

不安定狭心症の予後評価における C反応性蛋白および心筋トロポニンTの意義

Prognostic Value of C-Reactive Protein and Troponin T Level in Patients With Unstable Angina Pectoris

田中 博之*
鶴見由起夫
笠貫 宏

Hiroyuki TANAKA, MD*
Yukio TSURUMI, MD
Hiroshi KASANUKI, MD, FJCC

Abstract

Objectives. The prognosis of unstable angina pectoris may be more accurately predicted by the combination of C-reactive protein (CRP), which is a known inflammation marker, and troponin T (TnT), which is used for risk assessment for the prognosis of acute coronary syndrome. The present study investigated the correlations between pathophysiology and prognosis of severe unstable angina pectoris and CRP and TnT levels.

Methods. The correlation between CRP at admission and the prognosis was studied in 367 patients with severe unstable angina pectoris (Braunwald type I and II) who were admitted to our hospital between January 1998 and December 2000. The in-hospital and long-term prognosis was investigated in TnT-positive patients. In-hospital cardiac events were defined as death, myocardial infarction, heart failure and angina attacks during hospitalization. Long-term cardiac events were defined as death, myocardial infarction, heart failure and recurrence of angina.

Results. The incidence of in-hospital cardiac events in all patients was 30.2%. The CRP levels were higher in patients with cardiac events (0.97 ± 2.67 vs 0.53 ± 1.29 mg/dl, $p = 0.057$) but there was no significant difference between the two groups. The incidence of long-term cardiac events was 26.8%. The mean CRP level was significantly higher in patients with cardiac events than in patients without cardiac events (1.17 ± 1.86 vs 0.43 ± 1.14 mg/dl, $p = 0.098$). In TnT-positive patients (TnT > 0.1 ng/ml, 23% of all patients), the incidence of in-hospital cardiac events was 47.6% ($p < 0.0001$), significantly higher than that in all patients. TnT-positive patients with CRP levels of 0.5 mg/dl or higher (8% of all patients) had a markedly higher incidence of in-hospital cardiac events of 56.7% ($p = 0.001$) and long-term cardiac events of 46.7% ($p = 0.01$).

Conclusions. CRP levels were useful in prediction of the long-term prognosis. TnT levels were useful in prediction of in-hospital prognosis. The present study suggested the possibility that the combined use of these biological markers could predict the prognosis of patients with unstable angina at early stage and more accurately.

J Cardiol 2006 Apr; 47(4): 173-179

Key Words

■Unstable angina (C-reactive protein) ■Troponin ■Prognosis
■Coronary heart disease (acute coronary syndrome)

はじめに

不安定狭心症は臨床的には発作の誘因の変化や頻度

の増加などの増悪性変化が認められ、心筋梗塞へ進展する危険性の高い狭心症と考えられている。したがって、本症は病態に適した治療をできるだけ早く開始し、

東京女子医科大学 循環器内科: 〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1; *(現) 東京都立府中病院 循環器科: 〒183-0042 東京都府中市武蔵台2-9-2

Department of Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo; *(present) Department of Cardiology, Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital, Tokyo

Address for correspondence: TANAKA H, MD, Department of Cardiology, Tokyo Metropolitan Fuchu Hospital, Musashidai 2-9-2, Fuchu, Tokyo 183-0042; E-mail: hiro@fuchu-hp.fuchu.tokyo.jp

Manuscript received July 27, 2005; revised October 9 and December 7, 2005; accepted December 8, 2005

心筋梗塞に進展させないことが重要となる。胸痛を主訴に来院した例の中には典型的な心電図変化がなく、不安定狭心症の診断が困難な症例も存在するため、その診断とリスク判定の必要性から血液生化学検査の心筋逸脱酵素や炎症反応の測定が必要になってくる。

不安定プラークを基盤として発症する急性冠症候群の冠動脈病変局所において炎症性サイトカインの産生がプラークの不安定化に関与している可能性が示唆されている¹⁾。

炎症反応を簡便に測定できるマーカーとしてC反応性蛋白(C-reactive protein: CRP)があり、CRP高値の患者は予後不良とする報告がみられる^{2,3)}。

