

2013/5056A

厚生労働科学研究費補助金  
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

簡便な新規心血管イベント予知マーカーによる  
効率的なハイリスク患者抽出方法の確立

*Establishment of the Method to Extract a High Risk Population Employing Novel Biomarkers  
to Predict Cardiovascular Events in Japan  
(EXCEED-J study)*

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 和田 啓道

平成26(2014)年 3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
簡便な新規心血管イベント予知マーカーによる 効率的なハイリスク患者抽出方法の確立 -----	1
	和田啓道
II. 分担研究報告	
1. 研究体制構築、患者登録および血清サンプル回収 -----	5
	和田啓道、長谷川浩二、浅原哲子、 赤尾昌治、阿部充、岡本洋、松田守弘、 船田淳一、藤本和輝、鈴木雅裕
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	8



厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）  
（総括）研究報告書

簡便な新規心血管イベント予知マーカーによる効率的なハイリスク患者抽出方法の確立  
（EXCEED-J study）

研究代表者 和田 啓道 国立病院機構 京都医療センター  
展開医療研究部 先端医療技術開発研究室長

研究要旨

慢性腎臓病（CKD）は心血管疾患のハイリスク病態であり、本邦の約1300万人、成人の8人に一人が罹患する21世紀の新たな国民病である。心血管疾患の危険因子である高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙はCKDの原因かつ増悪因子であり、CKD患者においてはより厳格な管理が求められる。しかしながら、限りある医療資源を有効活用するためには膨大な数のCKD患者（および危険因子を有する患者）全体ではなく真のハイリスク群のみを抽出して先制医療を行う必要がある。最近、我々は安定した外来患者490名を対象とした前向きコホート研究を実施し、CKD患者においてsFlt-1が強力な心血管イベント予知マーカーである可能性を見出した。本研究の目的は、sFlt-1（およびその他の有力なバイオマーカー）がCKD（あるいは、危険因子である高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙）を有する患者における心血管イベント予知マーカーになりうるかどうかを国立病院機構のネットワークを生かした多施設共同前向きコホート研究で確認し、これらの患者から真のハイリスク患者を最も効率よく抽出する方法を確立することである。平成25年度は研究体制を構築し、参加する全16施設で倫理委員会の承認を得て、患者登録を開始、418名を登録した。

研究分担者	松田 守弘	呉医療センター
長谷川 浩二	京都医療センター	予防医学研究室長
	展開医療研究部長	船田 淳一
		愛媛医療センター
浅原 哲子	京都医療センター	循環器科医長
	臨床代謝栄養研究室長	藤本 和輝
		熊本医療センター
赤尾 昌治	京都医療センター	循環器内科部長
	展開医療研究部主任研究員	鈴木 雅裕
		埼玉病院
阿部 充	京都医療センター	臨床研究部長
	展開医療研究部研究員	研究協力者
岡本 洋	北海道医療センター	米澤 一也
	内科系診療部長	函館医療センター
		臨床研究部長

篠崎 毅	仙台医療センター 循環器科医長
加藤 徹	栃木医療センター 臨床研究部長
網代 洋一	横浜医療センター 循環器内科医長
森田 有紀子	相模原病院 循環器内科医長
阪上 学	金沢医療センター 臨床研究部長
清水 雅俊	神戸医療センター 循環器科部長
松原 広己	岡山医療センター 臨床研究部長
冷牟田 浩司	九州医療センター 副院長
吉田 和朗	長崎川棚医療センター 循環器科医長

#### A. 研究目的

慢性腎臓病(CKD)は心血管疾患のハイリスク病態であり、本邦の約1300万人、成人の8人に一人が罹患する21世紀の新たな国民病である。心血管疾患の危険因子である高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙はCKDの原因かつ増悪因子であり、CKDにおいてはより厳格な管理が求められる。しかしながら、限りある医療資源を有効活用するためには膨大な数のCKD患者(および危険因子を有する患者)全体ではなく真のハイリスク群のみを抽出して先制医療を行う必要がある。近年、アルブミン尿がCKDのリスク層別化に取り入れられるようになったが、アルブミン尿よりも心血管イベント予知において優れている脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント(NT-proBNP)は、CKDの日常

