

# 肝胆道疾患におけるグルタミン酸脱水素酵素に関する研究

## 第一編

### 肝胆道疾患におけるグルタミン酸脱水素酵素の臨床的意義

岡山大学医学部小坂内科

北 田 信 吾

[昭和46年6月28日受稿]

#### 緒 言

肝胆道疾患における肝内酵素の血中上昇に関しては、1933年に Roberts<sup>9)</sup> によって胆道閉塞時の Alkaline-phosphatase (Al-Pase) の上昇が報告されて以来、GOT (Glutamic oxaloacetic transaminase), GPT (Glutamic pyruvic transaminase) を初め、多くの肝内酵素が肝胆道疾患の診断および治療効果を判定する一つの指標として応用され、その利用度はますます高まってきた。

その中でグルタミン酸脱水素酵素 (Glutamate dehydrogenase, 以下 GLD と略す) は、比較的肝に特異性の高い酵素の一つであり、しかもミトコンドリアに局在しているが、血中には比較的遊出しにくい酵素といわれている。そのためか Schmidt ら<sup>1), 2)</sup> が肝疾患における肝内 GLD の変動について報告して以来、いくつかの GLD に関する報告がなされているが、いまだ十分臨床的に応用されている段階ではない。

そこで本研究は、肝胆道疾患における血清 GLD の態度を検討するために各種肝胆道疾患について GLD 活性を測定すると共に、ほぼ同時期に測定した各種肝機能との関連、肝組織特に細胞壊死との関連を検討した。また黄疸を有する肝胆道疾患において、血清 GLD, GPT および ZnTT を組合せることにより、肝実質性黄疸と閉塞性黄疸との鑑別がある程度可能であることを明らかにした。

#### 研究対象

昭和39年12月より、昭和44年1月迄岡山大学第一内科に入院した肝胆道疾患患者143名 (測定回数317

回) を対象とした。その内訳は、急性肝炎20名 (測定回数35回、以下カッコ内は測定回数)、慢性肝炎40名 (74回)、肝硬変 (前硬変を含む) 46名 (111回)、肝内性胆汁うっ滞6名 (28回)、良性閉塞性黄疸5名 (16回)、悪性閉塞性黄疸10名 (18回)、肝癌16名 (35回) で、急性肝炎の一部を除きすべて腹腔鏡直視下肝生検、盲肝生検、開腹手術、または剖検にて診断を確認したものである。組織所見と血清 GLD との関係を見る場合は、組織の採取時と同時期に測定した GLD 活性についてのみ検討した。

慢性肝炎の組織学的分類は小坂、太田<sup>6)</sup> に、肝硬変は三宅<sup>7)</sup> の分類に従った。

#### 測定方法

血清 GLD 活性の測定は Olson ら<sup>5)</sup> の方法に準

表 1

Assay system	
0.2M potassium phosphate	
Buffer (pH 7.6)	1.0 ml
5.6mM DPNH	0.05
0.16M $\alpha$ -Ketoglutaric acid*	0.075
2M NH <sub>4</sub> Cl	0.075
Serum	0.3
Total Volume	1.5 ml

(活性:  $m\mu$  moles/hr./ml)

\* blank には  $\alpha$ -Ketoglutaric acid のかわりに distilled H<sub>2</sub>O を使用

じ表1の様な反応系で行ない、GOT, GPT は Reitman-Frankel 法<sup>9)</sup> Al-Pase は Bessey-Lowry 法<sup>10)</sup> を用いた。GLD 活性の測定は日立製分光々電光度計 (MODEL 139) を使用し、反応温度は37℃、吸光度は340 $m\mu$  を用いた。

成 績

1) 血清 GLD 活性の正常値

健康な青年医師および看護婦21名を対象とした血清 GLD 活性は、最低値0単位から最高値110単位迄で、平均活性値は $34.8 \pm 50.4$ 単位 ( $M \pm 2 S. D.$ )

であったが便宜上正常値を100単位以下とした。

2) 肝胆道疾患と血清 GLD 活性値

肝胆道疾患患者の血清 GLD 値は、Transaminase との比較を容易にするために比活性で表わした。すなわち Transaminase の正常値を40K. U. (Kar-

men unit) 以下として、血清 GLD比活性は測定値 $\times \frac{100}{40}$ で示した。図1に示すごとく、GLD比活性の上昇は急性肝炎、肝内性胆汁うっ滞、肝癌、良性および悪性閉塞性黄疸においてかなり特異的であったが、測定値の変動域は0~7140単位であった。

急性肝炎を黄疸期と回復期に分けて検討すると、GLD 活性値の変動域は前者では、 $90 \sim 1150$ 単位 ( $M \pm S. D.: 327.7 \pm 309.4$ 単位)、後者では0~630単位 ( $185.3 \pm 192.1$ 単位)で血清 GLD 活性の上昇度は黄疸期に強くみられた。回復期においても GLD 活性が400単位以上を示すものがみられるが、いずれもなお GPT が400単位以上を示したもののばかりであった。他方、GOT、GPT が共に正常範囲にあるものは、GLD もすべて100単位以下であった。

慢性肝炎では、GLD 活性の変動域は0~440単位とあまり著明な上昇はみられず、活性値は $123.8 \pm 87.5$ 単位であった。肝炎の組織学的分類別でもそれ程明確な差は認められなかったが、活動型である II Ae は $133.7 \pm 84.8$ 単位と最も高く、グネ癥瘰型である II B が最も低く、 $73.1 \pm 71.9$ 単位であった。GOT、GPT が共に正常範囲にあるものは、II Aa~Ad、II B、H. C. I 共に

