

急性心筋梗塞診断における心筋トロポニンTとミオグロビンの全血迅速定量法の有用性

Usefulness of Rapid Quantitative Cardiac Troponin T and Myoglobin Assays for the Diagnosis of Acute Myocardial Infarction

樋口 公嗣
 安部 智^{*1}
 松岡 樹
 中島 均
 戸田 仁^{*2}
 赤崎 雄一^{*2}
 鳥居 博之^{*3}
 桑波田 聡^{*3}
 厚地 良彦^{*4}
 馬渡 耕史^{*5}
 外山 芳史^{*6}
 西郷 正彦^{*1}
 小川 正一^{*1}
 川崎 達也^{*7}
 大谷 俊行^{*7}
 山口 憲一^{*8}
 三島 正輝^{*8}
 鄭 忠和^{*1}

Koji HIGUCHI, MD
 Satoshi ABE, MD, FJCC^{*1}
 Tatsuru MATSUOKA, MD
 Hitoshi NAKAJIMA, MD
 Hitoshi TODA, MD^{*2}
 Yuichi AKASAKI, MD^{*2}
 Hiroyuki TORII, MD^{*3}
 Sou KUWAHATA, MD^{*3}
 Yoshihiko ATSUCHI, MD^{*4}
 Koshi MAWATARI, MD^{*5}
 Yoshifumi TOYAMA, MD^{*6}
 Masahiko SAIGO, MD^{*1}
 Masakazu OGAWA, MD^{*1}
 Tatsuya KAWASAKI^{*7}
 Toshiyuki OOTANI^{*7}
 Kenichi YAMAGUCHI^{*8}
 Masaki MISHIMA^{*8}
 Chuwa TEI, MD^{*1}

Abstract

Background and Objectives. The rapid cardiac troponin T (cTnT) test is widely used to detect myocardial necrosis in the emergency setting. This assay system is rapid and myocardial-specific, but the plasma cTnT concentration is difficult to determine quantitatively. A recently developed bedside cTnT and myoglobin (Mb) analyzer (CARDIAC system) was evaluated.

Methods. The new CARDIAC system was used to measure plasma cTnT and Mb levels, and serum levels of creatine kinase MB isoenzyme (CK-MB). cTnT and Mb were measured by conventional assays in 160 consecutive emergency patients with suspected acute myocardial infarction.

Results. The sensitivity of cTnT for identifying acute myocardial infarction was 76%, significantly high-

国立病院九州循環器病センター 第一循環器科, ^{*7}臨床検査科: 〒892-0853 鹿児島県鹿児島市城山町8-1; ^{*1}鹿児島大学医学部 第一内科: 〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘8-35-1; ^{*2}鹿児島市立病院 循環器科, 鹿児島; ^{*3}鹿児島市医師会病院 循環器内科, 鹿児島; ^{*4}天陽会中央病院 循環器科, 鹿児島; ^{*5}鹿児島生協病院 循環器科, 鹿児島; ^{*6}鹿児島共済会南風病院 循環器科, 鹿児島; ^{*8}鹿児島市医師会 検査センター, 鹿児島

The First Department of Cardiology, ^{*7}Department of Clinical Laboratory, National Hospital Kyushu Cardiovascular Center, Kagoshima; ^{*1}The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Kagoshima; ^{*2}Department of Cardiology, Kagoshima City Hospital, Kagoshima; ^{*3}Department of Cardiology, Kagoshima Medical Association Hospital, Kagoshima; ^{*4}Department of Cardiology, Tenyoukai Chuo Hospital, Kagoshima; ^{*5}Department of Cardiology, Kagoshima Seikyoku Hospital, Kagoshima; ^{*6}Department of Cardiology, Nanpuh Hospital, Kagoshima; ^{*8}Kagoshima Medical Association Laboratory Center, Kagoshima

Address for correspondence: ABE S, MD, FJCC, The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kagoshima University, Sakuragaoka 8-35-1, Kagoshima, Kagoshima 890-8520

Manuscript received October 7, 2002; revised November 19, 2002; accepted December 3, 2002

er than that of Mb(67%, $p < 0.01$)and CK-MB(54%, $p < 0.05$) The diagnostic sensitivities in patients admitted ≤ 3 hr and 3 - 6 hr after onset were 52% and 65% for cTnT, 60% and 90% for Mb, and 36% and 50% for CK-MB, respectively. These sensitivities of Mb were significantly higher than those of CK-MB but not cTnT. However, the sensitivity of cTnT(100%)was significantly higher than that of Mb(58%, $p < 0.01$)and CK-MB(70%, $p < 0.001$)in patients admitted > 6 hr after onset. The specificities of cTnT, Mb and CK-MB were 96%, 76%($p < 0.001$ vs cTnT and CK-MB)and 95%, respectively. Therefore, cTnT (86%)had significantly($p < 0.001$)higher diagnostic accuracy compared with Mb(71%)and CK-MB (75%) Combination diagnosis using cTnT and Mb showed the highest sensitivity(86%)compared with cTnT($p < 0.05$)and Mb($p < 0.001$) The correlation coefficients between the levels measured by CARDIAC system and those by ordinary assays were 0.98 in cTnT and 0.97 in Mb.

