

1-¹⁴C acetate の全血脂質へのとりこみよりみた肝硬変 患者における脂質代謝について

岡山大学医学部第一内科学教室（主任：小坂淳夫教授）

高 野 俊 男

〔昭和42年12月28日受稿〕

I 緒 言

肝臓が物質代謝の中心的役割をはたす重要臓器であることから、肝疾患時に種々の代謝異常が存在することは当然考えられるところで、肝障害時の脂質代謝については、血清脂質とくに血清脂肪酸構成の異常や動物実験による肝内脂肪酸合成の障害に関する多くの報告がある¹⁾⁻⁵⁾。しかしながら、肝疾患時の脂質代謝について、肝臓その他の人体組織を用い、脂肪酸合成の面から詳細に検討した報告はみられない。

ところで、栗井および Hennes⁶⁾⁻⁸⁾らは糖尿病患者における脂肪酸合成を 1-¹⁴C acetate からの ¹⁴C のとりこみから検討した研究において、人体材料として血液細胞の有用性を確立し、糖尿病患者の血液細胞は、正常者のそれに比し、1-¹⁴C acetate からの脂肪酸合成において特有の異常パターンを有することを報告している。

そこで著者は、この方法により、肝硬変患者における脂肪酸合成について、正常者および糖尿病患者のそれと対比検討し、肝硬変患者における脂肪酸合成の特異性を追求しようと試みた。

II 研究対象および方法

1. 研究対象

最近2年間に岡山大学医学部第一内科へ入院し、腹腔鏡ならびに肝生検により診断を確認しえた肝硬変患者22例および正常者7例、肝障害のない未治療の一次性軽症糖尿病8例（空腹時血糖値正常範囲）、中～重症糖尿病11例（空腹時血糖値120～250mg/dl）、一次性糖尿病の合併のない急性肝炎5例（急性期）を対象とした。これら対象の年齢、性、体型は表1に示す。

肝硬変22例のうち病歴、臨床所見および糖尿病性網膜症などより一次性糖尿病（空腹時血糖値正常範

囲の軽症）の合併が明らかな症例10例を糖尿病合併群とし、他の12例は、つぎに述べるブドウ糖負荷試験（以下 GTT と略記）で、非糖尿病と判定された2例を GTT 陰性群とし、軽症の糖尿病と判定された10例（空腹時血糖値正常範囲）を GTT 陽性群として検討した。

2. 研究方法

a) 全血における 1-¹⁴C acetate からの ¹⁴C のとりこみ：栗井、Hennes⁶⁾らの方法により早期空腹時の血液をヘパリン加シリコン処理の注射器にとり、5 ml の血液に 5 μ Ci の 1-¹⁴C acetate を加え、95% O₂ + 5% CO₂ の気相の中で 37°C、4 時間 incubate した後 Folch⁹⁾らの方法により総脂質を抽出し、さらに 2 回 0.73% 食塩水で水洗した。つぎに Bjornorp¹⁰⁾の方法によりけん化抽出を行ない、脂肪酸は Metcalfe および Schmitz¹¹⁾らの方法によってメチル化したのち、ガスクロマトグラフィーにより個々の脂肪酸に分離した。流出する各脂肪酸をシリコン処理のフィルターに集め、Liquid scintillation spectrometer によりその放射能を測定した。また、とりこまれた ¹⁴C は白血球100万個あたりの1分間の崩壊数 d. p. m/10⁶ W. B. C で表現した。

b) ブドウ糖負荷試験：ブドウ糖 100g を経口負荷し、血糖は静脈血、Somogyi-Nelson 法で測定し、成績の判定は Wilkerson¹²⁾の方式によった。

III 研究成績

1. 1-¹⁴C acetate からの脂質成分への ¹⁴C のとりこみ

a) 総脂肪酸分画への ¹⁴C のとりこみ：1-¹⁴C acetate からの総脂肪酸分画への ¹⁴C のとりこみ絶対量についてみると、表1および図1に示すように、正常群7例 4203 $\pm$ 546 d. p. m/10⁶ W. B. C（算術平均 $\pm$ 標準偏差）、肝硬変 GTT 陰性群2例平均 4124, GTT 陽

Table 1-1 Incorporation of ^{14}C into fatty acids by blood from control and mild diabetics

	case	DPM per 10^6 white blood cells	<10:0 +10:0	12:0	14:0	16:0	16:1	14:0 +16:0	18:0	18:1	18:2	18:0 +18:1	20:0 -20:3	20:4+ 20:4<	20:0+ >20:0
controls	FS	4,717	11	127	665	840	28	1,505	657	313	0	970	988	936	1,924
	TS	4,630	15	143	642	838	23	1,480	555	233	38	789	952	1,098	2,050
	TT	3,736	12	86	359	644	85	1,003	595	329	56	923	675	621	1,296
	MA	3,826	19	118	478	742	26	1,220	575	390	43	965	743	598	1,341
	KH	3,435	7	117	620	849	20	1,469	437	195	12	632	684	347	1,031
	TA	4,830	47	123	531	762	43	1,294	457	357	64	814	858	1,452	2,310
	TK	4,244	10	62	576	1,001	43	1,577	412	217	34	628	699	1,144	1,842
	Mean	4,203	17	111	553	811	38	1,364	527	291	35	817	800	885	1,685
	S. D.	± 546	± 14	± 28	± 108	± 111	± 22	± 202	± 92	± 76	± 23	± 146	± 132	± 383	± 466
mild diabetics	SF	3,064	7	98	252	454	14	706	327	212	34	540	620	970	1,590
	KM	3,359	12	87	322	625	17	948	387	215	31	603	622	1,005	1,627
	NH	5,079	9	89	548	1,029	40	1,577	437	387	70	828	986	1,424	2,410
	FM	4,034	10	81	420	722	24	1,142	379	283	36	662	709	1,336	2,045
	OT	2,102	17	84	284	371	5	655	170	94	21	264	357	674	1,032
	IT	3,927	10	115	456	769	17	1,224	418	315	30	733	708	1,065	1,774
	Mean	3,594	11	93	380	662	20	1,042	353	251	37	604	667	1,079	1,746
	S. D.	$\pm 1,007$	± 4	± 7	± 114	± 236	± 12	± 347	± 97	± 101	± 17	± 195	± 203	± 271	± 481

