

実験的心筋梗塞に因る血清の生化学的变化 特に血清トランスアミナーゼの 変動とその診断的意義*

山口県立医科大学外科学教室第1講座（指導：松本 彰 教授）

八 牧 力 雄 中 野 洋

〔原稿受付 昭和33年12月7日〕

CHANGES OF SERUM TRANSAMINASE ACTIVITY FOLLOWING EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION; DIAGNOSTIC EVALUATION

by

RIKIO YAMAKI and HIROSHI NAKANO

From the 1st. Surgical Division, Yamaguchi Medical School
(Director : Prof. Dr. AKIRA MATSUMOTO)

In dogs, acute myocardial infarction was produced by ligation of the circumflex branch of the left coronary artery. Changes of serum transaminase (GO-T and GP-T) activity were followed up from time to time, and evaluated diagnostically. For comparison, other various examinations on blood were made; estimations of leucocyte count, blood sedimentation rate, hematocrit, serum protein and cholinesterase, NPN, and urea-N. Electrocardiographic changes in Lead III were also followed up at suitable intervals.

(i) Compared with the controls, it was found that serum transaminase activity, leucocyte count and the electrocardiogram changed closely connected with infarction.

(ii) Serum transaminase activity rose promptly with peak levels appearing within 2 days and then decreased, early abruptly and later gradually, to initial values after about a week. GO-T proves particularly useful in deciding whether acute heart muscle cell damage has occurred, because this enzyme increases more than GP-T following infarction.

(iii) Analysis of the homogenates of the infarcted heart muscle showed a marked decrease in the transaminase activity.

(iv) There was a linear correlation between the amount of infarction estimated

* 本論文の要旨は第11回日本胸部外科学会総会（昭和33年9月26日，東京）で発表した。

at autopsy according to UCHIYAMA (J. J. A. T. S., 6, 289, 1958) and the maximal rise in serum GO-T activity. As to GP-T, such a matter was not found. Not only the presence of infarction but also the extent of the damage can be known by serial estimations of serum GO-T.

(v) In regard to duration of increase, leucocyte count changed almost in the same manner as serum transaminase activity, but there was no direct correlation between them. An abrupt recurrent elevation of leucocyte count was due to acute infection.

(vi) In the electrocardiogram, the T wave became of ischemic character immediately after the onset of infarction, and then the ST-segment elevated. A week after the ST segment became again isoelectrical and the initial complex assumed a "QS-type", sometimes accompanied by a tall dome-like T wave.

結 言

冠不全の外科的治療の適応を決定するにあたり新しい心筋梗塞発生の有無を知ることが重要である。何故ならば梗塞の急性期に於ける手術は危険であると共に、もし梗塞に耐え得ればその後自然に代償機構が起るからである。従つて手術は発作後少くとも4~6ヵ月後に行われねばならない²⁾。

従来心筋梗塞の診断には心電図が最も大きな役割を演じて来たが、1954年 LaDue 等⁶⁾ は本症発生後血清トランスアミネース（以後「ト」と略称する）の活性度が急激に上昇することを報告して以来このことの診断的価値が重視されるに至つた。

「ト」はアミノ酸と α -ケト酸との間のアミノ基転移を司る酵素で、可逆的なアミノ基転移を行うことによりアミノ酸を新しく合成し得る点で重要なものである。現在これにはグルタミン酸・オキサロ酢酸「ト」(GO-T)とグルタミン酸・焦性葡萄糖「ト」(GP-T)の2種があり、前者の活性値は心筋で最も高く、肝、骨格筋、腎、脾、膵、肺の順序となり、後者は肝に最も多く含まれ、腎、心筋、骨格筋がこれに次ぐと云われている¹³⁾。

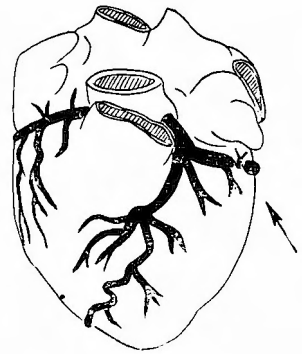
吾々は心筋梗塞が発生した場合、如何にして最も早期且正確にこれを診断することが出来るかを知る目的で本実験を行った。

方 法

体重10kg内外の雄犬5匹を用い、バルビツレート静脈麻酔下に気管内に挿管し、純酸素の陽圧呼吸を行いつつ左側第4肋間で開胸し、心膜切開後左心耳をSatinsky氏鉗子で挟みこれを挙上し、左冠動脈回旋

枝を分岐部より3.4cm末梢部で周囲より剝離した後絹糸を通し、心筋梗塞を生ぜしめるため結紮の用意をした(Fig. 1)。ここで乾燥滅菌した注射器で肺動脈

Fig.1 LIGATION OF THE CIRCUMFLEX BRANCH OF THE LEFT CORONARY ARTERY



を穿刺し約4ccの血液を採取した。回旋枝結紮後15分で再び前述の如く採血し閉胸して手術を終つた。その後6時間、12時間、1, 2, 3, ……、7日に足静脈より採血し、各々の血液に就いて血清「ト」、白血球数、血沈、Ht、血清蛋白、血清コリンエステラーゼ、NPN、尿素Nを測定した。血清「ト」の測定は Reitman, 及び Frankel¹⁰⁾に従つた。

尚お回旋枝結紮により梗塞は左心室壁の後側部に生ずるので結紮前、直後、15分後にそれぞれ第3誘導で心電図を撮り、更に1週間及び2週間後に手術時と同じ条件下で、即ちバルビツレート静脈麻酔下に純酸素による陽圧呼吸を行いつつ右側臥位で心電図を記録した。

