体循環血液脂質と肝臓脂質代謝 (前編)

——空内空気呼吸時における体動脈血液脂質とそれに対する肝臓の関与*——

秋 岡 寿**

緒 言

肝臓は energy 代謝上重要な臓器であり、すでにその糖質代謝については諸家の報告¹⁻³⁾があり、当教室においても星屋⁴⁾の報告がある。

一方、近年における脂質分析定量法の目覚ましい発展により脂質代謝の病態生理学的検索が比較的容易になってきた。

肝は遊離脂酸をとり入れて、長鎖脂肪酸、中性脂肪、磷脂質、コレステロール等へ合成し、またそれらの駆出を行なう一方、energy 源としてこれを利用し一部 keton 体として放出している。肝障害時には中性脂肪等への合成、あるいは駆出障害が認められるといわれ、また、血中遊離脂酸の増加が観察されることなど肝の脂質代謝へ関与するところは当然のことながら大きい。

今回、著者は動脈血脂質濃度を2~3疾患群と比較し、肝疾患群で特徴ある所見をえたので肝疾患患者を主とする29例に肝静脈カテーテル法を用いて肝臓における脂質出納を測定し体動脈血脂質濃度に対するその関与と肝脂質代謝について検討した。

研究方法ならびに対象

1. 測定方法

a) 採血と条件

① 体動脈血液の採取：12~15時間空腹時に股動脈穿刺により採血した。また肝静脈カテーテル法（以下肝カテ法）施行例では、あらかじめ股動脈へCournand留置針を穿刺留置し、肝静脈血の採取と合わせて採血した。

② 肝静脈血液の採取：同様空腹時に肝カテ法を用い、

X線透視下、全例において肝右葉中心部より採血を行なうようにした。

また、カテーテル内腔の血液凝固防止には少量の heparin を用いた。

b) 脂質の測定

① 中性脂肪 (triglycerides, 以下 TG) の測定：Van Handle, Zilversmith 法⁵⁾の変法で動脈硬化研究会の定める定量法（春日法⁶⁾）に従って測定した。

② 非エステル型脂酸 (Non-Esterified-Fatty Acids, 以下 NEFA) の測定：Dole 法⁷⁾を用いて測定した。

③ ケトン体 (Keton-bodies) の測定：Greensberg, Lester⁸⁾の島蘭・小出変法⁹⁾を用いて測定し、acetoacetic-acid, β -oxy-butylic acid は酸および熱処理によりすべて acetone にかえてのち、総 acetone 量として測定した。

c) 糖質の測定

① ブドウ糖は Somogyi 法、② 乳酸は hydroxybiphenyl 法、③ 焦性ブドウ糖は dinitrophenyl hydrazine 法でそれぞれ測定した。

d) 肝血流量の測定

Indocyanine green (ICG) 0.5 mg/kg を静脈内注射し、経時的に動脈および肝静脈より同時採血し、その排泄曲線より次式により算出した。

$$\text{肝血流量 (ml/min)} = \frac{K \times \text{循環血漿量}}{\text{色素排泄率}} \times \frac{1}{1-Ht}$$

$$K(\text{動脈血 ICG 消失系数}) = \frac{0.693}{\text{色素半減時間 (min)}}$$

$$\text{循環血漿量} = \frac{\text{ICG 静注量 (mg)}}{\text{0時のICG濃度 (mg/dl)}}$$

e) 内臓酸素消費量 (Splanchnic Oxygen Consumption) の測定

Van Slyke & Neill の検圧計により測定した肝動静脈酸素含量の較差に計測肝血流量を乗じて算出した。

2. 検査対象

* 要旨は第54回消化器病学会にて発表。

** H. Akioka: 大阪医科大学大学院医学研究科第1内科 (指導: 原 亨教授)。

表 1 Arterial concentration and hepatic A-V differences of lipids and carbohydrates

