イソクエン酸脱水素酵素の臨床的研究

順天堂大学医学部第一内科教室（指導 村上精次教授）

桜 田 俊 郎

CLINICAL STUDIES ON ISOCITRIC DEHYDROGENASE

Toshiro SAKURADA

The 1st Department of Internal Medicine,

Juntendo University School of Medicine

(Prof.: Seiji Murakami)

概要 イソクエン酸脱水素酵素（ICD）はTPNを補酵素とする脱水素酵素であり肝細胞中の糸粒体に主として認められているが、著者は正常者および各種疾患患者血清中の本酵素活性値を測定した。またこれと並行してトランスアミナーゼ活性値、乳酸脱水素酵素活性値を測定し、各酵素の変動および相関につき観察した。イソクエン酸脱水素酵素は他の酵素に比べ、肝疾患に特異的であり、特に急性肝炎黄疸前期に著明な活性値上昇を来とし、また肝性昏睡時に中等度の活性値の上昇を来すことを認めた。慢性肝炎、肝硬変では正常乃至正常値を多少上回る活性値を示したが、閉塞性黄疸では一般に上昇は認められず、二次的に肝細胞障害を来した例には活性値上昇が認められた。その他の疾患ではICD値は正常値を示した。メチルテストステロンおよびその誘導体を投与した際に血中トランスアミナーゼ、乳酸脱水素酵素、アルドラーゼ等の活性値の上昇することが認められているが、著者は臨床並びに動物実験について検討し、イソクエン酸脱水素酵素活性値の上昇することを認めた。

緒 言

肝はその機能上大きな予備力があり、かつ顕著な再生能を有する。ある種の肝疾患では形態学的変化のあるものでも、ときに確立した肝機能検査法によつて陰性の成績を得ることが往々ある。また一方機能的障害の認められるものでも、肝の種類の機能が一樣に平行して侵されているとは限らない。このように肝機能障害の程度の測定と、肝疾患診断との間にはいくつかの困難な点がある。一般に慢性肝疾患は比較的緩徐に病変が進行するものであるが、他方、肝組織は代償的に旺盛な再生力を有する性質上、結局肝機能効率上ではその損失は全くないか、あつてもごく僅少に過ぎぬことがある。これに反してビールス性肝炎、中毒性

肝炎などにみられる広範な急性肝疾患では肝機能を検査すれば、慢性肝疾患時に比して恒常的に陽性の成績が得られるものである。このような肝の病態を動的に把握しようとの試みから、最近酵素化学の進歩とともに血清酵素化学的診断が有力な補助診断として注目を喚起されるに至つた。現在すでにコリンエステラーゼ、アルカリフォスファターゼ、トランスアミナーゼなどは、肝疾患時の病態を把握するために広く臨床的に応用されている現状である。

周知の如く、肝は糖質中間代謝と密接な関係をもっており、肝障害時には三炭酸回路内、諸中間代謝産物の代謝異常が認められることが諸家により報告されており、わが教室の井手¹⁾は、高アンモニア血症をとまなう肝障害においては特にクエン酸および α -ケトグルタル酸に代謝異常が認められることを報告している。これら中間代謝産物の増加蓄積は、更に回路に入る基質の量と

本論文の要旨は第47回日本消化機病学会総会、第58回日本内科学会総会、日本消化機病学会第3回秋季大会、第59回日本内科学会総会、国際肝臓研究会日本支部会第4回総会にて発表した。

回路の反応速度との相対的な比率を考えなければならぬといわれている。1957年 Wolfson, William-Ashmann²⁾, ついで Mitchell³⁾, Bowers⁴⁾らは、各種疾患々々について triphosphopyridine nucleotide (TPN) に特異的な酵素の一つであるイソクエン酸脱水素酵素の血清中の活性値を測定し、肝疾患では血清中に本酵素活性値の上昇を認め、これは肝疾患に特異的であると述べている。イソクエン酸脱水素酵素（以下ICDと略す）は三炭酸回路の反応速度を左右する因子の一つと考えられ、イソクエン酸とTPNから α -ケトグルタル酸と炭酸ガスおよび triphosphopyridine nucleotide hydrogen (TPNH) が生ずる反応を触媒する酵素であるが、すでに Wolfson らは各種疾患について血清本酵素活性値を測定し、肝疾患群においては特異的に上昇することを認めているが、著者はICDを中心とし、これと並行して現在すでに臨床的に応用されている GPT・GOT・乳酸脱水素酵素（以下LDHと略す）などの血清中の酵素活性値を測定し、その変動について観察した。

ICDに関して本邦においては高杉⁵⁾、石井⁶⁾らの報告もあるが、本酵素の正常値について、いまだ確定的な報告に接しないので、著者はまずこの正常値について検討し、更に各種疾患86例についての変動を観察するとともに、そのうち20数例については臨床経過にしたがい血清ICDの変動について観察した。

Kochakian 以来、男性ホルモンおよびその誘導体には、性ホルモンとしての作用以外に蛋白同化作用があることが認められており、現在蛋白同化ステロイドとして広く臨床的に用いられている。しかし、この同化作用の本態は未だ詳細は解明せられず、また Kory⁷⁾、Schaffner⁸⁾らの報告にもみられるごとく肝と密接な関係を有することがうかがわれ、各種トランスアミナーゼ、LDH、aldolase などの活性値上昇がみとめられるので、著者はこのステロイドのICDへの影響を観察した。更に著者は臨床的に得られた結果を精細に検討するため、実験的にイヌおよび家兎に数種の男性ホルモン誘導体を投与し、血清および肝組織中のICDの変動を観察した。

実験方法および対象

(1) 試薬および測定方法

A. 血清イソクエン酸脱水素酵素活性値 (ICD) 測定法としては、Wolfson²⁾ らの用いたICD触媒により生じたTPNHを測定する方法があるが、著者は Taylor⁹⁾ の方法に準じ、生じた α -ケトグルタル酸を dinitrophenylhydrazine (DNPH) により発色せしめて比色測定した。

1) 試薬

- i) 0.9%食塩水
- ii) 0.01M塩化マンガン液
- iii) 0.1Mトリス緩衝液 (pH 7.5)
- iv) 5% EDTA (ethylenediaminetetraacetate)
- v) イソクエン酸三 Na 塩 (78mg/0.9%NaCl 3ml)
- vi) 0.004M TPN (triphosphopyridine nucleotide)
- vii) 0.001M DNPH (2,4-dinitrophenylhydrazine)
- viii) 0.001M α -ケトグルタル酸標準液
- ix) 0.4N NaOH

2) 測定方法

i) 2本の試験管におおの血清 0.5cc を採り、0.001M塩化マンガン 0.4ccを加え、これに更に 0.1Mトリス緩衝液 0.5cc、イソクエン酸三 Na 塩 0.2ccを加えて振盪混和し、一方の試験管は対照とした。

ii) 共に水温37℃にて数分温浴。

iii) ついで検体には 0.004M TPN 0.4ccを加え、一方対照には 0.9%食塩水 0.4ccを加え、更に水温37℃にて60分温浴。

iv) 温浴後おおのの試験管に 0.001M DNPH 1.0cc、5% EDTA 0.2ccを加え振盪混和し25分間室温放置。

v) 放置後おおのの試験管に 0.4N NaOH 10ccを加え転倒混和、5乃至10分間内に Beckmann DU 光電比色計を用い波長幅 410m μ 、スリット幅0.46とし対照を透光率 100%に合わせ比色測定した。

