

血清トランスアミナーゼ活性値の 臨床的意義に関する研究

第 1 編

肝炎および肝硬変症における血清トランスアミナーゼ 活性値の変動について

岡山大学医学部第一内科教室（主任：小坂淳夫教授）

大 学 院 生 氏 平 一 郎

〔昭和39年3月30日受稿〕

緒 言

血清トランスアミナーゼ活性値，特に glutamic oxaloacetic transaminase (GOT) および glutamic pyruvic transaminase (GPT) のそれが肝疾患に際して上昇するとの成績は1955年 Wróblewski 等¹⁾が肝炎患者の血清 GOT 活性値の上昇を報告して以来，各種肝疾患の臨床的研究に広く応用され，その診断的意義についてはほぼ確立されるに至っている。

著者もまた先人の業績に検討を加える目的からビールス性肝炎および肝硬変患者の血清 GOT および GPT 活性値の変動を測定し，その診断学的意義を確認したが，さらにこれら症例を長期に亘り観察したところ，興味ある変動所見をえ，これらの変動と臨床経過との間に注目すべき結果をえたので報告する。

研究対象ならびに方法

岡山大学医学部附属病院第一内科に入院したビールス性肝炎および肝硬変症例77例および対照として肝炎以外の肝疾患，心・腎・筋疾患その他の症例19例について，血清 GOT および GPT 活性値を10ないし15日の間隔で3～6月に亘り測定した。またこれらの症例のうち肝炎および肝硬変例63例では1回以上の肝生検による組織学的検査を行ない，教室の組織学的分類法により分類した。

血清トランスアミナーゼ活性値 (GOT, GPT) の測定は新谷法²⁾に若干検討を加え，次の方法によつた。即ち GOT については dl-アスパラギン酸0.1M

および α -ケトグルタル酸 0.002 M を 0.1 M 磷酸塩緩衝液 (pH 7.4) 1 l に溶解したものを基質液として用い，予め 37°C に温めておいたこの基質液 0.5cc に被検血清 0.1cc を加えて 37°C の恒温槽中で 1 時間反応させ，これに呈色試薬 (2,4-dinitrophenylhydrazine 20 mg を濃塩酸 7cc に溶解した後，水を追加して全量 100cc とする) 0.5cc を加えて混和し，約 25°C に 20 分間放置し，さらに 0.4 N 苛性ソーダ溶液 5cc を加えて呈色させる。同時に基質液の代りに 0.1 M 磷酸塩緩衝液 (基質液と同じ pH のもの) 0.5cc に同じ血清 0.1cc を加えたものと同じ操作を加えて盲検液とし，これを対照として呈色後，5分ないし30分以内に 490 m μ の波長を用いた Leitz 光電比色計により比色し，予め作製した検量線よりオキザロ醋酸生成量を読みとり，これをもつて GOT 活性値とした。なお基質液に呈色試薬を加えた直後に血清を加えて 25°C 20分間放置し，0.4 N 苛性ソーダ溶液を加えたものを前記盲検液と比色し，その透過率 (又は吸光度) の変化により基質液の変質を推定した。次に GPT については，dl-アラニン 0.05 M および α -ケトグルタル酸 0.002 M を 0.1 M 磷酸塩緩衝液 (pH 7.4) 1 l に溶解したものを基質液として用い，この基質液 0.5cc に被検血清 0.1cc を加えて 37°C の恒温槽中で 30 分間反応させ，その他の操作は GOT の場合と全く同様に行ない，予め作製した検量線より生成した焦性ブドウ酸の量を読みとりこれを GPT 活性値とした。

