心筋梗塞における尿中アンチトロンビン III の意義*

栗田 哲司** 山田 勤** 松尾 武文**

I. 目的

心筋梗塞の成因や臨床経過に凝固線溶系の役割は大きいと考えられている。今回は急性期心筋梗塞を対象として、生体内で重要な阻害蛋白の一種であるアンチトロンビン III (AT-III) の尿中濃度を測定し、その経日的変動について検討し、臨床的意義について考察した。

II. 方法および対象

1) 尿中 AT-III の測定方法 (Fig. 1)

AT-III 抗体 IgG 結合固相を用いたサンドイッチエンザイム・イムノアッセイ法 (以下 EIA) により測定した。

第 1 反応は、ゼラチンを含むリン酸緩衝液である G 液 9 に対し、検体 1 の割合に混和し抗体結合固相を加え 30°C, 2 時間振盪し、その後反応液を吸引除去し、ゼラチンを含まないリン酸緩衝液の A 液を加え固相を洗浄する。

第 2 反応は、洗浄された固相を抗アンチトロンビン-Fab-酵素複合体に浸し、4°C で一夜放置する。

次に反応液を吸引除去し、A 液で固相を洗浄したのち、蛍光発色基質 4MUG を加え、30°C 20 分間振盪したのち、反応停止液を加え、生成した 4MU を蛍光光度計で測定する。検量線は縦軸に酵素活性を、横軸に AT-III 抗原量を取り作成したスタンダードカーブを用いると AT-III 抗原量 0.5 μg ~ 30 $\mu\text{g/dl}$ まで直線的となるので直読することができる。なお本法による正常値は、正常人 33.7 $\pm$ 14.4 $\mu\text{g/day}$ (0.5 ~ 2.0 $\mu\text{g/dl}$ 以下) である。

2) 対象

本院 CCU に入院した急性期心筋梗塞 10 例を対象として尿中 AT-III 濃度を経日的に測定した。なお心筋梗塞の診断は CPK, LDH の酵素の上昇と心電図での梗塞波形の出現により行った。

III. 結果

患者 10 例の平均尿中 AT-III 濃度を経日的にグラフにした (Fig. 2)。尿中 AT-III 濃度を縦軸に、病日を横軸にとっている。急性期の尿中 AT-III 濃度は明らかに増加しており、病日を経過すると減少し、第 10 病日以後の慢性期になると正常化する一定のパターンが得られた。ここで発症 10 日以前の急性期と 11 日以後の慢性期にわけて尿中 AT-III をみると、急性期の尿中 AT-III は有意に高く、そのピーク値の平均は $610.8 \pm 321 \mu\text{g/day}$ であった。これに対して慢性期は、 $77.5 \pm 40.3 \mu\text{g/day}$ とほぼ正常に近い値を示した。このように尿中 AT-III の濃度は心筋梗塞の急性期の病態を密接に反映していた。そこで同時に測定した心筋の逸脱酵素である血清 CPK, LDH と尿中 AT-III の関係をみると、そのピークは CPK, LDH 尿中 AT-III の順に出現し、尿中 AT-III 濃度のピークは、CPK, LDH のピークに比較して、それぞれ 3 日、2 日の遅れを示していた。尿中 AT-III の症例ごとにバラツキが大きいためおのおののピークの最大値により 4 群に分類した (Table 1)。

第 1 群は、尿中 AT-III 濃度が 90 $\mu\text{g/dl}$ 以上を示した 2 例で、両症例ともに Killip らの急性心筋梗塞の重症度分類ではクラス IV であり、両症例とも死亡した。

第 2 群は尿中 AT-III 濃度が 60 ~ 90 $\mu\text{g/dl}$ を示した 2 例で Killip 分類ではそれぞれクラス II および III であり、両者生存している。尿中 AT-III

* 1984 年 6 月、第 16 回日本動脈硬化学会総会において発表

** 兵庫県立淡路病院内科

尿中 AT III 測定法

Fig. 1 固相化酵素抗体法 (EIA) による尿中 AT-III の測定法.

濃度が 30~60 $\mu\text{g/dl}$ の 3 群 3 例および、30 $\mu\text{g/dl}$ 以下の 4 群 3 例は、全例 Killip 分類クラス I あるいは II であり全例生存している。以上のように、尿中 AT-III 濃度のピーク値と心筋梗塞の重症度との間には密接な関係が認められた。

しかし、各症例の尿中 AT-III 濃度と年齢、性、心筋梗塞の梗塞範囲や部位との間には明らかな関係は認められなかった。

IV. 考察とまとめ

心筋梗塞の成因や発症に凝固線溶系の役割が推測されているが、いまだ明確な結論は得られていない。血中 AT-III については、心筋梗塞の急性

Table 1 心筋梗塞における尿中 AT III のピーク値と Killip の分類

	尿中 AT-III ($\mu\text{g/dl}$)	症例数	Killip 分類	予後
1 群	90 以上	2	IV	全例死亡
2 群	60~90	2	II, III	生存
3 群	30~60	3	I or II	生存
4 群	30 以下	3	I or II	生存

Fig. 2 心筋梗塞の急性期における尿中 AT-III と CPK, LDH の変化.

期には反応性に正常から軽度増加するもの¹⁾、減少するもの^{2,3)}があり一定しない。また急性期の血中 AT-III は変動が激しく一定の傾向は見いだされていない。われわれの検討した尿中 AT-III は、心筋梗塞発生後、血清 CPK, LDH に引き続き上昇し、病日を経過するにしたがって CPK や LDH におくれてピークに到達し、しだいに正常化した。また、心筋梗塞の重症度の臨床的な指標として用いられる Killip の分類との間に密接な関係が認められることから尿中 AT-III の変動は、臨床上の予後の判定に役立つものと思われる。

以上、急性期心筋梗塞における尿中 AT-III について検討した。その結果、尿中 AT-III は発病

当初は有意に増加し、しだいに正常化するといった明らかな経日的変動が認められ、心筋梗塞の重症度、予後との相関が認められた。

文 献

- 1) Rennie, J.A.N. and Ogston, D.: Changes in coagulation factors following acute myocardial infarction in man. *Haemostasis*, **5**: 258-264 (1976).
- 2) Innerfield, I., Goldfischer, J. D., Reicher-Reiss, H. and Greenberger, J.: Serum antithrombin in coronary-artery disease. *Am. J. Clin. Path.*, **65**: 64-68 (1976).
- 3) Casale, G., Pasotti, C., Ravecca, D., Rossi, R., Butté, M. and de Nicola, P.: Myocardial Infarction and Antithrombin III: A Study of 47 Cases. *J. Clinical Experimental Gerontology*, **4** (4): 363-372 (1982).

Summary

Clinical Significance of Urine Antithrombin III Concentration in Patients with Acute Myocardial Infarction

Tetsuji AWATA, Tsutomu YAMADA and Takefumi MATSUO

Hyogo Prefectural Awaji Hospital, Sumoto 656, Japan

The concentration of urine antithrombin III measured by newly developed EIA method showed a marked increase in acute phase of myocardial infarction. The peak value of urinary output of AT III reached in the delay of two or three days behind the peak of heart enzymes (CPK, LDH), and had a significant correlation with the severity of clinical

situation according to Killip's criteria.

Therefore, it was suggested that a higher value of urinary output of AT III reflected a much more poor prognosis in acute phase of myocardial infarction.

Key words: urine antithrombin III, acute myocardial infarction.