

卵巣癌患者における Thrombin-antithrombin III complex (TAT), Fibrinogen and fibrin degradation products (FDP) 測定 of 臨床的意義

愛知医科大学産婦人科学教室

澤口 啓造 保條 説彦 野崎 宗信
藪下 廣光 野口 昌良 中西 正美

The Clinical Significance of Thrombin-antithrombin III Complex (TAT) and Fibrinogen and Fibrin Degradation Products (FDP) Levels in Ovarian Cancer

Keizo SAWAGUCHI, Tatsuhiko HOJO, Soushin NOZAKI,
Hiromitsu YABUSHITA, Masayoshi NOGUCHI and Masami NAKANISHI
Department of Obstetrics and Gynecology, Aichi Medical University, Aichi

概要 卵巣癌 (34例) における凝固線溶能の異常や治療に伴う変動が, 進行度及び治療効果とどのように関連するかを検討する目的で, Thrombin-antithrombin III complex (TAT), Fibrinogen and fibrin degradation products (FDP) を測定し, その臨床的意義を良性卵巣腫瘍 (12例), 子宮頸癌 (34例), 子宮体癌 (47例) と比較検討した。

1) TAT は卵巣癌 $13.7 \pm 2.7 \text{ ng/ml}$ ($M \pm SE$) で, 良性卵巣腫瘍 $2.3 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$ に比して有意に高値を示した ($p < 0.01$). また, 子宮頸癌 $8.9 \pm 2.5 \text{ ng/ml}$, 子宮体癌 $4.9 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$ も各々, 良性卵巣腫瘍に比し有意に高値を示した ($p < 0.05$, $p < 0.01$).

その陽性率は卵巣癌76.5%, 良性卵巣腫瘍20%, 子宮頸癌55.9%, 子宮体癌46.8%で, 特に卵巣癌では, I・II期でも58.3%の陽性率だった。

2) FDP は, 卵巣癌 $4.93 \pm 0.89 \mu\text{g/ml}$ で, 良性卵巣腫瘍 $0.55 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ に比し有意に高値を示した ($p < 0.01$). また子宮頸癌, 子宮体癌に比しても高値を示した。

陽性率は, 卵巣癌70.6%, 子宮頸癌17.6%, 子宮体癌14.9%で, 卵巣癌で高い陽性率を示し, 良性卵巣腫瘍に陽性例は認めなかつた。また, 卵巣癌 I・II期の陽性率は41.7%と高値であつた。

3) TAT は, 漿液性嚢胞腺癌で $15.6 \pm 5.2 \text{ ng/ml}$ と最も高値を示し, FDP は転移性癌を含んだ群で $7.41 \pm 4.20 \mu\text{g/ml}$ と最も高値を示したが, 各々明らかな傾向を認めなかつた。

4) TAT と FDP は有意に正の相関関係を認めたが ($r = 0.359$, $p < 0.05$), TAT と CA125 に関しては相関関係を認めなかつた。

5) 卵巣癌に対する TAT の感度は76.5%, 特異性は54.2%であり, FDP は各々70.6%, 86.5%であつた。

以上より, 卵巣癌における TAT, FDP 値は良性卵巣腫瘍, 子宮頸癌, 子宮体癌に比し高値を示し, また臨床進行期 I・II期でも高い陽性率を示し進行度と予後との関連性を認め, 画像診断, 腫瘍マーカーとともに有用な補助診断となり得ることが示唆された。

Synopsis We measured the levels of thrombin-antithrombin III complex (TAT) and fibrinogen and fibrin degradation products (FDP) in 115 patients with gynecological malignancies (ovarian cancer 34, cervical cancer 34, endometrial cancer 47). These concentrations were compared to those in control groups of 15 patients with benign ovarian tumor. The levels of TAT and FDP were significantly higher in patients with ovarian cancer compared to the control group (both: $p < 0.01$), and these levels were higher than in other gynecological malignancies. In stages I and II the positive rate of TAT and FDP (TAT $> 3.0 \text{ ng/ml}$, FDP $> 1.40 \mu\text{g/ml}$) in patients with ovarian cancer was higher than that in other gynecological malignancies.

