

急性前壁梗塞再疎通成功例における Creatine Kinase 晩期ピークの臨床的 意義

Clinical Significance of Late Peak For- mation of Creatine Kinase in Patients With Acute Anterior Myocardial In- farction After Successful Reperfusion

小菅 雅美
木村 一雄
根本 豊治
清水 智明
持田 泰行
中尾 正行
日比 潔
杉山 貢
石川 利之*
久慈 直光*
宮崎 直道*
柄久保 修*
石井 當男*

Masami KOSUGE
Kazuo KIMURA
Toyoji NEMOTO
Tomoaki SHIMIZU
Yasuyuki MOCHIDA
Masayuki NAKAO
Kiyoshi HIBI
Mitsugi SUGIYAMA
Toshiyuki ISHIKAWA*
Naomitsu KUJI*
Naomichi MIYAZAKI*
Osamu TOCHIKUBO*
Masao ISHII*

Abstract

Generally, the time from the onset of acute myocardial infarction (MI) to peak serum creatine kinase (CK) activity is short in patients with acute MI after successful reperfusion. However, in some patients peak CK is observed more than 16 hours after the onset of acute MI despite successful reperfusion. To elucidate the clinical characteristics of patients with late peak CK, CK activity was examined in 55 patients (mean age: 57.5 ± 10.2 years) with initial acute anterior MI after successful reperfusion. All patients had coronary reflow (TIMI grade 3) within 6 hours after onset of acute MI and no subsequent reocclusion for at least 14 days. The patients were classified into two groups: group E, 41 patients with peak CK observed within 16 hours of onset of acute MI (mean 8.7 hours), and group L, 14 patients with peak CK observed after more than 16 hours (mean 18.7 hours). Although there were no significant differences in the time elapsed between the two groups, the mean peak CK was significantly lower in group L than in group E ($2,179 \pm 861$ vs $5,379 \pm 2,569$ mU/ml, $p < 0.01$). Well-developed collateral supplies to the infarcted area before reperfusion were observed more frequently in group L (79% vs 24%, $p < 0.01$). The sum of ST elevation in all leads before reperfusion was lower in group L (12 ± 7 vs 20 ± 12 mm, $p < 0.01$) and additional ST elevation during reperfusion was not observed in group L (0% vs 56%, $p < 0.01$). At day of 14 of acute MI, left ventricular ejection fraction ($56 \pm 11\%$ vs $45 \pm 9\%$, $p < 0.01$) and regional wall motion (-1.5 ± 0.8 vs -2.6 ± 0.8 , $p < 0.01$) were significantly improved, and percent abnormally contracting segments (13.7 ± 11.3 vs 30.0 ± 16.2 , $p < 0.01$) were significantly less in group L than in group E.

Late peak CK was observed in a relatively small number of patients with initial anterior acute MI after

横浜市立大学医学部附属浦舟病院 救命救急センター, *第二内科: 〒232 横浜市南区浦舟町 3-46

The Critical Care and Emergency Medical Center and *The Second Department of Internal Medicine, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama

Address for reprints: KOSUGE M, MD, The Critical Care and Emergency Medical Center, Yokohama City University School of Medicine, Urafune-cho 3-46, Minami-ku, Yokohama 232

Manuscript received January 12, 1995; accepted March 29, 1995

successful reperfusion. In patients with late peak CK, left ventricular function at discharge is well preserved, because myocardial damage before reperfusion and reperfusion injury are not serious.

Key Words

myocardial infarction, creatine kinase, reperfusion

はじめに

急性心筋梗塞において発症早期の冠動脈再疎通は梗塞サイズを縮小し、急性期および慢性期予後を改善することが報告され¹⁾、血栓溶解療法や経皮的冠動脈形成術 (percutaneous transluminal coronary angioplasty: PTCA) による再疎通療法が広く普及してきた。冠動脈再疎通後には、胸痛の急速な軽減や不整脈の出現、心電図では ST 偏位の急速な改善など特異な変化がもたらされることが報告されている^{2,3)}。その一つとして、早期再疎通例では心筋逸脱酵素 (creatin kinase: CK) のピーク時間が早くなる現象が報告されており、再疎通の有無の判定にも有用な指標とされている⁴⁾。しかし临床上、冠動脈造影で早期再疎通を確認したにもかかわらず、CK のピーク時間が発症 16 時間以降にみられる症例をしばしば経験する。このような早期再疎通後に CK が早期ピークを形成しない症例は従来注目されておらず、報告も少ない。そこで本研究では、急性心筋梗塞早期再疎通成功例におけるこれら CK 晩期ピーク例の臨床像を検討した。

