

学位論文題名

脳動静脈奇形に対して一回あるいは  
少分割を用いた定位放射線照射

学位論文内容の要旨

「目的」

脳動静脈奇形 (intracranial arteriovenous malformations ; AVMs) に対する放射線照射は一回で大量の放射線量 (20-25Gy) を照射する定位手術的照射 (stereotactic radiosurgery ; SRS) が有効な治療方法として広く認知されてきた。しかし直径が 2.5cm より大きな病変や運動野など eloquent area に位置する病変に関しては依然として十分な、有効かつ適切な放射線量を与えることができないのが現状である。定位手術的照射後の有害事象に伴う症状の出現は 12Gy を受ける脳組織体積および eloquent area にある AVM と関連したものが多いと報告している。AVM は本質的に先天性の血管構造の欠損であるから、その放射線感受性は正常血管と異なる可能性が十分にある。もしナイダス血管壁が放射線による障害からの修復能力において正常血管よりも少しでも低ければ、分割照射のほうが一回の定位手術的照射よりも治療可能比を高める可能性がある。我々は 1 回大線量照射での治療効果が思わしくないサイズが大きい AVM や eloquent area にある AVM には少分割照射を利用してみる価値があると考えた上、少分割定位放射線治療法 (hypo-fractionated stereotactic radiotherapy ; HSRT) を用いて治療を行ってきた。この研究の目的は十分な観察期間を得て、SRS および HSRT を用いる我々の治療方針の有用性、適切性を探究することである。

「対象と方法」

対象と定位放射線照射プロトコル—SRS および HSRT の選択基準

1991年1月より2000年12月までに定位放射線照射を行ったAVM患者72名を対象にした。もしナイダスがeloquent areaにあるかあるいはナイダスがnon-eloquent areaにあり、かつ血管造影によって計測された最長径2.5cm以上であれば、HSRTの適応となった。しかしながら、HSRTの適応とした13名の患者はHSRTへの同意を得られなかったなどの理由にSRSが施行された。結果的に33例のAVMはHSRTを、42例のAVMはSRSを受けた。

定位放射線治療計画と経過観察

すべての患者は治療期間中、精度1mmの保持を可能とする定位頭部固定具 (RADFRAME, 瑞徳医科工業 (株), 東京) を装着した。線量計算は画像検査で設定されたAVM本体の情報をもとに3次元治療計画システム (FOCUS, CMS Ltd., St. Louis, U.S.A.) で行われている。治療計画にあたってはアイソセンターを1つに指示し、AVMの形態に合わせた等線量分布を作成した。治療指示線量としては一回照射のSRSの場合、治療標的体積の中心線量を25Gy、80%線量分布曲面がAVMナイダスを囲む際の線量を最小線量とする20Gyが標準である。HSRTは4回照射で、治療標的体積の中心線量が35Gy、最小線量28Gyが標準である。

多くの患者は治療後のナイダス閉塞が血管造影で確認されるまで定位照射後、定期的に外

来での臨床診察および画像検査を行った。経過観察中、閉塞がMRIにて示唆された場合、その6-12ヶ月後に脳血管造影を実施し、AVMの病的な血管組織の所見がないことを確認した場合を定位照射によるAVMの完全閉塞と定義した。定位放射線照射による臨床的有害事象としては神経症状の出現か悪化、放射線障害によると思われるMRIの異常所見、治療による死亡などを含めることとした。

## 【結果】

定位放射線照射後、75症例中、57症例に脳血管造影を施行し、39症例において12~90ヶ月目に完全閉塞が確認さ、実測完全閉塞率は3年目43%、5年目72%であった。SRSとHSRTによる症例の完全閉塞率の比較では3年目、5年目の実測完全閉塞率がHSRTで32%、61%、SRSで52%、81%であり、両治療群に統計的有意差を認めなかった。ナイダスのサイズによる症例の3年目、5年目の完全閉塞率は $\leq 2\text{cm}$ で50%、79%、 $>2\text{cm}$ で44%、66%、 $>2.5\text{cm}$ で39%、57%であった。eloquent areaにあるAVMの完全閉塞率は3年で51%、5年で86%となった。

