Diethylstilbestrol-diphosphate による前立腺癌患者凝固抑制因子の低下 —血栓症の発症機序の検討—

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室¹⁾,

富士市立中央病院泌尿器科²⁾

林 典宏¹⁾ 和田 鉄郎¹⁾ 池本 庸¹⁾
大石 幸彦¹⁾ 鈴木 英訓²⁾ 上田 正山²⁾

DECREASE IN ANTICOAGULANT FACTORS IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER TREATED WITH DIETHYLSTILBESTROL DIPHOSPHATE

Norihiro Hayashi, Tetsuro Wada, Isao Ikemoto, Yukihiko Oishi

From the Department of Urology, Jikei University School of Medicine

Hidegori Suzuki and Masataka Ueda

From the Department of Urology, Fuji City General Hospital

(Purpose) Estrogen has been highly evaluated as one of the most potent endocrine agents for the treatment of prostate cancer. Unfortunately, a high risk of cardiovascular complications is a clinically important adverse effect of estrogen therapy, and occasionally the complications are fatal. In recent years a high incidence (55%) of thrombotic events has been reported in patients with congenital protein S (PS) deficiency. The aim of this study is to determine the relationship between cardiovascular complications of estrogen therapy and anticoagulant factor levels in the serum of patients with prostate cancer.

(Materials and Methods) Study 1 employed 99 patients with prostate cancer: 39 were untreated, 25 were treated with LH-RH agonist therapy alone, and 35 were treated with oral diethylstilbestrol diphosphate (DESdP) 300 mg per day. We measured the serum levels of anticoagulant factors, parameters antithrombin III (ATIII), protein C (PC), PS, coagulant and fibrinolytic factors in all patients. In study 2, the adverse effects of DESdP therapy on the serum levels of anticoagulant factors were examined in 8 patients with advanced prostate cancer.

(Results) In study 1, the ATIII and PS levels of the patients treated with estrogen therapy were significantly lower than those in either the untreated patients or the patients treated with an LHRH agonist alone. Especially, both PS antigen ($51.5 \pm 16.0\%$) and PS activity ($42.9 \pm 16.0\%$) were markedly lower in estrogen-treated patients than in the untreated patients ($102 \pm 20.8\%$, $100.6 \pm 20.7\%$, respectively) or the patients treated with an LH-RH agonist alone ($97.9 \pm 16.8\%$, $91.5 \pm 17.7\%$, respectively, both $p < 0.0001$). PS was decreased to below the normal lower limit of normal in 82% (24/35) of the patients on estrogen therapy. In study 2, all 8 cases showed a significant decrease in PS after DESdP therapy.

(Conclusions) Our results showed that the PS levels in the oral DESdP group were almost the same as in patients with congenital PS deficiency. We conclude that decreased PS may play a role in the development of cardiovascular complications in prostate cancer patients on estrogen therapy.

Key words: Prostatic cancer, Protein S, Thrombosis

要旨：(目的)エストロゲン療法は前立腺癌に対し有効な治療法の一つであるが、重要な副作用である心血管系疾患の合併が臨床問題となり、時には致死となる症例もみられる。近年、重篤な血栓症を発症するとされる先天性プロテイン S (protein S；以下 PS) 欠損症の報告が散見され、血栓症発症における凝固抑制因子の役割が注目されている。そこで、エストロゲン療法時の心血管系疾患の合併と凝固抑制因子との関係を検討した。

(対象と方法) 検討 1：未治療患者 39 人、LH-RH agonist 単独治療患者 25 人、diethylstilbestrol-diphosphate (以下 DESdP) 内服患者 35 人の計 99 人においてそれぞれ凝固・凝固抑制因子・線溶系因子を測定した。検討 2：8 例の前立腺癌患者に DESdP 内服前と投与 4～8 週後に凝固抑制因子を測定した。

(結果) 検討 1：DESdP 内服中の前立腺癌患者の ATIII、PS は明らかに低下しており、特に PS は抗原量 $51.5 \pm 16.0\%$ 、活性 $42.9 \pm 16.0\%$ と共に著しく低値であり、未治療患者および LHRH agonist 治療患者より有意 ($p < 0.0001$) に低かった。検討 2：同一症例でも PS 抗原量、活性は DESdP 内服後全例にて有意な低下がみられた (それぞれ $p = 0.0013$, $p < 0.0001$)。

