

質疑応答

(質問) 心筋梗塞の生化学診断法の現況 についてご教示下さい

(北海道 : T. Y.)

(回答) 田 中 孝 生*

急性心筋梗塞の診断における生化学的検査の利点は、採血時点での心筋壊死の有無・程度を評価できる点があげられる。現在、ベッドサイドで迅速・簡単に検査できる検査薬もあり、有効な検査法のひとつとなっている。しかし、生化学マーカーの特徴をよく理解しておかなければ、折角得られた検査情報を診療に生かすことができないばかりか、誤った判断を下す場合もある。ここでは、心筋梗塞の生化学診断法の現況について紹介し、現在臨床現場で利用されている代表的な生化学マーカーの特徴と臨床上的の注意点について述べる。

心筋梗塞は、臨床症状、心電図、心筋逸脱酵素の異常値を1979年にIFSC/WHO合同委員会が系統的にまとめた「虚血性心疾患における用語体系および診断基準」¹⁾に基づいて診断がなされ、診断の客観性を保つ指標として有用であるため、長らく引用されてきた。その後、一連のガイドラインがACC/AHA合同委員会から報告されてきた(1990年「AMI患者の初期診療ガイドライン」²⁾、1996年「AMI診療ガイドライン」³⁾)。近年、急性心筋梗塞・不安定狭心症・心臓突然死を連続した同一スペクトル上で取り扱おうとする考え方^{4,5)}—急性冠症候群(ACS: Acute Coronary Syndrome)—が提唱され、我が国の臨床現場においても定着している。ACSでは、冠動脈に形成されたプラークの糜爛や破綻、それに続く血栓形成が急性心筋虚血を来す原因としてとらえる。虚血性心疾患を慢性虚血群と急性虚血群とに区別し、ACSでは実践的な臨床的要素を反映しつつ、緊急性がより高い急性虚血群を対象とする。1996年の「AMI診療ガイドラ

イン」³⁾から、ACSの概念が取り込まれ早期診断・早期治療の重要性をクローズアップさせるだけでなく、AMI患者をいかにマネージメントするかに主眼をおき、現在のAMI診断・治療に大きく貢献している。生化学マーカーの取り扱いについても、救急部における初期診療の項に明示され、WHOの診断基準の問題点についても言及されている。本ガイドラインは、1999年にUpdate⁶⁾された後、2000年に「不安定狭心症と非ST上昇型心筋梗塞患者の診療ガイドライン」⁷⁾(2002年にUpdate)⁸⁾、2004年に「ST上昇型心筋梗塞の診療ガイドライン」⁹⁾として報告され、新しいエビデンスを評価した上で細分化され改良され続けている。また一方で、ESC/ACC合同委員会から、2000年に心筋梗塞の再定義もなされている¹⁰⁾(表1)。

これらのガイドライン下での生化学マーカーについて、「不安定狭心症と非ST上昇型心筋梗塞患者の診療ガイドライン」に提案された診断アルゴリズムを引用するが(図1)、現時点における急性冠症候群の診断における生化学マーカーの取り扱われ方が、端的に表現されている。①心電図的にSTが上昇しており明らかな急性心筋梗塞例については、生化学診断をするまでもなく迅速に再灌流療法を実施する。②急性冠症候群が疑われるが、心電図的にはっきりしない場合には、生化学マーカーを利用し、必要な場合は時間をおいて再検査することで、誤診による見逃しを防ぐというものである。心電図が良いか? 生化学マーカーが良いか? という二者択一的なものではなく、リスクが高い場合において可及的速やかに治療を開始するために、現時点で何の検査をすれば良いかに主眼が置かれている。

