

**特集**

**循環器診療における  
血液バイオマーカー**



**久保 亨** (くぼ とおる)

高知大学医学部老年病科・循環器科 助教

**略歴**

略歴

- 1996年 高知医科大学医学部卒業
- 1996年 高知医科大学老年病科研修医
- 1998年 聖路加国際病院循環器フェロー
- 2000年 London大学, St. George's Hospital Medical School 留学
- 2003年 帰国し、高知大学医学部老年病科・循環器科にて心不全・心筋症の診断と治療を中心に診療および研究を行っている

**研究テーマ**

心不全・心筋症の病態と治療、循環器疾患の遺伝子診断

**所属学会**

- 日本内科学会(総合内科専門医)
- 日本循環器学会(循環器専門医)
- 日本人類遺伝学会(臨床遺伝専門医)
- 日本心臓病学会
- 日本心不全学会
- 日本老年医学会

**CONTENTS**

- 2 循環器診療における血液バイオマーカー
- 6 FAQ
- 8 製品紹介

# 循環器診療における 血液バイオマーカー

高知大学医学部 老年病科・循環器科 久保 亨

## はじめに

循環器診療では、患者の症状をもとに早急に診断をつけ治療を開始する必要にせまられることが多く、また、慢性期においても多くの診療情報（症状、身体所見、各種検査）をもとに心血管イベントの予防を行っていく必要がある。このような中で、血液バイオマーカーは、客観的な数値として把握できることから、循環器専門医のみならず一般臨床医も利用しやすい利点を持つ。今回は、脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP あるいは NT-proBNP）と血中心筋トロポニンを中心に、循環器診療における血液バイオマーカーの有用性と注意点、さらには最新の知見について解説する。

## 1、日常臨床ですでに 利用されている 血液バイオマーカー

循環器領域の日常診療において、血液バイオマーカーは、他の検査と組み合わせることで正確な診断や病態把握に大変有用である。代表的な疾患として、①急性冠症候群、②うっ血性心不全、③急性大動脈解離、④肺血栓塞栓症が挙げられる。

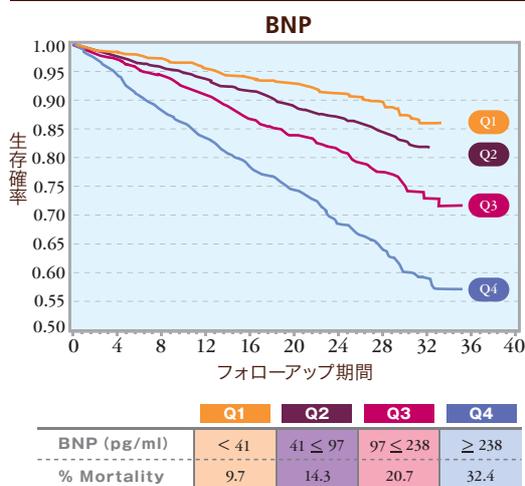
①急性冠症候群：急激に冠動脈の閉塞を来すことにより発症し、急性心筋梗塞により心筋細胞傷害が起こると筋原線維が分解され、トロポニンT・トロポニンI・ミオシン軽鎖などの筋原線維マーカーが血中に放出される。我が国における循環器病の診断と治療に関するガイドライン「急性冠症候群の診療に関するガイドライン」では、急性冠症候群を疑う全患者で生化学的マーカーであるクレアチニンキナーゼ（CKおよびCK-MB）および心筋特異度が高い心筋トロポニン（トロポニン

T、トロポニンI）を測定することはクラスIに分類されている。また、これまでの研究から心筋トロポニンは不安定狭心症における死亡および心筋梗塞のリスク評価にも有用であり、治療指針の決定にも有効である。

