

肝障害時の脂質代謝に関する研究

第 1 編

肝疾患時の血漿総脂酸構成と脂質代謝異常について

岡山大学医学部第一内科教室（主任：小坂淳夫教授）

小 川 智 之

〔昭和46年3月20日受稿〕

I 緒 言

肝臓が脂質代謝の中心的役割をはたす重要臓器であることから、肝疾患時には種々の脂質代謝異常が存在することが考えられる。肝実質障害が高度になると血液中のエステル型コレステロールが減少し¹⁾、また閉塞性黄疸では血液総コレステロールおよび磷脂質が増加することは²⁾古くから知られており、鑑別診断上重要な指標の一つとして利用されている。1957年 James ら³⁾ がガスクロマトグラフィーを臨床研究に応用して以来、ガスクロマトグラフィーは生体資料の脂酸分析の有力なものと考えられるようになり、脂酸に関する知見は急激に増加し、1960年沖中、高橋らの肝胆道患者についての報告⁴⁾ 以来、肝疾患時の血漿総脂酸構成の異常が明らかになって来た⁵⁻⁹⁾。しかし腹腔鏡検査および肝生検等にて、診断および病型分類を確定された症例についての検討およびそれら症例の病態の推移に伴う血漿脂酸構成の変化についての検討はなお充分明らかにされていない。また血漿総脂酸構成の異常についても諸家の報告は必ずしも一致をみず、その発生原因も明確ではなく、究明されるべき多くの問題が残されている。

そこで著者は岡大・第一内科入院の肝疾患患者について血漿総脂酸構成の観点より脂質代謝異常を臨床的に詳細に検索すると共に、一部血清脂質および針生検肝組織を用いて脂酸の合成およびその酸化について検討し、肝疾患時の脂質代謝異常の病態の一部を解明しようと識み、若干の知見を得たので報告する。

II 研究対象および方法

1. 研究対象

昭和41年1月より昭和42年8月までの間に岡山大学医学部第一内科に入院し、各種肝機能検査、腹腔鏡、肝生検およびブドウ糖負荷試験（以下GTTと略）により診断を確定¹⁰⁾された急性肝炎（急性期12例・回復期5例）、慢性肝炎（非活動型5例、活動型11例、一次性糖尿病合併活動型3例）、肝硬変（GTT陰性群5例、GTT陽性群12例、一次性糖尿病合併群7例）、脂肪肝4例、ヂルベール氏病1例、閉塞性黄疸8例、糖尿病（軽症5例、重症5例）の83例を対象とした。対照例は20才～30才の男女各5例の健常者10例である。ただし閉塞性黄疸は開腹手術および剖検により確認した症例も含まれる。糖尿病に関しては肝障害のない空腹時の血糖値が正常範囲の未治療の一次性糖尿病を軽症とし、空腹時の血糖値が120～250mg/dlの既治療の一次性糖尿病を重症例とした。肝硬変については病歴、臨床所見および糖尿病網膜症などより一次性糖尿病（空腹時血糖値正常範囲の軽症）の合併の明らかな症例を糖尿病合併群とし、軽症の糖尿病と判定された例（空腹時血糖値正常範囲）をGTT陽性群、GTTで非糖尿病と判定された例をGTT陰性群とした。

2. 研究方法

a) 脂脂肪酸抽出および脂肪酸測定：早朝空腹時静脈血5mlを採血・ヘパリンで凝固を阻止し血漿を分離した。血漿2mlをFolch法¹¹⁾に従い、総脂質を抽出し、沸過後0.73%食塩水0.2容にて水洗した。James ら¹²⁾に従い2N-KOHメタノール溶液を10倍量加え、Reflux下85～90℃にて4時間けん化し、等量の水を加えた後、石油エーテルにて不けん物化を除去、6N-HClで酸性（PH2）とし、遊離した脂酸を石油エーテルに移し、中性となるまで水洗、無水硫酸ソーダにて脱水、石油エーテルを減圧乾固後、

ジアゾメタンで迅速メチル化¹³⁾した。ジアゾメタンはN-ニトロソメチル尿素より生成¹⁴⁾した。得られた脂酸メチルエステルを窒素ガスに封入して、deep freezer (-20℃)に保存し、1週間以内にアセトンに溶かし、ガスクロマトグラフィーにより脂酸分析を行った。

脂酸測定には島津GC-IC水素炎イオン化検出器付ガスクロマトグラフを用いた。カラムは3mm×3000mm, 充填剤はDiethyleneglycol Succinate 15% on Celeite 60~80meshを使用し、カラム温度 200℃, 検出器温度 240℃, 試料気化室温度 290℃, 窒素流量60ml/min, 水素流量50ml/minにて測定した。脂酸の同定は市販の標準脂酸をメチルエステル化して添加し、また保持時間と炭素数の分析¹⁵⁾により行った。クロマトグラムの面積は保持時間法¹⁶⁾を用いて計算した。保持時間法採用に際し、半値巾法およびプランメーター法との再現性を比較した結果、三者間に差はみられなかった。

b) 血清脂質：総脂質はBragadon法¹⁷⁾, 中性脂質はVan Handel-春日変法¹⁸⁾, 総コレステロールはZac-Henly北村変法¹⁹⁾, NEFAはItaya & Ui法²⁰⁾にて測定した。

c) 針生検肝組織による脂酸の合成および酸化：武田ら²¹⁾によった。

d) ブドウ糖負荷試験：ブドウ糖 100g を経口負

荷し、血糖は静脈血, Somogyi-Nelson法で測定し、成績の判定はWilkerson²²⁾の方式によった。

III 研究成績

1. 黄疸例の血漿総脂酸構成

急性肝炎3例, 再発性慢性肝炎3例, 胆細管性肝炎2例, 胆汁性肝硬変(胆管癌)2例の黄疸例10例について、健常者10例と対比検討した。成績は表1

表1 黄疸例の血漿総脂酸構成(%)

		平均値±標準偏差									
		例数	C	14:8	16:0	16:1	18:1	18:0	18:2	18:3	20:4
健	常	10	1.2 ±0.5	23.0 ±3.2	3.8 ±0.8	4.3 ±0.8	20.0 ±1.9	40.6 ±4.0	1.9 ±0.6	5.1 ±0.9	
黄	疸例	10	*2.4 ±1.1	**29.0 ±6.8	*10.6 ±3.2	4.0 ±1.7	23.9 ±6.8	*25.3 ±5.1	1.6 ±1.4	4.3 ±1.7	
黄	疸例中 急性肝炎	3	*2.7 ±0.5	*31.8 ±3.5	*10.9 ±4.8	5.6 ±1.3	22.1 ±6.9	*23.2 ±5.3	*1.0 ±0.4	*3.2 ±1.8	