TAT and FDP were increased following cancer dissemination, and the recovery of coagulative and fibrinolytic factors (TAT, FDP) with effective treatment was correlated to the prognosis for patients with ovarian cancer. These levels had no correlation with the levels of CA125 and histological classification in patients with ovarian cancer. Accordingly, these results suggest that these changes in TAT and FDP may be useful, together with other clinical signs, in detecting early stage ovarian cancer.

Key words: Thrombin-antithrombin III complex (TAT) • Ovarian cancer • Gynecological malignancies • Fibrinogen and fibrin degradation products (FDP)

緒 言

悪性腫瘍患者は凝固線溶能異常を伴いやすいことが知られている。著者らはこれまでに婦人科悪性腫瘍患者の凝固線溶能と予後に関して検討し、特に卵巣癌の予後と凝固線溶能が密接に関連し、腫瘍マーカーとしての可能性を示唆した¹⁾。今回はその中で特に関連性の高い血中 FDP 値と、鋭敏な凝固系分子マーカーとされ、最近サンドイッチ ELISA 法にて測定可能となった Thrombin-antithrombin III complex (TAT と略す) をパラメーターとして、卵巣癌、子宮頸癌、子宮体癌、良性卵巣腫瘍に関して検討し、更に卵巣癌における進行度、組織型、予後における TAT 値、FDP 値の臨床的意義に関して検討した。

研究対象及び方法

1. 対象

卵巣癌34例 (I期9例, II期3例, III期16例, IV期6例), 子宮頸癌34例 (0期6例, I期11例, II期7例, III期5例, IV期5例), 子宮体癌47例 (0期3例, I期36例, II期3例, IV期5例), 良性卵巣腫瘍12例を対象とした。卵巣癌34例は病理学的には、漿液性嚢胞腺癌14例, 類内膜癌11例, 胎児性癌4例, 転移性癌3例, 腹膜偽粘液腫 (低悪性群), 顆粒膜細胞腫各1例で、術後再発例は13例, また1例は手術療法不能の転移性卵巣癌であった。

なお、いずれの症例も重篤な肝機能障害、動静脈血栓症、DIC 症状を認めなかつた。

2. 方法

治療開始前に肘静脈採血し検体に供し、また卵巣癌13例に関しては、固型癌化学療法直接効果判定を基に、腫瘍マーカー値も参考にして治療効果判定時まで経時的に測定し比較検討した。検査方法は以下の通りである。

1) Thrombin-antithrombin III complex

(TAT)

サンドイッチ ELISA 法 (エンザイグノスト TAT Behringwerke) にて測定した。

2) Fibrinogen and fibrin degradation products (FDP)

光学的ラテックス凝集法 (LA2000栄研) にて測定した。

研究成績

1. 婦人科悪性腫瘍の TAT, FDP 値

TAT は、良性卵巣腫瘍の $2.3 \pm 0.2 \text{ ng/ml}$ (M \pm SE) に対して、卵巣癌で $13.7 \pm 2.7 \text{ ng/ml}$ と有意に高値を示し ($p < 0.01$)、また子宮頸癌で $8.9 \pm 2.5 \text{ ng/ml}$ 、子宮体癌で $4.9 \pm 0.9 \text{ ng/ml}$ と良性卵巣腫瘍に比して有意に高値を示した ($p < 0.05$, $p < 0.01$)。そして、その陽性率 (cut off 3.0 ng/ml)¹⁵⁾ は、良性卵巣腫瘍20%、卵巣癌76.5%、子宮頸癌55.9%、子宮体癌46.8%と、婦人科悪性腫瘍各疾患で高い陽性率を示すが、特に卵巣癌において高い陽性率を認めた (図1)。

FDP は、良性卵巣腫瘍の $0.55 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ に対し、卵巣癌で $4.93 \pm 0.89 \mu\text{g/ml}$ と有意に高値を示し ($p < 0.01$)、子宮頸癌の $1.37 \pm 0.30 \mu\text{g/ml}$ 、子宮体癌 $1.04 \pm 0.17 \mu\text{g/ml}$ に比しても高値を示した。

