

〈原 著〉

悪性腫瘍を合併した高齢者脳梗塞症例の特徴

河野 智之 大槻 俊輔 細見 直永 竹田 育子 青木 志郎
 石原佳代子 末田 芳雅 中村 毅 山脇 健盛 松本 昌泰

要 約 目的：悪性腫瘍を合併した急性期脳梗塞症例を悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞と悪性腫瘍との関連性が低い脳梗塞に分類し、悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞の特徴を明らかにする。**方法：**観察期間は2006年1月～2009年3月。対象は急性期脳梗塞で当施設にて入院加療し、過去に悪性腫瘍と診断された症例と脳梗塞加療中または脳梗塞診断後1年以内に悪性腫瘍を新たに診断しえた症例とした。ただし脳梗塞発症から5年以上前に悪性腫瘍の治療がなされ、脳梗塞発症前5年以内に悪性腫瘍の再発、転移、治療歴を有さない症例は除外した。選択基準に合致した28例についてTOAST分類に準じて脳梗塞病型分類を行い、さらに悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞と悪性腫瘍との関連性が低い脳梗塞に分類した。**結果：**年齢中央値74歳(56～91歳)、男性19名(68%)。脳梗塞病型はSmall-vessel occlusion 3例(11%)、Large-artery atherosclerosis 5例(18%)、Cardioembolism 8例(28%)、Stroke of other determined etiology 5例(18%)、Stroke of undetermined etiology 7例(25%)であった。悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞は8例(29%)に認められ、悪性腫瘍の進展度が高い症例に多いことが示唆された。悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞では悪性腫瘍との関連性が低い脳梗塞に比べD-dimer値は高い傾向を示した。**結論：**悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞は75歳未満の群で進行癌の症例に多く、D-dimer値はこの分類において有用である可能性が示唆された。

Key words：悪性腫瘍、脳梗塞、TOAST分類、D-dimer

(日老医誌 2011; 48: 57-62)

緒 言

悪性腫瘍と血栓塞栓症の関連はTrousseauら¹⁾によりはじめて報告された。中枢神経腫瘍を除く悪性腫瘍患者3,426例の剖検例によると、担癌患者における中枢神経合併症として脳血管障害は約15%を占め、転移性脳腫瘍に次いで2番目に多い²⁾。また担癌患者における脳梗塞は血液凝固異常を呈している例が多く、特に非感染性血栓性心内膜炎(nonbacterial thrombotic endocarditis; 以下NBTEと略す)は悪性腫瘍に合併した脳梗塞の原因として27%を占め最も多いとされている³⁾。しかし実地臨床においては担癌高齢者の増加に伴い、悪性腫瘍に起因する血液凝固異常のみならず加齢や生活習慣病に伴う動脈硬化性疾患を合併した症例を多く経験し、担癌高齢者における脳梗塞の病因は一層複雑化している。近年、

画像診断技術の進歩により低侵襲的な検査で脳梗塞の病因精査が可能となったが、担癌患者における脳梗塞について悪性腫瘍との関連性を詳細に検討した報告はみられない。

また担癌脳梗塞症例における凝血学的異常を検討した報告が近年みられる。渡邊ら³⁾の検討によると担癌脳梗塞症例においてD-dimer値が明らかな高値を示し、血液凝固異常が脳梗塞発症の一因になっている可能性が示唆された。

今回、我々は当院で脳梗塞の急性期治療を行った症例のうち悪性腫瘍を合併した症例を、その脳梗塞病型により悪性腫瘍との因果関係を検討し、悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞と悪性腫瘍との関連性が低い脳梗塞とに分類した。そして、悪性腫瘍に起因した脳梗塞の特徴を検討することを目的とした。

方 法

観察期間は2006年1月から2009年3月、対象は急性期脳梗塞で当施設にて入院加療し、過去に悪性腫瘍と診断された症例と脳梗塞加療中または脳梗塞診断後1年以内に悪性腫瘍を新たに診断しえた連続30例を抽出した。

