

虚血心筋内の High Energy Phosphate, 総 CPK と その Isoenzyme の経日的変動と両者間の関連に ついでの実験的研究

東京医科大学内科学教室 (指導: 伊吹山千晴教授)

青木 真 山澤 埴宏 清見 定道 穂坂 英明
宮下 岳夫 中川 規夫 笠井 龍太郎 千代反田 滋
妻木 奈々恵

Chronological Changes in High-energy Phosphate Values, Total CPK and Its Isoenzyme Values and the Relationship between them in Experimentally induced Ischemic Myocardium

Makoto AOKI, Ikuhiro YAMASAWA, Sadamichi KIYOMI, Hideaki HOSAKA,
Takeo MIYASHITA, Norio NAKAGAWA, Ryutaro KASAI,
Shigeru CHIYOTANDA and Nanae TSUMAKI

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

Twenty eight adult mongorel dogs weighing 8 to 15 kg were used in this study: 10 served as controls, and the other 18 were divided into the following 3 groups. Six dogs underwent ligation of the circumflex of the left coronary artery for one day, 6 for 3 days and the last 6 for 7 days. Specimens were obtained quickly from the endocardial and epicardial side of the ischemic myocardium and anterior papillary muscle of the non-ischemic myocardium following cardiac enucleation under general anesthesia. ATP, total adenine nucleotides (TAN) and CPK contents, as well as the % B subunit of CPK (% B), were analyzed in each specimen.

On the endocardial side of the ischemic myocardium, the values of both ATP and TAN markedly decreased after one day of coronary ligation, and their values remained low until 3 to 7 days after the coronary ligation. On the other hand, the total CPK value showed a gradual decrease on the 1st, 3rd and 7th day, whereas the % B increased significantly on the 3rd and 7th day, with marked elevation after 7 days.

On the epicardial side of the ischemic myocardium, the serial changes of ATP and TAN values were very similar to those noted in the endocardial side after coronary ligation, but these values were significantly higher than those on the endocardial side on the 1st, 3rd and 7th day after coronary ligation.

(1990年3月12日受付, 1990年4月14日受理)

Key words: 心筋虚血 (myocardial ischemia), 高エネルギーリン酸化合物 (HEP (high energy phosphate)), CPK (クレアチンホスホキナーゼ) (CPK (creatine phosphokinase)), アイソエンザイム (isoenzyme), TAN (総アデニンヌクレオチド) (TAN (total adenine nucleotides))

On the epicardial side of the ischemic myocardium, the total CPK value gradually decreased with time after the days 1, 3, and 7, but these values were higher than those on the endocardial side. Comparison of % B between the endocardial and epicardial sides of the ischemic myocardium revealed that this value tended to increase significantly on the 7th day on both sides, with the endocardial value being significantly higher than the epicardial one.

Although the values of ATP and TAN in the anterior papillary muscle tended to decline with time, the values remained at a higher level than those in the ischemic myocardium. No significant serial change was observed in the total CPK value. Compared to controls, % B significantly increased on the 7th day after coronary ligation.

These results suggest that, even with relatively extended ischemia, there is a possibility of myocardial preservation on the epicardial side, although this is not the case on the endocardial side.

