

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6450679号
(P6450679)

(45) 発行日 平成31年1月9日(2019.1.9)

(24) 登録日 平成30年12月14日(2018.12.14)

(51) Int. Cl. F I
GO 1 N 33/68 (2006.01) GO 1 N 33/68
GO 1 N 33/48 (2006.01) GO 1 N 33/48 Z

請求項の数 16 (全 38 頁)

(21) 出願番号	特願2015-528625 (P2015-528625)	(73) 特許権者	508317295
(86) (22) 出願日	平成25年8月21日 (2013. 8. 21)		クリティカル ケア ダイアグノスティクス インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2015-532715 (P2015-532715A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
(43) 公表日	平成27年11月12日 (2015. 11. 12)		109 サンディエゴ バンカー ヒル
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/056020		ストリート 3030 스위트 117
(87) 国際公開番号	W02014/031764		エイ
(87) 国際公開日	平成26年2月27日 (2014. 2. 27)	(74) 代理人	100102978
審査請求日	平成28年6月6日 (2016. 6. 6)		弁理士 清水 初志
(31) 優先権主張番号	61/691, 706	(74) 代理人	100102118
(32) 優先日	平成24年8月21日 (2012. 8. 21)		弁理士 春名 雅夫
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 マルチマーカーリスク層別化

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 以下のアルゴリズムのうちの1つを用いて、対象についてのマルチマーカー致死リスクスコアを決定する段階；

(1) 対象の年齢(AGE) + 対象における可溶性ST2のレベル(ST2) + 収縮期血圧の自然対数(ln_SBP) + 対象における心血管疾患の病歴(CAD) + 対象におけるN-末端プロ-脳性ナトリウム利尿ペプチドのレベルの自然対数(ln_NT-pro-BNP)；

(2) AGE + ST2 + ln_NTpro-BNP

(3) AGE + ST2 + 対象におけるトロポニンのレベル(トロポニン) + ニューヨーク心臓協会スコア(NYHA)

(4) AGE + ST2 + [トロポニンまたはNYHA]

(5) AGE + ST2 + [トロポニンおよび/またはNYHA] + ヘモグロビンのレベルの自然対数(ln_Hgb)

(6) AGE + ST2 + [トロポニンおよび/またはNYHA] + ln_Hgb + ln_SBP、および

(7) AGE + ST2 + [トロポニンおよび/またはNYHA] + ln_Hgb + ln_SBP + ln_NTpro-BNP、および

(b) 該マルチマーカー致死リスクスコアを基準マルチマーカー致死リスクスコアと比較する段階

を含む、対象についての1年以内の心血管障害に起因する致死のリスクを評価するための方法であって、

基準マルチマーカー致死リスクスコア以上であるマルチマーカー致死リスクスコアの存在により、該対象の1年以内の致死のリスクが増加していることが示される、方法。

【請求項 2】

前記リスクスコアが：

- (1) AGE + ST2 + In_SBP + CAD + In_NTpro-BNP、または、
- (2) AGE + ST2 + In_NTpro-BNP

を用いて決定される、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

可溶性ST2のレベルが測定され、可溶性ST2の閾値レベルと比較されて、該閾値レベル以上のレベルの存在が「1」とスコアを付けられ、該閾値レベル未満のレベルの存在が「0」とスコアを付けられる、請求項1に記載の方法。

10

【請求項 4】

前記可溶性ST2の閾値レベルが35 ng/mLまたは50ng/mLである、請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

アルゴリズム(1)または(2)が使用され、かつ可溶性ST2の閾値レベルが35ng/mlである、請求項4に記載の方法。

【請求項 6】

アルゴリズム(3)または(4)が使用され、かつ可溶性ST2の閾値レベルが50ng/mlである、請求項4に記載の方法。

【請求項 7】

対象が心不全と診断されている、請求項1に記載の方法。

20

【請求項 8】

基準マルチマーカー致死リスクスコアが、1年以内の死亡の低いリスクに対応するスコアを表す、請求項1に記載の方法。

【請求項 9】

サンプルが血清、血液、血漿、尿、または体組織を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

アルゴリズム(1)が使用される、請求項1に記載の方法。

【請求項 11】

アルゴリズム(2)が使用される、請求項1に記載の方法。

30

【請求項 12】

アルゴリズム(3)が使用される、請求項1に記載の方法。

【請求項 13】

アルゴリズム(4)が使用される、請求項1に記載の方法。

【請求項 14】

アルゴリズム(5)が使用される、請求項1に記載の方法。

【請求項 15】

アルゴリズム(6)が使用される、請求項1に記載の方法。

【請求項 16】

アルゴリズム(7)が使用される、請求項1に記載の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権主張

本出願は、2012年8月21日に出願された米国特許仮出願第61/691,706号に対する優先権を主張する。前記出願の全内容は参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

本発明は、バイオマーカー(例えば、ST2)と他の臨床パラメータ(例えば、年齢)の組み合わせを含む複数のマーカーに基づいて、心血管疾患、例えば心不全を有する対象において致死のリスクを予測するための方法に関する。

50

【背景技術】

【0003】

背景

心不全による致死のリスクを決定するための臨床評価は必ずしも容易ではない。対象を積極的に処置するかもしくは保存的に処置するか、または対象を入院患者として受け入れるかもしくは帰宅させるかの決断は、時に、個人の実際の状態についての医師の臨床評価または「直感」のみによって行われることがある。対象の致死の可能性を決定するための公式は、医師の情報に基づく処置決断能力を大いに高め、患者の治療を改善し、かつ全体的な医療費を低下させるであろう。リスク層別化のためのマルチマーカーアプローチは、一般的に、急性冠症候群を有する患者に対して提案されており、例えば、Sabatine et al., *Circulation* 105(15):1760-3 (2002) (非特許文献1)を参照されたい。主要有害心イベントのリスクを予測するための方法は、米国特許第8090562号(特許文献1)に記載されている。

10

【先行技術文献】

【特許文献】

【0004】

【特許文献1】米国特許第8090562号

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Sabatine et al., *Circulation* 105(15):1760-3 (2002)

20

【発明の概要】

【0006】

概要

本発明は、年齢および少なくとも1つの他のバイオマーカーのレベル、例えば、トロポニンもしくは脳性ナトリウム利尿ペプチドの不活性N末端断片(NT-pro-BNP)などのナトリウム利尿ペプチド(NP)のレベルなどの臨床パラメータと組み合わせた、バイオマーカー-ST2(インターロイキン1受容体様1(Interleukin 1 Receptor Like 1 (IL1RL-1))としても知られる)の血清レベルを含む、複数のマーカーが、特定の期間内、例えば30日、3もしくは6ヶ月、または1年以上(例えば、2、5または10年)の期間内のCVDによる致死の可能性を予測するために使用することができる、という発見に少なくとも部分的に基づいている。

30

【0007】

本明細書には、対象(例えば、心不全を有するかまたは心不全と診断された対象)についての特定の期間内(例えば、3ヶ月、6ヶ月、または1年以上(例えば、2、5または10年)の期間内)の致死のリスクを評価する方法が提供され、該方法は、

対象の年齢；対象における脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)のレベルの自然対数、対象におけるトロポニンのレベル、ニューヨーク心臓協会(NYHA)スコア、心血管疾患(CAD)の病歴、収縮期血圧の自然対数、腎機能の測定またはヘモグロビン(Hgb)のレベルの自然対数、および年齢のうちの1つ以上と組み合わせた、対象におけるST2のレベルに基づく、対象についてのマルチマーカー致死リスクスコアを決定する段階；ならびに、該マルチマーカー致死リスクスコアを基準マルチマーカー致死リスクスコアと比較する段階
を含み、ここで、基準マルチマーカー致死リスクスコア以上であるマルチマーカー致死リスクスコアの存在により、該対象の特定の期間内の致死のリスクが増加していることが示され、基準マルチマーカー致死リスクスコア未満であるマルチマーカー致死リスクスコアの存在により、該対象の特定の期間内(例えば、1年以内)の致死のリスクが減少していることが示される。

40

【0008】

いくつかの態様では、前記リスクスコアは以下のアルゴリズムのうちの1つを用いて決定される。

(1) 年齢 + ST2 + ln_SBP + CAD + ln_NTpro-BNP

(2) 年齢 + ST2 + ln_NTpro-BNP

50

- (3) 年齢 + ST2 + トロポニン + NYHA
- (4) 年齢 + ST2 + [トロポニンまたはNYHA]
- (5) 年齢 + ST2 + [トロポニンおよび/またはNYHA] + ln_Hgb
- (6) 年齢 + ST2 + [トロポニンおよび/またはNYHA] + ln_Hgb
- (7) 年齢 + ST2 + [トロポニンおよび/またはNYHA] + ln_Hgb + ln_SBP
- (8) 年齢 + ST2 + [トロポニンおよび/またはNYHA] + ln_Hgb + ln_SBP + ln_NTpro-BN

P

【0009】

いくつかの態様では、ST2のレベルを測定して、閾値と比較し、閾値以上のレベルの存在は「1」とスコアを付けられ、閾値未満のレベルの存在は「0」とスコアを付けられる。いくつかの態様では、ST2の閾値レベルは35または50ng/mLである。いくつかの態様では、アルゴリズム(1)または(2)が使用され、かつST2の閾値レベルが35ng/mLである。いくつかの態様では、アルゴリズム(3)または(4)が使用され、かつST2の閾値レベルが50ng/mLである。いくつかの態様では、対象は心血管疾患(例えば、心不全)と診断されている。いくつかの態様では、基準マルチマーカー致死リスクスコアは、特定の期間内(例えば、3ヶ月、6ヶ月、1、2、5または10年以内)の死亡の低いリスクに対応するスコアを表す。いくつかの態様では、サンプルは血清、血液、血漿、尿、または体組織を含む。

10

【0010】

いくつかの態様では、対象は25~29のBMI、30のBMI、または腎機能不全を有する。いくつかの態様は、対象を退院させる段階、または本明細書に記載の方法のいずれかを用いて決定された増加した致死リスクの存在に基づいて、対象を入院患者として処置する段階をさらに含む。例えば、特定の期間内(例えば、3ヶ月、6ヶ月、1、2、5または10年以内)の致死のリスクが増加していると特定された対象は、入院患者として(例えば、新たに入院して、または入院を継続して)処置され、あるいは、特定の期間内(例えば、3ヶ月、6ヶ月、1、2、5または10年以内)の致死のリスクが減少していると特定された対象は、退院するか、または外来患者として処置を継続される。いくつかの態様は、(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)特定の期間内の致死のリスクが増加していると特定された対象に対して、増加した心臓モニタリング(例えば、本明細書に記載のまたは当技術分野で公知の増加した心臓モニタリングの例のいずれか)を選択および/または実施する段階をさらに含むか、あるいは(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)特定の期間内の致死のリスクが低下していると特定された対象に対して、(例えば、検査と検査の合間が6ヶ月を超える、検査と検査の合間が9ヶ月を超える、または検査と検査の合間が1年以上の)低頻度モニタリング(例えば、心臓モニタリング)を選択および/または実施する段階をさらに含む。本明細書に記載するように、増加した心臓モニタリングは、例えば、対象における心機能のモニタリング(例えば、心電図(例えば、携帯型心電図検査)、胸部X線、心エコー検査、負荷テスト、コンピュータ断層撮影法、磁気共鳴イメージング、陽電子放射断層撮影法、および心臓カテーテル法)、または対象における可溶性ST2のレベルの経時的モニタリングであり得る。増加した心臓モニタリングはまた、来院の頻度の増加(例えば、毎月およそ1回、2ヶ月に1回、3ヶ月に1回、4ヶ月に1回、5ヶ月に1回、または半年に1回)を含むことができる。また、心血管疾患の処置を受けている対象のための処置を選択する方法も提供され、該方法は、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて特定の期間を通した(例えば、本明細書に記載の任意の期間内、例えば、3ヶ月、6ヶ月、1、2、5または10年以内)対象の致死のリスクを決定する段階、および(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)特定の期間を通した致死のリスクが低下していると判定された対象について処置の継続を選択する段階、または(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)特定の期間を通した致死のリスクが増加していると判定された対象について新しい(代替の)心血管処置を選択する段階を含む。本明細書に記載するように、新しい処置とは、新しい併用治療薬の投与、新しい治療薬の投与、以前に投与された治療薬の異なる投薬量、以前に投与された治療薬の異なる投与頻度、または以前に投与された治療薬の異なる投与経路を指すことができる。いくつかの態様は、選択された処置を対象に施

20

30

40

50

す段階をさらに含む。

【 0 0 1 1 】

また、臨床研究について対象を選択する方法も提供され、該方法は、(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)特定の期間内(例えば、本明細書に記載の任意の特定の期間内、例えば、3ヶ月、6ヶ月、1、2、5または10年以内)の対象の致死のリスクを決定する段階、および特定の期間内の致死のリスクが増加していると判定された対象を臨床研究への参加について選択する段階を含む。

【 0 0 1 2 】

また、本明細書には、(例えば、心血管障害に起因する)対象の致死のリスクが経時的に増加しているかまたは減少しているかを判定する方法も提供される。この方法は、第1の時点で(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)対象における第1のマルチマーカ―致死リスクスコアを決定する段階、第2の時点で(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)対象における第2のマルチマーカ―リスクスコアを決定する段階、第2のマルチマーカ―リスクスコアを第1のマルチマーカ―リスクスコアと比較する段階、および第1のマルチマーカ―リスクスコアと比較して上昇した第2のマルチマーカ―リスクスコアを有する対象を、致死のリスクが経時的に増加していると特定する、または第1のマルチマーカ―リスクスコアと比較して減少した第2のマルチマーカ―リスクスコアを有する対象を、致死のリスクが経時的に減少していると特定する段階を含む。

【 0 0 1 3 】

また、対象における心血管障害(例えば、心不全)の処置の有効性を判定する方法も提供され、該方法は、第1の時点で(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)対象における第1のマルチマーカ―リスクスコアを決定する段階、第2の時点で(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)対象における第2のマルチマーカ―リスクスコアを決定する段階であって、第1および第2の時点の合間に2回以上の心血管障害(例えば、心不全)の処置を対象に施す段階、第2のマルチマーカ―リスクスコアを第1のマルチマーカ―リスクスコアと比較する段階、および第1のマルチマーカ―リスクスコアと比較して減少した第2のマルチマーカ―リスクスコアを有する対象において処置が有効であると特定する、または第1のマルチマーカ―リスクスコアと比較して上昇した第2のマルチマーカ―リスクスコアを有する対象において処置が有効でないと特定する段階を含む。いくつかの態様は、対象において有効であると特定された処置を選択する段階、および/または選択された処置を対象に施し続ける段階をさらに含む。

【 0 0 1 4 】

また、対象のための処置を選択する方法も提供され、該方法は、第1の時点で(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)対象についての第1のマルチマーカ―リスクスコアを決定する段階、第2の時点で(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)対象についての第2のマルチマーカ―リスクスコアを決定する段階、第2のマルチマーカ―リスクスコアを第1のマルチマーカ―リスクスコアと比較する段階、および第1のマルチマーカ―リスクスコアと比較して上昇した第2のマルチマーカ―リスクスコアを有する対象について入院処置(例えば、最初の入院または入院処置の継続)を選択し、第1のマルチマーカ―リスクスコアと比較して減少した第2のマルチマーカ―リスクスコアを有する対象について外来処置(例えば、退院または外来処置の継続)を選択する段階を含む。いくつかの方法は、(例えば、上で選択したように、)第2および第1のマルチマーカ―リスクスコアの比較に基づいて、対象を入院させる段階、入院処置を継続する段階、対象を退院させる段階、または外来処置を継続する段階をさらに含む。

【 0 0 1 5 】

また、対象のための処置を選択する方法も提供され、該方法は、第1の時点で(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)対象についての第1のマルチマーカ―リスクスコアを決定する段階、第2の時点で(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)対象についての第2のマルチマーカ―リスクスコアを決定する段階、第2のマルチマーカ―リスクスコアを第1のマルチマーカ―リスクスコアと比較する段階、および第1のマルチマ

10

20

30

40

50

ーカーリスクスコアと比較して上昇した第2のマルチマーカーリスクスコアを有する対象について増加した心臓モニタリングを選択する、または第1のマルチマーカーリスクスコアと比較して減少した第2のマルチマーカーリスクスコアを有する対象について(例えば、検査と検査の間隔が6ヶ月を超える、検査と検査の間隔が9ヶ月を超える、または検査と検査の間隔が1年以上の)低頻度モニタリング(例えば、心臓モニタリング)を選択する段階を含む。本明細書に記載するように、増加した心臓モニタリングは、例えば、対象における心機能のモニタリング(例えば、心電図(例えば、携帯型心電図検査)、胸部X線、心エコー検査、負荷テスト、コンピュータ断層撮影法、磁気共鳴イメージング、陽電子放射断層撮影法、および心臓カテテル法)、または対象における可溶性ST2のレベルの経時的モニタリングであり得る。増加した心臓モニタリングはまた、来院の頻度の増加(例えば、毎月およそ1回、2ヶ月に1回、3ヶ月に1回、4ヶ月に1回、5ヶ月に1回、または半年に1回)を含むことができる。いくつかの方法は、選択された処置を対象に施す段階をさらに含む。

10

【0016】

また、対象のための処置を選択する方法も提供され、該方法は、第1の時点で(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)対象における第1のマルチマーカーリスクスコアを決定する段階、第2の時点で(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)対象における第2のマルチマーカーリスクスコアを決定する段階であって、対象は第1の時点と第2の時点の間隔に少なくとも2回の処置(例えば、心血管疾患の処置)を施されている段階、第1のマルチマーカーリスクスコアを第2のマルチマーカーリスクスコアと比較する段階、および第1のマルチマーカーリスクスコアと比較して上昇した第2のマルチマーカーリスクスコアを有する対象について新しい処置を選択する、または第1のマルチマーカーリスクスコアと比較して減少した第2のマルチマーカーリスクスコアを有する対象について同じ処置を選択する段階を含む。いくつかの態様は、選択された処置を対象に施す段階をさらに含む。本明細書に記載するように、新しい処置とは、新しい併用治療薬の投与、新しい治療薬の投与、以前に投与された治療薬の異なる投薬量、以前に投与された治療薬の異なる投与頻度、または以前に投与された治療薬の異なる投与経路を指すことができる。

20

【0017】

また、心血管疾患の処置の臨床研究への参加について対象を選択する方法も提供され、該方法は、第1の時点で(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)対象における第1のマルチマーカーリスクスコアを決定する段階、第2の時点で(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)対象における第2のマルチマーカーリスクスコアを決定する段階、および第1のマルチマーカーリスクスコアと比較して上昇した第2のマルチマーカーリスクスコアを有する対象を、心血管疾患の臨床研究への参加について選択する段階を含む。

