

表題 卵巢遮蔽全身照射における卵巢、骨盤骨の線量評価と妊孕性、
再発リスクとの関連に関する研究

論文の区分 論文博士

著者名 赤羽 佳子

所属 自治医科大学附属さいたま医療センター 放射線科

2021年10月15日申請の学位論文

紹介教員 地域医療学系 専攻 放射線腫瘍学

職名・氏名 教授 白井 克幸

目次

1 .はじめに	2
1-1. 造血器悪性腫瘍と妊孕性	2
1-2. 全身照射	4
1-3. 本研究の目的	5
2. 対象と方法	6
2-1. 対象患者	6
2-2. 卵巢遮蔽全身照射	10
2-3. 評価項目	15
2-4. 統計解析方法	15
3. 結果	16
3-1. 治療経過	16
3-2. 造血幹細胞移植後の妊孕性	16
3-3. 卵巢遮蔽の有無による卵巢、骨盤骨の線量比較	17
3-4. 再発と骨盤骨、卵巢線量との関連性	20
3-5. 月経回復と卵巢線量との関連性	20
4. 考察	22
5. 結論	28
6. 引用文献	29

1. はじめに

1-1. 造血器悪性腫瘍と妊孕性

白血病、リンパ腫、骨髄腫に代表される造血器悪性腫瘍に対する治療として、化学療法、放射線治療などがあるが、さらに特徴的な治療として造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation : HSCT) がある。HSCT は化学療法だけでは根治が難しい造血器悪性腫瘍や免疫不全症などに対して、前処置のあとに造血幹細胞を移植する根治を目的とした治療法である。前処置の目的は、腫瘍細胞を減少させ、患者自身の免疫を抑制することであり、通常は大量化学療法や全身照射 (total body irradiation : TBI) が行われることが多い。

HSCT の前処置でよく用いられる TBI とブスルファンは性腺毒性高リスク群に分類されており、男女ともに高頻度に不可逆的な性腺機能障害を生じる[1]。米国臨床腫瘍学会のガイドラインに記載されている、造血器腫瘍に対する治療の妊孕性に及ぼす影響を表 1 に示す[2]。移植治療の成績向上に伴って長期生存者が増加しており、妊孕性の喪失は QOL に大きな影響を及ぼすことから、可能な限り治療開始前に妊孕性温存を考慮すべきである。しかし、女性の場合、妊孕性温存方法である胚 (受精卵) 凍結保存と未受精卵子凍結保存は、採卵までに 2 週間程度かかることから、診断から治療開始までの時間猶予を考慮すると妊孕性温存が難しい症例が存在する。

表1：造血器腫瘍に対する治療による性腺毒性のリスク分類（女性）[2]

リスク	治療
高リスク (>70%)	移植前処置の全身放射線照射 (TBI) 6 Gy (成人)、15 Gy (思春期前女兒)、10 Gy (思春期後女子) 以上の腹部骨盤への放射線照射 TBI もしくは骨盤への放射線照射+アルキル化薬 40 Gy 以上の頭部への放射線照射 アルキル化薬を含む移植前処置 (ブスルファン、シクロホスファミド、メルファランなど) プロカルバジンを含む化学療法 (COPP 療法、BEACOPP 療法など) 5 g/m ² 以上 (40代)、7.5 g/ m ² 以上 (20歳未満) のシクロホスファミド
中間リスク (30~70%)	5~10 Gy 以上の腹部骨盤への放射線照射 (思春期後女子) 10~15 Gy 以上の腹部骨盤への放射線照射 (思春期前女兒)
低リスク (<30%)	ホジキンリンパ腫に対する ABVD 療法 非ホジキンリンパ腫に対する CHOP 療法、hCVAD 療法 急性骨髄性白血病に対するアントラサイクリン+シタラビン療法 急性リンパ性白血病に対する多剤併用療法
超低リスク、またはリスクなし	ビンクリスチンを使用する白血病、リンパ腫治療
不明	チロシンキナーゼ阻害薬 (イマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブなど)

1-2. 全身照射

TBI の目的はレシピエントが体内から悪性細胞を根絶する抗腫瘍効果ならびに同種移植の場合にレシピエントが造血幹細胞を拒絶しないような十分な免疫抑制である。TBI が化学療法より優れている点は、精巣や中枢神経系などの聖域が存在しないこと、均一な線量を全身に照射できること、化学療法で用いられる薬剤との交差耐性の可能性が少ないこと、解毒や化学物質の排泄が不要で代謝に依存しないこと、遮蔽物を用いて線量分布を調整可能なことである[3]。多くのランダム化比較試験において、TBI を含むレジメンは、TBI を含まないレジメンよりも生存率、非再発率とも優れていた[4][5]。近年ではTBIを含まないレジメンでもTBI を含むレジメンと同等の成績が報告されている[6][7]が、リンパ系組織の放射線感受性の高さから TBI を含むレジメンの使用は今後も続くと考えられる。

骨髄破壊的前処置の際に用いられる TBI の線量分割に関してはいくつかのランダム化比較試験の報告がある。それらによると、総線量を増加すると再発率は低下するが、肝臓や肺への毒性が増加したため、生存率が向上しなかったこと[8][9]、単回照射と分割照射の比較では、分割照射群で生存率が有意に良好であり、毒性が低下したこと[10][11]が報告されており、現在は 12 Gy/6 分割/3 日の分割照射を用いる施設が多い[12]。TBI の有害事象は多岐にわたるが、特に問題となるのは晩期の間質性肺炎、腎機能障害、肝静脈閉塞症、不妊であり、小児の場合はさらに成長障害や二次発がんがある。各臓器の照射線量を下げることによって有害事象のリスクが低下するため、遮蔽を行う場合もあるが、高精度に遮蔽できない従来の照射法では限界があり、近年ではトモセラピーを用いた強度変調放射線治療 (intensity modulated