Name sex age	Diagnosis	TG mg%		NEFA mEq/l		Ketones mg%		Glucose mg%		Lactate mg%		Pyruvate mg%	
		A	A-H	A	A-H	A	A-H	A	A-H	A	A-H	A	A-H
K.Y m 49	Control (I)	15.2	-15.8	0.605	0.180	1.055	-0.026	93	-9	5.2	2.1	1.05	0.07
O.H m 14		24.2	-8.5	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
N.N f 17		38.9	-6.2	1.573	0.393	0.621	-0.108	77	-1	15.7	8.7	0.93	0.13
T.N m 30		55.2	-11.0	1.520	0.087	0.911	-0.040	78	-25	5.8	1.5	0.37	-0.11
	mean ± s	33.4 ± 17.5	-10.4 ± 4.1	1.233 ± 0.440	0.220 ± 0.128	0.862 ± 0.180	-0.058 ± 0.032	82.7 ± 7.2	-11.7 ± 10.0	8.9 ± 4.8	4.1 ± 3.2	0.78 ± 0.29	0.03 ± 0.10
K.M f 54	Post-hepatitis (II)	119.7	24.4	0.742	0.160	0.843	-0.095	82	-26	8.6	5.3	0.46	0.05
Y.K. f 51		40.9	-17.3	0.965	0.222	1.909	-0.343	71	-4	7.6	4.2	0.29	-0.07
T.O m 22		92.5	-15.0	1.423	0.519			67	-5	7.9	3.3	0.80	0.21
	mean ± s	84.4 ± 32.7	-2.6 ± 19.2	0.743 ± 0.413	0.200 ± 0.157	1.376 ± 0.533	-0.219 ± 0.124	73.3 ± 6.3	-11.7 ± 9.3	8.0 ± 0.4	4.3 ± 0.8	0.52 ± 0.22	0.06 ± 0.10
S.T m 27	Chronic hepatitis (III)	155.1	66.1	2.166	0.257			71	-2	9.6	6.1	0.63	0.19
S.I m 27		118.3	28.9	1.354	0.338			82	-55	9.3	-0.2	0.37	-0.23
U.K m 34		20.6	-11.8	1.714	0.127			89	-19	9.0	3.4	0.66	-0.02
R.M m 39		39.7	-28.9	0.933	0.533			101	-12	9.1	3.3	0.72	-0.02
K.H m 35		45.8	-12.7	2.960	0.800			78	0	11.0	5.0	0.81	0.07
N.T m 25		77.8	28.1	0.733	0.186	0.668	-0.052	58	-13	7.2	2.7	0.56	-0.01
N.T m 58		52.7	-2.9	1.333	0.320	0.878	0.071	94	2	9.3	5.6	0.70	0.01
T.K m 39		125.3	38.9	0.729	0.225	1.080	-0.110	98	-11	11.2	3.5	1.01	0.41
Y.M m 24		42.7	12.5	2.450	0.402	0.630	-0.050	69	-23	16.8	3.9	0.94	-0.43
H.J m 31		57.8	-9.7	1.266	0.253	0.582	-0.020	65	-16	12.0	0.5	0.94	0.13
I.M m 38		39.5	11.1	1.733	0.373	0.912	-0.834	98	1	12.0	7.3	0.84	0.39
K.Y m 31		66.1	8.8	2.785	0.613	0.757	0.136	119	-18	14.6	3.6	0.67	0.26
K.A f 31		49.8	2.2	1.330	0.118	0.744	-0.074	86	-3	5.3	1.5	0.65	0.23
M.K m 45		35.5	5.0	2.069	0.096	0.803	-0.031	89	-9	14.6	12.2	0.72	0.12
	mean ± s	66.2 ± 37.9	9.7 ± 23.6	1.683 ± 0.693	0.332 ± 0.195	0.784 ± 0.147	-0.107 ± 0.267	85.5 ± 15.8	-12.7 ± 8.6	10.8 ± 3.0	4.2 ± 2.9	0.73 ± 0.16	0.08 ± 0.22
Y.G m 39	Cirrhosis of the liver (IV)	81.6	5.3	1.190	0.095			67	6	6.9	0	0.58	0.16
K.F m 60		51.0	6.3	/	/	/	/	82	-13	3.4	-0.4	0.62	-0.15
H.S m 58		66.1	-7.7	0.853	0.228	0.668	-0.050	106	-8	9.7	-0.5	0.68	0.10
T.S m 35		37.4	16.1	1.081	0.049	1.247	0.085	78	4	6.6	-11.0	0.79	0.25
Y.M m 57		79.4	6.8	1.333	0.320	0.892	-0.055	87	-9	10.8	4.9	1.13	0.47
Y.K f 60		/	/	1.502	0.460	1.009	-0.463	109	3	12.2	5.6	0.39	0.04
	mean ± s	63.1 ± 16.9	4.7 ± 7.8	1.193 ± 0.237	0.230 ± 0.150	0.954 ± 0.209	-0.121 ± 0.204	88.2 ± 15.0	-4.8 ± 6.3	10.8 ± 3.0	-2.3 ± 5.8	0.70 ± 0.23	0.15 ± 0.19
K.S m 26	Congestion of the liver (V)	45.8	-2.8	1.560	0.270	1.470	-0.460	85	-24	0.6	-2.0	0.29	0.07
M.M f 55		104.3	28.1	1.240	0.347	0.809	0.021	94	-5	11.0	1.0	0.19	-0.39
	mean ± s	75.1 ± 29.3	12.7 ± 15.5	1.400 ± 0.160	0.309 ± 0.059	1.140 ± 0.330	-0.220 ± 0.241	89.5 ± 4.5	-14.5 ± 9.5	5.8 ± 5.2	0 ± 1.5	0.25 ± 0.05	-0.16 ± 0.23
Total mean		63.5	4.8	1.417	0.295	0.924	-0.125	84.8	-10.9	9.4	2.4	0.67	0.07

