諸種肝疾患における血清イソクエン酸脱水素 酵素にかんする研究

順天堂大学医学部第一内科教室（指導 村上精次教授）

小林 陽 太 郎

STUDIES ON ISOCITRIC DEHYDROGENASE IN SERUM OF LIVER DISEASES

Yōtarō KOBAYASHI

The 1st Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine
(Prof. Seiji Murakami)

概要 血清イソクエン酸脱水素酵素（ICD）活性値は肝細胞障害に際し特異的に上昇することが認められているが、著者は Bowers 法により諸種肝疾患々々者血清中の本酵素活性値を測定し、疾患の経過を追ってその変動を諸種酵素活性値と同時に観察し、肝疾患における本酵素活性値の示す意義と他酵素活性値変動との相関を検討した。ICD活性値は急性肝炎初期、肝性昏睡期、肝実質障害を伴なつた閉塞性黄疸等の場合に上昇が認められ、肝硬変、慢性肝炎ではその経過中、肝細胞障害を来した時期に上昇が認められた。また蛋白同化ホルモン（HMD）を長期間投与して、臨床的ならびに動物実験的に活性値の変動を観察した結果、6～8週間の間隔で活性値の周期的な上昇が認められ、活性値の上昇は肝疾患々々に投与した際に、より著明であつた。肝障害のない患者に輸血を施行したさい、輸血後8週間前後に、その45%に活性値の上昇が認められ、長期間活性値上昇を示す型と一過性に上昇を示す型が観察された。

緒 言

肝は幾多の代謝機能を営む臓器であり、したがつて、これに必要な各種多数の酵素を豊富に蔵していることは周知の通りである。肝細胞中に含まれる諸酵素を大別すると、肝細胞が障害された時に肝細胞から血液中に逸脱してくる逸脱型酵素と、血液中に逸脱してこない非逸脱型酵素との二型になるが、これら諸酵素の消長を追究することによつて、肝細胞障害の存在を端的に推知することが可能となりうる。このことは部分的な肝細胞の障害時において、肝の残存健康部分の代償作用により外見上肝機能はほぼ正常とみられる場合でさえ、部分的な肝細胞障害の有無をとらえる可能性のあることを意味することになる。

諸逸脱酵素中では現在transaminaseが臨床診断に最も多く活用されているが、イソクエン酸脱水素酵素（以下ICDと略す）もSterkel¹⁾, White²⁾, Franken³⁾, Bodansky⁴⁾らの研究で明らかにされたごとく肝疾患において特異的であり、transaminaseと同様の価値を有することが報告されている。

ICD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、諸脱水素酵素中でも特に水素受容体としてnicotinamide-adenine dinucleotide phosphate (NADP) を特異的に必要とする酵素である。すなわちイソクエン酸とNADPから α -ケトグルタル酸と炭酸ガスおよびNADPH₂が生ずる反応を触媒する酵素である。

ICDは1957年をはじめWolfsonおよびWilliams-Ashman⁵⁾により血清中に証明され、その後

本論文の要旨は、第48回日本消化機病学会および国際肝臓研究会日本支部会第5回総会にて発表した。

Taylor⁶⁾, Bowers⁷⁾らにより ICD 活性値の測定法に検討が加えられ, Sterkel¹⁾, Schmidt⁸⁾, Kerpola⁹⁾, West¹⁰⁾, Okumura¹¹⁾ らによつて種々の疾患における血清 ICD 活性値の測定が行なわれたが, とくに肝細胞障害時に特異的に活性値の上昇することが認められた。

本邦においても, ICD について高杉¹²⁾, 石井¹³⁾らの報告があるが, 当教室の桜田¹⁴⁾は Taylor 法によつて諸種疾患における ICD 活性値を測定して報告した。

著者は Bowers⁷⁾法により多数の肝疾患々者について ICD 活性値の測定を行ない, さらに各種肝疾患の臨床経過にしたがつて毎週 ICD 活性値の変動を中心に, GOT, GPT, alkaline-phosphatase (al-P-ase), cholinesterase (Ch-E) 活性値の変動も同時に測定し検討した。

また, 肝炎において黄疸発生以前の ICD 活性値および Havens¹⁵⁾, 北本¹⁶⁾らのいう無黄疸性の肝炎における酵素活性値の変動を観察するため, 輸血後の患者の血清 ICD, GOT, GPT 活性値をそれぞれ臨床経過にしたがつて毎週 1 回測定し, それらの変動を観察した。

1935 年 Kochakian らがはじめて男性ホルモンの蛋白同化作用を認めて以来, testosterone 誘導体にかんする研究が進み, 現在蛋白同化ステロイドとして広く臨床面に活用されているが, Kory¹⁷⁾, Schaffner らの報告にみられるごとく, BSP の停滞ならびに GOT, GPT および他の酵素活性値の上昇が認められたが, 他方 Werner¹⁸⁾, Almaden, 浪久らによれば, 蛋白同化ステロイドによる黄疸発生という肝障害が報告されている。このように蛋白同化ステロイドは肝と密接な関係をもちながら, いまだ同化作用の本態が解明されず, 勝木らによれば, GOT, GPT 活性値の上昇は一部蛋白同化作用亢進を示すものともいわれているが肝細胞障害による ICD, GOT, GPT 活性値の上昇ということも考えなければならぬ。著者は 2-hydroxy-methylene-17 α methyl dihydro-testosterone (HMD) を各種肝疾患々者に長期間

投与し, 酵素活性値の変動を観察するとともに, 他方, 実験的に正常家兎に 4Cl-testosterone acetate (4Cl-TA) を長期間投与 (筋注) して ICD 活性値の変動を観察し, 臨床成績と比較検討した。

実験方法および対象

I) 試薬, 測定方法および計算方式

(A) 1957 年 Wolfson および Williams-Ashman⁵⁾は, NADP を測定することにより, はじめて間接的に ICD 活性値を測定したが, Taylor⁶⁾は α -ケトグルタル酸を dinitrophenylhydrazine (DNPH) により発色せしめて測定することにより, ICD 活性値を求める方法を考案した。Bowers⁷⁾は Wolfson および Williams-Ashman⁵⁾の方法を試薬および試料の節約, 測定時間の短縮, 温度補正等の面から検討し, 改良法を発表した。また Taylor 法に比較すれば本法は酵素活性値をより正確に示すものと考えられた。

著者は Bowers⁷⁾の方法に準じて ICD 活性値を測定した。

(1) 試薬

- i) 0.15M NaCl 溶液
- ii) 0.001M NADP 溶液 (10mg/0.15M NaCl 12ml)
- iii) 0.1 M dl-isocitrate (1 g/0.15 M NaCl 15ml)
- iv) 0.01M MnCl₂ 溶液 (0.2g MnCl₂ · 4 H₂O/0.15M NaCl 100ml)
- v) 0.1M Trisbuffer (pH 7.5)
- vi) Tris-MnCl 溶液 (0.1M Trisbuffer 15 容, 0.15M NaCl 溶液 2 容, 0.01M MnCl₂ 溶液 5 容を混合)

(2) 測定方法

- i) 0.5ml の NADP 溶液を小試験管にとり 2.2ml の Tris-MnCl₂ 溶液をこれに加える。
- ii) これに 0.2ml の試料 (血清) を加え, 25°C (25°C~37°C) の温浴を行なう。
- iii) 0.1ml の dl-isocitrate 溶液を加え, 混和してキュベットに移す。このさい, 分光光度計の試料室は 25°C (25°C~37°C) に保温できるものでなければならない。

iv) 蒸留水を対照として分光光度計の読みを 0 とし、波長 340m μ 、スリット幅 0.85 で 1 分間隔に 5 分間吸光度の増加を読む。

v) 得た値をグラフに記し、その傾斜から 1 分間の変化を計算する。

(3) 計算方式

25°Cにおいて60分間に試料(血清ならば1ml)から作られるNADPのmillimicromolは次の式で計算される。

$$\text{ICD活性値} = \frac{4 \text{ O.D./min}}{6.22} \times \frac{V}{S} \times 60 \times \frac{1}{Tf}$$

4O.D./min, 1分間における吸光度の変化

6.22 波長 340m μ においてキューベットの厚さが 1 cm の時, 1 mm あたりの NADP 1 m μ M の吸光率

V 反応系の全量

S 使用した血清量

Tf 25°Cに換算する温度系数

上記のBowersの方法では、この式は次の如く書きかえることができる。

$$\text{ICD活性値} = \frac{4 \text{ O.D./min} \times 145000}{Tf}$$

各温度におけるTfは表1に示すごとくである。

(B) 血清GOT, GPT活性値の測定はSigma-Frankel法により測定した。

(C) 血清al-P-ase活性値はBessey-Lowry法により測定した。

(D) 血清Ch-E活性値は柴田、高橋変法により測定した。

II) 実験対象

正常対照として当大学附属病院職員および健康若年者、男50例、女37例、計87例をとった。患者

第1表. ICD温度補正因子

25°C = 1.0	33°C = 2.0
26°C = 1.1	34°C = 2.2
27°C = 1.2	35°C = 2.4
28°C = 1.3	36°C = 2.6
29°C = 1.4	37°C = 2.8
30°C = 1.5	38°C = 3.0
31°C = 1.7	39°C = 3.3
32°C = 1.8	40°C = 3.6