(結論) 本研究では DESdP 内服患者においては、先天性 PS 欠損症とほぼ同等の PS 低下がみられ、DESdP 内服前立腺癌患者における心血管系合併症は PS の低下と深く関連していると思われた。

キーワード：前立腺癌、プロテイン S、血栓症

緒 言

エストロゲン製剤が前立腺癌に対し高い有効率を示すことはよく知られている。しかし、副作用として心血管系に重篤な血栓症が発症するために前立腺癌治療薬の第一選択薬とはなっていない。しかしエストロゲン製剤の前立腺癌に対する強力な内分泌作用から本剤は今日でも十分最終的には採用される内分泌療法剤でもある。

エストロゲン製剤による血栓症発症のメカニズム解明に対し様々な研究がなされてきた。血栓症発症のメカニズムについては、凝固因子 I, II, VII, IX, X の肝合成能亢進、組織プラスミノゲンアクチベータ (tissue plasminogen activator；以下 t-PA) 低下、プラスミノゲンアクチベータ・インヒビター-1 (plasminogen activator inhibitor-1；以下 PAI-1) 亢進、血小板粘着・凝集能の変化¹⁾、アンチトロンビン III (anti-thrombin III；以下 AT-III) 活性低下²⁾などが報告されているが、凝固因子、線溶系因子に重点を置いた研究が多い。

近年凝固抑制因子の研究が進み、特に産婦人科領域では経口避妊薬による血栓症発症にプロテイン C (protein C；以下 PC)、プロテイン S (protein S；以下 PS) が重要な位置を占めるとされている³⁾。しかし、Diethylstilbestrol-diphosphate (以下 DESdP) 経口投与患者の凝固抑制因子の検討は未だ不十分であり、特に PS を検討した報告はない。

今回われわれは DESdP 経口投与患者、LH-RH agonist 投与患者および DESdP 投与前後で、前立腺癌患

者の血清 PS をはじめとする凝固抑制因子および他因子を測定し、前立腺癌患者の心血管系合併症に占める凝固抑制因子の役割を中心に検討した。

対象・方法

1. 検討 1

対象は 2000 年 3 月から 2001 年 5 月の間に東京慈恵会医科大学附属病院、第 3 病院および富士市立中央病院にて治療中の前立腺癌患者計 99 人であった。原則として活動性の他臓器癌患者、肝機能障害患者、重篤な脳心血管系疾患や凝固・線溶系に影響を及ぼす薬剤にて治療中の患者は除外した。対象症例は以下の 3 群に分けた。control 群；未治療または治療薬無投与症例、L 群；LH-RH agonist 単独治療 1 カ月以上経過症例、D 群；DESdP 内服 2 週間以上経過症例とした。control 群 39 例、L 群 25 例、D 群 35 例で、平均年齢はそれぞれ 74.0 ± 7.7 歳、 77.0 ± 6.1 歳、 72.0 ± 8.0 歳であった。組織型は 3 群間に大きな偏りはなく、PSA 値はそれぞれ $411 \pm 1,526$ ng/mL、 72 ± 243 ng/mL、 113 ± 398 ng/mL であった。臨床病期分類では D 群に stage D が多い傾向 ($p = 0.0102$) であった (表 1)。

本研究を施行するにあたり、文書または口頭にて承諾を得られた患者のみを本研究の対象とし、以下の項目の採血を施行した。採血は原則として午前 8:00 に施行した。測定項目は凝固抑制系因子として AT-III、PC 抗原量、PC 活性、PS 抗原量、PS 活性、トロンボモジュリン (thrombomodulin；以下 TM) 6 因子を、その他の凝固・線溶系因子としてトロンビン・アンチトロンビン III 複合体 (thrombin・anti-thrombin III

表 1 患者背景(検討 1)

		control 群	L 群	D 群
症例数		39	25	35
年齢		74 ± 7.7	77 ± 6.1	72 ± 8.0
分化度	高分化	8	7	4
	中分化	17	8	16
	低分化	13	10	14
	不明	1	0	1
病期	A	2	1	0
	B	7	8	4
	C	18	11	9
	D	12	5	22
PSA (ng/ml)		411 ± 1.526	72 ± 243	113 ± 398

