脳梗塞の血液バイオマーカー探索

松尾 龍

要 旨

脳梗塞における血液バイオマーカーは、診断や予後の予測、今後の個別化医療において有用である可能性がある。これまで多数のバイオマーカー研究の成果が報告されているが、実際に臨床応用されているものは少ない。われわれは、脳梗塞バイオマーカー探索研究(REBIOS)により、VEGFは心原性脳塞栓症では機能予後不良に関連するのに対し、アテローム血栓性梗塞ではむしろ機能予後良好に関連する傾向を認めることを明らかにした。このように臨床的な意義が病型により異なることは、臨床応用が困難な要因の一つと考えられる。これまでのバイオマーカー研究の問題点として、研究サイズが小さいこと、基準値が不明瞭であることも指摘されており、今後は大規模な研究サイズでの検証が必要である。さらに多くの知見が集積されることで臨床に有用なマーカーが出現することに期待したい。

(脳循環代謝 26: 225~232, 2015)

キーワード: 脳梗塞, バイオマーカー, 血漿, 診断, 予後

1. はじめに

脳卒中における臨床の現場では、画像診断技術や新しい治療の出現により、その診療レベルが格段に進歩する一方で、専門的知識や経験も高度に求められるようになった。これらに匹敵する血液検査指標があれば、より高度に標準化した診療を行うことが可能となる。さらに、血液バイオマーカーにより脳卒中の診断や経過の予測が的確に行われるようになれば、症例に応じた最適な、個別化医療が実現できることが期待される。われわれは、脳梗塞バイオマーカー探索研究(REsearch for BIOmarkers in Ischemic Stroke; REBIOS)を行っている。本稿では、バイオマーカー研究の現状と展望についてわれわれの行っている研究成果とともに概説する。

2. 脳梗塞の血液バイオマーカーの現状

脳梗塞発症時には、病巣およびその周囲からタンパク質が漏出、分泌されるとともに、炎症反応、凝固線溶反応、免疫反応、酸化ストレスなどの生体反応が生じ、その後に起こる血管新生、神経再生を反映してさまざまなタンパク質が血中において変動する。このような病態変化は経時的に生じ(図1)¹⁾、その病態を反映する分子がバイオマーカーの候補とされてきた(表1)²⁾。これまでこうした分子をバイオマーカーとして検討した、さまざまな報告がなされている。臨床の現場において、その開発が期待されるバイオマーカーは、診断、予後の予測である。

1) 診断マーカー

Whiteleyらは、脳梗塞診断に有用と考えられた、21個のマーカーについて検討し、90%以上の感度を示す5個のマーカー、90%以上の特異度を示した14個のマーカーを報告した³⁾。しかしながら、なかには陳旧性脳梗塞や動脈硬化などでも上昇するものがあり、必ずしも脳梗塞特異的ではないとしている⁴⁾。Hasanらのメタ解析によれば⁵⁾、CRP、P-セレクチン、ホモステインのみが脳梗塞患者と健常者を鑑別するマ

九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学
〒810-8582 福岡市東区馬出 3-1-1
TEL: 092-642-6951 FAX: 092-642-6961
E-mail: ry matsuo@hcam.med.kyushu-u.ac.jp

図1. 脳梗塞における虚血後の経時病態変化

虚血に陥るとエネルギー不全から興奮性神経伝達，酸化ストレス反応が起こり，さらに微小血管障害や炎症反応などさまざまな反応が生じ，梗塞巣が形成される。（文献1より改変引用）

カーで，GFAPが脳梗塞と脳出血を鑑別するマーカーであった(表2)。一方，単一マーカーでは診断能に限界があるとも考えられ，複数のマーカーを組み合わせた，マルチマーカーを用いた診断も検討されている⁶⁾。BNP, D-dimer, MMP-9, S100βを含むマルチマーカーは，感度81%，特異度70%を示し，1,100名以上の大規模臨床研究でもこのマルチマーカーを用いることで診断能が向上し，脳卒中診断が有意に可能であることを示した($c=0.69$, $p<0.01$)。診断の感度はCT単独による場合の50%程度と比べて80%近くまで上昇した。

