HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	オキサリプラチンによる類洞閉塞症候群の早期予測における腹部超音波検査の有用性を検討する単施設前向き観察研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	斎藤, 里佳
Description	配架番号：2691
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14949号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85762
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	SAITO_Rika_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　氏名　斎　藤　里　佳

学位論文題名

オキサリプラチンによる類洞閉塞症候群の早期予測における腹部超音波検査の有用性を検討する単施設前向き観察研究
(A Single-Center Prospective Observational Study Investigating the Utility of Abdominal Ultrasonography in Early Prediction of Sinusoidal Obstruction Syndrome induced by Oxaliplatin)

【背景と目的】類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome; SOS）は肝中心静脈に非血栓性閉塞が生じることで肝類洞のうっ血が起こり、腹水、有痛性肝腫大、黄疸等が出現する疾患である。SOS は造血幹細胞移植(HSCT)や抗癌剤などが誘引となる。消化器癌を中心に広く使用される抗癌剤オキサリプラチンによる SOS は 2004 年に初めて報告された。SOS では肝類洞閉塞から門脈圧が亢進し、脾腫や血小板数減少が引き起こされる。オキサリプラチンによる SOS を発症した場合、化学療法の効果減弱や、大腸癌肝転移切除後の術後死亡率や輸血必要量の増加、入院期間の延長、術後早期再発の増加や全生存率の低下につながるため、オキサリプラチンによる SOS を早期診断する方法が求められている。オキサリプラチンによる SOS 診断には病理組織学的診断が有用だが肝生検は患者の全身状態によっては過大侵襲となり、実臨床では施行が困難な場合もある。近年、オキサリプラチンによる SOS を示唆する鋭敏な診断指標として Computed tomography（CT）検査における脾臓容積の増大が報告されている。CT 検査における脾臓容積の増大は病理組織学的な肝類洞内皮細胞の障害度と相関し、オキサリプラチンによる SOS に対する特異度は 90%に達する。しかし、オキサリプラチン導入から脾臓容積の増大が見られるまでの中央値は 5.4 ヶ月と報告されており、診断までに 6 ヶ月前後を要するため、より早期に SOS の兆候を捉えることが可能な画像診断が求められている。今回我々は、HSCT 後の SOS 診断に有用であることが示されている腹部超音波（US）検査と超音波エラストグラフィ検査に注目した。西田らは US 検査の評価項目を 10 項目抽出し、Hokkaido Ultrasonography-based scoring system (HoKUS-10)と呼称した。HokUS-10 は HSCT 後の SOS 診断において感度 100%、特異度 95.8%と高い診断能を有するが、オキサリプラチンによる SOS にも有用であるかの検討はいまだなされていない。一方、超音波エラストグラフィ検査は肝硬度測定に用いられ、肝生検に代わる非侵襲的な検査として肝疾患領域で広く利用されている。超音波エラストグラフィ検査の 1 種である Shear Wave Elastography(SWE)が HSCT 後の SOS 診断に有用であることが報告されている。今回我々は、CT 検査における脾臓容積の増大よりも早期に、HokUS-10 と SWE を用いてオキサリプラチンによる SOS を診断することが可能か検証することを目的に単施設前向き観察研究を計画した。

【対象と方法】2019 年 12 月から 2020 年 12 月までに、北海道大学病院消化器内科でオキサリプラチンを含むレジメンで治療を行った消化器癌の症例を前方視的に検討した。使用装置は Aplio‐i700/800(CANON Medical Systems, Tokyo, Japan)、使用探触子は convex probe(4.75MHz, 6.0MHz)、linear probe(7.5MHz)を用い、HokUS-10（[1]肝左葉径、[2]肝右葉径、[3]胆嚢壁肥厚、[4]門脈本幹径、[5]傍臍静脈径、[6]腹水、[7]門脈平均血流速度、[8]門脈血流方向、[9]傍臍静脈血流信号の有無、[10]肝動脈末梢血管抵抗）を評価した。HokUS-10 スコアが 5 点以上で SOS 発症と定義した。SWE は超音波検査と同時に施行し、同装置と使用探触子 convex probe（4.75MHz, 6.0MHz)を用いた。消化器内科医師と超音波検査技師 2 名が検査を施行した。治療開始日を起算日（Day1）として治療開始前、治療開始後

