日消外会誌　22（7）：1768～1777，1989年

脂肪肝におけるアミノ酸代謝に関する研究

1）藤田学園保健衛生大学消化器外科，2）四日市中央病院外科
3）順和病院外科，4）札幌医科大学第1外科
福井　四郎[1)]　青木　春夫[1)]　水島　康博[2)]　藤井　惇[2)]
池山　淳[3)]　滝　和美[3)]　早坂　滉[4)]

AMINO ACID METABOLISM IN THE CASES OF FATTY LIVER

Shiro FUKUI, Haruo AOKI, Jun FUJII*,
Yasuhiro MIZUSHIMA*, Atsushi IKEYAMA, Kazumi TAKI****
and Hiroshi HAYASAKA***
Department of Surgery, School of Medicine, Fujita-gakuen Health University
*Department of Surgery, Yokkaichi Chu-oh Hospital
**Department of Surgery, Junwa Hospital
***First Department of Surgery, Sapporo Medical College

乙型肝硬変症（以下乙型 n＝25）とその起因症である脂肪肝（n＝10），肝線維症（n＝23）の血漿遊離アミノ酸の相互関連性を検討することによって脂肪肝のアミノ酸代謝から程度を知ることを目的とし，成人（n＝566）の正常値を1として比較検討した．総アミノ酸濃度は3群間に差はなく正常域値内の変動である．必須アミノ酸の総和は脂肪肝は0.80，肝線維症は0.79で，乙型の0.90より低い．分岐鎖アミノ酸総和はいずれの群も正常値の70％程度である．芳香族アミノ酸は脂肪肝1.22，肝線維症1.31，乙型1.59であり，Gln/Glu は脂肪肝0.55，肝線維症0.46，乙型0.42でこれらは肝障害の悪化に比例している．したがって，アミノ酸代謝の検討から肝障害の程度を知ることが可能である．

索引用語：脂肪肝，肝線維症，乙型肝硬変症，遊離アミノ酸，膵ホルモン

はじめに

肝硬変症において肝障害の度合が進行するにしたがって，血液中の遊離アミノ酸の乱れが大きくなる．なかんずく，isoleucine.（I-Leu.），leucine.（Leu.），Valine（Val.）の分岐鎖アミノ酸（branched chain amino acid：BCAA）は減少し，phenylalanine.（Phe.），tyrosine.（Tyr.）の芳香族アミノ酸（aromatic amino acid：AAA）は増加する．

BCAA の低下の原因として，BCAA の末梢組織利用亢進説，高インスリン・高グルカゴン説，高アンモニア説などがあり，AAA の増加の原因としては，末梢放出説，肝壊死説，肝処理機能低下説，高グルカゴン説などがある．

一方，最近の食生活の変遷らによって，肝硬変症の起因症である脂肪肝が増加している．

脂肪含有量が5％をこえて，約10％程度になると，病理組織学的に肝細胞に脂肪空胞を認める．この脂肪空胞が肝細胞の1/3～1/2以上を占めた時に脂肪肝と呼ぶ[1)～7)]．

最近，種々の原因によって脂肪肝が増加している．脂肪肝が進行すると，病理学的，臨床的に肝線維症，乙型肝硬変症へと移行していく[5)]．

乙型肝硬変症の起因症である脂肪肝と肝線維症において，アミノ酸代謝の上からそれぞれの病型との関連性に関しての報告はない．

本研究は脂肪肝を中心に，肝線維症と肝硬変症の血液中の遊離アミノ酸の変動を比較し，各病型のアミノ酸の相違点の検討とあわせて，各病型への移行に際しての指標となるべきアミノ酸について検討を加えた．

研究対象・研究方法

昭和35年から昭和61年までの間，過去25年間に，札

＜1989年3月8日受理＞別刷請求先：福井　四郎
〒448　刈谷市井ケ谷町広沢1　愛知教育大学

幌医科大学外科，四日市中央病院，順和病院に入院した各種肝疾患中，血清遊離アミノ酸と，各栄養指標を同時に測定し，かつ病歴，臨床症状，病理組織検査などから確診しえた，脂肪肝，肝線維症，乙型肝硬変症を対象とした．また，それぞれを以下のように分類し，血清遊離アミノ酸の面から比較検討した．

A．あきらかに乙型肝硬変症と診断された25名．

B．乙型肝硬変症の起因症である脂肪肝10名，肝線維症23例について，それぞれ比較検討した．

脂肪肝のアミノ酸代謝を検討した症例の中から，超音波，CT，肝生検より確実に脂肪肝と診断した50歳代の男性のみに限定した．

脂肪肝の診断基準と程度であるが超音波検査では肝実質エコーが密でそのレベルが高いのと肝腎のコントラストは全例に認めた．肝深部のエコー減衰の増強は症例の80%に認め，肝内の血管，胆管の不明瞭化は症例の90%に認めた．肝機能検査であるが全例においてコリンエステラーゼ，TTT，アルカリフォスファターゼ，γ-GTPが高値である．GOT，GPTともに高値であるが，GPTがGOTより高値なのは80%，低値なのは20%である（表1）．