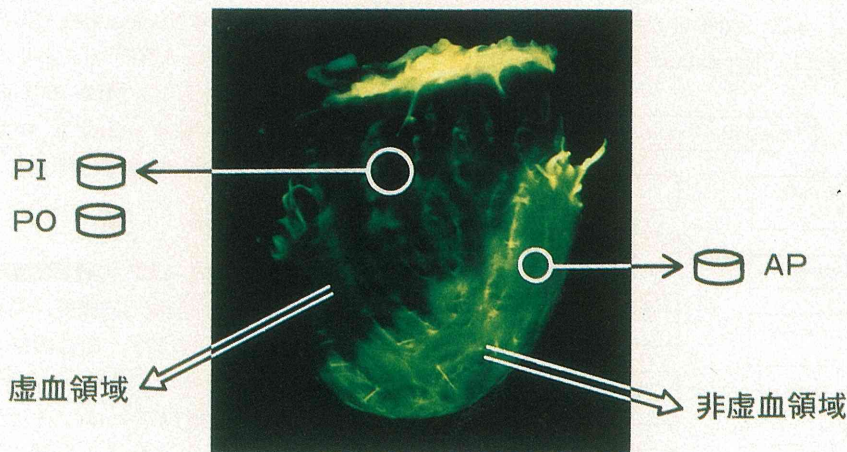
緒 言

心筋細胞の代謝並びに機能維持に作用する重要な物質は、アデノシン 3リン酸 (ATP) をはじめとする高エネルギーリン酸化合物である。それら高エネルギーリン酸化合物は、細胞内のミトコンドリアで産生され、通常の好氣的条件下では、その約 60~70% を脂肪酸酸化、残りを糖代謝より得ている。しかし、脂肪酸酸化は、すべて酸素を必要とする好氣的反応であるため、一旦、虚血に陥った場合の高エネルギーリン酸化合物の供給は、糖代謝の一部の嫌氣性解糖系の反応に依存することとなる。虚血状態がさらに継続すると、嫌氣性解糖系に作用する酵素が不活性化され、また好氣的反応による供給も期待できないため、高エネルギーリン酸化合物、特に ATP は、急速に減少することになる。この ATP の減少が、可逆性変化から不可逆性変化への移行に重要であるとの報告が認められ¹⁾、近年、急性心筋梗塞発症時に臨床の場で実施されてる Percutaneous Transluminal Coronary Recanalization (PTCR) も、血流量の減少による酸素供給不足を改善し、ATP の回復を図り、ひいては不可逆性変化への移行を阻止することに、その基礎を置く。これまで報告されている各種の基礎的実験では、可逆性変化から不可逆性変化へ移行する血流途絶時間は、15~20 分とされているが²⁾³⁾、臨床的に実施されている上述の PTCR は、実際は、20 分以内に実施されることは少ないにもかかわらず、梗塞サイズの縮小化等の効果があるとの報告は多い⁴⁾⁵⁾。この discrepancy に関する種々の基礎的実験が、再灌流障害の問題を含めて行われているが、なお議論のあると

ころである⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

一方、CPK は、上述の高エネルギーリン酸化合物の代謝に関与し、ATP+クレアチン \rightleftharpoons ADP+クレアチンリン酸という化学反応を触媒する酵素であり、特にこの左への逆反応は、心臓や骨格筋などエネルギーを多く必要とする臓器にとっては重要である。また、心筋内 CPK は、急性心筋梗塞発症時、GOT や LDH と共に血中に逸脱し心筋梗塞の早期診断指標となる酵素でもある。この急性心筋梗塞時に血清中で増加する CPK 濃度から逆に梗塞サイズを推量し、それが、重症度を反映するとの報告が見られ⁹⁾¹⁰⁾、また、CPK の Isoenzyme である MB 分画は、心筋壊死の指標として特異的とされてきた¹¹⁾。この事は、心筋内の CPK 含有量並びにその Isoenzyme が血清に近似的に反映されるという仮説にその基礎を置く。しかし、近年、Ingwall 等は、健常心筋内の MB 分画は、約 1% と低値であると報告している¹²⁾。この急性心筋梗塞時に血清中で増加する CPK の MB 分画が、心筋中では低値であるという discrepancy についても、現状では明確な結論は、得られていない¹³⁾。

本研究では、これら 2 つの discrepancy につき検討する目的で、より臨床の急性心筋梗塞に近い条件下で作成した心筋梗塞犬を使用し、虚血領域心内膜側、外膜側の心筋内の高エネルギーリン酸化合物の経日的変化を検討した。同時に CPK とその Isoenzyme が、虚血心筋中の高エネルギーリン酸化合物の変動とどのように関連して変化するかを比較検討した。



PI : 虚血領域心内膜側
 PO : 虚血領域心外膜側
 AP : 非虚血領域である前乳頭筋

図1 心筋片の採取部位

対象並びに方法

体重 8~15 kg の雑種成犬 28 頭を使用し、以下の 4 群に分類した。冠状動脈非結紮群、すなわち対照群 10 頭、左冠状脈回旋枝を 1 日間結紮した群 6 頭、3 日間結紮した群 6 頭、7 日間結紮した群 6 頭である。犬は塩酸ケタミン 20 mg/kg で前麻酔後、ペントバルビタール・ナトリウム 25 mg/kg を静注して麻酔を施し、人工呼吸下で左第 4 肋間開胸後、心膜を切開し左心耳を挙上、その直下を走行する左冠状動脈回旋枝を近位部で剝離し結紮した。また、大腿動脈よりカテーテルを挿入し動脈圧を記録した。心電図は第 II 誘導をモニターし、冠状動脈結紮時 ST 上昇のみられない犬は除外した。犬の心臓は、各プロトコールが終了する 1 日、3 日、7 日後に摘出した。虚血部位を明確にするため、心摘出 30 秒前に 5% Fluorescein-Na 1 ml/kg を静注した。摘出した心臓はすみやかに 0°C の等張な KC1 溶液に入れ十分に冷却した。その後、右心室を除去し左心室を反転させ紫外線ランプ下で虚血部と非虚血部を同定

し、図 1 に示すごとく 3 カ所より各々約 100 mg の心筋片を採取した。すなわち、左心室後壁虚血領域心内膜側 (PI)、同心外膜側 (PO)、非虚血領域である前乳頭筋 (AP) の 3 カ所である。

採取した心筋片の処理方法を図 2 に示す。心筋内 ATP, ADP と AMP の測定は以下の方法によった。1.5 ml の 3.6% perchloric acid 溶液中に心筋片を入れ質量測定後、polytron を用いてホモジナイズし、0°C、2,000 r.p.m で 30 分間遠沈した。その上清を KOH/K₂CO₃ 溶液で pH 5.0~6.0 に調整後、さらに 0°C、10,000 r.p.m で 5 分間遠沈し、その上清を測定に供した。測定には、島津社製高速液体クロマトグラフィー LC-6 A を用い、Anderson & Murphy 等の変法を用いた¹⁴⁾。カラムは島津社製 CLC-ODS で、温度 40°C、流速は 1 ml/min とし、移動相にはリン酸にて pH を 2.40 に調整した 0.5% トリエチルアミン溶液を用い、波長 254 nm で測定した。心筋内 ATP, ADP, AMP の含有量は、各標準試薬より求めた検量線をもとに換算式を用いて算出した。

