

悪性腫瘍と凝固線溶マーカー

山田真也¹, 朝倉英策^{2*}

Malignancy and coagulation/fibrinolytic markers

Shinya YAMADA, Hidesaku ASAKURA

要約：悪性腫瘍には、静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism: VTE）や播種性血管内凝固などの血栓性病態（凝固線溶異常）の合併が多いことが知られている。また、悪性腫瘍に対する治療に伴い凝固線溶異常を呈することもある。近年では悪性腫瘍治療の進歩が目覚ましく、長期的な生存率が上昇しているため、「がんの診断を受けた時から死を迎えるまでのすべての段階にある人」と定義されるがん“サバイバー”が急増しているが、サバイバーにおける心血管イベントやVTEの発症に注目が集まっている。悪性腫瘍治療前から治療中、治療後、また終末期においても、凝固線溶病態は著しく変化する。悪性腫瘍診療においては、凝固線溶検査を駆使した凝血的な病態の評価を行い、最適な治療を選択することが必要である。

Key words: venous thromboembolism, disseminated intravascular coagulation (DIC), enhanced-fibrinolytic-type DIC, fibrinolytic activation, cancer survivor

1. はじめに

担がん患者は、凝固活性化状態にあることが知られている^{1,2)}。深部静脈血栓症（deep vein thrombosis: DVT）や肺血栓塞栓症（pulmonary thromboembolism: PTE）といった静脈血栓塞栓症（venous thromboembolism: VTE）の発症頻度が高いのみならず、究極の血栓症とも言える播種性血管内凝固（disseminated intravascular coagulation: DIC）の合併も多い。悪性腫瘍診療において凝固線溶異常に着目するのみならず、一方で、凝固線溶異常を認めた場合、背景に悪性腫瘍が潜んでいないか検査する必要がある。また、悪性腫瘍に対する治療に伴い生じる凝固線溶異常も、治療の安全性や治療強度に影響を及ぼしうる。近年では、がんサバイバーにおける心血管イベントやVTEへの関心も高まっている。悪性腫瘍診療の様々

な段階で生じる凝固線溶異常と凝固線溶マーカーの変動について論じたい。

2. 悪性腫瘍診療と凝血的検査

日常臨床でよく用いられる凝血的検査として、プロトロンビン時間（prothrombin time: PT）、活性化部分トロンボプラスチン時間（activated partial thromboplastin time: APTT）、フィブリノゲン（fibrinogen: Fbg）、フィブリン/フィブリノゲン分解産物（fibrin/fibrinogen degradation products: FDP）、D-dimerが挙げられる。その他、トロンビン-アンチトロンビン複合体（thrombin-antithrombin complex: TAT）もしくはプロトロンビンフラグメント1+2（F1+2）、プラスミン- α_2 プラスミンインヒビター複合体（plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex: PIC）、 α_2 PI（ α_2 plasmin inhibitor）、プラスミノゲンも重要な凝血的評価の検査項目である。

一般に、D-dimerは血栓症関連マーカーとして知られているが、正確にはフィブリン分解産物、つまり血栓溶解の程度をみる検査である。そのため、血栓症を生じていても線溶が抑制されていれば上昇が

¹ 金沢大学附属病院血液内科

² 金沢大学附属病院高密度無菌治療部

*責任者連絡先：

金沢大学附属病院高密度無菌治療部

〒920-8641 金沢市宝町13-1

Tel: 076-265-2024 (or 2275), Fax: 076-234-4252

E-mail: hasakura@staff.kanazawa-u.ac.jp

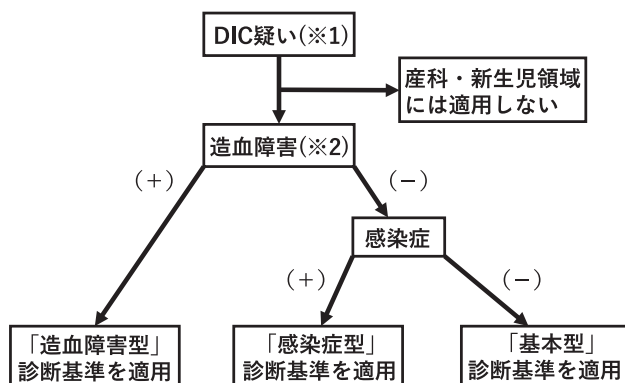


図1 DIC診断基準適用のアルゴリズム

(※1) DICの基礎疾患を有する場合、説明のつかない血小板数減少、フィブリノゲン低下、FDP上昇がある場合、静脈血栓塞栓症などの血栓性疾患がある場合など。(※2) 骨髄抑制・骨髄不全・末梢における血小板破壊や凝集など、DIC以外の血小板数低下の原因が存在すると判断される場合に(+)と判断、寛解状態の造血器腫瘍は(-)と判断。DIC: disseminated intravascular coagulation, FDP: fibrin/fibrinogen degradation products. (文献9より引用)

