

虚血による左室乳頭筋細胞内 CPK, LDH 及びそれらの Isoenzyme の変動に関する基礎的研究

東京医科大学内科学教室 (指導: 伊吹山千晴教授)

穂坂 英明 山澤 埴宏 清見 定道
青木 真 笠井 龍太郎 妻木 奈々恵
千代 反田滋 市来 健生 樂得 博之

Serial Changes of Enzymes, CPK & LDH and Their Isoenzyme Pattern, in Anterior and Posterior Papillary Muscle of Left Ventricle Produced by Ischemia

Hideaki HOSAKA, Ikuhiro YAMASAWA, Sadamichi KIYOMI, Makoto AOKI,
Ryutaro KASAI, Nanae TSUMAKI, Shigeru CHIYOTANDA,
Takeo ICHIKI and Hiroyuki RAKUE

Department of Internal Medicine, Tokyo Medical College
(Director: Prof. Chiharu IBUKIYAMA)

An experimental study was performed on serial changes in the enzymes CPK, LDH and their isoenzyme patterns in the ischemic and the non-ischemic papillary muscles of 29 mongrel dogs weighing 8 to 15 kg, 11 of which served as the controls. Of 18 dogs in which experiments were performed, 6 were subjected to the ligation of circumflex of the left coronary artery for one day, 6 for 3 days and 6 for 7 days. Two samples were taken quickly from the anterior (non-ischemic area) and posterior (ischemic area) papillary muscles of left ventricle. Then CPK, LDH and their isoenzyme patterns in both papillary muscles were analyzed.

In the control group, the average values of both total CPK and LDH per unit myocardial mass (g. wet weight) were 4,000 to 5,000 IU and 250 to 300 IU, respectively. In this group CPK-MB fraction was approximately only 4.5%, and LDH isoenzyme consisted almost completely of H subunit. After one, three, and seven days' coronary ligation, total CPK and LDH in the posterior papillary muscle (ischemic area) consecutively decreased, and the LDH isoenzyme pattern gradually changed from H to M type. On the other hand, CPK-MB fraction after one and three days' did not show any marked change in comparison with those in the control group. However, after seven days', CPK-MB and BB fractions significantly increased in the posterior papillary muscle (ischemic area). With the progress of ischemia, H-subunit (% H = % LDH1 + 3/4% LDH2 + 1/2% LDH3 + 1/4% LDH4) of LDH decreased but B-subunit (% B = % BB + 1/2% MB) of CPK in the posterior

(1989年12月19日受付, 1990年1月18日受理)

Key words: 心筋虚血 (myocardial ischemia), CPK (クレアチンホスホキナーゼ) (CPK (creatin phosphokinase)), LDH (乳酸脱水素酵素) (LDH (lactic dehydrogenase)), アイソエンザイム (isoenzyme), CPK-B サブユニット (CPK-B-subunit)

papillary muscle (ischemic area) increased, i.e. a negative correlation was found between them ($r = -0.780$ $p < 0.001$).

From the above results, it is concluded that there is little of either the B subunit of CPK and the M subunit of LDH in the healthy myocardium and that ischemia brings about alterations in the isoenzyme patterns of CPK and LDH in the myocardium.

はじめに

ATP は、細胞の機能維持に必要な高エネルギーリン化合物であり、心筋細胞においては収縮に必要なエネルギー源でもある。細胞の ATP の供給系としては、TCA 回路系、脂肪酸酸化系、酸化的リン酸化系等がある。特に、筋細胞においては、クレアチンリン酸と ADP から ATP を産生する反応が主体であり、これを触媒している酵素が Creatine Phosphokinase (CPK) である。

CPK は、分子量約 84,000 の 2 量体蛋白質であり、電気泳動上 MM, MB, BB およびミトコンドリア CPK の 4 種類に分類され¹⁾²⁾、最近では MM 分画の sub-band についての報告も見られている³⁾⁴⁾。従来より MM は骨格筋および心筋細胞に、そして、MB は心筋細胞内に多く存在していると言われ、また、BB は主に、脳細胞に存在すると言われている。この CPK は細胞障害時に血中に逸脱し、血中に増加した CPK の総活性およびその Isoenzyme を分析し、現在、諸疾患の診断の一助としている。

循環器領域においては、血中の CPK 総活性及び CPK-MB 分画の測定が、急性心筋梗塞の診断に繁用されている⁵⁾。さらに、それらの血中動態を分析することにより、梗塞量の推定や重症度を判定することが可能であると言われている⁶⁾⁷⁾⁸⁾。また最近では、CPK 総活性、MB 分画の活性値の経時的変化、つまり血中での増加、消退の速度等を分析することにより Percutaneous Transluminal Coronary Recanalization (PTCR) を含めた、血栓溶解療法の効果判定として用いられている⁹⁾¹⁰⁾。

前述のごとく正常心筋細胞内には、CPK の Isoenzyme のうち MM, MB の 2 つの分画がおもに存在していると言われており、そのうち MB 分画は、CPK 総活性の 10~30% と考えられている¹¹⁾¹²⁾。最近になり、Ingwall らは、冠動脈疾患や大動脈弁狭窄症の患者の心筋生検を施行し、心筋内の

CPK 総活性およびその Isoenzyme について分析した結果、左室肥大や左室負荷のない健常心筋内には CPK-MB 分画が少なく、冠動脈疾患や大動脈弁狭窄症患者の心筋細胞内には MB 分画が増加していることを報告している¹³⁾¹⁴⁾。また、Ingwall らや Meerson らは、実験的に作成した心負荷(容量負荷、圧負荷)によって、犬やラット心筋細胞内の CPK-MB 分画が有意に増加することも報告している¹⁵⁾¹⁶⁾。

