

## 第38回MGR

# トピック: シスタチン C, 心血管死亡リスク

発表者: 丸山 正裕(研修医)

コメンテーター: 中村 政彦(循環器内科)

### 文献:

**Cystatin C and the Risk of Death and Cardiovascular Events among Elderly Persons**

**Michael G. Shlipak, M.D., M.P.H., Mark J. Sarnak, M.D., Ronit Katz, Ph.D., et.al.**

**N Engl J Med 2005;352:2049-60.**

2012年3月12日

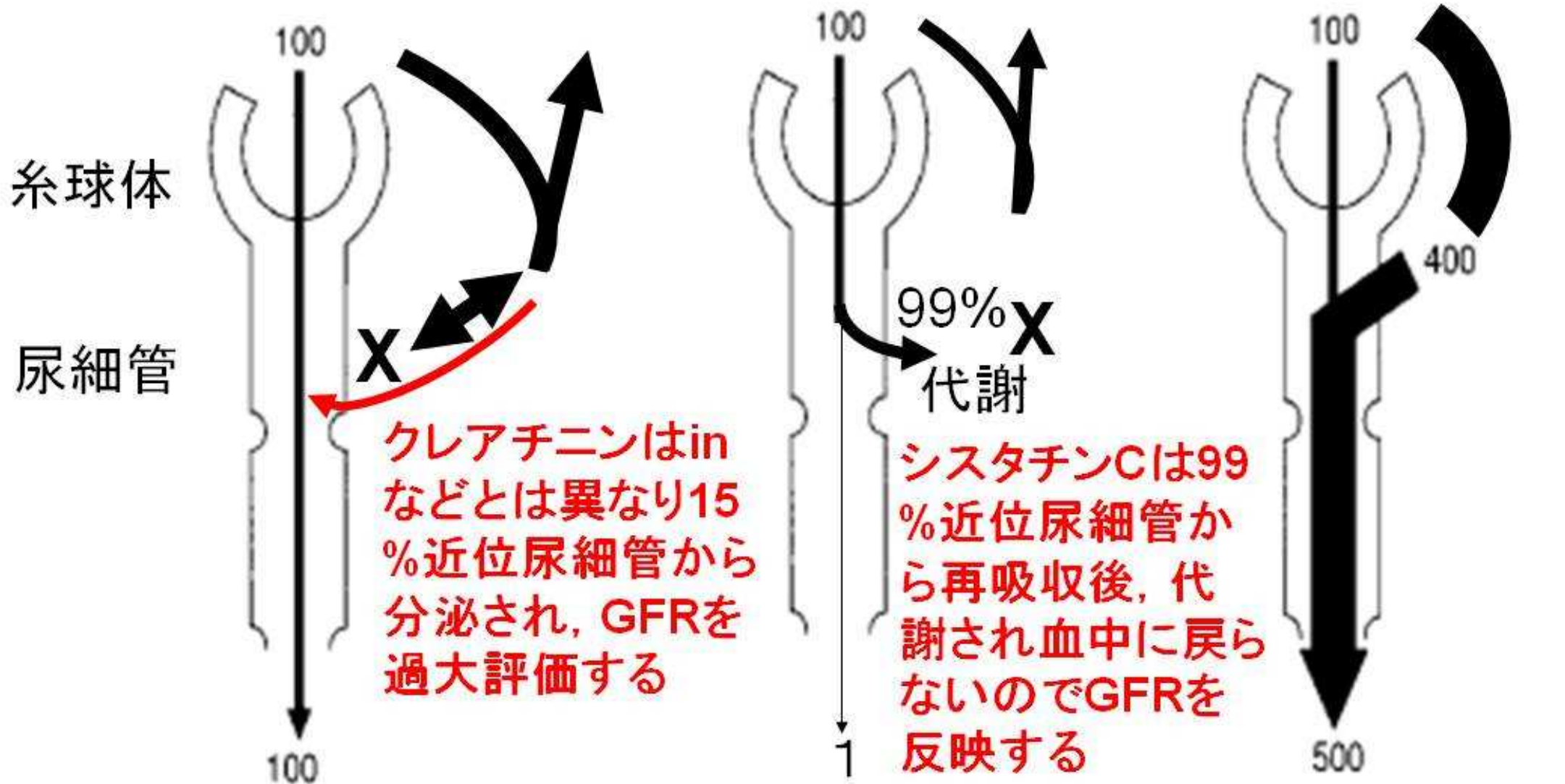
## シスタチンCに関する背景

シスタチンCは、血清蛋白質のひとつであり、分子量は13,000、アミノ酸120残基のポリペプチドである。全身の有核細胞で産生され、システインプロテアーゼ（触媒部位において、システインのチオール基を求核基として用いるタンパク質分解酵素）インヒビターとして生体内で働いている。血中のシスタチンCは、生体内で一定の割合で産生され、低分子蛋白のため糸球体で濾過され、近位尿細管で再吸収されアミノ酸に代謝されるので血中には戻らない。このため、血中のシスタチンC値は基本的に糸球体濾過量（GFR）に依存し内因性腎機能指標として適している。腎機能評価の指標としてクレアチニン（Cr）や24時間Crクリアランスが筋肉量や食事、運動の影響を受け、年齢差、性差がみられCrから推算式を用いた糸球体濾過量（e-GFR）も精度に限界があることが知られている。

Crはある程度までGFRが低下しないと上昇しない問題もある。 $\beta_2$ -microglobulinは炎症や悪性腫瘍の影響を強く受ける。シスタチンCは前述の様な影響を受けず、GFRを評価できることから、早期からの腎機能障害を反映し予後を予測する優れた腎機能指標として評価されている。近年の研究から、シスタチンCは心不全や虚血性心疾患などの心血管イベントなどの発症や予後に関連することが明らかになり、心機能関連指標としても注目されている。

# 糸球体濾過量 (GFR)

# 腎血漿流量 (GFR)



イヌリン(in), チオ硫酸ナトリウム  
 $^{99m}\text{Tc-DTPA}$

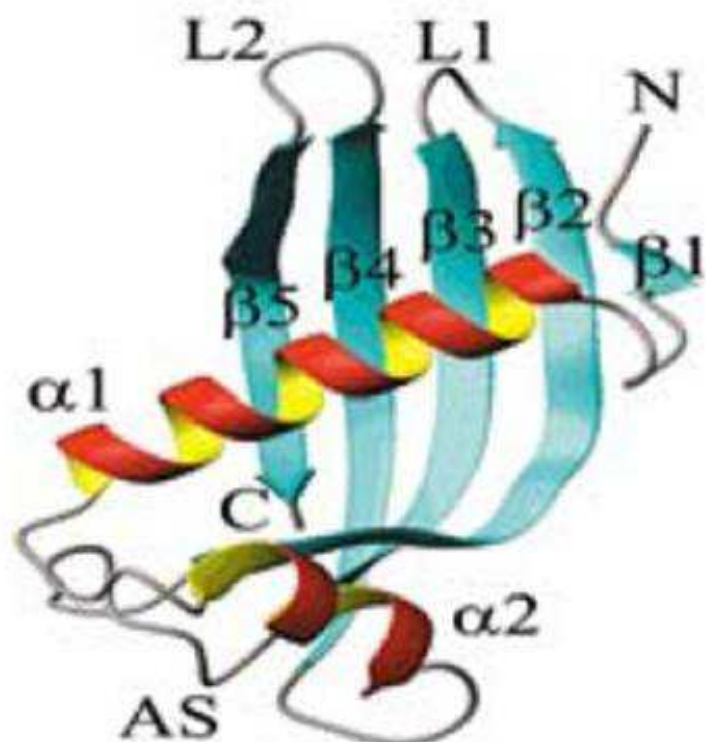
シスタチンC

パラアミノ馬尿酸 (PAH)  
 $^{123}\text{I-Tc-Hippuran}$

図作製: 中村



# シスタチンCの構造と作用機序



- 蛋白分解酵素阻害作用cysteine proteinase inhibitor
- 1:1モルで結合
- N末端でカテプシン活性基をブロック
- 組織保護に作用  
壊死細胞、細菌由来、アポトーシス

シスタチンCは、血清蛋白質で、アミノ酸120残基のポリペプチドである。全身の有核細胞で産生され、システインプロテアーゼ(触媒部位において、システインのチオール基を用いるタンパク質分解酵素)インヒビターとして生体内で働いている。ライソゾームのカテプシンB、Lや、細菌由来の蛋白分解酵素と結合し、蛋白分解作用を阻止し生体組織細胞の保護を行う。

House keeping gene に支配されており、全身の有核細胞から一定の割合で産生、分泌される。低分子蛋白であることから、自由に拡散し、広く生体内体液中に存在している。とりわけ、精液、髄液中に高い。生体内では単量体として存在しており、極めて短時間で腎糸球体基底膜を通過し、99%が腎近位尿細管で再吸収されここで異化分解される。尿中には原尿の1%程度しか排泄されない。

