

循環器救急疾患における バイオマーカーの迅速検査

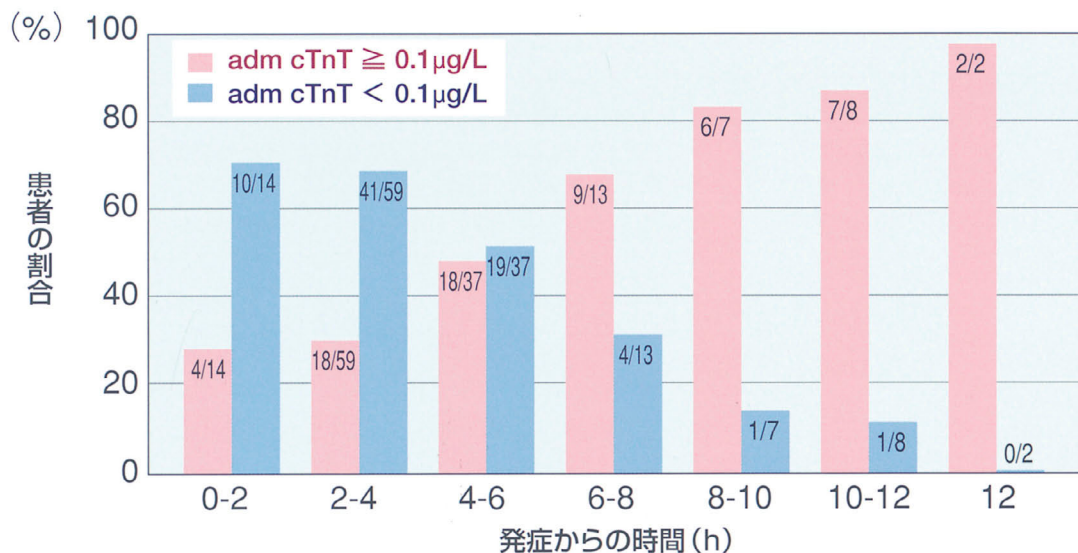
【監修】 日本医科大学 千葉北総病院 内科学（循環器部門） 教授 清野 精彦 先生



心筋梗塞の診断における有用性

心筋虚血に伴う臨床症状とトロポニンTの上昇が認められれば、急性心筋梗塞と診断されます。

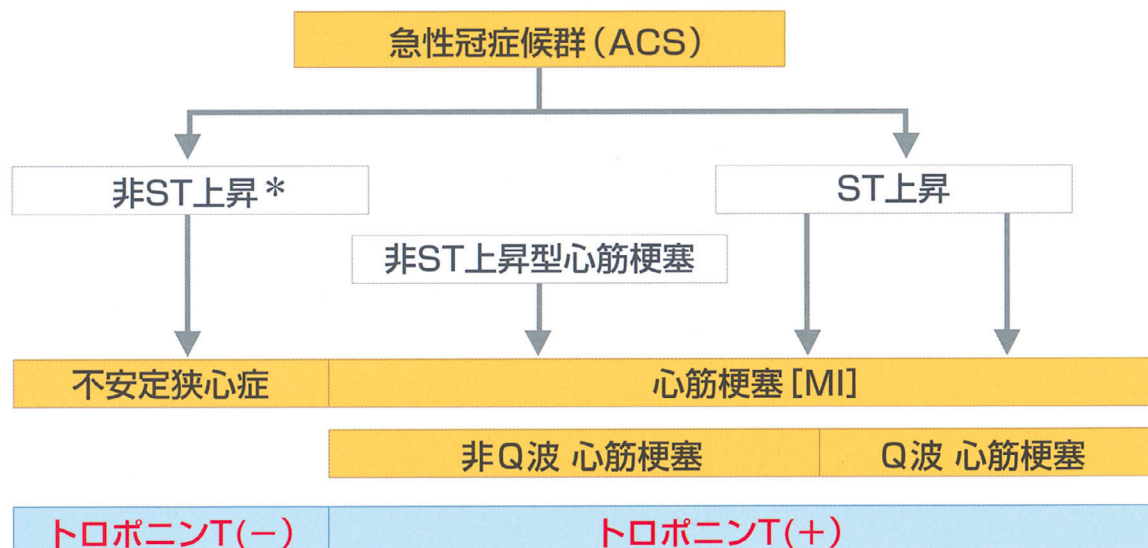
トロポニンTは広い診断時間帯（急性心筋梗塞発症4時間～14日間）を有し、心筋梗塞で長期間異常値を示します。トロポニンTは健常者では血中に検出されません。血中での検出により、微小心筋傷害を鋭敏に診断できます。心筋トロポニンTはもっとも心筋特異的なマーカーであり、微小心筋傷害を診断できます。



