

虚血心の心機能評価：血液生化学バイオマーカー

清野 精彦

Seino Y: Biomarkers for the evaluation of cardiac function in myocardial ischemia. J Jpn Coron Assoc 2007; 13: 115-120

I. はじめに

心筋虚血により誘発される心機能障害には、急性の病態としては急性心筋梗塞、不安定狭心症、心臓突然死—いわゆる急性冠症候群や、再灌流後の気絶心筋(stunned myocardium)、虚血に伴う動的僧帽弁逆流などがあり、慢性の病態としては、心筋梗塞後リモデリング、虚血性心筋症(ischemic cardiomyopathy)、虚血による拡張能障害、冬眠心筋(hibernating myocardium)などがあげられる。血液生化学バイオマーカーを選択し組み合わせながら、それぞれの病態の分析、重症度・リスク層別化、治療評価などについて検討することが重要である^{1,2)}。

II. 急性虚血性心機能障害

1. 急性冠症候群とバイオマーカー

急性冠症候群の病態を分析し、早期リスク層別化に活用される血中生化学マーカーは、7つのスペクトラムに分類することができる。すなわち、プラーク生成に関連する(plaque)マーカー、プラークの不安定化に関連する(unstable plaque)マーカー、プラークの破裂に関連する(plaque rupture)マーカー、血栓形成に関連する(thrombosis)マーカー、心筋虚血(ischemia)ストレスマーカー、心筋傷害・壊死(necrosis)マーカー、左室リモデリング(LV remodeling)マーカーである^{3,4)}。

a. プラークの不安定化・破裂に関するマーカー

急性冠症候群におけるプラーク不安定化・破裂マーカーとして、LOX-1(lectin-like oxidized LDL receptor)やPIGF(placenta growth factor)、PAPP-A(pregnancy-associated plasma protein-A)、さらに血栓形成マーカーとしてsoluble CD40 ligandなどが注目される。本稿のテーマとは異なるので詳細は既報を参照されたい³⁾。

b. 心筋傷害・壊死マーカー

急性心筋梗塞などにより虚血性の心筋細胞傷害が生じると、まず細胞膜が傷害され細胞質マーカー(クレアチンキ

ナーゼ(CK)、CK-MB、ミオグロビン、心臓型脂肪酸結合蛋白(H-FABP: heart-type fatty acid-binding protein)が血中に遊出する。虚血が軽度で短時間のうちに解除されれば、細胞質マーカーの上昇は軽微かつ短時間であり、心筋細胞傷害は可逆的である可能性が考えられるが、壊死に陥った場合には上昇は急峻で高値を示す。そして、虚血が高度かつ長時間に及んだ場合には、筋原線維が分解され、トロポニンT、トロポニンI、ミオシン軽鎖などの筋原線維マーカーが血中に遊出する。この過程では心筋細胞は既に壊死に陥ったものと判断される。なお、トロポニンTは細胞質可溶性分画にも約6%存在しており、上記の両相の傷害を反映して二峰性の遊出動態を示す。心筋傷害・壊死マーカーの上昇は、虚血エリア・梗塞エリア、梗塞サイズを反映し、急性虚血心の心機能評価において最も重要な指標である。

図1は、われわれの施設に収容された急性心筋梗塞40例を対象に、経時的に測定して得た各種心筋マーカーの遊出動態を示したものである⁵⁾。ミオグロビンは発症後2~3時間以内に遊出され、24~48時間以内に正常値に復した。CK、CK-MBは発症4~6時間以内に遊出し、49~72時間以内に正常値に復した。これに対して、筋原線維由来のトロポニンT、ミオシン軽鎖は発症6~12時間で遊出し、1週間以上異常値が遷延した。早期再灌流群では、発症4~6時間で異常値(>0.10 ng/ml)が検出され、12~18時間で最初のピークに達し、その後筋原線維の壊死を反映して90~120時間後に第二のピークを形成し、7~10日間高値を持続した。また、早期再灌流群と遅延再灌流群もしくは責任冠動脈閉塞群とにおいて遊出動態を比較すると、早期再灌流群ではwash-out現象によるCKおよびCK-MB上昇速度の増大と、ピーク値までの時間の短縮とともに、トロポニンTの第1ピークの早期出現と第2ピーク減高が特徴づけられた⁵⁾。

