原 著 急性心筋硬塞における血清 creatine kinase isoenzyme, MB分画(CK-MB)の診断的意義

昭和大学医学部臨床病理学教室 (主任 石井 暢教授)

尤 芳上

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF SERUM CREATINE KINASE ISOENZYME, MB FRACTION (CK-MB) IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Hojyo YUU, MD

Department of Clinical Pathology, Showa University School of Medicine, Tokyo

(Director: Prof. Toru Ishii, MD)

概要 血清CK-MBを寒天電気泳動法(蛍光法)およびDEAE-Sephrose CL-6Bを充填したイオン交換カラム法による新しい方法を用いて定量し、急性心筋硬塞(AMI)における血清CK-MBの診断的意義について検討した。対象は昭和大学病院および二、三の関連病院に胸痛を主訴として入院した100名、昭和大学病院中央研究検査所において血清CK活性異常を示した1,000検体、および筋注の影響を観察するために実施した健康職員有志15名の3群で、胸痛患者では心電図、CK、GOT、LDH等を測定し、CK-MBとの関連を検討した。AMIの早期診断には、CK-MBの測定が感度と特異性の両面(おのおの96%, 98%)からすぐれた指標となることを確認した。さらにCK-MBは典型的なAMIはもちろん、非典型的な心電図を示すAMIの診断にも有用であつた。この血清CK-MBはAMI発作後極めて早期に増加し、平均18時間で14.8%のピークを示し、CKより早く変化する傾向にあつた。CK上昇を示した一般患者に対する検討では、CK-MBの上昇はAMIなどの心筋傷害以外にも、各型の進行性筋ジストロフィー、多発性筋炎等で認められたが、その経時変化によりAMIと筋疾患と鑑別が可能であつた。また筋疾患におけるCK-MBの上昇は必ずしも心筋傷害の合併を意味するとは限らないと考えられた。一方、筋注によりCKは上昇するが、CK-MBの上昇は認められなかつた。以上の成績から、血清CK-MBの経時測定はCCUのみならず、循環器科のルーチンの検査の一つとして非常に重要である。

緒 言

急性心筋硬塞(AMI)の診断には、臨床症状、心電図および血清酵素検査が重要である。心電図上、深い異常Q波とそれに伴うSTTの変化が確認される典型的なAMIの場合には、その診断は容易であるが、非典型的な心電図を示す場合には、血清酵素の変動がとくに重要となってくる。血清酵素のうち、とくにglutamic oxaloacetic transami-

nase (GOT, aspartate aminotransferase), creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH) はAMIの診断に繁用されるが、これら個々別々の測定では臓器診断的特異性に欠けるうらみがある。

CKはクレアチンリン酸の合成を可逆的に触媒する酵素で、エネルギー代謝に重要な役割を演じており、骨格筋、心筋、脳などに主に存在し、肝臓、赤血球などにはほとんど存在しない。本酵素は組成上、二つのsubunit, M (muscle) とB (brain) からなるdimer¹⁾で、一般的にBB (CK₁), MB (CK₂), MM (CK₃) の三つの分画が知られ

[昭和52年10月7日受稿]

本論文の要旨は、第41回日本循環器学会総会(昭和52年4月5日、東京都)において発表した。

ている。BB分画は主として脳に、MM分画は主として骨格筋に、MB分画は両者のhybride型で主として心筋に高濃度に存在している。

最近, creatine kinase isoenzyme, MB分画(CK-MB)のAMIにおける臨床的意義に関する報告が多いが、本邦ではほとんどみあたらない^{2)~7)}。著者はCK-MB測定法について検討を加え、寒天電気泳動法による定量性を認めるとともに、DEAE-Sephrose CL-6Bを用いるイオン交換カラムクロマトグラフィーによる新しい方法を報告した⁸⁾。本研究は、この電気泳動およびイオン交換カラムクロマトグラフィーによる二つの方法を用いて測定したCK-MBのAMIにおける診断的意義を、胸痛を主訴とする患者を中心に検討した。