(A. Katus et al; Circulation. 2001; 104:630-635より引用)

急性冠症候群 (ACS) の臨床的分類

◆ ESC/ACC合同委員会より心筋梗塞の定義



* ACSの症例で、心筋壊死の生化学マーカー (Troponin, CK-MB) の異常が認められない場合は不安定狭心症、もし異常が認められる場合は、非ST上昇型心筋梗塞 (NSTEMI) もしくはST上昇型心筋梗塞 (STEMI) と診断される。

(J. S. Alpert and K. Thygesen et al. JACC2000; 36: 959-69より改変)

さらに2007年にはESC/ACC/AHA/WHFからUniversal definition of myocardial infarctionが発表された。

(Eur Heart J 2007; 28: 2525)

※判定に係る注意

カーディアック試薬トロポニンT：心筋梗塞発症後、4時間以内では心筋トロポニンTの遊出量が少ないために血中濃度が低く、negative (陰性) を示すことがあります。その場合、臨床症状等から梗塞が疑われる時には、時間をおいて再度測定を行うことをお勧め致します。

(急性心筋梗塞の診療エビデンス集 - EBMより作成したガイドライン - 厚生科学研究医療技術評価総合研究事業より、J Jpn Coron Assoc 7: S1-S55, 2001 参照)

急性冠症候群 (ACS) のリスク層別化としてのトロポニンT定量

不安定狭心症における死亡、非致死性梗塞のリスク

評価項目	高リスク 少なくとも下記項目のうち1つがある場合	中等度リスク 下記項目のうちどれか1つがある場合	低リスク 下記項目のうちどれかがある場合
病歴	急速に増悪する<48時間	心筋梗塞、末梢血管疾患、 脳血管障害、冠動脈バイパス術、 アスピリン投与の既往	
痛み	持続する安静時胸痛>20分	安静時狭心症>20分(寛解後) 安静時狭心症<20分	胸痛がない新規のCCS III/IV
臨床像	肺水腫、新規の僧帽弁逆流雑音、 S3又はう音、低血圧、徐脈、頻脈	年齢>70歳	
心電図	ST偏位、新規の脚ブロック	T波逆転>0.2mV、Q波	経過観察中変化しない心電図
マーカー	著明なTnTの上昇 トロポニンT>0.1ng/mL	軽微なTnTの上昇 0.1>トロポニンT>0.01ng/mL	正常 (検出されず)

(ACC/AHA Task Force: J Am Coll Cardiol 36: 970-1062, 2000より引用)

コバスh232での測定結果表示

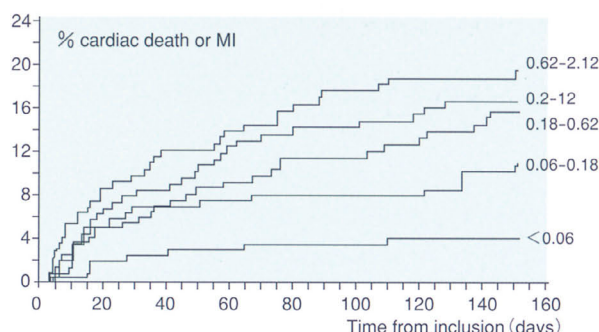
トロポニンT (TnT)	>0.1ng/mL (0.1ng/mL以上2.0以下の場合は定量表示)	0.03-0.1ng/mL	<0.03ng/mL
--------------	--	---------------	------------