# シスタチンCの産生, 分泌, 生体内分布

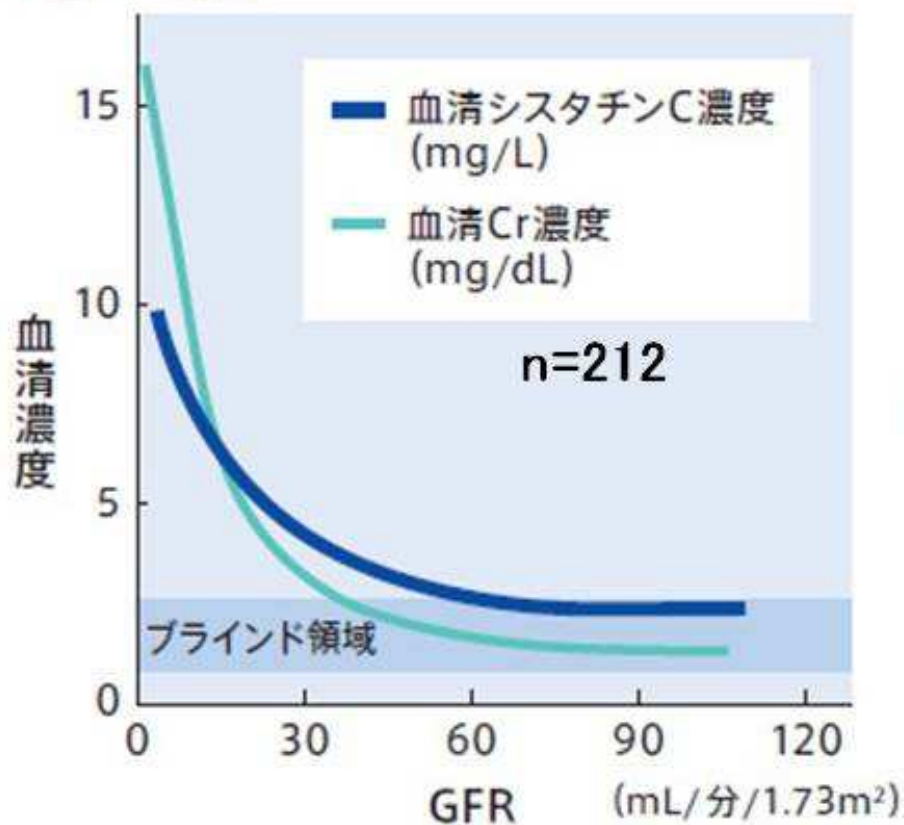
|    | 平均値   | レンジ         |
|----|-------|-------------|
|    | mg/L  |             |
| 血漿 | 0.96  | 0.57-1.79   |
| 髄液 | 5.8   | 3.2-12.5    |
| 尿  | 0.095 | 0.033-0.029 |
| 唾液 | 1.8   | 0.36-4.8    |
| 精漿 | 51    | 41.2-61.8   |
| 羊水 | 1     | 0.8-1.4     |
| 涙液 | 2.4   | 1.3-7.4     |
| 母乳 | 3.4   | 2.2-3.9     |

1. Measurement of cystatinC and creatinine in urine. Clin Chim Acta.2002;323:121-8.
2. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases. Clin Nephrol. 1997;48(2):104-8.
3. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. Clin Biochem. 2005;38(1):1-8.
4. Simple cystatin C-based prediction equations for glomerular filtration rate compared with the modification of diet in renal disease prediction equation for adults and the Schwartz and the Counahan-Barratt prediction equations for children. Clin Chem.2005;51(8):1420-31.
- 5 Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney Int. 1995;47(1):312-8.

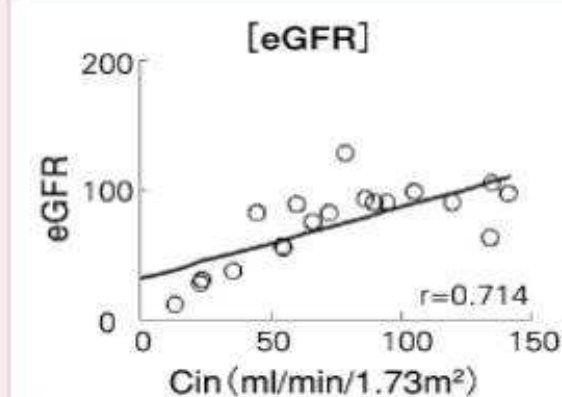
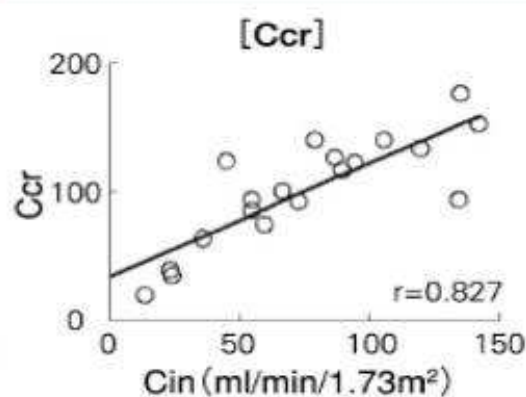
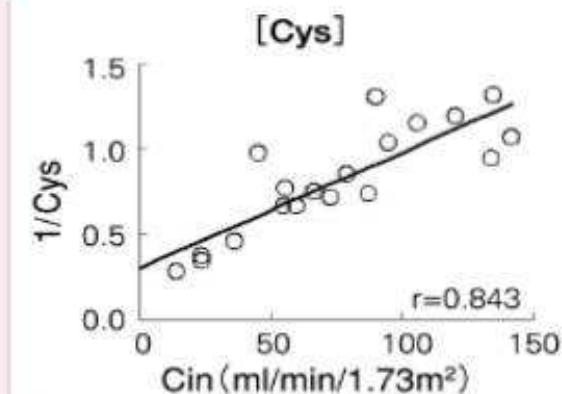
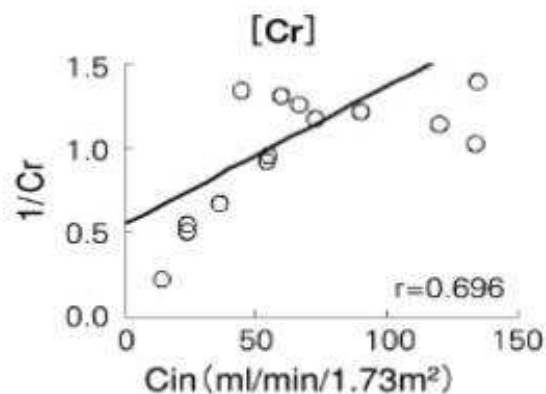


# シスタチンCはGFR低下を初期に捕まえる

(mg/dL, mg/L)



検査と技術 2001;29 (9) :1119-21.]



医学検査 Vol.58 No.3 2009

血中のシスタチンC値は基本的に糸球体濾過量 (GFR) に依存し内因性腎機能指標として適している。クレアチニン (Cr) や24時間Crクリアランスが筋肉量や食事、運動の影響を受け、年齢差、性差がみられCrから推算式を用いた糸球体濾過量 (e-GFR) も精度に限界がある。CrはかなりGFRが低下しないと上昇しないブラインド領域が認められる。β<sub>2</sub>-microglobulinは炎症や悪性腫瘍の影響を強く受ける。シスタチンCはこれらの影響を受けず、GFRで60-70ml/minの早期から腎機能障害を評価でき、予後を予測する腎機能指標として期待されている。

腎機能ステージ別の腎機能検査陽性率 (n=212)

| 日本腎臓学会ガイドライン | 腎機能       | 陽性率                         |              |              |              |
|--------------|-----------|-----------------------------|--------------|--------------|--------------|
|              |           | cystatin C                  | 24hr-Ccr     | $\beta_2$ mg | Cr           |
| 尿毒症群         | GFR <10   | 100%                        | 100%         | 100%         | 100%         |
| 腎不全          | GFR 11-30 | 100%                        | 94%          | 100%         | 100%         |
| 腎機能重度障害群     | GFR 31-50 | 92%                         | 92%          | 76%          | 72%          |
| 腎機能中等度障害群    | GFR 51-70 | 85%                         | 63%          | 33%          | 26%          |
| 腎機能軽度障害群     | GFR 71-90 | 22%                         | 3%           | 0%           | 11%          |
| 腎機能正常群       | GFR 91<   | 2%                          | 3%           | 3%           | 4%           |
|              | (ml/min)  | <b>R<sup>2</sup>= 0.679</b> | <b>0.701</b> | <b>0.494</b> | <b>0.534</b> |

24hr-Ccr ; 24時間クレアチニンクリアランス,  $\beta_2$ mg ;  $\beta_2$ -microglobulin, Cr ; クレアチニン

モダンメディア 2006;52:109-114.

シスタチンCは、GFRで60-70ml/minの早期から腎機能障害を評価できる。



# 測定法

|       | ラテックス凝集比濁法                                          | 金コロイド凝集法                                                                                                                                                                                    | ネフェロメトリー法                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 会 社   | 三菱化学ヤトロン                                            | アルフレッサファーマ                                                                                                                                                                                  | デイドベーリング                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 試薬名   | イアトロCys-C<br>シスタチンCキット                              | ネスコート®GCシスタチンC                                                                                                                                                                              | N-ラテックス<br>シスタチンCキット                                                                                                                                                                                                                                        |
| 測定原理  | 抗ヒトシスタチンC抗体<br>感作ラテックスとの凝<br>集を光学的に測定する。            | 金コロイド標識抗ヒトシスタチンC<br>ウサギポリクローナル抗体との凝<br>集を光学的に測定する。                                                                                                                                          | 抗ヒトシスタチンCウサギポリクローナル抗体<br>吸着ポリスチレン粒子による凝集をネフェロメ<br>トリーで散乱強度を測定する。                                                                                                                                                                                            |
| 測定機器  | 汎用自動測定器可                                            | 汎用自動測定器可                                                                                                                                                                                    | BNシステムが必要                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 参考正常値 | 0.59-1.03mg/L                                       | 男性； 0.63-0.95mg/L<br>女性； 0.56-0.87mg/L                                                                                                                                                      | 0.53-0.95mg/L                                                                                                                                                                                                                                               |
| 妨害物質  | ヘモグロビン・ビリル<br>ビン・乳び・アスコル<br>ビン酸・リウマチ因子<br>による影響はない。 | ビリルビン20mg/100mL、溶血（ヘ<br>モグロビン）300mg/100mL、乳び<br>5000ホルマジン濁度、リウマチ因<br>子500IU/mL、EDTA二ナトリウム<br>2g/L、クエン酸ナトリウム20g/L、<br>フッ化ナトリウム4g/Lで測定値に<br>影響はない。<br><br>メラノーマ・直腸癌・HIVなどの<br>疾患で影響を受ける可能性ある。 | 遊離型ビリルビン18.2mg/L、抱合型ビリルビン<br>19.6mg/L、ヘモグロビン460mg/L、脂質2400ホ<br>ルマジン濁度以下までは影響なし。リウマチ因<br>子は補助試薬により除去される。シクロスポリ<br>ン・タクロリムス・シロリムス・ミコフェノ<br>ール酸・アザチオプリンなどの免疫抑制剤は影響<br>はない。移植患者の治療に用いられているモノ<br>クローナル抗体やポリクローナル抗体の影響は<br>検討していない。<br><br>メラノーマ・直腸癌・HIV感染の影響ありえる |