T. Kono, T. Ohtsuki, N. Hosomi, I. Takeda, S. Aoki, K. Ishihara, Y. Sueda, T. Nakamura, T. Yamawaki, M. Matsumoto: 広島大学大学院病態探究医科学講座脳神経内科学

受付日: 2010. 7. 16, 採用日: 2010. 9. 21

第21回日本老年医学会中国地方会推薦論文

表1 患者背景

	全体 (n=28)	75歳未満 (n=15)	75歳以上 (n=13)
年齢	中央値 74 歳 (56～91 歳)		
性別	男/女 19/9	11/4	8/5
心血管危険因子	高血圧 15	6	9
	脂質異常症 8	3	5
	糖尿病 7	4	3
	心房細動 6	4	2

ただし脳梗塞発症から5年以上前に悪性腫瘍の治療がなされ、その後脳梗塞発症前5年以内に悪性腫瘍の再発、転移、治療歴を有さない2例を除外し、最終的に28例で検討を行った。

悪性腫瘍の臨床病期は、既知の悪性腫瘍は脳梗塞発症時、悪性腫瘍切除後のものは切除時、脳梗塞発症後1年以内の新規発症の悪性腫瘍は診断時の評価を用いた。複数癌を有する症例では脳梗塞発症時点で最も活動性が高い悪性腫瘍、また2つ以上の原発悪性腫瘍を5年以内に切除し、いずれの悪性腫瘍も再発が確認されていない症例は脳梗塞発症からより近い時期で切除された悪性腫瘍を選択した。

脳梗塞発症の危険因子である高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動の診断はそれぞれの診断基準を満たした症例、または脳梗塞発症時に各疾患に対する治療薬を内服中の症例とした。

脳梗塞病型は頭部CT/MRI検査、頸動脈エコー、経胸壁心エコー、経食道心エコー、心電図の結果より Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (以下 TOAST と略す) 分類⁴⁾に準じて行った。今回、悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞とは以下の①～②のいずれかを満たす症例とした。

① Cardioembolism のうち、心エコー検査で僧帽弁または大動脈弁に疣贅を認め、臨床症状および検査所見から感染性心内膜炎が否定的な症例。

② Stroke of undetermined etiology のうち、各検査により精査を行っても悪性腫瘍以外に脳梗塞の原因を指摘しえなかった症例。

従って心原性脳塞栓症の原因となる明らかな心疾患を有する症例、脳動脈解離や血管炎による脳梗塞症例は悪性腫瘍との関連性が低い脳梗塞とした。

悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞の血液凝固異常の特徴を検討するために、入院時血漿 D-dimer 値をラテックス凝集反応を用いて測定した (測定機器: シスメックス社 XE7000, 試薬: リアスオート D ダイマーネオ)。

統計解析は JMP 8.0 を用いた。連続変数は平均値±標準偏差または中央値 (最小値～最大値) で表した。連続変数の有意差検定は Student *t* 検定にて行った。分布の偏りに関しては Wilcoxon 順位和検定にて行った。統計学的有意差は $p < 0.05$ にて判断した。

結 果

患者背景を表1に示す。年齢の中央値は74歳(56～91歳)、男性19例、女性9例であった。心血管危険因子の有病率は高血圧15例(54%)、脂質異常症8例(29%)、糖尿病7例(25%)、心房細動6例(21%)であった。頭部MRIは27例(96%)、経胸壁心エコーは23例(82%)、経食道心エコーは12例(43%)に実施した。

悪性腫瘍の診断から脳梗塞発症までの平均期間は 16.6 ± 21.9 カ月であった。悪性腫瘍の内訳は肺癌・大腸癌がそれぞれ4例(14%)と最多であった(表2)。悪性腫瘍の組織型は腺癌が23例(82%)を占め、臨床病期は Stage IV が14例(50%)であった(表3)。患者背景について75歳以上と75歳未満の群で比較を行ったところ、75歳未満の群で悪性腫瘍の臨床病期 Stage IV の占める割合が75歳以上の群に比べ多い傾向が示された ($p = 0.06$, 表3)。

