

多彩な内分泌学的異常を呈したアルコール性肝障害 の一女性例

筒井, 伸一
九州大学医学部内科学教室第一講座

真弓, 武仁
九州大学医学部内科学教室第一講座

平田, 泰彦
九州大学医学部内科学教室第一講座

石橋, 大海
九州大学医学部内科学教室第一講座

他

<https://doi.org/10.15017/7333725>

出版情報：福岡醫學雑誌. 84 (10), pp.440-444, 1993-10-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



多彩な内分泌学的異常を呈した アルコール性肝障害の一女性例

九州大学医学部内科学教室第一講座
筒井伸一・真弓武仁・平田泰彦
石橋大海・仁保喜之
大分医科大学内科学教室第一講座
吉松博信・坂田利家

Alcoholic Liver Injury Accompanied with Various Metabolic and Endocrinological Disorders — A Case Report

Shinichi TSUTSUI, Takehito MAYUMI, Yasuhiko HIRATA,
Hiromi ISHIBASHI and Yoshiyuki NIHO

*The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Kyushu University 60, Fukuoka 812*

Hironobu YOSHIMATSU and Toshiie SAKATA

The First Department of Internal Medicine, Ohita Medical College, Ohita 879-55

We report a young female case of alcoholic liver injury accompanied with various metabolic and endocrinological disorders. A 29 year-old woman was admitted because of general fatigue and hyperlipidemia. She was a heavy drinker. Laboratory data on admission revealed liver dysfunction and hyperlipidemia (type II b) with a quite high serum γ -glutamyltranspeptidase (γ GTP) level. The microscopic finding of the liver biopsy specimen showed fatty metamorphosis and ballooning of hepatocytes, and she was diagnosed as heavy alcoholic liver injury. The endocrinological examination revealed the elevated plasma cortisol level, though the urinary 17-hydroxycorticoids (17-OHCS) and 17-ketosteroids (17-KS) excretion and the plasma adrenocorticotrophic hormone (ACTH) level were reduced. Cortisol secretion showed the normal circadian rhythm and the normal response to ACTH provocation. The levels of plasma triiodothyronine (T_3), thyroxine (T_4), and thyroid stimulating hormone (TSH) were also reduced. These endocrinological and metabolic disorders were normalized in company with recovery of the liver function by temperance, diet therapy and nutritional education. Thus, these abnormalities were considered to be resulted from the alcoholic liver injury and the effect of the ethanol to the hypothalamic-pituitary system.

はじめに

アルコール（エタノール）の慢性大量摂取により、各種内分泌機能及び代謝機能に異常を来することが知られているが、その成績や機序に関しては、一定した見解が得られていない。今回われわれは、アルコール性肝障害に伴い、種々の内分泌および脂質代謝異常所見

を呈した若年女性例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：29歳，女性，スナック従業員。
主訴：全身倦怠感。
家族歴：特記事項なし。

生活歴：ウィスキー 1 日 360 ml を 8—9 年間継続。月経は初潮以来不規則で、1991 年 3 月より無月経。妊娠 3 回、正常分娩・自然流産・人工流産各 1 回。

既往歴：10 歳、虫垂炎手術。分娩に伴う大量出血の既往なし。

現病歴：1988 年 (26 歳)、高血圧発作を来し、九大病院第 1 内科に入院。心理的因子の関与が示唆され、外来でカウンセリング、生活リズムの補正などを受けていた。1991 年 1 月頃より血中トリグリセライドの上昇が出現、コレステロールや、 γ -GTP を中心とする肝胆道系酵素も上昇し、全身倦怠感も加わったため、再入院した。

現症：身長 155.7 cm、体重 45.0 kg、血圧 124/72 mmHg。軽度の満月様顔貌を認めた。くも状血管腫・手掌紅斑は認めず。右季肋下に表面平滑、下縁鋭、弾性軟の肝を 1 横指触知した。

入院時検査成績 (表 1)：軽度の貧血と白血球減少、総蛋白・アルブミンの低下を認めた。直接ビリルビンはごく軽度上昇、GOT 優位のトランスアミナーゼの上昇がみられ、とくに γ -GTP は著明高値を呈した。さらに、トリグリセライド、コレステロールとも軽度上昇し、II b 型の高脂血症を認めた。ICG_{R15} は正常であり、HBs 抗原、HCV 抗体は陰性であった。

