

総説

Emerging Biomarkers in Heart Failure

[Roland R.J. van Kimmenade](#)¹ and [James L. Januzzi Jr.](#)^{2,*}

¹ Department of Cardiology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, the Netherlands; ² Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, Boston, MA.

* Address correspondence to this author at: Massachusetts General Hospital, Yawkey 5984, 55 Fruit St., Boston, MA 02114. Fax 617-643-162; e-mail JJanuzzi@Partners.org.

Clinical Chemistry 2012; 58; 127-138

心不全に関する新規バイオマーカー

概要

背景: 最近まで急性心不全 (heart failure syndromes) に関するバイオマーカーは、疾患が疑われる患者を診断する上で、任意で選択される補助的なものという認識が一般的であった。急性心筋梗塞の様な他の心血管疾患では、バイオマーカーは診断、重傷度の評価及び治療方針の決定において欠かすことの出来ないものとなっているが、心不全に関しては異なる位置づけで見られてきた。

内容: この総説では様々な観点から、心不全に関するバイオマーカーについて論ずる。また、ナトリウム利尿ペプチドの様な、既にその有用性が確立されているバイオマーカーに関する最近の知見、心不全患者のケアにおいて、有用性があると期待されている新規のバイオマーカー、および最近注目されている心不全に伴う合併症についても論じていく。更に(a)筋細胞の伸展 (myocyte stretch)、(b)筋細胞の壊死 (myocyte necrosis)、(c)全身性炎症 (systemic inflammation)、(d)酸化ストレス (oxidative stress)、(e)細胞外マトリックス代謝 (extracellular matrix turnover)、(f)神経ホルモン (neurohormones)、および(g)腎機能などの心臓外性のプロセスに関する新規のバイオマーカーについて、グループ別にその有用性をレビューする。

要旨: 心不全に関して既に臨床応用されているバイオマーカーの用途の拡大、および急性心不全に関する新規バイオマーカーの探索と有用性の検証は、それらのバイオマーカーの臨床での利用を更に後押ししていくものになると思われる。

心不全 (HF)³ は罹患率及び死亡率のみでなく、社会全体にのしかかってくる医療費が膨大であることから、ヘルスケアにおける大きな課題の一つとなっている (1)。患者数が増えている一方で、ベテランの臨床医であっても正確に診断することは依然容易ではない疾患である。更に、仮に心不全であると診断することが出来ても、患者の状態を正確に把握することは簡単ではない。また、適切な治療法が施されているかどうかの確認も容易ではない。

その様な状況において、基礎研究、臨床研究およびトランスレーショナルリサーチの報告件数の大幅な伸びに伴って、心不全に関するバイオマーカーへの関心が高まってきている(図1)。更にBNPやNT-proBNPを含むナトリウム利尿ペプチド検査の臨床現場への導入が、心不全の診断、予後の判定及び治療における生物学的な基準作りに関する関心を高めてきている。

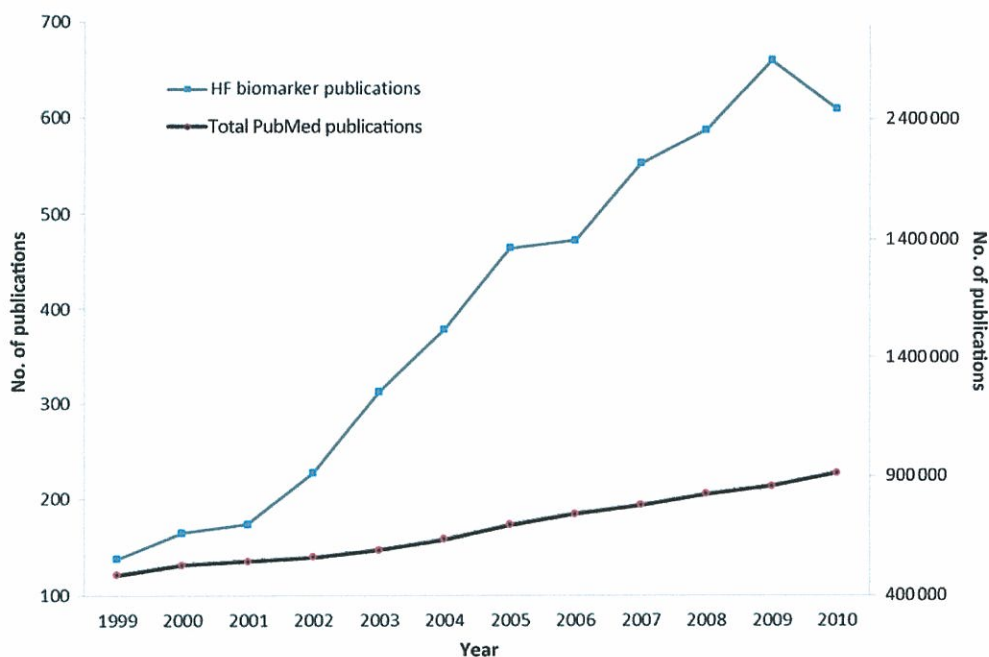


図1 過去10年間の心不全バイオマーカーに関するPubMedの年間論文数(Y軸左)と全論文数(Y軸右)。BNPが臨床現場に導入され始めた2001年から心不全バイオマーカーに関する論文数が急激に増加。

既に臨床応用されているバイオマーカーの用途の拡大や、新しい心不全のバイオマーカーの探求(表1として一覧を掲載)、更に心不全と他の疾患(腎機能不全など)との関連性の解明などを通じて、心不全に関する知見が高められてきている。本総説においては心不全バイオマーカーに関する考え方及び疑問点について論じていく。

心不全バイオマーカーの有用性の判定基準

既存のバイオマーカーの新しい用途におけるメリットや、新規バイオマーカーの価値を判断する為の基準を明らかにしておく必要がある。Morrowとde Lemos(2)は、心血管疾患分野におけるバイオマーカーの有用性を判定することを目的として、3つの基準を提唱した。(a)リーズナブルなコストで迅速に測定出来ること、(b)臨床的に付加的な情報を提供すること、および(c)心血管疾患患者のケアを補助するものであることとしている。National Academy of Clinical Biochemistryは心不全に関するバイオマーカーは、(i)心不全の原因を示唆することができ、(ii)急性心不全発症の有無を確認することができ、そして(iii)心不全の重傷度と病状の進行のリスクを評価できるものが理想的であるとしている(3)。各患者におけるバイオマーカーの動態を把握することが重要と提唱するグループもいる(4)。

