

[Article]

Mechanism of Liver Function Tests and their Biochemical Background

Kazuhei Kurosawa*

* Dean, Faculty of Health Science, Aino University

Abstract

Liver Function Test (LFT) gives clinician information on pathological state of liver that is occurring. There are various kinds of LFTs, which, despite seemingly uncoordinated blood testing lists, are actually classified into three groups based on mechanism of liver injury.

Group 1 consists of cytosolic enzymes such as AST, ALT, and LDH, which are released from hepatocytes upon destruction of the liver, thus representing process of liver collapse in real time and quantitative manner. Group 2 includes serum proteins and enzymes that are synthesized and excreted from liver, which maintain normal serum levels when liver is intact but decrease when number of overall hepatocytes decrease in such cases as chronic liver diseases including cirrhosis and hepatocellular carcinoma. This group contains Alb, ChE and PT, which mark anomalous values semi-quantitatively, depending on advancing stage of liver diseases. Group 3 contains bile ductal enzymes, AIP and γ GTP, as well as Bilirubin, which represents cholestasis of bile.

Analyzing LFT from these categorized testing gives insight into the pathological state of liver and clearly marks the state of liver injury.

Key Words : Liver Function Test, Biochemical Background

肝機能検査の原理とその生化学的背景

黒 澤 和 平*

【要 旨】 肝機能検査は肝臓の病態について有力な情報を提示する。肝機能検査には多くの検査項目があり、一見したところ統一が無いように見えるが、異常値が発現するメカニズムからその原理を見ると、大きく3つに分類できる。1つはAST, ALT, LDHなどの細胞質内物質であり、これらは肝臓の破壊過程をリアルタイムで定量的に反映する。2つ目はAlb, ChEなど肝細胞内で合成され、血中に分泌された物質である。これらの血中レベルは肝臓が健常な時は正常値を保つが、肝硬変や肝細胞がんなど、合成の場である肝細胞数が減少すると、血中での値は低下する。3番目はAIP, γ GTP等の胆道系酵素であり、胆道系を流れる胆汁のうっ滞で異常を示す。肝臓の機能的病態は、これら3つの要素の解析により、全体的な把握できるのである。

キーワード：肝機能検査, 生化学的背景

I. はじめに

肝機能検査は、肝臓の病態について様々な角度からの情報を提供する。肝臓の検査項目は多数あり、それぞれの項目は特定の病態を反映する指標になっている。したがって、異常値を発生するメカニズムを理解すると、その数値から肝臓が陥っている病態とその重篤度が推測できる。肝機能検査の項目は多く、一見バラバラのように見えるが、同じ病態を複数の指標で観察している場合もあり、病態を反映するメカニズムはそれほど多くなく、これを整理すると病態の把握が理解しやすくなる。

本稿では、多数の肝機能検査の項目を、その機序に従って3つのカテゴリーに分類し、それぞれが反映する病態について概説した。第1のカテゴリーは肝臓の破壊過程を示す項目（AST, ALTなど）であり、第2は肝臓の働く力を定量化した項目（アルブミン, プロトロンビン時間, コリンエステラーゼなど）であり、

第3は胆汁うっ滞を示す指標である。以上の3種類の評価により、検査値異常と肝臓病態の対応はほぼ網羅できる。

なお、同じカテゴリー内の項目の動きが乖離する場合があるが、その理由を知ることにより、病態のさらに深い実態を洞察できることがある。それらについても併せて解説を加えた。

II. 肝臓病評価で用いられる血液検査項目

本稿では、下記(2)に記載の肝機能検査と肝臓病態についての関連を論ずるが、一般に肝臓病に関連する血液検査は、以下(1)~(4)のように分類される。

(1) 肝疾患の原因を探る検査

これには肝炎ウイルス検査, 自己免疫関連の検査等が含まれる。肝疾患には必ず原因があり、肝障害の存在のもとで原因となりうる候補が一つ見つかり、そ

* 藍野大学医療保健学部学部長

れが病因と推定されることが多い。A型、B型、C型の肝炎ウイルスの抗原または抗体検査、自己免疫性障害と関連する検査項目が含まれる。EBウイルスによる肝障害にもしばしば遭遇する。

(2) いわゆる肝機能検査といわれるもの

肝疾患において、その障害の大きさや、肝臓の余力を推定する検査であって、多数の検査項目がある。その異常値がどのようなメカニズムで発生し、どのような病態であるを知ると、個々の異常値の理由と病態との関連が理解できる。これに属する項目は、AST (GOT), ALT (GPT), LDH, γ GTP, AIP, T.Bil, D.Bil, TP (総蛋白), Alb (アルブミン), ChE, ZTT 等が主なものであるが、肝硬変の評価では、血小板やコレステロールもよく用いられ、またミトコンドリア酵素である mAST, GLDH は重症肝障害の指標ともいわれる。

(3) 腫瘍マーカー

临床上、肝臓を舞台とする腫瘍(がん)は、肝臓の内部で発生するものと、肝臓へ転移しものから構成される。肝臓の内部で発生するがんには、肝細胞が癌化した肝細胞がんと、肝内の胆管の上皮から発生する肝内胆管がんがある。原発性肝がんという単語もよく用いられるが、これは肝細胞がんのことである。肝細胞がんの腫瘍マーカーとしては、AFP (alpha fetoprotein) と PIVKA-II が知られる。胆管系のがんは AFP や PIVKA とは無関係であるが、しばしば CA19-9 が上昇することがある。

(4) 線維化マーカー

ウイルス性肝炎が慢性化したときや、長期にわたるアルコール摂取等で、肝炎状態が遷延化すると、肝臓ではその原因の如何にかかわらず線維組織が進展してくる。線維化の程度を半定量的に評価するマーカーである。指標としてはヒアルロン酸や IV 型コラーゲンがあり、上記血小板との組み合わせで、慢性肝炎から肝硬変への進展度を論じる場合に有効である。

Ⅲ. 肝臓の基本的な構造と機能

肝機能検査を論ずる前に、説明の展開の中で必要となる肝臓の構造と機能について簡単に述べておく。

(1) 肝臓と肝細胞について

肝臓は多数の細胞が集まった臓器である。そのマクロの形態は、茶褐色で表面はなめらかな光沢調で、内部は均一に詰まっている。断面を顕微鏡で見ると、どの断面も細胞が密に並んでいる。すなわち、肝臓は多数の細胞が充満し、一定の規則で配列されている臓器である。

