

心臓病関係のRCSについて

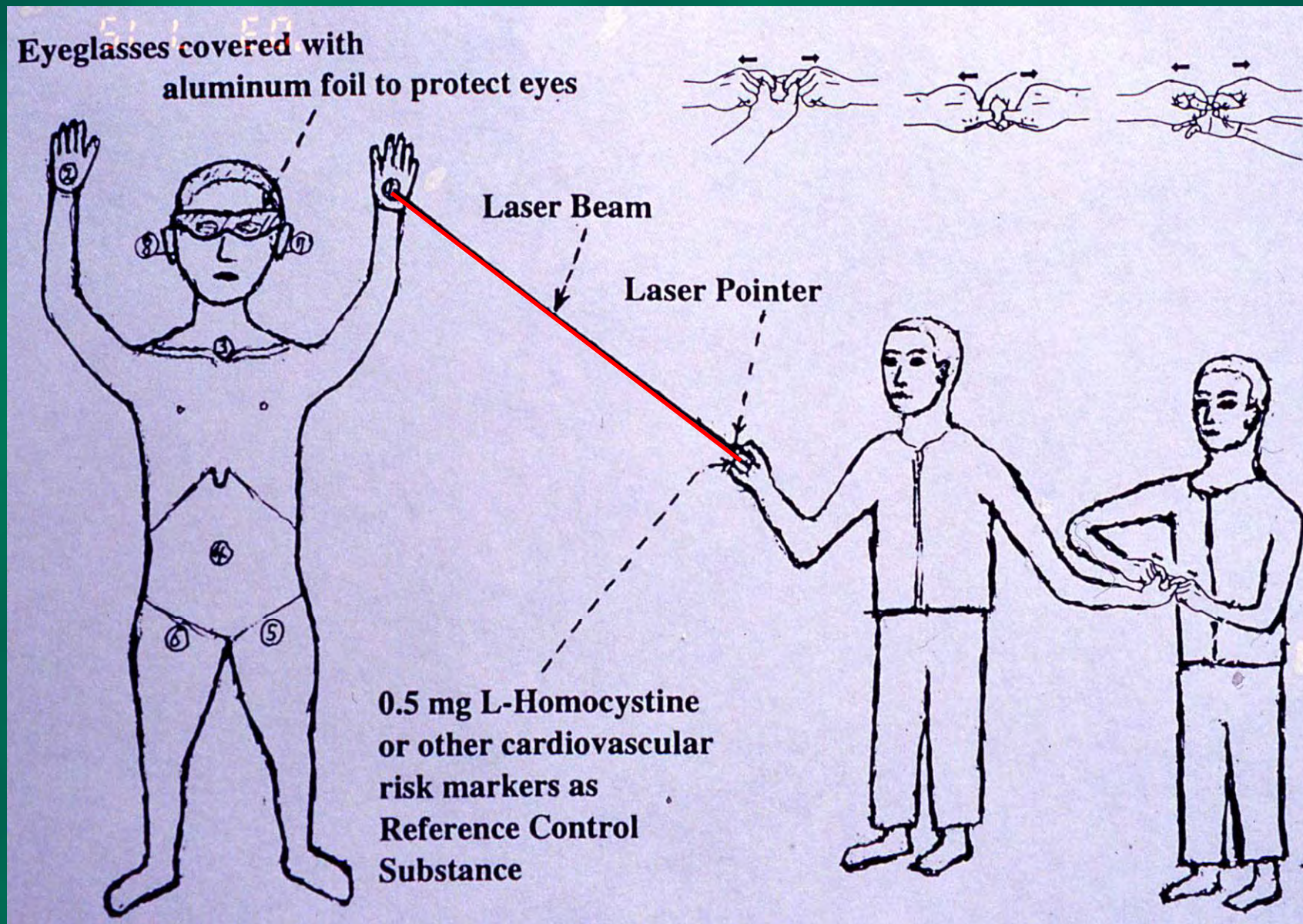
ORT生命科学研究所

2004年10月9日

Parameters of Cardiac Disease

- 1. L-Homocyst(e)ine **0.5mg**
- 2. Cardiac Troponin I **3ng**
- 3. Cardiac Troponin T **3ng**
- 4. CRP (C-Reactive Protein) **3ng**
- 5. 8-OH-dG
- 6. Folic Acid

心臓及び血管病のスクリーニング





Handwritten medical notes on a patient's arm, dated June 20, 2002.

Left Arm (Top):

- CRP: 3 ng
- cTrI: 3.6 ng
- CRP: 10 ng
- S Anode
- cTrI: 14 ng
- Chlamydia
- Trachomatis (C.T.): 1400 ng → 500 ng
- + Cilantro
- Al: 300 mg → 5 mg
- Hg: 300 → 2 mg
- Pb: 50 mg → < 1 mg
- Y.O. ♂

