各種疾患牛における血清 γ -GTP 値

富永 健* 高橋清志* 中村善彦* 黒沢 隆* 其田三夫*

(昭和 62 年 6 月 18 日受理)

Serum γ -GTP Activity in Cattle with Various DiseasesTAKESHI TOMINAGA (Department of Veterinary Medicine, Rakuno Gakuen University,
Ebetsu, Hokkaido 069),

KIYOSHI TAKAHASHI, YOSHIHIKO NAKAMURA, TAKASHI KUROSAWA and MITSUO SONODA

SUMMARY

Serum γ -GTP activity was tested in 119 cattle with various diseases to evaluate a diagnostic significance. An increase in γ -GTP activity corresponding to histological liver lesions was not affected with such traumatic muscle damage as that in downer cows. In the fatty liver serum γ -GTP activity was slower in response showing than serum GOT activity. T_{1/2} of BSP clearance was delayed to $15'40'' \pm 16'47''$ in the case of increased γ -GTP activity (113.9 ± 158.7 mU/ml). As a result, the measurement of serum γ -GTP activity was considered to be useful for the examination of chronic liver lesions in cattle.

要 約

血清 γ -GTP 活性の診断的意義を評価するために、各種疾患牛 119 頭について血清 γ -GTP 活性を測定した。 γ -GTP 活性の上昇は、組織学的な肝病変に一致し、ダウン牛にみられるような筋肉障害に影響されなかった。脂肪肝において血清 γ -GTP の反応は、GOT 活性のそれに比べ緩慢であった。 γ -GTP 活性の上昇した症例 (113.9 ± 158.7 mU/ml) での BSP 排泄試験の半減時間は、15 分 40 秒 $\pm$ 16 分 47 秒と遅延していた。

このことから、血清 γ -GTP 活性の測定は牛の慢性肝障害の検査に有益であると考えられた。

各種哺乳動物では、 γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP) の活性は腎臓、膵臓および肝臓などで高いことが知られている^{3,5,6,22,27}。この酵素が臨床的に注目されるようになったのは、ORLOWSKI ら²¹が合成基質を用いた測定法を開発し、肝臓および胆道疾患の診断に役立つことを報告したことにはじまる。わが国における本酵素の臨床応用は、藤沢ら^{9,10}が慢性肝炎で線維化の進展との関係を報告して以来、一般化してきた。いっぽう、家畜の臨床領域では、BOSTED⁴、BULGIN ら⁷、SIMSEN ら²⁰、UNGLAUB ら²⁰、川村ら^{13,14,15,16}、および佐藤ら^{24,25}のウシ、有馬ら²および竹内ら²⁷のイヌについての報告はあるが、いまだ臨床に十分応用されていない。また、 γ -GTP は従来から使用されてきた glutamic oxaloacetic transaminase (GOT)、glutamic pyruvic transaminase (GPT) および lactic dehydrogenase (LDH) などの逸脱酵素とは異なった診断的意義を有することから、本酵素

をウシの臨床診断に応用する目的で、まず肝臓病変、血清 GOT 活性および BSP の排泄時間との関連について検討したので、その概要を報告する。

1. 材料および方法

1) 供 試 牛

1 カ月齢以上の各種疾病牛 119 頭を用いて、 γ -GTP をはじめ一般血液化学検査を行った。 γ -GTP 値が 30 mU/ml 以下のものを正常群 (52 例)、それ以上を上昇群 (67 例) とし、さらに両群を起立牛 (正常 27 例、上昇 39 例) および起立不能牛 (正常 25 例、上昇 28 例) の 2 群にわけ、合計 4 群に分類した。また、これらのうち 47 頭については BSP 排泄試験を、また 98 頭については肝臓の病理組織学的検査を行った。上昇群の 2 例 (脂肪肝症例; 症例 1 と症例 2) については、それぞれ 91 および 58 日間経過を観察した。

2) 検 査 項 目 お よ び 方 法

(1) γ -GTP および GOT の測定法: 採血後 24 時間以

* 酪農学園大学酪農学部 (北海道江別市文京台緑町 582)

内に遠心分離した血清を用い、GOT は Karmen 法 (UV 法) により、また γ -GTP は γ -Glutamyl-P-Nitroaniride を基質とした ORLOWSKI の改良法により測定した。

(2) **BSP 排泄試験**: Sulfobromophthalein (BSP) 1.5 mg/kg を静脈内に投与し、投与 4 分後、8 および 12 分後における血中 BSP 濃度を測定し、半減時間 (T 1/2) を求めた^{1,8,15,19,24,25)}。

