

特

集

Acute careにおける 心疾患マーカーの有用性 -2-

第38回 日本集中治療医学会 共催教育セミナー 記録

前号に続きまして、本年2月24日にパシフィコ横浜において開催されました、第38回日本集中治療医学会教育セミナー1の記録を特集いたします。本セミナーでは、救命救急の現場、Primary PCIの現場、それぞれの立場からAQT90 FLEXによる心疾患マーカー測定の有用性について実際のデータを交えてご講演いただきました。



清野 精彦

(せいの よしひこ)

日本医科大学 千葉北総病院
内科学(循環器部門)教授 循環器センター長

座長



演者



横井 宏佳

(よこい ひろよし)

社会保険小倉記念病院 循環器内科 部長

略 歴

1986年 3月 金沢大学医学部 卒業

職 歴

1986年 4月 金沢大学医学部第一内科 入局
1991年 4月 社会保険 小倉記念病院 循環器科 勤務
2005年 4月 社会保険 小倉記念病院 循環器科 部長
2006年 2月 社会保険 小倉記念病院 診療部長/医療安全管理部 部長
2010年 7月 社会保険 小倉記念病院 心臓リハビリテーション部 部長

2011年 9月現在 社会保険小倉記念病院 循環器内科 部長

所属学会

日本内科学会
日本心血管インターベンション治療学会 理事
日本心臓リハビリテーション学会 理事
日本下肢救済学会 理事
日本フットケア学会 理事
日本冠疾患学会 評議員
日本クリニカルパス学会 評議員

CONTENTS

② 社会保険小倉記念病院 循環器内科 部長
横井 宏佳

「Acute careにおける
心疾患マーカーの有用性」

⑧ 製品紹介

「Acute careにおける心疾患マーカーの有用性」 —Primary PCIの現場より—

座長 日本医科大学 千葉北総病院 内科学(循環器部門)教授 循環器センター長 清野 精彦 先生
演者 社会保険 小倉記念病院 循環器内科 部長 横井 宏佳 先生

病院概要



[24診療科]

内科、血液内科、腎臓内科、糖尿病・内分泌・代謝内科、呼吸器内科、循環器内科、消化器内科、神経内科、精神科、皮膚科、外科、乳腺外科、心臓血管外科、血管外科、整形外科、脳神経外科、形成外科、泌尿器科、婦人科、眼科、耳鼻咽喉科、頭頸部外科、麻酔科、放射線科

心臓病センター、脳卒中センター、消化器病センター、腎センター、内視鏡センター、健康管理センター



■ はじめに

清野: 横井先生は、冠動脈カテーテル・インターベーション、あるいは末梢血管のインターベーション、さらには心臓リハビリテーション、循環器の包括的な治療に取り組んでいらっしゃいます。日本の、この領域のパイオニアだと思います。それでは、早速お話をよろしくお願いいたします。

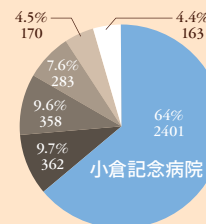
横井: 救急部の中島先生から、救急におけるAQT90 FLEXの有用性についてお話いただきましたが、私からは、私たち循環器科が実際に心筋梗塞と診断がついた方を緊急でカテーテル治療するという視点から見て、このような心疾患マーカーが有用であろうかというところをお話させていただきます。

■ 小倉記念病院の特徴

小倉記念病院は、循環器の単科病院ではないかと思っている方も、関東にはいらっしゃるようですが、決してそうということではなく、様々な診療科がある病院であるご理解いただきたいと思います。 **図1** は、北九州市の救急外来受付の割合を示しています。これだけの救急医療を受けるためには、循環器のドクターが多数必要であり、現在は循環器内科、単科で40名以上おります。これがある面、小倉記念病院の循環器内科の特徴です。

図1 北九州市循環器疾患救急外来受入状況

北九州市の500床以上の主な病院での統計では、時間外救急の循環器症例の60-65%が小倉記念病院に搬送されている。
小倉記念病院は「北九州方式」という臓器別救急医療体制に参加しており、循環器内科、心臓外科、脳外科を担当している。

