<原 著>

脂肪肝における血清コリンエステラーゼ活性上昇の意義

岩村健一郎 松崎 松平 板倉 勝*

要 旨：脂肪肝高度群41例，軽度群30例，計71例について，血清コリンエステラーゼと，肝組織所見及び臨床検査成績の対比を行った．ChE の上昇は，高度群80%，軽度群60%の高率にみとめられ，前者の平均値は5,311U/l と後者の4,748U/l に比し有意に高値を示した．その上昇度には，飲酒習慣，糖尿病の合併の有無による差はみられなかった．ChE 上昇に伴い，高脂血症，高リポ蛋白血症，高アルブミン血症が高率にみられた．本症における ^{131}I -RISA 半減期は8.2日と軽度短縮を示し，ChE アイソザイムは正常型であった．以上より，ChE 上昇は蛋白異化低下によるものではなく，リポ蛋白合成亢進に随伴した合成亢進によることが示唆された．ChE 上昇と共にトランスアミナーゼ， γ -GTP も上昇していたが治療後は，全て改善低下した．ChE は脂肪肝の診断に極めて有用であるとともに，その病態の解析にも役立つことを述べた．

索引用語： fatty liver cholinesterase cholinesterase isozyme hyperlipidemia

はじめに

血清 cholinesterase (pseudocholinesterase) (以下 ChE) が，急性肝炎，肝硬変などの高度肝障害により活性低下を来すことは，すでによく知られている事実であり¹⁻⁶⁾，かつ，その際肝における ChE 活性も低下している⁷⁾ のであるから，血清活性値の低下は肝細胞機能の障害を反映するものと理解される．

他方，筆者はすでに脂肪肝において ChE 活性の上昇がみられることを発表した⁸⁾．その後柴田ら⁹⁾ によって同様の成績が報告されているが，その上昇機序に関してはまだそれほど明らかにされているわけではなく，また，本酵素活性の上昇度と肝組織における脂肪化の程度との関連についての検討成績もみられない．

筆者らは脂肪肝における本酵素の変動を臨床的に解析し，かつ，肝組織像と対比検討することによって，本症の病態の一面を考察し，本酵素測定診断的意義について述べる．

対象および方法

東海大学病院第3内科へ入院し，腹腔鏡下肝生検により形態学的に脂肪肝または肝の脂肪化を確認した71症例を対象とした．なお HBs 抗原陽性者，急性肝炎経過例

および組織学的に慢性肝炎の所見がみられた症例は対象症例から除外した．また，各症例の病因を考慮して，2カ月間，それぞれ断酒，糖尿病治療，食餌調整，運動療法による体重の適正化などをはかった後の検査結果を治療後の成績とし，治療前の成績と比較検討した．肝の組織学的検索は Hematoxylin-Eosin 染色標本により行い，光顕上，肝小葉の50%以上の細胞内に脂肪滴がみとめられるものを高度群 (severe)，50%に達しないものを軽度群 (moderate) とした．血液生化学的検査成績は当院中央検査室における測定値によったが，ChE は Ellman 法¹⁰⁾，GOT，GPT は UV 法 (37°C) 測定値によった．血清アルブミン量は Bromcrezol green (BCG) 法により測定した．脂肪負荷試験は中性脂肪 100g 含有試験食を作製し，早朝空腹時患者に投与，以後6時間絶食のもとに静脈血を採血し，血中酵素，脂質を測定した．血中 ^{131}I -RISA 半減期は Sterling 法¹¹⁾により，また ChE アイソザイムは Juul 法¹²⁾ の改良による Matsuzaki ら¹³⁾ の方法により，それぞれ測定した．

各群の検査値は平均値±標準偏差をもって示し，各群間の平均値の差は t 検定により，また治療前後の比較は階差 t 検定法により行った．

成 績

性，年齢および関連因子

今回対象とした症例の男女比は男子60例，女子11例で

* 東海大学第3内科

<受付日54年8月16日>

Table 1. Age and sex distributions of patients with severe and moderate fatty liver.