radiation therapy : IMRT) の報告が増えてきている[13]。

1-3. 本研究の目的

TBI は卵巣に対しても照射されるため、卵巣機能不全のリスクが高い治療法に分類される。そのため、卵巣機能を温存する目的で卵巣を遮蔽して TBI を行う試みがなされてきた。それらの報告によると、従来の卵巣を遮蔽しない通常の TBI よりも高確率で妊孕性維持が可能であった[12-16]。卵巣遮蔽 TBI を含む骨髄破壊的前処置を受けた HSCT 後の症例のうち、多くの症例で月経の回復を経験しており、一部の症例は妊娠・出産していた。よって、卵巣遮蔽 TBI は、卵巣機能を維持するという点で有効な治療法と考えられる。Nakagawa らによって卵巣遮蔽 TBI の技術が確立され、患者の両側卵巣を低融点鉛を用いた円柱型ブロック（直径：5 cm，厚さ：8 cm）で遮蔽を行う方法が行われており[17]、当センターでも踏襲している。ガラス線量計とファントムを用いて測定した結果、卵巣を遮蔽することで卵巣への平均線量を 12 Gy から 3.123 Gy（74%減）に減らせることを示した[17]が、治療計画装置（Radiation treatment planning system : RTPS）を用いた実際の患者体内での卵巣および周囲臓器の線量を三次元的に評価した研究はこれまでに行われていない。実際に上記の方法で卵巣遮蔽を行った場合、患者によって卵巣の大きさがかなり異なり、卵巣の動きなど加味すると、全ての患者に対して一律直径 5 cm のブロックで十分かという疑念は残る。十分ブロックされない場合では、卵巣の線量が高くなってしまうため、期待するような卵巣機能温存は図れない可能性がある。また、本来 TBI によって照射を行う必要のある骨盤骨に対して少なからずブロックされてしまうため、再発率が上昇してしまう可能性も考えられる。卵巣の位置と骨盤骨が近

接している症例では、卵巣を遮蔽するあまり、骨盤骨が大きく遮蔽される場合もあり、そのような症例では、骨盤骨の線量低下によって、TBI の線量不足による再発率の上昇に結びつくのではないかと危惧される。これまでは、上述の如く卵巣の位置や骨盤骨の位置について視覚的な位置関係でマニュアルでブロックを置く方法で治療を行ってきたが、個別の症例ごとによる実際どのくらいの線量が当たっているかという定量的な線量評価がなされていなかった。今回、遡及的に卵巣や骨盤骨の実際の線量について RTPS を用いて計算し、治療結果（再発率や月経回復）について、関連を調べることにした。妊孕性温存を希望していても治療前に十分な妊孕性温存療法を行えなかった若年女性およびそのような患者を担当する医療従事者に対して、卵巣遮蔽 TBI に関する正しい知識をもっと知っていただき、妊孕性温存の可能性につなげてもらいたいという考えから、本研究の計画を立案した。

本研究の目的は、自治医科大学附属さいたま医療センターにて卵巣遮蔽 TBI を行った患者の再発リスクと RTPS を用いて算出した卵巣および骨盤骨の線量との関連性、および月経回復と卵巣線量との関連性を調査することである。

2. 対象と方法

2-1. 対象患者

2007 年 7 月から 2020 年 3 月に自治医科大学附属さいたま医療センターにて卵巣遮蔽 TBI を行った造血器悪性腫瘍標準リスク患者 21 例のうち、治療計画 CT で撮影範囲が狭く卵巣への照射線量を計算できなかった 1 例を除いた 20 例を対象とした。なお、標準リスクは、第 1

または第2完全寛解期の急性白血病、白血病への転化を伴わない骨髓異形成症候群、または非腫瘍性疾患と定義した。全例で卵巣機能の温存を希望しており、卵巣遮蔽 TBI について書面と口頭で説明を行い、文書で同意を得た。本研究は、自治医科大学の倫理審査委員会の承認を得て行った (S18-045)。

診療録より抽出した臨床情報、移植の特徴、月経情報などの患者背景を表2に示す。年齢中央値は23歳(範囲:17~33歳)、追跡期間中央値は31.9カ月(範囲:3.9~144カ月)であった。基礎疾患の内訳は、急性骨髓性白血病10例、急性リンパ芽球性白血病5例、その他の急性白血病2例(急性未分類白血病1例、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍1例)、骨髓異形成症候群2例、再生不良性貧血1例であった。骨髓異形成症候群1例と再生不良性貧血の1例を除いた全例でHSCT前に化学療法を受けていた。

急性白血病患者のうち、HSCT前に第一寛解期、第二寛解期であった症例はそれぞれ10例、7例であった。18例が同種移植を受け、自家移植と同系移植はそれぞれ1例であった。19例でシクロホスファミド(60 mg/kg/日、2日間)と全身照射を併用していたが、残りの1例は造血幹細胞移植前に心機能低下を認めたため、シクロホスファミドの代わりにシタラピンを使用した。

19例で移植前に規則的な月経を認めたが、1例は移植前に受けた化学療法の影響で無月経であった。

表 2. Patient characteristics

Characteristics	n
Age (years)	
median	23
range	17-33
Follow-up period (months)	
median	31.9
range	3.9-144
Disease	
AML	10
ALL	5
AUL	1
BPDCN	1
MDS	2
Primary AA	1
Disease status	
CR1	10
CR2	7
EB1	1
EB2	1
Moderate	1
Stem cell source	
related	10
unrelated	8
autologous	1
syngeneic	1

Conditioning regimen		
	CY (120 mg/kg) + TBI	17
	CY (120 mg/kg) + TBI + ATG	2
	CA (24 g/m ²) + TBI	1
Acute GVHD	Grade I	8
	Grade II	4
	Grade IV	1
	no	5
Chronic GVHD	extensive	3
	limited	1
	no	11
	not evaluable	3
Menstruation before HSCT	yes	19
	no	1

ALL = acute lymphoblastic leukemia, AML = acute myeloid leukemia, AUL = acute undifferentiated leukemia, BPDCN = blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm, MDS = myeloid dysplastic syndrome, AA = aplastic anemia, CR = complete remission, EB = excess blasts, CY = cyclophosphamide, TBI = total body irradiation, ATG = Thymoglobulin, CA = cytarabine, GVHD = graft-versus-host disease, HSCT = hematopoietic stem cell transplantation

