原 著

脳動静脈奇形に対するガンマナイフ治療の成績とその限界

田中 孝幸, 小林 達也, 木田 義久

The Results and the Limitation of Gamma Knife Radiosurgery for AVM

Takayuki TANAKA, M.D., Tatsuya KOBAYASHI, M.D., and Yoshihisa KIDA, M.D.

Department of Neurosurgery, Komaki City Hospital, Komaki, Japan

Summary: We report the results of gamma knife radiosurgery for intracerebral arteriovenous malformations (AVM) in our hospital.

One hundred sixty patients with AVM treated by gamma knife have been followed up by angiography over the past 3 years. The complete occlusion rates of AVM were analyzed by the size and location of AVM and the peripheral dose of the nidus. We also report the side effects, rebleeding and re-treatment cases.

Over all complete occlusion rates were 44% at 1 year, 76% at 2 year and 86% at 3 years after treatment. Regarding the size, the occlusion rate in the group where the diameter of the nidus was within 2 cm was higher than in the group with AVM-diameter greater than 2 cm. Regarding the location, the occlusion rate in the brain stem group was less than that in the other group. Regarding the peripheral dose, the occlusion rate in the group receiving a dose of 20 Gy or more was higher than in the group with a dose less than 20 Gy. As the side effects of gamma radiosurgery, there were 4 cases of radiation necrosis (1.3%) and only 7 rebleedings (2.3%). Eleven cases had re-treatment 3 years after the first radiosurgery.

The complete occlusion rates were high in the small-size group (less than 2 cm), when AVM was not located in the brain stem, and when the dose was higher than 20 Gy.

Key words:

- ・ AVM
- ・ gamma knife

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 25: 97-102, 1997

はじめに

当院にガンマナイフ治療装置 (Leksell Gamma Unit) が導入され、5年が経過し、脳動静脈奇形 (AVM) に対する長期追跡結果も出つつある。1995年12月現在まで、AVMに対しガンマナイフ治療を施行した症例は約400例であった。そのうち1年以上経過した症例は309例あり、脳血管撮影

により追跡調査できた症例は160例 (52%) で、その治療成績と限界について検討を加えたので報告する。

対象および方法

ガンマナイフ治療後1年以上の経過で脳血管撮影により追跡調査できた160例を対象とした。男性105例、女性55例で、平均年齢は29.9歳 (2 ~ 72歳) であった。nidusの平

均径は17.6 mm (5～36.3 mm)で、AVMの部位は頭頂葉29例、視床25例、側頭葉23例、大脳基底核21例、後頭葉21例、前頭葉13例、脳梁12例、脳幹10例、小脳7例、その他6例であった。頭蓋内出血の既往として、脳内出血74例、脳室内出血44例、クモ膜下出血15例を認め、頭蓋内出血の出現率は83%であった。また、痙攣発症19例、その他(偶然発見された例など)25例を認めた。神経学的所見として、片麻痺32例、知覚障害10例、視野欠損7例、その他5例を認め、異常所見のなかった症例は106例(66%)であった。AVM摘出を含めた開頭術34例、脳室腹腔短絡術および脳室ドレナージ22例、血管内塞栓術21例、分割外照射5例、保存的治療91例(57%)をガンマナイフ治療以前の治療として認めた。これらのAVMをSpetzlerらの分類により分けると、Grade I-3例、II-39例、III-103例(64%)、IV-5例、VI-10例であった。

ガンマナイフ治療方法については、以前に報告している¹⁸⁾ので省略する。治療時、平均最大中心照射線量36.7 Gy、平均辺縁照射線量20.2 Gyを照射した。

治療後の追跡調査として、原則的には3カ月毎にMRIと神経学的所見の変化について調べ、1年以上経過した例では、脳血管撮影を施行した。今回は、特に1. 1年毎の完全閉塞率、2. 再治療例、3. 治療後の再出血、4. 副作用について検討を加えた。

統計学的処理には、カイ2乗検定を使用した。

結 果

1. 160例全例の完全閉塞率をみると、1年後44.3% (51/115)、2年後75.9% (85/112)、3年後86.1% (93/108)であった(Table 1)。また、これらの閉塞率を大きさ別に検討すると、nidus径が小さいほど、AVMの閉塞率は良好であった。nidusを2 cm以下と以上に分けてみると、AVMの閉塞率は統計学的有意差($p < 0.01$)をもって2 cm以下の群が良好であった(Table 2)。次に部位別に比較すると、大脳基底核、視床、脳幹群(deep)とそれ以外の群(surface)

Table 1 Complete obliteration rate of AVM (%)

1 yr after Tx	44.3 (51/115)
2 yr after Tx	75.9 (85/112)
3 yr after Tx	86.1 (93/108)

