

# 下肢急性動脈閉塞症における 2,3 の血清酵素 活性値測定の診断的意義について

大阪医科大学第2外科学教室 (指導: 板谷博之教授)

大 沢 直

(原稿受付: 昭和46年10月4日)

## Clinical and Experimental Studies on the Diagnostic Significance of Serum CPK and ALD Determination in Acute Arterial Occlusive Disease

NAOSHI OSAWA

The 2nd Department of Surgery, Osaka Medical College

(Director; Prof. Dr. HIROYUKI ITAYA)

This study was designed for clinical and experimental observation of the change of serum enzyme activity in the acute arterial occlusion of extremities.

Serum creatine phosphokinase (CPK) activity and serum aldolase (ALD) activity showed maximum level of mean values 24 hours after arterial occlusion of right lower limb in dogs.

Serum CPK and ALD activities increased in proportion to the extent of experimental arterial occlusion and the degree of ischemic symptoms. In the cases of serious ischemic symptoms with the enzyme activities were delayed in returning to the normal level.

Nine patients with acute arterial occlusion of the lower limbs were examined to determine activities of CPK, ALD, GOT, GPT and LDH respectively for 14 days following admission to our clinic. Serum CPK and ALD activities of five cases, who were operated on for revascularization within 24 hours after the onset of acute arterial occlusion of lower limbs, were retained to the normal level and these cases had all satisfactory convalescence. Serum CPK and ALD activities in other four cases which admission to the hospital more than 24 hours after acute arterial occlusion of the lower limb showed high level, three cases of which had an unfavourable prognosis and their serum CPK were retained more than 150 I. U. for over 4 days. Serum GOT, GPT and LDH activities were determined in six of nine cases. Serum GOT activities was elevated in all cases, but these activities increased without regard to the prognosis. Serum GPT and LDH activities were not significant.

It is concluded that the evaluation of changes in serum CPK and ALD activities may contribute to the determination of prognosis ischemic condition of the limb muscle with acute arterial occlusion.

## I. 緒言

## II. 研究方法

## 〔I〕 実験方法

- (1) 実験動物
- (2) 麻酔
- (3) 急性動脈閉塞犬作成の方法
- (4) 採血時間及び方法
- (5) 血清 CPK 活性値の測定方法
- (6) 血清 ALD 活性値の測定方法
- (7) 筋肉内 CPK 活性値の測定方法
- (8) 対照

## 〔II〕 実験成績

- (1) 血清 CPK 活性値の変動
- (2) 血清 ALD 活性値の変動
- (3) 筋肉 CPK 活性値について

## III. 臨床成績

- (1) 症例
- (2) 血清 CPK 活性値の変動
- (3) 血清 ALD 活性値の変動
- (4) 血清 GOT, GPT, LDH 活性値の変動
- (5) 局所並びに全身静脈血における CPK,

## ALD 活性値について

- (6) 対照

## III. 考按

## IV. 結論

## I. 緒 言

急性動脈閉塞症には、われわれが最も多く遭遇する動脈塞栓症の他に、動脈血栓症、解離性動脈瘤による閉塞等が含まれる。

近年、血管外科の発達と共に、四肢におけるこれら急性動脈閉塞症に対しても積極的に外科的治療が施行されるようになってきた。

本症は発症後早期に血行を再開してやれば罹患肢の救助率を高めうるものであり、したがって、本症は救急疾患の一つと考えてよい。

さて、阻血による anoxia に対して最も影響をうけやすい組織は神経及び筋であり、急性動脈閉塞症においては、たとえ動脈血行再建に成功しても肢末梢側が壊死に陥ることがあるが、これは、血行再開前におこっていた不可逆的な筋壊死のためである。一般に、6～8時間以内に血行再開がおこなわれた場合には通常筋壊死はおこらないが、それ以上の時間が経過すると壊死発生の頻度は増加する<sup>1)</sup>。

Miller & Welch<sup>2)</sup> は犬を用いて実験的に大腿動脈を一定時間遮断し、下肢末梢側の壊死発生の頻度を検討しているが、1～6時間の遮断で10%、12～18時間で50%、24～30時間では80%に壊死が発生したと報告している。Tompson<sup>3)</sup> らは塞栓症で、発症後6時間以内に embolectomy を施行しえた症例では壊死に陥ったものは3.1%であったのに対し、24時間以上の例では19.4%に発生したとのべ、又、井口<sup>4)</sup> らは急性動脈閉塞症で、12時間以内に血行再建を施行しえた症例では72.7%の成功率がえられたのに対し、12時間以上の症例では45.7%にすぎなかったと報告している。

われわれの教室でも、現在迄に血行再建術を施行した急性動脈閉塞症25例中、12時間以内に血行を再開しえた症例では86%の成功率がえられたのに対し、12時間以上のものでは30.5%の成功率しかえられなかった<sup>5)</sup>。

したがって、本症の治療にあたっては、末梢組織(特に筋)が不可逆性変化に陥らない時期、即ち発症より6～12時間以内に血行再建術が施行されることが望ましいと考えられる。ところが一方、12～24時間以上経過したもので、血行を再建することにより術後何ら障害をのこさない例もあるが、このような症例では充分な副血行の存在により、末梢乏血部の組織(筋)がなお viability を保っていたためと考えられる。したがって、血行再建が無意味か否かは time limit からのみ決定することはできないので、阻血の許容時間を越えている症例といえども、事情の許すかぎり積極的に血行再建術を試みるべきであると考えられる。

以上の点から、実地臨床上一何らかの方法により、術前に患肢の障害の程度と血行再建術の予後を知ることができうるならば、不必要な手術侵襲を避けることもでき、手術適応を決定する上にきわめて有意義なことと思われる。この点に関して、Hallman<sup>6)</sup> らは患肢の知覚の残存を、Spencer<sup>7)</sup> は患肢腓腹筋の硬度を重視しているが、より客観的に筋変性の程度を知る指標としては血清酵素活性値の測定が有用と考えられる。

近年、各種疾患に対する酵素化学的診断法が進歩してきたが、筋の疾患の際に血清 creatine phosphokinase (以下 CPK), aldolase (以下 ALD), GOT, GPT, LDH 等の諸酵素の活性値が上昇する事実が知られている。

筋疾患における酵素化学的診断の報告は、Sibley & Lehninger (1949)<sup>8)</sup> が進行性筋ジストロフィー症において ALD が上昇することを報告したのに始まる

が、CPK は江橋<sup>9)</sup> が1959年に進行性筋ジストロフィー症患者の血清中に増加している事実を報告して以来、広く筋疾患の診断に利用されるようになった<sup>10)~13)</sup>。

さて、酵素化学的診断を行なう場合、その活性値の上昇が他臓器の影響を受けることなく臓器特異性を有することが最も重要であり、さらに、測定法が簡単で、鋭敏、かつ正確であることが要求される。この点、GOT, GPT, LDH が骨格筋以外の臓器にもかなり含まれているのに対し、ALD 特に CPK はその大部分が骨格筋に含有されていることが特異的であり<sup>12)</sup>、この点から、急性動脈閉塞症の診断に本酵素を利用した場合、上昇した活性値はすべて阻血病変部の筋に由来するものと考えてよく、したがって、筋病変の程度を知るよい指標となりうるものと考えられる。しかしながら、急性動脈閉塞症に対するこれら酵素化学的研究は未だ少なく、Fisher, 草場, 山城<sup>14)~18)</sup> ら 2~3 を数えるにすぎない。

著者も本症におけるこれら酵素の活性値を測定することにより、筋の病変の進行度を把握しうるならば、血行再建術の適応ならびに予後をある程度知りうるのではなからうかと考え、なかでも、筋特異性の強いと考えられる CPK, ALD を選び、実験的急性動脈閉塞犬並びに急性動脈閉塞症の臨床例における術前後の血清酵素活性値を経時的に測定し、阻血部位、範囲と阻血病変の経過との相関性を検討した。

## Ⅱ. 研究方法

### 〔1〕 実験方法

#### (1) 実験動物

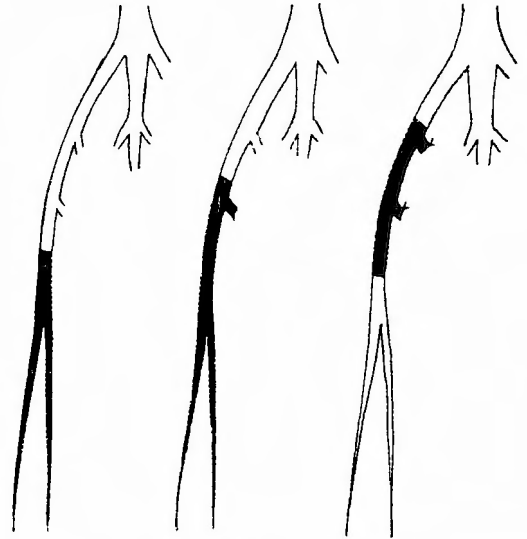
体重 6.5~12 kg (平均 8.7 kg) の健康雑種成犬30頭を使用した。手術当日は絶食とし、術後7日間は夫々個別に犬舎に収容した。

