

## 血清 Leucine Aminopeptidase に関する臨床的研究

〔I〕 肝胆道系疾患における血清 Leucine Aminopeptidase  
活性の診断的意義について

金沢大学医学部第二内科学教室(主任 村上元孝教授)

北 島 千 代 吉

(昭和42年7月29日受付)

本論文の要旨は1965年3月第51回日本消化器病学会総会において発表した。

近年臨床酵素学の発展は目覚ましいものがあり、肝胆道系疾患領域においても血清 Glutamic Oxaloacetic Transaminase (GOT)<sup>1)2)</sup>、血清 Glutamic Pyruvic Transaminase (GPT)<sup>1)2)</sup>、Cholinesterase (ChE)<sup>3)</sup>、Alkaline Phosphatase (AIP)<sup>4)</sup> などの諸酵素が日常肝機能検査として測定されているが、肝癌を初めとして各種黄疸の鑑別診断ならびにそれらの予後を知るための的確な方法とは言いがたく、さらに種々の酵素が検討されている。

最近  $\gamma$ -Glutamyl Transpeptidase ( $\gamma$ -GT)<sup>5)</sup> とならんで肝胆道系疾患に注目されている酵素に Leucine Aminopeptidase (LAP) がある。1929年 Linder ström-Lang<sup>6)</sup> は leucylglycine, alanyl-glycine および glycyglycine の3種の peptide が豚の腸粘膜抽出物中のそれぞれ異なった酵素により加水分解されることを明らかにし、その中 leucylglycine に作用する酵素を leucyl dipeptidase と名づけ、1944年 Smith ら<sup>7)</sup> はその基質特異性を研究して Leucine Aminopeptidase と命名し、Folk ら<sup>8)</sup>、Green ら<sup>9)</sup> は L-leucyl- $\beta$ -naphthylamide hydrochloride を用いて LAP 活性の測定方法を報告した。1958年 Goldbarg ら<sup>10)</sup> はこの方法を改良し各種疾患について血清、尿、臓器の LAP 活性を測定し脾頭部癌患者血清に特異的に活性上昇を見出し、脾頭部癌の早期診断に有意な酵素として報告してから一躍注目されるようになった<sup>11)12)13)14)</sup>。その後、多数の追試者<sup>15)16)17)18)19)20)21)22)23)24)</sup>によって検討され、本邦においても三宅<sup>25)</sup>、三浦<sup>26)</sup>、安齋<sup>27)</sup>らが本酵素の臨床的意義について論じているが、いまだ未解決の問題も多いと言える。

著者は主として肝胆道系疾患について L-leucyl- $\beta$ -naphthylamide hydrochloride を基質として血清 LAP 活性を測定し、あわせて2~3の動物実験をおこなったので、その成績を報告する。

## 材料および方法

## I. 測定材料

正常健康人男女各々20例、各種肝胆道系疾患312例、肝転移を認めない悪性腫瘍60例を含む一般疾患271例および妊娠18例について血清 LAP 活性を測定した。

## II. 動物実験

## 1. 四塩化炭素急性肝障害

5羽の成熟雄性家兎に20%四塩化炭素オリーブ油溶液を 1 ml/kg あて腎筋内に注射して急性肝障害を起させ、経時的に採血し、3匹のラットにおいては0.35 ml/100g あて注射し、24時間目に実験に供した。また採取した肝臓片については 0.25 M 蔗糖液で10倍ホモジネートを作製した。

## 2. 総胆管結紮

5羽の成熟雄性家兎および2匹のラットに十二指腸流入部間近かの胆管を結紮し、家兎では経時的に採血し、ラットでは1週間目のものを実験に供した。

## 3. ラットの肝細胞内における LAP 活性分布

ラット肝片を型の如く<sup>28)</sup>、0.25 M 蔗糖液にて10倍ラット肝ホモジネートを作製し、800×G で10分間、8,500×G で10分間、18,000×G で60分間遠心し、核、ミトコンドリア、マイクロゾームおよび上清に分離し、凍結処理を加えた後、その LAP 活性を測定した。

## III. 酵素活性の測定

Clinical study of serum Leucine Aminopeptidase (I) Clinical significance of serum Leucine Aminopeptidase activity in patients with hepatobiliary disease. **Chiyoichi Kitashima**, Department of Internal Medicine (II) (Director: Prof. M. Murakami) School of Medicine, Kanazawa University.

LAPは L-leucyl- $\beta$ -naphthylamide hydrochloride を基質として Goldbarg 法<sup>10)</sup>, GPTは Reitman-Frankel 法<sup>29)</sup>, AIPは Bessey-Lowry 法<sup>30)</sup>, ChEは Michel<sup>31)</sup> のガラス電極 pHメータ法の高橋, 柴田<sup>32)</sup>の変法,  $\gamma$ -G-Tは Orłowski 法<sup>33)</sup>の八木の変法<sup>34)</sup>により測定した。

実験成績

I. 臨床実験成績

1. 正常値

16歳より67歳までの各年齢における健康人男女各々20例の血清LAP活性値は表1に示す如く年齢, 性別に有意の差はなく, 男女40例の平均値をもとに200u(平均値+2Sd)までを正常値とした。また本篇においては201~299uを軽度上昇, 300~399uを中等度上昇, 400u以上を高度上昇とした。

2. 各種肝胆道系疾患

急性流行性肝炎65例は図1に示す如く502~153u平均304.7±82.8uで高度上昇9例, 中等度上昇26例, 軽度上昇23例, 正常域7例であった。なお本疾患中劇症型を示した3例は286~184uであった。