2-2. 卵巣遮蔽全身照射

TBI の数日前に治療計画用 CT を撮影した。CT は Aquilion (東芝、日本) を使用し、卵巣の輪郭を正確に描くために 2 mm のスライス厚で実施した。造影 CT または MRI を参考にして、放射線科医が卵巣を同定した。卵巣の遮蔽には、低融点鉛を用いて作成した一对の円柱型ブロック (直径: 5 cm, 厚さ: 8 cm) を使用し、照射中は治療ベッドの亚克力板に固定した。照射中の体位は側臥位とし、前後方向からの long SSD 法を用いて照射した (図 1)。SSD は 400 cm であった。ライナックは PRIMUS (東芝、日本) を使用した。X 線エネルギーは 10MV、線量率は患者中心で 10 cGy/分とした。治療計画の基準点は、CT 画像の骨盤領域の中心に設定した。線量分布図を図 2、DRR 画像とライナックグラフィをそれぞれ図 3 と図 4 に示す。測定は、モデル GD-301 ガラス線量計 (旭テクノグラス、静岡県) を用いて、患者体表面の照射線量を測定した。有効原子番号は 12.039、密度は 2.61 g/cm³ であった。ガラス線量計の測定値は、イオンチェンバーと固体水ファントムを用いて得られた換算係数を用いて患者の体内吸収線量に換算した。本研究では、RTPS で計算した吸収線量のみを指標としているため、このガラス線量計で得られた測定値については言及していない。

☒1 : A patient's position treated with TBI with ovarian shielding: the lung-shielding consisted of lead blocks is located on the cranial side and ovarian shielding is on the caudal side of a patient.



図 2 : A dose map at the axial cross section of a representative case: the right and left ovaries are shown in pink and orange.

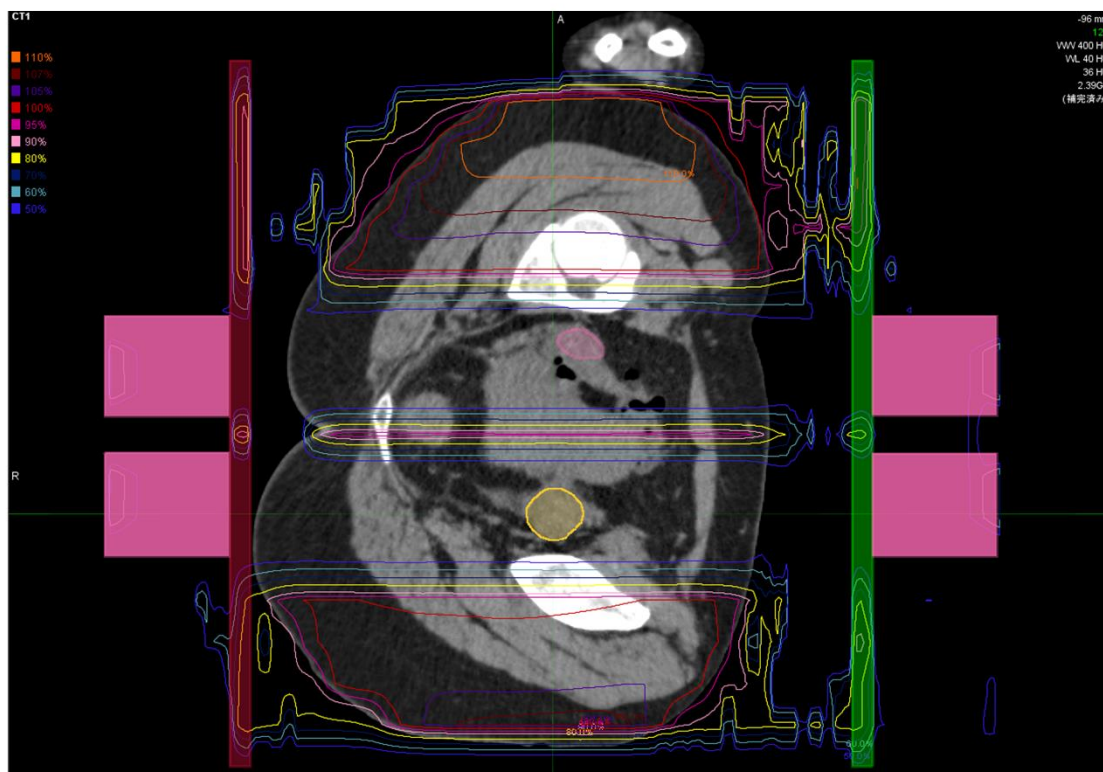
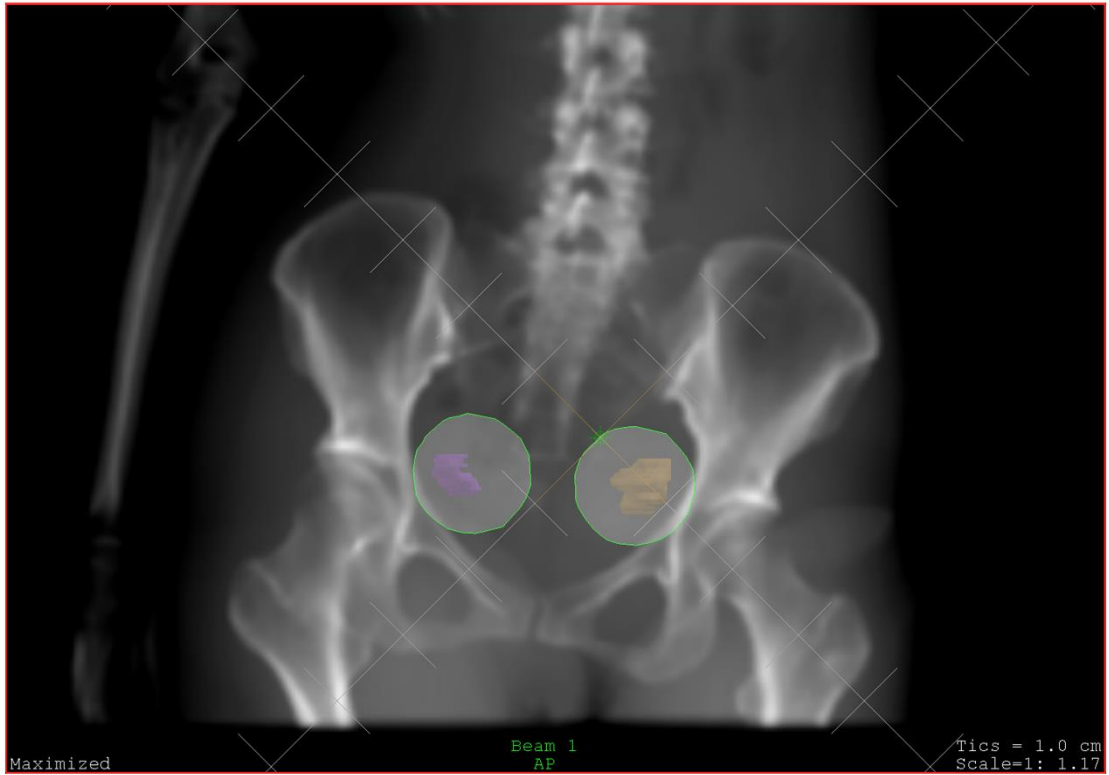


