

アルコールの肝障害作用に関する研究、とくにコリン欠乏性 肝硬変の進展におよぼすアルコールの影響について

金沢大学大学院医学研究科内科学第一講座(主任 武内重五郎教授)

大原教知可

(昭和42年2月2日受付)

本論文の要旨は1967年3月、日本消化器病学会において発表した。

アルコールの過剰摂取が肝硬変発生の一要因となっていることはひろく認められているが、その発生機序については未だすべてが明らかであるとはいえないのが現状である。

アルコール性肝硬変の発生過程には脂肪肝が重要な基礎病変となっていると考えられており、その成因としてアルコールそれ自身の直接作用^{1)~2)}とアルコールの過剰摂取に伴う低栄養ないしは相対的コリン欠乏を介しての間接作用^{23)~27)}があげられている。しかしアルコール性脂肪肝が他の肝障害因子の関与なしに、アルコールのみの作用で肝線維症・肝硬変へと進展してゆくのかどうかは未だ明らかではない²⁸⁾。また大酒家にみられる肝硬変には必ずしも上田・武内の分類²⁹⁾によるC型(門脈性ないし中隔性)肝硬変がみられるとは限らず、A型(壊死後性)・B型(終末または完成型)肝硬変も少なくない^{21)30)~32)}。かかる点から脂肪肝性肝硬変はいかなる終末像を呈するのか、そしてその終末像の形成にアルコールがいかなる役割を果しているのかについても未だ解決されなければならない点が多く残されており、武内ら²¹⁾はコリン欠乏性脂肪肝に大量のアルコールを1回経口投与することにより、血清トランスアミナーゼ活性値の上昇と、ときに肝細胞壊死のみられることを観察し、アルコールの過剰摂取が脂肪肝性肝硬変の進展過程において壊死後性肝硬変の形態学的性格を添加しうる可能性を推定している。

しかし一方において、高田ら³³⁾の肝硬変の回復はアルコールによって抑制されないとの報告や、Summer-skillら³⁴⁾のアルコールの投与によって肝硬変の改善をみたとの報告は、肝硬変とアルコールの関係をより一層複雑なものとしている。

以上の諸点より、著者は本論文においてコリン欠乏

ラットにアルコールを長期にわたって投与することにより、脂肪肝性肝硬変の進展過程がいかなる修飾をうけるかを検討し、肝硬変発生活因子としてのアルコールの持つ意義を明らかにしようと試みた。

実験方法

1) 実験動物

100 g 前後の Sprague-Dawley 純系雄性幼若ラットを使用した。実験開始前にオリエンタル固形飼料で約1週間飼育し、体重増加を確認した上でつぎの4群に分けて比較検討した。

第I群: コリン欠乏群(以下CD群と略記する) 体重 117.4 ± 10.5 g (平均値 $\pm 95\%$ 信頼限界を示す; 以下同様)のラットを使用し、食餌は表1に示すコリン欠乏食を与え、飲料水は給水瓶により水道水を自由に飲ませた。

第II群: コリン添加群(以下CDC群と略記する) 体重 116.2 ± 11.0 g のラットを使用し、食餌は前記のコリン欠乏食に0.4%の塩化コリンを添加したものを与え、飲料水はCD群と同様水道水を自由に飲ませた。

第III群: コリン欠乏・アルコール投与群(以下CD A群と略記する) 体重 130.4 ± 11.3 g のラットを使用し、食餌は前記のコリン欠乏食を与えるとともに、飲料水としては給水瓶中に15 (v/v) % アルコールのみを入れ、これを自由に飲ませた。

第IV群: コリン添加・アルコール投与群(以下CD CA群と略記する) 体重 128.4 ± 12.0 g のラットを使用し、食餌はCDC群と同様コリン添加食を与え、飲料水としてはCDA群と同様15 (v/v) % アルコールのみを自由に飲ませた。

ラットはおのおの個室で飼育し、室温は可及的に23

Studies of the Effects of Long-Term Administration of Alcohol upon Development of Fatty Cirrhosis in Choline-Deficient Rats. Norichika Ohara, The First Department of Internal Medicine (Director: Prof. J. Takeuchi), School of Medicine, Kanazawa University.

°C に保つようにした。食餌は週1回作成したものを冷蔵庫に保存し、3日ごとに1匹につき40gを与え、残った食餌は捨てて新しいものと取り換えた。この際摂取量とアルコール飲量とを測定し、また体重も週1回測定記録した。

各群ラットの飼育総数・資料数・非資料数・死亡数は表2に掲げたごとくである。飼育期間中明らかに飼育開始時の体重より低い体重を示したラットおよび急激な体重減少を示したラットは本論文の観察対象から除き非資料とした。また飼育期間中に死亡したラットも観察対象には入れなかった。最終的に本論文の観察対象となった資料数は表2に示すごとくCD群62匹、CDC群26匹、CDA群34匹、CDCA群31匹のラットであった。

各群のラットは実験食で飼育開始後1~6カ月の間にそれぞれ屠殺し実験に供した。なおアルコール投与群では実験早期に多数の死亡例をみたので5カ月間の観察に止まらざるをえなかった。

屠殺に際しては12時間絶食にしたラットをエーテル麻酔下で開腹し、腹大動脈よりヘパリン処理注射器で可及的に採血致死せしめたのち肝を摘出した。血液は採血後血清を遠心分離し、serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)・serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT)・serum lactic dehydrogenase (SLDH) の測定に供した。肝は血液をよく除去してから重量を測定し、その一部を組織学的検索のため10%ホルマリン溶液で固定した。一部のラットについては肝内および血清内のトリグリセリド・コレステロールおよびリン脂質リン量を測定した。

2) 組織学的検索法

肝組織をパラフィン包埋し、ヘマトキシリン-エオジン染色標本・アザン染色標本・オイルレッドO染色標本を作製し、また凍結切片でオイルレッドO染色標本を作製した。Intracellular hyaline の検索にはクロモトロープ-アニリンブルー染色³⁵⁾標本およびルクソール-ファストブルー染色³⁶⁾標本によった。

肝組織所見の判定は次に示す基準に従った³⁷⁾。

肝細胞壊死の程度：単細胞壊死の散見されるものを±，単細胞壊死の多くみとめられるものを+，亜広汎性壊死³⁸⁾をみとめるものを⊕，広汎性壊死³⁸⁾をみとめるものを⊕とした。

脂肪沈着の程度：所々に脂肪が散見されるが全体として肝実質の10%に達しないものを±，肝実質の約10~30%を占めるものを+，肝実質の約30~50%を占めるものを⊕，肝実質の約50%以上を占めるものを⊕とした。

表1 コリン欠乏食の組成

	%	カロリー
vitamin free casein	6.0	24
alpha soya protein	6.0	24
collulose	5.0	
vitamin powder *	4.0	
salt mixture **	4.0	
L-cystine	0.5	2
sucrose	44.5	178
lard	30.0	270
計	100.0	498

* vitamin powder の組成

vitamin A concentrate (200,000 unit per gram)	4.5g
vitamin D concentrate (400,000 unit per gram)	0.25g
alpha tocopherol	5.0g
ascorbic acid	45.0g
inositol	5.0g
riboflavin	1.0g
menadione	2.25g
P-aminobenzoic acid	5.0g
niacin	4.5g
pyridoxine hydrochloride	1.0g
thiamine hydrochloride	1.0g
calcium pantothenate	3.0g
biotin	20.0mg
folic acid	90.0mg

〔注1〕 上記成分を dextrose と混合して1000g としたものを vitamin powder とする。

** salt mixture の組成

	%
calcium phosphate	21.000
copper sulfate (5-H ₂ O)	0.039
ferric phosphate	1.470
manganous sulfate (anhyd.)	0.020
magnesium sulfate (anhyd.)	9.000
potassium aluminium sulfate	0.009
potassium chloride	12.000
potassium iodide	0.005
sodium chloride	10.500
sodium fluoride	0.057
tricalcium phosphate	14.900
potassium dihydrophosphate	31.000
計	100.000

細胞浸潤の程度: Glisson 鞘の弱い細胞浸潤を±, Glisson 鞘のび漫性の細胞浸潤および小葉内のきわめて弱い細胞浸潤を+, Glisson 鞘および中心静脈周辺より小葉内へおよび明らかな細胞浸潤を++, Glisson 鞘・中心静脈周辺および小葉内への強い細胞浸潤を卍とした。

胆管増生の程度: 所見が確実とはいえないものを±, 所見を明瞭にみとめるものを+, 所見が相当に強いものを++, 非常に強い増生をしめすものを卍とした。

線維増生の程度: 小葉間へ線維の増生がわずかにはいまっているものを±, 明らかに小葉内に線維の侵入がはじまっているものを+, さらに程度を増し小葉内への線維の侵入が著明なものを++, 線維化が著しく小葉構造の改築がみられるものを卍とした。

