

博士論文

脳動静脈奇形に対する定位放射線治療における

晩期有害事象の臨床疫学的側面の検討

長 谷 川 洋 敬

内容

a. 要旨	4-6
b. 序文	7-18
b-1. 定位手術的照射（SRS）とガンマナイフ	7
b-2. 脳動静脈奇形（AVM）	9
b-2-1. AVM の疫学・自然歴	9
b-2-2. AVM の治療方針	11
b-2-3. AVM に対する SRS の短期～中期的成績	13
b-2-4. AVM に対する SRS の晩期有害事象	15
c. 研究対象・方法	19-29
c-1. 対象患者	19
c-2. SRS の手技・手順	20
c-3. 治療後経過観察の方法	22
c-4. 放射線治療後晩期有害事象の定義	22
c-4-1. 嚢胞形成（CF）／被包化血腫（EH）	22
c-4-2. 放射線誘発性腫瘍	24
c-5. 統計学的検討方法	26
c-6. 研究倫理	29
d. 結果	30-49
d-1. 患者背景および非解析対象コホートとの比較	30
d-2. SRS 治療後の短期～中期的成績	33
d-3. SRS 治療後晩期有害事象の解析	35

d-3-1. CF/EH の発生率に関する検討.....	35
d-3-2. CF/EH のリスク因子に関する単変量・多変量解析.....	40
d-3-3. CF/EH の治療および予後に関する検討.....	44
d-3-4. 放射線誘発性腫瘍に関する検討.....	48
e 考察.....	50-54
e-1. CF/EH における既知の知見と本研究の妥当性.....	50
e-2. CF/EH の発生率とリスク因子に関する考察.....	51
e-3. CF/EH の治療・予後に関する考察.....	55
e-4. 放射線誘発性腫瘍に関する考察.....	56
e-5. 本研究の限界.....	57
f. 結論.....	59
g. 謝辞.....	61
h. 参考文献.....	62-74

a. 要旨

定位手術的照射（stereotactic radiosurgery, SRS）は、頭部固定下において放射線束を病巣に対して多方向集中照射させる放射線治療法の総称であり、代表的な治療機器としては頭部フレーム固定下での単回治療を得意とするガンマナイフが挙げられる。同法では周囲正常組織に与える影響を最小限に抑えつつ病巣に高線量照射を行えるため、開頭手術を必要とせず脳疾患を治療でき、低侵襲的であるため、脳腫瘍や脳血管奇形の治療に広く用いられている。

先天性脳血管奇形の一つである脳動静脈奇形（arteriovenous malformation, AVM）は、SRSの良い適応となる代表的な脳血管障害である。AVMはナイダスと呼ばれる糸球体状の異常血管塊を介して動脈と静脈が短絡しており、血行動態的に負荷がかかることから破裂を招き、出血性脳卒中の原因となる他、症候性てんかんを生じるなどして症候性となるために治療適応となる。AVMの治療ではナイダスを閉塞もしくは摘出することが必要となる。具体的には、開頭での直達手術が行われることも多いが、脳深部や機能的に重要な脳領域に発生することもあり低侵襲的治療が好まれ、かつまたSRSが奏功することから、開頭手術とSRSを適切に使い分けて治療を行うこととなる。

現在までに、ガンマナイフを用いたSRSのAVMに対する短期・中期的成績は良く知られており、およそ3-5年程度の待機期間を経た上で70-85%程度が閉塞すること、ならびに治療後の早期有害事象として、多くは無症候性ではあるものの、照射部周囲浮腫が1/3程度に生じることが分かっている。一方で、10年以上の長期的成績に関しては未だエビデンスに乏しい。特に近年、嚢胞形成（cyst formation, CF）や被包化血腫（encapsulated hematoma, EH）、放射線誘発性腫瘍形

成と言った晩期有害事象の存在が明らかになり、長期的な安全性に関しての解析が求められていた。

この背景を受け、本研究では、当院にて 1990 年から 2010 年までにガンマナイフを行った AVM 患者連続 706 人より、①予め計画された多段階の SRS を行った例 (14 人)、②SRS 前に頭蓋内への放射線治療既往を有する例 (12 人)、③治療に際し十分な治療域線量を照射できなかった (<18 Gy)、もしくは過剰に高線量 (>25 Gy) で照射した例 (25 人)、④SRS から 2 年以内に開頭 AVM 切除術を行ったために晩期合併症の評価が出来ない例 (4 人) を除いた 651 人を研究対象とした。この中で 2 年以上の経過観察データが得られている 581 人を最終的な解析対象とし、晩期有害事象の発生率を明らかにしつつ、そのリスク因子に関して同定を試みた。リスク因子解析に際しては、治療前の因子 (AVM のサイズ、治療時年齢、処方線量など) と治療後経過において明らかになる中間因子 (ナイダス閉塞の有無、治療後早期浮腫の有無など) は、後者が中間介在変数となり解析結果に影響を与える懸念から、別個に解析を行った。

CF/EH は中央値 11.8 か月 (2–24 年) において 30 人 (5.2%) で認められ、5 年、10 年、15 年、20 年時点における累積発生率はそれぞれ 0.8%、2.8%、7.6%、9.7%と見積もられた。リスク因子解析では、治療前因子を用いた multivariate logistic regression analysis において「脳葉局在」 ($p < .001$, ハザード比 4.78 [95%信頼区間 1.84–16.33])、「最大径 ≥ 22 mm」 ($p = 0.007$, ハザード比 2.95 [95%信頼区間 1.32–7.49]) が有意に CF/EH の発生と関連していた。また治療後因子によるリスク層別化を図ったところ、「治療後浮腫発生例」 ($p = 0.005$)、「追加放射線治療施行例」 ($p = 0.007$)、「初回治療にてナイダス未閉塞」 ($p = 0.039$) において CF/EH

発生率の有意な上昇が認められた。治療としては直達手術による病変切除が 19 例 (63%) に、嚢胞腹腔シャントやオンマヤリザーバー留置などの嚢胞の排液を主目的とした加療が 4 例 (13%) で選択され、その他の 7 例においては副腎皮質ステロイドによる内科的治療が選択された。最終的な神経機能的アウトカムとしては軽症 26 人 (86.6%)、中等症 1 人 (3.3%)、重症 3 人 (10.0%) であった。他方、放射線誘発性腫瘍としては悪性神経膠腫の発生を 1 人 (0.17%) にのみ治療後 24 年の時点で認めた。

晩期有害事象の発生率は AVM の自然歴におけるイベント発生率と比較しても十分低値と言え、SRS の長期的な安全性を示唆するものと言えるが、一方で決して無視できる数字ではなく、治療前には予め患者に説明しておく必要がある。CF/EH 発生には脳葉型局在とナイダスの大きさが関与しており、また病態への直接的な関与は不明であるが治療後早期浮腫の存在や追加 SRS が将来的な CF/EH の発生を予測する一つの目安となり得ることが明らかとなった。また放射線誘発性腫瘍は非常に稀であるものの、病型としては悪性腫瘍となり得ることに留意が必要である。これら晩期有害事象は最長で治療後 25 年で発生した例もあり、上記リスク因子を持った患者では長期経過観察が強く推奨されると考えられた。

b. 序文

b-1. 定位放射線治療とガンマナイフ

定位放射線治療は、種々の固定法を併用することで位置精度を高め、病巣に対して多方向から放射線束を集中照射させる放射線治療法の総称である。通常の放射線治療に比較し周囲の正常組織の被曝を極力減少させることが可能であり、またこのため単回もしくは少数分割での治療が可能となる。定位放射線治療の内、特に単回照射を行う場合を定位手術的照射（stereotactic radiosurgery, SRS）と呼ぶ。

