［課程－２］

審査の結果の要旨

氏名　石垣　和祥

本研究は、切除不能膵癌・胆道癌に合併する血栓症の頻度、危険因子、また予後への影響を明らかにすることを目的としており、下記の結果を得ている。

1. 切除不能膵癌 475 例中、血栓症を 57 例 (12%)に認めた。血栓症の詳細は、静脈血栓症が 45 例 (79%)、動脈血栓症が 12 例 (21%)であった。静脈血栓症の内訳は DVT/PE が 25 例、IVC 血栓症が 1 例、PVT が 19 例であった。動脈血栓症の内訳は脳梗塞が 9 例、心筋梗塞が 2 例、その他の動脈血栓症が 1 例であった。TTE 中央値は 169 (95% CI: 75-203)日であり、その範囲は膵癌確定診断の 20 日前から 1016 日後までであったが、約 6 割の症例で確定診断から 200 日以内に血栓症を合併していた。

2. 血栓症を合併した 57 例のうち、29 例は血栓症が原因で一時的に化学療法を中断した。29 例中 11 例 (38%)は中断期間を経て、化学療法を再開することができたが (化学療法再開までの期間の中央値は 14 日)、29 例中 18 例は化学療法を再開することができなかった。

3. 血栓症診断からの生存期間中央値は 65 (95% CI: 45-110)日であった。血栓症診断からの生存期間中央値は有症状例で 43 日、無症状例で 110 日と有症状例で短い傾向があった (P = 0.23)。血栓症診断からの生存期間中央値は動脈血栓症で 41 日、静脈血栓症で 99 日と動脈血栓症で短い傾向があった (P = 0.06)。

4. 血栓症の危険因子は、単変量解析では肝転移が SHR 2.13 (95% CI: 1.25-3.63、P = 0.01)と有意な因子となった。その他、喫煙歴 (SHR 0.61、95% CI: 0.36-1.03、P = 0.07)、腹膜播種 (SHR 1.71、95% CI: 0.90-3.27、P = 0.10)と P 値が 0.10 以下の因子も含めて多変量解析を行ったところ、肝転移のみが SHR 2.15 (95% CI: 1.26-3.69、P = 0.01)と有意な因子として描出された。

5. 血栓症の予後への影響について、単変量解析では血栓症は HR 4.72 (95% CI: 3.43-6.51、P <0.01)と化学療法中の切除不能膵癌における有意な予後不良因子となった。単変量解析で有意な因子として描出された CA19-9 554 U/ml 以上、PS 1 以上、肝転移、リンパ節転移、腹膜播種、他臓器癌の合併に加えて、時間依存性の変数である血栓症

を含めて多変量解析を行ったところ、血栓症は HR 3.31 (95% CI: 2.35-4.66、P <0.01)と有意な予後不良因子となった。

6. 切除不能胆道癌 174 例中、血栓症を 21 例 (12%)に認めた。血栓症の詳細は、静脈血栓症が 20 例 (95%)、動脈血栓症が 1 例 (5%)であった。静脈血栓症の内訳は DVT/PE が 11 例、IVC 血栓症が 2 例、PVT が 4 例、その他の静脈血栓症が 3 例であった。動脈血栓症の内訳は脳梗塞が 1 例であった。

7. 血栓症を合併した 21 例のうち、10 例は血栓症が原因で一時的に化学療法を中断した。10 例中 6 例 (60%)は中断期間を経て、化学療法を再開することができたが (化学療法再開までの期間の中央値は 17 日)、10 例中 4 例は化学療法を再開することができなかった。

8. 血栓症の危険因子は、単変量解析では女性が SHR 4.34 (95% CI: 1.71-11.0、P <0.01)と有意な因子となった。その他、胆嚢癌 (SHR 2.12、95% CI: 0.91-4.93、P = 0.08)、切除不能膵癌における血栓症の有意な危険因子であった肝転移 (SHR 1.71、95% CI: 0.70-4.13、P = 0.24)も含めて多変量解析を行ったところ、女性のみが SHR 4.10 (95% CI: 1.58-10.7、P <0.01)と有意な因子として描出された。

9. 血栓症の予後への影響について、単変量解析では血栓症は HR 2.16 (95% CI: 1.28-3.64、P <0.01)と化学療法中の切除不能胆道癌における有意な予後不良因子となった。単変量解析で有意な因子として描出された 70 歳以上、CA19-9 300 U/ml 以上、胆嚢癌、肝転移に加えて、時間依存性の変数である血栓症を含めて多変量解析を行ったところ、血栓症は HR 1.98 (95% CI: 1.17-3.36、P = 0.01)と有意な予後不良因子となった。

以上、本論文は本邦においても切除不能膵癌・胆道癌に合併する血栓症の頻度が高く、また血栓症の合併は有意な予後不良因子となることを示した。本研究はこれまで知られていなかった切除不能膵癌・胆道癌における血栓症の臨床的意義を明らかにし、今後の膵癌・胆道癌患者の血栓症対策に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。