

## 病態検査情報解析による急性心筋梗塞の血液 プロフィールおよび予後予測に関する研究

川崎医科大学 検査診断学教室  
(指導: 上田 智教授)

木 村 丹

(昭和62年2月23日受付)

### Studies on Blood Chemical Profiling and Prognostic Prediction in Patients with Acute Myocardial Infarction through the Laboratory Data Analysis

Makoto Kimura

Department of Clinical Pathology  
Kawasaki Medical School

(Accepted on February 23, 1987)

臨床化学検査を中心とする診察作法のひとつとして CALD (computer-assisted laboratory diagnosis) が開発され、患者の全身状態および重要臓器の障害の指摘、そしてしばしば病名の推定さえ行われるようになった。ことに、CALD は肝・胆道疾患の診断にはすぐれた成績をあげている。

本研究では、Oxley らの診断基準に合致しかつ急性期に諸検査が経時的に行われた急性心筋梗塞 (AMI) 71 例 (軽快 51, 死亡 20) を研究対象とした。対象例に本学附属病院中央検査部の CALD を適用したところ、52.1% (71 例中 37 例) の診断率を得た。この数値を見るかぎりでは、残念ながら、現在稼働中の CALD は、AMI の診断に満足できる成績をあげていない。ところが、対象症例には、血清酵素アイソザイム検査が行われており、CK・MB の出現および (あるいは) LDH 1 > LDH 2 の異常所見の陽性率は 94.4% であった。この事実に着目し、CALD の項目にアイソザイム検査を組み合わせるにより、臨床化学による AMI の診断率は向上すると考えられた。

ついで、臨床化学を中核にして AMI の予後の推定を試みた。すなわち、CALD に採用されている血液化学成分 19 種に血液細胞成分 3 種 (WBC, Plt, Lym) の検査項目を加えて、判別分析の手法で、軽快と死亡の転帰を予測するための判別式を誘導し、判別値を算出した。判別値 D が 0 を超える場合を死亡、0 以下の例を軽快とみなし、予後予測を行ったところ、最終判定では、軽快群 83.7%, 死亡群 100% の判別適中率をあげる良好な成績を得た。

以上の結果より、現在実用化されている CALD の血液化学的成分 (19 種) に、心筋酵素アイソザイム検査 (2 種) を加えて AMI の診断を確実にし、また CALD の血液化学成分 (19 種) と血液細胞成分 (3 種) とを組み合わせて判別式を誘導し、それを AMI と診断された症例に適用すれば、AMI の予後予測に対し、有用な指標が得られることが期

待される。AMIの診断については、これまで心電図および画像診断法が圧倒的に有用性を発揮していたが、血液化学中心の診察作法も、本研究のごとく工夫すれば日常診療に活用できると考えられた。

Computer-assisted laboratory diagnosis (CALD) is a category of clinical diagnosis based on comprehensive interpretation of various sets of laboratory test by use of a computer. This has been being developed for these two decades in the United States and in Japan.

Our CALD of Kawasaki Medical School Hospital enables us to diagnose a patient not only about his general condition and the extent of functional disturbances of the principal organs of his body but also by mentioning the names of possible diseases without resorting to information on his morbid history and physical examination. The CALD has proved to be efficient especially for the diagnosis of patients with hepatobiliary disorders.

However, in the author's experience the CALD failed to achieve satisfactory result in the diagnosis of myocardial infarction. Namely, medical records of 71 patients of acute myocardial infarction (AMI) who were admitted to Kawasaki Medical School Hospital during a period of the past 4 years (1981~1985) were collected and subjected to our CALD. (Their diagnosis was confirmed by checking according to Oxley's criteria.) The result was disappointing: only 52.1% of the cases were really detectable as AMI.

Fortunately, in these AMI cases serum isozyme study had happened to be carried out as one of the routine tests along with the blood chemical tests properly pertaining to our CALD, and the record of the isozyme study disclosed that creatine phosphokinase isozyme CK-MB and/or predominance of LDH1 over LDH2 ( $LDH1 > LDH2$ ) were encountered in 94.4%. Therefore, it was naturally expected that the detection rate of AMI by our CALD would be raised up to 90% level by simultaneous performance of serum isozyme (CK and LDH) study. And this expectation has been realized.

Then, attempt was made to reinforce our CALD so that it may be utilized for predicting the prognosis of AMI patient by resorting solely to the examination of pathological changes of the chemical and cellular ingredients of blood. Measured values of three cellular elements of blood, i.e. counts of white blood cells, lymphocytes and platelets were put together with the estimations of 19 sorts of chemical ingredients properly pertaining to our CALD. A discriminant equation was derived by use of a computer with these 22 (=3+19) elements by the technique of discriminant analysis. Discrimination value  $D$  which enables distinction of "Dead ( $D > 0$ )" from "Alive ( $D < 0$ )" as to the AMI prognosis was calculated in a computer by substitution of individual terms of the equation with the really measured values of the relevant blood chemical ingredients and cellular elements. The hit rate of prognosis predicted in this way was satisfactory:

ultimately, it was 83.7% for the "Alive" group who took beneficial course and 100% for the "Dead" group who succumbed to AMI attack.

The utility of laboratory diagnosis based solely on chemical and cellular analysis of blood has thus been extended to AMI, a disease which has been, from the view point of diagnostic measures, a malady of electrocardiography and radiological imageology.

Key Words ① Computer-assisted laboratory diagnosis (CALD) ② Acute myocardial infarction (AMI) ③ Laboratory data based prognosis of AMI

## 緒 言

医療が患者の苦痛を取り除き、健康を回復させる本来の使命に対応しうる域まで到達したのは、約170年前に聴診器が発明され、<sup>1)</sup> 道具を用いて患者を診察する技術を身につけた医師が登場しはじめた時代であった。その後、工学の進歩により種々の機器が医療に導入され、高度に進歩した技術を駆使する現代医学が誕生した。

現代医学のひとつに化学分析装置<sup>2)</sup> を駆使して患者を診察する臨床化学がある。臨床化学は、今日では、患者の病歴および理学的所見が提供されなくても、体液(血液、尿)の化学的成分の定量値を解析することにより、患者の全身状態を推測、重要臓器の障害を指摘、<sup>3)</sup> さらに可能性のある病名を推定し、時には予後を推察し得る段階に達している。その代表的な存在が、本学附属病院中央検査部で臨床各科への検査情報のひとつとしてサービスされている computer-assisted laboratory diagnosis (CALD)<sup>4)</sup> である。

