

〈総説〉

## 動脈硬化性疾患から心疾患へのマルチ・バイオマーカー

高木 康

### Biomarkers of cardiovascular disease from acute coronary syndromes

Yasushi Takagi

**Summary** The time period preceding the onset of acute coronary syndrome is characterized by atherosclerotic arterial lesions prone to rupture. Oxidized-LDL, CRP, inflammatory cytokines, matrix metalloproteinase, and myeloperoxidase play important roles in the development of atherosclerotic lesions and vulnerable plaques. Plaque rupture is associated with the release of a soluble CD40 ligand, pregnancy-associated plasma protein A. Comorbid thrombosis may be manifested as elevations of circulating D-dimer, plasminogen activator inhibitor-1, tissue factor, and von Willebrand factor. The onset of symptomatic ischemia is followed by the development of a myocardial necrotic release of myocyte components such as troponins, myoglobin, fatty acid binding protein and CK-MB. The hemodynamic consequences of ischemia and/or infarction are reflected by the elevation of plasma natriuretic peptide levels. Biomarkers provide a powerful approach to understanding the stages of cardiovascular disease with applications in at least 4 areas: screening, diagnosis, prediction of disease recurrence, and therapeutic monitoring.

**Key words:** Cardiovascular disease, Acute coronary syndrome, Atherosclerosis, Plaque, Cardiac biomarker

#### I. はじめに

最近の画像診断の進歩は著しく、日々新しい画像診断技術が開発され、日常診療に利用されている。これらと同様に血液や尿などの体液中の微量物質を測定し、これらの変動から生体内での代謝異常を知る生化学指標、バイオマーカーが開発され、その臨床的意義が確立されるとともに日常診療に利用されている。画像診断が

器官・臓器の器質的変化を反映するのに対して、バイオマーカーは代謝異常、機能異常を反映しており、両者を適切に利用することで、日常診療での診断能は格段に改善された。本稿では、動脈硬化症の代表的疾患である虚血性心疾患について、動脈硬化から急性冠症候群への進展に伴うバイオマーカーを概説し、心筋傷害バイオマーカーについては詳しく解説する。

昭和大学医学部 医学教育推進室  
〒142-8555 東京都品川区旗の台1-5-8

Office of Medical Education,  
Showa University School of Medicine,  
1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo 142-8555, Japan

II. 急性冠症候群でのマルチバイオマーカー

動脈硬化により種々の疾患・病態が惹起される。その代表が冠動脈硬化による虚血性心疾患である。虚血性心疾患のうち急激な転帰を来たす病態を急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS) とする概念が提唱<sup>1)</sup>され、これには不安定狭心症 (UA)、急性心筋梗塞 (AMI) と心破裂を含む心臓突然死が含まれる。AMIは従来から冠動脈の動脈硬化により内腔の高度な狭窄が生じ、これにより冠血流が低下・阻止されることにより心筋の虚血から壊死を引き起こすことによると考えられていた。しかし、AMI

は動脈硬化性冠狭窄が高度な部位に生じるのではなく、むしろ狭窄率が中等度以下の病変が急激に進行する場合が多い。すなわち、粥腫 (プラーク) 破裂に急激な血栓形成が加わり、心筋虚血が惹起された結果発症する病態であることが判明した。冠動脈血管内視鏡による観察で、ST上昇型心筋梗塞 (STEMI) では血小板、フィブリノゲン、赤血球から成る完全閉塞型赤血栓を形成し、貫壁性梗塞 (Q波梗塞) に進展するのに対して、非ST上昇型心筋梗塞/不安定狭心症 (NSTEMI/UA) では主に血小板から成る不完全閉塞型白色血栓であることが確認された。非ST上昇型心筋梗塞では、破碎したプラークや血

