第60回日本内科学会講演会（1963年）

会頭演説

日本人の肝硬変症

大阪大学教授 吉田 常雄

CIRRHOSIS OF LIVER IN JAPAN

Tsuneo YOSHIDA, M.D.

Prof. of Medicine, Osaka University Medical School

I. 緒言

近年、肝疾患に対する一般の関心が非常に高まりつつあるが、統計上よりみても、確かに肝疾患患者数は増加を示している。

その中でも肝硬変症は、その頻度や予後の重篤さからみて、又臨床像や代謝異常の多種多様さからみても甚だ重要な疾患といえよう。

各国における1958年肝硬変症の死亡者数からみたWHO¹⁾の統計によると、日本は死亡率では第11位、人口10万に対する死亡者数では第12位を占め、世界的にみてわが国は決して少なくない。又近年3年間のわが国厚生省の統計では、その死因順位は14位であり、一方最近12年間の肝硬変死亡年次推移より観察すると、人口10万人に対する死亡率も、6.8より9.8へ年々増加の一途を辿っている。

しかしながら、これらの統計はいずれも死亡例についてのものであり、現在生存している肝硬変患者の実態についての全国的規模の調査は未だほとんど報告をみない。

私は日本全国の主要病院に調査を依頼し、日本における肝硬変症の実態分析を試みた。以下これらの成績と諸外国の成績とを対比すると共に、従来教室で得た若干の知見についても論じてみたい。

II. 肝硬変症の統計的観察

i) 全国集計

私は全国各府県の50床以上の病院 691に肝胆道系疾患に関する調査を依頼し、255病院より報告を得た。その結果昭和37年中の任意の1カ月間におけるこれら病院での受診患者数は、330,349人で、その分布は全国各府県にわたっており、このうち、肝胆道疾患々者数は13,823人で全患者数の4.2%を占め、又肝胆道疾患々者中肝硬変症は1,435例（10%）であつた（表1）。

受診患者1,000人に対する肝硬変患者分布をみると広島、大分、徳島各県が高率で、一般に瀬戸内海沿岸、南四国、北九州等日本の南の方に発生率が高い傾向にあり（表2）、これは厚生省の調査による昭和36年度の訂正死亡率の府県別分布とほぼ同一傾向を認め得たが、死亡率は南九州も高率

表1. 肝、胆道疾患々者調査集計表

1ヶ月間の受診患者総数	330,349	
肝、胆道疾患々者総数	13,823	4.2%

肝、胆道疾患々者総数	13,823	%
急性肝障害	2,706	20%
慢性肝炎	4,168	30%
肝硬変	1,435	10%
悪性腫瘍	388	3%
胆道系疾患	5,072	37%

表 2. 肝硬変患者の分布

府 県	受診患者 総数	肝硬変	肝硬変 1000人
北海道	12,432	39	3.1
青 森	3,999	8	2.0
岩 手	6,974	19	2.7
秋 田	2,305	6	2.6
山 形	2,634	9	3.4
宮 城	3,264	13	4.0
福 島	16,740	32	1.9
茨 城	5,627	11	2.0
栃 木	3,001	10	3.3
群 馬	2,563	10	3.9
埼 玉	2,858	17	5.9
千 葉	5,324	27	5.1
中 京	48,409	174	3.6
神奈川	24,259	93	3.8
山 梨	518	0	0
群 岡	4,902	28	5.7
京 野	3,578	19	5.3
所 湯	14,345	44	3.1
霧 山	4,880	23	4.7
石 川	2,555	16	6.3
福 井	875	2	2.3
愛 知	15,546	62	4.0
岐 阜	4,074	18	4.4
三 重	1,087	3	2.8
滋 賀	8,794	8	0.9
京 都	12,114	69	5.7
大 阪	33,243	150	4.5
奈 良	2,241	6	2.7
和歌山	3,917	8	2.0
兵 庫	18,770	100	5.3
鳥 取	1,728	9	5.2
岡 山	3,880	34	8.8
島 根	2,300	11	4.8
広 島	5,731	54	9.4
山 口	2,902	13	4.5
香 川	2,451	21	8.6
徳 島	5,105	55	10.8
愛 媛	4,146	26	6.3
高 知	994	6	6.0
高 岡	10,276	69	6.7
佐 賀	1,852	13	7.0
長 崎	6,238	49	7.9
大 分	3,358	33	9.8
熊 本	4,022	10	2.5
宮 崎	2,431	0	0
鹿児島	1,004	8	8.0
計	330,249	1,435	4.3

であり、日本の南に高く、北には比較的少ない、更に又この成績よりみてその高い地域と低い地域の患者数に対する死亡率は全国的に大きな差がないと考えられる。

ii) 個人調査表による統計

全国集計を依頼した同病院に、1カ月の間に受診した肝疾患患者の個人について調査を依頼し、総計3,550例の分析をすることができた。この調

査回収の分布は大体全国に及んでいるが、このうち肝硬変は902例で、男女比は2.8:1であり、諸外国の統計を集めた^{2)~10)}ものから割出した男女比2.0:1とほぼ等しい値を得た。

