— 原 著 —

血清中の蛋白分画 (Albumin と γ -Globulin) と血清総蛋白 濃度間に存在する平衡関係のモデル化と、その 肝機能障害時の変動に及ぼす要因の検討

鈴木 繁

日本医科大学衛生学・公衆衛生学教室 (主任：南 正康教授)

An attempt to establish mathematical models of the equilibrium existing
among serum protein fractions [albumin (alb) γ -globulin (γ -glb)]
and total protein (T.P.), and their relationship
with liver function tests

Shigeru Suzuki

Department of Hygiene and Public Health, Nippon Medical School

It is considered that there exists an equilibrium among the values of serum proteins; alb, γ -glb and T.P. The author made an attempt to establish mathematical models upon the data obtained from persons with some abnormalities in liver function tests and from the control ones, respectively. The models obtained had the similar form; $Alb = k_1 (T.P.) - k_2 (T.P.) (\gamma\text{-glb})$. The calculated constants resembled with each other, notwithstanding the group differences. The equilibrium of the liver damaged group located on low albumin and high γ -globulin levels.

The deviation from the control equilibrated state was calculated and this has a statistically significant correlation with the value of zinc sulfate turbidity test (ZTT).

The mathematical plane consisted of the deviation (Q) concerning alb and other values of the serum protein, and ZTT is thought to show the alb and γ -glb equilibrium.

The other deviation (D) from the regression line calculated with those two values (Q and ZTT) had a good correlation with serum transaminase values; GOT and GPT, unless GPT exceeds more than 250 Karmen units.

Key words: serum proteins, transaminases, albumin, globulin, liver function tests

緒 言

関東地方農村地帯の猿島町を中心に発生したウイルス肝炎に関しては、日本医科大学衛生学・公衆衛生学教室が1964年以来その調査研究に取り組んできた。人口1万5千名前後の町で今日まで約300名の患者が確認され、77名が肝疾患で死亡している^{1,2)}。当教室では

以来毎年9月上旬にこの地区の住民健康診断(健診)時に静脈採血をして、貧血の検査、肝機能検査を行っている。この際に得られた血清の検体は、1968年以来的ものの大部分が -20°C で冷凍保存されている。これらは大変貴重な医学的資料と思われ、肝疾患の病態の研究以外に、血清検体からみた蛋白代謝の動態とそれぞれが肝疾患などのいわばストレスの加わった時にいかに変動するかを研究するためにも、資するところ大と考えられる。

著者は、南ら^{3,4)}の生体がストレスを受けた時に、生

Present address: Department of Hygiene and Public Health, Nippon Medical School, 1-1-5, Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

体の恒常性維持能力がどのように変動するかを考慮している研究にヒントを得て、その原因のいかんに関係なく、肝疾患における血清蛋白濃度の恒常性維持機構(ホメオスタシス)の動態と肝機能障害との関連がどのようにになっているかを、猿島の健診で得られた検体について検索することとした。

今回は取りあえず 1985 年の猿島における健診の際に得られた 1,466 検体の中から、後述のような抽出法で 255 検体を抽出して、血清蛋白のホメオスタシスの乱れと肝機能障害との関係を検索した。そしてここで認められた関係が、内科の一般外来を訪れている肝疾患患者にもあてはまるか否かについても検討を加えた。

言うまでもないことであるが、本研究は肝疾患の計量診断学的な鑑別を行うためのものではなく、肝機能障害をもつ人々の生体恒常性維持機構のゆらぎとか乱れといわれるものを数量化しようとしたものである。

研究対象および方法

本調査の被検者は、1985 年 9 月上旬、茨城県猿島町で行った住民健診受診者 1,466 名(男 500 名, 女 966 名)の肝機能検査に何らかの異常のあった者となかった者に二分した後、それぞれの群に属する者別に、性、年齢別を層別して無作為抽出を行った者のそれぞれ肝機能障害者群 155 名と対照群 100 名である。健診の全受診者および抽出者の性、年齢別内訳は Table 1, 2 に示したとおりである。肝機能障害の判定は、以下に示した検査項目に関しての日本肝臓病学会の異常判定基準に準拠した。

実施した肝機能検査項目は、血清トランスアミナーゼ(GOT, GPT; Retiman Frankel)⁵⁾、血清膠質反応(硫酸亜鉛混濁試験, ZTT とチモール混濁試験, TTT)⁶⁾、血清屈折蛋白計による血清総蛋白濃度(T.P.)、血清蛋白分画の割合(%) (セルロースアセテート膜電気泳動後ボンソー 3R 染色を行いデンストメーターにかける⁷⁾)であった。また総蛋白濃度と血清蛋白分画の割合から、各蛋白分画濃度値(g/dl)を計算した。肝機能障害の有無の判定は、GOT, GPT, ZTT, TTT の各項目を用いて、いずれか一項目が、いわゆる正常値⁵⁻⁷⁾をはずれていれば、肝機能障害と判定することとした。Table 3 に各群についての肝機能検査値の平均値、および標準偏差値を示した。

以上の群については、得られた検査値の中から T.P. および、各蛋白分画濃度の中でアルブミン濃度(Alb)と、 γ -グロブリン濃度(γ -Glb)の間に働く平衡関係を

