

# NHO研究ネットワークグループの 活動とNHOブランディングへの貢献 —心脳大血管グループ(循環器サブグループ)10年の歩み—

和田啓道<sup>†1)</sup> 井口守丈<sup>1)2)</sup> 長谷川浩二<sup>1)</sup>第76回国立病院総合医学会  
2022年10月8日 於 熊本

IRYO Vol. 77 No. 5 (324–330) 2023

## 要旨

2009年に循環器グループとしての活動を開始し、2022年に脳卒中グループと合併され、心脳大血管グループとしての活動を開始した。過去約10年に循環器グループが発表した英語論文8報の内、心不全と冠動脈疾患を対象とした2つの研究の成果を紹介する。

心不全は再入院率が高く、入院医療費も高額な予後不良な疾患である。われわれは先行単施設研究の結果、循環血液中の可溶性血管内皮増殖因子受容体2 (VEGFR-2) の減少が心血管死亡・心不全再入院の予知因子である可能性を見出した。その知見を確認するため、循環器グループ21施設による多施設共同前向きコホート研究を実施した。その結果、各種リスク因子やバイオマーカーで調整しても、sVEGFR-2低値は心血管死・全死亡と有意に関連した。心不全マーカー、NT-proBNPが高値の心不全患者の中でも、とくにsVEGFR-2低値の患者は、心血管死・全死亡のリスクが高いことが明らかとなった。

慢性腎臓病 (CKD) は心血管病のハイリスク病態であるが、限りある医療資源を有効活用するためには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。われわれは先行単施設研究の結果、CKD患者において血管内皮増殖因子可溶性受容体のひとつsFlt-1が優れた心血管イベント予知マーカーである可能性を見出した。その知見を確認するため、循環器グループ17施設による多施設共同前向きコホート研究を実施した。その結果、NT-proBNPと高感度トロポニンIが、CKDを有するハイリスク患者において尿中アルブミン・クレアチニン比を超える、最強の予後予測バイオマーカーであることが明らかとなった。

循環器グループは、緊密なネットワークを構築して日本を代表する臨床研究グループになりつつある。NHO脳卒中グループも合わせた心脳大血管グループとして、現在のネットワークを維持・発展させることは、わが国の医療エビデンス構築に貢献するとともに、魅力ある医療組織として、若手医師のリクルートにも寄与すると考える。

キーワード 心不全, 冠動脈疾患, バイオマーカー

国立病院機構京都医療センター 1) 展開医療研究部 2) 心臓リハビリテーション科 †医師

著者連絡先: 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

〒612-8555 京都府京都市伏見区深草向畑町1-1

e-mail: koj@kuhp.kyoto-u.ac.jp

(2023年3月28日受付 2023年6月9日受理)

Activity of the NHO Research Network Group and Its Contribution to the Branding of NHO: The 10-Year History of Cardio-Cerebrovascular Group (Cardiology Subgroup)

Hiromichi Wada<sup>1)</sup>, Moritake Iguchi<sup>1)2)</sup> and Koji Hasegawa<sup>1)</sup>.

1) Division of Translational Research, 2) Department of Cardiac Rehabilitation, NHO Kyoto Medical Center

(Received Mar. 28, 2023, Accepted Jun. 9, 2023)

Key words: heart failure, coronary artery disease, biomarker

## はじめに

平成16年（2004年）に国立病院が独立行政法人国立病院機構に改編され、平成21年（2009年）の5年毎の中期計画の見直しにより、国立病院機構のスケールメリットを生かした臨床研究が開始された。平成21年（2009年）循環器グループとしての活動を開始し、令和4年（2022年）に脳卒中グループと合併され、心脳大血管グループとしての活動を開始した。現在は、循環器領域および脳卒中領域において、日本を代表する臨床研究グループとして、質の高いエビデンスを創出することにより、医療の進歩に貢献し、国民の健康と福祉に寄与することを目指して活動している。

過去約10年の循環器（サブ）グループによる研究課題名、研究代表者氏名および所属、進捗状況をまとめた表（表1）とPubMedに掲載された英語論文8報の一覧表（表2）を示す。この8報の論文の内、主要な循環器疾患である心不全と冠動脈疾患を対象とした2つの研究の内容と今後の展望を紹介する。

