アルコール性脂肪肝における Leslie Zieve 症候群について

内 藤 周 幸 友 野 隆*

1. まえがき

1958 年 Leslie Zieve¹⁾ は、過去 8 年の間に Minneapolis Veterans Hospital に入院した患者の中で、肝生検を行なう前はもちろんのことある症例では、施行した後でもその原因が不明の肝疾患として取扱われた 20 例を集めてみたところ、それらに 3 つの共通した徴候があることに気がついた。すなわち(1) 黄疸、(2) 脂血症、(3) 溶血性貧血で、しかもこれらの症候群はアルコール性脂肪肝と関係があることが分かり、新しい症候群として報告した。

近年わが国においても脂肪性肝硬変症の存在が認められ、これと関連してアルコール性脂肪肝が注目されている²⁻⁷⁾。しかしアルコール性脂血症および Zieve 症候群については関心がうすいようで、また肝の線維化が進むほど脂血症は現われにくいともいわれているから¹⁾、アルコール性脂肪肝の早期診断の上からもこの Zieve 症候群の存在を認識しておくことは重要であると考え、よつてわれわれが経験したアルコール摂取と関係が深いと思われる脂血症例のなかで Zieve 症候群と思われる 1 症例をあげ、文献的考察を行ない注意を喚起したい。

2. 症 例⁸⁾

患者は 36 歳の男子で職業は医師である。現病歴：表 1 に示したごとく、昭和 36 年の 6 月初め頃より口腔粘膜よりしばしば出血し、口腔粘膜表面に血豆ができるほどであった。同年 6 月末頃より全身倦怠感あり、6 月 29 日当科外来で出血傾向の検査を行なうために採血したところ肉眼的脂血症および出血傾向が認められた。その後 7 月 4 日に黄疸および肝機能障害が認められ当科に入院

表 1. 症例 36 歳 男 医師

主 訴	口腔粘膜よりの出血
家族歴	父と姉に肺結核を認めるほか異常なし
既往歴	昭和 26 年 4 月 急性肝炎 昭和 27 年 12 月 肺結核 昭和 34 年 6 月 BSP 60% $\xrightarrow[2 \text{ 週間}]{\text{安 静}}$ 0 %
嗜好品	煙草 7~8 本/日 酒 3~5 合/日 油ものを好まない。
現病歴	昭和 36 年 6 月初め 口腔粘膜よりしばしば出血を見た。 同 年 6 月末 全身倦怠感あり、出血傾向検査のため採血したところ肉眼的脂血症および出血傾向が認められた。 同 年 7 月初 黄疸および肝機能障害が認められ当科へ入院。

した。この間食欲不振のためあまり食事をとらないで飲酒をつづけていた。

既往歴：昭和 26 年 4 月、急性肝炎で 2 カ月間治療。昭和 27 年 12 月から約半年肺結核で治療。昭和 34 年 6 月に全身倦怠感あり、黄疸は認められなかったが BSP 60% で 2 週間安静の後 BSP が 0 % になった。当時もかなり飲酒していた。

アルコール摂取は最近では毎日日本酒 2~3 合、時に 5 合くらいで、ほとんど食事をせずに飲酒していた。たとえ食べてもとくに脂肪の多いものは好まない。煙草は毎日 7~8 本。

家族歴：家族に結核がある。

入院時所見：やや瘦型の体格で顔色やや蒼白、皮膚には特記すべきことなく、血圧 112/64 mmHg、脈膊 88、正、眼瞼結膜やや貧血気味、眼球結膜は、後述のごとく血清モイレングラハト値が非常に高かつたにもかかわらず明らかな黄染は認められず、眼球運動、瞳孔反射などに異常なく、口唇はややチアノーゼ気味で、舌に出血斑が見られた。頸部、心、肺などには理学的には異常を認めなかった。腹部では肝が鎖骨中央線上、季肋下約 3.5~4

* C. Naito, T. Tomono : 東京大学医学部田坂内科

横指のところに触れ、辺縁鈍、硬度は増加し、軽度の圧痛があつたが、この肝は入院4日目には2横指に縮少し、圧痛も消失した(図1)。脾・腎は触れない。その

他腹水、異常抵抗、腫瘍のようなものは腹部に触れなかつた。両膝蓋腱反射はやや亢進していたが、病的反射はなく、浮腫も認められなかつた。

図 1. 肝 の 大 さ の 変 化

諸検査成績：表2および表3に示したごとく、血液像では血小板の減少が見られたが、この血小板の減少は速かに回復した。貧血は見られず、白血球の百分率などにも異常を認めなかつた。尿は褐色で、ウロビリノーゲンは強陽性であつたが、蛋白、糖、ビリルビン、ウロビリ、アセトン体、インジカン、ジアゾはいずれも陰性で、沈渣にも異常が見られなかつた。尿では潜血反応、ベンチジン、グアヤックによりともに陽性、寄生虫卵は陰性であつた。骨髓像では Megakaryozyten がほとんど見られず、Megakaryozytopenie と診断された。また脂肪が多く見られた。血沈は中等度に速進していた。

