

## 心筋梗塞と血清ミオグロビン

三好和夫\* 川井尚臣\*\*  
足立克仁\*\* 斉藤史郎\*\*

### はじめに

ミオグロビン (Mb) は筋組織中に存在する分子量17,500のヘム蛋白である。そのおもな機能は血色素 (Hb) によって運搬されてきた酸素を筋組織で受け取り、これを筋組織内で運搬、貯蔵し、必要に応じてエネルギー産生系に供給することである。

Mb は人では主として骨格筋 (5 mg/g wet weight), 心筋 (3 mg/g wet weight) に存在する。健常人では血清中には 30ng/ml レベルの微量の Mb が存在し、尿中 Mb はさらに微量で 4 ng/ml 以下である。しかし、骨格筋や心筋に壊死や虚血が起これ、筋細胞の崩壊や膜の透過性が亢進した時などには Mb は血中に増加し、ある量以上では尿中に排出される。人体内 Mb の代謝に関しては、網内系や腎などで代謝分解されると考えられるが詳細はなお詳らかでない。

人の血中や尿中の ng/ml レベルの微量 Mb が測定できるようになったのは Mb の微量測定法、とくにラジオイムノアッセイ (RIA) が開発されたため、つい近年のことである<sup>1-6)</sup>。

著者らは長年にわたって人 Mb の研究を行ってき、その途上で Mb の RIA (2抗体法、感度 1 ng/ml) の開発<sup>2-4,6,7)</sup>を行い、これによる心筋疾患、筋疾患などの血中、尿中 Mb の成績を発表してきた<sup>2-4,6-14)</sup>。

急性心筋梗塞の診断、梗塞の拡がり、経過や予後の判断を血中への流出物の変動によって推測する血液化学的指標として、従来より各種の酵素 (GOT, GPT, LDH, クレアチンキナーゼ (CK) 活性値) が利用され、近年は筋特異性の上からとくに CK が重用されてきた<sup>15-17)</sup>。Mb はその微量測定法 (とくに RIA) の開発によって、新しく登場したものである。なお、最近では、筋の構造蛋白質である ミオシン軽鎖<sup>18-20)</sup>やトロポミオン<sup>21)</sup>の微量測定法 (RIA) も開発され成績がみられている。

本文では急性心筋梗塞を中心とする虚血性心疾患や急性循環不全 (ショック) について RIA による血清中 Mb の成績を述べる。また、併せて、そのパターンと量的解析から、このような場合における Mb の流出機序についても触れてみたい。

### 1. Mb のラジオイムノアッセイ (RIA)

図1に当科で行っている人 Mb の RIA の人骨格筋による標準曲線<sup>6,7)</sup>を示した。図には、併せて急性心筋梗塞患者と Duchenne 型筋ジストロフィー症 (DMD) の患者の血清中の Mb による inhibition curve を示してある<sup>22)</sup>。

図のごとく、心筋梗塞、DMD ともに、骨格筋 Mb の標準曲線と平行であった。すなわち、心筋梗塞そして DMD 患者でも血清中の Mb は抗原性において骨格筋のものと同じであることが分かる。

なお、著者らは別に心筋から精製した Mb につ

\* 冲中記念成人病研究所

\*\* 徳島大学医学部第一内科

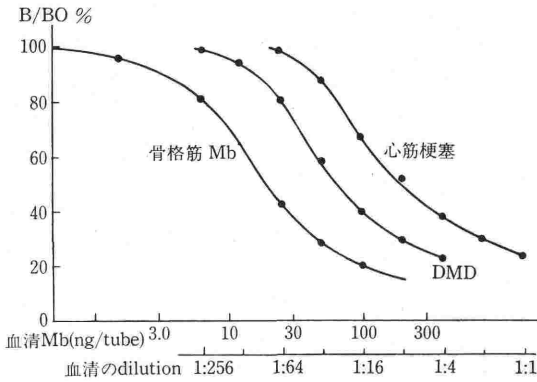


図 1. 臨床例 (DMD, 心筋梗塞) の血清による inhibition curve

いても同様に inhibition curve を調べ、やはり同一の曲線をえている。すなわち、この Mb の RIA 系を用いると骨格筋、心筋の Mb を同様に測定することができるし、逆に、両者を識別することはできない。

2. 急性心筋梗塞の症例と血清 Mb

具体的な症例<sup>10)</sup>の 2, 3 を掲げる。

Mor., S. 例, 74歳, 男 (広範囲前壁梗塞) (図 2)

本例は睡眠中の激しい胸痛発作(約 5 時間持続)で発症した。発作中は血圧 130~140/96~110mm Hg ととくに拡張期圧の上昇がみられた。心電図は V<sub>2</sub>~V<sub>6</sub>, I, aV<sub>L</sub> で著明な ST 上昇と小さな異常 Q 波がみられた。

血清 Mb は胸痛開始後 2 時間で 720ng/ml, 6 時間で最高値 1,650ng/ml となり、下降したが、12 時間で 2 つ目のピーク (ノッチ) を示した。その後急速に下降し、4 日ではほぼ正常値 (30ng/ml 以下) に復した。本例では、Mb は 6 時間、12 時間の 2 峰性であり、Mb の血中への流出が一元的でないことを示唆している。

血清 CK 活性値は Mb に遅れて上昇し、12 時間でピーク (648U/ml) を示し、3 日で正常値 (25U/ml 以下、江橋らのシスチン添加法<sup>23)</sup>) に復した。

Sum., Y. 例, 71歳, 男 (下壁梗塞) (図 3)

発作当日の朝より胸内苦悶あり、夕方に胸痛発作が出現した。血圧は胸痛後 30 分で一時低下したがまもなく上昇、発作 17 時間後に再び低下しシ

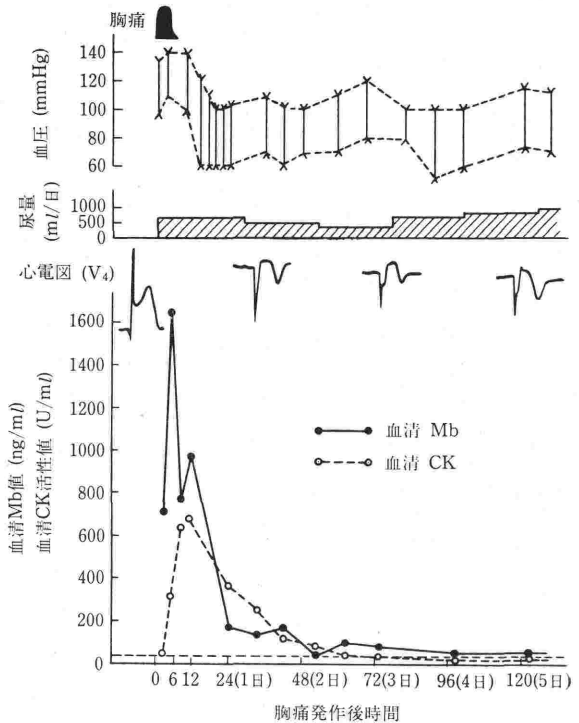


図 2. 症例 Mor., S. 74y. M. (広範囲前壁梗塞) の経過図

ック状態となったがまもなく回復し、その後血圧は安定した。心電図は胸痛開始後 30 分で III, aV<sub>F</sub> で ST の上昇がみられ 15 時間後に II, III, aV<sub>F</sub> で異常 Q 波と冠性 T 波の出現をみた。

血清 Mb は胸痛出現後 1 時間では 24ng/ml と正常値であったが以後上昇し、9 時間で 500ng/ml と最高値を示した。その後急速に下降し、25 時間 (ショック発症後 8 時間) では再び上昇をみたが 4 日目には正常値に復した。