表1 正常人血清LAP活性値

	例数	活性値	平均値
男	20	198~95	150.4±28.3
女	20	185~92	142.0±21.4
合計	40	198~92	146.2±26.1

血清肝炎15例では582~200u平均351.1±101.3uで全例に活性上昇を認め, うち高度上昇3例, 中等度上昇7例, 軽度上昇5例であった。

慢性肝炎32例では425~96u平均207.2±64.6uで高度上昇1例, 中等度上昇1例, 軽度上昇12例, 正常域18例であり, 急性肝炎に比べ活性は低値を示した。

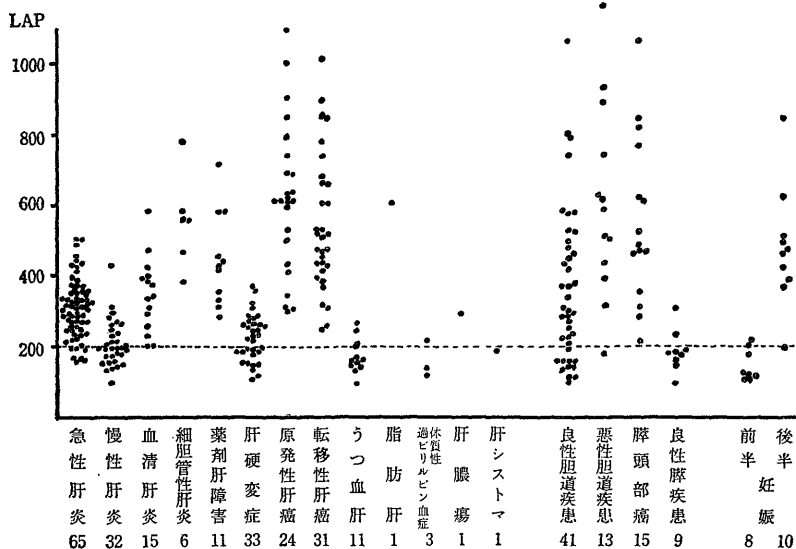
細胆管性肝炎6例では780~382u平均553.7±136.2uと高値を示し, うち5例は400u以上であった。

薬剤肝障害11例は蛋白同化ステロイド剤, スルファミン剤, エチオナミド剤などによるとみられる肝障害で, 715~281u平均446.1±132.8uと全体に活性上昇傾向を示し, 7例に高度上昇, 3例に中等度上昇, 1例に軽度上昇を認めた。

2例の肝脾腫症候群, 1例のヘモクロマトージスを含む33例の肝硬変症では368~101u平均237.9±23.6uであり, うち中等度上昇4例, 軽度上昇15例, 正常域14例と全体に低値を示し高度上昇例はなかった。

肝癌55例中, 原発性肝癌24例ではすべてに活性上昇を認め, 図1に示す如く1094~292u平均616.5±215.2uであり, 4例をのぞきすべて400u以上の高度上昇を示した。なお経時的観察では漸増的傾向を示したが, 肝癌末期に及んで数例に軽度の活性低下が認められた。胃癌, 卵巣癌, 肺癌などの肝転移を証明し得た31例の転移性肝癌では1006~249u平均538.3±185.5uであり, うち軽度上昇2例, 中等度上昇5例をのぞき他はすべて400u以上の高値を示した。なお

図1 肝胆道系疾患における血清LAP活性



高度上昇24例中黄疸指数10以下を示したものが8例あった。

その他肝疾患のうち、うっ血肝11例は図1の如く262~91 u 平均 169.3±49.0 u であり、3例が軽度上昇を示したにすぎない。肝膿瘍1例は294 u、脂肪肝1例は607 u と高値を示したが、体質性過ビリルビン血症3例では216~113 u、肝ジストマ症1例では184 u であった。

胆石症を含む良性胆道疾患41例では1060~96 u と種々の活性値を示したが、これは病期によって活性値が異なり、急性発作時では活性上昇が著明なのに反し、胆石を認めても無症状期では活性の変動を示さなかったため、一応黄疸指数 (I. I.) 11以上と10以下の2群に分けてみると11以上の24例では1060~162 u 平均 482.4±245.3 u であり、うち高度上昇15例、中等度上昇5例、軽度上昇3例、正常域1例であり、その殆んどが高度の活性上昇を示した。しかし、内科的治療または外科的手術によりその原因をのぞくと1~3週間で活性値は正常域に復した。黄疸指数10以下の17例では370~96 u 平均 216.9±79.1 u で、うち中等度上昇は1例のみであり、軽度上昇6例、10例は正常域にあった。

胆嚢癌5例、胆道癌7例、十二指腸乳頭部癌1例の計13例は1160~177 u 平均 605.2±258.2 u であり、うち正常域1例、中等度上昇2例の他は全例400 u 以上を示した。正常値を示した1例は他疾患の開腹時に発見された胆嚢癌で未だ閉塞症状はなかった。

膵頭部癌15例では1060~211 u 平均 552.3±75.1 u と全例に活性上昇を認め軽度上昇2例、中等度上昇2

例の他すべて高度上昇を示した。本症例のうち460 u を示した1例に総胆管十二指腸吻合術を行なったところ、約1カ月で活性の正常化がみられた。

癌をのぞく膵疾患すなわち急性膵炎8例、膵嚢腫1例の計9例は308~96 u 平均 184.9±59 u であり、急性膵壊死1例に308 u をみただけは軽度上昇か正常域に止まった。また膵嚢腫内貯溜液は100 u を示した。