### 慢性心不全患者の新しい再入院リスク評価法の確立—新規バイオマーカーと心不全再入院イベントの関連—（PREHOSP-CHF研究）<sup>1)</sup>

#### 目的と方法

心不全は再入院率が高く、入院医療費も高額な予後不良な疾患である。高齢化にともないわが国でも増加しており、対策が急務である。血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor：VEGF）受容体2（VEGFR-2）は血管新生において必要不可欠な役割を果たす。血管新生は内皮細胞と心筋細胞のパラクリンシグナル伝達を介して生理的な心筋細胞肥大を引き起こす。われわれは先行単施設研究の結果、循環血液中の可溶性VEGFR-2（sVEGFR-2）の減少が心血管死亡・心不全再入院の予知因子である可能性を見出した。そこで本研究では、血清sVEGFR-2レベルの低下が慢性心不全の予後予測に役立つかどうかを確認するため、国立病院機構（NHO）循環器グループ21施設による多施設共同前向きコホート研究（PREHOSP-CHF研究）を実施した（表3）。急性非代償性心不全で入院後、初期治療の結果、安定した1,065名の連続症例を登録して退院時に血清を採取して-80℃で凍結保存した。同意撤回と対象外症例を除く1,024例について、市

販のELISAキットを用いて血清sVEGFR-2レベルを測定した。退院後2年間追跡して、心血管死亡、全死亡、主要心血管イベント（MACE、心血管死亡と心不全入院の複合エンドポイント）の発症を調査して、登録時の血清sVEGFR-2レベルとの関連を検討した。

#### 結果

平均年齢は75.5±12.6（平均±標準偏差）歳、男性が57%であった。sVEGFR-2レベルが低い患者ほど、より高齢で、女性の割合が高く、心房細動と貧血の比率が高く、糖尿病、脂質異常、左室駆出分画（EF）が低い（<40%）心不全（HF<sub>r</sub>EF）患者の比率が低かった。

追跡期間中に113の心血管死亡、211の全死亡、350のMACE、309の心不全入院が生じた。潜在的な臨床的交絡因子および確立された心血管バイオマーカー（N-terminal B-type natriuretic peptide [NT-proBNP], high-sensitivity cardiac troponin I [hs-cTnI], and high-sensitivity C-reactive protein [hs-CRP]）による調整後に、sVEGFR-2低値（<25パーセントイル）は、心血管死亡〔ハザード比（HR）、1.79；95%信頼区間（CI）、1.16-2.74〕、全死亡（HR、1.43；95% CI、1.04-1.94）と有意な関連を認めしたが、MACE（HR、1.11；95% CI、0.86-1.43）や心不全入院（HR、1.03；95% CI、0.78-1.35）とは有意な関連を認めなかった。

層別化解析の結果、sVEGFR-2低値（<25パーセントイル）は、NT-proBNP高値群（>中央値）においては、心血管死亡（HR、1.76；95% CI、1.07-2.85）および全死亡（HR、1.49；95% CI、1.03-2.15）と有意な関連を示したが、NT-proBNP低値群（≤中央値）ではいずれとも有意な関連を認めなかった。

注目すべきことに、NT-proBNP高値かつsVEGFR-2低値の患者群は、NT-proBNP低値かつsVEGFR-2高値の患者群と比較して、2.96倍（95%CI、1.56-5.85）心血管死亡のリスクが高く、2.40倍（95%CI、1.52-3.83）全死亡リスクが高かった。

#### 本研究の限界と今後の展望

本研究の結果は、前向き観察研究から得られたものであるため、因果関係については不明である。次に、sVEGFR-2の起源は不明である。第3に、追跡期間中のsVEGFR-2の推移とアウトカムとの関連は不明であり、今後の検討課題である。第4に、

