

肝・胆道疾患におけるミトコンドリア GOT と オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ

川崎医科大学 消化器内科¹⁾, 中央検査部²⁾, 公衆衛生³⁾

山本 晋一郎, 山下 佐知子
大橋 勝彦, 平野 寛¹⁾
上田 智, 木原 福女²⁾
角南 重夫³⁾

(昭和53年2月23日受付)

Mitochondrial GOT and ornithine carbamyl transferase in hepatobiliary diseases

Shinichiro Yamamoto, Sachiko Yamashita
Katsuhiko Ohashi, Yutaka Hirano¹⁾
Satoshi Ueda, Fukume Kihara²⁾
and Shigeo Sunami³⁾

Division of Gastroenterology, Department of Medicine¹⁾,
Department of Clinical Pathology²⁾ and Department
of Public Health³⁾, Kawasaki Medical School

(Accepted on Feb. 23, 1978)

肝・胆道疾患患者 86 名について血清中ミトコンドリア GOT (mGOT) およびオルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT) 活性を測定した。正常人の mGOT 値は 3 ± 1.1 単位で、OCT 値は 2.5 ± 1.05 単位であった。両者とも急性肝炎、慢性活動性肝炎および肝癌において高値を示し、慢性非活動性肝炎および肝硬変では低値にとどまった。各疾患における mGOT と OCT の経時的変化は各々特徴的なパターンを示し、予後判定に有用であった。mGOT と OCT は極めてよく相関し ($r=0.811$)、肝障害の重篤度に関して有力な情報を提供する。

Mitochondrial GOT (mGOT) and ornithine carbamyl transferase (OCT) activities were studied in the serum of 86 cases with hepatobiliary disorders. The serum levels of mGOT and OCT in 24 normal controls were 3 ± 1.1 and 2.5 ± 1.05

units, respectively. Both activities were elevated in acute hepatitis, chronic active hepatitis and liver cancers and remained at low level in chronic inactive hepatitis and liver cirrhosis. Serial measurements of mGOT and OCT revealed characteristic patterns in each disease and were thought to be useful in assessing the prognosis. Correlation between mGOT and OCT was high ($r=0.811$) and measurements of both activities could give us useful information in defining the severity of hepatic diseases.

はじめに

血清トランスアミナーゼのうち GOT には2種のアイソザイムが存在し、上清分画に存在する sGOT とミトコンドリア由来の mGOT から成る¹⁾ことが明らかにされた。一方オルニチンカルバミルトランスフェラーゼ (OCT) もミトコンドリア局在酵素として知られている²⁾。mGOT, OCT とともにその測定法の煩雑さから臨床検査として応用されるまでには至らなかった。最近になってそれぞれの測定用キットが発売され、簡便に測定することが可能となった。そこで我々は各種肝、胆道疾患患者を対象に、mGOT と OCT を同時に測定し興味ある結果を得たので報告する。

対象

健常対照群には特定の疾患を有さず血清トランスアミナーゼが正常である人24名を選び、疾患群として急性肝炎 (A. H.) 7名、慢性非活動性肝炎 (C. I. H.) 10名、慢性活動性肝炎 (C. A. H.) 25名、肝硬変 (L. C.) 17名、肝癌 (L. Ca.) 16名および閉塞性黄疸 (Ob. J.) 11名の86名、合計110名を対象とした。

方法

mGOT の測定は栄研製のキットを使用した。この測定法の原理は sGOT に対する抗体を使用し、被検血清中 sGOT を特異的に除去したのち残存する mGOT の活性を測定するものである。すなわち、まず抗ブタ sGOT 抗体の凍結乾燥標品に被検血清を加えて攪拌振盪し、5

分間放置したのち、この混合液を抗ブタ sGOT 抗体で感作したヒツジ赤血球に加えて5分間室温に保ち、被検血清中に含まれている sGOT をヒツジ赤血球に結合させ遠心分離後除き、上清に残った GOT 活性を mGOT とした。単位は I.U./l で表わす。