肝機能検査では(表3)、初期には明らかな黄疸(モイレングラハト 40)と BSP の排泄障害(45 分 60%)、血清総蛋白の軽度の増加(8.8 g/dl)、電気泳動法によるアルブミン分画の軽度の減少(47%)と γ 分画の軽度の増加(29%)、硫酸亜鉛(23.9 単位)、チモール混濁試験(20.2 単位)、アルカリ・フォスファターゼ(6.3 単位)などの軽度の上昇および GOT(600 単位)の上昇が見られたが、CCF は陰性であつた。このいずれの所見も表3に示したごとく入院後非常に速かに正常化した。血糖は(表2)早朝空腹時の値がやや高く、糖負荷(50 g ブドウ糖経口投与)により正常よりやや高く上昇したが、この間尿糖は陰性で、糖尿病を思わせる所見は

表 2. 検査成績(1)

血 沈：6/Ⅷ 7~21~38 9/Ⅷ 4~16~39
 体 重：56.1 kg (入院時)→60.5 kg (退院時)
 血球計算：ヘモグロビン 98%
 赤血球 491 万 網 状 球 5%
 白血球 6,900 白血球像 正常
 尿 : ウロビリノーゲン(+)のほかは所見なし
 便 : Benz. (+) Guaj. (+) 虫卵(-)
 骨髓所見：有核細胞数 8.7×10^4
 巨核球 0/9 (-) 網状球 61%
 脂肪が多い
 心 電 図：異常なし
 胸部レ線所見：右肺尖部に小石灰化巣を認めるが、ほかに異常を認めない。
 血 糖：ブドウ糖 50 g 経口投与
 時間 前 30分 60分 120分 180分
 血糖 102 191 138 107 100
 尿糖 (-) (-) (-) (-) (-)
 出血性素因： 29/Ⅶ 14/Ⅶ 9/Ⅷ
 血小板数 6×10^4 11.5×10^4 15.0×10^4
 出血時間 1分30秒 1分30秒
 凝固時間 (Lee-White) 10分 12分
 プロトン 21秒 14.2秒
 ビン時間
 トロンボテスト 41秒

表 3. 検査成績 (2)
肝機能検査および血清分画

月 日	4/Ⅶ	6/Ⅶ	14/Ⅶ	19/Ⅶ	27/Ⅶ	7/Ⅷ
病 日	6	8	16	21	29	40
モイレングラハト	40	25	9	10	7	6
ビビ	全	1.96				
リ	直接	1.12				
ルン	間接	0.84				
血清総蛋白	8.8	7.8	7.5	7.8	7.5	7.1
BSP (%)	60	7.5				0
C・C・F	—		—	—	—	—
Z・S	23.9	13.2	7.8	7.0	8.8	8.1
T・T・T	20.2	7.8	2.4	3.4	1.9	1.1
Al-Phosph	6.3		3.3	2.6	2.8	3.8
G・O・T	600			124	42	
G・P・T			138	88	37	31
アルブミン		47		514		64.6
グ	α_1	5		2.5		2.6
ロ	α_2	7		6.8		6.9
ブ	β	13		17.5		11.3
ン	γ	29		21.9		14.6

十二指腸液検査 (20/Ⅶ)

 β -胆汁 モイレングラハト 250

顕微鏡的所見 異常なし

培養 グラム陽性のブドウ球菌および桿菌を少数

なかつた。プロトロンビン時間およびトロンボテストが初期にはやや延長していたが、これも速かに正常化した。出血時間、凝固時間、ルンベルレーデ試験などには異常を認めなかつた。メルツァ・リオン法による胆汁の検査ではB胆汁が明らかに認められ、沈渣には特別の所見はなく、7月20日の胆汁では、培養でGram陽性のブドウ球菌および桿菌が少数認められたが、とくに病的意義はないものと考えられる。8月11日のものでは培養は陰性であつた。心電図には異常なく、胸部レ線写真では右肺尖部に小さい石灰化巣が認められた以外には異常所見はなかつた。

血清脂質各分画の測定成績は表4（患者、内○）に示した。初期には著しい血清の混濁に伴つて、総コレステロール、総磷脂質、総脂酸、中性脂肪の著しい増加が見られ、コレステロール・エステル比は正常であるが、総磷脂質/総コレステロール比は初期に著しく上昇しておつた。これらの所見も入院治療により非常に速かに回復した。

¹⁸¹I 標識トリオレインによる脂肪負荷試験では図2に示したごとく、脂肪の吸収は著しく悪いように思われたが、吸収後の血中よりの消失、すなわち脂肪の利用はほぼ正常の範囲と思われた。

