

心疾患におけるバイオマーカー検査の有用性

～予防から診断・治療～

元島根大学医学部附属病院診療教授 島田 俊夫



多細胞生物であるヒトはいかにして生きているのか？

- ✓多細胞生物は通常酸素を使い細胞内のミトコンドリアというエネルギー産生プラントを用い3大栄養素由来のアセチルCoAをTCAサイクルで化学的に燃焼させATP電池を産生している。この時炭酸ガス、水、活性化酸素が同時に発生する。
- ✓この時発生した活性化酸素が細胞を傷害し、老化の発生、癌の発生につながっていくと考えられている。
- ✓このプロセスは生きていく上に避けて通ることはできない。当然大量の食事の摂取はおのずから大量の活性化酸素を発生させることは想像に難くない。
- ✓生きるための食事はゆっくりと、適量食べることが長生きの秘訣である。
- ✓過剰な摂取エネルギーは脂肪に変換され蓄積されるがこの脂肪がさらに動脈硬化を促進する種々のホルモンを産生することが分かってきた。

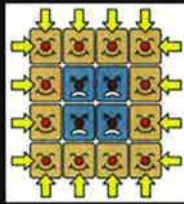
単細胞生物から高等多細胞生物への進化と循環器系

単細胞生物



地球上の最初の生命は単細胞生物に由来しています。しかし、単細胞生物では呼吸やエネルギーの供給が、体の中心部から外周部まで十分に届くことが難しくなると、多細胞生物へと進化することになりました。

循環器系を持たない多細胞生物



扁平な身体を保持しているのに、単細胞生物のように栄養や酸素を体の中心部に届けることが難しくなると、体内に循環器系が追加される体形へと進化することになります。このように、体の中心部には循環器系が追加されます。

循環器系がある多細胞生物



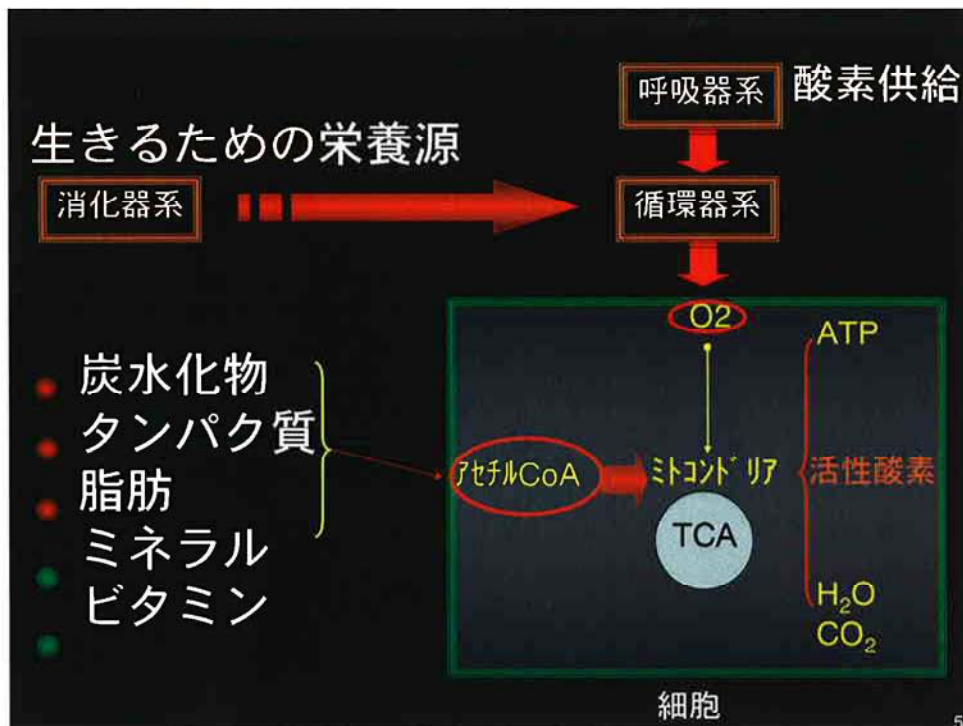
それによって、平面的な身体から立体的な身体へと進化し、体の中心部から外周部まで十分に届くことが難しくなると、体内に循環器系が追加される体形へと進化することになります。

3

地球の生物の食物連鎖



4



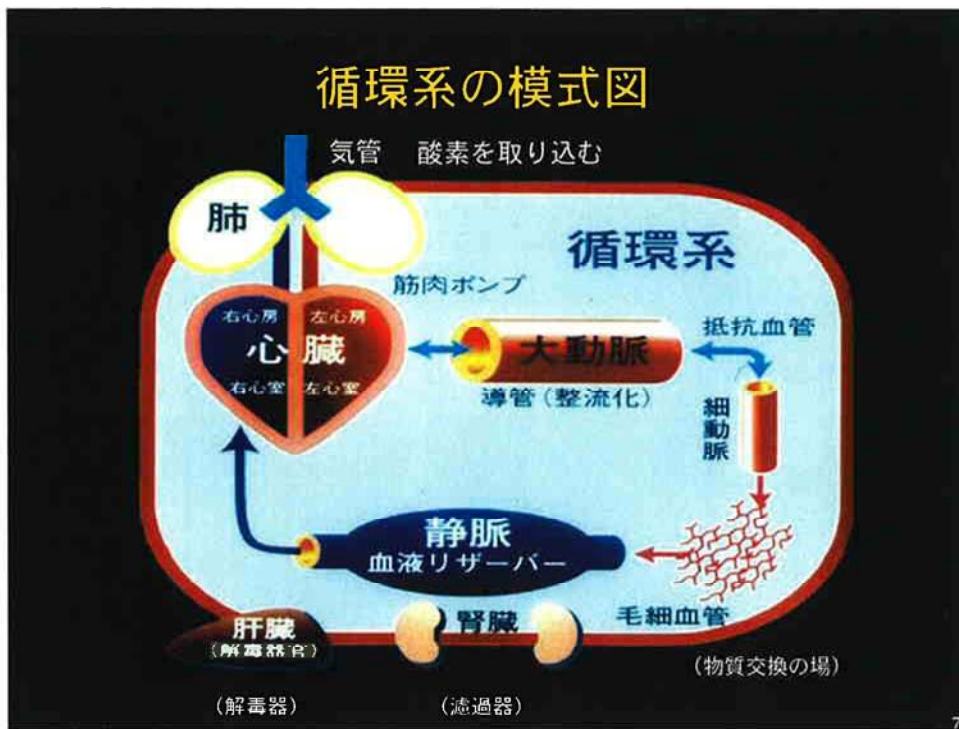
循環器系の意義

✓ 循環器系は多細胞生物の生命維持のパイプラインである

✓ 循環器系は抵抗を有する

この抵抗に打ち勝って血液を組織に供給する力が血圧である

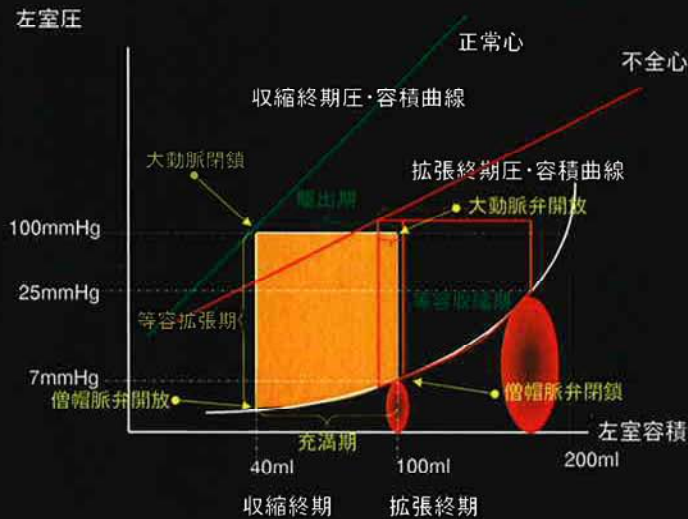
循環系の模式図



心臓の調節因子

- ✓ 心筋収縮力 (心筋の元気のよさ)
- ✓ 心拍数 (1分間あたりの心臓の拍動数)
- ✓ 後負荷 (駆出時にかかる抵抗)
- ✓ 前負荷 (左室の収縮終期容積)

左室圧－容積ループ解析



オームの法則：電圧 = 電流 × 電気抵抗

血圧 = 血流 × 血管抵抗

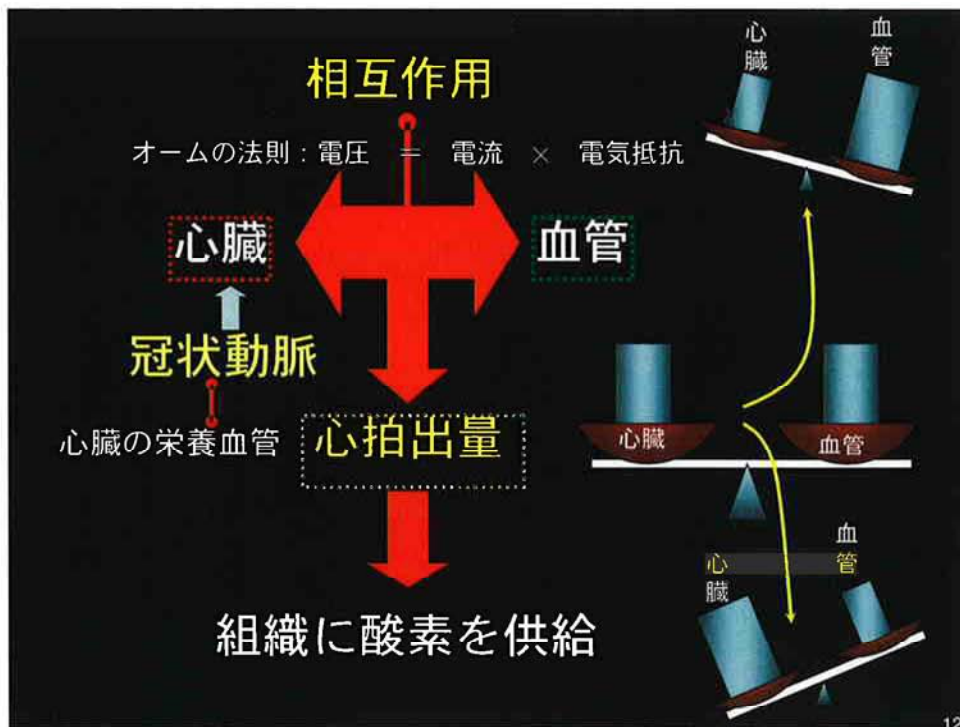
- ✓ 血圧の上昇は通常血管抵抗の増加による
- ✓ 稀に血流増加によることがある
- ✓ 血管抵抗の増加は動脈硬化による

