ハムスターにおけるネオマイシンおよびケノデオキシコール酸の胆汁酸組成
ならびに血中コレステロールにおよぼす影響¹⁾

大原秀人, 小野英樹, 塩尻博之, 大郷利治

エーザイ株式会社生物研究所²⁾

Effects of Neomycin and Chenodeoxycholic Acid on the Bile Acid
Composition and Plasma Cholesterol in Hamsters¹⁾

HIDETO OHARA, HIDEKI ONO, HIROYUKI SHIOJIRI and TOSHIHARU OHGOH

Biological Research Laboratories, Eisai Co., Ltd.²⁾

(Received September 14, 1978)

The effects of neomycin (NM) and chenodeoxycholic acid (CDCA) feeding on biliary lipids composition, fecal excretion of bile acids and plasma cholesterol levels were studied in hamsters.

Sixteen male hamsters were fed diets containing NM (0.5, 1 and 2%) and CDCA (1%) for 9 days under the experimental design using the two-way layout. After dosing of two drugs, blood samples were obtained following the collection of hepatic bile juice for one hour under urethan anesthesia. Feces were collected from each experimental group for 24 hours before bile collection.

Feeding CDCA and NM had no effect on the concentration of biliary lecithin, cholesterol and total bile acid, but the two drugs affected considerably bile acid composition. By CDCA feeding, biliary CDCA and lithocholic acid (LCA) increased significantly, whereas cholic acid (CA) and deoxycholic acid (DCA) decreased. NM feeding depressed the increase of LCA effected by CDCA feeding, DCA was not detected or in trace amounts in all biles from NM-fed hamsters.

In feces from CDCA-fed hamsters, a great amount of LCA was detected. By NM feeding, the fecal concentration of the secondary bile acids (LCA and DCA) decreased markedly, while the primary bile acids (CDCA and CA), which could not be detected in feces from the basal diet fed group, were detected.

Plasma cholesterol levels were decreased significantly by both drugs.

Keywords—neomycin; chenodeoxycholic acid; biliary bile acid composition; fecal bile acid composition; 7 α -dehydroxylation; plasma cholesterol

生体において胆汁は肝から腸管へ排泄され, その主要成分である胆汁酸は大部分が再吸収される。胆汁酸は門脈系を経る閉鎖的腸肝循環過程で腸内細菌によりグリシンおよびタウリンの脱抱合ならびに脱水酸化をうけ, 一部は二次胆汁酸として再吸収されることが知られている。³⁾ 腸内菌叢を抑圧する抗生物質と胆汁酸代謝に関する研究は, ヒト,⁴⁾ ラット,⁵⁾ ウサギ,⁶⁾ ニワトリ⁷⁾ 等で行われている。ラットでは無菌動物における成績も報告されている。⁸⁾ 抗生物質としては各種用いられているが, なかでもネオマイシンは胆汁酸代謝に大きな影響をおよぼすと

1) 日本薬学会第 96 年会で発表, 名古屋, 1976 年 4 月。

2) Location: *Kawashima, Hajima, Gifu.*

3) D.M. Small, R.H. Dowling, R.N. Redinger, *Arch. Intern. Med.*, **130**, 552 (1972); R. Lewis, S. Gorbach, *Arch. Intern. Med.*, **130**, 545 (1972); 福島孝吉, 進藤邦彦, 最新医学, **33**, 1978 (1978)。

4) a) J.G. Hamilton, *Arch. Biochem. Biophys.*, **101**, 7 (1963); b) W.G.M. Hardison, I.H. Resenberg, *J. Lab. Clin. Med.*, **74**, 564 (1969)。

5) A. Norman, *Acta Physiol. Scand.*, **33**, 99 (1955)。

6) E.R. Fischer, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **103**, 857 (1960)。

7) H. Eyssen, E. Evrand, H. Vanderhaeghe, *J. Lab. Clin. Med.*, **68**, 753 (1966)。