#### (2) 麻酔

Sodium pentobarbital (Nembutal) 30 mg/kg 静注による麻酔を施行し、背臥位固定後気管内に挿管、人工呼吸器を装着、半閉鎖法による補助呼吸下に手術操作を行なった。手術時間は平均34分であった。

#### (3) 急性動脈閉塞犬の作成方法

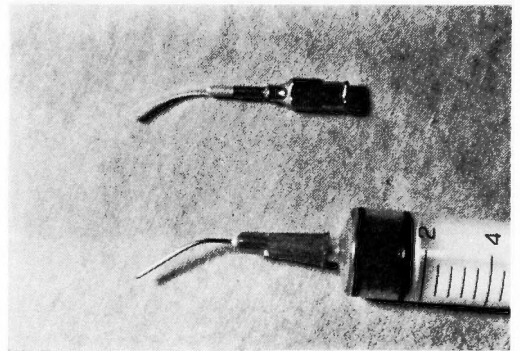
実験的急性動脈閉塞犬の作成は、Iwanow<sup>19)</sup> の方法によった。すなわち、融点42~44°Cのパラフィンを作成犬右下肢の動脈に注入し、図の(図-1)ごとくA群では膝窩動脈以下、B群では大腿動脈以下の完全閉塞を、C群では腸骨動脈から膝窩動脈迄の分節の閉塞を



第1図 実験犬の動脈閉塞部位

作成した。尚、各群とも6頭行なった。

A, B群における閉塞方法は、閉塞目的の動脈の中枢側を露出し、自作の注入針(図-2)を血管内に挿入



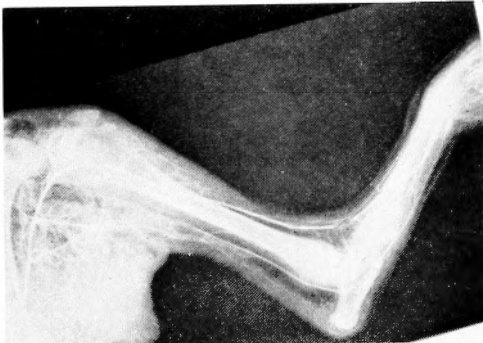
第2図 パラフィン注入針

し、約50°Cに溶解したパラフィンを可及的速かに末梢部へ向け注入充填せしめた。パラフィンの量は完全閉塞を目的として0.5~0.7 cc/kgとした。C群では閉塞目的の動脈を全長にわたり露出し、中枢側、末梢側を結紮し、可視範囲の主な分枝を結紮後、中枢側よりパラフィンを注入充填せしめて分節的動脈閉塞を作成した。

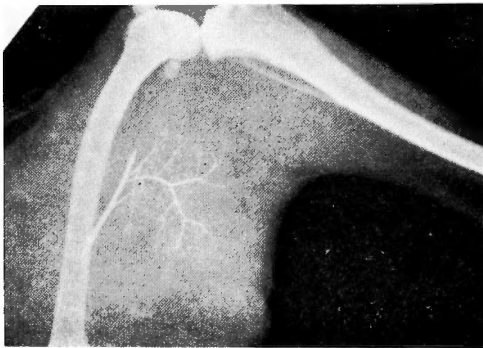
術後2日間は oxytetracycline 200 mg を筋注した。

なお、上記パラフィン注入法で目的の動脈が十分閉塞しているか否かを知るために、パラフィンにマイクロバークを混入したものを動脈閉塞作成法と同様操作で

血管内に注入し、X線造影を施行して観察した。その結果、大腿動脈以下の完全閉塞を目的としたものでは末梢の細小動脈分枝迄完全に閉塞されているのが認められた。(図-3)又、大腿動脈の分節の閉塞では、閉塞目的の分節間にある分枝よりパラフィンが流出するのが認められ、(図-4)注入に先立って、閉塞目的部



第3図 大腿動脈以下末梢側は細小動脈分枝迄完全に閉塞されている。



第4図 閉塞目的の分節間の分枝よりパラフィンが流出している。

位の血管より出る主な分枝は結紮しておく必要があることがわかった。

#### (4) 採血時間及び方法

採血は術前、術後6, 12, 24時間、それ以後は24時間間隔とし、7~9日間にわたって腕側皮静脈より採血し測定した。

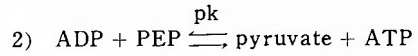
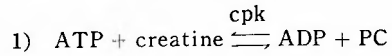
なお、犬の血液は溶血しやすいので、注射筒内をヘパリン液で洗滌後使用した。

1回の採血は2.5~3.5 ml とし、血清の分離を可及的速に行なったのち凍結保存し、3日以内に測定した。

#### (5) 血清 CPK 活性値の測定方法<sup>20)~22)</sup>

測定法の原理：

creatine phosphokinase は、次の反応<sup>1)</sup>に示すように ATP のリン酸基を creatine に転移せしめて creatine phosphate (PC) を生成する反応を触媒する酵素である。



この時生じた ADP に 2) の反応、すなわち、pyruvate kinase (PK) により phosphoenol-pyruvate の phosphate を転移せしめて、ATP と pyruvate を生成せしめる。この pyruvate を 2,4-dinitrophenylhydrazine と NaOH を添加して発色させ、あらかじめ pyruvate で作成した検量線と比較することによって creatine phosphokinase の活性を測定するものである。以下の反応に用いた試薬は全てミドリ十字社発売の CPK 測定用試薬を用いた。

操作：

18×15 mm の試験管3本を、各々試薬blank用、血清blank用、未知検体用とし、試薬blank用、及び、血清blank用試験管には CPK 測定に必要な試薬を凍結乾燥した CPK 基質 5.0 ml に phosphoenolpyruvate (PEP) 0.002 M, ATP: 0.0072 m, MgSO<sub>4</sub> 7H<sub>2</sub>O: 0.006 M, Tris-HCl: 0.15 M. を含むblank用緩衝液 5.5 ml を加え溶解したもの各々 1.0 ml を採り、未知検体用試験管には、CPK 基質 5.0 ml を PEP と creatine を含む creatine 緩衝液 5.5 ml で溶解したものを 1.0 ml 採り、これらの反応液を 37°C で 5 分間 preincubate したのち、試薬blankには蒸留水 0.1 ml を、他の2本には各々血清 0.1 ml を加え、37°C で 30 分間 incubate して、2,4-dinitrophenylhydrazine の IN-HCl 溶液を 10.0 ml づつ加え混和、更に 15 分間放置したのち、分光光度計 (Coleman Junior R<sub>11</sub> Spectrophotometer Model 6/20 を使用) により、440 mμ における試薬blankと試験用溶液の吸光度の差から creatine phosphokinase (CPK) の活性を測定した。

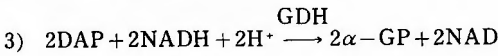
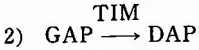
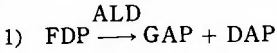
なお、酵素単位は血清 1L 当り 1 分間に生成される pyruvate 1 μM (クレアチンリン酸相当量) を国際単位 1 Unit としてあらわした。

本法では 200 I.U. 以上の高単位を有する血清はあらかじめ適当に希釈した。

本法における正常範囲は、男性 35 I.U. 女性 25 I.U. 以下である、

(6) 血清 ALD 活性値の測定方法<sup>23)</sup>

Aldolase (ALD) は次の反応式 1) に示すごとく、fructose-1,6-diphosphate (FDP) から dihydroxyacetone phosphate (DAP) と  $\alpha$ -glyceraldehyde-3-phosphate (GAP) を生成する反応を触媒する酵素である。



この時、生成した GAP を 2) に示したごとく triose phosphate isomerase (TIM) によって DAP を生成せしめ、更に 3) に示したよう生成した DAP に還元型 NAD と glycerophosphate dehydrogenase (GDH) を加えて  $\alpha$ -glycerophosphate を生成せしめる。この反応により減少した NADH 2 量を 366 m $\mu$  における紫外部吸光度で測定した。

