

特集

神経体液因子からみた心不全病態 —現状と今後の展望—

葛本 尚 慶*

はじめに

心筋は虚血，高血圧，炎症などの種々の負荷がかかると，心機能を保持するために種々の代償機序が働く．この代償機序には神経体液因子の亢進と心肥大がある．神経体液因子は心筋のみならず全身の血管，臓器に作用して，運動耐容能低下，不整脈，突然死等のいわゆる心不全症候群の形成に關与する．

循環器系に限らず，生体は様々な神経体液性因子によって巧妙かつ複雑に制御されホメオスタシスを保っている．これらの神経体液性因子は大きく分けて，陽性変力作用，陽性変時作用とともに，血管収縮作用を有し，心筋細胞にとっては肥大を惹起する方向に働く「心臓刺激因子」と，変力作用，変時作用はほとんど認められないか，少し陰性に働き，血管拡張作用を有すると共に心筋細胞肥大抑制作用や線維化抑制作用を有している，

いわゆる「心保護因子」の2つに大別できる．正常状態ではこれらの相反する作用の神経体液性因子のバランスが保たれているが，一度心不全に陥ると，初期には心拍出量を増加させ重要臓器への灌流圧を維持する為に，心臓刺激因子が活性化され，心不全を代償している．しかし液性因子の活性化が過度に続くと，悪循環が始まり顕性心不全に陥る．

慢性心不全を対象にした大規模臨床試験の結果，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)や交感神経系の経路を遮断することによって，心保護作用を増強させる薬剤が慢性心不全の予後を改善することが証明されるに至り，慢性心不全の発症進展には，神経体液性因子のバランスの破綻が重要な因子であることが証明された(図1)．心臓刺激因子には，ノルエピネフリン，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン，バソプレッシン，エンドセリン，種々のサイトカインがあり，

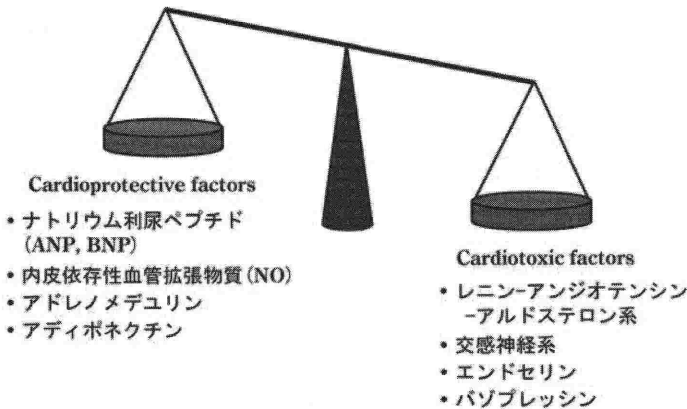


図1 心不全と神経体液因子

*滋賀医科大学附属病院循環器内科病院教授

心保護因子の代表は、心房性(A型)ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、脳性(B型)ナトリウム利尿ペプチド(BNP)がある。アドレノメデュリン、内皮由来弛緩因子(NO)、アデノシン、アディポネクチンも心保護因子に属する。

慢性心不全と神経体液因子

A. 交感神経系

心不全においては血行動態変化によって動脈および心肺圧受容器を介する求心性の交感神経抑制信号が低下する。一方、心房や肺静脈壁からの交感神経求心路を介して交感神経が亢進する。さらに心臓交感神経求心路を介する反射も正常より亢進している。肺や腎のうっ血が生じるとノルエピネフリンのクリアランスが低下し、結果的に血漿ノルエピネフリンが増加してくる。心不全においては筋交感神経活動も亢進するが、これは血管運動中枢自体の亢進を反映している。慢性心不全患者にしばしばみられる Cheyne-Stokes 呼吸時には、無呼吸時に一致して交感神経活動の亢進がみられる。このような交感神経の亢進は急性心不全時には重要な代償機転として働くが、慢性に亢進すると心臓の負荷を増大し、不整脈を誘発したり、心筋を直接的に障害して心機能を悪化させる。

慢性心不全患者では心不全の重症度に比例して血漿ノルエピネフリン濃度が増加する。Cohn は血漿ノルエピネフリン濃度が生命予後の指標になること¹⁾、さらにノルエピネフリンを阻害すると長期予後が改善する可能性を示し、大規模臨床試験の必要性をのべている。その後、実際にβ遮断薬が心不全患者の予後を改善することを実証した大規模臨床試験が数多く報告されるようになった。血漿ノルエピネフリン濃度は全身の交感神経指標であり、心不全では、心臓交感神経活性が有用である可能性が指摘されている。この指標として、ノルエピネフリンのアナログを用いた MIBG シンチが有用である。

B. レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

心不全ではレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)が賦活され、アンジオテンシンIIが過剰に産生される。軽度の心機能障害でも血漿レニン活性値が上昇している例があり、また重症心不全症例のすべてに血漿レニン活性値が上昇

しているとは限らない。SAVE 試験においても血漿レニン活性値、ノルエピネフリン、バソプレシン、ANP は正常から高値まで広い範囲にわたり、各神経体液因子間には相関は認められなかった²⁾。それにも拘らず、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬が心不全患者の症状、心機能、生存率を改善する。このことは循環 RAAS とは独立に組織 RAAS が賦活化され、心筋のリモデリングに関与していることを示唆している。一方、アンジオテンシン変換酵素阻害薬投与にも拘らず、投与初期には低下していたアルドステロンの血中濃度が再び増加してくるブレークスルー現象が指摘されている。

アルドステロン自体も腎臓でのナトリウム貯留、マグネシウムやカリウム喪失を惹起する古典的な作用の他、交感神経亢進、副交感神経抑制、圧受容器の機能異常などを惹き起こすことが指摘されるとともに、心臓特に不全心や血管に働いて、心筋の線維化、血管障害に直接関与しているとの臨床的実験的知見が集積されてきている^{8~10)}。また、不全心ではレニンやアンジオテンシンIIのみならずアルドステロンも心臓で産生されるという報告と³⁾、心臓局所で産生されているよりも循環血中のアルドステロンが心臓に摂取されて機能しているとの報告がある⁴⁾。RALES 試験においてアルドステロン拮抗薬のスピロノラクトンは重症心不全で、死亡率を30%減少させ⁵⁾、さらに EPESUS 試験⁶⁾では、ACE 阻害薬やβ遮断薬などの標準治療を受けた急性心筋梗塞患者において、アルドステロン受容体特異的拮抗薬であるエプレレノンが死亡率を15%減少させたことが報告された。RALES 試験⁵⁾や EPESUS 試験⁶⁾の結果、慢性心不全や急性心筋梗塞患者において ACE 阻害薬やβ遮断薬などの標準治療薬に抗アルドステロン薬を併用することが生命予後の改善につながる事が証明された。抗アルドステロン薬が予後改善効果を示した理由の一つに、左室リモデリング改善効果が考えられる⁷⁾。ACE 阻害薬や ARB 投与下においてもアルドステロン-ブレークスルーが認められること、アルドステロンは ACTH, エンドセリン, K, ANP, BNP などによっても制御されていることなどから、従来の心不全治療薬にアルドステロンの分泌を抑制する薬剤やミネラルコルチコイド受容体阻害薬の

併用が有用である。RALES, EPESUS 試験の結果をふまえて、抗アルドステロン薬の作用機序の検討により、心筋線維化の指標としてI型、III型プロコラーゲン濃度^{7~11)}や、ミネラルコルチコイド受容体刺激作用を有するコーチゾール濃度^{12~14)}などのバイオマーカーの有用性が報告されている。今後は、抗アルドステロン薬の作用機序の解明と、拡張不全による心不全治療における抗アルドステロン薬の有用性についての解明が期待される。ヒト心不全における非アンジオテンシン変換酵素を介するアンジオテンシンII産生の臨床的な意義に関しては今後の検討を要する。

C. ナトリウム利尿ペプチド

1. ナトリウム利尿ペプチドの概要

ナトリウム利尿ペプチドには ANP, BNP, CNP(C型ナトリウム利尿ペプチド)がある。ANPは主として心房で BNPは主として心室で合成され、心臓から全身へ分泌される心臓ホルモンであり、血中を循環している ANP, BNP はほぼ 100%心臓由来である。ANPは心房の伸展刺激により、BNPは主として心室の負荷により分泌が亢進し、血中濃度が上昇する。つまり、ANPやBNP、特にBNPは心室への負荷の程度に鋭敏に反映する生化学マーカーである。CNPは神経ペプチドとして中枢神経系にも存在するほか、血管内皮細胞や単球・マクロファージでもその発現が確認され、血管壁ナトリウム利尿ペプチド系の主たるリガンドである。

血中の ANP・BNP 濃度の上昇の重要な原因は、心臓での産生亢進である。BNPの遺伝子発現は、心室へのあらゆる負荷で産生増加する。したがって、左室負荷、右室負荷、前負荷、後負荷、収縮障害、拡張障害の如何に問わず、負荷のかかっている心室でBNP産生が亢進し、その結果血中BNP濃度が上昇している。培養心筋細胞に、伸展刺激、カルシウム負荷、アンジオテンシンII、エンドセリン、LIF、カルディオトロフィン、IL1-B等で刺激するとBNP遺伝子発現は亢進する。したがって、血中BNP濃度が上昇している時には、逆に細胞レベルで考えると、心臓局所でこれらの心筋細胞に伸展刺激や液性因子による刺激が活性化している病態が存在すると解釈できる。

