

氏名	中居 康展		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博乙第	2850	号
学位授与年月	平成	29年	11月 30日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	Multimodality treatment for cerebral arteriovenous malformations（脳動静脈奇形の集学的治療）		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	磯辺 智範
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	栗飯原輝人
副査	筑波大学講師	博士（医学）	田淵 経司
副査	筑波大学助教	博士（理学）	山下 年晴

論文の内容の要旨

中居康展氏の博士学位論文は、脳静脈奇形における新たな治療指針を作成し、その安全性と有効性を検討したものである。その要旨は、以下のとおりである。

（目的）

著者は、脳動静脈奇形の治療に関して、最近の塞栓術、定位放射線治療、及び陽子線治療の進歩を踏まえた新たな集学的治療の指針を作成し、その安全性と有効性について検討することを目的としている。

（方法）

対象は、2005年4月～2011年12月の期間に筑波大学附属病院で治療を行った29例である。脳動静脈奇形の治療方針決定には、Spetzler-Martin grade（S-M grade）が頻用されている。American Heart Association、及び本邦の脳卒中治療ガイドライン2015では、S-M grade I, IIは外科的手術、grade IIIは外科的手術または塞栓術後外科的手術の併用、grade IV, Vは出血例、動脈瘤合併例、症状が進行性に悪化する例以外は保存的治療が勧められている。著者は、Spetzler-Ponceによって提唱された分類、すなわち、治療難易度から前述の5分類を3分類に簡略した分類に基づき、対象の29例をlow grade群（S-M grade I, II）11例、middle grade群（S-M grade III）10例、high grade群（S-M grade IV, V）8例の3群に分類し、治療方針と治療成績について検討を行っている。

脳動静脈奇形の治療難易度には、脳動静脈奇形のサイズが最も関与する。著者は、まず定位放射線治

療（ガンマナイフ）で 80%以上の閉塞率が期待できる 2.5 cm 未満のナイダスト、閉塞が期待できない 2.5 cm 以上のナイダストで区分している。次に、外科的手術の難易度に関連する病変周囲脳の機能的重要性について eloquent と non-eloquent で区分し、non-eloquent に局在するものは外科的手術を、eloquent に局在するものは定位放射線治療を選択としている。定位放射線治療は、2.5 cm 未満の症例にはガンマナイフを、2.5 cm 以上の症例には陽子線治療を選択している。塞栓術は補助療法の位置づけであるが、集学的治療の一環として積極的に併用する方針をとり、塞栓術のみで完全閉塞が得られた場合にはフォローアップの対象としている。

（結果）

外科的手術（摘出術単独：3 例、塞栓術後に摘出術：10 例）を施行した 13 例において、脳動静脈奇形は根治できた。定位放射線治療（放射線治療単独：7 例、塞栓術後に放射線治療：6 例）を 13 例に施行したところ、術前塞栓術に伴う脳梗塞を 1 例に合併したが、全例で治療は問題なく施行できた。塞栓術のみで脳動脈奇形の完全閉塞が得られたのは 3 例であった。

周術期であるが、24 例で術前と比較して神経症状の悪化は認めなかった。しかし、4 例で術前の modified Rankin Scale (mRS) から 1 以内の軽度症状悪化、1 例で術前の mRS で 2 以上の重度症状悪化を認めた。周術期の症状悪化率 / 死亡率は、13.8%（軽度悪化）、3.4%（重度悪化）/ 0%であった。治療難易度別の周術期症状悪化率については、軽度悪化と重度悪化を併せると low grade 群：18.2%、middle grade 群：10%、high grade 群：25%で high grade 群に多い傾向にあったが、重度悪化に限れば high grade 群は 1 例のみであった。

集学的治療の基本方針別にみると、脳動静脈奇形のサイズが 2.5 cm 未満の症例では、周囲脳の機能的重要性に関わらず周術期合併症は発生しなかった。また、2.5 cm 以上の症例であっても eloquent に局在するため陽子線治療を選択した症例では、周術期合併症を認めなかった。その一方、non-eloquent に局在する 2.5 cm 以上の症例では、10 例中 5 例に周術期合併症が発生し、うち 1 例では術前 mRS から 2 以上の重度悪化をきたした。

29 例中 19 例（58.6%）で脳動静脈奇形の完全消失が得られ、消失が確認された後にイベントの発生は認めなかった。しかし、陽子線治療が行われた症例において、フォローアップ期間中（平均 39.2 ヶ月）に 3 例で出血を認めた。3 例のうち 1 例は死亡、1 例は保存的に加療され、1 例は外科的手術が施行された。長期フォローアップでの出血率は 10.3%であり、死亡率は 3.4%であった。

（考察）

著者は、脳動静脈奇形のサイズが 2.5 cm 未満であれば、周囲脳の機能的重要性に関わらず安全に集学的治療は可能で、適切に症例を選択すれば安全に集学的治療の適応を拡大できるとしている。また、著者は、2.5 cm 以上の病変になると治療が困難となり、non-eloquent に位置する病変では、外科的手術や塞栓術による周術期の合併症が多い結果を示している。Eloquent に位置する 2.5 cm 以上の病変においては、外科的手術も困難と考えられるが、陽子線治療を選択することによって周術期合併症が少なくなることを明らかにしている。著者は、本研究で作成した脳動静脈奇形に対する集学的治療の指針は、臨床的な有用性は高いが、2.5 cm 以上の大型の病変については未だ満足できるものではないと考察している。最後に、著者は、陽子線治療に超選択的部分塞栓術を組み合わせた集学的治療が、陽子線治療の効果が

得られるまでの出血リスク低減に有効であり、その有効性に関する検討を進める必要性を今後の課題として挙げている。

審査の結果の要旨

(批評)

現在のところ、脳動静脈奇形の集学的治療に関して、low grade, middle grade, high grade の各群に対してどの治療の組み合わせが安全かつ有効であるかの明確な指針はない。また、脳動静脈奇形の外科的手術手技における技術的に目立ったブレイクスルーはない。この状況の中、最近の塞栓術、定位放射線治療、及び陽子線治療の進歩を踏まえ、本研究において著者が示した脳動静脈奇形の集学的治療に関する新たな指針は、新規性が高いと評価できる。また、新たな治療指針の安全性と有効性を検討している点は臨床的意義が大きい。陽子線治療に超選択的部分塞栓術を組み合わせた集学的治療の有効性の検討など、残された今後の課題も視野に入れていることも評価できる。

平成 29 年 10 月 2 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと、論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、学力の確認を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。