さらに脳梗塞急性期における病型診断に寄与するバイオマーカーは極めて有用である。Montanerらは⁷⁾，発症24時間以内の脳梗塞患者707名を対象として血漿蛋白を測定し，心原性脳塞栓症患者では，BNPとD-dimerが上昇していることを報告した。多変量解析では，BNP値はカットオフ値76 pg/mlでオッズ比2.3(1.4–3.7, $P=0.001$)，D-dimerはカットオフ値0.96 μg/mlでオッズ比2.3(1.4–3.7, $P=0.001$)で心原性脳塞栓症の診断に寄与することが推測された。近年では遺伝子解析を用いたアプローチによる病型診断も行われており，心原性脳塞栓症ではアテローム血栓性脳梗塞と比較すると炎症性反応がより高値であることが明らかになっている⁸⁾。

2) 予後予測マーカー

予後の項目としては，入院中の死亡，症状の進行，出血性変化，後遺症による機能予後や再発などがあげられる。

脳梗塞の症状や進行には脳浮腫の進展が関与していると考えられるが，S100βや細胞性フィブロンネクチン(c-Fn)は脳梗塞の進行を予見した^{9, 10)}。急性期の血栓溶解療法後の出血性変化の予測には，S100β, c-Fn, MMP-9が有用であった^{11–13)}。Whiteleyらは脳梗塞患者270名の3カ月後の機能予後を規定するマーカーを前向きに検討した¹⁴⁾。その結果，機能予後不良群(mRS3–6)は，年齢，重症度を含めた多変量解析により，IL-6とNT-proBNPがそれぞれオッズ比2.05(1.23–3.41, $p=0.006$)，2.26(1.24–4.12, $p=0.008$)で有意に上昇していた(図2)。再発に関しては，脳梗塞既往患者965例を前向きに観察したMITICO研究にて¹⁵⁾，IL-6, VCAM-1が心血管イベントの再発予測マーカーである可能性が示された。不安定プラークの存在を示唆する炎症性マーカーLp-PLA₂もまた再発予知因子の可能性があり，TIA患者においてABCD₂スコアと同様に有用と考えられている¹⁶⁾。

最近ではメタ解析も行われている。Hasanらは⁵⁾，141の研究から136個の異なるバイオマーカーの有用性について検討しており，その結果，急性期の死亡を

表 1. 脳卒中の代表的なバイオマーカー(文献 2 より改変引用)

グリア活性化		
S100B	カルシウム結合蛋白(アストロサイト)	血栓治療後の出血性変化の予測 血栓溶解成功の指標 脳梗塞の進行の予測 脳梗塞の予後予測 梗塞サイズと転帰予測
GFAP	中間系フィラメント蛋白(アストロサイト)	脳出血と脳梗塞の鑑別
MBP	ミエリン髄鞘蛋白	脳卒中の早期診断
炎症		
CRP	急性期蛋白質	脳梗塞の予後と再発リスク 脳梗塞の予後予測
MMP-9	亜鉛結合型蛋白分解酵素	血栓治療後の出血性変化の予測
IL-6	炎症性サイトカイン	脳梗塞病型分類
TNF α	炎症性サイトカイン	脳梗塞病型分類
接着蛋白(VCAM, sICAM)	免疫グロブリンスーパーファミリー	脳梗塞と急性冠症候群のリスク
酸化ストレス		
PARK-7	レドックス感受性分子シャペロン	脳梗塞の早期診断
酸化 LDL	脂質過酸化物	脳卒中の予後予測
MDA	脂質過酸化物	脳卒中の診断, 予後予測
神経障害		
神経特異性エノラーゼ	神経細胞の解糖系酵素	梗塞サイズと転帰予測
H-FABP	細胞内脂肪酸運送に関わる細胞質蛋白	脳梗塞の早期診断
NMDA 受容体	興奮毒性受容体	脳梗塞の診断
止血および内皮機能不全のマーカー		
トロンボジュリン	抗凝固活性をもつ糖蛋白質(内皮細胞)	脳梗塞の予後予測
D ダイマー	フィブリン分解産物	脳梗塞の予後予測 早期再発の予測
フィブリノーゲン	白血球内皮細胞相互作用, 血小板凝集, 止血に関与する急性期蛋白質	脳梗塞の予後予測
フィブロネクチン	細胞間, 細胞基質相互作用に関与する蛋白質	血栓治療後の出血性変化の予測
vWF	VIII 因子血小板接着安定化に関与する糖蛋白質	心房細動を有する脳梗塞診断
PAI-1	セリンプロテアーゼ阻害蛋白質	血栓治療後の出血性変化の予測
TAFI	血栓溶解を減弱させるエキソペプチターゼ	血栓治療後の出血性変化の予測
その他		
ANP, BNP	血管作動性ペプチドホルモン	死亡予測
Lp-PLA2	加水分解酵素	TIA 患者の再発予測
カルシウム	生理的イオン	脳梗塞の予後予測
遊離ヘモグロビン	赤血球の蛋白質	脳卒中の診断
NDKA	蛋白質リン酸化酵素	脳卒中の診断
アディポネクチン	代謝ホルモン	死亡予測

