

原

著

心疾患における心筋ミオシン軽鎖Ⅰの 有用性について

燕労災病院循環器内科

渡辺 賢一・宮北 靖・小山 仙

桑名病院循環器内科

政 二 文 明

新潟大学医学部第一内科

柴 田 昭

Clinical Assessment of Serum Myosin Light Chain I in Heart Diseases

Kenichi WATANABE, Yasushi MIYAKITA and Sen KOYAMA

Division of Cardiology, Tsubame Rosai Hospital

Fumiaki MASANI

Division of Cardiology, Kuwana Hospital

Akira SHIBATA

First Department of Internal Medicine, Niigata University School of Medicine

Serum cardiac myosin light chain I (LC I) levels were quantitated with radioimmunoassay kit in patients admitted to the division of Cardiology. In this study there were 14 patients with acute myocardial infarction (AMI), 32 with angina pectoris (8 with unstable angina pectoris), 3 with myocarditis, 6 with old myocardial infarction, 5 with dilated cardiomyopathy, 16 with congestive heart failure, 3 with (myo) pericarditis, 1 with convulsion and 16 with other diseases.

The 14 patients with AMI all had elevated LC I (average 56.2 ± 102.9 ng/ml; range 7.6 to 419.0 ng/ml). Serum LC I levels rose rapidly and stayed elevated long after AMI (average 16 ± 8 days; range 5 to 37 days). AMI could be retrospectively diag-

Reprint requests to: Kenichi WATANABE,
Division of Cardiology, Tsubame Rosai
Hospital Sawatari, Tsubame City, Niigata
959-12, JAPAN.

別刷請求先: 〒959-12 新潟県燕市佐渡633
燕労災病院循環器内科

渡辺 賢一

nosed in one patient who admitted to a hospital with epigastralgia. Regression analysis showed good correlation between left ventricular ejection fraction and LC I ($r = 0.65$, $p < 0.01$). Three patients with unstable angina pectoris had elevated LC I but lower than 12.0 ng/ml.

Detection of serum LC I is a useful method since it can be applied to the diagnosis of AMI at the early as well as late stage and peak serum LC I correlates well with the left ventricular ejection fraction.

Key words: myosin light chain I, acute myocardial infarction, left ventricular function
ミオシン軽鎖 I, 急性心筋梗塞, 心機能

I. はじめに

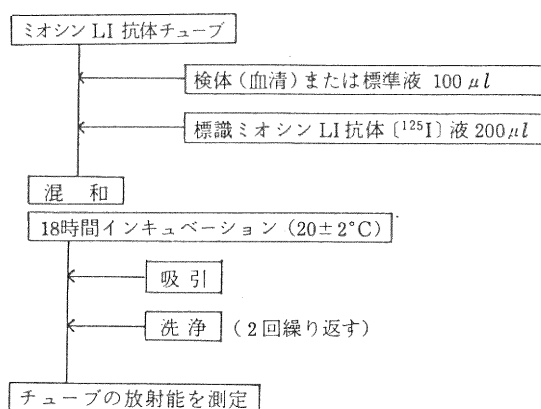
急性心筋梗塞時に梗塞部心筋から CPK, GOT, LDH 等の酵素が血中に流出し、とりわけ CPK の心筋アイソザイムである CPK-MB は血中最高値や総流出量が梗塞心筋量をよく反映するため広く臨床に用いられている¹⁾²⁾。しかし CPK の最高値を正確にとらえるには2～3時間毎の採血が必要となり煩雑である。さらに最近冠動脈内血栓溶解療法 (PTCR) が臨床に使用されるようになったため、PTCR で再灌流が得られると梗塞部心筋から CPK が wash out されるため血中へ一度に放出されて CPK と梗塞量が一致しなくなる³⁾⁴⁾。

永井、矢崎等は心筋に特異的に存在するミオシンのサブユニットである軽鎖が障害時に心筋から流出する安定な蛋白であることに注目し、モノクローナル抗体を用いたラジオイムノアッセイによる血中微量測定法を開発した⁵⁾⁶⁾。

II. 心筋ミオシンと測定キット

心筋ミオシンは筋肉収縮の最小単位である筋原線維を構成する構造蛋白である。筋原線維は太いフィラメントと細いフィラメントが交互に配列しており、両者のフィラメントが互いに滑走することにより収縮が行われる。ミオシンは太いフィラメントを構成するもので、さらにミオシン分子は分子量が大きく相同する2個の重鎖と、分子量が小さな軽鎖 I (分子量 27,000～28,000) と軽鎖 II (同 20,000) の2種類による軽鎖のサブユニットから構成される。これらサブユニットは pH などの変化によりミオシン分子から容易に分離され、とくに軽鎖は分子量が小さく細胞外に遊出しやすいため心筋障害時には早期に血中へ流出する。さらに軽鎖は SH 基の含有が少なく生化学的に安定な蛋白であり、組織や血清に存在する蛋白分解酵素の作用を受けにくい。

