

# 常習飲酒家にみられる 血清多価不飽和脂肪酸濃度の異常と肝障害

Polyunsaturated Fatty Acid Deficiency and Liver Injury in Habitual Drinkers.

(1995年3月31日受理)

山本純子  
Junko Yamamoto

Key words: 常習飲酒家、多価不飽和脂肪酸、肝障害

## はじめに

多価不飽和脂肪酸は、2個以上の二重結合をもつ不飽和脂肪酸を称し、n-9、n-7、n-6、n-3の4つの系列の脂肪酸が知られている。このうち、n-6系とn-3系の2系列が必須脂肪酸で食事として摂取しなければならない。摂取されたn-6系脂肪酸のリノール酸や、n-3系脂肪酸の $\alpha$ -リノレン酸は、不飽和化反応と長鎖化反応を受けてより長鎖をもつ多価不飽和脂肪酸に変換される。n-6系のアラキドン酸は、食事にも含まれるが少量で、リノール酸からの合成が中心である。一方、n-3系のエイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid: EPA) やドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid: DHA) は、 $\alpha$ -リノレン酸からの合成も可能であるが、わが国では食事、すなわち魚介類による摂取が中心となる(図1)。これら長鎖多価不飽和脂肪酸は、リン脂質構成脂肪酸として細胞膜機能を維持し、またエイコサノイドの前駆物質であることから、それらの欠乏は肝病態の進展に関与するとされている。

常習飲酒家にみられる肝障害の発症には、エタノールやアルデヒドの直接的な作用とともに各種栄養素の摂取不足が指摘され<sup>1)</sup>、必須脂肪酸の摂取不足も懸念される。さらに、大量のエタノール摂取は脂質吸収量の低下や必須脂肪酸要求量の増大を招き、リノール酸不足をひき起こすともいわれる<sup>2)</sup>。また、アルコールによる( $\Delta^6$ および $\Delta^5$ )不飽和化酵素の活性の抑制も報告されている<sup>3)</sup>。今回、常習飲酒家入院例について肝障害の有無と血清リン脂質の脂肪酸組成、食事摂取状況を検索し、アルコール性肝障害における多価不飽和脂肪酸の意義について検討したので報告する。