脳梗塞病型分類の内訳は Small-vessel occlusion 3例(11%)、Large-artery atherosclerosis 5例(18%)、Cardioembolism 8例(28%)、Stroke of other determined etiology 5例(18%)、Stroke of undetermined etiology 7例(25%)であった(表4)。

本検討にて分類した悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞に合致する症例は28例中8例(29%)であった。Cardioembolism のうち、心エコー検査で僧帽弁または大動脈弁に疣贅を認め、感染性心内膜炎が否定的な症例は2例、Stroke of undetermined etiology のうち、精査しても脳梗塞の原因を指摘しえなかった症例は6例であった。悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞は75歳未満の症例(15例)のうち5例、75歳以上の症例(13例)のうち3例

表2 脳梗塞合併悪性腫瘍の内訳

	全体 (n=28)	75歳未満 (n=15)	75歳以上 (n=13)
肺癌	4	2	2
大腸癌	4	0	4*
胃癌	3	1	2
肝臓癌	3	3**	0
胆嚢癌	3	2	1
膵臓癌	3	2	1
乳癌	2	1	1
食道癌	1	1	0
腎臓癌	1	1	0
膀胱癌	1	1	0
成人T細胞リンパ腫	1	1	0
咽頭癌	1	0	1
前立腺癌	1	0	1

*大腸癌症例のうち1例は脳梗塞発症2年前に胃癌を内視鏡的粘膜切除術にて切除し、その後胃癌の再発は確認されていない。

**肝臓癌症例のうち1例は脳梗塞発症1年前に食道癌を内視鏡的粘膜切除術にて切除し、その後食道癌の再発は確認されていない。

表3 悪性腫瘍の組織型と臨床病期

	全体 (n=28)	75歳未満 (n=15)	75歳以上 (n=13)
組織型			
腺癌	23	12	11
非腺癌	5	3	2
臨床病期			
Stage I	8	2	6
Stage II	1	0	1
Stage III	4	2	2
Stage IV	14	10	4
不明・分類不能	1	1	0

であり、高齢者における明らかな分布の差異は認めなかった ($p=0.69$)。

さらに悪性腫瘍の臨床病期と、担癌と脳梗塞の因果関係について検討を行った。この結果、悪性腫瘍に起因した脳梗塞には悪性腫瘍の臨床病期 Stage IV の症例が多く、悪性腫瘍の進展度が高いことが示唆された ($p=0.02$, 図1)。

入院時血漿 D-dimer は 25 例 (89%) で測定した。異常高値 ($>1 \mu\text{g}/\text{m l}$) を示した症例は 19 例 (76%) であった。悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞症例にて D-dimer 値は悪性腫瘍との関連性が低い脳梗塞症例に比して高い傾向を示した ($p=0.13$, 図2)。悪性腫瘍の臨床病期 Stage IV 群と Stage I~III 群で D-dimer 値を比較したところ Stage IV 群の D-dimer 値は明らかに高値で

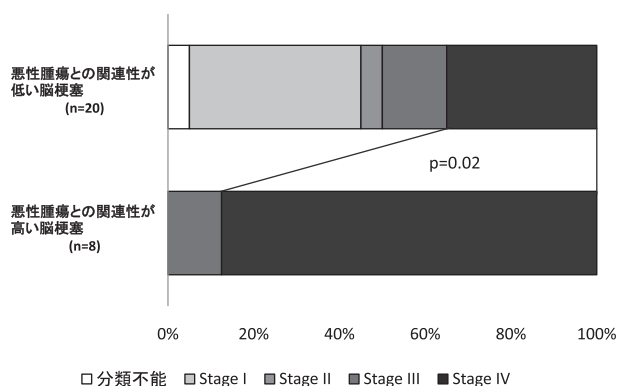
あった (Stage I~III: 中央値 $1.2 \mu\text{g}/\text{m l}$ (0.3~29.0), Stage IV: 中央値 $9.9 \mu\text{g}/\text{m l}$ (0.4~81.5) $p=0.01$)。さらに悪性腫瘍との関連性が低い脳梗塞に限った検討においても Stage IV 群の D-dimer は高値を示した (Stage I~III: 中央値 $1.15 \mu\text{g}/\text{m l}$ (0.3~29.0), Stage IV: 中央値 $7.1 \mu\text{g}/\text{m l}$ (1.9~81.5) $p=0.02$)。

