

課題番号 : 25指10

委託事業研究課題名 : 発展途上国における脳卒中の疫学と診断・治療技術の普及に関する包括的研究

主任研究者名 : 原徹男

キーワード : ベトナム、脳卒中データベース、リハビリテーション、アンケート、ADAMTS13、
脳卒中関連因子、動脈硬化

研究成果 :

2013年度は、ベトナムホーチミン市のチョウライ病院において入院ベースでの脳卒中の実態調査を実施し現状把握に努めた（どのような疾患構成か、診断はどのようにしているか、治療はどのようにしているか、退院はどのように決定しているか、退院後のフォローはどのようにしているかなど）。その結果、2014年度は約50項目にわたる脳卒中データベース（目標をしぼりデータ収集を円滑にするため対象をくも膜下出血に絞った）を我々が作成し、ベトナム側に提示、現地に即したものを作成した（主として共同研究者の井上が担当）。ベトナムでは大変症例が多いので“くも膜下出血と確定診断され脳神経外科手術を施行した患者”を全例登録する方針とした。後のデータ解析がスムーズに行われるようFilemaker proでデータシートを作成したが、本ソフトはベトナムでは使用されておらず、日本からソフトを持参しチョウライ病院に導入した。速やかにデータの収集を開始し、来年度以降にデータの解析を行うようにした。ただ、問題点として以下の3点が考えられた。①データの正確性。治療に係わる医師が多く、記録もあいまいである。②日本においては、くも膜下出血の治療は通常1か月程度の入院が必要であるが、チョウライ病院では1〜2週間で退院または転院してしまう。したがってその後の経過の把握が不十分である。③退院、転院のサイクルが極めて早いため半年後のfollow-upが実際に可能かどうか不明瞭一などであった。以上の問題点を現地医師に繰り返し説明し少しでも信頼性の高いデータを得るためにはこれらを克服することがきわめて重要であることを理解してもらおうようにした。この点に関して、2014年11月にはチョウライ病院脳神経外科の30代の若手医師を実際に当院へ8週間短期留学してもらい日本式の患者管理を学ぶ機会を設けた。来年度以降その効果が上がることを期待したい。

次に、2013年度同様本年度においても、現在のベトナムではほとんど顧みられていない脳卒中患者の慢性期の医療・介護（リハビリテーションを含む）の重要性についても言及した。この点に関しベトナムでの意識改革をすべく、患者や家族用のベトナム語でのアンケートを作成したが、現地での承認が遅れ2015年度中の実施を目指しているところである（主として共同研究者の大野が担当）。

最後に、チョウライ病院の脳卒中患者の血液検体を収集し、文献上明らかにされている動脈硬化や脳卒中発症関連因子を抽出することを研究目標とした。すなわち、脳卒中関連因子としての可能性が注目されているADAMTS13 (A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motifs 13; 1) の解析を行う予定であったが、こちらも倫理面での対応に時間を要し、年度内での検体収集ができなかった。次年度以降では、本研究の意義をベトナムでも理解いただき速やかに実行に移す予定である。一方ベトナムでの検体測定を待つ間に、ADAMTS13以外に新規の脳卒中関連因子となる可能性を秘めたマーカーを今年度中にいくつか明らかにし論文発表を行った。脂肪細胞で産生されることが判明した autotaxin、新たなリポ蛋白である apoM、リゾリン脂質であるリゾホスファチジン酸やリゾホスファチジルセリンなどであるが、来年度以降にはこれらの測定も順次現地で行いたいと考えている（主として共同研究者の池田が担当）。

Subject No. : 25指10
Title : A comprehensive study on the epidemiology of stroke and the spread of diagnostic and therapeutic techniques in developing countries
Researchers : Tetsuo Hara, Masato Inoue, Hiroyasu Ohno, Hitoshi Ikeda
Keywords: : Vietnam, stroke database, rehabilitation, questionnaire, ADAMTS13, stroke-related factors, arteriosclerosis

Abstract (Study outcomes)

