肺結核症と脂肪肝に就いて

長崎大学医学部篠島内科

篠島 四郎, 井上 満治, 森光 正行
綿田 紀孝, 井上 章, 諸熊 修

STUDY ON FATTY LIVER IN PULMONARY TUBERCULOSIS

BY

Sirō Osajima, Mitsuji Inoue, Masayuki Morimitsu, Noritaka Watada,
Akira Inoue, Osamu Morokuma

Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki.
(Prof.: Sirō Osajima)

梗概 肺結核症と脂肪肝の関係は、古くから注目されていたが、近年、肝生検等の応用から、高い頻度で肺結核症に脂肪肝が発生することが報告されている。我々は、肺結核症に頻発する脂肪肝の発生機序をうかがうことは、肺結核症の脂質代謝と関連して重要な課題であると考え、肺結核患者血清及び、結核屍肝の脂質分析を行ない、重症者に血清総脂質、磷脂質の低下並びに必須脂肪酸殊にリノール酸の著明な減少を認めた。かつ結核屍肝脂質分析により、磷脂質の減少、沃度価の低下、酸価の著明な上昇等の所見から、肺結核症における脂肪肝発生について考察した。

緒 言

結核患者に脂肪肝の発生を見ることは古くより知られている処である。近年勝木、中原り等は肝生検により肺結核罹患中の患者の脂肪肝発生頻度を肝機能検査と併行して考察を加え、脂肪肝のあるものは肺結核患者57名中28名、49%であつたと云う。この頻度は必ずしも肺結核患者総べてにあてはまるものではないと考えられるが、かなり頻発することが想像される。これ等の患者に肝機能検査を併行して試み、脂肪肝を認めたものゝうち、B.S.P. 試験40.9%、高田氏反応43.4%、チモール混濁反応14.2%、尿ウロビリノーゲン反応35%に陽性であつたと云う。結核症において出現する脂肪肝は重症者になる程多くなり、又多くの研究者達の肝機能検査の成績も重症者に著しく低下例が増えて来ることを認めている。

さて、結核症に高い頻度で出現する脂肪肝は如何なる理由によるか、又その機序はどうかと云うことは、肺結核症の脂質代謝とも関連して重要な問題であると考えられる。

私共は肺結核患者血清についてまず脂質の分析を行ない、更にあまり報告されていない肺結核患者屍肝の脂肪分析を行なつたので、その結果に就いて報告すると同時に、肺結核症に見られる脂肪肝の発生について考察を加えて見たいと思う。

実験及び結果

結核患者は本学入院患者及び国立長崎療養所に入所中の患者約 170名を対象に選び、結核屍肝は本学病理学教室及び、A.B.C.C. (長崎) 病理部より提供された例について分析した。

採血は早朝空腹時に行ない、施行中の化学療法はそのまゝ継続させた。

血清脂質の分析は次の如く行なつた。

総脂質は混濁法，総コレステロールは柳沢法，脂質磷は Allen 法，必須脂酸は Schrade の法によつた。又必須脂酸測定を行なつた数十例は総脂質を重量法で測定した。

屍肝の脂質分析は湿量測定後，ホモゲナイズして Bloor 法により 3 時間脂肪抽出を行ない，残渣を更に 6 時間クロロホルムで抽出，前者と合して減圧下に N_2 ガスを通じて濃縮した後，残渣を石油エーテルで抽出した。石油エーテル抽出液は 0.25M, $MgCl_2$ の同量で振盪して蛋白質を除き，遠心して上清を取る。下層の $MgCl_2$ 層に更に少量の石油エーテルを加え振盪し，再び石油エーテル層を遠心して取り，前の石油エーテル抽出液に合し，この石油エーテル抽出液を分割して総脂質，総コレステロール，脂質磷，沃度価，酸価等の測定を試みた。なお屍肝測定に供した例は死亡した結核患者より選択的に選んだのではなく，昭和 31 年 12 月より昭和 32 年 6 月迄に剖検された例を用いた。なお昭和 29 年 1 月より昭和 31 年 11 月迄に死亡したホルマリン固定屍肝についても，同様屍肝脂質の分析を行なつた。

