

氏名	赤羽 佳子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 818 号
学位授与年月日	令和 4 年 2 月 25 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 藤原 寛行 (委員) 教授 森 壘 講師 上田 真寿

論文内容の要旨

1 研究目的

全身照射 (total body irradiation : TBI) は造血幹細胞移植 (Hematopoietic stem cell transplantation : HSCT) の前処置として広く用いられているが、性腺への被曝による影響で男女ともに妊孕性は著明に低下する。女性では TBI を行う際に卵巢を金属で遮蔽して卵巢線量を低減することで、移植後早期に卵巢機能が回復することが示されているが、現時点では少数例の報告に限られており、最適な照射法に関するコンセンサスはない。また、卵巢だけでなく周囲臓器である骨盤骨、子宮、腸管の一部が遮蔽されることで、遮蔽部位の線量低下に伴う再発リスクへの影響が考えられるが、それらに関する報告はない。これらの問題を解決するために当院で卵巢遮蔽 TBI を施行した症例の妊孕性や再発率の調査および卵巢や遮蔽される骨盤骨の線量体積ヒストグラム(dose-volume histogram : DVH)解析を行い、再発や妊孕性との関連性を解析することで、適応症例の検討を行う。

2 研究方法

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巢遮蔽 TBI を行った 21 例のうち、治療計画 CT で撮影範囲が狭く卵巢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。全例で卵巢機能の温存を希望しており、書面と口頭で説明を行い、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)。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、急性骨髄性白血病 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)、骨髄異形成症候群 2 例、再生不良性貧血 1 例であった。骨髄異形成症候群 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。TBI 時の卵巢遮蔽には、低融点鉛を用いて作成した一對の円柱型ブロック (直

径：5 cm，厚さ：8 cm）を使用した。照射中は側臥位とし、前後方向からの long SSD 法を用いて照射した。治療計画装置（radiation treatment planning system：RTPS）を用いて骨盤骨と卵巣の DVH 解析を行った。各症例における卵巣と骨盤骨の平均線量（Dmean）、および骨盤骨の 98%の体積に照射された線量（D98%）を抽出した。これらの線量パラメータと、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、卵巣を遮蔽しない仮想計画を RTPS で作成し、卵巣遮蔽ありとなしの場合で、骨盤骨と卵巣の線量を比較した。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 D98%と Dmean、および卵巣の Dmean の平均の差を t 検定で評価した。両側の p 値が<0.05 の場合、有意差ありと判断した。

3 研究成果

5 例に中央値 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。随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。

HSCT 前から既に無月経であった 1 例は移植後も月経回復はみられず、5 年後にホルモン補充療法を要した。その他の症例では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。

卵巣遮蔽ありの治療計画では、卵巣 Dmean、骨盤骨 Dmean、骨盤骨 D98%は、それぞれ 2.4 Gy、11.7 Gy、5.4 Gy であった。一方、卵巣遮蔽なしの仮想の治療計画では、それぞれ 12.2 Gy、12.2 Gy、11.6 Gy であった。卵巣遮蔽により、それぞれ 80.3%、4.7%、53.2%減少した。

再発群と非再発群の骨盤骨 Dmean および D98%の平均は、それぞれ 11.6 Gy と 11.7 Gy、5.6 Gy と 5.3 Gy であり、いずれも有意差を認めなかった（ $P=0.827$ 、 0.807 ）。再発群と非再発群の卵巣 Dmean の平均値は 2.5 Gy と 2.4 Gy であり、有意差を認めなかった（ $P=0.583$ ）。

月経回復群と非回復群の卵巣 Dmean の平均値は、それぞれ 2.4 Gy と 2.4 Gy であり、有意差を認めなかった（ $P=0.998$ ）。

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。過去の報告では、TBI を受けた女性のうち 10%~14%で性腺機能の回復を認めたとされているのに対し、卵巣遮蔽 TBI では性腺機能の回復が高い確率でみられることが報告されている。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。これらの研究は、卵巣遮蔽 TBI が従来の 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過去の報告と同様であった。

卵巣への放射線によるダメージは線量に依存する。今回の研究では、卵巣遮蔽により卵巣

Dmean は 2.4 Gy に減少しており、この線量低下が機能温存に寄与していると考えられる。しかし、患者の卵巢機能は、放射線治療だけでなく、化学療法の影響も受けている可能性もある。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測定するなど、さらなる研究が必要である。さらに、HSCT 後に月経が回復しなかった 2 例中 1 例は、HSCT 前に化学療法による無月経であったことから、TBI 前の卵巢機能の観点から、卵巢遮蔽 TBI の症例選択が今後の課題であると考えられる。

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。また、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、線量減少に伴う卵巢内の髄外再発リスクは考慮する必要がある。過去には、卵巢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% であるとの報告がある。したがって、卵巢遮蔽 TBI に適した症例を慎重に選択し、再発リスクが高い症例は除外する必要がある。

