

# 投稿論文

## 技術論文

### 心筋トロポニンT定性から高感度トロポニンI定量へ ～高感度トロポニンIの性能と評価～

山本 誉<sup>1)</sup>、椿野 悦子<sup>2)</sup>、余根田 直人<sup>1)</sup>、新井 未来<sup>1)</sup>、畑 久勝<sup>1)</sup>

1) 恩賜財団 済生会滋賀県病院

2) BML滋賀営業所

滋賀医学検査2021 vol.11 No. 1  
公益社団法人 滋賀県臨床検査技師会

## 技術論文

# 心筋トロポニンT定性から高感度トロポニンI定量へ ～高感度トロポニンIの性能と評価～

○山本 誉<sup>1)</sup>、椿野 悦子<sup>2)</sup>、余根田 直人<sup>1)</sup>、新井 未来<sup>1)</sup>、畑 久勝<sup>1)</sup>

1) 恩賜財団 済生会滋賀県病院

2) BML滋賀営業所

## Key words

心筋障害マーカー、高感度トロポニンI、透析、急性心筋梗塞、虚血性心電図変化

## 【要 約】

今回我々は、高感度トロポニンの24時間定量測定が対応可能な機器（FUXION+ 2機）を導入し、専用試薬であるルミパルスプレスト hsトロポニンI（hs-TnI）の基礎的検討と従来から実施していた心筋トロポニンT定性（TnT）との性能比較を行った。その結果、hs-TnIの同時再現性はCV1.2～1.7%と良好、直線性は45000pg/mLまで測定可能、定量限界は3.0pg/mLと良好であった。健常者と透析患者との2群間比較では有意差（ $p < 0.005$ ）を認めた。AMIにおけるhs-TnIとCKの経時的变化では、CKよりhs-TnIの方が長期間心筋傷害を反映し、予後のモニタリングにも優れていることが示唆された。104例を対象にしたTnTとhs-TnIの性能評価では、陽性一致28例、陰性一致50例、不一致26例であった。虚血性心電図変化の有無で評価したところ、虚血性心電図変化を伴う不一致は12例で全て心筋傷害と診断された。虚血性心電図変化を伴わない不一致は14例で、そのうち7例は、その後心筋傷害と診断された。これらの結果からhs-TnI（定量）はTnT（定性）より超急性期の診断に有用であることが示唆された。なお、腎不全やパーキンソン病などの心筋傷害以外にも上昇するため、他の検査結果や臨床症状も考慮して総合的に判断する必要がある。

## 1 はじめに

トロポニン（C・I・T）は、3種類サブユニットからなる蛋白複合体から構成される。カルシウムイオン依存性にアクチンとミオシンの反応を調整する。トロポニンCは心筋と骨格筋に共通のアミノ酸配列を有するが、トロポニンTとIは心筋のみにアミノ酸配列を持っているため、これら2種類のトロポニンが心筋マーカーとして用いられる。日本循環器学会の急性冠症候群ガイドライン（2018年改正版）では、急性心筋梗塞（AMI）の診断において、急性心筋壊死のバイオマーカーとして従来用いられてきたクレアチンキナーゼ（CK）に代わり、最も感度・特異度の高い心筋トロポニン測定が推奨された。その結果、定義上の非ST上昇型

心筋梗塞（non-ST-segment elevation myocardial infarction；NSTEMI）が増加し、不安定狭心症（unstable angina pectoris；UAP）は減少した。長期予後では、CK上昇例と心筋トロポニンのみ上昇例で差がなかったため、心筋トロポニン測定導入の妥当性が示された<sup>1)</sup>。平成26年度診療報酬改定にて、経皮的冠動脈形成術（PCI）を施行する際に、AMIとして区分され、10000点加算されるための要件として「心筋トロポニンが高値であること」が明記された<sup>2)</sup>。今回我々は、ルミパルスプレスト hsトロポニンI（hs-TnI）定量測定を導入するにあたり、hs-TnIの基礎的検討、健常者と透析患者の2群間比較、AMIにおける経時的变化および、hs-TnIとTnT 2者の性能評価を行ったので報告する。

