

(金沢大学審査学位論文)

# 主として肝疾患並びに悪性腫瘍における血清 Phosphohexoseisomerase 及び Cholinesterase の消長について

## 〔I〕臨床的考察

金沢大学医学部第二内科教室(主任 村上元孝教授)

泊 康 男

(昭和34年9月16日受付)

本論文の要旨はこれを第55回日本内科学会講演会において発表した。

近年、体液殊に血清中に種々の細胞内酵素が認められ、健常人においてはほぼ一定に保たれているが、或る種の疾病時にそれぞれ変動を来すことが次第に明らかとなつた。特に最近 glutamic oxalacetic transaminase (GOT) が心筋梗塞の患者血清中に著しく増加し<sup>1)</sup>、その早期診断に重要な価値を有することが知られて以来、他の酵素系に関する研究も急速に進展し、その臨床的並びに病態生理学的意義の解明に向つて多くの努力がなされつつある。

解糖系酵素の中でも現在迄に aldolase その他数種のものが血清中に証明されているが、Phosphohexoseisomerase (PHI) も亦その一種であり、これは glucose-6-phosphate $\rightleftharpoons$ fructose-6-phosphate の反応を触媒する所謂 6 炭糖燐酸の異性体生成酵素である。生体において 1933 年 Lohmann<sup>2)</sup> がはじめてこれを蛙の筋肉中に見出し、更に心筋、肝、腎、脳、血球等広く生体組織に分布することが明らかにされた。人血清中には 1953 年 Bodansky<sup>3)</sup> がはじめてこれを見出し、更に悪性腫瘍の転移を認める場合に、Bruns 等<sup>4)</sup> はウイルス性肝炎の初期に、最近 Bing 等<sup>5)</sup> は心筋梗塞の初期においてもそれぞれ血清中に著しく増加することを報告した。

一方血清中にアセチルコリンを水解する Cholinesterase (ChE) の存在することは、1914 年 Dale<sup>6)</sup> によりはじめて報告されたが、その後 Mendel 等<sup>7)</sup> により生体には特異的(真性)及び非特異的(偽性) ChE の 2 種類が存し、前者は脳その他の神経系、筋肉及び赤血球等に、後者は血清、肝、膵及び腎等に主として存在することが明らかにされた。血清 ChE の意

義に関しては未だ明らかではないが、一般に生体内のアセチルコリンの水解に対し本質的な意義を有するものは特異的 ChE の方で、非特異的 ChE は本質的な役割を有しないものも考えられている<sup>8)</sup>。しかし臨床的に Antopol 等<sup>10)</sup> により肝疾患時に血清 ChE の減少を来すことが報告されて以来、内外において多くの検討がなされ、殊に高度の肝機能障害を有する場合に著しい減少を来すことが確認された。しかしその減少は単に肝疾患においてのみ特有のものではなくて、悪性腫瘍その他の疾患に際しても屢々認められることが明らかにされた。

従来本邦においても血清 ChE の消長について多くの報告がなされているが、解糖系酵素の研究が比較的少なく、殊に PHI の消長に関する知見は極めて乏しい。そこで著者は主として肝疾患及び悪性腫瘍の臨床例につきその詳細なる検討を加えると共に、同時に ChE の消長も併せて観察した。これら血清内酵素の変動を来す機序に関しては今日なお明らかではないが、上記の知見からしても酵素の種類により若干その趣きを異にするであろうことが想像され得る。著者の報告は同一資料につき PHI と ChE を同時に測定したものであり、従つてこの間の事情をより明らかにし得るものと信ずる。

### 臨床材料及び実験方法

#### 〔I〕臨床材料

患者の大部分は過去 1 年数カ月にわたり当内科を訪れた者より選ばれ、一部は当大学外科及び他の病院より資料を提供されたもので、肝疾患及び悪性腫瘍を主

Changes of Serum Phosphohexoseisomerase and Cholinesterase in Liver Diseases, Malignant Tumors etc. (I) Clinical Investigation. Yasuo Tomari, Department of Internal Medicine (II) (Director : prof. M. Murakami), School of Medicine, University of Kanazawa.

とせる諸疾患 197 例について実施した。なお健康人対照には当科医局員、インターン生、看護婦（男女各々 10 例）をこれにあてた。

## 〔Ⅱ〕採 血

普通昼食前空腹時に乾燥注射器で肘静脈より 3~4 ml 採血し、これを小試験管に移して静置し、少なくとも 1 時間以内に遠心して透明なる血清を分離する。溶血せるものは実験には供し得ない。分離せる血清は直ちに実験に供するが、氷室（4°C 以下）に保存せるものは 3~4 日以内ならば殆んど活性の低下を認めない。

## 〔Ⅲ〕酵素活性の測定

### I 血清 PHI 活性の測定 (Bruns, Hinsberg<sup>11)</sup>)

#### (原 理)

基質として glucose-6-phosphate を使用し、これに緩衝液及び被検血清を加えて一定温度で一定時間 incubate し、PHI の作用により生じた fructose-6-phosphate の量を Roe<sup>12)</sup> の方法で定量し、これを mm<sup>3</sup> に換算してその活性をあらわす。

#### (試 薬)

1) glucose-6-phosphate 溶液 (g-6-p 液) : 0.06 M, pH 7.8

glucose-6-phosphate Ba 塩 (Seegmiller 等<sup>13)</sup> の方法で無水葡萄糖より合成せるもの 3.12g を約 60ml の 1/10N 塩酸に溶かし、飽和硫酸ソーダの適当量を加えて硫酸バリウムを沈澱を生ぜしめ、遠心して上澄を分離する。沈澱を更に 20ml の 1/10N 塩酸に浮遊せしめ再び遠心して得た上澄を前の上澄に加える。これを苛性ソーダ溶液で pH 7.8 に調整せる後蒸溜水を加えて 100ml にする。(褐色瓶にて氷室保存)

2) 緩衝液 (1/10M 溶性バルビタール, 1/10N 塩酸 : pH 7.8)

3) 除蛋白液 (7%三塩化醋酸)

4) レゾルシン試薬 (0.1% 純アルコール溶液)

5) 30%塩酸

#### (術 式)

共栓付試験管に g-6-p 液 0.5ml, 緩衝液 0.5ml 及び被検血清 0.5ml を加えて混和し、栓をして 37°C 恒温水槽に 1 時間 incubate せる後、除蛋白液 3.5ml を加えて振盪混和し、暫時放置後濾過する。対照には g-6-p 液, 緩衝液, 除蛋白液, 被検血清の順に加えたものを振盪混和しその濾液を用いる。

上記濾液 2ml をそれぞれ 10ml の目盛付共栓試験管にとり、これにレゾルシン試薬 2ml, 更に 30%塩酸を加えて 10ml となし、密栓して烈しく振盪混和せる後、80°C 温水浴にて 8 分間正確に加温して呈色せし

め、流水中に 5 分間冷却せる後、光電比色計 (日立製, フィルター-BG) にて生じた fructose-6-phosphate (f-6-p) を比色定量する。盲験には濾液の代りに蒸溜水 2ml をとり、これに上記試薬を加えて同様の操作を施したものを使用し、これを透過率 100% にあわせて対照、被検液の透過率を求め、あらかじめ作製した fructose の基準曲線より生じた f-6-p の量を求める。(f-6-p は fructose の 55% の発色度を有する。)

#### (活性のあらわしかた)

血清 1ml, 37°C, 1 時間の incubation により生じた f-6-p の量を mm<sup>3</sup> に換算し、その数値をもつて PHI 活性をあらわした。今 fructose 基準曲線より得られた対照及び被検液の値をそれぞれ  $x\gamma/ml$ ,  $y\gamma/ml$  とすると、

f-6-p 1 micro Mol = 260 $\gamma$  = 22.4mm<sup>3</sup> であるから生じた f-6-p の量 (mm<sup>3</sup>) は次の計算で求められる。

$$f-6-p \text{ mm}^3/ml/hr = \frac{5(y-x)}{0.55} \div 260 \times 22.4 \times 2$$

### II 血清 ChE 活性の測定

(Michel<sup>14)</sup>, Alcalde<sup>15)</sup>, 高橋, 柴田<sup>16-18)</sup>)

#### (原 理)

基質としてアセチルコリンを使用し、これに緩衝液、被検血清を加えて一定温度で、一定時間 incubate し、ChE の作用によりアセチルコリンから遊離せる醋酸によつて、反応液の pH が低下する度合をガラス電極 pH メーターで測定してその活性をあらわす。

#### (試 薬)

1) アセチルコリン溶液

Ovisot (第一製薬) 0.1g を使用直前 2ml の蒸溜水に溶かして用いる。

2) 緩衝液 (pH 8.3)

バルビタール 1.25g, 溶性バルビタール 3.5g, グリセロリン酸ソーダ 5g を蒸溜水に溶かして 1l にする。(氷室保存)

