

201412046A

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
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

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26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 和田 啓道

平成27(2015)年 3月

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
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)
(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、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26年度は前年度に構築した国立病院機構循環器グループ16施設の研究体制で患者登録をすすめ、898名を新規登録し、登録総数は1,316名となった。この内、登録時データを収集した1,174名の横断データを解析した。

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
	循環器内科部長	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
	循環器内科医長	研究協力者
金子 壮朗	北海道医療センター	米澤 一也
	循環器内科医長	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 循環器内科部長
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。

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26年度は前年度に構築した国立病院機構循環器グループ16施設の研究体制で患者登録を進め、898名を新規登録し、登録総数は1,316名となった。この内、登録時データを収集した1,174名の横断データを解析した。その結果、sFlt-1はNT-proBNPおよび高感度トロポニンIと有意な相関を持ちながらも、それらとは異なり、eGFRとは有意な相関を認めなかった。また、sFlt-1レベルが低いほど、高血圧、脂質異常の保有率が高く、経皮的冠動脈形成術(PCI)の既往が多く、スタチン、アスピリン等の処方率が高かったが、血圧値、LDL-C、血糖値のコントロール状況、および冠動脈疾患重症度はsFlt-1レベルで分けた3群間で有意差はなかった。これに対して、sFlt-1レベルが高いほど、心不全の既往が多く、心不全重症度も高いことが明らかとなった。

D. 考察

優れた心血管イベント予知マーカーであるNT-proBNPは腎機能低下例では高値になりやすく、CKD患者においては適正な使用法が確立されていない。本年度の研究成果から、NT-proBNPが、もうひとつの強力な心血管イベント予知指標である高感度トロポニンIとともに、CKD患者で上昇していること

が確認された。つまり、これらのバイオマーカーの問題点は、腎機能正常例と比較して腎機能低下例においては、心血管イベント予知能が低下する（偽陽性が増える）ことである。これに対して本研究におけるsFlt-1レベルは、NT-proBNP、高感度トロポニンIと緩やかに相関しながらも、eGFRと有意な関連を認めていないことが明らかとなった。さらに、sFlt-1レベルはベースラインの冠動疾患重症度と有意な相関を認めなかった。したがって、もし来年度以降の研究によりsFlt-1レベルと心血管イベント発症の関連が明らかになれば、それはベースラインの腎機能や冠動脈疾患重症度とは独立したものである可能性が高い。すなわち、sFlt-1はCKDにおける新たな心血管イベント予知指標として極めて有望である。

E. 結論

本年度は当初見込んでいた全体としての登録ペース上昇がなく、昨年度からの登録ペースを維持する形となった。しかしながら、CKD患者の比率が当初の見込みよりも高く、その結果として、サンプルサイズ計算の元にしたCKD患者の登録は予定を上回るペースで進んでいる。従って、本研究は順調に進捗しているといえる。

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

つながることが期待され、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
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

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

患者登録および血液サンプル回収

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

赤尾 昌治 国立病院機構 京都医療センター 循環器内科部長
阿部 充 国立病院機構 京都医療センター 循環器内科医長
金子 壮朗 国立病院機構 北海道医療センター 循環器科医長
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 循環器内科部長
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26年度は前年度に構築した国立病院機構循環器グループ16施設の研究体制で患者登録をすすめ、898名を新規登録し、登録総数は1,316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26年度は前年度に構築した国立病院機構循環器グループ16施設の研究体制で患者登録を進め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

平成26年度は前年度に構築した国立病院機構循環器グループ16施設の研究体制で一定の登録ペースを維持しながら患者登録を進め、898名を新規登録し、登録総数は1,316名となった(表1、図1)。この内、登録時データを収集した1,174名に占めるCKDの比率は39.9%(469名)であった。これは、サンプルサイズ計算の元になったCKD患者の目標登録数(629名)の74.6%にあたる。

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28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。本年度は当初見込んでいた全体としての登録ペース上昇がなく、昨年度からの登録ペースを維持する形となった。その理由としては、最近の冠動脈CTの普及により、全国的に診断のための心臓カテーター検査件数が減っていること、除外基準である悪性腫瘍や炎症性疾患患者の割合が比較的多かったことが挙げられる。しかしながら、CKD患者の比率が当初の見込みよりも高く、その結果として、サンプルサイズ計算の元にしたCKD患者の登録は予定を上回るペースで進んでいる。従って、本研究は順調に進捗しているといえる。

E. 結論

本年度の多施設による患者登録は全体としてみれば順調に進んだといえる。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ことを期待され、医療と福祉への貢献は多大と考える。

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)