表 1 操作法の概略



ミオシン軽鎖を抗体を用いたイムノラジオメトリック法で測定すると測定感度は 0.2ng 以下、骨格筋ミオシン軽鎖との交叉反応は17%である。表 1 に永井・矢崎等により開発されたモノクローナル抗体を用いたミオシン LC I キットヤマサの操作法概略を示す⁵⁾。

III. 心疾患におけるミオシン軽鎖 I

1. 各疾患におけるミオシン軽鎖 I の最高値

急性心筋梗塞14例、狭心症32例 (安定狭心症24例、不安定狭心症8例)、心筋炎3例、陳旧性心筋梗塞6例、拡張型心筋症5例、心不全16例、心膜 (心筋) 炎3例、不整脈等その他16例、全身痙攣1例のミオシン軽鎖 I 最高値を図 1 に示す。

急性心筋梗塞例では全例 2.5ng/ml 以上の異常高値を示し、7例では 30ng/ml 以上の高値を示した。ミオシン軽鎖 I が 419ng/ml の症例は心筋梗塞発症後失神転倒打撲した例であり、心筋だけでなく骨格筋等の障害が加わった可能性がある。不安定狭心症8例中3例で異常高値がみられ、不安定狭心症でも心筋障害が起こって

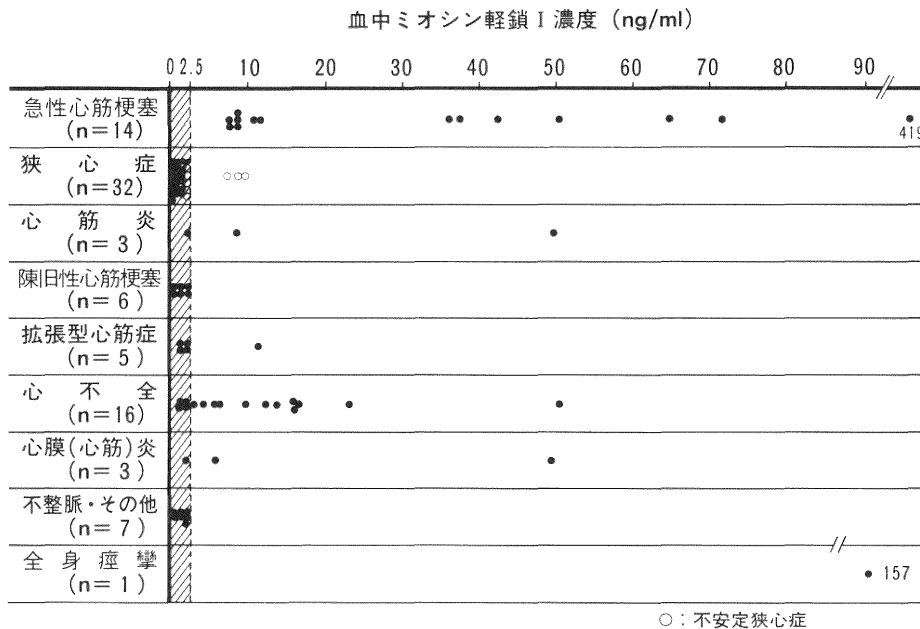


図 1 各種疾患における血中ミオシン軽鎖Ⅰの最高値
狭心症では○不安定狭心症、●安定狭心症を示す。

いることを示唆する所見である。

心不全16例中12例にミオシン軽鎖Ⅰの異常高値がみられた。ただし前後数週間のミオシン軽鎖Ⅰ値は 2.5ng/ml 以下の正常値が全例でみられている。心不全では左室拡張末期圧上昇等により心筋障害がおりやすく、この12例でも心筋障害によるミオシン軽鎖Ⅰの高値が考えられる。しかし腎機能低下によりミオシン軽鎖Ⅰが血中にとどまり異常高値となりうることも考慮しなければならない。

2. 急性心筋梗塞とミオシン軽鎖Ⅰ

図 2-A, 3-A, 4-A に急性心筋梗塞例の血中ミオシン軽鎖Ⅰ (LCI) と CPK, CPK-MB, GOT, LDH の変動を示す。ミオシン軽鎖Ⅰは発症 2~6 日後に最高値となり (3.4 ± 1.2 日; 平均 ± 1 SD), 5~37 日間 (15.5 ± 7.9 日) 異常高値が持続した。