ANP, BNPは、利尿、ナトリウム利尿、血管拡

張、アルドステロン分泌抑制作用、さらに心臓局所では心筋肥大抑制、心筋線維化抑制作用を有しており、これらの働きは特にアンジオテンシンIIのタイプ1型受容体を介するいわゆる古典的なアンジオテンシンの作用とあらゆる部位で機能的に拮抗しており、ANP/BNPの心保護作用が期待されている。実際に、我が国では急性心不全治療薬としてANP(hANP)、米国では、BNPが臨床応用されている。ANP, BNP治療による心筋保護作用は、ニトログリセンとの比較で急性心筋梗塞後の左室リモデリング抑制効果¹⁵⁾や心事故の改善効果¹⁶⁾、カテコールアミンとの比較で短期予後改善効果¹⁷⁾が認められている。

急性心筋梗塞患者において、冠動脈血行再建術(PCI)後の予後規定因子として左室リモデリングの抑制が重要な課題である。PCI後にACE阻害薬が投与されても左室リモデリングの進展する患者も認められ、このような症例は、将来的に心不全の増悪や致死性不整脈を来たし予後は不良である。したがって、急性心筋梗塞患者において、左室リモデリングを抑制することが重要である。我々は、ニトログリセリンを対照薬として、hANP(パンプ)に急性心筋梗塞後左室リモデリングを抑制する効果のあることを報告した(図2)¹⁵⁾。hANPには、利尿、血管拡張、交感神経系抑制、エンドセリン-1、RAA系抑制などの心臓保護作用があるが、同時に採血した神経体液因子の結果、ニトログリセリンとhANPの最も大きな差異は、hANPが血漿アルドステロン(ALD)濃度を持続的に低下させたことであった(図3)¹⁵⁾。この研究では、PCI後平均2.6日間ニトログリセリンまたはhANPを持続点滴、その後全例にACE阻害薬が投与されていたので、ACE阻害薬下においても、ALDが心筋梗塞後左室リモデリングに関与する可能性を示唆している。実際に、57名の初回前壁梗塞患者において、PCI直後に大動脈(AO)と冠状静脈洞(CS)でALD濃度を測定、左室造影で心機能を評価した。全例に一日目より、ACE阻害薬を投与し1ヵ月後に左室造影で左室リモデリングに関与する因子について、多変量解析を行った。その結果、慢性心不全患者において認められたと同様に、初回前壁梗塞患者(無投薬)において、PCI直後にCSで血漿ALD濃度がAOに比して有意に低値で、急性期のALDの

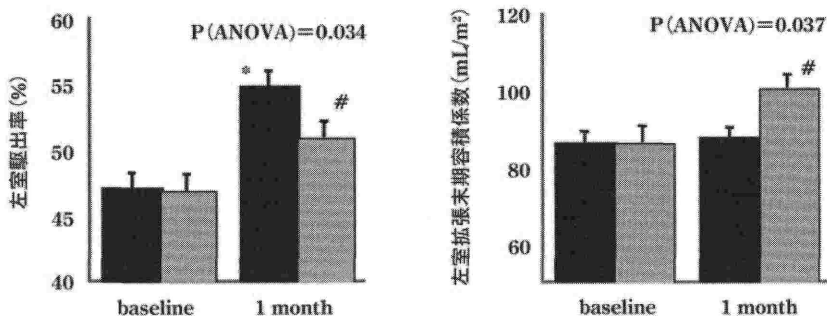


図2 hANPの左室リモデリング抑制—急性心筋梗塞(文献15引用改変)

