

# 蛋白同化ステロイドのコレステロール代謝に及ぼす影響

## 第 2 編

### 脱コレステロールの機構

岡山大学医学部第一内科教室 (指導: 小坂淳夫教授)  
国立岩国病院副院長 岩原定可博士

石 井 明 光

〔昭和43年6月25日受稿〕

#### 緒 言

蛋白同化ステロイドに脱コレステロール作用のある事は、第1編に於て HMD 又は 19NPP を投与した成績から報告した。文献によれば血清コレステロールの低下の機序は生合成の抑制によるものか、或いは肝のコレステロール処理能力の促進によるのか不明の点が多いとされているが、現在の知見ではコレステロールの生成は醋酸2分子からアセト醋酸ができ、さらに1分子の醋酸が縮合して Glutar 酸誘導体となる。ここに出来た炭素6コのジカルボン酸はこのままで Mevalon 酸になり、縮合とともに CO<sub>2</sub> 1分子を放ち、さらに6分子の Mevalon 酸が縮合して1分子の Squalene となるが、この間には 5-phosphomevalonic acid, 5-pyrophosphomevalonic acid および isopentenyl pyrophosphate の他に6コのテルペノイド誘導体が見出されている。Squalene が環を形成して Lanosterol となり3コのCが脱落して Zymosterol Desmosterol を経てコレステロールとなると考えられている<sup>1)</sup>。このような中間体間に働く酵素または反応機構は全く不明であり、著者は蛋白同化ステロイドの脱コレステロール作用の機序解明に当つては、主としてコレステロールの肝における処理を中心として検討を加えた。上述の如く醋酸から合成されたコレステロールは腸管内に排泄された後再吸収され腸管循環をくりかえしてコレステロールのバランスを保つとされている。一方、肝はコレステロールを代謝して胆汁酸を生成させる作用

がある。肝はこの意味に於てもコレステロール代謝に重要な役割を演じている。

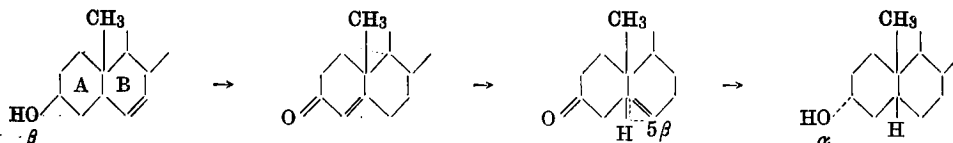
山崎<sup>2)</sup>等はコレステロール→胆汁酸の経路を下記の図の如く想定し、肝よりかかる反応にあずかる酵素を純化した。この酵素は、dehydrogenase でその Co-factor は DPN 又は TPN であると断じた。以上の如くコレステロールは胆汁酸に移行するが、胆汁中の胆汁酸は trihydroxy cholan 酸, dihydroxy cholan 酸, monohydroxy cholan 酸であるが、これらのうち monohydroxy cholan 酸は含有量が極めて少ないのに比し、前二者は全胆汁酸量の殆んど大部分を占め、生理的にも病的にも最も意義あるものである<sup>3)</sup>。蛋白同化ステロイド投与時の肝臓中コレステロール、胆汁中胆汁酸及びコレステロールの変化については現在尚解明されておらず、又コレステロールの排出及び胆汁酸の排出に於て、肝細胞と網内系のどちらがより多く関与しているかも明らかでないのでこれらを追求し、更にそれらの際ピリドキサル磷酸を併用した結果について報告する。

#### 実験対象及び方法

健康な雄成犬を使用し、四塩化炭素による肝障害群と、墨汁による網内系填塞群に分けて、HMD 又は 19NPP 単独投与の場合と、ピリドキサル磷酸併用投与群の各々につき検討を加えた。

##### 1. 実験動物

体重 10kg 程度の雄成犬を使用し、肝障害には四塩化炭素を体重 1kg につき 0.3cc の割合に腹腔内



注入し、2日目に実験に供した<sup>4)</sup>。網内系血栓群作成にはパイロット製図用インクを薄めて3%墨汁生理食塩水とし、体重1kgにつき10cc 静脈注射し、24時間後に実験に供した<sup>5)6)7)</sup>。

2. 胆汁酸の測定村上の方法によつた<sup>8)</sup>。
3. 肝臓中のコレステロールの測定  
Sperry-Webb の方法で測定した<sup>9)10)</sup>。

実験成績

A. 肝に前処置を施さなかつた場合

1. 血球中のコレステロールの変動

血清中のコレステロールは赤血球内へ移行することも考えられるため、HMD 又は19NPP 投与前及び後の門脈血、肝静脈血中の赤血球内コレステロールを測定した。その結果は表1及び表2の如く著明な変動は認められず、血清中より赤血球内へのコレステロールの移行は認められなかつた。

表1 血球中コレステロール (HMD 投与)

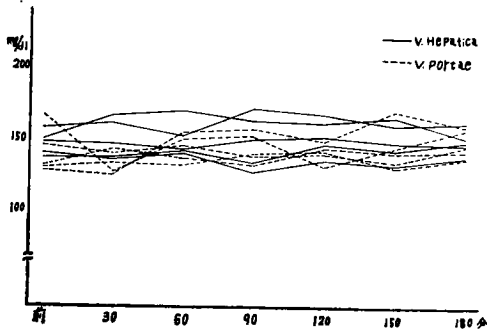
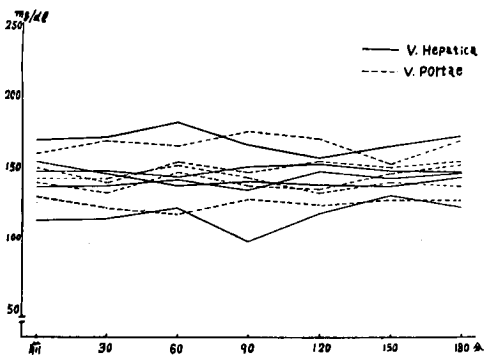