なお全経過を通じて微熱が見られた。

以上を要するに本症例では、黄疸およびB.S.P.の著しい排泄障害を主とする一過性の肝機能障害が見られ、

表 4. 血 清 脂 質 分 画

患者	性年齢	日付	総「コ」	エステル「コ」	遊離「コ」	総リン脂質	総脂酸	中性脂肪	総脂質	EC/TC (%)	TP/TC	備考
内○	36歳 合	4/Ⅶ	308	219	89	682	1680	1063	2212	71	2.21	自 験 例
		7/Ⅶ	290	201	89	574	1059	528	1539	69	1.98	
		17/Ⅶ	304	249	55	327	505	104	917	82	1.08	
		24/Ⅶ	270	208	62	233	310	2	657	77	0.86	
		7/Ⅷ	209	169	40	210	421	57	599	80	1.00	
		11/Ⅷ	225	167	58	230	526	250	827	74	1.02	
○坂	40歳 合	18/Ⅶ	279	200	79	435	1082	644	1504	72	1.56	
M. M.	34歳 合	27/Ⅹ	810	201	609	1015		2760	4720	25	1.28	Eisenbeth-Raab
		3/Ⅹ	264	153	111	301		460	1120	58	1.14	
		20/I	473	127	346	736		2740	4030	27	1.56	
		28/I	320	175	145	406		740	1580	55	1.27	
		7/Ⅱ	626	228	398	874		3730	5380	36	1.40	
T. L.	53歳 合	26/Ⅹ	315	92	223	410		1461	2248	29	1.30	Froehlich
		3/Ⅹ	188	90	98	173		179	600	48	0.92	

血糖値がやや高く、血清では同様に一過性の著しい肉眼的および生化学的脂血症が見られた。また初期には血小板の減少および出血傾向が認められたが、赤血球抵抗は調べてないが、溶血性貧血を思わせる貧血の所見は認められなかつた。

3. 文献的考察

アルコール中毒者血清に見られる肉眼的混濁（肉眼的脂血症）について最初に報告したのは Frank (1817)⁹⁾ であるが、急性および慢性アルコール中毒の際に脂血症が起こることを多数例について十分に血中の脂質分画を測定して初めて報告したのは Feigl (1918)¹⁰⁾ である。彼は重症な急性アルコール中毒例のある者では血中脂質の全分画が増加していること、ある者ではかえって磷脂質などが減少していること、時間的に見て各脂質分画の増減が必ずしも同時でないことを観察し、それら 7 例の所見から、初めはごく早期よりまず磷脂質の増加が起こり（約 12 時間まで）、次いで（6 時間目頃より）コレステロールおよび中性脂肪が増加し、回復して減少（正常化）して行くときもこの順に起こると報告した。また慢性アルコール中毒症 30 例のうち $\frac{1}{3}$ （6 例）に肉眼的脂血症を、残りの 24 例中 20 例（67%）に血中脂質分画の著しい増加を観ている。Bürger ら¹¹⁾ は犬の実験により急性アルコール中毒の際脂血症が見られることを報告しているが、これらの成績から Feigl は彼の症例に見られた脂血症が脂肪肝と関係があると考えたが、お互の間に量的な平行関係はないと推定した。

1927 年 Keeser¹²⁾ はアルコール中毒症の経過中に一過性の高コレステロール血症の起こることを報告しているが、Eisenbeth¹³⁾ (Strassburg) も指摘しているごとく、Feigl¹⁰⁾ の仕事以来アルコール摂取による脂血症についての報告は、最近までほとんど見られないようである。1918 年の Feigl のドイツにおける仕事につづいて 1923 年 Ducchieschi¹⁵⁾ は慢性アルコール中毒症の犬で血中コレステロール、レシチン、脂肪酸の増加を観察した。1932 年 Polonovski¹⁴⁾ はフランスでアルコール中毒症がしばしば脂血症の原因となることを指摘した。1950 年 Cachera ら¹⁶⁾ はアルコール性脂肪肝の研究の際に 21%（66 例中 14 例）に血中総脂質の増加を認めた。1952 年 Olesen¹⁷⁾、ついで 1955 年 Schettler¹⁸⁾ は急性アルコール中毒の経過中に血清乳濁が出現することに注意を喚起した。1958 年ベルギーの Froehlich¹⁹⁾ は 2 例の急性アルコール中毒症の経過中の脂血症について

精しく観察し、脂血症と脂肪肝とが関係していると報告した。一方 1958 年 Zieve (米)¹⁾ がこれまで知られていなかった新しい症候群として発表したことはまえがきで述べたところである。

