

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への拡散テンソルトラクトグラフィの応用：有効性と安全性の評価

氏 名 甲賀 智之

背景：脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation; AVM) は1本から数本の栄養血管からの血流がナイダスと呼ばれる脆弱な血管塊を介して直接流出静脈へ還流する脳血流の短絡を主体とする頭蓋内血管病変で、20代から40代の若年者に最も多く発症し、若年者の脳卒中の最大の原因となっている。一括大線量照射を行うガンマナイフによる定位放射線手術を施行すると、3年から5年の待機期間を経て、約90%程度のAVMで異常血管が脳血管撮影上、完全閉塞に至り、出血のリスクが約90%低下する。ガンマナイフ治療が特に有用なのは手術困難な脳深部の脳動静脈奇形の治療においてである。脳深部の小さな脳動静脈奇形に対しては、ガンマナイフ治療は最も安全な治療として確立してきている。しかしながら、脳深部病変はガンマナイフにより治療しても治療後神経症状が悪化する頻度が12-20%と高いという事実も無視できない。脳深部病変の治療に際して有害事象が多いのは、病変周囲に脳幹、基底核といった重要構造が密に存在することも一つの原因であるが、皮質脊髄路といった白質線維の放射線障害も要因となっていると考えら

れる。白質線維を MRI で可視化する手法として、神経線維の走行する方向に規定されると考えられる脳内の拡散の大きさと方向を三次元的に可視化する拡散テンソルトラクトグラフィの診断への応用がはじめられているが、当科における先行研究では、これをガンマナイフ治療の治療計画に統合することを試みてきた。後方視的に錐体路、視放線、弓状束の拡散テンソルトラクトグラフィを過去に治療した症例の治療計画に合成し、各白質線維の障害に起因すると考えられる神経症状の悪化の有無と、描出された白質線維への照射線量との関係を調べることで、ガンマナイフによる定位放射線治療における、これら3種類の白質線維の耐用線量が推測されてきた。

研究目的:これまでの研究で予測されたガンマナイフ治療に際しての各白質線維の耐用線量に基づき、前方視的に拡散テンソルトラクトグラフィを治療計画に統合し、可及的に各線維に対する照射線量を抑えることが、実際に神経症状の悪化の頻度を低下させるのかは不明である。本研究では前方視的に拡散テンソルトラクトグラフィを治療計画に統合し、それに基づき線量分布を修正したうえで、ガンマナイフ治療を行った AVM の症例において、治療後の神経症状の悪化がどの程度出現したのかを明らかにすることを目的とする。

さらに、拡散テンソルトラクトグラフィの導入によって、導入以前と比べて有意に神経症状悪化が減少したか否かを明らかにするため、錐体路近傍の病変に対してガンマナイフ治療を行った症例に関して、錐体路トラクトグラフィを統合するようになった後に治療した症例と、それ以前に治療した類似部位の病変の治療症例とで、治療後麻痺の悪化の頻度を比較することを第二の目的とした。

最後に、拡散テンソルトラクトグラフィを統合してガンマナイフ治療を行う問題点の一つとして、白質線維への照射線量を抑える目的で、病変への照射が不十分になり、AVM に対するガンマナイフ治療の最終目標である、完全閉塞の割合が低下するのではないかという懸念がある。この点を検証するために、錐体路近傍の AVM についてトラクトグラフィ導入前後での治療成績を比較するに際して、閉塞率についてもトラクトグラフィ導入の影響があるのか否かを比較することを目的とした。

研究方法：当院で2004年2月にトラクトグラフィの統合を始めて以降2009年12月までに治療が行われたAVMの連続症例を対象とした。期間中には、2004年2月からは、まず錐体路トラクトグラフィの統合を開始し、2006年5月以降、視放線トラクトグラフィ、2007年10月以降は弓状束トラクトグラフィと、統合する拡散テンソルトラクトグラフィの種類も広がった。描出した白質線維に照射される最大線量を算出し、以前の報告に基づき、錐体路、視放線、弓状束への最大線量が、夫々20 Gy、8 Gy、8 Gy（前頭葉部分の繊維では20 Gy）を可及的に超過しないように線量分布を調整し、治療を行った。該当症例の治療後経過観察データをもとに有害事象の発生につき検討した。

