

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 1 編

脱 コ レ ス テ ロ ー ル の 場

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

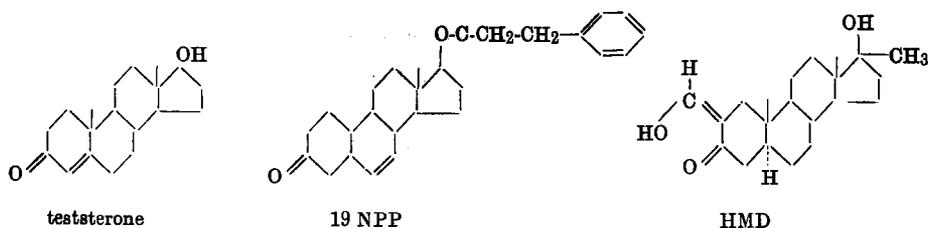
石 井 明 光

【昭和43年6月25日受稿】

緒 言

1935年 Kochakian & Murin¹⁾ は男尿のエキスが、去勢犬に対して、男性化作用を示すだけでなく、尿中窒素排泄量を減少させることを発見し、Kenyon²⁾ は *testosterone propionate* を最初に臨床に応用し、尿中窒素量を減少させる事を確認した。以後男性化作用は少なく、いわゆる蛋白同化作用を強力にする事を目的として逐次合成ステロイドが合成された。すなわち、MAD 17-ENT を経て、現在では 19 NPP, HMD, 4'-17 MT, EHE などが多く市販されている。本実験においては 19 NPP と HMD を使用した。これらの物質はいずれも *Cyclopentano-Phenanthrene* 核を有し、その構造式は次のとおりである。生体内における蛋白合成の過程は複雑であり、蛋白同化ステロイドの作用機序も現在全く不明であり、大きく分けて蛋白合成の促進か、異化の抑制かについても見解は一致していない。Bartlett³⁾ は *testosterone propionate* を投与した犬でアミノ酸プールの増大と蛋白合成の促進を認め、三宅⁴⁾ は N^{15} -glycine と I^{131} 標識人血清アルブミンを使用したヒトに関する実験で、同化ステロイドは生体内で蛋白の異化を抑制するものではなく合成を促進せしめるものであると述べている。これに対して吉利⁵⁾ は、 N^{15} -アミノ酸などを使用した実験に

より、同化ステロイドは明らかに蛋白の貯留を来たすが、血清蛋白に変動なく、血清アミノ酸を低下させる。また肝ではアミノ酸の生合成を促進させるが、アミノ酸から蛋白が生合成される過程はほとんど増強されない。しかし腎では著明な蛋白生合成の促進をみており、もしも生体全体としての差し引きを問題にするならば、蛋白同化ステロイドは蛋白生合成の促進よりも異化の抑制により窒素の貯留を来たすという結果であつたと云っている。その作用機序はともかくとして蛋白代謝にこのような強力な作用を有する同化ステロイドはその他の生体の代謝に対しても広汎な影響を与え、特に脂質代謝への影響は顕著である。*estrogen* が *cholesterol* 低下作用を有することは知らされていたが、男性ホルモンについては逆に上昇を来たすといひ、また低下を示すする者もあつて一定しなかつた。蛋白同化ステロイドは構造上その両者の中間型を示し、*cholesterol* に対する態度が注目されていたが、今日その *cholesterol* 低下作用は一般に認められている。しかしその機序については尚不明の点が多いので、著者は主として *cholesterol* の分解、排泄面に対する蛋白同化ステロイドの作用を検討し、また併せて肝機能中の GPT, GOT, BSP の態度と、GPT, GOT の補酵素であるピリドキサル磷酸と同化ステロイドとを併用した際の成績について検討を加えた。



実験対象及び方法

当院内科に入院中の胃炎、胃十二指腸潰瘍及び胃下垂症患者を対象として、蛋白同化ステロイド(HMD…Anadrol 塩野義製薬, 19 NPP…Durabolin 三共製薬)を投与し、投与前及び後の体重、血清蛋白量、各種肝機能、血清 cholesterol, BSP, 血清カリウム等を測定し、一部ピリドキサル磷酸を併用した。HMD は毎日 30mg を食後分三内服投与し、19 NPP は 25mg 1管を週1回筋注し、4週後の経過を検討した。またピリドキサル磷酸はピドキサール(中外製薬) 10mg 1管を1日1回皮下注射した。

