

AVMの閉塞に対するGamma Knife surgeryの効果についての検討 (Angiographyにおけるnidusの形態学的所見から)

中村記念病院 脳神経外科 高梨正美、福岡誠二、瀬尾善宣、末松克美、
中村順一

1. はじめに

AVMに対するガンマナイフの症例数が増えるに従い、その有効性に関係する因子はいろいろな観点から検討されてきている。ガンマナイフ施行後のAVMの完全閉塞率はnidusの大きさと辺縁線量に大きく左右されると報告されていた^{4), 5), 15), 20), 21)}。しかし、最近になってYamamoto²⁵⁾らは線量計画が正確に行われ、ある程度以上の辺縁線量が得られればAVM nidusの大きさは直接的にはその完全閉塞率に影響を与えないとの報告をしており、その他の報告でもガンマナイフによるAVMの完全閉塞率に関係する因子の多様性が推測されてきている^{9), 10), 11), 16), 17), 25)}。

当院でも長期経過観察後のangiographyの情報が³⁾増えるに従い、nidus volumeが小さくかつ十分と思われる線量が得られていても完全閉塞とならない症例が散見され、nidus volumeや辺縁線量の他に完全閉塞率を左右する因子が存在することを示唆していると考えられた^{16), 17)}。今回我々は、2年以上の経過観察が得られ、angiographyが施行されている症例においてnidus volume、辺縁線量を含む完全閉塞に影響を与えられる複数の因子に対して統計学的手法を用いて解析し、完全閉塞率との関係を検討した。

2. 症例と方法

ガンマナイフが施行後、2年以上経過観察されている症例のうちangiographyが施行されているのは72例であった。男性50例、女性22例、年齢は10歳から66歳(平均36歳)であった。ガンマナイフ施行時のAVM nidusのvolumeは0.3-21.7ml(平均4.0ml)、辺縁線量は9.0-31.5 Gy(平均21.5Gy)であった。Follow up 期間は24-55ヵ月(平

均41ヶ月)となっている。

これらの症例の検査結果からAVMの完全閉塞率をKaplan-Meier法にて求めた。またTable 1に示した因子と完全閉塞率との関係について統計学的にCox's proportional Hazard regression model, log-rank testで統計的有意差を検討し、解析した。

当院では91年7月よりDose planningに際してangiographyとaxial MRIを併用している。Dose planningにおいてaxial MRIを併用することによりangiographyの前後像、側面像では判然としないAVM nidusの三次元的構造が明らかになり、angiographyのみのDose planningで起こりうるtechnical errorを防ぐことができる²⁾。従ってMRIを併用した症例とそれ以外の症例の間でAVMの完全閉塞率に差が生じる可能性がありこれについて検討した。

Angioarchitectural appearanceの分類はYasagilの著書²⁶⁾におけるclassificationに従った(Table 2)。これによるとAVMはnidusの形態からPlexiform, Fistulous, Mixedと分類されている。当院の症例ではPlexiform 23例、Fistulous 6例、Mixed 43例であり、完全閉塞率との関係で有意差を検討した。

またangiographyにおけるfeeder, nidus, drainerの描出される速度によってAVMをflow rateとして次のように分類し、完全閉塞率との関係を検討した。

Angiographical flow rate

- 1) Rapid flow rate (RF)
nidusとdrainerが同じphaseのimageにおいて描出されるもの(Fig. 1)
- 2) Relatively slower flow rate (SF)

drainerがnidusの描出され始めた後のphaseで遅れて描出され始めるもの(Fig.2)

当院の症例においては72例中RFが15例、SFが57例であった。

3. 結 果

検討した72例において完全閉塞率をKaplan-Meier法にて解析するとガンマナイフ施行後1年目、2年目、3年目の時点で10%、38%、68%であった。(Fig.3)

表にあげた因子に対してCox's proportional Hazard modelによりstepwise regressionにて解析した結果を示す(Table 3)。第一に有意となった因子はangiographical flow rateでP=0.04、次にDose planningにおけるAxial MRIの併用の有無の項目ではP=0.045であった。他の因子については統計学上明らかな有意差は得られなかった。さらにangiographical flow rateにおいてlog-rank testを行うと3年目の完全閉塞率はrapid flow rateで21%、relatively slow flow rateで81%となり、P=0.024で明らかな有意差を認めた(Fig.4)。同様にDose planningにおけるaxial MRIの併用の有無においてlog-rank testを行った。3年目の完全閉塞率はMRIの併用なしでは44%、MRI併用では81%でありP=0.034でこの2者間で有意差が確かめられた(Fig.5)。