持続的に血圧が増加している場合は通常動脈硬化を示唆する。20歳の自己血圧は通常100mmHgである。血管が若く弾力があれば低い血圧で十分な血液を拍出できる。血圧の上昇は動脈硬化に密接に関連する。

高血圧の理解のための水道水の放水



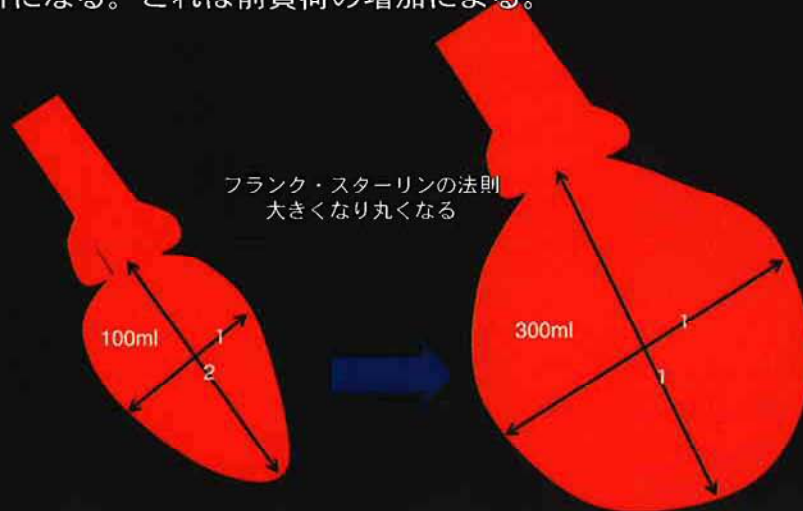
11



12

心臓は悪くなると大きくなる

健康な心臓は長軸/短軸は2/1であるが悪くなると長軸/短軸は1.5/1になる。これは前負荷の増加による。



13

心臓は悪くなると 原則として大きくなる！

Frank-Starlingの機序 (heterometric autoregulation)



14

日常臨床でよく用いられている心血管系のバイオマーカーの一覧

BNP:Brain natriuretic peptide	心行動態のバイオマーカー
ANP:Atrial natriuretic peptide	
NT-proBNP	
Adrenomedullin	
心筋トロポニンT:Cardiac troponin T	心筋梗塞のバイオマーカー
心筋トロポニンI:Cardiac troponin I	
CK:Creatine kinase	
CK isozymes:creatine kinase isozymes	
Myoglobin	
心室筋ミオシン軽鎖:Cardiac myosin light chain	
ヒト心臓由来脂肪酸結合タンパク:Human heart fatty acid binding protein (H-FABP)	
Renin	腎臓のバイオマーカー
Angiotensin II	
Aldosterone	
Norepinephrine	心臓神経系のバイオマーカー
Epinephrine	
Vasopressin	
endothelin-1	
Adiponectin	脂肪組織のバイオマーカー
Reptin	
高感度CRP:high sensitive C reactive protein	炎症のバイオマーカー
マトリックスメタロプロテナーゼ:Matrix metalloproteinase (MMP) Family	
Hepatocyte growth factor (HGF)	
その他	

医学のあゆみ 特集心不全Update 島田俊夫 Vol.218 : 1164-1172,2006

15

- 発作性上室性頻脈発作または発作性心房細動時に利尿を催す（利尿）ことに臨床医は気付いていた。
- 孤立性心房細動（明らかな原因のない心房細動）においても血漿ANPはもちろんのこと血漿BNPさえも上昇しており、電氣的除細動で血漿BNP濃度が低下する。



- BNPも心房から出るとの作業仮説を持つに至った。

心房 >> 心室（検証済み）

16

利尿ペプチド発見の歴史

- Kirsch B. 哺乳類の心臓の電顕による構造の差異について報告 (Exp. Med. Surg. 1963 21:193-221)
- Jamieson JD et al. 心房筋の中に特異的顆粒を発見 (J. Cell Biol. 1964 23:151-172)
- de Bold et al. によるラット心房筋からの抽出物による利尿作用とヘマトクリットの上昇 (Life Science 1981 28:89-94)
- Flynn TG et al. によるラット ANP の構造決定 (Biochem. Biophys. Res. Commun. 1983 117:859-865)
- Kangawa K et al. によるラット心房利尿ペプチドの単離、同定、構造決定 (Biochem. Biophys. Res. Commun. 1984 118:131-139)
- Maekawa K et al. による豚の脳組織からの BNP のクローニングと構造決定 (Biochem. Biophys. Res. Commun. 1983 157:410-416)
- Sudoh T et al. による豚の脳からの CNP の同定 (Biochem. Biophys. Res. Commun. 1990 168:863-870)
- Yasue H et al. による DCM における BNP の分泌ソースが心室であると報告 (1991 Circulation 90:195-203)
- Ohta Y et al. による心房細動の除細により洞調律に戻すと例外なく血漿 BNP 濃度が低下することを証明 (Can J Cardiol. 2001 17:415-20)
- Inoue S et al. による心房細動の BNP の分泌ソースが心房であることをヒトで初めて証明 (J. Card. Fail. 2000 6:92-96)

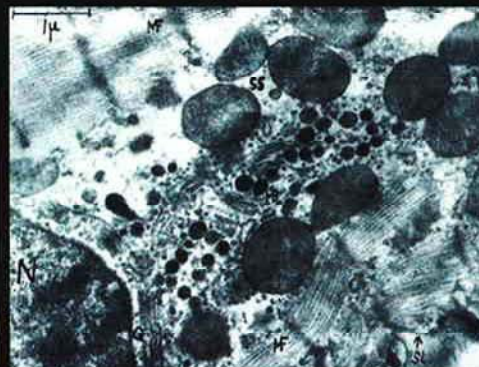
17

心房筋と心室筋の電子顕微鏡による構造の比較

心室筋



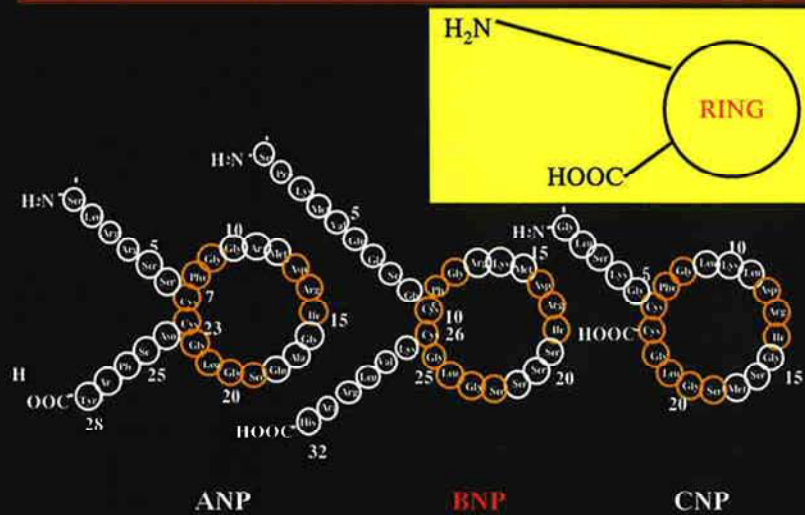
心房筋



Kirsch B Exp Med Surg 21:193 221, 1963 から引用

18

ナトリウム利尿ペプチドファミリーの構造



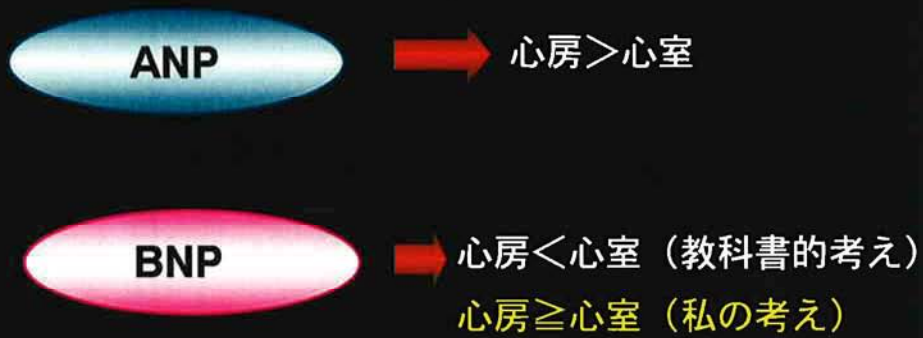
19

ナトリウム利尿ペプチドの末梢および中枢の薬理作用

末梢作用	中枢作用
<ul style="list-style-type: none"> • 水利尿, ナトリウム利尿 • 血管拡張作用 • ホルモン分泌抑制作用 <ul style="list-style-type: none"> ◦ アルドステロン ◦ レニン • 血管内皮, 平滑筋細胞増殖・肥大抑制作用 	<ul style="list-style-type: none"> • 飲水抑制作用 • 食塩嗜好性の抑制作用 • 降圧作用 • ホルモン分泌抑制作用 <ul style="list-style-type: none"> ◦ ADH (Vasopressin) ◦ ACTH