測定方法

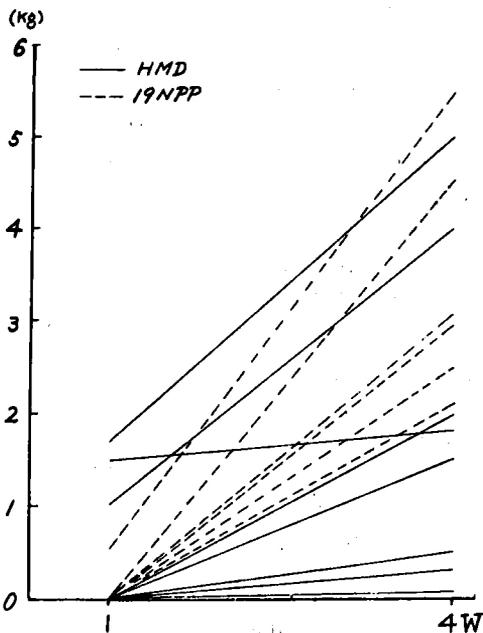
血清トランスアミナーゼ GOT, GPT は新谷法⁹⁾(正常値 30u 以下), BSP 値は日立 FPO 3型比色計を使用 45分値(正常値 3%以下)。ビリルビンは Malloy 法¹⁰⁾, 血清蛋白量は Harrison 法¹¹⁾, カリウムは日立 FPU 2型を使用し炎光法, 胆汁酸の測定は村上法¹²⁾, アルカリフォスファターゼは Kind & King¹³⁾ 法によりそれぞれ測定した。

実験成績

1. 体重に及ぼす影響

表1の如く投与1週間までは平行、またはわずかの

表1 体重の変動

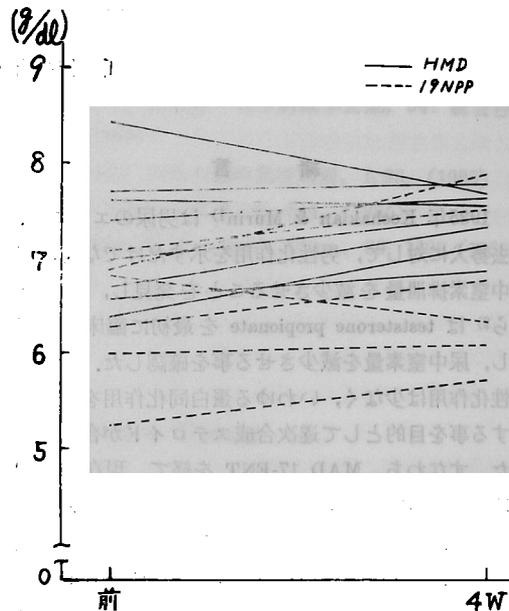


の減量を見た症例もあり不安定と考えられるので、傾宜上第1週を起点として図示したが、それ以後に於ては、ほとんど全例において著明な体重増加を認めた。19 NPP 使用6例の体重増加平均は 3.6kg であり、HMD 使用8例の体重増加平均は 1.9kg であつた。

2. 血清蛋白量に及ぼす影響

表2の如く蛋白同化ステロイド投与前後の血清総

表2 血清総蛋白の変動



蛋白量は、投与前すでに正常値にあるものは著変を認めず、正常値以下にあつたものは正常値範囲内への上昇を、正常値以上のものは正常値範囲内への下降をたどつた。すなわち概して正常化の傾向があると云える。尚 A/G 比については一定の傾向は認められなかつた。

3. 肝機能に及ぼす影響

血清膠質反応グロス, CCF, 血清ビリルビン, アルカリホスファターゼ, GPT, GOT, 及び BSP につき検査したが、グロス, CCF 及び血清ビリルビンは、HMD 及び 19 NPP 投与前後において一定の傾向を認めなかつたので表示しなかつた。血清 GPT, GOT についてはそれぞれ表3, 表4の通りで、HMD 又は 19 NPP 投与後1週間おきに4週までの経過を見ると、ほとんどすべての症例において1~2週間目より上昇が認められ、ほぼその値を維持する症例と、更に高値を示してゆく例があり、上昇の傾向は HMD の方がより著明であつた。

