

論文内容の要旨

**Oxaliplatin-induced increase in splenic volume;  
Irreversible change after adjuvant FOLFOX**

オキサリプラチンによる  
脾臓容積の変化；  
術後補助化学療法後の不可逆的変化

日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科学分野

大学院生 岩井 拓磨

*Journal of Surgical Oncology* (2017) Vol: 116 (7) 掲載

## 【背景】

オキサリプラチンは、大腸癌化学療法 of key drug の一つであり、術後補助化学療法 of 標準レジメンである mFOLF0X6 でも使用される。オキサリプラチンは有害事象として肝類洞閉塞症候群 (sinusoidal obstruction syndrome、SOS) をしばしば引き起こす。SOS は血小板減少や肝機能障害だけでなく、化学療法 of 奏効率を低下させたり、肝切除後の周術期合併症を増加させたりする注意すべき有害事象である。有効な治療法がないため予防が重要であるが、SOS を適確に診断する方法がない。

従来、SOS の診断は肝生検を用いて行われるが、侵襲的であるため繰り返しの検査が困難である。近年、SOS により脾臓容積 (splenic volume、SV) が増加することが報告された。SV は CT から簡便に計測でき、非侵襲的に繰り返し測定が可能である。

本研究では、術後補助化学療法としてオキサリプラチンを投与した患者を対象として、SOS の発現頻度と、補助化学療法終了後の SOS の継続期間を、SV を計測することで評価した。

## 【方法】

対象は 2011 年 1 月から 2014 年 12 月の間に、大腸癌治癒切除後に補助化学療法として mFOLF0X6 (FOLF0X 群) で治療された Stage III 期および高リスク Stage II 期の症例。経口フルオロウラシルおよびロイコボリン (UFT/UZEL®、UFT 群) で治療された同 Stage の症例を対照群とした。腹部 CT を手術前、化学療法終了時、および化学療法終了 1 年後の 3 回施行し、SV は SYNAPSE VINCENT v3.0®(Fujifilm, Tokyo) を用いて計測した。治療前と比較し 10%以上の脾容積増大を有意とした。

## 【結果】

FOLFOX 群 37 人、UFT 群 66 人が対象となった。FOLFOX 群では化学療法終了時の SV (中央値 135.89mL) は術前 SV (105.75mL) と比較し有意に増加していた ( $P < 0.001$ )。また mFOLFOX6 を終了して 1 年後の SV (114.16mL) は、治療終了時より有意に縮小し ( $P = 0.0015$ )、手術前と同等であった。SV は FOLFOX 群の 37 人中 28 人で増加し (75.7%、95%CI、61.8-89.5)、治療終了 1 年後に 28 例中 12 例 (42.9%、95%CI、17.3-47.5) で SV は増加したままであった。

UFT 群では 66 例中 12 人 (18.1%、95%CI、13.3-22.9%) で SV が増加し、治療終了 1 年後に SV 増加が継続していたのは 5 人 (7.5%、95%CI、4.4-10.6%) のみであった。

FOLFOX 群の 7/37 例で肝転移をきたし、全 7 例で肝切除が施行され病理学的な検討を行った。SV が増大していた 2 例 (111%、179%) ではいずれも SOS が認められ、増大していなかった 5 例全例 SOS を認めなかった。

## 【考察】

大腸癌術後補助化学療法として mFOLFOX6 療法を行うと、約 3/4 の症例で SV 増加し、増加をきたした症例の約半数では化学療法終了 1 年以上経過しても増加したままであった。一方、UFT/UZEL<sup>®</sup>では SV 増加を来す頻度は低率であった。

mFOLFOX6 療法を行った肝転移症例で SV が増加することは以前より報告されていたが、この増加は肝腫瘍による影響も否定できないため、化学療法のみによる影響がどの程度であるかは明らかにされていなかった。我々は根治切除後の補助化学療法を行った症例のみを対象とし、また術後補助化学療法を経口抗癌剤により行った

症例を対照とすることで、mFOLF0X6 療法が SOS を高頻度に発現させることを明らかにした。

また既報では SV 増加の定義が様々であり、どの程度の増加が SOS を示唆するのは不明確であった。今回 mFOLF0X6 療法を行った後に肝切除を行った症例の切除標本を用いて、SV 増加が 10%以上でも SOS をきたしていることを確認した。

術後補助化学療法が必要となるような高リスク症例の約 20%は再発し、化学療法や肝切除を要する。この時に SOS が継続していると、化学療法の奏効率の減少、あるいは肝切除後の合併症増加に繋がる可能性がある。したがって、術後補助化学療法中に SV を計測し、SOS を診断することは臨床的意義が大きい。

本研究では少数例を含む単施設の後方視的研究であるため、mFOLF0X6 による SOS の発症頻度、継続期間を明らかにするためには、大規模な多施設共同の前向き試験が必要である。また、治療中に SV が増加した症例で術後補助化学療法を中断した場合に SV が速やかに減少するのか、また中断した場合に再発率が増加しないのか、などの疑問点を解決する必要がある。

#### 【結論】

大腸癌術後補助化学療法として mFOLF0X6 療法を行うと、約 3/4 の症例が SV 増加をきたす。SV 増加をきたした症例の約半数では化学療法終了 1 年以上経過しても増加したままであり SOS の遷延が示唆される。SOS 遷延中に再発をきたした場合には治療に悪影響を与える可能性があり、注意が必要である。