各疾患の FDP 値分布を図2に示すが、その陽性率 (cut off $1.40 \mu\text{g/ml}$)¹³⁾ は良性卵巣腫瘍に陽性例は認めず、卵巣癌70.6%、子宮頸癌17.6%、子宮体癌14.9%で、TAT 同様に卵巣癌で明らかに高い陽性率を認めた。

2. 卵巣癌臨床進行期と TAT, FDP 値

図3は卵巣癌臨床進行期と TAT 値との関係を示すが、TAT 値は、I期で $11.3 \pm 4.7 \text{ ng/ml}$ 、II期 $3.9 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$ 、III期 $19.0 \pm 4.8 \text{ ng/ml}$ 、IV期 $8.1 \pm 1.4 \text{ ng/ml}$ で必ずしも臨床進行期に一致しなかつたが、その陽性率はI期44.4%と高値で、またII

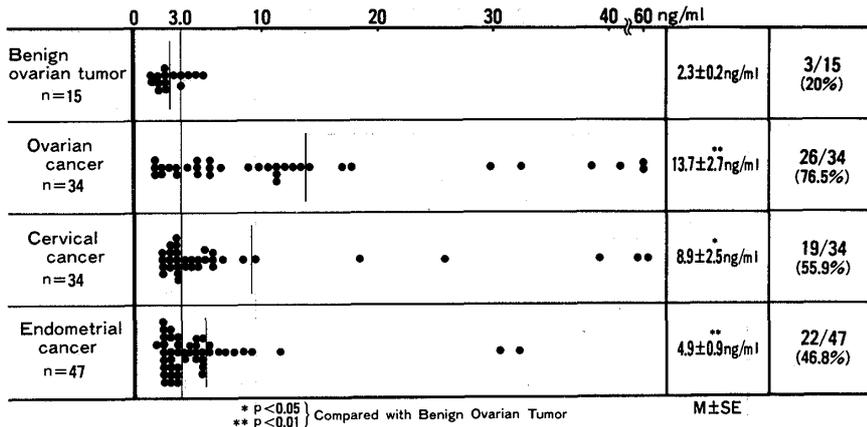


図1 婦人科悪性腫瘍のTAT値とその陽性率

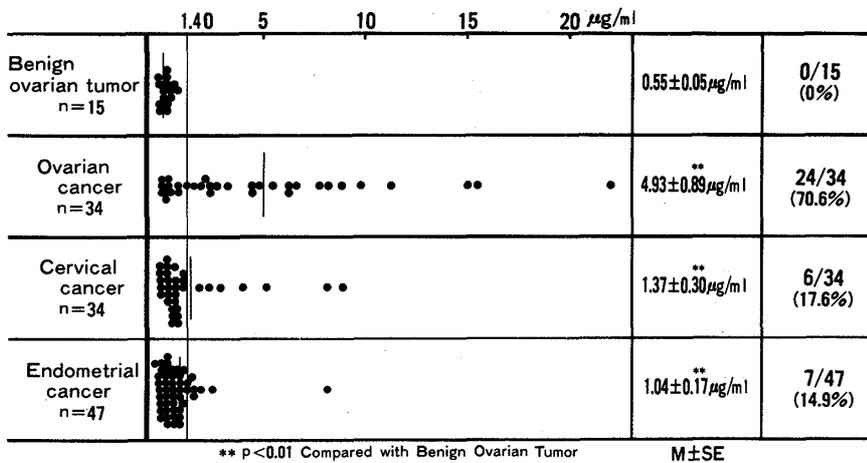


図2 婦人科悪性腫瘍のFDP値とその陽性率

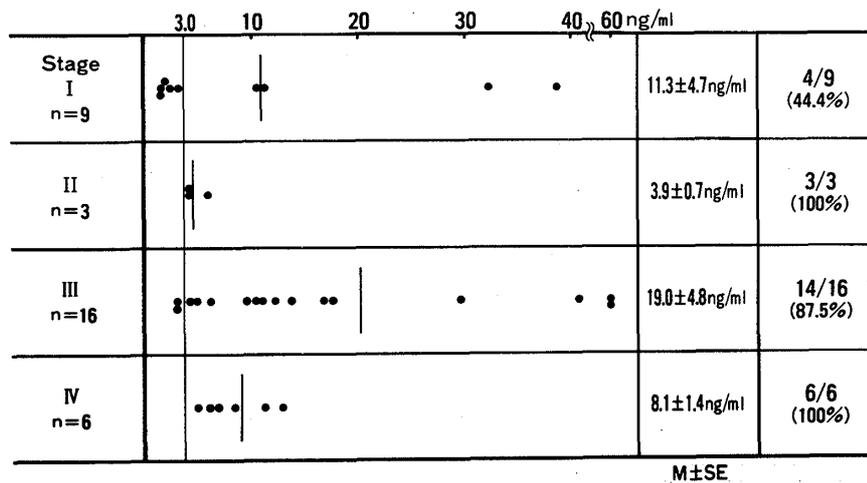


図3 卵巢癌臨床進行期とTAT値とその陽性率

期以降では100%に近い陽性率を認めた。

FDP値はI期で $3.34 \pm 1.58 \mu\text{g/ml}$ 、II期で $1.42 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$ 、III期 $5.67 \pm 0.79 \mu\text{g/ml}$ 、IV期 $7.20 \pm 3.79 \mu\text{g/ml}$ で進行期III・IV期で高値を示す