B. 血清乳酸脱水素酵素値 (LDH) の測定は

Hill¹⁰⁾の方法に従った。すなわち dihydro-diphosphopyridine nucleotide (DPNH)を添加し、DPNHの吸光度の減少により活性値を測定した。

1) 試薬

- i) 0.005M ビルビン酸緩衝液
- ii) 0.1M 磷酸ソーダ緩衝液 (pH 7.2)
- iii) DPNH 溶液 (1 mg/ml)

2) 測定方法

i) 0.005M ビルビン酸緩衝液 0.1cc, 0.1M 磷酸ソーダ緩衝液 2.5cc, DPNH 0.4cc, これらに更に 1:10 稀釋血清 0.1cc を加える。

ii) 他に稀釋血清の代りに 0.1cc 蒸留水を加えたものを対照とした。

iii) 検体および対照を共に水温 37°C 30 分温浴。

iv) Beckmann DU 光電比色計を用い波長 340m μ , スリット幅 0.187 とし, 対照を至適濃度 0.500 に合せ吸光度の減少により比色測定した。

C. 血清 GPT 値は Sigma-Frankel 法により測定した。

D. 血清 GOT 値は Sigma-Frankel 法により測定した。

(2) 実験対象

正常者は当大学附属病院職員 および健康若年者, 男 20 例, 女 16 例, 計 36 例をえらんだ。

患者は主として第一内科入院および外来患者中の各種疾患, すなわち急性肝炎 15 例, 慢性肝炎 8 例, 肝硬変 13 例, 閉塞性黄疸 6 例, 胆石症 3 例, 糖尿病 7 例, エリテマトーデス 2 例, ワイル病 2 例, 心筋障害 4 例, 鉛中毒 20 例, その他胃癌 1 例, 結腸癌 1 例, 胃潰瘍 2 例, ネフローゼ 2 例, 合計 86 例につき検査を行ない, またそのうち 20 数例については, 臨床経過を追って血清各種酵素の変動について検討した。

実験成績

I. (1) ICD 正常値 (図 1)

正常例は 36 例で男 20 例の平均は 197 ± 35.2 単位 (危険率 5%) であり, 女 16 例の平均は 187 ± 29.3 単位 (危険率 5%) で, 女は男に比しやや低

図 1. 各種疾患における ICD 活性値

い値を示した。男女正常例 36 例の平均は 192 ± 22.0 単位であった。

(2) 諸種疾患 (図 1)

1) 急性肝炎 (表 1)

急性肝炎 15 例の ICD 値の平均は 464 単位である。症例 1, 2, 3 の黄疸前期 3 例の ICD 値はおおの 750 単位, 640 単位および 775 単位といずれも著しい高値を示し, 平均 722 単位である。症例 4, 5, 6, 7, 8 の黄疸期 5 例は症例 5 を除き, いずれも ICD 値は高値を示し, 5 例の平均は 506 単位である。ついで他の 7 例の回復期患者では, 症例 13 を除き ICD 値はほぼ正常乃至軽度上昇を示し, その平均は 323 単位である。トランスアミナーゼ活性と ICD 活性値は, 黄疸前期例で明らかな相関をみ, かつ GOT と GPT の比は $GOT/GPT < 1$ である。他の肝機能検査のうちチモール混濁反応, セファリンコレステロール綿状反応は黄疸前期例では ICD 活性値と有意の関係をみるが, 他の時期では必ずしも有意な相関を認めない。

2) 慢性肝炎 (表 2)

慢性肝炎 8 例の ICD 値の平均は 409 単位であ

表1. 急性肝炎患者のICDと諸肝機能成績

症例	性	年齢	ICD U	GPT U	GOT U	LDH U	MG	BSP 45% %	T-P 9/dl	A/ 9/dl	G/ 9/dl	A/ G	TTT	CCF	CoR	A/ Ph-t mM-U
1	♂	43	750	94	20	—	6	9	5.4	2.3	3.1	0.74	7.5	++	—	3.7
2	♂	24	640	137	72	155	15	5	6.8	3.3	3.5	0.94	4.4	+++	—	2.9
3	♂	42	775	250	71	—	10	—	—	—	—	—	6.3	+++	—	3.4
4	♂	46	382	92	41	—	28	12	—	—	—	—	9.0	+++	—	4.0
5	♂	39	260	95	115	—	30	—	6.7	3.7	3.0	1.23	0.4	—	—	2.2
6	♂	62	565	220	125	110	54	45	6.9	3.8	3.1	1.22	1.3	—	—	—
7	♀	28	920	243	405	130	170	64	8.2	4.0	4.2	0.95	6.4	+	—	3.3
8	♀	60	405	17	18	—	23	10	7.0	3.5	3.5	1.00	1.6	—	—	—
9	♂	43	320	100	37	—	14	12	7.9	3.8	4.1	0.93	3.5	—	—	1.9
10	♀	19	350	31	18	—	10	19	8.2	4.3	3.9	1.10	1.3	—	—	—
11	♀	26	320	78	50	40	10	13	6.6	2.1	4.5	0.47	6.0	+	—	—
12	♂	29	312	11	9	—	9	5	7.7	4.0	3.7	1.08	1.8	—	—	1.7
13	♂	25	475	71	102	180	7	14	6.7	3.7	3.0	1.23	6.2	++	—	—
14	♀	37	260	8	22	55	17	30	7.5	3.1	4.4	0.70	0.9	+++	R4(1)	4.0
15	♂	17	220	10	14	45	18	7	9.0	3.9	5.1	0.76	9.2	—	R4(2)	4.4
平均			464	97	75											

表2. 慢性肝炎患者のICDと諸肝機能成績

症例	性	年齢	ICD U	GPT U	GOT U	LDH U	MG	BSP 45% %	T-P 9/dl	A/ 9/dl	G/ 9/dl	A/ G	TTT	CCF	CoR	A/ Ph-t mM-U
1	♂	45	410	15	23	—	9	18	6.6	2.1	4.5	0.47	6.7	+++	—	—
2	♂	70	175	55	53	—	6	5	6.8	3.0	3.8	0.78	4.1	—	—	—
3	♂	24	245	3	7	—	7	12	7.1	3.0	4.1	0.73	6.0	++	R3(1)	4.1
4	♂	36	275	53	39	50	7	25	6.2	3.4	2.8	1.21	6.5	++	R7(1)	1.7
5	♀	61	260	5	10	78	17	10	6.0	2.8	3.2	0.87	4.0	+++	Rs	2.4
6	♀	21	736	163	238	—	25	40	7.5	2.6	4.9	0.53	12.1	+++	—	9.4
7	♀	45	490	64	51	—	6	10	7.2	3.0	4.2	0.71	6.9	+	—	1.0
8	♀	37	680	16	15	—	7	22	8.1	3.4	4.7	0.73	3.5	++	—	1.7
平均			409	41	55											

