

〈特集：検査技術の新たな展望（2）〉

## 心臓由来脂肪酸結合蛋白（H-FABP）の臨床的有用性

伊比 文雄

### Clinical usefulness of heart-type fatty acid-binding protein

Fumio Ibi

**Summary** Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) is a relatively low-molecular-weight cytoplasmic protein and released into the circulation when the myocardium is injured. H-FABP is an early, highly sensitive marker of myocardial injury that has been evaluated for emergency triage of patients with suspected acute myocardial infarction (AMI). The point-of-care-testing (POCT) kit Rapicheck H-FABP is used for the qualitative test. Rapicheck H-FABP showed a high negative predictive value. It is useful for early-risk stratification. In recent years, the latex-agglutination kit LIBLIA H-FABP was developed, and the quantitative test became possible in a clinical laboratory.

**Key words:** Heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP), Acute myocardial infarction (AMI), Acute coronary syndrome (ACS), Point-of-care-testing (POCT)

#### I. はじめに

H-FABP（Heart-type Fatty Acid-Binding Protein：心臓由来脂肪酸結合蛋白）は、胸痛発症後2時間以内の超急性期から鋭敏に反応する心筋傷害マーカーである<sup>1)</sup>。

心筋梗塞（AMI）患者の多くは発症後2時間以内に来院しているという報告がある<sup>2)</sup>（図1）。この時間帯において、H-FABPは他の生化学マーカーに比して優れた診断能を有しており<sup>1),3)</sup>、H-FABP全血迅速定性キット（製品名：ラピチェックH-FABP）は、広く臨床現場で活用されている。近年、汎用生化学自動分析装置に搭載可能なラテックス試薬（製品名：リプリアH-

FABP）が開発され、血清もしくは血漿検体で、他の生化学項目と同時に定量測定することも可能となった。本稿では、H-FABPの基礎と測定系開発の歴史に始まり、実症例や海外データも交えながら、臨床的有用性を中心に報告する。

#### II. H-FABPの基礎

H-FABP（Heart-type Fatty Acid-Binding Protein：心臓由来脂肪酸結合蛋白）は、心筋の細胞質成分に豊富に存在する可溶性の低分子量（14.9kDa）蛋白質であり<sup>4)</sup>、心筋細胞内で遊離脂肪酸の細胞内輸送に関与し、心筋細胞へのエネルギー供給に重要な働きを担っている<sup>5)</sup>。

DSファーマバイオメディカル株式会社 学術開発  
第1グループ  
〒564-0053 大阪府吹田市江の木町33-94

DS Pharma Biomedical Co., Ltd.  
Group I Product Management & Business Development  
33-94 Enoki-cho, Suita, Osaka 564-0053, Japan

心筋梗塞などの虚血性の心筋細胞傷害が生じると、まず心筋細胞膜が傷害され、細胞質可溶性分画のマーカーが循環血中に逸脱する(図2)<sup>6)</sup>。心筋細胞中のH-FABP含量は骨格筋に比べ5~20倍高く(図3)<sup>7)</sup>、また、肝臓、小腸、腎臓など他の臓器の脂肪酸結合蛋白とは免疫学的に識別することができるため、H-FABPの検出は、超急性期における急性心筋梗塞および急性冠症候群(ACS)の診断に有用である<sup>1),2)</sup>。

### Ⅲ. 心筋梗塞診断におけるH-FABP

1990年代に血清または血漿中におけるヒトH-

FABP測定用試薬(製品名:マーキットM H-FABP)が開発され、それを用いることによってH-FABPが臨床評価され、心筋傷害マーカーとして有用であることが示された。

しかし、本キットはELISA法であり、測定に約90分を要するため、実際の臨床現場では利用が難しく、広く普及するには至らなかった。

そこで2002年に特別な機械・器具等の必要なく、全血を用いて15分で定性検査(6.2 ng/mL以上の濃度で判定ラインが出現するように設計)が可能な免疫クロマトグラフィー法を検出原理としたPOCT検査薬(製品名:ラピチェックH-FABP)が発売され、現在まで広く臨床で用い

