＜原 著＞

肝、胆道、脾疾患における血清 Leucine Aminopeptidase の診断的意義

川 村 達 之 助*

I. 緒 言

leucine aminopeptidase (LAP) は広く微生物、植物、動物界に分布するたんぱく分解酵素であり、exopeptidase に属する aminopeptidase の一種で、遊離の amino 基に隣接する末端 peptide 結合に作用して、peptide やたんぱく質を水解する。この遊離の amino 基を有する amino 酸残基は L 型でなければならず、また作用にさいして Mn^{2+} または Mg^{2+} の存在を必要とする¹⁻⁵⁾。その水解速度は leucyl compound においてもつとも速いので、leucine aminopeptidase の名で呼ばれている。

LAP の機能については、小腸粘膜から分泌されて、たんぱく質消化の終末相に作用するという以上にはほとんど不明であるが、本酵素が glucagon を水解することから、細胞 level で glucagon や他の polypeptide hormon の量を調節していると考えられている^{6, 7)}。

臨床的には Fleisher ら⁸⁾が 1957 年に L-leucylglycine を基質に用いて、諸種の肝疾患における血清 LAP 活性を測定し、急性肝炎にもつとも著明な上昇を見出し、その他伝染性単球症、閉塞性黄疸、肝硬変においても上昇することを報告し、ついで 1958 年 Goldbarg と Rutenburg が L-leucyl- β -naphthylamide hydrochloride を基質とした LAP 測定法を発表し^{9, 10)}、同年 Rutenburg, Goldbarg, および Pineda¹¹⁾ が、14 例の脾癌全例に血清 LAP の上昇を認め、とくに脾頭部癌 12 例では、他の肝、胆道疾患にみられないほど著

明な活性をみたので、血清 LAP が脾頭部癌の早期診断に特異的な意義を有することを強調して以来、一躍注目されるようになった。しかし彼らはこの現象が脾癌自体によるよりも、むしろ脾癌による肝外胆道の閉塞ないしはその肝転移によることにすでに気づき^{11, 12)}、多数の追試者によつてこのことが確認されたが、同時に血清 LAP の脾癌に対する特異診断価値は否定されるに至つた¹³⁻²⁴⁾。また血清 LAP は肝実質障害にさいしても上昇するので、その診断的意義はいまだ確立されたとはいえない。

原発性肝癌における血清 LAP は、Banks ら²⁵⁾の 5 例、Miller ら¹⁵⁾、Winsten²⁴⁾、Arst ら¹⁸⁾の各 1 例が記載されているが、著者は 20 例の原発性肝癌（肝細胞癌 17 例、胆管癌 3 例）を含む、諸種の肝、胆道、脾疾患における血清 LAP を測定し、同時に測定した血清 alkaline phosphatase (AP)、血清 GOT、GPT、血清 bilirubin 値との関係を検討し、また若干の動物実験を行なつた。

II. 測定方法

Fleisher ら⁸⁾が血清 LAP の測定に用いた基質 L-leucylglycine は他の酵素によつても分解されるが^{26, 27)}、Green ら²⁸⁾は L-leucyl- β -naphthylamide hydrochloride が基質として満足させることを見出し、これが水解されて遊離する β -naphthylamine を Bratton-Marshall の変法で azo 色素に変じ、これを比色定量した。Goldbarg と Rutenburg の方法^{9, 10)}は、この Green らの方法を応用したもので、著者は血清 LAP 測定にこの方法を用いた。本法による反応の原理および実施の手法は、図 1, 2 に示すごとくである。胆汁の LAP は必要に応じて 1~0.25% に希釈し、また肝の LAP は homogenate の上清を 0.2% に希釈して測定したが、血清 LAP との比

* T. Kawamura: 慶応義塾大学内科(指導)【三辺謙教授】。

図 1. LAP 測定 の 原 理

図 2. LAP 測定の実施手技

較のために、すべて 2% の希釈に換算して単位とした。
 alkaline phosphatase は Bodansky 法, transaminase
 は Reitman-Frankel 法によつた。また血清総 bilirubin
 1.0 mg/dl 以上の場合を過ビリルビン血症とした。

III. 臨床実験

1. 臨床材料

血清 LAP の正常値は年令 21~56 才の健康人 27 名
 (男 14 名, 女 13 名) の測定によつた。疾患の種類およ
 び例数は次のごとくである。

A. 脾癌 16 例: うち 14 例は脾頭部癌で, 胆道閉塞

のない 1 例と, 総胆管十二指腸吻合術施行後の 2 例を含
 み, 2 例は脾体部癌である。すなわち肝外胆道閉塞を有
 するもの 11 例, 閉塞のないもの 5 例である。