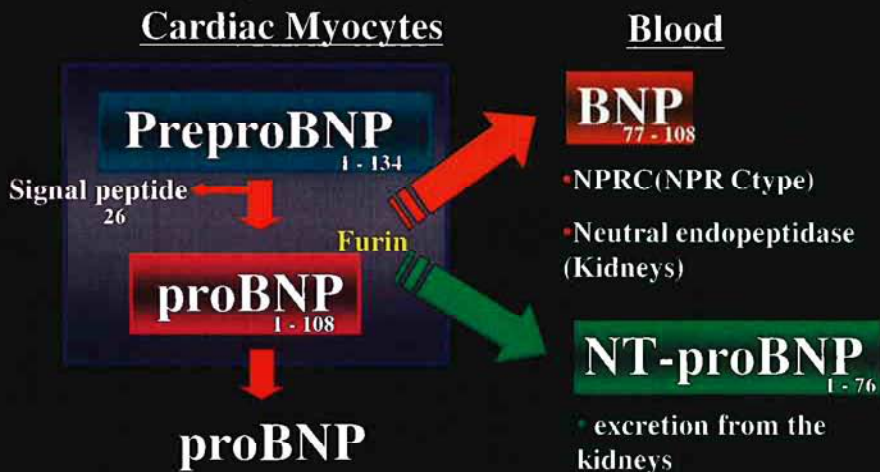
20

心臓におけるANP, BNPの合成・分泌部位



21

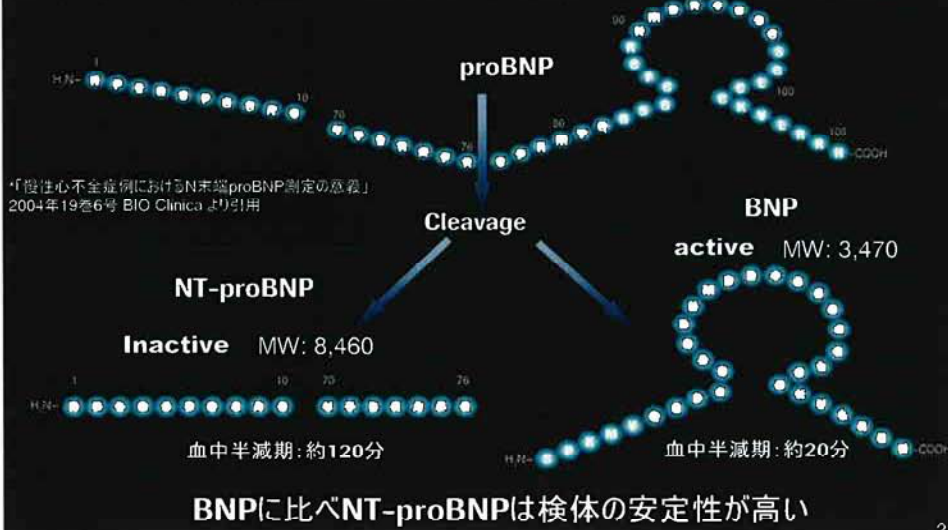
Relationship Between BNP and NT-ProBNP



22

NT-proBNP / BNP 構造

proBNPよりNT-proBNPとBNPが1:1の割合で生成、血中に放出される。NT-proBNPは生理活性はなく、蛋白分解酵素による分解や受容体への結合、代謝・分解を受けず、血中では極めて安定である。



23

NT-proBNP / BNP比較

BNPとNT-proBNPの物質的な違いは以下の通りで、その性質は異なる。

項目	BNP	NT-proBNP
形状	BNP分子(77-108)	N端フラグメント(1-76)
分子量	3470	8460
ホルモン活性	あり	なし
血中半減期	20分	120分
代謝過程	NEP(蛋白分解酵素) BNP受容体 腎クリアランス	腎クリアランス

NT-proBNPはBNPに比べ検体の安定性が高い。BNP/NT-proBNP共に腎機能の影響を受けるがNT-proBNPはBNPに比べその影響を受けやすいと考えられている。

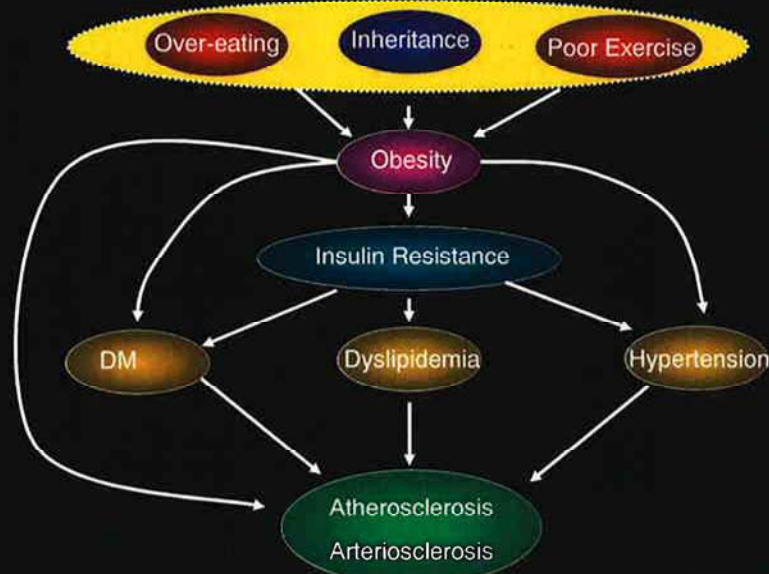
→心血管イベントと腎機能は密接な関係があり、「心腎連関」として近年注目を浴びている

24

- ✓わが国においても生活習慣の欧米化にともない生活習慣に起因する血管障害により命を失う者が増加し社会問題になっている。
- ✓わが国の死因のトップは癌であるが第二位は心臓病であり、第三位は脳血管障害である。第二位、第三位の合計はほぼ第一と同程度である。
- ✓この意味においても血管障害を早期に発見し、早期に治療介入することは病気の進展を阻止する上では非常に重要である。
- ✓血管の障害および循環器システムの異常を早期に発見するためのバイオマーカーを用いた研究を島根県奥出雲地方で行ってきた。その結果をメタボリック症候群を中心に手短かに紹介する。

25

メタボリック症候群の病態生理



26

✓動脈硬化病変のバイオマーカーとして高感度CRPに関する報告が欧米を中心に多数報告されている。住民健康診断における有用性に関してはわが国においては十分なデータの蓄積も少ない。

✓BNPに関してはわが国、米国を中心に多数報告されており。NT-proBNPに関しては欧州、米国を中心に多くの報告がある。

心不全に関する予後の評価、重症度の評価が中心であるが予防医学における有用性に関する報告も散見される。

✓奥出雲研究に関してバイオマーカー駆使した健診に関して私たちのデータをBNP, NT-proBNP, hsCRPを中心に紹介する。

27

メタボリックシンドローム診断基準 (日本:8学会合同委員会)

腹腔内脂肪蓄積

ウエスト周囲径 男性 ≥ 85 cm、女性 ≥ 90 cm
(内臓脂肪面積 男女とも ≥ 100 cm²に相当)

男女とも等しく
100cm²という根
拠が全くない!



+ 次の2つ以上のリスクを有する

リポ蛋白異常	高TG血症	≥ 150 mg/dL	} または /かつ
	低HDL-C血症	< 40 mg/dL	
血圧高値	収縮期血圧	≥ 130 mmHg	} または /かつ
	拡張期血圧	≥ 85 mmHg	
高血糖	空腹時高血糖	≥ 110 mg/dL	

2005年4月 第102回日本内科学会講演会(大阪) 記者会見資料より

28

メタボリック症候群の概念

シンドロームX (syndrome X) Reaven, GM (1988)	死の四重奏 (deadly Quartet) Kaplan, NM (1989)	インスリン抵抗性症候群 (syndrome of insulin resistance) DeFronzo, RA (1991)	内臓脂肪症候群 (visceral fat syndrome) Mitsuzawa, Y (1987)
インスリン抵抗性 高インスリン血症 耐糖能異常 高VLDLトリグリセリド血症 低HDLコレステロール血症 高血圧	上半身肥満 耐糖能異常 高VLDLトリグリセリド血症 高血圧	肥満 インスリン非依存型糖尿病 高血圧 動脈硬化性疾患 脂質代謝異常 高インスリン血症	内臓脂肪蓄積 耐糖能異常 高脂血症 高血圧

