

QA (Quality Assurance) とは、『常に質(内容)を確認し、継続的な向上を目指す』
という意味で、Radiometer®の基本コンセプトです。

特

集

救急医療における検体検査即時対応の重要性

— 循環器救急を中心として—

[1] 迅速測定的重要性と心疾患マーカー編

座談会 記録

近年、救命救急の現場において循環器バイオマーカーのTurn Around Time (TAT:採血から結果報告までの時間)短縮の重要性について言及されています。今回、“全血”で、“迅速”に、かつ“定量”のバイオマーカー測定結果報告がいかにか救命救急の現場において役立つのかという事を、検査、救命救急の先生方計4名に討議を行って頂きました。その記録をQAジャーナル2報に渡ってお届けします。



会場：横浜ロイヤルパークホテル

座長



宮島 栄治 (みやじま えいじ)

横浜市立大学医学部 臨床検査医学教授
同市民総合医療センター 臨床検査部長 (兼務)

石井 潤一 (いしい じゅんいち)

藤田保健衛生大学医学部 臨床検査科教授
臨床検査部長 (兼務)
超音波センター長 (兼務)



關 知子 (せき ともこ)

小田原市立病院 救命救急センター長



軍神 正隆 (ぐんしん まさたか)

東京大学医学部附属病院 救急部副部長



CONTENTS

- 2 特集
救急医療における
検体検査即時対応の重要性
- 8 製品紹介

「救急医療における検体検査即時対応の重要性」

—循環器救急を中心として—

[1] 迅速測定的重要性と心疾患マーカー 編

座談会 記録

■ はじめに

宮島先生：本日は“救命救急の現場において循環器バイオマーカーが役立つのはどういう時か”について討議したいと思います。關先生、軍神先生は救急の現場で種々の領域の患者さんを診察されていると思いますが、循環器系に関わるような症例もたくさん経験されているということで、ぜひご発言をお願いしたいと思います。私と石井先生は、もともと循環器内科に所属しており、今は検査を担当しております。本日は検査担当の医師2人と救急現場の医師2人で、救急医療でのトリアージも含め、検査がどういう役割を果たしているか、また、中央検査室ではなくPOCT機器による救急現場での迅速検査の必要性についてもディスカッションができればと思います。



流れとしましては、救急の現場を長く経験され、多くの症例をお持ちになっている石井先生より循環器バイオマーカー、主にトロポニン、NT-proBNP、D-ダイマーの役割等につきまして症例を含めてお話し頂き、質問やコメント、ご意見があれば随時挟み込んでいただきたいと思います。それでは石井先生よろしくお願ひします。

■ Turn Around Time:TAT



石井先生：バイオマーカーは心電図や胸部X線、エコー、CT、MRI、核医学検査などの画像診断と異なり、採血だけで誰でも病態を客観的に評価できます。これらは、いわゆる専門家でなくてもその病態を客観的に評価できる、という利点があります。つまり、うまく使えば専門外の診療への参加を容易にし、診療の裾野を広げることができます。

救急の現場で一番大事なことは、通常診療とは大きく異なり測定結果をすぐに出すことで、すぐに出ないものに価値はありません。バイオマーカーのガイドライン¹⁾では、このTurn around Time(TAT:採血から結果報告までの時間)を短縮する事で診断までの時間、入院期間や医療費を削減できると言われております。またこのガイドライ



ンでは、検査室のTATは60分以下と記されており、救急医療に関しては可能な限り30分以内に結果を報告できなければいけないと言及しております。そのような報告が出来ない場合にはPOCTを導入した方が良い、ということになっています。

このTATは施設によって様々であると思います。実際、日本での大部分の救命施設ではTAT30分でバイオマーカーの定量測定を行う事はできません。そういった場合は、このAQT90 FLEXの様なPOCT機器・キットが導入されています。

また多くの緊急現場でトロポニンのように定性試験が行われている項目もあります。しかし定性試験の場合、陽性か陰性かの判断・診断しかできないという問題点があります。そこで、その問題点を解決すべく、今後はベッドサイドや救命救急現場等でも、TAT30分を実現する定量迅速測定が可能なPOCT機器が重要になってくるのです。しかし、これにつきましては残念ながら日本ではまだ普及しきれていません。TAT30分以内になるように各施設の検査室と連携をとり、測定法を選定し、その測定結果で診療を行う、という事が大事だと私自身は思っております。