3) 0.1g/dl サリチル酸エゼリン溶液

#### (術 式)

小試験管に蒸溜水 1.5ml, 緩衝液 0.5ml, アセチルコリン溶液 0.1ml, 被検血清 0.1ml を加えて転倒混和する。対照には被検液の代りに蒸溜水 0.1ml を加える。これを 37°C 恒温水槽中に 1 時間 incubate せる後、各試験管にサリチル酸エゼリン溶液 1 滴を加えて転倒混和し、反応を中止する。これを小ビーカーに移し、pH メーター (島津製 GU-I 型) で各液の pH を測定する。

#### (活性のあらわしかた)

今対照の pH を  $x$  とし、被検液のそれを  $y$  とすると、血清 0.1ml で 37°C 1 時間の incubation によ

り生じた被検液の pH 降下度 ( $-\Delta pH$ ) は  $x-y$  であり、この数値をもつて ChE の活性をあらわした。

実験成績

1) 健康人

健康男女各々10例について得た成績を表1に示した。血清 PHI は男子では 46~75 (平均 58), 女子では 45~69 (平均 55), 血清 ChE は男子では 0.80~1.15 (平均 0.96), 女子では 0.80~1.10 (平均 0.92) であり、女子では男子に比して両者共僅かに低値を示したが、推計学的には全く有意の差は認められなかった。又男女合計 20 例の平均値は PHI 57±4, ChE 0.94±0.06 であり、PHI 及び ChE 活性の間には特に一定の関係は認められないようである。

2) 肝疾患 (悪性腫瘍を除く)

急性或いは遷延性肝炎, 血清肝炎, 肝硬変症, バンチ氏症候群, 種々の薬物中毒による黄疸, 肝膿瘍, 溶血性黄疸等の症例について得た成績を一括して表2に示した。

急性肝炎及び血清肝炎においては, 発病後比較的早期に血清 PHI は著明に増加し, 血清 ChE は反対にむしろ減少の傾向を示した。図1~2に見られるが如く, かかる PHI の著明な増加は一時的なもので, 比較的早く降下し, 一旦減少せる血清 ChE も亦次第に正常に復するようである。これらの酵素活性と血清黄疸指数その他の肝機能成績との間には, 一般に密接な関係を見出すことは困難であるが, 唯, 経過を観察せる場合には或る程度その消長を共にするようである。

一方遷延性肝炎においては, 血清 PHI は急性肝炎等に見られた如き著明な増加を示さないが, なお若干高値を持続し, 時には経過中臨床症状の増悪と共に著明な上昇を来たす場合もある。これに反し血清 ChE は高度の減少を持続するが, 治療により臨床症状及び肝機能障害の改善と共に両者は次第に正常に復した(図3)。即ち肝炎の急性期においては, 一般に血清 ChE の減少よりも血清 PHI の増加がより著明であるが, 経過の遷延し且つ高度の肝機能障害を有するものでは, 血清 PHI の増加よりも血清 ChE の減少がより著明である。

肝硬変症, バンチ氏症候群等においても, 遷延性肝炎と同様の傾向が認められた。しかし肝性昏睡(急性黄色肝萎縮症の疑)で死亡直前に測定し得たものでは, 血清 PHI も比較的著明に増加し, 血清 ChE も亦高度の減少を示した。

ピラジナマイドによる中毒性肝炎と考えられる2例共血清 PHI は増加したが, 血清 ChE は1例のみ減少を認めた。マファールゾール及びクロールプロマジンによる黄疸例は, 共に発黄後比較的早期に測定せられたにも拘らず, 血清 PHI は前者では全く正常値を示し, 後者では軽度の増加に止まつた。しかし血清 ChE は両者共減少を示した。実際これらの黄疸が, 従来よりいわれているが如き肝内性の閉塞性黄疸(細胆管性肝炎)の型<sup>19-20)</sup>であるならば, 血清 PHI の消長は, 肝細胞性黄疸と閉塞性黄疸の早期鑑別診断に重要な意義を有するものと考えられる。一方溶血性黄疸の1例においても血清 PHI の上昇は比較的軽度で

表1 健康人の血清 PHI 及び ChE 活性

男 子						女 子					
番号	被 検 者	年 齢	PHI	ChE	血清蛋白 (%)	番号	被 検 者	年 齢	PHI	ChE	血清蛋白 (%)
1	菊 地	24	55	1.15	8.0	1	鈴 谷	22	68	1.00	6.7
2	森 本	25	63	1.00	7.3	2	八 田	22	50	1.05	7.4
3	村 上	26	55	0.80	7.4	3	楠	22	51	0.80	7.9
4	宮 保	26	51	1.10	7.4	4	平 岡	23	49	1.10	7.5
5	伊 予	26	46	1.00	7.5	5	北	24	56	0.80	7.0
6	丸 田	26	61	0.80	6.9	6	松 本	24	48	0.95	7.5
7	泊	28	65	0.85	7.6	7	黒 口	24	62	1.10	7.4
8	橋 本	30	45	0.85	7.5	8	西 村	25	45	0.80	7.9
9	永 森	30	63	1.00	7.9	9	石 瀬	25	56	0.80	7.1
10	竹 中	30	75	1.05	6.6	10	坪 利	26	69	0.80	8.7
平均 値			58	0.96	7.4	平均 値			55	0.92	7.6
男女 (20例) 平均値±信頼限界 (危険率 5%)						PHI	57±4				
						ChE	0.94±0.06				

表2 肝疾患々々者(悪性腫瘍を除く)の血清 PHI 及び ChE 活性

番号	患者名	年齢	性別	病名	PHI	ChE	血清 蛋白 (%)	黄疸 指数	摘 要
1	織田	47	♀	急性肝炎(発病後3日)	785	0.55	7.5	9	CCF (##) 尿ウ (+)
2	福住	19	♂	" ( " 7日)	261	0.76	8.5	26	" (+)
3	百鳥	21	♂	" ( " 7日)	236	0.75	7.6	40	
"	"	"	"	" ( " 21日)	137	0.95	7.3	10	
4	魚谷	24	♂	" ( " 7日)	250	1.10	8.3	42	BSP 28% 高田 (-)
"	"	"	"	" ( " 21日)	76	1.00	8.3	13	" 8% "
5	三宅	23	♂	" ( " 10日)	130	0.63	6.9	19	高田 (##)
6	池野	20	♀	" ( " 14日)	154	0.55	6.9	15	
7	古田	49	♀	遷延性肝炎	110	0.25	7.5	100	BSP 56% 高田 (##)
"	"	"	"	(初回より10日後)	94	0.30	7.4	120	CCF (##) ルゴール (##)
8	岡崎	25	♂	遷延性肝炎	123	0.25	6.2	72	高田 (##)
9	吉居	63	♂	慢性肝炎	103	0.50	7.8	10	
10	崎田	48	♂	胆嚢切除後黄疸	124	0.22	7.1	17	高田 (+) CoR <sub>5</sub>
11	西尾	40	♀	ピラヂナマイド黄疸	131	0.50	7.4	11	BSP 25% 高田 (+)
12	松平	58	♂	"	130	0.80	7.3	47	" 50%
13	柴野	50	♂	マファルゾール黄疸	61	0.50	6.9	60	" 35% 高田 (-)
14	中村	29	♂	クロルプロマジン黄疸	92	0.65	7.0	20	高田 (-)
15	西田	59	♀	肝膿瘍	120	0.65	7.2	11	BSP 14% 高田 (-)
"	"	"	"	(退院時)	36	1.50	7.5	6	" 6%
16	折谷	26	♀	横隔膜下膿瘍	139	0.70	8.8	6	" 20%
"	"	"	"	(初回より3週後)	67	1.10	3.9	6	" 3%
17	高瀬	55	♂	肝硬変症	67	0.20	8.2	12	高田 (##) ルゴール (##)
18	吉田	47	♀	肝性昏睡(死亡直前)	434	0.20	5.9	80	ルゴール (##) CoR <sub>8</sub>
19	割田	25	♀	パンチ氏症候群	118	0.20	5.8	38	高田 (##) 尿ウ (+)
20	山本	31	♂	溶血性黄疸	85	0.60	6.8	23	" (+) CoR <sub>8</sub> Cd (+)
"	"	"	"	" (剔脾後)	68	0.55	6.9	9	" (+) " " (+)
21	林	26	♂	脾腫	137	0.30	6.9	5	" (##) " " (+)
"	"	"	"	" (剔脾後)	167	0.30	7.0	4	" (##) " " (##)
22	円居	39	♀	血清肝炎(肺結核術後)	383	0.70	7.3	30	CCF (##) CoR <sub>9</sub> " (##)
23	日置	50	♂	" (発病後6日)	251	0.60	6.4	80	高田 (+) 胃潰瘍術後
"	"	"	"	" ( " 10日)	103	0.60	6.4	90	
"	"	"	"	" ( " 30日)	56	0.70	7.0	15	高田 (-)
24	吉田	22	♀	" ( " 7日)	212	0.50	7.7	26	グロス (##)
"	"	"	"	" ( " 14日)	60	0.85	7.5	6	" (+)
25	齋藤	47	♂	" ( " 3日)	204	0.60	7.6	16	高田 (+)
"	"	"	"	" ( " 13日)	118	1.10	8.0	7	" (+) グロス (+) Cd (+)
"	"	"	"	" ( " 20日)	142	0.75	7.7	7	" (±)
"	"	"	"	" ( " 31日)	108	1.05	7.5	5	尿ウ (+) " (±)
26	沖野	54	♀	" ( " 7日)	303	0.50	7.8	24	CCF (##) グロス (##) " (##)
"	"	"	"	" ( " 14日)	122	0.70	7.1		" (##) " (##) " (##)
"	"	"	"	" ( " 21日)	103	0.80	7.7		
27	鶴谷	28	♂	" ( " 7日)	190	1.83	5.9	26	CCF (##) CoR <sub>7</sub> Cd (##)
"	"	"	"	" ( " 28日)	171	0.75	6.9	10	" (+) CoR <sub>5</sub> " (+)
28	東	"	"	" ( " 3日)	465	0.75	7.8	60	" (##) CoR <sub>7</sub>
"	"	"	"	" ( " 10日)	113	0.75	8.2	14	" (-) CoR <sub>5</sub> ルゴール (##)
"	"	"	"	" ( " 17日)	140	0.80	7.4	7	CoR <sub>5</sub> BSP 15%
"	"	"	"	" ( " 25日)	74	0.85	6.9	6	" 3%