第1図. 各種疾患におけるICD活性値

は急性肝炎67例、慢性肝炎66例、肝硬変 120例、閉塞性黄疸46例、肝性昏迷 7例、肝性前昏迷 7例、高血圧症21例、胃癌 9例、エリテマトーデス 3例、薬疹 2例と他に輸血後の患者20例、計 368例について検査を行なった。

実験成績

I) 正常値および諸種疾患例におけるICD活性値

(1) ICD正常値 (図1)

正常例は87例で、うち男50例の平均は184 $\pm$ 27.2単位(危険率5%)であり、女37例の平均は174 $\pm$ 21.0単位で、男は女に比しやや高い値を示した。したがって、正常男女87例の平均は180 $\pm$ 10.2単位であり、その最高値は621単位、最低値は66単位であつた。

(2) 諸種疾患におけるICD活性値 (図1)

i) 急性肝炎

急性肝炎67例の平均は861 $\pm$ 153.5単位で、広い範囲にわたる分布が認められ、黄疸発生直後の値が最も高く、多くは1000単位以上の高値を示し、最高は3625単位であつた。また、黄疸発生からの時期により測定値にかなりの差異が認められた。

ii) 慢性肝炎

慢性肝炎66例の平均は291 $\pm$ 39.6単位であり、正常値よりやや高めであるが、急性肝炎のごとく活性値の高度上昇を示すものはなく、最高値 725

単位、最低値92単位であつた。

iii) 肝硬変

肝硬変 120例（肝性昏睡を除く）の平均値は 221.5 ± 25.0 単位で、正常範囲内のものが大部分を占めるが、最高値 790単位を示した症例もあつた。

iv) 閉塞性黄疸

閉塞性黄疸46例の平均値は 328 ± 56.0 単位で、かなり広範囲に分布しているが、肝実質障害を伴なぬ段階の肝外性閉塞性黄疸と肝実質障害を伴なつた状態のものとは、活性値にかなりの上下差が認められた。

v) 高血圧症

高血圧症21例の平均値は 172.3単位であり、ほとんどが正常範囲値と一致している。このうち、肝機能は21例中1例のみに軽度の障害が認められた。なお21例中7例に心筋障害が認められたが、ICD活性値は正常範囲内であつた。

vi) エリテマトーデス

エリテマトーデス3例の平均は 203単位で、3例ともLE現象陽性であつたが、ICD活性値は正常範囲内であつた。

vii) 胃癌

胃癌9例の平均は 223単位で、ほとんど正常範囲内であつた。これらの例では剖検により肝転移は全例に認められなかつた。

viii) 薬疹

薬疹の2例中1例はアミノピリンによるもので、ICD活性値は 217単位であつた。他の1例はクロルプロマジン約1カ月間服用による肝障害と発疹で、GOT活性値 140単位、GPT活性値 180単位、黄疸指数16.0、CCF(+)の肝障害が認められるのに、ICD活性値は 110単位と上昇を示さなかつた。

II) 肝性昏睡におけるICD活性値と他の酵素活性値および血中アンモニア量との関係

肝硬変の経過中肝性昏睡に陥つた症例のうち、昏睡前期と昏睡期に分けて表記した(表2)。

肝性昏睡7例のICD活性値は、平均 719 単

第2表. 肝性昏睡

性	ICD	GOT	GPT	Ch-E	NH ₃ N	転 帰
1 ♂	290	66	37	0.18	V 1.06 A 1.06	1日 死亡
2 ♂	732	103	80	0.18	V 1.95 A 0.40	2日 死亡
3 ♂	1812	300	185	0.20	V (1日前) A 0.40	6日 死亡
4 ♂	495	480	375	0.09	V 1.28 A 1.21	5日 死亡
5 ♀	725	30	25	0.09	V (1日前) A 0.85	覚 醒
6 ♂	725	90	20	0.30	V 0.96 A 1.13	1日 死亡
7 ♂	255	82	18	0.11	V 1.00 A 1.13	覚 醒

性	ICD	GOT	GPT	Ch-E	NH ₃ N	転 帰
1 ♂	145	18	17	0.10	V 0.50 A 0.65	覚 醒
2 ♂	181	25	6	0.20	V 0.71 A 0.86	昏睡 2日 死亡
3 ♂	330	43	44	0.30	V 0.82 A 1.08	覚 醒
4 ♂	290	42	12	0.14	V 1.25 A 0.67	覚 醒
5 ♀	145	70	50	0.01	V 0.67 A 0.67	覚 醒
6 ♀	165	110	65	0.02	V 2.26 A 1.80	昏睡 2日 死亡
7 ♀	136	36	37	0.16	V 1.15 A 1.19	昏睡 25日 死亡

位、昏睡前期7例の平均値は 199単位で、昏睡期には約 3.6倍の活性値増加があり、昏睡前期ではほぼ正常値であつた。

GOT、GPT活性値もICD活性値とほぼ平行し、昏睡期では高く、とくに検査後数時間で死亡している症例では活性値が高く、検査後覚醒した症例では一般に活性値が低かつた。

Ch-E活性値は全例とも低下していた。

井手¹⁹⁾の報告によれば、肝性昏睡期に血中アンモニアは増加するが、著者の測定例では、とくに死亡直前における血中アンモニアの増加が著しく、昏睡前期においても、後に覚醒したものより、短時間内に昏睡より死亡の経過をたどつたものの方が血中アンモニア量がより増加しているように観察された。

以上のごとく肝性昏睡においては、ICD活性値は7例中5例に中等度以上の上昇が認められ、最高1812単位とかなりの上昇を示した。GOT、GPT活性値もICD活性値とほぼ平行して上昇を示し、血中アンモニア量も上昇することから、

第3表. 急性肝炎における酵素活性値の変動

症例 I						症例 III						症例 V					
W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E
0	1087	58	102	4.4	0.61	1	1320	320	260	7.2	0.60	1	1450	260	315	3.7	—
1	321	21	28	—	0.70	2	2245	950	700	5.2	0.48	2	1305	—	—	5.0	—
2	452	32	60	2.7	0.86	3	3625	1055	670	9.9	0.43	3	435	160	225	—	0.70
3	892	40	53	2.9	0.88	4	145	—	—	5.2	—	4	—	46	86	2.6	—
5	181	22	26	—	—	6	181	84	60	3.6	1.10	5	659	90	84	—	—
7	145	18	23	2.5	0.90	7	1015	90	93	—	0.90	6	217	—	—	2.3	—
症例 II						症例 IV						症例 VI					
W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E
1	1450	915	675	3.3	—	1	1087	330	520	4.4	—	0	893	155	60	6.0	0.30
4	1015	—	—	—	—	2	725	—	—	—	—	1	659	37	22	5.8	0.32
6	725	340	255	0.9	—	3	181	34	65	—	1.0	2	1086	60	22	3.8	0.43
10	680	—	—	—	—	4	290	28	55	2.6	—	3	435	45	11	3.8	0.51
14	1435	—	—	—	—	5	395	—	—	—	—	4	132	25	2	2.9	0.54
15	725	245	190	—	—	6	72	20	38	2.4	—	5	132	22	3	3.1	0.49
16	1450	—	—	—	—	7	145	—	—	—	—	6	264	22	3	2.1	0.62
18	1450	—	—	—	—	8	145	7	12	1.9	—	8	145	18	3	2.3	0.70
19	680	90	56	—	—												

第4表. 慢性肝炎における酵素活性値の変動

症例 I						症例 IV					
W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E
1	353	24	17	2.4	0.76	1	197	8	3	1.9	0.55
2	362	46	44	13.5	0.80	2	92	5	3	3.1	0.51
3	543	23	23	1.9	—	3	112	—	—	—	—
4	725	32	15	4.0	0.59	5	264	5	3	0.8	0.47
5	125	13	10	2.9	0.61	7	145	23	16	1.6	0.74
6	343	65	23	6.3	0.78	11	145	—	—	—	—
7	145	40	14	4.2	0.73	15	108	3	3	1.4	0.70
8	527	62	28	2.4	0.65	18	290	7	4	2.0	0.70
9	253	22	7	1.4	1.10						
症例 II						症例 V					
W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E
1	110	85	35	2.7	0.25	1	220	23	8	3.6	0.67
2	145	71	26	2.3	0.23	5	217	22	8	1.8	0.64
3	330	66	23	1.9	0.30	13	145	17	10	2.0	0.70
4	362	34	11	2.5	0.28	15	290	25	18	1.7	0.68
症例 III						18	145	20	7	2.2	0.60
W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	症例 VI					
1	290	58	167	1.8	0.44	W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E
2	435	—	—	—	—	1	189	34	22	1.6	0.73
3	435	55	90	—	0.53	3	435	550	530	—	0.73
4	356	45	48	1.8	0.54	5	145	15	6	1.7	—
						8	145	10	3	1.4	1.05
						11	100	12	8	1.7	0.90

