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
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14949
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89019
Type	doctoral thesis
File Information	SAITO_Rika.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

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

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

目　　次

発表論文目録および学会発表目録・・・・・・・・・・・・・・・1 項

要旨・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・2 項

略語表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・5 項

緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・6 項

方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・9 項

結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・15 項

考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・28 項

結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・31 項

謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・32 項

利益相反・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・33 項

引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・34 項

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の雑誌に投稿中である。

1. Rika Saito, Yasuyuki Kawamoto, Mutsumi Nishida, Takahito Iwai, Yasuka Kikuchi, Isao Yokota, Takahiro Yamamura, Ken Ito, Kazuaki Harada, Satoshi Yuki, Yoshito Komatsu and Naoya Sakamoto
Usefulness of Ultrasonography and Elastography in Diagnosing Oxaliplatin-induced Sinusoidal Obstruction Syndrome
International Journal of Clinical Oncology (投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Rika Saito, Mutsumi Nishida, Takahito Iwai, Yasuka Kikuchi, Yuki Yoshino, Isao Yokota, Ryo Takagi, Yasuyuki Kawamoto, Takahiro Yamamura, Ken Ito, Shintaro Nakano, Kazuaki Harada, Satoshi Yuki, Yoshito Komatsu, Naoya Sakamoto
Novel Ultrasonographic Scoring System of Sinusoidal Obstruction Syndrome associated with Oxaliplatin-based Chemotherapy in Patients with Gastrointestinal Cancer.
European Society for Medical Oncology (World Congress on Gastrointestinal Cancer 2020), 2020 年 6 月 1 日-4 日, オンライン開催

2. Rika Saito, Mutsumi Nishida, Takahito Iwai, Yasuka Kikuchi, Yuki Yoshino, Isao Yokota, Ryo Takagi, Yasuyuki Kawamoto, Takahiro Yamamura, Ken Ito, Shintaro Nakano, Kazuaki Harada, Satoshi Yuki, Yoshito Komatsu, Naoya Sakamoto
Novel Ultrasonographic Scoring System of Sinusoidal Obstruction Syndrome associated with Oxaliplatin-based Chemotherapy in Patients with Gastrointestinal Cancer.
日本癌治療学会 (第 58 回学術集会), 2020 年 10 月 22 日-24 日, 京都

要　旨

【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（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。SWEは非侵襲的かつ被ばくのリスクなく繰り返し施行可能であり、SWEによる肝硬度の上昇は、オキサリプラチンによるSOSの新たな早期予測の指標となり得る。

略　語　表

本文中および図表で使用した略語は以下の通りである。

ALP	serum alkaline phosphatase
ALT	serum alanine aminotransferase
ARFI	acoustic radiation force impulse
AST	serum aspartate aminotransferase
BMI	body mass index
BV	bevacizumab
CapeOX	capecitabine and oxaliplatin
CI	Confidence interval
CT	computed tomography
DI	dose intensity
EBMT	European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
FOLFIRINOX	oxaliplatin, irinotecan, levofolinate, and 5-FU
FOLFOXIRI	oxaliplatin, irinotecan, levofolinate, and 5-FU
FOV	field of view
HokUS-10	Hokkaido Ultrasonography-based scoring system
HSCT	hematopoietic stem cell transplantation
ICC	intraclass correlation coefficients
LOA	limits of agreement
mFOLFOX6	oxaliplatin, levofolinate, and 5-FU
OX-IRIS	oxaliplatin, irinotecan, and TS-1
Pmab	panitumumab
RDI	relative dose intensity
ROI	region of interest
SOS	sinusoidal obstruction syndrome
SOX	TS-1 and oxaliplatin
SV	splenic volume
SWE	shear wave elastography
Tmab	trastuzumab
US	ultrasonography
γ-GT	serum γ-glutamyltransferase

緒　言

類洞閉塞症候群（sinusoidal obstruction syndrome; SOS）は 肝中心静脈閉塞症（hepatic veno-occulusive disease; VOD）としても知られており、肝中心静脈や小葉下肝静脈に非血栓性の閉塞が生じることで肝類洞のうっ血と周辺の肝細胞壊死が起こり、腹水、有痛性肝腫大、黄疸、serum aspartate aminotransferase（AST）や serum alanine aminotransferase（ALT）の上昇などが出現する疾患である(Jones et al., 1987; McDonald et al., 1984; Reed and Cox, 1966)。SOS は造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation; HSCT)や放射線療法、抗癌剤などが誘引となり発症することが知られており(McDonald et al., 1993; Shulman et al., 1987; 黒川 et al., 1991; 秋葉 and 鹿毛, 2007; 小林 et al., 1996)、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(Rubbia-Brandt, 2004)。オキサリプラチンは第 3 世代の白金製剤であり、大腸癌、胃癌、膵癌など消化器癌を中心に広く使用されている(Alian et al., 2012)。オキサリプラチンを含む化学療法において SOS の発生する頻度は 19-78%と報告によりばらつきが見られている(Aloia et al., 2006; Karoui et al., 2006; Mehta et al., 2008; Morine et al., 2014; Nakano et al., 2008; Overman et al., 2010; Rubbia-Brandt, 2004; Vauthey et al., 2006)。SOS では肝類洞の閉塞から門脈圧の亢進が起こり、脾腫や血小板減少を認めることが知られている(Overman et al., 2018; Overman et al., 2010)。オキサリプラチンを含む化学療法で SOS を発症した場合、大腸癌肝転移切除後の術後死亡率や輸血必要量の増加、入院期間が延長することが報告されており(Aloia et al., 2006; Mehta et al., 2008; Nakano et al., 2008)、さらに SOS が術後の早期再発の増加や全生存率の低下につながるといった報告もなされている(Tamandl et al., 2011)。また化学療法の効果を減弱させ(Vreuls et al., 2012)、血小板数減少により化学療法が継続困難になるリスクも生じるため、オキサリプラチンによる SOS 発症を早期に予測し診断する方法が求められている。

HSCT 後の SOS は病理組織学的診断の他、腹水や有痛性肝腫大、黄疸といった臨床診断基準を用いて診断される(Jones et al., 1987; McDonald et al., 1993)。一方、オキサリプラチンによる SOS においては HSCT 後の SOS における臨床診断基準の有用性は明らかではなく、病理組織学的診断が有用とされている。しかし、病理組織学的診断のための肝生検は患者の全身状態によっては過大侵襲となる場合もあり、全例に検討することは実臨床では困難である。そのため近年、画像診断が注目されている。オキサリプラチンによる SOS を示唆する鋭敏な指標として Computed tomography（CT）検査における脾臓容積の増大が注目

されている。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 発症と相関することが知られている(Aloia et al., 2006; Angitapalli et al., 2009; Cayet et al., 2017; El Chediak et al., 2018; Jung et al., 2012; Rubbia-Brandt, 2004; Vauthey et al., 2006)。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有意に相関し、オキサリプラチンによる SOS に対する特異度は 90%に達すると報告された(Overman et al., 2010)。これらの研究結果を受けて、CT 検査における脾臓容積の増大を診断指標として、オキサリプラチンによる SOS 発症のリスク因子を評価する研究も行われている(Imai et al., 2014; Overman et al., 2018)。しかし、オキサリプラチン導入前と比較して 30%以上の脾臓容積の増大が見られるまでに要する時間は中央値 5.4 ヶ月 (95% 信頼区間[Confidence interval; CI], 4.8-6.5 ヶ月) とされており(Overman et al., 2018)、CT 検査における脾臓容積の増大を指標とした場合、診断までに少なくとも 6 ヶ月前後の時間が必要になると考えられる。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 の有用な診断指標ではあるものの、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、オキサリプラチンによる SOS の画像検査として、現在 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。US 検査や超音波エラストグラフィ検査は CT 検査と比較して費用や被爆リスクの面からも施行しやすい検査と言える。また CT 検査では評価できないリアルタイムでの血流状態に関しても評価可能であり、ドプラ画像を伴う US 検査が HSCT 後の SOS における血流異常を捉えるのに有用であったことが報告されている(Brown et al., 1990; Hashiguchi et al., 2005; Lassau et al., 1997; Mahgerefteh et al., 2011; Park et al., 2018a; Sonneveld et al., 1998; Yoshimoto et al., 2003)。西田らは US 検査における評価項目について Lassau ら(Hommeyer et al., 1992; Lassau et al., 2002)が報告した項目を参考に、診断に有用な 10 項目を抽出した。この 10 項目は Hokkaido Ultrasonography-based scoring system (HoKUS-10)と呼称され、感度 100%、特異度 95.8%と高い診断能を有することから(Nishida et al., 2018)、HSCT 後の SOS 診断における有用な画像診断として広く普及することが期待されている。HSCT 後の SOS は通常 HSCT 後 21 日以内に発症し、古典的 SOS とも呼ばれるが(Corbacioglu et al., 2018)、オキサリプラチンによる SOS は古典的 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 がオキサリプラチンによる SOS にも有用であるか、検討した報告はいまだなされていない。

一方、近年、非侵襲的に組織弾性を測定できる装置として開発された超音波エ

ラストグラフィ検査は、肝線維化を直接評価できる検査であり、肝生検に代わる非侵襲的な検査として有用視されている。超音波エラストグラフィの原理は音響的加圧（Acoustic radiation force impulse; ARFI）または機械的加圧による励起法と、歪みまたはせん断波伝達速度による測定物理量により分類される(Shiina, 2013)。せん断波とは、超音波により一定した圧迫を加えることで発生する物体内部を伝わる横波であり、せん断波伝達速度を測定することで物体の硬度を測定することができる。せん断波伝達速度を測定する原理を用いた超音波エラストグラフィ検査に Shear Wave Elastography(SWE)や transient elastography がある。SWE は超音波を焦点の異なる深度に連続的に照射することでせん断波を発生させ、測定した速度を画像と重ねてカラーマッピングを表示することができるため、視覚的に肝硬度を推測できる。近年、HSCT 後の SOS 診断に SWE を用いて測定した肝硬度が有用であるという報告がなされているが(Debureaux et al., 2021; Schulz et al., 2021)、オキサリプラチンにおける SOS においての報告はなされていない。

US 検査や超音波エラストグラフィ検査でオキサリプラチンによる SOS 発症の早期予測が可能になった場合、肝転移を有しオキサリプラチンを含む化学療法によって Conversion surgery を目指す症例においては、早期にオキサリプラチンの減量や休薬を検討することで肝切除後のリスクを抑えることができ、Disease control を目的にオキサリプラチンを含む化学療法の継続を目指す症例においては、早期に SOS の予防効果が示されているウルソの導入等を行うことで化学療法の継続性を向上させる効果が期待できる。今回我々は、HokUS-10 と SWE のオキサリプラチンによる SOS の早期予測における有用性について、CT 検査における脾臓容積の増大を診断指標として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。

方　　法

【試験デザイン】
非盲検単施設前向き観察研究

【対象患者】
2019 年 12 月 11 日から 2020 年 12 月 31 日までの間に、北海道大学病院消化器内科にて全身化学療法としてオキサリプラチンを含むレジメンで治療を行う消化器癌の症例を対象とした。具体的には組織学的に確認されている治療切除不能な進行・再発の結腸または直腸癌、治癒切除後の結腸・直腸癌、治癒切除不能な膵癌、胃癌、小腸癌、食道癌のいずれかの症例で、治療レジメン・治療ラインは規定せず術後補助化学療法の症例も登録可能とした。また、治療開始時の年齢が満 20 歳以上である症例、6 ヶ月以上の生存が見込まれる症例、本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、研究対象者本人の自由意思による同意が得られた症例を対象とした。除外基準はオキサリプラチンの投与歴がある症例、既知の肝硬変や慢性肝炎が併存症としてある症例、肝臓切除後または脾臓摘出後の症例、その他主治医が本試験の対象に不適当と判断した症例とした。なお、本研究は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、北海道大学病院・自主臨床研究審査員会による承認を受けて実施した（019-0133)。研究実施者は、審査委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意志による同意を文書で取得した。