対象および方法

対象は① 昭和50年9月から52年3月までの間に、胸痛を主訴として昭和大学病院および二、三の関連病院に、胸痛発作開始後48時間以内に入院した患者100名、② 昭和51年4月から約1年間に昭和大学病院中央研究検査所において、血清CK活性異常を示した1,000検体、および③ 筋注の影響を観察するために実施した健康職員有志15名で、これらの3群について血清CK-MBを測定した。また胸痛患者に対しては、4～8時間間隔で静脈血を採血し、CK-MBのほかCK, GOT, LDH, LDH isoenzymeなどを測定した。

CK-MBは寒天電気泳動後、NADPHの蛍光を常光産業社製DENSITRON FR-1を用いて定量した⁹⁾。基質などの試薬は、既に報告した濃度⁹⁾になるようにCPK Stat Pack (Calbiochem社)を調整して用いた。また、胸痛患者に対しCK-MBをDEAE-Sephrose CL-6Bを自製ミニカラムに充填したイオン交換カラムクロマトグラフィーで既報⁹⁾のごとく定量し、ダブルチェックした。

なお成績判定のcriteriaは次のようにした。すなわち、各検査値の最高値がCKは100U/L (35°C), GOTは35 Karmen単位, LDHは450 Wróblewski単位, CK-MBは3%以上, LDH isoenzymeはLDH₁

>LDH₂の時、各検査陽性とした。胸痛患者は入院後心電図を毎日記録し、その経過を4～5日間観察した後、異常Qおよびそれに伴うST・Tの変化を示す時、心電図上硬塞所見陽性とした。異常Qは新谷ら¹⁰⁾に基づき、Myersらの基準に従った。またこれらの胸痛患者について、心電図、CK, GOT, LDHの4項目のうち、原則として3項目以上が陽性の時AMIとした。各検査のAMIに対する感度、特異性、予測値はVecchio¹¹⁾に従い、次式により求めた。

$$\text{感度} = \frac{\text{AMI患者数のうちで、各検査項目陽性の例数}}{\text{AMI患者数}} \times 100$$

$$\text{特異性} = \frac{(\text{胸痛患者総数} - \text{AMI患者数}) \text{のうちで各検査項目陰性の例数}}{\text{胸痛患者総数} - \text{AMI患者数}} \times 100$$

$$\text{予測値} = \frac{\text{AMI患者数のうちで、各検査項目陽性の例数}}{\text{胸痛患者総数のうちで各検査項目陽性の例数}} \times 100$$

ただし、ここで示した予測値は各検査陽性の予測値である。筋注はphenobarbital 100mg, diazepam 10mg, pentazocine 15mgの各1管を用いた。

結 果

CK上昇を示した血清1,000検体に対し、CK-MB陽性を示した疾患はAMI 50例の他に、心臓手術後患者11例、急性心筋炎の疑1例、各型の進行性筋ジストロフィー (DMP) 5例、多発性筋炎2例および皮膚筋炎1例であつた。これを大きく二つに分けると、心筋傷害と骨格筋疾患とに分けられるが、AMIは24時間以内に山型のピークを作るという特徴的なパターンを示すのに対し、筋疾患ではピークを作らず平坦な経過を示し、両者のCK-MBの鑑別診断ができる(図1)。なお、血清CK-MB上昇を示した筋疾患において、臨床症状、心電図などから心筋傷害の合併を示唆する所見は認められなかつた。一方、筋注、心臓以外の手術や、cardioversion施行後経過を追うことができた1例などで、血清CKは上昇を示したが、CK-MBの上昇は認められなかつた。図2にphenobarbital 100mgの筋注によるCKとCK-MBの

図1. CK-MB陽性疾患の鑑別

図2. Phenobarbital 100mg 筋注によるCKおよびCK-MBの経時変化の1例

表1. 各種薬剤筋注による12時間後のCK活性

筋注	n	CK活性倍率* (u/L)
phenobarbital 100mg	(5)	$\times 2.1 \sim 12.9$ (325)
pentazocine 15mg	(5)	$\times 1.5 \sim 3.4$ (138)
diazepam 10mg	(5)	$\times 3.2 \sim 9.8$ (256)

* 倍率は筋注前のCK活性に対する値を示す。
() は平均活性値

経時変化の1例を示している。pentazocine, diazepamの筋注でもこのような一見、AMI様のCK上昇を示したが、血清CK-MBの上昇は認められないことが注目される。各種薬剤筋注による12時間後のCK活性を表1に示した。