1) CK, CK-MB 遊出動態による梗塞サイズの算出

心筋マーカーの経時的測定により得られる遊出動態の曲線下面積(AUC: area under curve)から梗塞サイズを算出することが可能であり、

日本医科大学千葉北総病院内科・循環器センター(〒270-1694 千葉県印旛郡印旛村鎌苅 1715)

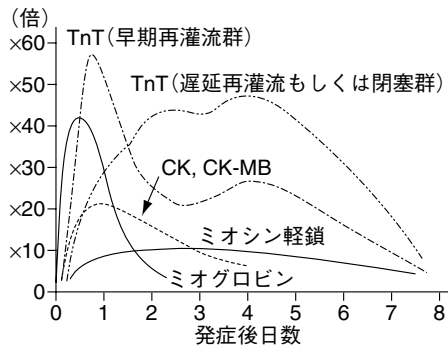


図1 急性心筋梗塞における心筋壊死マーカーの継時的変化 (n=40) (文献7より引用)
TnT: トロポニン T

$$\begin{aligned} \text{梗塞サイズ (IS)} &= \int f(t)dt \times \text{body weight} \times Kw / (Ed \times Kr) \\ &= Kd \int E(t)dt + E(T) \end{aligned}$$

として算出される。

われわれは、1983~1984年の血栓溶解療法導入時期にCCUに収容した急性心筋梗塞77例を対象に、ウロキナーゼ静脈内投与による再灌流療法の心筋救出効果を評価する目的で、CKおよびCK-MBの遊出動態を分析した⁶⁾。早期(発症6時間以内)再灌流療法群、非早期再灌流療法群、コントロール群の3群に分けて比較検討すると、図2、表1に示すような遊出動態の差異を認めた。すなわち、早期再灌流療法群では、CKおよびCK-MBのwash-out現象に伴う上昇速度の増大とピーク値の早期シフト、さらにAUCの低下が観察された⁶⁾。

2) 心筋トロポニン T, I

トロポニン Tは分子量37 kDの心筋収縮調節蛋白の一つであり、トロポニン I(アクトミオシンのATPase活性部位を抑制)、トロポニン C(カルシウムとの結合部位)とともに

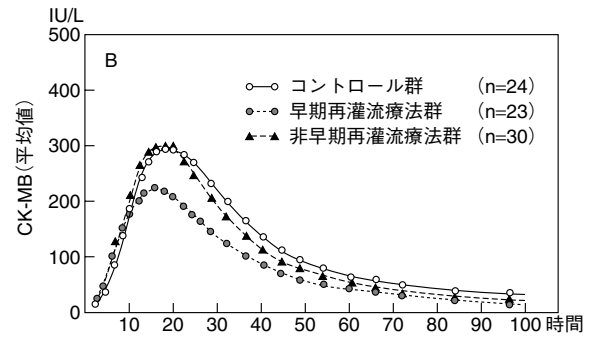
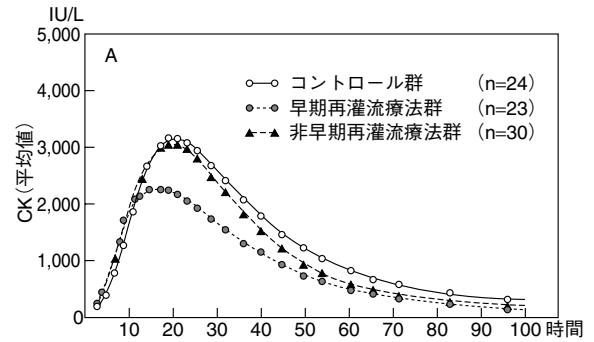


図2 血栓溶解療法のCK, CK-MB遊出動態に及ぼす影響(文献6より引用)

A: CK 遊出動態の継時的変化
B: CK-MB 遊出動態の継時的変化

にトロポニン複合体(トロポニン T: アクチンおよびトロポミオシンとの結合部位)を形成している。心筋細胞内で約94%は筋原線維構造蛋白の一部を構成し、残り約6%は細胞質に可溶性分画として存在する。循環血液中で半減期は約2時間であるが、健常人では検出されない(基準値<0.01 ng/ml)。