表 1. 新規心不全バイオマーカー（カテゴリー別にグループ分け）

Inflammation	Neurohormones
CRP	Norepinephrine
TNF- α	Renin
TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis)	Angiotensin II
IL-1, -6, -10, and -18	Aldosterone
LP-PLA2 (lipoprotein-associated phospholipase A2)	Arginine vasopressin, copeptin
Soluble TNF receptors 1 and 2	Endothelin-1
YKL-40	Urocortin
IL-1 receptor antagonist	Chromogranin A and B
Midkine	MR-proADM
Leucine-rich 2-glycoprotein	Myocyte injury and apoptosis
PTX3	Troponins I and T
CA-125	Myosin light-chain kinase I
S100A8/A9 complex	Heart-type fatty-acid-binding protein
Osteoprotegerin	Creatine kinase MB fraction
Serine protease PR3	sFAS (soluble apoptosis-stimulating fragment)
Soluble endoglin	Heat shock protein 60
Adiponectin	sTRAIL (soluble TNF-related apoptosis-inducing ligand)
Oxidative stress	Myocyte stress
Oxidized LDLs	BNP, NT-proBNP, MR-proANP
MPO	sST2
Urinary biopyrrins	GDF-15
Urinary and plasma isoprostanes	Extracardiac involvement
Urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine	RDW
Plasma malondialdehyde	Cystatin-C, β -trace protein
Extracellular-matrix remodeling	NGAL, NAG [N-acetyl- β -(D)-glucosaminidase], KIM-1 (kidney injury molecule-1)
MMPs (MMP2, MMP3, MMP9)	β 2-microglobulin
TIMP1	Urinary albumin-to-creatinine ratio
IL-6	Triiodothyronine
Collagen propeptides	
N-terminal collagen type III peptide	
Myostatin	
Syndecan-4	
Galectin-3	

以下の点に基づいて、利用可能な新規のバイオマーカーを探索することが合理的と思われる。

1. 新規バイオマーカーの評価方法は、他のバイオマーカーとの比較試験も含む包括的なものであること。検討は目的とする用途（診断）に関連する様々なタイプの検体を使って行われるべきで、その結果は正確で標準的且つ校正な最新の統計処理方法で評価されなければならない。
2. 新規の心不全バイオマーカーは短時間に測定でき、許容されるレベルの正確さ及び精度を有するものでなければならない。また、生物学的な変動も明らかにしなければならない。
3. バイオマーカーは基本的に心不全の発症及び進行に関与する、病理的及び生理学的に重要なプロセスを反映するものでなくてはならない。例えその起源が心筋でなくても心疾患を

反映し、急性心不全の診断、予後、進行あるいは治療に関して独立して有益な情報を与えるものであれば良い。

4. バイオマーカーは医療従事者がより迅速で信頼できる診断を実現し、より正確な予後の評価を実施し、より効果的な治療法を確立することができる様に臨床的に有益な情報を提供するものでなければならない。バイオマーカーから得られる情報は、他のバイオマーカーから得られる情報と重複するものであっては意味が無く、補完的な情報をもたらすものでなければならない。

現時点ではナトリウム利尿ペプチド以外には、これらの基準を満たすバイオマーカーは存在しないが、基準を満たす可能性があるバイオマーカーはいくつか見つかってきている。心不全は病態生理学的に一つの原因によって引き起こされる疾患ではなく、幅広い症状を伴う拍出量あるいは収縮力に負荷が掛かることによって進行する疾患であることから、バイオマーカーの評価は用意な作業ではない。従って心不全に関するバイオマーカーは、それらに関与するプロセスによって分類されることが一般的である。相互作用的な心不全の病態から、異なるカテゴリーに属するいくつかのバイオマーカーを組み合わせ、診断に利用するケースが多い(5, 6)。

筋細胞のストレス・伸展 (Myocyte Stress/Stretch)

ナトリウム利尿ペプチド (NATRIURETIC PEPTIDES)

心不全におけるナトリウム利尿ペプチドの役割は良く解明されており、多くの総説が書かれている(5-7)。それでもなおBNP及びNT-proBNPの役割に関して新しい知見が見いだされてきており、また新規のナトリウム利尿ペプチド (Midregional Proatrial Natriuretic Peptide; MR-proANP) の臨床への応用も検討され始めている。BNP及びNT-proBNPに関して、最近見いだされた重要な役割について少し述べておきたい。これらの2つのペプチドは、同じ前駆体を発生源にする。BNP遺伝子であるNatriuretic Peptide B (NPPB)は、心筋細胞の伸展、傷害及び酸素の欠乏といった、いくつかの刺激によって上方調節される。その様な刺激を受けて134アミノ酸残基からなるペプチドが作られ、その直後に切断されて26アミノ酸残基からなるシグナルペプチドが分泌される。この過程で重要な中間前駆体であるproBNP₁₀₈が生成され、更にcorinもしくはfurinによって分解され76アミノ酸残基からなるNT-proBNPと32アミノ酸残基からなるBNPが生成される(8) (図2)。若干の分解は受けながらも、測定可能なレベルのproBNP₁₀₈も血液中に存在する。この前駆体はNT-proBNP及びBNP測定用試薬に反応することが知られており、心不全患者におけるproBNP₁₀₈はBNPやNT-proBNPと同等な診断情報を提供するという報告がある。また、proBNP₁₀₈に対するBNPの比率が、予後の判定においてBNP単独よりも有用な情報を提供する可能性も示唆されている(9)。

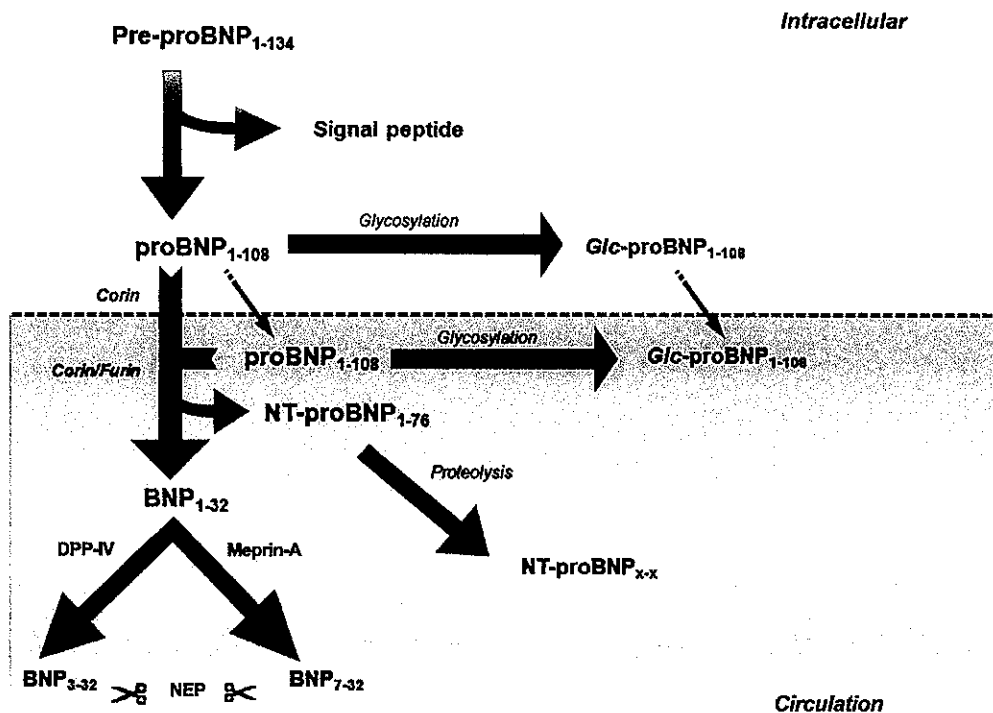


図2 ナトリウム利尿ペプチドの生成カスケード。

Glc, glycosylated; NEP, neutral endopeptidase; DPP-IV, dipeptidyl peptidase-IV.