トロポニンT測定により、ACSのリスク層別化ができ、判別が可能です。

急性冠症候群 (ACS) におけるトロポニンT定量の有用性

急性冠症候群 (ACS) 症例の収容時のトロポニンT値は、その測定値が5カ月後の予後と相関が示され、症例が不安定狭心症または非Q波梗塞であるかにかかわらず、最初の24時間のトロポニンT最大値が予後を推定する最も良好な独立因子でした。

(Lindahl B, et al: Circulation 93: 1651-1657, 1996より引用)

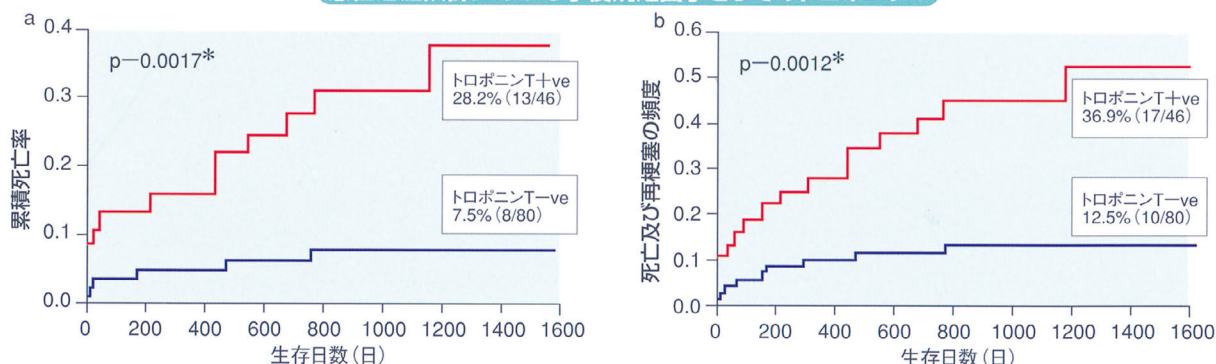


不安定狭心症において、5カ月のフォローアップでの心事故発症リスクは、トロポニンTの絶対濃度に依存している

また、3年間の追跡調査によると、急性心筋梗塞 (AMI) 症例で収容時のトロポニンTがカットオフ値以上の例では、そうでない例に比べ、死亡率が高く (37%vs13%)、特に収容時心電図ST上昇群ではその差が著しいこと (28%vs7.5%)、再梗塞の頻度も多いということが示されました。

(Stubbs P, et al: Circulation 94: 1291-1297, 1996より引用)

