

論 文 審 査 の 要 旨

筆頭著者（学位申請者）氏名

土橋 瑤子

主論文の題目
および
掲載・審査委員

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)

掲載誌 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2020;29:105365

主査 高田 礼子
副査 砂川 優
副査 伊藤 英道

[論文の要旨・価値]

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高く、脳梗塞の適切な治療が重要である。2018年にAmerican Heart Association/American Stroke Associationが発行したガイドラインでは、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）の投与が推奨されると明記されたが、担癌患者の脳梗塞発症後6ヶ月以内の死亡および脳梗塞再発に関連する危険因子は不明であり、rt-PA適応の判断に難渋する場合も少なくない。本研究では担癌患者の脳梗塞発症後6ヶ月以内の死亡と脳梗塞再発に関連する因子を明らかにすることを目的に後方視的研究を実施した。

2008年～2019年に当大学病院に入院した癌を合併している急性期脳梗塞患者167例を解析対象とした。患者背景、脳梗塞初発後24時間以内の血液検査データ、脳梗塞の病型、血管領域や治療等、癌の組織型や転移等と、脳梗塞発症後6ヶ月以内の死亡、脳梗塞再発との関連について多変量ロジスティック回帰分析と多変量Cox比例ハザード回帰分析を行った。さらにKaplan-Meier法とlog-rank検定を用いて予後解析等を行った。本研究は、本学生命倫理委員会の承認（第4135号）を得て実施した。

脳梗塞発症後6ヶ月以内の死亡の有意な予測因子は、血中D-dimer [オッズ比(OR) 1.052 (95%信頼区間(CI):1.003-1.104, p=0.039)]、Fibrinogen [OR 0.994 (95%CI:0.990-0.999, p=0.020)]、Glasgow prognostic score (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)]であった。さらにD-dimerとFibrinogenについてROC曲線解析から得られたカットオフ値を用い、D-dimerは3.95 mg/dL以上か未満、Fibrinogenは277.5 mg/dL以上か未満の2群に分け、GPSは0, 1, 2点の3群に分けて予後解析を行った結果、D-dimer \geq 3.95 mg/dL群(p<0.001)、Fibrinogen<277.5 mg/dL群(p=0.003)とGPSが高いほど死亡頻度が有意に多かった(p<0.001)。一方、6ヶ月以内の脳梗塞再発の有意な予測因子は、Fibrinogen [ハザード比(HR) 0.995 (95%CI:0.991-0.999, p=0.010)]、抗血栓治療なし[HR 4.587 (95%CI:1.551-13.568, p=0.006)]、癌の転移[HR 4.923 (95%CI:1.744-13.900, p=0.004)]であった。

本研究は、担癌患者の脳梗塞発症後6か月以内の死亡においてD-dimer高値、Fibrinogen低値、GPS高値や多血管領域梗塞が危険因子であること、さらに、6ヶ月以内の脳梗塞再発においてFibrinogen低値、抗血栓治療なし、癌の転移が危険因子であることを示し、担癌患者の脳梗塞の予後や再発予防治療の適応において有用な知見が得られており、臨床的に価値の高い論文であると判断された。

[審査概要]

審査は2021年2月19日に主査、副査2名、指導教授および2名の陪席のもと行われた。PCにより約20分間で研究内容および今後の展望について明快なプレゼンテーションが行われた後、質疑応答が行われた。審査のなかで、患者の死因、癌種や病期で分けた解析の必要性、脳梗塞の塞栓源の診断法、Fibrinogenカットオフ値の意義など多岐にわたる質問があり、申請者は概ね適切な回答をしていた。

最 終 試 験 結 果 の 要 旨

[研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価]

上記の研究発表および質疑応答から、申請者は当該研究領域に関する専門的知識を有し、十分な研究能力および研究発表能力があると判断した。英語読解力は英文論文の一部を指定し、その場での和訳により十分な読解力があると判断した。また、審査では常に真摯な態度で、礼儀正しく、学位授与に値する人物であると評価した。