8) B.E. Gustafsson, T. Midtvedt, A. Norman, *Acta Path. Microbiol. Scand.*, **72**, 433 (1968); B.E. Gustafsson, A. Norman, J. Sjövall, *Arch. Biochem. Biophys.*, **91**, 93 (1960); T.F. Kellog, B.S. Wostmann, *J. Lipid Res.*, **10**, 495 (1969)。

いわれる。また、ネオマイシンによる血中コレステロール変動についてもヒト、動物を問わず報告が多い。^{7,9)}

そこで、著者らはゴールデンハムスターにおいてネオマイシンを投与した際の胆汁および糞中の胆汁酸組成ならびに血中コレステロール動態について検索した。また、ヒトや各種動物の一次胆汁酸で、コレステロール胆石の経口溶解剤として注目を浴びているケノデオキシコール酸を投与した際の各種成分動態についても検索を行った。

実 験 の 部

実験材料および方法

1. 実験動物——日生研由来の雄性ゴールデンハムスター（体重 120—140 g）を使用した。

2. 被検物質および投与用量、用法——Neomycin sulfate (NM, Boehringer Mannheim) および chenodeoxycholic acid (CDCA, Weddel) を使用し、市販粉末飼料 (CA-1, 日本クレア) に添加混合して 9 日間与えた。NM の混餌用量は 0.5, 1 および 2%, CDCA は 1% とした。

3. 実験系——CDCA を要因 A (用量 0 および 1% をそれぞれ水準 A_1 および A_2)、NM を要因 B (用量 0, 0.5, 1 および 2% をそれぞれ水準 B_1, B_2, B_3 および B_4) とする二元配置により、各 2 匹計 16 匹のハムスターで試験した。 $A_1B_1, A_1B_2, A_1B_3, A_1B_4, A_2B_1, A_2B_2, A_2B_3$ および A_2B_4 を便宜上 (A)—(H) 群とした。

4. 胆汁、血液および糞採取法——ウレタン麻酔下開腹し総胆管上部を結紮後、胆嚢底部を切開してポリエチレンカテーテル (Cray Adams, PE-60) を挿入固定した。胆汁は胆嚢胆汁の混入を避けるため初流数滴を捨て、正確に 1 時間氷冷下採取し分析に供するまで凍結保存した。胆汁採取終了後、下行大動脈より採血した。糞は開腹前 24 時間に排泄されたものを各群別に採取し、分析に供するまで低温保存した。なお、(F)—(H) 群では分析に足る糞が得られなかった。

5. 胆汁、糞および血中脂質分析法——胆汁 (0.05—0.5 ml) を 4N NaOH により塩基性としエーテルでコレステロールを抽出、水層はエチレングリコールを添加し 80° にて 16 時間加水分解した。エーテル洗浄によりエチレングリコールを除去後、塩酸酸性下胆汁酸をエーテル抽出しメチル化およびプロピル化を行った。胆汁酸誘導体およびコレステロールはガスクロマトグラフィー (GLC, Silicone 2.5% OV-1) により分析した。胆汁酸標準物質として、lithocholic acid (LCA, Sigma), deoxycholic acid (DCA, 片山化学), CDCA (Weddel) および cholic acid (CA, 片山化学) を使用した。糞は乾燥粉碎しその約 4 g を抽出溶媒 (アセトン/エタノール: 1/1, v/v) 中でホモジナイズ後、ソックスレーにて 24 時間抽出した。蒸発乾固後 1.2N NaOH で塩基性とし中性ステロール画分をエーテルにより抽出除去、水層は以下胆汁中胆汁酸抽出および分析操作と同様に行った。胆汁中レシチンは薄層クロマトグラフィー (展開溶媒; クロロホルム/メタノール/水: 60/35/4, v/v/v) 分離後、モリブデン青を二波長クロマトスキャナーにて定量した。血中コレステロールは酵素法¹⁰⁾ (Boehringer Mannheim) にて定量した。

以上の方法により得られた分析値は二元配置実験系として分散分析により主効果検定を行った。水準間の差異検定は Dunnett 法を用いた。

結 果

動物の体重推移および一般状態

無処置群 (A) および CDCA 単独投与群 (E) では体重変動がみられなかったのに対し、NM 単独投与群 (B, C, D) では前半軽度減少しその後漸増した。CDCA および NM 併用投与群 (F, G, H) では投与期間中漸減し約 20% 低下した。また、実験期間中動物の一般状態に著変は認められなかった。