なおアスパラギン酸，アラニン， α -ケトグルタル酸，2,4-dinitrophenylhydrazine，オキザロ醋酸，

焦性ブドウ酸は第一化学の製品を使用した。

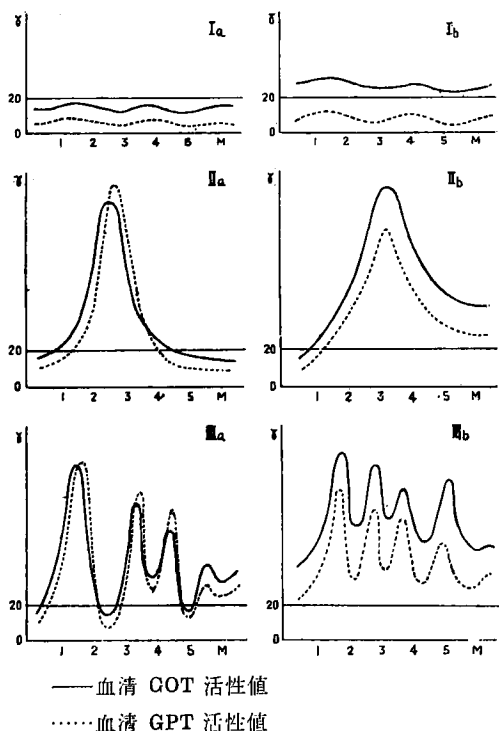
以上の方法により測定した健康人の血清 GOT, GPT 活性値は 207/cc および 107/cc 以下であつた。

成 績

1. 長期観察の際にみとめられた血清 GOT, GPT の変動について

観察対象例の血清 GOT, GPT の変動を観察すると、図1の如く6型に分けることが出来る。即ち I_a は GOT, GPT ともに 207/cc 以内の変動幅を有し、それぞれの平均値が正常値域にあるもの、I_b は I_a と同様の型で、いずれか一方の平均値が正常値をこえるもの、II_a は GOT, GPT あるいはそのいずれか一方が 207/cc 以上の一峰性の上昇を示し、その上昇極期から3カ月以内に両者ともに正常に復すもの、II_b は II_a と同様の型で、いずれか一方が正常に復さないもの、III_a は GOT および GPT、或はそのいずれか一方が 207/cc 以上の変動幅を有する上昇を2回以上繰返し、両者の最低値が正常に復すもの、III_b は III_a と同様の型で、いずれか一方の最低値が正常に復さないもの、に分けることが出来る。

図1 血清トランスアミナーゼ活性値の変動型



2. 肝炎、肝硬変症例の長期観察よりみた血清 GOT, GPT の変動について。

上記の変動分類に従つて77例の疾病別分類を行なうと、表1の如くなる。この際おのおのの疾病については輸血と関係あるものを別に記載することとした。その結果、急性肝炎では主として II_a であり、1部は II_b であつたが、輸血後肝炎では、II_a に対し II_b の率が高く、さらに1例ずつではあつたが、III_a, III_b がみとめられた。再発性慢性肝炎では輸血後肝炎に類似した。慢性肝炎では II_b を除き広く各型に分布し、I_a が最も多いが、I_b および III_b が比較的多いのが目立つ。そのうち輸血後肝炎では I_a, III_b のみであつた。前硬変では症例が少ないが、III_b が主であつた。肝硬変では I_a, I_b, II_b, III_b に分布したが、胆汁性肝硬変の2例ではすべて III_b に分布した。

表1 肝炎、肝硬変症例の長期観察よりみた血清 GOT, GPT の変動

臨床診断		型						計	
		I _a	I _b	II _a	II _b	III _a	III _b	例	例
急性肝炎	輸後血	0	0	13	2	0	0	15	24
	輸後血	0	0	5	2	1	1	9	
再慢炎 発性肝	輸後血	0	0	6	2	1	1	10	10
	輸後血	0	0	0	0	0	0	0	
慢性肝炎	輸後血	12	3	2	0	1	3	21	28
	輸後血	5	0	0	0	0	2	7	
前硬変	輸後血	0	0	1	0	0	1	2	3
	輸後血	0	0	0	0	0	1	1	
肝硬変	輸後血	2	1	0	2	0	2	7	10
	輸後血	2	1	0	0	0	0	3	
胆汁性肝硬変	輸後血	0	0	0	0	0	2	2	2
	輸後血	0	0	0	0	0	2	2	

