

がん関連脳梗塞の病態解明にむけた検討

佐々木 勉

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学

【研究の背景】

がんサバイバーは中長期的 CVD リスクが増加する¹⁾。我々も、がんサバイバーと脳卒中死亡において、大阪府がん登録と日本人口動態統計のデータを用いて、脳卒中の標準化死亡率が一般集団よりも高く、脳梗塞を含む全脳血管障害で高かった²⁾。がん関連脳梗塞では、がんのステージが進行すると動脈血栓症のリスクが上昇^{3,4)}、がん腫による発症率の差異、抗がん剤が脳梗塞発症に与えるリスク⁴⁾、などがん関連脳梗塞に特有の多様で複雑な要因が存在する。我々は、がん関連脳梗塞のデータベースはないため、全国がん登録に基づく阪大病院院内がん登録を用いた検討(約 18000 人を対象)を行ってきた。がん患者の脳梗塞発症を予測する因子として好中球対リンパ球比 (NLR) が有用であり⁵⁾、化学療法による脳梗塞増加は、がん病期の進行に起因しており、プラチナ製剤は脳梗塞リスクと関連していない⁴⁾。がん病期で補正する重要性を報告した⁵⁾。

【目 的】

がん関連血栓塞栓症は、がん患者の予後に大きく影響する因子である。がん関連脳梗塞では、発症機序が多様であり、梗塞とともに出血リスクも高いこと、がん種による差異、抗がん剤などによる治療法による影響など、個々の患者に応じた治療が必要である。また、ガイドラインがある静脈血栓症に対して、脳梗塞などのがん関連動脈血栓症に関する治療法は未確立である。そこで本研究課題においては、基礎と臨床の両面からがん関連脳梗塞の病態を明らかとする。

【方 法】

- ① 従来の報告より、D-dimer や血小板低下の有用性は多数報告されている。どのような症例において、脳梗塞発症のリスクが高いかについて、臨床像と血液データを組み合わせた脳梗塞発症を予測するマーカーや新たなスコアを開発する。阪大病院院内がん登録症例約 2.6 万人を対象にモデル開発し ROC 解析などを施行、大阪国際がんセンター登録例約 3 万人を対象に外部検証を施行した⁵⁾。
- ② がん関連脳梗塞の病態は非常に複雑であるため、上記の臨床的検討に、基礎的検討も加える。既に、担がんモデルマウスについての検討も進めている。担がんモデルマウスの脳梗塞の梗塞サイズ、神経機能を評価した。担がんモデルマウス脳梗塞において、サイトカイン測定、免疫組織化学、WB、FACS などを用いて検討する。

【結 果】

- ① 開発コホートのデータから、がん診断後 2 年以内の虚血性脳卒中を予測する新たなスコア (CAS スコア) を作成した。ROC 解析より、CAS スコアは、年齢 (75 歳以上)、高血圧、心房細動、がんステージ IV または遠隔転移、がん診断時の D-dimer および NLR のレベルに基づいて予測するスコアである。開発コホートにおける CAS スコアと Khorana スコアを比較した。がん診断後 2 年以内の脳卒中発生率は、開発コホートで 163 例 (0.61%)、検証コホートで 99 例 (0.31%)。CAS スコアは開発コホートにおいて、Khorana スコアよりも優れた性能を示した。外部検証においても同様の

結果が得られ、c統計量は 0.75 であった⁶⁾(先進医薬研究振興財団の謝辞入りで投稿中)。

- ② 大腸がん細胞株、膵がん細胞株の両者で、担がんモデルマウスは脳梗塞の梗塞サイズ、神経機能が有意に増悪した。担がん脳梗塞モデルにおいて、脳梗塞後の CXCL-1、IL-6 値が上昇し、STAT3シグナル活性化を認め、これらのシグナルががん関連脳梗塞の病態増悪に関与していることが示唆された⁷⁾。また、担がんマウスに脳梗塞を起こすと、脳梗塞サイズも大きくなるが、一方で、播種した腫瘍の大きさも拡大することが分かった⁷⁾。

【考 察】

がん診断後の虚血性脳卒中を予測する新たなスコアである CAS スコアは、開発および外部検証コホートにおいて、中程度の識別能を示した。このスコアは、臨床医ががん診断時に患者に対して、脳梗塞のリスクが高い患者を抽出し、最も適切な管理計画を立て、実施するのに有用である⁶⁾。また、担がんモデルマウスでの解析により、CXCL-1、IL-6 値や、STAT3シグナルが、がん関連脳梗塞の機序に関わり、JAK2 経路の阻害がこれらを抑制しており⁷⁾、更なる検討が必要である。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

悪性腫瘍に伴う凝固能亢進状態により脳血管障害を発症した例をトルソー症候群として臨床的には知られてきた。がん患者において、予後の改善や QOL 改善のためにがん関連脳梗塞の発症を抑制することは重要な課題である。がん患者に対する、静脈血栓症にはガイドラインが複数あり、治療法も確立されているが⁸⁾、動脈血栓症の治療法は確立されていない⁹⁾。今後、治療を考慮すると、がん患者のうち、どのような患者が脳梗塞を発症しやすいかを予測することは重要であり、本研究にて、新たな CAS スコアを開発できたことは極めて有用である。治療に関しても、DOAC 内服も十分ではなく、本邦では、低分子ヘパリンも保険適応されていないことから、動物モデルなどの基礎研究を通じて、基礎、臨床が一体となって新たなメカニズムを捉えることができた意義はある。

【参考・引用文献】

1. Strongman H, Gadd S et.al., *Lancet*. 2019 Sep 21;394(10203):1041-1054
2. Gon Y, Sasaki T, et.al., *Thromb Res*. 2023 Feb;222:140-148.
3. Navi BB, Reiner AS, et.al., *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 22;70(8):926-938
4. Kitano T, Sasaki T, et.al., *Thromb Haemost*. 2020 Apr;120(4):714-723.
5. Kawano T, Sasaki T, et.al., *Brain Commun*. 2021 Apr 9;3(2):fcab071.
6. Kawano T, Gon Y, Sasaki T, et.al., (in submission)
7. Yan H, Sasaki T, et.al., *Thromb Res*. 2024 Jan;233:55-68.
8. Coleman CI, Caroti KS, et.al., *JACC CardioOncol*. 2023 Feb 7;5(2):189-200.
9. Gervaso L, Dave H, Khorana AA. *JACC CardioOncol*. 2021 Apr 20;3(2):173-190