肝臓を構成している細胞には、肝実質細胞、クッパー細胞 (Kupffer cell), 星細胞, 血管内皮細胞などがある。肝実質細胞は肝細胞とも呼ばれ、肝臓でもっとも多数を占める細胞である。単に「肝細胞」といえば、肝実質細胞を意味する。

成人の肝臓の重量は約 1.2 kg であり、一つの肝臓に含まれる肝細胞は約 2000 億個といわれる。ただし、肝細胞は 1 mg あたり 171×10^3 個含まれ¹⁾、肝を 1.2 kg と仮定した。肝臓はこのような細胞が集まった臓器であり、機能的にはこれらの細胞の集合体と等価である。肝臓を構成する各細胞はそれぞれの役割を担っているが、ここではもっぱら肝細胞に焦点を当てることにする。通常の肝機能異常は肝細胞の障害として説明でき、そのような障害を発生させる原因が、肝臓病の原因といえる。ここでは肝臓を 2000 億個の肝細胞からなる臓器であると見なし、その前提で肝臓の機能、病態時の変化、臨床検査の成り立ちについて考えていくことにする。

(2) 肝臓のはたらき

肝臓はからだの「化学工場」といわれ、からだの中の最も大きな生化学反応の場となっている。その働きは多彩であるが、大きく次の 4 つに分けられる (表 1)。

① 栄養物質の代謝と生合成

もっとも重要なものとして、糖新生と呼ばれる乳酸からのグルコース合成と、脂肪酸からのケトン体生成があげられる。その他、食餌中のグルコースを一時的にグリコーゲンとして保存すること、さらに余剰なグルコースを中性脂肪に転換し、エネルギー源として脂肪細胞に蓄える下準備をすること、またアミノ酸を代謝するとともに、それらを体内で消費可能な燃料に変換する役割を果たしている。

② タンパク合成

アルブミン、フィブリノーゲンは肝臓で合成される代表的な血漿タンパクである。また一部の免疫グロブリンも肝臓で合成される。肝臓で合成されるタンパクの総量は 1 日数十グラムのレベルになる。外因性凝固

表1 肝臓の主な働き

栄養物質の代謝と合成, 相互転換	<ul style="list-style-type: none"> ・グルコースをグリコーゲンとして一時的に貯蔵 ・グルコースから脂肪酸, 中性脂肪を合成し, VLDL で脂肪組織へ運搬して貯蔵 ・糖新生 (乳酸等からグルコースを合成) ・アミノ酸の代謝, 合成
タンパクの合成	<ul style="list-style-type: none"> ・ALT, AST, LDH ・Alb (アルブミン), 凝固因子 (VII, X, V, II, I), ChE (コリンエステラーゼ) ・その他, 肝細胞内での代謝・合成反応を行うための多数の酵素を合成している
解毒	<ul style="list-style-type: none"> ・アンモニア (アミノ酸のアミノ基由来) から尿素を合成して解毒 ・薬物の代謝, 解毒化
胆汁の合成, 分泌	<ul style="list-style-type: none"> ・代謝物, ビリルビン, 胆汁酸, 抱合体などの排出

肝臓はからだが必要とする栄養を補給, 管理する臓器であり, 主に表1に記したような仕事をしている。この中でも特に大量のエネルギーを消費しているのは, 糖新生と尿素合成である。

因子やコリンエステラーゼは, タンパク量としては少ないが, 生理活性上も肝機能検査上も重要な役割を果たす。

③ 解毒の仕事

最も代表的な解毒作用として, 尿素合成によるアンモニアの処理があげられる。薬物の代謝は肝細胞のミクロゾームでなされている。

④ 胆汁の合成と分泌

胆汁の分泌は, 肝による生体内物質の排泄作用と, 消化液として消化吸收のための補助作用を兼ねているといつてよい。胆汁は, 胆汁酸や色素 (ビリルビン), その他の有機陰イオン, 抱合物から成り立っている。肝細胞は血中へ大量のタンパクを分泌するとともに, 上皮側へは多量の胆汁の分泌を行っているわけで, 単一の細胞が内分泌と外分泌を受け持つという, きわめて高機能な細胞なのである。

(3) 肝臓の働きとは肝細胞の働きである

肝臓の働きは, 個々の肝細胞の仕事の総和である。すなわち全ての肝細胞を均一と見なせば, 臓器としての肝臓の働きは, 一つの肝細胞の働きを2000億倍したものとつてよい。言い換えると, 肝臓のはたらきの最小単位が肝細胞であり, 肝細胞という2000億の「工場」が同期してからだのために仕事をしていると考えられる。肝臓の多彩な働きは, 肝細胞の中の数多くの生化学反応そのものである。このように考えると, 肝臓の働きは肝細胞の数に比例するといつてことができる。健全な成人の肝臓は2000億個の肝細胞が存在するが, 仮に何らかの病態において肝細胞が1000億個になったとすると, その肝臓は正常肝に比べて半分の働きしかできないことになる。

なお肝臓に限らず, 一般に生体内の臓器は, 日常生活では能力の一部しか出しておらず, 激しい運動やストレスの時にも対処できるように余裕があるのが普通

である。肝臓の余裕も肝細胞の数が十分にあって可能になる。進行肝硬変で肝細胞数が激減した場合には, 負荷の少ない日常生活には耐えられても, 厳しい環境下ではからだの要求に対処できなくなる。肝臓がこなせる仕事量は, 肝細胞の数に依存するのである。

IV. AST, ALT とアルブミン (Alb)

肝機能検査上 AST と ALT は同類なので, ここでは AST について述べる。AST について述べたことは ALT にも当てはまるが, 両者にも微妙な違いがあり, それについては後に示す。

AST とアルブミン (Alb) は, いずれも重要な肝機能検査の項目であるが, それらの異常値が示す肝臓の病態は全く異なる。まず, それぞれの生化学的な役割について述べる。

(1) AST について

アミノ酸が持つアミノ基は, タンパク質を構成するための不可欠な官能基の一つであるが, 栄養学的には何の意味もなく, アミノ酸の代謝は, まずアミノ基を除去することから始まる。