Age	Severe		Moderate		Total
	male	female	male	female	
—29	7	0	2	0	9
30—39	13	1	13	1	28
40—49	8	3	10	0	21
50—59	5	3	2	1	11
60—	0	1	0	1	2
Total	33	8	27	3	71

あり、肝の組織検索にもとづく脂肪化高度群のみをみても、それぞれ33例対8例と男子に多くみられた。年齢は30～40歳代の青壮年層が約70%を占めた (Table 1)。

空腹時血糖120mg/dl以上の糖尿病は高度群の中に7例、軽度群の中に3例みられた。日本酒換算1日3合以上の常習飲酒者は各群それぞれ8例および10例であった。標準体重+20%以上の肥満者は31例 (全症例の44%)を占めた。糖尿病性変化、常習飲酒、肥満などの要因を見出せなかった症例は脂肪化高度群に10例、軽度群に22例あり、また、高度の栄養障害がみられた症例はない。

ChE 活性

正常下限界より低値を示した症例はない。正常上限界を越える高値を示したものは高度群で80%、軽度群で63%にみられ、両群間の発生頻度に有意差をみとめないが、高度群における発生頻度が高い傾向がみられた。活性値は高度群において $5,311 \pm 790$ U/l, 軽度群において $4,748 \pm 651$ であり、前者が後者よりも有意に高値を示した ($p < 0.01$)。治療後の活性値はいずれの群においても有意に低下し、正常化を示すものも多い。高度群中常習飲酒者における活性値は治療前 $5,388 \pm 998$, 治療後 $4,594 \pm 1,216$, 糖尿病性変化を有する者ではそれぞれ $5,264 \pm 866$, $4,147 \pm 170$ となり、病因別による特異な差異はみられなかった。すなわち脂肪肝における ChE 活性値の上昇は、病因の如何によらず、肝の脂肪化とのみ関連することが示唆された (Fig. 1)。

血清 GOT, GPT および γ -GTP

治療前に GOT が正常上限界 (40U/l) を越えて上昇していたものは、高度群に56%、軽度群に53%みられた。GPT が正常上限界 (40U/l) を越えていたものは各群にそれぞれ81%および83%にみられ、GOT における

Fig. 1 Serum cholinesterase activity in severe and moderate fatty liver before and after treatment. **Fig. 2** Serum transaminase levels in severe and moderate fatty liver before and after treatment.

よりも高頻度であった。活性値の上昇をみた症例では全例 GPT 優位であり、100単位前後を呈するものが多かった (Fig. 2)。しかし、治療後には GOT, GPT ともに有意の低下がみとめられた。常習飲酒者における GOT 活性値は高度群で 45 ± 49 U/l, 軽度群で 47 ± 28 , GPT 活性値は各群でそれぞれ 62 ± 54 および 96 ± 66 となり、非常習飲酒者における GOT, GPT 活性値との間に有意差をみとめなかった。

γ -GTP 活性値は高度群において 95 ± 158 U/l, 軽度群において 125 ± 148 U/l と極めて広い活性分布を示したが、非常習飲酒者のみについてみると、各群においてそ

れぞれ 72 ± 63 および 60 ± 40 U/l と軽度の上昇を示すものが多かった。また常習飲酒者では各群においてそれぞれ 203 ± 307 および 238 ± 191 U/l と著しい高値を呈した。

治療後の活性値は非常習飲酒者における高度群 39 ± 35 、軽度群 37 ± 18 、また常習飲酒者においては高度群 63 ± 67 、軽度群 81 ± 69 と治療開始前に比し著しい改善がみとめられた。

これらの所見から、対象症例の多くのものにみとめられた肝障害が、治療後に改善したことが窺われる。また、常習飲酒者における γ -GTPの推移から肝に対するアルコールの影響が推察される。

血中脂質

入院時、中性脂肪量および β リポ蛋白量の増加がみられたものが多いが、組織学的にみとめられた肝脂肪化高度群および軽度群それぞれの血中脂質の平均値には差はみとめられなかった。コレステロール量はほぼ正常範囲

Fig. 3 Serum lipid levels in severe and moderate fatty liver before and after treatment.