宮島先生：そうですね。TATの問題が出ましたが、救急現場ですとすぐに蘇生へ入らなくてはならない時も多くあると思いますが、トリアージの段階でドクターが診断に困った時、時間的な意味も含めPOCT機器の有用性について、軍神先生いかがでしょうか？

軍神先生：はい。私が勤務している施設では、日中と夜間で検査部の測定可能項目が変わります。例えばBNPは朝の9時から17時の対応となっています。

当院の救急外来の現場で未だ導入はしていませんが、デモ使用の経験からAQT90 FLEXの様なPOCT機器が非常に重要な役割を果たします。検査部での精度の高い測定結果も重要ですが、救急外来という特性

上、現場で一刻も早くデータが出るという状況は、その患者さんの予後と治療方針を含めて非常に有益であります。

石井先生:検査室が24時間体制でTAT30分から40分という時間内に高感度測定結果が出る施設であれば、救急現場でのPOCT機器は必要ないと思われませんが、この様な施設は日本ではまだまだ少数ですね。例えばPOCT機器の中でもAQT90 FLEXであれば操作が非常に簡単ですので、検査技師でなく看護師も測定が可能です。つまりこういったPOCT機器は使いたすとあらためてその良さを実感することが出来ます。

宮島先生:軍神先生のご施設では日中の中央検査室でのTATはどの位ですか？またPOCT機器の活用はどのようになっていますか？

軍神先生:日中の中央検査室のTATは約45分から1時間、トロポニンであれば定性試験ですが20分です。つまり、当院ではPOCT機器は夜間が活躍の場となります。トロポニンにつきましては結果が陰性でも見立てで心筋虚血の可能性があれば、最初の治療につきましては最低限、心筋梗塞とまったく一緒になりますので、基本的には入院となります。



宮島先生:つまりPOCT機器を使用する夜間の方が早く判定・診断ができる場合もあるという事ですね。關先生のご施設はいかがですか？

關先生:私の施設では日中もトロポニンを中央検査部で測定できません。今は救急外来にこのAQT90 FLEXを導入し現場で測定を行っています。導入以前は心筋型脂肪酸結合蛋白：H-FABPとトロポニンを定性キットで判定していました。NT-proBNPとD-ダイマーにつきましても現在はAQT90 FLEXで測定しています。日中であれば検査部でも測定出来ますが、どうしても時間がかかりますので。たとえば、NT-proBNPであれば中央検査部のTATは1時間少々、AQT90 FLEXでは10分ですので臨床的意



義が大きく異なります。

石井先生:TATが大きく違いますね。やはりTAT30分以内というのが重要なのですね。

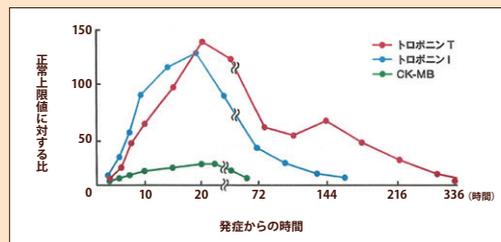
關先生:そうですね。ですから今は、トロポニンに関しては昼夜関係なく救急外来にてAQT90 FLEXを用い測定を行うようになりました。採血後に救急外来の看護師がその場で測定を行っています。

■ トロポニン

宮島先生:では、引き続きトロポニンについて、石井先生ご説明をお願い致します。

石井先生:トロポニンの利点の1つは非常に心筋特異性が高い物質であり、正常の骨格筋には発現していないので、どれだけひどい外傷があっても心臓に傷害が無ければ上がってこないという事です。また、従来のマーカーでは検出できなかった不安定狭心症の小さな心筋傷害を診断することができる事も大きな利点です(**図1**)。

図1 急性心筋梗塞患者におけるトロポニンT、トロポニンIとCK-MBの血中濃度の正常上限値に対する比の推移²⁾



不安定狭心症の高リスク群で冠動脈を内視鏡で確認すると、粥腫が破れ、血栓が付いてその血栓が末梢に飛んでいき、小さな心筋梗塞を生じ、トロポニンが上がってきます。逆に言えば、トロポニンが上がっている不安定狭心症というのはこういう病態が見られるわけですから、予後は悪いと考えられます。このような場合は、必ず入院させてインターベンションを含めた治療を考える必要があると思います。つまりトロポニンが上がっている不安定狭心症の場合には絶対に帰宅させず、入院させて診るべきです。