Figure 3 : A digitally reconstructed radiography: the yellow and pink masses in this digital reconstruction represent the ovaries.



☒ 4 : A portal image: the two circles are the columnar lead blocks placed at the position of the ovaries.



2-3. 評価項目

RTPS を用いて骨盤骨と卵巢の線量-体積ヒストグラム (Dose-volume histogram : DVH) を計算した。RTPS は Xio version 4.80 (Elekta AB, Stockholm, Sweden)、線量計算アルゴリズムは不均一性補正ありの superposition 法を使用した。各症例における卵巢と骨盤骨の平均線量 (D_{mean})、および骨盤骨の最小線量 ($D_{98\%}$)、卵巢の最大線量 (D_{max}) を抽出した。これらの線量パラメーターと、診療録より得られた再発患者数、月経回復患者数との関連の解析を行った。

また、卵巢を遮蔽しない仮想計画を RTPS で作成し、卵巢を遮蔽した場合と遮蔽なしの場合で、上述の線量パラメーターを比較した。

2-4. 統計解析

再発群と非再発群、月経回復群と月経非回復群に分け、それぞれの群間の骨盤骨の $D_{98\%}$ と D_{mean} 、および卵巢の D_{mean} 、 D_{max} の平均の差を t 検定で評価した。月経回復群と非回復群においては、月経回復に関連する因子として、年齢、HSCT 前の anti-Mullerian hormone (AMH)、前治療の化学療法の有無、慢性 GVHD の有無も合わせて評価した。年齢は t 検定、前治療の化学療法の有無、慢性 GVHD の有無については χ^2 二乗検定を行った。両側の p 値が <0.05 の場

合、有意差ありと判断した。統計解析には SPSS for Windows version 23 (IBM, Armonk, NY, USA)を用いた。

3. 結果

3-1. 治療経過

19例で好中球生着を認めた（中央値 21 日（範囲 11～38 日））が、残りの 1 例は移植片機能不全を経て、2 回目の HSCT で好中球生着を認めた。本研究では、再発を血液学的再発および髄外再発と定義し、分子的再発は除外した。5 例が中央値 4.5 ヶ月（範囲 3.4～36 ヶ月）で血液学的再発を認めたが、そのうち 1 例は追加治療により寛解を得た。髄外再発および混合再発の症例はみられなかった。2 例が治療に関連した合併症（重度の閉塞性細気管支炎と移植後リンパ増殖性疾患）により死亡した。13 例が急性移植片対宿主病（Graft versus host disease : GVHD）を発症し、そのうちグレード 1 が 8 例、グレード 2 が 4 例、グレード 4 が 1 例であった。慢性 GVHD は 4 例にみられ、そのうち 1 例は重度の閉塞性細気管支炎を発症した。

3-2. 造血幹細胞移植後の妊孕性

HSCT 前に 1 例はすでに化学療法による無月経であり、移植後も月経回復は

みられず、移植から 5 年後にホルモン補充療法を要した。その他の症例において、ホルモン補充療法は行われなかった。20 例中 18 例 (90%) が HSCT 後に 1 回以上の月経回復を認めたが、そのうち、2 例は再発により 2 回目の HSCT を受けた後、最終的に早発閉経となった。妊娠は 2 例に認められ、1 例は HSCT から 9 年後に正常体重の乳児を出産し、もう 1 例は HSCT から 1 年 10 カ月後に妊娠した。

3-3. 卵巣遮蔽の有無による卵巣、骨盤骨の線量比較

卵巣遮蔽ありの治療計画では、卵巣 D_{mean} 、 D_{max} はそれぞれ $2.4 \text{ Gy} \pm 0.3 \text{ Gy}$ 、 $6.4 \pm 2.7 \text{ Gy}$ 、骨盤骨 D_{mean} 、骨盤骨 $D_{98\%}$ は、それぞれ、 $11.7 \pm 0.5 \text{ Gy}$ 、 $5.4 \pm 2.4 \text{ Gy}$ であった。一方、卵巣遮蔽なしの仮想の治療計画では、卵巣 D_{mean} 、 D_{max} はそれぞれ $12.2 \text{ Gy} \pm 0.2 \text{ Gy}$ 、 $12.4 \pm 0.3 \text{ Gy}$ 、骨盤骨 D_{mean} 、骨盤骨 $D_{98\%}$ は、それぞれ $12.2 \pm 0.1 \text{ Gy}$ 、 $11.6 \pm 0.4 \text{ Gy}$ であった。よって、卵巣遮蔽により、卵巣 D_{mean} が 80.3%、卵巣 D_{max} が 48.1%、骨盤骨 D_{mean} が 4.7%、骨盤骨 $D_{98\%}$ が 53.2% の減少を認めた (図 5, 図 6)。遮蔽ありの治療計画において、卵巣、骨盤骨とも平均線量ではばらつきが少なかったが、最大線量、最小線量で評価した場合、遮蔽の程度の違いにより、ばらつきがみられた。

Figure 5 : The dose-volume histogram of the ovaries, compared between open and shield plans for all patients' solid line: no shield; dotted line: with shield.