臨床化学は、肝・胆道疾患患者の診察にはすぐれた機能を発揮するが、急性心筋梗塞症(AMI)といった疾患には、有力でなかった。しかし、臨床化学のサービスは、あらゆる種類の疾患について、体液成分の変動を解釈した病態検査情報を提供することを使命としている。したがって、臨床化学的診察作法がこれまで十分には役立たなかった疾患にも、この診察法の有用性を拡大させることが必要である。

以上の観点から、本研究ではAMIを取り上げて検討した。すなわち、AMIと診断されて

入院した71例の血液化学的および細胞成分の変動からCALDによるAMI検出率をもとめ、その検出率を向上させる方策を講じた。さらにAMI症例を軽快群と死亡群に分けて比較検討し、心電図および画像診断法などの伝統的AMI診断法とは別に、血液の化学的および細胞成分の検査成績だけを用いて、CALDによるAMIの予後(死亡または軽快)を推定しようと試みた。

## 研究対象および方法

### 1. 研究対象症例

1981年1月から1985年3月までの4年3カ月に川崎医大附属病院に入院し、AMIとして治療された85名の患者のうち、Oxleyらの診断基準<sup>5)</sup>に従い、胸痛、心電図、酵素検査の3群項目のうち2群項目以上が陽性(異常)所見を呈しかつ急性期に諸検査が経時的に行われた71例を抽出し、研究対象症例とした。ただし酵素検査については、Oxleyらはcreatin phosphokinase (CK)のアイソザイムCK・MBが総CKの3%以上かつその活性が10 IU/ml以上に上昇する場合を陽性(異常)としているが、本研究ではCKアイソザイムの半定量検査でCK・MB(+)以上の場合を陽性(異常)とみなした。心電図の判読はMinnesota codeの基準<sup>6)</sup>に従った。

抽出した71例のAMIの患者特性(性別、平均年齢、平均在院日数、平均有病数、平均検査回数/期間〔日〕)はTable 1に示す通りで、これを軽快生存群と死亡群に分けると51例と

20例であった。

2. 急性心筋梗塞症例の血液プロフィール

**Table 2** に示す血液（血清）化学的成分，血

清アイソザイム，末梢血液細胞成分および血液凝固成分など総計48項目の測定<sup>7)</sup>を行い，そ

これらの検査成績を個々（1個ずつ）または組み合わせせて観察した。これを血液プロフィールと呼ぶことにした。この表において\*印を付したものは，本学附属病院中央検査部の血液化学を中心とした臨床化学的診察CALDでサービスされる検査項目である。CALDも血液プロフィールの一種であるが，これは血液ヘモグロビン(Hb)，血清蛋白(SP)，血糖(BS)およびアルブミン/グロブリン(A/G)比の

**Table 1.** AMI (acute myocardial infarction) patients studied in this investigation (age, sex, hospitalized days, morbid days, number of times of laboratory examinations per specified period).

項目	症例	軽快群	死亡群	全体
症例数		51	20	71
性別(男:女)		40:11	13:7	53:18
平均年齢		62.1 (36~87)	74.9 (54~93)	65.7 (36~93)
平均在院日数		55.5 (23~131)	39.7 (1~128)	51.1 (1~131)
平均有病数		2.2 (1~6)	3.3 (1~5)	2.5 (1~6)
平均検査回数/期間(日)		9.4/24.6	9.0/13.0	9.3/21.3

**Table 2.** Laboratory examinations (chemical, cellular and hemorrhagic studies of blood) employed for AMI patients with notes on their normal ranges.

区分	検査項目	臨床参考範囲	区分	検査項目	臨床参考範囲	
血液生化学検査	*総蛋白 (SP)	6.5~8.5 g/dl	末梢血液検査	白血球 (WBC)	3,500~9,000/ $\mu$ l	
	*血糖 (BS)	70~110 mg/dl		桿状核白血球 (N.Band)	2 ~ 10 %	
	*A / G 比	1.0~1.8		分葉核白血球 (N.Seg)	50 ~ 70 %	
	*黄疸指数 (II)	4~6		好中球 (neutro)	52 ~ 80 %	
	*総ビリルビン (T·Bil)	0.2~1.0 mg/dl		好酸球 (eosino)	1 ~ 5 %	
	*直接ビリルビン (D·Bil)	40~60 %		好塩基球 (baso)	0 ~ 1 %	
	*アルカリフォスファターゼ (AIP)	25~80 IU/l		単核球 (mono)	1 ~ 6 %	
	*コレステロール (Cho)	131~220 mg/dl		リンパ球 (lympho)	20 ~ 40 %	
	* $\gamma$ -グルタミルトランスペプチダーゼ ( $\gamma$ -GTP)	0~30 IU/l		アイソザイム検査	クレアチンキナーゼ (CK)	10 ~ 70 IU/l
	*乳酸脱水素酵素 (LDH)	49~92 IU/l			CK・MM	(+)
	*アルブミン (Alb)	3.5~5.0 g/dl			CK・MB	(-)
	*グロブリン (Glb)	2.5~4.0 g/dl			CK・BB	(-)
	*コリンエステラーゼ (ChE)	240~490 IU/dl			LDH 1	12 ~ 28 IU/l
	*ALT (GPT)	0~25 IU/l			LDH 2	17 ~ 36 IU/l
	*AST (GOT)	0~20 IU/l			LDH 3	10 ~ 23 IU/l
*クレアチニン (Crn)	0.8~1.5 mg/dl	LDH 4	2 ~ 7 IU/l			
*尿素窒素 (BUN)	9~20 mg/dl	LDH 5	1 ~ 6 IU/l			
*尿酸 (UrA)	2.5~8.0 mg/dl	出血傾向検査	プロトロンビン時間 (PTT)	10.2~11.4 秒		
*アミラーゼ (Amy)	100~400 IU/l		活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT)	21.3~31.3 秒		
			フィブリノゲン (fibrin)	200 ~ 400mg/dl		
末梢血液検査	赤血球 (RBC)	男性 410~550 $\times 10^4/\mu$ l 女性 360~480 $\times 10^4/\mu$ l	その他	綿維素溶解産物 (FDP)	10 $\mu$ g/ml 以下	
	*血色素 (Hb)	男性 13.0~17.5 g/dl 女性 11.5~14.5 g/dl		CRP	0.6 mg/dl 以下	
	ヘマトクリット (Ht)	男性 39 ~ 52 % 女性 34 ~ 44 %		血沈 (ESR)	男性 10 mm/h 以下 女性 15 mm/h 以下	
	網状赤血球数 (retic)	0.5~1.5 %		クレアチニンクリアランス (Ccr)	60 ~ 145 ml/min	
	血小板 (Plt)	15 ~ 35 $\times 10^4/\mu$ l				

