特集 脳動静脈奇形の治療選択

小さな脳動静脈奇形に対する治療選択

—臨床判断分析による検討—

芹澤 徹¹, 平井 伸治¹, 小野 純一¹
小瀧 勝¹, 佐伯 直勝², 山浦 晶²
藤野 英世³, 牛久保 修⁴, 安井 信之⁴

Treatment Selection for Small Cerebral Arteriovenous Malformations with Clinical Decision Analysis: Observation, Gamma Knife Surgery or Microsurgery?

Toru SERIZAWA, M.D.,¹ Shinji HIRAI, M.D.,¹ Junichi ONO, M.D.,¹
Masaru ODAKI, M.D.,¹ Naokatsu SAEKI, M.D.,² Akira YAMAURA, M.D.,²
Hideyo FUJINO, M.D.,³ Osamu USHIKUBO, M.D.,⁴ and Nobuyuki YASUI, M.D.⁴

¹Department of Neurosurgery, Chiba Cardiovascular Center, Ichihara, ²Department of Neurological Surgery, Chiba University, Graduate School of Medicine, Chiba, ³Department of Neurosurgery, Yokohama Rosai Hospital, Yokohama, and ⁴Department of Surgical Neurology, Research Institute for Brain and Blood Vessels-AKITA, Akita, Japan

Summary: Treatment for a small cerebral arteriovenous malformation (AVM) less than 3 cm in diameter is selected from the 3 options: gamma knife surgery (GKS), microsurgery or conservative treatment. To choose the optimal therapeutic modality, the authors examined a total of 613 patients with small AVM using clinical decision analysis. Expected utility after treatment was estimated from each therapeutic results, a patient's age and history of previous bleeding. The utility was assumed as 100 for without disability, 75 for with disability and 0 for dead. The expected utility after microsurgery was the highest in patients younger than 50 years without previous bleeding, or younger than 60 years with previous bleeding. GKS was optimal for a patient aged between 50 and 70 years with previous bleeding, or aged older than 60 years with previous bleeding. The clinical decision analysis provides us useful information for selecting a preferable treatment in the patients with a small AVM.

Key words:

- cerebral arteriovenous malformation
- gamma knife surgery
- microsurgery
- conservative treatment
- clinical decision analysis

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 31: 81-86, 2003

はじめに

ナイダスの大きさが3 cm以下のいわゆる“小さな”脳動静脈奇形(cerebral arteriovenous malformation, AVM)

に対する gamma knife surgery (GKS)の有効性はすでに確立されており、一般に若年者で手術到達可能なものに対しては手術療法が、高齢者にはGKSが選択される傾向にある¹⁷⁾²²⁾。しかし、AVMの存在部位や大きさ、出血の既

¹ 千葉県循環器病センター 脳神経外科, ² 千葉大学大学院医学研究院 神経統御学, ³ 横浜労災病院 脳神経外科, ⁴ 秋田県立脳血管研究センター 脳神経外科(受稿日 2002.7.9) [連絡先: 〒290-0512 千葉県市原市鶴舞575 千葉県循環器病センター 脳神経外科 芹澤徹] [Mailing address: Toru SERIZAWA, M.D., Department of Neurosurgery, Chiba Cardiovascular Center, 575 Tsurumai, Ichihara, Chiba 290-0512, Japan]

往の有無, angiographical architecture, 年齢や全身状態などにより主治医の経験に基づき説明され治療が選択されており, 具体的な指針はないのが現状である. 今回, 保存的治療, GKS, 手術の3治療法について, 臨床判断分析を用いて期待効用値を算出し, 客観的数値を用いて出血の既往別および年齢別にそれぞれの治療法の有用度を検討する.