定位放射線治療機器の中で最も歴史が古く、代表的なものがガンマナイフ（Elekta AB, Stockholm, Sweden）である（図 1）。ガンマナイフは 1968 年に Sweden の Karolinska 大学脳神経外科において開発された放射線治療装置で、そのユニット内には約 200 個の Co⁶⁰ 線源が半球状に配置されており、これらの線源から発生する細径ビーム状のガンマ線を用いて病巣部を集中照射することが可能である（図 1）。ガンマナイフの基本構造としては、4mm、8mm、14mm、18mm の 4 種類のコリメーターがそれぞれ対応径の焦点（ショット）を形成し、複数個・複数種類のショットを組み合わせることで不整形な病変にも対応可能な照射野を形成することが出来る（図 1）。1 本 1 本の放射線ビーム自体は弱いため、照射時に貫通する頭皮、骨、脳、血管、神経への影響は少なく、更に約 200 個の放射線束を自在にブロックすることも出来るため、機能的に重要かつ放射線感受性の高い解剖構造の近傍であっても安全な治療が行える。頭部を定位的フレーム（Leksell G frame; Elekta AB）で強固に四点固定するため、標的への照射誤差として $\pm 0.5 \text{ mm}$ と非常に高い精度が確保されているこ

とも、周囲正常組織に与える影響を最小限に抑えることが可能な理由の一つである（図1）。以上の特性から、ガンマナイフは開頭手術を行わなくとも脳内の病変を治療・制御出来る低侵襲な治療法と言える。

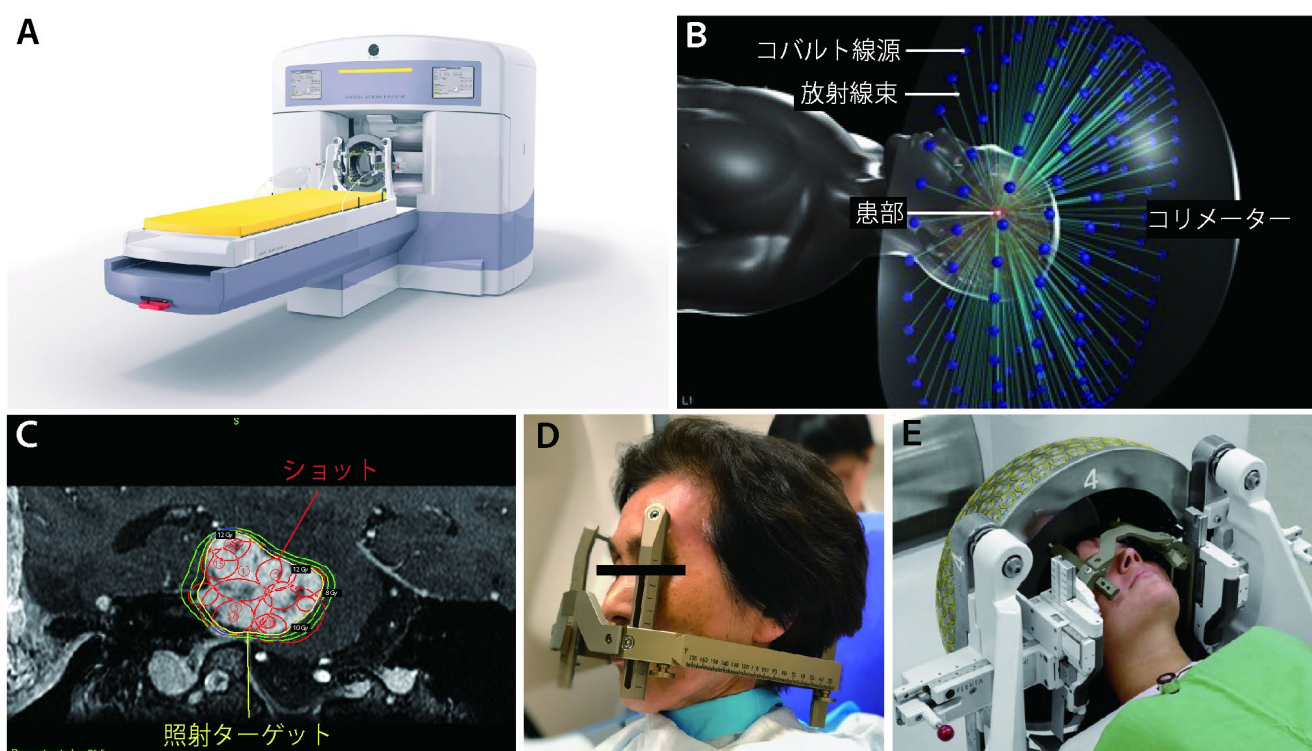


図1：ガンマナイフの構造と原理

A：ガンマナイフ治療装置の外観を示す。B：ガンマナイフ治療のシエーマを示す。一つのコリメーターにはおよそ200個の小孔が開いており、ここを通過した放射線束が一点で焦点を結ぶように配置されている。C：実際の治療計画を示す。赤い楕円で示す「ショット」を重ねながら複数個配置していくことで、不整形な病変であっても整合性良く照射ターゲットを作成出来る。D：治療に際してはレクセルフレームを頭部に四点固定する。E：フレームをガンマナイフに固定することで高い位置精度を担保した治療が可能となる。（A、B、Eはエレクトラ社資料より改変）

b-2. 脳動静脈奇形（arteriovenous malformation、AVM）

b-2-1. AVM の疫学・自然歴

AVM は比較的稀な先天性脳血管奇形の一つであり、全人口における有病率はおよそ 0.01%以下[1-2]、また診断時の平均年齢は約 30 歳とされている[3]。AVM では、ナイダスと呼ばれる糸球体状の異常血管塊を介して動脈と静脈が短絡しており（図 2）、血行動態的に負荷がかかることから破裂を招き、出血性脳卒中の原因となる（図 3）[4-7]。疫学的には AVM のおよそ半数は出血性脳卒中により発症し、年間出血率は未破裂例において 1-4%程度と見積もられている[6, 8-10]。報告によりばらつきがあるものの、一旦出血を来した場合に何らかの障害を後遺する可能性はおよそ 50-80%とされ、重度のものは 3-20%程度、また死亡率は 10-18%程度とされている[4-7, 11]。