り、全症例の半数に相当する4例(症例2,3,4,5)のICD値は、ほぼ正常範囲内である。トランスアミナーゼ活性値とICD活性値を比較すると、GPT活性上昇を示す症例ではICDも高活性を認めるが、逆にICD高活性症例では必ずしもGPT活性上昇が認められない、またGOTとGPTの比は $GOT/GPT > 1$ であり、ICD値は慢性肝炎例では常にトランスアミナーゼ活性値と相関関係にあるとはいえない、また他の肝機能検査成績とICD活性値とを比較すると、A/G比、チモール混濁反応、セファリンコレステロール綿状反応とICD値との間には、特に有意の関係を認めない

3) 肝硬変(表3)

肝硬変13例のICD値の平均は430単位で、う

ち症例1,2,3,4の肝性昏睡例の平均は529単位であり、昏睡例以外の9例の平均は386単位である。昏睡例は各例とも中等度の活性値上昇を示しているが、GPT, GOTは症例4を除き正常範囲内にある。また各例とも黄疸指数、TTT, CCFおよびアルカリフォスファターゼとICD値の間に正の相関を認め、A/G比とは負の相関が認められる。なお症例2は採血後2日目に死亡した例である。昏睡例以外の、症例5より症例13の9例では、そのうち腹水、脾腫、腹壁静脈怒張、食道静脈瘤などをともなう4例(症例8,9,10,13)において、ICD値が正常範囲内にあることが注目される。GPT, GOTは9例ともすべてにおいて正常値を示す。なお症例9は剖検により食道静脈瘤破裂および門脈血栓で死亡した症例で、また症例

表3. 肝硬変症患者のICDと諸肝機能成績

症例	性	年令	ICD U	GPT U	GOT U	LDH U	MG	BSP 45% %	F-P 9/41	A/G 9/41	G/G 9/41	A/G 9/41	TTT	CCF	CoR	A/G Ph-t mM-U	NH ₃ -N 7/60 V
1	♂	51	440	21	29	—	7	—	6.2	3.0	3.2	0.94	6.0	—	—	5.1	—
2	♀	34	497	24	35	—	51	—	7.0	1.6	5.4	0.29	6.6	++	—	4.6	1.32, 1.25
3	♂	41	443	13	60	—	25	33	6.2	2.9	3.3	0.87	5.4	±	R7(1)	5.9	1.41, 1.57
4	♂	25	735	40	80	125	18	27	6.5	3.0	3.5	0.85	8.6	+++	R5(1)	4.0	1.17, 1.11
5	♀	71	960	530	280	85	34	26	6.9	2.4	4.5	0.53	4.6	++	R5(1)	4.5	—
6	♂	50	306	17	27	—	—	18	6.0	2.2	3.8	0.58	4.1	+++	R6(1)	—	—
7	♂	54	427	5	20	—	14	8	5.9	2.3	3.6	0.63	1.1	—	R2	—	—
8	♂	43	220	6	20	—	7	15	6.4	1.9	4.5	0.42	6.0	+++	—	—	—
9	♂	56	175	6	17	128	7	22	8.5	3.2	5.3	0.61	2.4	+	R7(1)	6.0	1.42, 1.31
10	♂	51	235	9	30	110	18	34	8.1	3.4	4.7	0.73	5.8	++	R7(1)	2.2	1.15, 0.91
11	♂	56	227	55	46	75	5	9	7.0	3.5	3.5	1.00	5.1	+	—	1.5	—
12	♂	47	580	45	35	50	8	21	7.9	2.6	5.3	0.49	7.0	—	R4(1)	4.0	0.45, 0.50
13	♂	54	343	18	28	50	7	—	7.9	2.6	5.5	0.47	9.5	±	R6(1)	2.9	0.67, 0.85
平均			430	61	54	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

表4. 閉塞性黄疸患者のICDと諸肝機能成績

症例	性	年令	ICD U	GPT U	GOT U	LDH U	MG	BSP 45% %	F-P 9/41	A/G 9/41	G/G 9/41	A/G 9/41	TTT	CCF	CoR	A/G Ph-t mM-U
1	♀	52	595	37	48	—	24	20	6.6	2.1	4.5	0.47	4.7	+	—	1.20
2	♀	31	491	66	59	—	19	8	7.6	3.2	3.4	0.94	7.6	++	—	6.9
3	♀	56	765	47	150	—	120	41	5.8	2.1	3.7	0.57	5.6	+++	—	9.8
4	♂	51	375	40	65	—	54	32	7.2	3.4	3.8	0.90	10.2	+++	R7(2)	—
5	♀	49	142	4	6	—	20	10	7.8	3.9	3.9	1.00	4.0	—	R3(1)	4.0
6	♀	41	745	102	84	—	110	48	6.4	3.1	3.3	0.93	5.7	+	—	10.8

表5. 胆石症患者のICDと諸肝機能成績

症例	性	年令	ICD U	GPT U	GOT U	LDH U	MG	BSP 45% %	F-P 9/41	A/G 9/41	G/G 9/41	A/G 9/41	TTT	CCF	CoR	A/G Ph-t mM-U
1	♂	52	127	7	6	—	5	5	7.2	3.0	4.2	0.71	6.0	—	—	1.0
2	♂	48	135	3	3	—	7	4	7.2	4.3	2.9	1.48	1.0	—	—	2.1
3	♀	64	325	14	20	70	6	7	6.9	3.5	3.4	1.02	1.0	—	—	—

5のICD活性値上昇は後述する男性ホルモン誘導体の影響によるものである。

4) 閉塞性黄疸 (表4)

閉塞性黄疸6例のICD値の平均は519単位であり、最高765単位より最低142単位にわたり広く分布しており、急性肝炎の場合に類似している。症例2は試験開腹にて胆嚢ディスキネジーを認め、症例3,6は脾腫瘍による肝外性閉塞性黄疸であり、また症例5はA/G比、TTT、CCFともに陰性であり、未だ肝実質障害を伴なわぬ段階の肝外性閉塞性黄疸である。その他の症例は、すべて肝実質障害を伴った急性乃至は慢性の胆道炎である。GPT、GOTはICD活性値上昇の認められた症例のすべてに高活性を示した。

5) 胆石症 (表5)

胆石症3例のICD値の平均は196単位で正常値を示し、GPT、GOTその他の諸肝機能検査成績にも異常を認めなかった。

6) エリテマトーデス (表6)

2例ともLE現象陽性、A/G比の逆転、セファリン綿状反応陽性などの軽度の肝機能障害を認めるが、ルポイド肝炎の所見はなく、ICD値はほぼ正常、GPT、GOT、LDHなども正常である。

7) ワイル氏病 (表6)