内にとどまるものが多かった。治療により脂質各成分ともに改善され、したがって治療前後の平均値の間には有意の差がみとめられた (Fig. 3)。

早朝空腹時 FFA および血糖についても同様の傾向がみられた (Fig. 4)。なお糖尿病性変化をもつ症例における血糖値は、治療前 165 ± 56 mg/dl (平均値 $\pm$ 標準偏差)、治療後 108 ± 41 と低下したが ($p < 0.02$)、糖尿病性変化をもたない症例においてはそれぞれ 97 ± 9 、 90 ± 11 mg/dl と軽度ながら有意な低下がみられた ($p < 0.02$)。

ChE に対する血清脂質の影響

16例において脂肪負荷試験を行ない、その時の ChE 活性値および血中脂質量の変動を Fig. 5 に示した。脂質は2～6時間後に著しく増量したが、ChE 活性値の

Fig. 4 Serum levels of fasting free fatty acids and blood sugar in severe and moderate fatty liver before and after treatment.

Fig. 5 Effect of hyperlipidemia on the activity of serum cholinesterase.

* max. indicates the maximum levels of lipids observed after test meal administration to patients.

変動はほとんどみられなかった。なお、これらの症例のうち5例において24時間後の活性値をも測定したが、同様に ChE 活性値の変化はみとめられなかった。これらのことは脂肪肝において入院時にみとめられた ChE 活性値の上昇が高脂血症による直接の影響ではないことを示唆する。

血清アルブミンおよび 131 I-RISA 半減期

治療前にアルブミン量 4.5 g/dl 以上、最高 5.1 g/dl の増量をみたものが、肝の脂肪化高度群および軽度群ともに40%を占めたが、治療後には両群とも20%を占めるにすぎなかった。個々の症例についてみても、多かれ少かれ、治療後に軽減していた。総じて治療前後の平均値には有意差がみとめられた (Fig. 6)。ただ、肝の脂肪化

Fig. 6 Serum albumin in severe and moderate fatty liver before and after treatment.

Fig. 7 Cholinesterase isozymes of normal subjects and fatty liver separated by polyacrylamide gel electrophoresis.

* Upper two columns (101, 106); normal, Lower two columns (203, 204); fatty liver

高度群と軽度群との平均値には差はみられなかった。なお、高度群13例において測定した血中 ^{131}I -RISA 半減期は7.0~10.2日、平均 8.2 ± 1.5 日であった。

ChE isozymes

脂肪肝の isozymes の各バンドの泳動像は健常者と同一の像を示した (Fig. 7)。脂肪肝16例における各 isozyme

Fig. 8 Relative activities of serum cholinesterase isozymes in normal subjects and fatty liver.

yme のバンドの活性比をデンストグラムにより測定し、健常者のそれと比較したが、活性分布にも異常はみとめられなかった (Fig. 8)。

考 案

1940年代から血清 ChE 活性値の変動が肝疾患の病態観察ならびに診断の指標として重用されてきているが、主に急性肝炎や非代償性肝硬変における活性値の低下に関心が向けられてきた¹⁻⁵⁾。

他方、ChE の上昇を来す病態として糖尿病¹⁴⁾や肥満¹⁵⁾が挙げられているが、最近では特に高脂血症との関連が注目されている¹⁶⁻²⁰⁾。就中、脂肪肝における ChE 活性値の上昇^{8,9)}とともに、肝における脂質代謝異常が本酵素活性値の上昇に関与していることを示唆している。しかし今日までその関連性は明確にされているわけではなく、脂肪肝における肝の脂肪化の程度と ChE 活性値上昇度との関連も明らかにされていない。

筆者らが今回対象とした脂肪肝の症例の病因を過栄養、常習飲酒、糖尿病などにもとめることができるが、その他に病因不詳といわざるを得ないものもある。ただ、今回の研究から、病因の如何を問わず、肝の脂肪化につれて ChE 活性値が上昇することと、さらに肝脂肪化の高度群と軽度群との間には血中脂質量の差がみとめられないにもかかわらず、高度群において ChE 活性値が高いことなどの所見を得た。すなわち、ChE 活性値は肝における脂質代謝異常の程度を他のいずれの血液生化学的検査による指標よりもよりよく反映することを示している。また ChE 活性値の上昇は血中脂質の上昇と平行してみられることが多いが、脂肪食負荷試験の成績

にもみられるように、ChE 活性値の上昇は血中脂質の直接影響をうけるものではなく、肝における慢性的脂質代謝異常および脂肪滴貯留それ自体による直接影響の関与が示唆される。脂質代謝異常に伴う ChE の上昇機序として、次の3つの要因が考えられよう。

