

Pathogenic mechanisms of venous thromboembolism in ovarian tumor patients

メタデータ	言語: jpn 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2020-10-07 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 高橋, 伸卓 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/00003756

博士（医学） 高橋 伸卓

論文題目

Pathogenic mechanisms of venous thromboembolism in ovarian tumor patients

（卵巢腫瘍患者における静脈血栓塞栓症の病原メカニズム）

論文の内容の要旨

[はじめに]

婦人科腫瘍手術後に静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism: VTE) が多いことが知られているが、その中でも肺塞栓症 (pulmonary embolism: PE) は塞栓の部位や大きさによっては致命的となり、その後の治療の遅れにもつながりうるため、その発症予防が重要である。PE は四肢に発生する深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis: DVT) に続発することが多く、DVT の早期発見・管理が PE の発症予防に寄与する。

婦人科腫瘍手術は VTE 発症のリスク因子の一つである。しかし卵巢腫瘍 (ovarian tumor: OT) 患者には術前から既に VTE を認める症例があることが知られている。また、OT の病理組織は良性、境界悪性、悪性に分類されるが、特に悪性腫瘍の卵巢がん (ovarian cancer: OC) 患者に VTE の合併が多い。しかしながら、OT 患者における DVT の形成・発症メカニズムは十分に明らかにされていない。

一方、産科分野では、妊産婦に VTE が多いことが広く知られている。2011 年、産褥期の VTE 患者に活性化 Protein C 感受性比 (activated protein C sensitivity ratio: APC-sr) 値の上昇を認めたことを本学産婦人科学教室の研究結果が示した。この結果は凝固カスケードの一つである Protein C/S 経路が産褥 VTE 形成に関与する事を示唆するが、OT 患者で APC-sr 値を測定した報告はない。

我々は OT 患者の VTE 発症における Protein C/S 経路の関与を調べる目的で OT 患者血液の APC-sr 値とその算出に必要な内因性トロンビン産生能 (endogenous thrombin potential: ETP) 値を測定し検討する研究を計画した。

[材料並びに方法]

浜松医科大学と静岡県立静岡がんセンター倫理委員会の承認の下 (No. 24-287、T27-21-30-1-3)、2011 年 11 月から 2012 年 12 月までに静岡がんセンターで同意を取得した OT 患者 60 名から術前に血液を採取し、APC-sr 値ならびに ETP 値を測定し VTE を認めた群 (陽性群) と認めない群 (陰性群) を比較検討した。臨床記録より OT 患者の身長、体重、body mass index (BMI)、OC 患者の病期、血栓症の既往歴、家族歴、喫煙歴、d-dimer、c-reactive protein (CRP)、CA125 値などの患者背景、血液検査値、病理学的診断、最大腫瘍径などの情報を取得した。下肢静脈エコー、造影 CT で VTE の有無を術前に診断した。また、2008 年に同意の下で健康婦人 (healthy women: HW) 54 名から採取した血液の APC-sr 値と ETP 値を測定し OT 患者の測定値と比較検討した。各所見は t 検定または Fisher の正確検定を用いて比較検討した。

[結果]

VTE 陽性群と陰性群の比較検討では、年齢、BMI、喫煙歴、CRP、最大腫瘍径で有意差を認めなかった。VTE 陽性群に OC 患者が多く ($p < 0.001$)、d-dimer 値も有意に高値 ($p = 0.018$) であったが、APC-sr 値と ETP 値は有意差を認めなかった。VTE 陽性患者 10 名中 9 名が OC 患者であり、その組織型は明細胞 2、漿液性 2、粘液性 2、類内膜 1、混合型 1、がん肉腫 1 名であり、有意に VTE の発症が多い組織型はなかった。2 名に PE を認めたが、いずれも OC 患者であった。

一方、OT 患者全体と HW 群との比較検討では、OT 患者で有意に APC-sr 値と ETP 値の上昇を認めた ($p < 0.001$)。OT 患者の年齢は HW 群より有意に高く ($p = 0.002$)、BMI に差はなかった。

[考察]

VTE 陽性群と陰性群の比較検討では、VTE 陽性群に OC 患者が有意に多かった。VTE 発症に関連する因子は d-dimer 値が抽出されたが、これまで報告のあった年齢、BMI、最大腫瘍径などは抽出されなかった。VTE 陽性群 10 名中 2 名に PE を認め、いずれも進行 OC 患者であった。1 名は Protein S 欠乏症、もう 1 名は多量の胸腹水を有していた。これらの因子が引き金となり、より重篤な PE の併発に関連した可能性があると考えられた。他のがん種における VTE 発症に関連する因子について諸家の報告があるが、その一つに Tissue Factor (TF) がある。OC 患者における VTE 発症患者のがん組織に TF の免疫染色を認めた報告があり、かつ本研究の VTE 陽性群はほとんどが OC 患者であったことから、TF の関与が今後の検討課題である。

また、OT 患者全体と HW 群との比較では、OT 患者で APC-sr 値と ETP 値の有意な上昇を認め、OT 患者で凝固反応の抑制制御能が低下している可能性が示唆された。しかし、OT 患者は HW 群より高齢であり、年齢の影響も否定できない。

本研究の VTE 陽性群と陰性群の比較検討では、VTE 陽性患者で d-dimer 値に有意な上昇を認めたが、APC-sr 値と ETP 値の上昇を認めなかった。D-dimer は血栓の分解産物であり、VTE の有無をスクリーニングするための測定値として有用な指標であるが、OT 患者の VTE 発症の病因メカニズムについての情報は限定的である。一方、ETP 値は生体内での凝固能を近似しているとされ、APC-sr 値の上昇は APC 抵抗性の指標となり、凝固反応の抑制制御能の低下を意味する。本研究では OT 患者の VTE 陽性群に両者の有意な上昇がなく、Protein C/S 経路が VTE 発症に直接関与することは証明されなかった。OT 患者における VTE 発症リスクを形成する機序を探るには腫瘍自体の凝固・線溶系の調節や腫瘍由来の TF 活性を有する microvesicle などのさらなる検討が必要である。

[結論]

本研究により OT 患者の凝固能亢進に Protein C/S 経路が関与している可能性が示唆されたが、VTE 発症との直接的な関連は証明されなかった。