対照として4匹の犬を用い上記と全く同様の方法で心臓切開迄を行い、これらに対しても梗塞犬と同様の検査を施行した。

実験犬は屠殺後心臓を剔出し、梗塞部心筋の1gより得られたホモネート中の「ト」を測定し、正常心筋のそれと比較した。

梗塞の大きさは内山¹³⁾に従い梗塞面積率、即ち

$\frac{\text{梗塞心表面積}}{\text{予想心表面積}} \times 100(\%)$ を以て表わした。

成績及び考案

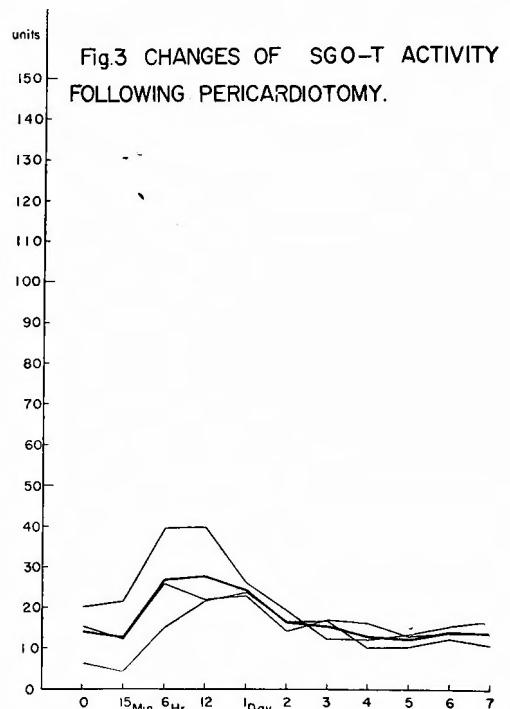
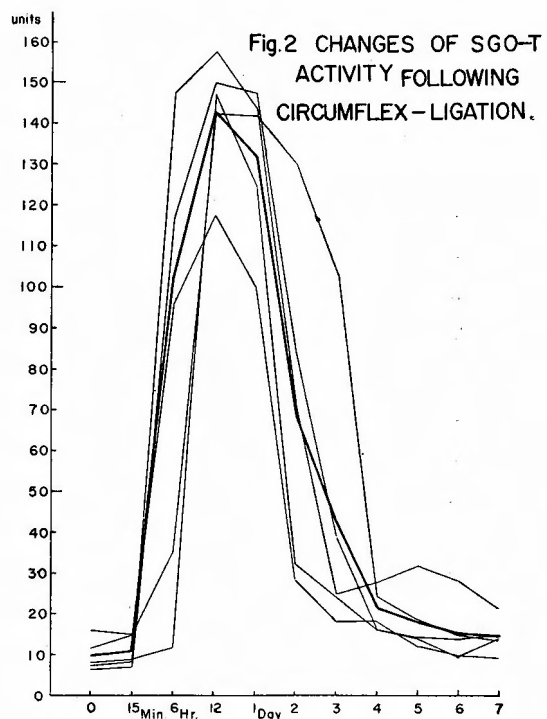
(1) 血清「ト」(GO-T 及び GP-T) の変動

血清 GO-T (Fig. 2) は全例に於て10単位前後であつたものが回旋枝結紮後急激に増加し、12時間後には最高値(結紮前の10数倍)に達した。2日後より急激に減少し、以後漸減して7日後には略々結紮前の値に復帰した。術後24時間で200単位以上の値を示した1例はその後間もなく死亡した。対照犬では GO-T の変動は遙かに僅少である (Fig. 3)。血清 GP-T も (Fig. 4, 5) 梗塞発生後は増加し、12時間から2日の間で最高値に達するが GO-T 程著明ではなく、正常値に復帰することはより緩慢で7日後でも元の値より稍々高い。

血清 GO-T 及び GP-T の最高値と梗塞面積率との関係を見るに、前者は大体正比例するが後者ではこのような関係は認められなかつた (Fig. 6, 7)。この検査は術後7日目に屠殺された犬に就いてのみ行われた。

表の如く梗塞部心筋では正常心筋に比較しての GO-T の平均値は500倍稀釈では略々 1/4, 2,000倍稀釈では 1/7, GP-T は500倍稀釈で 1/4, 2,000倍稀釈で 1/2 に減少している。

LaDue 等⁵⁾⁷⁾によれば血清 GO-T は人間に於て心筋梗塞発生後24時間以内に正常値 (10~40単位) の 2~20倍に上昇し、3~6日で日に復し、実験的心筋梗塞でも9~23時間後に最高値 (正常値の20~30倍) に達し、上昇期間は大きな梗塞では4~5日、小さなものでは24時間と云われている。吾々の実験結果も大体これと一致している。心筋内の GO-T は血清の 5,000~10,000倍, GP-T は 1,000 倍で、前者は心筋障害の程度に比例して血清内で増加するが、後者は増加しても前者程でなく、むしろ急性肝細胞損傷の場合に著しい変動を来すと云われている。吾々の実験では梗塞面積率と血清 GO-T の最高値は大体比例したが血清 GP-T には



このようなことは認められなかつた。もし梗塞面積率が梗塞の大きさを表わすものと仮定すればこの間の消

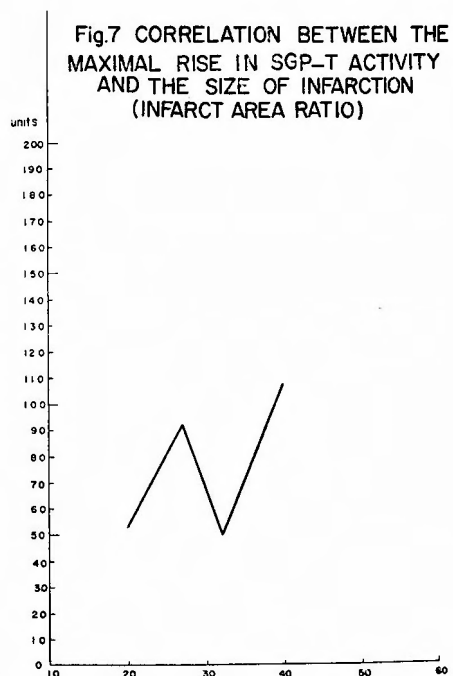
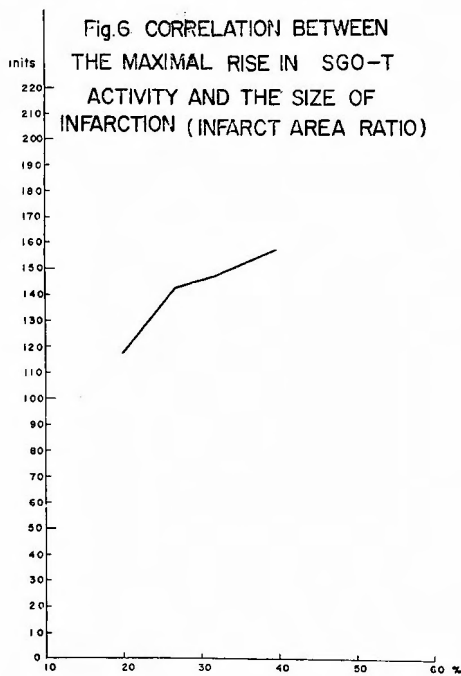
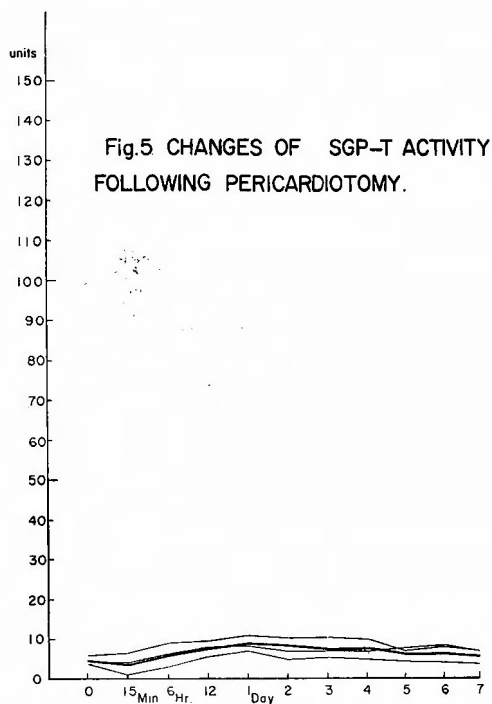
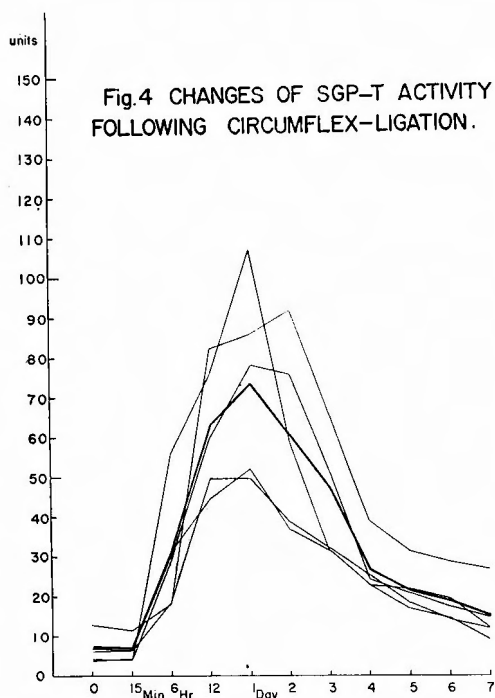