表1 国立病院機構心脳大血管グループ（循環器サブグループ）による研究課題と進捗状況

番号	課題番号	研究課題名	所属施設	研究代表者	進捗状況
1	H24-NHO（循環）-01 H27-NHO（循環）-02	心血管イベントを規定するバイオマーカー開発－血管新生関連因子と新規酸化LDL－（ANOX Study）	京都医療センター	和田 啓道	論文発表3報
2	H22-EBM（介入）-01	2型糖尿病を併せ持つ高血圧患者におけるメトホルミンの心肥大・心機能に対する効果の検討（ABLE-MET）	京都医療センター	尾野 亘	論文発表1報
3	H26-NHO（循環）-01 H29-NHO（循環）-02	慢性心不全患者の新しい再入院リスク評価法の確立－新規バイオマーカーと心不全再入院イベントの関連－（PREHOSP-CHF Study）	京都医療センター	井口 守丈	論文発表1報
4	H27-NHO（循環）-01 H30-NHO（循環）-04	高血圧性心肥大症例を対象とした高吸収クルクミンによる左室拡張障害改善効果検証のための二重盲検無作為化比較臨床試験	京都医療センター	長谷川 浩二	論文発表1報
5	H30-NHO（循環）-03	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）	京都医療センター	和田 啓道	論文発表1報
6	H21-NHO（循環）-01	腹部大動脈瘤に対するステントグラフト内挿術導入前後の患者リスク背景低侵襲性の比較検討と術前リスク評価法の構築	長良医療センター	半田 宣弘	論文発表1報
7	H24-EBM（介入）-02	酸素投与による心臓カテーテル後造影剤腎症の予防効果に関する研究（Option CIN）	横浜医療センター	網代 洋一	投稿準備中
8	H27-NHO（循環）-03 H30-NHO（循環）-05	急性肺塞栓症の予後に関する研究－慢性血栓塞栓性肺高血圧症の発症との関連－	岡山医療センター	松原 広己	投稿準備中
9	H29-NHO（循環）-01	経皮的肺補助離脱のデイリー予測スコア作成に関する研究（NHO-ECMO）	横浜医療センター	渡邊 真広	投稿準備中
10	H29-NHO（循環）-03	冠動脈軽度から中等度狭窄の不安定プラークを有する患者に対する適正な薬物療法の確立（Pervent-CAS Study）	呉医療センター	松田 守弘	追跡調査中
11	H31-NHO（心脳）-02	加熱式タバコの心血管バイオマーカーに対する影響	京都医療センター	森本 達也	患者登録中
12	H29-EBM（観察）-02	我が国における左冠動脈主幹部インターベンションに対するコホート研究	九州医療センター	村里 嘉信	患者登録中
13	R2-NHO（心脳）-03	日本人家族性高コレステロール血症（Familial hypercholesterolemia; FH）での遺伝子検査の重要性に関する検討および患者の迅速診断法の確立に関する研究	京都医療センター	曾和 尚也	患者登録中
14	R2-NHO（心脳）-04	がん化学療法関連心筋症の予測、早期発見、早期治療 ～心臓超音波検査speckle tracking法、タイチン truncating変異の検出、尿中タイチンNフラグメント測定、血中心筋トロポニンI高感度測定の比較検討～	都城医療センター	阿南 隆一郎	患者登録中

sVEGFR-2のもうひとつのリガンドであるVEGF-Cのデータが含まれていない。続報で報告予定である。これらの限界にもかかわらず、本研究の結果は心不全患者のリスク層別化に役立つだけでなく、心不全における血管新生の役割に関するより深い洞察を提供するものである。

## 結論

心不全患者において、sVEGFR-2低値の患者は心

血管死・全死亡が多く、各種リスク因子やバイオマーカーで調整しても、sVEGFR-2低値と心血管死・全死亡の関連は有意であった。NT-proBNP高値の心不全患者の中でも、とくにsVEGFR-2低値の患者は、心血管死・全死亡のリスクが高く、慎重なフォローアップが必要であることが明らかとなった。

表2 国立病院機構心脳大血管グループ（循環器サブグループ）の発表論文一覧（PubMed掲載分のみ）

1	Funamoto M, Hasegawa K, et al. Effects of high-absorption curcumin for the prevention of hypertensive heart disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical study. <i>Eur Heart J Open</i> . 2022 Sep 10 ; 2(5): oead057.
2	Wada H, et al; EXCEED-J Study Investigators. Impact of Chronic Kidney Disease on the Associations of Cardiovascular Biomarkers With Adverse Outcomes in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease: The EXCEED-J Study. <i>J Am Heart Assoc</i> . 2022 Feb ; 11(3): e023464.
3	Iguchi M, et al; PREHOSP-CHF Study Investigators. Soluble vascular endothelial growth factor receptor 2 and prognosis in patients with chronic heart failure. <i>ESC Heart Fail</i> . 2021 Oct ; 8(5): 4187-4198.
4	Wada H, et al; ANOX Study Investigators. Impact of Smoking Status on Growth Differentiation Factor 15 and Mortality in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease: The ANOX Study. <i>J Am Heart Assoc</i> . 2020 Nov 17 ; 9(22): e018217.
5	Ono K, et al; ABLE-MET Investigators. Effects of Metformin on Left Ventricular Size and Function in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: Results of a Randomized, Controlled, Multicenter, Phase IV Trial. <i>Am J Cardiovasc Drugs</i> . 2020 Jun ; 20(3) : 283-293.
6	Wada H, et al; ANOX Study Investigators. Distinct Characteristics of VEGF-D and VEGF-C to Predict Mortality in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease. <i>J Am Heart Assoc</i> . 2020 May 5 ; 9(9): e015761.
7	Wada H, et al; ANOX Study Investigators. VEGF-C and Mortality in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease. <i>J Am Heart Assoc</i> . 2018 Nov 6 ; 7(21): e010355.
8	Handa N, et al. Impact of introducing endovascular aneurysm repair on treatment strategy for repair of abdominal aortic aneurysm—National Hospital Organization network study in Japan. <i>Circ J</i> . 2014 ; 78(5): 1104-11.

