



ショックの酵素学的モニタリング —その意義と臨床的検討—

相馬一玄* 劔物修**

緒言

ショックは種々の原因による末梢組織への血流障害を意味し、持続すれば細胞機能の障害をひき起こす。ショックの予後の指標として単一のものではなく、種々の因子の組合わせや、経時的变化などにより推定している。呼吸系^{1,2)}、循環系^{3,4)}、代謝系^{5,6)}の種々のモニタリングはショックの診断、治療効果の判定に有用であるが、予後を知るうえには必ずしも十分ではない。ショックの重症度、時間的経過はショックの予後に影響してくるが、予後を予測できるものがあれば治療上にきわめて有益な役割を持つことになる。ショック時には各種の臓器から種々の酵素が血中に遊離されるが、そのなかでも比較的臓器特異性のあるとされている CPK, LDH アイソザイム、近年注目されてきているアンジオテンシン変換酵素 (ACE) がショックの予後の判定に応用できる可能性がある。本稿ではこれらの血清酵素の意義について著者らの自験例を検討しながら、文献的考察を加える。

1. ショックの概念と血清酵素

ショック時の循環動態の変動は種々の血管作動性物質の血中への放出に伴うものである。血管作動性物質としてはカテコールアミン⁷⁾、ヒスタミン、セロトニン、アラキドン酸代謝産物などがあげられる。一方、抗利尿ホルモン (ADH)、副腎

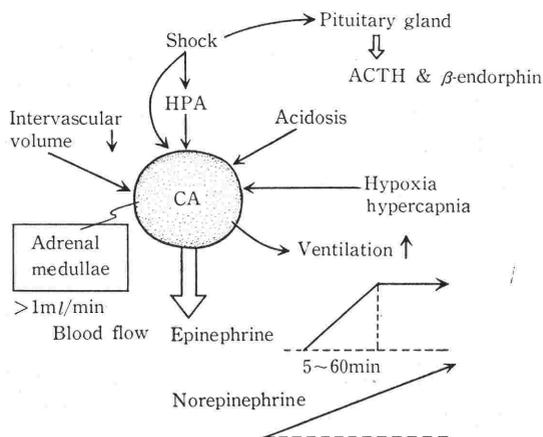


図 1. ショックの病態

皮質刺激ホルモン (ACTH)、レニン、アルドステロンなどの内分泌の働きがショック時に助長され、血圧の維持に重要な役割を果たしている。近年ストレスやショック状態では初期に ACTH とともに β-エンドルフィンが下垂体前葉から放出^{8~12)}され、ショック時の悪循環の一因子として重要視されている (図 1)。ショックの予後は早期診断によって決定されるといっても過言ではない。早期診断のアプローチとして血管作動性物質の早期の動態はきわめて重要な意味をもち、これに関する報告も散見される^{13,14)}。最近ではエンドトキシンに伴う補体活性化の早期把握、β-エンドルフィン、アラキドン酸代謝産物の早期検索などがある¹⁵⁾。この方面の研究は今後ますます発展してゆくものと想像される。

ショックの本態¹⁶⁾は末梢循環不全に由来する組

*北里大学医学部内科
** 同 上 麻酔科

織、細胞での代謝障害ととらえることができる。具体的には、① ATP 産生の減少、② ATP 依存性の Na-K ポンプの障害、③ 細胞の活動低下、④ 細胞内 c-AMP の低下による種々のホルモンの効果発現の減少、⑤ Ca イオンの細胞質への流入などがあげられる。ショックの予後を知るひとつの方法として、細胞、組織での代謝障害が可逆性か不可逆性かを予知できるものがあればショックの重症度、ショックの治療効果などの判定に有用となろう。一般に、ある臓器が損傷を受けた場合、その臓器中の酵素が血中に逸脱する。この考えは1908年に Wohlgemuth がイヌの臍管を結紮して血中および尿中にアミラーゼ活性が上昇することを発見したことにはじまる。臍全摘などでアミラーゼが低値を示し、臍の分泌機能低下と低アミラーゼ血症の関連もでてくる。血清酵素の評価には上昇のみを対象とすべきではないということも示唆される。もし、ショック時に臓器特異性のある血清酵素活性の変動が把握できれば、あたかも腫瘍学における腫瘍マーカーのように、ベッドサイドで容易に施行できる有用な手段となりうる。

2. 血清酵素のショック時の変動

1) CPK (creatin phosphokinase)

CPK は骨格筋、心筋、平滑筋、脳などに広く分布するクレアチン転換酵素である。とくに骨格筋には全体の約96%が分布しており、種々の筋疾患で上昇する¹⁷⁾。とくに急性心筋梗塞ではその診断、梗塞部の拡がり、予後の判定などを知る一手段として広く臨床的検討が行われている^{18~20)}。最近の報告では慢性腎不全患者²¹⁾や糖尿病性ケトアシドーシス²²⁾などで CPK の異常高値がみられている。表1はこれまでに報告されている高 CPK 血症を呈する疾患、病態をまとめたものである。