4. アルコール性脂肪肝に見られる脂血症について

Eisenbeth ら¹³⁾ はアルコール中毒者の 19% に肉眼的脂血症を認めているが、Zieve¹⁾ は彼の症例の半数に肉眼的脂血症を認め、 $\frac{3}{5}$ の例に 500 mg % 以上の血中コレステロール値の上昇を認めている。表 4 に示した著者らの例や Eisenbeth ら¹³⁾ および Froehlich¹⁹⁾ の症例からも明らかなごとく、血中脂質像の異常は速かに回復するので、患者をその病気の経過中の適当な時期に観られるとは限らず、したがって Zieve¹⁾ も述べているごとく、実際にはもつと多数例に脂血症が見られるものと思われる。原因不明で混濁した血清に遭遇し、アルコール摂取の有無をただし、数日間アルコール摂取を禁止した後には透明な血清が得られたということを筆者らは最近時々経験している。かかる観点からわれわれはアルコール性脂肪肝の早期診断のためにアルコール負荷試験を試みようとしている。

Lieber ら²⁰⁾ はアルコールは肝における脂肪酸の合成を高めることを C^{14} -acetate を用いて証明しているが、彼らによると、アルコール脱水素酵素がアルコールをアセトアルデヒドに変える際に DPN を還元し (DPNH)，さらにアセトアルデヒドの酸化が還元型 DPN (DPNH) を作るが、これが脂肪酸の合成を促進するという。Eisenbeth ら¹³⁾ はアルコールの酸化によつて生ずる acetate が活性 acetate (acetyl CoA) となり、それによつて脂肪酸の合成が高まり、したがって中性脂肪の合成が高まつて脂血症を起こすと考えており、生体は中性脂肪の合成を高めることによつて酸化の欠乏を補い、アルコールをより多く処理しようとしているのであると想像し、急性アルコール中毒の際には、新陳代謝の材料としてのアルコールの過剰が、慢性アルコール中毒の際には、食欲不振あるいは消化障害による新陳代謝産物の不足が脂血症を起こさせると考えている。Bürger ら¹¹⁾ は血中アルコール量の減少がすでに起こつてから、初めて血中脂質の増加が起こることを犬の実験で観察しているが、Zieve¹⁾ は脂血症が脂肪肝の回復機転の前後いずれに起こるのかは不明であるが、肝からあるいは肝への脂肪の動員の増加がその原因であろうと考えている。そして彼

はさらに、患者の現病歴や状態や検査成績から考えて、この際見られる脂血症は脂肪肝の回復機転の初期に肝から脂肪が除去される際に見られるのだらうと想像している。末梢組織から肝への脂肪の動員は主として遊離脂肪酸の形で行なわれるという最近の知識²¹⁾に照しても、この際の脂血症が回復機転としての肝から末梢への脂肪の移動だと考えることはおそらく正しいものと思われる。ニワトリに女性ホルモン diethylstilbestrol を注射すると脂血症が起こり^{22, 23, 24, 25, 26)}、これは肝における脂肪合成の促進のためと考えられているが^{25, 26)}、この際の脂血症の化学的測定による血清脂質分画像はアルコール中毒の際の脂血症のそれと同様であり(ただし前者では肉眼的混濁は見られないが)²²⁾、また、閉塞性黄疸の際には磷脂質血症を中心とした脂血症が見られ²⁷⁾、この際も肝における磷脂質の合成が高まっていることが知られているが^{28, 29)}、この際の脂血症も、肉眼的混濁の点を除けば、化学的測定による血清脂質分画像はアルコール中毒症の脂血症のそれと同様である。前述のニワトリの stilbestrol による脂血症は、CoA の作用を抑制すると考えられている^{30, 31)} Phenylethyl acetamide (PEAA) によつてかなり抑制される²²⁾にもかかわらず、コレステロール飼養による食餌性脂血症は、化学的測定による血清脂質分画像²²⁾はアルコール中毒の際の脂血症のそれとまったく異なっているが、PEAA によつて全然影響されない²²⁾ことなどから考えても、アルコール性脂肪肝の際に見られる脂血症は肝における脂肪の合成促進と、肝から末梢への脂肪の動員の2つの機序によつて起こっていると考えるのが至当であらう。

急性および慢性アルコール中毒の際に高率に認められる肉眼的脂血症は、肝の生検所見と対比して検討すると、脂血症の程度は、中毒症がより慢性なほど、より肝硬変性の変化が強いほど、より肝機能障害が強いほど脂血症の程度は軽く、より急性なほど、硬変性の変化が少ないほど、肝機能障害が少ないほど脂血症の程度は著しく、また適当な治療による回復も速やかである^{1, 18)}。脂血症が見られる場合には脂血症の回復と肝機能検査成績の回復とは平行する¹⁹⁾。肝硬変症が明瞭となるともはや脂血症は見られなくなり、むしろ血中脂質各分画値は低くなる²⁷⁾。

この脂血症の発現には2つの要因が関係している。すなわちアルコールの摂取量と食餌とである。Eisenbeth ら¹³⁾によれば、蛋白質や含水炭素をたくさん摂取している時には半リットルのブドウ酒では脂血症は起こらないが、ほとんど同じ食餌でも、もつとたくさん(リットル