表3 S-GPTの変動

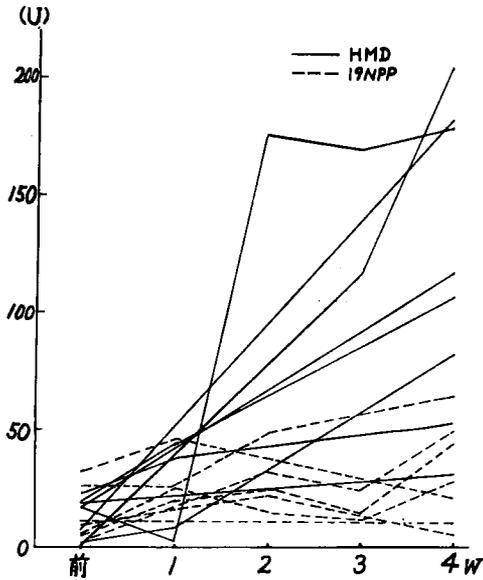


表5 BSPの変動

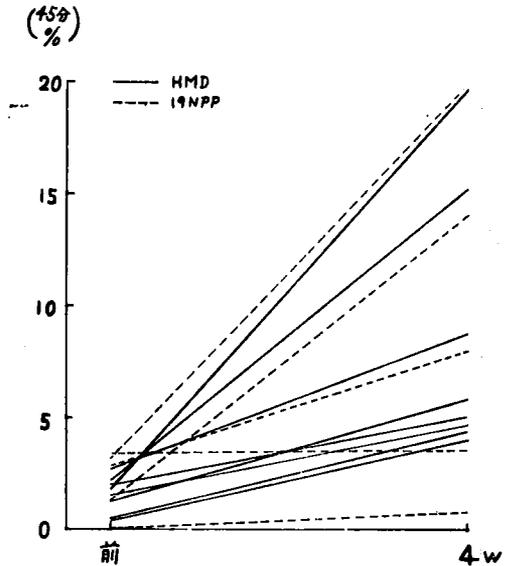


表4 S-GOTの変動

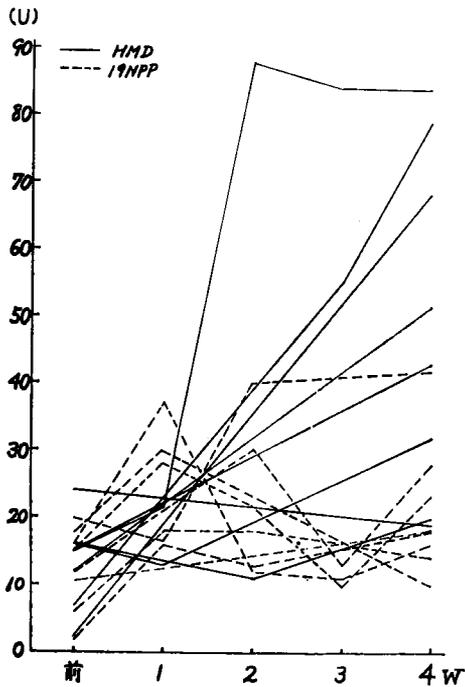
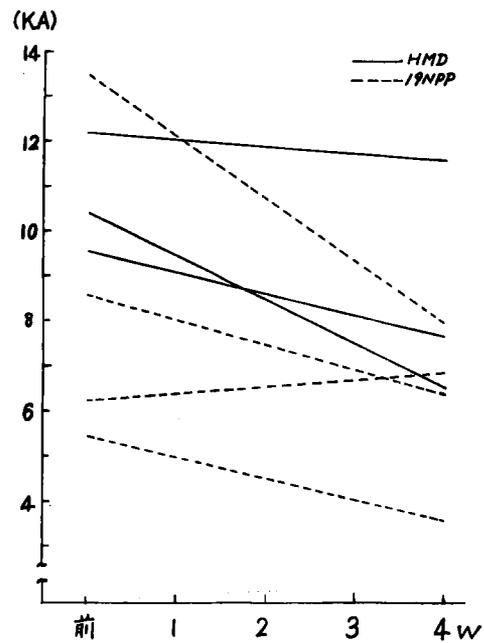


表6 アルカリフォスファターゼの変動



中止後の下降は図示しなかつたが、上昇曲線とはほぼ対称的な下降を示した。BSP 値は表5の如く蛋白同化ステロイド投与後、その停滞率上昇即ち排泄遅延を認めるが、この際には HMD と 19NPP との間に著差を認めないようであつた。アルカリホスファターゼは表6の如くやや下降傾向を示している。

