肝疾患時の脂質代謝異常に関する研究

—1. 肝疾患時にみられる肝の脂肪沈着について—

赤 松 興 一*

はじめに

肝が脂質代謝の一つの中心的位置を占めていることは、古くから注目され、肝を中心とする脂質代謝異常は各方面より追求されてきた。とくに脂肪肝の発生機構に関しては多くの研究があり、次の四つの要因が考えられている。すなわち、1) 血漿遊離脂肪酸 (FFA) の肝への流入の増加^{1,2)}、2) 肝での内因性脂肪酸合成の亢進³⁻⁶⁾、3) 肝の脂肪酸酸化能の低下、4) リポ蛋白として肝より中性脂肪を分泌する機構の障害^{7,8)} などが考えられて

いるが、現在のところあらゆるヒトの脂肪肝に共通した因子として認められるものはない。肝疾患経過中に、肝に脂肪沈着がみられることはよく知られており、その機構についても上述の四つの要因が関与するものと考えられるが、肝病態の多様性からみても明かなように、単一の要因に起因せしめることは困難である。

著者は、脂肪肝発生に関与していると考えられる、耐糖能異常、肥満度、血清脂質 (中性脂肪、FFA) を指標として、肝疾患患者にみられる肝の脂肪沈着 (以下、脂肪沈着は肝の脂肪沈着をさす) の機構解明の一端として、

表 1. Values for measured variables in patients and normal controls

	Age	% of ideal body weight	Serum triglyceride concentration mg/dl	Serum free fatty acid concentration mEq/l	Degree of fat phanerosis			
					—	+	++	+++
					Number of cases (%)			
Normal control	36 ±10	104 ±10	103 ±38	0.482 ±0.163	—	—	—	—
Acute hepatitis	41 ±13	101 ±10	220** ±102	0.720* ±0.269	1 (10)	4 (40)	4 (40)	1 (10)
Flare-up of chronic hepatitis	38 ±12	99 ±10	170* ±76	0.544 ±0.187	2 (29)	3 (42)	2 (29)	0 (0)
Chronic hepatitis (inactive form)	32 ±12	93 ±13	112 ±51	0.485 ±0.211	7 (78)	1 (11)	1 (11)	0 (0)
Chronic hepatitis (active form)	40 ±11	107 ±17	109 ±45	0.625 ±0.240	19 (35)	21 (38)	11 (20)	4 (7)
Chronic hepatitis (active form, given glucocorticoids)	35 ±12	106 ±7	129 ±66	0.949** ±0.234	2 (25)	3 (38)	2 (25)	1 (12)
Cirrhosis of the liver (A, A', B, B')	45 ±12	108 ±11	99 ±42	0.579 ±0.255	8 (32)	9 (36)	6 (24)	2 (8)
Cirrhosis of the liver (nutritional)	43 ±8	100 ±16	150 ±124	0.669 ±0.412	2 (33)	1 (17)	2 (33)	1 (17)
Fatty liver	39 ±10	114 ±9	138 ±67	0.543 ±0.261	0 (0)	0 (0)	5 (42)	7 (58)

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, compared with normal controls

* K. Akamatsu: 岡山大学 第1内科 (主任: 小坂淳夫教授)。

図 1. Serum free fatty acid concentrations in patients and normal controls

これら相互の関連性について検索を行った。

対 象

対象は、健常人 10 例および当内科入院の肝疾患患者 132 例であり、肝疾患の診断はすべて各種肝機能検査、腹腔鏡検査、および生検肝組織の病理組織学的検査によって確定し、慢性肝炎、肝硬変の分類はそれぞれ、小坂^{12,13)}、太田^{14,15)}、および三宅¹⁶⁾らによった。ただし、脂肪肝は肝実質細胞の 10% 量以上に脂肪滴を有し、組織学的に肝炎および肝硬変の所見のないものとし、慢性肝炎は非活動型と活動型の 2 群に分け、肝疾患各病態別の症例は下記の

