

## 肝疾患における赤血球浸透圧抵抗と赤血球膜脂質との関係

川崎医科大学 内科<sup>1)</sup>

山本晋一郎, 武元 良整, 日野 一成  
山下佐知子, 大橋 勝彦, 平野 寛  
柴田 進<sup>1)</sup>

同 公衆衛生<sup>2)</sup>

角 南 重 夫<sup>2)</sup>

(昭和55年10月23日受付)

### Relationship Between Osmotic Resistance of Erythrocytes and Lipid Composition of Erythrocyte Membrane in Liver Diseases

Shinichiro Yamamoto, Yoshinobu Takemoto  
Kazunari Hino, Sachiko Yamashita  
Katsuhiko Ohashi, Yutaka Hirano  
and Susumu Shibata

Department of Internal Medicine, Kawasaki Medical School

Shigeo Sunami

Department of Public Health Kawasaki Medical School

(Accepted on Oct. 23, 1980)

肝疾患における赤血球膜脂質分析を行ない、赤血球浸透圧抵抗との関連につき検討した。赤血球膜脂質は **Iatroscan TH-10 TLC analyzer** により、遊離コレステロール (FC), ホスファティ딜エタノールアミン (PE), ホスファティ딜セリン (PS), ホスファティ딜コリン (PC) およびスフィンゴミエリン (SM) に分離された。肝硬変や慢性肝炎では FC の増加と PE の減少が認められ、急性肝炎や肝癌では、それ以外に PC の増加を認めた。溶血終末点 (HEP) は総脂質, FC, SM との間に高い相関があり ( $p < 0.001$ ), PE とも良好な相関 ( $p < 0.01$ ) がえられた。HEP と PC との相関は肝疾患ではみられなかった。

Lipid composition of red cell membrane and its correlation with osmotic resistance were examined in liver diseases. By using Iatroscan TH-10 TLC analyzer, lipids of red cell membrane were separated into free cholesterol (FC), phosphatidyl ethanolamine (PE), phosphatidyl serine (PS), phosphatidyl choline (PC) and sphingomyelin (SM). Increase of FC and decrease of PE were observed in liver cirrhosis and chronic hepatitis. Additional increase of PC was observed in acute hepatitis and liver cancer. Hemolysis end point (HEP) correlated well with total lipids, FC and SM ( $p < 0.001$ ) and PE ( $p < 0.01$ ). PC was not correlated with HEP in liver diseases.

## 緒 言

肝・胆道疾患時に赤血球形態は変化し、赤血球の浸透圧抵抗が増加する現象は古くから知られ、赤血球膜脂質がこれらの現象に深く関わっていることが報告されてきた<sup>1)</sup>。一方 coil planet centrifuge (CPC) は赤血球の溶血現象を動的に把握しうる点から、近年急速に肝疾患の分野にも応用されてきた<sup>2)3)4)</sup>。閉塞性黄疸時の CPC の変化と赤血球膜脂質との関連についてはすでに報告した<sup>5)</sup>が、今回、さらに肝疾患における両者の関連につき検討を行なったので、その結果を報告する。

## 対象と方法

正常対照群として肝疾患を有さない健康な成人 39 名、疾患群として急性肝炎 8 例、慢性肝炎 23 例、肝硬変 22 例、肝癌 13 例、脂肪肝 2 例の 68 例、計 107 名を対象とした、CPC 検査<sup>6)</sup>および Iatrosan TH-10 TLC analyzer (Iatron 社、東京)による赤血球膜脂質の分析<sup>5)</sup>はすでに各々の論文に詳述した通りである。

## 結 果

### 1) 各種肝疾患における赤血球膜脂質構成

赤血球膜脂質は展開先端から FC (free cholesterol), PE (phosphatidylethanolamine), PS (phosphatidylserine), PC (phosphatidy-