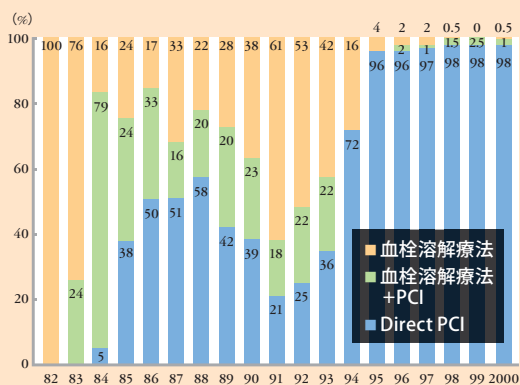


循環器科の当直の体制は、循環器当直とCCU当直各1名です。緊急カテの場合には、梗塞当番とカテ当番も呼ばれます。さらにカテの技術の優れたメインベルが1名。そこに看護師がカテ当直で1名、放射線技師も2名。臨床検査技師はオンコールですが、10人近い方が真夜中でも集まります。こういう体制を24時間、365日敷いているというのが特徴であります。先ほども中島先生が『断らない救急』と言いましたが、循環器科の方針としては、「救急車を断ったら辞めてもらう」という激しいプランが立っております。そのような背景に、1年間のSTEMI(ST上昇型の心筋梗塞)は、300名ぐらい。NonSTEMI(非ST上昇型の心筋梗塞)、UAP(Unstable Angina Pectoris) まで入れてACS(Acute Coronary Syndrome) ということで見ますと年間4～500名ぐらい診ているという状況です。

小倉記念病院では、1982年から2000年のこの20年間の間に、急性心筋梗塞に対して再疎通療法としてどのようなことをやってきたかを、 **図2** は示しています。

初期の頃は血栓溶解療法、その後風船、カテーテル治療 PCI (Percutaneous Catheter Intervention) に変わっていきます。2000年の初めにはもうほぼ全症例、カテーテル治療で治すというように移行してまいりました。その中でも、やはりステントがバルーンよりも再疎通の成功率が高いことが我々のデータで分かりまして、基本的にはステントを使うことが現時点における再疎通療法の標準的な治療となっています。

図2 再疎通療法方法選択の推移



■ PCIの限界と問題点

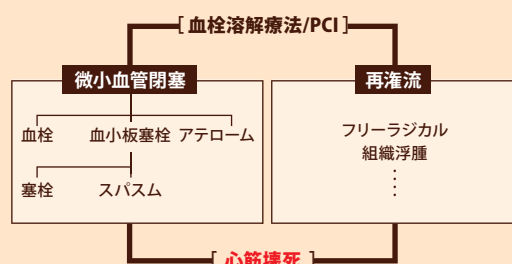
このようにPCIは非常に有効ではありますが、一方で実はこのカテーテル治療の限界も大分明らかになってきております。パミ(PAMI: Primary Angioplasty in Myocardial Infarction)・ステント・トライアルというエビデンスをご紹介しますが、これはバルーンとステントでランダム化し、どちらが優れているかを調べました(図3)。当然ステントのほうが、再治療率、血行再建率は明らかに低いのですが、急性期の死亡率、6か月目の死亡率を見ると、バルーンよりもステントのほうが悪くなっていることが判明しました。実はこのことは、今から10年以上前に報告され、「ステントは本当にどうなのか?」ということが話題になりました。ステントのほうが再疎通には優位に成功するわけですが、死亡率が高い原因は何かという疑問です。実は閉塞した血管中には、血栓やプラークがあります。ステントを入れてドンと広げますと、そこにある血栓やプラークが末梢に飛んでいきます。末梢に飛んでいくことによって、微小血管閉塞が起こり、心筋が壊死に陥る、或は閉塞部の虚血再還流によって起こる再灌流障害、フリーラジカル、組織浮腫などが関わり心筋がダメージを得てしまい、死亡につながると言われております(図4)。

図3 PAMI Stent Randomized Trial

	TIMI 0-1		TIMI 2-3	
	PTCA(N=290)	Stent(N=292)	PTCA(N=290)	Stent(N=292)
1 Month Death	1.7%	5.2%*	1.4%	1.4%
6 Month Death	2.1%	6.0%*	2.8%	1.4%
TVR	15.9%	6.6%*†	12.2%	9.2%