30

【0018】

本明細書で使用する「サンプル」には、任意の体液または組織、例えば、血液、血清、血漿、尿、および体組織のうち1つ以上が含まれる。特定の態様では、サンプルは血清、血漿、または血液サンプルである。

【0019】

抗原「に特異的に結合する」抗体は、他のタンパク質を含むサンプルにおいてその抗原に優先的に結合する。

40

【0020】

本明細書に記載の方法およびキットは、多数の利点を有する。例えば、前記方法は、確定診断がなされたかどうかに関わりなく、さらなる評価のために患者を入院患者として受け入れるべきかまたは入院患者として保持すべきかを判定するために使用することができる。例えば、前記方法は、所与の対象のリスク層別化に使用することができ、例えば、本明細書に記載の方法によって決定されたマルチマーカーリスクスコアに基づいて、対象に適した処置の積極性のレベルに関する決断を下すために使用され得る。より良い処置の決断は、罹患率および致死率の減少、ならびに乏しい医療財源のより良い配分につながる可能性がある。本明細書に記載の方法は、特定の診断を決定するために患者をさらに検査す

50

べきかどうかについての一般的な評価を行うために使用することができる。本明細書に記載の方法はまた、患者集団のリスク層別化に使用することもでき、例えば、臨床成績または治療的介入に対する期待される応答に関する情報を提供するために使用され得る。本明細書に記載の方法は、根本的な原因または最終的な診断に関係なく使用することができ、したがって特定の適応症に限定されない。

【0021】

他に定義されない限り、本明細書で使用する全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解されているのと同じ意味を有する。方法および材料は本発明での使用のために本明細書に記載され、当技術分野で知られている他の好適な方法および材料を使用することもできる。材料、方法、および実施例は例示にすぎ

10

【0022】

本明細書で言及する全ての刊行物、特許出願、特許、配列、データベースエントリー、および他の参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。また、米国特許出願第11/789,169号ならびに国際特許出願番号PCT/US2007/067626、PCT/US2007/067914、およびPCT/US2007/068024の全内容が参照により本出願に組み入れられる。

【0023】

矛盾が生じた場合には、定義を含めて、本明細書が適用されるものとする。

【0024】

[本発明1001]

20

対象の年齢；

対象における脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)のレベルの自然対数；対象におけるトロポニンのレベル；ニューヨーク心臓協会(NYHA)スコア；心血管疾患(CAD)の病歴；収縮期血圧の自然対数；腎機能の測定またはヘモグロビン(Hgb)のレベルの自然対数、年齢のうちの1つ以上と組み合わせた、対象におけるST2のレベル

に基づく、対象についてのマルチマーカー致死リスクスコアを決定する段階；および該マルチマーカー致死リスクスコアを基準マルチマーカー致死リスクスコアと比較する段階

を含む、対象についての1年以内の致死のリスクを評価するための方法であって、基準マルチマーカー致死リスクスコア以上であるマルチマーカー致死リスクスコアの存在により

30

[本発明1002]

前記リスクスコアが以下のアルゴリズムのうちの1つを用いて決定される、本発明1001の方法：

(1) 年齢 + ST2 + ln_SBP + CAD + ln_NTpro-BNP

(2) 年齢 + ST2 + ln_NTpro-BNP

(3) 年齢 + ST2 + トロポニン + NYHA

(4) 年齢 + ST2 + [トロポニンまたはNYHA]

(5) 年齢 + ST2 + [トロポニンおよび/またはNYHA] + ln_Hgb

(6) 年齢 + ST2 + [トロポニンおよび/またはNYHA] + ln_Hgb

(7) 年齢 + ST2 + [トロポニンおよび/またはNYHA] + ln_Hgb + ln_SBP

(8) 年齢 + ST2 + [トロポニンおよび/またはNYHA] + ln_Hgb + ln_SBP + ln_NTpro-BNP。

40

[本発明1003]

ST2のレベルが測定され、閾値と比較されて、該閾値以上のレベルの存在が「1」とスコアを付けられ、該閾値未満のレベルの存在が「0」とスコアを付けられる、本発明1002の方法。

[本発明1004]

前記閾値が35または50ng/mLである、本発明1003の方法。

[本発明1005]

50

アルゴリズム(1)または(2)が使用され、かつST2の閾値レベルが35ng/mlである、本発明1004の方法。

[本発明1006]

アルゴリズム(3)または(4)が使用され、かつST2の閾値レベルが50ng/mlである、本発明1004の方法。

[本発明1007]

対象が心不全と診断されている、本発明1001の方法。

[本発明1008]

基準マルチマーカー致死リスクスコアが、1年以内または5年以内の死亡の低いリスクに対応するスコアを表す、本発明1001の方法。

10

[本発明1009]

サンプルが血清、血液、血漿、尿、または体組織を含む、本発明1001の方法。

[本発明1010]

対象が25～29のBMI、30のBMI、または腎機能不全を有する、本発明1001の方法。

[本発明1011]

対象を退院させる段階、または増加した致死リスクの存在に基づいて対象を入院患者として処置する段階をさらに含む、本発明1001の方法。

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および図面から、ならびに特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

20

【0025】

【図1】1年の致死についての個々の変数の統計量概要を示す。

【図2】5年の致死についての個々の変数の統計量概要を示す。

【図3】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図4】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図5】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図6】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図7】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図8】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図9】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

30

【図10】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図11】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図12】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図13】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図14】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図15】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図16】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図17】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図18】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図19】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

40

【図20】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図21】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図22】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図23】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図24】各変数に対して行われた直線性チェックおよびカットポイント評価を示す。

【図25】各変数についての結果の概要を提供する。

【図26】各変数についての結果の概要を提供する。

【図27】後退的、前進的、およびステップワイズ選択を含む、死亡リスクを予測するための最良のモデルを特定するために使用された、いくつかの発見的アプローチの結果を示す。それぞれの場合における選択は、AIC(赤池情報量規準)またはBIC(ベイズ情報量規準)

50

に基づいて行われた。

【図28】後退的、前進的、およびステップワイズ選択を含む、死亡リスクを予測するための最良のモデルを特定するために使用された、いくつかの発見的アプローチの結果を示す。それぞれの場合における選択は、AIC(赤池情報量規準)またはBIC(ベイズ情報量規準)に基づいて行われた。

【図29】後退的、前進的、およびステップワイズ選択を含む、死亡リスクを予測するための最良のモデルを特定するために使用された、いくつかの発見的アプローチの結果を示す。それぞれの場合における選択は、AIC(赤池情報量規準)またはBIC(ベイズ情報量規準)に基づいて行われた。

【図30】後退的、前進的、およびステップワイズ選択を含む、死亡リスクを予測するための最良のモデルを特定するために使用された、いくつかの発見的アプローチの結果を示す。それぞれの場合における選択は、AIC(赤池情報量規準)またはBIC(ベイズ情報量規準)に基づいて行われた。

10

【図31】後退的、前進的、およびステップワイズ選択を含む、死亡リスクを予測するための最良のモデルを特定するために使用された、いくつかの発見的アプローチの結果を示す。それぞれの場合における選択は、AIC(赤池情報量規準)またはBIC(ベイズ情報量規準)に基づいて行われた。

【図32】後退的、前進的、およびステップワイズ選択を含む、死亡リスクを予測するための最良のモデルを特定するために使用された、いくつかの発見的アプローチの結果を示す。それぞれの場合における選択は、AIC(赤池情報量規準)またはBIC(ベイズ情報量規準)に基づいて行われた。

20

【図33】後退的、前進的、およびステップワイズ選択を含む、死亡リスクを予測するための最良のモデルを特定するために使用された、いくつかの発見的アプローチの結果を示す。それぞれの場合における選択は、AIC(赤池情報量規準)またはBIC(ベイズ情報量規準)に基づいて行われた。

【図34】後退的、前進的、およびステップワイズ選択を含む、死亡リスクを予測するための最良のモデルを特定するために使用された、いくつかの発見的アプローチの結果を示す。それぞれの場合における選択は、AIC(赤池情報量規準)またはBIC(ベイズ情報量規準)に基づいて行われた。

【図35】いくつかの変数と死亡リスクとの共線性の分析を示す。

30

【図36】各変数の単変量の性能の概要である。

【図37】各変数に対して行われた直線性チェックの結果を示す。

【図38】各変数に対して行われた直線性チェックの結果を示す。

【図39】各変数に対して行われた直線性チェックの結果を示す。

【図40】各変数に対して行われた直線性チェックの結果を示す。

【図41】各変数に対して行われた直線性チェックの結果を示す。

【図42】各変数に対して行われた直線性チェックの結果を示す。

【図43】各変数に対して行われた直線性チェックの結果を示す。

【図44】各変数に対して行われた直線性チェックの結果を示す。

【図45】各変数に対して行われた直線性チェックの結果を示す。

40

【図46】各変数に対して行われた直線性チェックの結果を示す。

【図47】各変数に対して行われた直線性チェックの結果を示す。

【図48】各変数に対して行われた直線性チェックの結果を示す。

【図49】各変数に対して行われた直線性チェックの結果を示す。

【図50】各変数についての結果の概要を提供する。

【図51】AICに基づくマーカー選択を示す。

【図52】BICに基づくマーカー選択を示す。

【図53】2つのモデル([年齢 + Ln_SBP + CAD + ST2 \geq 35 + LN_NTBNP]および[年齢 + S T2 \geq 35 + LN_NTBNP])の比較を示す。

【図54】2つのモデル([年齢 + Ln_SBP + CAD + ST2 \geq 35 + LN_NTBNP]および[年齢 + S

50

T2 $\geq 35 + \text{LN_NTBNP}$)の比較を示す。

【図55】5パラメータモデルと3パラメータモデルについてのブートストラップAUC推定値を示す。

【図56】5パラメータモデルと3パラメータモデルについてモデル較正を示すグラフである。

【図57】例示的なモデルパラメータのリストである。

【発明を実施するための形態】

【0026】

詳細な説明

患者、特に呼吸困難または胸痛などの非特異的な症状を有する患者の臨床評価は、しばしば厄介である。本明細書に記載の結果は、対象の年齢およびST2のレベルを含み、収縮期血圧、冠動脈疾患の存在、ニューヨーク心臓協会(NYHA)スコア、腎機能の測定、トロポニンのレベルおよび/またはNT-proBNPのレベルのうちの1つ以上を含む追加の臨床パラメータを加えた、複数のマーカーに基づいたマルチマーカーリスクスコアが、病気の根本的な原因にかかわらず、患者の予後評価に有用であるという証拠を提供する。前記マルチマーカーリスクスコアは、いくつかの異なる心不全集団において本明細書で実証されるように、重症疾患および差し迫った死の強力な指標となる。

【0027】

死を予測する

本明細書において実証されるように、可溶性ST2の濃度上昇および対象の年齢を含む複数のマーカーを考慮に入れるアルゴリズムは、特定の期間内(例えば、3ヶ月以内、6ヶ月以内、1、2、5または10年以内)の対象の死亡のリスクを正確に予測するために使用することができる。

【0028】

一般的な手法 - 対象のマルチマーカーリスクスコアの決定

一般的に、本明細書に記載の方法は、リスクアルゴリズムにおける各マーカーの値を決定する段階を含み、これは、対象、例えば哺乳動物、例えばヒトにおける可溶性ST2のレベル(例えば、血液、血清、血漿、尿、または体組織中のレベル)を評価すること；対象の年齢を、例えば対象もしくは対象の家族ぐるみの友人に問い合わせることによって、または医療記録によって、決定すること；ならびに以下の1つ以上を含む：対象の冠動脈疾患の病歴を、例えば対象もしくは対象の家族ぐるみの友人に問い合わせることによって、または医療記録によって、または日常的な診断方法を用いることによって、決定すること；対象の収縮期血圧(SBP)を決定すること；ならびに/またはトロポニンのレベル、NTpro-BNPのレベル、NYHAスコア、および腎機能のうちの1つ以上を決定すること。これらのマーカーは、組み合わせで、例えば特定の期間内、例えば3ヶ月、6ヶ月、1、2、5または10年以内の対象の致死の可能性に関する情報を提供する。

【0029】

対象における可溶性ST2、NTpro-BNP、またはトロポニンなどのマーカーの循環レベルを評価することは、一般的に、対象から生物学的サンプル、例えば血清、血漿または血液を採取することを含む。サンプル中のマーカーのレベルは、当技術分野で公知のおよび/または本明細書に記載の方法、例えば酵素結合免疫吸着アッセイ(ELISA)などのイムノアッセイを用いて、サンプル中のポリペプチドのレベルを測定することにより決定することができる。例えば、いくつかの態様では、モノクローナル抗体をサンプルと接触させる；次に、該抗体の結合を検出し、任意で定量化して、タンパク質のレベルを抗体結合のレベルに基づいて決定する。あるいは、mRNAのレベルを、この場合も当技術分野で公知のおよび/または本明細書に記載の方法を用いて、例えば定量的PCRまたはノーザンブロット分析により、測定することができる。

【0030】

いくつかの態様では、マーカーのレベルまたは値は、その後、マルチマーカーリスクスコアを決定するためのアルゴリズム、例えば、対象集団の統計分析に基づいて決定された

10

20

30

40

50

アルゴリズムにおいて使用され得る。例示的なアルゴリズムとしては、以下が挙げられる。

(1) 年齢 + ln_SBP + CAD + ST2 + ln_NTpro-BNP

(2) 年齢 + ST2 + ln_NTpro-BNP

【0031】

これらの態様では、可溶性ST2のレベルが測定されて、閾値、例えば35または50ng/mLと比較され、閾値以上のレベルの存在は「1」とスコアを付けられ、閾値未満のレベルの存在は「0」とスコアを付けられる。いくつかの態様では、アルゴリズム(1)および(2)において、可溶性ST2の閾値レベルは35ng/mLである。

【0032】

(3) 年齢 + ST2 + トロポニン + NYHA

(4) 年齢 + ST2 + [トロポニンまたはNYHA]

【0033】

いくつかの態様では、可溶性ST2のレベルが測定されて、閾値、例えば35または50ng/mLと比較され、閾値以上のレベルの存在は「1」とスコアを付けられ、閾値未満のレベルの存在は「0」とスコアを付けられる。いくつかの態様では、アルゴリズム(3)または(4)において、ST2の閾値レベルは50ng/mLである。

【0034】

いくつかの態様では、例えば以下を含むアルゴリズムにおいて、ヘモグロビン(Hgb)のレベルも決定される。

(5) 年齢 + ST2 + [トロポニンおよび/またはNYHA] + ln_Hgb

【0035】

いくつかの態様では、NYHAスコアが決定され、閾値以上のNYHAスコアの存在は「1」とスコアを付けられ、閾値未満のレベルの存在は「0」とスコアを付けられる。いくつかの態様では、アルゴリズム(3)または(4)または(5)において、その閾値スコアは3である。

【0036】

いくつかの態様では、トロポニンのレベルが測定されて、閾値、例えば健康な個体はそれを下回り、かつ心血管疾患を有すると特定される個体はそれを上回る、閾値を表すレベル、例えば35または50pg/mLと比較され、閾値以上のレベルの存在は「1」とスコアを付けられ、閾値未満のレベルの存在は「0」とスコアを付けられる。いくつかの態様では、アルゴリズム(3)または(4)または(5)において、トロポニンの閾値レベルは16pg/mLである。

【0037】

いくつかの態様では、マルチマーカーリスクスコアは、コンピューティングデバイス、例えばパーソナルコンピュータを用いて、算出される。

【0038】

マルチマーカーリスクスコアが決定されたら、そのマルチマーカーリスクスコアを基準スコアと比較することができる。いくつかの態様では、基準スコアは閾値レベルを表し、それを超えると、対象は死亡のリスクが増加しており、かつ/または重症疾患を有する。選択される基準スコアは、マーカーのうちの1つ以上、例えば可溶性ST2のレベルを測定するために使用した手法に依存し得る。例えば、いくつかの態様において、可溶性ST2の循環レベルが、例えば本明細書に記載されるような、イムノアッセイを用いて測定される場合、基準レベルを超えるスコアは、対象の死亡のリスクが増加していることを示している。

【0039】

基準スコアはまた、健康な対象(例えば、心血管障害と診断されていない(例えば、心不全と診断されていない)対象または心血管障害の2つ以上の症状を呈していない対象)について算出されたマルチマーカーリスクスコアであり得る。基準スコアはまた、心血管障害と診断されていない(例えば、心不全と診断されていない)かまたは心血管障害の2つ以上の症状を呈しておらず、かつ心血管障害を発症するリスクが増加していると特定されていない(例えば、心血管疾患の家族歴がない)対象について算出されたマルチマーカーリスク

10

20

30

40

50

スコアであり得る。

【0040】

いくつかの態様では、2つ以上のマルチマーカーリスクスコアが本明細書に記載の方法を用いて決定され、該スコアの変化は、対象の死亡リスクが増加しているかまたは減少しているかを示している。増加するスコアは、対象の差し迫った死のリスクが増加していること、例えば次第に予後が悪くなっていること、および処置がうまくいっていないか、または処置を変更もしくは開始すべきであることを意味している。経時的に減少するスコアは、対象の差し迫った死のリスクが減少していること、例えば次第に予後が良くなっていることを示しており、例えば、処置の有効性を示し得、処置を継続すべきである、またはスコアが十分に低くなった場合には、おそらく中止すべきである。一例として、増加するスコアは、より積極的な処置または入院(例えば、最初の入院もしくはより救急の環境への、例えば集中治療室への入院、または対象の心臓の状態をモニタリングするための遠隔測定もしくは他の方法の使用)の必要性を示すことができ、一方、減少するスコアは、あまり積極的でない処置、短い入院、または退院の可能性を示すことができる。この情報は、処置を行う医師がより正確な処置の決断を下すことを可能にする；例えば、対象を、入院患者として、例えば救急治療科または重症管理科に入院させることができる。

10

【0041】

追加の検査は、例えば対象の実際の状態を決定するために、実施され得る。追加の検査の前または後のいずれかに、より積極的な処置を施すことができる。例えば、心筋梗塞(MI)が疑われる場合には、対象をより広範な画像検査および/または心臓カテーテルに送ることができる。

20

【0042】

いくつかの態様では、前記方法は、追加の診断方法を用いて基礎をなす病理を特定することを含む。当技術分野で公知の任意の診断方法を使用することができ、当業者は、対象の症状に適した診断方法を選択することができる。いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、他のバイオマーカーの測定に加えて、またはそのような測定に代わるものとして、他の診断方法、例えば当技術分野で知られるような肺機能または心機能の理学的測定を含む。