表　1

	脂肪肝	肝線維症	乙型肝硬変
n	10	23	25
♂	8	22	24
年　齢	54±5	53±4	56±5
アルコール性　(n)	2	16	19
GOT　(KU)	52.3±38.7	87.0±35.1	76.2±45.3
GPT　(KU)	61.5±40.2	92.5±40.2	63.5±30.5
LDH　(WU)	396.5±163.2	345.3±151.2	375.5±95.3
T-Bil　(mg/dl)	0.95±0.65	1.24±0.60	1.95±0.72
Che　(U/ml)	7.4±2.8	3.4±1.6	2.9±1.5
Chol　(mg/dl)	248±61	235±50	210±45
TTT　(単位)	8.4±2.0	9.3±4.5	6.1±2.8
ZTT　(kunkel 単位)	7.7±4.5	7.5±5.6	12.2±4.3
γ-GTP　(mU/ml)	82.5±45.6	74.3±21.3	64.5±40.1
ICG15分値　(%)	12.7±6.4	14.2±4.2	31.4±9.7
ALP　(BLU)	5.2±1.5	4.5±2.1	6.3±2.3
LAP　(U/ml)	68.2±13.5	78.9±18.2	85.3±20.4
T-P　(g/dl)	6.9±2.5	7.0±2.3	6.9±1.8
Alb　(g/dl)	2.9±0.4	3.0±0.3	2.9±0.3

LDH : laktate dehydrogenase.
T-Bil : total bilirubin.
Che : cholinesterase.
Chol : cholesterol.
TTT : thymol turbity test.
ZTT : zink sulfate turbity test.
γ-GTP : γ-glutamyl transpeptidase.
ALP : alkaliphosphotase.
LAP : leucine amino peptidase.
T-P : total protein.
Alb : albumin.

肝生検であるが，種々の診断基準があるが検討した10例の脂肪肝は明らかに肝小葉内に脂肪蓄積が認められる．蓄積脂肪滴の大きさであるが，脂肪空胞が肝細胞核より小さく，核の偏在がみられないのは5例で，他の5例は細胞核より大きい．脂肪肝の程度は全例が40～60%の中等度である．

C．対照として，正常な成人566名のアミノ酸値と比較した．

血漿遊離アミノ酸の測定は，昭和45年まではテクニコン製自動分析装置，昭和45年以後は日立アミノ酸自動分析装置KLA，KLA-5型を用いた．

成　績

脂肪肝群，肝線維症群，乙型肝硬変症群の血清遊離アミノ酸のそれぞれの指標を比較検討するために，それぞれの指標の成人正常値を1として比較した（表2，3）．

1．血清遊離アミノ酸の総アミノ酸（total amino acid : TAA）の量は，脂肪肝群で0.987（2348.4±318.6 μmol/l，以下アミノ酸量の単位は省略する），肝線維症群0.999（2398.0±467.3），乙型肝硬変症群は1.010（2425.8±337.6）であり，いずれも正常域値内の変動である．

2．血清遊離アミノ酸の必須アミノ酸（essential amino acid : EAA）の総和量はいずれの群も成人正常値より低値である．肝線維症群の0.791（615.2±110.1）と，脂肪肝群の0.804（625.3±95.9）とは類似し，この両群は乙型肝硬変症群の0.899（699.3±101.5）よりさらに低い．

3．血清遊離アミノ酸の非必須アミノ酸（non essential amino acid : NEAA）の総和量は脂肪肝で1.062（1723.1±222.7），乙型肝硬変症群で1.064（1726.5±236.1），肝線維症群で1.099（1782.8±357.2）であり，いずれの群も成人正常値よりやや高値である．

4．NEAAのEAAに対する割合であるN/E比はいずれの群も成人正常値より高値である．脂肪肝群の1.321（2.76）と，肝線維症群の1.388（2.90）との間にはそれほどの変動がない．しかし，この両群は，乙型肝硬変症群の1.182（2.47）より高い．

5．血清遊離アミノ酸のBCAAの総和量はいずれの群も成人正常値より著しく低値である．脂肪肝群の0.709（274.5±41.5）と，肝線維症群の0.693（268.3±

表2　肝疾患の血清遊離アミノ酸値

μmol/l

	脂肪肝　n＝10	肝線維症　n＝23	乙型肝硬変　n＝25	正常人　n＝556
I-Leu	48.0±6.2	48.3±10.4	48.7±9.5	65.8±10.3
Leu	86.7±13.5	87.5±15.1	89.0±13.1	112.6±18.4
Val	139.8±21.8	132.5±16.1	144.0±24.8	208.6±45.2
Phe	51.3±9.8	55.4±9.5	60.9±12.5	45.8±7.2
Tyr	70.2±12.5	74.7±18.9	77.2±11.8	53.6±8.2
Met	30.9±7.7	31.3±8.6	34.2±8.8	25.3±4.1
Try	33.7±8.3	36.0±6.5	46.4±6.5	37.4±5.2
Lys	120.6±13.7	114.0±26.5	134.2±12.5	150.8±25.3
Thr	114.3±14.9	110.2±17.4	141.9±13.8	131.4±23.2
Ala	358.8±34.0	345.5±133.1	296.4±30.4	312.0±52.4
Gly	196.2±15.5	197.3±25.4	204.5±20.1	208.7±32.6
Ser	100.3±15.3	104.2±21.0	105.8±17.5	111.4±14.5
Pro	141.9±19.8	152.0±37.1	150.0±25.3	161.3±40.3
His	57.1±7.3	61.5±8.9	57.7±7.5	63.4±12.3
Gln	471.5±58.8	500.2±53.7	463.3±59.2	410.0±38.2
Glu	46.2±6.4	58.3±10.2	59.4±8.5	22.0±7.5
Orn	51.2±14.4	57.4±8.2	61.6±18.0	47.4±6.8
Aspn	48.6±13.6	42.5±7.4	58.9±12.0	51.2±7.6
Arg	78.4±7.4	74.7±13.8	75.8±6.8	64.8±14.2
Cit	8.4±3.0	9.2±3.0	14.6±4.2	11.2±0.8
Tau	48.8±7.4	53.4±6.2	46.5±5.5	58.1±9.8
Cys	40.3±6.2	41.2±7.5	47.1±7.6	44.8±8.3
Asp	5.2±1.1	10.7±2.8	7.7±1.7	3.0±0.8

