* 土 屋 博* 奥 泉 正 浩*
 高 瀬 秀 子*

近年、高コレステロール血症は、動脈硬化、脳卒中、虚血性心疾患などの危険因子の一つとして注目され、臨床では高コレステロール血症の症例に対し、種々の抗高脂血症薬が使用されている。しかし、それらの薬物の作用機序について、ヒトでしかも腸内細菌叢をも含めて動的にコレステロール代謝を検討している例は動物実験¹⁾の数に比べてきわめて少ない。われわれは、血中コレステロール制御と腸内細菌叢という観点²⁾から、先の本年会でも2種の降コレステロール薬の作用機序を報告した³⁾。今回、新たに開発中のコレステロール合成阻害薬 MK-733 (Simvastatin) の血清脂質および糞便中ステロール類の動態に及ぼす影響について検討した。同時に、変異原性を有するコレステロールエポキシドの動態にも検討を加えた。

方法：血清コレステロール値 250 mg/dl 以上の患者を選び、MK-733 を1日1回 (2.5 mg) を投与し、1カ月、2カ月および3カ月後の血清および糞便を採取し、それらに含まれる血清脂質および糞便中ステロールをガスクロマトグラフィーで分析した。

結果：コレステロール生合成阻害薬 MK-733 の投与前、1カ月後、2カ月後および3カ月後の血清脂質および糞便中ステロール量を測定した結

Fig. 1 Changes of lipids in serum.
M±S. D. n=4.

果、血清の総コレステロール値は、1カ月後約25%の減小をみたが、2、3カ月と長期投与することによって、その値はしだいに上昇した。血清リン脂質も投与1カ月後に10%程度減少したが、長期投与で徐々に投与前の値に近づいた。トリグリセリドは、2カ月後までほとんど変化がみられず、3カ月後に約30%の減少がみられた。一方、糞中ステロールでは、投与1カ月後で約25%増加したが、2、3カ月の長期投与でその排泄は徐

* 金沢医科大学老年病学教室

〒920-02 石川県河北郡内灘町大学 1-1

Fig. 2 Changes of sterols in feces.

Fig. 3 Cholesterol epoxide.

徐に減少した。それに対し腸内細菌叢の作用によって非吸収型となったコプロスタノールの排泄は、ほとんど変化しなかった。糞中コレステロールに対するコプロスタノールの比では、1カ月後で大きく減少したが、3カ月後にはその値は逆となった。さらに、変異原性を有するコレステロールエポキシドは、MK-733の投与で、血中で大きく減少し、それに伴い糞便中に検出された。

考察：MK-733は、肝臓を中心とするコレステロール合成系の律速段階であるHMG-CoAリダクターゼ活性を選択的に競合抑制して、コレステロールの生合成を抑制する薬物として開発され、Goldsteinら⁴⁾によれば、その作用機序は、コレステロール生合成を抑えることによって、LDLレセプター数を増加させ、そのため肝臓による血

中LDLの取込みを増加して、血中LDL濃度を低下させるとしている。本研究の結果では、確かに投与1カ月後約25%の血清コレステロールの低下を認めたが、2,3カ月の長期投与でその効果に減少傾向がみられた。この原因は、現在まだ明らかでない。また、MK-733の投与によって、糞便中のコレステロール値に変動がみられたことは、本薬物が腸内細菌叢にも影響を与えていることを示唆した。さらに、酸化物のコレステロールエポキシドが本薬物の投与で、血中および糞便中濃度の推移に強い相関の認められたことは興味深い。

結語：コレステロール生合成を阻害する抗高脂血症薬、MK-733の血中および糞便中の脂質分画に及ぼす影響ならびにコレステロールエポキシドの動態に与える影響を検討し、次の結果を得た。本薬物投与1カ月後、血清コレステロールおよびPLは減少したが、TGは3カ月後で初めて顕著な減少を示した。糞便中コレステロールは、投与1カ月後に増加し、のち徐々に減少した。また、血中および糞便中コレステロールエポキシドの動態に相関性が認められた。

文 献

- 1) a) Anil, K.S., Bertram, I.C., Erwin, H.M. et al.: Prevention of cholesterol-induced gallstones by hyodeoxycholic acid in the prairie dog. *J. Lipid Res.*, **25**: 539-549 (1984); b) Tawara, K., Tomikawa, M. and Abiko, Y.: Mode of action of probucol in reducing serum cholesterol in mice. *Jpn. J. Pharmacol.*, **40**: 123-133 (1986).
- 2) Sekimoto, H., Shimada, O., Nakanishi, M. et al.: Interrelationship between serum and fecal sterols. *Jpn. J. Med.*, **22**: 14-20 (1983).
- 3) 関本 博, 石崎純子, 松本正幸ほか: 降コレステロール剤の作用機序に関する研究—糞中ステロールの動態に及ぼす影響—. *臨床薬理*, **18**: 63-64 (1986).
- 4) Goldstein, J.L. and Brown, M.S.: Progress in understanding the LDL receptor and HMG-CoA reductase, two membrane proteins that regulate the plasma cholesterol. *J. Lipid Res.*, **25**: 1450-1461 (1984).