【0043】

いくつかの例では、致死のリスクが上昇していると特定された対象(または対象の肉親のうち一人以上)は、心血管障害の症状(例えば、心不全またはMIの症状)について知らされ、かつ/または心血管疾患(例えば、心不全またはMI)の1つ以上の症状の発現または発生をモニタリングするように指示される。いくつかの例では、致死のリスクが上昇していると特定された対象の一人以上の直系家族もまた、心血管障害(例えば、心不全)の存在を検査されるか、またはこのような家族に対して、彼らの心血管疾患のリスクまたは致死のリスクを(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかを用いて)決定するための方法が実施される。

30

【0044】

ST2

ST2遺伝子はインターロイキン-1受容体ファミリーのメンバーであり、そのタンパク質産物は、膜貫通型として、ならびに血清中で検出可能な可溶性受容体として存在する(Kieser et al., FEBS Lett. 372(2-3):189-93 (1995); Kumar et al., J. Biol. Chem. 270(46):27905-13 (1995); Yanagisawa et al., FEBS Lett. 302(1):51-3 (1992); Kuroiwa et al., Hybridoma 19(2):151-9 (2000))。ST2は、心不全の実験モデルにおいて著しく上方制御されることが記載されており(Weinberg et al., Circulation 106(23):2961-6 (2002))、予備的な結果は、ST2濃度が慢性重症HFを有する者において(Weinberg et al., Circulation 107(5):721-6 (2003))ならびに急性心筋梗塞(MI)を有する者において(Shimpo et al., Circulation 109(18):2186-90 (2004))上昇しうることを示唆している。

40

【0045】

ST2の膜貫通型は、Tヘルパー2型細胞の応答の調節において役割を担っていると考えら

50

れており(Lohning et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95(12):6930-5 (1998); Schmitz et al., Immunity 23(5):479-90 (2005)), 重症もしくは慢性の炎症状態での寛容の発現において役割を担っている可能性があり(Brint et al., Nat. Immunol. 5(4):373-9 (2004)), 一方、ST2の可溶型は成長刺激を受けた線維芽細胞において上方制御される(Yanagisawa et al., 1992, 前掲)。実験データは、ST2遺伝子が、BNP遺伝子の誘導(Bruneau et al, Cardiovasc. Res. 28(10):1519-25 (1994))に類似した方法で、筋細胞伸展の状態において著しく上方制御されることを示唆している(Weinberg et al., 2002, 前掲)。

【 0 0 4 6 】

Tominaga, FEBS Lett. 258:301-304 (1989)は、BALB/c-3T3細胞内で成長刺激により特異的に発現された複数のマウス遺伝子を単離した；彼らは、これらの遺伝子の1つをSt2と名付けた。St2遺伝子は2つのタンパク質産物をコードする：可溶性の分泌型である、ST2；およびインターロイキン-1受容体に非常に類似している膜貫通受容体型である、ST2L。HUGO命名委員会は、そのヒト相同体をインターロイキン1受容体様1(IL1RL1)と呼び、そのクローニングは、Tominaga et al, Biochim. Biophys. Acta. 1171:215-218 (1992)に記載された。これら2つの用語は、本明細書中では交換可能に使用される。

【 0 0 4 7 】

ヒトST2のより短い可溶性アイソフォームのmRNA配列はGenBankアクセッション番号NM_03856.2に見出すことができ、そのポリペプチド配列はGenBankアクセッション番号NP_003847.2である；ヒトST2のより長い型のmRNA配列はGenBankアクセッション番号NM_016232.4であり、そのポリペプチド配列はGenBankアクセッション番号NP_057316.3である。追加の情報は、GeneID: 9173、MIM ID # 601203、およびUniGene番号Hs.66で公開データベースにおいて入手可能である。一般に、本明細書に記載の方法では、ST2ポリペプチドの可溶型が測定される。

【 0 0 4 8 】

ST2を検出し、測定するための方法は、当技術分野で公知であり、例えば、米国特許出願公開第2003/0124624号、同第2004/0048286号および同第2005/0130136号に記載されており、これらの全内容は参照により本明細書に組み入れられる。ST2ポリペプチドを測定するためのキットも市販されており、例えば、Medical & Biological Laboratories Co., Ltd.(MBL International Corp., Woburn, MA)製のST2 ELISAキットNo. 7638である。また、ST2および他のバイオマーカーを測定するためのデバイスは、米国特許出願公開第2005/0250156号に記載されている。

【 0 0 4 9 】

他のバイオマーカーおよび臨床的変数

本明細書に記載の方法はまた、ST2に加えて、トロポニンおよびNT-proBNPを含む他のバイオマーカーまたは臨床的変数のレベルを測定する段階を含むことができる。他のマーカーまたは臨床的変数を決定することもでき、例えば、年齢、血圧、性別、糖尿病の状態、喫煙状態、CRP、IL-6、Dダイマー、BUN、肝機能酵素、アルブミン、腎機能の測定、例えばクレアチニン、クレアチニンクリアランス率、もしくは糸球体濾過量、および/または細菌内毒素が決定され得る。これらのバイオマーカーを測定するための方法は、当技術分野で公知であり、例えば、Leeらの米国特許出願公開第2004/0048286号および第2005/0130136号；Dhalla et al., Mol. Cell. Biochem. 87:85-92 (1989)；Moe et al., Am. Heart J. 139:587-95 (2000)；Januzzi et al., Eur. Heart J. 27(3):330-7 (2006)；Maisel et al., J. Am. Coll. Cardiol. 44(6):1328-33 (2004)；およびMaisel et al, N. Engl. J. Med. 347(3):161-7 (2002)を参照されたい；これらの全内容は参照により本明細書に組み入れられる。肝機能酵素には、アラニントランスアミナーゼ(ALT)、アスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)、アルカリホスファターゼ(ALP)、および総ビリルビン(TBIL)が含まれる。

【 0 0 5 0 】

これらの態様では、マルチマーカーリスクスコアおよび1つ以上の追加のバイオマーカーのレベルが決定され、該スコアおよび該バイオマーカーとそれぞれの基準レベルとの比

10

20

30

40

50

較からの情報は、対象の死亡のリスクに関するさらなる情報を提供し、これは対象のリスクに関するより正確で具体的な情報を提供することができる。その後、これらのレベルを基準レベル、例えば閾値と比較することができ、該閾値以上では、対象は死亡のリスクが増加している。

【0051】

処置を選択する - 積極的対保存的

対象が所定の基準スコアを超えるマルチマーカースコアを有することが判明したら、その情報をさまざまな方法で使用することができる。例えば、対象が、例えば基準レベルと比較して、高いスコアを有する場合、積極的に処置する決断が下され、対象を、例えば入院患者として処置するために、例えば救急治療科または重症管理科に、入院させることができる。ポータブル検査キットは、救急医療関係者が、EDに輸送するべきかどうかを判断するために、現場で対象を評価することを可能にするだろう。トリアージの判定、例えばEDまたは他の臨床の現場での判定もまた、本明細書に記載の方法により提供された情報に基づいて行うことができる。高いスコアを有する患者は、より低いスコアを有する者よりも優先され得る。対象の致死リスクの決定に基づいて(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかをを用いて)(対象について決定された単一のマルチマーカースコアまたは第1および第2のマルチマーカースコアに基づいて)対象のための処置を選択するための追加の方法は、当技術分野で公知であり、本明細書中に、例えば上記の概要の節に、記載されている。本明細書に記載された処置を選択する方法のいくつかの例は、(本明細書に記載の方法のいずれかをを用いて決定されるように)対象に選択された処置を施す、対象を入院させる、退院させる、入院を継続させる、外来患者として処置を続けさせる、心臓モニタリング(例えば、本明細書に記載の心臓モニタリング法のいずれか)を受けさせる、または低頻度モニタリング(例えば、本明細書に記載の低頻度モニタリング法のいずれか)を受けさせるべきであることを示すように、対象の臨床ファイル(例えば、コンピュータ可読媒体)を修正する段階をさらに含む。追加の方法は、選択した処置を対象に施すまたは行う段階を含む。

【0052】

本明細書に記載の方法はまた、対象が改善しているかどうか、例えば処置にตอบสนองしているかどうか、例えば入院している対象が、退院して外来患者として追跡調査されるほど十分に改善しているかどうかに関する情報を提供する。一般に、これらの方法は、対象についてのマルチマーカースコアを複数回決定する段階を含む。マルチマーカースコアの経時的な減少は、その対象が改善している可能性があることを示している。また、最新のマルチマーカースコアを、本明細書に記載されるような基準スコアと比較して、対象が退院するほど十分に改善したかどうかを判定することができる。

【0053】

対象はまた、例えば相対的に高いリスクを伴う処置の、臨床試験に加わることにについて考慮され得る。対象は、差し迫った死、例えば診察の30日以内または1年以内の死亡のリスクが低かった者に適切であると考えられるよりも相対的に高いリスクを伴う療法を用いて処置することができる。

【0054】

対象のマルチマーカースコアに関する情報は、臨床の現場の域を越えて、他の方法で使用することができ、例えば、第三者支払人による支払金決定のために、または保険会社による医療もしくは生命保険料の設定のために使用される。例えば、高いマルチマーカースコア、例えば所定の閾値スコア以上のスコアは、対象の保険料を上げるように決定するために使用され得る。

【0055】

患者集団

本明細書に記載の方法は、心血管障害(例えば、心不全)を有する患者の臨床状況において有用である。一例として、マルチマーカースコアは、任意の時点で決定することができ、マルチマーカースコアが上昇した場合、医療提供者は適切な行動をとるこ

10

20

30

40

50

とができる。いくつかの態様では、本明細書に記載の方法は、心不全(HF)、例えば急性非代償性の心不全(ADHF)または慢性心不全(CHF)を有する対象において使用される；HFおよびADHFを診断する方法は、当技術分野で公知である。

【 0 0 5 6 】

コンピュータで実行される方法

本明細書に記載の方法はいずれも、システムにおいて実行することができる。例えば、システムはプロセッサ、メモリ、および記憶装置を含みうる。メモリは、オペレーティングシステム(OS)、例えばLinux、UNIX、またはWindows(登録商標)XP、ネットワークと通信するためのTCP/IPスタック(図示せず)、およびこの文書に記載された方法に従って1つ以上のマルチマーカールリスクスコアを算出し、さらに任意で、第1の時点で決定された第1のマルチマーカールリスクスコアと第1の時点の対象からの第2の決定されたマルチマーカールリスクスコアとを比較する、または決定されたマルチマーカールリスクスコアを基準値(例えば、健康な対象のマルチマーカールリスクスコア)と比較するためのプロセスを含むことができる。いくつかの実施形態では、システムはまた、ユーザにグラフィカルユーザインタフェース(GUI)を表示するための入出力(I/O)デバイスへのリンクを含む。いくつかの実施形態では、システムは、人が患者についての臨床情報を入力することを可能にするユーザインタフェースと通信状態にある。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、1つ以上のマルチマーカールリスクスコア機能性の計算は、ネットワーク環境内で実施され得る。例えば、ネットワーク環境は、収集された、生成された、および/または保存された情報へのアクセスをユーザ(例えば、臨床医などの個人)に提供することができる。ユーザとプロセッサの間で情報を交換するために様々な技術および手法が実施され得る。例えば、ユーザ装置と情報を交換するために1つ以上のネットワーク(例えば、インターネット)を利用することができる。いろいろなタイプのコンピューティングデバイスとディスプレイ装置が情報交換のために使用され得る。例えば、ハンドヘルドコンピューティングデバイス(例えば、携帯電話、タブレットコンピューティングデバイスなど)は、プロセッサを用いて1つ以上のネットワーク(例えば、インターネット)を介して情報を交換することができる。他のタイプのコンピューティングデバイス、例えばラップトップコンピュータおよび他のコンピュータシステムも、情報を、1つ以上のマルチマーカールリスクスコアを算出するためのプロセスと交換するために使用することができる。ディスプレイ装置、例えば液晶ディスプレイ(LCD)テレビジョンまたは他のディスプレイ装置も、プロセッサからの情報を提示することができる。1つ以上のタイプの情報プロトコル(例えば、ファイル転送プロトコルなど)を情報交換のために実装してもよい。ユーザ装置はまた、ユーザとプロセッサとの間で情報を交換するために1つ以上のタイプのインタフェース(例えば、グラフィカルユーザインタフェース)を提示しうる。例えば、ネットワークブラウザは、プロセッサとウェブサイト(またはウェブページ)との接続を確立しかつ情報を交換するための媒体を提供するために、ユーザ装置によって実行され得る。プロセッサは、(例えば、この文書に記載された方法のいずれかを用いて)対象における1つ以上のマルチマーカールリスクスコアを算出するように構成されたソフトウェアとハードウェアを含むことができる。

【 0 0 5 8 】

操作は、対象の致死リスクの結果または致死リスクの変化として出力を提供することをさらに含むことができる。その出力は、例えば、ディスプレイ装置に該出力の表現を表示することによって、またはコンピュータ可読の非一時的記憶装置に該出力を表すデータを保存することによって、提供され得る。その出力により、対象のために選択される1つ以上の処置(例えば、本明細書に記載の処置のいずれか)を特定すること、対象において処置が有効であるもしくは有効でないとして特定すること、臨床研究への参加について対象を選択すること、または(例えば、本明細書に記載の方法のいずれかに従って)特定の期間内の致死のリスクが増加した、減少した、増加している、もしくは減少していると対象を特定することが可能である。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 9 】

いくつかの例では、コンピュータデバイスまたはモバイルコンピュータデバイスは、本明細書に記載の技術を実施するために使用することができる。例えば、快適なモデラの操作の一部または全部は、コンピュータデバイス(例えばプロセッサ内に設置される)によって、および/またはモバイルコンピュータデバイス(エンドユーザにより操作され得る)によって実行され得る。コンピューティングデバイスは、デジタルコンピュータのさまざまな形態、例えば、ラップトップ、デスクトップ、ワークステーション、携帯情報端末、サーバ、ブレードサーバ、メインフレーム、および他の適切なコンピュータを表すことを意図している。コンピューティングデバイスは、モバイルデバイスのさまざまな形態、例えば、携帯情報端末、携帯電話、スマートフォン、および他の同様のコンピューティングデバイスを表すことを意図している。ここに示されるコンポーネント、それらの接続および関係、ならびにそれらの機能は、例証であることを意図しており、この文書に記載されたおよび/または特許請求された方法の実施形態を限定するものではない。

10

【 0 0 6 0 】

コンピューティングデバイスは、プロセッサ、メモリ、記憶装置、メモリおよび高速拡張ポートに接続する高速インタフェース、ならびに低速バスおよび記憶装置に接続する低速インタフェースを含むことができる。これらのコンポーネントの各々は、種々のバスを用いて相互接続することができ、共通のマザーボード上に、または必要に応じて他の方法で取り付けることができる。プロセッサは、コンピューティングデバイス内で実行するための命令を処理することができ、例えば高速インタフェースに連結されたディスプレイを含む、外部入出力装置上にGUIのためのグラフィックデータを表示するために、メモリまたは記憶装置に格納された命令を処理し得る。他の実施形態では、複数のプロセッサおよび/または複数のバスを、必要に応じて、複数のメモリおよび複数のタイプのメモリと共に、使用することができる。また、複数のコンピューティングデバイスを接続することができ、その際、各デバイスは(例えば、サーババンク、ブレードサーバのグループ、またはマルチプロセッサシステムとして)必要な操作の一部を提供する。

20

【 0 0 6 1 】

データを記憶するメモリは、コンピューティングデバイス内に存在し得る。一実施形態では、メモリは1つまたは複数の揮発性メモリユニットである。別の実施形態では、メモリは1つまたは複数の不揮発性メモリユニットである。メモリはまた、例えば磁気ディスクまたは光ディスクを含む、非一時的なコンピュータ可読媒体の別の形態であり得る。

30

【 0 0 6 2 】

記憶装置は、コンピューティングデバイスのための大容量記憶を提供することが可能である。一実施形態では、記憶装置は、例えば以下の装置を含む、非一時的なコンピュータ可読媒体であるか、またはそれを含むことができる：フロッピーディスク装置、ハードディスク装置、光ディスク装置、またはテープ装置、フラッシュメモリもしくは他の類似のソリッドステートメモリ装置、またはストレージエリアネットワークもしくは他の構成の装置を含む装置のアレイ。コンピュータプログラム製品は、データキャリア内に有形に具体化され得る。コンピュータプログラム製品はまた、実行されたとき、例えば本明細書に記載の方法を含む1つ以上の方法を実施する命令を含むことができる。データキャリアは、コンピュータ可読またはマシン可読媒体、例えば、メモリ、記憶装置、プロセッサ上のメモリなどであり得る。

40

【 0 0 6 3 】

高速コントローラは、コンピューティングデバイスのための帯域幅消費型(bandwidth-intensive)の操作を管理するために使用することができ、一方低速コントローラは、より低い帯域幅消費型の操作を管理することができる。このような機能の割り当ては一例にすぎない。一実施形態では、高速コントローラは、メモリ、ディスプレイ(例えば、グラフィックプロセッサまたはアクセラレータを介して)に、および各種の拡張カード(図示せず)を受け入れることができる高速拡張ポートに、連結することができる。この実施形態では、低速コントローラは、記憶装置および低速拡張ポートに連結することができる。さま

50

ざまな通信ポート(例えば、USB、Bluetooth(登録商標)、イーサネット、無線イーサネット)を含むことができる低速拡張ポートは、1つ以上の入出力装置、例えば、キーボード、ポインティングデバイス、スキャナ、または例えばスイッチもしくはルータを含むネットワークデバイスに、例えばネットワークアダプタを介して、連結することができる。

【0064】

当技術分野で知られるように、コンピューティングデバイスは多数の異なる形態で実装され得る。例えば、それは、標準サーバとして、またはそのようなサーバのグループにおいて複数回、実装することができる。それはまた、例えばラップトップコンピュータを含む、パーソナルコンピュータの一部として実装することも可能である。いくつかの例では、コンピューティングデバイスからのコンポーネントは、例えばデバイス含む、モバイルデバイス(図示せず)内の他のコンポーネントと組み合わせることができる。このようなデバイスのそれぞれは、コンピューティングデバイスの1つ以上を含むことができ、システム全体は、互いに通信する複数のコンピューティングデバイスから構成され得る。

【0065】

コンピューティングデバイスは、数あるコンポーネントの中でも、プロセッサ、メモリ、入出力装置、例えばディスプレイ、通信インタフェース、およびトランシーバを含むことができる。また、このデバイスには、さらなる記憶場所を提供するために、例えばマイクロドライブまたは他のデバイスを含む、記憶装置が備わっていてもよい。これらのコンポーネントの各々は、種々のバスを用いて相互接続することができ、コンポーネントのいくつかは、共通のマザーボード上に、または必要に応じて他の方法で、取り付けることができる。