ST 上昇型心筋梗塞で遊出動態は二峰性を示し、虚血早

表1 血栓溶解療法の梗塞サイズに及ぼす効果の分析(文献6より引用)

	G ₁ control (n=24)	p ₁ value	G ₂ UK<6 hr (n=23)	p ₂ value	G ₃ UK>6 hr (n=30)	p ₃ value
Interval between onset of chest pain and UK hr (mean±SD)	—	—	4.0±1.2	<0.001	12.0±4.5	—
Peak CK	3440±1361	NS	2818±1440	NS	3497±1619	NS
Time-to-peak (hr) of CK	20.0±4.4	<0.01	16.3±5.8	NS	18.2±4.5	NS
Peak CK-MB	356±123	NS	287±124	NS	350±139	NS
Time-to-peak (hr) of CK-MB	19.1±5.2	<0.01	14.9±4.7	NS	17.2±4.8	NS
∑ CK (Sobel)	7695±3859	<0.05	5362±2700	<0.05	7026±3017	NS
∑ CK (Norris)	4706±2228	<0.05	3401±1824	<0.05	4510±2187	NS
∑ CK-MB (Sobel)	731±285	<0.01	509±185	<0.01	670±265	NS
∑ CK-MB (Norris)	388±142	<0.01	274±122	<0.01	376±160	NS
Time to termination of CK (hr)	98.5±25.4	<0.01	76.9±21.9	NS	85.2±23.1	<0.05
Time to termination of CK-MB (hr)	115.8±24.8	<0.01	93.3±27.3	NS	99.2±26.4	<0.05

p₁ value: between control and UK<6 hr, p₂ value: between UK<6 hr and UK>6 hr, p₃ value: between UK>6 hr and control

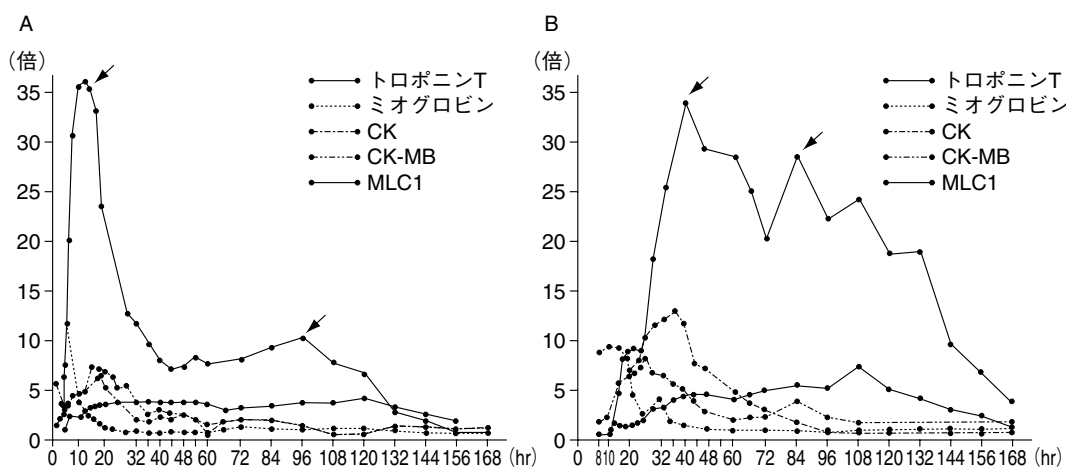


図3 再灌流療法の心筋マーカー遊出動態に及ぼす影響(文献5より引用)
 A: 早期再灌流. 3時間30分, LAD #6 PTCR 100% → 75%
 B: 遅延再灌流. 13時間30分, RCA #1 PTCA 100% → 50%

期の細胞質からの遊出(発症12~18時間後第1ピーク)と、筋原線維壊死(90~120時間後第2ピーク)の両相の病態を反映するものと考えられる。トロポニンIもトロポニンTとほぼ同様の遊出動態を示すが、トロポニンTのような二峰性は観察されない。

