

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2012

課題番号：20591937

研究課題名（和文） 治療前婦人科がん不顕性血栓塞栓症発見法と顕性化予防法の確立および発生機序の解明

研究課題名（英文） Screening and prevention of VTE for patients with gynecological cancer, and investigation of the mechanisms

研究代表者

佐藤 豊実（SATOH TOYOMI）

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：80344886

研究成果の概要（和文）：治療開始前の子宮体癌、子宮頸癌患者の静脈血栓塞栓症（VTE）の発生割合はそれぞれ 10%、5%で卵巣癌の 25%よりは低率ながら相当の患者が潜在的な VTE を治療開始前に持っていることが判明した。これらの患者に対し適切な VTE の治療と癌に対する治療方針の再検討を行い実施することで、子宮体癌では特に術後の、子宮頸癌では放射線療法中の致命的 VTE の発症を予防できることを示した。

研究成果の概要（英文）：The present study detected DVT before treatment in 4.8% of patients with cervical cancer and 9.9% of patients with endometrial cancer before treatment. Patients with VTE underwent preventive managements including anticoagulant therapy before initial treatment, chemotherapy or surgery, and after surgery. There was no clinical onset of postoperative VTE after surgery within 7 days in endometrial cancer patients and during radiotherapy in cervical cancer patients.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：婦人科腫瘍学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：婦人科腫瘍学、静脈血栓塞栓症、子宮頸癌、子宮体癌

1. 研究開始当初の背景

(1) 婦人科がんの VTE に関する研究は術後発生に関するものが殆どで、治療前 VTE 発生に関し系統的に検討された学術的論文は、われわれが 2007 年に卵巣癌に関して報告したものが初めてであった。子宮体がん、子宮頸がんに関しては卵巣がん以上に、症例報告や論文の一部に記載があるという程度の報告しかないのが現状であった。

①子宮体癌、子宮頸癌についても術前不顕性

VTE に関する検討を進め検討が終了した時点での論文化を目指し、先駆的で臨床的意義が大きい内容の研究が出来るであろうと考えていた。

②婦人科がんの領域では腫瘍組織の組織因子（TF）の発現と VTE 発症との関連を系統的に検討した文献も 2007 年のわれわれの論文が初であった。われわれは子宮体がんにおいても明細胞腺癌患者 3 名中 3 名に不顕性 VTE を発見しており、明細胞腺癌の生物学的

特徴として VTE の発生が多いのか否か、原発巣が異なっている場合でも TF の関与があるのか否か研究を進める予定であった。

2. 研究の目的

(1) 発見法・頻度・危険因子

① 卵巣がん：治療前卵巣癌に不顕性 VTE の頻度が高いことは出来るだけ早く警鐘を鳴らす必要があり論文を急いだり、更に患者数を増して検討することで今回われわれが提唱した DD 値の cut off 値が妥当であるか、引き続き行われる検査法が有用であるかを検証する。また、卵巣癌悪性腫瘍には多くの組織型があり、非上皮性卵巣癌についても同様の発見法で有効に治療前 VTE を発見出来るか検証すると共に危険因子についても検証する。

② 子宮体がん：DD 値測定に引き続き精密検査の不顕性 VTE 発見方法の有用性を確認する。また、発生頻度、危険因子の解析を行い上皮性卵巣癌と同様に組織型が危険因子となっているか症例を重ねた検討を行い研究期間中盤までに危険因子を明らかにして英文誌に報告する。

③ 子宮頸がん：研究期間中盤までには子宮頸がんの治療前 VTE にも着手し、期間終了までに頻度や危険因子などの検討を終了させ、英文誌に報告することを目的とする。

(2) 予防法の確立

報告済みの上皮性卵巣癌の検討だけでは、われわれが行っている予防法が発見された不顕性 VTE の周術期致命的 VTE 発症の予防に充分寄与出来るかどうかを示すには十分な患者数とは言いがたい。婦人科がん主要 3 原発巣の症例を合わせて予防法の妥当性を検討する予定である。これは研究期間の最終段階までに公表することを目標とする。