CPK のアイソザイムとしては MM 型、MB 型、BB 型の3つが知られており、MM 型は主として骨格筋に、MB 型は心筋 (MB 40%, MM 60%), BB 型は脳 (BB 90%, MM 10%) および平滑筋に存在するとされる¹⁷⁾。正常人の血清では一般的には MM 型のみが検出されるが、種々の筋疾患では MM 型が、急性心筋梗塞では MB 型がそれぞれ特異的に増加する。前述した慢性腎不全患者や糖尿病性アシドーシスでの高 CPK 血症は MM 型の上昇

表 1. 高 CPK 血症をきたす疾患と病態

1) 筋疾患	進行性筋ジストロフィー症 多発筋炎・皮膚筋炎 アルコール性ミオパチー 周期性四肢麻痺の発作時 低カリウム性ミオパチー Malignant hyperpyrexia の発作時 凍傷 虚血性筋障害 (急性動脈閉塞) 廃用性筋萎縮
2) 神経筋疾患	Kugelberg-Welander 病 Charcot-Marie-Tooth 病 筋萎縮性側索硬化症
3) 腹部疾患	出血性膵炎 胆嚢壊疽 膵臓癌
4) 中枢神経系疾患	脳血管障害の急性期 頭部外傷の急性期 髄膜炎 Beye's 症候群 てんかんの発作時
5) 精神病	
6) 中毒	アルコール中毒 催眠薬中毒 クロフィブレート中毒 クロロキン中毒
7) 肺疾患	肺塞栓・血栓 気管支喘息
8) 心疾患	心筋梗塞の急性期 心筋炎 心外膜炎 解離性大動脈瘤
9) 内分泌疾患	甲状腺機能低下症 アクロメガリー テタニー 糖尿病
10) 泌尿器系 ²³⁾	膀胱鏡 膀胱生検
11) 放射線治療 ²⁴⁾	

(文献4)より、一部改変)

である。前者の機序としては尿毒症時に体内に貯留する有機有害物質 (uremic toxin) や低カルシウム血症による骨格筋細胞膜の透過性異常とされ、後者では糖尿病性アシドーシス、脱水、ショックなどに伴う骨格筋の低酸素症に由来する細胞膜透過性の亢進が考えられている。Wilkinsonら²⁵⁾によればこの細胞膜透過性の異常には細胞内 ATP の低下が重要な役割を果たしている。ショックでの細胞代謝障害により、グルコースの嫌気性解糖が亢進し、乳酸産生が増大して乳酸アシドーシスが生じる。Schumer は敗血症性ショックではグルコース/乳酸比が予後、治療効果の判定にきわめて有用としている⁶⁾。

植田ら²⁶⁾はウサギの視床下部の交感帯を電氣的に刺激すると血清 CPK が上昇することを認め、交感神経の α -刺激によることを確かめている²⁷⁾。ショックや種々のストレス下では副腎髄質からエピネフィリンが急激に血中に放出されプラトーとなり、ノルエピネフィリンの血中濃度は上昇し続けるとされている^{28,29)}。Benedictらはショック患者で経時的に血漿ノルエピネフィリン、エピネフィリンを検討し、死亡例では上昇が持続し、生存例では急激に正常域に復帰したとしている¹⁴⁾。また、低酸素症が血清酵素に与える影響をみたイスでの実験では、低酸素症の程度に比例して CPK の上昇が認められている³⁰⁾。高 CPK 血症がこのような機序による細胞膜透過性の異常に基づくと考えられれば、ショックやストレス、心肺蘇生後での高 CPK 血症は説明できそうである。

八木田はショックにおける CPK 活性の上昇とその意義を検討した中で、対象としたショック患者14例のすべてに高 CPK 血症をみている³¹⁾。Wright らは急性薬物中毒例について高 CPK 血症を示した群と正常 CPK 血症群についてその差異を検討し、図2に示すように高 CPK 血症と血清 FDP に深い関係があることから、高 CPK 血症の原因として凝固機能障害との関連性を指摘している³²⁾。種々の原因によるショックや心肺蘇生後の患者の血清 CPK 活性を測定した私どもの成績³³⁾では、26例中13例に高 CPK 血症を認めたにすぎなかった。対象としては明らかに外傷のあるもの、手術後の患者、薬物の筋注を施行されたもの、電氣的除細動を使用したもの、急性心筋梗塞、