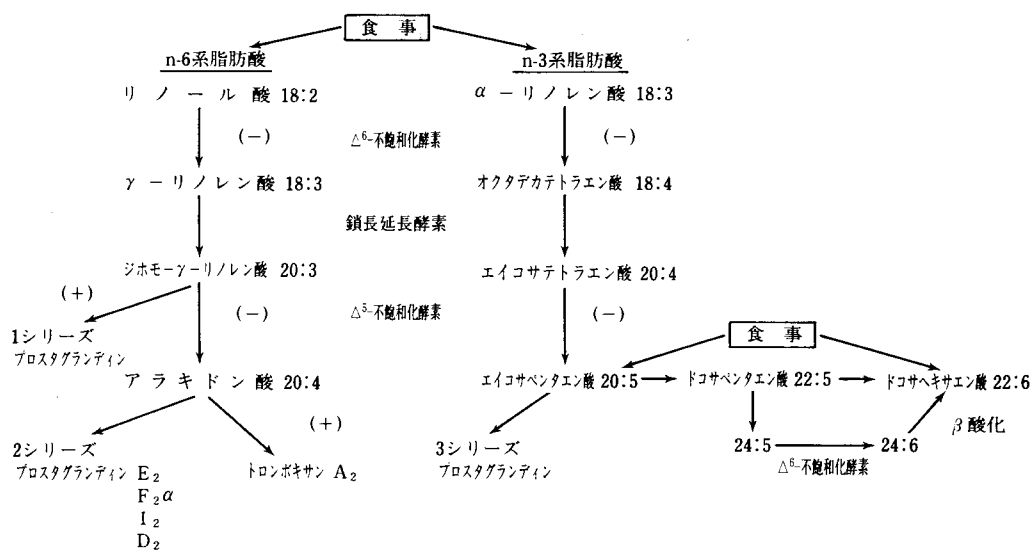


図1 必須脂肪酸代謝に及ぼすエタノールの影響  
 (+): エタノールが促進、(-): エタノールが阻害<sup>3)</sup>

## I. 対象および方法

- (1) 入院中の常習飲酒家で肝障害を認めるもの12例（そのうちウイルスマーカー陽性と診断されたもの6例）、肝障害のないもの15例について、血清リン脂質の脂肪酸組成と食事摂取状況を調べた。表1に示すように肝障害の有無、入院後7日以内および20日以上症例において検討した。各症例群とも平均年齢40~50歳代の男性のみで、Body mass index (BMI) はほぼ一致しており、著しい肥満ややせ例はみなかった。肝障害のある症例では血清アルブミンの低値例があった。γ-GTP は全般に高値で、とくに肝障害のある症例の中に著しい高値例をみた。血清脂質濃度には各症例群間に差を認めなかった。
- (2) 入院中の常習飲酒家で肝障害を認めるもの5例（男性3例、女性2例：平均年齢49±9歳）、肝障害のないもの2例（男性：平均年齢65±1歳）の7例について、同一症例で入院時より4~5週間にわたって、入院・禁酒にともなう血清リン脂質の脂肪酸組成の変化と、栄養状態ならびに肝機能検査値の推移を観察した。

脂肪酸分析は、Folch 法<sup>4)</sup>により脂質を抽出後、薄層クロマトグラフィーで各脂質分画を分離して15%三フッカホウ素メタノールでメチル化し、ガスクロマトグラフィー（島津GC-14A、キャピラリーカラム0.5mm×25m：HR-S S-10 信和化学工業）で分析した。有意差検定は Mann-Whitney のU-検定または Student's のt-検定による。

表1 対 象 例

|                           | 対 照                     | 常 習 飲 酒 家               |                        |                                  |                                  |
|---------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
|                           | 肝障害(-)、<br>良性胃疾患<br>入院中 | 肝障害(-)、<br>入院後<br>20日以上 | 肝障害(-)、<br>入院後<br>7日以内 | 肝障害(+)<br>ウイルス(-)<br>入院後<br>7日以内 | 肝障害(+)<br>ウイルス(+)<br>入院後<br>7日以内 |
| 症 例 数、 性 別                | 3、男                     | 8、男                     | 7、男                    | 6、男                              | 6、男                              |
| 年 齢 ( 歳 )                 | 51±9                    | 53±3                    | 57±3                   | 49±3                             | 47±16                            |
| B M I                     |                         | 20.8±1.1                | 21.3±1.0               | 22.4±1.4                         | 22.3±1.2                         |
| 血 清 ア ル ブ ミ ン (g/dℓ)      |                         | 4.4±0.1                 | 4.0±0.2                | 3.8±0.4                          | 4.1±0.3                          |
| 総 ビ リ ル ビ ン (mg/dℓ)       |                         | 0.7±0.1                 | 0.7±0.2                | 1.8±0.4                          | 0.9±0.2                          |
| G O T (IU/ℓ)              |                         | 23±2                    | 27±3                   | 141±39                           | 64±18                            |
| G P T (IU/ℓ)              |                         | 26±3                    | 21±4                   | 57±9                             | 59±17                            |
| γ - G T P (IU/ℓ)          |                         | 52±10                   | 46±11                  | 473±120                          | 267±153                          |
| A L P (IU/ℓ)              |                         | 144±19                  | 132±12                 | 278±49                           | 137±10                           |
| 総 コ レ ス テ ロ ー ル (mg/dℓ)   | 196±18                  | 200±16                  | 185±14                 | 149±22                           | 181±12                           |
| ト リ グ リ セ ラ イ ド (mg/dℓ)   | 135±51                  | 136±20                  | 103±14                 | 113±28                           | 90±11                            |
| リ ン 脂 質 (mg/dℓ)           | 195±10                  | 207±10                  | 213±13                 | 193±34                           | 210±11                           |
| コ リ ン エ ス ラ ー ゼ (IU/ℓ)    |                         | 135±12                  | 115±20                 | 96±19                            | 92±16                            |
| ヘ パ プ ラ ス チ ン テ ス ト ( % ) |                         | 110±12                  | 114±6                  | 71±11                            | 122±7                            |

Mean ± S. E.