考 察

今回、我々は当院で脳梗塞の急性期治療を行った症例のうち悪性腫瘍を合併していた症例について、その病因を精査し、悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞の分布と特徴を検討した。その結果、悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞は 28 例中 8 例 (29%) に認められた。また悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞には悪性腫瘍の進展度が高い

表4 担癌脳梗塞症例における脳梗塞病型についての本検討結果ならびに既報との比較

		本検討	Cestari et al (2004) ⁹⁾	Zhang et al (2006) ¹⁰⁾	Oberndorfer et al (2009) ¹¹⁾	Seon et al (2010) ⁶⁾
TOAST 分類	Small-vessel occlusion (%)	11	12	19.6	20	10.6
	Large-artery atherosclerosis (%)	18	10	21.4	41	24.2
	Cardioembolism (%)	28	15	26.8	18	14.3
	Other determined etiology (%)	18	39	10.7		1.2
	Undetermined etiology (%)	25	19	21.4	21	49.7
患者背景	症例数 (n)	28	96	69	131	161
	年齢	74 (56 ~ 91)	67 (27 ~ 91)	77.1 ± 7.1	68.1 (28 ~ 96)	67.2 (56 ~ 78)
	男性 (%)	68	61	68	58	65
	心房細動 (%)	21.4	5	27.5	27	12.4
検査実施率	経胸壁心エコー (%)	82	64	不明	57	100
	経食道心エコー (%)	43	0	不明	0	不明
	MRI/MRA (%)	96	24	不明	100	100

図1 悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞と臨床病期の関係
悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞は悪性腫瘍の臨床病期 Stage IV の症例に多い (p=0.02)。

症例が多いことが示唆された。悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞では悪性腫瘍との関連性が低い脳梗塞に比べ D-dimer 値は高い傾向を示した。

近年の担癌患者の高齢化に伴い、担癌脳梗塞症例の中には悪性腫瘍が脳梗塞の原因となった症例だけではなく、動脈硬化性疾患や心房細動が主な原因となった脳梗塞も多数混在していることが考えられる。悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞の病態を解明し、その予防法の検討を行うためには、担癌脳梗塞症例の中で悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞と悪性腫瘍との関連性が低い脳梗塞とに分類する必要がある。この分類は上記のように容易ではないが、今回我々は過去の報告をもとに、脳梗塞病型より悪性腫瘍との因果関係を検討し、その分類を試みた。ただし本分類法は確立したものではなく、今後更なる検討を加える必要がある。

悪性腫瘍は凝固系を活性化し血栓塞栓症を発症すると考えられているが、その機序は複雑である。腫瘍細胞は

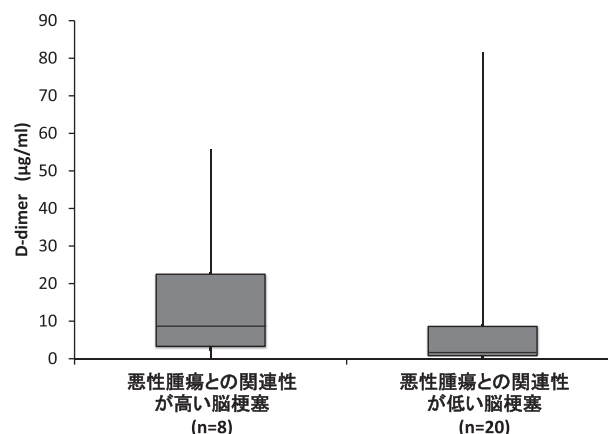


図2 悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞と D-dimer 値の関係

悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞症例にて D-dimer 値は悪性腫瘍との関連性が低い脳梗塞に比して高い傾向を示した (悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞: 中央値 9.4 μg/ml (0.4 ~ 55.5), 悪性腫瘍との関連性が低い脳梗塞: 中央値 1.9 μg/ml (0.9 ~ 81.5), p=0.13)