年齢分布はわが国では男は50才台にピークがあり、女はこれよりやや若年者にピークを認め、米国での統計もこれとほぼ同傾向を示す。尙わが国と同じく米飯を主食とする台湾の統計では30才台が27.5%、40才台が30.2%、50才台では23.7%とかえつて低くなつており、ピークはわが国より若年者の方にずれているようである。

これら肝硬変症のタイプを分類してみると、いわゆる門脈性と考えられるものが最も多く、全患者の約70%を占め、壊死後性20%弱でこれに次ぎ、胆汁性が5%前後を示した(表3)。又女子では男子に比しうつ血性の比率が高いようである。

もつとも、このような分類をする場合その診断基準が大切な問題と考えられるが、私の得た成績では、肝生検によるもの15%、腹腔鏡所見によるもの3.7%、肝生検ならびに腹腔鏡によるもの10.7%、開腹又は剖検によるもの3.3%で7割近くは臨床所見、肝機能検査によつて診断されたものである。

尙日本における肝硬変症の剖検分類(宮地)¹¹⁾と比較すると、私のこの度の調査の方が門脈性の比率が高いが、これはいわゆる臨床分類と病理分類の差によるものと考えられる。

なお肝硬変の病型分類については種々論議され一定の結論に達してないが、米国における諸家の

表 3. 全国集計による肝硬変分類

	男	女
門 脈 性	407 (72.9%)	142 (69.3%)
壊 死 後 性	110 (19.7%)	36 (17.6%)
胆 汁 性	26 (4.7%)	13 (6.2%)
ヘモクロマトーシス	2 (0.4%)	2 (1.0%)
う つ 血 性	7 (1.3%)	12 (5.9%)
寄 生 虫 性	6 (1.0%)	0 (0%)
計	558	205

図 1. 肝硬変症の原因乃至誘因

図 2. 肝硬変症における自覚症状

分類とくらべても門脈性肝硬変は私の調査の方が多傾向にあり、今回の調査で一応門脈性と考えられたものの中に、生検などで精査すれば他の型のものが含まれている可能性は否定できない。

iii) 日本人の肝硬変の臨床像

肝硬変の臨床像を全国調査および教室成績より考察し、諸外国との比較を試みた。

a) 誘因：肝硬変 848例中、誘因の明らかでないものが約半数を占め、ビールス性肝炎に続発したものが約20%で、次いで低栄養 8.1%、他疾

患による二次的障害 8%、薬剤、その他によるもの15%を示した(図1)。

b) 既往症状：肝疾患に 関係深いと考えられる既往症状のうちでは、黄疸の既往あるものが258例で全体の約1/3を占め、次いで腹水が高率で、約1/3にこれを認め、吐血や下血は、約7%、昏睡は1回が3.3%、2回以上が1.3%であつた。

c) 自覚症状：濃厚尿、疲れ易いが最も多い症状で、約半数を占め、次いで、脂肪食摂取後の愁訴を有する者が多く約40%であり(図2)、これらの症状を米国における統計と比較すると、米国では体重減少、腹部膨満感等が最も多く、私の調査とはかなりの相違が認められる。教室の肝硬変患者について、これらの症状を更にくわしく分析すると、著明な疲労感を訴えるものが約60%、常に濃厚尿であるものは約20%、食欲は約1/3が不良であり、脂肪食後の不快感が常にあるもの10%、脂肪食後腹部膨満感、下痢を来たすものそれぞれ3.5%、又悪心を来たすものが17%を示した。

d) 理学的所見：肝腫は72%に認め、その程度は2横指前後が最も多く、又脾腫は22%に存在し、半横指ないし2横指が大多数をしめ、肝脾共に触れるもの、17%であつた。

その他の理学的所見では、vascular spiderが、全硬変患者の1/3にみられ、又腹水は、硬変患者の42%に証明し、その程度は軽度16%、中等度14%、及び高度なるもの11%である。

一方受診時における黄疸、腹水等の現症は約1/3が黄疸も腹水もなく、又、黄疸、腹水を共に有するものは約1/4を示した。

本症の理学的所見を総括し欧米のそれと比較す

表 4. 肝硬変症における理学的所見

日 本	所 見	米 国			
		割検例を含まず	割検例を含む	割検例を含まず	割検例を含む
症例数	%	症例数	%	症例数	%
878	72.8	1425	71.9	1979	85
844	41.7	1300	75.1	1979	65
829	24.4	996	24.2	1083	26
856	22.2	2330	44.2	1979	50
878	22.1	1429	33.6	1979	40