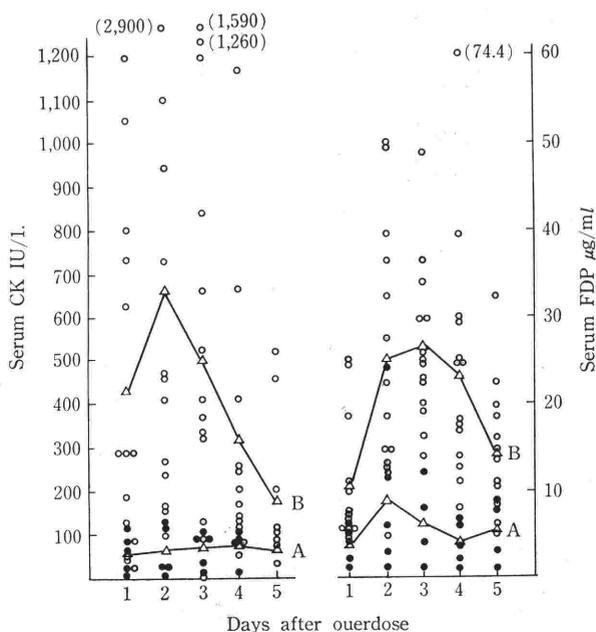


図 2. 高 CPK 血症と FDP

Group A は CPK が正常群, Group B は高 CPK 血症群である。説明本文参照。
(文献³²⁾より引用)

急性中枢神経障害は除外した。高 CPK 血症の13例での平均値は 1530U/ml であった。高 CPK 血症と DIC との関連性は認め得なかった。高 CPK 活性のアイソザイム組成では他の報告³¹⁾と同様に MM 型優位で、筋原性因子の関与によるものと判断された。ショックや心肺蘇生後での MM 型優位の CPK 上昇は末梢循環不全による組織、とくに骨格筋の低酸素血症が主体と考えられる。同程度の病態を示しながら、正常 CPK 例もあることは興味のあるところである。症例は少なく、結論を出すには早計と思うが、高 CPK 血症例で予後が良いという結果がでてくる。ショックから離脱できた症例では、骨格筋由来の MM 型 CPK が、末梢循環の改善に伴って血中にでてくるが、末梢循環のより重症を症例では組織にプールされているためと考えられるかも知れない。

ショックや心肺蘇生時の治療自体が CPK 上昇をきたす可能性もある。そのひとつとして持続陽圧呼吸 (CPPV) による呼吸管理がある。Mannyら³⁴⁾は PEEP による各種臓器の血流分布に及ぼす影響の検討で、PEEP と脱血の2つの方法で同程度に心拍出量を減少させ、この時の臓器血流変化

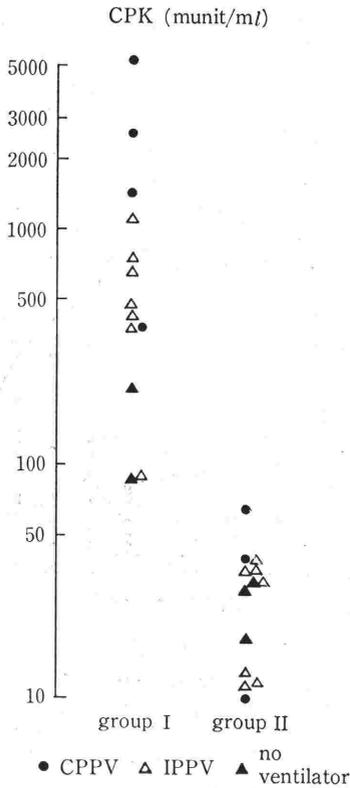


図 3. CPK と IPPV, CPPV

を比較している。PEEP と脱血では血流分布に差があり、脱血というストレスに対する末梢循環系の反応が PEEP とは異なること、PEEP による肺での血管作動性物質の代謝性変化などをあげている。この実験では骨格筋の血流分布については検討されていない。図 3 は私どもの高 CPK 血症群での呼吸管理方法との関連を比較検討したもので、CPPV 施行例で血清 CPK 活性が高値を示す傾向がみられる。CPK 上昇の要因として治療内容を考慮する重要性を示唆しており、いわゆる至適 PEEP との関連性についても興味もたれる。

CPK 上昇の大多数では次項で述べる LDH 活性の高値が認められたが、この両者の時間的変動では急性心筋梗塞の場合とは異なりほぼ同一時期に高値を示し、アイソザイム組成では LDH₅ が優位であった。ショックや心肺蘇生時の肝血流低下によるか、筋原性由来なのかは明確ではない。CPPV は肝の血流を著明に低下させる³⁴⁾し、胆管十二指腸部での血流抵抗の上昇はこの部位のうっ血をもたらす³⁵⁾、ともに肝機能障害に関与すると思われる。

る。

血清 CPK はショック、心肺蘇生後をはじめとして種々の疾患、病態で上昇をみるが、その診断学的意味づけ、予後についての意義は一部を除いて不明の点が多い。臨床例での高 CPK 血症はわずかの“physical activity” (体動、ふるえ、など) によってもみられるし、採血時期、治療内容の影響も無視できない。これらを考慮したうえでの詳細な臨床的検討が望まれる。

2) LDH (lactic dehydrogenase)

