

肝・胆道疾患における血清 γ -Glutamyl transpeptidase 活性の臨床的意義

岡山大学医学部第一内科教室 (主任: 小坂 淳夫教授)

野 間 啓 輔

(昭和50年5月10日受稿)

要旨: 肝・胆道疾患患者における血清 γ -GTP 活性の臨床的意義について検討した。急性肝炎の初期には、 γ -GTP 活性は軽度ないし中等度に上昇し、その後の経過は GPT に類似した。回復期 (第4~5病週) に測定した γ -GTP 活性は予後判定の指標として有用であった。慢性肝炎や壊死後性肝硬変では、活性上昇の程度は低く、胆汁性肝硬変やアルコール性肝硬変では著明に高かった。原発性肝癌では、異常上昇を呈する頻度・程度ともに高く、 γ -GTP 活性は腫瘍結節が大きく、肝門部に位置し、黄疸を有する症例で著明に上昇した。転移性肝癌では、原発性肝癌よりもさらに高値を示し、肝門部への転移や胆管からの連続性の癌浸潤のある場合に著明であったが、黄疸の有無とは関係しなかった。胆管系疾患においては、ALP, LAP とよく相関し、異常上昇の頻度・程度ともに高度であった。アルコール性肝障害に見られる高 γ -GTP 血症は禁酒によりすみやかに改善された。索引用語: 胆管酵素, γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP), γ -glutamyl-p-nitro-anilide,

緒 言

近来、肝・胆道疾患の診断あるいは病態の把握のために多くの血清酵素の測定が行なわれている。なかでも glutamic oxalacetic transaminase (GOT), glutamic pyruvic transaminase (GPT) あるいは lactic dehydrogenase (LDH) などは主として肝細胞の障害に際して血中へ放出され、細胞内の酵素レベルはかえって減少していることから一般に肝逸脱酵素と呼ばれている。他方、閉塞性の胆道疾患においては血清中の alkaline phosphatase (ALP), leucine aminopeptidase (LAP) あるいは 5'-nucleotidase などの著明な活性上昇が見られることから、これらの酵素は胆管酵素と呼ばれ、いずれも各種肝・

胆道疾患の診断・経過観察などにおいては極めて有用な指標とされている。ただ、これらの酵素はいずれも肝特異性という点については問題があり、単一の酵素の活性測定のみで病態を把握してしまうことは困難である。最近、新しい胆管酵素として γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP) が注目され、その酵素学的性質や臨床的意義について種々の検討がなさいる。

本酵素に関しては、Orlowski らが1961年¹⁾および1963年²⁾に新しい合成基質を用いる測定法を開発し、その方法をもとに Szczeklik ら³⁾と共に肝・胆道疾患患者において、血中での本酵素活性の著明な上昇を認めて以来、主として肝・胆道疾患を中心に研究されている。また、Szczeklik らが慢性アルコール中毒患者について、1970年には Zein ら⁴⁾がアルコール性肝硬変の患者についてそれぞれ血清 γ -GTP 活性の上昇を認めたことを記載した。そのため、アルコールと本酵素活性との関連についても興味を持たれ、1972年 Rosalki ら⁵⁾や Rollason⁶⁾などによってアルコールの摂取量と γ -GTP 活性、あるいはアルコール性肝障害時の血清 γ -GTP 活性について報告がなされている。こうして γ -GTP の臨床的意義が次第に明確にされつつあるが、胆路系の閉塞時、肝実質細胞障害時やアルコール多飲時などにおける本酵素活性の血中上昇の機序や薬物あるいはアレルギーとの関係など、今後追求すべき問題も残されている。著者は、1973年に報告した本酵素に関する臨床的⁷⁾および実験的研究⁸⁾に、今回はさらに症例を加えて、これらの問題について詳しく検討するとともに、腹腔鏡や肝組織所見と血清 γ -GTP 活性との関係についても比較考察した。

対象および方法

検索対象は、岡山大学医学部第一内科および関連

病院に入院した肝・胆道疾患患者410例と健常者50例の計460例である。診断は、臨床所見、生化学検査成績のほか大部分の症例では肝シンチグラム、腹腔鏡、肝生検、手術または剖検により確認した。血清 γ -GTP活性の測定は、Orlowski²⁾の変法により基質として合成の γ -glutamyl-p-nitroanilideを用い、glycylglycineを受容体とし、反応によって生じるp-nitroanilineの黄色を410m μ の波長で直接比色定量した。単位は37°Cで基質から1分間に1 μ moleのp-nitroanilineを生ずるときの力価を1Uとし、血清値は血清1mlの示す単位をmUで表わした。また、血清GOT、GPTはReitman-Frankel法、ALPはBessey-Lowry法、LAPはGoldbarg-Rutenburg法、glutamic dehydrogenase (GLD)はOlson-Anfinsenの方法でそれぞれ測定した。

成 績

1. 健常者の血清 γ -GTP活性

健常者50例における血清 γ -GTP活性は 19 ± 10 mUで、平均値+2 S. D.をとり、40 mU以上を異常値とした。

2. 肝・胆道疾患における血清 γ -GTP活性とその異常の出現頻度。

表1は、各種肝・胆道疾患患者における血清 γ -GTP活性を示したもので、40~100mUを軽度、101~300mUを中等度、301mU以上を高度の上昇とした。また、表2は、その活性値を0~39、40~100、101~200、201~300、301mU以上の5段階に分け、各病態において正常値および異常高値を呈する頻度を示したものである。

(1) 急性肝炎における血清 γ -GTP活性

急性肝炎の全測定例(183例)についての血清 γ -GTP活性の変動域は11~539mUで、その平均活性値は 91 ± 80 mUであった。40 mU以上の異常値を呈したものは、183例のうち143例(78.1%)であった。急性肝炎発症後の各病週における血清 γ -GTP活性

Table 1. Range and mean value of serum γ -GTP activities in patients with various hepatobiliary diseases.

DISEASE	No. of Cases	γ -GTP ACTIVITY	
		Range	Mean \pm S. D.
Healthy Control	50	4 - 36	19 \pm 10
Acute Hepatitis	183	11 - 539	91 \pm 80
1 W	15	16 - 260	124 \pm 83
2 W	15	11 - 322	108 \pm 87
3 W	18	30 - 163	80 \pm 37
4 W	19	29 - 155	68 \pm 37
5 - 6 W	41	22 - 441	90 \pm 85
7 - 8 W	36	14 - 539	91 \pm 97
9 W -	39	14 - 437	88 \pm 85
Chronic Hepatitis	57	14 - 396	100 \pm 69
Liver Cirrhosis	53	7 - 762	124 \pm 145
Liver Cancer			
Primary	24	46 - 558	237 \pm 143
Metastatic	20	13 - 1034	291 \pm 239
Intrahepatic Biliary Obstruction			
Intrahepatic Cholestasis & Cholangiolitic Hepatitis	8	25 - 762	343 \pm 281
Primary Biliary Cirrhosis	6	11 - 1340	536 \pm 539
Extrahepatic Biliary Obstruction			
Cholangitis	7	63 - 578	307 \pm 204
Choledocholithiasis	10	130 - 822	386 \pm 245
Bile Duct Cancer	4	282 - 934	502 \pm 301
Pancreas Head Cancer	6	40 - 837	281 \pm 307
Cholecystitis	19	11 - 484	96 \pm 117
Cholelithiasis	11	22 - 444	198 \pm 138

Table 2. Frequency of normal or elevated serum γ -GTP activities in various hepatobiliary diseases.

DISEASE	No. of Cases	γ -GTP ACTIVITY				
		0-39	40-100	101-200	201-300	301-
Acute Hepatitis	183	40	91	37	9	6
1 W	15	2	4	5	4	0
2 W	15	3	6	4	1	1
3 W	19	2	12	4	0	0
4 W	20	3	13	3	0	0
5-6 W	41	7	23	9	0	2
7-8 W	26	10	17	5	3	1
9 W-	39	13	16	7	1	2
Chronic Hepatitis	57	7	26	19	4	1
Liver Cirrhosis	53	13	21	10	3	6
Liver Cancer						
Primary	24	0	4	6	8	6
Metastatic	20	2	1	5	4	8
Intrahepatic Biliary Obstruction						
Intrahepatic Cholestasis & Cholangiolitic Hepatitis	8	1	1	1	1	4
Primary Biliary Cirrhosis	6	2	0	0	1	3
Extrahepatic Biliary Obstruction						
Cholangitis	7	0	1	1	2	3
Choledocholithiasis	10	0	0	4	0	6
Bile Duct Cancer	4	0	0	0	1	3
Pancreas Head Cancer	6	1	2	0	1	2
Choledochal Cyst	2	0	1	1	0	0
Cholecystitis	19	8	5	4	1	1
Cholelithiasis	11	1	3	2	3	2

の変動域と平均活性値は表1に示す通りで、第1病週群の平均 γ -GTP活性は、 124 ± 83 mUと急性肝炎の各病週中で最も高く、15例中13例(86.6%)において40 mU以上を呈した(表2)。第2病週群での平均活性値は 108 ± 87 mUで、15例中12例(80.0%)が異常高値を示し、第3病週群では 80 ± 37 mUで、19例中17例(89.4%)、第4病週群では 68 ± 37 mUで、20例中17例(85.0%)がそれぞれ異常高値を呈し、いずれもその頻度は高かった。第5-6病週群、第7-8病週群および第9病週以後群における血清 γ -GTP活性はそれぞれ 90 ± 85 mU、 91 ± 97 mUおよび 88 ± 85 mUで、第3、第4病週群に比べ平均活性値はむしろ上昇が見られた。これら第5病週以後の症例でも106例中76例(71.6%)が異常高値を示した。その上昇の程度は、第1-第4病週の間ゆる急性期には101 mU以上の中等度の上昇を示すものが比較的多い(69例中22例, 31.8%)のに対し、第5病週以後の回復期には、正常域に復するかせいぜい100

mUまでの軽度の上昇にとどまるものが多かった。しかし、回復期においても106例中30例(28.3%)は中等度以上の上昇を示し、これらの症例では、その後かなり長期間に亘り異常高値を維持する傾向があった。急性肝炎の定型的な発症例では、血清 γ -GTP活性はGOT、GPT活性が最高値をとる時期にはほぼ一致して最高となり、101-300 mU程度に達するものが多いが、一部の症例ではGOT、GPTや他の肝逸脱酵素の変動とは動きを共にせず、ほとんど正常上限にとどまるものと認められた。また、急性肝炎例での血清 γ -GTP活性の経時的変動は発症から回復期まではほぼGPT活性の変動型に類似しているが(図1)、活性の上昇程度はGPTのそれに比してはるかに低く、正常上限のたかだか13倍程度までであった。正常値への復帰はGPTに比してかなり遅く、発症2ヶ月以後においてGPT活性が大部分正常化しているのに対して、 γ -GTP活性はなお約72% (106例中76例)の症例で異常高値を示した(図2)。

図1 Alteration of serum γ -GTP in the clinical course of a patient with acute viral hepatitis.

