

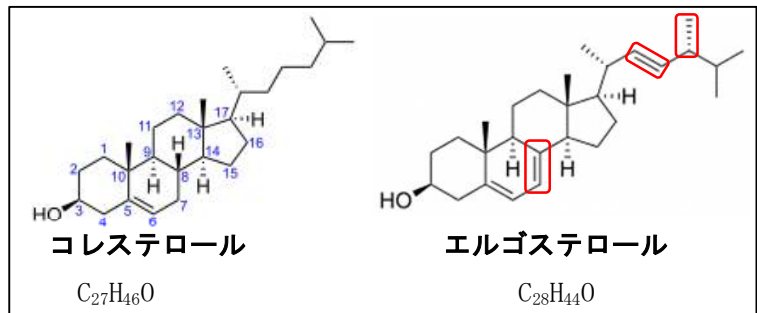
コレステロールとエルゴステロール



今月の登録販売者用学習会では水虫の薬を取り上げ、その作用機序は白癬菌の細胞膜の構成成分の一つのエルゴステロールの合成阻害だと説明しました。今回は動物の細胞膜構成成分コレステロールとエルゴステロールの違いについてです。

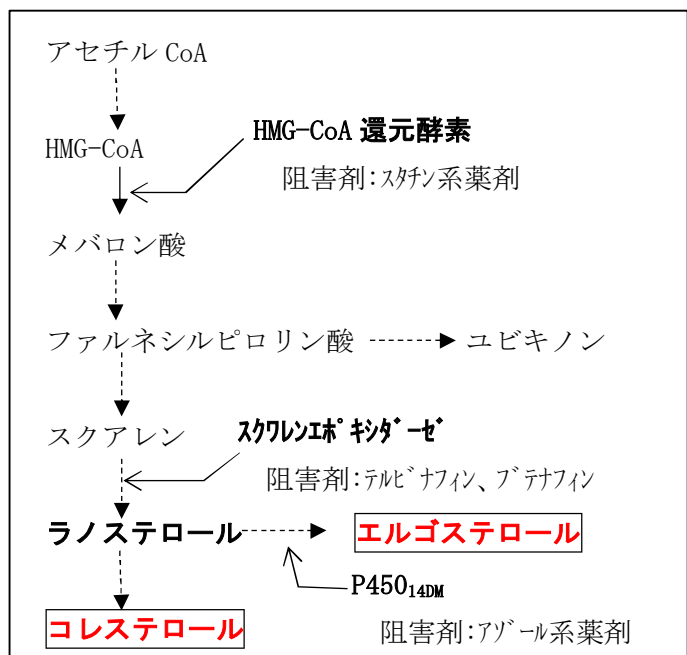
1) 構造の違い

両者ともステロイド骨格をもちますが、7-8位炭素間の二重結合があり17位炭素からの側鎖に1つのメチル基と二重結合が存在しているのがエルゴステロールになります(右図)。非常によく似た構造ですが、この違いを見分けられるのが水虫の治療薬といえます。



2) 合成経路の違い

出発物質は両者ともにブドウ糖や脂肪酸の代謝産物アセチル CoA(酢酸にコエンザイム A が結合した形)です。右図中、破線矢印部分には複数反応が存在し、酵素も複数存在することを示します。学習会では話を分かりやすくするためメバロン酸からの合成経路が人とは違うため水虫の治療薬は人と白癬菌を区別できるので水虫の薬は人に悪影響を与えないと説明をしたのですが、実際にはラノステロールから合成経路は分岐します。かつサブ反応もあるようで合成経路は複雑なようです。



さて、分岐点であるラノステロールの前段階で作用するスクワレンエポキシダーゼ阻害薬のテルビナフィンではスタチン系と同様にコレステロールの合成阻害を起こすように思われます。またスタチン系の横紋筋融解症は主にユビキノロン合成阻害によるとされますが、細胞膜成分のコレステロール不足でも起こりうると考えられますから全身作用の内服薬や注射薬抗真菌薬で横紋筋融解症とコレステロール関連副作用を見たのが次表です。

テルビナフィンでは横紋筋融解症がある一方で、血中コレステロール値をむしろ上げる副作用が認め

系統	アリルアミン系	トリアゾール系			
成分名	テルビナフィン	イトラコナゾール	フルコナゾール	ボスフルコナゾール	ボリコナゾール
横紋筋融解症	○	—	—	—	○
高コレステロール血症	○	○	○	○	○