対象は当内科入院あるいは外来患者を主とし、某養老院、岐阜県下某村の十数名を含んでいる。

a) 健常者群: 既往に著患なく、血清学的肝機能検査、血清コレステロール、血糖、血圧、心電図、眼底に異常のない者で 32 例であり、年齢は 19~84 才までの比較的高令者を含み平均 46 才である。

b) 肝疾患群: 血清学的肝機能検査で異常を認めた者 41 例で、うち急性肝炎の例、慢性肝炎 12 例、肝硬変症 20 例である。

c) 糖尿病群: 空腹時血糖 120~400 mg/dl のもので調節型、非調節型を含む 13 例で著明な合併症を有する

ものはない。

d) 高血圧・冠疾患群: 最高血圧 140, 最低血圧 90 mmHg 以上のもので、高血圧眼底および心電図上 ST 偏位のあるものを含む 31 例である。

なお、肝カテ法を施行したものは、対象 b) に含まれるものを主とする 23 例と、肝障害のない 4 例、心弁膜疾患によるウッ血肝を有する 2 例の計 29 例である (表 1)。

I. 肝障害のないもの: 4 例。

II. 肝炎治二期のもの: 3 例。

III. 慢性肝炎: 14 例。

IV. 肝硬変症: 6 例。

V. うっ血肝を認めるもの: 2 例。

成 績

1. 体動脈血液脂質 (図 1)

a) 中性脂肪 (TG) (図 1-a)

TG は健常者 32 例平均 86.9 ± 8.4 (mean error) mg/dl で各疾患群とのあいだに有意性を認めないが、急性肝炎、糖尿病、高血圧・冠疾患群で高値の傾向をみた。

b) 非エステル型脂酸 (NEFA) (図 1-b)

健常者 10 例平均 0.605 ± 0.052 mEq/l で、肝疾患群 20 例平均 1.189 ± 0.130 mEq/l であり、中肝硬変症 (8 例平均 1.286 ± 0.104 mEq/l) と高血圧・冠疾患群 (15 例平均 0.935 ± 0.110 mEq/l) で健常者に比べて有意に高い。

動脈血 TG 濃度と NEFA 濃度との関係をもてみると (図 2), 慢性肝炎, 肝硬変症で TG 濃度の低いもので NEFA 濃度が高く, NEFA 濃度の低いものでは TG 濃度が高い関係がある。

c) ケトン体 (keton-bodies) (図 1-c)

健常者 5 例平均 0.786 ± 0.097 mg/dl で、 $0.36 \sim 1.20$ mg/dl の正常範囲にあるが糖尿病の 3 例では 1.82 ± 0.68 mg/dl で高値を示すが、他疾患群では健常者群とのあいだに差はない。