また Hoffbauer³⁹⁾ のコリン欠乏性脂肪肝・肝硬変の分類を模し上記の肝組織所見判定基準と合せてつぎのごとくコリン欠乏ラット肝の各 Stage を定めてその進行度の判定基準とした。

Stage 0: 鏡検でほとんど異常所見がみられず, 肝実質への脂肪沈着の程度が±にとどまるもの。

Stage I: 肝実質への脂肪沈着の程度が卍までのもの。

Stage II: 肝実質への脂肪沈着の程度は卍を呈するが, 線維増生の程度が±の変化にとどまるもの。

Stage III A: 線維増生の程度が+~++のもの。

Stage III B: 線維増生の程度が卍のもの。

Stage IV A: 線維増生が一層盛んとなり所々に再生結節形成がみられるもの。

Stage IV B: 肝の約 1/2 領域が再生結節形成で占められるもの。

Stage VI C: 全肝が再生結節で占められているかにも見えるもの。

すなわち Stage 0 はほとんど異常所見がみられないもの, Stage I・II は脂肪肝の程度を, Stage III A・III B では肝線維症の程度を, Stage IV A・IV B・IV C では肝硬変の程度をそれぞれ表現するようにした。

3) 血清酵素測定法

SGOT および SGPT は Reitman-Frankel 法⁴⁰⁾ により, また SLDH は Berger-Broida 法⁴¹⁾ により測定した。

4) 脂質分画測定法

Folch らの法⁴²⁾ に従いクロロホルム-メタノール (3:1) 溶液で肝および血清総脂質を抽出したのち, トリグリセリドは Van Handel & Zilvermit 法⁴³⁾, コレステロールは大山らの方法⁴⁴⁾, またリン脂質量は Fiske & Subbarow 法⁴⁵⁾ でリン脂質リンをそれぞれ定量した。

5) 有意性の検定

推計学的有意性の検定に際しては, 1%の危険率で有意性のあるものを明らかに有意, 5%のそれを有意とした。なお平均値の信頼度は既述のごとくすべて95%の信頼限界として表わした。

実験成績

1) 摂取カロリーについて

カロリー計算は表1に示すようにコリン欠乏食は 5.0カロリー/g として, また 15 (v/v) %アルコールは 99.5%以上, 比重 0.797 のエタノールにより作製したので, アルコールは 7.1カロリー/g であることより 1 ml の 15 (v/v) % アルコールは 0.84カロリーとしてそれぞれ算定した。

飼育期間中各群の平均摂取カロリーは図1に示した。総カロリー摂取量は CD 群 41.1±3.5カロリー/日, CDC 群 49.5±3.9 カロリー/日, CDA 群 46.9±4.9 カロリー/日, CDCA 群 47.7±4.1 カロリー/日であった。すなわち CDC 群・CDCA 群・CDA 群・CD 群の順で総カロリー摂取量は大きであり, CD 群と CDC 群との総カロリー摂取量の間には推計学的に有意の差 (P<0.05) があったが, その他の群では相互に有意の差をみとめなかった。なお CDA 群・CDCA 群では総カロリー摂取量のうちアルコールからそれぞれ 8.65±0.63 カロリー/日, 8.10±1.53 カロリー/日を摂っており, アルコールの総カロリー摂取量に占める割合は両群とも約18%であった。

表2 各群ラット月別資料数・死亡数・非資料数・全飼育数

	1カ月	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月	資料数	死亡数	非資料数	全飼育数
C D群	10	10	9	14	10	9	62	30	33	125
C D C 群	6	2	3	9	4	2	26	8	6	40
C D A 群	5	7	10	7	5	＼	34	94	22	150
C D C A 群	4	2	5	6	14	＼	31	41	18	90

2) 平均体重の推移について

体重測定は週1回行ないラットの状態を知る一助とした。飼育中に死亡したラットおよび急激な体重減少を示したラットは CDA 群・CDCA 群に多く、前述のごとくこれらは観察対象に加え非資料群とした。死亡原因は主として肺炎および原因不明の極度の食欲不良によるもので、飼育早期に死亡した。非資料群の肝の変化は資料群にくらべて軽微であった。図2に掲げたように CDC 群は2カ月を経てから他群よりも体重増加の程度は大きくなるが、他の CD 群・CDA 群・CDCA 群では著しい差をみとめなかった。

3) 肝組織所見について (図3・表3)

CD 群: CD 群では早期より脂肪肝を呈し、飼育1カ月で高度の脂肪肝 すなわち Stage II (写真1) に80%が進展する。2カ月を過ぎると線維増生が盛んとなり3カ月以内には Stage III A (写真2)・III B (写真3) の線維症を示すものが約半数を超え、脂肪肝にとどまるものでも Sage II となる。3カ月を過ぎると線維増生はますます進み Stage IV C (写真4) の肝硬変を示すものもみられる。5カ月では線維症を示すものと肝硬変を示すものが同率となり、脂肪肝にとどまるものはみられなくなる。6カ月では約90%が Stage IV (写真5, 6) に進み肝硬変を呈する。肝細胞壊死は2カ月を過ぎて Stage III A 以上の組織所見を呈するものに散見されたが、その程度はせいぜい+までであり高度の肝細胞壊死像はみられなかった。細胞浸潤は早期より+~++程度にみられ、浸潤細胞は大部分が単核細胞であった。胆管増生は早期より著しくみられ3カ月以内で卅程度を示し、中には島状に密集して (写真7) いるものもみられた。

CDC群: CDC 群では1カ月でも Stage I の脂肪肝を示すものもみられたが、6カ月間の飼育で Stage II すなわち 肝実質の50%以上の脂肪沈着をみとめたものは1例もみられず、Stage 0 (写真8)~Stage I の変化を示したにとどまった。肝細胞壊死はみられず、細胞浸潤は±程度まで、胆管増生は+程度までがみとめられるものがあつたが線維増生はみられなかった。

CDA 群: CDA 群では1カ月で脂肪肝への進展が CD 群と同率となっているが、その脂肪肝の程度は CD 群にくらべて軽微であり、とくに脂肪嚢の形成は弱かった (写真9)。CD 群では2カ月を過ぎると線維増生がかなり進展し脂肪肝の程度も高度となるのに比して、CDA 群では3カ月を過ぎてはじめて Stage III A の線維化 (写真10) を示すものがみられた。しかしこの時期でもなお Stage I の脂肪肝にとどまる

図1 各群1日平均摂取カロリー

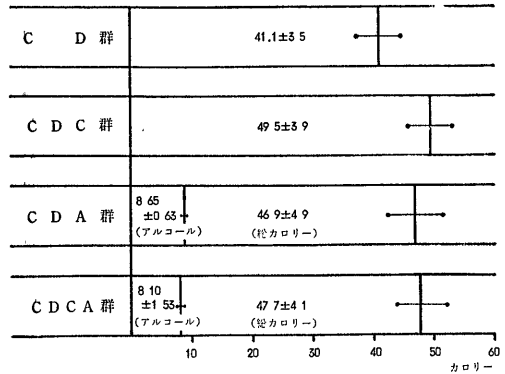


図2 各群平均体重の推移

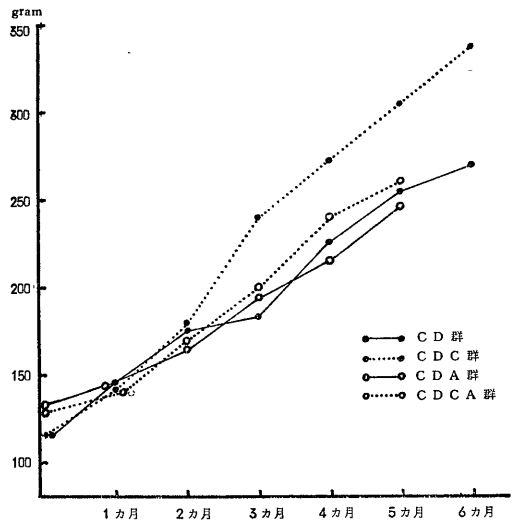


図3 各群月別肝組織変化の程度

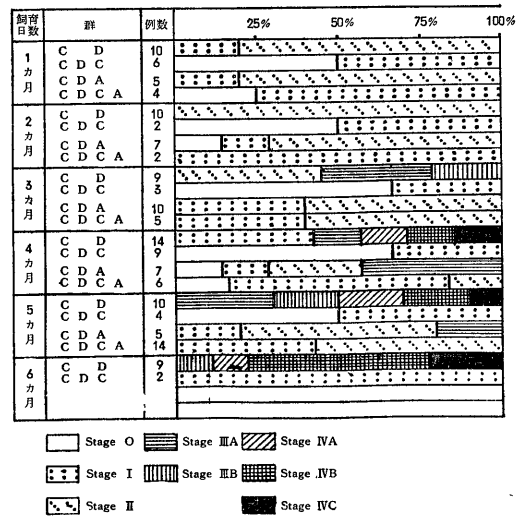


表3 各群月別肝組織変化の推移 例数 (%)