LDH アイソザイムは臨床化学検査においてアイソザイム分析がもっとも普及しているもののひとつである。LDH は M 型 (骨格筋型, A 型) と H 型 (心筋型, B 型) のサブユニットからなる 4 量体で、そのランダム ハイブリッド形成から LDH₁~LDH₅ (H₄, H₃M₁, H₂M₂, H₁M₃, M₄) の 5 種類のアイソザイムに分けられる。LDH は組織に広く分布していて、いずれの組織が変性、壊死に陥っても血清 LDH はその組織の崩壊の程度に比例して高値を示すので、総 LDH 活性からどの組織由来かを判定することはできない。しかしながら、各組織でのアイソザイム組成が異なっている (表 2) ために、アイソザイム組成から損傷臓器を推測することが可能である。一般に、組織から血中に遊出した酵素はきわめて短時間のうちに消失する³⁸⁾。とくに M 型 LDH で著しく、H 型では比較的遅い³⁹⁾。LDH₅>LDH₄>LDH₃>LDH₂>LDH₁ の順序に消失速度が遅くなる。LDH₅ は組織が障害された時点での障害の程度を反映することになる。溶血は LDH アイソザイム分析上もっとも頻度の高い誤差因子である。赤血球は血

表 2. 組織 LDH とそのアイソザイム組成

組	織	IU/mg 蛋白	アイソザイム
心	脳	40 × 10 ³	1, 2 > 3
	筋	30	1 > 2
	腎	20	1, 2 > 3
骨	肝	20	5 > 4
	格筋	20	5 > 4
リンパ節	脾	20	5 > 4 > 3
	胃	20	3 > 2
赤血球	肺	10	3 > 2, 4
	球	6	3 > 2, 4
		4	1, 2 > 3

(文献^{36,37)}より引用)

Maximum serum enzyme levels

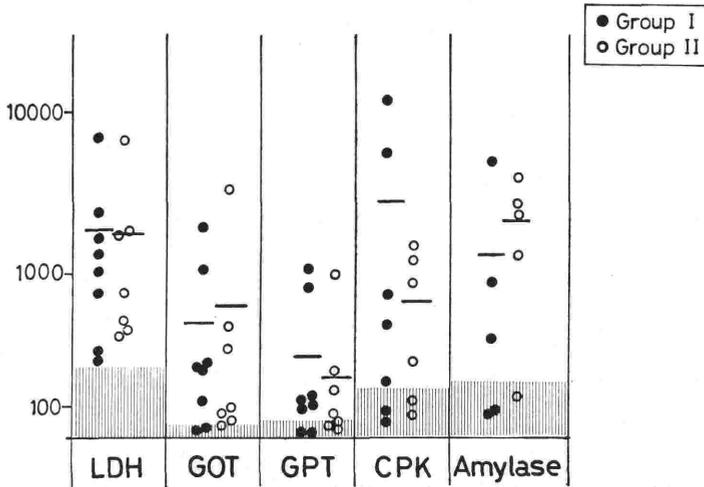


図 4. 心肺蘇生後の血清酵素のピーク値 (説明本文参照)

清に比較して約 200 倍の活性があるので、わずかの溶血によっても総 LDH 活性は高値となる。採血時には溶血をさけることが肝要となる。LDH アイソザイムが診断学的にもっとも意味を持つ疾患は急性心筋梗塞である。急性心筋梗塞では LDH は CPK よりもおくれて上昇し、しかも持続する。LDH₁ が特異的に上昇するとされるが、溶血、悪性貧血、腎梗塞、ミオパチー、過度の運動でも高値を示すので注意が必要である⁴⁰⁾。

私どもは種々の原因による心肺蘇生後の患者で、LDH が高値を示す例と、正常の LDH 活性を示す例があることに着目し、その差異、予後との関係について検討した(未発表データ)。図 4 は種々の原因による心肺蘇生後の患者を 2 群に分類し、各種の血清酵素を心肺蘇生後 1 週間にわたり経時的に測定し、そのピーク値を比較したものである。図中の I 群は心肺蘇生後に意識の完全回復を得たもの (8 例) で、II 群は意識の回復が不完全かあるいは死亡したもの (7 例) である。これらの対象には原疾患が中枢神経疾患、頭部外傷、心筋梗塞、ショック状態が先行した例、心肺蘇生後のけいれん重積例は含まれていない。I 群での心肺蘇生後に意識回復に要した時間は 1 時間から 4 日にわたっている。II 群では 2 日後に 2 例、12 日後に 1 例、それぞれ死亡し、4 例は重篤な意識障害、知能障害を残した。両群間で各酵素活性のピーク

