

担癌脳梗塞患者の臨床的検討

[1] 組織

代表者：高橋 佑介

(秋田大学医学部脳神経外科)

対応者：武藤 達士

(東北大学加齢医学研究所)

中瀬 泰然

(東北大学スマート・エイジング学際重点
研究センター)

分担者：

清水 宏明 (秋田大学医学部脳神経外科)

畠 愛子 (秋田大学医学部脳神経外科)

伊藤 陸人 (岩手県立中央病院)

研究費：物件費 3 万円

[2] 研究経過

本研究の目的：

癌治療の進歩により担癌患者の生命予後は改善してきている。それに伴い脳梗塞を発症する担癌患者の数も増えている。一般的に担癌患者の脳梗塞発症関連因子として凝固能亢進状態が指摘されているが通常の脳梗塞リスクを有する患者も多く、その病態は一様でない。担癌患者での脳梗塞症例は概して入院時D-dimerが高値を示す。D-dimer高値は血液凝固能亢進状態を示し、その治療にはヘパリンなどの抗凝固薬が用いられている。しかし、担癌患者の脳梗塞予後は不良であることが多く、その主な原因として癌そのものの病勢が関与していると言われている。一方、脳梗塞急性期の予後に関連するバイオマーカーについての検討として、担癌患者脳梗塞の予後不良には発症時D-dimer高値が関連しているという報告がある。また、脳梗塞急性期の治療介入にも関わらずD-dimer高値が持続する場合もある。そこで、本研究では予後にも影響する「担癌患者脳梗塞の急性期治療抵抗性の要因を明らかにする」ことを目的とした。

概要：

2018年度～2020年度に秋田大学医学部附属病院に入院した急性期脳梗塞症例をスクリーニングし、悪性腫瘍を合併していた症例を対象とした(n=10)。入院時重症度、梗塞巣部位、血液検査結果、予後につ

いて脳梗塞急性期治療に反応した群と反応しなかった群に分けて比較検討した。

結果、非反応群(4例)と反応群(6例)の間で、治療反応群に比して治療非反応群の方がやや平均年齢が高かったが有意差は認めなかった(それぞれ71.67±12.63歳と75.75±6.87歳;p=0.611)。入院時重症度は、治療非反応群でやや高い傾向であったが有意差を認めなかった(それぞれ4.5±1.61 vs 5.5±2.18;p=0.478)。心房細動は反応群より非反応群で有意に多くみられた(17% vs 100%, p=0.004)。いわゆる動脈硬化リスクに関して、脂質異常症は治療非反応群で多い傾向だったが(0% vs 50%, p=0.06)、その他は2群間で有意差がなかった。急性期治療は90%の症例で抗凝固薬が投与されていた。入院1週間後の白血球数は反応群より非反応群で有意に高値だった(4850±1264.6 vs 7950±206.2, p=0.002)。その他のデータは2群間で差異を認めなかった。脳梗塞の分布は両群とも多発性が多かったが、大梗塞は非反応群でのみ認められた。悪性腫瘍については2群で差異のある項目はなかったが、腺癌が多く認められた。

結論として、脳梗塞急性期において抗凝固治療抵抗性を示す担癌患者には心房細動の合併が多く、急性期炎症反応の持続が認められることが明らかになった。

以上の結果は、2021年5月、日本神経学会総会にてポスター発表を行った。現在は論文作成中。

新型コロナウイルス蔓延への対策のため、主にメールとWeb面談で情報交換を行なった。匿名化後のデータ解析は秋田大学内で行い、解析結果の打ち合わせのみ秋田大学にて行なった。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

対象となった患者10名の内訳は、男性7例、女性3例で、平均年齢は73.3±11.5歳であった。治療反応群に比して治療非反応群の方がやや平均年齢が高かったが有意差は認めなかった(それぞれ71.67±12.63歳と75.75±6.87歳;p=0.611)。入院時重症度は、治療非反応群でやや高い傾向であったが有意差を認めなかった(それぞれ4.5±1.61 vs 5.5±

2.18 : p= 0.478)。心房細動は治療反応群より治療非反応群で有意に多くみられた（それぞれ17%と100% : p=0.004）。いわゆる動脈硬化リスクのうち脂質異常症が治療非反応群で多くみられたがその他に有意な差は見られなかった(高血圧 75% vs 33% : p=0.242、糖尿病 17% vs 17% : p= 0.779、脂質異常症 0% vs 50% : p= 0.060)。

	合計	治療反応群	治療非反応群	p 値
症例数	10	6	4	
年齢(ave.±SD)	73.3±10.89	71.67±12.63	75.75±6.87	0.611486
性別(m/f)	7/3	4/2	3/1	0.806661
NIHSS	4.9±1.92	4.5±1.61	5.5±2.18	0.477011
AF(%)	50%	17%	100%	0.00395
HT(%)	50%	33%	75%	0.241504
DM(%)	20%	17%	17%	0.77905
HL(%)	20%	0%	50%	0.059838
治療：抗凝固療法(%)	90%	83%	100%	0.446813