Table 2 Complete obliteration rate of AVM by size (%)

Size	1 yr after Tx	2 yr after Tx	3 yr after Tx
< 1 cm	60 (12/20)	100 (15/15)	100 (15/15)
1-2	89 (32/66)	79 (53/67)	94 (59/63)
2-3	30 (7/23)	56 (15/27)	68 (17/25)
3 ≤	0 (0/6)	67 (2/3)	40 (2/5)

では閉塞率に大差はなかった。脳幹群(brain stem)とそれ以外の群(others)では、脳幹群の閉塞率は悪かったが、統計学的有意差は認めていない(Table 3)。辺縁線量別に検討すると、20 Gyと25 Gy以上、以下に分けてみると、共に辺縁線量が多いほど、閉塞率は良好で、統計学的に有意差($p < 0.05$)を認めた(ただし、25 Gy以上と以下で比較した3年後の閉塞率に関しては有意差を認めていない)(Table 4)。

次に、代表例を提示する。

<症例1> 14歳、男。

脳内および脳室内出血にて発症し、脳室内ドレナージを施行され、神経学的には片麻痺を認めた。脳血管撮影にて、レンズ核線状体動脈を栄養血管とするAVMを左大脳基底核に認め、大きさは18.3 mmであった。ガンマナイフ治療時、辺縁線量21 Gy、最大中心線量30 Gyで照射し、22カ月後にAVMは消失した(Fig. 1)。

<症例2> 29歳、男。

延髄内への出血にて発症し、四肢麻痺を認めた。脳血管撮影にて、後下小脳動脈を栄養血管とするAVMを延髄に認め、大きさは12.1 mmであった。ガンマナイフ治療時、辺縁線量16 Gy、最大中心線量32 Gyを照射し、26カ月後

Table 3 Complete obliteration rate of AVM by location (%)

Location No. of cases	1 yr after Tx	2 yr after Tx	3 yr after Tx
deep (56)	44 (18/41)	79 (31/39)	87 (33/38)
surface (104)	45 (33/74)	74 (54/73)	86 (60/70)
brain stem (10)	20 (1/5)	60 (3/5)	60 (3/5)
others (150)	45 (50/110)	77 (82/107)	87 (90/103)

Table 4 Complete obliteration rate of AVM by irradiated dose (%)

	1 yr after Tx	2 yr after Tx	3 yr after Tx
20 Gy $\leq$	50.0 (41/82)	84.4 (65/77)	97.2 (70/72)
<20 Gy	29.4 (10/34)	60.0 (21/35)	63.9 (23/36)
25 Gy $\leq$	71.4 (10/14)	100.0 (12/12)	100.0 (13/13)
<25 Gy	40.2 (41/102)	74.0 (74/100)	84.2 (80/95)

Fig. 1 Angiography of Case 1. **A, B:** A-P view and lateral view before radiosurgery. **C, D:** Twenty two months postoperatively, the nidus has disappeared.

にAVMは消失した (Fig. 2).

2. 第1回目のガンマナイフ治療を施行し、3年後の脳血管撮影にて残存AVMを認め、再治療を施行した症例は11例あった。第1回目の治療時のnidusの大きさは、27.2 mmで、再治療時は16.8 mm (62%)に縮小していた。

<症例3> 22歳、男。

1回目のガンマナイフ治療時のnidusの平均径は30.1 mmで、最大中心照射線量25 Gy、辺縁線量12.5 Gyで照射した。39カ月後nidusは8.3 mmに縮小し、最大中心照射線量18 Gy、辺縁線量12.6 Gyで治療した (Fig. 3)。

3. ガンマナイフ治療後の再出血は7例(2.3%)に認め、AVMの部位は全例大脳(表面または白質)であった (Table 5)。

4. 副作用として、放射線性壊死は4例(1.3%)に認め、AVMの部位は全例視床であった。

<症例4> 15歳、女。

AVMを中脳-右視床に認め、最大中心照射線量40 Gy、辺縁線量20 Gyで照射し、1年後より左片麻痺を生じた。14カ月後のMRIにて著明な浮腫を右視床に認め、24カ月後のMRIでは小さな放射線性壊死を認めている (Fig. 4)。

考 察

ガンマナイフ治療が臨床用として日本に導入され、約5年が経過し、1995年12月31日までの日本国内でのガンマナイフ治療によるAVM症例は、2,152例となった (日本ガンマナイフユーザー協会第2回セミナー)。当院でも、1995年1月31日までに、309人が治療され、その間に160例 (約52%) が脳血管撮影にて追跡調査され、徐々に長期結果を得つつある。

当院における追跡調査の脳血管撮影率は約52%とあま

Fig. 2 Angiography of Case 2. **A, B:** A-P view and lateral view before radiosurgery. **C, D:** The AVM has disappeared 26 months after treatment.