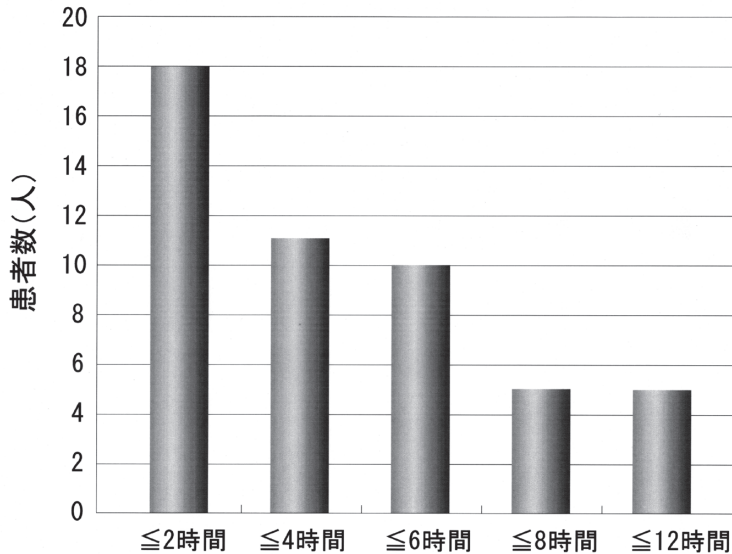


図1 急性心筋梗塞患者の発症から来院までの時間

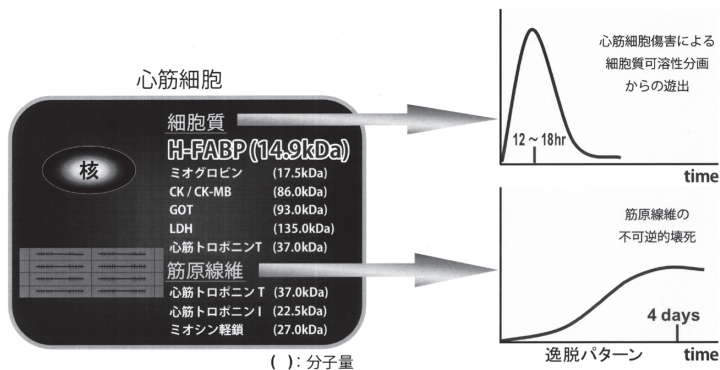


図2 心筋傷害マーカーの分子量と逸脱パターン

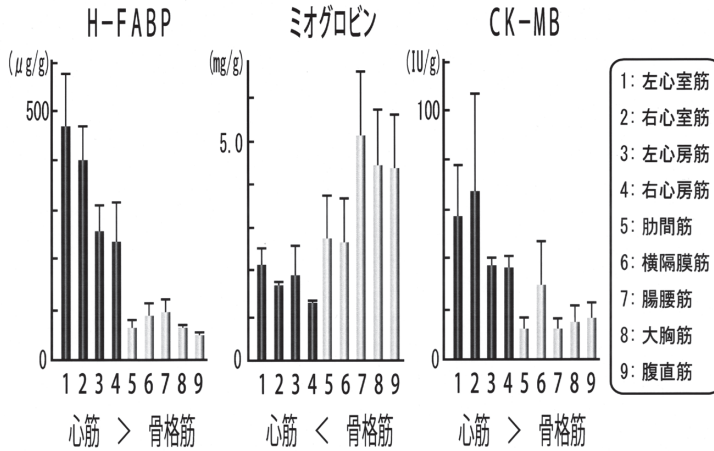


図3 心筋と骨格筋における単位湿重量あたりの各マーカーの含量

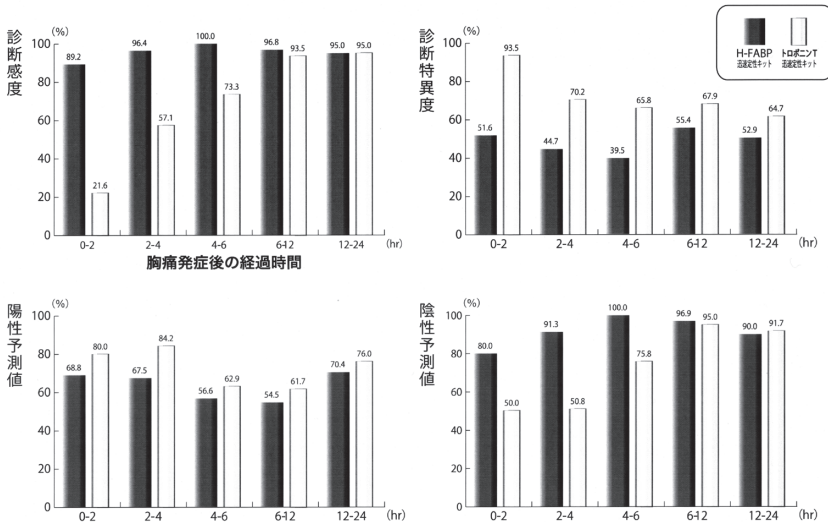


図4 AMI診断における、H-FABP 迅速定性キットとトロポニンT 迅速定性キットの胸痛発症からの時間帯別、感度、特異度、陽性予測値、陰性予測値

られている。

#### IV. 「リブリアH-FABP」の測定原理

2010年に汎用生化学自動分析装置で定量検査が可能なラテックス凝集法を用いた試薬（製品名：リブリアH-FABP）が上市され、他の生化学項目と同一検体にて、同時測定することが可能となった。本試薬は、血清中または血漿中の

ヒト心臓由来脂肪酸結合蛋白（H-FABP）定量測定用試薬であり、ラテックス表面に感作させた抗ヒトH-FABPモノクローナル抗体（マウス）と試料中のH-FABPが特異的に抗原抗体反応し、凝集を生じ、この凝集が吸光度の増加としてとらえられる。凝集の程度は、試料中のH-FABP濃度に依存するため、標準液について同様に反応させて作成した検量線から、検体中のH-FABP濃度を算出できる。