*P<0.05 †P<0.0001 LanskyAJ, et al. ACCI 1999より改変

図4 再灌流療法後の心筋壊死のメカニズム



そのため現在、ステントは有効ではありますが、我々が捉えている残された課題としては、まず、大量の血栓が病変に存在する場合です。(図5)閉塞した部位にワイヤーを通してバルーンを広げてステントを入れにいきますが、血栓が多いと、苦労いたします。できればカテーテル治療をする前に、「これは血栓が大量にあり、手を出さないほうがいい」、「これは血栓溶解療法をやったほうがいい」ということが事前に分かればいいのですが、なかなか血管造影では分かりません。カテーテルをした後に、苦労するケースに遭遇することも実際にはあります。

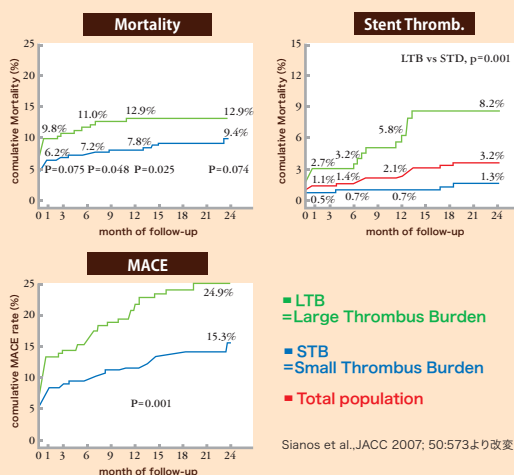
図5 現状のステントを中心とした再疎通療法の問題点

- 1 大量の血栓性病変に対するPCI
- 2 心筋保護

図6 は、海外からの報告ですが、血栓の大きさが大きい方と小さい方で、死亡率、ステント血栓症の発生頻度、MACE (Major Adverse Cardiac Event) について比較をしています。明らかに血栓量が多い人は予後が悪いと報告されています。血管造影で分かる場合もありますが、結局閉塞しておりますから末梢に情報がないので、前もって予測ができません。このことが非常に大きな問題になっております。事前に分かれば、血栓を吸引するなど、特殊なカテーテル器具でしっかりと治療を施すことも可能です。また、心筋の

保護も今、大きな問題になっています。ステント入れて、結局血管を広げたとしても、その末梢にある心筋を保護しなければ意味がなくなります。中枢部の閉塞したところにステント入れて、うまくいったと思うわけですが、末梢に血栓やプラークが飛びますと、こういう末梢の微小血管に塞栓物が飛びまして心筋は壊死に陥ってしまいます。結局心機能の回復が得られなくなります。このような問題を何とかしないといけません。

図6 Stents in MI: Adverse Events by initial Thrombus Burden



AMIに対するPCIの達成目標

そこで今、我々臨床の現場ではAMIに対するプライマリーPCIのゴール、達成目標が大きく変わってきております。今までは、TIMIフロー、すなわち太い血管の血流が良くなればそれで成功と実は思っておりました。ですから、TIMI=0 or 1がTIMI=3に変わって、スーッと血液が流れるようになればそれでOKと思っていましたが、それでは駄目で、末梢循環まで評価しないといけないと今は認識しております。そこで新たな再疎通療法の効果の判定として、Myocardial Blushを採用しております。最終造影でTIMI=3フローが得られたとしても、心臓の筋肉にしっかりと造影剤が入っていくことを評価して、より再疎通療法の質の向上を図ろうという考え方です。TIMIグレードの評価方法については、先生方には十分ご承知の通りです。0 or 1はほとんど詰まっている、3になりますとこのように造影剤が末梢まで遅延なく、他の正常血管と血流は同等であります。これを我々、ゴールにしておりますが、ブラッシュ・グレードはまた別の評価方法になります(図7)。

図7 PCIの評価方法

【TIMI Gradeの評価方法】

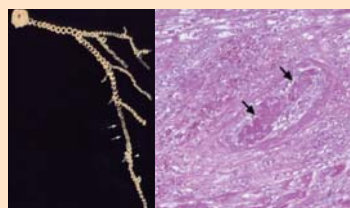
- TIMI Grade0:
血栓によって完全閉塞し、病変部より末梢は造影されない。
- TIMI Grade1:
造影剤は僅かな濃染が描出され血栓によって末梢は造影されない。
- TIMI Grade2:
造影剤は末梢まで描出されるが他の正常血管に比べ血流は遅い。
- TIMI Grade3:
造影剤は末梢まで遅延なく他の正常血管と血流は同等である。