*P<0.01, **P<0.05

に示す如くパルミトオレイン酸比率(以下比率は略す)の著増, ミリスチン酸およびパルミチン酸の増加, リノール酸の著減をみると、急性肝炎の3例ではその傾向は一層著明となり、アラキドン酸およびリノレン酸の減少も認めた。

2. 針生検により肝組織が得られた非黄疸肝疾患

表2-1 針生検肝組織のえられた非黄疸例

症 例	性 別	年 令	病 名	血漿 総 脂 酸 構 成 (%)								血 清 脂 質				針生検肝組織による 脂酸合成および酸化		
				C	14:0	16:0	16:1	18:0	18:1	18:2	18:3	20:4	総脂質 (mg/dl)	中性脂肪 (mg/dl)	コレステ ロール (mg/dl)	NEFA (ueg/l)	Glucose-14C(U) ↓ CO ₂	Pal-1-14C ↓ FFA
M. H.	女	41	慢性肝炎	0.7	25.5	5.3	4.9	20.3	35.5	1.4	6.4	563	73	178	400	1.7	0.051	4.7
U. K.	男	56	慢性肝炎 糖尿病	1.4	25.7	7.1	4.6	22.6	33.0	1.3	4.3	548	226	175	530	1.5	0.056	3.2
M. O.	〃	27	急性肝炎 (回復期)	1.5	25.9	6.5	4.9	26.0	29.6	1.7	3.9	686	128	185	380	2.0		1.8
O. K.	〃	21	慢性肝炎	2.0	26.4	5.8	5.2	22.5	29.1	1.7	7.2	665	118	190	650	1.7		2.6
S. M.	女	23	急性肝炎 (回復期)	3.0	29.8	9.0	3.1	22.8	27.1	1.8	3.1	853	193	187	414	0.6	0.042	1.3
O. N.	男	39	脂肪肝	1.2	29.0	6.7	2.9	26.9	25.9	1.9	5.5	866	241	188	460	2.8	0.570	5.5
S. T.	女	23	慢性肝炎 胃十二指腸潰瘍	1.9	29.0	8.0	3.8	28.4	21.4	1.1	6.4	853	140	155	228	4.4 1.8	0.200 0.450	4.1 3.8
			Mean S. D.	1.7 ±0.7	27.3 ±2.3	6.9 ±1.3	4.2 ±1.9	24.2 ±2.9	28.8 ±4.6	1.6 ±0.3	5.3 ±1.5	719 ±139	160 ±62	180 ±12	437 ±131	(%/3 hr/100mg 肝温重量)		
健 常			Mean S. D.	1.2 ±0.5	23.0 ±3.2	3.8 ±0.8	4.3 ±0.8	20.0 ±1.9	40.6 ±4.0	1.9 ±0.6	5.1 ±0.9	565 ±124	90 ±32	220 ~130	538 ±289			

*P<0.01 **P<0.05

例の血漿総脂酸構成と脂質代謝異常

針生検により肝組織が得られた非黄疸肝炎患例7例(急性肝炎回復期2例,慢性肝炎4例,脂肪肝1例)について血漿総脂酸構成および血清脂質(総脂質;中性脂肪,コレステロール,NEFA)を測定し,針生検肝組織については¹⁴C標識ブドウ糖およびパルミチン酸を使用し,脂肪酸合成およびその酸化を測定した。その成績は表2-1に示す如くである。すなわち血漿総脂酸構成についてはパルミトオレイン酸の著増,パルミチン酸およびオレイン酸の増加,リノール酸の著減をみた。

血清脂質については総脂質および中性脂肪の増加をみとめ,コレステロールおよびNEFAには変化をみなかった。

脂酸構成比と総脂質の関係をみると,リノール酸

は $r = -0.89$ ($P < 0.01$)にて負の相関を,パルミチン酸は $r = 0.96$ ($P < 0.01$)にて正の相関を示す(図1-1)。一方パルミトオレイン酸およびオレイン酸には相関性はみられない(図1-2)。

針生検肝組織における脂肪酸の合成能あるいは酸化能と血漿総脂酸構成との間にはブドウ糖から脂肪酸の合成では確かに亢進していると思われる症例(O.N.脂肪肝)がみられたが一定の関係は認められなかった。

黄疸例と非黄疸例の血漿総脂酸構成を比較すると,表2-2に示す如く黄疸例は非黄疸例に比しパルミトオレイン酸の増加を示し,他の脂酸ではその差は明らかではなかった。

表2-2 黄疸例と非黄疸例の血漿総脂酸構成の比較
 平均値±標準偏差

	C14:0	16:0	16:1	18:0	18:1	18:2	18:3	20:4
黄疸例	2.4 ±1.1	29.0 ±6.8	10.6 ±3.2	4.0 ±1.7	23.9 ±6.8	25.3 ±5.1	1.6 ±1.4	4.3 ±1.7
非黄疸例	1.7 ±0.7	27.3 ±2.3	6.9 ±2.3	4.2 ±0.9	24.2 ±2.9	28.3 ±4.6	1.6 ±0.3	5.3 ±1.5

**P<0.05

図1-1 総脂質とリノール酸およびパルミチン酸構成比

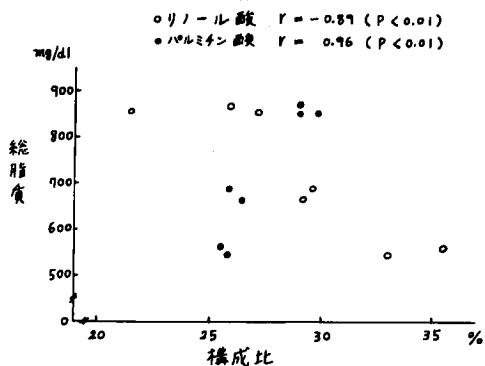
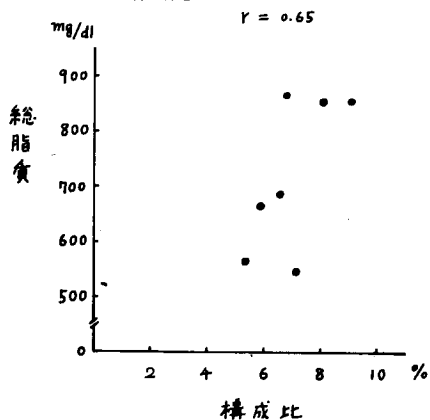