図1-1

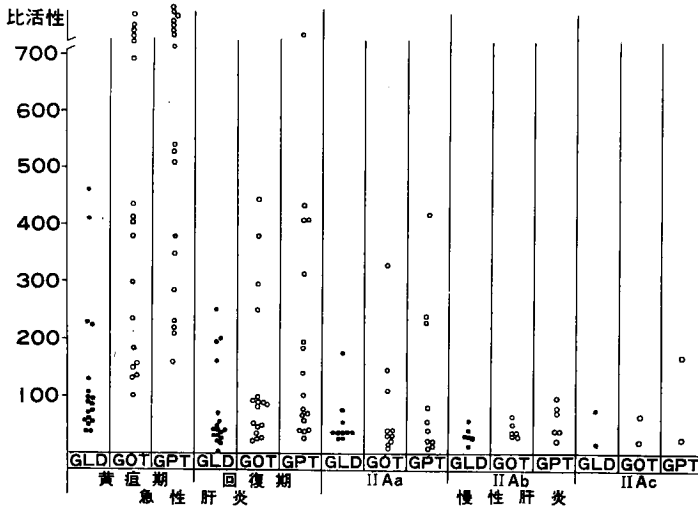


図1-2

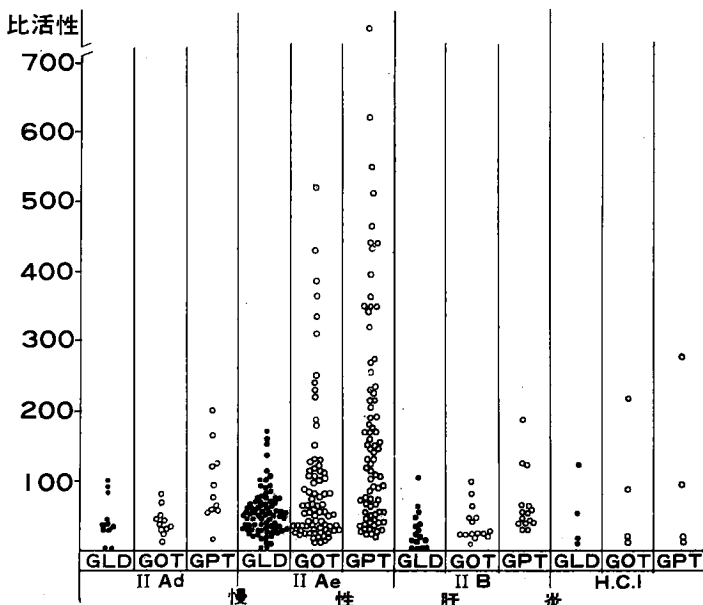


図1-3

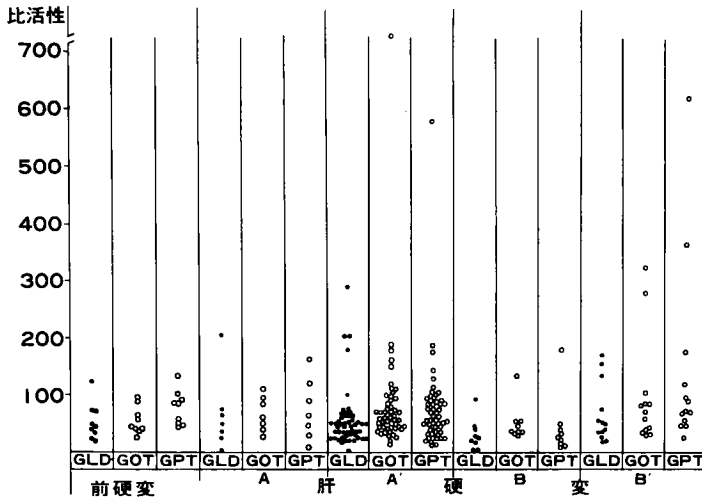
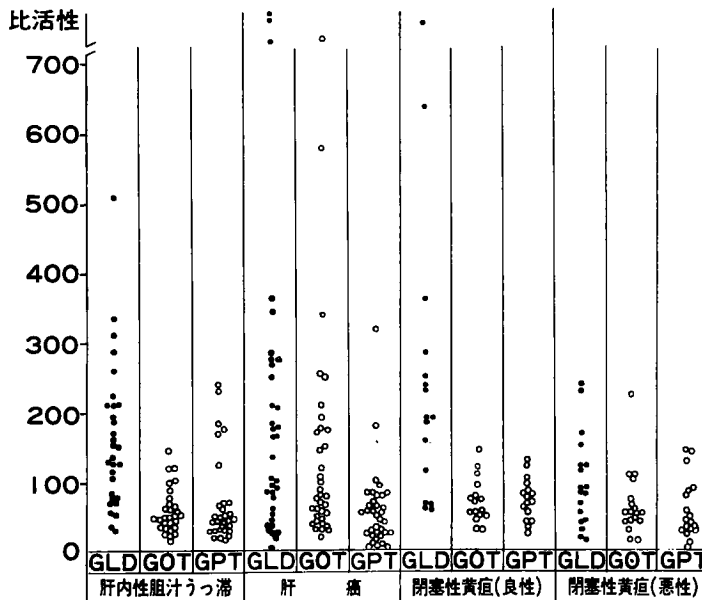