心筋内 CPK 総量の測定は以下の方法によった。まず心筋片を、10 mM の $MgCl_2$ 並びに 1 mM の EDTA を添加した pH 7.4 の Tris HCl Buffer 2 ml 中に入れ、正確に質量を測定した後、polytron でホモジナイズし、0°C、9,000 G で 30 分間遠沈した。その上清を検体とし、Beckmann 社製酵素測定キッ

トを使用し、日立社製 105-50 Spectrophotometer にて UV 法により測定した。Isoenzyme の測定は、上述の上清を至適濃度に希釈後、HERENA 社製クリニスキャンを用いて電気泳動法により行った。

尚、Total Adenine Nucleotides (以下 TAN と略す) は (ATP+ADP+AMP) の式より、また、CPK の % B は (% BB+1/2 % MB) の式より算出し、ATP, TAN の含有量は $\mu\text{mol/g wet weight}$ 、CPK 総量は IU/g wet weight で表示した。

成 績

1) 虚血領域心筋内 ATP の経日的変化

図 3 に左室後壁虚血領域心内膜側、同心外膜側における ATP の変化を示す。虚血領域心内膜側の control 値は 3.756 ± 0.505 (Mean \pm SD 以下同様) で、冠状動脈結紮 1 日後に 0.114 ± 0.0263 と、 $P < 0.0001$ で極度に減少している。以後、3 日後では 0.236 ± 0.189 、7 日後では 0.217 ± 0.121 と、共に 1 日後と同様の低値の持続が見られ、1 日、3 日、7 日後の 3 群間には有意差は認めない。

一方、虚血領域心外膜側では、control 値は 3.700 ± 0.403 で、1 日後には 1.128 ± 1.005 で $P < 0.001$ と有意に減少し、3 日後では 1.282 ± 0.741 、7 日後では 0.798 ± 0.380 と、共に control 値に比し $P < 0.001$ と有意に減少するが、虚血領域心内膜側と

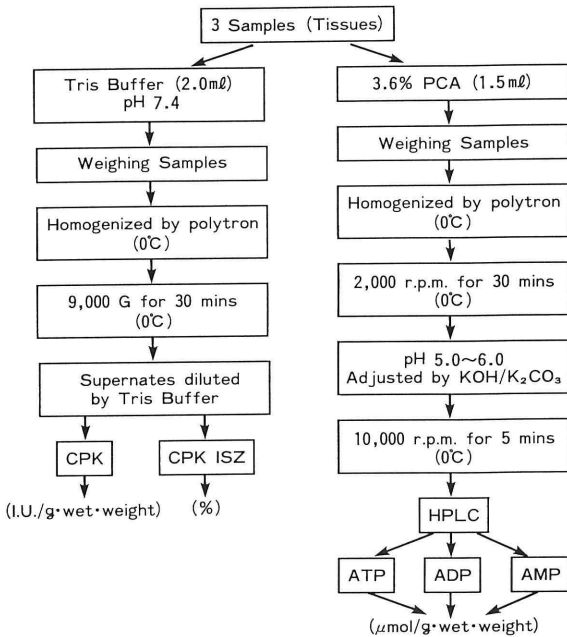


図 2 心筋片の処理方法

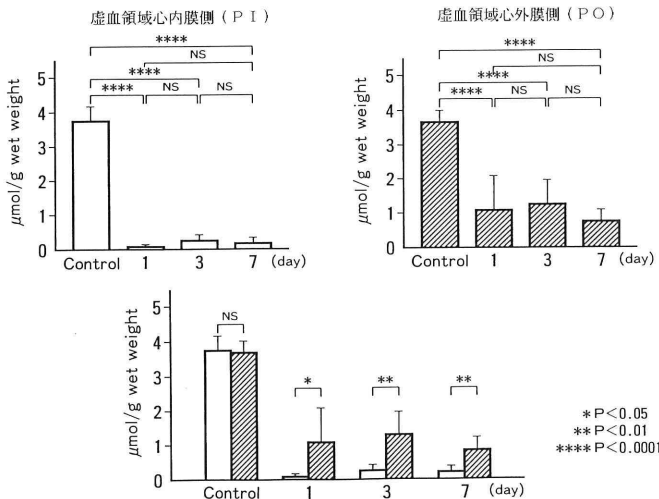


図 3 上段：虚血領域心内膜側 (PI) と虚血領域心外膜側 (PO) における ATP の経日的変動を示す。下段：両者の比較を示す。
□ 虚血領域心内膜側 (PI) ▨ 虚血領域心外膜側 (PO)

同様に1日, 3日, 7日後の3群間には有意差は認めない。

虚血領域心内膜側と同心外膜側の比較を図3の下段に示す。両者とも, ATP値は1日後に激減し, その後は経日的減少を示さないが, 1日, 3日, 7日後のいずれも, 虚血領域心外膜側の方が同心内膜側に比し, ATP値は各々 $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$ と有意に高値を示している。虚血領域心外膜側における ATP の温存は同心内膜側と比較すると有意に良好である。