②うっ血性心不全：息切れや全身倦怠感の原因としてうっ血性心不全は鑑別すべき重要な疾患である。肺うっ血が明らかな急性心不全では容易に診断に至ることが多いが、うっ血が目立たない場合の心不全の診断は時に困難な場合がある。BNP あるいは NT-proBNP は心不全の重症度とよく相関する指標として知られており、左室が伸展されることによって主に心室から分泌されるため、左室拡張末期圧の上昇を反映する。2008年発表のヨーロッパ心臓学会心不全診療ガイドラインでは、心不全が疑われた際、BNP < 100 pg/ml (NT-proBNP < 400 pg/ml) の場合はunlikely、100 < BNP < 400 pg/ml (400 < NT-proBNP < 2000 pg/ml) の場合はuncertain diagnosis、BNP > 400pg/ml (NT-proBNP > 2000 pg/ml) の場合likelyと識別する診断フローチャートを発表している。ただし、診断のカットオフ値の設定には、後述するBNP値に影響を及ぼすさまざまな因子の存在も考慮すべきである。予後予測の点では、4,000名を超える心不全患者を対象にアンジオテンシンII受容体拮抗薬の有用性を検討した大規模臨床試験（Val-HeFT研究）のサブ解析があり、ベースラインのBNP値の4分割群で高い群ほど心イベントが高率であることが示された（図1<sup>1)</sup>。さらに特筆すべきことは、観察期間中のBNP あるいは NT-proBNP 値の変化率は心イベントの発生と相関するものであった<sup>1)2)</sup>。このようにBNP あるいは NT-proBNP は心疾患のスクリーニングも含めた診断への利用のみならず、心不全患者の

予後予測や治療効果判定としても有用であることが明らかとなっている。

図1 慢性心不全患者におけるBNP値4分割群と心イベント



③急性大動脈解離：本症を診断するには、まず疑いをもって診療することが重要であり、その結果CTなどの画像によって診断に至る。胸痛・背部痛といった症状では鑑別すべき疾患が多いため、特異度、あるいは感度いずれかの高い検査が有用である。その点で、D-ダイマーは、特異度は低いものの感度は100%と報告されており、D-ダイマーがカットオフ値以下であれば本症を除外できる。

④肺血栓塞栓症：急性大動脈解離と同様にD-ダイマーは高い感度と陰性的中率を有しており、本症の除外診断に有用である。

このように実臨床ですでに利用されている血液マーカーであるが、注意すべき点がある。特に心不全診療への有用性が確立されたBNPについては、さまざまな要因によって影響を受けることが分かっている。BNP低値になりやすい因子では肥満が知られており、また、心不全にもかかわらずBNPが低値

となる疾患として収縮性心膜炎が報告されている。一方、高値になる要因では、加齢、女性、腎機能障害、貧血、心房細動、心肥大が挙げられる。特に肥大型心筋症では異常高値を呈する場合もあり、その解釈に注意を要する。肥大型心筋症の血液マーカーについては次項に詳細を記す。

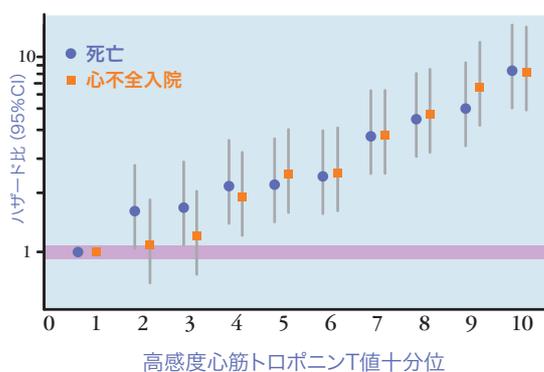
## 2、病態評価に有用となりうる血液バイオマーカー

前項で述べた血液バイオマーカーの臨床利用は、すでに医療保険に収載され行われているものであるが、近年、既存生化学マーカーの新たな利用や新規血液マーカーが注目されてきている。