AST は, アミノ酸の一つであるアスパラギン酸からアミノ基を転移によって除去する酵素で, アスパラギン酸トランスアミナーゼといわれる。同様に ALT は, アラニンからアミノ基を除去する酵素で, アラニントランスアミナーゼといわれる。その他のアミノ酸にも固有のトランスアミナーゼがあるが, 臨床的に重要なのはこの2つであり, 通常トランスアミナーゼといえは AST と ALT を意味する。

アミノ酸代謝は生体内のすべての細胞でおこなわれ, AST と ALT はすべての細胞内に含まれる。その中でも AST と ALT はとりわけ肝臓に多く, また AST は骨格筋と心筋に多く含まれる。肝臓や筋肉が障害を

受けると、それらを構成する細胞（肝細胞や筋細胞）が破壊され、細胞内のASTやALTが血中に漏出してくる。ASTとALTは、他の内臓の障害時でも漏出するはずだが、含有量が少ないため血中の有意の変化としてとらえることはできない。臨床的には、血中のASTやALTの上昇は、肝障害または骨格筋や心筋障害の指標としての意味をもつ。

また、本来ASTとALTは細胞内だけに存在するはずだが、細胞の新陳代謝による交代で、細胞内部のALT、ASTが一定速度で血中に漏出している。これが正常値としての血中ALT、ASTの値である。

(2) アルブミン (Alb) について

血液中に存在するタンパクは血漿タンパクとよばれるが、この大部分は肝細胞または免疫系細胞によって合成されたものである。肝臓が合成する血漿タンパクの中で重要なものは、アルブミンと血液凝固系因子である。

アルブミンは分子量約65,000のタンパクで²⁾、血漿タンパク質の60%を占める。血漿中の正常値は3.8～5.0 g/dL程度とされるが、単一のタンパク質がこれだけの高濃度で存在するのは自然界でもまれであり、生体ならでのことである。

肝細胞で合成されたアルブミンは血中に分泌され、一定時間からだの中を循環し、半減期で規定される寿命がきて役目を終了する。アルブミンが過剰に合成されることはないので、血中アルブミンの異常は、その値が正常下限より低下する場合である。アルブミンの低下が起こるのは、(a) 合成場所である肝臓が十分働けないとき（肝臓の疾患）、(b) アルブミン合成の原料になるアミノ酸が体内で不足しているとき（低栄養状態など）、(c) 腎臓の特殊な病態で、アルブミンが過剰に尿中に排泄されてしまうとき（ネフローゼ症候群）などである。

我々の焦点はもっぱら(a)に起因する場合であり、以下これについて考える。

まず血中アルブミンは個々の肝細胞が合成、分泌した総和であるから、値が低下するのは、肝細胞の総数が減っている場合が考えられる。これは急性重症肝炎等で肝臓壊死が大規模に起こった場合、または、肝硬変や肝がんなどで線維化が進行した時に見られる。しかし、一般に急性肝炎では肝臓の再生は速く、肝細胞の総数はすぐに回復すること、さらに血中アルブミンの半減期は約20日³⁾であって長いことから、肝細胞が一時的に減少してもアルブミンの低下が顕在化する

ことはあまりない。多くの場合、アルブミンの低下が顕著になるのは、進行した慢性肝疾患（肝硬変や肝がん）の時であり、これらの病態では、疾患の重篤度や肝臓の余力を推測するうえで、アルブミンは絶好のマーカーになるのである。

肝細胞数が正常であるにもかかわらず血中アルブミンが低下するのは、個々の肝細胞は生存しているが機能低下に陥っている場合であり、例えば高度の脂肪肝や黄疸や薬剤性肝障害が長引く場合が考えられる。しかし、このような病態で仮にアルブミンが低下するとすれば、栄養状態も悪化しているのが普通であり、実際の病態とアルブミン低下の関連付けは困難である。したがって、アルブミンの低下と肝臓の病態評価が定量的に結びつくのは、慢性の肝疾患の場合に限られるのである。

(3) ASTとアルブミンが反映する肝臓の病態

一般論として、肝臓で病態が発生すると、ASTは上昇し、アルブミンは下降する。ここではそれらを比較しながら、ASTとアルブミンの異常値が反映する肝臓の病態について考察する。

ASTとアルブミンはいずれも肝細胞の中で合成されるタンパクであるが、指標となる病態は全く異なる。このようになる理由は、ASTとアルブミンの合成目的と、合成後の存在場所が異なるからである。

ASTはアミノ酸代謝酵素の一つであり、肝細胞が自ら利用するために合成したものである。したがって存在場所は肝細胞の中である。一方のアルブミンは代表的な血漿タンパクであり、肝細胞が血中へ分泌するために合成したものである。アルブミンは合成されながら血中へ開口分泌されるため、肝細胞内には一切存在しない。アルブミンの存在場所は血液の中（厳密には細胞外液中）である。

ASTは細胞内物質であるから、血中での値は、肝細胞が破壊され、血中に放出されるときに上昇する。ASTの血中レベルは破壊される肝細胞の数に比例し、破壊がおさまれば低下する。すなわちASTは肝臓の中の破壊された大きさ（壊死に陥った肝細胞数）を反映する指標と考えてよい。

一方、血液中のアルブミンは、生存している肝細胞から分泌されるアルブミンの総和である。したがって、理論的には血中アルブミン値は生きた肝細胞の数に比例する。そのため肝細胞数が激減する肝硬変の時は、アルブミン合成量は低下して、その血中レベルも低下する。肝臓の働く力とは、「肝細胞の仕事」の集合体

表2 肝機能検査としてのASTとアルブミンの特徴

	AST	アルブミン (Alb)
タンパク質としての意義	アミノ酸代謝酵素で、アスパラギン酸のアミノ基を転移する	代表的な血漿タンパク質、血中濃度 3.8~5.0 g/dL
合成場所	肝細胞細胞内で使用する目的で合成	肝細胞血中へ分泌する目的で合成
存在場所	肝細胞の中（血中には本来存在しない）	血中（肝細胞内には存在しない）
血中の値と肝臓病態との関連	肝細胞が崩壊するときに細胞内から漏出するため、崩壊している細胞の数に比例して血中の値は上昇	生きた肝細胞から分泌されるため、肝細胞の数が少なくなると値が下がる
反映するもの	肝臓の「崩壊」（その時点で破壊されている肝組織の大きさ）	肝臓の「働く力」（肝臓の余力であり、残った肝細胞数が働ける力）