図1-2 総脂質とパルミトオレイン酸構成比



3. 各種肝疾患々々の血漿総脂酸構成

各種肝疾患73例および糖尿病10例を健常10例と対比検討し,その成績を表3に示した。

a) ミリスチン酸:急性肝炎,慢性肝炎活動型に増加を認めた。

b) パルミチン酸:急性肝炎,慢性肝炎活動型,肝硬変,重症糖尿病に増加を認めた。

c) パルミトオレイン酸:糖尿病を除く全ての肝疾患群に於て著明な増加を認めた。その増加の程度は図2-1の如く急性肝炎急性期>閉塞性黄疸>慢性肝炎活動型>脂肪肝>急性肝炎回復期>慢性肝炎非活動型>ジルベール氏病の順に低くなっており,肝障害の程度に比例している。急性肝炎急性期と回復期を比較すると,急性期は回復期に比し増加($P < 0.05$)を示す。慢性肝炎活動型と非活動型を比較すると,活動型は非活動型に比し増加($P < 0.05$)を示す。図2-2の如く肝硬変では糖尿病合併群くGTT陽性群くGTT陰性群の順に増加の程度は大きくなっており,慢性肝炎活動型では糖尿病合併群と非合併群とは同値を示した。糖尿病と肝硬変を対比すると,糖尿病合併群では有意の変化は認められないが,GTT陽性群および陰性群では共に増加($P < 0.01$)を認め,慢性肝炎活動型糖尿病合併群

表3 肝疾患々者の血漿総脂酸構成(%)および血清総脂質
平均値±標準偏差

		例数	C14:0	16:0	16:1	18:0	18:1	18:2	18:3	20:4	L/O比	総脂質mg/dl
健常		10	1.2±0.5	23.0±3.2	3.8±0.8	4.3±0.8	20.0±1.9	40.6±4.0	1.9±0.6	5.1±0.9	216±0.34	565±124 (9)
急性肝炎	急性期	12	3.1±2.6	30.4±3.5	10.8±3.1	4.0±1.8	22.4±4.8	24.9±6.8	1.2±1.0	3.5±2.6	115±0.46	756±193 (9)
	回復期	5	4.7±3.7	29.4±3.6	7.5±1.0	3.7±1.1	22.8±3.8	26.1±3.2	2.0±0.7	4.0±0.8	116±0.09	826±155 (4)
慢性肝炎	活動型	11	2.2±0.4	27.1±2.8	9.1±2.4	3.6±1.1	22.3±2.3	27.4±3.9	1.8±0.4	6.8±1.6	125±0.24	765±331 (8)
	非活動型	5	1.9±1.0	26.8±3.4	6.3±0.6	4.5±1.1	21.9±1.0	30.6±5.1	1.9±1.7	6.0±1.2	140±0.29	589±139 (5)
脂肪肝		4	1.5±0.4	25.8±2.5	7.7±0.8	3.2±0.8	22.9±2.8	30.4±3.8	1.6±0.2	7.0±1.1	136±0.31	866 (1)
デルベール氏病		1	1.6	27.2	5.7	5.2	30.2	23.5	1.2	5.4	078	
閉塞性黄疸		8	1.9±1.0	25.5±2.6	10.4±2.3	3.4±0.8	26.4±6.6	26.2±4.3	1.7±0.9	4.6±0.5	106±0.36	924±47 9(7)
糖尿病	軽症	5	0.9±0.3	23.0±4.7	4.6±1.4	4.2±2.0	21.1±3.6	39.3±3.3	1.2±1.1	5.9±1.4	193±0.44	588±146
	重症	7	1.7±1.3	35.2±4.5	5.0±1.4	4.8±1.6	24.3±1.6	26.3±2.0	2.4±0.2	4.2±1.9	109±0.58	734±135
肝硬変	糖尿病併 G _陽 T _性	12	1.5±0.5	28.6±2.5	6.4±1.6	3.8±0.8	26.1±3.6	29.5±2.9	1.7±0.6	4.0±1.4	115±0.22	690±126
	G _陰 T _性	12	1.5±0.4	28.7±3.0	7.8±1.4	3.7±1.3	23.6±4.2	27.9±3.8	1.0±0.8	5.8±1.9	122±0.28	672±201
慢性肝炎 活動型	G _陽 T _性	5	1.8±0.6	29.1±1.4	8.5±1.4	3.9±1.0	25.1±2.9	25.1±1.4	1.9±1.2	5.7±2.1	101±0.14	569±112
	G _陰 T _性	3	2.1±0.6	28.4±3.8	8.6±2.5	4.1±0.8	27.0±2.2	24.2±2.0	1.5±0.5	4.0±1.0	090±0.13	690±128

* P<0.01, **P<0.05

Linol酸 / Olein酸 ()内は例数

図2-1 人血漿パルミトオレイン酸
構成百分比

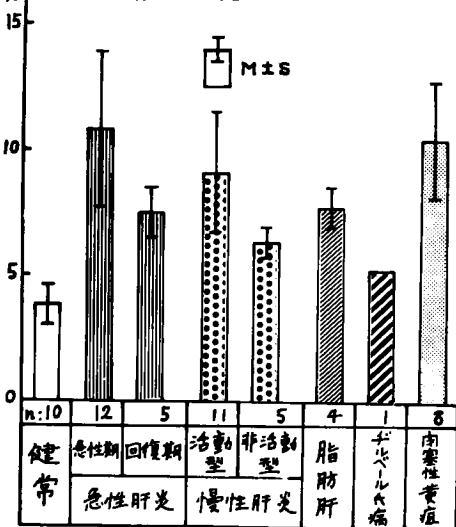
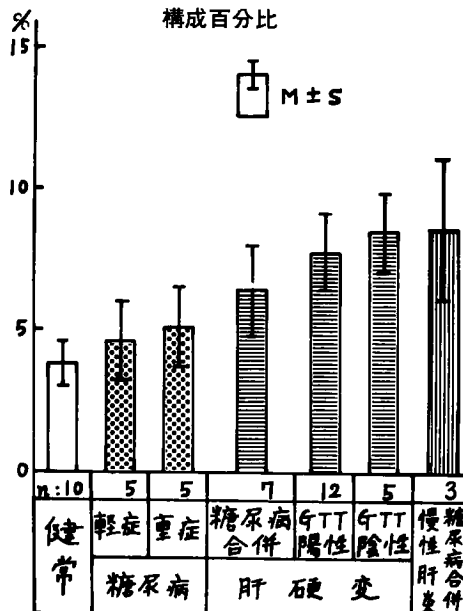


図2-2 人血漿パルミトオレイン酸
構成百分比



も増加 ($P < 0.05$) を認めた。

d) ステアリン酸：脂肪肝および閉塞性黄疸にて増加を認めた。

e) オレイン酸：急性肝炎回復期と軽症糖尿病を除く全群に於て増加を認めた。

f) リノール酸：軽症糖尿病を除く全群に於て著明な減少を認めたが、各群間には差は認められない (図3-1, 3-2)

g) リノレン酸：肝硬変GTT陽性群に増加を認めた。

h) アラキドン酸：急性肝炎回復期に減少，急性期に減少傾向 ($P < 0.1$) を認めたが，慢性肝炎非活動型および活動型と脂肪肝に増加を認めた (図4-1, 4-2)。

