

急性大動脈解離における血清酵素の  
経時的変化に関する検討

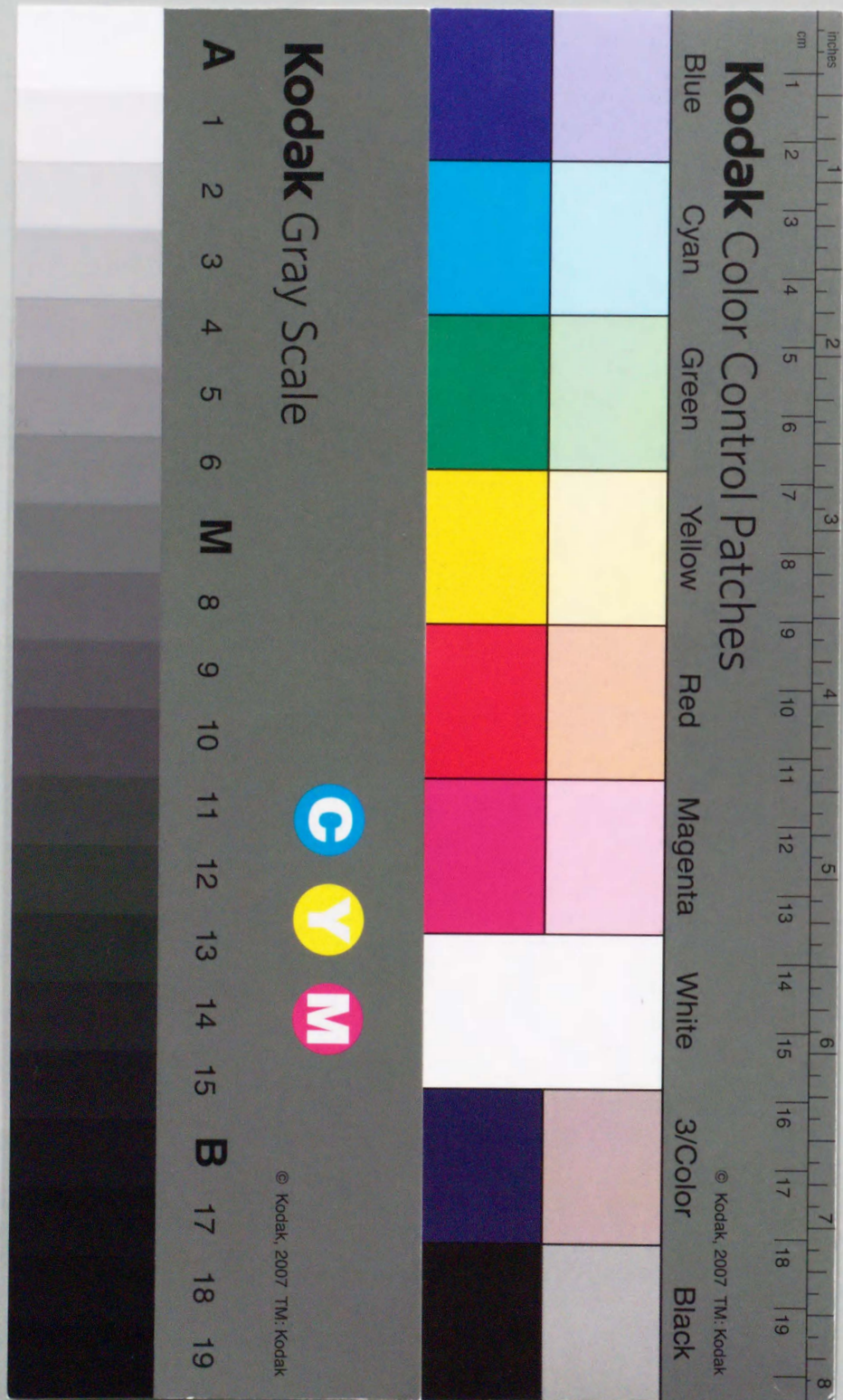
富山医科薬科大学医学部

外科学講座(Ⅰ)