2) 虚血領域心筋内 TAN の経日的変化

左室後壁虚血領域心内膜側, 同心外膜側の TAN の変化を図4に示す。虚血領域心内膜側における TAN 値の control 値は 6.232 ± 0.660 で, 冠状動脈結紮1日後では 0.398 ± 0.047 まで $P < 0.0001$ と有意に減少し, その後は, 3日後で 0.544 ± 0.368 , 7日後で 0.482 ± 0.213 を示し, 1日後と同様の低値を保持している。

次に, 虚血領域心外膜側においては, control 値は 6.231 ± 0.809 であり, 1日後には 2.179 ± 1.642 と control 値の約1/3を示し, $P < 0.0001$ と有意な減少を示す。その後, 3日後では 2.566 ± 1.375 , 7日後では 1.668 ± 0.752 で, control に比較すると, 各々 $P < 0.0001$ と有意に低値を呈しているが, 1日, 3日, 7日後の3群間には有意差を認めない。

図4の下段に, 虚血領域心内膜側と同心外膜側の TAN 値の比較を示す。両者とも, control に比し1日後に有意に減少し, その後は, 1日後と同様の値を保持しているが, 1日, 3日, 7日後の3群ともに, 虚血領域心内膜側に比し同心外膜側の TAN 値の方が, 各々 $P < 0.05$, $P < 0.01$, $P < 0.01$ と有意に高値を示している。尚, control 値は, 虚血領域心内膜側と同心外膜側の間に有意差を認めない。

3) 虚血領域心筋内 CPK の経日的変化

虚血領域心内膜側, 同心外膜側における CPK 総量の経日的変化を図5に示す。虚血領域心内膜側の control 値は 3402 ± 1077 で, 冠状動脈結紮1日後には 813 ± 379 と control 値の約1/4を示し, 統計学的に $P < 0.0001$ と有意な減少を示す。以後, 3日後では 302 ± 262 で, 1日後に比し $P < 0.05$ と有意に減少し, 7日後には, 3日後に比し統計学的に有意差はないものの, 84 ± 50 とさらに減少し control 値の約2.5%の低値を示す。

虚血領域心外膜側においては, control 値は 2971 ± 914 で, 以後経日的減少傾向を示すが, 虚血領域心内膜側に比しその低下は緩徐であり, 1日後で 2092 ± 560 , 3日後で 1403 ± 1143 , 7日後でも 946 ± 817 と, 7日後でも control 値の約30%の温存を認める。

図5下段に, 虚血領域心内膜側と同心外膜側の

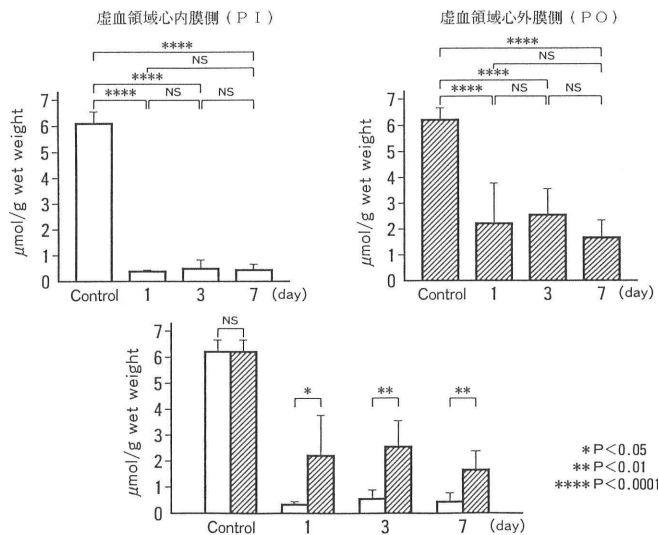


図4 上段: 虚血領域心内膜側(PI)と虚血領域心外膜側(PO)における TAN の経日的変動を示す。下段: 両者の比較を示す。
 □ 虚血領域心内膜側 (PI) ▨ 虚血領域心外膜側 (PO)

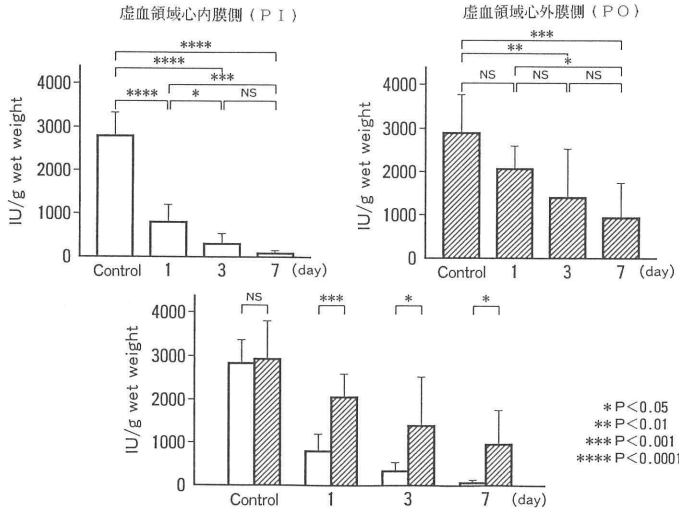


図 5 上段：虚血領域心内膜側 (PI) と虚血領域心外膜側 (PO) における CPK 総量の経日的変動を示す。下段：両者の比較を示す。
 □ 虚血領域心内膜側 (PI) ▨ 虚血領域心外膜側 (PO)