4. 各種肝疾患々々の血清総脂質

各種肝疾患61例および糖尿病10例を健常19例と対

図3-1 人血漿リノール酸構成百分比

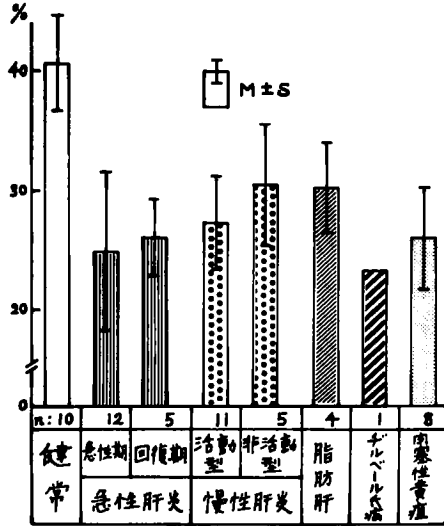


図4-1 人血漿アラキドン酸構成百分比

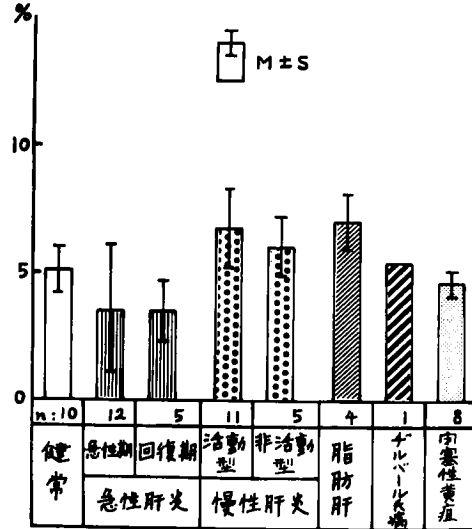


図3-2 人血漿リノール酸構成百分比

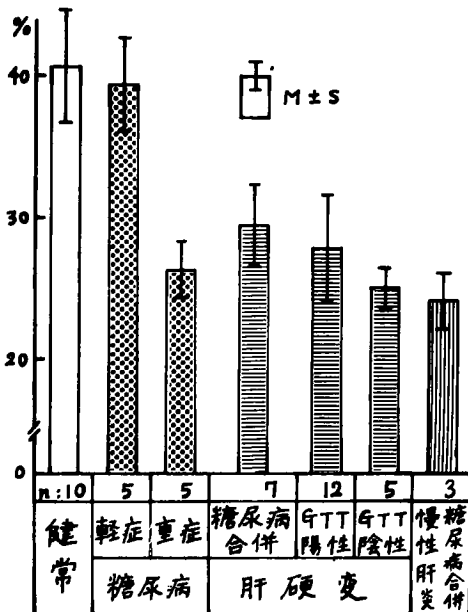
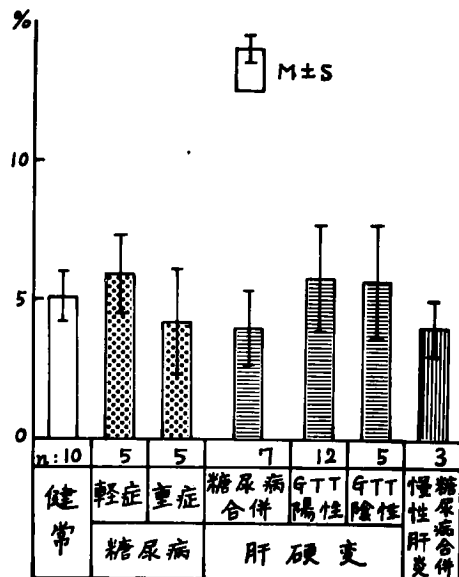


図4-2 人血漿アラキドン酸構成百分比

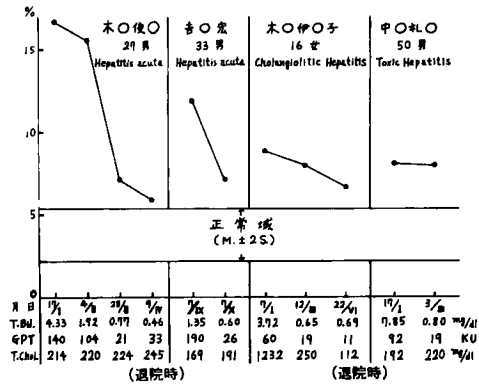


比検討した。その成績は表3に示すごとく急性肝炎、慢性肝炎活動型、閉塞性黄疸、糖尿病合併肝硬変および重症糖尿病に於て増加を認めた。

5. 病態の推移に伴うパルミトオレイン酸の変動

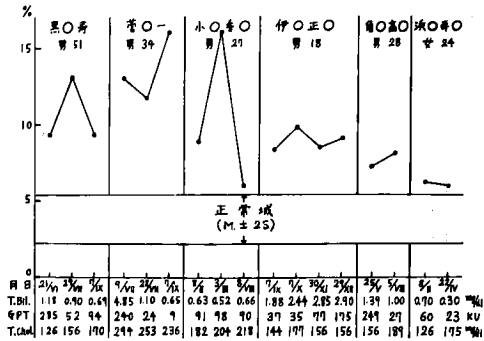
a) 急性肝炎肝機能正常化例：図6の如く肝機能が正常化するにつれて、パルミトオレイン酸は減少するが、肝機能が完全に正常化した後も正常域には入らない。

図6 パルミトオレイン酸の変動 (肝機能正常化例)



c) 慢性肝炎例：図8の如く各症例とも肝機能検査とは必ずしも一致しないが、全経過を通じて常に高値を呈する。

図8 パルミトオレイン酸の変動 (慢性肝炎例)



d) 肝機能増悪例：最初試験開腹にて胆道の閉塞が確認されず原発性胆汁性肝硬変と診断され、剖検にて胆道癌と診断された症例では肝機能の増悪につれてパルミトオレイン酸も著明な増加を来した(図9)。

b) 急性肝炎肝機能非正常化例：図7の如く肝障害が遷延化し慢性化を来した症例では病態の推移により肝機能検査とは必ずしも一致しないが、常に高値をとり変動する。

図7 パルミトオレイン酸の変動 (肝機能非正常化例)

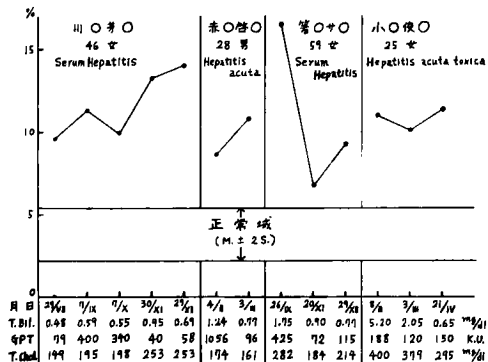
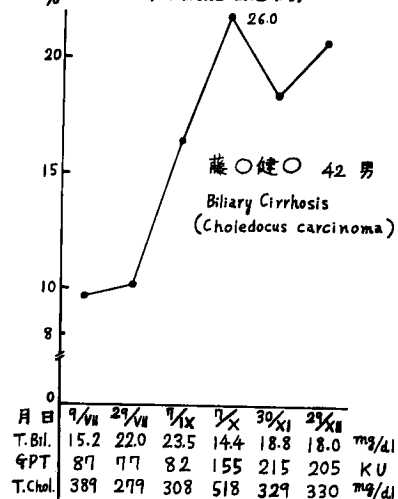