## V. H-FABPの臨床的有用性

図4<sup>9)</sup>にH-FABP迅速定性キット(製品名:ラピチェックH-FABP)承認のエビデンスになった、多施設共同のプロスペクティブスタディの結果を示す。当時、既に臨床現場で使用可能であったトロポニンT迅速定性キットの感度は、胸痛発症後2時間以内で22%、2~4時間で57%、4~6時間でも73%と発症早期の感度に限界があったが、H-FABP迅速定性キットは2時間以内で89%、2~4時間で96%、4~6時間では100%と非常に高い感度を示した。しかしながらH-FABP迅速定性キットの特異度は高くはなく、心筋傷害を伴うと推測される疾患や、その他の疾患においても陽性になるケースがあることが確認された。この点については、他のスタディも引用して詳細を後述することとするが、H-FABP迅速定性キットは発症早期から陰性予測値が高く、本キットが陰性であれば心筋梗塞を除外できるという「ルールアウトのマー

カー」として有用であることが示唆された。

H-FABP迅速定性キットが、特に有用であった症例について表1<sup>8)</sup>に示す。

## VI. 心筋梗塞以外の疾患について

H-FABP迅速定性キットの特異性について詳述するため、岡村らの報告<sup>8)</sup>を紹介する。このスタディ(図5)は、平成15年1月から平成17年6月30日までの間に、クリニックを中心とした一次救急施設で、胸痛を主訴とする症例にH-FABP迅速定性キットを施行した251症例のうち、  
①H-FABP迅速定性キット陽性症例  
②H-FABP迅速定性キット陰性症例のうち、循環器疾患の精査が必要と判断された症例  
計147症例を循環器専門施設にて精査した結果と、循環器専門施設で実施した他の生化学マーカーの結果をまとめたものである(表2)。そのうち最終的に急性冠症候群(ACS)と診断されたのは107症例であった。このACS症例においてH-FABP迅速定性キットは91%と高い陽性率