【試験のアウトライン】
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 ヶ月目に超音波検査、超音波エラストグラフィ検査を施行した（検査の時期に関しては±4 週間を許容し、前回検査より 4 週以内であれば前回の検査をもって代用とすることができる）（図 1)。CT 検査は日常診療で施行された情報を収集した。本研究ではこれまでの報告(Miura et al., 2011; Overman et al., 2018; Overman et al., 2010)を踏まえ、オキサリプラチンを含む化学療法開始後 CT 画像上で脾臓容積が 30%以上増加することを SOS の診断指標とした。年齢、性別、Eastern Cooperative Oncology Group performance status(ECOG PS)、体重、Body mass index (BMI)、癌種、オキサリプラチンの相対用量強度(relative dose intensity; RDI)や血液生化学的検査として血小板数、血清総ビリルビン値、AST、ALT、serum alkaline phosphatase(ALP)、serum γ-Glutamyltransferase(γ-GT)について患者情報を収集した。

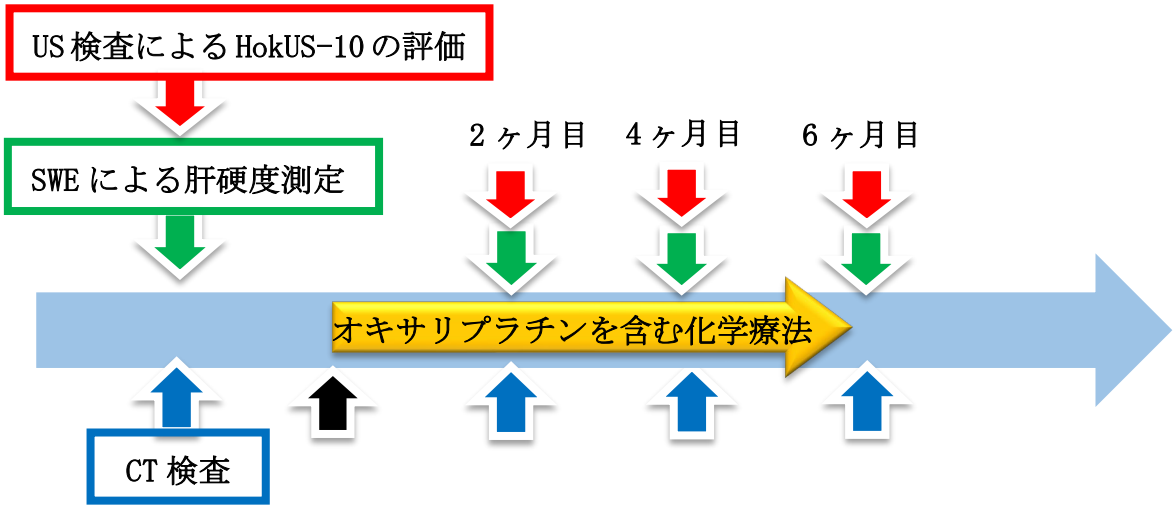


図 1 試験のアウトライン

【US 検査による画像評価】

US 検査による評価項目は Lassau(Lassau et al., 1997)らの US-Doppler score を改変した HokUS-10 を用い（表 1、図 2)、カットオフ値は 5 点以上で SOS 発症と定義した(Nishida et al., 2018)。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)を用いた。上記装置を用いて B mode および Color doppler 評価を行った。

表 1 Hokkaido Ultrasonography-based scoring system (HokUS-10)の評価内容

HokUS-10 における 10 項目の計測項目と基準値、各項目のスコアの内訳を表 1 に示した。例として 1.肝臓サイズ　左葉の項目では左葉径が 70mm 以上の場合、1 点とカウントを行う。

B mode計測項目			基準値		計(点)
1 (a)	肝臓サイズ		左葉≧70mm		1
2 (b)			右葉≧110mm		1
3 (c)	胆嚢壁肥厚		≧6mm		1
4 (d)	門脈本幹径		≧12mm		1
5. (e)	傍臍静脈径		≧2mm		2
6 (f)	腹水		無し0点	少量1点、中等量2点	2
Color Doppler計測項目			基準値		計(点)
7 (g)	門脈平均血流速度		＜10cm/sec		1
8 (h)	門脈血流方向		遠肝性(うっ滞)		1
9 (i)	傍臍静脈血流信号の有無		あり		2
10 (j)	肝動脈末梢血管抵抗		≧0.75		1
HokUS-10合計					13

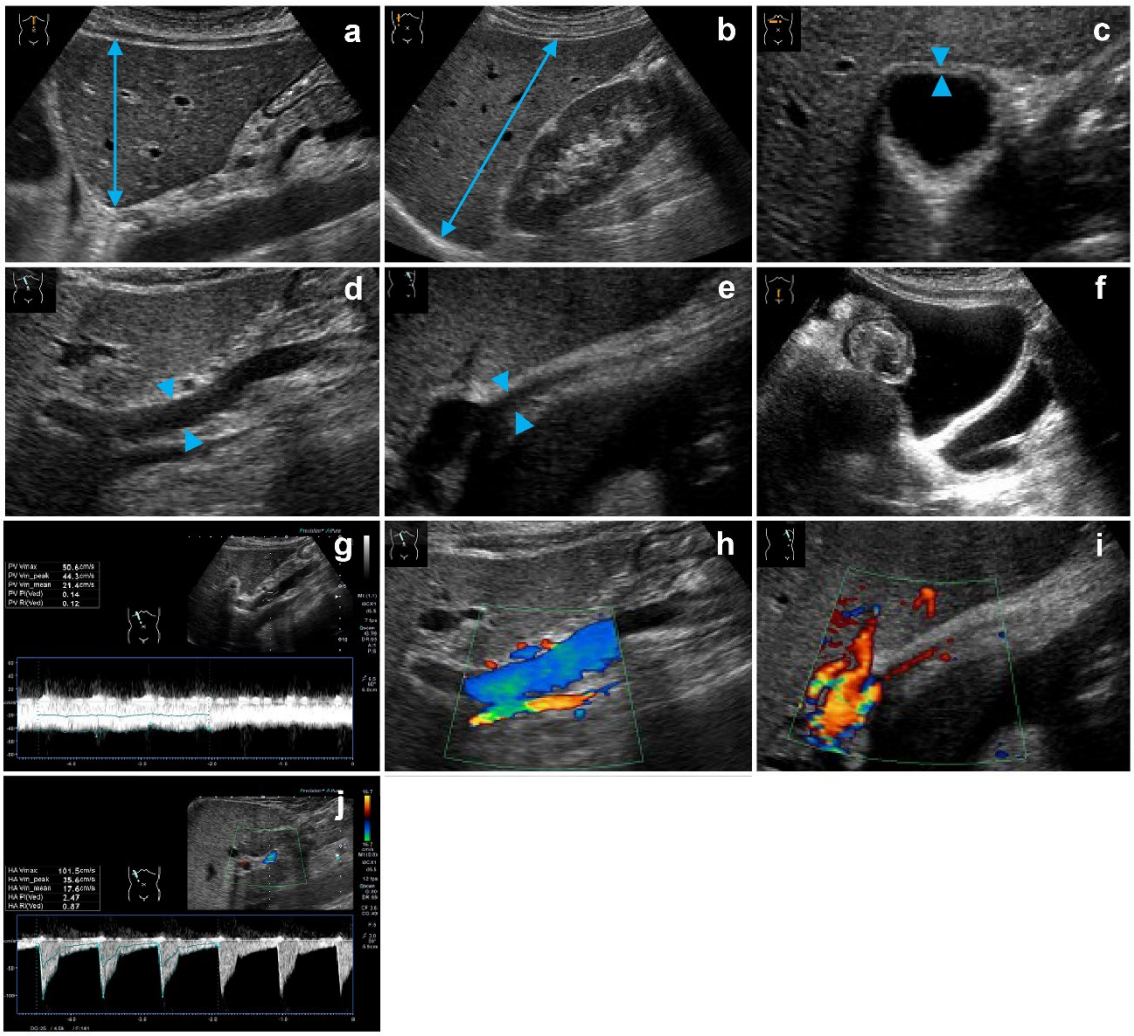


図 2 HokUS-10 の画像

HokUS-10（(a)肝左葉径、(b)肝右葉径、(c)胆嚢壁肥厚、(d)門脈本幹径、(e)傍臍静脈径、(f)腹水、(g)門脈平均血流速度、(h)門脈血流方向、(i)傍臍静脈血流信号の有無、(j)肝動脈末梢血管抵抗）について評価を行った。

【超音波エラストグラフィ検査による肝硬度測定】

超音波エラストグラフィ検査は超音波検査と同時に施行し、2D - SWE 法を用いた。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)を用いた。肝被膜下 1～2cm の部位に field of view (FOV)を設定し、直径 10mm の region of interest (ROI)を、標準偏差が 30%以下の部位に置き測定した(図 3)。測定は右肋間走査で肝右葉の脈管や腫瘤のない部位で 5 回以上測定し中央値を測定値とした（値:m/s)。中央値に対する四分位範囲の比が 30%以下の場合に信頼性のある値と定義した。

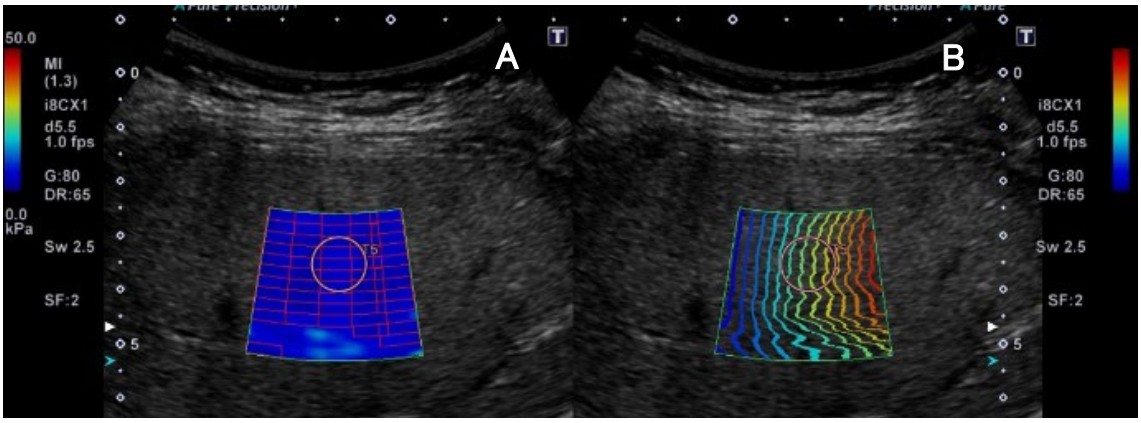


図 3 SWE 検査による肝硬度測定の実際

肝被膜下 1～2cm の部位に FOV(図 3A ひし形の領域)を設定し、直径 10mm の ROI(図 3A 円形の領域)を標準偏差が 30%以下の部位に置いた状態でせん断波を発生させる。測定されたせん断伝達波を画像と重ね合わせカラーマッピングを表示することで肝硬度を視覚的に捉えることができる(図 3B)。

