

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26462513

研究課題名(和文) 婦人科がんの系統的、総合的周術期VTE予防法の確立およびVTE発生機序の解明

研究課題名(英文) Establishment of systematic, comprehensive perioperative VTE prophylaxis for patients with gynecologic cancer and elucidation of the mechanism of VTE development

研究代表者

佐藤 豊実 (Sato, Toyomi)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：80344886

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は卵巣癌、子宮体癌、子宮頸癌患者の術後症候性静脈血栓塞栓症(VTE)予防法の確立である。治療前に無症候性も含めVTEのスクリーニングを行った。VTEが発見された場合、抗凝固療法を開始し、術式の再検討などを行った。術後はリンパ節郭清を伴う手術を受けた患者、BMIが28以上の患者、VTEの既往がある患者、血栓性素因がある患者、治療開始前にVTEが発見された患者を対象とし抗凝固療法を行った。—以外の患者は通常の治療を行った。術後症候性VTEを発症した患者の検討を繰り返し、研究開始当初約2.5%に見られた術後症候性VTEは現在約0.3%に減少した。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to establish methods of postoperative symptomatic venous thromboembolism (VTE) prophylaxis for patients with ovarian, endometrial and cervical cancer. Before treatment, VTE screening was conducted including asymptomatic for them. When VTE was discovered in them, anticoagulant therapy was started and review of the therapy for these patients was performed. After surgery, anticoagulant therapy was performed on following patients with: undergoing surgery with lymph node dissection, BMI > 28, a history of VTE, thrombotic predisposition, VTE discovered before onset of treatment. Patients other than to received standard treatment. Patients who developed symptomatic VTE after surgery were repeatedly investigated and the prevention methods were improved based on the results. Recently the rate of patients who developed postoperative symptomatic VTE was decreased to about 0.3% (about 2.5% at the start of the study).

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：婦人科悪性腫瘍 静脈血栓塞栓症 予防 組織因子

## 1. 研究開始当初の背景

(1)臨床的項目:婦人科がんの周術期 VTE に関する研究は術後発症や術後抗凝固療法による予防に関するものが殆どで、American College of Chest Physicians などのガイドラインも術後抗凝固療法についての指針を示している。一方、われわれは治療開始前に無症候性 VTE が存在する場合には手術侵襲や間欠的空気圧迫装置 (IPC) による圧出が原因となり、術後に医源性に症候性 VTE として発症する可能性に着目し研究を行ってきた。そして、治療開始前の無症候性 VTE のスクリーニングと適切な対応が術後早期の症候性 VTE 発症予防に有効であることをわれわれのグループが初めて報告した。この報告は周術期 VTE のリスク評価を論じた報告でも引用され、注目を集めている。

しかしこの方法は、術後早期発症の VTE 予防には有効だが、7 日目以降の VTE 発症を抑制することは出来なかった。そこで平成 21 年 8 月以降、術後選択的長期間抗凝固療法を組み合わせた周術期症候性 VTE 発症予防を開始している。

(2)基礎的項目:TF は、第 VII 因子との結合により外因系凝固反応を誘導する凝固活性因子の一つで、われわれは術前無症候性 VTE 発生患者が多い卵巣明細胞腺癌で TF が高発現していることを突き止め報告した。その後、卵巣がんの症例を増やし対象に子宮体癌も加えて研究継続中である。

## 2. 研究の目的

(1)臨床的項目:婦人科がん周術期の系統的、総合的な致命的静脈血栓塞栓症(VTE)予防法の確立を目的とする。我々は婦人科悪性腫瘍患者の術前無症候性 VTE スクリーニングと VTE 患者への適切な対応が特に術後 7 日目以内の症候性 VTE 発症を抑制する報告してきた。今回は術後後期の症候性 VTE 発症の抑止も狙い術後の選択的長期間抗凝固療法を加えた臨床成績を解析し、周術期全期間の症候性 VTE 発症予防法の確立を目的とし本研究を計画した。さら

に、この探索的研究成果を基に多施設共同検証的前方視試験コンセプト作成までを目標とする。

(2)基礎的項目:基礎的には卵巣がん明細胞腺癌では治療開始前の VTE 発生には組織因子 (TF) が関連していることを報告したが、子宮体がん、頸がんでも TF の関連性を解明し、また卵巣がんでも症例数を増した追試結果を報告することを目的とする。