傾向を認め、また、その陽性率はI期で44.4%とTAT同様に高値を示し、III期93.8%、IV期66.7%と高値を示した(図4)。

3. 卵巢癌組織型とTAT, FDP値

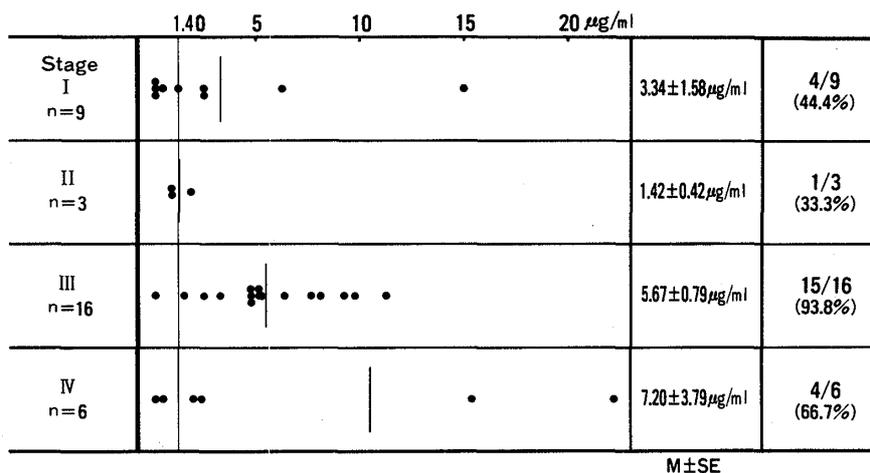


図4 卵巣癌臨床進行期とFDP値とその陽性率

表1 卵巣癌組織型とTAT, FDP値

	n	TAT (≤ 3.0 ng/ml)	FDP (≤ 1.40 µg/ml)
All	34	13.7±2.7	4.93±0.89
Serous cystadenocarcinoma	14	15.6±5.2	5.42±1.08
Endometrioid adenocarcinoma	11	11.5±4.5	3.38±1.29
Embryonal carcinoma	4	14.9±6.2	4.55±1.59
Metastatic adenocarcinoma and others	5*	12.2±4.5	7.41±4.20

*Metastatic adenocarcinoma 3
Granulosa cell tumor 1
Pseudomucinous cystadenoma 1
(border line)

卵巣癌組織型とTAT, FDP値を検討すると、TAT値は、漿液性嚢胞腺癌 15.6 ± 5.2 ng/mlで最も高値を示し、FDP値は転移性卵巣癌を含む群で 7.41 ± 4.20 µg/mlが最も高値で、その他は表1に示すように組織型においてはTAT値とFDP値に明らかな傾向は認めなかった。