図1-4



すべて GLD 活性は100単位以下であるのに対して、II Ae のみは約半が100~150単位と軽度上昇を示した。

肝硬変も慢性肝炎と同様、各組織病型による差はほとんどみられなかった。すなわち前硬変を含む肝硬変の GLD 活性の変動域は0~510単位で、肝硬変の型による差は明確でなかった。ただ GOT, GPT 共に正常範囲にあるものの GLD 活性はすべて100単位以下であった。また前硬変を含めて肝硬変全体の平均 GLD 活性は131.3±108.4単位で、同時に測定

した GOT, GPT 活性の平均活性値はそれぞれ77.5単位, 82.3単位であった。他方、慢性肝炎群の GLD 活性は123.8±87.5単位で、GOT, GPT はそれぞれ80.1単位および142.8単位であった。すなわち肝硬変群では、慢性肝炎群に比べて GLD 活性の血中上昇度は細胞質分画酵素の上昇度より優位であった。

肝内胆汁うっ滞、肝癌、良性および悪性閉塞性黄疸における GLD の変動域は非常に大きく、肝内胆汁うっ滞例では80~1275単位、肝癌例では0~7040単位、閉塞性黄疸のうち良性のものは150~3600単位、悪性のものは90~600単位であるが、いずれの場合も100単位以上が大半を占めており、特に GOT, GPT 活性値とはまったく無関係であるのが特徴的であった。

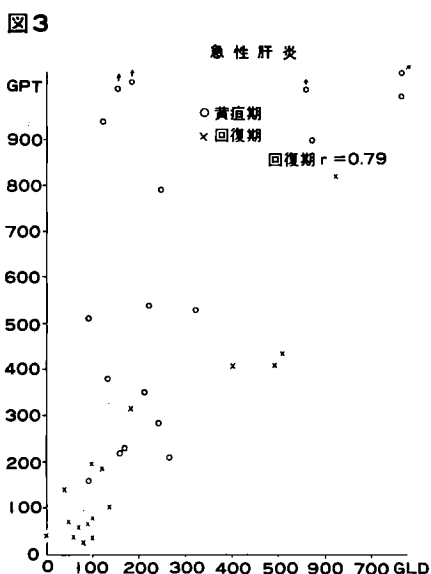
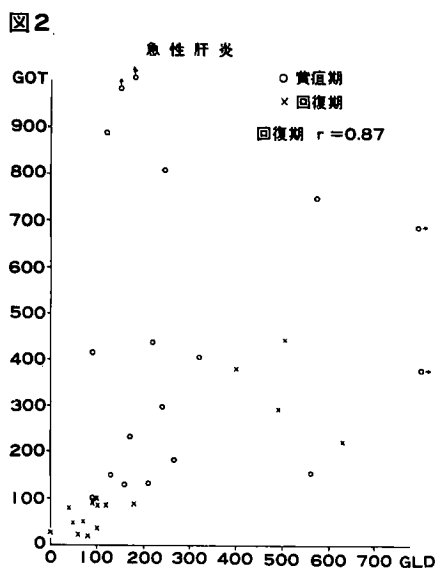
3) 血清 GLD 活性と GOT, GPT 活性との関係

各種肝胆道疾患について GLD 活性と GOT, GPT 活性との相関を検討すると、急性肝炎では黄疸期ではともに相関なく、回復期では GOT と  $\gamma = 0.87$ , GPT と  $\gamma = 0.79$  の相関を示した(図2, 3)。慢性肝炎では GOT, GPT とともに GLD との間に相関は認められず、肝硬変では GOT と  $\gamma = 0.68$  であったが、GPT とは  $\gamma = 0.36$  であった(図

4) 閉塞性黄疸、肝内胆汁うっ滞、肝癌ではいづれも GLD と Transaminase との関連はみられなかった。

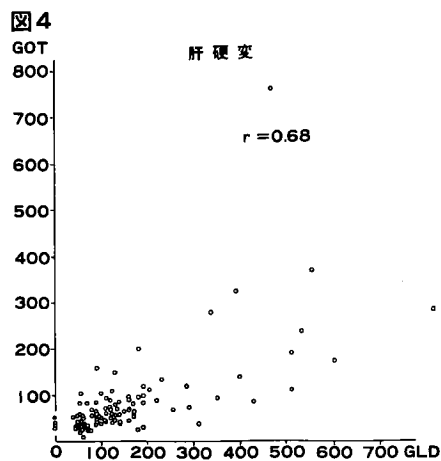
4) 肝胆道疾患と GLD/GPT 比および GOT/GPT 比

急性肝炎、肝内胆汁うっ滞、肝癌、閉塞性黄疸における GLD 活性の上昇度には判然とした差がみられないために、GLD/GPT 比を求めて各病態における相違を検討した(図5-1, 2)。対象例は110例(273回)で GOT, GPT がともに40 K. U. 以下



の正常域にあるものは除外した。

急性肝炎では GLD 活性の上昇は同時に GPT 活性の上昇を伴っており、GLD/GPT 比は黄疸期の  $0.51 \pm 0.29$ 、回復期の  $1.14 \pm 0.78$  と低下しているのに対して、肝癌では  $23.46 \pm 57.46$ 、肝内性胆汁うっ滞では  $7.35 \pm 4.65$ 、悪性閉塞性黄疸では  $4.73 \pm 2.86$ 、良性閉塞性黄疸では  $9.10 \pm 7.44$  でいずれも平均値は高く、ほとんどの例（約94%）で GLD/GPT 比は 1.5 以上であった。慢性肝炎および肝硬変における GLD/GPT 比に関しては、その組織病型による差は