対象と方法

対象は 1991 年 5 月-1994 年 8 月に当センター CCU に入院した初回前壁梗塞のうち、発症 6 時間以内 (平均 4.0 ± 1.9 時間) かつ退院時 (平均 14 日後) に冠動脈造影および左室造影を施行し、急性期冠動脈造影時に梗塞責任部位 (分節 6: 39 例, または分節 7: 16 例) の完全閉塞および TIMI grade 3 の再疎通を確認した連続 55 例 (男 45 例, 女 10 例, 年齢 29-73 歳, 平均年齢 57.5 ± 10.2 歳) である。再疎通の方法は血栓溶解療法が 41 例, PTCA が 14 例であった。急性心筋梗塞の診断は特徴的な胸痛, 標準 12 誘導心電図, 心筋逸脱酵素の上昇によった。非 Q 波梗塞, 心室内伝導障害の合併例, 退院時の冠動脈造影で再閉塞が認められた例や入院中の再梗塞例は対象から除外した。急性期冠動脈造影で 1 枝病変 (AHA 分類の 75% 以上の有意狭窄) は 48 例, 2 枝病変 5 例, 3 枝病変が 2 例であった。薬物治療は梗

塞発症後, 硝酸薬, Ca 拮抗薬の投与を主とし, ACE 阻害薬や β 遮断薬は投与しなかった。CK の測定を発症 24 時間までは 3 時間ごと, 2 日以降 7 日までは 6 時間ごと, 以後 12 時間ごとに行った。対象を CK のピーク時間が急性心筋梗塞発症後 16 時間未満の早期群と 16 時間以降の晩期群とに分け, 臨床像を比較検討した。また Shell ら⁵⁾ の方法により, CK 活性の経時的变化から Kd (CK の血中からの消失率) を求め, CK 総流出量 (Σ CK) を算出した。さらに, CK の経時的变化に関与する因子を解明するため以下の臨床像の検討を行った。

1. 標準 12 誘導心電図

再疎通直前, 再疎通時の心電図から全誘導における J 点での ST 上昇の総和 (Σ ST) を測定した。また再疎通直前の心電図での J 点での 1 mm 以上の ST 上昇を認めた誘導数, 異常 Q 波数および V_1 - V_6 誘導の R 波高の総和 (Σ R) についても検討した。

2. 梗塞前状態

梗塞前狭心症の有無について検討し, 梗塞前狭心症を有する例では, さらに最終の狭心痛が梗塞発症前 24 時間以内であったかどうかを評価した。

3. 左室造影

左心機能評価として急性期および退院時の左室駆出率 (left ventricular ejection fraction: LVEF) を求め, 局所壁運動の解析には Sheehan らのセンターライン法⁶⁾より梗塞部局所壁運動 [standard deviation (SD)/chord] を計測した。また梗塞サイズの指標として同じくセンターライン法を用いて, 正常心に比し $-2SD$ 以下の短縮分画を示したコード数を求めた梗塞周囲径比 (abnormally contracting segment: %ACS) を算出した。得られたデータは平均 \pm 標準偏差 (SD) で表し, 統計処理は χ^2 検定および Student's *t* 検定を用い, $p < 0.05$ を統計学的に有意差の判定とした。

結 果

1. 患者背景

早期群は41例、晩期群は14例であった(Fig. 1)。早期群で男性の比率が多かったが、両群間で平均年齢、梗塞発症から再疎通までの時間に有意差は認められなかった(Table 1)。

2. CKの経時的变化に関する検討

CKのピーク時間は早期群に比し晩期群で有意に長く、CKのピーク値は晩期群で有意に小であった(Table 2, Fig. 2)。Kdは両群間で有意差が認められず、 Σ CKは晩期群で有意に小であった(Table 2)。

3. 臨床像に関する検討

1) 心電図所見に関する検討

再疎通直前の心電図所見：早期群に比し晩期群では、再疎通直前の Σ STは小さく、ST上昇が認められた誘導数および異常Q波数は少なく、 Σ Rは大きかった(Table 3)。