の位)のブドウ酒を消費すると脂血症が現われるという。しかし含水炭素を非常にたくさん摂取するというように食餌を増加すると、酒の量を制限しなくとも脂血症は減少する。食餌の摂取量とアルコールの摂取量とはいろいろでありうるが、両者の間の平衡が破れた時に脂血症が起こるという。

Bürger ら¹¹⁾によると、犬の実験では、11 cc/1 kg 体重以上のアルコールを与えないと脂血症はおこらなかったという。

アルコール以外の原因による脂肪肝でもこのような脂血症が見られるか否かについてはまったく不明である。しかし肥満症に高率(約50%)に脂肪肝が見られること³²⁾が知られているが、一方肥満症の患者では食餌性脂血症の遷延が見られ³³⁾、またしばしば血中脂質とくにコレステロールの増加が見られる³³⁾。この事実はアルコール以外の原因による脂肪肝においてもアルコール性脂肪肝の場合と同様な脂血症を起こす可能性を暗示するものと思われる。

5. アルコール性脂肪肝に見られる脂血症の鑑別診断について

アルコール中毒の際に見られる血中脂質分画の変動は脂血症の立場から観ても非常に特徴的で、鑑別診断の立場からも重要である。

アルコール性脂肪肝による黄疸はしばしば閉塞性黄疸と誤認されて、時には開腹手術が行なわれた例も報告されているが^{1, 34, 35)}、われわれの経験によつても、また Eisenbeth ら¹³⁾、あるいは Froehlich¹⁹⁾の報告している分析値を見ても(表4)、血中脂質分画の変化も閉塞性黄疸の際と、非常に重要な1点を除いて、まったく類似している。すなわち血中磷脂質およびコレステロールの上昇であるが、その際磷脂質の上昇が著しく、磷脂質・コレステロール比は上昇する。ただ1つ異なる点は、閉塞性黄疸では中性脂肪の増加は必ずしも見られないが²⁷⁾、たとえ増加している場合でもわれわれの経験によると閉塞性黄疸では血清は常に清澄で肉眼的脂血症は見られないということである²⁷⁾。アルコール中毒の回復につれて磷脂質は一層速かに正常化し、したがって磷脂質・コレステロール比は速かに正常化する(表4)。

脂血症をきたす疾患は種々知られているが、上述のアルコール性脂肪肝の場合と血中脂質各分画像がまったく同様なのは Von Gierke 病の場合のみである³⁶⁾。例えば、肉眼的脂血症をきたすネフローゼ症候群の際には磷脂

質・コレステロール比は小さくなる³⁷⁾, 糖尿病, 甲状腺機能低下症などの時もこの比は小さくなる^{38, 39)}. 一方日常摂取する程度 (100 g 以下) の脂肪による食餌性脂血症の場合には磷脂質, コレステロールの変動はごくわずかで正常値の範囲を出ない⁴⁰⁾.

Von Gierke 病との鑑別はしたがって脂血症の立場のみからは不可能であるが, 臨床所見から両者の鑑別はまったく容易であるのみならず, 血糖値を測定すれば鑑別は容易である. すなわち, アルコール性脂肪肝の際には空腹時血糖値は正常上限ないしやや高く, 糖耐容量も低下の傾向があるが⁴¹⁾, Von Gierke 病の時は空腹時血糖値は著しく低い⁴²⁾.

6. Zieve 症候群における症状の特長

Zieve の記載にしたがって彼の症候群について述べよう¹⁾.

一般症候はアルコール中毒症のそれと同様である. すなわち食欲不振, 嘔気, 嘔吐, 下痢, 体重減少, 全身倦怠感などがしばしば見られる. 時に脾臓炎を疑わせるような上腹部痛を見ることがある. 微熱がつづくことが少なくない. その他のアルコール中毒症の症状 (例えば Delirium tremens のとき) や V.B 複合体の欠乏症候群などが見られることがあるのはもちろんである. 黄疸が見られ, 肝は通常かなり大きい, 治療により速かに小さくなる. 脾は触れないか, やつと触れる程度である. 浮腫や腹水を見ることがある. クモ母斑も時に見られる. 食欲不振や諸種臨床症状が治療により速かに回復するのが特長である. Zieve の症例の肝機能検査成績を示すと表 5 のごとくである. 一般的に言えば肝機能は比較的軽度で冒されておるが, 生検による解剖学的変化が

表 5. Zieve 症候群を呈した症例の肝機能検査成績 (Zieve¹⁾ による)

測定事項	観察症 例 数	測定 値		異常を示した 期間 (週)	
		平 均	範 囲	平均	範囲
アルカリ・フォスファターゼ (KA単位)	20	23	7~68	2	1~5
BSP	19	20	5~40	1	1~5
CCF	20	1+	0~3+	1	1~4
TTT	20	8	3~14	2	1~3
硫酸亜鉛混濁試験	12	12	7~21	2	1~5
A/G 比	18	3.7/2.9	2.1~5.4/ 1.8~4.2	1	1~3
プロトロンビン濃度 (%)	20	80	37~100	1	1~2

