

# 悪性腫瘍並びに肝疾患における 血清酵素活性に関する研究

## 〔Ⅱ〕 肝, 胆疾患における血清 Adenosine Deaminase の消長について

金沢大学大学院医学研究科第二内科教室(主任 村上元孝教授)

小 原 修

(昭和37年1月13日受付)

(本論文の要旨は第47回日本消化機病学会総会において発表した)

肝疾患の診断或いは予後の判定に従来の肝機能検査に加えて、血清 Alkaline phosphatase (S-AIP)<sup>1)-6)</sup> 血清 Cholinesterase (S-ChE)<sup>7)-17)</sup> の測定がしばしば有益な指標を与えることは以前よりすでに多くの人により報告されている。しかし最近血清 Transaminase (S-TA), 就中、血清 Glutamic oxalacetic transaminase (S-GOT) 及び血清 Glutamic pyruvic transaminase (S-GPT) の測定が広く臨床に取り入れられて以来<sup>18)-30)</sup>、肝疾患においても従来の肝機能検査では捕捉し得ないような障害を早期に探知し得ることが明らかにされた<sup>19)-20)22)25-27)</sup>。これを契機として血清中に存する種々の酵素系に関する研究が急速に進展し、その変動の臨床的並びに病態生理学的意義の解明に多くの努力がなされつつある。

Adenosine deaminase は Purine 体異化酵素の一種で Adenosine より Inosine とアンモニアの生成に関与し、腸粘膜、脾、肝、脾等の各組織に広く分布しているが、1957年 Straub 等<sup>31)</sup>によりはじめて人血清中にこの酵素の存在が明らかにされ、癌患者血清に極めて高率にその活性の増加することが報告された。かかる Purine 体の代謝に関与する酵素系の研究は悪性腫瘍の核酸代謝の重要性とも関連して最近特に諸家の注目をあびつつあるが、著者も先に悪性腫瘍患者の血清 Adenosine deaminase (S-AD) について主として診断的立場から検討を試みたが<sup>32)</sup>、むしろ肝転移を有する癌患者例に S-AD の上昇する傾向が多いことを明らかにし、またしばしば黄疸を有する患者において S-AD の上昇を来すことを見出したので更に種々の肝

疾患群についても詳細な検討を加えんと志した。同時に他の酵素系の変動との関連をも明らかにすべく、S-GOT, S-GPT 及び S-ChE を平行して測定し、更に実験的肝障害ラットについて、血漿 Adenosine deaminase (P-AD) と同時に肝 Adenosine deaminase (L-AD) をも測定し、P-AD の変動と L-AD の関連についても若干興味ある知見を得たので報告する。

### 〔A〕 臨床実験

#### 臨床材料及び実験方法

#### (1) 臨床材料

患者は主として当内科を訪れたものより選び、一部は当大学他科及び他の病院より資料を提供されたものであり、諸種肝炎、Dubin-Johnson 症候群、肝硬変症、肝腫及び胆道疾患を有するもの計82例について実施した。

#### (2) 酵素活性の測定

S-AD, S-GOT, S-GPT 及び S-ChE の測定法は第1篇<sup>32)</sup>で詳細に記述した方法にしたがって実施した。S-AIP の測定法は Bessy-Lowry 法<sup>33)</sup>で測定した。

#### (3) 血中アンモニアの測定

血中アンモニアの測定法は Conway 拡散器を用い、Van Slyke & Hiller 法<sup>34)</sup>の Russel の改良法<sup>35)</sup>にしたがった。

### 実験成績

#### 1) 健康人

健康人男女各々10例について得た成績を第1篇<sup>32)</sup>

Studies on Serum Enzyme Activities in Malignant Tumors and Liver Diseases. 〔Ⅱ〕 Changes of Serum Adenosine Deaminase in Diseases of the Liver and Biliary Tract. Osamu Ohara, Department of Internal Medicine (II), (Director: Prof. M. Murakami), Faculty of Medicine, University of Kanazawa.

1に示した。男女合計20例の平均値は S-AD は  $0.60 \pm 0.19$ , S-GOT は  $20 \pm 9$ , S-GPT は  $21 \pm 8$ , S-ChE は  $0.93 \pm 0.15$  であつた。

## 2) 肝 炎

流行性肝炎、輸血後黄疸及び Dubin-Johnson 症候群等の症例について得た成績を一括して表1に示した。

流行性肝炎及び輸血後黄疸においては、発病後比較的早期より S-AD の増加が見られるが、S-GOT 或いは S-GPT の如き著明な上昇を示さなかつた。経過の比較的順調な症例においては、図1に示した如く S-GOT 及び S-GPT は黄疸の消褪に先んじて正常化する傾向を示し、特に S-GOT の正常化が最も速やかで

あつた。かかる症例では S-ChE は最初より正常値を示し、全経過を通じても殆んど正常範囲内の動揺にとどまつた。また流行性肝炎で黄疸の遷延せる症例では図2に見られる如く発病後、4週を経過せるも、なお S-GOT, S-GP  $\Gamma$  は中等度の高値を持続したが、S-AD は急性期のものよりも更に高値を示し、S-ChE は明らかに減少する傾向を有した。本例はプレドニソロンの使用により漸次黄疸の消褪を来たしたが、この場合も急性肝炎に見られたと同様、S-GOT が最も速く正常化し、S-AD の正常化がかなり遅延する傾向がみられた。

肝生検で確認した1例を含めて Dubin-Johnson 症候群2例では、S-AD の増加、S-ChE の減少は認め

表 1 肝炎患者の血清酵素活性

番号	患者名	年齢	性別	病 名	発病後 の日数	A D	G O T	G P T	C h E	血 清 総蛋白 (%)	黄 疸 指 数
1	嵯 峨	33	♂	流行性肝炎	1週	2.52	222	475	1.00	7.9	40
					2 "	1.65	31	177	0.95	7.6	30
					3 "	1.23	36	76	1.10	7.3	30
					4 "	1.20	34	88	1.20	7.1	15
					5 "	1.09	27	57	1.10	7.5	10
					6 "	1.05	15	50	1.15	7.6	
					7 "	0.83	21	50	1.05	7.4	10
					8 "	0.85	25	44	1.15	7.2	
					9 "	0.85	30	45	1.00	7.0	10
2	小 泉	42	♀	"	5日	1.55	193	199	0.90	7.3	40
					2週	0.65	30	38	0.80	8.0	10
					7 "	0.63	21	25	0.90	8.0	
3	嵯 峨	32	♀	"	3日	1.54	94	290	0.75	8.0	28
					2週	1.50	50	113	1.10	8.0	15
					3 "	0.65	38	31	1.05	7.6	8
4	町	28	♀	"	2 "	1.55	166	377	0.60	7.3	28
					10 "	0.33	42	77	0.90	8.0	10
5	米 沢	44	♂	"	1週	2.55	191	305	0.70	8.5	
					6 "	0.64	14	19	0.90	7.0	
6	真 柄	32	♂	"	1 "	1.83	350	475	0.60	7.5	40
7	西 河	45	♂	"	2 "	1.16	238	263	0.30	5.8	19
8	山 口	31	♀	"	1 "	1.89	250	418	0.55	7.6	45
9	福 田	31	♂	"	1 "	2.10	600	625	0.80	8.4	100
10	小 浦	24	♀	"	1 "	1.57	136	330	0.90	7.3	
11	東	20	♂	"	1 "	2.32	208	425	0.90	8.7	60
12	皆 川	30	♂	"	2 "	2.03	300	370	0.65	6.2	13
13	水 上	24	♂	"	2 "	1.11	72	128	0.80	8.0	
14	松 川	28	♂	"	1 "	1.54	330	362	1.00	7.4	45
15	石 田	36	♂	"	5 "	1.01	45	135	1.20	6.6	8
16	浅 井	22	♀	"	3 "	0.74	125	250	0.90	6.6	15
17	渡 辺	33	♀	"	4 "	4.30	237	312	0.60	6.9	180
					6 "	3.92	75	170	0.70	7.0	90

	"				8 "	3.35	47	80	0.75	7.0	42
	"				10 "	1.39	17	20	0.80	7.0	15
	"				12 "	0.95	5	10	0.70	6.8	13
18	船井	41	♂	"	6 "	2.51	272	203	0.65	7.2	240
	"				8 "	1.78	80	125	0.70	6.8	42
	"				10 "	1.89	25	12	1.00	7.0	18
	"				12 "	1.48	10	14	0.90	7.0	16
19	神保	52	♂	"	5 日	1.90	250	280	0.85	7.6	68
	"				3 週	1.72	305	350	1.10	7.2	20
	"				5 "	1.62	112	212	1.05	7.1	13
20	越前	48	♀	"	2 週	1.95	105	152	0.80	8.5	65
	"				4 "	1.45	78	118	0.80	6.9	45
	"				5 カ月	1.20	11	20	0.95	7.3	16
21	東	31	♂	"	2 "	1.49	38	34	0.60	7.9	
	"				3 "	1.35	36	37	0.70	7.8	
22	飯田	41	♀	"	6 "	0.97	56	59	0.80	7.5	7
	"				7 "	0.80	44	51	0.80	7.8	18
	"				8 "	0.90	35	48	0.80	7.6	12
23	小矢崎	38	♂	"	6 "	1.89	142	280	0.30	8.2	26
24	林	36	♀	"	6 "	1.75	38	42	0.40	8.0	20
25	加藤	21	♂	"	3 "	1.03	30	86	0.70	7.0	8
26	北中	27	♀	"	6 "	0.95	27	46	0.60	8.4	10
27	村上	51	♂	"	3 "	0.45	23	70	1.05	8.2	6
28	所村	32	♂	"	"	0.88	58	160	1.15	7.9	
29	水野	40	♀	"	"	1.03	25	94	0.65	7.0	
30	髭	26	♂	"	"	0.73	24	92	0.80	8.8	22
31	上田	43	♂	"	"	0.42	40	58	0.65	6.9	
32	安村	35	♂	"	"	0.51	28	24	0.40	6.2	
33	梶原	30	♂	"	"	0.38	20	37	0.90	6.9	12
34	川辺	24	♂	輸血後黄疸	5 日	1.30	202	245	0.70	7.1	18
	"				2 週	0.92	125	205	0.80	7.0	15
	"				5 "	0.90	87	170	0.85	7.4	8
	"				10 "	0.85	48	59	0.80	7.6	8
35	米田	56	♀	"	4 "	1.48	106	109	1.00	6.6	18
	"				6 "	1.28	31	50	0.90	6.8	10
36	室田	39	♀	"	3 日	1.90	110	410	0.35	7.4	80
37	谷	20	♂	Dubin-Johnson		0.54	13	12	0.85	7.3	50
38	高松	19	♂	症候群	"	0.88	40	55	0.75	6.7	35

図1 流行性肝炎の1例 33歳♂

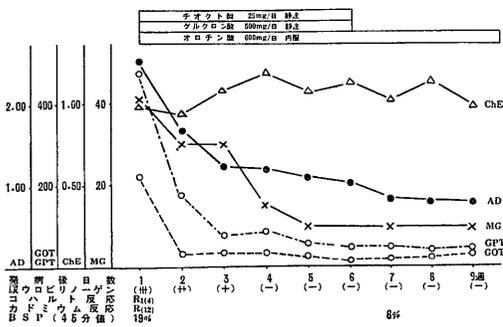
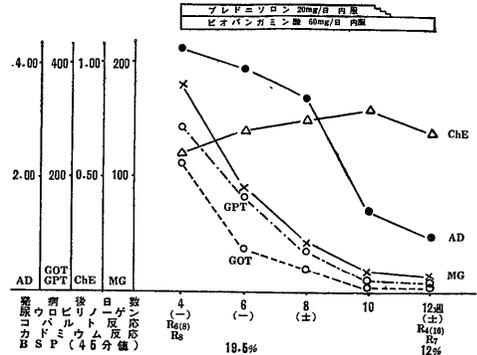


図2 流行性肝炎(黄疸の遷延せるもの) 33歳♀



られず、1例においてのみ S-GPT の軽度の増加を示した。

### 3) 肝硬変症

肝硬変症24例において得た成績を一括して表2に示した。S-GOT, S-GPT は肝硬変症においては著しい上昇を示さず、僅かに4例に比較的高値を認めただけで過ぎなかつた。また肝炎においては、S-GPT>S-GOT の関係が多く見られたが、肝硬変症では S-GOT $\geq$ S-GPT の関係が比較的多く認められた。S-AD は急性肝炎において S-GOT, S-GPT とほぼ類似せる消長を示したが、肝硬変症においては殆んど全例に増加を示し、S-TA は全く正常値を示すにもかかわらず、S-AD の極めて高値を示すものがしばしば認められた。

これに反し S-ChE は殆んど全例に減少する傾向を示し、不幸な転帰をたどつたものでは極めて高度の減少を示した。

腹水の有無とこれらの酵素活性との間には必ずしも一定の傾向は見られなかつたが、各種利尿剤に反応せざる頑固な腹水を有するものでは一般に S-ChE の減少が著明であつた。

また肝性昏睡に陥ち入つたものでは S-TA は必ずしも高値を示さなかつたが、S-AD は比較的顕著な上昇を示し、S-ChE もまた高度の減少を示した。またかかる症例においてはすべて血中アンモニア値の増加が認められた。