テルビナフィンでは横紋筋融解症がある一方で、血中コレステロール値をむしろ上げる副作用が認め

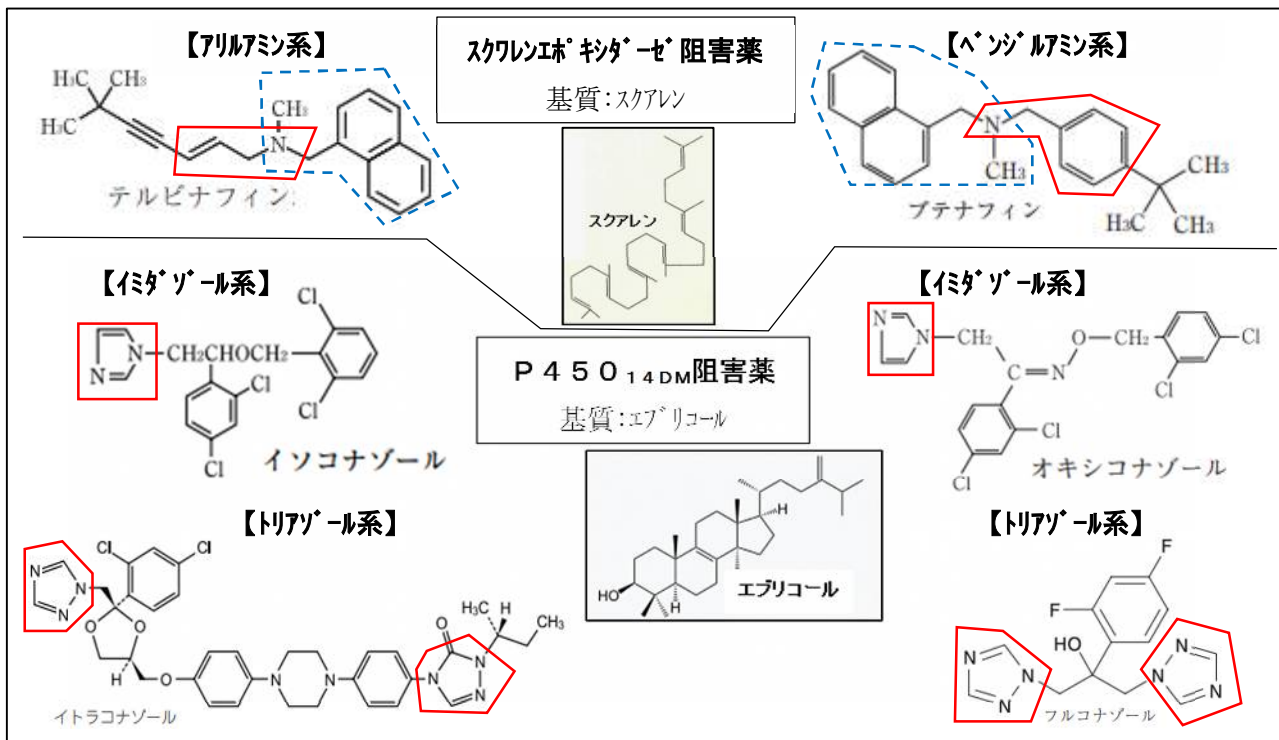
られるためコレステロール合成抑制は無いと考えた方が良さそうです。トリアゾール系でも代謝経路通りコレステロール合成抑制は無さそうです。人のスクワレンエポキシダーゼと白癬菌のそれとは機能は同じでも構造上に違いがあり、阻害薬はそこに選択性を持っていると考えてよいかもしれません。

3) スタチン系薬は抗真菌作用をもつのか

スタチン系薬はコレステロールとエルゴステロール合成の共通領域の酵素を阻害するので、抗真菌作用を持っているのでは？と勝手に思っています。実は本ニュース 128 号でも紹介しましたが、再検索して訂正も加えて再掲します。PubMed 検索では「2013 年(PMID: 24155941) : カンジダ血症でスタチン系を服用していた患者は服用していなかった患者より致死率が低下していた」と「2013 年(PMID:22662759) : カンジダ血症でのスタチン利用は、未使用患者と比べても死亡率、入院期間とも変化がなかった」の相反する報告があります。理論上効果が期待できてもカンジダ血症という全身性真菌感染症では、スタチン系薬の臨床効果は決定的ではなさそうです。また水虫のような角質層に住んでいる真菌にまで十分な量の内服スタチン剤がたどり着くとは思えません。ではスタチン系薬を塗り薬にすれば水虫に効果があるのかに興味がありますが、残念ながら分かりませんでした。

4) 構造活性相関について(系名称の由来となる基本構造は赤枠で示す)

酵素阻害薬はエルゴステロール前駆体と構造的に類似していると考えられます。多種ありますが、次の薬剤、テルビナフィン(アリルアミン系)、ブテナフィン(ベンジルアミン系)、イソコナゾール(アゾール系のイミダゾール系)、オキシコナゾール(アゾール系のイミダゾール系)、イトラコナゾール(アゾール系のトリアゾール系)、フルコナゾール(アゾール系のトリアゾール系)で比較してみましょう。



①スクワレンエポキシダーゼ阻害薬：スクワレン自体はステロイド特有の環状構造をとる前段階の構造でテルペンの直鎖構造になります。各阻害薬はその名称の基本骨格よりも青点線部分と直鎖上の N の組み合わせが必要そうで、さらに全体の並びが直線に近い印象があります。

②P450 14DM阻害薬：アゾール系とは N を 1 個以上含む五員環構造の総称で、N2 個がイミダゾール系、N3 個がトリアゾール系と呼ばれます。基質のエブリコールはステロイド骨格になっており、N の環状構造と複数の環状構造が基質に似た構造をとると思われます。また本酵素はチトクローム P450 の一種なので、阻害薬は薬物代謝酵素群 CYP への阻害的相互作用が多くなります。(終わり)