

主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：薩田 洋輔

専攻分野：高度臨床医育成コース(内科学)

指導教授：伊東 文生

主論文の題目：

Prediction of Esophagogastric Varices Associated with Oxaliplatin Administration

(オキサリプラチン投与に伴う食道胃静脈瘤の予測)

共著者：

Ryuta Shigefuku, Tsunamasa Watanabe, Takuro Mizukami, Takashi Tsuda, Tatsuya Suzuki, Takuya Ehira, Nobuhiro Hattori, Hirofumi Kiyokawa, Kazunari Nakahara, Hiroki Ikeda, Kotaro Matsunaga, Hideaki Takahashi, Nobuyuki Matsumoto, Chiaki Okuse, Michihiro Suzuki, Yu Sunakawa, Hiroshi Yasuda, Fumio Itoh.

緒言

オキサリプラチンは大腸癌に対する化学療法的重要な薬剤であるが、非肝硬変性門脈圧亢進症を引き起こすことも知られている。我々は、オキサリプラチンによる治療後に食道胃静脈瘤 (EGV) を発症した患者の特徴を明らかにすることを目的とした。

方法・対象

2010年10月から2016年1月の間に、進行・再発の大腸癌により、一次治療としてオキサリプラチンを含む全身化学療法を受けた203名の大腸癌患者の臨床データをレトロスペクティブに検討した。本研究の対象患者は、5-FU+LV+オキサリプラチン (FOLFOX)、FOLFOX+ベバシ

ズマブ (FOLFOX/Bev)、FOLFOX+セツキシマブ (FOLFOX/Cet)、FOLFOX+パニツムマブ (FOLFOX/Pan) のいずれかの化学療法を施行された。2週間ごとに AST、ALT、ビリルビン、アルブミン、血小板数を評価し、オキサリプラチン投与中および投与後ともに 3 カ月ごとに造影剤を用いた CT 検査で評価した。CT にて門脈圧亢進が疑われる場合には、上部消化管内視鏡検査を実施し EGV の有無を確認した。連続変数は非ペア t-test または Mann-Whitney U-test を用いてグループ間で比較し、カテゴリ変数は Fisher's exact probability test を用いてグループ間で比較した。なお、本研究のプロトコルは、1964 年のヘルシンキ宣言およびその後の修正で規定された倫理基準に基づき、聖マリアンナ医科大学の生命倫理委員会で承認 (承認番号 4897) され、大学ホームページに内容を公開し患者からオプトアウトによるインフォームドコンセントを得た。

結果

スクリーニングされた 203 例のうち、化学療法終了 6 か月後まで追跡調査が可能な症例が 189 例であった。このうち 83 例は、化学療法施行前から多発肝転移、肝硬変、門脈閉塞などを認めたために除外した。最終的に 106 名の患者を対象とした。造影 CT および上部消化管内視鏡検査により EGV の有無を診断し、EGV 形成群 (n=6) と EGV 非形成群 (n=100) をレトロスペクティブに比較し、EGV 形成を予測する臨床的特徴を解析した。2 群間において年齢、性別、併用薬、オキサリプラチンの投与量などに有意差は認めなかった。また、全例においてオキサリプラチン投与による肝障害を示唆する臨床検査値の異常は指摘できなかったが、血小板数の有意な低下を認めた。($P < 0.001$) EGV 非形成群ではオキサリプラチン投与終了後に血小板数は改善傾向を示すのに対して、EGV 形成群ではオキサリプラチン投与終了後も血小板数が進行性に減少を呈した。脾臓の大きさに関しても同様であり、EGV 非形成群では一時的に認めた

脾腫は化学療法終了後に改善したのに対し、EGV 形成群では脾腫の更なる悪化を認めた。静脈瘤の形成を予測するため、血小板数および CT で算出した脾臓の大きさ (CT-Spleen Index) の変化を ROC 曲線を用いて解析した。血小板数の変化に対する AUC の最大値は、治療後 3 カ月で 0.81 (感度 80%、特異性 83%)、CT-Spleen Index に対する AUC の最大値は、治療後 6 カ月で 0.89 (感度 79%、特異性 83%) であった。

考察

今回の研究において、EGV 形成を認める患者では進行性の脾腫および血小板減少を認めることがわかった。一般に、薬剤性肝障害 (DILI) は極めて多様な組織学的特徴を示す。血管障害に伴う肝疾患は、toxic sinusoidal injury、sinusoidal obstruction syndrome、veno-occlusive disease と呼ばれ、DILI の血管障害パターンの一つとして広く知られている。最近、非肝硬変性門脈圧亢進症を表す新たな用語として porto-sinusoidal vascular disease (PSVD) が提唱された。PSVD の定義は、門脈圧亢進の徴候や組織学的病変の有無にかかわらず、肝硬変が存在しないことに基づいた門脈圧亢進状態とされ、特発性の非肝硬変性門脈圧亢進症の一形態を表す用語にも使用されている。PSVD 発症と関連する要因は、免疫疾患、感染症、薬剤 (アザチオプリン、オキサリプラチン)、遺伝的素因などが挙げられている。オキサリプラチン治療後の EGV 形成は、PSVD による臨床症状の一つと考えられる。本研究において、EGV 非形成群ではオキサリプラチン投与終了後に血小板数と CT-Spleen Index がともに改善する傾向を呈した。一方、EGV 形成群では進行性の血小板減少と脾臓腫大を認めたことから、血小板数と CT による脾臓サイズを評価することで EGV の発症を予測できる可能性が示された。また、EGV 形成群であっても、AST、ALT、総ビリルビンなどの肝障害の生化学的検査値の異常は呈さず、EGV の発見が遅れる可能性が危惧された。したがって、オキサリプラチンを含む化学療法を受ける患

者では、血小板数と CT による脾臓の大きさ変化を評価することが重要である。今後、オキサリプラチンを含む化学療法が選択される様々な疾患、特にアジュバント FOLFOX のみを受けた疾患を対象とした前向き大規模試験を実施し、オキサリプラチン投与による PSVD 発生頻度や EGV 形成頻度を明らかにする必要がある。

結論

血小板数と脾臓サイズを評価することで、オキサリプラチンを含む化学療法の実施中だけでなく治療終了後にも発生する EGV を予測することができる。