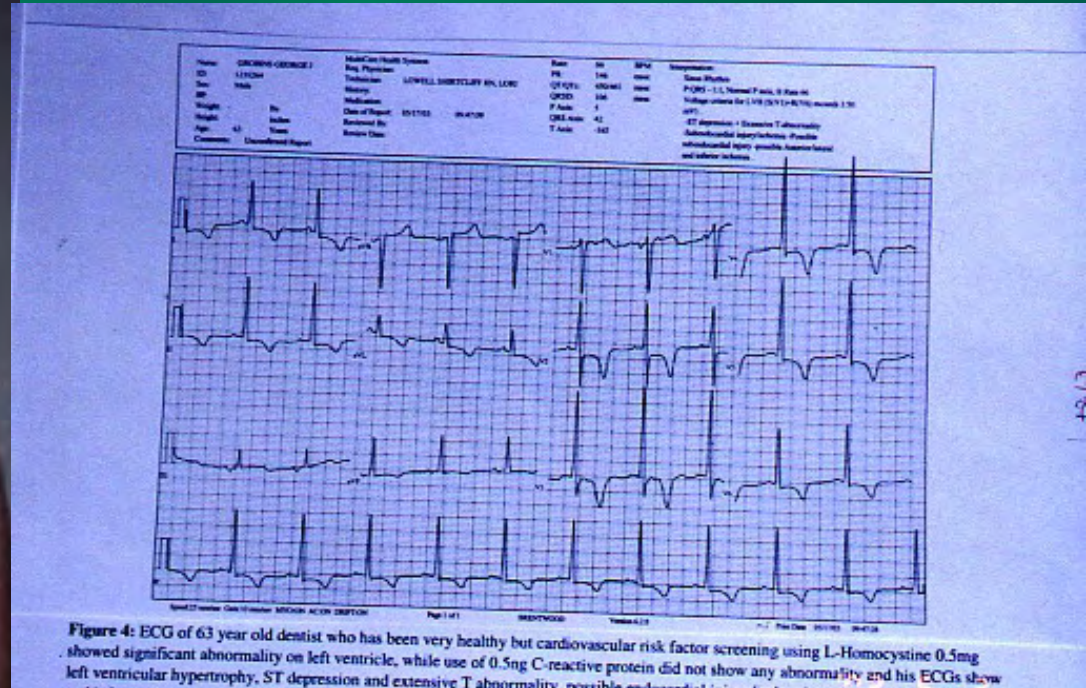
Right Arm (Top):

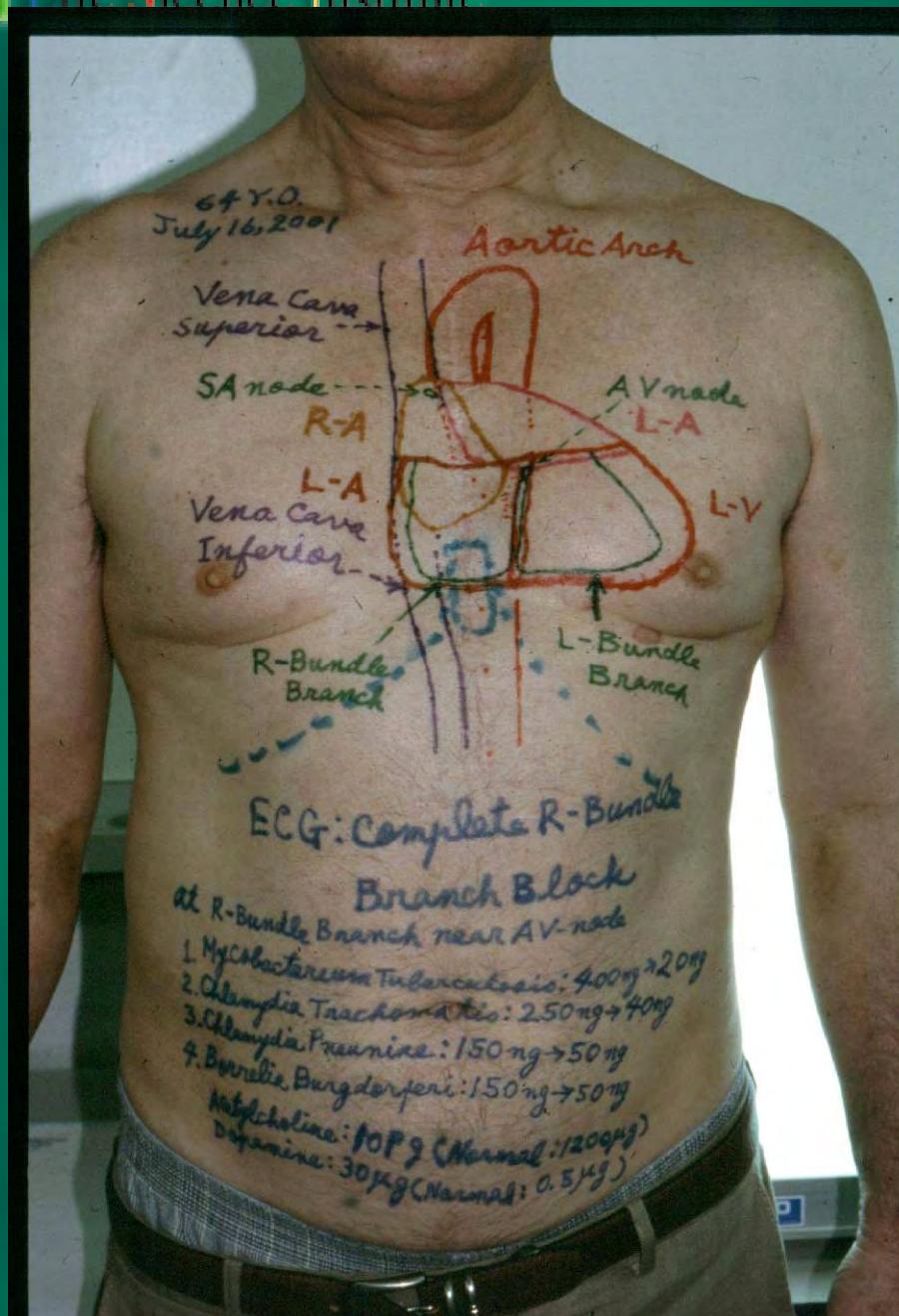
- CRP: 3 ng
- cTrI: 3 ng
- L-HC: 3 mg
- CRP: 3 ng
- cTrI: 3 ng
- L-HC: 3 mg

Right Arm (Bottom):