飼育 月数	群	Stage 0	Stage I	Stage II	Stage III		Stage IV		
					A	B	A	B	C
1 カ 月	C D		2 (20)	8 (80)					
	C D C	3 (50)	3 (50)						
	C D A		1 (20)	4 (80)					
	C D C A	1 (25)	3 (75)						
2 カ 月	C D			10(100)					
	C D C	1 (50)	1 (50)						
	C D A	1(14.3)	1(14.3)	5(71.4)					
	C D C A		2 (100)						
3 カ 月	C D			4(44.5)	3(33.3)	2(22.2)			
	C D C	2(66.7)	1(33.3)						
	C D A		4 (40)	6 (60)					
	C D C A		2 (40)	3 (60)					
4 カ 月	C D			6(42.9)	2(14.3)		2(14.3)	2(14.3)	2(14.3)
	C D C	6(66.7)	3(33.3)						
	C D A	1(14.3)	1(14.3)	2(28.6)	3(42.8)				
	C D C A	1(16.7)	4(66.6)	1(16.7)					
5 カ 月	C D				3 (30)	2 (20)	2 (20)	2 (20)	1 (10)
	C D C	2 (50)	2 (50)						
	C D A		1 (20)	3 (60)	1 (20)				
	C D C A		6(42.9)	8(57.1)					
6 カ 月	C D					1(11.1)	1(11.1)	5(55.6)	2(22.2)
	C D C		2 (100)						

ものがみられた。すなわち CDA 群では CD 群にくらべて脂肪肝の程度が弱く、線維増生も遅延している。5カ月を過ぎても Stage III B 以上の線維症はみられず、明らかな肝硬変に進展した例は1例もなかった。肝細胞壊死の程度は+まで、細胞浸潤は+まで、胆管増生の程度は卍までの変化がみられたが、いずれも CD 群の変化より軽微であった。

CDCA 群: CDCA 群では5カ月の飼育で Stage III A 以上の変化を示すものはみられなかったが、脂肪肝の程度は CDC 群よりやや強く、Stage II の変化が3カ月目からみられ、脂肪囊の散見される例もみられた(写真11)。肝細胞壊死・細胞浸潤・胆管増生などの変化は CDC 群と大差なかった。

なおその他の変化として、ヘマトキシリン-エオジン染色で CD 群・CDA 群および CDCA 群の肝細胞内に比較的均一な内部構造を有し円形で、Councilman's body⁴⁶⁾ 様の好酸体(写真12)をみとめるも

のがあり、Stage III 以降では CD 群で32例中15例に、CDA 群で4例中3例に好酸体がみられた。Stage II の変化を示すものでは CD 群に好酸体をみとめるものはなく、CDA 群では20例中5例にみとめられた。CDC 群にはまったく好酸体をみとめなかったが、CDCA 群で31例中2例にみとめられた。この好酸体はクロモトロープ-アニリンブルー染色で赤色に染まり(写真13)、ルクソール-ファストブルー染色でも陽性を示した(写真14)。クロモトロープ-アニリンブルー染色標本によって Intracellular hyaline を検索した成績では表4に示すごとく、明らかに CDA 群に CD 群より多数の Intracellular hyaline が好酸体のみられた部位にほぼ一致してみとめられた。なおこの円形の hyaline body はルクソール-ファストブルーによる Mallory's body の染色に陽性を示したが、Mallory⁴⁷⁾ が記載しているような分枝状の“いわゆる Mallory's body” はみとめられなかった。

表4 Intracellular hyaline の発現程度

Stage	CD群		CDC群		CDA群		CDCA群	
	III	IV	0	I	II	III	I	II
(-)	1	3	4	4	3	0	6	3
少数	3	3	0	0	2	1	1	2
中等度	2	0	0	0	1	1	0	1
多数	0	0	0	0	0	2	0	0
例数	12		8		10		13	

表5 各群の脂肪の肝小葉内分布

	centrolobular	midzonal	periportal	総数
C D 群	10	1	0	11
C D C 群	6	1	0	7
C D A 群	8	0	8	16
C D C A 群	5	1	6	12

一方パラフィン切片でオイルレッドO染色を行ないセロイドの検索を行なった結果、CD群には多数のセロイド(写真15)がみとめられたが、CDA群にはきわめてわずかにみられるにすぎずCDC群・CDCA群にはみとめられなかった。

また脂肪の肝小葉内分布で zonal difference を示した症例のみについて分布領域をみると表5に示すごとく、非アルコール投与群では centrolobular であり、アルコール投与群では約半数例が periportal であった。

4) 血清酵素活性値の変動について

SGOT: 図4に示すようにCD群では Stage I で 38.5 ± 36.5 単位と100単位よりも低値であったが、Stage II以降では最低 121.2 ± 32.5 単位、最高 195.8 ± 131.0 単位と高値を示した。しかし Stage I と Stage IV C との間で推計学的に有意の差 ($P < 0.05$) をみるのみで、他の Stage との間には有意の差をみとめなかった。CDA群では Stage I で 86.5 ± 11.3 単位、Stage II 123.8 ± 31.5 単位、Stage III A 186.7 ± 17.2 単位と Stage が進むにつれて漸次高値を示す傾向がみられ、Stage I と Stage III A との間には推計学上明らかな差をみとめた ($P < 0.01$)。しかし Stage I と Stage II また Stage II と Stage III A との間の差は有意とはいえなかった。また CD群と CDA群との差についてみると、Stage I・II では両群の間に有意の差はなかったが、Stage III A では CD群と CDA群との間には推計学上有意の差 ($P < 0.05$) がみられた。CDC群では Stage 0 で 90.6 ± 46.7 単位、Stage I で 107.3 ± 25.5 単位であ

り、CDCA群でも Stage I・II はそれぞれ 93.8 ± 17.8 単位、 84.0 ± 49.0 単位であり、各 Stage 間に有意の差はなく、また対応するコリン欠乏群との間にも有意の差はみられなかった。

SGPT: 図5に示したごとく総じて SGPT 値は SGOT 値にくらべてやや低値を示したが、4群に SGOT とほぼ同様の傾向がみられた。すなわち CD群は Stage I で 61.0 ± 32.5 単位、Stage II 以後では最高 124.0 ± 63.4 単位、最低 86.0 ± 24.7 単位であった。しかし各 Stage 相互間の差は有意ではなかった。CDA群は Stage I・II・III A でそれぞれ 55.5 ± 6.4 単位、 80.3 ± 21.0 単位、 136.3 ± 45.9 単位と

図4 各群各 stage における血清 GOT 活性値

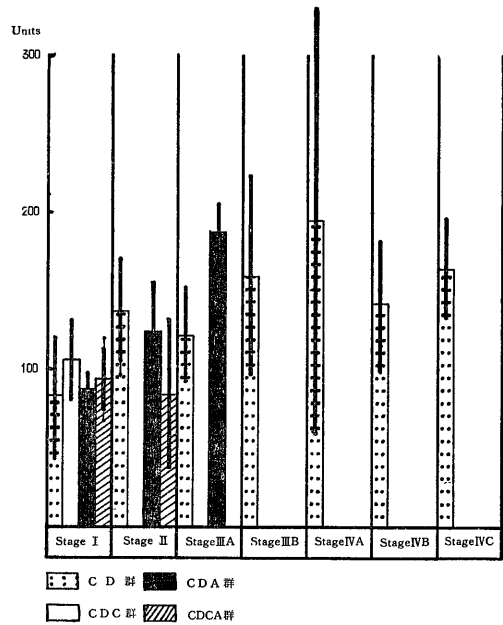
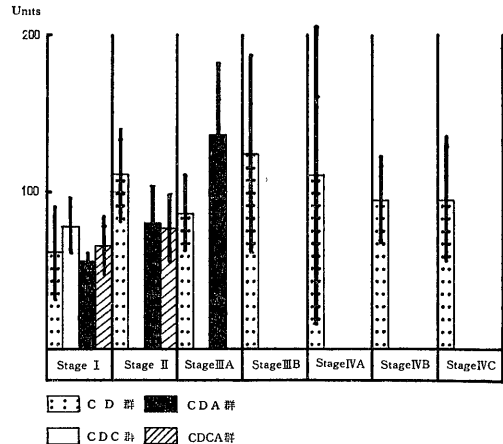


図5 各群各 stage における血清 GPT 活性値



Stage が進むにつれて漸次高値を示し, Stage I と Stage IIIA との間には推計学上明らかな有意の差 ($P < 0.01$) をみとめた. しかし Stage II と他の Stage との間には推計学上の差はなかった. なお SGOT と異なり, Stage IIIA で CD 群と CDA 群との間に推計学上の差はみとめられなかった. CDC 群の Stage 0 は 70.5 ± 28.0 単位, Stage I は 78.0 ± 18.4 単位であり, CDCA 群では Stage I・II はそれぞれ 65.4 ± 12.7 単位, 76.3 ± 20.4 単位であり各 Stage 間に有意の差はなく, 対応するコリン欠乏群との間にも有意の差はなかった.