超音波検査および超音波エラストグラフィ検査はいずれも 4 時間以上の絶食下に行った。消化器内科医師（申請者）と超音波検査技師 2 名(経験年数 10 年、経験年数 36 年)が、超音波検査と超音波エラストグラフィ検査を実施した。消化器内科医師が測定を行った場合、測定値はすべて登録された超音波指導検査士がダブルチェックした。超音波エラストグラフィ検査の再現性に関しては、検査順番は固定せずお互い結果を見ない状態で測定を行った。

【CT 検査による脾臓容積の評価】

CT 検査は北海道大学病院で稼働している 160 列以上のマルチスライス CT（Aquilion PRIME scanner: Canon Medical Systems, Corporation, Tochigi, Japan, Aquilion ONE: ViSION Edition, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan, Brilliance iCT Elite scanner: Philips Healthcare, Cleveland, OH, USA）を用い、5mm スライスで再構成を行った。脾臓容積は volume calculator SYNAPSE VINCENT v5.3® (Fujifilm, Tokyo, Japan) を用いて計測した(図 4)。画像評価は放射線診断専門医の資格を有した放射線診断科医 1 名によって施行された。

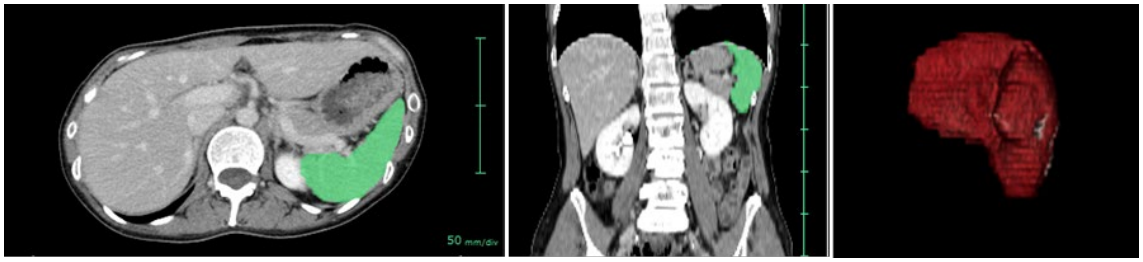


図 4 SYNAPSE VINCENT による脾臓容積測定の実際
CT 検査はマルチスライス CT を用いて施行され、5mm スライスで再構成を行った。脾臓容積は volume calculator SYNAPSE VINCENT v5.3® (Fujifilm, Tokyo, Japan) を用いて計測した。

【評価項目（エンドポイント)】
主要評価項目は、HokUS-10 で SOS と診断された症例と CT 検査で脾臓容積が増大した症例の一致であり、この評価を行うためにオキサリプラチンを導入後に HokUS-10 スコア 5 点以上であった症例で、CT 検査において脾臓容積が 30%以上増大する事象が起こるリスク比を算出した。また HokUS-10 スコアと脾臓容積の増加率の相関を調べるために相関係数を算出した。副次評価項目は、超音波エラストグラフィ検査で肝硬度が上昇した症例と CT 検査で脾臓容積が増大した症例の一致であり、この評価を行うために肝硬度の変化率と CT 検査での脾臓容積の増加率における相関係数を算出した。また副次評価項目として、オキサリプラチンの RDI や血小板数、体重、総ビリルビン値、AST、ALT、ALP、γ-GT と CT 検査における 30%以上の脾臓容積増大の相関を検討した。また、超音波エラストグラフィ検査における肝硬度測定の再現性を確認するために級内相関係数を算出した。

【症例数設定の根拠】
HokUS-10 5 点未満のグループと 5 点以上のグループが同じ人数比に分類され、HokUS-10 5 点未満のグループで 30%以上の脾臓容積の増大が見られる割合が 0.25、HokUS-10 5 点以上のグループで 30%以上の脾臓容積の増大が見られる割合が 0.75、すなわちリスク比 3 に分離される場合、カイ二乗検定をもとに有意水準両側 0.05、検出力 0.8 での必要サンプルサイズは合計 26 例と求められる。この程度の分離能があるならば十分に HokUS-10 の性能評価を行えるものと考え、若干の脱落を考慮し目標症例数を 30 例と設定した。

【統計解析】
CT 検査で脾臓容積の増大が見られるよりも早期に、HokUS-10 スコア、肝硬度を用いて SOS 発症を予測することが可能か調べるため、CT 検査で 30%以上の脾臓容積の増大が見られた症例は、30%以上の増大が見られる以前の HokUS-10 スコア、肝硬度の最高値をその症例の値として採用した。また CT 検査で 30%以上の脾臓容積の増大が見られなかった症例は、経過中の HokUS-10 スコア、肝硬度の最高値をその症例の値として採用した。

オキサリプラチンを導入後にHokUS-10 スコアが5点以上であった症例で、CT検査において脾臓容積が30%以上増大する事象が起こるリスク比を、分割表を作成し算出した。またHokUS-10を構成する10項目それぞれについても評価を行うために、項目ごとに基準値以上であった症例で、CT 検査において脾臓容積が30%以上増大する事象が起こるリスク比を、分割表を作成し算出した。HokUS-10スコアと脾臓容積の増加率の相関の解析にはスピアマンの順位相関係数を使用した。HokUS-10 各項目のうち連続値が測定できる7項目(肝左葉径、肝右葉径、胆嚢壁肥厚、門脈本幹径、傍臍静脈径、門脈平均血流速度、肝動脈末梢血管抵抗)の変化率を 30%以上の脾臓容積の増大が見られたグループと見られなかったグループに分類し、Wilcoxon検定を用いて比較した。変化率は([オキサリプラチン導入後の測定値-オキサリプラチン導入前の測定値]/オキサリプラチン導入前の測定値)*100(%)と定義した。HokUS-10の上記7項目の変化率とCT検査における脾臓容積の増加率の相関解析にはピアソンの相関係数を使用した。

SWEにおける肝硬度の変化率を30%以上の脾臓容積の増大が見られたグループと見られなかったグループに分類し、Wilcoxon 検定を用いて比較した。また、肝硬度の変化率と脾臓容積の増加率の相関解析にはピアソンの相関係数を使用した。スピアマンの順位相関係数、ピアソンの相関係数のいずれにおいても、相関係数|r|＜0.2（ほとんど相関がない)、|r|=0.2-0.4(弱い相関がある)、|r|=0.4-0.7（中程度の相関がある)、|r|≥0.7（強い相関がある）と判断した。肝硬度測定の再現性について級内相関係数（Intraclass correlation coefficients；ICC）を算出し、検査値のばらつきについてBland Altman解析を行った。また肝硬度の測定値について、検者間で差が見られるか t 検定を用いて比較した。

オキサリプラチンの RDI(%)は実際に投与されたオキサリプラチンの dose intensity(DI)/投与予定であったオキサリプラチンのDI*100と定義した。ただし、DI（mg/m^2/時間）はオキサリプラチンの総投与量（mg/m^2）/オキサリプラチンの治療日数と定めた。オキサリプラチンのRDIを30%以上の脾臓容積の増大が見られたグループと見られなかったグループに分類し、t検定を用いて比較した。

血小板数、体重、総ビリルビン値、AST、ALT、ALP、γ-GTをCT検査において30%以上の脾臓容積増大が見られたグループと見られなったグループに分類し、Wilcoxon検定を用いて比較した。t検定またはWilcoxon検定のいずれにおいても、p値が0.05未満の場合に統計学的に有意であると判断した。

統計解析は、JMP® 14 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を使用した。

結　　果

【患者背景】

適格基準を満たした 52 例が登録された。予定登録数の 30 例が登録された時点で HokUS-10 5 点以上のイベント数が 2 例と少ないことが分かったため、研究の精度を向上させるために予定登録期間まで症例登録を継続した。登録された 52 例のうち 6 例が適格基準を満たさず、解析は 46 例に行った（図 5）。

表 2 に患者背景を示す。男性が 23 人、女性が 23 人であり年齢中央値は 63 歳（範囲 32-83 歳）であった。ECOG PS 0 が 41 例(89%)、PS 1 が 4 例(9%)、PS 2 が 1 例(2%)であった。BMI 中央値は 21.2（範囲 15.9-33.6）kg/m^{2}であった。癌種は大腸癌 26 例(57%)、膵癌 11 例(24%)、胃癌 6 例(13%)、食道癌 3 例(6%)であった。レジメンは CapeOX(カペシタビン＋オキサリプラチン）療法 18 例(41%)、CapeOX＋BV（ベバシズマブ）療法 4 例(9%)、CapeOX+Tmab(トラスツズマブ)療法 1 例(1%)、OX-IRIS(オキサリプラチン＋イリノテカン＋TS-1)療法 7 例(15%)、FOLFIRINOX(オキサリプラチン＋イリノテカン＋レボホリナート＋5-FU)療法 4 例(9%)、FOLFOXIRI(オキサリプラチン＋イリノテカン＋レボホリナート＋5-FU)＋BV 療法 2 例(4%)、mFOLFOX6(オキサリプラチン＋レボホリナート＋5-FU)療法 6 例(13%)、mFOLFOX6+Pmab(パニツムマブ）療法 2 例(4%)、SOX（TS-1＋オキサリプラチン）療法 2 例(4%)であった。

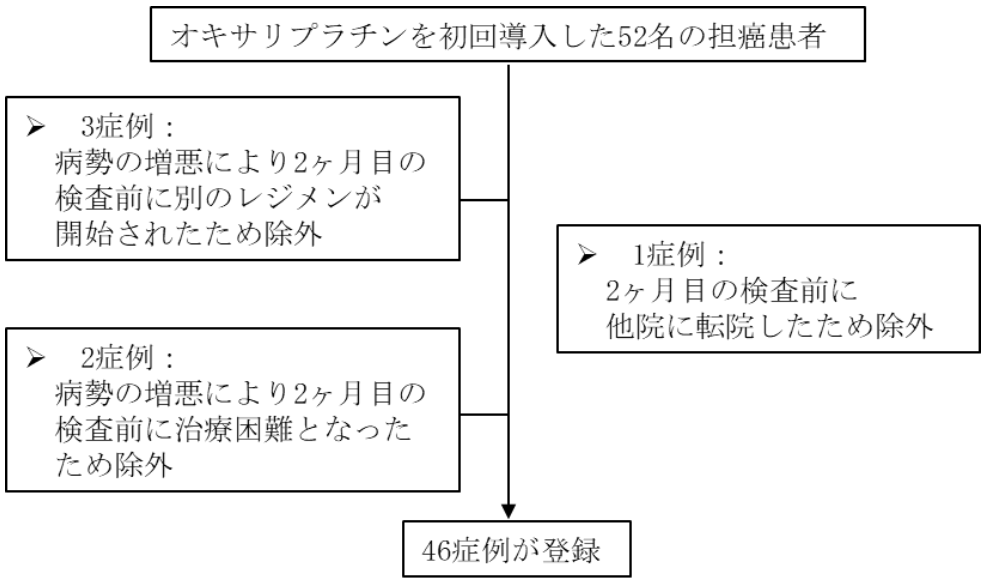


図 5 患者選択のフローチャート

オキサリプラチンを初回導入した 52 症例のうち、6 例が選択基準を満たさず、解析は 46 例に行った。

表 2 患者背景

	N (%)
年齢 (range)	63 (32-83)
性別	
男性	23 (50%)
女性	23 (50%)
ECOG[a] performance status (range)	
0	41 (89%)
1	4 (9%)
2	1 (2%)
BMI[b] (kg/m^2, range)	21.2 (15.9-33.6)
癌種	
大腸癌	26 (57%)
膵癌	11 (24%)
胃癌	6 (13%)
食道癌	3 (6%)
治療レジメン	
CapeOX[c]	18 (41%)
CapeOX+BV[d]	4 (9%)
CapeOX+Tmab[e]	1 (1%)
OX-IRIS[f]	7 (15%)
FOLFIRINOX[g]	4 (9%)
FOLFOXIRI[h]+BV	2 (4%)
mFOLFOX6[i]	6 (13%)
mFOLFOX6+Pmab[j]	2 (4%)
SOX[k]	2 (4%)