Fig. 3 Angiography of Case 3 with re-treatment. **A:** A-P view and lateral view of the 1st treatment. **B:** Approximately 90 % of the AVM has disappeared 39 months after the 1st radiosurgery.

Table 5 Rebleeding cases

Location	Size (mm)	Mar. dose (Gy)
occipital lobe	26.3	15
parietal lobe	24.5	20
occipital lobe	21.2	22
occipital lobe	7	20
frontal lobe	28.2	16
temporal lobe	16.7	20.4
temporal lobe	23.6	18

りよくないが、これは、ほとんどの患者が他院からの紹介で、追跡結果を得るのが困難なことを示唆している。しかし、Steinerら¹⁶⁾は880例中461例(52%)の追跡脳血管撮影率、またKondziolkaら⁷⁾は53%と報告しており、当院の脳血管撮影率もほぼ同程度と考えられた。

AVMの完全閉塞率に関して、Steinerら¹⁵⁾¹⁶⁾は1年後40%、2年後80~86%、Lunsfordら¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾は1年後76.5%、2年後80%、Sutcliffeら¹⁷⁾は2年後76%、Lindquistら⁹⁾は2年後80%と報告している。我々の症例では、1年後44.3%、2年後75.9%、3年後86.1%と以前の報告とほぼ同様であった。ガンマナイフ治療は画一化されたもので、各施設により多少の工夫はあるものの、照射線量も一般的にはFlickingerら³⁴⁾が報告した辺縁線量と照射体積の関係表を参考にして、決定しているため、ほぼ同一の結果を

得られたことは当然のことと考えられる。次に、このAVMの閉塞率を大きさ、辺縁線量、部位別に比較してみた。AVMの大きさが小さいほど、閉塞率がよいことは、Steiner¹⁵⁾¹⁶⁾、Lunsford¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾、Kondziolkaら⁷⁾が報告している。今回の我々の症例でも、nidusの大きさが小さくなるほど、AVMの消失率は良好であった。nidusを2 cm以下と以上に分けてみると、AVMの閉塞率は統計学的有意差($p < 0.01$)をもって2 cm以下の群が良好であり、ガンマナイフ治療には2 cm以下のAVMが最適と考えられる。部位別にAVMの閉塞率を比較した報告は少なく、今回検討することとした。深部(大脳基底核、視床、脳幹)AVMとそれ以外の群に分けてみると、閉塞率に大差は認めない。小林ら⁶⁾は、大脳基底核と視床AVMはそれ以外の部に比べ、完全閉塞率はよかったとしている(ただし、統計学的に有意差は認めない)。脳幹とそれ以外の群で見ると、脳幹部AVMの症例数も少ないこともあり、統計学的に有意差を認めないが、脳幹部AVMの閉塞率は悪かった。これは、脳神経への照射の影響を考慮し、照射線量をかなり減量したためと考えられる。脳幹AVMについては、Coffeyら¹⁾は完全閉塞率75%(3/4)、Kondziolkaら⁸⁾は88%(7/8)と報告しているが、いずれもまだ症例数が少なく、他部位との比較は難しい。辺縁線量別に閉塞率を比較すると、20 Gy以上とそれ以下、25 Gy以上とそれ以下に分けてみると、共に辺縁線量が多い群の方が閉塞率は良好で、統計学的に有意差($p < 0.05$)を認めた(ただし、25 Gy以上と以下で比較した3年後の閉塞率に関しては有

Fig. 4 Angiography and MRI of Case 4 with side effect. **A:** A-P view and lateral view of angiography at radiosurgery. **B:** Follow-up MRI shows radiation necrosis.

意差は認めていない)。今までの報告でも高線量ほど、閉塞率が高いことは、一般的に言われており²⁾、今回の結果も同様であった。辺縁線量を決定する時は、Flickingerら³⁴⁾の3%リスクカーブを用い、更にAVMの場所等を考慮して決定しているが、現在我々は、3年以内に完全閉塞を得る適量としてAVMの辺縁で20 Gy以上が必要と考えている。

再照射例は11例あり、nidusの平均径は初回時の62%に縮小していた。初回時のnidusの平均径は27.2 mmと大きく、平均辺縁線量も16.2 Gyと低かったため、3年後にも完全閉塞が得られなかったと考えられる。Steinerら¹⁵⁾¹⁶⁾は、再照射後の消失率を81.6%と報告しており、初回治療時と同様であったとしている。我々の再治療例について、その治療条件は種々の考え方があるが、我々は縮小したnidusに初回と同じ線量または少し多めに照射した。しかし、その結果に関しては今後の追跡調査を必要とする。