胸痛を示した100名を、心電図(ECG), CK, GOT, LDHの4項目の組み合わせにより分類し、CK-MBとの関係を検討した(表2)。大別して、表2の左側枠内は硬塞群で、CK-MB陽性が大部分で

CK-MB			CK-MB		
異常項目	+	-	異常項目	+	-
1 ECG, GOT, CK, LDH	42	1*	5 GOT, CK	1*	2
2 ECG, GOT, CK	2	0	6 CK, LDH	0	2
3 ECG, CK, LDH	1	0	7 GOT, LDH	0	1
4 GOT, CK, LDH	5	1*	8 GOT	0	2
			9 CK	0	8
			10 LDH	0	1
			11 None	0	31

表2. CK-MBと各検査との関係

あり、右側は非硬塞群でCK-MB陰性がほとんどである。ここで問題なのは、*印で示した項目1と4のCK-MB陰性例と、項目1、4および5のCK-MB陽性例である。項目1のCK-MB陰性例は、入院4～5日前より約30～60分持続する胸痛発作を繰り返して来院した症例で、aVLに異常Q、通常の胸部誘導点より1肋間上の V_3 にて異常Qおよび $V_3 \sim 6$ に冠性Tを認め高位前壁側壁硬塞が考えられたが、硬塞発作時期の確定に問題があつた症例である。項目4のCK-MB陰性例は入院7日前より胸痛発作が頻発し、いずれもisosorbide dinitrate舌下投与で数分以内に軽快していた症例で、入院時の心電図でⅡ、Ⅲ、aVFに異常Qのcriteriaに入らない小さなq波および冠性Tが出現していた症例で、項目1のCK-MB陰性例と同様に硬塞発作時期の確定に問題があつた症例である。このような胸痛発作を繰り返す症例は項目1のCK-MB陽性の42例中にも1例含まれており、この症例は入院中に胸痛発作を繰り返し死亡したが、剖検でscattered type (S型)の硬塞が確認されている。また、この42例中1例は第82回日本循環器学会関東甲信越地方会で本学第三内科学教室の後藤らが報告した臨床上AMI様所見を呈し、選択的冠動脈造影で異常を示さなかつた25才男子の症例である。この症例は急性心筋炎の疑いが強く、AMIの可能性もあり、心筋傷害は疑う余地がないが、一応、急性心筋炎として表3に示す計算を行なつた。項目5のCK-MB陽性の1例は、経過観察中に心内膜下硬塞を疑わせる心電図所見が得られ、4項目のうち3項目以上という原則を満たさな

表3. 各検査のAMIに対する感度, 特異性 および予測値の比較

検査項目	感 度	特 異 性	予 測 値
ECG	87% (‰)	98% (‰)	98% (‰)
GOT	98% (‰)	88% (‰)	89% (‰)
LDH	94% (‰)	90% (‰)	91% (‰)
CK	100% (‰)	73% (‰)	80% (‰)
CK-MB	96% (‰)	98% (‰)	98% (‰)

表4. 胸痛患者 100名の臨床診断

急性心筋梗塞	52
狭心症 (中間型含む)	37
急性心筋炎	2
急性心臓炎	1
肺梗塞	2
解離性大動脈瘤	1
その他	5
計	100

つたが, 臨床症状, 酵素の動きからAMIとした. 項目4のCK-MB陽性の5例は, 高位側壁硬塞, 心内膜下硬塞であつた. 以上の100例の臨床診断の内訳は表4のごとくである. 表3に示すように, 心電図はAMIに非常に特異的であるが (98%), 感度の点で劣る (87%). 一方, 酵素, とくにCKは感度はよいが (100%), 特異性に乏しい (73%). これに対し, CK-MBは感度, 特異性の両面からAMIのよい指標となることがわかる (おのおの96%, 98%).

またLDH isoenzymeについても若干の検討を加えると, 対象100名中, 54名についてしか検討できなかったが, 感度90%, 特異性95%であつた (表5).

次に, CK-MBの硬塞発作後の時間的陽性率を, 死亡した症例を除き, CK-MBの陰性化まで経過を追うことができた41例について検討した (図3). CK-MBは発作後約3~6時間で全症例の約50%に認められ始め, 9~24時間ではほとんどの症例でCK-MB陽性を示した. とくに発作後12~15時間では全症例にCK-MB陽性を認め, 36時間後では急激な陽性率の減少が注目される.