41.6）は，乙型肝硬変症群の0.728（281.7±47.4）よりさらに低い．

6. 血清遊離アミノ酸のAAAの総和量はいずれの群も成人正常値より高値である．脂肪肝群の1.222（121.5±22.3)は，肝線維症群の1.309(130.1±28.4)，乙型肝硬変症群の1.389（138.1±24.3）より低い．

7. BCAAのAAAに対する割合であるBCAA/AAA比は，いずれの群も成人正常値より低値であり，乙型肝硬変症群は0.524（2.04）で最も低く，肝線維症群は0.530（2.06），脂肪肝群は0.581（2.26）である．

8. Glutamine/Glutamate(Gln./Glu.)はいずれの群も成人正常値より著しく低値である．脂肪肝群は0.548（10.21），肝線維症群は0.460（8.58）である．乙型肝硬変群はさらに低く0.418（7.80）である．

9. Alanine./Leu.（Ala./Leu.）はいずれの群も成人正常値より高値である．乙型肝硬変症群は1.202（3.33），肝線維症群は1.426（3.95）であり，脂肪肝群は1.495（4.14）で最も高値である．

10. Val./Gln.比は，いずれの群も成人正常値より低値である．乙型肝硬変症群0.608（0.31），脂肪肝群0.588（0.30），肝線維症群0.529（0.27）の順に低い．

11. I-Leu./Gln.比はいずれの群も正人正常値より低値である．脂肪肝群は0.625（0.10），肝線維症群は0.625（0.10），乙型肝硬変症群は0.688（0.11）であり，3群の間に有意差はない．

12. Val./Glu.比はいずれの群も成人正常値より著しく低値であり，肝線維症群は0.239（2.27）で最も低く，乙型肝硬変症群は0.255（2.42），脂肪肝群は0.320（3.03）である．

13. I-Leu./Glu.比はいずれの群も成人正常値より

表3　肝疾患の血清遊離アミノ酸値

	脂肪肝	肝線維症	乙型肝硬変症	正常人
TAA (μmol/l)	2348.4	2398.0	2425.8	2400.6
EAA (μmol/l)	625.3	615.2	699.3	777.7
NEAA (μmol/l)	1723.1	1782.8	1726.5	1622.9
EAA/TAA	0.27	0.26	0.29	0.32
NEAA/TAA	0.73	0.74	0.71	0.68
NEAA/EAA	2.76	2.90	2.47	2.09
BCAA (Leu, I-Leu, Val)	274.5	268.3	281.7	387.0
AAA (Phe+Tyr)	121.5	130.1	138.1	99.4
BCAA/AAA	2.26	2.06	2.04	3.89
Gln/Glu	10.21	8.58	7.80	18.64
Ala/Leu	4.14	3.95	3.33	2.77
Val/Gln	0.30	0.27	0.31	0.51
I-Leu/Gln	0.10	0.10	0.11	0.16
Val+I-Leu/Gln	0.40	0.36	0.42	0.67
Val/Glu	3.03	2.27	2.42	9.48
I-Leu/Glu	1.04	0.83	0.82	2.99
Val+I-Leu/Glu	4.07	3.10	3.24	12.47

著しく低値であり，脂肪肝群は0.348（1.04）であり，肝線維症群0.278(0.83)と乙型肝硬変症群0.274(0.82)の2群間に差はないが，脂肪肝群よりさらに低値である．

14．おのおのの血清遊離アミノ酸分画

(1) 脂肪肝群

成人正常人の血清遊離アミノ酸値を1としてみると，Glu.（2.10）が著しく高く，asparagine（Aspn.）(1.73)，Tyr.（1.31)，methionine（Met.,1.22)，arginine.(Arg.,1.21)などは1より大きい．逆に，Val.(0.67)，I-Leu.（0.73)，Leu.（0.77）などは1より小さい（**表2**）．

TAAを100としておのおののアミノ酸の占める割合をみると，Gln.（20.1%)，Ala.（15.3%）が高く，citruline（Cit.,0.4%)，Asp.（0.2%）は1%以下である．

EAAの総和量を100としておのおののEAAの占める割合をみると，Val.（22.36%)，lysine（Lys.,19.29%）が高く，Met.(4.94%)，tryptphane.(Try.,5.39%）は低い．

正常人のEAAの総和量を100としておのおののEAAの占める割合を1として比較すると，Met.(1.52)が最も高く，次いでPhe.(1.39)，Try.(1.12)であり，逆に，Val.(0.83)，I-Leu.(0.91)，Leu.(0.96)は1より小さい（**表4**）．

表4　血清中の総必須アミノ酸に対する個々の必須アミノ酸の占める割合

（　）内正常値を1とした場合

	脂肪肝	肝線維症	乙型肝硬変症
I-Leu	7.68　(0.91)	7.85　(0.93)	6.96　(0.82)
Leu	13.87　(0.96)	14.22　(0.98)	12.73　(0.88)
Val	22.36　(0.83)	21.54　(0.80)	20.59　(0.77)
Phe	8.20　(1.39)	9.01　(1.53)	8.71　(1.48)
Met	4.94　(1.52)	5.09　(1.57)	4.89　(1.50)
Try	5.39　(1.12)	5.85　(1.22)	6.64　(1.38)
Lys	19.29　(0.99)	18.54　(0.96)	19.19　(0.99)
Thr	18.28　(1.08)	17.91　(1.06)	20.29　(1.20)