Table 1 All of the recipients of the physical examination in Sashima, 1985

Age	Males(%)	Females(%)	Total(%)
20<	12(2.4)	27(2.8)	39(2.7)
30<	28(5.6)	97(10.1)	125(8.5)
40<	51(10.2)	122(12.6)	173(11.8)
50<	115(23.0)	274(28.4)	389(26.5)
60<	168(33.6)	298(30.9)	466(31.8)
70<	114(22.8)	130(13.5)	244(16.6)
80<	11(2.2)	17(1.8)	28(1.9)
90<	1(0.2)		1(0.1)
Unknown		1(0.1)	1(0.1)
Total	500	966	1,466

Table 2 The random-sampled persons from the recipients of the health examination and allotted them into the control group (without abnormality in liver function test) and the abnormal group (with some abnormalities in the liver function test)

Age	The control group			The abnormal group		
	Males	Females	Total	Males	Females	Total
20<	5	5	10	—	—	—
30<	4	5	9	7	1	8
40<	10	10	20	16	3	19
50<	10	12	22	31	20	51
60<	10	9	19	23	21	44
70<	10	10	20	21	12	33
Total	49	51	100	98	57	155

「結果」で述べるような方法でモデル化をした。さらに、これらの蛋白の相互関係から得られた Alb 予測値 X と Alb の実測値 Y からの二変量(X, Y) から成り立つ二次空間での 95%信頼限界を示す棄却楕円を求めた⁸⁾。この棄却楕円から各データで示される点(X_i , Y_i)のはずれを各個検体の(X_i , Y_i)について計算した。

このはずれの度合は、Alb と他の主要蛋白分画の間に成り立つ生体内平衡からの「ずれ」を示していると考え、さらにこの「ずれ」は主として γ -Glb に因ること、またこの「ずれ」は血清のコロイド溶液としての状態にも変化を及ぼしているとも考えられ、さらには ZTT, TTT, GOT, GPT などとの関係がどのようにになっているかも知るため、この「ずれ」の度合と ZTT, TTT, GOT, GPT との相関関係も計算した。

以上のことが、他の肝機能障害者群についてもあてはまるか否かを知るために、日本医科大学第 3 内科肝臓外来患者(以下、日医大 3 内科肝外来患者と略す)で、

Table 3 Laboratory data of the control group and the abnormal group

	Transaminases		Colloid reactions		Proteins		
	GOT (Karmen unit)	GPT (Karmen unit)	ZTT (unit)	TTT (unit)	Alb (g/dl)	γ -Glb (g/dl)	Total protein (g/dl)
The control group	19.0 $\pm$ 4.6	12.0 $\pm$ 4.0	6.8 $\pm$ 2.3	1.4 $\pm$ 0.9	4.87 $\pm$ 0.34	1.09 $\pm$ 0.22	7.3 $\pm$ 0.50
The abnormal group	45.8 $\pm$ 31.2	38.7 $\pm$ 38.0	14.0 $\pm$ 5.0	3.3 $\pm$ 2.0	4.53 $\pm$ 0.48	1.40 $\pm$ 0.41	7.3 $\pm$ 0.57

Alb: Albumin, γ -Glb: γ -globulin

The data are expressed as: mean $\pm$ standard deviation.

1985年～1986年までに、猿島の健診項目と同じ項目をすべて行っている例を同一個人の重複をいとわず151検体を集め、それらについても上述のような統計的な解析モデルをあてはめ、モデルからの「ずれ」と各肝機能検査値との相関関係の検索を行った。日医大3内肝外来患者の性別、年齢別の内訳はTable 4に、その検査値の平均値 $\pm$ 標準偏差についてはTable 5に示した。

結 果

本調査での肝機能障害者は臨床診断学的にみた時、慢性肝炎としてよいと思われる^{5,6)}。Table 3に肝機能検査各項目についての平均値 $\pm$ 標準偏差を対照群と肝

機能障害者群ごとに示した。この肝機能障害者の血清蛋白主要分画間の相互関係を、いわゆる正常対照者群と比較することを目的として、以下の解析を行った。

Fig. 1に示したように正常対照者群について、横軸にGlb値を、縦軸にAlb値をとり散布図を作成した。Fig. 1において、T.P.別に散布図の点を $\times$, $\bullet$, $\triangle$, $*$ などで区別するとT.P.の高い例は散布図の上方に、低い例は下方にくる傾向があることが示される。そこで、T.P.値を図のように群別して、 γ -Glb値を x 、Alb値を y としてそれぞれの群別に、回帰式を最少二乗法⁹⁾で計算すると、

- (1) T.P.<6.99 g/dl の群,
 $y=5.49-0.88x$ (N=35)
- (2) T.P. 7.00～7.49 g/dl の群,
 $y=5.80-0.87x$ (N=36)
- (3) T.P. 7.50～7.99 g/dl の群,
 $y=5.96-0.73x$ (N=21)
- (4) T.P.>8.00 g/dl の群,
 $y=6.64-0.94x$ (N=8)

となった。

いずれの回帰式の回帰係数もその切片も各群内のT.P. 平均値と正比例していると思われるので、この(1)～(4)式をまとめた。その上でのモデル化すなわち、

$$\text{Alb} = k_1 (\text{T.P.}) - k_2 (\text{T.P.}) (\gamma\text{-Glb}) \text{ の型をしたモ}$$