2例ともに黄疸指数の高度上昇、BSP停滯、A/G比の逆転をみるがICD、GPT、GOT、LDHはすべて正常値を示し、ICD更にはGP

表6. エリテマトーデス患者及びワイル氏病患者のICDと諸肝機能成績

症例	性	年令	ICD U	GPT U	GOT U	LDH U	MG	BSP 45% g/dl	T-P g/dl	A/ g/dl	G/ g/dl	A/G	TTT	CCF	CoR	A/ Ph-t mMU
エリテマトーデス																
1	♀	33	326	11	24	50	6	2	8.1	3.1	5.1	0.61	6.6	++	R(11)	2.2
2	♂	58	220	18	27	140	9	8	6.3	3.0	3.3	0.90	3.8	++	R(11)	2.1
ワイル氏病																
1	♀	19	220	18	39	140	117	23	6.8	3.1	3.7	0.83	4.0	++	R3	2.0
2	♂	56	86	10	9	160	98	27	6.3	3.0	3.3	0.91	1.4	+	R3(1)	4.4

表7. 糖尿病患者のICDと諸肝機能検査成績

症例	性	年令	ICD U	GPT U	GOT U	LDH U	MG	BSP 45% g/dl	T-P g/dl	A/ g/dl	G/ g/dl	A/G	TTT	CCF	CoR	A/ Ph-t mMU	Fasting Sugar mg/dl
1	♀	19	210	—	—	—	—	7.0	2.6	4.4	0.59	11.6	—	R3(2)	—	130	
2	♀	67	250	6	6	—	7	7.2	3.0	4.2	0.71	6.0	+	—	—	98	
3	♂	32	380	5	8	—	—	6.5	3.5	3.0	1.16	0.9	—	R1(2)	—	115	
4	♀	43	190	3	5	—	—	7.1	3.2	3.9	0.82	4.0	—	—	—	110	
5	♀	65	473	25	18	—	9	8	6.8	3.0	3.8	0.78	5.1	—	—	130	
6	♂	47	358	12	13	—	8	0	8.2	3.9	4.3	0.91	4.0	—	—	110	
7	♀	53	390	10	13	—	9	5	7.7	3.3	4.4	0.75	4.1	—	R3	1.3	123
平均			321	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

T, GOTなどと臨床検査成績との間には有意の相関を認めない。

8) 糖尿病 (表7)

症例1は、若年性糖尿病患者でありインスリンにて加療中であるが、尿糖1日量60g, A/G比の逆転, チモール混濁反応陽性であり, かつ総コレステロール量 478mg/dlで, 血清は乳糜状を呈しており, 糖尿病としては重症であるが, ICD値は正常である。症例2は, 尿糖1日量30g前後, チモール混濁反応およびセファリンコレステロール綿状反応陽性, 総コレステロール量 290mg/dlであり, ICD値は正常である。その他の症例は治療により糖尿病は軽快しており, いずれもICD活性の軽度上昇を認めるが, 糖尿病患者全7例のICD値の平均は, 321単位で糖尿病の病状, 更には糖尿病による肝障害と, ICD活性値との間には有意の関係を認め難い。

9) 心筋障害症 (表8)

表8. 心筋障害患者と各酵素活性値

症例	性	年令	ICD U	GPT U	GOT U	LDH U
1	♂	63	213	4	9	100
2	♂	71	196	32	56	320
3	♂	56	295	504	416	370
4	♂	57	260	20	17	290
平均			366	140	125	—

症例1は, 心電図にてST降下を認めるが各酵素活性値は正常, 症例2は, 硬塞発作後採血, GPT, GOT, LDH 各酵素活性値の上昇を示すがICDは正常。症例3は, 硬塞直後に採血し, 各酵素活性値上昇, 検査後3病日にて死亡, 剖検にて心筋硬塞および軽度のうつ血肝を認めた症例でICD値にも活性値上昇が認められた。症例4は, 心内膜下硬塞症にて死亡する1週間前に検査したもので, LDHの軽度上昇を認めるがその他の酵素活性値の上昇は認められない。以上特に心筋障害とICD活性値とは相関が認められなかった。

10) 鉛中毒症

某工場に集団発生した鉛中毒患者で, 年令は17才より35才までの計20名につきICD, LDHを測定した結果, 正常値の上限をこえる活性値を示したものは測定対象の50%に当る10例であった。10例中3例は400単位をこえる高活性値を示したが, これと並行して行なつた諸肝機能検査とは有意の關係なく, 全症例を通じて特に肝機能障害を認めるものはなかった。なおLDH値はいずれも正常値を示した。

11) その他の疾患

腫瘍2例のICD値はそれぞれ190単位および135単位, 胃潰瘍2例のICD値は210単位およ

表9. 肝疾患における ICD, GPT, GOT 活性値の変動その他 (急性肝炎)

症例	性	年齢	検査時期	ICD U	GPT U	GOT U	LDH U	MG	BSP 45 %	FP 9/dl	A/G 9/dl	G/I 9/dl	A/G	TTT	CCF	CoR	A/P _{Ph-t} mAU
1	♂	43	前	750	94	20	—	6	9	5.4	2.3	3.1	0.74	7.5	+	—	3.7
			後	520	53	50	—	31	15	5.4	2.3	3.1	0.74	6.0	+	—	3.7
2	♂	24	前	640	137	72	155	15	5	6.8	3.3	3.5	0.94	4.4	+	—	2.9
			後	260	81	40	100	39	18	6.8	3.3	3.5	0.94	6.2	+	—	3.0
3	♂	42	前	775	250	71	—	10	23	—	—	—	—	0.3	+	—	3.4
			後	230	4	11	—	5	5	8.1	3.9	4.2	0.93	4.0	—	—	3.0
4	♂	46	前	382	92	41	—	28	12	—	—	—	—	9.0	+	—	4.0
			後	360	9	12	—	21	15	7.2	3.6	3.6	1.00	6.0	+	—	4.0

図2. 肝疾患における ICD, GOT, GPT 活性値の変動 (急性肝炎)

び165単位, またネフローゼ2例のICD値は135単位および227単位で, すべて正常範囲内である。

II. 肝疾患におけるICD, GPT, GOT活性値の変動

急性肝炎, 慢性肝炎, 肝硬変各4例について2乃至3週間々隔でICD, GPT, GOT各酵素活性値の変動について観察した。急性肝炎4例中3例は黄疸前期に採血測定する機会を得, 黄疸発現後2乃至3週目に再度採血測定した結果, 3例とも各酵素活性値の著しい高値, ついで減少することを観察し得た。黄疸期1例も同様の傾向を示したが, 活性値減少率は特に黄疸前期より観察した症例に著しく, かつICD活性値と, GPT活性値変動との間には相関が認められる。症例3を除き, 他の症例においてはICD, GPT活性値の正常化した時期においても, なお他の肝機能検査の改善は認められなかつた(表9, 図2)。慢性肝