## II 対象と検討方法

### 1. 測定試薬

#### 1) 定性試験

トロップTセンシティブ（ロシュ・ダイアグノスティックス）測定時間15分

#### 2) 定量試験

ルミパルスプレスト hsトロポニンI（富士レビオ）測定時間30分

### 2. 測定機器

(1) 用手法（イムノクロマト法）

(2) FUXION+：ルミパルス L2400（富士レビオ）

### 3. 検討方法

#### 1) 同時再現性

2濃度のプール血清（中濃度M、高濃度H）をそれぞれ10回測定して、変動係数（CV%）を算出した。

#### 2) 希釈直線性

高濃度血清を用いて8段階希釈系列を作成し、3重測定を実施した。希釈液は検体希釈液トロポニンIを使用した。

#### 3) 定量限界

約10pg/mLに調整した標準トロポニンI溶液を検体希釈トロポニンIにて6段階に希釈した試料を各10回測定し、回帰曲線を作成し、CV10%を定量限界とした。

#### 4) 健常者と透析患者の2群間比較

健常者（健診受診者検体でCRE；1 mg/dL以下のもの）と透析患者（CRE；5 mg/dL以上のもの）各10例のhs-TnI値を比較しWelch's t検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。統計解析には、Microsoft<sup>®</sup>Excel 16.16.27のTTEST関数を用いた。

#### 5) AMIにおける経時的変化

胸痛を主訴に受診した入院患者の来院時から退院後までのhs-TnIとCKの経時的変化を比較した。

#### 6) TnTとhs-TnIの性能評価

2018年6月から2019年8月までに測定されたTnT104例を対象（平均年齢 $68.6 \pm 16.8$ 、男女比1.54）にhs-TnIを測定した。TnT・hs-TnI共に陽性群（定量においては99%タイル値 $16.7\text{pg/mL}$ 以上）・陰性群に分け乖離した症例について、虚血性心電図変化