### 4) 肝 腫

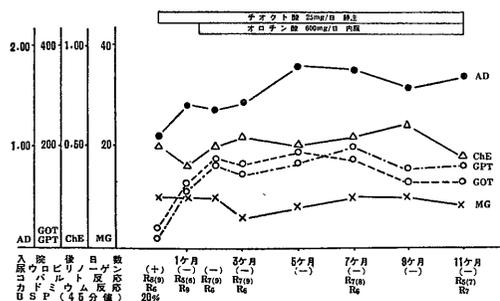
表 2 肝硬変症患者の血清酵素活性

番号	患者名	年齢	性別	病 名	第1回測定後の日数	A D	G O T	G P T	C h E	血清蛋白 (%)	黄疸指数
1	浜 田	45	♀	肝 硬 変 症		1.10	38	21	0.50	7.0	10
					1 ヵ月	1.40	129	118	0.40	6.6	10
					2 "	1.36	173	173	0.50	6.8	10
					3 "	1.41	165	145	0.55	6.9	6
					5 "	1.78	199	167	0.50	6.2	8
					7 "	1.72	178	200	0.55	5.9	10
					9 "	1.56	131	155	0.60	5.6	10
2	木戸浦	36	♀	"	11 "	1.67	136	160	0.45	5.4	8
						1.78	37	37	0.50	6.8	19
					2 週	1.84	63	43	0.50	7.0	22
					6 "	1.57	55	20	0.50	7.8	16
					4 ヵ月	1.65	45	23	0.60	7.8	
					6 "	1.84	26	27	0.60	7.6	10
3	土 山	60	♂	"	8 "	1.78	25	19	0.50	7.4	
						1.68	78	68	0.35	5.5	25
					2 週	1.37	72	60	0.30	5.8	15
4	百 海	46	♀	"	2 ヵ月	1.28	72	62	0.30	5.7	
						1.36	30	23	0.30	6.4	100
					2 ヵ月	1.22	31	58	0.40	5.8	40
					3 "	1.08	47	75	0.40	6.5	
5	里 見	73	♀	"	4 "	0.99	51	61	0.40	6.4	40
						1.20	34	26	0.65	6.8	4
					2 ヵ月	1.25	23	28	0.50	6.4	
					3 "	0.96	23	25	0.60	6.5	6
6	山 田	50	♂	"	4 "	1.15	10	12	0.60	6.8	
						1.16	31	20	0.50	5.8	4
					2 ヵ月	1.01	41	44	0.55	6.0	
7	高 瀬	55	♂	"	4 "	1.03	47	51	0.60	6.2	5
						1.28	64	62	0.45	7.9	4
					1 ヵ月	1.08	52	54	0.70	8.4	
8	南 出	49	♂	"	3 "	1.08	49	52	0.75	8.5	
						2.03	88	80	0.40	6.0	10

	"					2.30	45	35	0.35	7.0	18
	"					2.50	37	29	0.20	7.1	6
9	永井	62	♂	"		1.19	95	133	0.50	7.4	8
	"				6 週	1.81	112	177	0.20	7.5	12
10	柴垣	41	♂	"		1.12	32	43	0.80	6.5	
	"				1 カ月	1.00	36	55	0.50	6.8	
11	田地	48	♂	"		2.10	75	60	0.40	6.5	10
	"				1 カ月	2.19	64	39	0.50	6.9	7
12	小島	43	♀	"		1.21	59	29	0.30	5.6	
13	吉田	23	♀	"		1.35	146	98	0.20	7.0	
14	三野	68	♀	"		1.82	82	40	0.20	8.2	8
15	藤本	51	♂	"		1.02	30	24	0.55	7.2	
16	俵	45	♂	"		1.96	65	71	0.25	5.9	
17	坂	65	♂	"		1.29	125	128	0.35	4.7	
18	奥田	65	♂	"		1.72	37	46	0.60	7.9	5
19	梶	65	♀	"		2.50	30	29	0.25	5.5	16
20	荒木	42	♂	"		1.62	68	69	0.45	5.2	
21	川島	38	♀	"		1.20	40	65	0.15	5.0	24
22	成田	40	♀	"		0.51	65	54	0.45	6.6	5
23	藪中	13	♀	心臓性肝硬変症		1.08	10	3	0.55	7.4	8
	"				2 週	1.05	22	28	0.65	7.0	
	"				3 カ月	1.12	26	12	0.65	6.9	
24	立花	32	♂	ヘモクロマトジース		1.17	51	67	0.70	7.0	6
	"				1 カ月	1.16	68	65	0.70	7.8	8
	"				2 "	1.39	54	68	0.75	7.6	8
	"				3 カ月	1.34	55	69	0.70	7.4	7
肝硬変症患者(24例) 平均値±標準偏差						AD	1.44±0.44		GPT	54±33	
						GOT	59±32		ChE	0.41±0.51	

(註) 平均値は測定をくり返したものについては第1回の測定値のみを算入した。

図3 肝硬変症の1例 45歳♀



原発性肝腫と考えられる10例において得た成績を一括して表3に示した。S-ADは3例は正常値を示したが、他はすべて明らかに高値を示した。S-GOT, S-GPTは2例に比較的高値を認めたが、他は正常或いは軽度の増加を見るに過ぎなかつた。またTAの異常を見るものではすべてS-GOT>S-GPTの関係を有した。S-ChEは殆んど全例に比較的高度の減少が

見られた。

肝腫におけるこれら諸酵素活性の平均値と肝硬変症のそれとの間には必ずしも有意の差を認めなかつたが、S-GPTに比しS-GOTの上昇がやや著明な傾向がうかがわれた。

### 5) 胆道疾患

胆石症, 胆嚢炎及び胆道炎と診断された10例について

図4 肝腫(剖検例)の1例 53歳♂

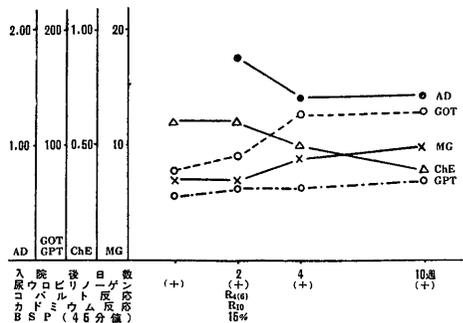


表 3 肝腫患者の血清酵素活性

番号	患者名	年齢	性別	病 名	第1回測定後の日数	AD	GOT	GPT	ChE	血清白蛋白(%)	黄疸指数
1	岡田	53	♂	肝腫(剖検)		1.75	90	66	0.60	7.5	7
	"				2 週	1.42	128	65	0.50	7.2	9
	"				6 "	1.45	130	69	0.40	7.5	10
2	町田	47	♂	"(剖検 肝硬変症合併)		1.96	172	149	0.35	7.2	12
	"				2 "	2.16	173	127	0.25	6.9	
	"				4 "	2.03	245	107	0.35	7.2	20
3	杉森	65	♂	"		1.15	65	41	0.50	7.0	10
	"				1 ヵ月	1.03	100	96	0.50	7.2	8
4	北村	75	♂	"		1.24	54	14	0.50	6.7	7
	"				2 "	1.75	68	18	0.40	5.8	6
5	瀬戸	53	♂	"		1.65	38	33	0.50	7.5	30
	"				2 週	1.28	41	34	0.45	7.4	35
6	南	38	♂	"		0.70	85	70	0.50	7.2	
	"				2 "	0.95	30	41	0.50	7.4	
7	塵浜	61	♂	"		1.70	77	28	0.40	5.9	9
8	塚本	61	♂	"		1.80	82	53	0.45	6.0	
9	卯辰	52	♂	"		0.65	65	55	0.20	6.5	16
10	辻	72	♂	"		0.61	44	29	0.75	7.9	8
肝腫患者(10例) 平均値±標準偏差						AD GOT	1.32±0.52 79±38	GPT	54±38 0.48±0.14	ChE	

て得た成績を表4に示した。S-ADは1例に上昇を見たが、他は殆んど正常範囲内にとどまり、S-GOTも黄疸の比較的顕著な胆石症の1例に軽度の増加を見るに過ぎなかつた。しかしS-GPTは胆石症の4例及び胆嚢炎の1例に軽度の増加を認めたと、100単位以上の増加を示したものは僅かに胆石症の1例のみであつた。S-ChEは胆石症の3例、胆嚢炎の1例に減少を

示したが、他はいずれも正常範囲に属した。

## 6) 各酵素活性相互の関係

肝、胆道疾患におけるS-GOTとS-GPTとの間には、図5に見られるが如く正の相関が認められた。また両者の比(GOT/GPT)を比較した場合(図6)、肝炎においては1.0以下を示すものが多く認められたが、肝硬変症、肝腫では1.0以上を示すものが多く、

表 4 胆道疾患々者の血清活性

番号	患者名	年齢	性別	病 名	AD	GOT	GPT	ChE	血清白蛋白(%)	黄疸指数
1	時国	70	♀	胆石症	0.84	31	114	0.55	7.2	20
2	長岡	42	♀	"	1.01	29	48	0.60	7.6	15
	"			"(10日後)	0.60	26	36	0.80	7.2	10
3	山根	50	♂	"	0.62	33	75	0.90	8.6	
4	北川	48	♀	"	0.92	25	22	0.65	6.2	5
5	柿田	37	♂	"	0.94	56	68	0.80	6.9	60
6	筆崎	44	♀	胆嚢炎	0.80	36	80	0.50	7.0	6
6	米林	62	♀	"	0.73	21	25	0.85	7.0	7
8	岩上	40	♂	"	0.59	25	31	0.80	8.0	7
9	青山	52	♂	"	0.65	15	21	1.25	7.6	6
10	桜井	45	♂	胆道炎	0.47	12	16	1.00	7.6	8
胆道疾患々者(10例) 平均値±標準偏差					AD GOT	0.76±0.17 28±12	GPT	50±33 0.79±0.23	ChE	

図5 肝疾患における血清 GOT と血清 GPT

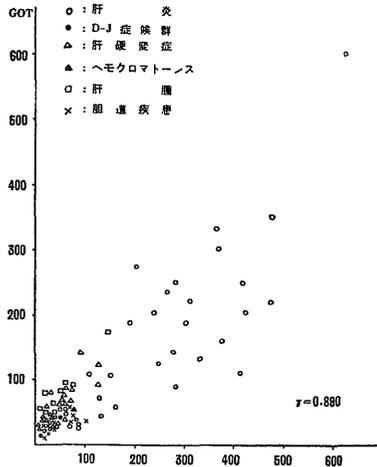


図8 肝疾患における血清 AD と血清 GPT の関係

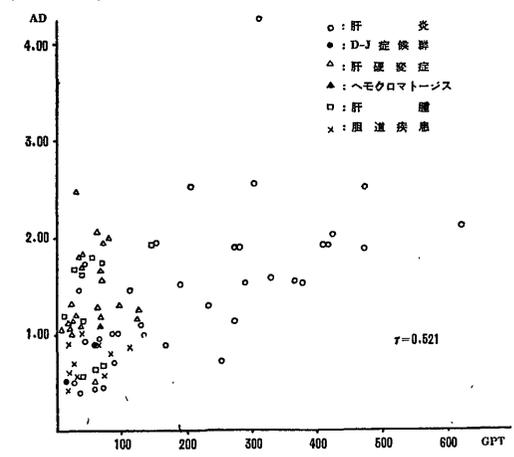


図6 諸種疾患における GOT/GPT 比

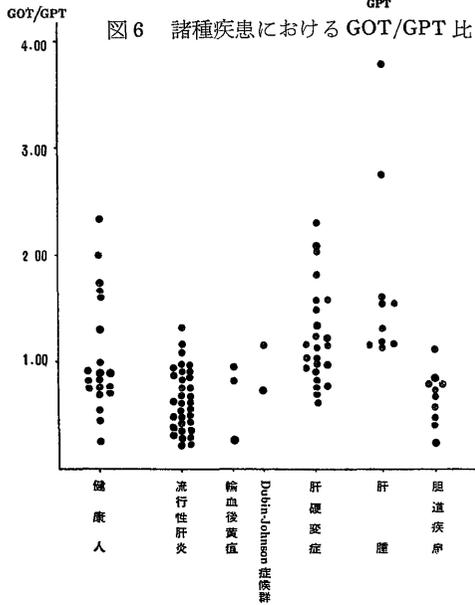


図9 諸種肝疾患における T.Q./ChE 比 (TQ=GOT/GPT)

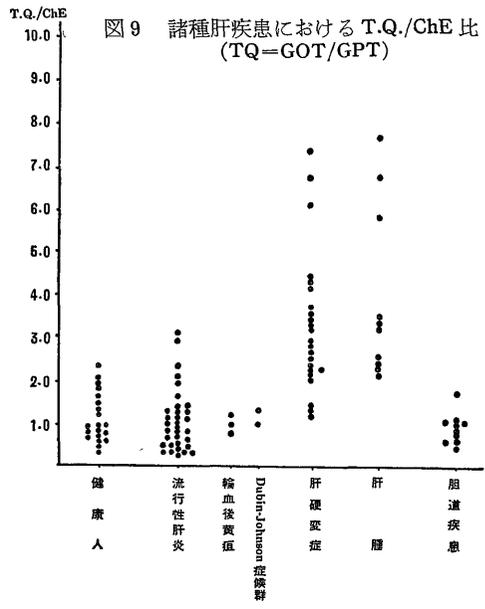


図7 肝疾患における血清 AD と血清 GOT の関係

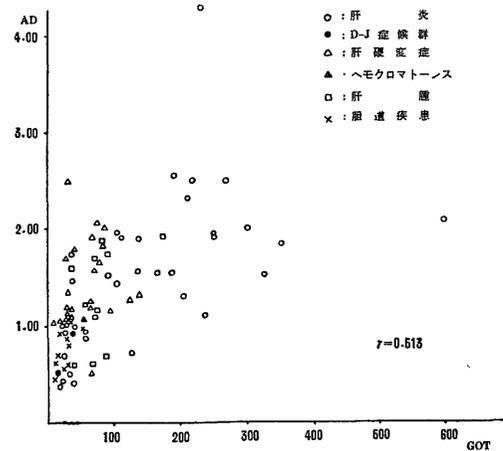
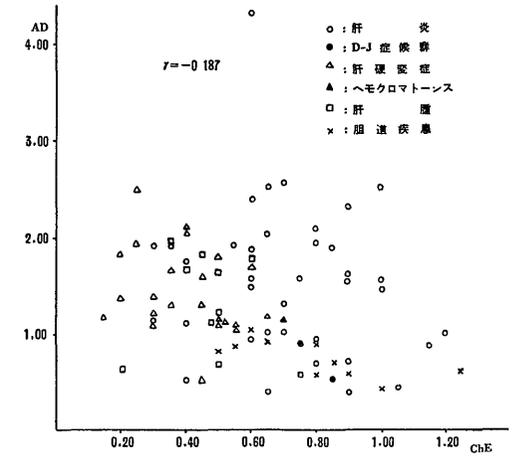