\*；各測定キット説明書より引用

## ■ 基準値

小児1歳から65歳ぐらいまではほぼ一定の値で、65歳を超えると生理的な腎機能低下も加わり、血清濃度が徐々に上昇する。各測定システムが提供する基準値で対応していたが、IFCC血清シスタチンC国際標準品が2010年に製品化され、測定が標準化された。



# eGFR(estimated GFR; 推定糸球体濾過量)。単位はml/分/1.73m<sup>2</sup>

日本人の GFR 推算式, MDRD 簡易式の日  
本人係数および CG 式の係数

標準化された Cr による MDRD の式

$$175 \times Cr^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (女性の係数)}$$

日本人の 0.741 × MDRD 式

$$175 \times Cr^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (女性の係数)}$$

日本人の MDRD 式

$$0.808 \times 175 \times Cr^{-1.154} \times \text{年齢}^{-0.203} \times 0.742 \text{ (女性の係数)}$$

Cr の 3 項目の式

$$194 \times Cr^{-1.091} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739 \text{ (女性の係数)}$$

Cr の 5 項目の式

$$142 \times Cr^{-0.923} \times \text{年齢}^{-0.185} \times \text{Alb}^{0.414} \times \text{BUN}^{-0.233} \times 0.772 \text{ (女性の係数)}$$

日本人の CG 式

$$0.789 \times (140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} / 72 \times \text{Scr}$$

Cin と Ccr の関係

$$\text{GFR} = 0.719 \times \text{Ccr} \text{ (N = 757)}$$

MDRD : modification of diet in renal disease, CG :  
Cockcroft-Gault

**Am. J Kidney Dis 2009 ;53:982-992**

シスタチンCからのeGFR計算式

GFR(mL/min/1.73m<sup>2</sup>)

$$-4.32 + 80.35 / (\text{Cys C})$$

$$80 \div \text{CysC}$$

$$86.9 \div \text{シスタチンC} - 14.7$$

$$74.835 \div (\text{シスタチンC} \times 1.333)$$

$$80.491 / \text{シスタチンC} - 0.827^*$$

\*モダンメディア 2006;52:109-114.

•1985年にSimonsenらが初めてシスタチンCとGFRの関連を報告  
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1985;45:97-101

•腎機能障害と心筋梗塞後の心血管系の転帰との関連  
VALIANT 試験 (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial)  
心不全, 左室機能不全を示す急性心筋梗塞患者14,527例.  
推定糸球体濾過率 (eGFR) は, MDRD (Modification of Diet in  
Renal Disease) 式の GFR の 10 単位ごとの低下に伴う, 死亡およ  
び非致死性の心血管系の転帰に対するハザード比は 1.10 (95%信  
頼区間 1.08~1.12) で軽度の腎疾患も, 心筋梗塞後の心血管系合  
併症に対する大きな危険因子であった.

N Engl J Med 2004; 351 : 1285 - 95



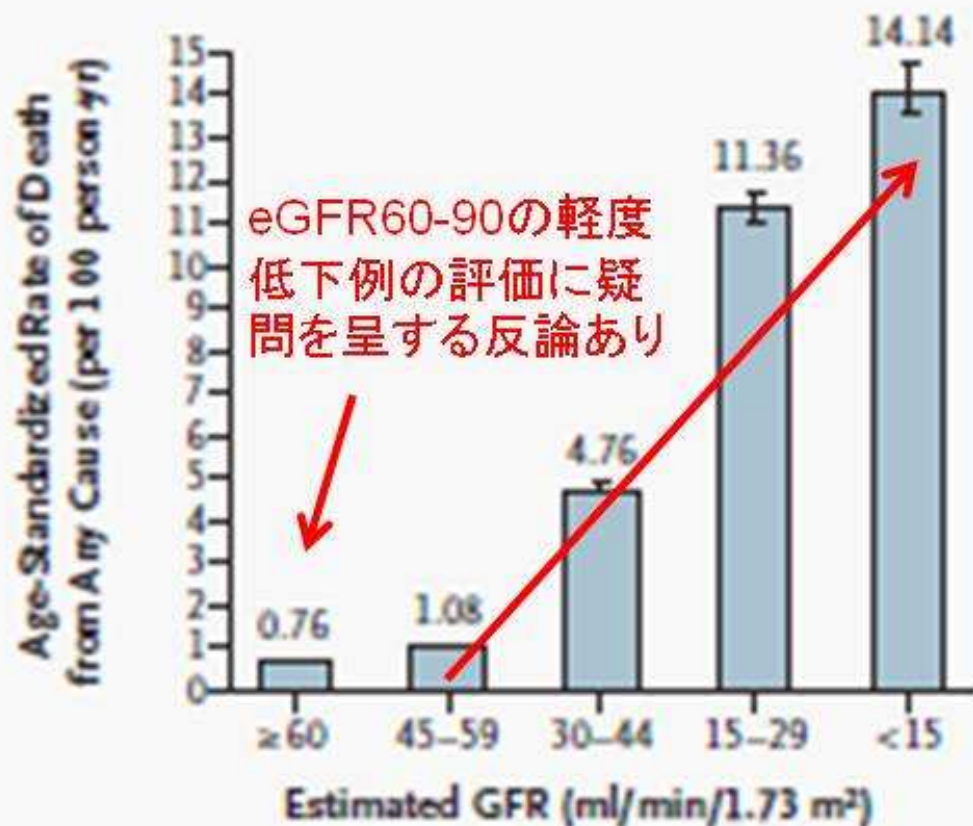
## 慢性腎疾患と死亡, 心血管イベント, および入院のリスク:

Kaiser Permanente Renal Registry

成人 1,120,295 人, 平均年齢 52 歳を対象に, 中央値 2.8 年で中等度以下の慢性腎疾患の推定糸球体濾過率 (eGFR) の低下と, 死亡, 心血管イベント, 入院のリスクとのあいだに, 独立した段階的な相関性がみられた。

N Engl J Med 2004; 351 : 1296 – 305

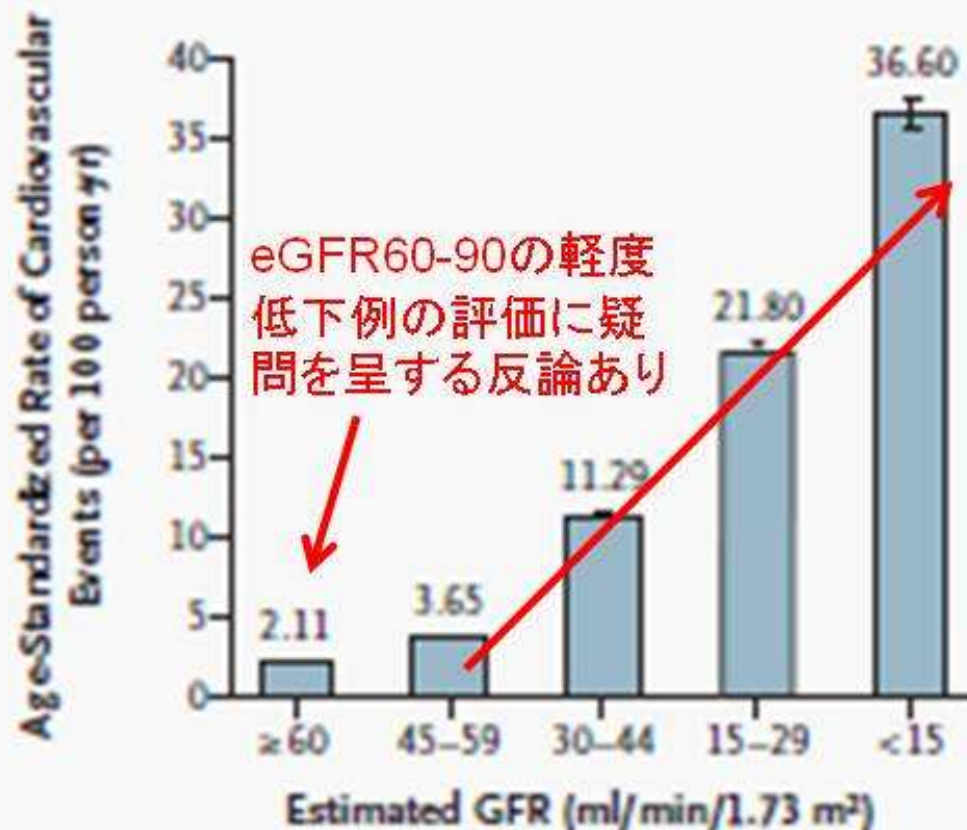
A



eGFR60-90の軽度低下例の評価に疑問を呈する反論あり

No. of Events 25,803 11,569 7802 4408 1842

B



eGFR60-90の軽度低下例の評価に疑問を呈する反論あり

No. of Events 73,108 34,690 18,580 8809 3824



# Cystatin C and the Risk of Death and Cardiovascular Events among Elderly Persons

Michael G. Shlipak, M.D., M.P.H., Mark J. Sarnak, M.D., Ronit Katz, Ph.D., Linda F. Fried, M.D., M.P.H., Stephen L. Seliger, M.D., Anne B. Newman, M.D., M.P.H., David S. Siscovick, M.D., M.P.H., and Catherine Stehman-Breen, M.D.

From the General Internal Medicine Section, Veterans Affairs Medical Center, and the Departments of Medicine and Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco *N Engl J Med* 2005;352:2049-60.

