

令和元年6月19日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K10364

研究課題名(和文) 本邦独自の多面的脳出血診断法開発のための基盤的研究-脳アミロイド時代への対応-

研究課題名(英文) Fundamental research to develop the multi-faced diagnostic criteria of intracerebral hemorrhage for Japanese: correspondence to cerebral amyloid angiopathy

研究代表者

薬師寺 祐介 (Yakushi ji, Yusuke)

佐賀大学・医学部・講師

研究者番号：80418813

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：脳出血(脳微小出血も含む)の主病理には脳アミロイド血管症(cerebral amyloid angiopathy: CAA)とその他(主に高血圧性細動脈障害)がある。我々は、健康人においてCAA関連CMBsの頻度は西洋人と東アジア人で同等、その他(高血圧性)は2.8倍多いことを示した。脳出血患者では、CAA関連脳出血の有病率(/100,000 year-person)は西洋人と東アジア人で同等で(11.0 vs. 10.3)、高血圧性脳出血性は西洋人に比べ、東洋人で有意に高かった(13.2 vs 41.5)。CAA診断のためのボストン基準は日本人でも使用できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人をはじめとした東アジア人種が、他人種よりも脳出血発症数が多い原因は、脳アミロイド血管症関連脳出血の差ではなく、高血圧性脳出血の発症数の差であることが示唆された。脳アミロイド血管症関連脳出血の診断であるボストン基準は日本人でも有用であることが示された。

高血圧性脳出血の診断基準は未だ策定されていない。今後、眼底検査、尿検査、心臓超音波検査などでの慢性の高血圧性血管障害をバイオマーカーにして診断基準を設けることで、適切な診断や治療の方針の決定につながるよう研究していきたい。

研究成果の概要(英文)：Prevalence of intracerebral hemorrhage (ICH) is higher in Eastern than in Western population, suggesting ICH is one of the target diseases should be tackled to control in Japan. Major pathogenesis of ICH (including cerebral micro bleeds [CMBs]) include cerebral amyloid angiopathy (CAA) and other (mainly hypertensive arteriopathy). We demonstrated that there was no difference in the prevalence of CAA-related CMBs between Eastern and Western population. While Eastern populations had higher odds of hypertensive CMBs: adjusted odds ratio 2.78, 95% confidence interval [CI] 1.77-4.35) compared to Western populations. In hospital based-cohort, the estimated incidence (/100,000 year-person) of CAA-related ICH was similar between Eastern and Western patients (10.3 vs. 11.0), while that of hypertensive ICH was higher in Eastern compared to Western (41.5 vs 13.2). We also validated the Boston criteria, which was a clinical diagnostic tool for CAA in Japanese ICH patients.

研究分野：脳小血管病

キーワード：脳卒中 脳アミロイド血管症 高血圧性細動脈障害

## 1. 研究開始当初の背景

脳出血は今もなお予後が悪い代表的な循環器・脳血管疾患である。東アジア人での発症率は西洋人の2倍であり、脳出血対策は我々日本人にとって喫緊の課題である。その予防法確立のためには、病理学的な理解や、それに裏付けされた診断法の開発、妥当性の検証が欠かせない。日本人に何故脳出血が多いのか？、西洋で活発に研究されている脳アミロイド血管症(cerebral amyloid angiopathy:CAA)関連脳出血は日本ではどれくらいの頻度で生じるのか？、CAAの診断法は日本人でも応用可能か？等、課題は山積していた。

## 2. 研究の目的

- 1) 健常人データの国際比較：脳出血発症に関連するMRI所見を集め、国際間比較を行う。
- 2) 脳出血患者の国際比較：発症者の臨床データ、画像情報を日本人と西欧人で比較検討する。
- 3) 日本人脳出血患者で生化学的バイオマーカー候補が脳出血病因診断に有用かを検証する。
- 4) 上記1)-3)から得られた根拠を基に臨床的な脳出血診断法案の構築、検証する。