B. 胆道癌 10 例

C. 総胆管結石 9 例, および炎症性総胆管狭窄 3 例
 以上 3 群はすべて剖検または開腹手術によつて確かめ
 られた。

D. 胆嚢結石および胆嚢炎 15 例: 臨床的, X 線的,
 ないし手術によつて診断された。

E. 原発性肝癌 20 例: 17 例は肝細胞癌, 3 例は胆管
 癌で, 全例剖検あるいは腹腔鏡および針生検で確認され

た。

F. 続発性肝癌 14 例: 全例剖検あるいは手術によって証明された。

G. 急性ウィルス性肝炎 29 例: うち伝染性肝炎 16 例, 血清肝炎 13 例で, 全例発病初期の有黄疸例である。

H. 慢性肝炎 8 例。

I. 胆汁うつ滞性肝炎 10 例: うち 3 例は薬剤性肝炎, 7 例はウィルス性と考えられる症例である。

以上の肝炎群は定型的臨床像ないし腹腔鏡および針生検によつて診断された。

J. 肝硬変 31 例: 5 例は剖検で, 13 例は腹腔鏡およ

び針生検で確認され, 13 例は臨床的に診断された。組織学的に確認された 18 例のうち 7 例は門脈性, 11 例は壊死後性である。

K. 胆汁性肝硬変 1 例: 総胆管結石手術後 2 年を経過した例で, 黄疸はないが, 針生検で確認された。

L. 脂肪肝 2 例, 針生検で確認。

M. 急性脾炎 4 例。

N. 慢性脾炎 8 例。

O. 肝, 胆道, 脾以外の癌 11 例: すなわち胃癌 5 例, 肺癌 2 例, 肺癌, 子宮癌, 食道癌, 直腸癌各 1 例で, 全例手術あるいは剖検で肝転移は認められなかつたもので

図 3: 諸種疾患の血清 LAP 値

表 1. 諸種疾患の血清 LAP 値

	例 数	S-LAP	
		Range	Mean $\pm$ SD
正 常 人	27	60 ~ 215	133 $\pm$ 33
脾癌 (胆道閉塞あり)	11	186 ~ 1036	553 $\pm$ 243
脾癌 (胆道閉塞なし)	5	135 ~ 233	203 $\pm$ 40
肝外胆道癌	10	402 ~ 1073	632 $\pm$ 186
総胆管結石および炎症性狭窄	12	233 ~ 1060	564 $\pm$ 277
胆嚢結石および胆嚢炎	15	62 ~ 488	208 $\pm$ 97
{ 黄疸あり	9	107 ~ 488	250 $\pm$ 118
{ 黄疸なし	6	62 ~ 180	145 $\pm$ 21
原発性肝癌	20	181 ~ 1030	534 $\pm$ 261
{ 肝細胞癌	17	181 ~ 1030	520 $\pm$ 273
{ 胆管癌	3	386 ~ 830	612 $\pm$ 222
続発性肝癌	14	140 ~ 530	314 $\pm$ 131
急性ウィルス性肝炎	29	164 ~ 453	287 $\pm$ 69
慢性肝炎	8	127 ~ 280	216 $\pm$ 44
胆汁うっ滞性肝炎	10	346 ~ 930	617 $\pm$ 213
肝硬変	31	105 ~ 567	250 $\pm$ 107
{ 壊死後性	11	189 ~ 567	293 $\pm$ 132
{ 門脈性	7	122 ~ 415	235 $\pm$ 108
脂肪肝	2	310 ~ 144	
急性脾炎	4	163 ~ 253	225 $\pm$ 37
慢性脾炎	8	115 ~ 143	131 $\pm$ 15
肝・胆道・脾以外の癌	11	57 ~ 190	113 $\pm$ 39
他の非腫瘍性疾患	26	63 ~ 213	116 $\pm$ 43

ある。

P. その他の非腫瘍性疾患 26 例。

2. 成 績

正常人および各疾患々者の血清 LAP 値は図 3, 表 1 に示すごとくである。

血清 LAP の正常値は 60~215 Goldbarg-Rutenburg 単位に分布し, 平均値およびその標準偏差は 133 ± 33 単位であつた。ゆえに筆者は 200 単位 (Mean + 2 SD) をもつて正常値の上限とした。これは Goldbarg および Rutenburg のそれとほぼ一致する。

脾頭部癌 14 例中総胆管の閉塞を有するものは 11 例で, このうち 8 例には 400 単位以上の著明な LAP の上昇が認められたが, 1 例は中等度, 1 例は軽度の上昇に止まり, 1 例は正常値であつた。脾頭部癌で肝外胆道閉塞の認められなかつた 1 例と, 総胆管十二指腸吻合術施行後の 2 例は, 正常値の上限ないしそれをわずかに超える値を示したに過ぎない。脾体部癌の 2 例中 1 例は LAP

の上昇は軽度, 1 例は正常値であつた。

脾頭部癌で胆嚢十二指腸吻合術を施行された例では, 術後すみやかな LAP の低下がみられた。

胆道癌 10 例は全例著明な血清 LAP の上昇を示した。総胆管結石および炎症性総胆管狭窄 12 例全例に LAP の上昇が認められたが, 233 単位の軽度上昇を示した 1 例には黄疸がなく, また 1060 単位の, 本疾患中もつとも高い値を示した例にも手術前の経過中黄疸はみられなかつた。