ると、肝脾触知率、黄疸、vascular spider等は私の成績とほぼ同じであるが、腹水のみは米国の方が75.1%と私の成績41.7%より高率を示した(表4)。

e) 肝機能検査: 血清総蛋白量は半数が、7 g/dl以上の値を示し、6 g/dl以下の低蛋白血症を示したものは13%であった。

Kunkel反応は正常のものはほとんどなく、13~24単位のものが60%、25単位以上のものは約20%であった。cobalt反応はR₆以上のものが³/₄を占め、黄疸指数は15以下のものが²/₃以上で、一方著明な黄疸を認めたものは、僅か5%にすぎない。

GPTは、約半数が40単位以下で80単位以上のものが全体の¹/₄あり、320単位以上を示したものは5%たらずであった。

BSPは、約¹/₃が21~40%の範囲内にあり、5%以下のもの12%を認めた(表5)。

f) 肝脾腫と肝機能、腹水等との関連性

肝硬変におけるKunkel, BSPの異常程度と、肝腫、脾腫の関連性をみると、肝腫あるもの、脾腫のないものが全硬変の半数以上あり、肝脾共に触れないものが20%でこれに次ぎ、肝腫なく脾腫

の触れるものにBSPの異常が多い傾向にある。

腹水の程度およびvascular spiderなどの症状と、肝腫、脾腫の関連性をみると、肝脾腫共にあるものに、vascular spider等の症状や腹水貯留が多く、一方腹水貯留高度のものでは、肝脾共に触れない場合が多いようである。

次に腹水貯留と肝機能異常程度との関連をみると、当然、肝機能異常高度のものに、腹水貯留比率の高い事が予想されるが、Kunkelやcobalt反応の軽度障害でも40%前後に腹水を証明し、又高度異常のものには半数以上に腹水を認めた。

又、Vascular spiderなどの症状と、BSP, Kunkelの異常値との間には一定の関連性は認め得ない。

III. 生活環境、栄養状態、飲酒歴と肝硬変

a) 気候、風土、生活環境と肝硬変

私は気候、風土、生活環境などが肝硬変の発現に如何なる関係を有するかをしらべる為にこれらが比較的似ている府県を一括し、かつ各地区の総人口に対する調査人員比がほぼ等しくなるように日本を14地区に分けて分析した。受診患者1,000人当りの肝硬変の発病率は瀬戸内地区に7.7と最も多く、次で北九州地区、南海地区の順で、北に行く程低く、東奥羽地区は2.3と最も低い値であった。尚各地区の肝硬変症の病型分類をみると、本症の70%以上が門脈性硬変で地区によりその比率に多少の差異があり、北海道、南海地区に85%以上の高率に認められた(表6)。

b) 肝硬変の食餌について

全国集計調査の結果では、門脈性肝硬変における栄養状態は低蛋白食が約40%を占め、肝硬変患者の食餌内容を更に検討すると主食は大多数が米飯を摂っており、1日3回2杯ずつ、或いは3杯ずつの米飯を摂っているものが全体の70%以上を示した。

一方健康者のみを対照とした同じような調査では55%を示し、米飯に依存する率は肝硬変症の方が高い傾向にある。

副食では58%の人が「何でも食べる」と答え、これは健康人の48%より高率であるが、比較的

表5. 肝硬変患者の肝機能成績

	□	▨	▩	■
血清総蛋白	70以上	69~60	59~50	49~40 39以下
クンケル反応	6以下	7~12	13~18	19~24 25以上
コバルト反応	R ₃ 以下	R ₄ ~R ₅	R ₆ ~R ₇	R ₈ ~R ₉ R ₁₀ 以上
黄疸指数	7以下	8~5	16~30	31~60 61以上
GPT	40以下	41~80	81~160	161~320 321以上
BSP (45分)	5以下	6~10	11~20	21~40 41以上

肉、魚が多いと答えた人が肝硬変では20%、健康人では31%、一方肉、魚或いは牛乳、卵などの蛋白質を食べないと答えた人は、硬変症では約14%で健康人の2%より遙かに多く、硬変症患者では蛋白摂取量が少ない傾向にある事が予想される。

更に主食と副食との組合せでみると、患者の $\frac{3}{4}$ は1日米飯2～3回、2～3杯ずつで、副食物には「好き嫌いなしになんでも食べる」と答えている。しかし、高カロリー、高蛋白食と考えられる群や、低カロリー、低蛋白食と思われる群共に10%前後の比率を占めており、この方法による調査では詳細な栄養状態の実態把握は不可能であると考えられるので、更に次に述べるような栄養調査を実施した。

日本人の栄養状態を厚生省の報告から検討すると、最近漸次その食生活は改善されつつあるが、欧米諸国と比較すると量および質の点においてなお低水準にあることがわかる。

蛋白質は肝疾患治療の面からも非常に重要な問題であるので、私は単に蛋白質の量のみでなく、その質についても詳細に吟味した。

1955年、国連FAOの蛋白質委員会は人間のアミノ酸必要量から求められる理想的なアミノ酸構成を設定し、このアミノ酸構成との比較において、複雑な混合食品の蛋白価を容易に算定する事