2. 肝臓の脂質出納について

動脈血 TG 濃度と肝 TG 出納との関

図 1a. Arterial TG levels in the fasting stage

図 1 b. Arterial NEFA levels in the fasting stage

※ normal との間に有意の差を認めたもの

図 1c. Arterial ketone bodies in the fasting stage

図 2. Relationship between arterial concentrations of TG and NEFA

係をみてみると、図 3 のごとくは動脈血濃度 70~80 mg/dl のレベルで肝とり込みと駆出が分かれており、慢性肝炎では著明な相関々係 ($r=0.87$) がえられた。健康者 4 例では、TG は全例で肝より駆出されておるのを認めた。

NEFA は全例で動脈血濃度に相関した肝とり込みを示した (図 4)。動脈血濃度に対する肝摂取率は平均 20.1 % であり、おのおのについてみると、I および II 群で 20.1 %, 27.0 %, III 群 21.6 %, IV 群 18.8 % であった。

肝における NEFA と TG 出納のあいだに、とくに関係はみられなかった。肝からの Ketone 体の遊出はほぼ一定しており肝硬変症の 2 例では遊出が多かった (図 5)。

3. 肝臓の糖質出納と脂質内納との関係

Glucose は健康者群 (3 例) および肝炎回復期のもの (3 例) で、全例に肝駆出を認め、肝動静脈較差はおのおの $-11.7 \pm 10.0 \text{ mg/dl}$, $-11.7 \pm 9.3 \text{ mg/dl}$ であった。これに対し慢性肝炎 (14 例) では、 $-12.7 \pm 8.6 \text{ mg/dl}$ で中駆糖が 0 あるいは糖の肝収容をみるものが 3 例認められた。肝硬変症では、 $-4.8 \pm 6.3 \text{ mg/dl}$

図 3. Relationship between the hepatic A-V differences and arterial concentration of TG

と駆糖は少なかった。Lactate についてみると、肝動静脈較差は健康者 $4.1 \pm 3.2 \text{ mg/dl}$, 肝炎回復期のもの $4.2 \pm 0.8 \text{ mg/dl}$, の慢性肝炎 $4.1 \pm 2.9 \text{ mg/dl}$, 肝硬変症 $-2.3 \pm 5.8 \text{ mg/dl}$ であり、肝硬変症で lactate を遊出するものが 3 例に認められた。Pyruvate の肝動静脈較差については各疾患群のあいだに、とくに認むべき差はないが、慢性肝炎 14 例中 6 例でその遊出を認めるものがあつた。

図 4. Relationship between hepatic A-V differences and arterial concentration of NEFA

図 5. Relationship between the hepatic A-V differences and arterial concentration of ketones.

図 6. Relationship between the hepatic A-V differences of NEFA and lactate

図 7. Relationship between the hepatic A-V differences of ketones and lactate

Glucose 出納と脂質：駆糖と脂質出納とのあいだにはとくに認むべき関係はなかった。

3-C 酸出納と脂質：肝における lactate のとり込みの良好なものは NEFA とり込みもよく, keton 体の遊出が多い傾向にあった(図 6, 7). Pyruvat と脂質とのあいだには, とくに相関を認めない。

4. 肝血流量および内臓酸素消費量と肝臓質および脂質出納について (表 2)

I および II 群の各 1 例と III 群の 8 例, IV 群の 2 例について肝血流量および内臓酸素消費量を測定した。肝血流量は I および II 群の 1 例でのおの 770, 1030 ml/min/m² であり, III 群では 630~1230 ml/min/m² で平均 920 ml/min/m², IV 群の 2 例では 390, 490, 平均 440 ml/min/m² であった。

内臓酸素消費量は I および II 群の各 1 例でそれぞれ 43.5, 52.0 ml/min/m², III 群で平均 59.8 ml/min/m², IV 群で 24.2, ml/min/m² であった。内臓酸素消費量と肝物質出納との関係をみると, 駆糖の大きいもの, 3-C 酸処理の大きいもので, また, 肝 TG とり込みの大きいもの, NEFA とり込みの大きいもので酸素消費が大きいのを認めた (図 8)。

表 2.

