



ガラクトース経口負荷試験およびエタノール・ガラクトース同時経口負荷試験の臨床的意義：特に肝細胞redox stateの指標としての血中ガラクトース値と血中乳酸／ピルビン酸比の評価について (Peroral…

鎮西, 忠信

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

1989-02-08

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙1246

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2001246>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏名・(本籍)	鎮西 悠 信 (沖縄県)
学位の種類	医学博士
学位記番号	医博ろ第1046号
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位授与の日付	平成元年2月8日
学位論文題目	ガラクトース経口負荷試験およびエタノール・ガラクトース同時経口負荷試験の臨床的意義 一特に肝細胞 redox state の指標としての血中ガラクトース値と血中乳酸／ピルビン酸比の評価について一
審査委員	主査 教授 馬 場 茂 明 教授 溝 井 泰 彦 教授 斉 藤 洋 一

論文内容の要旨

I 緒 言

ガラクトースはNADを補酵素として肝臓の細胞質内でのみ代謝される。この特性を活かして経口ガラクトース負荷試験は肝機能検査法として臨床応用されてきた。一方、エタノールもその大部分が同じくNADを補酵素として肝臓で酸化・分解される。ガラクトースとエタノールを同時に負荷すれば、両者の代謝は互いに抑制を被る。これは、肝細胞の細胞質内のNAD/NADH比が還元型に傾くことに起因する。

この肝細胞の redox state を測定することは肝細胞の代謝と病態を把握するのに重要である。ガラクトース経口負荷試験およびエタノール・ガラクトース同時経口負荷試験を施行し、血中ガラクトース値と血中乳酸／ピルビン酸比(L/P比)を測定し、肝細胞質内の redox state の指標たりえるかを中心に、その臨床的意義を健常者と各肝疾患で比較検討した。

II 対象および実験方法

健常者40人と各肝疾患(脂肪肝17人、慢性肝炎非活動型18人、アルコール性肝障害54人、慢性肝炎活動型24人と肝硬変26人)179人を対象に経口ガラクトース負荷試験(以下GAL1)を施行し、30分毎に負荷後120分まで血中ガラクトース値、血中乳酸値およびピルビン酸値を測定した。引き続いてGAL1施行者の中より無作為に抽出した健常者33名と各肝疾患(脂肪肝15名、慢性肝炎非活動型8名、アルコール性肝障害28名、慢性肝炎活動型13名および肝硬変10名)107名に対してエタノール400mg/kg同時投与の経口ガラクトース負荷試験(以下GAL2)を施行し、GAL1施行時と同様に血中ガラクトース値、血中乳酸値とピルビン酸値を測定した。また、一部の症例では血中エタノール値とアセトアルデヒド値も測定した。

Ⅲ 結 果

A) ガラクトース経口負荷試験

1) ガラクトース経口負荷試験と肝障害

GAL1 施行時の負荷後90分及び120分値は肝硬変、慢性肝炎活動型、アルコール性肝障害、慢性肝炎非活動型、脂肪肝そして健常者の順に高値を示し、しかも統計学的に有意の差を認めた。

2) ガラクトース経口負荷試験と血中乳酸／ピルビン酸比

GAL1 施行時のL/P比はアルコール性肝障害においてガラクトース負荷後上昇し、負荷後120分を経ても負荷前に回復しなかった。

B) エタノール・ガラクトース同時経口負荷試験と肝疾患

1) エタノール・ガラクトース同時経口負荷試験と肝疾患

GAL2 施行時、負荷後90分と120分値は健常者と肝硬変症以外の全ての肝疾患でGAL1 施行時に比して血中ガラクトース値はいずれも有意に上昇していた。しかし、肝硬変症においてはエタノールの同時投与にても、負荷後90分で有意な上昇が認められなかった。

2) エタノール・ガラクトース同時経口負荷試験と血中乳酸／ピルビン酸比

GAL2 施行時のL/P比はGAL1 施行時より負荷後、いずれの対象群で、どの時分でもさらに有意に上昇していた。特に、アルコール性肝障害において他の対象群に比して高値を示した。

3) エタノール・ガラクトース同時経口負荷試験と血中エタノール値およびアセトアルデヒド値

GAL2 施行時の血中エタノール値はflushing群でもnon flushing群でも有意の差を示さなかったが、flushing群の血中アセトアルデヒド値はnon flushing群に比して有意に高値を示した。しかし、アルコール性肝障害と他の肝疾患群を血中アセトアルデヒド値で比較検討したが、負荷後どの時分でも有意の差を認めなかった。

Ⅳ 考 察

A) ガラクトース経口負荷試験（GAL1）の臨床的意義

1) ガラクトース経口負荷試験の肝疾患における臨床的意義

ガラクトース経口負荷試験のガラクトース負荷後90分と120分値により各肝疾患は明確に鑑別された、従って肝疾患の予後を占うのに有用であることを示した。

2) 肝細胞機能指標としてのredox state—ガラクトース経口負荷試験時のL/P比の評価—

従来、血中L/P比は肝細胞内のredox stateを示すとされてきた、一方、アルコール性肝障害の成因として、その還元型への傾きが問題となってきた。本研究で、アルコール性肝障害においては、血中L/P比は健常者や他の肝疾患群に比して、負荷後120分を経ても、上昇したまま、前値に復せず有意に高値を示し、NAD/NADH比の回復に時間を要することが判明し、病因の鍵とも考えられた。