胆汁成分組成

1) 胆汁酸組成 ハムスターの主要胆汁酸である CDCA, CA, LCA および DCA の 4 種を GLC にて分離定量し、各胆汁酸の CDCA ならびに NM 投与による変動について分散分析を行った。(A)—(H) 群各 2 例の胆汁酸濃度および mol % 平均値を Fig. 1 に、分散分析検定結果を Table I に示した。CDCA 投与により胆汁中の CDCA は著しく増加し、その二次胆汁酸である LCA も著しく増加した。CA およびその二次胆汁酸である DCA は逆に減少した。一方、NM 投与による変動も著明で、CDCA は増加し、CDCA 投与による LCA 増加は NM の併用投与により著しく抑制された。CA には明確な変動がみられなかったが、DCA は CDCA 併用投与の有無によらず NM を与えた全動物において殆ど検出されなかった。CDCA および NM 投与という二種要因によるこれら変動を各胆汁酸別に分散分析したのが Table I であり、NM による CA の変動を除きいずれも変

- 9) a) P. Samuel, A. Steiner, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **100**, 193 (1959); b) A. Steiner, E. Howard, S. Akgum, *Circulation*, **24**, 729 (1961); c) P. Samuel, W.L. Waithe, *Circulation*, **24**, 578 (1961); d) P. Samuel, E. Meilman, O.B. Schalchi, *Circulation*, **26**, 669 (1961); e) S.A. Broitman, A.D. Kinnear, L.S. Gottlieb, A. Bezman, J.J. Vitale, N. Zamcheck, *Fed. Proc.*, **18**, 471 (1959).
10) P. Röschlau, E. Bernt, W. Gruder, *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.*, **12**, 403 (1974).

動に有意性が認められた。以上のように、CDCA 投与により CDCA および LCA の増加、CA および DCA の減少が認められ、NM 投与により LCA および DCA (両者共二次胆汁酸) の著明な減少が認められたが、変動の有意性は mol % 値の方が強い傾向にあった。一次胆汁酸に対する二次胆汁酸濃度の相対比 (LCA/CDCA および DCA/CA) をみても、NM による二次胆汁酸生成抑制は明らかである (Table I)。4 種胆汁酸の総和は CDCA, NM 投与によりいずれも変動は認められなかった (Table II)。

2) コレステロールおよびレシチン 胆汁成分として胆汁酸以外にコレステロールおよびレシチンを定量し Table II に示した。分散分析の結果、両脂質いずれも濃度および mol % 変動は認められなかった。胆汁の lithogenic index (コレステロールに対する総胆汁酸およびレシチン総和の mol % 比) にも変動は認められなかった。三成分総和も CDCA および NM 投与による変動はみられなかった。

糞中胆汁酸組成

(A)―(E) 群から得られた糞について、胆汁中胆汁酸の分析と同様に 4 種胆汁酸を GLC にて分離定量し、Fig. 2 および Table III に示した。無処置群 (A) の糞中には二次胆汁酸である LCA および DCA のみが検出され、

Fig. 1. Effects of Feeding Chenodeoxycholic Acid (CDCA) and Neomycin (NM) for 9 Days on Biliary Bile Acid Composition in Male Golden Hamsters

Each value represents the mean of two hamsters.
a) Lithocholic acid. b) Cholic acid. c) Deoxycholic acid.
□: bile acid concentration, ▨: % of total bile acid.