血清 CK 活性値は遅れながら上昇し、20 時間でほぼ最高値 208U/ml となり、持続して 37 時間で最高値 240U/ml を示し、以後下降し、5 日目には正常化した。

Omu., S. 例, 40歳, 男 (下壁梗塞) (図 4)

本例は 6 時間にわたって前胸部痛が持続した。

血清 Mb は発作後 1 時間ですでに 120ng/ml と上昇し、4 時間で 525ng/ml に達し、その後さらに上昇して、12 時間で 1,100ng/ml のピークを示し、以後下降した。血清 CK 値は発作後 4 時間より上昇し始め漸増して 24 時間で 493U/ml のピークを示し、以後下降した。

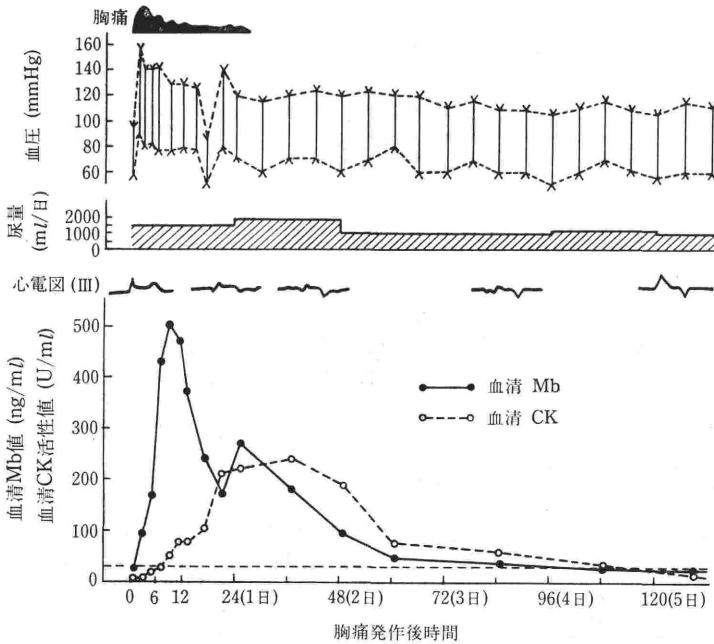


図 3. 症例 Sum., Y. 71y. M. (下壁梗塞) の経過図

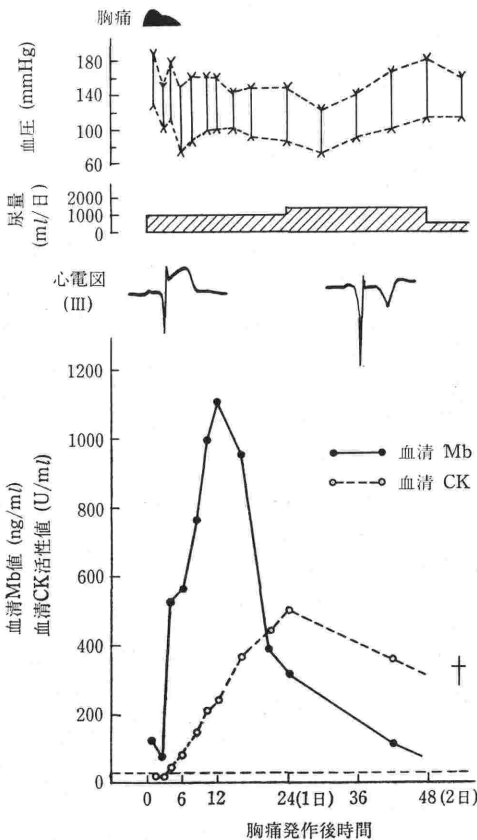


図 4. 症例 Omu., S. 40y. M. (下壁梗塞) の経過図

なお、本例は60時間後に死亡した。

以下、著者ら自験の本症症例における若干の項目について述べるが、成績はその都度にえられたものであり、症例の多くは重複しているが、必ずしも同じではない。

### 3. 急性心筋梗塞における血清 Mb の基本的変動パターン

図 5 に急性心筋梗塞における血清 Mb の経時的変動を示した。胸痛発作（発作）の時点を中心として、13症例の成績を重ねて示してある。図は本症における血清 Mb の基本的変動パターンともいべきものである（類似の成績は別にも、発表してある<sup>10)</sup>。

血清 Mb は発作直後より上昇し始め、最高値に達する時間 (T max) は 6 ~ 12 (9.6 ± 2.0, mean ± S. D.) 時間で最高値 270 ~ 2,700 (1,377.7 ± 207.9, mean ± S. E.) ng/ml (Mb max) のピークをつくり、以後急速に下降し、3 ~ 5 (3.5 ± 0.7, mean ± S. D.) 日でほぼ正常値に復している。この場合、血清 Mb の最高値よりの消失曲線の半減期 (T<sub>1/2</sub>) は 6.7 ± 3.0 (mean ± S. D.) 時間であった。