Conclusions. Bedside rapid quantitative assays of cTnT and Mb are useful as a point of care test for the diagnosis of acute myocardial infarction.

J Cardiol 2003 Feb; 41(2): 55 - 62

Key Words

■Myocardial infarction, treatment

■Diagnostic techniques

■Myoglobin

■Troponin (cardiac troponin T)

■Creatine kinase (creatine kinase MB isoenzyme)

はじめに

急性心筋梗塞の診断には胸痛とともに検査直後に結果の得られる心電図が重視されるのに対して、生化学的診断は測定値が得られるのにある程度の時間を要するため、治療方針の決定に有用とはいいがたかった。これに対して、immunochromatographyを用いた rapid TnT test (TROP T_P)は心筋トロポニン T (cardiac troponin T: cTnT)の高い心筋特異性¹⁾を保持しつつ、ベッドサイドで迅速に判定可能な定性診断キットで、従来の生化学的診断の弱点を克服した初めての診断法であった²⁻⁹⁾。しかし rapid TnT testは肉眼的に判定するため検査者による判定のばらつきがありうること、cTnTの濃度を定量することはできないため梗塞量の推定などに利用することが困難である、などの問題点があった。最近、rapid TnT testのtest stripを応用しcTnTを迅速かつ定量的に測定するシステム(CARDIAC system¹⁰⁾が開発された⁹⁻¹²⁾。このシステムではcTnT同様ミオグロビン(myoglobin: Mb)も測定できるため、循環器の救急の場でcTnTとMbの血中濃度をリアルタイムに知ることが可能となる。

今回、我々は急性心筋梗塞診断におけるCARDIAC systemを用いて迅速にcTnTとMbを定量することの有有用性について検討した。

対象と方法

1. 対 象

対象は胸痛などの胸部症状を主訴として鹿児島

CCUネットワーク加盟病院に来院した連続160例である。急性心筋梗塞の診断は30分以上持続する胸部症状、有意の心電図変化(2誘導以上での0.1mV以上のST上昇または新たなQ波の出現)、心エコー図検査における心電図変化に対応した左室壁運動異常の確認、冠動脈造影における有意の冠動脈病変の確認により行い、生化学マーカーの上昇は診断基準に含めなかった。この診断基準より急性心筋梗塞と診断されたのは78例(男性57例、女性21例、平均年齢 67.5 ± 10.2 歳)であった。

急性心筋梗塞以外の82例のうち心肺停止で搬入され死亡した3例は、心筋梗塞発症の有無が確定できないため本研究から除外し、最終的に急性心筋梗塞を否定された79例(男性43例、女性36例、平均年齢 69.8 ± 12.9 歳)で解析を行った。患者の内訳は、狭心症42例(不安定狭心症24例)、心筋炎2例、心不全16例、不整脈5例、呼吸器疾患6例、消化器疾患8例であった。また、クレアチンキナーゼ(creatine kinase: CK)上昇で急性心筋梗塞を疑われて紹介された悪性症候群2例でも検討を行った。

すべての患者において本人もしくは家族よりインフォームドコンセントを得て、下記の生化学的マーカー測定用の採血を行った。

2. 生化学的マーカーの測定

心電図記録後ただちに採血を行い、国立病院九州循環器病センター臨床検査科または鹿児島市医師会臨床検査センターにおいて、患者の情報を知らされていない

い臨床検査技師がヘパリン加全血を用いてCARDIAC system⁹⁻¹²⁾(三和化学研究所; Fig. 1)によるcTnTとMb濃度の測定を行った。

cTnT測定用strip(カーディアック試薬トロポニンT_μ), Mb測定用strip(カーディアック試薬ミオグロビン_μ)はrapid TnT testと同一の測定原理, すなわちimmunochromatographyを用いている. 実際の測定手順は, まずcTnT測定用stripまたはMb測定用stripを小型の測定機CARDIAC readerの回転ステージにセットし, スタートキーを押す. ステージが回転しstripが測定部に移動したところでおのおの150 μlのヘパリン加全血を添加すると, Mbは10分後に, cTnTは14分後に自動的に測定値が表示される.

