

令和 4 年 8 月 31 日現在

機関番号：14401
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2015～2021
課題番号：15K08915
研究課題名(和文) 悪性腫瘍関連凝固異常症による脳血管障害の実態調査と新規バイオマーカーの探索

研究課題名(英文) Search for new biomarkers and Survey of cerebrovascular disease due to cancer-related hypercoagulability

研究代表者
坂口 学 (Sakaguchi, Manabu)
大阪大学・医学系研究科・招へい教員

研究者番号：70432474
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中センターを有する国内9施設において、がん合併脳梗塞の実態調査(多施設共同前向き観察研究)を行なった。脳梗塞発症時に活動性がんを有する患者を対象として、脳梗塞発症1年後まで追跡調査を実施した。135例が登録され、年齢中央値は75歳、52例(38.5%)が女性であった。がん種は肺がんが最多で、77例(57.0%)がステージ3以上の進行がんであった。1年後の生存率は54.1%、脳卒中再発は10.3%、出血性合併症は9.0%であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、がん合併脳梗塞の実態調査を多施設共同前向き観察研究で行なった、我が国初めての研究である。がん患者が高齢化しており、がん患者の併存症管理の重要性が高まっている。その中でも、がんと脳卒中は共通のリスク因子があり、重要な疾患である。活動性がんを有するがん患者が脳梗塞を発症した場合、半数以上でステージ3以上の進行がんであること、1年後の生存率が54.1%であることは、今後のがん診療・脳卒中診療を行う上で、重要な知見となる。

研究成果の概要(英文)：We conducted a multicenter prospective observational study of active cancer and ischemic stroke at nine stroke centers in Japan. Eligible patients were followed up to 1 year after ischemic stroke. During the study periods, 135 patients who had active cancer and ischemic stroke were enrolled (median age, 75 years; 52 [38.5%] were female). The most common type of cancer was lung cancer, and 77 (57.0%) patients had and advanced cancer. Analyses showed that the survival probability after ischemic stroke was 54.1% at 1 year. The cumulative incidence of recurrent stroke and major bleeding were 10.3% and 9.0%, respectively.

研究分野：脳血管障害

キーワード：がん 脳梗塞 多施設共同前向き観察研究

様式 C-19、F-19-1、Z-19(共通)

1. 研究開始当初の背景

悪性新生物（以下、がん）は我が国の死因の第一位であり、国民医療費に占める割合が第二位であるなど、国民生活に重大な影響を及ぼす疾病である。近年、がん医療の進歩によってがん生存者は増加している。また、人口の高齢化によってがん患者も高齢化している。このような背景から、今後はがん患者の併存症管理が重要となると考えられる。

がんと脳卒中については、糖尿病や喫煙など共通のリスク因子があることから、がん患者は脳卒中リスクも高いことが知られている。がん患者では、がん治療目的に実施される抗がん剤に血管毒性を有するものがあるため、がん治療によって脳卒中のリスクが高くなるケースもある。また、がん自体が凝固異常を引き起こす腫瘍関連凝固異常症も、脳卒中発症と関連しているとされている。がん患者が発症する脳卒中の中で、最も多いのが脳梗塞である。がん合併脳梗塞について報告した先行研究によると、腫瘍関連凝固異常症を合併する脳梗塞では、アテローム血栓性脳梗塞や心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞のような従来型の脳梗塞と比較して、血漿 D-dimer 値が有意に高く、梗塞が多血管支配領域に及ぶとの報告や（Kim, et al. Stroke 2011）、脳梗塞を発症したがん患者の追跡研究で脳梗塞再発や静脈血栓症発症が有意に高かったという報告（Navi, et al. Stroke 2014）があるなど、その特徴が徐々に明らかとなってきた。一方、本邦では数十例程度の研究報告があるのみで（澤田ら、2014）、本邦における腫瘍関連凝固異常症と脳梗塞の実態については、不明な点が多い。

本研究課題では、脳卒中センターを有する国内 8 施設において、がん合併脳梗塞の実態調査（多施設共同前向き観察研究）を行うことを目的とした。

2. 研究の目的

がん合併脳梗塞の実態調査（多施設共同前向き観察研究）

3. 研究の方法

(1) 研究体制

研究計画時点では、国内 5 施設（大阪大学医学部附属病院、大阪医療センター、大阪南医療センター、星ヶ丘医療センター、大阪労災病院）で実施することを予定していたが、その後協力施設を増やし、最終的には国立循環器病研究センター、神戸市立医療センター中央市民病院、淀川キリスト教病院を加えた、国内 8 施設となった（右図）。中央登録事務局は、大阪大学医学部附属病院に設置した。