ほとんどみられなかったが、慢性肝炎全体の GLD/GPT 比は  $1.16 \pm 0.97$  であったのに対して、肝硬変全体のそれは  $1.95 \pm 1.04$  で、肝硬変例でその比はやや高値を示した。

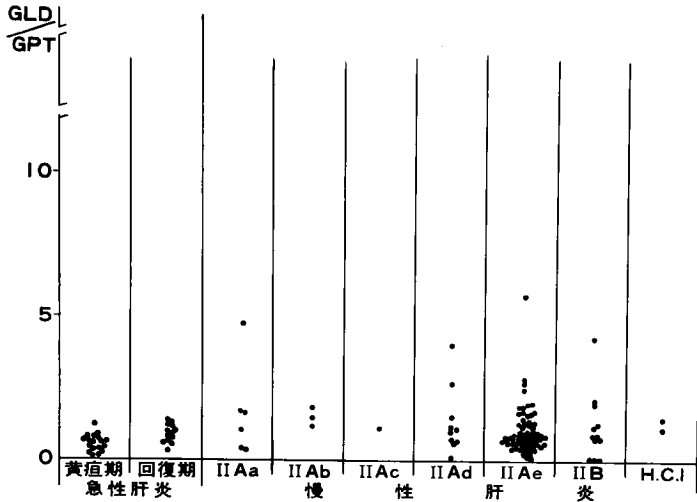
これに対して GOT/GPT 比は、急性肝炎黄疸期では  $0.71 \pm 0.30$ 、回復期では  $0.72 \pm 0.34$  とほとんど差はなく、また肝癌は  $2.69 \pm 2.73$ 、肝内性胆汁うっ滞は  $1.10 \pm 0.56$ 、閉塞性黄疸のうち悪性のものは  $1.24 \pm 0.38$ 、良性のものは  $1.03 \pm 0.40$  で、各病態における相違は GLD/GPT 比においてみられた程明らかでなかった。また慢性肝炎と肝硬変の GOT/GPT 比はそれぞれ  $0.58 \pm 0.32$  および  $1.14 \pm 0.86$  で、慢性肝炎の GOT < GPT に対して肝硬変では GOT > GPT の傾向が認められ、従来の報告と一致した。

#### 5) 血清 GLD 活性と肝組織との関係

急性肝炎、慢性肝炎においてミトコンドリアに局在する酵素の血中への逸脱は細胞壊死とも密接な関連があると考え、GLD と肝実質細胞壊死の程度との関係を検討し図6に示した。急性肝炎12例（肝生検13回）の全例に細胞壊死を認めたが、細胞壊死の程度が強くなる程 GLD 活性も上昇する傾向がみられた。慢性肝炎38例（肝生検50回）についても肝細胞壊死のあるものでは同様の傾向があり、細胞壊死のみられない症例の GLD 活性は全部正常範囲にあった。他方、細胞壊死が強度にあるのにもかかわらず、GLD が正常範囲にあるものも約22%にみられた。

肝硬変35例（肝生検40回）では、GLD 活性と肝実質細胞壊死との関連の他に、小葉改築と GLD 活性との相関についても検討した（図7）。小葉改築と GLD 活性との関係では、小葉改築度が（1+）

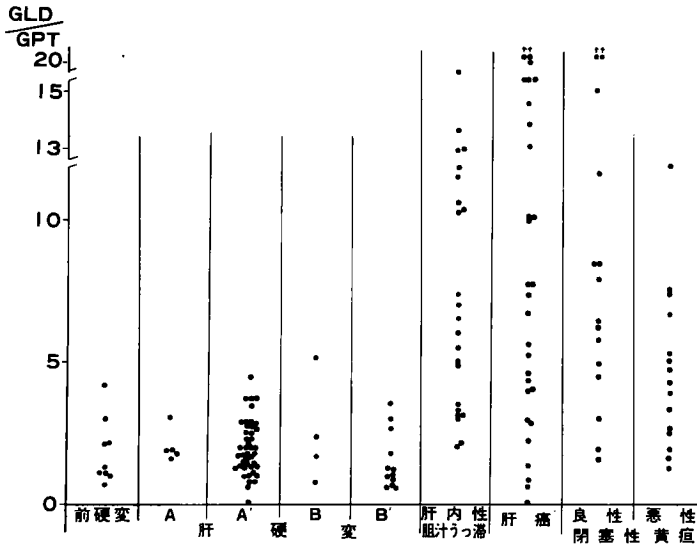
図5-1



中にも GLD 活性の異常値が含まれている点が注目された。

肝内性胆汁うっ滞例では、GLD 活性の上昇度と肝の障害度とは必ずしも平行しなかった。良性閉塞性黄疸例の1例のみに腹腔鏡直視下肝生検を行なっているが、その組織所見は軽度の focal necrosis を認める程度で、肝実質障害の酵素学的指標とみなされる GOT, GPT はそれぞれ53 K.U., 41 K.U. にとどまったが、GLD 活性は905単位で本症例においては肝の障害度と GLD 活性の間に解離がみられた。

図5-2



6) GLD 活性と肝機能検査との関係

急性肝炎、慢性肝炎、肝癌例の血清 GLD 活性と血清ビリルビン、亜鉛混濁反応 (ZnTT), チモール混濁反応 (TTT),  $\gamma$ -Globulin, Al-Pase, Cholesterol との関係はいずれともはっきりした相関を示さなかった。前硬変を含む肝硬変についても、GLD 活性と血清ビリルビン、Al-Pase, Cholesterol とはそれぞれ相関を示さなかったが、GLD 活性を0~100単位、100~200単位および200単位以上の3段階に分けて各々 ZnTT との関係を見ると、GLD