食事調査は、入院後7日以内の症例では入院前の摂取状況を、入院後20日以上症例では入院中の摂取状況について、簡易食事調査・診断システム (yccヘルスパートナーV2.0:八幡コンピュータセンター) を用い聞きとり調査を行った。

## Ⅱ . 結 果

### (1) 常習飲酒家にみられる血清脂質の異常

#### a) 栄養素およびアルコール摂取状況

入院前のアルコールエネルギー比率は平均30~35%で、肝障害を有する症例で高い傾向にあった(表2)。入院後7日以内の症例における入院前の蛋白質および脂質摂取量は、入院後20日以上症例に比べて低値であった。

表2 常習飲酒家の栄養素およびアルコール摂取状況

|                        | 常 習 飲 酒 家                 |                          |                                      |                                      |
|------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
|                        | 肝障害(-)<br>入院後<br>20日以上(a) | 肝障害(-)<br>入院後<br>7日以内(b) | 肝障害(+),<br>ウイルス(-)<br>入院後<br>7日以内(b) | 肝障害(+),<br>ウイルス(+)<br>入院後<br>7日以内(b) |
| エネルギー摂取量               |                           |                          |                                      |                                      |
| 食事エネルギー摂取量 (kcal/日)    | 1972±41                   | 1742±130                 | 1682±235                             | 1446±166                             |
| アルコールエネルギー摂取量 (kcal/日) | —                         | 826±156                  | 830±164                              | 672±120                              |
| アルコールエネルギー比率 (%)       | —                         | 30±4                     | 34±5                                 | 35±7                                 |
| 蛋白質摂取量 (g/日)           | 74.3±2.3                  | 54.4±7.8                 | 61.1±8.4                             | 47.9±6.7                             |
| 蛋白エネルギー比率 (%)          | 15.0±0.3                  | 9.2±0.9                  | 9.8±1.1                              | 10.0±1.2                             |
| 脂質摂取量 (g/日)            | 45.9±2.6                  | 37.2±7.0                 | 33.7±5.7                             | 33.8±5.6                             |
| 脂質エネルギー比率 (%)          | 20.8±0.9                  | 13.7±2.2                 | 12.4±2.1                             | 15.6±1.9                             |
| アルコール積算摂取量 (kg)        | 790±132                   | 1142±199                 | 1180±434                             | 923±324                              |

Mean ± S.E. (a) 入院後の摂取状況、(b) 入院前の摂取状況

#### b) 血清リン脂質の脂肪酸組成

血清リン脂質中に占めるn-3系及びn-6系脂肪酸の比率を図2に示す。対照例は、常習飲酒家でなく肝障害のない入院例である。リノール酸は、対照例および入院後20日以上経過している症例に比べ、入院後7日以内の症例で低下傾向にあった。アラキドン酸は、対照例に比べ常習飲酒家で全般に低値だが、肝障害を有する症例でさらに低値を示した。このことは、DHAについても同様で、特に肝障害を有し、ウイルス(+)例で有意の低値を示した。一方、EPAについては各症例群間に明らかな差を認めなかった。

### (2) 常習飲酒家の入院・禁酒にともなう血清脂質の変化

#### a) 臨床検査成績の推移

血清アルブミン値は入院時に比べ入院4～5週後に全例で増加した。γ-GTPならびにGPT値は、肝障害を有する症例では改善がみられた(図3)。

血清脂質濃度は、入院時と入院4～5週後で一定の変化はみられなかったが、総コレステロールの若干の増加とともに、肝障害を有する症例では1例を除き、トリグリセライド値が低下傾向にあった(図4)。

