



Early diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation, with modified diagnostic criteria including refractory thrombocytopenia

市川, 大哉

(Degree)

博士（医学）

(Date of Degree)

2023-09-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第8727号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/0100485911>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



学位論文の内容要旨

Early diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome
after hematopoietic stem cell transplantation, with modified
diagnostic criteria including refractory thrombocytopenia

血小板輸血不応の項を含む修正診断基準による、
類洞閉塞症候群の早期診断

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
腫瘍・血液内科学
(指導教員: 南 博信 教授)

市川 大哉

類洞閉塞症候群(SOS)は、造血幹細胞移植術(HSCT)における致命的な合併症の一つである。SOS の治療薬としては、唯一承認されているデフィブロチドが広く用いられているが、1 日でも早い治療介入が予後を改善させることができ知られており、早期診断が非常に重要である。

HSCT 直後では血球回復が不十分であるといった理由から、肝生検など侵襲的な処置の施行が困難なため、SOS の診断にあたっては代替としての臨床診断基準(修正 Seattle 基準や Baltimore 基準)が長く用いられてきた。現在は、2016 年に European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) が提唱した診断基準(EBMT16 診断基準)が gold standard として主に用いられている。EBMT16 診断基準において、古典的 SOS(HSCT 後 21 日以内に発症する SOS)は、2mg/dL 以上の高ビリルビン血症に加え(1)有痛性肝腫大 (2)腹水 (3)HSCT 前のベースライン体重から 5%を超える増加 のいずれか 2 つ以上を満たした場合に診断される。しかし、ビリルビン上昇は SOS の比較的晚期に発生すると言われており、これが必須である EBMT16 診断基準では、診断の遅れが生じる可能性がある。

その後、Cairo らは、輸血不応性の血小板減少の項を含む修正診断基準(Cairo 診断基準)を提唱した。具体的には、(1)施設基準値上限(本研究では 1.5mg/dL)を上回る高ビリルビン血症 (2)HSCT 前のベースライン体重から 5%以上の増加 (3)血小板輸血不応性の血小板減少 (4)肝腫大 (5)右季肋部痛 (6)腹水 (7)Doppler エコーにおける、門脈血の逆流の所見の 7 項目のうち 2 つ以上を満たした場合に SOS と診断する。あるいは、(1) SOS に矛盾しない肝生検の所見 (2)門脈楔入圧の上昇 のいずれかを満たした場合に SOS と診断する。Cairo 診断基準はビリルビン上昇を必須としておらず、また血小板減少の項やエコー所見の項を含むことなどが既存の診断基準と異なっている。そのため、Cairo 診断基準の適用によって SOS の早期診断が可能となることが期待されるが、この診断基準の有用性や妥当性などについて検討した報告は無い。そこで我々は今回、神戸大学医学部附属病院 脳瘻・血液内科において同種 HSCT を施行された 154 例に対して Cairo 診断基準を適用し、その早期診断における有用性などに関する後方視的検討を行った。

今回の検討では、観察期間を移植後 21 日までとした。Cairo 診断基準における血小板輸血不応性とは、24 時間後の補正血小板增加数(corrected

count increment; CCI) が $4.5 \times 10^9/L$ 以下であることと定義した。それぞれの診断基準による診断日の差を、Wilcoxon 符号付順位和検定を用いて有意性を判定した。全生存割合は Kaplan-Meier 法を用いて描出し、log-rank 検定によって比較を行った。統計学的有意性は、 P 値が両側 0.05 未満であることと定めた。

結果、現行の EBMT16 診断基準によって 10 例の SOS 患者が同定され、これを参考標準として用いた。Cairo 診断基準では、EBMT16 診断基準に比べ、有意に早く SOS の診断が可能であった(Cairo 診断基準を用いた診断日から EBMT16 診断基準での診断日までの期間の中央値 5 日、範囲 0–16 日)。感度は 100.0%、特異度は 72.2% であり、偽陽性が多いと推定され、診断精度の点ではやや問題があると考えられた。なお今回の検討では、観察期間中にエコーにおける門脈血の逆流の所見は 1 例で認められた。肝生検や門脈楔入圧の測定を施行された例は存在しなかった。