[a]ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group;
[b]BMI, Body mass index;
[c]CapeOX, カペシタビン＋オキサリプラチン;
[d]BV, ベバシズマブ;
[e]Tmab, トラスツズマブ;
[f]OX-IRIS, オキサリプラチン＋イリノテカン＋TS-1;
[g]FOLFIRINOX, オキサリプラチン＋イリノテカン＋レボホリナート＋5-FU;
[h]FOLFOXIRI, オキサリプラチン＋イリノテカン＋レボホリナート＋5-FU;
[i]mFOLFOX6, オキサリプラチン＋レボホリナート＋5-FU;
[j]Pmab, パニツムマブ;
[k]SOX, TS-1＋オキサリプラチン

【オキサリプラチンと脾臓容積の増大】

オキサリプラチン導入後に 30%以上の脾臓容積の増大が見られた症例の割合は 39.1%(18/46 例)であった（図 6)。

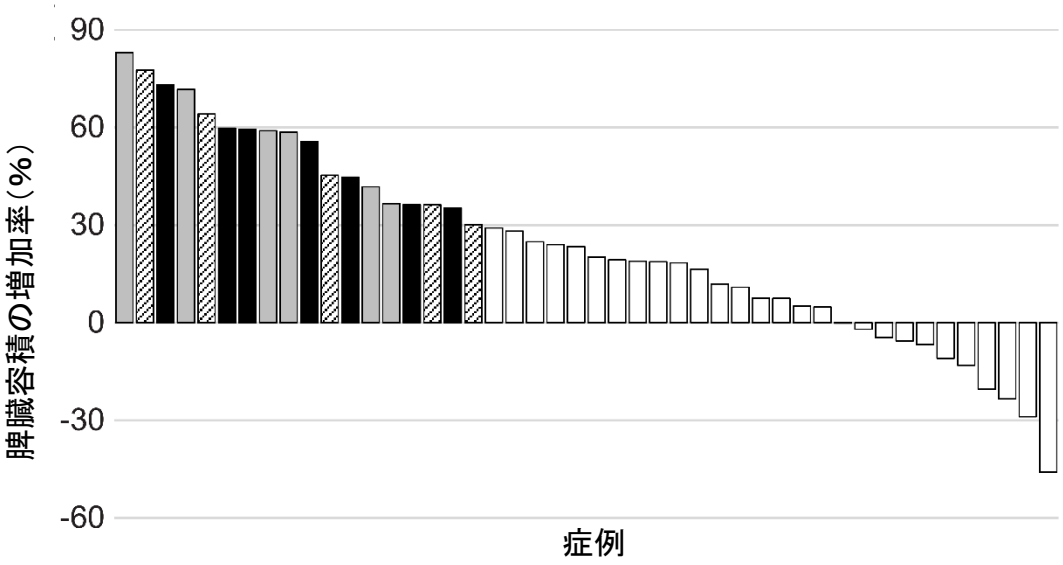


図 6 各症例における脾臓容積の変化

オキサリプラチン導入前と比較した脾臓容積の増加率を症例ごとに示した。症例は CT 検査で 30%以上の脾臓容積の増大が観察された時期によって色分けした(2 ヶ月目：黒、4 ヶ月目：灰色、6 ヶ月目：斜線)。30%以上の脾臓容積増大が見られなかった症例は白で示した。

30%以上の脾臓容積の増大が見られなかったグループにおけるオキサリプラチンの RDI の平均値は 86.3%(95% CI, 80.7-92.0)、30%以上の脾臓容積の増大が見られたグループの RDI の平均値は 81.9%(95% CI, 74.3-89.4)であり、有意な差は見られなかった（図 7)。

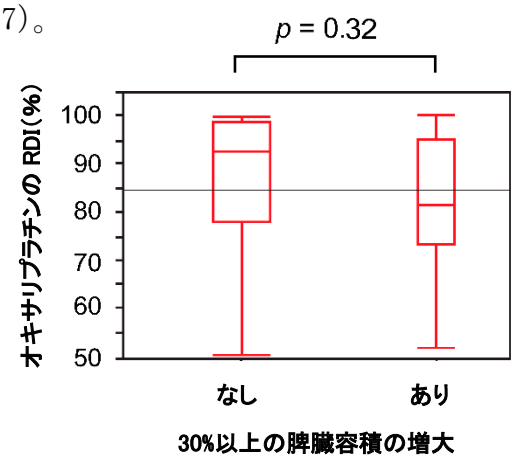


図 7 オキサリプラチンの相対用量強度（relative dose intensity; RDI）と脾臓容積の増大

オキサリプラチンの RDI を 30%以上の脾臓容積の増大が見られたグループと見られなかったグループに分け、t 検定を用いて比較した。

【HokUS-10 と脾臓容積の増大】

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を算出するため分割表を作成した(表 3)。HokUS-10 が 5 点以上のグループで脾臓容積の増大を認めた症例の割合は 50.0% (1/2 例)、HokUS-10 スコアが 5 点未満のグループで脾臓容積の増大を認めた症例の割合は 38.6%（17/44 例）であり、リスク比は 1.30（95% CI, 0.31–5.44)と算出され、統計設定の際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の相関について、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（図 8)。

次に HokUS-10 を各項目にわけて CT 検査で 30%以上の脾臓容積の増大が起こるリスク比を算出した（表 4)。10 項目のうち、門脈血流信号の求肝性の有無、傍臍静脈血流信号の有無の 2 項目については 1 点以上となった症例を認めなかったため、残り 8 項目について評価を行った。いずれの項目においてもリスク比 3.0 には満たなかった。

表 3 HokUS-10 スコアの分割表

分割表から HokUS-10 が 5 点以上のグループで 30%以上の脾臓容積の増大を認めた症例の割合は 50.0%（1/2 例)、HokUS-10 スコアが 5 点未満のグループで 30%以上の脾臓容積の増大を認めた症例の割合は 38.6%（17/44 例）であり、リスク比は 50.0(%)/38.6(%)=1.30 と算出された。

HokUS-10	30%以上の脾臓容積の増大		症例	リスク比
	あり	なし	(n)	(95% 信頼区間)
スコア ≥ 5 点	1	1	2	1.30 (0.31-5.44)
スコア < 5 点	17	27	44	
症例（n)	18	28	46	

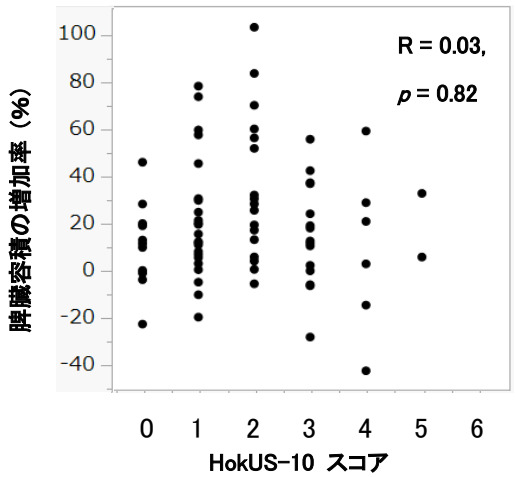


図 8. HokUS-10 スコアと
脾臓容積の増加率の相関

HokUS-10 スコアと CT 検査における脾臓容積の増加率の散布図を作成し、スピアマンの順位相関係数（R）を算出した。

表 4 HokUS-10 各項目スコアの分割表

HokUS-10 を各項目にわけて、各項目のスコアが 1 点または 2 点以上であった症例において 30%以上の脾臓容積の増大が起こるリスク比を、表 3 と同様に分割表を用いて算出した。

肝左葉径	30%以上の脾臓容積の増大		症例	リスク比
	あり	なし	(n)	(95% 信頼区間)
スコア ≥ 1 点	3	4	7	1.11 (0.43-2.86)
スコア < 1 点	15	24	39	
症例 (n)	18	28	46	

肝右葉径	30%以上の脾臓容積の増大		症例	リスク比
	あり	なし	(n)	(95% 信頼区間)
スコア ≥ 1 点	9	14	23	1.00 (0.49-2.06)
スコア < 1 点	9	14	23	
症例 (n)	18	28	46	

胆嚢壁肥厚	30%以上の脾臓容積の増大		症例	リスク比
	あり	なし	(n)	(95% 信頼区間)
スコア ≥ 1 点	0	1	1	0.00
スコア < 1 点	18	27	45	
症例 (n)	18	28	46	

門脈本幹径	30%以上の脾臓容積の増大		症例	リスク比
	あり	なし	(n)	(95% 信頼区間)
スコア ≥ 1 点	4	8	12	0.81 (0.33-1.98)
スコア < 1 点	14	20	34	
症例 (n)	18	28	46	

傍臍静脈径	30%以上の脾臓容積の増大		症例	リスク比
	あり	なし	(n)	(95% 信頼区間)
スコア ≥ 2 点	0	2	2	0.00
スコア < 2 点	18	26	44	
症例 (n)	18	28	46	

腹水	30%以上の脾臓容積の増大		症例	リスク比
	あり	なし	(n)	(95% 信頼区間)
スコア ≥ 1 点	8	15	23	0.80 (0.39-1.66)
スコア < 1 点	10	13	23	
症例 (n)	18	28	46	

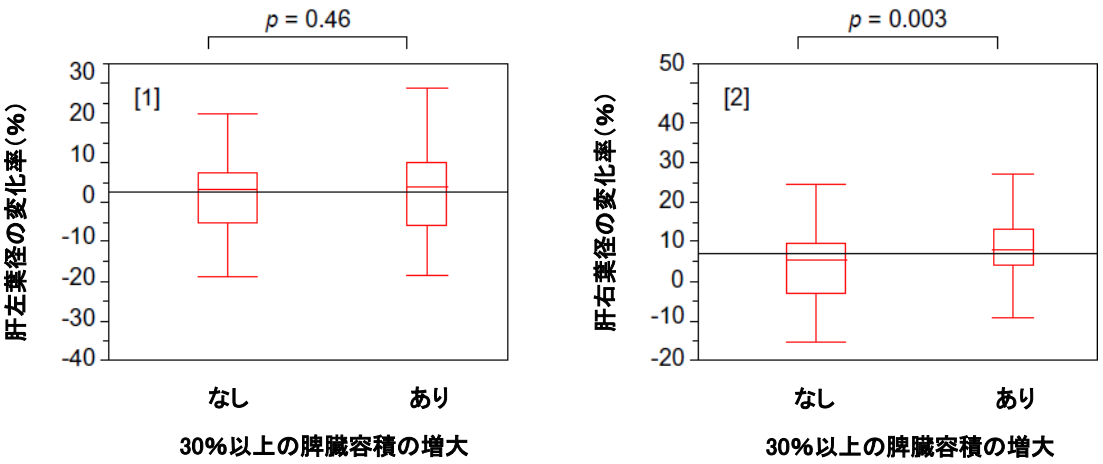
門脈平均血流速度	30%以上の脾臓容積の増大		症例	リスク比
	あり	なし	(n)	(95% 信頼区間)
スコア ≥ 1 点	5	6	11	1.22 (0.56-2.66)
スコア < 1 点	13	22	35	
症例 (n)	18	28	46	