(3) **肝臓の病理組織学的検査法**: シルバーマン臓器穿刺針 (東北大改良型; 太) により採取した肝臓切片、および剖検時に採取した肝臓片に HE 染色を施して観察した。病変の程度は、病変が肝小葉の 1/3 以下を軽度、1/3 から 2/3 を中等度、2/3 以上に広がっているものを高度、明らかな病変の認められないものを正常とした。

(4) **推計学的処理**: 起立牛群と起立不能牛群に関して γ -GTP および GOT 活性値について t -検定を行った。また、 γ -GTP の活性値と BSP 排泄時間 (T 1/2) および GOT 活性値との相関を求めた。

2. 成績

1) 血清 γ -GTP と GOT 値

γ -GTP の上昇は図 1 に示したように、循環障害、代謝性疾患、腫瘍性疾患および各種感染症のいずれにも認められ、特定の疾病時に特異的に上昇する傾向はみられなかった。また、 γ -GTP の正常群では 19.4 ± 5.8 mU/ml となり、そのうちの起立牛群 (18.7 ± 6.4 mU/ml) および起立不能牛群 (20.2 ± 5.1 mU/ml) で、起立牛群と起立不能牛群の間には有意差はなかった。いっぽう、上昇群のそれは 82.7 ± 130.6 mU/ml で、そのうちの起立牛群のそれは 59.3 ± 37.1 mU/ml、および起立不能牛群のそれは 121.8 ± 192.3 mU/ml で、両群の間には有意差はなかった。

GOT は γ -GTP の正常群および上昇群ともに、起立不能牛群でそれぞれ 722.2 ± 946.3 KU および 732.1 ± 728.8 KU と高値を示した。起立牛群においては正常群が 89.4 ± 56.8 KU で、上昇群が 149.2 ± 100.9 KU であり、上昇群のウシでは軽度の上昇がみられた。GOT は起立牛群と起立不能牛群の間には、 γ -GTP 正常群で危険率

1% 以下、上昇群で危険率 0.1% 以下で有意差がみられた (表 1)。また、経時的に GOT および γ -GTP を測定した脂肪肝の症例 1 では、図 2 に示したように GOT は分娩後から急激に上昇し、分娩後 2 週目に急激に減少す

図 1 各症例における血清 γ -GTP 値

図 2 脂肪肝における GOT および γ -GTP の推移 (症例 1)

表 1 起立不能牛の γ -GTP と GOT におよぼす影響

群	姿勢	γ -GTP (mU/ml)				GOT (KU)		
		n	mean $\pm$ SD			n	mean $\pm$ SD	
γ -GTP 正常群	起立	27	18.7 ± 6.4	ns	P ₁	27	89.4 ± 56.8	P ₁
	起立不能	25	20.0 ± 5.1			25	722.2 ± 946.3	
γ -GTP 上昇群	起立	39	59.3 ± 37.1	ns	P ₂	37	149.2 ± 100.9	P ₂
	起立不能	28	121.8 ± 192.3			26	732.1 ± 728.8	

注) ns : 有意差なし P₁ : p < 0.01 P₂ : p < 0.001

る傾向を示した。γ-GTP は GOT に遅れて上昇し、徐々に減少する傾向がみられた。さらに、脂肪肝の症例2においても図3に示したように GOT および γ-GTP はともに急激に上昇し、ついで GOT のみが急減したのに対して、γ-GTP は症例1と同様に徐々に減少する傾向がみられた。

2) BSP 排泄試験

BSP 排泄時間は表2に示したように、正常群では7分6秒±2分52秒および上昇群では15分40秒±16分47秒と、後者で約2倍の延長がみられた。また、BSP 排泄時間と GOT 間の相関係数は0.421で、1%以下の危

表2 正常群および上昇群における BSP 排泄時間

群	γ-GTP (mU/ml)		BSP-T1/2(分・秒)	
	mean ± SD		mean ± SD	
正常群 (n=22)	22.6 ±	4.1	7分6秒±2分52秒	
上昇群 (n=25)	113.9 ±	158.7	15分40秒±16分47秒

図3 脂肪肝における GOT および γ-GTP の推移 (症例2)