Immunochromatographyによる測定機序を簡単に説明する. cTnT測定用stripでは血中にcTnTが存在しない場合には, 金粒子を結合したモノクローナル抗体がcontrol line部の膜上のcTnTに結合し, 金粒子の集積像を形成するが, ストレプトアビジンが位置するpositive line部には集積を作らない. 一方, 血中にcTnTが存在すると, 全血から得られた血漿中のcTnTはビオチンを結合したモノクローナル抗体および金粒子を結合したモノクローナル抗体と結合し, ビオチン結合抗体-cTnT-金粒子結合抗体とサンドイッチになった複合体を形成する. そしてビオチンは膜上のストレプトアビジンと結合し, positive line部の膜上に金粒子の集積像を形成する. この金粒子の集積は血漿cTnT濃度に比例するため, 血液滴下14分後にCARDIAC readerのCCDカメラによってpositive line部の集積の濃度を測定することによって, 血中cTnT濃度を定量化するものである(Fig. 2). cTnTの測定結果は0.05 ng/ml未満では陰性, 0.05 - 0.09 ng/mlでは< 0.1 ng/ml, 0.10 - 2.0 ng/mlでは測定値, 2.0 ng/mlを超えると> 2.0 ng/mlと表示される. Mbの測定機序もcTnTと同様にCCDカメラによって, ビオチン結合抗体-Mb-金粒子結合抗体の定量を行うものである. Mbの測定結果は30 ng/ml未満では< 30 ng/ml, 30 - 700 ng/mlでは測定値, 700 ng/mlを超えると> 700 ng/mlと表示される. また, cTnT測定用stripの判定エリアにシグナルが出現するcTnT濃度はrapid TnT testと同一に設計されているので, シグナルの出現の有無による肉眼的な定性的診断も同時に行った.

CK-MB活性は免疫阻害法(Roche Diagnostics)を用い

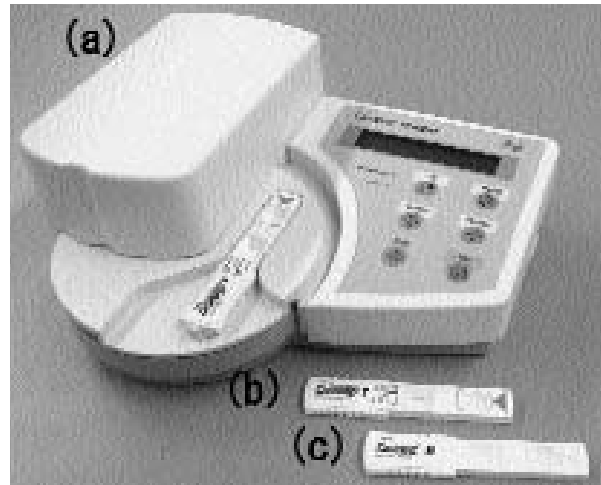


Fig. 1 CARDIAC system
a: CARDIAC reader, b: CARDIAC T strip, c: CARDIAC M strip.

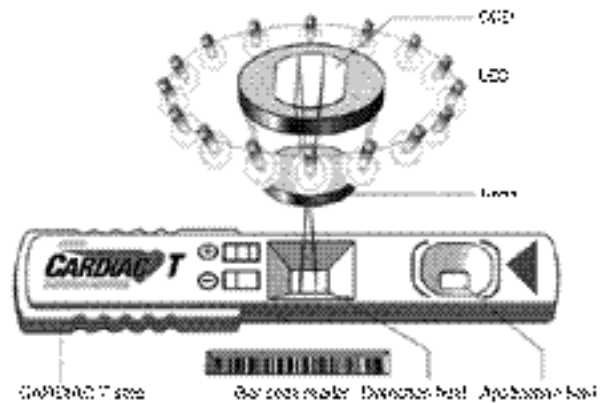


Fig. 2 Test principle of the CARDIAC system
CCD = charge coupled device; LED = light emitting diode.

て測定した. CARDIAC systemで測定したcTnTとMbのカットオフ値は, おのおの0.10, 80 ng/ml, CK-MBのカットオフ値は25 IU/lを用いた. さらに, 同時に採取した血清を用い, Mb濃度はラテックス凝集法(デンカ生研), cTnT濃度はエンザイムイムノアッセイ(enzyme immunoassay: EIA)法(Roche Diagnostics)で測定し, CARDIAC systemで測定したcTnT濃度とMb濃度との相関関係を検討するために用いた.