ができるようになり、比較的簡単にそれら摂取食餌蛋白質の栄養価を判定しうるようになった(表7)。

この蛋白価の立場から日本人の栄養状態をアメリカ人の栄養状態と比較して考察すれば、蛋白質ではその摂取全量70gのうち植物性蛋白が66%を占め、その大半は米の蛋白に依存しているのに対して、動物性蛋白は全量の34%で、その72%は魚介類からとっており、米と魚で全蛋白質の57%を占めている。

肉類、卵類、牛乳等の消費量も最近かなり増加しているが、未だこれらは動物性蛋白質の28.2%にあたるに過ぎない。これに対して米国人の動物性蛋白摂取は全蛋白量の64%を占め、しかも質的にも肉類が動物性蛋白の58.2%に及び、又卵は日本人の約4倍、乳類では約15倍の消費量を示している。従つて必須アミノ酸の面から見ても、その摂取量にかなりの差があり、蛋白価も日本人では74、米国人では85となつている。又米、魚を主な栄養源とする日本人では、その第一制限アミノ酸はトリプトファンである。

厚生省の全国栄養調査に基づいて昭和32年度から35年度にかけて21府県を調査したが、その蛋白価は73ないし78で特に生活環境、気候風土による地域差は認められない。又蛋白栄養と密接な関係

表 6. 肝硬変の分類と地区分布

地区名	肝硬変患者数		門脈性		増殖性		ヘモクロマトーシス	うつ血性	胆汁性	寄生虫性
	数	%	数	%	数	%				
北海道	26	23	88.5	0	0	0	0	1	0	2
東奥羽	32	23	71.9	4	12.5	0	2	3	0	
西奥羽	13	7	53.8	2	15.4	0	2	2	0	
北関東	26	18	69.3	6	23.1	1	1	0	0	
南関東	157	105	87.0	40	25.5	1	2	8	1	
北陸	42	35	83.4	6	14.3	0	0	1	0	
中部	26	16	81.5	8	23.1	2	2	0	0	
東海	33	22	66.8	8	24.2	0	0	3	0	
近畿	214	151	70.4	40	18.6	0	7	16	0	
瀬戸内	65	62	72.8	20	23.5	0	0	3	0	
山陰	12	8	50.0	6	50.0	0	0	0	0	
南海	23	20	87.0	1	4.4	0	1	1	0	
北九州	34	24	70.8	6	7.7	0	2	1	1	
南九州	8	8	100.0	0	0	0	0	0	0	
計	731	520	71.1	145	19.8	4	20	38	4	

のある肝硬変の訂正死亡率と、各府県の蛋白価平均との間にも特別な相関は認められなかった。しかし個々の調査地区を都市、農山村、漁村、中間型に分類し、それぞれの調査地区の蛋白価と肝疾患訂正死亡率との間の関係をみると、蛋白価の低い地区に肝疾患死亡率が高いように思われる。

尙私は三重県、奈良県において住民検診を実施し、一般住民における肝疾患の発生状況を調査したが、生活程度よりみると、下層階級に肝疾患発生率が高く、これは栄養、労働等との関連性が考えられ、全国集計よりみた統計のいわゆる中流に72%、下層階級19.1%の肝硬変発生率とは直接比較できないが、興味深い成績と思われる。

当科受診肝硬変患者25例、慢性肝炎41例、その他16例、計82例につき3日間秤量法により正確に食餌調査を行ない、その内容を検討したが、蛋白価の平均は76.7であり、いずれもトリプトファンが制限アミノ酸となっており、一部含硫アミノ酸が第2番目の制限アミノ酸となっていた。蛋白価85以上のものは10%に過ぎず、蛋白価74以下のものは21%を数え、その食餌の質についてはまだまだ改善の必要が認められた。又食餌指導を行ない、その前後における蛋白価を比較しても、食習慣における嗜好、経済的な問題等の為に、蛋白の質の改善に対して充分な効果をあげることができなかった。

今後、栄養状態の把握、更に食餌指導において

量と共に質の点においても充分なる改善が望まれる次第である。

次に飲酒と肝硬変との関係については古くから種々論議されている問題であり、例えばフランスにおいて第一次および第二次大戦中で、ブドウ酒が配給になった時期に一致して肝硬変の死亡率が著明な低下を示したことや、米国において禁酒時代にはやはり肝硬変の死亡率が半減した報告など、飲酒と肝硬変との関係が注目を浴びているが、私の調査では肝硬変患者の55%は酒を飲まないと答え、少量飲むと答えた者と合わせると6割は飲酒とは関係がないように思われる。酒を飲む人について分析すると大多数が日本酒を飲んでおり、10年以上飲んでいる人が $\frac{1}{3}$ 以上あり、量も毎週2升以上飲んでいる人が $\frac{1}{3}$ を占めている(表8)。