表3 PREHOSP-CHF研究参加施設，研究責任者，および登録数一覧

登録数順位	施設	研究責任者	登録数	解析対象数
1	京都医療センター	井口 守丈	311	306
2	仙台医療センター	篠崎 毅	209	206
3	埼玉病院	鈴木 雅裕	198	188
4	横浜医療センター	網代 洋一	130	114
5	呉医療センター	松田 守弘	35	34
6	福岡東医療センター	小池 明広	34	33
7	水戸医療センター	小泉 智三	23	23
8	神戸医療センター	清水 雅俊	22	22
8	東広島医療センター	小野裕二郎	22	22
10	北海道医療センター	竹中 孝	20	20
11	金沢医療センター	阪上 学	15	13
12	相模原病院	森田有紀子	9	8
13	熊本医療センター	藤本 和輝	8	8
14	函館病院	米澤 一也	7	7
15	長崎川棚医療センター	二宮 暁代	6	4
16	九州医療センター	中村 俊博	5	5
17	愛媛医療センター	船田 淳一	4	4
18	福山医療センター	梶川 隆	3	3
19	東徳島医療センター	大石 佳史	2	2
20	栃木医療センター	加藤 徹	1	1
20	長崎医療センター	吉田 和郎	1	1
	合計		1,065	1,024

表4 EXCEED-J研究参加施設, 研究責任者, および登録数一覧

登録数順位	施設	研究責任者	登録数	解析対象数
1	京都医療センター	和田 啓道	890	876
2	仙台医療センター	篠崎 毅	563	559
3	埼玉病院	鈴木 雅裕	540	532
4	金沢医療センター	阪上 学	228	225
5	横浜医療センター	網代 洋一	217	209
6	愛媛医療センター	船田 淳一	172	171
7	呉医療センター	松田 守弘	156	154
8	神戸医療センター	清水 雅俊	154	153
9	北海道医療センター	竹中 孝	101	100
10	相模原病院	森田 有紀子	92	89
11	函館病院	米澤 一也	46	45
12	岡山医療センター	松原 広己	41	34
13	東広島医療センター	小野 裕二郎	40	39
14	九州医療センター	中村 俊博	27	27
15	熊本医療センター	藤本 和輝	21	21
16	長崎川棚医療センター	二宮 暁代	13	11
17	栃木医療センター	加藤 徹	10	10
	合計		3,311	3,255

### 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研究)<sup>2)</sup>

#### 目的と方法

慢性腎臓病 (CKD) は, 成人の 8 人に 1 人が罹患する心血管病のハイリスク病態である。しかし, 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。現在, CKD のリスク層別化には, 推定糸球体濾過率 (eGFR) と尿中アルブミン・クレアチニン比 (UACR) が用いられているが, 心血管リスクマーカーとしては確立されていない。

われわれは先行単施設研究の結果, CKD (eGFR < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> と定義) 患者において血管内皮増殖因子 (VEGF) の可溶性受容体のひとつ sFlt-1/sVEGFR-1 が優れた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 (あるいはその他の危険因子) を有する患者の心血管イベント予知マーカーになりうるかどうかを, 国立病院機構の大規模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。