4. 卵巣癌におけるTAT値とFDP値の関係

図5に示すように卵巣癌患者におけるTAT値とFDP値は有意な正の相関関係を認めた ($p < 0.05$)。また、TAT値とAT III値を比較検討したが、進行期卵巣癌ほどAT III値はむしろ低下する例が多く、有意な相関関係は認めなかった。更に、TAT, FDP各値とCA125値を比較検討したが各々明らかな傾向を認めなかった。

5. 卵巣癌の予後とTAT値, FDP値

治療経過を追跡し得た卵巣癌13例の治療前と効果判定時に測定したTAT値, FDP値を有効(PR, CR)群9例と無効(NC, PD)群4例によって比

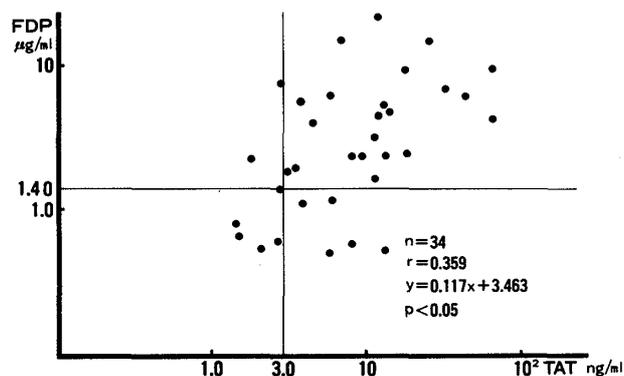


図5 卵巣癌におけるTAT値とFDP値

較検討した。その結果、TAT値の有効群(○)では、治療後は治療前に比し有意に減少し ($p < 0.01$)、正常域に復する傾向を認め、無効群(●)では上昇傾向を認めた。またFDP値も有意差はないが、有効群では減少する症例を多く認めた(図6)。

6. 卵巣癌に対するTAT, FDPのSensitivity

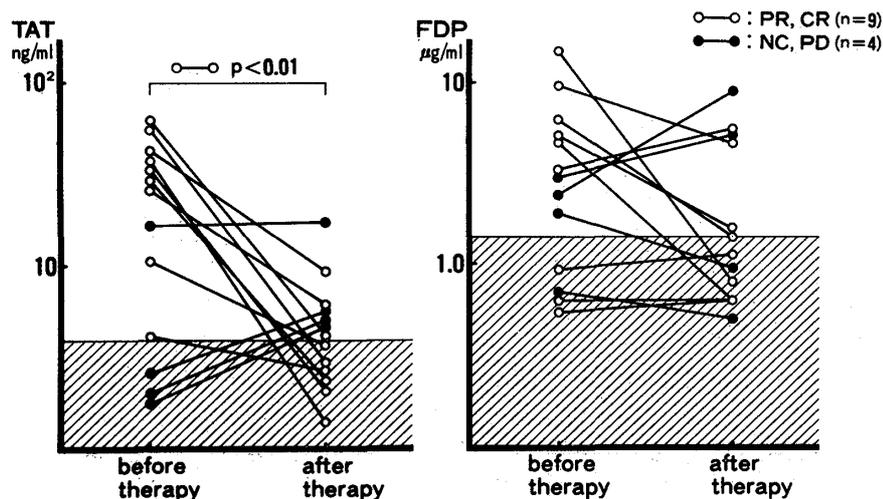


図6 卵巣癌の予後と TAT, FDP 値

表2 卵巣癌に対する TAT, FDP の感度と特異性

	Sensitivity	Specificity	Predictive value (+)	Predictive value (-)	Efficiency
TAT	76.5% (26/34)	54.2% (52/96)	37.1% (26/70)	86.7% (52/60)	60.0% (78/130)
FDP	70.6% (24/34)	86.5% (83/96)	64.9% (24/37)	89.2% (83/93)	82.3% (107/130)

(感度)と Specificity (特異性)

表2に卵巣癌に対する TAT と FDP の感度と特異性を示した。感度(%)は TAT が76.5, FDP 70.6で TAT が高く, 一方特異性(%)は TAT が54.2, FDP 86.5と FDP が高値を示した。また, 正診率(%)は TAT 60.0に対し FDP 82.3であった。