急性冠症候群における予後規定因子としてのトロポニンT

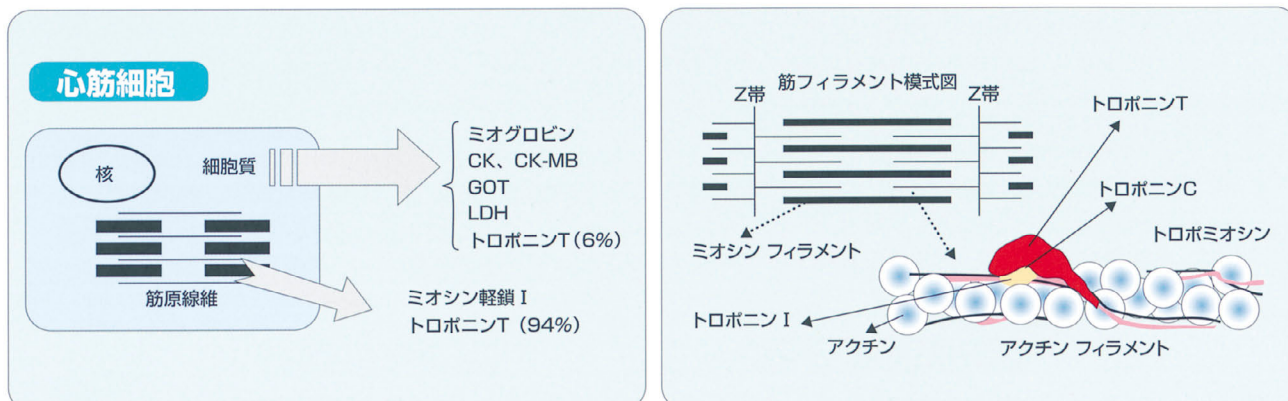


a: ST 上昇群における累積死亡率、b: ST 上昇群における死亡および再梗塞の累積頻度

収容時のトロポニンT定量値が心事故発症リスク及び予後の推定に有用です。

心筋トロポニンT

心筋トロポニンTは心筋の細胞質に可溶性分画として約6%、筋原線維に筋収縮を調節する構造蛋白として約94%存在します。心筋トロポニンTは心筋に特異的で、急性心筋梗塞における遊出動態は二峰性を示し、第1のピークは早期虚血の細胞質からの遊出(発症12~18時間)、第2のピーク(発症90~120時間)は筋原線維の壊死の病態を現し、7~14日間異常値を示します。



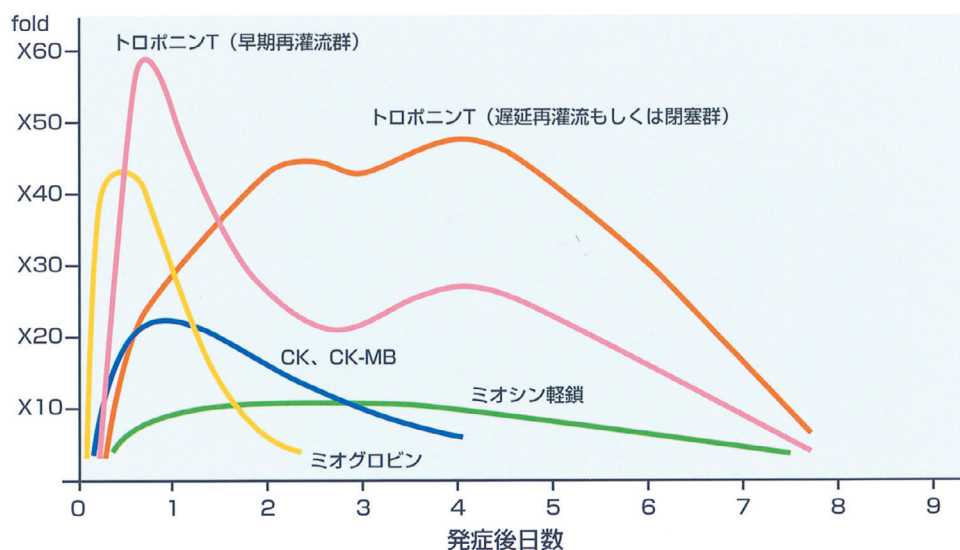
心筋トロポニンTは、心筋梗塞発症後4時間~14日間で高い分析感度(>90%)を示します。

(H.Herkner et al; Analytical and Clinical Evaluation of an Improved Qualitative Troponin T Rapid Test (TropT sensitive) for Whole Blood Samples. Clinical Chemistry 12th ; 1997 17-22より引用)

ミオグロビン

ミオグロビンは、筋肉に存在するヘム蛋白で、主に筋肉組織へ酸素の運搬を行っています。低分子蛋白のため、細胞に障害が生じると容易に血中へ遊出します。そのため、急性心筋梗塞発症後、1~2時間の超急性期に上昇する感度の良いマーカーで、早期診断に有用です。

急性心筋梗塞における心筋傷害マーカーの経時的変化 (n=40)



(清野精彦:心筋傷害と心筋/血管マーカー、心筋梗塞再定義(ESC/ACC)に基づく迅速生化学診断 第3章、心筋トロポニンT定量、MEDICAL VIEW社、p96, 2002より)

急性心筋梗塞の診療エビデンス集

—EBMより作成したガイドライン—

◆ 急性心筋梗塞診断の指針

クラス I

1. あらかじめ定められた手順により、患者到着後10分以内に急性心筋梗塞診断のための検査（12誘導心電図および血液生化学検査）を行い、30分以内に血栓溶解療法などの治療が開始できる救急部胸痛患者プロトコール
2. ST上昇あるいは新たに出現した左脚ブロックを認めない胸痛症例における複数回の12誘導心電図検査と、**来院時、胸痛出現6時間以降、計2回の迅速測定キットによるトロポニンT定性検査**