の有無に分けて評価した。

なお、本研究は済生会滋賀県病院倫理委員会の承認を得て施行した（承認番号：454）。

## III 結果

### 1. 同時再現性

中濃度M、高濃度HともにCVは1.2～1.7%と良好な結果が得られた。

### 2. 希釈直線性

高濃度を用いた検討では、 $45000\text{pg/mL}$ まで良好な直線性が得られた（図1）。

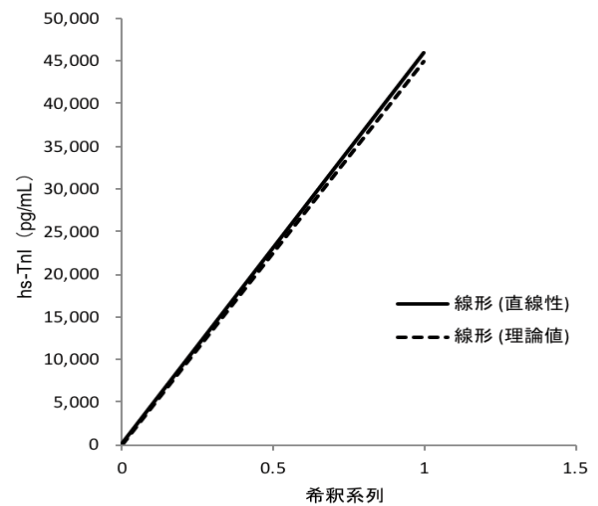


図1 希釈直線性

### 3. 定量限界

ルミパルスプレスト hs トロポニンIの定量限界は、 $3.0\text{pg/mL}$ まで確認できた（図2）。

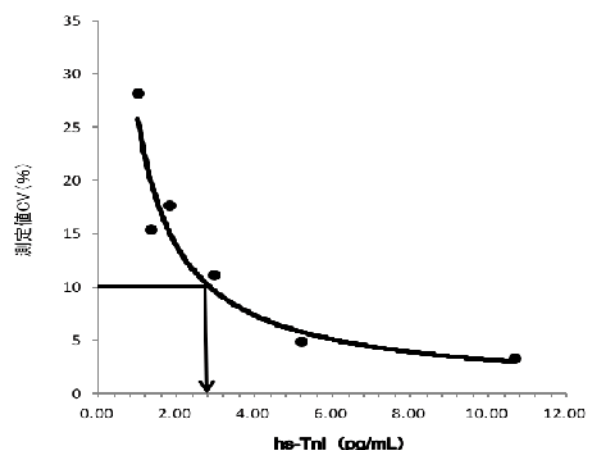


図2 定量限界

#### 4. 健常者と透析患者の2群間比較

健常者（平均値±標準誤差：3.76±0.78pg/mL）と透析患者（30.81±7.06pg/mL）の2群間で有意差（ $p<0.005$ ）を認めた（図3）。

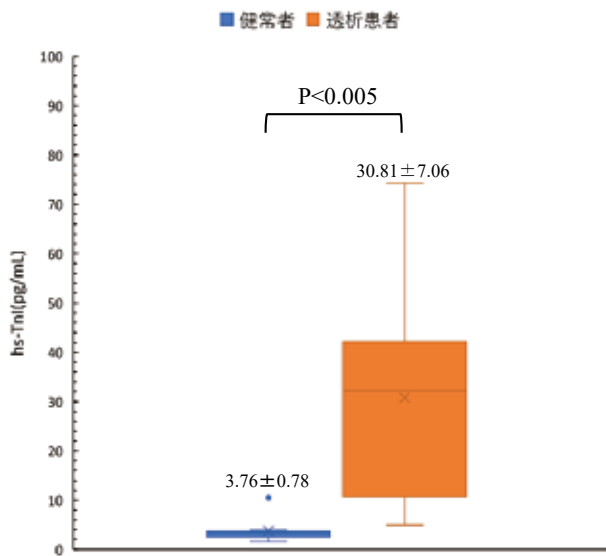


図3 健常者と透析患者の2群間比較

#### 5. AMIにおける経時的変化

胸痛来院時には両者とも検査値の上昇はなかった。血圧と意識レベルの低下を認めた3時間後には上昇を認め、CKは6時間後、hs-TnIでは11時間後にそれぞれピークに達した。その後、ピーク値から徐々に低下、退院時（2日目）には、CKは正常値（院内基準値）となったが、hs-TnIは正常値に戻るまで2週間を要した（図4、表1）。

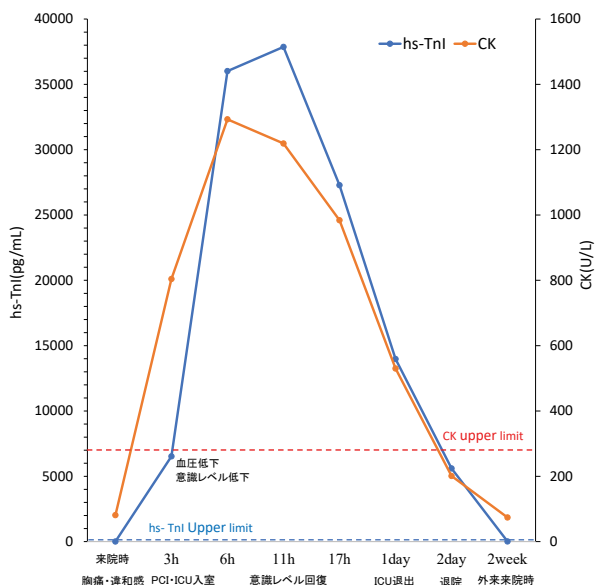


図4 AMIにおける経時的変化

表1 各検査結果

	来院時	3h	6h	11h
hs-TnI(pg/mL)	6.9	6525.2	36013.2	37868.1
CK(U/L)	81	804	1293	1219
	17h	1day	2day	2week
hs-TnI(pg/mL)	27280.6	13977.3	5605.2	15.4
CK(U/L)	984	530	201	74