凝固カスケードを活性化する組織因子、腫瘍プロコアグulant、第 V 因子受容体などの細胞性プロコアグulant や線溶蛋白、線溶阻害因子およびそれらの受容体を発現するとともに、各種サイトカインや腫瘍抗原とその免疫複合体を介して血小板、単球、内皮細胞との細胞間相互作用を惹起してさらに凝固活性化を促進し、血栓形成をもたらすと考えられている⁵⁾。D-dimer は架橋化フィブリンの分解産物であり、D-dimer 値の測定は血栓塞栓症の診断に有用である。担癌患者脳梗塞患者の D-dimer 値は非担癌脳梗塞患者に比べ高値を示すことが報告されている³⁾⁶⁾。本検討の結果、D-dimer 値は悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞で高い傾向が示された。ただし本分類

法では悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞にNBTEを合併した症例が含まれており、これによりD-dimer値が高値を示した可能性がある。そこで悪性腫瘍の臨床病期Stage IV群とStage I~III群でD-dimer値を比較したところ、悪性腫瘍の臨床病期Stage IVではD-dimer値が高値を示した。さらに悪性腫瘍との関連性が低い脳梗塞に限った検討においてもStage IV群のD-dimer値は高い結果が示された。このことより、悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞におけるD-dimer値の上昇はNBTE合併による上昇のみではなく、悪性腫瘍の臨床病期の悪化によってもD-dimer値が高値となり易血栓形成を示す可能性が示唆された。D-dimer値は動脈硬化性疾患や心房細動を原因とする脳梗塞でも上昇するが、悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞では更に高い傾向を示したことから、D-dimer値は悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞を鑑別する上で有用な指標となる可能性が示唆された。

担癌患者は経過中に約15% (3.8%~30.7%) の症例で脳血管障害を合併すると報告されている²⁾。担癌患者を対象にした剖検例において脳梗塞の原因は血液凝固異常、特にNBTEが多いと報告されている²⁾。担癌脳梗塞患者を対象に、TOAST分類を用いて脳梗塞病型分類を行った本検討の結果と共に過去の報告を表4にまとめた^{6)~9)}。TOAST分類を用いた担癌患者の脳梗塞病型分布は各報告の間で異なる。本検討の結果は他の報告に比べCardioembolismが多い傾向が示された。その原因として対象患者の年齢が他の報告と比べ高いことが挙げられる。またTOAST分類上Cardioembolismに含まれるNBTEはその診断において、経食道心エコーが経胸壁心エコーよりも有用な検査法であることが知られている¹⁰⁾。本検討において経食道心エコーは43%の症例で実施されており、他の報告と比較して高い施行率であったことから、本検討ではCardioembolismの診断率が高かったと考える。

今回、我々は脳梗塞の病型より悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞を分類し、その分布は75歳未満の群で進行癌の症例に多く、D-dimer値は悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞で有意に高いことを示した。しかし、悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞の分類方法については更なる検討が必要である。本検討の結果、この分類にD-dimerが有用である可能性が示唆された。しかしながら今回の分類法では心房細動を有する症例は悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞から除外されているが、心房細動合併例の中にも悪性腫瘍が原因で凝固系が活性化されている症例

が含まれている可能性がある。悪性腫瘍との関連性が高い脳梗塞を正確に鑑別するには経食道心エコーや下肢静脈エコーなどの塞栓源検索精査を可能な限り全例で行い、D-dimer値に加えてトロンビン・アンチトロンビン複合体(thrombin-AT complex; TAT)などその他の凝固系に関わる分子マーカーについて検討した多施設前向き研究が必要である。

謝辞：本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「一過性脳虚血発作(TIA)の診断の再検討、わが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」、財団法人喫煙科学研究財団、福山通運渋谷長寿健康財団などの研究費によった。