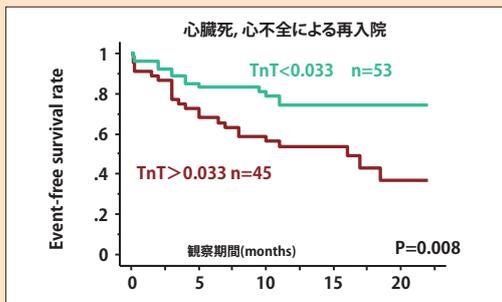
10年ほど前から当院では全血でのトロポニン定量測定機器を導入しています。この頃の症例を2つ紹介します。1症例目は52歳男性です。胸痛発作で受診しましたが、受診時には症状も落ち着き、心電図もあまり変化はありませんでした。そして再受診日であった3日後にトロポニンをオーダーしました。この時点では迅速測定はできませんでしたが、後で確認するとトロポニンは5.7ng/mLと上昇していました。2週間後、再測定で0.05ng/mL、心電図の変化は初診時同様あまりありませんでした。それでもカテを勧めましたが、一度帰宅され、数日後胸痛発作が起き、カテ実施となりました。

2症例目は48歳女性です。1時間ほど胸部不快感があり、発症後4時間ほどで受診されましたが、受診時には無症状となっていました。まず、この時は迅速測定が可能になっていたトロポニンを測定し、値が0.06ng/mLである事がすぐに分かりました。この0.06ng/mLという値をどうとるかです。これは定性では見ることの出来ない数値です。トロポニンは1,000人測ったら5、6人が検出感度の0.04ng/mLを少し超える位ですので、この方にも入院を勧めましたが、色々な家庭状況もあり、一度帰宅されました。しかし、その夜に胸痛発作が起こっています。

この2症例から分かることは、①トロポニンが上がっている急性冠症候群 (Acute Coronary Syndrome: ACS) 疑い患者は絶対帰すことはできない、②心筋梗塞発症早期の疑い患者でトロポニンが上昇していない場合は、やはり再測定しなくてはならない、という2点です。定性ではなくて定量のPOCTを使うことでこの2点をうまく判断でき、診断につながります。定性と定量の間にはこのような差があると思います。

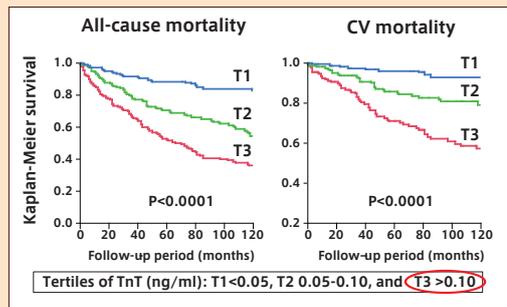
少し検討結果を挙げます。まず心不全症例です(図2)。

図2 心不全入院時: Kaplan-Meier analysis³⁾



心不全で入院した時にトロポニンを測っています。トロポニンTについて定性のカットオフ値は0.10ng/mL、これが心筋梗塞の基準値になっています。トロポニンT値が0.033ng/mLを超えているものは、超えていないものと比較して明らかに心臓死、心不全による再入院が多い、また退院時にトロポニンTが検出される場合には明らかに心臓死、心不全再入院が多い、ということも分かっています。同様に心不全に関しても、ACSほどはトロポニンT値が高くならなくても、少しでも上昇している症例は予後が悪いという事が分かっています。

図3 慢性透析患者516例,名古屋共立病院,観察期間10年⁴⁾



次は透析患者群についてです(図3)。

516例の慢性透析患者のトロポニンT値を10年間追いました。定性のカットオフ値0.10ng/mLを超えて陽性となるものは30パーセント以上あります。すなわち全体の3分の1が異常値を示します。図3から分かるように10年間の生存率はトロポニンT値により大きく異なってきます。このように心不全、透析症例においてもトロポニンT値が上昇しているのでACSとの鑑別診断が非常に重要であるという事を強調しておきます。

ここで高感度トロポニンについて少し触れます。この最大の特徴は診断感度です。この特徴を利用し、住民健診や生活習慣病患者などで異常値を早期発見する事が出来ます。そこで心筋梗塞の早期診断に良いと言われているH-FABPと高感度トロポニンTの診断感度、診断特異度と診断精度を比較しました(図4)。

具体的な数字でお示しすると、3時間以内の診断感度は高感度トロポニンT: 88%、H-FABP: 74%でした。図4からもお分かりいただけますように、早期診断のマーカーとして高感度トロポニンTはH-FABPと比較して有用性が高いと言えます。ただ、診断特異性が低くなり、救急現場においては従来以上に鑑別診断が重要になると