*: p<0.05 vs. Baseline, #: p<0.01 vs. Baseline

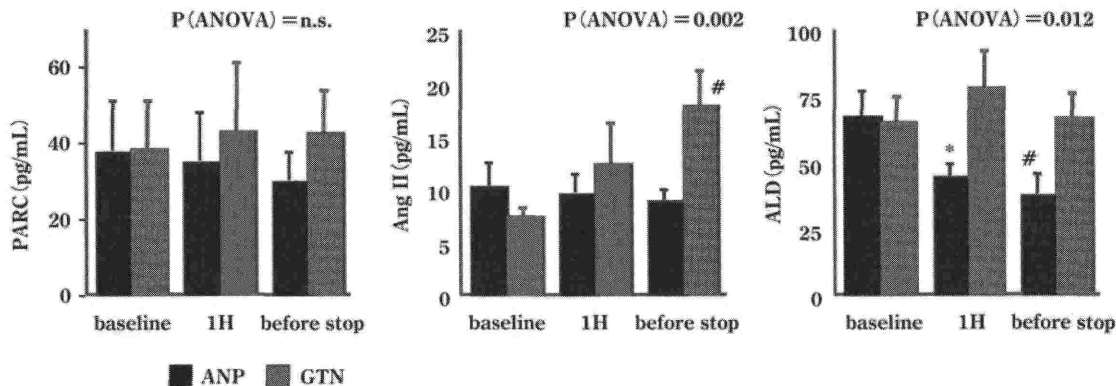


図3 hANPのRAAS抑制作用—ニトログリセリン(GTN)との比較(文献15引用改変)

*: p<0.05 vs. Baseline, #: p<0.01 vs. Baseline

心臓への取り込み量は、1ヵ月後の左室拡張末期容積係数や、左室リモデリング(1ヵ月間における左室拡張末期容積係数の変化)と正相関関係にあり、独立した規定因子であった¹⁰⁾。以上の結果から、ALDが急性心筋梗塞後左室リモデリングの進展に深く関与していると考えられる。

hANP治療は、慢性心不全患者においても有用性と予後改善効果が期待される¹⁸⁾。心不全で、血中ANP・BNP濃度が上昇している原因のもう1つの可能性は、ANP、BNPの代謝(クリアランス)が遅延していることである。ANP、BNPは受容体(NPR-A, NPR-C)に結合した後に内部化によって分解される場合と、中性エンドペプチダーゼ(NEP)によって分解される場合が知られているが、代謝と病態との関係はまだ十分には解明されていないが、腎機能低下により代謝(クリアランス)が低下することが報告されている^{19,20)}。腎機能低下による影響は、分子量の大きいBNP前駆体のN端側フラグメント(NT-proBNP)の方がBNPよりう

けやすいと考えられる。

2. BNPを利用した慢性心不全の診断と重症度評価

心不全の適切な治療の為には、迅速かつ正確な診断が不可避であるが、慢性心不全、特に代償期の心不全や、プライマリーケアにおける心不全の診断は必ずしも容易でない。呼吸器疾患、関節疾患、肥満、静脈瘤患者も心不全患者と誤診されることがある。慢性心不全の補助診断法としてのナトリウム利尿ペプチド、特にBNPの有用性を示す論文が多く報告されている。血中ANP濃度やBNP濃度は血行動態とよく相関するが、BNPのほうが左室拡張末期圧をよく反映し、心不全の補助診断法としてBNPの方が感受性、特異性の双方でANPより優位であるという報告が多い。BNPが心不全の補助診断法として特に優れているのは、①心不全の存在診断、②心不全の重症度診断、③心不全の予後診断である。

血中BNP濃度はNYHAの重症度分類に平行し

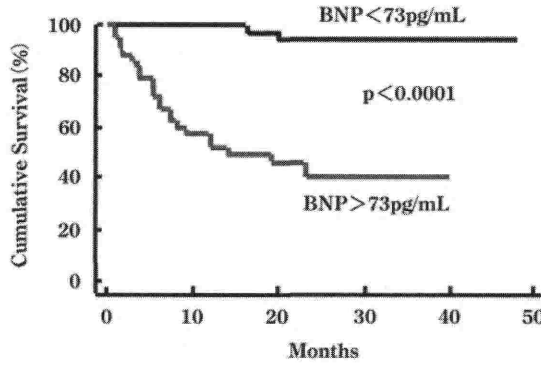


図4 心不全患者の予後と血漿 BNP 濃度 (文献23より引用改変)

て上昇し、BNP 値が高いほど心不全が存在し重症である。プライマリーケアにおいてのみならず、呼吸困難で受診した患者において心不全の臨床診断(収縮機能障害、拡張機能障害)に血中 BNP 濃度測定が有用であることが報告されている^{21,22)}。呼吸困難で救急来院した症例約 1,500 例を対象にした検討では、BNP が、問診や身体所見、X 線所見等のパラメーターのなかで心不全診断に一番強力な手段であったことが報告されている²¹⁾(この研究では Biosite 製の BNP 測定装置を用いてカットオフ値設定しているが、シオノリア BNP との換算式が確定していない現在では、その値を直接我が国にあてはめることはできない)。また、BNP 濃度(NT-proBNP も含む)と予後の関係については、最初は重症心不全患者において報告され(図4)²³⁾、海外の大規模臨床試験のサブ解析においても確認された^{24,25)}。重症慢性心不全を対象にアンジオテンシン受容体ブロッカーの有用性を検討した Val-Heft 研究のサブ解析では、全ての症例を BNP 値の低い順に 4 分割すると、BNP の高い群ほど心事故の発生率の高いことが示された。この研究での中央値は 97pg/ml(この研究ではシオノリア BNP で測定されており我が国と同じ測定系である)であり、BNP 値が 10pg/ml 上昇するごとに死亡率が 1.2% 上昇することが報告されている²⁴⁾。また、慢性心不全患者を 2 年間追跡した臨床研究では、ANP、BNP、ノルエピネフリン、臨床症状、血行動態所見を比較して、予後との関連を調べ、BNP 濃度と肺動脈楔入圧のみがそれぞれ単独で予後規定因子であることが報告されている²³⁾。慢性心不全で入院した症例を対象に、退院時の BNP 値で退院後の心事故(死亡、心不全の悪化による再入院)の発生

