

肝，胆道疾患における蛋白分解酵素に関する研究

第 2 編

肝，胆道疾患と Abderhalden 氏蛋白分解酵素

岡山大学医学部第一内科教室（主任：小坂淳夫教授）

上 田 雄 麓

〔昭和34年9月8日受稿〕

I. 緒 言

Emil Abderhalden¹⁾が1922年に、血清中に非特異的に蛋白性組織基質を分解する酵素の存在を報告し、これを Abbau 或いは Abwerferment 即ち防衛或いは分解酵素と命名した。この蛋白分解酵素は特に癌疾患、妊娠等に増加することを発見した。以来、多くの学者により追試されたが、本邦では、癌、妊娠の診断に応用せんとして、東²⁾³⁾、笠森⁴⁾等により研究されたが、明確な結論をえられなかつた。次に小塚⁵⁾は、癌患者血清に本酵素の増加を記載した。又 Emil Abderhalden⁶⁾は、1930年に妊婦尿中に蛋白分解酵素の存在を報告し、胃腸管の潰瘍⁷⁾に増加するとのべ、さらに Ernst von Tenzner⁸⁾は、尿中蛋白分解酵素を癌の診断に応用して、85例中87%の陽性率をあげており、リュウマチ性疾患、肝硬変にも陽性率の多いことを認めている。次に食餌性 Allergy⁹⁾、肝炎⁹⁾についても研究した。本邦では、東¹⁰⁾は大正14年初めて追試して、妊婦尿に存在を否定したが、癌について、木内¹¹⁾が癌組織を基質として尿中に本酵素の存在をのべ、次に都能¹²⁾は、116例癌患者につき88%の陽性率を示し、対照として消化管潰瘍、結核患者28例中27例は陰性であつたとのべている。著者は、肝、胆道疾患について、血清蛋白分解酵素と共に、尿蛋白分解酵素を測定し、臨床的に興味ある所見をえたので報告する。

II. 実験方法

岡山大学医学部第一内科入院及び外来患者を対照とし、採血、採尿は精神的、肉体的な影響をうけるため、早朝空腹時に実施した。

1. 血清蛋白分解酵素測定法

Abderhalden¹⁾の方法に準じた。

i) 透析液の蛋白の検出用試薬

酒石酸 1 g, 昇汞 5 g, 食塩 15 g を蒸溜水 100 cc に溶解し、この 2 cc を 40% formaldehyde 溶液 5 cc に加える。

ii) 透析膜

透析膜には cellophane paper を用い、予め3日間水中に浸して軟くしておき、円筒状にたたんだ cellophane 紙囊中に新鮮な血清 2 cc を入れ、これを 100 cc の beaker に蒸溜水を 20 cc 入れたものの中に浸し、toluene を重畳して、beaker に蓋をして、37°C の孵卵器に24時間静置した後、透析液 5 cc を試験管にとり、これに前記の蛋白の検出試薬 2 cc を重畳して境界に白輪の生じないことを確かめた。これにより、Cellophane paper が血清中の蛋白質を透析しないことを確かめた。

iii) 透析液中の蛋白質分解産物の検出

これには ninhydrin 反応を使用し、基質として、石津製薬製血清 albumin を用いた 2 個の容量 100 cc の beaker に正確に蒸溜水 20 cc 宛を入れ、その上に toluene を重畳しておき、これに cellophane 透析膜を円筒状に折りたたんで入れ、それぞれに新鮮な血清 1.5 cc ずつ入れ、1つは対照として、基質を入れないが、1つは基質を正確に 100 mg 加え振盪して血清とよく混和し、それぞれの beaker に蓋をして、密封し 37°C の孵卵器に 16~24 時間静置し、それぞれの透析液より 5 cc 宛を試験管にとり、1つは血清蛋白質の分解産物、1つは血清蛋白分解酵素により分解された基質の amino 酸を定性及び定量するためにそれぞれ 1 cc ずつ 1% Ninhydrin 試薬を加え、100°C の水浴中で 2~5 分間加熱すると、基質が蛋白分解酵素で分解されたさいには、該液は青紫色に変色する。これを水で冷却して、5 分間放置す。対照は血清が溶血していない限り、変色せず

Ninhydrin 反応陰性である。定量には反応液 5 cc をとり、Leitz の光電比色計にて 640 m μ の波長の濾光板を使用して、透過率を求めた。陰性の場合、透過率の目盛は 100 であるので、酵素価の単位は、 $100 - \text{透過率} = 0$ であらわした。

2. 尿蛋白分解酵素測定法

Abderhalden¹³⁾ の方法に準じた。

i) 酵素液の抽出

蛋白陰性の早朝尿約 100 cc をとり、約 1/5 規定 NaOH 又は 1/5 規定 HCl で中和し、東洋濾紙 No. 6 を用いて尿を濾過する。濾液 70 cc に同量の acetone を加え、よく混和する。混濁した尿は間もなく白い沈澱物を生ずる。上澄の透明な液体を pipette で吸引する。次に jelly 様沈澱物を遠沈管に入れ 3,000 r. p. m. 5 分間遠沈する。遠沈後、上澄を pipette で吸引し、遠沈管の内壁の acetone を濾紙で拭い去つた後、濾紙の上に逆に立てて水分を吸収せしめ、沈渣を 2~3 時間乾燥させる。flask に滅菌生理的食塩水 20 cc を入れ、1 滴の octyl-alcohol を滴下し、よく振盪混和する。これに沈渣を小匙でとり上述の生理的食塩水に加え攪拌し、2 分間強く振盪混和する。この液を 3 cc づつを 3 本の小試験管にとり、基質として石津製薬製血清 albumin 粉末 10 mg づつを加えて、よく攪拌振盪する。対照として上述反応液 9 cc を試験管にとつたものを対照 I とし、滅菌生理的食塩水 10 cc に octyl-alcohol 1 滴を加え、その 9 cc を試験管にとり、血清 albumin 30 mg を加え、よく攪拌振盪したものを対照 II として比較した。これら 5 本の試験管を無菌的に閉鎖し、約 16 時間 37°C の孵卵器に静置する。対照以外の 3 本の試験管の液は一緒にして、3,000 r. p. m. で 15 分間遠沈する。上澄の透明液を東洋濾紙 No. 6 で濾過する。対照 I は約 6 cc を試験管にとり、対照 II は 0.5 cc づつの濾液を 3 本の微量標量試験管にとり、それぞれに 0.1 cc の 1% Ninhydrin 溶液を加える。尿抽出物と基質との反応液も対照 II と同量を 3 本の微量標量試験管にとり、Ninhydrin 溶液を加え、100°C の水浴中で対照 II が薄い青紫色に変色するまで煮沸し、後速やかに水で冷却する。黄疸尿、重症肝障害、重症消耗性疾患等では、対照 I は amino 酸尿のために Ninhydrin 反応陽性を示し、そのさいの尿中蛋白分解酵素測定は不可能である。

