

「心不全のモニタリングと治療：バイオマーカーから 遠隔モニタリングまで」

心不全における心筋トロポニン測定

佐藤 幸人* 藤原 久義 鷹津 良樹

Yukihito SATO, MD, FJCC*, Hisayoshi FUJIWARA, MD, FJCC, Yoshiki TAKATSU, MD

兵庫県立尼崎病院循環器内科

要約

心筋トロポニン測定系は、心筋梗塞の診断、リスク評価におけるバイオマーカーとして開発されたが、予後不良な心不全患者では微量の血中心筋トロポニンが検出される。また、観察開始時だけでなく、治療経過中のトロポニン上昇も予後不良であることが示されつつある。近年開発された高感度トロポニン測定系は低値部分までも正確であり、測定値が高いほど予後不良であることや、治療経過に応じて変動することも判明してきた。一般住民、高血圧患者においてはさらに低値が検出され、従来は正常値と思われていた数値が約10年後の予後予測指標であることも判明してきた。トロポニン測定系は、心不全のリスクのステージから、心筋梗塞、心不全末期まですべての段階を見ることのできるバイオマーカーである可能性が示されつつある。

<Keywords> トロポニン
心不全

高血圧
BNP

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 146 – 151

はじめに

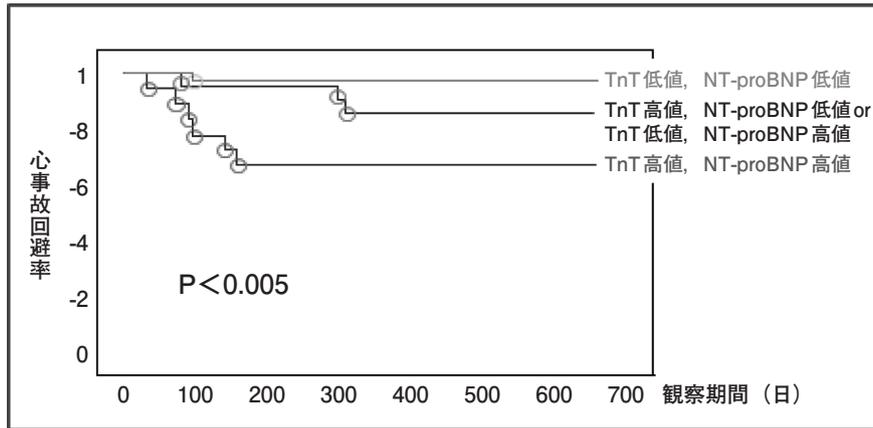
トロポニン複合体（トロポニンT, C, I）は、骨格筋と心筋の両者において横紋筋のアクチンとミオシンの間のカルシウムを介した筋収縮の調節を行っている。心筋トロポニンT, Iは90%以上が心筋細胞の構造フィラメント上に存在し、数%が心筋細胞の細胞質に存在する。可逆的な心筋障害の場合は、心筋細胞の細胞質からトロポニンが微量に血中へ流出し、心筋細胞が非可逆的に障害を受けると、トロポニンはフィラメント上から血中へ流出すると考えられている。血中心筋トロポニンの測定系は骨格筋と交差しない心筋特異的な抗体を用いており、心筋トロポニンは2000年の欧州心臓病学会/米国心臓病学会（ESC/ACC）急性心筋梗塞診断改定より、急性心筋梗塞の診断基準に記載されるようになった¹⁾。

高感度（high sensitive）心筋トロポニン（hs-Tn）の測定系について

心筋梗塞の診断ガイドラインの中で心筋トロポニンの基準値は、それぞれの測定試薬における「健常者の99thパーセンタイル値」とされ、数値の相対的な散らばりを表す指標であるCV（coefficient of variation（変動係数）） $[CV(\%) = SD(\text{標準偏差}) \div \text{平均値}(\text{mean}) \times 100(\%)]$ について、「健常者の99thパーセンタイル値におけるCV%が10%以下」である測定試薬が推奨されている^{1,2)}。従来のトロポニン測定系ではCV%が大きく、検出限界に近い低値では数値のばらつきが大きく評価が困難であった。しかし現在導入が進んでいるhs-TnT, hs-TnIはいずれもCVが小さく低値部分が正確である。従来、心筋トロポニンは大半が筋原線維の構造蛋白であるため血中への流出が遅く、心筋梗塞発症後、超急性期の診断には、感度の弱い指標と考えられていたが、高感度測定法により超急性期の心筋梗塞の検出感度が上昇することが報告されている²⁾。

トロポニンの数値に影響を与える背景因子の検討は十分と

*兵庫県立尼崎病院循環器内科
660-0828 尼崎市東大物町1-1-1
E-mail: yukihito.sato@gmail.com



Taniguchi R, Sato Y. Circ J 2004; 68: 1160-1164.

