

氏 名 ( 本 籍 )	む 武 とつ 藤 き 紀 けん 元
学 位 の 種 類	医 学 博 士
学 位 記 番 号	医 博 第 7 0 1 号
学 位 授 与 年 月 日	昭 和 4 6 年 3 月 2 5 日
学 位 授 与 の 要 件	学 位 規 則 第 5 条 第 1 項 該 当
研 究 科 専 門 課 程	東 北 大 学 大 学 院 医 学 研 究 科 ( 博 士 課 程 ) 内 科 学 系 専 攻
学 位 論 文 題 目	諸 種 内 科 疾 患 に お け る 血 清 ア ル カ リ フ オ ス フ ア タ ー ゼ ア イ ソ ザ イ ム の 検 討

( 主 査 )

論 文 審 査 委 員 教 授 山 形 徹 一 教 授 菊 地 吾 郎

教 授 鳥 飼 龍 生

## 論文内容要旨

近年アルカリフォスファターゼアイソザイムの研究が進められるにつれ、その臨床的意義の認識が深められつつある。特に寒天ゲル電気泳動法による分析は、手技が容易な為に臨床的応用が普及し、諸種疾患、特に悪性腫瘍や肝疾患では異常なアイソザイムが現われるとされ、その診断上及び病態の把握上、有用性が認められている。

著者は肝疾患と悪性腫瘍を中心とする内科疾患で山形内科に入院した症例についても、そのアイソザイムパターンを検索し、他の臨床所見と比較して、種々の検討を加えた。

対象は各種臨床検査、生検、手術、剖検等により診断の確められた103例であり、その内容は急性肝炎19例、慢性肝炎10例、肝硬変症18例、胆道結石症6例、肝内胆汁うっ滞1例、悪性腫瘍27例（原発性肝癌5例を含む）、骨髄腫5例、甲状腺機能亢進症4例、その他に健康な小児5例、周産期の妊娠5例、潰瘍性大腸炎3例である。

寒天ゲル電気泳動法は水島の方法に準じ、寒天ゲル板を冷却しながら泳動出来る富士理研製の寒天ゲル電気泳動装置を用いた。アルカリフォスファターゼ染色は基質を $\alpha$ ナフチル燐酸を用いるジブゾカップリング法で行ない、対照とする血清蛋白分画像はアミドブラック10Bによつて染色した。アイソザイムパターンは鈴木らの方法に準じて、陽極側からI～VIの6型に分けた。すなわちI型は $\alpha_1$ グロブリンと $\alpha_2$ グロブリンの間に出るもの、II型は $\alpha_2$ グロブリンに一致して出るもの、III型は $\alpha_2$ グロブリンと $\beta$ グロブリンの間に出るもの、IV型はIII型と同じ領域に出るがIII型よりも幅の狭いもの、V型は $\beta$ グロブリンに一致して出るもの、VI型は $\beta$ グロブリンと $\gamma$ グロブリンの間に出るものである。正常血清アルカリフォスファターゼはII型を示し、弱いIII型を伴う事がある。

急性肝炎19例では15例がII型を示し、異常なアイソザイムは認められず、数例においてIII型又はIV型を認めたが、慢性肝炎10例では全例がII型を示し、総じて肝炎ではアイソザイムパターンには大きな変動がないものと考えられる。

肝硬変症19例においては10例にII型以外のアイソザイムを認めたが、それらは全てII型より陰極側に現われ、特に $\beta$ グロブリンに一致するV型に限ると6例を占めた。V型は肝硬変症以外の症例84例に1例認められるのみで肝硬変症に特異的に現われるので、V型の出現によつて、肝硬変症の診断がある程度可能であると考えられる。さらに肝硬変症の中でV型を示す6例とII型を示す7例の間に、一般肝機能検査成績上、血清蛋白分画像について統計学的に有意の差があるか否かを検討すると、V型を示す症例では、SGOT、SGPT、 $\gamma$ グロブリン値が有意の差をもつて高値を示す事が認められた。この事からV型のアイソザイムは肝硬変症の中でも活動性の肝硬変症に現わ

れる。これはV型の現われる肝硬変症では肝組織所見において線維芽細胞のアルカリフォスファターゼ活性が増強しているという報告を、肝障害の強いもので現われるという間接的な面から裏付けるものと考えられる。