クラス IIa

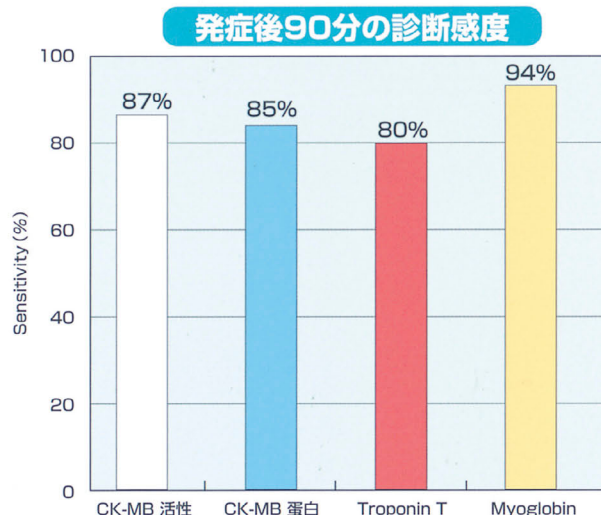
1. ST上昇あるいは新たに出現した左脚ブロックを認めない胸痛症例における12誘導心電図連続モニター、心筋マーカー複数回定量測定による心筋壊死の検出

(厚生科学研究医療技術評価総合研究事業よりJ Jpn Coron Assoc 7: S1-S55, 2001)

心筋梗塞診断における有用性

ミオグロビンは、心筋傷害の早期に出現することから、超急性期心筋梗塞の診断に有用です。

(Zabel, M et al, Circulation vol. 87, no. 5, p1542-1550, 1993より引用)



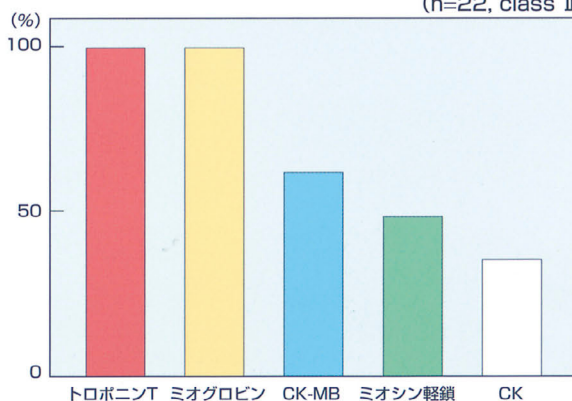
不安定狭心症におけるミオグロビン・トロポニンT定量の有用性

不安定狭心症(22例)を対象とし、トロポニンT、CK、CK-MB、ミオグロビン、ミオシン軽鎖において各々異常値を認めた症例で、トロポニンT、ミオグロビンが上昇した症例の100%で、心事故(心臓死、AMI発症、緊急冠動脈インターベンション適応)が起こり、トロポニンT、ミオグロビンは、他のマーカーに比して、心事故の予測に有用でした。

(Seino et al. Lancet 342: 1236-1237, 1993より引用)

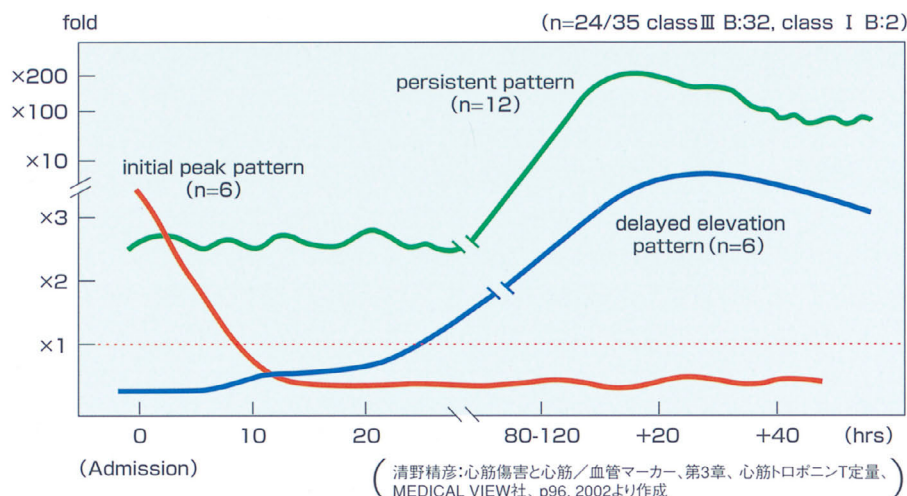
不安定狭心症の心事故予知における各種マーカーの感度

(n=22, class III)



