

# アルコールの肝障害作用に関する研究

## (1) その直接的障害作用について

金沢大学医学部内科学第一講座(主任: 武内重五郎教授)

江 幡 謙 次

(昭和41年3月12日受付)

本論文の要旨は国際肝臓研究会, 第6回日本支部総会において報告した。

アルコールと肝障害との関係は古くから注目されてきた問題であり, 多くの人々により種々の観点から研究されてきた。従来の数多くの臨床的ならびに動物実験的研究成績によれば, アルコールと肝障害の間にはなんらかの因果関係が存在することは疑いない事実のように思われる。しかしアルコールの示す肝障害作用機序の詳細についてはいまだ充分究明されているとはいえず, 不明の点が少なくない。アルコールの肝障害作用機序については, アルコールの過剰摂取に伴う低栄養ないし相対的コリン欠乏を介しての間接作用であるとする考えと, これのみでなくアルコールそのものの直接的中毒作用をも考えなくてはならないとする見解がある。従来主として前者の考え方が重視されてきたが<sup>1)~5)</sup>, 最近後者の考え方, すなわちアルコール自体の直接作用も注目されてきている<sup>6)~17)</sup>。

さて周知のごとく, serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT)・serum glutamic pyruvic transaminase (SGPT)・serum lactic dehydrogenase (SLDH) などの諸酵素活性値の上昇は急性肝細胞障害を鋭敏に反響するものと考えられているが<sup>18)19)</sup> <sup>20)</sup>, Allgen ら<sup>21)</sup>, Bang ら<sup>9)</sup>, Hed ら<sup>22)</sup> らは慢性アルコール中毒患者においてその急性アルコール中毒時に SGOT <sup>21)9)22)</sup>, SGPT <sup>21)22)</sup>, SLDH <sup>21)22)</sup> の上昇することを観察し, アルコールが急性肝細胞障害を惹起する作用を有することを暗示している。われわれの教室で行なった静脈内エタノール負荷試験でも慢性肝疾患患者のなかには SGOT・SGPT の上昇をきたす例のあることが知られている<sup>23)</sup>。また最近, 慢性アルコール中毒患者で飲酒量の急速な増加などが動機となつて比較的急性に黄疸その他の肝細胞機能不全症状を呈する, いわゆる急性アルコール性肝炎例の存在すること

が注目されている<sup>24)~28)</sup>。以上の臨床的事実はアルコールが直接的肝障害作用を有することを強く示唆するものと考えられている。しかし一方, 肝疾患の有無あるいはアルコール常用者であるか否とにかかわらず, エタノールを静脈内に負荷しても SGOT・SGPT・SLDH に変化がなかつたという報告<sup>29)</sup> もみられる。また, アルコール摂取後の血清酵素活性値の変動あるいは急性アルコール性肝炎の発生における低栄養の役割についても未解決の点が少なくない。

そこで著者は, アルコールの肝障害作用機序を解明する一手段として, アルコールは急性肝細胞障害を惹起しうるか, もし惹起しうるとした場合, 低栄養が如何なる役割を果しているかを明らかにする目的で, 一定期間コリン欠乏食を投与されて低栄養の状態にある Wistar 系雌性ダイコクネズミ(以下単にラットと記す)ならびに正常ラットに大量のエチルアルコール(以下単にアルコールと記す)を1回経口投与したのちの SGOT・SGPT・SLDH の推移ならびに肝の組織学的所見を検討するとともに, 肝内脂質量の変動を追求し興味ある結果をえたので報告する。

### 実験方法

#### I. 実験動物

(1) オリエンタル固形飼料+アルコール群 表1に示す組成のオリエンタル固形飼料で2週間以上飼育した体重約 150g のラットを用いた。

(2) オリエンタル固形飼料+ブドウ糖群 (1)と同じ条件で飼育した体重約 140g のラットを用いた。

(3) コリン欠乏食+アルコール群 表2に示す組成 (György & Goldblatt の処方<sup>30)</sup>に従つた) のコリン欠乏食で5週間飼育した体重約 140g のラットを用

Studies on the Effects of Alcohol Upon the Liver (1) Study on Its Direct Hepatotoxic Action. Kenji Ebata, The First Department of Internal Medicine (Director: Prof. J. Takeuchi), School of Medicine, Kanazawa University.

表1 オリエンタル固形飼料の組成  
ダイコクネズミ繁殖用 (100g 中)

水分	7.0g	イノシトール	60.0mg
粗蛋白質	26.5g	コリン	120.0mg
粗脂肪	6.1g	ビタミンB <sub>12</sub>	0.0005mg
粗灰分	6.5g	ビタミンC	20.0mg
粗繊維	4.1g	Ca	1.79g
可溶性無窒素物	49.8g	P	0.83g
ビタミンA	1000IU	Mg	0.35g
ビタミンD	200IU	Na	0.38g
ビタミンE	10.0mg	K	0.63g
ビタミンK <sub>3</sub>	0.2mg	Fe	0.079g
ビタミンB <sub>1</sub>	1.4mg	Al	0.027g
ビタミンB <sub>2</sub>	2.4mg	SiO <sub>2</sub>	0.20g
ビタミンB <sub>6</sub>	1.0mg	Cu	0.4mg
ナイアシン	10.0mg	Zn	0.01mg
パントテン酸	7.5mg	Co	0.67mg
ビオチン	0.02mg	Mn	6.27mg
葉酸	0.15mg		

ビタミンB <sub>6</sub>	0.6mg
パントテン酸	2.1mg
ビタミンE	6.2mg
葉酸	0.1mg
ビオチン	0.04mg
ビタミンC	7.5mg
ビタミンB <sub>12</sub>	0.0002mg
ニコチン酸アミド	3.6mg

いた。この場合、急激なコリン欠乏によるラットの死亡を防ぐ目的で、第1週目には0.3%、第2週目には0.2%、第3週目には0.1%の割合に塩化コリンを追加した。なお塩化コリンの追加量に相当して砂糖を差引いた。

(4) コリン欠乏食+ブドウ糖群 (3)と同じ条件で飼育した体重約140gのラットを用いた。

飼育期間中は各群とも食餌および水(給水瓶より投与)を自由に与えた。また可及的に平均気温を20°Cに保つようにした。以上の条件で飼育したラットを12時間絶食ののち(1)および(3)群のラットには50%アルコールを体重100gにつき1.5ml、(2)および(4)群のラットにはアルコールと等カロリーの50%ブドウ糖をそれぞれ胃管により経口投与した。投与後3、12、24および48時間後にエーテル麻酔下で開腹し、腹大動脈より可及的採血後、肝を摘出した。対照として別にアルコールあるいはブドウ糖を投与しないオリエンタル固形飼料飼育ラットおよびコリン欠乏食飼育ラットについても腹大動脈より採血し、肝を摘出した。一部のラットではアルコールあるいはブドウ糖投与に先立ち、尾端を切断し約1ないし1.5mlを採血した。血液は凝固後直ちに血清を遠心分離し、GOT・GPTおよびLDHを測定した。摘出した肝についてコレステロール・トリグリセリドおよびリン脂質量を測定し、一部は組織学的検索のため10%ホルマリン液で固定した。

## II. 脂質分画測定法

新鮮肝組織片を生理食塩水で洗い、可及的に血液成分を除去後、その0.5gを上皿天秤で秤量し、Folch法<sup>31)</sup>により約5mlのクロロホルム・メタノール(2:1)混液を加えてホモジナイズしたのち、さらにクロロホルム・メタノール混液を加えて20mlとし、50°C、10分間抽出した。30分後濾過し、20mlのメスコルペンに移しクロロホルム・メタノール混液を正確に20mlの画線まで加えて混和後、脂質分画の定量に供した。

(1) トリグリセリド量 トリグリセリドの定量はVan Handel & Zilversmit法<sup>32)</sup>を用いた。

(2) リン脂質量 Fiske & Subbarow法<sup>33)</sup>で

表2 コリン欠乏食の組成

	%	カロリー
カゼイン	8	32
ラード	38	342
砂糖	46.7	187
肝油 <sup>1)</sup>	2	18
L-チスチン	0.3	
塩類 <sup>2)</sup>	4	
ビタミン末 <sup>3)</sup>	1	
計	100	579

1) 肝油1g中にはビタミンA2,000IU以上、ビタミンD400IU以上を含む。

2) 塩類は次のものの混合物である。

Ca(CH <sub>3</sub> CHOHCOO) <sub>2</sub> ·5H <sub>2</sub> O	35.15
CaCO <sub>3</sub>	5.28
Ca(H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	14.60
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	6.45
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·2H <sub>2</sub> O	18.76
NaCl	9.34
MgSO <sub>4</sub>	7.19
FeC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sub>7</sub> ·nH <sub>2</sub> O	3.19
MnSO <sub>4</sub> ·4~6H <sub>2</sub> O	0.33
ZnSO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O	0.035
CuSO <sub>4</sub>	0.039
KI	0.00039

