

氏名	櫻井 学
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博乙第 2851 号
学位授与年月	平成 29年 12月 31日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	上皮性卵巣癌患者の静脈血栓塞栓症の発生原因と過凝固状態に着目した新たな予後因子の解明
主査	筑波大学教授 博士（医学） 原 尚人
副査	筑波大学准教授 博士（医学） 坂下 信悟
副査	筑波大学講師 博士（医学） 榎本 剛史
副査	筑波大学講師 博士（医学） 徳永 千穂

論文の内容の要旨

櫻井学氏の博士学位論文は、上皮性卵巣癌患者において、癌に対する治療開始前の静脈血栓塞栓症の発生原因の解明と、過凝固状態に着目して新たな予後因子の探索を行ったものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）

著者は、まず婦人科悪性腫瘍の治療開始前のスクリーニングで卵巣がんの 25.0%、子宮体がんの 9.9%、子宮頸がんの 4.8%に、主に不顕性の静脈血栓塞栓症(VTE)が発生していることを明らかにしている。

著者のグループは、先行研究で、卵巣がん組織での Tissue factor (TF)発現を調べ、特に明細胞癌で治療開始前 VTE の発生に関連することを報告しているが、対象が 32 名と少数であったことや、術前化学療法(NAC)が施行された患者が含まれていたことなどをふまえ、上皮性卵巣癌(EOC)における TF 発現と VTE 発症の関連性について対象を拡大して追試することを「研究 1」としている。

また、VTE のスクリーニングに用いている血清 D-dimer(DD) は、高値の場合、他癌腫では予後不良因子であることが示唆されている。しかし、婦人科悪性腫瘍で DD 値と予後の関係を明示した報告がないことから、DD 値と EOC 患者の予後との関連を後方視的に調べることで、EOC 患者の VTE の発生原因の解明と過凝固状態に着目した新たな予後因子の探索を行うことを「研究 2」としている。

(対象と方法)

対象は、2004年11月から2010年12月までに当院で初回治療を行い、病理学的にEOCと診断された患者は191名である。このうち研究1では、包括同意が得られていなかった10名と術前化学療法を行った53名を除く128名、研究2では予後良好なI期57名を除く134名を対象としている。

研究1では、治療開始前に全例に下肢静脈超音波検査を行いVTEのスクリーニングを行うとともに、手術検体で免疫染色を行いTFの発現強度を4段階にわけて判定している。VTE発生の因子は単変量解析で $P<0.05$ となる項目を抽出したあと、多変量解析を行っている。

研究2では、治療開始前のDD値、その他の因子と生存期間を調べ、Kaplan-Meier法とlog-rank検定による解析と多変量解析を行っている。

(結果)

研究1での進行期(FIGO 2014による)はI期55人、II期22人、III期37人、IV期14人、組織型は漿液性癌42人、明細胞癌53人、類内膜癌15人、粘液性癌12人、未分化癌6人である。明細胞癌患者での治療開始前VTE発生頻度は34%で非明細胞癌患者の17%より有意に高率であること($P=0.03$)、TFの発現強度が強くなるにつれて、明細胞癌が占める割合とVTE発生率が有意に高くなること($P<0.001$ 、 $P=0.014$)を明らかにしている。さらに、多変量解析でも、TF発現強度($P=0.007$)および $DD \geq 2.0 \mu\text{g/mL}$ ($P<0.0001$)がVTE発生の独立した有意なリスク因子であるとしている。

研究2での進行期(FIGO 2014による)はII期24人、III期76人、IV期34人、組織型は漿液性癌94人、明細胞癌24人、類内膜癌7人、粘液性癌5人、未分化癌4人である。単変量解析で、DD高値($\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$)がVTEの有無に関わらず予後不良因子であること(72.2% vs 52.6%, $P=0.039$)と、多変量解析でも独立した予後不良因子であることを明らかにしている($P=0.041$)。

(考察)

DDは、フィブリン形成を経た後の分解産物で血栓が形成された結果に過ぎないものの、TFは、外因系凝固を経て血栓が形成される過程の早い段階に関わるため、卵巣癌がTFを産生することが、治療開始前VTE発症の本質的なリスク因子であると著者は考察している。先行論文ではNACが施行された患者が約半数含まれており、組織が抗がん剤の影響を受け、TFの染色程度にバイアスがかかっていた可能性が否定できない。本研究では、NACを受けた患者を除いたことでそのバイアスが除かれているため、治療開始前のTF発現とVTE発生の関連性の評価という点ではより信頼性の高い研究であると思われる。

また、DD高値が予後不良因子である理由に、VTE発生が関連している可能性も考えられるが、DD高値群でのVTE有無別の予後に差がないことから、DD高値はVTEの存在に関係なく予後不良因子であると考察している。

(結論)

著者は、本論文で、卵巣癌での TF 発現が治療開始前 VTE 発生に関連し、TF 発現が明細胞癌で有意に高いこと、治療開始前 DD 高値が、既に報告されている他癌腫と同様に、卵巣癌患者でも独立した有意な予後不良因子である、と結論づけている。

審査の結果の要旨

(批評)

本研究の研究 1 では、著者は先行論文の limitation を補う新たな解析を行って考察を深めており、研究 2 では、過凝固状態の指標である DD と病勢との関連を明らかにしている。

卵巣癌では VTE 発生が多いという著者の臨床経験を元に、卵巣癌の過凝固状態に注目し、組織学的および臨床的な側面の 2 方向からアプローチをしている点が評価できる。展望として TF 活性の研究や抗凝固療法のドラッグリポジショニングの可能性について挙げており、今後の研究にも期待がもてる。

平成 29 年 10 月 11 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、学力の確認を行った。その結果、審査委員全員が合格と判断した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。