1. 急性肝炎回復期……………10例
2. 慢性肝炎再燃型……………7 #
3. 慢性肝炎非活動型……………9 #
4. 慢性肝炎活動型……………55 #
5. 慢性肝炎活動型 (Glucocorticoid 投与例) ……8 #
6. 肝硬変 (甲, 甲', 乙, 乙') ……25 #
7. 栄養性肝硬変……………6 #

8. 脂肪肝……………12例

8 群に分類した。なお、抗脂血剤投与中のもの、明らかな動脈硬化性血管障害を有するもの、および糖尿病以外の内分泌疾患を伴っていたものは含まれていない。なお本論文中の急性肝炎は、とくに病期を記さない限りすべて急性肝炎の回復期を指す。

方 法

血清脂質はすべて、14~15 時間絶食後、早朝空腹時の血清について測定し、急性肝炎では肝生検前後 2 週間以内の、その他の疾患では肝生検前後 4 週間以内の測定値のうち肝生検時にもっとも近いものを用いた。血清中性脂肪濃度は Van Handel and Zilversmit¹⁶⁾ の方法により、血清 FFA 濃度は Itaya and Ui¹⁸⁾ の方法により定量した。血糖値はオートアナライザーを用いてホフマン法¹⁹⁾で測定し、糖負荷テスト (GTT) はブドウ糖 100g あるいはトレラン G 50 (シミズ) 2 本の経口負荷で行い、判定は 1969 年日本糖尿病学会発表の判定基準²⁰⁾に従った。肝疾患例のうち食後尿糖が陽性のもの、およ

図 2. Serum triglyceride concentrations in patients and normal controls

びインスリンによる治療を受けているなど、一次性糖尿病先行の可能性が濃厚なものは糖尿病合併例とした。

標準体重は、 $[\text{身長 (cm)} - 100] \times 0.9$ の式で求め、肥満度は標準体重に対する肝生検時体重の百分比で表現した。

肝の脂肪沈着の程度は、肝組織の H-E 染色標本と PAS 染色標本により、数個の小葉ないし疑小葉を観察し、観察した肝実質細胞の占める面積に対し脂肪空胞の占める割合によって、(-), (+), (H), (HH) の 4 段階で表現した。(-) は脂肪空胞がないか、あるいはあっても肝実質細胞の占める面積のはば 1% 以下であったもの、(+), (H), (HH) はそれぞれはば 1~5%, 5~15%, 15% 以上に脂肪空胞のみられたものとした。

成 績

症例各群の年齢、肥満度、血清中性脂肪濃度、血清 FFA 濃度および脂肪沈着の程度は表 1 のごとくである。年齢の平均値は肝硬変群で高い傾向にあったが、その差は有意でなく他の群でも対照群との間に有意な差はなかった。肥満度では、脂肪肝群で肥満の傾向が強かったが、

対照群に比し有意な差は認められなかった。血清中性脂肪濃度は、急性肝炎と慢性肝炎再燃型の群で推計学的に有意に増加しており、慢性肝炎非活動型、慢性肝炎活動型、および脂肪肝群でも増加の傾向がみられ、肝硬変群では低下の傾向がみられた。

血清 FFA 濃度は、慢性肝炎非活動型を除き各疾患群において増加する傾向がみられ、急性肝炎と Glucocorticoid を投与されていた慢性肝炎活動型では有意に増加していた。(+) 以上の脂肪沈着は、慢性肝炎非活動型を除き、他のすべての肝疾患患者の約 2/3 ないしそれ以上に認められた。ごく軽度の脂肪沈着は、著者の分類では (-) となっているが、脂肪空胞がまったく認められなかった症例は、132 例中わずか 13 例のみであった。

各疾患群における耐糖能異常、および糖尿病合併の有無と上記血清脂質異常の関係は図 1, 2 のごとくであり、血清遊離脂肪酸は急性肝炎、慢性肝炎再燃型、慢性肝炎非活動型、肝硬変、栄養性肝硬変で、耐糖能の低下に従い増加する傾向にあったが、慢性肝炎活動型 (Glucocorticoid 投与群を含む)、脂肪肝ではその傾向は明らかでなかった。血清中性脂肪は急性肝炎、慢性肝炎活動型で、