図10 肝疾患における血清 AD と血清 ChE の関係



特に肝腫においてはしばしば高値を示した。S-GOTとS-AD及びS-GPTとS-ADの間には図7, 8に見られるが如く、肝炎の症例では比較的類似せる傾向を示すが、肝硬変症及び肝癌等の症例においては必ずしも一定の関係は認められなかつた。S-GOTとS-ChE及びS-GPTとS-ChEの間には一定の傾向は全く認められなかつた。また Transaminase 比 (T

Q) をすべての場合に適用すると、正常群と肝硬変症或いは肝癌との間に必ずしも差異が認められなかつたが、これにS-ChEとの関係を加味したTQ/ChEを求めると図9に見られるが如く、肝硬変症及び肝癌では明らかに高値を示すものが多く認められた。S-ADとS-ChEの間には図10に見られるが如く一定の傾向は全く認められなかつた。しかしS-ADとS-ChE

図11 諸種肝疾患におけるAD/ChE比

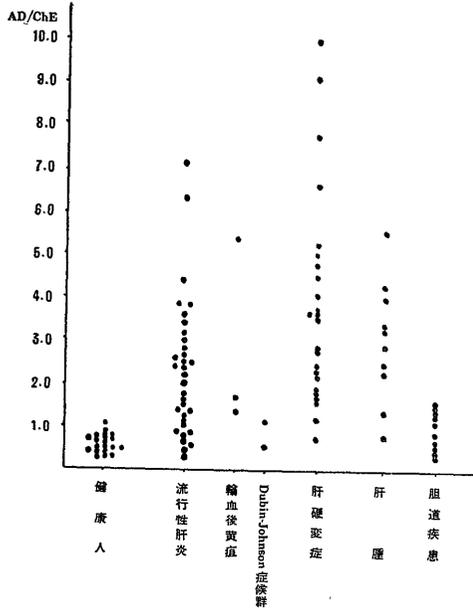


図12 肝疾患における血清ADと血清AIPの関係

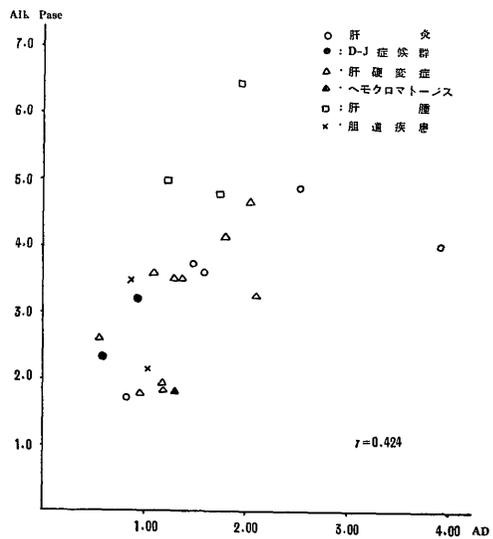
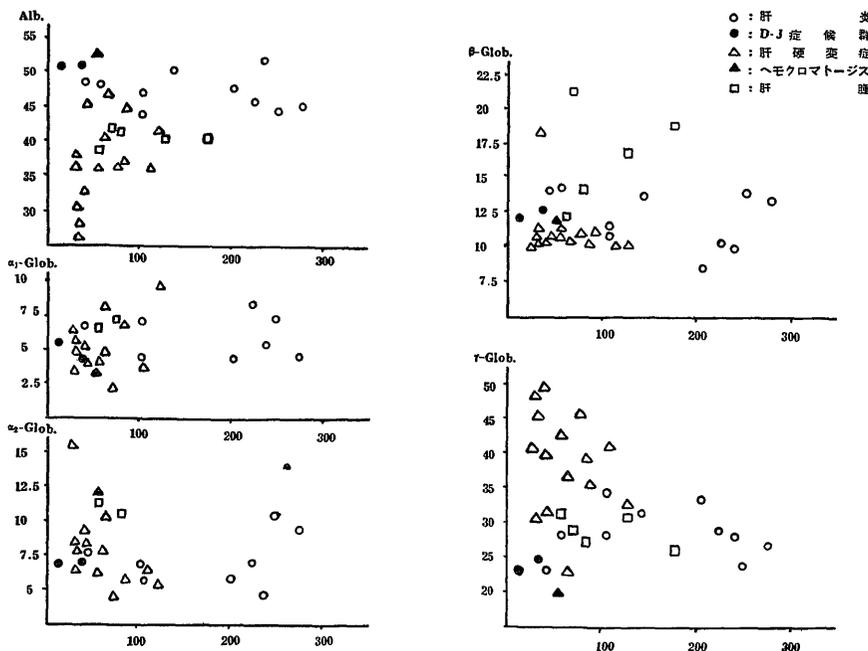


図13 肝疾患における血清GOTと血清蛋白分割との関係



の比を算出すると(図11), 肝硬変症, 肝炎, 肝癌では高値を示し, 健康人, Dubin-Johnson 症候群及び胆道疾患では比較的low値を示す傾向がみられた. S-AD と S-AIP との間には, 肝硬変症等においてやや類似せる傾向がみられたが, 肝炎においては一定の傾向は

認められなかった(図12).

7) 各酵素活性と血清蛋白分割との関係

諸種肝疾患33例について各酵素活性と同時に血清蛋白分割を測定してこれらの関係を図13, 14, 15, 16に示した.

図14 肝疾患における血清 GPT と血清蛋白分割との関係

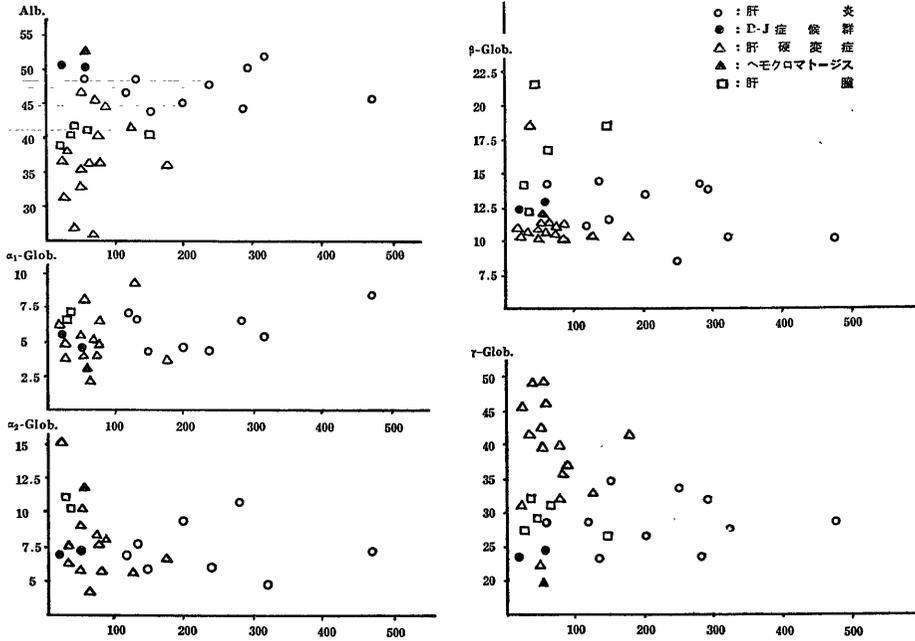
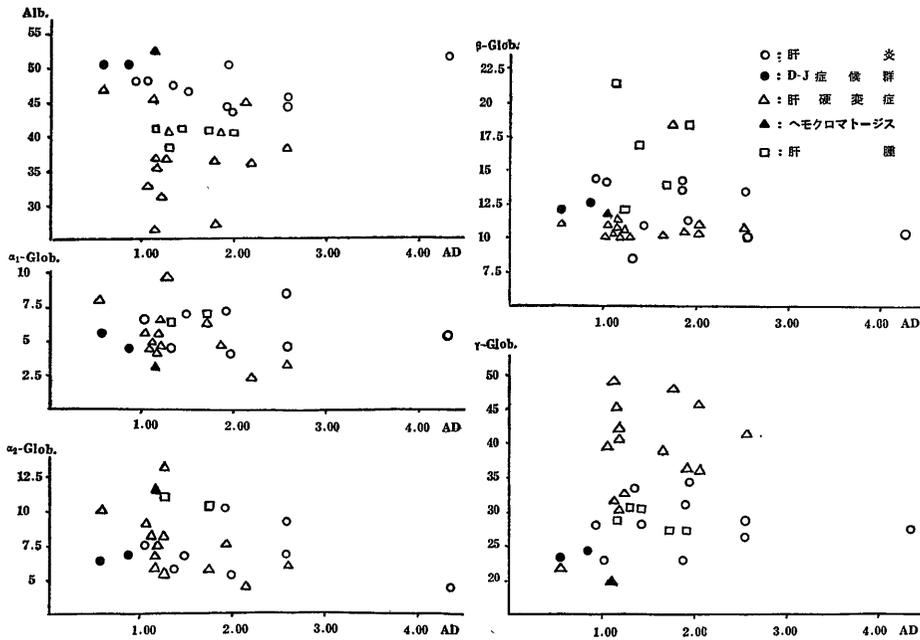


図15 肝疾患における血清 AD と血清蛋白分割との関係



S-GOT, S-GPT 及び S-AD と各血清蛋白分割の百分率との間には一定の傾向を見出すことは困難であったが、S-ChE と血清アルブミンとの間には血清アルブミンの低値を示すものに S-ChE の減少を見るものが多い ( $r=0.411$ )、逆にまた  $\gamma$ -グロブリンの高値を見るものに S-ChE の減少を示すものが多い認められた ( $r=-0.601$ )。

8) 各酵素活性と肝機能検査との関係

各酵素活性の測定と BSP 試験値、血清コバルト反応、血清カドミウム反応、尿ウロビリノーゲン反応及び尿グメリン反応等をほぼ同時に実施した症例を一括して表5に示した。BSP 試験の異常値を示す症例では一般に S-AD の高値を見るものが多いが、S-GOT, S-GPT 及び S-ChE との間には一定の傾向は認められなかった。血清コバルト反応及び血清カドミウム反応と S-GOT, S-GPT との間にも何らの関係は見られなかったが、右側反応及び左側反応を示すものには、ともに S-AD の上昇、S-ChE の低下を見るものが多い認められた。

9) S-AD と黄疸指数との関係

図17に示す如く両者間は諸種肝炎においてS-ADの増加をみた例に黄疸指数の増加をみる傾向がうかがえたが、肝硬変症、肝種及び胆道疾患には一定の関係はみられなかった。

10) S-AD と血中アンモニア値との関係

肝硬変症により肝性昏睡を来した2例を含めて諸種肝疾患11例、悪性腫瘍5例及び健康人5例、高血圧症2例、慢性胃炎2例、慢性腎炎、尿毒症それぞれ1例について S-AD と同時に血中アンモニア値を測定し両者の関係を図18に示した。ヘモクロマトーシスの1例を含む肝硬変症8例では全例に S-AD の増加を認め、その高値なもののほど血中アンモニアも増加する傾向を示した。

しかし肝腫2例、急性骨髄性白血病2例、十二指腸乳頭癌、癌性腹膜炎、多発性骨髄腫のそれぞれ1例の悪性腫瘍7例及び流行性肝炎の1例においては S-AD の著明な増加に比べて血中アンモニアの増加は軽度であった。

(B) 動物実験  
実験 [I]

ラットの四塩化炭素 (CCl<sub>4</sub>) 肝障害時における血漿及び肝の酵素活性の測定

実験材料及び実験方法

(1) 実験動物及び CCl<sub>4</sub> の投与方法

市販の成熟雄ラットを使用し、20% CCl<sub>4</sub> オリーブ油液を 0.35ml/100g の割合でラットの腎筋内に注射し、飼料及び飲料水は平常通り与えた。CCl<sub>4</sub> 注射後24時間おきに3~4頭のラットについて血漿及び肝の酵素活性を同時に測定した。

図16 肝疾患における血清 ChE と血清蛋白分割との関係

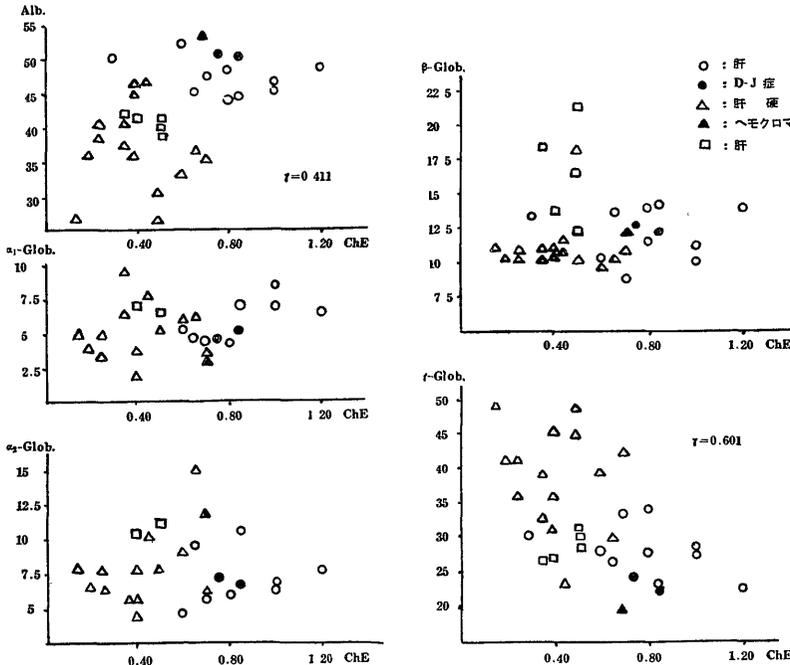


表 5 肝疾患々者の血清酵素活性と肝機能検査

肝機能検査		例数	A D			GOT				GPT				ChE		
			0.90以下	0.91~1.00	1.01以上	40以下	41~100	101~200	201以上	40以下	41~100	101~200	201以上	0.50以下	0.51~0.75	0.76以上
BSP (45分値)	0~5%	4	1	1	2	1	3	0	0	1	3	0	0	2	2	0
	6~15%	6	1	0	5	2	3	0	1	2	2	1	1	2	4	0
	16~30%	12	2	1	9	4	2	2	4	3	3	1	5	5	3	4
	30%以上	7	1	0	6	4	1	1	1	3	2	1	1	4	1	2
コバルト反応	R <sub>2</sub> 以下	2	0	0	2	1	0	1	0	1	0	1	0	1	1	0
	R <sub>3</sub> ~R <sub>4</sub>	9	5	0	4	3	4	1	1	2	4	1	2	4	2	3
	R <sub>5</sub> ~R <sub>6</sub>	14	3	0	11	7	3	0	4	3	7	0	4	4	6	4
	R <sub>7</sub> 以上	18	1	1	16	6	7	2	3	6	6	2	6	12	3	3
カドミウム反応	R <sub>6</sub> 以下	12	1	1	10	5	5	1	1	3	6	2	1	8	1	3
	R <sub>8</sub> , R <sub>10</sub>	19	4	0	15	7	6	3	3	5	8	1	5	11	5	3
	R <sub>12</sub>	8	3	1	4	3	2	0	3	3	1	1	3	2	4	2
	R <sub>14</sub> 以上	4	1	0	3	3	0	0	1	1	2	0	1	0	3	1
尿ノーロゲンピリン	(-)	18	4	3	11	8	7	1	2	8	7	1	2	9	4	5
	(±)	7	2	1	4	5	1	0	1	2	4	0	1	2	3	2
	(+)	43	9	0	34	14	12	7	10	11	10	6	16	17	14	12
尿グメリン	(-)	22	5	2	15	11	9	0	2	9	10	1	2	13	5	4
	(±)	3	0	0	3	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1
	(+)	6	2	1	3	2	1	1	2	1	2	1	2	0	2	4