血中心筋トロポニンとはこれまで急性冠症候群の診断に用いられてきた血液マーカーであるが、Satoらは、非虚血性慢性心不全患者において、血中心筋トロポニンTは予後予測因子として有用であることを報告した<sup>3)4)</sup>。以来、その測定感度の高さから心不全においても微小心筋障害を検出できることが複数の研究で報告されている。前述のVal-HeFT研究において、4,053例の慢性心不全患者研究登録時の高感度トロポニンTをみたサブ解析では、本マーカー値の差がそのまま予後の差を示す結果であった<sup>5)</sup> (次頁)。さらに、急性心不全においても心筋トロポニン値は予後予測に有用であることが示されており、全米で行われた急性非代償性心不全の大規模レジストリー (Acute Decompensated Heart Failure National Registry:ADHERE)のデータベースを分析した報告では、入院時の心筋トロポニン測定が可能であった約68,000人の患者において、心筋トロポニンが高値であるほど院内死亡率が高い結果となった<sup>6)</sup>。このように、心不全の領域においてもBNP同様に

血中心筋トロポニン測定の有用性が明らかとなってきたおり、今後本マーカーを心不全診療に利用していく可能性がある。

図2 慢性心不全患者における高感度トロポニン値と死亡率および心不全入院



次に、バイオマーカー測定結果の解釈に注意が必要な疾患である肥大型心筋症 (HCM) に焦点をあてて、病態と血液マーカーとの関連性について述べたい。HCMは、明らかな原因が無いにもかかわらず、左心室ないし右心室の肥大を呈する疾患であり、一般人口の約500人に1人の頻度と報告され、一般臨床の場で遭遇することも少なくない。Maronらは、HCM患者を対象にBNPの測定を行ったところ、心不全症状を表す指標であるNYHAクラスが高いほどBNP値が高値となることを明らかにしたが、実際にはNYHAクラス間において、BNP値はかなりのオーバーラップがみられており、HCMにおける心不全マーカーとしてのBNPの意味合いは、これまで述べてきた心不全患者 (特に左室収縮能低下患者) ほど明確になっていない<sup>7)</sup>。HCMにおけるBNP値は、本疾患のさまざまな病態が複雑に組み合わせられた結果を反映しているものであると言える。我々の検討では、Maronらの報告と同様にNYHAクラスとある程度の関連を認め

たが、それ以外にもBNP値を高くする因子として、左室内圧較差の存在 (閉塞性肥大型心筋症)、左室収縮能低下、心房細動、女性などが関連していた<sup>8)</sup>。また予後予測の点で、BNP値がHCM患者の心血管イベントの予測に有用であるとの報告もみられるが、実際にはBNP値が高値 (400 pg/ml以上) であっても比較的短期間の経過では症状の増悪も無く、全く心血管イベントを起ささないことをしばしば経験する。このため本症におけるBNP測定の有用性が議論されているわけであるが、少なくとも同一患者におけるBNP値が経時的に増加していく際には、心不全をはじめとする心血管イベントへの注意が必要であると筆者は考えている。本症のマネジメントでは、基本的にはBNP値以外の因子 (症状、家族歴、心電図、心臓超音波検査、運動負荷検査など) についても評価した上で突然死も含めた心血管イベントのリスク評価を行うべきである。最近、我々はHCM患者を対象に血清心筋トロポニンI濃度についても検討し、トロポニンI値はBNPとは異なり、NYHAクラスや左室内圧較差とは関連無く、最大壁厚や左室収縮能および拡張能と関連があることを報告した<sup>8)</sup>。さらに、BNP値と血中心筋トロポニンI値の結果を組み合わせることによって、心血管イベントのリスク層別化が可能なことも報告している<sup>9)</sup>。すなわちBNPと血中心筋トロポニンIがともに高値である群は、いずれも低値である群と比較して、約3年間のフォローアップで11.7倍の心血管イベントの発症リスクを有していた。これまでに報告されているHCMの予後予測因子は、陽性的中率は高くないが、陰性的中率は比較的高い。BNPおよび血中心筋トロポニンIも同様の性格のマーカーであるが、これらを組み合わせることによってリスクのより高い群を抽出できる可能性がある。