\*印は CALD にかげられる血液（血清）化学的成分

プロフィールにより患者の全身状態を軽症、中等症、重症に分けて判定し、黄疸指数(Ⅱ)および血清ビリルビン(T. Bil, D. Bil)により黄疸の有無や種類を推察し、血清アルカリフォスファターゼ(AIP)、コレステロール(Cho)、 $\gamma$ グルトミルトランスペプチダーゼ( $\gamma$ -GTP)により胆汁流出障害の有無を知り血清乳酸脱水素酵素(LDH)、アルブミン(Alb)、グロブリン(Glb)、コリンエステラーゼ(ChE)、トランスアミナーゼ(GOT, GPT)により肝実質障害を、血清クレアチニン(Crn)、尿素窒素(BUN)、尿酸(UrA)により腎機能障害をそれぞれうかがい、血清アミラーゼ(Amy)により膵機能を推察し、体内の重要臓器の機能変調を評価し、さらに全体をまとめて検討し、可能な病名を推定しようとするものである。<sup>8)</sup>

### 3. 各種血液プロフィールを構成する血液(血清)化学的および細胞成分の選定と組み合わせ

(A) 急性心筋梗塞を疑うための血液プロフィール(CALDの19種、CK・MB+およびLDH 1>LDH 2)

AMI診断の目的にはCALDの有用性は大

きくない。しかし心筋に豊富に含まれるCKは、<sup>9)~12)</sup> CALDで検査されるべき項目に組み込まれていない。この酵素をCALDの血液化学的成分と一緒にして検討すればCALDのみ、またはCK単独の測定よりもAMIを正しくかつ詳細に診断し得ると考えられる。ことにAMIにおいてCKアイソザイムのCK・MBの出現<sup>9),11),12)</sup> およびLDHアイソザイムのLDH 1がLDH 2より活性が高くなる所見(LDH 1>LDH 2)<sup>13)</sup>に着目して血液プロフィールを調べることはAMIの診断上有用であると考え、検討した(Table 3)。

(B) 急性心筋梗塞の予後(軽快と死亡)を推測するための血液プロフィールとそのSDI表示<sup>14)</sup> (mean±SE)および各種判別分析<sup>15)</sup>

Table 2の血液化学的成分および末梢血液細胞成分を心臓関係(T. Bil, LDH5, GPT, AIP)、肝・胆道関係(T. Bil, LDH5, GPT, AIP)、腎・膵関係(BUN, Amy)、糖代謝関係(BS)、全身状態関係(Hb, Alb, ChE, Cho)、急性相反応関係(WBC, neutro, CRP)、その他(Plt)などのAMIに関連した病態に対応する検査項目の群に分類した。さらにこれらの血

Table 3. Diagnostic evaluation of serum isozyme study (CK・MB and LDH) for detection of AMI cases.

区分	分析所見		例数		
	CK・MB	LDH1>LDH2	軽快群(%)	死亡群(%)	合計(%)
陽性群	+	+	41 (80.0)	19 (95.0)	60 (84.6)
	+	-	1 (2.0)	1 (5.0)	2 (2.8)
	-	+	3 (6.0)	0 (0)	3 (4.2)
	+	*	1 (2.0)	0 (0)	1 (1.4)
	*	+	1 (2.0)	0 (0)	1 (1.4)
	(小計)		47 (92.0)	20(100.0)	67 (94.4)
陰性・不明群	-	-	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	-	*	1 (2.0)	0 (0)	1 (1.4)
	*	-	1 (2.0)	0 (0)	1 (1.4)
	*	*	2 (4.0)	0 (0)	2 (2.8)
	(小計)		4 (8.0)	0 (0)	4 (5.6)
合計		51	20	71	

(+ : 陽性, - : 陰性, \* : 未検査)

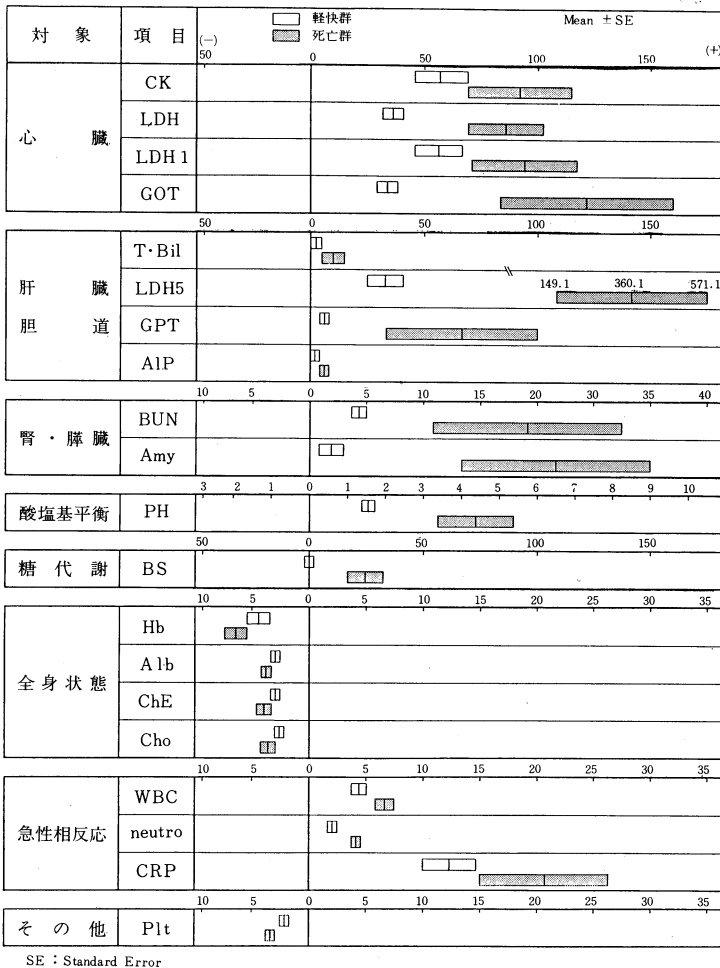


Fig. 1. Blood chemical profiling of patients with acute myocardial infarction expressed in terms of SDI.