図 3. Correlation between the results of GTT and the degree of fat phanerosis in liver biopsy specimens

耐糖能の低下に従い増加する傾向にあったが、他の疾患群では GTT との関係は明らかでなかった。

脂肪沈着の程度と耐糖能との関係では、図 3 に示すごとく栄養性肝硬変例は耐糖能の低下の明らかな例で、中等度ないし高度の脂肪沈着がみられたが、他の疾患群では必ずしもこの関係は明らかでなかった。しかし、慢性肝炎活動型の例では、脂肪沈着の程度が高度なほど耐糖能異常者の占める割合が増加した。また肝硬変例（甲，甲'，乙，乙'）においても、糖尿病合併例ではいずれも脂肪沈着が認められた。

次に、脂肪沈着の増加に伴ってみられる共通の所見の有無を検討する意味で、肝疾患全例について（脂肪肝を含む）、脂肪沈着の程度と血清 FFA 量、血清中性脂肪量および肥満度との関係をみた（図 4～6）結果、脂肪沈着が高度なもので血清 FFA 濃度および中性脂肪濃度が増加している傾向はみられなかったが、脂肪沈着が著しい例では肥満傾向にあることが認められた。しかし肝疾患のある病態においては、血清 FFA および中性脂肪濃度の変化が脂肪沈着の程度となんらかの関連性を有す

図 4. Correlation between the degree of fat phanerosis in liver biopsy specimen and serum free fatty acid concentration in all patients examined

図 5. Correlation between the degree of fat phanerosis in liver biopsy specimen and obesity in all patients examined

ることは否定できないので、肝疾患各群別に脂肪沈着の程度と血清脂質および肥満度との関係について同様の検討を加えた (図 7)。

急性肝炎 (図 7-A) では、肥満傾向にあった症例は少なく、脂肪沈着の程度と肥満度との関係は認められず、脂肪沈着の認められた症例では、血清中性脂肪および血清 FFA の増加しているものが多かった。

慢性肝炎再燃型 (図 7-B) では、脂肪沈着の多い症例で血清中性脂肪が増加する傾向がみられたが、血清 FFA および肥満度との間には一定の関係は認められなかった。

慢性肝炎非活動型 (図 7-C) では、(+)以上の脂肪沈着をきたす症例が少なかったが、この群では肥満度が著明な 1 例で、高度の脂肪沈着を認めた。

慢性肝炎活動型 (図 7-D) では、血清 FFA 1 mEq/l 以上の症例、あるいは肥満度 120% 以上の症例ではすべて脂肪沈着がみられた。

慢性肝炎活動型 (Glucocorticoid 投与群) (図 7-E) では、血清 FFA は著明に増加していたが、FFA の増加していた症例でも脂肪沈着のみられないものもあった。また、肥満および中性脂肪との関係もみられなかった。

肝硬変症 (図 7-F) では、脂肪沈着の増加した症例で、血清中性脂肪濃度が比較的高い傾向が認められた。しかし、肥満度、血清 FFA 濃度と脂肪沈着の程度との間には一定の関係は認められなかった。

栄養性肝硬変症 (図 7-G) では、(++)以上の脂肪沈着の認められた 3 例とも GTT は糖尿病型で、そのう

図 6. Correlation between the degree of fat phanerosis in liver biopsy specimen and obesity in all examined