● ST 上昇型の場合

ST 上昇型心筋梗塞症例で、早期再灌流症例と遅延再灌流症例において各種心筋マーカーの遊出動態を比較すると、早期再灌流症例では wash-out 現象による CK および CK-MB 上昇速度の増大と、ピーク値までの時間の短縮とともに、トロポニン T の第1ピークの早期出現と第2ピークの減高が特徴づけられた。これに対して、遅延再灌流症例では同程度の第1ピークであっても第2ピークの減高は認められず、筋原線維壊死からの救済は効果的ではなかったものと考えられた(図3)⁵⁾。われわれの検討では、トロポニン T の第1ピーク値は急性期心エコーによる壁運動スコア($r=0.60$)と、第2ピーク値は慢性期の左室駆出率($r=-0.84$)および TI-SPECT 欠損スコア($r=0.78$)と良好な相関を示した⁵⁾。すなわち、第1ピーク値は虚血によるリスク領域(risk area)の拡がりを、第2ピーク値は梗塞サイズ(infarct area)、および梗塞後の心機能を推定する指標として有用であることが示唆された。さらに、前壁梗塞症例でトロポニン T の第1ピーク値(発症12~18時間後)と第2ピーク値(96時間後)の比(2nd/1st peak ratio)は、心電図の nQ_{1w}/nST -elevation index (1週間後の異常 Q 波出現誘導数/発症時の ST 上昇誘導数)と有意の正相関を示し(図4)、2nd/1st peak ratio は梗塞領域/リスク領域(infarct area/risk area) : 心筋救出(myocardial salvage)効果を評価する指標として有用であるものと解釈された⁵⁾。

● 非 ST 上昇型の場合

血栓が完全閉塞性でないか一過性の場合には、非 ST 上昇型の心電図変化を示す。従来の診断基準では、peak CK

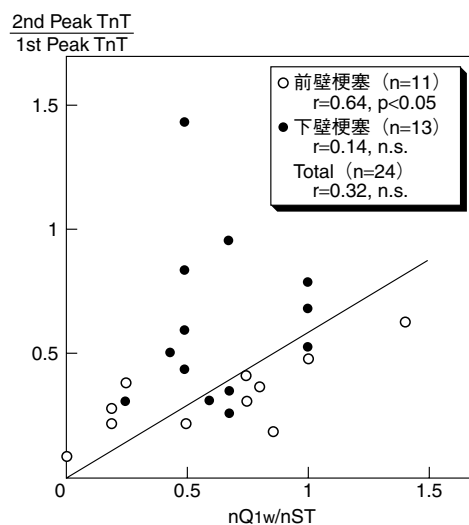


図4 トロポニン T 2nd peak/1st peak 比と nQ_{1w}/nST 比(文献5より引用)

が正常上限値の2倍以上の場合には非 ST 上昇型梗塞、2倍未満であれば不安定狭心症と診断されていた。しかし、不安定狭心症の心筋組織学的研究により、責任冠動脈灌流心筋の末梢領域に巣状の心筋細胞壊死が観察されており、これらは反復する微小塞栓によるものと考えられ、従来の CK, CK-MB 測定では診断されなかった。不安定狭心症で他のマーカーでは心筋壊死を認めない症例の約 30%で、発症早期にトロポニン T の上昇が認められ、これを微小心筋傷害(MMD: minor myocardial damage)と表現する。

われわれは、CCU に収容した Braunwald 分類クラス IIIB 重症不安定狭心症 22 症例を対象として、血中トロポニン T, CK-MB, ミオグロビン, ミオシン軽鎖 I について検討したところ、それぞれ 64, 23, 73, 27%の症例で異常高値を認めた^{5,8)}。心事故(急性心筋梗塞, 緊急冠動脈イ

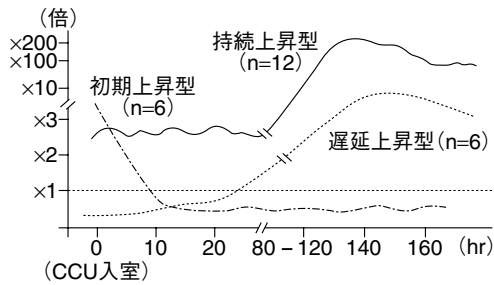


図5 不安定狭心症のトロポニンT検出症例における血中遊出動態(文献6より引用)
n=24/35, class III B: 32, class IB: 2

ンターベンション)の早期予知について分析すると、トロポニンTの上昇は、心事故の予測に極めて有用であることが明らかにされた^{5,8)}。このような微小心筋傷害(MMD)を合併する不安定狭心症で、経時的に各種マーカーの遊出動態を分析すると、トロポニンTの遊出動態は、a)初期上昇型、b)遅延上昇型、c)持続上昇型の3パターンに分類され(図5)、a)では冠動脈スパズムの関与が、b)では比較的风险領域の小さい梗塞が、c)では重症多枝病変による大梗塞への進展を反映するものと解釈された⁵⁾。