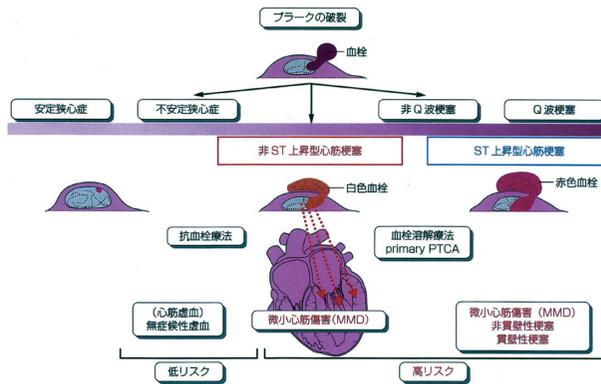


図1 急性冠症候群の病態と心筋障害の進展

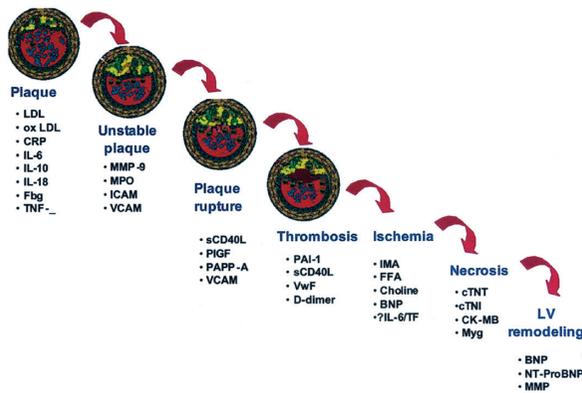


図2 急性冠症候群に対するマルチバイオマーカー

Fbg: フィブリノゲン、TNF: tumor necrosis factor、MMP: マトリックスメタロプロテアーゼ、MPO: ミエロペルオキシダーゼ、ICAM: intercellular adhesion molecule、VCAM: vascular cell adhesion molecule、PAI: plasminogen activator inhibitor、VWF: von Willebrand factor、IMA: ischemia modified albumin、FFA: 遊離脂肪酸、cTnT: 心筋トロポニンT、cTnI: 心筋トロポニンI、Mgb: ミオグロビン

栓が末梢心筋に微小塞栓し、微小心筋傷害を合併した高リスクUAを発症する (図1<sup>3)</sup>)。

このようなACSの病態過程を7つのステップに分類することが提唱<sup>3)</sup>された。すなわち、①プラーク形成、②プラークの不安定化、③プラークの破裂・破綻、④血栓形成、⑤心筋虚血、⑥心筋傷害・壊死、そして、⑦左室リモデリングであり (図2)、それぞれのステップを反映するバイオマーカーが研究され、ACSのリスク層別化のみならず、病態の分析、治療薬物の選択、治療効果の評価などにも活用されている。

### 1. 動脈硬化から冠動脈プラーク破綻へ

血中の低比重リポ蛋白 (LDL) は高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙などの危険因子により傷害された血管内皮細胞下に侵入して、酸化LDLへと変化する。また、傷害された血管内皮細胞表面に発現した接着因子 [VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) や、ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1)] を介して血管内膜に遊走した単球は、マクロファージに分化する。マクロファージは炎症性サイトカイン [IL-6 (interleukin-6)、IL-10、TNF (tumor necrosis factor) など] を分泌して平滑筋細胞を増殖・遊走させ、酸化LDLを取り込み泡沫細胞となり、動脈硬化性粥腫 (プラーク; plaque) の形成に関与する。その後、巨大化した泡沫細胞から分泌されたMMP (matrix metalloproteinase) が、プラークの線維性被膜に存在する細胞外マトリックスを分解し、プラークは不安定化する。これに外的要因 (shear stress、冠動脈攣縮、血圧変動など) が関与してプラークが破裂し、惹起された血栓症によりACSが発症する。