なお、ピークはおおよそ 6 ~ 12 時間にみられたが、その前後を含めて、しばしば別のピークや小

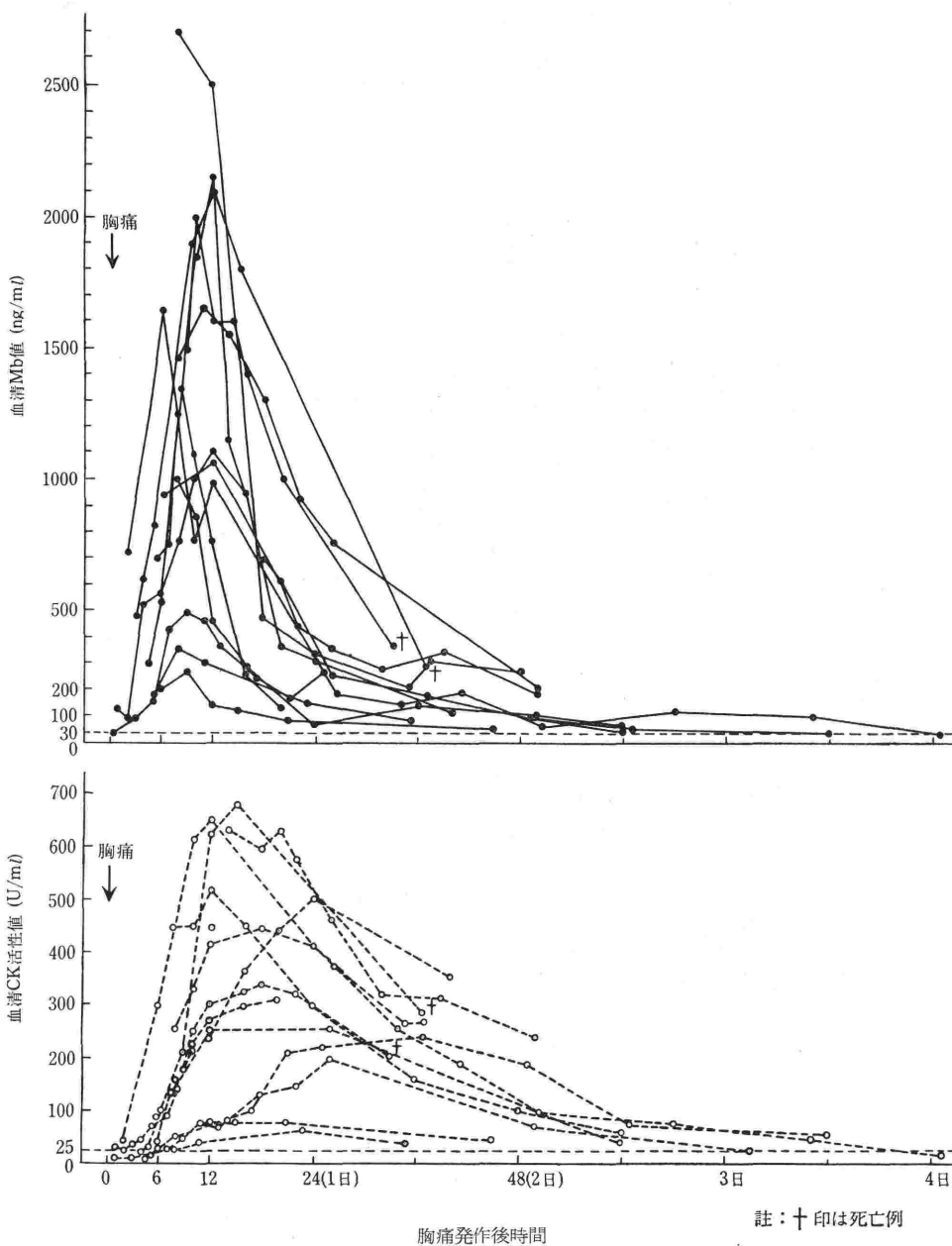


図5. 急性心筋梗塞症例における血清 Mb 値および血清 CK 活性値の経時的変化

さなノッチがみられる例があった。

図下方には比較のため同時に測定した血清 CK 活性値の経過を示したが、血清 CK 活性値は血清 Mb に 2~4 時間遅れて上昇し、12~24 (19.4 ± 7.2, mean ± S.D.) 時間 (T max) の幅をもって、63~677 (390.9 ± 53.3, mean ± S.E.) U/ml

(CK max) の高さのピークがみられ、以後は半減期 (T<sub>1/2</sub>) 21.2 ± 10.1 (mean ± S.D.) 時間で減少し、4~5 (4.2 ± 0.8, mean ± S.D.) 日ではほぼ正常値に復している。

すなわち、心筋室梗塞時の血清 Mb は血清 CK にくらべてはるかに早く上昇し、また早く消失する。

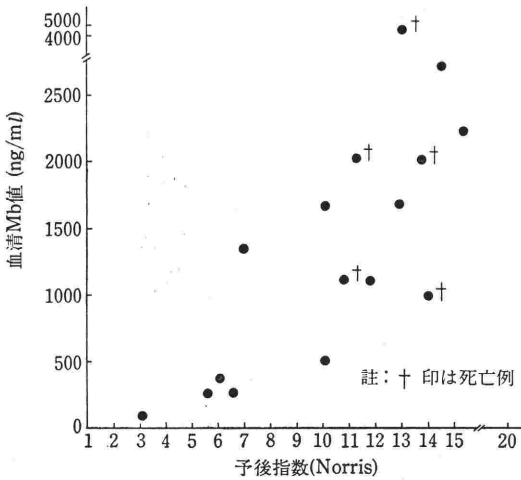


図 6. 急性心筋梗塞症例の重症度 (Norris の予後指数) と血清 Mb 上昇度

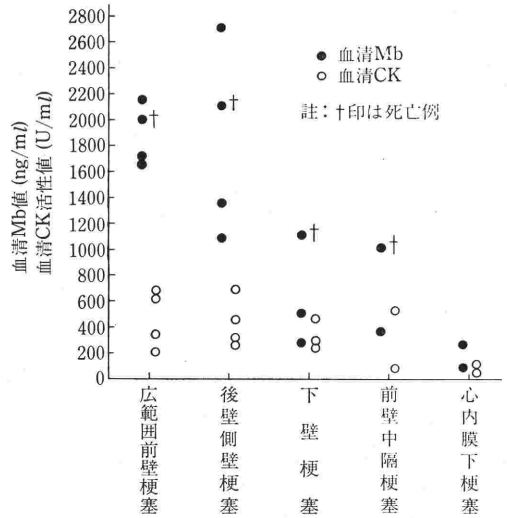


図 7. 急性心筋梗塞の広さと、血清 Mb 値および血清 CK 活性値の上昇度

4. 急性心筋梗塞の重症度および梗塞範囲、部位と血清Mb

図 6 に急性心筋梗塞の血清 Mb 値 (最高値) と Norris の予後指数<sup>24)</sup> の関係を示した。予後指数の大きい重症例と思われる症例ほど血清 Mb 値は高く、予後指数10以上の11例では血清 Mb 1,000 ng/ml以上が10例であり、うち5例が死亡例である。予後指数9以下の症例では血清 Mb は1例を除いて500ng/ml以下であり、全例生存している。

すなわち、血清 Mb 値が1,000ng/ml以上の症例では予後は不良であるが、逆に1,000ng/ml以下の症例では予後は良好である<sup>10)</sup>と考えられ、血清 Mb 値は重症度のひとつの指標になるとと思われる。

梗塞部位と血清 Mb 値、血清 CK 活性値との関係を図7に示した。図のごとく血清 Mb の上昇度は梗塞の広がりと同様の関係がみられ、梗塞範囲が広いと思われる症例ほど高値を示した。

すなわち梗塞範囲の広い広範囲前壁梗塞、後壁側壁梗塞の血清 Mb 値は、1,080~2,700ng/mlともっとも高値を示し、梗塞範囲が中等度と思われる下壁、前壁中隔梗塞では270~1,100ng/mlと中等度の上昇がみられた。心内膜下梗塞では87~260ng/mlと上昇は軽度であった。

血清 CK 値も梗塞範囲の大きさに従って上昇しているが、Mb ほどの平行関係はみられず、広範囲梗塞で著しく高値であるとはいえない。すなわ

ち、広範囲梗塞では Mb 値と CK 値との差が大きく Mb 値の方が高くなっている。

5. 副腎皮質ホルモン剤の血清 Mb に及ぼす影響

急性心筋梗塞の際に副腎皮質ホルモン剤を使用すると、血清 Mb のパターンは症例によってバラツキを示しながらも抑制をうける<sup>13)</sup>。図8にそれを示した。図には併せて血清 CK 活性値の成績も示してある。

図において、血清 Mb は心筋梗塞の副腎皮質ホルモン剤非使用群では、T max 9.6±2.0 (mean±S.D.) 時間、Mb max 1,377.7±207.9 (mean±S.E.) ng/ml, T<sub>1/2</sub> 6.7±3.0 (mean±S.D.) 時間に対し、使用群では症例数が少ないが、T max 9.0±3.4 (mean±S.D.) 時間、Mb max 494.3±142.3 (mean±S.E.) ng/ml, T<sub>1/2</sub> 10.2±4.1 (mean±S.D.) 時間となっている。すなわち、使用群では T max にほとんど変化はないが、Mb max は明らかに減少しており、また、T<sub>1/2</sub> はやや延長していることが分かる。ただし、副腎皮質ホルモン剤の使用はいずれも発作後6時間以内のものであり、6時間以後に投与された症例では Mb 値やその変動パターンにはほとんど影響はみられない。

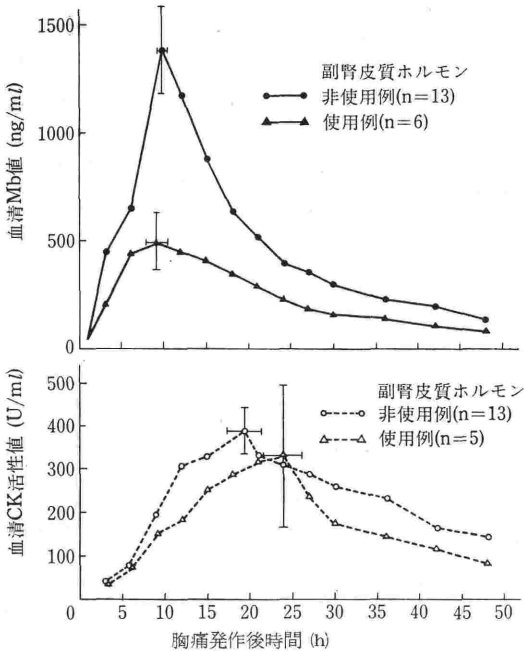


図 8. 急性心筋梗塞症例の血清 Mb および血清 CK の平均値の経時的変化

図には、比較して、血清 CK 活性値の成績を示してあり、使用例では非使用例に比して T max が少しく遅れてみられるが CK max には大きな変化がなかった。ただし、使用例の数はやはり少ない。