Table GO-T and GP-T Activity in Normal and Infarcted Myocardium.

		GO-T × 500 × 2,000		GP-T × 500 × 2,000	
Control Dogs	No. 8	40.0	21.6	7.0	0
	No. 9	38.0	16.2	7.0	0
	No. 0	38.0	12.0	14.8	2.5
	Mean	38.6	16.6	9.6	0.83
Infarcted Dogs	No. 1	19.6	5.3	1.0	0
	No. 3	7.8	2.4	2.2	1.2
	No. 4	6.5	2.0	2.5	0
	No. 6	4.5	0.5	4.9	0
	No. 7	5.2	1.5	1.0	1.0
	Mean	8.73	2.34	2.34	0.44

息を物語るものであろう。Agress 等によれば人間で急性心筋梗塞後血清 GO-T の活性値が300単位以上に上昇した大抵の患者は死亡したと云うが、吾々の実験でも梗塞発生後 200 単位以上を示した 1 例は間もなく死亡している。梗塞を来すと心筋内のGO-T及びGP-Tは時と共に減少し、正常心筋の 1/5 に達すると報告されているが、これも吾々の実験結果と一致している。

Chesler³⁾ はデフテリヤによる心筋炎、Fahlgren 等⁴⁾ はバルビタール中毒による骨格筋壊死、Madsen 等⁵⁾ は実質性肝疾患により血清「ト」が上昇すると報告している。従つてこれが心筋梗塞によると云わんが為には先づ以上の疾患を除外する必要がある。対照犬に於ても軽度の血清「ト」の上昇を認めたが、これは開胸に伴う胸壁筋の損傷が主因と推定される。

血清 GO-T の活性値は中枢神経の損傷、感染、変性、腫瘍、アレルギー、妊娠、分娩によつて影響されず、極めて特異な場合にのみ変動する故に心筋梗塞に於ける診断的価値は大きいと云うことが出来る。

(2) 白血球数の変動

梗塞犬の 5 例中 3 例は 6 時間から 12 時間後に白血球数は最高となり、2 例は 2 日後に最高値を示した。術後 5 日から 7 日で大体術前値に戻るが、この頃より再び増加するのは感染によるものと推定される (Fig. 8)。対照犬でも白血球増多を見るが、梗塞犬に比較して遙かに軽度であつた (Fig. 9)。

心筋梗塞が発生すれば壊死組織に対する全身反応として白血球増多を来すことは容易に理解出来るが、これは非特異的反応であるが故に診断にあたり慎重を要

Fig.8 CHANGES OF LEUCOCYTE COUNT FOLLOWING CIRCUMFLEX-LIGATION.

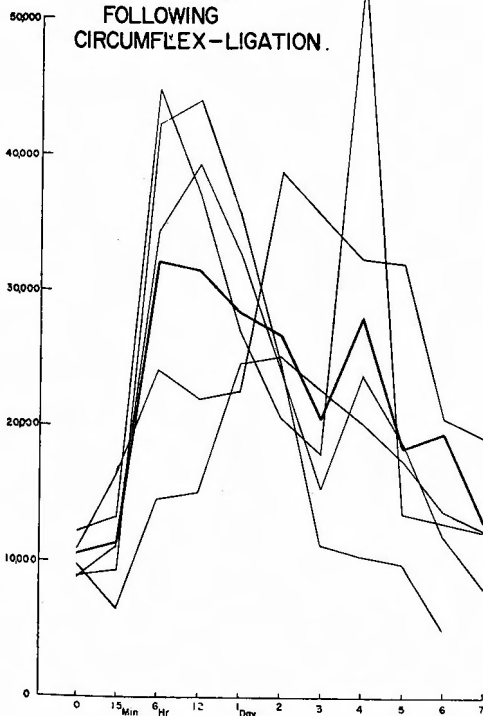


Fig.9 CHANGES OF LEUCOCYTE COUNT FOLLOWING PERICARDIOTOMY.

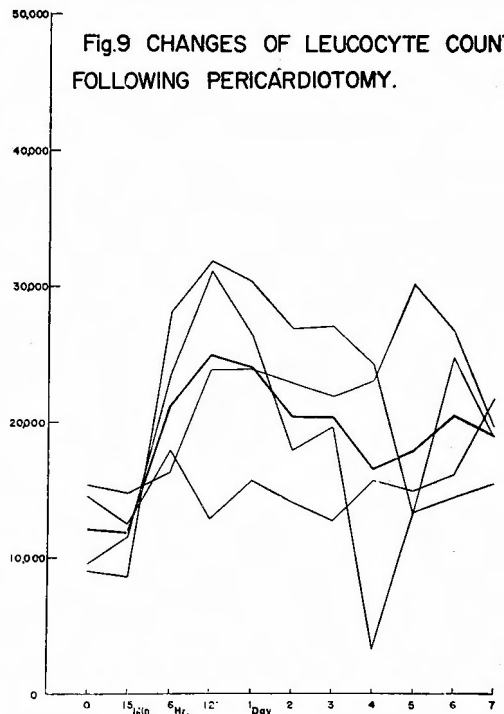


Fig.10 CHANGES OF BSR AFTER ONE HOUR FOLLOWING CIRCUMFLEX-LIGATION.

