

令和 6 年 6 月 14 日現在

機関番号：33916
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2023
課題番号：18K08902
研究課題名（和文）救急外来で急性心筋梗塞の安全な除外を支持するトロポニンとリスクスコアの実証研究

研究課題名（英文）An Empirical Study of Safe Exclusion of Acute Myocardial Infarction Based on High-Sensitivity Troponin and Risk Prediction Scores in the Emergency Department

研究代表者
岩田 充永（Iwata, Mitsunaga）

藤田医科大学・医学部・教授

研究者番号：10799464
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：高感度心筋トロポニンを用いた連続測定法による非ST上昇急性心筋梗塞診断のスコアリングレビューでは、特定2アッセイが証拠の大多数を占め、多くの方法論的問題点が認められた。高齢者、腎障害患者におけるデータが不足していた。欧州心臓病学会の0/1時間迅速プロトコルを検討したネットワークメタアナリシスではアッセイの種類に関係なく本法は高い精度で同等に運用できると評価した。新しいアッセイ法のほうがより優れた結果を示す可能性が示唆されたが証拠は不十分であり、さらなる検証が必要である。当施設で実施した妥当性検証研究でも特定のアッセイに限られるが同様の結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本結果によって、欧州心臓学会が提唱する高感度トロポニン連続法を使用した非ST上昇急性心筋梗塞を診断する迅速プロトコルはアッセイの種類に拘らず、救急外来での安全な疾患除外に貢献し得ることが示唆された。アッセイ間の直接比較は全てのアッセイで十分に実施されておらず、ネットワークメタアナリシスによる直接・間接エビデンスの統合解析によりこれらの包括的な統合評価が可能となった。また、迅速プロトコルはアジアでは十分な検証が実施されていなかったが、アッセイは1種類に限定されるもの、当施設による一次研究のデータは欧州でルチーンで運用されている診断アルゴリズムが本邦でも安全に適応できる可能性を示唆した。

研究成果の概要（英文）：In our scoping review of the accuracy of serial measurement of high-sensitivity cardiac troponins for diagnosing non-ST-segment elevation acute myocardial infarction revealed that two specific assays dominated the existing evidence and raised a number of methodological concerns. Data on older patients and patients with renal impairment were particularly limited. A network meta-analysis of diagnostic accuracy of the 0/1-hour rapid protocol proposed by the European Society of Cardiology (ESC) showed almost comparable test accuracy with high sensitivity regardless of the assay used. Newer assays may yield more favorable outcomes, yet the evidence still remains insufficient and further validation is warranted. A validation study of the ESC 0/1-hour rapid protocol conducted at our institution yielded comparable results.

研究分野：救急医学

キーワード：高感度トロポニン連続測定法 非ST上昇急性心筋梗塞 スコアリングレビュー ネットワークメタアナリシス 診断精度研究

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

急性冠症候群は急激な冠動脈狭窄による心筋虚血・壊死を起し、不安定狭心症から急性心筋梗塞までのスペクトラムを含む致死的となりうる心疾患概念である。急性心筋梗塞は発症から病院到着までの院外死亡率が高く、本邦では病院到着後も急性期死亡率は最大 10%であり、正確で安全な早期診断戦略の確立が重要である。

2010年に高感度トロポニン・アッセイ (hs-cTn) が報告され、トロポニン T とトロポニン I に対する hs-Tn アッセイが臨床応用されている。さらに、トロポニンを 1 回のみ測定する単回測定法に加え、欧州では初回測定から 1~3 時間後に再測定する連続測定法が提唱され、欧州循環器学会 (ESC) の 2015 年ガイドラインでも連続測定法に基づく診断除外が推奨されるようになった。しかし、トロポニン連続測定法によって単回測定法と比較してどのように診断精度が変化するのか、さらには異なる特定のトロポニンアッセイ間の優劣に関しては明らかでなかった。また、ESC のルールアウト/ルールインプロトコルはアジア諸国での十分な検証が未実施であった。

2. 研究の目的

本研究の目的は第一に hs-cTn の連続測定法の既報研究に焦点を絞り、システマティック・レビューの方法を用いて診断精度に関する最新のエビデンスを整理することにあつた。具体的には、スコوپingleレビューの方法でエビデンスの背景と全体性を包括的に評価し、連続法の種々のアルゴリズム、診断精度研究のデザインとバイアス、さらに単回法と診断精度の変化について検討しエビデンス・ギャップを同定することを目的とした。さらに、この包括的なエビデンス評価からこれまでに使用可能な全ての hs-cTn アッセイ間の比較精度に着目し、診断精度のネットワークメタアナリシスの方法で定量的な評価を行う事を目的とした。