(3) TF の検討

卵巣がん患者を対象とした論文を発表したが症例数を増やし検討する。子宮体がん、子宮頸がんでもその発現の検討に着手する。

3. 研究の方法

(1) 臨床的事項：本研究は術後 VTE の予防を治療前不顕性 VTE の発見から行うという新しい着想に基づくが、基本的に日常診療で行われている検査や治療を計画的に行ない、日常的に得られる臨床的事項を詳細に検討することで結果が得られるものである。

① 1) 婦人科がんが疑われる患者の初診に血清 DD 値を測定する。

2) 卵巣がんでは全例に、子宮がんでは DD 値 $1.5 \mu\text{g/ml}$ 以上の場合に下肢血管超音波断層法(VUI)による DVT の検索を行う(症例数が多い子宮がんでは全例に VUI を試行するこ

とは現実的ではない。これまでの卵巣がんの検討で DD 値 $1.5 \mu\text{g/ml}$ 未満に DVT が一例も発見されていないため子宮がんでは症例を限定する。一方、卵巣がんは引き続き全例に VUI を試行し、DD 値が $1.5 \mu\text{g/ml}$ 未満の VTE 発症が有いか否かを検証する)。

3) 婦人科悪性腫瘍では全例に CT, MRI が通常行われる。これにより DVT が発見された患者は VUI の結果にかかわらず DVT がある患者として対応する。

4) DVT が発見された場合には肺血流シンチグラムを試行し PTE の有無を検索する。この発見法が治療前 VTE 発見に有用であるかどうかを検討する。

② 1) 大腿静脈よりも中枢側に新鮮血栓が存在する場合と、末梢側であっても floating する血栓が存在する場合には下大静脈フィルター(IVCF)留置を考慮する。

2) 全患者に対してヘパリンによる抗凝固療法を施行する。

3) 原発臓器、病状の進行程度、年齢、Performance status、推定される組織型ないし生検による組織型と予測される化学療法や放射線療法の感受性などの臨床的事項を勘案した上で、手術先行、術前化学療法、放射線療法などから原疾患に対する治療法を決定する。

4) 初回治療として手術を選択した場合には、術後もヘパリン療法を継続する。原則として IPC は使用しない。離床は血栓が新鮮な場合には陳旧化を待ち、陳旧化している場合には早期離床とする。

5) 初回治療として手術が選択されなかった場合には、血栓の状態を評価しつつワーファリンへの切り替えを行う。後に手術を試行する場合には DD 値、VUI による再評価を行いヘパリン療法施行の有無を決定する。

この予防法が致命的 VTE の発症の抑制に寄与するか否かを検討する。

③ 頻度については原発巣毎に、また組織型などの因子により算出する。

危険因子についての検討項目は以下とする。

1) 患者情報：年齢、BMI、喫煙、閉経、経産回数、合併症

2) 治療前画像所見：予測される進行期、骨盤リンパ節・傍大動脈リンパ節転移、大量腹水、最大腫瘍径、筋層浸潤(子宮体がん)、付属器転移(子宮頸がん、子宮体がん)

3) 腫瘍の特性：組織型、分化度、腫瘍マーカー

(2) 基礎的事項：TF の免疫組織染色のシステムを再度立ち上げる。

① 免疫組織染色法は標準的な ABC 法を用いる。

1) 薄切標本の作製

- 2)脱パラフィン処理
- 3)内因性ペルオキシターゼ阻止
- 4)一次抗体接触
- 5)二次抗体接触
- 6)DAB 発色
- 7)発色停止
- 8)核染
- 9)検鏡、発現程度判定
- 10)positive control:正常ヒト腔粘膜
免疫組織染色は卵巣がん、子宮体がん、子宮頸がんについて順次行う。
- ②EIAによる血清TF値測定を計画している。
- 1)当科で所有している細胞株をヌードマウスに移植
- 2)TFの発現の有無を免疫組織染色で確認
- 3)TF発現が確認された細胞株の培養液中のTF濃度を測定(TFのEIA kitを用いる)
- 4)濃度測定系を以上により確立
- 5)患者血清を用いた測定を計画(院内倫理委員会の承認を新たに得る)
- 6)腫瘍組織内でTFが高発現の場合、血中濃度も高いか否かを検討
- 7)婦人科がんの治療前不顕性VTEには、腫瘍の物理的因子によるVTEと腫瘍の生物学的性格(TF産生能)によるVTEの発生の2種類があるという仮説が正しいか否かを検討。