目立たないこともある。ただし、D-dimerの上昇を認めた際には血栓症の存在を疑い、下肢静脈超音波検査や造影CTでの血栓症評価を行いたい。なお、D-dimerはVTE診断における感度は高いが特異度は低いマーカーであることが知られている³⁾。つまり、D-dimerが全く正常であれば活動性のVTEはほぼ否定できるが、D-dimerが上昇しているからと言ってVTEとは限らない。

凝固活性化を反映するマーカーとしてはTAT、F1+2、可溶性フィブリン(soluble fibrin: SF)などが知られている。TATはトロンビンとその代表的な阻止因子であるアンチトロンビン(antithrombin: AT)が1:1で結合したものである。トロンビン産生量、つまり凝固活性化の程度を間接的に評価できる。F1+2は活性型第X因子によってプロトロンビンがトロンビンに転換する際に、プロトロンビンから遊離するペプチドであるため、トロンビン産生量を反映する。SFはフィブリンモノマーがFbgと複合体を形成したものである。これらの凝固活性化マーカーは血栓症発症時に、D-dimerよりも早期に上昇する⁴⁾。ただし、TATやSFはD-dimerに比べてartifactが出やすく、検査結果に乖離がある場合には採血手技の適格性を検討する必要がある⁵⁾。D-dimerやTAT、SFは凝固活性化や血栓の存在を示すのみならず、悪性腫瘍の予後不良因子でもある⁶⁻⁸⁾。

DICの診断においても凝血学的検査を正確に理解することが必要である。日本血栓止血学会DIC診断基準2017年版⁹⁾を図1、表1に示す。悪性腫瘍では通常基本型を用いてDICの診断を行うが、化学療法の影響や造血器腫瘍、骨髄癌腫症などで造血障害を生じている場合には造血障害型、感染症を認める場合には感染症型を用いてスコアリングし、DICの診断を行う。DIC診断のための検査で重要な点は、一般止血検査や分子マーカーなど複数の項目での評価が必要な点である。PT、APTTは凝固検査として有名であるが、これら2マーカーが正常であったとしてもDICを否定できない^{10,11)}。実際、国際血栓止血学会DIC基準で診断されたDIC症例の約4割でPT、APTTがともに正常であったとの報告もある¹²⁾。つまり、PT、APTTのみでは、DICをスクリーニングすることは不可能である(DICを診断も否定もできない)。必ずFbg、FDP、D-dimerや凝固活性化マーカーも併せて検査を行わねばならない。また、DICの病型診断も臨床上必須である。通常、固形腫瘍では凝固活性化と線溶活性化が均衡した線溶均衡型DICの病型を呈する。ただし、急性前骨髄球性白血病(acute promyelocytic leukemia: APL)などの造血器腫瘍や前立腺がん、血管肉腫、悪性黒色腫、骨髄癌腫症や消化管がんの一部では線溶亢進型DICを呈することがある¹¹⁾。線溶均衡型DICでは凝固活性化と

表1 日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版

項目		基本型		造血障害型		感染症型	
一般止血検査	血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	12 <	0点	12 <	0点	12 <	0点
		8 < ≤ 12	1点	8 < ≤ 12	1点	8 < ≤ 12	1点
		5 < ≤ 8	2点	5 < ≤ 8	2点	5 < ≤ 8	2点
		≤ 5	3点	≤ 5	3点	≤ 5	3点
		24時間以内に30% 以上の減少 (※1)	+1点	24時間以内に30% 以上の減少 (※1)	+1点	24時間以内に30% 以上の減少 (※1)	+1点
FDP ($\mu\text{g/mL}$)	< 10	0点	< 10	0点	< 10	0点	
	10 ≤ < 20	1点	10 ≤ < 20	1点	10 ≤ < 20	1点	
	20 ≤ < 40	2点	20 ≤ < 40	2点	20 ≤ < 40	2点	
	40 ≤	3点	40 ≤	3点	40 ≤	3点	
フィブリノゲン (mg/dL)	150 <	0点	150 <	0点	150 <	0点	
	100 < ≤ 150	1点	100 < ≤ 150	1点	100 < ≤ 150	1点	
	≤ 100	2点	≤ 100	2点	≤ 100	2点	
プロトロンビン 時間比	< 1.25	0点	< 1.25	0点	< 1.25	0点	
	1.25 ≤ < 1.67	1点	1.25 ≤ < 1.67	1点	1.25 ≤ < 1.67	1点	
	1.67 ≤	2点	1.67 ≤	2点	1.67 ≤	2点	
分子マーカー	アンチトロンビン (%)	70 <	0点	70 <	0点	70 <	0点
		≤ 70	1点	≤ 70	1点	≤ 70	1点
	TAT, SF または F1+2	基準範囲上限の 2倍未満	0点	基準範囲上限の 2倍未満	0点	基準範囲上限の 2倍未満	0点
		2倍以上	1点	2倍以上	1点	2倍以上	1点
肝不全 (※2)	なし	0点	なし	0点	なし	0点	
	あり	-3点	あり	-3点	あり	-3点	
DIC 診断	6点以上		4点以上		5点以上		