胆嚢結石および胆嚢炎 15 例では, 黄疸のない 6 例は全例正常値を示し, 黄疸のある 9 例中 7 例は LAP の上昇を示した。しかし 400 単位を超えるものは 1 例に過ぎなかつた。

原発性肝癌 20 例中 18 例, 続発性肝癌 14 例中 12 例には, 種々な程度の LAP の上昇が認められ, とくに原発性肝癌では 12 例が 400 単位を超えた。一方肝転移のない胆道, 脾以外の癌 11 例は, 全例正常値であつた。

図 4. 膵頭部癌 (T.I., ♀, 61)

急性ウイルス性肝炎 29 例中 26 例, 慢性肝炎 8 例中 5 例, 肝硬変 31 例中 20 例に血清 LAP の上昇がみられたが, 400 単位を超えるものは少なく, 一方, 胆汁うつ滞性肝炎 10 例では, 全例に上昇がみられ, 300 単位以下の例はなく, 8 例が 400 単位を超え, 胆汁性肝硬変の 1 例も 607 単位の高値を示した。

急性肝炎では 4 例中黄疸のある 3 例に軽度ながら LAP の上昇が認められ, 非黄疸性慢性肝炎 8 例は全例正常値であつた。

肝実質障害 68 例 (急性ウイルス性肝炎 29 例, 慢性肝炎 8 例, 肝硬変 31 例) の血清 LAP の平均値は 262 ± 85 (SD) であるが, これと肝外胆道閉塞 33 例 (肝外閉塞のある膵頭部癌 11 例, 胆道癌 10 例, 総胆管結石および炎症性総胆管狭窄 12 例) の平均値 581 ± 230 (SD) とのあいだには, Cochran-Cox の法によつて検討すると統計学的に有意の差があり, 同様に前者と原発性肝癌の平均値 534 ± 261 (SD) とのあいだ, 胆汁うつ滞性肝炎 617 ± 213 (SD) とのあいだにも有意の差がある (表 2)。

急性ウイルス性肝炎 29 例中伝染性肝炎は 16 例, 血清肝炎は 13 例であるが, 両者の平均値はそれぞれ 289 ± 65 (SD), 285 ± 79 (SD) でほとんど一致した値を示した。

表 2.

	例数	Mean $\pm$ SD
A. 肝実質障害	68	262 $\pm$ 85
B. 肝外胆道閉塞	33	581 $\pm$ 230
AB 間の差の有意性 (+) (P=0.01)		
C. 原発性肝癌	20	534 $\pm$ 261
AC 間の差の有意性 (+) (P=0.01)		
D. 胆汁うつ滞性肝炎	10	617 $\pm$ 213
AD 間の差の有意性 (+) (P=0.01)		
*		
E. 門脈性肝硬変	7	235 $\pm$ 108
F. 壊死後性肝硬変	11	293 $\pm$ 132
EF 間の差の有意性 (-) (P=0.3)		

肝硬変 31 例のうち, 組織学的に確かめられた門脈性肝硬変 7 例の平均値は 235 ± 108 (SD), 壊死後性肝硬変 11 例のそれは 293 ± 132 (SD) で, 後者においてやや高い傾向を有するが, 統計学的には有意の差を認めることはできない。

つぎに血清 LAP と同時に測定した血清 alkaline phosphatase (AP) の態度を比較すると, 表 3 のごとくである。AP の上昇は, Popper ら²⁸⁻³¹⁾ にならつて 15 単位以上と 15 単位以下とに分け, AP 15 単位以上と LAP 400 単位以上とを対比させた。

表 3. 肝・胆道疾患における LAP と AP の比較

	例数	LAP (GRU)			AP (BU)		
		<200	200~400	>400	<5	5±15	>15
脾頭部癌	11	1	2	8	0	4	7
肝外胆道癌	10	0	0	10	0	2	8
総胆管結石および炎症性狭窄	12	0	3	9	0	2	10
計	33	1(3%)	5(15%)	27(82%)	0	8(24%)	25(76%)
原発性肝癌	20	2(10%)	6(30%)	2(60%)	2(10%)	4(20%)	14(70%)
続発性肝癌	14	2(14%)	8(57%)	4(29%)	3(21%)	5(36%)	6(43%)
胆汁うっ滞性肝炎	10	0	2(20%)	8(80%)	0	6(60%)	4(40%)
急性ウィルス性肝炎	29	3	24	2	11	14	4
慢性肝炎	8	3	5	0	6	2	0
肝硬変	31	11	17	3	14	12	5
計	68	17(25%)	46(68%)	5(7%)	31(46%)	28(41%)	9(13%)