更に、Sobel らは、実験的に作成した肥大大心筋内の LDH において M subunit が増加することを報告しており¹⁷⁾、また、Altman らは、cyanosis を伴う先天性心疾患患者の心筋細胞においても LDH Isoenzyme が変化することを報告している¹⁸⁾。

以上より本研究では、心筋内 CPK, LDH 総活性およびそれら Isoenzyme が虚血によりどのような経時的変化を示すのか、また正常心筋には CPK-MB 分画が少ないのならば、従来、心筋梗塞時に心筋から血中に逸脱すると言われてきた MB 分画はどこに由来するものなのか等を基礎的に検討するため、左冠動脈回旋枝を結紮した雑種成犬を用いて以下の実験を施行した。

対象並びに方法

対象として、体重 8~15 kg の雑種成犬 29 頭を使用した。塩酸ケタミン 20 mg/kg を筋注にて前麻酔したのち、ペントバルビタール 25 mg/kg にて静脈麻酔し、陽圧式人工呼吸管理下に左第 4 肋間で開胸した。その後、心膜を縦切開したのち左心耳に糸をかけて挙上し、左冠動脈回旋枝の近位部(第 1 鈍縁枝中枢側)を剝離した。以後のプロトコールにより、図 1 に示す 4 群に分類した。すなわち左冠動脈回旋枝の剝離後ただちに心を摘出したコントロール群(以下 C 群と略す)11 頭、同部を絹糸にて結紮し、24 時間後に心を摘出した群(以下 1 L 群と略す)6 頭、結紮 3 日後に心を摘出した群(以下 3 L 群と略す)6 頭、結紮 7 日後に心を摘出した群(以下 7 L 群と略す)6 頭の 4 群、計 29 頭である。各群とも冠動脈

結紮時と心摘出時に、大腿動脈よりカニューレを挿入し大動脈圧を測定、記録した。また、心電図の第二誘導をモニターした(図1)。尚コントロール群以外の3群は、結紮後心電図にてST上昇を確認した後、閉胸した。胸腔内の空気はチューブを用いて脱気した。

血流途絶領域を明確にするため心臓摘出30秒前に5% Fluorescein-Sodium (1 ml/kg) を末梢静脈より注入した。摘出心はただちに0°Cの等張KCl溶液に入れ約1分間冷却したのち、蛍光ランプ下で観察しながら虚血領域である左室後乳頭筋 (posterior papillary muscle: pp)、非虚血領域である左室前乳頭筋 (anterior papillary muscle: AP) の2か所より心筋片をすばやく採取した(図1)。図1に実験フローチャートと心筋片の採取部位を示す。さらに採取した心筋片は、ただちに塩酸 Tris Buffer 2 ml (pH=7.4) に入れ重量計測後、ポリトロンにてホモジナイズし、9,000 Gにて30分間遠沈し、その上清を分析に供した。各試料は血清レベルまで希釈した後、CPK, LDH 総活性をベックマン社製酵素測定キット(CK-NAC, LDL)を用いて、日立吸光度計(105-50)により測定した。その後、単位心

筋湿重量(g)あたりの酵素活性(IU) IU/g. wet weight として算出した。また各酵素の Isoenzyme は、セルロースアセテート膜(TITAN III ISO-FLUR)にて電気泳動後ヘレン社製クリニスキャンを用いて分析し、各分画を%で表した。

各測定値は、Mean±SDを用いてt-検定をもって統計学的に比較検討した。

結 果

1) 左室乳頭筋内 CPK 総活性とその Isoenzyme の変動

後乳頭筋(虚血部位)、前乳頭筋(非虚血部位)における心筋内 CPK 総活性の各群の値を図2に示す。図の PP は後乳頭筋, AP は前乳頭筋を示し、縦軸は CPK 総活性を、横軸は C 群, 1日, 3日, 7日結紮群を示す。後乳頭筋では、C 群 3,231±854.9 IU/g. w.w., 1日結紮群 820.8±313.2 であり、C群に比較すると1日結紮群で有意に CPK 総活性は減少している(p<0.0001)。それ以後、3日結紮群では 295.1±307.8, 7日結紮群では 86.83±78.30 と経時的減少を示している。前乳頭筋では後乳頭筋ほど著明な変化はなく、C群では 3,314±1,061 IU/g.