注) 脚注が存在するが、文献9) または日本血栓止血学会 HP (フリーで閲覧可能) を参照のこと。

DIC: disseminated intravascular coagulation, FDP: fibrin/fibrinogen degradation products, TAT: thrombin-antithrombin complex, SF: soluble fibrin

線溶活性化のバランスが保たれており、通常出血症状や血栓による臓器障害は認めにくい。ただし、基礎疾患が進行してその均衡が破綻した場合には血栓症や出血症状を呈する。線溶亢進型 DIC では、凝固活性化を上回る線溶活性化がみられ、出血症状が前面に出る。DIC の各病型による検査値の比較を表 2 に、また線溶亢進型 DIC の病態診断を行うための指針を表 3 に示す¹³⁾。凝固活性化マーカー TAT はいずれの病型においても著増するが、線溶活性化マーカー PIC は敗血症に合併した DIC に代表される線溶抑制

型 DIC では軽度上昇にとどまり、線溶均衡型 DIC では上昇、線溶亢進型 DIC では著増する。ただし、PIC のみでの確実な病型分類が難しく、表 2、3 の検査所見や、基礎疾患、身体症状も組み合わせて病型診断を行う。DIC の病型や凝血的検査異常の特徴は、悪性腫瘍の病期や治療介入、感染症の併発などにより容易に変化するため、定期的な凝血的評価を行うように心がけたい。

表2 DICの病型分類と特徴的な検査所見

検査所見	線溶抑制型 DIC	線溶均衡型 DIC	線溶亢進型 DIC
代表的疾患	敗血症	固形腫瘍	APL, 前立腺がんなど 大動脈瘤, 血管奇形 重症 COVID-19 の一部
臨床症状	臓器症状	目立たない	出血症状
PLT	低下	低下	低下
PT	延長	延長	正常～延長
APTT	延長	延長	軽度短縮～延長
Fbg	正常～上昇	低下	著減
FDP	軽度上昇	上昇	著増
D-dimer	軽度上昇	上昇	上昇
FDP/D-dimer 比	約 1	約 1～2	約 2～5
AT	低下	低下～正常	正常
TAT or F ₁₊₂	著増	著増	著増
PIC	軽度上昇	上昇	著増
α_2 PI	正常 (※)	軽度低下	著減
Plg	低下	軽度低下	低下
PAI-1	著増	軽度上昇	正常

文献 10, 11 より引用改変.

DIC: disseminated intravascular coagulation, PLT: platelet, PT: prothrombin time, APTT: activated partial thromboplastin time, Fbg: fibrinogen, FDP: fibrin/fibrinogen degradation products, AT: antithrombin, TAT: thrombin-antithrombin complex, PIC: plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex, α_2 PI: α_2 plasmin inhibitor, Plg: plasminogen, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, APL: acute promyelocytic leukemia, COVID-19: Coronavirus Disease 2019.

(※) 肝不全があれば低下する.