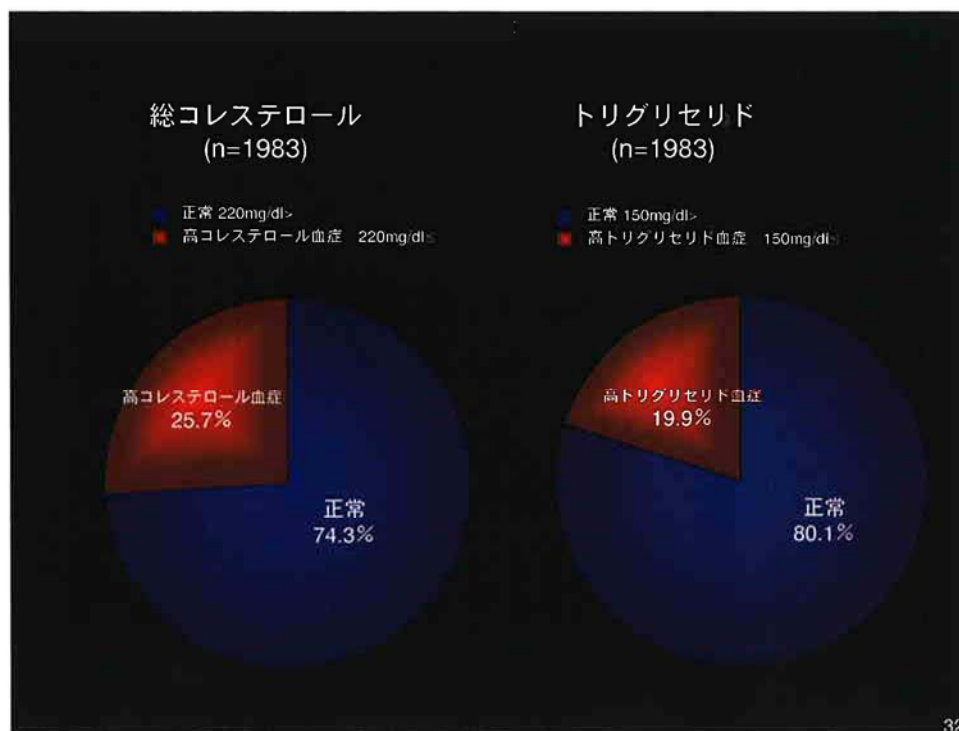
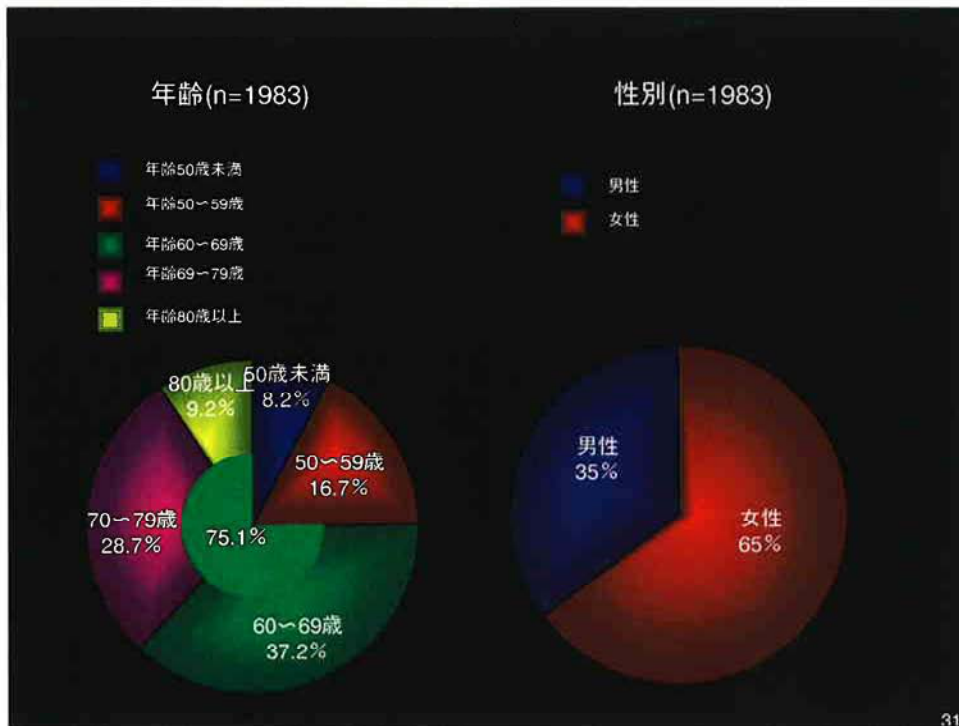
29

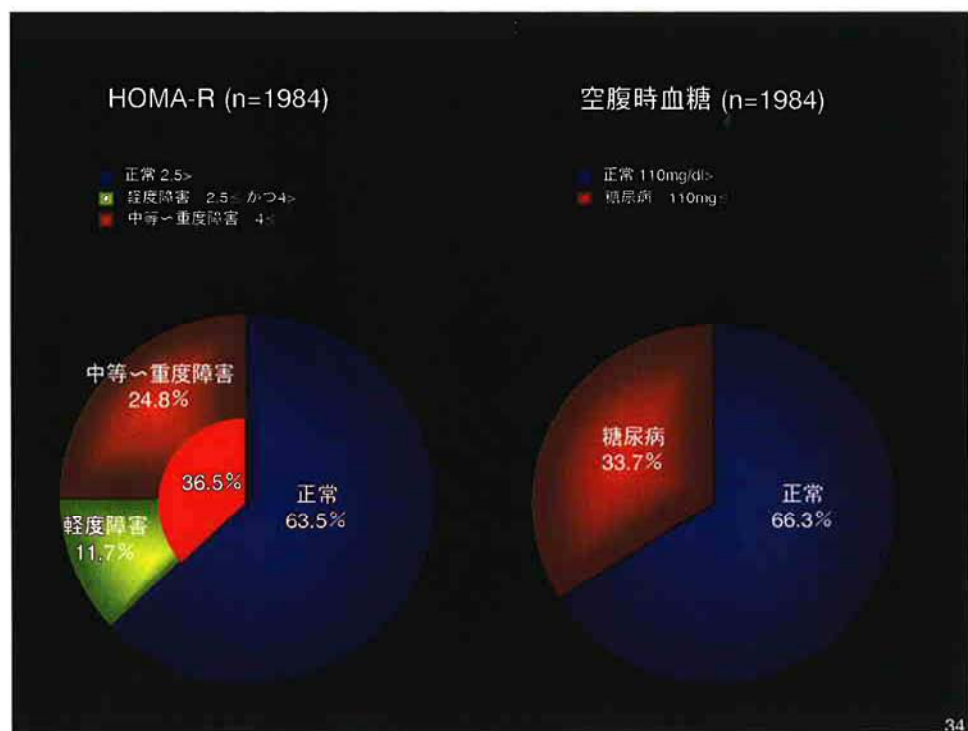
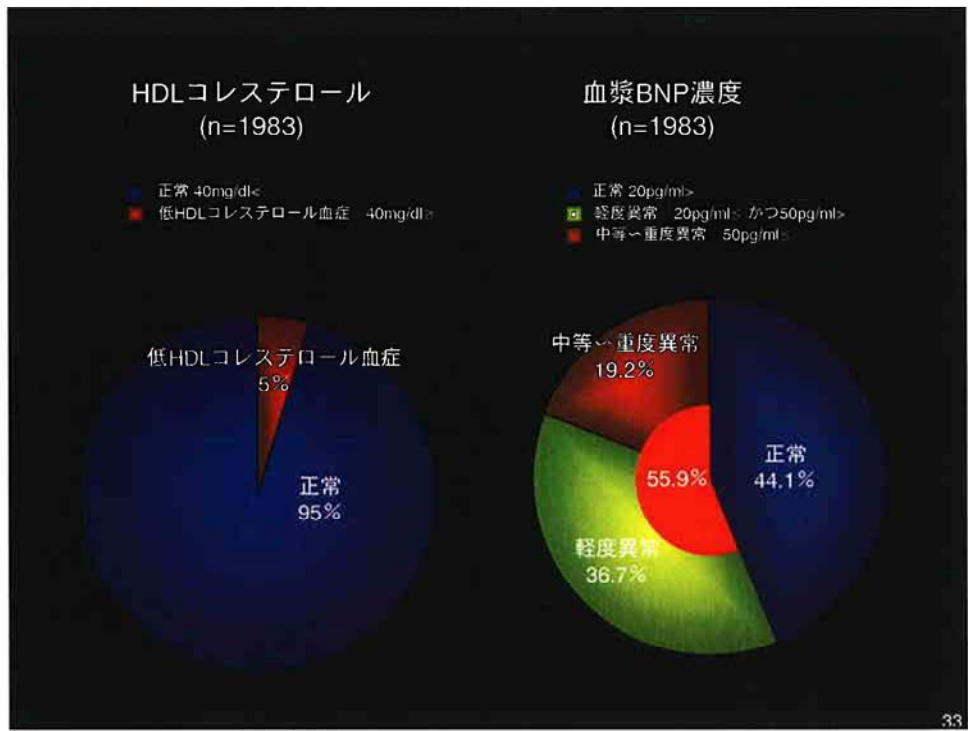
奥出雲臨床研究の目指すところ