の症例の平均 GLD 活性は $98.1 \pm 70.5$ 単位であったのに対して、改薬度(2+)の症例では $135.2 \pm 116.7$ 単位と高値を示した。肝細胞壊死と GLD 活性との関係では、細胞壊死の程度が(2+)の症例の GLD 活性は、壊死度(-)ないし(1+)の症例に比して明らかな上昇を示した。図8は小葉改薬および肝細胞壊死と GLD 活性との関係を同時に示したものであるが、小葉改薬、肝細胞壊死のいずれもが(2+)のものでは GLD 活性はすべて100単位以上であった。他方、小葉改薬が(2+)で細胞壊死が認められなかった症例、または小葉改薬(1+)で細胞壊死がごく軽度か、ほとんど認められない症例の

活性の上昇とともに ZnTT も高値を示す傾向がみられ、特に GLD が200単位以上と100単位以下の2つの群の ZnTT 値の間には有意の差(危険率1%)が認められた。TTT についても同様の傾向を示したが、 $\gamma$ -Globulin については一定の傾向は認められなかった(図9)。閉塞性黄疸、肝内性胆汁うっ滞例ではいずれの肝機能とも相関を示さなかった。

7) GLD/GPT 比による黄疸鑑別

血清ビリルビン値が $2.0 \text{ mg/dl}$ 以上の肝痛を除く肝胆道疾患42例(測定回数62回)について GLD/GPT 比を検討した。図10に示すごとく、横軸に GPT, 縦軸に GLD/GPT 比をとると、急性肝炎、慢性肝炎

図6

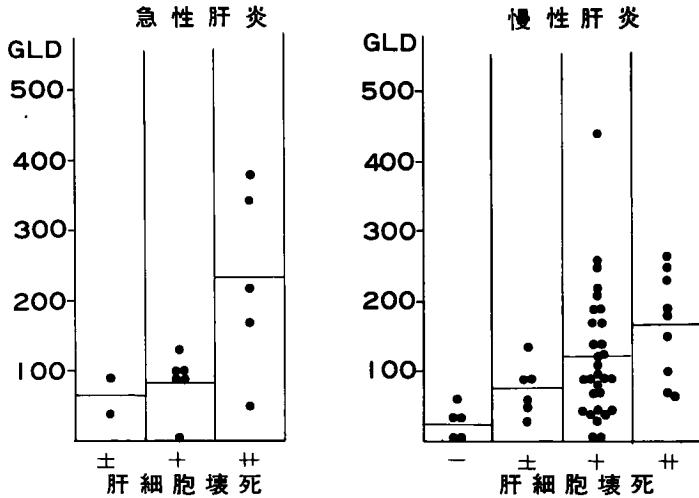
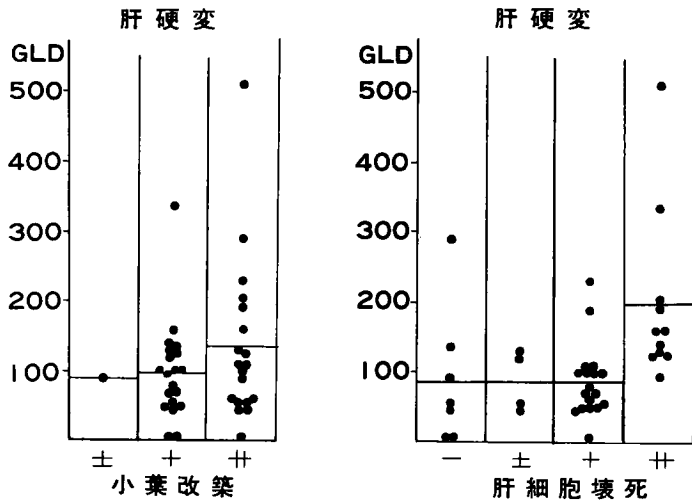


図7



の全例において GLD/GPT 比が1.5以下であったのに対して、閉塞性黄疸、肝内性胆汁うっ滞例では、悪性閉塞性黄疸の1例を除きすべて1.5以上であった。一方、肝硬変例では約半(11測定例中7例)が1.5以上に含まれた。この肝硬変群と閉塞性黄疸、肝内性胆汁うっ滞を鑑別するためにさらに図11に示すように、横軸に ZnTT 値、縦軸に GLD/GPT 比をとりその分布をみると、肝硬変の全例において ZnTT が12 Kunkel 単位以上であったのに対して、閉塞性黄疸、肝内性胆汁うっ滞では、肝内性胆汁うっ滞の

2 測定例を除き、他はすべて ZnTT 12単位以下であった。従って急性肝炎、慢性肝炎における肝実質性黄疸と閉塞性黄疸、あるいは肝内性胆汁うっ滞時の黄疸との鑑別は GLD/GPT 比のみで可能であり、肝硬変を閉塞性黄疸例と鑑別する場合は、さらに ZnTT 値を加味することにより黄疸の鑑別が可能であった。しかし悪性閉塞性黄疸で GLD/GPT 比1.5以下であった1例および肝内性胆汁うっ滞で GLD/GPT 比1.5以上で、かつ ZnTT も12単位以上であった2測定例については、この方法による鑑別は不可能であった。肝癌では GLD/GPT 比は1例を除きすべて1.5以上であったが、閉塞性黄疸、肝内性胆汁うっ滞との鑑別は困難であった。