3. 悪性腫瘍診断前・診断時の凝固線溶異常

初発 VTE 患者の約 2～3 割に悪性腫瘍の合併がみられたとの報告がある¹⁴⁾. 逆に, 悪性腫瘍の診断時点における VTE の合併を評価した報告も多く存在する. 担がん患者では, がん以外の背景を一致させたコントロール群と比較した検討では, VTE 発症の相対危険度は 4.7 であったとされる¹⁵⁾. 悪性腫瘍の臓器によって VTE 発症頻度に差があることも知られており, 脾臓, 脳, 肺, 卵巣では高頻度に VTE の合併を認め, 悪性リンパ腫, 骨髄腫, 胃, 骨では中程度, 乳がんや前立腺がんでは VTE 合併の頻度は低い^{15, 16)}. がんの病期と VTE 発症率の相関も知られて

いる. VTE 発症の相対危険度は, コントロール群と比較して, ステージ I, II, III, IV でそれぞれ 2.9, 2.9, 7.5, 17.1 であったとされている¹⁷⁾. また, VTE 発症率と死亡率にも正の相関を認める¹⁸⁾. 各種凝血学的マーカーと病期や治療反応性, 予後の関連も報告されている. 例えば, 結腸直腸がんの病期と血中 D-dimer 値が相関したり¹⁹⁾, 肺がんにおける TAT 高値は治療反応性が不良であったとの報告もある²⁰⁾.

DIC に関しては本邦で 2009 年に疫学調査が行われており, DIC 症例数の多い悪性腫瘍として, 造血器腫瘍 (APL など), 肝細胞癌, 胃がんが, また, DIC 発症頻度の高い悪性腫瘍として, APL (67.7%) や急性単球性白血病 (acute monocytic leukemia: AMoL)

表3 線溶亢進型 DIC の病態診断を行うための指針

- | |
|--|
| 1. 必須条件：TAT \geq 20 ng/mL かつ PIC \geq 10 μ g/mL* |
| 2. 検査所見：下記のうち2つ以上を満たす |
| A：FDP \geq 80 μ g/mL |
| B：フィブリノゲン $<$ 100 mg/dL |
| C：FDP/D-dimer 比の上昇（D-dimer/FDP 比の低下） |
| 3. 参考所見：下記所見を認める場合、重症出血をきたしやすい |
| A：血小板数低下（ $<$ 5万/ μ L） |
| B： α_2 PI 活性低下（ $<$ 50%） |

* この必須条件を満たす場合は典型例である場合が多い。ただし、TAT や PIC が上記の7~8割程度であっても、線溶亢進型 DIC の病態と考えられることもある。文献13より引用。

DIC: disseminated intravascular coagulation, TAT: thrombin-antithrombin complex, PIC: plasmin- α_2 plasmin inhibitor complex, FDP: fibrin/fibrinogen degradation products, α_2 PI: α_2 plasmin inhibitor.

(44.4%) などの造血器腫瘍が上位を占める。固形腫瘍における DIC の合併率は6.8%であったとの報告もあり²¹⁾、本邦で新規に悪性腫瘍と診断される件数が年間約100万例²²⁾であることを考えると、かなりの人数のDICを合併した悪性腫瘍患者が存在すると推定される。前述のとおり、固形腫瘍では線溶均衡型DICを呈するが、一部の固形腫瘍や造血器腫瘍では線溶亢進型DICを呈する。悪性腫瘍によりDICをきたすメカニズムとして、1) 腫瘍細胞表面および腫瘍細胞中に含まれる組織因子（tissue factor: TF）による外因系凝固活性化、2) 腫瘍細胞に対する免疫応答により単球/マクロファージが活性化し、それらの細胞からTFが産生されたり、腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor: TNF）やinterleukin (IL)-1といったサイトカインが血管内皮細胞にダメージを与える、3) 腫瘍細胞から放出されるcancer procoagulantが第X因子を直接活性化するという機序が考えられている。特にcancer procoagulantは正常細胞には発現しておらず悪性腫瘍に特異性が高いとされている。Cancer procoagulantは凝固活性化に働くのみならず、腫瘍の転移にも関係しているとの報告もある²³⁾。また、内因系凝固活性化に関与する活性型第XII因子の高値

は一部のみの悪性腫瘍症例で認めたのに対して、外因系凝固活性化に関与する活性型第VII因子は約半数の悪性腫瘍症例で異常高値であったことも²⁴⁾、TFによる凝固活性化機序を支持する。しかしこれらの説明は凝固活性化機序に関するものであり、一部の腫瘍で認める線溶活性化機序については説明できていない。APLや一部の固形腫瘍で認める線溶活性化機序として、アネキシンIIの意義が指摘されている。アネキシンIIは組織プラスミノゲンアクチベータ（tissue plasminogen activator: tPA）とプラスミノゲンの両者に結合し、tPAによるプラスミノゲンの活性化を飛躍的に亢進させ、線溶活性化を増強する²⁵⁾。アネキシンIIはAPLや一部の固形腫瘍^{25,26)}で発現しているのみならず、がんの浸潤、転移、血管新生との関連も注目されている²⁷⁾。