3. 統計解析

すべての値は平均 ± 標準偏差で表現した. 有意差検定は²検定またはMcNemerの²検定を用いて, $p <$

0.05を有意差の判定とした。また、相関関係の検定には単相関を用いた。

結 果

1. 急性心筋梗塞の診断精度

急性心筋梗塞患者の診断感度はTable 1のようにCARDIAC systemで測定したcTnTは76%，CARDIAC systemで測定したMbは67%，CK-MBは54%であり、cTnTがMb($p < 0.05$)，CK-MB($p < 0.001$)に対して有意に高い診断感度を示した。一方、特異度はcTnT 96%，Mb 76%，CK-MB 95%であり、cTnTはCK-MBとの間に有意差を認めなかったが、Mbの特異度は著しく低値を示した($p < 0.001$)。cTnTの急性心筋梗塞の正診率は86%で、Mbの71%，CK-MBの75%に比べて有意に高値を示した($p < 0.001$)。

急性心筋梗塞の診断感度を発症から採血までの時間で分けて比較した(発症3時間以内の25例，3時間を超え6時間以内の20例，6時間を超える33例)。発症3時間以内の診断率はcTnT 52%，Mb 60%，CK-MB 36%，発症3時間を超え6時間以内ではcTnT 65%，Mb 90%，CK-MB 50%と、cTnTはMb，CK-MBとの間に有意差を認めなかったが、MbはCK-MBに比べて有意に高値を示した($p < 0.05$)。一方、発症6時間を超えるとcTnTの診断率は100%となり、cTnTはMb(58%， $p < 0.001$)，CK-MB(70%， $p < 0.01$)に比べて有意に高値を示した(Table 2)。

cTnTとMbを組み合わせて急性心筋梗塞を診断すると、診断感度86%，特異度72%，正診率79%となった。組み合わせ診断の感度はcTnT単独($p < 0.05$)，Mb単独($p < 0.001$)より有意に高かったが、特異度はcTnT単独より有意に低く($p < 0.05$)，Mbとは有意差はなかった。発症からの時間で比較すると、発症6時間以内の診断率75%はMb単独の73%と有意差がないもののcTnT単独の58%より有意に高く($p < 0.05$)，発症6時間を超えるとMbより有意に高値を示した。

なお、CK上昇(おのおの3,259，48,515 IU/l)で発見され急性心筋梗塞の除外のため生化学的マーカーを測定した2例の悪性症候群では、Mbはおのおの506，495 ng/ml，CK-MBはおのおの17，63 IU/lであったのに対して、cTnTはいずれも陰性であった。

Table 1 Diagnostic accuracy of cTnT, CK-MB and Mb for a acute myocardial infarction

Biochemical markers	Sensitivity	Specificity	Diagnostic accuracy
cTnT	76%(59/78)*†	96%(76/79)†	86%(135/157)†
Mb	67%(52/78)	76%(60/79)	71%(112/157)
CK-MB	54%(43/78)	95%(75/79)†	75%(118/157)†

* $p < 0.05$ vs Mb, † $p < 0.001$ vs Mb, ‡ $p < 0.05$ vs CK-MB, § $p < 0.001$ vs CK-MB.

cTnT=cardiac troponin T; CK-MB=creatin kinase MB isoenzyme; Mb=myoglobin.

Table 2 Sensitivity of cTnT, CK-MB and Mb diagnosed by time from onset of acute myocardial infarction

Biochemical markers	Within 3 hr	3-6 hr	More than 6 hr
cTnT	52%(13/25)	65%(12/20)	100%(33/33)*†
Mb	60%(15/25)‡	90%(18/20)‡	58%(19/33)
CK-MB	36%(9/25)	50%(10/20)	70%(23/33)

* $p < 0.001$ vs Mb, † $p < 0.05$ vs CK-MB, ‡ $p < 0.01$ vs CK-MB. Abbreviations as in Table 1.

2. 従来の測定法との相関

CARDIAC systemのcTnT，Mbの測定精度を検討するために、従来からの定量法との相関関係を検討した。CARDIAC systemで測定したcTnT濃度が0.10-2.0 ng/mlであった53検体でのEIA法との相関係数は0.98($p < 0.001$)，CARDIAC systemで測定したMb濃度が30-700 ng/mlであった122検体でのラテックス凝集法との相関係数は0.97($p < 0.001$)であった(Fig. 3)。CARDIAC readerでcTnTが陰性または < 0.10 ng/mlと表示されることと、EIA法によるcTnT濃度が0.10 ng/ml未満であることの一致率は90%，CARDIAC readerでcTnTが > 2.0 ng/mlと表示されることと、EIA法によるcTnT濃度が2.0 ng/mlを超えることの一致率は100%であった。

cTnT測定用stripの定性的判定との関係をみてみると、両者が一致する確率(CARDIAC readerでcTnT濃度が0.10 ng/ml以上の値を示した症例のうちcTnT定性が陽性であった確率と、CARDIAC readerでcTnT濃度が陰性または < 0.10 ng/mlと表示された症例のうちcTnT定性が陰性である確率の和)は97%であった。