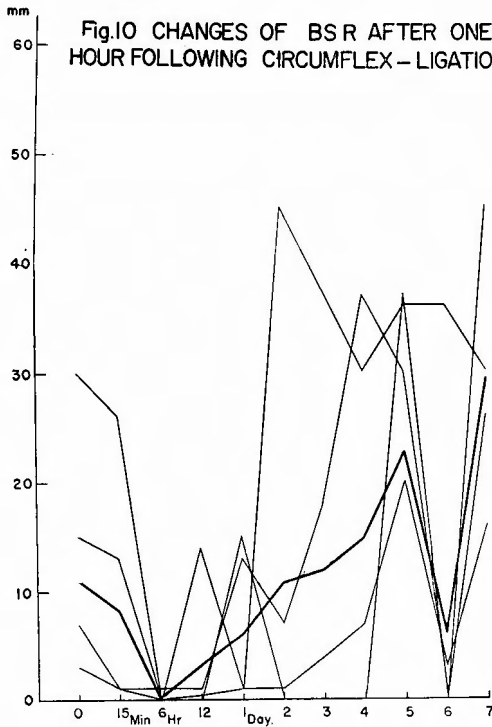
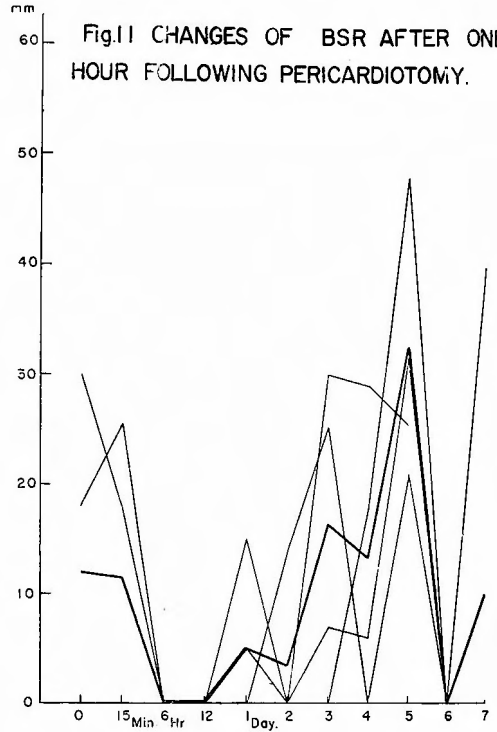


Fig.11 CHANGES OF BSR AFTER ONE HOUR FOLLOWING PERICARDIOTOMY.



する。

(3) 血沈の変動

血沈(1時間値)の変動は梗塞、対照両群間に殆ど差異が見られず、術前 100mm 程度のものが術後 6 から 12 時間で著しく抑制されるが以後漸増して 5 日で最高となり、6 日で再び減少するが 7 日より増加の傾向を示す (Fig. 10, 11)。

Boltax 等¹¹⁾によれば臨床例に於て心筋梗塞発生後 48 時間で殆どの例が血沈の亢進を示し、6 週間以上も持続すると云う。吾々の実験で血沈が一時著しく抑制されたのは開胸に伴う脱水に原因する全血粘度増加の為と思われる。梗塞、対照両群に於て血沈の変動に差異が見られなかつたのは必筋梗塞によつて生ずべき変動が開胸と云う比較的大きな外科的侵襲により隠蔽されたものと解される。

(4) Ht の変動

梗塞対照両群間に差異が認められなかつた (Fig. 12, 13)。術後 6 時間で軽度上昇し、以後漸減して 7 日後には略々術前値に復帰した。一時的上昇は手術に伴う脱水の影響と思われる。

(5) 血清蛋白, A/G, 蛋白分層の変動

血清蛋白は術後一時軽度増加し、1 週間後には対

照群では略々術前値に復帰したが、梗塞群では軽度ながら減少した (Fig. 14, 15)。A/G も一時増加しその後漸減して 1 週間後には術前より低い値を示したが、梗塞群ではこの傾向が強い (Fig. 16, 17)。何れの群に於てもグロブリン中増加するのは α_2 で、術直後より 1 週間後迄漸増し、梗塞群の方が稍々この傾向が大であつた (Fig. 18, 19)。他の分層即ち α_1, β, γ は何れも減少の傾向にあつた。

(6) 血清コリンエステラーゼの変動

何れの群に於ても術後一時軽度上昇するが、以後漸減する (Fig. 20, 21)。梗塞群では術後 7 日で 5 例中 3 例が術前より低い値を示すが、これは A/G の場合と同様に心力低下に因る二次的肝障害の為と推定される。対照群では術後 7 日には全例が術前値に復帰した。

(7) NPN, 尿素 N の変動

両者共何れの群に於ても術後一時軽度上昇するが、これは外科的侵襲に伴う乏尿に因ると思われる¹²⁾ (Fig. 22, 23, 24, 25)。然し梗塞犬では対照犬に比較してこの変化がより高度であるのは心筋梗塞発生に伴う心力低下を考慮に入れねばなるまい。何れの場合でも術後 7 日で大体術前値に復帰した。