- CRP: 8 ng
- cTrI: 10 ng
- C.T.: 1400 ng → 500 ng
- L-HC: 11 mg

Date: June 20, 2002



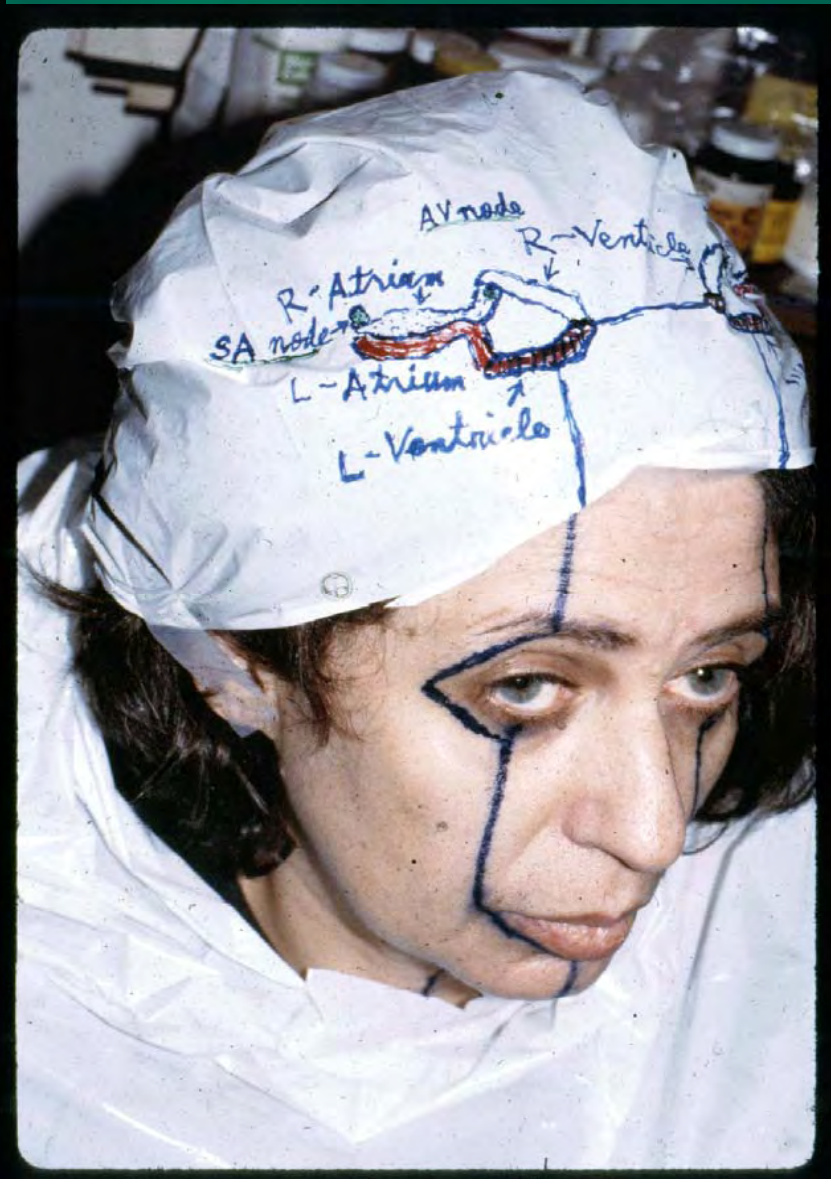


心臓イメージングセット

大動脈(Aorta)、
大静脈(Vena Cava)、
プルキンジファイバー、
左心房、右心房、
右心室、心筋(左心室)

7 枚 ¥12,000

頭部における心臓の代表領域



頭部における心臓の代表領域



IL-6

キット(1,2,3,4,10,20,30,40,100,200,300,400) ng

研究目的: 心臓病(心筋梗塞等)、Castleman 病, 慢性関節リウマチ, Crohn 病など

■心筋梗塞を引き起こすサイトカイン

脂肪細胞はまた, さまざまなサイトカイン(元来, 白血球から分泌される局所性ホルモン様物質)を分泌することもわかってきています。その中で, インターロイキン-6 (IL-6), TNF- α (腫瘍壊死因子- α), PAI-1 (プラスミノゲン活性化抑制因子)などが注目されています。これらは本来, 炎症反応に関わる因子で, **IL-6 や TNF- α は動脈の内壁に過酸化脂質を沈着させ, 動脈を狭く, 固くします。PAI-1 は, 血液凝固を促進し, 血栓を生じさせやすくすると考えられています。**これらのことから, 「脂肪細胞は, 心筋梗塞や脳梗塞を引き起こす物質を分泌する」ということができます。少々乱暴な表現をすると, 体脂肪が蓄積すると, 「全身の血管が炎症のような状態」になるといえるかもしれません。

IL-6 は多彩な生理活性を持つ炎症性サイトカインである。IL-6 受容体システムは IL-6R とシグナル伝達を担う gp130 からなり, 細胞内へのシグナル伝達は JAK-STAT 系と Ras-Raf-MAP キナーゼ系が知られる。いろいろなモデル動物において IL-6 の働きが解析され, Castleman 病, 慢性関節リウマチ, Crohn 病などの炎症性疾患で病態に関与していることが明らかになっている。