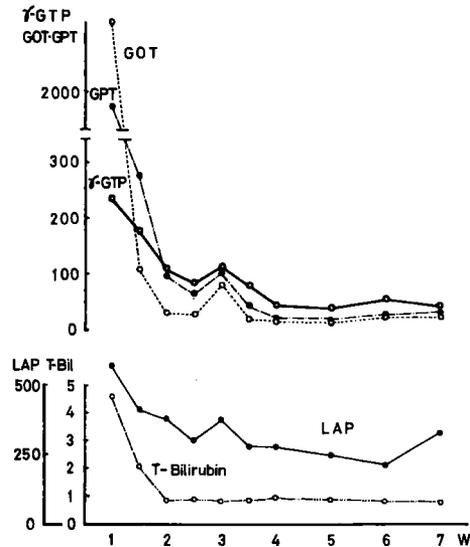
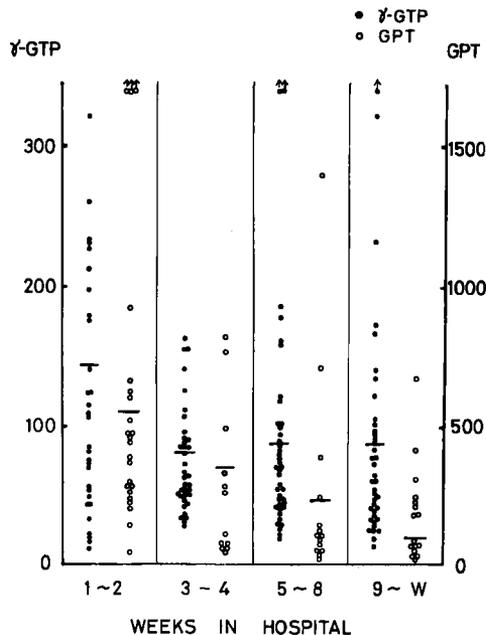


図2 Mean activities of serum γ -GTP compared with GPT in every two weeks after onset of acute hepatitis.



急性肝炎例中血清 γ -GTP 活性が300mU以上の高度上昇を示した6症例の内訳は、胆汁うっ滞型を呈したも4例、糖尿病を合併したも1例、後に慢性肝炎活動型へ移行したも1例であった。また、著者が検討した症例のうちアルコール多飲者に発症した急性肝炎例で γ -GTP 活性が301mU以上の高度の上昇を示すものは認められなかった。

血清の γ -GTP 活性値が急性肝炎の予後判定の指標となり得るかどうかを検討するために、発症後第1～2病週と第4～5病週のそれぞれ1時期において測定した血清 γ -GTP 活性と、その患者の発病から肝機能検査成績がすべて正常化するまでの期間(仮りに治癒期間とする)を見たものが表3である。急性肝炎発症後1～2病週群において血清 γ -GTP 活性が100mU以下の群と101mU以上の群とに分けてみると、両群間において治癒までに要する期間の長さにはほとんど差が見い出せないが、発症後4～5病週群においては、 γ -GTP 活性100mU以下の群の平均治癒期間は 9.6 ± 3.8 週であり、一方101mU以上を示した症例群での平均治癒期間は 16.4 ± 8.2 週となり、101mU以上の群で明らかに治癒の遷延が認められた ($P < 0.05$)。

(2) 慢性肝炎および肝硬変症における血清 γ -GTP 活性

慢性肝炎例においては、血清 γ -GTP の平均活性値は 100 ± 69 mUと低値で、57症例中の50例(87.7%)において40mU以上の異常値を示すものの、その上昇の程度は軽度ないし中等度のものが多かった。経過中に強い急性増悪を起す際には急性肝炎と同様他の肝逸脱酵素活性の上昇と共に血清 γ -GTP 活性の上昇が見られた(図3)。肝硬変症では、血清 γ -GTP 活性の変動域は13～762mUと極めて幅広く、平均活性値は 124 ± 145 mUで、異常値の出現頻度は53例中40例(75.4%)と他疾患に比較すればやや低い傾向が見られた。しかし、活性値が301mU以上の高度上昇を示すものも6例(11.3%)に見られ、急性肝炎(3.2%)や慢性肝炎(1.7%)に比し頻度が高かった。一般に、壊死後性肝硬変では軽度の上昇のみにとどまるものが多く、脂肪性肝硬変、胆汁性肝硬変などでは著明な活性の上昇が認められた。

(3) 肝癌における血清 γ -GTP 活性

原発性肝癌例における血清 γ -GTP 活性の変動域は46～558mUで、平均活性値は 237 ± 143 mUとかなり高い値を示した。24症例中全例において異常値を呈し、上昇の程度は軽度上昇例(4例)から301mU

Table 3. Relationship between serum γ -GTP activities measured in both early and convalescent stage and prognosis in acute hepatitis.

NAME	Week after the onset	γ -GTP	Period for normalization	NAME	Week after the onset	γ -GTP	Period for normalization
T. S.	1	43	6 weeks	T. N.	2	178	7 weeks
T. M.	2	19	14	Y. M.	2	322	10
H. K.	1	56	8	C. S.	1	109	8
S. H.	2	69	10	N. U.	1	232	10
M. I.	1	33	16	B. N.	1	212	14
M. H.	1	53	7	Y. T.	1	141	6
S. M.	1	44	6	M. K.	1	123	8
A. M.	1	16	6	K. I.	1	122	7
S. K.	2	21	6	T. M.	1	233	7
				T. N.	2	227	12
				C. H.	1	260	8
(8.8±3.8)				(8.8±2.4)			
K. H.	4	42	7	M. M.	5	101	31
I. I.	4	50	12	Y. M.	5	185	10
T. K.	4	88	20	I. H.	4	125	16
M. M.	5	81	chr	B. N.	5	389	14
H. O.	5	68	8	T. S.	4	324	24
N. U.	4	90	10	T. T.	4	155	14
W. Y.	5	43	8	T. N.	5	119	12
F. M.	4	85	8	H. O.	4	141	8
Y. T.	4	49	15				(16.2±8.2)
T. N.	4	63	7				
T. M.	4	57	14				
H. K.	4	33	8				
M. H.	4	29	7				
M. K.	4	49	8				
K. I.	4	54	7				
S. K.	4	32	6				
T. M.	4	44	7				
S. Y.	4	51	12				
(9.6±3.8)							

以上の高度上昇例（4例）まで幅広く分布した。腹腔鏡および肝生検、動脈撮影、肝シンチグラム、手術および剖検、化学検査など種々の方法により腫瘍の確認された肝癌例について、癌結節の数と血清 γ -GTP 活性との関係を見ると、単発性肝癌での平均活性値は265±141mUで、多発性の肝癌での平均活性値216±167mUよりやや高い傾向があったが有意の差ではなかった。次に腫瘍の大きさを直径およそ3～5cm以下の小さなものと、5cm以上の大きなものの2群に分けて検討してみると、両群の平均 γ -GTP 活性は167±64 mUおよび285±139mUとなり腫瘍の大きな肝癌群の方が明らかに高かった。また、腫瘍

の存在部位を右葉、左葉、両葉および肝門部の4群に分けその位置と血清 γ -GTP 活性との関係を検討すると、それぞれの群の平均活性値は264±134mU、71mU、150±108mU、および395±84mUとなり、肝門部腫瘍の活性が最も高かった。黄疸の有無による検討では、黄疸を有する原発性肝癌例の平均 γ -GTP 活性は253±146mUで、黄疸のない症例では175±126mUとなり、黄疸を有する症例において有意に高かった。

原発性肝癌例における血清 γ -GTP 活性の経時的変動は、急性肝炎例の場合と異りむしろ ALP 活性の変動型に類似した（図4）。著者はよく代償された

図3 Alteration of serum γ -GTP in the clinical course of a patient with chronic hepatitis.

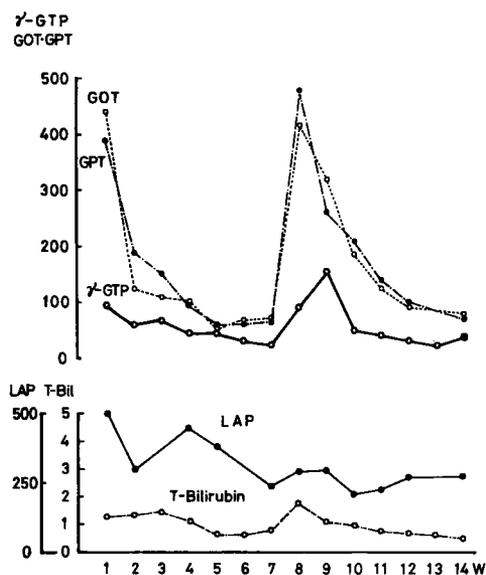
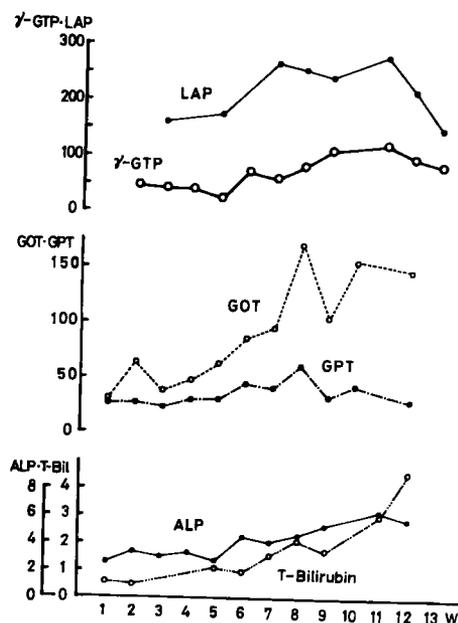


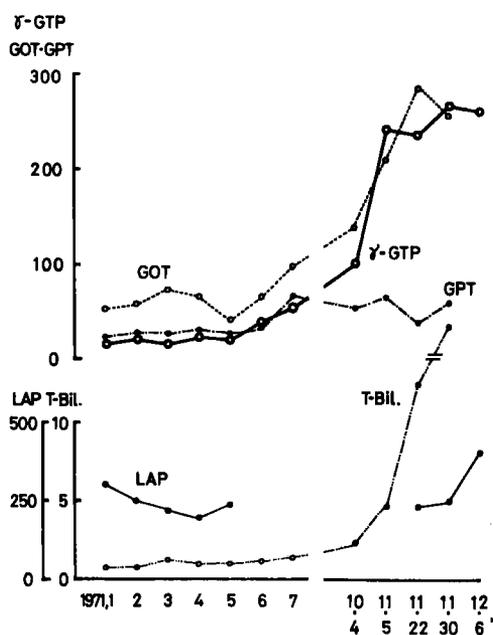
図4 Alteration of serum γ -GTP in the clinical course of a patient with primary hepatoma.



