

卵巣癌腫瘍マーカーとしての D-dimer 測定の意義

浜松医科大学産科婦人科教室 (主任：寺尾俊彦教授)

金 山 尚 裕

The Role of D-dimer in Diagnosis of Ovarian Cancer

Naohiro KANAYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu

(Director : Prof. Toshihiko Terao)

概要 Fibrin degradation products (FDP) の 1 分画である D-dimer が卵巣癌に対する腫瘍マーカーとして有用であるか否かを検討した。血清 D-dimer 値は健常非妊婦人 $237 \pm 212 \text{ ng/ml}$ ($N=66$)、良性子宮腫瘍 $248 \pm 141 \text{ ng/ml}$ ($N=15$)、良性卵巣腫瘍 $299 \pm 248 \text{ ng/ml}$ ($N=26$)、卵巣癌 $721 \pm 423 \text{ ng/ml}$ ($N=28$) であり卵巣癌で有意に D-dimer が高値をとった。卵巣癌の組織型別 D-dimer 値は漿液性嚢胞腺癌 $840 \pm 359 \text{ ng/ml}$ ($N=13$)、粘液性嚢胞腺癌 $710 \pm 448 \text{ ng/ml}$ ($N=8$)、その他 $723 \pm 340 \text{ ng/ml}$ ($N=7$) であり、組織型に関係なく高値であつた。cut off 値を 400 ng/ml とすると、卵巣癌における陽性率は 79% であつた。これに対して CA125, TPA, SLX および CEA の陽性率は、それぞれ 72%, 41%, 60% および 9% であつた。臨床進行期別の D-dimer, CA125 陽性率は、それぞれ I 期 50%, 80%, II 期 88%, 67%, III 期 86%, 71%, IV 期 80%, 60% であり、D-dimer の陽性率は I 期では CA125 よりも低かつたが II 期以上では CA125 よりも高値を示した。卵巣癌患者における D-dimer と他の腫瘍マーカーとの相関関係は、CA125 $R=0.476$, TPA $R=0.376$, SLX $R=0.226$, CEA $R=-0.292$ で、CA125 との間に弱い相関を認めたが他のマーカーとの相関関係は認められなかつた。

以上から、D-dimer は卵巣癌腫瘍マーカーとして有用であることが判明した。

Synopsis One of fibrin degradation products, D-dimer was measured in ovarian cancer ($N=28$), benign ovarian tumors ($N=26$), benign uterine tumors ($N=15$) and normal controls ($N=66$). The D-dimer value for ovarian cancers was $721 \pm 423 \text{ ng/ml}$, benign ovarian tumors; 299 ± 248 , benign uterine tumors; 248 ± 141 , and normal controls; 237 ± 212 , respectively. There was a significant difference between the ovarian cancer group and the other groups ($p < 0.01$). When the cut off level of D-dimer was less than 400 ng/ml , the positive rate for D-dimer was 50% in stage I of ovarian cancer, 88% in stage II, 86% in stage III and 80% in stage IV. Overall, 82% of ovarian cancer patients were positive. D-dimer provides good sensitivity compared with other ovarian cancer markers such as TPA, SLX and CEA. The coefficient correlation between D-dimer and CA125, TPA, SLX or CEA was 0.476, 0.376, 0.226, -0.292 , respectively. This suggest that the measurement of D-dimer is useful in diagnosing ovarian cancer.