図4 γ-GTPの正常群および上昇群における肝病変の程度

険率で有意な正の相関がみられた。また、BSP 排泄時間と γ-GTP の間の相関係数は0.525で、危険率0.1%以下で、GOT よりも高い有意な正の相関がみられた。さらに、脂肪肝の症例2では第8病日には10分22秒と正常の約2倍の延長を示した。

3) 肝臓の病理組織学的所見

γ-GTP の上昇をみた症例の肝臓の病理組織学的所見として、うっ血、肝細胞壊死、脂肪変性、胆道系の障害(胆管の肥厚、胆管の増生、胆管内の胆汁のうっ滞など)、腫瘍細胞の浸潤および細菌の集簇など各種病変がみられ、γ-GTP の上昇の程度に伴い病変は高度となるものが多かった。すなわち、図4に示したように、正常群では正常例36.0%、軽度病変例46.0%と、全体の82.0%を占めたのに対し、γ-GTP が30~99 mU/ml と軽~中等度の上昇を示したものでは、正常例8.6%、軽度病変例54.3%、中等度病変例28.6%および高度病変例8.6%と中等度病変例が増加し、また、γ-GTP が100 mU/ml を超えたものでは、正常0%、軽度病変例15.4%、中等度病変例30.8%、および高度病変例53.8%と高度病変例が多くみられた。さらに、脂肪肝の症例2では、第8病日には小葉中心性に中等度の脂肪変性がみられ、γ-GTP は108 mU/ml と高値を示した。また、第15病日には301 mU/ml と第8病日のその約3倍の高値を示したが、肝臓の脂肪変性は回復傾向を示していた。

3. 考 察

ウシに多発する肝臓疾患の診断や治療に関する研究は、GAAL ら¹¹⁾、川村ら^{13~16)}、小岩ら¹⁷⁾、大脇ら²⁰⁾、佐藤ら^{24,25)}、および SIMSEN ら²⁶⁾により報告されているが、血清酵素、特に γ-GTP と肝臓病変との関連を詳細に検討した研究はみあたらない。

肝障害時における血清酵素活性値の動態については、逸脱酵素である GOT および胆管排泄酵素である γ-GTP が著しい上昇を示すことや、回復時には前者の急激な減少と後者の漸減が知られている^{15,23,28)}。今回供試した脂肪肝の2症例では、GOT はともに急激に上昇し、治療により急激に減少したのに対し、γ-GTP は漸減の傾向をとり、ヒトの急性アルコール性肝炎^{12,23)}の場合のそれと類似の変化を示した。ウシの各種疾患のうち、γ-GTP 活性値が一様に上昇を示したのは壊疽性乳房炎のみであった。他の疾病において活性値のバラツキが大きかったのは、急性、亜急性および慢性といった病期に統一性がないため、川村ら^{13,14,16)}および佐藤ら^{24,25)}の報告と異なった値が得られたものと思われた。γ-GTP も肝臓のみでなく腎臓および脾臓などに多く分布している⁸⁾が、血清中の γ-GTP はその大部分が肝臓由来であること⁸⁾

から、ウシの γ -GTP は GOT と異なり筋肉障害時には上昇は認められない。したがって、 γ -GTP は分娩後の乳牛に多い起立不能を伴った肝障害の診断に有用であると考えられた。心筋障害時にも γ -GTP の上昇がみられたが、これは心筋由来のものではなく、循環障害により2次的に肝臓がうっ血し、肝障害を起こしたために上昇したものと考えられた。

γ -GTP 上昇群における BSP 排泄試験の T 1/2 は、正常群のそれに比較して約2倍に延長していたが、これは川村ら¹⁹⁾が報告しているように、肝障害による肝細胞内ミトコンドリアの不活化にともなう、BSP のグルタチオン抱合能の抑制および、炎症による細胞浸潤や腫大した肝細胞の肝内胆管の圧迫などに起因した変化と考えられた。脂肪肝の症例2の第15病日に、 γ -GTP は高い値を示したにもかかわらず、BSP 排泄試験の T 1/2 は正常値を示していた。このことから、治療により肝機能の改善される回復期においても、 γ -GTP は一定の期間、高値を示すものと思われた。また逆に、 γ -GTP の上昇がない場合においても、BSP 排泄試験の T 1/2 は延長するものがみられた。これは、 γ -GTP は肝細胞の壊死性変化に鋭敏でないのに反し、佐藤らの報告^{24,25)}のように、BSP 排泄試験は肝機能の増悪または回復にともない鋭敏に反応したためと考えられた。以上のことから、 γ -GTP は急性の肝疾患の鋭敏な指標とはならないが、慢性の肝疾患の診断には有用と考えられた。