表 2 患者背景(検討 2)

症例数		8
年齢		75 ± 4.2
病期	C	2
	D1	1
	D2	5
分化度	中分化	3
	低分化	5
PSA (ng/ml)		585 ± 745

complex；以下 TAT)，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；以下 PIC)，プラスミノゲン， α_2 プラスミンインヒビター (α_2 plasmin inhibitor；以下 α_2 PI) の 4 因子，計 10 項目を測定した。また，AT-III は合成基質法，PC 抗原量，PC 活性は LPIA 法，APTT 凝固時間法，PS 抗原量，PS 活性は EIA 法，APTT 凝固時間法にてそれぞれ測定した。TAT と TM は EIA 法，PIC は LPIA 法， α_2 PI とプラスミノゲンは発色性合成基質法にてそれぞれ測定した。

2. 検討 2

Stage C または D の前立腺癌患者 8 例を対象とし，DESdP 投与前後にて比較検討した。平均年齢は 75.0 ± 4.2 歳で，PSA 値は 585 ± 745 ng/mL であった。患者背景は表 2 に示した。検討 1 と同様に承諾を得た患者を対象とし，採血は治療開始前 2 週間以内，DESdP 治療 1～2 カ月後に施行した。採血項目は，AT-III，PC 抗原量，PC 活性，PS 抗原量，PS 活性，TM の凝固抑制因子計 6 項目とし，測定は検討 1 と同様の方法にて施行した。

各群間の測定値 (平均値 ± S.D) を解析し比較検討し

た。統計学的有意差検定には各群間の採血項目ごとに Mann-Whitney の U 検定と t 検定を使用し，背景因子の解析および D 群における凝固抑制因子の独立性の検定には χ^2 検定を使用した。

結 果

1. 検討 1

(1) 凝固・線溶系因子の平均値の比較 (表 3)

TAT は control 群 (7.1 ± 9.7 ng/ml)，L 群 (4.3 ± 3.2 ng/ml)，D 群 (6.5 ± 6.6 ng/ml) であり，3 者の各群間の比較で有意差 ($P \geq 0.1200$) は認められず，またいずれの群も正常上限を超えている症例が多かった。PIC は control 群 (1.1 ± 0.5 μ g/ml)，L 群 (1.0 ± 0.5 μ g/ml) に比し D 群 (1.9 ± 1.9 μ g/ml) で有意な上昇 (それぞれ $p = 0.003$, $p = 0.0015$) を認めた。プラスミノゲンは control 群 (90.1 ± 15.5%)，L 群 (86.9 ± 17.4%) に対し D 群 (121.4 ± 17.3%) で有意な上昇 (ともに $p < 0.0001$) を認め，また D 群の症例の多くはプラスミノゲンが正常上限を超えた値をきたした。 α_2 PI は control 群 (92.1 ± 13.8%)，L 群 (87.3 ± 13.7%) に対し D 群 (77.1 ± 13.3%) で有意な低下 (それぞれ $p < 0.0001$, $p = 0.017$) がみられ，D 群のその値も正常範囲の下限を下まわる例が 35 例中 18 例，51.4% にみられた。

(2) 凝固抑制因子の平均値の比較 (表 4)

本研究では，凝固抑制因子のうち AT-III，PC (抗原量，活性)，PS (抗原量，活性) を測定した。AT-III は control 群 (99.2 ± 16.4%)，L 群 (96.8 ± 11.4%) に対し D 群 (80.0 ± 14.4%) で有意な低下 (ともに $p < 0.0001$) を認めた。また AT-III の正常範囲を 79～121 % とすると，正常下限未満の症例は control 群では 3 例，L 群で 1 例であるのに対し，D 群では 35 例中 14 例，40% が正常下限未満の値を示した。PC は，抗原量，

表 3 凝固因子と線溶系因子(検討 1)

