# 実験的心筋梗塞の心筋内酵素変動に関する研究-2-冠動脈結紮犬による検討


| メタデータ | 言語: Japanese |
| --- | --- |
| | 出版者: |
| | 公開日: 2017-10-04 |
| | キーワード (Ja): |
| | キーワード (En): |
| | 作成者: 川崎, 英 |
| | メールアドレス: |
| | 所属: |
| URL | http://hdl.handle.net/2297/8751 |

# 実験的心筋梗塞の心筋内酵素変動に関する研究

## 第2報　冠動脈結紮犬による検討

金沢大学医学部第二内科（主任：竹田亮祐教授）
川　崎　　英

（昭和53年10月30日受付）

著者は第I報において isoproterenol による実験的急性心筋梗塞時の血清LDHアイソザイムの消長を検討し[1]，心筋に特異的なLDHアイソザイム1分画が，梗塞後血中でピークに達した後の減衰過程は mono-exponential でなく，di-exponential であることを認め，梗塞心筋内での酵素変動が単なる逸脱のみでないことを示唆した[2]．

一方，臨床的に急性心筋梗塞第7病日に死亡したヒト心筋のLDHアイソザイム測定を行ない，梗塞部心筋では非梗塞部に比較して，明らかなLDHアイソザイム1分画の減少とそれに伴なうLDHアイソザイムV分画の上昇が起っていることを認めた[2)3)]．第I報において得た成績は，Isoproterenol 薬剤負荷という全身的な苛酷な条件下で観察された結果であり，しかもその効果は一過性であり，真の梗塞心の心筋酵素変動とみなしうるか否かが問題となる．それ故，本篇においては，冠動脈結紮犬による梗塞心を作製し，あらためて心筋酵素の動態を観察した．

## 実　験　方　法

梗塞犬の作製

体重10～15kgの雑種成犬10匹を Pentobarbitalum 10mg/kg 静脈麻酔下で開胸し，冠動脈左前下行枝基部で結紮閉胸し，結紮前(Control)，結紮後24時間，48時間，72時間，144時間と経時的に各2匹づつ瀉血屠殺し，第I報におけると同様の手段で外見及び割面からの観察で，梗塞中心部，梗塞周辺部，および健常部に分けて切り出し，屠殺毎に心筋内LDH, CPKおよびLDH, CPKアイソザイムを測定した．結紮後48時間の梗塞周辺部は生存数が少なく傾向をみるにとどめた．また屠殺時採血したものを当量混合し血清LDH, CPK, LDHアイソザイムを測定した．

酵素の測定

経時的に採血分割した心筋をそれぞれ氷水中で30倍のpH7.4燐酸緩衝液を用いて，定量的に homogenize し，4,000r.p.m. 30分，0℃にて冷凍遠心後，その上清について第I報におけると全く同様の手技を用いLDHならびにLDHアイソザイムを測定した[1]．CPKについても第I報と同様で[1]CPKアイソザイムの測定は表1に示す如くVan Der Ween および Willebrands[4]の原田変法[5]による冷却寒天電気泳動法により行なった．

## 結　　果

1）心筋LDHの変動

図1は梗塞犬の心筋内LDHの経時的変動をみたものである．健常部LDHは結紮後の経過により多少の変動を示すものの，結紮前の健常部LDHに比しいずれも有意の変動でなく，ほぼ一定の値を保っていた．これに対し梗塞部LDHは結紮後減少傾向を示し48時間後で最低となり，以後軽度ながら旧に復する傾向を示した．平均値は結紮24時間後ですでに低値を示すもののバラツキが大きかった．

48時間後，72時間後および144時間後では健常部LDHに比し梗塞部LDHは有意に減少（$P < 0.01$）していた．梗塞部周辺部のLDHの値は各時間とも健常部より低値を示したが，ほぼ一定の値であった．

---

Studies on enzyme alterations of heart muscle following experimental myocardial infarction. II. Studies on enzyme alterations of heart muscle following myocardial infarction of coronary-ligated dogs with reference to LDH, CPK, and their isozmes.
**Kawasaki Suguru,** Department of Internal Medicine (II), (Director: Prof. R. Takeda), School of Medicine, Kanazawa University.