対象と方法

1. 保存的治療群

千葉県循環器病センター, 横浜労災病院, 秋田県立脳血管研究センターに主にGKS目的に紹介されたAVM患者のうち, 脳血管撮影上ナイダスの大きさが3cm以下の411例を保存的治療群の対象とした. なお塞栓術あるいは手術で体積縮小後3cm以下となった症例は除外した. AVMは出生時から存在しその大きさは不変と仮定, GKS前のデータをもとにretrospectiveにKaplan-Meier法で初回出血率および再出血率を算出した. 累積出血率曲線の算出にあたっては, 出血例では出生日から出血日までの期間を算出し非打ち切り, 非出血例では出生日から最終観察日あるいはGKS施行時点で打ち切りとした. 1999年(平成11年)旧厚生省の簡易生命表から平均余命を求め, X歳の人がY歳まで生存すると予想された場合, 非出血例の生涯推定出血率(estimated bleeding ratio, EBR(x))を, Y歳の累積出血率R(y)とX歳の累積出血率R(x)の差から算出した.

$$EBR(x) = R(y) - R(x)$$

また, 出血の既往のある263例から累積再出血率曲線を算出した. 再出血がある例では初回出血日から再出血日までの期間を算出し非打ち切りとし, 再出血がない例では出血日から最終観察日あるいはGKSを施行した時点で打ち切りとした. X歳における推定生涯再出血率EBR'(X)は平均余命が16年以下の場合は平均余命まで期間X-Yの累積再出血率R'(Y-X)から直接求めた. 平均余命が17年以上の場合については, これ以上の長期観察例が少ないため, 17年以降は年人法から求めた年間再出血率(year bleeding rate, YBR')のべき乗計算から求めた.

$$EBR'(X) = R'(Y-X) \quad \text{if } Y-X \leq 16$$

$$EBR'(X) = R'(16) * (1-YBR')^{(Y-X-16)} \quad \text{if } Y-X > 16$$

AVMが出血した場合, Hamilton & Spetzlerの報告から回復44%, 障害27%, 死亡29%とした¹⁰⁾. 以上の各種パラメータを用いて, 藤田の方法に準じ臨床判断分析を用いて期待効用値を算出した⁸⁾. なお効用値は3群いずれも, 障害なし100, 障害後遺75, 死亡0と仮定し, 割引率は年

間5%とした.

2. Gamma knife surgery(GKS)群

1998年1月から千葉県循環器病センターでGKSを施行したナイダスが3cm以下のAVM 107例のうち, 塞栓術あるいは手術で体積縮小した症例を除外し, 92例を対象とした. GKS後3カ月ごとに診察とMRIを行った. MRIでflow voidの消失あるいはGKS3年後に脳血管撮影を施行した. Kaplan-Meier法を用い, 脳血管撮影上の完全閉塞率, latency periodの出血率, 放射線障害発生率を算出した. 今回の判断分析にはGKS施行35年後の累積発生率を用いた. GKS後閉塞しなかった症例は自然歴と同様の経過をとると仮定し, 同条件下の保存的治療の効用値を代入して算出した.

3. 手術群

Pikの連続110例の手術治療成績を引用し, 手術群の効用値を算出した¹⁸⁾. Pikの報告では手術死亡は0であったが, 患者に説明を行う際に現実的ではないので, 周術期死亡を20歳および30歳で0.1%, 10および40歳で0.2%, 50歳で0.5%, 60歳で0.7%, 70歳で1.0%, 80歳で3.0%と仮定した. また, 初回手術で全摘出できなかった場合はGKS群と同じように再治療を考慮せず, 自然歴と同様の経過をとると仮定した.

結 果

1. 各群の患者背景

各群の患者背景をTable 1にまとめた. 年齢, 性別, 出血の既往の有無に各群間に有意差を認めなかった. Spetzler-Martin gradeでは, 手術群でgrade 1が多く, GKS群でgrade 3が有意に多かった($p < 0.0001$).

2. 保存的治療群の効用値

保存的治療群における累積初回非出血率曲線をFig. 1に示した. 累積出血率は30歳で37.2%, 50歳で60.0%, 70歳で84.4%であった. 累積ハザードは年齢が上がるにつれ徐々に上昇し, 70歳以上で急激に上昇した. 14613観察年で263の初回出血を認め, 年間初回出血率は年人法で1806%と算出された. Fig. 2は累積再出血率曲線である. 年人法での年間再出血率は初年度6.7%, その後ほぼ一定で2.5%であった. Fig. 3に50歳, 非出血例の効用値の算出方法を例示した. Fig. 6に非出血例の, Fig. 7に出血例の各年齢における効用値をグラフにまとめた.