CK-MBの最高値とその時間を, 全経過を追うことができた16症例について検討した (表6). CK-MBは total CKより早く変化する傾向が認め

表5. AMIに対するLDH isoenzymeの感度と特異性
[感度90%
特異性95%]

		LDH isoenzyme	
		+	-
CK-MB	+	28	3
	-	2	21

図3. AMIにおけるCK-MBの時間的陽性率

表6. AMIの経過におけるCK, CK-MBの最高値とその時間

	CK		CK-MB	
	活性値 u/L	時間 hrs.	活性値 %	時間 hrs.
平均値	1986	22	14.8	18
範 囲	223-3712	12-33	4.7-27.8	10-24

られ, 硬塞発作後平均18時間 (範囲10~24時間) で平均14.8% (範囲4.7~27.8%) のピークを示し, 以後漸減する.

考 察

CKが臨床面に導入され始めたのは, 1959年Ebashiら¹²⁾によりDMPにおいて, また1960年Dreifusら¹³⁾によりAMIにおいて, 血清CK活性値が上昇することが報告されてからである. その後, 種種の病態によるCK活性上昇が知られるようになったが, 1964年Burgerら¹⁴⁾によりCK isoenzymeが示され, 1973年Wagnerら²⁾やKonttinenおよび

Somer³⁾はAMIの診断におけるCK-MBの重要性を報告した。それ以来、CK-MBのAMIにおける診断および臨床的意義に関する報告が相次いでいる^{4)~7)}。CK-MBは心筋壊死をよく反映する。したがって、その有用性はとくに非典型的AMIの診断にある。剖検例についての検討によると、AMIのうち心電図上、異常Qを中心とする硬塞所見を示すものは約80%にとどまる¹⁰⁾。逆に異常Q波を示す可能性のある疾患はAMIの他に、肺塞栓や肺気腫などの急性・慢性肺性心、特発性心筋症、左室肥大ないし拡張、WPW症候群、脳血管障害、心膜炎など数多い¹⁰⁾。また冠性Tのみが認められたからといって、ただちに心内膜下硬塞とはいえない¹⁰⁾。このように非典型的な心電図を判読する際、参考になるのは臨床症状、血清酵素、ベクトル心電図などであるが、一般的に血清酵素の変動が極めて重要である。しかし、血清酵素は感度のよい指標となるが、臓器特異性に乏しい。とくに、CKは今回の検討でもAMIに対する感度は100%と非常に優れているが、特異性73%と特異性に欠ける。その点、総酵素活性の欠点を十分補って余りあるものがCK-MB測定である。CK-MBは感度、特異性の両面からAMIのよい指標となる(表3)。今回の検討は硬塞発作後、入院までに48時間以上経過した患者は対象から除外しておこなった。図3からもわかるように、CK-MB測定には時間的要因がとくに重要である。Wagner²⁾は硬塞発作後6~36時間の血清では100% sensitiveであると報告している。Smith⁵⁾の報告も100%ではないが、これとほぼ同様であり、Blomberg⁴⁾は発作後24~36時間で陽性率の急激な減少を示している。著者は発作後36時間以後急激な陽性率の減少を認め、発作後9~24時間の血清CK-MBを測定すれば、診断的価値は飛躍的に高まる結果を得た。したがって、表2に示した項目1および4のCK-MB陰性例は前述のように、硬塞発作時期の確定に問題があつた症例であるが、その硬塞発作は、少なくとも入院24~36時間以前にあつたと考えることが妥当であろう。

一方、LDH isoenzymeは早期診断にはあまり役立たないが、その陽性は比較的長期間持続することはよく知られている。またLDH₁は溶血に際して著明に上昇する他、腎硬塞、脳血管障害¹⁵⁾などでも上昇することが知られているが、今回の成績でもLDH isoenzymeはAMIに対し比較的鋭敏で特異的な検査であると思われた。