図1 急性肝炎の1例

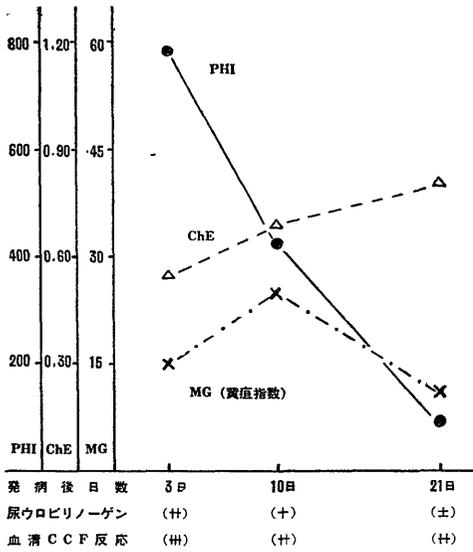


図2 血清肝炎の1例

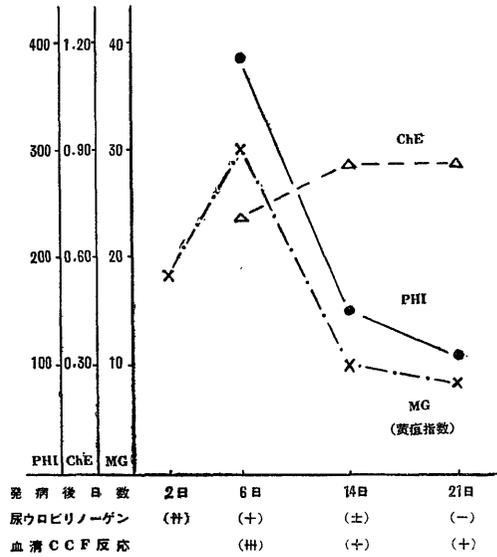
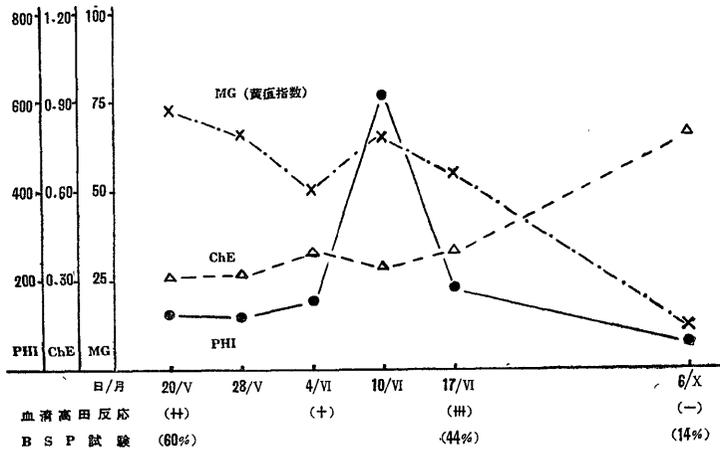


図3 遷延性肝炎の1例



あり、膵脾により正常に復したが、血清 ChE は依然として低値を示した。

その他肝膿瘍、横隔膜下膿瘍においても、血清 PHI は比較的高値を示し、血清 ChE はやや減少を来たしたが、臨床症状の改善につれて両者は正常に復した。

3) 胆道疾患

胆道炎、胆嚢炎、胆石症及び胆嚢水腫と診断された14例（5例は外科的手術により確認された）について得た成績を表3に示した。

胆道炎及び胆嚢炎9例中3例に血清 PHI の増加を証したが、これらは必ずしも血清 ChE の減少を伴わなかった。又比較的特著な黄疸を伴った3例にお

いては、血清 ChE は軽度の減少を示したが、血清 PHI は全く正常範囲に属した。

胆石症4例中2例に血清 PHI の増加を認め、その中1例は血清 ChE の減少を伴った。

肝腫大を伴った胆嚢水腫の1例では、比較的高度の血清 ChE の減少を証したが、血清 PHI には変化を認めなかった。

即ち胆道疾患においても、時に血清 PHI の増加、或いは血清 ChE の減少を認める場合も存したが、一般に両者の変動は肝疾患に比し軽度である。

4) 急性伝染病 (パラチフスA)

本年当初、当地方に流行せるパラチフスAの7例に

表3 胆道疾患々者の血清 PHI 及び ChE 活性

番号	患者名	年齢	性別	病名	PHI	ChE	血清蛋白 (%)	黄疸指数	摘要
1	渡辺	22	♀	胆道炎	67	0.65	6.8	60	高田 (+)
2	西村	33	♂	〃	67	0.65	7.8	35	〃 (+) BSP 40%
3	山崎	70	♂	〃	132	1.00	8.2	11	〃 (+) 〃 5%
4	宮崎	55	♂	〃	74	0.70	6.9	21	〃 (±) 〃 8%
5	内島	31	♂	胆嚢炎	42	1.00	7.3	6	〃 〃 2%
6	福田	29	♂	〃	55	0.80	7.4	7	〃 (±)
7	北村	24	♀	〃	49	0.80	7.0	5	
8	安野	25	♀	〃 ○	113	1.10	7.3	7	〃 (±) 尿ウ (+)
9	北岸	27	♀	〃 ○	94	0.75	7.6	6	CoR <sub>4</sub> 〃
10	井村	26	♂	胆石症	58	1.00	6.4		
11	沖野	54	♀	〃 ○	108	0.60	6.7	7	高田 (+) Cd (+)
12	大竹	54	♀	〃 ○	112	0.90	8.4	24	CoR <sub>3</sub> 尿ウ (+)
13	小原	48	♂	〃 ○	49	0.70	7.2		
14	中村	69	♂	胆嚢水腫	49	0.45	6.5	5	高田 (±) 肝腫大
平均値±信頼限界 (危険率 5%)							PHI	76±17	
							ChE	0.79±0.11	

○：外科手術により確定されたもの

表4 パラチフスA患者の血清 PHI 及び ChE 活性

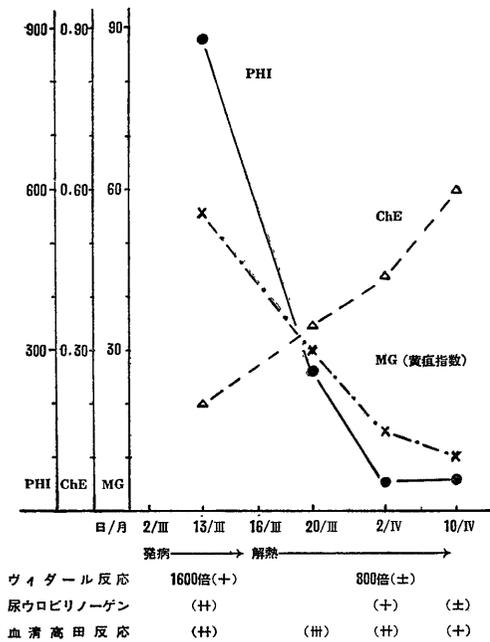
番号	患者名	年齢	性別	測定月日	PHI	ChE	血清蛋白 (%)	体温	菌 (血中)	ヴァイダー
1	松本	28	♂	3/Ⅲ (1週)	310	0.58	6.0	40.0°C	(+)	100(±)
	〃	〃	〃	15/Ⅲ	81	0.75	6.2	36.7〃	(-)	400(±)
	〃	〃	〃	2/Ⅳ	67	0.90	6.9	36.8〃	(-)	400(±)
2	舟越	48	♂	4/Ⅲ (1週)	307	0.65	7.9	40.0〃	(+)	100(±)
	〃	〃	〃	15/Ⅲ	189	1.00	7.8	36.2〃	(-)	800(±)
	〃	〃	〃	27/Ⅲ	89	1.00	7.4	36.2〃	(-)	800(±)
3	高山	33	♂	6/Ⅲ (1週)	328	0.60	6.7	38.2〃	(+)	25(±)
	〃	〃	〃	15/Ⅲ	112	0.80	7.0	36.2〃	(-)	200(±)
	〃	〃	〃	2/Ⅳ	42	0.90	7.2	36.2〃	(-)	50(±)
4	松田	33	♂	13/Ⅲ (1週)	403	0.60	7.0	39.0〃	(-)	50(±)
	〃	〃	〃	15/Ⅲ	253	0.70	7.0	39.0〃		
	〃	〃	〃	2/Ⅳ	50	1.05	7.5	36.4〃	(-)	25(±)
5	久保	75	♂	24/Ⅲ (1週)	294	0.90	7.5	38.8〃	(+)	50(±)
	〃	〃	〃	2/Ⅳ	130	0.90	8.8	36.0〃	(-)	25(±)
6	本	24	♂	6/Ⅲ (1週)	700	0.30	7.0	39.7〃	(+)	50(±)
	〃	〃	〃	15/Ⅲ	212	0.40	7.8	36.0〃	(-)	200(±)
	〃	〃	〃	2/Ⅳ	61	0.55	7.9	36.0〃	(-)	200(±)
7	清水	41	♂	13/Ⅲ (1週)	870	0.20	6.3	39.0〃	(+)	1600(±)