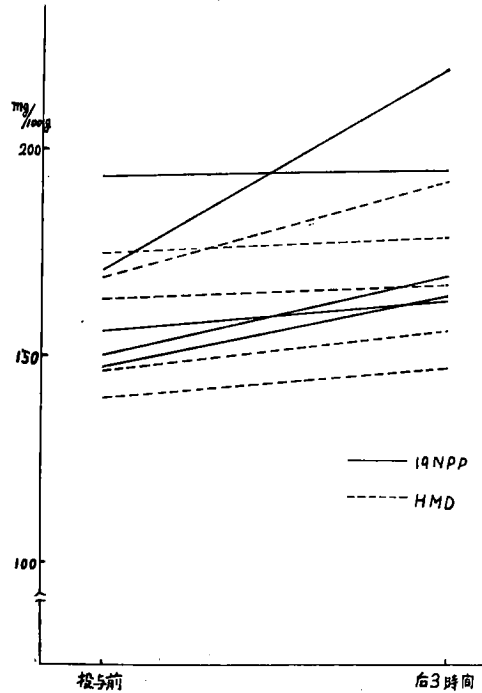
表2 血球中コレステロール (19NPP 投与)



2. 肝臓中コレステロールの変動

HMD 或いは19NPP 投与前後の肝臓100g中のコレステロール量を測定すると表3の如く、全例に投与前より投与後3時間目の肝臓中コレステロールは増加傾向を示した。

表3 HMD 及19NPP 投与前後の肝コレステロールの変動



3. 胆汁中コレステロールの変動

HMD 或いは19NPP 投与前後の胆汁中コレステロール量を経時的に測定すると表4及び表5の如く、点線は薬剤投与を受けない対照群で、経時的な下降傾向をみとめるが、実線で示される薬剤投与群では明らかに経時的に不変の傾向を示し、コレステロールの排出増加が推定される。対照群に於て経時的に下

表4 HMD 投与時の胆汁中コレステロール

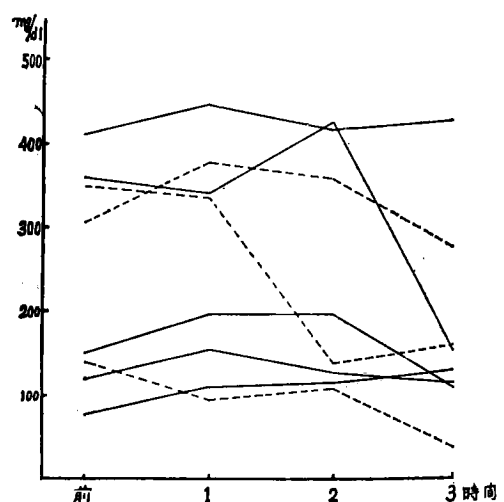
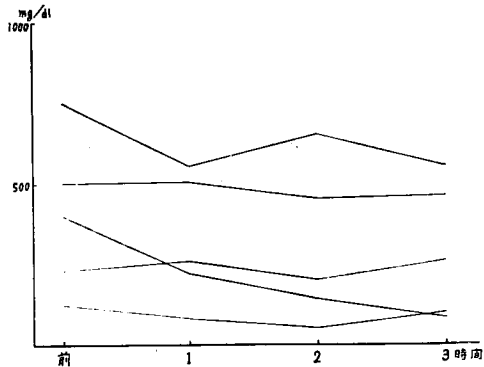


表5 19 NPP 投与時の胆汁中コレステロール



降傾向を示すのは胆汁を総胆管より腸管外に誘導して採取している為に胆汁の腸管循環が遮断されているためと考える。

4. 胆汁中 trihydroxy cholan 酸及び dihydroxy cholan 酸。

HMD 投与前及び後の胆汁中 trihydroxy cholan 酸及び dihydroxy cholan 酸の変動を測定すると表6, 表7の如く, 対照群(点線)が次第に減少する

表6 HMD 投与時の胆汁中 Dihydroxy Cholic Acid

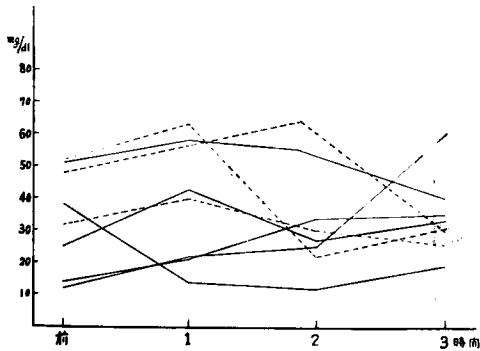
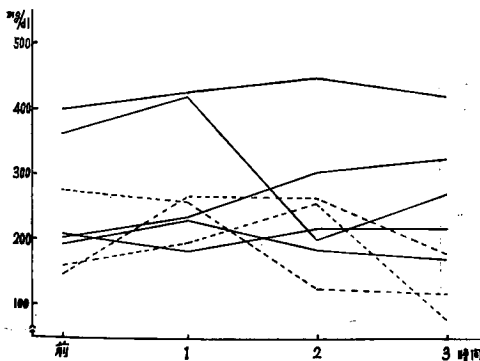


表7 HMD 投与時の胆汁中 Trihydroxy Cholic Acid



に比べて投与群(実線)ではその変動が少ない。また 19 NPP 投与時の胆汁中 trihydroxy cholan 酸及び dihydroxy cholan 酸についても表8, 表9の如く HMD 投与時と同様である。このことは両者とも排出増加を来たすことを意味すると考えられる。

表8 19 NPP 投与時の胆汁中 Dihydroxy Cholic Acid

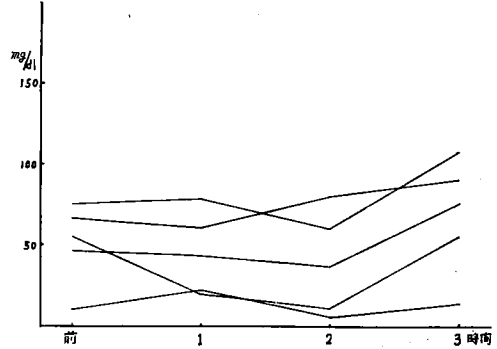
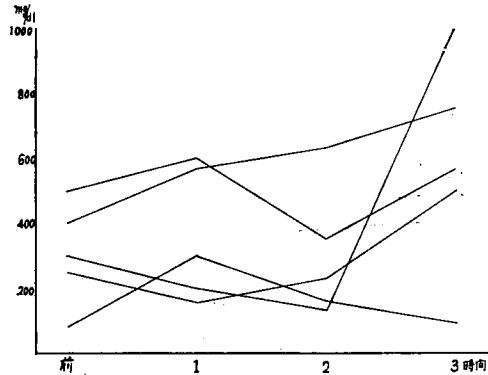
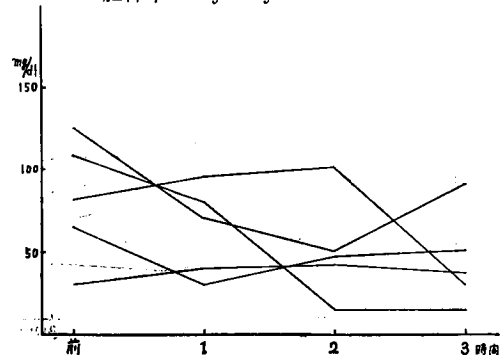


