

## 【添付 1】

### 論文の内容の要旨

【論文題目】 脳動静脈奇形に対する定位放射線治療における晩期有害事象の臨床疫学的側面の検討

【氏名】 長谷川 洋敬

定位手術的照射 (stereotactic radiosurgery, SRS) は、頭部固定下において放射線束を病巣に対して多方向集中照射させる放射線治療法の総称であり、代表的な治療機器としては頭部フレーム固定下での単回治療を得意とするガンマナイフが挙げられる。同法では周囲正常組織に与える影響を最小限に抑えつつ病巣に高線量照射を行えるため、開頭手術を必要とせず脳疾患を治療でき、低侵襲的であるため、脳腫瘍や脳血管奇形の治療に広く用いられている。

先天性脳血管奇形の一つである脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation, AVM) は、SRS の良い適応となる代表的な脳血管障害である。AVM はナイダスと呼ばれる糸球体状の異常血管塊を介して動脈と静脈が短絡しており (図 1)、血行動態的に負荷がかかることから破裂を招き、出血性脳卒中の原因となる他、症候性てんかんを生じるなどして症候性となるために治療適応となる。年間出血率は未破裂例において 1-4%程度と見積もられ、一旦出血を来した場合に何らかの障害を後遺する可能性は 50-80%、重度障害が 3-20%程度、死亡率 10-18%程度とされている。

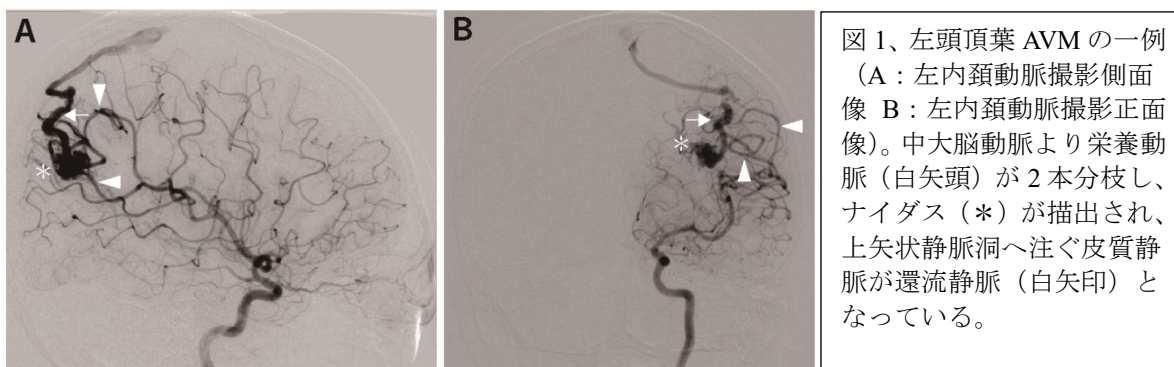
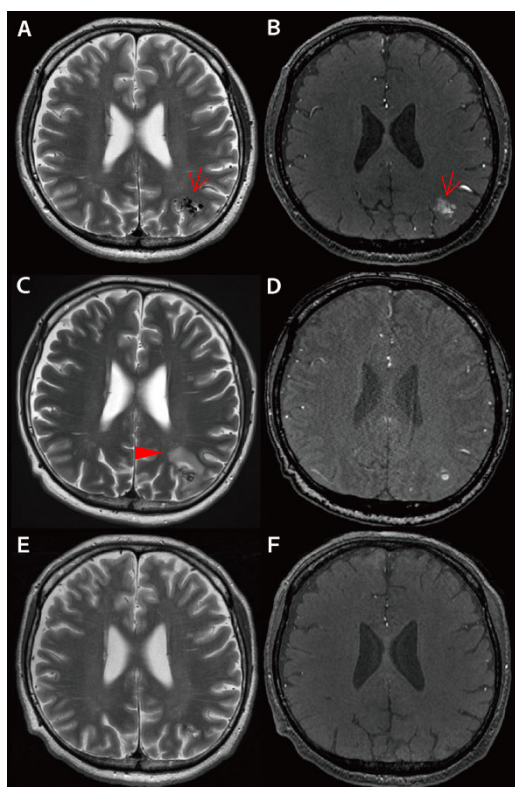