Table 4 The subjects having liver function abnormalities and treated as out-patients in the 3rd Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo

Age	Males	Females	Total
20<	2	—	2
30<	9	—	9
40<	7	—	7
50<	16	5	21
60<	4	5	9
70<	1	—	1
Total	39	10	49

Table 5 The liver function tests of the outpatients in the 3rd Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo

Transaminases		Colloid reactions		Proteins		
GOT (Karmen unit)	GPT (Karmen unit)	ZTT (unit)	TTT (unit)	Alb (g/dl)	γ -Glb (g/dl)	Total protein (g/dl)
80.1 $\pm$ 49.8	145.2 $\pm$ 132.9	12.2 $\pm$ 5.9	7.3 $\pm$ 5.4	4.2 $\pm$ 0.46	1.79 $\pm$ 0.47	7.4 $\pm$ 0.53

Alb: Albumin, γ -Glb: γ -globulin

The data are expressed as: mean $\pm$ standard deviation.

Fig. 1 The scattergram concerning the relation between the serum albumin and the γ -globulin concentration in the control persons in Sashima area.

デル化(ここで, k_1 , k_2 は定数)ができるように思われる。そこで k_1 , k_2 を定法に従って最少数乗法⁹⁾で推定すると, 正常対照者群は Alb 予測値を Alb' とすると,

$$\text{Alb}' = 0.79 (\text{T.P.}) - 0.11 (\text{T.P.}) (\gamma\text{-Glb}) \cdots \textcircled{1}$$

となった。この Alb' と実測の Alb 値の間には $r = 0.879$ ($p < 0.01$) の統計学的に有意な相関関係を認めた。

肝機能障害者群についても同様な計算を行うと,

$$\text{Alb}' = 0.78 (\text{T.P.}) - 0.11 (\text{T.P.}) (\gamma\text{-Glb}) \cdots \textcircled{2}$$

となり, $r = 0.912$ ($p < 0.01$) の統計学的に有意な相関関係を認めた。また, Alb' と Alb の関係を対照群, 肝機能障害者群を別々に散布図に描くと, それぞれ Fig. 2 と Fig. 3 のようになった。なお Fig. 2, 3 に描いてある楕円は, 対照群について Alb' と Alb の二次元のデータから計算した散布図の 95% 信頼限界を示す棄

却楕円である。Fig. 3 に認めるように, 肝機能障害者群は, 対照群の正常域からはみ出す例が多いことが分かる。同様な型の散布図を $\text{Alb}' = k_1 (\text{T.P.}) - k_2 (\text{T.P.}) (\gamma\text{-Glb})$ の式から計算した Alb 予測値と Alb 実測値を Fig. 2 では正常対照者群, Fig. 3 では肝機能障害者群についてみると, 式①, ②はほとんど同型としてさしつかえない。各散布図での分布域をみると, Alb が肝機能障害者群のほうが低値のほうに偏っていることが分かる。これは Fig. 2, 3 に描いた正常対照者群の散布図の 95% 信頼限界を示した棄却楕円を指標としてみると明らかであろう。

猿島健診での肝機能検査の各指標の値と主要な蛋白分画間に存在する平衡関係からの乱れの間には, 何らかの関連が存在すると思われるので, 以下のような手順でまず正常対照者群の Alb 予測値と Alb 実測値か

Fig. 2 The scattergram concerning the relation between the estimated serum albumin value (Alb') calculated by equation 1 and the measured one (Alb). The data used for the figure were obtained from the 100 control persons in Sashima area.

Fig. 3 The scattergram concerning the relation between the estimated serum albumin value (Alb') calculated by equation 2 and the measured one (Alb). The data used for the figure obtained from 155 persons having some abnormalities in the liver function tests.

ら計算された棄却楕円からのはずれ度 (Q) を計算し、その Q と GOT, あるいは GPT, TTT, ZTT の相関係数を計算した。Alb 予測値を x , Alb 実測値を y とする。また楕円の長軸と一致して新しい X 座標, 短軸と一致して新しい Y 座標をとり, 新しい楕円の長軸, 短軸をそれぞれ X 軸, Y 軸とし新しい座標軸の原点を x と y の平均値 ($\bar{x}=4.88$, $\bar{y}=4.86$) にもってくると, 新座標における旧座標の値はそれぞれ以下になる。

$$X=0.814(x-4.88)-0.581(y-4.86) \quad \cdots\cdots\textcircled{3}$$

$$Y=0.581(x-4.88)+0.814(y-4.86) \quad \cdots\cdots\textcircled{4}$$

以上は一般的な座標変換の公式¹⁰⁾に従って行ったものである。

ここで, 新しい X 軸の古い x 軸に対する角度 θ は -35.52° であり, $\sin \theta=0.581$, $\cos \theta=0.814$ である。新しい (X, Y) 平面での楕円の式は

$$\frac{X^2}{(0.25)^2} + \frac{Y^2}{(1.06)^2} = 1 \quad \cdots\cdots\textcircled{5}$$