1. ChE の不活化の低下または turnover の延長
2. 肝細胞障害による酵素逸脱の増加
3. 肝における産生、分泌の亢進

1. について考察してみよう。脂肪肝では血中アルブミンが増加しているにもかかわらず、異化速度(半減期)は平均8.2日であり、従来知られている正常人および肝疾患患者における成績^{11,21,22)}よりもやや短縮しており、少なくとも蛋白異化の低下を示唆する半減期の延長はみとめられなかった。また、シアル酸結合蛋白である ChE は、肝硬変や肝癌における結合比が変化し、そのアイソザイムに異常が生ずることが明らかにされている²⁴⁾。このような酵素蛋白の性状の変化による ChE 半減期の延長をも考慮する必要はあるが、脂肪肝におけるアイソザイム・パターンは健常者にみられるものと全く同じであったことから、その可能性も考え難い。

2. について考察をすすめよう。急性肝炎など急激な肝細胞の崩壊時に、他の肝細胞由来の酵素は逸脱し、血中に上昇するにもかかわらず、ChE は逆に活性値が低下するのであるから、2.の可能性もまた否定せざるを得ない。

3. についての考察を述べる。ChE 活性値は肝手術または肝移植後の肝機能低下時に低下し、機能が回復するにつれて上昇するのであるが、その動きはアルブミンの変動に先行するのであるから、肝における蛋白合成能を判定する最適の指標となる^{6,25)}。またネフローゼ症候群における ChE 活性値の上昇は、低アルブミン血症に対応する肝の代償性アルブミン合成亢進に伴う ChE 産生亢進によるものであり、したがってアルブミン輸液により合成を抑制すると ChE 活性値も低下する²⁶⁾。さらに最近 ChE が血中リポ蛋白代謝、移送に関与するという考え^{16,18)}から、興味ある知見の報告がつついている。高脂血症症例における ChE 活性値上昇が、同じく肝ミクロゾーム由来の γ -glutamyltransferase¹⁷⁾ や lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT)¹⁹⁾ の活性値上昇と平行してみられ、また動物実験的にはフェノバルビタール投与による肝ミクロゾームの誘導が肝内 ChE の上昇をも導く²⁷⁾ことなどがそうである。すなわち高脂血症症例では、肝ミクロゾームにおけるリポ蛋白(アポ蛋白)代

謝が亢進し、そのことによって肝における蛋白代謝異常(合成亢進)がおこり、ChE をはじめとするミクロゾーム由来の酵素活性の上昇を来すと推定されている。しかしこれらの研究では高脂血症が対象症例とされており、肝脂肪化の程度に関しては言及されていない。今回の筆者らの研究においても、ChE 活性値の上昇がアルブミン、血中脂質、ことに β リポ蛋白の増加と関連してみとめられ、さらにまた非常習飲酒例においても γ -GTP の上昇¹⁷⁾がみられた。要するに、脂肪肝ではリポ蛋白合成をはじめ非特異的蛋白代謝異常すなわち合成亢進がおこっていることが推察される。さらに脂肪化高度群において ChE 活性およびアルブミン量の上昇がみられるのであるから、脂肪代謝異常が高度になるほど、蛋白代謝にも強い影響が及んでいると考えられる。また糖尿病性変化をもつ症例群のみならず非糖尿病症例群においても、血糖、FFA の上昇がみられ、ChE、血中脂質の改善とともに、それらの改善低下もみられたことは、糖代謝系に対する影響をも示唆するものであろう。同時に GOT、GPT 活性値の異常が高頻度に見られたことは、これらの代謝異常に関連して、肝細胞の障害が発生していることを示唆する所見と考えたい。

肝生検により、同じように脂肪肝の組織像を得ても、血液生化学的検査成績の対応は多彩である。最も頻度多くみられるのは ChE 活性の上昇および β -globulin、 β -lipoprotein の増量であろう。GOT < GPT の軽度ないし中等度上昇がこれに次ぐ。BSP の軽度排泄遅延もみられる。また γ -GTP 活性の上昇は常習飲酒者のみならず、非飲酒者にもみとめられる。したがって、血液生化学的にはこれらのものの組合せで脂肪肝を推定する。

