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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏名　斎　藤　里　佳

主査　准教授　七戸　俊明
審査担当者　副査　准教授　神山　俊哉
副査　教授　谷口　浩二

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)

申請者は、消化器癌に対するオキサリプラチン投与による類洞閉塞症候群(sinusoidal obstruction syndrome: SOS)発症の予測法を確立すべく、腹部超音波検査ならびに超音波エラストグラフィ検査の有用性について、オキサリプラチンを投与した消化器癌患者52名に対して前向き観察研究を行った。CT検査における30%以上の脾臓容積の増大をSOS発症と定義した。既報では造血幹細胞移植後のSOS診断に有用とされる腹部超音波検査によるスコアリングシステムHokkaido Ultrasonography-based scoring system (HokUS-10)を用いた解析では、本研究の患者群ではSOSの発症を予測しえなかったが、超音波エラストグラフィ検査であるshear-wave elastography(SWE)で測定された肝硬度の変化率は、SOS発症の指標となる30%以上の脾臓容積の増大と相関が見られた。これらの結果から、申請者はSWEで測定された肝硬度の上昇がオキサリプラチンによるSOSの早期予測の指標となり得ることを示した。

審査にあたり、副査の神山准教授より、30%以上の脾臓容積の増大が見られた症例において、肝右葉径が増大したが肝左葉径において差が見られなかった理由について質問があった。申請者は、左葉は右葉よりも小さいことに加え、体格や患者の吸気の程度に影響されることが考えられると回答した。また、一般に消化器癌の化学療法施行後に肝萎縮が起こることが知られているが、本研究では逆に肝腫大が見られた理由についての質問があった。申請者は、SOSでは肝腫大が起こることは知られているが、全症例では発症せず、30%以上の脾臓容積の増大から診断したSOSの発症率は約40％であり、SOSが発症しない症例では、オキサリプラチン以外の抗癌剤の影響で肝が萎縮する可能性があると回答した。

副査の谷口教授より、造血幹細胞移植後のSOS診断に有用であったHokUS-10がオキサリプラチンによるSOSの予測には有用でなかった結果をうけて、オキサリプラチンによるSOSと造血幹細胞移植後のSOSとの違いについての質問があった。申請者はオキサリプラチンによるSOSは造血幹細胞移植後のSOSと比較して遅発性であるものの、過去のポリクローナルレチノール結合蛋白-1(CRBP-1)等の免疫染色の検討から、オキサリプラチン投与にお

いても造血幹細胞移植後の SOS と同様の事象が慢性的な経過で起こっていると考えられると回答した。また、肝硬度は SOS が改善した際の指標としても使用可能かとの質問があった。申請者は、本研究は SOS の早期予測における肝硬度の有用性を検討したもので、長期的な解析は行っていないが、SOS を発症した症例でオキサリプラチンを休薬した後に、肝硬度が低下した症例を認めたことから、SOS 改善の指標として肝硬度を利用できる可能性はあると回答した。

主査の七戸准教授より、SOS の病態である脾臓容積の増大が起こる機序に関して、オキサリプラチン以外の抗癌剤が影響した可能性はないかとの質問があった。申請者は、過去の文献からイリノテカンや 5-FU などオキサリプラチン以外の抗癌剤は、類洞内皮細胞の障害や門脈圧亢進の誘因にはならず脾臓容積の増大とも相関しないことが示されていること、本研究では既報と同様にオキサリプラチンの累積投与量と脾臓容積の増大に相関を認めたことから、オキサリプラチンによる SOS の病態として脾臓容積の増大が起こったと考えられると回答した。また、本研究の結果の臨床応用の可能性について質問があった。申請者は、肝硬度と脾臓容積の増大との間に強い相関が見られたことから、SWE による肝硬度の測定を適宜行い、一定の上昇を見られた症例にはオキサリプラチンの減量や休薬、ウルソ導入など予防的介入を行うことが望ましいと回答した。また介入方法は、治療目的を考慮して選択されるべきで、抗癌剤治療後の手術を目指す症例では肝切除後のリスク軽減を目的としてオキサリプラチンの減量や休薬を優先し、切除不能であり病勢のコントロールを目指す症例では、ウルソ導入によっても肝硬度の低下が見られない場合にのみ、オキサリプラチンの減量や休薬を行うのが望ましいと回答した。

研究内容は、2020 年日本癌治療学会学術集会、2020 年 European Society for Medical Oncology World Congress on Gastrointestinal Cancer における発表で高く評価され、今後の研究の発展が期待される。

審査員一同は、これらの成果を評価し、大学院課程における研鑽や単位取得等も併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。