腹部超音波検査：肝のエコー輝度はび慢性に上昇し、肝腎コントラストの増強が見られ、脂肪肝の所見を呈した。

肝生検組織標本 (図 1)：肝細胞はび慢性に高度に脂

肪変性を来し、一部に肝細胞の風船様変化がみられた。また、肝細胞周囲には軽度の線維化が認められ、アルコール性肝障害による変化と考えられた。

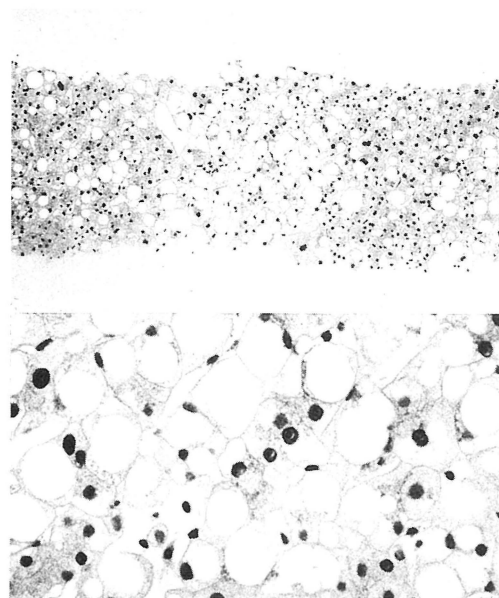


Figure 1: Microscopic findings of the liver showing diffuse fatty metamorphosis of hepatocytes. Ballooning of the hepatocytes and pericellular fibrosis are partly seen suggesting alcoholic liver injury. (H. E. staining)

Table 1 Laboratory data on admission.

Urinalysis		T. Bil.	1.7 mg/dl
Prot.	(—)	D. Bil.	1.0 mg/dl
Sugar	(—)	GOT	217 IU/L
Ung.	(N)	GPT	109 IU/L
Bil.	(—)	LDH	762 IU/L
CBC		ALP	323 IU/L
Hb	11.7 g/dl	γ GTP	989 IU/L
Ht	37.2 %	ChE	177 IU/L
RBC	$288 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Chol	251 mg/dl
WBC	2,400 / μl	TG	249 mg/dl
Plt.	$14.5 \times 10^4 / \mu\text{l}$	HDL-Chol	20 mg/dl
Coagulation study		LDL	1,049 mg/dl
PT	11.3/12.4 sec.	VLDL	53 mg/dl
aPTT	26.0/29.5 sec.	ICG _{15R}	8.6 %
HPT	74.6 %	Serology	
Serum chemistry		HBs-Ag	(—)
T. Prot.	5.4 g/dl	HCV (C ₁₀₀)-Ab	(—)
Alb.	3.1 g/dl	IgA	217 mg/dl

Table 2 Endocrinological data(1).

		10/23/91	11/08/91	normal range
ACTH	[pg/ml]		10	30-60
Cortisol	[μg/dl]	28.8	15.0	5.5-17.0
17-OHCS in urine	[mg/day]	1.36	2.36	2.4-6.4
17-KS in urine	[mg/day]	1.20	3.00	3.0-8.0
Adrenaline in urine	[μg/day]	4.9		3.0-15.0
Noradrenaline in urine	[μg/day]	17.6		26.0-121.0
Aldosterone	[pg/ml]	66		35.7-240
T ₃	[ng/ml]	0.4	0.9	0.9-2.1
T ₄	[μg/dl]	3.1	7.1	4.5-12.5
free T ₄	[ng/dl]	0.7	0.7	1.0-2.0
TSH	[μU/ml]	0.47	0.80	0.2-4.7
LH	[mIU/ml]		<0.5	
FSH	[mIU/ml]		4.1	
PRL	[ng/ml]		1.5	1.4-14.6

Table 3 Endocrinological data(2).

(Cortisol circadian rhythm + Dexamethasone overnight suppression + ACTH provocation)

Time	8:00	17:00	21:00	23:00	8:00	8:30	9:00
cortisol(10/23/91)	28.0	5.5	16.0		5.5	—	—
(11/08/91)	15.0	4.8	8.2		1.0	18.9	29.6
[μg/dl]				①	②		

①: Dexamethasone 1.0 mg p. o. ②: Tetracosactide acetate (ACTH)0.25 mg i. v.

