

日本医療研究開発機構 女性の健康の包括的支援実用化研究事業 事後評価報告書

公開

I. 基本情報

研究開発課題名: (日本語) 女性のライフサイクルにおけるイベント特有の病態が脳卒中発症における性差に与える影響とそれを用いた脳卒中発症を予測するスコアを既存のビッグデータを用いて開発する研究
Study of gender difference from the perspective of women's life events and development of prediction score of brain stroke with big data

研究開発実施期間: 令和4年4月1日～令和7年3月31日

研究開発代表者 氏名: (日本語) 吉松 淳
(英語) Yoshimatsu Jun

研究開発代表者 所属機関・部署・役職:
(日本語) 国立研究開発法人国立循環器病研究センター 産婦人科 部長
(英語) National Cerebral and Cardiovascular Center, Department obstetrics and Gynecology, Director

II. 研究開発の概要

1. 研究開発の概要

(1) 研究開発の概要

性差を考える場合、単に性別の違いによる生理的違いという観点だけでなく、女性のみが、もしくは男性のみが経験する可能性があるライフイベントが影響を与えていないかきめ細かく精査する必要がある。今回我々はこの観点から脳卒中における性差を検討するため、J-ASPECT Study (本邦最大の DPC データを用いた脳卒中縦断的データベース)を使用し日本人女性の脳卒中発症と産婦人科疾患との関連から発症リスク因子を探索する計画を立てた。

1. J-ASPECT を用いた脳卒中と産婦人科疾患の関連の検討

10 年間のすべてのデータから産科疾患、婦人科疾患の病名を ICD-10 code を用いて抽出する。脳卒中発症のタイミングを入院病名発生日から同定し、産科疾患、婦人科疾患の発症時期との時間差を調査することにより脳卒中発症時の産科疾患、婦人科疾患の併存、既往を抽出する。年齢階層など疫学的背景で分類し、同様の年齢階層の男性とも比較する。以上の検討により産科、婦人科疾患と脳卒中の発症の関連性を解析する。解析結果を日本人女性における脳卒中発症予測の基礎的データとする。研究代表者である吉松が産婦人科的な分類と抽出要件を検討し、脳卒中の病型など脳神経外科的分類と抽出要件を研究分担者である飯原、片岡、猪原が、データベースの管理、および操作は研究分担者西村、平松が行う計画とした。令和 4,5 年度は Covid-19 パンデミックの影響を受けて研究計画が大幅に遅れてしまったため、研究スケジュールの再考を行なった。J-ASPECT を用いた脳卒中と産婦人科疾患の関連の検討では吉松がデータベースのオペレーションを指示し、必要なデータ抽出を行なった。この抽出すべき DPC コードについては 2. 妊娠歴および合併症としての高血圧と脳卒中の実態の検討で抽出されたものを用いた。この研究では産科異常の中で、最も関連する妊娠高血圧症候群を中心に、J-ASPECT Study のデータから妊娠中の高血圧性疾患、疫学的背景、脳卒中の種類、妊娠高血圧症候群の病型などを同定すべき項目を文献的考察を含め検討された。さらにこれまでわかっていなかった妊娠高血圧症候群の終結から遠隔期での脳卒中発症との関連性を明らかにするため抽出項目の選択、背景因子の解析、関連学会との連携を吉松、岡田（令和 4 年度までは木村）、関（日本妊娠高血圧学会前理事長）で行った。その結果、DPC コードごとに J-ASPECT から対象症例を抽出したがその該当数は当初の予測を大きく下回る数であった。データベースから得られたデータ数は当初 3000 件以上であったが、一例ずつ詳細を確認すると対象となる症例は 45 例まで縮小した。この段階で当初の計画を大きく変更することを余儀なくされた。そのため、2. 妊娠歴および合併症としての高血圧と脳卒中の実態の検討で得られた情報をもとに、我々が当初想定し、文献的に裏付けられた仮定をもとに脳卒中の発症スコアを作成し、まずは自施設での前向き研究を開始することとした。そのため、4. 日本人女性における脳卒中発症に関する予測スコアの開発は脳卒中発症を予測するスコアを開発するためのデータベースからの抽出項目から有意な情報が得られないため、研究 5 を改変し、妊娠高血圧症候群の既往に絞り、前向き単施設コホート研究を行うこととし、妊娠高血圧症候群とその遠隔期での出血性脳血管障害の関連性を証明することに計画を変更した。5. 予測スコアの検証のための前向きコホート研究
データベースからの抽出項目から有意な情報が得られないため、「妊娠高血圧症候群の既往と女性の出血性脳血管障害の関連に関する研究」として前向き単施設コホート研究を行うこととし、国立循環器病研究センターで出血性脳血管障害と診断された 20-60 歳の女性患者を対象とした計画を作成した。既存の出血性脳血管障害の危険因子とともに、妊娠高血圧症候群の既往が危険因子となりうるかを評価する。脳血管障害患者のため、本人からの既往妊娠歴聴取は難しいと考える。そのため、母子手帳の提供をしてもらい、妊娠高血圧症候群が発症していたかどうかを確認、目標登録症例は 50 例とした。以上のように予定していたプロセスは令和 4 年度の COVID-19 パンデミックによる遅れに影響された。また、J-ASPECT データベースの膨大なデータの処理には計画より時間を有した。しかし、操作自体は精密に行うことができた。DPC データをもとにしていること