SLDH: 図 6 に示したごとく CD 群では各 Stage の最低値は 625.0 ± 255.0 単位, 最高値は 1597.5 ± 740 単位であったが, 各 Stage 間に有意の差はなかった. CDA 群の Stage I・II・III A はそれぞれ 540.0 ± 211 単位, 93.0 ± 542 単位, 1580.0 ± 904 単位と漸次高値を示す傾向がみられたが, 各 Stage の間に有意の差があるとはいえなかった. CDC 群・CDCA 群でも各 Stage 間に有意の差はなく, また各群・各 Stage 相互の間での差も有意ではなかった.

5) 血清・肝脂質分画について

図 7 に示すように血清トリグリセリドは Stage I・II・III でいずれもアルコール投与群は非アルコール投与群よりも高値を示し, その値は CDA 群よりも

図 6 各群各 stage における血清 LDH 活性値

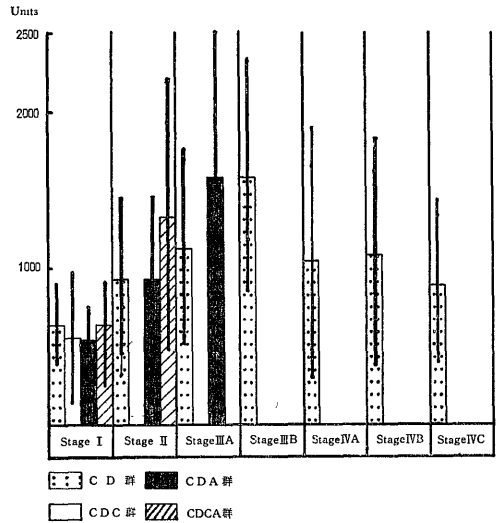
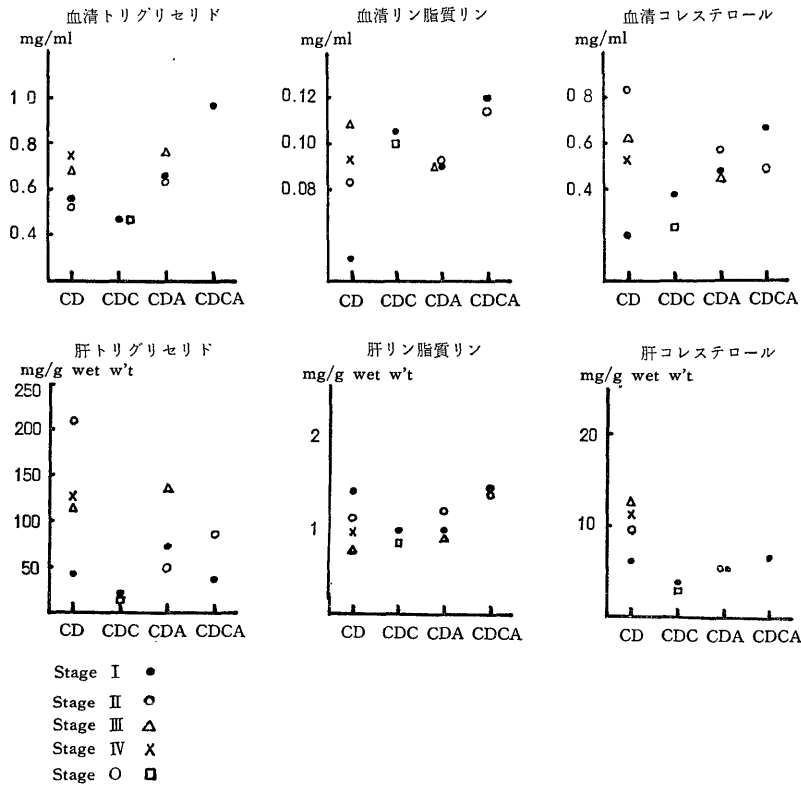


図 7 各群各 stage における血清および肝内脂質分画



CDCA 群で高かった。この傾向は血清リン脂質リンにおいても Stage III を除き同様にみとめられた。血清コレステロールは Stage I のみでアルコール投与群が非アルコール投与群よりも高値を示したが、Stage II・III では逆に CD 群が高値を示した。肝内トリグリセリド・コレステロール・リン脂質リン量では各群の間の差に一定の傾向はみられなかったが、各群で Stage が進むにつれて肝内トリグリセリドおよびコレステロール量は増加の傾向を示し、リン脂質リンは減少の傾向を示した。しかし肝トリグリセリド以外の血清脂質・肝脂質量ともに各群・各 Stage 間の差は推計学上有意とはいえなかった。

考 察

アルコールに起因する肝硬変の存在は臨床的観察より強く推定されてはいるものの¹⁰⁾²¹⁾⁴⁸⁾、アルコール性脂肪肝・肝硬変の生成に関する実験的研究成績からは他の肝障害因子の関与なしにアルコールのみによる肝硬変の発生が必ずしも積極的に支持されているとはいえないのが現状である²⁸⁾。

アルコールの肝障害作用に関する研究は 1836 年 Addison⁴⁹⁾ によってアルコールと脂肪肝との関係が報告されて以来多くの研究者によってなされてきた。既述のごとく従来よりアルコールの肝障害作用についてはアルコールの過剰摂取に伴う低栄養もしくは相対的コリン欠乏を介しての間接作用とする考え^{23)~27)50)~52)}と、アルコールそれ自身が肝に対して直接的障害作用を有するとする考え^{1)~22)53)~57)}とがある。アルコールで招来される肝の形態学的変化は肝実質細胞への脂肪沈着、すなわち脂肪肝に始まる。従来行なわれてきたアルコールに関する実験は大別して急性実験(1回アルコール大量投与実験)^{5)12)~18)58)}と慢性実験(アルコール長期連用実験)¹⁾²⁾⁴⁾⁵⁾⁷⁾¹⁰⁾¹¹⁾²³⁾²⁷⁾⁵⁶⁾⁵⁸⁾⁵⁹⁾⁶⁰⁾とがあり、それぞれの実験による脂肪肝の発生機序は異なるものと推定されている。すなわち急性アルコール実験により増加する肝脂肪は末梢脂肪組織から移動した脂肪酸からなり¹⁾⁶⁾¹²⁾¹³⁾¹⁵⁾¹⁷⁾、コリンの投与によってまったく抑制されない¹⁸⁾⁵⁹⁾ことより明らかにアルコールの直接作用によるものと考えられ、一方慢性アルコール実験では沈着脂肪の脂質構成は末梢脂肪のそれとは異なっていることから肝で合成ないし食餌脂肪から由来したもの¹⁾²⁾³⁾⁶⁰⁾と推定されてはいるものの未だその起源は明らかではなく、またアルコールの直接作用と間接作用のうちいずれが主因となっているかも議論の多いところである。

慢性アルコール性肝障害について実験的には充分調

整のとれた食餌下では 15 (v/v)% 程度のアルコールを長期にわたって投与しても光学顕微鏡下で明らかな脂肪沈着を肝にみることはないとするもの⁴⁾⁶⁾⁶²⁾と 15 (v/v)% 程度のアルコールでも低蛋白または低コリン食とともに投与することにより、脂肪肝・肝線維症へ進展するとするもの¹¹⁾²³⁾がある。最近 Lieber^ら⁴⁾⁶⁾は液体食餌を使用して摂取総カロリーの 36% をアルコールからのカロリーで摂取させると、たとえ蛋白・ビタミンを充分与えても明らかな脂肪肝がみられることより、慢性実験においてもアルコールの直接作用を重要視すべきことを強調している。しかしアルコール性脂肪肝がそれ自身で肝硬変に進展するのかどうかは疑問であり²⁸⁾、他の肝障害因子の作用なしにアルコールのみの投与によって未だ肝線維症・肝硬変の形態学的変化を実験的に作成した人はいない。