4. 研究成果

(1) 子宮体癌における治療開始前 VTE の頻度、危険因子に関する研究：静脈血栓塞栓症(VTE)は婦人科悪性腫瘍手術後に発生する致命的合併症であると共に、卵巣がんや子宮体がんでは治療開始前に VTE を発症している患者と遭遇する事がしばしばある。我々は術前検査に血漿 D-dimer の測定を導入し 1.5 μg/ml 以上であった患者に下肢静脈血管超音波検査(VUI)を行う事で術前不顕性 VTE の発見に努め術後の致命的 VTE 発症予防を行ってきた。2004-2007 年に 171 名の子宮体がん患者にこの方法を行った結果、17 名(9.9%)に治療前 DVT を発見し、この内 8 名(4.7%)は既に肺塞栓が生じていた。抗凝固療法、術前化学療法を選択、下大静脈フィルターの挿入などの対策により、DVT を発見した 17 名中手術を行った 14 名に術後顕性 VTE の発症はなく、DD を用いた術前不顕性 VTE 発見と適切な対応は術後致命的 VTE の

発症
予防
に有
効で

あった。治療開始前 VTE の独立した有意な危険因子は腫瘍の子宮外進展と組織型であ

った。

(2) 子宮頸癌における治療開始前 VTE の頻度、危険因子に関する研究：子宮頸癌の治療開始前の VTE の頻度とそのマネジメントによる致命的 VTE 予防効果についての研究は殆どない。我々は 2004 年から 2009 年に初回治療を行った子宮頸癌 I-IV 期患者 272 名を対象として本研究を行った。

①272 名中 13 名(4.8%)に治療開始前 VTE が発見された。3 名は術前、10 名は放射線療法(同時化学放射線療法を含む)開始前であった。

②13 名中 12 名は不顕性であった。

③手術前に発見された 3 名に術後の悪化はなかったが、術前には VTE が発見されなかった 128 名中 4 名が術後に顕性 VTE を発症した。

④放射線療法を行った患者 124 名では治療中の VTE 発症者はなかった。

⑤年齢が 60 歳以上、進行期が IV 期であること、MRI による腫瘍径が 50 mm 以上であることが独立した有意な予後因子であった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 5 件)

(1) Toyomi Satoh, Koji Matsumoto, Yumiko O Tanaka, Azusa Akiyama, Sari Nakao, Manabu Sakurai, Hiroyuki Ochi, Mamiko Onuki, Takeo Minaguchi, Hideyuki Sakurai, Hiroyuki Yoshikawa. Incidence of venous thromboembolism before treatment in cervical cancer and the impact of management on venous thromboembolism after commencement of treatment. *Thrombosis Research* 131(4): 2013; e127-e132、査読あり
DOI:10.1016/j.thromres.2013.01.027

(2) 佐藤豊実、田中勝洋、越智寛幸、小貫麻美子、岡田智志、水口剛雄、松本光司、佐藤豊実、沖 明典、吉川裕之、婦人科がん術後 VTE 予防のための術前不顕性 VTE 検出・対応の有効性と限界、日本婦人科腫瘍学会雑誌、29 巻 1 号、2011、pp.39-43、査読無

(3) 佐藤豊実、田中勝洋、道上大雄、櫻井 学、吉川裕之、婦人科周術期における血液凝固阻害薬、産科と婦人科、77 巻 8 号、2010、pp.938-941、査読無