BNPとNT-proBNPは、一般的に呼吸困難の症状を呈する患者を診断する際に有用と考えられている(10)。更に心不全の診断だけでなく、患者の予後を予測するツールとしても有効な手段となっている。10,625人の心疾患患者を含む87,474人の被験者を対象とした40件の長期前向き試験に関する最近のメタ解析によって、BNPもしくはNT-proBNPの増加が心血管疾患のリスクの増加と連動するということが確認されている(11)。BNPとNT-proBNPの濃度は、心不全の治療による影響を受けることが分かっており、ナトリウム利尿ペプチドを治療の指標として利用する検討も進んでいる。有望な試験結果(12)が得られた後に、それとは矛盾する試験結果も得られてはいるが(13)、最近のメタ解析ではナトリウム利尿ペプチドを治療の指標とすることによって、有意に死亡率を減らすことができるという報告されている。収縮不全を特徴とする心不全の場合には、ナトリウム利尿ペプチド濃度を治療によって低くする必要があり、ナトリウム利尿ペプチドを治療の指標とすることが特に有効なケースとなっている。実際にその様な患者を対象とした臨床試験において、ナトリウム利尿ペプチドを指標として治療することによる明らかなメリットが確認されている(14)。

ナトリウム利尿ペプチドの臨床的な有用性に関するデータは、BNPもしくはNT-proBNPを対象とした臨床試験から得られているが、ナトリウム利尿ペプチドで最初に臨床応用の対象として検討されたのはANPである。BNPやNT-proBNと同様に、ANPの増加も心不全に関係している。ANPそのものは不安定で臨床的に利用することが難しいが、より安定なMiナトリウム利尿ペプチドの臨床的な有用性に関するデータは、BNPもしくはNT-proBNPを対象とした臨床試験から得られているが、ナトリウム利尿ペプチドで最初に臨床応用の対象として検討されたのはANPである。BNPやNT-proBNと同様に、ANPの増加も心不全に関係している。ANPそのものは不安定で臨床的に利用する

ことが難しいが、より安定なMidregional MRpro-ANPに関する前向き試験結果が、最近報告されている¹⁾。MR-proANPは心不全の診断に関してBNPもしくはNT-proBNPと同程度に有用であり、腎不全を伴う患者などBNPもしくはNT-proBNPが信頼できない症例において、利用価値が高いと報告されている。MR-proANPの臨床応用に関しては、更にデータの蓄積が必要である。

ST2

ST2はインターロイキン (IL) -1ファミリーに属するタンパク質で、細胞膜に結合したタイプ (ST2L) と可溶性のもの (sST2) が存在している。心筋への負荷が刺激となって産生される(は、肥大化、心筋の線維化及びアポトーシスの抑制作用を持つIL-33であり、IL-33の効果はST2Lを介して発揮される (PERLINK \V "ref-17"|17)。一方、sST2はIL-33の効果을中和する"おとり"として働く受容体 (Decoy Receptor) と考えられている(2が増加すると考えられているが)、心不全患者全般的にsST2濃度の増加を示す訳ではないことから、心不全の診断ツールとすることを疑問視する声もある。しかしながら、重要な知見としてsST2の増加は、心室リモデリングと相関しているという報告があり (YPERLINK \V "ref-20"|20)、予後の評価においてナトリウム利尿ペプチド及び高感度トロポニンによって与えられる情報に加えて、更に付加的な情報を提供する強力なマーカーとして注目されている。予後の評価におけるsST2の重要性は、急性心不全及び慢性心不全患者において実証されている (、動することが分かっており、ナトリウム利尿ペプチドと同様に、治療効果のモニタリングのツールとしての期待も高い)。高感度で精度良くsST2を測定するアッセイが開発済みであり、今後更にsST2の臨床応用に関する知見が蓄積されていく事が期待される¹⁾。

(GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR 15)

心不全のバイオマーカーとして、増殖分化因子15 (GDF-15) が最近関心を持たれている。通常GDF-15遺伝子の発現は極僅かであるが、炎症及び組織の傷害によってその発現は有意に増加する。心不全患者の心筋及び収縮力に負荷が掛かる場合において、BNPと同様にその発現が増加する。しかしながらGDF-15は心筋以外でも発現することが知られており(、)、またGDF-15の発現は動脈硬化による調節も受けることが知られている(、)。従ってGDF-15は心臓のストレスマーカーとしてよりは、心血管疾患のバイオマーカーとして考える方が良いかもしれない。GDF-15の発現は、特定の癌や妊娠によっても上方調節を受けることが知られており、また心臓以外の様々な組織でも傷害を受けた際に見いだされている。GDF-15は心臓のみで作られるものではないものの、心臓での産生が著しく増加した場合に明らかに心臓の病変と関係しており、CRPなどの他のマーカーと比べると心疾患に対する特異性が高いと考えられる。Valsartan Heart Failure Trialからの最近の解析で、GDF-15は死亡率に関してBNP、高感度CRP及び高感度トロポニンとは独立した情報を提供するマーカーであると報告されている。12ヶ月間のモニタリングにおけるGDF-15レベルの上昇は、最初の疾患の発症リスクと独立した関連があるとの報告がなされている¹⁾。GDF-15に関しては急性心不全及び慢性腎不全の患者を対象とした、更なるデータ及び治療の効果に関するデータの蓄積が待たれるところである。

筋細胞の傷害 (Myocyte Injury)

筋細胞の壊死は心不全において一般的に見られるものであり、冠動脈疾患による組織の虚血、神経ホルモンによる過剰刺激、炎症もしくはアポトーシスを原因とする心臓の機能低下に伴う非冠動脈細胞の死滅によって引き起こされるものである。トロポニン_Tを代表とする筋細胞の壊死マーカー増加については現象としては把握されているが、そのメカニズムについてはまだ良く解明されていない。心不全患者におけるトロポニン_Tの濃度は非常に動的であり、非常に低いトロポニン_T値を示していた患者が発症前にも係わらず、その後の検査で異常値を示すケースが少なくない¹⁾。心不全患者におけるトロポニン_Tの増加の理由については解明されていないものの、現象そのものは著しくトロポニン_Tの上昇に伴って、心血管疾患の発症率が増加する²⁾。

高感度トロポニン_T測定試薬の導入によって、心不全における心筋の傷害が以前考えられていたよりも一般的であることが分かった。Latiniらは高感度トロポニン_T測定法によって、慢性心不全患者の殆どが測定可能なレベルのトロポニン_Tを有することを初めて示した。その試験では従来の測定法に比べて、高感度測定法が予後の判定においてより有益な情報を与え、且つBNPとは独立した情報を提供することが示された(でも高感度トロポニン_TもしくはT₁が慢性心不全の予後の判定に有益であるという報告³⁾)、急性心不全に関して従来の測定法よりも高感度測定法が、より有益な情報を与えるという報告がなされている⁴⁾、sST₂、もしくはコペプチンの様な他のバイオマーカーの存在下においても、予後の判定におけるトロポニン_Tの有用性が認められている。

臨床的にはトロポニン_Tの増加に反映される心筋細胞のロスは、非代償期の臨床的所見と相関があり、トロポニン_T高値を示す患者は心室リモデリングを起こす頻度が高いと報告されている⁵⁾。トロポニン_Tは心室リモデリング及び線維化に関連したバイオマーカーとして分類できるかもしれない。急性心不全におけるトロポニン_Tの増加に関する治療方針については、まだ確立されていない。その様な治療方針の確立が、高感度トロポニン_Tアッセイの心不全への臨床応用に関する主要な課題の一つといえるであろう。

