

## 論文の内容の要旨

### 論文題目 未破裂脳動静脈奇形に対するガンマナイフを用いた定位放射線治療の治療成績に関する検討

氏名 花北 俊哉

**背景：**脳動静脈奇形（cerebral arteriovenous malformation；AVM）は、10-20代の若年に発症する事が多い疾患で、40歳までに診断される事が多い疾患である。年間の発症率は人口10万人あたり1人から2人とされる。AVMの解剖学的構造は、1本～複数本の栄養動脈から形成異常のある脆弱な血管塊（nidus ナイダス）を介し導出静脈（draining vein）へと直接灌流していくことが主体となる。AVMが発見される契機となる初発症状として、頭蓋内出血が最も多く、患者数のおよそ半数を占め若年性出血性脳卒中の最大の要因とされる。一方で、残り半数の症例は、頭蓋内出血以外の症状（てんかん発作、頭痛など）を呈し病変が指摘される。従来、未破裂AVMからの出血率は年間2-4%と考えられており、AVMの破裂による頭蓋内出血を引き起こすと、その出血率は短絡的に6-17%と上昇する事が知られている。AVMから頭蓋内出血を来した場合、致死率は20-25%にも上り、生存した場合も10-25%の患者に神経学的後遺症が残存するとされる。このように重篤な転帰を辿る頭蓋内出血を予防する事がAVMに対する主な治療目的となっている。

しかしながら2000年以降、出血既往のない未破裂AVMに注目した自然歴の研究では、年間出血率は1%程度ではないかとする報告が数多くなされるようになった。そのような背景から、未破裂AVMに対する治療の必要性に関する議論が生じる事となった。そこで、未破裂AVMに対し予防的に外科手術、血管内治療、定位放射線治療のいずれかあるいは組み合わせて治療を行った群（治療介入群）と、保存的加療とし治療介入を行わなかった群（保存的加療群）で最低5年間の経過観察期間をおき、死亡、脳卒中イベント、神経機能予後を比較するランダム化比較試験（a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformation; ARUBA trial）が2007年に開始された。多施設共同研究で開始されたARUBA trialは、患者登録に予想外に時間を要し試験概要の変更などを行っていたが、2013年になり保存的治療群が治療介入群よりも出血もしくは死亡のリスクが低いとする中間解析の報告を受け患者登録中止の結果となった（Lancet. 383:24-253, 2014）。AVMに対する治療効果を自然歴と比較した唯一の前向き試験であったARUBA trialのこのような結果を受け、未破裂AVMに対する治療介入に関する議論はさらに混迷を極める事となった。

**研究目的：**従来AVMに対する定位放射線治療は、外科手術では到達困難な脳深部病変や重要な脳機能を持つ解剖構造に存在する病変に対して、より低侵襲な治療手段としてその有益性が報告されている。また、AVMに対する定位放射線治療の治療効果に関する当科における先行研究では、出血発症のAVMに対する治療効果（出血リスク低下）は、通常3～5年とされる治療後からナイダス閉塞に至るまでの〈待機期間〉の間にも期待される事が、統計学的解析に基づき示されていた（NEJM 352:146-153, 2005）。

一方でその研究のなかで、未破裂 AVM を対象とした解析では、出血リスク出血低下は統計学的に有意ではなかった。現在まで、未破裂 AVM に対する定位放射線治療による治療効果に関する統計学的解析を行った報告は存在していない。

我々が本研究で目的とした点は、未破裂 AVM に対する

1. ガンマナイフによる治療後出血リスク低下
2. ガンマナイフによる治療後閉塞率
3. ガンマナイフによる治療後合併症

の項目に関連する因子を統計学的に解析する事である。

加えて、

未破裂 AVM に対する治療手段としてのガンマナイフ治療の有用性を評価するため、他の治療手段の影響が排除されたガンマナイフ単独治療を行った患者を抽出し、かつ AVM の出血を高めるリスク因子を除外するため、ARUBA trial の登録基準を満たす患者を抽出し、

4. 当施設での ARUBA trial 登録基準を満たす患者に対するガンマナイフ単独治療成績の検討を行う事とした。

**研究方法：**1990年7月から2010年12月までに、当院でガンマナイフ治療を受けた AVM 患者 730 例のうち、頭蓋内出血以外の初発症状にて AVM と診断された患者は 290 例であった。290 例の非出血発症 AVM の中で、診断から治療までの期間に一度も頭蓋内出血を経験せずガンマナイフによる治療が行われた患者は 273 例であった。ガンマナイフによる治療後は半年から 1 年毎に、画像及び診察所見を含めた観察を行った。これらの所見は、データベースに登録された。2014 年 4 月の時点で全ての観察期間を打ち切り、観察期間中に生じた有害事象の有無と発生日、治療後 AVM からの出血の有無と発生日、画像検査上 AVM ナイダスの閉塞の有無と確認日、および最終経過観察日を抽出した。年間出血率は、出血の数を患者の観察期間の総和（人年）で除して求めた。閉塞率の評価には、Kaplan-Meier 法を用いて算出した。ガンマナイフの治療成績に関連する因子を検討する為に、AVM のナイダス閉塞および治療後出血に関する因子の解析には、Cox proportional hazards model を、ガンマナイフ治療後の放射線性神経徴候の悪化に関する因子については、logistic regression model をそれぞれ用いて統計解析を行った。