3)心臓型脂肪酸結合蛋白(H-FABP)

H-FABPは心筋細胞質に比較的豊富に存在する分子量15 kDの小分子蛋白であり、遊離脂肪酸の細胞内輸送に関与する低分子可溶性蛋白である。心筋虚血に伴う心筋細胞傷害時にCKやCK-MBに先駆けて発症1~2時間以内に速やかに血中へ逸脱し、5~10時間でピークに達し、ミオグロビンと同様の鋭敏な遊出動態を示す。Sandwich ELISA法により定量測定され、急性心筋梗塞の診断カットオフ値として6.2 ng/mlが提示されている。ミオグロビンに比し感度・特異度が高く、特に、発症2~4時間以内の超急性期の除外診断(陰性であれば急性心筋梗塞除外、低リスク)に有用である⁹⁾。さらに、H-FABPの遊出動態を経時的分析することにより、梗塞サイズ(peak値)、再灌流に伴うwash-out現象、梗塞進展、再発作などの評価が可能である。

c. 心筋ストレスマーカー：BNP(B-type natriuretic peptide)、NT-proBNP(N-terminal pro-BNP)

心不全の重症化とともに、心室におけるproBNP(pro B-type natriuretic peptide)合成とその分解活性体BNPおよび非活性体NT-proBNPの血中への放出が上昇し、血中BNPおよびNT-proBNP濃度は高値を示し、心不全症例の重症度指標、予後規定因子として重要であることはよく知られている。心筋におけるproBNP合成は、左室拡張末期圧上昇、拡張末期容積増大、左室駆出率低下、左室肥大などにより亢進する¹⁰⁾。

急性冠症候群におけるBNP、NT-proBNP上昇は、虚血による左室拡張末期圧上昇、そして心筋虚血ストレス自体から生じるものと考えられ、心筋梗塞の有無によらず心筋

虚血の範囲と程度を反映する。Omlandらは、急性心筋梗塞発症後1~7日におけるBNP値の上昇は左室収縮不全、心不全、死亡のリスクを予測するものであり、左室駆出率(LVEF)以上に強力な予後予測因子であることを報告した¹¹⁾。さらにTIMI-16 trialのsub-studyにおいて、急性冠症候群発症40時間後のBNP値が高値である症例は10か月間の死亡率、心不全発症のリスクが高いことが示され、なおかつBNP値は独立した予後予測因子であることが明らかにされた¹²⁻¹⁴⁾。さらにOmlandらは、急性冠症候群発症3日後のNT-proBNPを測定し、ST上昇型心筋梗塞204例、非ST上昇型心筋梗塞220例、不安定狭心症185例を51か月間フォローアップしたところBNP値は独立した予後予測因子であることを示し、Killip分類、LVEF、年齢を統計的に補正した後もBNP値は予後予測因子として独立して関連がある(危険率2.4)ことなどを報告している¹⁵⁾。TACTICS-TIMI 18では、非ST上昇型急性冠症候群で急性期にBNP 80 pg/mlを越える群では、初期7日間(2.5% vs 0.7%)、6か月後でも(8.4% vs 1.8%)有意に高い死亡率を示し、トロポニンI陰性でBNP高値群では30日間の死亡または急性心筋梗塞の頻度は7.5%であったのに対して、トロポニンI陰性BNP低値群では2.0%にとどまった¹⁶⁾。

われわれは、急性冠症候群において、非ST上昇型はST上昇型に比べ、CK-MBやトロポニンTなどの心筋壊死マーカーが低値であるにもかかわらず、NT-proBNPは発症3時間以内の超急性期に著しい高値を示すことを示した(図6)¹⁷⁾。これは、非ST上昇型の方が生存心筋に対する虚血ストレスが大であることを示唆し、その病態として、心筋虚血が心内膜下広範散在性であり、非壊死・虚血領域が広範であること、虚血ストレスの時間的反复・蓄積性、遷延性などの可能性が考えられる。