湖東慶樹, 上山武史

同 病理学講座(Ⅰ)

安田政実





急性大動脈解離における血清酵素の

経時的変化に関する検討

富山医科薬科大学医学部

外科学講座（Ⅰ）

湖東慶樹、上山武史

同 病理学講座（Ⅰ）

安田政実

大動脈解離は近年増加傾向にある疾患で、その急性期死亡は50%～80%<sup>1-3)</sup>と報告されている。最近超音波検査、Computed Tomography、Digital Subtraction Angiographyなどの導入によりの確な急性期診断、迅速な集中治療の開始が可能となり、本症の早期治療例の予後は改善されつつある<sup>4,5)</sup>。本疾患の血液生化学的所見に関して、文献的には臓器虚血や大量出血などの合併症を伴わないかぎり血清酵素値の変動はないとされており、詳細な検討はなされていなかった。

著者らは急性大動脈解離の緊急入院症例について血清酵素を経時的に測定追究するとともに、合併症の有無によって血清酵素の変動の特徴を比較検討した結果、合併症を認めなかった大動脈解離例の急性期において、血清Creatine kinase(以下CK)が一過性に変動することを見出した。そこでこの血清CKの変動の原因を究明するため、大動脈壁の組織内CKを測定して検討を加えた。



## 対 象 と 方 法

### 1. 臨 床 症 例

対象症例は富山医科薬科大学附属病院第1外科に入院し大動脈造影及びComputed Tomographyにより大動脈解離と診断された症例のうち、発病2日以内の急性期緊急入院症例35例である。これら症例の年齢は23歳から79歳、平均 $61.5 \pm 10.9$ 歳、男性27例、女性8例であり、病型分類ではDeBakey分類<sup>9)</sup> I型(以下I, II, III型とする)7例(20.0%)、II型1例(2.8%)、IIIa型9例(25.7%)、IIIb型15例(42.9%)、腹部限局型3例(8.6%)であった。

対象35例中、発病1週間以内に合併症を認めたものは12例(胸腔内破裂1例、心電図異常(ST上昇)1例、腸管壊死1例、腎不全4例、下肢虚血5例)であり、これらを合併症群とした。一方、残りの23例では心電図異常、肝・腎不全、腸管壊死、下肢虚血などの合併症は認められず、また経過中一度もショック状態(収縮期圧90mmHg以下をショック状態とした)

に陥ることがなかった。これら23症例を無合併症群とした。両群において病型を比較する(表1)と合併症群ではI型4例、IIIa型1例、IIIb型6例、腹部限局型1例であり、無合併症群ではI型4例、II型1例、IIIa型6例、IIIb型10例、腹部限局型2例であった。また無合併症群で腸骨動脈領域に解離の及んでいる症例は6例であった。

### 2. 血 清 酵 素 の 測 定

血清酵素の変動は、発病日から起算して第7病日まで行ない、血清CK、Lactate dehydrogenase(以下LDH)、Glutamate oxaloacetate transaminase(以下GOT)、Glutamate pyruvate transaminase(以下GPT)のそれぞれの値を検討した。CKはSiegel-Cohenらの方法<sup>7)</sup>で、LDHはValleeらの方法<sup>8)</sup>、GOT、GPTはHenryらの方法<sup>9)</sup>で測定した。

### 3. 大 動 脈 壁 組 織 中 CK の 測 定

当大学付属病院で行なわれた病理解剖時に胸部大動脈を採取、 $-80^{\circ}\text{C}$ で保存し測定に用

いた。採取した検体数は8例で年齢は65歳から86歳(平均年齢 $76.8 \pm 6.7$ 歳で臨床症例に比し有意差なし)、男性4例、女性4例で、基礎疾患は悪性腫瘍7例、脳梗塞1例で、いずれも大動脈に明らかな病変の認められない部位を採取した。