2ヶ月目、4ヶ月目、6ヶ月目にUS検査、SWEを施行した。CT検査は160列以上のマルチスライスCTを用い、日常診療の範囲内で施行した。CT検査における脾臓容積の評価はvolume calculator SYNAPSE VINCENT v5.3® (Fujifilm, Tokyo, Japan)で計測した。本研究ではこれまでの報告を踏まえ、オキサリプラチン導入後CT画像上で脾臓容積が30%以上増加することをSOS発症の診断指標とした。

【結果】登録された52例のうち6例が不適格となり46例について検討を行った。オキサリプラチン導入後にCT検査において30%以上の脾臓容積の増大が見られ、SOSを発症した症例の割合は39.1%(18/46例)であった。HokUS-10スコアが5点以上の症例において、CT検査で30%以上の脾臓容積の増大が起こるリスク比は1.30(95% 信頼区間[CI], 0.31-5.44)と算出され、想定したリスク比3に満たなかった。またHokUS-10スコアと脾臓容積の増加率について、スピアマンの順位相関係数は0.03(p = 0.82)であり、明らかな相関は認めなかった。次にHokUS-10を項目毎にわけて実測値の変化率と脾臓容積の増大との相関を検討した。その結果、30%以上の脾臓容積の増大が見られたグループにおいて、肝右葉径と門脈本幹径の実測値の変化率が有意に上昇していた(肝右葉径:p = 0.003, 門脈本幹径:p = 0.04)。また、HokUS-10 各項目の実測値の変化率と脾臓容積の増加率についてピアソンの相関係数を算出したところ、肝右葉径において相関係数0.25(95% CI, 0.03-0.45)と弱い相関を認めた。次に、SWEにおける肝硬度の変化率と脾臓容積の増加率においてピアソンの相関係数を評価したところ、相関係数0.53 (95% CI, 0.35-0.68, p < 0.001) と中等度の相関を認めた。31回の肝硬度測定における再現性評価では検者間における級内相関係数ICC(1,1)=0.64であった。またBland-Altman解析では測定値に高い一致性が示され (差の平均値：0.02, 95% 誤差の許容範囲: -0.22-0.26)、検者間の肝硬度の測定値に有意差は認めなかった (p = 0.59)。

【考察】SOSの発生率は既報の範囲内であったが、HokUS-10 スコアが5点以上となった症例は事前の想定よりも少なく、HokUS-10 スコアとCT検査における脾臓容積の増大には相関を認めなかった。オキサリプラチンによるSOSはHSCT後21日以内に発症する古典的SOSよりも慢性的な経過で発症すると考えられ、古典的SOSの診断に有用であったHokUS-10 スコアの基準値では、微細な兆候を捉えることが困難であった可能性がある。そのため、より詳細な兆候を捉える目的でHokUS-10の各項目における実測値の変化率と脾臓容積の増大を検討したところ、CT検査において30%以上の脾臓容積の増大を認めた症例では、肝右葉径と門脈本幹径の実測値の変化率が有意に上昇していた。また肝右葉径の実測値の変化率と脾臓容積の増加率に弱い相関を認めた。オキサリプラチンによるSOSは、欧州造血細胞移植学会で2018年に新たに定義されたHSCT後21日以降に発症する遅発性SOSに近い病態である可能性があるが、遅発性SOSの症例を集積しUS検査の具体的な評価項目について検討した報告は、いまだなされていない。本研究の結果からは、肝右葉径と門脈本幹径がオキサリプラチンにおけるSOSのUS検査の評価項目として有用である可能性が示唆された。本研究では、SWEによって測定された肝硬度の変化率とCT検査における脾臓容積の増加率には中等度の相関が認められた。CT検査における脾臓容積の増大はオキサリプラチンによるSOSの診断指標であることが知られており、SWEによる肝硬度の上昇は、オキサリプラチンによるSOSを早期診断する新たな指標となり得ると考えられる。また本研究では、SWEにおける肝硬度測定で検者間再現性を確認することができ、SWEが広く使用できる可能性が示唆された。

【結論】HokUS-10スコアとCT検査における脾臓容積の増大に明らかな相関は見られなかったが、HokUS-10項目中の肝右葉径と弱い相関を認めた。一方、SWEによる肝硬度の変化率は脾臓容積の増大と中等度の相関が見られた。SWEは非侵襲的かつ被ばくのリスクなく繰り返し施行が可能であり、SWEによる肝硬度の上昇は、オキサリプラチンによるSOSの新しい早期診断の指標となり得る。