まず肝外胆道閉塞 33 例についてみると、LAP 400 単位以上のものは 27 例 (82%)、AP 15 単位以上は 25 例 (76%) で、ほぼ同率であるが、このうち LAP、AP のいずれか一方が 400 単位、あるいは 15 単位を超えるものが、それぞれ 7 例および 5 例認められる。

原発性肝癌 20 例のうち LAP 400 単位以上かつ AP 15 単位以上のものが 9 例である。その他、LAP のみが 400 単位以上のものは 3 例、AP のみ 15 単位以上のものは 5 例である。

続発性肝癌 14 例では LAP 上昇例が 12 例 (86%)、AP 上昇例が 11 例 (79%) にみられるが、LAP 400 単

位以上は 4 例 (29%)、AP 15 単位以上は 6 例 (43%) で、ともに肝外胆道閉塞におけるよりもあきらかに低率である。しかし肝転移のない胆道、脾以外の癌 11 例では、全例 LAP および AP の上昇が認められなかった。

胆汁うっ滞性肝炎では全例に両酵素活性値の上昇をみたが、AP 15 単位以上のものは 10 例中 4 例 (40%) であるのに対し、LAP は 8 例 (80%) が 400 単位を超え、しかも黄疸期を通じてこの level を持続し、黄疸消失後も 6~13 週にわたって異常値を示し、その正常化は AP のそれよりもさらに遅れる傾向があつた (図 5, 6)。

肝実質障害 68 例では AP は 37 例 (54%) が正常値を超えていたが、LAP は 51 例 (75%) と、より

高率に異常値を呈した。しかし AP 15 単位以上のものは 9 例 (13%)、LAP 400 単位以上のものは 5 例 (7%) で、この level での肝外胆道閉塞との overlap は、LAP においてむしろ少なかった。

LAP と AP の相関係数は $r=0.56$, $P<0.001$ で、統計学上有意の相関を有する (図 7)。

血清 LAP と GOT, GPT の相関係数は、それぞれ 0.08, 0.06 で相関関係を認めることはできない。急性肝炎における LAP の正常化と transaminase の正常化との関係を、経過を追った 12 例についてみると、7 例は LAP の正常化が transaminase のそれより遅れ、1 例

図 5. 胆汁うっ滞性肝炎 (K.K., 女, 45)

図 6. 胆汁うっ滞性肝炎 (T. T., 倉, 44)

図 7. LAP と AP の相関関係

はほぼ同時に, 3例は transaminase が遅れて正常化した。

慢性肝炎と肝硬変の計 39 例では, LAP の上昇は 25 例 (64%) にみられ, transaminase の上昇も 24 例 (62%) とほぼ同率にみられたが, LAP と transaminase がともに上昇を示したものは 16 例 (41%) である。

原発性肝癌では 20 例中 11 例 (55%) に transaminase の上昇がみられたが, このうち 4 例は GOT のみの上昇であった。transaminase が 200 単位を超えるものはなかった。

続発性肝癌 14 例における transaminase の上昇は低率で, わずか 4 例 (29%) にみられたに過ぎないが, LAP は 12 例 (86%) に上昇を示した。

血清 LAP と血清 bilirubin 値との相関係数は $r=0.25$, $P<0.001$ で, 相関々係は有意ではあるが密接ではない。

IV. 動物実験

1. 実験材料および実験方法

体重 3 kg 前後の家兎および体重 10 kg 前後の犬を用い, 総胆管結紮, 四塩化炭素投与, および総胆管結紮後四塩化炭素投与を行ない, 血清 LAP, AP, GOT, GPT, および黄疸指数を毎日測定した。また胆嚢胆汁, 肝 homogenate についても LAP を測定した。

2. 実験成績

a. 家兎における実験

i) 家兎総胆管結紮群 (16羽) (図 8): LAP は 14 例に術後 24 時間で上昇がみられたが, 2 例には変化が認められなかった。すなわち 24 時間値は術前に対して 0~50%, 平均 18% の上昇を示したが, 48 時間後には

図 8. 家兎総胆管結紮

全例下降し、うち半数は術前以下に下降、3日目にはほとんど全例が術前、あるいはそれ以下の値となり、その後の経過でも、24時間値以下の軽度の上昇を少数例に認めるのみであつた。AP および黄疸指数は24時間で著明に上昇し、以後高値を維持し、GOT、GPTも24時間で著明な上昇を示したが、これは日を追つて漸減した。

ii) 家兎四塩化炭素投与群(8羽)(図9): 四塩化炭素 0.3 cc/kg を皮下に注射すると、LAP は24時間ないし48時間で全例に上昇を示し(注射前に対し4~72%, 平均28%), 以後漸減して4~7日で前値に復し

