

透析患者における心機能評価 —血清トロポニンI値と経胸壁心エコー図を用いて—

Evaluation of Cardiac Function in Patients with Hemodialysis Using the Serum Level of Troponin I and the Parameter of Transthoracic Echocardiography

川原 久美子^{1,*} 川崎 俊博¹ 前田 久美子¹ 宮花 礼子¹ 佐藤 弘² 中西 弘毅³ 金田 和久⁴ 河野 靖⁴
久保 知一郎⁴ 福田 祥大⁴ 實正 哲⁴ 田口 晴之⁴ 島田 健永³ 吉川 純一⁵

Kumiko KAWAHARA^{1,*}, Toshihiro KAWASAKI¹, Kumiko MAEDA¹, Reiko MIYAHANA¹, Hiroshi SATO²,
Koki NAKANISHI, MD³, Kazuhisa KANEDA, MD⁴, Yasushi KONO, MD, PhD⁴, Tomoichiro KUBO, MD, PhD⁴,
Shota FUKUDA, MD, PhD⁴, Satoshi JISSHO, MD, PhD⁴, Haruyuki TAGUCHI, MD, PhD⁴,
Kenei SHIMADA, MD, PhD, FJCC³, Junichi YOSHIKAWA, MD, PhD, FJCC⁵

¹大阪掖済会病院検査室, ²同 臨床工学技士室, ³大阪市立大学大学院循環器病態内科学, ⁴大阪掖済会病院心臓血管内科, ⁵西宮渡辺心臓・血管センター

要 約

- 目的** 透析患者において、トロポニンIが左室収縮能の指標や各心機能の指標と相関するかどうか経胸壁心エコー図と比較して検討を行った。
- 方法** 当院で慢性維持透析を行っている患者41名(男性28名, 平均年齢69±11歳)を対象とした。なお, 急性冠症候群, 急性心不全, 中等度以上の弁膜症, 心房細動は除外した。トロポニンIの測定にはアボットジャパン社製の「アーキテクト®・トロポニンI ST」を用いた。トロポニンIの測定値0.032 ng/mlをカットオフ値として低値群と高値群の2群に分け, 経胸壁心エコー図から得られた値と関連があるか比較検討を行った。
- 結果** トロポニンIの測定値を0.032 ng/mlをカットオフ値として2群に分けたところ, 低値群は25例, 高値群は16例であった。LVDd, E, E/E'は両群で有意差はなかった。LVDs, LVEF, LAD, A, DCT, E', LAVI, LVMIは両群で有意差を認めず。LVEF, E', LVMIはトロポニンIと良好な相関を示した。
- 結論** 透析患者においてトロポニンIが左室収縮能の指標や各心機能の指標と相関する可能性が示された。今後トロポニンIはACSの予測マーカーのみならず透析患者の心機能マーカー, ひいては将来のイベント予知のサロゲートマーカーとなりうる可能性が示唆された。

<Keywords> トロポニン 心筋障害
心エコー法 (経胸壁) 心筋マーカー
透析

J Cardiol Jpn Ed 2013; 8: 26 – 30

目 的

トロポニン複合体は筋原線維の細いフィラメントに存在する蛋白質でトロポニンI, トロポニンTおよびトロポニンCの3つのサブユニットから構成されている。現在これらのサブユニットのうち, 心筋トロポニンI (分子量22.5 kDa) と心筋トロポニンT (分子量37 kDa) に対する特異性の高い高感度

測定系が開発され, 日常臨床で用いられている。

心筋トロポニンIと心筋トロポニンTはともに心筋特異性が高く, クレアチンキナーゼ (creatin kinase : CK) やそのMBアイソザイム (CK-MB) などの従来の心筋傷害マーカーにより検出できなかった不安定狭心症患者の微小心筋傷害を診断することが可能である。血中心筋トロポニンI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¹⁻³⁾。近年, トロポニンIの高感度測定が可能となり, 急性冠症候群 (acute coronary syndrome : ACS) や微小心