NEAAの総和量を100としたおのおののNEAAの占める割合をみると，Glu.(27.36%)，Ala.(20.82%)が高く，逆に，Cit.（0.49%)，Asp.（0.30%）は低く1%に満たない．

正常人のNEAAの総和量を100とした各々の

表5　血清中の総非必須アミノ酸に対する個々の非必須アミノ酸の占める割合

（　）内正常値を1とした場合

	脂肪肝	肝線維症	乙型肝硬変症
Tyr	4.07 (1.23)	4.19 (1.27)	4.47 (1.35)
Ala	20.82 (1.08)	19.38 (1.01)	17.17 (0.89)
Gly	11.39 (0.89)	11.07 (0.86)	11.84 (0.92)
Ser	5.82 (0.85)	5.84 (0.85)	6.13 (0.89)
Pro	8.23 (0.83)	8.53 (0.86)	8.69 (0.87)
His	3.31 (0.85)	3.45 (0.88)	3.34 (0.85)
Gln	27.36 (1.08)	28.06 (1.11)	26.83 (1.06)
Glu	2.68 (1.97)	3.27 (2.40)	3.44 (2.53)
Orn	2.97 (1.02)	3.22 (1.10)	3.57 (1.22)
Aspn	2.82 (0.90)	2.38 (0.76)	3.41 (1.08)
Arg	4.55 (1.14)	4.19 (1.05)	4.39 (1.10)
Cit	0.49 (0.71)	0.52 (0.75)	0.85 (1.23)
Tau	2.83 (0.79)	2.96 (0.83)	2.69 (0.75)
Cys	2.34 (0.85)	2.31 (0.84)	2.73 (0.99)
Asp	0.30 (1.67)	0.60 (3.33)	0.45 (2.50)

NEAAの占める割合を1として比較すると，Glu.(1.97)が著しく高く，次いでAsp.(1.67)，Tyr.(1.23)，Arg.(1.14)となり，逆に，Cit.(0.71)，taurine.(Tau.，0.79）が低い（**表5**）.

(2) 肝腺線症群

成人正常人の血清遊離アミノ酸を1としてみると，Asp.(3.57)，Glu.(2.65)が著しく高く，Tyr.(1.39)，Met.(1.24)，Gln.(1.22)などは1より大きいが，逆に，Val.(0.64)，I-Leu.(0.73)，Lys.(0.76)，Leu.(0.78）などは1より小さい（**表2**）.

TAAを100としておのおののアミノ酸の占める割合をみると，Gln.(20.9%)，Ala.(14.4%)が高く，Asp.(0.4%)，Cit.(0.4%)は1%以下である.

EAAの総和量を100として，おのおのEAAの占める割合をみると，Val.(21.54%)，Lys.(18.54%)が高く，Met.(5.09%)，Try.(5.85%)は低い.

正常人のEAAの総和量を100としたおのおのEAAの占める割合を1として比較するとMet.(1.57)が最も高く，次いでPhe.(1.53)，Try.(1.22)であり，逆に，Val.(0.80)，I-Leu.(0.93)，Lys.(0.96)，Leu.(0.98)は1より小さい（**表4**）.

NEAAの総和量を100としておのおのNEAAの占める割合をみると，Gln(28.06%)，Ala.(19.38%)が高く，逆にAsp.(0.6%)，Cit.(0.52%)は低く1%に満たない.

正常人のNEAAの総和量を100としたおのおのNEAAの占める割合を1として比較すると，Asp.(3.33)が著しく高く，次いでGlu.(2.40)，Tyr.(1.27)となり，逆に，Cit.(0.75)，Aspn.(0.76)，Tau.(0.83)は低い（**表5**）.

(3) 乙型肝硬変症群

成人正常人の血清遊離アミノ酸値を1としてみると，Glu.(2.70)，Asp.(2.57)が著しく高く，Tyr.(1.44)，Met.(1.35)，Phe.(1.33)，などは1より大きいが，逆に，Val.(0.69)，I-Leu.(0.74)，Leu.(0.79)は1より小さい（**表2**）.

TAAを100としておのおのアミノ酸の占める割合をみると，Gln.(19.1%)，Ala.(12.2%)が高く，Cit.(0.6%)，Asp.(0.3%)は1%以下である.

EAAの総和量を100としてそのおのおのEAAの占める割合をみると，Val.(20.59%)，Thr.(20.29%)が高く，Met.(4.89%)，Thy.(6.64%)は低い.

正常人のEAAの総和量を100としたおのおのEAAの占める割合を1として比較すると，Met.(1.50)，Phe.(1.48)，Try.(1.38)が高く，逆に，Val.(0.77)，I-Leu.(0.82)，Leu.(0.88)は1より小さい（**表4**）.

NEAAの総和量を100としたおのおのNEAAの占める割合をみると，Gln.(26.83%)，Ala.(17.71%)が高く，逆に，Cit.(0.85%)，Asp.(0.45%)は低く1%に満たない.

正常人のNEAAの総和量を100としたおのおのNEAAの占める割合を1として比較すると，Glu.(2.53)，Asp(2.50)が著しく高く，次いでTry.(1.35)，Cit(1.23)となり，逆にTau.(0.75)は最も低く，His.(0.85)，Pro.(0.87)などが1より小さい（**表5**）.