表9 19 NPP 投与時の胆汁中 Trihydroxy Cholic Acid



5. HMD 又は 19 NPP とピリドキサール磷酸併用時の trihydroxy cholan 酸及び dihydroxy cholan 酸。

表10 HMD 及びピリドキサール磷酸投与時の胆汁中 Dihydroxy Cholic Acid



HMD とピリドキサル磷酸を同時に併用投与すると表10、表11の如く胆汁中 trihydroxy cholan 酸及び dihydroxy cholan 酸は薬剤投与をしない対照群と経時的変動は同じである。又 19NPP とピリドキサル磷酸を併用投与した場合も表12、表13の如く対照群と同じ経時的変動を示した。

表 11 HMD 及びピリドキサル磷酸投与時の胆汁中 Trihydroxy Cholic Acid

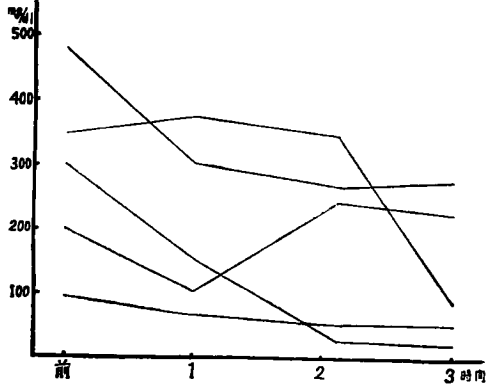


表 12 19NPP 及びピリドキサル磷酸投与時の胆汁中 Dihydroxy Cholic Acid

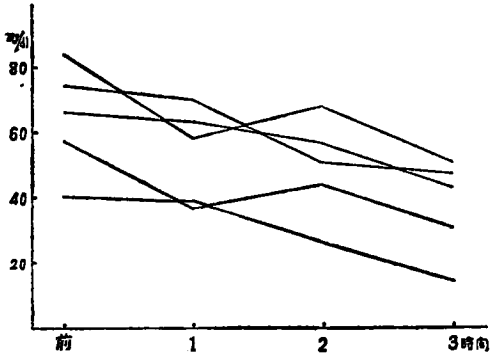
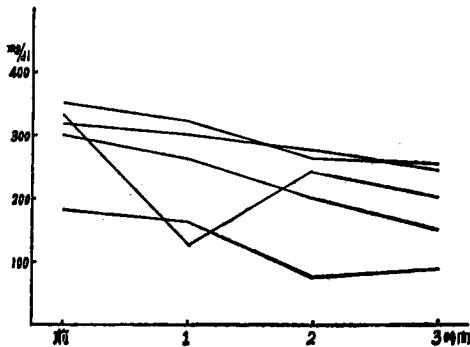


表 13 19NPP 及びピリドキサル磷酸投与時の胆汁中 Trihydroxy Cholic Acid



6. HMD 及び 19NPP とピリドキサル磷酸併用投与時の胆汁中コレステロール

HMD 又は 19NPP とピリドキサル磷酸を併用投与すると表14、表15の如くコレステロールの排出増加は認められない。

表 14 HMD 及びピリドキサル磷酸投与時の胆汁中コレステロール

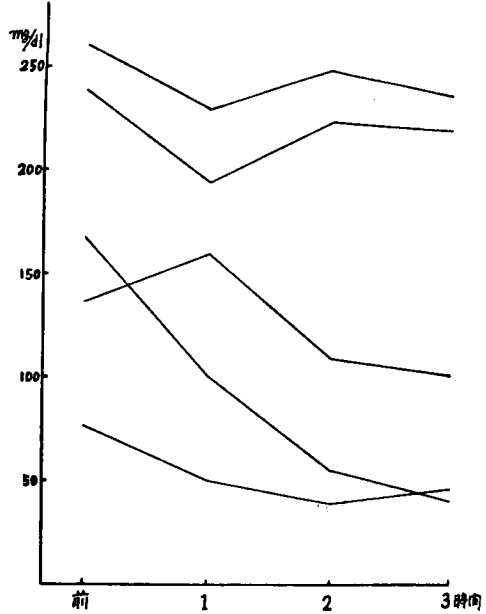
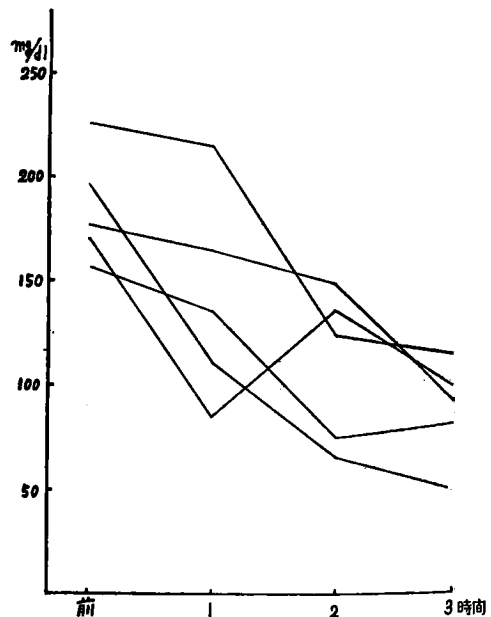


表 15 19NPP 及びピリドキサル磷酸投与時の胆汁中コレステロール



B. 予め四塩化炭素投与または網内系墨汁填塞を行つた場合

1. 対照群

四塩化炭素による肝障害犬と墨汁による網内系填塞犬に総胆管瘻を形成し胆汁を腸管外に誘導し、3

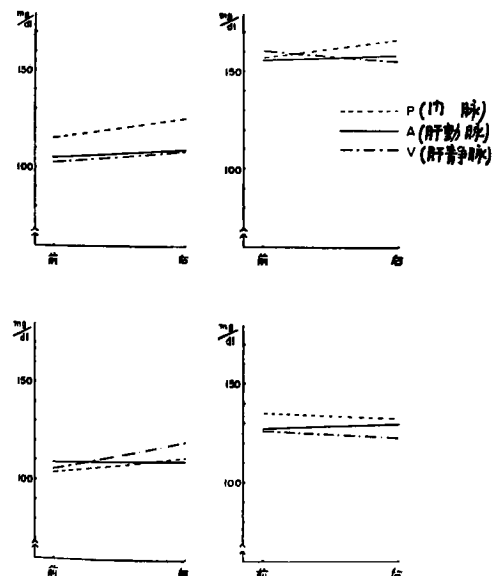
表 16 CCL<sub>4</sub> による肝障害

時間 (分)	胆汁 量 cc	Tri mg	Di mg	コレス テロー ル mg	血清コレステ ロール mg/dl	
					前	后
30	3.1	265.0	46.5	38.4	P 73	75
60	1.6	118.0	17.9	16.0	A 70	72
90	3.4	153.0	36.0	13.6	V 70	71
120	2.1	126.0	15.7	8.4	肝コレステ ロール mg/100g	
150	3.0	169.0	22.5	7.2	前	后
180	2.2	113.0	16.5	5.3	211	210
210	1.4	61.5	8.7	1.7		