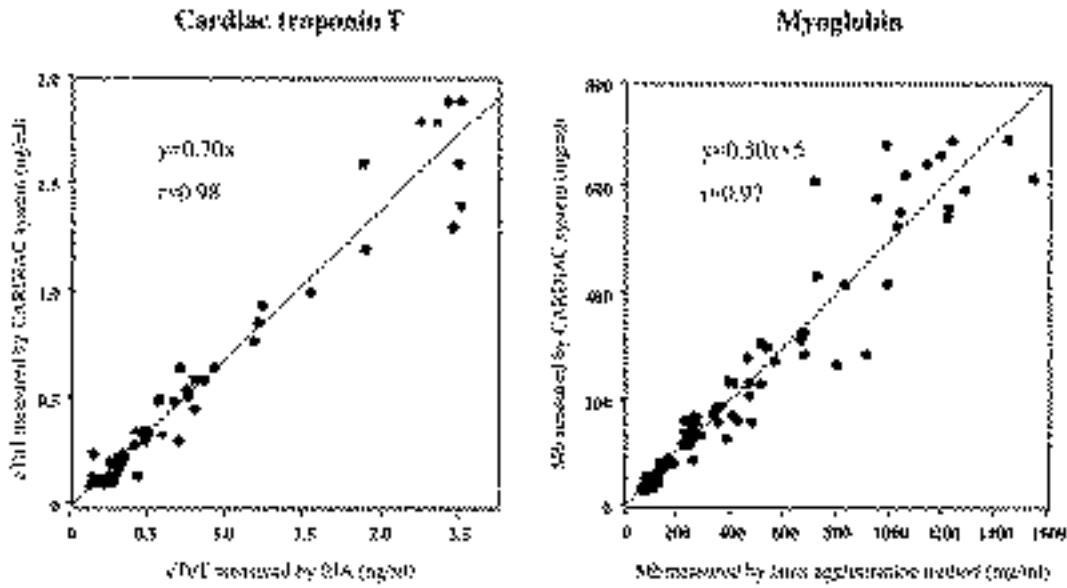


Fig. 3 Correlations between the concentrations of cTnT and Mb measured by the CARDIAC system and by conventional assays
EIA = enzyme immunoassay. Other abbreviations as in Table 1.

考 案

1997年に我が国に導入された rapid TnT testは、ベッドサイドで医師やナースが全血を血液滴下スポットに滴下し15分後には血中cTnTの上昇の有無が判定できるため、生化学マーカーの中で最も早く結果が得られ、治療方針を決定するうえで役立つ生化学的情報をリアルタイムに提供できる唯一の方法といえる^{2・9}。我々はrapid TnT testが我が国に導入された当初から臨床の有用性について報告してきた^{5,8}。第2世代のrapid TnT testを用いた1999年の研究では、急性心筋梗塞の診断率は発症3時間を超える症例ではMbと有意差がない一方、診断の特異度はrapid TnT test 80%、Mb 18%、CK-MB 74%とcTnTの心筋特異性が極めて高いことが認められた。正診率の77%はMb、CK-MBより有意に高く、rapid TnT testは手技の簡便性、判定の迅速性のみならず、急性心筋梗塞の診断には極めて有用な情報をもたらすことが認められた⁸。

一方、心筋梗塞量の推定^{13・15}や梗塞血管の再灌流の検出¹⁶にcTnTを応用する場合には、血中cTnTの定量的測定が必要である。最近では、急性冠症候群に含まれるような心筋壊死を伴う不安定狭心症の把握^{17・20}、心不全^{21・23}、肺梗塞²⁴、腎不全患者^{25・27}の予後の評価などにもcTnTは用いられているが、これらの場合に