循環器領域における新規血液バイオマーカーと

しては、動脈硬化と炎症・代謝の観点から高感度CRPやアディポネクチン、心臓リモデリングの観点からはマトリックスメタロプロテアーゼ(MMPs)や

テネイシンCなどが注目されている。今後、循環器診療における診断や治療に有用なバイオマーカーの探索と開発がさらに進展することに期待したい。

#### 参考文献

- 1) Anand IS, et al. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003;107:1278-1283.
- 2) Masson S, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: The Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clinical Chemistry* 2006;52:1528-1538.
- 3) Sato Y, et al. Measuring serum aminoterminal type III procollagen peptide, 7S domain of type IV collagen, and cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and secondary cardiomyopathy. *Heart* 1997;78:505-508.
- 4) Sato Y, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin T in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001;103:369-374.
- 5) Latini R, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242-1249.
- 6) Peacock WF 4th, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2117-2126.
- 7) Maron BJ, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004;109: 984-989.
- 8) Kubo T, et al. Serum cardiac troponin I is related to increased left ventricular wall thickness, left ventricular dysfunction, and male gender in hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Cardiol* 2010;33:E1-7.
- 9) Kubo T, et al. Combined measurements of cardiac troponin I and brain natriuretic peptide are useful for predicting adverse outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ J*, in press.

#### 病院紹介

### 高知大学医学部附属病院

高知医科大学は「人間味豊かなよき医師づくり」と「地域医療に密着した学風づくり」を建学の理念として設立され、県内唯一の医育機関として附属病院も昭和56年10月に開院されました。平成15年10月には大学統合によって高知大学医学部附属病院となり、平成16年4月には国立大学法人の病院として再出発し、医療の質と経営の質が両立する病院を目指してきました。平成22年度からの附属病院の中期目標として「社会ニーズに呼応した病院機能運営を強化する」、「先端医療の確立と研究成果の医療現場へのフィードバックを充実し、パートナーシップに基づく地域医療を実践する」などを掲げ、最高水準の全人的医療を提供すると共に高度先進医療を提供していくことが私たちの病院の使命だと考えております。

近年、大学病院に対する予算の削減と、地域における医師不足は深刻で、病院は経済的にも人間的にも

厳しい環境の中での運営が要求される一方、医療の高度化や高齢化社会の到来により医療は複雑化し、医療現場は過剰な臨床業務に追われています。そこで、私たちの病院では多種多様な医療スタッフが各々の専門性を活かし、業務を分担・連携して患者さんに医療を提供する「チーム医療」の推進に取り組んでいます。平成23年度からは病院再開発が予定されており、新病棟の建築と既存病棟の改築が行われます。職員一同連携しながら医療の質と安全確保に努め、地域とともに進化する大学附属病院を目指していきます。



病院長 杉浦 哲朗

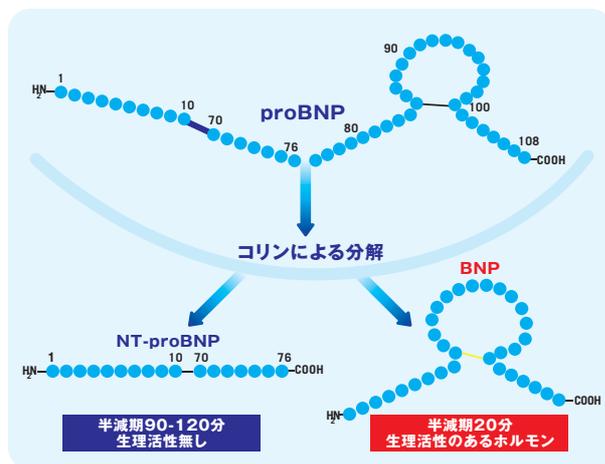
## 血液 バイオマーカー FAQ

循環器疾患に関するバイオマーカーはいろいろあります。特徴的な項目と動態について説明します。

### Q1

#### BNPとNT-proBNPの違いについて教えてください。

心臓に負荷がかかると心筋内では、proBNPというアミノ酸が108個つながったホルモンが産生されます。血中に放出される時点でコリンにより76番目と77番目の間で分解され、生理活性のあるBNPと生理活性のないNT-proBNPに分かれます。それぞれの物理化学的な性状について、下の表にまとめました。