府県別到大酒家の分布を調べてみると高知、徳島、東海地区、北海道に頻度が高く、東北、近畿、北九州がこれに次ぐ。又高知、徳島、北海道では門脈性肝硬変が多いが、これを直ちに飲酒と結びつけてよいか否かは今後の問題であろう。尙飲酒と肝疾患の関連を住民検診の成績よりみると、黄疸既往の率はやゝ飲酒者に高い傾向があるが、飲酒歴および飲酒量と肝疾患発生率との間には直接関係がないようである。

次に私はアルコール常用が、肝硬変の病態に如何なる影響を及ぼすかを検討した。肝腫、脾腫

表 7. 日米食餌比較

食品別蛋白質摂取量(g)				必須アミノ酸組成							
		日 本		日 本		ア メ リ カ					
				摂取総量 (g)	N18 当り		摂取総量 (g)	N18 当り			
					含有量(%)	基準値(%)		含有量(%)	基準値(%)		
植物性食品	穀 類	31.2	21.4	イソロイシン	3.44	300	111	4.80	322	120	
	いも類	1.3	2.8		4.74	155	7.43	488	159		
	豆 類	8.5	4.8		リジン	3.87	347	129	8.28	412	153
	野菜果実その他	5.4	5.2		フェニールアラニン	3.23	282	157	4.25	279	155
動物性食品	魚介類	17.1	2.7	3-硫アミノ酸合計	2.58	208	77	3.50	230	85	
	肉 類	3.7	35.8	スレオニン	2.81	246	137	3.78	247	137	
	卵	1.9	7.8	トリプトファン	0.77	67	74	1.20	79	88	
	乳	1.1	15.3	バリン	4.04	353	131	5.21	342	127	
総 計		70	85.2	計	28.08	2277		38.52	2399		
(動物性)		(34%)	(64.3%)	蛋白質価	74		85				

日 本：1954年度厚生省調査
アメリカ：1950年度農務省調査

表 8. 肝硬変症と飲酒

摂取期間 摂取量

(総数 633例)

年 数	例 数	%
0	345	54.4
0~5	33	5.2
5~7	6	0.9
7~10	14	2.2
10~15	48	7.6
15~20	32	5.1
20~30	69	10.9
30以上	86	13.6

(総数 632例)

1週間摂取量 酒に換算(升)	例 数	%
0	345	54.6
0~1	32	5.1
1~1.5	49	7.7
1.5~2.5	10	1.6
2.5~3.5	113	17.9
3.5以上	83	13.1

の程度は飲酒者も非飲酒者もほぼ同程度で著しい差はなかつたが、飲酒者にvascular spider, gynecomastia, red palm等の共存する率が高い。腹水の発現率に関しては飲酒は一定の影響は認めない。肝機能検査の異常に対して飲酒の習慣が影響するかを調べたが、総蛋白、クンケル、コバルト、黄疸指数、GPT、BSP等についても有意の差はなかつた。

一方米国の門脈性硬変の成績^{13)~15)}を見ると、腹水は酒を飲む者の方がやゝ高率で、肝腫は酒を飲まない者に多く、一方脾腫は酒を飲む者に多かつた。

又膠質反応は非飲酒者よりも、飲酒者の方が異常率が大で、これはわが国の成績とはやゝ異なっている。

肝硬変患者中のアルコール常用者の率は外国では42~88%と報告^{13)~15)}されているが、今回の調査では40.3%で外国と比べて大酒家の比率は低いようである。

IV. 肝線維化過程に関する教室の知見

肝硬変における最も著しい肝臓の病変は肝結合組織の異常増殖であり、結合組織の生成ないし増殖には基質中の酸性ムコ多糖体が密接な関連を有することはすでに数多くの研究者によつて実証されている。又酸性ムコ多糖体の代謝にはN-acetyl- β -glucosaminidaseが関与しているものと考え¹⁶⁾ら

図 3. チオアセトアミド肝障害ラットにおける総及び可溶性コラーゲン、ムコ多糖体量

れるので、私は本酵素活性についても検討を加えてみた。

まず、チオアセトアミドを長期間経口的に投与したラットの肝臓には、コラーゲン量が次第に増加し、6カ月目には、正常値の約3倍に達した。この際、肝臓中のムコ多糖体量は、コラーゲンの増加より早期に上昇をみた。又コラーゲンの前段階物と考えられる可溶性コラーゲンも、肝線維化過程の初期に著しい増加を示した(図3)。