肝硬変症の経過を長期間観察中、 γ -GTP 活性の上昇傾向を認め、続いて肝機能異常、 α -フェトプロテイン陽性を来し、死後剖検にて原発性肝癌の発症を確認した症例を経験している (図5)。

転移性肝癌においては、血清 γ -GTP 活性の変動域は13~1034 mUと原発性肝癌よりもさらに幅広く、平均活性値も 291 ± 239 mUと高かった。20症例中18例 (90.0%) が異常上昇を示しそのほとんど (17例) は中等度以上の活性上昇であった。表2において正常域にとどまっていた2例は、胃癌例および卵巣悪性腫瘍例で、手術時に小さな肝転移が見いだされたが他の肝機能検査成績も正常範囲内であった。また、原発巣の違いによる血清 γ -GTP 活性の差はなく、むしろ肝内転移の部位によって活性に差が出る傾向があった。すなわち、肝実質内での転移ではかなり多数の散在性の転移巣があっても血清 γ -GTP 活性の上昇はむしろ軽度で、肝部門への転移により胆道閉塞を起したり、胆管からの連続性の癌浸潤などを有する場合には著明な活性上昇が認められた。しかし、原発性肝癌と異り、転移性肝癌においては黄疸

図5 Alteration of serum γ -GTP in the clinical course of a patient with liver cirrhosis associated with primary hepatoma.



の有無と血清 γ -GTP 活性の高低には必ずしも平行関係はなく、黄疸群での平均 γ -GTP 活性は 336 ± 194 mU で、無黄疸群の平均活性 261 ± 290 mU に比して幾分高いが有意差はなく、無黄疸例で著明な活性上昇を来す例も多かった。

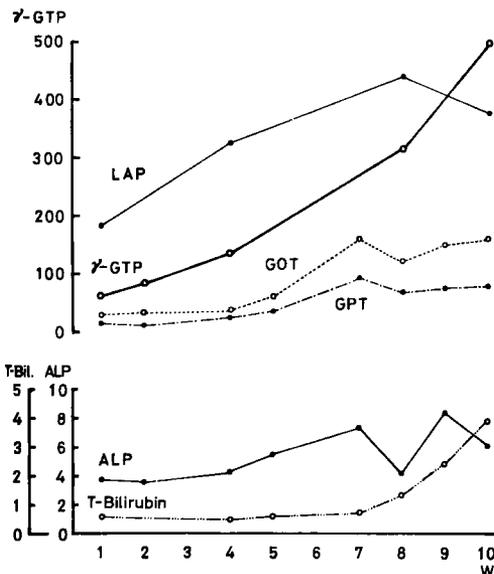
転移性肝癌例における血清 γ -GTP 活性の経時的な変動経過は、原発性肝癌例におけると同様 LAP 活性の変動経過とよく類似した。著者は、肺癌患者で血清 γ -GTP 活性の漸増、肝腫大に引き続き、GOT、GTP の上昇その他の肝機能検査異常を来し、死後剖検にて肺癌の肝転移を確認した症例を経験した (図 6)。

(4) 胆管系疾患における血清 γ -GTP 活性

胆管系疾患における血清 γ -GTP 活性の異常値の出現頻度は、他の肝疾患に比して極めて高く、軽い胆嚢炎ないし胆嚢症を除けばほとんどの場合に活性の上昇が認められ、活性値自体も 500 mU 以上にも及ぶ例が多かった。

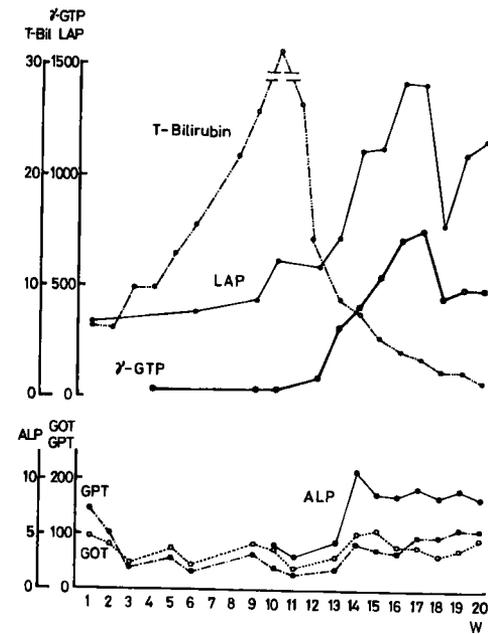
肝内胆汁うっ滞や細胆管性肝炎では、 γ -GTP 活性の変動域は $25 \sim 762$ mU と極めて広範囲にわたり、その平均活性値は 343 ± 281 mU と高値を示した。原発性胆汁性肝硬変では、 $11 \sim 1340$ mU とさらに広い変動幅があり、その平均活性値は 536 ± 539 mU とい

図 6 Alteration of serum γ -GTP in the clinical course of a patient with lung cancer associated with liver metastasis.



う高値であった。これらの病態では、血清 γ -GTP 活性の経時的変動が極めて特徴的で、発病初期には GOT、GPT、血清ビリルビン値、LAP、ALP など他の肝機能検査成績が異常高値を示すにもかかわらず、 γ -GTP 活性は殆んど正常範囲内にとどまり、黄疸発症時から数週間後、遅いものでは10週以上を経た後によく活性が上昇するという例も認められた (図 7)。しかし、ひとたび活性の上昇を来した後

図 7 Alteration of serum γ -GTP in the clinical course of a patient with cholangiolitic hepatitis.



は、LAP の活性変動と極めてよく似た変動経過をとり、長期間にわたって異常高値を維持するものがあった。表 2 の肝内胆道閉塞性疾患中、正常範囲内にとどまった 3 例は、いずれも発症初期に他の肝機能検査成績とかけ離れて、 γ -GTP 活性のみがまだ上昇していない時期に測定されたものである。

胆管炎における血清 γ -GTP 活性の変動域は $63 \sim 578$ mU と幅広く、平均活性値は 307 ± 204 mU とかなりの高値を示した。7 症例のうち、全例とも異常上昇を示し、黄疸の有無にかかわらず高度の活性上昇を示すものがあった。しかも炎症所見や黄疸が消退しても活性の正常化は緩徐で、かなりの長期間を要する傾向があった。

総胆管結石症における平均 γ -GTP 活性は、386

±245mUと高く、10例中全例で異常上昇を示し、うち6例は301mU以上の高度の上昇を示した。

胆嚢・胆管癌では、血清γ-GTP活性の変動域は282～934mUで、平均活性値は502±301mUと全疾患中原発性胆汁性肝硬変に次ぐ高値であった。臨床的に癌と診断された時転ではすでに検索対象の全例において著明なγ-GTP活性の上昇が認められた。

胆嚢炎では、19例中8例において血清γ-GTP活性は正常範囲内であり、活性上昇した例でも軽度ないし中等度までのものがほとんどで、その平均活性値は96±117mUと肝外胆道閉塞性疾患のうちでは最も低値であった。しかし、黄疸の出現を来すほどの強い炎症所見の認められる例では、γ-GTP活性も強く上昇する傾向があった。また、胆石症を合併した例では、平均γ-GTP活性は198±138mUと高くなり、11例中10例(90.9%)が異常高値を示し、軽度上昇から高度上昇まで広範囲にわたっていた。黄疸の発症を伴うとともに著明に上昇することが認められ、疼痛発作がおさまると黄疸が消退するとすみやかにγ-GTP活性も低下した。

膵頭部癌においては、平均γ-GTP活性は、281±307mUで、すべて高度の黄疸例にもかかわらず、6例中3例のみが高度のγ-GTP活性の上昇を示し、残りの3例は正常ないし軽度の上昇にとどまった。

その他総胆管腫では2例とも異常値を示したが、黄疸の強い割にはγ-GTP活性は軽度ないし中等度までの上昇にとどまり、膵炎に伴う総胆管の圧迫による黄疸例では683mUという高い活性値を呈する症例も経験された。

胆管系疾患において、γ-GTPと他の胆管酵素で

あるALPおよびLAPとの関係を見たものが表4である。γ-GTP、ALP、LAPの3者の活性がいずれも上昇しない症例が、胆嚢炎6例、胆石症1例の計7例(10.0%)に認められた。ALP活性だけが単独で上昇した例は胆嚢炎の1例のみで、LAP活性が単独で上昇した症例は1例も認められなかった。γ-GTP活性のみが上昇したものは胆嚢炎2例、胆石症3例、胆管炎1例の計6例(8.6%)に認められた。γ-GTP活性は正常でALPとLAPの2者の活性が上昇したものは4例、γ-GTPとALP又はγ-GTPとLAPの活性が上昇したのは6例で、計10例(14.3%)において、3つの胆管酵素のうちいずれか2者の活性の上昇が認められた。また、3者の活性が共に上昇した症例は、70例中46例(65.7%)に認められた。したがって、胆管系疾患において、これら3つの酵素のうち2者以上の活性が上昇するのは70例中56例(80.0%)の高頻度に認められた。しかし、どの2者を選んでも、上昇の頻度において、組み合わせの違いによる有意差は認められなかった。

(5) アルコール性肝障害におけるγ-GTP活性

アルコール性肝障害13例における血清γ-GTP活性の変動域は46～932mUと極めて幅広く、その平均活性値は305±285mUであった。健康なアルコール多飲者では、活性値に非常に個人差があるが、alcoholic hepatitisやalcoholic cirrhosisなどアルコールが原因で肝障害を来している例では、高いγ-GTP活性を呈するものが多く、このような症例では禁酒によりすみやかに活性は低下し、多くの場合4～8週程度の後には正常値ないしはその近くまでに復する傾向があった。図8は、アルコール性肝硬変患者

Table 4. Number of patients with normal or elevated serum γ-GTP activities in comparison with simultaneously measured ALP and LAP activities in various obstructive biliary diseases.

	Normal γ-GTP			Elevated γ-GTP		
	Normal ALP & Normal LAP	Nor. ALP, LAP ↑ or Nor. LAP, ALP ↑	ALP ↑ & LAP ↑	Nor. ALP & Nor. LAP	Nor. ALP, LAP ↑ or Nor. LAP, ALP ↑	ALP ↑ & LAP ↑
Intrahepatic						
Biliary Obstruction	0	0	3	0	0	11
Cholecystopathy	6	1	0	2	3	6
Cholelithiasis	1	0	0	3	2	4
Cholangitis	0	0	0	1	1	5
Choledocholithiasis	0	0	0	0	0	9
Bile Duct Cancer	0	0	0	0	0	4
Choledochal Cyst	0	0	0	0	0	2
Pancreas Head Cancer	0	0	1	0	0	5

図8 Alteration of serum γ -GTP in the clinical course of a patient with alcoholic liver injury.