肝動脈末梢血管抵抗	30%以上の脾臓容積の増大		症例	リスク比
	あり	なし	(n)	(95% 信頼区間)
スコア ≥ 1 点	13	18	31	1.26 (0.55-2.88)
スコア < 1 点	5	10	15	
症例 (n)	18	28	46	

また、HokUS-10 の実測値の変化率と脾臓容積の増大の相関について検討を行った。10 項目のうち、実測値のある 7 項目（表 5　網かけの 7 項目;肝左葉径、肝右葉径、胆嚢壁、門脈本幹径、傍臍静脈径、門脈平均血流速度、肝動脈末梢血管抵抗）についてオキサリプラチン導入前後での実測値の変化率を、30%以上の脾臓容積の増大が見られたグループと見られなかったグループに分けて比較した（図 9)。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)。

表 5 Hokkaido Ultrasonography-based scoring system (HokUS-10)の 10 項目
HokUS-10 における計測項目のうち、網かけの 7 項目は連続する測定値として評価できる。

HokUS-10 計測項目			基準値	
1	肝臓サイズ		左葉≧70mm	
2			右葉≧110mm	
3	胆嚢壁肥厚		≧6mm	
4	門脈本幹径		≧12mm	
5.	傍臍静脈径		≧2mm	
6	腹水		無し0点	少量1点、中等量2点
7	門脈平均血流速度		＜10cm/sec	
8	門脈血流方向		遠肝性(うっ滞)	
9	傍臍静脈血流信号の有無		あり	
10	肝動脈末梢血管抵抗		≧0.75	



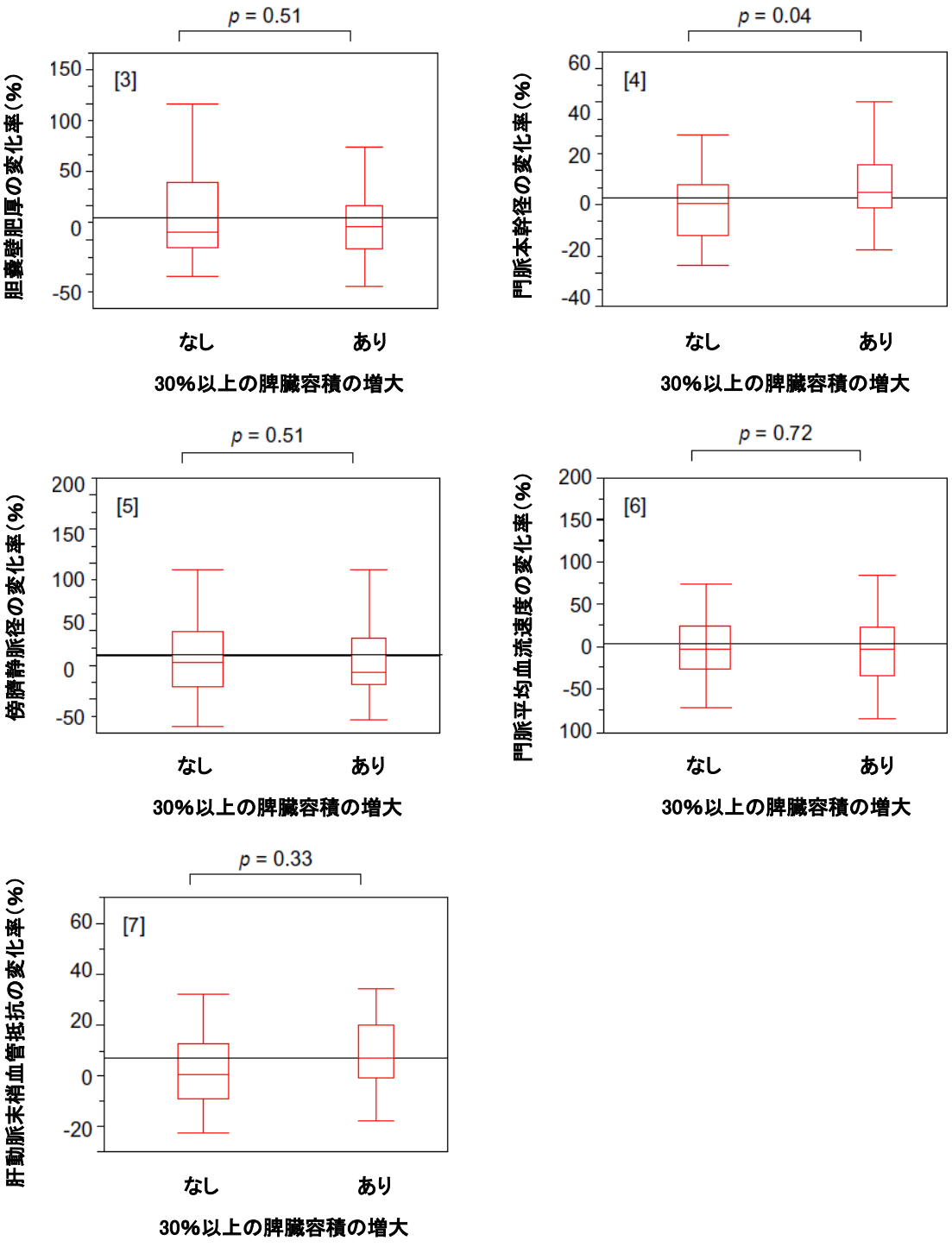


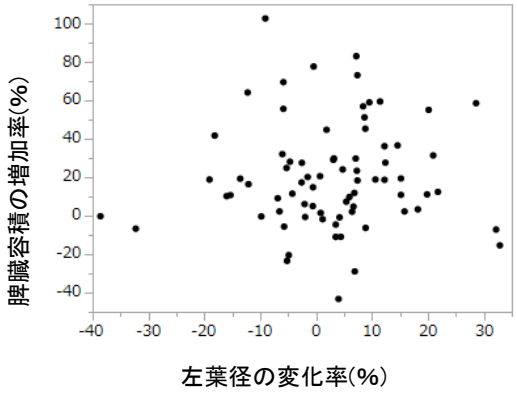
図 9 HokUS-10 各項目の実測値の変化率と脾臓容積の増大

HokUS-10 のうち 7 項目([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]門脈平均血流速度、[7]肝動脈末梢血管抵抗）の実測値の変化率を、30%以上の脾臓容積の増大が見られたグループと見られなかったグループに分けて、Wilcoxon 検定を用いて比較した。

また、HokUS-10 各項目の実測値の変化率と CT 検査における脾臓容積の増加率について散布図を作成し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(図 10)。

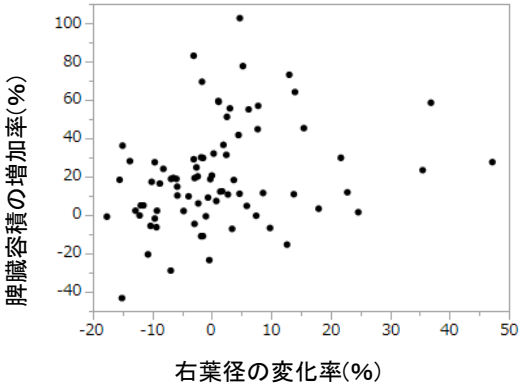
[A]肝左葉径

R = 0.02 (95% CI, −0.21-0.24)



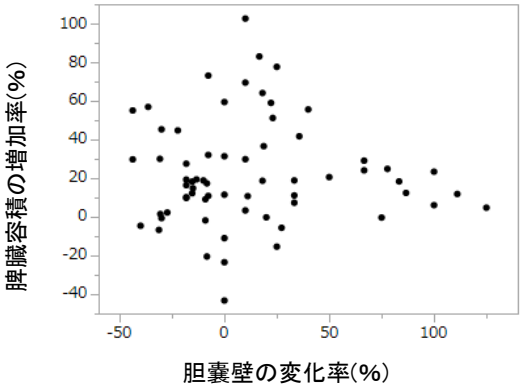
[B]肝右葉径

R = 0.25 (95% CI, 0.03-0.45)



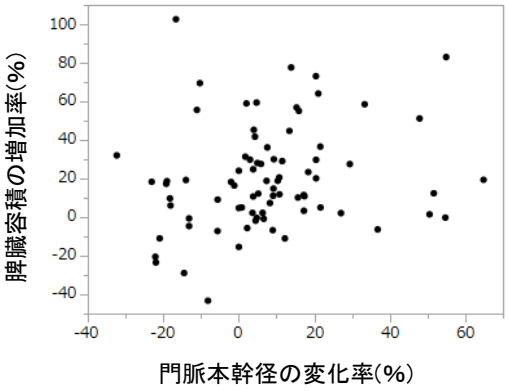
[C]胆嚢壁肥厚

R = −0.01 (95% CI, −0.26-0.23)



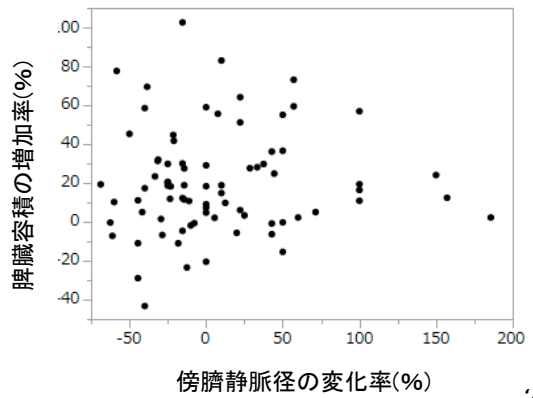
[D]門脈本幹径

R = 0.18 (95% CI, −0.04-0.38)



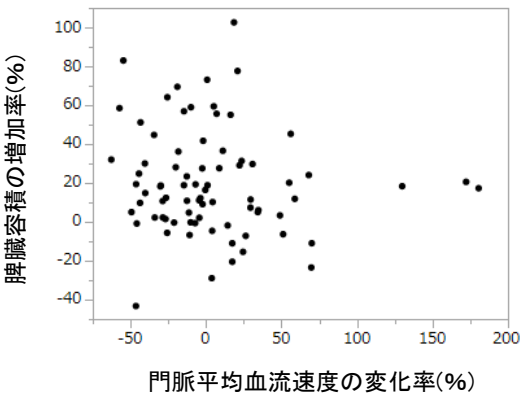
[E]傍臍静脈径

R = 0.04 (95% CI, −0.18-0.26)



[F]門脈平均血流速度

R = −0.08 (95% CI, −0.30-0.14)