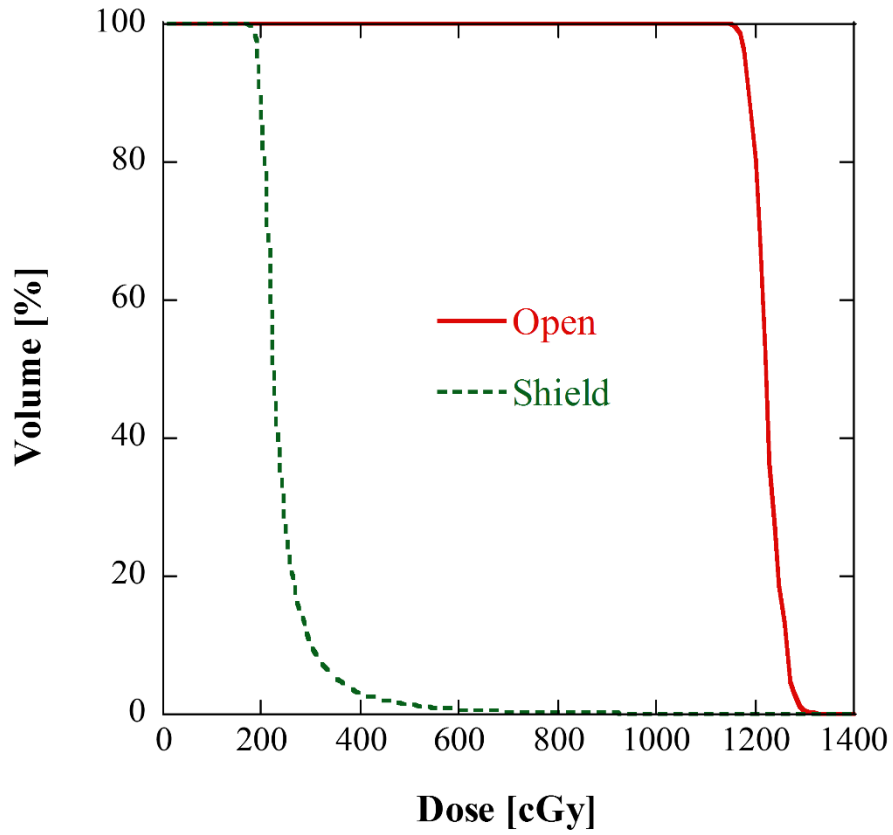
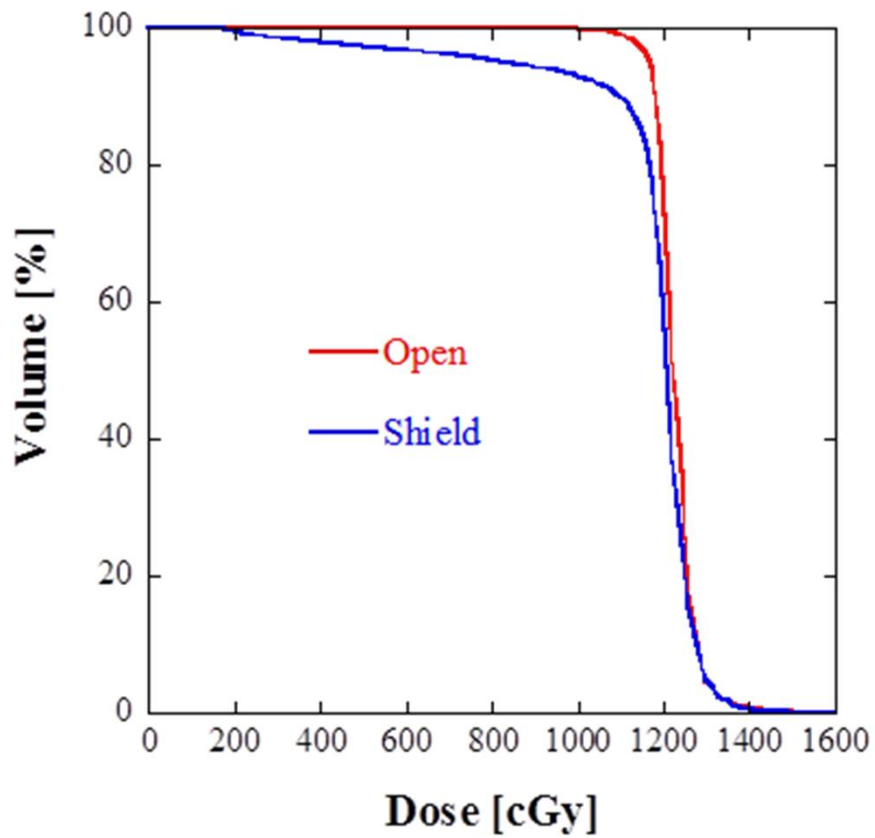


Figure 6 : The dose-volume histogram of the pelvic bones, compared between open and shield plans for all patients' red line: no shield; blue line: with shield.