常習飲酒家にみられる血清多価不飽和脂肪酸濃度の異常と肝障害

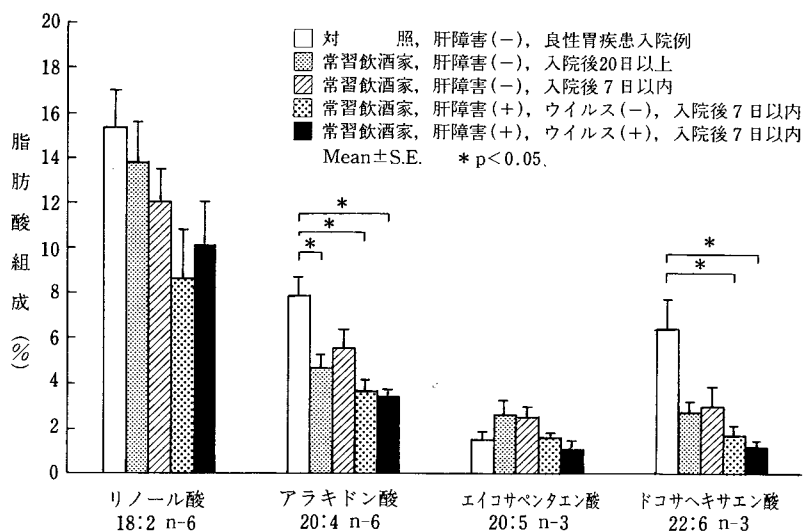


図2 血清リン脂質中に占めるn-6系およびn-3系脂肪酸の比率

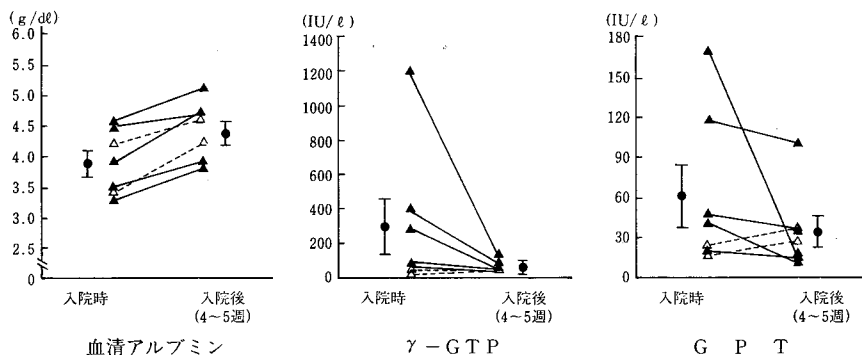


図3 入院時後における臨床検査成績の変化

▲——▲ 肝障害(+),    △-----△ 肝障害(-)

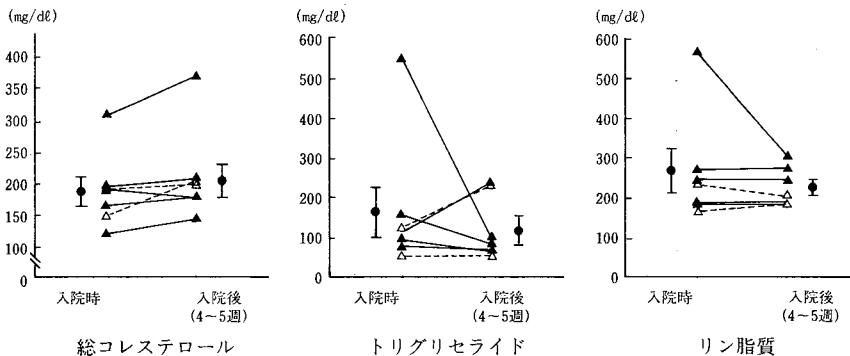


図4 入院時後における血清脂質の変化

▲——▲ 肝障害(+),    △-----△ 肝障害(-)

b) 栄養素摂取状況の変化

入院前に比べ入院4～5週後で、エネルギー摂取量および脂質エネルギー比率は増加傾向を示したものの、平均1840kcal、19%とやや低値であった。一方、蛋白エネルギー比率は平均11%から15%と、入院4～5週後に有意に増加した。(図5)。