検体の処理<sup>10)</sup>は、胸部大動脈壁の組織湿重量を測定した後に、約1mm角に細切しリン酸緩衝液(pH 7.4)を加え、0°Cでヒスコトロンを用いて微細碎した。これを0°C、3,000回転で10分間遠沈後、上清を分離して組織CK活性、CK isozymeの測定に用いた。CKはRosalkiらの方法<sup>11)</sup>で、CK isozymeは電気泳動後Yasminehらの方法<sup>12)</sup>、蛋白質測定はLowryらの方法<sup>13)</sup>で測定した。

すべての測定値は平均値±標準偏差で表現し、比較検定はStudent T-testにより行なった。

## 結 果

### 1. 合併症群の血清酵素値 (表2)

#### a) 血清CK値

下肢虚血例では最高値は876~9,610 IU/L、平均 $3,515.6 \pm 3,308.8$  IU/L(正常値42~156 IU/L)、急性腎不全例では426~697 IU/L、平均 $557.7 \pm 110.8$  IU/L、破裂例、腸管壊死例、心電図異常例での最高値はそれぞれ809 IU/L、15,000 IU/L、1,052 IU/Lであった。各症例で最高値を示した時期は一定しなかった。下肢虚血例では病状の推移とCK値の変化は平行しており、また心電図異常を来した症例ではST変化が出現した直後にCK値が上昇して最高となった。

#### b) 血清LDH値

下肢虚血例の最高値の平均は $382.2 \pm 56.9$  IU/L(正常値116~196 IU/L)、急性腎不全例では平均 $621.3 \pm 128.9$  IU/L、腸管壊死例では最高3,000 IU/Lであった。心電図異常例、破裂例では243 IU/L、466 IU/Lであった。

#### c) 血清GOT値

腸管壊死例では最高値が1,340 KU(正常値6



～26KU)と著明な高値を示した。下肢虚血例では32～205KU、平均 $92.8 \pm 64.3$ KUであり、腎不全例では33～84KU、平均 $53 \pm 22.2$ KUであった。破裂例、心電図異常例では315KU、85KUであった。

#### d) 血清GPT値

腸管壊死例は最高値640KU(正常値4～32KU)と高値を示した。下肢虚血例では14～52KU、平均 $29.8 \pm 12.6$ KUであり、腎不全例では33～74KU、平均 $52.3 \pm 20.4$ KUであった。心電図異常例、破裂例では45KU、403KUであった。

血清LDH、GOT、GPTともそれぞれの症例での酵素値の変動は一定の変化は認められず、それぞれの臨床症状の増悪、軽快と平行して推移した。

## 2. 無合併症群の血清酵素値

### A) 経時的血清酵素の変動 (表3)

#### a) 血清CK値の変動

血清CK値は発病日平均 $171 \pm 126$ IU/Lであるが、第1病日には平均 $273.3 \pm 145.4$ IU/Lと最

高となり、その後は経時的に漸減し第7病日には平均 $74.1 \pm 51.8$ IU/Lと正常化した(図1)。血清CK値を第1病日の値と第4, 5, 6, 7, 病日のそれぞれの値とを比較したところ、第1病日の血清CK値は第4病日以下のそれぞれの値に較べて有意( $p < 0.05$ )に高値を示した。また各症例でCKが最大値を示したのは第1病日が13例と最も多いが、はやい症例で発病当日、おそい症例では第3病日であった。これら各症例のCK最高値の平均は $306.4 \pm 129.7$ IU/Lであった。

#### b) 血清LDH値の変動

血清LDH値は発病日には平均 $286.6 \pm 116.9$ IU/Lと最大になり第2病日以降は平均 $188.1 \pm 66.5 \sim 136.8 \pm 40.8$ IU/Lの間で安定した経過をたどった(図1)。発病日の血清LDH値は第1病日以後第7病日までの値と比較して有意( $p < 0.05$ )に高値を呈した。