プラーク破裂には細胞外マトリックスの減少、平滑筋細胞の減少が関与するが、平滑筋細胞のアポトーシスが促進し、MMPの発現が確認されている。また、プラーク破裂の好発部位である肩の部位には、多数のマクロファージとTリンパ球が認められ、Tリンパ球の産生するインターフェロン $\gamma$ は平滑筋細胞の増殖や細胞外マトリックスの産生を抑制し、マクロファージにおけるMMPの発現を促進することが確認されている。

このように、動脈硬化の進展には血中脂質、炎症マーカーとプラークの不安定化には種々の

炎症性マーカーが関与することが明らかになり、この炎症反応を敏感に検出することで、虚血性心疾患の病態を反映する炎症マーカーが期待されている。

### 1) 酸化LDL (oxidized low density lipoprotein ; ox-LDL)

酸化LDLはマクロファージを泡沫化させる他、血中の単球を遊走させて血管壁に引き込むとともに、血管壁内に侵入した単球がマクロファージに変化した後には、血中に戻ることを抑制する。また、酸化LDLはTリンパ球を活性化させ、強い内皮細胞傷害を引き起こすなど動脈硬化の進展、特に動脈硬化病変における炎症性プロセスの進展を促進する。

血中酸化LDL濃度は、AMIの急性期ではUA、SA、健常者と比較して有意に高値であり、また、UAは健常者より有意に高値<sup>4)</sup>である。

### 2) C反応性蛋白 (C-reactive protein ; CRP)

CRPは主に肝臓で産生される分子量約120kDaの急性相反応物質で、局所的な血管炎症を反映する。この際の上昇するCRPは極めて微量であり、高感度な測定系による測定 (高感度CRP ; hs-CRP) が必要である。プラーク形成には慢性局所炎症が関与していることからhs-CRPは独立したACSの最重要予測マーカーであり、CRP高値群での予後は不良<sup>5)</sup>である。

### 3) 炎症性サイトカイン

IL-6、TNF- $\alpha$ は炎症性サイトカインの一種であり、肝細胞でのCRPの産生に関与する。動脈硬化症の発症・進展にも炎症性サイトカインは強く関与しており、血中IL-6濃度はSAに比べ、UAでは高値となり、AMI後に血中TNF- $\alpha$ 濃度が高値の症例では予後不良であり、心血管イベントの発生が増大<sup>6)</sup>する。

### 4) ミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase ; MPO)

MPOは強力な酸化物質であり、さらに抗酸化物質の多い血液中でもLDL酸化を引き起こす。不安定プラークにおける好中球の活性化、活性酸素の産生、MPOの細胞外放出などは、プラーク炎症部位局所の酸化ストレスを増強すること

が示唆される。血中MPO濃度は冠動脈疾患の独立したリスク因子であり、ACS患者や胸痛で救急受診した患者の心血管イベント予測因子<sup>7)</sup>である。

5) マトリックスメタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase ; MMP)

MMPは単球および組織球から分泌される細胞外マトリックス (コラーゲンやエラスチン、フィブロネクチンなどの細胞間に存在する間質結合組織) を分解する酵素の一種である。プラーク内の巨大化した泡沫細胞はMMP-2やMMP-9を分泌してプラークを不安定化させる。血中MMP-9はACSではSAに比較して高値であり、MMP-9の上昇は、血管内超音波上ACSの冠動脈責任病変におけるプラーク破裂の存在と関連している。冠血管死を来した患者の血中MMP-9濃度は有意に高値<sup>8)</sup>である。

6) LOX-1 (lectin-like oxidized LDL receptor-1)

LOX-1は酸化LDLやアンジオテンシンⅡなどによる血管内皮傷害に始まる一連のプラーク不安定化に関与している。すなわち、平滑筋のアポトーシスや泡沫細胞によるMMPの分泌亢進などによりプラークの不安定化を生ずる。また、血小板を活性化してプラーク破裂後の血栓形成に関与している。マクロファージや平滑筋に発現しているLOX-1は酵素分解により可溶性となり血中に放出される。血中可溶性LOX-1はNSTEM Iの診断に対し、感度91%、特異度83%と優れたマーカーであり、心筋トロポニンT (cTnT) より早期から上昇<sup>9)</sup>する。

