（別紙２）

審査の結果の要旨

氏　　名　　丸山　啓介

本研究は 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脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation; AVM) に対して、定位放射線手術を施行後の出血のリスクの経時的変化を明らかにするため、過去に治療が行われた大規模なコホート集団において統計学的解析を行ったものであり、下記の結果を得ている。

１．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。

２．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。

３．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。

４．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 年間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た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。

以上、本論文は AVM に対して定位放射線手術は出血のリスクを治療後に 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を明らかにした。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明らかとなった。本研究はこれまで正しい理解が得られていなかった AVM に対する定位放射線手術の治療効果の解明に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。