## 3. 研究の方法

(1)臨床的項目:本研究は治療前無症候性 VTE のスクリーニングと対策から術後選択的長期間 LMWH 投与まで系統的に行うことで術前を含めた周術期の症候性 VTE を予防するという新しい着想に基づくが、基本的に保険診療内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情報を詳細に検討することで結果が得られるものである。

(2)基礎的項目:TF に焦点を当てて、婦人科がんに発症する VTE との関連を明らかにする。TF が婦人科がんのどの臓器原発、あるいはどの組織型との関連性があると考えられるかを明らかにする。得られた結果を臨床情報と照らし合わせて解析する。このため婦人科がんの手術標本、生検標本の免疫組織学的染色を行う。さらに将来の研究の基盤を造るため EIA を用いた血中 TF の測定方法の確立が可能であるか検討を行う。

## 4. 研究成果

(1)臨床的項目:治療前に無症候性も含め VTE のスクリーニングを行った。VTE が発見された場合、抗凝固療法を開始し、術式の再検討などを行った。術後は①リンパ節郭清を伴う手術を受けた患者、②BMI が 28 以上の患者、③VTE の既往がある患者、④血栓性素因がある患者、⑤治療開始前に VTE が発見された患者を対象とし抗凝固療法を行った。①～⑤以外の患者は通常の治療を行った。術後症候性 VTE を発症

した患者の検討を繰り返し、2004年から2009年にかけては2.5%に見られた術後症候性VTEが現在は約0.3%に減少した。本成果は英文論文として執筆中である。

(2)基礎的項目:卵巣癌においてTFの発現が明細胞癌で非明細胞癌より有意に強発現していること、TFが強発現している腫瘍を持つ患者に治療開始前のVTE発生者が有意に多いことを解明し、卵巣明細胞癌患者でVTE併発者が多い一因として腫瘍細胞がTFを産生することを探索的に解明した。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計18件)

1. Tenjimbayashi Y, [Satoh T](#),(14人中8番目)et al. Whole-genome analysis of human papillomavirus genotypes 52 and 58 isolated from Japanese women with cervical intraepithelial neoplasia and invasive cervical cancer. *Infect Agent Cancer*. 2017 Aug 4;12:44.doi: 10.1186/s13027-017-0155-4.eCollection 2017.(査読有)
2. [Satoh T](#), (6人中1番目)et al. Final report of the Committee on Gynecologic Oncology, the Japan Society of Obstetrics and Gynecology, on a fact-finding questionnaire on the status of treatment of hereditary breast and ovarian cancer syndrome in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017 Sep;43(9):1377-1380 2017 Aug 17. doi: 10.1111/jog.13409. (査読有)
3. Nishida K, [Satoh T](#),(9人中9番目)et al. Possible de novo clear cell carcinoma in the contralateral ovary 9 years after fertility-sparing surgery for Stage IA clear cell ovarian carcinoma: A case report, *Int Canc Conf J*, April 2017, (6)2:50-54, doi:10.1007/s13691-016-0271-9(査読有)
4. Minaguchi T, [Satoh T](#), (8人中2番目)et al. Proposal for selection criteria of secondary cytoreductive surgery in recurrent epithelial ovarian, tubal, and peritoneal cancers. *Int J Clin Oncol*, 2016 Jun;21(3):573-579. doi: 10.1007/s10147-015-0910-8. (査読有)
5. Katayama H, [Satoh T](#),(11人中8番目)et al. Extended Clavien-Dindo classification of surgical complications: Japan Clinical Oncology Group postoperative complications criteria. *Surg Today*. 2016 Jun;46(6):668-685. doi: 10.1007/s00595-015-1236-x. (査読有)
6. Saida T, [Satoh T](#), (6人中4番目)et al. Revised FIGO staging system for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: important implications for radiologists. *Jpn J Radiol*, 2016, 34(2):117-124. 2月 doi: 10.1007/s11604-015-0513-3.(査読有)
7. Shikama A, [Satoh T](#), (14人中12番目)et al. Clinicopathologic implications of DNA mismatch repair status in endometrial carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2016, 140(2):226-233. 2月 doi: 10.1016/j.ygyno.2015.11.032. (査読有)
8. Onuki M, [Satoh T](#), (7人中6番目)et al. Posttreatment human papillomavirus testing for residual or recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a pooled analysis. *J Gynecol Oncol*, 27(1):e3, 2016 Jan doi: 10.3802/jgo.2016.27.e3. (査読有)
9. Tanaka YO, [Satoh T](#), (7人中3番目)et al. Uterine cervical cancer volumetry using T2- and diffusion-weighted MR images in patients treated by primary surgery and neoadjuvant chemotherapy. *Acta Radiol*. 2016 ,57(3):378-383. doi: 10.1177/0284185115579077. (査読有)
10. Bentivegna E, [Satoh T](#), (9人中5番目)et al. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after