Name	Group	TG mg%		NEFA mEq/l		Ketones mg%		Glucose mg%		Lactate mg%		Pyruvate mg%		HBF ml/min /M ²	O ₂ Cons ml/min /M ²
		A	A-H	A	A-H	A	A-H	A	A-H	A	A-H	A	A-H		
T.N.	I	55.2	-11.0	1.520	0.087	0.91	-0.04	78	-25	5.8	1.5	0.37	-0.11	770	43.5
T.A.	II	92.5	-15.0	1.423	0.519			67	-1	7.9	3.3	0.80	0.21	1030	52.0
S.T.	III	155.1	66.1	2.166	0.257			71	-1	9.6	6.1	0.63	0.19	1000	62.9
S.I.	"	118.3	28.9	1.354	0.338			82	-55	9.3	-0.2	0.37	-0.23	750	82.0
U.K.	"	20.6	-11.8	1.714	0.127			89	-19	9.0	3.4	0.66	-0.02	630	51.4
R.M.	"	39.7	-28.9	0.933	0.533			101	-12	9.1	3.3	0.72	-0.03	880	41.6
H.J.	"	57.8	-9.7	1.266	0.253	0.58	-0.02	65	-16	12.0	0.5	0.94	0.13	870	78.1
K.A.	"	49.3	2.2	1.330	0.118	0.74	-0.07	86	-3	5.3	1.5	0.65	0.23	1170	56.4
K.Y.	"	66.1	8.8	2.786	0.613	0.76	0.14	119	-18	14.6	3.6	0.67	0.26	1230	67.5
M.K.	"	35.5	5.0	2.069	0.096	0.80	-0.03	89	-9	14.6	12.2	0.72	0.12	830	59.1
Y.M.	IV	79.4	6.8	1.333	0.320	0.89	-0.06	87	-9	10.8	4.9	1.13	0.47	490	25.4
Y.G.	"	81.6	5.3	1.190	0.095			67	-6	6.9	0	0.58	0.16	390	23.0

图 8. The hepatic uptake or release of Lipids and Carbohydrates and splanchnic O consumption

考 案

肝疾患において、しばしばその空腹時脂酸濃度の高いことが認められる^{11,12)}。とくに肝硬症とか閉塞性黄疸でこの傾向は著しい¹³⁾といわれる。これに対し、1) 肝の脂酸処理障害¹⁵⁾、2) 脂肪組織からの脂酸動員の亢進、3) 利用臓器での脂酸利用の減少等が考えられる。

肝は動脈血脂酸濃度に相関した脂酸摂取をみることは Gordon, Cherkes¹⁴⁾ らが、すでに報告したところであり、著者の成績でも同様の結果をえている。ラットを用いた成績では肝は動脈血濃度に対して 30~50 % の NEFA をとり込むとされ^{15~19)}、Carlson²⁰⁾ は 40~50 % の肝障害のない男子での Palmitate-1-¹⁴C の肝とり込みは 22 % であったとしている。著者の動脈血濃度に対する肝 NEFA とり込み率は、IV群で 18.8 % で、これは II、III群に比べやや低い値を示している。また III群の中にも、動脈血 NEFA 濃度が高いにもかかわらず、その摂取率が 4.5 %、8.5 % という低いものが 2 例認められた。一方、障害肝では有効肝血流量の減少のあることが知られており、このことは肝における NEFA 処理のわるい一因となっていることが考えられる。

尼子²¹⁾ は Palmitate-1-¹⁴C をラットに注射し、CCl₄ 障害肝で TG、Phospholipids へのそのとり込みが減少していることをみている。これらのことは肝障害にみる NEFA 高値は肝でのそのとり込みの減少のほか、NEFA の肝での TG、Phospholipids へのとり込みの速度にも関係があるようにも考えられる。

脂肪組織からの脂酸の動員による高脂酸血症の可能性については、肝疾患時 hormone-sensitive lipase の活性は低下しているとの報告もあり²²⁾、また動員を否定する実験がある^{23,24)}。

肝疾患時に脂酸の利用臓器での利用が障害されているか否かは、なお検討を要するが、肝障害時の高脂酸血の因とするには量的に考えがたいように思う。

肝障害時、とくに肝硬変症では TG は高いといわれ、ある報告では肝硬変症の 34 % に TG が高い²⁵⁾という。しかし、空腹時血漿中 TG は肝に由来するもので、肝障害時にはその合成およびリポタンパク合成障害等があることからむしろ肝より TG のは減少することが考えられる。著者の成績では肝疾患時、とくに肝硬変症で TG は低い傾向にあり、肝での TG 合成障害、あるいは Seakins Robinson²⁶⁾ のいうリポタンパク合成障害による肝の TG 放出減少によるものと考ええる。