ち 2 例では血清 FFA が著明に増加しており、また 1 例では著明な肥満がみられた。

脂肪肝 (図 7-H) では、全体に軽度肥満傾向にあった。血清脂質と脂肪沈着の程度との間には特徴的な所見はなかった。

考 案

脂肪肝患者は一般に肥満傾向を示し、血清脂質では、コレステロール、中性脂肪の軽度～中等度の増加がみられるといわれている²⁰⁾。一方、高脂血症の際にも多くの場合脂肪肝が観察されているが、高脂血症に特有な組織所見は観察されていない²²⁾。また肥満者では空腹時血清の FFA が高く²³⁾、血清中性脂肪も増加しているといわれ²⁴⁾、肝の脂肪沈着が高率に認められている²⁵⁾。肥満者にみられるこれらの代謝異常は、糖尿病の際にみられる代謝異常と類似しているといわれ、血清脂質代謝の異常としてもとえられる糖尿病、あるいは肥満が肝の脂肪沈着に大きな関係を有している²⁶⁾ことは疑うべくもない事実である。これらのことは脂肪肝発生機構の面から考えて興味深く、脂質代謝異常が「脂肪肝」をきたす状態に密接に関係していることを示すものと考えられる。

はじめに述べたごとく、肝疾患の経過時にみられる肝の脂肪沈着の原因についても、脂肪肝と同様四つの要因が関与するものと思われ、耐糖能、肥満度、ならびに血清脂質を指標として、それぞれの肝疾患時の脂肪沈着の機構を検索することは、肝病態の把握、ならびに治療にあたっても重要なことであると考えられる。

A: Acute hepatitis

B: Flare-up of chronic hepatitis

C: Chronic hepatitis (inactive form)

D: Chronic hepatitis (active form)

Each shaded area represents

図 7. Correlation between the degree of fat phanerosis in liver biopsy specimen and

E: Chronic hepatitis (active form, given glucocorticoid)

F: Cirrhosis of the liver (A, A¹, B, B¹)

G: Cirrhosis of the liver (nutritional)

H: Fatty liver

mean $\pm$ S. D. in normal controls.

serum triglyceride concentration, serum free fatty acid concentration, and obesity

肝疾患時の血清中性脂肪量は、代償性肝硬変患者では、年齢、体重のほぼ等しい対照群に比し差がなく、ウイルス性肝炎では増加するといわれており²⁷⁾、著者の検索した結果でも肝硬変ではわずかに低下する傾向にあり、急性肝炎、慢性肝炎再燃型では推計学的に有意に増加しており、慢性肝炎活動型および非活動型においても増加する傾向にあった。

血清 FFA については、各種肝疾患患者で増加することが知られており²⁷⁾、著者も同様の結果を得た。そのうちでも急性肝炎患者の血清 FFA の増加は著明であり、その増加は対照群に比し推計学的に有意であった。また、Glucocorticoid を投与されていた慢性肝炎活動型の患者では、FFA の増加はもっとも著しく、FFA の増加の認められた慢性肝炎活動型に比べても、その増加は推計学的に有意であった。これは、Glucocorticoid が *hormon sensitive lipase* の活性化を促進したため²⁹⁾と思われた。

肝疾患患者では、高率に耐糖能の低下ないしは糖尿病の合併がみられるといわれ³⁰⁾、また、糖尿病患者の半数以上に脂肪肝が認められるといわれており³¹⁻³⁴⁾、耐糖能の低下に従い脂肪沈着の程度が増すことが予測された。本研究の症例では、慢性肝炎活動型、肝硬変（甲、甲'、乙、乙'）および栄養性肝硬変でこの関係を支持する結果を得たが、他の疾患群では明らかでなかった。これは、肝疾患時にみられる脂肪沈着には、各病態に特有な脂肪沈着をきたすような障害機転、ないしは耐糖能異常を修飾する因子が存在する可能性が考えられ、肝疾患各病態別に考察を加えた。

1) 急性肝炎の極期においては、脂肪沈着のみられないことが顕著な所見である³⁵⁾、といわれているが、太田³⁶⁾、Colwell³⁷⁾ は急性肝炎回復期の症例では軽度の脂肪沈着のみられることを報告している。Colwell は脂肪沈着と体重増加の関係を強調しており、太田らは、この急性肝炎回復期の脂肪沈着は、体重増加にも関係していたが、回復期に至るまで大量の肝庇護剤投与とブドウ糖の静脈内投与を受けていた例に多く認められたといっており、これらの知見は、回復期にみられる著明な食欲の亢進、あるいは回復期に至るまで投与された栄養剤などによる摂取栄養量の増加と脂肪沈着の関係を示唆するものと思われる。