値には有意の差はみられなかった。各血清酵素値が心肺蘇生後ピークに達するまでの時間を比較すると、図 5 にみるように I 群ではアミラーゼ以外の血清酵素活性はすべて 48 時間以内にピークに達しているが、II 群では 48 時間以降にピークとなるものが少なからず認められる。I 群では血清酵素活性は急激にピークになるが、II 群では I 群に比較して緩徐に上昇する傾向を示している。心肺蘇生後の 48 時間以内と 1 週間後における血清酵素活性の変化率をみると、I 群での総 LDH 活性の減少率は 64.3 ± 24.9 、II 群では 2.8 ± 10.0 となり、両群間に有意な差異が認められた。GOT、GPT、CPK、アミラーゼの両群間における減少率に差異はみられなかった。LDH アイソザイムについては、両群において心肺蘇生後早期には LDH₅ の著明な上昇、48 時間以降では正常パターンへの移行が認められた。心肺蘇生後の患者における予後の予測、とくに意識回復との関係については総 LDH 活性の時間的推移を検討することはひとつの酵素学的モニタリングとしての可能性を示唆している。Loegering ら³⁰⁾は低酸素症が筋肉に及ぼす影響を検討し、絶対的低酸素症では血清 LDH は緩徐に上昇し、減少もきわめて緩徐であるのに反して、相対的低酸素症の場合には急激な上昇と急激な下降であるとしている。心肺蘇生後の患者で意識の完全回復があった例では LDH 活性の変化が

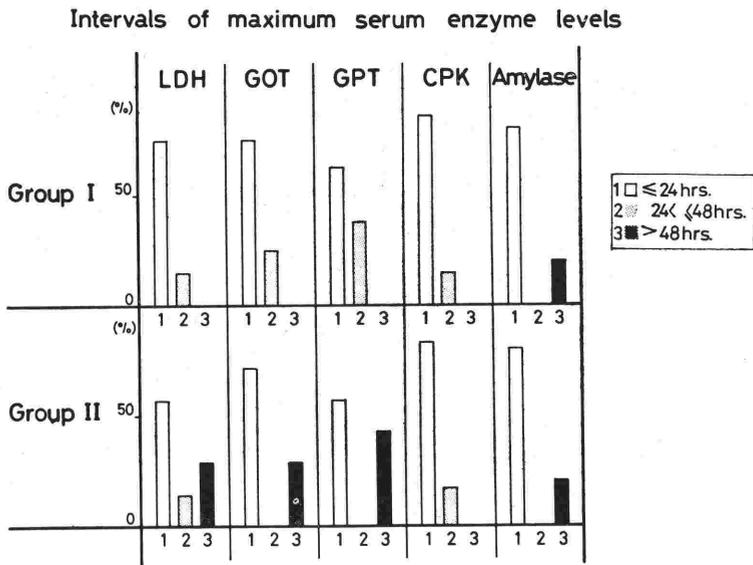


図 5. 各血清酵素が心肺蘇生術後ピークとなるまでの時間的経過 (説明本文参照)

らみれば、組織が相対的低酸素症にあったと推測され、意識回復がえられなかった例では組織が絶対的低酸素症に陥っていたものと判断される。Hardawayらは重篤なショック患者の予後とLDHなどの血清酵素活性について検討し、死亡例ではLDH活性が500U/ml以上としているが、私どもの成績では血清ピーク値と予後とのあいだには相関はみられなかった。経時的測定によるLDHの推移が予後の推定に有用であると考えられる。

3) ACE (angiotensin converting enzyme) ショックなどで著明な呼吸不全を示す “Adult

Respiratory Distress Syndrome (ARDS)”がある⁴²⁾。病理学的には未熟児のRDSに類似するが、その本態は必ずしも明確ではない。病態生理学的にはこのARDSにみられる肺水腫は透過性肺水腫 (permeability pulmonary edema) と考えられ、何らかの原因によって肺血管内皮細胞の障害によって惹起されてくるものである⁴³⁾。肺血管内皮細胞には多くのアンギオテンシン変換酵素 (ACE) が含まれており、これはアンギオテンシン I からアンギオテンシン II への活性化に重要であるとともに、図6に示すようにブラディキニ

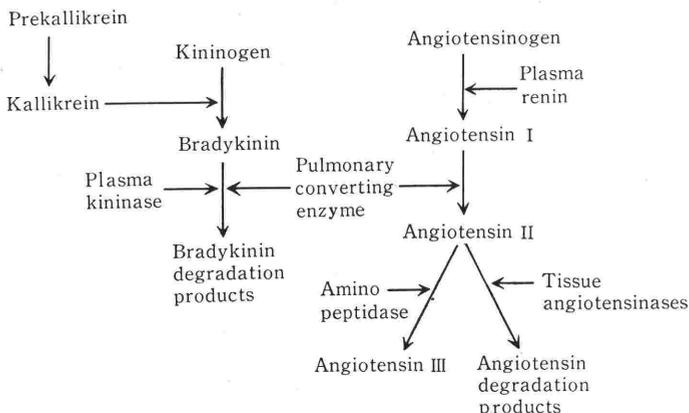


図 6. ACE の作用機序 (文献43)より引用)

