

冠動脈再灌流療法後の生化学的評価 —心筋マーカーの有用性—

国立循環器病センター 臨床検査部

米田 孝司, 片山 善章

はじめに

急性心筋梗塞 (AMI) の診断は激しい胸痛の訴えや心電図による ST 上昇, 異常 Q 波に加え, 血液中生化学的指標により診断されている。この生化学的指標として臨床的に測定されるのが, CK, CK-MB, CK-MM isoform, AST (GOT), AST isoenzyme, LDH isoenzyme, Myoglobin, Troponin-T, Myosin light chain 1 などの心筋から逸脱する蛋白である。したがって, 心筋マーカーの診断的評価は, 主に AMI の早期診断と梗塞量を把握するために使われている。しかし, 最近, 臨床側では AMI の治療に積極的に再灌流療法を行い, 検査側では AMI に特異的かつ高感度な検査法の開発や自動分析装置の発達による迅

速化により, 治療による冠動脈の再疎通の指標としての心筋マーカーの重要性に関心が持たれている。

今回, AMI 後の心筋マーカーの流出動態より, 冠動脈再灌流療法の成否判定を評価した成績を紹介する。

対象および方法

対象は当センターにて AMI と診断された患者を治療別 (経皮冠動脈形成術: PTCA, 冠動脈内栓溶解療法: PTCR, Conventional 療法) や治療の成功, 非成功群に分け, そして発作後の血清中心筋マーカーを 3 時間毎に経時的に測定し, 最高値到達時間, 治療後上昇率および減少率を求めた。

心筋マーカーの測定方法は mitochondrial-AST

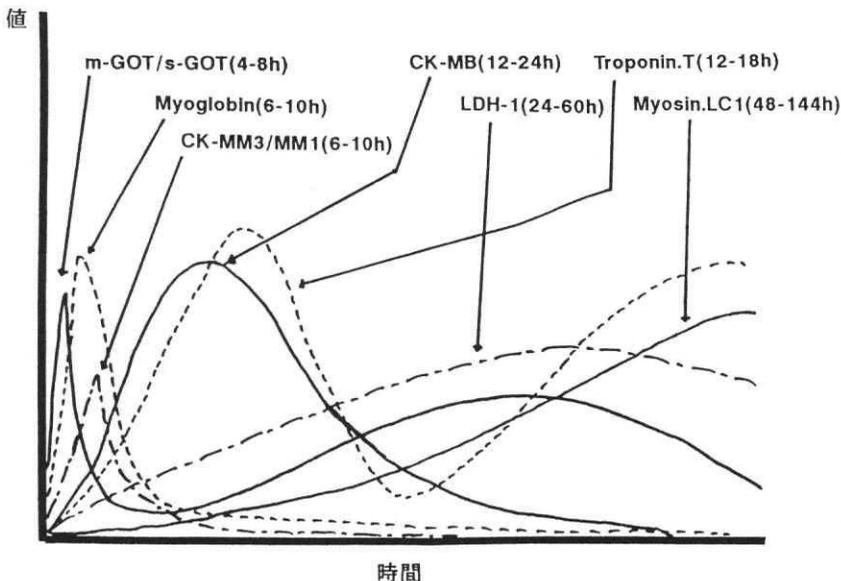


Fig. 1 心筋梗塞後の各種マーカーの経時変化 (カッコ内はピーク時間)