表 17 R. E. S. ブロック

時間 (分)	胆汁 酸量 cc	Tri mg	Di mg	コレス テロー ル mg	血清コレステ ロール mg/dl	
					前	后
30	2.7	179.0	30.2	10.0	P 95	93
60	2.8	208.0	38.4	7.9	A 94	94
90	1.9	116.5	23.8	5.3	V 94	92
120	1.1	84.5	15.1	3.1	肝コレステ ロール mg/100g	
150	1.8	108.0	22.5	2.2	前	后
180	1.2	63.0	6.0	0.5	154	152
210	3.2	58.0	16.0	1.3		

表 18 CCL<sub>4</sub> による肝障害犬に HMD 投与時の血清コレステロール



時間30分に亙り採取した胆汁中の trihydroxy cholan 酸, dihydroxy cholan 酸及びコレステロールと、血清中コレステロール及び肝臓中コレステロールを測定した値は表16, 表17の如くで、肝障害群, 網内系填塞群とも trihydroxy cholan 酸, dihydroxy cholan 酸, コレステロールは排出の減少を示し、さらに経時的に減少傾向を示した。一方、血清コレステロール及び肝臓中コレステロールには変化は認められなかつた。

2. 血清コレステロールに及ぼす影響

肝障害及び網内系填塞群に HMD 或いは 19NPP を投与する前後の門脈血, 肝動脈血, 肝静脈血中コレステロール量を測定すると表 18, 表 19, 表 20 の如く蛋白同化ステロイド投与前及び後に著明な変動は認められない。

表 19 CCL<sub>4</sub> による肝障害犬に 19NPP 投与時の血清コレステロール

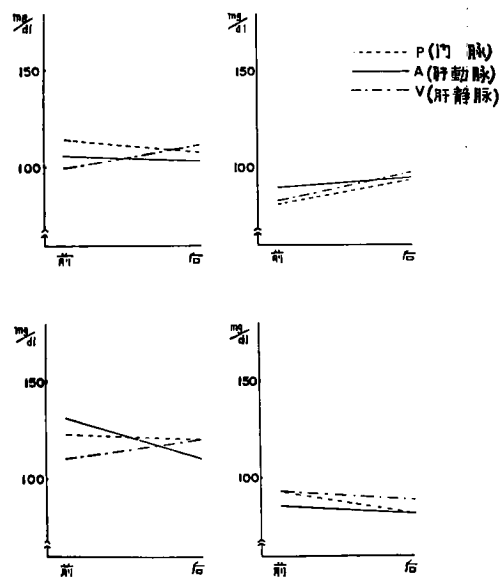
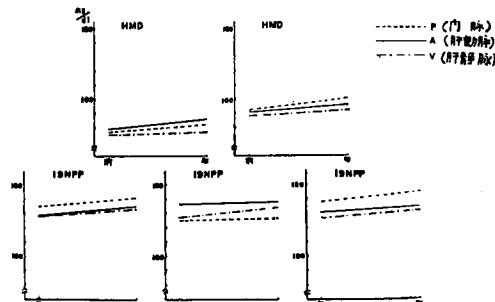


表 20 R. E. S. ブロック犬に HMD, 19NPP 投与時の血清コレステロール



3. 肝臓中コレステロールに及ぼす影響

肝障害犬に HMD 及び 19NPP を投与し、投与前の肝臓中コレステロール量と投与後3時間目の肝臓中コレステロール量を比較すると表21の如く殆ん

表 21 CCL<sub>4</sub> による肝障害犬に HMD, 19NPP 投与時肝コレステロール

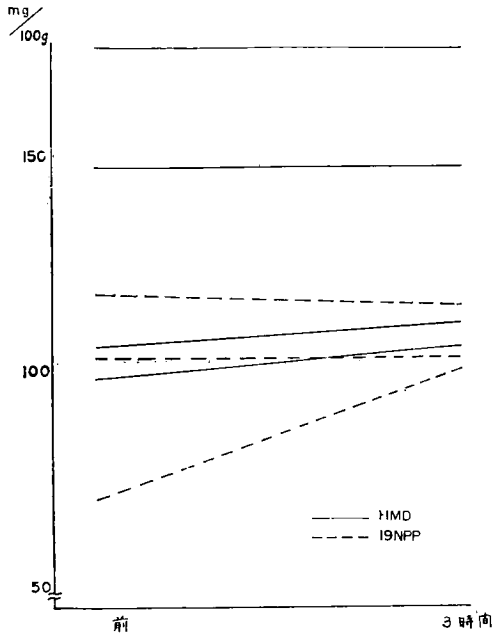
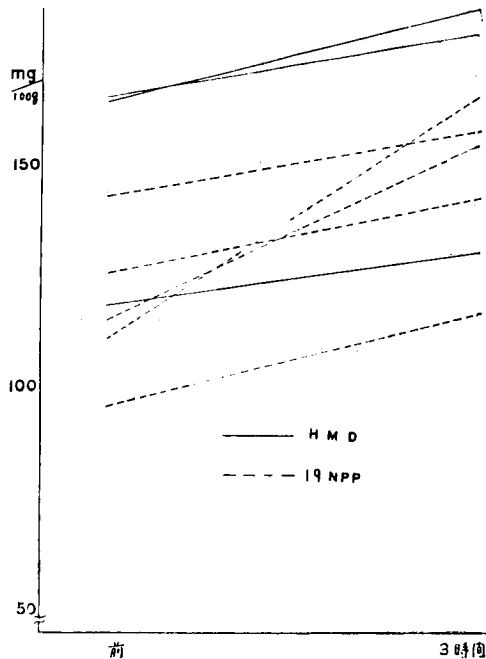