本論文の要旨は第21回老年医学会中国地方会(2009年11月)において報告し、地方会推薦論文として推薦された。

文 献

- 1) Trousseau A: Phlegmasia alba dolens, In: Clinique Médicale de l'Hôtel Dieu de Paris, Ballière, Paris, 1865, p654-712.
- 2) Graus F, Rogers LR, Posner JB: Cerebrovascular complications in patients with cancer. *Medicine* 1985; 64: 16-35.
- 3) 渡邊雅男, 渡邊照文, 宮本伸和, 水野美邦, 卜部貴夫: 担癌患者における脳梗塞の臨床的特徴: 凝血学的マーカーの有用性. *脳卒中* 2006; 28: 351-359.
- 4) Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ: Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST Trial of Org 10173 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
- 5) Falanga A, Rickles FR: Pathophysiology of the thrombophilic state in the cancer patient. *Semin Thromb Hemost* 1999; 25: 173-182.
- 6) Seon GK, Ji MH, Hahn YK, Jun L, Pil-Wook C, Kwang-Yeol P, et al: Ischemic Stroke in Cancer Patients With and Without Conventional Mechanisms: A Multicenter Study in Korea. *Stroke* 2010; 41: 798-801.
- 7) Cestari DM, Weine DM, Panageas KS, Segal AZ, DeAngelis LM: Stroke in patient with cancer. *Neurology* 2004; 62: 2025-2030.
- 8) Zhang YY, Chan DK, Cordato D, Shen Q, Sheng AZ: Stroke risk factor, pattern and outcome in patients with cancer. *Acta Neurol Scand* 2006; 114: 378-383.
- 9) Oberndorfer S, Nussgruber V, Berger O, Lahrmann H, Grisold W: Stroke in cancer patients: a risk factor analysis. *J Neurooncol* 2009; 94: 221-226.
- 10) Tanya D, Maria GK, Alan ZS, Jorge RK: Yield of Transesophageal Echocardiography for Nonbacterial Thrombotic Endocarditis and Other Cardiac Sources of Embolism in Cancer Patients With Cerebral Ischemia. *Am J Cardiol* 2006; 97: 894-898.

Clinical characteristics of ischemic stroke in elderly patients with cancer

Tomoyuki Kono, Toshiho Ohtsuki, Naohisa Hosomi, Ikuko Takeda, Shiro Aoki, Kayoko Ishihara, Yoshimasa Sueda, Takeshi Nakamura, Takemori Yamawaki and Masayasu Matsumoto

Abstract

Aim: We classified acute ischemic stroke patients with cancer according to their causal relations, and attempted to evaluate the clinical characteristics of ischemic stroke associated with cancer.

Methods: This is a retrospective study of all acute ischemic stroke patients admitted to our hospital between January 2006 and March 2009. Among acute ischemic stroke patients, we identified 30 patients with a history of cancer, or who developed cancer within 1 year from their ischemic stroke onset. There were 2 patients excluded from our evaluation because they had undergone extirpation of their cancer more than 5 years before stroke onset, and no recurrence of cancer within 5 years of stroke onset was noted. Finally, 28 patients were enrolled and evaluated in this study. Ischemic stroke was classified based on the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) criteria. In addition, we classified the patients according to their causal relations of ischemic stroke with cancer.

Results: The median patient age was 74 years (range, 56 to 91 years); 68% of patients were men. Of these, 8 (29%) were classified into an ischemic stroke related to cancer group. There was a higher prevalence of ischemic stroke related to cancer in patients under 75 years old with clinical stage IV cancer ($p=0.02$). D-dimer tended to be higher in those patients with ischemic stroke related to cancer in this study ($p=0.13$).

Conclusion: Ischemic stroke related to cancer was found more frequently in patients under 75 years old with advanced cancer. Additionally, D-dimer tended to be higher in those patients with ischemic stroke related to cancer.

Key words: *Cancer, Cerebral infarction, TOAST criteria, D-dimer*
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2011; 48: 57–62)

Department of Neurology, Hiroshima University Hospital