#### c) 血清GOT値の変動

血清GOT値の経過は、発病日から第7病日ま

でで最高平均 $20.2 \pm 10.0$  KUから最低平均 $14.0 \pm 4.4$  KUの間において推移し、各々の病日間の有意差は認められなかった。

#### d) 血清GPT値の変動

血清GPT値は発病以後、平均 $9.1 \pm 1.6 \sim 14.4 \pm 7.8$  KUの間で推移した。また各病日間の有意差は認められなかった。

#### B) 病型分類による検討 (表4)

症例をDeBakey分類によって分け、各症例での各血清酵素の測定期間中の最高値を平均し、各病型間で比較検討を試みた。個々の病型分類と血清酵素値との詳細は表4に示した。血清CK、LDH、GOT、GPTとも各病型間で有意差を認めなかった。

#### C) 動脈解離の範囲による検討 (表5)

腸骨動脈まで解離が及んでいる症例はDeBakey分類のどの型式であっても大動脈解離が広範囲に生じていると考え、腸骨動脈に解離のある症例とない症例とに分けて、各症例の血清CK、LDH、GOT、GPTの測定期間中の最

高値を平均し比較した。それぞれの平均血清酵素値は表5に示したとおりであり、有意差は認められなかった。

#### 3. 大動脈壁内組織CK含有量 (表6)

大動脈壁内CK含有量は $14.4 \pm 8.23$  IU/g wet tissue,  $585.0 \pm 35.3$  IU/g proteinであった。

CK isozymeに関しては8例中4例がCK-MM優位のアイソザイムパターンをとり、残りの4例ではCK-BB優位のパターンであった。MM優位の4例のアイソザイムの比率平均はMM 95.4%, MB 3.1%, BB 1.5%であり、BB優位の4例の比率はMM 22.4%, MB 3.9%, BB 73.7%であった。

#### 考 案

大動脈解離の発症初期には多彩な臨床症状を呈するが決定的な特徴に欠け、治療開始に当たり、多くの疾患との鑑別が早急になされねばならない。最近では種々の画像診断法の登場によって比較的早期の診断が可能となり、降圧療法を主とする集中治療によって、解離腔進展による合併症を認めない症例も多く経



験されるようになり、急性大動脈解離の病態に新たな知見が加えられつつある。

従来の急性大動脈解離時の血液生化学的検査成績の報告ではほとんど特徴的所見がないとされている<sup>14)</sup>。白血球増多、LDH、GOT、GPT増加を示す症例の報告も見られる<sup>15)</sup>が、これらはショックを伴った例や、主要臓器あるいは下肢に虚血を来たした例も含められており、これらの酵素異常値は合併症によるものと考察されている。その結果、単なる大動脈解離のみでは血清酵素は変動しないとの見解が一般的であった。しかし、適切な早期治療によって重大な合併症を伴わずに経過する症例が増加し、これらの症例の急性経過を血清酵素学的に追跡することが可能となってきた。そこで著者らは大動脈解離のみによる酵素活性の推移を追究することを企図した。

著者らは急性大動脈解離症例を35例集め、精密な臨床解析に基づいて合併症を認めた群と認めなかった症例群とに分けてCK、LDH、GOT、

GPT活性の発病後からの経時的変化を中心に追究し、その変動を比較解析した。その結果合併症群では、無合併症群に較べてどの血清酵素においても著しい高値を示し、その推移は合併症の病態の推移と併行して変化するという結果が得られた。また上昇する血清酵素の種類は合併症の種類によって特徴があり、それらの結果は従来報告されてきた知見と致するものであった。

一方、無合併症群では血清CKは発病第1病日に、LDHは発病当日において有意に増加するという知見が得られた。就中CKに関しては従来より本疾患においては増加しないと考えられてきたところである。CKの組織内濃度はNeumeier<sup>16)</sup>によれば骨格筋には225～12,000 U/g fresh tissue、心筋には骨格筋の1/2～1/6の濃度で存在し、脳に50～200 U/g fresh tissue、腸管平滑筋には100～150 U/g fresh tissueが含まれ、赤血球中には存在しないとされている。またCKは血中で安定であるため、