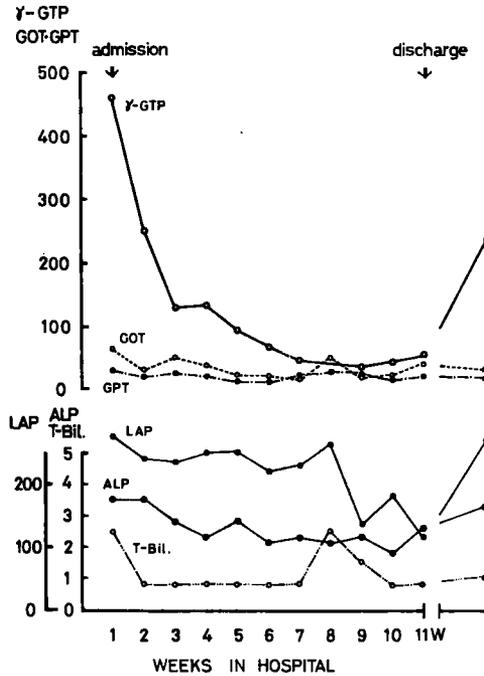
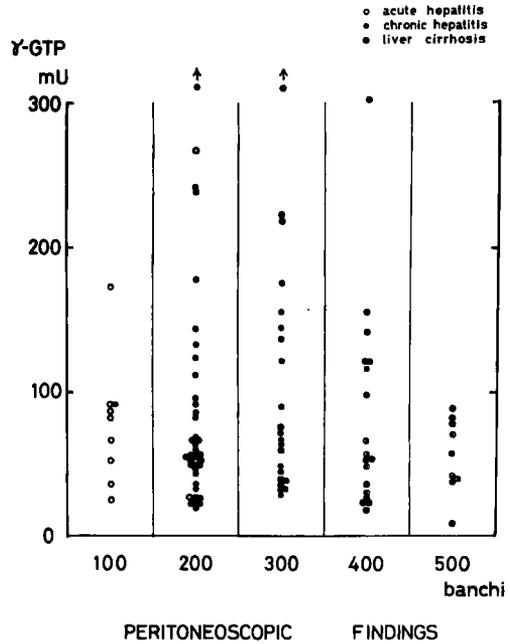


図9 Relation of serum γ -GTP activities with peritoneoscopic findings in acute hepatitis, chronic hepatitis and liver cirrhosis.



の入院後の経過を示したもので、治療により肝機能諸検査成績は極めて良好に正常化した。退院後再度の飲酒により γ -GTP 活性が著明に再上昇したのが特徴的である。

3. 腹腔鏡および組織所見と血清 γ -GTP 活性

急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変など肝実質細胞障害性の肝疾患について、腹腔鏡所見（肝表面像）および組織所見と血清 γ -GTP 活性の比較検討を行った。図9に示す如く、教室島田らの腹腔鏡分類¹⁾において、小葉構造が正常でゲ鞘の延長のない100番地に相当する症例では、血清 γ -GTP 活性は正常ないし軽度上昇する程度で、その平均活性値は 78 ± 43 mU であった。図9にみられる100番地の症例は、9例中8例（○印）が急性肝炎例であるが、ほとんど回復期に腹腔鏡検査を実施しているため、この時期には血清 γ -GTP 活性も、大部分は正常範囲内ないし軽度の上昇にとどまっていた。また、小葉には変形を認めないが、線維化やゲ鞘の延長のみられる200番地や、P-P 結合、P-C 結合などを認める300番地では、血清 γ -GTP 活性の上昇する症例が増加し、平均活

性値はそれぞれ 90 ± 68 mU, 104 ± 61 mU であった。肝表面に丘状の結節を認める400番地では平均 83 ± 71 mU、ほぼ球状の結節のある500番地では 56 ± 18 mU で、肝表面の結節構造の形成が完成されてくるにつれてむしろ γ -GTP 活性は低下する傾向があった。

組織所見については、小葉の変形改築、肝細胞の壊死、脂肪変性、核の大小不同、間質への細胞浸潤、限界層の破壊、膠原線維および弾力線維の増生、胆管の増殖、瘢痕形成の10項目につき、それぞれの程度を図10~14のように(-)から(+)まで5段階に分けて血清 γ -GTP 活性値との関係を比較検討した。

小葉の変形および改築と γ -GTP 活性との間では、これらの組織変化の見られる症例は、変化のない症例に比べて活性値はやや高い傾向が見られるが、変形が極めて高度になるとむしろ γ -GTP 活性は低下する傾向があった（図10左）。肝細胞の壊死の程度とでは、その程度が強くなれば、血清 γ -GTP 活性も上昇する症例が増して行くといふかなり明確な平行関係が認められた（図10右）。肝細胞の脂肪変性や核の大小不同（図11）、間質への細胞浸潤（図12左）な

図10 Relation of serum γ -GTP activities with the degree of deformation of the lobular structure of the liver (left) and hepatic cell necrosis (right).

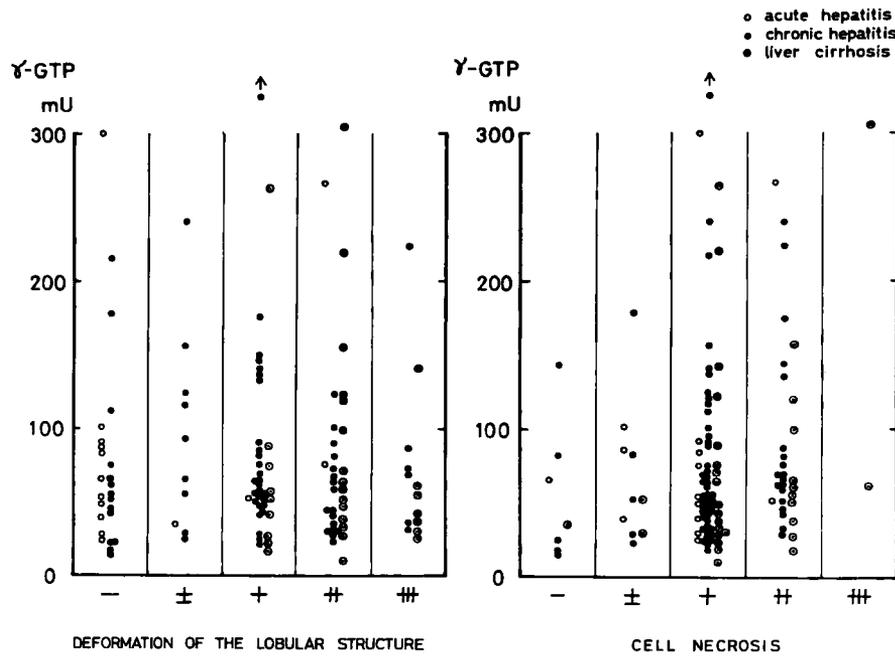


図11 Relation of serum γ -GTP activities with the degree of fatty metamorphosis of hepatic cells (left) and changes of hepatic cell nuclei (right).

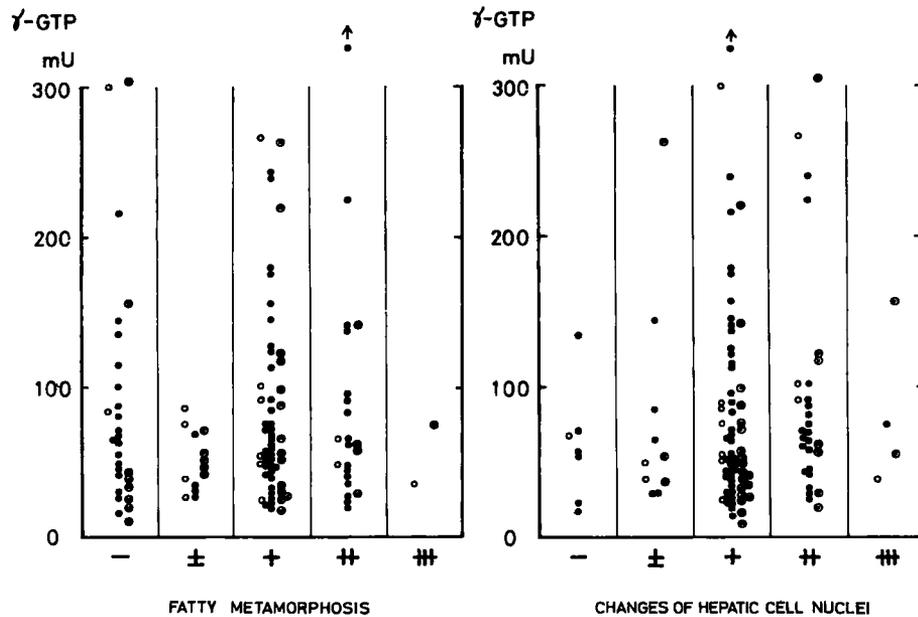


図12 Relation of serum γ -GTP activities with the degree of cellular infiltration of lymphocytes into the stroma (left) and destruction of the limiting plate (right).

