

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 安藤 和弘
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1107 号
学位授与の日付 令和5年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Elevated ratio of C-type lectin-like receptor 2 level and platelet count (C2PAC) aids in the diagnosis of post-operative venous thromboembolism in IDH-wildtype gliomas.
(IDH 野生型神経膠腫の術後静脈血栓塞栓症診断における C2PAC index の有用性)

論文審査委員 主査 教授 川島 寛之
副査 特任教授 榛沢 和彦
副査 准教授 金澤 雅人

博士論文の要旨

【背景】

悪性神経膠腫を含め、悪性腫瘍患者では10-20%の割合で静脈血栓塞栓症 (venous thromboembolism; VTE) を合併すると言われている。申請者らは既に、悪性神経膠腫術後の VTE は、腫瘍細胞中のポドプランニン (Podoplanin; PDPN) が高頻度に発現される Isocitrate dehydrogenase (IDH) wildtype の悪性神経膠腫で頻度が高く、IDH wildtype であることと、PDPN 発現が高頻度であることが VTE の独立危険因子であることを報告している (World Neurosurg, 2019)。PDPN は血小板に発現している C-type lectin-like receptor-2 (CLEC-2) と結合することで血小板凝集を誘導する。血小板活性が高い状態では血漿中の可溶性 CLEC-2 値が高いことが知られており、血栓形成において重要な役割を担っていると考えられている。可溶性 CLEC-2 は血小板活性と同時に血液中に放出され、血小板活性の重要なバイオマーカーの一つとして知られている。しかし、可溶性 CLEC-2 値と腫瘍細胞中の PDPN 発現量、VTE 合併との相関関係については報告がない。本研究では、悪性神経膠腫における可溶性 CLEC-2 値と腫瘍細胞中の PDPN 発現、さらには VTE 合併との相関関係を明らかにし、悪性神経膠腫における血栓形成の病態生理に迫った。

【対象と方法】

2018年4月から2020年8月までに新潟大学脳研究所脳神経外科で手術介入を行った World Health Organization (WHO) grade3以上の悪性神経膠腫44症例を対象とし、IDH wildtype 群(W群)と IDH mutant 群(M群)とで比較検討を行なった。既に VTE を有する症例は除外し、主な評価項目は年齢・性別、Body mass index、糖尿病の既往、ステロイド使用の有無、術前 Karnofsky Performance scale、術前後での下肢麻痺の有無、WHO グレード、VTE 合併の有無、摘出標本における PDPN 発現量、術前後での血小板値及び術後10日以内の D ダイマー値、可溶性 CLEC-2 値、C2PAC index (可溶性 CLEC-2 値を血小板値で除した値)、血中 PDPN 値とした。なお、PDPN の染色強度は、全く染色されない; 陰性 (-)、50%未満の染色; 陽性 (+)、及び50%以上の染色; 強陽性 (++) の3段階で評価し、可溶性 CLEC-2 の測定には LSI メディエンス社製の専用 enzyme-

linked immunosorbent assay (ELISA)キットを使用, 血中PDPNの測定には市販の専用ELISAキットを使用した. また手術介入による影響を考慮するために脳実質への操作が加わらない微小血管減圧術 (microvascular decompression; MVD)群と健常コントロール (healthy volunteer; HV)群でも血小板数, 可溶性CLEC-2値, C2PAC値を測定した. なお, 申請者らは以前, 開頭術後に合併するVTEスクリーニングにおいてDダイマーが有用であることを報告しており (World Neurosurg, 2018), 今回もDダイマーを使用した. 術後のDダイマー $<5 \mu\text{g/mL}$ では非VTE合併と定義し, Dダイマー $\geq 5.0 \mu\text{g/mL}$ で造影computed tomographyと下肢静脈エコーを行い, スクリーニングを行った.