CK-MBは心筋壊死と非常によく相関することが最近知られてきているが、CK-MB上昇が心筋壊死を特異的に表わすものではない。何故なら、心臓手術や急性心筋炎などの心筋が傷害をうけた状態でもCK-MBは上昇するからである。すなわち、心筋細胞が傷害をうけたということでは、AMIは心臓手術や急性心筋炎などと同一だからである。今回、過去1年間にCK活性上昇を示した1000検体のCK-MB分析で、CK-MBが3%以上を示した疾患は、神経・筋疾患の症例数は少なかったが、心筋傷害の他にDMP、多発性筋炎、皮膚筋炎に認められた。しかし、その経時的变化を詳細に検討した結果、AMIと筋疾患との鑑別が充分可能であることを示した(図1)。したがって、CK-MBは心筋傷害、とくにAMIの診断に非常に高い特異性を有するといえる。正常骨格筋に含まれるCK-MBに関して、報告者により0~30%と著しい相違がある。著者の基礎データによると、正常成人骨格筋では0~3%に過ぎない。このような相違は、種の違いによる他に、臓器homogenizeやisoenzyme分析の方法の相違、とくにhomogenate中のCK活性値の多少に主に原因があると思われる。すなわち、電気泳動による場合、泳動後のNADPHの蛍光(あるいはホルマザン)の強度とCK活性との間の相関が非常に重要である。著者はCK活性が600U/Lまで、蛍光強度との間に直線性を認め、それ以上の活性では直線性が失なわれることを示した⁸⁾。このことより、CK-MMが600U/L以上の活性を示す時、CK-MBの%は実際の値より高値を示す結果となる。正常血清や骨格筋中にはCK-MBは認められないという報告は多いが、Roberts⁶⁾は正常血清中にも数

%存在すると報告している。これは著者の正常ヒト骨格筋中に0~3%のCK-MBが含まれているということと考え合わせると、通常の骨格筋組織から逸脱してくるために、正常血清中にもCK-MBがある程度(多くとも3%以下)存在していても不思議ではない。著者はまた、甲状腺機能低下症の患者血清で、CK活性が約1,000U/Lに上昇し、CK-MBが2.3%を示した1例を経験したが、これは甲状腺の治療と共にCKは正常化し、CK-MBも認められなくなつた。このようなCK-MBが3%以下の値を持続する場合は骨格筋由来が考えられる。したがって、CK-MB活性値の表現として診断の立場からは、U/Lで表わすよりも%で表わす方が優れている。しかし、CK-MBが3%以上を持続する場合、その由来臓器を推定することは現在のところ困難な場合が多い。

神経・筋疾患において、心疾患の合併はしばしばおこり、とくにDuchenne型DMPや多発性筋炎における心筋の変化はよく知られている。Goto¹⁶⁾はDuchenne型において62例中50例(80.6%)、先天性筋ジストロフィー8例中6例(75%)、皮膚筋炎8例中3例(37.5%)に血清CK-MBの出現を報告している。Blownlow¹⁷⁾は各種筋炎6例の血清中にCK-MBを検出し、このうち死亡した1例の剖検でfocal areasの心筋炎を認めたことを報告している。Robertsら⁹⁾はヒト臓器および各種手術におけるCK-MBを検討し、血清中へある程度の量のCK-MBの逸脱する可能性のある臓器は心臓のみであり、心臓以外の術後患者におけるAMIの診断にとくに有用であると述べている。今回検討した範囲内でも、心臓以外の手術や、全身痙攣、ショック、筋注などによりCK活性は上昇するが、CK-MBの上昇は認められなかつた。しかし、正常骨格筋と病的骨格筋とは全く異なる状態にあり、CK isoenzyme組成が異なる可能性は充分予想されうる。Somerら¹⁸⁾は62名の神経・筋疾患患者の筋生検で、主にDuchenne型においてCK isoenzyme分画に変化を認め、B-subunitの増加に対し、M-subunitの減少を示唆している。一方、

長嶺¹⁹⁾、三好ら²⁰⁾はともに電気泳動後テトラゾリウム塩染色による方法であるが、Duchenne型DMPの骨格筋は、正常成人骨格筋と同様のパターンを示すが、多発性筋炎、FSH型DMPにおいて、CK-MMに対してCK-MBの比が高いとしている。このように、神経・筋疾患における血清CK-MBの上昇が必ずしも心筋傷害を示唆しているとは限らないと考えられる。これらのことから、血清CK-MBの上昇は心筋傷害に特異的でないが、その経時変化は心筋傷害に非常に特異的である。したがって、CCUのみならず、循環器科のルーチンの検査の一つとして、CK-MBの経時の測定は非常に重要である。

