内科学の展望 (第9回)

—肝疾患について—

A 1. 肝障害と代謝異常

東京大学医学部第一内科

岡 博

REVIEW ON INTERNAL MEDICINE, 1981—LIVER DISEASES—

A 1. THE METABOLIC DISORDERS AND THE LIVER INJURY

Hiroshi Oka, MD

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine University of Tokyo

はじめに

肝障害の発症因子としては、ウイルス、薬物およびアルコールが主要な因子であるが、これ以外に、種々な先天あるいは後天的代謝異常も肝障害因子として働き、そのあるものでは肝硬変にまで至る肝障害をひきおこすことが知られている。このような代謝異常による肝障害として、先天性代謝異常、たとえば糖原病IV型 (Andersen病, brancher欠損症), ガラクトース血症 (ガラクトース, 1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症), 果糖不耐症 (フルクトース, 1-リン酸アルドラーゼ欠損症), ヘモクロマトーシス, Wilson病, α_1 -アンチトリプシン欠乏症, などが有名であり、何れも肝硬変を含む肝障害が発症する。一方、後天的な代謝異常によっても、脂肪肝その他の肝障害の発症がみられる。高カロリー輸液や広範な腸管切除後にみられる肝障害もこれに含まれる。また、代謝異常それ自体は直接に肝障害因子として働かないばかりで、それがウイルスや薬物、とくに後者の肝障害の発症に関与することがあるし、また、慢性化あるいは増悪因子として働くことがある。以下、代謝異常と肝障害の関係について概説する。

1) 代謝異常による肝障害の発症機序

代謝異常による肝障害の発症機序は、本質的には肝毒性物質による肝障害の発症機序と類似して

いる。すなわち、代謝異常により、肝細胞の重要な機能が障害されることにより肝障害が発症するわけであるが、その機序としては、表1のようなものが考えられる。ミトコンドリアの機能障害、ATPの産生障害あるいは消費の増大は、エネルギー産生の障害の形で肝細胞を障害する。臨床的によく知られているものとしては、アノキシアやある種の薬物によるものであり、いわゆる代謝異常がこの面で肝障害因子となつていることが証明されているものは少ないが、甲状腺ホルモンやインスリンなどの異常がこの面で変動を与えていることはよく知られており、またフルクトースの大量静注がATPの減少をもたらすことも知られている。近年、肥満と $\text{Na}^+\cdot\text{K}^+$ ATPaseの関係が話題となつているが、肥満者の肝 $\text{Na}^+\cdot\text{K}^+$ ATPase活性は予想に反して上昇していたとの報告があ

表1. 代謝異常による肝障害

- 1) エネルギー産生の障害
ミトコンドリアの障害 (アノキシア, 薬物, アルコール)
ATPの減少 (フルクトース, エチオニンなど)
- 2) 補酵素の障害
NADPH, NADなどの減少 (四塩化炭素, アルコールなど)
- 3) 蛋白合成の障害 (薬物)
- 4) 異常代謝産物による障害 (先天性代謝異常)
異常代謝産物の毒性 (ガラクトース-1-リン酸など)
異常代謝産物の蓄積 (蓄積症)
- 5) 膜の障害 (過酸化, 高分子物質との共有結合)
- 6) 毒性物質の活性化 (薬物)

る¹⁾。しかし、この活性の変動と脂肪肝の程度との間には相関はみられなかつたので、これが肥満者の脂肪肝の原因とは考えられないようである。補酵素の変動も脂肪肝の発症と関連して重要であるが、これも臨床的にもつとも問題となるのはアルコールであり、他ではソルビトール、キシリトールなどの大量静注時や、重症の糖尿病などがある。蛋白合成の障害も当然肝障害因子として働くが、多くは薬物による二次的なものである。しかも、ある特殊な条件下では、すなわち、ミクロソームにおいて代謝されて初めて肝毒性を発揮する肝毒物による肝障害のばあいには、蛋白合成の障害がむしろ肝障害を軽減させるように働くことすらある。しかし、一般的には蛋白合成の障害は肝障害の発症あるいは肝障害よりの回復において、生体に不利な条件であることは事実であろう。第4にあげた異常代謝産物による肝障害が、先天性代謝異常疾患にみられる肝障害の主因を占めるものである。これには、異常代謝産物が直接的に肝障害因子として働くばあいと、多量に蓄積して初めて肝障害性を示すと考えられるばあいとがある。前者として代表的なものはWilson病における銅の肝細胞障害性であろう。