炎症 (Inflammation)

心不全に炎症反応が密接に関係していることから、炎症反応の媒介因子については心不全のバイオマーカーとしての応用に関して、研究が非常に勢力的に行われてきている。心不全における炎症マーカーについての最初の研究結果は1956年に発表されており、慢性心不全の患者においてCRP濃度の増加が見られ、CRP濃度は重傷度の指標になると報告されている⁶⁾。CRPは生体においていくつかの保護的なプロセスを仲介する一方で、心不全に関しては有害な因子として作用する。最近の研究で、心不全における予後の評価にCRPが有効であるとの報告がなされているが、様々な炎症プロセスにおけるその多様な役割及び明らかな治療方針の欠如を考慮すると、心不全のバイオマーカーとして適当とは言い難い。また、他のバイオマーカーの効果を考慮すると、予後の評価におけるCRPの有意性は消失するという報告もある(K⁷⁾ "ref-36"^[36])。

Tumor necrosis factor- α (TNF- α)は、他のタンパク質を調節することによって酸化ストレスの刺激な

どいくつかのメカニズムを通じて心不全の進行を促進し、 α ミオシン重鎖等の筋小胞体タンパク質の下方調節を通じて、心臓の収縮性を低下させる(、 α の測定は、心不全の発症の予知及び心不全患者(特に男性)における症状の進行の予知に有効である(、)。残念ながらTNF- α の遮断は、心不全患者の治療には効果が無いことが分かっている(。TNF- α の検査に関しては、どの様な患者を対象に適用するが一番効果があるかまだ十分には解明されていない。

IL-6は心筋細胞と線維芽細胞間の相互作用に、直接的な影響を与える。IL-6は心筋細胞と線維芽細胞間の相互作用に、直接的な影響を与える。IL-6の濃度の変動は、心臓の機能不全と心臓の細胞外マトリックスの変化と関係している。IL-6はその機能から、sST2やトロポニンと同じ様にリモデリングのバイオマーカーとして議論されることもある。心不全増悪の予見に関するIL-6の有用性は、他の炎症性バイオマーカーとは独立したものであるが、その診断特異性に関しては疑問が呈されており、IL-6をターゲットにした治療に効果があるかどうかについては十分なデータが得られていない(、⁴⁰)。

ペントラキシン3 (Pentraxin 3; PTX3)は、心不全において心臓の保護効果的な作用をもつ炎症性マーカーとして期待されている(⁴²)。鈴木らは196人の心不全患者を対象にした試験においてPTX3の増加によって症状の進行を予見でき、その様な用途においてCRPよりも有用性が高いことを示した(ERLINK \ "ref-36"³⁶)。松原らは収縮機能保持心不全患者においてPTX3濃度が増加すること、および冠静脈洞サンプリングによってPTX3が心筋で産生されることを示した(。興味深いことに、虚血性の心筋ダメージを有するノックアウトマウスにPTX3を投与した際に、症状が寛解したという報告もある(。PTX3が他のバイオマーカーとは異なる独自の情報をもたらすものかどうか見極めるには、更なる検討が待たれる。

炎症性バイオマーカーは、予後に関する知見を与えるものとして期待されているが、心疾患に対する特異性は全般的に高くはない。その様な特性及び治療方針が確立していないという観点から、この分野での炎症性バイオマーカーの臨床応用は難しいかもしれない。

酸化ストレス (Oxidative Stress)

酸化ストレスは生体の抗酸化機能を上回る活性酸素種が存在することによって増加し、アポトーシスと壊死を通じて直接的に心筋機能を低下させる。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系と交感神経系の活性化、もしくは炎症反応の増加による内皮機能障害に起因するものである。他のセクションで議論する多くのバイオマーカーが、酸化ストレス経路にも関与しているが、酸化ストレスに関するバイオマーカーの中で最も興味深いのがミエロペルオキシダーゼ (Myeloperoxidase; MPO) である。

MPOは刺激を受けた好中球及び白血球で産生される酵素で、組織の障害を促進する活性酸素種、フリーラジカル及び酸化窒素酸化物の生成を触媒する。Reichlinらは急性非代償性心不全患者群において、MPOが99pmol/L以上のグループにおいて1年後の死亡率が有意に高くなることを示した(。別な試験では65才から75才の被験者、特に従来参照されてきた心不全のリスクファクターを有しな

い群において、MPOによってその先7年間における心不全の発症を予見できるという報告もなされている⁹⁾。しかしながら、全てのデータが心不全におけるMPOの使用を肯定するものとなっている訳ではない。治療効果との関連性の解明、およびその分析方法における諸課題の解決が待たれるところである⁹⁾。

細胞外マトリックスのモデリング (Extracellular Matrix Modeling)

心不全進行の病態生理における、心臓細胞外マトリックスの重要性に関する認識が年々高まってきている。コラーゲン及び他のマトリックス・タンパク質のコラゲナーゼ及びマトリックスメタロプロテアーゼ(Matrix metalloproteinase; MMP)の作用による、分解および組織性メタロプロテアーゼ阻害因子(Tissue inhibitors of metalloproteinase; TIMP)によって媒介される分解を通じて生じる、細胞外マトリックスの有害なリモデリングが重要なプロセスになっている。Zileらは駆出率が保たれた心不全発症の予見において、細胞外マトリックス・リモデリングに係わる因子が特に重要であると最近報告している⁹⁾。

コラーゲンの分解産物の測定が、マトリックスの分解活性に関する指標を与える。I型プロコラーゲンC末端プロペプチド(C-terminal propeptide of type-1 collagen)、I型コラーゲン-C-テロペプチド(C-terminal telopeptide of type-1 collagen)及びプロコラーゲンIIIペプチド(N-terminal peptide of procollagen type III)の濃度が、急性心不全における線維化の存在を示すと報告されている⁹⁾。また植え込み型電気除細動器の様な特定の治療法によって、寛解する可能性の高い患者の同定にも有効と報告されている⁶⁾。MMPやTIMPといったマトリックスの分解に関与するタンパク質は、心不全患者の評価にも有用と期待されている。少なくとも25種類のMMPが報告されており、その中でもMMP-2、MMP-3及びMMP-9が心不全の発症に大きく関与していると云われている。MMP-3とMMP-9の濃度の増加は、左室収縮機能不全による心不全患者における高い死亡率と関係しているが、MMP-9はそれらの患者の予後の独立した予見マーカーとしても有用と報告されている⁹⁾。その一方で、Frantzらは249例の慢性心不全患者を対象にした試験において、TIMP1によって総死亡率を予見できたと報告している。これらの知見から血漿中の絶対濃度よりも、MMPとTIMPの活性の比率を見ることによってより良い予後の判定ができる可能性が示唆される¹⁰⁾。Gal-3(Galectin-3; Gal-3)は、炎症反応と線維化のリンクを示すマーカーとして考えられている。Gal-3は活性化されたマクロファージによって分泌され、線維化した部位と線維芽細胞に局在している。組換えGal-3が心臓の線維芽細胞の増殖とコラーゲンの産生を刺激し、またGal-3濃度がMMP-2及びTIMP1濃度と高い相関性を示すということが報告されている^{ef-53¹¹⁾53, ef-54¹²⁾54}。Gal-3は心不全患者において増加する。ナトリウム利尿ペプチドに比べるとその臨床的価値は限定的であるものの、Gal-3は心不全の中期的及び長期的な予後の予見マーカーとして有用と考えられており、ナトリウム利尿ペプチドと一緒に測定されることによって、補完的な情報を提供すると考えられている⁶⁾。一との比較データが不足しており、また治療によるGal-3の動態に関する知見もまだ得られていない。