表1 H-FABP 迅速定性キットが特に有用であった症例報告

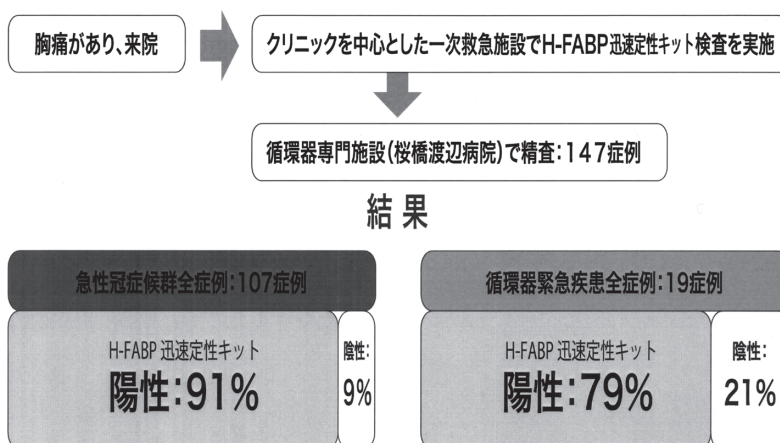
症例報告①	
年齢性別	: 59歳 女性
既往症	: 特記事項なし
症状	: 14時頃から咽頭痛、頸部から両肩にかけての疼痛。その後、腹部不快感出現。
17時ごろ来院、顔面蒼白、血圧130/84 mmHg。 H-FABP迅速定性キット陽性。心電図はST上昇型。	
高次救急施設へ搬送。LCX#13に99%、LAD:D1が75%の狭窄を認め、LCXに対しPCIを施行。 翌日返ってきた生化学検査ではCKは114 IU/L(未上昇)、GOT変化なし。白血球だけが116,000/ $\mu$ Lと異常高値。	
インフルエンザ流行時期であり、胸部症状が乏しく(心筋梗塞の症状としては非典型的)、見落としてしまう可能性。 本症例は右の冠動脈が小さく、回旋枝が大きいタイプだったので心電図でははっきりわかったが、左回旋枝の支配領域における梗塞は心電図での異常所見をなかなか認めない。	
症例報告②	
年齢性別	: 82歳 男性
既往症	: 糖尿病
症状	: 胸痛、呼吸困難
22時過ぎ、胸が苦しくゼイゼイ言う(前日から咳出現)。4時間半後に来院。 喘鳴と酸素飽和度の低下。CKが439 IU/Lと高く、CK-MBも190 U/Lと高値。 H-FABP迅速定性キットとトロポニンT迅速定性キットは陰性。 心電図では心筋梗塞らしくない所見。翌日の心エコーで心筋梗塞は否定。その後、CK、CK-MBの高値はしばらく続く。 気管支喘息と診断、その治療を行うことで改善。	
胸痛、呼吸困難あり、CK、CK-MB上昇で、発症3~4時間であるためTn陰性(定性検査)だけでは心筋梗塞を除外しづらい。 この時間帯において陰性予測値が高いH-FABP迅速定性キット陰性で除外診断。CKとCK-MBの上昇はマクロCKによるものであった。	

を示し、一方、循環器専門施設に搬送後に測定されたトロポニンT迅速定性キットの陽性率と、CKの異常化率は、それぞれ70%、60%であった。本研究ではACSではなかったが、循環器専門施設で治療管理が必要な5つの疾患（急性心筋炎、たこつば型心筋症、急性心不全、急性大動脈解離、高血圧性緊急症）を「循環器緊急疾患」と定義し、この疾患群においてもH-FABP迅速定性キットの陽性率、トロポニンT迅速定性キットの陽性率、CKの異常化率は、それぞれ

79%、47%、37%であったと考察している。さらに冠攣縮性狭心症において、H-FABP迅速定性キットが6例中2例陽性となっているが、この2例は、陰性であった4例に比して、より重篤な症例であったとのことである。また、横紋筋融解症、胸部打撲の2例においてH-FABP迅速定性キット陽性、トロポニンT迅速定性キット陰性、CK異常化を示しているが、先の図3に示すようにH-FABPは、割合は低いものの骨格筋にも含まれるため、このような症例で陽性化

表2 循環器専門施設転送症例の診断と各生化学マーカーの検査結果

	症例数 n=147	1次救急施設検査	循環器専門施設検査	
		H-FABP迅速定性キット 陽性率	トロポニンT迅速定性キット 陽性率	CK 異常化率
急性冠症候群	107	97/107 (91%)	75/107 (70%)	64/107 (60%)
急性心筋梗塞	87	83/87	70/87	62/87
不安定狭心症	20	14/20	5/20	2/20
循環器緊急疾患	19	15/19 (79%)	9/19 (47%)	7/19 (37%)
急性心筋炎	2	2/2	2/2	1/2
たこつば型心筋症	5	4/5	3/5	1/5
急性心不全	8	7/8	4/8	5/8
急性大動脈解離	2	1/2	0/2	0/2
高血圧性緊急症	2	1/2	0/2	0/2
その他の疾患	21	8/21 (38%)	0/21 (0%)	3/21 (14%)
冠攣縮性狭心症	6	2/6	0/6	0/6
心房細動、上室性頻拍症	3	1/3	0/3	1/3
横紋筋融解症、胸部打撲	2	2/2	0/2	2/2
胸膜炎	1	0/1	0/1	0/1
腎不全	1	1/1	0/1	0/1
肋間神経痛、心臓神経症	8	2/8	0/8	0/8