予測するマーカーは, D-dimer と血糖, 48 時間以内の進行を予測するマーカーは, グルタミン酸と血糖, 急性期の血栓溶解療法後の出血性変化を予測するマーカーは, 血糖, そして3カ月後の機能予後不良(mRS3-6)と有意に関連するマーカーは血糖やフィブリノーゲンであった(表2). Berrocoso らは¹⁷⁾, 16 の研究から, 死亡予測マーカーとして BNP および NT-

proBNP がそれぞれ, オッズ比 2.30(1.32–4.01), 2.63(1.75–3.94)で有用であることを報告した. このようにさまざまな候補マーカーがあるものの, 実際に臨床応用可能なものは少ない^{1, 18, 19)}.

表2. メタ解析で有意となったバイオマーカー(文献5より改変引用)

		研究数	対象者数	平均差	95%信頼区間	P-value	交互作用
虚血性脳卒中	診断(脳梗塞 vs 健常者)						
	CRP(mg/l)	8	2326	1.6	0.92, 2.27	<0.001	$\chi^2=97.0$; $P<0.001$
	P-セクレチン (ng/ml)	2	179	56.75	10.60, 102.90	0.02	$\chi^2=50.5$; $P<0.001$
	ホモシステイン (mmol/l)	3	759	4.76	2.82, 6.71	<0.001	$\chi^2=42.7$; $P<0.001$
	予後(良好 vs 不良)*						
	グルコース (mmol/l)	4	1696	0.98	0.48, 1.48	<0.001	$\chi^2=15.3$; $P=0.002$
	フィブリノーゲン (mg/l)	4	1642	47.9	14.88, 80.93	0.004	$\chi^2=9.2$; $P=0.01$
	予後(症状進行 有 vs 無) #						
	グルコース (mmol/l)	3	572	3.17	1.60, 4.74	<0.001	$\chi^2=29.1$; $P<0.001$
	グルタミン酸 (μmol/l)	3	341	172.65	130.54, 214.75	<0.001	$\chi^2=14.5$; $P<0.001$
	予後(生存 vs 死亡)						
	グルコース (mmol/l)	2	1295	1.85	0.61, 3.15	0.003	$\chi^2=0.26$; $P=0.61$
	D-Dimer (μg/ml)	2	566	0.67	0.35, 1.00	<0.001	$\chi^2=0.64$; $P=0.42$
出血性脳卒中	診断(脳出血 vs 脳梗塞)						
	GFAP (ng/l)	3	258	224.58	25.84, 423.32	0.03	$\chi^2=5.7$; $P=0.06$
血栓溶解療法の予後	症候性頭蓋内出血 有 vs 無						
	グルコース (mmol/l)	6	1462	0.85	0.37, 1.34	<0.001	$\chi^2=2.71$; $P=0.74$

*: 予後良好(mRS0-2), 予後不良(mRS3-6)

: 症状の進行あり(CSS が48時間以内に1点以上低下)

図2. 予後予測マーカーと3カ月後予後の相関
予後を予測するマーカーのオッズ比を示す。多変量調整後もインターロイキン6とNT-proBNPは有意であった。(文献14より改変引用)

3. 脳梗塞バイオマーカー探索研究 (REBIOS)