である。(X, Y) 平面上にある点 (X_i , Y_i) が⑤式で表される楕円から隔っているということを幾何学的に考えてみる。 X_i , Y_i 間の平衡関係は保たれているという条件下での隔たりを考慮すると, (X_i , Y_i) は⑤式で表される (X, Y) と同心楕円上にあるということにする。すると楕円の一般式上での (X_i , Y_i) の

$$\frac{X_i^2}{a^2} + \frac{Y_i^2}{b^2} = 1 \quad \cdots\cdots\textcircled{6}$$

における a^2/b^2 比は⑤式と同心楕円の場合は $a^2/b^2 = (0.25)^2 / (1.06)^2 = 0.056$ となる。⑥式を変形して,

$$X_i^2 + \left(\frac{a^2}{b^2} \right) Y_i^2 = a^2 \text{ とした上で } a^2/b^2 = k_0 \text{ (一定) と}$$

すれば, 隔たり Q は,

$$Q = a = \sqrt{X_i^2 + k_0 Y_i^2}$$

$$\text{すなわち, } Q = \sqrt{X_i^2 + 0.056 Y_i^2} \quad \cdots\cdots\textcircled{7}$$

で計算できる。それぞれの (x_i , y_i), すなわち Alb 予測値と Alb 実測値を③, ④式に入れて, (X_i , Y_i) を計算した後, ⑦式で棄却楕円からの隔たり Q を計算した。この Q 値と GOT, GPT, ZTT, TTT との間の相関係数を対照群, 肝機能障害者群を合わせた群について計算した結果を Table 6 に示した。GPT と Q の $r=0.129$ という値以外は, いずれの指標も $p<0.05$ レベルで統計的に有意な相関係数が得られた。

ここで一番高い相関係数を示した Q と ZTT の関係に注目してみる。ZTT は血清 γ -Glb の変動をよく反映する指標である⁵⁾といわれている。事実, 本調査においても肝機能障害者群では, γ -Glb 値と ZTT 値の間

Table 6 The correlation coefficients between the index of deviation in albumin metabolism (Q) and one of the value of the liver function tests: GOT, GPT, ZTT and TTT

Liver functions	Correlation coefficients
GOT	0.220*
GPT	0.129
ZTT	0.406*
TTT	0.182*

* $p<0.05$

The coefficients depends upon the data from the Sashima subjects.

には $r=0.900$ ($p<0.01$) の統計的に有意な相関関係を認めた。また同時に ZTT は肝臓の間質, および肝細胞の変性壊死に伴って高値をとるともいわれている⁵⁾。すると, Fig. 3 で示される散布図は血清蛋白分画間の平衡状態の「ずれ」(Q) と肝間質組織の炎症に伴う γ -Glb の変動 (ZTT) との平衡を表現している可能性がある。これを散布図に表現したものが Fig. 4 である。病的状況下での間質組織 (ここには γ -Glb の間質での生産過程も含まれている) や蛋白分画間の平衡と, これが肝細胞膜障害の指標である GOT, GPT とどう関連づけられるかを知るため, 次のような計算を行った。Fig. 4 に示した数値に関して Q と ZTT 間の一次回帰式を計算した。その式は

$$ZTT = 16.3 Q + 9.94 \quad \cdots\cdots\textcircled{8}$$

となった。Q は先に述べたように Alb を中心において, Alb と T.P. や Glb との平衡関係からの「ずれ」を示すものであり, この「ずれ」の度合い Q と γ -Glb の濃度との平衡関係を示したものが⑧式である。この式で表現された直線からデータの各点 (Q_i , ZTT_i) 間の距離 D_i を計算した。散布図でこの直線の下側にくる点の D_i を負にその他を正にするように符号を付けた。この D_i を横軸に GOT あるいは GPT を縦軸にとった散布図を猿島での健診を受けた者の血清 255 検体中から 1962, 1963 年に肝炎に罹患したことが明らかな者 41 検体分を抽出して作図した。Fig. 5, 6 に示したように, A/G 比の高い例ほど, GOT, GPT のいずれを縦軸にとった場合でも, 点が左側に寄る傾向があることが認められる。この散布図から exponential な曲線のパターンがみとれることと, 曲線のべき定数が A/G 比に比例している可能性がうかがわれる。すなわち, Fig. 5, 6 で示した縦軸の値を Y とすると, $Y = a_1 \text{Exp.} \{a_2 (A/G) D + a_3\}$ (a_1, a_2, a_3 は定数) の関係式が成

Fig. 4 The scattergram illustrating the relation between serum ZTT (unit) and the index of deviation in albumin metabolism (Q) from the control albumin-total protein equilibrium.

The regression line was drawn according to equation 8. The distance from the point in the figure to the line was calculated as "D". The Ds was used for the following data analysis as depicted in figures 5 and 6. This "D" means albumin-globulin equilibrium.

り立ちうる型である。上式の両辺の自然対数をとると、
 $\ln Y = \alpha_4 (A/G) D + \alpha_5$ (α_4 , α_5 は定数) の型となる。
 そこで $(A/G) \times D$ の値を横軸に $\ln GOT$ あるいは

$\ln GPT$ を縦軸にとって、それぞれの二者間の相関係数をとると、 $r=0.637(p<0.01)$, $r=0.567(p<0.01)$ と両者とも統計学的に有意な相関関係を得た。Fig. 7

Fig. 5 The scattergram for detecting the relation between serum GOT activity and the deviation from albumin-globulin equilibrium (D).