3) ビタミン末1g中の各種ビタミン量

ビタミンA	500IU
ビタミンD	40IU
ビタミンB <sub>1</sub>	0.6mg
ビタミンB <sub>2</sub>	1.1mg

ン脂質リンを定量後、これに25を乗じてリン脂質量とした。

(3) コレステロール量 大山らの方法<sup>34)</sup>を用いた。

Ⅲ. 血清酵素測定法

SGOT および SGPT は Reitman-Frankel 法<sup>35)</sup>により、また SLDH は Berger-Broida 法<sup>36)</sup>によ

り測定した。

Ⅳ. 組織学的検索法

肝組織はパラフィン包埋、ヘマトキシリン・エオジン染色標本および凍結切片ズダンⅢ染色標本を作製して検鏡した。

Ⅴ. 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。

表3 正常ラットに50%アルコール 1.5 ml/100g b.w. 投与前後の肝内脂質量

時間	No.	コレステロール	トリグリセリド	リン脂質
前	101	2.72	9.5	36.8
	102	5.20	13.0	43.5
	103	5.20	12.6	40.0
	104	4.32	10.3	32.5
	105	4.56	12.1	36.8
	106	3.28	13.1	24.3
	平均	4.21±1.07	11.8±1.6	35.7±7.0
3	111	3.68	22.4	56.5
	112	4.24	18.5	37.8
	113	4.96	17.4	46.0
	114	4.56	23.7	37.8
	115	5.60	25.5	34.3
	平均	4.61±0.88	21.5±4.3	42.5±11.0
12	121	4.16	34.2	38.0
	122	2.88	33.1	38.8
	123	6.08	20.3	45.3
	124	8.90	33.0	42.5
	125	6.40	30.0	37.8
	126	6.10	38.1	38.3
	平均	5.75±2.17	31.5±6.4	40.1±1.3
24	131	3.60	40.5	38.3
	132	5.60	36.1	38.5
	133	8.64	31.6	36.3
	134	10.08	39.9	41.3
	135	10.52	42.1	37.8
	平均	7.69±3.71	38.0±5.2	38.4±1.1
48	141	3.72	25.4	43.0
	142	6.52	10.5	42.5
	143	6.80	19.0	42.5
	144	5.84	26.8	47.5
	145	5.84	12.4	48.0
	平均	5.74±1.50	18.8±9.2	44.7±3.5

〔注1〕 平均は平均値±95%信頼限界を示す。

〔注2〕 各脂質分画量の単位は mg/g wet w't である。

実験成績

I. オリエンタル固形飼料飼育ラットの場合

(1) 肝内脂質量の変動(表3, 4および図1)アルコールあるいはブドウ糖投与前後における各例の肝内脂質量は表3および4に一括して示した。図1はこれらの肝内脂質量の平均値の変化を図で示したものである。オリエンタル固形飼料飼育ラットの肝内コレステロール量は4.21±1.07 mg/g wet w't (平均値±95%信頼限界を示す; 以下同様)でアルコール投与後増加の傾向がみられ、24時間後には7.69±3.71 mg/g wet w't でもつとも高値を示したが、48時間後には再び下降の傾向がみられた。アルコール投与後24時間における肝内コレステロール量と同時刻におけるアルコールと等カロリーのブドウ糖を投与した場合の5.81±1.25 mg/g wet w't との間には推計学的に有意の差はなかつた。

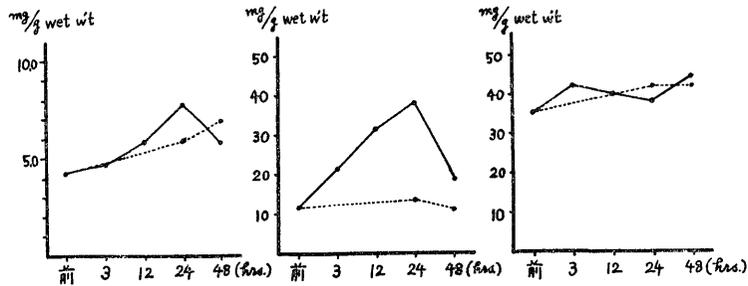
表4 正常ラットにアルコールと等カロリーのブドウ糖投与後の肝内脂質量

時間	No.	コレステロール	トリグリセリド	リン脂質
24	151	7.04	16.4	51.5
	152	6.56	11.1	42.5
	153	5.20	14.3	39.0
	154	4.56	11.5	40.5
	155	5.68	14.9	37.8
	平均	5.81±1.25	13.6±2.8	42.3±6.8
48	161	5.36	12.2	44.0
	162	6.10	9.3	39.0
	163	6.88	10.0	46.0
	164	9.36	13.2	41.3
	165	6.40	11.3	40.5
	平均	6.82±1.89	11.2±2.0	42.2±12.9

〔注1〕 平均は平均値±95%信頼限界を示す。

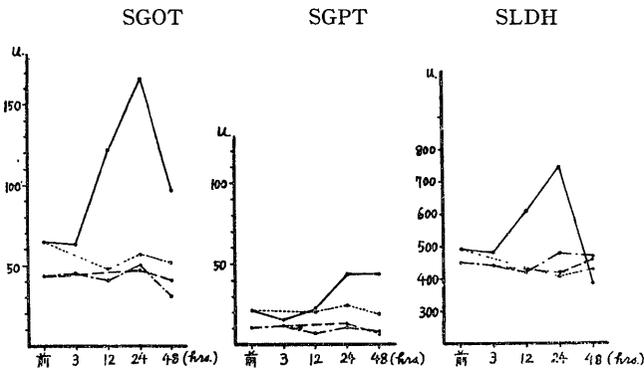
〔注2〕 各脂質分画量の単位は mg/g wet w't である。

図1 正常雌ラットに50%アルコール 1.5 ml/100g b.w. 投与後の肝脂質量の変化  
 コレステロール トリグリセリド リン脂質



- 〔注1〕 ——— 50%アルコールを経胃管投与。  
 ..... アルコールと等カロリーの50%ブドウ糖を経胃管投与。  
 〔注2〕 各値は5例以上の平均を示す。

図2 コリン欠乏食5週飼育雌ラットおよび正常雌ラットに  
 50%アルコール 1.5 ml/100g b.w. 投与後の血清酵素活性値の変化



- 〔注1〕 ——— コリン欠乏食飼育ラットに50%アルコールを経胃管投与。  
 ..... コリン欠乏食飼育ラットにアルコールと等カロリーの50%ブドウ糖を経胃管投与。  
 - - - - 正常ラットに50%アルコールを経胃管投与。  
 - - - - 正常ラットにアルコールと等カロリーの50%ブドウ糖を経胃管投与。  
 〔注2〕 各値は5例以上の平均値を示す。ただしコリン欠乏食飼育ラットにブドウ糖投与後12時間における値は2例の平均を示す。

アルコール投与前の肝内トリグリセリド量は $11.8 \pm 1.6$  mg/g wet w't で、アルコール投与3時間後よりすでに増加を示し、24時間後には $38.0 \pm 5.2$  mg/g wet w't と最高値に達した後、48時間後に $18.8 \pm 9.2$  mg/g wet w't と減少し元値に復する傾向を示した。一方、アルコールと等カロリーのブドウ糖を投与した場合には24時間後の肝内トリグリセリド量は $13.6 \pm 2.8$  mg/g wet w't で、アルコール投与前値に比してほとんど変動はみられなかった。24時間後における肝内トリグリセリド量は、ブドウ糖投与の場合に対し、アルコール投与の場合は推計学的に明らかに有意の増加を示した。

アルコールあるいはブドウ糖投与前の肝内リン脂質

量は $35.7 \pm 7.0$  mg/g wet w't で、アルコールあるいはブドウ糖投与によりいずれも著しい変動を示さなかった。

(2) 血清酵素活性値の変動 オリエンタル固形飼料飼育ラット9例についての血清各酵素活性値の平均値は、GOT  $43.3 \pm 11.3$  u., GPT  $10.7 \pm 3.5$  u., LDH  $452.2 \pm 195.9$  u. であり、いずれの酵素もアルコールあるいはブドウ糖投与により著しい変動を示さなかった(図2)。

(3) 組織学的所見 オリエンタル固形飼料で2週間以上飼育したラットの肝組織には異常脂肪沈着はなく、全く正常像を示しているが、50%アルコール投与後の組織像では比較的微細顆粒状の脂肪滴のび漫性出