表 22 R. E. S ブロック犬に HMD, 19NPP 投与時の肝コレステロール



どの例に変化は認められなかつた。また網内系填塞犬に 19NPP 又は HMD を投与し、3時間後の肝臓中コレステロールを測定すると表22の如く全例に増加を認めた。

4. HMD 或いは 19NPP とピリドキサル磷酸併用投与

HMD とピリドキサル磷酸を併用投与した場合、血中コレステロールの低下は表23, 表24の如く肝障害及び網内系填塞群において認められなかつた。

表 23 CCL<sub>4</sub> による肝障害犬に HMD と pyridoxal-p を投与時の血清コレステロール

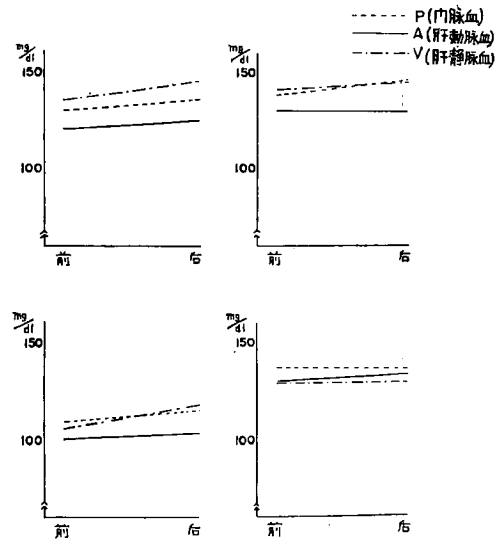
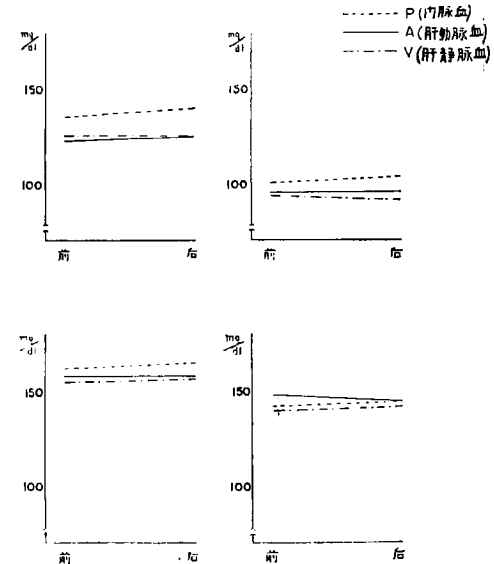


表 24 R. E. S ブロック犬に HMD と pyridoxal-p を投与時の血清コレステロール



5. 胆汁中 trihydroxy cholan 酸の排泄に及ぼす影響

肝障害又は網内系填塞犬に蛋白同化ステロイドを投与し、胆汁中の trihydroxy cholan 酸の排泄状態をみると表27、表28の如く両者とも排泄は全体に減少した経時的にも減少をみとめたが、肝障害群と網内系填塞群を比較してみると肝障害群が減少傾向が強い。尚この両群にピリドキサル磷酸を併用投与したところ表29、表30の如く trihydroxy cholan

酸の排泄に及ぼす影響は殆んどみとけられなかつた。

表25 R. E. S ブロック犬に HMD と pyridoxal-p を投与時の肝コレステロール

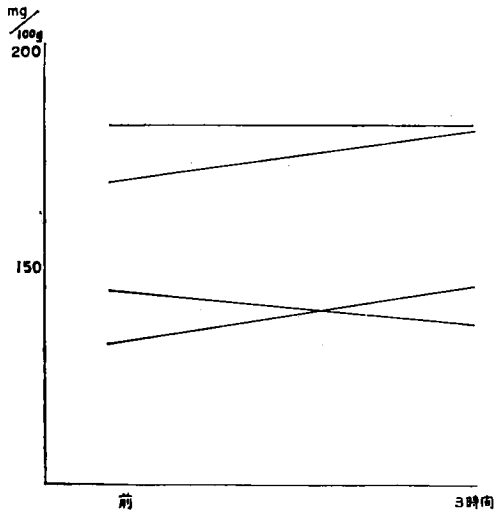


表26 CCL<sub>4</sub> による肝障害犬に HMD と pyridoxal-p 投与時の肝コレステロール

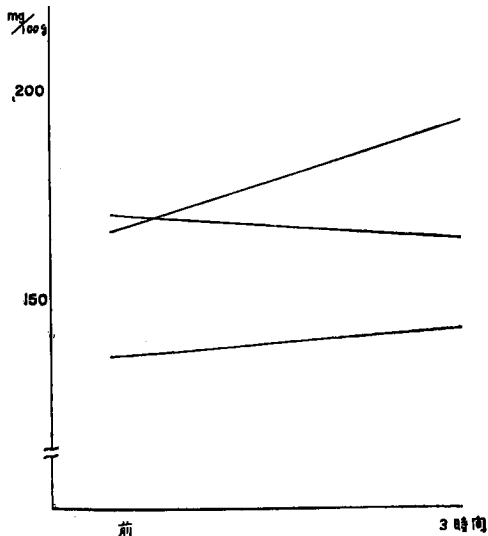


表27 Trihydroxy cholic acid (R. E. S ブロック時)

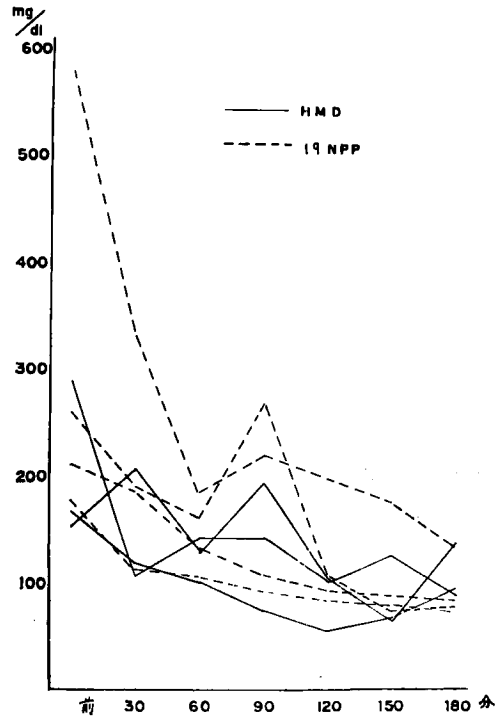


表28 Trihydroxy cholic acid (CCL<sub>4</sub> による肝障害時)