一方、藤田医科大学病院の救急外来 (ED) にて診療を受ける急性冠症候群が疑われる胸痛で受診した患者に対して前方視的データベースを構築し、ESC ガイドラインで推奨されている hs-cTn を使用した 0-1 時間アルゴリズムを使用し、非 ST 上昇急性心筋梗塞 (NSTEMI) を診断する検査精度を評価、本邦における妥当性を検証し、わが国での急性冠症候群診断マネジメントに役立つエビデンス・ベースを創出することがもう一つの目的であった。

3. 研究の方法

下記のスコوپingleレビューおよびシステマティック・レビューの方法については PROSPERO に登録し (CRD42018106379)、完全版はピアレビュージャーナルにて査読を得て公開した。

スコوپingleレビュー

2006 年 1 月 ~ 2021 年 11 月に発表された報告で、ED で NSTEMI が疑われる胸痛などを呈する患者に対して複数回の hs-cTn 検査を行い診断精度を評価した研究について、文献検索を行った。データベースについては MEDLINE、EMBASE、Science Citation Index、Cochrane Database of Systematic Reviews、CENTRAL を含む複数のデータベースを検索した。適格性については二重スクリーニングを実施し、最終的な適格性の評価も 2 重で実施した。研究のデザイン、使用された hs-cTn と測定したタイミング、検査アルゴリズムの構築法、患者の組み入れ方法と患者特性、評価されたアウトカムの評価方法についてデータを 2 重抽出し、結果はスコوپingleレビューの方法で統合解析した。

比較精度のシステマティック・レビューとネットワークメタアナリシス

文献検索については上記スコوپingleレビューで実施した検索結果を 2023 年 12 月 31 日までアップデートした。ED で NSTEMI が疑われた患者において、ESC のルールアウト/ルールインプロトコルを使用し、最低 2 種類の hs-cTn を比較した完全なペアデザインの診断精度研究を適格とした。適格性については二重スクリーニングと適格性の二重評価を実施、研究・検査・患者特性および診断精度に関する定量データについては独立二重抽出を行った。バイアスリスクの評価は QUADAS-2 および QUADAS-C を使用して独立二重評価を行った。データは、Owen らの診断精度のベイジアンランダム効果ネットワークメタアナリシスモデルを用いて統合した。感度分析として不完全な参照基準をベイジアン潜在クラスモデルにて補正したネットワークメタアナリシスも実施した。エビデンスの確実性については有病率 10% の典型的な ED コホートを想定し、診断精度研究に関する GRADE 法を用いて評価した。

藤田医科大学 ED 胸痛コホートによる診断精度の検証

藤田医科大学の ED を受診した胸痛患者を対象に hs-cTn を用いた ESC0/1 時間ルールアウト/ルールインプロトコルを検証した。hs-cTn アッセイは ADVIA Centaur High-Sensitivity Troponin I Assay (Siemens Healthcares, Erlangen, Germany) を使用し、ED 来院時とその 1 時間後の 2 回測定した。患者は ESC0/1 時間アルゴリズムに従って 3 群 (ルールアウト [低リスク]、経過観察 [中等度リスク]、ルールイン [高リスク]) に分類した。最終診断は、国際心筋梗塞診断基準第 4 版の定義に基づき、冠動脈造影、冠動脈 CT、フォローアップデータなど、入手可能なすべての臨床情報を用い、2 人の独立した心臓専門医によって判定した。ルールアウト基準の安全性は、NSTEMI の陰性適中率によって評価、ルールイン基準の正確性は陽性適中率によって判定した。

また、0/1時間アルゴリズムと ADVIA Centaur High-Sensitivity Troponin I Assay の総合的有効性は、1時間以内にルールアウトまたはルールインにトリアージされた患者の割合で評価した。