ASTとアルブミンは肝機能検査におけるもっとも重要な項目であり、両者の特質を表に示した。この2つはともに肝臓が合成するタンパクでありながら、肝機能上反映する病態が全く異なるのは、表のような特質の違いに由来するのである。

表3 ASTのグループとアルブミンのグループ

ASTのグループ	AST（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼまたはGOT） ALT（アラニンアミノトランスフェラーゼまたはGPT） LDH（乳酸脱水素酵素）
アルブミンのグループ	Alb（アルブミン） 凝固因子（VII, X, V, II, Iの各因子）はPTに反映される ChE（コリンエステラーゼ） Plt（血小板）

肝機能検査の中で、ASTのグループとアルブミンのグループに属する項目をそれぞれ分類した。原理上、病態の発生時には、同じグループ内の物質は同じ方向の挙動を取る。

にはかならない。すなわち、血中アルブミン値が反映するものは肝細胞の数であって、これが「肝臓の働く力」と考えることができる。

このように考えると、肝臓の検査項目として、ASTとアルブミンというメカニズムの異なった二つの項目があることが分かる。以上、両者の特徴をまとめると、表2のようになる。

(4) ASTのグループ、アルブミンのグループ

肝機能検査には、原理上ASPと同類の項目と、アルブミンと同類の項目があり、表3のように分類される。

① ASTのグループは「肝臓の破壊過程」の指標となる

肝臓で合成され、本来の存在場所が肝細胞の中である物質は、細胞破壊時に漏出して血中での濃度が上がるため、「肝臓の破壊過程の指標」となる。血中での上昇幅は、肝臓の破壊の大きさで決まり、すなわち破壊された肝細胞の数に比例するといつてよい。肝細胞内の物質は全てこのような挙動をとるが、実際に指標に用いられるのはASTとALTだけである。

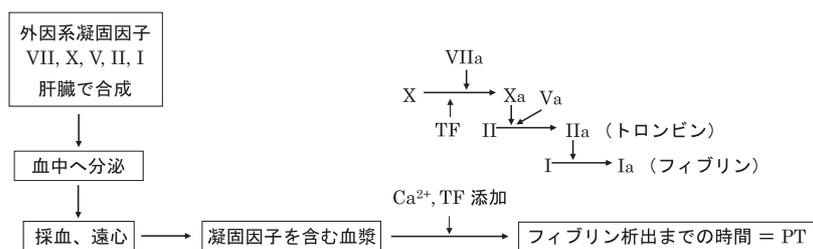
LDHも同じグループではあるが、肝機能検査としてLDHはあまり優れた指標にはならない。LDHは解糖系の酵素であり、ASTと同様に肝臓や筋肉（骨格筋、心筋）で多量に含まれるが、そればかりでなく、

他の臓器でも含有量は高く、生体内で普遍的に高活性で存在する酵素の一つである。このためLDHの臓器特異性は低く、血中正常値の範囲は広く、また正常上限値も高い。LDHはこれらの臓器が障害を受けたとき上昇するが、高値になってもベースラインからの上昇幅は分かりにくく、障害の定量評価の指標としては使いにくいのである。

② アルブミンのグループは「肝臓の働く力」の指標となる

アルブミンのように、肝臓で合成されても血中が本来の存在場所になっている物質は、血中の値は肝臓での合成量に比例する。合成は個々の肝細胞で行われるので、血中レベルは肝細胞の数に比例することになり、したがって「肝臓の働く力」を反映するわけである。この仲間としては、アルブミンの他に以下のものが用いられている。

プロトロンビン時間 (PT)：プロトロンビン時間 (PT)とは、採血した血液から分離した血漿が、一定条件の試験管内で凝固するまでの時間（凝固時間）である。外因系凝固因子は、VII, X, V, II（プロトロンビン）、I（フィブリノーゲン）から成り、凝固はこれらの因子に依存するので、凝固因子の量が減少すると血液が固まりにくくなる。すなわち血漿中凝固因子の減少がPT時間の延長として定量化されるのである。これら凝固因子は全て肝臓で



図は、プロトロンビン時間の原理を示したものである。外因系の凝固因子は、VII、X、V、II（トロンビン）、I（フィブリノーゲン）の5つの因子から成る。採血した血漿にはこれら因子が含まれ、試験管内でTF（組織因子）を加えてから凝固するまで（正確にはフィブリンが析出するまで）の時間がPT（プロトロンビン時間）である。これら凝固因子はすべて肝臓で合成されるため、肝疾患でこれらの合成・分泌が抑制されると、血中の凝固因子レベルが低下し、PTの延長として反映される。

図1 プロトロンビン時間（PT: Prothrombin Time）

表4 プロトロンビン時間（PT）の3種類の表現

PTの標記	正常値	異常値のおよその対応例
PT延（秒）	11～13秒	25秒
%PT活性	100～80%	40%
PT-INR	1.0～1.2	2.0

PTの表現には3種類の方法がある。図1のように、血漿に組織因子（TF）を加えてからフィブリン析出までの時間を直接測定する手法が原点であり、この場合の単位は「秒」である。外科領域ではこの表現が使われている。「秒」以外にも、%PTとPT-INRで表す手法がある。%PTは、正常血漿のプロトロンビン濃度を100%とし、これを順次希釈した希釈液のPTを測定し、その希釈度（%）・PT検査線から患者血漿の凝固までの時間を希釈度（%）で表わしたものである。PT時間の延長は、%PTの低下として表される。肝臓病の評価の際は、この単位を用いることが多い。PT-INRは国際標準化比（International Normalized Ratio）といわれるものであり、PT試薬による相違を是正し、測定値を標準化した指標である。各試薬で測定した正常血漿PTに対する患者血漿PTの比を、各試薬による感度で指数乗したものがPT-INRになる。PTが延長するとPT-INRは増加する。PTが正常値ならばプロトロンビン活性は100%であって、PT-INRは1である。

各測定法に対して多数の試薬が販売されており、正常値も微妙に異なる。したがって3つの測定値の間の換算表はない。著者の経験では、PTが25秒くらいまで延長すると、%PTでは40%くらいになり、PT-INRで2くらいになるという印象を持っている。しかしこれはあくまで目安であり、一般的には通用しないので注意せよ。