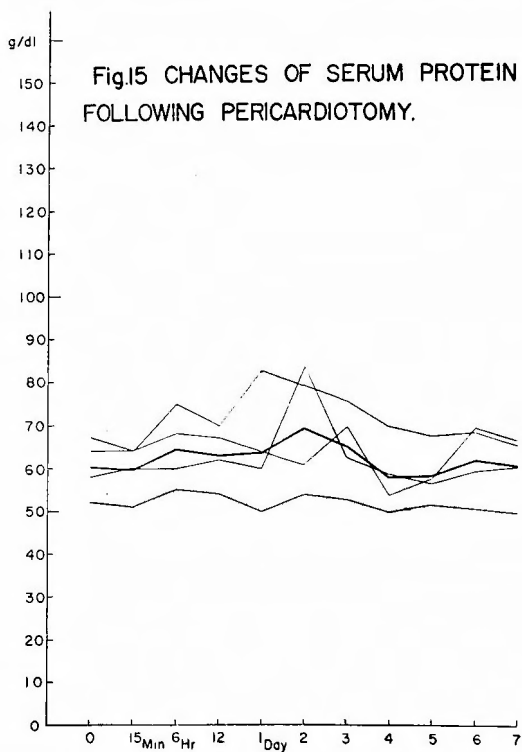
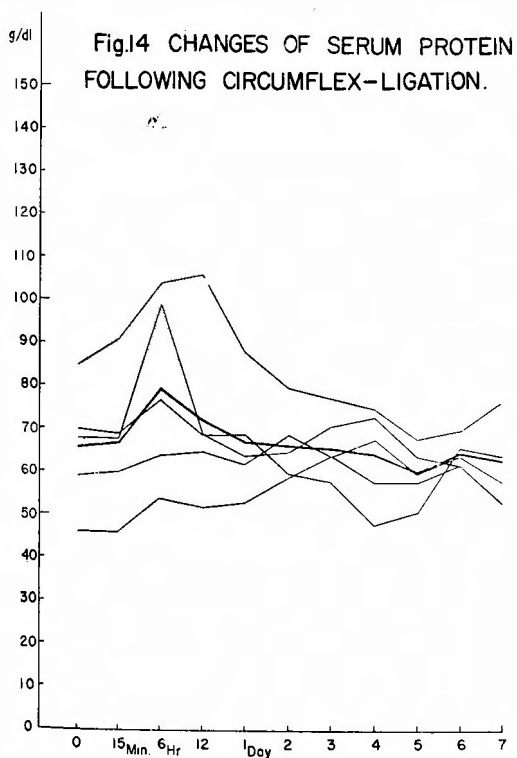
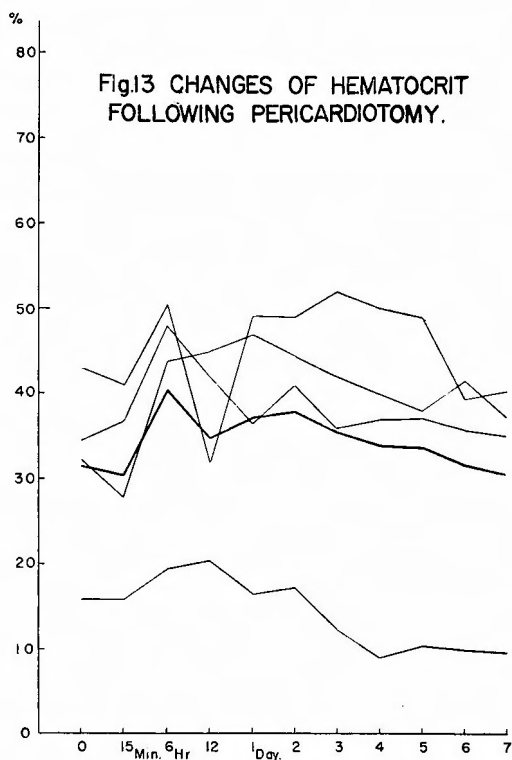
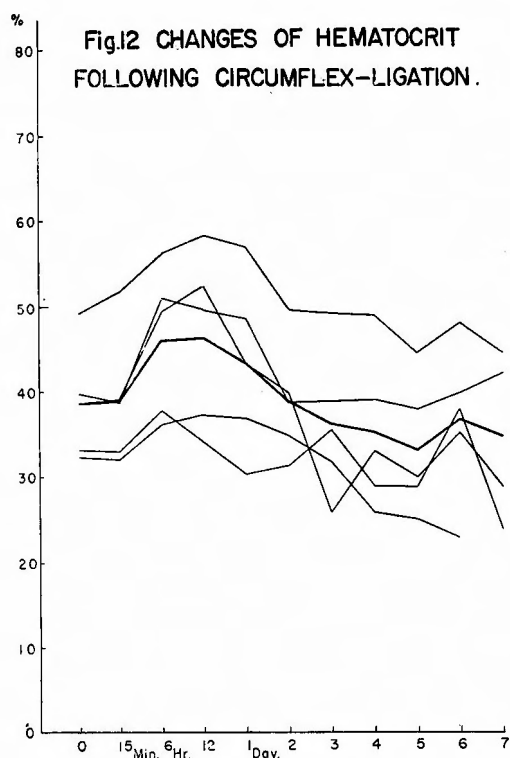


Fig.16 CHANGES OF ALB./GLOBUL. RATIO FOLLOWING CIRCUMFLEX-LIGATION.

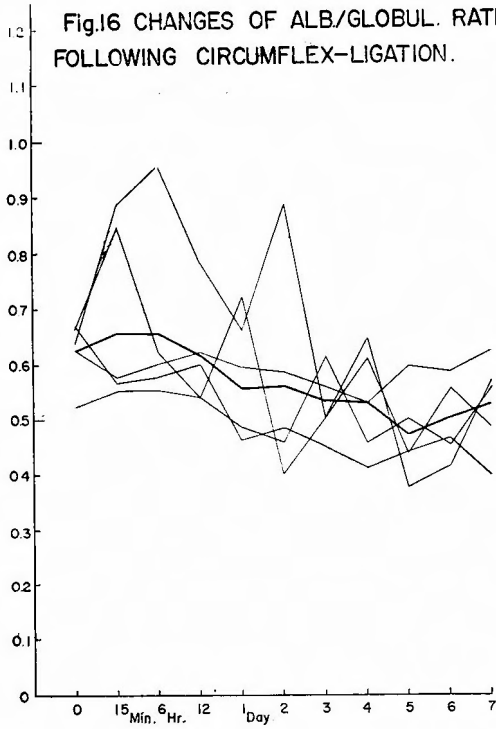


Fig.17 CHANGES OF ALB./GLOBUL. RATIO FOLLOWING PERICARDIOTOMY.

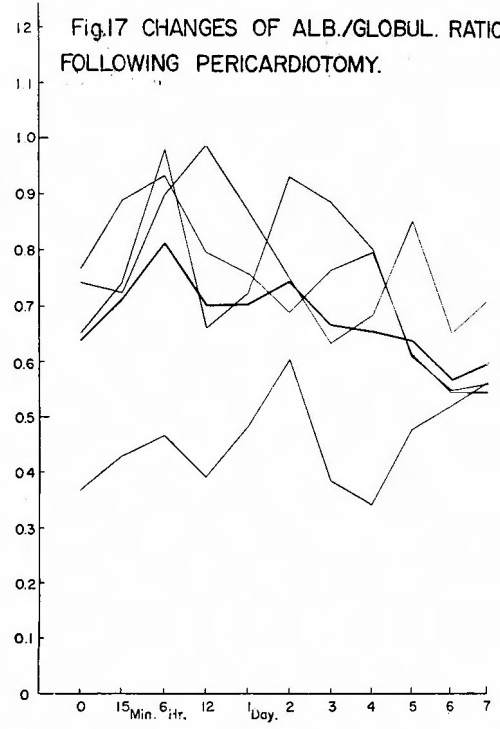


Fig.18 CHANGES OF GLOBULIN α_2 FOLLOWING CIRCUMFLEX-LIGATION.