TABLE I. Effects of Feeding Chenodeoxycholic Acid and Neomycin for 9 Days on Biliary Bile Acid Composition and Ratio of Secondary to Primary Bile Acids in Male Golden Hamsters

Experimental factors	Levels (Dose)	CDCA ^{a)}	LCA ^{b)} (μmol/ml of bile)	CA ^{c)}	DCA ^{d)}	LCA/ CDCA	DCA/CA
CDCA	0%	2.89(50.6)	0.17(2.9)	2.39(41.2)	0.32(5.3)	0.08	0.09
	1.0%	5.77(72.6)	0.54(9.9)	1.10(15.5)	0.08(2.0)	0.16	0.23
	T.S. ^{f)}	<i>h)</i> (<i>j)</i>)	<i>h)</i> (<i>j)</i>)	NS ^{h)} (<i>h)</i>)	NS(<i>j)</i>)	<i>h)</i>	<i>h)</i>
NM ^{e)}	0%	1.67(37.4)	0.59(14.2)	2.10(33.8)	0.80(14.6)	0.30	0.64
	0.5%	5.71(72.3)	0.34(4.2)	1.49(23.5)	Trace	0.06	0.00
	1.0%	5.11(67.9)	0.34(4.7)	2.08(27.4)	Trace	0.07	0.00
	2.0%	4.85(68.9)	0.15(2.4)	1.32(28.7)	N.D. ^{g)}	0.04	0.00
	T.S.	NS (<i>j)</i>)	<i>h)</i> (<i>j)</i>)	NS (NS)	<i>h)</i> (<i>j)</i>)	<i>h)</i>	<i>h)</i>

a) Chenodeoxycholic acid, b) lithocholic acid, c) cholic acid, d) deoxycholic acid, e) neomycin,
f) test of significance in experimental system of the two way layout, g) not detected, h) not significant,
i) $p < 0.05$, j) $p < 0.01$. Values in parentheses represent % of total bile acid.

TABLE II. Effects of Feeding Chenodeoxycholic Acid and Neomycin for 9 Days on Composition of Biliary Constituents and Lithogenic Index in Male Golden Hamsters

Experimental factors	Levels (Dose)	Bile acid (BA)	Cholesterol (CH) ($\mu\text{mol/ml}$ of bile)	Lecithin (L)	Total	(BA+L)/CH
CDCA ^{a)}	0%	5.76 (73.6)	0.34 (4.4)	1.75 (22.1)	7.16	25.59
	1.0%	7.49 (74.8)	0.35 (3.5)	2.65 (21.7)	10.49	29.88
	T.S. ^{c)}	NS ^{d)}	NS	NS		NS
NM ^{b)}	0%	5.14 (84.5)	0.22 (4.0)	0.74 (11.5)	6.10	26.10
	0.5%	7.53 (70.8)	0.43 (4.2)	2.68 (25.1)	10.63	25.01
	1.0%	7.53 (70.8)	0.41 (3.8)	3.03 (25.5)	10.98	33.41
	2.0%	6.32 (70.8)	0.33 (3.8)	2.36 (25.5)	9.00	28.94
	T.S.	NS	NS	NS		NS

a) Chenodeoxycholic acid, b) neomycin, c) test of significance in experimental system of the two way layout, d) not significant. Values in parentheses represent % of total.

Fig. 2. Effects of Feeding Chenodeoxycholic Acid (CDCA) and Neomycin (NM) for 9 Days on Fecal Bile Acid Composition in Male Golden Hamsters

□: bile acid concentration, ▨: % of total bile acid.

TABLE III. Effects of Feeding Chenodeoxycholic Acid (CDCA) and Neomycin (NM) on Fecal Bile Acids Composition and Ratio of Secondary to Primary Plus Secondary Bile Acids

Group	Experimental diets	CDCA	LCA ($\mu\text{mol/g}$ of feces)	CA	DCA	Total	LCA/(CDCA+LCA)	DCA/(CA+DCA)
A	Basal	Trace	1.05 (37.8)	Trace	1.73 (62.2)	2.78	1.000	1.000
B	NM-L (0.5%)	0.14 (13.6)	0.16 (15.5)	0.47 (45.6)	0.26 (25.2)	1.03	0.533	0.356
C	NM-M (1.0%)	0.12 (11.1)	0.22 (20.4)	0.50 (46.3)	0.24 (22.2)	1.08	0.647	0.324
D	NM-H (2.0%)	0.14 (8.8)	0.40 (25.2)	0.76 (47.8)	0.29 (18.2)	1.59	0.741	0.276
E	CDCA (1.0%)	0.53 (0.4)	128 (98.5)	Trace	1.43 (1.1)	130	0.996	1.000

Values in parentheses represent % of total.