**背景:** シスタチンCはcysteine proteinase inhibitorの一つで腎機能に関する血清学的指標として知られている。クレアチニン値に影響を及ぼす年齢・性・筋肉量にシスタチンCは影響を受けないと考えられている。生体内では一定の割合で産生され、他の蛋白と複合体形成せず、糸球体で自由に濾過され、近位尿細管で再吸収され、アミノ酸に代謝されるので血中には戻らない。

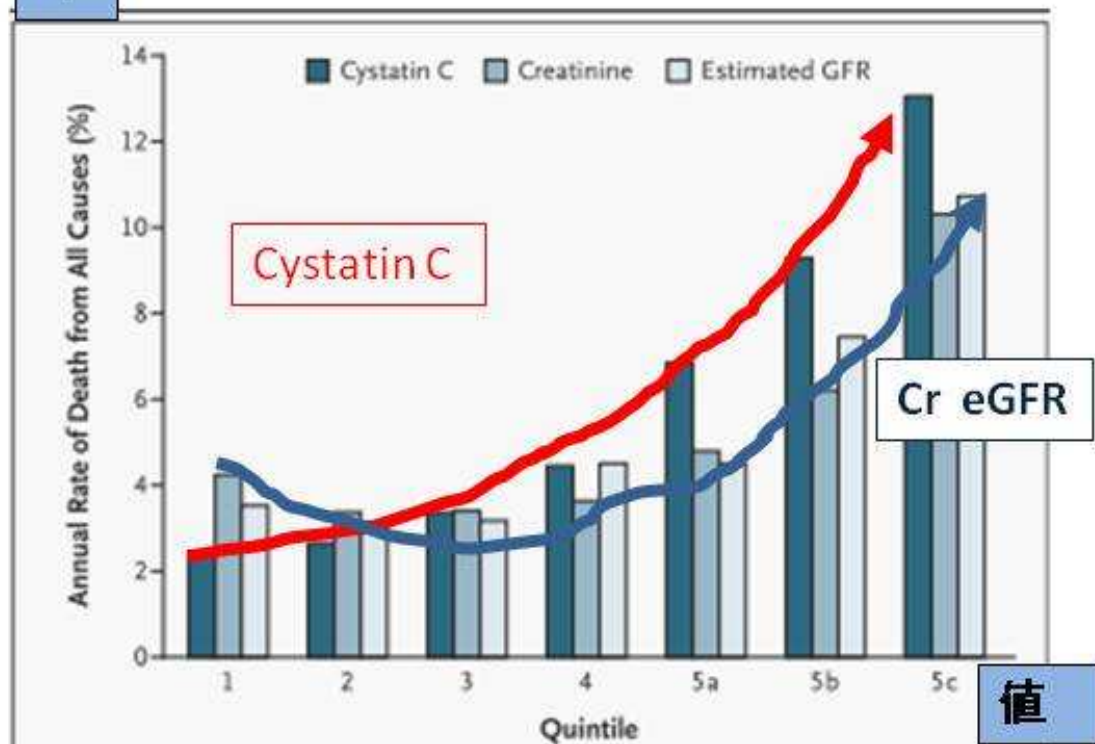
**方法:** 今回、コホート研究であるCardiovascular Health Studyにおいて心血管系原因の死亡と全死因死亡の予測因子としてクレアチニン値とシスタチンC、eGFR値を比較した。1992-1993年に研究のため来院した参加者4637名から血清サンプルを採取。クレアチニン値とシスタチンCを測定。2001年6月まで追跡。測定値ごとに対象を5分位群にわけた。シスタチンCの測定: ラテックス凝集比濁法を使用。抗ヒトシスタチンC抗体感作ラテックスとの凝集を光学的に測定。



**Table 1. Baseline Characteristics of Elderly Participants in the Cardiovascular Health Study, According to Quintiles of Cystatin C.\*****結果：対象の背景**

| Characteristic                              | Quintile 1<br>( $\leq 0.89$ mg<br>per liter) | Quintile 2<br>(0.90–0.99 mg<br>per liter) | Quintile 3<br>(1.00–1.10 mg<br>per liter) | Quintile 4<br>(1.11–1.28 mg<br>per liter) | Quintile 5<br>( $\geq 1.29$ mg<br>per liter) | P Value<br>for Linear<br>Trend |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------|
| No. of participants                         | 942                                          | 892                                       | 943                                       | 947                                       | 913                                          |                                |
| Age — yr                                    | 73 $\pm$ 4                                   | 74 $\pm$ 4                                | 74 $\pm$ 5                                | 76 $\pm$ 5                                | 78 $\pm$ 6                                   | <0.001                         |
| Male sex — no. (%)                          | 282 (30)                                     | 334 (37)                                  | 411 (44)                                  | 451 (48)                                  | 455 (50)                                     | <0.001                         |
| Black race — no. (%)                        | 276 (29)                                     | 174 (20)                                  | 129 (14)                                  | 116 (12)                                  | 107 (12)                                     | <0.001                         |
| Hypertension — no. (%)                      | 505 (54)                                     | 477 (53)                                  | 498 (53)                                  | 557 (59)                                  | 596 (65)                                     | <0.001                         |
| Diabetes — no. (%)                          | 162 (17)                                     | 113 (13)                                  | 119 (13)                                  | 147 (16)                                  | 175 (19)                                     | 0.08                           |
| Current smoker — no. (%)                    | 78 (8)                                       | 92 (10)                                   | 83 (9)                                    | 101 (11)                                  | 96 (11)                                      | 0.12                           |
| Weight — kg                                 | 70 $\pm$ 14                                  | 72 $\pm$ 14                               | 73 $\pm$ 14                               | 75 $\pm$ 16                               | 74 $\pm$ 15                                  | <0.001                         |
| Waist-to-hip ratio                          | 0.93 $\pm$ 0.08                              | 0.94 $\pm$ 0.08                           | 0.95 $\pm$ 0.07                           | 0.96 $\pm$ 0.07                           | 0.96 $\pm$ 0.07                              | <0.001                         |
| HDL cholesterol — mg/dl                     | 59 $\pm$ 15                                  | 55 $\pm$ 15                               | 54 $\pm$ 13                               | 50 $\pm$ 13                               | 48 $\pm$ 13                                  | <0.001                         |
| LDL cholesterol — mg/dl                     | 128 $\pm$ 33                                 | 128 $\pm$ 32                              | 127 $\pm$ 33                              | 128 $\pm$ 35                              | 125 $\pm$ 35                                 | 0.07                           |
| Albumin — mg/dl                             | 4.0 $\pm$ 0.3                                | 3.9 $\pm$ 0.3                             | 3.9 $\pm$ 0.3                             | 3.9 $\pm$ 0.2                             | 3.9 $\pm$ 0.3                                | <0.001                         |
| Leukocyte count — per mm <sup>3</sup>       | 5900 $\pm$ 1700                              | 6200 $\pm$ 1600                           | 6200 $\pm$ 1800                           | 6500 $\pm$ 1900                           | 7200 $\pm$ 6200                              | <0.001                         |
| Hemoglobin — mg/dl                          | 13.7 $\pm$ 1.5                               | 13.7 $\pm$ 1.3                            | 13.9 $\pm$ 1.3                            | 13.8 $\pm$ 1.4                            | 13.3 $\pm$ 1.5                               | <0.001                         |
| C-reactive protein — log                    | 0.8 $\pm$ 1.1                                | 0.9 $\pm$ 1.1                             | 0.9 $\pm$ 1.1                             | 1.1 $\pm$ 1.1                             | 1.4 $\pm$ 1.2                                | <0.001                         |
| Fibrinogen — mg/dl                          | 318 $\pm$ 64                                 | 320 $\pm$ 63                              | 324 $\pm$ 63                              | 335 $\pm$ 68                              | 353 $\pm$ 80                                 | <0.001                         |
| Self-reported health fair or poor — no. (%) | 171 (18)                                     | 159 (18)                                  | 163 (17)                                  | 198 (21)                                  | 275 (30)                                     | <0.001                         |
| Left ventricular hypertrophy — no. (%)      | 41 (4)                                       | 32 (4)                                    | 40 (4)                                    | 53 (6)                                    | 70 (8)                                       | <0.001                         |
| History of MI — no. (%)                     | 59 (6)                                       | 63 (7)                                    | 77 (8)                                    | 105 (11)                                  | 164 (18)                                     | <0.001                         |
| History of stroke or TIA — no. (%)          | 32 (3)                                       | 28 (3)                                    | 39 (4)                                    | 43 (5)                                    | 107 (12)                                     | <0.001                         |
| History of CHF — no. (%)                    | 23 (2)                                       | 33 (4)                                    | 26 (3)                                    | 58 (6)                                    | 127 (14)                                     | <0.001                         |
| History of cancer — no. (%)                 | 116 (12)                                     | 106 (12)                                  | 111 (12)                                  | 140 (15)                                  | 155 (17)                                     | <0.001                         |
| COPD at baseline visit — no. (%)            | 113 (12)                                     | 128 (14)                                  | 106 (11)                                  | 109 (12)                                  | 106 (12)                                     | 0.32                           |
| Estimated GFR — ml/min/1.73 m <sup>2</sup>  | 88 $\pm$ 18                                  | 79 $\pm$ 14                               | 72 $\pm$ 12                               | 66 $\pm$ 12                               | 52 $\pm$ 14                                  | <0.001                         |
| Creatinine — mg/dl                          | 0.81 $\pm$ 0.16                              | 0.90 $\pm$ 0.17                           | 0.97 $\pm$ 0.17                           | 1.06 $\pm$ 0.20                           | 1.38 $\pm$ 0.69                              | <0.001                         |
| Cystatin C — mg/liter                       | 0.81 $\pm$ 0.07                              | 0.95 $\pm$ 0.03                           | 1.05 $\pm$ 0.03                           | 1.18 $\pm$ 0.05                           | 1.61 $\pm$ 0.48                              | <0.001                         |

