

平成 29 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語) 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Life-Style related Diseases including Cardiovascular Diseases and Diabetes Mellitus
- 研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) Establishment of the Method to Extract a High Risk Population Employing Novel Biomarkers to Predict Cardiovascular Events in Japan (the EXCEED-J study)
- 研究開発担当者 (日本語) 国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター 先端医療技術開発研究室長 和田 啓道
- 所属 役職 氏名： (英語) Hiromichi Wada, Chief, Laboratory of Advanced Medical Technology Development, Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyoto Medical Center
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語) 患者登録・血清採取と追跡調査
開発課題名： (英語) Patient enrollment, serum collection, and follow-up
- 研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター 先端医療技術開発研究室長 和田 啓道
- 所属 役職 氏名： (英語) Hiromichi Wada, Chief, Laboratory of Advanced Medical Technology Development, Clinical Research Institute, National Hospital Organization Kyoto Medical Center
- 研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構京都医療センター 循環器内科部長 赤尾 昌治
- 所属 役職 氏名： (英語) Masaharu Akao, Director, Department of Cardiology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構京都医療センター 循環器内科医長 阿部 充
所属 役職 氏名 : (英語) Mitsuru Abe, Head Physician, Department of Cardiology, National
Hospital Organization Kyoto Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構北海道医療センター 循環器内科部長 竹中 孝
所属 役職 氏名 : (英語) Takashi Takenaka, Director, Department of Cardiology, National
Hospital Organization Hokkaido Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構呉医療センター 臨床研究センター
予防医学研究室長 松田 守弘
所属 役職 氏名 : (英語) Morihiro Matsuda, Chief, Laboratory of Preventive Medicine,
Institute for Clinical Research, National Hospital Organization
Kure Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構愛媛医療センター 循環器内科医長 船田 淳一
所属 役職 氏名 : (英語) Junichi Funada, Head Physician, Department of Cardiology, National
Hospital Organization Ehime Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構熊本医療センター 循環器内科部長 藤本 和輝
所属 役職 氏名 : (英語) Kazuteru Fujimoto, Director, Department of Cardiology, National
Hospital Organization Kumamoto Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構埼玉病院 臨床研究部長 鈴木 雅裕
所属 役職 氏名 : (英語) Masahiro Suzuki, Director, Clinical Research Department, National
Hospital Organization Saitama National Hospital

分担研究 (日本語) 血清検体管理と測定
開発課題名 : (英語) Storage of frozen serum, and measurement of biomarkers

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター
先端医療技術開発研究室長 和田 啓道
所属 役職 氏名 : (英語) Hiromichi Wada, Chief, Laboratory of Advanced Medical Technology
Development, Clinical Research Institute, National Hospital
Organization Kyoto Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター
展開医療研究部長 長谷川 浩二
所属 役職 氏名 : (英語) Koji Hasegawa, Director, Division of Translational Research,
Clinical Research Institute, National Hospital Organization
Kyoto Medical Center

分担研究 (日本語) データ管理・解析と結果公表
開発課題名: (英語) Data administration, data analysis, and release of interim report

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター
先端医療技術開発研究室長 和田 啓道
所属 役職 氏名: (英語) Hiromichi Wada, Chief, Laboratory of Advanced Medical Technology
Development, Clinical Research Institute, National Hospital
Organization Kyoto Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター
展開医療研究部長 長谷川 浩二
所属 役職 氏名: (英語) Koji Hasegawa, Director, Division of Translational Research,
Clinical Research Institute, National Hospital Organization
Kyoto Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター
内分泌代謝高血圧研究部長 浅原 哲子
所属 役職 氏名: (英語) Noriko Asahara, Director, Department of Endocrinology, Metabolism,
and Hypertension, Clinical Research Institute, National Hospital
Organization Kyoto Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構北海道医療センター 循環器内科部長 竹中 孝
所属 役職 氏名: (英語) Takashi Takenaka, Director, Department of Cardiology, National
Hospital Organization Hokkaido Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構呉医療センター 臨床研究センター
予防医学研究室長 松田 守弘
所属 役職 氏名: (英語) Morihiro Matsuda, Chief, Laboratory of Preventive Medicine,
Institute for Clinical Research, National Hospital Organization
Kure Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構愛媛医療センター 循環器内科医長 船田 淳一
所属 役職 氏名: (英語) Junichi Funada, Head Physician, Department of Cardiology, National
Hospital Organization Ehime Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構熊本医療センター 循環器内科部長 藤本 和輝
所属 役職 氏名: (英語) Kazuteru Fujimoto, Director, Department of Cardiology, National
Hospital Organization Kumamoto Medical Center

研究開発分担者 (日本語) 国立病院機構埼玉病院 臨床研究部長 鈴木 雅裕

所属 役職 氏名: (英語) Masahiro Suzuki, Director, Clinical Research Department, National Hospital Organization Saitama National Hospital