図4 発症6時間以内の心筋梗塞の診断感度,特異度と診断精度²⁾

	高感度トロポニンT >14pg/ml	H-FABP ≥6.4ng/ml	従来トロポニンT >0.10ng/ml	
診断感度	6時間以内	90%	76%	58%
	3時間以内	88%	74%	34%
診断特異度		74%	78%	94%
診断精度		82%	77%	76%

急性冠症候群疑いの患者 460 例で検討

思います。

トロポニンについてまとめます。まず微小心筋傷害をもつ不安定狭心症、すなわち、不安定狭心症でトロポニンが上がっている場合は間違いなくリスクが高い、帰してはいけません。見逃しをなくすためにも“定性ではなく定量”、かつ“現場での全血・迅速測定”が可能であるPOCTは非常に有用であるという事です。

宮島先生: 具体的なカットオフ値などについてもお話し頂きありがとうございます。やはりトロポニンの全血・迅速・定量測定は非常に意味があるという事が分かりました。ここで少しお話の出たH-FABPについても少しお話を伺いたいのですが、軍神先生いかがでしょうか？

軍神先生: 当院ではH-FABPについては定性検査で使用しています。ただ偽陽性が多いので、心筋梗塞の可能性を否定したい時に使用しているという状況です。逆にルールインしたい時にはトロポニンを使用します。こういったルールイン、ルールアウトの指標となる症状として、私は胸痛だけではなく呼吸苦、失神、意識障害、嘔気、嘔吐も確認しております。これらの症状と冠動脈のリスクがある方はトロポニンが陰性でも全員入院しています。

宮島先生: 関先生はいかがですか？

関先生: 当院においてもAQT90 FLEX導入以前はH-FABP定性検査を行っていました。私も軍神先生同様、H-FABPは偽陽性が多かった印象があり、信頼度は低かったです。その為、現在はH-FABPの定性測定を止め、トロポニン定量測定のみで対応しています。

宮島先生: やはり現在は心筋トロポニン測定がACS鑑別時のゴールドスタンダードとなっているという事ですね。救急現場でもやはりトロポニンが陽性になってい

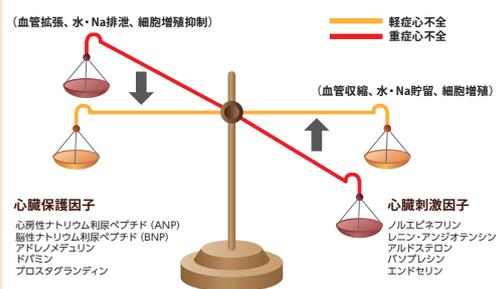
ば、トリアージの流れも変わってきますよね。石井先生におまとめいただいた内容の繰り返しになりますが、高感度トロポニンの測定感度も非常に魅力的ですけれども、救急現場においては必ずしもそこまでの感度は必要ないかもしれませんね。救急現場でのトロポニンの測定はPOCT機器による全血・迅速・定量測定実施により、見逃し患者の回避ができる事が最大のポイントとなりそうですね。

■ NT-proBNP

宮島先生: それではNT-proBNPに話をうつします。石井先生からNT-proBNP、BNPについてお話を伺いたいのと思います。

石井先生: はじめに基礎をまとめます。心筋細胞に対する何らかのストレスによりproBNPが作られます。このproBNPが蛋白分解酵素により生理活性のあるBNPと生理活性の無いNT-proBNPに分けられ、1対1の割合で血中に出てくるとされています。BNP、NT-proBNPの血中への放出促進因子は心臓の血行動態異常にあります。特に左室拡張期圧の上昇や左室拡張期容積増などがNT-proBNP、BNPの強い上昇の原因となります。次に重要なのは神経体液性因子です（図5）。

図5 心不全の進展増悪と神経体液性因子による代償機構



神経体液性因子は大きく分けて2つ、心臓刺激因子と心臓保護因子があります。心臓刺激因子は、1)血管を収縮する、2)水、ナトリウムを貯留する、3)細胞増殖をおこす、つまりノルエピネフリンやレニン-アンジオテンシン系です。一方、心臓保護因子は、1)血管を拡張する、2)水、ナトリウムを排泄する、3)細胞増殖を抑制する、というANP、BNPに代表されるような物質です。心不全が軽い場合はこの心臓刺激因子と心臓保護因子の天秤は釣り合っている