ついで得た成績を表4に示した。

未だ高熱の稽留し、血中に病原菌を証明し得る時期に測定せるものでは、血清 PHI は全例において比較的著しい上昇を示し、血清 ChE は一般に減少の傾向を認めた。殊に著明な黄疸を伴った1例 (症例7)

及び他の1例 (症例6：黄疸 (-) 右季肋部圧痛 (+) BSP 15%尿ウ (++) ) においては、両者の変動は極めて高度であつた。しかし抗生物質の投与により解熱し、その他の臨床症状の改善と共に次第に正常に復する傾向を示した (図4)。

図4 黄疸を伴ったパラチフスAの1例



5) 悪性腫瘍

臨床的或いはレ線学的に診断の確実と思われるもの、更に外科的手術及び剖検により確認せられた悪性腫瘍の58例(白血病も含む)について得た成績を一括して表5に示した。

まず胃癌については、術前の16例中8例に血清PHIの明らかな増加(100以上)を認め、他の4例になお軽度の増加を示した。これに反し血清ChEは2例を除いてすべて減少の傾向を示し、肝機能障害の比較的小さいと思われる症例においても、高度の減少を示すものが存した。腫瘍の大きさとこれら酵素活性の間に一定の関係は見られない。

次に外科的に腫瘍を剔除せる7例(胃癌6例、食道癌1例)においても、血清PHIはその5例に増加を認め、血清ChEも依然低値を示した。

直腸癌の2例も血清PHIの増加、血清ChEの減少を示し、殊に測定後数日にして死亡せる1例では、血清ChEの極めて著明な低下を認めた。

膀胱癌により閉塞性黄疸の像を呈した1例では、血清PHIは正常範囲に属したが、血清ChEは比較的高度の減少を示し、他の膀胱癌の1例もほぼ同様の傾向を示した。

肺癌6例中4例に血清PHIの増加を認め、3例に血清ChEの減少を示した。

喉頭癌、子宮癌の各1例共、血清ChEは減少を示したが、血清PHIは全く正常範囲に属し、脳腫瘍の

1例は血清PHIの増加を見るも血清ChEは正常であり、乳癌の2例中1例は血清PHIの増加、血清ChEの減少を示したが、他の1例は両者共正常範囲に属した。

胆嚢癌、或いは胆道癌で共に著明な黄疸を有したもので、血清PHIは前者に増加を示し、後者は正常であり、血清ChEは前者はほぼ正常に近く、後者は減少を示し、必ずしも同様の傾向を認め得なかつた。

骨転移を有する回盲部肉腫の1例でも、血清PHIの増加、血清ChEの高度の減少を認めた。一方骨転移により肋骨及び脊椎骨の破壊を伴った細網肉腫の1例では、血清PHIの著明な増加を認め、血清ChEも亦減少を示した。リンパ肉腫においても血清PHIの比較的高値も血清ChEの低下を認めた。

多発性骨髄腫の1例では両者は全く正常範囲に属した。

次に胃癌の転移を含む肝癌及びへパトームの9例では、全例に血清PHIの増加、血清ChEの増少を来たした。殊にへパトームの2例は他に比し血清PHIの増加は比較的著明であるが、肝炎の場合とは異なりその増加を永く持続するようである(図5)。

骨髄性白血病においても、血清PHIは比較的著しい増加を示し、血清ChEも一般に減少の傾向を認めた。急性骨髄性白血病の1例は、採血後脳出血を来たして間もなく死亡せるもので、白血球数の少ないのにも拘らず血清PHIは比較的高値を示した。しかし経過を観察し得た慢性骨髄性白血病の1例では、白血球数の減少と共に、上昇せる血清PHIは或る程度降下したが、血清ChEはそれと関係なく低値にとどまつた(図6)。

即ち悪性腫瘍例においても、肝疾患時におけるが如く、血清PHIの増加、血清ChEの減少を示す傾向が比較的多いようであるが、両者の変動には必ずしも密接な関係を見出し難い(図7)。

6) 胃十二指腸疾患(胃癌を除く)

主として内科的に胃潰瘍、胃炎、十二指腸潰瘍と診断された20例について得た成績を表6に示した。

血清PHIは胃潰瘍7例中比較的経過の長い1例に、軽度の増加を認めた以外は殆んど正常範囲に属し、胃炎では7例中1例に明らかに増加を、3例に軽度の増加を示した。十二指腸潰瘍5例中1例に明らかな増加を、他の1例に軽度の増加を認めた。即ちこれらの疾患においても血清PHIの増加を示す場合もあるが、その頻度は胃癌群に比し明らかに少ない。

一方血清ChEは胃潰瘍の1例に比較的高度の減少を示し、その他数例に軽度の減少を認めた以外は殆ん

表5 悪性腫瘍患者の血清 PHI 及び ChE 活性

番号	患者名	年齢	性別	病名	PHI	ChE	血清 蛋白 (%)	摘 ( ) 腫瘍の大きさ
1	東	30	♀	胃癌 (術前)	63	0.60	7.8	
2	村 永	31	♀	" "	134	0.62	6.8	
3	道 順	42	♀	" "	81	0.50	7.0	
4	池 田	69	♀	" "	53	0.40	6.5	
5	高 沢	48	♂	" "	75	0.80	6.6	高田 (+) Cd (+) (8×4.5×1.5)
6	本	74	♂	" "	101	0.50	6.5	高田 (+) (2.5×3.0)
7	槻	64	♀	" "	147	0.78	6.8	高田 (++) CoR <sub>7</sub> Cd (++) (6.5×7.5)
8	鎌 田	50	♂	" "	127	0.60	6.4	高田 (++) Cd (+) CoR <sub>6</sub> (5×3.5×1.5)
9	森	49	♂	" "	110	0.50	7.6	
10	坪 田	47	♂	" "	65	0.60	6.2	
11	小 林	49	♂	" "	97	0.50	6.9	癌性腹膜炎 BSP 22%
12	正 田	65	♂	" "	134	0.40	7.1	
13	吉 野	48	♂	" "	108	0.35	6.2	高田 (-) (5.5×10×1.5)
14	桶 川	60	♂	" "	98	0.60	7.0	
15	山 根	35	♂	" "	101	0.50	7.5	
16	久 保	65	♂	" "	79	0.50	6.4	CoR <sub>3</sub> Cd (+)
17	佐 内	61	♀	胃 癌 (術後)	73	0.30	6.4	黄疸
18	中 川	62	♂	" "	152	0.35	6.2	再発 高田 (++) CoR <sub>10</sub>
19	藤 田	47	♂	" "	110	0.75	7.1	
20	中 谷	55	♂	" "	220	0.60	6.4	
21	山 根	35	♂	" "	143	0.35	6.8	
22	山 田			" "	99	0.45	6.1	
23	清 水			食道癌 (術後)	83	0.35	5.9	
24	疋 田	53	♀	癌性腹膜炎	158	0.65	7.2	BSP 10%
25	昇 塚	58	♀	直腸癌	126	0.15	4.4	高田 (-)
26	古 屋	55	♂	" "	180	0.60	6.6	
27	窪 田	54	♂	脾 癌	69	0.40	7.0	閉塞性黄疸
28	高 坂	62	♂	脾腫瘍	80	0.50	6.9	
29	中 田	61	♂	肺 癌	63	0.40	7.0	
30	魚 谷	68	♂	" "	127	0.38	6.9	
31	海 老	62	♀	" "	63	0.80	6.8	レ線治療中
32	前 田	40	♀	" "	145	0.70	7.4	"
33	森 下	48	♂	" "	118	0.95	7.4	Co "
34	入 口	61	♂	" "	128	0.35	5.8	
35	荒 川	56	♂	肺腫瘍	56	0.95	8.0	
36	山 本	58	♂	喉頭癌	77	0.50	7.6	
37	脇 本	63	♀	子宮癌	59	0.50	7.3	
38	井 原	29	♂	脳腫瘍	115	1.10	9.4	高田 (++)
39	天 坂	45	♀	乳 癌	62	1.25	7.1	
40	大 場	55	♀	" "	154	0.50	6.5	
41	末 永	65	♀	胆嚢癌	143	0.75	7.6	MG 192 高田 (-) BSP 60%
42	吉 村	60	♂	胆道癌	69	0.45	6.0	MG 150 高田 (-)
43	粟生山	64	♂	回盲部肉腫	137	0.30	6.1	骨転移
44	小 町	21	♀	肝 癌 (腹水)	237	0.65	6.5	胃癌転移
45	八 木	61	♀	" "	213	0.70	8.5	