NHO 循環器グループ 17 施設による多施設共同前向きコホート研究 (EXCEED-J 研究) を実施した (表 4)。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とした。経皮的冠動脈形成術または冠動脈バイパス術後の予定された再検査, 悪性腫瘍, 炎症性疾患, ヘパリンの使用, ステロイドや他のホルモン療法は除外した。連続 3,311 例を登録して, 同意撤回と対象外症例を除く 3,255 例 (内, CKD 1,301 例) を 3 年間追跡調査した。冠動脈造影前の空腹時血清を採取し, sFlt-1, VEGF, placental growth factor (PlGF), hs-CRP, cystatin C, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) を市販の ELISA キットを用いて測定した。NT-proBNP は検証済みのサンドイッチ電気化学発光免疫測定法 (Elecsys ; Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) で測定した。hs-cTnI についても検証済みの心筋トロポニンアッセイ (Architect Stat High-Sensitive Troponin I ; Abbott Laboratories, Abbot Park, IL, USA) で測定した。CKD 患者限定で尿中 UACR も測定した。主要アウトカムは, 3 点複合心血管イベント (3P-MACE: 心血管死亡, 非致死性心筋梗塞, 非致死性脳卒中の複合エンドポイント), 副次アウトカムは, 全死亡, 心血管死亡, 5 点複合心血管イベント (5P-MACE : 3P-MACE, 心不全入院, 冠動脈/末梢動脈血管形成術の複合エンドポイント) とした。

## 結果

平均年齢は全体で70歳（CKD 74歳，非CKD 68歳），男性70%（CKD 69%，非CKD 71%）であった。

3年追跡率は98.9%，追跡期間中に3P-MACE 156例，全死亡215例，心血管死亡82例，5P-MACE 1,361例が発症した。全体解析と非CKD患者群において，臨床交絡因子で調整後に，sFlt-1，NT-proBNP，hs-cTnIは，3P-MACE，全死亡，心血管死亡のすべてと有意な関連を示したが，その他のバイオマーカーはそうではなかった。CKD患者群においては，NT-proBNPとhs-cTnIのみが，臨床交絡因子で調整後も，3P-MACE，全死亡，心血管死亡のすべてと有意な関連を示した。NT-proBNPとhs-cTnIはCKD患者群において，臨床交絡因子で調整後に，5P-MACEとも有意な関連を示した。興味深いことに，CKDのリスク層別化の確立されたマーカーであるUACRは，CKD患者群において，3P-MACE，全死亡，心血管死亡，5P-MACEのいずれとも有意な関連を示さなかった。さらにCKD患者群において，臨床交絡因子を用いて最適化されたアウトカム予測モデルに，NT-proBNPとhs-cTnIを各々追加すると，いずれのアウトカムの予測能も有意に改善された。

## 本研究の限界と今後の展望

まず，本研究ではeGFR 60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>以上の患者のUACRを測定していないので，eGFR 60 mL/min per 1.73 m<sup>2</sup>以上でアルブミン尿を有するstage 1, 2のCKD患者は含まれていない。また，造影剤の使用が推奨されない，維持透析を受けていない重症CKD患者は含まれていない。次に，心エコー，心臓MRI (magnetic resonance imaging)，冠動脈CT (computed tomography)，や血管内エコー，光干渉断層撮影 (OCT)，核医学検査による画像データが含まれていない。第3に慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の既往に関するデータが含まれていない。第4に，本研究は観察研究であり，未測定の交絡因子が存在する可能性がある。EXCEED-J研究では，中央倫理審査委員会にて承認を得て，6年間の長期追跡と，心エコーデータ，COPDの既往等の保険診療データの追加収集を行っており，さまざまなサブ解析に役立てる予定である。また，凍結保存血清を用いて，新たなバイオマーカー候補を探索していく予定である。

## 結論

NT-proBNPとhs-cTnIは，CKDを有する冠動脈疾患疑い・既往患者においてUACRを超える，最強の予後予測バイオマーカーであることが明らかとなった。

---

## おわりに

---

NHO循環器グループは，10年以上かけて，緊密なネットワークを構築して，大規模かつ質の高い多施設共同研究を完遂できる日本を代表する臨床研究グループになりつつある。そのNHO循環器グループの活動の一部として，2つの多施設共同前向きコホート研究の成果を報告した。両研究ともに追跡期間を延長して，さらなる研究成果を上げるべく研究継続中である。その他にも投稿準備中の研究が3課題，追跡調査中の研究が1課題，患者登録中の研究が4課題ある。また，すでに3報論文発表<sup>3)-5)</sup>の上，さらなる投稿準備中の研究も1課題あり，今後数年の内に多くの新たな論文発表が見込まれている。

NHO脳卒中グループも合わせた心脳大血管グループとして，臨床研究を推進し，ネットワークを維持・発展させることは，わが国の医療エビデンス構築と質の高い医療を介して国民の健康と福祉に貢献するとともに（図1），魅力ある医療組織として，多くの優秀でやる気のある若手医師のリクルートにも寄与すると考える。