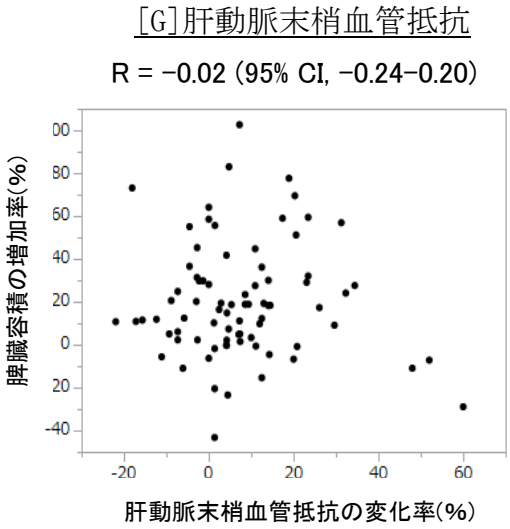


図 10
HokUS-10 各項目の変化率と脾臓容積の増加率における相関

HokUS-10 の各項目の実測値の変化率([A]肝左葉径、[B]肝右葉径、[C]胆嚢壁肥厚、[D]門脈本幹径、[E]傍臍静脈径、[F]門脈平均血流速度、[G]肝動脈末梢血管抵抗)と脾臓容積の増加率について散布図を作成し、ピアソンの相関係数(R, 95% Confidence interval; CI)を算出した。

【肝硬度と脾臓容積の増大】
CT 検査において、30%以上の脾臓容積の増大を認めなかったグループの肝硬度の変化率は平均値 1.65%(95% CI, −1.22-4.51)、30%以上の脾臓容積の増大を認めたグループの肝硬度の変化率は平均値 14.9%(95% CI, 11.1-18.7)で、30%以上の脾臓容積の増大を認めた場合、肝硬度の変化率が有意に上昇していた (図 11)。

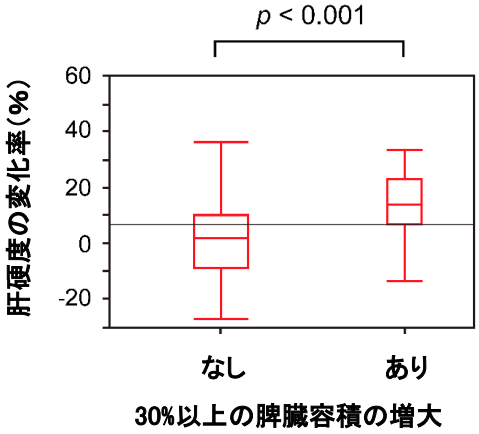


図 11 肝硬度の変化率と脾臓容積の増大
肝硬度の変化率を 30%以上の脾臓容積の増大を認めたグループと、認めなかったグループに分け、Wilcoxon 検定を用いて比較した。

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(図 12)。

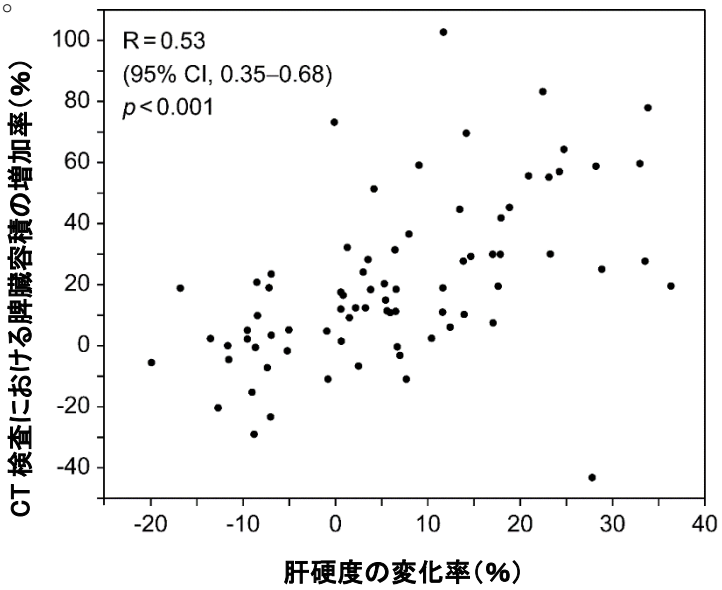


図 12 肝硬度の変化率と脾臓容積の増加率における相関

肝硬度の変化率と脾臓容積の増加率について散布図を作成し、ピアソンの相関係数（R, 95% Confidence interval; CI)を算出した。

【肝硬度測定における再現性】

31 回の肝硬度測定について、再現性を検討したところ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 解析では誤差の許容範囲（limits of agreement ; LOA）を評価し、検者間の高い一致性が示された（差の平均値：0.02, 95% LOA: -0.22-0.26）（図 13)。肝硬度の測定値は検者間で差を認めなかった（$p = 0.59$)。

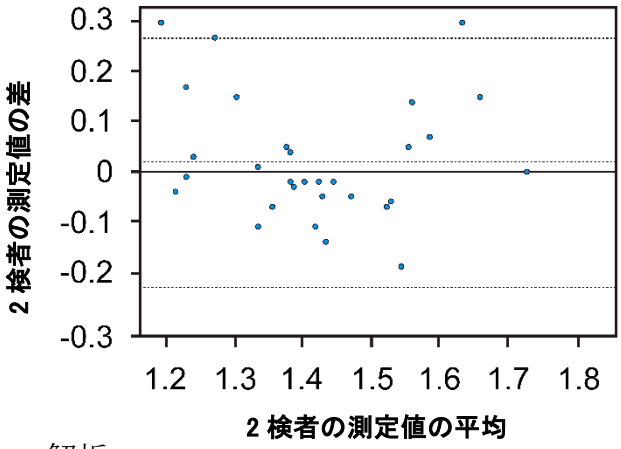
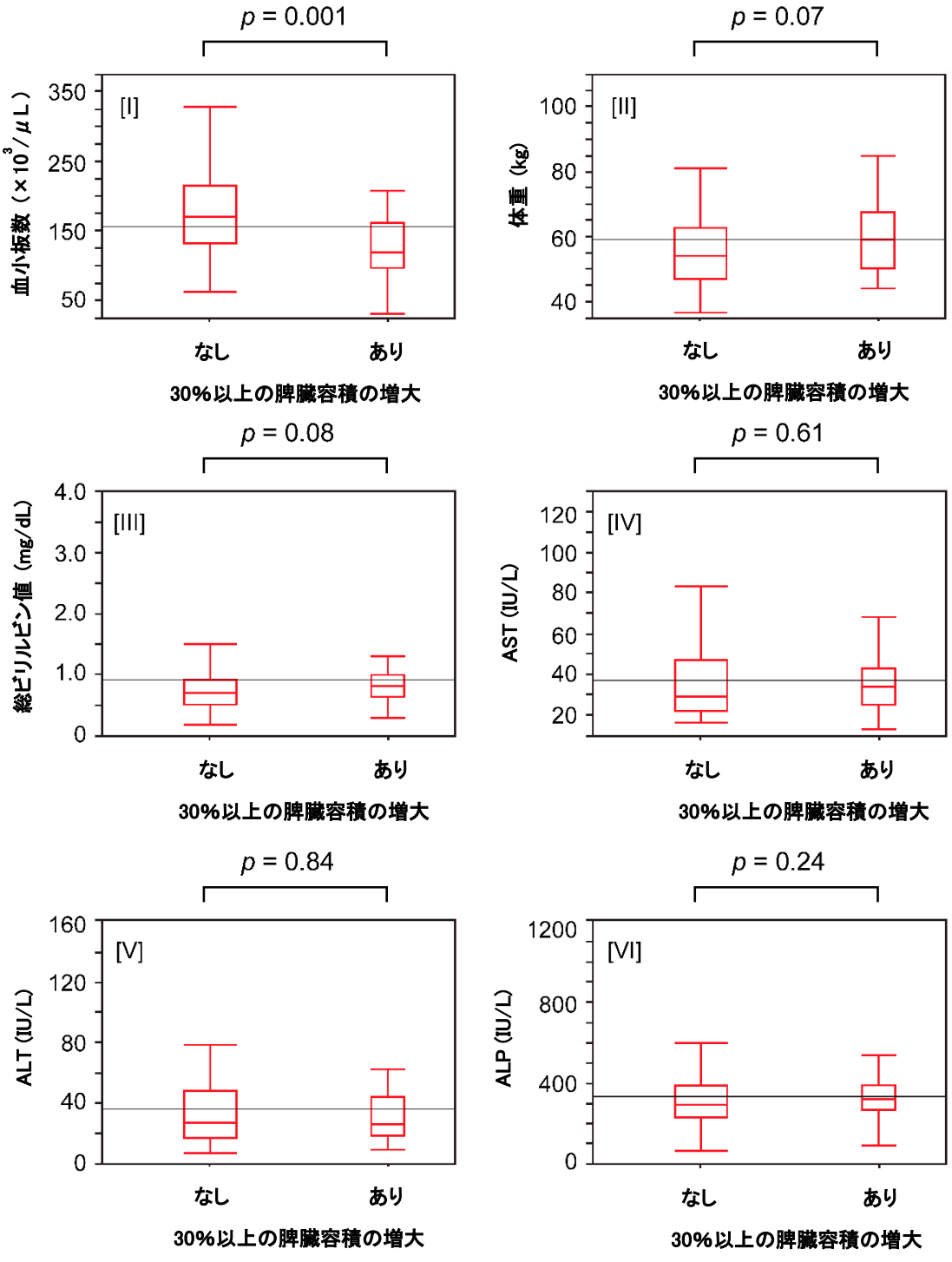


図 13 Bland-Altman 解析

Bland-Altman 解析として Y 軸に 2 検者間の測定値の差、X 軸に 2 検者の測定値の平均値をプロットした。

【臨床検査値と脾臓容積の増大】

臨床検査値について、30%以上の脾臓容積の増大を認めたグループと認めなかったグループに分けて比較したところ、血小板数は有意に低下していた(p = 0.001)。体重、総ビリルビン値、AST、ALT、ALP、γ-GT については、30%以上の脾臓容積を認めたグループと認めなかったグループで有意な差を認めなかった（図 14)。



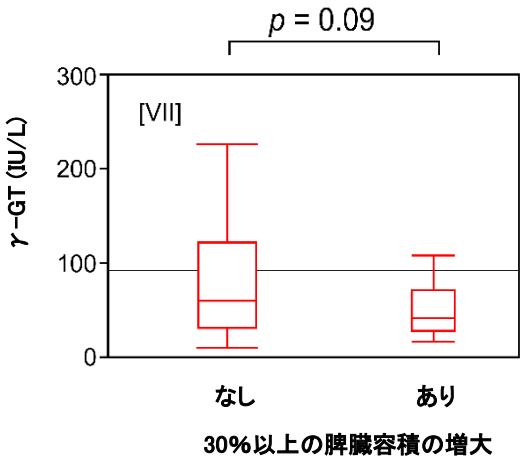


図 14 臨床検査値と脾臓容積の増大

[I]血小板数、[Ⅱ]体重、[Ⅲ]総ビリルビン値、[Ⅳ]AST、[Ⅴ]ALT、[Ⅵ]ALP、[Ⅶ]γ-GT について 30%以上の脾臓容積の増大が見られたグループと見られなかったグループに分け、Wilcoxon 検定を用いて比較した。

考　察

本研究は、オキサリプラチンの投与により惹起されるCT上の脾臓容積増大と、US検査（HokUS-10 スコア）および肝硬度の変化の関係を前向きに観察した初めての研究である。