2. 気絶心筋(stunned myocardium)

冠動脈を閉塞すると、心筋虚血により収縮性が低下し壁運動障害を生じるが、比較的短時間で再灌流すると心筋壊死に陥らないが収縮性が低下した状態が遷延し、機能回復に数時間~数日を要する遷延性虚血再開通後心機能障害が観察される。これをBraunwaldはstunned myocardiumと表現した。臨床的には、急性心筋梗塞再灌流療法後、不安定狭心症や異形狭心症発作後、冠血管形成術後、人工心肺離脱後などに観察される。その機序としてCa過負荷、フリーラジカルなどによる障害があげられる。再灌流による一過性のCa過負荷は中性プロテアーゼを活性化し、細胞膜、細胞骨格を障害し、収縮蛋白のCa感受性低下と収縮性の低下をきたす。心筋代謝・機能評価による病態の解析が主であり、血液生化学バイオマーカーによる評価は今後の課題である。

3. 急性肺水腫と動的虚血性僧帽弁逆流

急性肺水腫を発症した左室収縮能障害症例では、安静時には同等の心機能(血圧、心拍数、駆出率、左室容量、僧

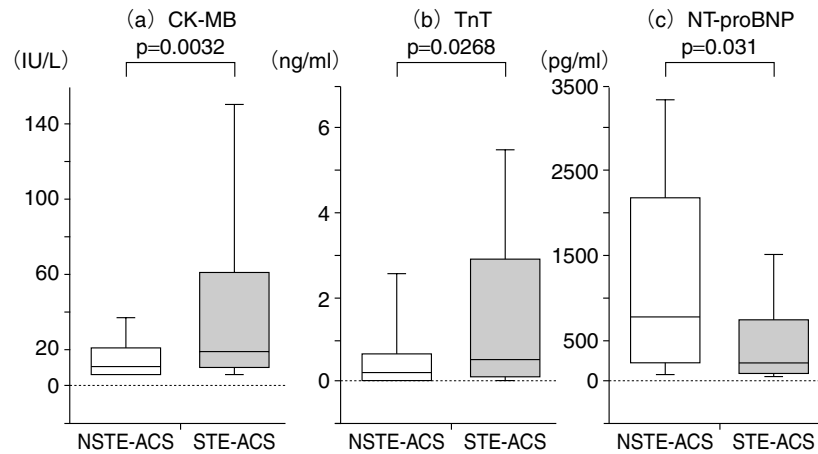


図6 ST上昇型と非ST上昇型における心筋傷害・壊死マーカーと心筋ストレスマーカー遊出動態の差異(文献17より引用)

帽弁逆流量など)であっても、急性肺水腫を発症しない症例に比べ、動的負荷時の僧帽弁逆流量、有効弁口面積、右房・右室圧格差の増大が著しいことが報告され、急性肺水腫の発症機序は、虚血性僧帽弁逆流の動的変化と、その結果生じる肺動脈圧の上昇に関連していることが示されている¹⁸⁾。ANP, BNP, トロポニン T などの遊出動態による解析が期待される。

III. 慢性虚血性心機能障害

1. 左室リモデリングとバイオマーカー

心筋梗塞後における急性期の梗塞部の拡張・菲薄化(infarct expansion: 心筋細胞の slippage, disruption, 壊死組織内の組織消失による)と非梗塞部の遠心性肥大などによる左室容量拡大にいたる一連の過程を左室リモデリングといい、心筋組織に発現する局所レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系が重要な役割を果たしている。左室リモデリングに関与する因子として、梗塞サイズ(大ほど著明)、左室負荷(特に急性期高血圧および慢性的容量負荷で著明)、梗塞責任動脈の開存性(閉塞、高度狭窄で)、梗塞部位(前壁、心尖部で著明)などが挙げられる。近年の大規模臨床試験により、ACE 阻害薬、アンジオテンシン拮抗薬、アルドステロン拮抗薬、β 遮断薬などが左室リモデリングの抑制と心不全発症予防に有効である成績が示されている。