## 3. 研究の方法

- 1) 健常人データを用いた解析：MRIでしか検出することが出来ない微小脳出血の病理学的背景因子(高血圧性とCAA性)が人種間で異なるという我々の仮説について、その画像上の分布パターン、血圧値を利用し、国際間比較を行い実証する。
- 2) 脳出血患者データを用いた解析：CT、MRI上の脳出血の病理学的背景因子(高血圧性と脳アミロイド血管症)が人種間でことなるという我々の仮説について、その画像上の分布パターン、臨床データを用いて実証する。
- 3) 生化学的検討：本邦でデータが乏しい脳出血患者の生化学的バイオマーカー候補(血清アポリポ蛋白ジェノタイプ、髄液中アミロイド40、リン酸化タウ蛋白)について、臨床診断への有用性を検証する。
- 4) 脳出血患者の病理学的検討：生検標本(外科適応患者から得られる吸引血腫および脳軟膜)や剖検例の脳標本で裏付けられた脳小血管の病理学背景(高血圧性と脳アミロイド血管症)と、臨床情報の関連を調べる。
- 5) 3)と4)で得られた知見を基に、脳出血診断法基準案を構築し、確実性を検証する。

## 4. 研究成果

1) 我々の仮説を検証するために、健常人CMBs有無に関する論文のシステマティックレビューを行い、協力了承が得られた11件のコホート研究(日本6件、韓国1件、中国1件、米国1件、アイスランド1件、オーストラリア1件：図3)より13,985名の個別データを収集し、individual participant data meta-analysisを行った。日本、韓国、中国をEastern群、米国、アイスランド、オーストラリアをWestern群に分け、群間の年齢幅を55-75歳に限定した上で、更に年齢、性別、高血圧の有無、及び施設を調整した混合効果モデルで2群間のロジスティック回帰分析を行った。結果はEastern群で脳深部・テント下CMBs保有率が2倍以上高く(OR 2.78, 95%CI 1.77-4.35)、その数も2.8倍多かった(Prevalence ratio 2.83, 95%CI 1.27-6.31)。脳表限局性CMBsに関しては、保有率、数ともに二群間で差はなかった。すなわち、東アジア人では高血圧性SVDが優勢で、CAA関連SVDは東アジア・白人間で頻度が同等であることが示された。本結果は、米国神経学会機関誌Neurologyに報告した(Yakushiji Y, et al. Distribution of cerebral microbleeds in the East and West: individual participant meta-analysis Neurology. 2019 Mar 5;92(10):e1086-e1097)

2) 我々の仮説の検証を脳出血患者データを用いた研究も同時進行で行った。研究デザインとしては、当施設(佐賀大学医学部附属病院)とロンドン大学に関連する病院の脳出血入院患者データベースを用いた後ろ向き研究とした。脳出血の重症者の場合、MRI施行困難な場合もしば

しばあるため、主解析では頭部 CT と年齢をベースにしたボストン基準に法り、CAA 関連脳出血とその他の脳出血（主に高血圧性）の二群間解析を行った。本結果は現在論文投稿中で詳細は提示できないが、335 人の初発脳出血患者を対象として解析を行った結果、日本人は英国人に比べ CAA 関連脳出血の占める割合が有意に少なかった。しかし過去の文献における国別の脳出血発症率に基づいた推算では、CAA 関連脳出血の発症率は日本-英国間で同等で、高血圧性脳出血の発症率は日本で有意に多かった。すなわち、本邦の脳出血の多さは高血圧性脳出血の多さに起因することが示唆された。本結果は現在英文誌に投稿中である。

3) 脳小血管病の主要病理の人種差仮説を草案した際に、CAA の診断基準として国際的に頻用されているボストン基準 6 が我々東アジア人でも適応可能か？という疑問が生じた。本基準は脳の CT 上の脳出血や MRI 画像での脳出血・CMBs の分布パターン、年齢（55 歳を閾値とする）、及び病理所見の有無で CAAらしさを見る基準である。55 歳以上の脳表限局の出血または微小脳出血を 1 個有した場合は「possible CAA」、複数有した場合は「probable CAA」、生検で何らかの CAA 支持所見があれば「病理所見のある probable CAA」となり、後者になるほど信ぴょう性が増す。本基準の原著では「possible CAA」の感度は 62%、「probable CAA」の感度は 100%であった。我々の中途解析では両者とも 100%と、本邦における本基準の妥当性が示唆されたが、解析対象数が計 17 例と少ない段階でのデータで、感度を過剰評価している可能性も高く、現在症例数を追加している状況である(2018 年 3 月 31 日で追加登録終了し、現在解析中)。

