

## くも膜下出血の予後因子としての遺伝的素因に関する国際共同研究

飯原弘二

九州大学大学院 医学研究院 脳神経外科

### 【研究の背景】

脳動脈瘤破裂に伴うくも膜下出血(Aneurysmal subarachnoid haemorrhage: aSAH)は、全脳卒中の中で最も死亡率が高く、医療経済的にも最も医療費を要する疾患である(Stroke 27, 1459-1466 (1996))。aSAH 後の臨床転帰に関する有用な予測因子は、World Federation of Neurological Surgeons(WFNS)スコアであり、発症時の臨床的重症度を反映している。しかし aSAH 後の臨床転帰には早期脳損傷に加えて様々な因子が関連するため、WFNS スコアのみでは転帰の予測には不十分である(BMJ 360, j5745, (2018))。そのため、aSAH 後の臨床転帰を予測し得る具体的な因子の探索が必要であり、遺伝子解析による遺伝的素因と治療標的の同定が期待されている。

過去に aSAH 後の臨床転帰と遺伝的素因との関連に関する報告(ハプトグロビン、血管内皮型一酸化窒素合成酵素、アポリポタンパク質 E、脳由来神経栄養因子、線維素溶解および炎症に関連する遺伝子など)が散見されるが、殆どは仮説駆動型研究である(J Cereb Blood Flow Metab 30, 676-688, (2010))。

例えば、ハプトグロビンの遺伝子多型は、欧米人とアジア人との間で差異があるが、我々は aSAH の患者のハプトグロビンの遺伝子多型を同定し、アウトカムに与える影響を報告した(J Stroke Cerebrovasc Dis 2014)。この研究を契機として、申請者は英国、米国などとの国際 HATCH\*コンソーシアム(<https://www.southampton.ac.uk/hatch>)に参画し、aSAH 後のヘモグロビンスカベンジングにおけるハプトグロビンの役割に関する総説(Nat Rev Neurol 2018)、個別患者データを用いたメタアナリシスの結果(Neurology 2019)を発表し、国際共同研究の基盤を確立している。

### 【目 的】

本研究では、国際 HATCH コンソーシアムとして、本邦の脳卒中関連学会の中核施設に協力を要請し、aSAH 患者の血液サンプルまたは DNA サンプルと、臨床情報を集積し、全ゲノムを対象とした網羅的なアプローチ(Genome-wide association study: GWAS)を行う。

### 【方 法】

- (1) 本研究に該当する患者を登録し、血液サンプルを採取(DNA を抽出)する。
- (2) 下記の情報を診療録から取得する。  
年齢、性別、発症時の WFNS スコア、フィッシャースケール、発症から 3、6、12 か月後の GOS、mRS、動脈瘤治療法、水頭症、遅発性虚血性神経障害、糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、喫煙、mRS または GOS に影響を及ぼす非 SAH 関連の神経障害。
- (3) 匿名化された患者由来血液または抽出した DNA を、HATCH コンソーシアムに郵送する。DNA に関しては、コンソーシアムで検体を管理し、次世代シーケンシング、マイクロアレイなどにより網羅的遺伝子解析を行う。データは匿名化、暗号化され、安全なサーバーに保存される。
- (4) コンソーシアムには GWAS に関する専門知識を有するメンバーが含まれており、GWAS により同定した aSAH 後の臨床転帰に関連する遺伝的素因の役割を解明する。

**適格基準:**

- (1) 囊状動脈瘤によるくも膜下出血と診断された患者
- (2) 本人による同意が可能な患者

**除外基準:**

- (1) 中脳周囲くも膜下出血、外傷性くも膜下出血、解離性動脈瘤によるくも膜下出血、その他の動脈瘤破裂以外の病因に伴うくも膜下出血
- (2) 研究者が研究対象者として適切でないと判断した患者

**評価項目**

Primary outcome: 対象患者の発症 3、6、12 か月後の、GOS (GOSE) 及び/または mRS。発症時の WFNS グレード。

変数: 年齢、性別、地域、動脈瘤治療法、WFNS スコア、フィッシャー尺度、水頭症、遅発性虚血性神経障害、糖尿病、高血圧、高コレステロール血症、喫煙、mRS または GOS に影響を及ぼす非 SAH 関連の神経障害の有無・既往。

**統計解析の方法:**

解析は、HATCH コンソーシアムにて行う。

患者性別の不一致例、10%以上のサンプル欠測例、サンプルのヘテロ接合率の平均からの±3 標準偏差を有する症例、潜在的な関連性(比例同一性の低下 0.1875 以上)を有する症例は除外する。さらに、Hardy-Weinberg 平衡からの極端な偏差を有する一塩基多型(SNP)、1%未満の最小対立遺伝子頻度、および検出率 90%未満の SNP は除外する。誤検知の結果を最小限に抑えるために、2 段階で解析を行う。