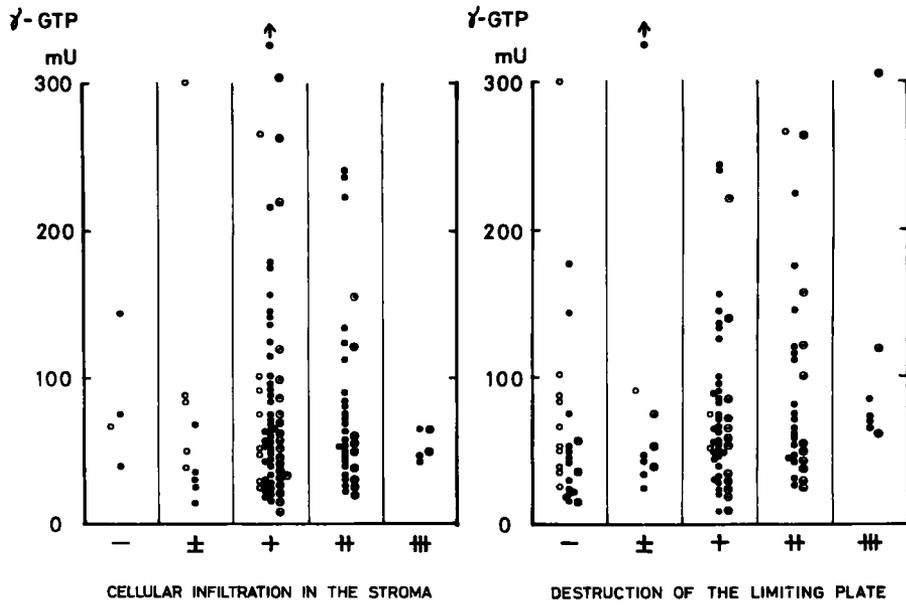
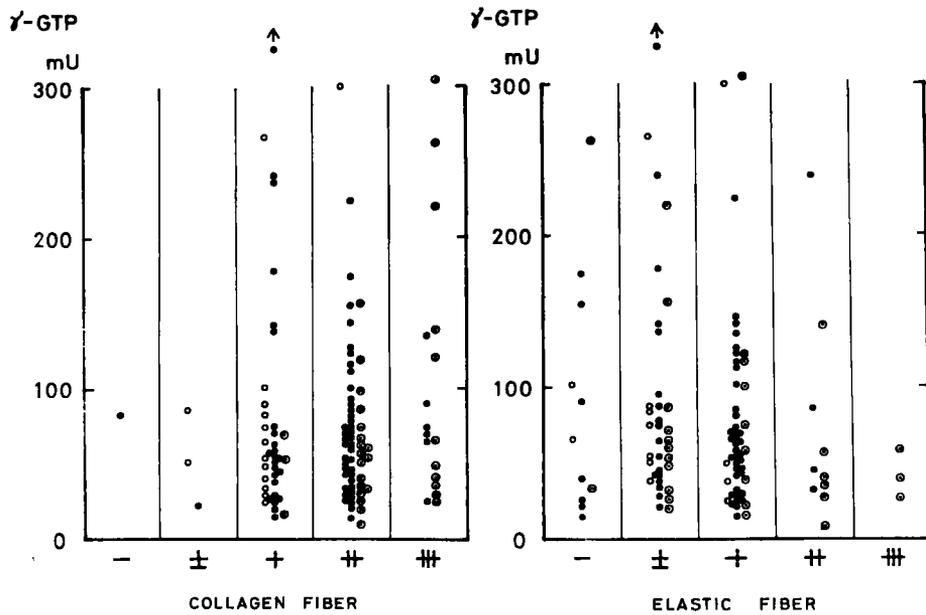


図13 Relation of serum γ -GTP activities with the degree of proliferation of both collagen (left) and elastic fibers (right).



どの程度と血清 γ -GTP 活性との間にははっきりした関係は見い出せなかったが全体的に陽性所見のものは陰性所見のものに比して高い値を示すものが多かった。限界層の破壊との間については、その程度が強くなるにつれて γ -GTP 活性も高値を呈する症例が増加する傾向が見られた。(図12右)。また、膠原線維の増生を認めるものの血清 γ -GTP 活性値は上昇しているものが比較的多いが、弾力線維については増生が高度になるとむしろ活性は低下していく

傾向があった。(図13)。胆管の増殖については、その強さと γ -GTP 活性値の上昇はある程度平行し(図14左)。瘢痕形成とはほとんど平行関係は認められなかった。

4. 各病態における肝機能検査成績と血清 γ -GTP 活性。

各種の肝病態における γ -GTP と他の肝機能検査成績との相関を表5に示した。GOT, GPT と γ -GTP との間には、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変など

図14 Relation of serum γ -GTP activities with the degree of proliferation of bile ducts (left) and scar formation (right).

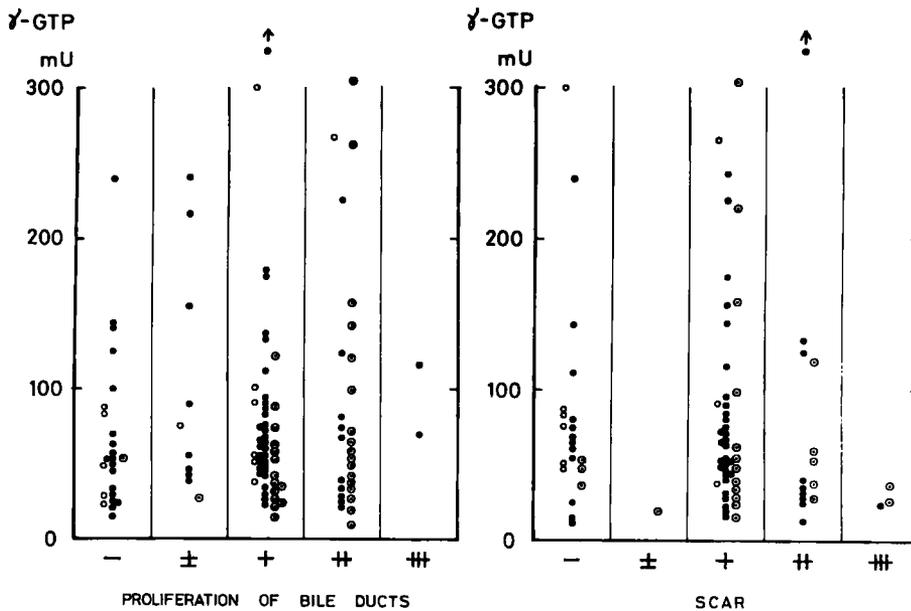


Table 5. Correlation between serum γ -GTP activities and other liver function tests in various hepatobiliary diseases.

	GOT	GPT	GLD	MAO	ALP	LAP	T-Bil	ChE	KICG	γ -Gl	ZnTT
Acute Hepatitis	1-2 W	-0.18	-0.09	-0.04	0.79**	0.67**	-0.07	0.33	-0.25	-0.52	-0.15
	3-4 W	-0.20	-0.19								
	5 W-	0.01	0.06								
Chronic Hepatitis	0.20	0.26	0.27	0.33*	0.71**	0.80**	0.22	0.01	-0.15	-0.30	-0.30
Liver Cirrhosis	0.12	0.10	0.15		0.31	0.52**	0.10	0.13	0.08	0.11	-0.40
Primary Hepatoma	0.03	0.19	-0.17		0.49*	0.61**	0.12				
Metastatic Liver Cancer	0.21	0.52*	-0.69		0.73**	0.72**	0.38				
Obstructive Jaundice	0.57**	0.49*	0.58*		0.61**	0.69**	-0.06				

(*P < 0.05, **P < 0.01)

ではほとんど相関関係は見られないが、閉塞性黄疸において弱いながら正の相関 (GOT と $\gamma=0.57$, GPT と $\gamma=0.49$) が認められ、転移性肝癌においても GPT とでは正の相関関係 ($\gamma=0.52$) が見られた。ミトコンドリア局在の酵素である GLD と γ -GTP との相関は、閉塞性黄疸においてのみ弱い正の相関 ($\gamma=0.58$) を認めた。また、monoamine oxidase (MAO) とは急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変で軽度の正の相関 ($\gamma=0.33$) が見られた。胆管酵素である ALP および LAP と γ -GTP との間では、各疾患において非常によく相関し、とくに LAP とはすべての場合に正の相関関係が見られ、各疾患での γ -GTP 活性の経時的変動が LAP のそれと極めて類似することとよく一致した。コリンエステラーゼ、KICG, γ -グロブリン、ZnTT あるいは血清総ビリルビン値などとは全く相関は認められなかった。

5. その他の疾患における血清 γ -GTP 活性

薬物による中毒性の肝障害の中には、肝内胆汁うっ滞症の型をとるものが多く、こういう症例では、血清 γ -GTP 活性の著明な上昇が認められる場合が

多かった。また、薬物アレルギーことに蕁麻疹が出現するときには、他の肝機能検査成績に異常がなく、血清 γ -GTP 活性のみ上昇を示す症例も経験された。

糖尿病患者に急性肝炎が発症した際、ときに高度の血清 γ -GTP 活性の上昇を経験することがあることから、糖代謝と血清 γ -GTP 活性の関連性を見るために空腹時およびブドウ糖100g 負荷後の血糖値と、血清 γ -GTP 活性とを測定して検討した (表6)。肝障害を伴わない糖尿病患者では、アルコール多飲者を除けば血清 γ -GTP 活性の上昇を見る例はほとんどなく、また、糖負荷後の血糖値の高低と γ -GTP 活性の上昇との間にも何ら平行関係は見い出されなかった。糖尿病を伴う肝障害患者では、多くは軽度ないし中等度の γ -GTP 活性の上昇を認め、ごく少数例において301mU 以上の活性上昇を示すものがあるが、その頻度は低く、糖代謝異常のない肝障害例で上昇を示す場合の頻度との間に差は認められなかった。糖負荷後の血糖曲線の高低と血清 γ -GTP 活性との間には、やはり明らかな平行関係は見られなかった。

Table 6. Relationship between serum γ -GTP activities and the level of blood sugar in patients with liver injury or diabetes mellitus.

PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS					PATIENTS WITH BOTH LIVER INJURY & DIABETES				
Cases	γ -GTP (mU)	Blood sugar (mg/dl)			Cases	γ -GTP (mU)	Blood sugar (mg/dl)		
		FBS	GTT60'	GTT180'			FBS	GTT60'	GTT180'
1. J. I. m.	9	116	196	132	1. K. S. m.	22	122	284	98
2. H. M. m.	13	102	260	106	2. K. K. m.	22	110	210	158
3. S. S. m.	15	90	250	82	3. U. I. f.	28	86	230	162
4. K. K. f.	17	98	202	136	4. T. T. m.	35	81	226	144
5. K. N. m.	22	106	320	84	5. S. K. f.	67	104	320	132
6. S. I. m.	27	122	256	124	6. E. T. f.	69	122	204	98
7. Y. O. f.	28	106	223	108	7. R. Y. m.	72	162	284	208
8. T. M. m.	29	88	270	65	8. S. H. m.	74	118	266	204
9. S. M. f.	30	146	360	312	9. T. T. f.	81	124	300	266
10. S. K. m.	76	84	220	104	10. ? . H. m.	86	110	202	126
					11. H. Y. m.	96	198	344	238
					12. K. K. m.	97	117	226	191
					13. K. H. f.	141	94	214	206
					14. I. I. m.	144	104	252	116
					15. H. S. m.	156	102	256	152
					16. Y. H. m.	185	90	198	203
					17. N. S. f.	198	128	276	304
					18. T. M. m.	199	110	234	178
					19. T. G. m.	260	96	220	94
					20. B. M. m.	396	98	184	104

考 案

γ -GTP は、その呼称の如く γ -glutamyl peptide を加水分解すると共に、 γ -glutamyl 基を他の peptide やアミノ酸に転移させる transpeptidase 作用を有する酵素であるが、その生物学的な役割についてはなお明らかではない。しかし、腎では尿細管に、小腸では絨毛上皮に、肝では細胆管に活性が多く分布していることから、これらの膜において、アミノ酸や peptide に glutamyl 基を転移してこれらを膜にとり込むという分泌あるいは吸収にたずさわっているものと推定されている。