再疎通時のST再上昇：再疎通時のST再上昇(Σ ST ≥ 5 mm)は早期群で高率に発生したが、晩期群では出現しなかった。また再疎通時の心室頻拍の出現頻度は早期群に比し、晩期群で有意に少なかった(Table 3)。

2) 梗塞前状態

梗塞前狭心症は早期群に比し、晩期群で高率に認められたが(21/41 vs 10/14例, $p < 0.05$)、発症前24時間以内に最終の狭心痛があった例の頻度には差がなかった(16/41 vs 6/14例, 有意差なし)。

3) 冠動脈造影および左室造影所見

再疎通前のRentrop 2以上の側副路は早期群に比し、晩期群で高率に認められた。再疎通療法終了後および退院時のデンスITメトリー法により求めた梗塞責任部位の狭窄度は両群で差を認めなかった。また急性期および退院時の左室造影所見では早期群に比し、晩期群は左室駆出率が有意に高く、梗塞部局所壁運動は良好であり、%ACSも小さく、晩期群では左心機能が良好であることが示された(Table 4)。

考 察

冠動脈閉塞後に再疎通すると血中CK活性値は急激に上昇し、再疎通しない場合に比べてより早期にピーク

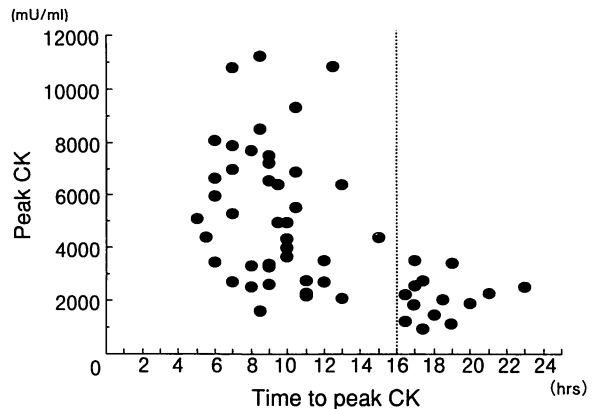


Fig. 1 Peak creatine kinase (CK) and time to peak CK for all patients. Patients were divided into two (early and late) groups according to time to peak CK = 16.

Table 1 Patient characteristics

	Group E (n=41)	Group L (n=14)	p value
Age (yrs)	57.6 \pm 9.4	55.9 \pm 9.6	NS
Gender (male/female)	37/4	8/6	<0.05
Time from onset (hrs)	3.9 \pm 2.0	4.2 \pm 1.6	NS

Group E: time to peak CK < 16 hrs.

Group L: time to peak CK > 16 hrs.

NS = not significant.

Table 2 Serum enzymatic data

	Group E (n=41)	Group L (n=14)	p value
Time to peak CK (hrs)	8.7 \pm 2.3	18.7 \pm 2.9	<0.01
Peak CK (mU/ml)	5,379 \pm 2,569	2,179 \pm 861	<0.01
Kd	0.048 \pm 0.009	0.046 \pm 0.008	NS
Σ CK (mU/ml)	6,878 \pm 3,131	3,200 \pm 1,385	<0.01

Kd = serum CK disappearance rate; Σ CK = cumulative CK release. Other abbreviations as in Fig. 1, Table 1.

クを形成することが報告されている⁷⁻⁹⁾。Goreら⁴⁾は血栓溶解療法施行後の急性心筋梗塞で、CKのピーク時間が発症16時間以降にみられる再疎通例はまれであると報告しており、CKの早期ピークは早期再疎通の有無の判定に用いられてきた。

今回われわれは、早期再疎通に成功したにもかかわらず、CKがこのような早期ピークを形成せず、ピークが発症16時間以降にみられる症例に着目し、その臨床像について検討した。今回の検討では、対象を急性心筋梗塞発症6時間以内に再疎通に成功し退院時に梗塞責任部位が開存していた初回前壁梗塞とし、従来からの報告にあるCKが早期にピークを形成する早期