液成分群の各項目を軽快群と死亡群に分け、おのおの変動を各症例の時系列データにおける最大値または最小値を用いて SDI (standard deviation index 標準偏差指数) 表示により図示した (Fig. 1). SDI 値<sup>14)</sup>は、{(患者測定値-健常者平均値)/健常者標準偏差}の式に従ってもとめ、mean±SE (standard error; 標準偏差/√n, nは症例数) で表した。

次に、Table 4のごとく 3, 7, 9, 18, 22種類 (項目) の血液成分を組み合わせて、下記にデータ処理装置を用いて、判別係数<sup>15)</sup> および相関比<sup>15)</sup> を算出し、判別式を作成、さらに判別の中率を計算した。

(C) データ処理装置  
上記のデータ処理には、プログラム言語として BASIC および SUPER PIPS (簡易言語)、装置として M343 SX II (SORD 社) および PC9801 (NEC 社) を用いた。M343 SX II および PC9801 は CALD 用の臨床情報システム<sup>16), 17)</sup> とデータ通信が可能である。

#### 4. 血液 22 項目成分プロフィールによる判別式の作成および予後判定

CALD で検査される 19 種の血液化学的成分 (Table 2 の \*印の項目、ただし黄疸指数を除く) および血液細胞成分 3 種 (白血球数 WBC, リンパ球数 % Lym, 血小板数 Plt) を用いて血液プロフィールを作り、その検査成績をもとにして軽快・死亡の判別のための式を作成した。本学附属病院中央検査部では血液

化学成分プロフィール 19 種を処理する CALD と平行して末梢血液細胞成分の検査 (CBC; complete blood count) がサービスされている。したがって、血液 22 項目成分プロフィールを作成するために必要な血液化学的成分 19 種と細胞成分 3 種の測定値は、それぞれ CALD と CBC 検査の報告から入手が可能である。

AMI 71 症例のなかから経時的検査が十分に行われた 66 症例を選び、血液成分の名称に番号 (1, 2, …, 22) をつけ、一症例ごとに検査の日時的にその成績をコンピュータに打ち込み、記憶させた。そして AMI に関連して増加する血液成分および減少する成分につい

**Table 4.** Chemical ingredients and cellular elements for discriminating analysis, with correlation ratios and hit rates of discriminant values.

No.	項目数	症例数	使 用 項 目		相関比	判別適中率	
1	3	57	最大値 最小値	T·Bil, LDH, Lym	0.4539	軽快例 死亡例	81.4% 92.9%
2	7	66	最大値 最小値	BS, T·Bil, LDH, GOT, BUN, Amy, Lym	0.5978	軽快例 死亡例	79.6% 88.2%
3	7	66	最大値 最小値	BS, T·Bil, LDH, GOT, BUN, Amy Lym	0.6043	軽快例 死亡例	83.7% 88.2%
4	7	57	最大値 最小値	BS, T·Bil, LDH, GOT, BON, Amy, Lym	0.5681	軽快例 死亡例	79.1% 92.9%
5	9	57	最大値 最小値	BS, T·Bil, LDH, ChE, GOT, BUN, Amy, Lym, LDH5	0.5852	軽快例 死亡例	81.4% 92.9%
6	18	69	最大値 最小値	BS, T·Bil, D·Bil, AIP, $\gamma$ -GTP, LDH, Glb, GPT, GOT, Crn, BUN, UrA, Amy SP, A/G, Cho, Alb, ChE	0.6284	軽快例 死亡例	86.3% 88.9%
7	18	66	最大値 最小値	BS, T·Bil, D·Bil, AIP, $\gamma$ -GTP, LDH, Glb, GOT, BUN, UrA, Amy SP, A/G, Cho, Alb, ChE, Plt, Lym	0.7144	軽快例 死亡例	81.6% 100%
8	22	66	最大値 最小値	BS, T·Bil, D·Bil, AIP, $\gamma$ -GTP, LDH, Glb, GPT, GOT, Crn, BUN, UrA, Amy, WBC SP, A/G, Cho, Alb, ChE, Hb, Plt, Lym	0.7157	軽快例 死亡例	83.7% 100%

て、それぞれ経時的検査で見られた最大値および最小値をコンピュータに抽出させた。特定血液成分の増加または減少については、これまでに行われたAMIの研究<sup>18), 19)</sup>によって明らかにされており、それを参照して整理した。

たとえば血液化学的および細胞成分としてT·Bil, LDHおよびLymの3種を選んで判別式を作成することにすれば、これらはいずれもAMIに関連して増加する項目であるから、コンピュータにそれぞれの経時的検査の成績から最大値を抽出させることになる。これはTable 4でNo. 1の3項目を選んだ場合に相当する。22種では、No. 8に示すように、増加または減少する項目は、それぞれBS, T·Bil, D·Bil, AIP, …… , Amy, WBCの14種およびSP, A/G, …… , Plt, Lymの8種である。したがってコンピュータに、14種は経時的検査の最大値、8種は最小値をとりあげさせるのである。

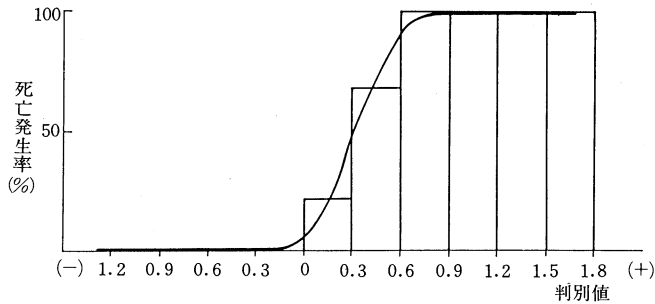
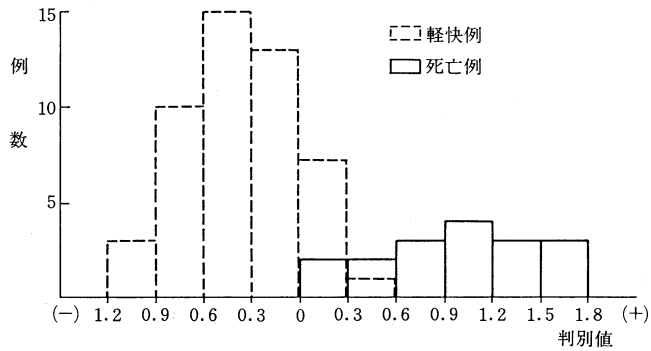
次に研究対象にしたAMI症例(66例)の子供を軽快[1]と死亡[2]に分けてコンピュータに記憶させた。