ii) 単位の測定法

対照 II はそのまま 5 cc とり、被検尿抽出酵素液

と基質との反応液は、16 倍に希釈して 5 cc とし、Leitz 光電比色計にて 640 m μ の波長の濾光板を使用して透過率を求めた。単位は $100 - \text{透過率}$ をもつてあらわした。対照 II 20 例は 25~29 単位の間で平均 26.4 単位となり、最大誤差が 4 単位であつたので、判定法として 0~20 単位は陰性、20.1~24.9 単位は (±) と仮定し、25.0 単位以上を陽性とみなした。

III. 実験成績

1. 健康者

健康者 20 例につき、血清 proteinase 価はすべて 0 単位で、尿 proteinase 価は 20 単位以下であつた。

Table 1. Healthy Men

No.	Name	Sex	Age	Serum F	Urine F
1	U	♂	31	0	15
2	T	♂	30	0	11
3	K	♂	31	0	19
4	Y	♂	31	0	9
5	U	♂	28	0	20
6	N	♀	26	0	5
7	M	♀	23	0	20
8	U	♀	23	0	4
9	H	♀	22	0	15
10	O	♀	18	0	18
mean				0	13.6

Note F: Ferment Value

2. 急性肝炎

症例 1. 黄疸を主訴とした患者で、第 1 週は血清及び尿中の蛋白分解酵素共に高価を示し、黄疸の消退と共に血清の該酵素価は漸減したが陰性化しなかつた。

症例 2. 黄疸は緩解したが肝機能は正常化せず、血清の該酵素価も陰性化がみられず、発病 1.5 カ月目の肝生検では、肝実質障害、胆管の増殖は極めて軽度で、亜急性肝炎の回復期と診断された。

症例 3. 黄疸極期には血清及び尿中の該酵素価は高く、血清総 bilirubin も増量がみられたが、臨床症状の緩解と共に血清該酵素価は陰性化し、肝機能も正常となつた。併し、第 4 病週の肝生検では、肝実質細胞の障害、リンパうつ滞は軽度で、急性肝炎実質型と診断された。

症例 4. 入院当時高度の黄疸があり、機械性黄疸が疑われたが、黄疸の消退と共に蛋白分解酵素価

Table 2. Acute Hepatitis

No.	Name	Sex	Duration in days	F		Alph B. U.	Urine		Serum Bilir. mg/dl		Colloidal Reaction			BSP %		
				Serum	Urine		U	B	Total	Direct	Takata	TTT	CCF	30'	45'	
1	Y	♀	1 W	67	25	8.5	+	+	3.01	2.42	+	7	+	22.5	10	
			2 W	42	20		+	-	2.66	0.24						
			3 W	12	10		±	-	0.52	0.24						
			4 W	5			4.8	-	-	0.61						0.34
			2 M	30			5.0	-	-	0.50						0
2	N	♀	2 W	40	32	9	-	±	4.13	2.23	+	9	+	25	12.5	
			3 W	60			12.4	+	-	2.23						1.47
			1.5M	40				±	-	0.71						0.33
			2 M	15				-	-	1.08						0.33
3	N	♂	2 W	37	39	6.5	+	+	6.03	3.75	-	4	±	22.5	20	
			3 W	40	20		+	+	3.56	2.61						
			4 W	0			-	+	2.40	1.24						
			1.5M	0			+	±	1.80	0.71						
			2 M	0			-	-	1.24	0.52						
4	Y	♀	3 W	40	30	12.4	+	+	20.0	16.85	±	6	±			
			1 M	22			+	-	3.37	2.80						
			1.5M	20			+	-	3.18	2.42						
			2 M	15			-	-	3.18	2.80						
			3 M	10			-	-	1.09	0.33						
5	M	♂	1 M	45	30	2.0	+	-	1.24	0.52	±	5	±	7.5	5	
			1.5M	20			-	-	1.09	0.33						
			2 M	5			5.0	-	-	0.52						0
			2.5M	0				-	-	0.88						0.33
6	S	♂	4 W	0	10	7.8	+	+	6.70	4.80	+	7.5	+	17.5	12.5	
			29 D	29			+	+	5.70	1.48						
			5 W	35			+	+	4.10	3.90						
			1.5M	0			±	-	1.42	10.7						
			1.5M	0			+	-								
			7 W	0			6.8	±	-	1.52						10.7
			7 W	0	20		±	-	1.28	10.7						
			2 M	25			-	-	1.16	10.7						
2.5M	10		-	-												

Note F : Ferment Value
 U : Urobilinogen
 Bilir. : Bilirubin
 Alph : Alkali-phosphatase
 TTT : Thymol Turbidity Test

CCF : Cephalin-Cholesterol Flocculation Test
 BSP : Brom-Sulphalein Test
 W : Weak
 M : Month
 D : Day

も漸減した急性肝炎 (Eppinger のII型) の症例である。

症例 5. 右季肋部痛と食欲不振を主訴として入院し, 黄疸は無く, 肝機能疑陽性であるが, 血清該酵素化は45単位で尿のそれは30単位を示し, そのさ

いの肝生検では肝実質障害は中等度にみられ Glisson 氏鞘の細胞浸潤は極めて軽度で, 再発した実質炎型であった。

症例 6. 血清肝炎例で, 胃切除術後, 輸血 1,500 cc を受け, 輸血後60日で黄疸が出現して入

院した患者で、黄疸の程度に比例して血清該酵素価は余り高価を示さず、時には陰性のこともあり、尿中該酵素価も2回とも陰性で、退院時血清 bilirubin 量は正常化した。血清該酵素価は正常化せず、肝臓2横指経触知し、全身倦怠感が残っていた。