臨床における適正な使用法が確立されていない。

最近、CKDにおいて血管新生の中心分子である血管内皮増殖因子(VEGF)の可溶性受容体のひとつ、sFlt-1の血中レベルが血管内皮機能障害と密接に関連していることが報告された。内皮機能障害は危険因子と密接に関連し、さらに将来の心血管イベントとも関連することから、sFlt-1レベルがCKD(および危険因子を有する)患者の将来の心血管イベントと関連している可能性がある。我々は安定した外来患者490名を対象とした前向きコホート研究を実施し、CKD患者においてsFlt-1がNT-proBNPよりも優れた強力な心血管イベント予知マーカーである可能性を見出した(投稿中)。

本研究は、sFlt-1(およびその他の有力なバイオマーカー)がCKD(あるいは、危険因子である高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙)を有する患者における心血管イベント予知マーカーになりうるかどうかを国立病院機構のネットワークを生かした多施設共同前向きコホート研究で確認し、これらの患者から真のハイリスク患者を最も効率よく抽出する方法を確立することを目的とする。

#### B. 研究方法

##### ➤ 研究仮説:

血清sFlt-1レベル測定によりCKDや危険因子を有する患者の心血管イベントを予知しうる。

##### ➤ 研究デザイン:

多施設共同前向きコホート研究

##### ➤ 調査を行う場所:

国立病院機構循環器ネットワークグループの研究参加施設

▶ 対象患者：  
研究参加施設で冠動脈疾患(疑い)のため、待機的に冠動脈造影を受ける患者(ただし、冠動脈形成術後もしくはバイパス術後の予定された再検査は除く)

▶ 除外基準：  
悪性腫瘍、炎症性疾患、ヘパリン投与など

▶ 目標症例数：

3,280症例

▶ 主要評価項目：  
空腹時静脈採血の血清sFlt-1レベル

▶ 一次エンドポイント：  
複合心血管イベント  
(心血管死および非致死性急性心筋梗塞、非致死性脳卒中、急性冠症候群、一過性脳虚血発作、大動脈及び末梢動脈疾患、心不全、冠動脈・大動脈・末梢動脈に対する血管成術、バイパス手術による入院)

▶ 二次エンドポイント：  
全死亡

▶ 副次評価項目：  
● 尿中アルブミン/クレアチニン比  
● NT-proBNP、高感度トロポニンI  
● 一般臨床データ(年齢、性別、BMI、血圧、脂質、血糖、HbA1c、内服薬)  
● 高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙などの危険因子の有無  
● その他

▶ 追跡期間：  
最大3年間

(倫理面への配慮)

本研究はヒトを対象とした臨床研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則や「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年厚生労働省告示第415号)を遵守して実施する。各施設において患者登録よりも前に同意説明

文書を含む研究計画書について倫理委員会の承認を経て適正に進める。被験者の人権を尊重し、研究への参加同意を文書により被験者本人より得るものとする。また個人情報保護法に基づきデータ等は匿名化して保存され、対応表は個人情報管理者が管理し、個人情報保護について遵守する。

## C. 研究結果

平成25年度は4月から6月までに試験計画書を確定、研究体制を構築し、7月より各施設の倫理委員会に申請を開始した。年度内に全16参加施設で承認された。平成25年11月より患者登録を開始、平成26年3月末までに418例を登録した。

## D. 考察

本研究は5年計画の多施設共同前向きコホート研究であり、平成27年度中に患者登録を終了し、平成29年度まで患者を追跡する予定である。

初年度である平成25年度は、試験計画書を完成させ、速やかに研究体制を構築することが出来た。国立病院機構循環器グループでは毎年3回のミーティングを開催するなど、緊密に連携をとりながら様々な共同研究を進めている。この国立病院機構循環器ネットワークの存在が速やかな研究体制構築に寄与したと考える。