従来アルコール多飲者には臨床病理学的には門脈性(中隔性)肝硬変がみられるとされてきたが、近年 Popper^ら³⁰⁾³¹⁾、Thaler^ら³²⁾、武内^ら²¹⁾はアルコール多飲者の肝硬変のなかにはしばしば壊死後性肝硬変がみられることを報告している。一方アルコール性脂肪肝・肝硬変の実験的モデルとしてはコリン欠乏性脂肪肝・肝硬変が知られており⁶³⁾、武内^ら²¹⁾、江幡²²⁾はコリン欠乏ラットに大量のアルコールを 1 回投与することにより、肝細胞の散存性壊死をみとめることからアルコールの過剰摂取により門脈性(中隔性)肝硬変像に壊死後性肝硬変の像が添加される可能性を推定している。以上のごとくアルコール性脂肪肝・肝硬変には成因的にも形態発生的にも種々の興味ある問題が残されている。

著者のコリン欠乏ラットの肝硬変への進展過程がアルコールによりいかなる修飾を受けるかについての実験成績についてみると、アルコールを投与した CDA 群ではコリン欠乏食のみを与えた CD 群にくらべて肝組織の形態学的変化は明らかに弱く、アルコールによってコリン欠乏性肝硬変の進展が抑制されたといえる。しかし CDA 群では肝細胞障害のもっとも早期の形態学的所見の 1 つとされている⁶⁴⁾ Intracellular hyaline が CD 群よりも多数みられ、しかも CDA 群では形態学的変化の比較的軽い時期からみられたことは、たとえコリン欠乏ラットに Intracellular hyaline のみられることが、Hartroft⁶³⁾によって明らかにされているとはいえ、アルコールの肝障害作用の一面が表わされているとおもわれる。

一方コリン添加群である CDC 群とコリン添加・アルコール投与群である CDCA 群とを比較すると、脂肪肝の程度は CDCA 群で強く、この場合はアルコー

ルが脂肪肝の発生を促進している成績と考えられ、諸家の成績⁴⁾²⁷⁾⁶⁵⁾と同様であった。

さてなぜCD群よりもCDA群で形態学的変化が軽微であり、コリン欠乏性肝硬変の進展がアルコールの投与によって抑制されたのか、また一方においてはコリン添加食にアルコールを投与した場合は脂肪肝が促進されるのであろうかということについて考察を加えてみたいとおもう。

Hartroft⁶³⁾によれば食餌の摂取カロリーが不十分なときはたとえコリン欠乏ラットでも肝の脂肪は減少するとしているが、われわれの実験ではCD群とCDA群との摂取食餌量の間には有意の差がない(図1)ことより、CD群にくらべてCDA群で形態学的変化の弱いことが摂取食餌量の減少に起因するものではないことは明らかである。

アルコール性脂肪肝に際しては血清トリグリセリドの上昇がみられることは急性^{1)4)6)10)12)~18)28)}および慢性実験⁴⁾⁶⁾¹¹⁾⁶⁶⁾⁶⁷⁾で知られており、一方コリン欠乏性脂肪肝では血清脂質の著明な減少がある^{68)~71)}ことより、両群の脂肪肝の成因には質的な差があると考えられ、コリン欠乏性脂肪肝では明らかに肝よりの脂質の放出の障害がある⁶⁸⁾⁷²⁾⁷³⁾が、アルコール性脂肪肝ではその放出の障害はないとされている⁶⁶⁾⁶⁷⁾。このように成因の異なる両因子が同時に作用した場合、肝の脂質代謝にいかなる変化が生ずるかはまったく不明といわなければならないが、最近 Mookerjee⁷⁴⁾がコリン欠乏性ラットでは長期飼育により肝トリグリセリド量が一定量以上に達すると、肝よりの脂質の放出に低下はみられなくなるとしている成績および Jones⁷⁵⁾が急性アルコール投与時には血清トリグリセリドへのC¹⁴-パルミチン酸の incorporation が増加し、その増加は肝のトリグリセリドのプールの変化を反映しているとしている点などを考慮するとき、アルコールの同時投与によってコリン欠乏性脂肪肝の肝トリグリセリドのプールの大きさが、アルコール性脂肪肝のそれの大きさの近くまで調節・縮小され、CDA群における脂肪肝が軽減されている可能性は充分考慮されるのではなからうか。この点に関して著者の成績でCD群とCDA群との間の血清脂質量の差は推計学的に有意とはいえなかったが、アルコール投与群では非アルコール投与群より血清脂質量の高い傾向がみられたことは、前述の可能性の一面を表わしている成績といえよう。

またCDA群で沈着脂肪の小葉内分布がCD群のそれと明らかに異なっていたことは、コリン欠乏にアルコールが加わったときには、肝内脂質代謝の面でコ

リン欠乏のそれとは異質の変化が起っていることを推定させる形態学的表現と考えられ、Rappaport⁷⁶⁾もコリン欠乏ラットにアルコールを投与することにより、沈着脂肪の肝小葉内分布が変化することを報告している。さらにコリン欠乏状態における肝の脂質代謝異常の1つの表現であるセロイドが、アルコール投与群ではほとんどみとめられなかったことも、CDA群においてはコリン欠乏に基因する脂質代謝異常が軽微であったことを示唆している所見といえよう。

一方Stage IIIAにおいて、CDA群はCD群よりも明らかに高いSGOT・SGPT活性値を示しており(図4, 5)、またCD群より形態学的変化が軽微であるのにCDA群においてより多数のIntracellular hyalineがみとめられた(表4)。このことはアルコール性肝障害はコリン欠乏による脂肪肝よりも徐々にはあるが、コリン欠乏による障害とは独立して進行していることを推定させる所見といえよう。

われわれの予測に反して、なぜコリン欠乏性肝硬変への進展過程がアルコールによって抑制されたかの理由を現在の実験成績のみからは完全には明確に示えないが、少なくともアルコール性肝障害とコリン欠乏性肝障害とはそれぞれ異なった機序によって発現しうるものであり、著者の行なった実験条件下では両者の相加作用については否定的な成績であった。この実験成績はLowry⁷⁷⁾による低蛋白食・コリン欠乏ラットにアルコールを投与することにより肝硬変の発生が促進されるという成績とはまったく相反するものである。しかし彼らの実験においては、その食餌の蛋白量は4%とわれわれの食餌(表1)のそれにくらべて明らかに低く、ビタミンに対する検討もまったくなされておらず、Lieber⁴⁾⁶⁾⁶⁰⁾、Porta²⁷⁾の指摘のごとくアルコール性肝障害の発現にはアルコールの摂取量とともに基礎となる食餌因子とくに蛋白摂取量が重要な因子となっている点を考慮するとき、Lowry⁷⁷⁾の成績を著者の実験成績と同一の段階において論ずることにはかなりの疑問が残るであろう。一方、高田³³⁾は充分なビタミンと蛋白食の投与下では、アルコールはコリン欠乏性肝硬変の回復過程をまったく阻害しないことを最近明らかにしており、Volwiler⁷⁸⁾、Patek & Post⁷⁹⁾らもヒトのアルコール性脂肪肝の回復がアルコールによって遅延しないとしている。またSummerskill³⁴⁾、Reynolds⁸⁰⁾も肝硬変患者にアルコールを投与することにより、全身状態の回復とともに肝組織所見の改善をもみとめたとしており、これらの成績は著者の実験成績の一面を支持する成績といえよう。

また四塩化炭素による肝硬変の発性がアルコールの投与により促進されたとする教室江幡³⁷⁾の成績と、著者の成績とは一見矛盾するかのごとくみえるが、コリン欠乏性肝硬変と四塩化炭素によるそれとは成因的にまったく異なること⁸¹⁾⁸²⁾、江幡³⁷⁾は四塩化炭素による脂肪肝はアルコール投与群と非投与群との間に差がないとしていること、武内ら²¹⁾はアルコールに肝細胞壊死作用を示すことがあることをみていること、アルコール性肝硬変には Mallory's body が多数みられること³⁰⁾³¹⁾⁸³⁾⁸⁴⁾などより、たとえアルコールがコリン欠乏性肝硬変の進展を促進しなくとも、肝細胞障害とくにその壊死が基礎となっている肝硬変の進展を促進する可能性は充分考慮されるであろう。