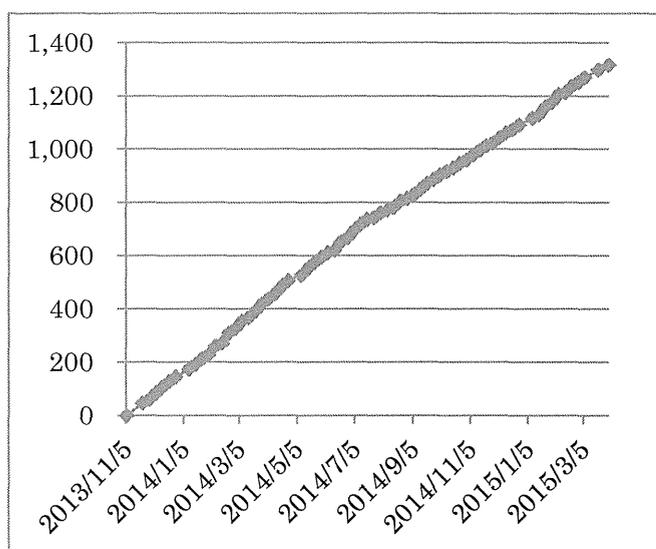
表 1. 施設別登録数

(2015年3月31日現在)

順位	施設名	登録数
1	京都医療センター	306
2	埼玉病院	214
3	仙台医療センター	210
4	金沢医療センター	145
5	呉医療センター	111
6	愛媛医療センター	73
7	神戸医療センター	53
8	北海道医療センター	43
9	相模原病院	35
10	岡山医療センター	34
11	九州医療センター	27
12	函館病院	24
13	長崎川棚医療センター	12
14	栃木医療センター	10
14	熊本医療センター	10
16	横浜医療センター	9
合計		1,316

図 1. 登録患者数の推移

(2013年11月5日～2015年3月31日)



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
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

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

登録時横断データ解析

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

研究協力者

小谷 和彦 国立病院機構 京都医療センター 客員室長

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26年度は前年度に構築した国立病院機構循環器グループ16施設の研究体制で患者登録をすすめ、898名を新規登録し、登録総数は1,316名となった。この内、登録時データを収集した1,174名の横断データ解析を行った。

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。平成 26 年度はこれまでに登録した 1,316 名の内、登録時データを収集した 1,174 名の横断データ解析を行った。

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

1,174名中、CKD (eGFR<60 mL/min/1.73 m²と定義)患者は469例 (39.9%)、その内訳は、stage 3a, 304例 (64.8%); stage 3b, 117例 (24.9%); stage 4, 27例 (5.8%); stage 5, 21例 (4.5%)であった。

CKDの有無で2群に分けた場合、非CKD群と比較してCKD群では、より年齢が高く (68 ± 10 (mean ± SD) vs. 74 ± 8 y, P < 0.0001)、高血圧 (72.0 vs. 86.6%, P < 0.0001)、糖尿病 (37.7 vs. 52.5%, P < 0.0001)が多かったが、男性の比率 (73.2 vs. 69.9%, P = 0.32)、脂質異常 (71.8 vs. 71.9%, P = 0.96)、喫煙歴 (61.9 vs. 57.1%, P = 0.10)に有意差はなかった。現在喫煙は、CKD群の方が少なかった (23.1 vs. 15.1%, P = 0.0008)。探索的バイオマーカーに関しては、cystatin C (0.81 [0.72-0.92] (median [IQR]) vs. 1.09 [0.94-1.35] mg/dL, P < 0.0001)、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) (110 [49-327] vs. 230 [87-1179] pg/mL, P < 0.0001)、高感度トロポニンI (9 [3-19] vs. 13 [6-28] pg/mL, P < 0.0001)がCKD群において有意に高値であった。しかしながら、血管新生に関連した因子である、VEGF (304 [182-489] vs. 307 [206-463] pg/mL, P = 0.69)、胎盤由来増殖因子 (PlGF) (14 [12-17] vs. 14 [12-17] pg/mL, P = 0.81)は両群間で差がなく、sFlt-1 (98 [85-117] vs. 102 [88-120] pg/mL, P = 0.052)も両群間で有意差はなかった。