図 1、左頭頂葉 AVM の一例  
(A: 左内頸動脈撮影側面像 B: 左内頸動脈撮影正面像)。中大脳動脈より栄養動脈 (白矢頭) が 2 本分枝し、ナイダス (\*) が描出され、上矢状静脈洞へ注ぐ皮質静脈が還流静脈 (白矢印) となっている。

AVM の治療ではナイダスの閉塞もしくは摘出が必要となる。具体的には、開頭での直達手術が行われることも多いが、脳深部や機能的に重要な脳領域に発生することもあり低侵襲的治療が好まれ、かつまた SRS が奏功することから、開頭手術と SRS を適切に使って治療を行うこととなる。現在までに、ガンマナイフを用いた SRS の AVM に対する短期・中期的成績は良く知られており、およそ 3-5 年程度の待機期間を経た上で 70-85%程度が閉塞する一方、治療後早期 (半年から 2 年程度) における有害事象として、照

## 【添付 1】

射部周囲浮腫が 20-30%程度に生じることが分かっている (図 2)。早期浮腫の多くは無症候性で、また症候化したとしても一過性のことが多く、後遺症となることは稀である。



一方で、10 年以上経過後の長期的成績に関しては未だエビデンスに乏しい。特に近年、嚢胞形成 (cyst formation, CF) や被包化血腫 (encapsulated hematoma, EH)、放射線誘発性腫瘍形成と言った晩期有害事象の存在が明らかになり (図 3)、長期的な安全性についての解析が求められていた。

図 2、図 1 と同一症例におけるガンマナイフ後の画像経過 (A、C、E : T2 強調画像、B、D、F : TOF) を示す。A、B は治療前日、C、D は治療後約 1 年、E、F は治療後約 2 年半の時点での画像である (ナイダス : 赤矢印)。  
C の時点でナイダス周囲に認められた浮腫性変化 (T2 強調画像での高信号領域 : 赤矢頭) は E の時点では既に消失している。ナイダスは D の時点では明らかに縮小が得られ、F の時点では TOF の血流信号が消失している。

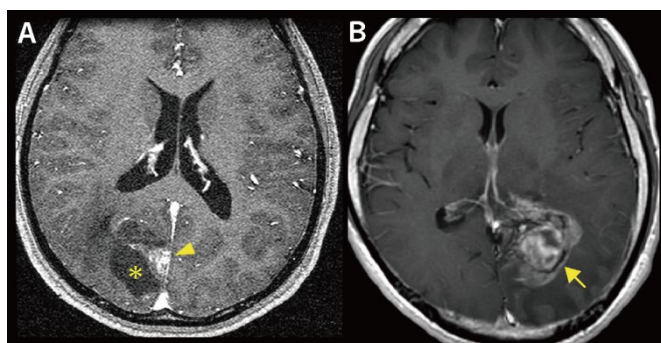


図 3、CF/EH の例

A : 右後頭葉 AVM の治療後に生じた CF (\*) の造影 T1 強調画像を示す。嚢胞は造影される結節を含んでいる (黄矢頭)。  
B : 左後頭葉 AVM の治療後に生じた EH (黄矢印) の造影 T1 強調画像を示す。嚢胞は目立たないが、造影結節周囲に広範な浮腫性変化を伴う。