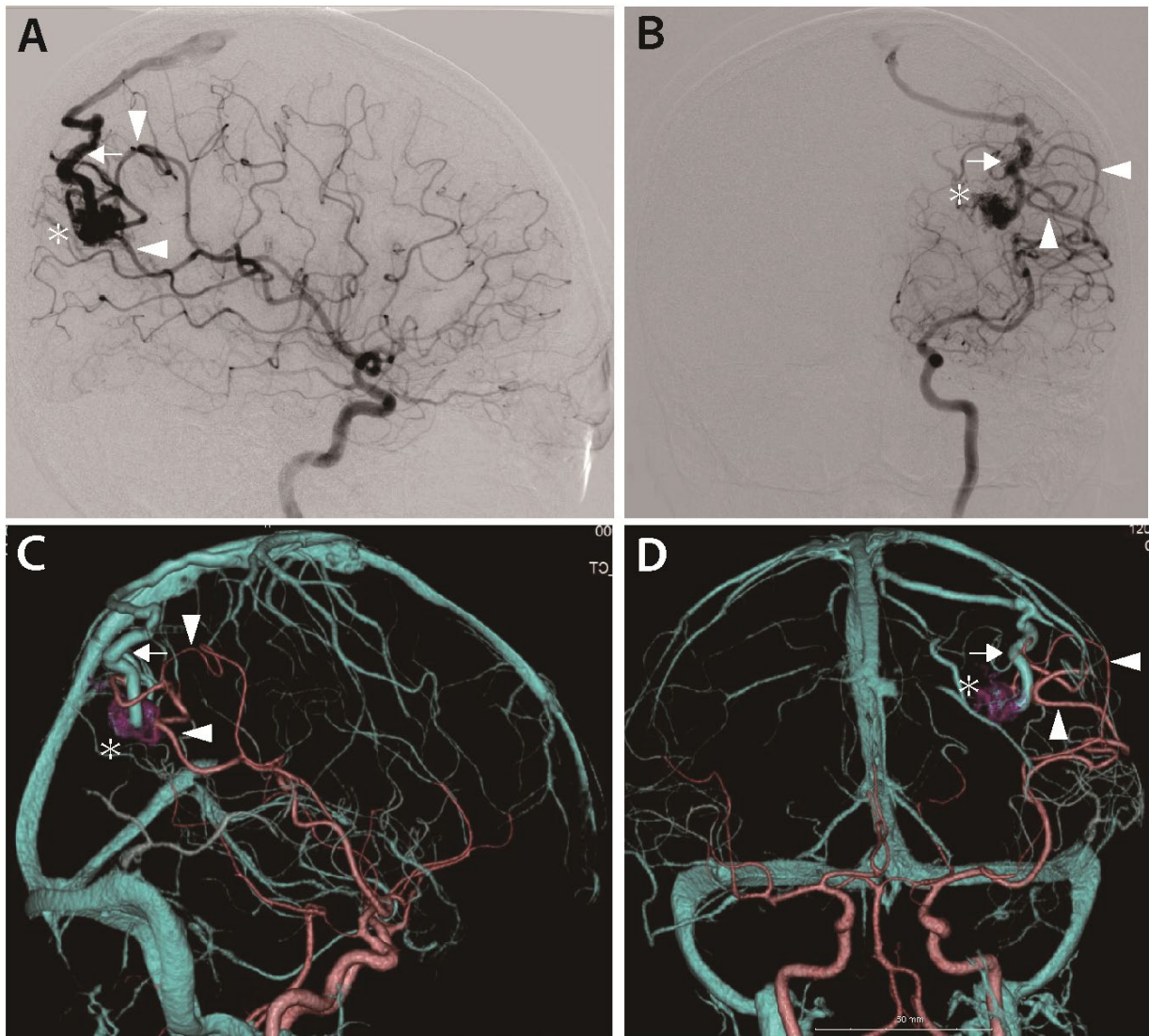


図 2、左頭頂葉 AVM の一例

A : 左内頸動脈撮影側面像。 B : 左内頸動脈撮影正面像。

C : CTA 三次元再構成画像の側面像。 D : CTA 三次元再構成画像の正面像。

中大脳動脈より栄養動脈（白矢頭）が 2 本分枝し、ナイダス（*）が描出され、上矢状静脈洞へ注ぐ皮質静脈が還流静脈（白矢印）となっている。

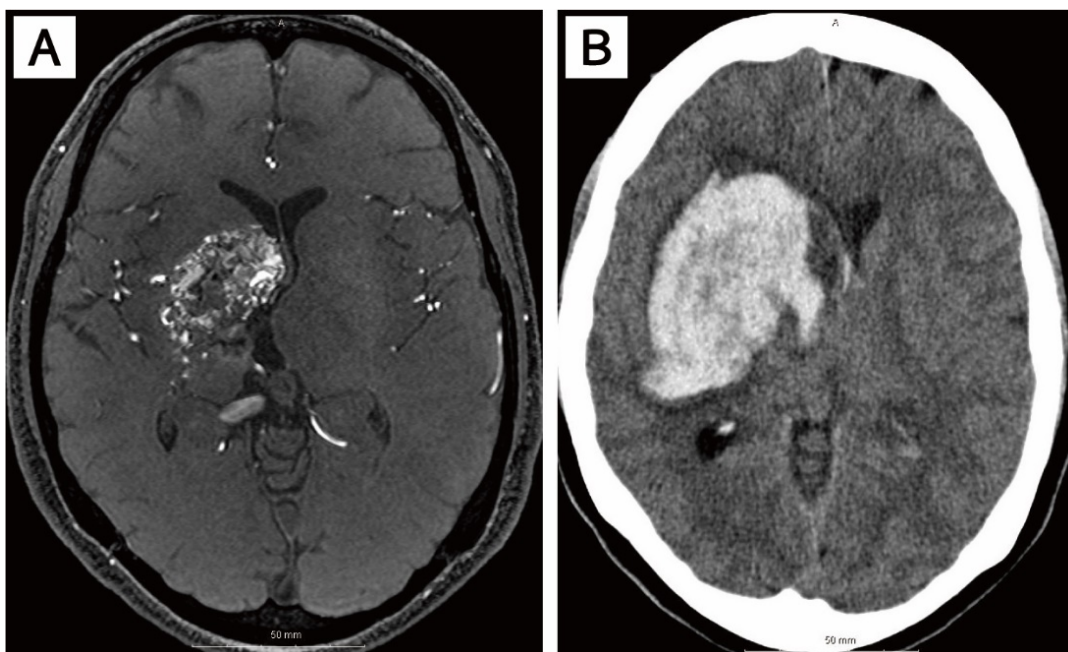


図 3、AVM 由来の出血を来した一例

当患者は 30 代女性、右基底核出血で発症した AVM (A : TOF) であり、ガンマナイフによる治療が行われたが、閉塞を迎える前に再出血を来した (B : CT)。

b-2-2. AVM の治療方針

AVM 治療のゴールはナイダスを外科的に摘出、或いは何らかの方法で閉塞させることとなり、具体的な治療法としては外科的切除もしくは SRS が選択肢となる。1986 年に Spetzler らは直達手術を行った AVM 症例に対する後方視的解析から、今日でも用いられている外科的切除リスク層別化のための分類 (Spetzler-Martin 分類) [12] を発表した。本文類はグレード 1 から 6 まであり、サイズ (最大径 3 cm 以内 = 1、6 cm 以内 = 2、6 cm 以上 = 3)、機能的重要な局在 (あり = 1、なし = 0)、深部還流静脈 (あり = 1、なし = 0) の総計で決定され、特に外科的切除不能例をグレード 6 と定めている (表 1)。脳卒中ガイド