4. 考 察

1) 完全閉塞率

これまでAVMの症例に対してガンマナイフが施行された後の完全閉塞率の評価は2年目までの時点で行われることが多かった^{9), 20), 21)}。しかし2年以後で完全閉塞をきたす症例も少なくないことから最近では完全閉塞の評価には3年以上の経過観察を要するとの報告がなされている^{11), 12)}。Pollockらはその詳細な検討の中でガンマナイフ施行後3年の時点でのAVM完全閉塞率は64%であったと報告¹⁷⁾、Yamamotoらも65%としており²⁵⁾、その数値は従来から言われているほど高いものではないようである。この理由としては河本が述べているように¹²⁾、従来の報告ではoptimal treatmentと見なされた症例に限られて検討されていること等が考えられる。われわれの症例をKaplan-Meier法を用いて検討したところ3年目での完全閉塞率は68%であった。

2) 完全閉塞に影響を与える因子

AVMの完全閉塞率に影響を与える因子についてはこれまでも多くが検討されている。まず第一にその体積が関係し、体積の大きなものほど完全閉塞が得られにくいとされてきた^{15), 20), 21)}。さらに体積の小さい症例では線量計画が容易であり、より確実な照射が可能のため完全閉塞が得られやすいとされている¹²⁾。一方Friedman等^{10), 11)}、Yamamoto等²⁵⁾のように完全閉塞率と体積との直接的な関係を疑問視する報告もある。今回の我々の検討ではnidus volumeはAVMの完全閉塞率を左右する有意な因子とはならなかった。

次に辺縁線量との関係では、完全閉塞を得るために必要な辺縁照射線量はLunsfordらによれば23.1Gyとされ、他の報告でも20Gy以上とするものが多い^{4), 20), 21)}。Colombo等は辺縁線量がAVMの消失率を規定する有為な因子であると報告している⁴⁾。我々の今回の検討では辺縁線量もAVMの完全閉塞に関する有意な因子とはならなかった。当院ではガンマナイフ施行時の線量計画はFlickingerの3% complication line⁷⁾を参考として体積に応じた照射線量が決められるため体積の小さい症例には高い線量が、体積が大きくなれば線量は低くなる傾向となる。従って辺縁線量はある程度nidus volumeと相関すると考えられる。

3) Angiographyにおけるflow rateとの関係

ここで興味深いのはangiography上AVMのfeeder, nidus, drainerの描出される早さから分類したflow rateがあきらかにAVMの完全閉塞を左右する有意な因子となったことである。RF rateとSF rateとの間でのlog-rank testでも明らかなようにRF rateのAVMの完全閉塞率は有意に低い。RF rateでは1.0ml以下の体積が小さく、ある程度の辺縁線量が得られても完全閉塞とならない症例が多い。従来の報告によればfast flowを呈するAVMではそのcomponentにintranidal fistulaが存在すると考えられるものが多いとされている^{14), 22), 23)}。Francis等は彼等の検討した症例中44%にintranidal fistulaの存在を認めたとしている²²⁾。またSorimachi等はAVMに対する手術所見からAVM nidusにはslow blood flowのものdirect AV fistulaを持ち、rapid blood flowを呈するものがあると報告している¹⁸⁾。また我々の検討においてYasagilの分類²⁰⁾に基づくFistulous groupのほとんどはRapid flow rateに含まれていた。これらのことから

angioarchitectural appearance についても検討を行ったが有意な因子とはならなかった。この原因としては Mixed group 中に含まれる RF rate のAVMの完全閉塞率が低かったことが考えられる。しかし、検討した中で fistula 様の部分に高線量 (35 Gy以上) が照射されている fast flow rate の1症例では完全閉塞が得られていた。また十分な線量が照射されている fistula type の症例では未完全閉塞部でその循環時間の著明な減少が認められている。従って rapid blood flow を呈する部分に、より高線量が得られた場合完全閉塞も期待されると考えられる。

4) 完全閉塞率を向上させるための課題

Rapid flow type に属するAVMのうち size が小さく部位的にも安全な手術が期待できる症例においてはまず外科手術を考えるべきであろう。ガンマナイフが選択された症例において完全閉塞を得るためには Pollock 等が述べたようにまず確実な線量計画が第一条件となる¹⁷⁾。今回の検討で Dose planning における axial MRI の併用はその有用性が確認された。さらに angiography 上 rapid blood flow を呈する部分が同定され、そこに hot spot として高線量が照射できれば消失率の向上も期待できる。今後 multiframe DSA や super selective angiography 等を利用し、より詳細なAVMの形態の分析と線量計算を行うことも必要と考えられる^{3), 10)}。また、ガンマナイフ単独では治療が難しいと考えられる大きなAVMでは体積の減少を目的とした embolization が先に施行されている。さらに rapid flow rate のAVMにおいては embolization による rapid flow を呈する部分の閉塞や flow rate の減少が得られれば完全閉塞率を向上できる可能性がある。しかし、血管内手術においても side effect が危惧され、十分な処置ができないこともありAVM特に rapid flow rate のように完全閉塞が得られにくいと考えられる症例に対する治療戦略について今後検討を重ねていく必要がある。

Table 1.