Orlowski らは、ヒト組織内の γ -GTP の活性分布を検討し、腎・脾・肝・脾の活性比はそれぞれ2225, 185, 87, 34であると報告した¹⁾。また、Albert ら^{2) 3)}によると、腎・脾・肝・脾・小腸・脳の順に多く、肝における活性は腎のそれに比し20~25分の1程度とされている。しかし、血清中での活性は必ずしも腎疾患で高値を呈するとは限らず、むしろ臨床的には肝・胆道疾患における活性上昇が注目されている。Albert らは1961年にはラットやマウスなどの動物で^{4) 5)}1964年および1970年には、ウサギやヒトでも^{6) 7)}肝内 γ -GTP 活性の組織化学的検索を行ない、成長に伴う組織内活性の変動や肝内での本酵素の局在について記している。それによれば、 γ -GTP 活性は細胆管壁や小葉辺縁部の肝細胞質内の核周辺部に認められ、また、Naftalin ら⁸⁾によればヒトでは毛細胆管を形成する肝細胞の luminal border から全胆管系に、Takebayashi ら⁹⁾によれば健常人の肝ではやはり小葉辺縁部の細胆管に近い肝細胞の膜に γ -GTP 活性が認められており、細胞質内にはあまり活性は認められていない。肝細胞内の局在については、著者らの行ったヒト（交通事故死例）およびモルモットでの検討¹⁾では、顆粒分画8、上清分画1の割合で γ -GTP 活性が存在し、藤沢ら¹⁰⁾によるとラットの肝細胞ではミトコンドリア15、ミクロソーム74、上清13の活性比であったとされており、やはり顆粒分画に多いが上清分画にも多少の活性が存在することを認めている。また、Villa ら¹¹⁾も γ -GTP が肝細胞内のミクロソームに結合しているが、可溶性分画にもかなりの活性のあることを証明している。

γ -GTP 活性の測定法は、Orlowski らが1963年合成基質として γ -glutamyl- α -naphthylamide, γ -glutamyl- β -naphthylamide あるいは γ -glutamyl-p-nitoranilide などを使用して以来、1963年には

Goldbarg ら¹²⁾や Rutenburg ら¹³⁾1966年 Kulhanek ら¹⁴⁾1969年 Szasz¹⁵⁾などにより各種の合成基質を用いた測定法が開発された。本邦でも1969年には基質に γ -glutamyl-p-nitroanilide を用い、操作も極めて簡単な直接比色定量法が開発され¹⁶⁾近年ではほとんど本法によって測定されている。 γ -GTP の臨床的意義に関して、今日まですでに数多くの報告がなされているが、合成基質の選び方などで活性測定の方法論に違いがあるため、測定結果についても報告者により多少の差異が認められている。

著者の行った検討では、健常人50例における血清 γ -GTP 活性の平均値は19±10 mUであったが、他の報告によればアルコール多飲者等においては、他の肝機能検査成績は全く異常なく、 γ -GTP 活性のみかなりの上昇を示す例も少なくなく、これらの例も健常人としてとり扱えば平均活性値は高くなるが、これには多少問題のあるところであろう。武藤ら¹⁷⁾によれば、健常非飲酒者のみでの平均 γ -GTP 活性は24.2±17.5 mUであり、著者らの例とほぼ同程度であった。最近では正常上限を40 mUとするのが一般的とされているようである。

さて、急性の肝実質障害においては、血清 γ -GTP 活性はほとんど上昇しないとの報告¹⁸⁾もあるが、著者らの検討では典型的に発症した急性肝炎の初期では軽度ないし中等度の上昇を示すものが多く、第1病週に血清 γ -GTP 活性が正常範囲内にとどまったものは、15例中2例のみであった。急性肝炎例では、病初に活性の上昇を認め以後次第に下降して行くものと、最初全く正常範囲内でありながら数週間後に活性の上昇を示し、後は再度ゆっくりと正常値に復するものとの2つのタイプに分けられるようである。後者は往々にして胆汁うっ滞型をとりやすいが、はっきりした胆汁うっ滞型を示さない症例でも軽度の γ -GTP 活性の上昇は認められる場合が多い。1961年はじめて肝胆道疾患における血清 γ -GTP 活性を検討した Orlowski らもウイルス性肝炎での平均 γ -GTP 活性は健常人の約6倍であり、疾患の重症度や黄疸の程度とは関係がなく、全体的にみれば中等度の上昇度であったと述べており、Rutenburg ら¹⁹⁾も黄疸を有する急性ウイルス性肝炎40例中全例において血清 γ -GTP 活性は上昇を示し、18例は軽度の、19例は中等度の、残りの3例は高度の上昇が認められたと述べている。Villa ら²⁰⁾Zein ら²¹⁾Schmidt ら²²⁾Ideo ら²³⁾もいずれもほぼ同様の成績で、急性肝炎の初期の血清 γ -GTP 活性は正常上限の2~8倍程

度の上昇を認め、著者の検討とはほぼ一致した。定型的に発症した急性肝炎例における血清 γ -GTP 活性の経時的変動では、他の胆管酵素との平行関係は認められず、むしろ GTP の変動経過に類似し、この意味では γ -GTP は GOT, GPT と同様肝逸脱酵素としての性質も有していることになる。このことは、本酵素が肝細胞内ミクロソームに結合して存在するという細胞内の局在性からも相像されうることであろう。上昇した血清 γ -GTP 活性の正常値への復帰は、GOT, GTP に比してかなり遅く、発症後 8 週以上を要する例が多かった。また、肝内胆汁うっ滞型をとる肝炎例においては著明な γ -GTP 活性の上昇が見られることは諸家の報告の一致するところである。これらのことは、丁度ミトコンドリア局在酵素である glutamic dehydrogenase (GLD) 活性が、急性の肝実質障害に際してもまた閉塞性黄疸時においても上昇することがある²¹⁾という事実に通じるものがあり興味深い。

γ -GTP 活性が急性肝炎の経過観察や予後の判定のための指標となり得るかどうかにについては、著者の検討では発症後第 1～2 病週時に測定したのでは全くその後の予後判定の指標とはなり難く、むしろ第 4～5 病週頃の活性値がその後の経過を予測するのに役立つと考えられた。すなわち第 4～5 病週に血清 γ -GTP 活性が 101 mU 以上の中等度の上昇を示す症例は、100 mU 以下の症例群に比べ、肝機能検査成績が正常化するまでに明らかに長期間を要する傾向があった。しかし、本酵素活性が肝炎慢性化の指標となり得るか否かは、検討した症例中に慢性肝炎移行例が少なかったため、はっきりした成績は見い出せなかった。

急性肝炎例において 301 mU 以上という高度の γ -GTP 活性の上昇を示したものは、胆汁うっ滞型を呈したものの、糖尿病を合併したものの、あるいは後に慢性肝炎へ移行したもの等であり、これらの事から急性肝炎においては一般には血清 γ -GTP 活性は中等度までの上昇にとどまるが、薬剤アレルギーやアルコールのほか、上記の種々の修飾因子が加わると高度に上昇するのではないかと考えられる。Ideo ら²²⁾によれば、Wistar 系雄性ラットを用いた四塩化炭素投与による実験的急性肝障害時には、血中での γ -GTP 活性は軽度ながら上昇し (48 時間後正常の約 2 倍まで)、同時に肝組織内の γ -GTP 活性は軽度に低下した。また、著者らのモルモットを用いた実験では、四塩化炭素投与後血中での γ -GTP 活性の上

昇は見られず、かえって胆汁中に高い活性の上昇が認められた。²³⁾これらの実験結果は、病初期にほとんど血中での活性上昇を示さないような急性肝炎例では、 γ -GTP が直接血清中へは反映されず、むしろ何らかの機転により胆汁中へ排泄されることもあるのではないかという可能性を示唆している。いずれにしても GOT, GPT, LDH などいわゆる肝逸脱酵素とは多少態度を異にし、逸脱という単一な機序のみではなお説明されない点を有している。

慢性肝炎や肝硬変症など慢性の肝障害では、血清 γ -GTP 活性は軽度ないし中等度の上昇にとどまるものが多く、高度の上昇を示すものはアルコール性肝硬変あるいは胆汁性肝硬変など一部の症例に限られていた。肝の線維化と γ -GTP 活性との関連については、腹腔鏡および組織学的な検索から、膠原線維が増加すれば血清 γ -GTP 活性の高い症例も増える傾向は認められるが、必ずしも正の相関関係があるとはいえず、また線維化の指標酵素とされている monoamine oxidase (MAO)²⁴⁾とも $\gamma=0.33$ ($P < 0.05$) と極めて弱い相関関係しか認められなかった。腹腔鏡的に見ても、肝表面の凹凸不整が高度となり、結節形成が完成されてしまうと、むしろ血清の γ -GTP 活性は低下して正常域に近づく傾向があった。したがって、 γ -GTP には肝線維化そのものの指標としての意義は少ないものと考えられる。さらに肝細胞の壊死の程度、限界層の破壊等は γ -GTP 活性と弱い平行関係が見られるが、慢性肝炎の組織学的特徴である間質への細胞浸潤の程度とは、相関は認められず、これらの疾患において血清 γ -GTP 活性の著明な上昇を来す理由としては、肝細胞の崩壊に伴う酵素の逸脱という直接的な因子のほか、川口ら²⁵⁾が動物実験で指摘しているように、ヒトの慢性肝障害においても肝細胞質内で見られる γ -GTP の産生亢進が関与しているのかも知れない。

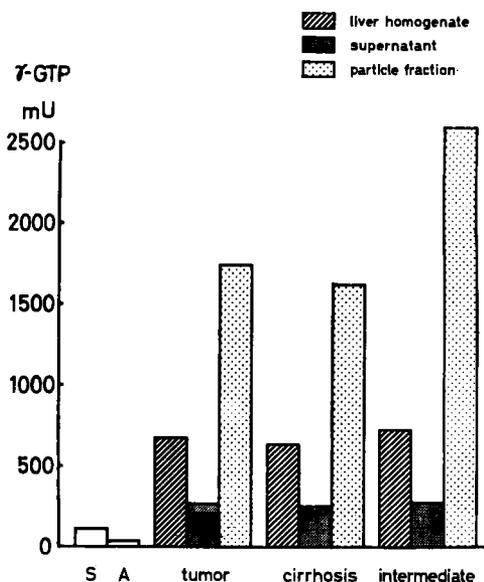
原発性肝癌例においては、血清 γ -GTP 活性はほとんどの例で上昇が認められるが、腫瘍結節の数、大きさ、存在部位、黄疸の有無などとの関連をみると、腫瘍が大きく、肝門部や右葉に存在し、黄疸を有する症例において血清 γ -GTP 活性は上昇する傾向があり、腫瘍結節の数には必ずしも関係しないといえる。一方、転移性肝癌例においては、原発巣の違いによる血清 γ -GTP 活性の差はなく、肝実質内への転移では、かなり多数の散在性の転移巣があっても、血清 γ -GTP 活性の上昇はむしろ軽度にとどまり、肝門部に転移して胆道が圧迫さ