7) 妊娠関連血漿蛋白質 (pregnancy associated plasma protein A ; PAPP-A)

PAPP-Aは妊娠中胎盤で生成される蛋白分解酵素で、insulin-like growth factor (IGF) に対して抑制的に働くIGF binding protein-4を分解し、局所におけるIGF量を増加させ、動脈硬化や炎症を惹起する。PAPP-Aは、プラーク破裂の肩の部位やプラークびらんの細胞外マトリックスに発現している。血中PAPP-AのACS診断の感度は89.2%、特異度は81.3%であり、心筋トロポニンI (cTnI) 陰性のACSでも心血管死、心筋梗塞、再狭窄を発症する相対リスクが4.6でCRPの

2.6より高値の独立した予測バイオマーカー<sup>10)</sup>である。

8) 可溶性CDリガンド (soluble CD40 ligand ; sCD40L)

CD40Lは主にTリンパ球や血小板に発現し、Tリンパ球の免疫・炎症反応に関与し、平滑筋やマクロファージからのMMP分泌を促進する。また、血小板の活性化により血中に放出されるsCD40Lは、プラーク不安定化に伴う血小板血栓形成を反映している。血中sCD40LはACSの40.6%で高値であり、胸痛対照群でもsCD40Lが高値群では予後が不良である。また、sCD40L高値群でのみ選択的抗血小板薬GPⅡb/Ⅲa阻害薬による治療で心イベント発生が有意に抑制<sup>11)</sup>された。

2. プラーク破綻と凝固・線溶系

冠動脈プラークの破綻後に起こる血栓性合併症には凝固線溶系の種々の因子が関与している。動脈血管壁は血管内皮細胞で覆われているため、生理的状态では血小板や凝固因子とは反応しない。プラークの破綻により、露出した内皮下組織のコラーゲンにvon Willebrand factor (VWF) および血小板膜蛋白であるglycoprotein I bを介して血小板が粘着し始める。次に血小板が放出する種々の生理活性物質により周囲の血小板が活性化される。活性化血小板はその膜表面にglycoprotein II b/Ⅲaを発現することによりフィブリノゲンと結合し、血小板凝集塊が形成される。一方、内皮下組織に存在する組織因子 (tissue factor : TF) に活性型血液凝固因子 (Ⅶa) が結合すると、外因系および内因系凝固機転が活性化され、トロンビンが生成され、フィブリノゲンがフィブリンに変換され、その後活性化血小板上でのフィブリン網の形成により血小板血栓が形成される。ACSでは凝固能の亢進により、冠動脈血栓が生じやすく、また生じた血栓は溶解され難い状態と考えられる。

1) 組織因子 (tissue factor ; TF)

TFは血液凝固系の開始因子であり、動脈硬化巣での血栓形成に重要な役割を果たしている。UAやAMIでは、SAや対照疾患者に比較して血漿TF抗原レベルが高値であり、治療により症状

を安定化させると、TF抗原レベルは低下<sup>12)</sup>する。また、血漿TFが高値であるとUAの予後は悪く、将来の心イベント発症のマーカーとなる。

## 2) プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (plasminogen activator inhibitor-1 ; PAI-1)

PAI-1は組織型プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)に対する生理的阻害因子である。血中PAI活性はAMIの急性期に上昇し、慢性期に低下するが、対照群と比較すると依然として高値<sup>13)</sup>である。