結 論

血清CK-MBのAMIにおける診断的意義を、一般患者ならびに胸痛を主訴とする患者について検討し、CK-MBの上昇する疾患についてはその由来に関し、若干の考察を加えた。

1) AMIの早期診断には、血清CK-MBの測定が感度と特異性の両面からすぐれた指標となる。

2) 血清CK-MBは典型的なAMIはもちろん、非典型的な心電図を示すAMIの診断にも有用である。

3) 血清CK-MBはAMI発作後極めて早期に増加するが、平均18時間で総CKの平均14.8%のピークを示し、CKより早く変化する傾向がある。

4) 血清CK-MB上昇は、AMIなどの心筋傷害以外に骨格筋疾患でも認められるが、その経時変化により他の疾患と鑑別が可能である。さらに筋疾患における血清CK-MBの上昇は必ずしも心筋傷害の合併を意味するとは限らないと考える。

5) 筋注により血清CKは上昇するが、CK-MBの上昇は認められない。

謝辞 臨床方面で御指導、御校閲を賜わった恩師本学第三内科学教室新谷博一教授に深謝の意を表わします。また本研究に御協力頂いた諸先生方に深謝します。

文 献

- 1) Dawson DM, et al: Creatine Kinase: Evidence for a dimeric structure. Biochem biophys Res

- Commun 21: 346, 1965.
- 2) Wagner GS, 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, 1973.
 - 3) Kontinen A and Somer H: Specificity of serum creatine kinase isoenzymes in diagnosis of acute myocardial infarction. *Brit Med J* 17: 386, 1973.
 - 4) Blomberg DJ, et al: Creatine Kinase isoenzymes. Predictive value in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Amer J Med* 59: 464, 1975.
 - 5) Smith AF, et al: Creatine kinase MB isoenzyme studies in diagnosis of myocardial infarction. *Brit Heart J* 38: 225, 1976.
 - 6) Roberts R and Sobel BE: Elevated plasma MB creatine phosphokinase activity. *Arch Intern Med* 136: 421, 1976.
 - 7) 元田 憲, 他: 急性心筋梗塞症における血清 LDH アイソザイムおよび CPK アイソザイムの臨床的意義. *最新医学* 29: 130, 1974.
 - 8) 尤 芳上, 他: CK isoenzyme 分析における電気泳動法とカラムクロマトグラフィーの比較. *生物物理化学* 20: 111, 1977.
 - 9) 尤 芳上: CK isoenzyme 分析法の検討. *臨床病理* 24: 997, 1976.
 - 10) 新谷博一, 他: 心筋梗塞の心電図診断の注意. *内科* 16: 449, 1965.
 - 11) Vecchio TJ: Predictive value of a single diagnostic test in unselected populations. *New Engl J Med* 274: 1171, 1966.
 - 12) Ebashi S, et al: High creatine phosphokinase activity of sera of progressive muscular dystrophy. *J Biochem* 46: 103, 1959.
 - 13) Dreifus JC, et al: Le creatine-kinase serique dans le diagnostic de l'infarctus myocardique. *Rev Franc Etud clin biol* 5: 386, 1960.
 - 14) Burger A, et al: Die Heterogenität der Kreatin-Kinase. *Biochem Z* 339: 305, 1964.
 - 15) Nozawa T: Studies on serum enzymes in cardiovascular diseases with special reference to serum lactate dehydrogenase isoenzyme. *Jap Circulat J* 34: 257, 1970.
 - 16) Goto I: Creatine phosphokinase isoenzymes in neuromuscular disorders. *Arch Neurol* 31: 116, 1974.
 - 17) Brownlow K and Elevitch FR: Serum creatine phosphokinase isoenzyme (CPK₂) in myositis. A report of six cases. *J Amer med Ass* 230: 1141, 1974.
 - 18) Somer H, et al: Creatine kinase isoenzymes in neuromuscular diseases. *J neurol Sci* 29: 129, 1976.
 - 19) 長嶺光隆: 筋疾患における骨格筋 Creatine Phosphokinase (CPK) Isoenzyme に関する研究. *臨床神経* 7: 15, 1967.
 - 20) 三好和夫, 他: 神経, 筋疾患における creatine kinase と creatine kinase アイソザイム. *内科* 29: 884, 1972.