神経ホルモン (Neurohormones)

エンドセリン-1 (Endothelin-1; ET-1) は、炎症反応と血管のせん断応力のメディエーターであるアンジオテンシンIIによる刺激によって内皮で産生され、血管収縮、活性酸素種の活性化及び心室リモデリングに関与している()。肺高血圧症における役割が良く解明されているが、Tangらは最近、ET-1濃度は拡張能障害に係わる因子及び左室収縮機能不全による心不全の進行と相関性があると報告している()。ET-1濃度のモニタリングによって、ET-1の生物学的な効果に対する拮抗剤の使用効果を判定するという点に関しては、まだ明確にはなっていない。今後更に検討を進めて行く価値のある領域である様に思われる()。

ウロコルチン (Urocortin-1; UCN-1) は、コルチコトロピンによって放出される血管作動性の因子の一つである。心拍数、心拍出量及び冠血流量に応じて増加し、非常に濃度が高くなると血管拡張及び全末梢血管抵抗の低下を引き起こす()。心不全患者におけるUCN-1濃度は通常高いが、その動態に一貫性は無い()。心不全の独立した予後の予知マーカーとして有用な可能性があるが()、心不全におけるその役割については明確には解明されておらず、更なる知見の蓄積が待たれるところである。心不全における血管の恒常性に関係していることから、UCN-1は期待度の高いマーカーと言えるであろう。

アルギニン・バソプレシン (Arginine vasopressin; AVP) は、抗利尿及び血管収縮作用を持ったホルモンで、血漿浸透圧の変動及び血液量の減少に反応して視床下部から分泌される。AVPの産生は、心不全で上方調節される()。AVPは心不全患者における予後の指標となる低ナトリウム血症に関与している()。残念ながらAVPの半減期は非常に短く、また不安定であることから、その測定は容易ではない。最近プロバソプレシンのC末端部分 (コペプチン; copeptin) の測定方法が開発され、非常に安定であるこのホルモンのプロペプチド (成熟するタンパク質分子の切断除去される部分) の分析が可能になっている()。コペプチンはトロポニンやNT-proBNPとは独立した心不全の予後の予知マーカーになると報告されており ()、AVP受容体の拮抗剤が存在することから、特に治療の観点からコペプチンの臨床応用に関心が持たれている。特筆すべき点として、心不全患者では水分貯留過剰 (希釈性低ナトリウム血症) や過剰な利尿薬投与 (欠乏性低ナトリウム血症) など様々な原因によって、ナトリウムの恒常性に障害が起こっていることから、AVP受容体の拮抗剤は心不全患者全般に対して効果がある訳ではないことを言及しておく必要がある。更に、臨床現場における低ナトリウム血症の正確な識別は非常に困難でもある。今後更なる検討が必要であるが、AVP受容体の拮抗剤の効果が期待できる希釈性低ナトリウム血症患者をコペプチンによって、同定することができると考えられる()。もし実際にコペプチンがその様な用途に利用可能と証明される場合には、心不全の個別化治療に役立つバイオマーカーとなることが期待される。

アドレノメデュリン (Adrenomedullin; ADM) は、窒素酸化物生成の促進を介して血管を拡張させる作用を持ち、診断に係る血行力学的異常に対する生体の代償機能として、心不全患者において上方調節されると考えられている。半減期が短いこと及び他の蛋白と結合していることから、体液中を循環しているADMを測定するのは困難を伴う。代わりに中央領域プロアドレノメデュリ

ン (Midregional pro-ADM ; MR-proADM) を測定する方法が考案されている。MR-proADMは安定で、その測定は結合蛋白の影響を受けない。急性症状を示す心不全患者における致死率の予見マーカーとしては少なくともナトリウム利尿ペプチドと同等であることが示されている ([HYPERLINK \l "reアドレノメデュリン \(Adrenomedullin; ADM\) は、窒素酸化物生成の促進を介して血管を拡張させる作用を持ち、診断に関係する血行力学的異常に対する生体の代償機能として、心不全患者において上方調節されると考えられている。半減期が短いこと及び他の蛋白と結合していることから、体液中を循環しているADMを測定するのは困難を伴う。代わりに中央領域プロアドレノメデュリン \(Midregional pro-ADM ; MR-proADM\) を測定する方法が考案されている。MR-proADMは安定で、その測定は結合蛋白の影響を受けない。急性症状を示す心不全患者における致死率の予見マーカーとしては少なくともナトリウム利尿ペプチドと同等であることが示されている \(\[15\]\(#\), \[70\]\(#\)\)。有望なデータは得られているものの、他のマーカーとの関連性や選択されるべき治療方法等更に知見の蓄積が必要である。](#)

心臓以外の器官に関するマーカー (Extracardiac Involvement)

心不全は心筋に限定した現象ではなく、他の器官の機能にも影響を与える疾患である。その中でも貧血と腎臓障害が特に重要で、予後において深刻で且つ重要な合併症と考えられている([ref-71](#)"[71](#)),。貧血そのものは心不全に関する重要な兆候であるが、特異的な血液学的な分析手段が、予後の評価にはより重要である。例えば、粒度分布の標準偏差 (SD) を平均体積 (MCV) で割って求める赤血球体積分布幅 (RDW) は、心不全患者において有効な検査である。通常RDWは貧血の原因を識別する為のツールとして使用されるが、慢性心不全患者においてはヘモグロビン等の典型的な血液学的因子よりも、予後の強力な予見マーカーとなる()。急性心不全及び慢性心不全の両方において、RDWが予後の予見マーカーとして有効という報告がなされている(,)。最近ではRDWは心不全あるいは心血管疾患の予後に関する特異的なマーカーではなく、健康状態そのものを示すマーカーであるという報告もなされている([ERLINK \l "ref-76"](#)[76](#))。RDWと予後をリンクする明確な機構はまだ明らかにされていないが、RDWは炎症反応と鉄代謝障害との合併症を反映するとのデータが得られている()。RDWの治療に対する動態はまだ明らかにされていないが、その利用のし易さ及びコストの安さ方法から、RDWについては今後優先的に検討を進めて行くべきと思われる。

腎臓障害と心不全の間の相互作用は、既に100年以上議論の対象となっている([f-78](#)"[78](#))。心不全に対する治療の副作用をモニタリングする目的で腎臓機能の測定がされてきているが、最近では予後に関する独立した情報を与えるものとして、腎機能バイオマーカー及び腎障害マーカーに焦点があてられている。腎機能マーカーとしてはクレアチニンと血液尿素窒素が、心不全の予後に関して独立した情報を与えるものとして標準的な検査になっている。推算糸球体濾過量 (calculated estimated glomerular filtration rate; eGFR) が予後の予見に関して重要な情報を与え、また直接的にナトリウム利尿ペプチドと相互作用するという試験結果も報告されている()。実際にeGFRが低下し、NT-proBNPの高値を示す急性心不全患者は予後が悪化する。一方、NT-proBNPが低い場合には腎機能が変動しても予後に及ぼす影響はそれ程大きくはない。腎機能をより正確に検査することによっ