図9. 家兎四塩化炭素投与

図10. 家兎総胆管結紮後四塩化炭素投与

た。AP は軽度上昇するものがあつたが黄疸指数は変化せず、GOT、GPT は LAP の peak に一致して24時間ないし48時間で最高に達し、以後漸減したが、GOTの減少はGPTに比してすみやかで、7日前後で前値に復した。

iii) 家兎総胆管結紮後四塩化炭素投与群(6羽)(図10): 総胆管結紮後24時間目に四塩化炭素 0.3 cc/kg を皮下注射した。総胆管結紮により上昇したLAPが四塩化炭素投与によりさらに上昇したものは2例のみで、他はむしろ減少して術前あるいはそれ以下の値に低下し、結局総胆管結紮のみの群と異なる経過を示さなかつた。AP、黄疸指数も同様であつたが、GOT、GPTは、四塩化炭素投与によつてさらに上昇を示した。

b. イヌにおける実験

i) 犬総胆管結紮群(6頭)(図11): LAP は AP、GOT、GPT の著明な上昇と黄疸の出現にもかかわらず、ほとんど変動を示さなかつた。

ii) 犬四塩化炭素投与群(4頭)(図12): 四塩化炭素

図11. 犬総胆管結紮

図 12. 犬四塩化炭素投与

1.5 cc/kg を皮下に注射した。LAP は 24 時間後には全例に上昇がみられ、48 時間で最高値に達し、注射前に対して 35~62%、平均 44% の上昇を示し、前値に復するのに 3 週間以上を要した。AP は次第に上昇し、48 時間ないし 4 日目に最高値に達した。GOT, GPT は LAP と同様、全例 48 時間で最高値に達し、以後漸減したが、家兎と同様に GOT は比較的すみやかに前値に復した。黄疸指数は 7 日ごろより軽度の上昇を示す例があつた。

iii) 犬総胆管結紮後四塩化炭素投与群(3 匹)(図 13): 総胆管結紮後 3 日目に四塩化炭素 1.5 cc/kg を皮下注射したが、LAP は四塩化炭素投与によつても上昇しなかつた。GOT, GPT は注射後 24 時間でさらに上昇し、注射後 48 時間で最高に達し、以後漸減した。

c. 家兎および犬の胆汁 LAP と肝 homogenate の LAP 総胆管結紮にさいして採取した家兎および犬の胆

図 13. 犬総胆管結紮後四塩化炭素投与

囊胆汁は、LAP 活性値が 0~25 単位と僅少であり、かつ血清 LAP の活性を著明に抑制する作用を有している。すなわち胆汁と血清を等量に混じ、その LAP 活性を測定すると、おのおのの測定値の和の平均よりも家兎で 14~63% (平均 38%) の減少を、犬では 16~36% (平均 28%) の減少をきたした。血清と胆汁を別々に incubate し、発色にさいして混合した場合の LAP 値は、おのおのの和の平均と等しく、したがって胆汁が発色過程を阻害するものではなく、LAP 活性そのものを阻害するものと考えられる。人の胆汁にはこのような作用は認められない。

LAP の作用に必要な Mg を、3 匹ずつの家兎および犬の胆汁について測定したが、家兎では 2.6~3.8 mEq/l、犬では 1.3~2.8 mEq/l に認められた。

肝 homogenate 上清の LAP 活性は、家兎では 2300

~4300 単位, 犬では 3300~5100 単位であつた。

3. 動物実験に対する考察

家兎, 犬とも四塩化炭素による急性肝障害によつて血清 LAP の上昇を示すが, 総胆管結紮によつては血清 LAP の上昇は, 家兎の場合はごく一過性であり, 犬ではほとんど上昇が認められない。これは家兎および犬の胆汁には LAP がごくわずかであるのみならず, 血中に逆流した胆汁が血清 LAP の活性を阻害するためと考えられる。家兎および犬の胆汁が *in vitro* で血清 LAP の活性を阻害することはあきらかであるが, 総胆管を結紮したのちに四塩化炭素を投与した場合に, 血清 LAP の上昇がみられない事実は, この阻害作用が *in vivo* においても働いていることを示唆している。

V. 総括および考察

1. 血清 LAP の上昇機序

血清 LAP 活性値は諸種の肝, 胆道, 脾疾患にさいして上昇するが, 著明な上昇には肝内あるいは肝外胆道の閉塞が主役を演じていることは, 臨床成績から疑う余地はない。急性肝炎における軽度ないし中等度の上昇に対しても, 肝細胞障害に加えて肝内胆汁うづ滞機序の関与を考慮に入れなければならない^{18, 22)}。

人胆嚢胆汁の LAP は 510~3440 単位, 平均 1660 単位と豊富に認められ, 胆道は LAP 排泄の重要な通路と考えられることから, 胆道の閉塞によつて血清 LAP が上昇するのは, 胆汁中に排泄されるべき LAP が血中に逸脱するためであるという推定が, 当然生ずる。しかしこれに対しては, より積極的な証明を必要とするであろう。

家兎および犬では, 人と異なり, 胆汁中の LAP 活性はごく僅少であり, 総胆管結紮を施しても, 人の胆道閉塞時にみられるような血清 LAP の上昇を示さない。家兎および犬の, さらに人と異なる点は, これらの胆汁には血清 LAP 活性を阻害する成分が含まれ, このものは胆道の閉塞にさいして血中に逸脱すると考えられることである。したがつて家兎および犬の胆道閉塞と血清 LAP との関係から, 人の血清 LAP 上昇の機序を考察することは困難である。