症例 1. 胸痛と心電図でⅡⅢaVF V₅₋₆ の ST 上昇がみられ緊急心臓カテーテル法を施行した。左冠動脈造影で左回枝 (No 13) の完全閉塞がみられ (図 2B-上), PTCR 後同部が開通した (図 2B-中)。右冠動脈にも狭窄がみられる (図 2B-下)。発症 4 日後の ^{99m}Tc ピロリン酸心筋シンチグラムで側壁~下後壁に RI の取込みがみられた (図 2-C)。

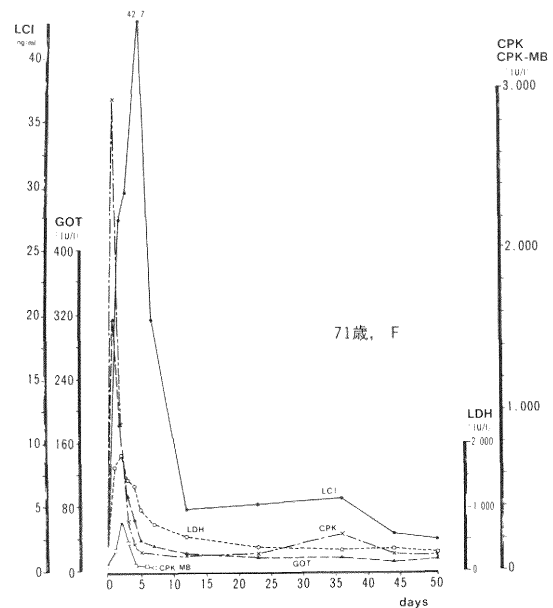


図 2A 症例 1 (71才, 女性) の血中ミオシン軽鎖Ⅰ, CPK, GOT, LDH の推移

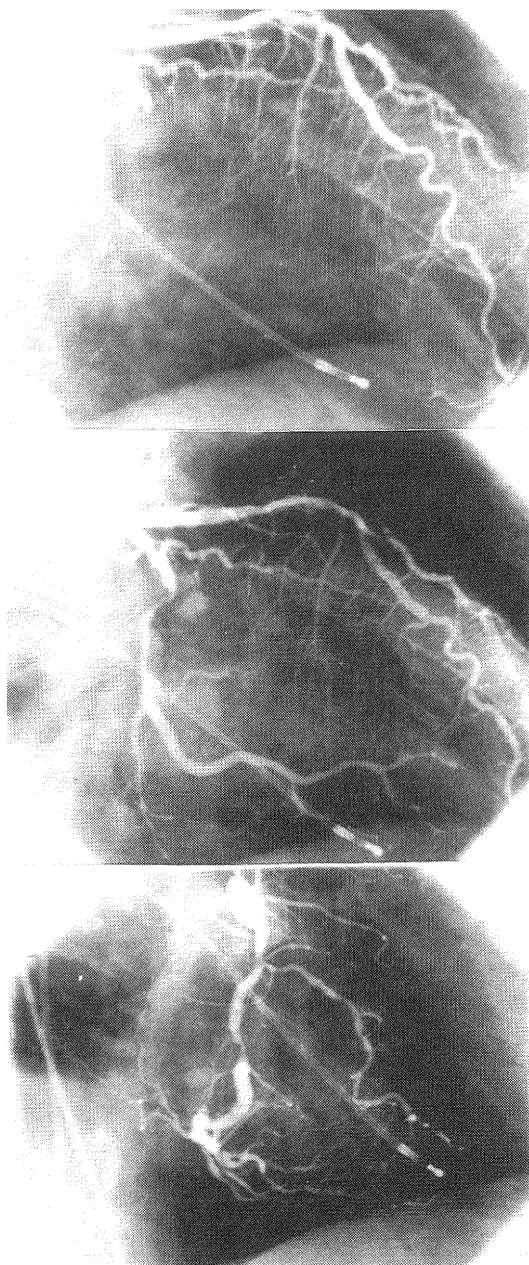
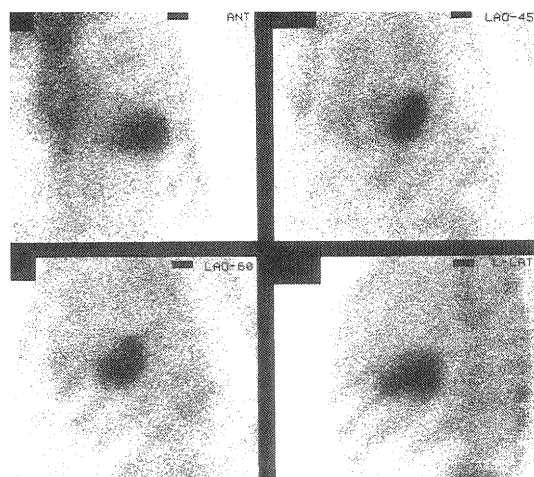
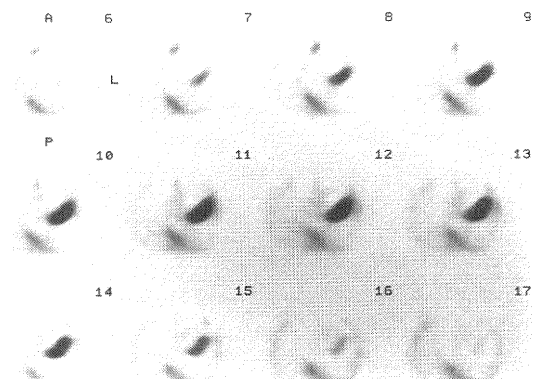