図17 肝疾患における血清 AD と黄疸指数の関係

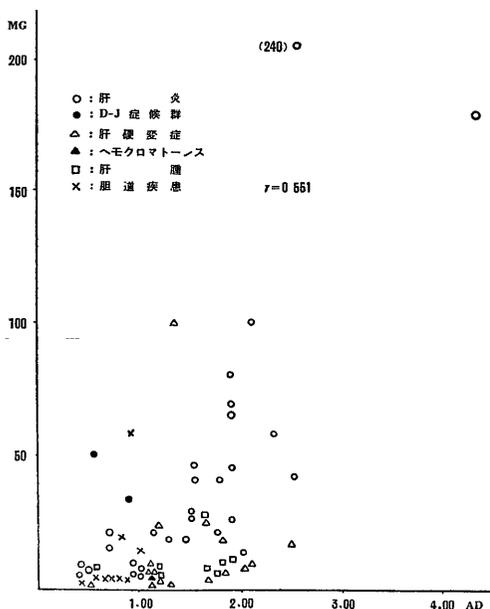
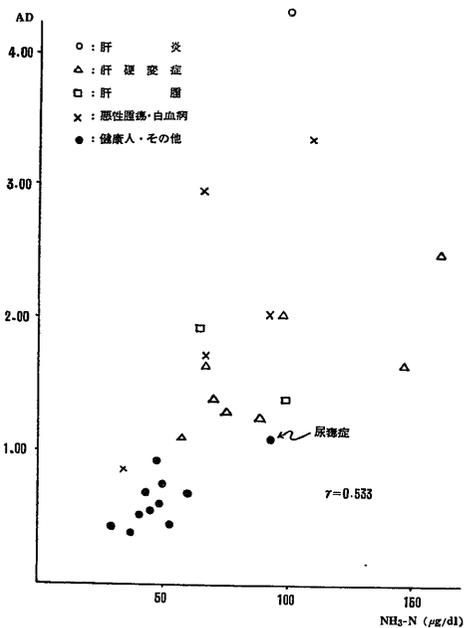


図18 血清 AD と血中アンモニア



## (2) 採 血

ラットをエーテル麻酔下にて開腹し、あらかじめヘパリン液を通した乾燥注射器で腹部大静脈より採血し、直ちに遠心分離し、実験に供した。

## (3) 肝ホモジネートの作製

失血死した動物の肝を速やかに取り出し、冷生理的食塩水で洗滌し、濾紙で十分に吸水した後秤量し、その一定量を硝子ホモジナイザーに移し、氷水浴中で一定量の蒸留水を加えて均等なホモジネート (L-AD は20倍稀釈, 肝 Transaminase (L-TA) は100倍稀釈) を作製し、直ちに実験に供した。

## (4) 肝組織標本の作製

CCl<sub>4</sub> による肝障害を顕微鏡的に確認するために、肝の一部をフォルマリンで固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色を施した。

## (5) 酵素活性の測定

## I AD の測定

## (術 式)

先に記した方法<sup>32)</sup>に準じて実施した。P-AD の測定には血漿 1.0ml, L-AD の測定には20倍稀釈の肝ホモジネート 1.0ml を用い、前者は 37°C, 1時間 incubate し、後者は 37°C, 30分間振盪しつつ incubate した。

## (活性表わし方)

P-AD は血漿 1ml, 37°C, 1時間, また L-AD は

肝 1g (湿重量) につき 37°C, 30分間の Incubation により減少した Adenosine の量を計算し, 1 $\mu$ M の Adnosine が代謝される場合を 1単位とした。

## II GOT 活性及び GPT 活性の測定

## (術 式)

先に記した方法<sup>32)</sup>に準じて実施した。血漿 GOT (P-GOT) 及び血漿 GPT (P-GPT) の測定には 37°C, 20分間 incubate し、肝 GOT (L-GOT) 及び肝 GPT (L-GPT) の測定には100倍稀釈のホモジネートを用い, 37°C, 10分間 incubate した。

## (活性の表わし方)

P-GOT 及び P-GPT はそれぞれ 1.0ml, 37°C, 20分間, また L-GOT 及び L-GPT は肝 1g (湿重量) につき 37°C, 10分間の Incubation により 1 $\mu$ g の焦性ブドウ酸を生ずる場合を 1単位とした。

## 実験成績

## 1) 正常ラット群

雄ラット15頭につき、血漿及び肝の各酵素活性を同時に測定し、その成績を表6に示した。P-AD は0.10~0.54 (平均 0.31 $\pm$ 0.14), L-AD は 41.4~63.4 (平均 52.8 $\pm$ 7.2) であった。P-GOT 及び P-GPT はそれぞれ 80~150 (平均 112 $\pm$ 33), 50~120 (平均 70 $\pm$ 27), L-GOT 及び L-GPT はそれぞれ 29,000~53,600 (平均 42,000 $\pm$ 6,200), 21,200~50,000 (平均 35,400 $\pm$ 7,200) で、GOT は GPT に比しやや高値を

表 6 正常ラットの血漿, 肝の AD, GOT 及び GPT 活性

番号	性別	体 重 (g)	血 漿			肝				
			蛋白質 (%)	AD	GOT	GPT	重 量 (mg)	AD	GOT	DPT
1	♂	70	5.8	0.25	94	60	2290	41.4	43,600	36,000
2	"	75	5.0	0.20	85	63	4560	41.6	29,000	21,200
3	"	80	5.0	0.50	150	50	4100	46.6	37,800	50,000
4	"	70	4.8	0.47			3100	55.2	45,000	39,600
5	"	110	5.4	0.20			5080	53.2	47,400	35,000
6	"	100	7.0	0.23	80	68	3160	55.0	36,800	31,400
7	"	95	6.4	0.45			6810	63.4	41,000	36,000
8	"	110	5.7	0.34	86	38	3460	58.6	44,000	46,000
9	"	170	7.0	0.38	116	106	4410	57.2	53,600	40,800
10	"	120	6.4	0.20	90	48	3960	50.4	44,400	29,800
11	"	140	6.6	0.18	124	50	4690	61.4	40,000	34,400
12	"	150	5.9	0.24	170	100	4560	44.6	44,200	36,800
13	"	128	7.0	0.39	140	88	4270	48.6	42,400	29,200
14	"	130	4.8	0.10	144	120	5800	57.2	48,400	35,000
15	"	140	5.6	0.54	70	49	4800	57.8	32,400	30,000
平均値 $\pm$ 標準偏差				P-AD 0.31 $\pm$ 0.14	P-GOT 112 $\pm$ 33	P-GPT 70 $\pm$ 27		L-AD 52.8 $\pm$ 7.2	L-GOT 42,000 $\pm$ 6,200	L-GPT 35,400 $\pm$ 7,200

示した。

## 2) CCl<sub>4</sub> 肝障害群

ラッテに CCl<sub>4</sub>・オリブ油液筋注後, 血漿及び肝の各酵素活性を測定し時間的変動を表7, 図19, 20に示した。P-AD は24時間後, 正常群平均値の3~7倍に上昇したが, L-AD もまた1.4~1.6倍に活性の増加を示し, 時間の経過につれて両者はほぼ平行して徐々に減少し, 120時間後には概ね正常に復した。

一方 P-GOT は24時間後には4.8~6.7倍に, P-GPT は6.4~12.3倍の上昇を示し, P-GPT>P-GOT の傾向がみられた。これに対し L-GOT は正常群平均値の20~40%近く迄減少し, L-GPT もまた14~50%前後迄の減少を示した。P-GOT, P-GPT は72時間後より減少する傾向を示し, 96時間後には両者ともほぼ正常に復した。減少した L-TA は48時間後より次第に上昇し, 72時間後にはほぼ正常範囲内に復したが, L-

GPT の正常化はやや遅延する傾向を示した。

肝の組織学的検索においては, CCl<sub>4</sub> 注射後24時間では(写真2)グリソン氏鞘(グ氏鞘), 胆管上皮及び肝細胞の全般に壊死を示し, 壊死部には強い多核白血球の浸潤を伴い, 残存肝細胞にも融解性変性を認めた。48時間後では(写真3)小葉中心性の広範囲の壊死を示し, 多核白血球の浸潤をみるが, 残存肝では空胞変性, 融解性変性に再生像が混在し, 一部胆管は内腔の拡大, 上皮扁平化とこれを取り巻く多核白血球及び円形細胞の浸潤と紡錘形細胞を認める。グ氏鞘は白血球を主体とした細胞浸潤を認めた。72時間後では(写真4)小葉中心性壊死は著しく縮小し再生肝細胞に置き代えられつつあり, 中心静脈周辺では少数の円形細胞浸潤が疎に認められるだけで多核白血球の浸潤は認められない。グ氏鞘の胆管は拡大して肉芽性被膜で囲まれている。96時間後では(写真5)広範囲にみ

表 7 CCl<sub>4</sub> 肝障害ラッテの血漿, 肝の AD, GOT 及び GPT 活性

番号	性別	注射後の 時間	体重 (g)	血 漿			肝				
				蛋白質 (%)	AD	GOT	GPT	重 量 (mg)	AD	GOT	GPT
1	♂	24時間	105	7.0	1.69	540	796	5,060	73.0	8,800	18,600
2	"	"	130	7.0	0.95	600	448	4,320	77.0	7,600	10,400
3	"	"	83	6.0	2.24	750	860	3,260	84.0	9,000	4,800
4	"	"	140	6.6	1.25			5,030	75.4	7,400	9,800
5	"	48時間	125	7.1	0.95	645	864	4,330	77.0	32,200	43,200
6	"	"	120	7.0	0.75	462	315	3,480	69.0	23,000	15,800
7	"	"	115	6.2	1.24	736	800	3,050	61.0	35,400	13,400
8	"	"	120	6.4	0.98			4,500	70.6	19,400	14,200
9	"	72時間	140	6.6	1.55	390	346	4,350	68.6	32,000	25,000
10	"	"	135	6.2	1.05	375	332	4,680	61.0	36,000	23,000
11	"	"	130	7.0	0.73	306	180	3,710	67.4	40,400	30,000
12	"	"	100	6.8	1.22	248	100	5,040	71.4	42,000	20,400
13	"	96時間	100	6.0	0.77	120	112	4,880	67.8	50,600	25,600
14	"	"	98	7.0	0.60	170	132	4,430	62.2	35,800	27,400
15	"	"	130	6.5	0.95			5,360	65.0	45,000	29,500
16	"	120時間	100	6.4	0.55	124	110	3,560	60.8	37,000	26,000
17	"	"	130	7.0	0.35	160	96	3,520	55.0	41,000	28,600
18	"	"	115	6.7	0.70			3,800	59.0	38,500	25,000
19	"	144時間	135	7.0	0.13	140	82	5,120	54.0	37,400	32,400
20	"	"	100	6.4	0.70	175	96	2,730	50.4	49,400	50,400
21	"	"	135	6.6	0.20			4,110	53.0	38,400	28,600
22	"	"	90	6.4	0.40			3,240	58.4	43,400	25,800
23	"	168時間	140	5.8	0.27	82	46	4,490	55.6	54,000	41,000
24	"	"	125	6.8	0.38	260	210	3,600	47.4	30,000	20,400
25	"	"	130	6.0	0.18	124	160	4,310	50.8	31,000	37,200
26	"	162時間	100	6.6	0.38	175	117	4,080	52.0	55,000	42,000
27	"	"	125	6.8	0.20	160	120	3,640	47.0	36,000	32,000
28	"	"	130	7.2	0.27			4,350	49.0	44,000	37,000