そこで本研究では、当院にて 1990 年から 2010 年までにガンマナイフを行った AVM 患者連続 651 人を対象とし、この中で 2 年以上の経過観察データが得られている 581 人 (経過観察期間平均値 11.8 年、最長 26.7 年) に関して CF/EH や放射線誘発性腫瘍の発生率を明らかにしつつ、治療前因子 (AVM のサイズ、治療時年齢、処方線量など) と治療後経過において明らかになる中間因子 (ナイダス閉塞の有無、治療後早期浮腫の有無など) の各々を用いて発生率を層別化した。最終的に Cox 比例ハザードモデルを用いて網羅的に単変量・多変量解析を行い、リスク因子を同定した。但し、治療後経過における中間因子は治療から晩期有害事象発生までの中間介在因子となり得るため、多変量解析モデルより除外した。

【添付 1】

CF/EH は中央値 11.8 か月 (2–24 年) において 30 人 (5.2%) で認められ、10 年、15 年、20 年時点における累積発生率はそれぞれ 2.8%、7.6%、9.7%と見積もられた (図 4)。

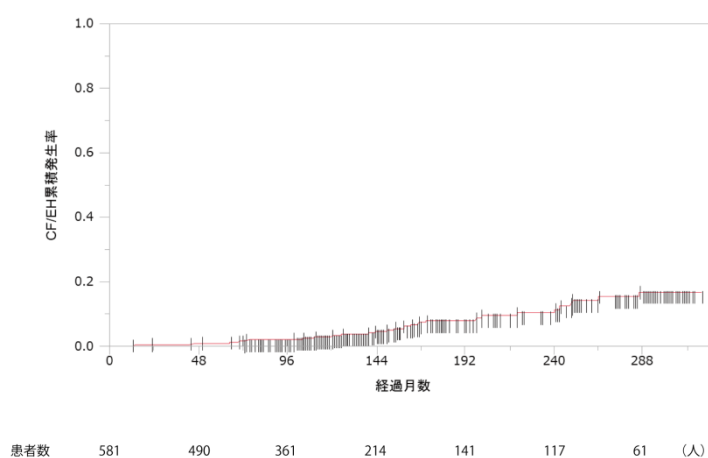


図 4、CF/EH 累積発生率のカプランマイヤー曲線を示す

SRS 後因子では「治療後浮腫発生例」( $p = 0.005$ )、「初回治療にて未閉塞」( $p = 0.039$ )、「追加 SRS 施行例」( $p = 0.007$ ) において発生率の有意な上昇が認められた (図 5)。

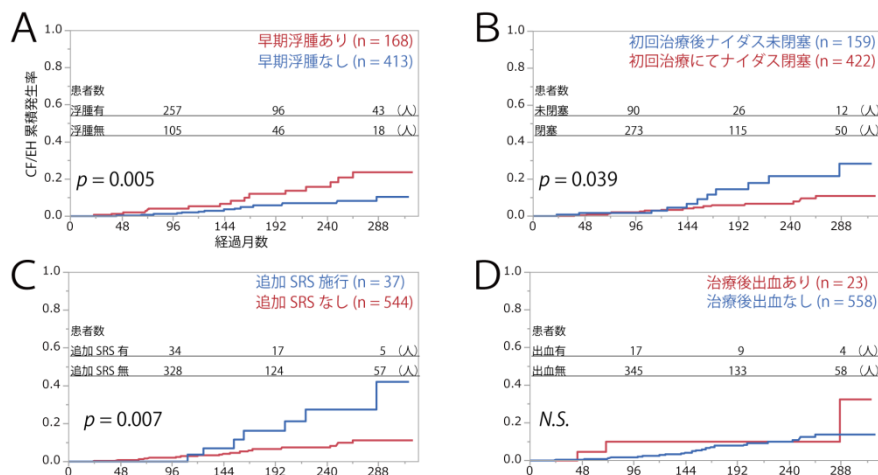


図 5、CF/EH の発生率を SRS 治療後因子にて層別化した Kaplan-Meier 曲線を示す。「治療後早期浮腫発生例 (A)」「初回治療にてナイダス未閉塞 (B)」「追加 SRS 施行例 (C)」において発生率が有意に高い傾向であった。N.S. = 統計学的有意差なし