続いて、Cairo 診断基準のカットオフとなる項目数を、7 項目中 3 と設定して検討を行った。この場合でも EBMT16 診断基準と比較して有意に早く SOS 診断が可能であり(中央値 3 日、範囲 0–16 日)、かつ診断精度は向上した(感度 100.0%、特異度 86.1%)。カットオフを 4 と設定すると、診断精度はさらに向上した(感度 100.0%、特異度 93.8%)が、統計学的に有意な早期診断は達成できなかった(中央値 0.5 日、範囲 0–9 日)。カットオフを 5 と設定すると、診断精度の悪化が見られた(感度 70.0%、特異度 100.0%)。

また、Cairo 診断基準を達成した群の HSCT 後 100 日生存割合は 65.4%、未達成の群では 96.0% であり、Cairo 診断基準の達成によって生命予後が有意に悪化することが示された(ハザード比 2.55、95% 信頼区間 1.53–4.22)。

デフィブロチドによる治療では出血や低血圧といった、時に致命的な副作用が認められるため、SOS と過剰に診断して治療を行うこともまた問題といえる。そのため元のカットオフ 2 の使用は、早期診断が可能という意味では有用であるが、偽陽性が多く過剰に SOS と診断してしまうリスクも含んでいると考えた。これをふまえて、同様に早期診断が可能で診断精度も比較的良好である、カットオフを 3 に設定することがより妥当と考えた。また、早期診断には寄与しなかったが、診断精度の点から、カットオフを 4 に設定することも有用と考えられた。なお、カットオフを 5 以上に設定すると感度の低下が発生し、致命的合併症である SOS の見逃しに繋がるため、不適と考えた。

今回の検討では、エコー所見の陽性例が少なく、診断への寄与があまり見られなかつた。その原因として、門脈血の逆流はSOSの晚期に認められる所見であることが挙げられた。エコーによるSOSの診断では、最近優れた指標(HokUS-10)が報告されているため、これらを参考としたCairo診断基準の改良が望まれる。

本研究の限界として、単施設で行われた小規模後方視的検討であること、肝生検によって組織学的に診断された古典的SOS症例が存在しなかつたこと、HSCT後22日以降の遅発性SOSに関しては検討できていないこと、が挙げられた。

以上の結果により、Cairo診断基準は、確立された診断基準と同等・あるいはそれ以上に臨床的に有用であること、特にカットオフの項目数を3あるいは4と設定した場合に有用であることが結論付けられた。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 3316 号	氏名	市川 大哉
論文題目 Title of Dissertation	血小板輸血不応の項を含む修正診断基準による、類洞閉塞症候群の早期診断 Early diagnosis of sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation, with modified diagnostic criteria including refractory thrombocytopenia		
審査委員 Examiner	主査 Chief Examiner  副査 Vice-examiner  副査 Vice-examiner 		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

【背景と目的】

類洞閉塞症候群 (SOS) は、造血幹細胞移植術 (HSCT) における致命的な合併症の一つである。SOS の治療薬としては、唯一承認されているデフィブロチドが広く用いられているが、1 日でも早い治療介入が予後を改善させることが知られており、早期診断が非常に重要である。SOS の診断には 2016 年に European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) が提唱した診断基準 (EBMT16 診断基準) が gold standard として用いられている。しかし、EBMT16 診断基準では、診断の遅れが生じる可能性が指摘され、Cairo らは輸血不応性の血小板減少の項を含む修正診断基準 (Cairo 診断基準) を提唱した。Cairo 診断基準の適用によって SOS の早期診断が可能となることが期待されるが、この診断基準の有用性や妥当性などについて検討した報告は無い。そこで本研究では、神戸大学医学部附属病院 脳瘍・血液内科において同種 HSCT を施行された 154 例に対して Cairo 診断基準を適用し、その早期診断における有用性などに関する後方視的検討を行った。