肝性昏睡におけるICD, GOT, GPT活性値および血中アンモニア量は、ほぼ正の相関々係を示すように考えられた。

Ⅲ) 肝疾患におけるICD活性値および他の酵素活性値の長期観察

急性肝炎6例(男4例, 女2例), 慢性肝炎7例(男3例, 女4例), 肝硬変8例(男6例, 女2例), 閉塞性黄疸2例, 胆のう炎1例, 肝炎より慢性肝炎, 肝硬変への経過をたどつたと思われるもの2例について, 2カ月ないし約1年の経過にわた

り, 1週間ないし2週間々隔で各酵素活性値を測定して, その変動を観察した。

(1) 急性肝炎における変動(表3)

急性肝炎6例中, 男女各1例ずつの血清肝炎を含み, 全例とも黄疸発生後入院したため, 入院後の酵素活性値の変動のみ観察したが, 血清肝炎以外の急性肝炎ではICD, GOT, GPT活性値の変動はほとんど平行し, 黄疸発生後5~6週間で正常値に復帰するのが認められたが, 血清肝炎例では活性値上昇がさらに長く続き, 慢性肝炎へ

第5表. 慢性肝炎における酵素活性値と肝機能との関係

W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	MG	BSP	Kunkel	FTT	Co	CCF	TP	AL	SGPT	ECN	ECN
1	725	102	50	2.5	0.30	15.4	30	20.4	4.8	—	++	7.2	44.1	5.176	114.38	114
2	109	28	21	1.4	0.40	11.8	—	18.2	4.5	R ₄ MT	++	6.2	39.0	—	—	—
3	265	55	39	1.2	0.30	10.4	—	16.6	5.2	—	++	—	—	—	—	—
4	265	45	27	1.4	0.40	10.0	—	16.6	5.0	R ₅ (8)	++	6.4	42.8	—	—	—
5	290	49	27	1.7	0.20	8.6	30	22.0	5.2	R ₄ (5)	++	7.2	37.5	—	—	—
6	290	45	23	2.3	0.30	12.0	—	20.0	4.2	R ₄ (8)	++	7.9	44.3	—	—	—
7	290	36	27	3.0	0.20	12.0	—	18.2	1.7	R ₄ (5)	++	6.0	41.3	38.70	141.338	—
8	290	36	23	1.7	0.37	10.0	—	16.0	4.4	—	++	6.7	30.0	—	—	—
9	326	88	56	1.6	0.30	8.4	—	16.0	5.2	R ₄ (5)	++	6.0	58.0	47.58	100.215	161
10	366	116	74	1.9	0.16	12.0	15	17.6	4.0	R ₄ (5)	++	6.5	36.9	—	—	150
11	396	130	78	1.7	0.25	10.0	—	8.8	4.4	R ₃ (5)	++	7.4	42.3	63.78	126.310	160
12	435	112	78	1.9	0.26	9.5	—	14.0	3.8	R ₅ (8)	++	8.3	34.9	—	—	—
13	265	49	44	1.7	0.24	10.0	—	9.7	3.1	—	++	6.0	63.4	09.20	79.258	150
14	435	122	80	1.7	0.18	10.2	—	11.2	—	R ₅ MT	++	—	—	—	—	—
15	165	68	63	1.5	0.23	8.2	30	12.6	3.6	—	++	6.3	43.6	64.92	152.266	141
16	218	74	79	1.9	0.19	11.0	—	14.0	3.7	R ₃ (5)	++	6.2	43.8	57.97	127.286	146
18	290	68	67	2.1	0.18	10.0	—	14.1	3.7	R ₂ (5)	++	6.3	48.5	59.80	109.267	144
20	341	90	70	2.1	0.23	10.8	30	13.2	3.1	R ₅ (2)	++	6.4	45.5	56.86	153.258	155

第6表. 肝硬変における酵素活性値の変動

症例 I						症例 IV						症例 VI					
W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E
1	145	25	11	8.0	0.20	0	263	27	23	2.7	0.51	0	264	42	12	4.2	0.08
3	221	19	14	6.8	0.20	3	334	37	23	2.9	0.61	1	264	40	8	—	—
5	145	32	27	10.6	0.20	5	752	40	20	1.2	0.50	2	198	42	8	—	—
6	181	36	16	6.0	0.12	7	145	42	27	2.0	0.49	3	0	27	14	3.0	0.10
7	181	75	50	5.6	0.10	9	290	48	30	2.2	0.53	4	0	34	8	—	—
8	145	54	30	7.1	0.10	11	145	26	12	1.4	0.46	5	145	27	11	—	0.14
10	218	49	27	6.9	0.12	15	72	23	10	2.0	0.54	6	145	28	8	3.3	0.27
12	725	30	25	—	0.09	18	145	23	8	1.5	0.60	7	290	35	11	—	0.25
13	231	33	10	6.2	0.10	20	363	38	21	2.3	0.52	9	145	19	2	—	0.60
16	302	17	7	4.9	0.10	症例 V						10	108	—	—	—	—
18	145	39	7	6.5	0.12	W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	11	145	—	—	—	—
症例 II						0	290	22	24	2.3	0.42	12	72	8	3	3.1	0.30
W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	2	350	46	32	4.4	0.33	13	145	—	—	—	—
1	145	—	—	—	—	3	170	—	—	—	—	15	145	32	11	3.6	0.10
2	110	150	50	6.2	0.10	5	363	103	95	1.3	0.27	16	145	25	8	3.1	0.20
4	145	70	50	—	0.01	7	145	142	127	2.0	0.33	17	145	—	—	—	0.30
6	290	95	62	—	0.10	9	145	48	36	3.1	—	18	254	35	14	3.2	0.20
9	165	110	65	—	0.02	15	290	43	27	3.7	0.40	20	145	—	—	—	—
症例 III						19	145	20	28	—	—	22	132	24	10	3.4	0.15
W	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	20	121	24	16	2.5	0.31	23	264	—	—	—	—
1	145	55	34	2.8	0.37							24	132	18	3	2.9	0.20
2	72	18	13	2.7	0.40							26	198	—	—	—	—
4	36	16	8	2.6	0.65							27	145	—	—	—	—
5	145	13	4	3.6	0.35							28	302	64	42	4.3	0.10
6	145	10	6	3.8	0.35							30	290	—	—	—	—
7	181	13	13	3.2	0.40							31	165	—	—	—	—
8	290	37	30	2.3	0.45							32	208	32	16	3.8	0.20
												33	141	—	—	—	—
												36	84	—	—	—	—
												38	43	16	3	3.2	0.10

の移行が考えられた。al-P-ase 活性値も経過とともにほぼ減少を示した。Ch-E活性値はほとんど不変または軽度の上昇を示した。

(2) 慢性肝炎における変動 (表4, 5)

慢性肝炎7例の経過観察によれば、各酵素活性値の変動は大小種々の波型をとり増減しているが、中でもICD活性値の変動が著しく、GOT, GPT活性値がこれに次ぎ、三者が大体平行して上昇するか、またはGOT, GPT活性値が1

～2週間程度の遅れでICD活性値の上昇に続くように観察された。これに反し、al-P-ase, Ch-E活性値の変動は、さほど著明ではなかつた。

こころみに一症例における各酵素活性値の変動と他の肝機能検査成績との関係を表記してみたが(表5)、他の肝機能成績にはICD活性値の変動に平行するような変化は認められなかつた。

(3) 肝硬変における変動 (表6, 7)

肝硬変8例の経過では、各酵素活性値の変動

第7表. 肝硬変における酵素活性値と肝機能との関係

症例 I														
N	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	MG	BSP	Kunkel	TTT	t.ch	c.ch	TP	AL	GL
0	356	275	85	48	0.10	31.0	35	135	4.4	72	—	59	15	4.4
1	435	183	62	73	0.06	25.0	—	15.0	5.2	84	53	62	18	4.4
2	264	225	70	4.8	0.20	29.2	—	16.6	5.2	84	53	66	20	4.6
3	132	142	49	—	0.06	25.6	—	15.6	5.0	—	—	—	—	—
4	290	152	60	4.6	—	25.0	—	15.6	3.9	85	54	58	15	4.3
5	132	150	50	—	—	—	40	—	—	—	—	—	—	—
6	132	107	45	3.6	0.04	28.0	—	—	—	—	72	21	5.1	—
7	145	62	25	2.0	0.12	—	—	16.2	4.8	74	38	—	—	—
8	145	100	75	—	0.03	26.5	—	—	—	—	—	—	—	—
9	—	36	21	5.8	—	—	—	—	—	53	29	55	14	4.1
11	72	36	21	—	0.10	32.0	42	16.4	3.7	—	—	—	—	—
12	290	38	11	3.2	0.20	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13	72	15	15	—	0.20	43.0	—	22.0	3.4	—	—	—	—	—
14	1812	300	185	23	—	70.0	—	16.6	1.7	38.4	22.7	53	13	4.0
症例 II														
N	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	MG	BSP	Kunkel	TTT	Cho-T	Co	TP	AL	GL
0	145	37	23	2.0	0.20	21.0	48	20.0	5.8	—	R ₂	61	18	4.3
1	132	50	75	1.4	0.20	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	—	65	40	2.4	0.10	34.4	—	18.2	4.5	—	R _{5(B)}	64	18	4.6
3	183	35	55	—	0.30	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4	145	85	65	2.6	0.40	18.0	29	9.2	1.4	—	R _{4(B)}	64	24	4.0
5	72	32	24	—	0.30	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6	72	47	30	2.4	0.30	17.0	—	—	—	—	—	5.6	2.9	2.7
7	—	—	—	—	—	27.8	30	22.0	5.8	—	R _{4(S)}	—	—	—
8	183	36	45	—	0.20	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	145	23	14	3.2	0.28	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10	—	—	—	—	—	12.0	—	9.8	2.8	—	R _{5(B)}	61	30	3.1
13	725	750	475	—	0.10	50.0	—	19.0	7.0	—	R ₅	—	—	—
14	495	480	375	4.6	0.09	—	—	—	—	—	—	—	—	—