【0066】

プロセッサは、メモリに格納された命令を含む、コンピューティングデバイス内の命令を実行することができる。プロセッサは、別個の複数のアナログおよびデジタルプロセッサを含むチップのチップセットとして実装され得る。プロセッサは、例えば、該デバイスの他のコンポーネントの調整、例えば、ユーザインタフェース、該デバイスにより実行されるアプリケーション、および該デバイスによる無線通信の制御を提供することができる。

【0067】

プロセッサは、制御インタフェースおよびディスプレイに連結されたディスプレイインタフェースを介してユーザと通信することができる。ディスプレイは、例えば、TFT LCD(薄膜トランジスタ液晶ディスプレイ)またはOLED(有機発光ダイオード)ディスプレイ、または他の適切なディスプレイ技術であり得る。ディスプレイインタフェースは、ユーザにグラフィカルデータおよび他のデータを提示するためにディスプレイを駆動するための適切な回路を含み得る。また、制御インタフェースは、ユーザからのコマンドを受信して、プロセッサへのサブミッションのためにそれらを変換することができる。さらに、外部インタフェースは、デバイスと他のデバイスとの近接エリア通信を可能にするように、プロセッサと通信することができる。外部インタフェースは、例えば、いくつかの実施形態では有線通信を、他の実施形態では無線通信を提供することができ、および、複数のインタフェースを使用することもできる。

【0068】

メモリは、コンピューティングデバイス内のデータを格納することができる。メモリは、1つもしくは複数のコンピュータ可読媒体、1つもしくは複数の揮発性メモリユニット、または1つもしくは複数の不揮発性メモリユニットのうちの1つ以上として実装することができる。また、拡張メモリが提供され、例えばSIMM(シングルインラインメモリモジュール)カードインタフェースを含むことができる拡張インタフェースを介してデバイスに接続され得る。このような拡張メモリは、デバイスのための追加の記憶空間を提供することができ、さらにデバイスのためのアプリケーションまたは他のデータを格納することもできる。具体的には、拡張メモリは、上述したプロセスを実施または補足するための命令を含むことができ、セキュアなデータを含むこともできる。したがって、例えば、拡張メモ

10

20

30

40

50

りはデバイスのためのセキュリティモジュールとして提供され、デバイスの安全な使用を可能にする命令によりプログラムされ得る。さらに、セキュアなアプリケーションは、例えばハッキング不可能な方法でSIMMカード上に識別データを置くことを含めて、追加のデータと共に、SIMMカードを介して提供され得る。

【 0 0 6 9 】

メモリは、後述するように、例えば、フラッシュメモリおよび/またはNVRAMメモリを含むことができる。一実施形態では、コンピュータプログラム製品は、データキャリア内に有形に具体化される。コンピュータプログラム製品は、実行されたとき、例えば本明細書に記載の方法のいずれかを含む1つ以上の方法を実施する命令を含む。データキャリアは、コンピュータ可読またはマシン可読媒体、例えば、メモリ、拡張メモリ、および/または、例えばトランシーバもしくは外部インタフェースを介して受信され得るプロセッサ上のメモリなどである。

10

【 0 0 7 0 】

前記デバイスは、通信インタフェースを介して無線で通信することができ、必要に応じて、または所望ならば、マルチマーカースクスコア算出回路を有することができる。通信インタフェースは、さまざまなモードまたはプロトコルの下での通信を提供することができ、例えば、とりわけ、GSM音声コール、SMS、EMS、もしくはMMSメッセージング、CDMA、TDMA、PDC、WCDMA、CDMA2000、またはGPRSなどが挙げられる。このような通信は、例えば無線周波数トランシーバを介して、起こり得る。また、近距離通信が、例えばBluetooth(登録商標)、WiFi、または他のそのようなトランシーバ(図示せず)の使用を含めて、起こり得る。さらに、GPS(グローバル・ポジショニング・システム)受信機モジュールは、デバイスに追加のナビゲーション関連およびロケーション関連の無線データを提供することができ、デバイス上で動作するアプリケーションによって適宜使用され得る。

20

【 0 0 7 1 】

前記デバイスはまた、ユーザからの音声データを受信して、それを使用可能なデジタルデータに変換することができる、オーディオコーデックを使用して可聴的に通信することができる。オーディオコードは同様に、例えばデバイスの受話器で、例えばスピーカーを通じて、ユーザに聞き取れる音を発生することができる。このような音は、音声通話からの音を含み、記録された音(例えば、音声メッセージ、音楽ファイルなど)を含み、さらにデバイス上で動作するアプリケーションによって発生された音を含むことができる。

30

【 0 0 7 2 】

当技術分野で知られるように、コンピューティングデバイスは多数の異なる形態で実装することができる。例えば、それは携帯電話として実装され得る。それはまた、スマートフォン、携帯情報端末、または他の同様のモバイルデバイスの一部として実装され得る。

【 0 0 7 3 】

本明細書に記載した任意のシステムおよび方法のさまざまな実施形態は、デジタル電子回路、集積回路、特別に設計されたASIC(特定用途向け集積回路)、コンピュータハードウェア、ファームウェア、ソフトウェア、および/またはそれらの組み合わせで実現することができる。これらのさまざまな実施形態は、記憶システム、少なくとも1つの入力装置、および少なくとも1つの出力装置からデータおよび命令を受信しかつこれらの装置にデータおよび命令を送信するように連結された、専用または汎用であり得る少なくとも1つのプログラマブルプロセッサを含むプログラマブルシステム上で実行可能および/または解釈可能である、1つ以上のコンピュータプログラムにおける実施を含むことができる。

40

【 0 0 7 4 】

これらのコンピュータプログラム(プログラム、ソフトウェア、ソフトウェアアプリケーションまたはコードとしても知られる)は、プログラマブルプロセッサのためのマシン命令を含み、高水準手続き型プログラミング言語および/もしくはオブジェクト指向プログラミング言語で、ならびに/またはアセンブリ言語/マシン語で実行され得る。本明細書で使用するマシン可読媒体およびコンピュータ可読媒体なる用語は、マシン語命令を受け取るマシン可読媒体を含む、プログラマブルプロセッサにマシン語命令および/またはデ

50

ータを提供するために使用されるコンピュータプログラム製品、装置および/またはデバイス(例えば、磁気ディスク、光ディスク、メモリ、プログラマブルロジックデバイス(PLD))を指す。

【0075】

ユーザとの対話を提供するために、本明細書に記載されるシステムおよび技術は、ユーザにデータを表示するためのディスプレイ装置(例えば、CRT(陰極線管)またはLCD(液晶ディスプレイ)モニタ)、およびユーザのコンピュータへの入力を提供することができるキーボードとポインティングデバイス(例えば、マウスまたはトラックボール)を有するコンピュータ上で実施することができる。他の種類のデバイスも同様にユーザとの対話を提供するために使用することができる；例えば、ユーザに提供されるフィードバックは、感覚フィードバック(例えば、視覚フィードバック、聴覚フィードバック、または触覚フィードバック)の形態であり得る；ユーザからの入力は、音響、音声、または触覚入力を含む形で受信することができる。

10

【0076】

本明細書に記載のシステムおよび方法はいずれも、バックエンドコンポーネントを(例えば、データサーバとして)含むか、またはミドルウェアコンポーネント(例えば、アプリケーションサーバ)を含むか、またはフロントエンドコンポーネント(例えば、ユーザが本明細書に記載のシステムおよび方法のいずれかの実施形態と対話することができる、ユーザインタフェースまたはウェブブラウザを有するクライアントコンピュータ)を含むか、またはこのようなバックエンド、ミドルウェア、もしくはフロントエンドコンポーネントの組み合わせを含む、コンピューティングシステムで実施され得る。前記システムのコンポーネントは、デジタルデータ通信(例えば、通信ネットワーク)の形式または媒体によって相互接続することができる。通信ネットワークの例としては、ローカルエリアネットワーク(LAN)、ワイドエリアネットワーク(WAN)、およびインターネットが挙げられる。

20

【0077】

コンピューティングシステムは、クライアントおよびサーバを含むことができる。クライアントとサーバは、一般的に、互いに離れており、典型的には、通信ネットワークを介して対話する。クライアントとサーバの関係は、それぞれのコンピュータ上で動作しかつ互いにクライアント-サーバ関係を有する、コンピュータプログラムによって生まれる。

【実施例】

30

【0078】

本発明は以下の実施例でさらに説明されるが、これらの実施例は特許請求の範囲に記載された本発明の範囲を限定するものではない。

【0079】

実施例1. バルセロナ研究に基づいた予測モデル

この実施例の目的は、1年の致死および研究(5年の)致死を予測するために、バルセロナコホートにおけるデータから心不全のモデルを構築することであった。

【0080】

研究の概要。バルセロナ研究は、三次医療病院に統合された心不全ユニットに委任された891人の外来患者の前向き盲検試験であった。ほとんどの患者は、心臓病科(70.5%)と内科(15.1%)から委任された；5%は緊急治療室または短期滞在ユニットから来ていた。一次医療クリニックからの入院はほとんどなかった。

40

【0081】

登録基準。患者は、病因とは無関係に心不全のために心不全ユニットに委任されていた者、または急性心筋梗塞(AMI)後に重度に低下した心室機能を有していた者が登録された。

【0082】

患者評価。すべての対象は、関連する病歴、詳細な身体検査、心エコー図、および血液検査を含む臨床評価を受けた。心不全の診断は医師の臨床評価によって確認された。

【0083】

50

生化学的サンプリング情報。静脈血サンプルを研究登録時に採取し、処理し、Presage ST2アッセイ測定時まで-80 で保存した。

【 0 0 8 4 】

この研究は、ヘルシンキ宣言の原則に合致し、地域の倫理委員会により承認されたものである。すべての参加者は、書面によるインフォームド・コンセントを提出した。

【 0 0 8 5 】

臨床プログラム研究コホート。バルセロナ研究の891人の参加者はすべて、Presage ST2アッセイ臨床プログラム研究コホートに加わった。これらの患者全体で、78人の患者(8.8%)が1年以内に全死因致死のエンドポイントに達した。

【 0 0 8 6 】

モデルは、以下の量的変数：年齢；ST2；左心室駆出率(LVEF)；ボディマス指数(BMI)；NT-proBNP；トロポニン(cTnT)；クレアチニン；推定糸球体濾過量(eGFR)；収縮期血圧(SBP)；拡張期血圧(DBP)；およびヘモグロビン(Hgb)、ならびに以下の離散変数：ニューヨーク心臓協会(NYHA)スコア；民族性；性別；冠動脈疾患(CAD)の病歴；糖尿病；および高血圧(HTN)に基づいて作成された。

【 0 0 8 7 】

以下の統計的尺度が作成された：中央値[IQR]；イベントと打ち切りの差；標準化されたHR - 未加工およびln変換されたもの；AUC；正規性検定(シャピロ-ウィルク検定)。離散変数はカウント数とHRで評価した。結果は図1および2に示される。直線性チェックとカットポイント評価も実施され、図25に示される概要と共に、図3~24を参照されたい。この分析に基づいて、変数のセットが規定され、それは図26に示される変数を含んだ。

【 0 0 8 8 】

モデルは、図26に示される変数の全ての組み合わせを分析することによって構築され、サイズ1~5の全てのモデルが選択された。適合パラメータ(例えば、AICおよびBIC)が推定され、判別力(AUC)も同様に推定された。過剰適合の推定は、ブートストラップ分析を用いて行った。データセットに系統的バイアスがない限り、過剰適合の可能性を低減するために3または5パラメータモデルが選択された。

【 0 0 8 9 】

いくつかの発見的アプローチが、後退的、前進的、およびステップワイズ選択を含め、最良のモデルを特定するために使用され、選択は、AIC(赤池情報量規準)またはBIC(ベイズ情報量規準)に基づいて行われた。

【 0 0 9 0 】

結果は図27~34に示される。1年のアウトカムモデルについては、最良の小さなモデルは、年齢、ST2、トロポニンおよびNYHA \geq 3からなり、~0.79のブートストラップ性能を有する；3パラメータモデルは、ST2、年齢+1つの他のマーカーを含み、~0.78のブートストラップ性能を有する。AICに基づくマーカー選択は、結果的に過剰適合したモデルとなった。BICに基づくマーカー選択は、トロポニン、年齢、ST2 \geq 50、NYHA \geq 3、トロポニン \geq 16、およびHgbからなり、~0.80のブートストラップ性能を有していた。研究アウトカムについては、最良の小さなモデルは、年齢、ST2 \geq 50、トロポニンおよびNYHA \geq 3+1つのマーカーからなり、0.81~0.82のブートストラップ性能を有する；3パラメータモデルは、年齢(10)、ST2(8)、トロポニン(7)、またはNHYA(5)を含み、0.79~0.80のブートストラップ性能を有する。AICに基づくマーカー選択は、この場合も、結果的に過剰適合したモデルとなり、BICに基づくマーカー選択は、トロポニン、ST2、年齢、およびNYHA \geq 3からなり、0.79~0.80のブートストラップ性能を有していた。

【 0 0 9 1 】

実施例2. PRIDE研究に基づいた予測モデル

この実施例に記載する研究の目的は、ADHF陽性の対象において1年の致死を予測することができるアルゴリズムを開発することであった。148個の対照と61個の症例が存在した；データセットは、3~6パラメータのモデルを支持するのに十分である。

【 0 0 9 2 】

10

20

30

40

50

親研究の概要。救急科における呼吸困難のPRoBNP調査(ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department: PRIDE)研究は、マサチューセッツ州ボストンにあるマサチューセッツ総合病院の救急科(ED)に来院した599人の呼吸困難対象の前向き盲検試験であった。PRIDEは、NT-proBNP検査(合法的に市販された装置(predicate device)であるElevcsys ProBNPを使用、Roche Diagnostics社、インディアナポリス、インディアナ州)の使用を検証することを目的として行った。PRIDE研究の完全な選択基準および設計は、ピアレビューされた刊行物に以前に記載されている(Januzzi et al. 2005, Januzzi et al. 2006)。

【0093】

登録基準。当初のPRIDE登録基準には、呼吸困難を訴えてEDに来院した21歳以上の全ての患者が含まれた。

10

【0094】

当初の除外基準は、胸部への鈍的外傷もしくは鋭的外傷の後、腎不全(血清クレアチニン $>2.5\text{mg/dl}$)の後、ST上昇心筋梗塞の後、または冠動脈疾患を示唆する症状の存在下でのST部分低下もしくは一時的なST部分上昇などの急性冠動脈虚血の診断に役立つ心電図変化の後の呼吸困難であった。

【0095】

その他の除外には、登録の2時間前までのループ利尿薬の急性用量(非維持療法)による処置、および患者の不本意または書面によるインフォームド・コンセントを提出できないこと(あるいは、対応できる近親者からインフォームド・コンセントを得ることができない現場)が含まれていた。

20

【0096】

患者評価。診断は、ED医師によってだけでなく入院後の担当医によっても記録されたが、両者にはバイオマーカーの濃度が知らされなかった。2人の主治医の間で不一致が発生した場合には、この研究に参加した3人の心臓病専門医のうち2人が、うっ血性心不全または心臓以外の原因による呼吸困難のいずれかとして患者の診断を下した。

【0097】

これらの基準を使用して、599人の患者が単一施設で登録された。599人の患者のうち、209人(34.8%)はうっ血性心不全の診断が下されていた。すべての患者は、全死因致死について1年間追跡調査された。

30

【0098】

生化学的サンプリング情報。血液サンプル(EDTA血漿)を診察時に採取し、Presage ST2アッセイ測定時まで分析のために -80°C で保存した。

【0099】

すべての参加者は、書面によるインフォームド・コンセントを提出し、PRIDEプロトコルは参加している治験審査委員会によって承認された。

【0100】

Presage ST2アッセイ臨床プログラムコホート。臨床プログラムには、全死因致死のエンドポイントを用いて、急性心不全と診断された209人の患者のみが含まれる。これらの患者全体で、61人の患者(29.1%)が1年以内に全死因致死のエンドポイントに達した。

40

【0101】

可能性のあるパラメータには、ST2、NT-proBNP、トロポニン、年齢、腎機能(クレアチニンまたはeGFR)、ヘモグロビン、および血圧(例えば、収縮期または拡張期BP)の測定値が含まれていた。追加のパラメータには、性別、民族性、BMI、高血圧、糖尿病、CAD、およびC反応性タンパク質(CRP)が含まれていた。

【0102】

モデリングアプローチはロジスティック回帰に基づいたものであり、それはイベントありの対数オッズの出力を有する線形モデルであり、かつイベントの確率(すなわち、リスク)に直接関係する。次の仮定がなされた：リスク(y)とXとの間の線形関係；モデルに含まれるマーカーは相互に排他的である(独立的または非共線的；約0.7以上の相関係数は通

50

常、共線性の証拠とみなされる)；マーカーは集合的に網羅的であるべきである(しかし、どのマーカーが欠測し得るかを知ることは困難であるので、この仮定は一般に緩やかである)。

【0103】

マーカー間の共分散が評価され、同様にリスクに対する応答の直線性も評価された。変換されたものまたは非線形項が考慮され、マーカーが組み合わされて、真の性能を推定するためにブートストラップ解析の下で選択された。モデルの性能はまた、ブートストラップ解析の下で評価された。

【0104】

共線性解析の結果は図35に示される；有意な共線性は、腎機能のマーカー間を除き、見出されなかった。種々のマーカーの単変量の性能は図36に示される。直線性チェックの結果は図37～49に示される。結果および変数の概要は図50に示される。

10

【0105】

その後モデルを作成した。データセットを強化するために欠測値を帰属させ、前進的選択、後退的選択、ステップワイズ選択、およびステップワイズ後退的選択を用いて、ブートストラップループ内でマーカーを選択した。性能およびマーカー選択は追跡された。

【0106】

AICおよびBICにより決定された最終的なモデルのサイズは、図51および52に示すように、大きすぎたので、モデルを改善するために組み合わせ論を採用した。サイズ1～6のモデルのすべて(合計60,459)が評価され、最良のモデルがAIC/BICに基づいて選択された。10個の最良のAICモデルはすべて、年齢、LN_SBP、CAD、および $ST2 \geq 35$ を含んでいた；9つはLN_NTBNPを含む。モデルのうち9つはサイズ=6を有していた(1つはサイズ=5)。10個の最良のBICモデルはすべて、年齢を含んでいた；7つはLN_NTBNPを含み、8つは $ST2 \geq 35$ を含む。BICモデルははるかに小さかった($k=2(3)$ 、 $k=3(6)$ 、 $k=4(1)$)。