4) 脳出血の主要な病理の一つは高血圧性細動脈障害であるが、高血圧性脳出血の診断基準はない。日常臨床的には、Boston 基準にかかる CAA 関連脳出血でないこと、高血圧既往の存在、その他の出血原因が認められない等の情報で診断されるのが現状である。果たしてこれが妥当か否かは不明であり、東アジア人の脳出血の制圧を目指した高血圧性脳出血を標的疾患とした臨床試験を企図するにはあまりにも心許ないのが現状である。これまで論文化した知見に加え、生検標本や剖検例の脳標本で裏付けられた脳小血管の病理学背景（高血圧性と CAA 性）と、一般的な臨床情報（血圧値、心拡大、高血圧性眼底、腎機能、アルツハイマー型認知症の合併など）や他の MRI マーカーとの関連を検証して、日本人にマッチした臨床的な診断基準を構築するのが筆者の狙いであり、期間内に得られたデータに基づいて今後結果を出していきたい。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Yakushiji Y, Wilson D, Ambler G, Charidimou A, Beiser A, van Buchem MA, DeCarli C, Ding D, Gudnason V, Hara H, Imaizumi T, Kohara K, Kwon HM, Launer LJ, Mok V, Phan T, Preis SR, Romero JR, Seshadri S, Srikanth V, Takashima Y, Tsushima Y, Wang Z, Wolf PA, Xiong Y, Yamaguchi S, Werring DJ. Distribution of cerebral microbleeds in the East and West: individual participant meta-analysis. *Neurology*. 2019 Mar 5;92(10):e1086-e1097  
doi: 10.1212/WNL.0000000000007039.

薬師寺祐介. 東アジア人種の多面的脳出血診断基準開発を目指す基盤的研究. *Medical Science Digest* 2019;45: 10-13

〔学会発表〕(計 5 件)

Yusuke Yakushiji, Duncan Wilson, Gareth Ambler, Andreas Charidimou, Hideo Hara, Toshio Imaizumi, Katsuhiko Kohara, Hyung-Min Kwon, Lenore J. Launer, Vincent Mok, José Rafael Romero, Velandai Srikanth, Yuki Takashima, Yoshito Tsushima, Philip A. Wolf, Shuhei Yamaguchi, David J Werring, on behalf of DICOM investigators. Differences In the distribution of Cerebral microbleeds in Multiple Eastern and Western populations (DICOM): global individual participant data meta-analysis. The 23rd World Congress of Neurology 2017. 2017 9/16-21, International conference Center Kyoto, Kyoto, Japan

七條千佳, 薬師寺祐介, 吉岡史隆, 河島雅到, 相島慎一, 河本和裕, 原英夫. 本邦におけるボストン基準による脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血の診断制度の検討. 第 42 回日本脳卒中学会, 2017/3/16-3/19, 大阪国際会議場, 大阪市

薬師寺祐介, 田中淳, 野口智幸, 河島雅到, 井手俊宏, 永石友公子, 溝口恵, 原英夫. 原発性脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血の割合は東洋・西洋間で異なる. 第 42 回日本脳卒中学会, 2017/3/16-3/19, 大阪国際会議場, 大阪市

Yusuke Yakushiji, Andreas Charidimou, Duncan Wilson, Jun Tanaka, Yukiko Nagaishi, Megumi Mizoguchi, Toshihiro Ide, Hideo Hara, David J Werring. Brain Hemorrhagic lesions in spontaneous intracerebral hemorrhage patients between East and West. 5th International CAA Conference 2016, 2016 9/8-10, The Broad Institute MIT and Harvard, Boston, MA, USA

Yakushiji Y, Charidimou A, Hara H, Imaizumi T, M Kohara K, Kwon HM, Launer LJ, Mok V, Phan T, Romero JR, Srikanth V, Takashima Y, Tsushima Y, Wilson D, Xiong C, Yamaguchi S, Werring DJ. Differences In distribution of Cerebral microbleeds in Multiethnic (Eastern and Western) populations (DICOm): international collaborative analysis of pooled data from over 13,000 participants. European Stroke Organization Conference 2016, 2016 5/10-12, Centre Convencions Internacional de Barcelona : Barcelona, Spain

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
なし

## 6 . 研究組織

(1)研究分担者  
なし

(2)研究協力者  
研究協力者氏名：原 英夫  
ローマ字氏名： Hideo Hara

研究協力者氏名：河島 雅到  
ローマ字氏名： Kawashima Masatou

研究協力者氏名：相島 慎一  
ローマ字氏名： Aishima Shinichi

については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。