第8表. 閉塞性黄疸における酵素活性値の変動

症例 I						症例 II					
N	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	N	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E
0	264	70	19	12.1	0.53	0	145	120	100	19.0	0.42
1	264	75	15	11.6	0.41	1	145	120	115	—	0.38
2	198	78	22	12.1	0.52	2	725	165	100	18.0	0.45
3	145	85	35	14.0	0.67	5	580	65	55	13.9	0.98
4	100	65	20	20.4	0.30	6	507	65	30	24.0	1.20
5	132	100	55	11.5	0.34	7	145	43	25	—	0.60
6	—	—	—	—	—	8	362	49	60	13.5	0.80
7	145	65	30	13.7	—	9	395	90	72	17.0	0.70
8	—	—	—	—	—	10	1260	200	115	12.8	0.60
9	—	65	30	13.5	0.30	11	580	145	85	19.8	0.30
10	725	90	20	—	0.30	12	290	95	60	15.0	0.40
						13	145	135	80	—	0.50
						14	181	135	115	15.9	0.40
						15	290	170	105	10.0	0.48
						17	145	—	—	—	—
						18	330	85	35	38.7	0.46
						19	100	50	55	17.5	0.32
						20	396	65	35	—	0.32
						21	495	60	70	—	0.52
						22	264	40	40	—	—
						23	363	50	35	26.8	0.38
						24	605	45	30	44.8	0.42
						25	580	94	45	5.7	0.35
						26	726	93	44	—	—
						27	660	101	38	7.9	0.38
						28	141	101	47	—	—
						29	—	120	53	16.5	—
						30	194	120	44	—	0.30
						31	780	114	57	—	—

は、大抵、慢性肝炎時の変動とほぼ同様の型をとることが観察されたが、変動範囲はさらに小さくなり、昏睡におちいり死亡した症例では、最後に急激なICD, GOT, GPT活性値の上昇が認

められた。

表7に示すごとく、各酵素活性値の変化と他の肝機能検査成績とを比較すると、一般肝機能が時間とともに漸次悪化してゆくことが観察されたが、とくに有意な関係は認められなかつた。

(4) 閉塞性黄疸における変動(表8)

閉塞性黄疸の2例も慢性肝炎の経過による変動と同様、ICD, GOT, GPT活性値は広範囲の変化を示しながら大体平行して変動するが、al-P-ase活性値はとくに高値を呈しながら変動するのが、他の肝疾患における変動と異なつて観察された。また、著明な黄疸を示さない胆道炎の場合には、各酵素活性値の変動も著明ではなかつた。

(5) 肝炎から慢性肝炎、肝硬変への経過をたどつた症例における変動(表9)

肝炎から肝硬変への経過をたどつた2例の変動を観察したが、前に述べた急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変の三者をつなぎ合わせたと同じような変動が認められた。すなわち大きく、また、急激に変動する活性値の波が、徐々に、小さな、変動の少ない、長い波型に移行してゆくことが観察された。このように、ICD活性値の変動はGOT, GPT活性値の変動と同時、または、1~2週間

第9表. 肝炎から慢性肝炎・肝硬変の経過をたどった症例における酵素活性値の変動

症例 I					症例 II											
w	ICD	GOT	GPT	Al-P	Ch-E	w	ICD	GOT	GPT	Al-P	Ch-E	MG	BSP	Kunkel	TTT	CCF
1	1280	220	225	3.5	0.58	1	824	170	95	1.9	0.49	70	5.0	28.8	10.4	++
2	1450	235	235	3.9	0.45	3	1420	215	200	2.3	—	25	—	24.0	15.5	++
3	1186	785	330	4.8	0.44	5	565	217	95	2.7	—	18	49.0	22.0	15.0	++
4	1840	1350	400	4.8	0.40	7	870	245	85	3.5	—	15	—	21.0	13.0	++
5	555	490	300	2.9	0.74	9	132	225	65	2.9	—	17.6	—	22.0	12.5	++
6	475	650	410	4.5	0.27	11	218	200	70	2.3	—	16.2	—	16.1	11.3	++
7	395	1280	950	4.6	0.41	13	680	197	66	2.2	—	18.1	40.0	20.4	13.0	++
8	362	700	410	3.8	0.38	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9	580	660	575	3.5	0.33	16	725	170	75	3.0	—	16.2	—	22.0	11.7	++
10	659	365	265	2.9	0.41	17	725	190	75	3.2	0.40	—	—	—	—	—
11	659	300	225	3.2	0.44	18	435	115	40	2.7	0.30	—	—	—	—	—
12	680	265	215	4.1	0.56	19	680	98	45	4.1	0.50	15.0	—	21.0	12.5	++
13	580	169	142	3.2	0.46	20	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14	—	—	—	—	—	21	265	—	—	—	—	13.6	—	23.0	11.3	++
15	145	80	70	2.8	0.52	22	725	137	62	2.6	0.30	—	—	—	—	—
16	290	—	—	4.3	—	23	366	120	58	—	0.30	16.0	—	22.0	13.0	++
17	435	36	38	1.8	0.40	24	435	180	100	2.3	0.40	—	—	—	—	—
18	217	19	21	1.9	—	25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
19	145	43	38	—	0.70	27	435	124	86	—	—	13.0	—	18.2	11.2	++
20	100	22	27	2.2	0.70	29	218	84	50	3.2	0.30	14.4	20.2	17.6	11.6	+
21	290	36	27	5.3	0.40	31	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
22	—	—	—	—	—	33	330	43	44	2.3	0.24	30.0	—	25.8	12.8	++
23	—	—	—	—	—	34	132	24	26	1.8	0.26	18.2	—	21.6	12.1	++
24	145	82	55	9.2	0.50	35	151	36	22	2.1	0.26	—	—	—	—	—
						36	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
						37	435	47	33	2.0	0.27	9.0	35.0	13.2	8.1	++
						38	165	77	34	4.0	0.39	14.4	—	16.0	9.2	+
						39	260	76	43	2.0	0.36	16.0	—	15.9	6.0	+

位の差をもつて大体平行して変動し、al-P-ase活性値は独自の変動を示し、またCh-E活性値はゆるやかに減少線をたどることが観察された。

IV) 各種肝疾患における男性ホルモン誘導体の酵素活性値に及ぼす影響

正常者7例(男4例 女3例), 慢性肝炎2例, 肝硬変2例, 閉塞性黄疸1例にHMDを長期間(3~4~7ヵ月)投与し, 毎週 ICD, GOT, GPT, al-P-ase, Ch-E活性値を測定し, その変動を観察した。また動物実験も同時に行ない病理学的にも検討し, 臨床例に対比して考察を試みた。

A) 臨床実験

(1) 正常者における観察

肝機能正常なる男女7例(男4例, 女3例)にHMD 1日20mgを3~4ヵ月間毎日経口投与して, 毎週1回各酵素活性値の測定を行ない, その変動を観察した。

ICD活性値については投与後3, 7, 10, 13週目に活性値の増加がみられるものが多く, 大体3~4週の周期で活性値の上昇が起こっていることがわかるが, さほど高度の上昇は認められなかった(図2)。

Transaminase活性値もICD活性値と大体同

第2図. HMD投与によるICD活性値の変動(正常者)

じ変化を示しているが, 活性値上昇の最高値が, 第8週前後にまとまてみられるのは興味ある事実であり, GOTよりGPTの方が高度の活性値上昇を示した(図3, 4)。

Al-P-ase, Ch-E活性値の変動には定まった傾向はなく, これらとICD, GOT, GPT活性

第3図. HMD投与によるGOT活性値の変動(正常者)

第4図. HMD投与によるGPT活性値の変動(正常者)