ライン 2015 では Spetzler-Martin 分類のグレード 1 または 2 に対しては直達手術を、3 では直達手術もしくは血管内治療併用手術を行っても良いとし、グレード 4 以上では介入リスクがメリットを上回ることが多いために出血例や進行性に症状が増悪する例でのみ治療介入を考慮すべきとしている。他方、同ガイドラインでは病巣部位や流入血管の状況、合併症の有無などにより外科的手術の危険性が高く病巣が小さい場合（体積 10 mL 以下もしくは最大径 3 cm 以下）において SRS を考慮するとしている。実臨床においてはガイドラインに加え、出血既往の有無、患者背景、手術難易度、患者自身の要望などを踏まえ、総合的に治療方針を決定することとなる。

表 1 : Spetzler-Martin 分類

	特徴	点数
大きさ (ナイダス最大径)	小 (< 3 cm)	1
	中 (3-6 cm)	2
	大 (> 6cm)	3
周囲脳の機能的重要性	重要でない (non-eloquent)	0
	重要である (eloquent)	1
導出動脈の経路	表在性のみ	0
	深在性静脈を含む	1

各点数の総計がそのままグレードとなる。なお機能的重要局在とは運動野、知覚野、言語野、視覚野、視床、視床下部、内包、脳幹部、大脳脚、深部小脳核を指す。

b-2-3. AVM に対する SRS の短期～中期的成績

SRS は AVM に対する標準的治療の一つである[13-14]。SRS による治療効果の機序としては、まず放射線照射によりナイダス血管内皮が損傷されることで内皮細胞間や内皮細胞－基底膜間の結合が崩れ、血小板凝集とフィブリン沈着、ヒアリン化を生じる。こうして内皮細胞は機能不全に陥っていき、平滑筋増殖抑制のシグナルが外れ、内皮下層への平滑筋細胞増殖、膠原線維増生から内皮下・中膜の肥厚を生じ、血管内腔の狭小化、血栓化と、それに引き続く血管閉塞を招くと考えられている[15]。

AVM に対するガンマナイフを用いた SRS の短期・中期的成績に関してはこれまでに多くの研究がなされてきており、概して、単回照射治療の後に 3-5 年程度の待機期間を経た上で 70-85%程度が閉塞するとされている (図 4) [14, 16-22]。この閉塞待機期間における出血は 1.3-5%/年とされる[23-26]。稀ではあるものの留意すべき合併症の一つであるが、その頻度は治療前の状態と比較し低下もしくは同程度であり、SRS 自体が出血を引き起こすことはない[14, 25, 27-35]。一方で生じ易い有害事象としては照射部周囲浮腫があり、これは治療後半年から 2 年程度の比較的早期に生じ、頻度はおよそ 20-30%とされている (図 4) [14, 31, 36]。早期浮腫の多くは無症候性であり、また症候化したとしても一過性のことが多く、後遺症となることは稀である。

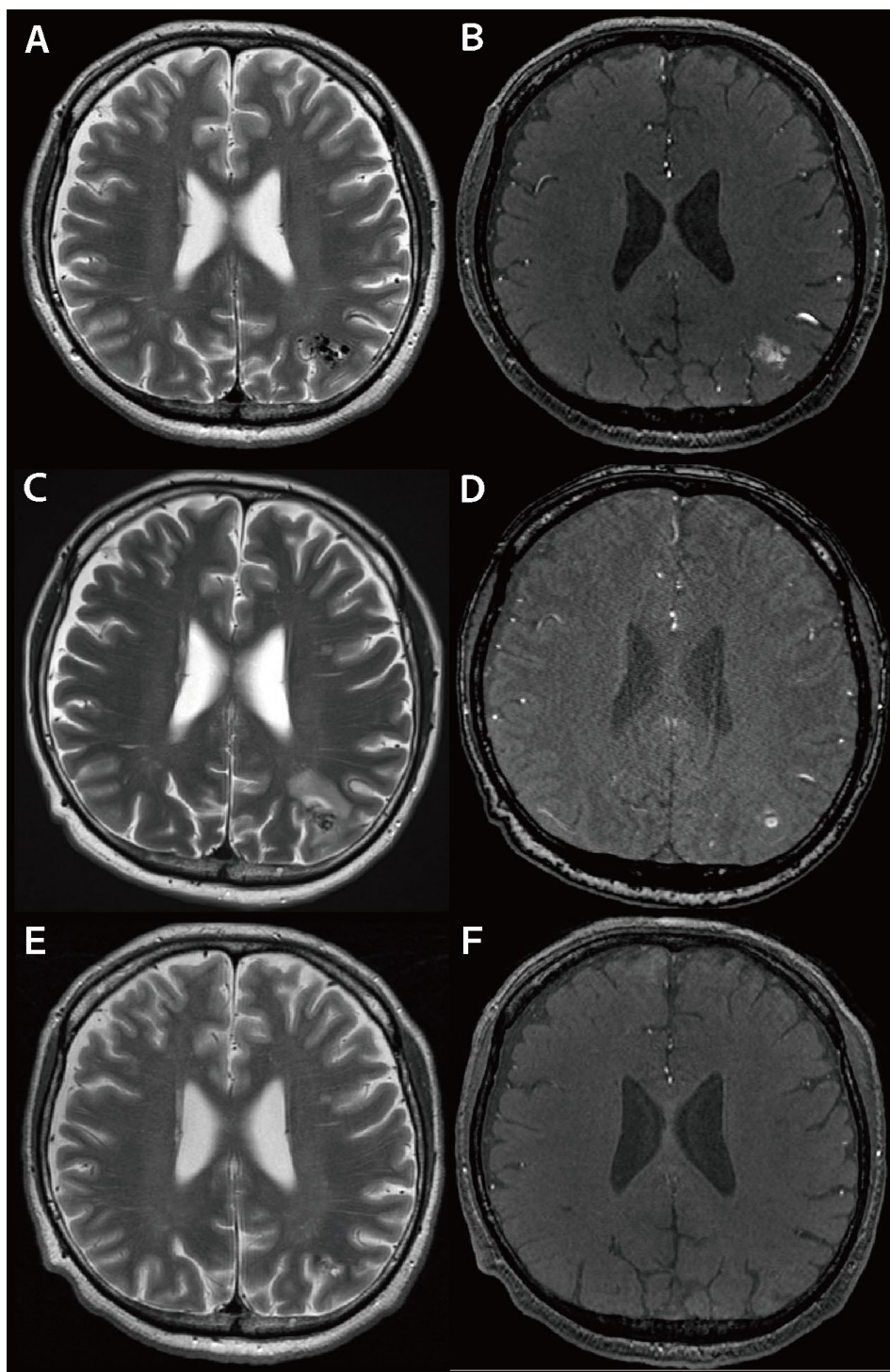


図4、ガンマナイフ後の画像経過

A、C、EはT2強調画像、B、D、Fは血流描出のためのtime-of-flight (TOF)画像である。A、Bは治療前日、C、Dは治療後約1年、E、Fは治療後約2年半の時点での画像である。Cの時点でナイダス周囲に認められた浮腫性変化 (T2 強調画像での高信号領域) はEの時点では既に消失している。ナイダスはDの時点で明らかに縮小が得られ、Fの時点ではTOFの血流信号が消失している。

b-2-4. AVM に対する SRS の晩期有害事象

短期～中期的成績に対し、SRS 後長期経過以降の成績に関しては知見が非常に限られていたが、近年では治療後 2 年以上経過した後に嚢胞形成 (cyst formation: CF)、被包化血腫 (encapsulated hematoma: EH)、ならびに放射線誘発性腫瘍といった晩期有害事象に関する症例報告が相次ぎ、問題視されつつある (図 5) [37-54]。