3-4. 再発と骨盤骨、卵巢線量との関連性

再発群と非再発群の骨盤骨 D_{mean} および骨盤骨 $D_{98\%}$ の平均は、それぞれ 11.6 ± 0.8 Gy と 11.7 ± 0.4 Gy、 5.6 ± 2.8 Gy と 5.3 ± 2.4 Gy であり、いずれも有意差を認めなかった ($P=0.827$ 、 0.807) (表3)。再発群と非再発群の卵巢 D_{mean} の平均値は 2.5 ± 0.4 Gy と 2.4 ± 0.2 Gy であり、有意差を認めなかった ($P=0.583$)。

表 3 : Dosimetric comparisons between patients in the relapse and non-relapse

groups

	all	relapse (n=5)	non-relapse (n=15)	P-value
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Pelvis $D_{98\%}$ [Gy]	5.4 ± 2.4	5.6 ± 2.8	5.3 ± 2.4	0.807
Pelvis D_{mean} [Gy]	11.7 ± 0.5	11.6 ± 0.8	11.7 ± 0.4	0.827
Ovary D_{mean} [Gy]	2.4 ± 0.3	2.5 ± 0.4	2.4 ± 0.2	0.583

SD = standard deviation

3-5. 月経回復と卵巢線量との関連性

月経回復群と非回復群の卵巢 D_{mean} 、および卵巢 D_{max} の平均値は、それぞれ 2.4 ± 0.3 Gy と 2.4 ± 0.1 Gy、 5.7 ± 2.3 Gy と 6.7 ± 2.8 Gy であり、いずれも

有意差を認めなかった ($P = 0.998, 0.473$) (表 4)。また、月経回復に関連する臨床因子の解析について表 5 に示す。年齢は月経回復群の平均で 23.8 ± 4.8 歳、非回復群で 28.0 ± 7.1 歳であり、有意差を認めなかった ($P=0.265$)。TBI 前の AMH については欠損値が多く 7 例のみの測定であったが、いずれも月経回復群の症例での測定値であり (平均値 0.76 ± 0.52)、非回復群では測定されておらず、2 群間の比較はできなかった。移植前の化学療法については、施行群の 18 例で月経回復率は 88.9%であり、非施行群 2 例では 100%で、有意差を認めなかった ($P=0.619$)。慢性 GVHD については、発症した 4 例で月経回復率は 100%で、発症していない 11 例では 81.8%と有意差を認めなかった ($P=0.360$)。

表 4. : Dosimetric comparisons between patients in the menstrual recovery and non-recovery groups

	all	recovery (n=18)	non-recovery (n=2)	P-value
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
Ovary D_{mean} [Gy]	2.4 ± 0.3	2.4 ± 0.3	2.4 ± 0.1	0.998
Ovary D_{max} [Gy]	6.4 ± 2.7	5.7 ± 2.3	6.7 ± 2.8	0.473

SD = standard deviation

表 5 : Comparisons of factors related to menstrual recovery between patients in the menstrual recovery and non-recovery groups

		recovery (n=18)	non-recovery (n=2)	P-value
age	Mean \pm SD	23.8 \pm 4.8	28.0 \pm 7.1	0.265
AMH (ng/ml) (n=7)	Mean \pm SD	0.76 \pm 0.52	-	-
chemotherapy before HSCT	yes (n=18)	16 (88.9%)	2 (11.1%)	0.619
	no (n=2)	2 (100%)	0 (0%)	
chronic GVHD	yes (n=4)	4 (100%)	0 (0%)	0.360
	no (n=11)	9 (81.8%)	2 (18.2%)	
	Not evaluable (n=3)	3 (100%)	0 (0%)	

4. 考察

本研究では、卵巣遮蔽 TBI を行った 20 例のうち 18 例で月経回復を認めた。また、妊娠を 2 例、出産を 1 例に認めた。HSCT の前処置のうち、TBI とブスルファンは妊孕性に大きな影響を与える[1]。Socie らは、全身照射を受けた女性のうち 10%~14%で性腺機能の回復を認めたと報告している[19]。一方で、卵巣遮蔽 TBI では性腺機能の回復が高い確率で見られることが報告されている。Nakagawa らは、卵巣遮蔽 TBI を受けた 8 人のうち、6 人が HSCT 後 15 ヶ月で卵巣機能の回復がみられたと報告している[15]。同様に、Kanda らは、卵巣

遮蔽 TBI を受けた 16 人の患者のうち、HSCT 後に再発または非再発性の死亡を認めなかった 11 人中 10 人が卵巣機能の回復を達成したと報告している[14]。我々はこれまで、卵巣遮蔽 TBI を受けた患者の 6 ヶ月間および 1 年間の累積月経回復率が 42% および 78% であり、5 回の妊娠、1 回の正常分娩、1 回の選択的帝王切開手術、1 回の妊娠中が得られたと報告した[18]。これらの研究は、卵巣遮蔽 TBI が従来の卵巣遮蔽を行わない TBI よりも卵巣機能を良好に維持できることを示しており、卵巣機能の高い回復率に関する本研究の結果は、これまで報告された卵巣遮蔽 TBI の研究結果と同様であることが分かった。

卵巣への放射線によるダメージは線量に依存し、無月経を誘発するリスクは年齢とともに増加する[20]。放射線の影響は、照射体積、総照射量、線量分割スケジュール、治療時の患者の年齢に依存する[18]。放射線は卵母細胞に直接毒性を及ぼし、卵巣にわずか 2 Gy の線量を与えただけで、卵母細胞が 50% 失われる[21]。Wallace らは、97.5% の患者が直ちに卵巣不全に陥る放射線量は出生時 20.3 Gy、10 歳時 18.4 Gy、20 歳時 16.5 Gy、30 歳時 14.3 Gy と述べている[20]。TBI は化学療法と併用されることが多いため、低線量であっても卵巣機能に影響を与え、卵巣不全を引き起こす可能性がある。術後補助放射線治療が必要な子宮頸癌患者で、卵巣機能維持を希望する症例に対しては、卵巣を骨盤外に移動することで、卵巣への照射線量を < 3 Gy に減らすことが推奨されて

いる[22,23]。今回の研究では、卵巣遮蔽により卵巣の D_{mean} は 2.4 Gy に減少しており、この線量低下が卵巣機能の温存に寄与していると考えられる。今まで TBI における卵巣耐容線量の報告はなく、今回算出した卵巣 D_{mean} 2.4 Gy という線量パラメーターは、妊孕性温存を目的とした卵巣耐容線量の指標として非常に有用であると考え。特に、今後は IMRT の治療技術を用いた TBI を導入する施設が益々増えることが予想され、今までより高精度にリスク臓器の線量低減を行いやすくなることが期待される。TBI の際に卵巣線量についてはどの程度低下させるのが妊孕性温存を考えた際に良いのか、再発への影響に問題ないのかという指標が今までなかったため、今回導き出した卵巣 D_{mean} 2.4 Gy という指標を今後の学会などで普及していけるよう、活動に努めていきたいと考える。