研究体制

大阪大学医学部附属病院
国立循環器病研究センター
大阪府立急性期総合医療センター
神戸市立医療センター中央市民病院
大阪労災病院
大阪医療センター
大阪南医療センター
星ヶ丘医療センター
淀川キリスト教病院

(2) 選択基準

- ① 同意取得時に 20 歳以上の者
 - ② 脳梗塞発症（一過性脳虚血発作の場合は最終発作）から 14 日以内に入院した者
 - ③ インフォームド・コンセントによって患者本人の自発的意思による研究参加の同意を文書で得られる者（但し、対象患者が意識障害等により意思疎通が取れない場合は代諾者による文書同意でも可とする）
 - ④ 5 年以内の腫瘍治療歴があるもしくは未治療である者
- なお、上記を満たすも脳梗塞発症時に妊娠している例や医師が研究参加に不相当と判断した例は除外した。

(3) フォローアップ

脳梗塞発症から 1 年後まで追跡し、脳卒中再発、出血性合併症、modified Rankin Scale (mRS)、死亡の有無を観察した。フォローアップは、研究参加施設の研究分担医師が行い、患者が外来受診した際もしくは直接電話連絡を行うことで実施した。なお、本研究における出血性合併症は、頭蓋内出血、消化管出血、腹腔内出血、鼻出血、血尿等で、緊急対応が必要な出血性イベントと定義した。

(4) 統計解析

脳梗塞発症時のがん情報と脳卒中情報を収集した。がん情報はがん種、がん病期、がん病理、遠隔転移の有無、がん治療とした。脳卒中情報は脳卒中の症状 (NIHSS)、血管リスク因子 (高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙)、過去の脳卒中既往、脳梗塞の病型、rt-PA 使用の有無、機械的血栓回収術の有無、等を収集した。 Kaplan-Meier 法を用いて脳卒中再発、出血性

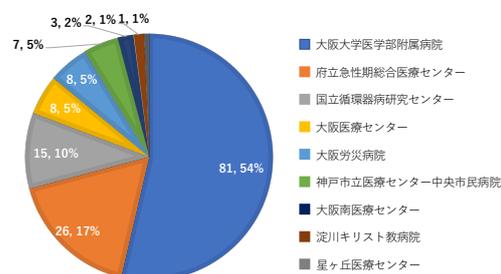
合併症、死亡率の推定等、生存解析を行なった。

4. 研究成果

2016年7月に登録を開始、2020年12月31日に新規登録を終了、2021年12月31日に追跡調査を完了した。研究期間は5年6ヶ月であった。

(1) 登録症例数

研究期間中、151例が登録された。施設毎の内訳は大阪大学医学部附属病院 81例、府立急性期医療センター26例、国立循環器病研究センター15例、大阪医療センター8例、大阪豊稔病院8例、神戸市立医療センター中央市民病院7例、大阪南医療センター3例、淀川キリスト教病院2例、星ヶ丘医療センター1例であった(右図)。そのうち、活動性がんを有する急性期脳梗塞例は、135例であった(最終解析対象)。年齢の中央値(四分位)は75歳(69-81歳)、52例(38.5%)が女性であった。



(2) 脳梗塞発症時のがん情報および脳卒中情報

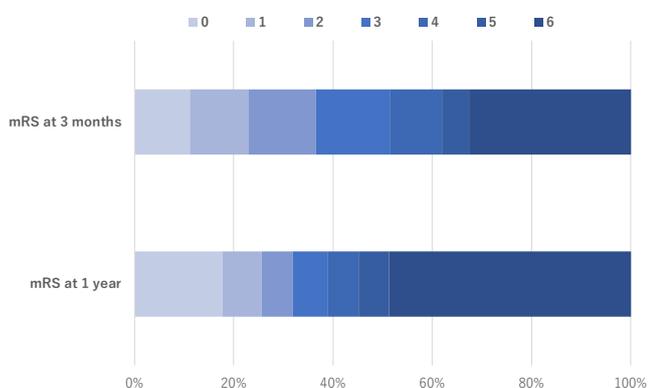
① 脳梗塞発症時のがん種は、肺がんが最多で22例(16.3%)で、大腸がん19例(14.1%)、膵臓がん18例(13.3%)、前立腺がん12例(8.9%)、胃がん11例(8.1%)と続いた。がん病期は、ステージⅠ26例(19.3%)、ステージⅡ7例(5.2%)、ステージⅢ17例(12.6%)、ステージⅣ60例(44.4%)、不明25例(18.5%)であった。遠隔転移は71例で確認された。脳梗塞発症時にがん病期が判明していた例99例のうち、腺がんは55例であった。脳梗塞発症6ヶ月以内にがん治療を受けていた例は103例(76.3%)で、抗がん剤による治療が最も多く64例(47.4%)、手術が38例(28.1%)、放射線治療が15例(11.1%)であった。