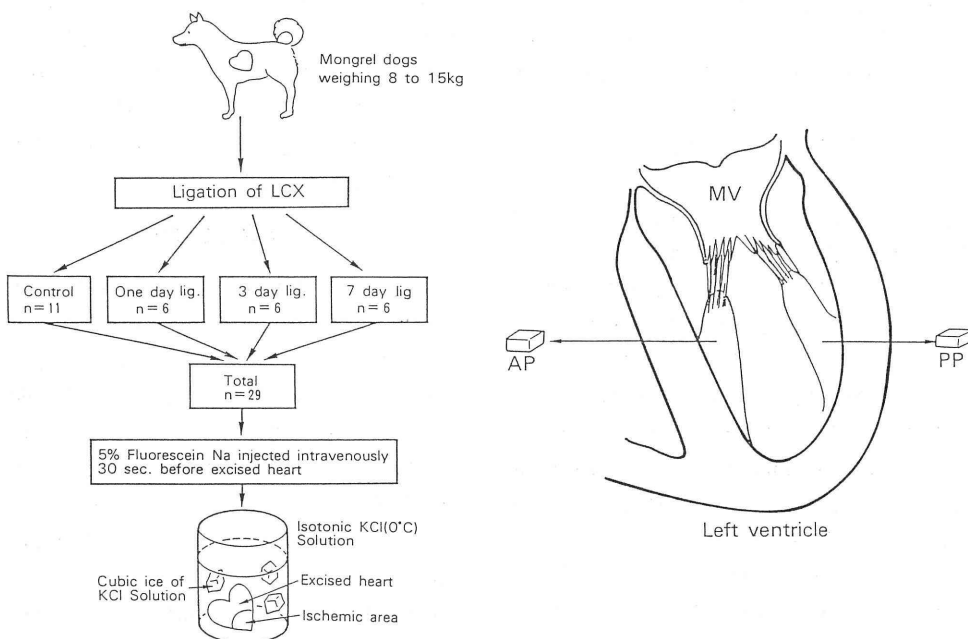


図1 実験フローチャート(左図)とサンプル採取部位(右図)を示している。

MV : Mitral valve

AP : Anterior Papillary Muscle

PP : Posterior Papillary Muscle

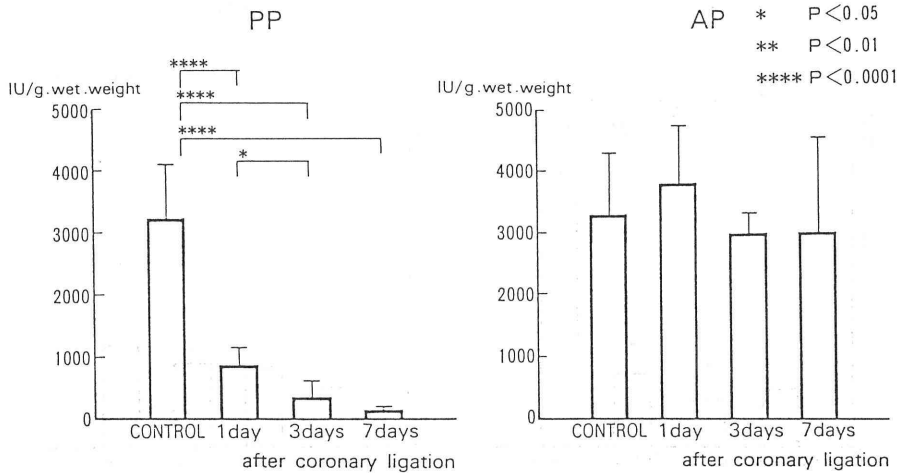


図 2 後乳頭筋 (PP) と前乳頭筋 (AP) 内の CPK 総活性値 (IU/g.wet weight) の経時的変動を示している。

w.w., 1日結紮群では $3,775 \pm 1,026$, 3日結紮群では $2,983 \pm 387.7$, 7日結紮群では $2,990 \pm 1,579$ であり各群間に有意な差異はみられない。

次に, CPK の Isoenzyme である MB 分画(%), BB 分画 (%) の値を図 3 に示す. 図の上段は MB 分画を下段は BB 分画を示し, 各図の PP は後乳頭筋を, AP は前乳頭筋を示す. 後乳頭筋における MB 分画は, c 群では 2.576 ± 1.081 , 1日結紮群では 2.255 ± 1.737 , 3日結紮群では 3.642 ± 1.525 と c 群に比較して後二者は有意な変化を示さなかった. しかし, 7日結紮群では 13.37 ± 4.903 ($p < 0.001$) と, C 群に比し有意な増加が見られる. 前乳頭筋では C 群 $2.901 \pm 1.512\%$, 1日結紮群 3.910 ± 1.604 , 3日結紮群 4.130 ± 2.120 , 7日結紮群 5.965 ± 4.488 と, 各群には統計学的に有意な差は認められない。

次いで, 後乳頭筋における BB 分画は, C 群では $0.7418 \pm 0.4201\%$ と低値を示しているが, 3日結紮群では 1.717 ± 1.182 まで増加し, C 群に比較し有意な増加を示している ($P < 0.05$). さらに 7日結紮群では 22.58 ± 14.37 と C 群に比し著明に増加している ($P < 0.01$). それに対し, 非虚血部である前乳頭筋においては, C 群では 0.4900 ± 0.4836 と低値を示しており, その後, 多少の変動は示すものの各群間には有意差は認められない。

図 4 に後乳頭筋における C 群, 左回旋枝結紮 1日, 3日, 7日後の代表的な電気泳動パターンを示す. これらのパターンを見ると, 前述の如く, 結紮 7日後に MB, BB 分画が著しく増加しているのが認め

られる。

2) 左室乳頭筋内 LDH 総活性とその Isoenzyme の変動

後乳頭筋 (虚血部位), 前乳頭筋 (非虚血部位) における LDH 総活性の各群の値を図 5 の上段に示す. CPK の場合と同様に, 図の左側に後乳頭筋 (PP), 右側に前乳頭筋 (AP) を示し, 縦軸に LDH 総活性量を横軸に各群を示す。

後乳頭筋において, C 群では 226.4 ± 34.02 IU/g.w.w., 1日結紮群では 124.1 ± 36.77 , 3日結紮群では 59.15 ± 23.91 , 7日結紮群では 27.83 ± 4.215 であり, 図に示すように C 群に比較して 1日結紮群では $P < 0.00001$ で有意に低値を示し, 以後, 経時的に有意な減少を示している. また, 各群間においても統計学的に有意差を認める. しかし, 前乳頭筋では, C 群の 222.1 ± 63.77 IU/g.w.w. に比し, 1日結紮群では 247.7 ± 43.58 , 3日結紮群では 253.3 ± 18.60 , 7日結紮群では 282.5 ± 75.40 と各群間には有意な変動は認められない。