【Blush Gradeの評価方法】

- Blush Grade0:
造影剤が濃染されない。
- Blush Grade1:
造影剤は濃染されるが心筋組織に長時間残存する。
- Blush Grade2:
造影剤の心筋組織からの排出が遅い。
- Blush Grade3:
造影剤は濃染され心筋組織より速やかに排出する。

ブラッシュ・グレード=3というのは正常で、これが再疎通療法が一番理想的な最終形と考えております。造影剤は濃染され、心筋組織より速やかに排出されることがゴールです。ところが、ブラッシュ・グレード=0になりますと、造影剤が全然心筋に入って行きません(図8)。またはブラッシュ・グレード=1は、造影剤は濃染されるが心筋組織に長時間残存します。カテーテルをすると分かりますが、造影剤を打った後、心臓の筋肉に造影剤が溜まったままになる状態です。これでは良くありません。我々は、この0 or 1と2 or 3の真ん中ぐらいで大体線を引いております。0,1と2,3ではどれだけ違うかというエビデンスが報告されております。900人のデータですが、すべてがTIMI=3フローです。今までのPCIのゴールでは、成功と定義されている方々、その中でブラッシュ・グレードが0 or 1の方と、ブラッシュ・グレードが2 or 3の方では予後が違ってくるのが分かっております。ですから、今我々はTIMI=3に加えてブラッシュ・グレード=2 or 3をゴールに、カテーテル治療をしております。

図8 冠動脈の連続切片と病理組織像



検査部 井上勝美先生より提供

LADに対しPCI後、TIMI3、Blush0の症例である。2週間後の剖検時に部分的に壁に血栓を認め、病理組織像では末梢灌流域の心筋内の小血管は血栓により閉塞し周辺組織は壊死に陥っている。

このような限界を乗り越えるために、現場ではいろいろな取り組みも行っております。末梢に飛ぶものをブロックするプロテクション・デバイス、様々な薬剤、マイクロ・エンボリーを防ぐための薬剤を使っておりますし、再灌流障害に対するいろいろな治療も行われております。ニコランジルは心筋を保護する作用があるということで期待していますし、強力な抗血小板剤にも大きく期待しております。リスター・エンボリーをブロックするために使う特別なデバイスもあります。また日本では積極的に行われてはいませんが、脳だけではなくて心筋梗塞にも低体温療法がいいのではないかと、心筋保護的には期待されております。

■ PCIと心疾患マーカー

今のプライマリーPCIの現状の中で、トロポニンTや心疾患マーカーがどれだけ役立つのかという点については、私も今まで本当に認識不足で、トロポニンTのような心筋マーカーは救急室で緊急カテするかどうかを判断する、という診断だけに使えばいいと思っておりました。ただいろいろな論文を見ますと、例えば清野先生の論文には、「予後の心事故予知にこのトロポニンTが非常に有用である」との報告もありますし、「トロポニンTの絶対値を横軸に、30日以内の死亡率を縦軸にとりますと、かなりきれいな相関がある」ということもNew England Journalに報告されております。また、「不安定狭心症で5か月フォローアップすると、トロポニンTの絶対値と予後が、死亡と心筋梗塞、これが強く相関する」というデータが次々と報告されております。2000年のASHのガイドラインの中によりますと、「トロポニンTの絶対値というのは総死亡率や心疾患死亡率の一つのプレディクターになる」と記載してあります。ですから、トロポニンTの定量評価を行うことによって、患者さんのリスクまたは予後を推察することができる。単に診断だけではなくて予後を予測できると書かれています。

残念ながら小倉記念病院に今まであったトロポニンTの計測は、定性法、およびイムノクロマト定量法の装置でありまして、正確な定量評価はできません。高いところはこの装置を使っても上限2ng/mLですからそれ以上の数字は出ませんので、我々は、このようには使えなかったわけです。先ほど中島先生がご紹介されたAQT90 FLEX、この機械はかなり高いところまで、上限25ng/mLまで定量評価ができるということでした。そうすると、その数字によっていろいろな違いが見えて

きます。臨床の現場、特にプライマリーPCIにおいてこのデータを参考に治療戦略を練ることによって、よりプライマリーPCIのアウトカムを改善できるのではないかと。こういったことを今回、検討しました。