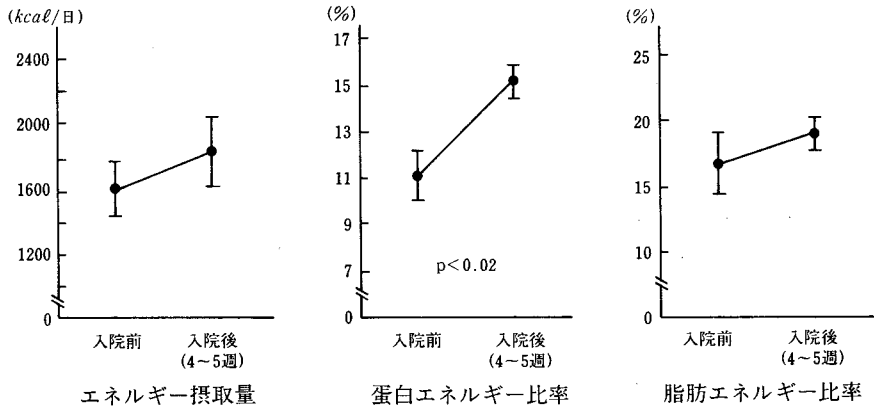


図5 入院前後における栄養素摂取状況の変化

c) 血清リン脂質の脂肪酸組成の変化

血清リン脂質中に占めるn-3系及びn-6系脂肪酸比率の変化を図6に示す。入院時に比べ入院4～5週後で、リノール酸には変化なく、EPA および DHA は増加傾向を認めた。一方、アラキドン酸は入院4～5週後に有意に増加した。

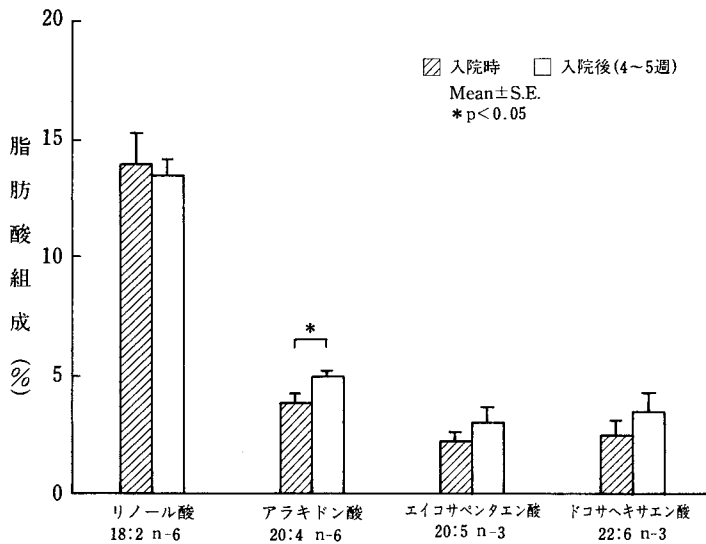


図6 入院時後における血清リン脂質中に占めるn-6系およびn-3系脂肪酸比率の変化

アラキドン酸とリノール酸の比で表してみると、肝障害を有する1例を除いて入院4～5週後に上昇した(図7)。

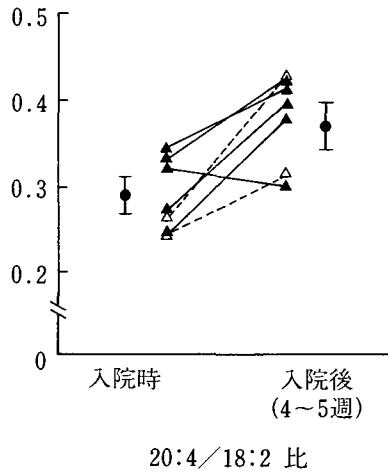


図7 入院時後における血清リン脂質中に占める20:4/18:2比の変化  
▲——▲ 肝障害(+)    △-----△ 肝障害(-)

### Ⅲ. 考 察

アルコールによる肝障害の発症と進展のメカニズムは未だ明らかではない。しかし、アルコールの継続摂取が脂質代謝に影響を与え、血中の遊離脂肪酸やトリグリセライド(TG)量を増加させることが知られている。滝田ら<sup>5)</sup>は、多価不飽和脂肪酸の摂取割合の減少は、高TG血症の誘因になると推測している。