著しいほど肝機能はおかされている. しばしば BSP の排泄は初期に著しく障害されていることがある. しかしこれらの異常も治療により非常に速かに回復する. 血中尿素量, アミラーゼ量はまず正常であるが, 空腹時血糖がやや高いものがある. 生検所見では脂肪肝と種々の程度の硬変症への移行像が見られる. 血液像もまた特有である (表 6). 白血球增多症が見られ, 血沈は促進し, 平均赤血球容積は増加し, 平均赤血球色素濃度はやや減少の傾向が見られる. これらは大体第 2~3 週目に見られる. 尿の潜血反応は陰性である. 赤血球抵抗試験では抵抗が減少していることが多い. 血小板は初期に著しく増加し, ついで減少するものがある. 尿中ウロビリノーゲンは増加している. プロトロンビン濃度 (%) の減少しているものが少なくない. 骨髄像では著しい赤血球系の増殖が見られることがある. 末梢血中で色素は減少し, 低色素性貧血が見られ, 網状赤血球の増加が見ら

表 6. Zieve 症候群を呈した症例の血液学的検査成績 (Zieve¹⁾ による)

測定事項	観察症 例 数	測定 値		異常を呈した期間 (週)		そ の 他
		平 均	範 囲	平 均	範 囲	
白血球数	20	11.9	5.0~15.4	3	1~5	糞便グアヤック反応: 全例(-) 赤血球浸透圧抵抗: 9 例中 7 例に低下 血小板数: 6 例中 5 例に著増 糞便中ウロビリノーゲンおよび Ehrlich 反応: 13 例中 9 例に異常ないし境界値 尿中ウロビリノーゲンおよび Ehrlich 反応: 11 例中 8 例に上昇 骨髄: 8 例中 6 例で正常赤芽球が 50% 以上
血 沈	20	80	20~116	2	1~5	
平均赤血球容積 (μ^3)	15	105	90~119	2	1~4	
平均赤血球色素濃度 (%)	15	32	30~34	2	1~4	

れるという。

Zieve は彼の集めた病歴の中で、同一疾患の経過中に診断名がしばしば変更されていることを指摘し、このアルコール性脂肪肝に対する一般の認識がないことがその原因であると述べている。

アルコール性脂肪肝の患者が、血中コレステロール上昇、アルカリ・フォスファターゼ上昇、CCF 陰性、右上腹部ないし心窩部痛などの所見から閉塞性黄疸と診断されたものが少なくなく^{34, 35)}、Zieve の症例のうち1例は症状の速かな消退にもかかわらず開腹手術を受けている。肝炎と診断されたものも少なくなかったが、そのいずれもが強力な陽性所見によつたというよりは、他に考えようがないからとの消極的なものであつた。急性脾臓炎を疑われた例もあるが、いずれも血中アミラーゼが正常なため除外されている。

7. われわれの症例についての考察

われわれの例では患者の承諾が得られず肝生検を行ないえなかつたが、脂肪肝ではもつともしばしば BSP の排泄障害および血糖調節の軽度の障害が見られることが知られており⁴¹⁾、また触診による肝の大きさの変化、治療に対する速かな反応、その他の臨床経過、現病歴および Zieve らの報告と合わせ考え、アルコール性脂肪肝が存在したものと考えられる。

さらに脂血症の立場から見ると、明らかな肝硬変症では血中脂質各分画値は低く、脂血症は見られない³⁷⁾。 Lund 大学の Carlson⁴³⁾ は本態性高脂血症の患者の血清混濁がビールス性肝炎の発生により消失した例を報告しているが、われわれもビールス性肝炎の際には未だ肉眼的脂血症の例を経験していない²⁷⁾。上述のごとく、アルコール性脂肪肝と閉塞性黄疸とでは、血清脂質像の化学的分析値の所見は両者は類似するが、閉塞性黄疸では肉眼的脂血症は認められない。また上述のごとく、脂血症を呈する種々の疾患のうち、アルコール摂取による脂血症とまったく同一の血中脂質像を示すものは Von Gierke 病のみであるが、われわれの症例では、既往歴、臨床所見、空腹時血糖値などから Von Gierke 病は容易に除外される。またビールス性肝炎、閉塞性黄疸なども臨床経過、血清脂質像などから除外される。

われわれの症例で初期に見られた軽度の出血傾向、プロトロンビン時間の軽度の延長、血小板の減少などは、患者が比較的レントゲン線に暴られる機会が多かつたためにレントゲン障害との鑑別が問題となつたが、この

際両者の鑑別は困難ではあるが、同様の所見が Zieve の報告例にも見られており¹⁾、やはりアルコール性脂肪肝に関係したものと思われる。血小板については Zieve は初期に著しく増加、後に減少と記載しているが、彼の報告のうちにも肉眼的脂血症と血小板減少とが同時に見られている例が記載されている¹⁾。