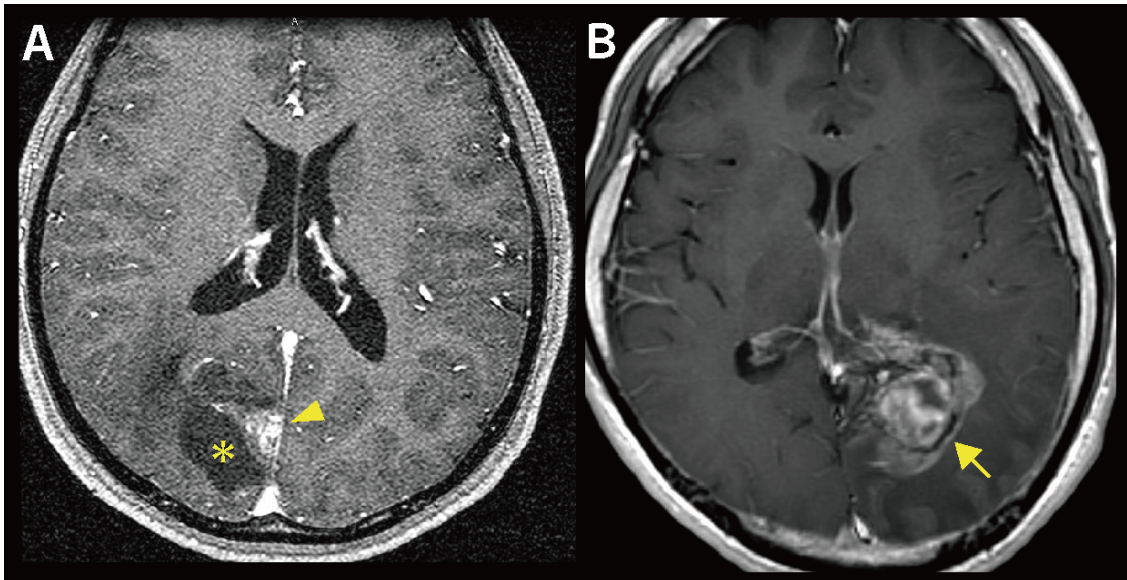


図 5、CF/EH の例

A : 右後頭葉 AVM の治療後に生じた CF (*) の造影 T1 強調画像を示す。

嚢胞は造影される結節を含んでいる (黄矢頭)。

B : 左後頭葉 AVM の治療後に生じた EH (黄矢印) の造影 T1 強調画像を示す。

嚢胞は目立たないが、造影結節周囲に広範な浮腫性変化を伴う。

晩期有害事象の中でも CF と EH の病理組織学的検討に関しては比較的まとまった報告があり、これら二病態は同一病態を基盤にしていると考えられている[41-42, 55]。Shuto らは、CF/EH の形成にはナイダス内もしくは近接する脳組織における放射線誘発性の炎症や血管損傷が関与しており、炎症部における滲出性変化、更に血管損傷に伴う組織虚血から誘導された新生血管からの滲出や反復する微小出血が、CF や EH を形成すると推察している[41, 55] (図 6)。

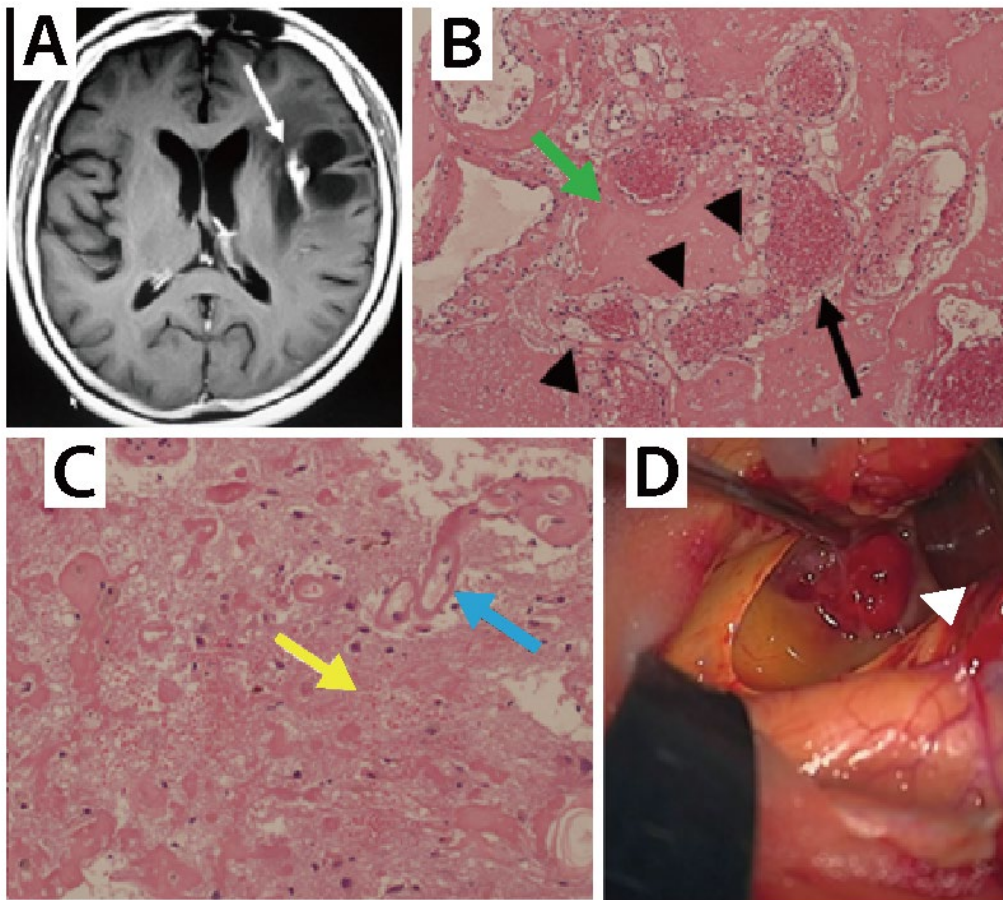


図 6、CF における造影結節の病理像と術中所見（文献[41, 55]より改変）

A : CF の造影 T1 強調画像を示す。白矢印で示すように、CF には造影結節が存在し、これが CF の本態と考えられている。B : 造影結節の HE 染色像 (×100) では拡張・変性した毛細血管 (黒矢印) とその外層に集簇する泡沫細胞 (黒矢頭)、血漿成分の滲出 (緑矢印) を認める。C : 造影結節の HE 染色像 (×50) において、小血管の硝子化 (青矢印) ならびに微小出血像 (黄矢印) を認める。D : 術中に手術用顕微鏡で捉えた結節を示す。