図19 CCl<sub>4</sub> 急性肝障害ラットの血漿、肝 AD の時間的変動

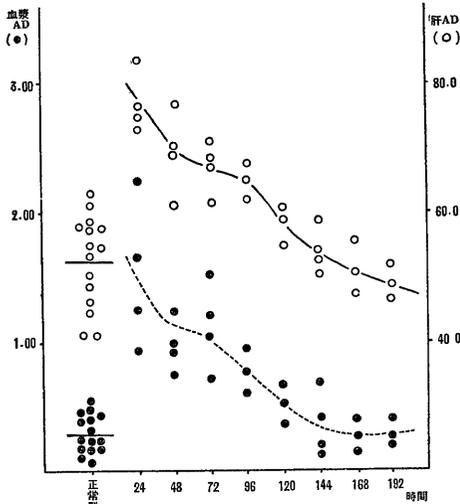


図20(A) CCl<sub>4</sub> 急性肝障害ラットの血漿、肝 GOT の時間的変動

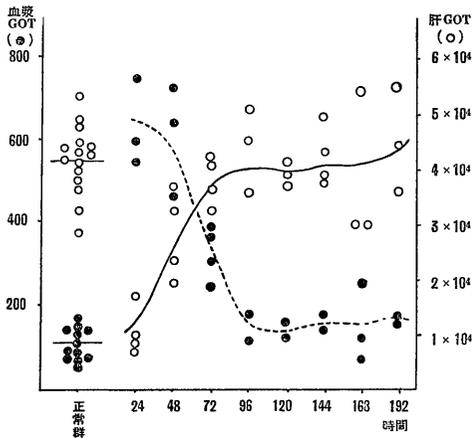
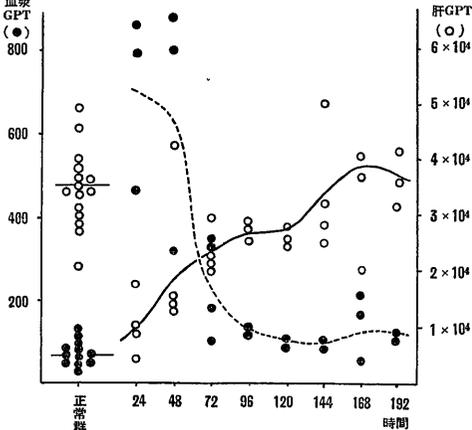


図20(B) CCl<sub>4</sub> 急性肝障害ラットの血漿、肝 GPT の時間的変動



られた壊死像は完全に消失し、肝細胞の再生像が強いが一部に融解性的変性を残し、グ氏鞘では少数の円形細胞の浸潤を見るのみである。120時間後では(写真6)肝細胞の再生像が強く、同時に融解性的変性、空胞変性がなおわずかに混在し、グ氏鞘にもなお円形細胞浸潤が若干認められる。144時間後では(写真7)肝細胞は軽度の変性とわずかの混濁腫脹を認めるのみである。その後では殆んど正常像に近い修復の像を示した。

## 実 験〔II〕

ラットの  $\alpha$ -Naphthyl-isothiocyanate ( $\alpha$ -NIT) 肝障害<sup>36)37)</sup>時における血漿及び肝の酵素活性の測定

### 実験材料及び実験方法

#### (1) 実験動物及び $\alpha$ -NIT の投与方法

市販の成熟雄ラットを使用し、 $\alpha$ -NIT は 16% オリーブ油液を作り、10mg/100g の割合で経口的に 1 回のみ投与した。飼料及び飲料水は平常通り与えた。

#### (2) 採 血

#### (3) 肝ホモジネートの作製

#### (4) 肝組織標本の作製

#### (5) 酵素活性の測定

(2) (3) (4) (5) については実験〔I〕の場合と全く同様に実施した。

### 実験成績

$\alpha$ -NIT 投与後の血漿及び肝の各酵素活性の時間的変動を表 8 及び図 21, 22 に示した。

P-AD は  $\alpha$ -NIT 投与 24 時間後にはほぼ最高値を示したが、正常群平均値の 2.3~3.7 倍にとどまり、CCl<sub>4</sub> 注射群よりその上昇は軽度であった。P-AD はその後徐々に減少し 1 週間後にも僅かに高値を示す傾向を有したが、3 週間後には完全に正常に復した。一方 L-AD は 24 時間後には、CCl<sub>4</sub> 注射群におけると同様 1.4~1.5 倍の増加を示しその後 P-AD の消長とはほぼ平行し、3 週間後には概ね正常に復した。

P-GOT 及び P-GPT も  $\alpha$ -NIT 投与 24 時間後に最高値を示したが、その増加は正常群平均値のそれぞれ 2.5~4.6 倍で、CCl<sub>4</sub> 注射群よりもやや軽度であった。更にこの場合興味あることは、ビールス性肝炎や CCl<sub>4</sub> 中毒の場合と異なりむしろ P-GOT > P-GPT の傾向が見られた。一方 L-TA も CCl<sub>4</sub> 注射群と同様減少する傾向を有したが、L-GPT の減少がより著明で正常群の 30~44% に迄低下した。しかし両者とも 48 時間後より次第に正常に復し始め、96 時間後には P-TA 及び L-TA は共に正常範囲に達した。

肝の組織学的検索においては、 $\alpha$ -NIT 投与 24 時間

後では(写真8)グ氏鞘の胆管の周囲に多核白血球及び円形細胞の浸潤があり, Kupffer 細胞の増加がみられる。投与48時間後では(写真9)グ氏鞘の一部胆管の増殖とその周囲に軽度の浮腫と円形細胞及び多核白血球の浸潤があり, また小葉内胆管は末梢で軽度に増殖しており一部に腫脹と脂肪変性らしき像を示している。肝細胞には異常はない。投与96時間後では(写真10)胆管上皮は不規則となり, 管腔の拡大もみられる。大部分の増殖胆管はうすい肉芽性被膜でとり囲ま

れ, 紡錘形細胞が主体をなし, 多核白血球と円形細胞の浸潤は著減している。少数の小葉内に円形細胞と多核白血球の小さい浸潤巣を混える。Kupffer 細胞は一般に増殖し, 肝細胞には変化は少ない。投与1週間後では(写真11)グ氏鞘とそれに接する実質内の胆管の腔の拡大と胆管の増殖著明で一部胆管に細胞分裂像をみる。胆管上皮の配列が密になり, とり巻く肉芽は線維が増し, 細胞浸潤は減っている。肝細胞に空胞変性強く, 殊に小葉の末梢に強い。即ち胆管炎の像は慢性

表 8 α-NIT 肝障害ラットの血漿, 肝の AD, GOT 及び GPT 活性

番号	性別	経口投与後の時間	体重(g)	血 漿			肝				
				蛋白量(%)	AD	GOT	GPT	重量(mg)	AD	GOT	GPT
1	♂	24時間	160	6.5	1.15	520	512	5,920	81.0	20,000	10,200
2	〃	〃	155	6.2	0.88	496	424	6,350	80.0	23,000	12,200
3	〃	〃	160	6.8	0.70	284	270	6,030	79.6	35,000	15,600
4	〃	48時間	160	7.1	1.00	352	460	6,720	75.6	25,000	18,000
5	〃	〃	100	6.6	0.69	350	198	4,320	70.2	26,000	29,000
6	〃	〃	140	6.8	0.54	200	160	5,510	67.0	30,000	32,200
7	〃	96時間	100	7.2	0.80	144	88	4,700	79.0	26,400	20,200
8	〃	〃	120	7.4	0.68	140	90	5,150	69.0	34,000	33,600
9	〃	〃	150	6.6	0.47	110	59	7,020	66.0	42,000	33,000
10	〃	1週間	120	6.4	0.75	130	100	6,080	72.4	43,500	36,000
11	〃	〃	110	7.4	0.70	140	86	8,670	74.4	30,000	24,000
12	〃	〃	125	7.1	0.40	104	68	9,830	65.0	31,600	27,000
13	〃	3週間	155	6.6	0.32	150	104	4,660	63.6	42,400	30,000
14	〃	〃	60	6.8	0.30	92	44	2,530	59.0	38,000	33,000
15	〃	〃	100	7.4	0.25			3,900	55.0	43,000	34,000

図21 α-NIT 肝障害ラットの血漿, 肝 AD の時間的変動

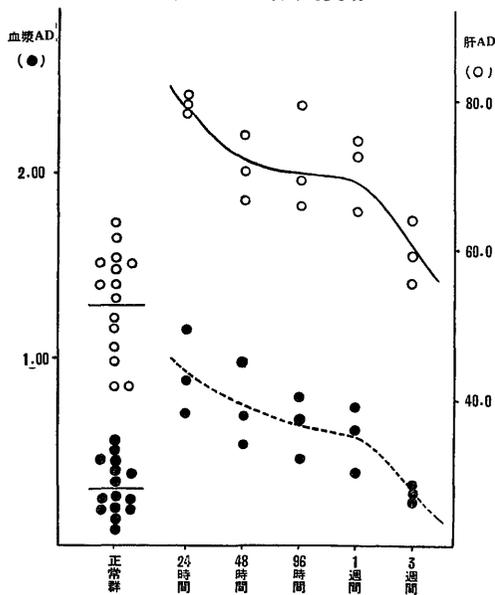
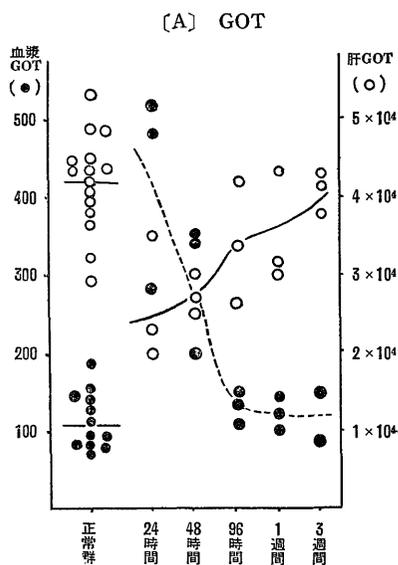
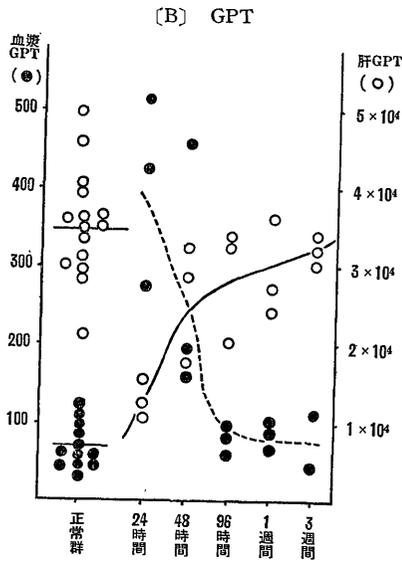


図22 α-NIT 肝障害ラットの血漿, 肝 GOT 及び GPT の時間的変動





型へ移行している。投与3週間後では(写真12)今までみられた胆管の増殖は消失し、胆管周囲の結合織は線維性となり、グ氏鞘は正常に比し線維が増殖し、紡錘形細胞がみられ、多核白血球及び円形細胞の浸潤は認められなかつた。

実 験 [Ⅲ]

ラットの 3'-methyl-4-Dimethylaminoazobenzene (3'-Me-DAB) 肝障害時<sup>38)39)</sup>における血漿及び肝の酵素活性の測定

実験材料及び実験方法

(1) 実験動物及び 3'-Me-DAB の投与方法

市販成熟雄ラットを使用し、白米を細かく碎き、一定量の 3'-Me-DAB をオリーブ油に溶かして混合し、1日 10g/1頭の割合に与える。3'-Me-DAB の濃度は最初1週間は0.02%の割合に混和し、第2週は0.04%、第3週より0.06%に増加し、その後は0.06%混合飼料を継続して投与した。対照群には 3'-Me-DAB を含まないオリーブ油のみを混合した白米を投与した。飲料水は平常通り与えた。

(2) 採 血

(3) 肝ホモジネートの作製

(4) 肝組織標本の作製

(5) 酵素活性の測定

(2) (3) (4) (5) については実験 [Ⅰ] の場合と全く同様に実施する。

実験成績

(1) 対 照 群

オリーブ油のみを白米に混じて与えた対照群の血漿及び肝の酵素活性を同時に測定せる成績を表9に示した。これらと正常ラット群との間には有意の変動は認められなかつた。

(2) 3'-Me-DAB 投与群

3'-Me-DAB 投与後の血漿及び肝の各酵素活性の投与日数による変動を表10及び図23, 24に示した。

P-AD は 3'-Me-DAB 投与15日後にはすでに正常値に比しやや増加する傾向を有し、投与開始後30日を経過せるものでは対照群に比し全例にその増加がみられた。しかしその後なお 3'-Me-DAB 投与を継続して

表 9 オリーブ油混合白米にて飼育せるラット (3'-Me-DAB 肝障害実験の対照群) の血漿, 肝の AD, GOT 及び GPT 活性

番号	性別	投与開始後の日数	体重 (g)	血 漿			肝				
				蛋白量 (%)	AD	GOT	GPT	重 量 (mg)	AD	GOT	GPT
1	♂	15 日	110	7.0	0.41	150	95	4,100	60.4	41,000	30,000
2	♀	"	90	5.8	0.15	85	50	3,400	50.8	43,000	34,600
3	♀	30 日	115	6.8	0.48	95	45	3,980	60.2	36,000	26,000
4	♀	"	85	6.4	0.31	130	90	3,600	56.8	53,200	31,300
5	♀	"	80	5.9	0.12	125	90	3,320	40.0	39,600	40,000
6	♀	45 日	95	6.5	0.25	110	80	3,800	51.4	40,000	32,000
7	♀	60 日	120	7.2	0.51	125	95	4,250	58.0	34,000	28,200
8	♀	"	100	6.3	0.20	90	60	4,060	46.4	49,600	41,800
9	♀	"	90	6.6	0.18	110	55	4,320	49.2	43,000	33,000
10	♀	90 日	105	7.0	0.27	130	60	4,560	63.2	40,000	35,800
11	♀	"	95	7.0	0.25	120	85	3,860	43.4	42,000	28,600
12	♀	150 日	95	6.4	0.43	140	90	3,980	64.6	36,600	28,300
13	♀	"	90	5.6	0.10	75	45	3,810	41.2	51,200	39,200

も、P-AD の上昇が30日投与群よりもより著明になる傾向は認められなかつた。一方 L-AD は 3'-Me-DAB 30日投与群では、対照群に比し増加する傾向を示し、60日投与群では L-AD の 明らかな増加が認められ、以後その上昇の持続する傾向が見られた。

P-GOT 及び P-GPT は 3'-Me-DAB 投与15日群では P-GOT, P-GPT 共に正常範囲にあり、30日投与群では P-GOT は 4 例中 2 例に軽度の増加を示し、P-GPT はなお 3 例は正常範囲にとどまり、他の 1 例も P-GOT に比し増加は軽度であつた。60日投与群では P-GOT, P-GPT 共対照群に比し明らかな増加を示し、一般に P-GOT > P-GPT の傾向が認められた。