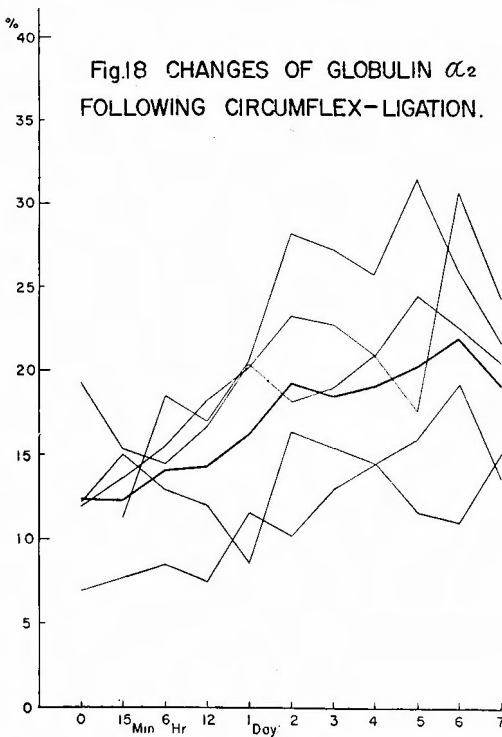
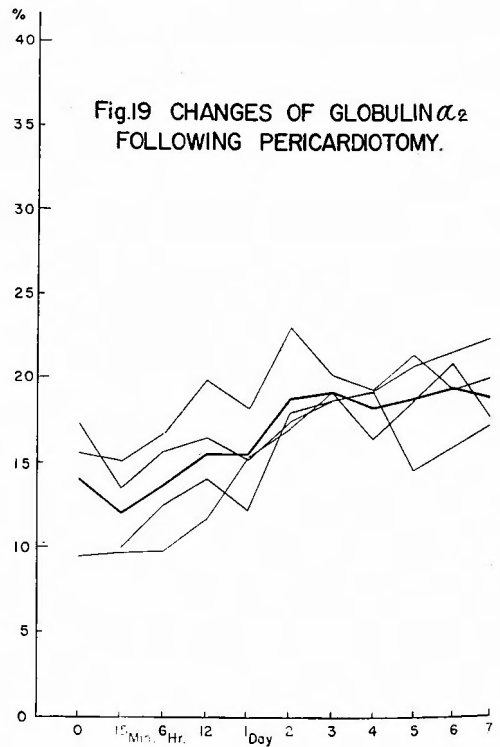
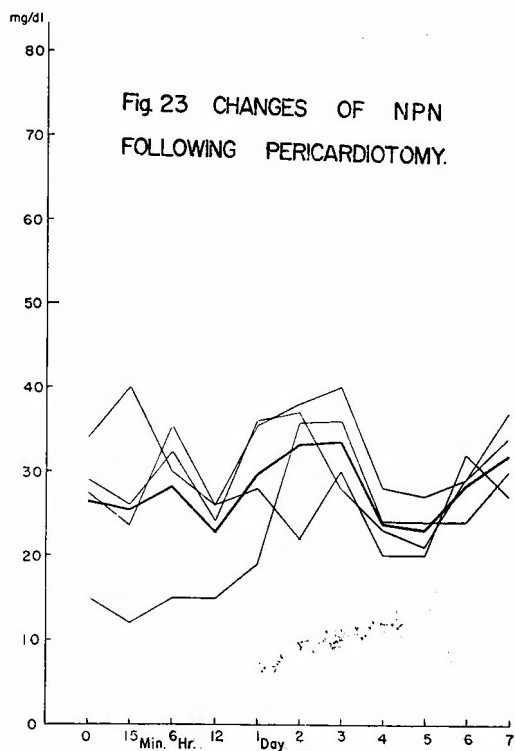
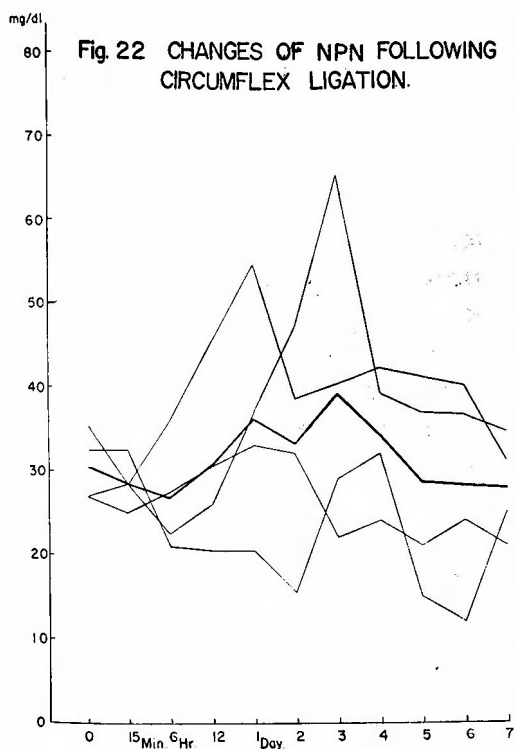
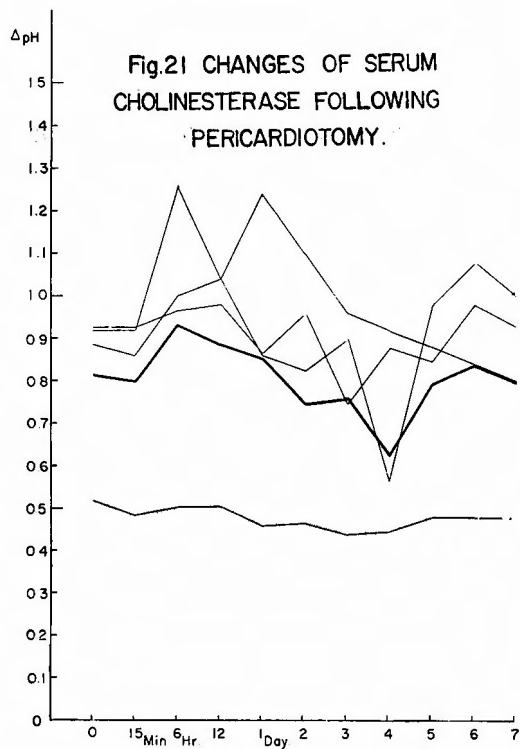
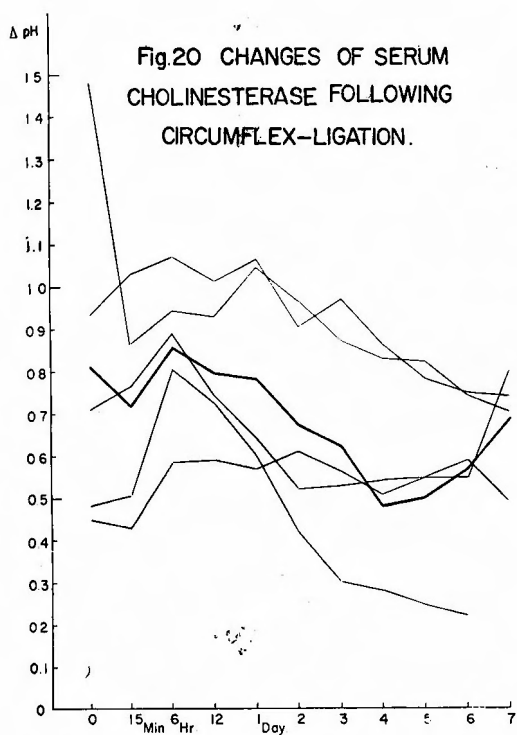
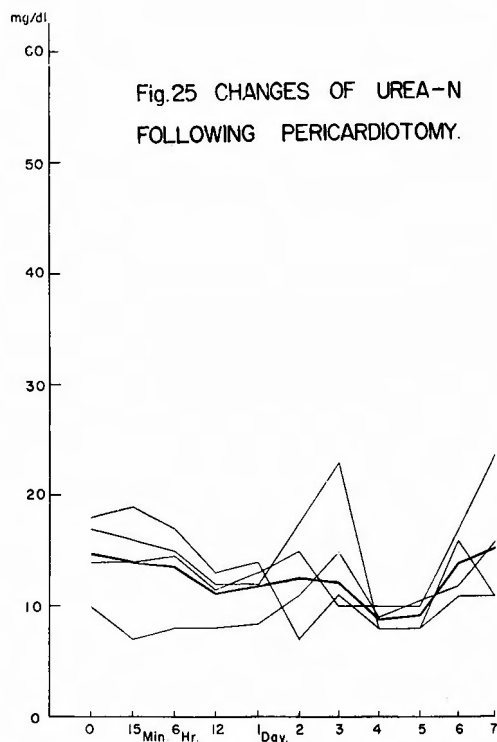
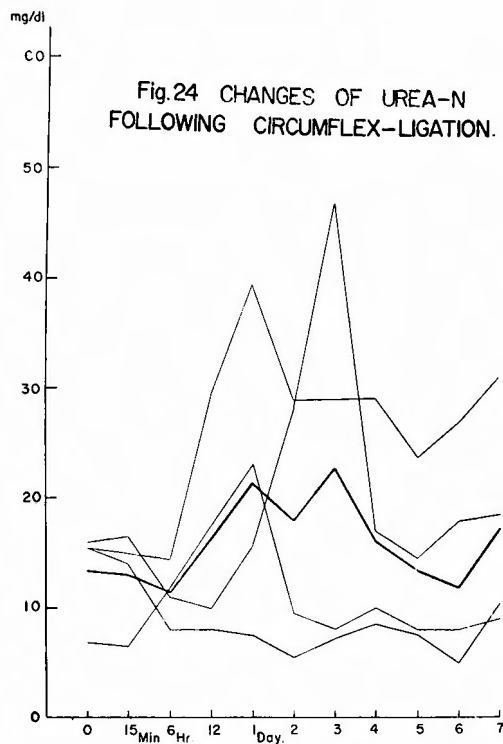