# 死亡率



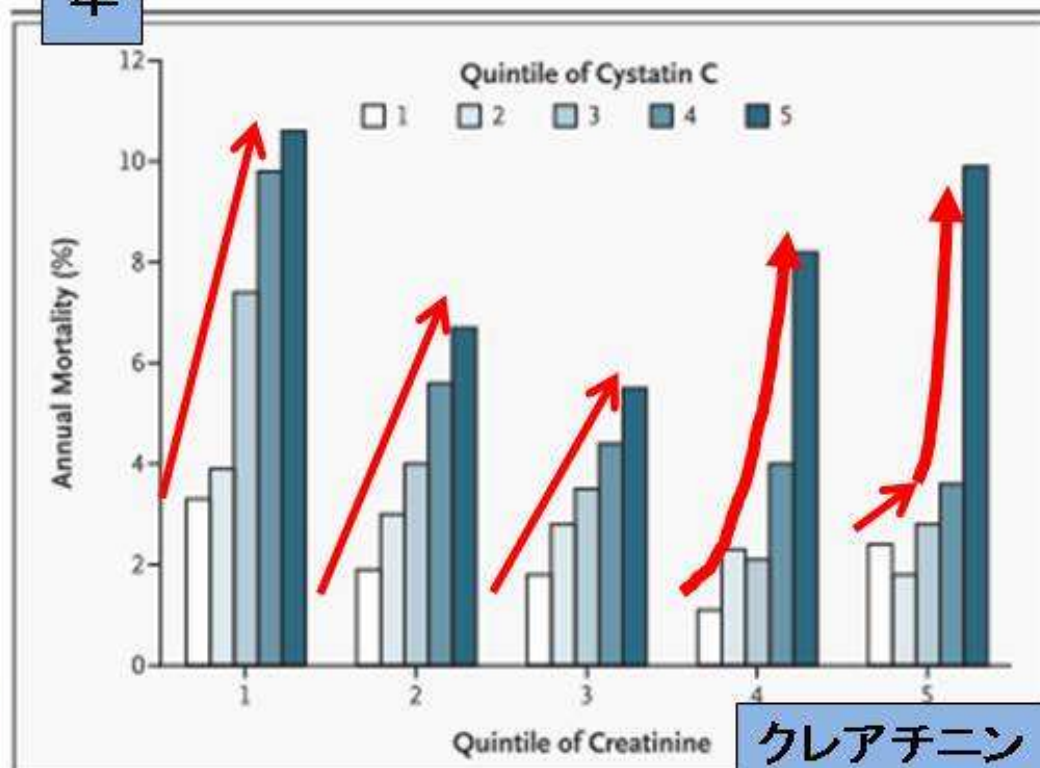
**Figure 1.** Mortality from All Causes According to Quintile of Measures of Renal Function.

For cystatin C, creatinine, and estimated glomerular filtration rate (GFR), the fifth quintile was subdivided into three roughly equal groups, labeled 5a, 5b, and 5c.

CystatinC: 右肩上がりに上昇

Cr・eGFR: J字型

# 死亡率



**Figure 2.** Mortality from All Causes According to Quintile of Both Cystatin C and Creatinine.

Participants in the Cardiovascular Health Study were divided into 25 subgroups defined according to quintiles of both creatinine and cystatin C. Within each quintile of creatinine, higher quintiles of cystatin C appeared to be associated with increased mortality. Conversely, within each quintile of cystatin C, the lowest creatinine quintile appeared to have the greatest risk of death.

クレアチニン値が良い人ほど、より直線的になっており、感度が高い。



Table 2.

## 腎機能測定による有害事象の発生率

Participants in the Cardiovascular Health Study.\*

|                                                | Quintile 1 | Quintile 2       | Quintile 3       | Quintile 4       | Quintile 5a      | Quintile 5b      | Quintile 5c       |
|------------------------------------------------|------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------|
| <b>CystatinC</b>                               |            |                  |                  |                  |                  |                  |                   |
| Range of values — mg/liter                     | ≤0.89      | 0.90–0.99        | 1.00–1.10        | 1.11–1.28        | 1.29–1.39        | 1.40–1.59        | ≥1.60             |
| <b>Death from all causes</b> 全ての死亡             |            |                  |                  |                  |                  |                  |                   |
| No. at risk                                    | 942        | 892              | 943              | 947              | 308              | 302              | 303               |
| No. of deaths                                  | 158        | 164              | 219              | 279              | 131              | 161              | 204               |
| Hazard ratio (95% CI)                          |            |                  |                  |                  |                  |                  |                   |
| Unadjusted                                     | 1.00       | 1.19 (0.95–1.49) | 1.50 (1.21–1.86) | 1.94 (1.58–2.38) | 3.10 (2.44–3.95) | 4.18 (3.32–5.26) | 6.18 (4.97–7.70)  |
| Adjusted†                                      | 1.00       | 1.08 (0.86–1.35) | 1.23 (1.00–1.53) | 1.34 (1.09–1.66) | 1.77 (1.34–2.26) | 2.18 (1.72–2.78) | 2.58 (2.03–3.27)  |
| <b>Death from cardiovascular causes</b> 心血管系死亡 |            |                  |                  |                  |                  |                  |                   |
| No. at risk                                    | 942        | 892              | 943              | 947              | 308              | 302              | 303               |
| No. of deaths                                  | 45         | 58               | 99               | 122              | 56               | 68               | 82                |
| Hazard ratio (95% CI)                          |            |                  |                  |                  |                  |                  |                   |
| Unadjusted                                     | 1.00       | 1.47 (0.98–2.20) | 2.37 (1.63–3.43) | 3.01 (2.10–4.31) | 4.70 (3.12–7.07) | 6.25 (4.21–9.28) | 8.23 (5.59–12.12) |
| Adjusted‡                                      | 1.00       | 1.33 (0.88–2.00) | 1.93 (1.33–2.80) | 1.99 (1.38–2.87) | 2.48 (1.63–3.77) | 2.73 (1.81–4.13) | 2.83 (1.85–4.31)  |
| <b>Myocardial infarction†</b> 心筋梗塞             |            |                  |                  |                  |                  |                  |                   |
| No. at risk                                    | 882        | 828              | 862              | 841              | 256              | 250              | 242               |
| No. of events                                  | 59         | 57               | 82               | 82               | 32               | 26               | 32                |
| Hazard ratio (95% CI)                          |            |                  |                  |                  |                  |                  |                   |
| Unadjusted                                     | 1.00       | 1.03 (0.71–1.48) | 1.45 (1.04–2.02) | 1.54 (1.10–2.16) | 2.08 (1.35–3.20) | 1.94 (1.22–3.07) | 2.69 (1.75–4.14)  |
| Adjusted¶                                      | 1.00       | 0.97 (0.67–1.41) | 1.26 (0.89–1.78) | 1.14 (0.80–1.63) | 1.44 (0.91–2.28) | 1.30 (0.80–2.11) | 1.65 (1.03–2.64)  |
| <b>Stroke</b> 脳卒中                              |            |                  |                  |                  |                  |                  |                   |
| No. at risk‖                                   | 910        | 864              | 901              | 903              | 280              | 268              | 258               |
| No. of strokes                                 | 63         | 73               | 76               | 81               | 33               | 42               | 37                |
| Hazard ratio (95% CI)                          |            |                  |                  |                  |                  |                  |                   |
| Unadjusted                                     | 1.00       | 1.25 (0.89–1.75) | 1.22 (0.87–1.71) | 1.37 (0.98–1.91) | 1.97 (1.29–3.00) | 2.82 (1.90–4.19) | 2.89 (1.92–4.35)  |
| Adjusted**                                     | 1.00       | 1.22 (0.87–1.72) | 1.17 (0.83–1.65) | 1.15 (0.82–1.62) | 1.43 (0.92–2.21) | 1.97 (1.31–2.98) | 1.80 (1.16–2.79)  |

**Creatinine**

|                                                                                                           | 1     | 2                | 3                | 4                | 5a               | 5b               | 5c               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Range of values in men — mg/dl                                                                            | ≤0.85 | 0.86–1.05        | 1.06–1.15        | 1.16–1.25        | 1.26–1.35        | 1.36–1.55        | ≥1.56            |
| Range of values in women — mg/dl                                                                          | ≤0.65 | 0.66–0.75        | 0.76–0.85        | 0.86–0.95        | 0.96–1.05        | 1.06–1.15        | ≥1.16            |
| <b>Death from all causes</b> <span style="border: 1px solid blue; padding: 2px;">全ての死亡</span>             |       |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| No. at risk                                                                                               | 571   | 1287             | 966              | 716              | 433              | 321              | 343              |
| No. of deaths                                                                                             | 159   | 298              | 225              | 175              | 135              | 125              | 199              |
| Hazard ratio (95% CI)                                                                                     |       |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Unadjusted                                                                                                | 1.00  | 0.78 (0.64–0.96) | 0.83 (0.67–1.02) | 0.88 (0.70–1.10) | 1.18 (0.93–1.50) | 1.51 (1.19–1.93) | 2.56 (2.06–3.19) |
| Adjusted†                                                                                                 | 1.00  | 0.70 (0.57–0.85) | 0.84 (0.68–1.04) | 0.83 (0.66–1.03) | 1.00 (0.79–1.27) | 0.95 (0.74–1.22) | 1.48 (1.18–1.85) |
| <b>Death from cardiovascular causes</b> <span style="border: 1px solid blue; padding: 2px;">心血管系死亡</span> |       |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| No. at risk                                                                                               | 571   | 1287             | 966              | 716              | 433              | 321              | 343              |
| No. of deaths                                                                                             | 54    | 124              | 94               | 72               | 55               | 53               | 78               |
| Hazard ratio (95% CI)                                                                                     |       |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Unadjusted                                                                                                | 1.00  | 0.96 (0.69–1.34) | 1.04 (0.73–1.47) | 1.06 (0.73–1.53) | 1.46 (0.99–2.14) | 1.89 (1.28–2.81) | 2.75 (1.91–3.98) |
| Adjusted‡                                                                                                 | 1.00  | 0.84 (0.60–1.18) | 1.07 (0.75–1.51) | 0.98 (0.68–1.42) | 1.18 (0.80–1.74) | 1.04 (0.70–1.55) | 1.38 (0.94–2.03) |
| <b>Myocardial infarction§</b> <span style="border: 1px solid blue; padding: 2px;">心筋梗塞</span>             |       |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| No. at risk                                                                                               | 526   | 1154             | 885              | 659              | 389              | 268              | 280              |
| No. of events                                                                                             | 48    | 97               | 67               | 70               | 32               | 28               | 28               |
| Hazard ratio (95% CI)                                                                                     |       |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Unadjusted                                                                                                | 1.00  | 0.86 (0.61–1.22) | 0.78 (0.54–1.13) | 1.13 (0.78–1.63) | 0.89 (0.57–1.38) | 1.20 (0.75–1.91) | 1.25 (0.78–1.99) |
| Adjusted¶                                                                                                 | 1.00  | 0.76 (0.53–1.09) | 0.82 (0.56–1.20) | 1.08 (0.74–1.59) | 0.84 (0.53–1.33) | 0.99 (0.61–1.59) | 0.93 (0.57–1.52) |
| <b>Stroke</b> <span style="border: 1px solid blue; padding: 2px;">脳卒中</span>                              |       |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| No. at risk                                                                                               | 551   | 1225             | 924              | 686              | 405              | 293              | 300              |
| No. of strokes                                                                                            | 45    | 103              | 78               | 59               | 44               | 38               | 38               |
| Hazard ratio (95% CI)                                                                                     |       |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Unadjusted                                                                                                | 1.00  | 0.95 (0.67–1.35) | 0.95 (0.65–1.37) | 1.01 (0.68–1.48) | 1.29 (0.85–1.97) | 1.65 (1.07–2.54) | 1.71 (1.11–2.64) |
| Adjusted***                                                                                               | 1.00  | 0.98 (0.69–1.39) | 1.00 (0.69–1.45) | 1.02 (0.69–1.50) | 1.17 (0.77–1.79) | 1.34 (0.86–2.07) | 1.18 (0.76–1.85) |