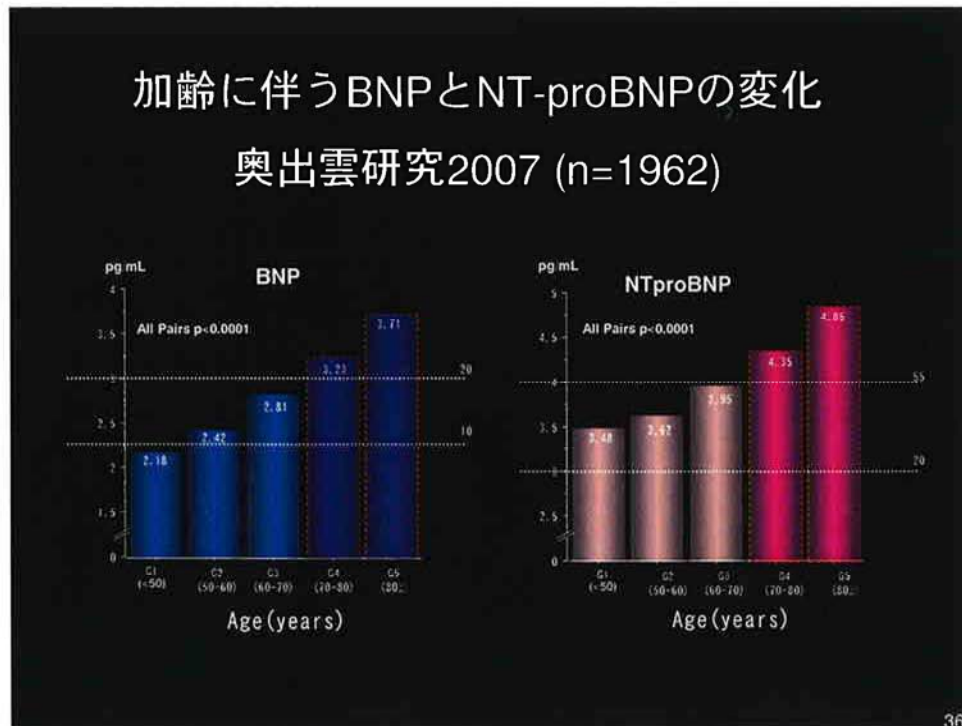
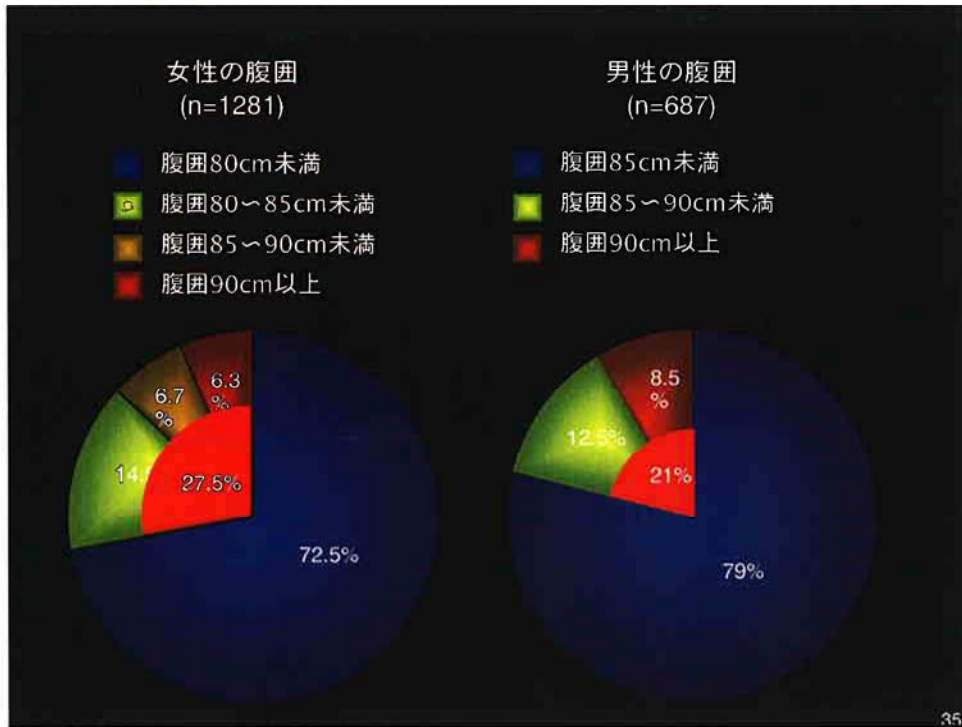
- ヒトの生命維持のパイプラインは心・血管系である
- 元気に長生きするためには血管を若く保ちことが必要
- 血圧の上昇は血管の老いを反映している
- 20歳の頃の血圧は100mmHg前後である
- 心・血管系の危険因子の除去が重要
- 心・血管系の老化を防ぐ手段は循環器系の異常を早期に発見することから始まる。メタボリック症候群は血管障害をきたす危険の高い病態のため早期に発見し治療介入することが必要。

このために人口流動の少ない奥出雲地方を研究対象として元気で長生きできる方法の確立を目指す。

30





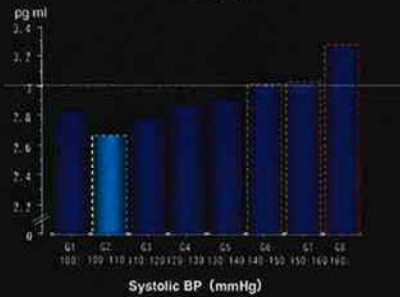


収縮期血圧の変化に伴うBNPとNT-proBNPの変化

奥出雲研究2007 (n=1962)

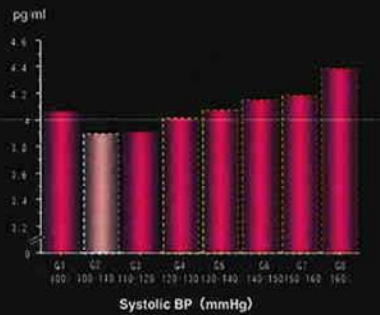
BNP

G2 vs G5: p=0.0127
 G2 vs G7: p=0.0296
 G2 vs G8: p=0.0001
 G3 vs G8: p=0.0001
 G4 vs G8: p=0.0007
 G5 vs G8: p=0.0007



NTproBNP

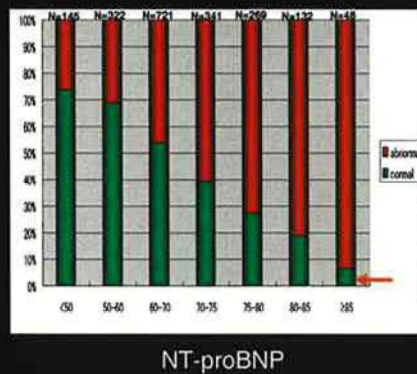
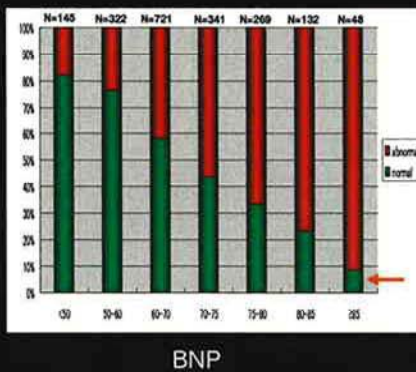
G2 vs G8: p=0.0002
 G3 vs G8: p=0.0001
 G4 vs G8: p=0.0022
 G5 vs G8: p=0.0273



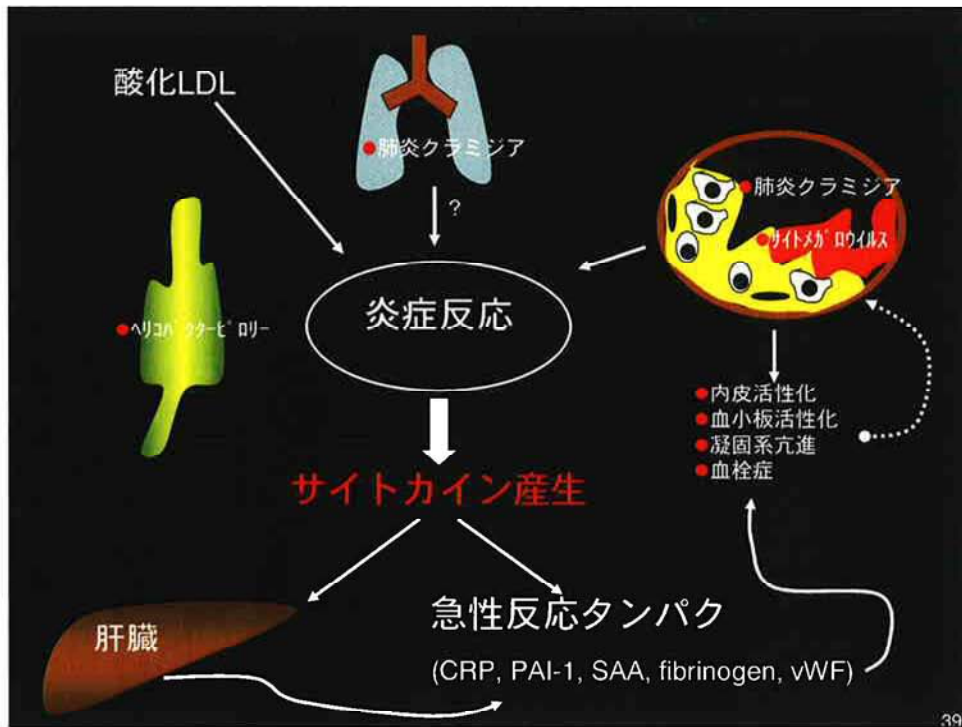
37

年齢別BNP,NT-proBNPの異常値の占める割合の変化

BNPカットオフ値 (20pg/mL)/NT-proBNPカットオフ値 (55pg/mL)



38



ステップワイズ線形多変量回帰分析による高感度CRPとそれに影響する因子の解析(奥出雲研究2007年)