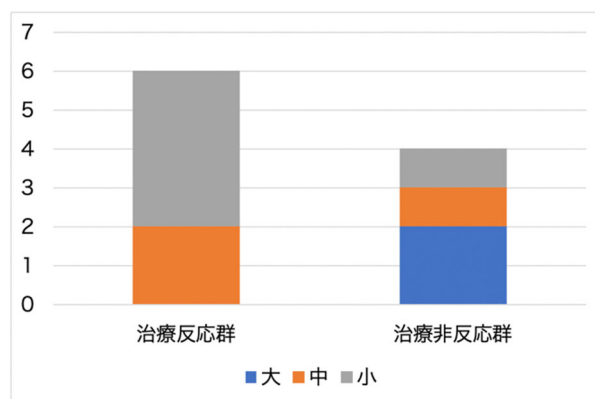
入院時の白血球数に差を認めなかったが、一週間後白血球数は治療反応群に比して治療非反応群で有意に高値だった(4850±1264.6 vs 7950±206.2 : p= 0.002)。ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、血小板数およびPT 値、APTT 値に関しては2群間に差を認めなかった。

	合計	治療反応群	治療非反応群	P 値
WBC	7180±2415.3	6250±2253	8575±1930.5	0.168834
1wWBC	6090±1811.9	4850±1264.6	7950±206.2	0.002456
△WBC	-1090±1932.6	-1400±1873.5	-625±1926.6	0.586456
Hb	12.3±2	11.8±2.4	13.1±0.9	0.387699
1wHb	12±1.9	11.8±2	12.3±1.7	0.717923
△Hb	-0.3±1.7	0±1.3	-0.8±2.2	0.551276
Ht	36.8±5.3	34.3±5.5	39.9±2.9	0.148673
1wHt	35.5±4.4	34.3±3.6	37.3±4.9	0.350303
△Ht	-1±5.4	0.3±3.9	-2.7±6.5	0.482204
Plt	19.5±6.4	21.1±7.7	17.2±2.2	0.408606
1wPlt	24.7±7.4	27.5±6.2	20.4±7	0.170273
△Plt	5.2±7.2	6.5±7.5	3.2±6.1	0.534318
PT	15.5±4.9	15.6±5.9	15.2±3	0.911691
INR	1.3±0.4	1.3±0.5	1.3±0.3	0.847096
APTT	30.9±5.5	28.9±4.5	34±5.5	0.189541
D-dimer	2.60±2.47	3.14±2.93	1.79±1.13	0.453442

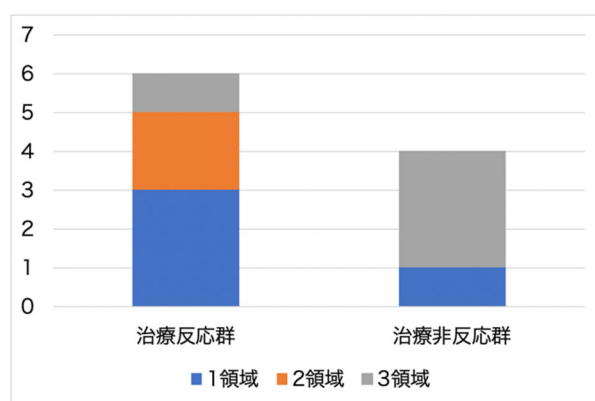
脳梗塞サイズをみると、治療反応群では大梗塞は認められなかったが、治療非反応群では2例に大梗塞が認められた。脳梗塞の分布は、治療反応群より治療非反応群で3領域に認められる症例が多かった。また治療反応群と治療非反応群ともに多発性が多かった。梗塞巣の出血性変化は治療反応群では81.7%に認められたが、治療非反応群では1例のみだった。

併存悪性腫瘍の種類は、食道癌2例、肺癌2例、

前立腺癌2例など腺癌が多かったが、2群間での悪性腫瘍の種類の違いは認めなかった。



脳梗塞病変サイズの分布



脳梗塞巣分布領域

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究では、コロナ禍による移動制限にもかかわらずインターネットを介しての学外研究者との交流が飛躍的に活性化し、学会発表では現地参加が可能であったため、他施設の研究者とも研究結果の討論ができた。また本共同研究では、脳梗塞急性期治療に抵抗性を示す要因には心房細動の合併と炎症反応増強がある、ということが明らかになった。このことから、心房細動を合併した癌患者の脳梗塞予防、脳梗塞治療は今後も重要な課題と言えるため、大規模前向き調査を行う必要性が明らかになった。

[4] 成果資料

(1) 担癌患者における脳梗塞急性期治療抵抗性の検討. 伊藤陸人、中瀬泰然、畠 愛子、高橋佑介、清水宏明. 日本神経学会学術大会、2021年5月19日～22日、京都