て、より確かな予後に関する情報が得られる。システイン・プロテアーゼのインヒビターであるシスタチン-Cはほぼ全ての細胞で産生され血液中に放出される。シスタチン-Cのクリアランスは糸球体ろ過率によって左右されることから、腎機能のマーカーとして利用されている⁹⁾。シスタチン-Cは、腎臓の機能障害を検出するという目的に関してはeGFRよりも若干優れる程度であるが、予後の評価に関しては様々なアドバンテージを持っている。シスタチン-Cの増加は単に腎機能障害を示すだけでなく、炎症反応及び心疾患の存在及び重傷度を示すパラメーターともなる([\ "ref-80" | 80](#))。急性心不全に関してシスタチン-Cは発症及び致死率の予見に有用であったと報告されている⁹⁾。腎機能検査に関する新しいマーカーであるβ-トレース蛋白 (β-trace protein) もシスタチン-Cと同様に、心不全の予後の予見に関してeGFRよりも優れていると考えられている。この様々な組織で合成される低分子量のタンパク質が、慢性腎臓病の進行を予見するマーカーとして有用と考えられている。最近の試験で急性心不全患者において、β-トレース蛋白をナトリウム利尿ペプチドと一緒に検査することによって、より良い予後に関する知見が得られると報告されている⁹⁾。

腎臓障害に関するマーカーも、心不全患者に対する治療方針を決める際の指標として利用価値があると思われる。好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL) は、近位尿細管で発現される25kDaのタンパク質である([ERLINK \ "ref-82" | 82](#))。腎障害の早い段階で上方調節を受けることから、早期に血液及び尿中で検出される(⁹⁾)。90症例を対象にした試験において、NGALは心不全の重傷度及び腎臓機能の低下の予見マーカーとして有効であったと報告されている⁹⁾。同様に、腎臓障害分子-1 (Kidney injury molecule-1) 及びN-アセチル-β-(D)-グルコサミニダーゼ (N-acetyl-β-(D)-glucosaminidase) も、心不全患者における腎臓障害マーカーとして期待されている([\ "ref-87" | 87](#))。腎臓障害に関するマーカーも、心不全患者に対する治療方針を決める際の指標として利用価値があると思われる。好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン

(Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; NGAL) は、近位尿細管で発現される25kDaのタンパク質である⁹⁾。腎障害の早い段階で上方調節を受けることから、早期に血液及び尿中で検出される(⁹⁾)。90症例を対象にした試験において、NGALは心不全の重傷度及び腎臓機能の低下の予見マーカーとして有効であったと報告されている⁹⁾。同様に、腎臓障害分子-1 (Kidney injury molecule-1) 及びN-アセチル-β-(D)-グルコサミニダーゼ (N-acetyl-β-(D)-glucosaminidase) も、心不全患者における腎臓障害マーカーとして期待されている(⁹⁾)。腎臓障害マーカーは、腎臓に悪影響を与えうる治療薬もしくは治療方針を選択する場合の判断の一助となると思われる。

まとめ (Summary)

本総説で論じたバイオマーカーは、心不全の診断の一助としての現在の役割に加えて、急性心不全における詳細な診断、予後の評価・予見、トリアージ及び管理における役割を今後担って行くものと思われる⁹⁾。最近までは急性心不全のケアにおけるバイオマーカーの役割は、付加的なものしかなかった。既に確立しているマーカーの新たな用途は、心不全患者のケアに関するパラダイムを今後より良いものへと変えて行くことが期待される。

最近有望な新規のマーカーがいくつも存在し、評価されてきている。その評価にあたっては、本総説の背景の部分で述べた判断基準を考慮することが推奨される。本総説で論じたマーカーは、基本的には利用価値があることが示されてきているが³⁾、その評価方法が標準化されていないこと、治療によるその動態が明らかにされていないこと、およびナトリウム利尿性ペプチドに対する有意性データが十分でないことなどが、これらのマーカーを臨床の現場で利用していく上での足枷となっている。複合的でリスクの高い心不全を患っている患者の過去、現在及び未来の状態に関する情報を正しく得ていくためには、NT-proBNP (ストレス)、sST2 (心筋の線維化/リモデリング)、高感度トロポニン (心筋の傷害)、MR-proADM (血液動態的なストレス)、コペプチン (塩/水分量障害)及び腎マーカーといった、機能あるいは役割を異にする複数のマーカーを使用していくことが現実的であると思われる。これらのバイオマーカーを利用した個別化治療によって、心不全のケアの改善を図っていくことが出来るものとする。

表 2. 有望な新規バイオマーカーの臨床意義.

Biomarker	Diagnosis	Prognosis	Therapy guidance	Cardiac production
NT-proBNP and BNP	++++	++++	++	Solely
MR-proANP	+++	++++	Likely similar to NT-proBNP/BNP	Solely
sST2	+	++++	?	Not exclusively
GDF-15	-	+++	?	Not exclusively
Highly sensitive troponins	+	++++	?	Solely
CRP	-	++	?	No
TNF- α	-	++	?	No
IL-6	-	++	?	No
PTX3	-	++	?	Unknown
MPO	-	++	?	Not exclusively
Gal-3	-	+++	?	Not exclusively
ET-1	-	++	?	Not exclusively
UCN-1	-	++	?	Not exclusively
Copeptin	-	++	?	No
MR-proADM	-	++++	?	No
RDW	-	++++	?	No
Cystatin C	-	++++	?	No
NGAL	-	++++	?	No
β -Trace protein	-	+++	?	No

(訳者：目黒 洋介)

Footnotes

³Nonstandard abbreviations: HF, heart failure; BNP, B-type natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal proBNP; MR-proANP, midregional proatrial natriuretic peptide; IL, interleukin; ST2L, membrane-bound ST2; sST2, soluble ST2; GDF-15, growth differentiation factor 15; CRP, C-reactive protein; TNF- α , tumor necrosis factor α ; PTX3, pentraxin 3; MPO, myeloperoxidase; MMP, matrix metalloproteinase; TIMP, tissue inhibitor of metalloproteinases; Gal-3, galectin-3; ET-1, endothelin-1; UCN-1, urocortin-1; AVP, arginine vasopressin; ADM,

adrenomedullin; MR-proADM, midregional pro-ADM; RDW, red blood cell distribution width; eGFR, estimated glomerular filtration rate; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin.

Author Contributions: *All authors confirmed they have contributed to the intellectual content of this paper and have met the following 3 requirements: (a) significant contributions to the conception and design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data; (b) drafting or revising the article for intellectual content; and (c) final approval of the published article.*

Authors' Disclosures or Potential Conflicts of Interest: *Upon manuscript submission, all authors completed the Disclosures of Potential Conflict of Interest form. Potential conflicts of interest:*

Employment or Leadership: None declared.

Consultant or Advisory Role: J.L. Januzzi, Roche and Critical Diagnostics.

Stock Ownership: None declared.

Honoraria: None declared.

Research Funding: J.L. Januzzi, Roche, Critical Diagnostics, and Siemens.

Expert Testimony: None declared.

Received for publication June 24, 2011.

Accepted for publication August 22, 2011.