図1 cTnT, NT-proBNPと予後⁸⁾.

TnTとNT-proBNPを組み合わせることでより予後不良な患者群の検出が可能

は言えないが、現在までに高齢、男性が数値を上昇させることが報告されている。またTnTはTnIより腎機能の影響を受けることが報告されている³⁾。トロポニンの心筋梗塞における基準値は各測定系で異なり、ロシュ・ダイアグノスティックスのhs-TnTでは健常人の99thパーセンタイル値は0.014 ng/ml、シーメンス社のTnI-Ultraでは0.04 ng/mlと報告されている。しかし、心不全で検出されるトロポニン値は心筋梗塞で検出される数値よりもかなり低値であり、一般住民を対象とした場合はさらに低値であっても、わずかな数値の上昇が10年後の予後予測指標であることが最近報告されている。したがって、心不全、一般住民における基準値はさらに低く設定する必要がある。

慢性、急性心不全における心筋トロポニン測定

1. 慢性心不全

臨床において心筋トロポニン測定の最も重要な使用方法は上述のように、急性心筋梗塞の早期診断、リスク層別化であるが、われわれは1997年に血中トロポニンT (cTnT)、または血中可用性コラーゲンが高値を示す心不全患者は予後不良であることを報告し⁴⁾、2001年には拡張型心筋症患者においてcTnTが持続高値を示す患者は左室remodelingが進行し、予後不良であることを報告した⁵⁾。一方、BNP、NT-proBNPは心不全において診断、リスク評価に有用なバイオマーカーとして確立しているが⁶⁾、理論的にはBNP、NT-proBNPは心負荷の指標であり、トロポニンは心筋障害の指標と考えられる⁷⁾。

実際、cTnT、cTnIはBNP、NT-proBNPとは独立した予後予測因子であることが報告されており、両者とも高値の患者はより予後不良である^{8,9)}(図1)。

最近導入が進んでいる高感度測定系を用いた検討としては、慢性心不全の多施設試験であるVal-HeFT試験(プラセボ vs. バルサルタン)のサブ解析がある。約4,000例の慢性心不全患者において、従来の測定系であるcTnT(検出限界0.01 ng/ml (10 ng/l))は10%の患者で検出されたが、hs-TnT(検出限界0.001 ng/ml (1 ng/l))は92%の患者で検出され、中央値は0.012 ng/ml (12 ng/l)と非常に低値であった。また、わずかなhs-TnTの数値の差が予後の差に反映することが示されている¹⁰⁾。さらには、観察開始時だけでなく、経過観察時のhs-TnT値も独立した予後予測因子であることが示され、数値の経過を追う重要性が示唆された。

このような背景を受けて、2007年に報告された「国立臨床生化学検査アカデミーによる心不全のバイオマーカーガイドライン」では、「心不全のリスク評価」に関して心筋トロポニンを測定することはclass IIb、エビデンスレベルBと記載されている⁶⁾。日本での「慢性心不全治療ガイドライン2010年改訂版」においても、トロポニン測定は心不全のリスク評価においてclass IIaと記載された¹¹⁾。トロポニン値が慢性心不全のサラゲートマーカー(代理指標)として臨床的に有用であるためには「数値の変化」が「予後の変化」と連動する必要がある今後証明してゆく必要がある。

慢性心不全においてトロポニン値が上昇する原因について

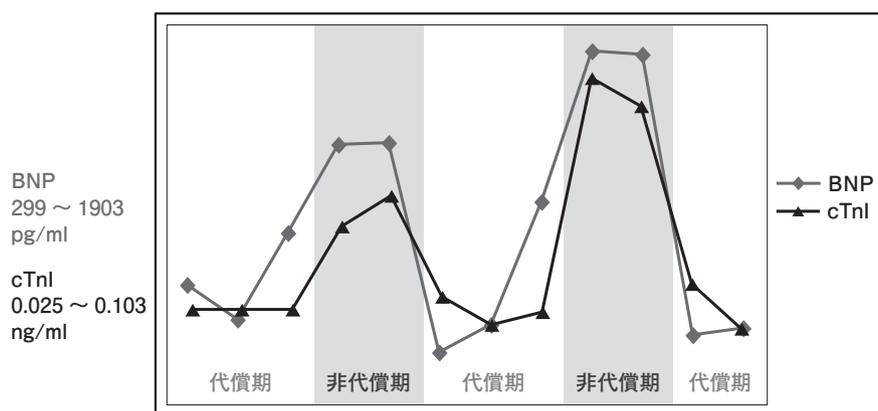


図2 急性心不全を繰り返した拡張型心筋症患者におけるBNPとhs-TnIの推移。急性心不全の状態では急速なBNPとhs-TnIの上昇を認めるが、1回目の入院では、治療期間中であるにもかかわらずhs-TnIのさらなる上昇を認めた¹⁴⁾。