悪性腫瘍患者の診療においては、悪性腫瘍と診断した時点で症状の有無にかかわらず必ず凝血的検査を行うようにしたい。また、症状や検査値異常に応じて、血栓症や出血検索のための画像検査も行う必要がある。

4. 悪性腫瘍の治療と凝固線溶異常

悪性腫瘍に合併したDICにおいても、DIC治療の大原則はまず原疾患に対する治療である。出血/血栓による臓器障害を呈していたり、DICによる血小板数減少を含む凝血的異常により原疾患への治療が実施困難または治療強度を保てない場合がある。背景に大動脈瘤とそれに伴う線溶亢進型DIC（血小板減少）を呈しており、肺がんに対する化学療法が困難であったが、適切な抗凝固療法の導入により血小板数が回復し化学療法が可能となった症例も存在する²⁸⁾。DICに対する一般的な治療法を表4に示した。

造血器腫瘍に合併したDICに対しては、遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤が未分画ヘパリン²⁹⁾や低分子ヘパリン³⁰⁾と比較してDIC離脱率や全生存率を有意に改善したことが示されている。

また、出血症状を呈する線溶亢進型DICに対しては、抗凝固療法に抗線溶薬であるトラネキサム酸を併用することも一法である^{10,11)}。ただし、DICに対

表4 DICに対する治療一覧

1. 基礎疾患の治療
2. 経過観察
3. 抗凝固療法
a 未分画ヘパリン
b ヘパリン類 (ダルテパリン, ダナパロイドナトリウム)
c 合成プロテアーゼ阻害薬 (ナファモスタットなど)
d トロンボモジュリン製剤
e 直接経口抗凝固薬 (DOAC)*
4. 補充療法
a 新鮮凍結血漿
b 濃厚血小板
c 第 XIII 因子製剤*
5. 抗凝固療法+抗線溶療法 (出血症状が著明な線溶亢進型 DIC に限定)
a ヘパリン類**+トラネキサム酸***
b DOAC**+トラネキサム酸***

*日本において DIC に対しては保険適応がないため使用時には注意を要する。

**ヘパリン類: 未分画ヘパリン, 低分子ヘパリン, ダナパロイド。

***トラネキサム酸は DIC に対して原則禁忌であるが, 出血症状が著明な線溶亢進型 DIC で抗凝固療法併用下で使用されることもある。ただし, 血栓止血認定医などの専門家へコンサルトすべきである。

DIC: disseminated intravascular coagulation, DOAC: direct oral anticoagulant.

する抗線溶療法は不適切な使用により致死的な血栓症を生じる恐れがあり³¹⁻³³⁾, トラネキサム酸単剤での治療は禁忌である。さらに, APL における線溶亢進型 DIC ではその治療介入の内容によっては, 凝固線溶病態が大きく変動するために慎重になる必要がある。APL は線溶亢進型 DIC を呈する代表的基礎疾患に挙げられ, 脳出血を含む致死的な出血をきたしうる³⁴⁾。通常 APL の初回治療では, 全トランスレチノイン酸 (all-trans retinoic acid: ATRA) による分化誘導療法がおこなわれるが, APL 細胞の分化誘導よりもはるかに早く, DIC の改善を認める。これは, ATRA により, APL 細胞の分化誘導が行われるのみ

ならず, APL 細胞における TF やアネキシン II の発現も抑制されるためと考えられる²⁵⁾。ただし, アネキシン II の発現抑制は相当に強力なようであり, ATRA 治療前は凝固活性化をはるかに凌駕する線溶活性化を認めていたものが, ATRA 開始後は凝固活性化が線溶活性化を上回る逆転現象が生じるようである。そのため, 抗線溶薬であるトラネキサム酸を ATRA 治療中の APL 症例に使用した場合には致命的な血栓症を生じる恐れがある³⁵⁻³⁷⁾。ATRA 治療中の APL 症例に対しては遺伝子組換えトロンボモジュリン製剤による治療が望ましい³⁴⁾。

悪性腫瘍の治療中の凝固線溶異常や血栓症/出血の原因として, 悪性腫瘍そのもの以外にも, 抗悪性腫瘍薬 (プラチナ製剤, L-アスパラギナーゼ, 血管新生阻害薬, 免疫長節薬など), ステロイドやホルモン薬の使用, 敗血症の合併, 腫瘍崩壊症候群, 長期臥床などが挙げられる。悪性腫瘍の増悪に伴って凝固線溶異常の合併率は上昇するが³⁸⁾, 悪性腫瘍の病勢が落ち着いていても, これらの因子により凝固線溶異常を呈しうるため, 定期的に凝血的検査を行うようにしたい。