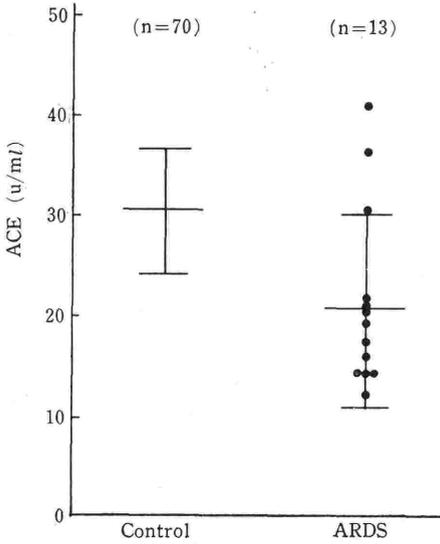


図 7. ACE と ARDS

ンの不活性化にもきわめて重要な酵素である⁴⁴⁾。肺はすべての血流を受け入れる器官であり、肺がガス交換機能とともに代謝臓器として注目されてきている⁴⁵⁻⁴⁷⁾。ARDS が肺血管内皮細胞の障害であれば ACE 活性に変化を及ぼす可能性が考えられる。図 7 は私どもが ARDS の患者で肺水腫陰影が出現した時点での ACE 活性を測定したものである (未発表データ) が、明らかに対象群に比較して ACE 活性が低下している。しかしながら、呼吸不全の重症度、予後との関係は見い出せなかった。Fourrier らは急性呼吸不全例について ACE と補体、凝固系について詳細に検討している⁴⁸⁾。全例で ACE 活性は低値を示していたが、非敗血症性 ARDS での低 ACE 値が持続する症例では予後はきわめて不良であるとしている。血清 ACE 活性については高値よりも低値が肺血管内皮細胞の障害の指標として注目されるのは興味あるところである。

結 語

ショックや心肺蘇生後における各種の臓器損傷が血清酵素学的に予知できれば、臨床的にきわめて有用と思われる。腫瘍学の分野での腫瘍マーカーが早期診断、治療効果の指標となるように、血清酵素がショックなどの早期予測、治療効果の予測に応用できるとすれば、この領域での大きな貢献となり得る。しかしながら、現時点では主要臓

器の臓器特異性を示す血清酵素は限られている。比較的臓器特異性の高いとされる CPK, LDH アイソザイム, ACE についてショックや心肺蘇生後での動態を検討した。ショックに伴う血流分布の変化に伴う臓器損傷、心肺蘇生後では予後の判定にある程度役立つとの結果が得られた。CPK, LDH は手術後や外傷性ショックでは、外科的処置や外傷自体が血清酵素値の変動をもたらすために、その解釈を一層困難にしている。ACE 活性については簡便法での測定により得られる値が ACE 活性なのか絶対量を示すものかも明らかでない。ショックの予後は、年齢、ショックの持続時間、基礎疾患、合併する臓器障害などの複数の因子の複雑な関与によって決定される。ショック治療のうえで問題になっている多臓器障害 (MOF) の程度を含めたショックの予後の判定に対する血清酵素学的アプローチは、今後の臨床的検討を待たなければならない。