3. 肝炎、肝硬変症例の長期観察における肝組織分類と変動型の分類との関係

肝炎および肝硬変症例に肝生検を実施し、その組織分類を行なつた場合の血清 GOT, GPT の変動を上記の型に分けて分類すると、63例については表2の如くなる。

即ち急性肝炎のうち III_a, III_b 型を示したものは輸血後肝炎のそれであつたが、慢性肝炎では実質細胞型、癥痕型と異なり、グ精炎型においては I_a が3例に対し II_a 7例、II_b 2例、III_a 2例、III_b 5

表2 肝炎、肝硬変症例の長期観察における肝組織分類と血清 GOT, GPT の変動

病型	型		II _a	II _b	III _a	III _b	計	
	I _a	I _b						
急性肝炎	0	0	13	0	1	1	15	
慢性肝炎	実質細胞型 〔I〕	13	0	2	0	0	0	15
	グ鞘炎型 〔II _A 〕	3	0	7	2	2	5	19
	グ鞘線痕型 〔II _B 〕	2	1	0	0	0	1	4
前硬変	0	0	1	0	0	2	3	
肝硬変	1	2	0	2	0	2	7	

例であつた。また線痕型の III_b の1例はその後グ鞘炎型の組織像を示した。

4. 肝炎以外の諸疾患における血清 GOT, GPT の変動について

肝炎以外の諸疾患について血清 GOT, GPT の変動を長期にわたり観察した成績は表3の如くである。即ちホジキン氏病の1例に III_a 型を示した以外は I_a, I_b 型を示した症例のみであつた。

5. 血清 GOT, GPT の変動型 III_a, III_b における肝組織像の変化について

慢性肝炎のグ鞘炎型4例、前硬変1例において血清 GOT, GPT の変動が III_b ないし III_a 型 (III_a

表3 肝炎以外の各疾患における血清 GOT, GPT の変動

臨床診断	型		II _a	II _b	III _a	III _b	計
	I _a	I _b					
肝疾患	肝マストマ...	1	0	0	0	0	1
	脂肪肝...	1	2	0	0	0	3
	機械性黄疸...	0	1	0	0	0	1
心疾患	非代償性 心弁膜症...	1	0	0	0	0	1
	心筋障害...	2	0	0	0	0	2
慢性腎炎	0	1	0	0	0	0	1
筋疾患	進行性 筋萎縮症...	1	0	0	0	0	1
	重症 筋無力症...	0	1	0	0	0	1
	偽性 球麻痺...	1	0	0	0	0	1
その他	ホジキン氏病...	0	0	0	0	1	1
	糖尿病...	1	0	0	0	0	1
	真性 赤血球増多症...	0	1	0	0	0	1
	バセドウ氏病...	1	0	0	0	0	1

型1例、III_b 型4例)を示した症例の肝組織像の変動を観察した所見は表4の如くである。即ち肝細胞の変性ないし、壊死が不変ないし、悪化を示しているに対し、グ鞘炎ないし前硬変の組織学的特長である実質内細胞浸潤、滲出液、星細胞反応、グ鞘内細胞浸潤、グ鞘内線維の粗化、膨化、グ鞘内線維の増殖、境界板の乱れなどは悪化、改善相半ばするかの傾向を示している。

表4 血清 GOT, GPT の変動型 III_a, III_b における肝組織の変化について

組織病変	核の壊死	肝細胞の好酸性変性	肝細胞の水性腫脹性変性	脂肪変性	実質内細胞浸潤	静脈洞拡張	滲出液	星細胞反応	胆管の増殖	グ鞘内の細胞浸潤	グ鞘内線維の粗化	グ鞘内線維の増殖	線維化	境界板の乱れ
改善					1	1	2	2	1	2	1	1		1
不変	5	4	3	2	3	4	2	1	3	2	1	2	3	2
悪化	1	2	3	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2

考 按

血清 GOT, GPT 活性値が肝炎患者において上昇することは Wróblewski¹⁾らの報告以来数多くの先人により確認されているところであり、高杉²⁾はこれを逸脱酵素としてその臨床的意義を明らかにした。さらに一度上昇した血清 GOT, GPT 活性値が正常に復さず、或は一度下降しても再び上昇を来す場合は、肝炎が慢性に移行し、或は病巣の再燃をうかがわしめるという報告も既に多くみとめられる¹⁾³⁾⁴⁾⁻¹⁵⁾。