しかしその後は更に上昇する傾向はなく、90日、150日群では、むしろややそれより低値を示す傾向が見られた。一方、L-TA は 著明な変動は見られなかつたが、長期間投与せるものでは次第に減少する傾向を示し、殊に L-GPT の減少がやや著明な印象を与えた。

肝の組織学的検索においては 3'-Me-ABD 投与15日後では一部グ氏鞘の円形細胞浸潤と胆管の軽度増殖傾向をみるのみであるが、投与30日後では(写真13)グ氏鞘の胆管の増殖が進み、増殖した胆管は淡い核を有する胆管上皮に類似の細胞よりなり、増殖胆管では腔の明らかなでないものもかなり多く見られ、その周囲に円形細胞と一部多核白血球の浸潤を認め、紡錘形の核

表 10 3'-Me-DAB 肝障害ラットの血漿、肝の AD, GOT 及び GPT 活性

番号	性別	投与開始後の日数	体重(g)	血 漿			肝				
				蛋白量(%)	AD	GOT	GPT	重 量 (mg)	AD	GOT	GPT
1	♂	15 日	68	5.0	0.65	130	100	3,300	52.4	46,000	36,600
2	♀	"	75	5.8	0.69	115	80	3,810	61.6	38,800	35,000
3	♀	30 日	68	5.8	0.98	120	78	3,190	62.5	46,000	27,800
4	♀	"	65	5.5	0.78	200	92	4,200	65.0	41,800	41,000
5	♀	"	80	4.6	1.04	150	95	5,080	72.8	49,000	30,800
6	♀	"	78	5.0	0.60	175	126	4,400	54.0	48,400	35,200
7	♀	"	70	5.6	0.85			4,220	56.8	39,400	21,600
8	♀	45 日	90	5.0	0.88	190	120	4,430	73.4	37,600	29,000
9	♀	60 日	125	5.4	0.80	242	188	6,000	77.0	36,000	24,800
10	♀	"	110	6.0	0.57	176	115	4,850	70.0	46,400	32,000
11	♀	"	130	6.8	0.97	270	138	4,180	81.8	30,400	25,000
12	♀	"	85	5.4	0.76	215	125	3,570	80.8	41,600	27,000
13	♀	"	115	5.1	1.04			4,560	85.0	28,800	19,000
14	♀	90 日	115	6.4	0.80	200	140	4,920	76.0	34,800	23,200
15	♀	"	120	5.4	1.22	248	150	6,390	82.4	25,800	19,400
16	♀	150 日	85	5.4	1.20	210	176	3,590	80.6	26,000	21,500
17	♀	"	110	5.8	0.85	175	150	4,520	78.4	28,600	25,000

図23 3'-Me-DAB 肝障害ラットの血漿、肝 AD の投与日数による変動

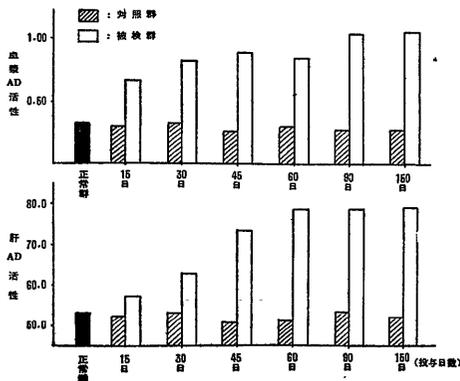


図24(A) 3'-Me-DAB 肝障害ラットの血漿、肝 GOT の投与日数による変動

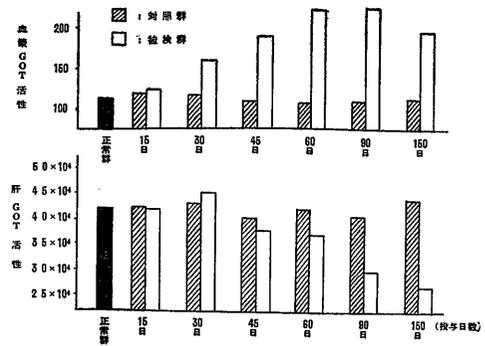
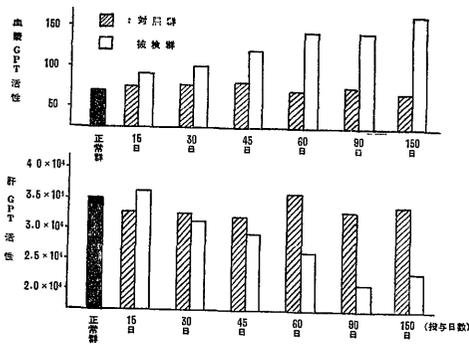


図24(B) 3'-Me-DAB 肝障害ラットの血漿、肝 GPT の投与日数による変動



を有する線維細胞を思わせる細胞も認められる。このようなグ氏鞘が互いに連絡せんとする傾向を示し、小葉内肝細胞には変性と再生の像が共存するのが見られた。投与60日後の組織学的所見は(写真14)グ氏鞘に軽度の線維増殖をみる他は30日群と大同小異であり、更に投与90日後では(写真15)、グ氏鞘の胆管の増殖とこれを取り巻く中等度の円形細胞の浸潤があり、かなりの結合線維の増殖を認め、相互のグ氏鞘は連絡傾向を示した。肝細胞には変性と再生が共存していた。投与150日後では(写真16)肝表面に少数の顆粒状白斑を認め、組織学的には肝の全体はさまざまな大きさの再生結節で置き代えられており、明らかに肝硬変症の状態を示した。

#### 総括並びに考按

著者は第I篇<sup>32)</sup>においてS-ADの悪性腫瘍に対する診断的価値について検討を加え、肝転移の明らかな症例にS-ADの上昇する傾向の多いことを見出したので、更に種々の肝胆道疾患時にこれが如何なる変動を示すかを観察し、また従来より知られている他の酵素系との関係を明らかにするために、S-GOT、S-GPT あるいはS-ChE等を同時に測定し、更に2、3の実験的肝障害時におけるP-ADとL-ADとの関連についてもTAのそれと対比しつつ検討を加えた。

流行性肝炎、輸血後黄疸等のヴィールス性肝炎の急性期或いは慢性化したものの再燃を見る場合に、S-GOT 或いはS-GPTの著明な上昇を来すことはDeRitis<sup>40)</sup>、及びWróblewski<sup>19)20)</sup>の報告以来すでに多数の人に確認されたところであるが<sup>23)-27)</sup>、両者を同時に測定した場合一般にS-GOTに比しS-GPTの上昇がより著明であつた。従つてDeRitisの所謂Transaminase比(S-GOT/S-GPT)は1以下になる傾向が多く認められた。かかる傾向は一般にTAの

上昇が左程著明でない慢性肝炎についても認められた。また経時的にその変動を追求した場合、TAは一般に黄疸の消褪或いは臨床症状の改善に先んじて正常化する傾向を有するが、S-GOTの正常化はS-GPTよりもより速やかであつた。坂田<sup>41)</sup>は犬の静脈内に肝ホモジネートを注射した場合、S-GOT、S-GPTとも著明に上昇するが、S-GOTは24時間以内に正常値に復するに反し、S-GPTの正常化がより遅延することを報告している。GPTは肝において最もその活性が高いが<sup>20)</sup>、肝のGOTとGPTとを比較した場合、正常肝においては一般にGOT>GPTの関係が認められる<sup>20)</sup>。それにも拘らず肝炎においてS-GPT>S-GOTの関係が多く認められる事実は<sup>20)21)23)30)</sup>、これらの変動が必ずしも障害臓器のenzyme patternのみで規定されるものではなくて、血中に流出してからの不活性化或いは排泄機転等にも関係することを示唆するものであろう。

ヴィールス性肝炎におけるS-ADの消長はS-TAのそれとほぼ平行する傾向を示したが、急性期におけるその上昇の程度はS-TAの如き著明なものではなかつた。しかし黄疸の比較的長期間遷延せるものでは、急性期に見られたよりも更に高値を示す傾向が認められた。またその正常化は一般にS-TAよりも遅延する傾向を有し、S-TAの正常値を示すものにもS-ADのなお高値を見るものがしばしば認められた。

これに反しS-ChEは従来より知られているが如く<sup>7)13)-17)</sup>肝炎の初期において比較的軽度の減少を見るに過ぎないが、経過の遷延し高度の肝機能障害を有するものでは更に高度の減少を示し、臨床症状の改善につれて次第に復する傾向を有した。

肝硬変症におけるS-GOT、S-GPTの変動は諸家の報告<sup>19)20)22)24)-26)</sup>に見られるが如く比較的軽度であり、正常値を示すものもしばしば認められた。しかしその経過中、かなりの上昇を示すものも若干みられた。この場合、ヴィールス性肝炎とは異なり一般にS-GOTの上昇がやや著明でTQの1或いは1以上になるものが多く認められた。これについては硬変肝におけるGPT活性の減少がその一因をなすものと考えられている。

S-ADは肝硬変症の全例に高値を示し、S-GOT 或いはS-GPTとS-ADは肝硬変症においては、かなり異なる変動を示すことが明らかにされた。一方S-ChEは従来よりいわれているが如く<sup>7)13)-17)</sup>、全例にその低下を示し、頑固な腹水を有するものや、肝性昏睡に陥りつたものは高度の減少を示した。

原発性肝癌においては一般にS-GOT、S-GPTの上

昇は比較的軽度であつたが, 末期にはやや著明な上昇を示す傾向がみられた. また一般に  $S-GOT > S-GPT$  の関係を示す場合が多く,  $TQ$  は 1 以上になる傾向を有した. 原発性肝癌における  $S-AD$  の消長はすでに指摘した如く, Novikoff hepatoma 或いは DAB 肝癌において他の Purine 体異化酵素の活性が消失ないしは減少するに反し,  $AD$  活性の増加するという報告<sup>42)43)</sup>と関連して特に興味をもたれたが, 著者の期待に反し, 慢性肝炎, 肝硬変症等に見られた変動との間に本質的な差異を見出すことは困難であつた.  $S-ChE$  も全例に比較的高度の低下を示したが, これまた肝硬変症との間に有意の差を認め得なかつた.

Dubin-Johnson 症候群, 胆石症, 及び胆嚢炎では, 肝疾患時に比し従来よりいわれているが如く<sup>7)13)-17)19)22)24)-26)44)</sup>,  $S-GOT$ ,  $S-GPT$  及び  $S-ChE$  の変動は比較的少なく,  $S-AD$  もまた殆んど正常範囲内に属した.

次にこれら各酵素活性相互の関係については,  $S-GOT$  と  $S-GPT$  との間には勿論正の相関が認められたが,  $S-AD$  と  $S-GOT$  或いは  $S-GPT$  との間には肝炎でやや類似せる傾向を示したが, 肝硬変症及び肝癌では一定の傾向を認めなかつた.  $S-AD$  と  $S-ChE$  はむしろ逆の傾向を示すが密接な関係を見出すことは困難であり,  $S-AD$  と  $S-AIP$  では肝硬変症に若干類似せる傾向を示したが, 肝炎では一定の関係を認めなかつた.

従来の肝機能検査と各酵素活性との間には従来よりいわれているが如く<sup>19)</sup>密接な関係を見出すことは困難であつたが,  $BSP$  試験値の異常値を示すものでは一般に  $S-AD$  の高値を見るものが多く, 血清コバルト, 血清カドミウム反応との間には右側反応を示す症例のみならず, 左側反応を示すものにも  $S-AD$  の上昇,  $S-ChE$  の減少を見るものが多く認められた.

これらの血清酵素は主としてグロブリン分割に含まれているといわれているが<sup>45)</sup>, 血清蛋白分割と各酵素活性の関係については,  $S-ChE$  についてのみ諸家のすでに報告した如く<sup>46)-50)</sup>, 血清アルブミンとほぼ正の相関を有し,  $\gamma$ -グロブリンと負の相関を示したのみで,  $S-AD$ ,  $S-GOT$ ,  $S-GPT$  等ではいずれも一定の相関を認めなかつた.

次に肝性昏睡の一成因として, 最近高アンモニア血症の存在が注目されているが<sup>51)52)</sup>, 高アンモニア血症を惹起する機転についても種々の因子が関与しているであろうことは想像に難くない.  $AD$  の関与する反応は Adenosine より Inosine への転換であるが, この際アンモニアの遊離を伴う. 従つて体内にかかるア

ンモニア発生機転の亢進があり, 同時にまた肝におけるアンモニア処理機転に障害が存する場合には, 高アンモニア血症の一原因となるかも知れない. 肝硬変症を基盤にしておこつた肝性昏睡の症例で血中アンモニア値の上昇と  $S-AD$  の上昇との間に比較的密接な関係の認められたことは, かかる意味において極めて興味深いところである. しかし, 白血病その他悪性腫瘍の症例ではかかる関係は認められなかつた.

次にラッテを使用し, 2, 3 の実験的肝障害時における肝の組織学的変化と  $P-AD$  及び  $L-AD$  との関係を, 血漿 Transaminase ( $P-TA$ ) 及び  $L-TA$  の変動と対比しつつ検討した.

先ず  $CCl_4$  肝障害では, 肝実質細胞の広範な壊死を見る時期に一致して,  $P-TA$  は著しい上昇を示し, 壊死の縮小, 肝細胞の再生が始まる72時間後より低下し始め, 壊死像の完全に消失した96時間後にはすでに正常範囲に復した. これに対し  $L-TA$  は壊死の最も著明な時期に減少し, その後次第に正常に復する傾向を示し,  $P-TA$  と  $L-TA$  との間には, 従来より報告されているが如く<sup>53)54)</sup>, ほぼ鏡像に近い関係が認められた. しかしながら  $P-AD$  と  $L-AD$  との関係はこれと異なり, 壊死の著明な時期に一致して両者はともに増加し,  $L-AD$  の正常化につれて  $P-AD$  もまた次第に正常に復したが,  $P-AD$  の正常化は  $P-TA$  に比しやや遅延する傾向を示した.  $P-TA$  は壊死の消失と共に正常に復するが, その時期にはなお肝細胞に一部融解性の変性や空胞変性が残存し, グ氏鞘にも円形細胞の浸潤が若干認められるので, その意味では  $P-AD$  の方が肝障害の組織学的所見をより忠実に反映するようである.