図9 パルミトオレイン酸の変動 (肝機能増悪例)



6. Cholestyramine と血漿総脂酸構成

黄疸性皮膚掻痒治療剤としての陰イオン交換樹脂 (Cholestyramine) を原発性胆汁性肝硬変1例お

よび閉塞性黄疸3例に1日12g投与し、血漿総脂酸構成に及ぼす影響について検討した。その成績は表4に示す如く有意な変化を認めなかった(表4)。

表4 Cholestyramine と血漿総脂酸構成

症例	性	年齢	病名	投与日数	血漿総脂酸構成 (%)								コレステロール (mg/dl)	
					C 14:0	16:0	16:1	18:0	18:1	18:2	18:3	20:4		
I. T.	女	33	PBC	18日	前	2.2	29.6	11.4	2.7	31.6	19.2	1.3	2.0	96
					後	1.7	26.1	11.6	2.8	33.9	19.4	1.5	3.1	136
F. K.	男	42	胆道癌	14	前	0.8	20.2	9.7	4.4	38.4	22.3	1.2	4.2	389
					後	3.3	25.2	10.2	2.2	16.2	29.2	1.7	6.9	279
S. A.	女	60	胆道癌	12	前	1.2	26.2	10.1	3.5	20.9	29.7	3.4	4.8	470
					後	1.1	25.3	8.7	5.3	23.1	29.3	2.1	5.0	480
M. H.	女	39	胆道性黄疸	21	前	1.8	24.7	10.7	3.1	22.8	30.8	1.3	4.8	354
					後	1.8	27.6	8.9	4.3	20.2	30.6	1.7	4.8	284

Cholestyramine 1日12g 3回に分服 * 原発性胆汁性肝硬変

VI 総括ならびに考按

肝が脂質代謝において占める役割は大きく、肝を中心とする脂質代謝異常は各方面より追求されて来た。肝が血清脂質と密接な関係にあることは明らかである²³⁻²⁶。又肝疾患時の血清脂質異常については従来諸家により報告されている²⁷⁻³²。高橋²⁷は肝炎、肝硬変、閉塞性黄疸共大体同様の変化を示し、肝炎ではパルミチン酸、パルミトオレイン酸、オレイン酸の増加とリノール酸の減少をみ、冠硬化症と比較するとパルミトオレイン酸の増加とステアリン酸の減少が著しく、殊に急性期にみられることが報告されている。平山²⁸は慢性肝炎でパルミチン酸、パルミトオレイン酸の増加とリノール酸の減少を認め、肝硬変ではこの傾向が一層著明でアラキドン酸の減少が認められるとしている。山本²⁹は急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変、閉塞性黄疸では概ね共通の傾向を示し、パルミチン酸、パルミトオレイン酸の増加とリノール酸の動きは少ないことを報告している。

著者は先ず肝障害の指標となる黄疸例と針生検により肝組織が得られた非黄疸例の血漿総脂酸構成を検討したところ両者ともほぼ同様の傾向をみとめ、パルミトオレイン酸の著増、パルミチン酸、オレイン酸の増加、リノール酸の著減をみ、黄疸例中の急性肝炎ではこの傾向が一層強くアラキドン酸の減少

を認めた。黄疸例では非黄疸例に比してパルミトオレイン酸の増加が著しいが、他の脂酸には差異はみとめられない。次に急性肝炎を急性期と回復期に、慢性肝炎を活動型と非活動型に分けて検討してみると、各群ともに共通の傾向がみられ、パルミチン酸、パルミトオレイン酸、オレイン酸の増加とリノール酸、L/O比の減少がみられ、アラキドン酸については急性肝炎回復期で減少、急性期で減少傾向がみられ、慢性肝炎では増加を認めた。さらに急性肝炎で急性期と回復期、慢性肝炎で活動型と非活動型の比較ではいずれも前者は後者に比してパルミトオレイン酸の増加が著しく、他の脂酸には差異がみとめられていない。パルミトオレイン酸の増加の程度は急性肝炎急性期>慢性肝炎活動型>急性肝炎回復期>慢性肝炎非活動型の順になっており、肝障害の程度に比例している。又肝機能が正常化した急性肝炎回復期でなおパルミトオレイン酸が高値をとったことは興味深い。

ところで肝疾患ではしばしば耐糖能の異常がみられ、特に肝硬変では糖尿病の合併が高頻度にみられることが知られている³³⁻³⁵。したがって肝疾患時の脂酸代謝は同時に存在する糖代謝異常と密接な関係にあり、特に一次性糖尿病の合併例に於ては糖尿病性要因により種々の修飾を受けることが予測される。しかも糖尿病患者に血漿脂酸構成異常が見られることは Schrade ら³⁶以来知られている^{37,38}。そこで著者は肝硬変患者を臨床的に一次性糖尿病の合併の明らかな群、GTT陽性群、GTT陰性群に分け、糖尿病は軽症群と重症群に分け、肝硬変時の脂酸代謝異常を糖代謝異常の面より対比検討した。その結果肝硬変では3群ともパルミチン酸、パルミトオレイン酸、オレイン酸の増加とリノール酸、L/O比の減少を認めた。糖尿病は軽症群では変化がみられず、重症群ではパルミトオレイン酸の増加がみられるという点を除いて他の変化は肝硬変と同様であった。パルミトオレイン酸については肝硬変では糖尿病合併群<GTT陽性群<GTT陰性群の順に増加しており、糖尿病合併群とGTT陰性群の間には有意差(P<0.05)が認められた。糖尿病群と比較すると、糖尿病合併群との間には有意差を認めないが、GTT陽性群およびGTT陰性群は糖尿病群に比し有意の増加(P<0.01)を認めた。したがって肝硬変症例ではパルミトオレイン酸の増加が特異的といえるが、糖尿病合併群では糖尿病的要因により修飾を受けていることがうかがわれる。一方慢性肝炎活動型

ではパルミトオレイン酸は糖尿病合併群と非合併群ではほぼ同値を示し、両群とも糖尿病群に比し有意の増加 ($P < 0.05$) が認められることより糖尿病的要因の影響はほとんど認められない。教室高野³³⁾は $1-^{14}C$ acetate を用い全血細胞脂質への ^{14}C のとりこみを指標とした肝硬変における脂質合成を検討し、18:1合成の著明な増加は肝硬変に特異的な変化であるが、14:0および16:0の生成低下がみられた点は糖尿病と類似しており、肝硬変患者に於てもマロニール CoA経路の障害が存在することを示唆している。野崎⁹⁾は肝硬変を腹水貯留例と非貯留例に分け検討し、パルミチン酸、パルミトオレイン酸、オレイン酸の増加とリノール酸、アラキドン酸の減少をみ、腹水貯留例でその傾向は一層著明であったことを報告している。