さらに, 悪性腫瘍のコントロールが困難となった終末期における凝固線溶異常のコントロールも重要である。終末期の悪性腫瘍では DVT の発症は 0.5% にとどまる一方, 1~2 割で出血症状がみられたとの報告がなされている³⁹⁾。悪性腫瘍終末期患者の出血の原因として, 繰り返された化学療法や骨髄へのがん浸潤に伴う血小板造血の低下, DIC の合併などが考えられる。悪性腫瘍の改善が見込めない DIC 患者に対して, 輸血や抗凝固療法などの治療介入をどこまですべきかに関しては今後の検討が必要であるが, 我々は固形腫瘍の終末期患者に合併した線溶亢進型 DIC に対して, ヘパリン類とトラネキサム酸を用いた抗凝固・抗線溶併用療法を施行し, 原疾患で死亡するまでの間, 出血症状, DIC を改善させることのできた症例を複数例経験している (表 5)。これらの症例では, 血小板数低下や凝固因子低下に対して大量の血小板輸血や新鮮凍結血漿輸注が行われていたが, ヘパリン類とトラネキサム酸併用療法の導入に伴い, これらの補充療法が不要になった症例が存在する点も特筆すべきである。

表5 固形腫瘍終末期患者の線溶亢進型 DIC に対する治療介入

症例	1		2		3		
年齢・性別	28歳男性		60歳男性		72歳男性		
原疾患	原発不明がん		胃がん		胃がん		
腫瘍マーカー	CA19-9 16,946 U/mL DUPAN-II 4,400 U/mL		—		CEA 106 ng/mL CA19-9 52 U/mL		
出血部位	鼻, 皮下, 血尿		点滴刺入部		ポート刺入部		
治療介入	未分画ヘパリン+トラネキサム酸		ダルテパリン+トラネキサム酸		未分画ヘパリン+トラネキサム酸		
DIC 治療後死亡日数	day24		day32		day27		
治療	前	後	前	後	前	後	
検査項目	PLT (10 ⁴ /μL)	3.3	3.2	4.1	3.2	7.1	16.8
	PT (秒)	15.2	17.3	15.4	14.3	12.9	11.4
	APTT (秒)	30.4	73.8	35.5	34.6	21.3	26.0
	Fbg (mg/dL)	152	256	125	145	129	215
	FDP (μg/mL)	162.3	42.9	148.8	77.0	198.9	34.9
	D-dimer (μg/mL)	35.1	13.8	31.8	20.2	38.7	9.1
	TAT (ng/mL)	79.6	11.3	44.5	29.6	32.6	19.8
	PIC (μg/mL)	12.3	8.1	14.9	10.8	19.2	8.1
	α ₂ PI (%)	65	66	46	54	39	39
	LDH (IU/L)	1,170	10,811	427	1,033	472	1,052
WHO 出血グレード	2	0	2	0	2	0	
輸血	RBC 輸血を継続		PC 輸血が不要に		PC 輸血, FFP 輸注ともに不要に		

DIC: disseminated intravascular coagulation, PLT: platelet, PT: prothrombin time, APTT: activated partial thromboplastin time, Fbg: fibrinogen, FDP: fibrin/fibrinogen degradation products, TAT: thrombin-antithrombin complex, PIC: plasmin-α₂ plasmin inhibitor complex, LDH: lactate dehydrogenase, WHO: World Health Organization, RBC: red blood cell, PC: platelet concentrate, FFP: fresh frozen plasma.

5. がんサバイバーの凝固線溶異常

悪性腫瘍治療の進歩により、患者の生命予後は改善し、がんサバイバーが増加している⁴⁰⁾。それとともに、治療による長期的な合併症や晩発障害が問題となっている。近年、悪性腫瘍と循環器疾患の関連が注目を浴びており、本邦でも2017年から日本腫瘍循環器学会が発足している。長期サバイバーにおいて、冠動脈疾患や不整脈、心不全や心筋炎などの心血管イベントリスクが増加する可能性が示されている⁴¹⁾。また、VTEのリスクが増加する癌腫として、膵臓がん、肝がん、卵巣がん、肺がん、乳がん、大腸がんなどが挙げられる⁴¹⁾。小児を対象とした研究では、サバイバーにおけるVTE発症のリスク因子