*大阪薬科大学薬物治療学研究室

表1 ESC/ACC(2000年)：「AMI診断ガイドライン」2000年¹⁰⁾

MIの診断基準

【急性期MI, 亜急性期MI, 新規発症期MIの診断基準】

- 1) または 2) の診断基準のどちらか一方を満たした場合、急性期MI, 亜急性期MI, 新規発症期MIとする。
- 1) 心筋壊死確認のための心筋生化学マーカーにより、特徴的な上昇と緩やかな下降(トロポニン)または、より急激な上昇と下降(CK-MB)が確認され、かつ、以下の項目で最低一つが該当した場合
 - a) 虚血症状があった場合
 - b) ECG所見上、異常Q波が出現した場合
 - c) ECG所見上、虚血状態を表した場合(STが上昇や下降)
 - d) 冠動脈インターベンションを施行した場合(PTCAなど)
 - 2) 病理学的にAMIを発見できた場合

【慢性期MIの診断基準】

- 以下の診断基準についてどれか一つを満たした場合完成された慢性期MIとする。
- 1) 連続したECG所見上、新規異常Q波が出現した場合。患者の胸痛の記憶が無い場合もある。心筋壊死の確認のための生化学マーカー濃度が正常化している。ただし、正常化には、梗塞が出来てからの時間経過に依存する。
 - 2) 病理学的に治癒したまたは治癒途中のMIが確認された。