Stepwise Fit	Stop History																																																																																																																																																																																																																																																																																																																	
<p>Response: LnHuCRP</p> <p>Stepwise Regression Control</p> <p>Prob to Enter: 0.250</p> <p>Prob to Leave: 0.250</p> <p>Direction: Mixed</p> <p>Rules: Combine</p> <p>24 rows not used due to missing values.</p> <p>Current Estimates</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Lock</th> <th>Entered</th> <th>Parameter</th> <th>Estimate</th> <th>nDF</th> <th>SS</th> <th>F Ratio</th> <th>Prob>F</th> <th>AIC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td>Intercept</td> <td>-6.5138728</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>0.000</td> <td>1.0000</td> <td>-99.8074</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>sex</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0.280037</td> <td>0.219</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>sex(2-1)</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0.39405</td> <td>0.418</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Hb</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0.0529</td> <td>0.056</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Tcho</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0.022787</td> <td>0.026</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>HDL-C</td> <td>-0.0105426</td> <td>1</td> <td>45.71833</td> <td>48.469</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>LnTG</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0.060356</td> <td>0.064</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>CystatinC</td> <td>0.9260385</td> <td>1</td> <td>24.31166</td> <td>25.774</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Cr</td> <td>-0.3106454</td> <td>1</td> <td>2.88719</td> <td>2.828</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>LnALT</td> <td>-0.2303044</td> <td>1</td> <td>11.67163</td> <td>12.374</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>LnGGT</td> <td>0.4120681</td> <td>1</td> <td>91.82098</td> <td>97.348</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>BS</td> <td>-0.001078</td> <td>1</td> <td>1.706358</td> <td>1.809</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>LnBNP</td> <td>-0.1132759</td> <td>1</td> <td>4.913423</td> <td>5.209</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>LnNT-proBNP</td> <td>0.15540647</td> <td>1</td> <td>7.519880</td> <td>7.972</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>LnInsulin</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0.011979</td> <td>0.012</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>RemLTC</td> <td>-0.0196408</td> <td>1</td> <td>11.11489</td> <td>11.783</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>SDP</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>0.005258</td> <td>0.006</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>ODP</td> <td>0</td> <td>1</td> <td>1.032461</td> <td>1.093</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>PR</td> <td>0.00329581</td> <td>1</td> <td>5.717918</td> <td>6.062</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>BT</td> <td>0.08469958</td> <td>1</td> <td>3.140443</td> <td>3.329</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>AbuC(Exp)</td> <td>0.01131075</td> <td>1</td> <td>5.091875</td> <td>5.398</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>BMI</td> <td>0.02873888</td> <td>1</td> <td>3.494855</td> <td>3.705</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Lock	Entered	Parameter	Estimate	nDF	SS	F Ratio	Prob>F	AIC			Intercept	-6.5138728	1	0	0.000	1.0000	-99.8074			sex	0	1	0.280037	0.219					sex(2-1)	0	1	0.39405	0.418					Hb	0	1	0.0529	0.056					Tcho	0	1	0.022787	0.026					HDL-C	-0.0105426	1	45.71833	48.469					LnTG	0	1	0.060356	0.064					CystatinC	0.9260385	1	24.31166	25.774					Cr	-0.3106454	1	2.88719	2.828					LnALT	-0.2303044	1	11.67163	12.374					LnGGT	0.4120681	1	91.82098	97.348					BS	-0.001078	1	1.706358	1.809					LnBNP	-0.1132759	1	4.913423	5.209					LnNT-proBNP	0.15540647	1	7.519880	7.972					LnInsulin	0	1	0.011979	0.012					RemLTC	-0.0196408	1	11.11489	11.783					SDP	0	1	0.005258	0.006					ODP	0	1	1.032461	1.093					PR	0.00329581	1	5.717918	6.062					BT	0.08469958	1	3.140443	3.329					AbuC(Exp)	0.01131075	1	5.091875	5.398					BMI	0.02873888	1	3.494855	3.705			<table border="1"> <thead> <tr> <th>Step</th> <th>Parameter</th> <th>Action</th> <th>"Sig. Prob."</th> <th>Sen SS</th> <th>RSquare</th> <th>Co</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>AbuC(Exp)</td> <td>Entered</td> <td>0.0000</td> <td>125.8284</td> <td>0.0586</td> <td>211.04</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>CystatinC</td> <td>Entered</td> <td>0.0000</td> <td>73.08216</td> <td>0.0924</td> <td>135.78</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>LnGGT</td> <td>Entered</td> <td>0.0000</td> <td>55.80729</td> <td>0.1181</td> <td>78.768</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>HDL-C</td> <td>Entered</td> <td>0.0000</td> <td>32.7796</td> <td>0.1503</td> <td>49.133</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>LnALT</td> <td>Entered</td> <td>0.0002</td> <td>13.21521</td> <td>0.1394</td> <td>34.165</td> </tr> <tr> <td>6</td> <td>PR</td> <td>Entered</td> <td>0.0013</td> <td>9.844829</td> <td>0.1440</td> <td>25.652</td> </tr> <tr> <td>7</td> <td>RemLTC</td> <td>Entered</td> <td>0.0009</td> <td>10.57209</td> <td>0.1489</td> <td>18.476</td> </tr> <tr> <td>8</td> <td>BT</td> <td>Entered</td> <td>0.0514</td> <td>3.600833</td> <td>0.1505</td> <td>14.664</td> </tr> <tr> <td>9</td> <td>LnNT-proBNP</td> <td>Entered</td> <td>0.0787</td> <td>2.932742</td> <td>0.1519</td> <td>13.564</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>LnBNP</td> <td>Entered</td> <td>0.0267</td> <td>4.647988</td> <td>0.1540</td> <td>10.65</td> </tr> <tr> <td>11</td> <td>BMI</td> <td>Entered</td> <td>0.0541</td> <td>3.242825</td> <td>0.1555</td> <td>9.2223</td> </tr> <tr> <td>12</td> <td>Cr</td> <td>Entered</td> <td>0.0555</td> <td>2.792804</td> <td>0.1569</td> <td>8.2659</td> </tr> <tr> <td>13</td> <td>BS</td> <td>Entered</td> <td>0.1788</td> <td>1.706356</td> <td>0.1576</td> <td>8.4661</td> </tr> </tbody> </table>	Step	Parameter	Action	"Sig. Prob."	Sen SS	RSquare	Co	1	AbuC(Exp)	Entered	0.0000	125.8284	0.0586	211.04	2	CystatinC	Entered	0.0000	73.08216	0.0924	135.78	3	LnGGT	Entered	0.0000	55.80729	0.1181	78.768	4	HDL-C	Entered	0.0000	32.7796	0.1503	49.133	5	LnALT	Entered	0.0002	13.21521	0.1394	34.165	6	PR	Entered	0.0013	9.844829	0.1440	25.652	7	RemLTC	Entered	0.0009	10.57209	0.1489	18.476	8	BT	Entered	0.0514	3.600833	0.1505	14.664	9	LnNT-proBNP	Entered	0.0787	2.932742	0.1519	13.564	10	LnBNP	Entered	0.0267	4.647988	0.1540	10.65	11	BMI	Entered	0.0541	3.242825	0.1555	9.2223	12	Cr	Entered	0.0555	2.792804	0.1569	8.2659	13	BS	Entered	0.1788	1.706356	0.1576	8.4661
Lock	Entered	Parameter	Estimate	nDF	SS	F Ratio	Prob>F	AIC																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
		Intercept	-6.5138728	1	0	0.000	1.0000	-99.8074																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
		sex	0	1	0.280037	0.219																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		sex(2-1)	0	1	0.39405	0.418																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		Hb	0	1	0.0529	0.056																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		Tcho	0	1	0.022787	0.026																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		HDL-C	-0.0105426	1	45.71833	48.469																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		LnTG	0	1	0.060356	0.064																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		CystatinC	0.9260385	1	24.31166	25.774																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		Cr	-0.3106454	1	2.88719	2.828																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		LnALT	-0.2303044	1	11.67163	12.374																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		LnGGT	0.4120681	1	91.82098	97.348																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		BS	-0.001078	1	1.706358	1.809																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		LnBNP	-0.1132759	1	4.913423	5.209																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		LnNT-proBNP	0.15540647	1	7.519880	7.972																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		LnInsulin	0	1	0.011979	0.012																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		RemLTC	-0.0196408	1	11.11489	11.783																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		SDP	0	1	0.005258	0.006																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		ODP	0	1	1.032461	1.093																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		PR	0.00329581	1	5.717918	6.062																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		BT	0.08469958	1	3.140443	3.329																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		AbuC(Exp)	0.01131075	1	5.091875	5.398																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
		BMI	0.02873888	1	3.494855	3.705																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
Step	Parameter	Action	"Sig. Prob."	Sen SS	RSquare	Co																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
1	AbuC(Exp)	Entered	0.0000	125.8284	0.0586	211.04																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
2	CystatinC	Entered	0.0000	73.08216	0.0924	135.78																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
3	LnGGT	Entered	0.0000	55.80729	0.1181	78.768																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
4	HDL-C	Entered	0.0000	32.7796	0.1503	49.133																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
5	LnALT	Entered	0.0002	13.21521	0.1394	34.165																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
6	PR	Entered	0.0013	9.844829	0.1440	25.652																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
7	RemLTC	Entered	0.0009	10.57209	0.1489	18.476																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
8	BT	Entered	0.0514	3.600833	0.1505	14.664																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
9	LnNT-proBNP	Entered	0.0787	2.932742	0.1519	13.564																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
10	LnBNP	Entered	0.0267	4.647988	0.1540	10.65																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
11	BMI	Entered	0.0541	3.242825	0.1555	9.2223																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
12	Cr	Entered	0.0555	2.792804	0.1569	8.2659																																																																																																																																																																																																																																																																																																												
13	BS	Entered	0.1788	1.706356	0.1576	8.4661																																																																																																																																																																																																																																																																																																												

- ✓ Waist Circumference → Adipose Tissue↑?
- ✓ Cystatin C → Renal Failure?
- ✓ γ-GTP → Fatty Liver?
- ✓ HDL-C → Dyslipidemia?
- ✓ ALT → Fatty Liver?
- ✓ Pulse Rate → Sympathetic Tone↑?
- ✓ Remnant Like Particle -C → Dyslipidemia?
- ✓ BNP → Heart Failure?
- ✓ Body temperature → Adipose Tissue↑?
- ✓ BMI → Adipose Tissue↑?
- ✓ Creatinine → Renal Failure?