4. 研究成果

スコーピングレビュー

86 件の該当する研究を採用して評価した。研究は主に欧州や北米、オーストラレーシアの特定施設からの報告で、試薬は Abbott 社製 (43 件, 50%) と Roche 社製 (53 件, 62%) の 2 大アッセイが最も広く検討されていた。受診時の初回とその後数時間後の 2 回の連続測定により、患者の AMI リスクを 2 群又は 3 群に層別化するアルゴリズムが主要な評価方法であった。83 件 (97%) が前向き研究であったが、53 件 (62%) の報告において参加患者が検体紛失や最終診断不明などの理由で最終解析から除外されたが、その頻度には幅があった (0~90%)。互いに重複のない独立した患者群を使用した研究は全体の約半数 (42 件, 49%) であり、これらの研究では合計 78606 人の参加者が評価された。同一患者で複数のアッセイ間の診断精度を直接比較したペアデザイン研究はわずか 19 件 (22%) であった。患者の中心は 40 代~70 代の中年層で高齢者層の研究への参加は限られていた。一方、17 件 (20%) の研究では腎機能障害の患者が完全に除外され、腎機能障害患者に限定してサブ解析を報告した研究は 4 件のみであった。アルゴリズムについては、47 件 (55%) の報告で AMI リスクを 3 群 (ルールアウト [低リスク]、経過観察 [中等度リスク]、ルールイン [高リスク]) に層別化していた。アウトカム評価については、ほぼ全研究 (84 件, 98%) が心筋梗塞の国際診断基準に準拠していたが、30 日予後のイベント定義は多様であり、標準化されていなかった。

比較精度のシステマティック・レビューとネットワークメタアナリシス

0/1 時間アルゴリズム (n=12,886)、0/2 時間アルゴリズム (n=6,530)、0/3 時間アルゴリズム (n=2,391) のペアデザインによる比較データを持つ、7 種類のアッセイを評価した 9 件の前向きコホート研究から 11 件の論文報告が公表されており、これらを実証の対象とした。研究の典型的な臨床状況への適用性は良好と評価したが、QUADAS-2 および QUADAS-C にてバイアスのリスクは高いと評価された。具体的には、分別参照基準バイアス、不完全参照基準バイアス、取り込みバイアスがあると判断されるため、報告された未調整の診断精度は過大評価されている可能性が考えられた。ECS 0/1-時間アルゴリズムは 7 種類すべてのアッセイにおいて高感度であり (要約点推定範囲: 98.1%-100%)、近年に導入されたポイント・オブ・ケアアッセイが最も高感度であった (低い確信度)。特異度については全アッセイとも感度と同等には高くなく、特定のアッセイが他より優れる証拠はなかった (94.7%-98.0%) (非常に低い~低い確信度)。不完全な参照基準によるバイアス調整後は感度および特異度は低下したが、主解析同様に特定のアッセイが他より優れる証拠はなかった。ECS 0/2 時間アルゴリズムも同様な感度 (97.9%-99.4%)、特異度 (96.4%-97.5%) であったが、メタアナリシスが実施可能な比較データは限られていた。ECS 0/3 時間アルゴリズムの比較データも限られていた。結論として ECS 0/1 時間アルゴリズムのルールアウト/ルールインプロトコルは、アッセイの種類に関係なく同等に運用できると考えられた。NSTEMI ではない患者を安全に除外するためには、新しいアッセイ法のほうがより優れた結果を示す可能性が示唆されたが証拠は不十分であり、さらなる検証が必要である。

藤田医科大学 ED 胸痛コホートによる診断精度の検証

NSTEMI を示唆する症状を有し、hs-cTn 連続法を使用した 754 人 (平均年齢 71.1 歳、男性 395 人 [52%]) を本研究の対象とした。最も高頻度の合併症は高血圧 (59%)、次いで脂質異常症 (33%)、糖尿病 (24%) であった。NSTEMI の有病率は 7.4% (69 人) であり、0 時間 hs-cTn 中央値は 116 pg/mL (四分位範囲 [IQR]: 24.2-1111.0) 1 時間 hs-cTn 中央値は 362 pg/mL (IQR: 87.5-2129.0) であった。AMI を発症していない患者 (858 人) では、0 時間 hs-cTn は 13.0 pg/mL (IQR: 5.0-48.0) 1 時間 hs-cTn は 13.5 pg/mL (IQR: 5.4-56.1) であった。hs-cTn を用いた 0/1 時間アルゴリズムの安全性 (陰性的中率) は 100% で、全体の 28% の患者が除外できた。陽性適中率で判定したルールイン群の精度は 37.1%、特異度は 79.6% であった。これらのデータは、ADVIA ケンタウルス高感度トロポニン I 測定法を用いた 0/1 時間アルゴリズムは、NSTEMI が疑われ ED を受診した日本人患者のトリアージに安全かつ有効なツールであることを示した。結論として、本測定法を用いた 0/1 時間アルゴリズムの診断精度と感度は高く、他のアッセイによって報告された精度に匹敵し、本邦においても欧州の報告同様に ED 来院から 1 時間以内のトリアージをサポートし、ルールイン患者の治療開始までの時間とルールアウト患者の ED 滞在期間を短縮することが期待される。