※：急性冠症候群：急性心筋梗塞、不安定狭心症  
 ※※：循環器緊急疾患：急性心筋炎、たこつば型心筋症、急性心不全、急性大動脈解離、高血圧性緊急症

図5 岡村らによる、胸痛患者におけるH-FABP迅速定性キットの臨床的有用性評価の概要

してしまうものと考えられる。

また、H-FABPは腎排泄の蛋白質であり、腎不全症例（本スタディで1例中1例で陽性）では常に血中H-FABP濃度が高い場合があり、迅速定性キットが陽性化することが知られている。

本スタディで、2例中H-FABPのみ1例が陽性となっている大動脈解離症例においては、

- ・ H-FABP値は解離長と相関する<sup>10)</sup>。
  - ・ H-FABP値はスタンフォードA型で有意に高い（B型比）<sup>11)</sup>。
- との報告がある。

また、H-FABPは肺血栓塞栓症の予後推定に、脳性ナトリウム利尿ペプチドやトロポニンより優れているとの報告<sup>12)</sup>が有り、「肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン（2009年改訂版）」にも記載されている。

#### Ⅶ. 急性冠症候群におけるH-FABP定量値

リブリアH-FABPにより、汎用生化学自動分析装置でH-FABPを定量評価することが可能になったが、急性冠症候群患者におけるH-FABP濃度と予後について、海外から以下のような報告がある（測定系はリブリアH-FABPを用いたものではない）。

・胸痛発症後12時間以内にサンプリングしたH-FABPの定量値を4群に分け、その後18ヵ月フォローしたところ、H-FABPの濃度依存的に予後が悪い（死もしくは心筋梗塞の再発）ことが示される<sup>13)</sup>。

・胸痛発症後41±20時間でサンプリングしH-FABPを定量測定。その後10ヵ月フォローしたところ、H-FABP定量値は脳性ナトリウム利尿ペプチドやトロポニンとは独立した予後予測因子であることが示される<sup>14)</sup>。

#### Ⅷ. 結語

H-FABPは本邦で世界に先駆けて臨床的有用性が報告<sup>4)</sup>されたバイオマーカーであり、今後も、さらなるエビデンスの拡充が期待される。リブリアH-FABPが、その一助となると共に、今後も測定系の開発・供給等を介して、それに

携わることができれば幸いである。

#### 引用文献

- 1) Seino Y, et al: Use of a whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: Comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. *Am J Med*,115: 185-190, 2003.
- 2) 鈴木 昌, 他: 発症早期急性冠症候群におけるh-FABPおよび心筋トロポニンT迅速定性検査陽性率の比較. *臨床と研究*, 86(1): 127, 2009.
- 3) Okamoto F, et al: Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction-Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and CK-MB. *Clin Chem Lab Med*, 38: 231-238, 2000.
- 4) Tanaka T et al: Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem*, 124: 195-201,1991.
- 5) Schaap FG, et al.: Fatty acid-binding proteins in the heart. *Mol Cell Biochem*, 180: 43-51, 1998.
- 6) 清野精彦: 急性心筋梗塞の全血迅速診断法. *日医雑誌*, 125(5): 679-682, 2001.
- 7) Yoshimoto K, et al.: Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein as an indicator of acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 10: 304-309, 1995.
- 8) 吉野秀朗, 他: 急性心筋梗塞診断におけるラビチェックH-FABP全血迅速診断法の有用性. *臨床と研究*, 84(9): 1285-1297, 2007.
- 9) 岡村篤徳, 他: プライマリーケアの最前線におけるラビチェック<sup>TM</sup>の有用性:循環器緊急症のマーカーとして. *ICUとCCU*, 31(4): 295, 2007.
- 10) Hazui H, et al.: Serum Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein Concentration Positively Correlates With the Length of Aortic Dissection. *Circ J*, 69: 958-961, 2005.
- 11) 竹下 仁, 他: 大動脈血管病変においてH-FABPは上昇するか?. *日本臨床救急医学会雑誌*, 7: 11-15, 2004.
- 12) Puls M, Dallas C, Lankeit M, et al.: Heart-type fatty acid-binding protein permits early risk stratification of pulmonary embolism. *Eur Heart J*, 28: 224-229, 2007.
- 13) Viswanathan K, et al.: Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein Predicts Long-Term Mortality and Re-Infarction in Consecutive Patients With Suspected Acute Coronary Syndrome Who Are Troponin-Negative. *J Am Coll Cardiol*, 55(23): 2590-2598, 2010.
- 14) O'Donoghue, et al.: Prognostic Utility of Heart-Type Fatty Acid Binding Protein in Patients With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*, 114: 550-557, 2006.