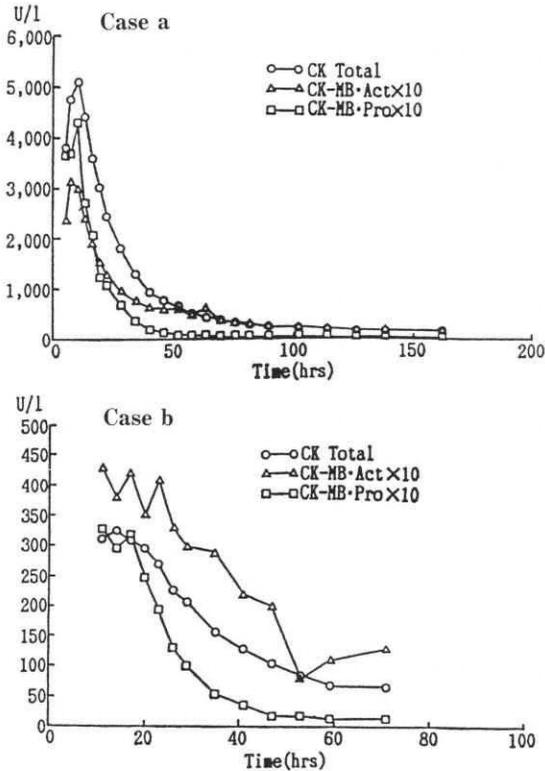


Fig. 2 心筋梗塞後のCK-MB 活性値と蛋白量の比較
Case a はミトコンドリア CK がなく, Case b はミトコンドリア CK が生じた症例

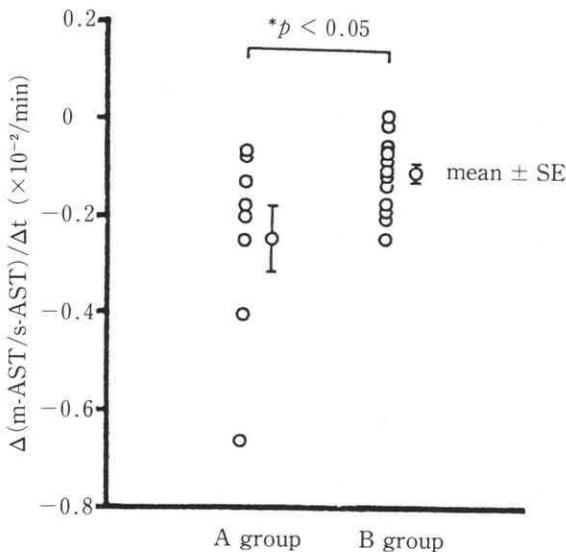


Fig. 3 m-AST/s-AST 比の減少率による再灌流療法の成功(A), 非成功(B)の比較

(m-AST), soluble-AST (s-AST) はプロテアーゼ法を原理とする“ネスコート m-GOT アイソザイム” (日本商事), ミオグロビンはラテックス法を原理とする“MB ラテックス生研” (デンカ生研), CK-MM アイソフォームは免疫阻害法を原理とする“イアトロ CK アイソフォーム” (ヤトロン), トロポニン T はサンドイッチ EIA 法を原理とする“エンチムテスト・トロポニン T” (ベーリンガーマンハイム) を用いた。

腹部大動脈バイパス術での虚血・再灌流時における顆粒球エラスターゼの実験について手術内容は大動脈クロスクランプのもとにダクロン製人工血管を置換させ, 両足の血管を遮断し, 2 時間後右足の血管を再灌流させ, そこに30分後左足の血管を再灌流させる。この間を経時的(右 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75分) に採血した。顆粒球エラスターゼ測定はメルク社の EIA 法を用いた。

結果および考察

Fig. 1 は AMI 後の心筋逸脱蛋白の経時変化とカッコ内にピーク時間を表した。通常, 冠動脈再灌流療法の成否判定には, サイトゾール内の心筋逸脱蛋白における AMI の経時変化の減少率 (ピ