15. BCAA，AAAと膵ホルモン，肝機能との関連性について

Immunoreactiveinsulin.(以下IRI)であるが，脂肪肝ではI-Leu.，Leu.，BCAAと軽度の負の相関があり，硬変症ではI-Leu.(r=−0.602)，Val.(r=−0.555)と高い負の相関が，BCAA/AAAと軽度の負の相関が，Phe.(r=0.592)と高い正の相関がある.

Immunoreactiveglucagon(IRG)であるが，脂肪肝では，Leu.，Phe.とのみ軽度の相関があるのに対して，BCAA，AAAのいずれのアミノ酸とも高い相関がある.

KICGであるが，脂肪肝ではLeu.，BCAA，Phe.，BCAA/AAAと高い相関がある．肝硬変症ではI-Leu.，Leu.，BCAA，BCAA/AAAと高い正の相関が，Phe.，AAAと高い負の相関がある．

コリンエステラーゼであるが，脂肪肝ではPhe.，Leu.，BCAA/AAAと軽度の相関があるのに対して，硬変症ではI-Leu.，Leu.，Phe.と軽度の相関がある．

アンモニアであるが，脂肪肝ではVal.，BCAA/AAAとのみ軽度の相関があるが，硬変症ではBCAA，AAAのいずれのアミノ酸とも高度の相関がある．

ビリルビンであるが，脂肪肝ではBCAAと軽度の相関が，Phe.，Tyr.，AAA，BCAA/AAA，と高度の相関があるのに対して，硬変症ではBCAAと軽度の，AAAとは高度の相関がある．

アルブミンであるが，脂肪肝ではLeu.，BCAA，Phe.と軽度の相関がある．硬変症ではVal.，BCAA/AAA以外，いずれとも軽度の相関がある（**表6，7**）．

考　察

脂肪肝の診断基準，病因別発生要因などから検討した診断方法は，米国のNIHのForgarty報告[6]が詳細に述べている．脂肪肝の典型例の診断は容易であるが，軽症例では臨床検査成績はもとより，病理組織学的所見においても一定の基準が定められていない．本研究では，軽症例を除き，脂肪肝の程度として脂肪細胞が40～60%の中等度以上の50歳～60歳の症例について検討した．

肝臓は栄養代謝の中枢であり，アミノ酸代謝を行うが，肝臓を始め各組織のアミノ酸プールは血清アミノ酸プールから必要なアミノ酸の供給をうけて利用し不必要となったアミノ酸を血清に放出してお互いに動的平衡を保っている[8]．したがって，肝臓に奪取されたアミノ酸は肝障害の強弱に比例して代謝される．代謝されないアミノ酸は血液中に放出されるので，血液中のアミノ酸は正常値よりも増加することになる．このこ

表6　肝硬変症（n＝30）におけるBCAA, AAAと肝機能IRI, IRGとの関連性（相関係数）

	IRI	IRG	KICG	ビリルビン	コリンエステラーゼ活性	総コレステロール	Alb.	NH_3
I-Leu.	−0.602**	−0.630*	0.737**	−0.457*	0.442*	0.460	0.548*	−0.704**
Leu.	−0.555**	−0.706**	0.794**	−0.439*	0.500*	0.490	0.488*	−0.781**
Val.	−0.288	−0.535*	0.077	−0.502*	0.348	0.326	0.141	−0.831**
BCAA	−0.382	−0.592*	0.693*	−0.437*	0.307	0.397	0.410*	−0.738**
Phe.	−0.592**	0.671*	−0.783**	0.488*	−0.444*	−0.494	−0.482*	0.748**
Tyr.	−0.432	0.553*	−0.071	0.587*	−0.245	−0.365	−0.460*	0.685*
AAA	−0.480	0.649*	−0.727**	0.572*	−0.362	−0.454	−0.500*	0.760**
BCAA/AAA	−0.477*	−0.640*	0.782**	−0.512*	0.361	0.445	0.361	−0.797**

*P<0.05，**P<0.01

表7　脂肪肝（n＝10）におけるBCAA, AAAと肝機能IRI, IRGとの関連性（相関係数）

	IRI	IRG	KICG	ビリルビン	コリンエステラーゼ活性	総コレステロール	Alb.	NH_3
I-Leu.	−0.435*	−0.320	0.323	−0.436	0.431	0.420	0.386	−0.339
Leu.	−0.445*	−0.431*	0.676*	−0.356	0.492*	0.485	0.450*	−0.257
Val.	−0.310	−0.240	0.310	−0.433	0.310	0.385	0.250	−0.465*
BCAA	−0.415*	−0.335	0.531*	−0.457*	0.426	0.455	0.436*	−0.315
Phe.	0.225	0.485*	−0.650*	0.533*	−0.520*	−0.510*	−0.502*	0.382
Tyr.	0.315	0.320	−0.438	0.525*	−0.336	−0.250	−0.215	0.331
AAA	0.256	0.310	−0.455	0.516*	−0.310	−0.473	−0.258	0.252
BCAA/AAA	−0.310	−0.285	0.637*	−0.530*	0.480*	0.531*	0.415	−0.410*

*P<0.05，**P<0.01

とは肝障害の進行に比例して血清総アミノ酸濃度が増加する理由の一つでもある．

本研究におけるTAAであるが，脂肪肝群，肝線維症群においては正常値より低値であり，乙型肝硬変症群においては正常値より高値である．乙型肝硬変症群におけるTAAの上昇については先に述べたように，肝障害の進行によって肝で代謝されるはずの糖原性アミノ酸，芳香族アミノ酸が代謝されず血中へ放出された為と考えられる．脂肪肝群，肝線維症群で正常値より低値なのは，後に述べるようにEAAの減少が著しいために相対的にみてTAAが減少したものである．