CPK 総量の比較を示す。control 値には両者間に有意差を認めない。その後は両者とも経日的減少を示すが、1日、3日、7日後ともに、虚血領域心内膜側に比し、同心外膜側で CPK 総量は有意に高値を示しており、減少のパターンも、虚血領域心内膜側では1日後に激減しその後漸減するのに対し、虚血領域心外膜側では1日、3日、7日後と経日的に緩徐な減少傾向を示す。

4) 虚血領域心筋内 % B の経日的変化

図 6 に左室後壁虚血領域心内膜側、同心外膜側における % B の変化を示す。虚血領域心内膜側の % B の control 値は 1.57±0.83 で、冠状動脈結紮 1 日後には 2.27±1.88 で control 値との間に有意差を認めないが、3日後には 4.36±3.16 と control に比し P<0.05 で有意な増加を示す。さらに、7日後では 35.13±10.98 と 3日後に比し P<0.0001 で有意に増加している。

虚血領域心外膜側における % B は、control 値が 1.94±0.95 で、1日後に 1.91±1.11、3日後に 2.54±0.61 を示し、control、1日後、3日後の 3 群間には統計学的に有意差を認めない。7日後には、17.20±11.20 と高値を示し、前 3 者に比し P<0.05~P<0.001 で有意な増加を認める。

虚血領域心内膜側と同心外膜側の % B の比較を図 6 下段に示す。control 値並びに 1 日後の値はほ

ぼ同値を示し、両者間に有意差を認めない。3日後では、虚血領域心外膜側に比し同心内膜側が高値を示し、7日後には両者とも著増するが、3日後と同様に、虚血領域心外膜側に比し同心内膜側が高値を示す。

5) 前乳頭筋内の ATP, TAN, CPK, % B の経日的変化

非虚血領域である前乳頭筋における ATP, TAN, CPK, % B の変化を図 7 に示す。ATP の経日的変化は、図 7 上段左に示すごとくである。すなわち、control 値は 3.972±0.257 であり、冠状動脈結紮 1 日後には 3.566±0.414 と control 値に比し P<0.05 で有意な減少を示す。そして、3日後には 3.384±0.473 で、1日後に比し有意差はないものの、control 値に比較すると P<0.01 で有意に減少する。7日後では 2.518±0.662 と低値を示し、control、1日後、3日後の 3 者に比し、各々 P<0.0001, P<0.01, P<0.05 で有意な減少を認める。

次に、図 7 上段右に TAN の変化を示す。control 値は 6.204±0.317 で、1日後は 5.790±0.472、3日後は 5.937±0.556 を示し、control、1日後、3日後の 3 群間には、統計学的に有意差を認めない。それに対して 7日後では、4.308±0.948 と低値を示し、control、1日後、3日後の前 3 者に比し、各々 P<0.0001, P<0.01, P<0.01 と有意な減少を認める。

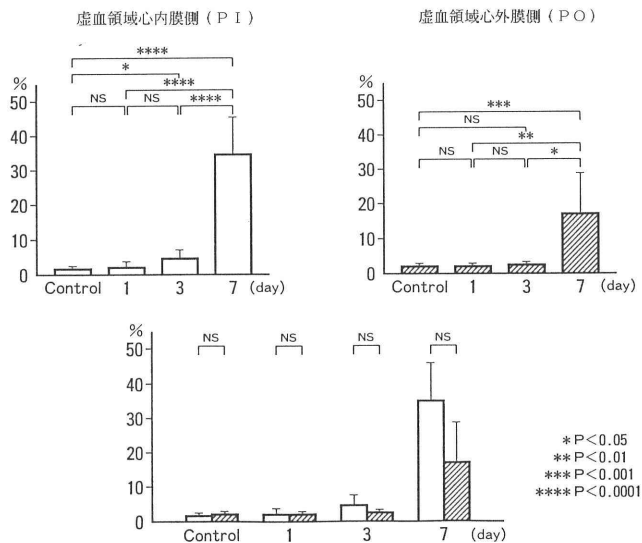


図6 上段: 虚血領域心内膜側 (PI) と虚血領域心外膜側 (PO) における %B の経日的変動を示す。下段: 両者の比較を示す。
 %B = %BB + 1/2 %MB
 □ 虚血領域心内膜側 (PI) ▨ 虚血領域心外膜側 (PO)