れて黄疸が出現したり、胆管からの連続性の癌浸潤が存在する場合に、著明な活性上昇が認められた。しかし、原発性肝癌とは異り、必ずしも黄疸の有無と γ -GTP 活性上昇の程度とは平行関係はなく、無黄疸例でも著明な活性上昇が認められる場合もあり、Szczeklik ら³¹⁾ (1961) も同様の成績を報告している。彼らはまた、悪性腫瘍の肝転移の際、他の酵素学的検査成績が全く正常範囲内にとどまっている時期に、血清 γ -GTP 活性の上昇が認められる場合があり、興味あることであると述べ、肺癌の肝転移で γ -GTP 活性のみが高い例を記載している。Rutenburg らは転移性肝癌において著明な γ -GTP 活性の上昇を認めているが、ことに無黄疸例での血清 γ -GTP 活性の上昇は、BSP や ALP, GOT 等に比べ癌の肝転移を知る上での sensitive indicator であると述べている。いずれにしても、Szczeklik ら、Rutenburg らあるいは著者の経験した原発性あるいは転移性肝癌例についていえば、血清 γ -GTP 活性は明らかにこれらの疾患に対する診断的意義を有するものと考えられる。しかし、 γ -GTP 活性が転移性肝癌の診断上有用であるとする報告が多いなかで、Baden ら³²⁾ のように ALP と比較して、結腸・直腸からの肝転移に対する診断的意義は必ずしも高いとはいえないとの報告もある。

肝癌例における血清 γ -GTP 活性の変動の態度は、原発性、転移性のいずれにおいても GOT や GPT よりむしろ LAP 活性の変動経過に類似しており、肝癌時の血清 γ -GTP 活性の上昇機序が、急性肝炎や慢性肝障害時のそれとは質的に相違していることを示唆している。

川口ら³³⁾ は、Morris hepatoma 担癌ラットでの実験で、宿主肝の γ -GTP 活性は対照と差がないが、腫瘍部分の顆粒分画に著しい γ -GTP 活性の増加を認めており、胎児性肝細胞に近い性格を有する未分化癌細胞での γ -GTP 酵素蛋白の合成亢進を示唆するものとしている。しかし、著者の行った原発性肝癌(肝硬変を伴う)患者の剖検材料での検討では、肝癌組織内部と肝硬変部での γ -GTP 活性にはほとんど差はなく、むしろ癌結節周辺部で、肝硬変部との境界部の肝細胞顆粒分画において活性の増加が認められた。(図15)。また、Albert ら³⁴⁾ の報告のように、胎生期の肝には著明な γ -GTP 活性が認められたことなどからして、原発性肝癌における血清 γ -GTP 活性の上昇の原因としては、肝癌細胞そのものにおける γ -GTP の産生増加の他に、癌結節が存在

図15 γ -GTP activities in serum, ascites (mU/ml) and liver homogenate (mU/mg protein), including subcellular fractions in a patient with primary hepatoma associated with cirrhosis. S : serum, A : ascites, tumor : the inner part of the tumor, cirrhosis : the part of liver cirrhosis, intermediate : the boundary between the area of hepatoma and cirrhosis.



することによって生ずる周辺部肝組織での変化も重要な因子ではないかと考えられる。

胆管系疾患においては、血清 γ -GTP 活性は他の胆管酵素 (ALP, LAP など) と同様に著明に上昇する例が多い。とくに、PBC や細胆管性肝炎などにおいてはその発症のごく初期を除いて、また、総胆管結石の疼痛発作時、胆管癌などにおいては極めて高度の活性上昇が認められる。これらの疾患における血清 γ -GTP 活性は LAP の活性変動と極めてよく似た経時的な変動経過を示し、必ずしも血清ビリルビン値の変動経過とは平行していない。胆管系疾患の診断において、胆管酵素の血中での活性上昇をその指標としてみた場合、ALP, LAP, γ -GTP いずれの酵素活性も上昇しない例が約10%に認められ、これらの症例は酵素学的には診断が不可能であるが、3つの胆管酵素のうち2つ以上の活性上昇を示すものをとれば、胆管系疾患のほとんど (80.0%)

が含まれる。残りの10% (7例) については、ALP 活性のみ上昇が1例、 γ -GTP 活性のみ上昇が6例で、LAP 活性が単独で上昇したものは認められず、3酵素のうちでは γ -GTP が最も上昇する頻度が高い。また、その程度も強いことはさきの著者らの報告⁷⁾でも明らかで、したがって γ -GTP は胆管酵素のうちで最も鋭敏な酵素といえることができる。

Aronsen ら¹¹⁾は、閉塞性黄疸とウイルス性肝炎の鑑別診断のために、GPT/ALP 比あるいは GPT/ γ -GTP 比を比較検討し、後者がより診断的価値があると述べており、著者らの前回の報告でもほぼ同様の結果が得られている。上野ら¹²⁾は、 γ -GTP と GOT の比をとり、この比が2以上となるのは、アルコール性肝障害、肝内閉塞性黄疸、胆道疾患、肝癌に極めて多く、他方、肝実質障害では2以下となるものが多く、診断的意義があるとしている。

これらの疾患における γ -GTP 活性の血中での上昇は、本酵素の主たる排泄路が胆汁中である¹³⁾ため、胆汁の流通障害に伴う血中への酵素の逆流によることも1つの理由と考えられる。しかし、 γ -GTP 活性の上昇は、血清ビリルビン値の上昇とは必ずしも平行せず、黄疸の有無にかかわらず胆毛細管から総胆管に到る全胆管系に炎症機序が存在する場合に、著明な活性上昇を来していることから、酵素の逆流のみでなく、胆管上皮細胞とも密接な関係があるものと考えられる。著者らのモルモットを用いた総胆管の結紮実験⁴⁾では、結紮の数時間後からすでに著明な血清 γ -GTP 活性の上昇を認め、同じ時期の胆汁中ではむしろ活性は軽度低下する傾向があり、肝組織内では、血清中の活性のピークに一致して活性の増加を認め、とくに顆粒分画において増加が顕著であった。閉塞性黄疸時血中に増加する γ -GTP の大部分は、もともと肝細胞内顆粒分画に存在する γ -GTP とは電気泳動的に異っており^{14)~16)}正常な肝組織中の γ -GTP と heterogeneous なものかどうかは今後の検討を要するが、これらの実験結果や臨床例から考えると、閉塞性黄疸時における血清 γ -GTP 活性の上昇の機序としては、1) 閉塞による胆道内圧の上昇に基く酵素の停滞ないし逆流という物理的原因、2) 誘導による肝細胞内での γ -GTP 酵素蛋白の産生増加、3) 胆管上皮細胞内でのアミノ酸や peptide への transpeptidation 亢進に伴う適応現象としての γ -GTP の増加、4) 胆汁の流通障害による2次感染刺激、などが考えられる。とくに、PBC や細胞管性肝炎例において、その発病初期

には血清ビリルビン値などが著明な上昇を示しても、血清 γ -GTP 活性は全く正常範囲内にとどまっている時期があり、他の肝機能検査よりもかなり遅れて上昇するという事は極めて興味ある現象であるが、このような症例では、血清 γ -GTP 活性の上昇の機序として、(1)よりもむしろ(2)~(4)によるものが強く関与しているものと思われる。

アルコール性肝障害あるいは大酒家における血清 γ -GTP 活性の上昇に関しては、武藤ら¹⁷⁾はアルコールによる酵素誘導を主張し、Rosalki ら¹⁸⁾は、血清 γ -GTP 活性が上昇し始めるまでに数ヶ月を要することから、誘導も考えられようがそれ以上に肝細胞障害によるものの可能性が強いと述べている。いずれにしても、飲酒者において血清 γ -GTP 活性の上昇を認めた場合には、直ちに肝障害との断定はされ得なくとも、その後ひき続いて生ずることが予想されるアルコール性肝障害を考慮し、充分な注意と経過の監視が必要であると考えられる。健常な大酒家で見られる血清 γ -GTP 活性の上昇や、抗痙攣剤やフェノチアジン系薬剤を長期間服用しているてんかん患者や精神分裂病患者に見られる高 γ -GTP 血症¹⁹⁾の原因については、胆道閉塞時の肝 ALP 誘導による血清 ALP 活性の上昇²⁰⁾のように、肝での γ -GTP 酵素蛋白の誘導産生増加が、血清中に反映されている可能性をも考える必要がある。動物実験による成績では、抗痙攣剤の投与によって肝 γ -GTP の誘導増加が起ることが、Ideo ら²¹⁾によって知られており、ヒトにおいても、抗痙攣剤服用時の血清 γ -GTP 活性の上昇が、肝 γ -GTP 誘導に基くものであることを示唆する成績が報告されている。^{22)~24)}

結 論

健常者50例、および肝・胆道疾患患者410例の血清 γ -GTP 活性を測定し、各種病態での平均活性値、異常値の出現頻度、経時的活性変動、腹腔鏡および肝組織所見との比較などを検討した次の結論を得た。

1) 健常者50例における平均 γ -GTP 活性は、 19 ± 10 mU で、正常域として平均値 ± 2 SD をとれば、40 mU 以上が異常高値とみなされた。

2) 急性肝炎例においては、血清 γ -GTP 活性は発症初期に軽度ないし中等度の上昇を示し、以後の経時的な変動経過は GPT に類似する。異常活性値の出現頻度は78.1%であった。急性肝炎の回復期(第4~5病週)に測定した血清 γ -GTP 活性値は、その後の予後判定の指標として有用である。

肝内胆汁うっ滞型を呈する急性肝炎例では著明な血清 γ -GTP 活性の上昇が認められている。

3) 慢性肝炎例では、血清 γ -GTP の異常値の出現頻度は87.7%と高率であるが、上昇の程度は軽微なものが多い。しかし、経過中に強い急性増悪を起す際には、かなり強い血清 γ -GTP 活性の上昇が認められる。

4) 肝硬変症での異常活性値の出現頻度は、75.4%であった。壊死後性肝硬変では γ -GTP 活性の上昇は軽度のものが多く、胆汁性肝硬変、脂肪性肝硬変などでは著明な活性上昇を示す。

5) 原発性肝癌例では、全例に異常活性値が認められた。腫瘍結節が大きく、肝門部や右葉に存在し、黄疸を有する肝癌例において、著明な γ -GTP 活性の上昇が見られ、腫瘍結節の数には必ずしも関係しない。肝硬変症の経過中に γ -GTP 活性の持続的な上昇傾向を認めた場合には、原発性肝癌の発症も疑う必要がある。