OCT の測定には和光純薬製キットを用いた。測定法は次の原理にもとづく。すなわち血清にウレアーゼを作用させてシトルリンと類似呈色を示す尿素を分解させ、この尿素分解血清に L-オルニチンとカルバミルリン酸を含む基質緩衝液を添加すると血清中に含まれる OCT の量に比例してシトルリンが生成される。生成したシトルリンは強酸性下でジアセチルモノオキシムおよびチオセミカルバジドと共に加熱すると 530 nm に最大吸収を有する赤色色素を生じる。この赤色の 530 nm での吸光度を測定することにより単位時間内に生成されるシトルリンの量が求められ、得られたシトルリンの生成量から血清中に含まれる OCT 活性が算出される。まず血清 0.5 ml にウレアーゼ 10 mg を加えて混合溶解させ、37°C、5分間加温すると尿素分解血清が得られる。ついで尿素分解血清 0.2 ml に基質緩衝液を 1 ml 加えて 37°C、20分間加温し、発色試薬 4 ml を加え振盪混和し、沸とう水中で8分間加熱する。冷却後 530 nm で吸光度を測定する。単位は μM of citrulline produced/min/l であらわされる。

結果

- 1) 各種肝・胆道疾患における mGOT 値 Fig. 1 に示すように正常人は平均 3.3 単位、

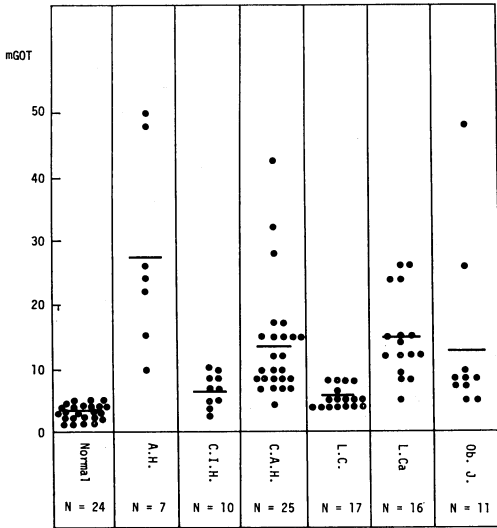


Fig. 1. Serum mGOT activity in hepatobiliary diseases.

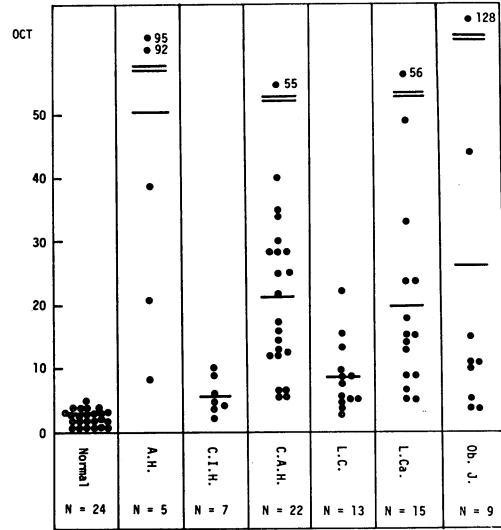


Fig. 2. Serum OCT activity in hepatobiliary diseases.

A. H. は 27.7 単位, C. I. H. は 6.6 単位, C. A. H. は 13.4 単位, L. C. では 5.4 単位, L. Ca. は 14.8 単位, Ob. J. では 12.6 単位であった。A. H., C. A. H. および L. Ca. では 10 単位以上の活性値を示すものが多く, C. I. H. や L. C. では低値にとどまった。このことは病変の活動性の程度を示すものと考えられる。また Ob. J. では 10 単位以下のものが多いが, 胆石の嵌頓例では高値をとるものもみられた。

している。C. I. H. や L. C. では低値を示すものが多かった。Ob. J. については低値を示すものが多かったが, 胆石嵌頓による急性胆道閉塞例では 128 単位と極めて高値を示すものがあった。

2) 各種肝・胆道疾患における OCT 値

Fig. 2 は各種肝・胆道疾患の OCT 値を示したものであるが, 正常人は平均 2.7 単位, A. H. は 50.9 単位, C. I. H. は 5.6 単位, C. A. H. は 21.6 単位, L. C. は 8.5 単位, L. Ca. では 19.7 単位, Ob. J. は 25.8 単位であった。A. H., C. A. H., L. Ca. では 20 単位以上の高値を示すものが多く, mGOT と同様に活動性の病変の存在を示唆