### Ⅲ. 心筋虚血・傷害バイオマーカー

従来から心筋バイオマーカー<sup>14)</sup>と称されているのは、心筋虚血・傷害マーカーである。この心筋マーカーは時代とともに分けることができる。第一世代は心筋細胞質に存在するクレアチンキナーゼ (CK)、AST、LDHなどの心筋に存在する酵素と微量物質であるミオグロビンである。第二世代は心筋特異性の高いCKやLDHアイソザイム、第三世代はさらに心筋特異性の高い心筋線維であるトロポニン、ミオシン軽鎖、あるいは心臓型脂肪酸結合蛋白である。そして第四世代が心筋ストレスマーカーであるBNP、ANPである。

#### 1. 心筋虚血・傷害バイオマーカー

高齢者や糖尿病患者などではAMIに特徴的な激しい胸痛や放散痛を自覚しないことや微小梗塞では心電図上の異常所見が出現しないこともあり、このような症例ではバイオマーカーの有用性が高い。バイオマーカーには心筋細胞質上清分画に存在する酵素・アイソザイムと微量物質、それに心筋線維がある。前者にはAST、LDH (LDH1)、CK (CK-MB)、ミオグロビン、心臓型脂肪酸結合蛋白、後者にはミオシン軽鎖、トロポニンがあり、これらは日常的に臨床検査で測定され、日常診療に利用されている。

#### 1) クレアチンキナーゼ (creatinase ; CK) とそのアイソザイム

CKはクレアチンリン酸とクレアチニンとの間を触媒する酵素で、共役するADP (adenosine diphosphate) ⇌ ATP (adenosine triphosphate) に

よりエネルギー供給に関与している。CKは筋肉や中枢神経系に多量に存在するため、骨格筋や心筋、あるいは中枢神経疾患ではこれら組織の傷害により血中に逸脱して、その傷害の程度を推測することができる。ACSではASTやLDHより心筋特異的マーカーとして測定されている。

CKにはCK-MM、CK-MB、CK-BBの3つのアイソザイムが存在しており、これらのうちCK-MBは心筋特異性が高いため、心筋傷害のより特異性の高い指標として日常的に測定されている。すなわち、骨格筋でのCK-MBの比率は総CK活性の数%であるが、心筋では20%程度と高率であるため、総CK活性の10%以上のCK-MBが存在する場合には、心筋傷害のためのCK-MB上昇と考えることができる。

CK-MBは抗CK-M活性阻害抗体を用いて残存する活性を2倍してCK-MB活性とする免疫阻害法とモノクロナル抗体を用いて免疫学的手法で蛋白量として定量する方法で測定されている。前者は通常のCK活性と同様な装置・機器での測定が可能である。

#### 2) ミオグロビン

ミオグロビンは筋肉中に存在し、組織の酸素供給に関与している。持続的筋肉運動を行う心筋では好氣的解糖系でのエネルギー供給が合理的であることから、酸素親和性がヘモグロビンより高いミオグロビンが多量に存在してその役割を果たしている。

ミオグロビンは分子量が17.5kDaと低分子であるため、CKやASTなどの酵素に先行して血中に逸脱し、尿中へも排泄される。典型的なAMIでは、ミオグロビンは発症後1~2時間で血中濃度が上昇し、数時間で極値となった後急速に低下する。心筋傷害の極早期バイオマーカーとして診断的価値は高い。

#### 3) ヒト心臓型脂肪酸結合蛋白 (heart-type fatty acid-binding protein ; H-FABP)

FABPは、細胞内での脂肪酸の運搬・貯蔵に関与しており、心臓型、肝型、小腸型の3種類が存在する。心筋は収縮のエネルギーを主に脂肪酸のβ酸化に依存するため、多量の心臓型FABP (H-FABP) が存在する。

H-FABPは細胞質に存在し、分子量も15kDaと

小さいため、心筋傷害に際して早期に血中に逸脱・出現する。細胞質に存在する低分子蛋白であるため、心筋傷害の早期診断ばかりでなく、再灌流の判定、心筋梗塞サイズの推定などに有用である。