*大阪掖済会病院検査室

550-0022 大阪市西区本町2-1-10

E-mail: kens01@osaka-ekisaikai.jp

2012年4月19日受付, 2012年5月23日改訂, 2012年6月1日受理

筋障害の診断などにその有用性がさらに期待されている。しかしながら、腎機能障害患者ではトロポニンが高値を示す場合があり、トロポニンIとTでは腎機能の影響の受け方が違う⁴⁾などの報告もあるが、透析患者での有用性はほとんど検討されていない。一方、新規に透析を導入する患者の63%以上が冠動脈狭窄を有していた⁵⁾という報告があるなど、透析患者の冠動脈疾患罹患率は高い。透析患者において心筋障害の診断は重要であり、トロポニンなど心筋マーカーの必要性は高いと考えられる。

さらに近年、臨床試験において心筋トロポニンがACSだけでなく、慢性心不全患者や慢性腎不全患者の予後評価に有用であることが示されている⁶⁻¹¹⁾。

そこで今回われわれは、透析患者においてトロポニンIが左室収縮能の指標や各心機能の指標と相関するかどうか、経胸壁心エコー図と比較して検討を行った。

対象と方法

1. 対象

当院で慢性維持透析を行っている患者41名(男性28名, 平均年齢 69 ± 11 歳)を対象とした。なお、急性冠症候群、急性心不全、中等度以上の弁膜症、心房細動は除外した。

2. 方法

1) トロポニンIの測定

透析前に採血した検体で測定を行った。血中トロポニンI測定試薬「アーキテクト[®]・トロポニンI ST」を用い、全自動化学発光免疫測定装置 ARCHTECT[®]アナライザー-i1000 SR (アボットジャパン(株))でトロポニンIの測定を行った。

2) 経胸壁心エコー図の測定

透析前に経胸壁心エコー図法を施行した。超音診断装置は Vivid 7 Dimension (GE Healthcare), M4Sセクタ型探触子(2~4 MHz)を使用した。経胸壁心エコー図のBモード計測項目は、左室拡張末期径(LVDd)・左室収縮末期径(LVDs)・左室駆出率(LVEF)・左房径(LAD)・左房容積(LAV)とし、ドプラー計測項目は、拡張早期波(E)・心房収縮波(A)・E波減衰時間(DCT)・拡張早期僧帽弁輪速度(E')・拡張早期波拡張早期僧帽弁輪速度比(E'/E')とした。心腔の大きさや収縮能の計測は米国心エコー図学会(American Society of Echocardiography: ASE)の推奨する方法に基づいて、主

に断層法から得られた2次元画像上で行った。また拡張能に関する計測も同様にASEの方法に準拠したドプラー法で行った。

左室心筋重量(LVM)はMモード心エコー図法を用いた方法で算出した¹²⁾。

LAV・LVMは体表面積(BSA)で補正して、それぞれ左房容積係数(LAVI)、左室心筋重量係数(LVMI)を求めた。

トロポニンIの測定値を本法のInternational Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)のガイダンスに基づいた実効感度である0.032 ng/mlをカットオフ値として^{13,14)}低値群と高値群の2群に分けた。統計的な差はStudent t検定(両側検定)によって確認し、 $p < 0.05$ をもって統計的に有意であると判断した。

結果

トロポニンIの測定値を0.032 ng/mlをカットオフ値として2群に分けたところ低値群は25例、高値群は16例であった。

患者背景ならびに各測定結果を表1に示す。LVDd, E, E/E'は両群で有意差はなかった。LVDs, LVEF, LAD, A, DCT, E', LAVI, LVMIは両群で有意差を認めた。