なお、副腎皮質ホルモン剤使用例の血清 Mb の最高値と重症度 (Norris の予後指数<sup>24</sup>) の関係では、発作後 6 時間以内に使用した症例では重症度に比べ Mb の上昇が少なく、予後も比較的によかった<sup>13</sup>。

### 6. 各種虚血性心疾患における血清 Mb

図 9 に各種の虚血性心疾患の血清 Mb の最高値をプロットして示した。

心筋梗塞症例では全例上昇し、87~4,400ng/ml であるのに対して、いわゆる従来の中間型の血清 Mb は 48~130ng/ml であった。異型狭心症および労作性狭心症では全例 30ng/ml 以下で健常範囲であった。中間型以下の症例では血清 CK の上昇は明らかでない。

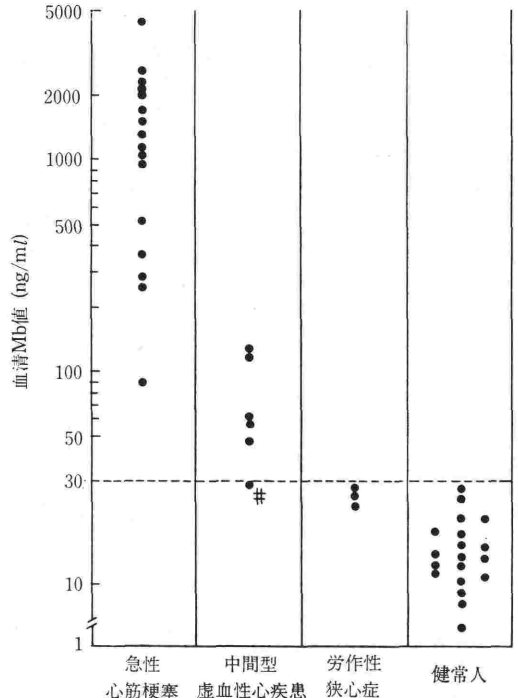


図 9. 急性心筋梗塞および狭心症における血清 Mb 値

(#: 異型狭心症例)

### 7. 急性循環不全 (ショック) と血清 Mb

著者らはさき急性循環不全では、心筋梗塞などないにもかかわらず血清 CK 値が著明に上昇することを明らかにしているが<sup>25,26</sup>、同様のことが Mb についてもいえる。図 10 にこれを示した。

すなわち、血清 Mb はショック直後より上昇し、3~12 時間で最高値 78~780 (366.9±84.5, mean±S.E.) ng/ml を示し、以後漸減している。これらの例での血清 CK 活性値の上昇は 8~83U/ml であった。ただし、図 10 に示した各症例は、主として出血性ショックの例であり、ショックがやや緩徐のものである。急激な強いショック (そのようなショックでは骨格筋の細胞壊死もひき起こされると思われる) における明らかな CK 値の上昇に比してこれらの例では CK 値の上昇が少ないが、Mb は相当高度に上昇してみられる。

また、これらショック症例に副腎皮質ホルモン剤を使用した場合には、Mb は 84~194 (132.4±20.2, mean±S.E.) ng/ml であり、上昇は著明に抑制された。この場合にも血清 CK にはみるべ

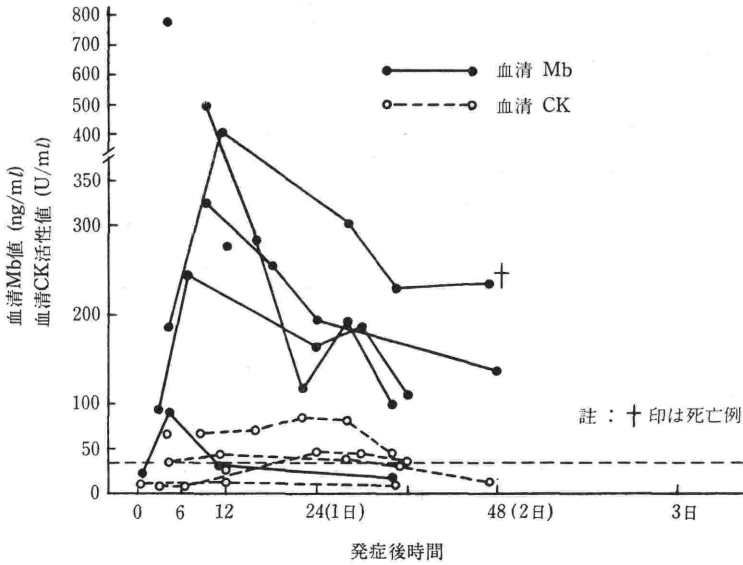


図 10. 急性循環不全症例における血清 Mb 値の経時的变化  
 ——副腎皮質ホルモン剤非使用例——

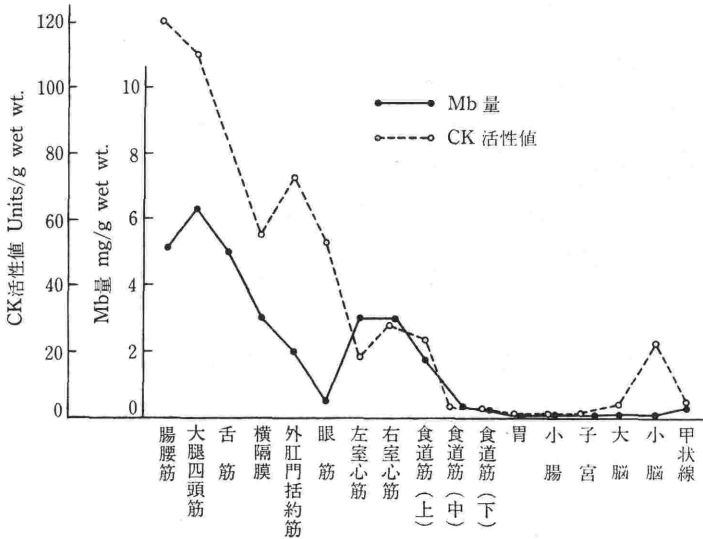


図 11. Mb 量ならびに CK 活性値の組織間分布

き変化はみられなかった。

ショックの場合に、血清 Mb 値のこのように上昇する事実は、著者らがすでに CK について指摘してきたように、心筋梗塞の場合には、それに伴う心原性ショックによって全身骨格筋から Mb が流出することを考慮に入れざるをえないことを示すものといえる。そしてショックにおける全身の骨格筋からの流出は CK よりも Mb においてより顕著であることがうかがえる。

### 8. 人の各種筋における Mb の分布と細胞内局在

人の体内において Mb は主として、骨格筋と心筋にある。少量の Mb が甲状腺の濾胞上皮細胞や胸腺の myoid cell に存在する（著者ら<sup>27)</sup>）がここでは触れない。

図11に人の各種筋における Mb と CK の分布をみた著者らの成績<sup>28,29)</sup>を示した。

本文で問題の Mb 含有量は、まず平滑筋には存在しないこと、そして、大きな骨格筋の Mb 量は 4~6 mg/g、心筋の Mb 量は 3 mg/g であることがわかる。人では、心筋の Mb 量が骨格筋に比してやや少量であることは注意を要する。

なお、CK に関しては、骨格筋の 120 U/g wet weight に対して心筋は 20 U/g wet weight で少なく、アイソザイムパターンでは、前者で筋型 (MM) が 100% 近いのに対して、後者では、MB が 26.5% にみられる<sup>30,31)</sup>。