これらの一次胆汁酸である CDCA および CA は痕跡程度であった。これに対し、NM 投与群 (B, C, D) では LCA および DCA の著明な減少ならびに CDCA および CA の出現が認められ、ことに CA の増加が顕著で 4 種胆汁酸総和の約 1/2 に達した。これらの排泄パターンは NM 投与量によらずほぼ同一であった。一方、CDCA 投与群 (E) では排泄パターンを全く異にし、LCA 排泄量が著しい増加を示し無処置群の約 120 倍値に達した。

TABLE IV. Effects of Feeding Chenodeoxycholic Acid (CDCA) and Neomycin (NM) on Plasmal Cholesterol Level

Experimental Levels factors (Dose)		Plasma cholesterol (mg/dl)
CDCA	0%	174.1
	1.0%	103.4
	T. S. ^{a)}	b)
NM	0%	170.0
	0.5%	150.0
	1.0%	132.8
	2.0%	102.8
	T. S.	c)

a) Test of significance in experimental system of the two way layout, b) $p < 0.01$, c) $p < 0.05$.

この群では、無処置群で殆ど排泄されなかった CDCA が出現し、CA は検出されなかった。Table III に糞中の一次胆汁酸と二次胆汁酸の量的関係を相対比で示したが、NM 投与による二次胆汁酸排泄の相対的減少が明確であり、ことに DCA と CA の構成変動が著しい。4 種胆汁酸の総排泄濃度は、NM 投与各群で無処置群に比べ 40—60% の減少がみられた。CDCA 投与群 (E) では無処置群の約 47 倍値にも達し、その 98.5% が LCA で占められていた。

血中コレステロール

血中コレステロール値は CDCA および NM 投与によりいずれも有意な減少を示し、NM による変動は用量依存的であった (Table IV)。

考 察

ヒトをはじめ多くの動物において一次胆汁酸として存在する CDCA はコレステロール胆石の経口溶解剤として世界的に研究が行われ、既に数ヶ国において治療に用いられている。ゴールデンハムスターは胆汁組成および胆汁酸組成がヒトに類似していること、胆石形成食 (高グルコース、無脂肪または低必須脂肪酸食) により高率にコレステロール胆石を発生させることから実験的胆石病態モデルとして繁用されている。CDCA の薬理作用検討もハムスターで試みられており、低用量で有効性が認められ¹¹⁾ 高用量ではむしろ悪化させるとする成績が報告されている^{11,12)} 著者らの研究においても予防、治療両実験系で低用量 (1—3 mg/kg 強制経口投与) での胆汁脂質組成の改善を認めている¹³⁾ 一方、安全性試験においても高用量での肝毒性が認められ、CDCA 代謝産物である LCA が問題視されている。そこで、著者らはハムスターにおいて CDCA 高用量 (1% 混餌) 投与による LCA 生成と腸内細菌の関係を明らかにする目的で、抗生物質を単独または CDCA と併用混餌投与し腸管腔での CDCA はじめその他の胆汁酸代謝を検索した。抗生物質としては胆汁酸代謝に大きな影響を与えるといわれる NM を選び、Fischer ら⁶⁾ の報告を参考に投与量 (0.5, 1 および 2% 混餌) を設定した。

投与期間中の体重推移としては、CDCA 単独投与群が無処置群と同様に変動を示さなかったのに対し、NM 併用群で約 20% 減少した。摂餌量の正確な測定ができなかったため、NM 投与による体重減少は摂餌量減少によるのか、NM の毒性によるのかは不明である。胆汁の主要成分であるレンチン、コレステロール、総胆汁酸の濃度および組成に有意な変動はなく、胆汁コレステロール溶存能の指標とされる lithogenic index¹⁴⁾ [(BA+L)/CH] の変動も認められなかった。CDCA 投与により実験的胆石ハムスター肝胆汁の lithogenic index を改善したとする報告がみられるが、その作用は低用量に限られており¹¹⁾ 著者らの研究でも確認している¹³⁾ 本実験における

11) 松本和則, 亀田治男, 最新医学, 30, 1033 (1975); 谷村 弘, 竹中正文, 日本外科宝函, 44, 3 (1975).