トロポニンIとLVEF, E', E/E', LVMIの相関結果を図1~4に示す。LVEF, E', LVMIはトロポニンIと良好な相関を示した。

考察

心筋トロポニンはESC/ACCの急性心筋梗塞の診断基準に記載され¹³⁾、急性心筋梗塞の新基準として一般的に使用されている。

心筋トロポニンはACSの診断、予後予測¹⁵⁻¹⁷⁾に際し、マーカーとして有用であるという報告以外にも、最近では拡張型心筋症などの非虚血性疾患における心不全患者でも急性期に急上昇し、数日間高値をとるとの報告もある¹⁸⁾。また、治療経過中にトロポニンT陽性が持続する拡張型心筋症患者の予後は不良であるとの報告もあり¹⁹⁾、トロポニンが心不全の予測マーカーに利用できるとの報告が最近相次いでいる。

透析患者は、心血管死が一般人と比べて10~20倍多く、その内訳も心不全(25.2%)、心筋梗塞(3.0%)、突然死(4.7%)、と心臓死が28.2%を占めている²⁰⁾。

現在、透析患者の心機能評価のマーカーとしてはBNPやNT-proBNP、h-ANPが利用されているが、どのマーカーを

表1 患者背景.

項目	低値群 (n=25)	高値群 (n=16)	p value
年齢 (歳)	68 ± 12	72 ± 10	n.s.
性別, 男 (n, %)	16 (64%)	12 (75%)	n.s.
糖尿病 (n, %)	14 (56%)	9 (56%)	n.s.
冠動脈疾患あり (n, %)	2 (8%)	5 (31%)	< 0.05
透析導入期間 (カ月)	83 ± 110	51 ± 53	n.s.
透析導入原因疾患			
糖尿病 (n, %)	14 (56%)	8 (50%)	
慢性糸球体腎炎 (n, %)	3 (12%)	2 (13%)	
慢性腎不全 (n, %)	0 (0%)	1 (6%)	
腎硬化症 (n, %)	0 (0%)	2 (13%)	
アルポート症候群 (n, %)	1 (4%)	0 (0%)	
原因不明 (n, %)	7 (28%)	3 (19%)	
トロポニンI (ng/ml)	0.011 ± 0.007	0.086 ± 0.042	< 0.05
エコー所見			
LVDd (mm)	43.3 ± 4.6	46.5 ± 6.1	n.s.
LVDs (mm)	24.4 ± 3.8	31.2 ± 6.6	< 0.05
LVEF (%)	63.8 ± 3.2	51.1 ± 10.6	< 0.05
LAD (mm)	35.9 ± 5.7	41.9 ± 3.5	< 0.05
E (cm/s)	61.3 ± 18.1	56.3 ± 20.3	n.s.
A (cm/s)	92.0 ± 19.3	77.8 ± 16.2	< 0.05
DCT (ms)	258 ± 63	219 ± 34	< 0.05
E' (cm/s)	4.9 ± 1.0	4.0 ± 1.1	< 0.05
E/E'	12.8 ± 3.7	14.5 ± 4.4	n.s.
LAVI (ml/m ²)	22.3 ± 7.6	31.6 ± 7.6	< 0.05
LVMI (g/m ²)	98.0 ± 25.1	125.9 ± 37.3	< 0.05

使用するかはまだまだ議論の余地があり、トロポニンについても透析患者での重要性は確立されていないのが現状である。今回の検討では、透析患者においてトロポニンIと経胸壁心エコー図から得られた心機能とで良好な相関が得られた。

近年トロポニンの高感度化が進み、あらゆるメーカーから試薬が発売されている。この動きは今後ますます加速していくものと思われる。透析患者の心機能評価マーカーとしてBNPやNT-proBNPがよく利用されているが、腎臓から排泄

されるため腎不全患者では高値になるとの報告もある²¹⁾。トロポニンIとトロポニンTにおいても腎機能の影響の受け方の違い、メーカー間差についての検討はまだまだ十分されていない。これらのこともふまえ、今後は心機能評価として使用するためのカットオフ値設定を検討することが必要であると思われる。