② 脳梗塞発症時の血管危険因子については、高血圧が83例(61.5%)、脂質異常症が46例(34.1%)、糖尿病が30例(22.2%)、喫煙が25例(18.5%)であった。過去の脳卒中既往は25例(18.5%)、虚血性心疾患既往は15例(11.1%)、閉塞性動脈硬化症既往は2例(1.5%)、大動脈解離もしくは大動脈瘤既往は5例(3.7%)であった。脳梗塞発症時に抗血栓薬を使用していたのは41例(30.4%)で、抗血小板薬が28例(20.7%)、抗凝固薬が17例(12.6%)であった。脳梗塞の病型については、ラクナ梗塞25例(18.5%)、アテローム血栓性脳梗塞20例(14.8%)、心原性脳塞栓症11例(8.1%)、その他26例(19.3%)、原因不明の脳梗塞53例(39.3%)であった。脳梗塞発症時の症状(NIHSS)の中央値は4点、発症前mRSの中央値は0であった。rt-PAは9例(6.7%)で、機械的血栓回収療法は14例(10.4%)で実施されていた。

(3) 予後解析

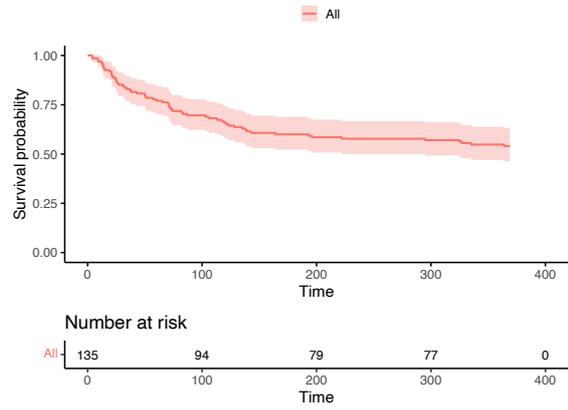
① 脳梗塞発症後3ヶ月、1年後のmRS

脳梗塞発症後3ヶ月、1年後のmRSを右に示す。発症3ヶ月後に日常生活が自立していた患者(mRS≤2)は47名(36.5%)、歩行可能な患者(mRS≤3)は66名(52.3%)であった。発症1年後に日常生活が自立していた患者は36名(31.8%)、歩行可能な患者は44名(38.9%)であった。