Table 1-2 Incorporation of ^{14}C into fatty acids by blood from severe diabetics and cases of liver cirrhosis with normal GTT

	case	DPM per 10^6 white blood cells	<10:0 +10:0	12:0	14:0	16:0	16:1	14:0 +16:0	18:0	18:1	18:2	18:0 +18:1	20:0 -20:3	20:4+ 20:4<	20:0+ >20:0
severe diabetics	MK	1,720	30	70	229	289	4	518	164	90	20	254	337	481	818
	TT	2,984	5	49	235	432	25	667	304	315	10	620	686	814	1,499
	YY	1,852	7	60	231	346	12	577	154	119	19	272	347	527	874
	SM	2,466	12	57	225	334	11	559	246	162	24	408	396	913	1,309
	TH	3,704	9	85	326	535	15	861	402	340	12	745	708	1,143	1,851
	SN	3,265	1	115	408	617	16	1,025	358	236	32	594	528	875	1,404
	UH	3,889	22	103	406	614	37	1,020	387	252	46	639	569	1,414	1,983
	NY	2,778	8	103	401	555	10	956	244	131	29	375	478	774	1,253
	IG	2,575	13	75	368	625	15	993	319	171	22	489	180	513	693
	Mean	2,804	12	80	314	483	16	797	264	202	24	466	470	828	1,298
	S. D.	± 748	± 9	± 23	± 79	± 134	± 10	± 215	± 94	± 89	± 11	± 174	± 173	± 309	± 448
liver cirrhosis, c. normal GTT	AY	3,079	6	58	307	530	27	837	254	480	29	734	458	890	1,348
	NS	5,169	10	73	394	967	48	1,361	739	548	58	1,287	846	1,430	2,276
	Mean	4,124	8	65	350	749	37	1,099	497	514	44	1,010	652	1,160	1,812

性群10例 2839 ± 898 , 糖尿病合併群9例 3023 ± 1035 ,
軽症糖尿病群6例 3594 ± 1007 , 中～重症糖尿病群9
例 2804 ± 748 , 急性肝炎5例 3509 ± 640 で, 肝硬変の

GTT 陽性群および糖尿病合併群における ^{14}C とり
こみの絶対量は, 中～重症糖尿病群と同様, 正常群
に比しかなり低下し, 軽症糖尿病群ならびに急性肝

Table 1—3 Incorporation of ¹⁴C into fatty acids by blood from cases of liver cirrhosis with abnormal GTT and with diabetes

	case	DPM per 10 ⁶ white blood cells	<10:0 +10:0	12:0	14:0	16:0	16:1	14:0 +16:0	18:0	18:1	18:2	18:0 +18:1	20:0 -20:3	20:4 20:4<	20:0+ >20:0
liver cirrhosis c abnormal GTT	ST	3,916	9	72	275	757	36	1,033	473	769	35	1,242	481	993	1,473
	YH	3,038	12	54	236	382	13	617	319	320	23	639	650	1,014	1,664
	MH	3,614	11	75	330	616	21	946	353	559	32	912	488	1,098	1,587
	SK	1,584	4	24	87	219	13	307	180	313	18	494	226	482	709
	HH	1,611	9	47	159	241	4	400	190	155	13	345	323	456	778
	TY	3,288	5	61	262	583	21	845	331	654	27	986	468	855	1,323
	FS	2,576	13	72	234	397	11	631	275	257	19	531	450	825	1,275
	OS	2,703	10	45	239	459	16	698	264	368	21	640	398	818	1,216
	SF	2,024	14	43	142	250	22	392	152	304	20	455	265	801	1,066
	NK	4,031	25	69	324	447	33	771	394	598	15	992	675	1,331	2,006
	Mean	2,839	11	56	209	455	19	664	293	430	22	723	443	797	1,240
	S. D.	±898	±6	±17	±83	±178	±10	±244	±102	±201	±7	±291	±148	±275	±405
liver cirrhosis c diabetes	YS	1,705	3	28	105	180	11	285	248	223	28	471	320	504	824
	OS	4,370	23	76	471	626	18	1,097	521	354	33	875	849	1,322	2,171
	TT	4,492	0	26	314	670	32	984	426	458	70	884	874	1,598	2,472
	AT	2,474	6	52	183	366	14	549	320	399	29	720	331	728	1,059
	SS	2,822	6	48	238	499	18	736	266	485	36	750	429	776	1,205
	TK	2,360	5	43	178	330	18	509	315	252	35	567	423	738	1,161
	IA	3,531	30	139	441	561	8	1,002	423	267	24	690	536	1,067	1,603
	NM	1,819	4	31	167	278	9	444	214	155	20	369	303	616	919
	SE	3,634	4	55	290	696	25	986	324	566	24	891	495	1,103	1,598
	Mean	3,509	15	75	417	685	20	1,102	378	276	51	654	674	802	1,476
	S. D.	±640	±14	±19	±99	±260	±10	±344	±59	±111	±24	±155	±139	±172	±308

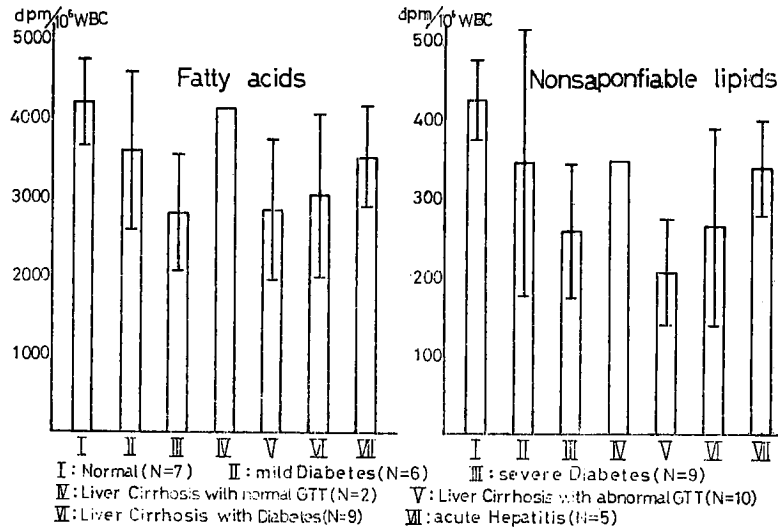
Table 1—4 Incorporation of ¹⁴C into fatty acids by blood from cases with acute hepatitis