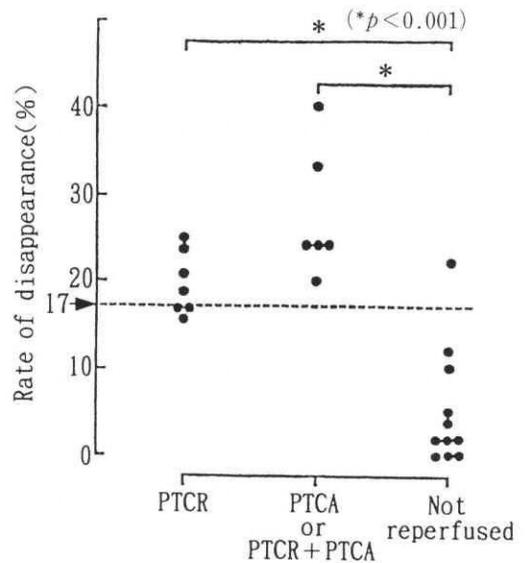


Fig. 4 ミオグロビン減少率による再灌流療法の成否判定

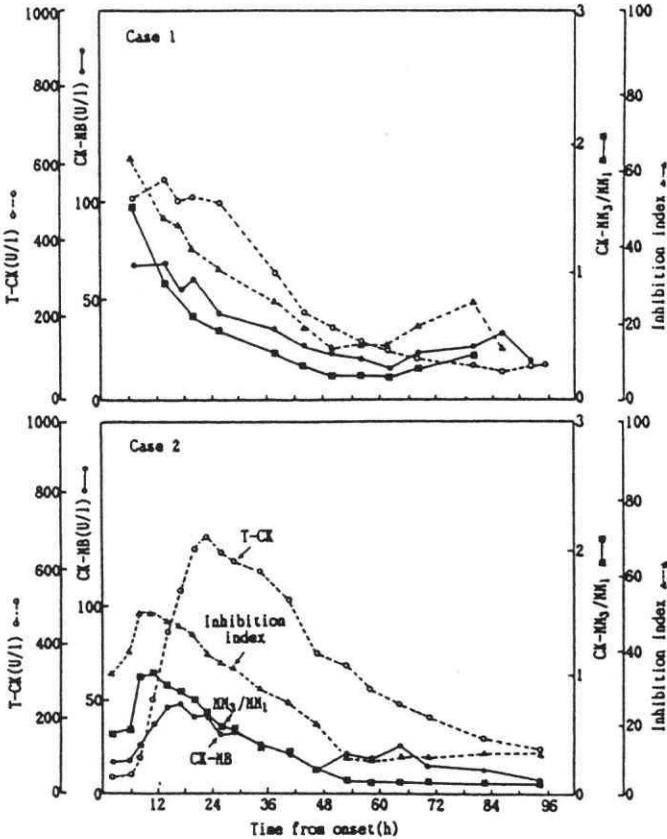
ークから定常状態になるまで)より求めることが多い。

まず、一般的によく用いる Total-CK, CK-MB 活性において、再開通群は不成功群に対して急速な上昇がみられ、最高値に達する時間が早くなっており、成功群より不成功群の方が正常値に達する時間が遅いと佐藤らは報告している¹⁾。しかし、Fig. 2 に示すように CK-MB 活性測定の場合、ミトコンドリア CK (m-CK) の影響を受けやすく²⁾、特にピーク後減少する時に m-CK が生じるので減

少率では判別しにくい³⁾。

虚血状態を反映する可能性がある m-AST/s-AST 比は、Fig. 3 のように成功、不成功群で有意差 ($p < 0.05$) を示したが、オーバーラップする検体が多かった⁴⁾。

最も良い再灌流療法の成否判定のマーカーは、Fig. 4 に示すミオグロビン⁵⁾や Fig. 5 に示す CK-MM アイソフォーム⁶⁾などがあり、Table 1 に示すように最高値に達する時間が不成功群の方が成功群より遅い傾向にある。



Fractional disappearance rate (Kd) obtained from CK

	T-CK	CK-MM ₁	CK-MM ₃	Inhibition index	CK-MM ₃ /MM ₁	CK-MB
Reperfusion (Case 1), kd	0.038	0.035	0.049	0.036	0.076	0.031
Nonreperfusion (Case 2), kd'	0.024	0.024	0.038	0.023	0.033	0.031
Kd/kd' ratio	1.6	1.5	1.3	1.6	2.3	1.0

Relation between cardiac marker in reperfusion (Case 1) and non-reperfusion (Case 2).