ウイルス、力学的ストレス、虚血

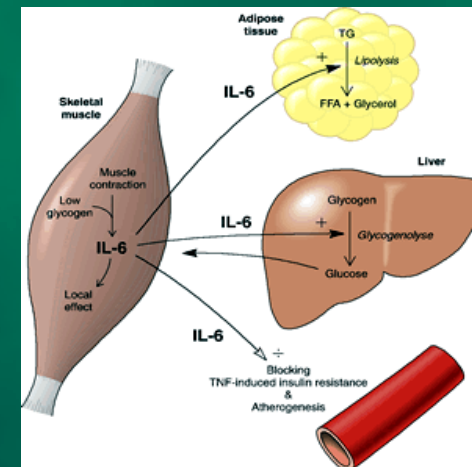


サイトカイン(IL-1,IL-2、IL-6、TNF- α)の活性化



心筋収縮力低下、心肥大、繊維化

IL-6が予後に影響している。IL-6が低い群は予後が良い



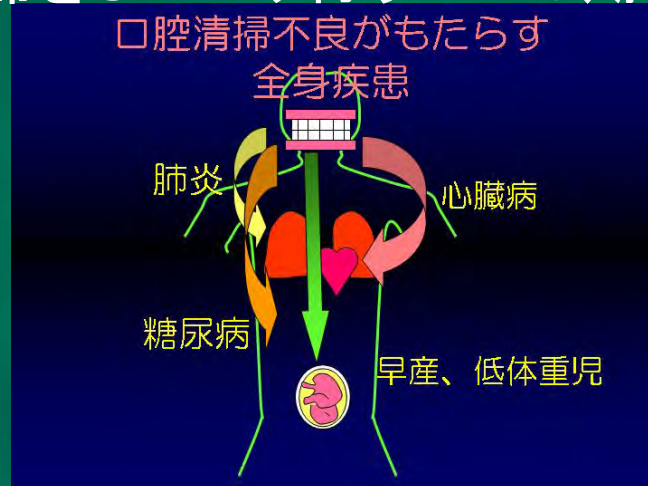
歯周病菌

心臓病

- ・歯周病の原因菌 (*Porphyromonas gingivalis*) が血行に移行し、心血管(冠状動脈)に炎症を引き起こす。
- ・冠状動脈の閉塞、微小血栓が小血管を詰まらせる。
- ・歯周病患者は心臓病を発病するリスクが健常者に比較して約3倍。

肺炎

- ・歯周病の原因菌 (*Porphyromonas gingivalis*、*Actinobacillus actinomycetemcomitans*) が気管へ吸引(誤嚥)され、肺炎を起こす。
- ・誤嚥性肺炎
- ・口腔の清掃をしっかりと行うことで、肺炎の予防が可能。

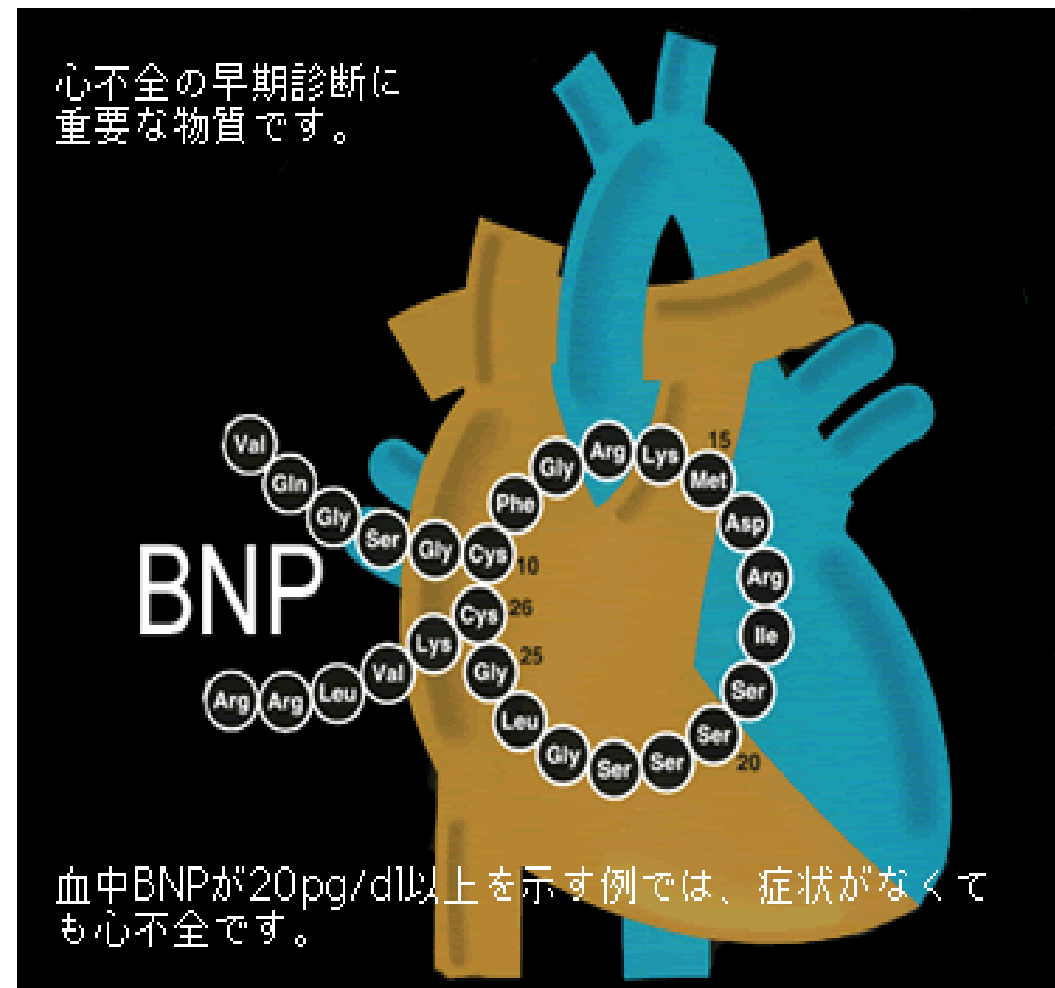


～心筋トロポニンTとBNP同時測定～ 心不全の状態把握, 予後予測が可能

Medical Tribune [2003年2月27日 (VOL.36 NO.9) p.30]