コリン添加ラットにおいてアルコールが脂肪肝の発生を促進したことは従来諸研究者の報告⁴⁾²⁷⁾⁶⁵⁾とほぼ一致しており、充分な蛋白とビタミンの投与下においてもアルコールは脂肪肝を発生せしめうるといふ Lieber ら⁶⁾の所見を支持している成績である。Lieber ら⁴⁾⁶⁾は摂取総カロリーの36%の高カロリーをアルコールから摂取しなければ脂肪肝は発生しないとしているが、われわれの実験成績では摂取総カロリーの18%程度のカロリーをアルコールから摂取する場合でも、脂肪肝は発生しうるといえる。コリン添加ラットに対するアルコール投与の成績はコリン欠乏ラットに対するアルコール投与の成績と一見矛盾するかにみえるが、前者はアルコールそのものの作用を表現するものであり、後者はアルコールとコリン欠乏の両作用の統合された作用の現われであり、かつまた後者の形態学的変化の強さは前者の変化よりきわめて高度であることより考えて、両者の結果を同一の観点から論ずることは妥当でないとおもわれる。いずれにせよ、著者の実験結果からはコリン欠乏性脂肪肝・肝硬変の進展過程は充分な食餌蛋白およびビタミンの投与下では中等量のアルコール摂取により明らかに抑制されるという。一方アルコール自身による変化はコリン欠乏による脂肪肝よりは徐々にではあるが、コリン欠乏のそれとは無関係に肝細胞原形質の hyalinization という形で現われ、コリン添加食ラットでは摂取総カロリーの18%程度のアルコール摂取でも充分なコリン投与下でありながら、明らかに脂肪肝の発生を促進しうるといえる。

以上の所見よりアルコールによる肝障害作用はコリンを介しての(相対的にせよ絶対的にせよ)間接作用ではなく、それ以外の独立した作用であると推定された。

なお前述のごとくアルコール性肝障害の様相は基礎

となる食餌条件とアルコールの摂取量によって大きく左右されることが知られており⁴⁾⁶⁾²⁷⁾、アルコール性肝障害の本態の解明には異なった条件下における検討を将来も続けなければならないであろう。

結 論

コリン欠乏ラット、コリン添加ラットをアルコール投与群と非アルコール投与群に分けて5~6カ月間飼育し、アルコールにより各群の肝障害がいかなる修飾を受けるかを検討し、つぎの成績をえた。

(1) コリン欠乏ラットは6カ月間の飼育で約90%が肝硬変を示した。一方コリン添加ラットは6カ月後でもきわめて軽微な脂肪沈着をみとめるにとどまった。

(2) コリン欠乏・アルコール投与ラットは5カ月間の飼育で中等度の肝の線維増生を示したが、肝小葉構造の改築を示したものはなく、肝硬変の発生は1例もなかった。すなわち著者の行なった実験条件下では明らかにアルコールによってコリン欠乏性脂肪肝・肝硬変の進展過程が抑制されると考えられた。

(3) 一方コリン添加・アルコール投与群は5カ月間の飼育でコリン添加ラットより明らかに強い肝の脂肪性変化を示し、充分な蛋白とビタミン投与下でも中等量のアルコール摂取により脂肪肝の発生が促進されると考えられた。

(4) Stage III A の形態学的変化(中程度の線維症)を示すコリン欠乏・アルコール投与ラットではコリン欠乏ラットより SGOT・SGPT 活性値の上昇がみられ、またコリン欠乏・アルコール投与ラットではその形態学的変化は軽微ではあったが Intracellular hyaline はコリン欠乏・非アルコール投与ラットより多数みとめられた。

(5) 以上の諸点よりアルコールの肝障害作用はコリンを介しての間接作用ではなく、それ以外の独立した作用によるものと推定された。

稿を終るに臨み、終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜った恩師武内重五郎教授に深甚なる謝意を表します。またご指導をいただいた教室高田助教に深謝し、あわせて日夜ご協力をいただいた教室研究員各位に感謝いたします。

文 献

- 1) Lieber, C. S., Spritz, N., & DeCarli, L. M. : J. Clin. Invest., 45, 51 (1966). 2)
- Lieber, C. S., & Spritz, N. : Gastroenterology, 48, 500 (1965). 3) Lieber, C. S. & Spritz, N. : J. Clin. Invest., 44, 1069

- (1965). 4) Lieber, C. S., Jones, D. P., & DeCarli, L. M. : J. Clin. Invest., 44, 1009 (1965). 5) Lieber, C. S. & DeCarli, L. M. : Gastroenterology, 50, 316 (1966).
- 6) Lieber, C. S., Jones, D. P., Mendelson, J., & DeCarli, L. M. : Trans. Ass. Amer. Phycns., 76, 289 (1963). 7) Lieber, C. S., & Schmid, R. : J. Clin. Invest., 40, 394 (1961), 8) Schapiro, R. H., Drumme, G. H., Scheig, R., Mendelson, J. H., & Isselbacher, K. J. : Gastroenterology, 44, 849 (1963). 9) Schapiro, R. H., Drumme, G. D., Shimizu, Y., & Isselbacher, K. J. : J. Clin. Invest., 43, 1338 (1964).
- 10) Klatskin, G. : Gastroenterology, 41, 443 (1961). 11) Klatskin, G., Krehl, W. A., & Conn, H. O. : J. Exper. Med., 100, 605 (1954). 12) Elko, E. E., Wooles, W. R., & DiLuzio, N. R. : Amer. J. Physiol., 201, 923 (1961). 13) Horning, M. G., Williams, E. A., Maling, H. M., & Brodie, B. B. : Biochem. Biophys. Res. Commun., 3, 635 (1960). 14) Maling, H. M., Horning, M. G., Butler, W. M., Highman, B., & Brodie, B. B. : Fed. Proc., 19, 229 (1960). 15) Brodie, B. B., Butler, W. M. Jr., Horning, M. G., Maickel, R. P., & Maling, H. M. : Amer. J. Clin. Nutr., 9, 432 (1961). 16) 前沢秀憲・高邑裕太郎・奥村英正・青柳利雄・野村益世・桜井忠司・太田明生・原田尚・長谷川直人・鶴沼直雄・大森亮雄 : 診断と治療, 49, 65 (1961). 17) Mallov, S., & Bloch, J. L. : Amer. J. Physiol., 184, 29 (1956). 18) DiLuzio, N. R. : Amer. J. Physiol., 194, 453 (1958), 19) v. Oldershausen, H. F. : Dtsch. med. Wschr., 89, 867 (1964). 20) 中村 隆・中村省三・菅原香苗・片倉吉昭・磯野恒雄・鈴木敏己・金子長次・滝沢敬夫・長谷山博・佐藤 匡・木村 享・渡辺正光 : 最新医学, 13, 543 (1958). 21) 武内重五郎・高田 昭 : 肝臓, 6, 111 (1965). 22) 江幡謙次 : 十全医学会誌, 74, 61 (1966). 23) Best, C. H., Hartroft, W. S., Lucas, C. C., & Ridout, J. H. : Brit. Med. J., 2, 1001 (1949). 24) Leevy, C. M., Patrylo, I., & Doody, W. : Quart. J. Stud. Alcohol, 14, 568 (1953). 25) Leevy, C. M. : Amer. J. Clin. Nutr., 7, 146 (1959). 26) Sherlock, S. : Diseases of the Liver & Biliary System, p. 320, Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1963. 27) Porta, E. A., Hartroft, W. S., & de la Iglesia, F. A. : Lab. Invest., 14, 1437 (1965). 28) Lieber, C. S. : Progress in Liver Diseases, Vol. II, p. 134, Grune & Stratton, New York and London, 1965. 29) 武内重五郎 : 肝臓, 1, 95 (1960). 30) Popper, H., Rubin, E., Krus, S., & Schaffner, F. : Gastroenterology, 39, 669 (1960). 31) Rubin, E., Krus, S., & Popper, H. : Arch. Path., 73, 288 (1962). 32) Thaler, H. : Virchows Arch. Path. Anat., 335, 180 (1962). 33) Takada, A., Porta, E. A., & Hartroft, W. S. : Regression of dietary cirrhosis in rats fed alcohol and a "Super diet." Evidence of the nonhepatotoxic nature of ethanol. in press. 34) Summerskill, W. H. J., Wolfe, S. J., & Davidson, C. S. : Lancet, 272, 335 (1957). 35) Churg, J., & Prado, A. : Arch. Path., 62, 505 (1956). 36) Becker, B. J. P., & Treurnich, D. S. F. : Stain Technol., 34, 261 (1959). 37) 江幡謙次 : 十全医学会誌, 74, 64 (1966). 38) Popper, H., & Schaffner, F. : Liver: Structure and Function, p. 211, McGraw-Hill Book Company Inc., New York, Toronto, London, 1957. 39) Hoffbauer, F. W. : Arch. Path., 68, 160 (1959). 40) Reitman, S., & Frankel, S. : Amer. J. Clin. Path., 28, 56 (1957). 41) Berger, L., & Broida, D. : Sigma. Technical Bulletin, No. 500, 1960. 42) Folch, J., Lees, M., & Stanley, G. H. S. : J. Biol. Chem., 226, 497 (1957). 43) Van Handel, E., & Zilversmit, D. B. : J. Lab. Clin. Med., 50, 152 (1957). 44) 大山ハルミ・米山良昌・北村元佐・有松芳子 : 日新医学, 47, 464 (1960). 45) Fiske, C. H., & Subbarow, Y. : J. Biol. Chem., 66, 375 (1925). 46) Benda, L., Gerlach, F., Rissel, E., & Thaler, H. : Arch. f. d. ges. Virusforsch., 4, 89 (1949). (文献81)より引用) 47) Mallory, F. B. : Am. J. Path., 9, 557