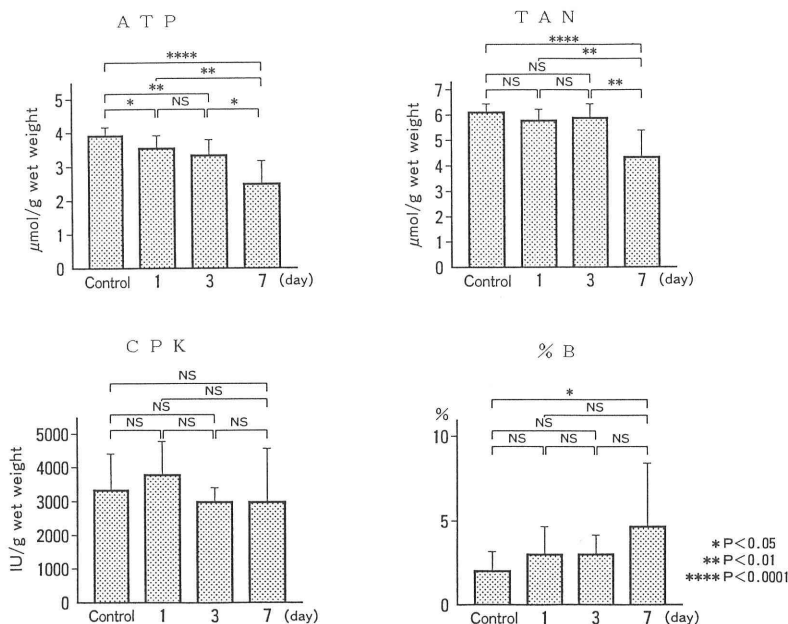


図7 非虚血領域である前乳頭筋における ATP, TAN, CPK, %B の経日的変動を示す。

図7下段左に CPK 総量の経日的変化を示す。control 値は 3402 ± 1077 , 1日後は 3775 ± 1026 , 3日後は 2984 ± 388 , 7日後は 2990 ± 1579 で、この4者間には統計学的有意差を認めず、CPK 総量は経日

的变化を示さない。

%B の経日的変化を図7下段右に示す。control 値は 2.03 ± 1.12 で、1日後は 3.04 ± 1.58 , 3日後は 2.94 ± 1.20 を示し、この3者間には有意差を認めな

いのに対し、7日後は 4.71 ± 3.83 と、control に比し $P < 0.05$ で有意な増加を認める。

考 察

虚血による心筋内高エネルギーリン酸化合物の変動に関しては、冠状動脈再灌流後の変化も含め多くの研究がなされており、その結果、心筋細胞が不可逆性変化に陥るのは、血流途絶後 15~20 分とされている³⁾。しかし、冠状動脈閉塞後 3 時間以内に PTCR が成功すれば、梗塞サイズの縮小化や心機能の改善等が期待できるとの基礎的実験報告が多く¹⁵⁾¹⁶⁾、この事が、臨床上で PTCR 実施の根拠となっている。

この discrepancy の原因については、個々の心筋細胞と心臓全体とでは、虚血による影響が異なるためと考えられる。その一つに心室壁心内膜側と心外膜側の虚血による影響の相違がある。虚血による障害が、心内膜より心外膜側へと波及する“Wave-front Phenomenon”に関する報告もある¹⁷⁾。その現象は、心内膜側と心外膜側の虚血時間に差があり後者の方が遅れて虚血に陥る事を示し、そこに、心筋保護という観点からみれば、治療の可能性が存在するのではないかと推察される。しかし、虚血による心筋内高エネルギーリン酸化合物の変動に関して、より長期に検討した報告は少ない。

そこで、本研究では、虚血領域を心内膜側と心外膜側の 2 つに分け、心筋内高エネルギーリン酸化合物の経日的変化を比較検討した。また、心筋内の高エネルギーリン酸化合物の経日的変化をエネルギー代謝の指標としてとらえると共に、心筋内 CPK 並びにその Isoenzyme の変動についても検討した。

虚血領域心内膜側では、ATP、TAN 値は、1 日後に、各々 control 値の約 3~6% までの極度に減少し、以後同様の低値の持続を認める。Jennings 等は、虚血による心筋内高エネルギーリン酸化合物の減少と心筋細胞の致死障害との間には関連が有り、65% の ATP の消失により可逆的な障害が生じ、90% の消失で不可逆的な障害が生じると報告している¹⁸⁾。これに従えば、本研究の成績は、虚血領域心内膜側が、1 日後には不可逆的变化に陥っていることを示している。

一方、虚血領域心外膜側における CPK 総量は、1 日後に最大の低下率を示し、control 値の約 20% まで減少する。これは、Sobel 等の報告と同様の結

果である¹⁹⁾。その後は 3 日、7 日後と経日的減少を認め、この変化は、臨床における急性心筋梗塞時の血中 CPK 濃度の経日的変化によく対応するものと考えられ、CPK が主に同部の心筋から逸脱することを示している。これに対して、%B は健康心筋内には約 2% と、従来の報告に比較すると極端に低値であり²⁰⁾²¹⁾、虚血領域心内膜側においては、CPK 総量が経日的に減少するなか、1 日後、3 日後には軽度増加し、次いで 7 日後には著明な増加を認めた。この事は、7 日後に、心筋内の CPK isoenzyme pattern が、M 優位から B 優位の方向へシフトした事を示している。この、7 日後における %B の著増には、不可逆性変化に伴う組織反応が大きく関与しているものと推察されるが、明確な原因についてはなお不明である。