脂肪肝ではパルミトオレイン酸、オレイン酸、アラキドン酸の増加とステアリン酸、リノール酸の減少がみられる。深沢、高橋¹⁰⁾は脂肪肝ではCE分画で16:1の増加と18:2の減少、TG分画で16:0の増加と18:2の減少がみられることを報告している。又脂肪肝の成因¹¹⁾は肝内における脂酸合成の過剰によるのではなく、肝内への脂酸の流入が肝の処理機能を上廻ったためとしている。しかしながらCE分画で16:1の著増、18:2および20:4の減少をみた脂肪肝の一症例¹²⁾にPreB分画が出現したことより、肝内の中性脂肪の合成が盛んになったために生じた症例をもみとめている。

次に閉塞性黄疸ではパルミトオレイン酸、オレイン酸の増加とステアリン酸、リノール酸の減少をみた。これは諸家の報告^{13) 14)}と一致するものである。

ジルベール氏病の1例ではパルミチン酸、パルミトオレイン酸、オレイン酸の増加とリノール酸の減少をみているが、パルミトオレイン酸の増加レベルは肝疾患中最も低値であることは肝実質障害が少ないという点に於て是認されるものである。

以上の通り血漿総脂酸構成は肝疾患群に概ね共通の傾向があり、パルミチン酸、パルミトオレイン酸、オレイン酸の増加とリノール酸、L/O比の減少がみられるが、特に著増のみられるパルミトオレイン酸について重症糖尿病と比較してみると、慢性肝炎非活動型と糖尿病合併肝硬変を除く肝疾患群では重症糖尿病に比し有意の増加 ($P < 0.05$) をみとめた。したがってこの点からもパルミトオレイン酸の増加が肝疾患時の最も特異的な変化といえる。

そこで肝疾患の病態の推移に伴うパルミトオレイン酸の変化を検討してみると、肝機能が正常化に向う急性肝炎では正常化に伴ないパルミトオレイン酸は減少するが、完全に正常化した後でもなお有意に高値にとどまった。また慢性化に移行を示した急性肝炎および慢性肝炎では全経過を通じて常に高値を示した。さらに肝機能の増悪を来した胆道癌による胆汁性肝硬変では肝機能の増悪に伴ないさらに異常高値を示した。このようなパルミトオレイン酸の増加原因として、柚木^{15) 16)}は血清中の cis-Vaccinic

図5-1 人血漿L/O比

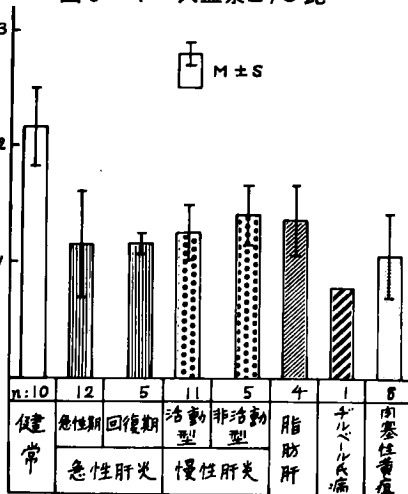
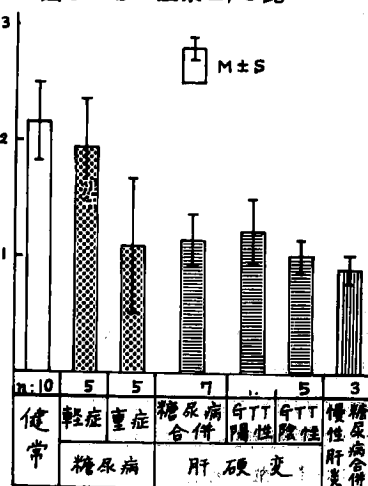


図5-2 血漿L/O比



acidを測定し、Vaccinic acidの絶対量は減少していないことより、肝障害時にパルミトオレイン酸が増加する理由はパルミトオレイン酸の分解経路が肝障害時に阻害されるためであると報告している。

肝生検により肝組織が得られた非黄疸肝疾患例では総脂質および中性脂肪は増加し、総脂質とパルミチン酸およびリノール酸との間にはそれぞれ正および負の相関がみられ、パルミトオレイン酸およびオレイン酸には相関性は認められなかった。高橋³¹は血漿総脂酸濃度をしらべ、閉塞性黄疸では全ての脂酸が増加し、肝炎および肝硬変ではリノール酸が減少し、他の脂酸は多少とも増加傾向のあることを認めている。

次に血清総脂質については急性肝炎、慢性肝炎活動型、糖尿病合併肝硬変、閉塞性黄疸および重症糖尿病において増加しており、諸家の報告²⁷⁻³⁰にほぼ一致した。

針生検によりえられた肝組織による¹⁴C標識ブドウ糖あるいはパルミチン酸の代謝速度の測定は使用する肝組織の形状、あるいは患者の栄養状態に影響されるためか得られた値にばらつきが多く、その解析には注意を要するが、このことを考慮に入れて測定値を検討すると、ブドウ糖およびパルミチン酸の酸化能はこれら症例においては有意に変動を示さないと考えられるが、ブドウ糖からの脂肪酸の合成が確実に亢進していると思われた症例(O. N. 脂肪肝)も見られている。ただし脂酸構成の変化との間には一定の関係は認められなかった。教室武田ら²¹は糖尿病の1症例について、本実験と同様の方法を用い、肝における脂肪酸の酸化が低下し、ブドウ糖の酸化も減少傾向がみられることを報告している。

次に強塩基性陰イオン交換樹脂としてのCholestyramineを用いて、原発性胆汁性肝硬変1例および閉塞性黄疸3例について、血漿総脂酸構成の変動を検討した。Cholestyramineは腸管内で胆汁酸と結合し、所謂胆汁酸の腸肝循環をブロックすることにより、血清コレステロール値および胆汁酸の減少を来すことが知られており⁴⁵、脱コレステロール剤および閉塞性黄疸患者の皮膚掻痒治療剤として臨床応用されている⁴⁶⁻⁵⁰。黄疸患者に対するCholestyramine使用時の血清脂質についての検討は多いが、脂酸構成についてはVisintineら⁴⁸のXanthomatous Biliary Cirrhosisの1例および小坂ら⁴⁹の続発性胆汁性肝硬変の1例について検討をみるのみである。著者の成績では一定の有意の傾向は認められなかつ

