

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手術後の出血リスクの経時的変化に関する統計学的検討

氏 名 丸山 啓介

背景：脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation; AVM) は 20 代から 40 代の若年者に最も多く発症する頭蓋内血管病変である。定位放射線手術を施行すると、3 年から 5 年の待機期間にて 80% から 95 %程度の AVM で血管撮影上の閉塞が得られることが知られている。この待機期間中の出血率は年間 1.7%から 5%であり、自然歴での出血率、年間 2%から 4%程度とほぼ同等であると考えられてきた。しかし、過去の報告はいずれも自然歴と比較したもののみで、同じ母集団での治療前と治療後の出血率を厳密に統計学的に比較した研究はこれまでに行われていない。また、一般的には血管撮影上の閉塞が治療のゴールと考えられているが、治療後に長期にわたって経過観察すると閉塞を確認された後にも稀ながら出血を来す症例が近年なり散見されるようにな

ってきている。

研究目的: (1) AVM からの出血のリスクが定位放射線手術後も閉塞までは変わらないのかどうか、変わるとした場合はどの程度変化するか、また、(2) その出血リスクは血管撮影によって閉塞を確認した後どの程度低下しているのかを検討した。

研究方法: 当院で AVM に対してガンマナイフによる定位放射線手術を施行し、治療後継続的な経過観察が可能であった 500 例を対象とした。患者の年齢は平均 31.5 歳 (標準偏差 15.5 歳)、出血発症が 62% で、平均の最大径は平均 2.1cm (標準偏差 0.9cm)、辺縁線量は中央値 20Gy であった。診断してから治療するまでの年数と閉塞するまでの年数を時間依存共変量と設定することによって、コックス比例ハザードモデルを用いて、治療する前後、治療してから血管撮影で AVM の閉塞が確認される前後、治療前と閉塞を確認後までのハザード比を求めた。それぞれの時間的区切りでの年間出血率も求めた。また、Kaplan-Meier 法を用いて累積出血率の傾向を調べた。

結果: 経過観察期間は平均 6.4 年 (標準偏差 5.2 年) であった。全観察期間は 3,745 人・年となり、その期間内に 70 の出血が確認された。出血が確認された時期は定位放射線手術前が 500 例中 42 例 (8%)、待機期間が 458 例中 23 例 (5%)、閉塞後が 250 例中 5 例 (2%) であった。年間出血率は治療前が 5.0%、治療後待機期間中が 1.8%、閉塞後が 0.37% であった。このような段階的な出血率の減少傾向は出血で発症した群 310 例、出血以外で発症した群 190 例においても同様に認められた。比例ハザードモデルでは出血率は治療後閉塞待機中に 54% 減少し (ハザード比 0.46、

95%信頼区間: 0.26-0.80, $p=0.006$)、さらに閉塞後に 78%減少した (ハザード比 0.22、95%信頼区間: 0.08-0.61, $p=0.004$)。閉塞後の出血リスクは治療前の 10%にまで低下していた (ハザード比 0.10、95%信頼区間: 0.04-0.26, $p<0.01$)。出血率の低下は出血で発症した 310 例においてより顕著であったが、出血以外で発症した群では有意差は認められなかった。想定されるバイアスとして、(1) 一度破裂した AVM からの再出血率が自然に低下する可能性と、(2) 血管撮影で閉塞が確認される時期より相当期間前に実際の閉塞が起こっており、閉塞するまでの期間が不当に長く計算されている可能性を考えた。(1)については再出血率が高いと報告されている出血発症から 1 年を除外しても結果は同様であり、Kaplan-Meier 法による治療前の累積出血率の解析では再出血率の 2 年目以降の自然な低下は認められなかった。(2)については、血管撮影で閉塞を確認した日の半年前に実際の閉塞が起こったと仮定したが、結果は同様であり、Kaplan-Meier 法による治療前の累積出血率の解析では治療後早期から出血率の低下が認められた。したがって、いずれのバイアスについても、もしあったとしても解析結果に影響する程度ではなかった。血管撮影上閉塞が確認された後に出血を来した症例の病理学的検討では、AVM の一部には依然として閉塞に至っていない部分が認められ、これが出血の原因であることが示唆された。血管撮影の検出限界以下の血管腔が残存している可能性が否定できないことが明らかとなった。

結論：本研究によって、定位放射線手術は AVM からの出血率を治療後に 54%、閉塞後にさらに 78%減少させ、治療前から閉塞後では 90%減少させる効果があることが明らかとなった。治療後の出血率低下には、出血後 2 年目以降の再出血率の自然な低下の影響や、実際の閉塞と画像上閉

塞と診断する時期の解離はほとんど関与していなかった。逆に血管撮影上の閉塞後にも治療前の10%程度とわずかながら出血のリスクが残ることがわかった。したがって、定位放射線手術を施行するには画像上消失した後にも出血する危険性が残るということを十分インフォームド・コンセントとして説明すべきである。血管撮影上の所見は、おそらく定位放射線手術後におこる一連の病理学的変化のある一点を観察しているに過ぎないと思われる。この研究結果は定位放射線手術の効果を証明する重要な意義を持っており、AVM に対する治療方針の決定に大きな影響を与えると思われる。