

癌関連静脈血栓塞栓症の病理と病態

[1] 組織

代表者：山下 篤

(宮崎大学医学部病理学講座)

対応者：堀内 久徳

(東北大学加齢医学研究所)

分担者：

魏 峻光 (宮崎大学医学部病理学講座)

浅田祐士郎 (宮崎大学医学部病理学講座)

研究費：物件費 15 万円

[2] 研究経過

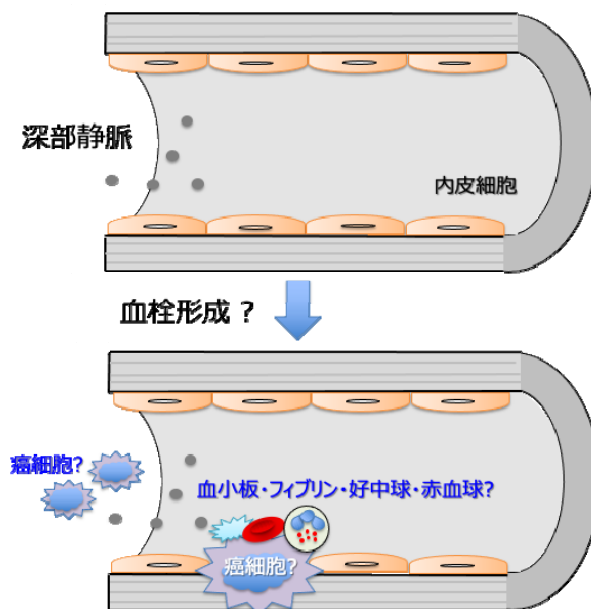
悪性腫瘍を有する症例 (担癌症例) においては、血栓傾向になることが知られており、癌関連血栓症として概念化されている。担癌症例の 4-20% に静脈血栓塞栓症が発症するとされ、発症 1 年後の生存率は 50% と極めて不良である。発症予防には抗血栓治療が重要となるが、標準的な抗血栓治療は治療効果に乏しく、治療による出血リスクが大きな課題となっている。この様に癌関連血栓症の研究・開発は、近年ますますその重要性を増している。

癌関連血栓症の発症機序に関して、癌細胞における血栓性因子の発現、癌組織由来のサイトカイン、微小小胞、好中球細胞外トラップなど、様々な因子の関与が推定されている。しかし、担癌症例の静脈血栓や塞栓の病理学的特徴に関する報告はない (図)。これまでの研究で、静脈血栓塞栓症の組成、静脈血栓の経過時間に伴う組成変化、新鮮血栓の検出に有用な非侵襲的な画像診断技術のなどを報告してきた。また卵巣癌を用いた検討で組織因子や血小板活性化作用を持つポドプラニンの発現の程度が組織型により異なること、浸潤リンパ球数が血栓症発症に関連することを報告してきた。

本共同研究では、癌関連静脈血栓や肺血栓塞栓の病理を明らかにすることを目的として研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。

静脈血栓塞栓症の病理学的解析：担癌解剖症例 (114 例) と非担癌解剖症例 (66 例) の静脈血栓と肺



血栓塞栓の病理所見 (血栓の細胞成分、器質化反応の程度、好中球細胞外トラップの有無) を比較する。癌の原発巣、癌組織型、進行度、深部静脈、肺動脈への浸潤、血栓中の癌細胞の有無を検討し、癌における血栓性因子 (組織因子、ポドプラニン) の発現を検討した。

なお、本共同研究を行うにあたり、電話、スカイプ等により 2 ヶ月に一度、計 6 回の研究会議を継続した。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。
まず第 1 に、臨床病理学的特徴を記す。

癌関連静脈血栓塞栓の解剖症例 (114 例) と非癌関連静脈血栓塞栓症 (66 例) の年齢 (癌関連、中央値 66 歳、非癌関連、中央値 66 歳)、性別 (癌関連、男性 54%、非癌関連、男性 64%)、臨床診断された肺塞栓症 (癌関連、5%、非癌関連、8%) に有意差を認めなかった。深部静脈血栓は腸骨大腿動脈 (52%)、下大静脈 (34%)、頸部静脈 (19%)、鎖骨下静脈 (17%) の頻度で、癌関連と非癌関連深部静脈血栓の部位もおおよそ同様の傾向であった。

悪性腫瘍の原発臓器は肺 (19%)、胃 (11%)、造

血器 (11%)、膵臓 (10%)、大腸 (6%)、食道 (5%)、胆道 (5%)、その他で、4%は多重癌であった。悪性腫瘍の組織型は、腺癌 (47%)、悪性リンパ腫 (11%)、神経内分泌癌 (11%)、扁平上皮癌 (10%) とその他であった。

第2に組織学的特徴を記す。

癌関連静脈血栓塞栓症で病理標本を評価できた109標本のうち29標本 (27%) において、血栓内に癌細胞を認めた。深部静脈血栓では28%、肺血栓塞栓では26%であった。血栓内での癌細胞の存在様式は2つあり、①静脈や肺動脈周囲から内腔への直接浸潤、②血栓内での小集塊であった。直接浸潤は深部静脈血栓の71%、肺血栓塞栓の33%で、小集塊は深部静脈血栓の29%、肺血栓塞栓の67%に認めた。上皮細胞の指標であるサイトケラチンの免疫組織化学で、サイトケラチン陽性面積中央値は13%であった。

第3に血栓に存在する上皮性腫瘍における組織因子とポドプラニンの発現を記す。

組織因子やポドプラニンは検討した76%、44%に発現を認め、32%はいずれも発現していた。癌細胞の周囲にはフィブリンや血小板が凝集していた。腫瘍の組織型では、組織因子はいずれでも50%以上に発現を認めたが、ポドプラニンは組織型による差異が大きく、全ての扁平上皮癌で発現するものの、その他は50%未満であった。

第4に血栓組成の特徴を記す。

癌関連深部静脈血栓の病理標本での血栓面積 (中央値 15 mm²) は、非癌症例 (中央値 6 mm², p<0.001) と比して大きかった。一方、好中球浸潤の程度は癌関連深部静脈血栓で軽度であった。深部静脈血栓は様々な程度で内皮化、筋線維芽細胞の増殖、ヘモジデリン沈着などの器質化所見を呈しており、その程度は癌関連血栓で進行していた。

免疫組織化学で、血栓は様々な程度に赤血球、血小板、フィブリンを含んでいたが、2群間に陽性面積率の差を認め無かった。好中球細胞外トラップの指標の一つである、シトルリン化ヒストン H3 の発現は、血栓形成後の初期反応である細胞溶解性変化の部分で高発現していたが、これも2群間の差を認めなかった。

これらの結果より、①癌細胞が血栓性因子の発現を介して血栓形成に関与することが示唆された。②特に血管浸潤では血栓形成の直接的要因となりうることを示唆された。③静脈血栓塞栓の基本的組成は、癌関連、非癌関連に関わらず普遍的なものと考えられたが、癌関連では器質化反応に影響を与える可能性が示唆された。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究により、学外研究者との交流が飛躍的に活性化した。本共同研究で明らかにしようとしている研究成果は、癌関連静脈血栓塞栓症の予防や治療法の開発に結びつくと考えられ、今後の発展が期待される。

[4] 成果資料

1. 魏 峻洸、浅田祐士郎. Histopathological analysis of thrombotic factor expression in cancer tissue. (シンポジウム). 第43回日本血栓止血学会学術集会.