不安定狭心症におけるトロポニンT定量の有用性

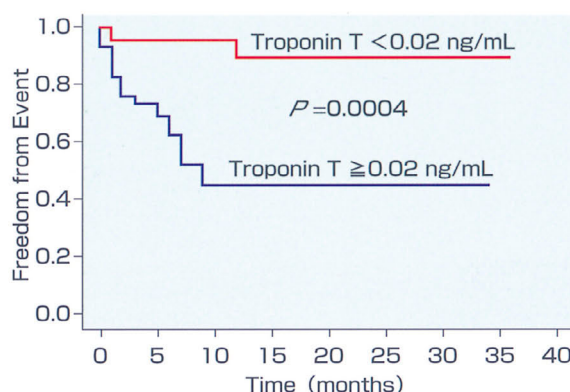
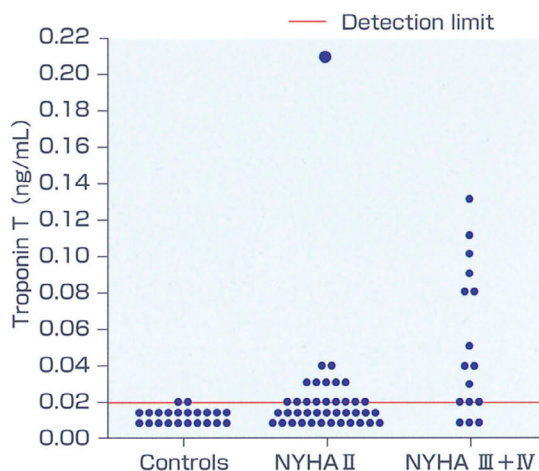
微小心筋傷害を合併する不安定狭心症で、トロポニンTの遊出動態は3パターン（初期上昇型、遅延上昇型、持続上昇型）に分類され、これらのパターン分析から、8時間以上のトロポニンT上昇は急性心筋梗塞への移行を意味し、詳細なリスク層別化には定量測定による経過分析が重要です。



慢性心不全における潜在性心筋傷害の検出

慢性心不全症例 NYHA II 群の43%、NYHA III・IV 群の81%にTnTを検出し、潜在性心筋傷害と診断されました。潜在性心筋傷害を合併する症例では心血管事故のリスクが高いことが明らかにされました。

(Setsuta K, Seino Y, et al. Am J Med 2002; 113: 717-722より引用)



慢性透析患者のトロポニンT値の比較

急性冠症候群を認めない慢性透析患者100例を対象とし2年間経過を観察した所、TnT上昇例 (≥ 0.1 ng/mL) は、非上昇例に比べて全死亡率 (48% vs 9%, $p < 0.0001$) および心臓死の比率 (28% vs 4%, $p < 0.005$) とも高値でした。

	TnT上昇 (≥ 0.1 ng/mL)	TnT非上昇 (< 0.1 ng/mL)
全死亡率	48% (12/25)	9% (7/75)
心臓死亡率	28% (7/25)	4% (3/75)

(J. Ishii et al: Clinica Chemica Acta 312 (2001) 69-79より引用)

D-ダイマーによる肺血栓塞栓症のルールアウト

静脈血栓症群では全例がD-ダイマー $0.5 \mu\text{g/mL}$ 以上を示しており、 $0.5 \mu\text{g/mL}$ 未満であれば深部静脈血栓症(DVT)及び肺塞栓(PE)がほぼ否定できます。