次に、虚血領域心外膜側における変化であるが、ATP 値と TAN 値は、同心内膜側と同様に、1 日後に最も減少するものの、同心内膜側に比べると有意に高値である。しかも、その後の経日的減少は認めず、7 日後でも、ATP は control 値の約 22%、TAN は約 27% の値を保持していた。この事は、1 日後に、虚血によりエネルギー産生系が障害されるものの、その後は累積的な虚血障害を受けないものと考えられ、前述の Jennings 等の報告もふまえると¹⁸⁾、虚血領域心外膜側は、不可逆的な心筋障害に陥っていない可能性が示唆される。

これら高エネルギーリン酸化合物の変化に対応して、同部の CPK 総量は軽度の経日的減少傾向を示した。%B は虚血領域心内膜側に比較すると低値ではあるものの、control に比し 7 日後に有意に増加し、虚血領域心外膜側においても 7 日後に CPK isoenzyme の M 優位から B 優位へのシフトが認められた。

Ingwall 等は、健康心筋内には CPK-MB 分画は約 1% と少なく、大動脈弁狭窄症、冠動脈疾患、並びに両者の合併例の心筋内で増加すると報告している¹²⁾。CPK isoenzyme の変化に関しては、MM 分画が大部分を占める骨格筋においても、筋ジストロフィー等の筋疾患の際に病的筋線維が、BB、MB を産生し、MB 分画が増加するという報告が散見される^{22)~25)}。これら病的骨格筋以外にも、健康のマラソンランナーの腓腹筋の生検において MB 分画が増加しているとの報告も見られる²⁶⁾。

これらの事実を併せ考えると筋線維は、成熟後も

それがおかれる環境に対応して, B subunit を産生する能力を有すると考えられる。また, MB は MM に比し, ADP 並びに CP に対する親和性が強いとの報告が認められ²⁷⁾, この事は, MB がエネルギー産生系に, より効果的に作用する事を示唆する。本研究の成績並びにこれらの報告をあわせ考えると, 慢性の血流低下が存在すれば, 低酸素状態に陥った心筋細胞内で, より効果的にエネルギーを産生するために, % B が増加する可能性も否定できない。

虚血心筋内では, 高エネルギーリン酸化合物と CPK の著明な減少がみられたのに反し, % B が増加するという現象を呈した。また, 心内膜側においてその現象は顕著であり, 心外膜側では同様の現象を示すもののその変化は心内膜側に比し軽度であった。これらの成績から, 虚血領域心外膜側に対する心筋保護の治療の可能性が示唆された。

また, 急性心筋梗塞に際し, 血清中で MB 分画が上昇するにもかかわらず, 健常心筋内には MB 分画が少量であるという discrepancy に関しては, そのメカニズムの1つとして, 反復する狭心発作等の慢性の血流低下が心筋内 % B の増加を惹起し, その上に急性心筋梗塞が発生するため, 血清中で MB 分画が上昇するのではないかと推察される。

結 語

本研究は, 雑種成犬 28 頭を使用し, 左冠状動脈回旋枝を結紮して作成した虚血心筋内の High Energy Phosphate の経日的変化を, 虚血領域心内膜側と同外膜側で比較検討した。同時に, 虚血心筋内の CPK 総量とその Isoenzyme がどのように経日的に変化するかを, High Energy Phosphate と対比検討し, 以下の結論を得た。

1) 虚血領域心内膜側では, ATP 値と TAN 値は共に冠状動脈結紮 1 日後に極度に減少し, 3 日, 7 日後もその低値を持続した。一方, CPK 総量は 1 日, 3 日, 7 日後と経日的に減少し, % B は逆に, 3 日, 7 日後と増加傾向を認め, 特に 7 日後に著明に増加した。すなわち, 虚血領域心内膜側の高エネルギーリン酸化合物並びに CPK 総量は減少するが, % B は経日的に増加した。

2) 虚血領域心外膜側では, ATP 値と TAN 値は共に冠状動脈結紮 1 日後に減少するものの, 虚血領域心内膜側に比し高値で, その後の温存も良好であった。これは Wavefront phenomenon 説を支持

する成績であり, 心筋保護の可能性が示唆された。

3) 虚血領域心外膜側では, CPK 総量は 1 日, 3 日, 7 日後と経日的減少傾向を認めるも, 虚血領域心内膜側に比し高値であった。一方, 虚血領域心内膜側と心外膜側における % B を比較すると, 両者共 7 日後で有意に増加するも前者が後者に比し有意に高値を示し, これらの成績も, 虚血領域心外膜側の心筋障害が心内膜側に比し軽度であることを示唆している。

4) 非虚血領域である前乳頭筋内の ATP 値と TAN 値は経日的に漸減傾向を示すも, 各群虚血部に比し有意に高値であった。CPK 総量は有意な変化は認めなかった。% B は, control に比較すると 7 日後に有意に増加した。