2）心筋 LDH アイソザイムの変動

図2は梗塞犬の心筋 LDH アイソザイム分画像の百分率中，1分画（LDH1）と V 分画（LDH5）の時間的推移を示したものである．健常部の LDH1 は 24 時間後で軽度の上昇を示したが結紮前の健常部に比較すると有意ではなく，その後はほぼ一定した百分率を示した．梗塞部の LDH1 は 24 時間後より漸減し，48 時間以後は健常部に比し有意に減少し（$P < 0.01$），72 時間，144 時間後と経過と共に漸減した．これに対し梗塞周辺部の LDH1 は経時的に漸減傾向にあり 144 時間後では健常部に比し有意に減少し（$P < 0.01$），梗塞部に比較すると有意に高い値を示した．一方 LDH5 は健常部では経時的に殆んど変化を示さず，結紮前の健常部と比較しても有意差はなかった．梗塞部 LDH5 は LDH1 とほぼ鏡像を示し，24 時間後には軽度の上昇がおこるものの通常部との間にはまだ有意差はなく，48 時間後にいたって有意に上昇し（$P < 0.01$），144 時間後では LDH1 が最も低い値であるのとは対照的に最も高い値を示した．72 時間後，144 時間後の LDH5 は共に健常部に比し有意に上昇（$P <$

Table 1. Method for Analysis of Creatine Phospho Kinase Isoenzyme

Agar gel electrophoresis
1. Supporting medium:
   agar (Nakarai) 0.8g
   Tris (10.8g) EDTA (0.925g) Borate Buffer (pH 8.4) 100ml (5.5g/L)
2. Electrophoresis:
   3.5mA/cm, (35mA, 120-150V) 50min. 8-12℃.

Detection of enzyme activity
1. Reagent:
   A: CrP 20mM, ADP 2mM, AMP 10mM, Glucose 20mM, NADP 0.8 mM, Mg acetate 30mM, HK 600 I. U. in 1L Tris acetate buffer (0.1M, pH 6.8) Stored at −20℃.
   Add immediately before use:
   G-6-PDH 30 I. U., NBT 60mg, PMS 5mg/100ml of A.
2. Incubation:
   37℃., 60min.

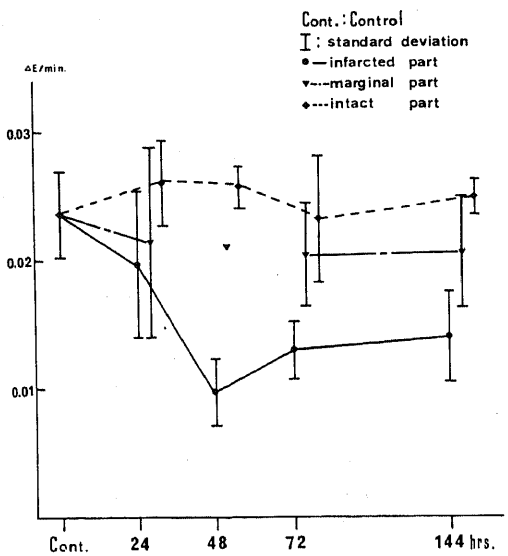


Fig. 1. Serial alterations of LDH in heart muscle of coronary-ligated dogs.

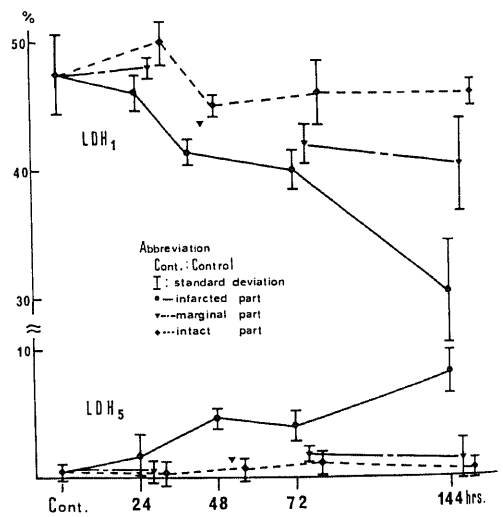


Fig. 2. Serial alterations of $LDH_1$ and $LDH_5$ fraction in heart muscle of coronary-ligated dogs.

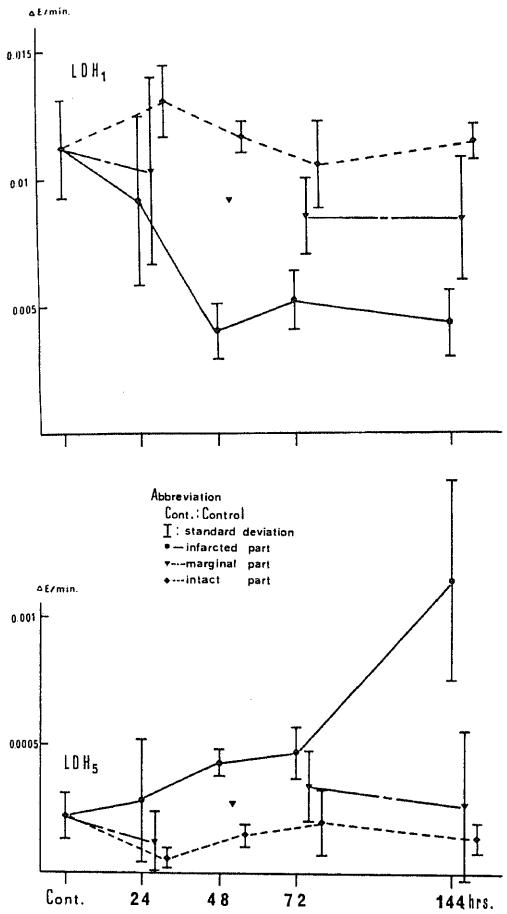


Fig. 3. Serial alterations of $LDH_1$ and $LDH_5$ fraction in heart muscle of coronary-ligated dogs.