として、女性、シスプラチンやL-アスパラギナーゼの使用、肥満或いはらう、腫瘍の晩期再発や二次発がんなどが同定されている⁴²⁾。がんサバイバーの人数は多く、患者背景や原疾患、治療後の全身状態を総合したリスクの層別化が必要であるが、各がん腫の長期サバイバーにおける心血管イベントや血栓症発症に対して、何を指標にどれくらいの期間フォローアップを行うべきかなどについてはまだ十分な検討がなされておらず、今後の重要な課題である。

6. おわりに

悪性腫瘍の治療前、治療中、治療後また終末期における凝固線溶異常についてまとめた。悪性腫瘍で

は凝固線溶活性化病態がダイナミックに変化するため、常に凝固活性化、線溶活性化いずれにも細心の注意を払って診療にあたる必要がある。また、腫瘍循環器学は、悪性腫瘍治療の進歩とともに生じた新しい学際分野であり、さらなる発展が期待される。

著者全員の利益相反 (COI) の開示：

本論文発表内容に関連して開示すべき企業等との利益相反なし

文献

- 1) Heit JA: Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* **12**: 464–474, 2015.
- 2) Hutten BA, Prins MH, Gent M, et al.: Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: A retrospective analysis. *J Clin Oncol* **18**: 3078–3083, 2000.
- 3) Stein PD, Hull RD, Patel KC, et al.: D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: A systematic review. *Ann Intern Med* **140**: 589–602, 2004.
- 4) Wada H, Kobayashi T, Abe Y, et al.: Elevated levels of soluble fibrin or D-dimer indicate high risk of thrombosis. *J Thromb Haemost* **4**: 1253–1258, 2006.
- 5) Omote M, Asakura H, Takamichi S, et al.: Changes in molecular markers of hemostatic and fibrinolytic activation under various sampling conditions using vacuum tube samples from healthy volunteers. *Thromb Res* **123**: 390–395, 2008.
- 6) Siddiqui NA, Malik M, Wijeratne Fernando R, et al.: D-dimer: A potential solution to problems of cancer screening, surveillance, and prognosis assessment. *Cureus* **13**: e15064, 2021.
- 7) Yamada Y, Kawaguchi R, Iwai K, et al.: Preoperative plasma D-dimer level is a useful prognostic marker in ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol* **40**: 102–106, 2020.
- 8) Beer JH, Haerberli A, Vogt A, et al.: Coagulation markers predict survival in cancer patients. *Thromb Haemost* **88**: 745–749, 2002.
- 9) DIC 診断基準作成委員会：日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版。 *血栓止血誌* **28**: 369–391, 2017.
- 10) Yamada S, Asakura H: Management of disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm and vascular malformations. *Int J Hematol* **113**: 15–23, 2021.
- 11) Yamada S, Asakura H: Therapeutic strategies for disseminated intravascular coagulation associated with aortic aneurysm. *Int J Mol Sci* **23**: 1296, 2022.
- 12) Yamada S, Asakura H: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: Update on diagnosis and management considering different resources: Comment from Yamada et al. *J Thromb Haemost* **20**: 540–541, 2022.
- 13) Asakura H: Classifying types of disseminated intravascular coagulation: Clinical and animal models. *J Intensive Care* **2**: 20, 2014.
- 14) Gussoni G, Frasson S, La Regina M, et al.: Three-month mortality rate and clinical predictors in patients with venous thromboembolism and cancer. Findings from the RIETE registry. *Thromb Res* **131**: 24–30, 2013.
- 15) Walker AJ, Card TR, West J, et al.: Incidence of venous thromboembolism in patients with cancer—a cohort study using linked United Kingdom databases. *Eur J Cancer* **49**: 1404–1413, 2013.
- 16) Horsted F, West J, Grainge MJ: Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* **9**: e1001275, 2012.
- 17) Cronin-Fenton DP, Søndergaard F, Pedersen LA, et al.: Hospitalisation for venous thromboembolism in cancer patients and the general population: A population-based cohort study in Denmark, 1997–2006. *Br J Cancer* **103**: 947–953, 2010.
- 18) Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, et al.: Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* **122**: 1712–1723, 2013.
- 19) Edwards CM, Warren J, Armstrong L, et al.: D-dimer: A useful marker of disease stage in surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* **80**: 1404–1405, 1993.
- 20) Seitz R, Rappe N, Kraus M, et al.: Activation of coagulation and fibrinolysis in patients with lung cancer: Relation to tumor stage and prognosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* **4**: 249–254, 1993.
- 21) Sallah S, Wan JY, Nguen NP, et al.: Disseminated intravascular coagulation in solid tumors: Clinical and pathologic study. *Thromb Haemost* **86**: 828–833, 2001.
- 22) 国立研究開発法人国立がん研究センター：最新がん統計。 (https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html) Accessed 2022 Feb 28.
- 23) Kee NL, Krause J, Blatch GL, et al.: The proteolytic profile of human cancer procoagulant suggests that it promotes cancer metastasis at the level of activation rather than degradation. *Protein J* **34**: 338–348, 2015.
- 24) Kakkar AK, DeRuvo N, Chinswangwatanakul V, et al.: Extrinsic-pathway activation in cancer with high factor VIIa and tissue factor. *Lancet* **345**: 1004–1005, 1995.
- 25) Menell JS, Cesarman GM, Jacovina AT, et al.: Annexin II and bleeding in acute promyelocytic leukemia. *N Engl J Med* **340**: 994–1004, 1999.
- 26) Madoiwa S, Someya T, Hironaka M, et al.: Annexin 2 and hemorrhagic disorder in vascular intimal carcinomatosis. *Thromb Res* **119**: 229–240, 2007.
- 27) Shetty P, Bargale A, Patil BR, et al.: Cell surface interaction of annexin A2 and galectin-3 modulates epidermal growth factor receptor signaling in Her-2 negative breast cancer cells. *Mol Cell Biochem* **411**: 221–233, 2016.
- 28) Kadohira Y, Yamada S, Matsuura E, et al.: Aortic aneurysm-associated disseminated intravascular coagulation that responded well to a switch from warfarin to rivaroxaban. *Intern Med* **56**: 2913–2917, 2017.
- 29) Saito H, Maruyama I, Shimazaki S, et al.: Efficacy and safety of recombinant human soluble thrombomodulin (ART-123) in disseminated intravascular coagulation: Results of phase III, randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* **5**: 31–41, 2007.
- 30) Takezako N, Sekiguchi N, Nagata A, et al.: Recombinant