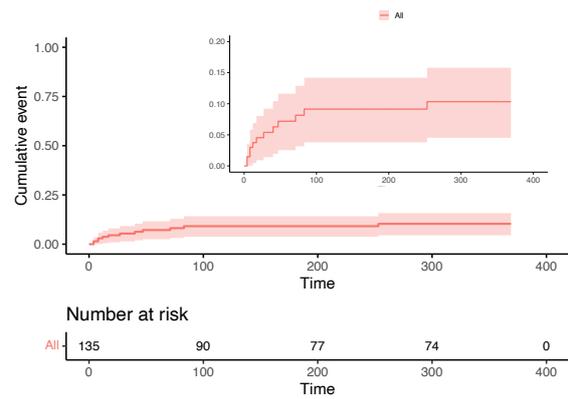
② 全死亡

脳梗塞発症後3ヶ月、1年後の生存率（95%信頼区間）はそれぞれ69.6%（62.3-77.8%）、54.1%（46.3-63.2%）であった。



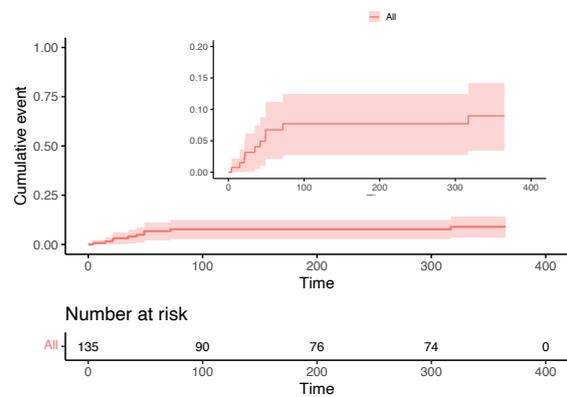
③ 脳卒中再発

脳梗塞発症後、3ヶ月、1年後の脳卒中再発率（95%信頼区間）はそれぞれ9.1%（3.8-14.2%）、10.3%（4.5-15.8%）であった。



④ 出血性合併症

脳梗塞発症後、3ヶ月、1年後の出血性合併症率（95%信頼区間）はそれぞれ7.7%（2.7-12.5%）、9.0%（3.4-14.2%）であった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kitano T, Sasaki T, Gon Y, Todo K, Okazaki S, Kitamura T, Kitamura Y, Sakaguchi M, Sobue T, Matsumura Y, Hattori S, Mochizuki H.	4. 巻 120
2. 論文標題 The Effect of Chemotherapy on Stroke Risk in Cancer Patients.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thrombosis and Haemostasis	6. 最初と最後の頁 714-723
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/s-0040-1708484.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takasugi J, Sakaguchi M, Oyama N, Gon Y, Terasaki Y, Sasaki T, Nakahara S, Ohshima K, Hori Y, Morii E, Mochizuki H.	4. 巻 26
2. 論文標題 Recurrent Stroke Due to Metastatic Pulmonary Tumor Emboli as an Important Clinical Entity.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases	6. 最初と最後の頁 108-110
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.03.012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Gon Y, Sakaguchi M, Takasugi J, Mochizuki H.	4. 巻 154
2. 論文標題 Ischemic stroke in cancer patients treated with direct oral anticoagulants for venous thromboembolism.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Thrombosis Research	6. 最初と最後の頁 16-18
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.thromres.2017.03.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Gon Y, Todo K, Mochizuki H, Sakaguchi M.	4. 巻 25
2. 論文標題 Cancer is an independent predictor of poor outcomes in patients following intracerebral hemorrhage.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 128-134
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/ene.13456	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Gon Y, Kabata D, Yamamoto K, Shintani A, Todo K, Mochizuki H, Sakaguchi M.	4. 巻 17
2. 論文標題 Validation of an algorithm that determines stroke diagnostic code accuracy in a Japanese hospital-based cancer registry using electronic medical records.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 BMC Medical Informatics and Decision Making	6. 最初と最後の頁 157-164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12911-017-0554-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 坂口 学	4. 巻 7-2
2. 論文標題 がん患者に潜む血栓塞栓症のリスク～脳梗塞～	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Thrombosis Medicine	6. 最初と最後の頁 92-99
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 坂口 学
2. 発表標題 シンポジウム ” 担癌患者の脳卒中 ” がん関連血栓症
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kitano T, Sasaki T, Gon Y, Todo K, Okazaki S, Kitamura T, Kitamura Y, Sakaguchi M, Sobue T, Matsumura Y, Hattori S, Mochizuki H
2. 発表標題 The Effect of Chemotherapy on Stroke Risk in Cancer Patients.
3. 学会等名 International Stroke Conference 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂口 学
2. 発表標題 悪性腫瘍関連脳卒中
3. 学会等名 第4回日本心血管脳卒中学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 坂口 学
2. 発表標題 シンポジウム3：脳梗塞診断、治療のトピックス 脳梗塞における塞栓源検出-悪性腫瘍
3. 学会等名 第20回日本栓子検出と治療学会（招待講演）
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 大園達彦、権泰史、渡辺光太郎、北野貴也、藤堂謙一、佐々木勉、坂口学、中村元、貴島晴彦、奥村明之進、望月秀樹
2. 発表標題 肺癌切除術後に発症した虚血性脳血管障害の臨床的特徴
3. 学会等名 第43回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂口 学
2. 発表標題 がん脳卒中：がん関連血栓症による脳梗塞の診断と治療
3. 学会等名 第53回日本動脈硬化学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂口 学
2. 発表標題 「がん関連血栓症」Cryptogenic stroke と悪性腫瘍
3. 学会等名 第25回日本栓子検出と治療学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	権 泰史 (Gon Yasufumi) (70751311)	大阪大学・医学系研究科神経内科学・助教 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------