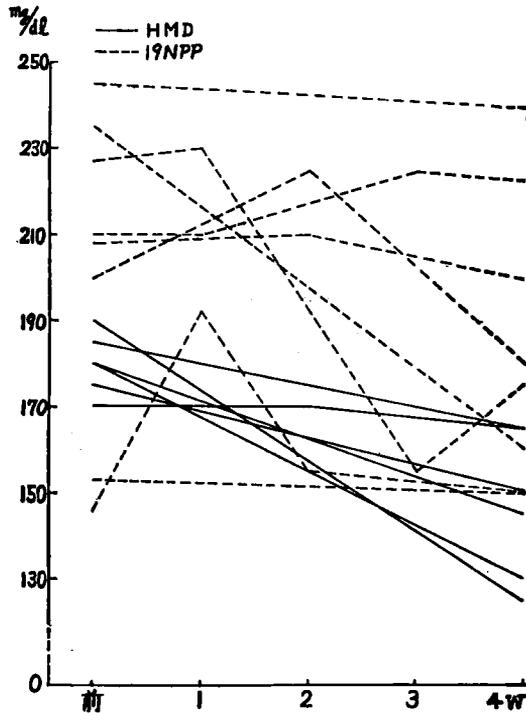
4. 肝生検所見

症例中 BSP 値が上昇し、GPT, GOT 値も上昇を示す4症例につき肝生検を施行し、その組織所見を検討したところ、特に記すべき所見を認めなかつた。

5. Cholesterol に及ぼす影響

HMD 及び 19NPP 投与前及び投与中4週間に亘る血清 Cholesterol の変動は表7の如くで、血清

表7 コレステロールの変動

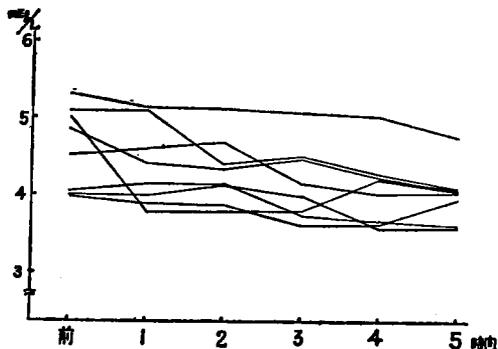


Cholesterol の低下を認める例が多く、この作用はこの実験の投与方法においては HMD の方に強いようであった。

6. 血清カリウムの短時間内の変動

16例につき HMD, 19 NPP 投与4週間の前後における血清カリウムについては変動を認めなかったが、患者8例について朝食を絶食させた上、19NPP 25mg を筋注にて投与した後、5時間までの変動をみると表8の如く全例において低下を認めた。

表8 19-NPP 25m 投与時の血清中 K の変動

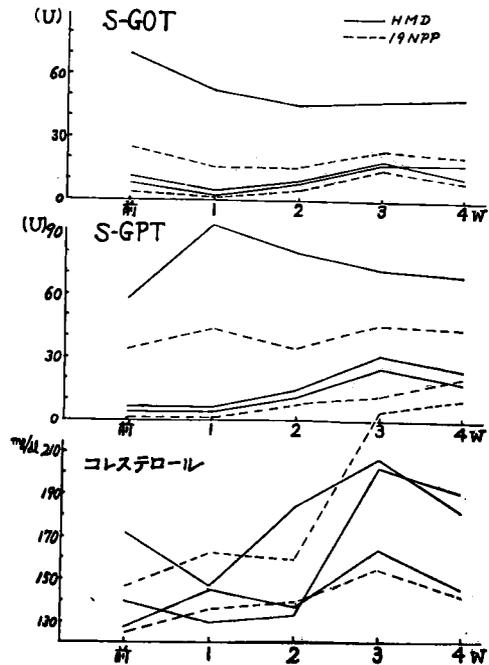


7. ピリドキサール磷酸併用時の血清 GPT, GOT と Cholesterol の変動

トランスアミナーゼの補酵素であるピリドキサー

ル磷酸 10mg 1管を毎日皮下注射し、HMD, 19NPP と併用使用した際の血清 GPT, GOT, Cholesterol の変動は表9の如くで、蛋白同化ステロイド単独使用時の GPT, GOT の上昇が阻止される傾向を示し、Cholesterol については、上昇をたどる傾向が著明であるがその上昇の程度はほぼ正常値内の変動であった。