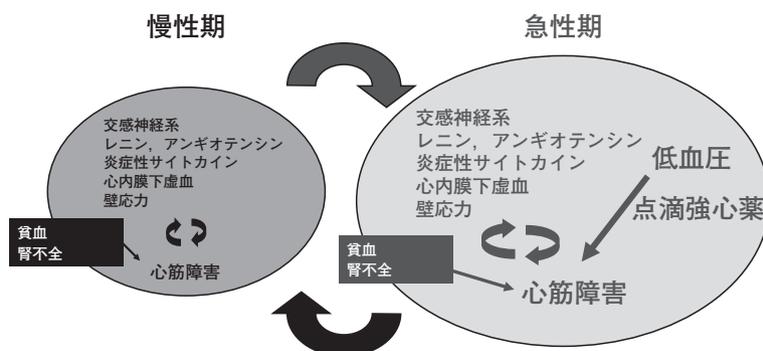


図3 慢性心不全、急性心不全における心筋障害の概念図。慢性心不全ではwall stressの増加、レニン、アンジオテンシン系、交感神経系、サイトカイン系の亢進が心筋障害の原因として推測される^{10,12)}。急性心不全では、慢性心不全のときよりもこれらの系が増大し、さらなる心筋障害が惹起されることに加えて、臓器低灌流状態や点滴強心薬を使用することにより、より心筋障害が増大する可能性が考えやすい¹⁴⁾。

言及した論文はほとんどないが、われわれのデータとVal-HeFT試験のサブ解析からトロポニン高値の患者群では、血中ノルエピネフリン、レニン活性、CRP値などが上昇しており、wall stressの増加、レニン、アンジオテンシン系、交感神経系、サイトカイン系の亢進がトロポニン上昇の背景因子と推測される^{10,12)}。なお、多くの試験で虚血性心不全と非虚血性心不全においてトロポニン値に差はほとんど認められず、現在のところ冠動脈狭窄がトロポニンを上昇させる原因とは考えにくい¹⁰⁾。今後、高感度測定系を用いることにより、動物実験データや、心筋障害を生じる背景因子の検討が可能になると思われる。

2. 急性心不全

慢性心不全患者は経過中に急性心不全を繰り返して、状態が段階的に悪化してゆくが、急性心不全においても観察開始時の心筋トロポニン値が予後予測因子である。最近では急性心不全のレジストリーであるADHEREデータベースからの検討も報告されており、観察開始時のcTnT、cTnI値が高値であるほど、院内予後が不良であった¹³⁾。

リスク評価以外の意義として、高感度測定系を用いると治療経過中の変動を検討することも可能である。図2は拡張型心筋症患者が急性心不全を繰り返したときのBNPとhs-TnIの変化である。急性心不全時にはBNP同様、hs-TnIも急上昇している¹⁴⁾。また急性心不全の治療開始数日後に、治療経過が一見良好であるにもかかわらずhs-TnIが上昇する患者群があり、

予後不良であることも判明してきた^{15,16)}。急性心不全患者の心筋障害の機序は、慢性心不全のときよりも wall stress, レニン, アンジオテンシン系, 交感神経系, サイトカイン系の亢進が増大し、さらなる心筋障害が惹起されることに加えて、患者の臓器低灌流状態や、点滴強心薬を使用することによって、より心筋障害が増大する可能性が考えやすい (図3)¹⁴⁾。