Key words: Fibrin degradation product • D-dimer • Ovarian cancer

結 言

卵巣癌の細胞外マトリックスとしてフィブリンーフィブロネクチンが注目されている⁹⁾。フィブリンーフィブロネクチンは、腫瘍の間質浸潤に対する宿主側の反応として、腫瘍の周囲に網目状に存在する。それに対して癌細胞は urinary type plasminogen activator (uPA) をもち、それが間質に存在するプラスミノゲンを活性化してプラスミンを発生させる²⁾⁶⁾。さらにそのプラスミンがフィブリンーフィブロネクチンマトリックスを分

解して、癌の間質浸潤が起こると考えられている⁹⁾。Haft et al.⁴⁾は、Fibrin degradation products の 1 分画である D-dimer が卵巣癌の血中や腹水中で高値を示すことを報告した。そこで我々は、D-dimer が卵巣癌の腫瘍マーカーとして有用であるか否かを検討したので報告する。

材料および方法

1. 検体

健常非妊婦人 66 例、良性子宮腫瘍 15 例、良性卵巣腫瘍 26 例、卵巣癌 28 例を対象とした。卵巣癌患

者の内訳はI期9例, II期8例, III期7例, IV期4例である。上記患者の血清5mlを採取し測定まで -80°C に保存した。縦断的によれば、血清中D-dimerは血漿中D-dimerと非常に高い相関を示すので他の腫瘍マーカーと同様、血清中のD-dimerを測定した。

2. 測定法

D-dimerはベーリンガー・マンハイムのアセラクロムD-Diを使用し固相サンドイッチ法により測定した。CA125はトーレ・フジバイオニクス社製キットを用い、Sialyl SSEA-1 (SLX)は大塚アッセイ研究所製のsialyl SSEA-1抗原測定用RIAキット、Tissue polypeptide antigen (TPA)は第一ラジオアイソトープ社のRIAキット、carcinoembryonic antigen (CEA)はロッシュ社製RIA固相サンドイッチ法を使用した。

統計学的検定はt検定を使用した。

結 果

1. 健常非妊婦人血清のD-dimerは 237 ± 212 ng/mlであり、cut off値(400ng/ml)以上の陽性例は9例(14%)であった。良性子宮腫瘍の血清D-dimer値は 248 ± 141 ng/ml、また良性卵巣腫瘍では 299 ± 248 ng/mlであった。陽性率はともに20%以下であった。卵巣癌の血清D-dimer値は 721 ± 423 ng/mlで上記3群に比べて有意に高値($p < 0.005$)であった。cut off値以下の卵巣癌患者は6例(21%)であった(図1)。

2. 卵巣癌の各組織型別の血清中D-dimer値は漿液性嚢胞腺癌 840 ± 359 ng/ml (N=13)、粘液性嚢胞腺癌 710 ± 448 ng/ml (N=8)、その他(類内膜腺癌4例、類中腎癌2例、未分化癌1例) 723 ± 359

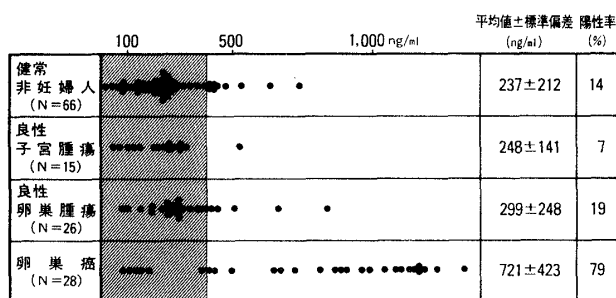


図1 婦人科腫瘍におけるD-dimer値
cut off値400ng/ml

表1 卵巣癌の組織型とD-dimer値

	D-dimer (ng/ml)
漿液性嚢胞腺癌 (N=13)	840 ± 359
粘液性嚢胞腺癌 (N=8)	710 ± 448
その他 (N=7)	723 ± 359

