



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 [全文の要約]
Author(s)	斎藤, 里佳
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2691 他
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/2115/86047
Type	doctoral thesis
File Information	SAITO_Rika_summary.pdf



学 位 論 文 (要約)

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)

2022 年 3 月

北 海 道 大 学

斎 藤 里 佳

学 位 論 文 (要約)

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)

2022 年 3 月

北 海 道 大 学

斎 藤 里 佳

【背景と目的】類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome; SOS) は肝類洞のうっ血から肝中心静脈の非血栓性閉塞が起こり、腹水、有痛性肝腫大、黄疸、門脈圧亢進症等が出現する疾患である。SOS は造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation; HSCT) や抗癌剤などが誘引となる。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、門脈圧亢進から起こる脾腫や血小板数減少が特徴とされている。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早期再発の増加や全生存率の低下につながるため、早期診断が求められている。近年、オキサリプラチンによる SOS の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、診断まで時間を要するため、より早期に SOS の兆候を捉えることが可能な画像検査が求められている。今回我々は新たな画像検査として腹部超音波 (Ultrasonography; US) 検査と超音波エラストグラフィ検査に注目した。既報では US 検査を用いた 10 項目の画像評価から構成される scoring system (Hokkaido Ultrasonography-based scoring system; HoKUS-10) と、超音波エラストグラフィ検査の 1 種である Shear Wave Elastography (SWE) を用いた肝硬度測定が、HSCT 後の SOS 診断に有用であることが示されているが、オキサリプラチンによる SOS 診断にも有用であるかの検討はいまだなされていない。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 を予測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。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) を用いた。本研究では既報を踏まえ、

オキサリプラチン導入後 CT 画像上で脾臓容積が 30%以上増加した場合を SOS の発症と定義した。

【結果】登録された 52 例のうち 6 例が選択基準を満たさず、解析は 46 例に行った。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、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[Confidence interval; CI], 0.31-5.44)で事前に想定したリスク比 3.0 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、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。一方、HokUS-10 を項目毎にわけて実測値の変化率を検討したところ、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、肝右葉径の実測値の変化率と脾臓容積の増加率について相関係数 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の相関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(intraclass correlation coefficients; ICC)は 0.64 であった。また Bland-Altman 解析で検者間の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)、検者間の肝硬度測定値にも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 よりも長期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 の基準値では、オキサリプラチンによる SOS の微細な兆候を捉えることは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。この結果から、肝右葉径と門脈本幹径は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。また、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、本研究の結果から SWE による肝硬度測定は、オキサリプラチンによる SOS を早期に予測する新たな指標となり得ると考えら

れる。また肝硬度測定における検者間再現性が確認され、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門脈本幹径の実測値の変化率は脾臓容積の増大と相関が見られ、肝右葉径と脾臓容積増大との間には相関係数 0.25 と弱い相関を認めた。一方、SWE による肝硬度の変化率と脾臓容積増大との間には相関係数 0.53 と中程度の相関が見られた。これらの新知見により、HokUS-10 の項目のうち肝右葉径と門脈本幹径、また SWE を用いた肝硬度測定がオキサリプラチンによる SOS の早期予測において有用である可能性が示された。今後の課題として、肝硬度測定の再現性は確認されたものの検者数が少ないこと、より精度の高いカットオフ値を示す必要性があることを考慮し、検者数や症例数を増やした検証試験が必要と考えられる。そのような試験により、US 検査と超音波エラストグラフィ検査が、低侵襲かつ簡便であり、ベッドサイドで繰り返し施行可能な SOS の画像検査として確立されることが期待される。