Fig. 5 CK-MM アイソフォームによる再灌流療法の成功、不成功の比較

Table 1 心筋梗塞治療別による各種マーカーのピーク値とピーク時間

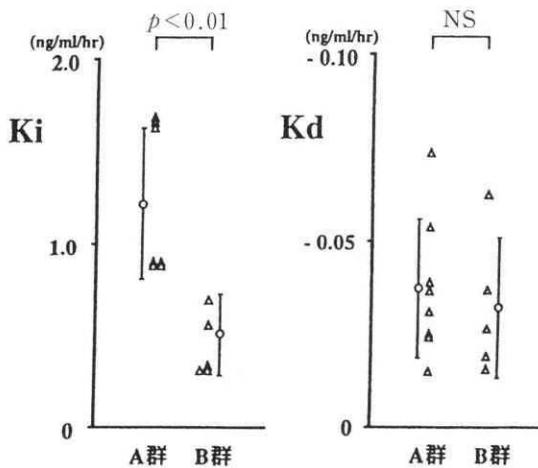
	PTCR Success	PTCR Unsuccess	PTCA ¹⁾	PTCR-PTCA ²⁾	Convention ³⁾	AP
Peak total CK	3,016(1,881)	4,080(1,881)	774(702)	2,947(2,660)	1,149(915)	141(24)
Hours post AMI	15.3(5.7)	18.3(4.6)	17.4(5.5)	12.6(5.4)	22.0(9.2)	—
Peak CK-MM ₁	1,973(1,131)	2,082(2,344)	654(625)	1,524(1,302)	792(490)	101(6)
Hours post AMI	17.0(5.7)	22.3(1.1)	18.9(7.7)	17.8(6.1)	25.6(9.7)	—
Peak CK-MM ₂	1,284(1,042)	2,495(3,118)	439(442)	1,650(1,680)	620(495)	43(15)
Hours post AMI	11.6(7.0)	16.3(3.2)	14.1(4.8)	11.8(6.0)	20.8(9.2)	—
Peak CK-MB	250(130)	304(362)	83(55)	212(165)	116(82)	40(31)
Hours post AMI	11.3(5.5)	14.3(1.8)	15.5(8.6)	10.3(3.5)	20.5(10.5)	—
Peak CK-MM ₃ /MM ₁	1.9(1.1)	2.4(1.9)	1.3(0.4)	1.4(0.6)	1.4(0.6)	0.4(0)
Hours post AMI	5.5(2.4)	7.3(1.1)	10.7(6.6)	7.0(3.7)	12.8(9.4)	—
Peak inhibition index	0.63(0.1)	0.65(0.2)	0.55(0.08)	0.57(0.1)	0.56(0.1)	0.30(0.06)
Peak AST	515(247)	729(914)	160(141)	510(494)	242(153)	56(3)
Hours post AMI	16.0(6.3)	18.8(3.9)	19.5(6.8)	14.8(2.6)	25.0(8.8)	—
Peak LDH	826(259)	1,642(1,754)	407(210)	745(538)	608(429)	296(95)
Hours post AMI	20.8(10.6)	36.8(4.6)	25.0(7.9)	17.0(6.5)	34.5(11.2)	—

Values are mean (SD), unit is U/ℓ

1) Cases which break out AMI after PTCA performed in patients with lability angina pectoris

2) Cases which practice PTCA after PTCR performed in patients with AMI

3) Cases which practice thrombolysis therapy by drugs



TnT の初期上昇率(Ki) TnT の初期減少率(Kd)

Fig. 6 再灌流療法の成否判定におけるトロポニンTの初期上昇率と減少率の比較

A 群：再灌流群, B 群：非再灌流群

心筋のダメージを最も良く反映するとされているトロポニンTは初期にサイトゾール画分のものが遊出し、後期に構造蛋白が破壊されて遊出する二峰性のパターンを示す⁷⁾。従って、サイトゾール画分のものが減少する時に構造蛋白が遊出するので、Fig. 6に示すように減少率では成功、非成功群で有意差はなかった。しかし、上昇率では再灌流群の方が有意 ($p < 0.01$) に高かった⁸⁾。以上が心筋逸脱蛋白の成績である。

次に、AMIの予後の指標として有用な顆粒球エラスターゼについて、腹部大動脈バイパス術での虚血・再灌流時の検体を用いて実験を行った成績を Fig. 7に示す。その結果、虚血時間に比例して顆粒球エラスターゼが最高値を示し、その後、心筋での wash out 現象と同様にすぐに減少した⁹⁾。

最近、血栓親和性が強く、比較的特異的に血栓部位を溶解する組織型プラスミノノーゲンアクチベーターが開発され、カテを行わないで経動脈性投与による治療が可能になりつつある。その場合、