0.01）していた．また比較的虚血部のLDH5は健常部に比し軽度の上昇を示すものの経時的には殆んど不変で結紮後24時間から144時間に至るまで有意な上昇はみられなかった．しかし72時間後の中間部LDH5は，144時間後では梗塞部に比し有意の低下（$P < 0.01$）を示した．このLDHアイソザイム1，V分画を絶対値として把握するため（LDHアイソザイム1，V分画%）×（LDH総活性値）即ちLDH1，LDH5それぞれの相対活性値を求めると，図3に示す如く梗塞部のLDH5の百分率が健常部に比し有意に上昇（$P < 0.01$）している48時間後，72時間後，144時間後ではLDH5の相対活性値も有意に増加（$P < 0.01$）し，LDH5はLDH1と鏡像を描く形で上昇するとはいえLDH1の減少による百分率上の見かけの変化，つまり相対的な変動ではないことが明らかにされた．

3）血清LDHおよび血清LDHアイソザイムの変動

図4は梗塞犬の血清LDHおよびLDHアイソザイム1分画，V分画の経時的変化を示す．血清LDHの変動には冠動脈結紮という手術的侵襲による影響が大きいと思われるが，LDHアイソザイム1分画は手術のみでは上昇しない故，上昇したLDHの主体は心筋由来と考えられる．血清LDH1は結紮後急速に上昇し，24時間後で最高値となり，以後は急速に減少傾向を示した．この血清LDH1を心筋LDH1の経時的変化に対比して観察すると，心筋LDH1がまだ軽度の減少を示すにすぎない24時間後で血清LDH1の動きはすでに最高値を示し，心筋LDH1が最低値を示す48時間後では血清LDH1は減少傾向にあった．これに対し

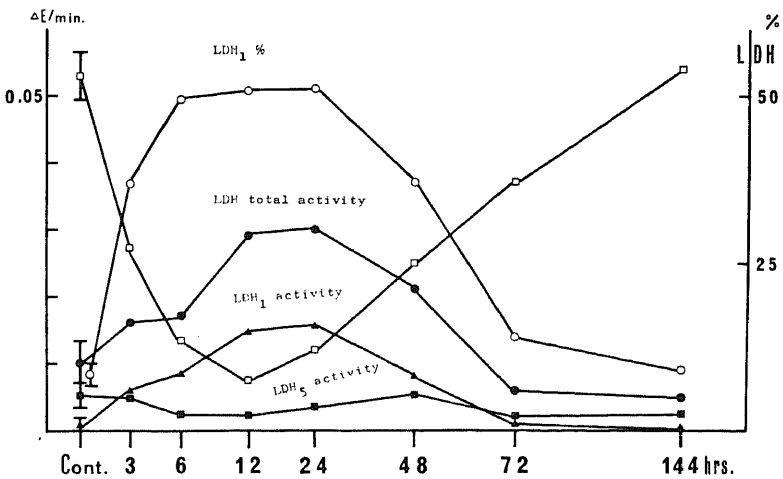


Fig. 4. Serial alterations of LDH and their isozyme fraction in heart muscle and serum of coronary-ligated dogs.

LDH5の百分率はLDH1と鏡像を示しているが，相対活性値に換算すると殆んど変動がなく，百分率上でのみかけの変動であることが示された．

4）心筋CPKの変動

次に心筋に特異性の高いといわれるCPKについて検討した．図5は梗塞犬の心筋内CPKの経時的変化を示す．健常部CPKはLDHと同様に結紮後経過により多少の変動を示すもののほぼ一定した値をとり結紮前の健常部の値に比し有意差はなかった．24時間後の梗塞部CPKはバラツキが極めて大きいが平均値では減少傾向を示し48時間以後も減少し48時間後で最低値となっていた． 48時間後，72時間後， 144時間後の梗塞部CPKは健常部に比し有意に減少（P < 0.01）していた．比較的虚血部の酵素は全経過を通じバラツキが大きく，平均値では健常部より減少傾向にはあったが有意の変動ではなく，また梗塞部CPKとの間にも有意差は認められなかった．