### 3. その他の疾患々者血清 LAP 活性値

胃腸疾患42例、肺疾患24例、心疾患26例、腎疾患24例、高血圧症23例、膠原病8例、脳神経疾患12例、血液疾患25例、内分泌疾患16例、筋疾患6例、腎疾患5例、肝転移の認められなかった悪性腫瘍60例の計271例については表2に示す如く、256例(94.4%)が正常域にあり、全体の活性値は334~78 u 平均 156.6±41.4 u であった。なお悪性腫瘍60例中活性上昇をみたものは2例にすぎず、その他は平常域にあった。腎疾患6例、白血病3例、甲状腺機能亢進症2例に活性の上昇を認めたが、これらは他の肝機能検査で異常の認められたものが多かった。

妊婦18例では図1に示す如く妊娠前半期8例は210~104 u であったが、後半期では198 u の1例をのぞき、中等度上昇2例、高度上昇7例を認めた。

### 4. 血清 LAP 活性と他の肝機能検査との関係

血清 GPT、血清 r-GT、血清 AIP、黄疸指数 (I. I.)、BSP についての各々の相関関係は図2、3、4、5、6に示したが、血清 r-GT ( $r=0.724$ ) および血清 AIP ( $r=0.702$ ) とは最も有意の相関関係を示し、BSP ( $r=0.620$ ) とも比較的相関を認めた

表2 一般疾患々者血清 LAP 活性値

疾患名	例数	活性値	(-)	(+)	平均値
胃腸疾患	42	220~102	41	1	
肺疾患	24	196~88	24	0	
心疾患	26	200~108	26	0	
腎疾患	24	328~78	18	6	
高血圧	23	290~104	22	1	
膠原病	8	192~95	8	0	
脳神経疾患	12	178~119	12	0	
血液疾患	25	281~109	22	3	
内分泌疾患	16	334~100	14	2	
筋肉疾患	6	191~106	6	0	
骨疾患	5	190~115	5	0	
肝転移(-)悪性腫瘍	60	264~78	58	2	143.4±31.8
合計	271	334~78	256	15	156.6±41.4

〔(-) 正常値, (+) 正常値をこすもの〕

が、血清 GPT および黄疸指数とは全く相関がなかった。

II. 動物実験成績

1. 家兔の臓器内 LAP 活性分布

表 3 に示す如く LAP は腎に最高の活性が認められ、小腸、脾、膵、肝の順に活性があり、肝においては腎の4.2%前後にあった。

2. ラット肝細胞内 LAP 活性分布

図 7 に示す如く LAP は上清および核に多く認められ、ミクロゾーム、ミトコンドリアでは比較的少なかった。

3. 未処置対照群血清 LAP 活性

10羽の未処置成熟雄性家兔の血清 LAP 活性は 222 ~133 u 平均 192.4±34.2 u であった。10匹のラットでは 135~72u, 平均 99.3±28.9 u であった。

4. 四塩化炭素急性肝障害

図 2 LAP と GPT

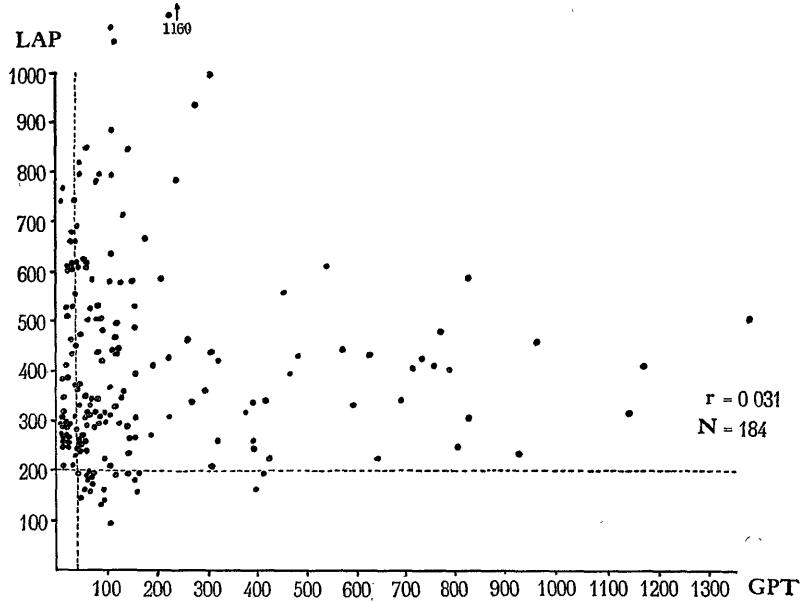
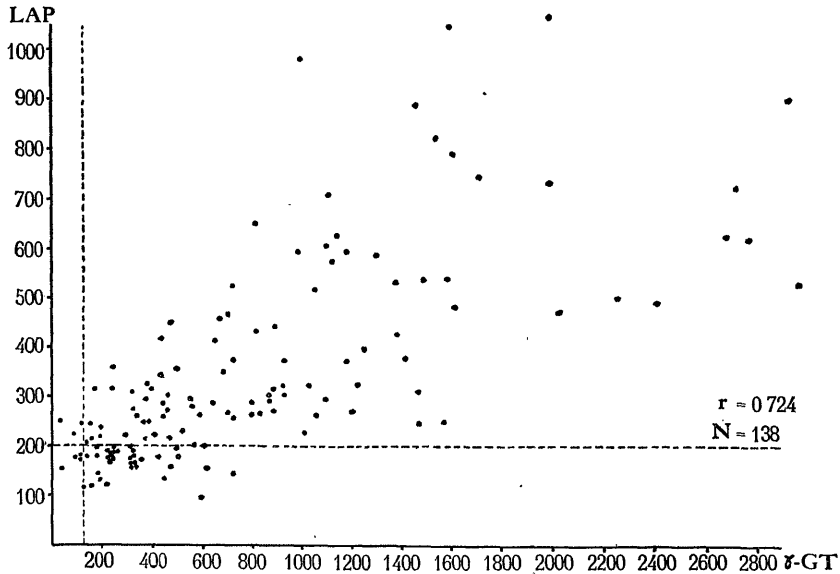