	NT-proBNP	BNP
分子量	8.5kDa	3.5kDa
ホルモン活性	無し	あり
血清での安定性	可	不可
体内での半減期	120分	20分
排泄規序	腎臓	クリアランスレセプター酵素分解

# Q2

## トロポニンとトロポニンTは何が違うのでしょうか？

臨床的意義としてはトロポニンIとトロポニンTは同じです。どちらも、心筋梗塞のように心筋が損傷されると心筋細胞から放出されます。心筋梗塞発症後4-6時間後にピークに達し、その後徐々に下降します。トロポニンの上昇と下降の少なくとも

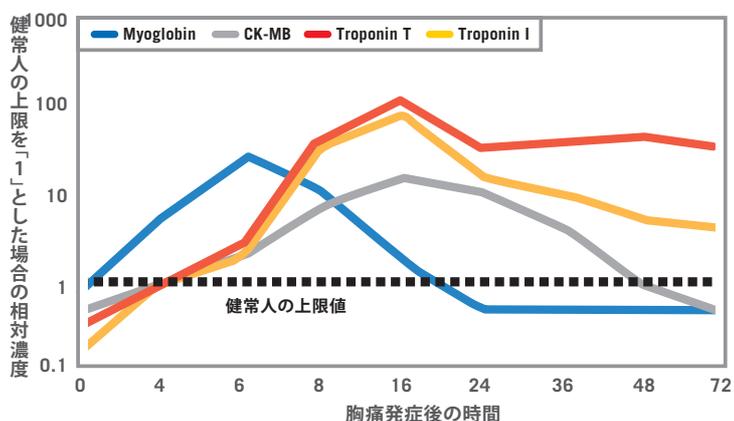
2ポイントの測定が推奨されています。

トロポニンは、I、T、Cの3種類が報告されていますが、血中ではそれぞれ単独ではなく、2種類或いは3種類全てのアイソフォームの複合体として存在していることが知られています。

# Q3

## 心筋マーカーと測定タイミングについて教えてください。

右に示すように、心筋バイオマーカーはピーク値に達するまでの時間がそれぞれ異なります。心電図などの所見と併せて心筋傷害を示すバイオマーカーを定量的に測定することで、より効率的に治療の方針を決めることが可能です。



製品紹介

全自動緊急検査システム

# AQT 90 FLEX

Lab quality at your fingertips!

Acute Careの現場で必要とされる、心疾患マーカー、凝固線溶マーカー、炎症マーカーおよび妊娠マーカーを全血サンプルで迅速に定量測定!

- 簡便性：簡単な測定手順により、日中、夜間を問わず、多忙な臨床現場での測定に最適
- 迅速性：測定前の試薬セット、および手動ピペティングなどの操作が不要で常時測定可能
- 信頼性：時間分解蛍光免疫測定法 (TRFIA) により検査室の大型機器レベルの測定精度を実現

ラジオメーター株式会社 本社

〒105-0003

東京都港区西新橋3-16-11 愛宕イーストビル

TEL : 03-5777-3500 FAX : 03-5777-3501

<http://www.radiometer.co.jp/>

<http://www.radiometer.com/>

<http://www.acute-care.jp/>

- ご意見、ご質問をお寄せください。

TroponinT

D-Dimer

NT-proBNP

CRP

βhCG

Simpler, faster, better