本反応は全て山之内製薬株式会社発売の血清アルドラーゼ測定用試薬を用いた。

操作

被検用には 0.056 M collidine buffer pH 7.4 0.003 M FDP を溶解したもの 2.50 ml に、0.020 M: NADH<sub>2</sub> 溶液 0.05 ml と 2 mg GDH/TIM/ml の 0.01 ml と血清 0.20 ml を加えたものを、又、盲検用には生理食

塩水 2.50 ml に血清 0.20 ml を加えたものもちい、37°C で 5 分間 preincubate したのち、これらの混合液をキュベットに入れ、盲検液を対照として被検液の吸光度 (E<sub>1</sub>) を読み、再び、37°C で 20 分間 incubate したのち、盲検液を対照として吸光度の差 (E<sub>2</sub>) を読み、E<sub>1</sub> と E<sub>2</sub> の差より  $\Delta E$  をもとめ、これに 43 を乗じた値を m units/ml 血清として示した。

なお、本法では  $\Delta E$  が 0.250/20 min を越える場合には、血清を 10 倍に希釈して測定した。

本法における正常範囲は 6 m units/ml 以下である。

(7) 筋肉内 CPK 活性値の測定方法

実験的急性動脈閉塞犬 (B) 作成後、36 時間目に屠殺し、実験側及び対側の前脛骨筋より、筋肉のみを正確に 1.0 g (wet weight) 採取し、これを 0.9 M KCl 9.0 ml と共に homogenize し、これを 2,500~3,000 回転で 15 分間遠沈し、その上澄について血清の場合と同様の方法で CPK 活性値を測定した。

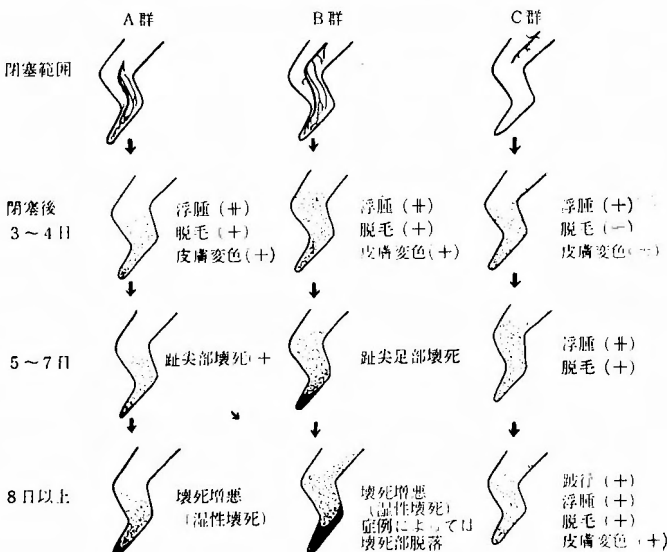
(8) 対照

対照として、各群犬 2 頭をもちいて、実験時と同様操作により、血管露出のみを施行したものについて、血清 CPK, ALD 活性値を測定した。各群ともほぼ正常範囲内の変動しか認められず、したがって、手術操作による影響はほとんど無いものと考えられた。

〔I〕 実験成績

第 5 図

実験的急性動脈閉塞後の末梢例の変化



A. B群では、急性動脈閉塞作成後3~4日頃から大腿部~趾部にかけて浮腫が著明となり、下肢は全く運動不能で、多くは坐位をとった。5~7日目以降になると全例趾部に壊死が発生した。A群ではB群に比し壊死の程度はやや軽度であったが、8日目頃から2週間目迄に足部が湿性壊死となるのが認められた。B群ではA群に比しやや早期に趾尖部より湿性壊死の状態を呈し、8日目以降では壊死は更に進展し、下腿筋、内転筋にまで及ぶものもあり、更に、趾部の脱落する例もみられた。B群の内、急死した1例は閉塞後4日目ですでに趾部に壊死が発生した。C群ではA、B群に比し浮腫、脱毛、皮膚変色の程度は軽度であったか、術後2週間以上にわたり強い跛行が認められた。(図-5, 6, 7, 8.)

#### (1) 血清 CPK 活性値の変動

血清 CPK 活性値は急性動脈閉塞作成後12~48時間目に最高値を示したが、日時の経過と共に次第に低下し、7~9日後にはほぼ正常範囲内で低下した。

A群では6例中4例が2時間目に、又、残り2例が



第8図 実験犬C群 (No. 7) の動脈閉塞後7日目の下肢の状態

48時間目に最高値を示し、その値の範囲は176~420 I.U. (平均 236.5 I.U.) であった。

B群では6例中1例が12時間目に、又、4例が24時間目に、残り1例が48時間目に最高値を示し、その値の範囲は410~860 I.U. (平均 687.1 I.U.) であった。

C群では6例中3例が24時間目に、又、3例が48時間目に最高値を示し、その値の範囲は112~270 I.U. (平均 188.0 I.U.) であった。

各群の平均値曲線を見ると、血清 CPK 活性値の最高値は24時間目にあったが、これら3群のうち閉塞の範囲が最も広く、阻血障害の程度が強かったB群が、他の群に比し高値を示し、かつ、正常値に復帰するのにもややおくれる傾向が認められた。A、C群では3日後に正常範囲内に戻る例もみられたが、B群では全例7日以後であった。(図-9, 10, 11)

#### (2) 血清 ALD 活性値の変動

血清 ALD 活性値は急性動脈閉塞作成後24~72時間目に最高値を示したが、以後低下し、3~7日で正常範囲内にまで低下した。

A群では6例中4例が24時間目に、又、2例が48時間目に最高値を示し、その値の範囲は7.3~15.6 m units/ml (平均 11.9 m units/ml) であった。

B群では6例中4例が24時間目に、又、2例が48時間目に、残り1例が72時間目に最高値を示し、その値の範囲は14.5~27.0 m units/ml 平均(19.7 m units/ml) であった。

C群では6例中4例が24時間目に、又、2例が48時間目に最高値を示し、その値の範囲は7.7~14.8 m units/ml (平均 11.5 m units/ml) であった。

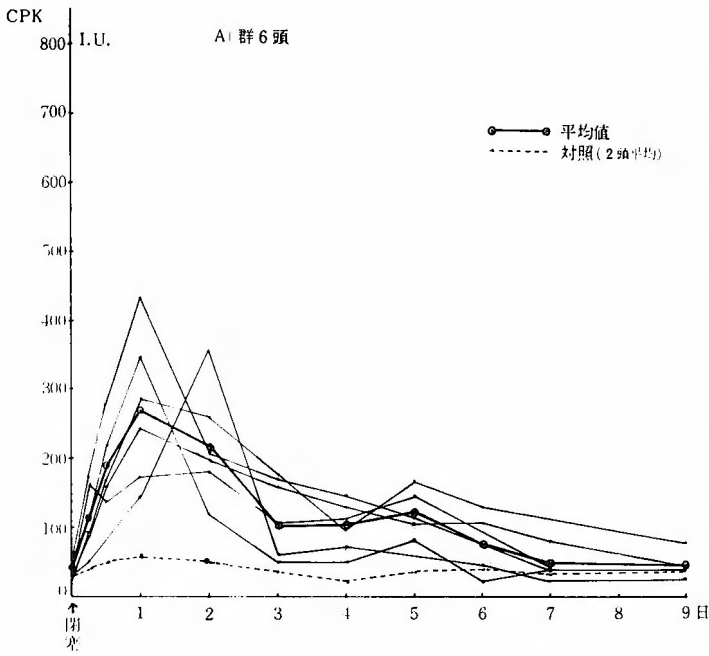
各群の平均値曲線を見ると、最高値は各々24時間目にあり、閉塞範囲が最も広く、阻血障害の強かったB群では、A、C群に比し明らかに最高値も高く、正常