図 3 LAP と  $\gamma$ -GT



家兎5羽の血清LAP活性は図8に示す如く1~2日目にわずかに上昇を示したが、3日目ではほぼ平常化し、家兎肝ホモジネート活性は1日目に約30%減少し、5日目には正常値以上の活性上昇を示し、10日目は正常値であった。

同様処置後24時間目の3匹のラット肝細胞内活性分布は図7にみられる如く、各々の正常群と対比させたが、肝細胞内活性の変動は少なく血清内活性の軽度上

昇がみられた。

5. 総胆管結紮実験

図9に示す如く5羽の家兎において第1日目に上昇を示したが、その差はわずかであり第2日目以後次第に減少傾向を示した。同時に測定した血清AIP、血清 $\gamma$ -GTではいずれも著明な活性上昇を示した。

結紮第7日目の2匹のラットでは図7に示す如く全体に活性の軽度上昇がみられ、肝細胞内分布でも同様

図4 LAP と AIP

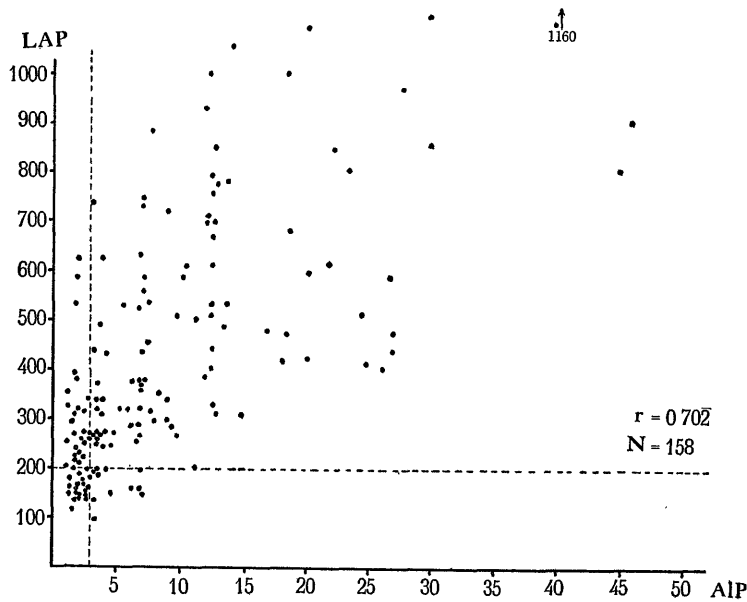


図5 LAP と I.I.