次に左室乳頭筋内 LDH-Isoenzyme 各分画の各群における値を図 5 の下段に示す. 図の左側は後乳頭筋, 右側は前乳頭筋であり, 縦軸に LDH の Isoenzyme 各分画の % を示す. 虚血部である後乳頭筋では左回旋枝結紮 1日, 3日, 7日後と経時的に LDH 1, LDH 2 の減少を示し, それに反して, LDH 3, LDH 4, LDH 5 の増加がみられ, Sobel らや今野らの成績と一致している¹⁷⁾¹⁹⁾. これに対し, 非虚血部である前乳頭筋では, 左回旋枝結紮 3日, 7日

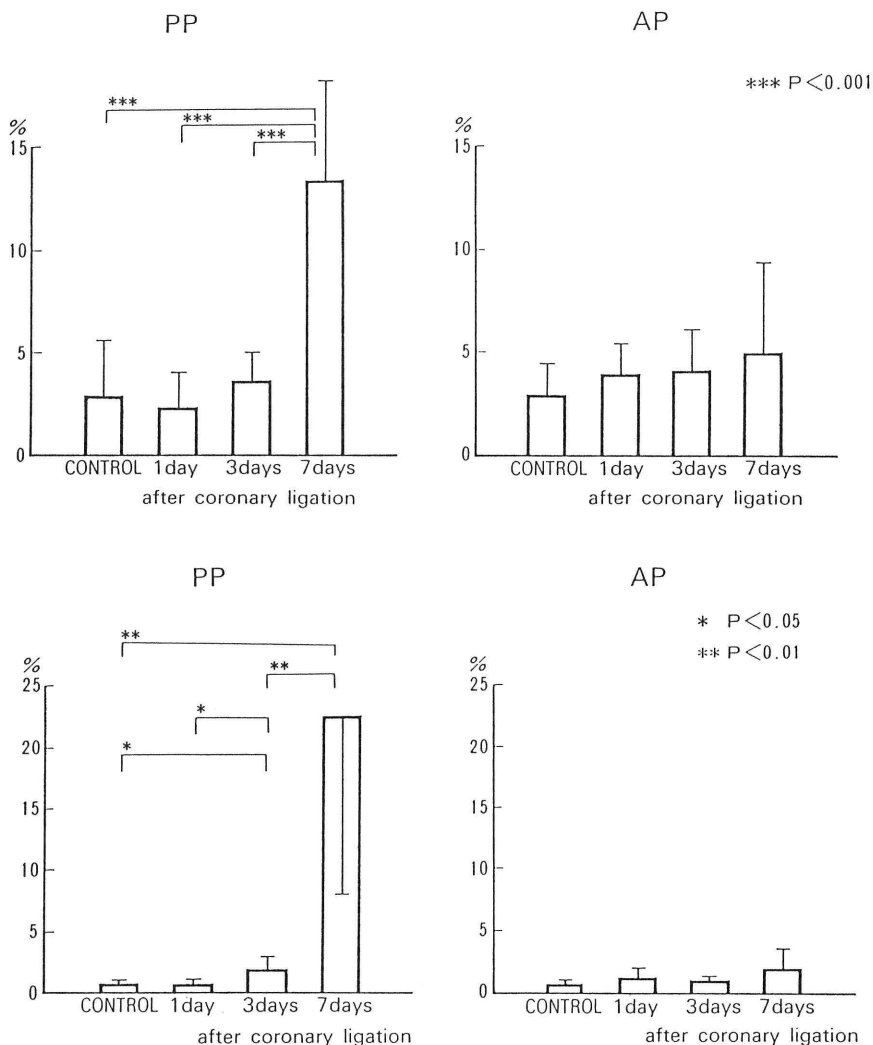


図 3 経時的な後乳頭筋 (PP) と前乳頭筋 (AP) 内の CPK-isoenzyme の変動を示す。上段には CPK-MB 分画を下段には CPK-BB 分画の変動を示している。

