アルコールの肝障害作用に及ぼす抗酸化剤の影響*

武内重五郎 高田 昭 金山隆一
蓮村 靖 奥村芳郎**

緒 言

脂質過酸化物の細胞障害作用は、最近諸種の観点より注目をあびているが、Di Luzio ら^{1, 2)}, Porta ら³⁾ はアルコール投与後には肝の脂質過酸化の増加がみられ、抗酸化物の投与によりアルコール性脂肪肝の発生が抑制されることより、アルコール性脂肪肝の発生要因として脂質の過酸化が重要であるとしている。一方、武内ら⁴⁾ はコリン欠乏性脂肪肝ラットにアルコールを1回大量投与することにより、血清トランスアミナーゼ活性値の上昇と肝細胞壊死のみられることのあることから、アルコールは肝細胞の機能になんらかの障害のあるときは、肝細胞の壊死作用を示しうると推測した。

本論文においてはアルコールの血清トランスアミナーゼ上昇作用に及ぼす抗酸化剤の影響について検討した。

実験方法および成績

体重 100 g 前後の雄性 Sprague-Dawley 系幼若ラットを表に示すようなコリン欠乏食で5週間飼育して実験

表 1. コリン欠乏食の組成

Casein	6.0
Alpha soya protein	6.0
Sucrose	39.5
Alphacel	5.0
Lard	30.0
Corn oil	5.0
Vitamin powder*	4.0
Salt mixture	4.0
Cystine	0.5

* Without vitamin B₁₂ and choline chloride

* Effect of Antioxydant upon alcoholic Liver Injury.

** J. Takeuchi, (教授), A. Takada, R. Kanayama, Y. Hasumura, Y. Okumura: 金沢大学第1内科.

に供した。ラットはアルコール単独投与群、塩化コリン同時投与群および α -トコフェロール同時投与群の3群に分けた。アルコール単独投与群では体重 100 g 当り 50% アルコールを 1.5 cc ずつ胃管を通じて投与した。塩化コリンおよび α -トコフェロール同時投与群では、塩化コリンを体重 100 g 当り 10 mg ずつ胃管を通じて、また dl - α -トコフェロール・アセテート (Vitamin E) を体重 100 g 当り 10 mg ずつ腹腔内に投与したのち、50% アルコールをアルコール単独投与群と同様にして投与した。

アルコール投与前、投与後 24 時間、48 時間に軽度のエーテル麻酔下で眼球周囲静脈叢より毛細ガラス管を用いて採血 (ヘパリンを加えて) し、遠心分離後おのの血漿について、glutamic-oxalacetic transaminase (以下 GOT) 活性値を測定した。

図 1. 各群におけるアルコール投与後の血漿 GOT 活性の変化。

各実験群の血漿 GOT 活性値のアルコール投与後の推移は図に示すごとくであり、アルコール単独投与群では投与後 24 時間、($p < 0.05$), 48 時間値 ($p < 0.01$) ともに有意の上昇を示した。また塩化コリン同時投与群でもアルコール投与後 24 時間、48 時間の血漿 GOT 活性値に有意の上昇 ($p < 0.01$) がみられ、塩化コリンはアルコールによる血漿 GOT 活性の上昇作用を抑制しないと考えられた。一方 α -トコフェロール (Vitamin E)

同時投与群では、アルコール投与後の血漿 GOT 活性の有意の上昇はみられず、アルコールによる血漿 GOT 活性の上昇作用は α -トコフェロールによつて抑制されると考えられた。

考 察

アルコール投与後に上昇した血漿 GOT 活性が肝の変化に由来するものか否かについては、血漿 GOT と乳酸脱水素酵素（以下 LDH）活性とが同時に上昇していた例では、肝由来の LDH 活性が上昇しており、またアルコール単独投与群の 9 例中 3 例に肝細胞壊死がみられたことなどより、血漿 GOT 活性の上昇は肝の変化に起因したものと考えられる。このアルコール投与後の血漿 GOT 活性の上昇はコリンでは抑制されず、 α -トコフェロールによつて抑制されたことから、コリン欠乏は GOT 活性の上昇とは直接の因果関係を有するものではなく、肝細胞内における酸化・還元機構の障害が GOT 活性の上昇に関連があるのではないかと推測された。

コリン欠乏ラットでは従来より脂質過酸化物の重合体と考えられるセルロイド色素が多数みられることから、不飽和脂肪酸の酸化・還元機構に障害があるであろうと推測されていた。最近 Norkin⁵⁾ はコリン欠乏ラット肝では多価不飽和脂肪酸が増量しており、これに Vitamin E の不足状態が加わると肝細胞の広汎な壊死がみられるとしている。この成績と Di Luzio^{1, 2)}, Porta³⁾ がアルコール摂取後のラット肝では脂質過酸化物が増量するとのべていることを考え合わせると、コリン欠乏ラット肝において増加している不飽和脂肪酸の過酸化が、アルコールの投与によつて促進されて、肝細胞膜の透過性の亢進ないしは肝細胞壊死を招来しうる量にまで脂質過酸化物が増加する可能性が十分推察しうるであろう。

抗酸化剤である α -トコフェロールの投与により、アルコール投与後の血漿 GOT 活性の上昇が抑制されたのも、この推論を支持しているといえよう。しかし、本実験では α -トコフェロール同時投与群の症例数が少なく、また肝における脂肪の脂酸構成、脂質過酸化物の量の測定が行われていないので、推論の段階にとどまる成績しかえられていないが、今後検討を重ねて明確な結論をえたいと考えている。

なお四塩化炭素による肝障害が抗酸化物の投与によって抑制される⁸⁾ことが知られているので、アルコール投与後にみられる肝細胞壊死と四塩化炭素によるそれとが同一の機序で発生しているのか否かも今後検討するべき問題であろう。

む す び

コリン欠乏ラットにおけるアルコールの1回大量投与後の血漿 GOT 活性の上昇は塩化コリンの同時投与によつては抑制されなかつたが、 α -トコフェロールの同時投与によつて抑制された。このことよりアルコール投与後の血漿 GOT 活性の上昇は肝における脂質過酸化物の増量と関連のある変化ではないかと推察された。

文 献

- 1) Di Luzio, N. R.: *Life Sci.*, **3**: 113, 1964. 2) Kalish, G. H. & Di Luzio, N. R.: *Science*, **152**: 1390, 1966. 3) Porta E. A. & Hartroft W. S.: *Therapeutic Agents and the Liver*, Blackwell Sci. Pub., Oxford P. 145, 1965. 4) 武内重五郎, 高田昭: *肝臓*, **6**: 111, 1964. 5) Norkin, S. A.: *Arch. Path.*, **83**: 31, 1967. 6) Di Luzio, N. R.: *Gastroenterology*, **48**: 509, 1965.

* * * * *

* * * * *