case	DPM per 10 ⁶ white blood cells	<10:0 +10:0	12:0	14:0	16:0	16:1	14:0 +16:0	18:0	18:1	18:2	18:0 +18:1	20:0 -20:3	20:4 20:4<	20:0+ >20:0
KK	2,625	29	49	256	375	9	631	319	326	23	645	552	620	1,172
AK	4,262	30	84	427	718	27	1,145	470	434	53	904	840	1,044	1,884
KT	3,495	14	99	462	514	17	976	360	163	37	524	804	913	1,717
MH	3,957	0	79	524	1,058	35	1,581	393	274	87	667	620	723	1,343
KS	3,207	0	63	416	759	14	1,175	343	183	55	526	553	711	1,264
Mean	3,509	15	75	417	685	20	1,102	378	276	51	654	674	802	1,476
S. D.	±640	±14	±19	±99	±260	±10	±344	±59	±111	±24	±155	±139	±172	±308

炎群においても軽度低下の傾向にあった。

b) 不けん化脂質分画への ¹⁴C のとりこみ : 1-¹⁴C acetate からの ¹⁴C の不けん化物分画へのとりこみ絶対量についてみると、図 1 に示すように、正常群 7 例 424±50 d. p. m/10⁶ W. B. C, 肝硬変 GTT 陰性群

2 例平均 347, GTT 陽性群 10 例 206±67, 糖尿病合併群 9 例 264±125, 軽症糖尿病群 6 例 344±169, 中～重症糖尿病群 9 例 258±85, 急性肝炎 5 例 338±60 であった。この場合も先に述べた総脂肪酸の場合と同様、肝硬変の GTT 陽性群ならびに糖尿病合併群、

Fig. 1 Incorporation of ^{14}C from 1- ^{14}C acetate into fatty acids and nonsaponifiable lipids

および中～重症糖尿病群では、正常群に比し、 ^{14}C のとりこみの著明な低下がみられた。軽症糖尿病および急性肝炎群における低下は軽度であった。

2. 1- ^{14}C acetate から個々の脂肪酸への ^{14}C のとりこみ

上記各群における脂肪酸合成について、主として 1- ^{14}C acetate から個々の脂肪酸への ^{14}C のとりこみが、総脂肪酸へとりこまれた ^{14}C に対して占める比率の面から検討した。

a) ミリスチン酸 (14 : 0) への ^{14}C のとりこみ : 14 : 0 へとりこまれた ^{14}C の比率は、表 2 および図

2 に示すように、正常群 7 例 $13.23 \pm 2.68\%$ 、肝硬変 GTT 陰性群 2 例平均 8.78% 、GTT 陽性群 10 例 $8.02 \pm 1.28\%$ 、糖尿病合併群 10 例 $9.26 \pm 2.92\%$ 、軽症糖尿病群 8 例 $11.46 \pm 2.11\%$ 、中～重症糖尿病群 11 例 $11.40 \pm 2.35\%$ 、急性肝炎群 5 例 $11.84 \pm 1.78\%$ であった。肝硬変の各群では正常群、糖尿病群、急性肝炎群に比し、とりこまれた ^{14}C の比率が著明に低く、とくに肝硬変 GTT 陽性群においては有意の低下であった ($P < 0.001$)。これは ^{14}C のとりこみの絶対量についてみても、表 1 に示すように、同様の傾向がみられた。しかし、肝硬変の 3 群間には ^{14}C

Fig. 2 Percentage of recovered cpm in myristic acid and palmitic acid

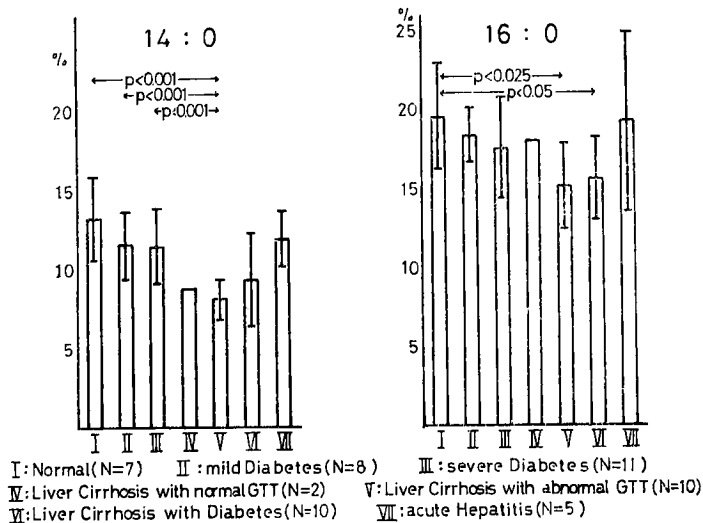


Table 2-1 Percentage of recovered cpm in various fatty acids of whole blood from control and mild diabetics