In 2013, we surveyed stroke inpatients at Cho Ray Hospital in Ho Chi Minh City to determine disease patterns, methods for diagnosis and treatment, decision-making regarding patient discharge, and follow-up procedures. Based on the results, we constructed a stroke database in 2014 (led primarily by study collaborator Dr Inoue) consisting of about 50 parameters (study subjects were limited to patients with subarachnoid hemorrhage in order to refine the study objectives and enable efficient data collection), and submitted it to our Vietnamese counterparts for the development of a location-based database. Vietnam has a large number of stroke sufferers, so we decided to enroll all patients who had a definitive diagnosis of subarachnoid hemorrhage and who subsequently underwent neurosurgery. We prepared data sheets using a data processing program to ensure smooth subsequent data analysis; however, this software was not being used at the hospital in Vietnam, so we brought a copy from Japan and installed it at the hospital. We promptly started collecting data so that data analysis could start the next fiscal year (FY). Based on the data collected, the following three issues were identified:

1. Accuracy of the data: Many physicians are involved in treatment and records are imprecise.
2. In Japan, treatment of subarachnoid hemorrhage typically requires hospitalization for about 1 month; however, at Cho Ray Hospital, patients are discharged or transferred to another facility after 1 to 2 weeks, so follow-up for determining the condition of patients is inadequate.
3. Due to the hospital's early discharge and transfer cycle, whether follow-up at 6 months after surgery was feasible remained unclear. This was repeatedly explained to the hospital's physicians to encourage the understanding that overcoming these issues was paramount in obtaining even a small amount of highly reliable data. With this in mind, a young physician in his thirties from the Cho Ray Hospital Neurosurgery Department visited our hospital in November 2014 to participate in an 8-week study program that provided the opportunity to learn about management techniques for Japanese patients. We anticipate that the benefits of this study program will become evident starting the next FY.

In the current FY, as in FY2013, we emphasized the importance of treatment and nursing (including rehabilitation) of chronic-stage stroke patients—an issue that is still not adequately considered in Vietnam. With the aim of improving awareness, we prepared a Vietnamese language questionnaire for patients and family members; however, conducting the questionnaire survey was delayed due to waiting for local approval, so we are now aiming to conduct the survey (led primarily by study collaborator Dr Ohno) in FY2015.

Finally, to detect arteriosclerosis and stroke-related factors identified in published literature, we established the study objective of collecting blood samples from stroke patients at Cho Ray Hospital. In other words, we planned to analyze ADAMTS13 (A disintegrin-like and metalloproteinase with

thrombospondin type-1 motifs 13; 1), which has attracted interest as a potential stroke-related factor. However, we could not conduct the sampling within the FY due to the time required for ethical considerations. Starting the next FY, we plan to promote awareness of the significance of this study within Vietnam and to begin conducting the study at the earliest opportunity. While awaiting sample analysis in Vietnam during the current FY, we identified several new potential stroke markers in addition to ADAMT13 and published our findings. These markers include autotaxin, which has been shown to be generated by adipocytes, the newly-identified lipoprotein apoM, and lysophospholipids in the form of lysophosphatidic acid and lysophosphatidylserine. We intend to start analyzing these markers in Vietnam from the next FY (led primarily by study collaborator Dr Ikeda).

25指10

発展途上国における脳卒中の疫学と
診断・治療技術の普及に関する包括的研究
—2年目終了時報告—

2015/6/30

主任研究者 原徹男
国立研究開発法人
国立国際医療研究センター病院
副院長、脳神経外科医長

本研究の概略と達成事項および今後の展開

【目標】

発展途上国(特にベトナム)における脳卒中の現状把握とその診断・治療の妥当性の評価、並びに脳卒中に関して啓蒙活動を行うこと
(ホーチミン市のチョウライ病院が主なフィールド)

【1年目終了時】

- ①現状の把握と脳卒中データベース(くも膜下出血版)の作成(病院ベースで)
⇒ 現地に即したものにするため頻回に修正を要した
- ②慢性期脳卒中患者および家族の意識調査のためアンケートを作成