Mb、そして CK の筋細胞内の局在については、Mb は筋線維型 I 型に多く、また、細胞内では肉漿に染め出されるが I band 部位に強い。CK は逆に II 型に多いが、同じく肉漿内にあって I band 部位に強く染め出されることは同様である (著者らの蛍光抗体法による成績<sup>32)</sup>)。

### 9. 健康成人における血清 Mb の kinetics

図12に健康成人の静脈内に人骨格筋から精製した Mb を注入した場合の血清 Mb のパターン (著者らの成績<sup>33)</sup>) を示した。

図にみるように、Mb の消失曲線は二つの曲線からなり、第1相の T<sub>1/2</sub> は15分、第2相は3時間

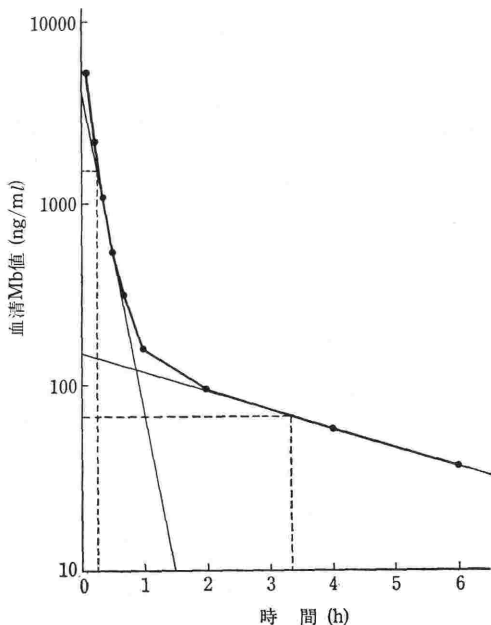


図 12. 健康人の血清中 Mb 消失曲線  
T<sub>1/2</sub>: 第1相 15分, 第2相 3時間20分

20分である。この成績から Mb の分散相は大きく二つの compartment からなっていることが分かる。そして、両分散相の T<sub>1/2</sub> は、文献中唯一にみられる <sup>125</sup>I Mb を用いての Sylvén ら<sup>34)</sup> の数値とともによく一致している。なお、この場合、尿中への Mb の流出は明らかでない。

この成績から、Mb のそれぞれの分散相 distribution volume の大きさを計算することができ、第1相は 3~5l であるが、第2相は 50~70l と大量になっている。第2相の大きな数値は体内の特定の細胞組織における Mb の抑留や分解などの要因を考えねばならない。従来想定されている網内系への取り込み<sup>35)</sup>、あるいは腎での分解<sup>33,34)</sup> などであるが、興味ある今後の問題である。とくに心筋梗塞など病的に多量の Mb の流出の場合には、体内における Mb の処理機構にはさらに変化の生じることが推定される。因に、尿中への Mb の排出は著者らの経験では血清中 Mb が 2,000ng/ml 以上で認められる。

CK の体内 kinetics についての文献成績はいくつかみられる<sup>36~39)</sup>。たとえば Shell ら<sup>36)</sup> はイヌに CK 注射後第1相は T<sub>1/2</sub> 50~70分、第2相は T<sub>1/2</sub> 2.4時間 (彼らの成績から著者ら推定) との成績を報告している。また、Dawson ら<sup>40)</sup> は人で、第2相の T<sub>1/2</sub> は 2.3時間と報告している。

### 10. 心筋梗塞における Mb 流出パターンの解析

さきにあげた急性心筋梗塞における血清 Mb の基本的変動パターンでは、血清 Mb は、胸痛出現後 30分~1時間で上昇がはじまり、T max 9.6 ± 2.0 (mean ± S.D.) 時間 (6~12時間) でピーク (Mb max) 1,377.7 ± 207.9 (mean ± S.E.) ng/ml に達し、その後 T<sub>1/2</sub> 6.7 ± 3.0 (mean ± S.D.) 時間で下降し、3~5日で正常値に復する。

この Mb のパターンは、健康成人のそれを基にして考えると次のように解釈される。すなわち、心筋梗塞時には Mb の第1相はとらえられないで、測定値は第2相のものであると思われる。Mb が発作直後から上昇して最高値 (Mb max) がピークとして 9.6 ± 2.0 (mean ± S.D.) 時間 (T max) にえられるものは、梗塞部位から血中



への流出（持続流出）が続き、この時点において流出速度が消失速度と等しくなるものと考えられる。この間に再度あるいは繰り返してピークがみられるのは、その都度に流出量が追加されたものと思われる。

また、ピークからのMbの減少の $T_{1/2}$ が $6.7 \pm 3.2$ 時間と健常者の $3.3$ 時間より長いのは生体内における多量Mbの処理の不十分さが考えられるが、併せてその間になおMbの持続流出が加わることも否定できない。

梗塞時の血清Mbのパターンから推測されることをCK、ミオシン軽鎖の場合と比較してみたい。まず、心筋梗塞における血清CKのパターンでは、本文中にも示したように、CKはMbに比してはるかに遅れて上昇し、ピークに達する時間( $T_{max}$ )は $19.4 \pm 7.2$  (mean  $\pm$  S. D.) 時間、その半減期 $T_{1/2}$ は $21.2 \pm 10.1$  (mean  $\pm$  S. D.) 時間といずれも長い。CKにあっては、まず、梗塞部位から血中への出現が遅れてみられることは、梗塞時に筋細胞からの流出が遅く、また、そのときの血流などの途絶やその回復の影響を多く受けるためと思われる。その流出も長時間にわたり、ほぼ20時間後まで続くものと考えられる。これに対して、Mbは早々に出現し、その大部分は6時間くらいまでに流出し、ほぼ10時間で停止することが推定される。

因に単位時間における血清中へのMb、CKの流出量 $f(t)$ （後述）の成績でもM9はおおよそ10時間、CKは20～25時間で流出がほとんどなくなっている。

さらにまた、筋構造蛋白であるミオシンの軽鎖LIにいたっては(Nagaiら<sup>19,20</sup>)、さらに遅れて発作後4～16時間で血中に出現し、30～144時間後に最高値となり、7～16日間高値をつづけている(LIの半減期は約4.5時間と長くはない)。一見してこの場合の持続流出がきわめて長期にわたる成績がえられている。

このように急性心筋梗塞時に血中に流出する各種の蛋白質、酵素にはそれぞれの特徴がみられるが、それらを比較考察して梗塞時の筋の崩壊の機序が次第に明らかにされてゆくものと思われる。

## 11. 心筋梗塞における血中へのMb流出量

血中のある物質の単位時間当りの時間変化 $\left(\frac{dE(t)}{dt}\right)$ は、その物質の血中への単位時間当りの流出量 $f(t)$ と血中からの消失量 $(kd \cdot E(t))$ の差である、これは一般に式 $\frac{dE(t)}{dt} = f(t) - kd \cdot E(t)$ で表わされる。書きかえれば $f(t) = \frac{dE(t)}{dt} + kd \cdot E(t)$ となる。

$0 \sim t$ 時間内の流出量は、 $f(t)$ の時間経過の積分値であり、 $\int_0^t f(t) dt = E(t) + kd \cdot \int_0^t E(t) dt$ と表わされる。ここで実際的には $E(t)=0$ とすることができるので、流出量 $(ng/ml) = kd \cdot \int_0^t E(t) dt$ となる。この式において $kd = \log 2 / T_{1/2}$ である。

心筋梗塞に関しても、これまで、CKの流出にこの式をあてはめて計算が行われている<sup>36)</sup>。しかし、一般に各症例における流出量の算出には、それぞれの症例の血中からの消失率( $kd$ )が用いられており、流出源からの流出がすでに停上している時点のものを適用することが前提である。心筋梗塞におけるように、持続流出が長くつづくことが見込まれる場合には実際上困難のことが多く、問題を残している。