現がみられた。しかし肝細胞壊死像を示すものはなかった (写真1)。

II. コリン欠乏食飼育ラットの場合

(1) 肝内脂質量の変動 (表5, 6および図3)

アルコールあるいはブドウ糖投与前後における各例の

表5 コリン欠乏食5週間飼育ラットに50%アルコール 1.5 ml/100g b.w. 投与前後の肝内脂質量

時間	No.	コレステロール	トリグリセリド	リン脂質
前	201	4.96	57.2	30.8
	202	3.60	47.2	41.5
	203	4.00	52.7	37.0
	204	7.04	56.6	45.3
	205	7.44	79.9	67.0
	206	14.80	164.3	51.4
	平均	6.97±4.35	76.3±46.7	45.5±13.3
3	211	3.76	54.4	48.8
	212	6.96	106.0	30.5
	213	6.80	95.5	48.0
	平均	5.84	85.3	42.4
12	221	4.24	66.1	30.8
	222	4.32	107.7	35.3
	223	6.20	70.5	31.0
	224	8.00	156.5	47.5
	225	4.80	55.1	43.3
	平均	5.51±1.98	91.2±51.6	37.6±9.3
24	231	3.04	41.6	44.3
	232	10.16	86.6	45.3
	233	15.60	196.5	53.8
	234	9.20	164.3	51.5
	235	2.56	79.9	43.0
	236	2.32	58.3	43.3
	237	12.64	188.7	36.5
	平均	7.93±4.95	116.6±59.9	45.4±5.3
48	241	6.96	157.6	36.8
	242	2.56	65.5	35.8
	243	15.12	207.5	37.0
	244	9.36	54.4	37.8
	245	3.84	44.4	38.5
	246	9.28	87.6	60.5
	平均	7.85±4.74	102.8±68.6	41.1±10.0

[注1] 平均は平均値±95%信頼限界を示す。ただし3時間後の症例は3例のみのため、算術平均の記載にとどめた。

[注2] 各脂質分画量の単位は mg/g wet w't である。

肝内脂質量は表5および6に一括表示した。図3はこれらの肝内脂質量の平均値の変化を図で示したものである。コリン欠乏食5週間飼育ラットの肝内コレステロール量は 6.97±4.35 mg/g wet w't でアルコール投与後3および12時間で一時減少の傾向がみられたが、24および48時間後にはそれぞれ 7.93±4.95 mg/g wet w't, 7.85±4.74 mg/g wet w't と再び増加の傾向を示した。しかしいずれの時刻においてもブドウ糖投与群との間には推計学的に有意の差はなかった。

アルコール投与前の肝内トリグリセリド量は76.3±46.7mg/g wet w't で、症例によりその程度にかなりの差がみられた。アルコール投与後の変化はオリエンタル固形飼料飼育ラットの場合と同様、3時間後より上昇がみられ、24時間後には 116.6±59.9 mg/g wet w't と最高値を示し、48時間後では 102.8±68.6 mg/g wet w't で減少の傾向を示した。一方、アルコールと等カロリーのブドウ糖を投与した場合には、12, 24および48時間後における肝内トリグリセリド量はそれぞれ 46.1 mg/g wet w't, 55.1±14.7 mg/g wet w't, 52.5±42.7 mg/g wet w't で前値に比し減少の傾向がみられた。しかしいずれの時刻においてもアルコール投与群とブドウ糖投与群との間には、オリ

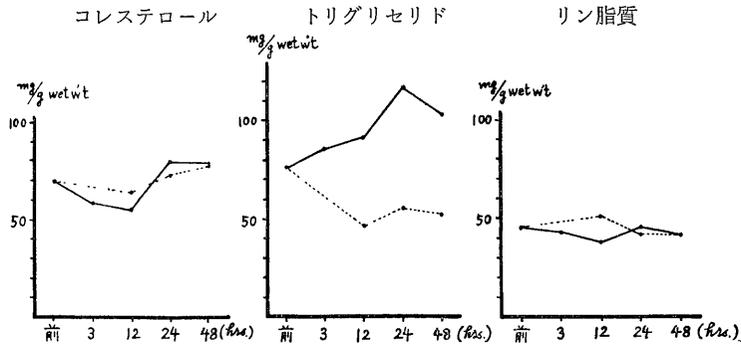
表6 コリン欠乏食5週間飼育ラットにアルコールと等カロリーのブドウ糖投与後の肝内脂質量

時間	No.	コレステロール	トリグリセリド	リン脂質
12	251	6.56	50.0	42.5
	252	6.16	42.2	59.5
	平均	6.36	46.1	51.0
24	261	6.52	58.8	35.0
	262	7.04	65.1	40.5
	263	7.52	43.3	51.5
	264	8.08	53.3	40.5
	平均	7.29±1.06	55.1±14.7	41.9±11.0
48	271	9.20	50.0	35.8
	272	7.68	91.0	34.5
	273	9.20	37.7	58.5
	274	4.88	31.1	37.8
	平均	7.74±3.24	52.5±42.7	41.7±18.0

[注1] 平均は平均値±95%信頼限界を示す。ただし12時間後の症例は2例の少数であるため、算術平均の記載にとどめた。

[注2] 各脂質分画量の単位は mg/g wet w't である。

図3 コリン欠乏食5週飼育雌ラットに50%アルコール 1.5 ml/100g b.w. 投与後の肝脂質量の変化



〔注1〕 ——— 50%アルコールを経胃管投与.

..... アルコールと等カロリーの50%ブドウ糖を経胃管投与.

〔注2〕 各値は4例以上の平均を示す. ただしアルコール投与後3時間における値は3例の平均を, またブドウ糖投与後12時間における値は2例の平均を示す.

エンタル固形飼料飼育ラットの場合にみられたような有意の差をみとめることはできなかつた. これはコリン欠乏食飼育ラットの場合には, 同一条件で飼育しても, ラットの個体差のため脂肪肝の程度が著しく異なることおよび例数の少ないことによるものと考えられる.

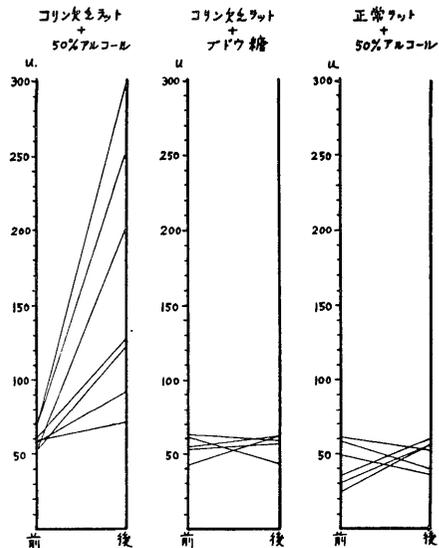
アルコールあるいはブドウ糖投与前の肝内リン脂質量は  $45.5 \pm 13.3 \text{ mg/g wet wt}$  で, オリエンタル固形飼料飼育ラットの場合と同様, アルコールあるいはブドウ糖投与によりともに著しい変動を示さなかつた.

## (2) 血清酵素活性値の変動

### 1) SGOT・SGPT および SLDH 活性値の変動

SGOT の変動: コリン欠乏食5週飼育ラットの SGOT 活性値は  $64.7 \pm 13.8 \text{ u}$ . (6例の平均) で, オリエンタル固形飼料飼育ラットの  $43.3 \pm 11.3 \text{ u}$ . (9例の平均) に比し, 推計学的に有意の上昇がみとめられた. コリン欠乏食5週飼育ラット6例について求めた SGOT 活性値の棄却限界 (危険率5%; 以下同様) の上限は  $101.8 \text{ u}$ . であつた. 50%アルコール投与後この値をこえるものは, 3時間後では5例中1例もなく, 12時間後では5例中2例 ( $112 \text{ u}$ .,  $300 \text{ u}$ .), 24時間後では7例中5例 ( $122 \text{ u}$ .,  $127 \text{ u}$ .,  $200 \text{ u}$ .,  $250 \text{ u}$ .,  $300 \text{ u}$ .) で半数以上が上昇を示し, 48時間後では6例中3例 ( $110 \text{ u}$ .,  $112 \text{ u}$ .,  $180 \text{ u}$ .) で上昇を示すものの減少する傾向がみられた. これに対してブドウ糖を投与した場合には12時間後 (2例), 24時間後 (5例), 48時間後 (5例) のいずれにおいても上昇を示すものはみられなかつた. 各時間における平均値の推移は図2のごとくアルコール投与後24時間で  $166.0 \pm 79.3 \text{ u}$ .