一方で急性冠症候群の予後のリスク判定に心筋トロポニンT(troponin T: TnT)が有用であることが一般に知られており⁴⁻⁶⁾、これらの生物学的マーカーを組み合わせることで不安定狭心症の予後をより正確に推測できる可能性が考えられる。

本研究の目的は不安定狭心症のTnT値とCRP値を測定し、院内および遠隔期予後を調査してそれらの測定値の意義と有用性について検討することである。

対象と方法

1. 対象

1998年1月-2000年12月の3年間に当院に不安定狭心症の診断で入院した重症不安定狭心症(Braunwald分類 Ⅱ型)23例中、冠動脈造影を施行し、75%以上の有意狭窄が確認された367例を対象とした。不安定狭心症の診断はBraunwaldの定義⁷⁾に基づき、1ヵ月以内に新たに出現した安静時狭心症で血中クレアチニンキナーゼの最大値が正常値の2倍以内の症例を対象とし、記載法はBraunwald分類を用いた。

2. 方法

入院時にTnT値、CRP値を測定し、それぞれの測定値と対象の臨床背景と院内予後、遠隔期予後を比較検討した。さらに、CRPのカットオフ値を0.5mg/dlとし、TnT値とCRP値を組み合わせることで予後の検討も行った。

冠動脈造影施行時期は各症例の重症度に応じて決定し、1年以内に冠動脈形成術後が施行されてその再狭窄が疑われる症例やCRP値に影響を与えらる慢性炎症性疾患、感染症の併存例は除外した。

院内および退院後の遠隔期心事故は、死亡、心筋梗

Table 1 Patient characteristics

Number of patients	367
Age(yr, mean ± SD)	65 ± 10
Male	276(75)
Braunwald type	214(58)
Diabetes mellitus	179(49)
Hypertension	259(71)
Hyperlipidemia	245(67)
CRF on hemodialysis	37(10)
Prior MI	118(32)
Prior PCI	8(23)
Prior CABG	53(14)

() %.

CRF = chronic renal failure; MI = myocardial infarction; PCI = percutaneous coronary intervention; CABG = coronary artery bypass grafting.

塞、入院を要する心不全および狭心症発作の再発と定義した。

3. 統計学的分析

統計処理は連続変数にはt検定、カテゴリー変数には²検定、正規性のない変数についてはMann-Whitney U検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。心事故回避曲線はKaplan-Meier法を用いて算出し、有意差検定はlog rank法で行った。

結 果

1. 患者背景

367例の背景は平均年齢65 ± 10歳で、男性276例、Braunwald Ⅱ型が214例、Ⅲ型が153例であった。糖尿病が179例(49%)、維持血液透析が37例(10%)であった(Table 1)。

入院後の冠動脈造影の施行時期は平均5 ± 4病日で、その冠動脈責任病変および多枝病変の頻度をTable 2に示した。

治療内容は薬物治療単独が63例(17%)、バルーン単独の冠動脈形成術例が66例(18%)、ステント使用が175例(48%)、バイパス術が63例(17%)であった。

平均在院日数は12 ± 11日で、入院中の心事故総数は111例(30.2%)、内訳は死亡が0.5%、非致死的心筋梗塞が1.6%、狭心症再発が25.3%、心不全が2.7%であった。

遠隔期予後は、追跡率98%で平均追跡期間は554 ±

Table 2 Angiographic characteristics

Left main coronary artery	14(4)
Left anterior descending artery	151(41)
Left circumflex artery	77(21)
Right coronary artery	107(29)
Saphenous vein graft	18(5)
Multivessel disease	165(45)

() %.