SRS の長期成績を改善するためには、これら晩期有害事象を克服する必要がある。しかしながら CF/EH においては、前述の如く病理学的には比較的研究が進んでいるものの、正確な発生率やリスク因子、臨床経過などの臨床疫学的側面はまだ解明されていなかった。他方、放射線誘発性腫瘍に関しても、大規模な疫学的調査はこれまで行われてきていないという実情がある。

当科では 1990 年にガンマナイフを国内で先駆けて導入して以後、900 例を超える AVM 患者を治療してきた経緯があり、臨床的かつ放射線画像的な長期経過観察データを蓄積してきた。実際に、EH の概念は当科で世界に先駆けて発表したものである[37]。この当院の豊富な症例経験をもとに、晩期有害事象の臨床疫学的側面を解明することが本研究の目的である。

c. 研究対象・方法

c-1. 対象患者

本研究は当院にて SRS を行った AVM 患者を対象とした後方視的研究である。長期経過観察データを有する患者を抽出すべく、1990 年から 2010 年までに治療を行った連続 706 人の患者において臨床的・画像的データを収集した。除外基準を①予め計画された多段階の SRS を行った例 (14 人)、②SRS 前に頭蓋内への放射線治療既往を有する例 (12 人)、③治療に際し十分な治療域線量を照射できなかった ($< 18 \text{ Gy}$)、もしくは過剰に高線量 ($> 25 \text{ Gy}$) で照射した例 (25 人)、④SRS から 2 年以内に開頭 AVM 切除術を行ったために晩期合併症の評価が出来ない例 (4 人) と定め、これらを除いた 651 人を対象とした (図 7)。

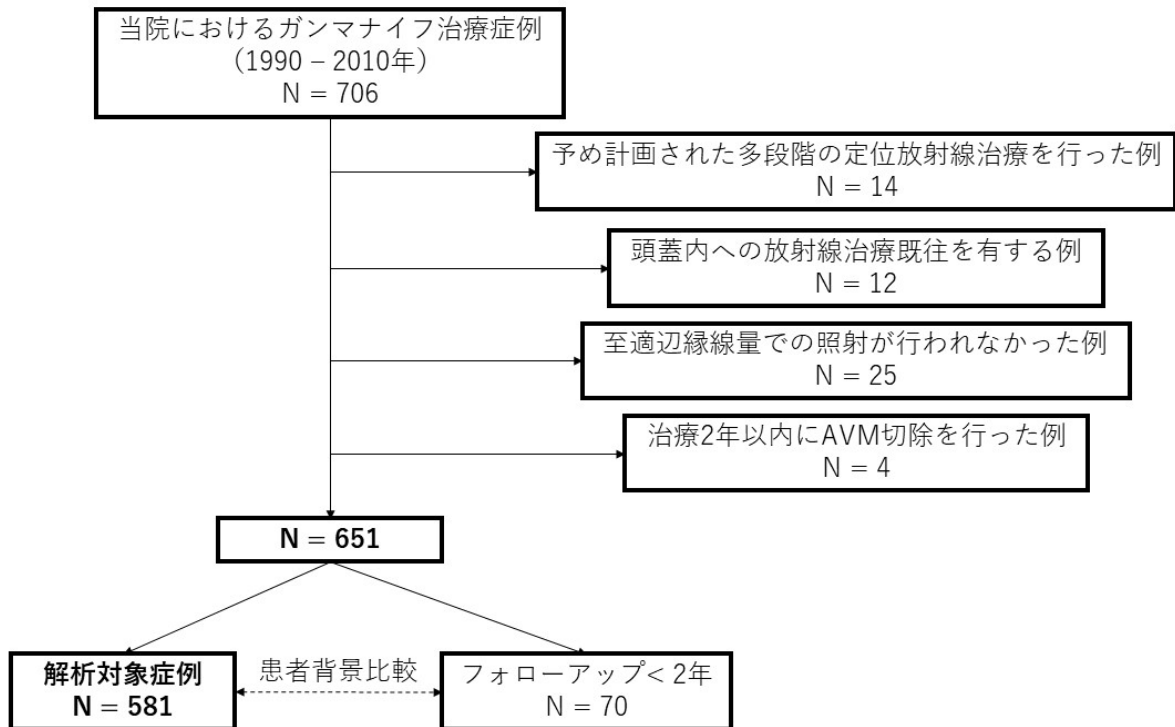


図 7、本研究における解析対象症例選定のシェーマを示す。

c-2. SRS の手技・手順

SRS は全てガンマナイフを用いて行われており、具体的な手順を図 8 に示す [27, 56-57]。治療に際しては、前日までに CT や MRI を用いて詳細な放射線画像評価を行っておいた。治療当日は鎮静・鎮痛・局所麻酔投与下に頭部にレクセルフレーム (Elekta AB) を装着した。この状態でインジケータボックスを装着し、レクセルフレーム専用のアダプターを用いて CT、MRI、血管撮影を行うことで、インジケータボックスに含まれる硫酸銅マーカを含む画像データが得られることとなる。この画像を専用の治療計画ソフトウェアであるガンマプラン (Elekta AB) で読み込むことにより、インジケータボックス上の右後上端を $(x, y, z) = (0, 0, 0)$ とした空間座標情報を付与することが出来る (図 8)。定位的画像撮影としては、1990 年から 1991 年 3 月までは脳血管撮影のみを用い、以後 1996 年まで造影 CT と脳血管撮影を、1996 年 8 月から 2010 年までは MRI が行える症例であれば造影 MRI と脳血管撮影を基本とした。線量計画に当たっては、血管撮影、MRI、CT など、必要に応じて複数のモダリティを見比べながら、50%等線量線でマージンを付けずにナイダスの輪郭を囲むようにし、処方辺縁線量は 20 Gy を基本とした。この線量はナイダスの大きさや局在により適宜調整し、特に脳幹、大脳基底核、視床、言語野及び弓状束、運動野及び錐体路、感覚野及び感覚路、視覚野及び視路においては意図的に線量を低減した。基本的には 5 cm^3 未満の小さいものでは辺縁線量 20 Gy を維持し、 $5\text{--}10 \text{ cm}^3$ 程度の中型のものでは 20 Gy を基本として局在により 18 Gy を、 $10\text{--}20 \text{ cm}^3$ 程度の比較的大型のものでは 18 Gy を基本として局在により更に低減させた。