20

【0107】

2つのモデルが最良のものとして選択された。第1のモデル[年齢 + LN_SBP + CAD + $ST2 \geq 35$ + LN_NTBNP]は、適合AUC=0.791を有し、第2のモデル[年齢 + $ST2 \geq 35$ + LN_NTBNP]は、適合AUC=0.755を有していた($pr(ROC1=ROC2)=0.0714$)。第2のモデルは、NTPro単独(AUC=0.68； $p=0.181$)、 $ST2$ 単独(AUC=0.692； $p=0.233$)、および $ST2$ とBNPのモデル(AUC=0.721； $p=0.2735$)よりも判別力があつた。これら2つのモデルの比較は図53～54に示される。

30

【0108】

図55に示すように、「アウトオブバッグ(out of bag)」推定値と比較したとき、5パラメータモデルは中央値AUC=0.758 (IQR: 0.726～0.788)を有していた。3パラメータモデルは中央値AUC=0.738 (IQR: 0.707～0.769)を有していた。5パラメータモデルは、反復試験の77.5%でより高いAUCを有していた。図56に示されるモデル較正は、期待されたもの(赤)に近く、通常、訓練集団を使用する場合と同様である。

【0109】

5パラメータモデルにおいて中央値分割を仮定すると、このモデルは、感度=0.79、特異度=0.62、PPV=0.46、NPV=0.88、およびオッズ比=6.0を有していた。例示的なモデルパラメータは、図57に示される。

40

【0110】

他の態様

本発明は、その詳細な説明と併せて記載してきたが、前述の説明は例示であり、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲を限定するものではないことを理解すべきである。その他の態様、利点、および変更は、添付の特許請求の範囲内である。

【 図 1 】

統計量概要
1年の致死

変数	フットカラム 0		フットカラム 1		RW 確率 P 値	sHR(未加工)		sHR(ln)		最も カクラン
	中央値 [IQR]	欠測	中央値 [IQR]	欠測		Est [95% CI]	ロジックP	Est [95% CI]	ロジックP	
NTproBNP_pg_ml	12.0(5.5-28.6)	0	27.5(16.2-57.4)	0	<0.001	1.24(1.12-1.38)	<0.001	2.04(1.63-2.55)	<0.001	0.702
ENT1	21.09(9.74-37.44)	13	41.16(29.81-57.44)	2	<0.001	1.21(1.11-1.33)	<0.001	2.09(1.72-2.56)	<0.001	0.742
クレアチニン	1.46(1.17-1.97)	3	1.68(1.32-2.29)	0	0.002	1.1(0.96-1.25)	0.18	1.26(1.06-1.51)	0.009	0.662
eGFR	42.13(29.36-58.99)	13	29.02(21.96-45.73)	2	<0.001	0.52(0.39-0.69)	<0.001	0.66(0.55-0.78)	<0.001	0.663
SBP	125(110-140)	9	120(103-140)	2	0.051	0.81(0.65-1.02)	0.075	0.8(0.64-0.99)	0.044	0.565
DBP	70(63-80)	9	65(56-75)	2	0.004	0.7(0.55-0.89)	0.004	0.7(0.56-0.88)	0.002	0.596
HGB_g_dl	13(11.8-14.3)	0	11.95(10.72-13.28)	0	<0.001	0.63(0.52-0.76)	<0.001	0.74(0.65-0.83)	<0.001	0.656
性別_歳	69.6(59.6-76.4)	0	77.2(68.7-83.3)	0	<0.001	2.23(1.68-2.95)	<0.001	2.4(1.71-3.37)	<0.001	0.695
ST2_ng_ml	37.1(30.4-48.9)	0	53.3(38.45-89.1)	0	<0.001	1.39(1.27-1.52)	<0.001	1.82(1.56-2.13)	<0.001	0.705
LVF	34(26-43)	0	35(25-43)	0	0.494	1.08(0.88-1.33)	0.456	1.1(0.89-1.36)	0.386	0.522
BMI	27(24.5-30.7)	13	25.15(22.8-27.92)	2	<0.001	0.61(0.47-0.81)	<0.001	0.64(0.51-0.81)	<0.001	0.625
NVHA	1=64,2=54,3=188,4=8	0	1=1,2=39,3=44,4=2	0	<0.001		<0.001			
性別	1=800,2=5	0	1=86	0	1	0(0-0)	0.475			
CAD	0=230,1=575	0	0=231,1=63	0	0.802	1.1(0.68-1.77)	0.707			
糖尿病	0=327,1=478	0	0=391,1=47	0	0.421	0.82(0.54-1.26)	0.362			
HTN	0=523,1=282	0	0=47,1=39	0	0.076	1.5(0.98-2.29)	0.061			
	0=316,1=489	0	0=31,1=55	0	0.642	1.12(0.72-1.74)	0.616			

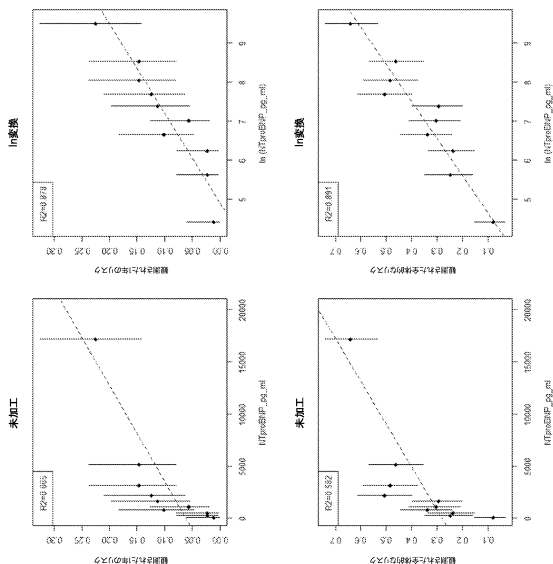
【 図 2 】

統計量概要
研究致死

変数	フットカラム 0		フットカラム 1		RW 確率 P 値	sHR(未加工)		sHR(ln)		最も カクラン
	中央値 [IQR]	欠測	中央値 [IQR]	欠測		Est [95% CI]	ロジックP	Est [95% CI]	ロジックP	
NTproBNP_pg_ml	969.65(364.12-2313.5)	0	223(92.2-4517.4)	0	<0.001	1.27(1.19-1.35)	<0.001	2(1.77-2.5)	<0.001	0.684
ENT1	15.65(7.92-30.78)	7	34.18(20.81-53.64)	8	<0.001	1.21(1.15-1.28)	<0.001	2.01(1.6-2.24)	<0.001	0.725
クレアチニン	1.37(1.12-1.86)	3	1.67(1.33-2.37)	0	<0.001	1.13(1.06-1.21)	<0.001	1.36(1.24-1.49)	<0.001	0.643
eGFR	47.3(32.75-65.07)	4	32.45(22.55-44.32)	11	<0.001	0.47(0.4-0.54)	<0.001	0.63(0.57-0.69)	<0.001	0.711
SBP	123(110-140)	5	125(110-145)	6	0.409	0.99(0.89-1.11)	0.879	0.99(0.88-1.1)	0.817	0.517
DBP	70(65-80)	5	79(60-78)	6	<0.001	0.82(0.73-0.92)	0.003	0.81(0.72-0.91)	<0.001	0.571
HGB_g_dl	13.2(12.14-15)	0	12.1(11.1-13.6)	0	<0.001	0.68(0.62-0.75)	<0.001	0.78(0.73-0.83)	<0.001	0.654
性別_歳	66.05(56.58-74.32)	0	75.5(69.6-80.85)	0	<0.001	2.26(1.98-2.61)	<0.001	2.5(2.1-2.97)	<0.001	0.737
ST2_ng_ml	35.45(29.37-45.4)	0	44.7(34-61.1)	0	<0.001	1.29(1.22-1.37)	<0.001	1.62(1.48-1.77)	<0.001	0.662
LVF	34(26-42)	0	34(25-44)	0	0.865	0.98(0.86-1.08)	0.705	0.95(0.85-1.06)	0.344	0.593
BMI	27.1(24.7-30.7)	5	26.4(23.6-29.8)	10	0.605	0.79(0.7-0.9)	<0.001	0.78(0.7-0.88)	<0.001	0.558
NVHA	1=60,2=118,3=9,14=3	0	1=5,2=16,3=14,4=4	0	<0.001		<0.001			
性別	1=567,2=5	0	1=319	0	0.166	0(0-0)	0.165			
CAD	0=156,1=448	0	0=29,1=220	0	0.215	0.92(0.73-1.17)	0.694			
糖尿病	0=242,1=530	0	0=24,1=195	0	0.321	1.07(0.86-1.34)	0.537			
HTN	0=357,1=185	0	0=183,1=136	0	0.003	1.45(1.16-1.8)	0.001			
	0=237,1=335	0	0=110,1=209	0	0.045	1.3(1.04-1.64)	0.024			