H-FABPは低分子蛋白で尿中へ排泄されるため、腎機能低下状態では上昇する。また、骨格筋にもわずかに存在するため、筋肉内注射や激しい筋肉運動、さらには骨格筋疾患では上昇する。この場合にはミオグロビンとの比が判定の助けとなる。

#### 4) ミオシン軽鎖 (myosin light chain ; MLC)

ミオシンは筋原線維を構成する収縮蛋白のうちの太いフィラメントであり、収縮機序の中心的役割をはたしている。分子構造は約220kDaの1対の重鎖と2対のミオシン軽鎖(分子量27kDaのミオシン軽鎖1 (MLC1) 1対と分子量20kDaのミオシン軽鎖2 (MLC2) 1対)から構成されている。臨床検査として測定されているのはMLC1である。

心筋が傷害されるとMLC1は早期に血中に逸脱しやすいため、これを測定して心筋傷害指標となる。開発されたモノクロナル抗体は心筋特異性が高くない(骨格筋との交差免疫性が12%程度)。

#### 5) トロポニン (troponin ; Tn)

トロポニンは筋原線維を構成するフィラメントであり、トロポニンT (TnT)、トロポニンC (TnC)、およびトロポニンI (TnI) の3成分に細分される。トロポニンは筋収縮のポイントであるカルシウムの活性化に関与して、筋収縮機能を調整している。種属、筋肉の種類により特異的な抗体が作製しやすいことなどから、臨床検査では心筋TnT (cTnT) と心筋TnI (TnI) が測定されている。

cTnTとcTnIの分子量はそれぞれ37kDa、23kDaと小さいため、心筋傷害後の早期に血中に逸脱する。そして、長時間(10~14日)持続して異常となるため、心筋傷害の診断可能な時間が広い指標として有用である。なお、cTnTは細胞質上清分画にも5%前後存在しているため、心筋傷害早期に逸脱して血中に上昇し、その後心筋壊死により再度上昇する2峰性を示す。

リスク判定の効果指標としては、ACSにおいてCKあるいはCK-MBが上昇しない症例でもトロポニン陽性例ではリスクが高く、独立したリスク指標となることができる。また、UAでもトロポニン陽性例では陰性例と比較して高率に心イベント(MI)を発症しやすく、トロポニン濃度が高値であるほど高率に心イベントを発症する。そして、入院時と4時間後(胸痛出現から少なくとも6時間)の2回のトロポニン測定の結果が「陰性」であれば心筋傷害の可能性は小さく、患者は無事にかつ早期に退院ができる<sup>15)</sup>。

なお、現在の臨床検査室ではcTnTとcTnIの2つが測定されているが両者の間に感度の大きな差は認められない。ただし、cTnI測定試薬は多くのメーカーから販売されており、カットオフ値が異なるので、臨床解釈上は注意を要する。

#### 2. 心筋ストレスマーカー

心筋傷害ばかりでなく、心筋ストレスによって血中に分泌が亢進する物質が心筋ストレスマーカーとして測定されるようになった。BNPとANP、それにNT-proBNPである。これらは虚血による心筋ストレスに伴い、AMIやUAなどの発症早期から分泌亢進が確認され、従来の心不全バイオマーカーとしてばかりでなくACSでのリスクの層別化バイオマーカーとしての重要性も注目されている。

##### 1) 脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide ; BNP)、脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N末端フラグメント (N-terminal pro-brain natriuretic peptide ; NT-proBNP)

BNPは心室で生合成・分泌される循環ホルモンであり、強力な利尿作用と血管拡張(弛緩)作用を有する。心室負荷や心肥大、心筋虚血などにより産生・分泌されて、血中濃度が上昇する。ANPと比較して反応は遅いが、変化率が大きい。心不全の指標としてはANPより優れている。AMIでは発症直後から上昇し、ほぼ、24時間で極値に達する。また、重症のAMIでは5日に第2ピークが認められ、これは左室リモデリングを反映している。心筋傷害、局所的な心筋負荷に反応し、AMIの病勢診断に有用とされる。心室機能の評価に有用であり、心不全特に慢性心不全の重症度およびその経過の指標として、