心筋リモデリング・マーカーとして循環血中の matrix metalloproteinases (MMPs) や tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) の血中動態を分析した研究成績が注目される。Framingham Heart Study では、血中 MMP-9 濃度は心エコーにおける左室拡張終期内径、壁厚、左室重量の増大と相関することが示されている¹⁹⁾。また、拡張型心筋症の発症過程において心筋内の MMPs (MMP-9, MMP-3) の発現が亢進していることが知られている。心筋梗塞後リモデリングにおけるこれらのマーカーの動態に関

する分析が注目される^{20,21)}。また、マトリックス・リモデリングの過程では、type III procollagen が type III collagen と N 末端 peptide (PIIINP) に分解されるので、血中 PIIINP 濃度はリモデリングを反映する臨床指標である。細胞外マトリックス glycoprotein である テネーシン-C に関する報告も注目される。Sato らは急性心筋梗塞後の テネーシン-C 遊出動態を分析し、入院時の テネーシン-C 濃度は発症 5 日後のピーク値として上昇し、テネーシン-C >848 ng/ml が左室リモデリング(拡張終期容量の 20% 以上の増加)を予測し、>92.8 ng/ml が心事故発症を予測する値であることを報告している²²⁾。

2. 虚血性心筋症

冠動脈重症多枝病変にもとづく慢性心筋虚血により、広範な心筋傷害を生じ、著明な心拡大とび慢性の収縮性の低下をきたす病態である。心筋生検では、拡張型心筋症に比べ線維化が多く、心筋細胞肥大が少ない特徴を示し、治療抵抗性で予後が不良である。血管新生療法、心筋再生治療のターゲットとして期待されている。BNP の上昇のみならずトロポニン T が持続的に遊出される場合には、潜在性心筋傷害が進行していることが推測され、虚血からの回避と心筋保護に留意すべきである²⁾。

3. 冬眠心筋 (hibernating myocardium)

臨床的に高度狭窄病変を伴う冠動脈に灌流されている心筋の収縮性は持続的に低下しており、狭窄の解除により速やかに回復(冠動脈バイパス術後など)する病態をいい、一種の適応反応(酸素供給減少と需要抑制)とみなされる。

4. 拡張能障害(拡張不全)

心不全症例の 20~50% は収縮能がほぼ正常 (LVEF >40~50%) であり、拡張能障害による心不全が少なくないこと、そして高齢、女性 (>男性)、左室肥大、心筋虚血、糖尿病などが拡張不全のリスクファクターであることが示されている。拡張能障害による心不全例の死亡率は年間 4.2~28% と報告され、身体活動指標や心不全悪化による

再入院などの長期予後は収縮能障害の場合と同等に不良である。心臓カテーテル法と心臓超音波検査法により、拡張不全の発症機序は、主に心室弛緩(等容期左室圧下降時定数 τ)の延長と、受動的左室充満障害(拡張期左室圧容積曲線の左上方シフト)によるものであることが明らかにされている。われわれは、心筋梗塞を除外した虚血性心疾患群は、高血圧性心疾患群、アドリアマイシン投与群に比べて、RI心プールスキャンにより評価した左室拡張能(peak filling rate, time to peak filling rate)の障害が著しいことを明らかにした²³⁾。上記を反映する成績と解釈される。かかる病態ではトロポニンTなどの心筋傷害マーカーの上昇を認めることは少なく、臨床的にはBNPの経時変化から拡張能障害を分析することが多い。

