

## 心臓疾患における“マーカー”① ～心筋障害マーカー～

船戸クリニック循環器内科 中川順市

皆さんは、バイオマーカー（生物学的指標）という言葉聞いたことがあるでしょうか。

これは、概説すると「ある病気の発症に伴って身体の中に生ずる物質の濃度や遺伝子反応を調べ、その濃度や反応の程度によって、その病気の“存在”や“勢い”を知るための指標・検査値」であり、多くは血液、尿などの体液から測定されます。

皆さんも良く耳にする“腫瘍マーカー”・“がんマーカー”と呼ばれるものはその代表格であり、これらは“特定のがんが発症している可能性を示唆する指標”として、他の検査結果と組み合わせることにより、がんの診断、進行度を把握する為のひとつの手段として用いられています。

この“腫瘍マーカー・がんマーカー”においては、古くは、私が生まれる前の1960年代に、まず、胃がん・大腸がん代表される“腺がん”のマーカーであるCEA（がん胎児抗原）と肝細胞がんのマーカーであるAFP（ $\alpha$ フェトプロテイン）という検査項目が登場し、またたく間に医療現場に普及しました。

そして、この数十年間にその種類や精度を増しつつ発展し、その結果、多種のがんにおいて、このマーカーと他の検査（画像や組織検査など）と組み合わせることによって、がんの“勢い”を推察することができるようになり、現在のがん診療においても欠くことのできない検査となっています。

では、心臓疾患においてもそのような“マーカー”と呼ばれるものはあるのでしょうか。

心筋梗塞という病気をご存知の方も多いとは思いますが、これは心臓自身を栄養している冠動脈という血管が動脈硬化によって閉塞すると、急速に心臓の筋肉が壊死をおこして心臓の動きが悪くなり、程度の差はあれ、ともすれば死に至ることもある怖い病気です。

この心筋梗塞においては、“腫瘍マーカー・がんマーカー”の登場よりも古い1950年頃から、一応、白血球、CPK、GOT（AST）、LDHという血液でわかる検査項目が“心筋（心臓の筋肉）障害マーカー”として利用されてきました。

これらは、心筋が壊死などのダメージを受けると時間経過とともに順番に血液の中に上昇してくるため、胸の痛み（胸痛）などの自覚症状や心電図の所見と合わせて判断することで、心筋梗塞の診断、経過の良悪、心筋の障害の程度をある程度把握することができ、今現在も循環器診療の現場で活用されています。

しかしこれらの検査項目の中で、例えば白血球は、感染症、ストレスでも容易に上昇します。

また、逸脱酵素と呼ばれるCPK、GOT（AST）、LDHは、原因の如何にかかわらず、とにかく骨格筋（身体の筋肉）や臓器、赤血球などが破壊されても血液の中に逸脱して（漏れ出て）くるため、心筋梗塞のような心筋の障害・壊死に限らず、他の多くの疾病、例えば打撲などの外傷、肝臓障害、血液疾患でも上昇してしまいます。

したがって、これらは、純粹な意味での“心筋障害マーカー”と呼ぶにふさわしいものとは言えず、

私が医師になりたての 1990 年初頭においても、少なくとも診療の現場では、まだ、「これぞ心臓病に特化した“マーカー”である」というものは存在していなかったと記憶しています。

その様な中、私が循環器医になった 1993 年頃には、上記逸脱酵素のうち、筋肉が壊れると血液の中に上昇する CPK の中の、“心筋”に多く含まれる“CKMB”という成分を検出し測定する方法が普及してきました。

これにより、血液検査において高値を示した CPK が、“骨格筋”ではなく“心筋”由来なのかどうかをある程度判断することができるようになり、心筋梗塞の診断確定に寄与するようになっていました。

折しも 1990 年代は、この心筋梗塞で詰まった血管（冠動脈）を、カテーテルを使って再開通させるという“カテーテル治療”が急速に発展した時期であり、危険度の高い症例であっても、発症後数時間以内に治療できさえすれば救命率が劇的に高まっていた時期でした。

