

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)

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み、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)