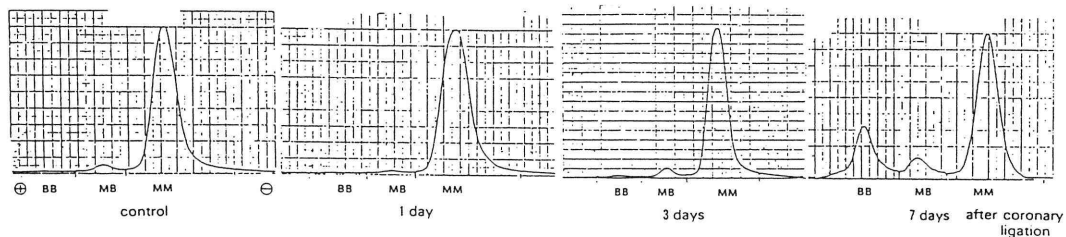


図 4 冠動脈左回旋枝結紮 1 日, 3 日, 7 日後の後乳頭筋内における CPK アイソエンザイム電気泳動パターンの典型例を示している。

後で LDH 2, LDH 3 の若干の増加傾向を認めるが, LDH 4, LDH 5 の有意な経時変化は認めない。

CPK の場合と同様に, 各群の後乳頭筋における LDH の代表的な電気泳動パターンを図 6 に示す。左回旋枝結紮 1 日後, 3 日後, 7 日後と経時的に

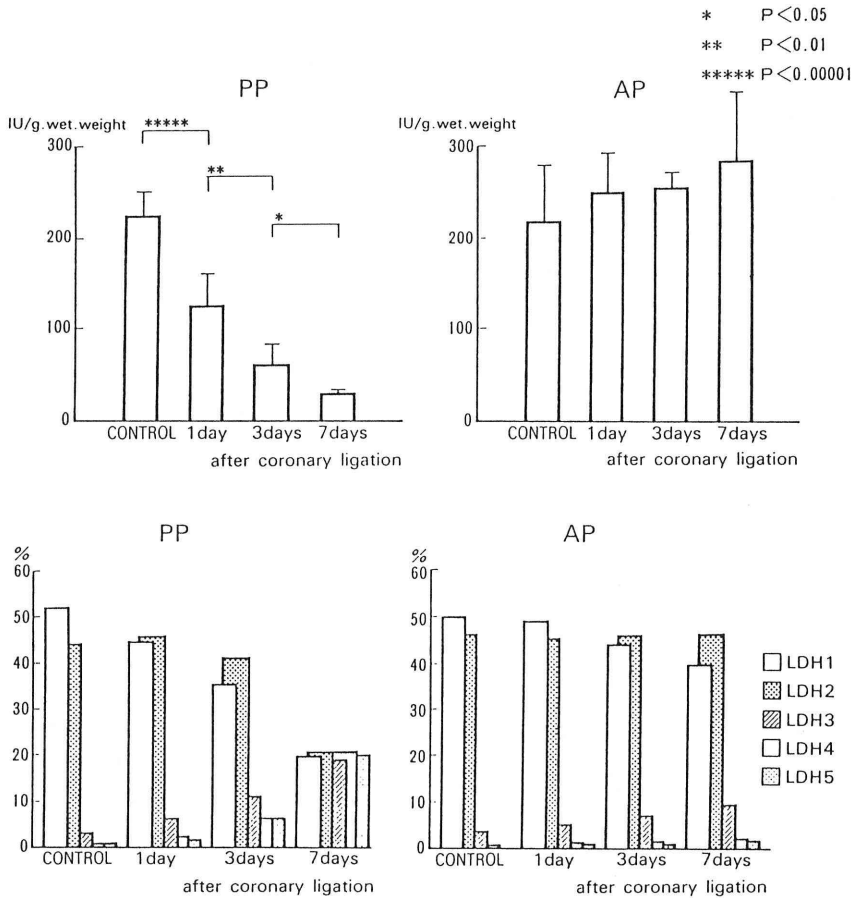


図 5 後乳頭筋 (PP) と前乳頭筋 (AP) 内の LDH 総活性と Isoenzyme の経時的変動を示している。上段には LDH 総活性の変動を、下段には LDH-Isoenzyme の変動を示している。

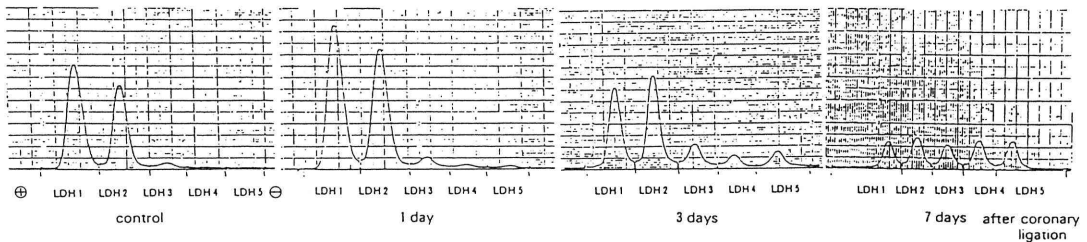


図 6 冠動脈左回旋枝結紮 1 日, 3 日, 7 日後の後乳頭筋内における LDH アイソエンザイム電気泳動パターンの典型例を示している。

LDH 1, 2 の減少と LDH 3, 4, 5 の増加, すなわち, H 型から M 型へと電気泳動パターンがシフトしているのが認められる。

3) 左室乳頭筋内 B-subunit と H-subunit の変動と両者間の関係

図 7 は % BB+1/2% MB で表される CPK の

B-subunit 含有率, すなわち %B の各群の値を示している。左図の後乳頭筋においては C 群では $2.033 \pm 0.6738\%$ であり, 3 日結紮群では 3.540 ± 1.803 と C 群と比較し有意な増加を示し ($P < 0.05$), さらに 7 日結紮群では 29.27 ± 13.81 まで増加し, C 群に比し著明な増加を認める ($P <$

0.0001)。また、3日結紮群と7日結紮群間では後者の方が有意に増加している ($P < 0.01$)。図7の右側に示した前乳頭筋では、C群 $1.943 \pm 1.105\%$ に比較し1日結紮群で 3.037 ± 1.576 、3日結紮群で 2.940 ± 1.204 と3群間で有意な変化は認められないが、7日結紮群では 4.712 ± 3.834 と増加し、C群に比し、 $P < 0.05$ と有意差を認める。

また Larsen, Anderson らの式 ($\% \text{LDH } 1+3/4\% \text{LDH } 2+1/2\% \text{LDH } 3+1/4\% \text{LDH } 4$) より算出される LDH の H-subunit の含有率、すなわち %H の各群の値を図8に示す。虚血部である後乳頭筋(左図)においてC群では $85.58 \pm 1.8067\%$ 、1日結紮群では 82.45 ± 4.450 、3日結紮群では 73.07 ± 8.848 、7日結紮群では 50.03 ± 10.51 である。図8に示す如く、C群と各群とを比較してみると、1日結紮群では $P < 0.05$ 3日結紮群では $P < 0.001$ 、7日結紮群では $P < 0.00001$ と有意な経時的減少がみられ、また1日、3日、7日結紮群の3群間においても統計学的有意差が認められる。

前乳頭筋(右図)においてはC群では $86.08 \pm 1.189\%$ 、3日結紮群では 82.88 ± 2.223 、7日結紮群では 80.22 ± 4.197 であり、C群と比較して前者で $P < 0.01$ 、後者で $P < 0.001$ と有意な減少を示している。