院内基準値:hs-TnI <16.7pg/mL,CK 62-287 U/L

#### 6. TnTとhs-TnIの性能評価

陽性一致は28例、陰性一致は50例、TnT陽性・hs-TnI陰性は1例、TnT陰性・hs-TnI陽性は25例であった。不一致であった26例を過去の心電図と比較し、虚血性心電図変化の有無（1mm以上のST上昇、1mm以上のST低下、陰性T波の出現、新たな脚ブロック）で評価した。また、過去に心電図の記録がない症例は、今回来院時の心電図でのみ評価した。虚血性心電図変化を伴う不一致は12例であり、その内訳は、ST上昇型心筋梗塞（ST-segment elevation myocardial infarction；STEMI）3例、たこつぼ心筋症2例、狭心症6例、心不全1例であった。STEMIのうち2例に関しては胸痛発症から2時間以内でhs-TnI陽性・TnT陰性であったが、5～6時間後にはTnTも陽性となった。虚血性心電図変化を伴わない不一致は14例であり、その内訳は、狭心症4例、不整脈3例、胸痛2例、腎不全2例、陳旧性心筋梗塞、パーキンソン病、脾梗塞各1例であった（表2～3）。

#### IV 考察

今回、ルミパルスプレスト hsトロポニンIの基礎検討、健常者と透析患者の2群間比較、AMIにおける経時的変化および、hs-TnIとTnT 2者の性能評価を行った。基礎的検討では、同時再現性CV1.2～1.7%、希釈直線性45000pg/mLと良好、定量限界3.0pg/mLは、添付文書記載の数値（4.4pg/mL）より良好な結果であり優れていた。

健常者と透析患者のhs-TnI値の2群間比較では、健常者群に比し透析患者群で有意に高値を示した。図3に示すように、透析患者群10例のhs-TnI値のば

表2 虚血性心電図変化を伴う不一致例

No	TnT	hs-TnI (pg/mL)	虚血性心電図変化	病名・症状	年齢・性別
1		17.1	ST上昇 (V2 V3)	狭心症	81・M
2		146.1	ST低下 (V2 V3) 陰性T波 (I II aVF V3-V6)	狭心症	85・F
3		52.9	陰性T波 (V6)	狭心症	74・M
4		17.2	左脚前肢ブロック	狭心症	83・M
5		20.8	ST低下 (V5 V6)	狭心症	64・M
6	陰性	169.9	ST低下 (I II V5 V6)	狭心症	64・F
7		120.4	ST上昇 (II III aVF)	STEMI	85・F
8		125.3	ST上昇 (V2-V4) ST低下 (II III aVF)	STEMI	71・M
9		59.1	ST上昇 (V2-V6) ST低下 (II III aVF)	STEMI	75・M
10		206.7	陰性T波 (I V5 V6)	たこつぼ心筋症	84・F
11		28.9	ST上昇 (II aVF V5 V6)	たこつぼ心筋症	46・M
12		320.6	陰性T波 (V1-V3)	心不全	79・F

表3 虚血性心電図変化を伴わない不一致例

No	TnT	hs-TnI (pg/mL)	虚血性心電図変化	病名・症状	年齢・性別
1		19.6		狭心症	67・M
2		221.1		狭心症	88・F
3		51.7		狭心症	82・F
4		17.1		狭心症	74・M
5		59.6		不整脈	91・F
6		49.3		不整脈	82・M
7	陰性	23.3		不整脈	76・F
8		20.2	なし	胸痛	73・F
9		23.1		胸痛	44・M
10		21.3		陳旧性心筋梗塞	66・M
11		42.4		パーキンソン病	76・F
12		21.1		腎不全	75・F
13		56.8		脾梗塞	83・F
14	陽性	10.3		腎不全	81・F