したがって、今でもそうですが、循環器医にとっては、“心筋梗塞をいかに迅速に診断し、いち早く治療を開始するか”が患者さんを救うカギとなっていました。

心筋梗塞は、心電図において、“ST 部分の上昇”という特徴的な変化をおこすことが多いので、典型的な自覚症状である胸痛とともにこの変化を認めれば、特に“心筋障害マーカー”に頼らずともすぐに診断がつきます。

しかし、詰まった血管（冠動脈）の場所によっては自覚症状が典型的な胸痛ではなく、肩痛、歯痛、背中  
の痛み、胃痛など、一見心臓の症状とは思われないようなものを呈する場合もあり、また、心電図においても、典型的な“ST 部分の上昇”の所見をはっきりと示さない場合もあります。

また、“もともと心電図に異常のある患者さん”では、その異常によってこの所見が隠されてしまうこともあり、さらに診断に苦慮する場合があります。

このように、自覚症状も心電図所見も典型的でない場合は、心筋梗塞の診断に迷うことも多く、当時(1990 年代)は、先に書いた“CKMB”を頼りにして、なんとかそのようなわかりにくい症例においても、心筋梗塞をいち早く診断し、それがいち早く治療に結び付くよう努力していました。

しかし、自覚症状や所見が典型的でない心筋梗塞の患者さんほど、初期は重症感がないことも多く、最初に病院ではなく診療所を訪れることが結構あるのですが、当時、“CKMB”は採血してから結果が出るのに、検査室を自前で持っている病院でさえ至急でオーダーしても 30~40 分はかかっていたので、そのような症例に対し“CKMB”を診療所レベルで施行することは、あまり現実的とは言えませんでした。

ですから、例えば、診療所において“ひょっとして心筋梗塞かもしれないが、今一つ症状や心電図所見が典型的でないような患者さん”が目の前に来られた場合、専門的治療のできる病院へ緊急で紹介するか否かにおいて、非常に悩ましく思うこともありました。

また、この“CKMB”は、心筋に多く存在するとはいつても、心筋以外の骨格筋にもある程度存在するため、骨格筋の障害が強いとそれに影響されて高値を示すことがあります。

また心筋が障害されてから実際に血液の中に上昇してくるのに 4~6 時間を要するので、心筋梗塞の発症 4 時間以内では高値を示さないこともあります。

このような理由により、CKMB は“偽陽性”（病気がないのに“陽性”を示すこと）や“偽陰性”（病気があるのに“陰性”を示すこと）を示すことも少なからずあったのです。

したがって、この CKMB ですら“心筋障害マーカー”として万全とは言い切れず、心筋梗塞をより早く確実に診断して速やかに治療に移行するためには、病院、診療所、施設、在宅を問わずどのような現場においても、より“迅速”に結果が得られ、かつ“感度”（“陽性”と判断されるべきものを正しく“陽性”と判定する確率）、“特異度”（“陰性”と判断すべきものを正しく“陰性”と判定する確率）ともに高い、新たな“心筋障害マーカー”の登場が待ち望まれていました。

そして、2000 年代になると、いよいよこの望みを実現可能なものとする“心筋障害マーカー”として、“心筋トロポニン T”という心筋の筋原線維収縮蛋白の漏出を検出する方法、及び“H-FABP（ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白）”という心筋の細胞質に含まれる脂肪酸の漏出を検出する方法が順次診療の現場に登場しました。

これらは、実は 1990 年代から研究され、既に測定法も存在はしていましたが、当初は“感度”も充分でなく、結果を出すのにも時間のかかるものでした。

しかし 2000 年代において、診療の現場に登場し発展したものは、これらの“高感度”かつ“迅速”な検出キットであり、特筆すべきは、どちらの測定方法も非常に簡便で、採血した血液を何の処理もせず、そのままわずか数滴(150 $\mu$ l)をキットにたらすだけで、まるで市販の妊娠反応検査薬のように、ラインが“出る”か“出ない”かによって、15 分以内に“陽性”か“陰性”なのかを判定できるものです。

