

血液凝固異常と腫瘍学

Eckhardt PETRI

Clinical & Scientific Affairs, Dade Behring Marburg GmbH, P.O. Box 1149, 35001 Marburg, Germany.

Key Words 癌, D-ダイマー, 静脈血栓塞栓症

はじめに

100年以上前, Trousseau (トルソー) は胃癌における止血異常を初めて報告した。彼の研究は何十年も後に認められることとなり, 腫瘍による血液凝固の刺激は今でも一般に「トルソー症候群」と呼ばれている。

血液凝固と腫瘍ホメオスタシスの間に重要な関係が存在するという概念は, 臨床的, 組織学的及び薬理的という3種類のエビデンスによって支持されている。

臨床的及び検査的エビデンスは, ある種の癌患者が血栓塞栓性疾患及び/または播種性血管内凝固症候群(DIC)を発症する, というよく知られた現象に基づいたものである。組織学的エビデンスは, 腫瘍からのびる血管に血小板及びフィブリン血栓が生じるといふ所見から得られている。最後に, 動物の腫瘍モデル及び人の癌における抗凝固剤及び/または抗血小板剤による薬理的介入の肯定的な結果も, 癌に付随する「凝固亢進」状態が宿主にとって不利となる, という主張を裏付けている。今日では, 例えばレセプター, 表面マトリクス及びサイトカインといった腫瘍産物によって, 血液凝固の局所的あるいは全身的な活性化が生じ得ることが広く受け入れられている。この活性化は腫瘍の拡大に有利となる一方, 血液凝固反応の阻害は一般に宿主に有利となり, 腫瘍の転移を妨げる。

腫瘍と血栓塞栓性疾患

腫瘍患者では血栓塞栓性疾患の発生率が高くなることから, この種の患者は凝固系について多面的に検査されるようになってきた。癌患者では, ルーチンの血液凝固検査での異常が実に92%以上という高率で報告されている¹⁾。また, ある種の腫瘍と血栓塞栓性疾患のリスクとの間には明らかな相関関係が存在する²⁾。例えば, 気管支, 膵臓, 胃, 大腸の癌における血栓症の相対リスクは他の悪性疾患に比べて高くなっている。

癌患者における凝固の活性化は罹患率と死亡率に有意に寄与し, 成長を続ける腫瘍に対する宿主反応においておそらく必須の役割を果たすと考えられる³⁾。したがって癌患者では, 特に化学療法中やアジュバント免疫療法中あるいは術後に静脈血栓塞栓症(Venous Thromboembolism: VTE)を引き起こすリスクが高い。多くの症例では, VTEが癌の最初の徴候とさえなっている。Monrealによると, 血栓塞栓を起こしてから6~12ヶ月の間に原因不明のVTEを起こした患者では, 悪性腫瘍が新たに診断される率が有意に高くなる。いくつかの研究により, 特発性VTEにおける潜在的な癌の頻度は20%以上であり, 最大38%にも上ることが示されている⁴⁾。

癌患者における 血栓塞栓状態の病態生理

悪性疾患における凝固亢進状態は、腫瘍細胞及びその産物と宿主細胞との間の複雑な相互作用によるものである。腫瘍細胞は、凝固カスケードを直接活性化して血栓症を引き起こしたり、あるいは血管内皮細胞、血小板、単球及びマクロファージの凝固促進性を誘発したり、抗凝固性を阻害したりすることが考えられる⁵⁾。癌における凝固の活性化は、少なくとも部分的には循環血中の単球による組織因子の発現に関係しているようであり、これはTNF α やIL-1 β 等の腫瘍関連サイトカインによって誘発され得る。しかし、癌における凝固系の活性化は多因子性の作用である。これには、組織因子の過剰発現を引き起こす組織の損傷や炎症反応等の多様な非特異的メカニズムが含まれる⁶⁾。組織因子 (Tissue Factor : TF, トロンボプラスチン) は多くの正常体内組織に認められる膜タンパク質であり、それ自身にプロテアーゼ機能はないが、第 Ⅲ 因子の能力を大きく高め、第 Ⅲ 因子による外因系の血液凝固を開始させる。TF の発現亢進は、胃⁷⁾、卵巣⁸⁾及び腎臓⁵⁾の腫瘍のような多くの固形癌で報告されている。さらに、多様な腫瘍細胞が凝固促進活性を持つ原形質膜小胞を放出し、これが主としてTFのように振る舞う。この小胞は、プロトロンビナーゼ複合体が産生される面としても働くと考えられる。