5）心筋CPKアイソザイムの変動

CPKの特異的心筋分画とされているCPKアイソザイムMB分画の経時的変動をみると，図6に示す如く百分率では健常部MB分画はほぼ一定の値を示し，結紮前の健常部に比し有意差を示さなかった．梗塞部MBでは24時間後のバラツキは大きいが，平均値は減少傾向を示し，さらに48時間後，72時間後と減少し，48時間後では健常部に比し有意の減少（P < 0.01）を示した．その後144時間後には旧に復している．このMB分画値をLDHアイソザイム分画値の場合と同様に（CPKアイソザイムMB分画%）×（CPK総活性値）即ちMB相対活性値に換算すると，健常部MB相対活性は多少の変動はあるものの百分率の場合と同様，ほぼ一定の値を示し，結紮前の健常部に比し有意の変動はなかった．一方，梗塞部ではCPK総活性値の減少をそのまま反映して24時間後で軽度の減少を，次いで48時間後，72時間後では著明な減少を，144時間後では旧に復する傾向を示した．この48時間後，72時間後， 144時間後のMB相対活性の減少は，健常部に比し有意であった．比較的虚血部のMB相対活性も百分率の場合とほぼ同様の変動を示したが，72時間後のバラツキは大きかった．

6）心筋酵素と梗塞巣の大きさとの関係

最後にこれら心筋酵素と梗塞巣の大きさとの関係を検討するため，梗塞範囲に大きな相異を示した各々1対の梗塞心につき，24時間後と72時間後のLDH, CPKの心筋内酵素変動を検討した．図7に示す如く，梗塞巣の大きなイヌでは，24時間後すでに単位あたりのLDH, CPKいずれの酵素量減少も大きく，同時にアイソザイム像にも変化がみられた．すなわちLDHアイソザイムでは， LDH1の減少とLDH5の上昇がみられ，CPKアイソザイムではMB分画が全く消失した．

一方，比較的小さい梗塞では24時間後の酵素量の減少は少なく，そのアイソザイム像でもLDH, CPK共に殆んど変動を示さなかったこれに対し冠動脈結紮後72時間経過した時点では，梗塞の大小にかかわらず

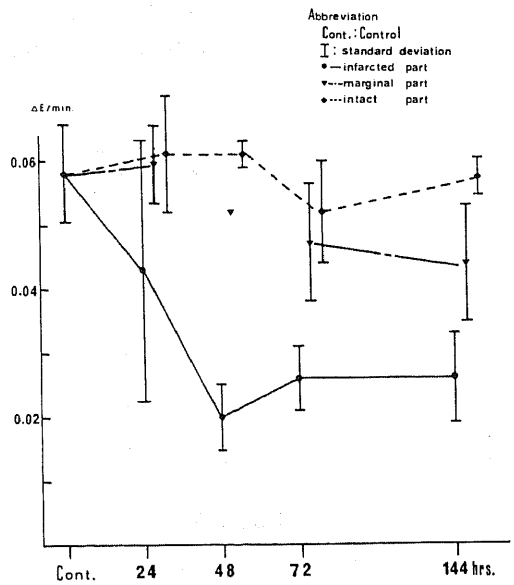


Fig. 5. Serial alterations of CPK in heart muscle of coronary-ligated dogs.

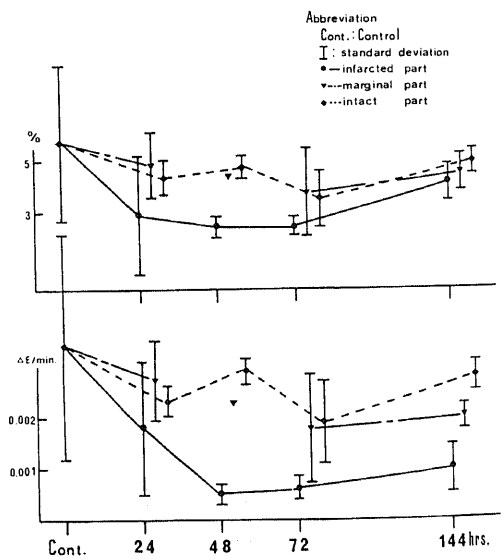


Fig. 6. Serial alterations of CPK-MB fraction in heart muscle of coronary-ligated dogs.