図 2B 症例1の冠動脈造影像

上：左冠動脈左回折枝（No. 13）が完全閉塞。
中：冠動脈内血栓療法（PTCI）後閉塞部が開通。
下：右冠動脈にも狭窄あり。



2C-1



2C-2

図 2C 症例1の発症4日後 ^{99m}Tc ピロリン酸心筋シンチ

2C-1は planar 像, 2C-2は SPECT 像を示す。
側壁～下後壁に RI の取込み像がみられる。

症例 2. 胸痛からショック状態となり入院。左冠動脈造影で左前下行枝（No 6）の完全閉塞がみられたが PTCR により開通した（図 3B-上）。左冠動脈から右冠動脈へ側副血行が発達し、右冠動脈（No 3）に古い完全閉塞がみられた（図 3B-上, 下）。

症例 3. 夕食後心窩部痛持続し来院。心電図は正常範囲で（図 4B-1）、ニトログリセリン舌下は無効で鎮痛剤筋注により症状が消失した。来院時の生化学検査で CPK, CPK-MB, 白血球, GOT, LDH の上昇がみられず急性胃炎の診断で経過観察入院した症例である。その後症状は消失したが図 4-A のごとく生化学の異常高値がみられ、4日後の心電図（図 4B-2）も入院時と比

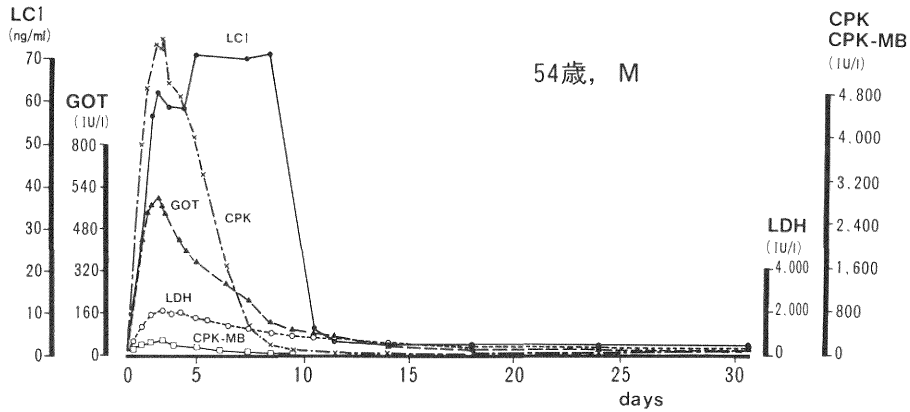


図 3A 症例 2 (54才, 男性) の血中ミオシン軽鎖Ⅰ, CPK, GOT, LDH の推移

へ変化がみられた。後日の心臓カテーテル検査で左冠動脈前下行枝 (No 7) の完全閉塞と右冠動脈 (No 2) の 90% 狭窄, 左回施枝と右冠動脈から左前下行枝へ側副血行がみられた。

3. ミオシン軽鎖Ⅰの最高値までの時間と異常高値持続日数

心筋梗塞発症から血中ミオシン軽鎖Ⅰの最高値を示すまでの時間は 3.4 ± 1.2 日であり, CPK の 25.5 ± 10.9 時間, GOT の 27.0 ± 10.1 時間, LDH の 43.4 ± 13.8 時間に比較して遅い結果を得た。図 3-A のごとくミオシン軽鎖Ⅰの最高値～準最高値は数日持続している例が多くみられた。

異常高値を示す期間はミオシン軽鎖Ⅰが 15.5 ± 7.9 日で, CPK の 5.1 ± 2.4 日, GOT の 6.1 ± 2.5 日, LDH の 11.7 ± 3.2 日より長い。

4. ミオシン軽鎖Ⅰと PTCR

PTCR 例の血中ミオシン軽鎖Ⅰ, CPK, GOT, LDH の推移を図 5 に示す。PTCR の wash out 効果により CPK は 1370IU/l, CPK-MB は 101.5IU/l と高値を示すが, ミオシン軽鎖Ⅰは最高値が 10.8ng/ml にとどまっている。入院時血圧 120/70mmHg, 肺動脈圧 34/10mmHg, 心拍出量係数 3.6 l/分/m², Killip 分類Ⅰ, Forrester 分類Ⅰであり, 1ヶ月後の左室造影でも駆出率正常であった。本症例のごとく PTCR 例では CPK や CPK-MB よりもミオシン軽鎖Ⅰのほうが心筋梗塞量の判定には有用と思われる。