3) mGOT と他の肝機能検査との相関
mGOT は血清総 GOT (mGOT+sGOT) とは, $\gamma=0.679$ の相関があり (Fig. 3), GPT と

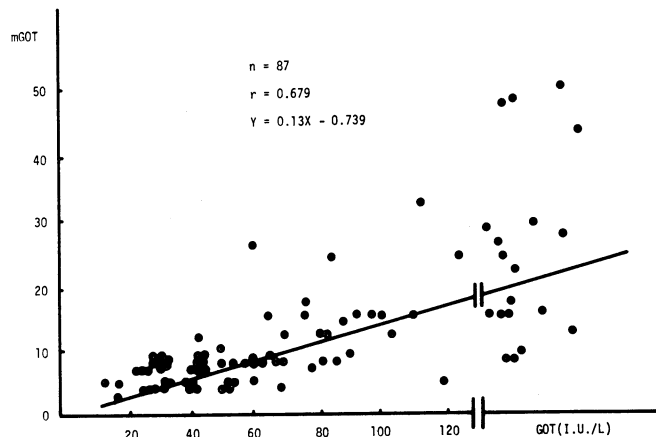


Fig. 3. Correlation between mGOT and total GOT.

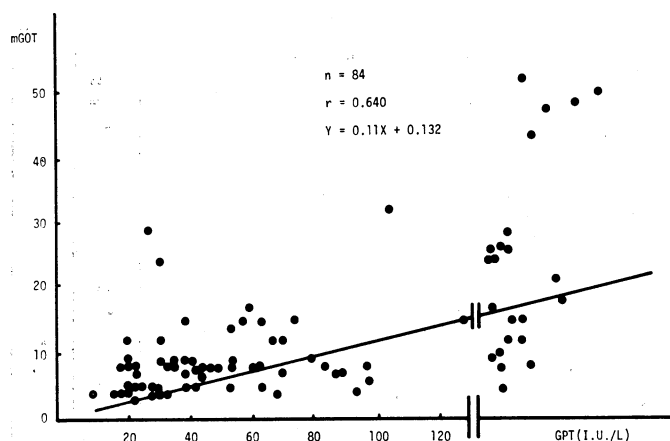


Fig. 4. Correlation between mGOT and GPT.

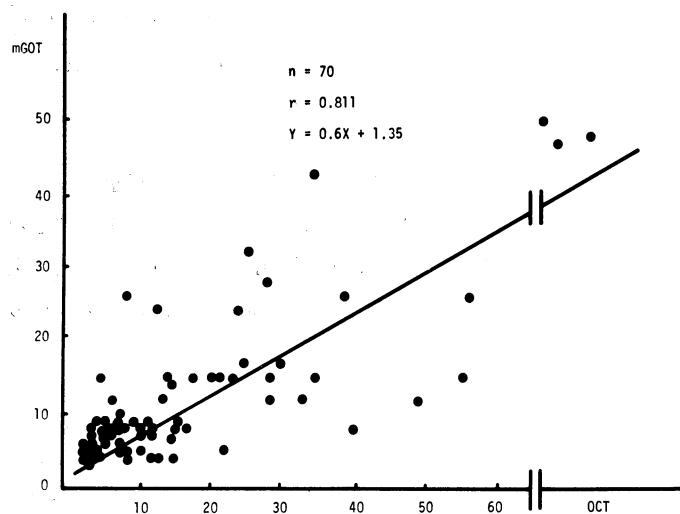


Fig. 5. Correlation between mGOT and OCT.

も $\gamma=0.640$ の相関を示した (Fig. 4)。さらに OCT とは $\gamma=0.811$ という高い相関が得られた (Fig. 5) が、血清ビリルビン、アルカリホスファターゼおよび ICG とは全く相関を認めなかった。

4) 肝・胆道疾患における mGOT と OCT の経時的変化

各種肝・胆道疾患について mGOT と OCT を経時的に測定した。その代表的な例を呈示する。Fig. 6 は肝生検により慢性活動性肝炎と診断された 42 歳女性例の急性増悪期より寛解期に至る経過を示したものである。mGOT は