表1 心筋傷害バイオマーカ－の評価

バイオマーカ－	感度	特異度	定量性	簡便性	最短検出時間 (時間)	全例陽性時間 (時間)
CK-MB	◎	◎	◎	○	2~4	8~12
心筋トロポニン	◎	◎	△~◎	○~◎	2~4	8~12
ミオグロビン	◎	△~○	○~◎	△	1~2	4~8
H-FABP	◎	◎	△~◎	△~◎	1~2	4~8

簡便性：イムノクロマトグラフィ法による試薬があるマーカ－は◎

薬剤による治療効果判定の指標として有用である。

一方、NT-proBNPはBNPの高分子量前駆体proBNPのN末端フラグメントであり、生理活性はない。血中半減期が約120分でBNPより6倍長く、血中での安定性も良好である。このため、血中濃度上昇率がBNPと比較して大きく、検体の安全性も高い。NSTEMIは、STEMIに比べ、CK-MBやトロポニンなどが低値であるにもかかわらず、NT-proBNPが有意に高値であることから、NSTEMIの方が心筋ストレスが大である可能性があり、これは心筋虚血が心内膜広範散在性であること、非壊死領域が広範であること、時間蓄積性・遷延性などのよる可能性を示唆して<sup>10)</sup>いる。

AMIでBNPを評価する際には、肥大型心筋症、腎機能低下、心房細動、ペースメーカー植え込み後などの患者では20~50%程度BNPが高値となる。

### 2) 心房性ナトリウム利尿ペプチド (arterial natriuretic peptide ; ANP)

ANPは主として心房から分泌されるホルモンで、強力な利尿作用、血管拡張作用を有し、その分泌は主に心房圧による心筋筋の伸展により調整されている。したがって、心不全や腎不全では、心房圧の上昇にほぼ比例して血漿ANP濃度が上昇する。心拍数の増加や高血圧症でも上昇する。さらに、心肥大に伴い心室でのANP合成が亢進するために血漿ANP濃度が上昇する。血漿ANP濃度は心房圧や体液量を反映する指標であり、心不全、腎不全、高血圧症などで上昇し、治療による病態の改善で低下する。病態の重症度の診断や経過の把握、治療効果の判定の指標として有用である。

### 3. 心筋虚血・傷害バイオマーカ－の特徴と使用法

前述した種々の心筋虚血・傷害バイオマーカ－はそれぞれ特徴を有しており、これら特徴を十分理解して臨床応用する必要がある。

#### 1) 各心筋傷害バイオマーカ－の特徴

現在最も有用な心筋傷害バイオマーカ－とされるのは、CK-MB、心筋トロポニン、ミオグロビン、H-FABPである。これら4つのバイオマーカ－の心筋傷害の感度、特異度、定量性、測定簡便性の4つの点から評価し、さらに最も早く「陽性」となる時間、ほぼ全例が「陽性」となる時間を表1<sup>10)</sup>に要約した。心筋傷害で最も早期に変動するのはミオグロビンとH-FABPであり、発症後1~2時間で「陽性」となり、4~8時間後には全例で「陽性」となる。心筋トロポニンとCK-MBは2~4時間後から「陽性」となりはじめ、8~12時間でほぼ全例で「陽性」となる。AMIの治療が日進月歩の現在では極早期の診断が重要であり、発症後2時間以内の感度は、H-FABPが83%と最も高く、続いてミオグロビンの75%であり、CK-MBや心筋トロポニンは20%前後と劣っている。

特異性については、ミオグロビンは乏しいが心筋トロポニン、H-FABPは心筋特異性が極めて高く、CK-MBも特殊な基礎疾患がなければ、心筋傷害の特異性は極めて高い。測定簡便性については、最近イムノクロマトグラフィ法による迅速・簡便法がトロポニン、H-FABPで開発され利用されている。

