

# 肝疾患時に見られる肝の脂肪沈着と Glucose Tolerance Test 時の血中非エステル型脂肪酸の変動について

## 第 2 編

岡山大学医学部第一内科教室 (主任: 小坂淳夫教授)

大学院学生 古 元 裕

[昭和 42 年 3 月 29 日受稿]

### 緒 言

血漿中に非エステル型脂肪酸(non-esterified fatty acid, 以下 NEFA) の存在することは, 1924年に初めて Szent-Györgyi, Tominaga<sup>1)</sup> によつて示された。この NEFA が人為的なものでないことは, 1947年 Davis<sup>2)</sup> が人血漿中に NEFA の存在を確認し, 更に Cohn 等<sup>3)</sup> は NEFA が血漿アルブミン分画中に存在することを確認したことで明らかとなつた。

しかし, 血漿 NEFA の生理的意義の解明は更に遅れ, Dole<sup>4)</sup> および Gordon, Cherkas 等<sup>5)</sup> が1956年に初めて飢餓, Glucose 負荷, Insulin および Epinephrine 負荷時に血漿 NEFA の変動が生じることを報告した。以来, 血中 NEFA の生理的変動, 更には各種脂質代謝異常の病態生理を血中 NEFA の観点より追求した報告が発表されて来ている。なかでも, Dole<sup>4)</sup> や Gordon, Cherkas 等<sup>5)</sup> の, 空腹時に Glucose を負荷することにより血中 NEFA が空腹時値以下に減少し, 負荷後 3~4 時間後再び空腹時値近くまで回復することを報告した成績は糖・脂質代謝の密接な関連性を示唆するものとして注目されている。Glucose 負荷は, 従来糖代謝の異常発見に用いられるため, 糖尿病における Glucose 負荷時の血中 NEFA の変動も詳細に研究された。とくに, Bierman 等<sup>6)</sup> は糖尿病患者において, Glucose 負荷に対する血中 NEFA の減少が正常よりも少ないことを報告し, 以来この面での研究は多数発表されたが, なかでも Shafir 等<sup>7)</sup> は糖尿病患者での Glucose Tolerance Test (以下 GTT) 時における血中 NEFA とインスリンの変動パターンを詳細に記し, 逆に血中 NEFA のパターンの異常より糖尿病の存在を示しうる可能性を示唆している。

一方, 肝は脂質代謝上に中心的役割を果してお

り, 肝疾患時の脂質代謝異常もかなり明らかにされて来た。とくに, 肝の脂肪沈着, 更に脂肪肝に関しては, 脂質の動員の面より検討が加えられているが, 肝疾患時の血中 NEFA の変動<sup>8)</sup> を糖代謝, とくに GTT との関連の下で研究した報告<sup>9)</sup> は少なく, 更に肝各病態時の脂肪沈着との関連性についても究明されていない。そこで, このような観点から肝疾患時の脂質代謝異常を追求し, 肝の脂肪沈着の一面を明らかにしようと企てた。

研究対象および方法

#### 1) 研究対象

当内科入院肝疾患患者38例で, これらの対象例については各種肝機能検査, 腹腔鏡検査および病理組織学的検索を行なつて診断を確定<sup>10)</sup>し,

- 1) 急性肝炎(恢復期) 11例
- 2) 慢性肝炎 15例
- 3) 肝硬変 9例
- 4) 脂肪肝 3例(うちアルコール性 2例)

の4群に分類した。このさい Glucocorticoid 投与中のもの, GTT 異常者<sup>11)</sup> 或いは他の内分泌疾患を合併するもの, 明らかな動脈硬化性血管障害をもつもの<sup>12)</sup>, および肥満者はこれらの対象例に含まれていない。なお, 対照として健常者 6例を選んだが, これらについても肥満では GTT 時の血中 NEFA の変動に異常がみられることが報告されている<sup>2)</sup> ので肥満者は除外している。

#### 2) 研究方法

前日の夕食後絶食させ, 翌日早朝空腹時に下記のような処置を行なつた。すなわち, 空腹時に採血を行なつた後, 微温湯に溶かした Glucose 100g を経口的に服用させ, 負荷後 30, 60, 90, 120, 180分と経時的に前腕静脈の同一部位より採血を行ない血糖および血中 NEFA の測定を行なつた。なお, 上

記の検査中は安静を保持させ、禁煙を守らせた。

血糖値の測定は Somogyi-Nelson<sup>18)</sup> の方法に従い、血糖値の変動を Wilkerson<sup>11)</sup> の判定規準に照らし、疑い糖尿病、明らかな糖尿病の範疇に入る症例は対象例から除外した。