本論文の要旨は, 第 85 回日本内科学会並びに第 11 回心筋代謝研究会で報告した。

謝辞 稿を終わるに臨み, 懇篤なご指導を賜った東京医科大学内科学第二講座伊吹山千晴教授に深甚な謝意を捧げるとともに, 終始この研究にご助力いただきました同大学内科学第二講座の諸兄に謹んで感謝の意を表します。

文 献

- 1) Opie, LH: Myocardial infarct size. Part I. Basic considerations. *Am. Heart J.* **100**: 355~372, 1980
- 2) Jennings, RB et al: Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. *Arch. Pathol.* **70**: 68~78, 1960
- 3) Jennings, RB et al: Effect of reperfusion late in the phase of reversible ischemic injury. Changes in cell volume, electrolytes, metabolites, and ultrastructure. *Circ. Res.* **56**: 262~278, 1985
- 4) Markis, JE et al: Myocardial salvage after intracoronary thrombolysis with streptokinase in acute myocardial infarction. Assessment by intracoronary thallium-201. *N. Engl. J. Med.* **305**: 777~782, 1981
- 5) Maddahi, J et al: Myocardial salvage by intracoronary thrombolysis in evolving acute myocardial infarction: Evaluation using intracoronary injection of thallium-201. *Am. Heart J.* **102**: 664~674, 1981
- 6) Blumenthal, MR Wang, HH Liu, L: Experimen-

- tal coronary arterial occlusion and release. Effects on enzymes, electrocardiograms, myocardial contractility and reactive hyperemia. *Am. J. Cardiol.* **36**: 225~233, 1975
- 7) Kloner, RA et al: Studies of experimental coronary artery reperfusion. Effects on infarct size, myocardial function, biochemistry, ultrastructure and microvascular damage. *Circulation* **68**, Suppl **I**: I-8~I-15, 1983
- 8) Hochman, JS and Choo, H: Limitation of myocardial infarct expansion by reperfusion independent of myocardial salvage. *Circulation* **75**: 299~306, 1987
- 9) Sobel, BE et al: Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis. *Circulation* **46**: 640~648, 1972
- 10) Roberts, R Henry, PD Sobel, BE: An improved basis for enzymatic estimation of infarct size. *Circulation* **52**: 743~754, 1975
- 11) 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
- 12) Ingwall, JS et al: The creatine kinase system in normal and diseased human myocardium. *N. Engl. J. Med.* **313**: 1050~1054, 1985
- 13) Roberts, R: Where, oh where has the MB gone? *N. Engl. J. Med.* **313**: 1081~1083, 1985
- 14) Anderson, FS and Murphy, RC: Isocratic separation of some purine nucleotide, nucleoside, and base metabolites from biological extracts by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr.* **121**: 251~262, 1976
- 15) Costantini, C et al: Revascularization after 3 hours of coronary arterial occlusion: Effects on regional cardiac metabolic function and infarct size. *Am. J. Cardiol.* **36**: 368~384, 1975
- 16) Mathur, VS et al: Maximal revascularization (reperfusion) in intact conscious dogs after 2 to 5 hours of coronary occlusion. *Am. J. Cardiol.* **36**: 252~261, 1975
- 17) Reimer, KA et al: The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation* **56**: 786~794, 1977
- 18) Jennings, RB et al: Relation between high energy phosphate and lethal injury in myocardial ischemia in the dog. *Am. J. Pathol.* **92**: 187~214, 1978
- 19) Kjekshus, JK and Sobel, BE: Depressed myocardial creatine phosphokinase activity following experimental myocardial infarction in rabbit. *Circ. Res.* **27**: 403~414, 1970
- 20) Bendz, R Ström, S Olin, C: CK-MB in serum and in heart and skeletal muscles in patients subjected to mitral valve replacement. *Eur. J. Cardiol.* **12**: 25~39, 1980
- 21) Chapelle, JP et al: Serum creatine kinase isoenzyme MB concentration after endomyocardial biopsy. *Clin. Chim. Acta.* **157**: 55~64, 1986
- 22) Goto, I Nagamine, M Katsuki, S: Creatine phosphokinase isoenzymes in muscles: Human fetus and patients. *Arch. Neurol.* **20**: 422~429, 1969
- 23) Brownlow, K and Elevitch, FR: Serum creatine phosphokinase isoenzyme (CPK₂) in myositis. A report of six cases. *JAMA* **230**: 1141~1144, 1974
- 24) Somer, H Dubowitz, V Donner, M: Creatine kinase isoenzymes in neuromuscular diseases. *J. Neurol. Sci.* **29**: 129~136, 1976
- 25) Kuby, SA et al: Isolation of the human ATP-creatine transphosphorylases (creatine phosphokinases) from tissues of patients with Duchenne muscular dystrophy. *J. Biol. Chem.* **252**: 8382~8390, 1977
- 26) Apple, FS et al: Profile of creatine kinase isoenzymes in skeletal muscles of marathon runners. *Clin. Chem.* **30**: 413~416, 1984
- 27) Wong, PCP and Smith, AF: Biochemical differences between the MB and MM isoenzymes of creatine kinase. *Clin. Chim. Acta.* **68**: 147~158, 1976

(別刷請求先: 〒160 新宿区西新宿 6-7-1

東京医科大学内科学教室 青木 真)