なお、これら心筋傷害バイオマーカ－を使用する際に注意しなければならないことは、血中での半減期であり、短時間で血中からは消失することである。心筋梗塞での心電図所見は半永久的に異常となるが、心筋傷害バイオマーカ－では最も長く異常を持続する心筋トロポニンでも10~14日である。

2) 心筋傷害バイオマーカーの選択

心筋傷害バイオマーカーはAMIでの診断ばかりでなく、梗塞サイズの推定、再灌流の推定、微小梗塞の推定、さらには発症後心イベントの発生などの予後予測などにも有用である。ACS診断についての2000年の全面改訂（ESC/ACC；European Society of Cardiology/American College of Cardiology）によりCK-MBと心筋トロポニンが診断の第一選択マーカーとして推奨されている。これは特異性と感度あるいは測定簡便性などから決定されたものと考ええる。さらに、心筋トロポニンが上昇しているACSはCK-MBの上昇にかかわらず、AMIと診断されるとして、心筋トロポニンを最も優れたバイオマーカーとしている。しかし、心筋トロポニンがいつでもどこでも測定できるわけではない。この場合にはCK-MBやミオグロビン、あるいはH-FABPの特徴を十分に理解した上で適切なバイオマーカーを選択すべきである。

IV. おわりに

AMI、UAが冠動脈硬化に続発する不安定プラークの破裂と血栓形成に起因する同一病態（ACS）であることが明らかとなってから、心筋虚血・傷害マーカーばかりでなく、その前駆病態を反映するプラーク形成、プラーク不安定化マーカーが研究され、ACS、AMI発症前に診断・予測することが可能になりつつある。診断・治療から予防・予測へのバイオマーカーとして注目され、今後が期待される。

文献

- 1) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al.: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 326: 242-250, 1992
- 2) 清野 靖彦: 心臓病へのマルチバイオマーカーのストラテジー. *Med. Tech.*, 36: 352-357, 2008
- 3) Vasan RS: Biomarkers of cardiovascular disease : molecular basis and practical considerations. *Circulation*, 113: 2335-2362, 2006
- 4) Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al.: Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation*, 103: 1955-1960, 2001
- 5) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al.: C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N. Engl. J. Med.*, 342: 836-843, 2000
- 6) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, et al.: Elevation of tumor necrosis factor- $\alpha$  and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*, 101: 2149-2153, 2000
- 7) Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al.: Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *J. Amer. Med. Assoc.*, 286: 2136-2142, 2001
- 8) Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, et al.: Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation*, 91: 1579-1585, 2003
- 9) Hayashida K, Kuma N, Murase T, et al.: Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels are elevated in acute coronary syndrome: A novel marker for early diagnosis. *Circulation*, 112: 812-818, 2005
- 10) Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard, MT, et al.: Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 345: 1022-1029, 2001
- 11) Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al.: Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.*, 348: 1104-1111, 2003
- 12) Soejima H, Ogawa H, Yasue H, et al.: Heightened tissue factor associated with tissue factor pathway inhibitor and prognosis in patients with unstable angina. *Circulation*, 99: 2908-1913, 1999
- 13) Sakamoto T, Yasue H, Ogawa H, et al.: Association of patency of the infarct-related coronary artery with plasma levels of plasminogen activator inhibitor activity in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.*, 70: 271-276, 1992
- 14) 高木 康: 心筋虚血の生化学診断. *Cardiac Practice*, 17: 133-136, 2006
- 15) Heeschen C, Hamm CW, Goldman B, et al.: Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. *Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. Lancet*, 354: 1757-1762, 1999
- 16) Ogawa A, Seino Y, Yamashita T, et al.: Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation vs non-ST elevation acute coronary syndromes. *Cir. J.*, 70: 1372-1378, 2006