	TAT	plasminogen	α 2-PI	PIC
	3ng/ml $\geq$	75 ~ 125%	85 ~ 115%	0.8 μ g/ml $\geq$
	mean $\pm$ S.D			
control 群	7.1 $\pm$ 9.7	90.1 $\pm$ 16.5 *	92.1 $\pm$ 13.8	1.1 $\pm$ 0.5
L 群	4.3 $\pm$ 3.2	86.9 $\pm$ 17.4 *	87.3 $\pm$ 13.7	1.0 $\pm$ 0.5
D 群	6.5 $\pm$ 6.6	121.4 $\pm$ 17.3 *	77.1 $\pm$ 13.3	1.9 $\pm$ 1.9

* : control 群 vs. D 群 p < 0.0001, L 群 vs. D 群 p < 0.0001

表 4 凝固抑制因子(検討 1)

	AT-Ⅲ	PC 抗原量	PC 活性	PS 抗原量	PS 活性	TM
	79 ~ 121%	70 ~ 150%	55 ~ 140%	65 ~ 135%	60 ~ 150%	4.5FU/ml >
	mean $\pm$ S.D					
control 群	99.2 $\pm$ 16.4 * ¹	98.6 $\pm$ 25.8	96.1 $\pm$ 26.6	102.2 $\pm$ 20.8 * ²	100.6 $\pm$ 20.7 * ³	3.5 $\pm$ 1.3
L 群	96.8 $\pm$ 11.4 * ¹	93.4 $\pm$ 27.3	93.0 $\pm$ 28.2	97.9 $\pm$ 16.8 * ²	91.5 $\pm$ 17.7 * ³	4.2 $\pm$ 1.6
D 群	80.0 $\pm$ 14.4 * ¹	91.2 $\pm$ 22.4	87.6 $\pm$ 23.6	51.5 $\pm$ 16.0 * ²	42.9 $\pm$ 16.0 * ³	3.4 $\pm$ 1.2

*¹: control 群 vs. D 群 p<0.0001, L 群 vs. D 群 p<0.0001, *²: control 群 vs. D 群 p<0.0001, L 群 vs. D 群 p<0.0001, *³: control 群 vs. D 群 p<0.0001, L 群 vs. D 群 p<0.0001

表 5 凝固抑制因子(検討 2)

	AT-Ⅲ	PC 抗原量	PC 活性	PS 抗原量	PS 活性	TM
	80 ~ 120%	70 ~ 150%	55 ~ 140%	65 ~ 135%	60 ~ 150%	4.5FU/ml $\geq$
	mean $\pm$ S.D					
DESdP 投与前	101.1 $\pm$ 18.6	110.4 $\pm$ 23.6	94.8 $\pm$ 22.1	115.4 $\pm$ 26.4 * ¹	111.8 $\pm$ 22.8 * ²	3.2 $\pm$ 0.9
DESdP 投与後	86.6 $\pm$ 11.2	109.6 $\pm$ 33.9	97.3 $\pm$ 30.0	65.3 $\pm$ 23.6 * ¹	46.9 $\pm$ 16.9 * ²	2.8 $\pm$ 0.7

*¹: DESdP 投与前 vs. DESdP 投与後 p=0.0013, *²: DESdP 投与前 vs. DESdP 投与後 p<0.0001

活性ともに control 群, L 群, D 群の順でその平均値は低下したが, 3 者の 2 群間の比較で有意差 (p $\geq$ 0.2100) はみられず, いずれの群もほぼ正常範囲の値を示した。PS 抗原量, PS 活性は control 群 (それぞれ 102.2 $\pm$ 20.8 %, 100.6 $\pm$ 20.7%), L 群 (それぞれ 97.9 $\pm$ 16.8 %, 91.5 $\pm$ 17.7%) に対し, とともに D 群 (それぞれ 51.5 $\pm$ 16.0 %, 42.9 $\pm$ 16.0%) において有意な低下 (ともに p<0.0001) を認めた。PS の正常範囲を抗原量 65~135%, 活性 60~150% とすると, D 群ではともに 34 例中 28 例, 82% が正常下限未満であったが, control 群では PS 抗原量低下 2 例, PS 活性低下 1 例, L 群では PS 活性低下 1 例のみで, D 群の患者の多くは明らかに (p<0.0001) PS 値が病的レベルにあった。AT-III, PS 抗原量および PS 活性間の χ^2 -検定を施行したところ,