1) 血清総脂質 (表 1)

進展度別分類； N.T.A.，分類に従い軽症，中等症，重症に分類すると軽症では一般に高く，重症例では低い。比濁法による測定値を重症と軽

症例を統計処理して比較すると 5 % の危険率で有意性を認めた。

病型別分類； 増殖型に比し滲出型，混合型では何れも低下し 5 % の危険率で推計学上も有意である (表 1)。

更に赤沈により高度血沈促進群と軽度促進群を比較したが，有意な差異を認めなかつた。

Broca 指数による分類； 105 以下の肥満群と 105~115 迄の正常群は大差ないが，115 以上の痩せた群では一見相違があるようであるが，120 以上と 105 以下の群を統計処理して比較して見ると，5 % の危険率でも有意性がない。

2) 血清脂質 (表 2)

血清脂質磷を，Allen 法で測定後係数 25 を乗じて血清脂質質量とした。

進展度分類では大体進展度に従つて平均値は低下している。これに統計処置を行なうと重症例と正常者の間に見られる差異は，5 % の危険率で有意である。病型分類では混合型，滲出型は増殖型に比し低い。

赤沈による分類では高度促進群 (赤沈 61mm 以上降下) は中等度促進群 (31mm~60mm)，正常群に比し低下の傾向を認める。

3) 血清総コレステロール (表 3)

私共が選んだ症例 175 名には老人性結核も多数

Table 1. Average of Serum Total Lipid

Normal	420 ^{mg%}	Type of Tbc. lesion		Erythrocyte Sed. rate		Nutritive Condition	
Min. Case	410	Productive type	393 ^{mg%}	Slightly Accel. group	390 ^{mg%}		
Mod. adv. Case	375	Exudative type	336	Moderately Accel. group	336	Obese group	380 ^{mg%}
Far. adv. Case	332	Mixed type	344	Heavily Accel. group	337	Thin group	344

Table 2. Amount of Serum Lipid Phosphor

Normal	6.93 ^{mg%}	Type of Tbc. lesion		Erythrocyte Sed. rate	
Min. case	6.16	Productive type	6.04 ^{mg%}	Slightly Accel. group	6.63 ^{mg%}
Mod. adv. case	5.67	Exudative type	4.65	Moderately Accel. group	6.35
Far. adv. case	4.73	Mixed type	5.13	Heavily Accel. group	4.62

Table 3. Serum Total Cholesterol

Normal	168 ^{mg%}	Type of Tbc. lesion		Erythrocyte Sed. rate	
Min. Case	170	Productive type	174 ^{mg%}	Slightly Accel. group	170 ^{mg%}
Mod. adv. Case	176	Exudative type	154	Moderately Accel. group	167
Far. adv. Case	151	Mixed type	169	Heavily Accel. group	148

混在し、高血圧者も含まれていた。それ等の総べての症例の平均値について比較するとやゝ重症群に低下の傾向を認めたが、統計上は有意でなかつた。

病型別、赤沈別、Broca 指数による分類を試みたが、何れも大差はなかつた。

更に肝機能別による血清脂質の変化を調べると、肝機能障害なき群 (B.S.P. 45'5 %以下, ルゴール試験 (+) 以下) と肝機能障害群 (B.S.P. 45'5 %以上, ルゴール試験 (++) 以上) では総脂質, 総コレステロールには差異を認めなかつたが、血清磷脂質量は障害群で明らかに低下を示し、統計処理すると5%の危険率で有意であつた (表4)。

4) 血清中必須脂酸量

表5に示す如く、進展度別に結核患者を分類す

Table 4. Changes of Serum Lipid Phosphor and Total Cholesterol Classified in degree of Liver Function

	Lipid Phosphor	Total Cholesterol
Normal	6.93 mg%	168 mg%
Impaired liver function (-)	4.90	175
Impaired liver function (+)	4.13	161