から pilot 的に行われた該当データの概算数と大きく乖離が見られたため、当初の計画に沿って研究を遂行することはできなかった。研究実施体制はパンデミックの時期をのぞいて維持することができた。特に研究に参加した木村は日本産科婦人科学会理事長（当時）、関は日本妊娠高血圧学会理事長（当時）であったことから両学会との関係をもちながら研究を進めることができた。明確な成果物の作成には至らなかったが、そのプロトタイプと言える女性に特化した脳卒中発症予測スコアのプロトタイプを作成することはできた。その作成に、研究 1 の成果を取り入れることはできなかったが研究 2、3 の成果を用いることができた。本来、本研究内で完遂する予定であったこのスコアを用いた前向き研究は結論を見ることができなかったが、本研究終了以降も継続してスコアの精度確認のための研究を継続する。

3. 頸動脈内膜剥離術(carotid endarterectomy: CEA)サンプルにおける病理学的な性差の検討

血管の病変である脳血管障害の病理学的所見に基本的性差があるかを推定するために CEA サンプルを用いてマクロファージ、Tリンパ球、コラーゲン、新生血管などの基本的な形態像を検討する。CEA サンプルは国立循環器病研究センターで保存された凍結、ホルマリン固定、両者を使用できるため、多くのバイオマーカの検討が可能である。妊娠高血圧症候群では高度な血管内皮細胞の炎症が見られるとなる。性差に加えて妊娠高血圧症候群を発症していることが脳血管障害の発症につながるものであるかをさらに検証する。この研究は研究分担者畠山が行なった。NPC2, IGFBP7, THBS, TSP1 の免疫染色と血液検体の測定を計画通り行い、その結果から性差を認める所見を同定し得た。令和 5 年度までに脳外科で採取された CEA サンプルのうちバイオバンク登録症例 170 例（血液が保存されている症例）の症例で新規マーカの血液中の値を測定した。また CEA 標本においては同マーカの免疫染色を行った。上記のバイオバンク登録症例以外では、300 症例の CEA 標本の HE 染色と免疫染色によりマクロファージ数、平滑筋細胞数、プラーク出血面積、壊死面積、新生血管、潰瘍などの AI 解析進めており、AI 解析予定症例の 5 %程度が女性であった。令和 6 年度には各物質の血液サンプルでの濃度を畠山が行い、508 例を対象とした研究成果を英文発表することができた。またこの成果を先述したスコアに組み込んだ。予測スコアの検証のための前向きコホート研究で検証するため、その研究計画書を完成させることができた。本研究で行われた成果物として最終的に公開できるものである。

2. 顕著な成果

(1) 女性に特異的な動脈硬化のバイオマーカーの特定

概要：CEA サンプルから NPC2, IGFBP7, THBS, TSP1 の免疫染色と血液検体の測定を計画通り行い、その結果から性差を認める所見を同定し得た。508 症例の CEA 標本の HE 染色と免疫染色によりマクロファージ数、平滑筋細胞数、プラーク出血面積、壊死面積、新生血管、潰瘍などの AI 解析進めており、AI 解析予定症例の 5 %程度が女性であった。有意に女性に多く含まれるバイオマーカーとして NPC2、CFD は女性高値の傾向あり。一方、心血管イベント発症群においては、CFD については女性においては逆の傾向であった。