多変量ロジスティック回帰分析による高感度CRP とそれに影響する因子の解析(奥出雲研究2007年)

Nominal Logistic Fit for hsCRP-C2

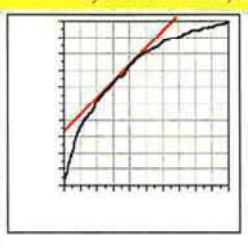
Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Full	103.02051	21	208.0411	< .0001
Reduced	854.86398			

RSquare (LJ)	0.1076
Observations (for Sum Wts)	1851

Source	DF	-LogLikelihood	ChiSquare
Lack Of Fit	1929	854.86398	1709.368
Fitted	21	854.86398	0.9999

Term	Estimate	Std Error	ChiSquare	Prob>ChiSq	Lower 95%	Upper 95%
Intercept	-10.087332	5.1863624	3.79	0.0515	-20.30798	-0.06668
age	-0.00535	0.0078743	0.46	0.4969	-0.0209475	0.0102437
sex(1)	0.0464599	0.1001972	0.22	0.6429	-0.1504958	0.2635858
Hb	-0.0244578	0.0266402	0.17	0.6812	-0.1407332	0.0918176
Tcho	-0.0024505	0.0024378	1.01	0.3146	-0.0072437	0.0023426
HDL-C	-0.0249399	0.0033071	22.08	<.0001	-0.0354484	-0.0144314
Lp(a)	-0.0041415	0.0022223	0.11	0.7428	-0.0126209	0.0043379
CystatinC	2.48186056	0.5444267	20.45	<.0001	1.40073892	3.56298218
Cr	-1.2550064	0.5884655	4.53	0.0333	-2.4182002	-0.1023002
LvALT	-0.4263422	0.1777222	3.81	0.0160	-0.7781634	-0.0815210
LvGPT	0.78287067	0.1175101	44.38	<.0001	0.55203511	1.01406684
BUN	-0.002398	0.0024906	0.91	0.3427	-0.0073771	0.0025805
LvBNP	-0.4281742	0.1411223	9.21	0.0024	-0.7047748	-0.1515854
LvNT-proBNP	0.43821903	0.1495875	8.62	0.0033	0.14603313	0.73241017
LvInsulin	0.01587899	0.0185456	0.04	0.8298	-0.1377717	0.10344227
RemLCO	-0.0223232	0.0253522	0.78	0.3768	-0.0718178	0.0266943
SBP	0.00315111	0.0048518	1.30	0.2580	-0.0033877	0.0131409
DBP	-0.0107284	0.0062896	1.69	0.1940	-0.0228917	0.00545882
PR	0.01123171	0.0062555	3.12	0.0772	-0.0012684	0.02366137
ST	0.1845087	0.1411975	1.34	0.2478	-0.1345038	0.4433274
AbcC(ug)	0.00950748	0.0138493	0.47	0.4924	-0.0177174	0.03660148
BMI	0.06770432	0.0394285	2.85	0.0860	-0.0094013	0.14525509

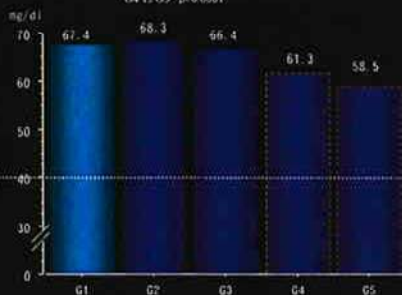
- ✓ HDL-C → Dyslipidemia?
- ✓ Cystatin C → Renal failure?
- ✓ Creatinine → Renal Failure?
- ✓ γ-GTP → Fatty Liver?
- ✓ ALT → Fatty Liver?
- ✓ BNP → Heart Failure?
- ✓ NT-proBNP → Heart Failure/Renal Failure?
- ✓ BMI → Adipose Tissue?
- ✓ Pulse Rate → Sympathetic Activity?



高感度CRP 5 分割群の各HDL-CとCystatin C濃度 奥出雲研究2007年

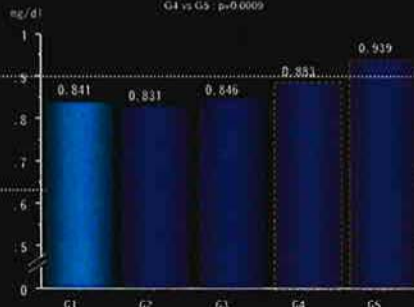
HDL-C

G1 vs G5: p=0.0001
G1 vs G3: p=0.0001
G2 vs G5: p=0.0001
G2 vs G4: p=0.0001
G3 vs G4: p=0.0001
G4 vs G5: p=0.0001



Cystatin-C

G1 vs G5: p=0.0388
G2 vs G5: p=0.0001
G2 vs G4: p=0.0032
G3 vs G5: p=0.0001
G4 vs G5: p=0.0009



hsCRP Quintile

hsCRP Quintile

多重ロジスティック回帰分析によるメタボリック症候群に
影響する因子の解析(奥出雲研究2007年)
女性腹囲90cm・男性腹囲85cm

Nominal Logistic Fit for MSF90M85-Dx

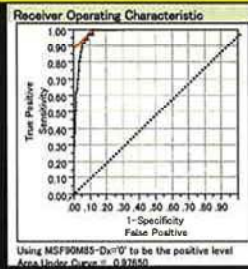
Whole Model Test				
Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	88.16875	15	178.3375	<.0001
Full	85.17065			
Reduced	183.33940			

RSquare (U) 0.4309
Observations (or Sum Wgts) 1950
Converged by Objective

Lack Of Fit				
Source	DF	-LogLikelihood	ChiSquare	Prob>ChiSq
Lack Of Fit	1934	85.170648	190.3413	
Saturated	1949	0.000000		
Fitted	15	85.170648		1.0000

Effect Wald Tests				
Source	Nparm	DF	Wald ChiSquare	Prob>ChiSq
age	1	1	0.14037	0.7079
sex	1	1	0.9617028	0.3258
BMI	1	1	50.5442441	0.0006
Hb	1	1	0.00134236	0.9703
Tcho	1	1	1.2277554	0.2659
CystatinC	1	1	1.11687104	0.2896
Cr	1	1	0.24341428	0.6218
LnGGT	1	1	0.09744408	0.7849
LnBNP	1	1	0.01115063	0.9159
LnNT-proBNP	1	1	0.25487158	0.6137
Insulin	1	1	0.06515435	0.7885
LnhsCRP	1	1	0.07727048	0.7810
RemLC	1	1	17.805008	0.0000
PR	1	1	0.01555202	0.9200
BT	1	1	0.00000000	1.0000

- ✓ BMI → Adipose Tissue!?
- ✓ RemLC → Dyslipidemia?
- ✓ PR → Sympathetic activity!?
- ✓ BT → Adipose Tissue!?
- ✓ hs-CRP
- ✓ BNP
- ✓ NT-proBNP



43

多重ロジスティック回帰分析によるメタボリック症候群に
影響する因子の解析(奥出雲研究2007年)
女性腹囲80cm・男性腹囲85cm

Nominal Logistic Fit for MSF80M85-Dx

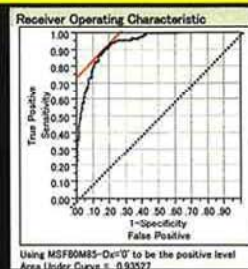
Whole Model Test				
Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	195.97032	15	391.9406	<.0001
Full	265.65027			
Reduced	461.62889			

RSquare (U) 0.4245
Observations (or Sum Wgts) 1950
Converged by Objective

Lack Of Fit				
Source	DF	-LogLikelihood	ChiSquare	Prob>ChiSq
Lack Of Fit	1934	265.65037	531.3187	
Saturated	1949	0.000000		
Fitted	15	265.65037		1.0000

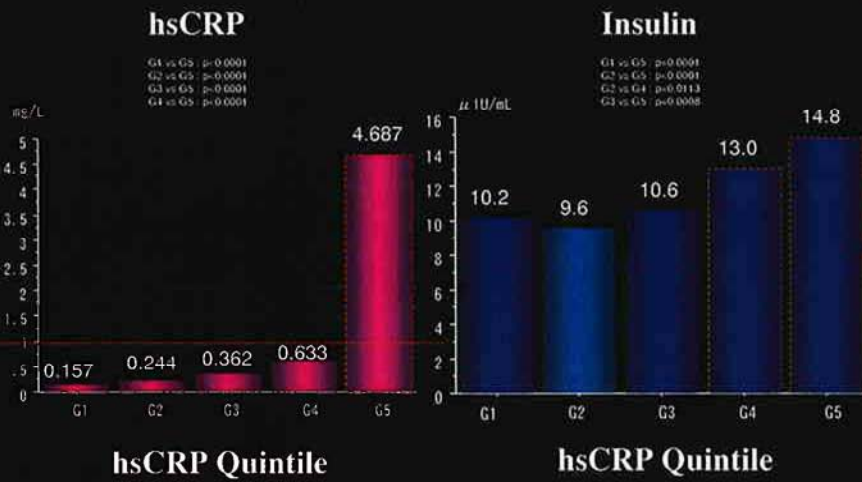
Effect Wald Tests				
Source	Nparm	DF	Wald ChiSquare	Prob>ChiSq
age	1	1	3.47418922	0.0623
sex	1	1	0.37099318	0.5427
BMI	1	1	85.5822811	0.0000
Hb	1	1	4.86470223	0.0285
Tcho	1	1	7.53232096	0.0061
CystatinC	1	1	1.061381748	0.3058
Cr	1	1	1.87887878	0.1708
LnGGT	1	1	2.89853448	0.1008
LnBNP	1	1	0.03007501	0.8623
LnNT-proBNP	1	1	0.27816428	0.5978
Insulin	1	1	0.62727477	0.4284
LnhsCRP	1	1	0.07387531	0.7858
RemLC	1	1	64.9871375	0.0000
PR	1	1	0.01565209	0.9004
BT	1	1	1.16433087	0.2808

- ✓ BMI → Adipose Tissue! ?
- ✓ Hb → Nutrition ↓ ?
- ✓ Tcho → Dyslipidemia ?
- ✓ RemLC → Dyslipidemia ?
- ✓ hs-CRP
- ✓ BNP
- ✓ NT-proBNP