5. Killip 分類とミオシン軽鎖Ⅰ最高値

血中ミオシン軽鎖Ⅰ最高値は Killip Ⅰ群 (n=7) で 7.6~11.6 (9.2 ± 1.3) ng/ml, Ⅱ群 (n=3) で 37.7~

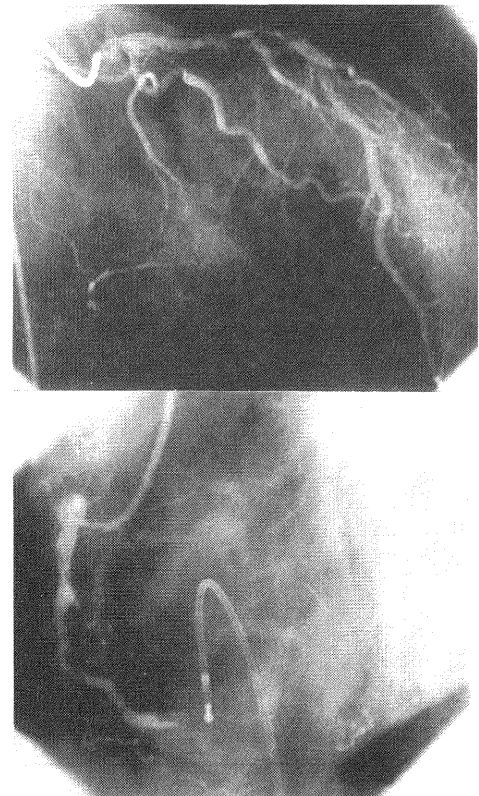


図 3B 症例 2 の冠動脈造影

上: PTCR 後左冠動脈前下行枝 (No. 6) が完全閉鎖から 25% 狭窄へ改善した。

下: 右冠動脈 (No. 3) の完全閉鎖と左冠動脈から右冠動脈への側副血行がみられる。

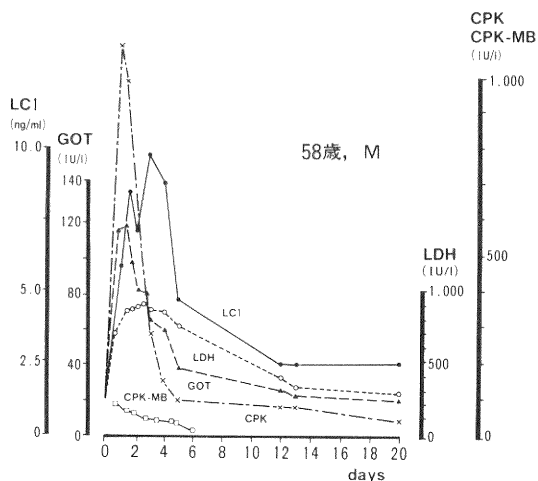


図 4A 症例3 (58才, 男性) の血中ミオシン軽鎖 I, CPK, GOT, LDH の推移