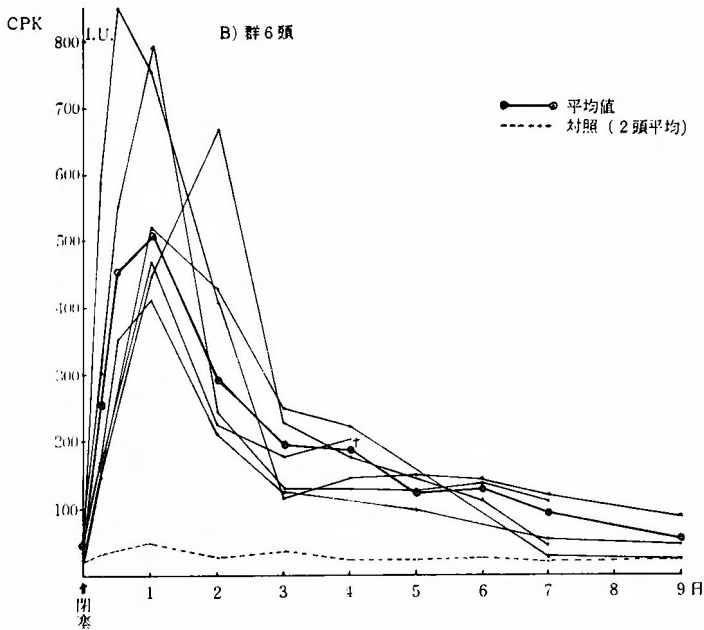
第6図 実験犬A群 (No. 8) の動脈閉塞後10日目の下肢の状態



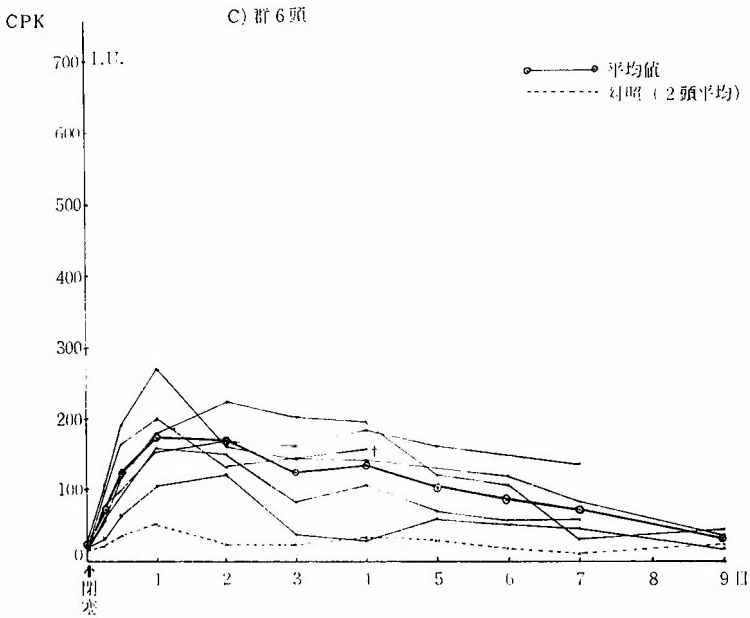
第7図 実験犬B群 (No. 11) の動脈閉塞後7日目の下肢の状態 (趾部壊死脱落)



第9図 実験A群における血清 CPK 活性値の変動



第10図 実験B群における血清 CPK 活性値の変動

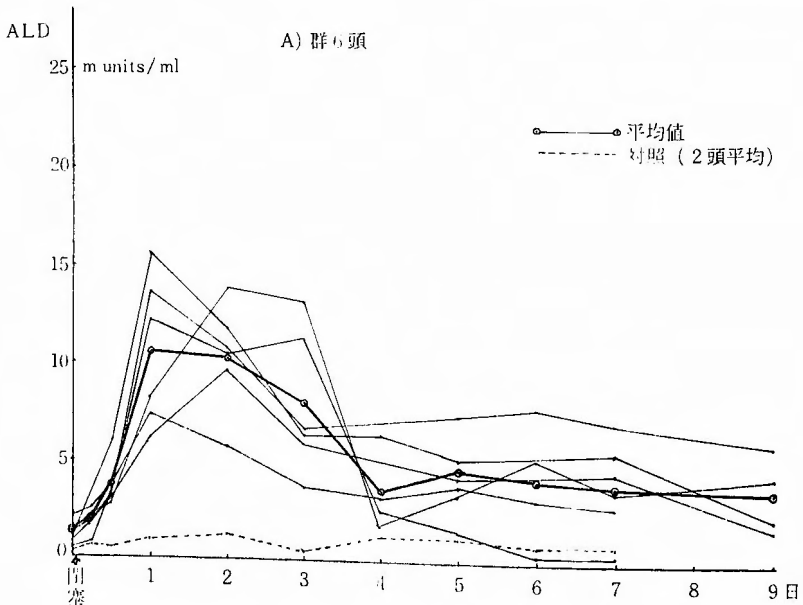


第11図 実験C群における血清 CPK 活性値の変動

範囲内に復帰する日数もおくれる傾向が認められた。

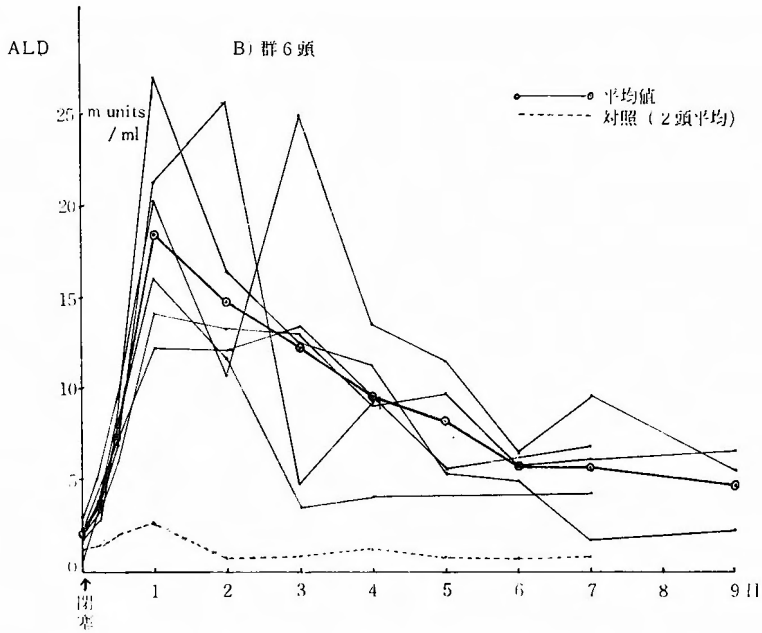
A, C群の間には, 最高値については有意の差は認められなかった。C群では, A, B群と異なり, 全例

3~5日目に正常範囲内にまで低下した。(図-12, 13, 14)

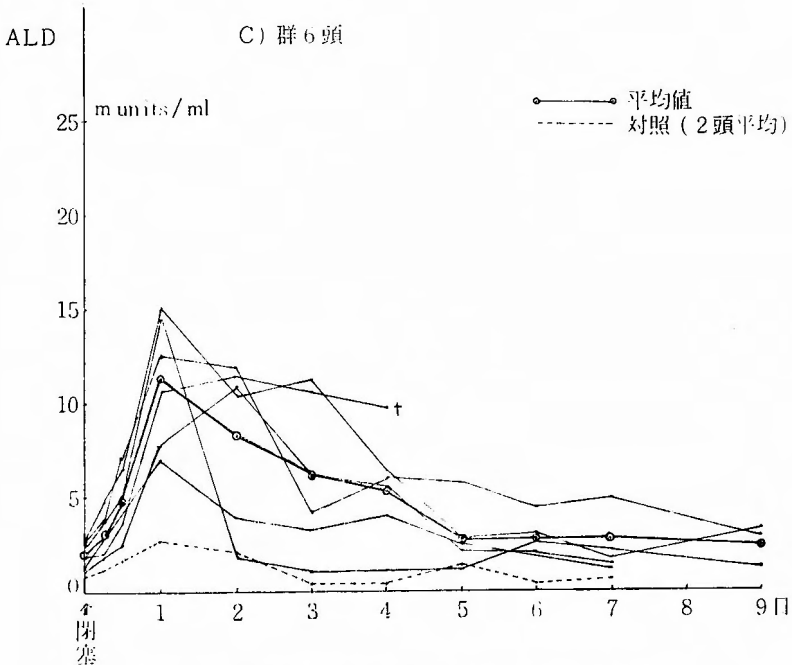


第12図 実験A群における血清 ALD 活性値の変動





第13図 実験B群における血清 ALD 活性値の変動



第14図 実験C群における血清 ALD 活性値の変動

(3) 筋肉 CPK 活性値について

実験的急性動脈閉塞(B)作成後、血清 CPK 活性値が最高値を呈する時期 (36時間目) における筋肉内 CPK 活性値の変動につき観察した。その結果、閉塞後36時間目における実験側前脛骨筋では、健側前脛骨筋に比し約 1.5~4.8 倍の CPK 活性値の上昇を認めた。(図-15)

| Dog No. | 実験側               | 健側      |
|---------|-------------------|---------|
|         | I.U./g wet weight |         |
| No. 31  | 7.2×10            | 4.88×10 |
| No. 32  | 18.4×10           | 3.8×10  |
| No. 33  | 19.8 10           | 4.8・10  |