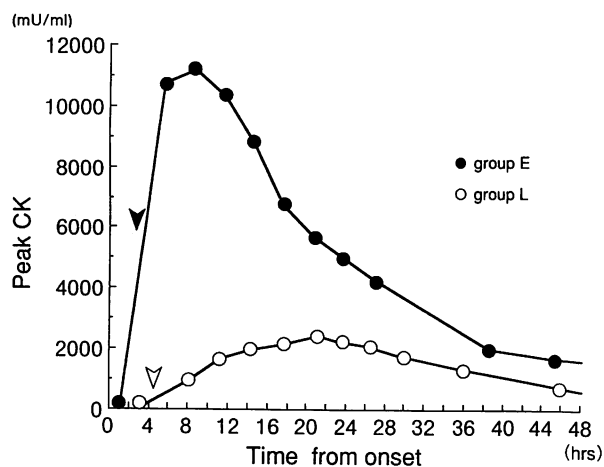


Fig. 2 Typical serial serum CK activity levels of patients in group E (closed circles) and group L (open circles)
Arrows show coronary reperfusion.
Abbreviation as in Fig. 1.

Table 3 Electrocardiographic data

	Group E (n=41)	Group L (n=14)	p value
Before reperfusion therapy			
Σ ST (mm)	20.4±11.7	11.6±7.1	<0.01
n-ST	6.0±1.5	4.7±1.7	<0.01
n-Q	3.2±2.3	2.0±2.4	<0.05
Σ R (mm)	26.7±20.6	42.9±22.5	<0.01
During reperfusion			
Additional ST elevation (Σ ST \geq 5 mm)	23 (56%)	0 (0%)	<0.01
Arrhythmias	20 (49%)	1 (7%)	<0.01

Σ ST=sum of ST elevation in all leads; n-ST=number of leads with ST elevation; n-Q=number of leads with abnormal Q wave; Σ R=sum of R amplitude in V₁-V₆.

ピーク例と、臨床像を比較検討した。

今回の検討では早期再疎通成功例 55 例中、晚期ピーク例は 14 例 (25%) であった。CK のピーク時間は再疎通後の残存狭窄が高度であったり、再閉塞あるいは間欠性冠閉塞が生じるとその解釈が困難となる。しかし今回の検討では、再疎通療法終了時の再疎通の程度は全例 TIMI 3 であり、早期群と晚期群との間に再疎通後の残存狭窄の程度に差はなかった。また臨床症状や心電図所見、CK の経時的变化からみて再閉塞や間欠性閉塞が生じた可能性は少ないと思われた。

再疎通直前の心電図所見では晚期ピーク例は早期ピーク例に比べ、 Σ ST は小さく、ST 上昇の誘導数および異常 Q 波数は少なく、 Σ R は大きかった。再疎通前の Σ ST および ST 上昇の誘導数は心筋障害の程度を反

Table 4 Angiographic data

	Group E (n=41)	Group L (n=14)	p value
Causative lesion			
Segment 6/7	29/12	8/6	NS
Collaterals \geq grade 2	10 (24%)	11 (79%)	<0.01
Stenosis diameter (%)			
Acute phase	76.4±11.0	75.4±9.8	NS
Chronic phase	67.5±19.3	65.4±15.8	NS
LVG: Acute phase			
LVEF (%)	43.4±8.8	51.8±4.7	<0.01
SD/chord	-3.2±0.7	-2.7±0.7	<0.01
%ACS	37.5±12.4	27.0±7.8	<0.01
LVG: Chronic phase			
LVEF (%)	45.4±9.4	55.8±11.2	<0.01
SD/chord	-2.6±0.8	-1.5±0.8	<0.01
%ACS	30.0±16.2	13.7±11.3	<0.01

LVG=left ventriculogram; LVEF=left ventricular ejection fraction; SD=standard deviation; %ACS=abnormally contracting segment. Other abbreviation as in Table 1.

