

学位論文審査結果の要旨

博士課程 甲	第 号	氏 名	甲斐 健吾
審 査 委 員	主 査 氏 名	東 美 菜 子	
	副 査 氏 名	平 井 卓 哉	
	副 査 氏 名	山 下 寛	
[論文題名] Extracellular Volume Fraction Calculated Using Contrast-Enhanced Computed Tomography as a Biomarker of Oxaliplatin-Induced Sinusoidal Obstruction Syndrome: A Preliminary Histopathological Analysis 造影 CT データにより算出する細胞外容量分画を用いたオキサリプラチン誘発性類洞障害の診断能についての検討 (Journal of Oncology, 2023, Feb 14;2023:1440257. DOI: 10.1155/2023/1440257.)			
[要 旨] 【序論】肝臓は大腸癌の転移巣として最も頻度が高い臓器であり、大腸癌肝転移は患者の予後に深刻な影響を与える。一方で、切除可能例においては、肝転移巣に対する肝切除術が長期生存をもたらし得るため、外科治療は予後延長を期待できる重要な治療選択肢である。術前化学療法は切除前の肝転移病変を縮小させ、微小転移を制御することで無再発生存期間を延長させる可能性がある。また、切除不能な多発肝転移に対しても、化学療法の奏効によって外科的切除にコンバージョンできる症例も存在する。そのため、大腸癌肝転移の治療戦略においては、全身化学療法と外科治療の組み合わせは必須ともいえる。しかし抗癌剤による治療は、癌組織のみならず、正常組織にも影響を与え、障害が及ぶことが度々問題となる。中でも、大腸癌に対する化学療法のキードラッグとして用いられるオキサリプラチン (Oxaliplatin; OX) は、薬剤特異的な肝障害である類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome; SOS) を引き起こす。OX 誘発性 SOS は類洞内皮への障害による類洞閉塞に起因した組織学的類洞拡張像を示し、肉眼的にはうっ血性に青銅色を呈することから “blue liver” と呼称され、肝切除時における術中輸血量の増加や肝不全、胆汁漏、腹腔内感染の発生率などの手術成績に関連すると報告されている。進行例では、門脈圧亢進による脾腫として臨床的に捉えられるが、非進行例では一般的な肝機能評価の指標 (血清トランスアミナーゼ値、Child-Pugh 分類、インドシニアングリーン負荷試験など) には反映されないことが多い。 われわれは、この OX 誘発性 SOS を診断する非侵襲的な方法として、造影 CT 検査データから算出可能な細胞外容量分画 (Extracellular volume fraction; ECV) 値をその候補として考えた。ECV は細胞外血管外腔 (Extravascular extracellular space; EES) と血管内腔 (Intravascular space; IVS) の和として定義され、「造影平衡相においてヨード濃度が EES と IVS の間で平衡状態となる」という理論的仮説に基づき、①平衡相・単純相における任意の臓器の CT 画像濃度値 (CT 値)、②平衡相・単純相における大動脈の CT 値、③ヘマトクリット値から、ECV のコ			

ンパートメント率を定量的パラメータとして算出できる。ECV 値はこれまでに心筋や肝臓、脾臓の組織学的線維性変化を予測する指標としての報告があり、細胞間質に増生した膠原繊維が EES のコンパートメントを拡大させる結果、ECV 値が高値となるためと説明されている。本研究では、SOS の組織学的な類洞拡張像を反映して、IVS のコンパートメントが拡大する結果を ECV 値が反映する、という仮説をたてた。ECV 値が OX 誘発性 SOS の組織像を非侵襲的かつ定量的に評価可能な、新たなバイオマーカーとなり得るかを検証した。

【方法】本研究は宮崎大学医学部の医の倫理委員会の承認を得て実施した（承認番号：0-1132号）。宮崎大学医学部外科学講座で 2016 年から 2021 年の 6 年間に、大腸癌肝転移に対して OX 投与後に肝切除術を施行された患者を対象とした。術前に撮影した造影 CT 検査の単純相・平衡相画像の CT 値を用いて、計算式①により ECV 値を算出した。また、化学療法前後での脾臓の体積を画像解析ソフトを用いて測定し、その増大率を計算式②により算出した。切除後ホルマリンで固定した肝組織のパラフィン標本を用いて、非癌部肝実質の組織学的評価を病理医と外科医で実施した。類洞拡張の程度（Hematoxylin-Eosin 染色、Grade0-3）及び、線維性変化の程度（Masson-Trichrome 染色、Grade0-2）を分類し、ECV 値、脾臓体積増大率を含む、臨床的パラメータとの相関性を後ろ向きに検討した。

計算式①：ECV 値 [%] = (100 - ヘマトクリット値 [%]) × ΔCT 値(肝) / ΔCT 値(大動脈)

計算式②：脾臓体積増大率 [%] = (化学療法後脾臓体積 / 化学療法前脾臓体積) × 100

【結果】対象となる患者から得られた 26 例の切除肝標本のうち、組織学的類洞拡張所見は Grade0 が 17 例（65.4%）、Grade1 が 4 例（15.4%）、Grade2 が 5 例（19.2%）であった。Grade3 は認めなかった。各 Grade 毎の ECV 値の平均は、Grade0 が 26.3 ± 3.4%、Grade1 が 28.8 ± 2.5%、Grade2 が 32.1 ± 9.4% と類洞拡張の程度が強いほど ECV 値が高い傾向がみられたが有意差は認めなかった（p=0.086: ANOVA）。脾臓体積増大率は、Grade0 が 114.2 ± 24.3%、Grade1 が 110.3 ± 14.8%、Grade2 が 169.7 ± 70.5% であった（p=0.023: ANOVA）。類洞拡張所見を Grade0 群（n=17）と Grade1+2 群（n=9）に群別化し比較した結果、ECV 値の平均は Grade0 群に比べて Grade1+2 群で有意に高かった（26.3 ± 3.4% vs. 30.6 ± 7.0%; p=0.025）。一方、脾臓体積増大率や組織学的線維化の程度は群間に有意差は認めなかった。組織学的類洞拡張がないこと（SOS Grade0）に対する ECV 値の検出能は、Cut-off 値 27.5% で AUC が 0.771 であった。

【結語】造影 CT 検査データから算出可能な ECV 値は、OX 誘発性 SOS に対する非侵襲的かつ定量的な診断に有用である。また、通常診療中で行う検査のみで実施可能なこのパラメータには追加の検査が不要であるため、医療経済の観点からみたメリットも小さくない。今回の予備的研究の有望な結果を通じて、今後より質の高い臨床研究に進展させ、術中出血量や術後肝不全の発生率といった臨床アウトカムとの相関性を評価し、このバイオマーカーの臨床的意義についてさらなる検討を深めていきたい。

以上のような内容であり学位論文に値すると判断した。