---

## 謝 辞

---

PREHOSP-CHF研究およびEXCEED-J研究に多大な貢献をしながら，本稿の作成前に逝去された浦修一氏に感謝します。また，両研究の共同研究施設の研究責任者，研究協力者，研究参加者のみなさんに感謝します。両研究の高感度トロポニンIはアボットジャパン合同会社（東京都港区）で測定されました。

〈本論文は第76回国立病院総合医学会シンポジウム「NHO 研究ネットワークグループの活動とNHO ブランディングへの貢献」において「心脳大血管グループについて」として発表した内容に加筆したものである。〉

利益相反自己申告：PREHOSP-CHF研究は，独

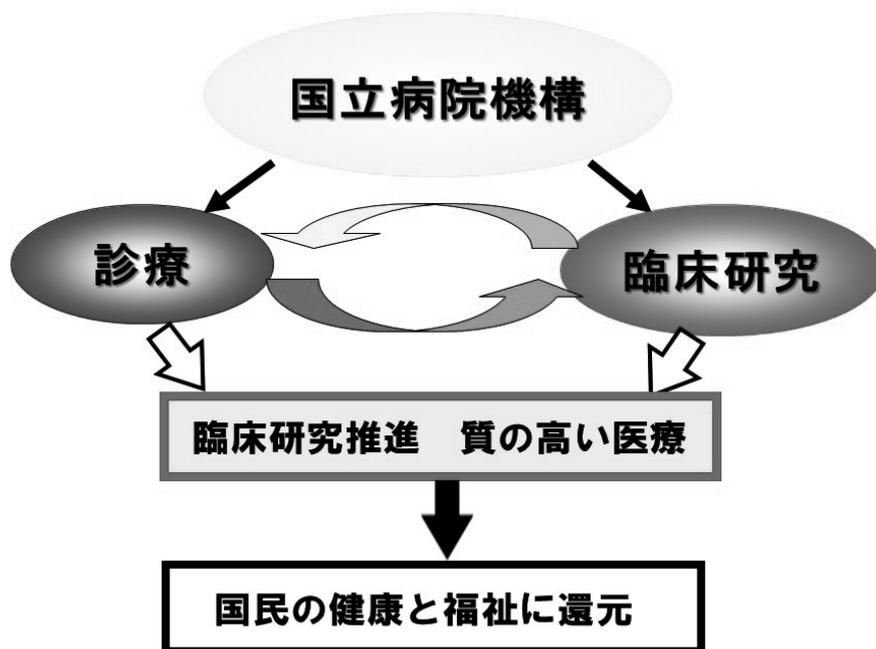


図1 NHO臨床研究の意義

立行政法人国立病院機構臨床研究事業研究費による研究である。EXCEED-J研究は、独立行政法人国立病院機構臨床研究事業研究費（2018-2022年度）、厚生労働科学研究費（2013-2014年度）、AMED委託研究費（2015-2017年度、課題番号JP17ek0210008）による研究である。その他申告すべきものなし。

[文献]

1) Iguchi M, Wada H, Shinozaki T, et al. PREHOSP-CHF Study Investigators. Soluble vascular endothelial growth factor receptor 2 and prognosis in patients with chronic heart failure. ESC Heart Fail 2021 ; 8 : 4187-98.

2) Wada H, Shinozaki T, Suzuki M, et al. EXCEED-J Study Investigators. Impact of Chronic Kidney Disease on the Associations of Cardiovascular Biomarkers with Adverse Outcomes in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease: The EXCEED-J Study. J Am Heart

Assoc 2022 ; 11 : e023464.

3) Wada H, Suzuki M, Matsuda M, et al. ANOX Study Investigators. VEGF-C and Mortality in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease. J Am Heart Assoc 2018 ; 7 : e010355.

4) Wada H, Suzuki M, Matsuda M, et al. ANOX Study Investigators. Distinct Characteristics of VEGF-D and VEGF-C to Predict Mortality in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease. J Am Heart Assoc 2020 ; 9 : e015761.

5) Wada H, Suzuki M, Matsuda M, et al. ANOX Study Investigators. Impact of Smoking Status on Growth Differentiation Factor 15 and Mortality in Patients With Suspected or Known Coronary Artery Disease: The ANOX Study. J Am Heart Assoc 2020 ; 9 : e018217.