合成されるので、肝疾患で肝細胞数が減るときは、PTの延長がその有力な指標になる。

図1にプロトロンビン時間の原理を示した。なおPT時間は血液凝固能を見るうえで優れた指標であるため、肝臓病ばかりでなく、血液疾患、循環器、外科等の領域でも日常的に使用されている。PT時間はそれぞれの領域で異なった表現で用いられており、表4に良く用いられる3種類の表記法を示した。肝臓病の評価では、プロトロンビン活性（%PT）がよく用いられる。

血小板：臨床経験上、慢性肝炎から肝硬変へ進む過程で、病態の進行に併行して血小板数が減少していくことが知られる。この現象は、特にC型慢性肝炎・肝硬変での病態評価に有用で、広く用いられている。この理由は必ずしも明らかでないが、血小板を分化、

増殖させるトロンボポエチンが肝細胞で合成されるため⁴⁾、肝病態の進行とともにトロンボポエチンの血中での量が減少するのが一因の可能性はある。これが正しければ、血小板の減少は実はトロンボポエチンの減少を見ていることになり、アルブミンと同様に、血小板は「肝臓の働く力」の指標になると考えられる。

コリンエステラーゼ：血液中のコリンエステラーゼは、非特異的なコリンエステルを分解する酵素であるが、これはほとんどが肝臓で合成されて血中に出たものである。したがってアルブミンと同じ理由で、肝硬変時に肝細胞数が減ると、血中コリンエステラーゼ量（活性）も減ってくる。これも「肝臓の働く力」の指標として用いられる。コリンエステラーゼも肝硬変の進行に伴い、急速に数値が低下する。

V. 肝臓病のもう一つの病態

——胆汁のうっ滞

これまで肝臓病の病態における、2つの評価方法について述べてきた。実は肝臓病には、「胆汁うっ滞」といわれるもう一つの重要な病態がある。これは肝臓がもつ特殊な解剖学的構造に基づく障害である。肝細胞が産生する胆汁は、まず毛細胆管に分泌される。毛細胆管は合流して細胆管になり、さらに合流を重ねて太い胆管を形成し、最終的に総胆管となって十二指腸に注ぐ。この胆道系の流れの中で、どこかで閉塞が生じると、胆汁のうっ滞が発生する。

最も上流の胆汁うっ滞は、肝細胞からの胆汁分泌の過程で生ずる。これは肝細胞からの胆汁分泌障害になるため、肝細胞内胆汁うっ滞といわれる。最も下流の胆汁うっ滞は、総胆管下部の閉塞でおこる。胆汁のうっ滞はこの中間のどこでも起こりうる。

(1) 胆汁うっ滞の指標

胆汁うっ滞が胆道系のどこかで発生すると、血中のγGTPとAIPが上昇する。ビリルビンもこの仲間といえる。γGTPやAIPは肝細胞の胆管側上皮に連結した酵素であって、胆汁うっ滞時に血液中に逆流すると思われる。γGTPやAIPは胆道系酵素ともよばれる。

(2) 肝細胞内胆汁うっ滞

この詳しい機序は不明だが、肝細胞の機能的病態の一種と考えられる。肝細胞の形態は保たれるが、細胞内で形成された胆汁（の一部成分）が外部に排出できない病態と考えられる。薬剤性肝障害にしばしばみられる。総胆管や肝内胆管に拡張がないにもかかわらず胆道系酵素やビリルビンが上昇している時は、この病態を考慮する必要がある。

(3) 肝内胆管の閉塞

PBC（原発性胆汁性肝硬変）は、肝内胆管の中の比較的上流の細胆管で、胆管上皮細胞が免疫的機作により破壊され、そのレベルでの閉塞を起こす病態である。軽度の段階では黄疸に至らないこともあるが、進行すると肝全体の細胆管系の破壊になり、高度の黄疸を引き起こす。

また、結石や腫瘍は肝内胆管のどのレベルでも発生しうる。上流での閉塞は、部分的閉塞のため症状は出

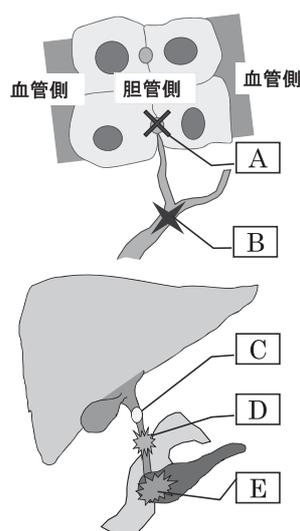
にくく、下流に近づくほど、検査所見や臨床症状が出やすくなる。多くの場合、肝内結石ではほとんど症状が出ず、肝内胆管がんでは症状が見えるのは、腫瘍組織がある程度大きくなってからである。

(4) 総胆管閉塞による胆汁うっ滞

総胆管は、左右の胆管が合流してから十二指腸に注ぐまでの部位で、いわば胆道系の最終段階で一本にまとまった胆管である。ここでの閉塞は全ての胆汁の流れをブロックするため、胆管全体を拡張させ、早期から胆道系酵素の異常をもたらす。病態が進行すると多くの肝機能検査値に影響を及ぼし、γGTP、AIP、ビリルビンの上昇だけでなく、AST、ALTも上昇してくる。このため肝機能検査の異常が見られた時は、肝臓固有の疾患だけでなく、胆管系の疾患も十分に認識しておく必要がある。総胆管の閉塞をもたらす主な疾患としては、総胆管の結石やがん、膵頭部がん、十二指腸乳頭部の腫瘍などがある。総胆管や膵頭部のがんが、黄疸（特にD. Bil）の上昇で気付かれることは決して少なくない。

以上、胆管閉塞の模式図を図2に示した。

以上をまとめると、肝臓の機能検査は3つに分類され、表5のようになる。理論的には同じグループの検査項目は、病態時には同じ方向の異常変動をすることになる。しかしながら実際は、同じグループであっても、必ずしも併行して変動するわけではない。この理



胆汁の流れ	閉塞部位	病態例
肝細胞からの分泌	A	肝細胞内胆汁うっ滞
→ 毛細胆管		
→ 細胆管 小葉間胆管	B	PBC（原発性胆汁性肝硬変）
→ 肝内胆管		肝内胆管がん
→ 総胆管	C, D	総胆管結石 胆管がん
→ 膵内胆管	E	膵頭部がん
→ 十二指腸		