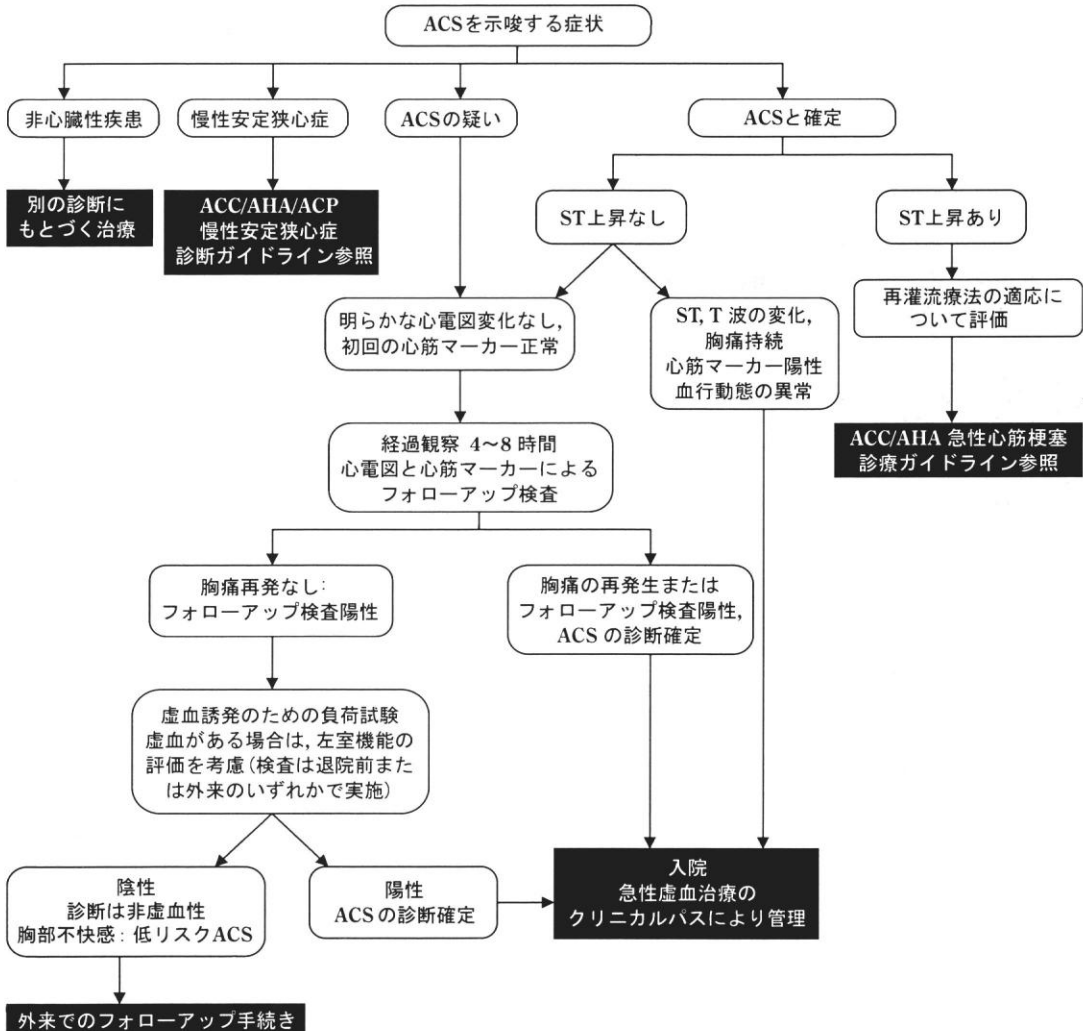


図1 ACSが疑われる患者の初期評価と管理アルゴリズム

表2 急性心筋梗塞における生化学マーカーの特徴と臨床応用

生化学マーカー	略語	分子量 (kD)	心筋 特異性	心筋細胞 内の局在	処理 経路	急性心筋梗塞 の検出		再灌流 の検出	梗塞量 の推定
						早期	後期		
心臓由来脂肪酸結合蛋白	H-FABP	15	○	細胞質	腎	◎	×	◎	○
ミオグロビン	Mb	18	×	細胞質	腎	◎	×	◎	○
CK アイソフォーム		85	×	細胞質	網内系	◎	×	◎	×
CK-MB アイソザイム	CK-MB	85	○	細胞質	網内系	○	×	○	○
心筋トロポニン T	cTnT	39	◎	筋原線維	腎	○	◎	○	○
心筋トロポニン I	cTnI	23	◎	筋原線維	腎	○	◎	○	○
心筋ミオシン軽鎖 I	MLC I	27	○	筋原線維	腎	×	◎	×	◎

◎：特異性良好/応用に最適，○：特異性あり/応用可能，×：特異性なし/応用困難（文献 11 を一部改変して引用）

表3 不安定狭心症に関する ACC/AHA ガイドライン⁷⁾

(初期評価と治療：早期リスク層別化に関する推奨-生化学マーカー該当箇所抜粋)

クラス	内 容
Class I	手技・治療が有用・有効であることが証明されているか、あるいは見解が広く一致している。
	ACS による胸部不快感のある患者全てについて心筋傷害の生化学マーカーを測定すべきである。心筋特異的なトロポニンが利用可能なら測定すべきである。また、CK-MB 蛋白測定も同様に有効である。胸痛発症後 6 時間以内で心筋マーカーが陰性である場合、胸痛発症後 6 時間～12 時間の間に採血された検体を使用すべきである(例：胸痛発症後 9 時間)。
Class IIa	手技・治療が有用・有効であることにに関して一部にデータや見解が一致していない場合がある。データ・見解から有用・有効である可能性が高い。
	胸痛発症から 6 時間以内の患者では、トロポニン測定に加えて早期に上昇する心筋マーカーを測定することを考慮すべきである(例：Mb, CK-MB アイソフォーム等)。
Class IIb	手技・治療が有用・有効であることにに関して一部にデータや見解が一致していない場合がある。データ・見解により有用性・有効性の確証がないもの。
	C 反応性蛋白 (CRP) と他の炎症性マーカーを測定すべきである。
Class III	手技・治療が有用・有効でなく、特に有害となる可能性が証明されているか、あるいは有害との見解が広く一致している。
	トータル CK(CK-MB を除く)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase : AST または SGOT), β-ヒドロキシブチル デヒドロゲナーゼ (β-hydroxybutyric dehydrogenase) と(または) 乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase : LDH) を ACS による胸部不快感のある患者に対して心筋傷害の確認のために測定すべきである。