46	北野	55	♂	〃		108	0.25	6.6	高田 (++) Cd (++)
47	大矢	67	♂	〃		266	0.50	6.8	
48	北野	57	♂	〃		132	0.35	7.0	M.G 54 BSP 54% 高田 (++) CCF (++)
49	山崎	55	♂	〃		126	0.40	6.0	高田 (++) Cd (++)
50	高森	67	♂	〃	(腹水)	122	0.20	6.3	CoR <sub>7</sub> 高田 (+)
51	荒木	65	♂	〃	へパトーム	450	0.50	8.0	
52	桜井			〃		△ 586	0.25	6.0	他臓器への転移
53	越	50	♂	〃	多発性骨髄腫	52	0.90	6.3	
54	小林	22	♂	〃	細網肉腫	△ 690	0.55	7.0	骨転移
55	田川	20	♂	〃	淋巴肉腫	△ 269	0.65	8.2	白血球数 38,800
56	丹治	20	♂	〃	骨髄性白血病(亜急性)	224	0.75	7.0	〃 365,000
57	坂口	38	♀	〃	(慢性)	380	0.45	6.3	〃 498,000
58	佐藤	37	♂	〃	(急性)	329	0.40	6.8	〃 18,000

○: 外科手術により確定せられたもの      △: 剖検により確定せられたもの

ど正常範囲に属した。

7) 結核性疾患

肺結核16例(腸結核, 喉頭結核を合併せるものも含む), 滲出性胸膜炎1例について得た成績を表7に示した。

血清 PHI の平均値は  $82 \pm 9$  で健康人のそれに比し, 明らかに有意の増加を認め, 殊に重症例及び胸膜炎では全例にその増加を示した。

しかし血清 ChE は, 腸結核を合併せる重症肺結核の1例に著明な低下を示したが, 他は概して正常範囲に属した。

8) 糖尿病

糖尿病9例について得た成績を表8に示した。血清 PHI は2例のみ正常範囲に属し, 他はいずれも軽度

の増加を示し, その平均値は  $83 \pm 10$  で, ほぼ結核性疾患のそれに一致した。Bruns 等<sup>11)</sup>も糖尿病患者に軽度の増加を認めており, これが糖代謝の異常を反映せるものか, 或いは潜在性肝障害によるものかはなお明らかではない。

一方血清 ChE は, 2例に比較的低値を認めたが, その中1例はパンチ氏症候群を合併せるもので, その減少は糖尿病それ自体に由来するよりも, むしろ合併症に基因するものと考えられる。

9) 内分泌疾患

各種内分泌疾患10例について得た成績を表9に示した。

パセドウ氏病では, 6例中2例に血清 PHI の増加

図5 ヘパトームの1例

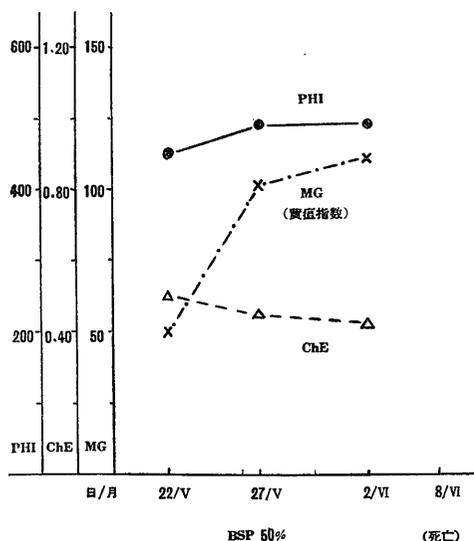


図6 慢性骨髄性白血病の1例

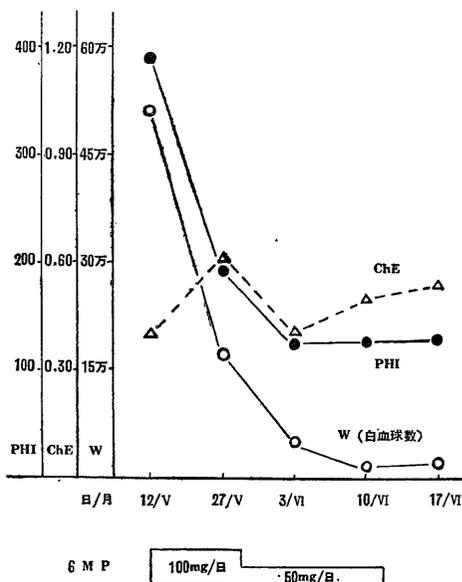
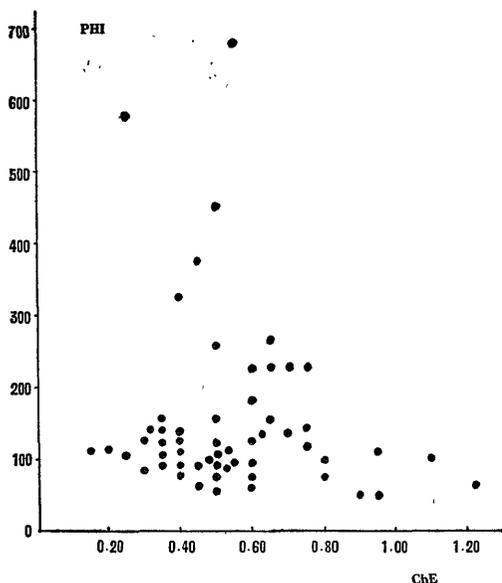


図7 悪性腫瘍患者の血清 PHI と血清 ChE の関係



を証したが、血清蛋白結合ヨード含量 (PBI), 或いは基礎代謝率 (BMR) との間には一定の関係は見られない。一方血清 ChE は、PBI の比較的高い値を示した

1例にやや減少を認めたが、他はすべて正常範囲に属した。クレチン病の2例及びアデソン氏病の1例では、血清 PHI 及び ChE は正常と殆んど変化なく、唯シモンズ氏病の1例では両者共やや減少の傾向を示した。

10) 循環器疾患

高血圧症その他心疾患16例について得た成績を表10に示した。

血清 PHI は高血圧症10例中3例(2例は心電図にST, Tの変化を認めた)に軽度の増加を示し、脳出血による卒中発作後比較的早期に測定せる1例では、明らかに血清 PHI の増加を認めた。心筋梗塞の初期にも血清 PHI は著しく上昇するといわれているが、著者の経験せる1例は発作後かなり日月を経過せるもので、正常のほぼ上界に近い値に止まった。その他心房細動、狭心症、心弁膜症においては、血清 PHI の変化を認め得なかつた。

一方血清 ChE は、多くは正常範囲に属したが、高血圧症の1例及び卒中発作の1例ではむしろやや増加し、冠不全を伴なつた高血圧症の1例にのみ、血清蛋白量の減少と共に血清 ChE の低下を認めた。

11) その他諸種疾患

表6 胃十二指腸疾患々者の血清 PHI 及び ChE 活性

番号	患者名	年齢	性別	病名	PHI	ChE	血清蛋白 (%)
1	山口	62	♀	胃潰瘍	41	0.35	7.2
2	高木	57	♀	〃	82	1.10	7.5
3	平木	42	♂	〃	69	1.10	7.4
4	村井	32	♀	〃	66	0.85	8.0
5	浦田	54	♂	〃	75	0.82	7.0
6	木下	44	♂	〃	56	0.60	6.7
7	諸谷			〃	53	0.75	7.1
8	磯谷	42	♂	慢性胃炎	123	0.80	8.0
9	新井	34	♂	〃	58	0.80	7.2
10	徳山	55	♂	〃	83	0.65	7.4
11	杉山	45	♀	過酸性胃炎	79	0.70	7.8
12	水上	46	♀	胃炎・胃下垂	62	0.95	7.9
13	山田	42	♀	〃	95	0.70	7.9
14	田添	46	♀	〃	53	0.90	7.5
15	桶谷	58	♀	胃ポリープ	58	0.90	8.6
16	栗田	35	♂	十二指腸潰瘍	123	0.90	7.5
17	山下	24	♂	〃	66	0.92	7.5
18	酒井	67	♂	〃	88	0.80	7.8
19	福田	28	♂	〃	53	0.60	6.5
20	原	19	♂	〃	52	0.82	7.4
平均値±信頼限界 (危険率5%)					72±11	0.80±0.08	