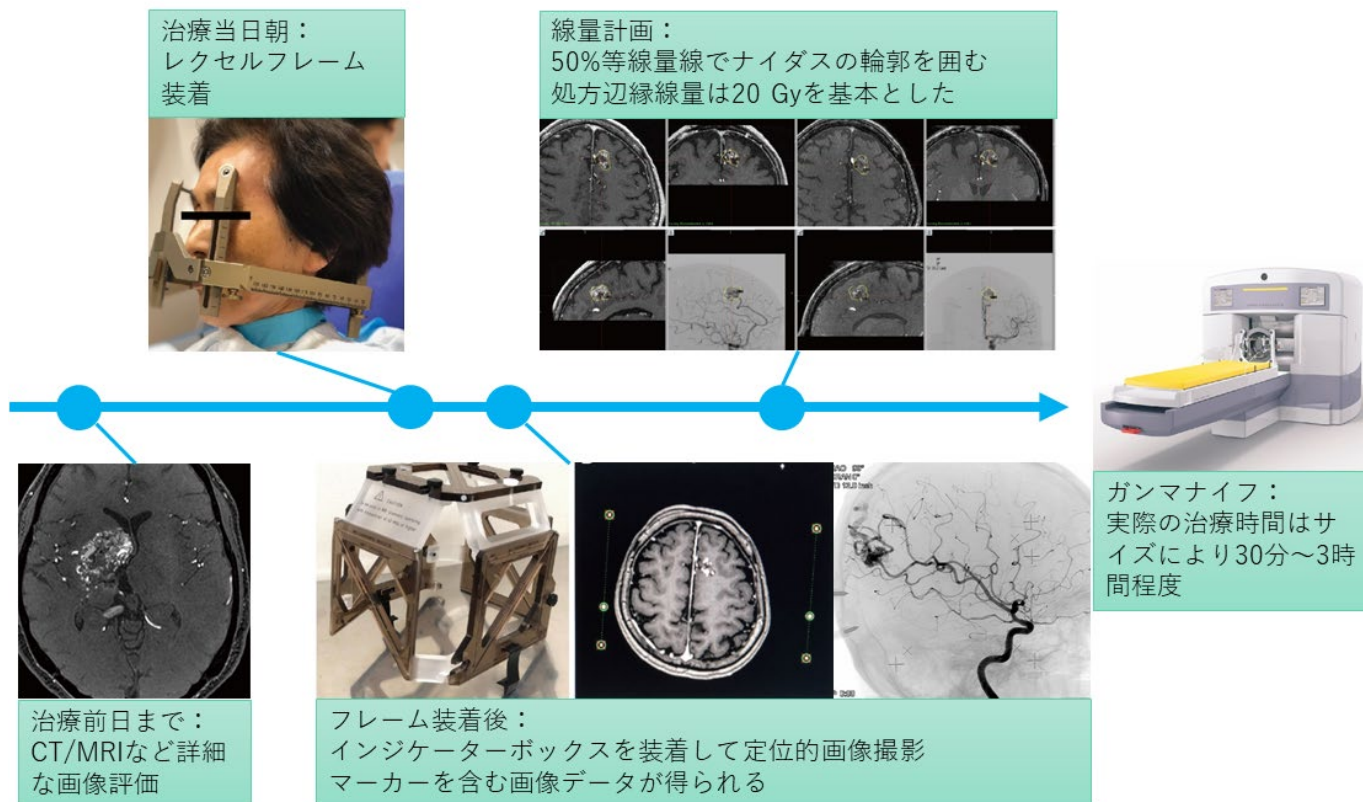


図 8、実際のガンマナイフ治療の手順

c-3. 治療後経過観察の方法

SRS 後は半年ごとに MRI による画像経過観察と臨床的なフォローを行った。多くの AVM は 3 年程度で閉塞に至ることが知られており、MRI にて閉塞が示唆された場合には血管撮影による閉塞確認を行った。SRS 後 5 年程度経過しても未閉塞な AVM は閉塞に至る見込みが極めて低く、新たに同意を得た上で追加ガンマナイフを行った[58]。ナイダスの閉塞が確認できた後も、晩期有害事象のスクリーニングを行うべく、1 年に 1 回程度の外来フォローと MRI 撮影を行った。

当院もしくは関連病院にてフォローされている患者に関しては、各受診の都度、前方視的にデータベースに臨床的・画像的データを蓄積していった。我々のフォローから既に外れてしまった患者に関しては電話にて情報収集を行った。

c-4. 放射線治療後晩期有害事象の定義

c-4-1. CF/EH

CF/EH に典型的とされている画像所見としては、一部がよく造影され、T2 協調画像にて低信号あるいは低信号と高信号の混在を示す結節であり、これに T2 高信号・CT 低吸収域を示す嚢胞や、CT 高吸収域を示す血腫成分を伴うことが多い[37, 39-41, 48-49]。これら嚢胞や血腫は多房性となり得、また周囲に脳浮腫を伴うことが多い (図9)。