最後に判別式作成用のpackageをコンピュータに組み込んで、軽快[1]と死亡[2]を判別させる式を作らせた。すなわち各成分の番号(たとえば1…SP, 2…BS, 3…A/G, ……)に準じて判別式の係数を打ち出させる。そうすると22種血液成分について1…SPには係数0.269, 2…BSには係数0.273, 3…A/Gには係数-0.076, …のようにコンピュータが算出する。これをもとにして判別式(Figure 2の式1)を得、判別値Dを求める。

$$\text{判別値} D = 0.269 \times (\text{SP}) + 0.273 \times (\text{BS}) \\ - 0.076 \times (\text{A/G}) + \dots$$

この判別値によって軽快か死亡かを判別するのであるが、この判断の信頼性をコンピュータが相関比(0~1)として判別値と同時に算出する(Fig. 2)。

$$\begin{aligned}
 \text{判別値} = & 0.269 \times (\text{SP}) + 0.273 \times (\text{BS}) - 0.076 \times (\text{A/G}) + 0.185 \times (\text{T·Bil}) \\
 & + 0.062 \times (\text{D·Bil}) + 0.328 \times (\text{AIP}) + 0.147 \times (\text{Cho}) - 0.216 \times (\gamma\text{-GTP}) \\
 & - 0.359 \times (\text{LDH}) - 0.125 \times (\text{Alb}) - 0.206 \times (\text{Glb}) + 0.107 \times (\text{ChE}) \\
 & - 0.010 \times (\text{GPT}) + 0.491 \times (\text{GOT}) - 0.030 \times (\text{Crn}) + 0.261 \times (\text{BUN}) \\
 & - 0.079 \times (\text{UrA}) + 0.142 \times (\text{Amy}) - 0.019 \times (\text{Hb}) - 0.243 \times (\text{Plt}) \\
 & - 0.002 \times (\text{WBC}) - 0.198 \times (\text{Lym})
 \end{aligned}$$



カットオフ値(0.000)におけるパラメータ値 (%)

判別適中率	軽快例	83.7	子測値	軽快	100.0
	死亡例	100.0		死亡	68.0
				効 率	87.9

Fig. 2. Discrimination of outcome of "Dead" from "Alive" in patients with acute myocardial infarction (71 cases).

Table 5. Patients with AMI collected anew and additionally as materials for the appraisal of reliability of the discriminant equation derived in this investigation (age, sex, hospitalized days, morbid days, number of times of laboratory examination per specified period).

項目	症例	軽快例	死亡例	全体
症 例 数		15	7	22
性 別 (男:女)		12 : 3	7 : 0	19 : 3
平 均 年 齢		60.3 (46~81)	71.0 (42~95)	64.5 (42~95)
平 均 在 院 日 数		57.2 (26~140)	9.7 (3~18)	42.1 (3~140)
平 均 有 病 数		2.1 (1~4)	4.0 (2~6)	2.2 (1~4)
平均検査回数/期間(日)		9.1/28.1	5.1/5.8	7.7/21.6



## 5. 新症例についての判別式の検証

前説において誘導した判別式(1)を新しいAMI症例に適用し、この判別式の検証を行った。新症例は昭和60年4月以降今日(昭和62年1月)までに本学附属病院に入院したAMI症例のなかから無作為に22例を抽出した。この患者群の患者特性(性別, 平均年齢, 平均在院日数, 平均有病数, 平均検査回数/期間[日])はTable 5に示す通りである。

## 成 績

### 1. CK・MB および LDH 1 > LDH 2 (Table 3)

AMIでは心筋に保有される酵素(CKおよびLDH)が血液に流出し、そのアイソザイム型(isozyme pattern)は、MB(+),<sup>10)</sup> LDH 1 > LDH 2 (LDH 1がLDH 2より明瞭に高くなる)<sup>13)</sup>のように異常を生じる。この異常は、研究対象であるAMI 71症例の94.4% (67/71)に検出することができた(Table 3)。異常を認めなかった症例は、5.6% (4/71)であった。一方、本学附属病院中央検査部の臨床化学の日常サービスに用いられているCALDに研究対象の71例を適用したところ、52.1% (71例中37例)がAMIを病名リストに挙げていた。

### 2. 血液成分のSDI表示<sup>14)</sup>による(mean ± SE)値 (Fig. 1)

軽快・死亡両群の血液プロフィールの各個成分の変動すなわちmean(平均値) ± SE (standard error)をSDI表示すると、Figure 1の通りであった。AMIでは心臓関連の血液プロフィール(CK, LDH, LDH 1, GOT)が健康人のそれから偏移するのは当然であるが、肝・胆道関係の血液プロフィール(たとえばLDH 5, GPTなど)、腎・脾臓関係血液プロフィール(BUN, Amy), 酸塩基平衡関係血液プロフィール(pH), 糖代謝関係血液プロフィール(BS), 急性相反応関係血液プロフィール(WBC, neutro, CRP)も健康人のそれより増加の方向に向かって大きく偏移していた。そして全身状

態関係血液プロフィール(ChE, Cho)およびその他の血液プロフィール(Plt)は減少の方向に偏移していた。偏移(ねじれ)は増加傾向のもので著しく、またそれは死亡群において軽快群の場合より大きく、両者の間に明瞭な相違が認められ、Figure 1の偏移域(白および灰色の柱)を眺めるだけで軽快群(白色柱)か死亡群(灰色柱)か容易に鑑別できた。

### 3. 判別式<sup>15)</sup> (Fig. 2)

前述の方法によって得た22項目血液プロフィールを用いた予後(軽快または死亡)推定の判別式はFigure 2に示す通りであった。このほかにTable 4に示すような種々の項目数(3~22)の血液プロフィールについて判別式を求め、それらの式によって得られる判別値を計算した。

ここで得た判別式において、判別値が正の値では死亡、逆に負の値では軽快と判断される。判別値=0が両者の境界に相当する。その様相はFigure 2に示す通りであった。Figure 2の中の表は、判別値0~0.6の間で死亡と軽快の間に重なりが生じ、判別の信頼性が若干ゆるぐことを示している。この信頼性の大きさを数字で表したものが相関比<sup>15)</sup>(0から1.0の間の値をとり、値が1.0に近いほど判別が明瞭に行われ信頼性が大きい)である。