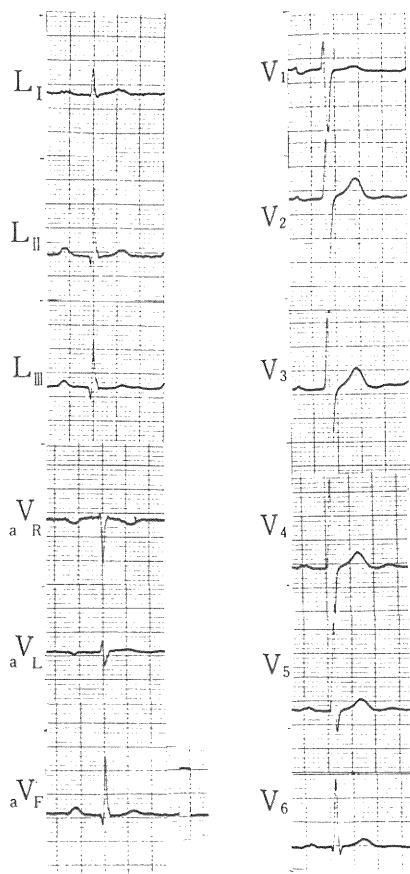


図 4B-1 入院時心電図

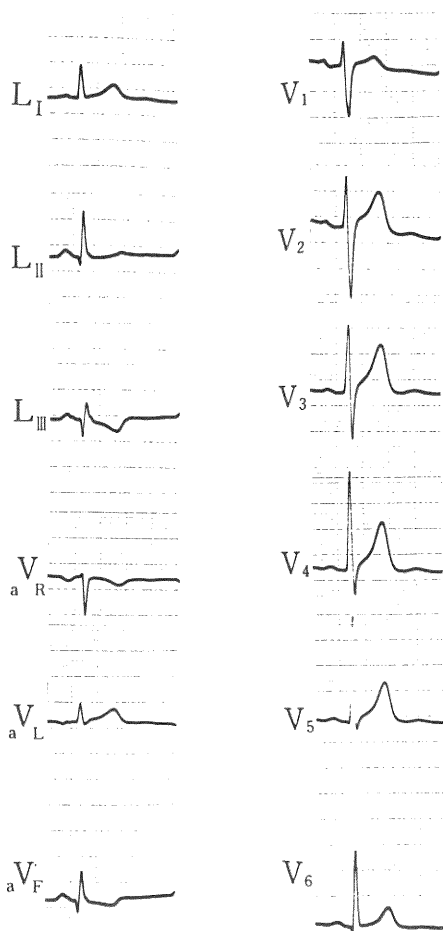


図 4B-2 4日後心電図

Ⅲ, aV_F の R 波減高と ST-T 変化が出現。

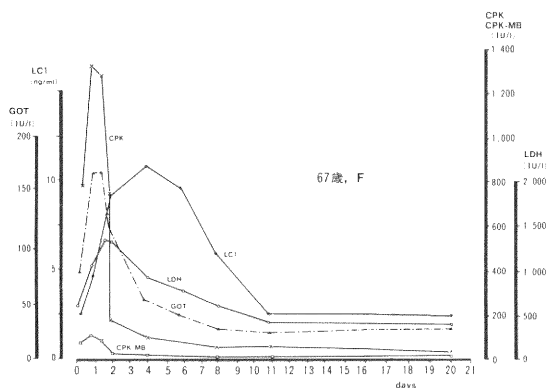


図 5 症例4 (67才, 女性) の血中ミオシン軽鎖 I, CPK, GOT, LDH の推移

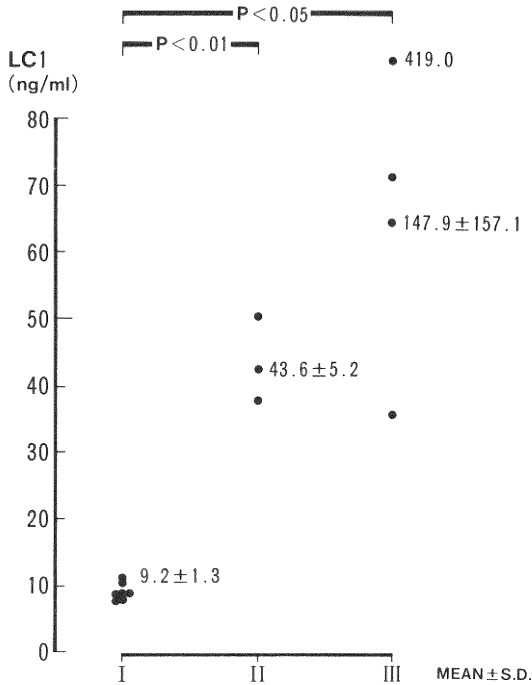


図 6 Killip 分類とミオシン軽鎖 I 最高値 (n=14)