- conservative treatment of epithelialovarian cancer: review of the results of a international multicenter study comprising 545 patients. *Fertil Steril*, 104(5):1319-1324, 2015. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.06.008. (査読有)
11. Nakamura Y, Satoh T, (13人中3番目)et al. HPV genotyping for triage of women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *Int J Clin Oncol*. 20(5):974-981,2015. 10月 doi: 10.1007/s10147-015-0789-4. (査読有)
  12. Kitagawa R, Satoh T, (11人中10番目)et al. Paclitaxel plus Carboplatin Versus Paclitaxel plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial (JCOG0505), *J Gynecol Oncol*, 33(19):2129-2135,2015. doi: 10.1200/JCO.2014.58.4391. (査読有)
  13. Satoh T, (11人中1番目)et al. Gynecologic Cancer Study Group of the Japan Clinical Oncology Group. A non-randomized confirmatory study regarding selection of fertility-sparing surgery for patients with epithelial ovarian cancer: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG1203. *Jpn J Clin Oncol*. 45(6):595-599, 2015. doi: 10.1093/jco/hyv032. (査読有)
  14. Nakamura Y, Satoh T, (13人中3番目)et al. Optimizing biopsy procedures during colposcopy for women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *Int J Clin Oncol*. 20(3):579-585.2015. doi: 10.1007/s10147-014-0739-6. (査読有)
  15. Sakurai M, Satoh T, (10人中2番目)et al. High pretreatment plasma D-dimer levels are associated with poor prognosis in patients with ovarian cancer independently of venous thromboembolism and tumor extension. *Int J Gynecol Cancer*. 25(4):593-598, 2015. doi: 10.1097/IGC.0000000000000415. (査読有)
  16. Sakurai M, Satoh T, (10人中2番目)et al. High pretreatment plasma D-dimer levels are associated with poor prognosis in patients with ovarian cancer independently of venous thromboembolism and tumor extension. *Int J Gynecol Cancer*. 25(4):593-598, 2015. doi: 10.1097/IGC.0000000000000415. (査読有)
- [学会発表] (計 34 件)
1. 施 恵子、櫻井 学、渡辺麻紀子、板垣博也、志鎌あゆみ、田坂暢崇、中尾砂理、越智寛幸、水口剛雄、佐藤豊実:「婦人科良性腫瘍の周術期 D-dimer の推移に関する検討」第 69 回日本産科婦人科学会学術講演会 4月13日-16日,2017.広島
  2. Nakao S, Kojima Y, Ito H, Shikama A, Tasaka N, Sakurai M, Ochi H, Minaguchi T, Satoh T:「Paraneoplastic thrombocytosis as a prognostic marker in ovarian cancer」69th Annual Congress of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology Apr.13-16,2017, Hiroshima.
  3. Takao W, Sakurai M, Gosho M, Sakata A, Sasaki S, Shikama A, Tasaka N, Akiyama-Abe A, Nakao S, Ochi H, Minaguchi T, Satoh T:「Expression of Tissue Factor in Epithelial Ovarian Carcinoma Is Involved in the Development of Venous Thromboembolism」25th Asian & Oceanic Congress of Obstetrics and Gynaecology (AOCOG). Jun 2017. 15. Jun 2017. 18. Hong Kong Convention & Exhibition Centre, Hong Kong.