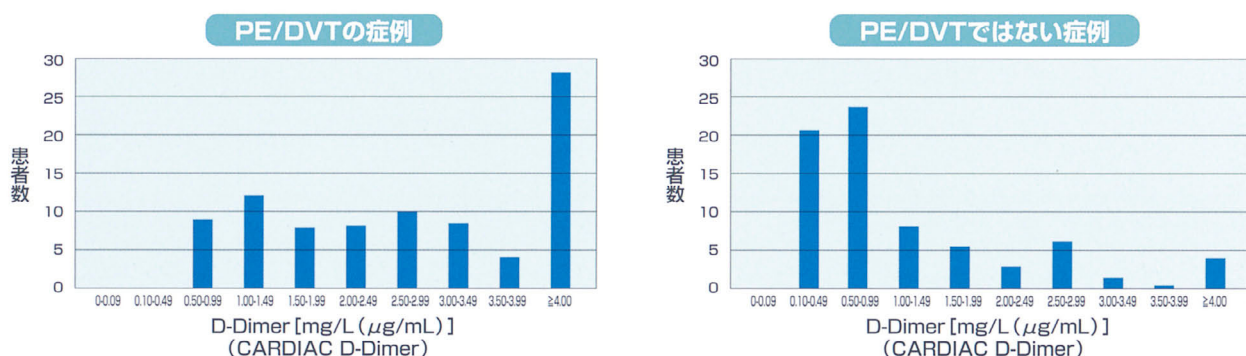
急性肺血栓塞栓症のRule-Out検査としての有用性

◆ 急性肺血栓塞栓症が疑われる症例のD-ダイマー測定値の分布

下図のカーディアク リーダーによりD-ダイマー値の分布図は、急性肺塞栓が疑われた症例において、D-ダイマー測定が除外検査として有用であることを示します。

(Carl-Erik Dempfle, et al; Multicentre evaluation of a new point-of-care test for the quantitative determination of D-dimer Clin Chem Acta 307 211-218より引用)

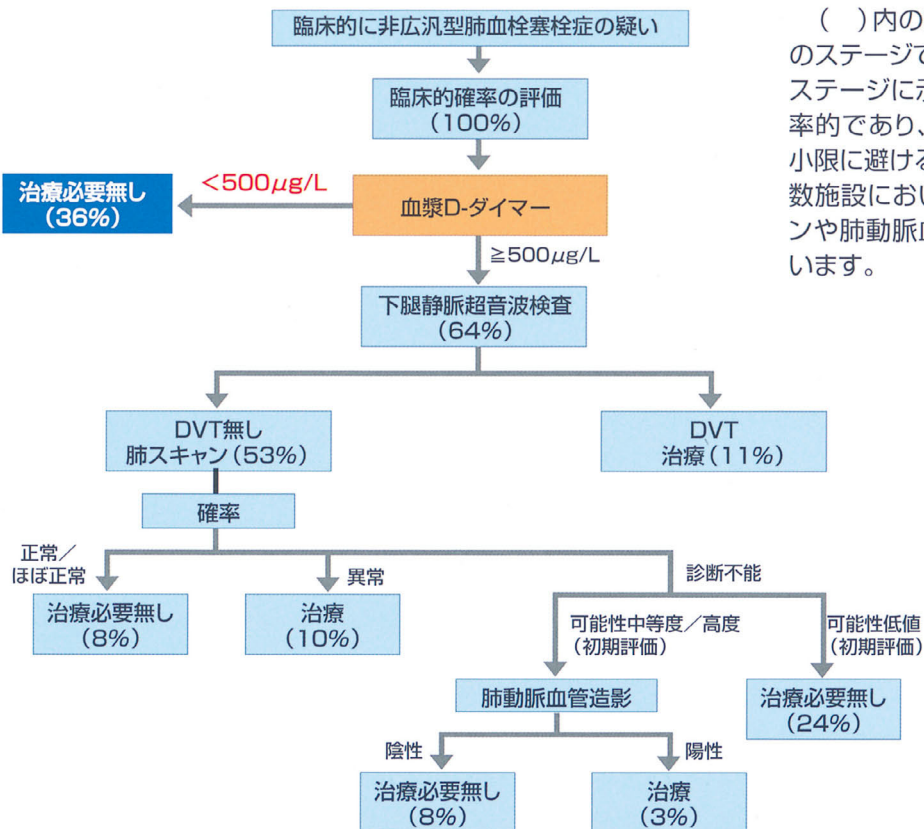
深部静脈血栓症(DVT)や肺血栓塞栓症(PE)が確認されたすべての症例は、測定値が $500 \mu\text{g/L}$ ($0.5 \mu\text{g/mL}$)を超え、この調査において診断感度は100%に相当していました。これらの成績は、偽陽性例があっても、見落としをするリスクが少ないことを意味しており、除外診断に極めて有用であると解釈されます。