更に β -glucosaminidase活性は、肝のムコ多糖体、又はコラーゲンの増加とは平行して血清中および肝において増加した。

同様な上昇は臨床例においてもみられた。すなわち、血清中の本酵素活性は、肝硬変患者では高

図 4. 血清 β -グルコサミニダーゼ活性

いことが多く、特に初期肝硬変と思われる例で著明な増加を来すものが多く、又慢性肝炎でも多くの例において著しい上昇を認めた(図4)。

一方、ムコ多糖体は、肝臓内で増加するのみならず、尿中排泄も肝硬変症では増加を示し、この増加は硬変初期のものに特に著しいようである。

尿中酸性ムコ多糖体をセロファン膜により透析して透析性成分を分離すると、肝硬変症では、透析性ムコ多糖体が著しく増加していることが証明された。即ち肝硬変症では、体内ムコ多糖体代謝は量的のみならず質的にも異常の存在することが判明した。

酸性ムコ多糖体は、その構成成分として、ヘキソサミンを含んでいる。これは酸性ムコ多糖体の種類によつて、グルコサミン、ガラクトサミンに分けることができる。

チオアセトアミド肝障害ラットの肝ムコ多糖体をグルコサミンおよびガラクトサミンに分別測定すると、肝硬変の進展に伴つて肝中に増加するムコ多糖体は主としてガラクトサミンを含むものであることがわかった。

又、尿中酸性ムコ多糖体をその構成成分であるグルクロン酸とヘキソサミンに分け、その分子比をみると、肝硬変症では、健常人と非常に異なつた比率であることも証明し、又これは初期硬変ほど著明な変化をみた。

腹腔内に S^{35} を投与した後、尿中酸性ムコ多糖体の比放射能を測定しその半減期をみると、線維化の進行に伴ない次第に短縮するのを認めた。

一方、これらの酸性ムコ多糖体代謝異常が単に肝臓に限局しているものか否かを調べる為、肝硬変ラットの皮下に、異物を挿入し、その部に増殖した肉芽組織中の β -glucosaminidase活性およびコラーゲン量を測定したが、両者共健常ラットより高値を示した。従つて硬変動物では肝以外の組織においても結合組織代謝に異常があると考えられる。

以上の成績は肝硬変症発生過程において酸性ムコ多糖体代謝が量的のみならず、質的にも、異常

の存在を示すものであり、このような変化が肝結合組織の異常増殖に関連があることはほとんど確実である。

肝硬変の病態を結合組織代謝異常の面より追究することは、本疾患の本態解明に有力な手掛りを与えるものと考えられる。しかし体組織に広く分布している結合組織の影響を除外しておらず、又上述の如く、肝硬変になると、肝臓以外の組織の結合組織の異常を来すとみられるので、肝臓間質結合組織異常の真相を究明するためには、肝臓結合組織のみを分離しその異常を解明することが必要と思われる。

そこで、この問題の解明に肝臓結合組織線維芽細胞を組織培養する方法を用いて検討した。従来肝臓線維芽細胞の組織培養は困難で、胎児又は新生児の肝臓についてのみ行なわれているに過ぎない。私は実験的肝障害を起こした成熟ラットならびに肝生検によるヒトの肝臓線維芽細胞の培養に成功した。光学顕微鏡下の培養所見は、健常人と肝硬変患者および健常ラットと実験的肝障害ラットの肝臓線維芽細胞の間に明らかな差を認めなかったが、干渉位相差顕微鏡により形態学的に観察した結果では、肝硬変患者の線維芽細胞は、健常人のものに比べて細胞体内の小顆粒の数は多く、かつその大きさも大きいようであつた。これと同様の所見は実験的肝硬変ラットにおいても認められた。

健常人および肝疾患患者の肝臓線維芽細胞の培養液中の β -glucosaminidase活性および、コラーゲン量を細胞数当たりとして比較すると、 β -glucosaminidase活性は慢性肝障害肝では健常肝に比し、明らかに高値を示したが、硬変肝ではこのような差は明らかでなかった。又コラーゲン量は硬変肝では健常肝に比し低値を示した。実験的肝障害ラットの肝臓線維芽細胞について同様のことを比較すると、患者の場合とほぼ同様、硬変肝では、 β -glucosaminidase活性およびコラーゲン量の低下を認めた。

以上の実験成績の意義については、今後更に検討すべき問題であるが、少なくとも肝臓の線維芽細胞の異常が肝硬変の発生に、大きな役割を果し

ていることがうかがえる。

かような方法は将来肝硬変の病態究明の一つの手段となるものと期待してよいであろう。

V. 対 策

私は、肝硬変の発生過程において酸性ムコ多糖体が量的のみならず、質的にも異常を示す事を明らかにしたが、これらの代謝異常に対して、結合組織性ムコ多糖体またはその構成成分であるグルコサミン、グルクロン酸等を投与し、肝結合組織の異常増殖についても検討した。その詳細は今迄に発表しているので略すが、要するに肝線維化の比較的初期においては、これら薬剤の投与は肝コラーゲンの異常増殖を抑制し、肝硬変の発生に対して予防的効果のあることを認めた。しかしある程度以上完成された肝硬変に対しては、有効と考えられる結果は得られなかった。