lcholine), SM (sphingomyelin) の順に分離され、自動的にミニコンピュータで百分率が表現される。Table 1 は各成分の構成比を総脂質量に対する百分率で示したもので、正常人 39 名の赤血球膜脂質構成比は FC:PE:PS:PC:SM = 31.0:20.1:12.6:19.5:16.8 であった。総脂質は各疾患ともに有意差を認めないが、FC, PE は脂肪肝を除く各肝疾患で有意差 ( $p < 0.001$ ) を認めた。PC は急性肝炎、肝癌において同様に正常人との間に有意差 ( $p < 0.001$ ) がみられた。PS と SM についてはほとんど有意差を認めなかった。赤血球膜のコレステロールと磷脂質の比 FC/PL および赤血球外膜脂質 (PC+SM) と内膜脂質 (PE+PS) の比も急性肝炎、肝硬変、肝癌で有意差 ( $p < 0.001$ ) を認めた。以上の結果から肝実質障害の強い急性肝炎、肝硬変、肝癌においては FC の増加、PE の減少、FC/PL 比の増加、PC+SM/PE+PS 比の増加を認めた。慢性肝炎でも同様の傾向を認めたが、非活動型ではほとんど正常人と差がなく、活動型になるほどこれらの赤血球膜脂質の変動は顕著となった。これら肝疾患に比較して閉塞性黄疸でも Table 1 に示すように FC 増加、PE 減少は肝実質障害と同じ傾向を示した。反面 PC の増加は肝硬変では著明でないのに対し、閉塞性黄疸では PC の増加が顕著にみられた点が両者の違いであった。

Table 1. Lipid composition of red cell membrane in liver diseases.

	N	HEP (mOsm)	total lipids (mg/gHb)	FC (%)	PE (%)	PS (%)	PC (%)	SM (%)	FC/PL	PC+SM/ PE+PS
Normal control	39	62.8	14.9	31.0	20.1	12.6	19.5	16.8	0.45	1.09
Acute hepatitis	8	59.9	13.6	***37.5	***13.0	10.6	***25.2	13.6	***0.60	***1.79
chronic hepatitis	23	65.1	13.7	**34.1	***17.4	12.4	20.4	15.6	***0.52	**1.23
Liver cirrhosis	22	60.8	14.9	***36.5	***14.6	11.7	**21.7	14.9	***0.58	***1.47
Liver cancer	13	58.8	15.3	***36.3	***13.8	11.2	***24.7	*13.3	***0.58	***1.57
Fatty liver	2	72.0	14.1	32.0	18.0	13.5	19.0	18.0	0.47	1.17
Obstructive jaundice	14	60.1	16.3	***35.7	***15.5	*10.5	***24.3	13.9	***0.56	***1.64

\*\*\*  $p < 0.001$     \*\*  $p < 0.01$     \*  $p < 0.05$

2) HEP と赤血球膜脂質との相関

赤血球の最大浸透圧抵抗をあらゆる溶血終末点 HEP (Hemolysis end point) と赤血球膜脂質との相関を検討した結果を **Table 2** に示

**Table 2.** Correlation between hemolysis end point and lipid composition of red cell membrane in liver diseases.

	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
Total lipids	66	-0.506	<0.001
FC	67	-0.414	<0.001
PE	67	0.325	<0.01
PS	67	0.113	n. s.
PC	67	-0.125	n. s.
SM	67	0.536	<0.001
FC/PL	67	-0.389	<0.01
PC+SM/PE+PS	67	-0.224	n. s.

n. s.-not significant

す、すなわち、HEP は PS, PC および PC+SM/PE+PS を除くいずれの脂質分画とも相関がみられ、とくに総脂質、FC とは高い負の相関 ( $p < 0.001$ ) を、SM, PE とは正の相関を示した。このことは HEP が低下し赤血球浸透圧抵抗が強くなればなるほど総脂質および FC は増加し、PE や SM は減少することを示唆している。

閉塞性黄疸では HEP は FC および PC とともに負の相関を示した<sup>5)</sup> が、肝実質障害では FC とのみ相関し PC との相関はみられなかった。すなわち、肝疾患では HEP が低値をとっても FC の増加のみで、PC は増加しないことが明らかとなった。