3. 慢性肝炎

症例 1. 4カ月前より全身倦怠感、食欲不振を

訴え、入院時軽度の黄疸があり、血清の該酵素価は漸減し、肝機能も疑陽性であつた。

症例 2. 食欲不振を主訴として入院し、肝機能は中等度陽性を示し、該酵素価も比較的高価を示したが1カ月間の治療で該酵素価は漸減し、9月26日に実施した肝生検像では肝実質障害、Glisson 氏鞘の細胞浸潤は共に軽度で、治癒期と診断され予後良

Table 3. Chronic Hepatitis. Posthepatic Syndrome

Name of Disease	No.	Name	Sex	Date	F		Alph	Urine		Serum B mg/dl		Colloidal Reaction			BSP %		
					Serum	Urine		B. U.	U	B	Total	Direct	Takata	TTT	CCF	30'	45'
Chronic Hepatitis	1	M	♂	8.13	39	29		+	-	1.37	0.62	-	5	±	2.5	1.0	
				14	47			+	-	2.30	0.71						
				16	33			±	-	0.21	0.21						
				29	0			±	-	1.42	0.52	-	5	±	5	2.5	
				31	0			-	-								
				9.10	34	12	7.3	-	-	1.11	0.14	±	6	±			
				17	20		6.3	-	-								
	2	M	♀	9.3	35		6.4	±	-	1.09	0.33	+	7	+	20	15	
				19	10			-	-			±	7	±			
				25	17			±	-								
				27	0			-	-						5	2.5	
				10.3	10			-	-			±	6	±			
	3	T	♀	8.16	45	34		±	-	1.28	0.43	+	6	±	15	7.5	
				27	0	20	7.2	±	-								
				30	0			±	-	0.9	0.33	-	6	±	10	5	
				31	0			-	-	0.52	0	±	6	±	10	5	
9.27				7													
4	T	♂	9.20	40		13.5	+	+	10.78	9.90	+	8	+		45		
			21	30													
			27	10		12.4	+	-	9.50	6.65	+	7	+				
			28	24										27.5	20		
			10.10	0			+	-	4.13	2.99							
			14	34		8.5	+	-	7.78	0.76	±	5	±				
	11.6	10		4.7	+	-	1.26	1.02	±	5	±	22.5	15				
Posthepatic Syndrome	1	Y	♂	8.2	0		6.5	-	-	1.04	0.33	-	5	+	7.5	2.5	
				7	20	25		-	-			-	4	±			
				8	8			-	-								
				20	0			-	-								
	2	S	♂	8.27	22				+	-	0.07	0.07	-	3	-	2.5	0
				31	30					+	-						
				9.10	20					+	-						
	3	H	♂	9.24	2				+	±	1.09	0.33	±	6	±		
				28	26					+	-						
			10.1	17				±	-								

好であつた。

症例 3. 食欲不振, 微熱, 右季肋部痛等を訴え, 入院時胆嚢症を合併したため, 血清及び尿中の蛋白分解酵素価は高価を示し, 治療により, 胆嚢症は軽快し, 血清該酵素価は直ちに正常化し, 肝機能もやや恢復をみたが, 10月3日の肝生検では, Glisson氏鞘への細胞浸潤が軽度のみられ, 間質増殖線維化は余りみとめられなかつた。

症例 4. 2カ月前より黄疸と顔面の浮腫が出現して入院し, 入院時肝臓2横指経触知, 硬度は硬く, 腹水は認めず, 血清該酵素価も動揺しながら固定して高価を示し, 11月8日の肝生検では, 間質の線維化著明で続発性肝硬変と診断され予後不良であつた。

4. 肝炎後症候群

各症例共, 肝機能略々正常で, 肝生検像では肝実質細胞変性は極めて軽度に残存しており, 血清該酵素価は略々正常値を示したが, 経過中やや高価を示す場合もみられた。

5. 胆嚢症

症例 1. 右季肋部痛を主訴として来院したが, 入院後発作は無く, 該酵素価は正常であつた。

症例 2. 1年前より疼痛発作を繰返したが入院中疼痛発作は無く, 発病初期には該酵素価は高かつたが, 治療により漸減して正常化した。入院初期に実施した肝生検では肝実質障害はごく軽微で, 軽度

の肝機能障害が認められ, そのさいの該酵素価は比較的高価を示した。

症例 3. 8月13日疼痛発作, 38.5°Cの発熱をみ軽度の黄疸出現し, 8月14日血清の該酵素価は40単位で高価を示し, 以後該酵素活性価は動揺したが, 右季肋部痛は緩解をみなかつた。

症例 4. 右季肋部の疼痛は緩解せず, 十二指腸sondeで胆嚢胆汁の流出は缺如し, 該酵素価も漸増を示したが, 術後診断は, 胆嚢胆管結石であつた。

6. 肝硬変

症例 1. 3年前肝炎に罹患し, 以来全身倦怠感が持続して入院した例で, 肝臓2横指経脾臓1横指経触知し, 2カ月間の治療により肝機能も恢復したが血清の該酵素価は絶えず動揺の傾向にあつた。

症例 2. 腹部膨満感を主訴として入院し, 胸腹部に静脈怒張を認め, 腹水も漸次増量し, 血清の該酵素価には漸増がみられ, 11月7日の肝生検ではLaennec氏型肝硬変であつた。

症例 3. 7月1日より黄疸出現し, 7月9日入院当初より腹水を認め, 血清中の該酵素価は漸増して8月10日には65単位で高価を示し, そのころより胆血症になり7月16日死亡した。

症例 4. 2年前より腹部膨満感を訴え, 入院時, 肝臓触知せず, 脾臓4横指経触知し, 血色素(Sahli) 65%, 赤血球323万, 白血球5,200で貧血を認め, 巨