いま、上の流出量の式に従ってMbの流出量を心筋梗塞の13症例について計算すると $3,800 \pm 750$  (mean  $\pm$  S. E.)  $ng/ml$ となった。これは、単位血清量当りの流出量である。

図13に、これら心筋梗塞の症例におけるMb流出量と血清Mbの最高値との関係をプロットして示した。図では、併せて、悪性高熱、ショック、中間型虚血性心疾患、各種スポーツの例の成績をも示してある<sup>41)</sup>。図にみるごとく、両者のあいだには各例の $kd$ の差による幅をもった直線関係がみられる。

図13によって、心筋梗塞例、その他の症例において、血清Mbの最高値から血清中へのMbの流出量をおおよそ見当づけることができる。

また、心筋梗塞時の流出Mb量は、悪性高熱の軽症例のレベルから、ショック、各種スポーツのレベルにまたがっていることが分かる。

図14は、これら13症例についてCKの流出量を同様に計算し、Mbのそれとの関係をみたものである。図にみるように、両者のあいだには

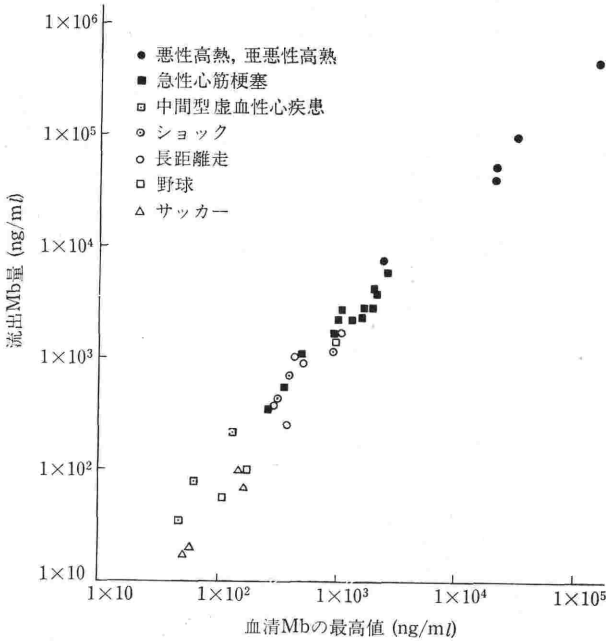


図 13. 血清中流出 Mb 量と血清 Mb の最高値との関係

$r=0.76$ の相関がみられる。

心筋梗塞例の血清中への流出 Mb 量の計算については上述のようなお問題が残されており、このことは別に CK の流出量についてもいえる。両者の比較については、文献的にも成績がみられ、強い相関があるとの成績<sup>42,43</sup>が示されているが、結論的なことは今後の検討に待ちたい。

ただ、図14で気づかれることは、広範囲梗塞の例においては、流出 Mb 量が流出 CK 量に比して、より高値であることである。これは、CK においては大きな梗塞では CK の流出が過小評価されること<sup>44</sup>を示すものかも知れないとともに、広範囲梗塞の重篤例にあっては、しばしば心原性ショックが伴い、心筋のみならず、全身骨格筋からの Mb 流出が加わっていることを思わせる。

### 12. 梗塞範囲 (Infarction size)

心筋梗塞の梗塞範囲 (infarction size) (IS) の推定は、従来 CK, つづいてその MB 型について行われてき、その結果が剖検時の病理学的所見<sup>45</sup>、また、血管造影<sup>46</sup>、心筋 ECT<sup>47</sup>、などの所見とほぼ一致するとされている。

IS は、式  $IS = \frac{DV}{P_{Mb} (M_{bN} - M_{bI})} \cdot BW \cdot kd \cdot \int_0^t E(t) dt$  によって表わされる(式では、取り上げた

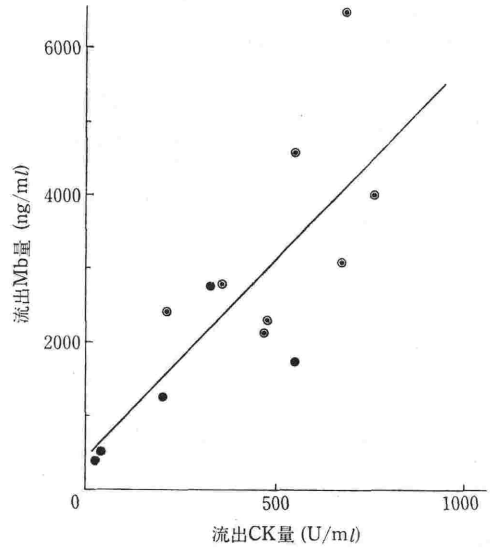


図 14. 急性心筋梗塞症例の血清中流出 Mb 量と流出 CK 量との関係  
●は広範囲の梗塞症例  
 $y=420+5.4X$   $r=0.76$   $p<0.01$   $n=13$

物質を Mb としてある)。

ここで、DV:体重 1 kg に対する Mb の拡散分布相 (l/kg),  $P_{Mb}$ : 梗塞心筋から消失した Mb が血清中に出現した Mb の割合,  $M_{bN}$ : 正常心筋 1 g 中に含まれる Mb 量 (mg/g),  $M_{bI}$ : 梗塞心筋 1 g 中に含まれる Mb 量 (mg/g), BW: 体重 (kg), である。

上の式に従って、著者ら症例の IS の計算を行った。計算に当っては、 $\frac{DV}{P_{Mb}}$  は著者らの成人 Mb 負荷成績<sup>33</sup>から求めた。 $M_{bN}-M_{bI}$  は心筋の Mb 含有量を 3 mg/g (図11参照)とし、梗塞時には仮にその73.5% (CK 流出に関して用いたと同じ%) が流出するとした。

これらの前提は今後検討されるべきものと思われるが、心筋梗塞症例 (13例) でえられた結果は  $IS 54 \pm 10$  (mean  $\pm$  S.E.)g となった。

ただし、この数値は、血中への流出 Mb がすべて梗塞心筋より流出したとしてえたものであり、実際の梗塞範囲は、すでに述べてきたように心筋梗塞時に伴う心原性ショックによる全身骨格筋からの流出量を差し引いて算出すべきであると思われる。

因に、これらの症例について CK 流出量からの IS を Roberts ら<sup>37</sup>に従って計算すれば、IS 39

±6 (mean±S.E.) g となった。Mb と CK からの IS の計算値はほぼ同じレベルになったが、前提条件が多く、両者の数値をにわか比較することには慎重でありたい。ただ、Mb からの数値が CK からのそれより若干多いのは、上述の全身の骨格筋からの流出が Mb においてより著しいことを表わしているのかも知れない。なお、Mb と CK から計算した各症例の IS の値のあいだには  $r=0.77$  の相関がみられた。

心筋梗塞症例における IS を血清 Mb 値から推定する試みは現在、漸く行われようとしているか<sup>48)</sup>、実際の症例についての具体的な数値はなおえられていない。

### 13. 心筋梗塞時における Mb の流出機序と流出源

心筋梗塞時にあっては、筋細胞の各種の成分が ischemic, anoxic に陥った梗塞心筋から流出する。Mb もそのひとつである。流出機序に関しては、従来 CK に関する論議がもっとも多いがなお確定されたところは少ない。Mb については現在は知られているところはきわめて少ないが、その簡単な物理化学的性状から今後早急に明らかにされるものと思われる。

本文中で示してきた成績から推定される Mb 流出の特徴の 2, 3 について述べておきたい。Mb は筋細胞内では主として肉漿にあり、分子量 17,500 と小さい。