【2年目終了時(今回報告時)】

- ①データベースの作成とデータ収集への準備
脳卒中データベース(くも膜下出血版)はファイルメーカーを使用して作成後提供
血管内治療や最新外科手術の紹介も実施
- ②チョウライ病院若手脳神経外科医師の当院への短期留学を実現
⇒日本式患者管理の実際を体験
- ③ADAMTS13以外の脳卒中関連因子となる可能性を秘めたマーカーを明らかにし
論文発表
⇒ autotaxin、apoM、リゾホスファチジン酸やリゾホスファチジルセリンなど

【最終年度目標】

- ①脳卒中データベースへの継続的なデータの蓄積と解析
- ②慢性期脳卒中患者および家族の意識調査のアンケートの実施
- ③ 血中のADAMTS13を測定し脳卒中と動脈硬化について病型別の関連性を調査
⇒将来脳卒中を発症する予測因子として有効かどうか判別する
- ④データベースの改良とその有用性の啓蒙活動

課題番号 : 25 指 10

研究課題名 :

委託事業研究課題名 発展途上国における脳卒中の疫学と診断・治療技術の普及に関する包括的研究

分担研究課題名 東南アジアにおけるくも膜下出血の疫学と予後についての研究

主任研究者名 : 脳神経外科 原 徹男

分担研究者名 : 脳神経外科 井上雅人

キーワード : 発展途上国、脳卒中、くも膜下出血

研究成果 :

当初の計画通り、ベトナム社会主義共和国ホーチミン市にあるベトナム最大規模の国立病院 Choray 病院にて研究を開始。くも膜下出血の診断がつき脳神経外科手術を施行した患者を全例登録する方針として進めた。調査項目は前回報告した通り、Cho Ray 病院のカウンターパートとなる脳神経外科部長 Phong 医師、副部長 Phuong 医師、担当の Khiem 医師、Nhon 医師と相談しあらかじめ Filemaker でデータシートを作成した。Filemaker はベトナムでは使用されておらず、日本からソフトを持参し Cho Ray 病院のパソコンに install し、使用方法を説明した。データ収集を開始することを約束し本年度の活動を終了した。

今後の方針

- ① 2015 年度はやめに再度訪問し、Filemaker の使用方法の確認、データ収集の状況の確認を行う。
- ② できる限り手分けして複数回にわけて現地を訪問し、データ収集の確実性を高める。
- ③ 1 年間のデータ収集を行い、解析を行う。
- ④ 分析結果からくも膜下出血診療の質の改善のための提言を行う。

問題点

- ① データ収集の正確性。治療に係わる医師数が多く、記録もあいまいである。
- ② 通常くも膜下出血の診療では 1 か月程度は入院が必要であるが、Cho Ray 病院では 1, 2 週間で退院または転院してしまう。その後の治療が不十分である可能性があるが詳細を追跡することは困難。
- ③ 半年後の follow が実際に可能かどうか不明瞭

課題番号 : 25指10

委託事業研究課題名 発展途上国における脳卒中の疫学と診断・治療技術の普及に関する包括的研究

研究課題名 : 発展途上国における脳卒中の慢性期医療

主任研究者名 : 原 徹男

分担研究者名 : 大野 博康

キーワード : 脳卒中、慢性期医療、ベトナム、発展途上国

研究成果 :

分担研究員である大野は「発展途上国における脳卒中の慢性期医療」に対して調査検討を行うことを目的としている。研究は三段階に分かれており、1) 調査、2) 分析、3) 問題提起および解決策提示を行う。平成 25 年度の段階では、国立国際医療研究センターとして長年にわたる医療協力を行ってきたベトナムのチョーライ病院における脳卒中患者の現状を調査することとした。日本において臨床に携わりながらの調査には限界があるため、その調査はアンケートを通してのチョーライ病院に入院した脳卒中患者の急性期から慢性期医療にかけての実態調査を行う方針とした。研究員は日本における在宅医療に関する研究発表を学会で行った経験から、必要な情報を整理し、日本語および英語でのアンケートを作成した。現地での英文でのアンケートには支障があると考えられたため、この内容をベトナム語で作り直す方針とした。これはネイティブの方に校正を依頼し、平成 25 年度にその完成をみた。