映し、梗塞サイズの指標となることが報告されており¹⁰⁾、この結果から晚期ピーク例は再疎通前の心筋障害の程度が軽く、梗塞の進展が遅いと考えられた。このことは急性期の左室造影所見でも晚期ピーク例は早期ピーク例に比し、左心機能が良好であったという所見とも一致した。晚期ピーク例で梗塞の進展が抑制された機序としては、梗塞前狭心症が高率で、急性期の側副路が良好であったことが関与していると考えられたが、最終の狭心痛の発症前 24 時間以内の有無では差がなく、preconditioning 効果¹¹⁾については明らかではなかった。また晚期ピーク例では再疎通時の ST 再上昇、心室頻拍の出現頻度が少なく、再灌流障害が少ないことが示唆された。以上のことから、晚期ピーク例では再疎通前の心筋障害が軽度で、再灌流障害が少なく、退院時左心機能が良好であったと思われる。

冠動脈再疎通後の急激な CK 流出は、血流の再開により梗塞部心筋からの血中への遊出が促進された洗い出し現象によるとの報告もあるが⁹⁾、再灌流障害を反映するとの報告もある^{12,13)}。心筋細胞内の酵素や蛋白が血中に遊出するためには、心筋障害による細胞膜の崩壊が必要であり、通常、梗塞発症後数時間を要するとされている¹⁴⁾。さらにこれらの物質は、心筋細胞の細胞膜透過性亢進のみによっても、細胞外に逸脱して血中に遊出するとされている¹⁵⁾。冠動脈の閉塞した時点から、心筋細胞では梗塞部の壊死過程や周辺部での

虚血が進み心筋障害が進行していき、同時に心筋細胞の細胞膜も透過性が亢進し、さらには崩壊へと進行していく。冠動脈の再疎通によりCKが梗塞部心筋から細胞膜を通して急激に血中に遊出するためには、心筋細胞壊死があるレベルまで進行し、細胞膜の透過性が亢進するか、その構造が崩壊していることが必要であり、再灌流障害による細胞膜障害をはじめとした心筋細胞障害は、このCKの血中への遊出をさらに促進する。しかし、晩期ピーク例では梗塞の進展が抑制されているとともに、再灌流障害が軽度なために、再疎通したにもかかわらずCKは血中へ急激に遊出せずに漸増していくパターンを示した可能性が考えられる。ただし、これはあくまでも推測の域を越えていない。心筋細胞が虚血により可逆的な障害から不可逆的な障害すなわち壊死へ至る過程は複雑であり、さらに冠動脈再疎通には多くの要素が絡んできて、その全容を明らかにすることは非常に難しい。今後、こうした方面での研究が進むことにより、急性心筋梗塞における梗塞進展の理解がいつそう深まることが期待される。

これまでの報告では、CKのピークが早期にみられることは、梗塞責任血管が再疎通したことを示すとされてきたが、今回の検討から再疎通成功例の中にもCKのピーク時間が発症16時間以降にみられる症例が存在し、このような晩期ピークを示す症例では退院時左心機能が良好であることが示された。再疎通療法施行例でのCKの経時変化を評価するさいには、本研究の結果も考慮する必要があると思われた。

結 語

発症6時間以内の完全閉塞ならびに再疎通と平均14日後に梗塞責任血管の開存を確認した初回前壁梗塞で、CKのピーク時間が発症16時間以降にみられる症例(晩期ピーク例)の臨床像について検討した。

1. 今回の検討では急性心筋梗塞早期再疎通成功例55例中、晩期ピーク例は14例(24%)であった。

2. 晩期ピーク例は再疎通前の心筋障害が軽度で、再灌流障害が少なく、退院時左心機能が良好であった。

要 約

急性心筋梗塞再疎通成功例ではCKのピーク時間が早くなることが報告されているが、早期再疎通にもかかわらず、CKのピークが発症16時間以降にみられる症例もある。本研究では急性心筋梗塞早期再疎通成功例におけるこれら晩期ピーク例の臨床像を検討した。

対象は急性心筋梗塞発症6時間以内の再疎通に成功し、退院時(平均14日後)に同部位が開存していた初回前壁梗塞55例(平均年齢 57.5 ± 10.2 歳)で、CKのピーク時間が梗塞発症16時間未満の早期群41例(平均8.7時間)と16時間以降の晩期群14例(平均18.7時間)に分類し、臨床像および退院時左心機能を比較検討した。両群で再疎通時間、急性期再疎通療法終了時の再灌流の程度に差はなかった。晩期群は早期群に比べCKのピーク値が小さく($2,179 \pm 861$ vs $5,379 \pm 2,569$ mU/ml, $p < 0.01$)、再疎通前にRentrop 2以上の側副路を高率に認めた(79% vs 24%, $p < 0.01$)。再疎通前の標準12誘導心電図で全誘導の Σ STは早期群に比べ晩期群で小さく(12 ± 7 vs 20 ± 12 mm, $p < 0.01$)、再疎通時のST再上昇は早期群でのみ認めた(0% vs 56%, $p < 0.01$)。また退院時の左室造影所見では、早期群に比べ晩期群で左室駆出率が高く($56 \pm 11\%$ vs $45 \pm 9\%$, $p < 0.01$)、梗塞部の局所壁運動が良好で(-1.5 ± 0.8 vs -2.6 ± 0.8 , $p < 0.01$)、梗塞周径比が小さかった(13.7 ± 11.3 vs 30.0 ± 16.2 , $p < 0.01$)。