図に、胆道の流れとよくある閉塞部位と疾患を示した。肝細胞はその上皮側（胆管側）から胆汁を分泌し、胆汁はまず毛細胆管に集められる。これらは合流して細胆管、小葉間胆管へと流れ、やがてマクロで観察可能な肝内胆管、左右の胆管、総胆管へと続く。胆道の閉塞はこれらのいずれでも発生しうるが、広範な閉塞により胆汁うっ滞が起こると、γGTPやAIPなど胆道系酵素の上昇が見られる。下流にある総胆管で腫瘍や結石が発生すると胆道の全てを塞ぐので、高度な異常値を示すことになる。

図2 もう一つの肝機能障害—胆管閉塞（胆汁うっ滞）

表5 肝臓機能検査は3種類に分けられる

肝臓の破壊をみる検査	肝臓の働く力を見る検査 (肝臓の生産能力といえる)	胆汁の分泌や流れの障害
肝細胞の破壊速度をリアルタイムで反映する 肝細胞が破壊されたとき、細胞から血中に漏出した物質を測定 AST (GOT), ALT (GPT), LDH	肝臓の働き (= 肝細胞数) を反映する 生存している肝細胞が合成し、 ① 血中に分泌した物質を直接測定 Alb, ChE ② 分泌された血中の物質に依存して定量的に変化する値を測定 PT, 血小板	胆管系の閉塞を見る 胆汁のうっ滞により、 ① 肝細胞壁胆管側に付随する酵素が血中に逆流したものを測定 AIP, γ GTP ② 血中に逆流した胆汁色素を測定 Bil (T. Bil, D. Bil)

肝機能検査には大きくこの3つのカテゴリーがあり、これによって肝臓の病態が評価できる。

由の全てが説明できるわけではないが、一部の検査項目の間では、動きが乖離することは十分な根拠をもって推測が可能になっている。

VI. 肝機能検査項目の動態について

(1) ASTとALTの血中動態

以上見てきたように、肝機能検査の各項目は、肝細胞が合成している生理的物質か、またはそれらに依存する定量的な反応値である。肝臓の病変によりその存在や流れの状態が変われば血中での値も変わってくる。これが肝機能検査上の「異常値」として測定されるわけである。

同じグループでの検査項目は病態時には同じ方向へ動くが、その挙動には乖離があるのが普通である。この微妙な乖離を解析することにより、病態のさらに深い洞察が可能となる。ここではその一端を示す。

① ASTとALTの半減期からみた動態力学

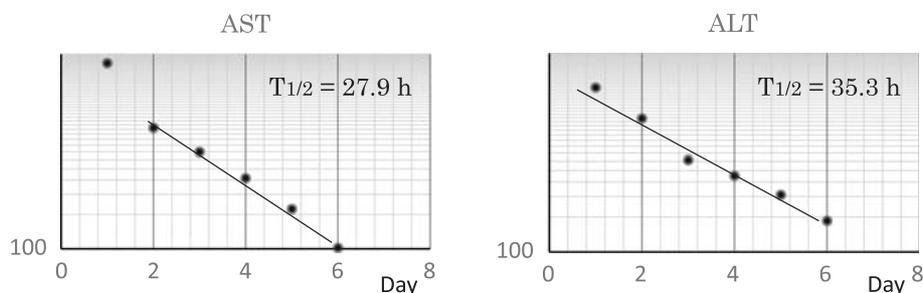
肝臓病の診療の場において、原因不明の急性肝障害

が突然発症し、ASTとALTが高度に上昇するが、その後すぐに収まってしまうケースに遭遇することがある。これは肝臓の組織破壊が一回だけ生じたと考えられ、このような時にこれらの値を追跡すると、血中半減期が明快に求められることがある。

報告をみると、ヒトのASTとALTの血中半減期は、ASTの半減期はおよそ17時間、ALTは47時間程度としてよく引用されている⁵⁾。筆者の自験例では、ASTは27時間、ALTは35時間の半減期であった患者に遭遇した(図3)。一応の目安として、ASTの半減期は1日(24時間)、ALTは1.5日(36時間)とすれば覚えやすく、ここではその数字で議論を進める。

ASTの半減期が約1日であることはきわめて重要なことであり、これによりASTが肝臓の破壊をリアルタイムで反映することができるのである。リアルタイムの指標となるためには、障害の発生とともに値が上昇し、終了時には速やかに下降しなければならない。急性期の肝疾患では血液データは1~2日の間隔でフォローされることが多く、ASTの半減期が24時間

病日	1	2	3	4	5	6
AST	4160	1130	698	415	223	102
ALT	2550	1384	614	450	309	185



図は、薬剤性急性肝炎の疑いで紹介されてきた患者のAST, ALTの経過である。経時的に値を片対数グラフにプロットすると直線を形成し、この症例では、ASTの血中半減期は27.9時間、35.3時間と求められた。なお、このような直線に乗ったということは、肝破壊の事象は1回きりで終了したことを示す。また、ここではASTの1日目の値は4160で外れ値になっていたためプロットからは除いたが、発症初期に極端にASTが優位になるのは、mASTの影響だと考えられる(本文参照)。

図3 ある急性肝炎の症例でみた血中半減期

であることは、病態変化を軽快に反映させる絶妙の長さなのである。

一方 ALT の半減期は AST よりも若干長いものの、AST の動きと乖離するほど長いわけではない。両者がペアとなって肝細胞障害の指標となるのは、ともに肝臓に多量に含まれているうえに、適度な半減期を有しているからである。

② 肝臓の AST, ALT 含量

ヒトの肝臓の AST の含有量を厳密に測定した報告があり⁶⁾、それによると、肝 100 g 当たり 3,977 単位となっている。肝重量を 1.2 kg とすると、肝臓 1 個当たり 47,700 単位となるが、ここでは 50,000 単位として議論を進めることにする。含量は、年齢、性、体重等によるバラツキも大きく、われわれは正確な値を知る必要はない。肝臓の ALT 含量は AST と同レベルと考えられ、ここではともに 50,000 単位存在すると考えることにする。仮に急性肝炎で、血中 AST が 20,000 (Unit/L) の時は、肝臓の全てが破壊されていると考えられる (体重 65 kg で、血液量 5 L, 血漿量 2.5 L と仮定した)。