値との相関々係も認められなかつた(図5)。

HMD投与後1カ月頃よりBSPの停滞が認められるが、他の肝機能検査成績にはさほど著明な変化は認められなかつた。

(2) 慢性肝炎および肝硬変患者における観察

慢性肝炎2例および肝硬変2例にHMD1日20mgを毎日経口投与し、慢性肝炎2例は約7カ月、肝硬変は約3カ月間投与し、毎週1回各酵素活性

第5図. HMD投与によるal-P-ase, Ch-E活性値の変動(正常者)

第6図. HMD投与によるICD活性値の変動(慢性肝炎・肝硬変)

値の測定を行ない、その変動を観察した。

ICD活性値については、慢性肝炎では約10週間の間隔で活性値の上昇が認められ、肝硬変では投与後10週間前後に高度の活性値上昇があり、投与を中止した症例もあつた(図6)。

このように肝障害のあるものでは、肝機能正常者に比べて活性値の上昇を起こす間隔が長く、し

第7図. HMD投与によるGOT活性値の変動(慢性肝炎・肝硬変)

第8図. HMD投与によるGPT活性値の変動(慢性肝炎・肝硬変)

かも、その変化が著明であつた。

Transaminase活性値の変動は慢性肝炎においても、肝硬変においても、ICD活性値の変動と大体平行しているが、肝硬変の1例で、第7週目に著明な活性値の上昇が認められているのは、肝機能正常群の変動と類似している(図7, 8)。

Al-P-ase, Ch-E活性値についても図9のごとき変動を示すが、ICD活性値やtransaminase活性値のように一定の周期のある変動は認められなかった。BSPの停滞も肝機能正常群に比べてより著明であつた。

第9図. HMD投与によるal-P-ase, Ch-E活性値の変動(慢性肝炎・肝硬変)

第10表. HMD投与による酵素活性値の変動(閉塞性黄疸. 第4週にて投与中止)

w	ICD	GOT	GPT	AL-P	Ch-E	MG	BSP
V	—	—	—	—	—	9.0	12.5
1	—	—	—	—	—	—	—
2	—	330	530	—	—	7.0	18.0
3	264	416	630	11.9	0.43	—	—
4	870	880	730	14.6	0.60	36.5	—
5	435	200	270	7.8	0.68	25.2	—
6	—	—	—	—	—	—	—
7	145	52	60	7.0	1.00	14.6	—
8	181	27	17	5.6	0.80	—	—
9	145	—	—	—	—	—	—
10	109	8	3	5.0	0.80	6.2	5.0

(3) 閉塞性黄疸患者における観察(表10)

閉塞性黄疸におけるHMDの投与は勧められないが、投与中の1例に遭遇し、中途より各酵素の活性値を測定することができたが、HMD1日15mgの投与で4週間後に酵素活性値の高度上昇と黄疸の増強が著明となり、HMDの投与を中止してその後6週間、回復の状態を観察した。

HMDの投与とともにICD, GOT, GPT, al-P-ase活性値は上昇を開始しはじめ、第4週には4者とも活性値の上昇が著しく高度となつたが、HMD投与を中止したところ、急性肝炎の回復期における各酵素活性値の変動のごとく、急激に活性値の低下していくのが認められた。他の肝機能検査でもBSP停滞の増加、黄疸指数の上昇が急激に認められた。

第11表. 4Cl-TA投与によるICD活性値の変動(雄性家兎5匹)

No	1		2		3		4		5		ICD
W	ICD	体重	ICD	体重	ICD	体重	ICD	体重	ICD	体重	平均
1	3141	2300	3260	2240	1700	2080	2789	2150	2537	2120	2685
2	2900	2450	1648	2250	2110	2230	1700	2200	1911	2250	2052
3	2373	2500	2100	2250	1845	2320	1780	2200	1659	2200	1951
4	2789	2630	2008	2280	2342	2420	1896	1900	2063	2120	2220
5	3030	2620	2636	2220	1582	2440	1977	1850	1054	2000	2056
6	1780	2620	2260	2100	1977	2380	1648	1730	1450	1950	1823
7	1560	2540	1848	1780	2030	2300	1804	1650	2138	1880	1696
8	1713	2800			3426	2300			1582	1800	1696
9	1977	2850			1977	2180			3427	2100	2460
10	1846	2770			2373	2180			4219	2140	2813
11	1870	2780			1450	2400			2900	2200	2073
12	1740	2660			1450	2220			2610	2100	1933
13	1384	2680			1647	2200			2373	2020	1801
14	2320	2550			1740	2100			2900	1900	2320
15	2175	2700			2030	2040			1667	1840	1957
16	1450	2950			1450	2180			2755	2200	1885
17	2030	3000			2175	2110			2030	2100	2078
18	1450	2810			1087	2040			1308	2150	1281
19	1740	3000			2175	2000			3190	2220	2368
20	2393	3000			1740	2240			3688	2300	2610
21	1452	3080			1651	2200			1979	2040	1694
22	2175	3100			2900	2300			2320	2460	2465
23	2030	3110			2465	2200			1885	2240	2127
24	1850	3020			1885	2340			1920	2350	1885
25	1342	3000			1450	2080			1637	2400	1474
26	1450	2800			1450	2250			1740	2400	1547
27	1590	2850							3045	2200	2320
28	1305	2600							3190	2150	2248

第10図. 4Cl-TA投与によるICD活性値の変動(ウサギNo. 1, 3, 5)

(小括)

以上のごとく臨床例におけるHMDの長期投与による観察では、ICD, GOT, GPT活性値は大体一定の周期で平行して上昇を示し、肝障害の程度が高いものほど活性値の上昇も著明であった。またBSPの停滞がどの例においても認められ、酵素活性値の上昇とともに、閉塞性のものではとくに短期間に著明な上昇が起こるのが認められた。

B) 動物実験(表11, 図10)

臨床例における観察をうらづけるため、体重

2000~2300gの雄性家兎5匹に4Cl-testosterone acetate (4Cl-TA) 1日10mgを毎日筋注し、6カ月間にわたり、毎週1回ICD活性値ならびに体重の測定を行ない、その変動を観察した。

ICD活性値は家兎における観察でも4~5週の周期をもつて上昇し、臨床例とほぼ同様の変動を示すことが観察された。経過観察中に家兎2匹が死亡したので、6カ月間観察しえた3匹につき、最後に大量採血ならびに肝組織の一部摘出を行ない、他の酵素活性値の測定および一般肝機能検査を行ない、さらに病理学的検索を加えた。

家兎における血清ICD活性値は正常人に比べて約10倍も高く、正常値は例数が少ないため不明であるが、経過中の活性値変動は、最高4218単位、最低1087単位であった。

GOT, GPT活性値は最後の採血による測定ではほぼ正常値を示し、他の肝機能もヒトのそれと比較するわけにはいかないが、3例ともA/G比の逆転もなく、CCFのみ陽性であった。

摘出肝の病理学的所見は、3例中2例にほとんど異常所見が認められず、1例に肝細胞の広範な水腫変性(hydropic degeneration)が認められるが、胆汁色素その他の沈着や胆栓などは全例に認められなかった。

V) 血清肝炎におけるICD, GOT, GPT活性値の変動

肝炎における黄疸発生以前にtransaminase活性値の上昇がみられることは、すでにHavens¹⁵⁾、椎名らにより報告されているが、血清肝炎におけるICD活性値の変動を観察するために、術中および術後に大量輸血を行なった20例の患者について、輸血後3カ月以上にわたり、酵素活性値の変動を観察した。

対象患者20例の内わけは、表12に示すごとく、胃切除、肺切除および整形外科的手術後の患者が主である。

約3カ月にわたる長期観察で、20例中外見上明らかな黄疸を認めた症例は1例もなかったが、ICD活性値500単位以上を上昇とすれば、経過中

第12表

No.	氏名	性	病名	輸血	ICD値	週
1	大	♀	胃切	200		
2	上	♂	胃切	200	614	8
3	三	♂	脊髄炎	600	1015	10
4	中	♂	脊髄炎	600	1040	10
5	雪	♂	脊髄炎	600		
6	後	♂	脊髄炎	400	605	6
7	村	♂	肺切	1000	500	8
8	大	♀	嚔血	200		
9	上	♂	肺切	800	1320	12
10	八	♀	肺切	800		
11	並	♀	吐血	800	725	7
12	佐	♂	腎切	2200		
13	福	♀	腎摘	3000	1160	9
14	内	♂	骨髄炎	1000		
15	松	♀	胃切	400		
16	古	♀	胃切	1400		
17	阿	♂	骨髄炎	1000		
18	竹	♀	骨髄炎	800	652	7
19	久	♂	脊髄炎	600		
20	新	♂	脊髄炎	1000		

第13表. 輸血より ICD 活性値増加までの期間

ICD 活性値の増加期間

第14表. ICD 活性値の増加と輸血量の関係

輸血量	例数	増加割合	ICD 最高値
500cc以下	5	20%	614, 605
500~999	8	63%	1320, 1040, 1015, 725, 652
1000~1999	5	20%	500
2000cc以上	2	50%	1160