以上より、急性心筋梗塞早期再疎通成功例の中にもCKのピークが発症16時間以降の症例が存在し、これらの症例では再疎通前の心筋障害の程度が軽く、再灌流障害が少なく、退院時左心機能が良好であることが示唆された。

J Cardiol 1995; 26: 1-6

文 献

- 1) Braunwald E: Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival: Should the paradigm be expanded? *Circulation* 1989; **79**: 441-444
- 2) Krucoff MW, Green CE, Satler LF, Miller FC, Pallas RS, Kent KM, Negro AAD, Pearle DL, Fletcher RD, Rackley CE: Non-invasive detection of coronary artery patency using continuous ST-segment monitoring. *Am J Cardiol* 1986; **57**: 916-922
- 3) Blanke H, Scherff F, Karsch KR, Levine RA, Smith H, Rentrop P: Electrocardiographic changes after streptokinase-induced recanalization in patients with acute left anterior descending artery obstruction. *Circulation* 1983; **68**: 406-412
- 4) Gore JM, Roberts R, Ball SP, Montero A, Goldberg RJ, Dalen JE: Peak creatine kinase as a measure of effectiveness of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; **59**: 1234-1238
- 5) Shell WE, Kjekshus JK, Sobel BE: 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* 1971; **50**: 2614-2625
- 6) Sheehan FH, Bolson EL, Dodge HT, Mathey DG, Schofer J, Woo HW: Advantages and applications of the centerline method for characterizing regional ventricular function. *Circulation* 1986; **74**: 293-305
- 7) Shell W, Mickle DK, Swan HJC: Effects of nonsurgical myocardial reperfusion on plasma creatine kinase kinetics in man. *Am Heart J* 1983; **106**: 665-669
- 8) Vatner SF, Baig H, Manders WH, Maroko PR: Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. *J Clin Invest* 1978; **61**: 1048-1056
- 9) Blanke H, von Hardenberg D, Cohen M, Kaiser H, Karsch KR, Holt J, Smith H, Rentrop P: Patterns of creatine kinase release during acute myocardial infarction after nonsurgical reperfusion: Comparison with conventional treatment and correlation with infarct size. *J Am Coll Cardiol* 1983; **3**: 675-680
- 10) Aldrich HR, Wagner NB, Boswick J, Corsa AT, Jones MG, Grande P, Lee KL, Wagner GS: Use of initial ST-segment deviation for prediction of final electrocardiographic size of acute myocardial infarcts. *Am J Cardiol* 1988; **61**: 749-753
- 11) Fuji H, Minamino T: Clinical ischemic preconditioning in myocardial infarction. *Kokyu to Junkan* 1994; **42**: 239-243 (in Japanese)
- 12) Ganote CE, Worstell J, Kaltenbach JP: Oxygen-induced enzyme release after irreversible myocardial injury. *Am J Pathol* 1976; **84**: 327-350
- 13) Laarse A, Wall EE, Pol RC, Vermeer F, Verheugt FWA, Krauss XH, Bar FWHM, Hermens WT, Willems GM, Simoons ML: Rapid enzyme release from acutely infarcted myocardium after early thrombolytic therapy: Washout or reperfusion damage? *Am Heart J* 1988; **115**: 711-716
- 14) 横山光宏: 血清酵素その他の生化学的検査. *in* 心筋梗塞(井村裕夫編). 中山書店, 東京, 1990; pp 109-116
- 15) 矢崎義雄: 急性心筋梗塞におけるミオシン軽鎖測定の臨床的意義. *心臓* 1992; **24**: 289-290