図4 SGOT の変動 (24時間後)



(7例の平均) と最高値を示し, 同時刻におけるアルコールと等カロリーのブドウ糖投与群の  $56.8 \pm 9.3 \text{ u}$ . (5例の平均) に比して推計学的に有意の上昇がみられた. もつとも強い変化のみられた24時間後の各群の個々のラットについて, アルコールあるいはブドウ糖投与前 (尾端の切断により採血) 後の SGOT 活性値の変化を示すと図4のごとくである. すなわち, コリン欠乏ラットにブドウ糖を投与した場合および正常ラットに50%アルコールを投与した場合には, 前後で著しい変化はみられないが, コリン欠乏ラットに50%アルコールを投与した場合には明らかに SGOT 活性値の強い上昇を示すものが多いことが知られる.

SGPT の変動: コリン欠乏食 5 週間飼育ラットの SGPT 活性値  $21.3 \pm 11.7$  u. (6 例の平均) はオリエンタル固形飼料飼育ラットの  $10.7 \pm 3.5$  u. (9 例の平均) に比し、上昇の傾向がみとめられたが、推計学的には有意の差ではなかつた。コリン欠乏食 5 週間飼育ラット 6 例について求めた SGPT 活性値の棄却限界の上限は 52.0 u. であつた。アルコール投与後この値をこえるものは、3 および 12 時間後ではともに 5 例中 1 例もなく、24 時間後では 7 例中 1 例 (129 u.)、48 時間後では 6 例中 2 例 (84 u., 85 u.) にみられた。一方、アルコールと等カロリーのブドウ糖を投与した場合には 12 時間後 (2 例)、24 時間後 (5 例)、48 時間後 (5 例) のいずれにおいても上昇を示すものはみられなかつた。各時間における平均値の推移は図 2 のごとく、アルコール投与後 24 時間および 48 時間で上昇の傾向がみられたが、ブドウ糖投与群との間には有意の差はなかつた。24 時間後の各群のおおののラットにおけるアルコールあるいはブドウ糖投与前 (尾端の切断により採血) 後の SGPT 活性値の変化は図 5 のごとくであり、コリン欠乏ラットに 50% アルコールを投与した場合に SGPT 活性値の強い上昇を示すもののあることが明らかである。

SLDH の変動: コリン欠乏食 5 週間飼育ラットの SLDH 活性値は  $494.2 \pm 172.6$  u. (6 例の平均) で、オリエンタル固形飼料飼育ラットの  $452.2 \pm 195.9$  u. (9 例の平均) との間にはほとんど差はみられなかつた。コリン欠乏食 5 週間飼育ラット 6 例について求めた SLDH 活性値の棄却限界の上限は 950.8 u. であ

図 5 SGPT の変動 (24 時間後)

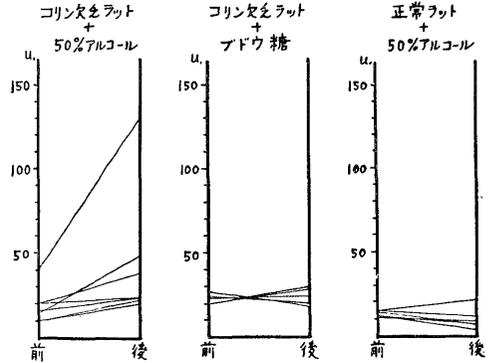


図 6 SLDH の変動 (24 時間後)

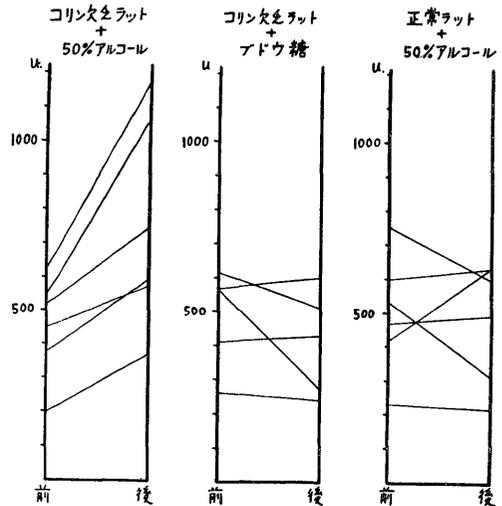


図 7 アルコール投与後の SGOT と肝内トリグリセリド量との相関

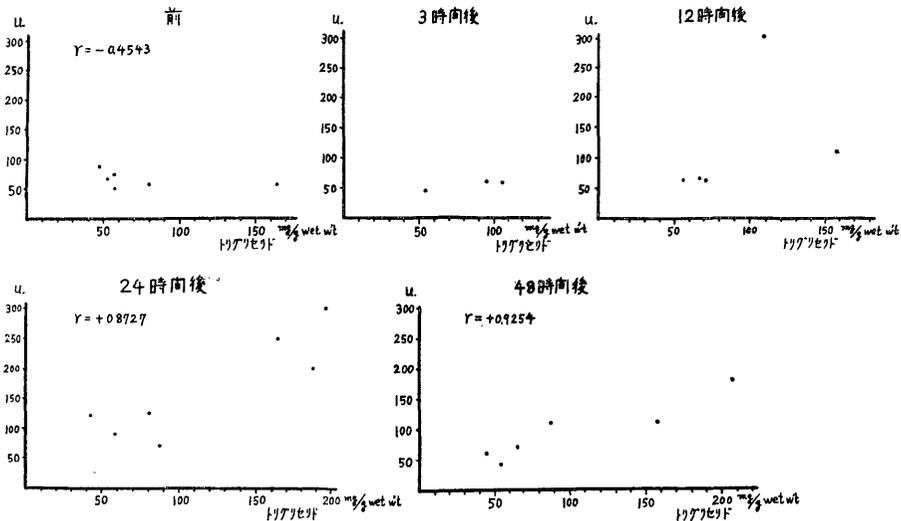


図8 アルコール投与後の SGPT と肝内トリグリセリド量との相関

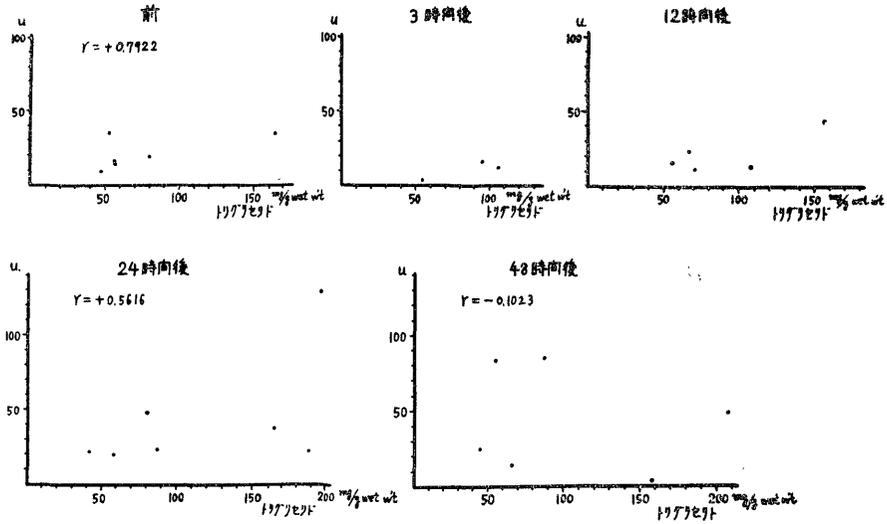
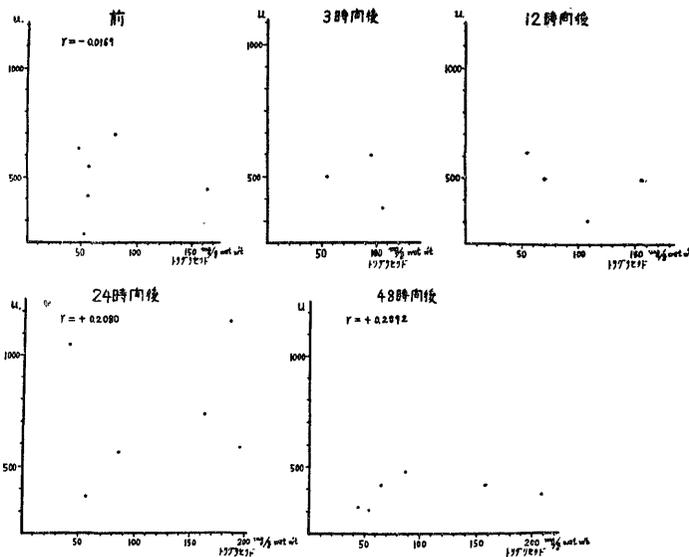