TG は動脈血濃度 70~80 mg/dl 以上のもので肝でのとり込みを示し、血液濃度調節作用のあることが考えられる。Harmosh²⁷⁾ はラット肝切片を用いた実験で TG の肝へのとり込みを認めているが、著者の成績では 70~80 mg/dl 以下の動脈血濃度においては I、II群で TG は駆出され、III群では駆出ととり込みをみるものは相半ばしている。

肝における NEFA と TG の出納にはとくに相関はない。肝にとり込まれた NEFA には TG への合成の他に多くの代謝路があるためと考えられる。

NEFA の酸化は Lynen の spiral を経て acetyl-CoA となり、一部 Krebs の cycle へ、一部脂酸合成へ、また一部は縮合して keton 体となり肝より放出されて利用臓器（心筋等）で利用される。

障害肝では正常肝に比べ Glycogen が少ないといわれ、さらに G-6-Pase 活性の低下^{28~30)}、pyruvate の酸化障害^{31,32)} があるといわれる。すなわち脳糖量の低下、3-C 酸処理障害がある。一方、障害肝では肝血流量の減少、内臓酸素消費量の減少があることが知られている。著者の糖質についての成績も同様の傾向を示しておる。一方脂質についてみると、まず NEFA は内臓酸素消費量の多いもので多く摂取されており、肝硬変症などではその摂取量は小さい。TG は内臓酸素消費量の大きいもので肝摂取量は大きくなっている。このことは明らかでないが TG の水解による NEFA が燃焼するためかも知れない。Keton 体は著者の成績では小数であり、一定の傾向を認めないが、原、村上³³⁾ らは CCl₄ 障害肝で対照に比べ keton 体の遊出が多いことを報告しており、肝硬変症では糖質酸化障害、肝血流量の減少（酸素の供給不足）からくる keton 体の増加があるものとする。

結 語

健常者 32 例、肝疾患 42 例（急性肝炎の例、慢性肝炎 12 例、肝硬変症 20 例）、糖尿病 13 例、高血圧・冠疾患 31 例計 118 例について動脈血 TG 濃度を測定し、またその中の 71 例で NEFA を、32 例で keton 体を測定した。さらに非肝疾患、肝疾患者 29 例に肝静カテ法を施行し脂質出納をみた。その結果次のごとき成績をえた。

1) 空腹時動脈血 TG は、健常者 86.9 ± 8.4 mg/dl であり、これに対し肝疾患群では 87.7 ± 7.4 mg/dl で、とくに肝硬変症では 76.9 ± 8.2 mg/dl と低い傾向を認めた。

2) 空腹時動脈血 NEFA: 健常者 (10 例) 0.605 ± 0.052 mEq/l で, 肝疾患 (20 例) では 1.189 ± 0.130 mEq/l と高値にあり, 肝硬変症 (8 例) で 1.286 ± 0.104 mEq/l と有意に高い。

3) TG と NEFA 濃度との関係: TG 濃度の高いものでは NEFA 濃度が低く, NEFA 濃度の高いところでは TG 濃度が低いという関係があった。

4) 肝 TG 出納: 肝は動脈血 TG 濃度 70~80 mg/dl のレベル以上でとり込みを示し, そのレベル以下では駆出を認め, 肝の TG 濃度調節機序の存在を推定した。

5) 肝 NEFA 出納: 肝における NEFA のとり込みは動脈 NEFA 濃度に相関し, 健常者で 20.1 %の摂取率を示す。肝硬変症では肝 NEFA 摂取に障害があると考えられた。

6) 肝 keton 体出納: 動脈血 keton 体濃度は肝疾患時正常範囲内にあり, 肝 keton 体游出もほぼ一定している。

7) 糖質出納との関係: 3-C 酸処理機能の良好な肝では NEFA のとり込みも良好であった。

*

*

*

*

*

*

*

*

*