

## 主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：土橋 瑤子

専攻分野：内科学（脳神経内科）

指導教授：山野 嘉久

主論文の題目：

The Risk Factors for Death within 6 Months After Ischemic Stroke in Patients with Cancer

（担癌患者の脳梗塞発症後6ヶ月以内の死亡に関連する危険因子）

共著者：

Takahiro Shimizu, Hisanao Akiyama, Yuta Hagiwara, Kaima Soga, Naoki Takao, Kenji Uchino, Toshiyuki Yanagisawa, Junji Yamauchi, Tomoo Sato, Yasuhiro Hasegawa, Yoshihisa Yamano

緒言

担癌患者は脳梗塞を発症した場合、脳梗塞の再発が多く、死亡率も非常に高いことが知られているが、その病態は不明な点が多く、脳梗塞再発や死亡のハイリスク群も分かっていない。また発症4.5時間以内の脳梗塞では遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ（recombinant tissue plasminogen activator: rt-PA）の静脈内投与を行うことがあるが、担癌患者の場合、その適応の判断に難渋する場合も少なくない。2018年にAmerican Heart Association/American Stroke Associationが発行したguidelinesでは、担癌患者の脳梗塞において6ヶ月以上の生存が見込まれる場合にrt-PA投与が推奨されると明記された。しかしながら、担癌患者の脳梗塞発症後6ヶ月以内の死亡及び脳卒中再発に関連する危険因子は分かっていないため、その間に死亡するかどうかの予測は難しい。そこで本研究では、担癌患者の脳梗塞発症後6か月以内の死亡と再発に関連する因子を明らかにすることを目的とした。

## 方法・対象

本研究は後ろ向きコホート研究であり、対象は2008年～2019年に当院へ入院した癌を合併している急性期脳梗塞患者である。脳梗塞初発後24時間以内の臨床的要因と脳梗塞発症後6ヶ月以内の死亡と脳梗塞再発との関連について、それぞれLogistic分析とCox比例ハザード回帰分析で解析した。また各々の群で予測因子のCut off値を検出する際はROC曲線を用いて決定し、予後解析にはKaplan-Meier法を用いた。なお本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会（承認4135号）の承認を得たものである。

## 結果

担癌患者で急性期脳梗塞を発症した194例のうち、最終的に167例を解析対象とした。脳梗塞発症後6ヶ月間の死亡は47例（28.14%）、脳梗塞再発は20例（11.97%）であった。

6ヶ月以内の死亡に対する予測因子を多変量Logistic解析で検討した結果、D-dimer (OR 1.052, 95%CI: 1.003-1.104, p=0.039)、Fibrinogen (OR 0.994, 95%CI: 0.990-0.999, p=0.020)、Glasgow prognostic scores:GPS (OR 4.848, 95%CI: 1.961-11.984, p=0.001)、多血管領域梗塞 (OR 5.190, 95%CI: 1.682-16.016, p=0.004) が独立した死亡関連因子であることが示された。D-dimerのCut off値を3.95mg/dLとした感度は78.7%、特異度は76.5%であり、AUCは0.833であった。FibrinogenのCut off値を277.5mg/dLとした感度は67.8%、特異度は61.8%であり、AUCは0.648であった。また、D-dimer $\geq$ 3.95mg/dLとD-dimer $<$ 3.95mg/dLの2群、Fibrinogen $\geq$ 277.5mg/dLとFibrinogen $<$ 277.5mg/dLの2群、GPS 0点、1点、2点の3群に分け、経過観察中の死亡の頻度をKaplan-Meier法にて分析した。D-dimer $\geq$ 3.95mg/dLの群 (log-rank test P $<$ 0.001) と Fibrinogen $<$ 277.5mg/dLの群 (log-rank test P=0.003) と GPSが高いほど死亡頻度が有意に多かった (log-rank test P $<$ 0.001)。

脳梗塞再発予測因子について多変量Cox解析を行ったところ、Fibrinogen (HR0.995, 95%CI: 0.991-0.999, p=0.010)、抗血栓治療なし (HR4.587, 95%CI: 1.551-13.568, p=0.006)、多臓器転移 (HR4.923, 95%CI: 1.744-13.900, p=0.004) が、独立した脳梗塞再発関連因子であることが示された。

## 考察

担癌患者において、脳梗塞発症後6ヶ月以内の死亡イベントと、脳梗塞発症時のD-dimer高値、Fibrinogen低値、GPS高値、多血管領域梗塞が関連しており、6ヶ月以内の脳梗塞再発とは、Fibrinogen低値、抗血栓治療なし、多臓器転移が関連していた。

これら因子のうち、D-dimer 高値、Fibrinogen 低値は癌に伴う凝固・線溶亢進状態を反映し、また多血管領域梗塞はそれに伴う多発塞栓症の病態と考えられた。CRP と血清アルブミンを組み合わせたスコアである GPS は癌に伴う悪液質の炎症ベースの予後スコアであり、癌の病状の進行を反映した結果と考えられた。Fibrinogen は D I C の診断において特異的なマーカーであるが感度は低く、敗血症などの炎症性疾患では D I C と診断された場合でも Fibrinogen は減少せず、むしろ上昇する傾向にある。しかし固形癌、大動脈瘤、頭部外傷、および産科合併症では Fibrinogen が低下する傾向にある。具体的には線溶亢進型 DIC の場合に Fibrinogen が低下しやすく、重要な指標となる。

固形癌に関連する D I C の多くは特に全身転移を伴う進行癌の場合、比較的慢性的な経過をたどる線溶亢進型 D I C となる傾向にある。本研究では転移は再発群と有意に関連していたことから、再発例では線溶系亢進型 D I C が合併していた可能性がある。また脳梗塞再発が抗血栓療法なし群で多かったことから、適切な抗血栓療法は癌患者においても脳卒中再発予防が期待できる。しかし本研究で示されたように、線溶系亢進型 D I C を発症し Fibrinogen 値が低下すると、抗血栓療法が困難となり、最終的に脳梗塞再発へとつながる例が散見され、担癌患者における脳梗塞再発予防の治療法については、今後の重要な研究課題と考えられた。

#### 結論

担癌患者において脳梗塞を発症した場合、D-dimer 高値、Fibrinogen 低値、GPS 高値、そして複数の血管領域梗塞が 6 ヶ月以内の死亡に関連する因子である。また、Fibrinogen 低値、抗血栓治療なし、転移の存在は、脳梗塞再発リスクが高いことと関連している。