

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4602078号
(P4602078)

(45) 発行日 平成22年12月22日(2010.12.22)

(24) 登録日 平成22年10月8日(2010.10.8)

(51) Int.Cl. F I
GO 1 N 33/53 (2006.01) GO 1 N 33/53 D

請求項の数 9 (全 10 頁)

(21) 出願番号	特願2004-520852 (P2004-520852)	(73) 特許権者	302044591
(86) (22) 出願日	平成15年7月11日(2003.7.11)		アレル・スウィツツアーランド・ゲゼルシ
(65) 公表番号	特表2005-532564 (P2005-532564A)		ヤフト・ミット・ベシユレンクテル・ハフ
(43) 公表日	平成17年10月27日(2005.10.27)		ツング
(86) 国際出願番号	PCT/GB2003/003011		スイス国、ツーク、ツエー・ハー 630
(87) 国際公開番号	W02004/008140		0、バーンホフシユトラーセ・28
(87) 国際公開日	平成16年1月22日(2004.1.22)	(74) 代理人	100062007
審査請求日	平成18年4月12日(2006.4.12)		弁理士 川口 義雄
(31) 優先権主張番号	0216191.7	(74) 代理人	100114188
(32) 優先日	平成14年7月11日(2002.7.11)		弁理士 小野 誠
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100103920
(31) 優先権主張番号	0216500.9		弁理士 大崎 勝真
(32) 優先日	平成14年7月16日(2002.7.16)	(74) 代理人	100124855
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 坪倉 道明

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒト心不全における血漿ウロテンシン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

血漿または間質液の試料中のウロテンシンのレベルを測定し、心不全が無いことを示す被験体の前記血漿または間質液中に一般的にみられる基準レベルと比較し、それによって高レベルのウロテンシンが心不全を示すように構成された、哺乳類被験体の心不全の診断のための装置。

【請求項 2】

ウロテンシンのレベルが免疫測定法を使用して決定される、請求項 1 に記載の装置。

【請求項 3】

心不全を示す少なくとも一つのさらなる標識を付加的に測定し、心不全が無いことを示す被験体の前記血漿または間質液中に一般的にみられる基準レベルと比較し、それによって高レベルの前記少なくとも一つのさらなる標識が心不全を示すように構成された、請求項 1 または 2 に記載の装置。

【請求項 4】

前記さらなる標識が NT - pro BNP または BNP である、請求項 3 に記載の装置。

【請求項 5】

前記さらなる標識のレベルが免疫測定法を使用して決定される、請求項 3 または 4 に記載の装置。

【請求項 6】

前記被験体がヒトである、請求項 1 から 5 のいずれか一項に記載の装置。

10

20

【請求項 7】

血漿または間質液中のウロテンシンおよび心不全を示す少なくとも一つのさらなる標識の一回測定またはある期間にわたる二回以上の測定を行なって標準モデルと比較することにより、ヒト被験体の心不全の疾病状態を分類する装置。

【請求項 8】

前記標準モデルが、被分析物のレベルを疾病状態に関連づけた標準モデルである、請求項 7 に記載の装置。

【請求項 9】

前記疾病状態が N Y H A 分類に従って決定される、請求項 7 または 8 に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、ヒトのような哺乳類被験体の心不全の診断のための方法に関する。特に、それは、体液の試料中のウロテンシンのレベルを測定するように構成された、そのような方法に関する。

【背景技術】

【0002】

心不全（左心室収縮機能障害）は死亡および発病の主要な原因である。その病態生理学は、カテコラミン、レニン-アンジオテンシン、エンドセリン、心房性および脳性ナトリウム利尿ペプチド系をはじめとする多くの神経ホルモン系の活性化が関与する。