再出血については、Steinerら¹⁵⁾¹⁶⁾は3%、Lunsfordら¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾、Pollackら¹⁴⁾は4%、Friedmanら⁵⁾は6%と報告している。当院では、7例(2.3%)に出血を認め、1例は大出血のため死亡した。ただし、完全閉塞後の症例においては、再出血は認めていない。

副作用として、放射線障害があげられるが、Steinerら¹⁵⁾¹⁶⁾は3.5%、Lunsfordら¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾は4.4%、Friedmanら⁴⁾は6%と報告している。我々の例では4例(1.3%)で、全例視床であった。Lunsfordら¹¹⁾は、この副作用はAVMの体積と照射線量に関係し、橋、内包、視床に認めたとしている。我々の例では、全例視床であったが、AVMの大きさ、照射線量(全例20 Gy)には相関は認めなかった。ただし、山本ら¹⁹⁾は副作用を調べる上で、AVMの完全閉塞が得られても、その後の長期追跡調査の必要性を報告している。

このように、当院におけるAVMの完全閉塞、再出血、副作用は今までの報告と同様な結果を得ているが、大きなAVMまた脳幹部AVMに対しては3年以内に完全閉塞を得ることが難しく、今後、何らかの工夫を加え、更に良好な結果を得られるように努力すべきと考えられる。

ま と め

1. ガンマナイフ治療では、nidusの大きさが2 cm以下、脳幹部以外、辺縁線量が20 Gy以上の症例において、完全閉塞率がよかった。
2. 再出血や放射線性壊死は、少数例に認めた。
3. 従ってガンマナイフ治療は、AVMに対して適応を選べば、一つのよい治療法となり得る。

文 献

- 1) Coffey RJ, Lunsford LD: Stereotactic gamma radiosurgery for brainstem AVM. *Neurosurgery* **10**: 238-246, 1991
- 2) Colombo F, Pozza F, Chiarego G, *et al*: Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: An update. *Neurosurgery* **34**: 14-21, 1994
- 3) Flickinger JC, Lunsford LD, Wu A, *et al*: Predicted dose-volume isoeffect curves for stereotactic radiosurgery with the ⁶⁰Co gamma unit. *Acta Oncol* **30**: 363-367, 1991
- 4) Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D: Dose prescription and dose-volume effects in radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am* **3**: 51-59, 1992
- 5) Friedman WA, Blatt DL, Bova FJ, *et al*: The risk of hemorrhage after radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* **84**: 912-919, 1996
- 6) 小林達也, 田中孝幸, 木田義久, ほか: 大脳基底核・視床部動静脈奇形に対するガンマナイフ治療. *脳と神経* **48**: 351-356, 1996
- 7) Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC: Gamma knife stereotactic radiosurgery for cerebral vascular malformations. *In*: Alexander E III, Loeffler JS, Lunsford LD (eds), *Stereotactic Radiosurgery*, McGraw-Hill, New York, 1993, pp 136-146
- 8) Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC: Intraparenchymal brain stem radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am* **4**: 469-479, 1993
- 9) Lindquist C, Steiner L: Stereotactic radiosurgical treatment of arteriovenous malformations. *In*: Lunsford LD (ed), *Modern Stereotactic Neurosurgery*, Martinus Nijhoff, Boston, 1988, pp 491-506
- 10) Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, *et al*: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* **75**: 512-524, 1991
- 11) Lunsford LD, Kondziolka D, Bissonette DJ, *et al*: Stereotactic radiosurgery of brain vascular malformations. *Neurosurg Clin N Am* **3**: 79-98, 1992
- 12) Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC: Stereotactic radiosurgery: Current spectrum and results. *Clin Neurosurg* **38**: 405-444, 1992
- 13) Ondra SL, Troupp H, George ED, *et al*: The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: A 24-year follow-up assessment. *J Neurosurg* **73**: 387-391, 1990
- 14) Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, *et al*: Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* **38**: 652-661, 1996
- 15) Steiner L: Radiosurgery in cerebral arteriovenous malformations. *In*: Fein JM, Flamm ES (eds), *Cerebrovascular Surgery*, Springer-Verlag, New York, 1985, vol **4**: pp 1161-1215
- 16) Steiner L, Lindquist C, Steiner M: Radiosurgery. *In*: Symon L (ed), *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, Springer-Verlag, New York, 1992, Vol **19**: pp 19-102
- 17) Sutcliffe JC, Forster DM, Walton L, *et al*: Untoward clinical effects after stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. *Br J Neurosurg* **6**: 177-185, 1992
- 18) 田中孝幸, 小林達也, 木田義久, ほか: ガンマナイフによる脳動静脈奇形の初期効果について. *脳外誌* **3**: 24-28, 1994
- 19) Yamamoto Y, 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