- (1933). 48) **Jolliffe, N., & Jellinek, E. M.** : *Quart. J. Stud. Alcohol*, 2, 544 (1941).
- 49) **Addison, T.** : *Guy Hosp. Rep.*, 1, 476 (1836). (文献28より引用). 50) **Neame, P. B., & Joubert, S. M.** : *Lancet*, 2, 893 (1961).
- 51) **Green, J., Mistilis, S., & Schiff, L.** : *Arch. Intern. Med.*, 112, 67 (1963). 52) **Madsen, S., Bang, N., Iversen, K., & Jagt, T.** : *Dan. med. Bull.*, 6, 33 (1959). 53) **Thaler, H.** : *Virchows Arch. path., Anat.*, 335, 180 (1962). 54) **Bang, N., Iversen, K., Jagt, T., & Madsen, S.** : *J. A. M.A.*, 168, 156 (1958). 55) **Figueroa, R. B., & Klotz, A. P.** : *Amer. J. Clin. Nutr.*, 11, 235 (1962). 56) **Henley, K. S., Wiggins, H. S., & Pollard, H. M.** : *Clin. Res. Proc.*, 4, 248 (1956). 57) **Henley, K. S., Wiggins, H. S., Hirschowitz, B. I., & Pollard, H. M.** : *Quart. J. Stud. Alcohol*, 19, 54 (1958). 58) **DiLuzio, N. R.** : *Physiologist*, 6, 169 (1963). 59) **Hartroft, W. S., Porta, E. A., & Suzuki, M.** : *Quart. J. Stud. Alcohol*, 25, 427 (1964).
- 60) **Lieber, C. S., & Spritz, N.** : *J. Clin. Invest.*, 45, 1400 (1966). 61) **Thorpe, M. E. C., & Shorey, C. D.** : *Amer. J. Path.*, 84, 577 (1966). 62) **Mallov, S.** : *Pro. Soc. Exp. Biol., Med.*, 88, 246 (1955). 63) **Hartroft, W. S.** : *The Liver*, Vol. II p. 477, Academic Press, New York and London, 1964. 64) **Popper, H., & Schaffner, F.** : *Liver: Structure and Function*, p. 202, McGraw-Hill Book Company Inc., New York, Toronto, London, 1957. 65) **中村省三** : *肝臓*, 7, 308 (1966). 66) **Beard, J. D., & Barboriak, J. J.** : *Proc. Soci. Exp. Biol. Med.*, 118, 1151 (1965). 67) **Lieber, C. S.** : *Gastrology*, 50, 119 (1966).
- 68) **Haines, D. S. M.** : *Canad. J. Biochem.*, 44, 45 (1966). 69) **Lombardi, B.** : *Fed. Proc.*, 24, 1200 (1965). 70) **Forbes, J. C., Patterson, O. M., & Rudolph, R. A.** : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 118, 59 (1965).
- 71) **Rosenfeld, B., & Lang, J. M.** : *Canad. J. Biochem. Physiol.*, 35, 845 (1957). 72) **Tinoco, J., Shannon, A., Miljanich, P., Babcock, R., & Lyman, R. L.** : *Biochem. J.*, 94, 751 (1965). 73) **Lombardi, B., Ugazio, G., & Raick, A. N.** : *Am. J. Physiol.*, 210, 31 (1965). 74) **Mookerjea, S.** : *Canad. J. Biochem.*, 43, 1733 (1965). 75) **Jones, D. P., Perman, E. S., & Lieber, C. S.** : *J. Lab. & Clin. Med.*, 66, 804 (1965).
- 76) **Kaneko, M., Rappaport, A. M., & Lucas, C. C.** : *Canad. J. Physiol. & Pharmacol.*, 43, 421 (1965). 77) **Lowry, J. K., Ashburn, L. L., Daft, F. S., & Sebrell, W. H.** : *Quart. J. Stud. Alcohol*, 3, 168 (1942).
- 78) **Volwiler, W., Jones, C. M., & Mallory, T. B.** : *Gastroenterogy*, 11, 164 (1948).
- 79) **Patek, A. G., & Post, J.** : *J. Clin. Invest.*, 20, 481 (1941). 80) **Reynolds, T. B., Redeker, A. G., & Kuzuma, O. T.** : *Therapeutic Agents and the Liver*, p. 131, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1964. 81) **Popper, H., & Schaffner, F.** : *Liver: Structure and Function*, p. 392, McGraw-Hill Book Company Inc., New York, Toronto, London, 1957. 82) **上田英雄** : *肝臓学*, 上巻, 287頁, 南江堂, 東京, 1962.
- 83) **市田文弘** : *診療*, 17, 33 (1964).
- 84) **Mallory, J. K.** : *Lab. Invest.*, 9, 132 (1960).

Abstract

It has been widely accepted that alcohol is an important etiologic factor in pathogenesis of chronic liver diseases, especially liver cirrhosis. In spite of numerous investigations, however, it is still obscure whether alcohol can produce liver cirrhosis by its own action or combination of other factors. In this paper, the effect of long-term administration of alcohol upon development of fatty cirrhosis in choline-deficient rats was studied.

Four groups of rats, which were choline-deficient, choline-deficient alcohol-treated, choline-supplemented and choline-supplemented alcohol-treated rats, were sacrificed at the different intervals during 5-6 months of the experimental period. The changes in the liver and serum of each group were evaluated histologically and biochemically.

Ninety per cent of choline-deficient rats showed liver cirrhosis within 6 months of the experiment. On the other hand, only minimal fatty changes in the liver were observed in the choline-supplemented group throughout the experiment.

Choline-deficient alcohol-treated rats showed moderate fibrosis of the liver during 5 months of the experiment, but cirrhotic liver was not observed in any rats of this group throughout the experiment. This result suggested that development of fatty cirrhosis was inhibited by long-term treatment of alcohol with moderate amounts of protein and adequate vitamin diets. Fatty changes in the liver of the choline-supplemented alcohol-treated group were more prominent than those of the choline-supplemented group, suggesting that ingestion of moderate amounts of alcohol (18% of total calories) with adequate protein and vitamin diets could promote fatty liver.

Significantly higher serum GOT and GPT activities at stage 3A (moderate fibrosis) in the choline-deficient alcohol-treated rats than those of corresponding rats in the non alcohol-treated group were observed.

Intracellular hyaline bodies in the liver were observed more frequently in the choline-deficient alcohol-treated group than in the corresponding non alcohol-treated group.

Alcohol-treated groups tended to show higher serum lipids levels than the non alcohol-treated group, although the differences were not statistically significant.

These results suggested that the effect of alcohol upon the liver was independent of the effect of choline deficiency.