### 4. 判別適中率および相関比 (Table 4)

種々の項目数(3~22)の血液プロフィールの判別式から判別値を計算し、判別適中率をもとめ、相関比とともに、Table 4にまとめた。死亡の判別適中率は血液プロフィールの血液成分項目数が1~18個の間は80~93%の範囲にあり、血液成分の種類・数に無関係に見えるが、これが18種以上になると100%になり、完全な域に達する。軽快の判別適中率は血液成分数に関係なくほぼ80%であった。これに対して判別の信頼性を表す相関比は血液成分種類数の増加につれて上昇し、18種項目以上の血液プロフィールでは0.7以上であった。

5. 22項目血液プロフィールの判別式に入院第1日・第1回目から第n病日の検査データを適用した場合の判別適中率 (Table 6)

AMIのようにその予後を発症後早期に判断することが要請される疾患の患者については、患者の診察または入院後極力早く予後に関する情報を得ることが必要である。このことを念頭において入院後第1回(1日)目およびその後の血液プロフィールを判別式に適用し、軽快または死亡を判別し、判別適中率を計算した。第1日・第1回目では、軽快または死亡と判別した時には、最終的にそれぞれ81.6%(40/49)が軽快し、35.3%(6/17)が死亡した。第2病日については、その日までに行われた血液プロフィール検査の成績を通じて各成分項目ごとに最も偏移の大きかった数値を判別式に代入し判別値を計算した。一般に第n病日についても同様に、その日までに出現した各成分別の最大偏移の数値を、それまでに経時的にコンピュータに打ち込んでおいた成分数値の中から自動的に拾わせ、判別式に代入し、判別値を算出させ、第n病日目における軽快または死亡の判別を行った。以上のようにして得た経時的な判別適中率はTable 6に示す通りである。軽快群については経過日数に関係なく80%台、死亡群については第1日・第1回目の35.3%から日が経つにつれて上昇し第14病日には88.2%となり、最終的には100%に達した。

Table 6. Results (hit rates) of successful discrimination of AMI prognosis by use of the discriminant equation with 22 sorts of elements as observed at different intervals (days and weeks) from the first admission day.

区分 検査日	判別 的 中 率	
	軽快群 49例(%)	死亡群 17例(%)
第1回目	40 (81.6)	6 (35.3)
第2病日	41 (83.7)	10 (58.8)
第7病日	42 (85.7)	11 (64.7)
第14病日	41 (83.7)	15 (88.2)
最終判定	41 (83.7)	17 (100.0)

6. 新症例についての判別式の検証 (Table 7)

判別式は、これを誘導する際に資料として用いたもとのAMI症例群(66例)に適用した場合に、高い判別適中率を得るのは当然である。したがってこの判別式の有用性は、他のAMI

Table 7. Evaluation of usefulness of the discriminant equation derived in this investigation with AMI patients collected anew as materials observation.

区分 検査日	判別 的 中 率	
	軽快群 49例(%)	死亡群 17例(%)
第1回目	13 (86.7)	4 (57.1)
第2病日	14 (93.3)	4 (57.1)
第7病日	14 (93.3)	5 (71.4)
第14病日	12 (80.0)	7 (100.0)
最終判定	12 (80.0)	7 (100.0)

症例群に適用した場合にも良好な適中率を得られるか否かによって検討しなければならない。その成績をTable 7に示した。もとの症例群に適用した場合と同様に良好な結果であった。

考察および結論

長い間、AMIの診断は、心電図および画像診断が優位であった。<sup>20)</sup> 臨床化学はAMIに関連してみられる血液成分の変化(たとえばBS, WBC, LDH, GOT, GPT および BUN の増加)<sup>21), 22)</sup>をつかみ得るに過ぎなかった。

しかし血清CK(creatine phosphokinase)が発見され、それが筋肉、心筋および脳に固有の細胞漏出性酵素であることが明らかにされた。<sup>23)</sup> この酵素の分子は、subunit B(脳)とsubunit M(筋肉)より構成され、BB(脳), MM(筋肉), MB(心筋)のアイソザイムが存在する。<sup>8), 9)</sup> これらを分離検出する技術<sup>11), 12)</sup>が開発されるに及んで、心筋に特異的なアイソザイムCK・MBの出現をとらえて血液化学的にAMIの疑いをかけることができるようになった。<sup>10)</sup> それより前に、LDHについて、その分子はsubunit H(心筋)とsubunit L(肝臓)より構成され、<sup>24)</sup>これにHHHH=LDH 1

(心筋, 腎, 赤血球), HHHH=LDH 2 (腎, 赤血球, 心筋), HHLL=LDH 3, HLLL=LDH 4, LLLL=LDH 5 (肝実質, 骨格筋) のアイソザイムが存在することが判明していた。<sup>25), 26)</sup> AMIにおける血清 LDH 活性の増加には主として LDH 1 の心筋細胞から血液への漏出が関係していると考えられた。<sup>13)</sup> これによって, CK アイソザイムにおける CK・MB の出現および LDH アイソザイムにおける LDH 1 > LDH 2 の所見に注目して AMI を血液化学的に診断し得るであろうと期待されるに至った。そしてこれが本研究によって確認された。すなわち CK・MB と LDH 1 > LDH 2 とを組み合わせ, 全症例の 94% に AMI を検出し得ることが確認されたのであった。ゆえに日常臨床化学検査の CALD 血液プロフィール<sup>4)</sup> にこのアイソザイム検査を組み合わせれば 90% レベルで AMI の診断を行うことができ, CALD の診断性能を向上させ得ると考えられた。

コンピュータを用いた検査データの解析は 1970 年頃から行われるようになったが,<sup>27)~29)</sup> 自動分析装置による血液化学・細胞成分検査が発達するに従い, 自動器械で得た成績をコンピュータを駆使して種々な疾患の診断と予後判断を行おうとする試み<sup>4), 30)~32)</sup> は漸次盛んになりつつある。本学附属病院中央検査部においてサービスされている臨床化学中心の診断作法 CALD もそのひとつである。それははやくも 1970 年代初頭に山口大学医学部中央検査部で発足した。<sup>27)</sup> 15 年前に本学附属病院が開院した際にそれが移入され, 数年前から血液細胞学的検査 (CBC) にも CALD が活用されている。<sup>33)</sup> 単に検査成績を外来や病棟に報告するだけでなく, 検査を受けた患者の全身状態, 重要な臓器の障害および可能と考えられる病名をも付記した報告書<sup>34), 36)</sup> (interpretive reporting) を提供しており, 従来の検査数値を並べるだけの報告書に見られない特色を持っている。しかし AMI を可能な病名としてあげる性能は, 本研究が明らかにした通り低かった。それを改良し, 現在稼働中の CALD に CK・MB と LDH 1 > LDH 2 の血液化学 (アイソザイム) 検査を組