銅のセルロプラスミン合成への利用あるいは胆汁中への排泄が障害されるために、銅が細胞障害性に働くものである。発症機序は全く異なるが、原発性胆汁性肝硬変でも胆汁中への銅排泄低下のため、銅の増加がおこり、これが肝障害性に働いている可能性も考えられている。ガラクトース血症におけるガラクトース1-リン酸、果糖不耐症におけるフルクトース1-リン酸なども、直接あるいは間接に肝障害因子として作用している可能性は考えられているが、なお不明の点が多い²⁾。表2は種々の代謝異常疾患で蓄積する異常代謝産物を示したものである。この中で銅などは確かにそれ自体が毒性をもつものであるが、他の多くの物質のばあいには異常な物質の蓄積が非特異的な刺激となつて、肝障害をひきおこすと考えられているものが多い。多くの成書にもそのように記載されている。しかし、たとえば、糖原病のIII型(Cori病、

表2. 異常な代謝産物蓄積による肝障害

脂 肪 肝	トリグリセリド
糖原病IV型	異常(分枝の少ない)グリコーゲン
ガラクトース血症	ガラクトース-1-リン酸(?)
果糖不耐症	フルクトース-1-リン酸(?)
家族性コレステロール蓄積症	コレステロールエステル
Gaucher, Niemann-Pick などの蓄積症	スフィンゴリビドなど
アミロイドーシス	アミロイド
α_1 -アンチトリプシン欠乏症	異常なアンチトリプシン
ヘモクロマトーシス	ヘモジデリン
Wilson病	銅
プロトボルフィリア	プロトボルフィリン

debrancher欠損症)とIV型とは、何れも異常構造のグリコーゲンが蓄積するのであるが、前者では肝障害が軽度にししか認められないのに対して、後者では急速に進行する肝障害が認められる点などから、同じように異常な物質の蓄積であつても、その構造によつて肝障害性に差があるのか、あるいは、異常物質の蓄積そのものではなくて、その根底にある酵素障害が何らかの別の機序で肝障害発症に働くものと考えの方がより合理的であろう。 α_1 -アンチトリプシン欠乏症もその1例であり、本症とくにPizz型ではしばしば肝障害が認められ、しかも肝細胞内に異常構造のために分泌されず蓄積した α_1 -アンチトリプシンまたはその前駆物質が認められる。 α_1 -アンチトリプシン欠乏症で肝障害が発症する機序として、この異常な α_1 -アンチトリプシンの蓄積によるとする考え方と、 α_1 -アンチトリプシン欠乏のために蛋白分解酵素活性が阻害されず、これが何らかの機序で肝障害発症に関与するとの二つの考え方がある³⁾。前者の考えには、同じような肝内蓄積をもちながら、肝障害を発症しない例もみられる点で多少の疑問がもたれている。

わが国では未だこの型(Pizz型)の α_1 -アンチトリプシン欠乏症は発見されていないが、中村らの報告したPi^Mnichinanにおいても、肝細胞内に蓄積が認められるが、肝機能はほぼ正常である⁴⁾。三宅らは日本人の α_1 -アンチトリプシンの表現型を解析し、日本人の大部分はPi^MMM型であるが、さらにそのサブタイプを検討すると、表3に示すように、正