表7 結核患者の血清 PHI 及び ChE 活性

番号	患者名	年齢	性別	病名	PHI	ChE	血清蛋白 (%)
1	永井	22	♂	肺結核(軽症)	71	0.80	7.4
2	徳田	22	♀	" "	90	1.20	8.8
3	花岡	34	♀	" "	67	0.85	7.8
4	小西	23	♀	" "	67	0.75	7.5
5	奥野	22	♀	" "	61	0.80	8.9
6	稲手	49	♂	" (中等症)	71	1.00	8.2
7	坂口	20	♂	" "	75	0.90	7.5
8	池田	30	♀	" "	95	0.85	7.5
9	前田	41	♀	" "	53	0.60	7.1
10	池上	54	♂	" "	91	0.80	7.5
11	田中	21	♂	" "	64	1.15	7.5
12	角	24	♀	" "	88	0.85	7.3
13	竹中	52	♂	" (重症)	90	0.85	8.5
14	小林	30	♂	" "	108	0.85	7.5
15	木村	39	♂	" 腸結核	111	0.35	5.1
16	松本	43	♀	" 喉頭結核	108	0.85	8.0
17	中谷	51	♂	滲出性胸膜炎	92	0.60	8.2
平均値±信頼限界 (危険率5%)					82±9	0.83±0.08	

表8 糖尿病患者の血清 PHI 及び ChE 活性

番号	患者名	年齢	性別	PHI	ChE	血清蛋白 (%)	摘要
1	中	33	♀	81	0.90	8.8	インシュリン使用中
2	足津	59	♂	102	0.50	7.2	
3	亀井	58	♂	94	0.75	8.0	メリトス使用中
4	金沢	45	♂	93	0.40	7.5	バンチ氏症候群
5	荒井	59	♀	60	1.00	8.3	高血圧
6	辻	55	♂	82	0.80	6.2	肺結核
7	工野	40	♂	90	1.00	7.5	梅毒
8	杉政	64	♂	65	0.85	8.0	気管支喘息
9	後藤	52	♀	82	1.10	7.0	
平均値±信頼限界 (危険率5%)				83±10	0.81±0.18		

表9 内分泌疾患々者の血清 PHI 及び ChE 活性

番号	患者名	年齢	性別	病名	PHI	ChE	血清蛋白 (%)	摘要
1	妹尾	32	♂	バセドウ氏病	52	0.85	7.2	PBI 10.4γ/dl BMR +34.5%
2	中道	23	♀	"	119	0.60	7.4	PBI 16.6γ/dl BMR +35%
3	吉田	35	♂	"	52	0.90	6.4	PBI 13.0γ/dl BMR +73%
4	寺崎	47	♀	"	118	0.90	6.4	PBI 11.8γ/dl
5	山田	38	♂	"	79	0.90	6.4	PBI 13.8γ/dl

6	加賀谷	23	♂	〃	65	1.05	7.4	
7	蔵川	15	♀	クレチン病	67	1.00	7.6	
8	盛田	21	♀	〃	76	0.90	8.2	
9	吉本	44	♀	アデソン氏病	60	0.95	7.5	
10	吉田	22	♀	シモンズ氏病	29	0.55	6.5	

表10 循環器疾患々者の血清 PHI 及び ChE 活性

番号	患者名	年齢	性別	病名	PHI	ChE	血清蛋白 (%)	摘要
1	榎本	18	♀	本態性高血圧症	57	0.90	8.1	
2	井端	54	♀	高血圧症	54	1.05	8.2	
3	東野	52	♂	〃	54	1.00	7.6	偏癱
4	清水	49	♂	〃	50	1.35	7.7	
5	萩田	67	♂	〃	28	1.10	8.2	心電図所見 (+)
6	上田	47	♀	〃	90	0.95	7.7	
7	川畑	56	♂	〃	89	0.05	7.4	
8	山端	58	♂	〃	44	0.90	7.6	
9	新町	46	♂	〃冠不全	85	0.50	5.8	心電図所見 (+)
10	伊藤	55	♂	〃	72	1.15	8.0	貧血 甲状腺機能低下
11	塩田	60	♀	脳出血	140	1.40	6.8	発作直後
12	柴田	58	♂	心筋梗塞	79	1.10	7.4	
13	栗森	73	♂	心房細動	56	0.72	7.0	
14	磯野	45	♀	狭心症	47	1.00	7.0	心電図所見 (+)
15	越湖	29	♂	復合弁膜症脳栓塞	75	0.85	7.0	代償不全
16	松浦	51	♀	動脈硬化症	51	1.00	8.9	

表11 その他諸疾患々者の血清 PHI 及び ChE 活性

番号	患者名	年齢	性別	病名	PHI	ChE	血清蛋白 (%)
1	中島	27	♂	急性腎炎	86	0.80	7.6
2	山下	26	♀	慢性腎炎	43	0.60	5.3
3	青木	53	♂	〃	65	1.05	7.0
4	大浦	55	♂	〃	50	1.05	5.7
5	清水	14	♂	〃	86	0.53	6.4
6	諸田	28	♂	ネフローゼ症候群	139	0.80	6.4
7	庭本	55	♂	〃	86	0.90	5.3
8	袋井	21	♀	内因性栄養失調症	36	0.55	6.5
9	中村	61	♂	肺壊疽	49	0.65	7.8
10	杉本	59	♂	〃	60	0.85	7.1
11	吉田	45	♂	再生不良性貧血	40	0.60	5.8
12	東	23	♀	〃	77	0.65	7.4
13	佐藤	26	♀	低色素性貧血	63	0.95	8.0
14	坂下	54	♂	脳梅毒	77	1.20	7.5
15	滝川	25	♀	髄圧亢進症	51	1.10	7.5
16	野松	57	♂	〃	57	1.15	7.2
17	蓮	24	♀	妊娠 (9カ月)	63	0.60	7.4
18	内田	47	♂	筋萎縮症	60	0.65	6.8

表11に急性腎炎(1),慢性腎炎(4),ネフローゼ症候群(2),内因性栄養失調症(1),肺壞疽(2),再生不良性貧血(2),低色素性貧血(1),脳梅毒(1),髄圧亢進症(2),妊娠(1),脊髄性進行性筋萎縮症の疑(1)の各症例について得た成績を一括して表示した。

この中血清 PHI は、ネフローゼ症候群の1例に比較的高値を、他の1例及び急性腎炎、慢性腎炎の各1例に軽度の増加を見た以外は殆んど正常範囲に属した。筋萎縮を来す疾患に解糖系酵素の増加を見る事実も知られているが、上記の症例では病像が殆んど固定させるために、その増加を証し得なかつた。

一方血清 ChE は、慢性腎炎、内因性栄養失調症、肺壞疽、再生不良性貧血、妊娠等においても若干減少を示したが、ネフローゼ症候群では血清蛋白量の減少にも拘らず、血清 ChE はむしろ正常範囲に属した。この知見は従来よりよく知られた事実である。

### 総括並びに考按

著者は主として肝疾患並びに悪性腫瘍の患者につき、血清の PHI 及び ChE 活性を併行して測定し、かかる疾患時においては一般に血清 PHI は増加し、血清 ChE は逆に減少する傾向の多いことを確認した。しかし両者の間に一定の関係を見出すことは困難であり、疾病の種類或いは状態によりかなりその消長を異にするものの如くである。その機序に関しては今日なお不明の点が多いが、以下それぞれの場合について若干考察を試みることにする。

先ず肝疾患に急性肝炎或いは血清肝炎においては、発病後比較的早期に血清 PHI の著しい増加が認められた。しかしかかる増加は比較的短期間であり、臨床症状の改善につれて次第に正常に復する傾向を示した。Bruns, Jacob<sup>4)</sup> もヴィールス性肝炎の初期(1週以内)に血清 PHI 及び Aldolase 等の解糖系酵素の激増することを報告し、本症の早期診断に極めて有益なるものと主張した。更に動物実験においても、Bruns, Neuhaus<sup>21)</sup> はマウスに四塩化炭素を投与せる場合、血清 PHI は一時的に激増するが肝 PHI は逆に減少することを明らかにし、かかる肝障害時における血清 PHI の増加は、肝実質細胞の崩壊により細胞内の酵素が血中に流出するためであろうと推測している。しかしそれについて未だ直接的な証明はなされていない。又最近 Bing 等<sup>5)</sup> により心筋梗塞の発作後にも同様のことが認められており、血清 PHI の著しい増加は必ずしも急性肝炎に特異的な変化とはいえないようである。むしろこの酵素を比較的多く含有する臓器或いは組織の急激な壊死或いは破壊を伴う場合

には、血中に著しい増加を来し得るものと考えた方が妥当かも知れない。(PHI は広く生体組織に分布しているのであるが、著者が白鼠について検討せる結果では、骨格筋及び小腸に最も多く、肝、脳、心、腎がこれに次ぎ、脾及び肺では比較的少なかつた。)