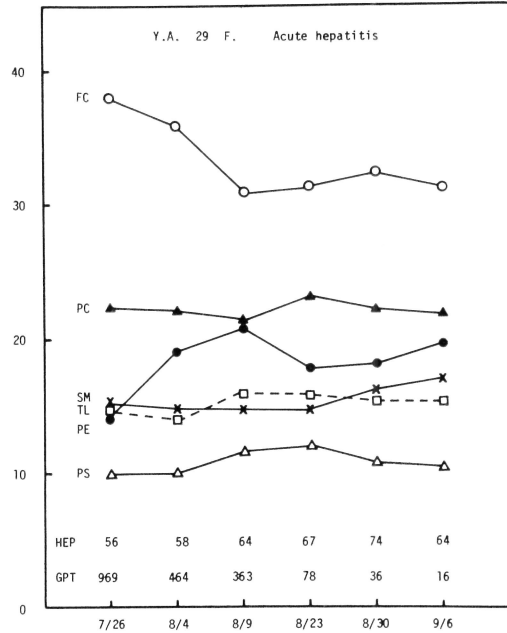
3) 各種肝疾患における赤血球膜脂質の経時的変化

入院時より HEP と赤血球膜脂質の経過を追跡した症例のうち、典型的なものを呈示する。

症例 1. 阿○好○, 29 歳, 女性, 急性肝炎 (Fig. 1)

昭和 53 年 5 月 23 日帝王切開にて出産し、この時 1,000 ml の輸血を受けた。7 月 5 日頃より全身倦怠感、食欲不振が出現し、7 月 20 日に

は黄疸を認めたため、7 月 24 日に入院した。入院時 GPT 984 I.U./l, GOT 1033 I.U./l, 血清ビリルビン 12.4 mg/dl であった。入院時 HEP 56 mOsm. FC は 38.1% と増加し、PE は 14.1% と減少がみられた。トランスアミナーゼ



**Fig. 1.** Serial changes of lipid composition of red cell membrane in acute hepatitis.

の低下とともに 9 月 6 日には FC 31.3%, PE 19.6% となり、赤血球膜脂質は正常パターンとなった。HEP も 64 mOsm と正常化した。患者は肝機能は完全に正常化し 9 月 18 日退院した。

症例 2. 福○一○, 48 歳, 男性, 肝硬変 (Fig. 2)

昭和 53 年 6 月 16 日頃より食欲不振、黄疸が出現し、6 月 20 日頃より腹水貯溜、全身浮腫、欠尿を来し、6 月 27 日入院した。GOT 130 I.U./l, GPT 63 I.U./l, 血清ビリルビン 21.4 mg/dl, A/G 0.41 で、非代償性肝硬変の状態であった。HEP は 55 mOsm で R 型<sup>7)</sup> を示し FC 38.5% と増加し、PE 16.7%, SM 12.1% と各々減少がみられた。入院後順調な経過で回復し 54 年 1 月 24 日には GOT 25 I.U./l, GPT 16 I.U./l,

血清ビリルビン 1.5 mg/dl と回復した。このとき FC 35.3%, PE 15.2%, SM 19.6%であった。FC は経過とともに徐々に低下し, SM は徐々に増加した (Fig. 2)。PE は臨床経過の改善に拘らず低値にとどまっていた。

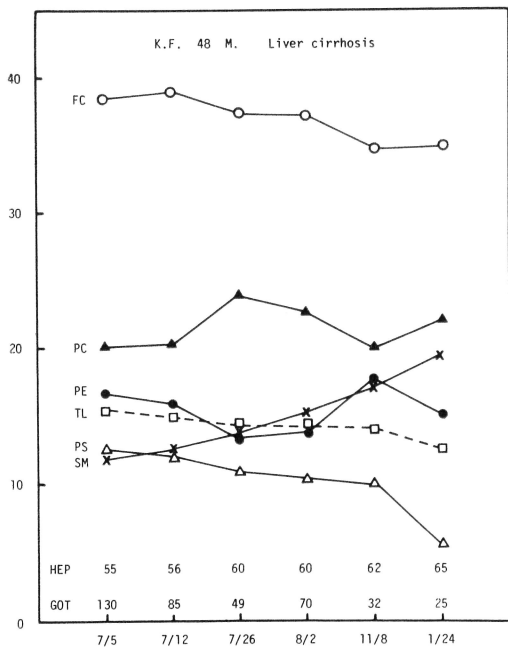


Fig. 2. Serial changes of lipid composition of red cell membrane in liver cirrhosis.