表 3. 正常者および肝疾患患者の α_1 -antitrypsinの表現型

	No.	M subtypes			rare variants						
		M1M1	M1M2	M2M2	Etokyo M1	Etokyo M2	IM1	M1N	M1P	M2P	M1S
(I) Normal	648	447 (69.0%)	164 (25.3%)	32 (4.9%)	2		1	2			
							5	(0.8%)			
(II) Liver diseases	761	416 (54.7%)	256 • (33.6%)	79 •• (10.4%)	2	1	1	1	1	3	1
							10	(1.3%)			

Gene frequencies for PiM subtypes (normal subjects)

 $Pi^M=0.82$, $pi^M=0.18$ * $p<0.01$, M1M2: liver dis. v.s. normal** $p<0.001$, M2M2: liver dis. v.s. normal表 4. 各種肝疾患患者における α_1 -antitrypsin表現型

	No.	M subtypes			rare variants						
		M1M1	M1M2	M2M2	Etokyo M1	Etokyo M2	IM1	M1N	M1P	M2P	M1S
(I) Chronic liver diseases	724	393 (54.3%)	244 (33.7%)	78 (10.8%)	1	1	1	1	1	3	1
							9	(1.2%)			
Chr. hepatitis	422	230 (54.5%)	140 (33.2%)	47 (10.6%)	1	1			1	2	
Liver cirrhosis	155	81 (52.3%)	56 (36.1%)	18 (11.6%)							
Hepatoma	18	9 (50.0%)	7 (38.9%)	2 (11.1%)							
Alcoholic liver diseases	45	25 (55.6%)	15 (33.3%)	4 (8.9%)						1	
Fatty liver	69	40 (58.0%)	20 (29.0%)	6 (8.7%)			1	1			1
Drug-induced liver diseases	6	2 (33.3%)	3 (50.0%)	1 (16.7%)							
Miscellaneous	9	6 (66.7%)	3 (33.3%)	0 (0%)							
(II) Acute hepatitis	37	23 (62.2%)	12 (32.4%)	1 (2.7%)	1						
							1	(2.7%)			

常人ではその60~70%は M_1M_1 型であり、 M_2M_2 型は5%位であるのに対し、肝疾患患者では M_2M_2 型の頻度が10.4%と有意に高いことを見出した⁵⁾。急性肝炎では M_2M_2 型の頻度は対照と同様であるので、(表4) α_1 -アンチトリプシンの異常が直接に肝炎の発症に関連するものではなく、おそらく慢性化に関与しているものと推定される。 M_2M_2 型ではアンチトリプシン活性が軽度低下していることが、肝障害の促進か慢性化に関与しているであろう。あるいは、これが表1の5)にあげた膜の障害などと関連のある可能性も考えられる。このように、代謝異常が、それ自体直接的に肝障害因子とならなくても、他の原因による肝障

害の増悪因子として働く可能性に注目する必要がある。糖尿病その他の代謝異常も、それ自体がたとえば脂肪肝を発症させること以外に、肝外性の因子も含めて、肝疾患の増悪因子として働きうる点に留意すべきである。

2) 薬物代謝異常と肝障害

薬物による肝障害は、次の演者も述べられるように、現在、問題となつているものの大部分はアレルギー性の反応によるものであり、いわゆる肝毒性物質による肝障害は臨床的には大きな問題ではないとされている。しかし、薬物による肝障害の中には、薬物それ自体が肝毒性を示すのではなくて、薬物の代謝産物が肝毒性を示すばあいも少

表5. 代謝産物がより強い肝毒性を示す物質の代表例

アセトアミノフェン	→ N-水酸化体
アフラトキシンB ₁	→ エポキシド
ブロムベンゼン	→ エポキシド
四塩化炭素	→ フリーラジカル
エタノール	→ アセトアルデヒド
ハローセン	→ フリーラジカル(?)
イソニアジド	→ アセチル化体
ジメチルニトロ サミン	→ メチルジアゾ ニウムカチオン