(2) 女性に特化した脳卒中発症予測スコアのプロトタイプの開発

概要：妊娠中の高血圧イベントの発症とのちの脳卒中発症に関するこれまでの研究報告をもとに、また、新たに確認されたバイオマーカーの血中濃度を取り入れた新たな女性に特化した脳卒中発症予測スコアを作成した。J-ASPECT データベースの裏付けを得ることができなかったが今後の前向き研究でその精度を確認するものになるものが開発された。

(英文) 1 ページ

(1) Overview of Research and Development

When considering gender differences, it is essential to examine not only physiological differences based on biological sex but also whether life events unique to women or men may influence outcomes. In this study, we aim to investigate gender differences in stroke by utilizing the J-ASPECT Study (the largest stroke longitudinal database in Japan using DPC data) to explore risk factors for stroke onset in Japanese women by examining the association between stroke onset and obstetric/gynecological diseases.

1. Examination of the association between stroke and gynecological diseases using J-ASPECT

Extract the names of obstetric and gynecological diseases from all data over a 10-year period using ICD-10 codes. Extract the presence of obstetric and gynecological diseases at the time of stroke onset, as well as any prior history. Classify by epidemiological background such as age groups and compare with men in the same age groups. Due to the impact of the COVID-19 pandemic, the research plan was significantly delayed in fiscal years 2022 and 2023, necessitating a revision of the research schedule. In the study on the association between stroke and gynecological diseases using J-ASPECT, we extracted the necessary data from the database. The DPC codes to be extracted were those identified in the study on the actual status of hypertension as a pregnancy history and complication and its association with stroke. As a result, we extracted cases from J-ASPECT based on DPC codes, but the number of cases that met the criteria was significantly lower than initially predicted. Although the database initially contained over 3,000 cases, after reviewing each case in detail, the number of eligible cases was reduced to 45. At this stage, we were forced to significantly revise the original plan. Therefore, based on the information obtained from the study on the actual status of hypertension and stroke as pregnancy history and complications, we created a stroke onset score based on our initial assumptions supported by literature, and decided to begin a prospective study at our institution. Since no significant information could be obtained from the database extraction items, we decided to conduct a prospective single-center cohort study titled “A Study on the Association Between a History of Pregnancy-Induced Hypertension and Hemorrhagic Cerebrovascular Disease in Women,” targeting female patients aged 20–60 years diagnosed with hemorrhagic cerebrovascular disease at the National Cardiovascular Center.

3. In the study of pathological sex differences in carotid endarterectomy (CEA) samples, we used CEA samples to estimate whether there are basic sex differences in the pathological findings of cerebrovascular disorders, which are vascular lesions, by examining macrophages, T lymphocytes, collagen, and neovascularization. Hatakeyama measured the concentrations of each substance in blood samples and published the results of a study of 508 cases in English. These results were incorporated into the aforementioned score. We have completed a research plan to verify the predictive score in a prospective cohort study. The results of this study will ultimately be made publicly available.

2. Notable achievements

(1) Identification of gender-specific biomarkers for atherosclerosis

Overview: Immunohistochemical staining for NPC2, IGFBP7, THBS, and TSP1 was performed on CEA samples, and blood sample measurements were conducted as planned. The results identified findings indicative of gender differences. Using HE staining and immunohistochemical staining of 508 CEA samples, we analyzed AI analysis of macrophage counts, smooth muscle cell counts, plaque hemorrhage area, necrotic area, neovascularization, and ulceration using AI analysis. Approximately 5% of the cases scheduled for AI analysis were female. NPC2 and CFD showed a tendency to be higher in women. However, in the group with cardiovascular events, CFD showed the opposite trend in women.

(2) Development of a prototype stroke prediction score specific to women

Overview: Based on previous studies linking hypertension events during pregnancy with subsequent stroke onset, and incorporating newly identified biomarker blood levels, we created a new stroke onset prediction score tailored for women. Although we were unable to obtain validation from the J-ASPECT database, this prototype will serve as a foundation for future prospective studies to confirm its accuracy.