**結果：**対象患者のガンマナイフによる治療後の経過観察期間は、4ヶ月から 266ヶ月（平均 76ヶ月、中央値 62ヶ月）であった。このうち、249例（91%）の患者に2年以上の観察期間を得られた。

### 1.ガンマナイフ治療後の出血に関して

出血リスクに関して：当院でガンマナイフによる治療を受けた患者の中で、非出血発症にて AVM を指摘された患者 292 例では、初回診断から何らかの治療介入が行われるまでの期間に 17 回の頭蓋内出血を 796 人年の観察期間で認め、診断後の年間出血リスクは 2.1%と算出された。

また、未破裂 AVM として一度も出血を来す事がなくガンマナイフによる治療を受けた 273 例では、治療後 18 例の出血を 1650 人年の＜治療後観察期間＞で経験し、ガンマナイフによる治療後の出血率は年間 1.1%と算出された。ガンマナイフを受けてからの＜治療後観察期間＞を、ガンマナイフによる治療後からナイダス閉塞に至るまでの＜待機期間＞、ナイダス閉塞以降の＜閉塞後＞の期間に分類し、

1.<治療前> 2.<待機期間> 3.<閉塞後>の3期間における各々の出血リスクを比較検討した(図1)。結果としては、<治療前>と<治療後観察期間>の比較では、出血リスクの55%低下を認めた(ハザード比0.45、95%信頼区間0.23-0.89)。一方、治療後の観察期間で、治療後からナイドス閉塞までの<待機期間>を<治療前>出血率と比較すると出血率低下に有意差を認めなかった(ハザード比0.60、95%信頼区間0.29-1.22)。<治療前>と<閉塞後>を比較すると(ハザード比0.11、95%信頼区間0.02-0.40)と治療に伴い89%の出血リスク低下が得られた。

2.&u>ガンマナイフによる治療後の頭蓋内出血に関する因子について:ガンマナイフによる治療後の頭蓋内出血に関連する因子としては、深部灌流静脈の存在が単変量解析(p = 0.02)、多変量解析(p = 0.01)において共に統計学的に有意であった。

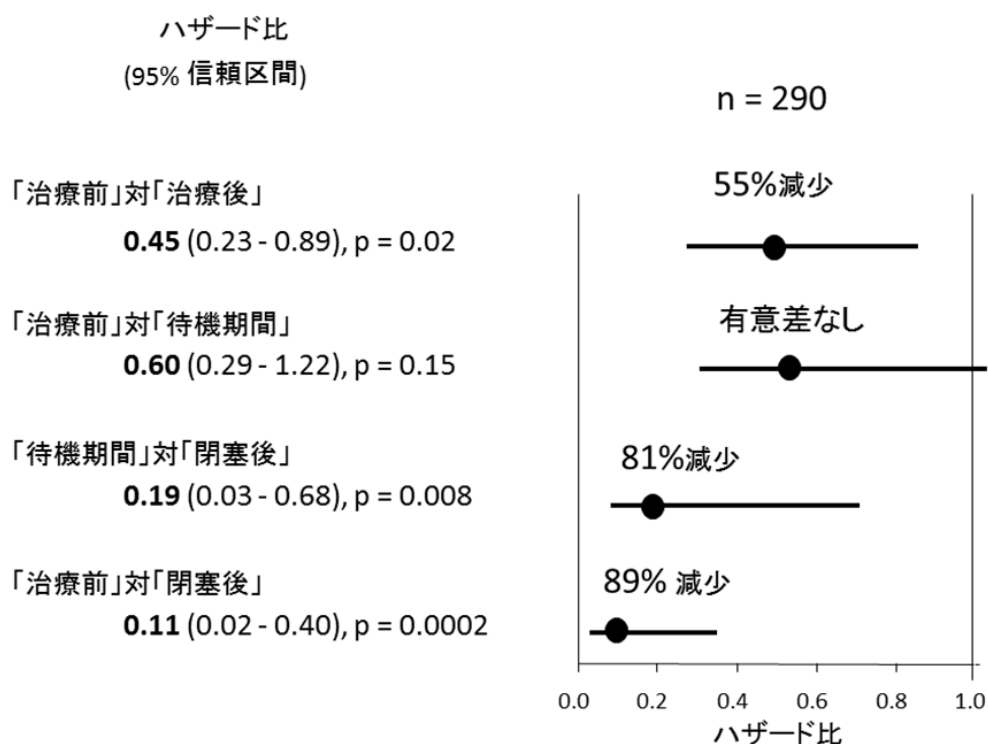


図1:ガンマナイフによる治療前後の出血リスクの比較

治療前後で比較すると、出血リスクは54%低下する事が示された。

しかしながら治療後の期間を、画像閉塞に至るまでの<待機期間>、<閉塞後>で分けると、ガンマナイフによる治療から画像上閉塞に至るまでの<待機期間>では、<治療前>と比し出血リスク低下に有意差を認めなかった。画像上閉塞に至ると出血リスクは、89%低下する。