心筋梗塞や急性筋虚血（急性動脈閉塞）、脳血管障害の症例で、血清CKが高値を示すことが知られ、それら疾患の特徴のひとつとされてきた。

著者らの無合併症群の症例には心筋梗塞や脳梗塞、下肢虚血などが合併した例は全く含まれておらず、心筋、脳、骨格筋からのCK逸脱は考えられない。無合併症群において発病時、最も損傷を受けている臓器は胸部大動脈の解離病変部が第一に考えられる。そこで著者らは大動脈解離急性期の血清CK上昇は胸部大動脈の解離損傷により壁内のCKが流出する結果ではないかと考えて、剖検時に採取した大動脈壁の組織内CK含有量を測定したところ、 $14.4 \pm 8.23 \text{ IU/g wet tissue}$  ( $585.0 \pm 35.3 \text{ IU/g protein}$ ) 含有するとの結果を得た。この大動脈壁内CK含有量は同時に測定した筋肉組織内CKの約0.5%の量であった。この含有量の比較的少ないことは急性大動脈解離の無合併症群においては、血清CK値の上昇が合併症

群の場合のような著しい高値をとらず、正常値の4倍程度の上昇にとどまっている原因とも考えられる。以上、合併症の発生しない大動脈解離症例での急性期における血清CK値の上昇は、解離した大動脈壁からのCKの遊出によるものと推定した。またこの血清CKの変化は、合併症が併発した場合には、その合併症による血清酵素上昇によってカバーされて臨床上確認され難くなるために、従来見過ごされてきたものと著者らは推論した。

大動脈壁組織内CK含有量を測定した報告は、検索しえた範囲ではJockers-Wretou<sup>17)</sup>、安井<sup>18)</sup>らの報告があるが、それぞれの結果は大動脈壁あたり $3 \sim 7 \text{ U/g frozen tissue}$ 、 $18.6 \text{ U/g wet tissue}$ と報告されており、今回の著者らの測定結果とほぼ等しい結果である。またCK isozymeの検討ではJockers-WretouらはCK-MMが約88%とMM優位の報告をし、一方、安井らはCK-B unit (CK-MBとCK-BBとを加えた比率) が69.5%と報告している。著者らの測定結

果はCK-MM優位型、およびCK-BB優位型の両者の存在を示唆する結果となった。この両型間において性別、年齢、基礎疾患に特徴的なものは認められず、今回の検討ではその原因を確認することはできなかった。ただしCK-MM優位型の症例において大動脈壁と同時に採取し、処理測定した小腸組織についてはCK-BBが50%以上検出されており、同一症例で大動脈壁検体の処理中にCK-BBが失活した可能性はないと考えている。

次に、無合併症群の解離当日のLDH値の上昇は、文献上では赤血球が急性期の解離腔を流れるさいの溶血により生ずる<sup>19)</sup>と考えられており、Starkweather<sup>20)</sup>らの赤血球内LDH含有量の報告をあわせ考えると、著者らも大動脈解離発症時に生じるLDHの変動は一過性の溶血によるものと考えている。

以上の結果より考察すると、CKが大動脈解離発病第1日に軽度(正常値の4倍程度)上昇するが、以後漸減して約1週間後に正常値に

復する場合には、単に大動脈壁の急性解離のみに経過する症例と考えてよいが、CK、LDH、GOT、GPTなどの血清酵素がその経過中に、急激に上昇して高値が持続する際には、解離の進行による下肢の虚血を含めて主要臓器に重大な合併症が生じていることを示唆するとみなしてよく、臨床経過を追跡する上での重要な指標となると考えられる。