図-15 実験的急性動脈閉塞 (B) 作成後36時間目の前脛骨筋 CPK 活性値

〔Ⅲ〕 臨床成績

(1) 症例

昭和44年10月以降、昭和46年5月迄の1年8ヵ月間に、大阪医大第2外科に入院した急性動脈閉塞症例は14例であった。これらの内、腹部大動脈、上腸間膜動脈、腎動脈の閉塞を合併していた2例、内科的治療のみにとどまった3例を除く残りの塞栓症7例、及び、血栓症2例の計9例について、来院後より、最長14日間にわたって経時的に肘静脈より採血し、血清 CPK、

ALD、及び GOT、GPT、LDH 活性値を測定し、これら血清諸酵素活性値の推移と罹患肢の予後との関係を検討した。

予後の判定には、血行再建後臨牀的に全く障害を残さなかったものを良好例とし、何等かの障害を残したものを不良例とした。(図-16)

(2) 血清 CPK 活性値の変動

発症より血行再建完了迄の時間が12時間以内であった4例(症例①⑥⑦⑧)、及び24時間を経過していた1例(症例③)は、全例来院時の血清 CPK 活性値は正常範囲内にあり、又、閉塞範囲も比較的小さく限局しており、その予後は良好であった。

しかし、発症後4日を経過していた1例(症例⑨)と、6日後の3例(症例①②⑥)では、血清 CPK 活性値は 148~190 I.U. と高値を示した。これら4例の閉塞は、総腸骨動脈より膝窩動脈以下に及ぶ広範囲なものであったが、これに対する血行再建術の結果は、1例(症例①)に成功をおさめたのみで、他の2例(症例②⑥)は壊死こそまぬがれたが、下腿の筋強直を残し、内1例(症例⑥)は歩行困難となった。残りの1例(症例⑨)は来院時すでに末梢側にチアノーゼと知覚障害が強く、一部に壊死を認め、すでに組織が viability を失っており、術後壊死が進行し、下腿切断を余儀なくされた。

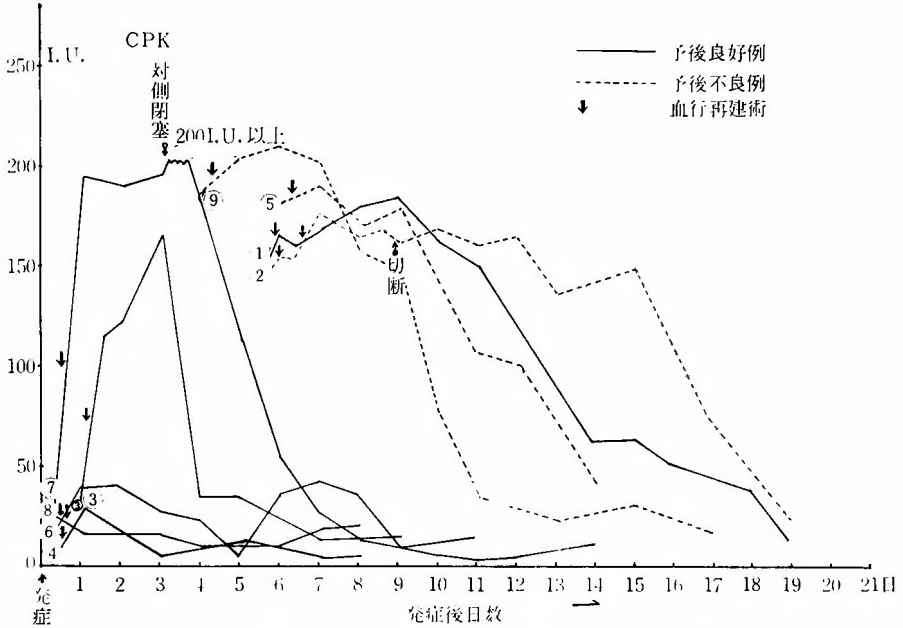
| 症例  | 年齢 | 性 | 病名    | 基礎疾患       | 血行再建完了迄の時間 | 閉塞部位 | 手術方法                                 | 予後            |
|-----|----|---|-------|------------|------------|------|--------------------------------------|---------------|
| 1町○ | 78 | ♀ | 動脈塞栓症 | MS (AF)    | 6日間        |      | Fogarty法 × 2回                        | 良好            |
| 2佐○ | 56 | ♂ | 動脈血栓症 | ASO        | 6日間        |      | Fogarty法                             | 不良<br>(壊死・強直) |
| 3柳○ | 40 | ♀ | 動脈塞栓症 | MS, I (AF) | 24時間       |      | Fogarty法                             | 良好            |
| 4奥○ | 53 | ♀ | 動脈塞栓症 | MS (AF)    | 12時間       |      | Fogarty法                             | 良好            |
| ⑤三○ | 46 | ♀ | 動脈塞栓症 | MS (AF)    | 6日間        |      | Fogarty法                             | 不良<br>(壊死・強直) |
| 6森○ | 47 | ♂ | 動脈塞栓症 | MS (AF)    | 9時間        |      | Fogarty法                             | 良好            |
| 7村○ | 63 | ♂ | 動脈血栓症 | ASO        | 8時間        |      | Fogarty法<br>(1回) 併用<br>Fogarty法 × 2回 | 良好            |
| 8町○ | 79 | ♀ | 動脈塞栓症 | MS (AF)    | 7時間        |      | Fogarty法                             | 良好            |
| 9前○ | 50 | ♂ | 動脈塞栓症 | (-)        | 4日間        |      | Fogarty法                             | 不良<br>(筋強直)   |

第16図 下肢急性動脈閉塞症例

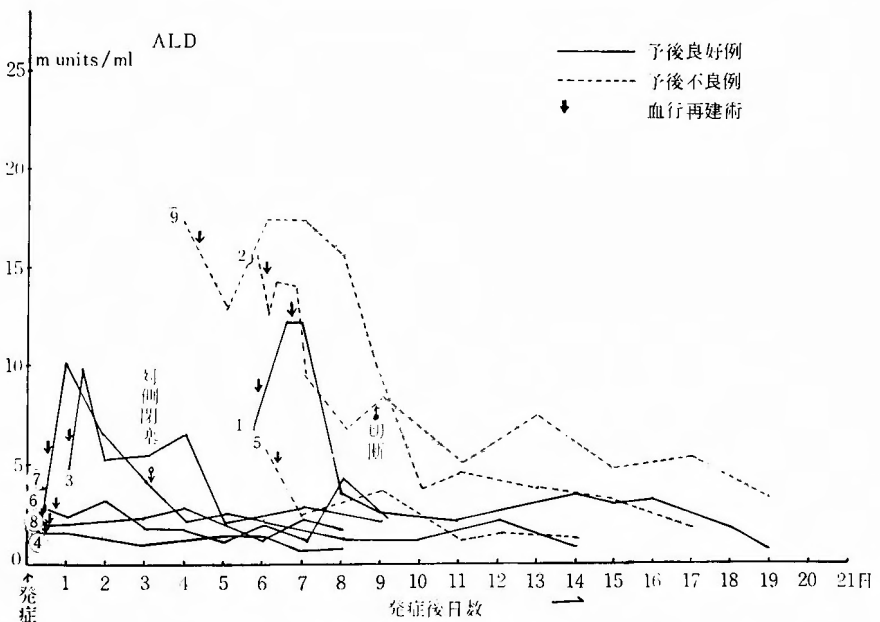
又、予後不良例は4日以上にわたり150 I.U.以上の高値を示し、正常値に復帰する迄の日数も予後良好例に比しおくれる傾向がみられた。(図-17)

(3) 血清 ALD 活性値の変動

発症より血行再建迄の時間が12時間以内であった4例(症例④⑥⑦⑧)、及び、24時間を経過していた1例(症例③)は全例予後良好で、来院時、血清 ALD 活性値は正常範囲内にあった。



第17図 臨床例における血清 CPK 活性値の変動



第18図 臨床例における血清 ALD 活性値の変動

発症後4～6日を経過していた4例(症例①②⑤⑨)では来院時全例 6.5～17.2 m units/ml と上昇しており, このうち予後不良であった症例⑤は 15.6 m units/ml, 症例⑨は 17.2 m units/ml と高値を示し, 正常値に復帰する迄の日数も予後良好例に比しおくれる傾向がみられた。(図-18)