B) エタノール・ガラクトース同時経口負荷試験 (GAL2) の臨床的意義

1) エタノール同時投与時のガラクトース代謝と肝疾患

エタノール同時投与時のガラクトース経口負荷試験施行による血中ガラクトース値より、アルコール性肝障害を他の肝疾患より鑑別が可能ではないかと期待されたが、明確な結果を得ることは困難であった。しかし、エタノール同時負荷により、健常者でも大部分の肝疾患でも血中ガラクトース値は更に上昇し、NAD/NADH比が一層還元型に傾く事が示され、redox stateを適切に反映するものと考えられた。また、肝硬変症では、エタノールの同時投与にも関わらず血中ガラクトース値が最も影響を受けない結果を示したが、これは、この重症の肝疾患がredox stateの予備能の低下を有するためと考えられた。

2) エタノール・ガラクトース同時経口負荷試験と肝redox state指標としてのL/P比

エタノール同時負荷にてL/P比は健常者でもあらゆる肝疾患でも更に上昇を示し、ガラクトースと同じく肝細胞内のredox stateの適切な指標と考えられ、アルコール性肝障害で絶えず高値を示したことは、改めて、NAD/NADH比の還元型への傾きがこの疾患の病因として関与していることを示唆した。

3) 血中アセトアルデヒド値と肝疾患

アルコール性肝障害の成因としてアセトアルデヒドの直接肝細胞障害説が問題となっているが、本実験では肯定するまでには至らなかった。

V 結 論

健常者および各種肝疾患179名に経口ガラクトース負荷試験施行後、その内無作為に抽出した107名にエタノール・ガラクトース同時経口負荷試験を施行し、血中ガラクトース値、血中L/P比および血中アセトアルデヒド値の変動について比較検討し、以下の結論を得た。

1) ガラクトース経口負荷試験後90分と120分の血中ガラクトース値は重症肝疾患ほど高値を示し、各種肝疾患を鮮明に鑑別し、予後判定に寄与することが再確認された。

2) ガラクトース経口負荷試験時のL/P比の変動はアルコール性肝障害においてガラクトース負荷後120分を経ても前値に復さず肝細胞のredox state回復の遅延と本疾患の病因との関連が示唆された。

3) エタノール同時投与時のガラクトース代謝に及ぼす効果は、健常者や肝硬変症を除いた各肝疾患で明らかに抑制的に働き、肝細胞質内のNAD/NADH比が一層還元型に傾いたものと考えられ、血中ガラクトース値が肝細胞質内のredox stateの還元型への傾きを反映するものと考えられた。しかし、肝硬変症ではエタノールの同時投与にて、ガラクトース代謝の抑制に制限が認められ、肝細胞質内のredox stateの予備能の低下を示唆した。

4) 経口ガラクトース負荷試験施行時のL/P比もエタノール同時投与により、さらに上昇し、肝細胞内のNAD/NADH比が一層還元型に傾いたものと考えられ、ガラクトース値と同じく肝細胞内のredox stateの指標たりえると思われた。

5) 血中アセトアルデヒド値はflushing現象を生じたもので高値を示したが、アルコール性肝障害で他の肝疾患に比して必ずしも高値を認めなかった。従って、アルコール性肝障害とアセトアルデヒドの代謝障害の因果関係は実証されなかった。

論文審査の結果の要旨

ガラクトース負荷試験は古くから肝機能検査として用いられてきたが、ガラクトースとアルコールを同時経口投与すると、この両者は肝細胞内で補酵素NADを利用することで互に拮抗し、代謝の抑制を生じあうことが予測される。また消化吸收の段階でも互に干渉する可能性がある。そこで肝細胞のガラクトース代謝とエタノール投与後のガラクトース代謝について、各種肝疾患を比較し、その臨床的意義について検討することを目的として本研究を行った。

健常者並びに各種肝疾患、すなわち脂肪肝、慢性アルコール性肝障害、活動性慢性肝炎、肝硬変症179名を対象とし、各診断は主としてbiopsyによった。その中、無作為に抽出した107名にはエタノール・ガラクトース同時負荷試験を施行した。

1. ガラクトース経口負荷試験後90分と120分のガラクトース値は重症肝疾患ほど高値を示し、各種肝疾患を明確に鑑別、予後判定に寄与することを再確認した。
2. アルコール性肝障害では、ガラクトース負荷試験時のL/P比は負荷後120分を経てもなお前値に復さず、肝細胞のredox state回復の遅延が証明され、アルコール肝障害の病因との関連が強く示唆された。
3. エタノール同時投与時によるガラクトース代謝は肝硬変を除いた各種肝疾患で明らかに抑制され、肝細胞内NAD/NADH比が一層還元型に傾いたものと考えられ、血中ガラクトース値がこれを反映しているものと考えられた。しかし、肝硬変ではエタノールの抑制は明らかでなく、肝細胞内redox stateの予備能は明らかに低下していることを示した。
4. 以上の結果は負荷試験後のL/P比に反映し、エタノール負荷にてさらに上昇し、redox stateの指標としてきわめて敏感なものと考えられた。
5. アルコール負荷後flushing現象を呈するものは、血中アセトアルデヒド値が高値を示したが、アルコール性肝障害とアセトアルデヒドの代謝障害との因果関係は実証されなかった。

以上より、ガラクトース・エタノール同時負荷試験は各種の肝疾患の鑑別に鋭敏な反応であり、きわめて有用であること、とくに肝細胞でのredox stateの指標としてL/P比に反映されるため、アルコール性肝障害の診断に有力な手段となることを証明した。従来、脂肪肝、アルコール性肝障害の鑑別や慢性非活動性肝障害の診断は困難であり、その指標としての良い試験がなかったが、本研究はこれらの鑑別に有力な手がかりを与えるものであり、肝臓病等の臨床に寄与する業績と考えられ、本研究者は医学博士の学位をうる資格があると判定した。