

氏名	室伏 景子		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博乙第 2956 号		
学位授与年月	令和2年3月25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	A clinical evaluation of ABS consensus guideline for bulky vaginal mass in gynecological cancer (婦人科領域の腔壁腫瘍に対する American Brachytherapy Society Consensus Guideline の臨床評価 —Dose Volume Histogram 解析を用いた小線源治療法の選択に関する整合性の評価—)		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	佐藤 豊実
副査	筑波大学教授	工学博士	柴 武二
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	奥村 敏之
副査	筑波大学講師	博士（医学）	齋田 司

論文の内容の要旨

室伏景子氏の博士学位論文は、腔に存在する悪性腫瘍に対する小線源治療法のガイドライン上の選択規準の妥当性を検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

著者は、腔壁浸潤がある子宮頸癌や腔癌の放射線治療時に行う小線源治療において、American Brachytherapy Society (ABS) のガイドラインでは、腔壁腫瘍の厚みが 5 mm 以下の場合には腔内照射を、5 mm を超える場合に組織内照射を推奨している事を背景として本研究を計画した。閾値である 5 mm は経験的に示された数値であり、腫瘍や周囲臓器の投与線量を評価することで考案されたものではない事に注目している。そこで本研究の目的を、ABS のガイドラインの推奨について、実際に治療を行なった患者を対象とし腫瘍と周囲臓器の線量評価を行う事により、臨床的妥当性を検討することとした。

著者が選択した対象と方法を示す。対象症例は、2010 年 7 月から 2013 年 6 月までに根治的放射線療法を施行した、治療開始前に 5mm を超える厚みを有する腔癌の 7 症例、および腔壁下 1/2 に浸潤し、厚み 5mm を超える腔壁腫瘍を伴う子宮頸癌の 14 症例としている。しかし、腫瘍の厚みが 8 mm であったが組織内照射を拒否した 1 例と組織内照射では針が到達できない部位に腫瘍を認め腔内照射後に追加照射

を施行した1例は対象外としている。小線源治療法の選択は、1回目の小線源治療直前に撮影されたMRIのT2強調画像で高信号を呈する腔壁腫瘍の厚みに応じて行い、腔壁腫瘍の厚みが5mm以下の場合には、腔内照射を選択し、5mmを超える場合には、組織内照射を選択している。その結果、解析を行なったのは腔内照射7症例、組織内照射12症例となっている。選択した小線源治療法の妥当性を検討するため、腔内照射を施行した症例に対しては、組織内照射用の針を計画上に模擬で設定し、仮想の組織内照射の治療計画を作成している。組織内照射を施行した症例に対しては、タンデムとシリンダーのみを使用し、刺入した針を用いない仮想の腔内照射の治療計画を作成している。仮想の治療計画は、実際の治療に使用した計画におけるClinical target volume (CTV) D90 (CTVの90%の体積に照射される最小線量)と同等の線量を投与するように計算をしている。

筆者は解析の結果を次のように示している、①予後に関しては、全19症例、腔内照射施行7症例および組織内照射施行12症例の5年骨盤内無再発割合は89.4%、100%、81.5%であり、腔内照射と組織内照射を施行した症例の間に有意差は認めなかった ($p=0.21$)。②晩期有害事象に関しては5症例にGrade 2以上の放射線性直腸炎を認めたが、両群間でその発生に有意差は認めなかった ($p=0.45$)。また、尿路系の晩期有害事象は認めなかった。③実際に投与されたCTV D90や、直腸およびS状結腸のD2cc (最も高線量が投与される2ccにおける最小線量)は、腔内照射と組織内照射を施行した症例の間に有意差は認めなかった ($p=0.13, 0.39, 0.13$)。④選択した小線源治療法の妥当性を検討するために施行した仮想計画と実際の治療計画の線量の比較では、腫瘍線量の指標であるCTV D90のEQD2 (1回線量を2Gyとした場合に換算した線量)に有意に差は認めなかった ($p=0.87$ [腔内照射施行症例], 0.43 [組織内照射施行症例])。⑤しかし、組織内照射を施行した症例において、実際の組織内照射の治療計画と比較して、仮想の腔内照射の治療計画では、全ての周囲臓器におけるD2ccのEQD2は、有意に高値であった ($p=0.001$ [膀胱], 0.002 [直腸], 0.006 [S状結腸])。⑥また、腔内照射を施行した症例においても、実際の腔内照射の治療計画で、膀胱および直腸におけるD2ccのEQD2は、仮想の組織内照射の治療計画と比べ、有意に高値であったが ($p < 0.001$ [膀胱], < 0.001 [直腸]), 全症例において90Gyおよび75Gyは超過しなかった。⑦一方、組織内照射を施行した症例では、実際の組織内照射の治療計画では、1症例(8%)で直腸のD2ccが75Gyを超えていたが、仮想の腔内照射の治療計画では、11症例(94%)で膀胱または直腸のD2ccが90Gyまたは75Gyを超過した。

以上①～⑦の結果を踏まえ著者は、この研究における解析対象19症例の5年骨盤内無再発割合は89.4%と良好であり、3次元治療計画を用いた他の報告(82-93%)と遜色ないことから本研究結果は一般化できる可能性を示した。腔内照射と組織内照射を施行した症例の間で、CTV D90や周囲臓器の線量に有意差は認めず、骨盤内無再発割合や放射線直腸炎の発生においても有意差を認めなかったため腔内照射と組織内照射が妥当に行われている事を示した。そして、腔壁腫瘍の厚みが5mm以下の場合、組織内照射と比べ、腔内照射では膀胱や直腸におけるD2ccのEQD2が有意に高値であったが、全例で、正常組織線量の指標であるD2ccのEQD2は、重篤な有害事象の発生低減を目的としたABSによるガイドラインで推奨される線量(膀胱D2cc < 90Gy, 直腸やS状結腸D2cc < 75Gy)を超過していなかったが、腔壁腫瘍が5mmを超えた症例で腔内照射を施行した場合、大多数の症例で推奨線量を超過したため、重篤な晩期有害事象が生じる可能性を示した。

著者は研究結果とその考察から、「ABSのガイドラインに基づき、小線源治療直前のMRIで計測した腔壁腫瘍の厚みに応じて適切に選択した小線源治療法(腔内照射または組織内照射)は、晩期有害事象を

軽減しつつ、高い局所制御が得られる照射方法である。本研究の結果は、腔腫瘍の治療における ABS のガイドラインを強く支持するものである。」と結論している。

審査の結果の要旨

(批評)

ガイドラインで推奨されているといえども、経験的に定められたにすぎない 5 mm を閾値とする小線源治療法の選択法の妥当性を科学的に探索しなければならないという発想が優れている。探索法として、仮想の治療計画と比較する手法を考案した点も評価できる。比較的稀な状態の患者を対象としたため症例数は少なく後方視的研究という限界はあるが、質疑応答において前方視的な症例を増やした研究が計画されており、次の研究につながっている点も評価できる。

令和 2 年 1 月 16 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、学力の確認を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。