ところで著者はビールス性肝炎および慢性肝炎、肝硬変の経過を観察中、血清 GOT, GPT 活性値が単一な変動を示さないで、先ず3型に、次で各型を更に a, b に細分し、b は経過中容易に正常値に復さない型とした。とくに III_a, III_b は慢性化との問題で、多くの検討を必要と考えるので、以下これらについて精細な検討を行なつた。

先ずこれらの分類に従つて著者の対象の肝炎、肝硬変の症例を分類してみると、急性肝炎のうち流行性肝炎では主として II_a であるが、一部は正常値に容易に復しない II_b であつたのに対し、輸血後肝炎では慢性肝炎のうち急性再燃、再発を起した、再発性慢性肝炎と類似の型を示し、II_a の数に比し II_b が多く、さらに III_a, III_b 型を示した症例がみられたことは注目される。このことは輸血後肝炎が慢性化傾向が強いとの小坂¹⁶⁾の主張と一致するもの

ではないかと思われる。次に慢性肝炎、前硬変、肝硬変では I, II 型のほか III 型ことに III_b 型が多い。

そこでさらに肝生検を行ない、その組織像による分類と血清 GOT, GPT 活性値の変動型との関係を見ると、とくに慢性肝炎を著者らの教室における分類で検討した成績では、病変の固定した実質細胞型、グ鞘瘢痕型が I 型および II_a 型に主として分布したに比し、病変が活動性を示していると考えられるグ鞘炎型では II_b, III_a, III_b 型、ことに III_b 型が比較的が多いのが注目され、肝硬変への移行像のつよい前硬変で III_b の多いのと一致している。なおグ鞘瘢痕型の 1 例で III_b を示した症例はのちにグ鞘炎型の組織像を示しており、上記の記載に間違いはない。

そうすると血清 GOT, GPT 活性値が容易に正常値に復しない II_b 型、およびその活性値が変動を繰返す III_a, さらに変動を繰返し容易に正常値に復しない III_b の型は活動性肝炎の病変を示していると考えべきであろう。

そこでこれらの点を更に追及する目的で、III_a の変動を示す慢性肝炎の 1 例、III_b の変動を示す慢性肝炎の 3 例、前硬変の 1 例につき肝生検の組織像を経過を追って追及してみると、グ鞘炎型の活動性組織像を表示する実質内細胞浸潤、滲出液、星細胞反応、グ鞘内細胞浸潤、グ鞘内線維の粗化、膨化、グ鞘内線維の増殖、境界板の乱れ、などは不変のほか、改善、悪化が相半ばするに対して、肝細胞の変性、壊死は不変ないし悪化を示している。

すなわち血清 GOT, GPT 活性値の上昇はあくまで肝実質細胞の変性、壊死を表示するもので、III_a, III_b の如くその活性値の変動を示すものは肝実質細胞の変性、壊死を繰返すもので、その多くは炎症過程の繰返し、即ち慢性化の傾向と一致はするが、必ずしもその傾向を表示するものではないこととなる。

従つて血清 GOT, GPT 活性値の変動の追及は肝実質細胞の変性、壊死の悪化を知る上の有力な武器であり、その繰返しは遷延化の傾向を示唆するものではあるが、慢性炎症の進行をそのまま表示するものではなく、これを表示するためにはさらに新たな尺度を必要とするものと考えられる。

なお以上の事実を肝疾患以外の各種疾患の追及で検討したが、いずれも活性値が低く、間接的な肯定事実しかえられなかつた。

結 論

ビールス性肝炎および肝硬変の症例および肝疾患以外の各種疾患の血清 GOT, GPT の活性値変動を長期の観察により追及した結果、次の結果がえられた。

1) その変動を 3 つの大分類に、次で各々をさらに 2 分類して、6 型の変動型として表示することが出来た。

2) 急性肝炎のうち流行性肝炎では一峰性の上昇にとどまるものが多かつたが、輸血後肝炎では再発性慢性肝炎のそれと酷似し、一峰性の上昇で正常値に復しない型や、変動を繰返し、さらには正常値に復し難い症例がみられた。