Fig.19 CHANGES OF GLOBULIN α_2 FOLLOWING PERICARDIOTOMY.







〔18〕. 心電図の変化〔3〕

Fig. 26は第3誘導に於ける心電図の変化の1例を示す。回旋枝結紮直後よりST₂上昇し、時には冠性Tが出現するが、15分後ではSTの上昇は更に著明となり、時にはQの深大を見る。1週間後にはSTの上昇は著しく減少し、初期合成はQS型となり、時には高いドーム様Tを伴う。2週間でSTは基線に一致するが、初期合成は依然QS型である。

(9) 以上要するに実験的心筋梗塞に関して明確に変動するものは血清「ト」、白血球数、心電図の3つである。この中血清「ト」、特にGO-Tは最も早期且著明に変動するが3日後には殆ど元の値に復帰する。梗塞部心筋の「ト」が正常心筋に比較して著明に減少していることはこの部のものが梗塞発生に因り血中に放出されたものであることを示している。白血球も大体血清「ト」と同様な時間的關係で変動する。

心電図では血清「ト」の上昇期間中STの上昇を認めるが、前者が元に復帰した1週間後ではSTの上昇は殆ど認められなくなるにもかかわらず初期合成はQS型となり、時には高いドーム様Tを伴う (Fig. 27).

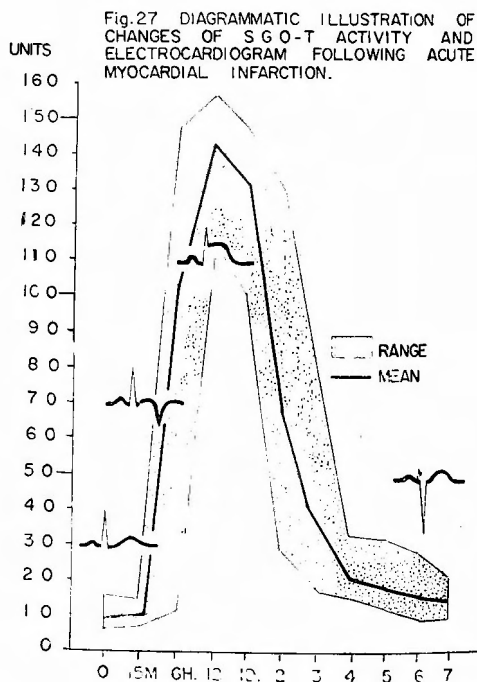
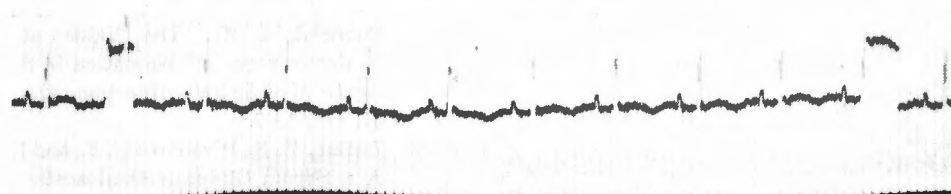
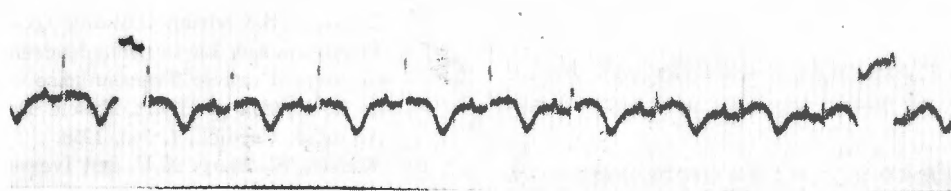