今回の検査例の肝臓の病理組織学的所見として、うっ血、肝細胞壊死、脂肪変性および胆道系の障害など各種の病変がみられた。しかし、循環障害時には2次的に肝臓のうっ血が起り¹⁴⁾、そのため低酸素性の肝細胞壊死が発現したものと考えられる。これらの肝病変を大別すると、肝細胞壊死、脂肪変性および胆道系の障害であった。松本ら¹⁸⁾は、ラットを用いて肝外胆管を結紮し、小葉中心性の肝細胞壊死あるいは胆道系の障害などにより、肝毛細胆管および肝細胞で増加した γ -GTP が肝毛細胆管腔および Disse 腔へ流出し、ついで血清中に侵入すると報告している。このことから、ウシにおいても肝細胞の変性により肝細胞のミクロゾーム分画に分布する γ -GTP が Disse 腔に流出し、上昇したものと考えられた。

引用文献

1) ARAYA, O. and FORD, E. J. H.: *Quarterly J. Exp.*

Phy., 67, 513~519 (1982).
 2) 有馬 正, 井上庄二: 臨床病理, 21, 161~165 (1973).
 3) BAUMRUCKER, C. R. and POCIUS, P. A.: *J. Dairy Sci.*, 61, 309~314 (1978).
 4) BOSTEDT, H.: *Berl. Munch. Tierarztl. Wschr.*, 87, 365~371 (1974).
 5) BRAUN, J. P., BENARD, P., BURGAT, V., et al.: *Vet. Res. Commun.*, 6, 77~90 (1983).
 6) BRAUN, J. P., RICO, A. G., BENARD, P., et al.: *J. Dairy Sci.*, 61, 596~599 (1978).
 7) BULGIN, M. S. and ANDERSON, B. C.: *Res. Vet. Sci.*, 37, 167~171 (1984).
 8) CORNELIUS, C. E.: 家畜臨床生化学, KANEKO, J. 編, 第3版, 229~288, 近代出版, 東京 (1983).
 9) 藤沢 洸, 栗原宜夫, 田中健一, ほか: 最新医学, 29, 1736~1744 (1974).
 10) 藤沢 洸, 西川 弘, 小倉和雄, ほか: 日本臨床 (春季増刊) 38, 889~895 (1980).
 11) GAAL, T., REID, I. M., COLLINS, R. A., et al.: *Res. Vet. Sci.*, 34, 245~248 (1983).
 12) 猪狩 淳, 田内一民: 臨床病理 (臨時増刊) 55, 101~114 (1983).
 13) 川村清市: 家畜診療, 188, 3~15 (1979).
 14) 川村清市: 家畜診療, 189, 3~15 (1979).
 15) 川村清市, 村岡 登, 酒井喜義, ほか: 日獣会誌, 38, 375~385 (1985).
 16) 川村清市: 臨床獣医, 3, 89~104 (1985).
 17) 小岩政照, 石見誠一, 高橋英世, ほか: 家畜診療, 25, 27~31 (1982).
 18) 松本俊治, 細川義則, 阿部 寛, ほか: 肝臓, 27, 442~451 (1986).
 19) 本好茂一: 家畜診療, 228, 36~40 (1982).
 20) 大脇雄三, 鈴木慶信, 香本頤利, ほか: 家畜診療, 214, 16~22 (1981).
 21) ORLOWSKI, M. and SZEWCZUK, A.: *Cli. Chim. Acta*, 7, 755~760 (1962).
 22) 斎藤健光: 家畜診療, 209, 23~28 (1980).
 23) 堺 隆弘: 代謝, 30, 634~638 (1972).
 24) 佐藤輝夫, 山田 裕: 家畜診療, 248, 19~26 (1984).
 25) 佐藤輝夫: 獣医畜産新報, 765, 10~20 (1985).
 26) SIMESSEN, M. G., NIELSEN, K. and NANSSEN, P.: *Res. Vet. Sci.*, 15, 32~36 (1973).
 27) 竹内 実, 原 行雄, 柴内大典: 獣医畜産新報, 678, 23~26 (1978).
 28) 田中健一: 日消会誌, 70, 1170~1181 (1973).
 29) UNGLAUB, V. W., AFSHAR, A. und MARX, D.: *Dtsch. Tierarztl. Wschr.*, 80, 131~135 (1973).