血清 NEFA の測定は, Itaya-Ui の方法に従った<sup>14)</sup>。

肥満度の判定には, 松木<sup>15)</sup> の規準に従い体重の増加, 減少を%で表し, 土10%以上の増減を肥満, るい瘦の基準とした。

### 成 績

NEFA の変動の分析を容易にするため空腹時値を100とし, 経時的な NEFA の変動を空腹時値に対する百分率で表わして検討することにした。

#### 1) 健常者における GTT 時の血中 NEFA の変動

研究対象の項で述べたように, 判定規準を越える肥満および瘦者を除き, 健常者とみなされる健康人6名の平均値および標準偏差は表1の通りである。従来の報告と一致し, 30分で40%以上減少し,

60分までに著明な低下がみられ, 以後3時間まで低値を保った。

#### 2) 肝疾患の各病態時における肝の脂肪沈着の程度と空腹時血中 NEFA 値

各病態時に現われる肝の脂肪沈着の程度と空腹時血中 NEFA 値との関係は表2の通りである。

すなわち, 各病態時において, 肝の脂肪沈着が高度な例に空腹時血中 NEFA が高値を示すという傾向は見られなかった。

脂肪肝の例数は少ないが, 空腹時血中 NEFA は他群に比べ低値を示した。

なお, 高度の脂肪沈着を示す群の頻度は, 急性肝炎(回復期)で9%, 慢性肝炎で23%, 肝硬変で14%であった。

#### 3) 肝疾患の各病態時に於ける肝の脂肪沈着の程度と GTT 時の経時的血中 NEFA の変動

各病態時の脂肪沈着の程度と GTT 時の経時的血中の NEFA の変動との関係を表3, 4, 5, 6, に示した。

肝の脂肪非沈着例では, 慢性肝炎の Glucose 負荷

Table 1  
Serum NEFA Change in GTT in Normal Persons

	Fasting	30	60	90	120	180 min.
Mean Value (mEq/L)	0.578	0.302	0.258	0.267	0.227	0.288
Standard Deviation (mEq/L)	0.264	0.058	0.042	0.048	0.042	0.058
% Change	100	52	45	46	39	50

Table 2  
Liver Fatty Infiltration and Fasting Serum NEFA

	○	⊙	◎	●
Normals	0.578±0.264 (6)			
Acute Hepatitis (Convalescence)	0.673±0.196 (3)	0.363±0.117 (3)	0.790±0.125 (4)	0.500 (4)
Chronic Hepatitis	0.615±0.142 (4)	0.408±0.031 (3)	0.602±0.139 (5)	0.627±0.087 (3)
Liver Cirrhosis	0.810±0.115 (3)	0.850±0.458 (3)	0.620 (1)	0.670 (1)
Fatty Liver	—	—	—	0.440±0.072 (3)

( ) : Number of cases Mean Value ± Standard Deviation

The extent of fatty infiltration, as revealed by microscopic examination, is divided into the following four groups.

○ : No fatty infiltration

⊙ : Moderate fatty infiltration

◎ : Slight fatty infiltration

● : Marked fatty infiltration.

Table 3

Liver Fatty Infiltration and Per Cent Change in Serum NEFA in GTT in Acute Hepatitis

	Case	Fasting level	min. after glucose load				
			30	60	90	120	180
○	a	100	40	40	22	30	40
	b		53	36	36	43	35
	c			50	60		60
◎	d	100	56	69		69	73
	e		88	49	44	66	51
	f		104	100	91	74	78
⊙	g	100	85	85	80	85	92
	h		92	60	43	39	40
	i		55	37	40	43	26
	j		73	55	69	59	114
●	k	100	110	86	100	80	72

○, ◎, ⊙ and ● : See the legends to Table 2

Table 4

Liver Fatty Infiltration and Per Cent Change in Serum NEFA in GTT in Chronic Hepatitis

	Case	Fasting level	min. after glucose load				
			30	60	90	120	180
○	a'	100	84	65	43	38	41
	b'		69	55	62	64	70
	c'		83	64	74	68	100
	d'		48	56	54	85	89
◎	e'	100	97	95	71	97	110
	f'		89	86	77	64	66
	g'		80	70	70	78	85
⊙	h'	100	89	80	62	72	85
	l'		77	52	48	39	82
	i'		108	57	54	57	71
	k'		63	59	39	37	61
	l'		60	47	47	62	102
●	m'	100	89	70	64	63	59
	n'		95	83	77	66	68
	o'		125	83	83	74	81