症例 3. 林○平, 49 歳, 男性, 肝細胞癌

(Fig. 3)

昭和53年8月20日頃より腹部膨満, 食欲不振を来し, 8月31日入院した。肝は季肋下3cmに硬く触知し, 脾腫, 腹水を認めた。GPT 16 I.U./l, GOT 157 I.U./l, 血清ビリルビンは 5.5 mg/dl であった。このとき HEP は 65 mOsm で T 型を示し, FC 35.3%, PE 16.8% と軽度の変化を認めた, 9月末より黄疸, 腹水は漸増し, 10月23日吐血のため死亡した。剖検にて肝硬変に合併した肝細胞癌であることが確認された。死亡前の10月11日には HEP 55 mosm と低下し R 型を示した。赤血球膜脂質では総脂質は 17.1 mg/gHb と増加し, FC 36.8% と増加, PE 7.7% と著減していた。さらに入院時 22.5% であった PC が 29.1% と著増したのが特徴

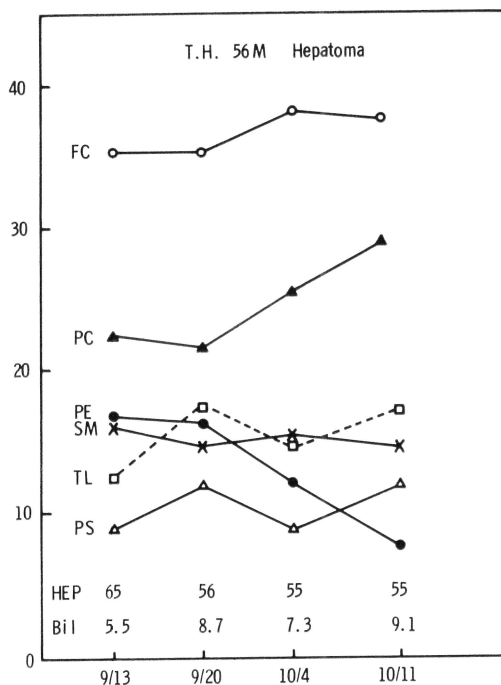


Fig. 3. Serial changes of lipid composition of red cell membrane in hepatoma.

的であった。症例 2 のように非代償性時の肝硬変においても PC の増加はみられなかったが, 症例 3 のように肝癌合併時には FC の増加, PE の減少に加えて他に PC の増加がみられた。

## 考 察

肝疾患68例につき赤血球膜脂質の変化を検討した結果, 次のような変化を認めた。総脂質に関しては, 肝癌および非代償性肝硬変では増加し, 急性肝炎や慢性肝炎では減少する傾向があった。FC および PE に関しては一般に前者は増加, 後者は減少しその程度は肝実質障害の程度と並行する傾向を示し, 急性肝炎, 肝癌, 肝硬変, 慢性肝炎の順に変動を認めた。PS に関しては急性肝炎で減少する以外には著変を認めなかった。PC に関しては悪性胆道閉塞で著増を示すことをすでに報告した<sup>9)</sup>が, 急性肝炎, 肝癌で増加を示した。しかしながら, 肝硬変と慢性肝炎ではほとんど変動を認めなかった。SM も急性肝炎と肝癌で低下傾向を示す他は著

変を認めなかった。

肝、胆道疾患ではしばしば赤血球の形態異常がみられ、生化学的には赤血球膜の FC, PC が増加し、PE が減少することをはじめて Cooper ら<sup>1)</sup> が指摘した。安藤<sup>3)</sup> らは溶血終末点(HEP)と赤血球膜コレステロールとの間に  $\gamma = -0.822$  ( $p < 0.001$ )、コレステロール/磷脂質比との間には  $\gamma = -0.692$  ( $p < 0.001$ ) といずれも高い相関のあることを報告しているが、我々も FC とは  $-0.414$  ( $p < 0.001$ )、FC/PL 比とは  $\gamma = -0.389$  ( $p < 0.01$ ) と同様の結果を得た。しかしながら磷脂質とくに PC との間には有意の相関がみられなかった点は安藤らの報告<sup>3)</sup> と一致する。肝硬変と胆汁うっ滞症の赤血球膜脂質を対比すると、肝硬変では FC の増加はあるが PC の増加はわずかであるのに対し、胆汁うっ滞は FC のみならず PC の増加が著しく FC/PL 比は肝硬変ほど増加しないことが報告されている<sup>8)</sup>。しかも胆汁うっ滞時の赤血球膜 PC は Lp-X 由来であることが PC のアシル基脂酸構成の分析の結果明らかにされた<sup>8)</sup>。過去の知見<sup>3)4)5)8)9)</sup> および今回の我々の結果から、肝・胆道疾患において赤血球浸透圧抵抗が増加する事実は以下の如く分析される。すなわち、肝障害時には LCAT,  $\alpha_1$ -リポ蛋白合成が障害され LCAT 反応が低下すると赤血球から血漿へのコレステロールの放出が抑制される。その結果、赤血球膜のコレステロールが増加し、浸透圧抵抗を高める。他方、胆汁うっ滞時