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

1. 患者登録・血清採取と追跡調査

本研究開発の目的は、sFlt-1 (およびその他の有力なバイオマーカー) が慢性腎臓病(CKD) やその他の危険因子における心血管イベント予知マーカーであることを、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、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 年度は冠動脈造影検査を受ける 947 名の患者から同意を取得し、血清を採取した。研究を開始した平成 25 年度からの総登録数は 3,145 例となり、目標の 3,280 例まで残り 135 例となった (登録期間は平成 29 年 5 月 31 日まで)。

同意取得後は、複合心血管イベント発症について追跡調査 (最大 3 年間の予定) を行ないながら、登録時、6 ヶ月後、12 ヶ月後、24 ヶ月後、36 ヶ月後の臨床データを収集した。

2. 血清検体管理と測定

同意取得後、採取した血清は速やかに -80 度で凍結保存され、検査機関および京都医療センターに送付され、順次主要バイオマーカーの測定が行なわれた。平成 29 年 3 月 31 日時点で、2,908 例の主要バイオマーカー測定が完了した。残余血清は、その他のバイオマーカー測定に備えて、 -80 度で厳重に保管されている。

3. データ管理・解析と結果公表

匿名化された臨床データは京都医療センターで厳重に管理され、集計されている。これまでに心血管死亡 25 例、全死亡 76 例、心血管死亡+非致死性心筋梗塞+非致死性脳卒中 59 例、冠動脈血行再建 847 例、末梢動脈血行再建 88 例、心不全入院 78 例が認められた。慢性腎臓病(CKD)の有無で比較した心血管イベント発症率(カプランマイヤー法)は、追跡 1 年後時点で、複合心血管イベント: 38.7%(全体), 37.6%(非 CKD), 40.4% (CKD); 全死亡+心筋梗塞+脳卒中: 3.3%(全体), 2.7%(非 CKD), 4.1%(CKD); 心血管死亡+心筋梗塞+脳卒中: 1.9%(全体), 1.5%(非 CKD), 2.6%(CKD); 追跡 2 年後時点で、複合心血管イベント: 43.2%(全体), 41.2%(非 CKD), 46.2% (CKD); 全死亡+心筋梗塞+脳卒中: 5.7%(全体), 4.6%(非 CKD), 7.4%(CKD); 心血管死亡+心筋梗塞+脳卒中: 3.5%(全体), 2.7%(非 CKD), 4.9%(CKD)であった。

複合心血管イベントのみならず、ハードエンドポイントである全死亡(または心血管死亡) + 心筋梗塞 + 脳卒中発症についても、新規バイオマーカーとの関連を解析するのに必要なイベント数を確保できるペースであることが明らかとなった。

英文

1. Patient enrollment, serum collection, and follow-up

The EXCEED-J study is a multicenter (17 institutes of national hospital organization), prospective cohort study to determine the predictive value of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1/sFlt-1) and other biomarkers for cardiovascular (CV) events in patients with suspected coronary artery disease and chronic kidney disease (CKD) (or other risk factors), who undergo elective coronary angiography (CAG). Between November 2013 and March 2017, a total of 3,145 (95.9% of target sample size) patients were enrolled. Patients will be enrolled until the end of May 2017, and they will be followed up over 3 years. Fasting, heparin-free serum were collected before CAG. The baseline data of patients enrolled were collected.

2. Storage of frozen serum, and measurement of biomarkers

The serum collected was stored at -80°C. Serum levels of sFlt-1 and other biomarkers were measured employing commercially available specific enzyme-linked immunosorbent assays in 2,908 patients.

3. Data administration, data analysis, and release of interim report

During a follow-up period, 25 patients died from CV disease, 76 died from any cause, 59 developed a composite of CV death, nonfatal myocardial infarction (MI), and nonfatal stroke, 847 received coronary angioplasty, 88 received peripheral artery angioplasty, and 78 were hospitalized for heart failure.

The interim Kaplan-Meier analyses revealed that: the incidence rate of the major adverse cardiovascular events (MACE) was 38.7% in total, 37.6% in non-CKD, and 40.4% in CKD at 1 year; 43.2% in total, 41.2% in non-CKD, and 46.2% in CKD at 2 year; that of all-cause death, MI, and stroke was 3.3% in total, 2.7% in non-CKD, 4.1% in CKD at 1 year; 5.7% in total, 4.6% in non-CKD, 7.4% in CKD at 2 year; that of CV death, MI, and stroke was 1.9% in total, 1.5% in non-CKD, 2.6% in CKD at 1 year; 3.5% in total, 2.7% in non-CKD, 4.9% in CKD at 2 year.

These finding suggest that not only the MACE, but also the hard endpoint of all-cause death, MI, and stroke, and that of CV death, MI, and stroke will occur sufficiently at the end of 3 years follow-up.

III. 成果の外部への発表

- (1) 学会誌・雑誌等における論文一覧（国内誌 0 件、国際誌 0 件）
- (2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表
- (3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み
- (4) 特許出願