Eliakim 等<sup>36)37)</sup>は最近, ラッテに  $\alpha-NIT$  を経口的に投与すると, 24~48時間後に急性肝内性胆管炎をおこすことを報告したが, 著者もまたこれ追試をし, 組織学的にもグ氏鞘及び小葉内胆管系に炎症性の変化が見られ, 肝実質細胞には壊死性の変化の全く認められないことを確認した. Moran 等<sup>37)</sup>は更にこの場合, 血清ビリルビン値, 総コレステロール値,  $S-AIP$  の著明な上昇と共に,  $S-GOT$  もまた比較的顕著な上昇を示し,  $L-GOT$  も減少することを報告した. 著者の成績でも  $P-TA$  は胆管系の障害の最も著明な時期に一致して比較的高値を示したが,  $CCl_4$  障害程著明ではなかつた.  $L-TA$  もまた減少する傾向を有した. この場合,  $L-AD$  も  $CCl_4$  障害に見られたとはほぼ同程度の増加を認めたと,  $P-AD$  の上昇は  $P-TA$  と同様  $CCl_4$  障害程著明ではなかつた. また  $P-TA$  はは1週間後にはすでに正常に復していたが,  $P-AD$  は軽度な

がらなお高値を持続し、この場合もまた正常化の遅延する傾向がみられた。

次に 3'-Me-DAB をラッテに連日投与し、5 カ月間にわたってその酵素学的変動を観察したが、30 日投与群ではグ氏鞘に著明な胆管の増殖を認め、肝小葉内にも肝細胞の変性と再生の像が見られた。この時期より P-TA は僅かに上昇し、L-TA も僅かながら減少する傾向を示した。これに対し L-AD はやや高値を示し、P-AD も明らかに上昇する傾向を示した。60 日投与群でグ氏鞘は軽度の線維の増殖が始まり、90 日投与群では更に顕著となり相互のグ氏鞘は互いに連絡傾向を示し、150 日投与群では明らかに肝硬変症の像を呈した。この間 P-TA は線維化の進行し始めた 60 日投与群に明らかな上昇を示し、S-GOT > S-GPT の関係がみられた。しかしその後肝硬変症に至る迄特に著しい上昇を示すことはなかったが、L-TA の方は次第に減少する傾向を示した。P-AD は線維化の進行につれて特に上昇を示すことなく、L-AD は線維の増殖し始めた 60 日群に更に活性の増加がみられたが、以後肝硬変症に至る迄ほぼ同じ程度の活性を持続した。なお本実験とは別の目的で作られた 3'-Me-DAB 肝癌の L-AD をも測定したが、本実験における発癌前段階の L-AD より高値を示さなかった。したがって DeLamirande 等<sup>43)</sup>の報告した如く L-AD の増加は必ずしも肝癌に特異的な代謝機構とは考えられないようである。

以上3種のそれぞれ異なつた実験的肝障害において、P-TA は CCl<sub>4</sub> 肝障害の如く広範な実質細胞の壊死をみる場合に最も著明な上昇を示したが、 $\alpha$ -NIT 肝障害の如く細胞の壊死を伴わない急性肝内性胆管炎の場合にも比較的著明な上昇を示し、3'-Me-DAB 肝障害の如く肝細胞の変性、線維の増殖或いは肝硬変症をみるものでは比較的軽度の増加を示すとどまつた。これに対し P-AD は CCl<sub>4</sub> 肝障害において比較的著明な上昇を示したが、 $\alpha$ -NIT 及び 3'-Me-DAB 肝障害においては、その上昇は比較的軽度であつた。しかしながら障害肝における両者の変動は全く趣きを異にし、いずれの場合にも L-TA は減少する傾向を有したが、L-AD は逆に増加する傾向を示した。

今日、諸種疾患時にみられる血清酵素活性の変動に関する正確な機序については不明な点が多いが、種々の因子が錯綜しているであろうことは想像に難くない。しかし S-GOT 或いは S-GPT の如く血中に著しい上昇をみるものでは一般に障害臓器の酵素活性の減少を伴う場合が多いので、その組織細胞内に含まれる酵素の壊死によつて血中に流出せられる結果、その上昇を来すものと信ぜられている。ラッテの CCl<sub>4</sub> 肝

障害における P-TA の上昇は恐らくかかる機転に由来するのかも知れない。しかしその後種々の薬物、例えば Chlorpromazine による黄疸の場合に、肝細胞の壊死が認められないにもかかわらず、S-GOT 等の上昇がみられ、S-GOT 或いは S-GPT の上昇が必ずしも肝細胞の壊死のみ由来するものでないことが明らかにされた<sup>55)</sup>。これについては最近、Chlorpromazine がミトコンドリアの有する oxidative phosphorylation を障害し、酸素呼吸に伴う ATP 生成の共軌を分離することが明らかにされた<sup>56)57)</sup>。したがつてかかるミトコンドリアの機能障害が細胞膜の機能に影響を及ぼし、その透過性或いは分泌機能に変化を与えることが、S-TA 上昇の一因とも考えられる。しかしこの場合、S-AIP の増加を伴い、閉塞性黄疸の像を呈することが多いので、胆汁への排泄機転の障害も考慮せねばならない。ラッテの  $\alpha$ -NIT による P-TA の上昇もまた、恐らく Chlorpromazine のそれに類似した機序に基因するものと考えられる。

これに反し、AD は種々の肝障害において、血中に増加すると同時に肝にも増加する傾向を示したことは P-AD の上昇と P-TA の上昇機転にいささか差異のあることを示唆する意味において興味ある知見といわねばならない。L-AD は肝細胞の上清分劃に存在することが確認されているので<sup>58)</sup>、肝細胞の壊死或いは細胞膜の透過性の変化等によつても、容易に血中に流出し得るものと考えられるが、CCl<sub>4</sub> 肝障害においてもなお L-AD の増加をみることは、障害肝において何らかの原因で血中への流出を更に上廻る酵素活性の増加を来すものと考えねばなるまい。Affonso 等<sup>59)</sup>はラッテの CCl<sub>4</sub> 障害において、AD と同じく Purine 体異化酵素の一種である Xanthine oxidase (XO) が著者の AD にみられたと同様、肝及び血中に増加することを報告している。したがつて CCl<sub>4</sub> 肝障害における P-AD 或いは P-XO の増加は障害肝における Purine 体異化機転の亢進を直接反映するものと解すべきかも知れない。しかしながら、 $\alpha$ -NIT 及び 3'-Me-DAB 肝障害においてみられた如く、L-AD の増加と P-AD の増加との間に必ずしも相関の認められない場合もあり、P-AD の増加の度合から直ちに L-AD の増加の程度を推測することは危険であり、両者の間になお複雑な因子の介在を予想せしめる。一方また Novikoff hepatoma 或いは 3'-Me-DAB 肝癌においても、L-AD の増加がみられることは、すでに指摘されたところであるが、この場合は CCl<sub>4</sub> 肝障害の場合と異なり、XO をはじめ Purine 体異化酵素の多くは減少ないし消失することが知られているので<sup>42)</sup>、P-AD の増加

をもつてすべて Purine 体異化機転の亢進と考えることも危険であろう。CCl<sub>4</sub> 肝障害における P-AD の増加と肝癌における P-AD の増加には病態生理学的におのずから異なつた意義が存するのかも知れない。L-AD の増加が発癌機転と如何なる関係を有するものであるか今日なお不明であるが、著者の成績にみられた如く、3'-Me-DAB 投与後比較的早期より L-AD 並びに P-AD の増加をみることは興味深いところである。

### 結 語

種々の肝胆道疾患における S-AD の消長と他の酵素系との関係を明らかにするために、S-GOT, S-GPT, S-ChE 或いは S-AIP 等を同時に測定し、更に 2, 3 の実験的肝障害時における P-AD と L-AD との関連について検討し、およそ次の如き結果を得た。

1) 流行性肝炎、輸血後黄疸等のウイルス性肝炎の急性期では、S-AD は S-TA とほぼ平行する傾向を有したが、後者程顕著な上昇を示さなかつた。しかし黄疸の遷延せるものではより著明な上昇を示し、その正常化も一般に遅延する傾向を有した。

2) 肝硬変症で S-TA の上昇を見るものは比較的に少なかつたが、S-AD は全例にその上昇を認めた。

3) 肝癌においても S-AD は持続的に高値を示したが、慢性肝炎、肝硬変症等における変動との間には有意の差を認めなかつた。

4) Dubin-Johnson 症候群及び胆道疾患では S-AD の上昇は殆んど認められなかつた。

5) S-AD と他の酵素活性との間には一定の相関を認めなかつた。

6) S-AD と肝機能検査との間には一般に密接な関係は認められなかつたが、BSP 試験の異常を示すものには S-AD の上昇を見るものが多く認められた。

7) 血中アンモニア値と S-AD との間にも密接な関係は見られなかつたが、高アンモニア血症を有する肝性昏睡では S-AD の著しい上昇を示した。

8) CCl<sub>4</sub>, α-NIT 及び 3'-Me-DAB による実験的肝障害ラットでは、いずれも L-TA の減少と共に P-TA の上昇を示した。P-TA の上昇は肝実質細胞の壊死を伴う CCl<sub>4</sub> 肝障害において最も著明に認められたが、肝細胞の壊死を伴わぬ α-NIT 肝障害においても比較的著明な上昇を示した。これに反し L-AD 及び P-AD はいずれの場合にもともに増加する傾向を有したが、P-AD の上昇は CCl<sub>4</sub> 肝障害に著明で、α-NIT 及び 3'-Me-DAB 肝障害では比較的軽度であつた。

9) これら酵素活性の変動機序についても若干の考

察を加えた。

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衷心より感謝致します。また組織学的所見の御教示を賜りました太田五六助教授並びに終始御助言と御協力を頂いた泊博士、八木学士、川岸学士に謝意を表します。

### 文 献

- 1) Roberts, W. M. : Brit. J. Exp. Path., **11**, 90 (1930).
- 2) Roberts, W. M. : Brit. Med. J. **1**, 734 (1933).
- 3) Popper, H. & Schaffner, F. : Liver. Structure and Function, The Blakistom Division, Mc Grawhill Book Co., New York (1957).
- 4) Hess, W. : Schweiz. Med. Wschr., 495 (1955).
- 5) Thomas, T. H. & Brem, M. D. : J. A. M. A., **159**, 1624 (1955).
- 6) Pineda, E. P., Goldberg, J. A., Banks, B. M. & Rutenburg, A. M. : Gastroenterology, **38**, 698 (1960).
- 7) Antopol, W., Schifrin, A. & Tuchman, Z. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. **38**, 363 (1938).
- 8) Michel, H. O. : J. Lab. Clin. Med., **34**, 1564 (1949).
- 9) Alcalde, J. M. O. : J. Lab. Clin. Med., **36**, 391 (1950).
- 10) 高橋 浩・柴田 進 : 医学と生物学, **20**, 96 (1951).
- 11) 水田 亘・高橋 浩 : 医学と生物学, **28**, 83 (1953).
- 12) 高橋 浩 : 医学と生物学, **28**, 199 (1953).
- 13) Vorhaus, L. J., Scudamore, H. H., & Kark, R. M. : Gastroenterology, **15**, 304 (1950).
- 14) 泊康男 : 十全会誌, **63**, 397 (1959).
- 15) Wescoe, W. C., Hunt, C. C., Riker, W. F. & Litt, J. C. : Am. J. Physiol., **149**, 549 (1947).
- 16) LaMotta, R. V., Williams, H. M. & Westone, H. J. : Gastroenterology, **33**, 50 (1957).
- 17) Mann, J. D. Mandel, W. I., Eichman, P. L., Knowlton, M. A. & Shovor, V. M. : J. Lab. & Clin. Med., **39**, 543 (1952).
- 18) La Due, J. S., Wróblewski, F. & Karmen, A. : Science, **120**, 497 (1954).
- 19) Wróblewski, F., & La Due, J. S. : Ann. Int. Med., **43**, 345 (1955).
- 20) Wróblewski, F. & La Due, J. S. : Ann. Int. Med., **45**, 801 (1956).
- 21) 原田 尚 : 日消会誌, **55**, 591 (1958).
- 22) Wróblewski, F. : Am. J. Med., **27**, 911 (1959).
- 23) Wróblewski, F. : Arch. Int. Med. **100**, 635 (1957).
- 24) Chinsky, M., & Sherry, S. :