に ICD 活性値の上昇を認めたものは 9 例で、最高 1320 単位に達したものもあつた。また、その際、GOT、GPT 活性値も同様に上昇を示していた。

ICD 活性値の増加と輸血後の期間との関係は表 13 に示すごとくで、6～12 週にわたり 8 週を中心として前後 3 週間位に増加するものと考えられた。

輸血量と ICD 活性値との関係は、表 14 に示す

ごとくで、輸血量 500cc 以下のもの 5 例中 2 例に増加をみ、500cc 以上 1000cc のもの 8 例中 5 例、1000cc 以上 2000cc のもの 5 例中 1 例、2000cc 以上のものでは 2 例中 1 例に増加が認められた。これより 500cc 以上 1000cc 輸血の場合に、活性値増加の発生頻度が最も高いことが認められる。

ICD 活性値の増加期間は表 13 に示すごとくで、1 週間以内に正常値に復帰する一群と、5～6 週間にわたり ICD 活性値の増加が認められる一群との二つの型があることが観察された。ICD 活性値増加期間と ICD 活性値最高との関係は、1 週間以内に正常に復帰した症例では一般に低く、1 週間以上 ICD 活性値の増加が継続した症例においては、ICD 活性最高値の上昇が著しいように観察された。

ICD 活性値と GOT、GPT 活性値の関係は、ほとんど総べての症例において 1 週間前後の相違をもつてよく一致したが、GOT、GPT 活性値の上昇を示さないで、ICD 活性値のみ増加した症例が 1 例認められたことは興味深い。その他の肝機能検査成績と ICD 活性値増加との関係は、さほど著明な相関が認められなかつたが、ICD 活性値の増加した時に、BSP の停滞増加が認められた。

(小括) (表 15)

これらの症例の示すように、輸血後の ICD 活性値の変動は、一過性に急激な上昇を示して後、正常に復帰するものと、比較的長期間 ICD 活性値の増加が継続するものとの二つの型を示した。

これらの症例には黄疸の発生をみた症例がなかつたために、黄疸発生時の酵素活性値の増加が、どれほど高値を示すかは観察できなかつたが、無黄疸型の血清肝炎と思われる症例において ICD、GOT、GPT 活性値の上昇することを観察した。

考 案

- (1) ICD 正常値は測定方法により多少の差異が認められるようであるが、Wolfson ら⁵⁾ は女 109±56 単位、男 110±49 単位と報告し、同じ

第15表. 輸血後の酵素活性値の変動

症例 I				症例 V				症例 IX				症例 XIII				症例 XVII			
W	ICD	GOT	GPT	W	ICD	GOT	GPT	W	ICD	GOT	GPT	W	ICD	GOT	GPT	W	ICD	GOT	GPT
1	145	32	14	1	290	23	23	8	725	60	96	1	—	6	4	1	191	12	11
8	362	27	33	2	72	20	14	9	594	52	78	4	100	6	4	1	212	37	13
9	66	10	10	3	72	23	20	10	660	—	—	6	660	48	84	2	425	46	28
10	99	12	8	4	145	17	16	11	396	48	71	7	605	44	71	4	109	20	2
11	231	—	—	5	66	15	9	12	1320	79	147	8	484	52	71	5	145	11	2
12	132	10	7	6	66	14	5	13	665	70	91	9	1160	205	190	6	145	10	2
症例 II				7	121	8	6	14	870	185	205	10	870	255	320	7	72	14	2
1	145	66	58	症例 VI				15	652	96	185	11	264	27	31	8	145	11	6
1	290	66	37	1	396	14	21	16	416	77	58	12	312	21	19	9	132	12	3
4	363	94	58	3	391	22	42	19	970	146	141	13	363	—	—	10	132	11	2
5	528	49	50	症例 X				症例 XIV				症例 XVIII				症例 XIX			
6	145	42	33	4	165	13	22	1	ICD	GOT	GPT	1	ICD	GOT	GPT	1	ICD	GOT	GPT
7	330	—	—	5	217	20	28	4	435	—	—	2	36	13	8	2	219	48	46
8	614	50	52	6	605	67	39	5	165	19	10	3	290	18	19	1	85	12	15
9	264	43	52	7	254	22	26	6	231	14	2	4	104	30	—	3	42	22	20
10	353	52	48	8	208	30	—	7	165	20	7	5	101	22	9	5	223	26	21
11	423	47	43	9	101	18	5	8	165	18	7	7	416	10	5	7	652	70	155
12	435	75	49	10	194	21	14	9	151	9	3	8	480	15	12	8	580	80	100
13	330	77	46	11	223	15	10	12	480	54	14	症例 XV				9	797	94	102
14	528	93	53	症例 VII				症例 XI				症例 XVI				10	1668	131	124
症例 III				1	100	17	11	4	363	37	41	1	ICD	GOT	GPT	11	1740	131	140
1	121	27	15	2	330	21	20	5	242	47	68	2	66	26	8	症例 XX			
1	100	32	41	3	198	26	30	6	605	92	80	4	363	50	34	1	223	12	17
2	297	17	20	4	231	22	12	7	725	88	120	5	291	39	26	2	334	23	36
3	111	27	27	5	165	27	12	8	725	110	94	6	111	15	14	3	151	—	—
4	150	27	21	6	121	—	—	9	660	84	102	7	145	21	16	4	170	27	12
5	191	28	15	7	290	75	37	10	572	54	40	症例 XVII				5	212	23	26
7	212	26	18	8	500	120	53	11	402	51	38	1	ICD	GOT	GPT	6	145	16	18
8	145	18	12	10	402	88	74	12	388	113	74	2	104	27	29	8	362	28	31
9	145	18	7	症例 VIII				13	334	—	—	1	241	54	25	症例 XX			
10	105	152	114	1	ICD	GOT	GPT	症例 XII				2	388	42	48	1	ICD	GOT	GPT
11	66	14	10	1	508	29	17	1	ICD	GOT	GPT	3	66	30	43	2	208	46	46
12	155	16	15	2	198	6	6	1	462	39	65	4	85	90	78	1	101	34	10
症例 IV				3	264	9	5	2	330	11	14	5	141	50	41	2	291	34	32
1	ICD	GOT	GPT	4	264	16	11	3	290	38	38	6	388	71	49	3	334	38	28
3	726	37	50	5	165	9	4	4	208	37	29	7	195	20	9	4	291	34	30
5	561	37	55	6	363	14	8	6	202	51	37	8	170	33	11	5	170	13	12
6	650	42	61	7	145	44	19	8	363	36	28	症例 XVIII				6	255	18	13
7	726	225	230	8	290	22	14	症例 XIX				症例 XX				8	145	15	11
8	725	22	82	12	194	29	19	症例 XX				症例 XX				9	145	17	14
9	797	70	102	症例 XX				症例 XX				症例 XX				10	217	34	39
10	1042	78	59	症例 XX				症例 XX				症例 XX				11	72	32	32
11	422	72	25	症例 XX				症例 XX				症例 XX				12	—	20	13
12	504	37	32	症例 XX				症例 XX				症例 XX				13	198	20	18
13	111	49	39	症例 XX				症例 XX				症例 XX				14	132	—	—
14	223	53	40	症例 XX				症例 XX				症例 XX				症例 XX			

第16表

報告者	方法	正常値	門脈硬化症	伝染性肝炎	胆のう管石症
KERPPOLAW.	0.60/min 400 ml room temp	27 ± 1.6 20 ~ 41	23 ~ 30.0	13 ~ 21.0	20 ~ 60
SCHWARTZ, M.A.	W.S.W.A. 10 min 37°C	109 ± 56 47 ~ 264	171	acute phase 1480	obstr. jaundice 310 ~ 3480
STERKEL, R.L.	W.S.W.A. 25 ± 0.5°C	67 ± 3.88 2 ~ 14	2 ~ 45	18 ~ 492	3 ~ 59
FRANKEN, F.H.	W.S.W.A. 20 ~ 25°C ml/hr	Male 100 ± 49 Female 100 ± 49			
WOLFSON, J.R.	W.S.W.A. 37°C ml/hr	90 ± 34.3 30 ~ 192			
BOWERS, J.R.	W.S.W.A. ml/hr/5°C	112 ± 36 50 ~ 220	All normal but 2	~ 2970	all normal but 1 patient
OKUMURA, M.	W.S.W.A. ml/hr	112 ± 36 50 ~ 220	81 ~ 530		
WHITE, W.A.	W.S.W.A.	< 270		1160 440 ~ 2750	
高 杉	Bowers (Karman U)	5.7 ± 2.1	7.4	224 (Chr Hep 121)	10.4
浪久・桜田	Taylor ml/hr/37°C Ox-BH	Male 147.5 ± 52 Female 187 ± 23	430		196
COHEN, N.N.	Bowers ml/hr/25°C	192.8	0.5 ~ 45.5 0.38 ~ 3.94	N × 175 ~ 56 inf N × 0.9 ~ 15.5 serum	