著者の検索した症例では、肥満傾向の認められた症例は少なく、脂肪沈着と肥満度の関係は明らかにされなかった。また GTT 異常と脂肪沈着の間には関係はみられなかったが、血清中性脂肪あるいは FFA の増加した

症例で著明な脂肪沈着がみられ、血清中性脂肪、あるいは FFA の増加と GTT 異常はある程度相関する傾向がみられたので、GTT 異常と脂肪沈着の関連性をまったく否定するわけにはいかなかったが、この中性脂肪、FFA の増加には他の機転が主要因をなしたものと考えられる。

著者は急性肝炎患者（極期、回復期の症例あるいは黄疸の遷延した症例を含む）でリポ蛋白リパーゼ活性の著明な低下を認めており³⁸⁾、急性肝炎患者に認められた血清中性脂肪の増加は、主としてリポ蛋白リパーゼ活性の低下によるものと思われるが、急性肝炎では肝における脂肪酸合成の亢進を推定させる報告^{6,39)}もあり、肝内での中性脂肪の生成過剰による肝への負荷が脂肪沈着の一因をなす可能性がある。また、血清 FFA の増加していた症例で脂肪沈着が認められたことは、FFA の肝への流入増加により上記の中性脂肪合成増加をさらに促進させ、その結果脂肪沈着をきたしたものと推測される。したがって、急性肝炎患者にみられる肝の脂肪沈着の機構には、肝における脂肪酸合成の亢進と、FFA の肝への流入の増加がもっとも関係深いものと考えられた。

2) 慢性肝炎再燃型は、その臨床像が急性肝炎と類似し、この群においては、脂肪沈着のみられた症例では血清中性脂肪の増加していたものは多かったが、血清 FFA の増加はみられなかった。これらのことから、慢性肝炎再燃型における脂肪沈着には、肝における脂肪酸合成の亢進を重視する必要があるものと思われた。

3) 慢性肝炎非活動型においては、脂肪沈着をきたす症例は少なく、脂肪沈着の程度と血清脂質濃度の変動との間には明らかな関係は認められず、脂肪沈着(+)の症例は1例のみであったが、その症例は肥満度120%であった。

4) 慢性肝炎活動型では、血清中性脂肪濃度と脂肪沈着の程度との間には一定の傾向は認められなかったが、脂肪沈着の認められたものでは肥満傾向にあることが認められ、肥満度120%以上のものではすべて脂肪沈着が認められた。また、血清 FFA はこの群では増加する傾向にあり、1 mEq/l 以上の症例ではすべて肝脂肪沈着が認められた。また、血清脂質濃度および脂肪沈着の程度と GTT 異常の程度の間には、ある程度の相関を示す結果が慢性肝炎活動型ではみられていることから、慢性肝炎活動型の患者では、主として肥満度の増加および血清 FFA の増加が、GTT 異常との関連において脂肪沈着の程度に関係するものと思われた。

慢性肝炎活動型で Glucocorticoid を投与されていたものでは、血清 FFA が著明に増加しており、高頻度に脂肪沈着を認めたが、脂肪沈着の認められなかった2例においても血清 FFA は増加していた。したがって、Glucocorticoid 投与時の血清 FFA の増加は直接肝の脂肪沈着に結びつかない。この群において、肥満度の増加した症例が少なかったことを考えると、慢性肝炎患者においては、肥満度が脂肪沈着に対してもっとも大きな影響力をもっていることが推定された。

5) 肝硬変患者では、脂肪沈着の程度が増すにつれて血清中性脂肪が増加する傾向にあったが、肥満度、血清 FFA の増加と脂肪沈着の間には一定の関係はみられなかった。肝硬変患者では、脂肪沈着(一)の症例でも肥満度 120% を越える症例があった。明らかに腹水の認められる非代償期には肝生検を行っていないので、腹水のために体重増加をきたしていたとは考えられないが、浮腫傾向にあったことが考えられた。