図1．フィブリン塊と赤血球
(写真はドイツのeye of science提供)

癌患者の生存期間延長

最近の研究により、悪性疾患の患者へのヘパリン (Unfractionated Heparin : UFH, 未分画ヘパリン) または低分子ヘパリン (Low Molecular Weight Heparin : LMWH) の投与が患者の生存期間を延長させ得ることが示唆されている⁹⁾。UFHを投与した結腸直腸癌患者では、生存に対する有意な効果が示された。Lebeauらは、小細胞肺癌患者にUFHを皮下投与すると、対照患者群に比べて化学療法に対する完全反応率が上昇し、生存期間中央値が長くなることを観察した¹⁰⁾。LMWHも悪性疾患の患者の生存期間を延長させ得るようである¹¹⁾。直接的抗癌剤としてのLMWHの評価はまだ進行中である。

診断的側面

1．癌患者における止血活性化の分子マーカー

一般に、プロトロンビン時間 (PT) や活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) 等のルーチン凝固検査は、癌患者における凝固亢進を証明するのには役立たない。凝固時間の短縮を示す患者もいれば、中等度の延長を示す患者もいる。凝固亢進の状態は、凝固系の高感度分子マーカーによって最もよく明らかにされる。

Duncanらは、この種の検査に「凝固及び止血の活性化マーカー」(Markers of Coagulation and Haemostasis Activation : MOCHA) という用語を使用している。彼らはまた、血栓形成傾向の患者でMOCHAが特に高濃度であれば未診断の悪性疾患が疑われることを示唆した¹²⁾。

2．腫瘍患者におけるD-ダイマー、F1 + 2及びTAT上昇の例

プロトロンビンフラグメント1 + 2 (F1 + 2) とトロンビン-アンチトロンビン複合体 (TAT) が癌患者において研究されており、概ね同様の結果が得られている。

TATとD-ダイマーの高値は、肺癌における予後不良と関係していると思われた¹³⁾。限局型と進展型の患者を比較した場合、TATとD-ダイマーの間には有

意差が認められた。また、以後の腫瘍治療により完全または少なくとも部分寛解に至った患者では、治療に反応しなかった患者よりもベースライン値が有意に低かった。肺癌におけるTATの高値は、明らかに予後不良の徴候である。さらに、その後の研究では、D-ダイマーが肺癌患者の予後に対する独立予測因子であることが明らかになった^{14, 15)}。

同様の結果が、乳癌患者と腎臓癌患者でも観察されている。血漿D-ダイマー濃度は、手術可能な乳癌患者における臨床病期及び腋窩リンパ節の状態と相関した。血漿D-ダイマー濃度の上昇は、腫瘍のリンパ血管系への浸潤を示すマーカーであり、血漿D-ダイマーによって測定される検出可能なフィブリン分解物が、手術可能な乳癌¹⁶⁾及び腎細胞癌¹⁷⁾におけるリンパ血管系浸潤と早期腫瘍転移に対する臨床的に重要なマーカーであることを示唆するものであった。

Geenenらは、転移のある前立腺癌患者では良性過形成や局所的な悪性疾患の患者に比べてD-ダイマー値が有意に高いことを見出した¹⁸⁾。

D-ダイマー濃度が結腸直腸癌の病期と相関するよう¹⁹⁾、フィブリン分解物であるD-ダイマーの血漿濃度は、おそらく腫瘍量の評価においても非常に有用である。大矢らによると、D-ダイマーは結腸直腸癌の術前評価に有用と考えられる²⁰⁾。

卵巣癌患者における血漿D-ダイマー濃度の測定では、D-ダイマーが臨床経過と相関することが明らかになった²¹⁾。卵巣悪性疾患患者を対象にした研究では、D-ダイマーとフィブリノゲンの濃度はFIGO病期(国際産科婦人科連合(FIGO)による婦人科領域におけるがん病期分類)と有意に相関するが、アンチトロンビン、プロテインC及びPAI(プラスミノゲンアクチベーターインヒビター)とは相関しないことが認められた。これらは全体的な生存期間短縮の有意なリスクファクターであった²²⁾。

