

がんによる凝固亢進

がんによって凝固の活性化と血管内皮細胞の異常が起きることがあり、凝固亢進、血栓形成状態、微小血管機能不全に至り、播種性血管内凝固症候群、静脈血栓塞栓症、微小血管障害を発症する。臨床症状は患者毎に大きく異なる。がん患者が微小血管障害を発症する上で中心的役割を果たすのは、組織因子を介したトロンビン生成、血管内皮細胞の生理的な抗凝固活性の低下、線維素溶解の異常、および血管内皮細胞の機能不全などである。がん患者において血栓症のリスクを高める分子や細胞のメカニズムとして、腫瘍組織における組織因子による凝固の活性化、第Ⅹ因子を活性化するシステイン・プロテアーゼ、粘液糖タンパク質、MET がん遺伝子の活性化、腫瘍由来の組織因子を表出する血中の微小粒子が考えられている。

がんによる過剰凝固の症状には、深部静脈血栓症、表在性移動性血栓性静脈炎、播種性血管内凝固症候群、血栓性微小血管障害、動脈血栓症、心内膜炎がある。

がんの診断から5年以内に静脈血栓症を発症するリスクと癌の種類

癌の種類	患者数	コントロール患者数	オッズ比 (95%CI)	調整オッズ比 (95%CI)
がんでない患者			1.00	1.00
男性	1279	1038		
女性	1552	1024		
がん全体				
肺	34	1	24.8 (3.4-181.1)	22.2 (3.6-136.1)
血液腫瘍				
非ホジキンリンパ腫	13	1	9.5 (1.2-72.4)	10.2 (1.4-76.9)
ホジキンリンパ腫	7	0	ND	ND
白血病	5	0	ND	ND
多発性骨髄腫	12	0	ND	ND
血液がん全体	37	1	26.2 (3.6-191.4)	28.0 (4.0-199.7)
消化器癌				
小腸、大腸癌	46	2	16.8 (4.1-69.1)	16.4 (4.2-63.7)
膵臓	2	0	ND	ND
胃	2	0	ND	ND
食道	2	0	ND	ND
胃	52	2	18.9 (4.6-77.8)	20.3 (4.9-83.0)
泌尿器系				
腎臓	8	1	5.8 (0.7-46.6)	6.2 (0.8-46.5)
膀胱	10	0	ND	ND
前立腺	25	6	3.4 (1.4-8.3)	2.2 (0.9-5.4)
婦人科系				
乳腺	43	8	3.5 (1.7-7.6)	4.9 (2.3-10.5)
頸癌	5	1	3.3 (0.4-28.3)	2.9 (0.3-25.3)
卵巣	7	2	2.3 (0.5-11.1)	3.1 (0.6-15.3)
体癌	4	0	ND	ND
脳	11	1	8.0 (1.0-62.1)	6.7 (1.0-45.4)
皮膚（黒色腫、 扁平上皮癌）	15	3	3.6 (1.1-12.6)	3.8 (1.1-12.9)
頭頸部	6	3	1.5 (0.4-5.8)	1.6 (0.4-6.4)
その他	18	2	6.6 (1.5-28.3)	6.9 (1.6-29.6)