2. 血清 LAP の診断的意義

血清 LAP は, 肝, 胆道, 脾疾患以外には妊娠時を除いてはほとんど上昇することがなく, 骨疾患, 癌の骨転移によつても影響されないとされている^{9, 11~13, 19, 22, 32)}。しかし本酵素測定が脾癌の診断に対して特別の価値がな

いことは, すでに指摘されているが, 著者の成績も同様である。

脾頭部癌を含む肝外胆道閉塞と肝実質障害との鑑別診断における LAP の意義については, Bressler ら¹⁹⁾, Müllner ら³³⁾は, 前者における LAP 値が後者におけるよりも高い傾向が認められるとはいへ, 両者間での overlap が大きいので, 鑑別診断的価値を否定しており, Hoffman ら¹⁰⁾も両者間での差を認めていない。しかし多数の症例について検討した Banks ら²⁵⁾, Göggel ら²⁰⁾, Munck ら²³⁾は, この点における血清 LAP の有用性を認めており, また胆道閉塞機序に対する鋭敏度を alkaline phosphatase (AP) と比較して, LAP がより鋭敏であるとするもの^{20, 25)}, AP を然りとするもの^{14, 33)}, 同程度とみなすもの^{16, 19, 22)}とに意見が別れている。

血清 alkaline phosphatase が, 閉塞性黄疸と肝細胞性黄疸とのあいだでかなりの overlap を示すことは, つとに報告されているところであるが^{34~37)}, 著者は, 肝外胆道閉塞にさいして血清 LAP が 400 単位を超える例を, AP 15 単位以上の例とほぼ同率に認め, しかも肝実質障害で LAP 400 単位以上の例は, AP 15 単位以上の例よりも少なく, この level での両疾患のあいだの overlap は LAP についてむしろ少ない成績をえた。したがつて肝外胆道閉塞の診断に対する血清 LAP の価値は, AP に劣らないものと考えられる。さらに肝外閉塞において LAP あるいは AP の一方のみが 400 単位以上あるいは 15 単位以上である例もみられるので, 両酵素活性値の測定を併用することは意義あることと考える。

原発性肝癌では LAP の高値を示す例は AP のそれよりもやや少なくはあるが, 肝硬変との鑑別にはかなり有用であり, AP の上昇が軽度で LAP 上昇の著明な例がみられる。

続発性肝癌では LAP が著明な上昇を示す頻度は高くはないが, 大部分に上昇がみられ, このことは肝転移のない胆道, 脾以外の癌全例に LAP の上昇が認められなかったことと著しい対照を示した。この成績は多くの報告と一致し^{12, 14, 19, 22~24, 33)}, 血清 LAP は癌の肝転移の有無を推察するにも役立つと考えられる。AP についても同様である。AP は肝転移を知るに有用な指標とされているが, LAP は AP に匹敵するものである。Wróblewski ら³⁸⁾, Chinsky ら³⁹⁾は, 血清 GOT が本症に対して鋭敏であると報告しているが, 著者の例では, Göggel ら²⁰⁾, Munck ら²³⁾, Winsten²⁴⁾の成績と同様に, LAP は transaminase よりも鋭敏であつた。

胆汁うつ滞性肝炎においては LAP はきわめて鋭敏であるが, その値は肝外胆道閉塞におけると類似した分布を示し, 本酵素測定によつて両者を鑑別することはできない。しかし胆汁うつ滞性肝炎の経過において, LAP が黄疸期を通じて高値を持続し, 黄疸消失後も長期にわたつて異常値を示すことは本酵素の特徴である。この LAP の執拗な上昇が, 患者の rehabilitation に対していかなる意味を持つかは不明であるが, 少なくともその正常化を確かめることは, 本症の治癒を判定する 1 つの規準になると思われる。

血清 LAP が肝, 胆道系の疾患に特異性を有し, とくに胆道閉塞にさいして特徴的な著明上昇を示すが, LAP によつて閉塞機転の良性, 悪性を区別し, あるいは肝外胆道閉塞と肝内胆汁うつ滞とを鑑別することは不可能である。また本酵素が肝実質障害にさいしても上昇を示すことは, かえつてその鑑別診断的価値を弱めているともいえる。しかし血清 LAP を, alkaline phosphatase, transaminase, その他の肝機能検査と併用することによつて肝, 胆道疾患の鑑別診断が一層容易になる事実から, 本酵素測定を肝機能検査の一員として採用することは, 支持されてよいと考える。

VI. 結 論

1) 血清 leucine aminopeptidase (LAP) は肝外胆道閉塞にさいして著明な上昇を示し, 肝炎(胆汁うつ滞性肝炎を除く), 肝硬変では高値を呈することが少ないので, 両者の鑑別診断に有用であり, その価値は alkaline phosphatase (AP) に匹敵する。また肝外胆道閉塞で, LAP あるいは AP の一方のみが著明な上昇を示す例があるので, 両酵素を併せて測定することが望ましい。