らつきが大きく（最小値5.0pg/mL、最大値74.3pg/mL）、16.7pg/mLをカットオフ値として低値群と高値群に分けると、hs-TnI値（mean±SD）は、それぞれ9.7±4.0 pg/mL（4例）、44.9±17.2pg/mL（6例）と明らかな差を認めた。また、低値群の4例（40%）はカットオフ以下であり、腎機能障害の程度あるいはTnIでのその影響の受け方の違い<sup>3)</sup>によるものと推測された。川原らは、透析患者のTnI値と左室収縮末期径（LVDs）・左室駆出率（LVEF）・左室心筋重量係数（LVMI）などの左室収縮能の指標や心機能の指標と相関する可能性を指摘、透析患者における心機能マーカーとなり得る可能性を報告している<sup>4)</sup>。また、蔦本らは、慢性腎不全のある慢性心不全患者において、TnTの上昇は腎機能低下の一因であると述べている<sup>5)</sup>。これらの

ことから、慢性維持透析患者の心筋トロポニン値については、他の検査結果や臨床症状を考慮して総合的に判断する必要がある。今後、透析患者数を増やしてhs-TnI値と腎機能や心機能との関連性を検討したいと考えている。

AMIにおけるhs-TnIとCKの経時的変化で、両者のピーク値までに至るまでの時間と正常化するまでの時間に差を認めた。hs-TnIの経時変化は、虚血早期の細胞質からの遊出と筋原線維壊死の病態を感度よく反映していると考えられ、予後のモニタリングにも優れていることが示唆された。

TnT陽性・hs-TnI陰性例(表3)の心電図変化を伴わない1例は、高齢の腎不全患者であった。TnTは、hs-TnIより腎機能の影響を受けやすく、また、hs-TnIは高感度で特異性も高いと報告されており<sup>3,6-7)</sup>、

この症例はこの事象に該当すると推察された。

虚血性心電図変化を伴う例は、すべて心筋傷害のある症例で、そのうちSTEMIの2例に関しては、胸痛発症からそれぞれが陽性になるまでに4時間以上の差を認めた。また、NSTEMIやUAPなどの心電図変化を伴わないACSなどは、診断にトロポニンの上昇の有無が条件となる<sup>8)</sup>。それらの疾患を見逃さないためTnTからhs-TnIへ移行することにより早期の心筋傷害も捉えられ、NSTEMIとUAPを鑑別することが可能になると考えられる。しかし、腎不全やパーキンソン病などの虚血以外の原因による心筋傷害でも上昇することがあるため注意が必要である。

今回、化学発光基質を用いた酵素免疫測定法(CLEIA: Chemiluminescent Enzyme Immunoassay)で、その測定工程を全自動化した機器導入によって、システム化され、以前の用手法でみられた測定者による差はなくなった。しかし、測定時間は、簡易なイムノクロマト法(15分)から30分に延長したため、この点は今後の課題であり、導入機器での短時間法(15分)の導入も検討したいと考えている。

## V 結語

今回の検討により、hs-TnIは、早期の心筋傷害の発見と予後のモニタリングにも有用であることが示唆された。

## ■ 文献

- 1) 日本循環器学会:急性冠症候群ガイドライン(2018年改訂) [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018\\_kimura.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_kimura.pdf) (2020年11月4日アクセス)
- 2) 須川 聡、澤野 薫:「心筋トロポニンI超高感度化がもたらす臨床的インパクト」, 臨床病理,2015; 63: 53-61.
- 3) Freda BJ et al.: “Cardiac troponins in renal insufficiency Review and Clinical Implications,” JACC,2002;40:2065-2071.
- 4) 川原 久美子, 他:「透析患者における心機能評価—血清トロポニンI値と経胸壁心エコー図を用いて—」, 日本心臓病学会誌 2013;8:26-30.
- 5) Tsutamoto T et al.: ” Relationship between renal function and serum cardiac troponin T in patients with chronic heart failure,” Eur J Heart Fail, 2009;11:653-658
- 6) Ito A et al.: ” Association of high-sensitivity cardiac troponin, fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in Japanese patients with reduced renal function,” Hokkaido J Med Sci ,2019; 94: 13-20.
- 7) DeFilippi C et al.: “Interpreting Cardiac Troponin Results from High-Sensitivity Assays in Chronic Kidney Disease without Acute Coronary Syndrome,” Clinical Chemistry,2012;58:9:1342-1351.
- 8) 石原 正治:「急性冠症候群—最近の診断と治療」,日本内科学会雑誌, 2018;107:527-532.