AT-III に対し PS 抗原量および PS 活性で有意な (ともに p<0.0001) 低下を認めた。TM は 3 者の各群間の比較で有意差はみられず, いずれの群も多くの症例が正常範囲内の変動を示した。

2. 検討 2

凝固抑制因子の平均値の比較 (表 5)

AT-III, PC 抗原量, 活性, TM では DESdP 投与前後において有意差 (それぞれ p=0.0793, p=0.7929, p=0.8522, p=0.4008) は認められなかった。AT-III, PC 抗原量, 活性を各症例ごとに比較すると, AT-III は全例低下を認めたが, PC 抗原量, 活性では一定の傾向はみられなかった (図 1, 2)。PS 抗原量, 活性においては DESdP 投与前 (それぞれ 115.4 $\pm$ 26.4 %, 111.8 $\pm$ 22.8%) に対し投与後 (それぞれ 65.3 $\pm$ 23.6 %, 46.9 $\pm$ 16.9%) と

有意な低下（それぞれ $p=0.0013$, $p<0.0001$ ）がみられた。各症例の比較では、全例に明らかな低下を認めた（図3）。

考 察

前立腺癌のエストロゲン療法による過凝固状態については、過去に様々な報告がなされているが、最近の報告では凝固因子産生亢進、t-PA 低下による線溶系抑制が主要因と考えられている¹⁾。

本研究ではまず TAT は各群で有意差を認めず、3 群共正常上限を越えていた。トロンビンは血液凝固を

進行させる強力な因子であるが、TAT を形成することにより失活化し血流中から除去される（図4）。TAT 上昇は凝固亢進を反映すると考えられている。我々の結果では3群ともほぼ同様の TAT 上昇が見られ、薬剤による影響は認められなかった。

PIC は線溶系亢進状態で高値を示し、D 群において control 群、L 群に比し有意に線溶系の亢進がみられた。他の線溶系因子に関しては、D 群においてプラスミノゲン活性亢進、 α_2 PI 活性低下を認めた。 α_2 PI 活性低下はエストロゲンによる肝生成能低下と考えられている⁴⁾。プラスミノゲン活性亢進は以前よりエストロゲン療法中の前立腺癌患者で亢進すると報告されており¹⁾、線溶系低下により消費低下の状態となり、プラスミノゲン上昇を引き起こすとされている。しかし、今回の成績では PIC が D 群で上昇しており、むしろ線溶系が若干亢進している結果となっていた。過去の報告では PIC または FDP の検討はなされておらず、t-PA 低下、PAI-1 亢進により線溶系低下と判断している⁵⁾。本研究では control 群の PIC 平均値は正常上限を越えており、D 群において PIC 値の上昇がみられない症例も多数あるため、今後の個々の詳細な検討が必要と思われる。

血小板、血液凝固促進因子は通常の状態では止血に必要な量の数倍～十倍も血中に備わっているが、凝固抑制因子（ATIII、PC、PS など）は種類も血中濃度も少ないため、正常の約 1/2 に低下すると易血栓性を示

図1 DESdP 投与前後の AT-III 活性の各症例の比較

図2 DESdP 投与前後のプロテイン C 抗原量、活性の比較

図3 DESdP 投与前後のプロテイン S 抗原量, 活性の比較

図4 凝固因子と凝固抑制因子の相関関係

PS, プロテイン S. PC, プロテイン C. APC, 活性化 PC. TAT, トロンビン, アンチトロンビン III 複合体.

し、時には全身に及ぶ多発性血栓形成を起こすこともあるとされる⁶⁾。またこのように凝固抑制因子は、本来凝固優位に傾いている血液環境において血管内皮上で過凝固を抑制し、血液循環を円滑に保つ役割を担っている。今回われわれは凝固抑制因子のうち強力な作用により重要な役割を担っていると考えられる ATIII, PC, PS および TM を前立腺癌患者末梢血で測定した。

ATIII は以前よりエストロゲン療法にて用量依存性の活性低下と血中濃度低下が報告されており、高用量のエストロゲンを投与した患者全例に ATIII 活性低下を認め、そのうちの 1 例に肺梗塞症を合併したと報告されている²⁾。またほとんどの症例で DESdP 投与後初期の 2 週目までに低下のピークを用量依存性に経時的に認めたと報告されている²⁾。本研究でも検討 1,

図5 線溶系因子と凝固抑制因子の相関関係

PS, プロテイン S. PC, 活性化 PC. α_2 PI, α_2 プラスミノゲン インヒビター. PIC, プラスミン・ α_2 PI 複合体.