## Estimated GFR

|                                                                                                              | 1      | 2                | 3                | 4                | 5a               | 5b               | 5c               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Range of values — ml/min/1.73 m <sup>2</sup>                                                                 | ≥82.84 | 73.87–82.83      | 66.63–73.86      | 55.70–66.62      | 53.46–55.69      | 45.65–53.45      | ≤45.64           |
| <b>Death from all causes</b> <span style="background-color: #ADD8E6; padding: 2px;">全ての死亡</span>             |        |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| No. at risk                                                                                                  | 921    | 927              | 935              | 930              | 301              | 315              | 308              |
| No. of deaths                                                                                                | 217    | 200              | 206              | 277              | 89               | 143              | 184              |
| Hazard ratio (95% CI)                                                                                        |        |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Unadjusted                                                                                                   | 1.00   | 0.90 (0.73–1.09) | 0.91 (0.75–1.11) | 1.32 (1.10–1.58) | 1.34 (1.04–1.72) | 2.23 (1.79–2.77) | 3.23 (2.63–3.96) |
| Adjusted†                                                                                                    | 1.00   | 0.91 (0.74–1.11) | 0.85 (0.70–1.04) | 1.06 (0.88–1.28) | 1.21 (0.94–1.56) | 1.30 (1.03–1.62) | 1.78 (1.44–2.21) |
| <b>Death from cardiovascular causes</b> <span style="background-color: #ADD8E6; padding: 2px;">心血管系死亡</span> |        |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| No. at risk                                                                                                  | 921    | 927              | 935              | 930              | 301              | 315              | 308              |
| No. of deaths                                                                                                | 80     | 86               | 81               | 117              | 36               | 59               | 71               |
| Hazard ratio (95% CI)                                                                                        |        |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Unadjusted                                                                                                   | 1.00   | 1.09 (0.80–1.50) | 0.96 (0.70–1.33) | 1.54 (1.15–2.07) | 1.49 (0.99–2.23) | 2.47 (1.74–3.51) | 3.18 (2.26–4.47) |
| Adjusted‡                                                                                                    | 1.00   | 1.15 (0.84–1.58) | 0.92 (0.66–1.27) | 1.26 (0.93–1.70) | 1.32 (0.88–1.98) | 1.28 (0.89–1.84) | 1.55 (1.08–2.22) |
| <b>Myocardial infarction§</b> <span style="background-color: #ADD8E6; padding: 2px;">心筋梗塞</span>             |        |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| No. at risk                                                                                                  | 843    | 847              | 857              | 838              | 267              | 262              | 247              |
| No. of events                                                                                                | 74     | 64               | 65               | 92               | 18               | 29               | 28               |
| Hazard ratio (95% CI)                                                                                        |        |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Unadjusted                                                                                                   | 1.00   | 0.82 (0.58–1.14) | 0.82 (0.59–1.15) | 1.26 (0.93–1.71) | 0.76 (0.46–1.28) | 1.37 (0.90–2.11) | 1.52 (0.99–2.35) |
| Adjusted¶                                                                                                    | 1.00   | 0.91 (0.64–1.30) | 0.88 (0.62–1.24) | 1.14 (0.82–1.58) | 0.85 (0.50–1.44) | 1.14 (0.72–1.79) | 1.22 (0.77–1.94) |
| <b>Stroke</b> <span style="background-color: #ADD8E6; padding: 2px;">脳卒中</span>                              |        |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| No. at risk                                                                                                  | 884    | 896              | 888              | 875              | 284              | 288              | 269              |
| No. of strokes                                                                                               | 73     | 73               | 74               | 82               | 29               | 38               | 36               |
| Hazard ratio (95% CI)                                                                                        |        |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Unadjusted                                                                                                   | 1.00   | 0.94 (0.68–1.31) | 0.95 (0.69–1.32) | 1.15 (0.84–1.58) | 1.18 (0.76–1.84) | 1.76 (1.19–2.61) | 1.92 (1.29–2.86) |
| Adjusted**                                                                                                   | 1.00   | 0.94 (0.68–1.31) | 0.96 (0.69–1.34) | 1.07 (0.77–1.48) | 1.16 (0.75–1.81) | 1.23 (0.82–1.85) | 1.27 (0.84–1.91) |

**Table 3. Risk of Death and Cardiovascular Events According to Cystatin C Risk Categories among Elderly Participants in the Cardiovascular Health Study.\***

|                                                                                                              | <u>Cystatin C Category</u> |                          |                  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------|
|                                                                                                              | <u>Low Risk</u>            | <u>Intermediate Risk</u> | <u>High Risk</u> |
| Range of cystatin C values (mg/liter)                                                                        | <0.99                      | 1.00–1.28                | >1.29            |
| No. of participants                                                                                          | 1834                       | 1890                     | 913              |
| <b>Death from all causes</b> <span style="background-color: #ADD8E6; padding: 2px;">全ての死亡</span>             |                            |                          |                  |
| No. of events                                                                                                | 322                        | 498                      | 496              |
| Annual incidence (%)                                                                                         | 2.5                        | 3.9                      | 9.5              |
| Hazard ratio (95% CI)                                                                                        |                            |                          |                  |
| Unadjusted                                                                                                   | 1.00                       | 1.57 (1.36–1.82)         | 3.98 (3.44–4.60) |
| Adjusted†                                                                                                    | 1.00                       | 1.23 (1.07–1.43)         | 2.05 (1.74–2.40) |
| <b>Death from cardiovascular causes</b> <span style="background-color: #ADD8E6; padding: 2px;">心血管系死亡</span> |                            |                          |                  |
| No. of events                                                                                                | 103                        | 221                      | 206              |
| Annual incidence (%)                                                                                         | 0.8                        | 1.7                      | 4.0              |
| Hazard ratio (95% CI)                                                                                        |                            |                          |                  |
| Unadjusted                                                                                                   | 1.00                       | 2.18 (1.71–2.78)         | 5.07 (3.97–6.49) |
| Adjusted‡                                                                                                    | 1.00                       | 1.67 (1.31–2.14)         | 2.27 (1.73–2.97) |
| <b>Myocardial infarction</b> <span style="background-color: #ADD8E6; padding: 2px;">心筋梗塞</span>              |                            |                          |                  |
| No. of events                                                                                                | 116                        | 164                      | 90               |
| Annual incidence (%)                                                                                         | 1.0                        | 1.5                      | 2.2              |
| Hazard ratio (95% CI)                                                                                        |                            |                          |                  |
| Unadjusted                                                                                                   | 1.00                       | 1.49 (1.17–1.90)         | 2.29 (1.73–3.03) |
| Adjusted§                                                                                                    | 1.00                       | 1.22 (0.95–1.57)         | 1.48 (1.08–2.02) |
| <b>Stroke</b> <span style="background-color: #ADD8E6; padding: 2px;">脳卒中</span>                              |                            |                          |                  |
| No. of events                                                                                                | 136                        | 157                      | 112              |
| Annual incidence (%)                                                                                         | 1.1                        | 1.3                      | 2.5              |
| Hazard ratio (95% CI)                                                                                        |                            |                          |                  |
| Unadjusted                                                                                                   | 1.00                       | 1.18 (0.93–1.49)         | 2.13 (1.64–2.77) |
| Adjusted¶                                                                                                    | 1.00                       | 1.06 (0.83–1.35)         | 1.47 (1.09–1.96) |



## 考察

- ①CystatinCはJカーブはなく直線的に低値より全死亡, 心血管有害事象の発生率が相関して有意に上昇しリスクの層別化が可能である。
- ②Creatinine, eGFRはJカーブを認め増悪しないと有害事象の発生率が上昇しない。(心筋梗塞に関しては有意な相関した上昇なし)
- ③CystatinCがクレアチニン、eGFRに比べてより早期の腎機能低下を捉えることができる。また、腎機能とは独立した予後予測因子の可能性も示唆する所見である。

## 結語

腎機能に関する血清学的指標であるシスタチンCはクレアチニン, eGFRよりも高齢者における死亡および心血管イベントのリスクのより強力な予後予測因子である。

## 最近の追加論文

### •Dallas Heart Study (n=2548, ages 30 to 65 years)

比較的若年者においてもシスタチンC高値は左室心筋重量や求心性心肥大と他の腎機能指標とは独立して相関し、症状発症前に心筋の構造的異常を同定できた。

Circ Heart Fail. 2009;2:98-104.