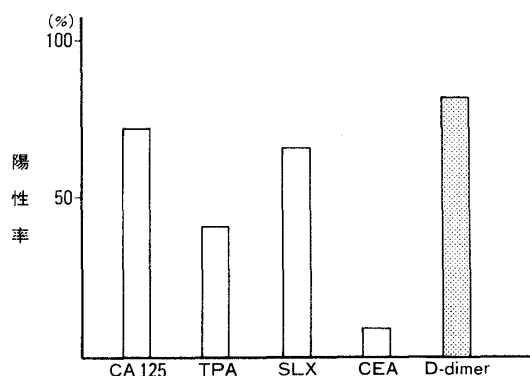


図2 卵巣癌28例における各種腫瘍マーカーの陽性率

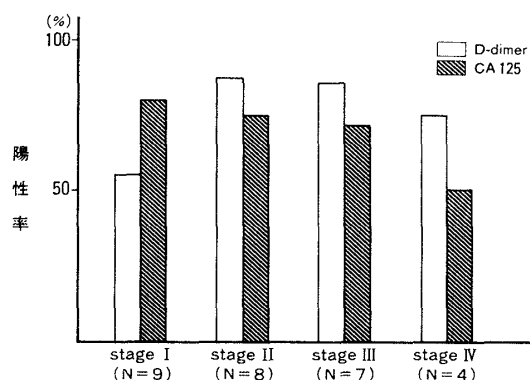


図3 臨床進行期別D-dimer, CA125の陽性率

D-dimer値はI期 472 ± 320 ng/ml, II期 795 ± 296 ng/ml, III期 875 ± 332 ng/ml, IV期 862 ± 380 ng/ml

ng/ml (N=7)であり、組織型に関係なく高い値をとった(表1)。

3. cut off値をD-dimer 400ng/ml, CA125 35 ng/ml, CEA 2.3ng/mlとすると、卵巣癌におけるそれぞれの腫瘍マーカーの陽性率はCA125 72%, TPA 41%, SLX 60%, CEA 9%, D-dimer 79%であった(図2)。

4. 臨床進行期別D-dimer, CA125陽性率はそれぞれI期50%, 80%, II期88%, 67%, III期86%, 71%, IV期80%, 60%であった。II期以上ではD-dimerの方がCA125に比べ陽性率が高かった。また各期のD-dimer平均値は、I期472ng/ml, II