本研究の後半では、錐体路に比較的近いと考えられる病変で、拡散テンソルトラクトグラフィの併用前に治療が行われた症例と、併用開始後に治療が行われた症例で、治療後の運動麻痺の出現に有意な差があるのか否かを評価することとした。錐体路に比較的近い可能性がある病変として、前頭葉、頭頂葉、基底核及び視床のAVMの連続症例を対象とした。また、治療計画機のうち、三次元での線量分布を即座に放射線画像上に描出することのできるソフト（GammaPlan, Elekta, Stockholm, Sweden）の出現により、より病変との形状合致性の高い治療が可能となり、治療成績が向上したとの報告があるため、この治療計画ソフトの使用開始後に治療が行われた症例を対象とした。ガンマナイフで治療が行われたAVMの治癒ととらえられる閉塞には、通常治療後3年前後の時間を要する。したがって閉塞率についても評価を行うために、治療後経過観察が3年以上得られたものを対象とした。上記すべての条件を満たす症例として、2000年1月以降に治療が行われた52例の前頭葉、頭頂葉、基底核、視床のAVMを対象とした。2000年1月以降2004年1月までに治療された28例では、拡散テンソルトラクトグラフィの併用は行われておらず、これをA群とした。2004年2月に錐体路拡散テンソルトラクトグラフィを治療計画に統合することが可能となって以降に治療を受けた症例は24例であり、これをB群とした。これら2群間における、有害事象の発生率、閉塞率に関して、コックス比例ハザードモデルを用いて検証を行った。

結果： 2004年2月以降2009年12月までに、連続144例のAVM症例に対し、155回のガンマナイフ治療が施行されており、このうち71回（46%）の治療で拡散テンソルトラクトグラフィを統合した治療計画が施行された。原因不明の死亡例を除く142例は治療後3-72ヶ月（中央値23ヶ月）の経過観察期間において、2例で一過性の言語障害を呈した。1例で、永続性の感覚障害を認め、1例で一過性の片麻痺を呈した。全142例において、治療後に生じた、放射線に起因すると考えられるなんらかの神経症状の悪化は、一過性のものを含め4例（2.8%）であった。

A群、B群の平均年齢は夫々34歳（8-64歳）、33歳（11-64歳）で、有意差はなかった（ $p = 0.76$ ）。出血発症例は夫々14例（50%）、7例（29%）で、有意差はなかった（ $p = 0.12$ ）。視床および基底核を含む病変の割合は、夫々10例（36%）、11例（46%）であり、有意差は認めなかった（ $p = 0.76$ ）。平均治療体積はA群、B群で夫々 4.8cm^3 （ $0.2\text{-}13.7\text{cm}^3$ ）、 7.7cm^3 （ $1.1\text{-}22.4\text{cm}^3$ ）であり、B群の方が大きかった（ $p = 0.026$ ）。経過観察期間中央値はA群62ヶ月（36-113ヶ月）、B群48ヶ月（36-80ヶ月）であった。A群では一過性片麻痺が3例、永続性片麻痺が1例、永続性感覚障害が1例、永続性の片麻痺及び感覚障害が1例で認められた。B群では一過性片麻痺、永続性感覚障害、一過性言語障害が各々1例に認められた。治療後の運動麻痺の悪化に関与した因子は、A群、すなわち錐体路トラクトグラフィを治療計画に導入する以前の治療であった（ $p = 0.021$ ）。脳血管撮影で確認された治療後4年での完全閉塞率は、A群で69%、B群で76%であった。ナイダス閉塞率には、錐体路トラクトグラフィの治療計画への導入の有無は関与しなかった（ $p = 0.68$ ）。

結論： 本研究によって、拡散テンソルトラクトグラフィを治療計画に統合し、可及的に白質線維への照射線量を抑えることにより、治療後の神経症状の悪化のリスクを2.8%と低く抑えることができた。錐体路近傍のAVMに関して、錐体路トラクトグラフィの統合を開始する前と開始後の症例を比較すると、トラクトグラフィ統合開始後の症例で、治療後の麻痺の悪化が有意に少なく、閉塞率には有意差がみられなかった。拡散テンソルトラクトグラフィに基づいて、線量計画の微調整を行うことで、ガンマナイフによる定位放射線治療の効果を減じることなく、有害事象を低下させることが示され、今後の同手法の普及が望まれる。