婦人科腫瘍に関する別の研究において、van Werschは、転移性疾患群と非転移性腫瘍群ではF1+2, TAT及びD-ダイマーの値が異なることを観察した。非転移性悪性腫瘍群では、F1+2のみが良性腫瘍群に比べ有意に高かった。このことから、これらのパラメータは婦人科腫瘍での高リスクを示すと考えられる²³⁾。非常に興味深いことに、このグループは、転移性婦人科腫瘍では第Ⅲ因子濃度が非転移性悪性腫瘍群や良性腫瘍群よりも有意に低いことを見出した。臨床的見地から、この状況では第Ⅲ因子活性測定が婦人科腫瘍患者における転移の診断におそらく有用と思われる²⁴⁾。これらの例の要点を表1にまとめた。

表1 多様な癌における凝固マーカー異常

腫瘍名	病期診断または予後診断に利用される上昇マーカー	参考文献
乳癌	D-ダイマー	Blackwell 2000
前立腺癌	D-ダイマー	Genen 1997
卵巣癌	D-ダイマー	Gaducci 1995
	フィブリノゲン	von Tempelhoff 1997
婦人科腫瘍	組織因子	Mussoni 1986
	F1+2, TAT, D-ダイマー	van Wersch 1995
腎臓癌	第XIII因子(低下)	van Wersch 1994
	組織因子, D-ダイマー	Petri 1997, Petri 1998
胃癌	組織因子	Sakuragawa 1997
結腸直腸癌	D-ダイマー	Edward 1993, Oya 1998
肺癌	TAT, D-ダイマー	Seitz 1993, Bucheri 1997, Taguchi 1997

凝固マーカーは癌患者の生存期間を予測する

最近20年間の多様な臨床研究により、癌におけるリスク評価に対する特異的凝固マーカーの有用性について、有意義な例が得られている。しかしごく最近、Beerらは、凝固マーカーが癌患者の生存期間の予測さえも可能にすることを明白なエビデンスで示した初めての論文を発表した。この研究では、スイス、ベルン大学病院の1995年1月から1996年11月までの外来癌患者（n = 268）を対象とし、最大3年間追跡調査した。268人の患者のうち99人が観察期間中に死亡した。活動性疾患の患者では、寛解が認められた患者に比べてマーカー濃度が有意に高く、1.5～5倍であった（表2）。この著者らは、凝固マーカー、特にTAT、FM及びD-ダイマーを1回測定するだけで、腫瘍の最初の診断から1～3年間にわたる癌患者の生存を確実に予測できると結論づけている。

これらの知見を全て考え合わせると、腫瘍患者における凝固異常の検査が、予後診断と個別のリスクの層別化にとって重要な付加的情報を提供できることは、ほとんど疑いがない。おそらく、このような診断上の努力が、原発性腫瘍摘出後の経過観察期間における治療の最適化に役立ち、ひいては患者ケアと腫瘍患者のクオリティ・オブ・ライフの向上に役立っていくであろう。

要旨及び結論

- ・癌患者では、凝固カスケードがいくつかのメカニズムにより活性化されている。

- ・凝固マーカーは腫瘍の悪性度を評価するための有用なツールとなり得る。
- ・腫瘍は、特発性VTE発症後あるいは凝固マーカーの上昇により偶然に発見されることが、しばしばある。
- ・D-ダイマー、F1+2、TAT及びFM等の凝固マーカーは、リスクの層別化と適切な治療法の選択に適したツールになり得ることから、腫瘍学における利用において診断的な可能性を持っている。

Sysmex社とそのグローバル・パートナーであるDade Behring社は、臨床ルーチン及び腫瘍学研究において使用できる様々な検査を提供している。両社は、この臨床医学の学際的分野を、これらの凝固マーカー検査の提供によってサポートしている。

参考文献

- 1) Sun NC, et al.: Hemostatic abnormalities in malignancy, a prospective study in one hundred eight patients. Part 1 Coagulation studies. *Am J Clin Pathol*, 71: 10～16, 1979.
- 2) Kemkes-Matthes B: Thrombophilie bei malignen Erkrankungen. *Haemostaseologie*, 17: 23～29, 1997.
- 3) Rickles FR, et al.: Venous thromboembolism in malignancy and malignancy in venous thromboembolism. *Haemostasis*, 28 (suppl.3): 43～49, 1998.
- 4) Monreal M, et al.: Venous thromboembolism as first manifestation of cancer. *Sem Thromb Hemost*, 25(2): 131～136, 1999.
- 5) Petri E, et al.: Induction of angiogenesis in renal cell carcinoma? Investigation of regulatory cytokines and control

表2 活動性腫瘍疾患及び寛解における凝固マーカー濃度 (Beerら, 2002²⁵⁾ より引用)

