【別紙 2】

審査の結果の要旨

氏名　花北　俊哉

脳動静脈奇形(arteriovenous malformation; AVM)は、10-20 代の若年に発症する事が多い頭蓋内血管奇形病変で、その半数は頭蓋内出血で指摘される。一方で頭蓋内出血以外の理由で病変が指摘されたる未破裂 AVM に関して、年間出血リスクは約 1-2%前後と今まで考えられていたリスクより低いという報告が 2000 年以降数多くなされるようになった。本研究は、未破裂 AVM を対象とした定位放射線治療施行後の治療成績に関する研究であり、下記の結果を得ている。

1.1990-2010 年 12 月までに当院でガンマナイフによる定位放射線治療を受けた AVM 患者 730 例のうち、頭蓋内出血以外の理由で AVM と診断に至った症例は 290 例であった。これら 290 例の患者のなかで、17 例は定位放射線治療前に頭蓋内出血を来し、結果として 273 例が未破裂 AVM として定位放射線治療を施行された。この 273 例の対象患者の観察期間は初回診断から最終観察時点までの平均 9 年、中央値 7 年であった。影放射線治療後の観察期間は、平均 6.3 年、中央値 5.2 年であった。

2.上記の頭蓋内出血以外の理由で AVM と診断に至った 290 例では、初回診断から何らかの治療介入が行われる以前の＜治療前＞出血率は、17 回の頭蓋内出血を 796 人年の観察期間で認め年間 2.1%の出血リスクと算出された。

3.未破裂 AVM として定位放射線治療が施行された 273 例の中では、18 例の出血を 1650 人年の＜治療後＞観察期間で認め、＜治療後＞の出血率は年間 1.1%と算出された。
さらに、＜治療後＞の期間をナイダス閉塞に至るまでの＜待機期間＞とナイダス閉塞後から最終観察期間までの＜閉塞後＞の期間に分類すると、＜待機期間＞の期間では、16 回の出血を 898 人年の観察期間で認め、出血率は年間 1.8%と算出された。＜閉塞後＞の期間では、2 回の出血を 752 人年の観察期間で認め、出血率は年間 0.3%と算出された。

4.比例ハザードモデルを用いて、AVM からの出血リスクに関して比較検討を行った。
＜治療前＞と＜治療後＞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, p=0.02)。　＜治療前＞と＜待機期間＞の比較では、出血リスク低下に有

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, p=0.15）＜閉塞後＞の期間では、出血リスクは＜治療前＞の 11%に低下していた（ハザード比 0.11、95%信頼区間:0.3-0.68, p=0.0002）

5.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の閉塞率は、Kaplan-Meier 法を用いると、閉塞率は 5 年 84%と算出された。

6.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。

以上、本論文は未破裂 AVM に対する定位放射線治療後、出血リスク低下に関する統計学的解析を行い、その結果、同一コホート集団での定位放射線治療後の出血リスク低下を明らかにした。出血リスク低下にはナイダス閉塞が寄与する事が示唆された。一方で、解析の結果、ある一定期間後も残存するナイダスからの出血が存在する事が明らかになり、これら残存ナイダスへの対処が今後の課題であると考えられた。
本研究はこれまでに明らかな数値として示されていなかった未破裂 AVM に対する定位放射線治療後の出血リスク低下を統計学的に示すとともに、未破裂 AVM による治療成績を再検討しその課題を明らかにしたと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。