case	sex	age	body weight	<10:0+10:0	12:0	14:0	16:0	16:1	14:0+16:0	18:0	18:1	18:2	18:0+18:1	20:0-20:3	20:4+20:4	20:4<20:4	20:0+>20:0
controls																	
FS	M	35	O	0.24	2.69	14.09	17.79	0.60	31.88	13.91	6.64	0	20.55	20.93	19.84	40.77	
TS	F	36	L	0.33	3.09	13.86	18.10	0.50	31.96	11.99	5.04	0.81	17.03	20.57	23.71	44.28	
TT	M	31	N	0.32	2.31	9.59	17.23	2.26	26.82	15.90	8.79	1.49	24.76	18.05	16.61	34.66	
MA	F	44	O	0.49	3.08	12.48	19.38	0.69	31.86	15.01	10.19	1.12	25.20	19.40	15.62	35.02	
KH	F	35	N	0.19	3.41	18.03	24.68	0.57	42.71	12.70	5.66	0.36	18.36	19.88	10.08	29.96	
TA	M	29	N	0.97	2.55	11.00	15.78	0.89	26.78	9.46	7.39	1.32	16.85	17.76	30.06	47.82	
TK	M	32	N	0.23	1.45	13.59	23.61	1.01	37.20	9.71	5.11	0.81	14.82	16.48	26.97	43.45	
	Mean			0.40	2.65	13.23	19.51	0.93	32.74	12.67	6.97	0.83	19.65	19.01	20.41	39.42	
	S. D.			±0.27	±0.65	±2.68	±3.35	±0.14	±5.65	±2.48	±1.96	±0.53	±4.03	±1.62	±6.97	±6.37	
mild diabetics																	
SF	M	32	O	0.22	3.20	8.22	14.81	0.47	23.03	10.68	6.93	1.12	17.61	20.22	31.66	51.88	
KM	M	52	O	0.36	2.59	9.59	18.61	0.51	28.20	11.53	6.41	0.92	17.94	18.51	29.90	48.41	
NH	M	45	L	0.17	1.77	10.78	20.25	0.79	31.03	8.60	7.61	1.37	16.21	19.41	28.03	47.44	
FM	M	50	O	0.25	2.02	10.41	17.92	0.59	28.33	9.40	7.02	0.89	16.42	17.60	33.14	50.74	
OT	M	41	O	0.81	4.02	13.51	17.66	0.25	31.17	8.09	4.48	0.98	12.57	17.01	32.11	49.12	
IT	M	31	O	0.26	2.93	11.59	19.56	0.44	31.15	10.64	8.02	0.76	18.66	18.02	27.11	45.13	
NT	M	30	N	0.40	2.59	13.23	19.90	0.56	33.13	12.51	6.11	0.84	18.62	18.30	24.58	42.89	
AY	M	40	O	0.30	2.00	14.35	17.85	0.53	32.20	9.53	7.68	2.52	17.21	16.38	23.71	45.09	
	Mean			0.35	2.64	11.46	18.32	0.52	29.78	10.12	6.78	1.18	16.91	18.18	29.41	47.59	
	S. D.			±0.20	±0.74	±2.11	±1.73	±0.15	±3.22	±2.03	±1.13	±0.58	±1.97	±1.24	±2.86	±3.06	

O: obese N: normal L: lean

Table 2-2 Percentage of recovered opm in various fatty acids of whole blood from severe diabetics and cases of liver cirrhosis with abnormal GTT

case	sex	age	body weight	<10:0+10:0	12:0	14:0	16:0	16:1	14:0+16:0	18:0	18:1	18:2	18:0+18:1	20:0	20:3	20:4+20:4	20:0+20:0
MK	M	53	N	1.22	4.06	13.31	16.78	0.23	30.09	9.54	5.22	1.14	14.76	19.58	27.95	27.95	47.53
TT	M	50	N	0.17	1.63	7.88	14.47	0.83	22.35	10.20	10.57	0.33	20.77	22.98	27.27	27.27	50.25
YY	M	35	L	0.40	3.26	12.48	18.66	0.66	31.14	8.31	6.40	1.01	14.71	18.76	28.44	28.44	47.20
SM	F	45	O	0.49	2.32	9.12	13.53	0.46	22.65	9.96	6.57	0.93	16.53	16.06	37.04	37.04	53.10
TH	M	50	N	0.23	2.30	8.81	14.43	0.41	23.24	10.84	9.17	0.31	20.01	19.11	30.86	30.86	49.97
SN	M	37	O	0.04	3.51	12.50	18.89	0.49	31.39	10.96	7.24	0.98	18.20	16.18	26.81	26.81	42.99
UH	M	55	N	0.57	2.65	10.44	15.77	0.96	26.21	9.96	6.47	1.17	16.43	14.62	36.35	36.35	50.97
YM	M	46	N	0.10	1.84	9.31	16.03	0.72	25.34	12.95	7.97	0.87	20.92	19.69	29.93	29.93	49.62
GK	M	49	O	0.52	2.76	12.83	19.97	0.77	32.80	12.77	7.40	0.40	20.17	14.90	27.06	27.06	41.96
NY	M	35	N	0.30	3.71	14.44	19.96	0.35	34.40	8.77	4.73	1.03	13.50	17.22	27.87	27.87	45.09
IG	M	52	N	0.49	2.90	14.30	24.26	0.57	38.56	12.38	6.62	0.85	19.00	6.99	19.93	19.93	26.92
Mean				0.41	2.81	11.40	17.52	0.59	28.92	10.60	7.12	0.82	17.73	16.92	29.05	29.05	45.96
S. D.				±0.32	±0.77	±2.35	±3.18	±0.22	±5.34	±1.56	±1.67	±0.32	±2.67	±4.11	±4.69	±4.69	±7.18
AY	F	41	N	0.18	1.88	9.95	17.22	0.86	27.17	8.25	15.57	0.95	23.82	14.87	28.91	28.91	43.78
NS	M	54	O	0.19	1.41	7.62	18.71	0.93	26.33	14.30	10.59	1.13	24.89	16.37	27.66	27.66	44.03
Mean				0.19	1.66	8.78	17.96	0.89	26.75	11.28	13.08	1.04	24.36	15.62	28.28	28.28	43.90

severe diabetics

liver cirrhosis
normal GTT

とりこみの絶対量からも比率の面からも有意差がみられなかった。

b) パルミチン酸 (16:0) への¹⁴C のとりこみ: 16:0 へとりこまれた¹⁴C の比率は、表2および図2に示すように、正常群 $19.51 \pm 3.35\%$ 、肝硬変 GTT 陰性群 2 例平均 17.96% 、GTT 陽性群 $15.13 \pm 2.65\%$ 、糖尿病合併群 $15.60 \pm 2.64\%$ 、軽症糖尿病群 $18.32 \pm 1.73\%$ 、中～重症糖尿病群 $17.52 \pm 3.18\%$ 、急性肝炎群 $19.25 \pm 5.61\%$ で、肝硬変の GTT 陽性群および糖尿病合併群では正常、糖尿病、および急性肝炎の各群に比し、¹⁴C とりこみの比率が著しく低く、正常群に比し、有意の低下であった ($P < 0.05$)。しかし、この場合も肝硬変各群間には有意差がみられなかった。¹⁴C とりこみの絶対量からみても、表1のようにほぼ同様の傾向であり、肝硬変 3 群間の有意差はみられなかった。