Zieve が主要症状の1つとして指摘している溶血性貧血はわれわれの例では見られなかつた。乳糜が溶血作用をもつていことと合わせ考え非常に興味ある所見と思われるが、Ballard ら³⁴⁾ は彼らの5例について見られなかつたことを報告しており、また Zieve が想像しているごとく、溶血性貧血が少量の脾リパーゼの流血中への放出によるリゾレンチンの生成によるならば、それは一層アルコール性脂肪肝の必発症状とは思ひ難く、溶血性貧血は必ずしも重要な所見とは思われない。

Fast ら⁴⁴⁾ はアルコール性肝硬変の患者で、 I^{131} 標識トリオレインを使用して、多くの例で脂肪の吸収が悪いことを見、それは脾の機能障害によるだろうと考えているが、われわれの例でも図2のごとく吸収は不良であつた。

Eisenbeth¹³⁾ らや Froehlich¹⁹⁾ はアルコール性脂肪肝で脂血症の見られた例に脂肪負荷試験を行ない、ある者には食餌性脂血症の遷延すなわち血中よりの消失の遅延を見ているが、上述のごとく著者らの I^{131} 標識トリオレインによる負荷試験ではかかることは見られなかつた。

図2. I^{131} 標識トリオレインによる脂肪負荷試験

(図2). 著者の1人は最近エチオニンで脂肪肝を起こさせたラッテに C^{14} -Palmitate で標識したカイロマイクロンを静注し、その流血中よりの消失が正常に比し著しく遷延していることを観察しているが⁴⁵⁾、さらに最近 Robinson ら⁴⁶⁾は同様な成績を発表している。負荷した脂肪の量および種類の違いもあるが、Froehlich の例と異なり、著者らの例および Eisenbeth の例で食餌性脂血症の遷延が見られなかつたのはおそらく脂肪肝の経過中の時期の違いによるものであろう。脂肪肝の治癒ないし軽快した後にはもはや脂肪負荷による食餌性脂血症の遷延は見られないであろう。したがって脂肪負荷試験は少なくともある程度以上の脂肪肝の存在の有無を推定する1つの助けにはなるものと思われる。Froehlich は患者に 100 g のバターを負荷すると 24 時間目の血中中性脂肪値が高いこと、200 g の脂肪を含んでいる食餌を与えて肉眼的脂血症を起こさせると、アルコール中毒症の際の脂血症の特長をよく示し、中性脂肪は著しくは上昇しないで、コレステロールと磷脂質の一過性の増加が見られたことを報告している¹⁹⁾。

Zieve の報告を見ても、われわれの症例や Froehlich の症例から考えても、脂血症の時期には中等度以上の血沈促進は必発症状ではないかと思われる。ビール性肝炎では一般に血沈促進が見られない⁴⁷⁾ことから考え重要な所見の1つであろう。

8. む す び

以上本邦においては未だ報告が見られず、Zieve によつて最近提出されたアルコール性脂肪肝と関係の深い症候群を呈した1例を報告し、Zieve が主徴候としてあげたもののうち溶血性貧血は必発の症状ではないのではないかと考えた。黄疸が現われなくてもアルコール性脂肪肝と関係ある脂血症を見逃すことなく早期に診断し治療することが大切で、この脂血症の血中脂質像の特長を把握し、日常においても早朝空腹時に採血した血清が乳濁している場合は、前日の食事のほかにアルコールの摂取の有無を問い正すことが必要である。これらの症候群は案外気がついていないからあえて記し注意を喚起した。