3.&u>ガンマナイフによる治療後の閉塞率に関して:ガンマナイフによる治療後、188例(69%)で閉塞を認めた。Kaplan-Meier法を用いると閉塞率は5年84%と算出され、閉塞に関する統計学的に有意な因子として、高い辺縁線量を用いた治療が単変量解析(p = 0.0001)、多変量解析(p = 0.0001)において共に統計学的に有意であった。

4.&u>ガンマナイフによる治療後の放射線誘発性合併症について:ガンマナイフによる治療後、27例(11%)に放射線誘発性と考えられる神経症状を認めたが、永続的合併症を呈したものは4例(1.5%)であっ

た。放射線誘発性神経合併症として有意な因子としては、若年患者、頭痛発症が単変量解析で有意であった。多変量解析では、頭痛発症、脳機能的に重要とされる領域に存在する病変で有意差を認めた。

つづいて、本研究対象 273 例の患者のなかから、ARUBA-trial の登録基準(主な除外基準としては、17 歳以下、出血の既往、何らかの治療歴を含むもの)を満たす患者 219 例を抽出した。

当施設でガンマナイフによる治療を受けた群では 3 年目 5.7%、5 年 6.5%、10 年目 10.6%と出血リスクは漸減する傾向を認めた (図 2)。

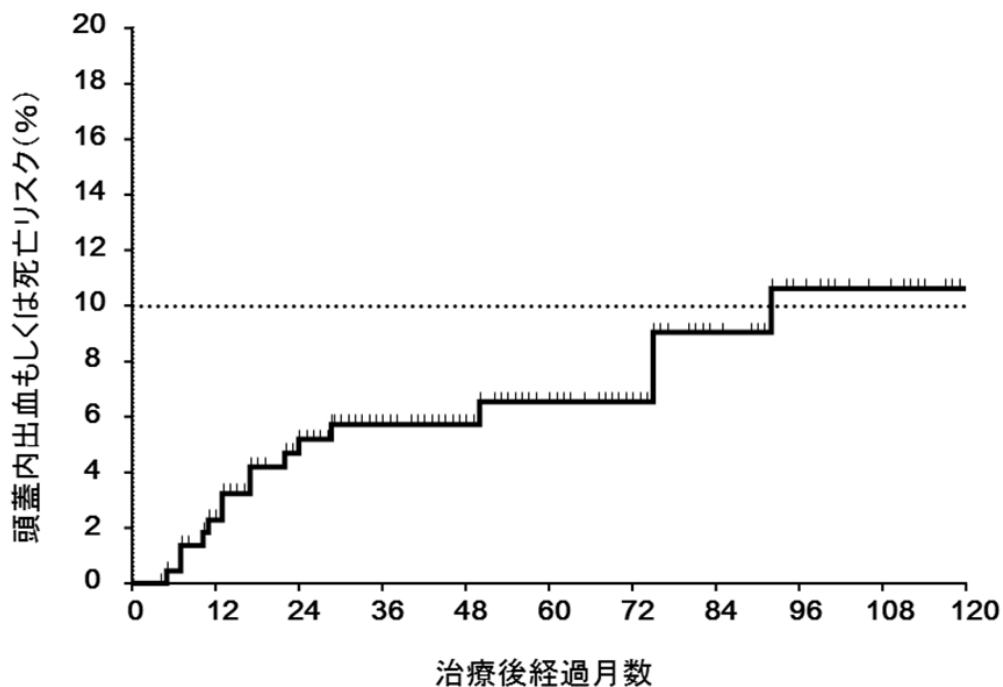


図 2 : ARUBA trial と本研究の ARUBA-eligible 群の治療成績の比較

ARUBA trial 登録基準を満たす未破裂 AVM 患者に対するガンマナイフによる単独治療後の累積出血リスク Kaplan-Meier 法により、1 年 2.3%、2 年 5.2%、3 年 5.7%、5 年 6.5%、10 年 10.6%と算出された。

**結論:**本研究によって、非出血発症の AVM を対象としたガンマナイフを用いた定位放射線治療により、治療前後の比較では、出血リスクは 54%低下する事が、治療前と閉塞後の比較では、89%低下する事が示された。しかしながら、治療から閉塞に至るまでの待機期間における出血リスク低下は、明らかではなかった。ナイダスの閉塞が出血リスク低下に寄与していると示唆される。一方、未破裂 AVM に対する定位放射線治療後も、自然歴と同様に高い出血リスクを伴う深部灌流静脈を伴う病変や、治療後一定期間を経ても残存するナイダスへの対処、ガンマナイフでは治療困難とされる大きな体積を有する病変に対する治療方針が今後の検討課題であると考えられる。