次に、現在臨床現場で利用されている代表的な生化学マーカーについて概略する。心筋梗塞の生化学的診断に用いられている生化学マーカーは、傷害心筋より循環血流中に逸脱した心筋細胞局在蛋白質を検出するものである。測定される生化学マーカーは心筋細胞内での存在場所により、細胞質に存在する蛋白質と筋原線維に存在する蛋白質とに大別でき、心筋傷害発生後における逸脱動態が異なっている(表2)。2000年の「不安定狭心症と非ST上昇型心筋梗塞患者の診療ガイドライン」における、早期リスク層別化に関する生化学マーカーの推奨内容について表3に引用する。概略は、『①ACSの疑いのある胸部不快感のある全患者に

ついて心筋傷害の生化学マーカー検査を実施すべきである。②トロポニン(TまたはI)が利用可能なら測定すべきであり、CK-MB蛋白測定も同様に有効である。③胸痛発症後6時間以内でこれらの心筋マーカーが陰性と確認された場合、胸痛発症後6～12時間の間に採血された検体で再度検査すべきである(Class I)。胸痛発症後6時間以内の患者においてトロポニン測定に加えて早期に上昇する心筋マーカーを測定することを考慮すべきである(Class IIa)』となっている。これらのマーカーの長所短所については、ガイドラインにも記されており別表に記すが(表4)、心筋傷害発症早期に逸脱し診断特異度の高いマーカーは、現在のところ存在

表4 ACS が疑われるが心電図上 ST 上昇を認めない患者における心筋生化学マーカーの評価の

生化学マーカー	長所	短所	POCT 対応	備考	臨床上の推奨
CK-MB	<ol style="list-style-type: none"> 短時間に、低コストで、正確に測定可能。 早期に再梗塞を確認可能。 	<ol style="list-style-type: none"> 骨格筋疾患および外科的手術を含む傷害で特異性が不足。 発症 6 時間以内の超急性期や発症 36 時間以降の心筋梗塞で低感度である。また、トロポニンで検出可能である微小心筋傷害の検出にも低感度である。 	○	大部分の臨床家に馴染み深い。	大部分の臨床施設において以前から標準として使用され今も許容し得る診断。
CK-MB アイソフォーム	<ol style="list-style-type: none"> 心筋梗塞を早期に検出。 	<ol style="list-style-type: none"> 特異性は CK-MB と同様。 現在の測定方法は、専門技術が必要。 	×	現在まで測定経験豊富な研究施設で可能。	測定技術があり実績が示されている施設において、発症から 3~6 時間後という非常に早い時期の心筋梗塞検出に有用。
Myoglobin	<ol style="list-style-type: none"> 高感度。 早期に心筋梗塞を検出するのに有用。 再灌流の検出が可能。 心筋梗塞の否定に最も有用。 	<ol style="list-style-type: none"> 骨格筋傷害や疾患で特異性が大変低い。 急速に正常値化するため、発症後時間経過した場合に用いることができない。 	○	<p>Mb 測定は実用性が高いため CK-MB アイソフォームより便利な早期検出可能なマーカーである。</p> <p>Mb は急速に逸脱するため慢性期 MI 患者における非観血的な再灌流のモニターに有用である。</p>	
Cardiac troponins	<ol style="list-style-type: none"> リスク層別化に最適。 CK-MB より感度・特異度も優位。 発症後 2 週間までの新規発症型 MI の検出に有用。 治療選択に有用。 再灌流の検出に有用。 	<ol style="list-style-type: none"> 発症 6 時間以内の超急性期の心筋梗塞に低感度であるため、一度陰性になっていても 8~12 時間後に再度測定する必要がある。 (長期間高値を持続するため)微小再梗塞の検出に限界がある。 	○	臨床試験より診断上の有用性や治療効果との相関に関する有用性のデータが増加してきている。	連続的な測定をすることで、微小心筋傷害を含む NSTEMI の効果的な診断に単項目として有用。臨床家は、それぞれの病院検査室において診断の“カットオフ値”を一般化しなければならない。

