

論文内容の要旨

論文提出者氏名 藤並 潤

論文題目

Cancer-Associated Hypercoagulation Increases the Risk of Early Recurrent Stroke in Patients with Active Cancer

論文内容の要旨

担癌患者の脳梗塞では、癌による凝固亢進状態が脳梗塞の発症に寄与している場合がある。担癌患者に生じた脳梗塞は早期に再発しやすいことが指摘されているが、脳梗塞再発と凝固亢進状態が関与しているかどうかは明らかにされていない。著者は本研究において担癌患者に生じた脳梗塞の早期再発と関連する因子を調査し、凝固亢進状態が脳梗塞の早期再発と関連しているのかを解明することを目的とした。

2006年から2017年に当科を受診した脳梗塞患者のうち、担癌患者であり、18歳以上、かつ発症14日以内の受診、を満す患者を後方視的に登録した。ここでの脳梗塞は「症候性かつ磁気共鳴画像(MRI)の拡散強調画像(DWI)で虚血病巣が確認できる」ことと定義し、担癌患者は「脳梗塞発症から遡って12か月以内に新規に診断された悪性腫瘍がある患者」あるいは「12か月以内に悪性腫瘍に対する何らかの治療を受けた患者」あるいは「再発や遠隔転移が判明している患者」と定義した。一方、癌末期で脳梗塞発症から30日以内に死亡した患者、原発性脳腫あるいは脳転移が明らかな患者は除外した。登録した患者の診療録から、年齢、性別、血管危険因子や併存症(高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、心房細動)、癌の特徴(原発臓器、組織型、他臓器転移の有無)、血液検査所見(C反応性蛋白、ヘモグロビン、フィブリノゲン、D-dimer値)、生理検査所見(頸動脈超音波検査、24時間以上の持続心電図モニタリング、経胸壁心臓超音波検査)、画像検査所見(頭部MRI)、抗血栓療法、30日以内の症候性再発の有無などの情報を収集した。画像/生理検査所見では、特にDWIで複数の血管支配域に散在する梗塞巣の有無、脳梗塞の原因となり得るような動脈硬化性の主幹動脈病変の有無について評価した。脳梗塞の早期再発を「初回の脳梗塞発症から30日以内の症候性再発かつDWIで虚血病巣が確認できる」ことと定義し、早期再発と関連する因子について調査した。

133例の担癌患者が登録期間中に脳梗塞を発症し当科を受診していたが、15例は癌末期のため30日以内に死亡、4例は脳転移があり、4例は脳梗塞から30日後の予後が不明であったため、これらの症例を除外し、最終的に残った110例を解析の対象とした。平均年齢は71歳、66%は男性であり、血管危険因子は高血圧(58%)、糖尿病(34%)、喫煙(31%)、脂質異常症(19%)の順に多かった。心房細動、主幹動脈病変、非細菌性血栓性心内膜炎と思われる疣贅はそれぞれ21%、14%、2%の患者にみられた。癌の原発臓器は肺(15%)、膵臓

(13%)、胃(11%)の順に多く、組織型ではadenocarcinomaが59%を占めており、他臓器転移は43%の患者でみられた。45%の患者で複数の血管支配域に散在する梗塞巣が存在していた。また、受診時にD-dimer値は102例の患者で測定されており、中央値4.0 μ g/mlであった。抗血栓療法については、抗凝固療法を30日間継続した患者が57%、抗凝固療法から抗血小板療法へ変更した患者が19%、抗血小板療法を継続した患者が5%、そして抗血栓療法を開始できなかった或いは中止せざるを得なかった患者が19%であった。

脳梗塞発症から30日以内に12例(11%)の患者が脳梗塞を再発した。早期再発の有無と関連する因子について単変量解析を用いて検討した結果、膵癌(33 vs. 10%, $p=0.045$)、他臓器転移あり(75 vs. 39%, $p=0.028$)、複数の血管支配域に散在する梗塞巣あり(83 vs. 40%, $p=0.005$)などの因子が脳梗塞の早期再発と関連する傾向にあった。D-dimer値は脳梗塞早期再発群で高値であり(16.9 vs. 2.9 μ g/ml, $p=0.008$)、Receiver Operating Characteristic 曲線を用いた結果、10.4 μ g/mlというCut off値が得られた。

年齢、性別、単変量解析でp値が0.05未満であった因子(D-dimer値10.4 μ g/ml以上、複数の血管支配域に散在する梗塞巣あり、膵癌、他臓器転移あり)を用いて多変量解析を行った結果、いずれの因子も脳梗塞の早期再発と有意な関連性を示せなかった。次に、これらの因子のうちD-dimer値が高値であること、および複数の血管支配域に散在する梗塞巣があること、はいずれも癌により生じた凝固亢進状態が関連した脳梗塞の特徴と報告されていることから、D-dimer値10.4 μ g/ml以上かつ複数の血管支配域に散在する梗塞巣があること、を一つの因子として用いた新しい多変量解析モデルを作成した。その結果、D-dimer値10.4 μ g/ml以上かつ複数の血管支配域に散在する梗塞巣があること、は脳梗塞の早期再発と有意な関連性を示した(OR 6.20, 95%CI 1.42-30.7)。

本研究の結果、癌による凝固亢進状態により生じた脳梗塞と関連することが示唆される、D-dimer高値かつ複数の血管支配域に梗塞巣が存在すること、は担癌患者に生じた脳梗塞の早期再発を予測する因子であると考えられた。