考 察

一般に婦人科悪性腫瘍の DIC 発症頻度は低いといわれているが著者らは, これまでに婦人科悪性腫瘍の臨床進行期 III・IV 期群で, I・II 期群に比して FDP, D-dimer, FFB β_{1-42} が有意に高値であることを報告した¹⁰⁾。また卵巣癌では, 腫瘍の巨大化や出血, 癌性腹膜炎を起こし腹水貯留を伴うことが多く, DIC 発症頻度が高いとの報告も多く¹⁶⁾¹⁷⁾臨床検査で顕著でなくとも chronic DIC が常に潜んでいるといわれている。そこで著者らは, 凝固線溶異常を伴いやすい卵巣癌に着目し, その凝固線溶能と予後に関し検討し, 効果的な治療後に病態の改善をみた例では凝固線溶能の改善を認め, 予後不良例では治療後, 更に凝固亢進に

加え線溶能が亢進し, また寛解によつて一旦改善した凝固線溶能が再発に伴い悪化し, 特に治療後の fbg., PT, AT III, FDP, FPA, FFB β_{1-42} , FFB β_{15-42} の変動が予後と密接に関連し腫瘍マーカーの可能性であることを示唆した¹¹⁾。

本研究ではなかでも線溶系パラメーターとして FDP, そして凝固系分子マーカーとして注目されている TAT に関して, 卵巣癌患者における臨床的意義を検討した。

これまでに血液凝固系に関し, 生体内の凝固活性化を直接証明することが試みられたが, 活性型凝固因子の半減期が短いことや, Inhibitor と複合体を形成し不活性化されてしまうことでその検出は困難だった。1985年 Pelzer et al.¹⁵⁾が凝固過程の最終段階で活性化される thrombin とその Inhibitor である AT III との複合体: TAT の測定法を報告して以来, TAT は凝固活性を鋭敏に反映する分子マーカーとして注目された³⁾¹²⁾。また近年は厚生省 DIC 診断基準(厚生省特定疾患血液凝固異常症調査研究班, 1988改訂)の補助的診断項目にも加えられ, DIC をはじめ, 肺塞栓, 深部静

脈血栓症などの関係について多くの報告がなされた^{2)~4)}。また産科領域においては chronic DIC の状態にあると考えられている妊娠中毒症の発症予知や重症度について検討され^{5)7)~9)16)}、今後の応用が期待される場所である。一方悪性腫瘍に関する報告も多く²⁾³⁾、Tomiya et al.¹⁸⁾は、肝硬変を伴った、肝細胞癌の診断に TAT が有用であると報告している。しかしながら、婦人科悪性腫瘍における TAT の報告は少なく、本研究では特に卵巣癌における TAT を測定した結果、他の良性卵巣腫瘍や子宮頸癌、子宮体癌に比しても高値を示し、また、その陽性率は卵巣癌 I・II 期で 12 例中 7 例 (58.3%) と高い陽性率を示した。

卵巣癌患者での FDP に関し、Anstey et al.¹⁴⁾ は、骨盤内腫瘍患者 120 例の FDP を測定し、陽性であった 39 例のうち 16 例 (41.0%) が卵巣癌であったと報告しており、著者らの検討でも、良性卵巣腫瘍での陽性率は認めず、卵巣癌での陽性率は 70.6% と高値であり、また臨床進行期 I・II 期でも 12 例中 5 例 (41.7%) が陽性で、III・IV 期では 22 例中 19 例 (86.4%) が陽性であった。

卵巣癌の術前診断や予後に関して、画像診断、腫瘍マーカーなどが有用であるが、いまだ診断が困難な例が多い。著者らは、卵巣癌患者における凝固線溶能が予後と密接に関係があることより、TAT, FDP を測定し、腫瘍マーカーとしての可能性を検討した結果、両者ともに感度は 70% 以上であり、特に FDP はその特異性も 86.5% と良い成績であった。一方 TAT, FDP は、組織型や既知の腫瘍マーカーである CA125 などとは関連性を認めず、また臨床進行期と予後に関し、よく病態を反映する傾向を認めた。特に良性卵巣腫瘍例での FDP 陽性率は認めず、TAT 陽性例も 20% でその平均値も 2.3ng/ml と低値であった。以上より卵巣癌患者における TAT, FDP 測定は臨床的に画像診断、腫瘍マーカーに加え、卵巣癌の早期診断や予後に関して十分に補助診断になり得ることが示唆された。