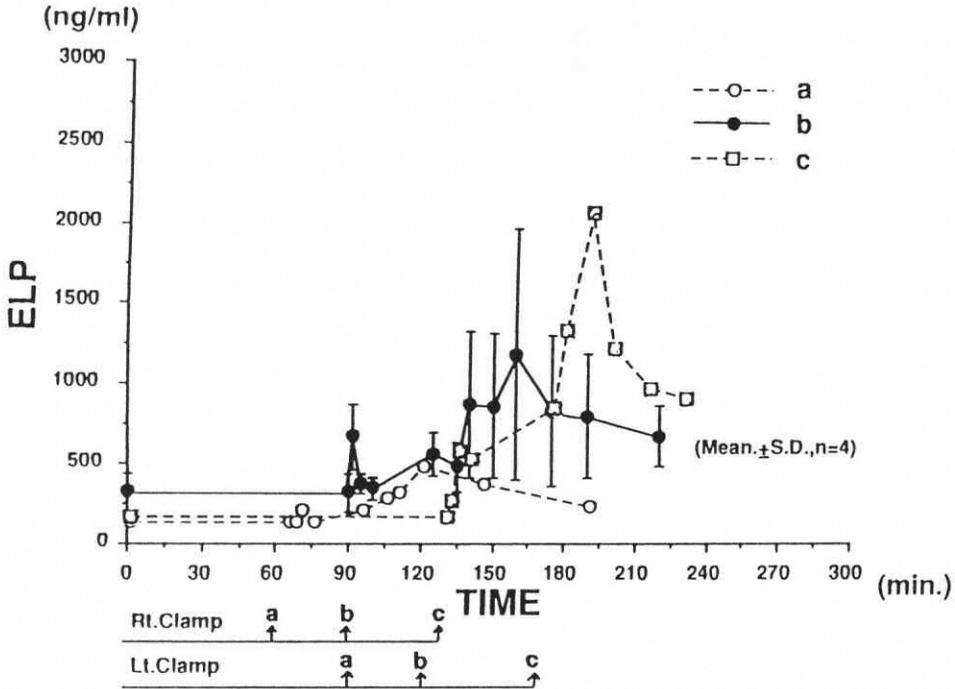


Fig. 7 虚血、再灌流時における顆粒球エラスターゼの変動

血栓部位の成否の確認を従来の冠動脈造影によるのではなく、今回示したマーカーにより確認できれば、AMI 診断後、直ちにどこの病院でも治療ができ、かつ患者への負担が軽減される。

ま と め

心筋逸脱酵素はほとんど wash out 現象を示すので梗塞量を見誤る欠点があるが、再灌流療法の成否判定に应用できる。

(1) 従来から用いている CK-MB も減少率を調べることにより再灌流療法の成功、非成功群で差を生じるが、オーバーラップする部分が多い。(特に CK-MB 活性値)

(2) 急性心筋梗塞の早期診断マーカー(発作後約 4~10h)である m-AST/s-AST 比, myoglobin, CK-MM isoform 比 (CK-MM₃/MM₁) も減少率を調べることにより比較的特異に再灌流療法の成否判定に应用可能であるが、減少する時間が短いため細かく採血しないとイケない。

(3) Troponin. T は上昇率, 減少率, 14h 値/38

h 値比において特異的に再灌流療法の成否判定ができ、時間採血も長く取れる。(その他, AMI の早期診断および慢性期心機能の評価ができる。)

(4) AMI の予後として重要な顆粒球エラスターゼ値は虚血時間と比例し、さらに wash out 現象を示す。

文 献

- 1) 佐藤雅志: 免疫阻害法による CK-MB. 臨床病理 (1991) 39, 1129-1134.
- 2) 米田孝司, 他: Latex microparticle を用いた全自動 EIA 装置 IMx による CK-MB タンパク量測定 of 基礎的検討および臨床的評価機器・試薬 (1991) 14, 453-460.
- 3) 片山善章, 他: 循環器不全の管理と検査情報. 臨床病理 (1990) 38, 553-558.
- 4) Yoneda, K., et. al.: Early detection of successful reperfusion by mitochondria-AST/soluble-AST ratio after acute myocardial infarction. Progress in Clin Biochem (1992) 915-

- 916.
- 5) 片山善章, 他: ラテックス凝集比濁法を用いた血清ミオグロビン測定による急性心筋梗塞の早期診断および再灌流療法の早期成否判定. 臨床病理 (1991) **39**, 1155—1160.
 - 6) 米田孝司, 他: Creatine Kinase isoforms 測定による急性心筋梗塞後の再灌流及び再発作検出の早期診断. 臨床病理 (1991) **39**, 3893—397.
 - 7) 米田孝司, 他: トロポニンT測定による急性心筋梗塞時の診断的評価および再灌流療法成否判定に関する研究. 医学と薬学 (1991) **26**, 505—518.
 - 8) 米田孝司, 他: 血清 troponin-T による急性心筋梗塞慢性期の心機能評価. 臨床病理 (補冊) (1993) **41**, 377.
 - 9) 米田孝司, 他: 心筋虚血—再灌流—梗塞時における病態生化学的研究 (第一報). 臨床病理 (補冊) (1992) **40**, 94.