Cumulative angiographic obliteration rate estimated by Kaplan-meier method

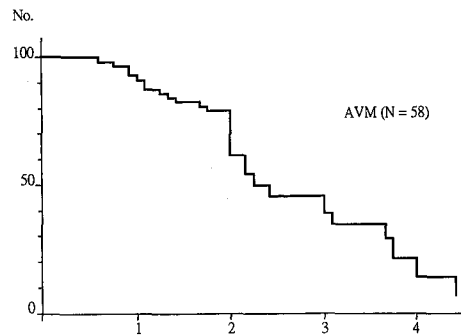


Table 2.

Volume of 68 AVMs treated with Gamma knife radiosurgery

volume (ml)	No.	No. of complete obliteration
1 <	14	5
< 5	35	25
< 7	9	5
7 ≤	10	1

Table 3.

AVM nidus の volume と完全閉塞

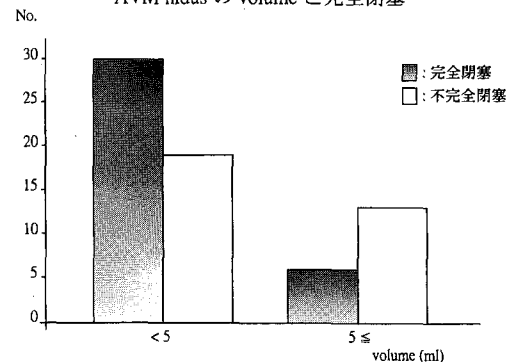


Table 4.

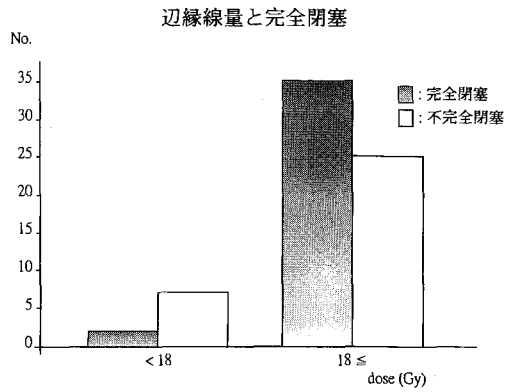


Table 7.

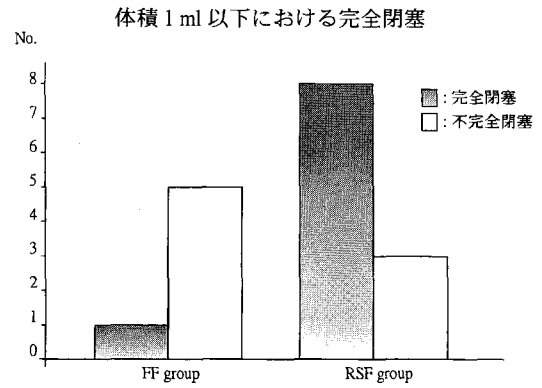


Table 5.

Angiographic structures and complete obliteration

	No.	No. of complete obliteration
Rapid flow group		
Fistula type	3	1
Fast flow type	9	1
Others	56	34

Table 8.

Fast Flow group と Relatively Slow Flow group の完全閉塞数

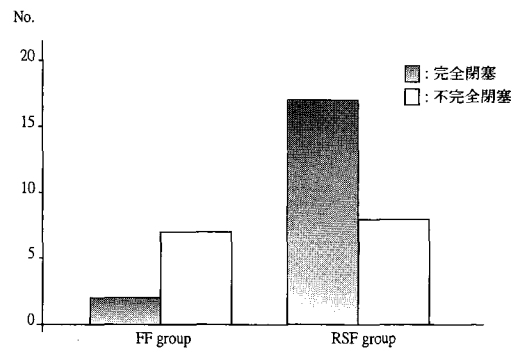
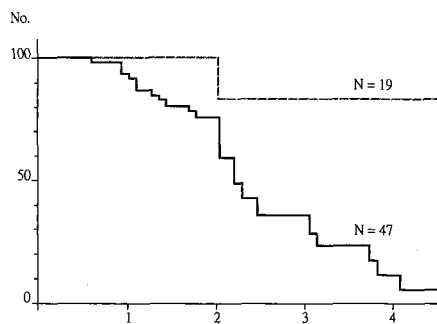


Table 6.