しない。そのため、胸痛発症早期から検出できる感度の高いマーカーであるミオグロビンやH-FABPとトロポニンもしくはCK-MBの組み合わせが現実的なものと考えられる。また、短時間に検査結果が得られる試薬のある生化学マーカー、できればベッドサイドで検査可能なマーカーが望ましい。生化学マーカーの測定結果を判断する注意点として、傷害心筋より逸脱するため、ACS以外での心筋傷害があった場合にも陽性になることを念頭におく必要がある。あくまでも、ACSを疑う状況下で心電図やその他の応用可能な診断手段と共に併用することが基本となる。

トロポニン(構造蛋白)

心筋に対する特異性は非常に優れたマーカーであるが、構造蛋白のため逸脱するまでに時間が必要、早期に出現するのはまだ筋原線維に組み込まれていないものと解釈されている。胸痛発症後6時間以内で陰性の場合には、発症から6時間以上経過後に再度検査する必要がある。経過観察中にST上昇が認められた場合には、トロポニンの再検査する必要はなく治療を優先させる必要がある。腎機能による影響も受け陽性になりやすくなる場合もあるが、心筋に対する組織特異性が高いため心筋傷害の判定に有用である。

CK-MB(構造蛋白)

欧米のガイドラインなどでは、トロポニンが使えない場合の代用になるとされているが、ここで取り上げられているCK-MBは、我が国で広く普及している免疫阻害法によるCK-MB活性測定ではなく、CK-MB蛋白測定をさしている。逸脱するまでに時間がかかり胸痛発症から6時間以内では、トロポニンと同様の扱いが必要である。心筋に対する組織特異性は、トロポニンと比較し劣っており、骨格筋傷害の影響を受ける。

ミオグロビン(細胞質蛋白)

欧米のガイドラインなどでは、トロポニンとの併用を提唱されているが、心筋に対する組織特異性が低いため偽陽性の頻度が高くなる。腎排泄型の蛋白のため腎機能が低下している場合、偽陽性になりやすくなる。

H-FABP(細胞質蛋白)

我が国で臨床開発されたマーカーで欧米での評価は今からと思われる。ミオグロビンと同等の早期診断感度を有しながら、ミオグロビンより組織特異性が高いのが特徴である。そのためトロポニンとの組み合わせには、ミオグロビンより向くと考えられる。ミオグロビンより程度は低いものの骨格筋にもH-FABPは存在するため、骨格筋傷害の影響を受ける。外傷を併発している例や、心臓マッサージや直流除細動を実施した場合、骨格筋の傷害より偽陽性となる場合がある。また、腎排泄型の蛋白のため腎機能が低下している場合、偽陽性になりやすい。

現在、我が国においてもトロポニンT(トロップT)、H-FABP(ラピチェック H-FABP)などがベッドサイドで利用でき、迅速判定が可能である。簡易の試薬であるが、リスク層別化に有効と考えられる。それぞれのマーカーの性質・特徴を熟知した上で、CPK, WBC, Creの結果を勘案することにより、有用な情報が得られる可能性がある。

以上ご質問に対する回答とさせていただきますので、ご参考にしていただけると幸いです。

文 献

- 1) Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979; 59: 607-9.
- 2) Gunnar RM, Bourdillon PD, Dixon DW, et al: ACC/AHA guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures(subcommittee to develop guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction). *Circulation* 1990; 82: 664-707.
- 3) Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines(Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1328-428.

- 4) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50.
- 5) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al: The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992; 326: 310-8.
- 6) Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al: 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890-911.
- 7) Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: 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: 970-1062.
- 8) Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: 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* 2002; 40: 1366-74.
- 9) Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction—executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 671-719.
- 10) Alpert JS, Thygesen K, Antman E, et al: 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 Coll Cardiol* 2000; 36: 959-69.
- 11) 安部 智, 中尾正一郎: 急性心筋梗塞の診断 最近の生化学的検査. *総合臨床* 1998; 47: 850-2.