Table 5. Amount of Essential Fatty Acid in Serum

	Linoleic acid	Linolenic acid	Arachidonic acid	Total
Normal	58.1 mg%	26.7 mg%	11.7 mg%	96.5 mg%
Min. Case	39.0	16.8	8.5	64.3
Mod. adv. Case	30.5	19.0	13.7	63.2
Far. adv. Case	32.6	17.6	6.7	56.9

Table 6. Changes of Serum Essential Fatty Acid in Tuberculous Patients classified in Age

Age		Linoleic acid	Linolenic acid	Arachidonic acid
~29	Normal	68.4 mg%	32.3 mg%	12.6 mg%
	Pulmonary Tuberculosis	34.4	16.2	7.6
30~49	Normal	52.8	23.6	11.0
	Pulmonary Tuberculosis	31.6	19.7	8.4
50~	Normal	48.3	21.7	11.2
	Pulmonary Tuberculosis	36.1	19.6	6.9

ると重症になる程低下の傾向あり、健康人に比較すると明らかに必須脂酸総量の低下を認めることが出来る。表6は年令別に比較したものであるが、リノール酸の低下が最も強く現われている。殊に若年者程その傾向が強く、青年男子では健康者平

Table 7. Analysis of Liver Lipid in Corpse (Liver fixed in formalin)

Disease	Total Lipid	Total Fatty acid	Phosphatid	Cholesterol	Acid Value	Iodine Value
1 Pulmonary Tuberculosis	642 mg	3831 mg%	8.9 mg%	1462 mg%	45.92	36.50
2 "	1168	4014	—	1800	15.02	24.03
3 "	280	888	12.0	1330	82.54	41.25
4 "	238	1182	5.2	1631	104.11	36.27
5 "	276	721	7.0	1420	95.13	54.24
6 "	174	491	7.5	1332	118.27	53.25
7 "	288	833	9.0	2000	92.72	17.18
8 "	316	1244	—	2780	54.08	42.06
9 "	280	784	—	1510	46.32	44.18
10 "	184	528	—	1480	78.05	43.36
11 "	248	1013	—	1280	58.81	42.36
1 Intestinal Cancer	264	884	200.0	1630	102.00	76.44
2 Hypertension	244	851	320.0	1640	103.91	76.43
3 Hodgkin's disease	248	850	4.0	1320	104.96	56.53
4 Leukemia	280	949	200.0	4510	95.61	161.53
5 Cancer of the Uterus	292	921	180.0	1920	99.13	54.11
6 Accidental death	260	972	5.0	1320	113.92	68.58
7 Abdominal Tumor	284	904	7.0	1540	94.02	75.07
8 Senility	249	912	190.0	1622	77.27	85.61

* Amount of total lipid per dry weight 2gm of liver

Table 8. Analysis of Liver Lipid in Corpse (fresh Liver)

	Disease	Total Lipid *	Phosphatid	Cholesterol	Acid Value	Iodine Value
1	Nephritis	4.84 gm	2.024 gm	0.206 gm	59.2	121.2
2	Progressive Paralysis	4.56	2.875	0.340	55.4	70.4
3	Carcinoma of the Lung	3.93	2.530	0.360	81.7	69.1
4	Myocardial Infarction	4.45	2.691	0.420	41.5	56.2
5	Leukemia	3.66	2.300	0.320	29.8	69.2
6	Suicide	3.91	1.971	0.380	59.5	74.6
1	Pulmonary Tuberculosis	4.35	1.382	0.367	78.3	42.5
2	"	14.05	1.405	0.330	139.8	60.2
3	"	8.06	0.967	0.328	100.0	53.8
4	"	4.80	2.354	0.343	173.8	46.2
5	"	5.50	1.860	0.375	185.1	42.4

* Amount of total lipid per wet weight 100gm of liver

均値68.4mg%に対し結核患者では34.4mg%である。勿論リノレン酸、アラヒドン酸も低下している。老人では健康人でも青年に比し著明に低下しているためか、結核患者と健康人との間の差異は若い年齢層の如く著明ではなかつた。