急性肺血栓塞栓症のフローチャート

◆ 救急外来における非広汎型急性肺血栓塞栓症の診断アルゴリズム

()内の数字は、文献1*からのそれぞれのステージでの患者の割合を示しています。ステージに示した非侵襲的検査法は費用効率的であり、不必要な肺動脈血管造影を最小限に避けることが可能になります。数施設においては、ヘリカルCTが肺スキャンや肺動脈血管造影の代わりに使用されています。



(※文献 1
Perrier A, Desragnas S, Miron MJ et al.
Noninvasive diagnosis of venous thromboembolism.
Lancet 1999; 353: 190-5)

(Source: Task Force on PE, Eur Heart J, vol.21, issue 16, August 2000)

胸痛マーカー・心筋マーカーを全血で測定できる cobas h 232

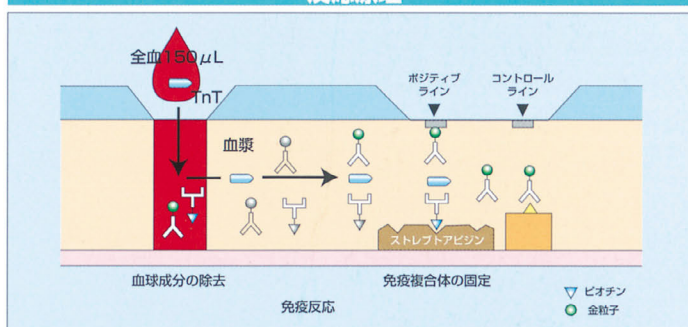
ヘパリン添加静脈全血150 μ Lを使用し、胸痛マーカー・心筋マーカーを迅速に測定できるPOCT装置です。



製品仕様

- 【使用環境】
- 測定可能環境温度 18℃～32℃
 - 測定可能環境湿度 10～85%（結露しないこと）
 - 測定場所 水平で振動のない場所
 - 測定結果メモリー数 最大500件
 - 電源・電源ユニット 入力100-240V/50-60Hz/400mA;出力7.5V DC1.7A バッテリーバック
- 【使用検体】
- 種類：ヘパリン添加静脈全血
 - 検体量：150 μ L
- 【テストストリップ】
- 原理：イムノクロマトグラフィー法

反応原理



コバス h 232による各種バイオマーカー測定手順



専用試薬で5つの項目を迅速測定

試薬名称	測定項目	反応時間	測定範囲	主な用途
カーディアック試薬 NT-proBNP	NT-proBNP	12分	60-9,000pg/mL	心不全の除外診断、および病態把握に有用。
カーディアック試薬 トロポニンT	トロポニンT	12分	0.1-2.0ng/mL	心筋梗塞の診断に有用。心筋傷害に特異性が高い。
カーディアック試薬 CK-MB	CK-MB	12分	1-40ng/mL	心筋梗塞の診断や病態把握に有用。
カーディアック試薬 ミオグロビン	ミオグロビン	8分	30-700ng/mL	早期の心筋梗塞の診断に有用。特異性は高くないが、早期に血中濃度が上がる。
カーディアック試薬 D-ダイマー	D-ダイマー	8分	0.1-4.0 μ g/mL	肺血栓塞栓症や深部静脈血栓症の除外診断に用いる。

※2009年12月現在の測定可能項目及びスペック

Roche

ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社 〒105-0014 東京都港区芝2-6-1
 カスタマーサポートセンター ☎0120-642-906 <http://www.roche-diagnostics.jp>