c) オレイン酸 (18:1) への¹⁴C のとりこみ: 18:1 にとりこまれた¹⁴C の比率は、表2および図3に示すように正常群 $6.97 \pm 1.96\%$ 、肝硬変 GTT 陰性群 2 例平均 13.08% 、GTT 陽性群 $14.83 \pm 4.01\%$ 、糖尿病合併群 $11.60 \pm 3.63\%$ 、軽症糖尿病群 $6.78 \pm 1.13\%$ 、中～重症糖尿病群 $7.12 \pm 1.67\%$ 、急性肝炎群 $7.99 \pm 3.24\%$ であつた。すなわち糖尿病群は正常群とほとんど差がなかったが、肝硬変各群はいずれも高度に有意の増加がみられ、¹⁴C とりこみの絶対量においても増加の傾向にあった (表1)。つぎに肝硬変各群間においては、GTT 陽性群と糖尿病合併群の間で平均値において

Table 2-3 Percentage of recovered cpm in various fatty acids of whole blood from cases of liver cirrhosis with abnormal GTT and with diabetes

case	sex	age	body weight	<10:0+10:0	12:0	14:0	16:0	16:1	14:0+16:0	18:0	18:1	18:2	18:0+18:1	20:0	20:3	20:4	20:4+20:3	20:0+20:4	>20:0
liver cirrhosis with abnormal GTT	ST	F	55	L	0.22	1.84	7.02	19.32	0.91	26.34	12.07	19.62	0.88	31.69	12.26	25.32	37.58		
	YH	M	53	L	0.40	1.78	7.75	12.56	0.42	20.31	10.49	10.52	0.77	21.01	21.40	33.34	54.74		
	MH	F	51	N	0.29	2.07	9.13	17.07	0.59	26.20	9.79	15.47	0.89	25.76	13.53	30.42	43.95		
	SK	M	64	N	0.25	1.49	5.52	13.88	0.80	19.40	11.22	19.82	1.12	31.24	14.33	30.53	44.86		
	HH	M	33	N	0.55	2.92	9.86	14.96	0.25	24.82	11.82	9.60	0.80	21.42	20.04	28.30	48.34		
	TY	M	48	N	0.15	1.84	7.94	17.67	0.62	25.61	10.04	19.83	0.81	29.87	14.19	25.90	40.09		
	FS	M	61	N	0.52	2.80	9.08	15.39	0.44	24.47	10.65	9.94	0.75	20.59	17.45	31.98	49.43		
	OS	M	54	N	0.36	1.65	8.85	17.00	0.60	25.85	9.77	13.61	0.77	23.38	14.73	30.29	45.02		
	SF	M	37	O	0.68	2.13	7.02	12.39	1.08	19.41	7.50	15.03	0.98	22.53	13.14	39.65	52.79		
	NK	F	60	O	0.61	1.71	8.05	11.08	0.83	19.13	9.77	14.84	0.36	24.61	16.76	33.02	49.78		
	Mean				0.40	2.02	8.02	15.13	0.65	23.15	10.31	14.83	0.81	25.21	15.78	30.88	46.66		
	S. D.				±0.18	±0.48	±1.28	±2.65	±0.25	±3.15	±1.40	±4.01	±0.19	±4.28	±3.05	±4.11	±5.39		
liver cirrhosis with diabetes	YS	F	63	N	0.17	1.63	6.17	10.55	0.66	16.72	14.53	13.07	1.62	27.60	18.78	29.56	48.34		
	OS	F	56	O	0.52	1.73	10.78	14.33	0.41	25.11	11.91	8.11	0.75	20.02	19.42	30.25	49.64		
	TT	M	53	O	0	0.57	6.98	14.88	0.70	21.86	9.47	10.18	1.55	19.65	19.43	35.51	54.94		
	AT	M	56	N	0.25	2.11	7.41	14.80	0.55	22.21	12.97	16.16	1.18	29.13	13.38	29.48	42.86		
	SS	F	54	O	0.21	1.69	8.43	17.68	0.64	26.11	9.42	17.19	1.26	26.61	15.21	27.51	47.72		
	TK	M	55	N	0.22	1.84	7.56	14.00	0.78	21.56	13.36	10.66	1.46	24.02	17.91	31.27	49.18		
	IA	M	45	N	0.86	3.93	12.48	15.90	0.23	28.38	11.98	7.56	0.68	19.54	15.18	30.22	45.40		
	NM	M	49	N	0.23	1.71	9.15	15.25	0.50	24.40	11.74	8.54	1.09	20.28	16.67	33.82	50.49		
	KT	M	37	N	0.28	2.53	15.62	19.45	0.61	35.07	7.33	8.88	0.46	16.21	14.47	29.89	44.36		
	SE	M	61	O	0.10	1.52	7.99	19.16	0.70	27.15	8.93	15.60	0.67	24.53	13.63	30.38	44.01		
	Mean				0.28	1.93	9.26	15.60	0.58	24.86	11.16	11.60	1.07	22.76	16.41	30.79	47.20		
	S. D.				±0.24	±0.86	±2.92	±2.64	±0.16	±4.92	±2.27	±3.63	±0.41	±4.22	±2.35	±2.29	±4.13		