今回使用した試薬は血清、EDTA血漿、ヘパリン血漿での測定が可能であり、4℃の保管条件下では72時間安定している。安定性も高いため¹⁵⁾、通常の定期採血時の検体を使用す

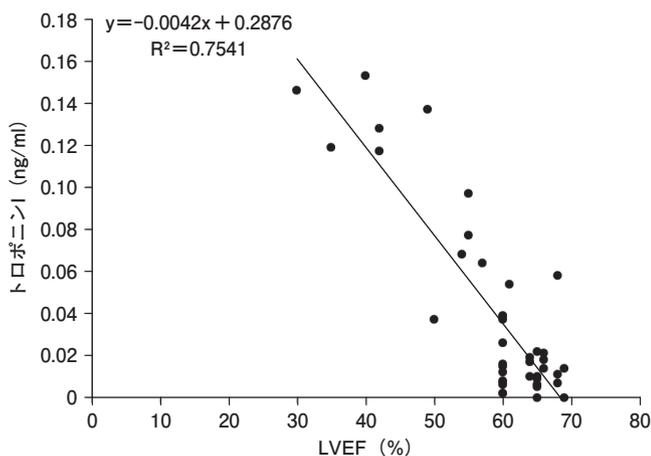


図1 トロポニンIとLVEFの相関.

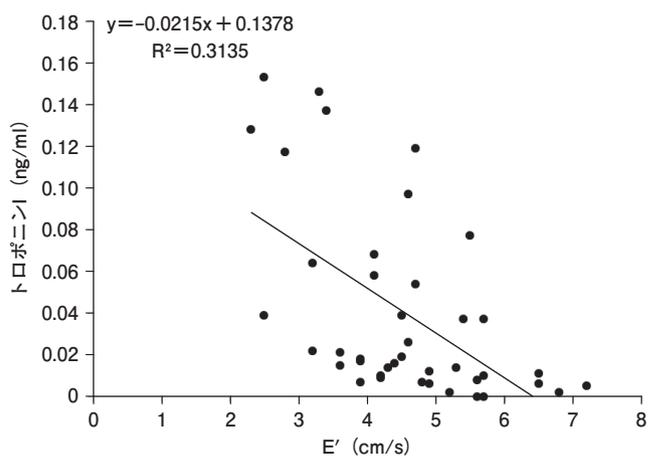


図2 トロポニンIとE'の相関.

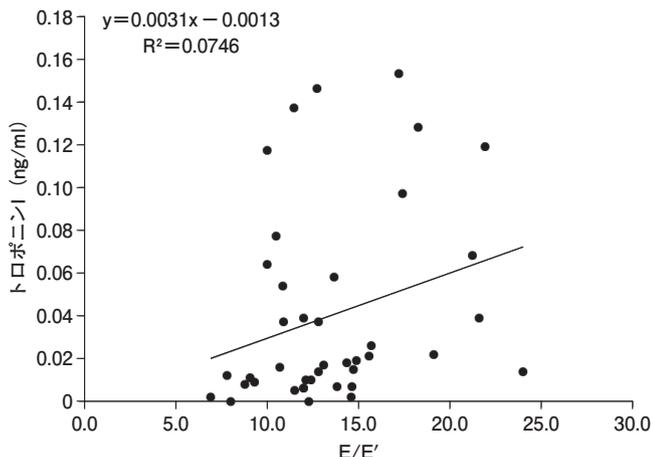


図3 トロポニンIとE/E'の相関.