5) 屍肝脂質の分析

ホルマリン固定肝における肝脂質は、表7の如く、異常に高値を示した2例の他は非結核性疾患により死亡した例と大差なかつた。総脂酸量は同様に脂質量の高いものが多く、他に2例 500mg/g以上のものがあつた。この2例は総脂質量も大体高値を示している。磷脂質は全例殆ど微量であり比較出来ない。総コレステロール量は総脂質に対し大体約10~13%を占めており、脂肝の強い例ではたゞその比率が著しく低下している。絶対量では非結核性のものと結核性のものに大した差異はない。酸価は一般に非結核性のものよりも結核性疾患により死亡したものが低い様である。

又 Jod 価も結核性疾患群が明らかに低下している。

さらに新鮮屍肝における分析では表8の如く、非結核性疾患群よりも結核性疾患群においては総脂質の増加が見られる。

その内訳は総コレステロールは大差ない。しかし磷脂質は結核性疾患群において低下を示しており、殊に総脂質量の増加の著しいものではそうで

ある。

酸価はホルマリン固定肝と反対に一般に結核性疾患群が高い。又 Jod 価はホルマリン固定肝と同様酸価と反対に結核性疾患群の方が低い様である。

考 察

肺結核症に見られる脂肪肝については近年肝生検が盛んに行なわれる様になつて以来、多くの報告が見られる様になつた。Prinz 等は多数例の結核患者に肝生検も実施して詳細な組織学的検討も加え、又脂肪摂取との関係についても調べている。彼等によれば 140例の肺結核患者中19%に病的な脂肪浸潤を認めている。又脂肪浸潤の形成について調べた結果は肝小葉に瀰慢性浸潤を見るもの42%、中心性39%、周辺性9%であると言う。周辺性脂肪浸潤は老衰の如き生理的現象に平行して現われると云われており、中心性のものは中毒性のものと一般に云われている。結核に瀰慢性が多いと云うのは、結核がその中間的地位を占めるものであらうと考えられると共に、中心性浸潤型の多いのは一考を要する現象であらう。彼等によれば、年齢、体重、肺活量、病状、血清高田反応等との間に特別の関係は認めなかつたと云う。しかし、勝木、中原等も同様肝生検の結果、57名中28名49%に脂肪肝を認め、かつ肝機能との間に密接な関連のあることを報じている。両者の見解を

比較するに、勝木は肝機能が関係すると強調するに反し、Prinz 等はむしろ食餌性の脂肪肝によると強調している。脂肪肝の出現頻度は病状の相違、食餌の相違により異なることは当然考えられるが、L.P. Sarin⁴⁾ 等も肝生検を行ない 100例の患者中27例27%に脂肪肝を認めている。私共がホルマリン固定肝について行なつた例でも22例中5例は乾燥重量の15%以上を示し、又新鮮肝では5例中3例に脂肪肝を認めている。更に B. Ban⁵⁾ は肝生検により他の肺疾患と結核性疾患を比較して明瞭な差異のあることを報告している。

即ち非結核性慢性肺炎患者33名中2例、肺結核症非治療群34例中12例、治療群25例中8例に脂肪浸潤を認めている。

脂肪肝の発生頻度は患者の状態によつても非常に相違するのが当然であるが、或るものは殆ど半数に、或る人は20~30%にその発現を認めている。しかし他の疾患に比して発現頻度が高いのは B. Ban に限らず大体全ての報告者の認める所である。その程度については肝生検では確認出来ないが、私共が屍肝について行なつた例ではホルマリン固定肝に乾燥重量の58%、32%と云う著しく高い値を示す2例があつた。又新鮮肝では最高14% (湿量) で正常肝の約4倍の脂肪含有量である。