るのですが、心不全が悪くなるにつれて心臓刺激因子がどんどん活性化されていき、天秤が傾いていきます。この天秤が傾くことによって心不全はどんどん増悪していきます。従って心不全に対する治療はこの天秤を根底に戻す治療が既に確立されております。

また、ACSなどが起こり、心筋傷害が起こってもNT-proBNPやBNPは上昇します。NT-proBNPやBNPは心臓の血行動態異常だけではなく、神経体液性因子の障害や心筋傷害も合わせて反映しているということになります。

■ NT-proBNP と BNP の違い

NT-proBNPとBNPの違いはよく語られています。まとめると図のようになっていきます(図6)。

図6 NT-proBNP、BNPの参考値²⁾

	NT-proBNP	BNP
分子量	8.5KD	3.5KD
ホルモン活性	なし	あり
血清での測定	可	不可
安定性	高い	やや低い
測定時間	20分	20分
半減期	60~120分	22分
排泄機序	腎排泄	● 受容体(NPR-A,NPR-C) ● 中世エンドペプチダーゼ ● 胃排泄?
胃機能の影響	++	+
基準値(pg/ml)	55	18.4

NT-proBNPとBNPを比較すると、現時点では心機能心不全評価の精度に関しては同等と考えられています。ただNT-proBNPは血清での測定が可能、検体安定性が高い、半減期が長いために血中濃度が高い、という特徴があります。また100%腎排泄のため、腎機能を反映するという特徴もあります。腎機能を反映する=心臓だけでなく腎臓も合わせて評価できる、いわゆる心腎連関マーカーという位置付けもできます。これはどういうことを意味するかというと、心血管イベントの非常に重要な危険因子の指標となり得るのが腎機能です。心筋梗塞、心不全、脳卒中は腎機能障害があればあるほど起こりやすくなります。ですから、予後やリスクを評価する場合は心腎連関マーカーであるNT-proBNPがBNPよりも良いという可能性が考えられます。心不全のガイドラインにはBNPはクラスI(手技、治療が有効、有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が一致している)ですが、NT-proBNPはクラスII(手技、治療が有効、有用であるというエビデンスあるいは見解が一致していない)です。これは日本でのエビデンスがBNPに比較して少ないためですが、海外ではすでに同等と扱われています。

図7 NT-proBNP、BNPの参考値

心負荷	設定値	NT-proBNP (pg/mL)	BNP (pg/mL)
心不全の診断	基準値	55	20
	カットオフ値	125	40
	心不全の疑い	400	100
心不全の管理	治療目標値	1200	200
	死亡, 再入院	5000	500
	院内死亡	10000	1000

次に基準値です(図7)。

当院では入院時BNP:1,000pg/mL、NT-proBNP:10,000pg/mLを超えると非常に院内死亡のリスクが高いと考えています。それから入院時にBNP:500pg/mL、NT-proBNP:5,000pg/mLを超えている場合、うまく治療しないと心臓死や退院後の再入院のリスクが高いと予想されます。目標値はBNP \leq 200pg/mL、NT-proBNP \leq 1,200pg/mLと考えております。

■ 救急での NT-proBNP, BNP

宮島先生: 石井先生どうもありがとうございました。循環器内科的には治療効果をみたり、病態を把握するのにNT-proBNP、BNPというのは非常に有用だと思います。その使い分けもご説明頂きました。では、救命救急の現場でNT-proBNP、BNPの様なマーカーがあって助かったというご経験は皆様おありになりますか?

軍神先生: 救急診療をする上で、第一に私達は、症状と兆候を持った患者さんを診るので、鑑別診断が必要となります。当院ではAQT90 FLEXを臨床検討にて使用していた時に、NT-proBNP定量値を鑑別診断に活用していました。具体的にはNT-proBNPの定量結果は急性の呼吸苦の症例、すなわち呼吸苦の原因が心原性か否かを確認するマーカーという活用法です。救急外来の患者さんでは、典型的な心不全の方がむしろ少なく、搬送直後なので脱水もあることが珍しくありません。中には肺のX線や一般のエコー検査でも心不全かどうか分かりにくい方も多くいらっしゃいます。例えば肺炎様の症状ですが、心機能が悪くて心原性か非心原性かはっきりしない時には、NT-proBNPのカットオフ値を1,000pg/mLとして診療を行いました。結果が1,000pg/mL以上であれば間違いなく心不全からの呼吸苦です。逆に1,000pg/mL以下であれば肺炎や肺塞栓症など心臓由来以外の疾患と言えます。(図8)。