NEAAについては3群で増加しているが，3群間に有意差はない．このように，すべての群においてEAAが減少しNEAAが増加しているので，EAAとNEAAのバランスが乱れNEAA/EAA比が正常値より約20%～40%高くなっている．肝障害が進行するにつれてBCAA/AAA比が低くなることは周知の事実である．本研究においても脂肪肝群，肝線維症，肝硬変症と進行するにつれてBCAA/EAAが低値となり肝障害の進行の度合の指標となり得る．そこで，まずBCAAについて述べる．

アミノ酸代謝の主要臓器である肝では，すべてのアミノ酸が取り込まれて代謝される．しかし，肝でのBCAAの取り込みは小さく，基材としての取り込みのみである．

肝障害が進行するにつれて，BCAAは低下してくるが，この原因として，1. BCAAの末梢組織利用亢進説，2. 高インスリン説，3. 高グルカゴン説，4. 高アンモニア説などがある[9]．

まず，末梢組織利用亢進説であるが，これは肝での蛋白代謝の低下時とか，低栄養状態時に末梢組織でBCAAの利用が高まるという説である．肝はグリコーゲンを分解してグルコースを生成するが，肝のグリコーゲン量は少なく，肝障害時にはさらにグリコーゲン量は低下し，脳の1日消費量にも及ばない．また肝障害時には解糖系の能力が低下し，糖新生も低下している[10]．肝でのエネルギー代謝であるが，肝硬変症では肝細胞のミトコンドリア機能が低下し，肝細胞のチトクロム含量が減少するので，ATP産生能と呼吸商が低下し，エネルギー産生が抑制されている[10]．このような理由で筋組織にエネルギーが供給されない時に，かわって蛋白，アミノ酸がエネルギー源となる．この目的に合致するアミノ酸がBCAAと糖原性アミノ酸である．

BCAAは最初の段階でトランスアミナーゼによって分解される[11]．このトランスアミナーゼ活性は，肝臓では筋肉などの他の臓器に比べて著しく低いので，BCAAは肝臓では代謝されず，トランスアミナーゼ活性の高い筋肉で代謝されてbranched chain keto acid (BCKA)となる．つぎの脱炭酸酵素活性は筋では著しく低く，肝で高いので，BCKAは肝で代謝される[11]．

このように肝障害時の進行につれ，末梢組織である筋へのエネルギー源の供給が低下すると，BCAAは筋で奪取され，血中濃度の低下をきたす．

本研究においてもBCAAの総和は3群ともに正常値より大きく減少している．脂肪肝群と肝線維症群は乙型肝硬変症群よりやや減少しているので，BCAAの総和のみでは肝障害の度合の指標の一つとはなり得ない．BCAAの個々のアミノ酸も同じ傾向である．しかし，肝障害の進行に比例してAAAの増加が著しいのでBCAA/AAAが低値となり，指標となるゆえんである．このように肝障害時にはBCAAの血中濃度は低下するが，BCAAはEAAの40%をも占めているので，肝障害が進行するとEAAの総量が減少する理由のひとつでもある．

肝臓，筋におけるアミノ酸の代謝には，インスリン，グルカゴンが大きく作用している．インスリンは筋でのアミノ酸の利用を促進し血中のアミノ酸濃度を低下させ，肝ではアミノ酸の取り込みを抑制する．グルカゴンは，肝での糖原性のアミノ酸の取り込みを促進し，BCAAの放出を促進する．すなわち，筋組織にとってインスリンは同化的に，グルカゴンは異化的に作用する[9]．肝障害時はその程度に応じて高インスリン血症，高グルカゴン血症が認められる．高インスリン血症が持続すると低血糖をきたしやすく[12)~15)]，末梢組織でのBCAAの利用が高まる[16)~18)]．筋で代謝されるBCAAの取り込みはインスリン依存性であるので，肝硬変では筋の取り込みが亢進する．これらのことがBCAAの血中濃度の低下をきたす理由である[12)16)~22)]．一方では森川[22]，村上[12]の研究のようにBCAAの減少すべてが，高インスリン血症による筋肉や末梢組織での消費亢進に起因してはいないという否定的な成績もある．しかし，肝硬変症におけるわれわれを始め多くの研究では，IRIとI-Leu.，Leu.が高度の負の相関があり，BCAA/AAAも負の相関がある[9]．本研究での脂肪肝におけるBCAAとIRIとの関連性の検討でも，IRIとI-Leu.，IRIとLeu.とに負の相関がある．

次に，高アンモニア説であるが，筋でのBCAAの代

謝が大きく関与している．筋での代謝においてBCAAの炭素骨格はエネルギー源となるが，この際Leu.のアミノ基はピルビン酸に移りAla.となり，I-Leu., Val.の炭素骨格がα-ケトグルタル酸となり，アミノ基をうけてGlu.となり，さらにpurin nucleo cycleからのNH_2を固定してGln.となる[23)~25)]．筋において，BCAAの酸化の過程と，アンモニアが取り込まれてGln.へと移行する過程とが共役するために，血液中のアンモニア濃度が上昇すると，解毒機構の一つとしてBCAAが取り込まれ減少し，Glu.が増加するという説である．このことはGln., Glu.が肝障害のおのおのの病型に深くかかわっていることを示している．

一方，本研究でも示しているように，肝障害の進行とともにオルニチンサイクル系のアミノ酸，とくにGlu., Orn., Cit.は障害の度合に比例して血中濃度は高くなる．このことはオルニチンサイクル系に関与している酵素活性が異常になったことを示している．このようにGlu.はオルニチンサイクル系の不活性化が原因でも高くなる．