文 献

- 1) 清野精彦, 高野照夫: 心筋生化学マーカーによる評価: multimarker strategy. 日内会誌 2004; **93**: 241-248
- 2) 清野精彦, 高野照夫, 説田浩一: 慢性心不全における潜在性心筋傷害(ongoing myocardial damage). 日内会誌 2004; **93**: 1473-1479
- 3) 清野精彦, 小川晃生, 山下照代, 藤田進彦, 緒方憲一: バイオマーカー: マルチバイオマーカーアプローチの構築. 日本臨床, 2006; **64**: 691-699
- 4) Vasan RS: Biomarkers of cardiovascular disease: molecular basis and practical considerations. Circulation 2006; **113**: 2335-2362
- 5) Seino Y, Tomita Y, Hoshino K, Setsuta K, Takano T, Hayakawa H: Pathophysiological analysis of serum troponin T release kinetics in evolving ischemic myocardial injury. Jpn Circ J 1996; **60**: 265-276
- 6) 清野精彦: 心筋生化学マーカーによる梗塞サイズの評価. 日本臨床 2003; **61**(Suppl 5): 417-425
- 7) 清野精彦, 富田喜文, 星野公彦: 心筋トロポニンT定量. 心筋傷害と心筋血管マーカー, 清野精彦編著, メジカルビュー社, 東京, 2002, 94-107
- 8) Seino Y, Tomita Y, Takano T, Hayakawa H: Early identification of cardiac events with serum troponin T in patients with unstable angina. Lancet 1993; **342**: 1236-1237
- 9) Seino Y, Ogata K, Takano T, Ishii J, Hishida H, Morita H, Takeshita H, Takagi Y, Sugiyama H, Tanaka T, Kitaura Y: Use of whole blood rapid panel test for heart-type fatty acid-binding protein in patients with acute chest pain: comparison with rapid troponin T and myoglobin tests. Am J Med 2003; **115**: 185-190
- 10) Seino Y, Ogata A, Yamashita T, Fukushima M, Ogata K, Fukumoto H, Takano T: Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. Eur J Heart Fail 2004; **6**: 295-300
- 11) Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VV, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, Sundsfjord JA, Dickstein K: Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction. Comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. Circulation 1996; **93**: 1963-1969
- 12) Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, Buttmore RC, Lainchbury JG, Elliott JM, Ikram H, Crozier IG, Smyth DW: Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. Circulation 1998; **97**: 1921-1929
- 13) de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E: The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 2001; **345**: 1014-1021
- 14) Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B: N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. J Am Coll Cardiol 2002; **40**: 437-445
- 15) Omland T, Persson A, Ng L, O'Brien R, Karlsson T, Herlitz J, Hartford M, Caidahl K: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. Circulation 2002; **106**: 2913-2918
- 16) Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Gibson CM, Cannon CP, Braunwald E: Evaluation of B-type natriuretic peptide for risk assessment in unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: B-type natriuretic peptide and prognosis in TACTICS-TIMI 18. J Am Coll Cardiol 2003; **41**: 1264-1272
- 17) Ogawa A, Seino Y, Yamashita T, Ogata K, Takano T: Difference in elevation of N-terminal pro-BNP and conventional cardiac markers between patients with ST elevation versus non-ST elevation acute coronary syndrome. Circ J 2006; **70**: 1372-1378
- 18) Pierard LA, Lancellotti P: The role of ischemic mitral regurgitation in the pathogenesis of acute pulmonary edema. N Engl J Med 2004; **351**: 1627-1634
- 19) Sundstrom J, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sawyer DB, Siwik DA, Colucci WS, Sutherland P, Wilson PW, Vasan RS: Relations of plasma matrix metalloproteinase-9 to clinical cardiovascular risk factors and echocardiographic left ventricular measures: the Framingham Heart Study. Circulation 2004; **109**: 2850-2856
- 20) Ducharme A, Frantz S, Aikawa M, Rabkin E, Lindsey M, Rohde LE, Schoen FJ, Kelly RA, Werb Z, Libby P, Lee RT: Targeted deletion of matrix metalloproteinase-9 attenuates left ventricular enlargement and collagen accumulation after experimental myocardial infarction. J Clin Invest 2000; **106**: 55-62
- 21) Kameda K, Matsunaga T, Abe N, Hanada H, Ishizaka H, Ono H, Saitoh M, Fukui K, Fukuda I, Osanai T, Okumura K: Correlation of oxidative stress with activity of matrix metalloproteinase in patients with coronary artery disease: possible role for left ventricular remodeling. Eur Heart J 2003; **24**: 2180-2185
- 22) Sato A, Aonuma K, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Isobe M, Kawase D, Kinoshita N, Yazaki Y, Hiroe M: Serum tenascin-C might be a novel predictor of left ventricular remodeling and prognosis after acute myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2006; **47**: 2319-2325
- 23) 清野精彦, 他: 心臓プローブ法による左室収縮, 拡張能の分析と早期心機能障害の検索. 呼吸と循環 1988; **36**: 57-63