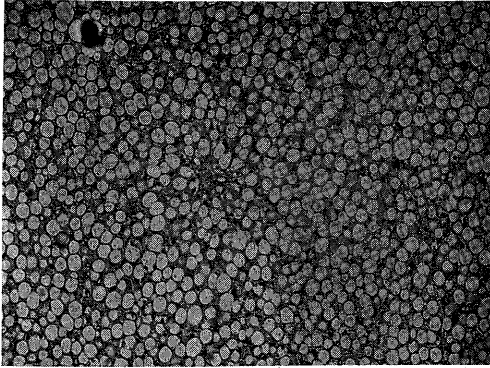


写真1 : CD 群 21日飼育 Stage II
HE 染色 ×100

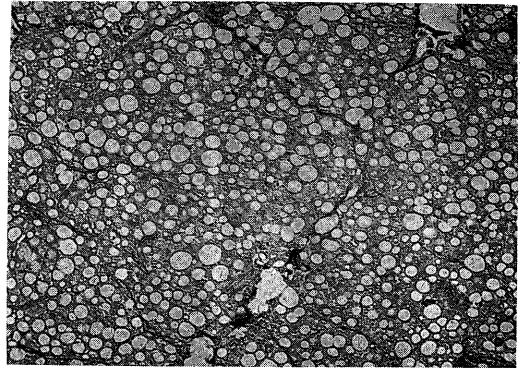


写真2 : CD 群 74日飼育 Stage IIIA
アザン染色 ×150

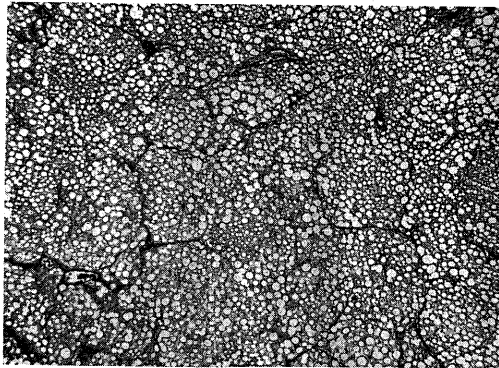


写真3 : CD 群 88日飼育 Stage IIIB
アザン染色 ×100

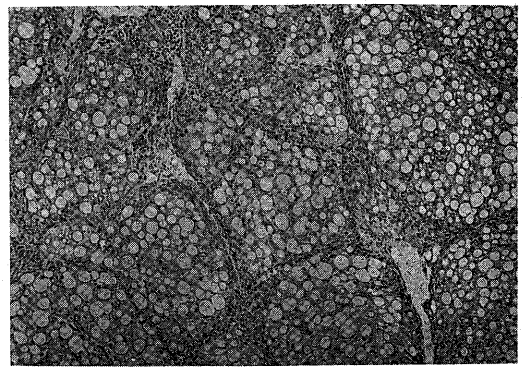


写真4 : CD 群 95日飼育 Stage IVC
アザン染色 ×100



写真5 : CD 群 179日飼育 Stage IVC
アザン染色 ×9

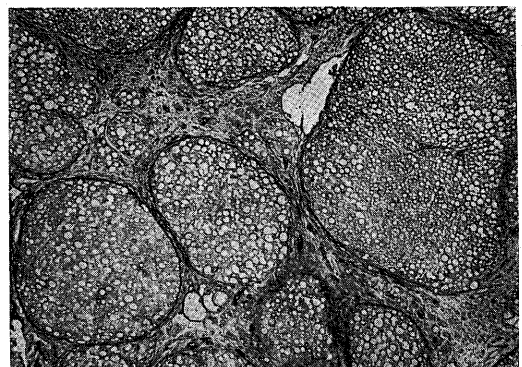


写真6 : CD 群 179日飼育 Stage IVC
アザン染色 ×50

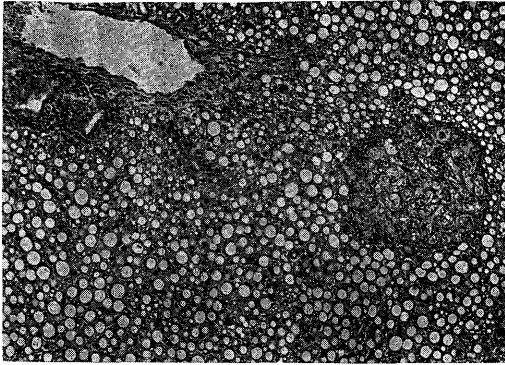


写真7 : CD群 88日飼育 Cholangiofibrosis
HE 染色×100

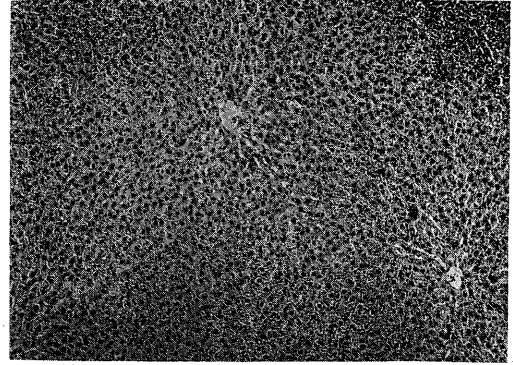


写真8 : CDC 群 160日飼育 Stage 0
HE 染色 ×100

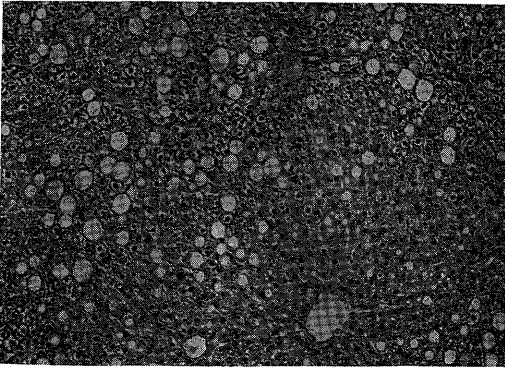


写真9 : CDA 群 28日飼育 Stage II
脂肪沈着は periportal である。
HE 染色 ×100

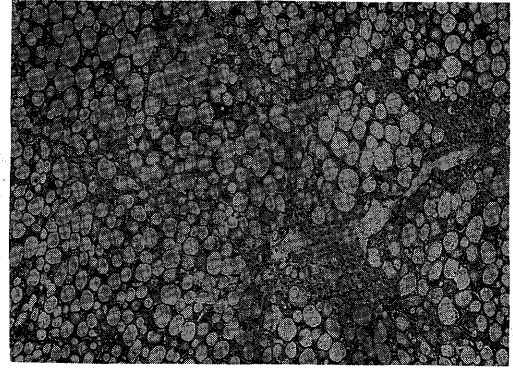


写真10 : CDA 群 150日飼育 Stage IIIA
HE 染色 ×150

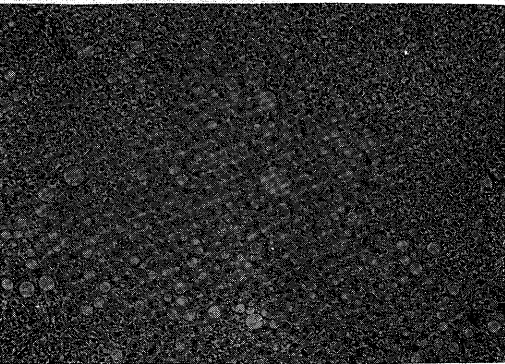


写真11 : CDCA 群 137日飼育 Stage II
HE 染色 ×100

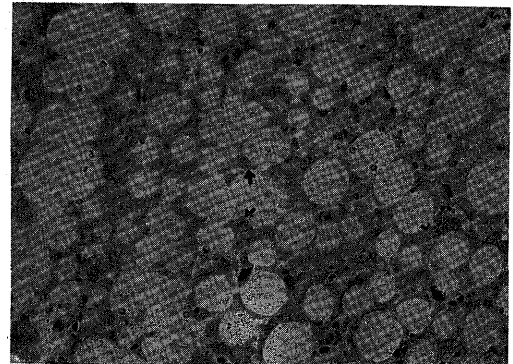


写真12 : CDA 群: 97日飼育
Councilman's body 様の好酸体
HE 染色 ×280

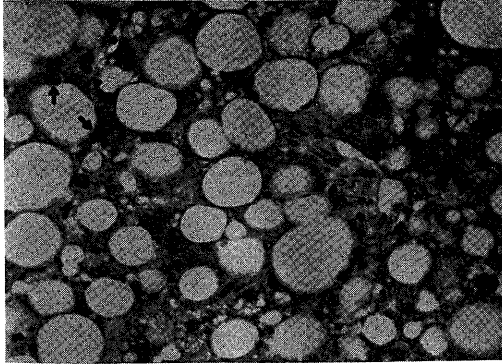


写真13 : CDA 群 150日飼育 Intracellular
hyaline クロトロープ・アニリンブ
ルー染色 ×300

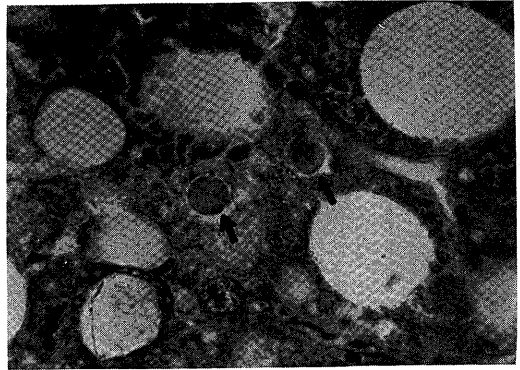


写真14 : CDA 群 150日飼育 Intracellular
hyaline ルクソール・ファストブルー
染色 ×690

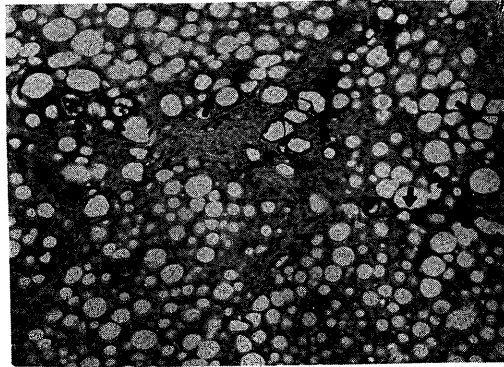


写真15 : CD 群 150日飼育 セロイド
オイルレッドO染色 ×150