方法で, Okumuraら¹¹⁾は 112 ± 38単位と報告し, Sterkelは109 ± 56単位と報告している(表14)。

またBowers⁷⁾は90 ± 34.3単位と報告し, 本邦では同方法で高杉¹²⁾が 5.7 ± 2.1 Karman単位(Bowers法に換算すれば 165.3 ± 60.9単位)と報告し, Taylor法で当教室の桜田¹⁴⁾は女 187 ± 29.3単位, 男 197 ± 35.2単位と報告している。

著者はBowers法により血清 ICD活性値を測定したが, 正常男子50例の平均値は, 184 ± 27.2単位, 正常女子37例の平均値は 174 ± 21単位, 正常男女計87例の平均値は 180 ± 10.2単位という値

が得られ、Wolfsonら⁵⁾の報告と同様、男は女に比しやや高い値を示した。

(2) 血清 ICD 活性値は急性肝炎において最高値を示すことが、Sterkel¹⁾, White²⁾, Franken³⁾らにより報告されているが、Okumura¹¹⁾は最高 2970 単位に上昇した例を報告し、Sterkel¹⁾も正常者の 15 倍にも活性値の上昇した例を報告している。当教室の桜田も Taylor 法で 920 単位に達した例を報告しているが、著者の測定による 67 例の急性肝炎初期のものでは、最高 3625 単位に達したもののあった。

黄疸前期に ICD 活性値の上昇することが、Okumura¹¹⁾, Bodansky⁴⁾らにより報告されているが、著者が黄疸発生と同時に測定したものでは、ほとんどが 1000 単位以上の高値を示した。

黄疸発生後、ほとんどは 5～6 週で活性値が正常に復帰するため、測定の時期によつて、ICD 活性値は非常に異なり、そのため急性肝炎の ICD 活性値の平均値は 861 ± 153.5 単位と、広い分布を示した。

急性肝炎を ICD 活性値の面より観察すれば急性期、とくに黄疸発生期に ICD 活性値は最も高い値を示し、GOT、GPT 活性値もほとんどこれに平行した。

急性肝炎では ICD 活性値は黄疸の消退に伴うか、または、先行して下降し、5～6 週間で正常値に復帰するが、活性値が下降せずに数週間停滞するような型をとるものでは、しばしば慢性肝炎への移行がみられる。これは急性肝炎における肝実質の広範な炎症性変化のために、初期において ICD 活性値は高度に上昇するが、炎症性変化の軽快、または、遷延化により、活性値も下降、または、停滞の経過をたどることを意味するものと考えられた。

(3) 慢性肝炎は未だその定義が一定せず、肝生検の診断に負うべきところが大きであるが、今回対象とした症例には、必ずしも肝生検を行なわなかったものでも、経過および他の肝機能より慢性肝炎と診断したものも含めた。

ICD 活性値の面よりみれば、慢性肝炎および肝硬変には二つの時期が認められ、ICD 活性値が正常またはそれ以下の値をとる時期と、ICD 活性値が増加する時期とがあり、この時期には肝の炎症再燃や肝細胞壊死が進展しているものと考えられる。Cohen²⁰⁾は、active な時期に ICD 活性値は正常値の 1.78 倍、inactive な時期には正常値の 0.59 倍と報告している。

急性肝炎から慢性肝炎に移行すると、急性肝炎にみられた肝実質の広範な炎症性変化と異なり、炎症性変化の遷延化にともなつて部分的に炎症再燃や壊死性の変化をくりかえし、そのため ICD 活性値もその変化にともなつて軽度ないし、中等度の上昇または下降を示し、肝の線維化から肝硬変に移行するが、それに従つて活性値の上昇、下降も徐々に小さくなるものと考えられる。

肝硬変の経過中、症状の安定している inactive な時期には、ICD 活性値もほとんど正常値をこえず、変動も少ないが、腹水貯留、昏睡の発現などの active な時期には、活性値もその状態に応じた上昇を示した。さらに昏睡が高度に進行し、死の転帰をたどる場合、末期に近いほど活性値は著明に上昇するように観察された。

急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変の経過中、transaminase 活性値は、ICD 活性値とほぼ平行して変動したが、非逸脱型酵素である Ch-E 活性値は漸次減少することが認められた。

Wroblewski は transaminase 活性値を中心に肝硬変を 4 群に分類しているが、ICD 活性値の変動を観察することにより、これらの分類もまた可能であり、進んで肝硬変の分類に資するところがあるものと考えられる。

(4) 肝性昏睡において、桜田¹⁴⁾は、ICD 活性値は中等度の上昇を示し、かつまた、上昇の時期は昏睡の招来より、やや遅れると報告しているが、著者の観察によれば ICD 活性値は、昏睡期には昏睡前期に比べて、かなりの上昇が認められ、transaminase 活性値についても同様のことが認められた。しかして死亡に至るものと、再

び覚醒するものとは、死亡に至るものの方が ICD, GOT, GPT 活性値上昇は著しく、予後の診断にも役立つように思われた。

肝性昏睡における血中アンモニア量は、当教室井手¹⁰⁾の報告通り、酵素活性値測定と同時に測定した成績では、全例ともに増加が認められた。

逸脱酵素活性値および血中アンモニア量が、肝性昏睡において上昇するのに反し、非逸脱酵素活性値には著明な変化が認められなかった。

(5) Williams-Ashman⁵⁾らは、各種閉塞性黄疸では ICD 活性値の上昇を認めなかったと報告しているが、Bowers⁷⁾は正常値の 1.6 倍で、とくに悪性腫瘍によるものでは、正常値の 3.2 倍にもなると報告し、必ずしもその結論の一致をみていないが、著者の得た成績では広い範囲に分布していることが認められた。しかし、これらの例について、他の肝機能検査成績を参考に観察すると、経過が長く、肝実質や肝細胞に障害の及んでいるものと、胆石症などの初期で、いまだ肝実質障害の起こっていないものとは、必然的に活性値に差を生じ、障害の肝細胞に及んだ例においては、ICD 活性値の増加が著しく、単なる胆道閉塞においては、ICD 活性値に影響がないものと考えられた。このことは、さらに、黄疸発現期において、炎症性のものか、閉塞性のものかを鑑別することに役立つことを示すものであり、また、閉塞性黄疸においても、肝細胞障害の有無を知ることには有用であり、進んでは外科的手術適応の診断にも大いに価値があるものと考えられた。

(6) 肝障害のない高血圧症 21 例、胃癌 9 例、エリテマトーデス 3 例の各平均値は、ほぼ正常値と一致しており、ICD 活性値の上昇は認められなかった。

高血圧症患者の $\frac{1}{3}$ に心筋障害が認められたが、それらにおいては ICD 活性値の上昇は認められなかった。各種組織中の本酵素の存在は Stranjord²⁾ によつて検索せられているが、肝および心筋に最も多量に含まれるといわれており、死亡 10 時間以内の剖検例で測定したところ、肝および心筋では量的に大差のなかったことを報告している。こ

れより考えれば、心筋硬塞時に ICD 活性値が上昇する可能性があるが、Bowers⁷⁾は、心筋硬塞例で ICD 活性値の上昇を来した例を報告している。

肝と心筋の組織中の本酵素含有量がほとんど同量であるにもかかわらず、心筋硬塞例に急性肝障害時にみられるような ICD 活性値の高度上昇がみられないのは、ICD が肝細胞に何か特異性を有するのであるか、あるいは心筋より逸脱した酵素が肝により容易に不活性化されるものと考えられる。

また、桜田¹⁴⁾は、うつ血性心不全での ICD 活性値の上昇は、肝細胞障害が二次的に生じて来たためであると報告しているが、肝細胞障害以外に、肝の血液循環不全による酵素不活性化の遅延も考慮せねばならぬであろう。

薬疹その他は症例が少なく、結論を得るには至らなかった。

(7) 1937 年 Kochakian が男性ホルモンに蛋白同化作用のあることを発見して以来、性ホルモン作用が弱く、同化作用の強力な新しい男性ホルモン誘導体がつぎつぎに作られ、臨床面においても広く応用されるようになったが、肝に対する影響も近年盛んに研究されている。

男性ホルモン誘導体の長期連用中に発生した黄疸について Werner¹⁸⁾、Almaden、堂野前、勝木、浪久らの報告があるが、酵素活性値の変動についても、1959 年 Kory¹⁷⁾ らの transaminase 活性値の上昇と、BSP の停滞を起こすという報告をはじめとして、本邦においても、勝木²⁰⁾、桜田¹⁴⁾らの同様な報告がある。

著者も肝機能正常者および急性肝炎を除く他の肝疾患患者に HMD 1 日 20mg を投与し、毎週 1 回各酵素活性値の変動を測定したが、正常者では、ICD 活性値に、大体 3～4 週間々隔で中等度以下の上昇をくり返す波型が観察された。