Fig. 6 The scattergram for detecting the relation between serum GPT activity and the deviation from albumin-globulin equilibrium (D). The data were from the persons having abnormalities in the liver function tests.

に $D \times (A/G)$ と $\ln \text{GOT}$ との関係を示した。

以上に示した猿島健診受診者に対して行った蛋白分画間 (Alb と $\gamma\text{-Glb}$ や T.P.) の平衡関係を検索するための数学モデルの設定, 各データの Alb 予測値モデルからの「ずれ」Q, Q と ZTT との関係からの「ずれ」D, D と GOT, GPT との関係などについて猿島健診受診者中の慢性型の肝炎罹患者群以外の肝機能障害患者をも含む日医大 3 内肝外来患者群にも同じようなパターンで成り立つかを否かを検索した結果は以下のようである。この群の肝機能検査結果は Table 5 に示した。

Alb と T.P., $\gamma\text{-Glb}$ の関係式は,

$$\text{Alb} = 0.76(\text{T.P.}) - 0.11(\text{T.P.}) (\gamma\text{-Glb}) \cdots \cdots \textcircled{9}$$

となった。実測値と予測値の相関係数は, $r = 0.854$ ($p < 0.01$) と統計学的に有意であった。この式⑨を式①, ②と比べてみると⑨と①, ②との一致度の高さが注目される。

①の猿島対照群の予測式で計算した Alb 値 x と Alb 実測値 y による棄却楕円を基準にして前述した Q を計算し, Q と GOT, GPT, ZTT, TTT との相関係数を計算した。Table 7 に示したように, ZTT との

Fig. 7 The scattergram illustrating the relation between GOT activity in $\ln$ scale and the deviation from the albumin-globulin equilibrium (D).

相関が高く ($r = 0.624$, $p < 0.01$) 統計学的に有意であった。Fig. 8 に示したように, 猿島肝機能障害者群に比べて日医大 3 内肝外来患者群は正常者の棄却楕円から

Fig. 8 The scatterogram concerning the relation between the estimated serum albumin value (Alb') calculated by equation 9 and the measured one (Alb). The data used for the figure obtained from the outpatients of the liver disease clinic in the 3rd Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo.

Table 7 The correlation coefficients between the index of deviation in albumin metabolism (Q) from the control alubumin-globulin equilibrium and one of the value the liver function tests: GOT, GPT, ZTT and TTT

Liver functions	Correlation coefficients
GOT	0.289*
GPT	-0.055
ZTT	0.624*
TTT	0.484*

* $p < 0.05$

The coefficients depends upon the data from the outpatients of liver clinic in the 3rd Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo.

はみ出す度合の大きい者が多く、かつその散布の幅が広いことが認められた。

また ZTT の Q に対する回帰式は

$$ZTT = 29.9 Q + 3.12 \quad \text{.....} \textcircled{10}$$

となり、猿島肝機能障害者群の回帰係数 16.3 より日医大 3 内肝外来患者群のそれは 29.9 と統計学的に有意に高く、その切片は猿島群の 9.94 より有意に低かった。

⑩式の回帰式で示された直線から各検体の点 (Q_i , ZTT_i) の「ずれ」 D_i を猿島群についてと同様に計算した。さらにこの D と (A/G) の積 $D \times (A/G)$ と $\ln GPT$, $\ln GPT$ それぞれとの散布図を日医大 3 内肝外来患者群のうち、比較的受診の初期からデータがそろい、かつ臨床診断、肝生検所見のそろっている 63 検体について作成した。 $D \times (A/G)$ と $\ln GPT$ と、 $D \times (A/G)$ と $\ln GPT$, いずれの散布図においてもある 3 名の患者から得られた値が他の者から得られた値による点の集まりから、まとまって離れていた。この 3 名からの数値を除いて、 D と $\ln GPT$ または $\ln GPT$ との相関係数を計算するとそれぞれ $r = 0.619$ ($p < 0.01$) と $r = 0.348$ ($p < 0.05$) の統計学的に有意な相関係数が得られた。 Fig. 9 に相関係数の計算から除いた群の数値も

Fig. 9 The scattergram for detecting the relation between serum GOT activity and the deviation from albumin-globulin equilibrium. The data were from the outpatients of the liver clinic in the 3rd Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, Tokyo.

含めた $\ln\text{GOT}$ と $D \times (A/G)$ の散布図を示した。この計算から除外された 3 名の者は GPT 値が高かった。3 名から得られた 11 検体中 1 検体のみ 132 Karmen 単位 (K-A 単位) で他の 10 検体はすべて 200 K-A 単位以上の値を示した。その 11 検体の GPT 値は、 410 ± 240 K-A 単位 (平均値 $\pm$ 標準偏差値) であった。

一方、日医大 3 内肝外来患者群で Fig. 9 の散布図の大勢の中にあるものの GPT 値は 110 ± 79 K-A 単位で 63 検体中 4 検体のみが 200 K-A 単位以上 (それぞれ 209, 226, 238, 387 K-A 単位) を示した。前者の GPT 値と後者のそのの間には統計学的に有意な差を認めた ($p < 0.01$)。Fig. 9 に示した大勢からはずれた者について steroid 治療の有無、自己抗体の状況、薬剤投与、職業との関連などを病歴から検索したがいずれも他の患者群と特別の差を認めなかった。