20

【0003】

最近の研究は、硬骨類のホルモンとの相同性を持つウロテンシン II (UTN) と呼ばれる新規の心臓血管ペプチドの存在を明らかにした (エイムズら、Nature 1999; 16: 282 - 286)。この環状ウンデカペプチドはオーファン G タンパク質受容体 (GPR14) のリガンドであり、ペプチドおよび受容体は両方とも心筋、内皮、血管筋細胞、および神経系内に分布する (エイムズら、Nature 1999; 16: 282 - 286)。それはラットおよびサルの特定の血管床にとっては強力な血管収縮剤であるが (エイムズら、Nature 1999; 16: 282 - 286; ダグラスら、J Cardiovasc Pharmacol 2000; 36: S163 - 6)、腸間膜抵抗血管では血管拡張剤となる (ポトリルら、Br J Pharm 2000; 130: 1865 - 1870)。UTN に対する様々な血管の反応性には重要な種差がある。例えば、サルの血管は UTN によって強く血管収縮するが、ヒトの肺血管系および腸間膜抵抗血管は UTN によって強力に血管拡張し (ストラットら、Am J Physiol 2001; 280: H925 - 928)、ヒトの皮下抵抗血管は UTN に反応性を示さない (ヒリアーら、Circulation 2001; 103: 1378 - 1381)。UTN による血管平滑筋の慢性刺激は、肥大性応答を導く (ワタナベら、J Hypertens 2001; 19: 2191 - 2196)。心筋に対する直接の影響は、おそらく冠血管収縮の結果生じる心筋抑制を持つサルで示唆された (エイムズら、Nature 1999; 16: 282 - 286) が、ヒトの心筋では、陽性変力作用が示された (ラッセルら、Br J Pharm 2001; 132: 5 - 9)。さらに、コラーゲン沈積の増加を含む肥大効果が記述されており、心不全の心室リモデリングにおける UTN の役割の可能性が示唆された (ゾウら、FEBS Lett 2001; 508: 57 - 60; ツァニディスら、Eur Heart J 2000; 21: 72)。UTN は、より原始的な表現型への復帰により心不全で予想される変化、心筋細胞の心房性および脳性ナトリウム利尿ペプチドの発現の増加 (ゾウら、FEBS Lett 2001; 508: 57 - 60) を導いた。ダグラスらによる最近の研究 (ダグラスら、Lancet 2002; 359: 1990 - 1997) は、病気の早期段階でさえ心不全患者の心筋における UTN およびその受容体の両方の発現の増加を実証した。UTN は心臓内の心筋細胞、血管平滑筋細胞、内皮および炎症細胞に存在した。心不全におけるウロテンシンの推定上の役割に関して、リモデリングの前のヒトにおける初期陽性変力および血管拡張剤効果

30

40

50

は代償的であり、線維化の増大はますます不適応性応答を導くようになる。

【発明の開示】

【0004】

第一態様では、本発明は、体液の試料中のウロテンシンのレベルを測定し、心不全が無いことを示す被験体の前記体液中に一般的にみられる基準レベルと比較し、それによって高レベルのウロテンシンが心不全の徴候を示すように構成された、哺乳類被験体の心不全の診断方法を提供する。

【0005】

N末端前脳性ナトリウム利尿ペプチド(N T - p r o B N P)または脳性ナトリウム利尿ペプチド(B N P)のような、心不全を示す少なくとも一つのさらなる標識のレベルを付加的に測定し、心不全が無いことを示す哺乳類被験体の体液に一般的にみられる基準レベルと比較し、それによって高レベルの少なくとも一つのさらなる標識が心不全を示すことができる。

10

【0006】

ウロテンシンまたはさらなる標識のレベルは免疫測定法を使用することによって決定することができる、体液は血漿または間質液とすることができる。

【0007】

一実施形態では、本発明の方法は、ヒト被験体の心不全の診断用である。

【0008】

第二態様では、本発明は、第一態様の方法を組み込んだ、体液の試料中のウロテンシンの検出のための免疫測定法を提供する。

20

【0009】

第三態様では、本発明は、ウロテンシンおよび心不全を示す少なくとも一つのさらなる標識の一回測定またはある期間にわたる二回以上の測定を行なって標準モデルと比較することにより、ヒト被験体の心疾患の重症度を追跡して病期分類する方法を提供する。

【0010】

標準モデルは、被分析物のレベル対病状の標準モデルとすることができ、病期分析はニューヨーク心臓協会(N Y H A)分類に従って決定することができる。これは次の四段階分類である。

【0011】

- | | |
|------|---------------------|
| 分類 1 | 患者は労作レベルでのみ症状のみを示す。 |
| 分類 2 | 通常の労作で症状を示す。 |
| 分類 3 | 最小限の労作で症状を示す。 |
| 分類 4 | 静止時に症状を示す。 |