酵素量は著明に減少し，LDH, CPK アイソザイム分画像にも著しい差異は認められなかった．

## 考　　案

著者はさきにヒト梗塞心筋の LDH および LDH アイソザイム分画変動の成績にもとづいて[3]，まづラットを用いて Isoproterenol 注射による実験的心筋壊死の心筋内逸脱酵素の動態を検討し[1]，本篇ではさらにヒト梗塞心に近似した実験条件下で心筋酵素変動を追求する目的で冠動脈結紮犬を用いて梗塞心を作製し，その心筋酵素の経時的変動を観察した．以下，各実験項目について考察を加える．

1）心筋 LDH および CPK の変動

今回の成績では心筋 LDH および心筋 CPK は結紮後 48 時間で最低値を示し，以後やや旧に復する傾向を示した．心筋壊死に伴う心筋酵素の血中逸脱に関する報告は多く[6)~9)]，一般に梗塞後 4～6 時間で酵素の上昇が起こり，9～24 時間で最高値に達するものが多いとされている．イヌの梗塞心で LDH の減少，血中への逸脱を観察した Ruegsegger ら[7]の結果によれば，冠静脈と末梢静脈間の酵素較差は，梗塞 4～5 時間後より現われ 16 時間でほぼ最高に達し，40 時間あまり持続するという．また Redetzki ら[10]は，血清と壊死心筋についての LDH の変動を検討し，壊死心筋の LDH 減少は同時に血清 LDH の上昇を伴うことを証明している．さらに Blumenthal[11]は，冠動脈結紮では心筋からの酵素逸脱は 1 時間後すでに始まるが，血中で増量しないのは梗塞部の血液循環が失われているためであると推定している．一方，心筋梗塞時の血中酵素レベルがすべて心由来の酵素の逸脱によるとするには，血中の最高濃度値は，生体の酵素クリアランスを考慮にいれても実測値よりかなり過大な値になってしまうとされている．　Sobel ら[12]は，心筋を単に 37℃に incubate した場合にみられる心筋 CPK の減少は梗塞心筋中で減少した CPK の 33％にすぎないことを証明し，心筋の酵素は虚血により血中に逸脱すると同時に dehaturation をおこすと推定している．心筋 LDH, CPK が梗塞により，血中に逸脱し，そのために心筋 LDH1 の減少がおこることは諸家の認めるところであるが，今回の実験の如く，心筋梗塞後血中における経時的推移が異なる LDH と CPK を同時に心筋内変動として観察し得た成績はみあたらない．今回，著者の得た成績は，虚血による酵素の逸脱は血中消失の遅い LDH も比較的速く消失する CPK もほぼ同様に起っており，消失過程の遅速とは関係がないものと推定された．これら酵素の心筋からの逸脱現象は決して単純なものではなく，心筋細胞からの酵素放出，産生，または活性化の機序以外に，局所の循環動態や酵素自体の denaturation による影響等の総和を反映しているものと推定される．

2）心筋 LDH および LDH1 と血清 LDH1 との関係

著者の成績では，冠動脈結紮後 12 時間，24 時間では健常部に比し，梗塞部心筋 LDH, LDH1 の減少が認められるが，ごく軽度であり，　48 時間にいたり著減している．これに対し血清 LDH1 は 24 時間で最高であり，それ以後は減少を示し，心筋 LDH との間に時間的ズレが認められた．前述の Redetzki ら[10]は，壊死心筋内 LDH が減少する際，同時に血清 LDH の上昇がおこることを証明しているが，両者の動きは必ずしも密接に関連するとは限らないと述べており，今回の成績に一致する．冠動脈結紮の影響を考慮すると，血清 LDH1 のすべてが心筋より逸脱した LDH1 由来ではないとしても，血清 LDH1 が高値を示している間は心筋 LDH1 が最低値に達していない点はさきのラットで観察したと同様の結果でありやはり虚血心に普遍的な現象として酵素の能動的な変動が起こるのではない

| Dog No. | area of infarction / heart weight % | LDH total | LDH isozyme 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | | CPK isozyme total | MM | MB |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 24 hrs. | | | | | | | | | | | |
| 1 | 38 % | 15.0 | 44.2 | 39.6 | 9.0 | 3.5 | 3.4 | | 22.0 | 100.0 | 0 |
| 2 | 14 % | 26.5 | 47.3 | 46.0 | 5.5 | 0.3 | 0.6 | | 63.5 | 95.7 | 4.3 |
| 72 hrs. | | | | | | | | | | | |
| 3 | 29 % | 11.0 | 39.3 | 36.0 | 14.6 | 5.1 | 5.1 | | 22.0 | 97.7 | 2.3 |
| 4 | 16 % | 15.0 | 41.7 | 41.1 | 10.4 | 4.0 | 2.8 | | 32.0 | 97.5 | 2.5 |

Fig. 7. Influencing Infarct Size Following Experimental Coronary Artery Occlusion.

かと推定される[1)~3)13)14)].