み合わせることににより, AMI の診断適中率を 90% レベルまで高まることを提案したのである。

AMI の予後を左右する因子については多くの報告が行われ, たとえば, (1) 年齢 (高齢), AMI の既往歴の有無, 基礎疾患 (糖尿病, 狭心症, 高血圧症, 高脂血症)<sup>36), 37)</sup> などの AMI の risk factor<sup>38)</sup> に一致した因子, (2) AMI に合併する重症循環不全<sup>39)~41)</sup> (重症不整脈, ショック, 心不全, 心破裂) および循環不全以外の合併症 (消化管出血, 肺炎, DIC など), (3) AMI に直接関連して変動する血清酵素 (CK, LDH, LDH 1, GOT),<sup>36), 41)</sup> および (4) BUN, BS, LDH, LDH 5, WBC のように AMI に間接的に関連して変動する血液化学的あるいは細胞成分の, などがあげられた。これらの因子を考慮した AMI の予後推測<sup>42), 43)</sup> については, 従来より多くの報告があり, 古くは 1950 年代に Shuner ら,<sup>44)</sup> Peel ら<sup>37)</sup> が prognostic index により予後判断を提供している。その後, 種々の因子を定量化して組み合わせ, コンピュータを用いた判別分析の手法で AMI の急性期の予後推測がなされた。<sup>45), 46)</sup> (3), (4) については, 本研究の **Figure 1** に示すように, 血液成分の偏移の程度は, AMI の軽快群と死亡群の間で明瞭な相違が認められた。稼働中の CALD の血液プロフィールには, (3), (4) の大部分の因子が包含されており, 本研究ではこの利点に着目して, 血液 22 成分項目による死亡または軽快の予後を推察する判別式 (1) を誘導し, CALD を行うコンピュータシステムが自動的に判別値を計算するようにした。従来の種々の因子を用いた AMI 予後推測の適中率は 70~90%<sup>45), 46)</sup> だといわれている。CALD を中心とする本研究の判別式 (1) の判別値 D の大きさによる予後判定 (判別値 D が  $D > 0$  なら死亡,  $D < 0$  なら軽快と判断する) は, 入院後第 1 日・第 1 回, 第 2 病日, 第 7 病日, 第 14 病日において, 軽快については, 81.6, 83.7, 85.7, 83.7%, 死亡群については, 35.5, 58.8, 64.7, 88.2% の予後判定適中率を, 最終的には, 軽快群 83.7%, 死亡群 100% の予後判定適

中率を示した。従来の予後判定法に匹敵するかそれ以上の成績である。

したがって、本学附属病院中央検査部で現在稼働中の CALD に、CK・MB と LDH1 > LDH2 のアイソザイム検査 および本研究の判別式(1)を用いる予後判定法を付加することによって、AMI についての血液化学的および細胞成分を中心とする検査診断法の性能はおおいに向上させることができるといえる。すなわち、従来の全身状態、重要臓器の機能障害および可能な病名の報告に加えて、AMI を全症例の 90% レベルで検出し、しかも AMI と診断された症例においてその予後までも推測し得る

域まで性能を高めることができると結論される。

稿を終えるにあたり、本研究の御指導と御校閲を賜りました川崎医科大学検査診断学教室 上田 智教授ならびに同教室 松田信義助教授に深甚なる謝意を表するとともに、貴重な御助言を戴きました内科循環器部門 沢山俊民教授に深謝致します。また、本研究に終始特別な関心と御助言を戴きました本学 柴田 進学長に深く感謝致します。

なお、本論文の要旨は、第32回日本臨床病理学会総会(昭和60年10月 松本市)、第33回同学会総会(昭和61年10月 伊勢市)および第32回同学会中国・四国地方会総会(昭和61年11月 徳島市)において発表した。

## 文 献

- 1) Laennec, R. T. H.: *Traité de l'auscultation médiate et des maladies des poumons et du coeur*. Paris, Chaudé. 1826 (ラエンネック(柴田 進訳): 聴診原理法および肺結核論. 創元社. 1950)
- 2) Skeggs, L. T., Jr.: An automatic method for colorimetric analysis. *Am. J. clin. Pathol.* 28: 311—322, 1957
- 3) 柴田 進: 診断上意味のある系統的化学検査. *臨病理* 14: 166—171, 1966
- 4) Shibata, S., Ueda, S. and Matsuda, N.: Computer-assisted laboratory diagnosis and its clinical usefulness. *Kawasaki med. J.* 11: 191—213, 1985
- 5) Oxley, D. K., Bolton, M. R. and Shaeffer, C. W.: Myoglobin in myocardial infarction: result in a coronary-care-unit population. *Am. J. clin. Pathol.* 72: 137—141, 1979
- 6) Blackburn, H., Keys, A., Simonson, E., Rautaharju, P. and Punsar, S.: The electrocardiogram in population studies: a classification system. *Circulation* 21: 1160—1175, 1960
- 7) 川崎医科大学中央検査部: 臨床検査の手引. 2版. 倉敷, 川崎医科大学附属病院. 1984, pp. 26—46
- 8) 柴田 進, 上田 智, 松田信義: 血液化学診断法. その進め方の作法. 東京, 医学書院. 1984
- 9) Tsung, S. H.: Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin. Chem.* 22: 173—175, 1976
- 10) Konttinen, A. and Somer, H.: Determination of serum creatine kinase isoenzymes in myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 29: 817—820, 1972
- 11) 岡部紘明: CK の測定法. *検査と技術* 9: 32—39, 1981
- 12) 岡部紘明: CK のアイソエンザイム. *検査と技術* 11: 893—898, 1983
- 13) Cohen, L., Djordjevich, J. and Ormiste, V.: Serum lactic dehydrogenase isoenzyme patterns in cardiovascular and other diseases, with particular reference to acute myocardial infarction. *J. Lab. clin. Med.* 64: 355—374, 1964
- 14) Niwa, M., Ito, K., Hinohara, S. and Takahashi, T.: Standard-deviation-index-pattern analysis of blood chemical data in health check-ups for chronic liver disease. *Tokai Exp. clin. Med.* 9: 237—247, 1984
- 15) 芳賀敏郎: 判別関数. 奥野忠一, 久米 均, 芳賀敏郎, 吉沢 正編: 多変量解析法. 東京, 日科技連. 1971, pp. 259—322
- 16) 松田信義, 木村 丹, 上田 智: パーソナル・コンピュータ・ネットワークによる臨床検査情報システム. *医療情報学* 5: 221—235, 1985