まず、筋細胞の障害段階について触れる。一般に、酵素など蛋白質は不可逆の細胞壊死の段階で流出するとされている<sup>49)</sup>。心筋梗塞時の血清中への Mb の出現は従来知られている各種の酵素、中でももっとも早い CK よりもはるかに早い。Mb は梗塞直後から血清中に上昇し、T max も短い。血清中での減少と健常値への回復についても Mb がもっとも早い。このことは、筋細胞障害のひき起こされる時に、Mb が他の諸成分に比して、初期段階でより容易に流出し、そしてその流出も早期に停止することを思わせる。細胞障害の初期段階では、推定されているごとく膜透過性の亢進があり、Mb の多くはこの段階で流出することが考えられる。膜透過性の亢進はある時点からは不可逆性になる<sup>49)</sup>ものと思われる。

筋細胞からの Mb 流出のこの特徴は、分子量の小さいことその他に、細胞内の他の物質との結合性の少ない、などの要因によるものかも知れない。また、早期の流出は、さらに血中への出現をも容易にし、そしてまた、Mb の血中からの消失には Hb と共通したヘム蛋白としての特性のあることが考えられる。

つぎに、このことと関連するが、心筋梗塞時の Mb の流出源を問題にしたい。Mb が筋細胞の ischemic 障害の初期段階で流出するとすれば、流出源には壊死筋細胞のみならず軽度 anoxic になった筋細胞群をも考えざるをえない。本文中に示した成績のうちで、梗塞のない急性の全身性ショックにおいて相当量の Mb の流出がみられることは端的にこれを示すものといえる。

すなわち、心筋梗塞時に Mb は壊死に陥った心筋からの流出に加えて、それまでに至らない軽度 anoxemia に陥った心筋部分、そして、急性心筋梗塞に伴う心原性末梢循環不全によって ischemic になった全身骨格筋からも流出することが考えられる。なお、この場合にも筋細胞からの Mb の流出量が少量であるとすれば、関与する筋組織の量としてはそれだけ大きくなることになる。

このような考えに立てば、本文中で示した広範囲梗塞では CK 量に比して Mb 量の高値に認められることや、また、心筋梗塞例の早期における副腎皮質ホルモン剤の使用が Mb の流出を抑制することも理解されるかも知れない。

心筋梗塞時における Mb の流出の特徴の 2, 3 に触れた。その血清中のきわめて早い出現は本症の診断や予後判断など臨床上もっとも有利な点である。そして、Mb の流出が ischemia など、軽度の筋障害の影響をも併せて示すということは、狭い意味の梗塞心筋の範囲の推定に対しては直ちに有利、不利を決定しにくいとしても、その機序の解明は心筋梗塞時の細胞、組織を含めた病態の詳細を明らかにするものと思われる。

### おわりに

急性心筋梗塞における血清中 Mb の上昇と変動について、著者らの成績を主として述べた。

それらの成績に基づいて臨床的意義について述

べ、また、Mb 流出の特徴から今後の問題について触れた。

この分野の臨床や研究の成績は現在なお集積されつつあるところであり、本文もそのような意味で役立つところがあれば幸いである。

## 文 献

- 1) Stone, M. J., Willerson, J. T., Gomez-Sanchez, C. E. and Waterman, M. R.: Radioimmunoassay of myoglobin in human serum. Results in patients with acute myocardial infarction. *J. Clin. Invest.* **56**:1334~1339, 1975.
- 2) 三好和夫, 川井尚臣, 日浅光春, ほか: 筋疾患, 心疾患におけるミオグロビン微量測定法による血中, 尿中排出パターン. 日内会誌 **63**(臨時増刊号): 41~41, 1976.
- 3) 三好和夫, 川井尚臣, 八木田正聖, 近藤 彰, 林正, 岩朝 勝, 長田淳一, 日浅光春, 原田武彦, 大野文俊, 斉藤史郎: 心筋梗塞における血中ミオグロビンの基本的変動パターン, ラジオイムノアッセイによる成績. 日本臨牀 **35**:2506~2512, 1977.
- 4) 三好和夫, 川井尚臣, 日浅光春, 岩朝 勝: ミオグロビンと筋疾患並びに心筋疾患. 筋の構造と機能(酒井敏夫・遠藤 実・杉田秀夫 編). 医学書院, 東京, 581~594, 1977.
- 5) Rosano, T. G. and Kenny, M. A.: A radioimmunoassay for human serum myoglobin: Method development and normal values. *Clin. Chem.* **23**:69~75, 1977.
- 6) Miyoshi, K., Saito, S., Kawai, H., Kondo, A., Iwasa, M., Hayashi, T. and Yagita, M.: Radioimmunoassay for human myoglobin: methods and results in patients with skeletal muscle or myocardial disorders. *J. Lab. Clin. Med.* **92**:341~352, 1978.
- 7) 近藤 彰: 人ミオグロビンのラジオイムノアッセイ. 四国医誌 **37**:230~239, 1981.
- 8) 三好和夫, 川井尚臣, 岩朝 勝, 近藤 彰, 今井幸三, 虫本光徳, 八木田正聖: 血液・尿生化学検査—その数値をどう読むか, ミオグロビン(含・尿中). 日本臨牀 **38**(春季増刊号): 524~534, 1980.
- 9) 三好和夫, 川井尚臣, 岩朝 勝, 長田淳一, 林正, 近藤 彰: ミオグロビンの検査と臨床的意義. 臨床検査 **25**:258~268, 1981.
- 10) 林 正: 急性心筋梗塞における血清ミオグロビンの経時的変動パターン. 四国医誌 **37**:240~252, 1981.
- 11) 今井幸三: 筋ジストロフィー症を中心とする各種ミオパチーにおける血中ミオグロビン量. 四国医誌 **37**:448~459, 1981.
- 12) 末広 正: 悪性高熱, 亜悪性高熱の血清ならびに尿中ミオグロビンの変動パターンと血清ミオグロビンを指標とする事前チェックの試み. 四国医誌 **37**:511~526, 1981.
- 13) 足立克仁: 急性心筋梗塞における血清ミオグロビン値の上昇におよぼす副腎皮質ホルモンの影響とその意義. 四国医誌 **38**:395~410, 1982.
- 14) 長澤紘一, 赤池正博, 河住 茂, 宗像純司, 木村栄一, 八木田正聖, 三好和夫: 急性心筋梗塞における血清ミオグロビンとくに血行動態との関係. 心臓 **14**:200~207, 1982.
- 15) Dreyfus, J. C., Schapira, G., Resnais, J., Scebat, L.: Le creatinekinase serique dans le diagnostic de l'infarctus myocardique. *Rev. Franc. Etudes Clin. Biol.* **5**:386~387, 1960.
- 16) 原田武彦, 大塚義剛, 吉松正明, ほか: 心筋梗塞と血清 creatine kinase 活性値. 日本循環器学会誌 **32**:236~236, 1968.
- 17) 三好和夫, 川井尚臣, 多田嘉明, 八木田正聖: 異常値・異常反応の出た時. CPK. 臨床検査 **20**:406~411, 1975.
- 18) Trahern, C. A., Gere, J. B., Krauth, G. H. and Bigham, D. A.: Clinical assessment of serum myosin light chains in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **41**: 641~645, 1978.
- 19) Nagai, R., Ueda, S. and Yazaki, Y.: Radioimmunoassay of cardiac myosin light chain II in the serum following experimental myocardial infarction. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* **86**:683~688, 1979.
- 20) 永井良三, 矢崎義雄, 小坂樹徳: ラジオイムノアッセイによる血中ヒト心筋ミオシン軽鎖 I の測定および急性心筋梗塞症におけるその臨床的意義. 日内会誌 **70**:1098~1104, 1981.
- 21) Cummins, P., McGurk, B. and Littler, W. A.: Radioimmunoassay of human cardiac tropomyosin in acute myocardial infarction. *Clin. Sci.* **60**:251~259, 1981.
- 22) 川井尚臣, 今井幸三, 増田健二郎, 西野 洋, 日下香苗, 水口 潤, 藤本浩史, 吉田恭典, 三好和夫: 人の各種組織 Mb, 各種疾患の血清 Mb ならびに各種動物 Mb の抗原性—ラジオイムノアッセイによる成績. 厚生省「神経疾患研究委託費」筋ジストロフィー症の発症機序に関する臨床的研究 三好班. 昭和56年度研究報告書: 186~190, 1982.
- 23) Ebashi, S., Toyokura, Y., Momoi, H. and Sugita, H.: High creatine phosphokinase activity of sera of progressive muscular dystrophy. *J. Biochem.* **46**:103~104, 1959.
- 24) Norris, R. M., Brandt, R. W. T., Caughey, D. E., Lee, A. J. and Scott, P. J.: A new coronary prognostic index. *Lancet* **1**:274~278, 1969.
- 25) Miyoshi, K., Harada, T., Yagita, M., et al.: The activity increase of serum creatine kinase in acute circulatory insufficiency and its significance. *Jpn. Circ. J.* **32**:1857~1858, 1968.
- 26) 八木田正聖: 急性循環不全とくにショックにおける血清 creatine kinase 活性の上昇とその意義. 四国医誌 **27**:759~774, 1971.
- 27) 三好和夫, 川井尚臣, 日下香苗, 岩朝 勝, 日浅光春, 林 郁郎, 平良 章, 八木田正聖: 骨格筋の