はrapid TnT testが陽性となる0.10ng/mlがカットオフ値として最も適しているかについては十分な検証はなされていない。さらにrapid TnT testの判定は肉眼的であるため、検者によって判定に多少のばらつきがありうることや、初めて判定を行う場合など不慣れな検者では判定を誤ることも皆無ではないことより、ベッドサイドで利用できる迅速測定機による定量的測定が望まれていた。本研究で用いたCARDIAC readerは極めて小型で全血を用いた簡便な測定機であるにもかかわらず、EIA法との相関係数は0.98と高く、診断精度も正診率は86%で、Mbの71%、CK-MBの75%に比べて有意に高値を示した。とくに、特異度は96%と高く、今回の我々の検討によってCARDIAC systemによるcTnT測定は、rapid TnT testの簡便性と迅速性を保持しつつ、高い精度でcTnT濃度を測定することが可能であることが確かめられた。

一般に生化学マーカーの心筋特異性と診断感度は両立しにくいと考えられている。cTnTは構造蛋白であるため心筋特異性が極めて高いが、細胞質に存在するMbや心臓脂肪酸結合蛋白のような低分子蛋白(分子量15,000 - 18,000D)に比べて発症早期の診断感度が劣るといわれている^{28・30}。心筋特異性の高いcTnTの診断感度を上昇させようとするれば、心筋特異性は低いものの感度の高い細胞質に局在する低分子蛋白との組合

わせが有用と考えられる。したがって、急性心筋梗塞、とくに発症早期の症例では、Mbあるいは心臓脂肪酸結合蛋白をcTnTと同時に測定する意義は極めて高い。CARDIAC readerではMbも測定可能であることより、診断感度の高いMbと心筋特異性が高いcTnTの組み合わせという、理想的な急性心筋梗塞の生化学診断が迅速に行えるようになった。本研究ではcTnTとMbを組み合わせることで急性心筋梗塞の診断感度をcTnT単独の76%から86%へと上昇させることが可能であった。組み合わせ診断による感度は、発症6時間以内では感度に問題があるcTnTより有意に高く、6時間を超えるとdiagnostic windowが狭いMbより有意に高く、両者の弱点を補うものとなっている。今後、心疾患の診断に生化学マーカーの役割は増していくことが予想されるが、採血後迅速にcTnTとMbの組み合わせ診断が可能な本システムは、point of care testingとして循環器救急で大きな力を発揮するものと思われる。

本研究の限界として2つのことが考えられる。1つは本研究で用いた急性心筋梗塞の診断基準である。最近のEuropean Society of Cardiology/American College of Cardiology(ESC/ACC)の診断基準ではcTnTを中心とした生化学マーカーの役割が極めて大きくなってい

る³¹⁾。しかし、本研究では生化学マーカーの診断精度を検討しているため、有意のCK上昇などの生化学的基準を含めずに診断を行った。したがって、本研究では急性心筋梗塞ではないと診断された患者の中に急性心筋梗塞が含まれている可能性は否定できず、本研究の結果に影響を与えている可能性がある。また、本研究の対象に院内死亡や重篤な合併症を起こした重症患者が少なかったため、患者の予後を検討することができなかった。cTnTを用いてrisk stratificationが可能であるとの報告³²⁻³⁵⁾が数多くあるので、さらに症例を増やしcTnTと予後との関連についても検討する必要がある。

結 論

CARDIAC systemで測定したcTnTは、CK-MB、Mbより良好な急性心筋梗塞の診断感度と正診率を示し、cTnTとMbを組み合わせることで診断感度を向上させることが可能である。本測定系はcTnT、Mbともに従来の測定法ときわめて高い相関を認めることより、ベッドサイドで全血を用いてcTnTとMbを迅速に定量できることはpoint of care testingとして、急性心筋梗塞の診断に有用であると結論した。

要 約

背景と目的: 心筋トロポニンT(cTnT)迅速判定キットは心筋壊死の検出に救急の場で広く利用されている。しかし、本キットは心筋特異性が高く迅速に結果が得られるという利点をもつが、cTnTを定量することはできない。最近、ベッドサイドでcTnTを迅速に定量できる自動測定系(CARDIAC system)が開発された。cTnTとミオグロビン(Mb)の新しい定量測定系の有用性を検討する。

方 法: 急性心筋梗塞が疑われた連続160例の患者で、CARDIAC systemによるcTnTとMb測定と従来の方法によるクレアチンキナーゼMBアイソザイム(CK-MB)、cTnT、Mbの測定を行った。