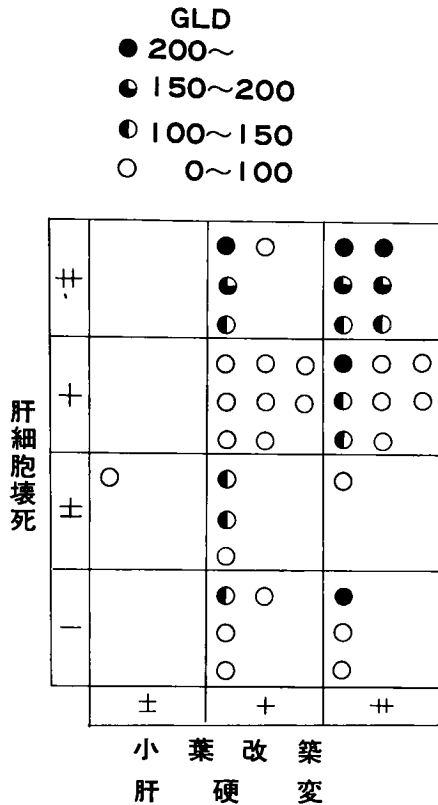
総括並びに考按

肝胆道疾患における血清酵素パターンはその病態により各々特徴的に上昇し、診断、臨床経過および治療効果の判定などに大きな役割をはたしている。特に GOT, GPT は現在肝疾患において最もよく利用される酵素であるが、GLD は肝細胞の中でもミトコンドリアに局在しているため、血中への遊出は比較的困難であるとされ、診断的にも未だ広く利用されている段階でない。1957年に Schmidt ら

<sup>11)・12)</sup> が初めて肝内 GLD 活性を測定し、急性肝炎、慢性肝炎、肝硬変では低下していることを報告し、Gerlach<sup>3)・4)</sup> は血清 GLD 活性が肝炎で上昇したとのべている。さらに1962年 Schmidt ら<sup>11)</sup> は各種肝疾患における血清 GLD を測定し、急性肝炎、慢性肝炎活動型および肝硬変、閉塞性黄疸で血清 GLD が上昇することを報告し、Forster<sup>12)</sup>、Filippa<sup>13)</sup> Rettenbacher-Daubner<sup>14)</sup> も同様な報告を行なっている。

著者は各種肝胆道疾患患者の血清 GLD 活性を測

図8



定して比較検討したが、急性肝炎黄疸期、肝内性胆汁うっ滞、肝癌、良性および悪性閉塞性黄疸においては GLD 活性の上昇が目立つが、急性肝炎回復期、慢性肝炎、肝硬変ではいずれも正常範囲または軽度上昇にとどまり、それ程特徴的パターンは認められない。しかし慢性肝炎においては II Ae 型の平均活性値が137.7単位で最も高く、II B 型が73.1単位で最も低い。前者が活動型であるのに対して後者は瘢痕型であり、壊死の程度が酵素活性の上昇に反映した結果と考えられる。肝硬変においても肝細胞壊死の程度と血清 GLD 活性と比較すると、壊死が認められないが、(1+)群の間では GLD 活性にはあまり差はみられないが、壊死度(2+)群では GLD 活性は明らかな上昇傾向がみられた。一方、小葉改築の程度と GLD 活性との関係では、小葉改築度(2+)群の GLD 活性は小葉改築度が軽度ないし(1+)群のそれに比してやゝ高く、特に肝細胞壊死を殆んど認めない小葉改築群でも高 GLD 活性を示すものがみられた点が注目された。このことは小葉改築にもとづく肝内循環障害が肝実質細胞の Hypoxia を惹起し、二次的にミトコンドリア局在 GLD の遊出をおこした可能性も考えられる。

閉塞性黄疸、肝内性胆汁うっ滞、肝癌例においては、血清 GLD と肝実質障害の指標としての Transaminase との間に明らかな解離がみられ、GOT、GPT 活性が正常ないしは軽度上昇にもかかわらず、

GLD 活性は比較的高値を示している点が特徴的で、これらを

GLD/GPT 比で検討すると、急性肝炎黄疸期ではその比は0.51

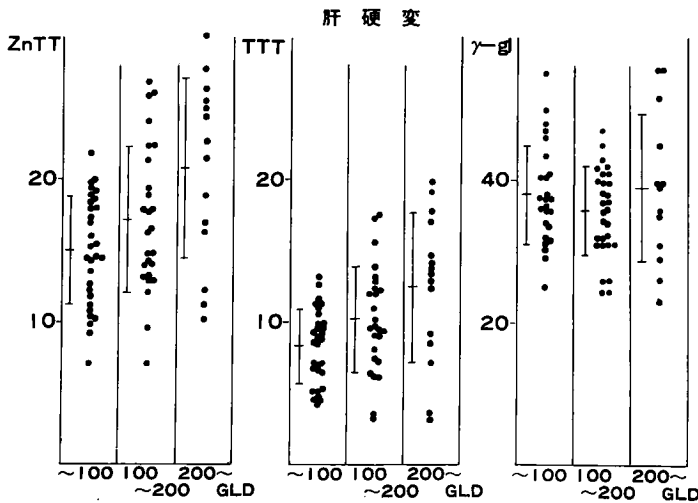
±0.29であるが、良性および悪性閉塞性黄疸、肝内性胆汁うっ滞、肝癌では各々9.10±7.44、