本研究においても，Gln., Glu.はすべての群において高値である．とくにGlu.は，脂肪肝群で正常値の約2倍，乙型肝硬変症群では2.7倍であり，肝障害の進行に比例してGlu.値は上昇する．また，Gun./Glu.比が脂肪肝群で正常値の約55%，肝線維症群で約45%，乙型肝硬変症群で約42%と肝障害の進行にしたがって著しく低値となる．このことは肝障害の進行に比例して増加される血中アンモニアの処理能力とオルニチンサイクル系の機能低下が原因とも考えられる．また，この順に肝障害が進んでいることを示唆している．

さらに，筋肉で生成されたAla., Gln.は肝臓に運ばれて代謝されるが，肝障害の度合に比例して肝で代謝されずに放出されて血中濃度は上昇する．ゆえに，血中のAla.とLeu., ならびにGlu., Gln.とI-Leu., Val.,の関係より肝障害の動向を知ることができる．血中のAla./Leu.比が高いということは，Ala.への移行が亢進しているが，肝障害の進行により肝で十分に代謝されていないことをあらわす[20)24)]．本研究においてもAla./Leu.比はすべての群で正常値より高値であり，肝障害の指標の一つともなる．同様にVal./Gln.比，I-Leu./Gln.比，Val./Glu.比，I-Leu,/Glu.比が低いということは，Val., I-Leu.のGln., Glu.への移行の亢進を示している．前2者の比より，後2者の比がさらに低くなっていることについては，先に述べたGln./Glu.比の低下にもとづくものである．

つぎに肝障害の進行にともないAAAが増加するが，この原因にも種々の説がある．AAAの増加している症例ではインスリンの血中濃度がグルカゴンの増加率に比べて異常に低いことなどから，グルカゴンなどによって末梢からAAAが放出しているとの説がある[26)27)]．この高グルカゴン血症の原因としては膵による分泌過剰と[30)]，肝におけるグルカゴン不活化障害[12)]などがあげられる．

次に，肝壊死による血中への放出する説[15)29)]と，肝で処理能の低下をしているという説[12)]がある．これは，Try.とPhe.は主として肝で代謝されるが，肝での代謝能力が低下するので肝から放出するという説である．

肝障害の進行の度合い比例してphenylalaninemono oxygenaseとtyrosin transaminaseの酵素はともに減少し，活性化も低下する．そのため，肝臓内のPhe., Thr.が増加し，血中に放出され，両者の血中濃度が上昇するのである[31)]．

本研究においてもPhe.は脂肪肝群で正常値の約10%，肝線維症群で約20%，乙型肝硬変症群で約30%の上昇，Tyr.は脂肪肝群で約30%，肝線維症群で約40%，乙型肝硬変症群で約45%の上昇がみられ，AAAの血液中の増加の率によって肝障害の進行がうかがえる．したがって，各疾患群はこの順で肝障害が進行しているのでPhe., Tyr.が肝障害の指標の一つとなりうる．

森は[32)]，腹膜炎のラットではPhe./Tyr.比は血漿や肝，筋組織いずれにおいても上昇し，これは主としてPhe.濃度の増加によるものとし，腹膜炎の進行とともに肝臓のtrosin transaminase活性の著しい増加が認められ，逆にphenylalanine-4-mono oxygenase活性はむしろ減少していることに原因があると報告している．このように侵襲による肝臓内の両酵素の変動様式がPhe.からTyr.への変換効率の変動に大いに関与している．一方，脂肪肝，肝線維症を経て肝硬変症に移行する際にも，これらの両酵素の活性が関与していることは本研究でのそれぞれの病型におけるPhe., Tyr.の代謝動態からも推察出来る．このようにAAAは病型の移行につれて明らかに増加傾向を示すのでBCAA/AAAとともに肝障害の病態移行の良き指標となりうる．

本研究は糖過剰摂取による代謝異常の脂肪肝とアルコール性脂肪肝の病態を一緒にしてアミノ酸代謝の変動を検討したが，この両者間の脂肪肝再生要因となる要素とアミノ酸代謝の相違との関連性ならびに肥満性

脂肪肝，医原性脂肪肝のそれぞれについての病態とアミノ酸代謝の関連性の相違についても今後検討すべき課題の一つである．

結　論

脂肪肝，肝線維症，乙型肝硬変症と診断された患者の血清遊離アミノ酸と，成人正常人の血清遊離アミノ酸をそれぞれ比較検討した結果，以下の結論を得た．

1. TAA は3群間に大きな差はなく，いずれも正常域値内の変動である．EAA はいずれの群も正常値より低値であるが，脂肪肝群と肝線維症群は乙型肝硬変症群より低い．NEAA はいずれの群も正常値より高値であるが，3群間に差はない．したがって，N/E 比はいずれの群も正常値より高値である．脂肪肝群と肝線維症群の EEA が特に低くなっているため，両群の N/E 比は乙型肝硬変症群より高い．

2. BCAA はいずれの群も正常値より著しく低く，約70%程度であるが，3群間に有意差はない．AAA はいずれの群も正常値より高値である．また，Tyr., Phe. ともに脂肪肝，肝線維症，肝硬変症の順に高値となる．これらが BCAA/AAA 比が肝硬変症へと移行するにつれて低値となる原因である．

3. Gln./Glu.比はいずれの群も正常値より著しく低値で，しかも肝障害の進行に伴って減少し，脂肪肝群は正常値の55%，肝線維症群は46%，肝硬変症群は41%であった．したがって，Gln./Glu.比は AAA, BCAA/AAA とともに肝障害の移行の度合の指標となる．