- human thrombomodulin in the treatment of acute myeloid leukemia patients complicated by disseminated intravascular coagulation: Retrospective analysis of outcomes between patients treated with heparin and recombinant human thrombomodulin therapy. *Thromb Res* **136**: 20–23, 2015.
- 31) Naeye RL: Thrombotic state after a hemorrhagic diathesis, a possible complication of therapy with epsilon-aminocaproic acid. *Blood* **19**: 694–701, 1962.
- 32) Charytan C, Purtilo D: Glomerular capillary thrombosis and acute renal failure after epsilon-amino caproic acid therapy. *N Engl J Med* **280**: 1102–1104, 1969.
- 33) Ogawa H, Asakura H: Consideration of tranexamic acid administration to COVID-19 patients. *Physiol Rev* **100**: 1595–1596, 2020.
- 34) Ikezoe T: Advances in the diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation in haematological malignancies. *Int J Hematol* **113**: 34–44, 2021.
- 35) Brown JE, Olujohungbe A, Chang J, et al.: All-trans retinoic acid (ATRA) and tranexamic acid: A potentially fatal combination in acute promyelocytic leukemia. *Br J Haematol* **110**: 1010–1012, 2000.
- 36) Pogliani EM, Rossini F, Casaroli I, et al.: Thrombotic complications in acute promyelocytic leukemia during all-trans retinoic acid therapy. *Acta Haematol* **97**: 228–230, 1997.
- 37) Hashimoto S, Koike T, Tatewaki W, et al.: Fatal thromboembolism in acute promyelocytic leukemia during all-trans retinoic acid therapy combined with antifibrinolytic therapy for prophylaxis of hemorrhage. *Leukemia* **8**: 1113–1115, 1994.
- 38) Gade IL, Braekkan SK, Naess IA, et al.: The impact of initial cancer stage on the incidence of venous thromboembolism: The Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) Cohort. *J Thromb Haemost* **15**: 1567–1575, 2017.
- 39) Tardy B, Picard S, Guirimand F, et al.: Bleeding risk of terminally ill patients hospitalized in palliative care units: The RHESO study. *J Thromb Haemost* **15**: 420–428, 2017.
- 40) 国立がんセンターがん対策情報センター：がん専門相談員のための学習の手引き～実践に役立つエッセンス～(第3版), p 66.
- 41) Strongman H, Gadd S, Matthews A, et al.: Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: A population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records database. *Lancet* **394**: 1041–1054, 2019.
- 42) Madenci AL, Weil BR, Liu Q, et al.: Long-term risk of venous thromboembolism in survivors of childhood cancer: A report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* **36**: 3144–3151, 2018.