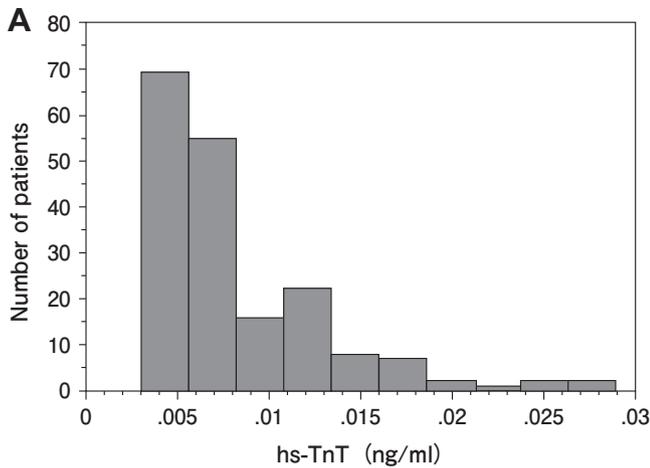


図4 本態性高血圧症におけるhs-TnT。
心不全、狭心症を除外した本態性高血圧患者において、hs-TnTは80%の患者で0.003 ng/ml (3 ng/l) 以上であり、その平均値は0.008 ng/ml (8 ng/l) と著明に低値であった (従来のかTnTの検出感度は0.01 ng/ml (10 ng/l) であり、大多数の患者で検出不可能である)²⁰⁾。

高血圧症、一般住民における測定

高血圧症、一般住民における測定意義は最近まで不明であったが、高感度測定系を用いると、一般住民でもhs-TnTが検出可能であり、ARIC試験やCardiovascular Health Studyの結果より、0.014 ng/ml前後の一見、心筋梗塞で検出される基準値から考えると正常と思われる前後の数値であっても、約10年後の予後予測因子であることが判明してきた¹⁷⁻¹⁹⁾。また、観察開始時の数値が高値であるほど予後不良であり、経過中のhs-TnT値の上昇も予後不良であることが報告されている¹⁸⁾。われわれの検討では、高血圧患者においてhs-TnTは80%で検出感度以上 [0.003 ng/ml (3 ng/l)] を示し [平均0.008 ng/ml (8 ng/l)], 年齢, 心肥大, 心電図左室肥大と相関していた²⁰⁾。高血圧患者での数値は慢性心不全で問題となる値よりもさらに低く、高感度測定系でなければ検出不可能である (図4)。

実験動物への応用の可能性

トロポニン測定系は人の測定系として開発されたが、ラット, サル, イヌなどの実験動物の血清とも交差することが最近、総論として報告された²¹⁾。今後、実験動物におけるトロポニン値をモニターすることにより、心筋障害の機序、薬剤の心筋への影響を検討することが可能である。

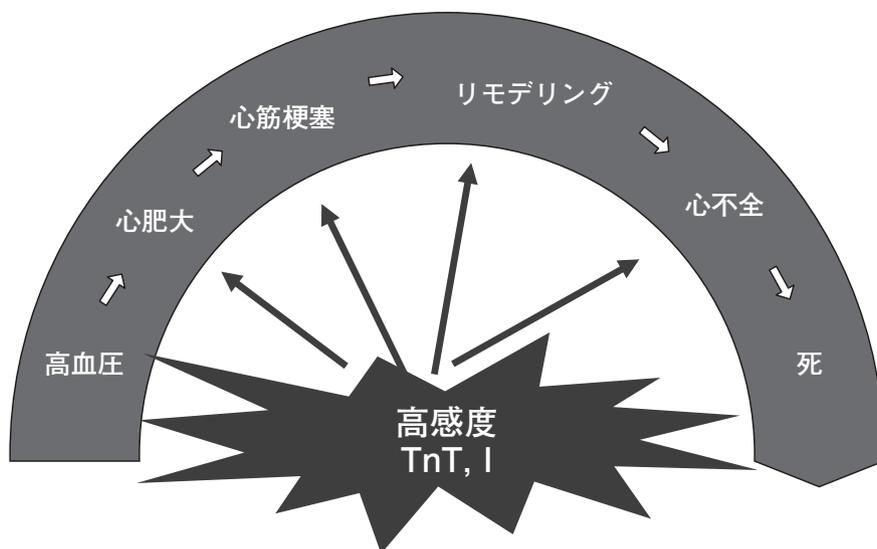


図5 トロポニンからみた Cardiovascular continuum。
高感度トロポニンでは、心不全のリスクの段階から末期まで、観察できる可能性がある。

おわりに

心筋梗塞の診断、リスク評価のバイオマーカーとして登場したトロポニンであるが、高感度測定系の登場により、心不全のリスク評価だけでなく、治療指標としての可能性や、一般住民や高血圧症における心筋障害の検出などへの応用が可能になってきた。リスク評価、治療効果判定に使用可能であること以外に、1) 臓器特異性、2) 病態生理の解釈が可能、3) 動物実験でも検討可能という点が臨床的に使用可能なバイオマーカーの条件でもあるが、トロポニンはいずれも満たしている。心疾患のリスクから末期までいわゆる cardiovascular continuum を見ることも可能なバイオマーカーと思われる、さらなる検討を期待したい (図5)。