3）LDH アイソザイム分画の変動

心筋からのLDHの逸脱が単なる放出でないことはLDHの減少に伴なって虚血心筋LDH アイソザイム分画像が大きく変化していく事実から理解できよう．冠動脈結紮犬の心筋LDH アイソザイム像は特徴的である．すなわち，LDH1の方は減少し，この動きと鏡像を呈するかの如くLDH5は上昇する．この分画変化は心筋総LDH変動が回復傾向を示す時相に入って漸次進行し，著者が観察し得た最終時間において最も大きかった．LDH総活性値が減少しているにもかかわらずLDH5は明らかに上昇していたので，LDH5の変動はLDH1と鏡像的であるが相対的関係にあるのでないといえる． Isoproterenol 注射ラット虚血心は心筋の一過性の強いhypoxiaにより惹起されるもので，強度のhypoxiaにより心筋壊死に至れば心筋LDHとLDH アイソザイム分画変動は同時に起こるが，比較的弱いhypoxiaでは心筋LDHは殆んど不変のままLDH アイソザイム像の変動のみが起こるものと考えられた[1)]．しかし冠動脈結紮犬のように，虚血が永続的な場合にはLDHの変動なしにLDH アイソザイムの変化が永続すると考えられる．ところで心筋虚血時にLDH1の減少に伴なってLDH5の増量が起こることは嫌気性代謝への変換を意味する．ヒト心臓の外科的処置後の心筋虚血によるLDH アイソザイムの変動についてはHammond[15)]らの報告があるが，今回の実験のごとく経時的に梗塞心の酵素変動をとらえた成績はみあたらない．従来より冠動脈血流の急激な減少は，心筋における乳酸の取りこみを低下させ，さらには乳酸産生をきたすことが認められ，臨床的には冠硬化症で運動負荷や心房ペーシング等を行なった際に冠静脈血と末梢静脈血の乳酸較差が減少，ないし逆転する事実が知られている[16)~18)]．虚血が一過性あるいは慢性の場合でのLDHの生化学的意義およびアイソザイム分画像の移動については第1報に述べた如くで，これらの知見からすればLDH アイソザイムの変動を起こしうるhypoxiaの条件と心筋酵素逸脱の虚血条件とは本来別の条件に左右されていると考えられ[1)]，これが心筋LDHの変動と心筋LDH1およびLDH5の経時的変動が相異した原因と思われる．

4）心筋酵素と梗塞巣の大きさとの関係

同一時期における梗塞巣の大小を比較してみると，梗塞範囲の大きなものでは，24時間でLDH, CPKは共に著明に減少，LDH アイソザイムではLDH1の減少とLDH5の上昇がみられ，CPK アイソザイムではMB分画が0％と著しい減少が認められた．一方，比較的小さなものでは酵素量の減少は少なく，そのアイソザイム像でもLDH, CPK共に殆んど変動を示さなかった．冠動脈結紮後長く経過した時点では梗塞巣の大小にかかわらず酵素量は著明に減少し，アイソザイム分画にも著しい差異はなかったが，LDH5の上昇が認められており，心筋の嫌気性代謝への移行には虚血の程度，範囲，時間的関係等が複雑にからみあっているものと思われる．

5）心筋CPK アイソザイム分画の変動

CPK アイソザイムMB分画が心筋に特異的なアイソザイムであることはよく知られており，心筋梗塞の臨床診断上，極めて有用なものとされていることはいうまでもないが[19)]，心筋内CPK アイソザイム像の変動については，参考となる報告は皆無である[20)]．著者らの臨床成績では，梗塞後24時間で血中に最高となり約80時間以後は証明し得なかった．今回の冠動脈結紮犬における心筋内MB分画の変動では48時間まで減少し，以後旧に復する傾向を認めた．心筋内におけるMB分画の生化学的役割は不明であり，MB分画の減少の意味は判然としないが，虚血により一時的なアイソザイム像の変化が起こる点から推定すると，CPK-MB分画の血中逸脱もLDHのアイソザイムと同様に単なる逸脱ではなく，能動的変動と考えられるべきであろう．

## 結　　語

冠動脈結紮犬の心筋酵素変動を検討し次の結果を得た．

1．心筋内酵素の経時的変化では，健常部，比較的虚血部，梗塞部とも，心筋LDH, CPKはほぼ平行して変動し，酵素の相異による逸脱の時間的差異は認められなかった．

2．心筋LDHは，健常部および比較的虚血部ではほぼ一定した値を示したが，結紮後梗塞部では減少を示し，48時間で最低となり，以後軽度ながら旧に復する傾向を示した．これに対し，心筋LDH アイソザイム分画像では，心筋LDH1の減少とともに変化は著明となっていった．また，小さな梗塞巣は結紮後24時間では心筋LDH, LDH アイソザイムとも変動せず，梗塞巣の大きなものでは，24時間ですでにLDHの減少とLDH1の減少，LDH5の上昇が起っていた．結紮後72時間では梗塞巣の大小にかかわらず心筋LDHの減少，LDH1の減少，LDH5の上昇が起こっていた．

3．血清LDH1は結紮後すみやかに上昇し，24時間で最高となり，72時間でほぼ旧に復した．また血

清LDH5は百分率ではLDH1と鏡像を呈した.

