

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)は両群間で差が無く、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、PIGF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)