なお、猿島肝機能障害者群で、GPT 200 K-A 単位以上を示す者は 1 例もいなかった。

考 察

肝機能障害の有無にかかわらず、血清中の T.P., Alb, $\gamma\text{-Glb}$ の濃度平衡は、一定の均衡の上にあることが分かった。

肝機能に障害のない対照群では、

$$\text{Alb} = 0.79 (\text{T.P.}) - 0.11 (\text{T.P.}) (\gamma\text{-Glb}) \cdots \textcircled{1}$$

で表され、大部分が慢性肝機能障害をもつと思われる猿島健診受診者中の肝機能障害者群では、

$$\text{Alb} = 0.78 (\text{T.P.}) - 0.11 (\text{T.P.}) (\gamma\text{-Glb}) \cdots \textcircled{2}$$

と表され、比較的新しい時点で何らかの肝機能障害を

Fig. 10 The schematic expression of the mathematical model as to the indices of serum protein equilibrium; total protein, Alb. and $\gamma\text{-Glb}$.
●: $A/G=2.0$, ×: $A/G=1.0$, △: $A/G=0.8$

もつ日医大 3 内肝外来患者群では、

$$\text{Alb} = 0.76 (\text{T.P.}) - 0.11 (\text{T.P.}) (\gamma\text{-Glb}) \cdots \textcircled{9}$$

と表された。これらのいずれの式においてもその係数が、きわめて類似 (T.P. の係数はそれぞれ 0.76, 0.78, 0.79) しているか、全く同じ [(T.P.) ($\gamma\text{-Glb}$) の係数はすべて 0.11] であることから推測できる。上記の①, ②, ⑨式を一般化するため、定数を k_1 , k_2 とおいて式を変形すると、

$$\text{T.P.} = \left(\frac{\text{Alb}}{\gamma\text{-Glb}} \right) \left(\frac{1}{k_1} \right) \left[\frac{1}{\frac{1}{\gamma\text{-Glb}} - \frac{k_2}{k_1}} \right] \cdots \textcircled{11}$$

となる。これをグラフに表すため、 $1/\gamma\text{-Glb}$ を横軸に T.P. を縦軸にとると、Fig. 10 のようになる。

今回実測したデータでの $\gamma\text{-Glb}$ の 95% 信頼限界は、0.58~2.22 g/dl であるから、 $\gamma\text{-Glb}$ の値がいろいろなレベルにあっても、T.P. レベルがこれに伴って軽く上下するだけで、 $\gamma\text{-Glb}$ 値が T.P. に大きな影響を与えるようにはみえない。この推測が正しいことは、すでに行われていた Ramsøe ら¹¹⁾ の肝硬変患者についての Alb や $\gamma\text{-Glb}$ 代謝の研究で確認することができる。このことは、肝障害や肝炎で $\gamma\text{-Glb}$ 値が変動しても、T.P. は比較的一定のレベルに落ち着くようなホメオスタシス機構が存在していることを示唆していると思われる。T.P. 値の安定性は、血清膠質浸透圧 (COP) の生理学的検出機構の存在と、それによる COP 安定機構により保たれているのであろう¹²⁾。

さらに、Alb/ $\gamma\text{-Glb}$ の比、ひいては A/G 比が COP を左右することを式⑪は示唆しているが、このことを支持する in vitro の実験報告もある¹³⁾。COP を通じて

の T.P.濃度の安定化と、Alb や γ -Glb 濃度間の平衡関係は、肝機能障害というストレスの下では崩れないが、Table 3 に示すように、Alb の低下、 γ -Glb の上昇という傾向は認められる。Fig. 2, 3, 8 に示したように、肝機能障害者のほうが Alb の実測値も予測値も低いレベルにあるが、二者間の相関関係がよく保たれているのは以上の理由からと思われる。Alb と他の蛋白との平衡関係は、肝機能障害者では低いほうに「ずれ」ているが、これを Q で数量化してみると、この Q と γ -Glb 値との相関が高いので、肝間質細胞の活性状態の指標でもある ZTT との関係を検索した。

猿島肝機能障害者群 ($r=0.406$, $p<0.05$)、日医大 3 内肝外来患者群 ($r=0.624$, $p<0.05$) も Q と ZTT の相関は高く、二群についてそれぞれ Q と ZTT 間の一次回帰式を計算すると猿島肝機能障害者群では、