○, ◎, ⊙ and ● : See the legends to Table 2

後の各時点および肝硬変の負荷後30分で血中 NEFA の減少の割合が健常者および急性肝炎(回復期)例に比べて少ない傾向がみられたが推計学的に有意の差はみられなかった。

脂肪沈着を軽度より中等度認める群では、各病態時においてほぼ似た NEFA の変動を示し、負荷後30分の減少の程度は脂肪沈着を認めない群に比べて僅かである。

Table 5

Liver Fatty Infiltration and Per Cent Change in Serum NEFA in GTT in Liver Cirrhosis

	Case	Fasting level	min. after glucose load				
			30	60	90	120	180
○	a''	100	78	66	59	40	55
	b''		47	20	17	22	41
	c''		84	43	32	34	35
◎	d''	100	70	48	45	48	56
	e''		90	60	59	71	72
	f''		81	62	65	70	103
⊙	g''	100	82	65	68	78	85
●	h''	100	103	85	66	61	72

○, ◎, ⊙ and ● : See the legends to Table 2

Table 6

Liver Fatty Infiltration and Per Cent Change in Serum NEFA in GTT in Fatty Liver

	Case	Fasting level	min. after glucose load				
			30	60	90	120	180
●	a'''	100	128	125	131	95	164
	b'''		124	134	142	110	132
	c'''		113	91	104	87	76

● : See the legends to Table 2

一方、脂肪沈着の高度な群では、各病態時において Glucose 負荷後30分で血中 NEFA の減少がみられず、逆に空腹時値より上昇する傾向を示した。この NEFA の異常変動は、特に脂肪肝において著しく全例に観察された。

考 按

糖尿病における糖代謝と血中 NEFA の関係は各方面より研究され、糖代謝異常を血中 NEFA の異常より発見しうる可能性も示されている<sup>7)</sup>。更に、糖尿病における糖代謝と血中 NEFA 代謝の病態生理に関しては、Randle 等<sup>15)</sup>により明解な仮説が提示されている。

一方、動脈硬化性の血管障害を示す疾患では、GTT時に血中NEFAの異常変動が報告されており<sup>12)</sup>、肥満時においても、GTT時の血中NEFAの異常がかなりの頻度にとめられている<sup>12)</sup>。

現在、一般的な脂肪肝の発生機転として、

- 1) 血中 NEFA の肝への流入の増加

- 2) 肝での内因性の脂肪酸合成の亢進
  - 3) 肝の脂肪酸酸化能の低下
  - 4) リポ蛋白として肝より中性脂肪を分泌する機構の障害
- が考えられている。

肝は脂質代謝の中心に位置し、肝の異常により脂質代謝の異常を来すことは各種実験的脂肪肝において示されているところである<sup>17)</sup>。末梢からの NEFA の形での脂肪動員の増加が、糖尿病或いはエピネフリン<sup>18)</sup>による脂肪肝では重要であることも知られている。

著者は以上の観点から、血中 NEFA に異常を来す肝疾患外の要因を出来るかぎり除外した上で、肝疾患時に現われる脂肪沈着を血中 NEFA の動態の面より追求しようと試みた。

まず、肝疾患時の空腹時血中 NEFA は概して上昇を示す傾向が認められるが、有意な上昇とは言えなかつた。各病態時については、肝硬変群が他の急性肝炎（回復期）、慢性肝炎群よりやや高値を示す傾向を有した。Wajhenberg 等<sup>8)</sup>は重症肝疾患群において、空腹時血中 NEFA の有意の上昇を報告しその原因は肝細胞の NEFA 処理能力の低下であると言っている。

更に、各病態時において肝の示す脂肪沈着の程度と比較すると、脂肪沈着の程度が進むにつれ血中 NEFA も上昇する傾向は認められなかつた。脂肪沈着が高度な脂肪肝の場合には、却つて空腹時血中 NEFA の低下がみられた。

次に、各病態時において GTT 時の NEFA の変動を肝の脂肪沈着の程度より検討すると、肝の脂肪沈着の程度が進むにつれ Glucose 負荷後の血中

NEFA の減少が軽度となることが認められた。肝の脂肪沈着が高度な例では、糖負荷後却つて空腹値より NEFA が上昇を示した。この血中 NEFA の上昇の機序は不明であるが、脂肪肝においては全検索例に認められた。