しかしながら ChE は PHI と全く趣きを異にし、これが主として肝に多く存在するにも拘らず、急性肝炎等においても血中に増加することなく、むしろやや減少する傾向を示した。このことはすでに臨床的にもよく知られた事実であり、又実験的肝障害においても Brauer 等<sup>22)</sup> は肝 ChE の減少と共に血清 ChE の減少することを確認している。従つて上記の如く、急性肝炎或いは実験的肝障害における血清 PHI の著しい増加が実際肝に由来するものとすれば、両者の変動はそれぞれ異なつた機序に基づくものと考えねばならない。

一方遷延性肝炎、肝硬変症、バンチ氏症候群等で肝実質障害の永く持続する場合には、一般に血清 PHI の増加よりも血清 ChE の減少がより高度であつた。しかし遷延性肝炎で経過中に再燃を来す場合には、血清 PHI は又著しく増加するようである。肝硬変症における血清 ChE の持続的且つ高度の減少はすでに多くの人により報告されたところであり<sup>15),23-25)</sup>、又最近肝生検法の発達に伴ない、組織学的に肝実質における結合織増生及び肝細胞障害の強いも程血清 ChE の減少が高度であることも明らかにされている<sup>26)</sup>。

今日これら血清内酵素の意義に関してはなお明らかではないが、血清 ChE は主として肝に由来するものと信ぜられており、又これが血清の主に  $\alpha_2$ -グロブリン分割に属する蛋白質であることが確認され<sup>27-28)</sup>、臨床的にもその消長が血清アルブミンともかなり密接な関係を有する(但しネフローゼ症候群では例外)ところから<sup>29)</sup>、血清 ChE の持続的な減少は肝における蛋白代謝殊にその合成機序の障害を指示するものと考えられている<sup>30)</sup>。

しかし血清 PHI に関しては、これが血清蛋白の如何なる分割に属するものか未だ不明であり、又先に述べた如く PHI は広く生体組織に分布しているために、その由来を知ることが極めて困難である。しかし少なくとも肝疾患における血清 PHI の著しい増加は、肝実質の急激な破壊機転とかなり密接な関係を有するようである。

胆嚢炎、胆石症その他主として胆道に病変のある場合には、一般に黄疸の有無に拘らず血清 PHI の変動は比較的軽度であり、このことは又肝内性閉塞性黄疸(細胆管性肝炎)を惹起するといわれている薬物中毒

(マファールゾール、クロールプロマジン)の場合にも認められた。従つて発病後比較的早期のものであれば、血清 PHI の測定を実施することにより、病変が主に肝実質細胞か或いは胆道に存するものかを一応鑑別し得るかも知れない。唯経過の遷延せるものでは困難であり、かかる場合には、むしろ血清 ChE の消長が両者の鑑別に、より重要な指標となるであろう。

赤血球にも PHI はかなり多量に含まれており、従つて溶血性黄疸等においても血清 PHI の増加が期待されたが、著者の経験せる 1 例ではその増加は比較的軽度であつた。

しかしながら、急性伝染病殊に本年当地方に流行せるパラチフス A の症例においては、恰かも急性肝炎等に見られた如き酵素活性の変動を示した。即ち病勢の盛んな時期では血清 PHI は著明に増加し、血清 ChE はむしろ減少する傾向が認められた。殊に黄疸を伴つた症例ではかかる傾向が強くあらわれた。しかし抗生物質の投与により症状の改善されるにつれて、両者は次第に正常に復する傾向を示した。

この原因に関しては今俄かに断じ難いが、従来チフス性疾患において屢々肝障害(サルモネラ肝炎)の併発することが知られており、事実著者の 1 例では顕著な黄疸と高度の肝機能障害を有し、他の 1 例にも肝障害を思ひしめる所見の存したことより、恐らく本症においては、程度の差こそあれ肝実質障害を惹起せるために、かかる酵素活性の変動を示したものかも知れない。しかし最近 Hauss 等<sup>31)</sup>は種々の急性感染症において、血清の乳酸脱水素酵素及び aldolase 等の解糖系酵素は増加し、ChE 及び tributylinase 等のエステラーゼが逆に減少する事実を報告し、かかる現象は又心筋梗塞及び外科的侵襲の場合にも見られるという。従つて彼等は急性感染症におけるかかる酵素活性の変動を、生体の急性期(Akuität)における一種の非特異的反応即ち発熱、白血球数の増加、赤沈の促進等と全く同様の現象と見なし、必ずしも一定の疾患に特異的なものとは考えていないようである。しかし彼等もその変動は恐らく肝と密接な関係を有するであろうことを示唆しており、将来なお検討を要すべき問題であろう。

次いで悪性腫瘍においても、腫瘍の種類或いはその発生母地により多少異なるが、一般に血清 PHI は増加し、血清 ChE は反対に減少する傾向が屢々認められた。

悪性腫瘍において血清 PHI の増加することは、すでに Bodansky により乳癌<sup>32)</sup>、或いは前立腺癌<sup>33)</sup>の骨転移を有する場合に認められ、臨床的に骨融解の増

大、或いは血清カルシウム量の増加とかなり密接な関係を有することが明らかにされた。しかし他の悪性腫瘍に関しては未だ検討がなされていない。著者が更に胃癌、肺癌その他の悪性腫瘍例について検討せる結果では、一般に肝疾患を除く他の非癌疾患群に比し、明らかに高い頻度で血清 PHI の増加が認められ、殊に肺癌では全例にその増加を証した。しかし悪性腫瘍における血清 PHI の上昇は、一般に急性肝炎等に認められる如き著明なものではなかつた。唯、転移により肋骨及び脊椎骨の一部を破壊せる細網肉腫の 1 例及びヘパトームの 2 例は比較的高度の増加を示した。又経過を若干観察し得たヘパトームの 1 例では、その増加が肝炎の如く一過性のものではなくて持続的な上昇であることが特長づけられるようである。

爾来、腫瘍組織においては一般に呼吸の減弱が認められるに反して、嫌氣的及び好氣的解糖能の増加している事実より、担腫瘍動物における血清解糖系酵素の消長に関し、以前より多くの関心が寄せられた。Warburg, Christian<sup>34)</sup>が 1943 年はじめて Jensen 肉腫を移植せる白鼠血清中に aldolase 及び triosephosphateisomerase の増加することを報告して以来、その後 Sibley, Lehninger<sup>35)</sup>、更に大本<sup>36)</sup>により Sarcoma 39, Walker Carcinosarcoma 256, 吉田肉腫或いは武田肉腫を移植せる白鼠について、それぞれ血清 aldolase の増加することが確認された。PHI についても最近 Bodansky<sup>37)</sup>は Walker Carcinosarcoma 256 を移植せる白鼠において、腫瘍組織の PHI の増加と概ね平行して血清 PHI の増加することを報告した。これらの移植癌に関する実験は、血清解糖系酵素の増加が腫瘍と密接な関係の存するであろうことを支持するものであるが、果してその増加が腫瘍組織それ自体に由来するものか、或いは腫瘍の浸潤更には転移により正常組織が破壊されたためであるか、或いは又腫瘍がその宿主に及ぼす系統的影響(殊に赤血球に対する影響)によるものかは、今日なお意見の一致を見ないようである。著者の臨床例においても明らかに癌を有しながらなお且つ、血清 PHI の増加を証し得ないものもあり、一方又外科的に腫瘍を除去せるにも拘らずなおその増加を持続する場合もあり、この間の事情になお複雑な因子の介在を予想せしめる。

血清 PHI の比較的著しい増加は又、骨髓性白血病に際しても認められた。急性のものでは白血球数の比較的少ないのにも拘らず血清 PHI は高値を示すこともあり、一般に血清 PHI と白血球数との間には一定の関係は認め難い。唯、経過を観察し得た慢性骨髓性白血病の 1 例では、6MP の使用により白血球数の減

少とはほぼ平行して血清 PHI も或る程度下降した。同様のことは又最近 Israels 等<sup>38)</sup>及び Blancheaer 等<sup>39)</sup>によつても報告されており、その原因については淋毒性白血病において血清 PHI の増加を認め得ないことより、この酵素をより多く含有する骨髄性細胞の破壊によるものと考えられている。

一方悪性腫瘍における血清 ChE の減少は、Jones<sup>40)</sup>の報告以来すでに多くの人により確認されたところである<sup>23-25), 41-45)</sup>。しかしその減少は一般に悪性腫瘍に本質的なものではなくて、むしろ二次的な肝障害によるものと考えられている。著者の成績でも主に肝癌にその著しい低下を示すものが多かつたことは、かかる事情を指示するかも知れない。しかし肝機能障害の比較的少なかつた胃癌或いは直腸癌においても、血清 ChE の著明に減少を認める場合もあり、一概に肝障害にのみその原因を帰することはできないようである。後藤<sup>46)</sup>も胃癌の症例について同様のことを報告しており、Levine 等<sup>41)</sup>は癌における血清 ChE の低下を妊娠或いは栄養失調症の場合と同様に、単なる低アルブミン血症に基因するものと考えている。しかしいずれにせよ比較的速く不幸の転帰をとるものでは、一般に血清 ChE の著しい減少を示すものが多いようである。