## E. 結論

本年度は当初の予定通り、速やかに研究体制を構築して患者登録を開始した。患者登録ペースも順調に増加している。本研究を最後まで実施して成果を上げることが出来れば、膨大な数のCKD(あるいは危険因子)

を有する患者を真のハイリスク患者と低リスク患者に分別することが可能になる。その結果、ハイリスク患者に先制医療を集中させ、低リスク患者には不要な医療資源投入を回避することが出来るようになり、心血管イベント発症・心血管死亡の減少、患者QOLの改善、大幅な医療費の抑制につながる事が期待され、医療と福祉への貢献は多大と考える。

#### F. 健康危険情報

該当事項なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

特許出願：可溶性血管内皮増殖因子受容体1を指標とする検査方法（出願番号 特願2011-210452号）

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業）

簡便な新規心血管イベント予知マーカーによる効率的なハイリスク患者抽出方法の確立  
(EXCEED-J study)

(分担) 研究報告書

研究体制構築、患者登録および血清サンプル回収

研究代表者

和田 啓道 国立病院機構 京都医療センター 先端医療技術開発研究室長

研究分担者

長谷川 浩二 国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部長  
浅原 哲子 国立病院機構 京都医療センター 臨床代謝栄養研究室長  
赤尾 昌治 国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部主任研究員  
阿部 充 国立病院機構 京都医療センター 展開医療研究部研究員  
岡本 洋 国立病院機構 北海道医療センター 内科系診療部長  
松田 守弘 国立病院機構 呉医療センター 予防医学研究室長  
船田 淳一 国立病院機構 愛媛医療センター 循環器科医長  
藤本 和輝 国立病院機構 熊本医療センター 循環器内科部長  
鈴木 雅裕 国立病院機構 埼玉病院 臨床研究部長

研究協力者

米澤 一也 国立病院機構 函館医療センター 臨床研究部長  
篠崎 毅 国立病院機構 仙台医療センター 循環器科医長  
加藤 徹 国立病院機構 栃木医療センター 臨床研究部長  
網代 洋一 国立病院機構 横浜医療センター 循環器内科医長  
森田 有紀子 国立病院機構 相模原病院 循環器内科医長  
阪上 学 国立病院機構 金沢医療センター 臨床研究部長  
清水 雅俊 国立病院機構 神戸医療センター 循環器科部長  
松原 広己 国立病院機構 岡山医療センター 臨床研究部長  
冷牟田 浩司 国立病院機構 九州医療センター 副院長  
吉田 和朗 国立病院機構 長崎川棚医療センター 循環器科医長

## 研究要旨

限りある医療資源を有効活用するためには膨大な数のCKD患者（および心血管系疾患の危険因子を有する患者）全体ではなく真のハイリスク群のみを抽出して先制医療を行う必要がある。最近、我々はCKDにおいて、可溶性血管内皮増殖因子受容体1 (sFlt-1)が強力な心血管イベント予知マーカーである可能性を見出した。本研究の目的は、この知見を国立病院機構のネットワークを生かした多施設共同前向きコホート研究で確認し、CKD患者（および心血管系疾患の危険因子を有する患者）から真のハイリスク群を最も効率よく抽出する方法を確立することである。平成25年度は速やかに研究体制を構築し、参加する全16施設で倫理委員会の承認を得て、患者登録および血清サンプル回収を軌道に乗せることに成功した。平成26年3月末の時点で登録数は418名となった。

### A. 研究目的

限りある医療資源を有効活用するためには膨大な数のCKD患者（および心血管系疾患の危険因子を有する患者）全体ではなく真のハイリスク群のみを抽出して先制医療を行う必要がある。近年、アルブミン尿がCKDのリスク層別化に取り入れられるようになったが、アルブミン尿よりも心血管イベント予知において優れているバイオマーカー、NT-proBNPはCKDの日常臨床における適正な使用方法が確立されていない。