平成 26 年度から現地でのアンケートの配布、回収およびその内容の分析といった本格的な研究が開始予定であった。中間報告の時点では、チョーライ病院とのアンケート配布につき調整をつけた。しかしながら、アンケートに専門用語が多く、ベトナム人患者および家族の理解が得られない可能性があると考えられたため、現地スタッフによるマイナーチェンジが行われた。またチョーライ病院側の“倫理委員会”での承認が継続中で年度内のアンケートの実施が不可能であった。平成 27 年度にはアンケートの配布及び回収。そしてデータの解析を行う予定である。

課題番号 : 25指10
研究課題名 : 発展途上国における脳卒中関連因子の検討
主任研究者名 : 原 徹男
分担研究者名 : 池田 均

キーワード : ADAMTS13、血液凝固異常、動脈硬化
研究成果 : ベトナムにおいて血液検体を収集し、脳卒中発症と関連する因子を抽出することを目的とした。しかしながら、倫理面での対応（ベトナムにおける倫理申請と承認）に時間がかかっており、検体収集作業を開始できない状況である。本研究の意義をベトナムでも理解いただき、これを推進する上での倫理的問題を早々に解消したいと考えている。

以上のような状況に鑑み、ベトナムでの検体は通常診療に使用した後の保存血清とするのが現実的と考えられた。とくに脳卒中関連因子としての可能性を注目している ADAMTS13 (A disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type-1 motifs 13; 1) の解析においては、保存による活性低下のリスクが大きいと推察されるため、その活性測定より抗原測定が望ましいと判断された。このため、ADAMTS13 関連研究の経験豊富な LSI メディエンスとの共同研究の下に、抗原測定系確立と改良を目指した。そして、ADAMTS13 がダイナミックに変化すると推定される肝疾患コホート（日本）での測定を試みた。結果として保存検体の場合、活性値は抗原値に比して相対的に低値を示すことが明らかとなった (2)。これより、保存血清を検体とする場合、抗原測定が、より合理的であると考えられた。

ベトナムの検体測定を待つ間に、ADAMTS13 以外に新規の脳卒中関連因子となる可能性を秘めたマーカーを明らかにしてきている。脂肪細胞で産生されることが判明した autotaxin (3, 4)、新たなリポ蛋白である apoM (5, 6)、リゾリン脂質であるリゾホスファチジン酸 (7) やリゾホスファチジルセリン (8) である。

(1) Enooku K, Kato R, Ikeda H, Kurano M, Kume Y, Yoshida H, Ono T, Aizawa K, Suzuki T, Yamazaki T, Yatomi Y. Inverse correlations between serum ADAMTS13 levels and systolic blood pressure, pulse pressure, and serum C-reactive protein levels observed at a general health examination in a Japanese population: a cross-sectional study. *Clin Chim Acta* 421: 147-151, 2013.

(2) Yamazaki K, Yatsunami H, Kume Y, Ono T, Yatomi Y, Ikeda H. Manuscript in preparation.

(3) Ikeda H, Yatomi Y. Autotaxin in liver fibrosis. *Clin Chim Acta* 413:1817-1821, 2012.

(4) Kondo M, Ishizawa T, Enooku K, Tokuhara Y, Ohkawa R, Uranbileg B, Nakagawa H, Tateishi R, Yoshida H, Kokudo N, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H. Increased serum autotaxin levels in hepatocellular carcinoma patients were caused by background liver fibrosis but not by carcinoma. *Clin Chim Acta*. 433:128-134, 2014.