図8 救急受診時NT-proBNP活用例

呼吸困難等症状	NT-proBNP値 (1000pg/mL)	臨床判断
○	高値	心不全
○	低値	肺炎や肺塞栓症など 心臓以外の疾患を考慮
×	高値	エコー異常なし →経過観察

疾患により治療法や検査が全く変わりますので、そういった意味では救急の現場におけるNT-proBNPの全血・迅速・定量測定は、この判断をする上で非常に役立ちました。

宮島先生: NT-proBNPあるいはBNPが上がっていれば心エコー検査前に診断が容易につくところですね。關先生はいかがですか？

關先生: 当センターでも同様に、呼吸困難で来る患者さんが心原性か否か、というのは私たちも判断を求められる最も重要な1つの分岐点だと考えています。その判断にNT-proBNPを使うというのはやはり意義があると思いますが、肺炎で心不全も合併されている方もいらっしゃるので注意を要します。併発時には治療を行うにあたって心機能の評価をするのに救急だけで管理ができるか、それとも循環器の先生にお手伝いをしていただく必要があるかを判断しなければなりません。その際の客観的な数字指標の一つとしてNT-proBNP値を使用しています。救急外来で確定診断のための全ての検査はできませんので、ピンポイントでこの検査が必要といった判断材料になります。

宮島先生: ただ少し難しいのはトロポニンやD-ダイマーが、有意に上がっていれば、それだけで確定診断や除外診断に重要となりますが、NT-proBNPが上がっているという患者さんの経過というのは救命救急ではなかなか見えにくい場合もあると思います。例えば、肥大型心筋症(Hypertrophic CardioMyopathy: HCM)で心肥大がある症例、あるいは高血圧性心肥大でもNT-proBNPの上昇が見られるが、意外と元気そうで心不全症状も明らかではない症例、そういった症例に関して石井先生何かコメントございませんか？

石井先生: NT-proBNP、BNP一番の使い方は、やはり除外診断マーカーとしてです。循環器系で考えるとやはり一番怖いのはACSです。これは元気な人を帰したら急変して死に至る事もあるためです。比較して心不全というのはレントゲン結果が良くて元気であれば、一度帰しても大きな問題にならないと思います。つまりNT-proBNP、BNPで天秤にかけて状態が良いのであれば、外来で診るというも選択肢になります。一方トロポニンやD-ダイマーは見落とす事により致命的疾患を持った患者さんを見逃してしまう可能性があります。つまりNT-proBNP、BNPとトロポニン、D-ダイマーではその意味合いが大きく違ってきます。

救急現場では、カットオフ値というか病態識別値は外来より高くなると思うのですが、図8のように結局患者さん個々の症状が大事ですよ。症状が出てNT-proBNP、BNP値が高かったらもう間違いなく入院です。しかし、症状があってNT-proBNP、BNP値が低い場合どうするかが難しいところです。逆に症状がなくてNT-proBNP、BNP値が高い場合は、基本的にエコーを診て異常が無ければ一応経過観察となります。

宮島先生: 前半は迅速測定の重要性和トロポニンやNT-proBNPに代表される心疾患マーカーについてお話を頂きました。迅速測定につきましては、救急現場におけるTAT30分の重要性、それを実現するためPOCT機器を用い診療に役立てるという事、などについて皆様よりお話を頂きました。また、具体的な症例もお示し頂き、定量測定の有用性、また救急現場でのそれぞれのマーカーのカットオフ値について、などを討議する事が出来ました。後半は血液凝固マーカーであるD-ダイマーについてお話を進めていきたいと思います。

参考文献

- 1) Circulation 2007;115:e352-e355
- 2) 石井潤一: 9. 心筋マーカー, 心不全マーカー レジデント 5, 12: 55-62, 2012 より一部改変
- 3) Ishii J et al, Am J Cardiol 2002;89:691-5 より改変
- 4) Ishii J et al, AHA, Los Angeles, 2012

全自動免疫分析装置

AQT 90 FLEX

Acute Careのベストパートナー

心疾患マーカーの他、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
CK-MB
Myoglobin
NT-proBNP
D-Dimer
CRP
 hCG



ラジオメーター株式会社 本社

〒140-0001

東京都品川区北品川4-7-35

TEL : 03-4331-3500 FAX : 03-3443-5107

<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。

RADIOMETER

Radiometer, Radiometerロゴ, ABL, AQT, TCM, RADIANCE, PICOおよびCLINITUBESは Radiometer Medical ApS (デンマーク) の商標です。