図9 アルコール投与後の SLDH と肝内トリグリセリド量との相関



つた。アルコール投与後この値をこえるものは、3時間後には5例中1例もなく、12時間後には5例中1例(1120 u.)、24時間後では6例中2例(1050 u., 1160 u.)にみられ、48時間後では6例中1例もみられなかった。一方、アルコールと等カロリーのブドウ糖を投与した場合には、24時間後(5例)および48時間後(5例)のいずれにおいても上昇を示すものはみられなかった。各時間における平均値の推移は図2のごとく、アルコール投与後24時間において746.7±318.6 u.(6例の平均)でもつとも高値を示したが、同時刻におけるアルコールと等カロリーのブドウ糖投与群の410.0

±191.3 u.(5例の平均)との間には推計学的に有意の差はみられなかった。24時間後の各群のおのおののラットにおけるアルコールあるいはブドウ糖投与前(尾端の切断により採血)後のSLDH活性値の変化は図6のごとくであり、コリン欠乏ラットに50%アルコールを投与した場合には、SLDH活性値の強い上昇を示すもののあることが窺われる。

2) 血清酵素活性値と肝内トリグリセリド量との関係(図7, 8, 9) アルコール投与前のコリン欠乏ラットの肝内トリグリセリド量と血清各酵素活性値の間には一定の相関関係はみられない。これに対して、アル

コール投与後の SGOT 活性値の上昇は、肝内トリグリセリド量の多い症例により強い傾向がみられ、SGOT 活性値と肝内トリグリセリド量の間には、とくに 24 時間後で有意の、48 時間後で明らかに有意の正の相関がみとめられた。アルコール投与後の SGPT 活性値ならびに SLDH 活性値と肝内トリグリセリド量の間には一定の関係はみとめられなかつた。

(3) 組織学的所見 アルコール投与 12 時間後に SGOT 活性値の上昇を示した 2 例中 1 例 (SGOT 300 u., SGPT 14 u., SLDH 309 u.) に、また 24 時間後に上昇を示した 5 例中 1 例 (SGOT 122 u., SGPT 22 u., SLDH 1050 u.) において、それぞれ組織学的に比較的広範囲に散在性の肝細胞の微小壊死巣がみとめられた (写真 2, 3)。壊死を示した例の肝内トリグリセリド量は、12 時間後の例では 107.7 mg/g wet w't, 24 時間後の例では 41.6 mg/g wet w't であつて、脂肪変性の存在を示しているが、組織学的にもこのことはたしかめられた。しかしアルコール投与後の壊死は脂肪変性の程度の強いものにみられるとはいえない。各時間において SGOT 活性値の上昇を示したその他の例では、上昇をみとめなかつた例に比して、一般に脂肪変性の程度が強い傾向がみられた。ブドウ糖投与後では肝細胞壊死のみられた症例はなかつた。

次にアルコール投与後 24 時間で比較的強い SGOT 活性値上昇を示した 2 例を挙げる。

例 1. 写真 4 に示すごとく高度の脂肪変性所見がみられ、肝内トリグリセリド量は 196.5 mg/g wet w't であつた。明らかな肝細胞壊死像はみられなかつた。アルコール投与直前に尾端の切断により採血して測定した血清各酵素活性値は GOT 70 u., GPT 41 u., LDH 380 u. であり、アルコール投与後には GOT 300 u., GPT 129 u., LDH 590 u. で、GOT および GPT の有意の上昇をみとめた。

例 2. 肝組織像は写真 5 のごとく高度の脂肪変性を示したが、肝細胞壊死の所見はみられなかつた。肝内トリグリセリド量は 188.7 mg/g wet w't であつた。アルコール投与直前の血清各酵素活性値は GOT 53 u., GPT 16 u., LDH 530 u. を示し、アルコール投与後には GOT 200 u., GPT 22.5 u., LDH 1160 u. で、GOT と LDH の有意の上昇がみられた。

## 考 察

ラットにアルコールを経口的に 1 回大量投与後、肝内脂肪の増加することは Mallov ら<sup>37)</sup>、Di Luzio<sup>6)</sup>、Horning ら<sup>38)39)40)</sup>、前沢ら<sup>41)</sup>により示されており、

この際増加するのはほとんどトリグリセリド<sup>6)38)~41)</sup>で、コレステロール<sup>6)</sup>およびリン脂質<sup>6)40)41)</sup>には変化はみられないとされている。アルコール投与後の脂肪の蓄積は早く、すでに 4 時間後に増加がみとめられ<sup>37)</sup>、15~20 時間後に最高値に達し、その後減少し 30~50 時間後にもとにもどる<sup>40)</sup>と報告されている。著者の成績でもオリエンタル固形飼料飼育ラットの場合、全経過を通じて肝内コレステロールおよびリン脂質には有意の変動はみられなかつたが、トリグリセリドはアルコール投与 3 時間後よりすでに増加を示し、24 時間後に最高に達し、48 時間後にはほとんどもとに復する傾向を示しており、従来の成績とほぼ同一の結果をえた。コリン欠乏ラットの場合にもほぼ同様の成績であつた。脂肪肝の成因としては、1) 肝における脂肪合成過剰、2) 肝の脂肪酸化障害、3) 蓄積脂肪の肝への動員増加、4) 肝からの脂肪の移動障害があげられており<sup>42)</sup>、急性アルコール中毒時における脂肪肝はこのうちのいずれによるかについては多くの報告があるが、いまだ一致した見解はえられていない。しかし急性アルコール投与実験における肝脂肪増加は、コリンの投与によつて抑制されないことが Di Luzio<sup>6)</sup>によつて示され、Hartroft ら<sup>43)</sup>もこの事実を確認し、アルコールの直接的影響を示唆していることは興味深い。

脂肪肝における血清酵素活性値については、Bradus ら<sup>44)</sup>は肝生検でたしかめられたヒトの純粋な脂肪肝の 40%に SGOT の、20%に SGPT の、21%に SLDH の軽度の上昇をみているが、脂肪肝の程度と血清酵素活性上昇の程度の間には一定の相関はなかつたとのべている。Winawer ら<sup>45)</sup>はコリン欠乏食を投与して生じたラットの脂肪肝で SGPT の上昇をみとめたが、肝の GPT の低下を伴わないことから SGPT の上昇は肝細胞から血中への単なる透過性亢進によるとは考えられず、その機序は不明であるとのべている。その他高田ら<sup>46)</sup>も同様にコリン欠乏食投与による脂肪肝で SGOT および SGPT の上昇をみとめている。著者の成績でもコリン欠乏食 5 週間投与により生じたラットの脂肪肝において SGOT および SGPT の軽度上昇をみとめ、とくに SGOT は正常ラットに比して推計学的に有意の上昇を示した。SGPT の上昇は有意ではなく、また SLDH は正常ラットとの間にほとんど差を示さなかつた。いずれの酵素活性値も脂肪肝の程度との間に一定の相関はみとめられず、また著者の成績からはこれらの血清酵素活性値の変化の機序についてはふれることができない。

オリエンタル固形飼料飼育ラットの肝組織像では異

常脂肪沈着をみとめず、全く正常像を呈していた。この正常肝組織像を示すラットに大量のアルコールを1回、経口投与すると、前記のごとく一過性に肝内脂肪質、とくに中性脂肪の増加をきたすが、血清酵素活性値の上昇はみられなかつた。組織学的にも肝細胞にび慢性に微細脂胞滴の出現をみとめるが、Di Luzio<sup>4)</sup>、Brodie<sup>40)</sup>の成績と同じく肝細胞壊死は証明されなかつた。これに対し、あらかじめコリン欠乏食を5週間投与して脂肪肝の状態にしておいたラットでは同量のアルコール投与により血清酵素活性値の上昇を示すものがあり、とくに24時間後ではアルコールと等カロリーのブドウ糖を投与した場合に比しSGOTの平均値の有意の上昇をきたした。SGOTの上昇を示したものの10例(12時間後2例、24時間後5例、48時間後3例)中2例(12時間後の1例と24時間後の1例)で、組織学的に比較的広範囲に散在性の肝細胞壊死が証明された。SGPTおよびSLDHでも上昇を示したものがあがるが、平均値ではブドウ糖投与と群との間に有意の差はみられなかつた。コリン欠乏ラットでもアルコールと等カロリーのブドウ糖を投与した場合には血清酵素活性値の変化はおこらず、肝細胞壊死もみとめられなかつた。