### •Framingham Offspring Study (n = 3,241, mean age 61 years)

シスタチンCはCKDのない場合でも心血管疾患危険因子と高い相関を示し、強い予後予測因子だった。

Am J Cardiol. 2008;102:1194-8.

### •Uppsala Study of Adult Men; ULSAM (n=1135, age 71yr)

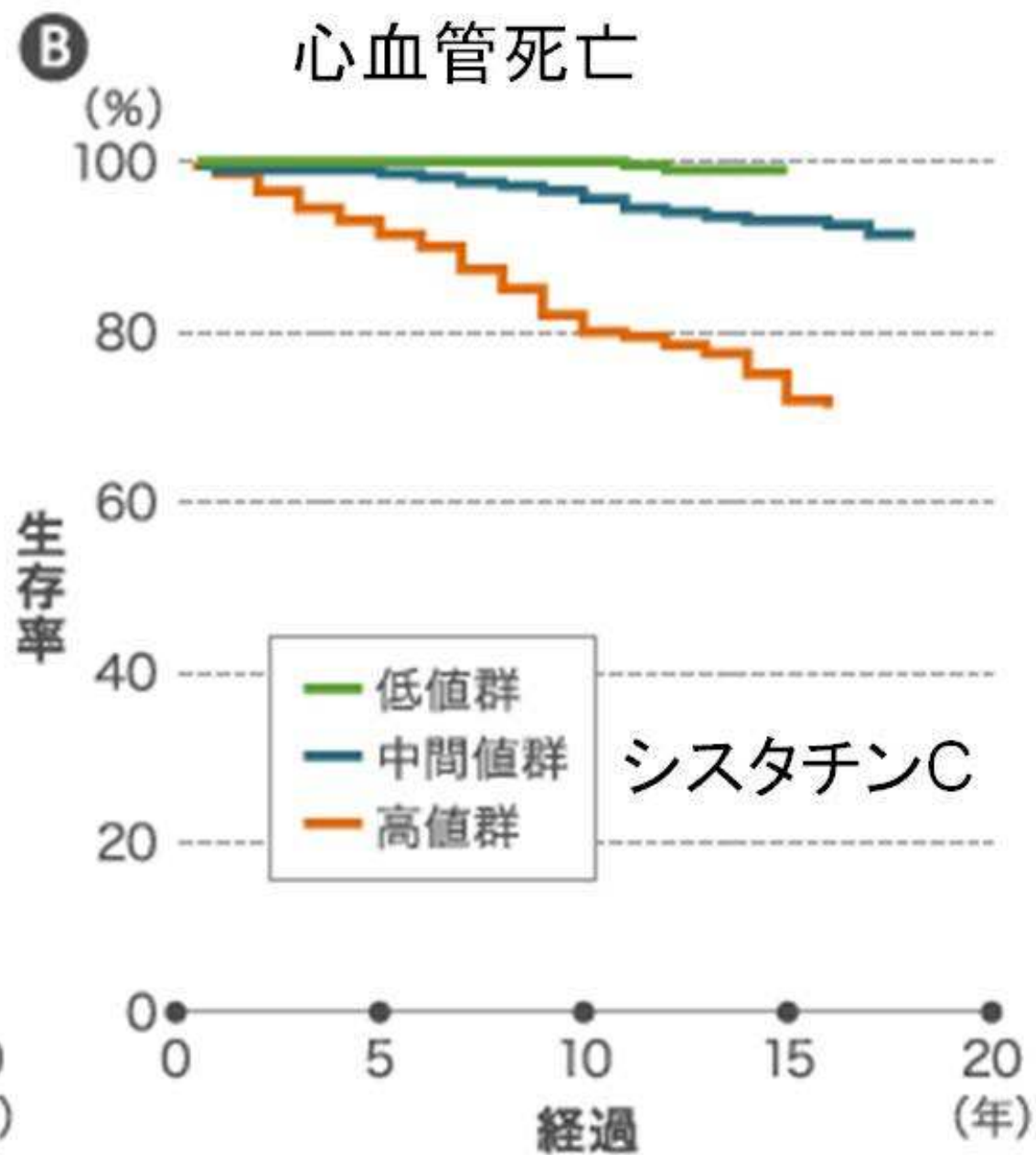
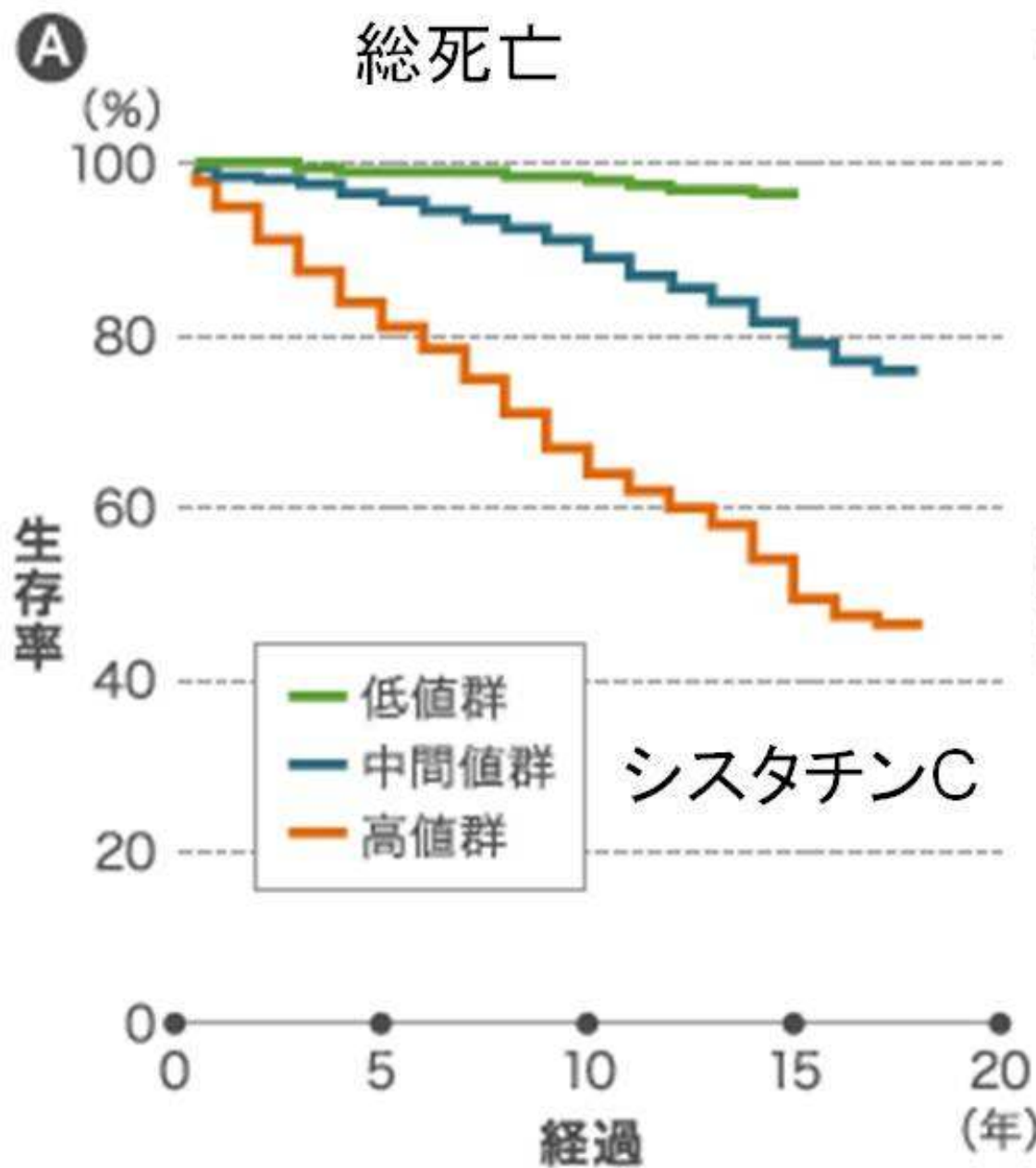
心血管系の原因による死亡の予測を向上させるための複数のバイオマーカーのすべて(トロポニンI, NT-proBNP, システインC, CRP)が、心血管系の原因による死亡リスクを有意に予測し、追加することで既存の危険因子のみの層別化より向上した。

N Engl J Med 2008;358:2107-16.

•NHANES III (Third National Health and Nutrition Examination Survey). 米国国民健康栄養調査40歳以上の2,990例, 平均13.7年 eGFR正常のシスタチンC高値群の補正相対リスクは、低値群1に比し、総死亡が4.36 (95%CI: 2.52-7.82)、心血管死亡が7.44 (95%CI: 3.06-18.1)、非血管死亡が3.15 (95%CI: 1.53-6.49)であり、腎機能が臨床的に正常な比較的若い年齢層(40歳超)の非心血管疾患リスクにまで拡大した

J Am Coll Cardiol. 2010;56:1930-6.