た。この成績は先に報告された上述の2例の成績とも一致する。このことよりCholestyramineは血清脂質の量的変化には変化を与えませんが、質的变化(脂酸構成)の面には変化を与えないことが推定される。

V 結論

肝疾患時の脂質代謝異常について、主として血漿総脂酸構成の観点より検討し次の結果をえた。対象は肝疾患73例、糖尿病10例、健常者10例である。

1) 黄疸を有する症例10例ではパルミトオレイン酸の著増、ミリスチン酸およびパルミチン酸の増加、リノール酸の減少を認めた。

2) 針生検により肝組織が得られた非黄疸肝疾患例7例の血漿ではパルミトオレイン酸の著増、パルミチン酸およびオレイン酸の増加、リノール酸の減少を認めた。黄疸例と比較すると、パルミトオレイン酸のみ黄疸例に有意の増加がみられた。血清脂質では総脂質および中性脂肪の増加をみ、総脂質とパルミチン酸およびリノール酸の間にはそれぞれ正および負の相関々係をみとめたが、パルミトオレイン酸およびオレイン酸との間には相関々係をみとめなかった。生検肝組織を用いて脂肪酸の合成あるいは酸化能を検討したところ、いずれも血漿総脂酸構成との間に一定の関係のみとめなかった。

3) パルミトオレイン酸は全ての肝疾患で著増したが、糖尿病ではみられなかった。その増加の程度は急性肝炎急性期>閉塞性黄疸>慢性肝炎活動型>脂肪肝>急性肝炎回復期>慢性肝炎非活動型>ジルベール氏病の順で、肝障害の程度とほぼ比例した。さらに肝硬変では糖尿病合併群<G T T陽性群<G T T陰性群の順に増加し、一方慢性肝炎活動型では糖尿病合併群、非合併群ともに同値であった。

パルミチン酸およびオレイン酸の増加、リノール酸およびL/O比の減少は肝疾患のみならず重症糖尿病にも認められた。アラキドン酸は急性肝炎回復期で減少し急性期で減少傾向、慢性肝炎および脂肪肝で増加をみた。軽症糖尿病では何ら変化を認めなかった。

4) 血清総脂質は急性肝炎、慢性肝炎活動型、閉塞性黄疸、糖尿病合併肝硬変、重症糖尿病において増加した。

5) 病態の推移に伴うパルミトオレイン酸の変動は急性肝炎肝機能正常化例では肝機能が正常化につれて漸次減少するが、肝機能が完全に正常化しても正常域には入らない。急性肝炎肝機能非正常化例お

よび慢性肝炎では全経過を通じ常に高値を維持する。胆道癌による胆汁性肝硬変では肝機能の増悪につれ、パルミトオレイン酸は著明に増加した。

6) Cholestyramine を原発性胆汁性肝硬変および閉塞性黄疸の4例に投与したが、血漿総脂酸構成には一定の変化を認めなかった。

稿を終るに臨み、御指導御校閲を賜った恩師小

坂淳夫教授に深甚の謝意を表わすと共に、本研究に直接御指導賜った武田和久博士、田中昭博士および実験方法に多大の御教示を戴いた本学癌源生化学部稲葉耕三、小村幸子博士に深謝いたします。

(本論文要旨は第1回日本肝臓病学会西部会および日本消化器病学会中国四国第11, 15回地方会にて発表した。)

文 献

- 1) Thunhauser, S. J. und Schaber, H. : Über die Beziehungen des Gleichgewichtes Cholesterin und Cholesterinester in Blut und Serum zur Leberfunktion, *Klin. Wschr.*, **5** : 252, 1926.
- 2) Seckfort, H., Busanny-Capari, W. and Anders, E. : Die Serum Lipide unter besonderer Berücksichtigung des Plasmaprogens, *Klin. Wschr.*, **35** : 980, 1957.
- 3) James, A. T. and Martin, A. T. P. : The fatty acid of the blood in coronary artery disease. *Lancet*, **272** : 705, 1957.
- 4) 沖中重雄, 高橋善弥太他 : 肝疾患における血漿脂酸分画の変化, *肝臓*, **2** : 47, 1960.
- 5) 高橋善弥太 : 肝疾患と脂質代謝, *日消誌*, **60** : 571, 1963.
- 6) 鈴木荘一 : ガスクロマトグラフィーによる外科的黄疸の血漿及び胆汁中脂酸の変動に関する研究, *日消誌*, **61** : 295, 1964.
- 7) 平山和之 : 各種肝疾患における血漿脂質について, *日消誌*, **64** : 187, 1967.
- 8) 山本幹夫 : 閉塞性黄疸時の脂質代謝に関する臨床的ならびに実験的検討, *名医学*, **92** : 32, 1969.
- 9) 野崎学 : 肝硬変, 特に腹水貯留時における脂質代謝異常についての臨床的ならびに実験的研究, *肝臓*, **10** : 404, 1969.
- 10) 小坂淳夫, 大田康幸 : ウイルス性肝炎, 現代内科学大系, 消化器疾患, **5** : 1, 中山書店, 東京, 1960.
- 11) Folch, J. et al : A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues, *J. Biol. Chem.*, **226** : 497, 1957.
- 12) James, A. T. : Qualitative and quantitative determination of fatty acids by gas-chromatography, *Methods of Biochemical Analysis*, **8** : 17, 1960.
- 13) Schlenk, H., and Gellerman J. C. : Esterification of fatty acid with diazomethane on a small scale, *Anal. Chem.*, **22** : 1412, 1960.
- 14) 小田良平 : 実験化学講座, 有機化学の合成II, **20** : 373, 丸善, 東京, 1956.
- 15) Farquhar, J. W. et al : The analysis of fatty acid mixture by gasliquid Chromatography, *Nutrit. Rev.*, **17** : 1, Suppl. 1957.
- 16) 高橋善弥太他 : 脂質実験法, 生物化学実験法VII, P. 30, 共立出版, 東京, 1967.
- 17) Bragadon, J. H. : Total lipid in serum, Lipid and steroid hormones in clinical medicine (ed. F. W. Sunderman), *Lippincott*, P. 9, 1960. **9**
- 18) 春日誠次 : 血清中性脂肪定量法, 動脈硬化研究班報告, 1965.
- 19) 吉川春寿, 北村元壮他 : 塩化鉄法に由る血清総コレステロールの定量法の検討, *医学のあゆみ*, **33** : 375, 1960.
- 20) Itaya, K. & Ui, M. : Calorimetric determination of free fatty acids in biological fluids, *J. Lipid Research*, **6** : 16, 1965.
- 21) 武田和久他 : Glucose-6-Phosphatase deficiency hepatorenal glycozeosis の1症例(その2), *肝臓*, **9** : 532, 1968.
- 22) Wilkerson, H. L. et al : The effect of prior carbohydrate intake on the oral glucose tolerance test, *Diabetes*, **9** : 386, 1960.