図9は、コントロール群、1日、3日、7日結紮群のCPKのB-subunit含有率である%Bを縦軸にとり、それらに対応するLDHのH-subunitの含有

率である%Hを横軸にとり、両者の関係を示したもので、上段は虚血部である後乳頭筋における両者の関係を、下段は非虚血部である前乳頭筋における関係を示す。後乳頭筋においては両者に $r = -0.780$ と有意な負の相関関係 ($P < 0.001$) を認めるが、前乳頭筋においては有意な関係はみられない。

考 察

本研究では、心筋細胞内CPK分画が虚血によりどのような変動を示すかについてLDH分画とあわせて検討した。冠動脈結紮後の虚血領域の後乳頭筋内のCPK、LDH総活性は、経時的に減少した。CPKのIsoenzymeにおいては、正常心筋細胞内にはMB分画が少なく、冠動脈結紮3日、7日後の虚血領域である後乳頭筋においてMB分画、BB分画とそれらより算出されるB-subunitが有意に増加した。またLDH Isoenzymeでは、冠動脈結紮1日後よりLDH1、2の減少と、LDH3、4、5の増加、すなわちH subunitの減少と、M-subunitの増加が認められた。さらに虚血領域である後乳頭筋におけるCPK B-subunitとLDH H-subunit間には有意な負の相関関係 ($r = -0.780$) を認めた。

非虚血部である前乳頭筋においても、虚血心筋におけるほどではないが、CPK、LDH Isoenzymeの多少の変化が認められた。

文献的にも、心筋内のCPKとLDHは虚血や容量負荷、圧負荷などによりそれらの分画が本成績と

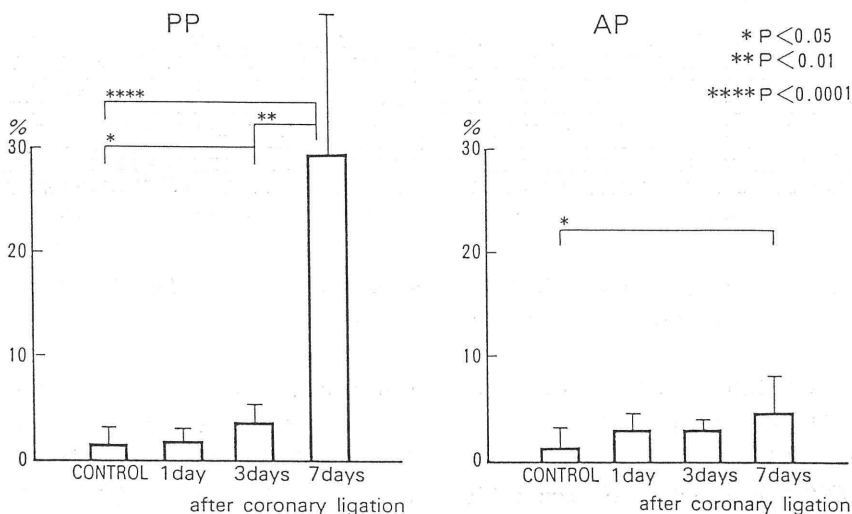


図7 後乳頭筋 (PP) と前乳頭筋 (AP) 内の CPK B-subunit の経時的変動を示している。尚、B-subunit は% BB+1/2% MB より算出した。

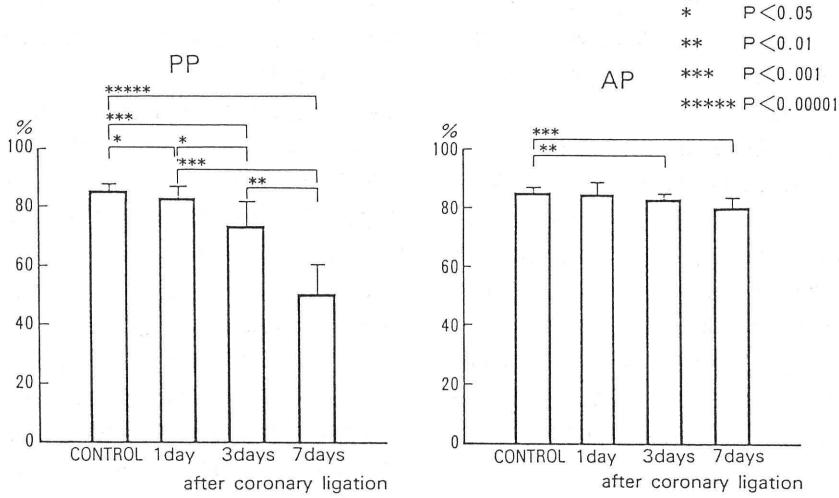


図8 後乳頭筋 (PP) と前乳頭筋 (AP) 内の LDH H-subunit の経時的変動を示している。尚、H-subunit は% LDH 1+3/4% LDH 2+1/2% LDH 3+1/4% LDH 4 より算出した。

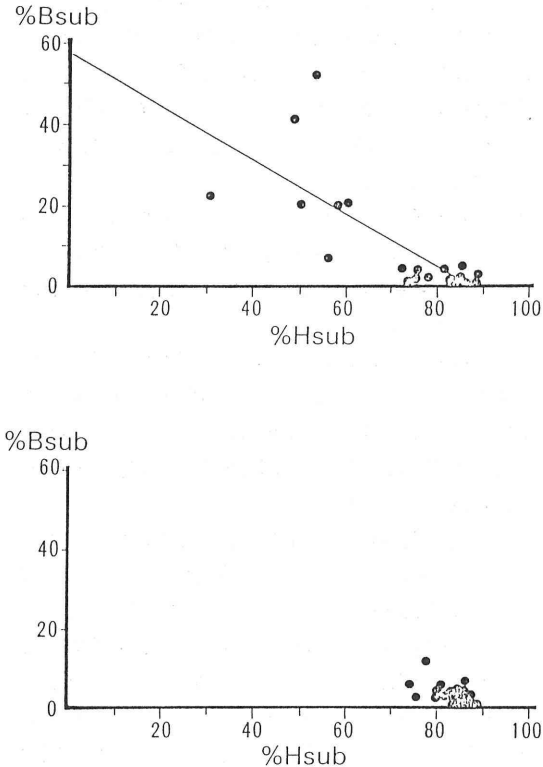


図9 CPK B-subunit と LDH H-subunit との相関関係を示している。上段には後乳頭筋 (PP) における両者の関係を示しており、 $r = -0.780$, $P < 0.001$ で有意な相関関係を示している。下段には前乳頭筋 (AP) における両者の関係を示しており、有意な相関はみられない。