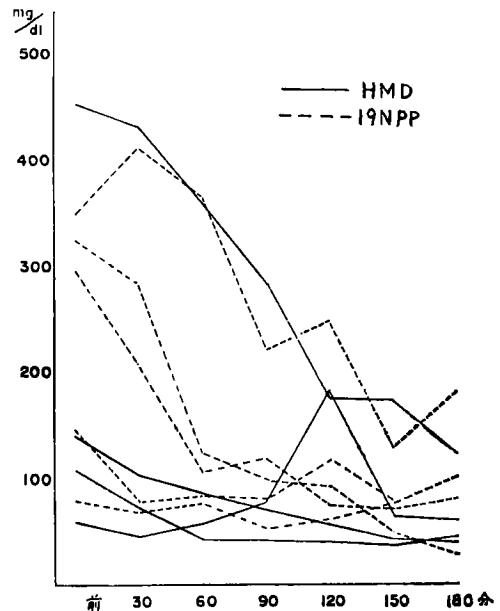


表29 Trihydroxy cholic acid  
(R. E. S ブロック犬に HMD と pyridoxal-p 投与時)

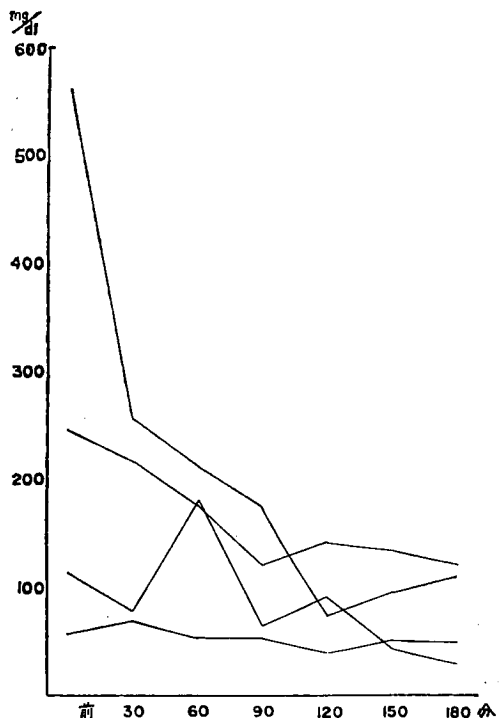
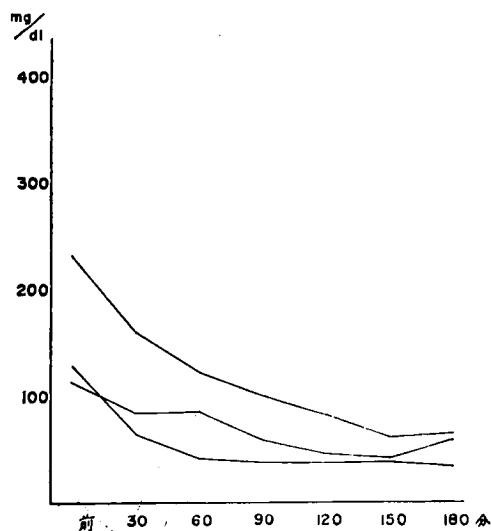


表30 Trihydroxy cholic acid  
(CCL<sub>4</sub>による肝障害犬に HMD と pyridoxal-p 投与時)



6. 胆汁中 dihydroxy cholan 酸の排泄に及ぼす影響

実験5と同一の方法によつて dihydroxy cholan 酸の排泄を測定すると表31, 表32の如く, trihydroxy

表31 Dihydroxy cholic acid  
(R. E. S ブロック時)

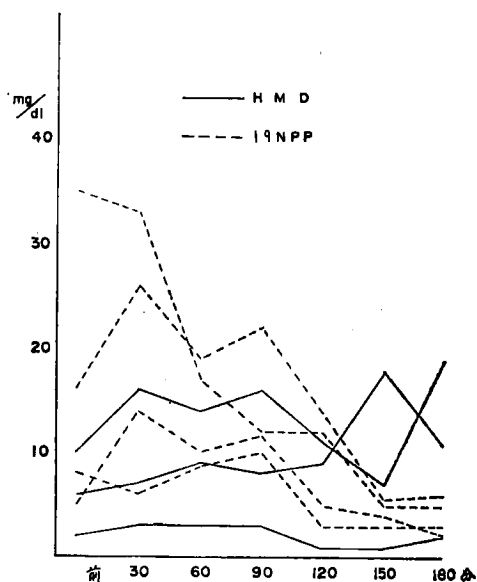
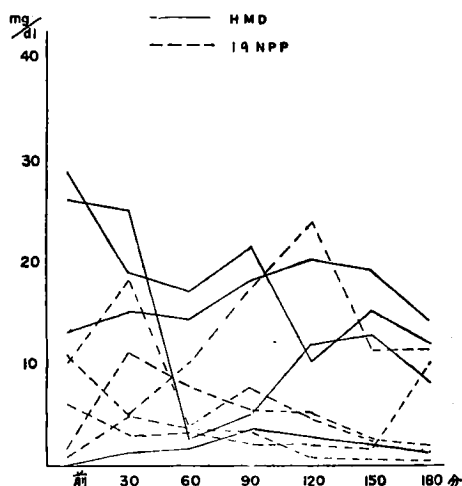


表32 Dihydroxy cholic acid  
(CCL<sub>4</sub>による肝障害時)



cholan 酸と同様全体的にも低下すると同時に経時的にも下降傾向を示す。尚ピリドキサール磷酸と併用投与した場合は表33, 表34の如く trihydroxy cholan 酸と同様な結果を得た。

7. 胆汁中コレステロールへの影響

表35, 表36の如く胆汁中コレステロールの排泄も肝障害及び網内系填塞群ともに減少する。尚ピリドキサール磷酸を併用しても表37, 表38の如く変化は認められなかつた。



表 33 Dihydroxy cholic acid  
(RES ブロック犬に HMD と pyridoxal-p 投与)