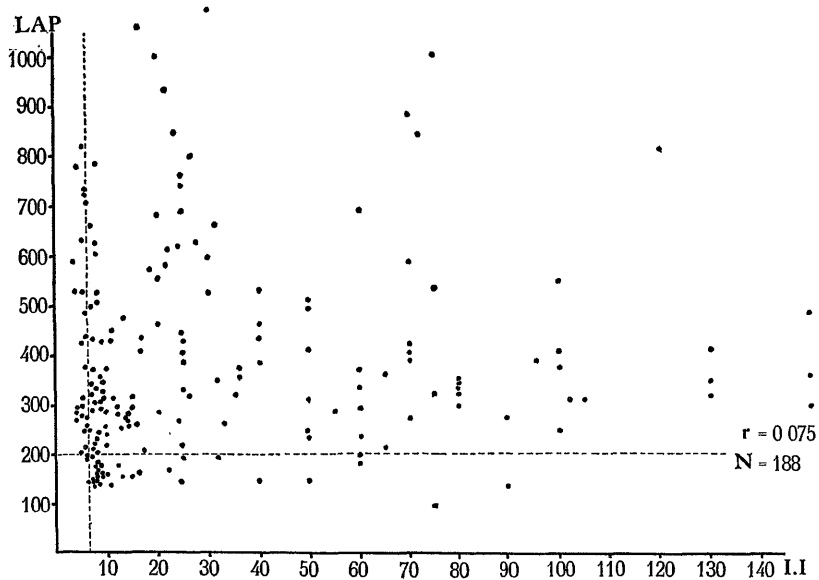


図6 LAP と BSP

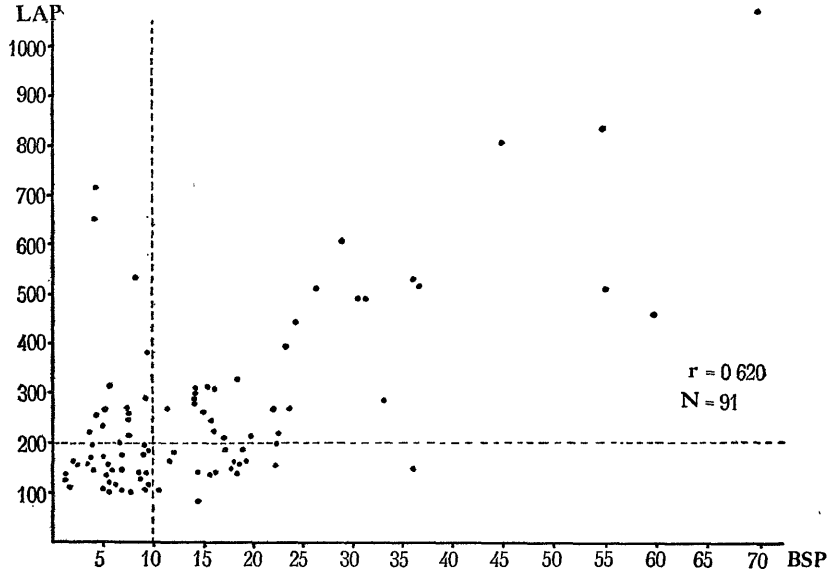


表3 各種臓器内 LAP 活性分布 (家兎)

臓器	LAP 活性 (units/g)	比 率
腎	1,496,000 u	1,000
小腸	175,200 u	117
脾	132,000 u	88
膵	118,200 u	79
肝	62,800 u	42

図8 CCl<sub>4</sub> 急性肝障害家兎 LAP 活性

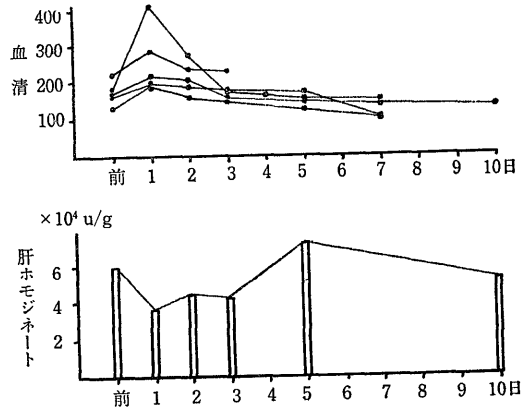
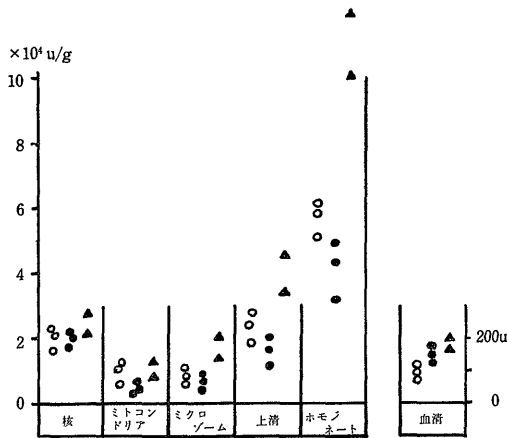
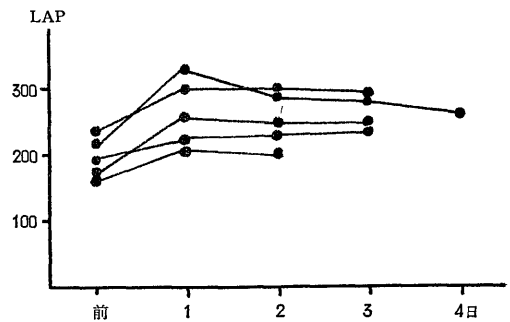


図7 ラット肝細胞内 LAP 分布



○ 正常 ● CCl<sub>4</sub> 急性肝障害 ▲ 総胆管結紮

図9 胆管結紮家兎血清 LAP 活性



傾向がみられた。

#### 6. 家兎胆汁の LAP 活性阻害

表 4 に示す如く人血清に人胆汁を加えた場合その活性は両者の和にほぼ等しかったが、人血清に家兎胆汁を加えた場合 1:1 では50%, 1:2 では30%前後に活性が低下した。

表 4 家兎胆汁の LAP 活性阻害

	LAP 活性値
人血清	580 u
人胆汁	730 u
家兎胆汁	12 u
人血清+人胆汁 (1:1)	1120 u
人血清+家兎胆汁 (1:1)	260 u
人血清+家兎胆汁 (1:2)	185 u

#### 総括並びに考察

Leucine Aminopeptidase (LAP) は広く微生物、動物植物に分布し、人体においても腎、小腸、脾、肝、血清、尿などに証明されているが<sup>35)</sup>、本酵素の作用は Peptide 結合の加水分解により L-leucine の分離と蛋白分子中の L-leucine を他の分子へ転化させる作用の外には殆んど知られていない。

肝炎における血清 LAP 活性上昇度は肝癌および閉塞性黄疸に比して軽度であることは Goldbarg ら<sup>10)</sup> 11) の報告以来諸家の認めるところであり、著者の成績でも急性肝炎において高度活性上昇は12%にすぎなかったが、肝細胞性黄疸のかかる低活性傾向から閉塞性黄疸との鑑別に意義ありとするもの<sup>13)14)22)24)</sup>と両者間の overlap が大きいことからその価値を否定するもの<sup>19)21)36)</sup>とにわかれているが、著者は本酵素活性の測定のみから閉塞性黄疸との鑑別は困難と考える。

肝炎における血清 LAP 活性上昇の機序について著者の四塩化炭素急性肝障害家兎およびラットの肝ホモジネート活性、ことにラット肝細胞内上清活性が初期において若干低下することから肝実質からの逸脱がある程度反映しているとみられるが、その度合は GOT, GPT に比し弱いと考えられる。Fleisher<sup>37)</sup> は L-leucylglycine を基質として測定した場合に高値を示す度合が多いとしているが、三浦<sup>38)</sup>は L-leucylglycine と L-leucyl- $\beta$ -naphthylamide の両基質を用いて比較した成績から、各々の LAP は全く異種のものであろうと推定している。