これ等の例は何れも著明な脂肪肝であり、中毒性の脂肪肝を疑わずに充分であろう。

脂肪肝の発生について動物実験により得られた結果を見ると生理的と云うが、飢餓その他により発生する脂肪肝では一般にその変化が少なく、病的な変化即ちクロロホルム、磷、四塩化炭素、細菌毒素等の毒物性の場合、或は親脂性物質の欠乏による場合はその変化が著明であるとされている。又飢餓の場合には一般に hypolipemia が起こると云われ、Ketosis を伴うことも良く知られている。それに反し病的状態の結果惹起される脂肪肝ではむしろ hypolipemia と血清磷脂質、総コレステロールの低下が特長的であるとされている。

しからば肺結核症に頻発する脂肪肝は如何なる原因で起こるか二、三の考察を加えて見たい。

先ず血清脂質の変化については実験1から重症結核患者程 hypolipemia の傾向を示すことが知られる。この hypolipemia は全身の栄養状態とはそれ程関係がない様に思われる。抗結核剤の使用前の報告は主として重症例の物質代謝異常をその栄養不良にしている様であるが、現在の如く抗結核剤投与により栄養不良が昔程見られぬ様になつても、なおかつ各種の物質代謝異常が見られることは栄養不良のみとは解し難く、又私共の行なつた患者 170名についての統計的観察からも栄養不良と云うことはあまり強調されない様に思う。

又血清磷脂質の測定を行なつた実験2の結果も、重症者に血清磷脂質量の低下せる者が多く、統計的にも有意性を示している。

総コレステロールでは統計上有意性が無かつたが、当教室の古豊は肺結核患者中より高令者、高血圧者を除外して健康人と比較し、明らかに重症者程有意性があると云う。私共は無差別に患者を抽出したので有意ではなかつたのであらうと思う。

肝障害時に血清磷脂質の低下を見ることは臨床的にも広く認められている。かゝる点からもこの脂肪肝は中毒性の因子が強く関与するものであらうと考えられる。この点について B. Ban⁵⁾ 等は結核菌の直接作用、中毒等にその原因を求めており、Sarin⁴⁾ 等は栄養失調及び新陳代謝障害に関連した結核の毒力によると述べている。一方多数例について病理組織的肝脂肪浸潤と食餌摂取の関係を調べた Prinz 等は、肝の脂肪化は可逆的なものであり食餌性脂肪の沈着によると述べている。しかし結核症における脂肪肝が全て可逆性の食餌性脂肪沈着によるかどうかは極めて疑わしい。私共が屍肝の脂肪分析を行なつた例の中、特に3例に著明な脂肪沈着を認めており、之等は可逆性に変化し得るとは考えられない。むしろ可逆的な変化をなし得ると云うことは、肺結核症患者

の脂肪代謝がそれ程まで侵されていないことを示していると考えたい。不可逆性の変化が起こる様になると、著明な脂肪肝が出現して来るのであろう。

こゝで、もう一つの因子となり得る親脂向性物質の欠乏によるものとする考え方が存在する。現在迄動物実験により病的な脂肪肝発生に関係すると考えられている物質は、多かれ少なかれ大部分のものが、Cholin と関係のある物質である。以下これらの物質を挙げて見ると、コリン酸、コリン前駆物質、リポカイク、イノシット、必須脂肪酸等⁹⁾であり、之等の物質の欠乏により起こることが確認されている。又 V.B 摂取の異常、肝臓投与等の他、内分泌系の異常によるものがある。例えばインスリン、下垂体前葉ホルモン、成長ホルモン、副腎皮質ホルモン、性ホルモン、甲状腺ホルモン等の投与により脂肪肝の発生を見ることが報じられている。之等の動物実験による脂肪肝発生は動物の種類、動物の年令の差異も非常に大きな関連を有する事がみられている⁹⁾。