Table 3 In-hospital and long-term cardiac events

In-hospital total events(<i>n</i> = 367)	111(30.2)
Death	2(0.5)
MI	6(1.6)
Recurrent angina	93(25.3)
HF	10(2.7)
Long-term total events(<i>n</i> = 365)	98(26.8)
Death	6(1.6)
MI	9(2.5)
Recurrent angina	76(20.8)
HF	7(1.9)

() %.

HF = heart failure. Other abbreviation as in Table 1.

187日であった。退院後の心事故発生は総数98例(26.8%)で、内訳は死亡が1.6%、心筋梗塞が2.5%、狭心症再発が20.8%、心不全が1.9%であった(Table 3)。

2. 心筋トロポニンT値での検討

TnT陽性(TnT \geq 0.1 ng/ml)103例とTnT陰性(TnT < 0.1 ng/ml)86例の2群間で背景、院内予後および遠隔期予後を検討した。

1) 患者背景 (Table 4)

両群間で年齢、性には差はなかったが、Braunwald型がTnT陽性群で有意に多かった。冠危険因子の頻度や治療歴に差はなかった。

2) 院内予後および遠隔期予後 (Table 5)

TnT陽性群で院内心事故の発生が有意に高く、その内容は心筋梗塞の発症と狭心症再発が高かった。遠隔期心事故はTnT陽性群、陰性群間で差は認められなかった。

Table 4 Patient characteristics (TnT)

	TnT value		<i>p</i> value
	(-)	(+)	
	< 0.1 ng/ml (<i>n</i> = 103)	\geq 0.1 ng/ml (<i>n</i> = 86)	
Age(yr, mean \pm SD)	65 \pm 10	65 \pm 12	0.42
Male	72(70)	68(79)	0.15
Braunwald type	59(57)	64(74)	0.014
Hypertension	77(75)	59(69)	0.34
Hyperlipidemia	78(76)	54(63)	0.06
Diabetes mellitus	54(52)	39(45)	0.33
Prior MI	32(31)	26(30)	0.90
Prior PCI	15(15)	14(16)	0.74
Prior CABG	13(13)	11(13)	0.99

() %.

TnT = troponin T. Other abbreviations as Table 1.

Table 5 In-hospital and long-term cardiac events (TnT)

	TnT value		<i>p</i> value
	(-)	(+)	
	< 0.1 ng/ml (<i>n</i> = 103)	\geq 0.1 ng/ml (<i>n</i> = 86)	
In-hospital events	21(20.4)	41(47.6)	< 0.0001
Death	0	2(2.3)	0.11
MI	0	4(4.7)	0.026
Angina pectoris	19(18.4)	32(37.2)	0.003
HF	2(1.9)	3(3.4)	0.51
Long-term events	27(26.2)	27(31.4)	0.58
Death or MI	7(6.8)	5(6.0)	0.59
Angina pectoris	17(16.5)	32(38.0)	0.74
HF	3(2.9)	3(3.6)	0.89

() %.

Abbreviations as in Tables 1, 3, 4.