炎例では各酵素活性値の変動は一定の傾向がみられない。症例4の既往歴には急性肝炎があり, 入院時肝機能検査では, BSP45分値40%, A/G比0.80, TTT, CCFともに陽性, コバルト反応右方推移がみられ, ICD 695単位と高活性値を示しGPT 67単位, GOT 46単位であつた。その後の肝機能検査ではBSP45分値の変動, グロブリンの増加がみられる以外に著しい変動のないに反して, ICD, GPT, GOT値はいずれも正常値の上限をこえて増減不同の変動を示しており, 従つて肝機能検査と相関が認められなかつた。これは全4症例についてもみられ, 慢性肝炎ではICD値は正常値範囲をこえて増減をくり返しており, その変動にはICD, GPT, GOT各酵素間に並行関係が認められる(表10, 図3)。肝硬変例は, 症例13を除きいずれも昏睡時入院したものを対象とし, 症例1を除き高アンモニア血症を示し昏睡時および覚醒時, または覚醒後2乃至3

表10. 肝疾患における ICD, GPT, GOT 活性値の変動その他 (慢性肝炎)

症例	性	年齢	検査時期	ICD U	GPT U	GOT U	LDH U	MG	BSP 45%	TP 96l	Al 96l	Gl 96l	A/G	FTT	CCF	CoR	Al Ph-t mMU
1	♂	24	前	245	3	7	—	7	12	7.1	3.0	4.1	0.73	6.0	+	R3(1)	4.1
			後	510	10	21	—	9	10	7.3	3.0	4.3	0.69	6.0	+	R3(1)	4.1
2	♀	21	前	736	163	238	—	25	40	7.5	2.6	4.9	0.53	12.1	+++	—	9.4
			後	920	555	350	—	19	—	7.5	2.6	4.9	0.53	9.4	+++	—	—
3	♀	37	前	680	16	15	—	7	22	8.1	3.4	4.7	0.73	3.5	++	—	1.7
			後	610	14	18	—	7	19	—	—	—	—	—	—	—	—
4	♀	45	前	695	67	46	—	5	40	7.2	3.2	4.0	0.80	9.8	++	R7(1)	1.5
			中	490	64	51	—	6	10	7.2	3.0	4.2	0.71	6.9	+	—	1.0
			後	855	97	93	—	7	15	6.6	2.1	4.5	0.47	4.0	+	R6(1)	2.0

図3. 肝疾患における ICD, GPT, GOT 活性値の変動 (慢性肝炎)

日目の2回に採血を行なった。症例13は、採血翌日に昏睡状態となり、昏睡前後4日にわたり各酵素活性値の変動を観察したものである。ICDおよびGOTは昏睡時高値を示し、覚醒後日数の経過とともに著しい減少を示したがGPT値はほぼ不変であった。なお症例数が少ないため高アンモニア血症とICD活性値上昇との相関を知ることはできなかった (表11, 図4)。

小括. 急性肝炎より慢性肝炎、肝硬変への段階におけるICD活性値の変動を一瞥すると、急性肝炎では黄疸前期に著明な高活性を示し、黄疸消退以前に正常値の上限附近まで減少を示すが、慢性肝炎に移行した症例においては、正常あるいは異常活性値を示しながら変動をくり返し、更に肝硬変に移行しても同様の変動をくり返し、肝性昏睡に陥ると1乃至2日遅れて活性値上昇を示し、ついで覚醒後次第に正常値に復帰する。従つ

てICDの著明な高値のみられるのは急性肝炎前半期と肝性昏睡時と考えられる (図5)。なおこれらの症例中において、急性肝炎ではICD高値のものではGPT高値が認められた (図6)。

Ⅲ. 男性ホルモン誘導体の酵素活性値におよぼす影響

1950年 Werner¹¹⁾, 1952年 Almaden¹²⁾ らは

表11. 肝性昏睡における ICD, GPT, GOT 活性値の変動

症例	性	年齢	検査時期	ICD U	GPT U	GOT U	LDH U
1	♂	51	昏睡	440	21	29	—
			覚醒	342	23	17	—
3	♂	41	昏睡	443	13	60	—
			覚醒	410	5	12	—
4	♂	25	昏睡	735	40	80	125
			覚醒	320	35	23	130
13	♂	54	昏睡前	343	118	28	50
			昏睡	390	12	23	70
			昏睡	593	8	38	100
			覚醒	380	28	28	80

図4. 肝疾患における ICD, GPT, GOT 活性値の変動 (肝硬変)

図5. 肝疾患における ICD 活性値の変動

methytestosterone propionate による治療中に発生した黄疸について報告を行ない、また1959年 Koryらは蛋白同化ホルモンによる治療中にBSP停滯およびトランスアミナーゼ値の上昇することを報告しており、本邦においても堂野前¹³⁾,

勝木¹⁴⁾らの報告がある。このように男性ホルモン誘導体においては、血清酵素値の変動を来す作用があることが報告されているが、その本態は未だ解明されていないので、著者は肝細胞障害に密接な関係を有するICDについて、男性ホルモンおよびその誘導体である蛋白同化ステロイドの酵素活性値におよぼす影響を、臨床例ならびに動物実験を行なつて検討し、考察を加えた。

A. 臨床実験成績

(1) methytestosterone propionate (MT) 投与例 (図7)

MT 10mg乃至30mgを正常例、肝疾患例に投与

図6. 肝疾患における ICD と GPT

肝疾患における ICD と GOT

図7. MT投与による諸酵素活性値の変動

し、投与前および投与後4日目のICD, GPT, GOT各酵素活性値の変動について観察した。ICD値は正常例、ビールス性肝炎例、肝硬変例ともに投与前それぞれ174, 446, 281単位に対して、投与後はおのおの198, 641, 363単位と活性値の上昇を示すが、その上昇率は正常例では14%, 肝硬変例では29%であるのに対し、特に急性肝炎例では48%と著明な上昇を認めた。GPT, GOT値はビールス性肝炎ではそれぞれ投与前81, 56単位に対し、投与後はおのおの57, 47単位と、ともに下降、肝硬変では投与前はおのおの31, 42単位に対し、投与後は各90, 76単位と、ともに著明な上昇を示した。なお投与量と酵素活性値の上昇との間には正の相関は認められなかった。

(2) 4Cl-testosterone acetate (TA) 投与例 (図8)

TA 10mg乃至60mgを正常例、肝疾患例に投与し投与前および投与後4日目のICD, GPT, G

図8. TA投与による諸酵素活性値の変動

OT各酵素活性値の変動を観察した。ICD値は肝硬変例を除き、正常例、ビールス性肝炎例共に投与前は、それぞれ198, 463単位、投与後4日目ではおのおの160, 442単位と、活性値の下降、肝硬変例では投与前は386単位、投与後437単位と、活性値の上昇を示した。GPT, GOTは、正常例、ビールス性肝炎例において投与後活性値上昇を示した。MT投与例と同様、投与量と酵素活性値の上昇との間には正の相関は認められなかった。

小括. MT投与後4日目にはICD活性値の増加が認められたが、この傾向は特に肝障害者において約15%の増加を示しており、トランスアミナーゼにおいては、肝炎において活性値の減少がみられたのに反して、肝硬変ではその増加が認められた。これに対しTA投与においては、ICDは正常者および肝炎例において減少し、肝硬変例ではほぼ不変であった。