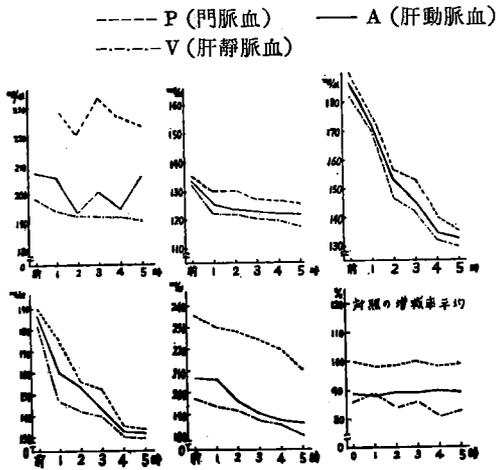
表9 ビドキサールと HMD 及 19 NPP との併用例



8. 雄成犬における HMD 投与後短時間内の門脈、肝動脈、肝静脈血中 Cholesterol の変動

生体で代謝される Cholesterol の80%は肝において胆汁酸に変じて排出される¹⁴⁾といわれているので、蛋白同化ステロイドの Cholesterol 代謝に及ぼす影響を肝を中心に検討するため、雄成犬を使用し、HMD 50mg を経口投与し、前及び後5時間目までの門脈、肝動脈、肝静脈血中の Cholesterol を測定してみると、表10の如く対照を含めてすべての時点で、肝静脈血<肝動脈血<門脈血の順に高値を示すが、HMD 投与後は経時的に Cholesterol 値の低下傾向を、特に投与後1~3時間で示し、肝静脈血値の下降が先ず現われ、次いで肝動脈血値、ややくれて門脈血値の下降を示した。

表 10 HMD 50mg 投与前後の門脈, 肝動脈及肝静脈血中コレステロールの変動



総括並びに考案

蛋白同化ステロイド HMD 及び 19NPP を本実験の対象である胃疾患者に用いて, 体重増加作用を認めたと, 文献¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾によれば胃疾患における体重増加作用は特に著しいとされている。血清総蛋白質量に及ぼす影響については投与前正常値範囲内のものでは一定の傾向がなく, その上下のものは正常化の方向をたどり, 全体としてばらつきが小さくなるようであった。また A/G 比については一定の傾向がなかった。肝機能検査中, グロス, CCF, 血清ビリルビンについては, 特に変化がなかった。グロス, CCF などの血清膠質反応に変化をみとめないのは, 血清総蛋白質量及び A/G 比が不変である点よりみて肯定されよう。鈴木ら¹⁸⁾は CCF, ZS, TTT, アルカリホスファターゼに低下の傾向を認めているが著者の実験とは必ずしも一致しない。ただしアルカリホスファターゼについては, 著者も 7 例中 6 例にその低下を認めた。6 例中 2 例は正常値より高値から正常値への低下であり, 4 例は正常値内での低下であり, 鈴木¹⁸⁾の所見と一致している。アルカリホスファターゼは至適 pH がアルカリ側にある Phosphatase をすべて含むが, 普通諸種の Phosphomonoester に作用して, これを水解し無機リン酸を遊離させる酵素を意味している¹⁹⁾。骨疾患, 肝胆道疾患で活性が増加し, その機序については定説がないが, 胆汁酸がその活性を抑制するとの報告²⁰⁾があり, 著者が第 2 編で述べるような, 同化ステロイドの胆汁酸代謝に与える影響と関連を有するかも知

れないし, また同化ステロイドの骨形成作用と関係するかも知れない。次に BSP 値については, その停滞値の上昇を認めたと, その機序については当院村重²¹⁾によれば肝障害を意味する BSP の停滞とは考えにくいという。