- 23) Seifter, J. et al: Role of liver on consequences of lipid mobilization, Proc. Soc. Exp. Biol. med., **95**:747, 1957.
- 24) Goldman, D. S. et al: Site of formation of plasma phospholipides studied with C^{14} -labeled palmitic acid, J. Biol. chem., **184**:727, 1950.
- 25) Byers, S. D. et al: Site of origin of plasma triglyceride, Am. J. physiol., **198**:629, 1960.
- 26) Friedman, M. et al: Production and Excretion of cholesterol in mammals. Biliary cholesterol: increment and indicator of hepatic synthesis of cholesterol, Am. J. physiol., **168**:297, 1952.
- 27) Man, E. B., Kartin, B. L. et al: The lipides of serum and liver in patients with hepatic disease, J. Clin. Invest., **24**:623, 1945.
- 28) Albrink, M. J., Man, E. B. et al: serum lipids in infectious hepatitis and obstructive jaundice, J. Clin. Invest., **29**:781, 1950.
- 29) Petersen, V. P.: The individual plasma phospholipides in acute hepatitis, Acta med. scand., **144**:333, 1953.
- 30) Petersen, V. P.: The individual plasma phospholipids in obstructive jaundice, Acta med. scand., **144**:345, 1953.
- 31) 内藤周幸: 病的状態における脂質代謝の研究. 特に肝疾患を中心とした観察, 東京医学会雑誌 **64**:277, 1956.
- 32) Phillips, G. B.: The lipid composition of serum in patients with liver disease, J. Clin. Invest., **39**:1639, 1960.
- 33) Megyesi, C., Samols, E. and Mark, V.: Glucose tolerance and diabetes in chronic liver disease, Lancet, **18**:1051, 1967.
- 34) 小坂淳夫, 山吹隆寛: 肝疾患時にみられる糖代謝異常, 糖尿病, **11**:275, 1968.
- 35) 楠本亨: 肝硬変時の耐糖能異常に関する研究, 岡山医誌, **80**:485, 1968.
- 36) Schrade, W. et al: Gaschromatographische Untersuchungen der Serumfettsäuren des Menschen, Klin. Wschr., **38**:126, 1960.
- 37) 小坂樹徳他: 糖尿病の脂質代謝, 糖尿病, **5**:40, 1962.
- 38) 青山進午他: 糖尿病血管障害と脂質代謝異常の関連性, 糖尿病, **5**:74, 1962.
- 39) 高野俊男: $1-^{14}C$ acetate の全血脂酸へのとりこみよりみた肝硬変患者における脂質代謝について, 岡山医誌, **80**:259, 1968.
- 40) 深沢俊男, 高橋善弥太: 肝疾患々者の血清脂酸構成, 日消誌, **66**:139, 1969.
- 41) 沖中重雄, 高橋善弥太他: 脂酸構成よりみた脂肪肝の発生機転, 肝臓, **2**:47, 1960.
- 42) 高橋善弥太: 肝疾患における脂肪酸代謝の異常, 第17回日本医学会総会学術講演集, **III**:299, 1967.
- 43) 柚木宏他: 肝疾患に於ける脂質代謝, 日消誌, **64**:558, 1967.
- 44) 柚木宏: 肝疾患に於ける脂酸代謝異常について, 日消誌, **65**:1149, 1968.
- 45) Datta, D. V. et al: Treatment of pruritus of obstructive jaundice with cholestyramine, Brit. Med. J., **1**:216, 1963.
- 46) Visintine, R. E. et al: Xanthomatous biliary cirrhosis treated with cholestyramine, Lancet, **2**:341, 1961.
- 47) Datta, D. V. & Scherlock, S.: Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis, Gastroenterology, **50**:323, 1966.
- 48) Van Itallie, T. B. et al: The treatment of pruritus and hypercholesteremia of primary biliary cirrhosis with cholestyramine, New Eng. J. Med., **265**:469, 1961.
- 49) 小坂淳夫他: 黄疸性皮膚掻痒剤としての陰イオン交換樹脂 (Cholestyramine), 肝臓, **7**:252, 1966.
- 50) 高橋忠雄他: cholestyramine の使用成績について, 肝臓, **9**:493, 1968.

STUDIES ON FATTY ACID METABOLISM IN LIVER DISEASES

Part I

Compositions of Total Plasma Fatty Acid and Lipid Metabolism in Liver Diseases

by

Tomoyuki OGAWA

The First Department of Internal Medicine
Okayama University Medical School, Okayama, Japan
(Director: Prof. Kiyowo KOSAKA)

ABSTRACT

The present study has been conducted by gaschromatography to determine the compositions of total plasma fatty acid in liver diseases. The subjects studied comprised 73 cases of various liver diseases, 10 cases of diabetes mellitus and 10 normal persons. The results obtained by this study are summarized as follows:

1. The compositions of total plasma fatty acid in the cases with jaundice were almost similar to those without jaundice; namely, an increase in palmitate, palmitoleate and oleate, and a decrease in linoleate.

2. The level of palmitoleate increased remarkably in all liver diseases, although it remained unchanged in diabetes mellitus. It is interesting that an increased level of palmitoleate related to the extent of liver injuries, such as acute stadium of acute hepatitis) obstructive jaundice) active form of chronic hepatitis) fatty liver) convalescent stadium of acute hepatitis) inactive form of chronic hepatitis) Gilbert's disease. The increases in the palmitoleate was found in liver cirrhosis in order of cases with normal Glucose Tolerance Test (GTT), those showing abnormal GTT and those complicated with primary diabetes. In contrast with cirrhosis, palmitoleate levels in active form of chronic hepatitis without diabetes mellitus could not be distinguishable from that with diabetes mellitus.

Liver diseases as well as severe diabetes mellitus showed an increase in palmitate and oleate and a decrease in linoleate and L/O ratio.

The decreased levels of arachidonate in acute hepatitis, and their increases in chronic hepatitis and fatty liver appeared to be characteristic. No change was found, however, in mild diabetes mellitus.

3. The increased levels of palmitoleate was found in the acute hepatitis of which liver function was normalized, but still remained abnormally high even when liver function test became completely normal. However, some acute hepatitis showing abnormal liver function test and most of chronic hepatitis always showed abnormally high level of palmitoleate through the courses. In the biliary cirrhosis due to choledocus carcinoma, palmitoleate increased remarkably as the liver function grew worse.

4. Palmitate and linoleate had the positive and negative correlation, respectively, to serum total lipid in the cases without jaundice.

5. The high concentration of total lipid in serum was observed in acute hepatitis, obstructive jaundice, liver cirrhosis complicated with primary diabetes and sever diabetes.

6. Cholestyramine was given in 4 cases of jaundice, but no change in the compositions of total plasma fatty acid occurred.

7. Any detectable alteration in both the fatty acid synthesis and its oxidation using liver tissues obtained by needle biopsy from 7 cases without jaundice was not found.