2) 脾癌における LAP の著明な上昇は, 肝外胆道閉塞によるものと考えられ, 脾癌に対する特異診断価値は認められない。

3) 原発性肝癌では AP の方が LAP よりもやや鋭敏である。しかし両酵素のうち LAP のみが著明に上昇した例が少なくなく, 本症の診断にも両酵素活性値の測定を併用すべきである。

4) LAP は癌の肝転移の有無を推察する上にも役立ち, その鋭敏さは AP とほぼ等しく, transaminase よりも鋭敏である。

5) 血清 LAP は胆汁うつ滞性肝炎にさいして

も高値を示し, かつ執拗に異常値を持続する。したがつて本症における LAP の意義は治癒の確認にあり, 肝外胆道閉塞との鑑別には役立たない。

6) 血清 LAP が胆道の閉塞にさいして著明に上昇する機序は, 胆汁に排泄されるべき LAP が血中に逸脱するためと考えられるが, 家兎, 犬を用いた実験では, このことを積極的に証明することはできなかった。むしろこれらの動物の胆汁には血清 LAP を抑制する物質が含まれていることを推察させる成績がえられた。

稿を終るに当たり, 終始御懇篤なご指導とご校閲を賜つた恩師三辺謙教授に深甚なる謝意を表する。また研究の労をとみにされた岩村健一郎博士に感謝する。

文 献

- 1) Smith, E. L. & Slonim, N. B. : The specificity of leucine aminopeptidase, *J. Biol. Chem.*, **176** : 835~841, 1948.
- 2) Smith, E. L. & Polglase, W. J. : The specificity of leucine aminopeptidase, *J. Biol. Chem.*, **180** : 1209~1223, 1949.
- 3) Smith, E. L., Speckman, D. H. & Polglase, W. J. : The specificity of leucine aminopeptidase, *J. Biol. Chem.*, **199** : 801~817, 1952.
- 4) Speckman, D. H., Smith, E. L. & Brown, D. M. : Leucine aminopeptidase, *J. Biol. Chem.*, **212** : 255~269, 1955.
- 5) Smith, E. L. & Speckman, D. H. : Leucine aminopeptidase, *J. Biol. Chem.*, **212** : 271~299, 1955.
- 6) Hill, R. L. & Smith, E. L. : Complete hydrolysis of glucagon by leucine aminopeptidase, *Biochem. Biophys. Acta*, **31** : 257~258, 1959.
- 7) Pearse, A. G. E. & Tremblay, G. : Leucine aminopeptidase in rat parathyroid and its relation to parathyroid hormone production, *Nature*, **181**, 1532~1533, 1958.
- 8) Fleisher, G. A., Butt, H. R. & Huizenga, K. A. : Enzymatic hydrolysis of L-leucylglycine in serum in hepatic disease, *Proc. Staff Meet. Mayo Clin.*, **32** : 410~424, 1957.
- 9) Goldbarg, J. A. & Rutenburg, A. M. : The colorimetric determination of leucine aminopeptidase in urine and serum of normal subjects and patients with cancer and other diseases, *Cancer*, **11** : 283~291, 1958.
- 10) Goldbarg, J. A., Pineda, E. P. & Rutenburg, A. M. : The mea-