- 17) 松田信義, 上田 智: パーソナル・コンピュータ・ネットワークによる検査システムの有効性と課題. 臨病理 34: 772—779, 1986
- 18) Oram, S.: Clinical heart disease. London, William Heineman Medical Books LTD. 1971, pp. 440—480
- 19) Alpert, J. S. and Braunwald, E.: Pathological and clinical manifestations of acute myocardial infarction. *In* Heart disease, ed. by Braunwald, E. Philadelphia, W. S. Saunders Company. 1980, pp. 1309—1352
- 20) 沢山俊民: 循環器病マニュアル. 東京, 朝倉書店. 1982
- 21) Smith, F. J., Keys, J. W. and Denman, R. L.: Myocardial infarction: a study of the acute phase in 920 patients. *Am. J. med. Sci.* 221: 508—521, 1951
- 22) Linden, L.: Prognostic aspects of myocardial infarction. *Acta Med. Scand.* 143: 464—471, 1952
- 23) Dawson, D. M., Eppenberger, H. M. and Kaplan, N. O.: Creatine kinase: evidence for a dimetric structure. *Biochem. biophys. Res. Commun.* 21: 346—353, 1965
- 24) Wieme, R. J. and Herpol, J. E.: Origin of the lactate dehydrogenase isoenzyme pattern found in the serum of patients having primary muscular dystrophy. *Nature* 194: 287, 1962
- 25) Starkweather, W. H., Spencer, H. H., Schwarz, E. L. and Schoch, H. K.: The electrophoretic separation of lactate dehydrogenase isoenzymes and their elevation in clinical medicine. *J. Lab. clin. Med.* 67: 329—343, 1966
- 26) 柴田 進: 病態生化学. その基礎. 京都, 東京, 金芳堂. 1974
- 27) 柴田 進, 上田 智, 亀岡満子, 宮地隆興, 福田敏宏, 前田 満, 越川幸雄: コンピュータによる日常検査成績の判定. 第17回日本臨床病理学会総会 発表. 1970
- 28) Hobbie, R. K. and Reece, R. L.: The use of a computer to suggest diagnostic possibilities from a battery of blood chemistry values. *Proc. SanDiego. Biomed. Symp.* 11: 131—140, 1972
- 29) Reece, R. L. and Hobbie, R. K.: Computer evaluation of chemistry values: a reporting and diagnostic aid. *Am. J. clin. Pathol.* 57: 664—675, 1972
- 30) Miller, R. A., Pople, H. E. and Myers, J. D.: INTERNIST-1, an experimental computer based diagnostic consultant for general internal medicine. *N. Engl. J. Med.* 307: 468—476, 1982
- 31) Althuler, C. H.: The usefulness of laboratory information in medical monitoring. *In* Clinician and chemist, eds. by Young, D. S., Nipper, H., Uddin, D. and Hicks, J. Washington, D. C., The American Association for Clinical Chemistry. 1979, pp. 284—296
- 32) Elevich, F. R.: Computer-assisted clinical laboratory interpretive reports. *J. Lab. clin. Med.* 13: 45—47, 1982
- 33) 松田信義, 是沢俊輔: 化学分析装置. 顕微鏡で得た血液所見による病態の察知. 臨病理 31: 514—520, 1983
- 34) 上田 智: 検体検査データによる診断ロジック. 臨検 26: 1390—1398, 1982
- 35) 松田信義, 上田 智: 組み合わせ検査情報からの病態解析へのアプローチ. 臨病理 34: 555—559, 1986
- 36) Beaune, J., Touboul, P., Boissel, J. P. and Delahaye, J. P.: Quantitative assessment of myocardial infarction prognosis to 1 and 6 mth-from clinical data. *Eur. J. Cardiol.* 8: 629—647, 1978
- 37) Peel, A. A. F., Semple, T., Wang, I., Lancaster, W. M. and Dall, L. G.: A coronary prognostic index for grading the severity of infarction. *Br. Heart J.* 24: 745—760, 1962
- 38) Kanel, W. B.: Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am. J. Cardiol.* 37: 269—282, 1976
- 39) Goldberg, R., Szklo, M., Tonascia, J. A. and Kennedy, H. L.: Acute myocardial infarction:

prognosis complicated by ventricular fibrillation or cardiac arrest. *JAMA* 241: 2024—2027, 1979

- 40) Beard, O. W., Hipp, H. R., Robins, M., Taylor, J. S. and Ebert, R. V.: Initial myocardial infarction among 503 veterans. *Am. J. Med.* 28: 871—883, 1960
- 41) Grande, P., Nielsen, A., Wagner, G. S. and Christiansen, C.: Quantitative influence of serum creatine kinase isoenzyme MB estimated infarct size and other prognostic variables on one year mortality after acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 53: 9—15, 1985
- 42) Hinohara, S.: The prognosis and rehabilitation of myocardial infarction: evaluation of the prognosis of myocardial infarction. *Jpn. Circ. J.* 31: 1575—1579, 1967
- 43) Madsen, E. B., Gilpin, E., Henning, H., Ahnve, S., Lewinter, M., Cerett, W., Joswig, W., Collins, D., Pitt, W. and Ross, J.: Prediction of late mortality after myocardial infarction from variables measured at different times during hospitalization. *Am. J. Cardiol.* 53: 47—54, 1984
- 44) Shuner, S. and Texas, H.: Mortality rate in acute myocardial infarction. III. The relation of patients age to prognosis. *Ann. intern. Med.* 41: 294—298, 1954
- 45) Henning, J. H., Gilpin, E. A., James, M. S., Covell, W., Swan, E. A., O' Rourke, R. A. and Ross, J.: Prognosis after acute myocardial infarction: a multivariate analysis of mortality and survival. *Circulation* 59: 1124—1136, 1979
- 46) Madsen, E. B., Gilpin, E. and Henning, H.: Evaluation of prognosis one year after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1: 985—993, 1983