慢性アルコール中毒患者のなかには、とくに飲酒量の急速な増量にさいし黄疸その他の急性肝細胞機能不全症状の出現することが最近注目されており<sup>24)~28)</sup>、<sup>47)~50)</sup>、急性アルコール性肝炎と呼ばれている<sup>24)~28)</sup>。本症の急性期には血清トランスアミナーゼ活性値の中等度上昇がみられるが、ビールス肝炎の場合と異なり一般にSGOTがSGPTより高値を示すといわれている<sup>27)</sup>。組織学的にも限局性、広汎性ないし亜広汎性の肝細胞壊死がみとめられている<sup>24)25)</sup>。本症は慢性アルコール中毒患者で脂肪肝・肝線維症・肝硬変などの慢性肝疾患のいずれの時期にもおこるものであるが、コリン欠乏食投与によりあらかじめ脂肪肝の状態にしておいたラットに、大量のアルコールを投与することにより惹起されたSGOTの上昇や肝細胞壊死などは、この臨床的にみられる急性アルコール性肝炎に類する病像と考えられる。

SGOTの上昇を示した10例中8例では組織学的に肝細胞壊死像を証明することができなかつた。しかしSGOTの上昇は肝内トリグリセリド量の多いものにより強い傾向がみられ、とくにアルコール投与後24時間および48時間においては両者の間に正の相関がみとめられた。組織学的にもSGOTの上昇を示した症例は上昇を示さなかつたものに比し一般に脂肪変性の程度が強かつた。先にものべたごとく、脂肪肝そのもの

によつても血清酵素活性値の上昇することは諸家の報告<sup>44)45)46)</sup>によつて示されているが、本実験においてアルコール投与後にみられたSGOTの上昇が、以前より存在した脂肪肝そのものによる上昇でないことは、アルコール投与直前に尾端の切断により採血して測定した値と比較すれば明らかである。以上のことからアルコール投与後のSGOT上昇は脂肪肝の程度に関係あることは明らかである。血清酵素活性上昇の機序についてはいまだ充分解明されていないが、脂肪肝の状態にあるとき、アルコールは肝細胞壊死を生じなくともなんらかの機序で酵素の血中への逸脱を促すものと考えられる。肝細胞壊死がなくとも膜透過性の変化<sup>51)52)53)</sup>、ミトコンドリア機能不全<sup>51)</sup>などにより酵素の血中逸脱のおこることがのべられているが、アルコールは脂肪肝に対してかかる変化を惹起または促進させる作用を有するのかもしれない。しかし酒客の急性アルコール中毒時に筋壊死のみとめられるものがあること<sup>54)</sup>、振顫譫妄を有するアルコール中毒症患者のなかには、肝に特異的とされているornithine carbamyl transferase (OCT)が正常値であるにもかかわらず、SGOTの上昇しているものがあること<sup>55)</sup>、振顫譫妄を有する患者で肝に異常所見がみられないにもかかわらずSGOT上昇がみられるという事実<sup>56)</sup>などを考慮するとき、肝以外の組織とくに骨格筋の障害も、アルコール投与後の血性酵素活性値上昇に関与している可能性を否定することはできない。しかし著者の実験では肝以外の組織に対する検索は行なわなかつた。

急性アルコール性肝炎の病因についてはいまだ充分解明されていない。Beckett<sup>24)</sup>は本症はアルコールの過剰摂取直後に発病すること、患者の多くは発病までは普通に摂食していたと思われることなどから、本症の原因として肝に対するアルコールの直接的中毒作用を重視し、低栄養の関連をほとんど問題にしていない。彼らは未知のなんらかの手段で障害を受けやすくなっている肝に対してアルコールは直接的中毒作用をおよぼすものと考えている<sup>57)</sup>。これに対してGreen<sup>25)</sup>はアルコールの過剰摂取と低栄養の両者が関連していることを示唆している。Madsen<sup>58)</sup>は健康者にアルコールを大量に投与してもSGOTの上昇はおこらないが、摂取カロリーの大部分がアルコールで占められ、従つて蛋白やビタミンに乏しい食餌をとつている慢性アルコール中毒患者では、急性アルコール中毒時にSGOTの上昇のみられること、また慢性アルコール中毒患者でも短期間の高蛋白食投与後の急性アルコール中毒時にはSGOTの上昇がみられるが、長期間にわたる高蛋白食を投与した後ではSGOTの上

昇がおこらないことをみた。彼らはこの観察から、アルコールは乏しい食餌をとつている慢性アルコール中毒患者の肝に対して直接的中毒作用を有するものと推論し、急性アルコール中毒時の SGOT 上昇にはアルコールとともに長期間の不適当な食餌摂取が関連していることを強調している。Neame ら<sup>59)</sup> も同様に肝がエタノールのような軽い毒物の障害をうけるのは長期間にわたる不適当な食餌摂取が根底にあるためと考えている。Madsen ら<sup>68)</sup> や Neame ら<sup>59)</sup> の例では組織所見が欠如、あるいはあつても記載が不充分であるため、急性アルコール性肝炎の範ちゅうに入るか否かは明らかでないが、ともにアルコール摂取後にみられる SGOT 上昇には低栄養が関係あることを示している。動物実験による著者の成績では、アルコール投与後の SGOT 上昇は、コリン欠乏食によつて脂肪肝の状態にされたラットにのみみられたことから、アルコールの急性肝細胞障害発生作用は低栄養と関係することは確実のように思われる。

著者の成績から、大量のアルコールは正常肝細胞に対しては SGOT 上昇・肝細胞壊死などを生ずることはなく、肝細胞にすでに脂肪肝のごときならかの病変のあるときのみ、SGOT 上昇や肝細胞壊死を惹起するものと推定され、これはアルコール自体の直接的中毒作用によるものと考えられる。

従来、アルコール多飲者にみられる肝硬変は通常門脈性(中隔性)肝硬変の型をとるものと考えられていた。しかし最近 Popper ら<sup>60)61)</sup>、Thaler<sup>13)</sup> らはアルコール多飲者には壊死後性肝硬変の型をとるものも少なくないことを報告している。その発生機序としては Popper ら<sup>60)61)</sup>は、酒客の肝硬変はまず門脈性(中隔性)肝硬変としてはじまるが、その経過中に 1) アルコールないし低栄養、2) 肝内外の血管吻合、さらには消化管出血による循環障碍のための anoxia、3) 自己免疫機序、などにもとづく広範な肝細胞壊死がくりかえしおこるようになり、そのため門脈性肝硬変に壊死後性肝硬変の像が加わるようになるのであろうとのべ、壊死後性肝硬変は脂肪肝→肝硬変症候群の終末経路であると考えている。Thaler<sup>13)</sup> もアルコール性脂肪肝に種々の範囲の肝細胞壊死の存在することを観察し、この壊死により小葉構造の破壊、支持組織の Collapse、偽小葉性改築が惹起され、肝硬変が発生するものと考え、アルコール性脂肪肝より生ずる肝硬変は壊死後性肝硬変に入れるべきであるとのべている。臨床的にみられる急性アルコール性肝炎例の存在ならびに著者の実験成績からすれば、大酒家において脂肪肝→肝線維症→門脈性(中隔性)肝硬変の経過の間

に、ときどき大量のアルコール摂取に続発し、肝細胞壊死のおこることは十分に推測しうるところであり、壊死が広範におこれば壊死後性肝硬変の像を呈してすることも容易に理解しうるところであろう。

## 結 論

1) コリン欠乏食 5 週間飼育ラットでは正常ラット(オリエンタル固形飼料で飼育)に比し、SGOT の有意の上昇がみられた。SGPT も上昇の傾向がみられたが有意ではなく、SLDH にはほとんど差はみられなかつた。

2) 正常ラットに 50% アルコール(体重 100 g 当り 1.5 ml) を 1 回経口投与すると、一過性に肝内中性脂肪の増加をきたすが、血清酵素活性値(GOT・GPT・LDH)の上昇はみられず、組織学的にも肝細胞壊死像をみとめなかつた。

3) これに対し、コリン欠乏食飼育ラットに同量のアルコールを投与した場合の成績は次のごとくであつた。

a) SGOT の上昇をきたし、この変化はアルコール投与後 24 時間でもつとも強く、24 時間後における平均値ではアルコールと等カロリーのブドウ糖投与群との間に有意の差がみられた。SGPT、SLDH も上昇を示すものがあるが、平均値ではブドウ糖投与群との間に有意の差はなかつた。

b) アルコール投与後の SGOT 上昇は脂肪肝の程度の強い症例により強い傾向がみられ、とくに 24 時間後ならびに 48 時間後では SGOT と肝内トリグリセリド量の間には正の相関がみられた。

c) SGOT の上昇を示したものの 10 例中 2 例に比較的広範囲に散在性の肝細胞の微小壊死巣が証明された。

4) 以上の成績から、大量のアルコール投与は、正常肝細胞に対しては壊死を生ずることはないが、すでに脂肪肝のごとき病的状態にあるときは肝細胞壊死を惹起する作用を有するものと考えられた。

稿を終るに臨み、終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜つた恩師 武内重五郎教授に深甚な謝意を表します。またご指導をいただいた教室高田昭助教授および本学第二病理学教室倉田自章助教授に深謝し、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) Patek, A. J. Jr., Post, J., Ratnoff, O. D., Mankin, H., & Hillman, R. W. : J. A. M. A., 138, 543 (1948).
- 2) Best, C. H., Hartroft, W. S., Lucas, C. C. & Ridout, J.