なくない。表5はその代表的な例を示したものであるが、この中には、最近臨床的にも問題となっているイソニアジドも含まれている。これら活性化された薬物が肝障害をおこす機序は種々あるが、活性化された薬物が細胞内あるいは細胞膜の高分子物質と共有結合し、それが、肝障害の原因となるばあいも多い。また、それがさらに免疫的機序による肝障害へと発展する可能性も十分に考えられる。したがって、これら活性化薬物による肝障害では、直接の障害因子は薬物であるが、その発症には薬物代謝の異常が密接に関連して来ることになる。薬物代謝には種差、性差、年齢差とともに、大きな個体差もあることが知られており、さらに、他の薬物の投与や、栄養、代謝状態によっても薬物代謝は変動する。したがって、同一の薬物を同一の量投与しても、大部分の人では肝障害がおこらないのに、特定の個人にのみ肝障害が発症することも十分に考えられる。現在、薬物代謝を個々の症例で検討することは、ほとんど行なわれていないが、将来は薬物代謝の先天的あるいは後天的な異常が肝障害との関連においても重要な問題となることが予想される。

3) 肝細胞壊死と代謝異常

肝障害は肝細胞の機能障害を意味するが、多くのばあい、これは肝細胞の壊死を伴っている。肝細胞がどのようにして壊死にまで至るかは未だ十分には解明されていない。Farberらは肝毒性物質による肝壊死の発生機序を図1のように想定している。すなわち、種々な原因により細胞膜が傷害され、その結果電解質その他の物質の細胞内外の動きが変動し、とくにCa⁺⁺の細胞内への流入が増加することが細胞の死へのひきがねとなるものと

図1. 肝細胞壊死の発生機序

推定している。細胞内のCa⁺⁺の変動が細胞内環境の恒常性を破壊し、それによつて細胞が壊死に至るとする考えである。

D-ガラクトサミンの肝細胞傷害に細胞外Ca⁺⁺の必要なことなどがその根拠となつている。代謝異常は、細胞膜脂質の過酸化、ATP, UTPなどの変動、あるいは前述のように薬物代謝などと関連して膜を構成する高分子物質との結合などの面でこの機序に関連するのみでなく、種々な代謝異常によるCa⁺⁺動態の変動なども、壊死の予防や促進に関連して来ることが想定される。したがってこの過程に働くことによつて、肝細胞膜の障害から、肝細胞壊死への進展を阻止する薬物やホルモンが将来治療に応用されることも必ずしも不可能ではない。

おわりに

以上、肝障害と代謝異常の関係について概説した。純粋に代謝異常が肝障害の原因となつている疾患はそれ程多くないが、何らかの代謝異常が肝障害の原因の一部となつていたり、あるいは増悪因子、慢性化因子として働いている可能性は決して少なくない。従来、個体差としてかたづけられ

ていたものが、それぞれの個体のもつ何らかの代謝異常に起因することが解明される日が近い将来にあることを期待したい。

文 献

- 1) Bray GA, et al.: Hepatic sodium-potassium-dependent ATPase in obesity. *New Eng J Med* 304: 1580, 1981.
- 2) The metabolic basis of inherited disease. Ed. by Stanbury JB, et al. Mc Graw-Hill. New York, 1978.
- 3) 三宅和彦: α_1 -アンチトリプシン欠乏症における肝疾患. 新内科学大系, 23. 肝疾患IV, 中山書店, 東京, 1977, p153.
- 4) 中村東樹他: 新しい変異型 α_1 -antitrypsin 欠損症 ($Pi^{Mnichinan}$) の1家系, 特に肝細胞内に認めた diastase抵抗性PAS染色陽性顆粒に関して. 日内会誌 69: 967, 1980.
- 5) 三宅和彦他: 肝疾患における α_1 -アンチトリプシン表現型の研究. 肝臓 21: 1599, 1980.
- 6) Farber JL and El-Mofly SK: The biochemical pathology of liver cell necrosis. *Amer J Pathol* 81: 237, 1980.