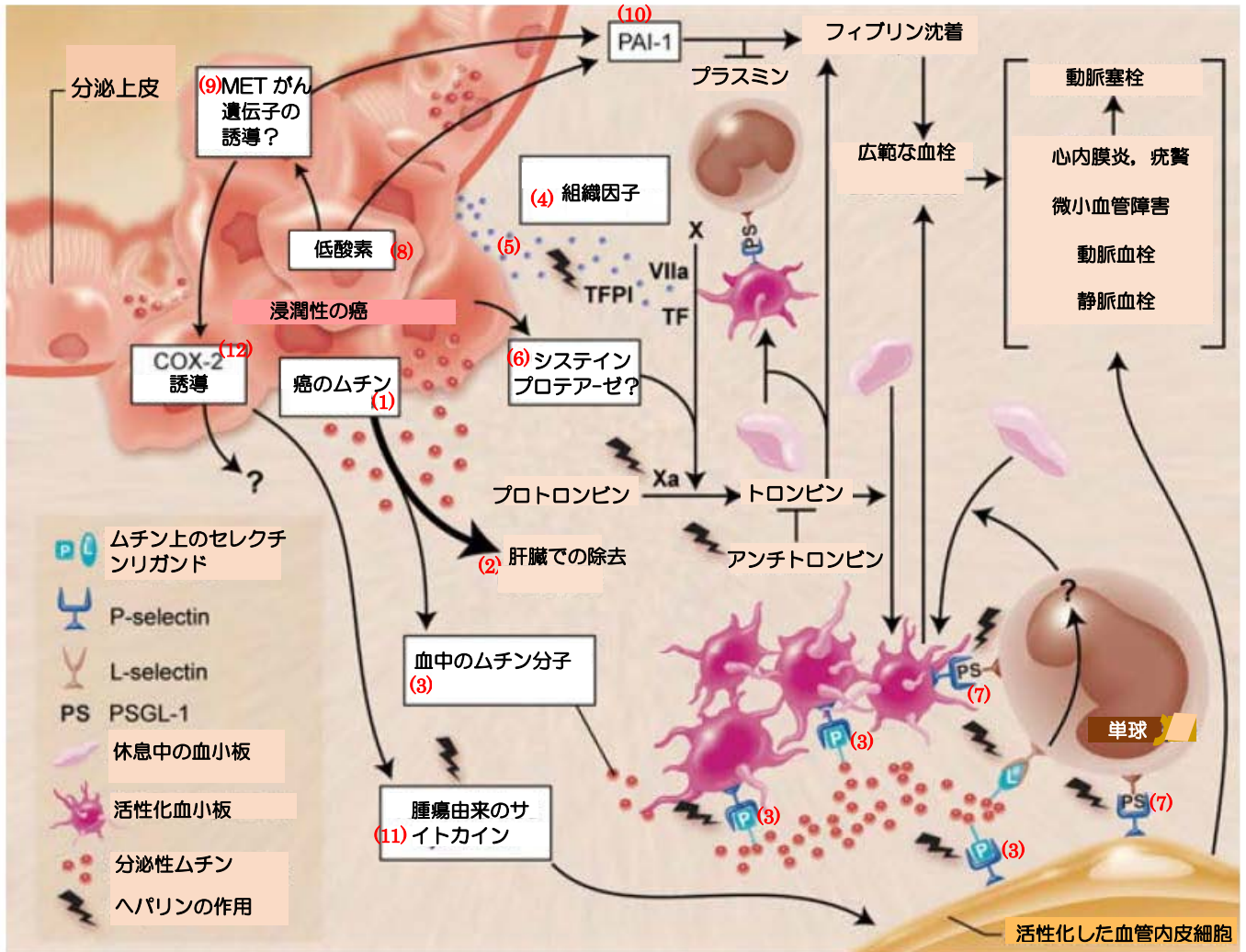


図. トルーソー症候群のメカニズム

この図は管腔臓器に生じたムチン産生癌を示している。この癌細胞は変性したグリカンを含んだムチンを血中に分泌する (1)。これらのムチンの大部分は肝臓で迅速に処理されるが (2)、処理し切れなかった少量がP-セレクトリン、L-セレクトリン^{#1}と相互作用し、様々な経路によって血小板が豊富な微小血栓が形成される (3)。組織因子に富む腫瘍細胞の表面が流血中へ露出したり (4)、あるいは腫瘍細胞が組織因子に富んだ微小粒子を放出すると (5)、トロンビンが産生されて、フィブリン形成と血小板凝集を誘発すると考えられる。癌細胞から分泌されたシステイン・プロテアーゼが、第X因子を直接活性化してトロンビンを生成する証拠もいくつかある (6)。血小板や血管内皮細胞のP-セレクトリンが、単球上のP-セレクトリン糖タンパク質リガンド-1 (PSGL-1)^{#1}と相互作用すると、こうした反応が更に進むが、ムチンが最終的にトロンビンやフィブリン産生を生じる正確な機構は不明である。腫瘍内の低酸素状態 (8)、MET がん遺伝子^{#2}の発現 (9) は、組織因子 (4) やプラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター-1 (PAI-1) (10) などの凝固促進因子の産生を上昇させ、腫瘍由来の炎症性サイトカイン (11) は血管内皮細胞や血小板の接着分子の活性化を促進する (3)。これらのメカニズムが様々な組み合わせられて、トルソー症候群の異常な、移動性の、血栓形成亢進が起きる。ヘパリンは、多くの関係する経路に有益な効果を示す可能性がある。未分画ヘパリン製剤がトルソー症候群の治療に適した薬剤である理由は、以上から説明できる。