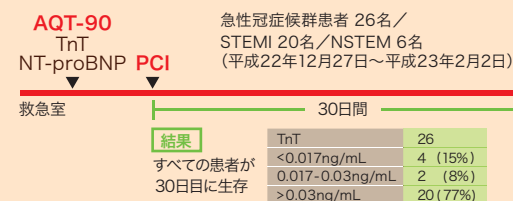
新病院が2010年12月27日からできまして、カテ室は今6つになりました。これがカテ室の一つであります（図9）。

図9 小倉記念病院カテ室



そこで、我々このAQT90 FLEXによる心疾患マーカー・トロポニンTとNT-proBNPの評価がACSに対する再疎通療法、プライマリーPCIの予後改善において有用か否かを検討してみました。我々が検討したのは実際救急室に入った、先ほど中島先生がご紹介した140名のデータの中で、この期間の中で、実際PCIを行った急性冠症候群26名、STEMIが20名、Non-STEMIが6名です。実際救急室にてトロポニンTとNT-proBNPを測られており、その後直ちにカテ室にきてPCIをした患者さん群の30日間のアウトカムも調べて検討してみました。まず、今回は症例数も少なく短期間ですので、実は今回の26名、全例が生存しておりますので、生きる、死ぬということに関して、この値の有用性という点を結論することはできません。この26名、トロポニンTが0.03以上という異常値である方が77%、0.017未満が15%で、この中間値が8%ということで、77%というのはかなり高率に検出していると思いました。症例を数例ご紹介させていただきます（図10）。

図10 対象と方法

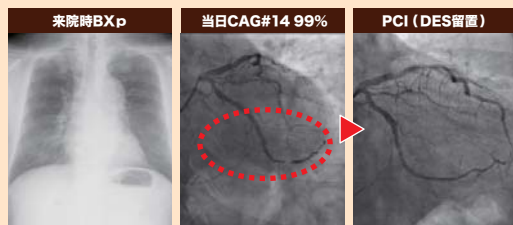


【症例①・図11】79歳男性。この方は以前にスバズムの狭心症の診断があった方で、2～3日前から1分程度の

胸痛症状をくり返し、救急外来にきました。糖尿病もある方ですが、TnTは0.12で陽性です。イムノクロマト定量法装置では0.1未満で陰性でした。NT-proBNPが105ということで、このマーカーだけが陽性でありました。心電図は、明らかな変化はありません。しかし、この装置で陽性なので本当にどうなのか、調べてみようという緊急カテをしております。レントゲンの所見では、回旋枝#14が99%のディレーになっておりまして、胸痛の原因でした。そこでステントを入れてきれいに治療ができております。回旋枝のこの部位は、虚血領域は後壁、側後壁といったところで、心電図の変化が非常ににくい場所です。こういったところでイムノクロマト定量法装置が陰性にも関わらず、今回のこの機械では陽性に出たということで、非常に優れたものであるということを通じた症例を通じて感じました。

図11 79yo Male, Chest Pain

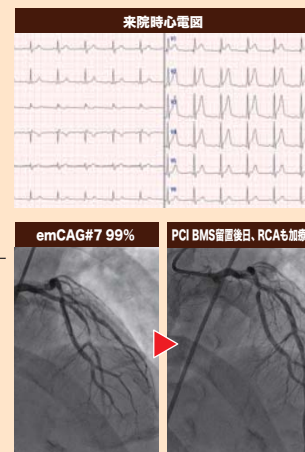
- 以前CAGにてVSAの診断あり。2-3日前から1分程度の胸部症状を繰り返し出現あり外来受診、入院となった。
- BP 156/82 HR 66
- Wheeze-, Edema-
- TnT 0.12ng/mL(+), NT-proBNP 105pg/mL
- Celiac Reader <0.1ng/mL
- PH) 虫垂炎
- RF) HTN+, HL-, DM+, SMK-



【症例②・図12】52歳の男性。胸痛です。この方は1カ月前から胸痛があって、今回1時間半前から、90分ほど前から激しい胸痛でニトロをなめても良くならないということで来られました。このときは、イムノクロマト定量法装置では陰性ですが、このTnTも0.012で、一応0.03未満ですので正常と異常の境界領域でしたが、心電図は、STが前胸部で上昇している。アキュートTですね。さらにSTも上昇している。レントゲンは正常。緊急カテをしますと、LAD7番が99%造影遅延になっていましてステントを入れたということであります。ですから、発症時間がけっこう早い、2時間以内というところでありまして、少しTnTが引っかからないときもあるけれど、正常と異常の境目ぐらいには、どうもこの装置であれば捉まえているようであります。