肝内胆汁うつ滞1例はII型を示し、特に異常なアイソザイムは認められなかつた。胆石症6例においては、4例がII型を示し、1例にI型を認め、1例にV型を認めた。

悪性腫瘍27例中8例ではI型のアイソザイムを認めたが、I型は非悪性腫瘍疾患75例中1例のみに認められたので、悪性腫瘍に高率に現われるものと考えられる。また悪性腫瘍において、I型を認める8例とII型を示す16例の間に、一般肝機能検査成績と血清蛋白分画像で統計学的に何らかの差があるか否かを検討すると、I型の現われる症例では正常型を示す症例よりSGOTの変動が少なく、γグロブリンがより高値を示す事を認めたが、肝機能検査成績では有意の差を認める事は出来なかつた。

さらに、血清アルカリフォスファターゼ上昇の認められる疾患、特に骨髄腫5例において2例甲状腺機能亢進症4例において3例、小児5例において4例にIII型のアイソザイムを認めたが、上記症例において骨芽細胞の活動性の亢進が予想される事を考え合わせ、III型は骨芽細胞由来のアイソザイムであるという報告をさらに確認した。周産期の妊娠5例においては全例がIV型を示したので、IV型が胎盤由来のアルカリフォスファターゼである事を認めた。潰瘍性大腸炎3例において1例にVI型のアイソザイムを認めたが、潰瘍性大腸炎においてVI型が現われる事は今までも報告されているので、潰瘍性大腸炎の病態に何らかの関係があるものと考えられる。

寒天ゲル電気泳動法によるアルカリフォスファターゼアイソザイム分析法により、肝硬変症においてはV型のアイソザイムが現われ、また悪性腫瘍においては高率にI型が現われる事を確認した。I型アイソザイム、V型アイソザイムの由来については、種々の説があるが未だ定説はない。今後これらのアイソザイムの出現機構をさらに研究する事により、諸種疾患の病態生理が明らかにされる事が期待出来る。

## 審査結果の要旨

アルカリフォスファターゼアイソザイムパターンを検索し、他の臨床所見と比較して、種々の検討を加え、次の結論を得ている。

アルカリフォスファターゼ染色は基質を $\alpha$ -ナフチル燐酸を用いるジアゾカップリング法で行ない、対照とする血清蛋白分画像はアミドブラック10Bによつて染色し、アイソザイムパターンは鈴木らの方法に準じて、陽極側からI~VIの6型に分けている。

急性肝炎19例では15例がII型を示し、異常なアイソザイムは認められず、数例においてIII型またはIV型を認めたが、慢性肝炎10例では全例がII型を示し、総じて肝炎ではアイソザイムパターンには大きな変動がないものと考えられる。

肝硬変症19例においては10例にII型以外のアイソザイムを認めたが、それらは全てII型より陰極側に現われ、特に $\beta$ -グロブリンに一致するV型に限ると6例を占めた。V型は肝硬変症以外の症例84例に1例認めるのみで肝硬変症に特異的に現われるので、V型の出現によつて、肝硬変症の診断がある程度可能であると考えられる。さらに肝硬変症の中でV型を示す6例とII型を示す7例の間に、一般肝機能検査成績上、血清蛋白分画像について統計学的に有意の差があるか否かを検討すると、V型を示す症例では、S-GOT、S-GPT、 $\gamma$ -グロブリン値が有意の差をもつて高値を示す事が認められた。この事からV型のアイソザイムは肝硬変症の中でも活動性の肝硬変症に現われる。これはV型の現われる肝硬変症では肝組織所見において線維芽細胞のアルカリフォスファターゼ活性が増強しているという報告を、肝障害の強いもので現われるという間接的な面から裏付けるものと考えられる。

肝内胆汁うっ滞1例はII型を示し、特に異常なアイソザイムは認められなかつた。胆石症6例においては、4例がII型を示し、1例にI型を認め、1例にV型を認めた。

悪性腫瘍27例中8例ではI型のアイソザイムを認めたが、I型は非悪性腫瘍75例中1例のみに認められたので、悪性腫瘍に高率に現われるものと考えられる。

したがつて、本論文は学位を授与するに値するものと認める。