之等の因子欠乏による脂肪肝発生がヒトにおいて必しも発生すると云う訳ではないが、結核患者血清中の必須脂肪酸量は正常人に比し変化がないかどうか、又あるとすればその程度は如何かと云うことを調べてみた。詳細については近く著者の一人井上章が報告の予定であるが、実験 4 によると明らかに血清中必須脂肪酸は低下しているのが判る。その程度は健康老人と大体同程度かやや低い位である。殊にリノール酸の低下が著明である。老人が必しも脂肪肝を来たす訳ではないので勿論結核における脂肪肝が、血清中必須脂肪酸の低下と直接関連するとは考えない。しかし肝脂肪の分析を行なった実験 5 の結果を見ると、肝脂肪中の磷脂質含量、ヨード価が他の原因で死亡した例のそれに比し明らかに低下していることも必須脂肪酸の代謝不全を思わずに充分であり、血清中必須脂肪酸の低下と密接な関連を有するものと考えられる。

Barnes⁹⁾ は必須脂肪酸の欠乏によりレチニン

の腸粘膜における合成が低下することを見ている。又 Duel¹⁰⁾等も必須脂肪酸欠乏により肝臓における磷脂質の turn over が恐らく減少して脂肪代謝及び中性脂肪の輸送が障害を受け、脂肪肝が発生して来るのであろうと述べている。

かゝる点を考慮に入れると、肺結核患者で血清中必須脂肪酸が著明に減少していることは脂肪肝発生に好都合の条件であることは疑いないところである。しかし肺結核症における血清必須脂肪酸の低下の原因については今の所不明である。

以上肺結核症の脂肪肝について述べたが、私共は肺結核症の脂肪肝に毒性の因子が大いに関係すること、又食餌性の因子が存在することは認めるが、それは一過性と云うか不可逆性脂肪肝への移行の段階に見られる現象であると考えている。屍肝磷脂質酸価の著明な上昇と脂肪肝発生との間には密接な関係があるのではないかと思う。酸価の上昇は脂酸代謝の不円滑を示すものであり、又肺結核症患者に脂肪負荷を行なうと脂肪代謝の不円滑が起こることは広く認められているところである。森光¹¹⁾によれば脂肪負荷動物では肺結核症の場合、血清中磷脂質が正常家兎に比し 8 時間後も著明な高値を示していると云う。このことは肺結核症では磷脂質代謝、広く云えば脂肪代謝が円滑を欠いていることを示すものであると同時に、燐中毒の如く、完全なコリン合成の停止と云つた強い変化は起こらないで、緩やかな慢性の中毒性変化を起こすことによると思われる。

結 論

- 1) 肺結核症の患者血清及び屍肝磷脂質の分析を行ない、次の如き結果を得た。
- 2) 肺結核症の患者血清中総脂質、磷脂質は重症者に低下の傾向を認める。
- 3) 血清中必須脂肪酸量は肺結核患者では著明に低下し、殊に量的にはリノール酸の低下が著明である。
- 4) 結核屍肝の中には正常時の 4 倍以上の著明な脂肪肝を示すものがあつた。
- 5) 結核屍肝磷脂質の分析の結果は磷脂質量の減少、沃度価の低下及び酸価の上昇が著明であつた。

6) 肺結核症では脂肪酸代謝障害と脂肪肝発生の間に密接な関連があるのではないかと思う。

文 献

1) 勝木, 中原, 柳沢, 桑原: 結核, 29, 176 (増刊号). — 2) W. Schrader, R. Beigler, C. Ott: Klin. Wschr., 34, 1242, 1956. — 3) F. Prinz: Otsch. Med. Wschr., 83, 914, 1958. — 4) L.R. Sarin: Am. Rev. Tuberc., 76, 410, 1957. — 5)

B. Ban: Am. Rev. Tuberc. 72, 71, 1955. — 6) H.J. Deuel: The Lipids I., 639, 1955, Interscience Publishers. — 7) H.J. Deuel: The Lipids II., 684, 1955, Interscience Publishers. — 8) P. Hamdler: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 70, 1949. — 9) R.H. Barnes, E.S. Miller and G.A. Nurin: Biochem. J., 34, 884, 1940. — 10) H.J. Deuel: The Lipids II., 679, 1955. — 11) 森光正行: 未発表.