3. Gamma knife surgery(GKS)群の効用値

GKS群の治療データをTable 2にまとめた. 脳血管撮影

Table 1 Patients summary

	Observation	Gamma knife	Operation
Age; range (mean)	5-84 (35)	8-84 (36)	11-73 (38)
Gender; M/F (%)	238/173 (58%)	55/37 (60%)	64/46 (58%)
History of bleeding	263 (64%)	58 (63%)	69 (63%)
Spetzler-Martin grade			
Grade 1	113	14	43
Grade 2	185	40	47
Grade 3	113	38	20

での累積開塞率曲線を Fig. 4 に示した。GKS 35 年後の累積閉塞率は 90.7% であった。MRI 上の放射線誘発浮腫発生率は 43.2%，症候性放射線障害発生率は 16.7% と比較的高率であったが，永続性放射線障害は 1 例のみで累積発生率は 2.0% と算出された。また，latency period の出血は 2 例に認め，累積出血率は 3 年で 2.5% であった。Fig. 5 に 50 歳の非出血例に対し GKS を行った場合の効用値算出法を例示した。同様な計算方法によって得られた各年齢別効用値を，非出血例について Fig. 6 に，また出血例について Fig. 7 に示した。

4. 手術群の効用値

Pik の報告によれば，110 例中，初回の手術で完全摘出したのは 107 例で，3 例では部分摘出に（2 例には再手術を，1 例に放射線外科治療を施行），3 例に障害を後遺したとある¹⁸⁾。同様に各年齢別の効用値を非出血例について Fig. 6 に，出血例について Fig. 7 に示した。

5. 分析結果のまとめ

Fig. 6 に非出血例，Fig. 7 に出血例の各治療法別の年齢と効用値の関係をグラフにまとめた。非出血例においては 50 歳で GKS の効用値が手術を上回り，70 歳で保存的治療が GKS を上回った。したがって，非出血例では 50 歳未満では手術可能なら手術が，50-70 歳では GKS が第 1 選択で，70 歳以上では経過観察がよいと判断された。一方出血例においては，60 歳で GKS の効用値が手術を上回り，80 歳で保存的治療が GKS を上回った。以上から，出血例では 60 歳未満なら手術が，60 歳以上では GKS が第 1 選択となる。また，70 歳以上でも GKS など積極的な治療の妥当性があると理解できる。

考 案

AVM に対する臨床判断分析は 1983 年の Iansek 以来散見されるが，これらは過去の文献を review し単純化した計算方法で，手術治療の妥当性を自然歴と比較し検討した

Fig. 1 Cumulative bleeding-free survival. **Fig. 2** Cumulative rebleeding-free survival. **Fig. 3** Decision tree in a 50-year-old case with unruptured cerebral AVM.

AVM; arteriovenous malformation, EU; expected utilities

* Hamilton & Spetzler (Neurosurgery, 1994)

ものである¹⁻⁴⁾¹²⁻¹⁴⁾。そのなかでも平井は，年齢別，血管構築別，Spetzler grade 別に手術の適否を詳細に検討している。今回の検討では平井と同様の手法を用い，3 cm 以下の小さな AVM に限定して，出血の既往や年齢別に細分化した条件で，保存的治療，GKS，手術の 3 治療間で臨床判断分析を行った。本分析法の最大の魅力は，患者が各治療法の選択を迷っている場合に，判断樹(decision tree)を作成し起こりうる各事象に対し確率の数値を割り当て，それぞれの条件下で各治療法の期待効用値を示すことで，最

Table 2 Treatment data of gamma knife surgery group

Volume (cm ³); range (median)	0.058–13.0 (2.4)
Peripheral %; range (median)	40–90 (55)
Peripheral dose (Gy); range (median)	14.0–25.0 (20.0)
Maximum dose (Gy); range (median)	22.2–62.5 (36.4)
Shot number; range (median)	1–22 (4)

Fig. 4 Cumulative angiographical obliteration rate.