3. C反応性蛋白値での検討

1) 院内心事故

平均CRP値を心事故発生群と非発生群で比較した。心事故発生群で高値であったが、有意差は認められなかった(Fig. 1)。

2) 遠隔期心事故

遠隔期心事故発生群では平均CRP値が非発生群に比較して有意に高かった(Fig. 1)。

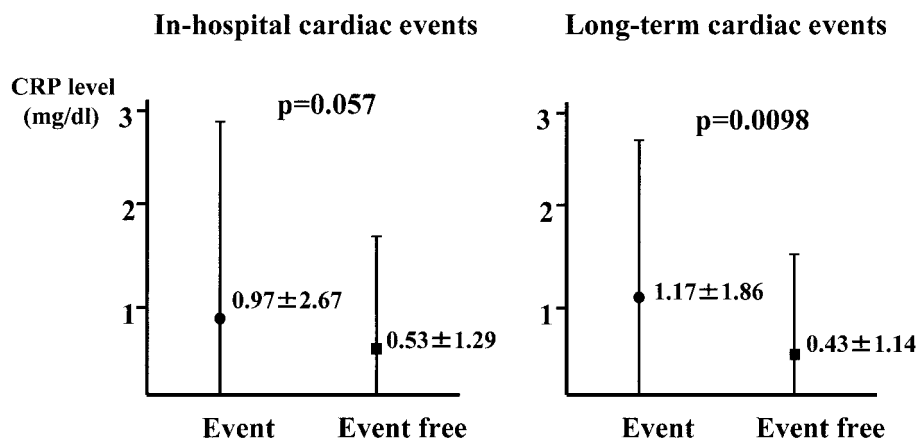


Fig. 1 Baseline CRP
CRP = C-reactive protein.

Table 6 In-hospital and long-term cardiac events(CRP + TnT)

	TnT ≥ 0.1 ng/ml and CRP ≥ 0.5 mg/dl (n = 30)	TnT < 0.1 ng/ml and/or CRP < 0.5 mg/dl (n = 159)	p value
In-hospital events	17(56.7)	45(28.3)	0.001
Death	2(6.7)	0	0.008
MI	2(6.7)	3(1.9)	0.12
Angina pectoris	9(30.0)	40(25.1)	0.47
HF	4(13.7)	2(1.3)	0.004
Long-term events	14(46.7)	40(25.1)	0.01
Death or MI	3(10.0)	8(5.0)	0.12
Angina pectoris	10(33.3)	29(18.2)	0.03
HF	1(3.3)	3(1.9)	0.54

() %.

Abbreviations as in Tables 1, 3, 4, Fig. 1.

4. 心筋トロポニンT値とC反応性蛋白値での検討
TnTとCRPを組み合わせる予後の検討を行った。

TnT値 ≥ 0.1 ng/ml かつCRP値 ≥ 0.5 mg/dlの群(陽性群 30例)とそれ以外の群(TnT値 < 0.1 ng/ml かつCRP < 0.5 mg/dl; 陰性群 159例)の2群間で院内心事故発生率を検討した。陽性群で56.7%と高率で死亡および心不全の合併が多かった(Table 6)。

遠隔期の心事故発生率は陽性群で46.7%(p = 0.01)と多く、内訳では狭心症再発が高率であった。

Kaplan-Meier法を用いて退院後の予後を検討したが、陽性群で心事故発生が有意に高率であった(Fig. 2)。

考 察

TnTは収縮調節蛋白の一つであり、心筋障害発生後約4時間で上昇し長期間血液中に遊離される。また、クレアチニンキナーゼに比べて心筋に特異的である

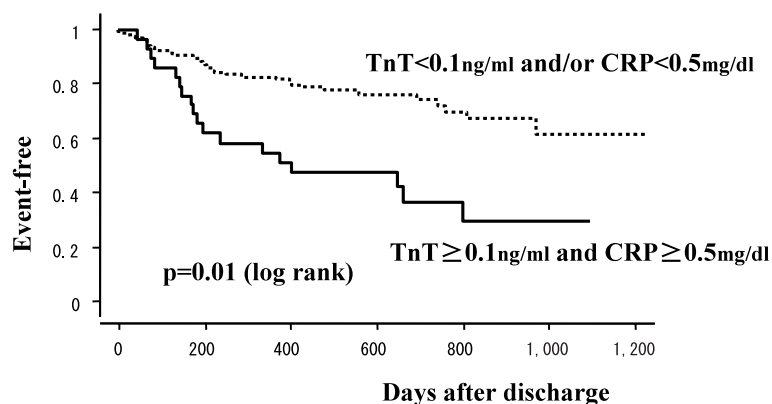


Fig. 2 Kaplan-Meier analysis(CRP + TnT)
Abbreviations as in Table 4, Fig. 1.