結 果: cTnTの急性心筋梗塞の診断感度は76%で、Mbの67%($p < 0.01$)、CK-MBの54%($p < 0.05$)より有意に高値を示した。発症3時間以内と3時間を超え6時間以内の診断感度は、cTnTがおのおの52%、65%、Mbが60%、90%、CK-MBが36%、50%で、Mbの診断感度はCK-MBより有意に高値を示したが、cTnTとは有意差を認めなかった。一方、発症6時間を超えると、cTnTの診断感度100%はMbの58%($p < 0.01$)、CK-MBの70%($p < 0.001$)より有意に高値を示した。特異性はcTnTの96%、CK-MBの95%は、Mbの76%に比べて有意($p < 0.001$)に良好であった。したがって、急性心筋梗塞の診断精度は、cTnTの正診率86%はMbの71%、CK-MBの75%より有意に高値を示した($p < 0.001$)。cTnTとMbを組み合わせた急性心筋梗塞の診断感度は86%で、cTnT単独($p < 0.05$)、Mb単独($p < 0.001$)より有意に高かった。CARDIAC systemによるcTnT、Mbの測定値と従来の測定法による血中濃度との相関は、cTnTで $r = 0.98$ 、Mbで $r = 0.97$ であった。

結 論: cTnTとMbのベッドサイドの迅速定量測定はpoint of care testingとして急性心筋梗塞の診

断に有用と思われた。

J Cardiol 2003 Feb; 41(2): 55 - 62

文献

- 1) Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, Noe A, Matern G, Kuebler W: Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; **83**: 902 - 912
- 2) Müller-Bardorff M, Freitag H, Scheffold T, Remppis A, Kübler W, Katus HA: Development and characterization of a rapid assay for bedside determinations of cardiac troponin T. *Circulation* 1995; **92**: 2869 - 2875
- 3) Antman EM, Grudzien C, Sacks DB: Evaluation of a rapid bedside assay for detection of serum cardiac troponin T. *JAMA* 1995; **273**: 1279 - 1282
- 4) Mach F, Lovis C, Chevrolet JC, Urban P, Unger PF, Bouillie M, Gaspoz JM: Rapid bedside whole blood cardiac-specific troponin T immunoassay for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; **75**: 842 - 845
- 5) Saigo M, Abe S, Arima S, Kozono T, Yamaguchi K, Tahara M, Torii H, Toda H, Yamashita T, Mawatari K, Yoshimi K, Atsuchi Y, Tateishi S, Tanaka H: Rapid whole-blood cardiac troponin T immunoassay for the diagnosis of acute myocardial infarction. *Cardioangiology* 1996; **40**: 271 - 276 (in Jpn with Eng abstr)
- 6) Sylvén C, Lindahl S, Hellkvist K, Nyquist O, Rasmanis G: Excellent reliability of nurse-based bedside diagnosis of acute myocardial infarction by rapid dry-strip creatine kinase MB, myoglobin, and troponin T. *Am Heart J* 1998; **135**: 677 - 683
- 7) Seino Y, Nejima J, Takayama M, Takano T, Ohbayashi K: Evaluation of whole blood rapid troponin T assay: Cooperative study of general practitioners and office cardiologists in Tokyo. *J Cardiol* 1998; **31**: 281 - 287 (in Jpn with Eng abstr)
- 8) Ogawa M, Abe S, Saigo M, Kozono T, Yamaguchi K, Toda H, Lee S, Yamashita T, Atsuchi Y, Tateishi S, Tahara M, Torii H, Akimoto M, Mawatari K, Fukusaki M, Tei C: Usefulness of rapid bedside cardiac troponin T assay for the diagnosis of acute myocardial infarction. *J Cardiol* 2000; **35**: 157 - 164 (in Jpn with Eng abstr)
- 9) 安部 智, 鄭 忠和: Rapid TnT test. *in* 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(清野精彦 編). メジカルビュー社, 東京, 2002; pp 108 - 113
- 10) Müller-Bardorff M, Rauscher T, Kampmann M, Schoolmann S, Laufenberg F, Mangold D, Zerback R, Remppis A, Katus HA: Quantitative bedside assay for cardiac troponin T: A complementary method to centralized laboratory testing. *Clin Chem* 1999; **45**: 1002 - 1008
- 11) Müller-Bardorff M, Sylvén C, Rasmanis G, Jørgensen B, Collinson PO, Waldenhofer U, Hirschl MM, Laggner AN, Gerhardt W, Hafner G, Labaere I, Leinberger R, Zerback R, Katus HA: Evaluation of a point-of-care system for quantitative determination of troponin T and myoglobin. *Clin Chem Lab Med* 2000; **38**: 567 - 574
- 12) Takagi Y, Gomi T, Kobayashi Y: Rapid analysis of cardiac markers using immunochromatography: Myoglobin and troponin T measurement by Cardiac Reader. *Anal Bio-Sci* 2001; **24**: 270 - 275 (in Jpn with Eng abstr)
- 13) Seino Y, Tomita Y, Hoshino K, Setsuta K, Takano T, Hayakawa H: Pathophysiological analysis of serum troponin T release kinetics in evolving ischemic myocardial injury. *Jpn Circ J* 1996; **60**: 265 - 276
- 14) Tanaka H, Abe S, Yamashita T, Arima S, Saigo M, Nakao S, Toda H, Nomoto K, Tahara M: Serum levels of cardiac troponin I and troponin T in estimating myocardial infarct size soon after reperfusion. *Coron Artery Dis* 1997; **8**: 433 - 439
- 15) Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, Dengler TJ, Katus HA, Köber W: Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart* 2002; **87**: 520 - 524
- 16) Abe S, Arima S, Yamashita T, Miyata M, Okino H, Toda H, Nomoto K, Ueno M, Tahara M, Kiyonaga K, Nakao S, Tanaka H: Early assessment of reperfusion therapy using cardiac troponin T. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 1382 - 1389
- 17) Gerhardt W, Katus HA, Ravkilde J, Hamm C, Jørgensen PJ, Peheim E, Ljungdahl L, Löfdahl P: S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 1991; **37**: 1405 - 1411
- 18) Seino Y, Tomita Y, Takano T, Hayakawa H: Early identification of cardiac events with serum troponin T in patients with unstable angina. *Lancet* 1993; **342**: 1236 - 1237
- 19) Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, Goldmann B, Katus HA: The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; **327**: 146 - 150
- 20) Luscher MS, Thygesen K, Ravkilde J, Heickendorff L, for the TRIM Study Group: Applicability of cardiac troponin T and I for early risk stratification in unstable coronary artery disease: Thrombin Inhibition in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1997; **96**: 2578 - 2585
- 21) Setsuta K, Seino Y, Takahashi N, Ogawa T, Sasaki K, Harada A, Takano T, Kishida H, Hayakawa H: Clinical significance of elevated levels of cardiac troponin T in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1999; **84**: 608 - 611
- 22) 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
- 23) Ishii J, Nomura M, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Ishikawa T, Ando T, Kurokawa H, Kondo T, Nagamura Y, Ezaki K, Hishida H: Risk stratification using a combination of cardiac troponin T and brain natriuretic peptide in patients hospitalized for worsening chronic heart failure.