率を前向きに比較検討すると、BNP 値が低いほど有意に低率であり、およそ 200pg~250pg/ml が退院時のメルクマールになる²⁶⁾。さらには、外来通院中の安定した患者においては、190pg/ml 以上で心事故が増加する。また、心筋梗塞後の患者においては 180pg/ml 以上(約 1 ヶ月の測定)で心臓死が増加すると報告されている。ANP、BNP に代表されるナトリウム利尿ペプチドは、Cardioprotective に働くと考えられるが上昇している患者の予後が悪かった事実より心不全の重症度を鋭敏に反映していること以外に、内因性ナトリウム利尿ペプチド生理活性の減弱(受容体のダウンレギュレーションの可能性)が考えられる(図5, 6)^{23,27)}。

一般集団を対象にした健診における BNP の有用性に関しては未だ結論が出ていない。ただ、Framingham Study では集団の 80 パーセント以上(約 20pg/ml : シオノリア BNP で測定)以上の群では以下の群より有意に心事故の発生率が高いことが示されている²⁸⁾。したがって、BNP 値の心不全あるいは心疾患一般に対するカットオフ値は未だ決定されていないが、低いほど心不全を含め心疾患を有している可能性が低くなることは確かであり、特に心不全の場合陰性的中率が高いので、呼吸困難等で心不全を疑うべき症例において、その症例の BNP 値が正常値であれば、その症例が心不全である可能性は極めて低い。

我が国では主に BNP の血中濃度が測定されているが、欧米では BNP 前駆体の N 端側フラグメント(NT-proBNP)の測定系もよく利用されており、心不全の診断・予後診断に BNP とほぼ遜色ない結果が報告されている²⁹⁾。BNP には生理活性があり、NT-proBNP には生理活性がないこと、NT-proBNP

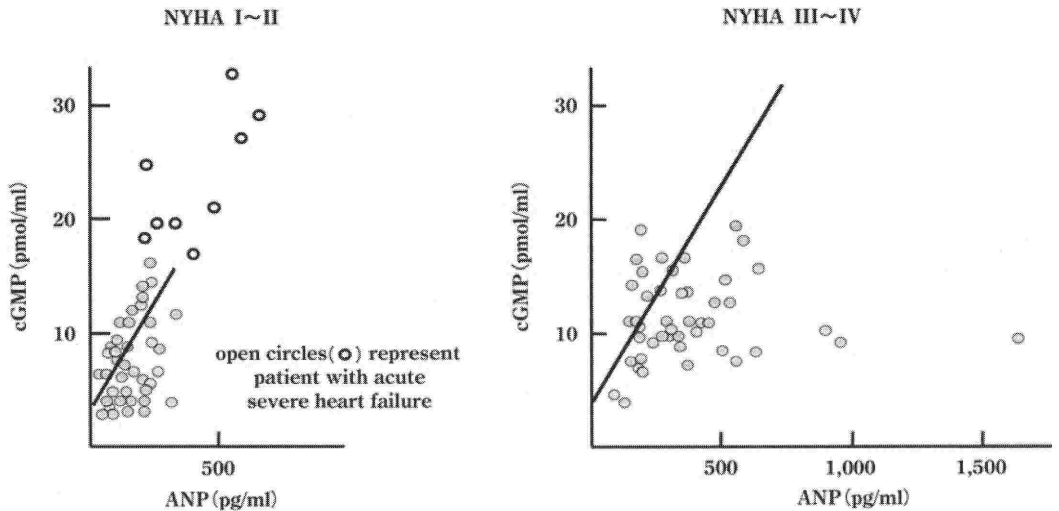
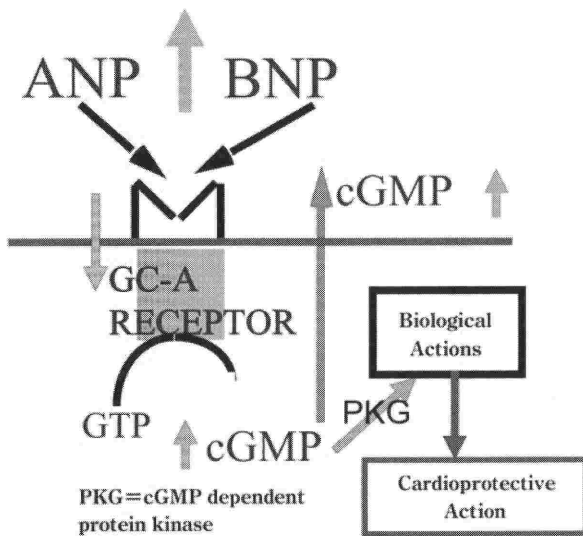