- **TnTは微小心筋傷害を反映**
- 予後不良な心筋症患者ではTnTが高値を示すことを明らかにした。TnTは傷害された心筋細胞から検出されると考えられており、急性心筋梗塞や不安定狭心症においては心筋傷害の指標としての有用性が多数報告されている。
- 予後不良な心不全患者では心筋傷害が生じており、TnTはそれを反映して高値を示すと考えられ、予後予測の指標になりうることが示唆される
- **BNPは現在の心不全の状態を反映**
- 心室から分泌されるBNPは心室の心不全状態を直接反映しており、心不全の重症度の評価に適していると考えられている。また、BNPのカットオフ値である100pg/mL以上を示す患者は予後不良であり、近年はBNPが十分低下するまで心不全の治療を強化することで、心事故発生率が低下することも報告されている。こうしたことから、BNPは心不全の早期診断、重症度の把握、予後予測、治療指標として有用であるとされている。

脳性利尿ペプチドBNPは心室・中枢神経系から分泌される利尿作用と血管拡張作用を有する蛋白で、全身の体液バランスを調節しています。
心不全、すなわち心臓のポンプ機能が低下しますと、その代償機能として脳脳中枢神経からBNPという物質が分泌されます。



そのBNP値を血液で測定することによって、心不全の早期診断をします。心不全の早期は心電図にも胸部XP写真でも異常がみられません。

TnT, BNP併用の有用性

	TnT(－)	TnT(＋)
BNP(－)	正常	現在は心不全状態でないが、心筋傷害が生じており将来心不全状態となる
BNP(＋)	心不全状態だが心筋傷害はなく予後良好	現在、心不全状態であり将来さらにひどくなる

TnT, BNPはいずれも疾患特異性が非常に高く、同時に測定することで、心不全の早期発見、病態把握、予後予測、さらに治療効果判定の指標として有用性が確立され则认为している

Coxsackie Virus B3

(1ng~400ng 12枚)

- B群: 1~6型がある。以下の疾患の原因になる。
1.気道症候群 2.心筋炎 3.心嚢炎 4.発疹性疾患 5.無菌性髄膜炎6.流行性筋痛症
- 心筋炎は、心不全を含むさまざまな心症状を示す一つの明らかな疾患単位である。ヒトにおいては、炎症性心筋障害が進行すると、拡張型心筋症、拘束型心筋症心筋炎の臨床像は非常に多様であり、無症候性の心電図異常(ある地域でB型コクサッキーウイルス流行時に観察された)から、激症うつ血性心不全を伴って移植または死亡に至る重症拡張型心筋症まで幅が広い。心筋炎もまた心室性不整脈、心ブロックまたは急性心筋梗塞様の病状を引き起こすことがある。発熱、血清クレアチンキナーゼやトロポニンの上昇、早期ウイルス性疾患または心膜炎が認められるのは、典型的なB型コクサッキーウイルスによる疾患の30%未満にすぎない。さらに、拡張型心筋症患者の40%以上でコクサッキー力価が上昇している。

動脈硬化の危険因子

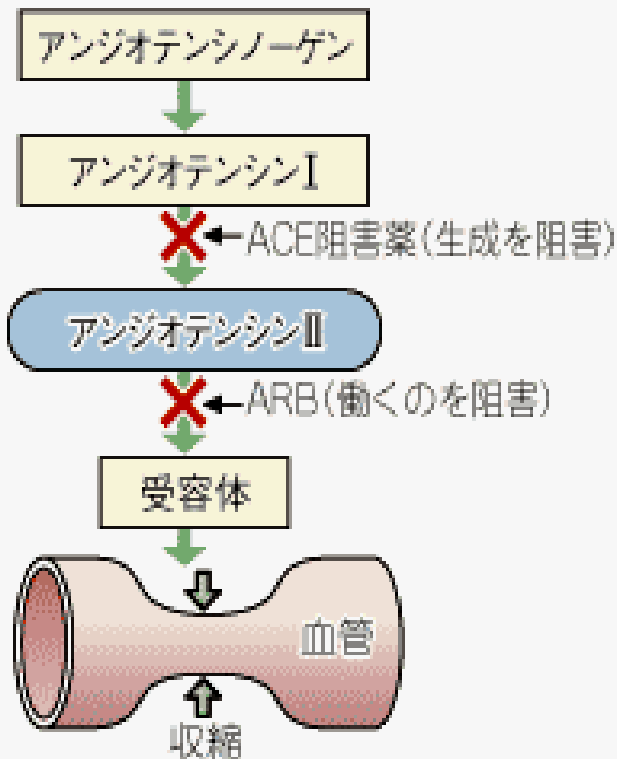
動脈硬化の危険因子	主な悪玉因子
高血圧	<u>血管収縮物質であるアンジオテンシンⅡや酸化ストレス(フリーラジカル)</u>
高脂血症	<u>酸化LDL-コレステロール</u>
肥満	<u>脂肪細胞から分泌される炎症物質であるサイトカイン(TNF-α)</u>
糖尿病	<u>糖化蛋白とその過程で生じる酸化ストレス(フリーラジカル)</u>
喫煙	<u>酸化ストレス(フリーラジカル)</u>

Angiotensin II

- 血管を収縮させて血圧を上げる作用を持つ「アンジオテンシンⅡ」という体内の生理活性物質が、心臓病悪化の元凶になっているらしいことが最近の大規模臨床試験で判明し、血圧を下げるために使われる降圧剤が、新たな心臓病治療薬として注目を集めている。
▽死亡率25%減少