- 固有成分であるミオグロビン (Mb) と筋型クレアチンキナーゼ (CKMM) の甲状腺および胸腺における存在と産生部位. 文部省特定研究「難病」班, 難病の発症機構に関する基礎的研究. 昭和51年度研究業績: 213~216, 1977.
- 28) 日浅光春: 人体各種筋におけるミオグロビン量ならびにそれと筋型クレアチンキナーゼの相関. 四国医誌 **31**:193~204, 1975.
- 29) 金沢孝治: 人の各種臓器, 組織における adenylate kinase その活性分布と isozyme pattern. 四国医誌 **37**:527~540, 1981.
- 30) 三好和夫, 松岡崇人, 大音康郎, 大島一洋, 八木田正聖, 多田嘉明: 神経, 筋疾患における Creatine kinase と Creatine Kinase アイソザイム. 内科 **29**:884~889, 1972.
- 31) Miyoshi, K., Oshima, I., Ohto, Y., Matsuoka, M., Kawai, H. and Toyota, R.: Theoretical analysis of creatine kinase isozyme patterns in various human tissues and myopathic skeletal muscles. *Tokushima J. Exp. Med.* **21**:75~78, 1974.
- 32) 三好和夫, 川井尚臣, 日下香苗, 林 郁郎, 伊勢浩, 岩朝 勝, 佐々木尚子: 蛍光抗体法による人骨格筋中ミオグロビンと筋型クレアチンキナーゼの局在. 厚生省「筋ジストロフィー症の病因の究明に関する研究」班. 昭和51年度研究報告書: 151~152, 1977.
- 33) 川井尚臣, 岩朝 勝, 増田健二郎, 今井幸三, 近藤 彰, 日下香苗, 西野 洋, 三好和夫: ラジオイムノアッセイによる人ミオグロビンの turnover. 厚生省「神経疾患研究委託費」筋ジストロフィー症の病因に関する臨床的研究第二班 (三好班). 昭和55年度研究報告書: 220~224, 1981.
- 34) Sylvén, C.: The kinetics of myoglobin in old volunteers and in patients with acute myocardial infarction. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* **38**:561~565, 1978.
- 35) Amako, T., Koga, J., Kobayashi, A., Urakado, S. and Tokunaga, J.: Experimental investigation of the metabolism of myoglobin. *Kyushu J. Med. Sci.* **14**:277~287, 1963.
- 36) Shell, W.E., Kjekshus, J.K. and Sobel, B.E.: Quantitative assessment of the extent of myocardial infarction in the conscious dog by means of analysis of serial changes in serum creatine phosphokinase activity. *J. Clin. Invest.* **50**:2614~2625, 1971.
- 37) Roberts, R., Henry, P.D. and Sobel, B.E.: An improved basis for enzymatic estimation of infarct size. *Circulation* **52**: 743~754, 1975.
- 38) Sobel, B.E., Markham, J., Karlsberg, R.P. and Roberts, R.: The nature of disappearance of creatine kinase from the circulation and its influence on enzymatic estimation of infarct size. *Circ. Res.* **41**:836~844, 1977.
- 39) 井上通敏, 堀 正二: 血清酵素学的検査. 内科セ  
 ミナー CV IO. 狭心症・心筋梗塞 (織田敏次, 他編). 永井書店. 243~268, 1980.
- 40) Dawson, D.M., Alper, C.A., Seidman, J. and Mendelsohn, J.: Measurement of serum enzyme turnover rates. *Ann. Int. Med.* **70**:799~805, 1069,
- 41) 川井尚臣, 足立克仁, 今井幸三, 乾 俊夫, 増田健二郎, 藤本浩史, 三好和夫: 血清ミオグロビンの変動パターンからみた筋・心筋疾患ならびに運動時の筋崩壊量の推定. 厚生省「神経疾患研究委託費」筋ジストロフィー症の発症機構に関する臨床的研究三好班. 昭和57年度研究報告書: 174~178, 1983.
- 42) Tommaso, C.L., Salzeider, K., Arif, M. and Klutz, W.: Serial myoglobin vs. CPK analysis as an indicator of uncomplicated myocardial infarction size and its use in assessing early infarct extension. *Am. Heart J.* **99**:149~154, 1980.
- 43) 米倉義晴, 高坂唯子, 森田陸司, 鳥塚莞爾, 斉藤宗靖, 平盛 勝彦: 急性心筋梗塞におけるミオグロビン遊出量の算定とその臨床的意義. 核医学 **17**:1201~1209, 1980.
- 44) Cairns, J.A., Missirlis, E. and Fallen, E.L.: Myocardial infarction size from serial CPK: Variability of CPK serum entry ratio with size and model of infarction. *Circulation* **58**:1143~1153, 1978.
- 45) Bleifeld, W., Manthey, D., Hanrath, P., Buss, H. and Effert, S.: Infarct size estimated from serial serum creatine phosphokinase in relation to left ventricular hemodynamics. *Circulation* **55**:303~311, 1977.
- 46) Rogers, W.J., McDaniel, H.G., Smith, L.R., Mantle, J.A., Russell, R.O. and Rackley, C.E.: Correlation of angiographic estimates of myocardial infarct size and accumulated release of creatine kinase MB isoenzyme in Man. *Circulation* **56**:199~204, 1977.
- 47) Tamaki, S., Nakajima, H., Murakami, T., Yui, Y., Kambara, H., Kadota, K., Yoshida, A., Kawai, C., Tamaki, N., Mukai, T., Ishii, Y. and Torizuka, K.: Estimation of infarct size by myocardial emission computed tomography with thallium-201 and its relation to creatine kinase-MB release after myocardial infarction in man. *Circulation* **66**:994~1001, 1982.
- 48) Groth, T., Hakman, M., Hällgren, R., Roxin, L.E. and Venge, P.: Diagnosis, size estimation and prediction of acute myocardial infarction from s-myoglobin observations. A system analysis to assess the influence of various sources of variability. *Scand. J. Clin. Lab. Invest. (Suppl.)* **155**:111~124, 1980.
- 49) Jennings, R.B., Ganote, C.E. and Reimer, K.A.: Ischemic tissue injury. *Am. J. Pathol.* **81**: 179~194, 1975.