

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

ブの研究参加施設

➤ 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形術、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方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を期待され、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）