図5 ANP と cGMP の関係

心不全重症期では、ANP のさらなる分泌増加にも拘らずセカンドメッセンジャーである cGMP の増加は不良となり ANP-cGMP system による代償的血管拡張機転は破綻する(文献27より引用改変)。



—生存群と死亡群の比較—

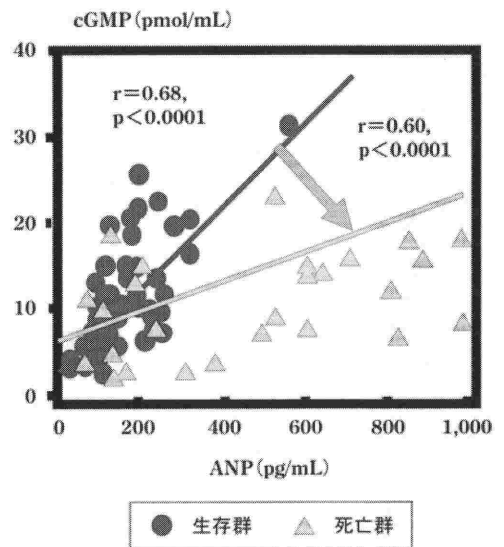


図6 慢性心不全におけるナトリウム利尿ペプチド・cGMP 濃度(文献23より引用改変)

の方が半減期が長いこと、NT-pro BNPの方が腎機能の影響を受けやすいことなどが特徴である。

BNP や NT-proBNP を利用した慢性心不全の診断と重症度(予後)評価と、BNP や NT-proBNP ガイド下治療は、次元の異なった概念である点に留意する必要がある。BNP や NT-proBNP の値に拘らず、ガイドラインに基づいた心不全標準治療が必要なのは当然である。BNP や NT-proBNP を利

用した心不全診断と重症度評価をする上での問題点は、1. 年齢、性別、肥満、腎機能などが患者間の変動に関与すること。2. 患者内変動(日、周、月)の評価が困難であることである。BNP、NT-proBNP の測定系の世界的標準化とともにこれらの問題点解決が期待される。

Functional
(Hormone)



ANP

BNP

Non-functional

Creatine Kinase
(CK-MB)

Heart type-FABP

Cardiac Troponins
(cTnT, cTnI)

High sensitive-cTn
(hs-cTnT, hs-cTnI)

図7 心不全バイオマーカー

D. その他のバイオマーカー

1. 心筋傷害マーカー

心筋梗塞のバイオマーカーでもある心筋特異的トロポニン(I, T)濃度が、虚血性心疾患でのリスク指標としての有用性は確立されているが、非虚血性心筋疾患でも上昇することが指摘され、持続的な上昇が予後不良と指標となる可能性が指摘されている^{30~32)}。最近、高感度トロポニン濃度測定系が、従来の測定系に比べて、急性冠症候群の診断に有用であるとの報告もあり^{33,34)}、高感度トロポニン濃度測定系の慢性心不全のリスク評価をする上で有用性が期待される^{35,36)}。心筋特異的トロポニン(I, T)は、BNPやNT-proBNP同様に、心筋由来の指標である点が特徴である(図7)。

2. 炎症性マーカー

心不全の発症に免疫細胞、およびそれらが産生するサイトカインの関与が指摘されている³⁷⁾。実際、心不全患者において tumor necrosis factor- α (TNF- α)、Interleukin-6 (IL-6) が血中に増加し、予後とも関係する^{38,39)}。これらのサイトカインは直接的な陰性変力作用、 β 受容体に対する反応抑制、一酸化窒素の産生を介する心筋細胞障害によって心機能を抑制する。さらに筋肉の疲弊を来し心臓悪液質にも関与する。また血管の透過性、末梢血管抵抗、心不全症状に特徴的な運動耐容能にも関与する。TNF- α 、IL-6などのサイトカイン以外にも可溶性サイトカイン受容体⁴⁰⁾ならびに可