③ 急性肝疾患の血中 AST と ALT の値

血中での AST と ALT はいずれも肝細胞質の酵素なので、細胞破壊時には同じパターンで血中へ漏出する。したがって細胞破壊の直後では、AST と ALT の血中での値は、肝細胞内での両者の存在量で決まることになる。ただし、その後の AST, ALT の推移は、それぞれの血中半減期に依存する。両者の肝細胞内の含有量はさほど違わないと考えられるが、半減期は ALT の方が約 1.5 倍あるため、次第に ALT が優位になる。AST や ALT に限ったことではないが、漏出酵素の血中動態は、破壊の大きさ、肝臓内の含有量、そして血中半減期の 3 つのパラメーターで決まる。破壊が継続的に繰り返されていると血中 AST の減衰曲線は明確ではないが、単発的破壊の場合は図 3 のように、片対数グラフで直線に乗る明快な減衰カーブが得られる。

④ 細胞質 AST (cAST) とミトコンドリア AST (mAST) について

実は AST には 2 種類のアイソザイムがあり、細胞質 (cytosol) とミトコンドリア (mitochondria) に局在し、それぞれ cAST, mAST と表記される。酵素活性上は両者の区別はできないが、タンパク化学上の性質は異なり、cAST は酸性タンパク、mAST は塩基性タンパクである。一般に塩基性タンパクの寿命は短く、mAST の半減期も 3~4 時間程度である⁷⁾。本

来血中 AST とは総 AST のはずであり、mAST と cAST の合算値でなければならない。しかし短い半減期のため mAST が血中に出現するのは大規模な肝臓破壊が発症した直後だけである。ほとんどの場合 cAST が総 AST になっており、両者が乖離するのは mAST が血中で有意に上昇する特別の場合である。AST の半減期が 24 時間というのは、実は cAST の半減期のことであり、また上述した肝臓 1 個当たりの AST 含量が約 50,000 単位というのも、cAST の含量のことである。

⑤ mAST の肝臓含量と血中での上昇

肝細胞が破壊されれば必然的にミトコンドリアも破壊されるが、順序としてミトコンドリアの崩壊は後にくるので、mAST の出現は cAST より遅れることになる。しかも血中に出た mAST の消失は速く、採血のタイミングが合わないと検査値として同定できない。肝細胞の破壊直後、破壊が繰り返される時、また破壊規模が大きいときには、mAST が血中で有意に残存している。mAST は重症肝障害の指標といわれるのは、このような事情が背景になっている。逆に、正常状態のときや肝臓の破壊が穏やかなときは、cAST が総 AST と考えてよい。肝臓病の臨床では採血は頻回に行っても 1 日に 1 回程度なので、半減期が 3 時間程度の mAST は定量的な動態解析の対象にならない。

上記と同じ文献になるが⁶⁾、ヒト肝臓 100 g 当たりの mAST は 4,560 単位と報告されている。肝重量を 1.2 kg とすると、肝臓当たりの mAST 含量は 54700 単位となる。やはり cAST と同じく約 50,000 単位になり、あくまで一応の目安であるが、肝臓での総 AST は約 100,000 単位 (cAST と mAST が各 50,000 単位) であり、そして ALT は 50000 単位と見なすことが出来る。この数字は実際と大きく外れてはいないと考えられるのである。

⑥ AST の急性肝炎時の変動

急性肝炎発症時や急性増悪時には、しばしば AST が大きく ALT を上回る。これは多くの肝臓臨床医が経験していることである。しかしそのような場合でも、1~2 日経つと AST は速やかに減少し、ALT の方が優位になってくる。cAST だけならばこのような現象は説明できず、AST の上乘せ分は mAST によるものである。この現象は病態の推測にも利用でき、例えば AST の優位が続いている間は、肝細胞破壊が続いていると考えられる。やがて細胞破壊が収まると、mAST は消失して AST はほとんど cAST で占められる。この状態になると、AST より半減期の長い ALT

が優位になってくる。

⑦ 肝硬変, アルコール性肝障害のとき

慢性肝炎ではALTが優位であるが, 肝硬変が進行すると, ASTの方が恒常的に高くなることが多い。ASTの優位はアルコール性肝炎のときにも観察され, 現象としてはよく知られる。この現象は, アルコール性肝障害の特徴として, アメリカの教科書では特に強調されている。ASTが優位で, ウイルスや自己免疫性の原因が除外され, 超音波検査で高度の脂肪肝と肝腫大が見られるときは, アルコールが原因である可能性を考えるべきであろう。なお, アルコール性肝炎や肝硬変でASTが慢性的に優位になる理由はよく分かっていない。

⑧ 心筋, 骨格筋障害でのAST上昇

ASTは骨格筋, 心筋にも多量に含まれる。これら筋細胞壊死の代表的疾患として横紋筋融解症や心筋梗塞等があり, 壊死の規模に合わせてASTが上昇する。筋肉ではALTの含量は少ないため, 指標としてはASTで論じられる。からだの中で骨格筋は存在量が多いため, 広範な横紋筋融解症などでは, ASTが数万から十万以上に上昇することもある。

日常臨床ではASTとALTの上昇は肝疾患であることが多いが, 稀に横紋筋融解症との鑑別が必要になるケースがみられる。このような時には, CK (Creatine Kinase, クレアチンキナーゼ) の測定で決着をつけることが可能である。CKは肝細胞には存在しないので, AST, ALTと同時にCKが上昇しているときは, 筋肉の疾患と考えてよい。この手法は臨床上しばしば有用である。

(2) アルブミンのグループとその血中動態

Alb, ChE, PT, 血小板の4つの検査項目は, いずれも「肝臓の働く力」の指標であり, 肝臓の生きた細胞数を反映する指標であった。「肝臓の働く力」が低下すると, これらの検査値も低下する方向に動くが, その変動の仕方は微妙に異なっている。ここではそれについて述べる。

① 検査項目としてのAlb, ChE, PT, 血小板

AlbとChEは, 肝細胞内で合成され, 血中に分泌されるタンパクである。検査値としてのAlbはタンパクとしてのアルブミン濃度 (g/dL) であり, ChEは酵素としてのChE活性 (unit/L) である。それに対してPTは, 肝細胞から分泌された血中の外因系凝固因子の量を, それに依存する化学反応を利用して間接的に表現したものである。血小板の場合は, 肝臓で