Transaminase 活性値も ICD 活性値と大体平行した変動を示し、活性値の最高値は投与後 8 週間前後に認められた。これにくらべて慢性肝炎や

肝硬変のごとく、肝実質性変化のあるものにHMDを投与した場合、上昇の波の間隔は約10週間となり、正常者に投与した場合と比べて2～3倍長く、上昇の度合も一段と高くなっているのが認められた。

ICD活性値およびtransaminase活性値の変動は、正常者に投与した場合と同様、大体平行して変化するが、肝硬変では、これらの活性値が7～11週目で最高値に達し、投与中止を行なっている点、やはり、肝障害の高度なものほど、これら酵素活性値に及ぼす影響も大きく、したがって回復力も劣ることが考えられた。

Al-P-ase, Ch-E活性値も独自の変動をするが、ICD, transaminase活性値との明瞭な相関々係は認められなかった。

Transaminase活性値の上昇は、一部蛋白同化作用の亢進を意味するものといわれるが、動物実験におけるICD活性値の変動と、体重の変化との関係を見ても、体重増加に際して必ずしも活性値の上昇がみられぬ点、いまだ疑問がある。

BSPの停滞は、経過に伴なつて、ほとんどの例において認められたが、他の肝機能検査成績に異常のないこと、ICD, transaminase活性値が波型を画いて上昇すること等を考え合わせると不明な作用機序が多く、一般にも、これら成因については明らかにされていない。

いずれにせよ、これら蛋白同化ステロイドに特有な働きは、初めから肝障害のあるなしにかかわらず、血清ICD, transaminase活性値の上昇することと、BSPの排泄障害が起こることである。明らかな肝障害の発生時にはal-P-ase活性値も、やゝ上昇するが、高度のICD, transaminase活性値の上昇や、BSP停滞の起こった時でさえも、さほどに臨床症状には異常が認められなかった。

BSPと血清酵素活性値との関係については、著者の観察ではICD, transaminase活性値の上昇は、BSPの停滞に先行して起こることが認められた。

Kory¹⁷⁾によれば、蛋白同化ステロイドは、肝臓毒としての作用があるとしているが、長期間の使用で、まず肝細胞内酵素に重大な障害を与え、

血中逸脱酵素活性値の増加を来し、その結果BSPあるいは胆汁のごとき物質の移送、代謝、排泄に不全が起こつて来るものと考えられる。

本薬投与による肝組織の変化は、Schaffnerらの生検による病理組織学的報告では、肝細胞あるいは星細胞における胆汁うっ滞で、ある場合には肝細胞質の変化も認められ、胆細管炎の像は本薬の投与による特異なものではないという。

著者も家兎における動物実験で、6カ月間4Cl-TAを投与したあとの肝の変化を病理組織学的に検索し、3例中1例に肝細胞の広範な水腫変性を認めたが、光学顕微鏡による組織学的な変化が認められなくとも、ICD活性値の上昇の起こることが観察された。

(8) 血清肝炎の潜伏期間中に黄疸発生を予知し、治療が開始できたならば、重篤な黄疸の発生予防や予後の面で非常に価値があるものと考えられる。この点で輸血後の患者についてICD, transaminase活性値の変動を観察し、明らかに早期治療開始によつて黄疸発生が阻止されたと思われる症例を経験した。

Transaminase活性値の上昇から血清肝炎の発病率を考えると、Havens¹⁵⁾による無黄疸性の肝炎も含まれ、北本¹⁰⁾らの報告でも63.7% (黄疸発生22.6%)の高率を示している。

著者の観察では、20例中9例にICD活性値の上昇が認められ、上昇率は45%であつた。

ICD活性値の上昇と輸血後の期間との関係は、大体8週前後に活性値の上昇するものが多く、血清肝炎の潜伏期間の報告のある石井らの60～80日、小坂らの19～180日、楠井らの40～90日に大体一致している。

ICD活性値の増加期間は、一過性に急激に上昇する型と、比較的長期間上昇の持続する型との二型が認められ、一過性に上昇するものより長期間上昇を続けるものの方が、ICD活性値の最高値が高いように観察され、この型のものがしばしば黄疸発生に至るのではないかと考えられた。

ICD活性値とtransaminase活性値との関係は、ほとんど総べての症例において1週間前後の相違でよく平行して変動し、診断上いずれが優位であるか定めがたかつた。

黄疸発生に至った症例がなかつたため、黄疸発生前のICD活性値の変化を直接観察することができなかつたが、輸血後のある時期に長期間ICD活性値の上昇を認めた症例から、黄疸発生以前のICD, GOT, GPT活性値の上昇の具合を推測することは、さして困難ではないように考えられた。

これらのことから、ICD活性値の上昇は、血清肝炎の早期治療開始に重要な役割をはたすものと考えられた。

以上のことより、逸脱酵素の一つであるICDは、肝疾患、とくに急性肝炎のごとき肝細胞障害において特異的に活性値の上昇を来すが、活性値上昇は非常に敏感で、光学顕微鏡による病理組織学的変化の発見される以前に、活性値上昇の起こって来ることが認められ、急性肝炎その他の肝細胞障害の予防に今後大いに役立つものと考えられた。

結 論

以上、ICD活性値を中心としたGOT, GPT, al-P-ase, Ch-E活性値変動の臨床的観察から、以下のごとき結論を得た。

(1) Bowers法による正常男子50例のICD活性値平均は 184 ± 27.2 単位、正常女子37例の平均は 174 ± 21.0 単位、正常男女計87例の平均は 180 ± 10.2 単位であつた。

(2) ICD活性値は急性肝炎において、著明な上昇を示し、慢性肝炎、肝硬変では正常ないし正常値を多少上まわる値を示した。

(3) 閉塞性黄疸においては、閉塞が新鮮で、いまだ肝実質障害を起こしていないものは、ICD活性値の上昇がみられず、閉塞が長期間にわたり二次的に肝実質障害を伴うに至つたものでは、ICD活性値の上昇が認められた。これらの結果より、ICD活性値の測定は、肝炎あるいは閉塞性黄疸の鑑別に資するところがあり、また、閉塞性黄疸における実質障害の有無についても資するところがあるものと思われた。

(4) ICD活性値は肝性昏睡患者において上昇し、とくに死亡直前に高値を示すことが観察された。肝性昏睡期におけるICD, GOT, GPT活性値および血中アンモニア量の相互間には、正の相関関係のあることが認められた。

(5) 急性肝炎において、ICD活性値の上昇が5～6週間で正常に復帰した症例においては予後が良好であつた。

慢性肝炎、肝硬変において、経過中にICD活性値の上昇を認めた時期があつたが、その上昇の程度は肝硬変においては軽度であり、上昇の周期も延長していることが認められた。

肝疾患の経過において、ICD活性値とtransaminase活性値とは、ほとんど平行した。

慢性肝炎および肝硬変におけるICD活性値の上昇は、肝の炎症ないし壊死機転の進展を推測せしめ、本酵素の測定は、これら疾患の予後判定に役立つものと考えられた。

(6) 正常者および肝疾患患者にHMDを長期間投与した際、周期的に、ICD, GOT, GPT活性値の上昇することが認められ、肝障害の高度なものに投与した際は、活性値の上昇も著明であり、本薬使用による酵素活性値上昇の一部は肝細胞障害に由来するものと考えられた。

(7) 輸血後の患者では、その45%にICD活性値の増加が認められ、輸血後8週間前後に最も多く、一過性の上昇を示すものと、長期間上昇を続けるものとの二型のあることが観察された。

文 献

- 1) Sterkel, R.L. et al.: J. Lab. clin. Med., 52: 176, 1958. —2) White, L.P. et al.: J. clin. Invest., 38: 2111, 1959. —3) Franken, F.H. et al.: Klin. Wschr., 38: 800, 1960. —4) Bodansky, O. et al.: Pediatrics, 25: 807, 1960. —5) Wolfson, S.K. and Williams-Ashman, H.G.: Proc. Soc. exp. biol., 96: 231, 1957. —6) Taylor, T.H. and Friedman M.E.: Clin. Chem., 6: 208, 1960. —7) Bowers, G.N.: Clin. Chem., 5: 509, 1959. —8) Schmidt, E. et al.: Klin. Wschr., 36: 172, 1958. —9) Kerppola, William, et al.: Acta med. scand., 164: 357, 1959. —10) West, M. et al.: Amer. J. med. Sci. 241: 350, 1961. —11) Okumura, M. & Spellberg, M.A.: Gastroenterology, 39: 305, 1961. —12) 高杉年雄: 日内会誌, 50: 527, 1961. —13) 石井兼央: 最新医学, 16: 45, 1961. —14) 桜田俊郎: 日内会誌, 51: 55, 1963. —15) Havens, W.P.: Amer. J. Med., 32: 665, 1962. —16) 北本治他: 内科, 11: 647, 1963. —17) Kory, R.C.: Amer. J. Med., 26: 243, 1959. —18) Werner, S.C. et al.: Amer. J. Med., 8: 325, 1950. —19) 井手美彦: 日内会誌, 49: 1301, 1961. —20) Cohen, N.N.: Ann. intern. Med., 55: 604, 1961.