熊谷ら²²⁾は Cyclopentano-phenanthren 核の 17 の位置にアルキル基をもつ薬剤に BSP 排出遅延の作用があり, 19 NPP にはこの作用を認めないと云っているが著者の成績では, HMD と 19 NPP との間に差を認めなかつた。血清ビリルビンはすでに述べた如く, 本実験では変動を示さなかつた。しかしながら文献によれば 1947 年に Werner²³⁾が MT 投与時黄疸の発生した自験 4 例, その他 6 例を報告して以来, Foss²⁴⁾は文献及びアンケートにより, 因果関係の不確かなものまで含めて 42 例の発生を報じ, MT 投与後 3~4 カ月でおこる事がもつとも多く, 肝生検所見は細胆管の Cholestasis が主で, 炎症反応及び肝細胞障害の像は僅少で壊死はみられないとし, MT の投与中止により 2~3 日, 遅くとも 1~3 カ月で黄疸は消失したという。その後同様の黄疸は ENT²⁵⁾, HMD²⁶⁾についても報告されている。著者の例で BSP, GPT, GOT 高値例について検討した肝生検所見では, いずれの場合も特記すべき所見が認められなかつたところから, BSP, GPT, GOT 値の上昇は肝障害時にみられる上昇とは異つた機転によるものと推察される。また蛋白同化ステロイドの血清 Cholesterol に及ぼす影響については, 著者の実験では低下作用を認める例が多く, HMD の方により強いようであった。

次に HMD, 19 NPP 4 週使用前後の血清カリウムについては変動を認めなかつたが, 19 NPP 投与後 5 時間の短時間内においては全例にカリウムの低下を認めた。Reifenstein によると原形質の合成に際して, 窒素 1g 当りカリウムは 2.7 mEq 使用されるという。蛋白同化ステロイド投与により大略その割で窒素, カリウムの排泄の減少がみられる²⁷⁾とされているので, このことから生体内での蛋白同化機転が行なわれていることを推定させる。次に蛋白同化ステロイドとピリドキサル磷酸を併用した場合の成績であるが, ピリドキサル磷酸は活性ビタミン B₆ であり, GPT, GOT の補酵素であり²⁸⁾²⁹⁾更にアミノ酸脱炭酸酵素, トリプトファンナーゼなどの補酵素であるほか, 脂質代謝, 糖質代謝にも深い関係を有し, さらに近年 Cori 等はフォスホリラーゼの補酵素であると報告している³⁰⁾。HMD 及び

19 NPP とピリドキサール燐酸を併用した際の、患者の GPT, GOT, Cholesterol の変動については、それぞれ HMD 単独投与時の GPT, GOT の上昇は消失し、また Cholesterol については低下作用が消失するのみでなく逆に著明な上昇の傾向を認めた。GPT, GOT が主として肝細胞内でアミノ基転移作用を持っている事と、蛋白同化ステロイドによりおそらく蛋白代謝が活発になっている時の血中トランスアミナーゼの上昇と、その時補酵素の活性ビタミン B₆ を併用したため GPT, GOT の低下がみられた事との間には、おそらく蛋白代謝の幾サイクルかが関与し、決して簡単な機序ではないと思われるが、それは蛋白同化ステロイドの脱 Cholesterol 作用にも影響を及ぼす点よりみて、両者の間に何らかの共通の機構の存在する可能性を否定出来ないであろう。次に上記の蛋白同化ステロイドの血中 Cholesterol 値の低下機序を解明するため、HMD を内服させた雄成犬について門脈、肝動脈、肝静脈血中の cholesterol の測定を行つてみると、すべての時点において肝静脈血<肝動脈血<門脈血の順に高く、経時的には血中 cholesterol 値の低下傾向を示し、肝静脈血にまず現われ、次いで肝動脈血に、ややおこれて門脈血に認められ比較的早期であつた。このことは肝中 cholesterol の低下作用、すなわち脱 cholesterol 作用は肝において行われる事を示し、生体内で代謝される cholesterol の 80% は肝で代謝される¹⁴⁾との報告と一致し、肝で代謝される結果

の低下作用と考えられる。

結 論

蛋白同化ステロイド HMD, 19 NPP を胃疾患患者に使用し、次の成績を得た。

1. 血清蛋白量, A/G 比に著変なく、血清膠質反応 CCF, グロス反応に影響を与えなかつた。
2. アルカリホスファターゼは正常値内での低下を認めた。
3. BSP 停滞率の上昇と GPT, GOT 活性の上昇を認めた。
4. 血清ビリルビン値に変動をみとめない。
5. 脱 cholesterol 作用をみとめる。
6. ピリドキサール燐酸を併用すると、GPT, GOT 活性の上昇をみとめず、脱 cholesterol 作用は消失した。これらの機転には活性ビタミン B₆ を介する共通機構の存在が予想された。
7. 犬による実験から血中脱 cholesterol 作用は肝に働いて行なわれる。