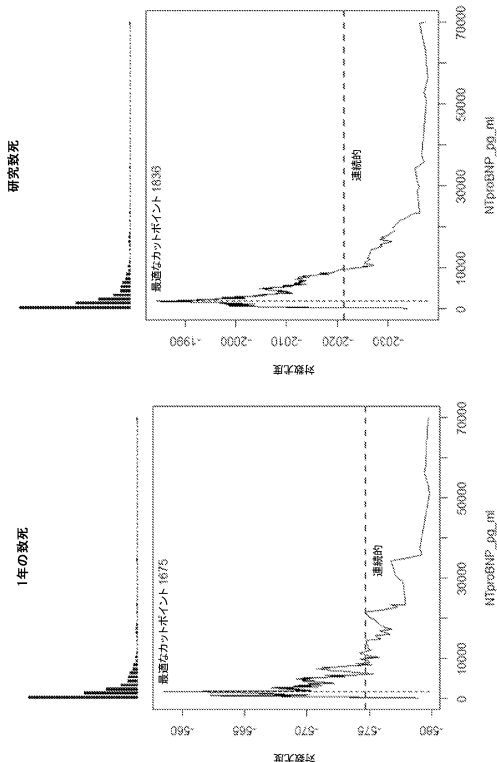
【 図 3 】

直線性チェック：NT-proBNP



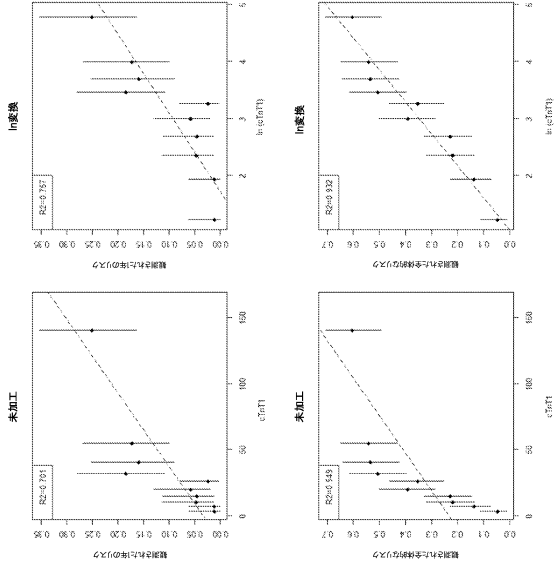
【 図 4 】

カットポイント評価
NT-proBNP



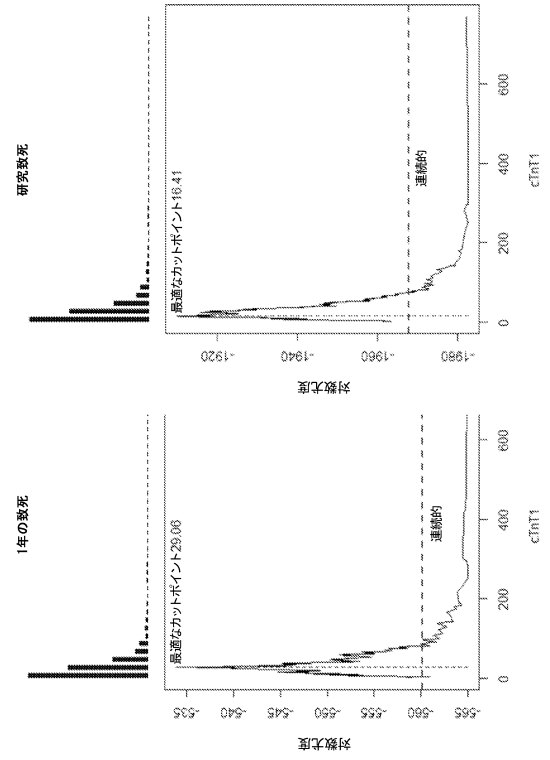
【図5】

直線性チェック: トロポニン



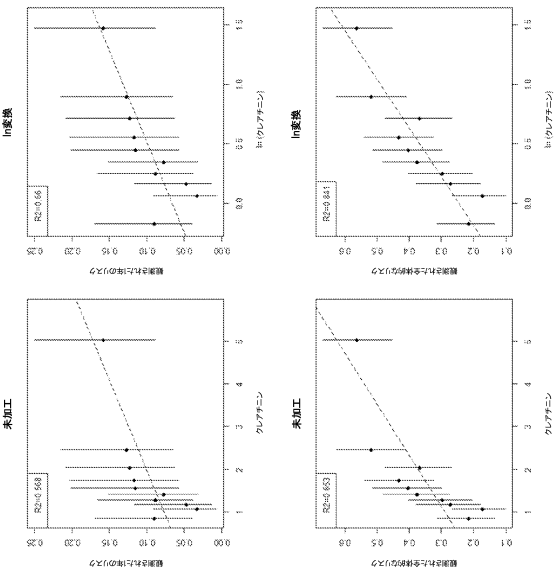
【図6】

カットポイント評価 トロポニン



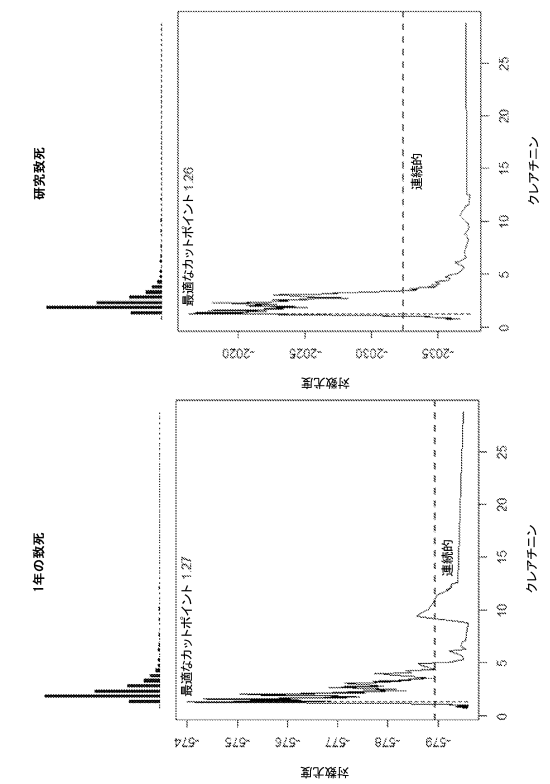
【図7】

直線性チェック: クレアチニン



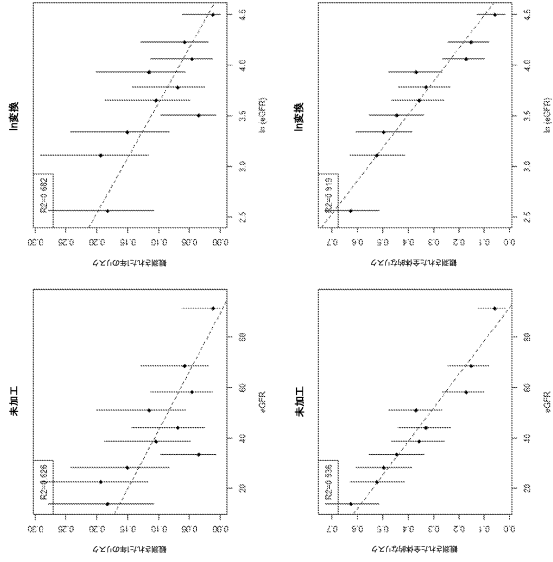
【図8】

カットポイント評価 クレアチニン



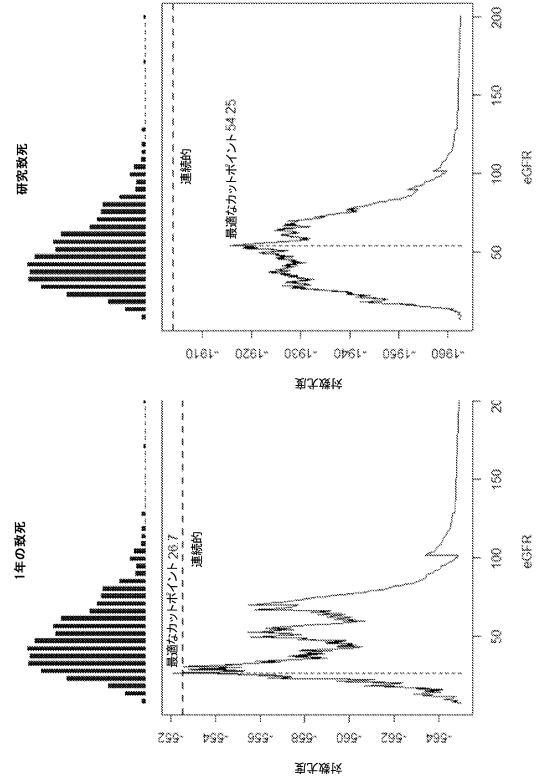
【 図 9 】

直線性チェック: eGFR



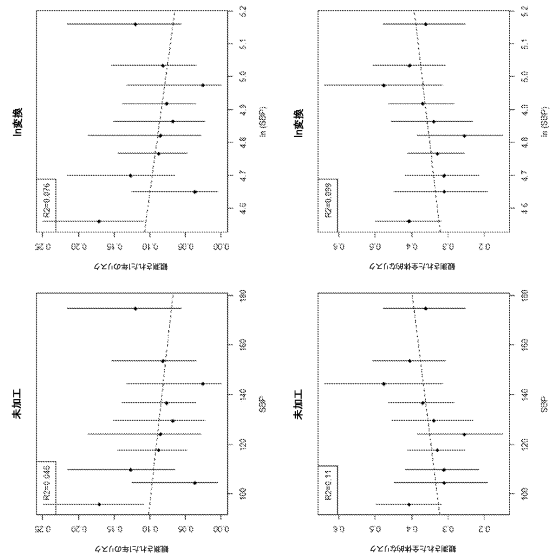
【 図 10 】

カットポイント評価 eGFR



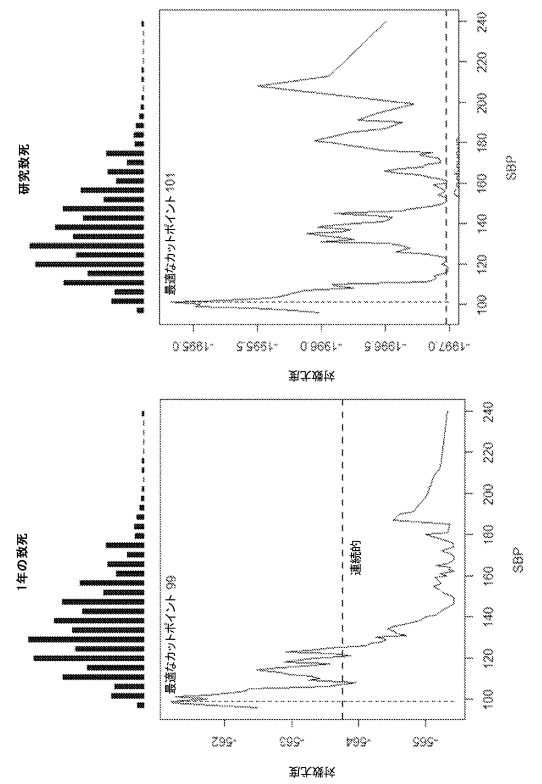
【 図 11 】

直線性チェック: SBP



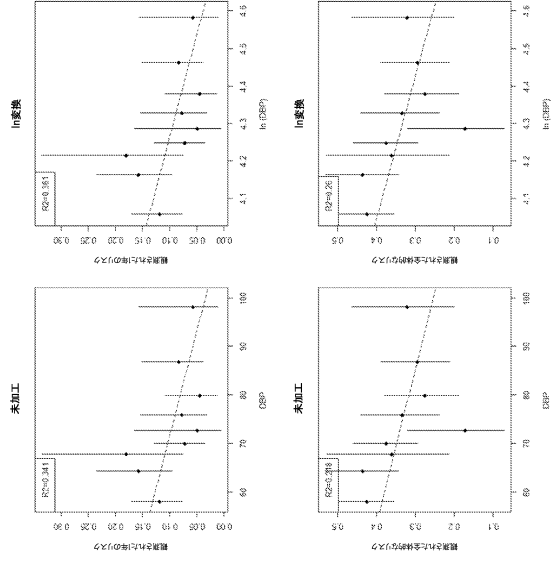
【 図 12 】

カットポイント評価 SBP



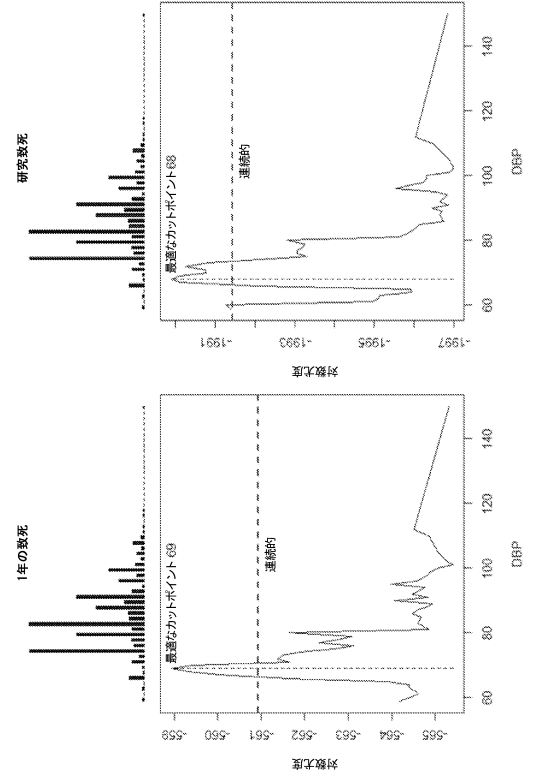
【図 13】

直線性チェック：DBP



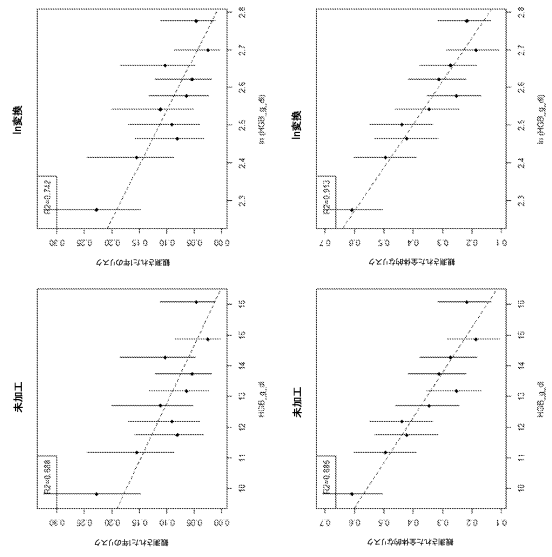
【図 14】

カットポイント評価 DBP



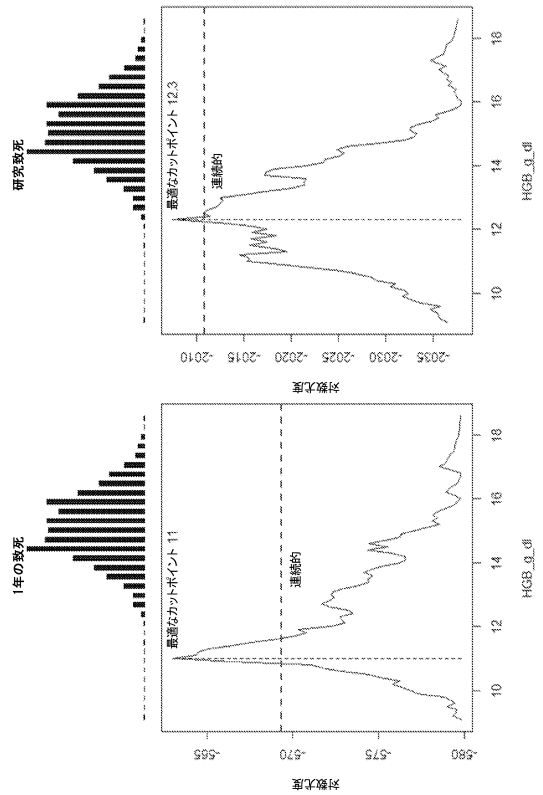
【図 15】

直線性チェック：Hgb



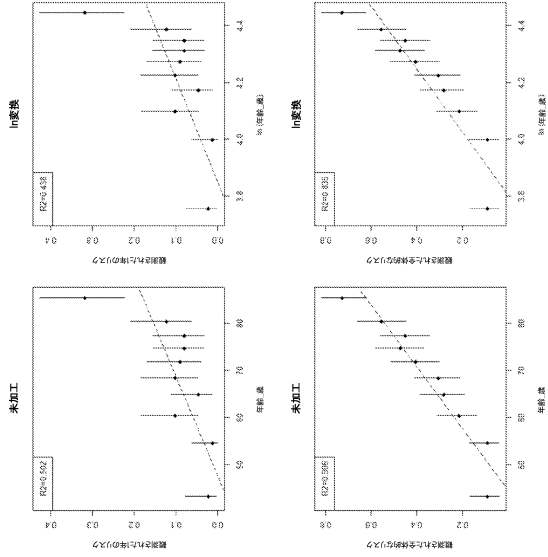
【図 16】

カットポイント評価 Hgb



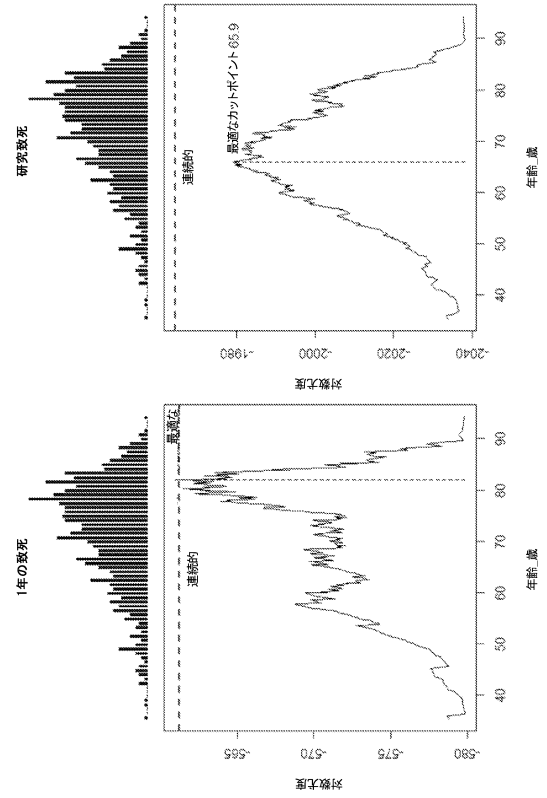
直線性チェック:年齢

【図 17】



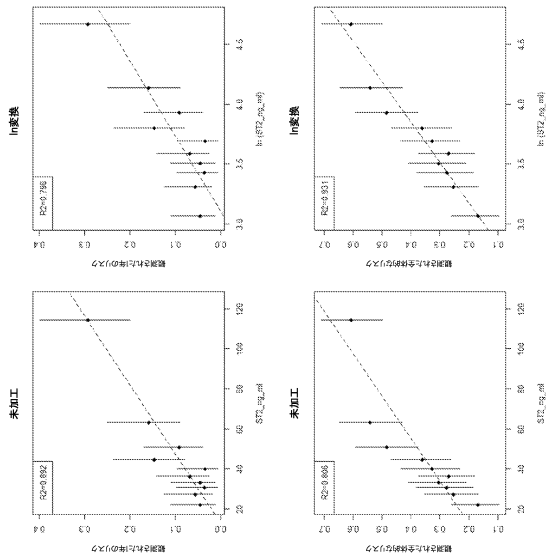
カットポイント評価 年齢

【図 18】



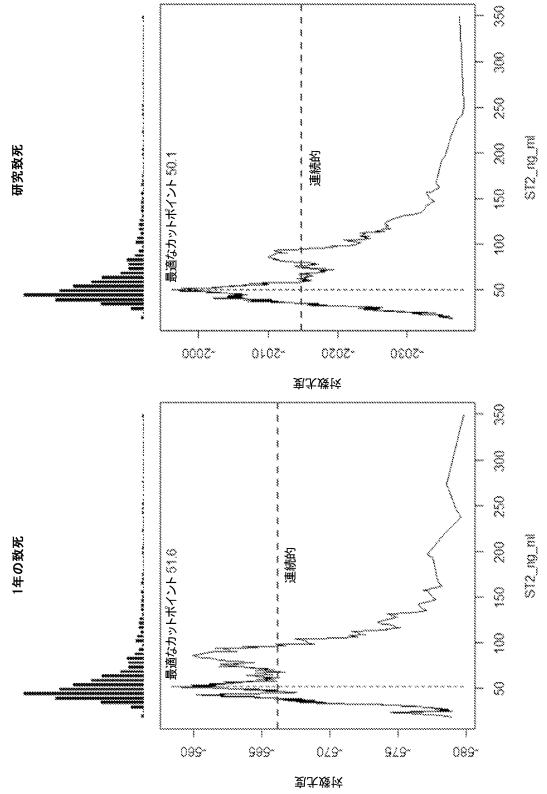
直線性チェック:ST2

【図 19】



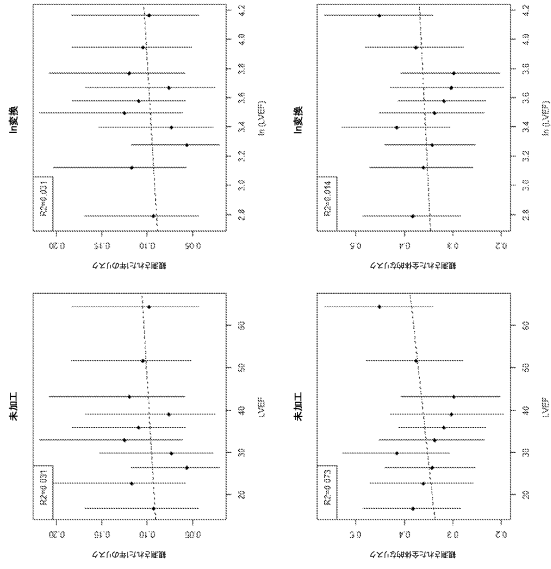
カットポイント評価 ST2

【図 20】



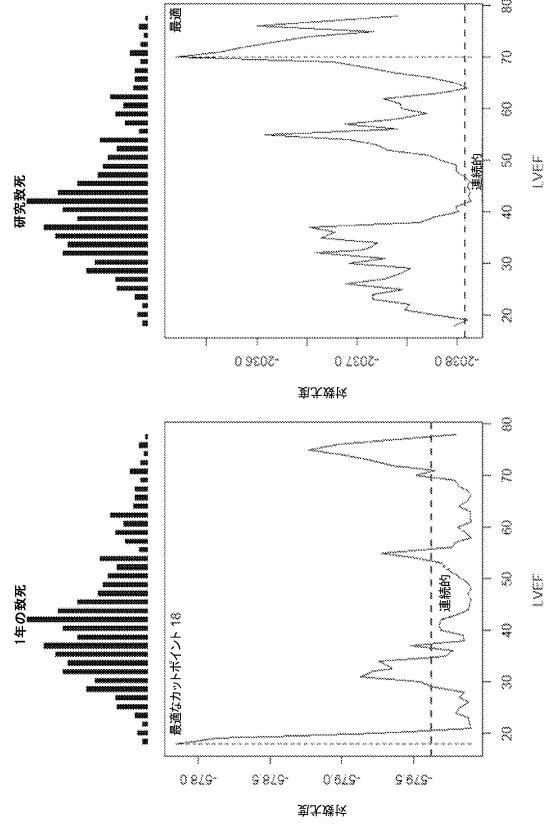
直線性子エック: LVEF

【図 2 1】



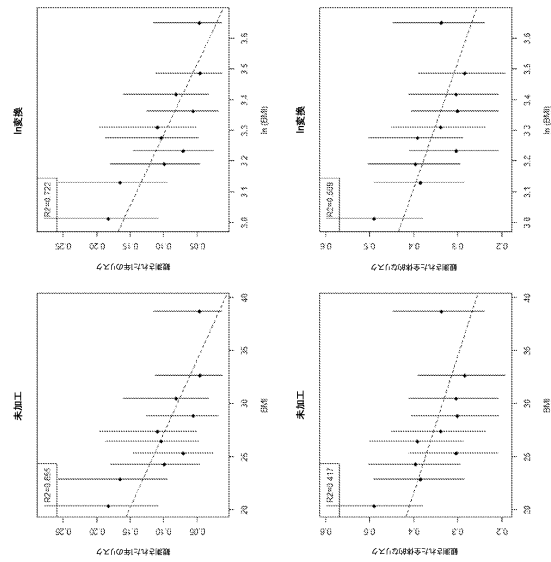
カットポイント評価 LVEF

【図 2 2】



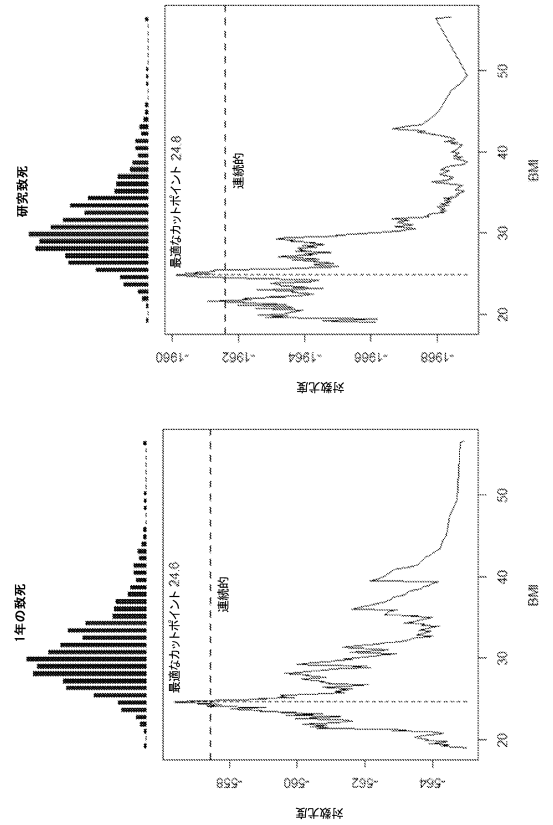
直線性子エック: BMI

【図 2 3】



カットポイント評価 BMI

【図 2 4】



結果の概要

【図 2 5】

変数	1年のカット	研究-カット	選択されたカット	変換	注釈
NT-proBNP_pg_ml	1675	1836	1700	あり	
CrH1	29.06	16.41	16	あり	特定されたカットポイントと一致
クレアチニン	1.27	1.26	なし	あり	低いグループでは不十分な観測
eGFR	26.7	54.25	50	あり	eGFRの中間値の減少
SBP	99	101	120	なし	両群比較のために選択
DBP	69	68	なし	なし	低いグループでは不十分な観測
Hgb_dI	11	12.3	なし	あり	低いグループでは不十分な観測
年齢_歳	82	65.9	なし	なし	運動には釋意い
ST2_ng_ml	51.6	50.1	35 / 50	あり	2つの異なるカットを試す
LVEF	18	70	なし	なし	低いグループでは不十分な観測
BMI	24.6	24.8	25	なし	過体重カットオフ

【図 2 7】

トップ10のモデル
1年のアウトカム(サイズ=1~5)

モデルNo	標準化されたハザード比										判定				
	ST2	InsT2	ST2<3g	ST2<5g	トロボニン (クレアチニン) の割合	NYHAe3	SBP<120	CAD	BMI	BMIe25		InNtro	InCreat	InHgb	糖尿病
13488	51.661	1.48	1.53	1.29	0.85	1.29	1.18	0.81	0.81	0.99	1.16	1.18	0.81	0.85	UCI
16905	51.741	1.45	1.45	1.29	1.18	1.29	1.18	0.81	0.81	0.99	1.16	1.18	0.81	0.85	UCI
11944	51.761	1.50	1.51	1.30	1.30	1.30	1.30	0.81	0.81	0.99	1.16	1.18	0.81	0.85	UCI
16189	51.691	1.47	1.46	1.36	1.36	1.36	1.36	0.81	0.81	0.99	1.16	1.18	0.81	0.85	UCI
16825	51.61	1.42	1.46	1.36	1.36	1.36	1.36	0.81	0.81	0.99	1.16	1.18	0.81	0.85	UCI
13506	51.641	1.54	1.46	1.32	0.87	1.64	1.32	0.87	0.87	1.34	1.34	1.34	1.34	0.846	UCI
3524	41.65	1.43	1.57	1.57	1.57	1.57	1.57	0.78	0.78	1.34	1.34	1.34	1.34	0.846	UCI
16987	51.68	1.43	1.53	1.53	1.53	1.53	1.53	0.78	0.78	1.34	1.34	1.34	1.34	0.846	UCI
11372	51.621	1.45	1.43	1.52	1.52	1.52	1.52	0.78	0.78	1.34	1.34	1.34	1.34	0.846	UCI
16650	51.841	1.48	1.46	1.22	1.22	1.22	1.22	0.78	0.78	1.34	1.34	1.34	1.34	0.846	UCI