次に、本研究の主要予測因子であるsFlt-

1レベル(3分位)で3群に分け、登録時データを比較検討した(表1)。年齢($P = 0.004$)はsFlt-1の上昇につれて有意に高く、男性、糖尿病、喫煙歴、現在喫煙、CKD、蛋白尿、血清クレアチニン、eGFRは3群間で有意差がなかった。血圧値、尿中アルブミン・クレアチニン比(ACR)もsFlt-1レベルと直線的な関連は認められなかった。他方、高血圧($P = 0.004$)、脂質異常($P < 0.0001$)、経皮的冠動脈形成術(PCI)の既往($P = 0.0005$)は逆にsFlt-1レベルが低いほど多く、スタチン、アスピリン、抗凝固薬の処方率もsFlt-1レベルが低いほど高かった。LDLコレステロール、HDLコレステロール、空腹時血糖、ヘモグロビンA1cのコントロール状況は3群間でほぼ同等であった。ヘモグロビン、VEGF、PlGFも3群間で有意差がなかった。また、冠動脈病変枝数も3群間で有意差がなかった。しかしながら、平均NYHAクラス、NT-proBNP($P < 0.0001$)、高感度トロポニンI($P < 0.0001$)、cystatin C($P < 0.0001$)は、sFlt-1レベルが高いほど高く、心不全入院の既往($P = 0.0002$)もsFlt-1レベルが高いほど多かった。Log(sFlt-1)は、NYHAクラス($r=0.077$, $P < 0.0001$)、Log(NT-proBNP)($r=0.042$, $P < 0.0001$)、Log(高感度トロポニンI)($r=0.12$, $P = 0.006$)と緩やかながら有意な正の相関を認めた。

以上、横断データ解析の結果をまとめると、sFlt-1はNT-proBNPおよび高感度トロポニンIと有意な相関を持ちながらも、それらとは異なり、eGFRとは有意な相関を認めなかった。また、sFlt-1レベルが低いほど、高血圧、脂質異常の保有率が高く、経皮的冠動脈形成術(PCI)の既往が多く、スタチン、アスピリン等の処方率が高かったが、血圧値、

LDL-C、血糖値のコントロール状況、および冠動脈疾患重症度はsFlt-1レベルで分けた3群間で有意差はなかった。これに対して、sFlt-1レベルが高いほど、心不全の既往が多く、心不全重症度も高いことが明らかとなった。

D. 考察

優れた心血管イベント予知マーカーであるNT-proBNPは腎機能低下例では高値になりやすく、CKD患者においては適正な使用法が確立されていない。本年度の研究結果から、NT-proBNPが、もうひとつの強力な心血管イベント予知指標である高感度トロポニンIとともに、CKD患者で上昇していることが確認された。つまり、これらのバイオマーカーの問題点は、腎機能正常例と比較して腎機能低下例においては、心血管イベント予知能が低下する(偽陽性が増える)ことである。これに対して本研究におけるsFlt-1レベルは、NT-proBNP、高感度トロポニンIと緩やかに相関しながらも、eGFRと有意な相関を認めていないことが明らかとなった。さらに、sFlt-1レベルはベースラインの冠動脈疾患重症度と有意な相関を認めなかった。したがって、もし来年度以降の研究によりsFlt-1レベルと心血管イベント発症の関連が明らかになれば、それはベースラインの腎機能や冠動脈疾患重症度とは独立したものである可能性が高い。すなわち、sFlt-1はCKDにおける心血管イベント予知指標として極めて有望である。

E. 結論

sFlt-1レベルは腎機能の指標であるeGFRやベースラインの冠動脈疾患重症度と有意な

相関を認めなかった。本研究を最後まで実施してsFlt-1レベルと心血管イベント発症の関連が明らかになれば、それはベースラインの腎機能や冠動脈疾患重症度とは独立したものである可能性が高い。すなわち、sFlt-1はCKDにおける新たな心血管イベント予知指標として極めて有望である。