Table 2—4 Percentage of recovered cpm in various fatty acids of whole blood from cases with acute hepatitis

case	sex	age	body weight	<10:0+10:0	12:0	14:0	16:0	16:1	14:0+16:0	18:0	18:1	18:2	18:0+18:1	20:0-20:3	20:4+20:4<	20:0+>20:0
KK	M	39	N	1.11	1.86	9.74	14.32	0.36	24.06	12.15	12.43	0.86	24.58	21.03	23.63	44.66
AK	M	27	N	0.07	1.98	10.02	16.85	0.63	26.87	11.03	10.23	1.24	21.26	19.71	24.50	44.21
KT	F	29	N	0.40	2.82	13.22	14.70	0.48	27.92	10.31	4.67	1.06	14.98	22.99	26.13	49.12
MH	F	26	N	0	2.00	13.22	26.71	0.88	39.93	9.92	6.93	2.19	16.85	15.67	18.26	33.93
KS	M	25	N	0	1.97	12.98	23.67	0.43	36.65	10.68	5.71	1.71	16.39	17.24	22.17	39.41
Mean				0.32	2.12	11.84	19.25	0.56	31.09	10.82	7.99	1.41	18.81	19.33	22.94	42.27
S. D.				±0.47	±0.38	±1.78	±5.61	±0.20	±6.82	±0.85	±3.24	±0.98	±3.94	±2.92	±2.98	±5.79

約3%の差を認めたが、有意ではなかつた。

d) アラキドン酸(20:4)以上の長鎖脂肪酸への¹⁴Cのとりこみ:20:4およびそれ以上の保持時間を有する脂肪酸群へとりこまれた¹⁴Cの比率は、表2および図3に示すように正常群 $20.41 \pm 6.97\%$ 、肝硬変 GTT 陰性群2例平均 26.28% 、GTT 陽性群 $30.88 \pm 4.11\%$ 、糖尿病合併群 $30.79 \pm 2.29\%$ 、軽症糖尿病群 $29.41 \pm 2.86\%$ 、中～重症糖尿病群 $29.05 \pm 4.69\%$ 、急性肝炎群 $22.94 \pm 2.98\%$ であつた。肝硬変および糖尿病の各群とも正常群に比し、とりこまれた¹⁴Cの比率が有意に高値を示した。これを¹⁴Cとりこみの絶対量についてみても、表1のように肝硬変、糖尿病各群とも正常群とほとんど差がなかつた。

e) その他の脂肪酸への¹⁴Cのとりこみ:ラウリン酸(12:0)、ステアリン酸(18:0)および炭素数20の脂肪酸(20:0～20:3)へとりこまれた¹⁴Cの比率は、肝硬変、糖尿病および急性肝炎の各群とも正常群とほとんど差がなく、12:0では約2%, 18:0では10～12%, 20:0～20:3では16～19%を占めた。

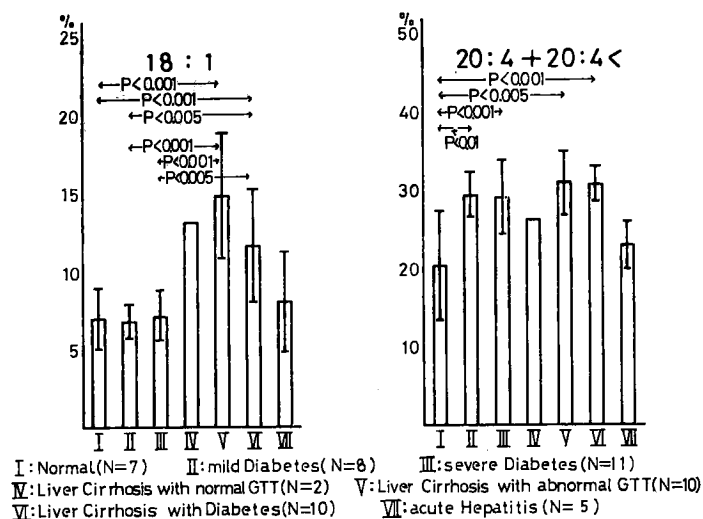
IV 総括ならびに考察

肝硬変時の脂質代謝について、¹⁻¹⁴C acetate の全血細胞脂質への¹⁴Cのとりこみを指標とした脂質合成の面から検討した。ところで、肝障害時には種々の糖代謝異常が存在し、また肝硬変患者には一次性糖尿病の合併頻度の高いことが知られあいる¹³⁾⁻¹⁷⁾。したがつて、肝疾患時の脂質代謝は、同時に存在する糖代謝の異常と密接な関係にあり、とくに一次性糖尿病の合併例においては、糖尿病性の要因により、種々の修飾を受けることが予測される。

そこで著者は、対象とした肝硬変患者を臨床的に一次性糖尿病(軽症)の合併が明らかな群(10例)と、GTTの異常のみで、一次性糖尿病の合併の不明な群(GTT陽性群, 10例)およびGTTで異常のない群(2例)にわけ、また対照とした糖尿病患者を、肝硬変糖尿病合併群と同程度の耐糖能を示す軽症群(8例)と中～重症群(11例)に分類し、それぞれの成績を対比検討した(肝硬変患者でGTTに異常を示さぬ症例は2例のみであつたので、その成績は参考にとどめた)。

¹⁻¹⁴C acetate からの脂質成分への¹⁴Cのとりこみの検討では、総脂肪酸および不けん化脂質への¹⁴Cのとりこみについて、肝硬変ならびに糖尿病の各群

Fig. 3 Percentage of recovered cpm in oleic acid and fatty acids with retention time corresponding to arachidonic acid or greater



および急性肝炎群とも、¹⁴C とりこみの低下を認めたが、肝硬変各群における低下は中～重症糖尿病群と同様、正常群に比し著明、軽症糖尿病群および急性肝炎群における低下は軽微であつた。このことは、以下に述べる個々の脂肪酸生成の検討から、肝硬変群および中～重症糖尿病群ではマロニール CoA 経路¹⁸⁾の抑制が強いので、14:0, 16:0 の合成低下が総脂肪酸合成低下に反映しているものと考えられる。

しかし、このように一定量の白血球によつてとりこまれた ¹⁴C の絶対量を比較する場合には、血液中における isotope dilution の問題を考慮しなければならない。したがつて、著者は各脂肪酸の変化を比較検討するさい、各々の脂肪酸へとりこまれた ¹⁴C 絶対量のほかに、それぞれの脂肪酸へとりこまれた ¹⁴C の総脂肪酸中の ¹⁴C に対する比率を重視し、それを中心として検索した。