4. 福本あすか、櫻井 学、施 惠子、須藤麻実、佐々木怜子、志鎌あゆみ、田坂暢崇、秋山 梓、中尾砂理、越智寛幸、水口剛雄、佐藤豊実:「開腹術前に静脈血栓塞栓症が発見された婦人科悪性腫瘍患者に対する抗凝固療法の検討」第 59 回 日本婦人科腫瘍学会学術講演会 7 月 27-29 日,2017.熊本市
5. 施 惠子、櫻井 学、鈴木あすか、藤枝 薫、高尾 航、田坂暢崇、志鎌あゆみ、中尾砂理、越智寛幸、水口剛雄、佐藤豊実:「再発を契機としてエドキサバン内服中に静脈血栓塞栓症が増悪した組織因子高発現な子宮体癌の1例」第39回茨城医学会産婦人科分科会/第 185 回茨城産科婦人科学会 10 月 28 日,2017.水戸
6. 須藤麻実、櫻井 学、渡辺麻紀子、細川義彦、西田恵子、中尾砂理、越智寛幸、小貫麻美子、川崎彰子、水口剛雄、松本光司、佐藤豊実:「婦人科がん治療前の静脈血栓塞栓症発症頻度と周術期抗凝固療法の検討」第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 21 日-24 日,2016, 東京
7. 佐藤豊実:ランチョンセミナー「婦人科悪性腫瘍の総合的周術期 VTE 予防法」第 58 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 7 月 8 日~7 月 10 日,2016,米子
8. 須藤麻実、櫻井 学、渡辺麻紀子、細川義彦、西田恵子、中尾砂理、越智寛幸、小貫麻美子、川崎彰子、水口剛雄、松本光司、佐藤豊実:「婦人科がん治療前の静脈血栓塞栓症発症頻度と周術期抗凝固療法の検討」第 68 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 21 日-24 日,2016, 東京
9. 佐藤豊実:専攻医教育プログラム「婦人科悪性腫瘍と血栓塞栓症」第 67 回日本産科婦人科学会学術講演会 4 月 9 日-12 日,2015.横浜
10. 藤枝 薫、佐藤豊実、渡辺麻紀子、高尾航、西田恵子、中村優子、櫻井 学、越智寛幸、小貫麻美子、水口剛雄、松本光司、吉川裕之:「婦人科がん治療前の静脈血栓塞栓症(VTE)発症頻度と周術期抗凝固療法の検討」第 57 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 8 月 7 日-9 日,2015,岩手.
11. Morice P, Bentivegna E, Fruscio R, Satoh T, Kajiyama H, Roussin S, Uzan C, Colombo N, Gouy S. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: Results of an international multicenter study comprising 545 patients. The European Cancer Congress 2015, 25-29 September, 2015, Vienna, AUSTRIA
12. Bentivegna E, Fruscio R, Roussin S, Ceppi L, Satoh T, Kajiyama H, Uzan C, Colombo N, Gouy S, Morice P. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: Results of an international multicenter study comprising 545 patients. 19th International Meeting of the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO 2015). 24-27 October, 2015. France,
13. Satoh T. International Session-3: Precision Medicine in Gynecologic Oncology(International Symposium 2(公益財団法人高松宮妃癌研究基金後援)). Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: A proposal for patient selection. The 53rd Annual Meeting of Japan Society of Clinical Oncology, 29-31 October, 2015,Kyoto
14. Harano K, Hirakawa A, Yunokawa M, Nakamura T, Satoh T, Nishikawa T, Aoki D, Ito K, Ito K, Nakanishi T, Susumu N, Takehara K, Watanabe Y, Watari H, Saito T. Optimal debulking surgery in patients with advanced uterine carcinosarcoma: A

multi-institutional retrospective study from the Japanese Gynecologic Oncology Group. Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), MAY 29-JUN 02, 2015.Chicago Illinois

15. 佐藤豊実:専攻医教育プログラム「婦人科悪性腫瘍と血栓塞栓症」第67回日本産科婦人科学会学術講演会 4月9日-12日,2015.横浜
16. Sakurai M, Satoh T, Matsumoto K, Michikami H, Nakamura Y, Nakao S, Ochi H, Onuki M, Minaguchi T, Yoshikawa H. High pretreatment plasma D-dimer levels are associated with poor prognosis in patients with ovarian cancer independently of venous thromboembolism and tumor extension. The 15th Biennial Meeting of the International Gynecologic Cancer Society (IGCS 2014) November 8-11, 2014 Melbourne, Australia

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

佐藤 豊実 (SATOHI Toyomi)

筑波大学医学医療系・教授

研究者番号:80344886