図12 52yo Male, Chest pain

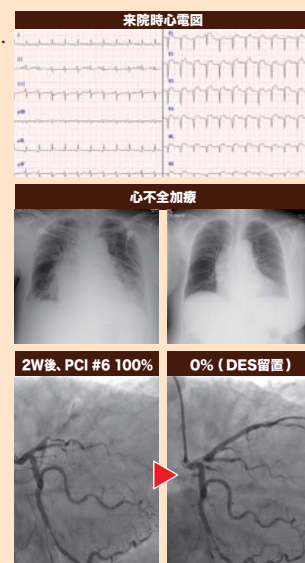
- 1ヶ月前から労作時胸痛、1時間半前から安静時胸背部痛ありNTG舌下で改善せず救急搬送
- BP 160/92 HR 76 SpO2 97% (Room)
- S3(-), Wheeze-
- TnT 0.012ng/mL(-), NT-proBNP <12 pg/mL
- Celiac Reader <0.1ng/mL
- PH) OMI (#7 BMS)
- RF) HTN+, HL+, DM-, SMK-



【症例③・図13】74歳女性。この方も胸痛で、3日前から胸痛。3時間前にひどくなったので病院に来ております。このときTnTが1.1でNT-proBNPが14,000。TnTが1を超えているのは、少し高いと判断しまして、心不全の治療を優先することにしました。X-Pは、うっ血です。緊急カテをするのですが、6番完全閉塞、TnTが高かったのでこのままやったら、末梢に血栓が飛ぶのではないかと思います。急性期はやらずに慢性期にインターベーションすることにしました。心不全をしっかりと治してから、慢性期に治療しましたところ血栓も飛ばずに非常にうまく治療ができました。これは、その前に示した右冠動脈のデータがありましたので、いろいろ順序を考えたケースであります。

図13 74yo Female Chest Pain + Dyspnea

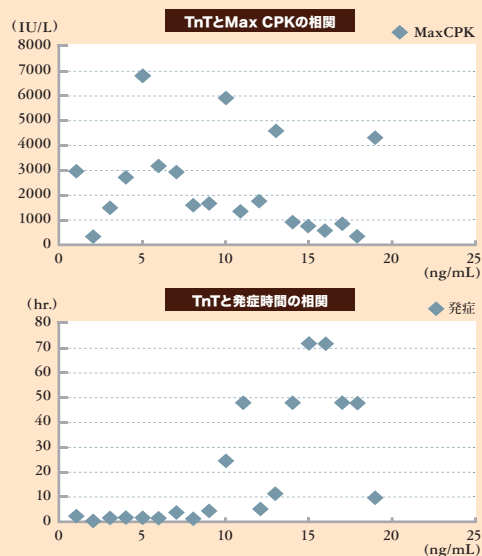
- 3日前胸部症状があったが経過観察。3時間前に胸痛・呼吸苦あり覚醒し救急外来受診
- BP 207/132 HR 120 SpO2 91% (O2 6L)
- TnT 1.1ng/mL(+), NT-proBNP 14100 pg/mL
- PH) OMI, 右乳がん
- RF) HTN+, HL+, DM-, SMK-



■ まとめ

TnTを横軸にとり、縦軸にマックスCPKをとりますと、この相関はあまりないようです。TnTが異常であったとしてもCPKの値が高いわけではなく、この辺りは再疎通療法の内容によっても大分変わってくるのかなと思いました。ただ横軸にTnTをとって縦軸に発症時間をとりますと、明らかにTnTが高い群では発症時間、心筋梗塞になってからの発症時間が長いことが分かります。これを数字にするとTnTの異常値の方は、明らかに心筋梗塞の発症から時間が長い。(図14) こういう人は血栓も多い。末梢に飛ぶ可能性がある。ですから、TnTの異常値の方の場合は、非常に高値の場合はインターベーションのタイミングやその内容をいろいろ考えたほうがいいと思われます。