稿を終るに臨み田坂定孝教授のご校閲を謝し、次のご協力者にお礼いたします。

織田敏次 岡 繁樹 内海 胖 岡庭 弘
最上武夫 碓井元夫 梅田典嗣 山崎健吾
兼高達式

文 献

- 1) Zieve, L.: Ann. Int. Med., 48: 471, 1958.
- 2) 奥平雅彦, 内藤周幸, 岩本淳: 日病会誌, 46: 484, 1957.
- 3) 奥平雅彦: 内科, 1: 856, 1958.
- 4) 奥平雅彦, 内藤周幸, 岩本淳, 小早川勝登: 日病会誌, 47: 497, 1958.
- 5) 奥平雅彦, 小早川勝登: 綜合臨牀, 9: 88, 1960.
- 6) 上田英雄, 堀口正晴, 島野毅八郎, 高橋幸男, 土屋正, 広田英雄: 日本臨牀, 11: 863, 1953.
- 7) 上田英雄, 亀田治男, 奥村英雄: 診療, 11: 881, 1958.
- 8) 内藤周幸, 兼高達式, 山崎健吾, 梅田典嗣, 碓井元夫, 最上武夫, 岡庭 弘, 鈴木 宏, 小出 輝, 金井弘一, 山中学, 畠山正巳, 小磯謙吉, 岡 繁樹, 織田梅次, 中島 章, 真下啓明, 友野 隆, 田坂定孝: 第134回内科学会関東地方会口演(昭和36年10月7日).
- 9) Frank, B.: 10) より引用.
- 10) Feigl, J.: Biochem. Ztschr., 92: 282, 1918.
- 11) Bürger, M. und Schweisheimer, W.: Ztschr. Ges. Exp. Med., 5: 136, 1917.
- 12) Keeser, E. & I.: Arch. Exper. Pathol. Pharmac., 113: 188, 1926; ibid 119, 285, 1927.
- 13) Eisenbeth, R. et Raab, J.: Arch. Mal. Appar. Dig., 49: 572, 1960.
- 14) Polonovski: Traité de Pathologie chimique. Masson, 1932; 13) より引用.
- 15) Ducceschi, B.: Arch. Ital. Biol., 70: 93, 1920 (Nuzum, F. R. & Maner, G. D.: J. Am. Med. Assoc., 81: 456, 1923. より引用).
- 16) Cachera, R., Lamotte, M. et Lamotte-Barrillon, S.: Sem. Hôp. Paris, 26: 3497, 1950.
- 17) Olesen, I.: Ugeskr. f. Laeger, 114: 243, 1952.
- 18) Schettler, G.: Handbuch der Innere Medizin, 7, 11, 725, Springer, Berlin, 1955; 19) より引用.
- 19) Froehlich, A. L.: Acta Gastro-Enterol. Belgica, 21: 33, 1958.
- 20) Lieber, Charles, S., DeCarli, Leonore, M. & Schmid, R.: J. Clin. Invest., 39: 1007, 1960.
- 21) Fredrickson, D. S. & Gordon, R. S. Jr.: Physiol. Revs., 38: 585, 1958.
- 22) 熊谷次男: 東京医学雑誌, 67: 1226, 1959.
- 23) Horlick, L. & Katz, L. N.: J. Lab. Clin. Med., 33: 733, 1948.
- 24) Chaikoff, I. L., Lindsay, S., Lorenz, F. W. & Entenman, C.: J. Exper. Med., 88: 373, 1948.
- 25) Stamler, J., Bolene, C., Dudely, M. & Levinson, E.: Endocrinology, 46: 375, 1950.
- 26) Taurog, A., Lorenz, F. W., Entenman, C. & Chaikoff, I. L.: Endocrinology, 35: 483, 1944.
- 27) 内藤周幸: 東京医学雑誌: 64:

- 277, 1956. 28) Balfour, W. M.: *Gastroenterology*, **9**: 686, 1947. 29) Petersen, V. P.: *Acta med. Scand.*, **144**: 333, 345, 1953. 30) Steinberg, D. & Fredrickson, D. S.: *Circulation*, **12**: 493, 1955. 31) Steinberg, D. & Fredrickson, D. S.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, **90**: 232, 1955. 32) Zelman, S.: *Arch. Int. Med.*, **90**: 141, 1952. 33) 田坂定孝, 内藤周幸: 第 12 回日本体質学会シンポジウムにて口演 (昭和 36 年 12 月 3 日). 34) Ballard, H., Bernstein, M. & Farrar, J. T.: *Am. J. Med.*, **30**: 196, 1961. 35) Davidson, C. S. & Phillips, G. B.: *Arch. Int. Med.*, **94**: 585, 1954. 36) 高橋忠雄, 内藤周幸: 総合臨牀, **5**: 877, 1097, 1956. 37) 最上武夫: 東京医学雑誌, **68**: 405, 1960. 38) 高橋忠雄, 友野 隆, 最上武夫: 総合臨牀, **7**: 127, 1958. 39) 内藤比天夫: 日消会誌, **57**: 159, 1960. 40) 友野 隆, 内藤周幸, 碓井元夫, 最上武夫, 岡庭 弘: 未発表. 41) Leevy, C. M., Zinke, M. R., White, T. J. & Gnassi, A. M.: *Arch. Int. Med.*, **92**: 527, 1953. 42) Harrison, T. R. *Principles of Internal Medicine*, 3rd ed. McGraw-Hill Book Co., Inc., New York, p. 731. 43) Carlson, L. A. & Olhagen, B.: *J. Clin. Invest.*, **38**: 854, 1959. 44) Fast, B. B., Wolff, S. J., Stormont, J. M. & Davidson, C. S.: *Gastroenterology*, **37**: 321, 1959. 45) Borgström, B., Naito, C. & Olivecrona, T.: 未発表. 46) Harris, P. M. & Robinson, D. S.: *Bioc. hem. J.*, **80**: 352, 1961. 47) 上野幸久, 広瀬茂和, 芳賀 稔, 笹村義一, 北村勇, 金子顯雄, 小野塚精一, 石引 昭, 高橋万里子: 内科の領域, **9**: 540, 1960.

*

*

*