われわれも、臨床に実用可能な脳梗塞のバイオマーカーを探索するため、多施設共同前向き脳卒中登録研究である福岡脳卒中データベース研究 (Fukuoka stroke registry: FSR)²⁰⁻²⁴⁾ のサブスタディとして、脳梗塞バイオマーカー探索研究 (Research for Biomarkers in Ischemic Stroke: REBIOS) を行っている²⁵⁻²⁹⁾。本研究では、FSR 研究の参加 3 施設に入院した、発症 24 時間以内の脳梗塞患者 180 名 (ラクナ梗塞、アテローム血栓性梗塞、心原性脳塞栓症の 3 群) と、年齢および性をマッチングさせた福岡県久山町在住の健常者 172 名を対照として解析を行った。発症 24 時間以内に米国 RBM 社 Human MAP-Antigens (version 1.6) を用いて既知の 90 項目の血中タンパク質を測定した。

このうち、VEGF が心原性脳塞栓症では機能予後不良に関連するのに対し、アテローム血栓性脳梗塞ではむしろ機能予後良好に関連する傾向を認めることを明らかにした (図 3)²⁶⁾。脳虚血における VEGF の、神経保護、血管新生作用と血管透過性亢進による脳浮腫増悪作用という、相反する 2 つの作用が病型により異なることを示唆するものと考えられた。このように脳梗

塞の病型、病態、機序によりマーカーの作用が異なることも臨床応用することの困難な理由の 1 つである。

われわれはその他にも、炎症性タンパク S100A12 が IL-6 や CRP よりも予後不良群で早期から高値となっていること²⁹⁾ やアディポネクチン値が脳梗塞発症時に病型により異なっていること²⁸⁾ を見出し、さまざまな分子マーカーの脳梗塞の病態への関わりを明らかにしようと試みている。

4. 脳梗塞バイオマーカー研究の課題と展望

バイオマーカーの臨床応用が困難である要因として、先に述べた病型などの病態や機序が異なることで作用も異なること以外にも、脳には血液脳関門があり、脳実質内タンパク質の血中への漏出は制限され、脳由来のタンパク質が血中で変動しているとしても微量であると考えられることや、脳卒中発症時に検出されるマーカーは、てんかん、脳炎、心筋梗塞など他の病態でも検出される可能性があることがあげられる。また、現在のバイオマーカー研究の問題点としては、研究サイズが小さく、感度、特異度が不十分であることや診断基準値が不明瞭であること、候補バイオマーカーの臨床評価の不足などが指摘されている³⁾。その

(A) 心原性脳塞栓症

(B) アテローム血栓性梗塞

図 3. 血漿 VEGF 値と 3 カ月後予後の相関

(A) 心原性脳塞栓症では予後不良群で有意に VEGF 値は高く、VEGF 高値に伴う予後不良となるオッズ比も有意に増加した。(B) アテローム血栓性梗塞では、予後不良群ではむしろ VEGF 値は低く、VEGF 高値に伴い予後不良となるオッズ比が低下する傾向を示した。(文献 24 より改変引用)

ため、今後は病態や機序を考慮しつつ、多数検体による大規模な検証を行うことがまず必要であり、単一マーカーでの有用性が困難な場合には組み合わせによる多数マーカー・パネルの可能性を考慮しなければならないとされている¹⁾。また血液中の未知のタンパク質をプロテオーム解析の手法を用いて網羅的に解析し新規にマーカーを同定することも必要であろう³⁰⁾。

おわりに

脳梗塞における血液バイオマーカーの臨床的有用性は未だ高いとはいえない。しかしながら測定技術も進歩しており、網羅的な解析と大規模な検証作業により病態を反映したマーカーの発見が期待される。さらに多くの知見の集積が待たれる。