以上、主として肝疾患並びに悪性腫瘍における血清の PHI 及び ChE の消長について若干考察を試みたが、今日これら血清内酵素の変動を来す機序に関しては不明の点が多い。しかし著者の成績に見られるが如く、両者はかかる疾患時において一般に相反する変動を示す傾向が多く、従つてその機序もおのずから異なるものかも知れない。一方、これらの病態生理学的或いは臨床的意義についても未だ必ずしも明らかではないが、血清 PHI の増加は一般に生体組織の破壊機転とかなり密接な関係を有するようであり、殊に肝疾患においては急性肝炎等に著しい増加を示すことから、肝実質障害を鋭敏に反映するものとして若干診断的価値を有するかも知れない。しかし肝硬変症等の如く高度の肝機能障害を有するものでは、血清 PHI の変動よりもむしろ血清 ChE の減少が著明であり、従つて疾患の予後に関しては血清 ChE の消長がより重要な意義を有するようである。悪性腫瘍においても非癌群に比し一般に血清 PHI の増加、血清 ChE の減少を示すものが多いが、これが悪性腫瘍と直接関係を有するものか、或いは二次的な肝障害によるものかなお明らかでなく、今後の研究に俟たねばならない。

## 結 語

著者は主として肝疾患並びに悪性腫瘍患者につき、血清 PHI 及び ChE の消長を併行して観察し凡そ次の如き結果を得た。

1) 急性肝炎、血清肝炎においては、初期に血清 PHI の著明な増加を認め、血清 ChE はむしろ減少を示すが、臨床症状の改善につれて両者は次第に正常に復する。かかる傾向は又急性伝染病殊にパラチフス A の症例においても認められた。

2) 遷延性肝炎、肝硬変症その他肝実質障害の高度で且つ永く持続する場合は、血清 PHI の増加よりも血清 ChE の減少が顕著である。

3) 胆道疾患では黄疸の有無に拘らず、これら酵素活性の変動は肝疾患に比し一般に軽微である。

4) 胃癌、肺癌その他の悪性腫瘍においてもかなりの頻度に血清 PHI の増加、血清 ChE の減少を証する。殊に肝、或いは骨に転移を有するもの及びヘパトームでは血清 PHI の著しい、しかも持続的な増加を示した。

5) 骨髄性白血病においても血清 PHI は比較的著明に増加し、白血球数と或る程度その消長を共にする。しかし血清 ChE はそれと関係なく低値を示した。

6) 爾余の疾患群においても、若干これら酵素活性の増減を示すものも存したが、一般にその変化は比較的軽度である。

稿を終るに当り、御指導を賜わつた故日置教授、並びに御指導と御校閲を賜わつた村上教授に深甚の謝意を表する。

## 文 献

- 1) La Due, J. S., Wroblewski, F. & Karmner, A. : Science, 120, 497 (1954).
- 2) Lohmann, K. : Biochem. Ztschr., 262, 137 (1933).
- 3) Bodansky, O. : J. Biol. Chem., 202, 829 (1953).
- 4) Bruns, F, H. u. Jacob, W. : Klin. Wschr., 32, 1041 (1954).
- 5) Bing, R. J., Castellanos, A., Siegel, A. & Ala, B. : J. A. M. A., 164, 647 (1957).
- 6) Dale, H. H. : J. Pharm. Exp. Therap., 6, 147 (1914).
- 7) Mendel, B. & Rudney, H. : Biochem. J., 37, 59 (1943).
- 8) Mendel, B. & Mendel, D. B. : Biochem. J., 37, 64 (1943).
- 9) Hawkins, R. D. & Gunter, J. M. : Biochem. J., 40, 192 (1946).
- 10) Antopol, W., Schiffrin, A. & Tuchman, L. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 38, 363 (1938).

- 11) Bruns, F. H. u. Hinsberg, K. : Biochem. Ztschr., 325, 532 (1954). 12) Roe, J. H. : J. Biol. Chem., 107, 15 (1934).
- 13) Seegmiller, J. E. & Horecker, B. L. : J. Biol. Chem., 192, 175 (1951). 14) Michel, H. O. : J. Lab. Clin. Med., 34, 1564 (1949). 15) Alcalde, J. M. O. : J. Lab. Clin. Med., 36, 391 (1950). 16) 高橋浩・柴田進 : 医学と生物学, 20, 96 (1951).
- 17) 水田亘・高橋浩 : 医学と生物学, 28, 83 (1953). 18) 高橋浩 : 医学と生物学, 28, 199 (1953). 19) Hauger, F. M. & Gutman, A. B. : J. A. M. A., 115, 263 (1940).
- 20) Movitt, E. R., Meyer, M. A., Snell, A. M., Goldman, M. J., Gibson, J. R., Sullivan, B. H., Webster, J. G. & Stone, R. B. : Gastroenterology, 28, 901 (1955). 21) Brns, F. H. u. Neuhaus, J. : Biochem. Ztschr., 326, 242 (1955). 22) Brauer, R. M. & Root, M. A. : J. Pharm. Exptl. Therap., 88, 109 (1946). 23) 操坦道・浜田俊景・笹原国幸・小山浩平 : 日消会誌, 51, 64 (1954). 24) 柿木寛 : 日消会誌, 51, 360 (1954). 25) 西田隆一 : 十全会誌, 57, 872 (1955).
- 26) 向本美法・堀口正晴・土屋正・島野毅八郎 : 日消会誌, 52, 349 (1955). 27) Cohn, E. J., Strong, L. E., Haughes, W. L., Mulford, D. J., Aschworth, J. N., Melin, M. & Taylor, H. L. : J. Am. Chem. Soc., 68, 459 (1946).
- 28) Surgenor, D. M., Strong, L. E., Taylor, H. L., Gordon, R. S. & Gibson, D. M. : J. Am. Chem.Soc., 71, 1223 (1949). 29) Fremont-Smith, K., Volwiler, W. & Wood, P. A. : J. Lab. Clin. Med., 40, 692 (1952).
- 30) Wilson, A., Calvert, R. J. & Geoghagan, H. : J. Clin. Invest., 31, 807 (1952).
- 31) Hauss, W. H. u. Leppelmann, H. J. : Klin. Wschr., 35, 65 (1957). 32) Bodansky, O. : Cancer, 7, 1200 (1954).
- 33) Bodansky, O. : Cancer, 8, 1087 (1955).
- 34) Warburg, O. & Christian, W. : Biochem. Ztschr., 314, 399 (1943). 35) Sibley, J. A. & Lehninger, A. L. : J. Nat. Cancer Inst., 9, 303 (1949). 36) 大本勤 : 北海道医誌, 29, 1421 (1954). 37) Bodansky, O. & Scholler, J. : Cancer Research, 16, 894 (1956). 38) Israels, L. C., Delory, G. E. & Friesen, E. : Blood, 13, 79 (1958).
- 39) Blanchaer, M. C., Green, P. T. Maelean, J. P. & Hollenberg, M. J. : Blood, 13, 245 (1958). 40) Jones, M. S. & Stadie, W. C. : Quart. J. Exp. Physiol., 29, 63 (1939).
- 41) Levine, M. G. & Hoyt, R. E. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 70, 50 (1949). 42) 多田潤也 : 日内分秘会誌, 17, 100 (1941).
- 43) 沖中重雄・吉川正巳・尾山彰・後藤重彌 : 医学と生物学, 18, 114 (1951). 44) 春日豊和 : 日医大誌, 19, 1394 (1952). 45) 後藤重彌 : 日新医学, 38, 465 (1951).

#### Abstract

The activity of phosphohexoseisomerase, the enzyme facilitating the conversion of glucose-6-phosphate to fructose-6-phosphate, and of cholinesterase in the serum was determined chiefly in patients with liver diseases and those with malignant tumors.

The results can be summarized as follows :

1) There was a marked elevation in the activity of phosphohexoseisomerase in the serum of patients with acute hepatitis, homologous serum hepatitis or acute infectious diseases. In contrast with glycolytic enzyme, the activity of cholinesterase in the serum of patients with these diseases decreased as a rule below the normal range. But the elevated or decreased activity of these enzymes generally returned to normal values with clinical improvement of diseases.

In cases of subacute or chronic hepatitis and of hepatolienal syndrome accompanied by severe disturbance of liver function, the activity of cholinesterase in the serum showed a marked decrease but the activity of phosphohexoseisomerase attained to a considerably high level, though not so high as in acute hepatitis etc.

2) The activity of these enzymes in the serum of patients with diseases of the gall-bladder

and the biliary tracts did not show such significant changes as were observed in liver diseases.

3) In cases of malignant tumors, an increase in the activity of phosphohexoseisomerase and a decrease in the activity of cholinesterase were frequently observed.

In addition, the activity of phosphohexoseisomerase was at a high level in the serum of patients with myelocytic leukemia but the activity of cholinesterase, on the contrary, decreased below the normal range.

4) In diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis, the activity of phosphohexoseisomerase frequently increased but the activity of cholinesterase generally remained within normal range.

---