以上により、アルコール性肝炎を併発したアルコール性肝障害と診断した⁹⁾¹¹⁾。

内分泌学的検査成績(表2~4): 本症例は入院時、軽度の満月様顔貌を呈し、続発性無月経がみられた。早朝空腹時血中コルチゾールはと上昇していたが、デキサメタゾン抑制試験は正常であり、尿中17-OHCS・17-KSは逆に低値を示した。また、T₃・T₄・freeT₄は低値を示すにもかかわらず、TSHは正常下限であった(表2)。このように、視床下部-下垂体-副腎、甲状腺系の異常が唆されたが、コルチゾール分泌には日内変動と共にデキサメタゾンによる抑制も認められ、ACTH負荷(合成ACTH 0.25 mg 静注)にも良好に反応した(表3)。また、TRH試験に対するTSHの反応も、低値傾向ではあるが保たれていた(表4)。

入院後経過(図2): 仕事柄飲酒量が多く、またそれを自らの意思で止められなかったことが大きな原因と考え、入院による禁酒、並びに食事療法・栄養指導を

Table 4 Endocrinological data(3). (TRH provocation)

time [min.]	0	30	60	90	120
TSH [μU/ml]	0.80	9.30	8.90	5.62	4.44

行った。その結果、肝胆道系酵素は急速に改善した。また、血清脂質も、肝胆道系酵素の改善に先行して正常化しており、本症例における高脂血症は、アルコール性肝障害に伴うものと考えられた。また、内分泌学的異常も入院後、肝機能とともに、特別な処置を必要とせず改善した。

考 察

本症例は、血中コルチゾール増大、軽度の満月様顔貌、高血圧歴など、Cushing症候群様所見を呈している。慢性的アルコール多飲者にCushing症候群様の症

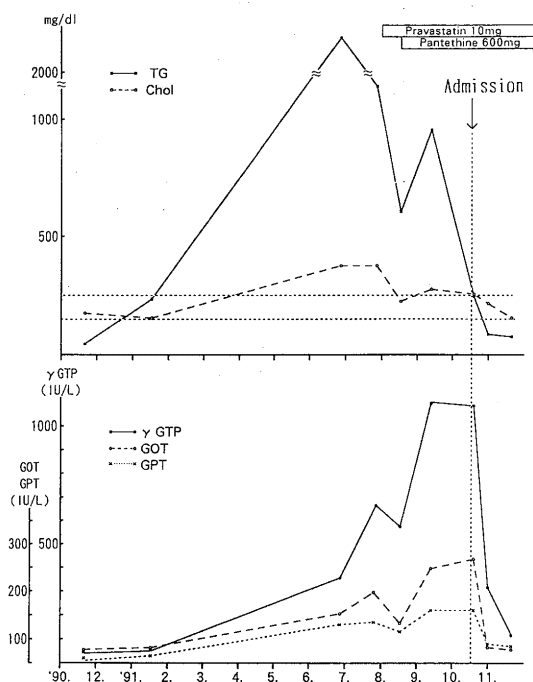


Figure 2: Clinical course.

状を呈することがあることは、すでに Rees ら⁶⁾、あるいは Smals ら^{7,8)} によりアルコール性 pseudo-Cushing 症候群として報告されている。血中エタノール濃度の上昇に伴いコルチゾール分泌が亢進する機序として、従来、アルコールが下垂体を直接刺激ないし障害して ACTH を過剰分泌させるため、とされてきた^{13,14)}。しかし、本症候群を初めて報告した Smals ら⁸⁾ は、肝障害によるコルチゾール代謝障害をその原因と考え、Rees ら⁶⁾ は、アルコールが副腎皮質を直接刺激することによるコルチゾール過剰分泌が原因である、と推論した。Smals ら⁷⁾ も、後に肝障害の程度とコルチゾール値に関連がないことを報告し、現在、アルコールが直接副腎皮質を刺激するという説が重要視されているが、必ずしも検査値と臨床症状が一致しない例もみられることから、その他の要因も検討される必要がある¹⁾。本症例でも、アルコール多飲歴、血中コルチゾール高値などからアルコール性 pseudo-Cushing 症候群の可能性が示唆されるが、尿中コルチゾール代謝産物が低値であり、肝障害の改善に伴いこれらの値が改善したことから、血中コルチゾールの上昇には、肝障害に伴うコルチゾール代謝障害も大きく関与している可能性が考えられた。