同様な方向へとシフトすることが報告されている¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。

CPK, LDH 両者の電気泳動パターンの変化の特徴は、CPK では冠動脈結紮 1, 3日後の変化は軽度で、7日後に著明な変化がみられたのに対し、LDH では冠動脈結紮 1, 3, 7日後と徐々に変化を示した。この CPK と LDH の変化の差異が、両者間の酵素としての性質の差異に起因しているのか、他の要因によるのかは、現在のところ不明である。しかし、B-subunit と H-subunit 間には、前述した如く有意な負の相関関係が認められた。

Ingwall らは、正常心筋内には、CPK-MB 分画は比較的少なく、冠動脈疾患や大動脈弁狭窄症などの心筋において CPK-MB, BB 分画が増加すると報告している。彼等は、このような変化は心筋の hypoxia や圧負荷等の刺激による反応として結論づけている¹³⁾。さらに、Meerson らは、ラット心に実験的に後負荷をかけた際に、心筋内 CPK-MB, BB 分画が増加すると報告し、その変化は組織の適応反応の一つであると考察している¹⁶⁾。

本論文の実験系において非虚血領域である前乳頭筋においても、後乳頭筋ほどではないが、冠動脈結紮 7日後に CPK の B-subunit が増加し、また結紮 3日、7日後で LDH の H-subunit の減少が認められた。これらの変化が、Ingwall や Meerson らの述べている組織反応の一つかも知れないが、本実験

では、左室拡張終期圧等を測定していないため、左室負荷の程度を定量的に評価できず、健常心筋細胞への影響を正確に判断することは不可能であり、あくまでも推測の域をでない。

CPK は、 $ATP + Creatine \rightleftharpoons CP + ADP$ の反応系に働く酵素であり、CPK-MB、BB 分画は MM 分画と比較して、CP+ADP より ATP 産生する方向への反応に親和性が強い²⁰⁾。これは MB、BB 分画が増加し、心収縮のエネルギー源である ATP 産生系において有利な方向へ働くことを示している。つまり虚血性心疾患や後負荷増大時に心筋内 CPK-MB、BB 分画が増加することは、虚血心筋細胞の機能維持を目的とした合目的反応の一つであるとも考えられる¹³⁾¹⁶⁾。

一方、正常心筋内に CPK-MB が少ないならば、急性心筋梗塞時に血中に増加する CPK-MB 分画は、どこに由来するのかという疑問が生じてくる²¹⁾。本実験は、この discrepancy を基礎的に検討する目的で施行したが、今回の結果より筆者らは次のような仮説を考えている。すなわち、健常心筋内には CPK-MB 分画は少なく、長期間の虚血や左室負荷にさらされることによって心筋細胞内酵素の Isoenzyme パターンが徐々に変化し、虚血性変化や左室肥大を呈する個体の心筋細胞には MB 分画が増加するというものである。そして、心筋梗塞発症時に、その増加した MB が障害された細胞より血中に逸脱するものと推測している。

日常の臨床においては、心電図上急性心筋梗塞と考えられる症例で、血中の MB 分画が増加しない場合や、また逆に心電図上からは、梗塞範囲が少ないと判断されるような心筋梗塞でも血中 CPK 及び MB 分画の著しい増加が認められる症例もあり、現時点で心筋内と血中の MB 分画の差異については明確な解答を得ていない。

本研究は冠動脈の結紮によって血流途絶領域を作成し、その領域内の心筋細胞の代謝を結紮 7 日後までみたものであり、このような状況下で長期慢性虚血による種々の変化を推測することに無理があるものとする。今後、冠動脈狭窄を人工的に作成した犬を用いて、慢性虚血下の心筋細胞の代謝についてより詳細な検討が必要であろう。

結 語

心筋細胞内 CPK、LDH およびそれらの Isoen-

zyme が、虚血によりどのように変動するのかを検討する目的で、体重 8~15 kg の雑種成犬 29 頭を用いて実験を施行した。対象はコントロール群と、左冠動脈回旋枝近位を 1 日結紮した群、3 日結紮した群、7 日結紮した群の 4 群に分類した。

各群とも心摘出後ただちに処理し、虚血部位である左室後乳頭筋と非虚血部位である左室前乳頭筋の 2 か所より心筋片を採取したのち、それぞれの心筋内 CPK、LDH およびそれらの Isoenzyme を測定、分析した。各酵素活性の変化およびそれらの Isoenzyme パターンの変化より、次のような結論を得た。

1) Control 群における心筋内の CPK 総活性は、左室乳頭筋で $3,231 \pm 854.9$ IU/g. w.w., 前乳頭筋で $3,314 \pm 1,060.9$ IU/g. w.w. であった。また、CPK-MB 分画は、左室後乳頭筋で $2.814 \pm 1.32\%$ 、前乳頭筋で $3.002 \pm 1.483\%$ と従来考えられていたより少なかった。