- Arch. Int. Med., 99, 556 (1957). 25)
- Mason, J. H. & Wróblewski, F. : Arch. Int. Med., 99, 245 (1957). 26) Steinberg, D. & Ostrow, B. H. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 89, 31 (1955). 27) Wróblewski, F., Jervis, G. & LaDue, J. S. : Ann. Int. Med., 45, 782 (1956). 28) Wróblewski, F. & LaDue, J. S. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 91, 569 (1956). 29) Molander, D. W., Sheppard, E. & Payne, M. A. : J. A. M. A., 163, 1461 (1957). 30) 武内重五郎・原田 尚 : 最新医学, 16, 32 (1961). 31) Stranb, F. B., Stephaneck, Q. & Acs, G. : Biochemistry (U. S. S. R.), 22, 111 (1957).
- 32) 小原 修 : 十全会誌, 印刷中.
- 33) Bessy, O. A., Lcwry, O. H. & Brock, M. J. : J. Biol. Chem., 164, 321 (1946).
- 34) Van Slyke, D. D. & Hiller, A. J. : J. Biol. Chem., 102, 499 (1933). 35) Russel, J. A. : J. Biol. Chem., 156, 457 (1944).
- 36) Eliakim, M., Eisner, M. & Ungar, H. : Bull. Res. Counc. Israel, 8E, 7 (1959).
- 37) Moran, E., Eliakim, M., Suchowolski, A. & Ungar, H. : Gastroenterology, 40, 408 (1961). 38) Chan, S-K., Mc Coy, T. A. & Kizer, D. E. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 102, 102 (1959). 39) 原田三樹男・水田太郎・丸谷八郎 : 大阪医会誌, 36, 783 (1937). 40) DeRitis, F., Coltorti, M. & Guisti, G. : Science, 124, 32 (1956).
- 41) 坂田泰昭 : 日消会誌, 57, 121 (1960).
- 42) De Lamirande G. & Allard, C. : Proc. Am. Ass. Cancer Res., 2, 224 (1957). 43) De Lamirande, G., Allard, C. & Cantero, A. : Cancer Res., 18, 952 (1958). 44) Dubin, I. H. & Johnson, F. B. : Medicin, 33, 155 (1954). 45) Sevela, M. : Nature, 181, 915 (1958). 46) Fremont-Smith, K., Volwiler, W. & Wood, P. A. : J. Lab. Clin. Med., 40, 692 (1952). 47) Vorhans, L. J., II, & Kark, R. M. : Am. J. Med., 14, 707 (1953). 48) Wetstone, H. J., Tennant, R. & White, B. V. : Gastroenterology, 33, 41 (1957). 49) Milhorat, A. J. : J. Clin. Invest, 17, 649 (1938). 50) Farber, M. : Acta. Med. Scandinav., 114, 72 (1943).
- 51) Sherlock, S. : Am. J. Med., 24, 805 (1958). 52) 木谷威男 : 日消会誌, 56, 38 (1959). 53) 吉田常雄 : 日内会誌, 46, 1470 (1958). 54) 新谷和夫 : 日内会誌, 47, 994 (1958). 55) Shay, H. & Sipler, H. : Gastroenterology, 32, 571 (1957).
- 56) Atood, L. G. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 88, 688 (1955). 57) Berger, M., Strecker, H. J. & Waelsch, H. : Nature, 177, 1234 (1956). 58) Schneider, W. C. & Hogeboom, G. H. : J. Biol. Chem., 195, 161 (1952). 59) Affonso, O. R., Mitidieri, E., Ribeiro, L. P. & Villela, G. G. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 90, 527 (1955).

#### Abstract

The Activity of serum adenosine deaminase (S-AD) was measured together with that of serum transaminase (S-TA), serum cholinesterase (S-ChE) or serum alkaline phosphatase (S-AIP) in various diseases of the liver and the biliary duct in order to clarify the relations between the first enzyme and the rest. Moreover, the relations between the plasma adenosine deaminase (P-AD) and liver AD (L-AD) were studied in a number of hepatic disorders experimentally produced in animals. The results obtained are as follows.

1) In hepatic diseases of viral origin such as infectious hepatitis and serum hepatitis, S-AD was observed to increase in the acute stage together with S-TA, but not so much as the latter. In those cases with delayed jaundice, however, the increase of S-AD was more conspicuous and its return to the normal value was usually seen to be slow.

2) In cirrhosis of the liver, an increase of S-TA was observed in only a few cases, but S-AD was seen to increase in all the cases.

3) Hepatoma showed sustained high values of S-AD, but they were not significantly different from those found in hepatitis and cirrhosis.

4) A rise of S-AD was hardly noticeable in Dubin-Johnson syndrome and diseases of the biliary duct.

5) No definite correlation was recognized between the activity of S-AD and the other enzymes.

6) In general, there was no close correlation between the activity of S-AD and the hepatic functions, though abnormalities disclosed by the BSP test were usually accompanied by a rise of S-AD.

7) Blood ammonia and S-AD also lacked close correlation, but hepatic coma with intense ammoniemia showed a conspicuous rise of S-AD.

8) In rats with hepatic disorders experimentally produced with carbon tetrachloride,  $\alpha$ -naphthyl-isothiocyanate ( $\alpha$ -NIT) and 3'-methyl-4-dimethyl-aminoazobenzene (3'-Me-DAB), a decrease of L-TA and an increase of P-TA were invariably found. The rise of P-TA was most conspicuous in carbon tetrachloride poisoning involving necrosis of liver cells.  $\alpha$ -NIT poisoning which did not involve necrosis also showed a conspicuous rise of P-TA, though much less in degree than the former. On the other hand, the increase of L-AD and P-AD was observed in any case, and the increase of P-AD was conspicuous in carbon tetrachloride poisoning and was relatively slight in  $\alpha$ -NIT and 3'-Me-DAB poisoning.

9) The mechanism of the variation of the activity of blood enzymes in liver diseases was discussed in the paper.

写真1 正常ラッテ肝 (×150)

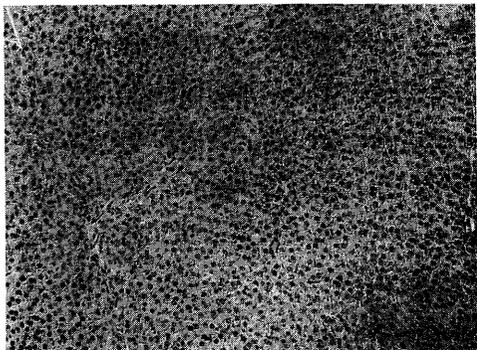
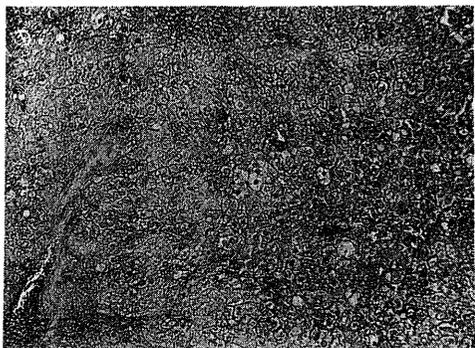
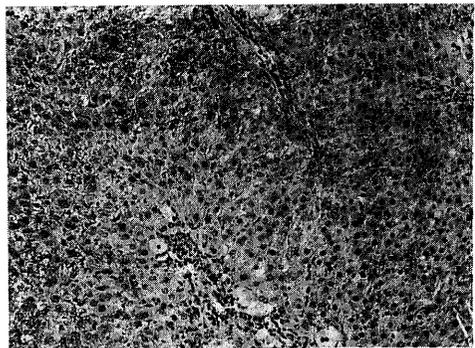
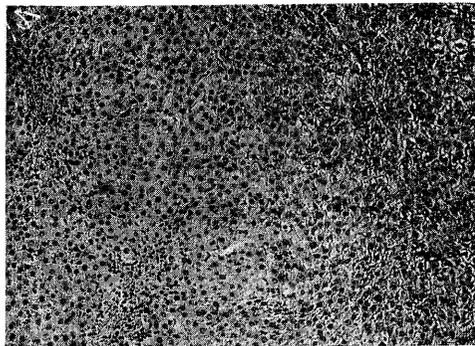
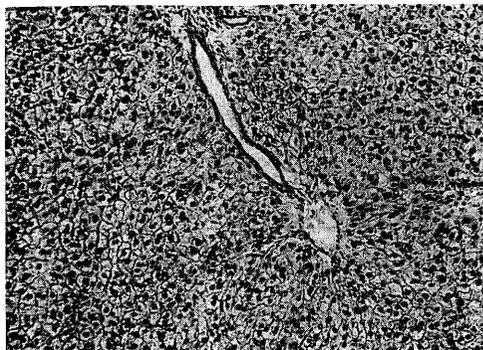
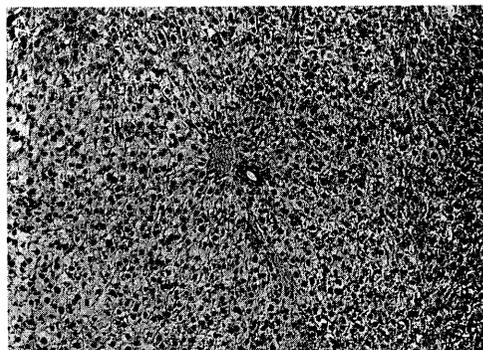
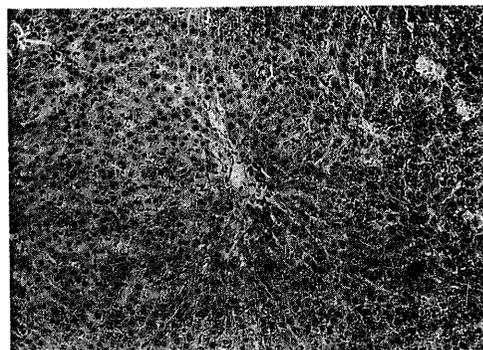
写真2 CCl<sub>4</sub> 肝障害 (注射後24時間)写真3 CCl<sub>4</sub> 肝障害 (注射後48時間)写真4 CCl<sub>4</sub> 肝障害 (注射後72時間)写真5 CCl<sub>4</sub> 肝障害 (注射後96時間)写真6 CCl<sub>4</sub> 肝障害 (注射後120時間)写真7 CCl<sub>4</sub> 肝障害 (注射後144時間)

写真8 α-NIT 肝障害 (投与後24時間)

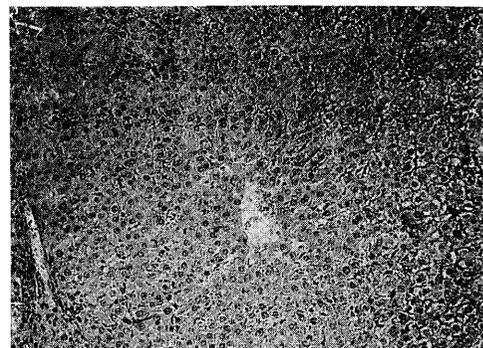


写真9  $\alpha$ -NIT 肝障害 (投与後48時間)

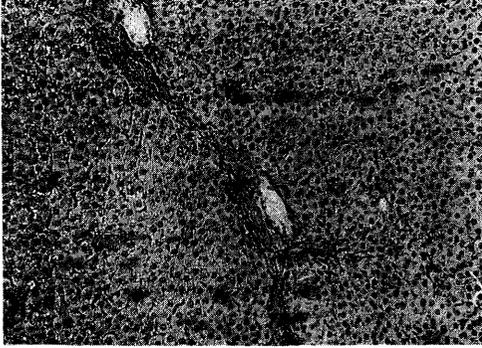


写真13 DAB 肝障害 (30日投与)

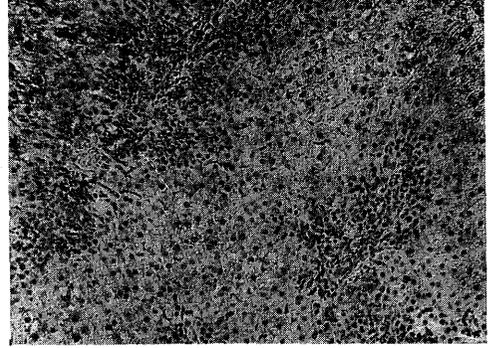


写真10  $\alpha$ -NIT 肝障害 (投与後96時間)

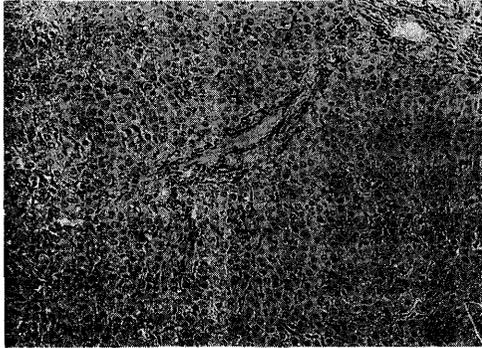


写真14 DAB 肝障害 (60日投与)

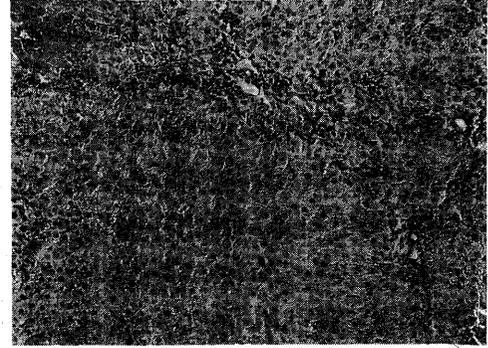


写真11  $\alpha$ -NIT 肝障害 (投与後1週間)

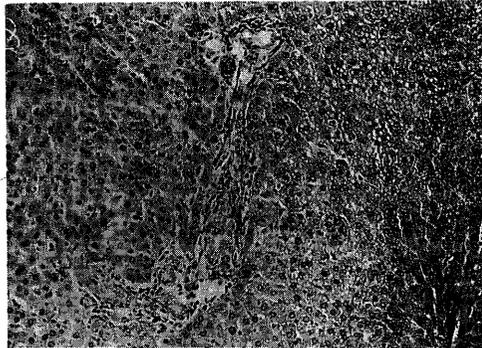


写真15 DAB 肝障害 (90日投与)

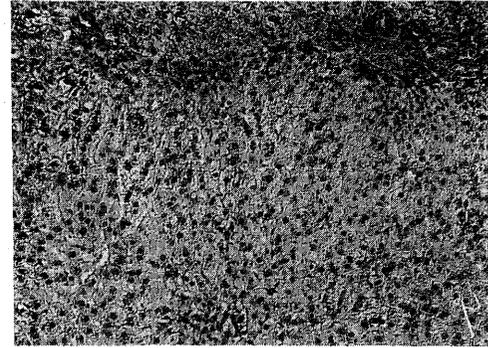


写真12  $\alpha$ -NIT 肝障害 (投与後3週間)

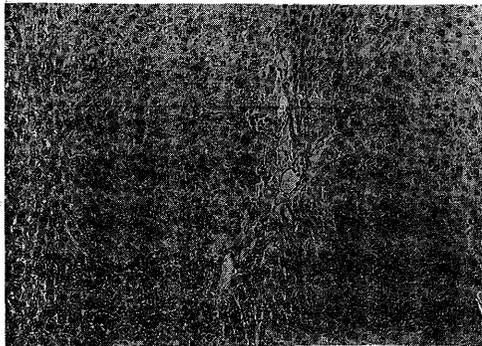


写真16 DAB 肝障害 (150日投与)