30

【0012】

本発明の発明者は、ヒト心不全(左心室収縮機能障害)のUTNの血漿レベルを調査し、それらをより確立されたN末端前脳性ナトリウム利尿ペプチド(N末端p r o B N P)の血漿上昇と比較した。血漿は、126名の心不全の患者および年齢と性別が一致する220名の健常者の対照から得た。N末端p r o B N PおよびUTNはイムノルミノメトリックアッセイ(i m m u n o l u m i n o m e t r i c a s s a y)によって測定した。N末端p r o B N PおよびUTNは両方とも心不全の患者の血漿で上昇し、かなりの相関性があった($r_s = 0.35$ 、 $P < 0.001$)。N末端p r o B N Pとは対照的に、血漿UTNとNYHA分類の関係は無かった。血漿N末端p r o B N Pは年齢および女性との明らかな関連性を示したが、血漿UTNにはそのような年齢依存変化は無く、健常な女性は男性に比べて低レベルであった。心不全の診断のための受診者動作特性曲線は、N末端p r o B N PおよびUTNについてそれぞれ0.90および0.86の領域を有した(両方とも $P < 0.001$)。血漿UTNはヒト心不全で上昇し、該疾患の病態生理学におけるこのペプチドの役割を示唆している。血漿UTNは、心不全におけるそのレベルが年齢、性別、またはNYHA分類に関係なく上昇するので、心不全の診断におけるN末端p r o B N Pの有用な代替物になり得る。

40

50

【 0 0 1 3 】

本発明では、ウロテンシン（および測定した場合、心疾患を示すさらなる標識）の測定レベルを、心不全が無いことを示す被験体の前記体液中に一般的にみられる基準レベルと比較する。これらの基準レベルは、心不全の無い被験体の人口調査から決定することができる。そのような被験体は年齢および/または性別を一致させることができる。

【 0 0 1 4 】

先に示した通り、さらなる標識はN末端 p r o B N P とすることができる。代替的に、または付加的に、B N P のレベルを測定することができる。左心室の心筋細胞からの貯蔵 p r o B N P （二つの循環形態つまり B N P （活性ペプチド）およびN末端 B N P （N T - p r o B N P 、不活性ペプチド）の無傷の前駆体）の放出、および B N P の生産の増加は、心筋の伸張、心筋の緊張、および心筋の損傷によって誘発される。

10

【 0 0 1 5 】

ウロテンシンのレベルを測定する体液は血漿または間質液とすることができるが、他の体液源、例えば全血、血清、または尿を使用することもできる。

【 0 0 1 6 】

本発明で測定する標識は、免疫測定法を使用して検出することができる。一実施形態では、免疫測定法は、検査対象の被験体からの試料を、標識が存在する場合に免疫特異的な結合が発生できるような条件下で適切な抗体に接触させ、抗体による免疫特異的な結合の量を検出または測定することによって実行される。ウェスタンブロット、放射性免疫測定法、E L I S A （酵素結合免疫吸着測定法）、「サンドイッチ」免疫測定法、免疫沈降測定法、沈降素反応、ゲル拡散沈降素反応、免疫拡散測定法、凝集測定法、補体結合測定法、免疫放射線測定法、蛍光免疫測定法、およびタンパク質 A 免疫測定法のような技法を使用する競合または非競合測定システムをはじめ、それらに限らず、任意の適切な免疫測定法を使用することができる。

20

【 0 0 1 7 】

例えば、標識は二段階サンドイッチ測定法によって流体試料中で検出することができる。第一段階で、捕獲試薬（例えば抗標識抗体）を使用して標識を捕獲する。捕獲試薬は任意選択的に固相上に固定することができる。第二段階で、直接または間接的に標識化された検出試薬を使用して、捕獲された標識を検出する。一実施形態では、検出試薬は抗体である。別の実施形態では、検出試薬はレクチンである。

30

【 0 0 1 8 】

本発明はまた、本発明の第一態様の方法を組み込むことができる、ウロテンシン検出用の免疫測定法、キット、または装置をも提供する。そのような免疫測定キットまたは装置は、ウロテンシンに特異的に結合する抗体、および任意選択的に心不全のさらなる標識を結合する抗体を含むことができる。加えて、そのような免疫測定法は任意選択的に、次のうちの一つまたはそれ以上を含むことができる。（1）心不全の診断のために免疫測定法、キットまたは装置を使用するための説明書、（2）抗体の標識結合パートナー、（3）抗体または各抗体を固定する固相（試薬ストリップなど）、および（4）診断、予後、または治療上の使用またはそれらの任意の組合せに対する規制当局の認可を示すラベルまたは挿入物。抗体または各抗体の標識結合パートナーが提供されない場合、抗体または各抗体自体に検出可能な標識、例えば化学発光性、酵素的、蛍光性、または放射性成分を付けることができる。