その結果、糖尿病群では14:0, 16:0 へのとりこみの低下および20:4以上の保持時間を有する脂肪酸群へのとりこみの増加を認め、栗井らと同様の成績をえた。肝硬変群においては各群とも、上記糖尿病群と同様

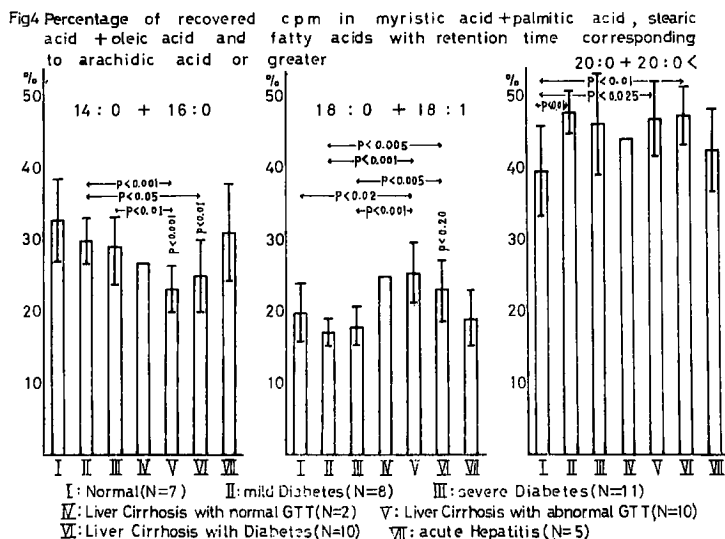
の変化がみられたが、14:0 および16:0 における ¹⁴C とりこみの低下が糖尿病群よりかなり強く、また18:1 へのとりこみが著明に増加することを認めた。

栗井および Hennes⁸⁾⁻⁸⁾ らは、糖尿病患者では14:0 および16:0 の生成が低下することから、マロニール CoA 経路の障害が糖尿病に特徴的であることを述べているが、著者の肝硬変患者における成績でも、同様14:0 および16:0 の生成低下が認められ、しかも糖尿病群に比しその低下がかなり強いことから、肝硬変患者においてもマロニール

CoA 経路の障害の存在することが示唆される。図4は著者の成績を合成経路別に3群に分けて示したもので、これらのことが総合的に観察できる。この点からみれば、肝硬変における脂肪酸合成にも糖尿病の場合と基本的には類似の障害が推定される。

しかし、18:1 の生成については、糖尿病群では正常群とまったく差がみられなかったが、肝硬変群においては GTT の異常ないし一次性糖尿病合併の有無にかかわらず、各群とも正常および糖尿病群に比し有意の増加がみられた。この成績によると18:

Fig. 4 Percentage of recovered cpm in myristic acid + palmitic acid, stearic acid + oleic acid and fatty acids with retention time corresponding to arachidonic acid or greater



1 生成の増加が肝硬変に特有の変化と考えられる。

この異常パターン発現に関与する要因としては、Benjamin¹⁹⁾らの糖尿病ラット脂肪組織における18:1生成障害がインスリンに反応しにくいとの報告や、Hennes²⁰⁾らのラット脂肪組織における18:1生成が人血清中インスリンにより特異的に促進されるとの報告、また著者²¹⁾のラット脂肪組織の脂肪酸合成における血清中添加インスリンの影響に関する検討でも、添加インスリンが18:1に最も特異的に作用することなどから考え、どうしても血中でのインスリン作用という複雑な問題がからんでくる。

著者の結果からは、もし血液中インスリンの作用が、血液細胞においても脂肪組織と同様と考えるならば、18:1の動きから、肝硬変が合併すると糖尿病のみの場合より血中インスリンの作用が増強していると考えられるが、インスリンに対する組織の特異性についての問題が残る。一方、Hennes⁶⁾らの成績では、18:1の生成はアシドーシスを伴う糖尿病患者でもその比率が著しく亢進し、アシドーシスを伴わない例では正常と差がないことからみて、同じ糖尿病でもその病態によつて異なり、したがつて18:1の生成変動は、血液中のインスリン作用調節因子や組織の代謝状態を反映して変動すると考えられる。しかし、現在までの成績からしてアシドーシスを呈する重症糖尿病を除外すれば、18:1生成比の増加することをもつて肝硬変による変化とみることが可能である。

つぎに、肝硬変群のうち、臨床的に一次性糖尿病の合併が明らかな群と、GTTの異常のみで、一次性糖尿病の合併有無が不明の群における脂肪酸合成の成績を対比すると、14:0、16:0および20:4以上の長鎖脂肪酸群では、両群のあいだにほとんど差がみられず18:1における生成増加についてのみ前者が後者より低い傾向にあり、平均値では約3%の差がみられた。成績にばらつきがあり、両群の間に有意差はなかつたが、上述のアシドーシスを伴う場合を除外すれば、肝硬変患者におけるGTTの異常が、主として肝障害によるものか、あるいは一次性糖尿病の合併によるかを区別する1つの手がかりとなりうることも考えられる。

ところで、肝硬変群では脂肪酸合成において上述のような変化がみられたが、同じく肝疾患でありながら急性肝炎群(急性期)では脂肪酸合成上質的な異常がほとんどみられなかつたことは注目される。しかしその理由に関しては今後の検討に待たねばな

らぬ。

V 結 論

肝硬変患者22例を対象とし、これを臨床的に一次性糖尿病の合併があきらかな10例(糖尿病合併群)、GTTに異常を示すが一次性糖尿病の合併有無が不明の10例(GTT陽性群)およびGTTに異常を示さぬ2例に群別し、その脂質代謝について、全血における $1-^{14}\text{C}$ acetateからの ^{14}C のとりこみを指標としたin vitroの脂質合成、とくに脂肪酸合成の面から、正常者7例、軽症糖尿病患者8例、中～重症糖尿病患者11例および急性肝炎患者5例のそれと対比検討し、つぎの結果がえられた。

1) $1-^{14}\text{C}$ acetateから総脂肪酸および不けん化脂質への ^{14}C のとりこみは、肝硬変のGTT陽性群および糖尿病合併群では中～重症糖尿病群と同様、正常群に比し著明な低下を示したが、軽症糖尿病および急性肝炎の2群においては、その低下が軽微であつた。