2ともに同様に低下を認め、これを追認した。ATIIIは生体内で強力な凝固反応を起こすトロンビン、凝固因子の第Xa因子の強力な阻害因子である⁷⁾。ATIIIの低下によりこれらの因子の阻害作用が働かず、凝固能亢進の状態を引き起こすと考えられる(図4)。本研究ではD群で他群に比し有意に低下しており、40.0% (14例/35例)に正常範囲以下の低下がみられた。同一症例の検討でも8例全例に低下を認めたが(図1)、諸家の報告と同様²⁴⁾、ほとんどの症例が正常範囲内の変動で、血栓形成にどの程度影響を及ぼしているかは不明である。

PC, PSに関しては、生理的にはトロンビンが血管内皮細胞上に存在するTMに結合することにより、トロンビンの凝固活性が消失し、PCは特異的に活性化される。活性化PC(以下APC)はPS、第V因子をコファクターとし、第VIIIa因子、第Va因子を選択的に分解、失活化させ、凝固反応を阻害する(図4)。またPAI-1と複合体を形成し不活化する事により、相対的にt-PAレベルが高められ、その結果として線溶系の亢進が起こるとされている⁸⁾(図5)。これに対しPSは、APCの第VIIIa因子、第Va因子、PAI-1へのコファクターとしての作用のほかに、直接第VIIIa因子、第Va因子に結合し不活化する作用も有する(図4,5)。

PC/PS凝固抑制系異常の臨床的意義は解明されていないものの、PC/PS凝固抑制系は凝固活性発現に必

須となる部分に作用して凝固活性を制御する点や、凝固活性化のキープポイントであるトロンビンでPC/PS凝固抑制系が活性化されるなど、凝固系と凝固抑制系とが微妙に調節される分岐点にPC/PS凝固抑制系が関与していると考えられている⁹⁾。

本研究では、過去の報告⁴⁾と同様に、PC抗原量、活性ともに各群に有意差を認めなかった。一方これまで検討されたことがなかったPSについては抗原量、活性ともに、control群、L群に対しD群にて有意に低下がみられた。またPS抗原量、活性の正常下限以下の低下はそれぞれD群の82%にも達した。これに対しcontrol群ではPS抗原量低下2例、PS活性低下1例、L群ではPS活性低下1例のみであった。同一症例におけるDESdP投与前後の比較においても同様にPC抗原量、活性に有意差を認めなかったが(図2)、PS抗原量、活性においては投与後全例に低下を認め、いずれも統計学的に有意な低下であった(図3)。これらのPS低下は後天性変化であるが、一方Engesserら¹⁰⁾は、先天性PS欠損症71例のうち、39例(55%)に血栓症症状の出現がみられたと報告しており、さらに29例(74%)は深部静脈血栓症であり、15例(38%)は肺梗塞症であったが、症候性動脈血栓症は認めなかったと報告した。近年、本邦においても先天性PS欠損症による血栓症発症の報告が散見されている¹¹⁾¹²⁾。本研究と比較すると、D群のうちPS抗原量、活性の何れかが30

%以下と著しい低下を示した症例はそれぞれ3例、6例であり、全体の20% (7例/35例) に認められた。これらの症例は症候性先天性PS欠損症にも比肩しうる血栓症発症のhigh risk群と考えられ、嚴重な経過観察が必要と思われた。他の2群には同様の著しい低下を示した症例はみられなかった。

このようにD群において凝固抑制因子であるATIII, PSの低下がみられ、特にPSに関しては著しい低下を示した症例もみられた。ATIIIとPS間の χ^2 検定でもPSはATIIIに比して有意に抗原量、活性ともに低下を示す頻度が高かった。従って、すでに報告されているATIIIの異常ばかりでなく、同様の凝固抑制因子であるPSの低下もまた、凝固優位に傾いている血液環境をさらに過凝固状態へと導いて、その結果血管内血栓が発生する可能性が示唆された。

