

【144】

氏名	三浦克朗 み 浦 克 朗 うら かつ ろう
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第213号
学位授与の日付	昭和40年6月22日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	肝・胆道疾患における血清ロイシンアミノペプチダーゼとそのアイソザイムに関する臨床的研究
論文調査委員	(主査) 教授 三宅 儀 教授 脇坂行一 教授 高安正夫

論 文 内 容 の 要 旨

最近の臨床酵素学の発展には目覚ましいものがあり、肝領域においても多数の酵素がとりあげられ、さらには isozyme の導入によって肝疾患の診断あるいは病態生理の解明に著しい進歩がもたらされつつある。

Leucine aminopeptidase(LAP) の臨床面への応用に関する報告は多数みられるが、活性阻害剤あるいは isozyme の導入によるより精細な臨床的研究に関してはいまだ皆無に等しい。著者は LAP の臨床的研究を行なうに際し第1篇では L-leucylglycine (LG-LAP), 第2篇では L-leucyl- β -naphthylamide (LN-LAP) を基質としてとりあげ、主として肝、胆道疾患における血中活性値の変動、電気泳動による isozyme の分離、活性阻害剤として D-leucine 添加による活性値の変動、肝その他の臓器内活性値を測定し、系統的に血清 LAP の臨床的意義を追求した。

血清 LG-LAP は186例について延234回の活性値測定を行なったが、急性肝炎、肝癌で高活性がみられ、閉塞性黄疸、肝硬変症、慢性肝炎がこれに続いた。肝炎では急性期に最高の活性を示し、病状の良転にしたがい各種機能検査よりも遅れて正常化する傾向がみられ、肝炎の予後判定に際して有力な指標たり得ると考えられた。

血清 LG-LAP から5ケの isozyme を分離し得た。肝炎では γ -globulin 位の活性峰が、肝癌、膵頭癌では α_1 -globulin 位の活性峰が増大する傾向があったが、いずれの疾患においても正常者にみられない新たな活性峰は出現しなかった。血清 LG-LAP の活性測定に際して60例について D-leucine 添加の影響を検した結果、腫瘍性疾患では水解の促進、非腫瘍性疾患では水解阻害の傾向がみられた。

血清 LN-LAP は277例について延347回、活性値測定を行なった結果、肝癌で最高の活性がみられ、膵頭癌、肝内性閉塞性黄疸、胆道癌、胆石症、胆嚢、胆道炎、肝炎、膵炎、肝硬変症がこれに続いた。腫瘍性疾患では活性値は上昇しないが肝転移をきたすと高活性を示し、また原発性肝癌でも高活性がみられ、臨床上本症と鑑別の困難な肝硬変症、慢性肝炎の症例との間に活性値の大きな差違が認められた。すなわ

ち血清 LN-LAP 活性測定は原発性、転移性肝癌の診断あるいは鑑別診断に有力であり、とくに臨床的には潜伏型の肝癌の発見に極めて有力な手段と考えられた。

D-leucine 添加の影響を136例について検した結果、腫瘍性疾患における活性値増大の傾向、非腫瘍性疾患における活性値減弱の傾向は LG-LAP の場合、も一層著明であった。LN-LAP の isozyme は正常および肝炎血清では α_1 -globulin 位に一致して、単一の大きな活性峰を示したが、閉塞性黄疸、肝癌では β -globulin 位に第2の活性峰が出現し、また症例によっては γ -globulin 位に第3の活性峰を示すものもあった。肝内 LN-LAP は α_1 -globulin 位に、胆汁内 LN-LAP は β -globulin 位に主活性峰を有した。すなわち isozyme pattern としては肝細胞成分は α_1 -globulin 位に、胆汁成分は β -globulin 位に主活性峰を有すると考えられた。肝内 LN-LAP 活性測定の結果、担癌生体における肝内 LN-LAP 活性の上昇が認められた。これらのことから肝癌、閉塞性黄疸における血清 LN-LAP 活性上昇の機序として、胆道閉塞による胆汁内 LN-LAP の血中への移行、二次的な肝細胞破壊による肝内 LN-LAP の血中への逸脱が考えられ、肝癌の際はさらに腫瘍周辺部分における酵素蛋白産生、担癌という条件による肝内 LN-LAP の増加などがこれに加わると考えられた。

以上血清 LAP の測定は L-leucylglycine を基質とした際は主として肝炎、L-leucyl- β -naphthylamide を基質とした際は肝癌、閉塞性黄疸の診断上有意義であり、D-leucine 添加による活性値の変動および isozyme の検討をこれに加えれば、さらに診断的価値が増大するとの結論を得た。

論文審査の結果の要旨

血清酵素による診断には臓器特異性ならびに疾患特異性の高いことがとくにのぞまれるが、著者は肝胆道疾患の診断に関連して血清 leucine aminopeptidase について臨床的研究を行ない、isozyme の分離と競合阻害剤の導入を行なった結果つぎの成績を得た。L-leucylglycine を基質とした場合は肝炎の診断および予後判定に有力である。本酵素の血中 isozyme は5個の活性峰に分離し得るが、肝炎のさいには isozyme の応用によって診断的価値を増大せしめ得る。また、疾患特異性を高めるため測定にさいして D型 leucine を添加すると悪性腫瘍患者血清では水解促進の傾向がみられ、非腫瘍性疾患では水解阻害の傾向がみられた。L-leucyl- β -naphthylamide を基質とした場合は閉塞性黄疸ならびに肝癌の診断にとくに有力であった。

本酵素の血中、肝内および胆汁の isozyme は1~3の活性峰に分離し得るが、その pattern から、肝細胞からの逸脱、胆汁からの血中への移行を推定し得られ、診断上の有用性が認められた。

また、D型 leucine 添加の効果は悪性腫瘍患者血清で水解の促進される傾向が L-leucylglycine leucine aminopeptidase に比しより著明なことを認めた。本論文は学問的に有益であって医学博士の学位論文として価値あるものと認める。