2) 個々の脂肪酸への ^{14}C のとりこみを、各脂肪酸にとりこまれた ^{14}C の占める比率から検討すると、肝硬変患者では各群とも、14:0および16:0においてとりこまれた ^{14}C の比率の低下が糖尿病群に比しかなり強く、その低下は14:0においてGTT陽性群は糖尿病群より有意、16:0においてはGTT陽性群および糖尿病合併群とも正常群に比し有意であつた。18:1における ^{14}C とりこみは肝硬変各群とも著明に増加し、正常および糖尿病群に比し高度の有意差を示した。20:4以上の長鎖脂肪酸においても正常群に比し有意の増加がみられたが、糖尿病群とはほとんど差がなかつた。

肝硬変患者における脂肪酸合成には、14:0、16:0および20:4以上の長鎖脂肪酸において糖尿病患者と類似の点がみられるが、18:1合成の著明な増加が本症に特異的な変化と考えられる。

3) 肝硬変の各群の間において、14:0、16:0および20:4以上の長鎖脂肪酸にとりこまれる ^{14}C の比率にはほとんど差がみられなかつた。18:1においては、GTT陽性群が糖尿病合併群より平均値で約3%の増加を示したが、両群の間に有意差はなかつた。

4) 急性肝炎群においては、個々の脂肪酸合成のうえで正常群と大差がなく、質的異常はほとんどみられなかつた。

(本論文要旨は第10回日本糖尿病学会総会において発表した)

文 献

- 1) 高橋善弥太: 日消誌, 60: 571, 1963
 - 2) Takahashi, Y. et al: J. Biochem., 49: 713, 1961
 - 3) Imai, Y.: J. Biochem., 49: 642, 1961
 - 4) 今井陽: 生化学, 34: 428, 1962
 - 5) Ashmore, J., Wefer, G. and Randau, B. R.: Cancer Res., 18: 974, 1958
 - 6) Awai, K., Hammarstrand, K. and Hennes, A. R.: Metabolism, 13: 328, 1964
 - 7) Awai, K. and Hennes, A. R.: Diabetes, 13: 592, 1964
 - 8) Hennes, A. R. and Awai, K.: Metabolism, 14: 487, 1965
 - 9) Folch, J., Lees, M. and Sloan Stanley, G. H.: J. Biol. Chem., 226: 497, 1957
 - 10) Björntorp, P.: Göteborg, 1960
 - 11) Metcalfe, L. D. and Schmitz, A. A.: Anal. Chem., 33: 363, 1961
 - 12) Wilkerson, H. L. C. et al: Diabetes, 9: 386, 1960
 - 13) Creutzfeldt, W.: Acta Hepato-splenol., 6: 156, 1959
 - 14) Creutzfeldt, W., Wille, K. and Kaup, H.: Dtsch. med. Wschr., 87: 2189, 1962
 - 15) Soskin, S. and Levine, R.: Carbohydrate Metabolism, The University of Chicago Press, Chicago, 1952
 - 16) 小坂淳夫ほか: 糖尿病, 7: 137, 1964
 - 17) 山形敬一ほか: 診療, 14: 1602, 1961
 - 18) Wakil, S. J.: J. Lipid Res., 2: 1, 1961
 - 19) Benjamin, W. and Gellhorn, A.: J. Biol. Chem., 239: 64, 1964
 - 20) Hennes, A. R., Awai, K. and Power, L.: Nature, 204: 943, 1964
 - 21) Takano, T., Hennes, A. R. and Power, L.: Metabolism, 16: 933, 1967
-

Studies on Incorporation of Acetate- ^{14}C into Lipids by Blood from Patients with Liver Cirrhosis

By

Toshio Takano

The First Department of Internal Medicine Okayama University Medical School
(Director: Prof. Kiyowo Kosaka)

The incorporation of $1\text{-}^{14}\text{C}$ acetate into major lipid fractions or discrete fatty acids of whole blood has been studied. The subjects studied were 22 cases of liver cirrhosis, 11 severe diabetics, 8 mild diabetics, 7 normal persons, and 5 cases of acute hepatitis. Of these 22 cases of liver cirrhosis, 2 were normal, 10 were abnormal in glucose tolerance test (GTT), and another 10 cases were clinically considered to have been complicated with primary diabetes.

Results:

1) Not only the groups of liver cirrhosis with abnormal GTT and with diabetes, but severe diabetics showed remarkable decrease in incorporation of ^{14}C from acetate- ^{14}C into fatty acids and non-saponifiable fraction, however, little depression has been found in the mild diabetics and the group of acute hepatitis as compared to the normal group.

2) From the view of incorporation of ^{14}C into individual fatty acids, groups of liver cirrhosis showed equally less in percentage of recovered cpm in 14:0, and 16:0 than those found in diabetic group, particularly, percentage incorporation of 14:0 in group of liver cirrhosis with abnormal GTT was significantly decreased as compared to diabetic groups. In 16:0 also, percentage of recovered cpm in both groups of liver cirrhosis with abnormal GTT and with diabetes was significantly depressed than controls. All groups of liver cirrhosis showed highly significant increase of percentage incorporation in 18:1 as compared to both normal and diabetic groups. Significant increase of percentage of recovered cpm in fatty acids with retention time corresponding to 20:4 or greater was found in the groups of liver cirrhosis as well as diabetics as compared to normal controls. Therefore, the groups of liver cirrhosis and diabetics showed analogous changes in the formation of 14:0, 16:0, and fatty acids longer than 20:4, but the remarkable increase in formation of 18:1 was found to be specific for liver cirrhosis.

3) The percentage of recovered cpm in 14:0, 16:0, and fatty acids longer than 20:4 had no significant difference among the groups of liver cirrhosis. However, in spite of insignificant change, the group of liver cirrhosis with abnormal GTT showed increase by about 3% in mean value in percentage incorporation in 18:1 as compared to the group with diabetes.

4) No particular changes in percentage incorporation of ^{14}C into discrete fatty acids of blood were observed in the group of acute hepatitis as compared with normal group.