本研究を通してDESdP内服によりPSの低下が起ることは、多数例における各群間の比較でも、少数例ではあるが同一症例における経時的検討においても確実と思われる。PSの凝固系、線溶系への作用機序を考慮すると、凝固因子増加とPAI-I亢進による相対的t-PA低下は、PS低下により惹起された結果である可能性が示唆される(図4, 5)。しかし血栓症の病態は大変複雑であり、解明されていない未知の経路の存在も考えられ、一つの要因ですべてを説明することは困難である。少なくとも本研究で得られた結果は、DESdPを内服している前立腺癌患者の心血管系合併症において凝固抑制因子、特にPSは重要な役割を担っていることをはじめて示唆する結果と思われた。今後症例の蓄積、とくに同一症例における経時的検討と臨床的血栓症発現との相関について検討する必要があると考え

結 語

1) 血中AT-III, 血中プロテインS(PS)測定値は前立腺癌患者において未治療患者、LH-RH analogue単独患者に比し、DESdP内服患者で有意に低下していた。

2) 血中PS低下症例はDESdP内服前立腺癌患者の82%にみられ、PS抗原量または活性の30%以下の重度低下例は20%に認められた。

3) 以上よりDESdP投与患者においてはAT-III, PSを主体とする血液凝固抑制因子の低下がその血栓

症成立に強く関与している可能性が示唆された。

本論文の要旨は第89回日本泌尿器科学会総会(2001年5月, 神戸)にて発表した。稿を終えるにあたり、論文作成の際、多大の御指導をいただいた慈恵医大内科学講座3, 池本卓助教授に深謝いたします。

文 献

- 1) Klotz, L., McNeill, I. and Fleshner, N.: A phase 1—2 trial of diethylstilbestrol plus low dose warfarin in advanced prostate carcinoma. *J. Urol.*, **161**, 169—172, 1999.
- 2) Buller, H.R., Boon, T.A., Henny, C.P., Dabhoiwala, N.F. and Tencate, J.W.: Estrogen-induced deficiency and decrease in antithrombin III activity in patients with prostatic cancer. *J. Urol.*, **128**, 72—74, 1982.
- 3) 杉村 基: 経口避妊薬と血栓症。血液・腫瘍科, **40**, 517—522, 2000.
- 4) 蓮井良浩, 西 昇平, 北田真一郎: Stage D₂ 前立腺癌患者の血液凝固・線溶系におよぼすエストロゲンの影響。西日泌尿, **54**, 1687—1692, 1992.
- 5) Hasui, Y., Marutsuka, K., Nishi, S., Kitada, S., Osada, Y. and Sumiyoshi, A.: The relationship between cardiovascular complications of estrogen therapy and fibrinolysis in patients with prostatic cancer. *The Prostate*, **21**, 35—39, 1992.
- 6) 川合陽子: 血栓性素因の診断へのアプローチ。Medicina, **37**, 744—746, 2000.
- 7) Nakayama, K. and Maruyama, I.: ATIII/ TAT. Medicina, **36**, 160—161, 1999.
- 8) 中山享之, 小嶋哲人: プロテインC, S欠損症とAPCレジスタンス。日常診療と血液, **8**, 1135—1141, 1998.
- 9) 濱崎直孝: 血栓症患者における凝固関連因子の異常: 予防および治療への探索。日本血栓止血学会誌, **11**, 347—357, 2000.
- 10) Engesser, L., Broekmans, A.W., Briet, E., Brommer, E.J.P. and Bertina, R.M.: Hereditary protein S deficiency: clinical manifestations. *Ann. Intern. Med.* **106**, 677—682, 1987.
- 11) 藤田敦史, 桑村圭一, 齊藤 実: プロテインS欠損症による上矢状洞—静脈洞交會部巨大血栓症の一例。脳神経外科, **25**, 467—472, 1997.
- 12) 矢島義昭, 宮里真一, 宮崎敦史: 上腸間膜静脈よりウロキナーゼを投与して救命できたプロテインS欠損症による門脈—上腸間膜静脈血栓症の1例。日消誌, **96**, 1159—1164, 1999.

(2002年4月11日受付, 8月17日受理)