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。またSOSの発生率は既報の範囲内であったが、HokUS-10 スコアが5点以上に上昇した症例は事前の想定よりも少なかった。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 CT 検査における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CT検査における脾臓容積の増加率に弱い相関を認めた。長期間の経過で発症するオキサリプラチンによる SOS は、欧州造血細胞移植学会（European Society for Blood and Marrow Transplantation; EBMT）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 (Corbacioglu et al., 2018)に近い病態である可能性があるが、遅発性SOSの症例を集積して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、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が、今後さらなる検討が必要と考えられる。

本研究では、SWEによって測定された肝硬度の変化率はCT検査における脾臓容積の増加率と相関することが示された。既報より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(Cayet et al., 2017; Imai et al., 2014; Miura et al., 2011; Overman et al., 2010; Rubbia-Brandt, 2004)、CT検査における脾臓容積増大と相関を示した肝硬度は、オキサリプラチンによる SOS を早期予測する新たな指標になり得ると考えられる。

現在まで、オキサリプラチンによる SOS の診断において、超音波エラストグラフィ検査で測定された肝硬度に焦点を当てた報告は3報あり、うち2報は有用性が示されていた(Oki et al., 2008; Park et al., 2018b)。その2報においては transient elastography が有用であるという報告(Oki et al., 2008)と、ARFI を使用した超音波エラストグラフィ検査が有用であるという報告がな

されていたが(Park et al., 2018b)、SWE の有用性を検討した報告はいまだなく、本研究が初の報告となる。

超音波エラストグラフィ検査による肝硬度測定は肝線維化評価に用いられるが、心不全や生体肝移植後等の肝うっ血の症例においても肝硬度が上昇することが報告されている(Colli et al., 2010; Jalal et al., 2015; Taniguchi et al., 2014; Yoshitani et al., 2016)。本研究においても SOS の病態である肝うっ血を反映した結果、肝硬度が上昇したと考えられる。

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た。HokUS-10 における検者間再現性はすでに示されているが(Iwai et al., 2021)、オキサリプラチンによる SOS において、肝硬度測定における再現性を調べた報告はこれまでなされていない。これらの結果から、SWE による肝硬度測定は、オキサリプラチンによる SOS に対する新たな予測指標として広く使用できる可能性が示唆された。

臨床検査値については、CT 検査において 30%以上の脾臓容積の増大を認めたグループは、認めなかったグループと比較して血小板数が有意に低下していた。体重、総ビリルビン値、AST、ALT、ALP、γ-GT では有意な差は見られなかった。オキサリプラチンによる SOS において血小板数減少が起こることは複数の論文で報告されており(Iwai et al., 2017; Miura et al., 2011; Ohta et al., 2020; Overman et al., 2010)、既報と同様の結果が得られた。一方、脾臓容積が増大した症例において AST、ALT、γ-GT が有意に上昇したという報告が散見された(Iwai et al., 2017; Ohta et al., 2020)が、いずれの検討も対象は大腸癌の術後補助化学療法の症例であった。本研究では実臨床に即したデータを得るために、癌種や治療ラインを限定せず、術後補助化学療法以外の症例も対象としており、癌の病勢による臨床検査値の変動が結果に影響した可能性が考えられる。

また既報では、CT 検査において 30%以上脾臓容積が増大するまでの期間の中央値は、オキサリプラチン導入後 5.4 ヶ月と報告されていたが(Overman et al., 2018)、本研究ではオキサリプラチン導入後 2 ヶ月目で CT 検査において脾臓容積が 30%以上増大した症例が散見された。これは、オキサリプラチンによる SOS が以前考えられていたよりも早期に起こっている可能性を示唆すると考えられる。したがって、オキサリプラチン導入後、早期に SOS を評価する必要がある。頻回の CT 検査は被曝のリスクがあるため推奨されず、今後 US 検査や超音波エラストグラフィ検査等のように、低侵襲かつ簡便で繰り返し施行可能な画像検査の確立が期待される。

本研究には限界と課題がいくつか存在する。1)単一施設での研究で症例数が限られていること、2)画像診断を行うために一定の修練が必要であること、3)少

ない検者数での再現性試験であったことが挙げられる。これらの課題を解決するためには、検者数を増やし再現性の証明をさらに確実なものとした上で、有用なUS検査項目や肝硬度のカットオフ値を検討する大規模な検証試験が必要と考えられる。その上で、SOSの早期予測が臨床的に有用であることを証明するために、オキサリプラチンを含む化学療法を行う症例に対してUS検査や超音波エラストグラフィ検査を用いたスクリーニングを行い、SOS発症が予測される症例に対してオキサリプラチンの減量や休薬を行う介入群と、臨床的に使用可能である間はオキサリプラチンを継続する対照群に分けた比較試験を行う必要があると考えられる。比較の際は、conversion surgeryを目的とする症例に関しては肝切除後のリスクの軽減が得られているか、disease controlを目的とする症例に関しては化学療法の継続性が向上しているか評価を行う必要がある。このような試験により、SOSの早期予測が臨床的に有用であることが証明され、US検査や超音波エラストグラフィ検査がSOSの早期予測のための画像検査として広く活用されることが期待される。

結　　論

本研究で得られた新知見は以下の通りである。

・オキサリプラチンを導入された担癌症例において、HokUS-10 のスコアと CT 検査における脾臓容積の増大には有意な相関を認めなかった。

・HokUS-10 を項目毎にわけて評価したところ、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、認めなかった症例と比較して、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。

・肝右葉径の実測値の変化率は脾臓容積の増加率と弱い相関を認めた。

・SWE を用いた肝硬度測定では、CT 検査において 30%以上の脾臓容積の増大を認めた症例は、認めなかった症例と比較して肝硬度の変化率が有意に上昇していた。

・肝硬度の変化率は脾臓容積の増加率と中等度の相関を認めた。

・オキサリプラチンを導入された担癌症例において、SWE による肝硬度測定で検者間再現性が確認された。

本研究はオキサリプラチンによる SOS の早期予測に対して、CT 検査における脾臓容積の増大を診断指標に、HokUS-10 と SWE における肝硬度測定の有用性を検討した初めての報告である。

上記の新知見により、HokUS-10 の項目のうち肝右葉径、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かったことや、より精度の高いカットオフ値が示されておらず、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。

謝辞

本研究の実施および本論文の作成において、以下の先生に御協力、御指導頂きました。この場を借りて深謝申し上げます。

北海道大学大学院医学研究院　内科学講座　消化器内科学教室
　坂本　直哉　先生、森川　賢一　先生
北海道大学病院　消化器内科
　結城　敏志　先生、原田　一顕　先生、小川　浩司　先生、
　須田　剛生　先生、荘　拓也　先生、中井　正人　先生
北海道大学病院　腫瘍センター
　小松　嘉人　先生、川本　泰之　先生、伊藤　憲　先生、
　山村　貴洋　先生
北海道大学大学院医学研究院　放射線科学分野　画像診断学教室
　菊池　穏香　先生
北海道大学大学院　医学研究院・医学院　社会医学分野　医学統計学教室
　横田　勲　先生、高木　諒　先生
北海道大学病院　検査輸血部／超音波センター
　西田　睦　先生、岩井　孝仁　先生

利益相反

開示すべき利益相反関係にある企業等として、下記に記載する。

１．顧問　：なし
２．株保有・利益　：なし
３．特許使用料　：なし
４．講演料　：中外製薬株式会社、アストラゼネカ株式会社、
日本たばこ産業株式会社、日本新薬株式会社、
日本化薬株式会社、バイエル薬品株式会社
５．原稿料　：なし
６．受託研究・共同研究費　：日本新薬株式会社、科学研究費助成事業、
国立研究開発法人日本医療研究開発機構、
厚生労働科学研究費、
日本メジフィジックス株式会社
７．奨学寄附金　：大塚製薬株式会社、日本化薬株式会社、
中外製薬株式会社、バイエル薬品株式会社、
ギリアド・サイエンシズ株式会社、
アステラス製薬株式会社
８．寄付講座所属　：大塚製薬株式会社、日本化薬株式会社、
中外製薬株式会社、バイエル薬品株式会社、
ギリアド・サイエンシズ株式会社、
アステラス製薬株式会社
９．贈答品などの報酬　：なし

引用文献

Alian, O.M., Azmi, A.S., and Mohammad, R.M. (2012). Network insights on oxaliplatin anti-cancer mechanisms. Clin. Transl. Med. 1, 26.

Aloia, T., Sebagh, M., Plasse, M., Karam, V., Levi, F., Giacchetti, S., Azoulay, D., Bismuth, H., Castaing, D., and Adam, R. (2006). Liver histology and surgical outcomes after preoperative chemotherapy with fluorouracil plus oxaliplatin in colorectal cancer liver metastases. J. Clin. Oncol. 24, 4983-4990.

Angitapalli, R., Litwin, A.M., Kumar, P.R., Nasser, E., Lombardo, J., Mashtare, T., Wilding, G.E., and Fakih, M.G. (2009). Adjuvant FOLFOX chemotherapy and splenomegaly in patients with stages II-III colorectal cancer. Oncology 76, 363-368.

Brown, B.P., Abu-Yousef, M., Farner, R., LaBrecque, D., and Gingrich, R. (1990). Doppler sonography: a noninvasive method for evaluation of hepatic venocclusive disease. AJR. Am. J. Roentgenol. 154, 721-724.

Cayet, S., Pasco, J., Dujardin, F., Besson, M., Orain, I., De Muret, A., Miquelestorena-Standley, E., Thiery, J., Genet, T., and Le Bayon, A.G. (2017). Diagnostic performance of contrast-enhanced CT-scan in sinusoidal obstruction syndrome induced by chemotherapy of colorectal liver metastases: Radio-pathological correlation. Eur. J. Radiol. 94, 180-190.

Colli, A., Pozzoni, P., Berzuini, A., Gerosa, A., Canovi, C., Molteni, E.E., Barbarini, M., Bonino, F., and Prati, D. (2010). Decompensated chronic heart failure: increased liver stiffness measured by means of transient elastography. Radiology 257, 872-878.

Corbacioglu, S., Carreras, E., Ansari, M., Balduzzi, A., Cesaro, S., Dalle, J.H., Dignan, F., Gibson, B., Guengoer, T., Gruhn, B., et al. (2018). Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European society for blood and marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 53, 138-145.

Debureaux, P.E., Bourrier, P., Rautou, P.E., Zagdanski, A.M., De Boutiny, M., Pagliuca, S., Sutra Del Galy, A., Robin, M., Peffault de Latour, R., Plessier, A., et al. (2021). Elastography improves accuracy of early hepato-biliary complications diagnosis after allogeneic stem cell

transplantation. Haematologica 106, 2374-2383.

El Chediak, A., Haydar, A.A., Hakim, A., Massih, S.A., Hilal, L., Mukherji, D., Temraz, S., and Shamseddine, A. (2018). Increase in spleen volume as a predictor of oxaliplatin toxicity. Ther. Clin. Risk Manag. 14, 653-657.

Hashiguchi, M., Okamura, T., Yoshimoto, K., Ono, N., Imamura, R., Yakushiji, K., Ogata, H., Seki, R., Otsubo, K., Oku, E., et al. (2005). Demonstration of reversed flow in segmental branches of the portal vein with hand-held color Doppler ultrasonography after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 36, 1071-1075.

Hommeyer, S.C., Teefey, S.A., Jacobson, A.F., Higano, C.S., Bianco, J.A., Colacurcio, C.J., and McDonald, G.B. (1992). Venocclusive disease of the liver: prospective study of US evaluation. Radiology 184, 683-686.