(4) 血清 GOT, GPT, LDH, 活性値の変動

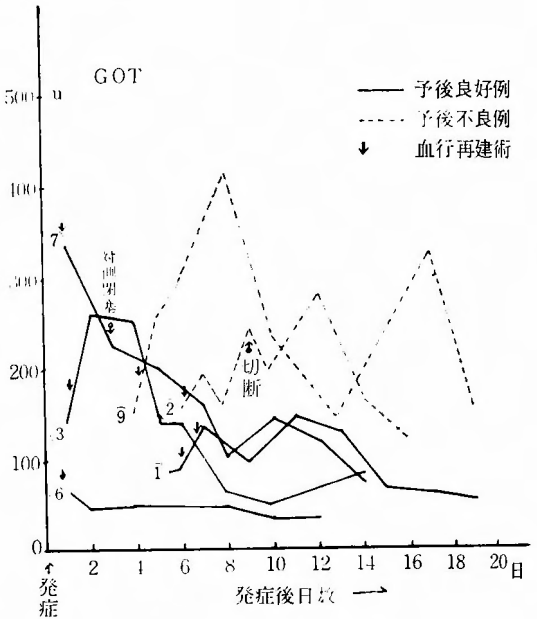
血清 GOT, GPT, LDH, 活性値を同時に測定しえたのは6例(症例①③④⑥⑦⑨)であった。

血清 GOT 活性値は来院時の測定値では全例上昇していたが, 予後との間に有意の差を認めえなかった。しかし, 血行再建後の推移を観察すると, 予後良好例(症例①③④⑦)では血行再建後次第に下降する傾向が認められたのに反し, 予後不良例(症例②⑨)ではかえって上昇する傾向が認められた。(図-19)

血清 GPT, LDH, 活性値については, 来院時及び血行再建後の測定値の推移について見ても, 予後との間に有意の相関を見出すことはできなかった。(図-20, 21)

(5) 局所並びに全身静脈血における血清 CPK, ALD 活性値

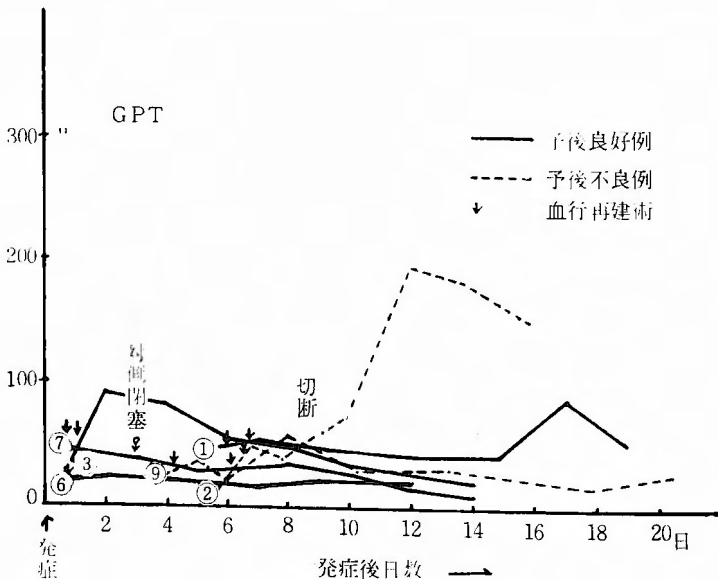
臨床例5例(症例①②③⑥⑨)について術前罹患肢静脈血と全身血について酵素活性を測定した。罹患肢静脈血としては患側大腿静脈より, 全身血は肘静脈よ



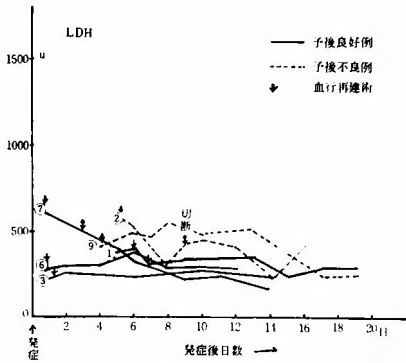
第19図 血清 GOT の変動

り同時に採血し, 測定した。

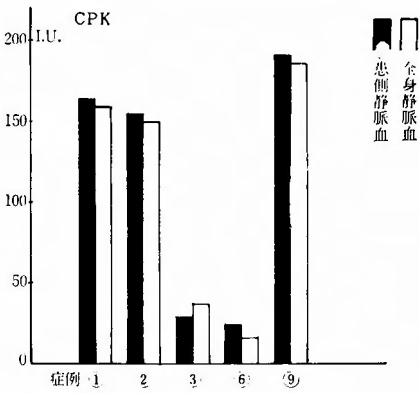
結果は(図-22)に示すごとくで CPK, ALD, 活性値とともに両静脈血間に有意の差は認められなかった。



第20図 血清 GPT の変動

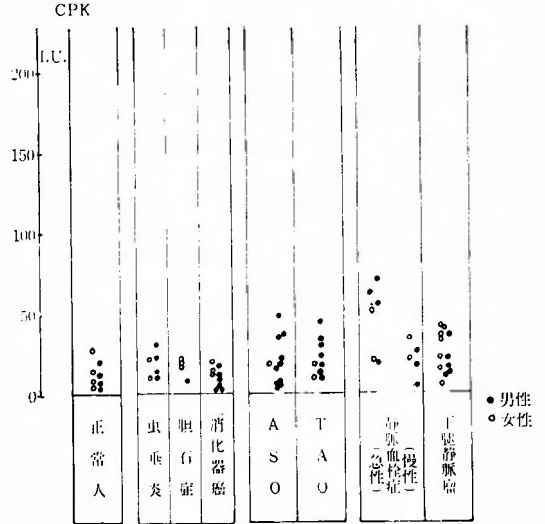


第21図 血清 LDH の変動

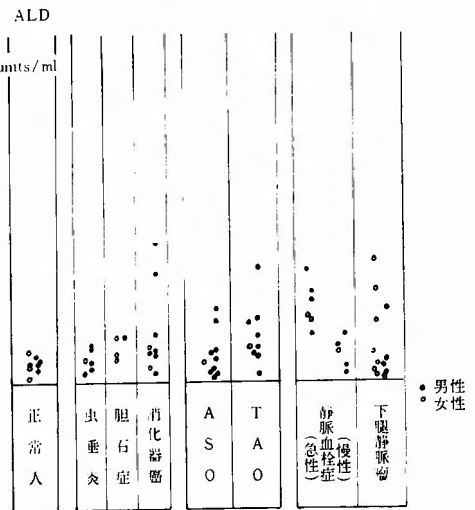
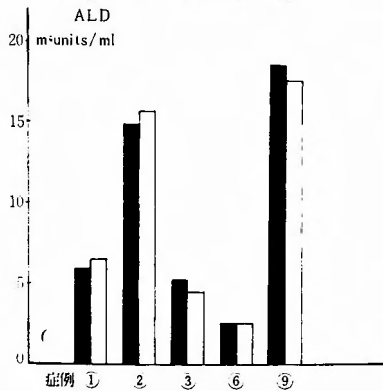


第22図 局所並びに全身静脈血における CPK, ALD 活性値の比較

各症例における、血清 CPK, ALD 活性値はほぼ正常範囲内にあり、血清 CPK 活性値では ASO, TAO, 静脈瘤患者の一部に軽度の上昇を、又、静脈血栓症急性期の患者で中等度の上昇を認めた。(図-23, 24)】



第23図 対照群の血清 CPK 活性値



第24図 対照群の血清 ALD 活性値

(6) 対照

血清 CPK, ALD 活性値の対照群として、下肢に血行障害のない、正常人 8 例、腹部疾患 19 例、血行障害のみられる慢性動脈閉塞性疾患 20 例、急性、慢性静脈疾患 23 例について、それぞれ、術前の血清酵素活性値を測定した、

Ⅲ. 考 按

酵素化学的診断法は 1908 年に Warburg が肺炎に、における血清アミラーゼ値の上昇を報告したのにはじまり、その後も数多くの診断法が開発されている。しかしながら、血清中の酵素活性値上昇の機序については

いまだ明らかではない。

市原<sup>24)</sup>は血清酵素活性値の上昇は、酵素の血中への遊出速度、血中での酵素蛋白の変化の程度(活性化, 変性化), ならびに、血中からの排出速度によって決定され、又、血清中への遊出速度が急激にたかまる場合としては、組織における酵素の過剰形成による細胞外へのあふれ、細胞の損傷、壊死による漏出、細胞膜の透過性の変化等が原因となるのではなかろうかと述べている。