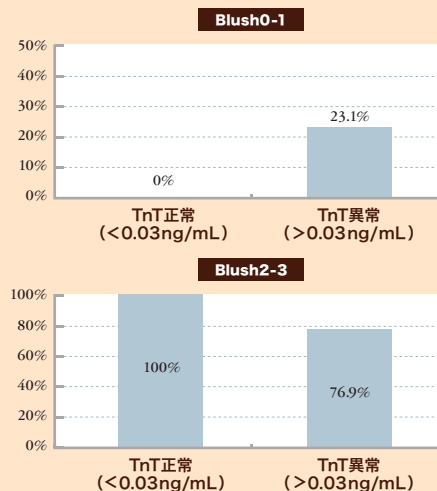
図14 TnTとMaxCPKあるいは発症時間との相関



また、TnTの正常と異常の方で、PCI後のTIMI=3フローには両群間で差はございませんが、ブラッシュに関しては非常に興味深いデータが出ました。TnTの正常な方はブラッシュ・グレード=0 or 1全く問題ないですが、異常の方、特に高い方ほどブラッシュ・グレード=0 or 1になり易いということでありました。そのためTnTが非常に高い場合には、その急性期のPCIのタイミングをよく考える必要がありますし、薬物治療などの追加も必要ではないかと思っています。繰り返しますが、TIMI=3でブラッシュ・グレード=2 or 3を目指す。0 or 1にならないようにするために、このTnTの絶対値をPCIの前に知ることにより、PCIのやり方、

ベストなタイミングを予測することができるのではないかと思います(図15)。

図15 TnTとブラッシュグレードとの関連性



まとめますと、(図16) アキュートケアにおけるAQT90 FLEXによる心疾患マーカー、TnTの評価はACSの診断に有用であり、TnT高値はACSに対するプライマリーPCI後のブラッシュスコアの悪化を予測することが示唆されました。定量的TnTによるリスク層別化により、プライマリーPCI後の追加治療の可能性が示唆され、予後改善効果が期待されるのではないかと思います。私の結論としては、今回のこの定量的なTnTまたはNT-proBNPの評価というのは、ACSに対するプライマリーPCIの予後改善に有用である可能性が示唆されたと思っています。ご静聴、ありがとうございました。

図16 まとめ

- 1 Acute CareにおけるAQT90FLEXによる心疾患マーカー(定量的 TnT) 評価はACSの診断に有用であった。
- 2 TnT高値はACSに対するPrimary PCI後のBlush Scoreの悪化を予測することが示唆された。
- 3 定量的 TnTによるリスク層別化により、Primary PCI時の追加治療の可能性が示唆され、予後改善効果が期待される。

結語

Acute CareにおけるAQT90FLEXによる心疾患マーカー(定量的 TnT, NT-pro BNP)評価がACSに対するPrimary PCIの予後改善に有用である可能性が示唆された。

清野: 横井先生、どうもありがとうございました。マーカー特にトロポニンTとNT-proBNPを組み合わせてのPCI。カテーテル治療の評価、あるいはカテーテル治療に伴って起こる再還流障害をどう予防するか、あるいはどう早期リスク層別化するか。そういったお話だったと思います。横井先生、どうもありがとうございました。

製品紹介

全自動緊急検査システム

AQT 90 FLEX

Lab quality at your fingertips!

Acute Careの現場で必要とされる、心疾患マーカー、凝固線溶マーカー、炎症マーカーおよび妊娠マーカーを全血サンプルで迅速に定量測定!

- 簡便性：簡単な測定手順により、日中、夜間を問わず、多忙な臨床現場での測定に最適
- 迅速性：測定前の試薬セット、および手動ピペッティングなどの操作が不要で常時測定可能
- 信頼性：時間分解蛍光免疫測定法 (TRFIA)により検査室の大型機器レベルの測定精度を実現

— 測定項目さらに充実 —

Troponin T
Troponin I
Myoglobin
NT-proBNP
D-Dimer
CRP
☐ hCG



Simpler, faster, better

ラジオメーター株式会社 本社

〒105-0003

東京都港区西新橋3-16-11 愛宕イーストビル

TEL: 03-5777-3500 FAX: 03-5777-3501

<http://www.radiometer.co.jp/>

<http://www.radiometer.com/>

<http://www.acute-care.jp/>

● ご意見、ご質問をお寄せください。