選択されないマーカー：
LVEF
Ln (eGFR)
SBP
DBP

性別
高血圧

Ln (NT-proBNP)>=1700
GFR<50
ST2 >= 35

トップ10の3パラメータモデル
1年のアウトカム

【図 2 8】

モデルNo	標準化されたハザード比										判定			
	ST2	InsT2	ST2<50	トロボニン (クレアチニン) の割合	NYHAe3	BMI	BMIe25	logLik	AIC	BIC		AUC	bsAUC	LCI
476	3	1.62	1.81	1.78	1.78	1.78	1.78	-538.6	1083.2	1097.6	0.781	0.780	0.716	0.844
477	3	1.62	1.84	1.80	1.80	1.80	1.80	-538.6	1083.1	1097.5	0.789	0.779	0.725	0.832
481	3	1.60	1.78	1.80	1.80	1.80	1.80	-538.1	1082.3	1096.6	0.786	0.778	0.760	0.849
474	3	1.53	1.80	1.80	1.80	1.80	1.80	-536.6	1079.2	1093.6	0.789	0.777	0.710	0.844
320	3	1.69	1.91	1.80	1.80	1.80	1.80	-541.1	1088.3	1102.6	0.782	0.776	0.714	0.838
1933	3	1.52	1.51	1.51	1.51	1.51	1.51	-542.6	1091.2	1105.6	0.773	0.775	0.709	0.841
1934	3	1.48	1.59	1.59	1.59	1.59	1.59	-540.4	1086.8	1101.2	0.783	0.774	0.705	0.844
299	3	1.68	1.88	1.88	1.88	1.88	1.88	-540.9	1087.9	1102.3	0.778	0.773	0.700	0.847
1978	3	1.68	1.49	1.45	1.45	1.45	1.45	-540.8	1087.5	1101.9	0.779	0.773	0.708	0.838
490	3	1.46	1.46	1.69	1.69	1.69	1.69	-539.2	1084.4	1098.8	0.782	0.771	0.693	0.850

選択されないマーカー：
Ln (NT-proBNP)
Ln クレアチニン
Ln (eGFR)

SBP
DBP
Ln (Hgb)
LVEF

GFR<50
SBP<120
ST2 >= 35
ST2 3グループ

【図 2 6】

変数の概要

- 連続
 - Ln NT-proBNP
 - Ln トロボニン
 - Ln クレアチニン
 - Ln eGFR
 - SBP
 - DBP
 - Ln Hgb
 - 年齢
 - Ln ST2
 - LVEF
 - BMI
- 離散
 - NT-proBNP>=1700
 - トロボニン >=16
 - eGFR<50
 - SBP<120
 - ST2>=35
 - ST2>=50
 - ST2 3グループ
 - BMI>=25
 - NYHA>=3
 - 性別
 - CAD
 - 糖尿病
 - 高血圧

【図 3 3】

AICに基づいたモデル
研究アウトカム

適合 AUC:0.808
bsAUC: 0.741 [0.665-0.816]

後退的選択

HR	95% CI	P
In (NT-proBNP)	1.13	1.01-1.27 0.0407
In (トロポニン)	1.19	0.99-1.44 0.0695
In (クレアチニン)	1.69	0.91-3.15 0.0953
In (eGFR)	1.58	0.85-2.94 0.1483
In (Hgb)	0.34	0.17-0.68 0.002
年齢	1.05	1.03-1.07 <0.0001
トロポニン >=16	1.88	1.26-2.8 0.0021
ST2 >=50	1.89	1.49-2.4 <0.0001
NVHA >=3	1.84	1.46-2.32 <0.0001

適合 AUC:0.800
bsAUC: 0.744 [0.667-0.821]

前進的選択

HR	95% CI	P
In (トロポニン)	1.2	1-1.45 0.0534
年齢	1.04	1.03-1.05 <0.0001
ST2 >=50	1.87	1.47-2.38 <0.0001
NVHA >=3	1.84	1.45-2.32 <0.0001
トロポニン >=16	1.88	1.25-2.8 0.0022
In (Hgb)	0.34	0.18-0.68 0.0019
In (NT-proBNP)	1.12	1.01-1.26 0.0401
性別	1.2	0.94-1.54 0.1522

適合 AUC:0.800
bsAUC: 0.743 [0.666-0.837]

ステップワイズ選択

HR	95% CI	P
In (トロポニン)	1.2	1-1.45 0.0534
年齢	1.04	1.03-1.05 <0.0001
ST2 >=50	1.87	1.47-2.38 <0.0001
NVHA >=3	1.84	1.45-2.32 <0.0001
トロポニン >=16	1.88	1.25-2.8 0.0022
In (Hgb)	0.34	0.18-0.68 0.0019
In (NT-proBNP)	1.12	1.01-1.26 0.0401
性別	1.2	0.94-1.54 0.1522

【図 3 5】

共線性

年齢はeGFRの構成要素である



CRPとST2は高い相関係数を有するが、
散布図は悪く見えない

【図 3 4】

BICに基づいて選択されたモデル
1年のアウトカム

適合 AUC:0.818
bsAUC: 0.798 [0.757-0.839]

後退的選択

HR	95% CI	P
In (トロポニン)	1.3	1.1-1.54 0.0022
In (Hgb)	0.35	0.18-0.69 0.0021
年齢	1.04	1.03-1.05 <0.0001
トロポニン >=16	1.95	1.31-2.9 0.001
ST2 >=50	2	1.58-2.52 <0.0001
NVHA >=3	1.83	1.45-2.3 <0.0001

適合 AUC:0.818
bsAUC: 0.800 [0.760-0.841]

ステップワイズ選択

HR	95% CI	P
In (トロポニン)	1.3	1.1-1.54 0.0022
年齢	1.04	1.03-1.05 <0.0001
ST2 >=50	2	1.58-2.52 <0.0001
NVHA >=3	1.83	1.45-2.3 <0.0001
トロポニン >=16	1.95	1.31-2.9 0.001
In (Hgb)	0.35	0.18-0.69 0.0021

【図 3 6】

単変量の性能

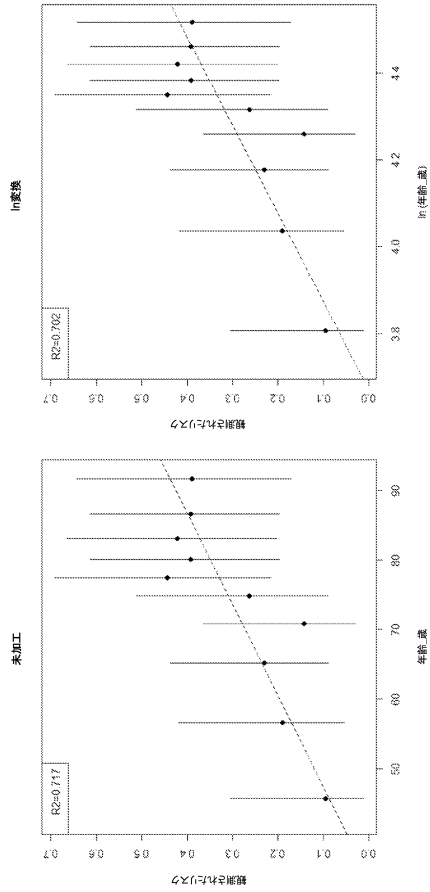
変数	アウトカム=0	アウトカム=1	検定	sOR (検定)	sOR (n)	LRT P	AuROC
年齢	73.5 (61.5-81)	80 (74-85)	0.003	1.75 [1.25-2.55]	<0.001	1.84 [1.27-2.8]	<0.001
性別	0=70:1=78	0=32:1=29	0.544	0.81 [0.45-1.48]	0.497		
民族性	1=131:5=11:6=5:7=1	1=56:5=2:6=3	0.646	0.42 [0.06-1.63]	0.231		
e-Block	0=137:1=11	0=59:1=2	0.954	0.68 [0.48-0.93]	0.016	0.65 [0.48-0.92]	0.013
SBP	140 [124-156:25]	130 [110-151]	0.022	0.91 [0.67-1.23]	0.553	0.9 [0.66-1.21]	0.474
DBP	75 [66-86:25]	74 [61-83]	0.411	0.65 [0.45-0.91]	0.009	0.67 [0.48-0.92]	0.012
BMI	26.98 [23.88-37]	26.61 [21.92-29.75]	0.096	1.13 [0.61-2.13]	0.708		
HTN	0=55:1=93	0=21:1=40	0.754	0.94 [0.51-1.71]	0.833		
糖尿病	0=85:1=63	0=36:1=25	0.878	0.94 [0.51-1.71]	0.833		
CAD	0=83:1=55	0=28:1=33	0.031	1.99 [1.09-3.67]	0.025		
LVF	52 [36-62]	51 [30-67]	0.844	0.94 [0.7-1.27]	0.685	0.9 [0.67-1.22]	0.491
eGFR	54.69 [40.99-78.85]	48.31 [35.7-60.53]	0.008	0.59 [0.4-0.83]	0.002	0.64 [0.46-0.87]	0.005
クレアチニン	1.2 [0.9-1.6]	1.4 [1.1-1.9]	0.065	1.35 [1-1.82]	0.047	1.41 [1.04-1.93]	0.027
BUN	23 [17-29]	23 [12-41]	<0.001	1.64 [1.22-2.21]	<0.001	1.77 [1.29-2.48]	<0.001
Hgb_g_dI	12.7 [11.4-13]	11.3 [10.1-12.5]	0.001	0.83 [0.68-0.87]	0.004	0.65 [0.49-0.91]	0.01
StnT1	0 [0-0.09]	0.03 [0-0.06]	0.002	0.92 [0.55-1.24]	0.611	1.01 [0.72-1.34]	0.932
NTproBNP_pH_ml	3122.5 [1401.79-7917.25]	9020 [3566-19991]	<0.001	1.61 [1.15-2.43]	0.004	2.03 [1.46-2.9]	<0.001
CRP_mg_ml	11.9 [3.77-36.12]	36.5 [6.5-92.2]	<0.001	1.61 [1.21-2.21]	0.001	1.85 [1.34-2.61]	<0.001
ST2_mg_ml	37.02 [23.43-54.69]	67.39 [41.62-97.23]	<0.001	1.77 [1.31-2.48]	<0.001	1.9 [1.37-2.69]	<0.001

全PRIDEデータセットにおいてリコールする、
次測LVFは無作為ではなかった。この亜集団では、
6人の対象のみが次測LVFデータを有する(4つの
症例および2つの対照) ->OR=5.07 (p=0.00)