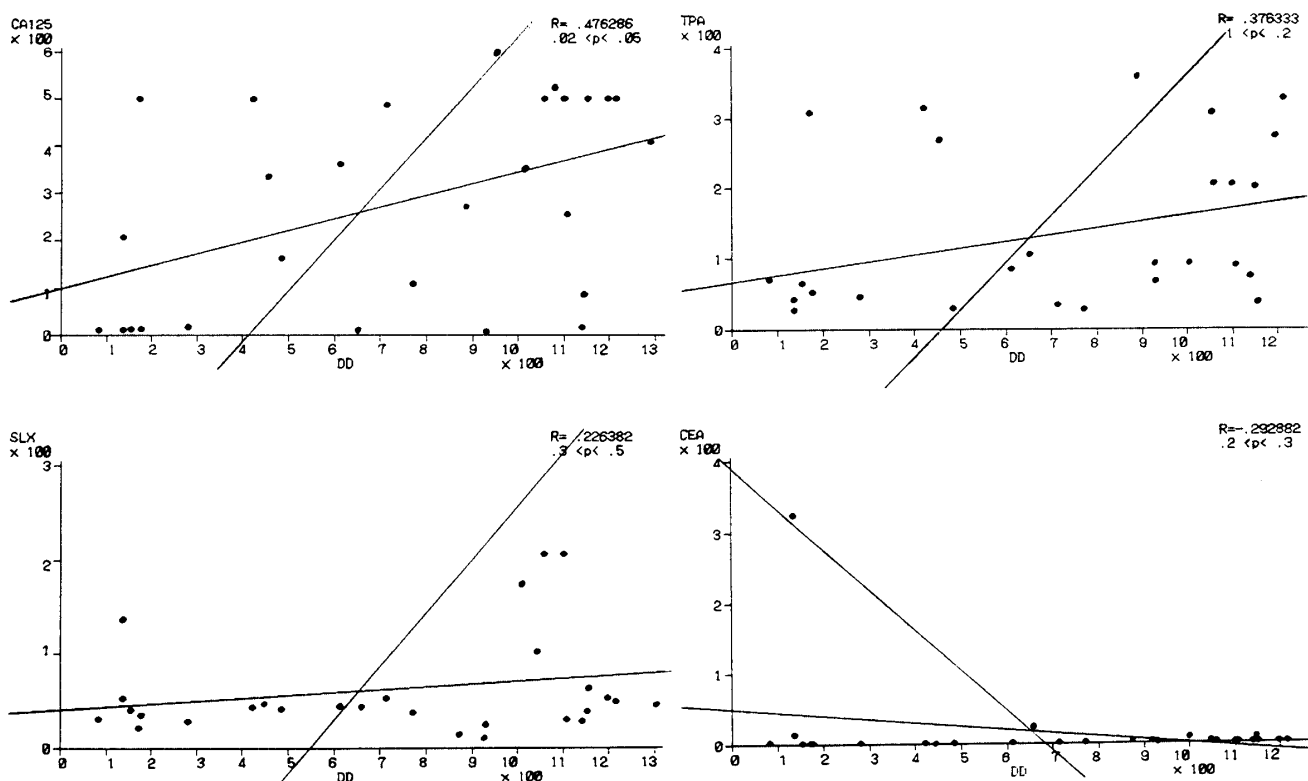


図4 卵巣癌における D-dimer と他の腫瘍マーカーとの相関関係
 横軸 D-dimer : ng/ml, 縦軸 CA125 : ng/ml, TPA : U/l, SLX : U/ml, CEA : ng/ml,
 R : 相関係数, 実線 : 回帰直線

期795ng/ml, III期875ng/ml, IV期862ng/mlであつた(図3)。

5. 卵巣癌患者における D-dimer と他の腫瘍マーカーとの相関をみると(図4), CA125とは相関係数 $R=0.476$ でわずかながら相関が認められた。CA125陰性で D-dimer 陽性が3例(11%), 逆に D-dimer 陰性で CA125陽性が2例(7%)みられた。D-dimer と TPA, SLX および CEA との相関係数は, それぞれ $R=0.376$, $R=0.226$, および $R=-0.292$ であり, D-dimer との間に相関は認められなかつた。

考 察

我々は卵巣癌患者の血清中で D-dimer が高値を示すことを見出した。そのメカニズムとして, tumor associated fibrinolysis が考えられている。すなわち, フィブリン-フィブロネクチンのマトリックスが, 宿主側の反応として癌組織の周囲に形成される。一方癌細胞は uPA を産生放出する²⁾⁴⁾⁷⁾。癌が浸潤転移する際, 癌細胞の uPA が組

織中のプラスミノゲンをプラスミンに変換し, そのプラスミンがフィブリンを分解して fibrinolysis が起こると考えられている⁴⁾。その時に Fibrin degradation products の1分画である D-dimer が癌組織の間質において作られ, 血中に放出されるので血清値として測定される³⁾⁹⁾。

Hafter et al.⁴⁾⁵⁾は, D-dimer は卵巣癌の腫瘍マーカーとして感度, 特異性ともに高いことを報告している。我々の結果でも D-dimer は CA125 と同等の感度をもち特異性も良好であつた。これは, 卵巣癌組織の周囲に形成されるフィブリン-フィブロネクチンマトリックスが癌の組織型に関係のない普遍的な反応産物であることと, 量的な差異があるとはいえ, 多くの癌細胞は, uPA を産生放出しているなどの理由によるものと推測される。

D-dimer と他の腫瘍マーカーとの相関をみると, CA125 と弱い相関を認めるものの, SLX, TPA, および CEA とは全く相関がなかつた。従来の卵巣癌に対する腫瘍マーカーとは異なつた特