Table 4. Diseases of the Liver

Name of Disease	No.	Name	Sex Age	Date	F		Alph B. U.	Urine		Serum B mg/dl		Colloidal Reaction			BSP %	
					Serum	Urine		U	B	Total	Direct	Takata	TTT	CCF	30'	45'
Cholecystopathy	1	M	♀ 30	8.27	0	6.3	±	-	1.24	0.54	±	4	±	2.5	0	
				9.10	0		±	-	1.09	0.33	-	4	-	2.5	0	
				10.1	0		-	-								
	2	I	♂ 28	8.5	40	5.0	+	-	1.49	0.56	±	5	+			15
				16	38		±	-	1.37	0.61	-	4	-	5	2.5	
				9.3	20		±	-	0.91	0.33						
				10	0		-	-								
	3	O	♀ 62	8.14	42	25	+	+	2.65	1.96						-
				23	28		+	-	1.74	0.56	-	4	-	10	7.5	
				24	18		+	-	1.48	0.33						
				9.7	25		+	-								
	4	K	♀ 41	9.13	0	5.4	+	-	0.71	0						±
				10.5	25		-	-	1.09	0.33	-	5	±	2.5	0	
				10	35											

Liver Cirrhosis	1	Y	♂	8.7	36	20	5.4	±	-	0.56	0	卅	8	卅	25				
				14	55			±	-	1.09	0.33								
				15	40							±	5	+					
				24	33					±	-	0.71	0.14						
				31	50					-	-			±		6	±	27	17
				9.10	25					-	-	0.90	0.33	±		6	±	18	10
	2	H	♂	9.7	10	20	5.4	+	-	3.60	2.40	卅	15	卅	37.5	30			
				10.14	21			+	-	1.48	0.71								
				25	20			+	-										
				26	15			+	-	0.71	0.33	卅	12	卅					
				11.27	25														
				12.20	35					±	-	1.28	0.33	卅			14	卅	
	3	K	♂	7.31	30	31	9.6	+	+	2.80	1.92	卅	7	卅	50	40			
				8.2	53			+	卅	11.08	9.63	卅	7	卅					
				10	65			±	+	12.48	8.20								
	4	K	♀	8.6	51	20	4.0	±	-	1.89	0.33	+	7	+	27	22			
				9	43														
				14	59			+	-	1.09	0.33								
				20	65							±	6	±			30	25	
				9.3	45					-	-	0.71	0.52						
9				44									+	7			+		
10.26				0					+	-	1.85	0.33	+	5			±		
11.29	22			±	-	0.72	0.14	+	6	+	20	12.5							

脾性肝硬変と診断され治療により該酵素価は漸減したが、肝機能は軽度陽性のままで恢復がみられず、貧血が少々好転したに過ぎなかつた。

7. 肝 癌

症例 1. 原発性肝癌

症例 2. 肝硬変に続発した肝癌であつたが、共に血清の該酵素価は30~34単位で、臨床症状に比較して低値を示した。

8. 脂 肪 肝

本症例. 肝生検にて肝実質細胞の脂肪変性が著明で脂肪肝と診断されたが、該酵素価は中等度の活性化が認められた。

9. 肝 distoma

本症例 2 年前糞便中に虫卵を発見し、一応治療したが、全身倦怠感が持続していた。入院時、B 及び C 胆汁中に虫卵を認め、肝生検像では異常所見を認めず、該酵素価は略々正常であつた。

10. 肝日本住血吸虫

本症例 1 年前より全身倦怠感、盗汗を訴え、入院時、肝臓 2 横指経触知、脾臓触知せず、貧血は認めず、軽度の肝機能障害を認め 6 月 27 日実施した肝生検で、偶然虫卵が発見された興味ある症例であり、血清該酵素価は中等度であつた。

11. 肝脾症候群

本症例左季肋部の腫瘤を主訴として入院し、入院時貧血はなく、肝臓触知せず、脾臓 8 横指経触知し、

Table 5. Diseases of the Liver

Name of Disease	No.	Name	Sex	Date	F		U. U.	Urine		Serum B mg/dl		Colloidal Reaction			BSP %	
					Serum	Urine		U	B	Total	Direct	Takata	TTT	CCF	30'	45'
Liver Cancer	1	K	♂ 53	8.20	30	15	7.5	+	-	1.30	0.14	+	10	卅	15	10
	2	H	♂	9.23	34	23	9.4	+	-	0.36	0	+	5	+	20	17.5
55			10.10	30	15		+	-	1.09	0.33	+	6	+	22.5	15	

Fatty Liver	1	K	♂ 60	9.19 9.30	25 30			-	-	0.70	0	±	6	±	5	2.5
Liver Distoma	1	K	♂ 23	9.6 9.15	2 5			-	-	0.88	0.33	-	5	-	7.5	5
Liver Japanese Schistosoma	1	I	♂ 56	8.13	27	18		+	-	0.19	0.19	±	7	±	30	25
Hepato-Lienal Syndrome	1	T	♀ 16	8.6 8.15	18 10	14		+	-	0.92	0.37	+	8	+	12	9.5
Hemolytic Jaundice	1	M	♂ 16	8.3 8.10	40 58	30	10	+	±	2.55	1.89	±	8	±	50	30
Non-hemolytic Jaundice	1	T	♀ 20	10.14	40		8.8	+	-	6.25	2.50	+	4	+	40	30

表面は平滑で硬度は少々硬い程度であつた。Banti 氏病と診断され6月3日剝脾術施行し、術後診断はBanti 氏病と確定され、軽度の肝障碍のため治療中にて血清の該酵素価は中等度であつた。

12. 溶血性黄疸

本症例 4年前に黄疸出現し、以後2~3カ月間の間歇期において黄疸が発作的に出現し、ために3年前剝脾術を施行した。その後再度黄疸の出現をみたので入院した先天性溶血性黄疸の1例で肝生検に

て、慢性肝炎(硬変型)を合併しており血清の該酵素価は高価を示し、尿中該酵素価も陽性であつた。

13. 非溶血性黄疸

本症例 2年来軽度の黄疸出現するも、別に自覚症状は無く、貧血、赤血球抵抗減弱等も認められず、常に過 bilirubin 血症を認めた家族性非溶血性黄疸の例で、血清の該酵素価は割合高かつた。