$$ZTT=16.3Q+9.94 \dots\dots\dots\textcircled{8}$$

となり、日医大 3 内肝外来患者群では、

$$ZTT=29.9Q+3.12 \dots\dots\dots\textcircled{10}$$

となった。

Q と ZTT で表される式は、肝実質細胞内での Alb 合成と、肝実質細胞外での γ -Glb 合成との平衡を静的にみた指標とも考えられる。さらに単純化して考えると、炎症などによって γ -Glb 合成の増加と間質細胞の活性化 (ZTT 値の上昇) を起こしたため、肝実質細胞の機能 (Alb 合成能) が修飾される様子を示している。その修飾の様子は、肝からの逸脱酵素¹⁴⁾レベルである GOT, GPT に反映されている。そこで、この Alb 代謝調節状況を示す Q と、炎症や間質細胞活性度を示す ZTT との平衡の乱れを D で指標化することとした。この D と GOT, GPT の関係を検討するために、Table 6, 7 に示したような解析を行った。Fig. 7, 9 に示したように $D \times (A/G)$ と $\ln$ GOT 間に統計学的に有意な相関関係が成り立っていることが確認された。同時に $D \times (A/G)$ と $\ln$ GPT 間にも同様な相関関係が成り立っているが、これは、 $D \times (A/G)$ と $\ln$ GOT 間の場合より相関係数の値が低い。その理由は、GOT の分子量が 95,000、GPT のそれが 110,000^{15,16)}で、GOT のほうが分子量が小さく、細胞から逸脱をより起こしやすいためであろうと思われる。このように、 $D \times (A/G)$ と $\ln$ GOT や $\ln$ GPT 値との相関係数の差が出たのは、GOT と GPT の分子量の差のためであると思われる根拠は、猿島肝機能障害者群から得られた血清 GOT 値と GPT 値の相関係数も日医大 3 内肝外来患者群全例からのそれも、それぞれ、 $r=0.857(p<0.01)$

と $r=0.714(p<0.01)$ と高値を示しており、酵素逸脱という現象に限って言えば、GOT と GPT の逸脱は、一定の比例関係で逸脱していることが明らかであり、共通の細胞障害で二者の逸脱が生起すると考えられるからである。

ここで注意しなければならないのは、以上の議論から、 $D \times (A/G)$ と $\ln$ GOT あるいは $\ln$ GPT との関係については、日医大 3 内肝外来患者群のうち 3 名の患者から得られた 11 検体のデータが、それぞれ $D \times (A/G)$ と $\ln$ GOT, $D \times (A/G)$ と $\ln$ GPT に関する散布図において、他の者から得られたデータと異なった挙動を示したことである。この 3 名は、Fig. 9 の大勢を決めた他の患者や、猿島肝機能障害者群と、自己抗体、steroid 服用歴、薬剤との関係、職業との関係などを検索した結果、特別の差異を見出しえなかった。また、3 名から採取した 11 検体での GPT 値は 410 ± 240 K-A 単位と高値で、1 検体のみ 240 K-A 単位を示したのみであった。一方、それ以外の日医大 3 内肝外来患者群では、GPT 値は 110 ± 79 K-A 単位で、前者の GPT 値と統計学的に有意差を認めた ($p<0.01$)。このことは、GPT 値がある値以上となる時、肝実質細胞での Alb 合成やその調節と、肝実質細胞外での γ -Glb 代謝との均衡の「ずれ」が少なくなり、正常レベルに近づいてくると言える (Fig. 9)。GPT は、肝実質細胞の病変を GOT より強く反映するといわれ¹⁷⁾、肝実質病変が、GPT 200 K-A 単位以上になると、肝レベルでの蛋白代謝調節が円滑でなくなる可能性があるが、肝外での COP 調節機序が、この時有意に働いてくるのかもしれない。これら 3 名の 11 検体分の数値を含めた値で構成した Fig. 8 をみても、Alb, γ -Glb, T.P. 相互の関係は、この 11 検体についても式①, ②で示される関係を保っていることが分かる。

なお、猿島健診受診者群で GPT が 200 K-A 単位以上を示すものは、1 例もいなかったことは、Fig. 9 に Δ で示したような全体の傾向からのはずれを示すものがいなかったことの理由と思われる。

肝機能検査諸値を用いて肝臓病の鑑別診断を行うことを主目的とした研究は多い。古くは、判別関数を用いての肝硬変、胆道閉塞、肝炎の判定¹⁸⁾や、最近では、肝疾患の電算機による診断¹⁹⁻²¹⁾などの例もあるが、いずれも検査値相互間の関係を線型な関係と仮定した上での鑑別診断法で、これらはいわば、肝疾患の分類を数量化したものと思われる。また、診断名を決定するための論理は尤度法²²⁾が用いられている。いずれにし

ても、肝疾患の形態学的な差を背後に仮定して、ある「わく」で病像を群別するという手順は同じである。しかし、これらの群別から各病変における共通の問題点を考え、病態を総括的、統合的にみようとする試みは少ないように思われる。著者はこの点について、血清蛋白濃度のホメオスタシスという観点からデータを解析し、考察を試みたものである。