4.73±2.86、7.35±4.65、23.46

±57.46であり、急性肝炎群との間には明らかな差が認められた。

このことは閉塞性黄疸、肝内性胆汁うっ滞、肝癌の各病態において、GLD の上昇が単に肝細胞壊死のみによるものではないことを示唆している。Schmidt<sup>11)</sup>によれば、機械性黄疸時の GLD 活性の上昇の機序として、胆道圧の上昇や胆汁の逆流うっ滞による二次的な肝細胞壊

図9



死

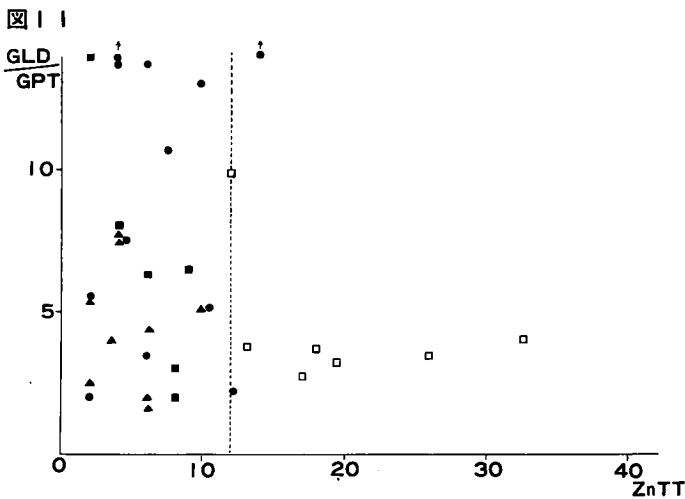
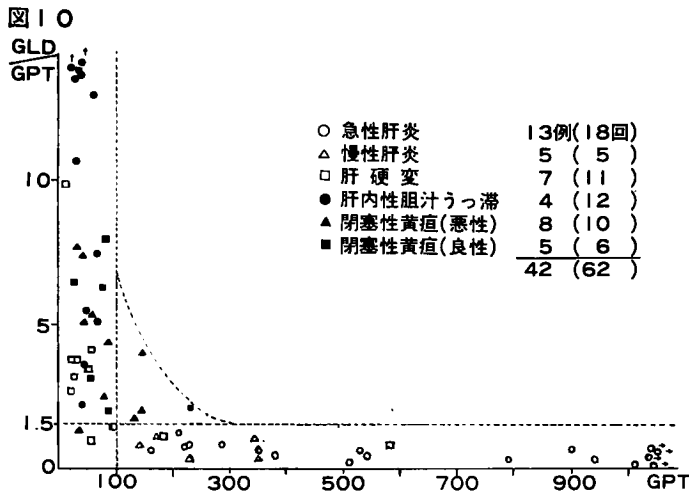
によるものではないことを示唆している。Schmidt<sup>11)</sup>によれば、機械性黄疸時の GLD 活性の上昇の機序として、胆道圧の上昇や胆汁の逆流うっ滞による二次的な肝細胞壊

死

によるものではないことを示唆している。Schmidt<sup>11)</sup>によれば、機械性黄疸時の GLD 活性の上昇の機序として、胆道圧の上昇や胆汁の逆流うっ滞による二次的な肝細胞壊

死

によるものではないことを示唆している。Schmidt<sup>11)</sup>によれば、機械性黄疸時の GLD 活性の上昇の機序として、胆道圧の上昇や胆汁の逆流うっ滞による二次的な肝細胞壊



死をあげており、また Forster ら<sup>15)</sup> は胆のう切除術の際、胆道に短時間30cmH<sub>2</sub>Oの圧をかけると血清中に一過性に著しいGLD活性の上昇を来すという実験成績から、胆道閉塞時のGLD活性上昇の機序として胆道内圧の増加を重視しているが、この他に本酵素の胆道内への排泄の問題をも考慮する必要がある。

各種肝胆道疾患の中で、肝癌例において血清GLD活性の変動域が最も著明であるが、これは腫瘍の大小による肝細胞への影響、肝内胆道に対する圧迫の程度など種々の因子が関係しているためと考えられる。

黄疸の酵素学的診断には古くからAl-Paseが用いられ、最近LAP(Leucine aminopeptidase)、

$\gamma$ -GT( $\gamma$ -Glutamyl transpeptidase), 5'-Nucleotidaseなどが注目されているが、著者は胆道閉塞例において、GLD活性の上昇がGPT活性に比して優位に上昇している点に着目して、GLD/GPT比を黄疸鑑別という立場から検討した。すなわち肝癌を除く血清ビリルビン値が2.0mg/dl以上の各種肝胆道疾患についてみると、GLD/GPT  $\leq$  1.5の場合は、悪性閉塞性黄疸の1例を除き約96.4%(27/28)が肝実質性過ビリルビン血症であり、しかもGPT 400単位以上は肝硬変の1例を除きすべて急性肝炎例であった。一方、GLD/GPT > 1.5を示した34測定例では、すべての肝内性胆汁うっ滞、良性閉塞性黄疸の他に、1例を除いた悪性閉塞性黄疸ならびに7測定例の肝硬変が含まれる。GLD/GPT比が4.5以上は全例閉塞性黄疸によるものであった。

GLD/GPT > 1.5であった肝硬変例についてさらにZnTTを用いて他の肝病態と区別すると肝硬変はすべてZnTTが12単位以上と異常値を示したが、それに対して、肝内性胆汁うっ滞の2測定例および悪性閉塞性黄疸の1例を除きいずれもZnTT 12単位以下を示した。以上の成績から閉塞性黄疸の新しい診断基準としてのGLD/GPT > 1.5(但しZnTT正常)は黄疸鑑別の有力な指標となりうると考えられる。