文 献

- 1) Saenger AK, Christenson RH: Stroke biomarkers: progress and challenges for diagnosis, prognosis, differentiation, and treatment. *Clin Chem* 56: 21–33, 2010
- 2) Kernagis DN, Laskowitz DT: Evolving role of biomarkers in acute cerebrovascular disease. *Ann Neurol* 71: 289–303, 2012
- 3) Whiteley W, Tseng MC, Sandercock P: Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 39: 2902–2909, 2008
- 4) El Hussein N, Laskowitz DT: Clinical application of blood biomarkers in cerebrovascular disease. *Expert Rev Neurother* 10: 189–203, 2010
- 5) Hasan N, McColgan P, Bentley P, Edwards RJ, Sharma P: Towards the identification of blood biomarkers for acute stroke in humans: a comprehensive systematic review. *Br J Clin Pharmacol* 74: 230–240, 2012
- 6) Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Rummel KS, Jauch EC; BRAIN Study Group: Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury (BRAIN) study. *Stroke* 40: 77–85, 2009
- 7) Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, Ribó M, Chacón P, Rosell A, Quintana M, Palacios ME, Molina CA, Alvarez-Sabín J: Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke* 39: 2280–2287, 2008
- 8) Barr TL, Conley Y, Ding J, Dillman A, Warach S, Singleton A, Matarin M: Genomic biomarkers and cellular pathways of ischemic stroke by RNA gene expression profiling. *Neurology* 75: 1009–1014, 2010
- 9) Foerch C, Otto B, Singer OC, Neumann-Haefelin T, Yan B, Berkefeld J, Steinmetz H, Sitzer M: Serum S100B predicts a malignant course of infarction in patients with acute middle cerebral artery occlusion. *Stroke* 35: 2160–2164, 2004
- 10) Serena J, Blanco M, Castellanos M, Silva Y, Vivancos J, Moro MA, Leira R, Lizasoain I, Castillo J, Dávalos A: The prediction of malignant cerebral infarction by molecular brain barrier disruption markers. *Stroke* 36: 1921–1926, 2005
- 11) Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F, Humpich M, Kahles T, Goertler M, Alvarez-Sabín J, Wallesch CW, Molina CA, Steinmetz H, Sitzer M, Montaner J: Elevated serum S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke. *Stroke* 38: 2491–2495, 2007
- 12) Castellanos M, Leira R, Serena J, Pumar JM, Lizasoain I, Castillo J, Dávalos A: Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Stroke* 34: 40–46, 2003
- 13) Castellanos M, Sobrino T, Millán M, García M, Arenillas J, Nombela F, Brea D, Perez de la Ossa N, Serena J, Vivancos J, Castillo J, Dávalos A: Serum cellular fibronectin and matrix metalloproteinase-9 as screening biomarkers for the prediction of parenchymal hematoma after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a multicenter confirmatory study. *Stroke* 38: 1855–1859, 2007
- 14) Whiteley W, Wardlaw J, Dennis M, Lowe G, Rumley A, Sattar N, Welsh P, Green A, Andrews M, Sandercock P: The use of blood biomarkers to predict poor outcome after acute transient ischemic attack or ischemic stroke. *Stroke* 43: 86–91, 2012
- 15) Castillo J, Alvarez-Sabín J, Martínez-Vila E, Montaner J, Sobrino T, Vivancos J; MITICO Study Investigators: Inflammation markers and prediction of post-stroke vascular disease recurrence: the MITICO study. *J Neurol* 256: 217–224, 2009
- 16) Cucchiara BL, Messe SR, Sansing L, MacKenzie L, Taylor RA, Pacelli J, Shah Q, Kasner SE: Lipoprotein-associated phospholipase A2 and C-reactive protein for risk stratification of patients with TIA. *Stroke* 40: 2332–2336, 2009
- 17) García-Berrocó T, Giralt D, Bustamante A, Etgen T, Jensen JK, Sharma JC, Shibasaki K, Saritas A, Chen X, Whiteley WN, Montaner J: B-type natriuretic peptides and mortality after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 81: 1976–1985, 2013
- 18) Jickling GC, Sharp FR: Blood biomarkers of ischemic stroke. *Neurotherapeutics* 8: 349–360, 2011
- 19) Laborde CM, Mourino-Alvarez L, Akerstrom F, Padial LR, Vivanco F, Gil-Dones F, Barderas MG: Potential blood biomarkers for stroke. *Expert Rev Proteomics* 9: 437–449, 2012