14. 機械性黄疸

症例1及び2 術後疸嚢胆石があつた例で、血清

Table 6. Mechanic Jaundice

No.	Name	Sex Age	Date	F		A\ph B. U.	Urine		Serum B mg/dl		Colloidal Reaction			BSP %	
				Serum	Urine		U	B	Total	Direct	Takata	TTT	CCF	30'	45'
1	O	♂ 45	10.15	40		14	±	+	8.78	7.53	+	10	+		
			11.5	60			-	+	9.43	8.83					
2	H	♂ 48	11.2	60		18.5	+	+	10.59	9.64	-	4	±		
			11.4	65			+	+							
3	O	♂ 71	8.1	72	34	13.6	+	+	9.26	8.88	±	6	±	48	
			3	68	17	15	-	+	7.20	5.83					
			5	69	25		-	+	15.90	14.13					
			10	71	30	10	-	+	7.36	4.80	-	4	±		
4	A	♂ 72	10.24	70		15	-	+	13.63	13.06	+	5	+	60	40
			30	60			-	+							

の該酵素価も漸増して60単位以上を示し、血清 Alkali-phosphatase も10単位以上で高い。

症例 3. 血清の該酵素価は最高72単位に達し、尿中該酵素価も4回の検出にさいし3回まで陽性を示し、術後診断は胆管癌であつた。

症例 4. 血清の該酵素価は最高70単位に達し、術後診断は Vater 氏乳頭部癌であつた。

15. 総括的観察

a) 血清蛋白分解酵素

肝、胆道、脾疾患80例について蛋白分解酵素価を比較検討してみると、該酵素価の最大は胆道癌による機械性黄疸の72単位、次に肝硬変の末期70単位、急性肝炎極期67単位が高く、溶血性黄疸の溶血性分期期58単位、慢性肝炎硬変期、胆嚢症発作期54単位

Table 7. Comparison of Serum Proteinase in the Liver Diseases

Name of Disease	Acute Hepatitis	Chronic Hepatitis	Post-hepatic Syndrome	Chole-cystopathy	Liver Cirrhosis	Liver Cancer	Fatty Liver	Liver Distoma	Liver Japanese Schistosomiasis	Hepato-Liènal Syndrome	Hemolytic Jaundice	Non-hemolytic Jaundice	Mechanic Jaundice	Liver Disease Total and Mean
Case	11	20	8	18	11	2	1	1	1	1	1	1	4	80
Measured Case	37	46	15	33	41	3	2	2	1	2	2	1	10	195
Ferment Value Max. - Min.	67~0	54~0	28~0	54~0	70~0	44~30	30~25	5~2		18~10	58~40		72~40	72~0
Mean	26.9	19.1	16.0	22.4	32.8	31.0	27.5	3.5	27.0	14.0	49.0	40.0	61.6	28.5
Positive Rate %	75.7	71.7	80	75.8	90.2	100	100	100	100	100	100	100	100	1.0
Positive Rate above 50%	10.8	2.1	0	3	24.3	0	0	0	0	0	50	0	90	12.4
Positive Rate above 60%	5.4	0	0	0	7.3	0	0	0	0	0	0	0	80	6.6

は比較的高いが、肝痛は最高44単位で比較的低かつた。該酵素価の各疾患群別の平均値は機械性黄疸、溶血性黄疸、非溶血性黄疸、肝硬変が比較的高価を示し30単位以上であつた。肝、胆道疾患の総平均値は28.5単位で、対照例の内分泌疾患10例23.8単位、消化器疾患（肝、胆道疾患を除く）19例19.3単位、腎疾患14例19.2単位に比較し高価であつた。

蛋白分解酵素活性化につき各疾患別陽性率をみると肝、胆道疾患では平均81%で高く、殊に肝炎後症候群、胆嚢症では該酵素価が低い割合には、該酵素活性化の陽性率が75%以上もあり興味ある所見と考えられた。次に該酵素の活性化より各種疾患を観察してみると、50単位以上は溶血性黄疸、急性及び慢性肝炎、胆嚢症（発作期）であるが、60単位以上を示したものは、機械性黄疸、肝硬変、急性肝炎（極期）等であつた。

急性肝炎の経過に従つて該酵素価の推移を観察すると、表8のように極期に最高の値を示し、症状が緩解するに従つて、該酵素価の漸減がみられ、且つ又陽性率も、第1病月では77%で、1.5病月、2.5病月になると50%と減少がみられた。しかも蛋白分解酵素価は血清 bilirubin 値の正常化より概してやや遅れて陰性化する傾向が観察された。

Table 8. Rise and Fall of the Serum Ferment Value in the Acute Hepatitis

Duration in Days	W	W	W	M	1.5M	M	2.5M	M
	1	2	3	1	1.5	2	2.5	3
Case	1	4	5	9	10	7	4	1
Ferment value	67	47.5	35.4	22.3	13.5	13.4	7	10
Positive Rate %	100	100	100	77.8	50	85.8	50	100

肝疾患以外の対照例167例について観察すると表9のI、IIのように消化器疾患は一般に該酵素価は低いが、胃潰瘍（1例）35単位、胃癌（3例）40単位は比較的高価を示した。循環器疾患でも比較的該酵素活性化の陽性率は高く、殊に本態性高血圧は61%であつた。呼吸器疾患では流行性感冒、老人性肺気腫に比較的高い症例もみられたが、肺癌は2例の平均が4.8単位で低値を示した。腎疾患の中、慢性腎炎、Nephrose等では該酵素価は高く、内分泌疾患は一般に肝疾患に次いで高価を示し、血液疾患では、本態性低色素性貧血例のみに高価がみられ、神経系疾患は一般に該酵素価は低く、又妊娠6カ月の1症例では34単位で比較的高価であつた。