遮蔽ブロックを用いても卵巣が 2.4 Gy 照射される理由としては主に体内散乱線の影響が大きいと考えている。実際、ファントムを用いて 8 cm の厚さの鉛ブロックで直接 X 線の透過率を測定したところ、中心位置での透過率は 7.5% であった。よって、12 Gy 照射時の鉛ブロック遮蔽下における卵巣に対する直接 X 線量は約 0.9 Gy となり、その他は体内散乱線によるものと推定される。鉛の厚さを倍にしても直接 X 線量の減弱はわずかであったことから、現在の当センターでの治療技術ではこれ以上の卵巣線量の低下は難しい。ただし、卵巣線量

のさらなる低下に伴う卵巣再発のリスクへの影響が否定できないことから、卵巣線量を低下しすぎないように配慮することも重要であると考えている。

本研究では、従来の移植前処置を受けた標準リスクの患者と同等の再発率を示している[24]。我々の研究では、髄外再発は観察されず、再発はすべて血液学的再発であった。しかし、卵巣への照射線量が減少したことに伴う卵巣内の髄外再発リスクを考慮する必要がある。HSCT 後に卵巣内の髄外再発を認めた急性白血病の症例報告がいくつかあるが、卵巣髄外再発の予測因子や予後については十分に解明されていない[25-28]。Cunningham らは、卵巣における髄外再発の予後は極めて悪く、1 年全生存率は 56%であると報告している[29]。したがって、卵巣遮蔽 TBI に適した症例を慎重に選択し、再発リスクが高いと考えられる活動性の高い症例は除外する必要がある。

卵巣を遮蔽することで周囲の骨盤骨の骨髄線量が低下するため、骨髄再発のリスク増加が懸念される。本研究では、再発率と骨盤骨への照射線量の間を解析したところ、骨盤骨 $D_{98\%}$ および骨盤骨 D_{mean} に関しては、再発群と非再発群の間に有意な差は認めなかった。Scarpati らは、急性骨髄性白血病および慢性骨髄性白血病で TBI を行った患者のうち、9.9 Gy/3 分割以上の照射線量の場合、再発率が有意に低いことを報告している[30]。よって、TBI の照射線量は 10 Gy 以上が必要であることが示唆される。今回の研究では、骨盤骨の D_{mean} は

11.7 Gy であり、骨髄への照射線量が 10 Gy を超えていることから、血液学的再発率に影響を与えなかった可能性を示している。そのため、骨盤骨の照射線量を大幅に下げないように、骨盤の遮蔽範囲を最小限に調整して治療を行っている。

卵巣遮蔽を行う際には、照射中の卵巣の体内での動きを考慮する必要がある。しかし、我々の知る限りでは、卵巣の体内の動きを評価した研究は少ない。Peters らは CT と MRI を用いて正常な卵巣の動きを示し[31]、その結果、卵巣の動きを 95% および 99% を包含する卵巣周囲の安全容積は、左と右の卵巣でそれぞれ 11 cm^3 と 25 cm^3 (95%)、 24 cm^3 と 54 cm^3 (99%) であることを示した。Soda らは、移動した卵巣の動きに対応する 95% 範囲は 1.2~2.0 cm であり、移動した卵巣は正常な卵巣と同じマージン (~2.0 cm) が必要であると報告している[32]。本研究では、一对の円柱状の鉛ブロック (高さ 8 cm、直径 5 cm) を使って、全症例の卵巣遮蔽を行ったが、照射中の卵巣の動きの範囲をすべてカバーしきれなかった症例が存在する。しかし、大きなブロックを使用することで骨盤骨の遮蔽範囲拡大が起こり、骨盤骨への照射線量が減少するため、再発リスクの増加につながることを懸念される。今後は、*cine*-MRI を用いて卵巣の体内の動きの範囲を評価し、症例ごとに適切な鉛ブロックの大きさを検討する必要がある。また、照射時の卵巣の位置はこれまで確認しておらず、*cone*

beam CT や on board MRI などの画像誘導を行ったうえでの放射線治療が有用であると考えられる。さらに、体内における卵巢の左右の動きの自由度の違いから、骨盤骨の遮蔽される範囲を考慮して、どちらの側臥位をとるのが適切かを症例ごとに治療計画 CT の画像から決定しても良いかもしれない。

本研究の limitation としては、サンプル数が少なく、単施設でのレトロスペクティブ研究であることがあげられる。本研究での再発率は、卵巢遮蔽を行わない従来の TBI と同等であったが、長期的に再発率が増加しないかは不明である。したがって、本研究の安全性と有効性は、多施設共同の前向き研究として、より多くの患者で検証されるべきである。前向き研究を行う際には、小児を含めて若年者をどこまで対象に広げるかは慎重になるべきである。再発リスクについてはまだ症例数が十分とはいえないことから、深い寛解に入っている従来の適応症例のみを対象とすべきであると考ええる。さらに、患者の卵巢機能は、放射線治療だけでなく、過去の化学療法の影響も受けている可能性もあるため、各治療法が卵巢にどのようにダメージを与えるのかを明らかにするには、各治療時の血清女性ホルモン濃度を合わせて測定するなど、さらに詳細な卵巢機能の評価を合わせて行う必要があると考ええる。

5. 結論

卵巣遮蔽 TBI は、卵巣遮蔽を用いない従来の TBI と比較して、卵巣への照射線量を約 2.4 Gy まで低減し、妊孕性維持に貢献したと考えられる。また、卵巣と骨盤骨の照射線量は、標準リスク症例における再発率の明らかな増加とは関連していなかった。

6. 引用文献

1. Vatanen A, Wilhelmsson M, Borgström B, et al. Ovarian function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in childhood and adolescence. *Eur J Endocrinol* 2013;170:211–8.
2. 日本癌治療学会, 小児、思春期・若年がん患者の妊孕性温存に関する診療ガイドライン, 2017年, 金原出版
3. Giebel S, Miszczyk L, Slosarek K et al. Extreme heterogeneity of myeloablative total body irradiation techniques in clinical practice: a survey of the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer* 2014;120:2760–5.
4. Hartman AR, Williams SF, Dillon JJ. Survival, disease-free survival and adverse effects of conditioning for allogeneic bone marrow transplantation with busulfan/cyclophosphamide vs total body irradiation: a meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 1998;22:439–43.
5. Gupta T, Kannan S, Dantkale V et al. Cyclophosphamide plus total body irradiation compared with busulfan plus cyclophosphamide as a conditioning regimen prior to hematopoietic stem cell transplantation in patients with

leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2011;4:17–9.