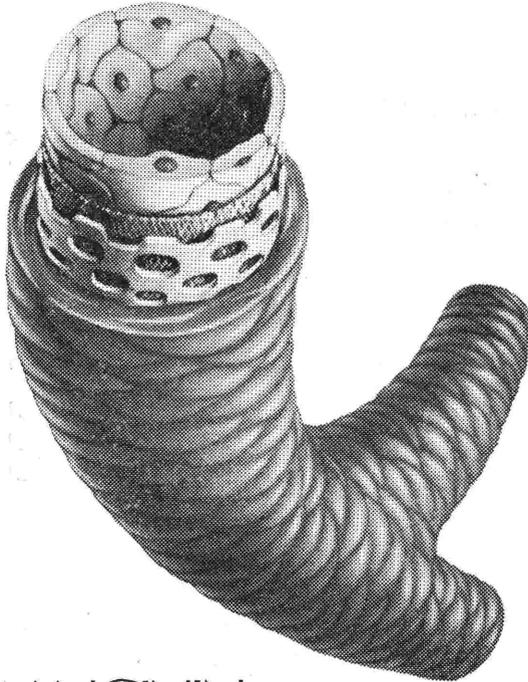
文 献

- 1) Shoemaker, W. C., Montgomery, E. S., Kaplan, E., Elwyn, D. H. : Physiologic patterns in surviving and nonsurviving shock patients. Use of sequential cardiorespiratory variables in defining criteria for therapeutic goals and early warning of death. *Arch. Surg.* **106** : 630~636, 1973.
- 2) Shoemaker, W. C., Elwyn, D. H., Levin, H., Rosen, A. L. : Early prediction of death and survival in postoperative patients with circulatory shock by nonparametric analysis of cardiorespiratory variables. *Crit. Care Med.* **2** : 317~325, 1974.
- 3) Ruiz, C. E., Weil, M. H., Carlson, R. W. : Treatment of circulatory shock with dopamine. Studies on survival. *JAMA* **242** : 165~168, 1979.
- 4) Nishijima, H., Weil, M. H., Shusin, H., Cavanilles, J. : Hemodynamic and metabolic studies on shock associated with Gram negative bacteremia. *Medicine* **52** : 287~294, 1973.
- 5) Vincent, J. L., Dufaye, P., Berre, J., Leeman, J., Degante, J. F., Kahn, R. J. : Lactate metabolism during circulatory shock. *Crit. Care Med.* **9** : 234, 1981.
- 6) Schumer, W. : Septic shock. *JAMA* **242** : 1906~1907, 1979.
- 7) Chernow, B., Rainey, T. G., Lake, R. : Endogenous and exogenous catecholamines in critical care medicine. *Crit. Care Med.* **10** : 409~416, 1982.
- 8) Faden, A. J., Holaday, J. W. : Opiate antagonists: A role in the treatment of hypovolemic shock.

- Science* 205 : 317~318, 1979.
- 9) Guilleman, R., Vargo, T., Rossier, J., Minick, S., Ling, N., Rivier, C., Vale, W., Bloom, F. : β -endorphin and adrenocorticotropin are secreted concomitantly by the pituitary gland. *Science* 197 : 1367~1369, 1977.
 - 10) Reynolds, D. G., Gurll, N. J., Vargish, T., Lechner, R. B., Faden, A. I., Holaday, J. W. : Blockade of opiate receptors with naloxane improves survival and cardiac performance in canine endotoxic shock. *Circ. Shock* 7 : 39~48, 1983.
 - 11) Holaday, J. W., Faden, A. J. : Naloxane reversal of endotoxin hypotension suggests role of endorphins in shock. *Nature* 275 : 450~451, 1978.
 - 12) Vargish, T., Reynolds, D. J., Gurll, N. J., Lechner, R. B., Holaday, J. W., Faden, A. I. : Naloxane reversal of hypovolemic shock in dogs. *Circ. Shock* 7 : 31~38, 1980.
 - 13) Griffiths, J. : The sequential assay of plasma catecholamines and whole blood histamine in early septic shock. In: Ledingham JMcA, McAllister, T. eds. Conference on shock. London: Henry Kimpton Ltd., 1972, p.76~83.
 - 14) Benedict, C. R., Grahame-Smith, D. G. : Plasma noradrenaline and adrenaline concentrations and dopamine-B-hydroxylase activity in patients with shock due to septicaemia, trauma and haemorrhage. *Q. J. Med.* 47 : 1~20, 1978.
 - 15) Sheagren, J. N. : Septic shock and corticosteroids. *N. Engl. J. Med.* 305 : 456~458, 1981.
 - 16) Wilson, R. F. : The pathophysiology of shock. *Intens. Care Med.* 6 : 89~100, 1980.
 - 17) 庄司進一 : クレアチンフォスフォキナーゼ (CPK) とそのアイソエンザイム. *日本臨床* 38 : 1320~1331, 1980.
 - 18) Roberts, R., Sobel, B. E. : Creatine kinase isoenzymes in the assessment of heart disease. *Am. Heart J.* 95 : 521~528, 1978.
 - 19) Irvin, R. G., Cobb, F. R., Roe, C. R. : Acute myocardial infarction and MB creatine phosphokinase. *Arch. Intern. Med.* 140 : 329~334, 1980.
 - 20) Ahumada, G., Roberts, R., Sobel, B. E. : Evaluation of myocardial infarction with enzymatic indices. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 18 : 405~420, 1976.
 - 21) 中尾俊之, 藤原誠治, 岡田和久, 川口良人, 宮原正 : 慢性腎不全患者における血清 creatine phosphokinase (CPK) 値の異常と骨格筋障害. *日内会誌* 71 : 1420~1430, 1982.
 - 22) 棚橋 忍, 奥野文隆, 寺倉俊勝, 辻 孝, 若原達男, 山田重樹 : 血清 creatine phosphokinase (CPK), ミオグロビンが異常高値を示した糖尿病性ケトアシドーシスの一例. *日内会誌* 71 : 802~809, 1981.
 - 23) Mulcahy, J. J., Greene, L. F., Connolly, D. C. : Serum creatine phosphokinase levels following endoscopic urologic procedures. *J. Urol.* 105 : 123~125, 1971.
 - 24) Mnggia, F. M., Chossein, N., Hanok, A. : Creatine phosphokinase and serum enzymes during radiotherapy. *JAMA* 211 : 1345~1350, 1970.
 - 25) Wilkinson, J. H., Robinson, J. M. : Effect of energy-rich compounds on release of intracellular enzymes from human leucocytes and rat lymphocytes. *Clin. Chem.* 20 : 1331~1336, 1974.
 - 26) 植田啓嗣 : 神経・筋疾患の形態と機能. 生化学的立場から. *臨床病理* 22 : 244~254, 1974.
 - 27) 植田啓嗣 : シオパチーと筋肉構造異常との繋がり. *日本臨床* 33 : 1684~1692, 1975.
 - 28) Farnebo, L. O., Hallman, H., Hamberger, B., Jonsson, G. : Catecholamines and hemorrhagic shock in awake and anesthetized rats. *Circ. Shock* 6 : 109~118, 1979.
 - 29) Greever, C. J., Watts, D. T. : Epinephrine levels in peripheral blood during irreversible shock in dogs. *Circ. Res.* 7 : 192~195, 1959.
 - 30) Loegering, D. J., Critz, J. B. : Effect of hypoxia and muscular activity on plasma enzyme levels in dogs. *Am. J. Physiol.* 220 : 100~104, 1971.
 - 31) 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.
 - 32) Wright, N., Clarkson, A. R., Brown, S. S., Fuster, V. : Effects of poisoning on serum enzyme activities, coagulation, and fibrinolysis. *Brit. Med. J.* 3 : 347~350, 1971.
 - 33) 劔物 修, 田中 亮, 相馬一玄, 的場清和 : 非心原性ショックと高CPK血症. 麻酔とRéanimationセミナー 12 : 57~62, 1981.
 - 34) Manny, J., Justice, R., Hechtman, H. B. : Abnormalities in organ blood flow and its distribution during positive end-expiratory pressure. *Surgery* 85 : 425~432, 1979.
 - 35) Johnson, E. E., Hedley-Whyte, J. : Continuous positive pressure ventilation and choledochoduodenal flow resistance. *J. A. P.* 39 : 937~942, 1975.
 - 36) Bergmeyer, H. U. : Method of enzymatic analysis. NY: Academic Press, p.12, 1974.
 - 37) Neuenberg, S. T. : Electrophoretic screening procedures. Philadelphia; Lea and Febiger, p.96, 1973.
 - 38) 北村之任, 中山年正 : 血清酵素の寿命. *代謝* 5 : 100~105, 1968.
 - 39) 長嶺光隆 : LDH アノマリーの解析. *臨床検査* 21 : 703~709, 1977.
 - 40) Novins, M. A., Saran, M., Bright, M., Lyon, L. J. : Pitfalls in interpreting serum creatine phosphokinase activity. *JAMA* 224 : 1382~1387, 1973.
 - 41) Hardaway, R. M. : Prediction of survival or death of patients in a state of severe shock. *Surg. GY. OB.* 152 : 200~206, 1981.
 - 42) Ashbaugh, D. G., Bigelow, D. B., Petty, T. L., Levine, B. E. : Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2 : 319~323, 1967.
 - 43) Fishman, A. P., Renkin, E. M. : Pulmonary edema. American physiological Society, p.217~228, 1979.