劇症型肝炎では軽度活性上昇にとどまったが、これは GOT, GPT が劇症型肝炎の死亡時に割合低値を

示すのと同じく極度の肝細胞壊死により本酵素の生成が低下するためと考えられる。

細胆管性肝炎においては Pineda ら<sup>13)</sup>、その他諸家の成績と同じく高度上昇を示す例が多く、これは AIP, BSP との相関にもみられる如く胆汁うっ滞のため血中への逆流による活性上昇が主因と考えられ、本酵素活性の測定のみからは肝外性閉塞性黄疸との鑑別は困難である。

薬剤肝障害においては、蛋白同化ステロイド肝障害による異常高値を含め、中等度以上の上昇を示したが、その障害の機転、程度、場所などにより胆汁うっ滞型、肝炎型、肝細胞障害型などに分けられ<sup>39)</sup>、その測定成績も大きく動揺していると言える。

肝硬変症における LAP 活性は軽度上昇かまたは正常値を示す例が多く、黄疸指数、BSP とともに高値を示した例に血清 LAP 活性の正常値が多数存在したことは劇症型肝炎における BSP との解離と考えあわせ興味深い。

肝癌においては全例に活性の上昇を認め、その80%に 400 u 以上の高度上昇を示したが、原発性肝癌と転移性肝癌とに活性の有意差は認められなかった。高守ら<sup>40)</sup>は15例の肝癌全例に 400 u 以上を示した成績から 400 u を境として肝癌と肝硬変症の鑑別に役立つとしているが、著者の成績では必ずしも賛同できない。転移性肝癌における血清 LAP 活性上昇は Gutman ら<sup>41)</sup>が血清 AIP と血清ビリルビンとの解離現象を指摘しているが、LAP についてもこの現象が認められ、血清ビリルビンの増加がなくても LAP の上昇した場合は癌の肝転移が疑われ、また GOT, GPT の未だ上昇しないうちに LAP 活性の上昇を認めたときはなお肝転移を疑ってよいと言える。肝癌における LAP 上昇は織田ら<sup>42)</sup>の肝癌剖検例における病巣の拡がりと同程度広範囲にわたらなければ活性は上昇しないものと考えられる。一方、Burstone ら<sup>43)44)</sup>、Monis ら<sup>45)</sup>は組織化学的方法を用いて肝癌組織の LAP を測定し、その間質部に活性の増強することを認めており、また諸家の成績にもみられる如く肝癌部は肝正常部より活性の低下を示していることから、活性上昇の機序は肝癌に特異的なものではなく、腫瘍による肝内胆管の圧迫による胆汁うっ滞および正常肝細胞部の障害によるものと考えられる。

Vescia ら<sup>46)</sup>は L-leucylglycine を基質として、これに D-Leucin を添加した測定成績では正常組織ホモジネート活性は低下するが癌組織ホモジネート活性は上昇したとし、Haschen ら<sup>47)48)</sup>は D,L-leucyl-

glycylglycine を基質として D-Leucin を添加した場合、血清、尿でも同様の傾向が得られたと報告し、一方、三浦<sup>38)</sup>は L-leucyl- $\beta$ -naphthylamide を基質とした場合も血清 LAP 活性に有意の変動を示したとしているが、著者の成績<sup>49)</sup>では癌に特有な活性上昇を示さず、D-Leucin 添加による癌との鑑別は期待できなかった。

肝外性閉塞性黄疸における LAP 活性は良性、悪性を問わず閉塞の程度に比例して活性の上昇が認められたが、胆石を証明しても閉塞症状を示さなかった例では殆んど軽度上昇か正常値にとどまった。一方、膵頭部癌を含む悪性胆道疾患においては高度活性の持続する例が多く、Banks ら<sup>14)</sup>は 1 週間以上にわたって 450 u 以上の高活性を持続する場合には胆石症を除外して膵頭部癌を診断しようと述べているが、著者の成績では無症状例をのぞけば良性と悪性とに殆んど差がなくいずれも高度活性上昇を示すことから、両者の鑑別診断的価値は少ないと思われる。著者の総胆管結紮家兎およびラットの実験では諸家の成績<sup>50)51)52)</sup>と同じく AIP 上昇著明にもかかわらず LAP 活性の高度上昇は得られず、また家兎胆汁の活性阻害実験からもこの事が証明されたが、閉塞性黄疸時の血清 LAP 活性上昇機序は証明できなかった。しかし教室八木<sup>53)</sup>の同様実験で  $\gamma$ -GT は強度の上昇を示した。

その他疾患においては肝障害の合併しない限り LAP の有意の上昇は認められず、悪性腫瘍例でも肝転移を認めない限り殆んど正常域にとどまった。強いて言えば、腎疾患において上昇例が比較的多くみられたが、腎は諸臓器のうち最高濃度に LAP が含まれている関係上幾分の活性上昇を示すとも考えられる。しかし斎藤<sup>50)</sup>の酢酸ウランによる腎障害実験ではその殆んどが血清 LAP 活性に変動を示さなかったことから、腎疾患において腎より逸脱した LAP は小野ら<sup>54)</sup>の測定にもみられる如くその大部分が尿中に流出してしまうと考えられる。

妊娠では妊娠末期に高度上昇を示したが、Bressler ら<sup>56)</sup>はこの点に関しては種々のホルモンとの関係を想定しており、Kokot ら<sup>57)</sup>は妊婦血清中に LAP の基質を分解する一種の蛋白分解酵素 (Oxytocinase?) が増加するためと述べている。