#1 : P-セレクトインと P-セレクトイン糖タンパク質リガンド 1 (PSGL-1) は、白血球が血管内皮細胞に最初に捕捉されて繋ぎ止められる時に、重要な役割を果たす細胞接着分子である。血小板と血管内皮細胞の貯蔵顆粒中に P-セレクトインは存在し、細胞の活性化に伴って細胞膜に移行し、膜表面上に発現する。PSGL-1 は粘液糖タンパク質であり、白血球の細胞膜上に常に発現している。炎症の初期段階において、これらの接着分子に媒介されて、血管内皮上を白血球はローリングする。PSGL-1 は、白血球のローリングする時の P-セレクトインの主なリガンドと考えられるが、この糖タンパク質は、白血球がローリングや体内をリンパ球が遊走する際の E-セレクトインのリガンドとしても働く。

#2 : MET がん遺伝子は、がんと凝固止血を結びつける遺伝子である

活性化したヒト MET がん遺伝子の遺伝子操作を加えたマウスは、ゆっくりと進行する肝細胞癌を発症する。これに先立って、最初に血液過剰凝固状態（静脈血栓症）が現れ、次いで致命的な内出血が起きる。この症候群の病因は、プラスミノゲン・アクチベーター・インヒビター-1 型 (PAI-1) (10) やシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) (12) 遺伝子の著明な亢進を含む、がん遺伝子の転写応答によって引き起こされる。生体での分析によると、両タンパク質は血栓形成性かつ出血性の表現型を示し、がん遺伝子の活性化が凝固・止血と関連する、遺伝子的な直接的証拠となった。

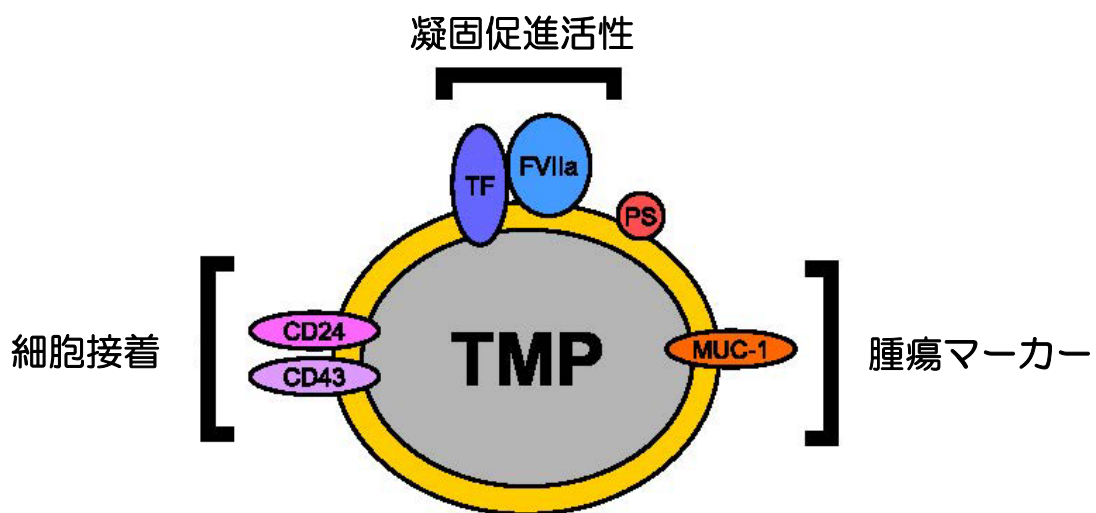


図. TMP（腫瘍関連微小粒子）の表面タンパク質とその機能

腫瘍関連微小粒子（TMP）は、腫瘍から持続的に血中に放出される。TMP の凝固促進活性は、組織因子 (TF) の発現と、微粒子 (MP) 表面上のホスファチジル・セリン (PS) が媒介する。ムチン 1 (MUC-1) などの腫瘍マーカーによって、血中の TMP の同定が可能になる。TMP が血管内皮細胞や血栓部位に結合する時には、P-セレクトイン・リガンド CD24 および E-セレクトイン・リガンド CD43 などの接着タンパク質が関与すると考えられている。障害部位へ TMP TF が運ばれると、血栓症が起きる。この図は、TMP の表面上に発現することがあるタンパク質の例である。TMP の表面上でのタンパク質の発現は、腫瘍の種類によって異なる。