ラットを用いた実験からは、アルコール性肝障害の発症には脂質の量だけでなく、その脂肪酸組成が重要な役割をもつとされ、とくにリノール酸量が主な要因であると報告されている<sup>6)</sup>。また、山内ら<sup>7)</sup>は、ラットを用いた慢性アルコール実験から、不飽和脂肪酸を豊富に含んだ植物性脂肪がアルコール性肝障害の増悪因子になることを、山田ら<sup>8)</sup>は、飽和脂肪酸の多いバター摂取に比べリノール酸の多いマーガリン摂取が肝脂質の蓄積を生ずることを指摘している。このようにアルコール性肝障害と脂肪酸摂取については、アラキドン酸欠乏の問題と、リノール酸過剰の両側面があることを考慮しなければならない。

今回調査した常習飲酒家の入院前の摂取状況は、低蛋白・低脂肪食といえるもので、山内ら<sup>9)</sup>の日本のアルコール性肝障害患者の栄養学的背景と比較すると、脂質摂取量はやや高値であるものの、一日平均34g程度にすぎなかった。各脂肪酸の摂取量は不明であるが、低脂肪食では多価不飽和脂肪酸摂取不足に陥りやすく、血清多価不飽和脂肪酸濃度低下の原因となる<sup>10)</sup>。血清リン脂質の

脂肪酸組成からみると、常習飲酒家で肝障害を有する症例ではアラキドン酸の低下がみられ、アルコール性慢性投与がアラキドン酸欠乏を招く<sup>11)</sup>という事実ともあわせ、アラキドン酸不足とアルコール性肝障害との関連性を示唆しているものと受けとれる。さらに、Flisiak<sup>12)</sup>らは肝の脂肪細胞におけるプロスタグランディンE<sub>2</sub>、I<sub>2</sub>産生がエタノールで著しく増加することを認め、これらの血管拡張性プロスタグランディンがエタノールによる肝血流量の増加に関与しているのではないかと推論している。プロスタグランディンE<sub>2</sub>やI<sub>2</sub>の産生亢進はアラキドン酸需要を高め、エタノールによるアラキドン酸合成阻害と相まってアラキドン酸欠乏を助長すると推測され、アラキドン酸補給がアルコール性肝障害の予防と改善に有効であろうと期待できる。

長鎖のn-3系脂肪酸(EPA、DHA)を一日2~3g以上摂取すると肝でのTG合成が低下する<sup>13)</sup>など、EPA、DHAが血清TG値低下作用を有することが認められている<sup>14)</sup>。常習飲酒家にみられた血清リン脂質内のDHAの低値は、魚介類からの摂取不足とエタノールによる $\Delta^6$ -、 $\Delta^5$ -不飽和化酵素活性の低下が関与していると考えられる。さらに、常習飲酒家に認められた血清リン脂質中のアラキドン酸やDHAの減少は、エタノールがシグナル伝達系に影響を及ぼす<sup>15)</sup>ことや、赤血球膜の流動性を低下させる<sup>16)</sup>ことから、細胞膜機能との関連において重要な意義を有すると推測される。

また、アルコール性肝障害で細胞性免疫の異常がみられ<sup>17)</sup>、この免疫異常に栄養不足が大きく影響していることが示されている<sup>18)</sup>。

免疫能や生体反応に関与する脂質代謝やエイコサノイド代謝には、n-6系脂肪酸とn-3系脂肪酸の摂取バランスが重要とされている<sup>19)</sup>。エタノールによる脂質代謝異常を是正し、肝障害の予防と治療に有効なアラキドン酸(n-6系)とDHA(n-3系)の補給量やその補給比率が今後の検討課題と考えられる。

## おわりに

常習飲酒家では、血清リン脂質脂肪酸組成のうち、多価不飽和脂肪酸濃度の異常が認められた。入院後の禁酒と蛋白栄養状態の向上により、アラキドン酸に改善がみられ、多価不飽和脂肪酸代謝酵素阻害の是正が示唆された。一方、EPAやDHAの改善は明らかでなく、さらに積極的な補給が望ましいと考える。