2) 左室後乳頭筋内の CPK 総活性は、冠動脈結紮 1 日後に急激に低下し、以後、経時的に減少した。しかし、CPK の Isoenzyme は、C 群に比較すると、冠動脈結紮 1 日後にはほとんど変化せず、結紮 3 日、7 日後において B-subunit (= % BB + 1/2% MB) が有意に増加した。

3) 前乳頭筋内の CPK 総活性は、冠動脈結紮後いずれの時期においても有意な変化を示さなかったが、その Isoenzyme は、結紮 7 日後に B-subunit の有意な増加がみられた。

4) Control 群における心筋内の LDH 総活性は、左室後乳頭筋では 226.4 ± 34.0 IU/g.w.w. 前乳頭筋では 222.1 ± 63.8 IU/g.w.w. であり、その Isoenzyme は H-subunit (= % LDH 1 + 3/4% LDH 2 + 1/2% LDH 3 + 1/4% LDH 4) 優位であった。

5) 左室後乳頭筋内の LDH 総活性は経時的に減少し、その Isoenzyme は、冠動脈結紮 1 日、3 日、7 日後には M-subunit へのシフトが認められた。

6) 前乳頭筋内の LDH 総活性では、冠動脈結紮後いずれの時期においても有意な変化を示さなかった。しかし、その Isoenzyme pattern では冠動脈結紮 3 日後および 7 日後に有意な H-subunit の減少がみられた。

7) 左室後乳頭筋内の CPK の B-subunit と LDH の H-subunit 間には、 $r = -0.780$ と有意な負の相関関係がみられた。それに対し、前乳頭筋では、両者間には有意な関係は認められなかった。

本研究の要旨は第52回日本循環器学会学術集会、第11回心筋代謝研究会において報告した。

謝辞： 本稿を終わるにあたり、御指導、御高閲を賜りました東京医科大学内科学教室伊吹山千晴教授に厚く謝意を表します。また、御指導、御協力を戴きました、内科学第二講座の諸兄に感謝いたします。

文 献

- 1) Wevers, R.A. et al: Mitochondrial CK (EC2. 7. 3. 2) in the human heart. *Clin Chim Acta* **101**: 103~111, 1980
- 2) Ingwall, J.S.: The hypertrophied myocardium accumulates the MB-creatine kinase isozyme. *Eur Heart J* **5**: suppl F: 129~139, 1984
- 3) Morelli, R.L. et al: Serum creatine kinase MM isoenzyme sub-bands after acute myocardial infarction in man. *Circulation* **67**: 1283~1289, 1983
- 4) Deevries, S.R. et al: Early detection of myocardial reperfusion by assay of plasma MM-creatine kinase isoforms in dogs. *Circulation* **74**: 567~572, 1986
- 5) Roberts, R. et al: Specificity of elevated serum MB creatine phosphokinase activity in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **36**: 433~437, 1975
- 6) Sobel, B.E. et al: Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis. *Circulation* **46**: 640~648, 1972
- 7) Wagner, G.S. et al: The importance of identification of the myocardial-specific isoenzyme of creatine phosphokinase (MB form) in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* **47**: 263~269, 1973
- 8) Hackel, D.B. et al: Comparison of enzymatic and anatomic estimates of myocardial infarction size in man. *Circulation* **70**: 824~835, 1984
- 9) Ikushima, I. et al: Change in serum CK and GOT concentration as a noninvasive marker of restoration of infarct-related coronary artery. *J Jpn Soc Intern Med* **78**: 1441~1450, 1989
- 10) Lewis, B.S. et al: Usefulness of a rapid initial increase in plasma creatine kinase activity as a marker of reperfusion during thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* **62**: 20~24, 1988
- 11) Bendz, R. et al: CK-MB in serum and in heart and skeletal muscles in patients subjected to mitral valve replacement. *Eur J Cardiol* **12**: 25~39, 1980
- 12) Marmor, A. et al: Regional distribution of the MB isoenzyme of creatine kinase in the human heart. *Arch Pathol Lab Med* **104**: 425~427, 1980
- 13) Ingwall, J.S. et al: The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. *N Engl J Med* **313**: 1050~1054, 1985
- 14) Ingwall, J.S. et al: Alterations in creatine phosphokinase activity and isoenzyme composition in the volume loaded, hypertrophied heart. *Circulation* **53 & 54**: suppl II-59, 1976
- 15) Ingwall, J.S. et al: Changes in creatine kinase isozyme distribution in hypertrophied human myocardium. *Circulation* **68**: suppl III-65, 1983
- 16) Meerson, F.Z. Javich, M.P.: Isoenzyme pattern and activity of myocardial creatine phosphokinase under heart adaptation to prolonged overload. *Basic Res Cardiol* **77**: 349~358, 1982
- 17) Sobel, B.E. et al: Altered myocardial lactic dehydrogenase isoenzymes in experimental cardiac hypertrophy. *Lab Invest* **22**: 23~27, 1970
- 18) Altman, M. et al: Altered biosynthesis of lactic dehydrogenase (LDH) subunits in myocardium and skeletal muscle of congenitally cyanotic patients (abstr.). *J Clin Invest* **48**: 2A, 1969
- 19) Konno, S.: Experimental studies on sequential changes in the lactate dehydrogenase isoenzyme pattern in the ischemic myocardium after myocardial infarction. *Jpn Circul J* **44** suppl: 371~382, 1980
- 20) Wong, P.C.P. Smith, A.F.: Biochemical differences between the MB and MM isoenzymes of creatine kinase. *Clin chim Acta* **68**: 147~158, 1976
- 21) Roberts, R.: Where, oh where has the MB gone? *N Engl J Med* **313**: 1081~1083, 1985

(別刷請求先：〒160 新宿区西新宿6-7-1

東京医科大学内科学第二講座 穂坂英明)