#### 結 語

1. 急性大動脈解離の際の血清諸酵素の変動を測定し、無合併症および合併症群に分けて比較検討した。

2. 合併症を併発した症例における血清酵素の上昇は合併症の種類、特徴とも一致し、またそれらの合併症の症状の推移に併行して血清酵素も変動した。

3. 無合併症群の血清CK値は第1病日に有意に上昇して最高値となり以後漸減する変化をたどった。

4. 無合併症群の血清LDH値は発病日に有意



な高値を示した後、第1病日以後は漸減推移した。

5. 大動脈壁内CK含有量の測定結果等によって、急性大動脈解離早期の血清CK値の増加は大動脈の解離に伴って、大動脈壁より血中に逸脱するCKによるものと推定された。

6. 血清CK、LDH、GOT、GPTの異常な高値を示す症例においては、大動脈解離に伴って重大な合併症が生じていることが示唆された。

表 1 対象の病型分類(DeBakey分類)

No.	I 型	II 型	III a型	III b型	腹部限局型
無合併症群	23	4	1	6	10
合併症群	12	4	1	6	1
下肢虚血	5	3		2	
腎不全	4	1		2	1
腸管壊死	1			1	
ECG異常	1			1	
瘤破裂	1		1		

表 2 合併症群における血清酵素活性値(最高値)

合併症	No	CK (IU/L)	LDH (IU/L)	GOT (KU)	GPT (KU)
下肢虚血*	5	3515.6±3108.8	382.2±56.9	92.8±64.3	29.8±12.6
腎不全*	4	557.7±110.8	621.3±128.9	53.0±22.2	52.3±20.4
腸管壊死	1	15000	30000	1340	640
ECG異常(ST上昇)	1	1025	243	85	45
瘤破裂	1	809	466	315	403

\* 最高値平均

\*\* 各活性値の正常閾 CK 42~250, LDH 120~200, GOT 10~25, GPT 2~35.

表 3 無合併症群の血清酵素値の経時的変動

	No.	CK (IU/L)	LDH (IU/L)	GOT (KU)	GPT (KU)
発病日	17	171.6±126.8	286.6±116.9	17.4±3.1	10.9±4.2
1 病日	21	273.3±145.5	163.7±27.6	18.3±6.7	10.3±4.6
2 病日	23	216.0±131.2	180.2±37.0	16.8±4.0	9.6±1.6
3 病日	23	188.3±110.8	166.9±24.0	18.3±7.4	11.8±2.6
4 病日	23	128.8±82.0	188.1±66.5	14.0±4.4	9.1±1.6
5 病日	23	132.6±80.8	136.8±22.0	16.9±6.2	14.0±8.1
6 病日	23	118.2±51.8	161.1±40.8	15.9±3.6	11.3±4.0
7 病日	23	74.1±51.8	154.2±30.3	20.2±9.8	14.4±7.8