定位放射線照射後の12、24、36ヶ月それぞれMRI T2強調像高信号域の出現率はHSRTで38%、50%、64%、SRSでは41%、59%、59%であり、両治療群に統計的有意差を認めなかった。ナイダスが $\leq 2\text{cm}$ 、 $>2\text{cm}$ それぞれ5年の高信号域の出現率は56%、75%であった。

全体として11名(15.3%)に放射線障害による症状の発現をみとめた。就労に困難を来たす症状が永続したのは2/72(2.8%)、死亡は1/72(1.4%)であり、SRSとHSRTの間に頻度差はなかった。脳壊死に一致するMRI所見はSRSで4/42、HSRTで1/33で前者に多い傾向を認めた。定位放射線照射治療後の1年目年間出血率は5.6%、2年目の年間出血率は5.5%であった。治療法別での1年目、2年目の再出血年率はHSRTが6例で9.2%、3.1%、SRSが4例で3.6%、4.4%であり、3名(4.2%)に神経脱落症状があった。SRSとHSRTに出血率の有意差はなかった。

## 【考察】

従来の常識で考えれば、分割を加えた今回の治療は、他施設よりも閉塞率が落ちるはずである。従来の研究報告では40-60ヶ月での実測完全閉塞率は約40-75%であった。自験例で $>2.0\text{cm}$ のAVM症例の割合は44%と多かったことを考えると、我々の治療成績は他施設の報告の治療結果に匹敵し、HSRTとSRSを含めた我々の治療方針は、SRSのみの治療方針に比べて、少なくとも閉塞率において劣っていることはなかった。

従来の研究報告では遅発性放射線障害による症状の出現は、病変が大きなAVMと高線量照射の場合に高頻度に発生し、3~18%前後とされてきた。我々の結果では、病変が大きなAVMやeloquent regionにあるAVMに多いということとはなかった。放射線脳壊死およびのう胞形成の出現頻度はサSRS治療グループのほうが多いことが示され、HSRTはより安全な治療方法であることが示唆された。未治療の自然出血年率は2%~17%、他施設の定位放射線照射後に起こった出血年率は3%~16%程度と報告され、HSRTとSRSを含めた我々の治療方針によりAVM再出血率もその範囲内である。HSRTの有用性を証明するためには、多施設での第3相試験を行うことが必要であるが、少なくとも、AVMの定位放射線照射において、適切な分割スケジュールの探索がさらになされるべきである。

## 【結語】

脳AVMに対してSRSとHSRTの両治療法を用いた治療方針はナイダスの閉塞率および放射線有害事象の出現率に関して、安全で有効である。HSRTはサイズが2.5cm以上のAVMあるいはeloquent areaにあるAVMに対する治療法として重要な役割を演じる可能性がある。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 宮 坂 和 男  
副 査 教 授 岩 崎 喜 信  
副 査 教 授 玉 木 長 良

学 位 論 文 題 名

## 脳動静脈奇形に対して一回あるいは 少分割を用いた定位放射線照射

脳動静脈奇形 (intracranial arteriovenous malformations ; AVMs) に対する有効な放射線照射法は一回で大量の放射線量 (20-25Gy) を照射する定位手術的照射 (stereotactic radiosurgery; SRS) である。しかし直径が 2.5cm より大きな病変や運動野など eloquent area に位置する病変に関しては依然として有効かつ適切な放射線量を与えることができないのが現状である。SRS 後の有害事象に伴う症状の出現は 12Gy 以上を受ける脳組織体積および eloquent area にある AVM と関連したものが多いと報告している。もし組織的に欠損である AVM ナイダス血管壁が放射線による障害からの修復能力において正常血管より少し低ければ、分割照射のほうが一回の定位手術的照射より治療可能比を高める可能性がある。我々は SRS での治療効果の低い、2.5cm 以上の AVM や eloquent area にある AVM には少分割照射を利用してみる価値があると考えた上、少分割定位放射線治療法 (hypo-fractionated stereotactic radiotherapy ; HSRT) を用い、それ以外は SRS を行ってきた。治療後の AVMs 閉塞率、有害事象の出現率、再出血率を含めて SRS および HSRT を用いる我々の治療方針の有用性について検討を行った。