- surement of activity of leucine aminopeptidase in serum, urine, bile, and tissues, *Am. J. Clin. Path.*, **32**: 571~575, 1959. 11) Rutenburg, A. M., Goldbarg, J. A. & Pineda, E. P.: Leucine aminopeptidase activity: observations in patients with cancer of the pancreas and other diseases, *New Engl. J. Med.*, **259**: 469~472, 1958. 12) Pineda, E. P., Goldbarg, J. A., Banks, B. M. & Rutenburg, A. M.: Serum leucine aminopeptidase in pancreatic and hepatobiliary diseases, *Gastroenterology*, **38**: 698~712, 1960. 13) Arst, H. E., Manning, R. T. & Delp, M.: Serum leucine aminopeptidase activity: findings in cancer of the pancreas, pregnancy and other disorders, *Am. J. Med. Sci.*, **238**: 598~608, 1959. 14) Harkness, J., Roper, B. W., Durant, J. A. & Miller, H.: The serum leucine aminopeptidase test: an appraisal of its value in diagnosis of carcinoma of pancreas, *Brit. Med. J.*, **2**: 1787~1790, 1960. 15) Miller, A. L. & Worsley, L.: Serum leucine aminopeptidase in carcinoma of pancreas and other diseases, *Brit. Med. J.*, **2**: 1419~1422, 1960. 16) Hoffman, E., Nachlas, M. M., Gaby, S. D., Abrams, S. J. & Seligman, A. M.: Limitations in the diagnostic value of serum leucine aminopeptidase, *New Engl. J. Med.*, **263**: 541~544, 1960. 17) Hammond, J. B., Rosenak, B. D. & Khoo, E. C.: The diagnostic value of determinations of serum leucine aminopeptidase concentrations in carcinoma of the pancreas, *Am. J. Digest Dis.*, **5**: 233~245, 1960. 18) Shay, H., Sun, D. C. H. & Siple, H.: Leucine aminopeptidase: significance of serum elevations in disease of the hepato-biliary-pancreatic system, *Am. J. Digest Dis.*, **5**: 217~232, 1960. 19) Bressler, R. Forsyth, B. R. & Klatskin, G.: Serum leucine aminopeptidase activity in hepatobiliary and pancreatic disease, *J. Lab. & Clin. Med.*, **56**: 417~430, 1960. 20) Göggel, K. H., Creutzfeldt, W. & Murcas, J.: Das Verhalten der Leucine-aminopeptidase und anderer Enzyme im Serum bei Leber-Gallen-und Pankreaserkrankungen, *Dtsch. med. Wschr.*, **85**: 1756~1762; 1808~1816, 1960. 21) René, R. M. & Mellinkoff, S. M.: Leucine aminopeptidase; its non-specificity as a test for carcinoma of the pancreas, *Am. J. Digest Dis.*, **5**: 899~904, 1960. 22) Kowlessar, O. D., Haeffner, L. J., Riley, E. M. & Sleisenger, M. H.: Comparative study of serum leucine laminopeptidase, 5-nucleotidase and non-specific alkaline phosphatase in diseases affecting the pancreas, hepatobiliary tree and bone, *Am. J. Med.*, **31**: 231~237, 1961. 23) Munck, B. G. & Kjerulf, K.: Comparative investigations on the activity of leucine aminopeptidase, glutamic oxalacetic transaminase, and alkaline phosphatase in serum, *Gut*, **2**: 225~229, 1961. 24) Winsten, S.: Experience with the leucine aminopeptidase assay, *Am. J. Gastroenterology*, **36**: 241~247, 1961. 25) Banks, B. M., Pineda, E. P., Goldbarg, J. A. & Rutenburg, A. M.: Clinical value of serum leucine aminopeptidase determinations, *New Engl. J. Med.*, **263**: 1277~1281, 1960. 26) Fleisher, G. A.: Peptidase in human blood, *J. Biol. Chem.*, **206**: 637~640, 1954. 27) Fleisher, G. A., Butt, H. R. & Huizenga, K. A.: Serum peptidase in hepatic disease, *Ann. New York Acad. Sci.*, **75**: 363~372, 1958. 28) Green, M. N., Tsou, K.-C., Bressler, R. & Seligman, A. M.: The colorimetric determination of leucine aminopeptidase activity with L-leucyl- β -naphthylamide hydrochloride, *Arch. Biochem. Biophys.*, **57**: 458~474, 1955. 29) Popper, H. & Steigmann, F.: Differential diagnosis between medical and surgical jaundice by laboratory tests, *Ann. Int. Med.*, **29**: 469~487, 1948. 30) Popper, H., Steigmann, F., Meyer, K. A., Kozoll, D. D. & Franklin, M.: Correlation of liver function and liver structure. *Am. J. Med.*, **6**: 278~291, 1949. 31) Popper, H. & Schaffner, F.: Laboratory diagnosis of liver disease, *JAMA* **150**: 1367~1372, 1952. 32) Bressler, R. & Forsyth, B. R.: Serum leucine aminopeptidase in normal pregnancy and in patients with hydatidiform mole, *New. Engl. J. Med.*, **261**: 746~748, 1959. 33) Müllner, T., Neumayr, A. & Pietschmann, H.: Die klinische Bewertung der Leucineaminopeptidasebestimmung in Serum, *Wien. Klin. Wschr.*, **74**: 321~324, 1962. 34) Gutman, A. B. & Hanger, F. M.: Differential diagnosis of jaundice: by combine serum phosphatase determination and cephalin flocculation test, *Med. Clin. North. Am.*, **25**: 837~848, 1941. 35) Cantarow, A. & Nelson, J.: Serum phosphatase

in jaundice, Arch. Int. Med., 59 : 1045~1050, 1937.

36) Schenker, S., Balint, J. & Schiff, L.: Differential diagnosis of jaundice : report of a prospective study of 61 proved cases, Am. J. Digest Dis., 7 : 449~463, 1962. 37) Wang, I.: Value of singl-sample test in differential diagnosis of jaundice, Brit. Med. J., 2 :

971~974, 1953. 38) Wróblewski, F. & LaDue, J.

S.: Serum glutamic oxalacetic transaminase activity as an index of liver cell injury : a preliminary report, Ann. Int. Med., 43 : 345~360, 1955. 39) Chinsky,

M. & Sherry, S.: Serum transaminase as a diagnostic aid, Arch. Int. Med., 99 : 556~568, 1957,