6. Nagler A, Rocha V, Labopin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for acute myeloid leukemia in remission: comparison of intravenous busulfan plus cyclophosphamide (Cy) versus total-body irradiation plus Cy as conditioning regimen--a report from the acute leukemia working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013;31:3549-56.
7. Ishida H, Kato M, Kudo K, et al. Comparison of outcomes for pediatric patients with acute myeloid leukemia in remission and undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation with myeloablative conditioning regimens based on either intravenous busulfan or total body irradiation: a report from the Japanese society for hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21:2141-47
8. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood* 1991;77:1660–5.
9. Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of

two irradiation regimens. *Blood* 1990;76:1867–71

10. Thomas ED, Clift RA, Hersman J et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission using fractionated or single-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1982;8:817–21.
11. Deeg HJ, Sullivan KM, Buckner CD et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission: toxicity and long-term follow-up of patients conditioned with single dose or fractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplant* 1986;1:151–7.
12. Ishibashi N, Soejima T, Kawaguchi H et al. National survey of myeloablative total body irradiation prior to hematopoietic stem cell transplantation in Japan: survey of the Japanese Radiation Oncology Study Group (JROSG). *J Radiat Res* 2018;59:477–83.
13. Jiang Z, Jia J, Yue C, et al. Haploidentical hematopoietic SCT using helical tomotherapy for total-body irradiation and targeted dose boost in patients with high-risk/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2018;53:438–448.
14. Kanda Y, Wada H, Yamasaki R et al. Protection of ovarian function by two distinct methods of ovarian shielding for young female patients who receive total body

- irradiation. *Ann Hematol* 2014;93:287–92.
15. Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, et al. Ovarian shielding allows ovarian recovery and normal birth in female hematopoietic SCT recipients undergoing TBI. *Bone Marrow Transplant* 2008;42:697–9.
 16. Nakano H, Ashizawa M, Akahoshi Y et al. Assessment of the ovarian reserve with anti-Mullerian hormone in women who underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using reduced-intensity conditioning regimens or myeloablative regimens with ovarian shielding. *Int J Hematol* 2016;104:110–6.
 17. Nakagawa K, Kanda Y, Yamashita H, et al. Preservation of ovarian function by ovarian shielding when undergoing total body irradiation for hematopoietic stem cell transplantation: a report of two successful cases. *Bone Marrow Transplant* 2006;37:583–7.
 18. Ashizawa M, Akahoshi Y, Nakano H et al. Updated clinical outcomes of hematopoietic stem cell transplantation using myeloablative total body irradiation with ovarian shielding to preserve fertility. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019;25:2461–7.
 19. Socié G, Salooja N, Cohen A, et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003;101:3373–85.

20. Wallace WH, Thomson AB, Saran F, et al. Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:738 – 44.
21. Wallace WH, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003;18:117 – 21.
22. Van Eijkeren MA, Van Der Wijk I, El Sharouni SY, et al. Benefits and side effects of lateral ovarian transposition (LOT) performed during radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy for early stage cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:396 – 400.
23. Chambers SK, Chambers JT, Holm C, et al. Sequelae of lateral ovarian transposition in unirradiated cervical cancer patients. *Gynecol Oncol* 1990;39:155 – 9.
24. Machishima T, Kako S, Wada H, et al. The safety and efficacy of acute graft-versus-host disease prophylaxis with a higher target blood concentration of cyclosporine around 500 ng/mL. *Clin Transplant* 2013;27:749–56.
25. George SM, Chandran N, Malik AK. Granulocytic sarcoma of ovary in a post allogenic bone marrow transplant patient - A diagnostic challenge to the anatomic pathologist. Case report and review of literature. *J Obstet Gynaecol* 2016;36:567 – 70.

26. Nunes V, Della Starza I, Canichella M, et al. A case of late isolated ovarian relapse of acute lymphoblastic leukemia after an allogeneic stem cell transplant. *Leuk Lymphoma* 2015;56:1517 – 20.
27. Sonoki T, Iwanaga E, Mitsuya H, et al. Ovarian relapse seven years after bone marrow transplantation for B-cell acute lymphoblastic leukemia: an unusual Krukenberg tumor. *Am J Hematol* 2005;80:75 – 6.
28. Fadilah SA, Goh KY. Breast and ovarian recurrence of acute lymphoblastic leukaemia after allogeneic peripheral blood haematopoietic stem cell transplantation. *Singapore Med J* 2009;50:e407 – 9.
29. Cunningham I. The clinical behavior of 124 leukemic ovarian tumors: clues for improving the poor prognosis. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1430 – 6.
30. Scarpati D, Frassoni F, Vitale V, et al. Total body irradiation in acute myeloid leukemia and chronic myelogenous leukemia: influence of dose and dose-rate on leukemia relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:547 – 52.
31. Peters NH, Patterson AJ, Horan G, et al. Assessment of ovarian movement on consecutive pelvic MRI examinations in patients with gynecological malignancies : what is the planning organ-at-risk volume for radiotherapy? *Br J Radiol* 2012;85:1407 – 14.

32. Soda I, Ishiyama H, Ono S, et al. Assessment of transposed ovarian movement: how much of a safety margin should be added during pelvic radiotherapy? *J Radiat Res* 2015;56:354-9.