肝硬変の治療に際して食餌療法の重要なことは、Patekの高蛋白、高カロリー食以来ひろく認められているが、食餌蛋白の質については良質の蛋白質というだけで、その詳細についての研究は少ないようである。私はまず8種類のアミノ酸混合食餌を作成して、ラットの体重回復に及ぼす影響を検討した。この際必須アミノ酸のみよりも16種アミノ酸を与えた方が、体重回復が速かであり、肝障害がある場合にはいわゆる可欠と考えられているアミノ酸の添加が好影響を示した。更に蛋白質の質および量が障害肝に対して如何なる影響を与えるかを検討する為、チオアセトアミドおよび四塩化炭素にてラットに慢性肝障害を惹起せしめ実験的に検討を試みた。

まず、ラットに蛋白量および蛋白価の異なる5種類の食餌(表9)を0.035%チオアセトアミドと共に与え、肝コラーゲン量を経時的に比較した。障害4カ月では、20~30%の蛋白含量でかつ蛋白価の高い食餌を与えたラットでは、肝コラーゲンの増加は僅かであったが、これに比し同じ蛋白量でも蛋白価の低い食餌を与えた場合には肝コラーゲンは増加した。一方10%しか蛋白を含まない食餌を与えた場合には、蛋白価の優劣には関係

表9. 食餌組成表
(チオアセトアミド障害ラット)

組別	蛋白質	含水炭素	脂 肪	蛋白質価	塩類混合物	ビタミン混合物
HW	30%	58%	8%	100%	4%	0.5%
MW	20%	68%	8%	100%	4%	0.5%
MP	20%	68%	8%	33%	4%	0.5%
LW	10%	78%	8%	100%	4%	0.5%
LP	10%	78%	8%	72%	4%	0.5%
A	MW, LPを大ケー適量交代

図5. 各種栄養条件下における肝コラーゲン量(チオアセトアミド肝障害4カ月ラット)

なく、肝コラーゲン量は著しく増加した。また高蛋白量、高蛋白価の食餌と低蛋白量、低蛋白価の食餌とを1週毎に交互に与えたラットでは、著しい肝コラーゲン量の増加をみた(図5)。

この実験において、肝結合組織の増殖に密接な関連のある肝ムコ多糖体量をみると、組成のよい食餌を与えたラットでは、組成の悪い食餌を与えた

表10. 諸栄養条件下におけるチオアセトアミド肝障害ラットの肝硬変発生率
(0.035%チオアセトアミド、6カ月間投与)

群	例数	肝硬変発生率(%)
HW	10	0
MW	12	8
MP	12	8
LW	13	7
LP	10	40
A	11	28

ものよりも増加の程度の少ないことが認められた。

先にのべた蛋白量および蛋白価の異なる種々の食餌を与えた肝障害ラットの各群で、6カ月間における肝硬変の発生をみると、高蛋白で蛋白価の高い食餌を与えた群では肝硬変の発生例はなく、これに反し蛋白量および蛋白価共に低い食餌を与えたラットでは40%の発生率を示した。尙前述のように、2種の食餌を交互に与えたラットでも、かなり高率に肝硬変が発生した(表10)。

一方、四塩化炭素障害においてはチオアセトアミド実験と同一の食餌条件で実験を行なったが、体重は蛋白量の多い群が増加する傾向を示し、肝重量もほぼ同様の傾向を認めた。肝蛋白量は蛋白価の高い群に高値を示す傾向にあり、血清アルブミン量は1カ月障害群では、高蛋白、低蛋白価群のみ低値を示したが、3カ月、6カ月障害では蛋白価の低い群はその高い群に比し、低値であった。

肝コラーゲン量は各群共障害の進むと共に次第に増加するが、6カ月障害では高蛋白・低蛋白価群が最も増加し、蛋白の量および質の改善に伴ない、その増加の程度は減少した。

以上の成績に鑑み、蛋白価の高い高蛋白食の投与は実験的に肝線維化の阻止や、蛋白代謝異常の是正に最も有効で、低蛋白食でアミノ酸バランスの悪い食餌は勿論、高蛋白食でも蛋白価の低い食餌は悪影響のあることを知り得た。

更に、蛋白価の高い高蛋白食と、蛋白価の低い低蛋白食とを交互に投与した場合、肝線維化の進行が高度であつたが、この成績はDavies¹⁷⁾、等が、食餌内容が繰返し変動する場合は、慢性の持続的な欠乏状態よりも肝に与える損傷効果が更に大であらうと予測した考えを実証し得たものといえよう。

次に臨床的に、肝疾患患者の食餌調査を行ない蛋白価を算出したが、総べての例においてトリプトファンが制限アミノ酸となつており、それらの蛋白価の平均は76であつた。尙食餌調査を実施し