< 引用文献 >

1. Zhelev Z, Ohtake H, Iwata M, Terasawa T, Rogers M, Peters JL, Hyde C. Diagnostic accuracy of contemporary and high-sensitivity cardiac troponin assays used in serial testing, versus single-sample testing as a comparator, to triage patients suspected of acute non-ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2019 Mar 30;9(3):e026012. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026012. PMID: 30928947; PMCID:

PMC6475186.

2. Zhelev Z, Ohtake H, Iwata M, Terasawa T, Rogers M, Peters JL, Hyde C. Diagnostic accuracy of contemporary and high-sensitivity cardiac troponin assays used in serial testing, versus single-sample testing as a comparator, to triage patients suspected of acute non-ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2019 Mar 30;9(3):e026012. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026012. PMID: 30928947; PMCID: PMC6475186.
3. H Ohtake, J Ishii, H Nishimura, H Kawai, T Muramatsu, M Harada, S Motoyama, E Watanabe, Y Ozaki, M Iwata, Prospective validation of 0-hour/1-hour algorithm using high-sensitivity cardiac troponin I in Japanese patients presenting to emergency department, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue Supplement_2, November 2020, ehaa946.1707, <https://doi.org/10.1093/ehjci/ehaa946.1707>

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ohtake Hiroataka, Terasawa Teruhiko, Zhelev Zhivko, Iwata Mitsunaga, Rogers Morwenna, Peters Jaime L, Hyde Chris	4. 巻 12
2. 論文標題 Serial high-sensitivity cardiac troponin testing for the diagnosis of myocardial infarction: a scoping review	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e066429 ~ e066429
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2022-066429	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Zhelev Zhivko, Ohtake Hiroataka, Iwata Mitsunaga, Terasawa Teruhiko, Rogers Morwenna, Peters Jaime L, Hyde Chris	4. 巻 9
2. 論文標題 Diagnostic accuracy of contemporary and high-sensitivity cardiac troponin assays used in serial testing, versus single-sample testing as a comparator, to triage patients suspected of acute non-ST-segment elevation myocardial infarction: a systematic review protocol	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e026012 ~ e026012
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1136/bmjopen-2018-026012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Ohtake H, Ishii J, Nishimura H, Kawai H, Muramatsu T, Harada M, Motoyama S, Watanabe E, Ozaki Y, Iwata M	4. 巻 41
2. 論文標題 Prospective validation of 0-hour/1-hour algorithm using high-sensitivity cardiac troponin I in Japanese patients presenting to emergency department	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Heart Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ehjci/ehaa946.1707	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Ohtake H, Iwata M, et al.
2. 発表標題 Prospective validation of 0-hour/1-hour algorithm using high-sensitivity cardiac troponin I in Japanese patients presenting to emergency department.
3. 学会等名 ESC Congress, Online, 29 August - 1 September, 2020. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 H. Ohtake, J. Ishii, H. Nishimura, H. Kawai, T. Muramatsu, M. Harada 1, S. Motoyama, E. Watanabe, Y. Ozaki, M. Iwata
2. 発表標題 Prospective validation of 0-hour/1-hour algorithm using high-sensitivity cardiac troponin I in Japanese patients presenting to emergency department.
3. 学会等名 ESC CONGRESS 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 H. Ohtake, J. Ishii, H. Nishimura, H. Kawai, T. Muramatsu, M. Harada 1, S. Motoyama, E. Watanabe, Y. Ozaki, M. Iwata
2. 発表標題 Prospective Validation of the 0/1-h Triage Algorithm Using High-sensitivity Cardiac Troponin I for Acute Myocardial Infarction
3. 学会等名 日本循環器学会2020
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

PROSPERO International prospective register https://www.crd.york.ac.uk/prospERO/display_record.php?RecordID=106379
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	八谷 寛 (Katsuya Hiroshi) (30324437)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	寺澤 晃彦 (Terasawa Teruhiko) (30399597)	藤田医科大学・医学部・教授 (33916)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関