総 GOT の低下に伴って直線状の下降を示したが、OCT はいく分遷延しながら低下していく傾向が認められた。Fig. 7 は 46 歳男性で腹腔鏡により甲型肝炎と診断された症例であるが、総 GOT は低値で変動に乏しかったが、mGOT、OCT とともに変動が少なく、総 GOT の動きとほぼ一致していた。Fig. 8 は 52 歳女性で剖検により脾体部癌の肝転移を確認された症例で、総 GOT の増加とともに mGOT、OCT は並行して増加したが、末期において総 GOT の増加に比して mGOT、OCT の増加がより急峻であり、このことは肝癌末期における総 GOT の増加には mGOT の増加の度合いが sGOT のそれより多いことを示唆しているものと考えられる。Fig. 9 は 60 歳女性にみられた胆石発作例であるが、発作時総 GOT が 250 単位であるのに対し、mGOT は 47.5 単位、OCT は 127.5 単位と高値を示した。とくに OCT 値は mGOT 値の倍以上であり特異的な点と考えられた。

考 察

今回我々は新しく考案された mGOT および OCT の測定用キットを用いて肝・胆道疾患者を対象に検討を加えた。その結果、mGOT と OCT はよく相関し、活動性の病変のあるときは両者共高値を示すこと、また経時的変化の観察により、疾患にそれぞれ特有の変動を示す事実を知った。従来 mGOT および OCT は、測定法の煩雑さから臨床に应用されるまでには至らなかった。今回使用したキットは簡便に利用しえ、また再現性も極めてよい測定法であることが明らかとなった。mGOT については、川

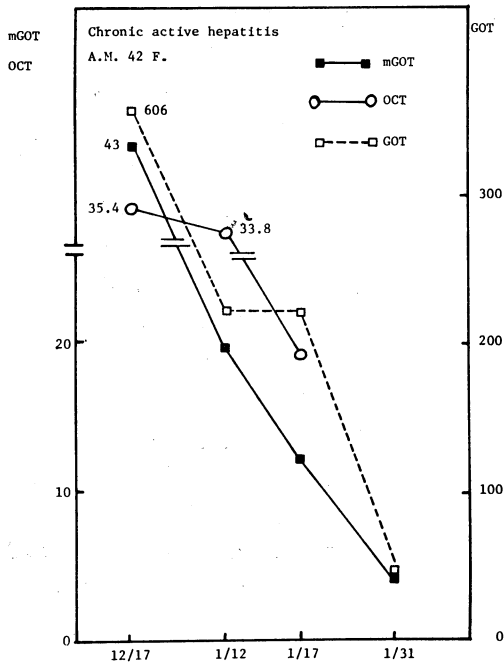


Fig. 6. Serial changes of serum mGOT and OCT in chronic active hepatitis.

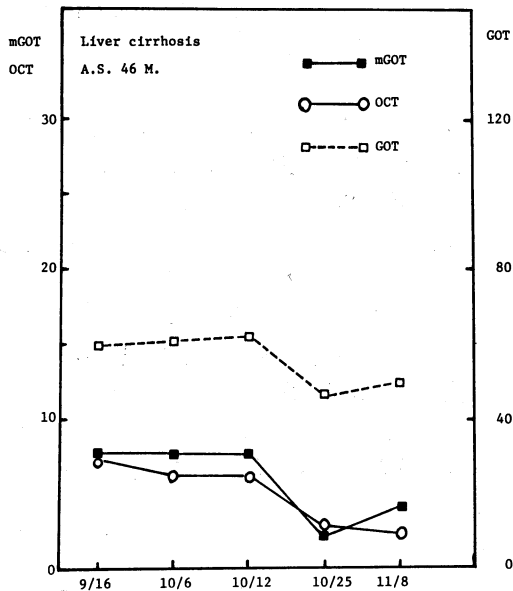


Fig. 7. Serial changes of serum mGOT and OCT in liver cirrhosis.