Table 9. (I) Comparative Case of the Various Diseases

Ferment value (Case) Positive Rate %	Digestive Organs				Circulatory Organs			Respiratory Organs					
	Chronic Gastritis	Anorexia Nervosa	Gastro-ptosis	Acute Gastro-enteritis	Duodenal Ulcer	Gastric Ulcer	Essential Hypertension	Heart-failure	Myocardial Degeneration	Lung Tuberculosis	Lung Cancer	Lung Abscess	Moist Pleurisy
19.3 (19) 66.9%	2	1	3	1	4	1	7	4	2	2	2	1	1
	2	1	3	1	4	1	13	7	2	2	8	1	2
Ferment Value 6.5	15	15	3.3	0	9.5	35	10.8	9.3	20	9.5	4.8	0	12.5
Positive Rate % 100	100	100	33.3	0	25	100	61.5	28.5	50	50	23	0	50
Name of Disease	Digestive Organs				Circulatory Organs			Respiratory Organs					
	Gastric Cancer	Intestine Tuberculosis	Habitual Obstruction	Common Mesenterium	Appendix Feces-stone	Bacterial Endocarditis	Arterio-sclerosis	Premature Beats	Dry Mediastinal Pleurisy	Lung Empyema	Influenza		
Case Measured	3	1	1	1	1	1	1	4	2	1	1	1	
Case Ferment Value	3	1	1	2	2	2	2	7	4	1	3	1	
Positive Rate %	40	0	4	2.5	7.5	7.5	0	7.5	4.9	8	19.8	35	
	100	0	100	100	100	100	0	42.8	50	100	100	100	

Table 9. (II) Comparative Case of the Various Diseases

Ferment Value (Case) Positive Rate	Kidney		Internal Secretory Organs				Blood			
	Acute Nephritis	Chronic Nephritis	Idiopathic Kidney- bleeding	Basedow's Disease	Diabetes mellitus	Diabetes insipidus		Pituitary Emaciation	Pituitary Dwarfism	Essential Hypo- Anemia
	19.2 (14) 71.5 %			23.8 (10) 70.0 %						
Name of Disease										
Case	5	6	1	3	1	2	3	1	4	1
Measured Case	8	12	3	10	1	5	3	1	6	5
Ferment Value	9.0	16.2	5.3	12.4	35.0	34.6	25.3	30.0	30.5	14.4
Positive Rate %	62.5	75	33.3	90	100	60	100	100	100	60
Ferment Value (Case) Positive Rate	Blood		Nervous Organs				The Others			
				8.6 (5) 55.5 %						
Name of Disease	Essential Thrombopenic Purpura	Hemorrhagic Diathesis	Lupus erythema- tosis	Sastpic spinal Paralysis	Piere- Marie's Disease	Cerebral Tumor	Adhesive Sub- arachnoi- ditis	Pregnarcy VI M Disease	Hodgkin's Sepsis	Rheumatic Arthritis
Case	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Measured Case	4	1	5	3	1	3	1	1	4	1
Ferment Value	0	0	10.2	14.0	15.0	6.4	8.0	34.0	8.7	30.0
Positive Rate %	0	0	60	100	100	33.3	100	100	50	100

b) 尿蛋白分解酵素

肝, 胆道, 脾疾患43例について尿蛋白分解酵素価を比較検討してみた。尿中該酵素価は血清のそれに比較して一般に低値で, 該酵素価の最大は胆嚢症発作時の44単位で, 次に溶血性黄疸, 肝脾症候群の溶血性分利時40単位で, 機械性黄疸は割合に低く最高34単位で, 機械性黄疸は割合に低く最高34単位であった。該酵素価の平均値も殆んど判定一~±程度で, 唯, 溶血性黄疸, 肝脾症候群, 機械性黄疸のみ25単位以上で判定弱陽性で, 肝疾患の総平均値も21.9単位で判定疑陽性であった。

陽性率から見ると, 機械性黄疸は75%, 溶血性黄疸57%, 肝炎後症候群50%で高く, 肝疾患は平均して40%で中等度であったが, 肝癌の1例は陰性であ

つた。諸種疾患の対照例10例について観察すると, 胃癌, 糖尿病, 敗血症等に陽性例を認めた以外は全て尿中の該酵素は陰性であった。

16. 血清蛋白分解酵素価と肝機能との相関関係
血清蛋白分解酵素価と各種肝機能とを比較検討してみると, 該酵素価は尿 urobilinogen, bilirubin 反応, 血清総蛋白量, A/G 比等とは相関は認められず, 血清 bilirubin 量とは明らかな相関が認められ, 該酵素価陰性例は, 血清総 bilirubin 量は 1 mg/dl 以下であった。次に血清膠質反応を順次に検討すると, 高田氏反応, Gros 氏反応, Weltmann 氏反応, Thymol 濁濁反応, 塩化 Cobalt 反応, 膠質赤反応, Cephalin-Cholesterol 絮状反応, Cadmium 反応等とは密接な相関関係はみとめられないが, 該酵素

Table 11. Mutal Relationship between the Proteinase and Liver Function

Serum Ferment Value	0	1~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79
() Measured Case									
Urine (−) 0 Urobilinogen (±) 1 Test (+) 2 (330) (++) 3 (+++ 4)	0.8	1.05	0.75	1.07	1.25	0.86	0.80	1.50	1.00
Urine (−) 0 Bilirubin (±) 1 Test (+) 2 (330) (++) 3 (+++ 4)	0	0.10	0	0.14	0.19	0	0.50	1.70	4.00
Serum-protein g/dl (285)	7.52	6.94	6.85	6.81	7.01	6.79	6.52	6.81	6.70
A/G (285)	1.23	1.05	1.14	1.11	1.01	0.94	1.70	1.32	1.20
Serum Bilirubin Total mg/dl	0.92	1.29	0.75	1.48	1.66	1.08	2.58	5.19	9.84
Direct (170)	0.33	0.54	0.23	0.77	0.87	0.41	1.78	5.02	8.37
Takata's (−) 0 Test (±) 1 (245) (+) 2 (++) 3 (+++ 4)	0.55	0.93	0.85	0.77	1.68	2.0	1.55	2.40	1.00
Gross's (−) 0 Test (±) 1 (245) (+) 2 (++) 3 (+++ 4)	0.65	1.0	0.64	0.73	1.63	2.14	1.50	2.20	1.10
Weltmann's Test (235)	7.20	7.44	7.55	7.19	7.81	7.57	7.60	7.60	7.30
Thymol Turbidity Test (245) M. U.	3.85	4.79	4.21	5.18	5.39	6.0	6.07	5.80	4.50
Cobalt Chloride Test (245)	4.91	5.31	5.08	4.89	5.71	6.0	6.0	6.25	4.80
Scarlet-Red Test (245)	1.81	2.02	2.21	2.06	2.40	2.57	2.80	3.0	2.66