本症例では、二次性甲状腺機能低下症も認められた

が、禁酒、及び肝障害の改善に伴い T_3 ・ T_4 が正常化した後も TSH は低値の傾向を示していた。また、コルチゾールが正常範囲にまで低下した後も ACTH レベルが低く、他の下垂体前葉ホルモンも全体的に低値傾向にあり、下垂体機能に異常が存在することが示唆された。アルコールが下垂体に及ぼす影響については、アルコール中毒者に LH 及び FSH の分泌不全がみられるとする報告¹⁰⁾ や、アルコール性肝硬変における中枢性甲状腺機能異常の存在の報告²⁾ がみられるが、一定した見解は得られていない。本症例では、Sheehan 症候群なども鑑別に入れる必要があるが、分娩時の大量出血の既往はなく、コルチゾールに日内リズムがあり ACTH の制御を受けていること、TRH に対する TSH の反応も良好で入院後若干 TSH レベルの改善が見られることなどを考えると、視床下部下垂体系の機能障害にアルコールが関与していた可能性が強く示唆される。

一方、アルコールにより引き起こされる脂肪代謝異常は、トリグリセライド、VLDL の産成亢進が主で、IV 型の高脂血症を呈することが多いが、またそのことから、カイロミクロンの処理過程へも影響するため、食事性脂肪の増加により高カイロミクロン血症、すなわち V 型高脂血症を呈することもまれではない⁵⁾。本症例は入院時、むしろ II b 型を呈していたが、入院前のデータは V 型であったところから、高脂血症の原因はやはりアルコール性肝障害である可能性が高く、その改善過程で VLDL から LDL への代謝が進行した結果、入院時は II b 型を呈したものと考えられた。

ま と め

アルコール性肝障害に伴い、種々の内分泌・脂質代謝異常を呈した若年女性例を呈示した。本症例は、アルコール性肝炎を基盤として、種々の内分泌及び代謝異常を呈したと考えられる症例であり、アルコール(エタノール)の内分泌・代謝機能への影響およびこれらと肝機能への影響との関連を考えるうえで、興味ある症例と考えられた。

本論文の要旨の一部は、第 216 回日本内科学会九州地方会および第 33 回日本心身医学会にて発表した。

文 献

- 1) 遠藤安行：アルコール性 Cushing 症候群。日
本臨床 1988, 46:1821-1824.
- 2) 庵政志, 吉次通康：アルコールとホルモン。内

科 1985, 56: 1022-1026.

3) Jenkins JS, Connolly J: Adrenocortical response to ethanol in man. *Br. Med. J* 1968, 2: 804-805.

4) Mendelson JH, Ogata M, Mello MD: Adrenal function and alcoholism. 1. Serum cortisol. *Psychosom. Med.* 1971, 33: 145-157.

5) 中村治雄: アルコール起因性代謝異常: 脂質代謝異常. *日本臨床* 1988, 46: 1741-1746.

6) Rees LH, Jeffcoate WJ, Besser GM, Goldie WJ, Marks V: Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. *Lancet* 1977, i: 726-728.

7) Smals A, Kloppenborg P: Alcohol-induced pseudo-Cushing's syndrome. *Lancet* 1977, i: 1369.

8) Smals AG, Kloppenborg PW, Njo KT,

Knoben JM, Ruland CM: Alcohol-induced Cushingoid syndrome. *Br. Med. J.* 1976, 2: 1298.

9) 武内重五郎, 奥平雅彦, 高田昭, 太田康幸, 辻井正, 伊藤進, 藤沢冽, 谷川久一, 蓮村靖: わが国におけるアルコール性肝障害の実態(その2)—1985年全国集計の成績から. *日消誌* 1987, 84: 1623-1630.

10) Van Thiel DH, Lester R, Sherins RJ: Hypogonadism in alcoholic liver disease; evidence for a double defect. *Gastroenterology* 1974, 67: 1188-1199.

11) 山内浩, 石井裕正: アルコール性肝炎—臨床病理学的事項を中心に. *医学のあゆみ* 1990, 154: 885-892.

(受付 1993-8-9)