も納得のいく治療法を決定できる点である⁸⁾¹⁴⁾。

これまで報告された AVM の自然歴には必ずなんらかのバイアスがかかっているといっても過言ではなく、今回の検討でもある程度のバイアスがかかっていることは否めない¹⁻⁴⁾⁷⁾⁹⁻¹⁴⁾。さらに AVM の自然治癒例、増大例、後天的発生例の報告もある¹⁷⁾²²⁾。しかし、400 例以上ときわめて多数例に対して統計学的処理を行っており、年人法による年間初回出血率が 1.806%、あるいは再出血率が初年度約 6.7%、次年度から 2.5% と諸家の報告とほぼ同じ値であった¹⁻⁴⁾⁷⁾⁹⁻¹⁴⁾。今回の検討では少なくとも“GKS 目的に紹介される小さな AVM”の自然歴をほぼ正確に反映していると考えられる。

GKS 成績に関しては、塞栓術あるいは手術の既往のない 3 cm 以下の AVM 92 例を用いたが、症例数がいまだ十分とはいえず、また観察期間が短いことが問題点としてあげられる。特に最近 GKS 後の長期観察例において、嚢胞形成、照射周辺の血管狭窄、血管撮影閉塞後の出血や放射線誘発腫瘍の発生などの晩発性放射線障害が報告されており、この点について今後検討が必要である¹⁴⁾²⁴⁾。従来、3 cm 以下の AVM に対する GKS では 80% 程度の閉塞率と報告されているが、対象がどの程度の大きさの AVM を扱っているか、あるいは閉塞率の算出方法により異なる²³⁾。今回の検討では、肝硬変で 25 カ月後に死亡した 1 例と MRI 上 flow void は消失したが脳血管撮影を希望しない 2 例以外、全例にプロトコルどおりの経過観察が可能であ

Fig. 5 Decision tree in a 50-year-old case with unruptured cerebral AVM treated with gamma knife surgery. AVM; arteriovenous malformation, EU; expected utilities **Fig. 6** Expected utilities in unruptured AVMs. **Fig. 7** Expected utilities in ruptured AVMs.

った。その結果、累積閉塞率は 3.5 年で 90.5% と従来の報告に比べて良好であった。永続性放射線障害発生率は 2.0% で、Flickinger の放射線壊死発生の確率 3% とほぼ同等と考えられた⁵⁾。

latency period の出血率は一般に未治療の場合と同じで年間 2–3% 程度と報告されている⁶⁾¹⁶⁾²⁰⁾。今回の検討では経過観察中の出血はわずかに 2 例で、累積出血率は 3.5 年で 2.5% と低かった。controversial な点であるが、確実に閉塞機転が働けば latency period の出血率は低下する可能

性が示唆された。今後データが集積すれば、初回 GKS で閉塞しない症例に対する再照射、塞栓術後体積縮小に成功した症例に対する GKS、3 cm 以上の AVM に対する GKS の妥当性についても本解析法で明らかになるであろう。

AVM に対する手術成績についてこれまで膨大な報告があるが、このなかで 3 cm 以下の AVM に的をしぼったすなわち定位的放射線外科治療を意識した最大のものは Pik の報告である¹⁹⁾。Pik はきわめて良好な手術成績を報告しているが、紹介される前に全身合併症のある患者や手術的に到達不可能な症例などは除外されており、実際に紹介された 121 例中 11 例はなんらかの理由で手術治療を施行しなかった点にも注意が必要である。今回の年齢別での臨床判断分析からは、手術と GKS の両者が選択可能な場合、出血例では 60 歳が、非出血例では 50 歳が分水嶺になる。しかし、日本の一般的な脳神経外科施設においてはもう少し年齢が低いところにその境界があるかもしれない。一方自然歴の検討で累積初回出血率のハザード比は年齢が上がるにつれ増加していた。また、平均寿命の延長に伴い、特に出血例においては高齢者に対する積極的加療の必要性を再認識した。特に高齢者における治療には低侵襲な GKS が第 1 選択と考えられた。

これまで治療法の選択に迷う場合でも、以上のような臨床判断分析を日常診療に用いて、期待効用値を示し説明することは、informed consent を得るうえで非常に有用である。今回の検討は比較的単純化したモデルでの検討であるが、今後 GKS 症例の集積と長期間の観察を行い、性別、血管構築、AVM の部位、合併する脳動脈瘤などのリスクをさらに細分化し検討していきたい。