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）

表 1. sFlt-1 レベル (3 分位) で 3 群に分けた場合の登録時データの比較

	低 sFlt-1 (<91)	中 sFlt-1 (≥91, <112)	高 sFlt-1 (≥112, pg/mL)	P 値
N	396	395	383	-
年齢, y	69.1 ± 10.6	70.8 ± 9.7	71.4 ± 9.7	0.0043
男性, n (%)	291 (73.5)	280 (70.9)	273 (71.3)	0.6
収縮期血圧 mmHg	128 ± 18	130 ± 19	125 ± 20	0.0098
拡張期血圧 mmHg	71 ± 13	72 ± 13	72 ± 14	0.86
高血圧, n (%)	319 (80.8)	318 (80.5)	276 (72.10)	0.0041
糖尿病, n (%)	172 (43.7)	176 (44.6)	163 (42.6)	0.85
脂質異常, n (%)	313 (79.2)	294 (74.4)	235 (61.4)	<0.0001
喫煙歴, n (%)	252 (63.6)	226 (57.4)	226 (59.0)	0.18
現在喫煙, n (%)	80 (20.2)	75 (19.0)	79 (20.6)	0.84
CKD (eGFR<60), n (%)	145 (36.6)	154 (39.0)	170 (44.4)	0.077
人工透析, n (%)	6 (1.5)	7 (1.8)	6 (1.6)	0.96
蛋白尿, n (%)	42 (11.8)	48 (13.5)	48 (13.9)	0.69
尿中 ACR, mg/g・Cre	18 [7-52]	14 [5-54]	19 [7-83]	0.20
NYHA class (mean ± SD)	1.02 ± 0.77	1.18 ± 0.84	1.41 ± 0.89	<0.0001
心筋梗塞入院の既往, n (%)	68 (17.2)	63 (16.0)	54 (14.1)	0.49
PCI の既往, n (%)	139 (35.1)	102 (25.9)	89 (23.2)	0.0005
心不全入院の既往, n (%)	19 (4.8)	38 (9.6)	51 (13.3)	0.0002
脳卒中の既往, n (%)	58 (14.7)	52 (13.2)	43 (11.2)	0.36
降圧薬, n (%)	331 (83.6)	335 (84.8)	313 (81.7)	0.51
RAS 阻害薬, n (%)	235 (59.3)	230 (58.3)	221 (57.9)	0.91
ACE 阻害薬, n (%)	60 (15.2)	66 (16.8)	78 (20.4)	0.15
ARB, n (%)	182 (46.1)	165 (41.9)	145 (38.0)	0.072
β 遮断薬, n (%)	143 (36.8)	160 (40.7)	153 (40.1)	0.48
高脂血症薬, n (%)	278 (70.2)	262 (66.3)	216 (56.4)	0.0002
スタチン, n (%)	261 (66.1)	249 (63.0)	208 (54.3)	0.0023
糖尿病薬, n (%)	137 (34.6)	143 (36.2)	127 (33.2)	0.67
経口血糖降下薬, n (%)	116 (29.4)	129 (32.7)	105 (27.4)	0.26
インスリン, n (%)	40 (10.2)	39 (9.9)	39 (10.2)	0.99
抗血小板薬, n (%)	281 (71.0)	277 (70.1)	224 (58.5)	0.0002
アスピリン, n (%)	248 (62.8)	249 (63.2)	188 (49.1)	<0.0001
抗凝固薬, n (%)	24 (6.1)	52 (13.2)	83 (21.7)	<0.0001
ワーファリン, n (%)	18 (4.6)	33 (8.4)	56 (14.7)	<0.0001
新規抗凝固薬, n (%)	6 (1.5)	20 (5.1)	27 (7.1)	0.0008
総コレステロール, mg/dL	181 ± 38	177 ± 39	179 ± 37	0.38
LDL-C, mg/dL	104 ± 33	102 ± 33	103 ± 33	0.60

表 1. sFlt-1 レベル (3 分位) で 3 群に分けた場合の登録時データの比較 (続き)

	低 sFlt-1 (<91)	中 sFlt-1 (≥91, <112)	高 sFlt-1 (≥112, pg/mL)	P 値
HDL-C, mg/dL	52 ± 15	53 ± 16	53 ± 16	0.68
Non-HDL-C, mg/dL	129 ± 36	124 ± 36	126 ± 35	0.16
トリグリセライド, mg/dL	122 [86-185]	113 [81-165]	115 [82-169]	0.068
空腹時血糖, mg/dL	105 [94-128]	106 [93-129]	107 [94-133]	0.69
ヘモグロビン A1c, %	6.0 [5.6-6.7]	6.0 [5.5-6.8]	6.1 [5.5-6.8]	0.82
Cre, mg/dL	0.85 [0.72-1.01]	0.86 [0.72-1.01]	0.88 [0.72-1.08]	0.25
eGFR, mL/min/1.73 m ²	65 ± 20	63 ± 18	62 ± 21	0.14
ヘモグロビン, g/dL	13.3 ± 1.8	13.4 ± 1.7	13.4 ± 2.0	0.87
sFlt-1, pg/mL	81 [75-86]	100 [95-105]	129 [119-153]	<0.0001
Cystatin C, mg/dL	0.85 [0.73-1.05]	0.89 [0.78-1.07]	0.95 [0.79-1.15]	<0.0001
NT-proBNP, pg/mL	97 [46-290]	132 [55-399]	300 [87-1190]	<0.0001
高感度トロポニン I, pg/mL	8 [3-18]	11 [4-21]	13 [6-30]	<0.0001
VEGF, pg/mL	314 [193-499]	307 [196-470]	288 [176-471]	0.60
PIGF, pg/mL	14 [12-17]	14 [13-17]	15 [12-17]	0.19
冠動脈病変枝数* (mean ± SD)	0.99 ± 1.00	1.12 ± 1.07	0.94 ± 1.06	0.086

CKD: 慢性腎臓病; eGFR: 推定糸球体濾過率; ACR: アルブミン/クレアチニン比; NYHA: New York Heart Association; PCI: 経皮的冠動脈形成術; RAS: レニン・アンジオテンシン系; ACE: アンジオテンシン変換酵素; ARB: アンジオテンシン受容体拮抗薬. P 値は、ANOVA, Kruskal-Wallis test, Pearson's chi-square test のいずれか適切な方法で計算した。*左主幹病変は 2 枝とカウントした。

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					