なぜ、アンジオテンシンⅡの働きを阻害することで、急性の心臓病の悪化を減らすことができるのだろうか。心臓病は糖尿病や高脂血症、高血圧などの危険因子があるとなりがち。病状の進行パターンは、動脈硬化と心臓の左室肥大から心筋梗塞になり、さらに悪化し左室拡張、うっ血性心不全、末期の心不全、そして死に至る。これらの進行のそれぞれの過程にアンジオテンシンⅡが深く関わっているらしいのだ。

アンジオテンシンⅠの出来方と働き



心臓発作の新しいマーカー

placental growth factor protein(PLGF)

- 急性胸痛または急性冠症候群を発現した患者1,173人を対象にした調査から「PLGF(placental growth factor protein)レベルが高い急性胸痛患者または急性冠症候群患者は、PLGFが低い人に比べて最初の症状発現から30日以内に死亡または心臓発作を起こすリスクがそれぞれ3.34倍、4.8倍高い」とわかりました。
2004年1月28日のJAMA誌に発表された研究成果です。
従来の循環器疾患マーカーであるCRPよりも、PLGFを測定した方が心臓発作をより効果的に予測できる可能性があるとわかりました。
- Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. JAMA. 2004 Jan 28;291(4):435-41.

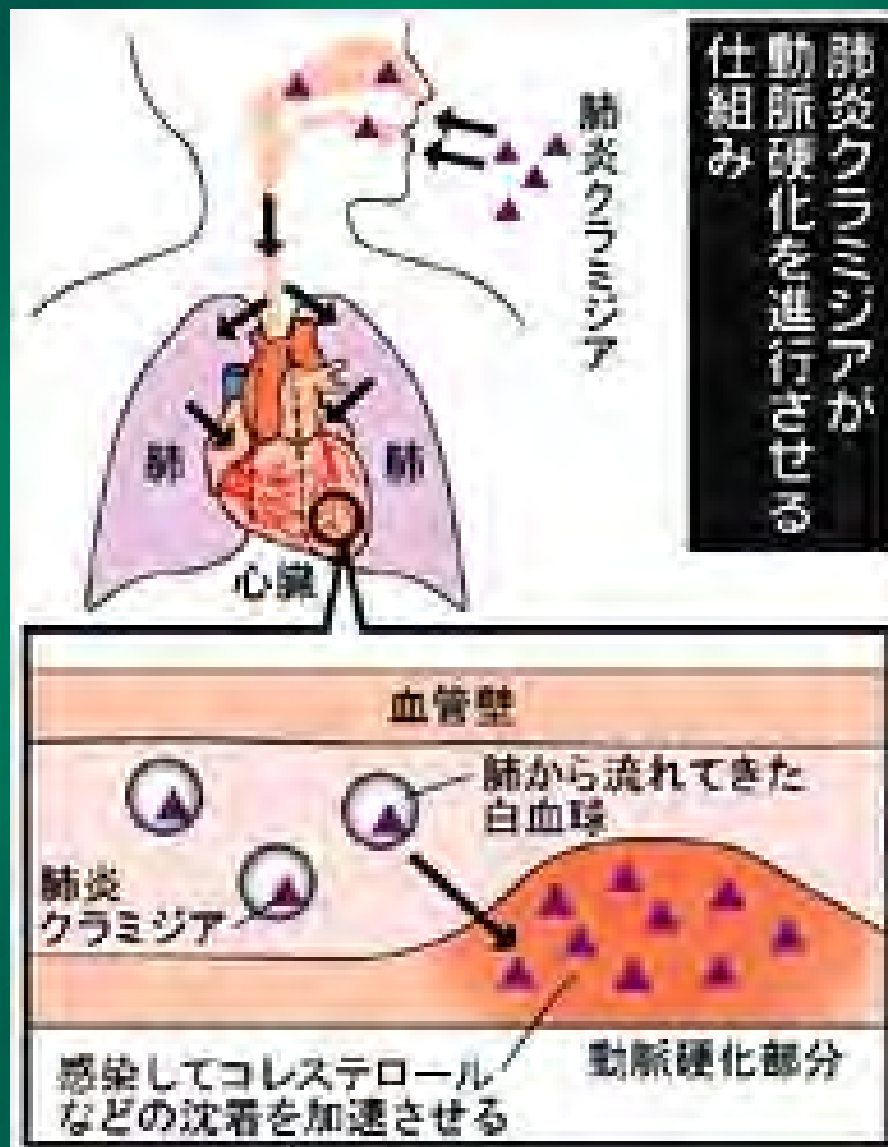
Lp(a)リポ蛋白と血管疾患

- Lp(a)Lipoprotein and Vascular Disease
- Lp(a)リポ蛋白は低比重リポ蛋白コレステロールの変異体であり, アテローム血栓症の病因に大きく関連している. この研究では, 高齢の男女における脳卒中, 血管性の原因による死亡, 全死亡率の危険因子として, Lp(a)リポ蛋白を重点的に検証した.
- 米国の高齢者では, Lp(a)リポ蛋白濃度の高値は, 男性において, 脳卒中, 血管疾患による死亡, および全死因死亡の独立した予測因子であったが, 女性の場合には当てはまらなかった. これらのデータは, 高齢の男性においてこれらのイベントのリスクを予測するさいに Lp(a)リポ蛋白濃度を用いることを支持している.
- (N Engl J Med 2003; 349 : 2108 - 15 : Original Article.)