め、感度、特異度ともに高い検査として普及しており⁸⁾、American College of Cardiology/American Heart Associationにおけるガイドラインにおいても初期診断のための生化学検査診断法として挙げられている⁹⁾。

また、リスクの層別化にも有用であると考えられていて、Hammら¹⁰⁾はCUPURER studyにおいてTnT陽性例は心血管事故のハイリスク群であるとしている。

Ohmanら⁶⁾もGUSTO- aの中で急性冠症候群症例の入院時TnT値は30日以内死亡率の独立した寄与因子であることを示している。

一方、炎症や悪性腫瘍などの組織障害により活性化された単球・マクロファージから分泌される炎症性サイトカインを介して産生されるCRPは炎症マーカーとして広く知られている。近年ではCRP自体がさまざまなサイトカインや接着因子を介してプラークの不安定化に影響を与えているといわれ¹¹⁾、Liuzzoら¹²⁾は重症不安定狭心症においてもCRPが0.3mg/dl以上では、それ未満の症例と比べて早期心事故を効率に発症すると報告している。

最近になりさまざまな生物学的マーカーを組み合わせることによって、不安定狭心症や非Q波梗塞の予後を検討する試みが行われている。短期的予後については急性冠症候群の発症14日以内の予後をTnTとCRPで検討したMorrowら¹³⁾の報告や不安定狭心症の72時間以内の心血管事故について検討したHeeschenら¹⁴⁾の報告がある。長期予後についても、不安定狭心症と非Q波心筋梗塞の6ヵ月後の予後を心筋トロポニンIとCRPで検討したde Winterら¹⁵⁾の報告がある。

今回我々は、不安定狭心症の診断で入院した連続423例のうち、入院時のTnTとCRPを測定しえた189例の院内予後と遠隔期予後を検討したが、心事故発生率についてみるとHammらやOhmanらの報告と同様、TnT陽性例は院内予後が悪い傾向にあった。さらに、Liuzzoらやde Winterらの報告に基づき、CRPが0.5mg/dlをカットオフ値とし、TnT陽性例でかつCRP高値例を検討したところ、心事故発生率がいずれも低値な症例と比較し、57%と高い結果であった。

一方、遠隔期予後についてはCRP高値例にのみ悪い傾向があった。

TnT値が高い症例は冠動脈プラークの破綻により、閉塞性血栓が発生して心筋障害が起こるために上昇す

ると考えられる。したがって、TnTは急性期の心血管事故を予測することが可能であり、我々の検討結果からもそれが明らかであった。Ridkerら¹⁶⁾はプラバスタチンの投与によりCRPの減少と心血管事故の低下がもたらされることを明らかにしており、CRPの上昇は炎症性プラークの存在を間接的に示しているものと考えられる。我々の検討でもCRP高値例は遠隔期の心事故発生率が高く、とくに狭心症の再発が多いという結果であった。

また、今回の検討で短期的予後の予測可能なTnTと遠隔期予後を予測できる可能性があるCRPを組み合わせることで、短期、長期を含めた不安定狭心症の相対的な予後の推測に役立つ可能性があると考えられた。

本研究の限界としてTnTとCRP両方の測定値での検討は対象367例中189例のみであったこと、また対象が1998-2000年の症例であり、当時は不安定狭心症の治療方針として早期保存的治療が主であったことが挙げられる。

このことは入院後冠動脈造影を施行している期間が平均5±4病日と長く、院内心事故の発生が多かったことから推測できる。さらに遠隔期に狭心症再発例が多かった理由として、急性期治療で薬物治療選択例が多数含まれており、入院中には狭心症の管理ができていた症例が退院後悪化している可能性があることと、急性期に施行した冠動脈形成術の再狭窄による狭心症例も含まれている可能性があることが考えられた。

今後の検討課題として不安定狭心症の治療法で早期侵襲的治療法が選択され、さらに再狭窄も少ないと思われる薬物抽出ステントが使用できるようになった時期での検討も必要と思われる。

結 論

- 1) TnT陽性例は院内予後が不良であったが、遠隔期予後に差はなかった。
- 2) 遠隔期予後不良例では平均CRP値が高かった。
- 3) TnT陽性でCRPが0.5mg/dl以上の症例では院内予後、遠隔期予後ともに不良であった。
- 4) TnTは院内予後を推測し、CRPは院内および遠隔期予後を推測できる可能性が示唆された。

要 約

目的: 炎症性マーカーとして知られているC反応性蛋白(CRP)と急性冠動脈症候群の予後のリスク判定に用いるトロポニンT(TnT)を組み合わせることで評価することにより, 不安定狭心症患者の予後をより正確に推測できる可能性が考えられる. 重症不安定狭心症患者におけるCRPおよびTnTと病態, 予後との関連を検討した.