Note: Results were displaced with numerals as follows: − 0, ± 1, + 2, ++ 3, +++ 4

Table 12. Mutual Relationship between the Proteinase and Liver Function

Serum Ferment Value		0	1~9	10~19	20~29	30~39	40~49	50~59	60~69	70~79
() Measured Case										
Cephalin Cholesterol Flocculation Test (215)	(-) 0 (±) 1 (+) 2 (++) 3	0.88	1.37	1.54	1.44	2.05	2.0	1.55	2.40	1.33
Cadmium Test (235) r.		6.25	6.81	7.36	7.86	6.56	7.71	7.20	6.16	8.0
Bromsulphalein Test %	30' (132)	8.57	13.55	9.31	12.01	18.86	19.17	24.75	30.50	48.0
	45' (130)	3.23	8.62	5.19	7.64	15.09	10.0	18.75	21.05	
Alkaliphosphatase (74) B. U.		4.78	5.86	6.13	5.48	6.36	5.33	7.22	9.32	11.8
Degree of Obstruction Liver Biopsy (25)	Obstruction in Liver Parenchymum	1.33	0.66	1.80	1.75	2.50	1.50	1.50	2.0	0
	Stasis in Lymph Bahn	0.66	0	0	0	0	0	0	0	1.0
	Increase of Bile ducts	0.66	0	0.80	0.25	0	0	0.25	0.50	0
	Cell Infiltration in Interstitium	1.66	0.66	1.20	0.75	0.75	0.50	0.50	1.0	0
	Increase and Fibrosis in Interstitium	1.33	0.33	1.40	1.50	2.25	0	1.50	2.50	1.0

Note : Results were displaced with numerals as follows: - 0, ± 1, + 2, ++ 3, ≡ 4

価20~29単位まで, Cadmium 反応, 3039単位まで, Weltmann 氏反応, 40~49単位まで, 高田, Gross 氏反応, Cephalin-Cholesterol 反応, 50~59単位まで, Thymol 濁濁反応, 60~69単位まで, 塩化 Cobalt 反応. 膠質赤反応らは, 該酵素の活性価の増加に従つて, 膠質反応の陽性度も一般に平均的に強度となり, 該酵素価が肝機能の障度とやや平行する傾向が認められたが, 60単位, 70単位の高度の酵素価では膠質反応の陽性度は逆に少なかった. 又 Bromsulphalein 試験とは比較的相関があり, 血清 Alkali-phosphatase とは明らかな相関が認められた. 肝生検像25例につき検討すると, 肝の組織学的変化(肝実質細胞の変性, 壊死, 間質の増殖, 線維化等)と該酵素価とは比較的相関が認められた.

IV. 総括並びに考按

Abderhalden 氏蛋白分解酵素の本態については未だ不明であり, 血清蛋白分解酵素の肝疾患についての詳細な報告はみられず, 尿蛋白分解酵素についても亦, Ernst von Tentzer⁸⁾⁹⁾ は胎盤, 癌組織を基質として, 肝硬変, 肝炎症例で陽性例を認めたと記

載した報告があるに過ぎない.

肝, 胆道疾患において蛋白分解酵素が増加する機構に関しては, 高橋¹⁴⁾の血清 Alkali-phosphatase の場合と同じく, 肝内, 肝外胆道閉塞のある場合, 著者の成績では蛋白分解酵素は増加し, 肝硬変, 溶血性黄疸等で血清 bilirubin の増量が認められなくても蛋白分解酵素が増加する. 又機械性黄疸即ち胆道閉塞時, 蛋白分解酵素価の高価を示すがその活性化の増加は略々閉塞の程度と平行し, 特に Vater 氏乳頭部癌の症例で最高値をみたのは, 胆汁の排泄障害に加うるにいわゆる癌毒素に依る生体内代謝の異常等の関与が考えられる.

癌疾患の血清蛋白分解酵素の消長には, 著者の成績では, 測定例数20例中該酵素の活性化の陽性率81%即ち機械性黄疸6回100%, 肝癌3回100%, 胃癌3回100%, 肺癌8回25%の陽性率を示し該酵素価の平均値は34.6単位で低く, 尿中の該酵素価につき9例中その活性化の陽性率は41%(機械性黄疸4回75%, 肝癌2回0%, 胃癌1回100%, 肺癌2回0%)で低率を示し, 癌診断への応用は困難と考えられた.

血清 Alkali-Phosphatase は、機械性黄疸時には 15 B¹⁵、U¹⁶ 以上に増加する場合が多く、黄疸の鑑別診断に応用されているが、血清蛋白分解酵素とは明らかな相関関係を示した。Popper & Schaffer¹⁷ によると、Alkali-phosphatase 15B. U. 以上の陽性率の分布は、急性肝炎122例5.7%、肝硬変249例6.4%、機械性黄疸72例57%で、血清蛋白分解酵素価についての著者の成績ではその活性価が60単位以上は、急性肝炎37例で5.4%、肝硬変41例で7.3%、機械性黄疸10例で80%を示し、大体 Popper らの Alkali-phosphatase の成績と類似の傾向を示した。血清 Glutamic oxaloacetic transaminase (GO-T) は急性肝炎では鋭敏に反応し、極期には20~500¹⁸ 単位にも達するが、血清蛋白分解酵素は20~60単位程度であり、反対に GO-T は機械性黄疸では比較的軽度で33~70¹⁹ 単位であつたが、血清蛋白分解酵素は40~72単位で高値を示した。血清及び尿蛋白分解酵素価の消長は、急性肝炎の臨床経過をよく反映し、再発、再燃、慢性化によりその活性値が変化し、軽症の肝炎や、肝炎後症候群の症例にも鋭敏に反応し、急性肝炎、慢性肝炎、肝炎後症候群の順に該酵素価は漸減しているが、慢性肝炎でも再発、再燃及び病状の進行性のものは急性肝炎と同様該酵素価は高値を示している。又肝硬変ではその活性価が漸増し、しかも肝硬変症では肝機能代償性の場合には中等度であるが、非代償性、活動性の場合には、蛋白分解酵素の活性価は上昇がみられる。更に胆嚢症の発作時、肝硬変で腹水貯留等をきたし悪化した場合、胆血症、肝脾症候群、溶血性黄疸の溶血性分利期、癌性肝外性胆道閉塞等の症例では該酵素価の急増がみられ、肝炎恢復期、胆嚢症の発作の間歇期、肝硬変の肝機能代償時期には、該酵素の活性化はみられず正常範囲にとどまつた。