【方法】

今回の検討では、観察期間を移植後 21 日までとした。Cairo 診断基準における血小板輸血不応性とは、24 時間後の補正血小板増加数 (corrected count increment ; CCI) が $4.5 \times 10^9/L$ 以下であることと定義した。それぞれの診断基準による診断日の差を、Wilcoxon 符号付順位和検定を用いて有意性を判定した。全生存割合は Kaplan-Meier 法を用いて描出し、log-rank 検定によって比較を行った。統計学的有意性は、 P 値が両側 0.05 未満であることを定めた。

【結果】

現行の EBMT16 診断基準によって 10 例の SOS 患者が同定され、これを参考標準として用了いた。Cairo 診断基準では、EBMT16 診断基準に比べ、有意に早く SOS の診断が可能であった (Cairo 診断基準を用いた診断日から EBMT16 診断基準での診断日までの期間の中央値 5 日、範囲 0-16 日)。感度は 100.0%、特異度は 72.2% であり、偽陽性が多いと推定され、診断精度の点ではやや問題があると考えられた。なお今回の検討では、観察期間中にエコーにおける門脈血の逆流の所見は 1 例で認められた。肝生検や門脈楔入圧の測定を施行された例は存在しなかった。

続いて、Cairo 診断基準のカットオフとなる項目数を、7 項目中 3 と設定して検討を行った。この場合でも EBMT16 診断基準と比較して有意に早く SOS 診断が可能であり (中央値 3 日、範囲 0-16 日)、かつ診断精度は向上した (感度 100.0%、特異度 86.1%)。カットオフを 4 と設定すると、診断精度はさらに向上した (感度 100.0%、特異度 93.8%) が、統計学的に有意な早期診断は達成できなかった (中央値 0.5 日、範囲 0-9 日)。カットオフを 5 と設定すると、診断精度の悪化が見られた (感度 70.0%、特異度 100.0%)。

また、Cairo 診断基準を達成した群の HSCT 後 100 日生存割合は 65.4%、未達成の群では

96.0%であり、Cairo 診断基準の達成によって生命予後が有意に悪化することが示された（ハザード比 2.55、95%信頼区間 1.53-4.22）。

【論考・結論】

デフィブロチドによる治療では出血や低血圧といった、時に致命的な副作用が認められるため、SOS と過剰に診断して治療を行うこともまた問題といえる。そのため元のカットオフ 2 の使用は、早期診断が可能という意味では有用であるが、偽陽性が多く過剰に SOS と診断してしまうリスクも含んでいると考えられた。これをふまえて、同様に早期診断が可能で診断精度も比較的良好である、カットオフを 3 に設定することがより妥当と考えられた。また、早期診断には寄与しなかったが、診断精度の点から、カットオフを 4 に設定することも有用と考えられた。なお、カットオフを 5 以上に設定すると感度の低下が発生し、致命的合併症である SOS の見逃しに繋がるため不適と考えられた。

今回の検討では、エコー所見の陽性例が少なく、診断への寄与があまり見られなかつた。その原因として、門脈血の逆流は SOS の晚期に認められる所見であることが挙げられた。エコーによる SOS の診断では、最近優れた指標 (HokUS-10) が報告されているため、これらを参考とした Cairo 診断基準の改良が望まれる。

本研究の限界として、単施設で行われた小規模後方視的検討であること、肝生検によって組織学的に診断された古典的 SOS 症例が存在しなかつたこと、HSCT 後 22 日以降の遅発性 SOS に関しては検討できていないことが挙げられた。

以上の結果により、Cairo 診断基準は、確立された診断基準と同等・あるいはそれ以上に臨床的に有用であること、特にカットオフの項目数を 3 あるいは 4 と設定した場合に有用であることが結論付けられた。

本研究は、類洞閉塞症候群の診断において、Cairo 診断基準が従来の EBMT16 診断基準と同等の診断能を有することを示し、その診断項目数のカットオフにより早期診断に寄与し得る可能性を示した価値ある業績であると認める。よって本研究者は、博士(医学)の学位を得る資格があるものと認める。