Chlamydia pneumoniae

- Chlamydia pneumoniaeはフィンランドにおける風土病肺炎の5～10%を起こし、徴兵者の内での全流行病の30%にも上る。ワシントン大学の大学生では、Chlamydia pneumoniaeは肺炎の12%を生じていて、Mycoplasma pneumoniaeによる肺炎とは区別できない。シアトルとスカンジナビアの研究ではChlamydia pneumoniae感染は5歳未満の小児には少ないが、フィリピンの調査では、6%の小児の肺炎に関っている。Chlamydia pneumoniaeはヒトの咽頭炎や気管支炎、肺炎などの呼吸器感染症の起因菌として注目されているが、近年、虚血性心疾患にも関与していると報告がある。
- ORT上での意義
- Chlamydia pneumoniaeの感染があると、心臓の coronary arteryの病気につながる。

動脈硬化が進むワケ 細菌の関与濃厚



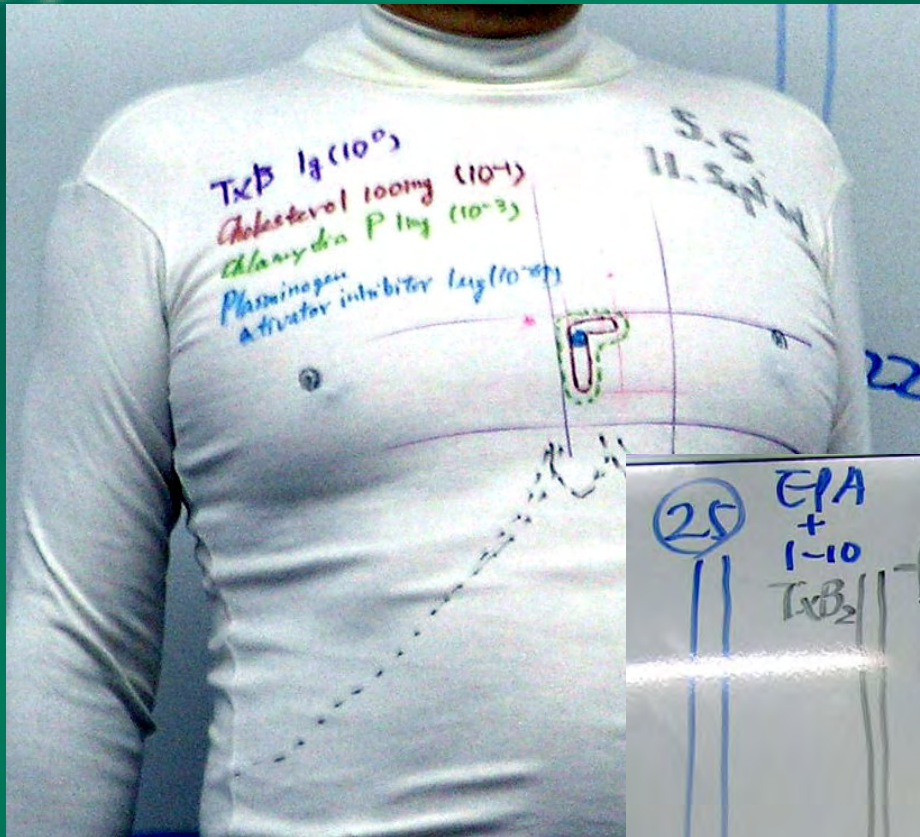
- 肺炎クラミジアは、人の細胞内に寄生するタイプの細菌で、白血球に食べられても、その中で生き残ることが可能だ。これに寄生された細胞は、悪玉コレステロール(LDL)を活発に取り込み、血栓ができやすくなるような化学物質を放出する。こうした性質を考え合わせ、次のような仮説が一般的になっている。

〈1〉高脂血症の状態で血管の壁に傷がつくと、その傷に血小板やLDLなどが集まってかゆ状の沈着物がたまり、初期の動脈硬化が始まる

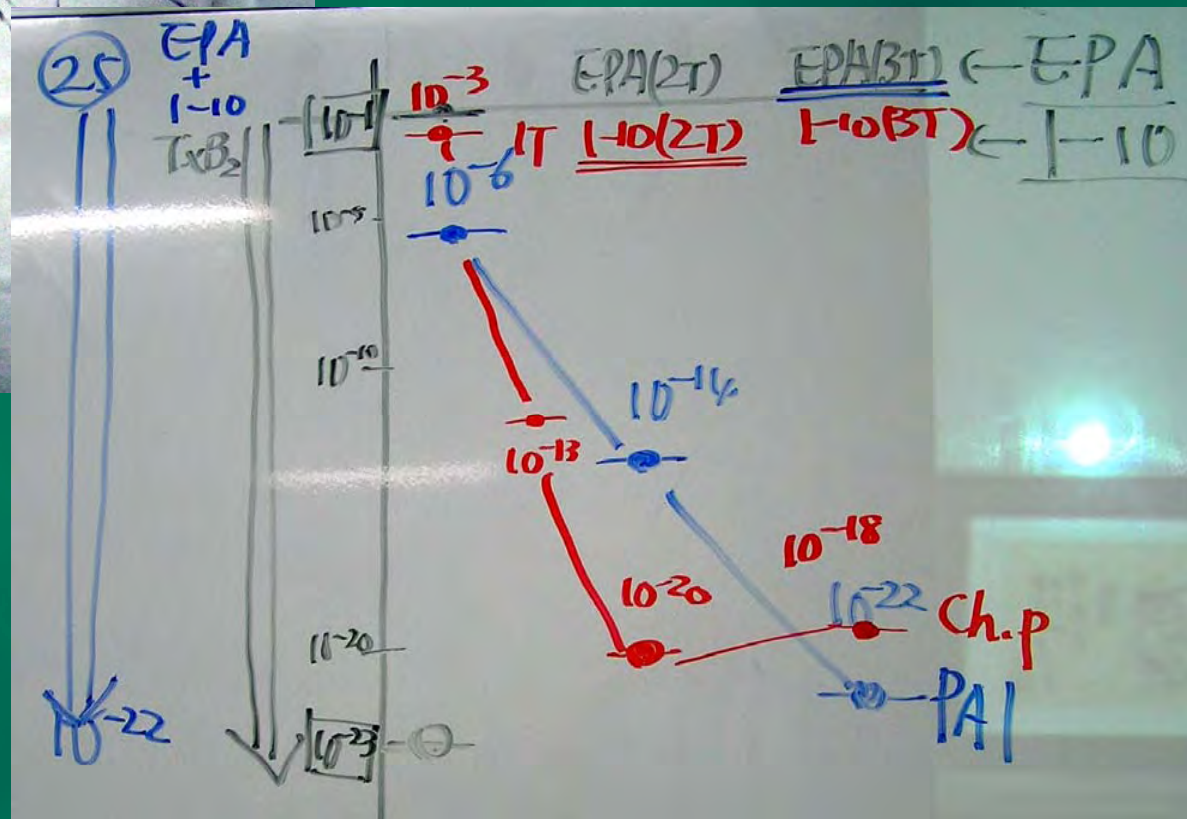
〈2〉白血球に潜んだ肺炎クラミジアが血液に乗ってこの病変部に運ばれ住みついて慢性的な炎症を起こす