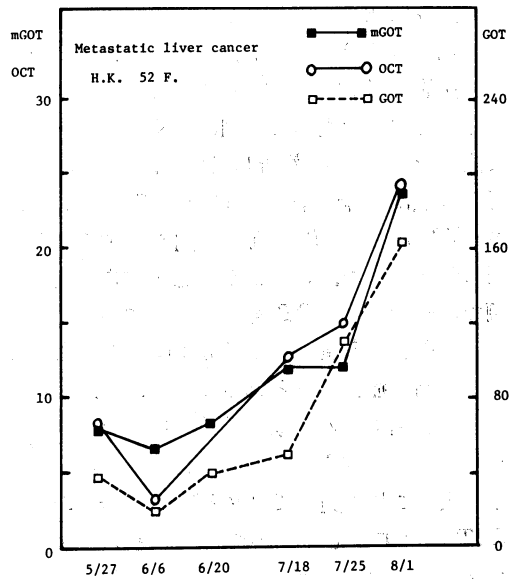


Fig. 8. Serial changes of serum mGOT and OCT in metastatic liver cancer.

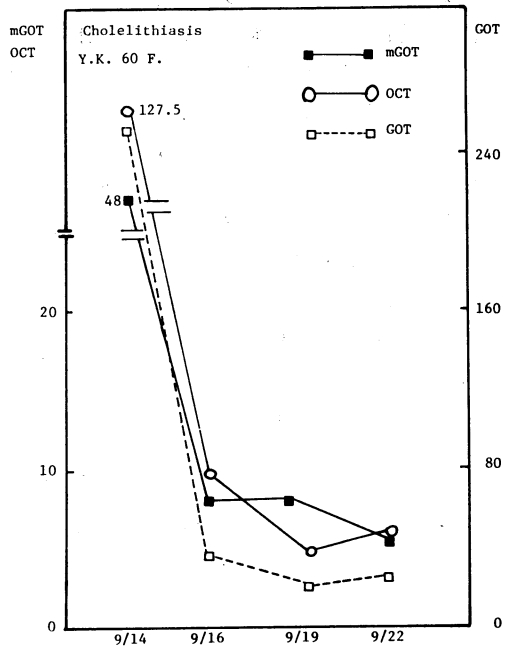


Fig. 9. Serial changes of serum mGOT and OCT in cholelithiasis.

口ら³⁾が澱粉電気泳動法を用いて肝疾患 41 例につき検討した結果、総 GOT が 200 単位を越える急性肝炎例では全例 mGOT が出現し、肝硬変では総 GOT が高値を示すものでも mGOT

は出現しなかったと報告している。大城ら⁴⁾は 265 単位を越える慢性肝炎、肝硬変および転移性肝癌各々 1 例に mGOT が出現したとしている。これらの 2 報告はいずれも測定法の感度が

鈍く、今回我々の用いたキットでは正常人を含め全例に mGOT 活性を証明しえた。奥山ら⁹⁾は肝疾患 83 例について検討を行ない、肝の広汎な変性壊死を生じた症例、とくに劇症肝炎例で高値を示したと報告している。今回我々の得た成績は上記諸報告とほぼ一致しており、mGOT が総 GOT と高い相関を有することが明らかとなった。このように総 GOT の高い症例では一般に mGOT も高値を示すが、中には総 GOT 値が高値でなくても mGOT の占める割合が高い症例がみられることがある。我々は劇症肝炎例でその極期に総 GOT の低下にもかかわらず mGOT が高値にとどまった例を報告した⁹⁾。これに関して亀井ら⁷⁾は mGOT の総 GOT に対する比(百分率)を重視しており、大多数の症例では百分率が正常人のそれより小さく、総 GOT の増加は膜透過性の変化にもとづく sGOT の遊出によるもので、したがって sGOT の占める割合が多くなると説明している。また百分率の高い症例では細胞のオルガネラの障害による mGOT の増加にもとづくものであるとしている。事実 Fig. 8 で示したように転移性肝癌例で7月25日の百分率は10.8%であるのに対して8月1日には14.6%と増加を示し、肝癌末期における肝細胞の広汎な破壊にもとづく mGOT の増加の方が sGOT のそれを上まっていることを示唆している。従って mGOT の絶対値のみにて肝疾患の予後判定を行なうだけでは不十分で、mGOT 値と同時に百分率も同時に検討する必要があると考えられる。

血清 OCT 値については1961年 Reichard⁸⁾および辻⁹⁾により検討がなされ、慢性肝炎、肝硬変および胆道疾患で軽度上昇がみられるが、

肝以外の諸疾患では OCT の上昇はなく、極めて肝疾患に特異的であることが指摘された。武田ら¹⁰⁾は、肝炎で血清トランスアミナーゼの変化に先行して OCT の上昇があること、またショック、火傷、膿瘍等のある場合にも OCT 活性が上昇することを指摘している。その後大屋ら¹¹⁾は、我々と同じキットを用いて、急性肝炎、慢性活動性肝炎では高値を示すものが多く、慢性肝内胆汁うっ滞例で OCT 活性が異常高値を示したと報告している。