- Am J Cardiol 2002; **89**: 691 - 695
- 24) Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Kasper W, Hruska N, Jäckle S, Binder L: Importance of cardiac troponins I and T in risk stratification of patients with acute pulmonary embolism. *Circulation* 2002; **106**: 1263 - 1268
- 25) Dierkes J, Domrose U, Westphal S, Ambrosch A, Bosselmann HP, Neumann KH, Luley C: Cardiac troponin T predicts mortality in patients with end-stage renal disease. *Circulation* 2000; **102**: 1964 - 1969
- 26) Ooi DS, Zimmerman D, Graham J, Wells GA: Cardiac troponin T predicts long-term outcomes in hemodialysis patients. *Clin Chem* 2001; **47**: 412 - 417
- 27) Ishii J, Nomura M, Okuma T, Minagawa T, Naruse H, Mori Y, Ishikawa T, Kurokawa H, Hirano T, Kondo T, Nagamura Y, Ezaki K, Hishida H: Risk stratification using serum concentrations of cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease on chronic maintenance dialysis. *Clin Chim Acta* 2001; **312**: 69 - 79
- 28) Adams JE, Abendschein DR, Jaffe AS: Biochemical markers of myocardial injury: Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993; **88**: 750 - 763
- 29) 安部 智, 田中弘允: 心筋壊死の新しい生化学的指標: 虚血性心疾患をめぐる話題(小川 聡 編). 医事出版社, 東京, 1997; pp 111 - 116
- 30) 清野精彦, 緒方憲一, 福島正人: 心筋傷害と生化学マーカー. *in* 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(清野精彦 編). メジカルビュー社, 東京, 2002; pp 4 - 13
- 31) Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP: Myocardial infarction redefined: A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**: 959 - 969
- 32) Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, O Hanesian MA, Wagner GS, Kleiman NS, Harrell FE Jr, Califf RM, Topol EJ, for the GUSTO A Investigators: Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1333 - 1341
- 33) Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T: Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; **337**: 1648 - 1653
- 34) Antman EM, Sacks DB, Rifai N, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E: Time to positivity of a rapid bedside assay for cardiac-specific troponin T predicts prognosis in acute coronary syndromes: A Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 326 - 330
- 35) Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, Hamm CW, Katus HA, Cianciolo C, Granger CB, Topol EJ, Califf RM, for the GUSTO- a Investigators: Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 1998; **98**: 1853 - 1859