文 献

1. 陳 瑞東：卵巣悪性腫瘍患者における凝固線溶系の動態と抗凝固線溶療法の臨床的意義。日産婦誌，

- 18: 1863, 1983.
2. 出口克己, 岩崎英一, 野口光也, 大久保伊都子, 出口 晃, 森 美貴, 塚田哲也, 津田雅之, 和田英夫, 村嶋正幸, 白川 茂, 山口哲郎: 健常人および諸種疾患における Thrombin/antithrombin III complex. 臨血, 29: 2049, 1988.
3. 長谷川淳: DIC 症例におけるアンチトロンビン III・トロンビン複合体の測定成績. 医学と薬学, 18: 1553, 1987.
4. 飯島憲司: 活性化凝固・線溶因子. 臨病理, 36: 623, 1988.
5. 小林隆夫, 寺尾俊彦: 妊娠中毒症における血中の凝固線溶能と胎盤性プラスミノゲンアクチベーターおよびそのインヒビター. 産婦血, 10: 331, 1986.
6. 真木正博, 九嶋 理, 鈴木美千子: 婦人科領域における癌と DIC. 癌と化療, 6: 1237, 1979.
7. 中林正雄: 凝固線溶系からみた妊娠中毒症の発症病態. 日産婦誌, 40: 1000, 1988.
8. 中林正雄, 武田佳彦, 坂元正一: 凝固線溶系 homeostatis の破綻としての妊娠中毒症と臨, 36: 917, 1988.
9. 中林正雄, 矢谷達樹, 村岡光恵, 雨宮照子, 武田佳彦, 坂元正一: 凝固線溶系からみた妊娠中毒症の病態と治療. 産婦治療, 58: 348, 1989.
10. 澤口啓造, 藪下廣光, 樋口和良, 野口昌良, 石原実, 青山智彦, 毛受弘親, 小栗 隆: 婦人科悪性腫瘍患者における癌化学療法に伴う血液凝固線溶能の変動. 日産婦誌, 24: 798, 1989.
11. 澤口啓造, 成宮尚男, 藪下廣光, 野口昌良, 中西正美: 卵巣癌の予後と凝固線溶能. 日産婦誌, 42: 313, 1990.
12. 緋 荘和子, 小林克昌, 池松正次郎, 藤巻道男: 血中トロンビン・アンチトロンビン III 複合体の定量測定法の検討. 臨病理, 36: 1421, 1988.
13. 坪田宣之, 井ノ部美千代, 森田 清, 沢田良信: 線維素溶解薬効判定法の研究 (第 1 報). Fibrinogen/Fibrin 分解産物 D.E の免疫学的測定. 応用薬理, 15: 111, 1978.
14. Anstey, J.T., Blythe, J.G. and James, G.B.: Fibrin degradation products and the diagnosis of ovarian carcinoma. Obstet. Gynecol., 52: 605, 1978.
15. Pelzer, H., Fubge, P., Bleyl, H. and Heimburger, N.: Enzyme immuno assay for determination of human thrombin-antithrombin III complex. Thrombos. Haemostas., 54: 24, 1985.
16. Reinthaller, A., Mursch-Edlmayer, G. and Tatra, G.: Thrombin-antithrombin III complex levels in normal pregnancy with hypertensive disorder and after delivery. Br. J. Obstet. Gynaecol., 97: 506, 1990.
17. Sack, G.H. Jr., Levin, J. and Bell, W.R.: Trousseau's syndrome and other manifestation of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasms. Clinical pathophysiology and therapeutic features. Medicine (Baltimore), 56: 1, 1977.
18. Tomiya, T. and Fujiwara, K.: Plasma thrombin-antithrombin III complexes in the diagnosis of primary hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis. Cancer, 67: 481, 1991.

(No. 7069 平 3・9・9 受付)