1991.1~2000.12 に定位放射線照射を行った AVM 患者 72 名 (75 部位) を対象にした。このうち、34 例は eloquent area にあったため、12 例は 2.5cm 以上であるために HSRT が適応とされた。本人の拒否などの理由により 13 例が SRS となったため、結果的には 33 例が HSRT、42 例が SRS となった。患者は治療期間中、精度 1mm の保持を可能とする定位頭部固定具 (RADFRAME、瑞穂医科工業 (株)、東京) を装着した。線量計算は 3 次元治療計画システム (FOCUS、CMS Ltd.、St. Louis、U. S. A.) で行われている。治療計画にあたってはアイソセンターを 1 つに指示し、治療指示線量としては SRS の場合、治療標的体積の中心線量を 25Gy、80% の辺縁線量を最小線量とする 20Gy が標準である。HSRT は 4 回照射で中心線量が 35Gy、最小線量 28Gy が標準である。経過観察中、閉塞が MRI にて示唆された場合にその 6-12 月後、脳血管

造影検査で AVM の完全閉塞を確認した場合を治癒と定義した。定位放射線照射による有害事象としては神経症状の出現か悪化、MRI の異常所見、治療による死亡などを含めることとした。

定位放射線照射後、39 症例に脳血管造影で完全閉塞を確認された 3 年と 5 年の実測完全閉塞率は 43%、72%であった。治療法別の 3 年と 5 年の実測完全閉塞率が HSRT で 32%、61%、SRS で 52%、81%であった ( $p=0.1401$ )。症例の 3 年と 5 年の完全閉塞率は  $\leq 2\text{cm}$  で 50%、79%、 $>2\text{cm}$  で 44%、66%、 $>2.5\text{ cm}$  で 39%、57%であった。完全閉塞率に対しては治療法、大きさ、部位、Spetzler-Martin Grade などの背景因子を単変量分析により検討されたが、いずれも有意差を認めなかった。治療後の 12、24、36 ヶ月それぞれ T2 強調像高信号域の出現率は HSRT で 38%、50%、64%、SRS では 41%、59%、59%であった ( $p=0.9398$ )。全体として 11 名 (15.3%) に放射線障害による症状の発現をみとめた。就労に困難を来す症状が永続したのは 2/72 (2.8%)、死亡は 1/72 (1.4%) であり、SRS と HSRT の間に頻度差はなかった。脳壊死に一致する MRI 所見は SRS で 4/42、HSRT で 1/33 で前者に多い傾向を認めた。治療後の 1 年目と 2 年目の年間出血率は 5.6%、4.5%であった。治療法別での 1 年目、2 年目の再出血年率は HSRT が 6 例で 9.2%、3.1%、SRS が 4 例で 3.6%、4.4% であり ( $p=0.2442$ )、3 名 (4.2%) に神経脱落症状があった。

以上より脳 AVM に対して SRS と HSRT の両治療法を用いた治療方針はナイダスの閉塞率および放射線有害事象の出現率に関して、安全で有効である。HSRT はサイズが 2.5cm 以上の AVM あるいは eloquent area にある AVM に対する治療法として重要な役割を演じる可能性がある。

口頭発表に際し、副査の玉木教授から AVM への定位照射にも用いられたガンマナイフ治療装置での分割照射の可能性、分割照射以外に AVM 周辺の正常脳組織のダメージを低減する方法、AVM の完全閉塞率の統計解析法についての質問があった。次いで、副査の岩崎教授から血管内外科や外科的治療後の症例の有無と治療成績、病変に近い eloquent area や他部位などの有害事象の出現型式、治療後の出血率のリスクについての質問があった。最後に主査の宮坂教授から eloquent area に関する治療効果、eloquent area にある病変のサイズ別の治療成績、分割照射法以外に出血率を低減する治療法への検討について質問がなされた。いずれの質問に対しても、申請者は研究結果に基づいて、あるいは文献的知識により、おおむね適切な回答を行った。

この論文は脳 AVM における分割照射が 1 回照射と比較して治療成績が劣るという従来の定説に対し、AVM の位置やサイズによって分割回数には最適値があることを明らかにしたものとして意義のあるものと評価され、今後の研究の発展も期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位などを併せ申請者が博士 (医学) の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。