3) 慢性肝炎では変動を繰返すものが多く、前硬変、肝硬変でも同様である。

4) 慢性肝炎のうち変動を繰返す症例は組織学的にグ鞘炎型に属し、その変動は活動性病変を表示するものである。

5) 血清 GOT, GPT 活性値が変動を繰返し、容易に正常に復しない慢性肝炎、前硬変の肝組織像の変化を経時的に追及すると、肝細胞の変性・壊死とは関係が深い、炎症所見、ことに慢性化の所見とは必ずしも一致しなかつた。

6) 従つて血清 GOT, GPT 活性値の変動は病状の遷延化を意味するが、炎症所見、ことに慢性化のそれをそのまま表示するものではない。

主 要 文 献

- 1) Wróblewski, F. & La Due, J. S.: Ann. Int. Med., 43: 345, 1955.
- 2) 新谷和夫: 臨床病理, 5: 254, 1957.
- 3) 高杉年雄: 日内誌, 50: 527, 1962.
- 4) 武田和久: 日消誌, 57: 112, 1960.
- 5) Lindner, H.: Klin. Wschr., 36: 877, 1958.
- 6) Wróblewski, F., Tarvis, G. & La Due, J. S.: Ann. Int. Med., 45: 782, 1956.
- 7) Wróblewski, F. & La Due, J. S.: Ann. Int. Med., 45: 801, 1956.
- 8) Wróblewski, F. & La Due, J. S.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91: 569, 1956.

- 9) Horn, H. D. : Dtsch. med. Wschr., 82: 619, 1957.
- 10) 常岡健二, 原田 尚, 青柳利雄 : 内科, 1: 825, 1958.
- 11) 常岡健二, 原田尚 : 最新医学, 13: 191, 1958.
- 12) Madsen, S., Bang, N. U. & Iversen, K.: Brit. med. J., 1: 514, 1958.
- 13) Weissmann, Ch.: Schweiz. med. Wschr., 30: 777, 1959.
- 14) 坂田泰昭 : 日消誌, 57: 121, 1960.
- 15) Leipoid, H., Wüst, H. & Schön, H. : Dtsch. med. Wschr., 28: 1341, 1961.
- 16) 小坂淳夫 : 最新医学, 15: 1017, 1960.

Clinical Significance of Serum Transaminase Activities

1. Alterations of Serum Transaminase Activities in Hepatitis and Cirrhosis of the Liver

by

Ichiro Ujihira

The First Department of Medicine, Okayama University Medical School

(Instructed by Prof. Kiyowo Kosaka)

Long-term observation of serum GOT and GPT activities was performed on patients with viral hepatitis as well as cirrhosis of the liver and without hepatic diseases.

1. Alterations of serum GOT and GPT activities could be classified to 3 types, each of which was further divided into 2 subtypes.

2. A single-peak elevation of the activities was observed in most cases of acute form of epidemic hepatitis. On the other hand, in posttransfusion hepatitis the activity changes were similar to those noticed in recurrent chronic hepatitis: some cases showed a single-peak elevation without descending to the normal level and others exhibited a remarkable fluctuation. Furthermore, in certain cases the fluctuated activities were above normal levels in any measurements.

3. The fluctuation of serum GOT and GPT activities was observed in most cases of chronic hepatitis. Similar results were obtained in precirrhosis and cirrhosis of the liver.

4. Histological findings revealed that inflammation at the portal triads was predominant in cases of chronic hepatitis which showed the fluctuation of serum GOT and GPT activities. This type of activity alterations, therefore, indicates the presence of active foci of hepatitis.

5. Histological changes of the liver were serially examined in those cases of chronic hepatitis and precirrhosis which exhibited the fluctuated activities with consistently elevated values. Degeneration or necrosis of hepatic cells was found to be accompanied with the activity alterations, while the fluctuation was not always in accordance with histological changes related to inflammation, especially with those indicating the chronification of hepatitis.

6. Hence, the fluctuation of serum GOT and GPT activities represents that the disease is progressive in nature, but it does not reflect the histological changes related to inflammation, especially those indicating the chronification of hepatitis.