さらに、血清中の酵素活性値は病巣の状態と相関するといわれており、Ladue (1954)<sup>26)</sup>, Agress et al (1955)<sup>27)</sup>, Mason & Wroblewski (1957)<sup>28)</sup>等は、実験的にも、臨床的にも、心筋梗塞における血清GOT活性値の上昇度は心筋の壊死の広さに相関することを報告している。

四肢の主幹動脈が急に閉塞した場合、その影響を最も強く受けるのは骨格筋であるが、このさい、筋細胞内のCPK, ALDなどの酵素は、急激なanoxiaによる細胞膜の透過性の変化や細胞自体の損傷、破壊によって多量に血中に遊出してくると考えられ、さらに、血清中におけるこれら諸酵素の活性値は、筋の阻血障害の程度に相関して変化すると考えられる。

山城<sup>16)</sup>は犬下肢における実験的急性動脈閉塞時に、血清ALD活性値の上昇の期間及び最高値は、罹患筋の病変の進行度とある程度相関し、病状が強い程血清ALD活性値は長期間高値を示し、最高値も高いとのべており、更に、臨床的検討より、血清ALD活性値の測定が四肢の急性動脈閉塞の場合、罹患筋の状況を判定する一助になりうると報告している。又、草場<sup>14)</sup>は急性下肢動脈閉塞症例において、血清CPK活性値は閉塞範囲の広いほど、発症より血行再建迄の時間経過が長いほど高値を示す傾向を有し、予後不良例では、CPK活性値の正常値復帰に要する日数が延長する傾向が認められたとし、更に、実験的に腹部大動脈—腸骨動脈閉塞犬を作成し、6時間後に血行を再開したところ、再開直前の血清CPK活性値が100 I.U.以下のものは予後良好であったのにたいし、再開前に200 I.U.以上を示したものは全例死亡した点より、術前200 I.U.以上の値を示す症例については慎重に手術方針を決定すべきであろうと述べている。

著者の症例では、24時間以内に来院した5例は全例来院時の血清CPK, ALD活性値は正常範囲内に止まっており、すべて予後は良好であった。又、4～6日目に来院した4例はすでに来院時、血清CPK, ALD

活性値は共に高値を示していたが、このうち3例の予後は不良であった。

又、術後の経過と血清CPK活性値の推移との関係を見ると、予後良好例では早期に正常値に復帰しており、症例②は術後経過中に対側下肢に閉塞が発生し、一旦下降しかけたCPK活性値が再び上昇し、200 I.U.以上の高値を示したにもかかわらず、血行再開により、以後4日間で正常値に復帰している。一方、予後不良例では、予後良好例に比し正常値に復帰する期間がややおくれる傾向があり、血行再開後、正常値への復帰が6日以上おくれる症例については、予後の点に関して注意を要するものと考えられる。

一方、血清ALD活性値の術後の推移を見ると、CPK同様、予後不良例では正常値への復帰がおくれる傾向が認められたが、CPKに比し降下速度がやや早く、症例③のごとく発症後、来院迄の期間が長く活性値波型の下降期の終末をとらえていると思われる症例では、予後判定の助けとなりえないようである。

著者の実験で、動脈閉塞作成後、末梢側が全例壊死におちいったA, B群では、その血清CPK, ALD活性値の平均値曲線を見ると、24時間目に最高値を示し、A, B群ともにCPKは200 I.U.以上、ALDは10.0 m units/ml以上であった。さらに、血清CPK, ALD活性値がすでに下降期に入り始めたと考えられる48時間値においても、CPK活性値は、A群では121～360 I.U. (平均217.6 I.U.)、B群では208～676 I.U. (平均288.4 I.U.)、一方、ALD活性値は、A群では5.6～13.6 m units/ml (平均9.8 m units/ml) B群では10.7～25.7 m units/ml (平均14.7 m units/ml) となお高値を示し、以後次第に下降している。

以上の実験結果からみて、実地臨床上発症後48時間以降に来院する症例では、来院時の血清CPK, ALD活性値は、すでにそれらの下降期をとらえているものと考えてよく、したがって、来院時の血清CPK活性値が150 I.U.を超えて上昇しているもの、血清ALD活性値が10.0 m units/ml以上を示すものについては予後不良と推察され、したがって、手術適応の決定にあたっては充分注意を要するものと考えられる。

血清GOT活性値は、来院時、全例2～8倍の高値を示したか、術後の変動をみると、予後良好例が不変又は下降したのに対して、予後不良例では上昇する傾向が見られた。しかし、CPK, ALDに比して経過中の値の変動が大きく、不安定で、診断的価値はやや劣ると考えられた。

GPT, LDH については、全例その推移に関して有意の差を見出しえなかった。

なお、CPK に対する酵素化学的診断の信頼度は、本酵素が骨格筋特異性を有し、しかも鋭敏度でも他の酵素に勝る点にある。鋭敏度という点では、Dreyfus<sup>10)</sup>が進行性筋ジストロフィー症患者における各酵素の上昇度について、GOT, GPT, LDH, ALD が、正常値のそれぞれ、3.3, 5.2, 3.8, 9.0 倍であったのに対し、CPK は約50倍の増加を認めたと報告していることから明らかである。

著者が経験した症例で、受傷後4日目に来院した外傷性右上腕動脈離断の患者における各酵素活性値の推移を見ると、(図-25) CPK の推移が罹患肢の状態を最も良く反映しているのに対し、他の酵素は罹患肢の病態をとらえるという点では鋭敏度にややおとるように思われ、又、罹患肢切断後、急性肝炎を併発した際、GOT, GPT, LDH, ALD 活性値が上昇したのに対し、CPK 活性値は全くその影響をうけることなく下降しており、この点より CPK は他の臓器の疾患の影響を受けることなく罹患肢の状態をあらわしているものと考えられる。

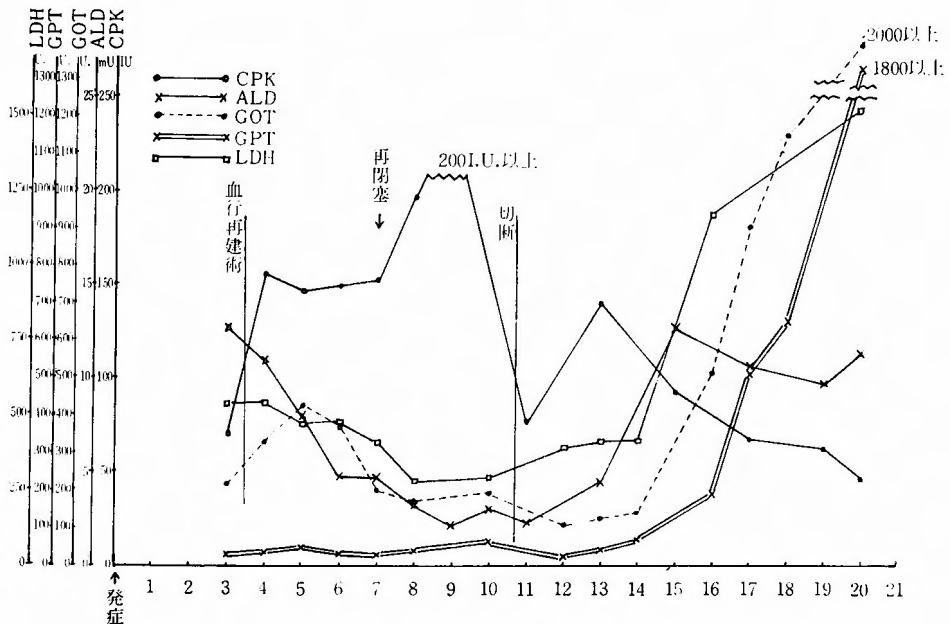
すなわち、GOT, その他の酵素は、その臓器分布が広いために、それら臓器の疾患の合併する場合にはその影響を受けやすく、それだけ診断価値、正確度

において CPK におとり、急性動脈閉塞症における阻血筋部の病変の進行度を酵素化学的に診断する場合には CPK がよりすぐれていると考えられる。

さて、四肢動脈の急性閉塞にさいして、阻血病変部からの酵素は、静脈血及び一部はリンパ液によって全身にはこぼれると考えられる。

最近、Fischer<sup>15)</sup>は下肢急性動脈閉塞症において、12時間以内に embolectomy を施行した4例について、術前の罹患肢静脈血の CPK 活性値が全身血の CPK 活性値の約7倍、血行再開後5分では約18倍もの高値を示したと報告している。一方、山城<sup>16)</sup>は犬の下肢急性動脈閉塞作成後、24時間目における実験側大腿静脈血、同動脈血、瘻側皮静脈血の ALD 活性値について比較し、これらの間に有意の差はみられなかったとし、又、筋肉 ALD 活性値の変動についても検討し、血清 ALD 活性値が最高値を示す時期では筋肉 ALD 活性値は減少しつつある時期に相当したと述べている。