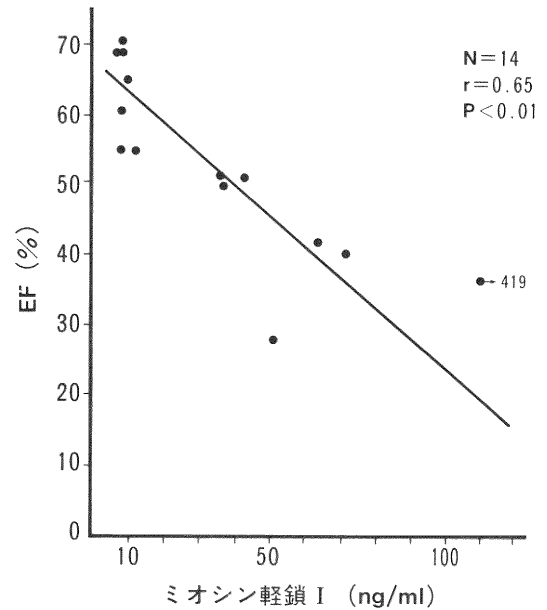


図 7 血中ミオシン軽鎖 I と左室駆出率の相関

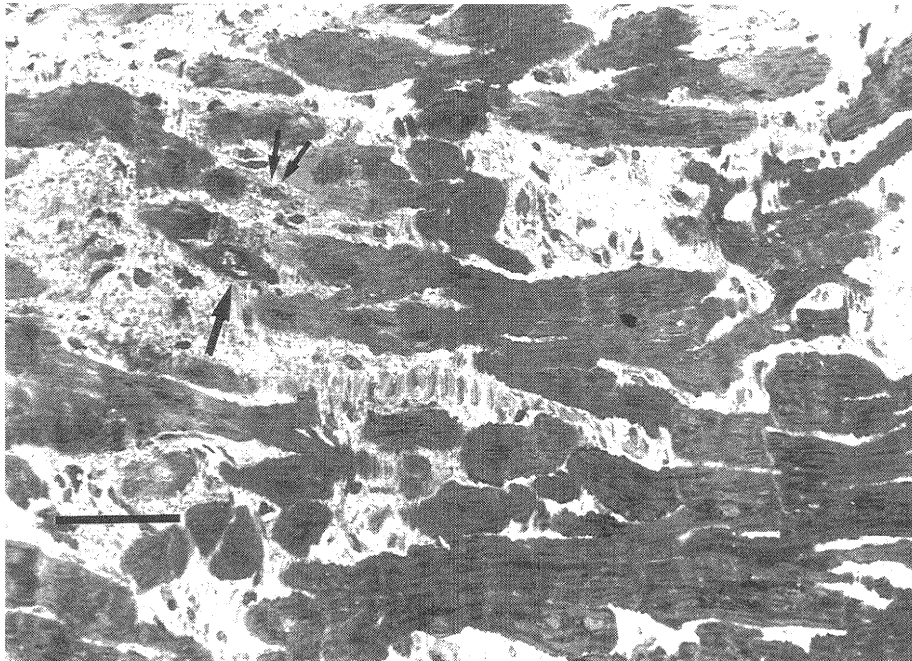


図 8 急性心筋炎の左室心筋生検像

心筋細胞は配列の乱れが強い、変性心筋（矢印）が散見され、近傍にマクロファージ（二重矢印）もみられる。間質は中等度の線維化を認める。
バー：50 μ m.

42.7 (43.6±5.2) ng/ml, Ⅲ+Ⅳ群 (n=4) で 36.0~419.0 (148±157) ng/ml であり, Ⅰ群よりⅡ, Ⅲ+Ⅳ群で高値を示した (図 6).

6. 心筋梗塞における左室駆出率とミオシン軽鎖Ⅰ最高値

血中ミオシン軽鎖Ⅰ最高値と慢性期左室駆出率を左室造影または心プールシンチグラムで対比検討した. 図 7 に示すように両者は良好な負の相関関係が認められた.

7. 心筋炎とミオシン軽鎖Ⅰ

左室心筋生検 (図 8) など得心筋炎と診断された例でも血中ミオシン軽鎖Ⅰは 49.3ng/ml と異常高値が認められた.

8. 骨格筋障害とミオシン軽鎖Ⅰ

図 9 に全身痙攣発作で入院した症例の血中ミオシン軽鎖Ⅰの変動を示す. 入院時 Na 142mEq/l, K 1.7 mEq/l, Cl 71mEq/l, Ca 4.4mEq/l, P 1.2mg/dl, Mg 0.7mg/dl と電解質異常がみられ全身痙攣が数日間持続した. 電解質の正常化とともに痙攣は消失し, ミオシン軽鎖Ⅰも正常値となった. 本症例の冠動脈造影所見は正常であり, 先に記したごとく骨格筋ミオシンの交叉反応は17%あるため, 異常に多く血中に流出した骨格筋ミオシンを測定したと思われる.