- H. : Brit. Med. J., 2, 1001 (1949). 3)  
 Leevy, C. M., Patrylo, I., & Doody, W. :  
 Quart. J. Stud. Alcohol, 14, 568 (1953).  
 4) Leevy, C. M. : Amer. J. Clin. Nutr., 7,  
 146 (1959). 5) Sherlock, S. : Diseases  
 of the Liver and Biliary System, p. 320, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1963.  
 6) Di Luzio, N. R. : Amer. J. Physiol., 194,  
 453 (1958). 7) Henley, K. S., Wiggins,  
 H. S. & Pollard, H. M. : Clin. Res. Proc.,  
 4, 248 (1956). 8) Henley, K.S., Wiggins,  
 H. S., Hirschowitz, B. I. & Pollard, H. M. :  
 Quart. J. Stud. Alcohol, 19, 54 (1958).  
 9) Bang, N. U., Iversen, K., Jagt, T. &  
 Madsen, S. : J. A. M. A., 168, 156 (1958).  
 10) Figueroa, R. B. & Klotz, A. P. : Amer.  
 J. Clin. Nutr., 11, 235 (1962). 11)  
 Klatskin, G., Krehl, W. A. & Conn, H. O. :  
 J. Exper. Med., 100, 605 (1954).  
 12) Klatskin, G. : Gastroenterology, 41, 443  
 (1961). 13) Thaler, H. : Virchows Arch.  
 path. Anat., 335, 180 (1962). 14) Lieber,  
 C. S., Jones, D. P., Mendelson, J. & De  
 Carli, L. M. : Transact. Ass. Amer. Physi-  
 cians, 76, 289 (1963). 15) Lieber, C. S.,  
 Jones, D. P. & DeCarli, L. M. : J. Clin.  
 Invest., 44, 1009 (1965). 16) Schapiro,  
 R. H., Drummey, G. D., Shimizu, Y. &  
 Isselbacher, K. J. : J. Clin. Invest., 43, 1338  
 (1964). 17) v. Oldershausen, H. F. :  
 Dtsch. med. Wschr., 89, 867 (1964). 18)  
 Donato, R. A. : Amer. J. Clin. Path., 28,  
 377 (1957). 19) Schneider, A. J. &  
 Mosley, J. W. : Pediatrics, 24, 367 (1959).  
 20) 白井敏子 : 阪大医誌, 11, 2965 (1959).  
 21) Allgen, L. G., Izikowitz, S., Nauckhoff,  
 B., Ordell, I. B. & Salum, I. : Science, 128,  
 304 (1958). 22) Hed, R. : Acta Med.  
 Scand., 165, 161 (1959). 23) 武内重五郎・  
 高田昭 : 国際肝臓研究会, 第6回日本支部総会,  
 1964. 24) Beckett, A. G., Livingstone,  
 A. V. & Hill, K. R. : Brit. Med. J., 2, 1113  
 (1961). 25) Green, J., Mistilis, S. &  
 Schiff, L. : Arch. Intern. Med., 112, 67 (19-  
 63). 26) Schaffner, F., Loebel, A.,  
 Weiner, H. A. & Barka, T. : J.A.M.A., 183,  
 343 (1963). 27) Ström, J. : Acta Med.  
 Scand., 177, 371 (1965). 28) Porta, E.  
 A., Bergman, B. J. & Stein, A. A. : Amer.  
 J. Path., 46, 657 (1965). 29) Galambos,  
 J. T., Asada, M. & Shanks, J. Z. : Gast-  
 roenterology, 44, 267 (1963). 30) György,  
 P. & Goldblatt, H. : J. Exper. Med., 89, 245  
 (1949). 31) Folch, J., Lees, M. &  
 Stanley, G. H. S. : J. Biol. Chem., 226, 497  
 (1957). 32) Van Handel, E. & Zilversmit,  
 D. B. : J. Lab. Clin. Med., 50, 152 (1957).  
 33) Fiske, C. H. & Subbarow, Y. : J. Biol.  
 Chem., 66, 375 (1925). 34) 大山ハルミ・  
 米山良昌・北村元仕・有松芳子 : 日新医学, 47,  
 464 (1960). 35) Reitman, S. & Frankel,  
 S. : Amer. J. Clin. Path., 28, 56 (1957).  
 36) Berger, L. & Broida, D. : Sigma Te-  
 chnical Bulletin, No. 500 (1960). 37)  
 Mallov, S. & Bloch, J. L. : Amer. J. Phy-  
 siol., 184, 29 (1956). 38) Horning, M.  
 G., Williams, E. A., Maling, H. M. &  
 Brodie, B. B. : Biochem. Biophys. Res. Com-  
 mun., 3, 635 (1960). 39) Maling, H.  
 M., Horning, M. G., Butler, W. M., Jr.,  
 Highman, B. & Brodie, B. B. : Fed. Proc.,  
 19, 229 (1960). 40) Brodie, B. B., Butler,  
 W. M., Jr., Horning, M. G., Maickel, R.  
 P. & Maling, H. M. : Amer. J. Clin. Nutr.,  
 9, 432 (1961). 41) 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). 42) Popper,  
 H. & Schaffner, F. : Liver. Structure and  
 Function, p. 252, McGraw-Hill Book Com-  
 pany, Inc., New York, Toronto, London, 1957.  
 43) Hartroft, W. S., Porta, E. A. & Suzuki,  
 M. : Quart. J. Stud. Alcohol, 25, 427 (1964).  
 44) Bradus, S., Korn, R. T., Chomet, B.,  
 West, M. & Zimmerman, H. J. : Amer. J.  
 Med. Sc., 246, 35 (1963). 45) Winawer,  
 S. J., Broitman, S. A., Gottlieb, L. S. &  
 Zamcheck, N. : Gastroenterology, 48, 216  
 (1965). 46) 高田昭・沢江源四郎・江幡謙次・  
 武内重五郎 : 肝臓, 5, 4 (1964). 47)  
 Phillips, G. B. & Davidson, C. S. : Arch.  
 Intern. Med., 94, 585 (1954). 48) Popper,

- H. & Schaffner, F. : Liver. Structure and Function, p. 503, McGraw-Hill Book Company, Inc., New York, Toronto, London, 1957.
- 49) 武内重五郎・杉岡五郎 : 診断と治療, 52, 46 (1964). 50) Martini, G. A. & Dölle, W. : Dtsch. med. Wschr., 90, 793 (1965). 51) 勝沼信彦・松沢健夫 : 総合臨牀, 13, 751 (1964).
- 52) Hauss, W. H. & Leppelmann, H. J. : Klin. Wschr., 35, 65 (1957). 53) Hauss, W. H. & Leppelmann, H. J. : Klin. Wschr., 35, 71 (1957). 54) Fahlgren, H., Hed, R. & Lundmark, C. : Acta Med. Scand., 158, 403 (1957). 55) Lundquist, G., Nettelblatt, E. & Reichard, H. : Nord. Med., 61, 433 (1959). 22) より引用. 56) Zimmerman, H. J. : Gastroenterology, 46, 613 (1964). 57) Beckett, A. G., Livingstone, A. V. & Hill, K. R. : Brit. Med. J., 2, 580 (1962). 58) Madsen, S., Bang, N., Iversen, K. & Jagt, T. : Dan. med. Bull., 6, 33 (1959). 59) Neame, P. B. & Joubert, S. M. : Lancet, 2, 893 (1961). 60) Popper, H., Rubin, E., Krus, S. & Schaffner, F. : Gastroenterology, 39, 669 (1960). 61) Rubin, E., Krus, S. & Popper, H. : Arch. Path., 73, 288 (1962).

## Abstract

It is widely accepted that alcohol is an important etiologic factor in pathogenesis of chronic liver disease. Despite a large number of investigations, however, it is not yet clear whether the effect of alcohol upon the liver is a direct result of the hepatotoxic action or an indirect one through malnutrition. In this study, an attempt has been made to demonstrate a direct hepatotoxic effect in female rats of the Wistar strain by measurement of SGOT, SGPT and SLDH, which are considered to be sensitive indices of acute hepatocellular injury, and by histological examination of the liver after alcohol ingestion.

