

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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

2. 研究開発代表者： 和田 啓道（国立病院機構京都医療センター）

3. 研究開発の成果

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、血管新生において中心的役割を果たしている血管内皮増殖因子(VEGF)の内因性阻害因子である、可溶性 VEGF 受容体 1 (sFlt-1/sVEGFR-1)が、CKD 患者における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スケールメリット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 27 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て、882 名を新規登録し、平成 25 年度からの登録総数は 2,198 名となった。また、これらの登録患者については順次、6 ヶ月後、12 ヶ月後、24 ヶ月後の追跡データを収集した。

平成 27 年 12 月までに登録時データと主要バイオマーカーの測定が完了した 1,649 名の横断データを用いて、バイオマーカーレベルと腎機能および冠動脈疾患重症度の関連について中間解析を行った。その結果、非 CKD 患者(n=1,008)において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)、高感度トロポニン I、sFlt-1 はいずれも推定糸球体濾過率(eGFR)と有意な相関を認めなかった。しかしながら、CKD 患者(n=641)においては、NT-proBNP と高感度トロポニン I は eGFR と有意な負の相関を認めた。これに対して CKD において sFlt-1 は eGFR と有意な相関を認めなかった。また、NT-proBNP と高感度トロポニン I は冠動脈重症度(病変枝数)と有意な正の相関を認めたが、sFlt-1 は有意な相関を認めなかった。すなわち、sFlt-1 レベル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ている可能性が高い。非 CKD 患者においては、強力な心血管イベント予知マーカーとして役立つ NT-proBNP と高感度トロポニン I も、CKD においては腎機能の影響を受ける（腎機能低下に伴い値が上昇する）ため、診断能が低下する。これに対して、sFlt-1 は腎機能の影響を受けにくいいため、CKD における特異的な心血管リスクマーカーとして役立つ可能性が示唆される。

本コホート研究を最後まで遂行し、sFlt-1 による CKD 患者のリスク層別化が可能になれば、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。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れば、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が期待され、医療と福祉への貢献は多大である。

4. その他