# 血清CK

# 血清LDH

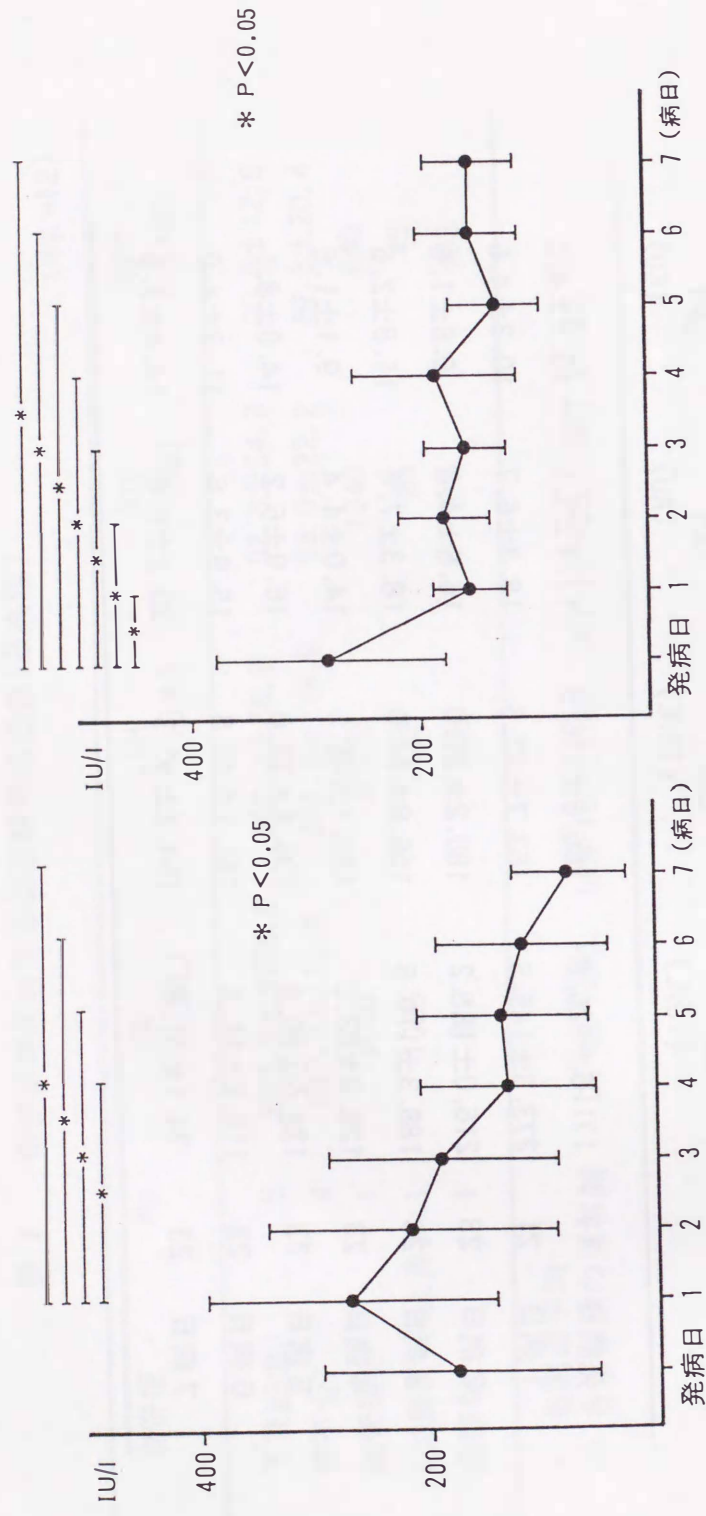


図1 無合併症群における血清CKおよびLDHの経時的変動

表4 DeBakey分類と血清酵素値の関係

無合併症群 (No. = 23)

	I 型 No. = 4	II 型 No. = 1	III a型 No. = 6	III b型 No. = 10	腹部限局型 No. = 2
CK (IU/L)	269.5 ± 50.1	136	241.9 ± 148.4	288.0 ± 119.2	221.5 ± 79.5
LHD (IU/L)	150.5 ± 28.6	158	209.5 ± 66.4	184.0 ± 56.9	197.0 ± 66.0
GOT (KU)	15.5 ± 1.8	19	20.7 ± 7.5	18.2 ± 1.4	17.5 ± 1.5
GPT (KU)	10.3 ± 1.4	17	12.4 ± 4.3	12.1 ± 3.6	9.5 ± 0.5

表 5 動脈解離範囲と血清酵素値の関係  
無合併症群 (No. = 23)

	腸骨動脈解離あり No. = 6	腸骨動脈解離なし No. = 17
CK (IU/L)	258.4 ± 136.4	236.5 ± 124.6
LDH (IU/L)	196.3 ± 52.4	194.8 ± 89.8
GOT (KU)	20.2 ± 7.5	17.3 ± 1.8
GPT (KU)	12.3 ± 4.5	11.1 ± 1.6

表 6 大動脈壁組織中CK含有量，ならびにCK isozyme分画  
(剖検 8例)

1. CK含有量

大動脈壁湿重量当り 14.4 ± 8.23 IU/g wet tissue  
大動脈壁蛋白質当り 585.0 ± 35.3 IU/g protein

2. CK isozyme分画

	No	年齢	CK-MM (%)	CK-MB (%)	CK-BB (%)
CK-MM優位型	4	77.8 ± 6.2	95.4	3.1	1.5
CK-BB優位型	4	75.0 ± 7.5	22.4	3.9	73.7