BUNは単変量の意味では最強に見える

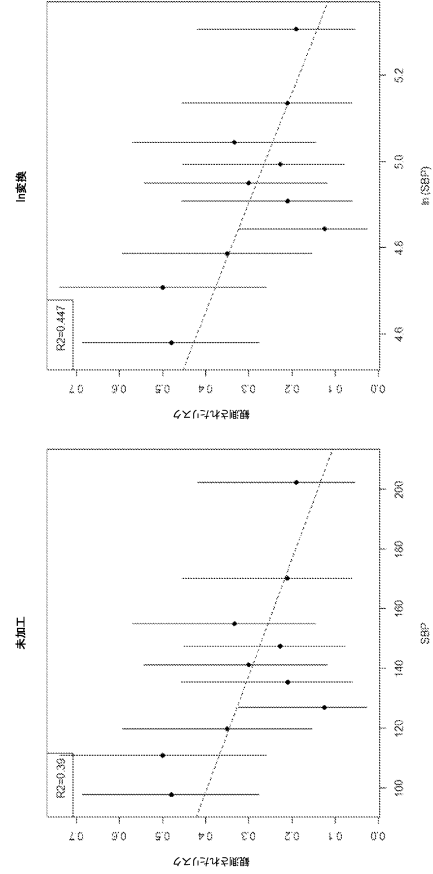
【図 37】

直線性評価：年齢



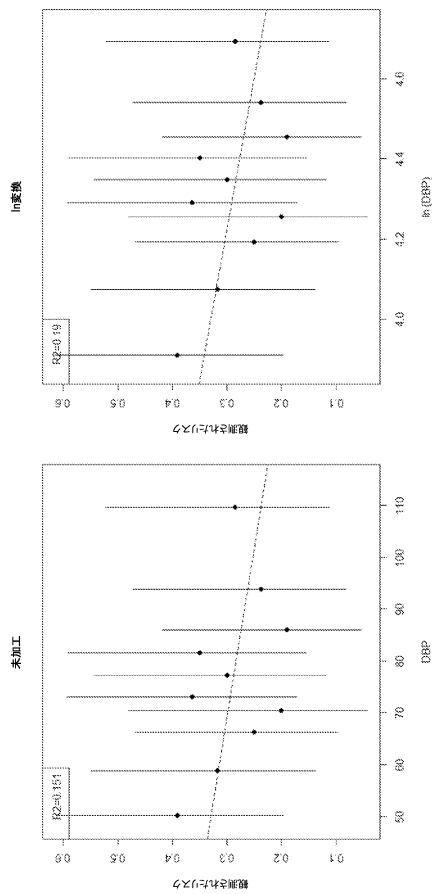
【図 38】

直線性評価：SBP



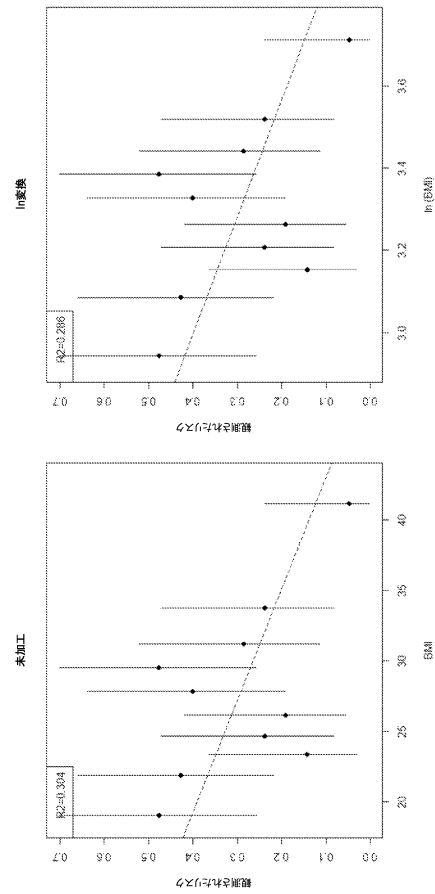
【図 39】

直線性評価：DBP



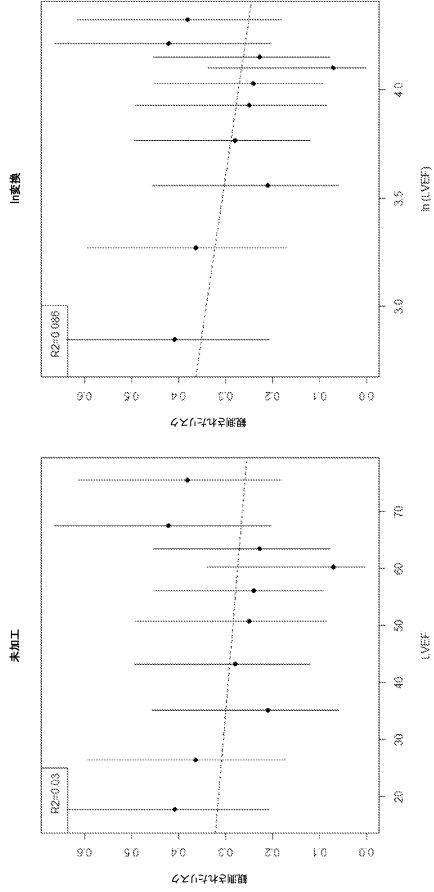
【図 40】

直線性評価：BMI



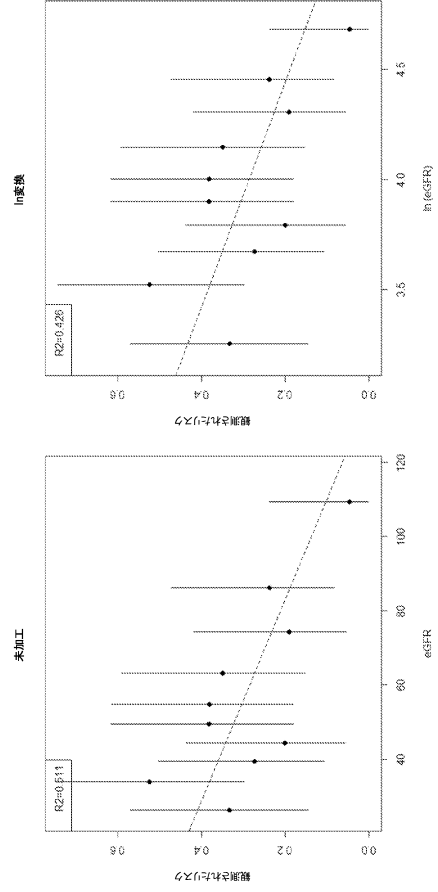
【 図 4 1 】

直線性評価：LVEF



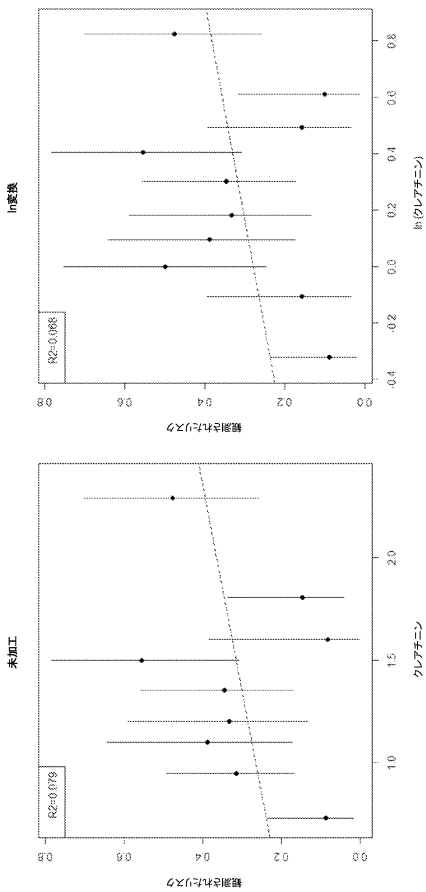
【 図 4 2 】

直線性チェック：eGFR



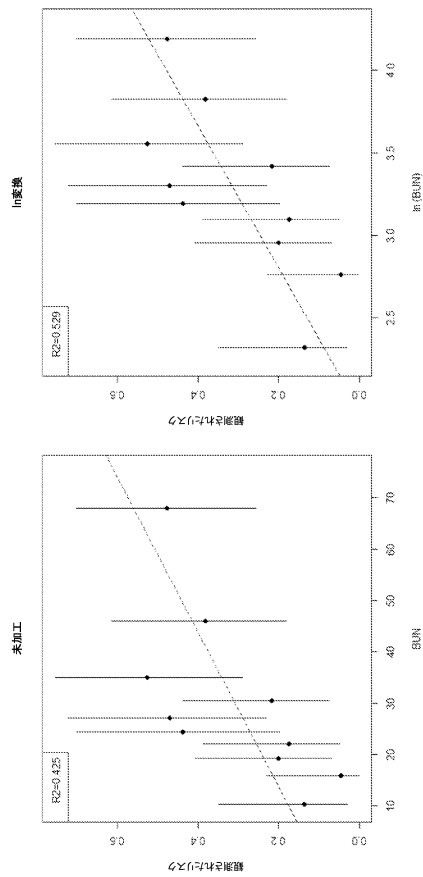
【 図 4 3 】

直線性チェック：クレアチニン



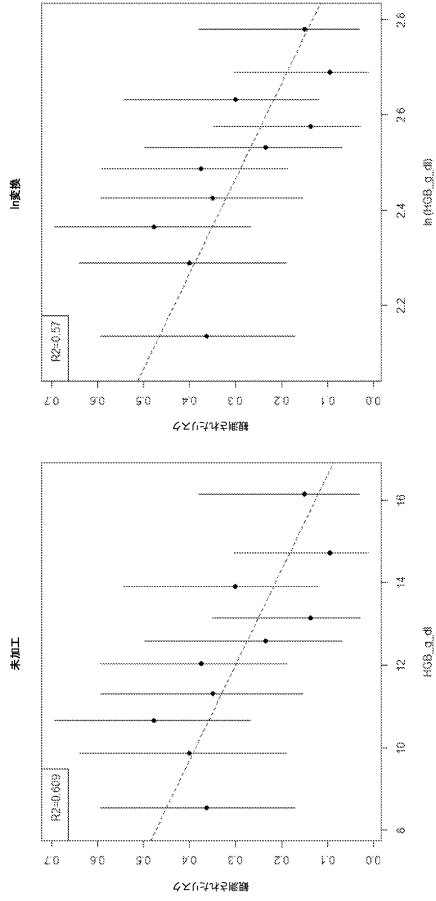
【 図 4 4 】

直線性チェック：BUN



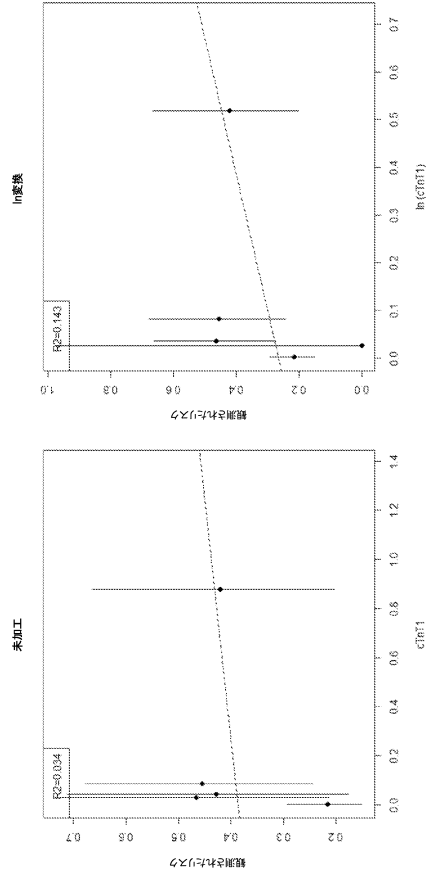
【 図 4 5 】

直線性チェック：ヘモグロビン



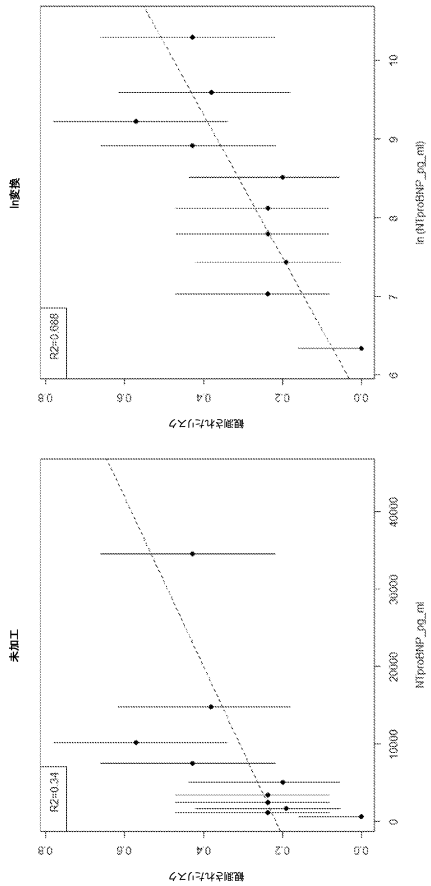
【 図 4 6 】

直線性チェック：トロポニン



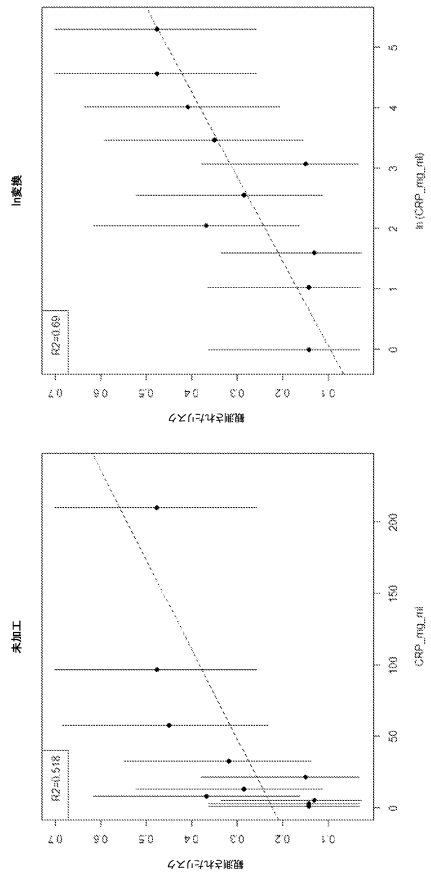
【 図 4 7 】

直線性チェック：NT-proBNP



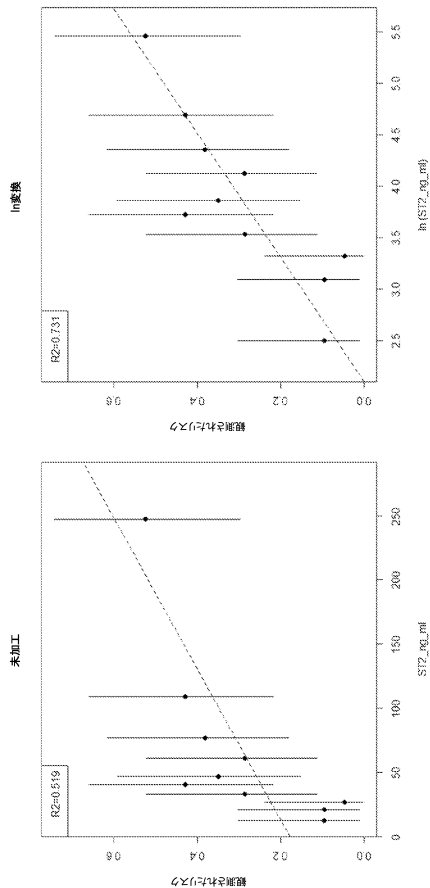
【 図 4 8 】

直線性チェック：CRP



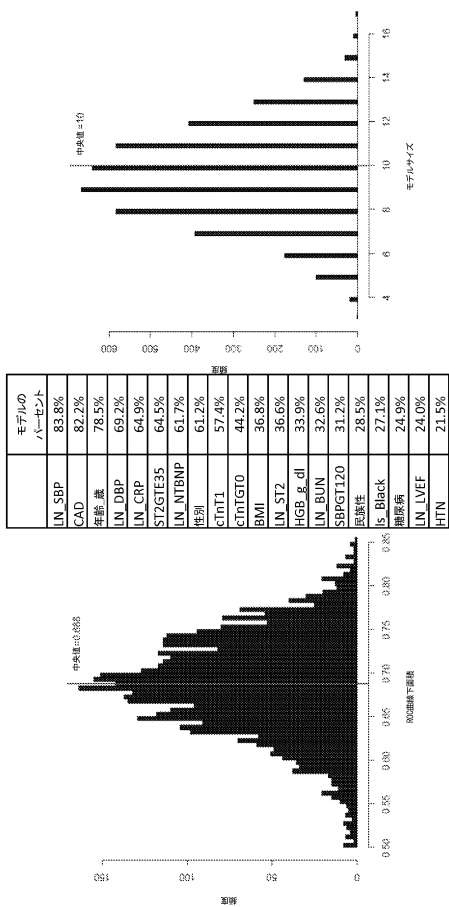
【図 49】

直線性チェック: ST2



【図 51】

マーカー選択 (AIC)



【図 50】

概要

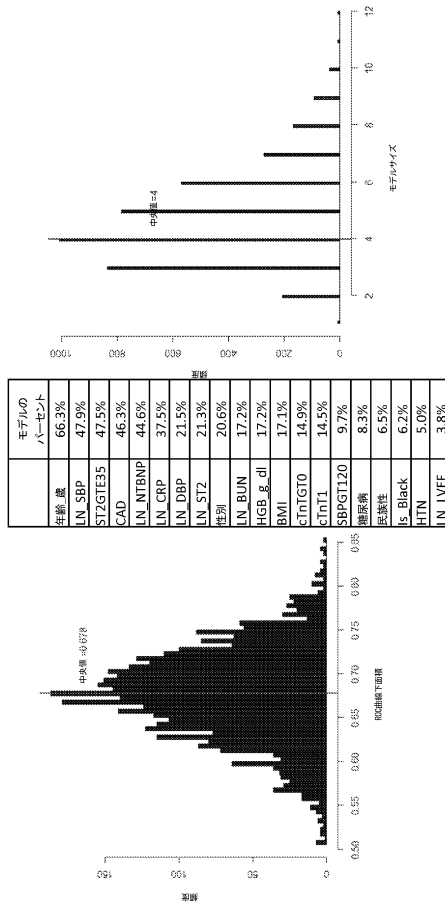
- パラメータ空間
 - 年齢
 - Log(SBP)
 - SBP>120
 - Log(DBP)
 - BMI
 - Log(LVEF)
 - Log(BUN)
 - ヘモグロビン
 - トロポニン
 - トロポニン>0
 - Log(NT-proBNP)
 - Log(CRP)
 - Log(ST2)
 - ST2>=35
 - 他の因子(性別、人種、糖尿病、HTN、CAD、IS_Black)

	AIC		
	未加工	Log	その他
年齢	245.31	245.14	未加工
SBP	250.6	250.2	245.85
DBP	256.04	255.88	log
BMI	249.49	250.1	未加工
LVEF	256.23	255.92	?
eGFR	246.93	248.39	未加工
クレアチニン	252.44	251.53	未加工
BUN	245.5	243.6	log
ヘモグロビン	248.07	249.81	未加工
トロポニン	256.14	256.39	247.08
NT-proBNP	247.98	237.46	log
CRP	245.74	241.77	log
ST2	241.74	240.61	238.15

AIC(小さい方がよい)は一般的にグラフィカルなアプローチと一致する。ピンはST2、SBP、およびトロポニンについて考慮される

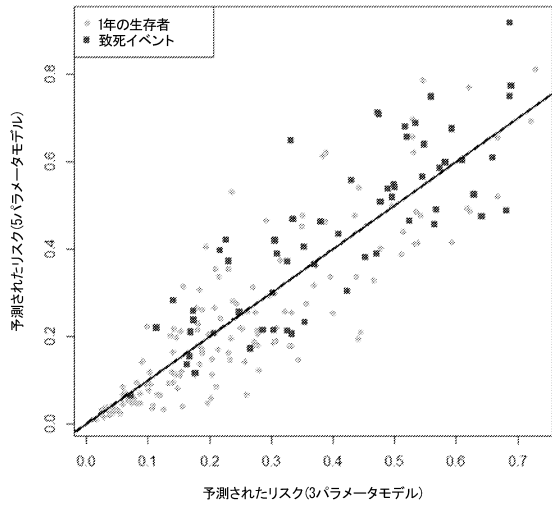
【図 52】

BICに基づくマーカー選択



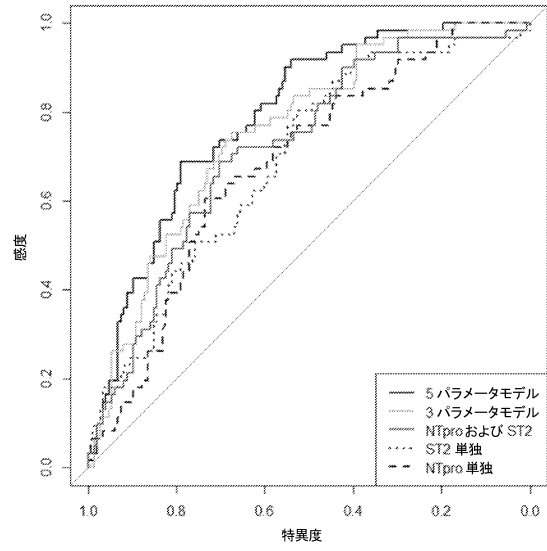
【図 5 3】

2つのモデルの比較



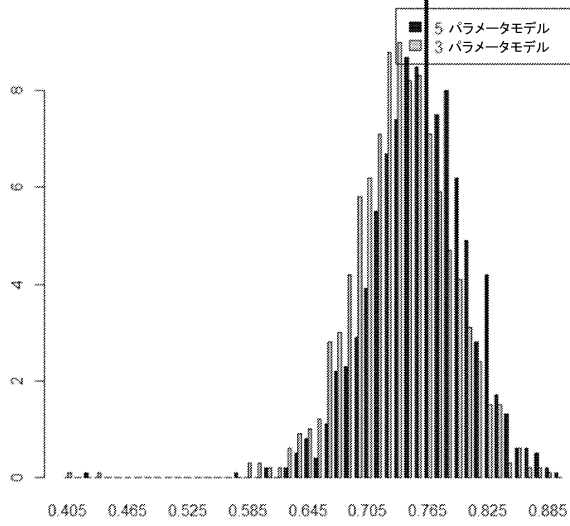
【図 5 4】

ROC 曲線



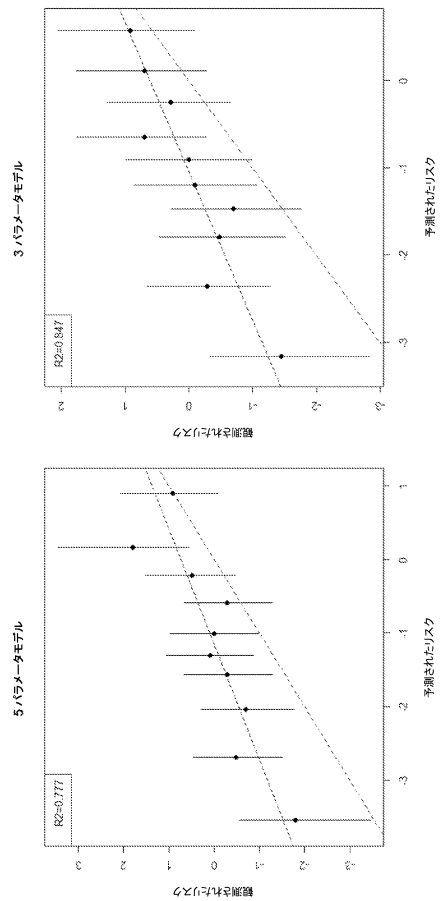
【図 5 5】

ブートストラップ AUC
「アウトオブバッグ」推定値



【図 5 6】

モデル較正



【 図 5 7 】

モデルパラメータ

5 パラメータモデル

係数 :	推定値	標準偏差	z値	Pr(> z)
(切片)	1.6396	4.3544	0.39	0.6963
年齢_歳	0.0403	0.0154	2.62	0.0087 **
LN_SBP	-2.1065	0.8663	-2.43	0.0150 *
CAD	0.7824	0.3607	2.17	0.0301 *
STZGTE35	1.3846	0.4384	3.16	0.0016 **
LN_NTENP	0.4023	0.1668	2.41	0.0159 *

有意性記号 :	0 ****/	0.001 ***/	0.01 **/	0.05 */

3 パラメータモデル

係数 :	推定値	標準偏差	z値	Pr(> z)
(切片)	-8.3383	1.6970	-4.91	8.9e-07 ***
年齢_歳	0.0426	0.0144	2.96	0.0030 **
STZGTE35	1.2656	0.4164	3.04	0.0024 **
LN_NTENP	0.3998	0.1586	2.52	0.0117 *

有意性記号 :	0 ****/	0.001 ***/	0.01 **/	0.05 */

フロントページの続き

- (74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 スナイダー ジェイムズ ブイ .
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サンディエゴ ホルンブレンド ストリート 1167
- (72)発明者 ゲルウィーン ロバート ダブリュ .
アメリカ合衆国 コネティカット州 ニューイントン フランシス アベニュー 56
- (72)発明者 ジェーコブソン スヴェン
アメリカ合衆国 ニューヨーク州 ニューヨーク リード ストリート 121 アpartment
9ビー

審査官 草川 貴史

- (56)参考文献 特表2011-520098(JP,A)
特表2012-508386(JP,A)
特表2009-534691(JP,A)
米国特許出願公開第2010/0267062(US,A1)
米国特許出願公開第2010/0009356(US,A1)
国際公開第2012/059477(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

G01N 33/48 - 33/98

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)