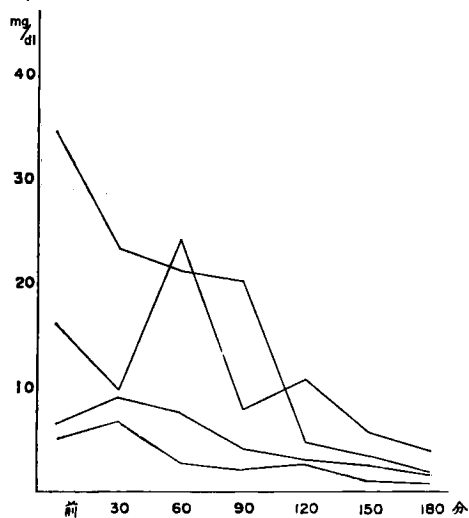


表 34 Dihydroxy cholic acid  
CCl<sub>4</sub> による肝障害犬に HMD と pyridoxal-p 投与

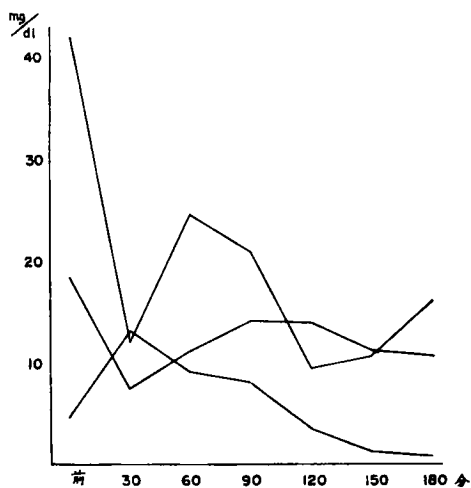


表 35 胆汁中コレステロール  
(R. E. S ブロック)

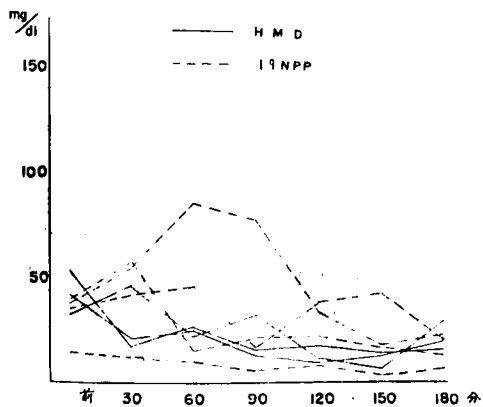


表 36 胆汁中コレステロール (CCl<sub>4</sub> による肝障害時)

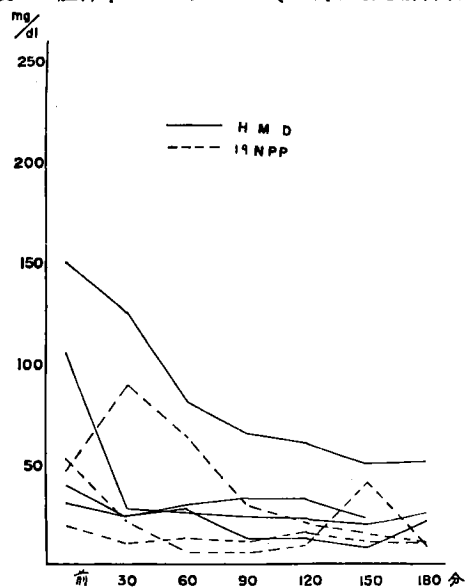


表 37 胆汁中コレステロール  
(R. E. S ブロック犬に HMD と pyridoxal-p 投与時)

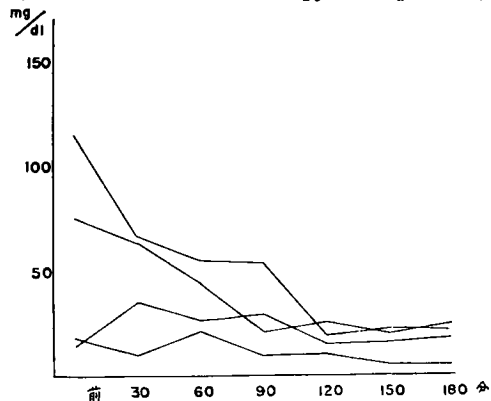
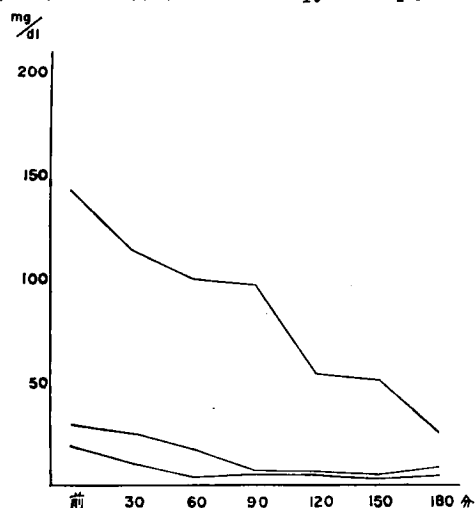


表 38 胆汁中コレステロール  
(CCl<sub>4</sub> による肝障害犬に HMD と pyridoxal-p 投与時)



### 総括及び考案

蛋白同化ステロイドには脱コレステロール作用が認められることは第1編で明らかにしたが、その機序解明についてはコレステロールの生合成の抑制、コレステロールの肝内における処理能力の亢進、コレステロールの臓器沈着の増加等によることが考えられる。ここで先ず血清中のコレステロールの減少するのは赤血球内への移行の可能性も考えられるので、HMD 又は 19NPP 投与前後の赤血球中コレステロール量を測定したところ差異をみとめなかつたことから、その可能性は否定された。

次にコレステロールの肝内における処理能について検討してみると、HMD 又は 19NPP 投与後は血中のコレステロール量の減少と逆相関の傾向をもつて肝内コレステロール量の著明な増加をみとめ、胆汁中のコレステロールおよび胆汁酸 trihydroxy cholan 酸あるいは dihydroxy cholan 酸の排泄増加をみとめた。このことは HMD 又は 19NPP が肝臓内へのコレステロールのとり込みを促進し、さらに一部は trihydroxy cholan 酸あるいは dihydroxy cholan 酸への合成、排泄を促進するものと推定させる所見である。宮野<sup>11)</sup>は蛋白同化ステロイドが血清コレステロールの肝内へのとり込みを促進することを認めているが、肝内でのコレステロールの異化作用をみとめていない。このことは著者の成績から否定しうるところである。

吉利<sup>12)</sup>らはコレステロールの肝よりの排泄増加を蛋白同化ホルモンの脱コレステロール作用の機転と考えている。しかしながら腸管内に排泄されたコレステロールは腸管より再吸収されて腸管循環を繰返すことが知られているところから、血中のコレステロールが肝を通し、腸管へ排泄される過程の促進だけでコレステロール量の減少を説明することは出来ない。むしろ肝へとり込まれたコレステロールの一部が胆汁酸にまで合成されて排泄される過程の促進も考慮されることが著者の成績によつて説明される。HMD 又は 19NPP などの蛋白同化ステロイドにピリドキサル磷酸を加えて血清コレステロールの変動を検討した成績は第1編において述べた通り、血清コレステロール量の低下作用をみとめなかつたが、このさい胆汁中コレステロール、trihydroxy cholan 酸、dihydroxy cholan 酸量の消長も変化がなく、血清コレステロールの肝臓への取り込みの促進作用が現れない結果であると考えられよう。

