

## 論文の内容の要旨

論文題目 胆膵癌における血栓症の臨床的意義と危険因子の検討

氏名 石垣 和祥

血栓症は胆癌患者に合併する腫瘍随伴症候群の一つであり、癌死に次いで多い死因とされている。一般的に血栓症の危険因子として、血流停滞・血液凝固能亢進・血管内皮障害などが挙げられるが、化学療法中の胆癌患者は複数の血栓症の危険因子を有するため、血栓症の高リスク群とされている。血栓症は直接の死因になるような強い症状を伴うことがある一方、無症候性のものも多い。無症候性の血栓症の診断は難しく、現在報告されている以上に胆癌患者に合併する血栓症は多い可能性がある。固形癌の中で膵癌は最も血栓症の頻度が高いとされており、その頻度は 11-26%と報告されている。一般的にアジアでは血栓症の頻度が低いとされているが、本邦を含めアジアにおける膵癌に合併する血栓症の報告は少なく、また化学療法症例に限定した報告はない。胆道癌に関しては、欧米では罹患率自体が低く、比較的頻度の高いアジアでも胆道癌に合併する血栓症の報告は韓国からの一報のみであり、胆道癌における血栓症の合併頻度は 15%と報告されている。

本研究の目的は、本邦における胆膵癌患者の血栓症の頻度を明らかにすると共に、その危険因子を同定することである。また、血栓症の予後への影響を評価することも目的とした。本研究は単施設後ろ向き研究であり、対象は研究①1999年8月から2015年7月にかけて化学療法を行った切除不能膵癌 475 例、研究②2008年4月から2017年3月にかけて診断された切除不能胆道癌（乳頭部癌・遠位胆管癌・肝門部領域胆管癌・広範囲胆管癌・胆嚢癌・肝内胆管癌）174 例とした。癌の診断時・治療評価時・治療後経過観察で施行した CT および臨床的に血栓症を疑い施行した CT 画像を後ろ向きに評価し直し、血栓症の有無を調べた。血栓症は、動脈血栓症と静脈血栓症に分け、動脈血栓症には心筋梗塞・脳梗塞・その他の動脈血栓症、静脈血栓症には、深部静脈血栓症（deep vein thrombosis: DVT）/肺塞栓症（pulmonary embolism: PE）・門脈血栓症（portal vein thrombosis: PVT）・下大静脈（inferior vena cava: IVC）血栓症などを含めた。主な検討項目は血栓症発症までの期間（time to thromboembolism: TTE）、血栓症発症後の予後、血栓症の有無での背景因子の違い、血栓症の治療内容、血栓症の危険因子の検討、血栓症の予後への影響とした。血栓症の危険因子は死亡を競合リスクとした Fine-Gray 比例ハザード回帰を用いて Subdistribution hazards ratio (SHR) を求め、単変量・多変量解析を行った。血栓症の予後への影響は血栓症を時間依存性の変数とした Cox 比例ハザード回帰を用いた単変量解析・多変量解析を行った。

研究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。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。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。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。

研究②: 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。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。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。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。

本研究は、切除不能胆膵癌に合併する血栓症について本邦で初めて報告したものである。本研究での血栓症の合併頻度は切除不能膵癌で 12%、切除不能胆道癌で 12% と欧米で報告されている頻度 (11-26%) よりも低かった。血栓症の頻度が欧米と比較して低いとは言え、

他癌腫 (1.4-6.6%)と比較すると本邦における切除不能胆膵癌に合併する血栓症の頻度はやはり高いと思われた。血栓症の危険因子については、膵癌では肝転移のみが、胆道癌では女性のみが有意な因子となった。Khoranaらは組織因子が膵癌における血栓症のトリガーだと報告している。組織因子の発現の高い膵癌は静脈血栓症の合併が多いという報告があり、また組織因子は凝固因子の 1 つとして血栓症の発症に関わる以外にも腫瘍の転移進展に関係するとも報告されている。本研究では肝転移が切除不能膵癌における血栓症の有意な危険因子となったが、これは肝転移を来すような膵癌が腫瘍内の組織因子の発現が高く、そのため血栓症の発症に繋がったと推測される。また胆道癌の中で胆囊癌は特に女性に多いとされており、その発生に女性ホルモンであるエストロゲンが関係しているとする報告がある。エストロゲンは血栓症の危険因子の一つであり、今回女性が切除不能胆道癌における血栓症の有意な危険因子となったことは、女性の胆道癌患者においてエストロゲンの分泌量が多かった可能性を考えている。

本研究では、血栓症の発症時期を考慮した多変量解析の結果、切除不能膵癌・胆道癌ともに血栓症は有意な予後不良因子となった。その原因としては血栓症の合併が治療経過に及ぼす悪影響があると考えられ、血栓症合併により化学療法を一時的に中断した症例のうち、膵癌では 38%、胆道癌では 60%しか化学療法を再開できなかった。

また、膵癌と胆道癌では血栓症の内訳が異なっており、膵癌では脳梗塞が 9 例 (16%)、胆道癌では 1 例 (5%)とADL低下による化学療法中止や死亡に直結する脳梗塞の合併が膵癌で多かった。脳梗塞の合併頻度が低い胆道癌においても血栓症が有意な予後不良因子となったことは、脳梗塞以外の血栓症の予後に与える悪影響もやはり無視できないと考えられた。

本研究の結果、本邦においても胆膵癌に合併する血栓症の頻度は高いことが示された。膵癌・胆道癌ともに血栓症は有意な予後不良因子となっており、今後は血栓症の高リスク群を中心に、血栓症の予防、また早期発見・早期治療への取り組みを進めていく必要がある。