40

【 0 0 1 9 】

本書で使用する用語「抗体」とは、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、つまり抗原を特異的に結合する抗原結合部位を含む分子を指す。本発明で有用な免疫グロブリン分子は、任意のクラス（例えば I g G 、 I g E 、 I g M 、 I g D 、 および I g A ）またはサブクラスの免疫グロブリン分子とすることができる。抗体はポリクローナル、モノクローナル、二重特異性、ヒト化およびキメラ抗体、単鎖抗体、F a b フラグメントおよび F (a b ') フラグメント、F a b 発現ライブラリによって作製されたフラグメント、抗イディオタイプ（抗 I d ）抗体、および上記のいずれかのエピ

50

トープ結合フラグメントを含むが、それらに限定されない。

【0020】

本発明は、体液の試料中の心不全を示す少なくとも第一標識および/またはウロテンシンのレベルを測定して、心不全が無いことを示す哺乳類被験体の前記体液中に一般的にみられる基準レベルと比較し、よって少なくとも一つの第一標識および/またはウロテンシンのレベルの上昇が心不全を示すように構成された、哺乳類被験体の心不全の診断のための方法を提供する。本発明はまた、少なくとも第一標識およびウロテンシンの一回測定またはある期間にわたる二回以上の測定を行なって標準モデルと比較することにより、ヒト被験体の心疾患の重症度を追跡して病期分類する方法をも提供する。

【0021】

本発明の各態様の好適な特長は、必要な変更を加えて他の態様の各々にも当てはまる。本書で示した先行技術の文書は、法律が許す範囲で最大限に本書に組み込む。

【0022】

以下の非限定実施例で、添付の図面を参照しながら本発明をさらに詳しく説明する。

【発明を実施するための最良の形態】

【0023】

方法

健常な対照および心不全の患者からの血漿試料

心不全の患者は、レスター王立病院診療室および病棟から募集した。全員が心不全の臨床診断を受けており、45%未満の駆出分画率が心エコー検査により確認された。健常な対照は年齢および性別がこれらの患者と一致し、薬物治療中ではなく、55%を超える駆出分画率が心エコー検査により確認された。患者の特性を表1に報告する。

【0024】

15分間のベッド安静後に静脈穿刺により10mlの血液を得て、EDTAおよびアプロチニンを含む氷冷試験管内で混合した。遠心分離に従って回収された血漿は、測定まで-70℃で保管された。

【0025】

N末端proBNPの測定

N末端proBNPの測定は、カールによって記載された非競合N末端proBNP測定法に基づいた(カールら、Scand J Clin Lab Invest Suppl 1999; 230: 177-181)。ウサギのポリクローナル抗体をヒトN末端proBNPのN末端(アミノ酸1-12)およびC末端(アミノ酸65-76)に産生させた。

【0026】

血清からのIgGをタンパク質Aセファロースカラム上で精製した。C末端特異的抗体(各ELISAプレートウェルに100μL中0.5μg)は捕獲抗体として働いた。N末端抗体はアフィニティ精製し、ビオチン化した。試料またはN-BNP標準のアリコート(20μL)は、C末端抗体被覆ウェル内でビオチン化された抗体と共に4℃で24時間インキュベートした。洗浄後、メチルアクリジニウムエステルで標識したストレプトアビジン(ストレプトアビジンMAE、 5×10^6 相対光単位/ml)(Hart & Taaffe, J Immunol Methods 1987; 101: 91-86)を各ウェルに添加した。プレートを前述の通りダイナテック社のMLX照度計で読み取った(ヒューら、Clin Sci 1999; 96: 373-380)。検出の下限は非抽出血漿の5.7fmol/mlであった。測定内および測定間の変動係数はそれぞれ2.3%および4.8%で許容されるものであった。ANP、BNPまたはCNPの交差反応性は無かった。