肝硬変患者では、肝から血中への中性脂肪の分泌は亢進していないといわれ⁴⁰⁾、リポ蛋白リパーゼの活性低下が推定されている⁴¹⁾ので、血清中性脂肪の増加のみられたものでは、その原因は主としてリポ蛋白リパーゼ活性の低下によるものと考えられるが、血清 FFA の増加した症例では、増加していなかった症例に比べて血清中性脂肪濃度が増加する傾向がみられたので、肝硬変患者における血清中性脂肪の増加は、肝に流入する FFA の増加に一部起因していることは容易に推測される。このような肝硬変における病態の特殊性から、血清脂質濃度の変化と脂肪沈着を直接結びつけて考えることは困難であるが、GTT 異常と脂肪沈着あるいは血清 FFA 濃度との間に相関する傾向がみられたので、FFA の肝細胞への流入増加、中性脂肪の分泌障害が脂肪沈着の原因となることを否定するものではない。

6) 栄養性肝硬変においては、GTT 糖尿病型のものではすべて脂肪沈着は(++)以上であり、それらの症例では血清 FFA は増加する傾向にあった。この群においては、糖尿病患者にみられる脂肪肝発生⁴²⁾の要因が主として関係していることが推定された。

7) 脂肪肝患者では、従来いわれているごとく、肥満傾向にあるものが多かったが、血清中性脂肪は他の疾患群と比べてとくに増加していなかった。血清 FFA についてみても、大半は正常範囲内であった。

上述のごとく、肝疾患全般についてみると、肥満傾向が、肝の脂肪沈着に共通する因子として関与しているよ

うに思われ、さらに急性肝炎、慢性肝炎再燃型、肝硬変などの肝疾患例では、FFA 流入の増加、内因性脂肪酸合成の増加に伴う中性脂肪分泌に対する負荷が、付加的要因として加わり、脂肪沈着をきたしたものと考えられる。この際、GTT 異常がこれら脂質代謝異常に必ずしも関与する必要はない結果を得た。肝疾患各病態における中性脂肪分泌障害、脂肪酸の酸化障害に関しては、それがどの程度関与しているか、本論文の結果からは推測することはできなかったが、以上の結果は、肝疾患の病態の把握と治療にあたって、肝の脂肪沈着という面からみて一つの方向を示す重要な知見と思われる。

結 語

急性肝炎(回復期)、慢性肝炎、肝硬変、脂肪肝の症例、合計 132 例について、肝の脂肪沈着の程度と、耐糖能、肥満度、血清脂質濃度(中性脂肪、FFA)との関係を調べ下記の結論を得た。

1) 慢性肝炎非活動型を除き、肝疾患患者の 2/3 ないしそれ以上に肝の脂肪沈着を認めた。

2) 肝疾患患者で高率に耐糖能異常の合併を認め、慢性肝炎活動型、肝硬変と栄養性肝硬変では GTT 異常と脂肪沈着の関連を示唆する結果を得たが、他の肝疾患群ではこの関係は明らかでなかった。

3) 急性肝炎(回復期)患者では、血清中性脂肪および血清 FFA が著明に増加しており、血清中性脂肪の増加は、主としてリポ蛋白リパーゼ活性の低下によるものと思われた。肥満傾向にあった症例が少なく、肥満度との関係は明らかにされなかったが、肝の脂肪沈着は血清 FFA の増加していたものに高率に認められ、したがって肝に流入する FFA の増加が脂肪沈着をきたすとともに血清中性脂肪の増加にも関与していると考えられた。

4) 慢性肝炎患者の肝の脂肪沈着には、血清 FFA 濃度増加の関与が大きく、またこの疾患群においてとくに肥満と脂肪沈着の関係が明らかに認められた。

5) 肝硬変患者(甲、甲'、乙、乙')型では、肝への FFA の流入増加による中性脂肪の肝への過負荷が脂肪沈着の発生機構の根底をなすものと考えられた。

6) 栄養性肝硬変の症例では症例数は少なかったが、GTT が糖尿病型を呈した症例ではすべて中等度(++)以上の脂肪沈着が認められ、糖尿病例にみられる脂肪肝の発生機構と同様の機構が働いていることが推定された。