12) H. Dam, I. Prange, E. Søndergaard, Z. Ernährungsweis, 11, 80 (1971); F. Bergman, W. Van der Linden, Acta Path. Microbiol., Scand., 81, 213 (1973); O.H. Wheeler, Gastroenterology, 65, 92 (1973).

13) 大原秀人, 塩尻博之, 小野英樹, 大郷利治, 千葉胤孝, 日薬理誌, 「投稿中」.

14) B. Isaksson, Acta Soc. Med. Ups., 59, 296 (1954).

CDCA の混餌比率は 1% と高用量であり、しかも正常ハムスターを用いている点で上記報告とは条件が異なっており、一律に比較し難い。

CDCA または NM 投与により胆汁中総胆汁酸濃度に変動はみられなかったが、個々の胆汁酸濃度および組成には各種変動が認められた。CDCA 単独投与群では胆汁中の CDCA およびその二次胆汁酸である LCA の増加、CA およびその二次胆汁酸である DCA の減少が著明であった。NM 単独投与群では DCA が殆ど検出されず、LCA の減少は軽度にとどまったがその前駆体である CDCA の増加が認められた。CDCA との併用投与群では CDCA 投与による LCA の増加を NM は著明に抑制し、CDCA 胆汁排泄濃度は CDCA 単独投与群に比べさらに増加した。NM 投与による二次胆汁酸の胆汁中排泄減少は分散分析の結果、有意な変動であることが確認された。さらに、一次胆汁酸に対する二次胆汁酸の胆汁中濃度比 (LCA/CDCA および DCA/CA) は NM 投与により著明に低下したことから、NM は CDCA や CA の 7 位の脱水酸化酵素 (7 α -dehydroxylase) を有する腸内細菌を抑圧することが明らかとなった。Hardison ら^{4b)} は、ヒトに NM を 2—8 g/day 経口投与した際 DCA の著しい減少を報告しており、著者らのハムスターにおける成績とよく一致している。

NM は糞中胆汁酸排泄にも明らかな影響を与えた。無処置群の糞中には二次胆汁酸である LCA および DCA が検出されるのみであるのに対し、NM 投与群では一次胆汁酸である CDCA および CA も検出された。これは NM の腸内細菌叢抑圧に伴う 7 α -dehydroxylase 活性低下に基づく変化であると考えられ、胆汁中二次胆汁酸減少と一致している。胆汁中ならびに糞中胆汁酸組成の NM 投与による上記変動には明確な用量依存性は認められない。また、いずれの試料中にも二次胆汁酸の残存が認められたことから、最高 2% NM 混餌の 9 日間投与という条件下では腸内細菌叢は完全に抑圧されることはないと考えられる。以上の如く、NM により細菌叢を抑圧した際二次胆汁酸は著明に減少するが、胆汁および糞中の二次胆汁酸残存率は LCA の方が DCA より高いことが特徴であった。一般にモノヒドロキシ胆汁酸はジヒドロキシ胆汁酸に比べ腸管からの吸収率が低いといわれているが、NM 投与によりジヒドロキシ胆汁酸である DCA が胆汁中に見出されなくなるのに対しモノヒドロキシ胆汁酸である LCA は検出されたことから、腸内細菌の有する 7 α -dehydroxylase は CA に対するより CDCA に対し親和性が強い可能性が考えられる。また、ハムスターにおける LCA の吸収部位は大腸であるとの報告がみられることから、¹⁵⁾ 小腸で代謝吸収をのがれた CDCA が大腸に残存する 7 α -dehydroxylase により LCA に変換されその一部が吸収された結果、胆汁中に検出されたと考えられる。NM 投与群において糞中 DCA 排泄濃度は LCA と差異がみられないにもかかわらず、胆汁中には殆ど検出されなかったことから、DCA の吸収部位は大腸ではなく小腸であり、小腸内の 7 α -dehydroxylase 活性は NM により消失したと推測される。CDCA 単独投与群の糞中胆汁酸は CDCA が僅か 0.4% で、98.5% が LCA として検出され、腸内細菌の 7 α -脱水酸化能は非常に強いことを示している。CDCA と NM の同時投与群の糞分析データは得られなかったが、胆汁中胆汁酸組成および NM 単独投与群の糞中排泄パターンから、CDCA 単独投与群に比べ代謝をうけぬまま排泄される CDCA の増加ならびにそれに伴う LCA 排泄減少が考えられる。Hamilton ら、^{4a)} Hardison ら^{4b)} は NM をヒトに経口的に与えると、糞中への胆汁酸排泄が増加し胆汁酸プールの減少を来すと報告している。ハムスターにおける本実験成績では、糞中への胆汁酸排泄濃度はむしろ減少傾向がみられるが、絶食下に糞採取を行ったことを考慮しなければならない。