【0027】

ウロテンシンIIの測定

環状形態のUTNに特異的な抗体は、カリフォルニア州ベルモントのフェニックス・ファーマシューティカルズ社から入手した。逆相HPLCで精製されたビオチン化UTNを

10

20

30

40

50

トレーサとして使用した。血漿の C_{18} 抽出物を使用する競合測定法を利用し、50 ng の抗体を抽出物または標準（1 ウェル当たり 1 から 2000 fmol の範囲）と共に、100 μ l のアッセイ緩衝液中（12 に記載するとおり）でインキュベートした。4 で 24 時間インキュベートした後、ビオチン化 UTN とレーサを添加した（1 ウェル当たり 250 fmol）。抗ウサギ IgG（1 ウェル当たり 100 ng）を被覆した ELISA プレートで免疫沈降物を回収した。洗浄しストレプトアビジン MAE とインキュベートした後、上述したように化学発光を誘発させた。測定内および測定間の変動係数はそれぞれ 2.3 および 8.1% であり、BNP または N 末端 proBNP に対する反応性は無かった。検出の下限は 3.1 fmol/ml であった。

【0028】

統計分析

SPSSバージョン11で統計分析を実行した。データは中央値 [範囲] として提示される。比較はクルスカル-ウォリス分散分析によって行ない、受診者動作特性 (ROC) 曲線を描画 (プロット) した。相関分析はスピアマンのロー (r_s) を使用した。 $P < 0.05$ の値が統計的に有意であるとみなされた。

【0029】

結果

表1は、年齢および性別がよく一致する健常者および心不全患者の特性を示す。予想どおり、N末端 proBNP は心不全患者で有意に上昇した。健常者の母集団では、N末端 proBNP は加齢に対し正の相関があり ($r_s = 0.41$, $P < 0.001$)、女性は男性より高レベルであった ($P < 0.001$ 、表1)。N末端 proBNP は、NYHA 分類が高くなるにつれて増加した (図1a、クルスカル-ウォリス試験により $P < 0.001$)。血漿 UTN もまた心不全患者で上昇した (表1) が、年齢との相関は無かった。N末端 proBNP とは対照的に、女性のレベルは男性に比較して低かった ($P < 0.001$ 、表1)。血漿 UTN は、NYHA 分類が高くなることによって影響されなかった (図1b)。N末端 proBNP および UTN は両方とも、性別に関係なく、心不全患者で上昇した (全ての比較に対し、 $P < 0.001$)。N末端 proBNP および UTN もまたやや相関性があった ($r_s = 0.35$, $P < 0.001$)。

【0030】

心不全患者では、血漿 UTN レベルは利尿薬、ベータ遮断薬、または ACE 遮断薬の使用に依存しなかった。両方のペプチドの心不全の検出の ROC 曲線は、N末端 proBNP および UTN についてそれぞれ 0.90 および 0.86 の領域を明らかにした (診断基準線に比較して $P < 0.001$)。

【0031】

SPSS で単変量一般線形モデル手順を使用し、共変量として年齢を、かつ因子として性別および NYHA 分類を入力すると、心不全患者の N末端 proBNP の対数正規化レベルの分析から、年齢、性別、および NYHA 分類 (それぞれ $P < 0.034$ 、 0.002 、および 0.001) を有意の予測変数とするモデルの場合、 0.446 の r^2 が明らかになった。これらの因子のいずれも UTN の予測変数とは識別されなかった ($r^2 = 0.058$)。したがって、心不全患者の UTN レベルは年齢、性別、または NYHA 分類に関係なく上昇する。

【0032】

図1a および 1b の比較から、血漿 UTN の測定と血漿 NT-proBNP のそれを組み合わせると、NT-proBNP 単独の測定より、心不全に診断に関して多くの情報を産出することができる。つまり、NT-proBNP のレベルのみは、NYHA 分類 3 への進行後によりやく上昇し始めるが、血漿 UTN レベルは、1 を超える NYHA 分類の患者で上昇することが示されている。したがって、これらの二つの標識の測定は、心不全の早期段階の識別を導くことができる。

【0033】

表1. 患者の特性。中央値 [範囲] を報告され、P 値はクルスカル-ウォリスまたはマ

10

20

30

40

50

ン・ホイットニー試験を使用して計算した（健常者と心不全患者の比較）。

【0034】

【表1】

	健常者の対照	心不全患者	P 値
人数	220(78(35%)女性)	126(37(29%)女性)	性別の言及無し
年齢(歳)	61.3 [26~80.6]	63 [20~87]	言及無し
薬物治療	無し		
利尿薬		98	
β 遮断薬		47	
ACE 阻害薬		99	
病因論			
虚血性心筋症		83	
拡張型心筋症		32	
高血圧心筋症		7	
弁膜症		4	
NT proBNP レベル			
全体	21.4 [5.7~991.9]	657 [6~29368]	0.001
男性	12.5 [5.7~631.2]	464 [6~25182]	0.001
女性	47.7 [5.7~991.9]	3127 [104~29368]	0.001
UTN レベル			
全体	6.6 [3.1~42.6]	22.1 [3.1~49.2]	0.001
男性	7.2 [3.1~42.6]	22.4 [3.1~46.7]	0.001
女性	4.6 [3.1~17.4]	20.6 [3.1~49.2]	0.001