以上血清 mGOT と OCT 値を同時に測定し、両者は極めて高い相関関係があること、また総 GOT の変動とほぼ並行することが明らかとなったが、慢性肝炎例でみられた両者の活性値の低下速度の違いや、胆石発作時の OCT 値の異常上昇等、両者の間に微妙な差異がみられる点もあり、今後の検討が必要である。

結 論

各種肝・胆道疾患 86 例について血清 mGOT および OCT 活性を同時に測定し、次の結果を得た。

- 1) mGOT と COT は極めてよく相関し、血清総 GOT の変動とほぼ一致した。
- 2) mGOT, OCT はいずれも急性肝炎、慢性活動性肝炎、肝癌で高値を示し、慢性非活動性肝炎、肝硬変では低値にとどまった。
- 3) mGOT および OCT の経時的測定を行なうことにより各疾患に特有の変動がみられ、予後判定に有用であると考えられた。
- 4) 肝細胞の破壊の程度が強くなるにつれて mGOT の総 GOT に対する比率が増加する。

文 献

- 1) Wada, H. and Morino, Y.: Comparative studies on glutamic-oxalacetic transaminase from the mitochondrial and soluble fraction of mammalian tissues. *Vitamines and Hormones*, 22: 411—444, 1964.
- 2) Reichard, H.: Ornithine carbamyl transferase activity in human tissue homogenates. *J. Lab. Clin. Med.*, 56: 218—221, 1960.
- 3) 川口正光, 佐野良英, 高木 新: Transaminase (GOT, GPT) に関する研究. 第1報. 肝障害時にお

ける肝細胞上清および mitochondria GOT, GPT 活性の変動ならびに同血清 GOT の電気泳動 pattern について. 日内誌, 54: 1138—1146, 1965.

- 4) 大城 孟, 小林延行, 藤本輝夫, 阪本俊一, 鶴飼 卓, 浜 正純, 久保田進三郎, 太田宗夫, 岡村 純, 村上丈夫, 渡辺建彦: 肝疾患とミトコンドリア GOT. 肝臓, 11: 186—193, 1970.
- 5) 奥山澄彦, 加藤陽一郎, 船山 英, 日下部篤彦, 原 建樹, 山脇忠晴, 黒川 晋, 稲垣孝雄, 伊藤庄三: 肝疾患における血清ミトコンドリア GOT の変動とその臨床的意義について. 日消誌, 73: 1163—1168, 1976.
- 6) 山本晋一郎, 上田 智, 山下佐知子, 大橋勝彦, 平野 寛, 角南重夫: 肝・胆道疾患における mGOT と OCT の臨床的意義. 医学のあゆみ, 105: 826—828, 1978.
- 7) 亀井幸子, 大久保昭行, 森 茂子, 笹岡純代, 岩崎泰彦, 河野信博: 血清 GOT アイソザイム測定とその臨床的意義—アイソザイム分画法の検討と肝疾患への応用—. 日消誌, 74: 1539—1546, 1977.
- 8) Reichard, H.: Ornithine carbamyl transferase activity in human serum in diseases of the liver and the biliary system. J. Lab. Clin. Med., 57: 78—87, 1961.
- 9) 辻 功: 血清オルニチンカルバミルトランスフェラーゼの実験的並びに臨床的研究. 日消誌, 58: 1323—1332, 1961.
- 10) 武田博士, 鎌野孝和, 上山泰男, 本庄一夫: オルニチンカルバミールトランスフェラーゼ (S-OCT). 日本臨牀, 31: 1794—1801, 1973.
- 11) 大屋隆介, 松嶋 喬, 笠井正晴, 武蔵 学, 松塚信雄, 針谷章二郎, 佐藤隆次, 南原康二, 山田純一, 白石忠雄: 肝疾患における血清 ornithine carbamyl transferase 活性の臨床的意義. 綜合臨床, 25: 2250—2254, 1976.