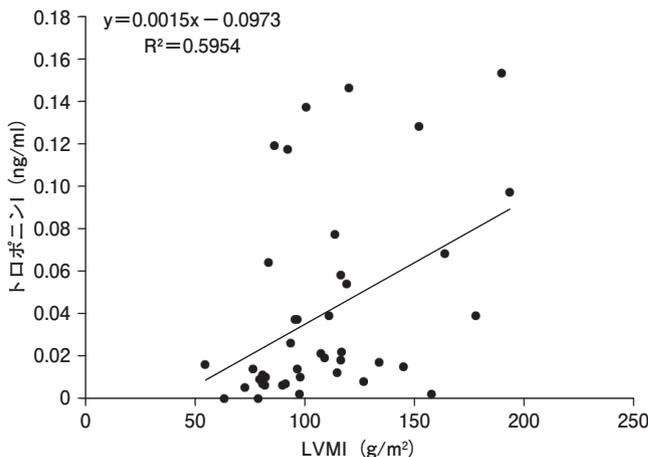


図4 トロポニンIとLVMIの相関.

ることができ利便性にも優れていると思われる。

トロポニンの高感度測定が可能となったことにより、トロポニンIの有用性はより高まっていくと思われる。今後トロポニンが透析患者の心機能評価マーカー、ひいては将来のイベント予知のサロゲートマーカーとなりうることが示唆された。

また、トロポニンIの経時的な変化をとらえることは重要であり、透析患者でトロポニンIの基礎値を把握しておくことにより、経過観察中の心筋障害の指標や心不全の発症予防に利用できる可能性があると思われる。今後は長期予後の追跡も行い、さらなる多人数で検討を加えていく必要がある。

結 論

透析患者をトロポニンIの値で2群に分け、トロポニンIと経胸壁心エコー図で得られた指標の比較を行ったところ、LVDs, LVEF, LAD, A, DCT, E', LAVI, LVMIで有意差を認めた。

透析患者においてトロポニンIが各種心機能指標と相関する可能性が示された。今後トロポニンはACSの予測マーカーのみならず透析患者の心機能マーカー、ひいては将来のイベント予知のサロゲートマーカーとなりうる可能性が示唆された。

文献

- 1) 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 Cardiol* 2000; 36: 959–969.
- 2) Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634–2653.
- 3) Thygesen K, Alpert JS, White HD; Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525–2538.
- 4) Lippi G, Tescitore N, Montagnana M, Salvagno GL, Lupo A, Guidi GC. Influence of sampling time and ultrafiltration coefficient of the dialysis membrane on cardiac troponin I and T. *Arch Pathol Lab Med* 2008; 132: 72–76.
- 5) Joki N, Hase H, Nakamura R, Yamaguchi T. Onset of coronary artery disease prior to initiation of haemodialysis in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 718–23.
- 6) 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.
- 7) Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactmanet 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.
- 8) Ishii J, Ozaki Y, Lu J, Kitagawa F, Kuno T, Nakano T, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Matsui S, Oshima H, Nomura M, Ezaki K, Hishida H. Prognostic value of serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein relative to cardiac troponin T on admission in the early hours of acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005; 51: 1397–1404.
- 9) Isii 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) 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.
- 11) Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem* 2004; 50: 2279–2285.
- 12) Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, Reichel N. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 450–458.
- 13) 戸田圭三, 岩崎敏明, 藤原義久, 鷹津良樹, 佐藤幸人. 高感度心筋トロポニンT測定試薬の性能評価と新たな可能性. *医学と薬学* 2009; 62: 331–340.
- 14) 菲澤慎也, 畠山麻梨子, 松山俊介, 小林大介, 辻直樹, 渡辺直樹. 血中トロポニンI測定試薬「アーキテクト・トロポニンI ST」の基本性能に関する検討. *日本臨床検査自動化学学会誌* 2006; 31: 848–852.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) Seto 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.
- 19) Seto 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; 109: 369–374.
- 20) 日本透析医学会統計調査委員会. 2010年末の慢性透析患者に関する基礎集計. 図説わが国の慢性透析療法の現状, 東京: 日本透析医学会; 2010. p. 17.
- 21) Tsutamoto T, Sakai H, Ishikawa C, Fujii M, Tanaka T, Yamamoto T, Takashima H, Ohnishi M, Wada A, Horie M. Direct comparison of transcardiac difference between brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal pro-BNP in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 667–673.