高値  $1.19 \pm 0.008 \text{mg/dL}$ 、中間  $0.87 \pm 0.004 \text{mg/dL}$ 、低値  $0.65 \pm 0.005 \text{mg/dL}$

**NHANES III**

# 当院におけるシスタチンCに関する検討

高血圧症における血中BNP, シスタチンC値と左室拡張能の関係について  
山梨県立中央病院年報.37: 14-19, 2011

血中シスタチンC, エンドセリン値は高血圧患者における左室拡張能を反映する  
第38回日本超音波医学会学術総会. 2010年5月29日, 京都

背景: 血中BNP(脳性ナトリウム利尿ペプチド)は拡張不全に関係して, 左室拡張機能と相関するという報告が多い. 血中エンドセリン1は, 血管収縮作用を有する血管内皮細胞由来のペプチドで, 心筋収縮, 心肥大, リモデリング進展など心機能関連指標となっている. シスタチンC, エンドセリン1と高血圧における左室拡張機能との関係も注目されているが, 報告は少ない. 高血圧患者における血中BNP, シスタチンC, エンドセリン1と心エコー法を用いた左室拡張機能評価の関連について検討した.

方法: 血中BNP, シスタチンC, エンドセリン1を測定し心エコーで左室拡張機能評価を施行した高血圧43例(平均67歳)で, 不整脈, 左室駆出率(LVEF)40%以下, 中等度以上の弁膜症, クレアチニン2.3 mg/dl以上の腎不全例は除外した. 心エコー図パルスドプラ法で左室急速流入波(E)と心房収縮波(A)の比(E/A), Eの減衰時間(DT), 組織ドプラ法で中隔基部の拡張早期僧帽弁輪速度(e')を計測してE/e'を求めた. 各血中マーカーと拡張能指標について相関を検討した.



# 結果

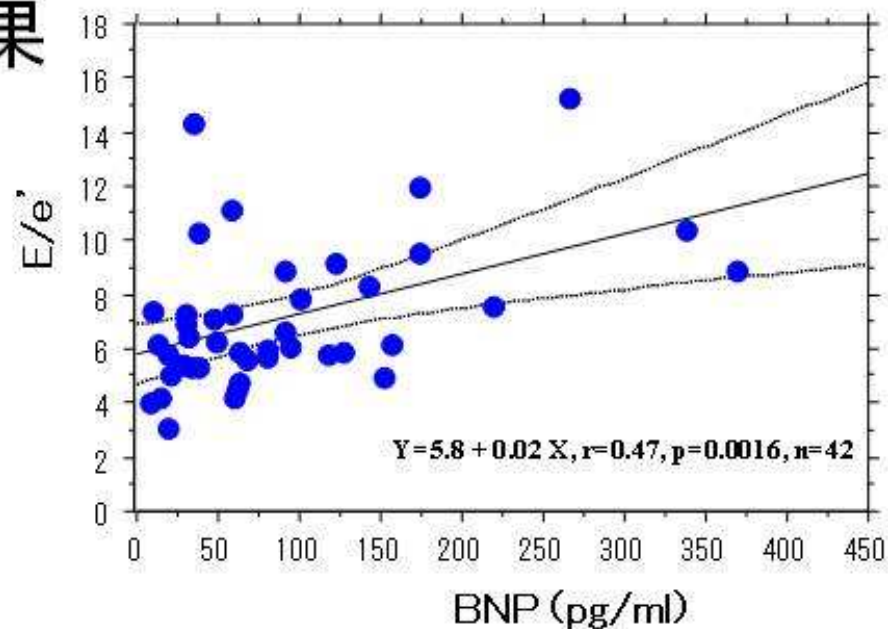


図1. Comparison between BNP and E/e'

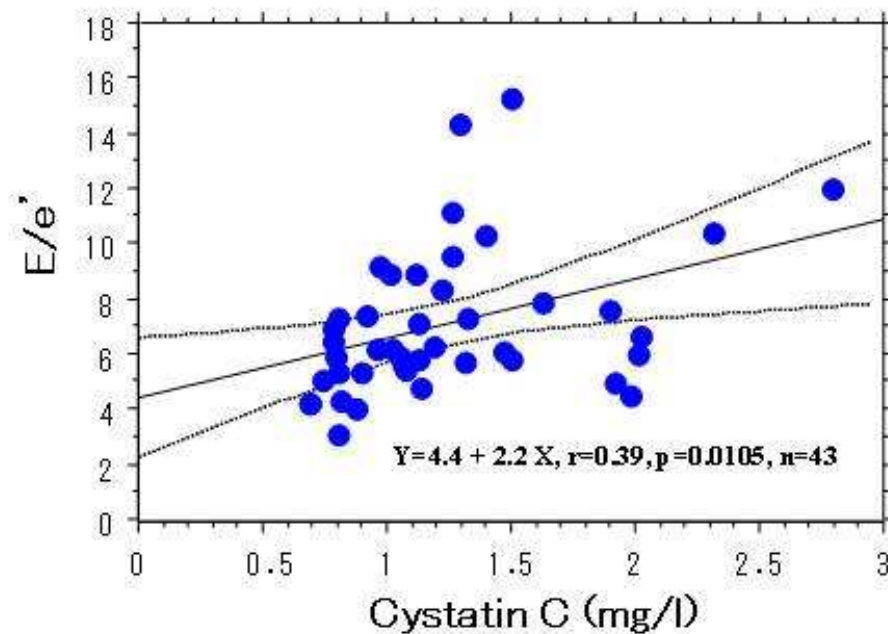


図2. Comparison between Cystatin C and E/e'

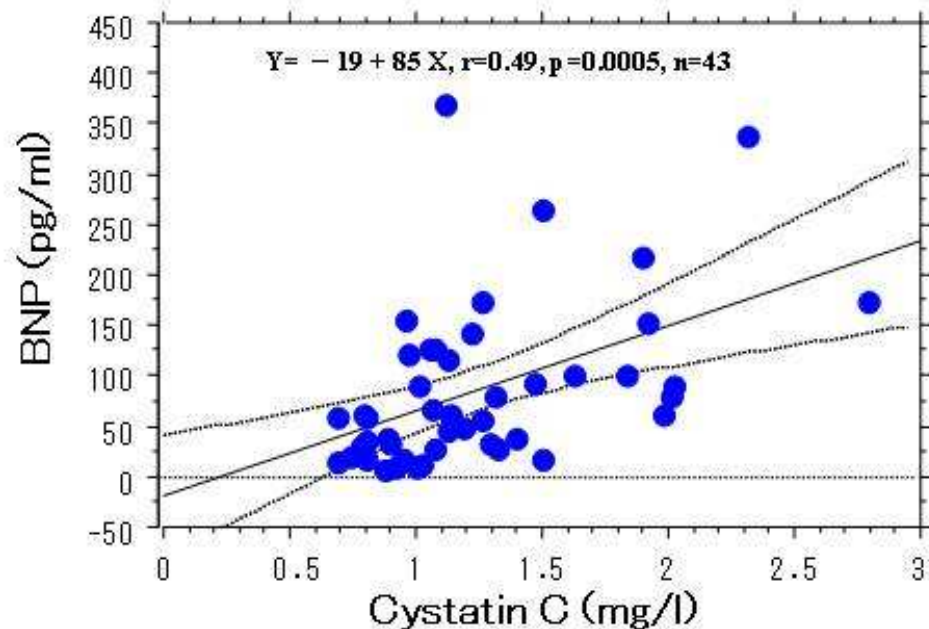


図3. Comparison between Cystatin C and BNP

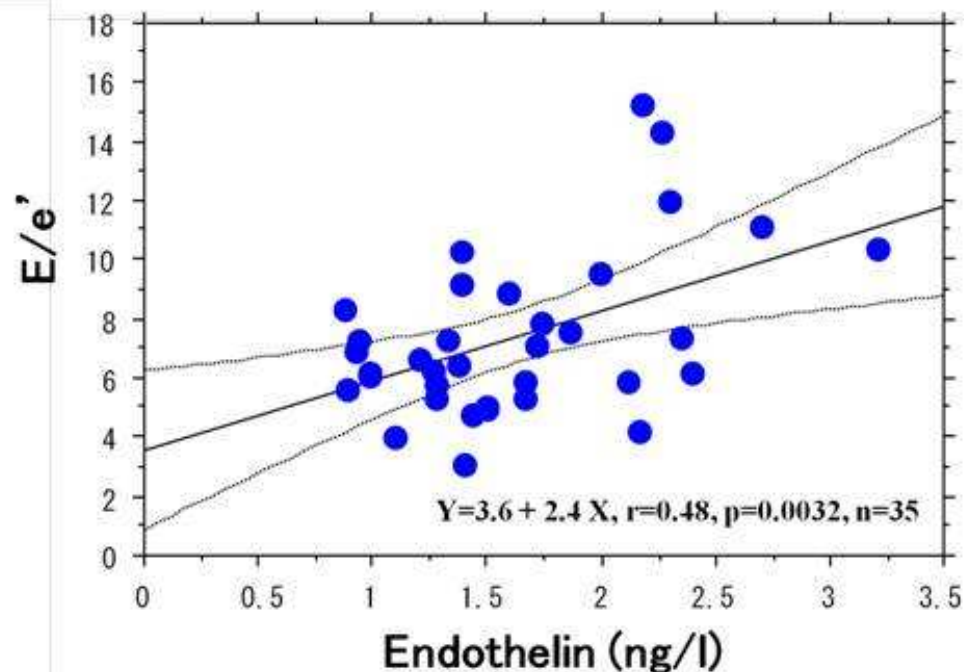


図4. Comparison between Endothelin and E/e'

## 考察と結語

新しい血中マーカーであるシスタチンCやエンドセリンは近年、各種循環器疾患、心機能関連指標として注目され<sup>1), 2)</sup>、左室拡張機能との関係も注目されているが、報告は少ない<sup>3), 4)</sup>。

本研究ではシスタチンC、エンドセリンともに拡張機能評価の比較的精度の高い指標とされるE/e' と相関を示し、BNPと同様に左室拡張能を反映し、高血圧症例の拡張機能障害の評価にも適応できる可能性が示唆された。

シスタチンCはBNPと相関し、BNPと類似した心機能関連指標となる可能性も考えられた。

1) N Engl J Med 2005;352:2049-60

2) N Engl J Med 1998;338:784-90

3) J Cardiac Failure 2006;12:972-81

4) Peptides 2009;30:419-25