	活動性疾患患者 (n = 196)	寛解患者 (n = 71)	P (ウィルコクソン順位和検定)	健常対照 (n = 20)
TAT [ug/L]	3.3 ± 4.3	1.6 ± 2.4	< 0.0001	1.59 ± 0.55
F1+2 [nmol/L]	1.40 ± 1.02	0.97 ± 0.45	< 0.0006	0.77 ± 0.21
D-dimer [ug/L]	199 ± 615	40 ± 81	< 0.0001	21.1 ± 15.6
FM [ug/mL]	26.6 ± 83.6	4.9 ± 8.9	< 0.0001	1.58 ± 1.03

- mechanisms in vivo and in vitro. *J Urology*, **157** : (Suppl. 4) 1478 A, 1997.
- 6) Francis JL, et al.: Haemostasis and malignancy. *Sem Thromb Hemost*, **24**(2) : 93 ~ 109, 1998.
 - 7) Sakuragawa N, et al.: The extract from the tissue of gastric cancer as procoagulant in disseminated intravascular coagulation syndrome. *Thromb Res*, **10** : 457 ~ 463, 1977.
 - 8) Mussoni L, et al.: Procoagulant and fibrinolytic activity of human ovarian carcinoma cells in culture. *Eur J Cancer Clin Oncol*, **22** : 373 ~ 380, 1986.
 - 9) Zacharski LR, et al.: heparin and cancer. *Thromb Haemost*, **80** : 10 ~ 23, 1998.
 - 10) Lebeau B, et al.: Subcutaneous heparin treatment increases survival in small cell lung cancer. *Cancer*, **74** : 38 ~ 45, 1994.
 - 11) Kakkar AK, et al.: Antithrombotic therapy in cancer. *BMJ*, **318** : 1571 ~ 1572, 1999.
 - 12) Duncan A, et al.: Markers of coagulation and haemostasis activation (MOCHA) as indicators of unsuspected malignancy. *Thromb Haemost*, suppl.123 (abstract), 1997.
 - 13) Seitz R, et al.: Activation of coagulation and fibrinolysis in patients with lung cancer: relation to tumour stage and prognosis. *Blood Coag Fibrinolysis*, **4** : 249 ~ 254, 1993.
 - 14) Buccheri G, et al.: Haemostatic abnormalities in lung cancer: Prognostic implications. *Eur J Cancer*, **33** : 50 ~ 55, 1997.
 - 15) Taguchi O, et al.: Prognostic significance of plasma D-dimer levels in patients with lung cancer. *Thorax*, **52** : 562 ~ 565, 1997.
 - 16) Blackwell K, et al.: Plasma D-dimer levels in operable breast cancer patients correlate with clinical stage and axillary lymph node status. *J Clin Oncol*, **18**(3) : 600 ~ 608, 2000.
 - 17) Petri E, et al.: Thrombospondin (TSP) as a potential adhesion factor in tumor metastasis. *Mol Biol Cell*, **9** : 87A, 1998.
 - 18) Geenen RWF, et al.: Coagulation and fibrinolysis activation markers in prostatic carcinoma patients. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, **35** : 69 ~ 72, 1997.
 - 19) Edwards CM, et al.: D-dimer a useful marker of disease stage in colorectal cancer surgery. *Br J Surgery*, **69** : 101 ~ 103, 1993.
 - 20) Oya M, et al.: Plasma D-Dimer Level in Patients with Colorectal Cancer: Its role as a tumor marker. *Surg Today*, **28** : 373 ~ 378, 1998.
 - 21) Gadducci A, et al.: The measurement of Plasma D-dimer levels in the follow-up of patients with ovarian cancer. *Anticancer Res*, **15** : 2683 ~ 2686, 1995.
 - 22) von Tempelhoff GF, et al.: Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost*, **77** : 456 ~ 461, 1997.
 - 23) van Wersch JWJ, et al.: Haemostasis activation markers in plasma of patients with benign and malign gynaecological tumors: a pilot study. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, **33** : 225 ~ 229, 1995.
 - 24) van Wersch JWJ, et al.: Coagulation Factor XIII in plasma of patients with benign and malign gynaecological tumors. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, **32** : 681 ~ 684, 1994.
 - 25) Beer JH, et al: Coagulation markers predict survival in cancer patients. *Thromb Haemost*, **88** : 745 ~ 749, 2002.

Coagulation Abnormalities and Oncology

Eckhardt PETRI

Clinical & Scientific Affairs, Dade Behring Marburg GmbH,
P.O. Box 1149, 35001 Marburg, Germany.

Key Words Cancer, D-dimer, Venous Thromboembolism