（別紙様式２号）

主　論　文　要　旨

論文提出者氏名：山田　龍治
専攻分野：腎泌尿器外科学 指導教授：菊地　栄次
主論文の題目： 膀胱癌に対する開腹膀胱全摘除術における周術期静脈血栓塞栓症の検討
共著者： 早川　望、菊地　栄次

緒言

静脈血栓塞栓症（ｖｅｎｏｕｓ ｔｈｒｏｍｂｏｅｍｂｏｌｉｓｍ： ＶＴＥ）は（ｄｅｅｐ ｖｅｉｎ ｔｈｒｏｍｂｏｓｉｓ： ＤＶＴ）と肺血栓塞栓症（ｐｕｌｍ ＰＥ）の総称であり、泌尿器科癌における重要な周術期合併症である。特に開腹膀胱全摘除術（ｏｐｅｎ ｒａｄｉｃａｌ ｃｙｓｔｅｃｔｏｍｙ： ＯＲＣ）スクが高い術式の一つとされている。今回、当院でＯＲＣ を受けた患者における術前および術後のＶＴＥ の発症率とリスクファクターについて検討した。

方法・対象

２０２０ 年４ 月から２０２３ 年１０ 月までに膀胱癌の診断にて当院でＯＲＣ

受けた症例は６０ 例であった。そのうち臨床試験に参加した３ 例を除外した５７ 例を対象とした。当院では全例でＯＲＣ 前１ ヶ月以内にＤ ダイマーを測定しており、Ｄ ダイマーが高値（０．５μｇ／ｍｌ 以上）であった症例には下肢静脈超音波検査を施行した。術後はＯＲＣ 翌日、離床前に下肢静脈超音波検査を施行した。術前後問わず、下肢静脈超音波検査にて膝窩静脈よりも中枢に血栓を認めた際は、ＰＥ 除外目的に造影ＣＴ を施行した。

術前・術後のＶＴＥ 発症の有無と患者背景、膀胱癌の臨床学的所見および術中因子との関連を検討した。ＶＴＥ 発症有無における患者背景の比較にはカイ２ 乗検定およびＦｉｓｈｅｒ の正確確率検定、Ｍａｎｎ－Ｗｈｉｔのｕ 検定を用いて、ｐ ＜０．０５ を統計学的有意差ありと判断した。なお本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を受けている（承認 第５３５１ 号)。

結果

５７ 例のうち、術前にＶＴＥ を認めたのは１３ 例（２２．８％）であった。そのうちＰＥ は４ 例（７．０％）であった。一方、術前にＶＴＥ を認めなかった４４ 例のうち、術直後新規にＶＴＥ を７ 例（１５．９％）に認め、経過中にさらに４ 例(９．１％）に認めた。術前後ともに致死的となった症例はなかった。術前ＶＴＥ を認めた群は認めなかった群と比較して、術前補助化学療法（ｎｅｏａｄｊｕｖａｎｔ ｃｈｅｍｏｔｈｅｒａｐｙ： ＮＡＣ）を２ コース（ｐ＝０．０２４）および女性（ｐ＝０．００２）の割合が高かった。ＮＡＣ を施た群の３３．３％に周術期ＶＴＥ を認めた。また術前Ｄ ダイマーは術前ＶＴＥを認めた症例（ｐ＝０．００３）あるいは術後新規にＶＴＥ を認めた症例（ｐ＝０．０３２）いずれにおいても高かった。

考察

筋層浸潤性膀胱癌に対するＲＣ においてはＮＡＣ により予後が改善され

ることが証明されており、適応症例に対しては積極的に施行されている。一方、癌腫を問わず化学療法の施行によりＶＴＥ のリスクは２ ～6 倍増加するとされている。シスプラチンによるＶＴＥ 発症のメカニズムは明確ではないが、血管内皮細胞の直接障害やｖｏｎ Ｗｉｌｌｅｂｒａｎｄ Ｆａｃの活性化を介した血小板凝集などが関与しているとされている。

今回の検討では術前および術後新規ＶＴＥ のいずれも女性に多く認めた。エストロゲンは凝固因子の合成を促進し、抗凝固因子であるアンチトロンビンとプロテインＳ の活性を低下させること等により止血傾向に働くとされ、本邦でのＶＴＥ の大規模な検討においても女性の方がＶＴＥ の頻度が高いことが示されている。一方で、多くの研究で癌患者におけるＶＴＥ 発生率に有意な性差はないことが示されており、ＲＣ 施行症例を対象とした過去の報告でも女性がリスク因子のひとつであると立証した報告は存在しない。女性とＶＴＥ 発症の関連についてはさらなる検討が必要と考えられる。

Ｄ ダイマーはＶＴＥ において特異的に上昇するわけではなく、炎症性疾患や血管病変、感染、加齢など様々な因子に影響を受ける。1 万の癌患者を対象とした本邦におけるＶＴＥ の大規模臨床研究（Ｃａｎｃｅｒ－ＶＴＥ Ｒｅｇｉｓｔｒｙ）によれば、癌診断時のＤ ダイマー値の中央値は０．７μｇ／ｍ（範囲：０－１２７．３μｇ／ｍｌ）であった。癌患者におけるＤ ダイマーのカットオフ値に関しては諸家により検討がされているが、泌尿器癌においては定まったものはない。Ｃａｎｃｅｒ－ＶＴＥ Ｒｅｇｉｓｔｒｙ では、癌診断時ダイマー値が高いほどフォロー中のＶＴＥ イベントの発生率が高いことが示され、本研究でも術前Ｄ ダイマー高値と術前および術後ＶＴＥ の新規発生に関連を認めた。

結論

ＯＲＣ 症例においてＮＡＣ 施行の有無と術前のＶＴＥ 発症に関連があることが示された。しかしながら早期介入にて致死的な症例を認めなかっ

たことから、周術期のＶＴＥ スクリーニングは有用であることが示唆された。