- 20) Kamouchi M, Matsuki T, Hata J, Kuwashiro T, Ago T, Sambongi Y, Fukushima Y, Sugimori H, Kitazono T; FSR Investigators: Prestroke glycemic control is associated with the functional outcome in acute ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Stroke* 42: 2788–2794, 2011
- 21) Kumai Y, Kamouchi M, Hata J, Ago T, Kitayama J, Nakane H, Sugimori H, Kitazono T; FSR Investigators: Proteinuria and clinical outcomes after ischemic stroke. *Neurology* 78: 1909–1915, 2012
- 22) Matsuo R, Ago T, Hata J, Kuroda J, Wakisaka Y, Sugimori H, Kitazono T, Kamouchi M; FSR Investigators: Impact of the 1425G/A polymorphism of PRKCH on the recurrence of ischemic stroke: Fukuoka Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23: 1356–1361, 2014
- 23) Matsuo R, Kamouchi M, Ago T, Hata J, Shono Y, Kuroda J, Wakisaka Y, Sugimori H, Kitazono T; FSR investigators: Thrombolytic therapy with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in Japanese older patients with acute ischemic stroke: Fukuoka Stroke Registry. *Geriatr Gerontol Int* 14: 954–959, 2014
- 24) Matsuo R, Kamouchi M, Fukuda H, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kitazono T; FSR Investigators: Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for ischemic stroke patients over 80 years old: the Fukuoka Stroke Registry. *PLoS ONE* 9: e110444, 2014
- 25) 鈴木一夫, 北園孝成: 脳梗塞のバイオマーカー探索研究 REBIOS (Research for Biomarkers in Ischemic Stroke) における成果と今後—Biomarker を用いた reverse translational reserch を中心に—. *日薬理誌* 137: 247–249, 2011
- 26) Matsuo R, Ago T, Kamouchi M, Kuroda J, Kuwashiro T, Hata J, Sugimori H, Fukuda K, Gotoh S, Makiyama N, Fukuhara M, Awano H, Isomura T, Suzuki K, Yasaka M, Okada Y, Kiyohara Y, Kitazono T: Clinical significance of plasma VEGF value in ischemic stroke - research for biomarkers in ischemic stroke (REBIOS) study. *BMC Neurol* 13: 32, 2013
- 27) Tokami H, Ago T, Sugimori H, Kuroda J, Awano H, Suzuki K, Kiyohara Y, Kamouchi M, Kitazono T; REBIOS Investigators: RANTES has a potential to play a neuroprotective role in an autocrine/paracrine manner after ischemic stroke. *Brain Res* 1517: 122–132, 2013
- 28) Kuwashiro T, Ago T, Kamouchi M, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, Fukuda K, Sugimori H, Fukuhara M, Awano H, Isomura T, Suzuki K, Yasaka M, Okada Y, Kiyohara Y, Kitazono T: Significance of plasma adiponectin for diagnosis, neurological severity and functional outcome in ischemic stroke - Research for Biomarkers in Ischemic Stroke (REBIOS). *Metab Clin Exp* 63: 1093–1103, 2014
- 29) Wakisaka Y, Ago T, Kamouchi M, Kuroda J, Matsuo R, Hata J, Gotoh S, Isomura T, Awano H, Suzuki K, Fukuda K, Okada Y, Kiyohara Y, Ooboshi H, Kitazono T; REBIOS Investigators: Plasma S100A12 is associated with functional outcome after ischemic stroke: Research for Biomarkers in Ischemic Stroke. *J Neurol Sci* 340: 75–79, 2014
- 30) 鴨打正浩, 吾郷哲朗, 磯村 哲, 金谷啓一郎, 栗野秀人, 鈴木一夫, 福田賢治, 矢坂正弘, 岡田 靖, 清原 裕, 佐渡島省三, 北園孝成: 脳梗塞のプロテオーム解析. *脳卒中* 32: 544–551, 2010

Abstract

Research for biomarkers in ischemic stroke

Ryu Matsuo

Department of Health Care Administration and Management, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University, Fukuoka, Japan

In patients with ischemic stroke, biomarker may be useful to support its early diagnosis and personalize their therapy. Although many biomarkers have been reported as a candidate marker for ischemic stroke, few are currently used in clinical practice. To identify useful markers for ischemic stroke, we have performed REBIOS study and have found that plasma VEGF is associated with clinical outcomes depending on stroke subtypes. Therefore, the clinical importance of biomarkers may be different according to stroke etiology. Heterogeneity in ischemic stroke hampers the clinical usefulness of blood biomarkers. Common study flaws in biomarker studies reported so far are small study sizes, unclear diagnostic cut-points, and lack of clinical validation of the proposed biomarkers. Further study regarding biomarkers for ischemic stroke is needed to validate in large-scaled study size. Efforts toward discovery of stroke biomarkers have the possibility to improve patient outcome.

Key words: ischemic stroke, biomarker, plasma, diagnosis, prognosis