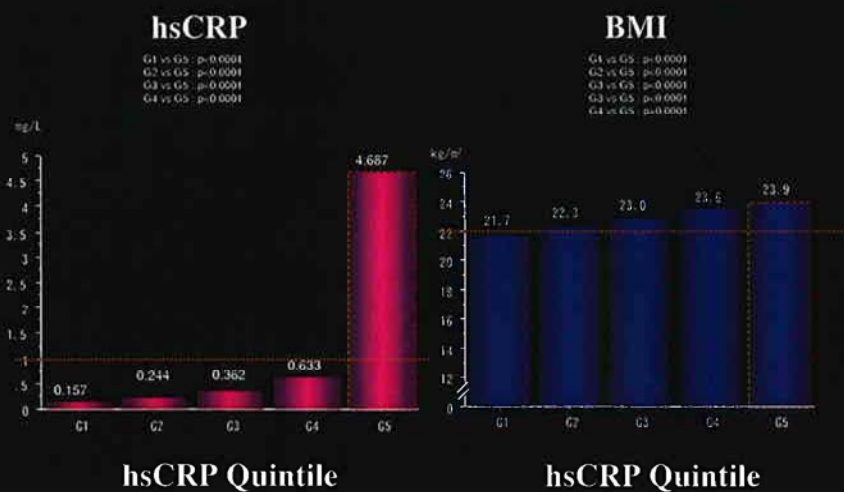
44

高感度CRP 5 分割群の各インスリン値 奥出雲研究2007年



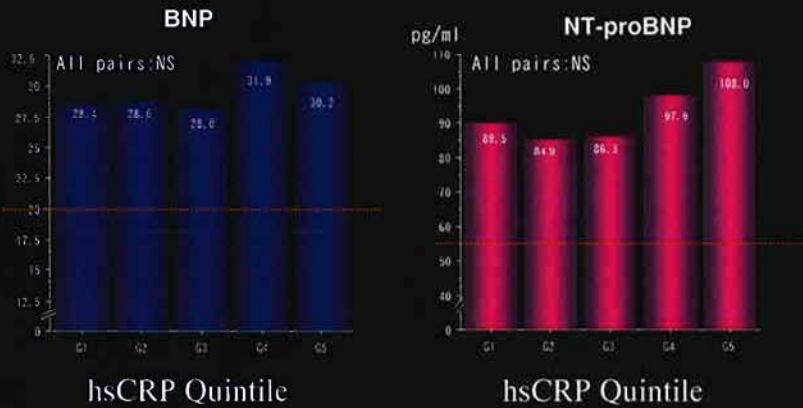
45

高感度CRP 5 分割群の各BMI値 奥出雲研究2007年



46

高感度CRP 5 分割群の各BNPとNT-proBNP値 奥出雲研究2007年



47

高感度CRPの増加はサイトカインの増加を伴う 病態を反映している可能性が高い

hsCRP↑

Multiple Linear Regression Analysis

- ✓ Waist Circumference → Adipose Tissue↑?
- ✓ Cystatin C → Renal Failure?
- ✓ γ -GTP → Fatty Liver?
- ✓ HDL-C → Dyslipidemia?
- ✓ ALT → Fatty Liver?
- ✓ Pulse Rate → Sympathetic Activity↑?
- ✓ Remnant Like Particle -C → Dyslipidemia?
- ✓ BNP → Heart Failure?
- ✓ Body temperature → Adipose Tissue↑?
- ✓ BM → Adipose Tissue↑?
- ✓ Creatinine → Renal Failure?

Increased Cytokines

?

Free Radical ↑

48

血清NT-proBNP濃度と無症状者での心機能不全発見

目的

本研究の目的はNT-proBNPを規定する因子の検討および心臓の機能不全発見のための道具としてNT-proBNP濃度が有用であるか否かを併せ検討することである。

49

対象

住民健康診断に受診した191名を対象とした。191名の臨床的特徴を下記に表として示す。

患者背景

n	180	Subjects with Medical Treatment	
age	62	hypertension	14
BMI(kg/m ²)	22	hyperlipidemia	9
SBP(mmHg)	132	diabetes(diet+medication)	5
GFR(ml/m) [°]	90	Old myocardial infarction	0
T Cholesterol(mg/dl)	209	Atrial fibrillation	0
Triglycelyde(mg/dl)	97		
HDL (mg/dl)	67		
Glycohemoglobin(%)	5		
plasma NT-pro-BNP (ng/ml) ^{°*}	48		

[°] Cockcroft-Gault formula Mean values are shown except NT-pro-BNP (median)

50

臨床パラメータと NT-pro-BNP

単変量

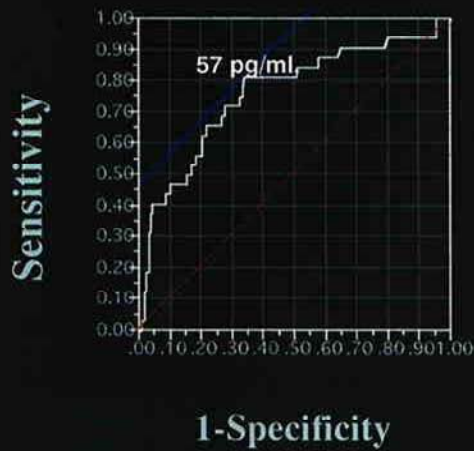
多変量

age $p=0.00086$
 hemoglobin $p<0.0001$
 BMI $p=0.1958$
 meanBP $p=0.2618$
 GFR $p=0.0116$
 %FS $p=0.7478$
 E/A $p=0.0779$
 Deceleration $p<0.0001$
 LVMI $p=0.0080$
 LA dimension $p=0.0019$

age $p=0.4121$
 GFR $p=0.0004$
 Deceleration $p=0.0070$
 LVMI $p=0.1938$
 LA dimension $p=0.0428$

51

ROC胸腺による左室拡張機能不全診断のためのNT-proBNPのカットオフ値



Area under Curve 0.76
 Specificity 0.66
 Sensitivity 0.81

52

左室拡張不全の有無と各種パラメータ

Twenty eight(15%) Persons showed diastolic dysfunction

Parameters	Diastolic dysfunction(+)	Diastolic dysfunction (-)
log NT-proBNP	4.49 ± 0.78**	3.84 ± 0.83
Age	66 ± 5**	62 ± 6
Hemoglobin	13.7 ± 1.2	13.1 ± 1.3
GFR	80 ± 26	81 ± 21
SBP	138 ± 20*	130 ± 18
LA dimension	37 ± 0.9**	33 ± 0.5
BMI	23 ± 3	22 ± 2
E/A	0.73 ± 0.18**	1.04 ± 0.36
%FS	0.37 ± 0.09	0.39 ± 0.08
Deceleration Time	284 ± 35 **	202 ± 28
LVMI	108 ± 27**	93 ± 23

univariate Logistic Regression Analysis lnNT-pro-BNP

p=0.0008

53

結論

- ✓ NT-pro-BNP は心機能不全の感度良好なバイオマーカーである。
- ✓ 一般住民健康診断無症候受診者での加齢や左室重量の増加と関係するNT-proBNP濃度の増加は左室拡張機能不全を反映する。

54

医学

✓基礎医学

(理屈中心＝基礎医学者・生物学者)

✓臨床医学

(実践中心＝臨床家・パラメディカル)

✓予防医学

(医療行政中心＝医療行政官・
基礎学者・パラメディカル)

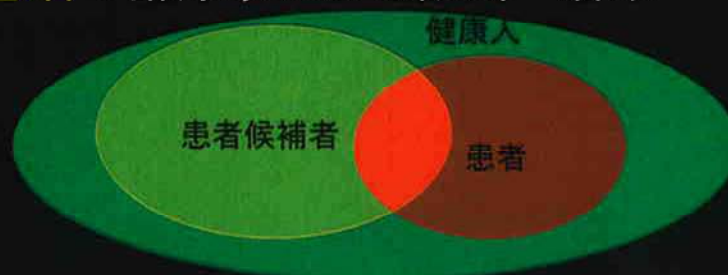
55

医学

✓健康人：健康診断・人間ドック

✓患者候補者：健康診断・人間ドック

✓患者：臨床家による診断・治療



56

これまで臨床医学

- ✓対象：患者
- ✓問題点
 - ✓すでに病気になっている
 - ✓重症化していることが多い
 - ✓効果が出にくい
 - ✓お金がかかる
 - ✓苦しみの持続

57

これからの臨床医学

- ✓対象：患者・患者候補者・健康人
- ✓期待できる点
 - ✓病人を極力減らす
 - ✓軽症のうちに治療
 - ✓効果が出易い
 - ✓治療費安くて済む
 - ✓苦しみからの解放

58

これからの治療

- ✓ 生活習慣の改善
 - 食事療法
 - 散歩励行
 - 自己健康管理法（血圧・体重測定）
 - 間食しない
 - 禁煙
 - 十分な睡眠
 - 肥満是正
 - 節酒

- ✓ 薬物療法
 - 少量早期投与
 - 継続的投与

59

これからの臨床医学のあるべき姿

✓これまでの臨床医学は病気が大きな問題となってから治療を開始する後手後手治療を通常の治療手段として行ってきた。表現を替えれば火事場の後始末に専念するがごとき治療を行ってきた。

これでは急性疾患をのぞいて根治は難しい（焼け石に水）。

✓これからの臨床医学は問題が生じる前に治療を開始するといった先手必勝の策を治療戦略として選択しなければならない。表現を替えれば火事を如何にして出さなくするかを考えなければならない。

✓このことを実現するためには自分自身の健康をいかにして自己管理するべきかを学び実践する施設の設定が必要である。

✓このためには臨床家が中心となり国民を病気から守る臨床予防医学センター構想が必要です。

✓このためには先ず健康診断による感度・特異度の高い診断の導入が要求される。このためには侵襲の少なく精度の高い診断法が必要である（生理検査法と血液バイオマーカー）。

本日は上に述べた医学を実践するための予備研究として行ってきた島根県奥出雲地方での循環器検診のデータを簡単に紹介する。

60