まず、“心筋トロポニン T”の迅速検出キットにおいては、“感度”“特異度”ともに高く、これが“陽性”なら、原因の如何に関わらず、ほぼ“間違いなく心筋が障害されている”ことを意味します。

しかし、欠点として、心筋が障害されてから血液中に上昇してくるのに、先の CKMB よりは早いものの、3~6 時間かかるということがあります。

すなわち、心筋が障害される病気の代表格である心筋梗塞の発症後 6 時間以内、特に 3 時間未満の超急性期に限っては、“感度”が低下し、いちはやく診断確定したいのにもかかわらず“陰性”を示してしまう場合があるのです。

ただし、ひとたび“陽性”になると反応は約 2 週間検出可能であるため、他の心筋障害マーカーの反応が数日から 1 週間で消失して行く中、その性質は、例えば、よくわからないまま経過した亜急性期の心筋梗塞(心筋障害)を診断するのに役立ちます。

一方、“H-FABP”の迅速検出キットは、心筋障害後 1~2 時間で血液中に上昇し約 2 日で消失していきま

す。したがって、もし症状出現から受診までに 1 時間かかったとして、その際の採血で“陰性”であれば心筋梗塞(心筋障害)はほぼ否定できるということになり、“心筋トロポニン T”では診断困難であった発

症3時間以内における“感度”は非常に高く、超急性期心筋梗塞を診断するのに力を発揮します。

しかし、これにも欠点があり、腎障害や骨格筋に障害のある患者さんであると“特異度”が低くなり、心筋障害が無くても“陽性”の反応が出てしまうことがあるのです。

ですから“心筋障害マーカー”による確定診断の精度をより高めるには、この“心筋トロポニンT”と“H—FABP”を同時測定することが、各々の欠点を補い合うことになるので非常に理想的と考えられます。

なぜなら、例えば“心筋トロポニンT”と“H—FABP”がどちらも“陰性”であれば心筋梗塞（心筋障害）は、“ない”ということができず、どちらも“陽性”であれば、たとえ心筋梗塞ではないにしても、心筋障害をきたす何らかの心疾患の存在が確定され、循環器専門病院の受診が必要という判断ができるからです。

しかし、残念ながらこの2つのマーカーを同時測定することは、原則、健康保険では認められません。

したがって、現状でこれらを診療の現場で十分に生かすには、各々のマーカーの特徴を理解した使い分けと問診（症状が出現してからの時間経過）や他の検査（心電図、心臓超音波など）と合わせて評価することが重要になってきます。

以上から、心筋が障害される病気の代表格である心筋梗塞の急性期の迅速診断において、現在、“心筋トロポニンT”と“H—FABP”の2つの“心筋障害マーカー”は、その迅速検出キットの簡便さから、病院はもちろんのこと、診療所、そして昨今は在宅医療の現場においても大きな力を発揮するようになってきています。

例えば、在宅医療の現場には、高齢患者さんや認知症患者さんが多くおられ、そのような方が心筋梗塞を発症した場合、症状が典型的でない、或いは症状を十分に訴えられない場合もあります。

そして、そのような現場に心電図や心臓超音波の機械を持ち込み、しかも迅速に検査・確定診断することは、いくら昨今の機械が小型化したとはいっても、専門的判断を含め、決して容易なことではないと思います。

その様な時、この2つの“心筋障害マーカー”の迅速検出キットによる測定は、“簡便”かつ“迅速”であり、しかも専門的な測定技術や判読能力も特に必要としないので非常に有用と考えます。

したがって、これら2つの“心筋障害マーカー”の登場は、心筋梗塞の早期発見と診断確定が可能な“機会と場所”を、病院や循環器専門医の診療からさらに大きく広げるのに貢献したと言うこともできるでしょう。