(3) ethynandrol 投与例 (図9, 10)

ethynandrol 1日15mgを2乃至3カ月間投与続継中に2乃至3回にわたりBSP, GPT, GOT値を測定し、それと同時に他の肝機能検査を行なった。症例1は“やせ”, 症例2, 4は胃下垂症, 症例3は肝硬変症の患者である。全症例について一括してみると、いずれも投与開始後約2乃至4週目頃よりトランスアミナーゼ活性値の上昇がみられるが、更に投与をつづけるとトランスアミナーゼ値は漸次下降するが、つぎにBSP停滞の起

図9. ethynandrol 投与例

図10. ethynandrol 投与例

こののが観察された。すなわちBSP停滯の時期にはすでにトランスアミナーゼ活性値は下降しつつあるのが観察された。全症例を通じて症例2において黄疸指数15を示した以外には黄疸の発現なく、また症例3を除き一般肝機能検査にても特に異常値を示したものはなかった。

(4) 2-hydroxy-methylene-17 α -methyl-dihydrotestosterone (HMD) 投与例 (図11)

71才、女。本症例は関節リウマチにて入院中、HMD投与により惹起せられたと考えられる黄疸の1例で、プレドニソロンを長期にわたり使用し、骨粗鬆症防止の目的でHMDを約7カ月半計1,695 mgを投与した症例である。投与前GPT 12単位、GOT 16単位であったが投与開始後6カ月目頃よりGPT 63単位、GOT 56単位とトラン

図11. HMD 投与例

スアミナーゼ活性値の上昇が漸次みられ黄疸が発現したのでHMD投与を中止したものである。黄疸発現時、黄疸指数34, ICD値 960単位, GPT値 530単位, GOT値 280単位と各酵素活性値はいずれも著しい高値を認めたが、この時期にはBSP排泄遅延、アルカリフォスファターゼ値上昇などの胆管閉塞所見は認められずHMD投与中止後、次第にICD・GPT・GOT等の酵素活性値の下降がみられた時期にも、なおBSPの停滯が認められ、アルカリフォスファターゼ値 3.0と上昇、黄疸指数 133と高度黄疸が認められた。またBSP代謝では遊離型BSP 3.10mg、同時に結合型BSP 1.38mgとともに著しい増加がみられた。投与中止後、約1カ月にICD 220単位、GPT 15単位、GOT 21単位と減少し、黄疸指数 11と正常に復し、また遊離型BSPは1.20mg、結合型BSPは0.07mgとなった。

小括. ethynandrol および HMD継続投与例においては一過性にトランスアミナーゼ活性値の増加が認められ、ついでBSPの停滯が起こることが観察された。すなわち ethynandrol およびHMDの投与によつてもMTの如く、一過性のICDなど血清酵素活性値の増加がみられるものと考えられた。

B. 動物実験成績

(1) 健常犬9匹をつぎの3群に分けた。すなわちMT 30mg投与群、TA投与群は30mg群と60mg群とし、いずれも非経口的にそれぞれMT, TAを投与し、投与前(C)および投与後3日間にわたり血清ICD活性値の変動について観察した。各投与群の4日間にわたるICD活性値の平均を図示したものが図12である。MT投与群では投与前381単位(C)、投与後第1日 363単位(1)、第2日 354単位(2)、第3日 227単位(3)と経日的に漸次活性値減少がみられるが、一方TA投与群では30mg群、60mg群いずれも投与後第1日目におおの458単位、446単位と活性値の上昇が認められた。

(2) 家兎を3群に分けた。すなわち対照群

図12. MT投与及びTA投与によるICD値の変動

図13. MT投与及びTA投与による肝内及び血清ICD値, GPT値の変動

(C), MT 30mg投与群(M), TA 30mg投与群(T)とし、各群3匹宛計9匹につき非経口的にMT, TAを投与し24時間後に肝組織及び血液を採取し、ICDおよびトランスアミナーゼに関しおのおの肝内酵素と血清酵素の態度を追求した(図13)。

肝内酵素活性測定法

家兎肝組織片は採取後直ちにKCl液に浸し、氷冷、0.25Mサッカロース溶液を加え、ガラス製ホモジェナイザーで氷冷しつつホモジェナイズし、更に0.25Mサッカロース溶液を100倍になるように加えた。活性値測定は肝組織片採取後2時間以内に行なつた。ICDは血清ICD測定方法により、またGPT, GOTは100倍ホモジェネートを更に稀釋して1,000倍とし、以下はS-GPT, S-GOTと同じくSigma-Frankel法により肝内活性値を測定した。ホモジェネート中の各酵素活

性値は肝100mg当りの値に換算して示した。

ICD活性値に関してはMT投与群(M)では対照群(C)の肝活性は873に対し、肝活性は804と減少し、血清活性値は対照群667単位に対し790単位と上昇を示した。一方TA投与群(T)では対照群(C)の肝活性は873に対し941、また血清活性値は対照群667単位に対し790単位と肝および血清活性値はともに上昇を示した。GPT活性値に関してはMT投与群では対照群の肝活性は18に対し6、血清活性値28単位に対し18単位と肝、血清ともに減少がみられ、TA投与群では対照群の肝活性18に対し12と減少し、血清活性値28単位に対し29単位とやや上昇を示した。

考案

1. ICD正常値に関してはSterkel¹⁵⁾らは 109 ± 56 単位、Mitchell³⁾らは 112 ± 38 単位であつたと報告し、これらはいずれもWilliams-Ashman法によるものである。Bowers⁴⁾は 90 ± 34.3 単位、また本邦では高杉⁵⁾がBowers法により 5.7 ± 2.1 単位であつたと報告している。著者はTaylor⁹⁾の方法に準じて測定を行ない、正常男子20例の平均は 197 ± 35.2 単位、正常女子16例の平均は 187 ± 29.3 単位、正常男女36例の平均は 192 ± 22.0 単位で女は男に比しやや低い値を示した。

2. 急性肝炎患者において血清ICD値が高活性を示すことはすでに諸家の研究により知られており、Sterkel¹⁵⁾によれば最高は正常値の15倍に達するという報告もある。著者の急性肝炎15例の平均は464単位で、最低220単位より最高920単位に分布し、最高活性値は正常値の4倍強である。しかし黄疸前期3例のICDの平均が772単位であり、黄疸期5例の平均が506単位を示したことは、黄疸期以前にICD活性値の上昇があることを示しており、われわれの黄疸前期例の平均が諸家の報告より低いことは本院の如き病院の性格からして肝炎早期の例を観察する機会が少なかつたことによると考えられる。すなわち他の肝機能検査、TTT, CCF, 血清ビリルビン量増加

以前に ICD は最高活性を示し、急性肝炎における本酵素の高活性は初期の 7 日間であるという報告³⁾と一致している。臨床経過良好のものでは第 2 週目頃より ICD 値は下降し、諸肝機能検査の改善に先行して下降するものと考えられる。なお本酵素と他の肝機能検査成績とを比較検討すると黄疸指数あるいは他の膠質反応とは有意な関係はみられず、トランスアミナーゼ活性値、特に GPT とは正の相関関係が認められた。