以上の検索では血中 NEFA に影響する肝疾患外の要因を除いており、これらの患者に認められた糖に対する血中 NEFA の異常反応は肝の脂肪沈着と関連していることは明らかであるが、脂肪肝の原因なのか或いは結果であるのかは不明である。

## 結 語

血中非エステル型脂肪酸 (NEFA) に影響を与える肥満、糖尿病を始めとする各種内分泌疾患、および動脈硬化性血管障害を合併する症例を除外した肝疾患患者群を対象として Glucose 負荷時の血中 NEFA の変動をみた。

空腹時血中 NEFA に関しては、肝疾患群全体としては上昇傾向を示し、とくに肝硬変群においてその傾向が明らかであつた。肝の脂肪沈着が進むにつれ空腹時血中 NEFA 値も上昇する傾向は得られなかつた。脂肪肝では、逆に低値を示した。

Glucose 負荷後の血中 NEFA の変動は、肝の脂肪沈着の程度が増強するに従つて減少が微弱となる結果を得たが、この異常が肝疾患にみられる脂肪沈着の原因か否かは不明である。

稿を終るに臨み、御指導および御校閲を賜わった武田和久博士に深甚なる謝意を表します。

(本論文の要旨は、日本消化器病学会中国四国第 11 回地方会において発表した。)

## 文 献

- 1) Szent-Györgyi, A. and Tominaga, T.; *Biochem. Z.* 146: 226, 1924.
- 2) Davis, B. D.; *Arch. Biochem.* 15: 351, 1947.
- 3) Cohn, E. J. et al; *J. Amer. Chem. Soc.* 69: 1753, 1947.
- 4) Dole, V. P.; *J. Clin. Invest.* 35: 150, 1956.
- 5) Gordon, R. S., Jr. and Cherkas, A.; *J. Clin. Invest.* 35: 206, 1956.
- 6) Bierman, E. L., Dole, V. R. and Roberts, T. N.; *Diabetes*, 6: 475, 1957.
- 7) Shafrir, E. and Gutman, A.; *Diabetes*, 14: p. 77, Feb. 1965.
- 8) Wajhenberg, B. L., Hoxter, G. and Mello, E. H. L.; *Lancet*, 1: 1218, 1960.
- 9) 荒谷他.; 第一回日本肝臓学会西部会, 京都, 昭和 41 年 12 月

- 10) 小坂淳夫, 太田康幸 ;  
現代内科学大系, 消化器疾患 V. 1 頁, 中山書  
店, 東京, 1960.
- 11) Remein, Q. R. and Wilkerson, H. L. C;  
J. Chron. Dis. 13 : 6, 1961.
- 12) DeCaro. L. G., Fattorini, A. and Gorini, M. ;  
Metabolism, 15 : p. 65, No. 1, 1966.
- 13) Nelson, N. ;  
J. Biol. Chem. 153 : 375, 1944.
- 14) Itaya, K. and Ui, M. ;  
J. Lipid. Research, 6 : 16, 1965.
- 15) 松木駿;  
日医新, 1786 : 16, 昭33.
- 19) Randle, P. J., Garland, D. B., Hales, C. N.  
and Newsholme. E. A. Lancet, 1 : 785, 1963.
- 17) Farber, E. ;  
Gastroenterology, 50 : p. 137, No. 1, 1956.
- 16) Feigelson, E. B., Pfaff, W. W., Karmen, A.  
and Steinberg, D. ; J. Clin. Invest. 40 : 2171,  
1961.

---

The Response of Serum Non-Estrified Fatty Acid (NEFA) to  
Glucose Load in Patients with Liver Diseases and its Relationship  
to Hepatic Fatty Infiltration.

By

Yutaka KOMOTO

The 1st Department of Internal Medicine  
Okayama University Medical School  
(Director: Prof. K. Kosaka)

Summary

The changes of serum NEFA concentration after oral glucose administration were examined in patients with acute hepatitis (convalescent), chronic hepatitis, liver cirrhosis and fatty liver, excluding obesity, manifest arteriosclerotic vascular disorders, diabetes and other endocrine disorders.

1) The fasting NEFA value had the tendency to increase in liver diseases, especially in liver cirrhosis. No correlation was found between the NEFA value and the extent of hepatic fatty infiltration.

2) Although no specific pattern of NEFA response to glucose was found in these liver diseases, the decrease in NEFA concentration following the glucose load became less marked in accordance with the increase in the extent of hepatic fatty infiltration.

---