© 2012 The American Association for Clinical Chemistry

References

1. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003;348:2007–18.
2. Morrow DA, de Lemos JA. Benchmarks for the assessment of novel cardiovascular biomarkers. *Circulation* 2007;115:949–52.
3. Tang WH, Francis GS, Morrow DA, Newby LK, Cannon CP, Jesse RL, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: clinical utilization of cardiac biomarker testing in heart failure. *Circulation* 2007;116:e99–109.
4. Pletcher MJ, Pignone M. Evaluating the clinical utility of a biomarker: a review of methods for estimating health impact. *Circulation* 2011;123:1116–24.
5. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2148–59.

6. Avellino A, Collins SP, Ferrmann GJ. Risk stratification and short-term prognosis in acute heart failure syndromes: A review of novel biomarkers. *Biomarkers*. 2011;16:379–92.
7. Kim HN, Januzzi JL Jr.. Biomarkers in the management of heart failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2010;12:519–31.
8. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr.. The evolution of the natriuretic peptides: current applications in human and animal medicine. *J Vet Cardiol*. 2009;11(Suppl 1):S9–21.
9. Macheret F, Boerrigter G, McKie P, Costello-Boerrigter L, Lahr B, Heublein D, et al. Pro-B-type natriuretic peptide(1–108) circulates in the general community: plasma determinants and detection of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1386–95.
10. Kim HN, Januzzi JL Jr.. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation* 2011;123:2015–9.
11. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, et al. B-type natriuretic peptides and cardiovascular risk: systematic review and meta-analysis of 40 prospective studies. *Circulation* 2009;120:2177–87.
12. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, Espiner EA, Nicholls MG, Richards AM. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126–30.
13. Troughton RW, Frampton CM, Nicholls MG. Biomarker-guided treatment of heart failure: still waiting for a definitive answer. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:2101–4.
14. Berger R, Moertl D, Peter S, Ahmadi R, Huelsmann M, Yamuti S, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide-guided, intensive patient management in addition to multidisciplinary care in chronic heart failure a 3-arm, prospective, randomized pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:645–53.
15. Maisel A, Mueller C, Nowak R, Peacock WF, Landsberg JW, Ponikowski P, et al. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2062–76.
16. Weinberg EO, Shimpo M, Hurwitz S, Tominaga S, Rouleau JL, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation* 2003;107:721–6.

17. Seki K, Sanada S, Kudinova AY, Steinhäuser ML, Handa V, Gannon J, et al. Interleukin-33 prevents apoptosis and improves survival after experimental myocardial infarction through ST2 signaling. *Circ Heart Fail* 2009;2:684–91.
18. Kakkar R, Lee RT. The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:827–40.
19. Januzzi JL Jr., Peacock WF, Maisel AS, Chae CU, Jesse RL, Baggish AL, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:607–13.
20. Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, van Kimmenade RR, Januzzi JL. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acute dyspnea. *Circ Heart Fail* 2009;2:311–9.
21. Pascual-~~al~~ DA, Manzano-Fernandez S, Boronat M, Casas T, Garrido IP, Bonaque JC, et al. Soluble ST2, high-sensitivity troponin T- and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: complementary role for risk stratification in acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:718–25.
22. Bayes-Genis A, Pascual-~~al~~ D, Januzzi JL, Maisel A, Casas T, Valdes Chavarri M, et al. Soluble ST2 monitoring provides additional risk stratification for outpatients with decompensated heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2010;63:1171–8.
23. Dieplinger B, Januzzi JL Jr., Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M, et al. Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma—the Presage ST2 assay. *Clin Chim Acta* 2009;409:33–40.
24. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res* 2006;98:351–60.
25. Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2010;122:1387–95.

26. Schlittenhardt D, Schober A, Strelau J, Bonaterra GA, Schmiedt W, Unsicker K, et al. Involvement of growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 (GDF-15/MIC-1) in oxLDL-induced apoptosis of human macrophages in vitro and in arteriosclerotic lesions. *Cell Tissue Res* 2004;318:325–33.
27. Anand I, McMurray JJ, Whitmore J, Warren M, Pham A, McCamish MA, et al. Anemia and its relationship to clinical outcome in heart failure. *Circulation* 2004;110:149–54.
28. Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Grill DE, Jaffe AS. Profiles of serial changes in cardiac troponin T concentrations and outcome in ambulatory patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:1715–21.
29. Latini R, Masson S, Anand IS, Missov E, Carlson M, Vago T, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with s 表 chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1242–9.
30. Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, Yamaji M, Fujii M, Yamamoto T, et al. Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2010;159:63–7.
31. Tentzeris I, Jarai R, Farhan S, Perkmann T, Schwarz MA, Jakl G, et al. Complementary role of copeptin and high-sensitivity troponin in predicting outcome in patients with s 表 chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:726–33.
32. Xue Y, Clopton P, Peacock WF, Maisel AS. Serial changes in high-sensitive troponin I predict outcome in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011;13:37–42.
33. Elster SK, Braunwald E, Wood HF. A study of C-reactive protein in the serum of patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 1956;51:533–41.
34. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, Sugamura K, Konishi M, Ohba K, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:861–9.
35. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Psaty BM, Rodondi N, Smith AL, Harrison DG, et al. Inflammatory markers and incident heart failure risk in older adults: the Health ABC (Health, Aging, and Body Composition) study. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2129–37.

36. Suzuki S, Takeishi Y, Niizeki T, Koyama Y, Kitahara T, Sasaki T, et al. Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J* 2008;155:75–81.
37. Moe GW, Marin-Garcia J, Konig A, Goldenthal M, Lu X, Feng Q. In vivo TNF-alpha inhibition ameliorates cardiac mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and apoptosis in experimental heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;287:H1813–20.
38. Patten M, Kramer E, Bunemann J, Wenck C, Thoenes M, Wieland T, et al. Endotoxin and cytokines alter contractile protein expression in cardiac myocytes in vivo. *Pflugers Arch* 2001;442:920–7.
39. Vasan RS, Sullivan LM, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris T, Benjamin EJ, et al. Inflammatory markers and risk of heart failure in elderly subjects without prior myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107:1486–91.
40. Deswal A, Petersen NJ, Feldman AM, Young JB, White BG, Mann DL. Cytokines and cytokine receptors in advanced heart failure: an analysis of the cytokine database from the Vesnarinone trial (VEST). *Circulation* 2001;103:2055–9.
41. Mann DL, McMurray JJ, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* 2004;109:1594–602.
42. Norata GD, Marchesi P, Pulakazhi Venu VK, Pasqualini F, Anselmo A, Moalli F, et al. Deficiency of the long pentraxin PTX3 promotes vascular inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2009;120:699–708.
43. Salio M, Chimenti S, De Angelis N, Molla F, Maina V, Nebuloni M, et al. Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation* 2008;117:1055–64.
44. Reichlin T, Socrates T, Egli P, Potocki M, Breidhardt T, Arenja N, et al. Use of myeloperoxidase for risk stratification in acute heart failure. *Clin Chem* 2010;56:944–51.
45. Tang WH, Katz R, Brennan ML, Aviles RJ, Tracy RP, Psaty BM, et al. Usefulness of myeloperoxidase levels in healthy elderly subjects to predict risk of developing heart failure. *Am J Cardiol* 2009;103:1269–74.