4. 心筋CPKは,健常部および比較的虚血部ではほぼ一定した値を示したが,結紮後梗塞部では減少を示し, 48時間で最低となった.心筋CPKアイソザイム分画像では,心筋の特異的分画とされているMB分画は百分率では梗塞部で減少し, 48時間で最低値を示し,以後旧に復した.またMB相対活性値もCPK総活性値の減少をそのまま反映して48時間, 72時間で著明に減少し以後旧に復する傾向を示した.また,小さな梗塞巣では結紮後24時間では心筋CPK, CPK-MB分画とも変動せず,梗塞巣の大きなものでは, 24時間ですでに心筋CPKの減少とともにCPK-MB分画の消失がみられた.結紮後72時間では梗塞巣の大小にもかかわらず心筋CPKは著しく減少したが,梗塞巣の大小によるCPK-MB分画の相異は認められなかった.

以上梗塞犬の心筋LDH, CPKとそのアイソザイム及び血清LDHとそのアイソザイムの時間的変動からみると,いわゆる逸脱酵素LDH, CPKは虚血心筋からのたんなる放出だけでなく同時に心筋内では,能動的な酵素変動をおこすものと考えられる.この際生ずる酵素変動には心筋虚血の程度,範囲,時間的関係などが複雑に関係し,さらにその個体のgenesの支配による調節機構が関与しているものと推論した.

謝辞：稿を終わるに臨み御懇篤なる御指導と御校閲を賜わりました恩師竹田亮祐教授に深甚なる謝意を表します.また直接の御指導と御教示を賜わりました元田憲講師に深甚なる謝意を表します.また日夜御協力下さいました舟津敏朗博士,追分久憲学士,浜田希臣学士および研究室諸先生に感謝いたします.

(なお本論文の要旨は第40回日本循環器学会総会で発表した.)

## 文　献

1) 川崎　英：実験的心筋梗塞の心筋内酵素変動に関する研究,第1報Isoproterenolによるラット虚血心による検討,金沢大学十全医学会雑誌投稿中

2) 元田　憲・川崎　英・追分久憲・中山　章・金谷法忍・浜田希臣・神川　繁・多賀邦章・太田　茂・竹田亮祐：LDHアイソザイム-急性心筋梗塞症の血清LDHアイソザイムの変動を中心に-,現代医療 9, 739 - 747 (1977).

3) **S. Kawasaki, A. Genda, M. Hamada, A. Nakayama, H. Kanaya, H. Oiwake, K. Mori, S. Saiki, S. Ishise, T. Funatsu, and R. Takeda** : Studies on enzyme alterations of heart muscle following myocardial infarction of dog with reference to LDH, CPK and their isozyme Jap. Circ. J., **40**, 527 - 528 (1976).

4) **K. J. Van Der Veen and A. F. Willebrands** : Isozymes of creatine phosphokinase in tissue extracts and in normal and pathological sera. Clin. Chim. Acta, **13**, 312 - 316 (1966).

5) 原田紀久子・北村元仕・田辺　等・元田　憲：体液CKアイソエンザイム,臨床化学シンポジウム, **12**, 83 - 87 (1972).

6) **W. E. Shell, J. F. Lavelle, J. W. Covell, and B. E. Sobel** : Early Estimation of Myocardial Damage in Conscious Dogs and Patients with Evolving Acute Myocardial Infarction. J. Clin. Invest., **52**, 2579 - 2590 (1973).

7) **P. Ruegsegger, I. Nydick, A. Friman, and J. S. LaDue** : Serum Activity Patterns of Glutamic Oxaloacetic Transaminase, Glutamic Pyruvic Transaminase and Lactic Dehydrogenase Following Graded Myocardial Infarction in Dogs. Circ. Res., **52**, 4 - 10 (1959).

8) **W. E. Shell, J. K. Kjekshus, and B. E. Sobel** : Quantitative Assessment of the Extent of Myocardial Infarction in the Conscious Dog by of Analysis of Serial Changes in Serum Creatine Phosphokinase Activity. J. Clin. Invest. **50** : 2614 - 2625 (1971).

9) **I. Nydick, F. Wroblewski, and J. S. LaDue** : Evidence for Increased Serum Glutamic Oxalacetic Transaminase (S - GOT) Activity Following Graded Myocardial Infarcts in Dogs. Circulation **12**, 161 - 168 (1955).