(4) 佐藤豊実、安倍 梓、佐々井真純、中尾 砂、櫻井 学、吉川裕之、血漿 D-dimer 測定を用いた子宮体がん術前不顕性静脈血栓症の診断と術後顕性化の予防、産婦人科の実際、58 巻 10 号、2009、pp1543-1546、査読無

- (5) Toyomi Satoh, Koji Matsumoto, Kiyoko Uno, Manabu Sakurai, Satoshi Okada, Mamiko Onuki, Takeo Minaguchi, Yumiko Oishi Tanaka, Satoshi Homma, Akinori Oki, Hiroyuki Yoshikawa. Silent venous thromboembolism before treatment in endometrial cancer and the risk factors. Br J Cancer 99(7): 2008; 1034-1039、査読あり

DOI:10.1038/sj.bjc.6604658

〔学会発表〕(計 12 件)

- (1) 佐藤豊実、周術期静脈血栓塞栓の管理、第 571 回宮城産科婦人科学会集談会、2012 年 5 月 26 日、トラストシティカンファレンス・仙台、仙台
- (2) 櫻井 学、佐藤豊実、吉川裕之、他、Tissue factor は卵巣明細胞腺癌患者の静脈血栓塞栓症発生因子である、日本産科婦人科学会第 64 回学術講演会、2012 年 4 月 14 日、神戸ポートピアホテル、神戸国際展示場、神戸
- (3) 道上大雄、佐藤豊実、吉川裕之、他、治療前 VTE への対策と術後低分子量ヘパリン (LMWH) 長期間投与による症候性 VTE の予防効果、日本産科婦人科学会第 64 回学術講演会、2012 年 4 月 14 日、神戸ポートピアホテル、神戸国際展示場、神戸
- (4) Toyomi Satoh, Hiroyuki Yoshikawa, et al. Silent venous thromboembolism before treatment in endometrial cancer and the risk factors: An update report. The XXII Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology, 2011 年 9 月 24 日、台北、Taiwan
- (5) 佐藤豊実、卵巣明細胞腺癌をめぐる話題、第 2 回城南地区婦人科がん診療懇話会、2011 年 9 月 9 日、目黒雅叙園、東京
- (6) 田中勝洋、佐藤豊実、吉川裕之、子宮頸がん、体がん、卵巣がんの術前静脈血栓症 (VTE) の頻度と危険因子の比較、第 50 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会、2011 年 7 月 22 日、札幌コンベンションセンター、札幌
- (7) 佐藤豊実、婦人科がん周術期における致命的血栓塞栓症の予防法、第 50 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会モーニングセミナー、2011 年 7 月 23 日、札幌コンベンションセンター、札幌
- (8) 佐藤豊実、吉川裕之、他、婦人科がん術後 VTE 予防のための術前不顕性 VTE 検出・対応の有効性と限界、第 48 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会、2010 年 7 月 10 日、つくば国際会議場、つくば
- (9) 田中勝洋、佐藤豊実、吉川裕之、子宮頸癌治療前の不顕性 VTE の頻度とそのリスク因子、日本産科婦人科学会第 62 回学術講演会、2010 年 4 月 23 日、東京国際会議場、

東京

- (10) 櫻井 学、佐藤豊実、吉川裕之、婦人科癌治療前の静脈血栓塞栓症 (VTE) に対応した場合の術後 VTE の発症、日本産科婦人科学会第 62 回学術講演会、2010 年 4 月 25 日、東京国際会議場、東京
- (11) 佐藤豊実、婦人科周術期血栓塞栓症の予防、つくば静脈血栓塞栓症研究会、2010 年 3 月 16 日、オークラホテルフロンティアつくば、つくば
- (12) 佐藤豊実、致命的静脈血栓塞栓症の予防、2009 年 11 月 8 日、大宮ソニックシティビル、大宮

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 豊実 (SATOH TOYOMI)
筑波大学・医学医療系・准教授
研究者番号：80344886

(2) 研究分担者

吉川 裕之 (YOSHIKAWA HIROYUKI)
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号：40158415