(本論文の要旨は第17回、第18回国立病院療養所総合医学会にて発表した。)

撰筆するにあたり、終始御懇篤なる御指導並びに御校閲を賜つた恩師小坂教授、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

- 1) Kochakian, C. D. & Murlin, J. R.; J. Nutrition, 10, 437 (1935)
- 2) Kenyon, A. T. et al; Endocrinology, 23, 135 (1938)
- 3) Bartlett, P. P. Endocrinol, 52, 272 (1953)
- 4) 三宅 儀, 他; 最新医学 17, 8, 1772 (昭37)
- 5) 吉利 和, 他; 最新医学 20, 4, 834 (昭40)
- 6) 柴田 進, 等; 医学と生物学 39, 21~25 (昭31)
- 7) Zak, B; Amer, J. Clin, Path, 27, 583~587 (1957)
- 8) Henly, A. A; Analyst, 82, 286 (1957)
- 9) 新谷和夫; 臨床病理 5 (3), 254~258 (昭32)
新谷和夫; 臨床病理 6 (2), 188~193 (昭33)
- 10) Malloy, H. T. & Evelyn, K. A.; J. Biol. chem. 119, 481~490 (1937)

献

- 11) Harrison, G. A.; Chemical Methods in Clinical Medicine, Churchill (London) (1947)
- 12) 村上栄一郎; 福岡医学雑誌 43, 90, (昭27)
- 13) Kind, P. R. N. & King, E. J.; J. Clin. Path 7, 322~326 (1954)
- 14) 安田守雄; 臨床内科小児科 16, 119 (昭36)
- 15) 梅原升治, 等; 最新医学 16, 6, 1551 (昭36)
- 16) 日野貞雄; 最新医学 16, 1567 (昭36)
- 17) 佐藤靖夫, 等; 最新医学 16, 1578 (1961)
- 18) 鈴木秀郎, 等; 最新医学 17, 1821 (昭37)
- 19) 三浦清三, 等; 臨床酵素学, 朝倉書店, 東京 (昭39)
- 20) Bodansky, O; J. Biol. Chem. 118, 341 (1937)
- 21) 村重米雄; 未発表
- 22) 熊谷朗, 等; 最新医学 16, 6, 1505 (昭36)

- 23) Werner; (18) より引用. erinolo. 16, 28 (1957)
 24) Fosa, G. L.; Brit. Med. J. I. 259 (1959) 28) Ames, S. R., Sarma, P. S., Elvehjem, C. A.,
J. Biol. chem. 167, 135 (1947)
 25) 吉植庄平, 等; 新薬と臨床 11, 121 (昭34)
 26) 堂野 前, 等; 最新医学 16, 1545 (昭36) 29) Babcock, M. J., Nutrition, 67, 205 (1959)
 27) Mc. Swiney R. R. & Prunty F. T. G.; J. Endo- 30) 山田弘三; 日本臨床 5, 241. (昭35)

Studies on Effect of Anabolic Steroids on Cholesterol Metabolism

Part 1. Search for the Viscera Responsible to the Reduction of Serum Cholesterol

By

Akemitsu ISHII

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

Anabolic steroids such as H. M. D., 19N. P. P. were given to 23 patientents with stomach diseases, then the change of cholesterol level and liver function test was investigated to assess the effect of the anabolic steroids on the cholesterol metabolism. Simultaneously pyridoxal-phosphate was given to 5 patients and the effects was analyzed. The results obtained were as follows;

a) Administration of the anabolic steroids showed no significant in serum protain level, A/G ratio, the serum flocculation tests. The level of serum bilirubin was unchanged. But the Bromsulphalein retention rate and transaminase activities were increased, the serum level of cholesterol was strikingly decreased. Alkaline phosphatase was slightly decreased though it ocured within normal range.

b) Administration of the anabolic steroids with pyridoxal phosphate resulted in the no appreciable change in cholesterol level. The increase of transaminase activities was not observed. This phenomenon was interpreted as an competitive action was operating between the mechanism in which cholesterol level reduce in one side and the transaminase activities increase in the other.

c) In the experiment of the dogs given H. M. D., a reduction of the serum cholesterol level was observed. The gradient was in preparation to the time after the administration. The highest level was in the partial vein, the next was in the hepatic artery, and the lowest was in the hepatic vein. From the results obtained here, is was concluded that hypocholesterolemic action occurs in the liver when the anabolic steroids were given to the patients.