以上著者は主として肝胆道系疾患における血清 LAP 活性の上昇機序と臨床診断的意義について述べたが、本酵素はまた血清 AIP、血清  $\gamma$ -GT とも類似点が多くみられ、胆道閉塞における LAP と AIP との鋭敏度についても LAP が AIP より劣るとするもの<sup>31)36)</sup>と LAP が AIP より鋭敏とするもの<sup>14)33)35)55)</sup>

などに幾分の意見の相違はあるが、著者の成績からは AIP と同等かまたはそれ以上に価値あるものと考えられた。

## 結 論

肝胆道疾患 312 例、その他疾患 271 例について L-leucyl- $\beta$ -naphthylamide hydrochloride を基質とし Goldberg の方法により血清 Leucine Amino-peptidase (LAP) 活性を測定し、また 2、3 の動物実験をおこない、次の結果を得た。

- 1) 肝炎においては活性の中等度以下の例が多く、細胆管性肝炎では高度上昇を認めた。
- 2) 劇症型肝炎および肝硬変症においては、BSP、ChE の変動にもかかわらず LAP 活性は軽度上昇にとどまる傾向を示した。
- 3) 原発性および転移性肝癌では高率に高度上昇を認め、病期の進展とともに漸時上昇を示した。
- 4) 肝胆道系疾患以外の癌では殆んど正常値を示した。
- 5) 悪性胆道疾患および黄疸を伴う良性胆道疾患では高度活性上昇を示し、黄疸を伴わない良性胆道疾患では軽度活性上昇を示すにとどまったが、本酵素活性のみから良性と悪性の鑑別は困難と思われる。
- 6) 膵頭部癌では活性の高度上昇例が多くみられた。
- 7) 肝胆道疾患以外の諸種疾患では殆んど正常値を示した。
- 8) 妊娠後半期では高度血清活性上昇を示した。
- 9) 血清 LAP は  $\gamma$ -GT、AIP、BSP とは正の相関々係を示し、GPT、黄疸指数とは相関がみられなかった。
- 10) 四塩化炭素急性肝障害家兎およびラットの血清活性上昇時に肝ホモジネート活性の低下がみられた。
- 11) 総胆管結紮家兎およびラットの血清活性は軽度上昇し、肝ホモジネートでも幾分の上昇がみられた。

なお稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜りました 恩師村上教授に深甚の謝意を捧げるとともに、終始御助言を頂いた 泊博士、小原博士、八木博士、川岸博士、平沢学士、篠崎学士、高橋学士に謝意を表します。



## 文 献

- 1) Wróblewski, F. & LaDue, J. S. : Ann. Intern. Med., 43, 345 (1955). 2) DeRitis, F., Coltorti, M. & Guisti, G. : Science, 124, 32 (1956). 3) Vorhaus, L. J. & Kark, R. M. : Amer. J. Med., 14, 707 (1953). 4) Roberts, W. M. : Brit. J. Exp. Path., 1, 90 (1930). 5) Szewczuk, A. & Orłowski, M. : Clin. Chim. Acta., 5, 680 (1960). 6) Linderstrom Lang, K. : Zschr. Physiol. Chem., 182, 151 (1929). 7) Smith, E. L. & Bergmann, M. : J. Biol. Chem., 153, 627 (1944). 8) Folk, J. E. & Burstone, M. S. : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 89, 473 (1955). 9) Green, M. N., Tsou, K. C., Bressler, R. & Seligman, A. M. : Arch. Biochem., 57, 458 (1955). 10) Goldbarg, J. A. & Rutenburg, A. M. : Cancer, 11, 283 (1958). 11) Rutenburg, A. M., Goldbarg, J. A. & Pineda, E. P. : New Eng. J. Med., 259, 469 (1958). 12) Goldbarg, J. A., Pineda, E. P. & Rutenburg, A. M. : Amer. J. Clin. Path., 32, 571 (1959). 13) Pineda, E. P., Goldbarg, J. A., Banks, B. M. & Rutenburg, A. M. : Gastroenterology, 38, 698 (1960). 14) Banks, B. M., Pineda, E. P., Goldbarg, J. A. & Rutenburg, A. M. : New Eng. J. Med., 263, 1277 (1960). 15) Arst, H. E., Manning, R. T. & Delp, M. : J. Med. Sci., 238, 598 (1959). 16) Shay, H., Sun, D. C. H. & Siple, H. : Amer. J. Dig. Dis., 5, 217 (1960). 17) Hammond, J. B., Roseak, B. D. & Khoo, E. C. : Amer. J. Dig. Dis., 5, 233 (1960). 18) Kowlessar, O. D., Haeffner, L. J. & Sleisenger, M. H. : J. Clin. Invest., 36, 671 (1960). 19) Hoffman, E., Nachlas, M. M., Gaby, S. D., Abrams, S. J. & Seligman, A. M. : New Eng. J. Med., 263, 541 (1960). 20) Harkness, J., Roper, B. W., Durant, J. A. & Miller, H. : Brit. Med. J., 1, 1787 (1960). 21) Bressler, R., Foryth, B. R. & Klatskin, G. : J. Lab. Clin. Med., 56, 417 (1960). 22) Göggel, K. H., Creutzfeldt, W. & Murccas, J., : Deutsch. Med. Wschr., 85, 1756, 1808 (1960). 23) Kowlessar, O. D., Haeffner, A. M., Riley, E. M. & Sleisenger, M. H. : Amer. J. Med., 31, 231 (1961). 24) Munck, B. C. & Kjerulf, K. : Gut, 2, 225 (1961). 25) 三宅 儀・伊藤憲一 : 日本臨床, 18, 53 (1960). 26) 三浦義彰・手塚統夫・百瀬健彦 : 最新医学, 15, 32 (1960). 27) 安齋哲郎 : 最新医学, 16, 87 (1961). 28) 春日誠次 : 医学領域における生化学実験法 (春日その他編), 484頁, 第I版, 13頁, 東京医学書院, (1959). 29) Reitman, S. & Frankel, S. : Amer. J. Clin. Path., 28, 56 (1957). 30) Bessey, D. A., Lowry, O. H. & Brock, M. J. : J. Biol. Chem. 164, 321 (1946), 31) Michel, H. O. : J. Lab. Clin. Med., 34, 1564 (1949). 32) 高橋浩・柴田進 : 医学と生物学, 20, 96 (1951). 33) Orłowski, M. & Szewczuk, A. : Clin. Chim. Acta., 7, 755 (1962). 34) 八木 泰夫 : 十全医会誌, 74, 67 (1966). 35) Nachlas, M. N., Crawford, D. T. & Seligman, A. M. : J. Histochem. Cytochem., 5, 264 (1957). 36) Müllner, T., Meumayer, A. & Pietschmann, H. : Wien. Klin. Wschr., 74, 321 (1962). 37) Fleisher, G. A., Butt, H. R. & Huizenga, K. A. : Proc. Staffmeet. Mayo. Clin., 32, 410 (1957). 38) 三浦克朗 : 日消会誌, 62, 1215 (1965). 39) 吉利 和・織田敏次・大管俊明・牛尾耕一 : 肝臓, 6, 16 (1964). 40) 高守正治 : 日新医学, 49, 83 (1962). 41) Gutman, A. B., Olson, K. B. Gutman, E. B. & Flood, C. A. : J. Clin. Invest., 19, 129 (1940). 42) 織田敏次・鈴木 宏 : 診断と治療, 52, 1465 (1964). 43) Burstone, M. S. : J. Nat. Cancer. Inst., 16, 1149 (1956). 44) Glenner, G. G., Burstone, M. S. & Meyer, D. B. : J. Nat. Cancer. Inst., 23, 857 (1959). 45) Monis, B., Nachlas, M. M. & Seligman, A. M. : Cancer, 12, 601 (1959). 46) Vescia, A., Albano, A. & Iacano, A. : Zschr. Physiol. Chem., 293, 216 (1953). 47) Haschen, R. J., : Klin. Wschr., 39, 431 (1961). 48) Haschen, R. J., Blume, E. : Klin. Wschr., 39, 446 (1961). 49) 北島千代吉 :