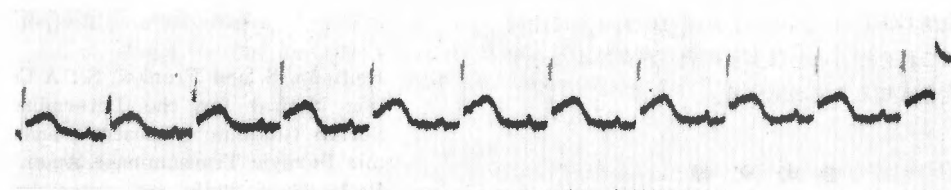
Fig. 26 ELECTROCARDIOGRAPHIC TRACINGS (LEAD III) MADE BEFORE AND AFTER CIRCUMFLEX-LIGATION (DOG No. 7).



BEFORE LIGATION



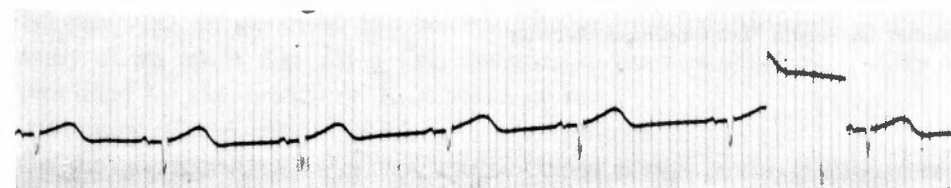
IMMEDIATELY AFTER LIGATION



FIFTEEN MINUTES AFTER



A WEEK AFTER



TWO WEEKS AFTER

Krause 等⁵⁾によれば心電図のみでは心筋梗塞と他の疾患即ち肺梗塞、又は急性心膜炎との鑑別は必ずしも可能ではなく、新しい梗塞による心電図所見が古いものによる所見(Qの深大, Rの欠除, ST偏位, T異常)に隠蔽される場合があり、左脚ブロック、心悸

亢進、チグタリス効果の発現に際しても診断に困難を感じる。従つてこのような場合には血清「ト」の上昇が有力なきめ手となると云う。

要するに心筋梗塞が発生してから3日以内では血清「ト」及び白血球数がその診断に役立ち、それ以後で

は心電図が意義を有することとなる。血清 GO-T の最高値は梗塞の大きさに比例するから、これを測定することにより疾病の存在のみならずその程度をも判定出来る。

総 括

(1) 犬を用い左冠動脈回旋枝結紮により急性心筋梗塞を発生せしめ、血清トランスアミネース、白血球数、血沈、Ht、血清蛋白、血清コリンエステラーゼ、NPN、尿素N、心電図（第3誘導）の変動を追求した。

(2) 心筋梗塞に関して明確に変動したものは血清トランスアミネース、白血球数、電心図の3つであった。

(3) 梗塞が発生してから3日以内では血清トランスアミネース及び白血球数がその診断に役立ち、それ以後では心電図が意義を有する。

(4) 血清 GO-T の最高値は心筋梗塞の大きさに比例するのでこれを知ることにより疾病の存在のみならずその程度をも知ることが出来る。

参 考 文 献

- 1) Boltax, A. J., and Fischel, E. E.: Serum Complement, C-reactive Protein and Erythrocyte Sedimentation Rate in Myocardial Infarction, *Amer. J. Med.*, **20**, 418, 1956.
- 2) Brofman, B. L.: Surgical Treatment of Coronary Artery Disease: Medical Management and Evaluation of Results, *Dis. Ches.*, **31**, 253, 1957.
- 3) Chesler, E.: Serum Glutamic Oxalacetic Transaminase Levels in Diphtheritic Myocarditis, *Brit. Heart J.*, **20**, 244, 1958.
- 4) Fahlgren, H., Hed, R., and Ordell, R.: Studies on Serum Transaminase Activity in Barbiturate Intoxication, *Acta Med. Scand.*, **160**, 215, 1958.
- 5) Krause, S., Heckert, E. W., Solinas, P., and Bogarad, I. M.: The Value of Serum Aminopherase Determination in Suspected Acute Myocardial Infarction, *Dis. Ches.*, **31**, 512, 1957.
- 6) LaDue, Z. S., Wróblewski, F., and Karmen, A.: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase Activity in Human Acute Transmural Myocardial Infarction, *Science*, **120**, 497, 1954.
- 7) LaDue J. S.: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase, Lactic Dehydrogenase, and Glutamic Pyruvic Transaminase Activity in Evaluation of Heart Muscle Damage, *Amer. J. Cardiol.*, **1**, 308, 1958.
- 8) Madsen, S., Bang, N. U. and Iversen, K.: Serum Glutamic Oxalacetic Transaminase in Diseases of the Liver and Biliary Tract, *Brit. Med. J.*, **5070**, 543, 1958.
- 9) 三瀬淳一：心電図の臨床，三栄製作所，大阪，1953.
- 10) Reitman, S. and Frankel, S.: A Colorimetric Method for the Determination of Serum Glutamic Oxaloacetic and Glutamic Pyruvic Transaminase, *Amer. J. Clin. Path.*, **28**, 56, 1957.
- 11) 淡沢喜守雄，平島準一：外科的乏尿の考察，臨床，**3**, 832, 1950.
- 12) Tredway, J. B., and Kemble, E. E.: Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase in Dissecting Aneurysm of the Thoracic Aorta, *Circulation*, **18**, 37, 1958.
- 13) 常岡健二，原田尚：トランスアミネーゼ測定法，最新医学，**13**, 191, 1958.
- 14) 内山元昭：冠不全の外科的療法に関する実験的研究—特に大心静脈末梢部結紮に就いて—，日胸外会誌，**6**, 271, 1958.