In normal rats, previously maintained on a commercially available diet ad libitum for periods of more than two weeks and fasted for 12 hours, the administration of a single dose of ethanol (1.5 ml/100 g body weight of a 50% solution by volume) through stomach tube resulted in a transient significant increase in the liver triglyceride content, while no significant changes in the serum enzyme activities or hepatic cell necrosis were produced.

On the contrary, in animals fed on a choline-deficient diet ad libitum for 5 weeks, the administration of the same amount of ethanol induced a significant increase in SGOT activity and scattered areas of hepatic cell necrosis were revealed by histological investigation. There was a positive correlation between the liver triglyceride content and SGOT activity 24 and 48 hours after the administration of ethanol. The increase in SGPT and SLDH activities was insignificant. The administration of a single dose of glucose, calorically equivalent to the dose of ethanol, to choline-deprived rats in the same manner did not induce any change in the serum enzyme activities or hepatic cell necrosis. After the ethanol load, a significant increase in SGOT activity and hepatic cell necrosis were demonstrated in rats fed on a choline-deficient diet. This result suggests that alcohol can induce hepatic cell necrosis when hepatic cells already have some defects in their function, and this finding might be analogous to acute alcoholic hepatitis in human beings.

Recent studies have emphasized the frequent occurrence of postnecrotic cirrhosis in individuals with histories of alcoholism. Considering our results in rats and the presence of acute alcoholic hepatitis in man, it might be supposed as a sequence of events that in alcoholics transition from fatty liver, hepatic fibrosis or portal (septal) cirrhosis to postnecrotic cirrhosis could be produced.

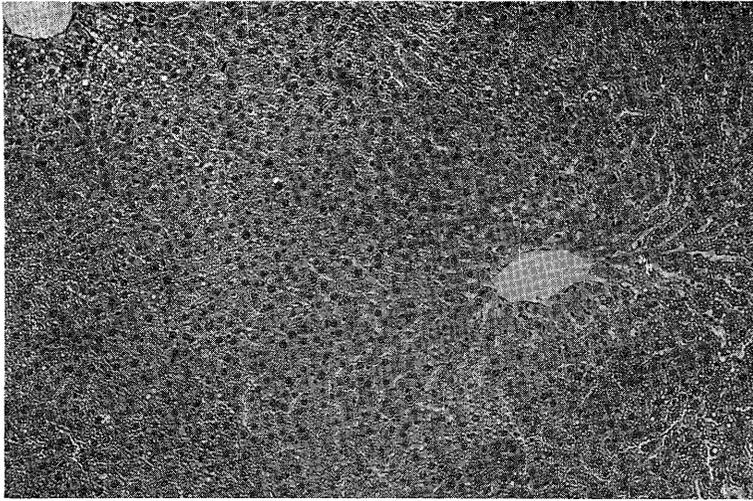


写真 1 正常ラットに50%  
アルコール投与後24時間.  
微細脂肪滴のび漫性出現.  
×100 (H.E.染色)

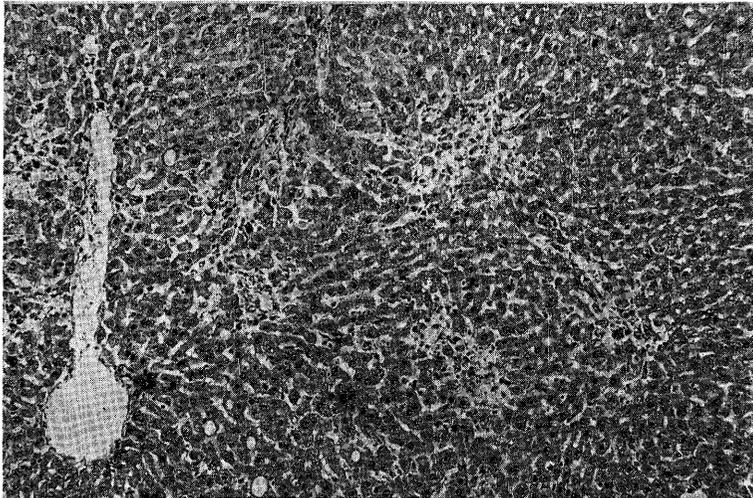


写真 2 コリン欠乏ラット  
に50%アルコール投与後12  
時間. 微小な壊死巣多発.  
×100 (H.E.染色)

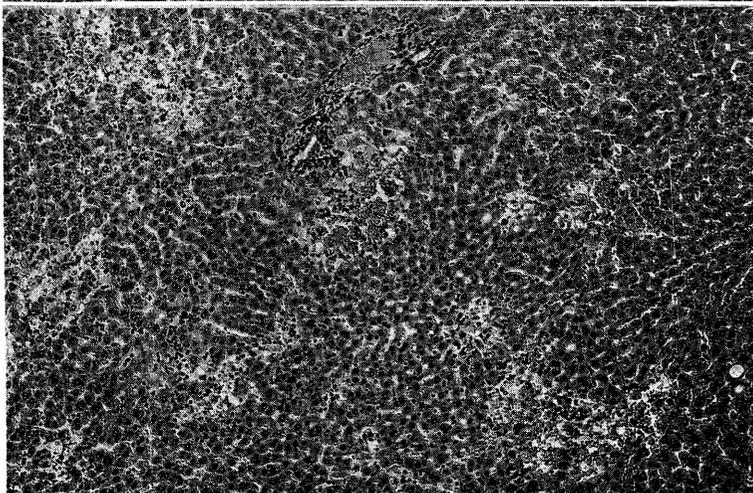


写真 3 コリン欠乏ラット  
に50%アルコール投与後24  
時間. 微小な壊死巣多発.  
×100 (H.E.染色)

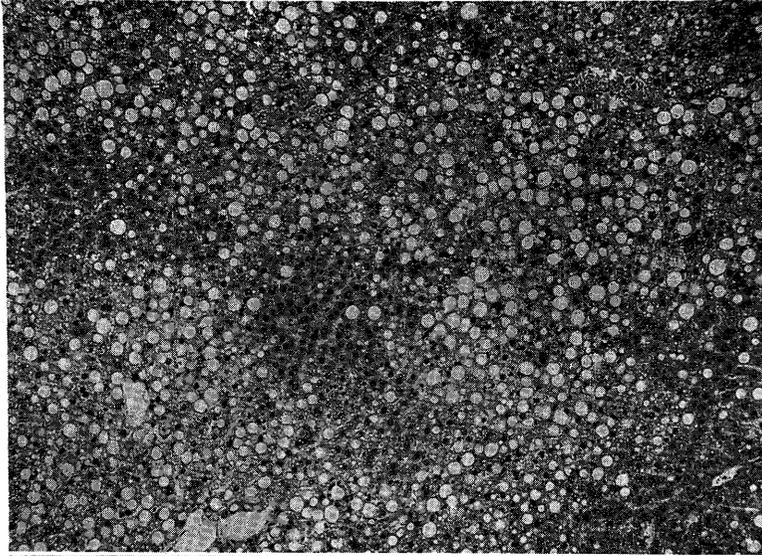


写真4 コリン欠乏ラット  
に50%アルコール投与後24  
時間. 高度の脂肪肝.  
×100 (H.E.染色)

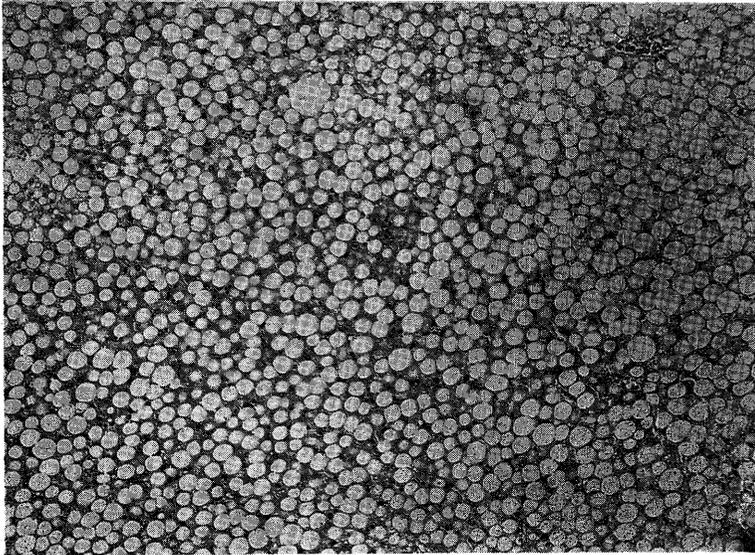


写真5 コリン欠乏ラット  
に50%アルコール投与後24  
時間. 高度の脂肪肝.  
×100 (H.E.染色)