- 未発表. 50) 斎藤一次 : 日消会誌, 58, 1309 (1961). 51) 中川昌一・影山正晴・宮野 敬 : 日本臨床, 19, 1237 (1961). 52) 川村達之助 : 肝臓, 6, 375 (1965). 53) 八木泰夫 : 十全医会誌, 74, 67 (1966). 54) 小野 猛・江藤公喜 : 医学と生物学, 71, 1.23 (1965) 55) **Rutenburg, A. M., Pineda, E. P., Fischbein, J. & Goldberg, J. A. : Cancer, 17, 781 (1964). 56) Bressler, R. & Foryth, B. R. : NewEng. J. Med., 261, 746 (1959). 57) Kokot, F., Ceh a ń s ki, A. : Zbl. Gynaek., 85, 1638 (1963).**

## A b s t r a c t

Serum leucine aminopeptidase (s-LAP) activity was determined in 312 patients with hepatobiliary diseases and 271 patients with miscellaneous diseases by the method of Goldberg et al. using l-leucyl- $\beta$ -naphthylamide hydrochloride as substrate. Some animal experiments were also carried out in this study.

The results were summarized as follows.

- 1) Patients with hepatitis showed a mild increase in s-LAP activity, while those with cholangiolitic hepatitis had a markedly increased activity.
- 2) In fulminant hepatitis or hepatic cirrhosis s-LAP activity was only slightly increased in spite of remarkable bromsulphalein retention and decreased cholinesterase activity.
- 3) In most patients with primary or secondary hepatic carcinomas s-LAP activity was gradually increased as the stage of the disease progressed.
- 4) Patients with cancer not involving hepatobiliary tract had almost normal s-LAP activity.
- 5) Most cases of malignant biliary diseases and benign biliary diseases with jaundice had a highly increased s-LAP activity, while benign biliary diseases without jaundice showed only a slight increase in the activity. Therefore, assays of s-LAP would have little diagnostic value in differentiating benign biliary disorders from malignant biliary disorders.
- 6) Carcinomas of the head of pancreas showed a remarkable increase in s-LAP activity.
- 7) In miscellaneous diseases other than hepatobiliary diseases s-LAP activity was within the normal range.
- 8) During the third trimester of pregnancy s-LAP activity was highly elevated.
- 9) s-LAP gave a good correlation with  $\gamma$ -glutamyltranspeptidase, alkalinephosphatase or bromsulphalein, but not with glutamatepyruvate transaminase or icterus index.
- 10) In rabbits and rats with  $\text{CCl}_4$  induced liver injuries s-LAP activity was increased and liver LAP activity was decreased.
- 11) The ligation of common bile duct in rabbit and rat induced a slight increase in s-LAP activity with a concomitant increase in liver LAP activity.