# 参 考 文 献

1. Hirst, A. E., Johns, V. J., Kime, S. W.: Dissecting aneurysm of the aorta; a review of 505 cases. *Medicine* 37:217-279, 1958.
2. Anagnostopoulos, C. E., Prabhakar, N. J. S., Kittle, C. F.: Aortic dissections and dissecting aneurysms. *Am. J. Cardiol.* 30: 263-273, 1972.
3. Lindsay, J. Jr., Hurst, J. W.: Drug therapy of dissecting aortic aneurysms. *Circulation* 37:216-219, 1968.
4. 山口いづみ, 小松行雄, 新美佐知子, その他: 急性および慢性解離性大動脈瘤の予後 *Jap. Circul. J.* 42:913-918, 1978.
5. 増田善昭, 山田善重, 諸岡信裕, その他: 解離性大動脈瘤の内科的治療の評価 *脈管学* 26: 509-512, 1986.
6. DeBakey, M. E., Henly, W. S., Cooley, D. A., et al.: Surgical management of dissecting aneurysms of the aorta. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 49:130-149, 1965.
7. Siegel, A. L., Cohen, P. S.: An automated determination of creatine phosphokinase. In: *Automation in Analytical Chemistry*, Technicon Symposia 1966. White Plains, New York, Mediad Inc. pp474-476, 1967.
8. Wacker, W. E. C., Ulmer, D. D., Vallee, B. L.: Metalloenzymes and myocardial infarction. *N Engl J Med* 255:449-456, 1956.
9. Henry, R. J., Chiamori, N., Golub, O. J., et al.: Revised spectrophotometric methods for the determination of glutamic-oxalacetic transaminase, glutamic-pyruvic transaminase, and lactic acid dehydrogenase. *Tech Bull Reg Med Tech* 30:149-166, 1960.
10. Tsung, S. H.: Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 22:173-175, 1976.
11. Rosalki, S. B.: An improved procedure for serum creatine phosphokinase determination. *J Lab Clin Med* 69:696-705, 1967.
12. Yasmineh, W. G., Hanson, N. Q.: Electrophoresis on cellulose acetate and chromatography on DEAE-Sephadex A-50 compared in the estimation of creatine kinase isoenzymes. *Clin Chem* 21: 381-386, 1975.
13. Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L., et al.: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 193: 265-275, 1951.
14. Slater, E. E.: Presentation and diagnosis, Aortic Dissection. Doroghazi, R. M., Slater, E. E., New York, McGraw-Hill. pp67-68, 1980.
15. 小松行雄, 向野いづみ, 新美佐知子, その他: 急性解離性大動脈瘤の予後と臨床像 *心臓* 8:143-152, 1976.
16. Neumeier, D.: Tissue Specific and Subcellular Distribution of Creatine Kinase Isoenzymes, *Creatine Kinase Isoenzymes. Pathophysiology and Clinical Application*, Lang, H., Berlin, Springer-Verlag. pp85-109, 1981.
17. Jockers-Wretou, E., Pflleiderer, G.: Quantitation of creatine kinase isoenzymes in human tissues and sera by an immunological method. *Clinica Chimica Acta* 58:223-232, 1975.
18. 安井辰夫, 石井 暢: ヒト各組織におけるCreatine kinaseおよびCreatine kinase isoenzymeの分布 *臨床病理* 27:79-85, 1984.
19. Slater, E. E., De Sanctis, R. W.: Diseases of the Aorta, Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. second edition. Braunwald, W., Philadelphia, W. B. Saunders Company. pp1540-1556, 1984.
20. Starkweather, W. H., Cousineau, L., Schoch, H. K., et al.: Alterations of Erythrocyte Lactate Dehydrogenase in Man. *Blood* 26:63-73, 1965.