異性を有するものと考えられた。これも D-dimer が腫瘍抗原ではなく、腫瘍マトリックスタンパクであることに起因するものと思われる。したがって従来のマーカーに D-dimer を合わせたコンビネーションアッセイを行えば、さらに精度の高い卵巣癌の血清学的診断が可能であろう。

しかし卵巣癌の腫瘍マーカーとしての D-dimer には問題点もある。妊娠中は血液凝固因子が増加し過凝固状態で推移するため、D-dimer が高値となる⁵⁾。そのため妊娠中に D-dimer が測定されても卵巣癌に対する診断的意義は低い。また当然のことながら、血栓症患者では D-dimer が上昇するので、腫瘍マーカーとして使用できない。このような除外例を明確にすれば、D-dimer は卵巣癌の腫瘍マーカーとして有用であろう。しかし卵巣癌患者においては、血中レベルの凝固線溶系のうち、フィブリノゲン、tissue plasminogen activator やフィブロンectin値は、通常、正常範囲を推移する⁸⁾⁹⁾。したがって、これらの値を参考にすれば妊娠や血栓症に基づく D-dimer の上昇との鑑別はある程度可能となろう。さらに D-dimer 測定の特長としてラジオアイソトープを用いず ELISA で測定可能なため扱いやすい利点もある。

今回、tumor associated fibrinolysis という立場から、卵巣癌の腫瘍マーカーとして D-dimer が有効であることを明らかにした。従来からの腫瘍抗原を中心にした腫瘍マーカーに D-dimer を加えることにより、卵巣癌に対する血清学的精度はさらに高まるものと思われる。

文 献

1. 緋田和子, 池松正次郎, 藤巻道男: ASSERA-CHROM D-Di による D dimer 分画の定量測定法

- の検討. 臨床検査機器・試薬, 10: 1065, 1987.
2. Dano, K., Andreasen, A., Grondahl-Hansen, J., Kristensen, P., Nielsen, L.S. and Skriver, L.: Plasminogen activators, tissue degradation, and cancer. *Ad Cancer Res.*, 44: 139, 1985.
 3. De Bruin, P.A.F., Griffioen, G., Verspaget, H. W., Verheijen, J.H., Dooijewarrrd, G., Von den Ingh, H.F. and Lamers, C.B.H.W.: Plasminogen activator profiles in neoplastic tissues of the human colon. *Can. Res.*, 48: 4520, 1988.
 4. Hafter, R., Schröck, R., VonHugo, R. and Graeff, H.: Clinical aspects of fibrin formation and fibrinolysis measured with monoclonal antibodies against D-dimer. *Fibrinogen-fibrin Formation and Fibrinolysis*, 4: 303, 1987.
 5. Hafter, R., Schmitt, M., Janicke, F. and Graeff, H.: Quantitative anal of fibrinolytic factors involved in tumor associated proteolysis of human breast and ovarian cancer. *Trombo Haemostas*, 62: 299, 1989.
 6. Markas, G.: The relevance of plasminogen activators to neoplastic growth. *Enzyme*, 40: 158, 1988.
 7. Mokay, D.G.: Chronic intravascular coagulation in normal pregnancy and preeclampsia. *Contrib. Nephrol.*, 25: 108, 1981.
 8. Röbl, M., Hafter, R., Schröck, R., Babic, R. and Graeff, H.: Clinical relevance of D-dimer concentrations in ptients with ovarian cancer. In *Fibrinogen and its Derivatives*, 1st ed. (ed. M. Berghaus), Elsevier Science Pablishers B.V., Frankfurt, 1986.
 9. Wilhelm, O., Hafter, R., Coppenrath, E., Pflanz, M., Schmitt, M., Babic, R., Linke, R., Gössner, W. and Graeff, H.: Fibrin-Fibronectin compounds in human ovarian tumor ascites and their possible relation to the tumor stroma. *Can. Res.*, 48: 3507, 1988.

(No. 6937 平3・1・12受付)