合成されるトロンボポエチンを間接的に評価していると考えられる。すなわちこの4つの検査値は, 肝細胞という「合成工場」が減少し, 合成が減った結果を, それぞれ別の方法で見ていることになる。

② アルブミンとChEの血中動態と病態

AlbやChEは正常値の幅が大きく, 初期の病態では必ずしも値が低下するわけではない。両者とも慢性肝炎の間はほぼ正常値を保ち, 肝硬変の進展とともに急速に減少する傾向がある。Albの正常値は3.8~5.0, ChEの正常値は245~495であるが, 例えばAlbが3.5まで下がれば多くの場合肝硬変に入っており, 3.0以下ならばかなり進行した肝硬変といえる。ChEが有意に減少するのも, 多くは進行肝硬変になってからである。

③ 肝硬変におけるAlbと%PTの挙動

肝細胞の数は, 肝硬変の進行とともに減少する。このような時には, アルブミンと凝固因子の合成も低下するので, 血中Albと%PTは併行して低下してくる。ただし初期肝硬変のうちは低下はそれほどハッキリしているわけではなく, 有意に低下するのは肝硬変がかなり進行してからである。

④ 急性肝炎時におけるAlbと%PTの乖離

急性肝炎の病態は多様であるが, AST, ALTが高度に上昇する重症急性肝炎では, 広範な肝細胞壊死が発生している。このとき肝臓でのアルブミンと凝固因子の合成量はともに減少しているが, 血液検査上は, %PTがいち早く低下するのに対し, 血中Albの低下は必ずしも明確でない。このような差が生ずるのは, 両者の血中半減期が異なるためである。凝固因子に比べてアルブミンの血中半減期は長いので (20日くらい³⁾), 肝臓からの分泌量が低下しても, それが血中Alb値に反映されるまでに時間がかかる。

それに対し, %PTを決める凝固因子 (VII, X, V, プロトロンビン, フィブリノーゲン) の半減期は様々だが⁸⁾, 特に短い第VII因子は3時間程度とされる⁹⁾。%PTは半減期が最も短い凝固因子で規定されるので, 肝臓の大規模壊死は直ちに血中凝固因子の低下に反映され, それは%PT時間の低下として顕在化する。

重症化した急性肝炎や慢性肝炎急性増悪では, 低下した%PTがなかなか回復してこないことがある。これは肝細胞の破壊が持続, 亢進し, 細胞再生が間に合わない状態と考えられる。このような病態では, %PTの減少は肝臓の予備能の低下をもろに反映しており, 長期化する場合は深刻な病態に移行する可能性がでてくる。急性肝炎の経過中, %PTがさらに低下

して40%以下となり、意識レベルの障害が発生した場合が劇症肝炎である。

なお、急性肝炎の中にはAST、ALTが数千まで上昇しても、一過性、あるいは短期間で正常に向かうものがある。このような場合は、%PTは50%程度まで減少しても、AST、ALTの回復と併行して速やかに正常化し、意識障害も起こらない。逆に、AST、ALTの上昇が数百程度であっても、それが遷延化してしかも%PTの低下が続くときは、重症化が懸念される。%PTは重症急性肝炎の病態評価ではきわめて重要な検査項目であり、急性肝炎が長引くときは嚴重に注意しなければならない。

VII. 終わりに

以上、肝機能検査のメカニズムを、生化学的な背景をベースに記述した。限られたページの中であるが、もっとも重要な触りを述べたつもりである。

検査項目の多くは肝臓自身が合成する物質であり、病態発生時には肝臓でのその物質の合成や動きに異常変動が発生する。その分析により病態の解析が可能になるのである。

一つの異常な検査値は決して単なる数字ではなく、肝臓という臓器の一部が正常に動いていないことを示すものであり、いわば「肝臓の悲鳴」である。そして多くの場合、異常値の発生と病態の関連は、科学として説明できる。本稿が肝臓病臨床の一助になれば幸甚である。

引用文献

- 1) Sherlock S, Dooley J, 小俣政男監訳. シャーロック肝臓病学 11 版. 東京: 西村書店; 2004.
- 2) ALB albumin [*Homo sapiens* (human)]. 2015-09-06 [引用 15-09-14]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/213>
- 3) Andersen JT, Dalhus B, Viuff D, Ravn BT, Gunnarsen KS, Plumridge A, Bunting K, Antunes F, Williamson R, Athwal S, Allan E, Evans L, Bjørås M, Kjærulff S, Sleep D, Sandlie I and Cameron J. Extending serum half-life of albumin by engineering neonatal Fc receptor (FcRn) binding. *J Biol Chem* 2014; 289(19): 13492-502.
- 4) Kuter DJ. Thrombopoietin: Biology and Clinical Applications. *Oncologist* 1996; 1(1 & 2): 98-106.
- 5) Kim WR, Flamm SL, Di Bisceglie AM and Bodenheimer Jr. HC. Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology* 2008; 47(4): 1364-70.
- 6) Leung FY and Henderson AR. Isolation and purification of aspartate aminotransferase isoenzymes from human liver by chromatography and isoelectric focusing. *Clin Chem* 1981; 27(2): 232-8.
- 7) Nishimura T, Yoshida Y, Watanabe F, Koseki M, Nishida T, Tagawa K and Kawashima, Y. Blood level of mitochondrial aspartate aminotransferase as an indicator of the extent of ischemic necrosis of the rat liver. *Hepatology* 1986; 6(4): 701-7.
- 8) Wittkowsky, W. chapter 24. In: Murphy JE. *Clinical Pharmacokinetics* 5th ed. Bethesda, Md: American Society of Health-System Pharmacists; 2012. p. 351-72. URL: <http://www.ashp.org/doclibrary/bookstore/p2548/sample-chapter-24>
- 9) Reviewed by Kendall C, Rosenbaum L and Gober-Wilcox J. Coagulation, Hereditary bleeding disorders, Factor VII deficiency. 2010-09 [引用 2015-09-14]. URL: <http://www.pathologyoutlines.com/topic/coagulationfactorVIIinhibitor.html>