【結果】

W群は35例, M群は9例であり, 両者を比較するとW群では有意に年齢が高く (65.3 ± 10.3 vs 47.3 ± 11.9 , $P < 0.001$), WHOグレードが高く ($P < 0.01$), PDPNの発現量が高かった ($P < 0.001$). また有意差はなかったが, W群で血中PDPN値が高い傾向にあった ($30.4 \pm 116.5 \text{ ng/ml}$ vs $8.7 \pm 12.2 \text{ ng/ml}$, $P = 0.47$). 追跡期間中に9例 (20.5%)でVTEを合併し, うち8例がW群であった. VTE合併群のDダイマー平均値 ($8.9 \pm 3.1 \mu\text{g/ml}$)は, VTE非合併群の平均値 ($2.8 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$)よりも有意に高かった ($P < 0.0001$). 術前の血小板数はW群, M群, MVD群, HV群で比較し, 4群間で有意差は認められず ($P = 0.366$), 術後の値も, 各群間の比較では有意差はなかった ($P = 0.110$). しかし, 術前後の変化で比較すると, PDPN発現が存在しないM群とMVD群では術後に血小板が有意に上昇していたが, PDPN発現を認めるW群では有意な上昇は認めなかった ($P = 0.002$, $P = 0.430$).

W群の可溶性CLEC-2値およびC2PAC indexは, M群を含むPDPN低発現群 (M群+MVD群+HV群)よりも有意に高かった ($157 \pm 111.9 \text{ pg/ml}$ vs $77.6 \pm 46.6 \text{ pg/ml}$, $P = 0.0004$).

次いでW群の中でVTEを合併した8例と非合併例27例とで比較検討を行うと, 統計学的な有意差はなかったがVTE合併群で血中PDPN値と可溶性CLEC-2値が高い傾向にあった ($90.7 \pm 237.1 \text{ ng/ml}$ vs $11.8 \pm 25.4 \text{ ng/ml}$, $P = 0.56$, $173.9 \pm 104.4 \text{ pg/ml}$ vs $116.6 \pm 80.1 \text{ pg/ml}$, $P = 0.24$). また, VTE合併群のC2PAC indexの中央値は非合併群よりも有意に高かった (5.15 vs 3.60 , $P = 0.0492$). W群におけるVTE合併を予測するためのC2PAC indexのカットオフ値は3.7であり, 感度87.5%, 特異度51.9%であった.

【考察】

本研究では, PDPN高発現しているIDH wildtypeの悪性神経膠腫において可溶性CLEC-2値とC2PAC indexが高くなる傾向があり, 血小板活性がより亢進していることが示された. また, 凝固系と同様, 血小板活性がVTE合併に強く関わっており, C2PAC indexはIDH wildtypeの悪性神経膠腫においてVTE合併を予測する新しいバイオマーカーとなる可能性があることが示された.

審査結果の要旨

悪性神経膠腫における可溶性C-type lectin-like receptor-2 (CLEC-2)値と腫瘍細胞中のポドプラニン (PDPN)発現, さらにはVTE合併との相関関係を明らかにし, 血栓形成の病態生理について検討した. 悪性神経膠腫44症例を対象とし, IDH wildtype群(W群)とIDH mutant群(M群)とで比較検討を行なった. W群は35例, M群は9例であり, 両者を比較するとW群では有意にWHOグレードが高く, PDPNの発現量が高かった. 追跡期間中に9例でVTEを合併し, うち8例がW群であった. VTE合併群のDダイマー平均値は, VTE非合併群の平均値よりも有意に高かった. W群の可溶性CLEC-2値およびC2PAC indexは, M群を含むPDPN低発現群 (M群+MVD群+HV群)よりも有意に高かった.

以上より, 本研究では, PDPN高発現しているIDH wildtypeの悪性神経膠腫において可溶性CLEC-2値とC2PAC indexが高くなる傾向があり, 血小板活性がより亢進していることが示された. よって, 悪性神経膠腫の周術期におけるVTE発生の危険性の新たな予測因子を見出した点に学位論文としての価値を認める.