

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テル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事が期待され、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)