Imai, K., Emi, Y., Iyama, K.I., Beppu, T., Ogata, Y., Kakeji, Y., Samura, H., Oki, E., Akagi, Y., Maehara, Y., et al. (2014). Splenic volume may be a useful indicator of the protective effect of bevacizumab against oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome. Eur. J. Surg. Oncol. 40, 559-566.

Iwai, T., Nishida, M., Sugita, J., Kudo, Y., Takasugi, R., Yokota, I., Takagi, R., Shibuya, H., Takahashi, S., and Teshima, T. (2021). Reliability of an ultrasonographical scoring system for diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in patients with hematopoietic stem cell transplantation. J. Med. Ultrason. (2001) 48, 45-52.

Iwai, T., Yamada, T., Koizumi, M., Shinji, S., Yokoyama, Y., Takahashi, G., Takeda, K., Hara, K., Ohta, K., and Uchida, E. (2017). Oxaliplatin-induced increase in splenic volume; irreversible change after adjuvant FOLFOX. J. Surg. Oncol. 116, 947-953.

Jalal, Z., Iriart, X., De Lédinghen, V., Barnetche, T., Hiriart, J.B., Vergniol, J., Foucher, J., and Thambo, J.B. (2015). Liver stiffness measurements for evaluation of central venous pressure in congenital heart diseases. Heart 101, 1499-1504.

Jones, R.J., Lee, K.S., Beschorner, W.E., Vogel, V.G., Grochow, L.B., Braine, H.G., Vogelsang, G.B., Sensenbrenner, L.L., Santos, G.W., and Saral, R. (1987). Venoocclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. Transplantation 44, 778-783.

Jung, E.J., Ryu, C.G., Kim, G., Kim, S.R., Park, H.S., Kim, Y.J., and Hwang, D.Y. (2012). Splenomegaly during oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal carcinoma. Anticancer Res. 32, 3357-3362.

Karoui, M., Penna, C., Amin-Hashem, M., Mitry, E., Benoist, S., Franc, B., Rougier, P., and Nordlinger, B. (2006). Influence of Preoperative Chemotherapy on the Risk of Major Hepatectomy for Colorectal Liver Metastases. Annals of Surgery 243, 1-7.

Lassau, N., Auperin, A., Leclere, J., Bennaceur, A., Valteau-Couanet, D., and Hartmann, O. (2002). Prognostic value of doppler-ultrasonography in hepatic veno-occlusive disease. Transplantation 74, 60-66.

Lassau, N., Leclère, J., Auperin, A., Bourhis, J.H., Hartmann, O., Valteau-Couanet, D., Benhamou, E., Bosq, J., Ibrahim, A., Girinski, T., et al. (1997). Hepatic veno-occlusive disease after myeloablative treatment and bone marrow transplantation: value of gray-scale and Doppler US in 100 patients. Radiology 204, 545-552.

Mahgerefteh, S.Y., Sosna, J., Bogot, N., Shapira, M.Y., Pappo, O., and Bloom, A.I. (2011). Radiologic imaging and intervention for gastrointestinal and hepatic complications of hematopoietic stem cell transplantation. Radiology 258, 660-671.

McDonald, G.B., Hinds, M.S., Fisher, L.D., Schoch, H.G., Wolford, J.L., Banaji, M., Hardin, B.J., Shulman, H.M., and Clift, R.A. (1993). Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. Ann. Intern. Med. 118, 255-267.

McDonald, G.B., Sharma, P., Matthews, D.E., Shulman, H.M., and Thomas, E.D. (1984). Venocclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence, and predisposing factors. Hepatology 4, 116-122.

Mehta, N.N., Ravikumar, R., Coldham, C.A., Buckels, J.A., Hubscher, S.G., Bramhall, S.R., Wigmore, S.J., Mayer, A.D., and Mirza, D.F. (2008). Effect of preoperative chemotherapy on liver resection for colorectal liver metastases. Eur. J. Surg. Oncol. 34, 782-786.

Miura, K., Nakano, H., Sakurai, J., Kobayashi, S., Koizumi, S., Arai, T., Shimamura, T.,

Makizumi, R., Yamada, K., Miyajima, N., et al. (2011). Splenomegaly in FOLFOX-naive stage IV or recurrent colorectal cancer patients due to chemotherapy-associated hepatotoxicity can be predicted by the aspartate aminotransferase to platelet ratio before chemotherapy. Int. J. Clin. Oncol. 16, 257-263.

Morine, Y., Shimada, M., and Utsunomiya, T. (2014). Evaluation and management of hepatic injury induced by oxaliplatin-based chemotherapy in patients with hepatic resection for colorectal liver metastasis. Hepatology research: the official journal of the Japan Society of Hepatology 44, 59-69.

Nakano, H., Oussoultzoglou, E., Rosso, E., Casnedi, S., Chenard-Neu, M.P., Dufour, P., Bachellier, P., and Jaeck, D. (2008). Sinusoidal injury increases morbidity after major hepatectomy in patients with colorectal liver metastases receiving preoperative chemotherapy. Ann. Surg. 247, 118-124.

Nishida, M., Kahata, K., Hayase, E., Shigematsu, A., Sato, M., Kudo, Y., Omotehara, S., Iwai, T., Sugita, J., Shibuya, H., et al. (2018). Novel Ultrasonographic Scoring System of Sinusoidal Obstruction Syndrome after Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol. Blood Marrow Transplant 24, 1896-1900.

Ohta, R., Yamada, T., Hara, K., Iwai, T., Tanakaya, K., Ishibashi, K., Yoshimatsu, K., Kosugi, C., Tsubaki, M., Nakajima, H., et al. (2020). Oxaliplatin-induced increase in splenic volume: experiences from multicenter study in Japan. Int. J. Clin. Oncol. 25, 2075-2082.

Oki, E., Kakeji, Y., Taketomi, A., Yamashita, Y., Ohgaki, K., Harada, N., Iguchi, T., Shibahara, K., Sadanaga, N., Morita, M., et al. (2008). Transient elastography for the prediction of oxaliplatin-associated liver injury in colon cancer patients: a preliminary analysis. J. Gastrointest. Cancer 39, 82-85.

Overman, M.J., Ferrarotto, R., Raghav, K., George, B., Qiao, W., Machado, K.K., Saltz, L.B., Mazard, T., Vauthey, J.N., Hoff, P.M., et al. (2018). The Addition of Bevacizumab to Oxaliplatin-Based Chemotherapy: Impact Upon Hepatic Sinusoidal Injury and Thrombocytopenia. J. Natl. Cancer Inst. 110, 888-894.

Overman, M.J., Maru, D.M., Charnsangavej, C., Loyer, E.M., Wang, H., Pathak, P., Eng, C., Hoff, P.M., Vauthey, J.N., Wolff, R.A., et al. (2010). Oxaliplatin-mediated increase in spleen

size as a biomarker for the development of hepatic sinusoidal injury. J. Clin. Oncol. 28, 2549-2555.

Park, J.E., Choi, Y.H., Cheon, J.E., Kim, W.S., Kim, I.O., Ryu, Y.J., Kim, Y.J., Hong, C.R., and Kang, H.J. (2018a). Gallbladder wall oedema and ascites are independent predictors of progression to hepatic veno-occlusive disease for children with hematopoietic stem cell transplantation. Eur. Radiol. 28, 2291-2298.

Park, S.H., Lee, S.S., Sung, J.Y., Na, K., Kim, H.J., Kim, S.Y., Park, B.J., and Byun, J.H. (2018b). Noninvasive assessment of hepatic sinusoidal obstructive syndrome using acoustic radiation force impulse elastography imaging: A proof-of-concept study in rat models. Eur. Radiol. 28, 2096-2106.

Reed, G.B., Jr., and Cox, A.J., Jr. (1966). The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. Am. J. Pathol. 48, 597-611.

Rubbia-Brandt, L. (2004). Severe hepatic sinusoidal obstruction associated with oxaliplatin-based chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology 15, 460-466.

Schulz, M., Vuong, L.G., Müller, H.P., Maibier, M., Tacke, F., Blau, I.W., and Wree, A. (2021). Shear Wave Elastography in the Detection of Sinusoidal Obstruction Syndrome in Adult Patients Undergoing Allogenic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Diagnostics (Basel) 11.

Shiina, T. (2013). JSUM ultrasound elastography practice guidelines: basics and terminology. J. Med. Ultrason. (2001) 40, 309-323.

Shulman, H.M., Gown, A.M., and Nugent, D.J. (1987). Hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation. Immunohistochemical identification of the material within occluded central venules. Am. J. Pathol. 127, 549-558.

Sonneveld, P., Laméris, J.S., Cornelissen, J., Ogilvie, A., and Löwenberg, B. (1998). Color-flow imaging sonography of portal and hepatic vein flow to monitor fibrinolytic therapy with r-TPA for veno-occlusive disease following myeloablative treatment. Bone Marrow Transplant 21, 731-734.

Tamandl, D., Klinger, M., Eipeldauer, S., Herberger, B., Kaczirek, K., Gruenberger, B., and Gruenberger, T. (2011). Sinusoidal obstruction syndrome impairs long-term outcome of colorectal liver metastases treated with resection after neoadjuvant chemotherapy. Ann. Surg. Oncol. 18, 421-430.

Taniguchi, T., Sakata, Y., Ohtani, T., Mizote, I., Takeda, Y., Asano, Y., Masuda, M., Minamiguchi, H., Kanzaki, M., Ichibori, Y., et al. (2014). Usefulness of transient elastography for noninvasive and reliable estimation of right-sided filling pressure in heart failure. Am. J. Cardiol. 113, 552-558.

Vauthey, J.N., Pawlik, T.M., Ribero, D., Wu, T.T., Zorzi, D., Hoff, P.M., Xiong, H.Q., Eng, C., Lauwers, G.Y., Mino-Kenudson, M., et al. (2006). Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. J. Clin. Oncol. 24, 2065-2072.

Vreuls, C.P., Van Den Broek, M.A., Winstanley, A., Koek, G.H., Wisse, E., Dejong, C.H., Olde Damink, S.W., Bosman, F.T., and Driessen, A. (2012). Hepatic sinusoidal obstruction syndrome (SOS) reduces the effect of oxaliplatin in colorectal liver metastases. Histopathology 61, 314-318.

Yoshimoto, K., Ono, N., Okamura, T., and Sata, M. (2003). Recent progress in the diagnosis and therapy for veno-occlusive disease of the liver. Leuk. Lymphoma 44, 229-234.

Yoshitani, T., Asakawa, N., Sakakibara, M., Noguchi, K., Tokuda, Y., Kamiya, K., Iwano, H., Yamada, S., Kudou, Y., Nishida, M., et al. (2016). Value of Virtual Touch Quantification Elastography for Assessing Liver Congestion in Patients With Heart Failure. Circ. J. 80, 1187-1195.

秋葉, 純., 鹿毛, 政. (2007). 【肝小葉ゾーンからみた肝病態と臨床】Zone 3 を主に障害する病態と臨床　循環障害. 肝胆膵 55, 141-148.

黒川, 晋., 平林, 紀., 小寺, 良., 他 (1991). 同種骨髄移植後の Veno-Occlusive Disease (VOD)についての検討. 肝臓 32, 717-723.

小林, 聡., 中沼, 安., 寺山, 昇., 他 (1996). 放射線治療後の限局性"肝 venoocclusive disease"の 3 剖検例. 病理と臨床 14, 651-655.