第 1 段階では、1500 個のサンプルに対して、多変量回帰分析を用いて解析する。具体的には、依存的・遺伝的変異を予測因子として、遺伝的・家族的背景、研究施設、年齢、動脈瘤治療法、WFNS スコアを共変量として解析する。

第 2 段階では、1500 個のサンプルを用いて、追跡調査のために選択されたゲノムワイドな SNP との関連性を解析する。ステージ I と II のエビデンスを組み合わせ、有意性を決定する。

以上が**申請時の研究計画**である。

2019 年 12 月に研究が採択され、英国との GWAS 研究の検討を開催した。しかし、その後、新型コロナウイルス感染症の拡大により、英国側との共同研究の実施体制の構築が進まず、GWAS 研究の開始に目処がつかない現状である。そこで、国際 HATCH\*コンソーシアムの基幹施設である、英国 Southampton 大学神経内科 Prof. Ian Galea との共同研究として、Prof. Ian Galea らが開発した、aSAH の患者報告アウトカム(Patient-reported outcomes)と疾患特異的アウトカム評価ツール(SAHOT-J)の日本語版の開発と電子的手法(ePRO)によるパイロット研究を施行することにした。

**【結 果】**

国際 HATCH コンソーシアムの基幹施設である、英国 Southampton 大学神経内科 Prof. Ian Galea との共同研究として、Prof. Ian Galea らが開発した、aSAH の疾患特異的アウトカム評価ツールの日本語版の開発とパイロット研究を施行している。スマートフォンおよびパソコンなどを用いて患者に回答してもらうための WEB アンケートシステム(ePRO)の開発を行った。ePRO により回答された情報は、クラウド上にて分析可能な形で保存される。

現在、九州大学脳神経外科関連施設 16 施設等を対象に、aSAH 患者に参加を求め、同意を得た上で EQ-5D, SF6D を用いた QOL 評価を前向きに実施し、医療経済評価を行う。費用対効果の分析に関しては、厚労科研福田班で策定されたガイドラインに従い、EQ-5D, SF6D を用いて評価を行い、QALY を算出し、増分費用効果比の推定を行う。EQ-5D, SF6D の測定は、新規に開発した ePRO (Electronic Patient Reported Outcomes)を用いて、退院時、発症後 3 ヶ月、6 ヶ月時点で収集する。令和 2 年 11 月時点で、13 例の登録を行い、現在症例を集積中である。新型コロナウイルス感染症の終息を待ち、GWAS 研究の開始を検討する予定である。

## 【考 察】

GWAS 研究の開始の目処が現在立っていない状況であるが、脳卒中からの回復過程、QOL 評価には人種差が存在する可能性があり、脳卒中の QOL 評価法、疾患特異的アウトカム評価法を用いた国際比較を、HATCH コンソーシアムの枠組みで行うことは、今後人種差を考慮した上での Value-based Medicine の確立に貢献する。さらに上記のプロジェクトを通じて、医療経済評価の観点から、脳卒中領域の医療技術評価を加速しうる基盤を構築する。前述の EQ-5D は誰でも使用可能な選考に基づく包括的な尺度であるが、特異度で劣っているため、包括的尺度と疾患特異的尺度の両者を医療技術評価に使用することも勧められている。

また、脳卒中からの回復過程、QOL 評価には人種差が存在する可能性があり、申請者の共同研究者である英国サザンプトン大学 Prof. Ian Galea との共同研究として進めている SAHOT (Subarachnoid Haemorrhage Outcome Assessment Tool), GOS-E を EQ-5D, SF6D とともに評価することで、人種差を考慮した、aSAH の Value-based Medicine の確立が期待される。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

sSAH は近年においても死亡率の低減が得られていない。本研究によって、未知の aSAH 後の回復メカニズムが明らかになり、死亡率や後遺障害の低減に向けて革新的なアプローチが可能となる。解析結果は、臨床の場に還元する。また、今回 GWAS 研究の遅延のため、開始した ePRO の開発と収集システムの開発により、Value-based Medicine の確立に貢献する。

## 【参考・引用文献】

Brain . 2018 Apr 1;141(4):1111-1121. doi: 10.1093/brain/awy003.

### **A subarachnoid haemorrhage-specific outcome tool**

Adrian Pace , Sophie Mitchell , Elizabeth Casselden , Ardan Zolnourian , James Glazier , Lesley Foulkes , Diederik Bulters , Ian Galea

PMID: 29401245, DOI: 10.1093/brain/awy003