た肝硬変患者18例に毎食100mgのL-トリプトファンを投与し、蛋白価を改善、これが肝機能および臨床症状に対して如何なる影響を与えるかを検討した。

一部の患者に対してまず食餌指導を行ない、蛋白量ならびに蛋白価をできるだけ改善させ、ついでグリシンを1カ月間与えたが、肝機能検査成績は変りなかつた。そこでトリプトファンを投与して蛋白価を改善した所、漸次肝機能の改善を認めた。

トリプトファン投与を行なつた肝硬変患者18例の成績を総括してみると、肝機能ならびに臨床症状の改善したもの6例、悪化4例であつた。腹水患者3例のうち2例は肝機能の悪化を認めたが、4カ月間にわたつて観察した1例では改善傾向を認めた。又諸種肝機能のうち、多くの例で改善を認めたのはBSP試験、コバルト反応であつた。

対照としてグリシン投与を行なつた慢性肝炎4例、肝硬変3例については、その前後における肝機能にはなんら変化を認めなかつた。

VI. 結 語

肝硬変はその頻度や予後などからみて医学の重要な課題の一つで、従来、多くの研究が行なわれているが、現在生存している患者の疫学、臨床像などを広範囲に調査した成績に乏しい憾みがあつたが、今回の調査により、その実態をある程度把握し得たのではないかと信じる。

日本人肝硬変の臨床像は諸外国の成績と比較して著しい差はないが、栄養面、殊に蛋白質については、その量のみならず質についても欧米諸国に比し、尙かなり欠陥があり、その改善によつて好影響のあることを明らかにし得た。

(本研究に御協力を賜つた全国各地の方々に深謝する。)

文 献

- 1) World Health Organization: Causes of death; alcoholism and cirrhosis of liver. *Epidem. Vital Statistics Rep.*, 11: 135, 1958. —2) Henrikson, E.C.: Cirrhosis of the liver with special reference to the surgical aspects. *Arch. Surg.*, 32: 413, 1936. —3) Ratnoff, O.D. and Patek, A.J. Jr.: The natural history of Laennec's cirrhosis of the liver: an analysis of 368 cases. *Medicine*,

- 21 : 207, 1942. —4) Fleming, R.G.: Portal cirrhosis with ascites: An analysis of 200 cases with special reference to prognosis and treatment. *Amer. J. dig. Dis.*, 9 : 115, 1942. —5) Kirshbaum J.D. and Shure, N.: Alcoholic cirrhosis of the liver, clinical and pathologic study of 356 fatal cases selected from 12, 267 necropsies. *J. Lab. clin. Med.*, 28 : 721, 1943. —6) Hoffman J. and Lisa, J.R.: Significance of clinical findings in cirrhosis of the liver. A study of 93 autopsied cases. *Amer. J. med. Sci.*, 214 : 525, 1947. —7) Olsen, A.Y.: A study of dietary factors, alcoholic consumption and laboratory findings in 100 patients with hepatic cirrhosis and 200 non-cirrhotic controls. *Amer. J. med. Sci.*, 220 : 477, 1950. —8) Douglass, B.E. and Snell, A.M.: Portal cirrhosis: An analysis of 444 cases with notes on modern methods of treatment. *Gastroenterology*, 15 : 407, 1950. —9) Armas-Cruz, Yazigi, R. Lopez, O. Montero, E. Cabello J. and Lobo, G.: Portal cirrhosis, An analysis of 204 cases, with correlation of clinical, laboratory and autopsy findings. *Gastroenterology*, 17 : 327, 1951. —10) Hali, E.M. Olsen, A.Y. and Davis, F.E.: Portal cirrhosis: Clinical and pathologic review of 782 cases from 16,600 necropsies. *Amer. J. Path.*, 29 : 993, 1953. —11) 宮地徹: 肝硬変症の病理及び統計に就て. *綜合臨床* 8 : 102, 1959. —12) Orr, M.L. and Watt, B.K.: Amino acid content of foods. U.S. Department of Agriculture. 1957. —13) Baggenstoss, A.H.: Posthepatic and alcoholic cirrhosis. Clinicopathologic study of 43 cases of each. *Gastroenterology*, 22 : 157, 1952. —14) Summerskill, W.H.J. and Davidson, C.S.: Cirrhosis of the liver: A study of alcoholic and non-alcoholic patients in Boston and London. *New Engl. J. Med.*, 262 : 1, 1960. —15) Welsh, J.D.: Portal cirrhosis in alcoholic and non-alcoholic women. *Amer. J. dig. Dis.*, 7 : 84, 1962. —16) Pugh, D. and Walker, P.G.: The localization of N-acetyl- β -glucosaminidase in tissue. *J. Histochem. Cytochem.*, 9 : 242, 1961. —17) Davies, J.N.P.: The pathology of dietary liver disease in tropical Africa. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 57 : 714, 1954.