〈3〉免疫反応で生み出された様々な化学物質が、沈着物の蓄積を早め、動脈硬化を進展させる。

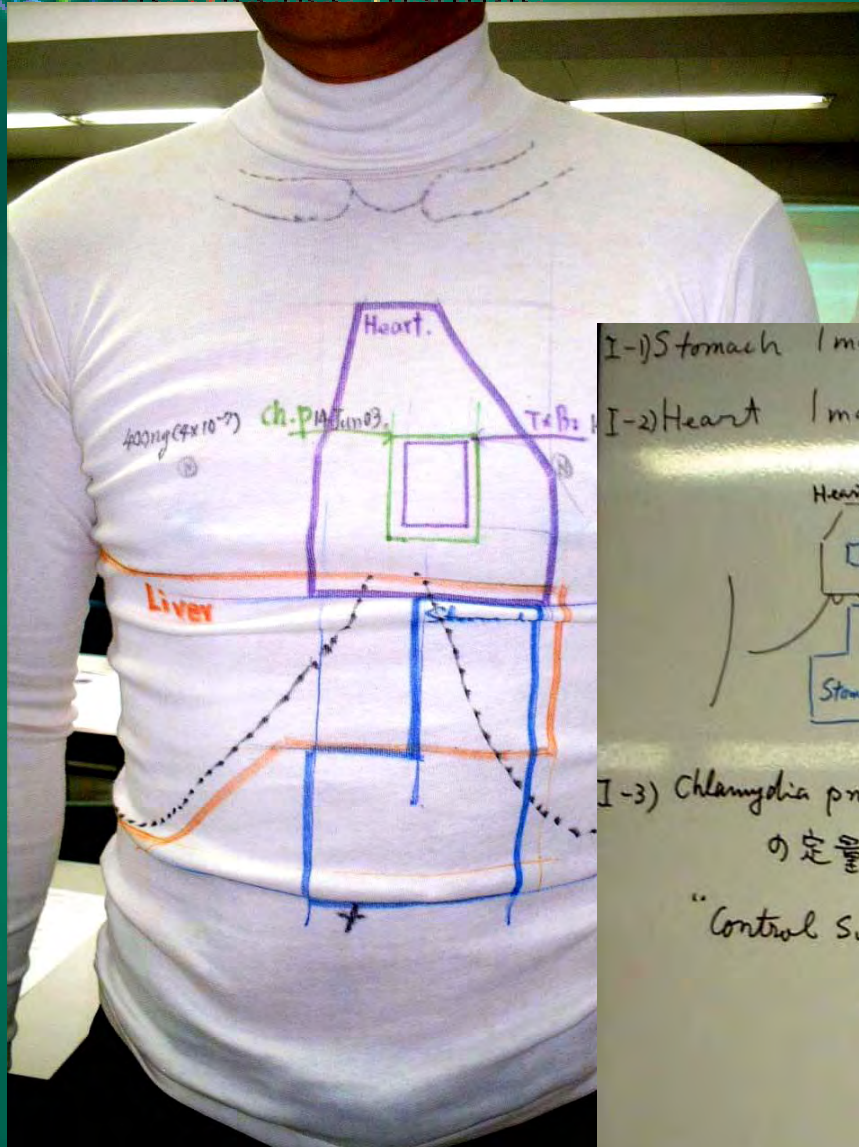
動物実験でも、こうした仮説を裏付ける結果が相次いだ。岸本室長と駿河台日本大学病院の実験では、動脈硬化を起こしやすしたマウスに肺炎クラミジアを感染させ、抗生物質で治療したところ、症状の進行を抑える効果がはっきりと出た。未治療の例と比べ、動脈硬化を起こした面積はほぼ半分だった。



PLGF:440ng



PLGF:340ng



I-1) Stomach Imaging

I-2) Heart Imaging



I-3) Chlamydia pneumoniae
の定量法.

"Control Substance."

400 ng (4×10^{-7})

II) Drug interaction test.

II-1)

	4×10^{-7} (400ng)
EPA-d (2T)	4×10^{-7} (400ng)
Sub I-10 (2T)	10^{-20} (10zg)
中口ハネリ (1T)	5×10^{-7} (500ng)
クラリシ...ト	10^{-15} (1tg)
ジスロ...7	10^{-17} (10ag)

Drug interaction

Test.	Sub I-10 (2T)	BDORT +5
EPA-d (2T)	BDORT +5	10^{-21} 相乗効果 1 zg
中口ハネリ (1T)	BDORT +2	10^{-10} 100 pg
Vit C (1g)	BDORT +2	10^{-6} ↑ 1 mg ↑
Vit E	BDORT +5	10^{-6} ↑ 1 mg ↑ 相乗効果