最近、我々はCKDにおいて、可溶性血管内皮増殖因子受容体1 (sFlt-1)がNT-proBNPよりも優れた強力な心血管イベント予知マーカーである可能性を見出した。

本研究の目的は、この知見を国立病院機構のネットワークを生かした多施設共同前向きコホート研究で確認し、CKD患者から真のハイリスク群を最も効率よく抽出する方法を確立することである。そのために、平成25年度は研究体制を構築して、患者登録および血清サンプル回収を軌道に乗せることを目標とする。

### B. 研究方法

国立病院機構循環器ネットワークグループによる多施設共同前向きコホート研究を実施する。対象患者は冠動脈疾患(疑い)のため、待機的に冠動脈造影を受ける患者(ただし、冠動脈形成術後もしくはバイパス術後の予定された再検査は除く)とする。悪性腫瘍、炎症性疾患、ヘパリンを投与している患者は除外する。主要評価項目は空腹時静脈採血の血清sFlt-1レベル、一次エンドポイントは複合心血管イベントとする。追跡は登録時から最大で3年間とする。

(倫理面への配慮)

本研究はヒトを対象とした臨床研究であり、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則や「臨床研究に関する倫理指針」(平成20年厚生労働省告示第415号)を遵守して実施する。各施設において患者登録よりも前に同意説明文書を含む研究計画書について倫理委員会の承認を経て適正に進める。被験者の人権を尊重し、研究への参加同意を文書により被験者本人より得るものとする。また個人情報保護法に基づきデータ等は匿名化して保存され、対応表は個人情報管理者が管理し、個人情報保護について遵守する。



### C. 研究結果

本研究採択後、研究代表者（京都医療センター）が中心となって、試験計画書作成に取り組む、平成25年6月中に完成させた。

研究代表者と研究分担者が中心となって、国立病院機構の循環器グループ施設に本研究への参加を呼びかけ、10施設（仙台医療センター、神戸医療センター、金沢医療センター、栃木医療センター、岡山医療センター、函館病院、九州医療センター、長崎川棚医療センター、相模原病院、横浜医療センター）が研究協力者として参加することになった。

平成25年7月から、研究代表者、研究分担者、研究協力者（全16施設）が各施設の倫理委員会に本研究課題を申請開始した。平成25年10月末までに14施設（京都医療センター、北海道医療センター、呉医療センター、愛媛医療センター、熊本医療センター、埼玉病院、仙台医療センター、神戸医療センター、金沢医療センター、栃木医療センター、岡山医療センター、函館病院、九州医療センター、相模原病院）で承認を受けた。平成25年11月には、さらに1施設（長崎川棚医療センター）で承認を受けた。平成26年1月に、残る1施設（横浜医療センター）でも承認された。

平成25年11月より患者登録を開始、平成26年3月末までに418例を登録した。血清サンプルの回収は（株）保健科学研究所を介して行われ、京都医療センターに送付・管理されている。

### D. 考察

本研究は5年計画の多施設共同前向きコホート研究であり、平成27年度中に患者登録を終了し、平成29年度まで患者を追跡する予定である。

初年度である平成25年度は、1) 試験計画書を完成させること、2) 研究体制（多施設コホート）を構築すること、3) 倫理委員会で承認を得ること、4) 患者登録および血清サンプル回収を軌道に乗せること、の4点に重点的に取り組んだ。その結果、1)から3)までは全て達成した。4)についても、患者登録ペースは徐々に増加しており、2月半ば以降は1ヶ月に94名の登録ペースとなった。したがって、この調子で登録ペースが上昇すれば平成27年度中に目標に到達する見込みである。

### E. 結論

本年度は当初の予定通り、速やかに研究体制を構築して、各施設で倫理委員会の承認を受け、患者登録および血清サンプル回収を開始した。患者登録ペースは順調に増加している。

### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他

特許出願：可溶性血管内皮増殖因子受容体1を指標とする検査方法（出願番号 特願2011-210452号）

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
なし					