【0035】

この研究は血漿中のUTNおよびNT-proBNPのレベルを検討したが、他の体液源、つまり全血、血清、間質液、または尿の分析も考えられる。さらに、BNPもまた血漿中にNT-proBNPと共に発現するので、NT-proBNPの代わりにBNPを血漿UTNと一緒に監視して、心不全の診断に関する同様の情報を産出することができる

【0036】

考察

この研究は、以前に発表されたN末端proBNPレベルの上昇に関連して（ハントラ、Clin Endocrinol 1997; 47: 287-296; ヒューら、Clin Sci 1999; 96: 373-380）、血漿UTNレベルが心不全の患者で非常に顕著に上昇することを初めて実証するものである。したがって、心不全患者のヒト心筋におけるUTNの発現の増加（ダグラスら、Lancet 2002; 359: 1990-1997）は、血漿にも反映される。血漿N末端proBNPは年齢によりかつ女性で上昇するが、UTNの場合、そのような年齢傾向は健常な母集団では明白ではない。ペプチド測定におけるこれらの年齢および性別の相違は、この研究で行なわれたように、年齢および性別の両方を患者と健常者対照とを一致させる重要性を際立たせる。二つの血漿ペプチドの相関関係は、UTNが心筋のBNPの発現を増大させるというin vitro観察（ゾウら、FEBS Lett 2001; 508: 57-60）と非常によく一致する。レベルがNYHA分類と共に上昇するN末端proBNPとは対照的に、UTNレベルはNYHA分類1の患者で上昇し、より重症な疾患に対しそれ以上変化しなかった。これが疾患の重症度によるクリアランス速度の相違を反映しているか否かは、依然として調査中である。心不全の検出のためのUTNのROC曲線の下領域は、N末端proBNPのそれに匹敵し、心不全の正確な診断における該ペプチドの用途が示唆される。

心不全の診断にとってのUTNの特に有用な特長は、それが患者の年齢、性別、およびNYHA分類などの因子に依存しないことである。対照的に、N末端proBNPはこれらの全ての変数によって非常に大きく影響される。

【0037】

血漿中のUTNの源は現在不明であるが、心筋細胞、内皮、血管筋細胞、および炎症細胞中の発現の増加が実証されているので、起源は心血管であり得る(ダグラスら、Lancet 2002; 359:1990-1997)。この証拠と併せて検討すると、我々のデータは、UTN系が心不全の病態生理学に参与している可能性があることを示唆している。現在、活性の増加が心室機能不全の原因または影響であるかどうかは不明瞭である。

10

【0038】

この新しい心血管ペプチドの心不全病態生理学における関与は、将来適切な受容体作用薬または拮抗薬により調節することができる付加的ホルモン系を示唆している。心不全の診断試験としてのその使用は近い将来ありえる。