方法: 1998年1月 - 2000年12月に入院した重症不安定狭心症患者(Braunwald分類 型, 型) 367例を対象とし, 入院時CRPと予後への影響を検討した. また, TnT陽性例の院内および遠隔期予後への影響も検討した. 院内心事故は入院中の死亡, 心筋梗塞, 心不全および狭心症発作, 遠隔期心事故は死亡, 心筋梗塞, 心不全および狭心症再発と定義した.

結果: 対象の院内心事故発生率は30.2%であり, 平均CRPは発生群が 0.97 ± 2.67 mg/dl, 非発生群が 0.53 ± 1.29 mg/dl($p = 0.057$)と, 発生群のCRPが高値例であったが, 有意差はみられなかった. 遠隔期心事故発生率は26.8%で, 発生群のCRPは 1.17 ± 1.86 mg/dlと, 非発生群の 0.43 ± 1.14 mg/dl($p = 0.0098$)と比べて有意に高かった. TnT陽性(TnT > 0.1ng/ml; 全例の23%)における院内心事故発生率は47.6%($p < 0.0001$)と有意に高率で, 遠隔期心事故発生率は31%($p = 0.058$)であった. TnT陽性でCRPが0.5mg/dl以上の例(全例の8%)での院内心事故発生率は56.7%($p = 0.001$), 遠隔期心事故発生率は46.7%($p = 0.01$)と著明に高率であった.

結論: CRPは遠隔期予後の判定に有用であり, TnTは院内予後の判定に有用であった. これらの生物学的マーカーを組み合わせることで評価することにより, 不安定狭心症の予後を早期により的確に判定できる可能性が示唆された.

J Cardiol 2006 Apr; 47(4): 173 - 179

文 献

- 1) Cusack MR, Marber MS, Lambiase PD, Bucknall CA, Redwood SR: Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 1917 - 1923
- 2) Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; **336**: 973 - 979
- 3) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; **342**: 826 - 843
- 4) Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jorgensen 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
- 5) Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E: Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1342 - 1349
- 6) 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: Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. *N Engl J Med* 1996; **335**: 1333 - 1341
- 7) Braunwald E: Unstable angina: A classification. *Circulation* 1989; **80**: 410 - 414
- 8) Muller-Barrorff M, Freitag H, Scheffold T, Remppis A, Kubler W, Katus HA: Development and characterization of a rapid assay for bedside determinations of cardiac troponin T. *Circulation* 1995; **92**: 2869 - 2875
- 9) Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE, Steward DE, Theroux P, Alpert JS, Eagle KA, Faxon DP, Fuster V, Gardner TJ, Gregoratos G, Russell RO, Smith SC Jr, for the ACC/AHA Task force: ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**: 970 - 1061
- 10) Hamm CW, Heesch C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML, for the CUPTURE study investigators: Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 1999; **340**: 1623 - 1629
- 11) Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET: Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; **102**: 2165 - 2168
- 12) Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A: The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable

- angina. *N Engl J Med* 1994; **331**: 417 - 424
- 13) Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E: C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 1460 - 1465
- 14) Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML: Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: A comparative analysis: Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 1535 - 1542
- 15) de Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, Koster RW, Gorgels JP, Schouten Y, Hoek FJ, Sanders GT: Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999; **42**: 240 - 245
- 16) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E, for the Cholesterol and Recurrent Events(CARE) Investigators: Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; **100**: 230 - 235