ところで HMD 又は 19NPP の血清コレステロール量の低下作用、すなわちこれは脱コレステロール作用を意味することが明確となつたが、その作用は肝臓を介して行われるとすれば、その作用は肝細胞にあるか網内系にあるか問題である。これらの機序については現在なお明らかでないので、四塩化炭素による肝障害と墨汁による網内系填塞をそれぞれ行つた場合の作用について検討することとした。

先ず血清コレステロールの減少作用は予め四塩化炭素障害あるいは墨汁による網内系填塞を行つておくで現われて来ない。しかしながら肝臓内コレステロール量を測定すると四塩化炭素障害のさいはほとんど増加傾向をみないが、網内系填塞のさいは増加した。さらに胆汁中の trihydroxy cholan 酸、dihydroxy cholan 酸、コレステロール量の排泄状態を経時的にみると、四塩化炭素障害群、網内系填塞群ともに排泄が減少し、その傾向は四塩化炭素障害群により明らかであつた。

そうすると HMD または 19NPP 投与のさいみられる血清コレステロールの肝臓内とり込み、排泄および胆汁酸 trihydroxy cholan 酸、dihydroxy cholan 酸への代謝は肝細胞障害のさい著しく抑制される。このさい肝臓内系填塞にさいしてもその傾向は弱いとみとめられる。すなわち血清脱コレステロール作用は肝細胞を主体とし、網内系も関与する機作によることが明らかとなつた。

なおこれら障害時に上記の蛋白同化ホルモンと共にピリドキサル磷酸を併用した場合、その作用がみとめられなかつたことは、蛋白同化ホルモンの血清脱コレステロール作用を抑制するとの第1編の成績を裏書きするものである。

### 結 論

蛋白同化ステロイド HMD 又は 19NPP のコレステロール代謝、とくに血清コレステロールに及ぼす作用機序を明らかにするため、犬を実験動物として使用し、次の結果をえた。

1. 蛋白同化ステロイド投与による脱コレステロール作用は主として肝で行なわれ、血清コレステロールの肝へのとり込みの増加と肝よりの排泄及びコレステロールより trihydroxy cholan 酸、dihydroxy cholan 酸の生成および排出の増加によつてなされる。
2. 肝細胞障害及び網内系填塞が行われると蛋白同化ステロイドによる脱コレステロール作用は現れ

ない。

3. 血清中より肝へのコレステロールのとり込み及び排出機序には肝細胞および網内系が関与する。

4. 蛋白同化ステロイドとピリドキサル磷酸と併用投与すると、蛋白同化ステロイド単独投与時にみられる胆汁中 trihydroxy cholan 酸, dihydroxy cholan 酸, コレステロールの排出増加はみられない。すなわちピリドキサル磷酸はこの面で蛋白同化ステロイドに拮抗している。

5. 肝細胞障害または網内系填塞の行われた例に

蛋白同化ステロイドと共にピリドキサル磷酸を併用投与してもその作用はみとめられない。

(本論文の要旨は第50回日本消化器病学会にて発表した。)

欄筆するにあたり、終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜わった恩師小坂教授、並びに直接御指導を受けた国立岩国病院副院長岩原定可博士に深く感謝致します。

### 文 献

- |  |  |
|--|--|
| <p>1) Witting, L. A. et al; J. B. C., 234; 2841, 1959</p> <p>2) 山崎三省; 最新医学 14; 197, 1959</p> <p>3) 村上栄一郎; 福岡医学雑誌 43; 2, 26, 1952.</p> <p>4) 高崎 浩; 日本内科学会雑誌 52; 5, 502~503 (1963)</p> <p>5) 山形敬一他; 最新医学 17, 1065~1075 (昭37)</p> <p>6) 小島 瑞; 日医新報 No. 1603, 137~139, (昭30)</p> <p>7) 山形敬一他; 日医新報 No. 2094, 110 (昭39)</p> | <p>8) 村上栄一郎; 福岡医学雑誌 43, 2, 90~104, 1952</p> <p>9) Sperry and Webb; J. Biol. chem. 187, 97 (1950)</p> <p>10) 吉川春寿; 臨床医化学. 1 実験編; 協同医書, 出版社. 東京 (昭27)</p> <p>11) 宮野 敬; 日本内科学会雑誌 53, 9, 37~43, (1964)</p> <p>12) 吉利和他; 最新医学 20, 4, 834~852 (1965)</p> |
|--|--|

## Studies on the Effect of Anabolic Steroids on Cholesterol Metabolism

### Part 2. The Mechanism Operating During the Hypocholesterolemic Action After the Administration of Anabolic Steroids

By

Akemitsu ISHII

The First Department of Internal Medicine Okayama University Medical School  
(Director: Prof. K. Kosaka)

In order to elucidate the mechanism operating during the hypocholesterolemic action after the administration of anabolic steroids, cholesterol and bile acids were determined in the serum, bile and liver. About 100 male dogs of 10 kg body weight were used at the experimental animals. The animals were divided into 3 groups: The first group was normal healthy dogs, the second was the dogs blocked the reticuloendthelial system with china ink, and the third was the dogs given carbon tetrachloride. Pyridoxal phosphate was given simultaneously to the dogs in about a half of the test animals. The results obtained were as follows;

a) A reduction of serum cholesterol was observed in the healthy dogs by the administration of the anabolic steroidal, the increased uptake of cholesterol into the liver as well as increased synthesis of trihydroxy cholan acid and dihydroxy cholan acid from cholesterol followed with increased excretion into bile were thought to be responsible for the reduction of serum cholesterol.

b) The anabolic steroid had no hypocholesterolemic action when liver cell was damaged or

reticulo-endothel system was blocked.

c) The shift of cholesterol from blood the liver is related to liver cell and reticulo-endothel system.

d) Pyridoxal phosphate used with anabolic steroid resulted in no excretion of trihydroxy cholalic acid and dihydroxy cholalic acid in bile, be it seen when only the latter was administered. Pyridoxal phosphate is competitive to anabolic steroid.

e) Pyridopal phosphate used with anabolic steroid had no such effect when the liver cell was damaged or reticulo-endothel system was blocked.

---