血中コレステロール値にも有意な変動が認められ、CDCA および NM いずれの投与群においても著明に低下した。NM の経口投与による血中コレステロール変動に関する研究はヒトはじめ各種動物において行われているが、その成績は必ずしも一致していない。ヒト^{9a, b)} ニワトリ⁷⁾ では低下し、ラット^{9c)} およびウサギ⁶⁾ では上昇が見られている。これら成績に加え、ハムスターでは本実験成績からヒト同様 NM により血中コレステロールは著明に低下することが判明した。胆汁酸と NM は *in vitro* で不溶性複合体として沈殿するといわれ、¹⁶⁾ ヒトでは腸管内でも同様の現象が起これ胆汁酸の糞中喪失が増加するためコレステロール吸収が低下するのではないかと考える方がある。抗菌活性を有しない *N*-methylated neomycin はニワトリにおいて血中コレステロール低下を示すという報告もあり、⁷⁾ 抗生物質特有の作用ではないようである。また、一方では糞中喪失による胆汁酸の

15) 太田正道, 角田 創, 穂下剛彦, 薬誌, 98, 108 (1978).

16) P.H. DeSomer, H. Vanderhaeghe, H. Eyssen, *Nature*, 204, 1306 (1964); W.W. Faloon, I.C. Paes, D. Woolfolk, H. Nankin, K. Wallace, E.N. Haro, *Ann. New York Acad. Sci.*, 132, 879 (1966).

不足は腸管での脂肪消化吸収に支障を来す程のものではなく、NM の腸粘膜細胞に対する直接障害が脂肪便症の主たる原因であるともいわれる。⁴⁶⁾ 本実験成績によれば、NM 投与ハムスターでは胆汁中の CDCA 増加および CA, DCA の減少が認められることから、腸管でのコレステロール吸収促進作用の強い CA や DCA の減少ならびにその作用が弱いといわれる CDCA の増加が血中コレステロール低下を招来したとも考えられる。この胆汁中胆汁酸組成の変化は血中コレステロール低下が著しかった NM 最高用量群に特有なものではないため、血中コレステロール低下を胆汁酸組成変動のみで説明することはできない。また膵リパーゼに対する NM の阻害も報告されており、¹⁷⁾ 脂肪吸収障害の一因であるのかもしれない。NM は腸管から吸収され難いといわれていることから、¹⁸⁾ 二次胆汁酸生成抑制や血中コレステロールにおよぼす作用は消化管内での活性に依存していると考えられ、抗菌活性のみならず物理化学的性質に基づく胆汁酸やステロールとの相互作用、さらには組織への影響等が複雑に絡み合っているものと推察される。

謝辞 御助言、御校閲を頂きました当研究所長、千葉胤孝博士に感謝致します。

17) A. Krondle, V. Vokac, H. Vavrinkova, *Am. J. Physiol.*, **202**, 437 (1962).

18) P.M. Last, S. Sherlock, *New Engl. J. Med.*, **262**, 385 (1960).