Cumulative angiographic obliteration rate estimated by Kaplan-meier method



References

- 1) Alexander ED, Loeffler JS: Radiosurgery for intracranial vascular malformations: Techniques, results, and complications. *Clin Neurosurg* 39: 273-291,1992
- 2) Blatt DR, Friedman WA, Bova FJ: Modification based on computed tomographic imaging in planning the radiosurgical treatment of arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 33: 588-596, 1993
- 3) Clark BG, Podgorsak EB, Souhami L, et al.: A haloring technique for fractionated stereotactic radiotherapy. *Br J Radiol* 66: 522-527, 1993
- 4) Colombo F, Pozza F, Chierego G, Casentini L: Linear accelerator radiosurgery: Current status and perspectives. In: *Lunsford LD ed, Stereotactic Radiosurgery Update*, Elsevier, New York, 1992, pp 37-45
- 5) Colombo F, Pozza F, Chierego G, et al.: Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: An update. *Neurosurgery* 34: 14-21,1994
- 6) Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Amat D, et al.: Multidisciplinary treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Neurological Research* 17 : 169-177,1995
- 7) Flickinger JC, Lunsford LD, Wu A, Kalend A: Predicted Dose-volume iso-effect curves for stereotactic radiosurgery with the 60 Co gamma unit. *Acta Oncol* 30: 363-367, 1991
- 8) Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D: Dose prescription and dose-volume effects in radiosurgery. *Neurosurg Clin N Am* 3: 51-59,1992
- 9) Forster DE : The Sheffield "Gamma Knife" experience: Results of arteriovenous malformation radiosurgery in 507 patients. In: *Lunsford LD ed, Stereotactic Radiosurgery Update*, Elsevier, New York, 1992, pp 113-115
- 10) Friedman WA, Bova FJ: Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 77: 832-841, 1992
- 11) Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM: Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: The relationship of size to outcome. *J Neurosurg* 82: 180-189, 1995
- 12) 河本俊介 : 脳動静脈奇形に対する radiosurgery の現状: *脳神経* 48 (2): 129-141, 1996
- 13) Mathis JA, Barr JD, Horton JA, Jungreis CA, Lunsford LD, Kondziolka DS, et al.: The efficacy of particulate embolization combined with stereotactic radiosurgery for treatment of large arteriovenous malformations of the brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 16: 299-306, 1995
- 14) Lasjaunias P, Manelfe C, Chiu M: Angiographic architecture of intracranial vascular malformations and fistulas-pretherapeutic aspects. *Neurosurg Rev.* 9: 253-263, 1986
- 15) Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, et al.: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. *J Neurosurg* 75: 512-524, 1991
- 16) Petereit D, Mehta M, Turski P, et al.: Treatment of arteriovenous malformations with stereotactic radiosurgery employing both magnetic resonance angiography and standard angiography as a database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 25: 309-313, 1993
- 17) Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD, Bissonette D, Flickinger JC: Repeat Stereotactic Radiosurgery of Arteriovenous Malformations. *Neurosurgery* 38: 318-324, 1996
- 18) Sorimachi T, Takeuchi S, Tanaka R, et al.: Blood Pressure monitoring in feeding arteries of cerebral arteriovenous malformations during embolization: A preventive role in hemodynamic complications. *Neurosurgery* 37: 1041-1048, 1995
- 19) Souhami L, Olivier A, Podgorsak EB, et al.: Radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations with the dynamic stereotactic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 19:

775-782, 1990

- 20) Steiner L, Lindquist C, Steiner M:
Radiosurgery. In: *Symon L ed, Advances and
Technical Standards in Neurosurgery*,
Springer-Verlag, New York, 1992, pp 19-102,
Vol 19
- 21) Steiner L, Lindquist C, Cail W, Karlsson B,
Steiner M: Microsurgery and radiosurgery in
brain arteriovenous malformation. *J
Neurosurg* 79: 647-652, 1993
- 22) Turjman F, Massoud TF, Vinuela F, et al.:
Correlation of the angioarchitectural features
of cerebral arteriovenous malformations with
clinical presentation of hemorrhage.
Neurosurgery 37 : 856-862, 1995
- 23) Willinsky R, Lasjaunias P, terbrugge K, et al.:
Brain arteriovenous malformation: Analysis of
the angio-architecture in relationship to
hemorrhage. *J Neuroradiol* 15: 225-237, 1988
- 24) Yamamoto M, Jimbo M, Kobayashi M, et al.:
Long-term results of radiosurgery for
arteriovenous malformation: Neurodiagnostic
imaging and histological studies of
angiographically confirmed nidus obliteration.
Surg Neurol 37: 219-230, 1992
- 25) Yamamoto Y, Coffey RJ, Nichols DA, Shaw
EG: Interim report on the radiosurgical
treatment of cerebral arteriovenous
malformations : The influence of size, dose,
time, and technical factors on obliteration rate.
J Neurosurg 83: 832-837, 1995
- 26) Yasargil MG, et al.: *Microneurosurgery: AVM
of the brain, Pathological consideration*, New
York, 1987, pp 49-211