- 44) Block, E. R., Stalcup, S. A. : Metabolic functions of the lung. *Chest* 81 : 215~223, 1982.
- 45) Gillis, C. N., Roth, J. A. : Pulmonary disposition of circulating vasoactive hormones. *Bioch. Pharmacol.* 25 : 2547~2553, 1976.
- 46) Junod, A. F. : Metabolism, production, and release of hormones and mediators in the lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 112 : 93~108, 1975.

- 47) Hechtman, H. B., Shepro, D. : Lung metabolism and systemic organ function. *Circ. Shock* 9 : 457~467, 1982.
- 48) Fourrier, F., Chopin, C., Wallaert, B., Wattle, P., Mangalaboyi, J., Durocher, A., Dubois, D., Wattel, F. : Angiotensin-converting enzyme in human adult respiratory distress syndrome. *Chest* 83 : 583~597, 1983.



ANGININ
Healthiness begets a happy life

動脈硬化症

出血・炎症性疾患の症状改善に

【使用上の注意】

- (1) 一般的注意
ときに肝障害があらわれることがあるので観察を十分に行い、定期的に（投与開始後最初の6ヵ月は少なくとも毎月1回、その後は3ヵ月に1回の割合）肝機能検査を実施することが望ましい。
- (2) 次の患者には慎重に投与すること
肝障害又はその既往歴のある患者
- (3) 副作用
1) 肝臓 ときに肝障害があらわれることがあり、重篤な経過をたどることがあるので、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2) 精神神経系 ときに頭痛、めまいがあらわれることがある。
3) 皮膚 まれに発疹等の症状があらわれることがある。
4) 胃腸 ときに食欲不振、悪心・嘔吐、下痢等の症状があらわれることがある。
5) その他 ときに前胸部不快感があらわれることがある。

抗キニン性・抗遅延型炎症反応因子性

抗動脈硬化剤 血管透過性充進阻止剤

アンチニン[®]

2,6-ピリジンジメタノールビス(N-メチルカルバメート)

●適応症、用法・用量については現品添付の説明書をご覧下さい。



萬有製薬株式会社 健保適用
東京都中央区日本橋本町2-7-8