3. 慢性肝炎症例においてはその半数に相当する 4 例の ICD 値はほぼ正常値を示しているが、全 8 例の ICD 値の平均は 409 単位で正常値のほぼ 2 倍である。しかし個々の症例を検討すると症例 6, 8 の如く急性肝炎初期にみられるような活性値上昇を示す症例もみられるが、他の症例の如くほとんど正常値を示すものもあり、本酵素の活性値上昇は慢性肝炎経過中に起こる病巣の再燃によるものと考えられる¹⁶⁾¹⁷⁾。この際における GPT 活性値にも上昇を示す症例としからざる症例とがあるが、GPT 上昇を示す症例では常に ICD 活性値上昇を認めるのに反し、ICD 活性値上昇例には必ずしも GPT 活性値上昇が認められないことから、ICD 活性値上昇の機序は GPT より肝疾患の再燃に対し、より特異的であるか、あるいは定期的に ICD が GPT より早く活性値上昇を示す傾向があるものと推察される。

4. 肝硬変症では昏睡例を除いた ICD 値の平均は 386 単位で軽度上昇を示し GPT, GOT は正常範囲内にある。それらのうち腹水、脾腫、腹壁静脈怒張、食道静脈瘤を伴う症例の ICD 値はほぼ正常範囲内にあり、武内¹⁸⁾らが血清トランスアミナーゼについて観察した如く、ICD についても代償不全にある症例が代償期にある症例よりも高値を示すとはいえないと考えられる。昏睡例においては ICD 活性は中等度上昇を示しており、昏睡の招来する時期よりはやや遅れて上昇する傾向にある。このように肝硬変症における ICD 活性値は正常値をやや上まわるが、急性肝炎の如く著明な上昇を示さない。すなわち肝硬変にお

いては肝の線維化に伴う肝細胞数の絶対的減少により、ミトコンドリア中に存在すると考えられる本酵素も絶対数が減少し、非活動性の時期には血清中 ICD 値はほぼ正常値を示すが、ひと度活動性の炎症、あるいは壊死機転の発生が起これと線維化せる肝の残存肝実質に破綻を生じ、血流中への本酵素の放出が行なわれ血清 ICD 値活性上昇が起こると考えられる。したがって慢性肝炎、あるいは肝硬変症において ICD 活性を測定することにより、肝の炎症乃至壊死機転の消長を察知することが可能であり、ひいてはそれら疾患の予後をも予測することにも役立つものと考えられる。

5. 各種閉塞性黄疸および胆石症など胆管乃至胆道疾患における血清 ICD 活性値は正常より高値を示すものまで種々認められる。しかしこれらの症例を他の肝機能検査より類推して、肝実質あるいは肝細胞に障害のおよんでいるものと、そうでないものとに区別して観察すると、閉塞性黄疸のうち 1 例と胆石症 3 例において認められる如く ICD 値は正常であり、他の例は正常値を上まわる成績が得られた。Sterkel¹⁵⁾ は肝外性閉塞性黄疸の症例においては ICD 活性値の上昇を認めなかつたと報告しており、Mitchell³⁾ らは腫瘍の圧迫による肝外性黄疸 4 例中 3 例に軽度の ICD 活性値上昇を認めたと報告している。これらの報告及び著者の得た成績より、閉塞性黄疸における血清 ICD 値の上昇は単なる胆管閉塞のみでは招来せられず、むしろ長期間胆道閉塞の存在することにより二次的に肝細胞障害が招来せられて、はじめて血中 ICD 値の上昇が認められるに至るものと思考せられた。このことは外科的黄疸の手術適応に際してどの程度に実質障害を来しているかを知る際に有用であろうと考えられる。

6. 急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変を通じて血清 ICD 値の変動の面より観察すると血清 ICD 値は黄疸前期において非常に高い値を示すが、黄疸の消退に先だつて ICD 値の下降がみられ、慢性肝炎においては正常値と異常値の間を変動しなが

ら経過するが、肝硬変に至ると正常値を多少上まわりながら変動し、肝昏睡においては昏睡の発生より多少おくれて活性値上昇が認められる。すなわち急性肝炎においては肝実質に広範な炎症性機転がおよび、ICD活性値の著しい上昇が認められるが、炎症の軽快に伴ってICD活性値は正常値に復する。しかしこれらの経過が遷延化して慢性肝炎の状態に至ると、その経過中炎症乃至は壊死機転が部分的にくり返して招来せられる結果、その時期においては中等度のICD活性値上昇が認められるが、更に肝硬変期にいたるもこの傾向が継続せられ、肝昏睡の発現により再び肝に壊死乃至炎症機転が惹起せられICD値の上昇が起こるものと考えられる。すなわち肝障害時における血清ICD値の上昇はいずれの場合においても、肝の線維化の如き機転においては増加することなく、壊死乃至は炎症の再燃の如き時期において上昇が認められるものと考えられる。したがってICD活性値をしばしば測定することにより、完全な肝障害の治癒をうらづけることができるものと考えられる。またGOT、GPTなどのトランスアミナーゼ値においてもこの傾向は認められるが、ICD値はこれら酵素よりも敏感に、また特異的にその状態を示すものと考えられる。Wróblewski¹⁹⁾ がトランスアミナーゼ活性値を中心に他の肝機能検査と比較して肝硬変を分類し4群にわけているが、これらの分類はICD活性の面からも首肯せられるところであり、極言するならば、ICD活性値上昇を示す場合は肝における活動性の機転が進行中であることを示すものとも考えられる。

7. エリテマトーデス2例、ワイル氏病2例、腫瘍2例、胃潰瘍2例、ネフローゼ2例、すべてICD活性値は正常を示しており、糖尿病7例中1例に中等度活性上昇をみるが他の肝機能成績は正常であり、心筋障害4例においてはうち1例のみにICD値の上昇を認めたが、死後剖検にて著明な“うつ血肝”を証明した。Stanotord は心筋硬塞でも一過性にICD活性上昇をみとめたと報

告し、またBowersらは心筋硬塞や肺栓塞にGOT、GPT、あるいはICDなどの諸酵素の活性値上昇を示す場合のあることを報告しているが、その原因は主として心筋硬塞のようなショックにより肝への酸素供給が不十分となり、急性の肝葉中心細胞が壊死を起こすためであると述べている。すなわちこれらの症例のうちICD値上昇の認められたものは、肝を中心とした細胞障害に由来するものと推察せられる。しかし心筋硬塞については例数も少ないのでなお今後の検討を要するものと考えられる。

