

## 学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	循環病態科学領域循環病態内科学教育研究分野 氏名 對馬 迪子
<p>(論文題目)</p> <p>D-dimer and C-reactive protein as potential biomarkers for diagnosis of Trousseau's syndrome in patients with cerebral embolism (Trousseau 症候群に伴う脳梗塞の診断バイオマーカーとしての D-dimer と CRP の有用性)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p><b>【背景】</b> Trousseau 症候群は悪性腫瘍により血液凝固亢進が生じ様々な血栓塞栓症を呈する病態である。Trousseau 症候群に伴う脳梗塞の治療としては悪性疾患自体のコントロールが第一であるため、脳梗塞発症早期に悪性腫瘍の存在を疑い早期診断を行うことが重要であるが、潜在性の悪性腫瘍の場合にはその他の塞栓性脳梗塞との鑑別に苦慮することも少なくない。本研究では Trousseau 症候群の診断に有用な予測因子やバイオマーカーを検討した。</p> <p><b>【方法】</b> 平成 28 年 4 月～平成 30 年 3 月の間に弘前脳卒中・リハビリテーションセンターに入院した発症 72 時間以内の塞栓性脳梗塞患者 496 名を対象とした。Trousseau 症候群 (Trousseau 群、19 名)、大動脈原性塞栓 (A to A 群、85 名)、心原性塞栓 (CES 群、310 名)、塞栓源不明塞栓 (ESUS 群、82 名) の 4 群間において患者背景、リスク因子、入院時の検査所見・画像所見等について統計学的検討を行った。さらに、Trousseau 症候群検出を目的とした多変量解析を施行し、D-dimer と CRP のカットオフ値を ROC 解析で算出した。</p> <p><b>【結果】</b> 19 名の Trousseau 症候群患者のうち 10 名 (53%) は脳梗塞発症を契機に初めて悪性腫瘍が発見された。悪性腫瘍の内訳は膵癌 5 名、肺癌 3 名、肝癌 3 名、そして胃癌、胆嚢癌、結腸癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、皮膚癌、悪性リンパ腫が各 1 名ずつであった。年齢 (中央値) は Trousseau 群 : 81 (70-87) 歳、A to A 群 : 77 (70-82) 歳、CES 群 : 83 (76-88) 歳、ESUS 群 : 79 (69-85) 歳であり、CES 群は A to A 群や ESUS 群より高齢であった (いずれも <math>P &lt; 0.01</math>)。性別は Trousseau 群で女性 (74%) が、A to A 群では男性 (73%) が多かった。入院時 NIHSS スコア (中央値) は Trousseau 群 : 6 (3-18)、A to A 群 : 3 (1-6)、CES 群 : 12 (4-23)、ESUS 群 : 4 (2-11) で、CES 群では A to A 群や ESUS 群よりも高値であった (いずれも <math>P &lt; 0.0001</math>)。頭部 MRI 拡散強調画像で多発性の梗塞パターンを認めた割合は Trousseau 群 : 17 名 (89%)、A to A 群 : 63 名 (74%)、ESUS 群 : 48 名 (59%)、CES 群 : 132 名 (43%) の順に高かった (<math>P &lt; 0.0001</math>)。リスク因子についてはうっ血性心不全、高血圧症、脂質異常症、心房細動の有無において群間で差を認め、CHADS<sub>2</sub> スコアは CES 群で有意に高かった (<math>P = 0.003</math>)。入院時の D-dimer 値は Trousseau 群で最も高かった (Trousseau 群 : 5.89[3.75-24.8]、A to A 群 : 0.92[0.53-1.73]、CES 群 : 1.79[1.03-3.45]、ESUS 群 1.25[0.68-2.62]、<math>P &lt; 0.0001</math>)。CRP 値も Trousseau 群で最も高かった (Trousseau 群 : 0.87[0.42-4.19]、A to A 群 : 0.14[0.05-0.42]、CES 群 : 0.22[0.09-0.65]、ESUS 群 0.12[0.05-0.39]、<math>P &lt; 0.0001</math>)。</p> <p>多変量解析では、女性、多発性病変、D-dimer (高値)、CRP (高値)、BNP (低値)、血小板数 (低値) が Trousseau 群の独立した因子であった。</p>	

ROC 解析では D-dimer のカットオフ値が 2.68  $\mu\text{g}/\text{mL}$  FEU (AUC 0.87、感度 89%、特異度 72%、 $P < 0.0001$ )、CRP のカットオフ値は 0.29 mg/dL (AUC 0.79、感度 89%、特異度 63%、 $P = 0.04$ ) と算出された。

【考察】 D-dimer や CRP は脳梗塞と悪性腫瘍のいずれにも関連して上昇することがすでに知られており、本研究でも D-dimer と CRP は Trousseau 症候群と関連する独立因子であった。Trousseau 症候群を鑑別する D-dimer のカットオフ値については 2.15～5.5  $\mu\text{g}/\text{mL}$  の範囲での報告があり、今回我々が算出したカットオフ値 (2.68  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) もその範囲内であった。CRP は D-dimer と比較して特異度は劣るものの 0.29mg/dL をカットオフ値とすると Trousseau 症候群のスクリーニングに有効であることが示唆された。また、Trousseau 症候群による脳梗塞は他の塞栓性脳梗塞と比較して多発性病変を有する割合が有意に高かった。以上より、原因不明の多発性病変を有する塞栓性脳梗塞患者では D-dimer 2.68  $\mu\text{g}/\text{mL}$  FEU、CRP 0.29 mg/dL 以上であれば悪性腫瘍の存在を疑い全身検索を行うことが勧められる。

【結語】 Trousseau 症候群に伴う脳梗塞の鑑別において、入院時の D-dimer や CRP の有用性が示唆された。