

(様式4)

学位論文の内容の要旨

(小此木 範之) 印

(学位論文のタイトル)

Changes in Bone Mineral Density in Uterine Cervical Cancer Patients
After Radiation Therapy

(子宮頸癌患者における放射線治療後の骨密度の変化)

(学位論文の要旨)

【背景・目的】

子宮頸癌は全世界において、悪性腫瘍における女性の罹患率の第3位と死因の第4位を占めており、特に、最近では若年の子宮頸癌患者の増加傾向が認められる。この疾患には、ごく早期の症例を除いて、放射線治療が標準治療のひとつであり、良好な治療成績が報告されている。そして、子宮頸癌患者では、今後益々、放射線治療後の生活の質（QOL）が重要視されてくる。そうした中で、骨盤部への放射線治療は、骨盤部の不全骨折を促進し、QOLを著しく障害する可能性が指摘されている。更に、女性では、骨盤部への放射線治療は、骨盤骨への直接的な障害だけでなく、卵巣機能の低下も引き起こすため、それが骨密度へ影響を及ぼす可能性がある。しかし、骨盤部への放射線治療が、骨密度低下に及ぼす影響についてはいまだに明らかにされていない。そこで、我々は、子宮頸癌に対し根治的放射線治療が施行された患者において、照射野内および照射野外の骨密度を経時的に測定することで、骨盤部への放射線治療の直接的および全身的な影響を前向きに検討した。

【対象と方法】

当院で2009年7月から2011年12月の間に、(1)組織学的に子宮頸癌と診断され、(2)根治的放射線治療が施行され、(3)これまでに他部位に放射線治療を受けた事がない、52名の子宮頸癌患者が本研究に登録されたが、経過観察中に再発が認められた6名を除外し、計46名を最終解析対象とした。照射野内および照射野外の骨密度測定と、血中エストロゲン値、骨代謝マーカーの測定は、放射線治療前、放射線治療後3か月、放射線治療後12か月に行われた。骨密度は二重エックス線吸収法を用いて測定した。照射野内の骨密度として第5腰椎（L5）を、照射野外の骨密度として第2-4腰椎（L2-4）および第9-12胸椎（Th9-12）を測定した。本研究では、閉経状態を評価するために血清エストラジオール値（E2）が測定された。また、骨代謝マーカーとして、血清I型コラーゲン架橋N-テロペプチド（NTX）、血清骨型酒石酸抵抗性酸性フォスファターゼ（TRACP-5b）が測定された。そして研究対象の46名を、放射線治療開始前のE2値に従って、 ≥ 40 pg/mLの閉経前群（n=18）と、 <40 pg/mLの閉経後群（n=28）の二群に分類し、解析した。

【結果】

放射線治療前と放射線治療後12か月の比較で、照射野内（L5）の骨密度をみると、閉経前群では 0.910 g/cm²から 0.841 g/cm²へ、閉経後群では 0.825 g/cm²から 0.746 g/cm²へと、両群とも有意に減少していた（それぞれ、 $P<0.01$ と $P<0.05$ ）。閉経前群では、放射線治療後3か月の時点でも、L

5の骨密度が有意に低下していた（ $P < 0.05$ ）。照射野外（L2-4とTh9-12）の骨密度は、閉経後群では放射線治療による有意な変化は認められなかったが、閉経前群ではL2-4とTh9-12ともに、12か月後には有意に減少していた（それぞれ、 $P < 0.05$ と $P < 0.05$ ）。

E2値については、閉経後群では観察期間内の有意な変化は認められなかったが、閉経前群では、放射線治療後3か月で有意に減少していた（ $P < 0.05$ ）。NTX値とTRACP-5b値は、放射線治療後、閉経前群で持続的な増加が認められた。照射野外の骨密度の変化と、これら血清マーカーの関連について回帰分析を行った結果、放射線治療後3か月のE2値の低下と、放射線治療後12か月のTRACP-5b値の上昇が、L2-4とTh9-12の骨密度低下と正の相関を示した。

【考察・結論】

本研究により、子宮頸癌に対し放射線治療が施行された患者では、閉経状態に拘らず、照射野内の骨密度低下が放射線治療後12か月で認められる事が示された。これまでのメタアナリシスにより、E2を含むエストロゲンは骨保護作用を有することが示されており、また、骨盤部への照射は卵巣機能を廃絶させることが報告されている。本研究において、閉経前群では、放射線治療後3ヶ月でE2値が著明に低下することが示された。更に、放射線治療後3か月のE2値の低下と、照射野外のL2-4とTh9-12の骨密度低下は有意に相関していた。これらにより、骨盤部への放射線治療は、照射後12か月以内に、照射による血清E2の低下を介した全身性の骨密度低下を引き起こすことが示唆された。

本研究では、閉経前群では骨代謝の劇的な変化を反映して、血清の骨代謝マーカーの変化が認められた。特に、放射線治療後12か月のTRACP-5b値は、照射野外のL2-4とTh9-12の骨密度低下と正の相関が認められた。よって、TRACP-5b値は、放射線治療により誘発される骨密度低下の、有益な予測因子になりうる可能性が示唆された。

骨盤部への放射線治療が、照射による血清E2の低下を介した全身性の骨密度低下を引き起こすとすれば、ホルモン補充療法等は、閉経前の子宮頸癌患者の骨密度低下に対し効果的な治療方法となりうると考えられる。今後、子宮頸癌に対する放射線治療後の骨密度低下に対する、これらの薬剤の有効性についての研究が望まれる。