8. methyltestosterone およびその誘導体を投与した際に黄疸がみられることはすでにWerner¹¹⁾らにより報告されているところであり、またその剖検例、あるいは臨床例についてもWerner¹¹⁾、冲中²⁰⁾、Kory⁷⁾、Schaffner⁸⁾らにより報告されている。一方これらの誘導体を投与した際に血中トランスアミナーゼ活性値、LDH、アルドラーゼなどの増加することが認められているが、その活性値増加の原因については未だ充分に解明されていない。著者はmethyltestosterone およびその誘導体を一回投与し、その際における血清酵素活性値の変動、特にこれら物質のICD活性値におよぼす影響について観察した。上述の如くMTを一回投与した際にみられるICD値の変動は急性肝炎例において最も著しく、ついで肝硬変例、正常例の順に増加することが観察せられたが、これらの関係は他の酵素には認められず、トランスアミナーゼ活性値においては肝炎例において一時減少する傾向が認められた。TAの一回投与においてはICD、トランスアミナーゼ活性値共に一定した傾向は認められなかった。これらの関係を更に詳細に観察するため健常犬にMTおよびTAを一回投与して経日的に酵素活性値を観察すると、MTにおいては投与後4日間の観察ではICD値が漸次減少するのに反し、TA投与群においては第1日目のみにICD活性値が増加することが認められる。すなわち臨床例と実験例を対比して考察すると、MT、TAともに酵素

活性値特に ICD 活性値を増加せしめる作用があるが、MT はその作用がながく、TA は一過性のものであることが理解せられると共に、その増加は肝炎の如き炎症性病変を呈する場合に著しいことが観察せられた。更にこの事実は家兎において MT あるいは TA を別々に投与して血中および肝組織中の ICD 活性値を観察すると、MT および TA 投与群共に投与 24 時間後に血清中 ICD 値は増加するのに対し、肝中の ICD 値は MT においては減少、TA においては増加が認められることから、MT および TA の肝に対する作用が多少異なり、したがって臨床例にみられた如き結果の相違を来したものと考えられた。これらの成績より MT および TA は一回の投与によつても血中酵素特に ICD 値の増加を来す作用があるものと考えられるが、MT の作用は急速であり TA の作用は緩徐であるものと考えられた。一方 HMD および ethylnandrol 投与による臨床例を仔細に観察すると、まず血清酵素値の増加が認められ、つぎに BSP の停滯、更には黄疸指数、アルカリフォスファターゼの増加が観察せられる。すなわち男性ホルモンおよびその誘導体投与により、まず認められる変化は血中諸酵素の増加であり、つぎに BSP 停滯であることが理解される。

男性ホルモン誘導体投与による酵素活性値の上昇が如何なる機序によるかは、われわれの実験においては完全にはこれを明らかにすることはできなかったが、BSP の停滯時期においても血清蛋白濃度あるいは血清膠質反応などに異常は認められないことから、いわゆる肝障害ではないであろうかとも考えられるが、Kory⁷⁾らの報告によると BSP の停滯は肝細胞による BSP 色素排泄の遅延に由来するものであるとし、また著者の例にみられた如く残留 BSP の組成が結合型のものが多かったことよりすれば、明らかに肝細胞よりの BSP 排泄が障害せられているものと考えざるを得ない。すなわち投与初期にみられる血中酵素上昇は肝細胞中における物質移送に障害があること

を示しており、その結果として BSP 停滯という現象に到達するものと考えられる。この現象は肝における物質移送に特に重要であると考えられているミトコンドリアに著しいものと考えられ、したがって MT、TA 投与による酵素活性値の変動が特に ICD に顕著である所以であろう。

結 論

以上の如き臨床的ならびに実験的検査の結果、すなわち、血中 ICD、GOT、GPT、LDH などの測定結果から、以下の如き結論に到達した。

- 1) 正常男子 20 例の ICD 値の平均は 197 ± 35.2 単位、正常女子 16 例の ICD 値の平均は 187 ± 29.3 単位、正常者男・女計 36 例の平均は 192 ± 22.0 単位であつた (Taylor 法)。
- 2) ICD 値は急性肝炎では黄疸前期に著明な活性値上昇、また肝性昏睡時において中等度活性値上昇を認めた。慢性肝炎、肝硬変では ICD 値は正常乃至は正常値を多少上まわる活性値を示した。ICD 活性値上昇とトランスアミナーゼ活性値とは正の相関を認めたが、他の肝機能検査とは有意の相関を認めなかつた。
- 3) 閉塞性黄疸における ICD 活性値上昇は、単なる胆管閉塞のみで招来されるとは考えられず、むしろ胆道閉塞による二次的な肝細胞障害に際して活性値上昇を示すものと考えられた。
- 4) 慢性肝炎、肝硬変などの慢性肝障害における ICD 活性値上昇は肝の炎症乃至は壊死機転に由来するものと考えられ、したがって慢性肝炎、肝硬変に際して ICD 活性値を測定することにより肝の炎症乃至は壊死機転の消長を推測する一助となり、更に慢性肝疾患の予後の判定に役立つものと考えられた。
- 5) エリテマトーデス 2 例、ワイル氏病 2 例、腫瘍 2 例、胃潰瘍 2 例、ネフローゼ 2 例ではすべて ICD 活性値は正常、心筋障害 4 例中 1 例、糖尿病 7 例中 1 例にのみ ICD 活性値上昇を認めたに過ぎなかつた。したがって ICD 活性値上昇は肝疾患に特異的であると考えられた。

6) 男性ホルモンおよびその誘導体である蛋白同化ホルモン投与により、まずICD, トランスアミナーゼなどの血清酵素値の増加が認められ、つぎにBSPの停滞、更には黄疸指数、アルカリフォスファターゼの増加が認められた。投与初期にみられた血清酵素値の増加は肝細胞中における物質移送機転に障害があるものと考えられ、その結果としてBSP停滞が起こると思われた。

文 献

- 1) 井手美彦：日内会誌，49：1301，1961。—2) Wolfson, S.K. and Williams-Ashman, H.G.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 96: 231, 1957。—3) Mitchell A.: *Gastro-enterology*, 39: 305, 1960。—4) Bowers, G.N.: *Clini. Chemi.*, 5: 509, 1959。—5) 高杉年雄：日内会誌，50: 527,

- 1961。—6) 石井兼央：最新医学，16：45，1961。—7) Kory R.C.: *Am. J. Med.*, 26: 243, 1959。—8) Schaffner: *Am. J. Med.*, 26: 249, 1959。—9) Taylor, T.H. and Michael E. Friedman: *Clini. Chemi.* 6: 208, 1960。—10) Hill, B.R.: *Cancer Research*, 16: 460, 1956。—11) Werner, S.C.: *Am. J. Med.*, 8: 325, 1950。—12) Almaden, P.J.: *Ann. Int. Med.* 40: 146, 1952。—13) 堂野前維摩郷：最新医学，16：1545，1961。—14) 勝木司馬之助：最新医学，16：1614，1961。—15) Sterkel, R.L.: *J. Lab. & Clin. Med.*, 52: 176, 1958。—16) Chinsky M.: *J. Lab. & Clin. Med.*, 47: 108, 1956。—17) Madsen S.: *Brit. M.J.* 1: 543, 1958。—18) 武内重五郎：日消誌，59: 411, 1962。—19) Wróblewski F.: *Advances in clinical Chemistry*, 1: 313, 1958。—20) 冲中重雄：最新医学，17：1187，1962。