リスク因子解析では、ステップワイズ法を用いた因数選択にて「脳葉局在」「最大径  $\geq 22$  mm」「年齢  $< 30$  歳」が選択され、これらを用いて多変量解析を行ったところ、「脳葉局在」( $p < .001$ , ハザード比 4.78 [95% 信頼区間 1.84–16.33])、「最大径  $\geq 22$  mm」( $p = 0.007$ , ハザード比 2.95 [95% 信頼区間 1.32–7.49]) が有意であった (表 1)。

治療としては直達手術による病変切除が 19 例 (63%) に、嚢胞腹腔シャントやオンマヤリザーバー留置などの嚢胞の排液を主目的とした加療が 4 例 (13%) で選択され、その他の 7 例においては副腎皮質ステロイドによる内科的治療が選択された。最終的な神経機能的アウトカムとしては軽症 26 人 (86.6%)、中等症 1 人 (3.3%)、重症 3 人 (10.0%) であった。

【添付 1】

他方、放射線誘発性腫瘍としては悪性神経膠腫の発生を 1 人 (0.17%) にのみ治療後 24 年の時点で認めた。

因子	単変量解析		多変量解析	
	p 値	ハザード比 (95% 信頼区間)	p 値	ハザード比 (95% 信頼区間)
年齢 < 30 歳	0.416	1.35 (0.66–2.86)	0.160	1.69 (0.81–3.57)
年齢 (連続変数)	0.996	1.00 (0.98–1.02)*	/	/
ナイダス最大径 ≥ 22 mm	0.002	3.46 (1.56–8.72)	0.007	2.95 (1.32–7.49)
ナイダス最大径 (連続変数)	0.006	1.05 (1.01–1.08)*	/	/
ナイダス体積 ≥ 4.0 cm <sup>3</sup>	0.018	2.39 (1.16–4.97)	/	/
ナイダス体積 (連続変数)	0.008	1.07 (1.02–1.11)*	/	/
辺縁線量	0.122	0.86 (0.69–1.04)*	/	/
中心線量	0.946	1.00 (0.92–1.08)*	/	/
男性	0.277	1.49 (0.73–3.19)	/	/
機能的重要局在	0.841	1.08 (0.51–2.42)	/	/
深在性静脈なし	0.040	2.14 (1.04–4.58)	/	/
脳葉局在	< .001	5.24 (2.04–17.78)	< .001	4.78 (1.84–16.33)
出血既往なし	0.046	2.09 (1.01–4.36)	/	/
SMG ≤ 2	0.227	1.57 (0.76–3.35)	/	/
塞栓術既往なし	0.739	1.19 (0.46–4.06)	/	/
直達術既往なし	0.259	2.10 (0.63–13.02)	/	/

表 1、CF/EH のリスク因子に関する Cox 比例ハザード解析結果  
\*単位ハザード比 SMG = Spetzler-Martin grade 分類

本研究はおよそ 600 例における平均経過観察期間約 12 年の長期観察データであり、CF/EH の臨床疫学的側面について信頼性のあるデータと言える。晩期有害事象の発生率は AVM の自然歴におけるイベント発生率と比較しても十分低値と言え、SRS の長期的な安全性を示唆するものと言える。CF/EH 発生には脳葉局在とナイダスの大きさが関与しており、また病態への直接的な関与は不明であるが治療後早期浮腫の存在が将来的な CF/EH の発生を予測する一つの目安となり得ることが明らかとなった。放射線誘発性腫瘍に関しては発生が極めて稀であったため、リスク因子や正確な発生率などの同定は困難であった。晩期有害事象は最長で治療後 25 年で発生した例もあり、上記リスク因子を持った患者では長期経過観察が強く推奨されると考えられた。