肝疾患全般については肥満傾向が、肝の脂肪沈着発生の共通の因子として重要であるという結果を得、さらに

血清中性脂肪および FFA 濃度の増加は、肝における中性脂肪生成の過負荷を示すものとして理解され、このことが脂肪沈着をきたす要因となりうることが推論された。血清 FFA、中性脂肪濃度を増加させる因子の一部には GTT 異常の関連が明らかな例もみられたが、肝疾患各病態の脂質代謝異常に基づく、血清 FFA、中性脂肪濃度の増加も加わり脂肪沈着をきたす条件を作るものと結論された。

おわりに、ご指導、ご校閲を賜った恩師小坂淳夫教授、武田和久博士、ならびに種々研究のご示唆を賜った遠藤浩博士に深く感謝する。

文 献 1) Weinstein, I., Willhite, L., Klausner, H. & Heimberg, M.: The requirement of free fatty acids for the fatty liver of CCl_4 intoxication, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **127**: 850, 1968. 2) 内藤周幸: 肝における中性脂肪代謝, *臨床科学* **4**: 184, 1968. 3) Lieber, C. S., Jones, D. P. & DeCarli, L. M.: Effects of prolonged ethanol intake: Production of fatty liver despite adequate diets, *J. Clin. Invest.* **44**: 1009, 1965. 4) Lieber, C. S. & Rubin, E.: Alcoholic fatty liver in man on a high protein and low fat diet, *Am. J. Med.* **44**: 200, 1968. 5) Rubin, E. and Lieber, C. S.: Alcohol-induced hepatic injury in nonalcoholic volunteers, *New Engl. J. Med.* **278**: 869, 1968.

6) 宮田栄一: 肝疾患時の pyruvate を中心とした糖質代謝異常に関する研究, 2. 肝疾患例および実験的塩化炭素中毒ラットにおける糖質代謝異常について, *日消誌* **67**: 621, 1970. 7) 内藤周幸: 脂肪肝, *代謝* **5**: 273, 1968. 8) 高橋善弥太: 脂酸構成からみた脂肪肝の発生機転, *日消誌* **61**: 428, 1964. 9) Lieber, C. S.: Pathogenesis of hepatic steatosis, *Gastroenterology* **45**: 760, 1963. 10) 古本祐: 肝疾患時に見られる肝の脂肪沈着と Glucose Tolerance Test 時の血中非エステル型脂肪酸の変動について, *岡山医学会誌* **79**: 353, 1967.

11) 足立進ほか: 肝針生検標品の脂質分析, *日消誌* **67**: 332, 1970. 12) 小坂淳夫, 太田康幸: ウイルス性肝炎, 現代内科学大系, 中山書店, 1960. 13) 小坂淳夫: 慢性肝炎, *日消誌* **67**: 905, 1970. 14) 太田康幸: 慢性肝疾患の経過と予後——慢性肝炎一, *診療* **20**: 1580, 1967. 15) 太田康幸: いわゆる肝炎の慢

性化, *Medicina* **4**: 956, 1967.

16) 三宅仁: 肝臓の病理—肝硬変症を中心として—, *日病会誌* **49**: 589, 1960. 17) Van Handel, E. & Zilversmit, D. B.: Micromethod for the direct determination of serum triglyceride, *J. Lab. Clin. Med.* **50**: 152, 1957. 18) Itaya, K. & Ui, M.: Colorimetric determination of free fatty acids in biological fluids, *J. Lipid Res.* **6**: 16, 1965. 19) 野本昭三ほか: オートアナライザーによる臨床化学分析法の検討と考案, *臨床検査* **10**: 263, 1966. 20) 葛谷信貞: 糖尿病診断基準, 第11回日本糖尿病学会パネル, *糖尿病* **12**: 341, 1969.