46. Shah KB, Kop WJ, Christenson RH, Diercks DB, Kuo D, Henderson S, et al. Lack of diagnostic and prognostic utility of circulating plasma myeloperoxidase concentrations in patients presenting with dyspnea. *Clin Chem* 2009;55:59–67.
47. Zile MR, Desantis SM, Baicu CF, Stroud RE, Thompson SB, McClure CD, et al. Plasma biomarkers that reflect determinants of matrix composition identify the presence of left ventricular hypertrophy and diastolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2011;4:246–56.
48. Ho CY, Lopez B, Coelho-Filho OR, Lakdawala NK, Cirino AL, Jarolim P, et al. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2010;363:552–63.
49. Kanoupakis EM, Manios EG, Kallergis EM, Mavrikakis HE, Goudis CA, Saloustros IG, et al. Serum markers of collagen turnover predict future shocks in implantable cardioverter-defibrillator recipients with dilated cardiomyopathy on optimal treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2753–9.
50. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). Rales Investigators. *Circulation* 2000;102:2700–6.
51. Buralli S, Dini FL, Ballo P, Conti U, Fontanive P, Duranti E, et al. Circulating matrix metalloproteinase-3 and metalloproteinase-9 and tissue Doppler measures of diastolic dysfunction to risk stratify patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2010;105:853–6.
52. Frantz S, Stork S, Michels K, Eigenthaler M, Ertl G, Bauersachs J, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinases levels in patients with chronic heart failure: an independent predictor of mortality. *Eur J Heart Fail* 2008;10:388–95.
53. Sharma U, Rhaleb NE, Pokharel S, Harding P, Rasoul S, Peng H, et al. Novel anti-inflammatory mechanisms of N-Acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro in hypertension-induced target organ damage. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294:H1226–32.
54. Lin YH, Lin LY, Wu YW, Chien KL, Lee CM, Hsu RB, et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients. *Clin Chim Acta* 2009;409:96–9.

55. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr., Ellinor PT, Sharma UC, Bakker JA, Low AF, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1217–24.
56. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, Lipsic E, Van Wijngaarden J, Hillege HL, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol* 2010;99:323–8.
57. Gray GA, Webb DJ. The endothelin system and its potential as a therapeutic target in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther* 1996;72:109–48.
58. Pacher R, Stanek B, Hulsmann M, Koller-Strametz J, Berger R, Schuller M, et al. Prognostic impact of big endothelin-1 plasma concentrations compared with invasive hemodynamic evaluation in severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:633–41.
59. Tang WH, Shrestha K, Martin MG, Borowski AG, Jasper S, Yandle TG, et al. Clinical significance of endogenous vasoactive neurohormones in chronic systolic heart failure. *J Card Fail* 2010;16:635–40.
60. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002;85:195–7.
61. Parkes DG, Vaughan J, Rivier J, Vale W, May CN. Cardiac inotropic actions of urocortin in conscious sheep. *Am J Physiol* 1997;272:H2115–22.
62. Rademaker MT, Charles CJ, Espiner EA, Frampton CM, Lainchbury JG, Richards AM. Four-day urocortin-I administration has sustained beneficial haemodynamic, hormonal, and renal effects in experimental heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2055–62.
63. Wright SP, Doughty RN, Frampton CM, Gamble GD, Yandle TG, Richards AM. Plasma urocortin 1 in human heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2:465–71.
64. Ng LL, Loke IW, O'Brien RJ, Squire IB, Davies JE. Plasma urocortin in human systolic heart failure. *Clin Sci* 2004;106:383–8.

65. Chatterjee K. Neurohormonal activation in congestive heart failure and the role of vasopressin. *Am J Cardiol*. 2005;95:8B–13B.
66. Mohammed AA, van Kimmenade RR, Richards M, Bayes-Genis A, Pinto Y, Moore SA, et al. Hyponatremia, natriuretic peptides, and outcomes in acutely decompensated heart failure: results from the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Circ Heart Fail* 2010;3:354–61.
67. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Assay for the measurement of copeptin, a s 表 peptide derived from the precursor of vasopressin. *Clin Chem* 2006;52:112–9.
68. Alehagen U, Dahlstrom U, Rehfeld JF, Goetze JP. Association of copeptin and N-terminal proBNP concentrations with risk of cardiovascular death in older patients with symptoms of heart failure. *JAMA* 2011;305:2088–95.
69. Kumar SK, Mather PJ. AVP receptor antagonists in patients with CHF. *Heart Fail Rev* 2009;14(2):83–6.
70. Klip IT, Voors AA, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Squire I, et al. Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. *Heart* 2011;97:892–8.
71. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr., Baggish AL, Lainchbury JG, Bayes-Genis A, Richards AM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic Peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1621–7.
72. Baggish AL, van Kimmenade R, Bayes-Genis A, Davis M, Lainchbury JG, Frampton C, et al. Hemoglobin and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: independent and synergistic predictors of mortality in patients with acute heart failure. Results from the International Collaborative of NT-proBNP (ICON) Study. *Clin Chim Acta* 2007;381:145–50.
73. Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, Shaw LK, McMurray JJ, Pfeffer MA, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:40–7.
74. Tonelli M, Sacks F, Arnold M, Moye L, Davis B, Pfeffer M. Relation between red blood cell distribution width and cardiovascular event rate in people with coronary disease. *Circulation* 2008;117:163–8.

75. van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi JL Jr.. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2010;12:129–36.
76. Means RT Jr.. Free and easy? Red cell distribution width (RDW) and prognosis in cardiac disease. *J Card Fail* 2011;17:299–300.
77. Allen LA, Felker GM, Mehra MR, Chiong JR, Dunlap SH, Ghali JK, et al. Validation and potential mechanisms of red cell distribution width as a prognostic marker in heart failure. *J Card Fail* 2010;16:230–8.
78. Stewart H, McIntosh JF. The function of the kidneys in patients suffering from chronic cardiac disease without signs of heart failure. *J Clin Invest* 1928;6:325–45.
79. Grubb AO. Cystatin C—properties and use as diagnostic marker. *Adv Clin Chem* 2000;35:63–99.
80. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, et al. Cystatin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142:497–505.
81. Manzano-Fernandez S, Januzzi JL Jr., Boronat-Garcia M, Bonaque-Gonzalez JC, Truong QA, Pastor-Perez FJ, et al. beta-trace protein and cystatin C as predictors of long-term outcomes in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:849–58.
82. Schmidt-Ott KM, Mori K, Li JY, Kalandadze A, Cohen DJ, Devarajan P, et al. Dual action of neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:407–13.
83. Yndestad A, Landro L, Ueland T, Dahl CP, Flo TH, Vinge LE, et al. Increased systemic and myocardial expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in heart failure. *Eur Heart J* 2009;30:1229–36.
84. Shrestha K, Borowski AG, Troughton RW, Thomas JD, Klein AL, Tang WH. Renal dysfunction is a stronger determinant of systemic neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels than myocardial dysfunction in systolic heart failure. *J Card Fail* 2011;17:472–8.
85. Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Vaidya VS, Smilde TD, Westenbrink BD, et al. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart* 2010;96:1297–302.
86. Damman K, Masson S, Hillege HL, Maggioni AP, Voors AA, Opasich C, et al. Clinical outcome of renal tubular damage in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2011;32:2705–12.

87. Damman K, Ng Kam Chuen MJ, MacFadyen RJ, Lip GY, Gaze D, Collinson PO, et al. Volume status and diuretic therapy in systolic heart failure and the detection of early abnormalities in renal and tubular function. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:2233–41.

88. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2173–95.