脂肪肝に慢性炎症性変化を伴うようになれば ChE の変動と GOT、GPT、 γ -GTP の変動とは拮抗するようになる。

脂肪化軽度群においても、高度群とよく似た ChE 活性値の上昇およびその他の血液生化学的異常がみられたことは、生検肝組織中の脂肪滴の多寡にかかわらず、高度群と同様の代謝異常ならびに肝細胞障害がおこりつつあることを示しており、脂肪肝の診断とその臨床的評価の再考を促す成績と思われる。すなわち、従来脂肪肝の診断は肝組織所見に重点がおかれてきたが、脂肪化軽度群といえども、いわば高度化への準備状態ともいえるべき代謝異常がおきつつあると考えられる。したがって脂肪肝の診断には必ずしも肝組織中脂肪滴の量によることなく、脂質を中心とした代謝面からの検討が重視される

べきであろう。その意味では今後さらに肝における脂質代謝に関する検査法の確立が望まれるが、ChE 活性値は肝の代謝異常の一面を反映しており、現在、脂肪肝の診断上最も重要な指標と考えられる。

なお高度栄養障害²⁸⁾や四塩化炭素肝障害²⁹⁾では、リポ蛋白合成障害にもとづく脂肪肝が生ずるが、その際 ChE は低下することが知られている。脂肪肝状態の長期持続および他の肝障害因子の付加により、肝障害が一層高度化した時期や、薬物の関与により、リポ蛋白合成障害が生じたならば、高度の脂肪化にもかかわらず、ChE は低下することが考えられるが、これらの点に関しては今後の臨床的検討に待ちたい。

結 語

1. 血清コリンエステラーゼ活性は脂肪肝において上昇し、その上昇度は肝組織脂肪化の程度と関連する。
2. その活性上昇は血清 アルブミン 量の増加と平行し、肝におけるリポ蛋白合成亢進に伴う産生亢進によるものと考えられる。
3. 脂肪肝の長期持続によるか、付加障害因子が加わることで肝障害が強められると、ChE 活性値は低下し、GOT, GPT, γ -GTP などの活性値は拮抗的に上昇する。
4. 脂肪肝の診断は単に肝生検組織中の脂肪滴の多寡によらず、肝における脂質代謝異常の有無を指標とすべきであると考えられ、コリンエステラーゼはその診断に有用である。

文 献

- 1) Kunkel, H.G. & Ward, S.M.: Plasma cholinesterase activity in patients with liver disease and nephrotic syndrome. *J. Exper. Med.*, **67**: 325, 1947.
- 2) Vorhaus, L.J. et al.: Measurement of serum cholinesterase activity in the study of the liver and biliary system. *Gastroent.*, **15**: 304, 1950.
- 3) Wilson, A. et al.: Plasma cholinesterase activity in liver disease. Its value as a diagnostic test of liver function compared with flocculation tests and plasma protein determinations. *J. Clin. Invest.*, **31**: 815, 1952.
- 4) LaMotta, R.V. et al.: Studies of cholin-

esterase activity in hepatitis and cirrhosis. *Gastroent.*, **33**: 50, 1957.

- 5) Kekwick, G.O.: Serum cholinesterase activity in health and liver disease. *Biochem. J.*, **76**: 420, 1959.
- 6) Hunt, A.H. & Lehman, H.: Serum albumin, pseudocholinesterase and transaminase in the assessment of liver function before and after venous shunt operations. *Gut*, **1**: 303, 1960.
- 7) Gurtner, T. et al.: Comparative studies on cholinesterase activity and liver cells. *Acta Anaest. Scand.*, **7**: 69, 1963.
- 8) 岩村健一郎: 脂肪肝の病因と治療に関する研究—第一報. 糖尿病性変化を伴う脂肪肝に対する Coenzyme A および adenosine triphosphate 投与の影響. *肝臓*, **12**: 659, 1971.
- 9) 柴田久雄他: 高コリンエステラーゼ血症を呈した症例. その2) 脂肪肝診断上の意義. *肝臓*, **17**: 755, 1976.
- 10) Ellman, G.L. et al.: A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.*, **7**: 88, 1961.
- 11) Sterling, K.: The turnover rate of serum albumin in man as measured by ¹³¹I-tagged albumin. *J. Clin. Invest.*, **30**: 1228, 1951.
- 12) Juul, P.: Human plasma cholinesterase isozymes. *Clin. Chim. Acta*, **19**: 205, 1951.
- 13) Matsuzaki, S. et al.: Separation of serum cholinesterase isozymes by an improved polyacrylamide gel electrophoresis and its application for the study of liver diseases (Part I). *Gastroent. Japonica*, **15**: 33, 1980.
- 14) Thompson, R.H. & Trounce, J.R.: Serum cholinesterase levels in diabetes mellitus. *Lancet*, 656, 1956.
- 15) Cucuianu, M. et al.: Pseudocholinesterase in obese and hyperlipemic subjects. *Clin. Chim. Acta*, **22**: 151, 1968.
- 16) Kutty, K.M. et al.: Interrelationship between serum betalipoprotein and cholinesterase. *Can. J. Biochem.*, **51**: 883, 1972.
- 17) Cucuianu, M. et al.: Increase of serum γ -glu-