## 結 論

健常者21名および肝胆道疾患患者143名(測定回数317回)について血清GLD活性を測定し、肝組織や黄疸などとの関連を検討し、GLDの臨床的意義を明らかにした。

1) 健常者21名を対象とした血清GLD活性の正常値は、0~85.2単位であった。

2) 各種肝胆道疾患におけるGLD活性を比較す



ると、急性肝炎黄疸期、肝内性胆汁うっ滞、肝癌、良性および悪性閉塞性黄疸で高値を示したが、急性肝炎回復期、慢性肝炎、肝硬変では著明な上昇は認められなかった。

3) 良性および悪性閉塞性黄疸、肝内性胆汁うっ滞、肝癌では血清 GLD 活性の著明な上昇にもかかわらず Transaminase の上昇はあまりみられず、両酵素の間に明らかな解離がみられた。

4) 急性肝炎、肝硬変における GLD 活性の上昇に関しては、肝細胞壊死の程度と密接な関連が認められたが、肝硬変においてはさらに小葉改築との間にもある程度の関連がみられ、肝内循環障害にもとづく肝実質細胞の Hypoxia についても考慮する必要がある。

5) 肝癌を除く血清ビリルビン値が2.0 mg/dl 以

上を有する肝胆道疾患42例(測定回数62回)では、血清 GLD/GPT  $\leq 1.5$ を示した測定例の約96.4%は肝実質性過ビリルビン血症例であった。

6) 血清 GLD/GPT  $> 1.5$ であった測定例の約79%は肝内性胆汁うっ滞および肝外胆道閉塞であり、残りの21%はすべて肝硬変でいずれも ZnTT 12単位以上を示した。従って、血清 GLD/GPT  $> 1.5$  (但し ZnTT 正常)は閉塞性肝胆道疾患の新しい診断基準として有用である。

稿を終るにあたり、ご指導、ご校閲を賜った小坂淳夫教授、林慎一郎博士に深く感謝いたします。また協力いただきました西崎哲一医学士に感謝いたします。

#### 文 献

- 1) Schmidt, E., Schmidt, F. W., & Wildhirt, E. : Klin. Wschr. **35** : 842, 1957
- 2) Schmidt, E., Schmidt, F. W., & Wildhirt, E. : Klin. Wschr. **36** : 611, 1958
- 3) Gerlach, U. : Klin. Wschr. **35** : 1144, 1957
- 4) Gerlach, U. : Klin. Wschr. **36** : 376, 1958
- 5) Robert, W. M. : Brit. J. exp. Path. **11** : 90, 1930
- 6) 小坂淳夫, 太田康幸 : 現代内科学大系, 東京, 中山書店, 1960
- 7) 三宅仁 : 日病会誌 **49** : 589, 1960
- 8) Olson, J. A. & Anfinson, C. B. : J. Biol. Chem. **197**; 67, 1952
- 9) Reitman, S. & Frankel, S. : J. Biol. Chem. : Amer. J. Clin. Path. **28**: 56, 1957
- 10) Bessey, O. A., Lowry, O. H. & Brock, M. J. : J. Biol. Chem. **164**: 321, 1946
- 11) Schmidt, E. & Schmidt, F. W. : Klin. Wschr. **40**; 962, 1962
- 12) Forster, G. & Filippa, G. : Klin. Wschr. **42**; 153, 1946
- 13) Filippa, G. : Enzymol. Biol. Clin. **3**; 97, 1963
- 14) Rettenbacher-Daubner, H., Rieder, H. & Sburny, I. : Acta Hepatosplen. ( stuttgart ) **14**; 209, 1967
- 15) Forster, G., Filippa, G. & Landolt, M. : Helv. Med. Acta. **30**: 672, 1 1963

**Glutamate Dehydrogenase in Hepatobiliary Diseases**  
**Part 1. Clinical Significance of Serum Glutamate Dehydrogenase in**  
**Hepatobiliary Diseases**  
**Shingo Kitada**

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

The activities of Glutamate dehydrogenase ( GLD ) in sera obtained from 21 of healthy individuals as well as 143 of patients ( 317 of determinations ) with hepatobiliary diseases were measured according to the modified technique of Olson. The serum levels of the enzyme were also examined in reference to the histological findings of the liver and jaundice.

The results obtained were as follows.

1) The GLD activities in the sera obtained from healthy individuals ranged from zero to 85.2 units.

2) The serum levels of GLD increased markedly in acute hepatitis with jaundice, intrahepatic cholestasis, cancer of the liver and obstructive jaundice, whereas the activity showed moderate rise in the convalescence of acute hepatitis, chronic hepatitis and liver cirrhosis.

3) The marked increase of the serum GLD in obstructive jaundice, intrahepatic cholestasis and cancer of the liver was not accompanied by a proportional increment of the serum transaminases (GOT and GPT).

4) In acute hepatitis and liver cirrhosis there was a close correlation between an increase of the serum GLD and an intensity of necrotic changes of the liver cells. Furthermore, the serum levels of GLD in liver cirrhosis were related to an extent of the distorted lobular reconstruction.

5) About 79% of the determinations in which the GLD/GPT ratio was more than 1.5 included exclusively intrahepatic cholestasis and extrahepatic jaundice. The remaining 21% comprised liver cirrhosis with abnormal zinc turbidity reaction. Thus, it would be reasonable to conclude that a new criteria (  $GLD/GPT > 1.5$  and normal zinc turbidity reaction ) would be a useful diagnostic aid for obstructive hepatobiliary diseases.