溶性接着分子も増加している⁴¹⁾。中でも、高感度CRP濃度測定が基礎疾患の有無に拘らず予後と関連しているとの報告がなされている^{42,43)}。高感度CRP測定は、サイトカインより簡便で、安価であるが特異性にかけることが欠点である。

3. 酸化ストレスマーカー

心不全では、酸化ストレスが亢進し、内皮障害や心機能障害増悪の要因とされる。その指標として、血中酸化LDL濃度^{44,45)}、血中-尿中8-isoprostaglandin PGF2 α (isoprostane)⁴⁶⁾、や8-OH-deoxyguanosine⁴⁷⁾などが報告されている。酸化ストレス亢進は、交感神経系やRAAS、炎症性反応などの経路の下流に位置すると考えらるが、多臓器不全を合併する心不全では、その由来細胞や臓器が特定できない点が問題である。尿酸高値は、非特異的な指標ではあるが、簡便な指標として有用である可能性がある^{48~50)}。

4. アディポサイトカイン

メタボリック症候群は、虚血性心疾患の危険因子であり心不全のリスクでもある。メタボリック症候群関連アディポサイトカインの一つであるアディポネクチン濃度は心不全で上昇し、予後と関連すると報告されている(図8)^{51~53)}。アディポネクチンには、抗動脈硬化作用、インスリン抵抗性改善作用があり、心不全のない患者においてはアディポネクチン低値が心筋梗塞発症のリスクとされる。一方、心筋梗塞や心不全を発症するとアデ

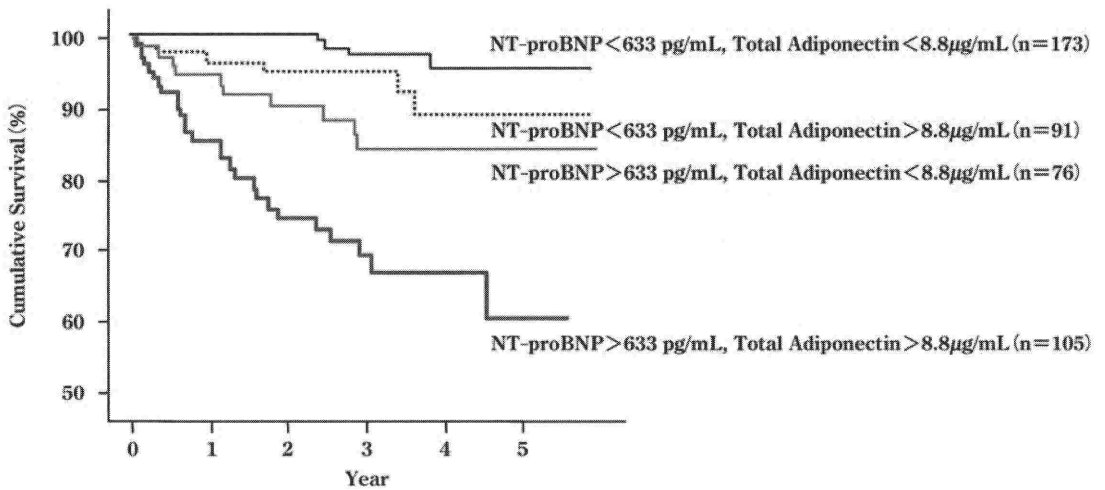


図8 心不全患者におけるアディポネクチン濃度と予後

ィポネクチン濃度は上昇し、予後不良の指標となる。この現象は、肥満が心不全のリスクであるが、心不全患者において肥満患者の予後は比較的良好で、やせ(悪液質)患者で予後不良である(オベシテイパラドックス)のと似た現象である。心不全は循環不全、神経体液因子異常に代謝異常も伴う病態で、心不全でTNF α が初めて注目されたのは、心臓悪液質との関連であったことから³⁷⁾、代謝異常関連指標が有用である可能性があり今後の検討が必要である。

今後の展望

今後、新たな神経体液性因子やバイオマーカーの発見が期待される。心不全におけるバイオマーカーとして2種に大別できる、一つは心筋の特異的構造蛋白の検出(hs-cTnI, cTnT) (non-functional) もう一つは、ANP, BNP に代表される functional な心臓由来 hormone である。両者を総合的に評価判定することは、心不全のみならず、循環器疾患患者の診断と治療に重要な位置を占めるようになることが期待される。

文献

- 1) Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al: Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-23.
- 2) Rouleau JL, de Champlain J, Klein M, et al: Activation of neurohumoral systems in postinfarction left ventricular

- dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 390-8.
- 3) Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al: Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 2001; 103: 72-7.
- 4) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al: Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 838-44.
- 5) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
- 6) Pitt B, Remme W, Zannad F, et al: Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-21.
- 7) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al: Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1228-33.
- 8) Zannad F, Alla F, Dousset B, et al: 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.
- 9) Querejeta R, Varo N, López B, et al: Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1729-35.
- 10) Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al: Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of

- myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2559-65.
- 11) Ciccoira M, Rossi A, Bonapace S, et al: Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 403-11.
 - 12) Anker SD, Steinborn W, Strassburg S: Cardiac cachexia. *Ann Med* 2004; 36: 518-29.
 - 13) Güder G, Bauersachs J, Frantz S, et al: Complementary and incremental mortality risk prediction by cortisol and aldosterone in chronic heart failure. *Circulation* 2007; 115: 1754-61.
 - 14) Yamaji M, Tsutamoto T, Kawahara C, et al: Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 608-15.
 - 15) Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al: Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1820-6.
 - 16) Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al: Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007; 370: 1483-93.
 - 17) Silver MA, Horton DP, Ghali JK, et al: Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 798-803.
 - 18) Hata N, Seino Y, Tsutamoto T, et al: Effects of carperitide on the long-term prognosis of patients with acute decompensated chronic heart failure: the PROTECT multicenter randomized controlled study. *Circ J* 2008; 72: 1787-93.
 - 19) McCullough PA, Duc P, Omland T, et al: B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: an analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571-9.
 - 20) Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, et al: Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 582-6.
 - 21) Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al: Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-7.
 - 22) Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al: Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
 - 23) Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al: Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-16.
 - 24) Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al: Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278-83.
 - 25) Latini R, Masson S, Anand I, et al: The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25: 292-9.
 - 26) Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al: High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1587-93.
 - 27) Tsutamoto T, Kanamori T, Morigami N, et al: Possibility of downregulation of atrial natriuretic peptide receptor coupled to guanylate cyclase in peripheral vascular beds of patients with chronic severe heart failure. *Circulation* 1993; 87: 70-5.
 - 28) Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al: Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350: 655-63.
 - 29) Masson S, Latini R, Anand IS, et al: Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and aminoterminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clin Chem* 2006; 52: 1528-38.
 - 30) Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, et al: Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001; 103: 369-74.
 - 31) Ishii J, Cui W, Kitagawa F, et al: Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure. *Clin Chem* 2003; 49: 2020-6.
 - 32) Setsuta K, Seino Y, Kitahara Y, et al: Elevated levels of both cardiomyocyte membrane and myofibril damage markers predict adverse outcomes in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2008; 72: 569-74.
 - 33) Keller T, Zeller T, Peetz D, et al: Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361: 868-77.
 - 34) Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al: Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858-67.
 - 35) Latini R, Masson S, Anand IS, et al: Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in pa-

- tients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1242-9.
- 36) Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, et al: Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2010; 159: 63-7.
 - 37) Levine B, Kalman J, Mayer L, et al: Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-41.
 - 38) Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, et al: Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1479-86.
 - 39) Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, et al: Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 391-8.
 - 40) Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al: Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 3060-7.
 - 41) Tsutamoto T, Hisanaga T, Fukai D, et al: Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 803-8.
 - 42) Anand IS, Latini R, Florea VG, et al: C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005; 112: 1428-34.
 - 43) Ishikawa C, Tsutamoto T, Fujii M, et al: Prediction of mortality by high-sensitivity C-reactive protein and brain natriuretic peptide in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2006; 70: 857-63.
 - 44) Tsutamoto T, Wada A, Matsumoto T, et al: Relationship between tumor necrosis factor- α production and oxidative stress in the failing hearts of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2086-92.
 - 45) Tsutsui T, Tsutamoto T, Wada A, et al: Plasma oxidized low-density lipoprotein as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 957-62.
 - 46) Mallat Z, Philip I, Lebreton M, et al: Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F $_{2\alpha}$ in pericardial fluid of patients with heart failure: a potential role for in vivo oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure. *Circulation* 1998; 97: 1536-9.
 - 47) Watanabe E, Matsuda N, Shiga T, et al: Significance of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2006; 12: 527-32.
 - 48) Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al: Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-7.
 - 49) Sakai H, Tsutamoto T, Tsutsui T, et al: Serum level of uric acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic marker in patients with congestive heart failure. *Circ J* 2006; 70: 1006-11.
 - 50) Kittleson MM, Bead V, Fradley M, et al: Elevated uric acid levels predict allograft vasculopathy in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 498-503.
 - 51) Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al: Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1756-62.
 - 52) George J, Patal S, Wexler D, et al: Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92: 1420-4.
 - 53) Tsutamoto T, Tanaka T, Sakai H, et al: Total and high molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28: 1723-30.