結 論

血清総蛋白値 (T.P.) や血清アルブミン値 (Alb), γ -グロブリン値 (γ -Glb) の間には一定の生理的平衡関係が成立していることが推測できる。肝機能検査項目で GOT, GPT, ZTT, TTT のいずれかが異常値を示す群 155 名と、いずれにも異常値を示さない群 (対照群) 100 名を、1985 年茨城県猿島町の住民健診受診者から選んだ。これらの二群において、T.P., Alb, γ -Glb 間に成り立つ平衡関係は $\text{Alb} = k_1(\text{T.P.}) - k_2(\text{T.P.})$ (γ -Glb) の式で表され肝機能障害者群と対照群間で、この関係式の係数に差はなく Alb 実測値と、上式での予測値間にいずれの群においても、 $r=0.85$ 以上の統計学的に有意な相関関係を得た。しかし、肝機能障害者群では対照群に比べて Alb は低値で、 γ -Glb 値が高値のところ平衡関係が成立していたので、予測値 (x) と実測値 (y) で成り立つ二次の平面上において肝機能障害者群から得られた数値 (x, y) が、対照群の (x, y) の分布とどの程度隔たっているか対照群の 95% 棄却楕円を基準として数量化した。この隔たりを Q とした。この Q と肝機能検査項目のうち、ZTT との相関が最も高かった。さらにこの Q と ZTT から成る平面上で、Q から ZTT を推定する回帰直線を肝機能障害者群から得られたデータについて計算した。この回帰直線からの隔たりを D とし、この D は Alb と γ -Glb の平衡関係の「ずれ」を示したものと考えた。この D と Alb と γ -Glb の比の積 $D \times (A/G)$ は、 $\ln$ GOT や $\ln$ GPT 値とに統計学的に有意な相関関係が成り立っていた。同様なことを日医大 3 内肝外来患者 49 名から得られた同様なデータについても、同様な血清蛋白に関する平衡関係や、 $D \times (A/G)$ と、 $\ln$ GOT, $\ln$ GPT の関係が成立するかを確認したが、猿島健診受診者群には認められなかった $\text{GPT} > 250 \text{ K-A 単位}$ 以上の者を除いて、猿島群で得られた結果と同様の傾向が認められた。

稿を終えるにあたり、本研究に終始適切な御助言、御協力を賜りました日本医科大学衛生学・公衆衛生学教室柚木斉教授ならびに教室員各位、特に勝又聖夫助手に深く感謝致します。また多大な御協力を賜りました同第 3 内科学教室黒田肇講師に深謝致します。

文 献

- 1) 乗木秀夫, 柚木斉: 流行性肝炎の疫学像と個人像の関係: 猿島肝炎の経験から。感染症誌, 44, 375~379, 1970.
- 2) 乗木秀夫, 柚木斉: 猿島肝炎。診療と保健, 13, 53~58, 1971.
- 3) Minami, M., Mori, K. and Nagatsu, T.: Kinetics of adrenaline and noradrenaline in the human body fluid change concomitantly during stressful period. Adv. Biosci., 36, 265~274, 1982.
- 4) 南正康: 赤血球内酸化還元平衡に対する工業毒物の作用。第 53 回日本医科大学医学会総会, 東京, 1985-09, 日医大誌, 52, 712~713, 1985.
- 5) 古田精市: トランスアミナーゼ。総合臨, 34(増刊), 1855~1858, 1985.
- 6) 奥田清: 膠質反応総論。日臨, 40, 118~120, 1982.
- 7) 金井泉, 金井正光: 臨床検査法提要。第 29 版, p. 407~523, 金原出版, 東京, 1983.
- 8) 鳥居敏雄, 高橋暁正, 土肥一郎: 医学生物学のための推計学。第 4 版, p. 64~73, 東大出版会, 東京, 1962.
- 9) Chatterjee, S. and Price, B.: Regression Analysis by Example. John Wiley and Sons, New York, 1977.
- 10) 岩切晴二: 代数学・幾何学精説。p. 104~107, 培風館, 東京, 1979.
- 11) Ramsoee, K., Westergaard, H., Jarnum, M., Joergensen, M., Schjoedt, T. and Tygstrup, N.: Albumin and IgG turnover studies in patients with cirrhosis. Scand. J. Gastroenterol [Suppl.], 7, 25~31, 1970.
- 12) Landis, E.M. and Pappenheimer, J.R.: Exchange of substances through the capillary walls. "Handbook of Physiology, Section 2", Vol. II, p. 961~1034. American Physiol. Soc., Washington, D.C., 1963.
- 13) Miki, K., Sagawa, S. and Shiraki, K.: Factors influencing the determination of colloid osmotic pressure of plasma. J. Univ. Occup. Environ. Hlth., 5, 405~412, 1983.
- 14) Mason, J.H. and Wroblewski, F.: Serum glutamic oxalacetic transaminase activity in experimental disease states (A review). Arch. Intern. Med., 99, 245~252, 1957.
- 15) 鏡山博行, 和田博: Aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase. "酵素ハンドブック" (丸尾文治, 田宮信雄, 上代淑人, 徳重正信, 八木達彦, 一島英治編), p. 309~310, 朝倉書店, 東京, 1982.
- 16) 吉川潤一郎: ビール肝炎の慢性化に関する臨床病理学的研究。肝臓, 7, 205~223, 1966.
- 17) 鈴木宏: 酵素診断, どう読むか, GOT, GPT。総合臨, 26, 1272~1275, 1977.
- 18) 鳥居敏雄, 高橋暁正, 土肥一郎: 医学・生物学のための推計学。第 4 版, p. 73~88, 東大出版会, 東京, 1962.
- 19) 鎌田武信, 井上通敏, 古川俊之, 阿部裕: 肝機能検査の新しい解釈: 成因分析を中心に。肝臓, 11, 201~204, 1970.
- 20) 田内一民, 林康之, 樺沢一之: 臨床検査成績の重回帰分析による疾病経過の推定。肝臓, 24, 598~602, 1982.
- 21) 田内一民: 臨床検査成績の重回帰分析による B 型急性肝炎の経過推定, 説明変数の選択。臨病理, 31, 414~420, 1983.
- 22) 高橋暁正: 計量診断学。東大出版会, 東京, 1969.

(受付: 1987 年 1 月 7 日)