6) 転移性肝癌例では、異常活性値の出現頻度は90.0%であったが、上昇の程度は原発性肝癌よりも強い。原発巣の違いによる活性値の差は認められず、肝門部への転移や胆管からの連続性の浸潤のある場合には著明に上昇するが、黄疸の有無とは必ずしも関係しない。肝以外の悪性腫瘍の経過中、血清

γ -GTP 活性の上昇を来す場合には、肝転移を疑う必要がある。

7) 胆管系疾患では、 γ -GTP 活性はいわゆる胆管酵素の ALP, LAP とよく相関し、上昇の程度も強く頻度も高い。3つの胆管酵素のうち2つ以上の活性が上昇しているものをとれば、胆管系疾患の80%が含まれる。3酵素のうちでは、 γ -GTP が最も上昇する頻度が高く、程度も強い。

8) アルコール性肝障害では、著明な高 γ -GTP 血症を呈するものが多いが、禁酒により数週間後にはすみやかに低下する。しかし、飲酒すれば再度上昇を来す。

9) 腹腔鏡による肝表面像との比較では、活動性の病変を示す200~300番地の症例で、 γ -GTP 活性の高いものが多い。

10) 肝組織所見との比較では、小葉の変形・改築、肝細胞の壊死、限界層の破壊、線維の増生、胆管の増殖などの強い症例では、 γ -GTP 活性の高いものが比較的多いが、 γ -GTP には肝線維化の指標としての意義は少ない。

稿を終るにあたり、ご指導・ご校閲を賜った第一内科小坂淳夫教授に深謝の意を表す。

文 献

- 1) Orłowski, M. & Szewczuk, A.: Colorimetric determination of γ -glutamyl transpeptidase activity in human serum and tissues with synthetic substrates. *Acta Biochim. Polon.*, **8** : 189, 1961.
- 2) Orłowski, M. & Meister, A.: γ -glutamyl-p-nitroanilide; A new convenient substrate of determination and study of L- and D- γ -glutamyl transpeptidase activities. *Biochim. Biophys. Acta*, **73** : 679, 1963.
- 3) Szczeklik, E., Orłowski, M. & Szewczuk, A.: γ -glutamyl transpeptidase activity in liver disease. *Gastroenterology*, **41** : 353, 1961.
- 4) Zein, M. & Discombe, G.: Serum gamma-glutamyl transpeptidase as a diagnostic aid. *Lancet*, **2** : 748, 1970.
- 5) Rosalki, S. B. & Rau, D.: Serum γ -glutamyl transpeptidase activity in alcoholism. *Clin. Chim. Acta*, **39** : 41, 1972.
- 6) Rollason, J. G.: Serum gamma glutamyl transpeptidase in relation to alcohol consumption. *Clin. Chim. Acta*, **39** : 75, 1972.
- 7) 野間啓輔, 林慎一郎: 肝胆道疾患における γ -glutamyl transpeptidase の診断的意義について. *肝臓*, **14** : 93, 1973.
- 8) 野間啓輔, 林慎一郎: 実験的肝胆道障害における γ -glutamyl transpeptidase 活性. *肝臓*, **14** : 501, 1973.
- 9) 島田宜浩, 糸島達也, 太田亘, 福原純一, 井上武紀, 窪田政寛, 小林敏成: 腹腔鏡による肝表面像の新しい分類. *Gastroenterological Endoscopy*, **13** : 68, 1971.
- 10) Albert, Z., Orłowski, M. & Szewczuk, A.: Histochemical demonstration of gamma-glutamyl transpeptidase. *Nature*, **191** : 767, 1961.
- 11) Albert, Z., Orłowska, J., Orłowski, M. & Szewczuk, A.: Histochemical and biochemical investigations of gamma-glutamyl transpeptidase in the tissues of man and laboratory rodents. *Acta Histochem.*, **18** : 78, 1964.
- 12) Albert, Z., Rzućidło, Z. & Starzyk, H.: Comparative biochemical and histochemical studies on the activity of gamma-glutamyl transpeptidase in the organs of fetuses, new borns and adult rats. *Acta Histochem.*, **37** : 34, 1970.
- 13) Albert, Z., Rzućidło, Z. & Starzyk, H.: Biochemical and histochemical investigations of the gamma glutamyl transpeptidase in embryonal and adult organs of man. *Acta Histochem.*, **37** : 74, 1970.
- 14) Naftalin, L., Valma J. Child. & Morley, D. A.: Observations on the site of origin of serum γ -glutamyl transpeptidase. *Clin. Chim. Acta*, **26** : 297, 1969.
- 15) Takebayashi, J., Sagara, K., Nagata, K. & Nagashima, H.: Histo- and biochemical observations on γ -glutamyl transpeptidase in liver diseases. *Kumamoto Medical J.*, **25** : 127, 1972.
- 16) 三共株式会社学術部: γ -GTP 測定試薬関係資料集, 1972, p 1.
- 17) Villa, L., Dioguardi, N., Agostoni, A., Ideo, G. & Stabilini, R.: Prognostic value of serum γ -glutamyl transpeptidase activity in liver disease. *Enzym. biol. clin.*, **7** : 109, 1966.
- 18) Goldbarg, J. A., Pineda, E. P., Smith, E. E., Friedman, O. M. & Rutenburg, A. M.: A method for the colorimetric determination of γ -glutamyl transpeptidase in human serum; enzymatic activity in health and disease. *Gastroenterology*, **44** : 127, 1963.
- 19) Rutenburg, A. M., Goldbarg, J. A. & Pineda, E. P.: Serum γ -glutamyl transpeptidase activity in hepatobiliary pancreatic disease. *Gastroenterology*, **45** : 43, 1963.

- 20) Kulhanek, V. & Dimov, D. M.: A new useful modification for the determination of γ -glutamyl transpeptidase activity. *Clin. Chim. Acta*, **14** : 619, 1966.
- 21) Szasz, G.: A kinetic photometric method for serum γ -glutamyl transpeptidase. *Clin. Chem.*, **15** : 124, 1969.
- 22) 三共株式会社学術部： γ -glutamyl transpeptidase 測定用試薬集，1969，p 1.
- 23) 武藤泰敏，四童子好広，荒井三広，板倉紀代子，板倉弘重：アルコール性肝障害に関する研究。日消誌，**71** : 355, 1974.
- 24) 田中健一： γ -glutamyl transpeptidase の研究。日消誌，**70** : 1170, 1973.
- 25) Schmidt, E. & Schmidt, W.: γ -glutamyl-transpeptidase. *Dtsch. med. Wschr.*, **98** : 1572, 1973.
- 26) Ideo, G., Morganti, A. & Dioguardi, N.: γ -glutamyl transpeptidase: a clinical and experimental study. *Digestion*, **5** : 326, 1972
- 27) 林慎一郎，北田信吾，西崎啓一，野間啓輔：肝胆道疾患における血清グルタミン酸脱水素酵素の診断的意義。医学と生物学，**79** : 147, 1969.
- 28) 林慎一郎，野間啓輔，糸島達也：肝疾患における血清モノアミノキシダーゼの臨床的意義。肝臓，**15** : 74, 1974.
- 29) 川口陽太郎： γ -glutamyl transpeptidase の研究。日消誌，**70** : 1157, 1973.
- 30) Baden, H., Andersen, B., Augustenborg, G. & Hanel, H. K.: Diagnostic value of gamma-glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase in liver metastases. *Surgery, Gynecology & Obstetrics*, **133** : 769, 1971.
- 31) Aronsen, K. F., Hanson, A. & Nosslin, B.: The value of γ -glutamyl transpeptidase in differentiating viral hepatitis from obstructive jaundice. *Acta Chir. Scand.*, **130** : 92, 1965.
- 32) 上野幸久： γ -glutamyl transpeptidase. 内科，**29** : 862, 1972.
- 33) Orolwski, M. & Szczeklik, A.: Heterogeneity of serum γ -glutamyl transpeptidase in hepatobiliary diseases. *Clin. Chim. Acta*, **15** : 387, 1967.
- 34) Rutenburg, A. M., Smith, E. E. & Fischbein, J. W.: Electrophoretic mobilities of serum γ -glutamyl transpeptidase and its clinical application in hepatobiliary disease. *J. Lab. Clin. Med.*, **3** : 504, 1967.
- 35) Jacyszyn, K. & Laursen, T.: A method for determination of the heterogeneity of γ -glutamyl-transpeptidase. *Clin. Chim. Acta*, **19** : 345, 1968.
- 36) Miyazaki, S. & Okumura, M.: Change of serum γ -glutamyl transpeptidase level and isoenzyme pattern in hepatobiliary pancreatic disease. *Clin. Chim. Acta*, **40** : 193, 1972.
- 37) 渡辺明治，野間啓輔：抗痙攣剤服用者の高 γ -glutamyl transpeptidase 血症の臨床的意義。肝臓，**15** : 229, 1974.
- 38) Kaplan, M. M. & Righetti, A.: Induction of rat liver alkaline phosphatase: the mechanism of the serum elevation in bile duct obstruction. *J. Clin. Invest.*, **49** : 508, 1970.
- 39) Ewen, L. M. & Griffiths, J.: γ -glutamyl transpeptidase: Elevated activities in certain neurologic diseases. *Am. J. Clin. Path.*, **59** : 2, 1973.
- 40) Whitfield, J. B., Moss, D. W., Neale, G., Orme, M. & Breckenridge, A.: Changes in plasma γ -glutamyl transpeptidase activity associated with alterations in drug metabolism in man. *Brit. Med. J.*, **1** : 316, 1973.
- 41) Rosalki, S. B. et al.: Plasma γ -GTP elevation in patients receiving enzyme-inducing drugs. *Lancet*, **2** : 376, 1971.

Clinical Significance of Serum γ -Glutamyl Transpeptidase Activity in Hepatobiliary Diseases

NOMA Keisuke

The First Department of Internal Medicine (Director: Prof. Kiyowo Kosaka),
Okayama University Medical School (Okayama)

Serum γ -glutamyl transpeptidase (γ -GTP) activities in patients with various hepatobiliary diseases were studied to elucidate the clinical significance of the enzyme.

In an early stage of acute hepatitis, an elevation of the enzyme activity was slight or moderate, and the alteration of the activity in the clinical course behaved in a parallel manner with that of serum GPT activity. Estimation of the γ -GTP activity in a convalescent stage of acute hepatitis was useful for predicting the prognosis of the disease.

A marked elevation of serum γ -GTP activity was observed in icteric primary hepatoma, especially when the tumor was large and situated at the hilar portion or in the right lobe of the liver, and in secondary carcinoma, the activity higher than that in primary hepatoma was obtained, when the cancer metastasized to the porta hepatis or infiltrated into the liver along the bile ducts even though jaundice was not revealed.

In biliary diseases, the level of serum γ -GTP had a close correlation with those of alkaline phosphatase and leucine aminopeptidase.