IV. 考 案

永井・矢崎らにより開発された本測定キットは, 測定感度, 測定の再現性, ロット間の変動係数等の諸条件を

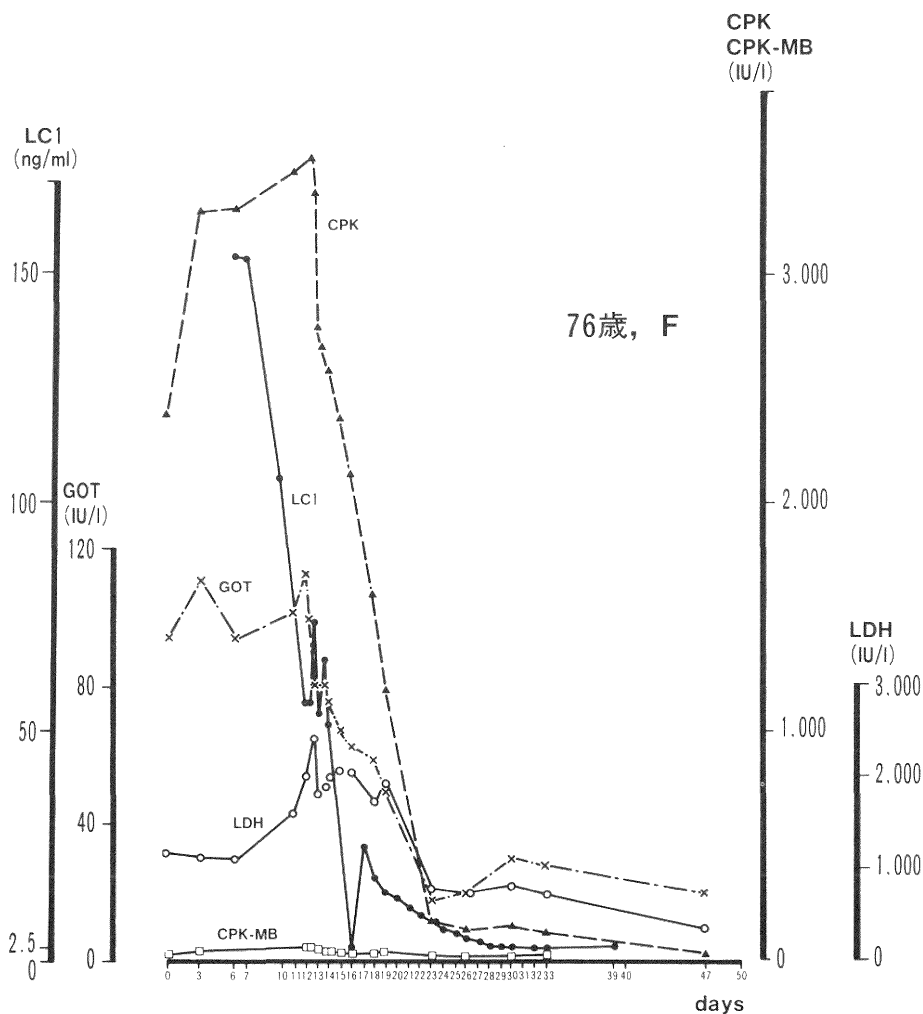


図 9 全身痙攣発作患者におけるミオシン軽鎖Ⅰの変動

満たしており、一般臨床検査として使用可能となった。特に急性心筋梗塞で測定されている CPK, CPK-MB の異常高値持続日数は 5.1 ± 2.4 日であったのに比較してミオシン軽鎖 I は 15.5 ± 7.9 日と長く持続する。そのため発症数日後の受診例でも retrospective に急性心筋梗塞の診断が可能であり大変有用である。心筋梗塞急性期の CPK, CPK-MB 最高値判定には数時間毎の採血が必要であり、患者及び医療関係者の負担が大きい。ミオシン軽鎖 I の最高値は 3.4 ± 1.2 日後に出現し数日間レベルが維持されるので、CPK 最高値判定に要した数時間毎の採血は不要となる。

注意点としては腎機能低下例では心筋や骨格筋から遊出したミオシン軽鎖が代謝されず、長期に血中にとどまり異常高値を示すことがある。また痙攣や筋ジストロフィー例などでは骨格筋からミオシン軽鎖が遊出し異常高値が認められるが、これらは臨床所見などで鑑別可能である。

V. ま と め

モノクローナル抗体を用いた血中ミオシン軽鎖 I 測定キットを用いて急性心筋梗塞を主に心疾患における有用性を検討した。

ミオシン軽鎖 I は心筋梗塞 3.4 ± 1.2 日で最高値に達し、 15.5 ± 7.9 日間異常高値が持続した。ミオシン軽鎖 I 最高値は Killip 分類、左室駆出率など重症度をよく反映した。

参 考 文 献

- 1) Shell, W.E., et al.: 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.
- 2) Wagner, G.S., et al.: The importance of identification of the myocardial-specific isoenzyme of creatine phosphokinase (MB form) in the diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation, **47**: 263~269, 1973.
- 3) Swain, J.L., et al.: Nonlinear relationship between creatine kinase estimates and histologic extent of infarction in conscious dogs: effects of regional myocardial blood flow. Circulation, **62**: 1239~1247, 1980.
- 4) Roe, C.R., et al.: The relationship between enzymatic and histologic estimates of the extent of myocardial infarction in conscious dogs with permanent coronary occlusion. Circulation, **55**: 438~449, 1977.
- 5) 永井良三, 他: 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.
- 6) 矢崎義雄, 他: 虚血による心筋障害—心筋細胞構築崩壊過程からの検討. 医学のあゆみ, **122**: 716~724, 1982.
- 7) 高久史磨, 他: モノクローナル抗体を用いた心筋ミオシン軽鎖 I の測定キット (ミオシン LI キットヤマサ) の開発と急性心筋梗塞症におけるその臨床的意義. 最新医学, **44**: 1708~1719, 1989.

(平成 2 年 7 月 20 日 受付)