著者の臨床例では、罹患肢静脈血と全身血の間には、CPK, ALD 共に有意の差を認めえなかったが、実験的には、下肢動脈閉塞後、血清 CPK 活性値が最も高値を呈する時期における実験側の前脛骨筋の CPK 活性値が、健側の前脛骨筋のそれに比し明かに上昇していた事実からみて、発症後のある時期におい



第25図 外傷性右上腕動脈離断例における血清諸酵素活性値の変動

ては Fischer の報告したような結果も充分起りうるものと考えられる。

又、臨床例のすべてにおいて、血行再開後血清 CPK, ALD 活性値の一時的な上昇が認められたが、これは血行再開により罹患部筋組織から酵素が一時的に、多量に血中に遊出したためと解される。

さて、以上のごとき実験的並びに臨床的研究の結果からみて、血清 CPK 及び ALD 活性値とその推移は、四肢の骨格筋の阻血障害の程度とかなりよく相関していると思われるので、急性動脈閉塞症における罹患肢の予後判定には、Angiography や Doppler Flow Detector 等に<sup>29)30)</sup>による閉塞部位の確認と共に、皮膚の色調、温度差、知覚障害、肌筋力の硬さ等の臨床所見を注意深く観察し、更に、これら酵素化学的診断の結果を総合判定することにより、末梢組織の viability に関してより正確な診断を下しうるものと考えられる。

## Ⅱ 結 論

急性動脈閉塞症の予後は time limit からのみ判定することは出来ない。したがって、本症における罹患肢の障害の程度と血行再建術の予後を客観的に知る目的で、酵素化学的診断法のうちで、骨格筋の病変を特異的にあらわすと考えられる2, 3の酵素をえらび、急性動脈閉塞時におけるこれら血清酵素活性値の推移を実験的、臨床的に検討し、次の結論をえた。

1) 実験的下肢急性動脈閉塞犬における血清 CPK, ALD 活性値は、閉塞の範囲が広いほど、肢末梢側の阻血障害の程度の強いほど高値を示し、さらに、正常値に復帰する迄の期間も延長した。

2) 血清 CPK 活性値が最も高値を示すと考えられる時期における実験肢前脛骨筋の CPK 活性値は、健側のそれに比し約 1.5~4.8 倍に上昇していた。

3) 下肢急性動脈閉塞症例においては、発症後24時間以内に血行再建を完了しえた5例の、来院時の血清 CPK, ALD 活性値は全例正常範囲内にあり、予後も良好であった。これに対し、発症より4日以降に来院した4例の血清 CPK, ALD 活性値は全例高値を示し、うち3例の予後は不良であった。又、血清 CPK 活性値は血行再建後も4日以上にわたり、かなりの高値を示し、正常値への回復もおくれた。

4) 下肢急性動脈閉塞症例6例について、血清 GOT, GPT, LDH 活性値を測定したところ、血清 GOT 活性値の変動は臨床症状と比較的よく相関した

が、血清 GPT, LDH 活性値は有意の変動を示さなかった。

5) 血清 GOT, GPT, 及び LDH 活性値に比し、血清 ALD, 特に CPK 活性値は骨格筋特異性が強いので、筋の viability の程度を知る指標として診断的意義がある。

6) 急性下塞動脈閉塞症における来院時の血清 CPK 活性値が 150 I.U. 以上、ALD 活性値が 10 m units/ml 以上の症例では、罹患肢の予後については不良の場合のあることが推定される。

(本論文の要旨は第11回脈管学会総会及び第71回日本外科学会総会において発表した。)

稿を終るにあたり、御指導御覧下さった恩師坂谷博之教授、終始本研究に御指導、御協力下さった折岡 進、野沢真澄両講師及び酵素化学的診断法、測定法について御教示賜わった大阪医科大学医化学教室の上田巖夫教授、下山 誠講師及び終始協力を惜しまれなかった大阪医科大学第2外科教室の諸氏に深謝致します

## 文 献

- 1) Kinmonth, J. B. et al.: Vascular Surgery Edward Arnold Ltd. 1962.
- 2) Miller, H. H. & Welch, C. S.: Quantitative studies on the time factor in arterial injuries. *Ann. Surg.*, **130**: 428, 1949.
- 3) Thompson, J. E. et al.: Arterial embol-ectomy: A 20 year experience with 163 cases. *Surgery*, **67**: 212, 1970.
- 4) 井口 潔他: 急性動脈閉塞性疾患の診断と治療. 外科, **31**: 1682, 1969.
- 5) 折岡 進他: 下肢急性動脈閉塞症に対する外科的治療. 日本外科学会雑誌., **72**: 1134, 1971.
- 6) Hallman, G. L. et al.: Surgical consideration in arterial embolism. *Surg. cl. in North America.*, **46**: 1013, 1966.
- 7) Spencer, F. C.: Vascular injury and arteriovenous fistula. *Lewis' Practice of Surgery*, Vol XI. Chapter 8 Hoeber, 1969.
- 8) Sibley, J. A. & Lehninger, A. L.: Determination of aldolase in animal tissue. *J. Biol. Chem.*, **177**: 859, 1949.
- 9) Ebashi, S. et al.: High creatine phosphokinase activity of sera of progressive muscular dystrophy. *J. Biochem.*, **46**: 103, 1959.
- 10) Dreyfus, J. C. & Schapira, G.: Biochemistry of Hereditary Miopathies. (C. C. Th-



- omas) 1962.
- 11) 西条一夫, 原田武彦: 筋の疾患と creatine kinase. 日本医師会雑誌, 60: 411, 1968.
  - 12) 江橋節郎: 『臨床酵素学』(赤堀, 沖中編) 朝倉書店 1964.
  - 13) 杉田秀夫, 古川哲雄: 現代内科学大系(1966-a) 中山書店 1966.
  - 14) 草場 昭他: 急性動脈閉塞症の予後判定の面からみたクレアチン フォスフォキナーゼ測定の意義. 外科, 31: 1141, 1969.
  - 15) Fisher, R. D. et al: Clinical and biochemical observation of the effect of transient femoral artery occlusion in man. Surgery, 68: 323, 1970.
  - 16) 山城守也: 四肢の急性動脈閉塞による血清 Aldolase の変動について. 外科の領域, 7: 1525, 1959.
  - 17) 綿貫岳他: 動脈性塞栓症の研究. 脈管学, 6: 114, 1966.
  - 18) 菅谷雄一郎: 四肢の実験的急性動脈閉塞における末梢組織琥珀酸脱水素酵素活性の変動について. 日本外科学会雑誌, 66: 435, 1965.
  - 19) Iwanow, G.: Über die potentiellen Eigenschaften der arteriellen Kollateralen der Beckenextremität. Zschr. Anat. u. Entw., 87: 585, 1928.
  - 20) Nuttall, F. Q. & Wedin, D. S.: A simple rapid colorimetric method for determination of creatine kinase activity. J. Lab. clin. Med., 68: 324, 1966.
  - 21) Hughes, B. P.: A method for the estimation of serum creatine kinase and its use in comparing kinase and aldolase activity in normal and pathological sera. Clin. Chim. Acta., 7: 597, 1962.
  - 22) 小沢鉄二郎他: Creatine phosphokinase 測定法の検討. 臨床神経, 7: 187, 1967.
  - 23) Bergmeyer, H: Methods of enzymatic analysis. Academic Press II, 1963.
  - 24) 市原 明: 『血清酵素』医学書院(田村, 織田編) 1970.
  - 25) 市原 明: 血清酵素の出現機作. 日本医師会雑誌 60: 387, 1998.
  - 26) Ladue, J. S.: Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. Science, 120: 497, 1954.
  - 27) Agress, C. M. et al: Serum transaminase levele in experimental myocadial infarction. Circulation, II: 711, 1955.
  - 28) Mason, J. H. & Weoblewski, F.: Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in experimental and disease states. A. M. A. Arch. int. Med. 99: 345, 1957.
  - 29) Balas, P. et al.: The value of the ultrasonic flowmeter in the diagnosis of arterial diseases. Angiology, 21: 451, 1969.
  - 30) Strandness, D. E.: Ultrasonic flow detection. Amer. J. Surg., 113: 311, 1967.