本研究を進めるにあたり、ご指導を賜りました岡山大学医学部第一内科学教室 辻 孝夫教授、東 俊宏講師、ならびに岡山県立大学保健福祉学部栄養学科 沖田美佐子教授に深謝いたします。



## 文 献

- 1) 島雄満子, 平山千里: アルコール性肝臓病の栄養調査. 医学のあゆみ123: 990, 1982
- 2) Horrobin DF: Nutritional and medical importance of gamma-linolenic acid. *Prog Lipid Res* 31: 163, 1992
- 3) Horrobin DF: Essential fatty acids, prostaglandins, and alcoholism: an overview. *Alcoh Clin Exp Res* 11: 2, 1987
- 4) Folch J, Lees M, Sloane-Stanley GH: A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissue. *J Biol Chem* 226: 497, 1957
- 5) 滝田聖親, 中村カホル, 早川享志他: コーン油とラードの混合比率の異なる油脂を投与した場合の血漿, 肝臓, 睾丸および副睾丸周辺脂肪組織の脂質代謝変動. 日本家政誌40: 99, 1989
- 6) Tsukamoto H, Gaal K, French SW: Insights into the pathogenesis of alcoholic liver necrosis and fibrosis: status report. *Hepatology* 12: 599, 1990
- 7) 山内眞義, 平川淳一, 大畑 充他: アルコール性肝障害の発症に及ぼす動物性・植物性脂肪の影響について. アルコール代謝と肝11: 86, 1992
- 8) 山田幸二, 水野時子: 25%カゼイン飼育ラットの肝臓脂質におよぼすバターとマーガリンの影響. 日本家政誌44: 451, 1993
- 9) 山内眞義, 木村和夫, 藤沢 洌他: 日米におけるアルコール性肝障害患者の栄養学的背景の差異. 肝臓30: 173, 1989
- 10) OKITA M, WATANABE A, TSUJI T: Lipid malnutrition of patients with liver cirrhosis: effect of low intake of dietary lipid on plasma fatty acid composition. *Acta Med Okayama* 43: 39, 1989
- 11) Nakamura MT, Tang AB, Villanueva J, et al: Reduced tissue arachidonic acid concentration with chronic ethanol feeding in miniature pigs. *Am J Clin Nutr* 56: 467, 1992
- 12) Flislak R, Baraona E, LI J, et al: Effects of ethanol on prostanoid production by liver fat-storing cells. *Hepatology* 18: 153, 1993
- 13) Harris WS: Fish oils and plasma lipid and lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *J Lipid Res* 30: 785, 1989
- 14) Harris W, Windsor SL, Caspermeier JJ: Modification of lipid-related atherosclerosis risk factors by  $\omega$ 3 fatty acid ethyl esters in hypertriglyceridemic patients. *J Nutr Biochem* 4: 706, 1993
- 15) Spinozzi F, Agea E, Bassotti G, et al: Ethanol-specific impairment of T-lymphocyte

- activation is caused by a transitory block in signal-transduction pathways. *Gastroenterol* **105**: 1490, 1993
- 16) Ichiya M, Midori H, Naomi T, et al: Effects of Alcohol on Membrane Fluidity of Human Erythrocyte. *Acta Med Okayama* **43**: 39, 1989
- 17) Chedid A, Mendenhall CL, Moritz TE et al: Cell-mediated hepatic injury in alcoholic liver disease. *Gastroenterol* **105**: 254, 1993
- 18) Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA, et al: A study of oral nutritional support with alcoholic hepatitis: results of a Department of Veterans Affairs Cooperative Study. *Hepatology* **17**: 564, 1993
- 19) Lee JH, Fukumoto M, Hisida H, et al: The interrelated effects of n-6/n-3 and polyunsaturated/saturated ratios of dietary fats on the regulation of lipid metabolism in rats. *J Nutr* **119**: 1893, 1989