10) **H. Redetzki, A. Ruskin, W. Nowinski, J. G. Sinclair, P. Rosenthal, and B. Ruskin** : Changes in enzyme activity (GOT, LDH, CCC, and CCO) in serum and heart muscle after experimental myocardial infarction in the dog. Tex. Rep. Biol., **16**, 101 - 115 (1958).

11) **M. R. Blumenthal, H. Wang, and L. M. P. Liu** : Experimental Coronary Arterial Occlusion and Release. Effects on Enzymes, Electrocardiograms, Myocardial Contractility and Reactive Hyperemia. Am. J. Cardiol., **36**, 225 - 233 (1975).

12) **J. K. Kjekshus, and B. E. Sobel** : Depressed Myocadial Creatine Phosphokinase Activity Following Experimental Myocardial Infarction in Rabbit. Circ. Res., **27**, 403 - 414 (1970).

13) **S. Kawasaki, A. Genda, H. Oiwake, K. Mori,**

**T. Saga, S. Saiki, K. Masuya, S. Ishise, T. Funatsu, and R. Takeda.** : Studies on enzyme alterations of heart muscle following isoproterenol-induced myocardial infarction in rats with reference to LDH, CPK and their isozymes Jap. Circ. J., **39**, 1040 (1975).

14) 元田 憲・川崎 英・追分久憲・中山 章・金谷法忍・浜田希臣・竹田亮祐：実験的心筋硬塞の心筋内酵素変動に関する研究-LDH アイソザイムを中心に-日本臨床代謝学会記録，**13**, 33 - 34 (1976).

15) **G. L. Hammond, B. Nadal-Ginard, N. S. Talner, and C. L. Markert** : Myocardial LDH Isozyme Distribution in the Ischemic and Hypoxic Heart. Circulation, **53**, 637 - 643 (1976).

16) **L. S. Cohen, W. C. Ellott, M. D. Klein, and R. Gorlin** : Coronary Heart Disease Clinical, Cinearteriographic and Metabolic Correlations. Am. J. Cardiol., **17**, 153 - 168 (1966).

17) **W. A. Neill** : Myocardial Hypoxia and Anaerobic Metabolism in Coronary Heart Disease. Am. J. Cardiol., **22**, 507 - 515 (1968).

18) **K. Chatterjee, J. M. Matloff, H. J. C. Swan, W. Ganz, V. S. Kaushik P. Magnusson, M. M. Henis, and J. S. Forrester** : Abnormal Regional Metabolism and Mechanical Function in Patients with Ischemic Heart Disease Improvement after Successful Regional Revascularization by Aortocoronary Bypass. Circulation, **52**, 390 - 399 (1975).

19) **A. F. Smith, D. Radford, C. P. Wong, and M. F. Oliver** : Creatine Kinase MB isoenzyme studies in diagnosis of myocardial infarction. Brit. Heart J., **38**, 225 - 232 (1976).

20) **M. S. Klein, W. E. Shell, and B. E. Sobel** : Serum creatine phospkinase (CPK) isoenzymes after intramuscular injections, surgery, and myocardial infarction. Experimental and clinical studies. Cardiovacular Research, **7**, 412 - 418 (1973).

## Abstract

To elucidate the release mechanism of enzymes from the heart muscle in myocardial infarction, enzyme activities in the heart muscle were measured in three portions : 1) infarcted portion 2) marginal portion 3) intact portion, in myocardial infarction of a dog which was produced by ligation of the anterior desending coronary artery.

The results were as follows :

1) LDH and CPK activities in the intact and marginal portions maintained an almost constant level during 24-144 hours after ligation.

2) Forty-eight hours after ligation, LDH and CPK activities in the infarcted portion were diminished, but no significant change in the CPK-MB isozyme fraction was demonstrated.

3) In 48 hours after ligation and ever after that, the amount of LDH in the infarcted portion was constantly decreased.

In analyzing the LDH isozyme pattern, LDH-5 isozyme fraction was increased, while LDH-1 isozyme fraction was decreasd. In the intact and marginal portions no changes in the isozyme were found.

4) The LDH level in serum increased dramatically after ligation. Serum LDH-1 isozyme fraction increased in 24 hours after ligation, while the change of serum LDH-5 isozyme fraction was the mirror image of serum LDH-1 isozyme fraction.

5) In 24 hours after ligation, the above enzyme alterations including decrease in the amounts of LDH and CPK and increase in LDH-5 isozyme fraction associated with

decrease in MB isozyme fraction were much more pronounced in the heart with extensive damage, but they were less pronounced in the heart with smaller damage.

From these results it was suggested that alterations in the heart muscle following myocardial infarction could not be simply attributed to the release from muscle cells into extracellular space.

Some compensatory mechanism to restore the enzyme release might develop in the damaged muscle.