結 論

3 cm 以下の小さな AVM に対する治療法を選択する際に、臨床判断分析を用いて確率的数値と判断樹から自験例の期待効用値を示し、これを他の治療の効用値と比較し説明することは、informed consent を得るうえできわめて有用であった。当センターの GKS 成績からの判断では、非出血例においては 50 歳未満では手術可能であれば手術が、50 歳から 70 歳までは GKS が、70 歳以上では保存的治療が最適と考えられた。また、出血例においては 60 歳未満で手術、60 歳以上では GKS が第 1 選択と考えられ、70 歳以上でも積極的に GKS で加療すべきである。

文 献

- Auger RG, Wiebers DO: Management of unruptured intracranial arteriovenous malformations: a decision analysis. *Clin Neurosurgery* 30: 561-569, 1992
- Brown RD Jr, Wiebers DO, Forbes GS: Unruptured intracranial aneurysms and arteriovenous malformations: frequency of intracranial hemorrhage and relationship of liens. *J Neurosurg* 73: 589-863, 1990
- Crawford PM, West CR, Chadwick DW, *et al*: Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49(1): 1-10, 1986
- Fisher WS III: Therapy of AVMs a decision analysis. *Clin Neurosurgery* 42: 295-311, 1995
- Flickinger JC: An integrated logistic formula and prediction of complications from radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 879-885, 1989
- Friedman WA, Blatt DL, Bova FJ, *et al*: The risk of hemorrhage after radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 84: 912-919, 1996
- Fults D, Kelly DR Jr: Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study. *Neurosurgery* 15: 658-662, 1984
- 藤田 稠清: 未破裂脳動脈瘤とその管理. にゅーろん社, 東京, 1992, pp41-64
- Graf CJ, Perret GE, Torner JC: Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg* 58: 331-337, 1983
- Hamilton MG, Spetzler RF: The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 34: 2-7, 1994
- Hillman J: Population-based analysis of arteriovenous malformation treatment. *J Neurosurg* 95: 633-637, 2001
- Hudgins R: Decision analysis of the treatment of AVMs with radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 61: 11-19, 1993
- Iansek, Elstein A, Balla JJ: Application of clinical analysis to management of cerebral arteriovenous malformations. *Lancet* 1: 1132-1135, 1983
- 平井 伸治, 小野 純一, 小瀧 勝他: 脳動静脈奇形に対する治療適応—臨床判断分析による検討—。脳卒中の外科 30: 276-280, 2002
- Kaido T, Hoshida T, Urahashi R, *et al*: Radiosurgery-induced brain tumor. Case report. *J Neurosurg* 95: 710-713, 2001
- Karlsson B, Lindquist C, Steiner L: Effect of gamma knife surgery on the risk of rupture prior to AVM obliteration. *Minim Invasive Neurosurg* 39: 21-27, 1996
- Krayenbuhl HA: Angiographic contribution to the problem of enlargement of cerebral arteriovenous malformations. *Acta Neurochir* 36: 215-247, 1977
- Oglvy CS, Stieg PE, Awad I, *et al*: AHA Scientific statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for health-care professionals from a special writing group of Stroke Council, American Stroke Association. *Stroke* 32: 1458-1471, 2001
- Pik JHT, Morgan MK: Microsurgery for small arteriovenous malformations of the brain: results in 110 consecutive patients. *Neurosurgery* 47: 571-577, 2000
- Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, *et al*: Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 38: 652-661, 1996
- Spetzler RF, Marton NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 65: 476-483, 1986
- Spetzler RF, Wilson CB: Enlargement of arteriovenous of an arteriovenous malformation documented by angiography. *J Neurosurg* 43: 767-769, 1975

- 23) Steiner L, Lindquist C, Adler JR, *et al*: Clinical outcome of radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 77: 1-8, 1992
- 24) Yamamoto M, Jimbo M, Hara M, *et al*: Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations long-term follow-up results focusing on complications occurring more than 5 years after irradiation. *Neurosurgery* 38: 906-914, 1996