

## 【別紙 2】

### 審査の結果の要旨

氏名 長谷川 洋敬

本研究は脳動静脈奇形（arteriovenous malformation, AVM）に対する定位手術的照射（stereotactic radiosurgery, SRS）後長期経過して生じる稀な晩期有害事象（嚢胞形成／被包化血腫ならびに放射線誘発性腫瘍）をテーマとし、その臨床疫学的側面に関して、東京大学医学部脳神経外科における連続 581 症例を対象に解析を行ったものである。本研究では下記の結果を得ている。

1. 嚢胞形成／被包化血腫の発生率を累積発生率として算出した。嚢胞形成／被包化血腫は中央値 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%であった。
2. ログランク検定を用いて各因子による嚢胞形成／被包化血腫発生率の層別化を行った。SRS 前因子では「最大径  $\geq 22$  mm」（ $p = 0.002$ ）、「ナイダス体積  $\geq 4.0$  cm<sup>3</sup>」（ $p = 0.002$ ）、「脳葉局在」（ $p < .001$ ）、「出血既往なし」（ $p = 0.040$ ）、「深在性静脈還流なし」（ $p = 0.038$ ）において発生率の有意な上昇が認められた。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。
3. 多変量 Cox 比例ハザードモデルを用い、SRS 前因子における、嚢胞形成／被包化血腫発生リスク因子解析を行った。ステップワイズ法を用い、多変量モデルに投入する因子として「脳葉局在」「最大径  $\geq 22$  mm」「年齢  $< 30$  歳」を選択。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]）が有意なリスク因子であることが示された。
4. 嚢胞形成／被包化血腫発生に対する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。
5. 放射線誘発性腫瘍としては悪性神経膠腫の発生を 1 人にのみ治療後 24 年の時点で認め、粗発生率としては 0.2%であった。

以上、本研究は 581 例・平均経過観察期間約 12 年の大規模な長期観察データに基づく臨床統計解析であり、SRS 後晩期有害事象について信頼性の高い結果が得られ、これまで明らかになっていなかった臨床疫学的側面の理解が深まったと言える。良性血管病変である AVM に対する SRS を行う上で、長期経過後の安全性を解明することは重要であり、本研究はこの点で大きな貢献をするものである。以上をもって、本論文は学位の授与に値するものと考えられる。