には胆汁酸等の反応阻害物質による LCAT 反応の低下に起因する赤血球膜コレステロールの増加以外に、PC と FC が等モルで存在する LP-X が赤血球膜表面に fusion した状態で結合するため、さらに赤血球浸透圧抵抗を増強させるものと考えられる。従来分析が行なわれていない急性肝炎や肝癌において HEP が極端な低値をとる場合があり **Table 1** に示すように FC, PE の減少のみならず PC の増加が有意にみられた事実は上記の 2 つの因子、LCAT 反応の低下と LP-X の出現が絡みあって HEP の低下、すなわち浸透圧抵抗の増大を来したものと考えられる。

## 結 論

肝疾患患者 68 例の赤血球膜脂質を分析し、CPC 法による赤血球浸透圧抵抗の変化との関連について検討した。

1. 脂肪肝を除く各種肝疾患で赤血球膜脂質は変動し、とくに FC の増加、PE の減少が肝実質障害の程度と並行して認められた。

2. 実質障害と胆汁うっ滞の両者がみられる急性肝炎、肝癌では FC 増加、PE 減少の他に PC の増加があり、閉塞性黄疸時の赤血球膜脂質の変化と類似していた。

3. HEP は総脂質、FC, SM と高度の相関を示し ( $p < 0.001$ )、PE や FC/PL 比とも相関した ( $p < 0.01$ ) が、PC および PC+SM/PE+PS との相関は認めなかった。

## 文 献

- 1) Cooper, R. A., Diloy-Puray, M., Lando, P. and Greenberg, M.: An analysis of lipoproteins, bile acids, and red cell membranes associated with target cells and spur cells in patients with liver disease. J Clin. Invest. 51: 3182—3192, 1972
- 2) Kitazima, K. and Shibata, S.: Coil planet centrifugation and its application to the observation of altered membrane properties of erythrocytes in hepatobiliary disorders. J Lab. Clin. Med. 85: 855—864, 1975
- 3) 安藤 喬, 吉田 洋, 寺倉俊勝, 深沢俊男, 高橋善弥太: 肝、胆道疾患における赤血球浸透圧抵抗. 日消誌 74: 329—339, 1977
- 4) 山本晋一郎, 山本佐知子, 大橋勝彦, 平野 寛: 肝、胆道疾患における coil planet centrifuge の応用. 日消誌 75: 1735—1743, 1978
- 5) 山本晋一郎, 武元良整, 山下佐知子, 大橋勝彦, 平野 寛: 閉塞性黄疸における赤血球浸透圧抵抗の変化 第 II 編. 閉塞性黄疸時の赤血球膜脂質の変化. 日消誌 76: 2424—2431, 1979

- 6) 柴田 進, 山田 治: コイルプラネット型遠心器による検査. 臨床検査 20: 373—382, 1976
- 7) 山本晋一郎, 山田 治, 柴田 進, 山下佐知子, 大橋勝彦, 平野 寛, 角南重夫: Coil planet centrifuge による肝, 胆道疾患の赤血球浸透圧抵抗の変化. 医学のあゆみ 103: 508—510, 1977
- 8) 吉田 洋, 小木曾和夫, 寺倉俊勝, 藤岡 均, 青木泰然, 岡田俊道, 安藤 喬, 武藤泰敏, 高橋善弥太: 胆汁うっ滞における赤血球浸透圧抵抗増強のメカニズムと臨床的意義. 日消誌 77: 591—602, 1980
- 9) 山本晋一郎, 山下佐知子, 大橋勝彦, 平野 寛, 柴田 進: 酵素法による血漿 LCAT 活性の肝, 胆道疾患における変化. 肝臓 19: 968—974, 1978