卵巢遮蔽は周囲の骨盤骨の骨髓線量が低下するため、骨髓再発のリスク増加が懸念される。本研究では、再発率と骨盤骨線量の関係を解析したところ、骨盤骨 D98% および Dmean 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。過去の報告では、線量が 9.9 Gy/3 分割以上の場合に再発率が有意に低いことがあげられている。本研究では、骨盤骨の Dmean は 11.7 Gy であり、骨髓への線量が 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。

卵巢遮蔽を行う際には、照射中の卵巢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、卵巢の動きを評価した研究はほとんどない。本研究では、円柱状の鉛ブロックを使って、全症例の卵巢遮蔽を行ったが、照射中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可能性がある。しかし、大きなブロックを使用すると骨盤骨の遮蔽範囲拡大が起り、骨盤骨線量減少に伴う再発リスク増加が懸念される。より最適な遮蔽範囲の調整のためには、照射中の卵巢の動きの範囲および照射開始時の卵巢位置の確認を行う必要があると考えられる。

5 結果

卵巢遮蔽 TBI は、卵巢遮蔽を用いない従来の TBI と比較して、卵巢線量を約 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、卵巢と骨盤骨の線量は、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。

論文審査の結果の要旨

造血幹細胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation : HSCT) の前処置として施行される全身照射 (total body irradiation : TBI) において、性腺への影響を軽減するために卵巢遮蔽が行われる。この卵巢遮蔽が妊孕性及び再発にどの程度影響しているのかを明らかにするために、治療計画装置 (Radiation treatment planning system : 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) 解析を行った。本遮蔽方法においては、卵巢は約 80%、骨盤骨は約 5% の線量減少を認めることを明らかにした。卵巢遮蔽ありの場合、卵巢平均線量は 2.4Gy であり、従来から推奨されている 3Gy 以下に本遮蔽方法で達成出来ることが示された。

また再発や月経再開の有無別検討では線量に有意差を認めなかった。

妊孕能温存を希望する症例においては、再発率を上げることなく卵巣における線量を減少させる必要がある。本研究は、今まで慣習的に行われていた遮蔽方法が実際にはどの程度の効果があるかを、DVH解析を行うことにより、初めて数値で示した。また遮蔽卵巣における卵巣平均線量を2.4Gyと算出したことは、これが実臨床における目標値となり得るため、本分野における学問的意義があると考えられる。この目標値が体内散乱線の影響であることを考察し、これ以上の減少は困難であること、また更なる減少は卵巣自身への再発リスク増加が懸念されることなども示し、本遮蔽方法の妥当性を明らかにしたことも、臨床的に有用である。

本研究に加え、この分野の現状、課題、今後の展望についても的確にまとめており、本論文が学位論文に相当するものであると判断し、審査員全員一致で合格とした。

試問の結果の要旨

全身照射 (total body irradiation : TBI)において、性腺への影響を軽減するために卵巣遮蔽が行われるが、この卵巣遮蔽が妊孕性及び再発にどの程度影響しているのかを明らかにするために、治療計画装置 (Radiation treatment planning system : RTPS)を用いて骨盤骨と卵巣の線量-体積ヒストグラム (Dose-volume histogram : DVH) 解析を行った。

解析対象は20例。鉛の円柱を用いた本遮蔽方法においては、卵巣は80.3%、骨盤骨は4.7%の線量減少を認めた。卵巣遮蔽ありの場合、卵巣平均線量は2.4Gyであった。解析対象において、5例が再発、15例が非再発だった。また月経は2例が非回復、18例が回復したが、各々における線量には有意差を認めなかった。

審査員から本研究の新規性について質問があった。従来、遮蔽線量を実測した研究はあったが、RTPSでDVH解析したものは無いことの説明があった。今回明らかにした、卵巣遮蔽ありの場合の卵巣平均線量である2.4Gyは、今後の遮蔽目標値となり得るため、臨床的意義は大きいと思われる。また遮蔽しても2.4Gyという線量がかかるのは、体内散乱線の影響であることを考察し、これ以上の減少は困難であること、また更なる減少は卵巣自身への再発リスク増加が懸念されることなども示し、現在行われている遮蔽方法の妥当性を明らかにしたことも、臨床的に有用であると考えられた。

再発や月経回復に影響する因子の解析において、提示された因子以外に検討していないかどうかの質問・指摘もあった。線量に関しては最大線量での比較結果を後日追加、また月経発来に関する因子においてはAMH値、年齢、移植前化学療法の有無、chronic GVHDの有無、などの結果が追加された。いずれも有意な因子では無いことが示された。症例数が20例であり、有意差を示すには元来症例数が不足しているものの、卵巣遮蔽を要するTBI症例数そのものが少なく、貴重な症例の集積であり、独創性の高い研究であると説明があった。今後の前向き研究も含めて、展望に関する説明もあり、発展が期待される。

この分野の現状、課題、今後の展望についても広く十分な知識を有し、学位授与に相応しいものであると判断し、審査員全員一致で合格とした。