文献

- 1) Thygesen K, Alpert JS, White HD. On behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF task force for the redefinition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634-2653.
- 2) Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, Biedert S, Schaub N, Buerge C, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Twerenbold R, Winkler K, Bingisser R, Mueller C. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858-867.
- 3) Tsutamoto T, Kawahara C, Yamaji M, Nishiyama K, Fujii M, Yamamoto T, Horie M. Relationship between renal function and serum cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 653-658.
- 4) Sato Y, Kataoka K, Matsumori A, Sasayama S, Yamada T, Ito H, Takatsu Y. Measuring serum aminoterminal type III procollagen peptide, 7S domain of type IV collagen, and cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and secondary cardiomyopathy. *Heart* 1997; 78: 505-508.
- 5) Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, Nagai K, Makiyama T, Okada H, Kataoka K, Ito H, Matsumori A, Sasayama S, Takatsu Y. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001; 103: 369-374.
- 6) NACB writing group members. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* 2007; 116: e99-e109.
- 7) Sato Y, Kita T, Takatsu Y, Kimura T. Biochemical markers of myocyte injury in heart failure. *Heart* 2004; 90: 1110-1113.
- 8) Taniguchi R, Sato Y, Yamada T, Ooba M, Higuchi H, Matsumori A, Kimura T, Kita T. Combined measurements of cardiac troponin T and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *Circ J* 2004; 68: 1160-1164.
- 9) Ishii J, Cui W, Kitagawa F, Kuno T, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Ishikawa T, Nagamura Y, Kondo T, Oshima H, Nomura M, Ezaki K, Hishida H. Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure. *Clin Chem* 2003; 49: 2020-2026.
- 10) Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlsson M, Vago T, Angelici L, Barlera S, Parrinello G, Maggioni AP, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1242-1249.
- 11) 日本循環器学会. 慢性心不全治療ガイドライン2010年改訂版.
- 12) Nishio Y, Sato Y, Taniguchi R, Shizuta S, Doi T, Morimoto T, Kimura T, Kita T. Cardiac troponin T vs other biochemical markers in patients with congestive heart failure. *Circ J* 2007; 71: 631-635.
- 13) Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, Wu AH; ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2117-2126.
- 14) Sato Y, Kuwabara Y, Taniguchi R, Nishio Y, Miyamoto T, Fujiwara H, Takatsu Y. Malignant link between chronic heart failure and acute cardiac decompensation in patients with persistently increased serum concentrations of cardiac troponin. *Int J Cardiol* 2008; 126: 171-176.
- 15) Kuwabara Y, Sato Y, Miyamoto T, Taniguchi R, Matsuoaka T, Isoda K, Yamane K, Nishi K, Fujiwara H, Takatsu Y. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin in patients with acutely decompensated heart failure are predictive of adverse outcomes. *Circ J* 2007; 71: 1047-1051.
- 16) Xue Y, Clopton P, Peacock WF, Maisel AS. Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 37-42.
- 17) Saunders JT, Nambi V, de Lemos JA, Chambless LE, Virani SS, Boerwinkle E, Hoogeveen RC, Liu X, Astor BC, Mosley TH, Folsom AR, Heiss G, Coresh J, Ballantyne CM. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 2011; 123: 1367-1376.
- 18) deFilippi CR, de Lemos JA, Christenson RH, Gottdiener JS, Kop WJ, Zhan M, Seliger SL. Association of serial measures of cardiac troponin T using a sensitive assay with incident heart failure and cardiovascular mortality in older adults. *JAMA* 2010; 304: 2494-502.
- 19) Otsuka T, Kawada T, Ibuki C, Seino Y. Association between high-sensitivity cardiac troponin T levels and the predicted cardiovascular risk in middle-aged men without

- overt cardiovascular disease. *Am Heart J* 2010; 159: 972-978.
- 20) Sato Y, Yamamoto E, Sawa T, Toda K, Hara T, Iwasaki T, Fujiwara H, Takatsu Y. High-sensitivity cardiac troponin T in essential hypertension. *J Cardiol* 2011; 58: 226-231.
- 21) Apple FS, Murakami MM, Ler R, Walker D, York M;

HESI Technical Committee of Biomarkers Working Group on Cardiac Troponins. Analytical characteristics of commercial cardiac troponin I and T immunoassays in serum from rats, dogs, and monkeys with induced acute myocardial injury. *Clin Chem* 2008; 54: 1982-1989.