文　献

1) 川崎寛中：脂肪肝の病態生理と診断・治療．日医新報　3257：3—9，1986
2) 島田宣浩，太田　亘：脂肪肝．総合臨　29：229—234，1980
3) 岡　博：脂肪肝．織田敏次，尾前昭雄，豊倉康夫ほか編，内科学書．第3巻．中山書店，東京，1982，p742—744
4) 藤沢　洌，西川　弘，飛鳥田一郎ほか：脂肪肝．内科　35：978—984，1975
5) 佐藤俊一：門脈圧亢進．織田敏次，尾前昭雄，豊倉康夫ほか．内科学書．第3巻．中山書店，東京，1982，p694—698
6) Leevy CM, Popper H, Sherlock S: Standardization of Normenclature, Diagnostic Criteria and Diagnostic Methodology. Leevy CM, Popper H, Sherlock S. Fogarty Interanational Center Proceeding. DHEW Pub, Washington D.C, 1976, p58—59
7) 奥平雅彦，佐々木憲一，中　英男ほか：脂肪肝と肝硬変との関係．最新医　33：512—517，1978
8) 小山　真，吉川恵次：生体反応蛋白代謝．田中大平編．外科代謝栄養学．文光堂，東京，1984，p68—85
9) 福井四郎，島津元秀，青木春夫ほか：術前術後栄養管理指標としての各種肝疾患の血清アミノ酸の変動について．とくに文岐鎖アミノ酸について．日臨外医会誌　49：1313—1324，1981
10) 大柳治正，斎藤洋一：肝障害時における体内代謝バランス．輸血・栄養ハンドブック．南江堂，東京，1985，p163—174
11) 市原　明：分岐鎖アミノ酸の生化学．輸液栄ジャーナル　3：101—108，1981
12) 村上宏子：肝性脳症例における血漿アミノ酸に関する研究．日消病会誌　78：205—213，1981
13) Megysi D, Samols E, Marks V: Glucose tolerance diabetes in chronic liver discase. Lancet 2：1051—1055，1967
14) Collins JR, Crofford OB: Glucose intolerance and insulin resistance in patients with liver disease. Arch Intern Med 124：142—148，1969
15) Record CO, Buxton B, Chase DA et al: Plasma and brain aminoacids in fluminant hepatic failure and relationship to hepatic encephalopathy. Eur J Invest 6：387—394，1976
16) Munro HM, Frnstrom JD, Wurtman RJ: Insulin, plasma aminoacid imbalance, and hepatic coma. Lancet 1：722—724，1975
17) Soeters PB, Fischer JE: Insulin, glucagon, aminoacid imbalance and hepatic encephalopathy. Lancet 2：880—882，1976
18) Lefferson LS, Leanne BL, Rannels SR: Regulation by insulin of aminoacids release and protein turnover in the perfused rat hemicorpus. J Biol Chem 252：1476—1480，1977
19) lob V, Coov WW, Sloan M: Altered clearance of free aminoacids from plasma of patients with cirrhosis of the liver. J Surg Res 6：233—239，1966
20) Oidendorf WH: Brain uptake of radiolabeled aminoacids, amines and hexoses after arterial injection. Am J Physiol 221：1629—1639，1971
21) Lindberg J, Lindhlm A: Genetic factors in the development of chronic activ hepatitis. Lancet 1：67—68，1977
22) 森川俊洋：各種肝疾患における血漿遊離アミノ酸の変動について．日消病会誌　78：72—78，1981
23) 後藤信昭，武者広隆，奥田邦雄ほか：肝硬変における血漿（Val＋Leu＋I－Ieu)/（Phe＋Tyr）モル比と portal-systemic shunt の関係．日消病会誌　83：56—61，1986
24) 中川八郎：代謝の臓器相関．外科と代謝・栄　21：16—30，1987
25) 後藤信昭，武者広隆，奥田邦雄ほか：特殊組成アミ

ノ酸輸液による肝硬変の肝性脳症に対する治療—特に血漿遊離アミノ酸と血中アンモニアに及ぼす影響について—. 肝臓 24：530—536, 1983
26) Fishier JE, Yoshimura N, Aguirre A et al: Plasma aminoacids in patients with encephalopathy. Am J Surg 12：40—47, 1974
27) 高木 靖, 小山研二, 今岡洋一ほか：肝障害例における血中遊離アミノ酸異常. 日外会誌 82：1442—1446, 1981
28) Parrailla R, Goodman NM, Toews CJ: Effect of gulcagon: Insulin ratios on hepatic metabolism. Diabetes 23：725—731, 1974
29) Rosen HM, Yoshimura N, Hodgman JM et al: Plasma aminoacid patterns in hepatic encephalopathy of different etiology. Gastroenterology 72：483—487, 1977
30) Sherwine R, Joshi P, Hendler R et al: Ilyperglucagonemia in Laennec's cirrhosis: The role of portal-systemic shunting. Engl J Med 290：239—242, 1974
31) 須田正巳, 田中武彦：フェニールアラニンおよびチロシンの代謝. 赤堀四郎, 芦田 淳, 市原 硬ほか編. アミノ酸シリーズ9集. フェニールアラニンチロシン. 世界保健通信社, 東京, 1968, p101—162
32) 森 栄五, 長谷部正晴, 飯島徳政ほか：各種外科的侵襲下における血中並びに肝, 筋組織の遊離芳香族アミノ酸レベルの変動について. 外科と代謝・栄 20：324—325, 1986