【図面の簡単な説明】

【0039】

【図1a】NYHA分類による血漿NT-proBNPを示すグラフ。

【図1b】NYHA分類による血漿UTNを示すグラフ。

【図2a】心不全の診断におけるNT-proBNPの受診者動作曲線(ROC)。

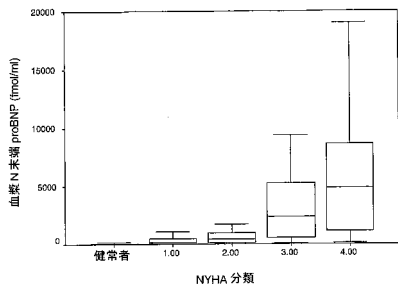
【図2b】心不全の診断におけるUTNの受診者動作曲線(ROC)。

20

【図3】心不全の診断におけるN末端proBNPとUTNの組合せのROC曲線の予後指標。

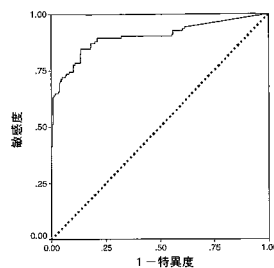
【図1a】

Figure 1a



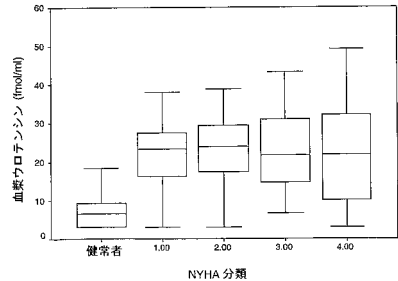
【図2a】

Figure 2a



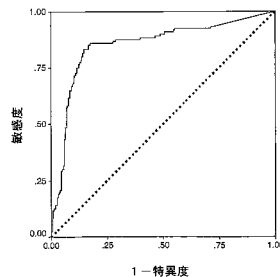
【図1b】

Figure 1b



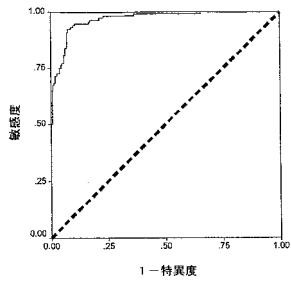
【図2b】

Figure 2b



【 図 3 】

Figure 3



フロントページの続き

(31)優先権主張番号 0216505.8

(32)優先日 平成14年7月17日(2002.7.17)

(33)優先権主張国 英国(GB)

(72)発明者 ング, レオン

イギリス国、レスター・エル・イー・１・７・エル・エツクス、クリニカル・サイエンス・ビルディング、デパートメント・オブ・メディスン・アンド・セラピューティクス、ユニバーシテイ・オブ・レスター

審査官 赤坂 祐樹

(56)参考文献 特表2002-500045(JP, A)

国際公開第00/045176(WO, A1)

LANCET, 2002年 6月 8日, VOL.359, P.1990-1997

CLIN.CHEM., 2002年 6月, VOL.48, NO.6 SUPPL., P.A96, C-72

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 33/53-33/68

专利名称(译)	血浆尿嘧啶在人类心力衰竭中的作用		
公开(公告)号	JP4602078B2	公开(公告)日	2010-12-22
申请号	JP2004520852	申请日	2003-07-11
[标]申请(专利权)人(译)	因弗因斯医药瑞士股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	因弗内斯Medeikaru Sul的德国之旅土地Gezerushiyafuto-Mitsuto-Beshiyurenkuteru-有限公司		
当前申请(专利权)人(译)	等位基因Sul的德国之旅土地Gezerushiyafuto-Mitsuto-Beshiyurenkuteru-有限公司		
[标]发明人	ングレオン		
发明人	ング,レオン		
IPC分类号	G01N33/53 C07K16/26 G01N33/68		
CPC分类号	G01N33/6893 C07K16/26 G01N2333/5751		
FI分类号	G01N33/53.D		
代理人(译)	小野 诚 Masarushin大崎		
优先权	2002016191 2002-07-11 GB 2002016500 2002-07-16 GB 2002016505 2002-07-17 GB		
其他公开文献	JP2005532564A		
外部链接	Espacenet		

摘要(译)

本发明提供了诊断哺乳动物受试者心力衰竭的方法。测量受试者体液样品中尾加压素的水平，并比较受试者体液中常见的参考水平，表明没有心脏衰竭。高水平的尾加压素表示心力衰竭。

	健常者の対照	心不全患者	P 値
人数	220(78(35%)女性)	126(37(29%)女性)	性別の言及無し
年齢(歳)	61.3 [26~80.6]	63 [20~87]	言及無し
薬物治療	無し		
利尿薬		98	
β 遮断薬		47	
ACE 阻害薬		99	
病因論			
虚血性心筋症		83	
拡張型心筋症		32	
高血圧心筋症		7	
弁膜症		4	
NT proBNP $\mu\text{g/L}$			
全体	21.4 [5.7~991.9]	657 [6~29368]	0.001
男性	12.5 [5.7~631.2]	464 [6~25182]	0.001
女性	47.7 [5.7~991.9]	3127 [104~29368]	0.001
UTN $\mu\text{g/L}$			
全体	6.6 [3.1~42.6]	22.1 [3.1~49.2]	0.001
男性	7.2 [3.1~42.6]	22.4 [3.1~46.7]	0.001
女性	4.6 [3.1~17.4]	20.6 [3.1~49.2]	0.001