(5) Kurano M, Hara M, Tsuneyama K, Sakoda H, Shimizu T, Tsukamoto K, Ikeda H, Yatomi Y. Induction of insulin secretion by apolipoprotein M, a carrier for sphingosine 1-phosphate. *Biochim Biophys Acta*. 1841:1217-1226, 2014.

(6) Nojiri T, Kurano M, Tokuhara Y, Ohkubo S, Hara M, Ikeda H, Tsukamoto K, Yatomi Y. Modulation of sphingosine-1-phosphate and apolipoprotein M levels in the plasma, liver and kidneys in streptozotocin-induced diabetic mice. *J Diabetes Investig*. Nov;5(6):639-648, 2014.

(7) Kurano M, Suzuki A, Inoue A, Tokuhara Y, Kano K, Matsumoto H, Igarashi K, Ohkawa R, Nakamura K, Dohi T, Miyauchi K, Daida H, Tsukamoto K, Ikeda H, Aoki J, Yatomi Y. Possible Involvement of Minor Lysophospholipids in the Increase in Plasma Lysophosphatidic Acid in Acute Coronary Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 35(2):463-70, 2015.

(8) Nishikawa M, Kurano M, Ikeda H, Aoki J, Yatomi Y. Lysophosphatidylserine has bilateral effects on macrophage in developing atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb,* 22(5):518-526, 2015.

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 25指10

研究課題名： 発展途上国における脳卒中の疫学と診断・治療技術の普及に関する包括的研究

主任研究者名： 原徹男

論文発表

論文タイトル	著者	掲載誌	掲載号	年
Autotaxin in liver fibrosis	Ikeda H, Yatomi Y	Clin Chim Acta	413:1817-1821	2012
Inverse correlations between serum ADAMTS13 levels and systolic blood pressure, pulse pressure, and serum C-reactive protein levels observed at a general health examination in a Japanese population: a cross-sectional study	Enooku K, Kato R, Ikeda H, Kurano M, Kume Y, Yoshida H, Ono T, Aizawa K, Suzuki T, Yamazaki T, Yatomi Y.	Clin Chim Acta	421: 147-151	2013
Increased serum autotaxin levels in hepatocellular carcinoma patients were caused by background liver fibrosis but not by carcinoma	Kondo M, Ishizawa T, Enooku K, Tokuhara Y, Ohkawa R, Uranbileg B, Nakagawa H, Tateishi R, Yoshida H, Kokudo N, Koike K, Yatomi Y, Ikeda H	Clin Chim Acta	433:128-134	2014
Induction of insulin secretion by apolipoprotein M, a carrier for sphingosine 1-phosphate	Kurano M, Hara M, Tsuneyama K, Sakoda H, Shimizu T, Tsukamoto K, Ikeda H, Yatomi Y	Biochim Biophys Acta	1841:1217-1226	2014
Modulation of sphingosine-1-phosphate and apolipoprotein M levels in the plasma, liver and kidneys in streptozotocin-induced diabetic mice	Nojiri T, Kurano M, Tokuhara Y, Ohkubo S, Hara M, Ikeda H, Tsukamoto K, Yatomi Y	J Diabetes Investig	Nov;5(6):639-648	2014
Possible Involvement of Minor Lysophospholipids in the Increase in Plasma Lysophosphatidic Acid in Acute Coronary Syndrome	Kurano M, Suzuki A, Inoue A, Tokuhara Y, Kano K, Matsumoto H, Igarashi K, Ohkawa R, Nakamura K, Dohi T, Miyauchi K, Daida H, Tsukamoto K, Ikeda H, Aoki J, Yatomi Y	Arterioscler Thromb Vasc Biol	35(2):463-70	2015
Lysophosphatidylserine has bilateral effects on macrophage in developing atherosclerosis.	Nishikawa M, Kurano M, Ikeda H, Aoki J, Yatomi Y	J Atheroscler Thromb	22(5):518-526	2015

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
なし				

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

タイトル	発表者	発表先	場所	年月日
なし				

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

発明名称	登録番号	特許権者(申請者) (共願は全記載)	登録日(申請日)	出願国
なし				

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。