- tamyltransferase in hyperlipidemia: Comparison with serum pseudocholinesterase. *Clin. Chim. Acta*, **71**: 419, 1976.
- 18) Kuttly, K.M. et al.: Serum cholinesterase: Function in lipoprotein metabolism. *Experimentia*, **33**: 420, 1976.
 - 19) Cucuianu, M. et al.: Similar behaviour of lecithincholesterol acyltransferase and pseudocholinesterase in liver disease and hyperlipidemia. *Clin. Chim. Acta*, **85**: 73, 1978.
 - 20) Chu, M.I. et al.: Cholinesterase in serum and low density lipoprotein of hyperlipidemic patients. *Clin. Chim. Acta*, **85**: 55, 1978.
 - 21) 朝倉 均, 松崎松平: 消化器疾患におけるアルブミンの動的代謝学的研究. *慶応医学*, **47**: 143, 1970.
 - 22) 小林健一: 肝疾患における蛋白代謝—とくにalbumin代謝—についての研究. *日消会誌*, **66**: 809, 1969.
 - 23) Svensmark, O.: Human serum cholinesterase as a sialoprotein. *Acta Physiol. Scand.*, **52**: 267, 1961.
 - 24) 松崎松平他: 慢性肝疾患におけるコリンエステラーゼ活性とそのアイソザイム異常. *日消会誌*, **76**, 臨時増刊号 404, 1979.
 - 25) Evans, D.B. & Lehman, H.: Pseudocholinesterase activity in liver transplantation. *Lancet*, **1040**, 1971.
 - 26) Vorhaus, L.J. & Kark, R.M.: Serum cholinesterase in health and disease. *Am. J. Med.*, **14**: 707, 1953.
 - 27) Lundkvist, U. & Perlman, P.: Immunological studies of submicrosomal membranes from liver of normal and phenobarbital treated rats. *Science*, **152**: 780, 1966.
 - 28) Barclay, G.P.T.: Pseudocholinesterase activity as a guide to prognosis in malnutrition. *Am. J. Clin. Ped.*, **59**: 712, 1973.
 - 29) Braver, R.W. & Roor, M.A.: Effect of carbon tetrachloride induced liver injury upon acetylcholine hydrolyzing activity of blood plasma of rats. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, **88**: 109, 1946.

An elevation of serum cholinesterase activity in fatty liver

Kenichiro IWAMURA, Shohei MATSUZAKI and Masaru ITAKURA*

Higher cholinesterase activities than a normal level (2,900–4,500 U/l) were observed in 80 and 60% of 41 severe and 30 moderate cases of fatty liver which were classified by histological examination of the liver. The value was significantly higher in a severe group (a mean of 5,311 U/l) than a moderate group (4,748 U/l) ($p < 0.01$), but was not related to an association of diabetes mellitus, obesity and habitual alcohol intake. The elevation was associated with significant elevations of serum lipids, albumin and γ -GTP. $T_{1/2}$ of ^{131}I -RISA in 13 severe cases was moderately shortened (7.0–10.2 days). An isozyme pattern of ChE was normal. Thus, an elevation of ChE in fatty liver most likely reflects an increased production of the enzyme in the liver as well as lipoproteins and albumin induced by abnormal lipid metabolism.

* Department of Medicine III, School of Medicine, Tokai University (Isehara, Kanagawa)