肝内閉塞性黄疸と肝外閉塞性黄疸との鑑別については、前者は該酵素価が発病初期では40~60単位で、以後はむしろ漸減する傾向にあるが、後者は病初期より該酵素価は漸増する傾向にあり、特に該酵素価

70単位以上の場合には悪性腫瘍による胆道閉塞等が疑われ、血清 Alkali-phosphatase より鋭敏に病状を反映し、臨床鑑別診断上興味ある所見と考えられる。従つて上述の事実より臨床的に本酵素の測定は肝疾患の病状、予後の判定及び臨床鑑別診断上有意なものと考えられた。

V. 結 論

肝、胆道疾患について血清及び尿中の蛋白分解酵素を測定し、その臨床的意義について検討し次のような結論がえられた。

1) 肝、胆道疾患に於いては血清蛋白分解酵素価は比較的高値を示し、尿蛋白分解酵素も40%程度の陽性率がみられた。

2) 血清蛋白分解酵素価は機械性黄疸、溶血性黄疸、急性肝炎、肝硬変ではその活性価は高く、肝癌、胆嚢症、慢性肝炎等のそれは中等度であつた。

3) 尿該酵素価は機械性黄疸、溶血性黄疸、肝脾症群ではその活性化がみられ、該酵素の活性化を示した症例は機械性黄疸、溶血性黄疸、肝炎後症候群、急性肝炎等ではそれぞれ40%以上にみとめられた。

4) 機械性黄疸は血清蛋白分解酵素価は平均61.6単位で肝疾患中最も高値を示し、尿蛋白分解酵素価でも活性値を示したものが75%にみられ最高で、黄疸の鑑別診断上興味ある所見を示した。

5) 血清蛋白分解酵素価は、血清 bilirubin 量、血清 Alkali-phosphatase 等とは明らかな相関関係を示したが血清総蛋白量及び血清膠質反応等とは相関を認めえなかつた。

(本論文要旨は、第44回消化機病学会、昭和32年11月岡山医学会通常例会に発表した。

稿を終るに当り御懇篤なる御指導と御校閲の勞を賜つた恩師小坂教授並びに長島助教授に深甚なる謝意を捧げます。

文 献

- 1) Abderhalden, E.: Abderhalden'sche Reaktion. (1922).
- 2) 東恭則 日本婦人科学会雑誌, 18 (大正12).
- 3) 東恭則 東京医学会雑誌, 38 (大正13).
- 4) 笠森周護 日本婦人科会雑誌, 18 (昭12).
- 5) 小塚龍生・レブラ, 8, 150 (昭12).
- 6) Abderhalden, E. & Baudze, S.: Fermentforsch. 11, 361 (1930).
- 7) Abderhalden, E. & Fablau, G.: Fermentforsch. 17, 457 (1945).
- 8) Ernst von Tentzner: Z. für Krebsforsch. 59, 74 (1953).

- 9) Ernst von Tentsner: Deutsh. Med. Wschr. 47, 19 (1955).
10) 東恭則: 千葉医学会雑誌, 3 (大正14).
11) 木内幹: 日本婦人科雑誌, 32, 1979 (昭12).
12) 都能重忠: 福岡医学雑誌, 33, 1236 (昭15).
13) Abderhalden, E.: Abwehr-fermente. (1944).
14) 高橋忠雄: 臨床病理学大系, 7, 359 (昭32).
15) Robert, S.: Brit. J. Exp. Med. 11, 329 (1953).
16) 高橋忠雄: 臨床内科小児科, 9, 149 (1954).
17) Popper, H. & Schaffer, F.: J. A. M. A. 150, 1367 (1952).
18) Wroblewski, F., Jervis, G. & La Due: Ann. Int. Med. 45, 382 (1956).
19) 原田尚: 日本消化機病学会雑誌, 54, 267 (昭32).

Studies on Proteolytic Enzyme in Diseases of the Liver and Bile Ducts

Part II Studies on Diseases of the Liver and Bile Ducts and Abderhalden's Proteolytic Enzyme.

By

Yuroku Ueda

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

conclusions

Proteolytic enzyme in serum and urine was measured and its clinical significance was observed on diseases of the liver and bile ducts. And the results were as follows.

1. In diseases of the liver and bile ducts, the value of serum proteolytic enzyme showed relatively high and urinary proteolytic enzyme also showed the positive rate of 40%.
 2. As for the value of serum proteolytic enzyme, the activity value was high in mechanical jaundice, hemolytic jaundice, acute hepatitis and liver cirrhosis and it was moderate in liver cancer, cholecystopathy and chronic hepatitis.
 3. Urinary proteolytic enzyme showed the activity in mechanical jaundice, hemolytic jaundice and hepatosplenic syndrome and it was found over 40% in the cases showing the activity of urinary proteolytic enzyme, i. e. mechanical jaundice, hemolytic jaundice, post-hepatic syndrome and acute hepatitis etc.
 4. In mechanical jaundice, the value of serum proteolytic enzyme was 61.6 unit on the average and it showed the highest value in liver diseases, and the value of urinary proteolytic enzyme showed the activity value in 75% of the cases and it was the highest rate and it was interested in making the differential diagnosis of jaundice.
 5. The value of serum proteolytic enzyme showed the distinct relation with the serum bilirubin and serum alkaliphosphatase, but it did not show any relation with the total serum protein and serum colloidal reaction.
-