21) 高橋善弥太: 必須脂酸の臨床, *最新医学* **22**: 1637, 1967. 22) 織田敏次, 内藤周幸: 脂肪肝の周辺——とくに磷脂質脂肪肝について——, *最新医学* **24**: 87, 1969. 23) Berkowitz, D.: Metabolic changes associated with obesity before and after weight reduction, *J. Am. Med. Assoc.* **187**: 399, 1964. 24) Harlan, W. R., Obermann, J. A., Mitchell, R. E. & Graybiel, A.: Constitutional and environmental factors related to serum lipid and lipoprotein levels, *Ann. Int. Med.* **66**: 540, 1967. 25) Westwater, J. E. & Faimor, D.: Liver impairment in the obese, *Gastroenterology* **34**: 686, 1958.

26) Kalk, H.: Über die Fettleber, *Munch. Med. Wschr.* **107**: 1141, 1965. 27) Platzner, S., Sailer, S., Sandhofer, F. & Braunsteiner, H.: Untersuchung der Plasmalipide bei Patienten mit Leberzirrhose und Hepatitis, *Wien. Klin. Wschr.* **78**: 56, 1966. 28) Wajchenberg, B. L., Hoxter, H., Mello, E. H. L. & Cintra, A. B. U.: Non-esterified and esterified fatty acids in hepatocellular disease, *Lancet* **1**: 1218, 1960. 29) Shafir, E. & Steinberg, D.: The essential role of the adrenal cortex in the response of plasma free fatty acids, cholesterol, and phospholipids to epinephrine injection, *J. Clin. Invest.* **39**: 310, 1960. 30) 山吹隆寛ほか: 肝臓疾患における耐糖性障害, *日臨* **26**: 588, 1968.

31) 小坂淳夫ほか: 糖尿病における肝臓の変化, *日臨* **19**: 681, 1961. 32) Zimmerman, H. J. et al.: Studies of the liver in diabetes mellitus, I. structural and functional abnormalities, *J. Lab. and Clin. Med.* **36**: 912, 1950. 33) Jaques, W. E.: The incidence of portal cirrhosis and fatty metamorphosis in patients dying

with diabetes mellitus, New Engl. J. Med. **249**: 442, 1953. 34) Kalk, H.: Über die Beziehungen zwischen Fettleber und Diabetes, Dtsch. Med. Wschr. **84**: 1898, 1959. 35) Sherlock, S.: Diseases of the liver and biliary system, Blackwell Scientific Publications, Oxford and Edinburgh, 1968, p. 809.

36) 太田康幸, 渡辺友邦: 肝炎経過中にみられる肝脂肪化について, 第6回日本消化器病学会中国四国地方会講演, 演題 35, 1964. 37) Colwell A. R. Jr.: Occurrence of accumulation of fat in the liver and its relation to excess weight gain in patients convalescing from viral hepatitis, Ann. Int. Med. **41**: 963, 1954. 38) 赤松興一: 肝疾患時の脂質代謝異常, 2. β および pre- β リポ蛋白の易動度について, 肝臓 **13**: 458,

1972. 39) 古本裕: 肝疾患における肝 Glucose-6-phosphate dehydrogenase, 6-phosphogluconate dehydrogenase および Citrate cleavage enzyme 活性と肝の脂肪沈着について, 岡山医学会雑誌 **79**: 347, 1967. 40) Alexander, R. H., Friedberg, S. J., Bogdonoff, M. D. & Estes, E. H.: Hepatic cirrhosis: Correlation of clinical severity and abnormality in triglyceride metabolism, Metabolism **12**: 197, 1963.

41) Chlouverakis, C. & Harris, P.: Non-esterified fatty acids and lipoprotein lipase activity in patients with cirrhosis of the liver, Gut **2**: 233, 1961. 42) 岡博, 兼子俊男, 山下亀次郎: 糖尿病肝の代謝異常, 内科 **21**: 263, 1968.

*

*

*

*

*

*

*