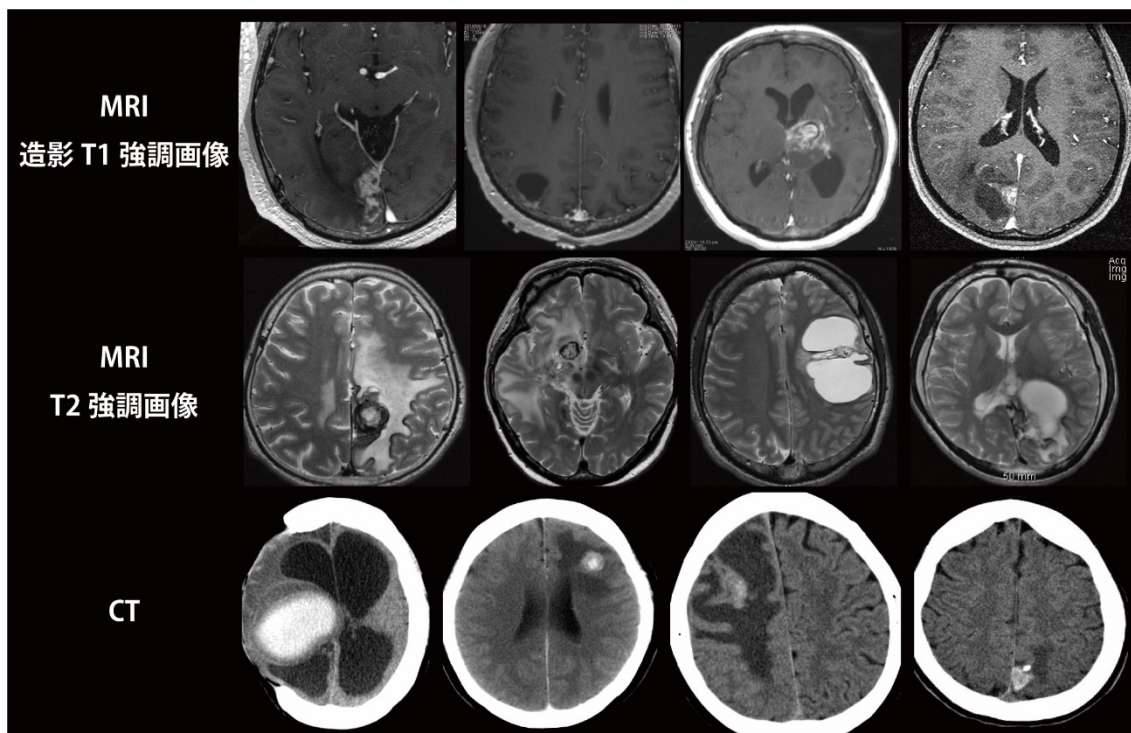


図9、CF/EHの例

全て当院においてSRSを行った患者である。CF/EHが多彩な画像所見を呈し得ることが分かる。

そもそもAVMに対するSRSでは、治療後2年以内におよそ3分の1の症例でナイダス周囲の脳浮腫を伴うことが知られているが、これらは殆ど無症候性かつ一過性であり治療を要するものは稀である[32-34]。一方で、CF/EHの初期も浮腫性病変として始まるが、こちらは典型的には2年以上経過した後に発生する[37]。治療後脳浮腫とCF/EHを混同しないために、本研究ではCF/EHを、「2年以上経過して発生し、上記の画像上の特徴（嚢胞性病変または血腫を伴った造影結節）を持ち、神経学的に症候をもたらしているもの」と定義した。てんかん発作は症候性に含めた。神経機能的アウトカムは外来受診ごとに評

価・記録し、それを元に後方視的にmodified Rankin Scale[59]（表2）を決定した。CF/EHを生じた患者においては、初回SRS施行時点をベースラインとし、そこからのmRS変化量にて軽症（0-1ポイントの低下）、中等症（2-3ポイントの低下）、重症（4ポイント以上の低下もしくは患者が致命的な状態に陥った場合）とした。なお、AVM関連以外のイベントによるmRS低下(無関係の脳梗塞や体幹部悪性腫瘍、生理的な老化など)が生じた場合にはデータベースに別記し、解析の際に混同しないようにした。

表2、Modified Rankin Scale（文献[59]より改変）

0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候ともにない。
1	症候はあっても 明らかな障害はない	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である。
2	軽度の障害	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している。
3	中等度の障害	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない。
4	中等度から重度の障害	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない。
5	重度の障害	寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする。
6	死亡	

c-4-2. 放射線誘発性腫瘍

放射線治療後に生じた腫瘍性病変が放射線誘発性腫瘍であるという判断は、Cahanらの基準（表3）[60-61]に悖ることが多い[62-64]が、これには放射線照射範囲を明確に規定する必要がある。前述の如くSRSは線量の集中性に優れていることが特徴であるが、ごくごく弱い放射線であれば頭蓋内に広範に及ぶ可能性がある。しかしながら、そもそも低線量被曝であればCTや血管撮影などの放射線を用いる検査でも生じ得るため、本研究では明らかにSRSに起因するものに関しての解析とすべく、放射線誘発性腫瘍は照射時の20%等線量ライン（通常のAVM治療、すなわち50%等線量ラインに20 Gyを処方するような場合では8 Gyラインを指す）以内から生じたものと定義した（図10）。

表3、放射線誘発性腫瘍に関するCahanらの基準[60]にArlenらの改訂[61]を加えた基準

以下のすべてを満たす場合に放射線誘発性腫瘍と判断する	
1	腫瘍が放射線照射範囲内に存在する
2	腫瘍が放射線照射前には存在しなかった
3	放射線照射から腫瘍発生までに3年程度以上[61]の期間を有する
4	腫瘍の病理組織像がもともとの照射対象となった疾患とは異なる
5	二次性腫瘍を生じやすい遺伝学的背景因子が無い

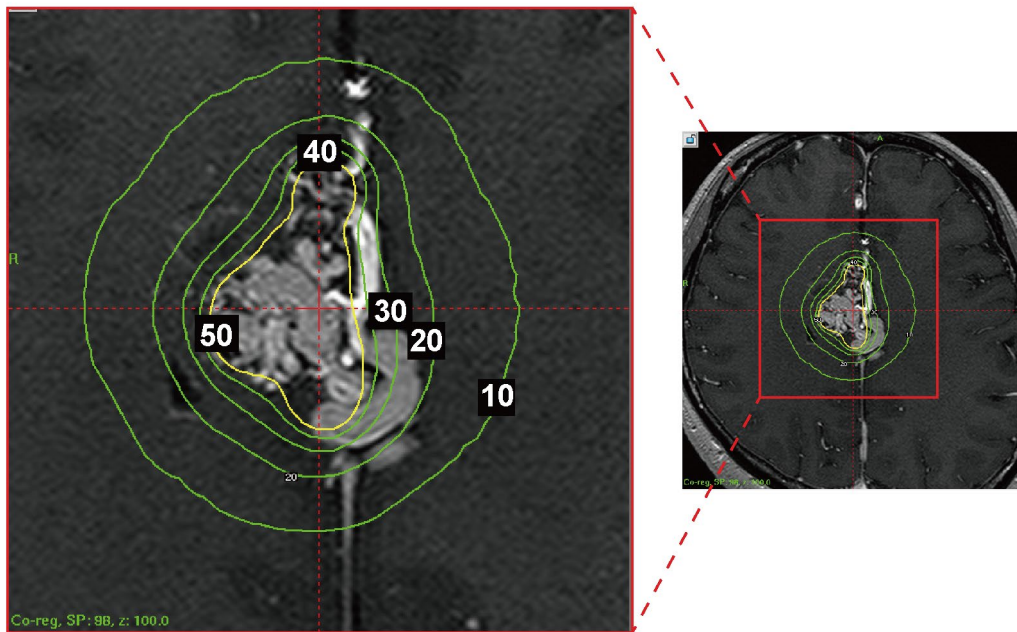


図10、等線量ラインの関係

実際の治療計画における等線量ラインを10%ごとに描画した（図中の数字の単位は%）。本症例では20 Gyを50%等線量ラインに処方しているため、20%等線量ラインが8 Gy照射ラインを意味する。

c-5. 統計学的検討方法

前述の如く、晩期有害事象は基本的に治療より2年程度以上経過して発生し、一方SRS後の早期浮腫は2年以内に発生することが殆どである。本研究は晩期有害事象のリスク因子解析を主な目的としているため、経過観察2年以下の患者（＝晩期有害事象を起こしていない群に必ず振り分けられてしまうため、晩期有害事象の評価対象とすべきではない患者）を解析に加えることで、結果に歪みが生じてしまう可能性がある。このため、まず解析対象患者を経過観察2

年未満の例と2年以上の例に分け、以降の晩期有害事象に対する解析においては後者のコホートを対象とした。

第一の解析として、リスク因子解析の対象となる患者の背景因子に関して要約し、除外する経過観察2年未満の患者群と統計学的に比較した。比較の際、カテゴリ変数に関しては **chi-square test** を用いた。また連続変数に関しては、後方視的な臨床データであるため非正規分布となることを考慮し **Mann-Whitney U test** を用いた。

第二に、本コホートが既報と比して相違ない集団であることを確認すべく、短期～中期的アウトカムとしてナイダス閉塞率、治療後出血率、治療後早期浮腫発生率について Kaplan-Meier 法により累積発生率として算出した。

第三に、晩期有害事象の発生率に関して解析を行った。発生率は Kaplan-Meier 法により算出、また因子ごとに発生率を層別化し、ログランク検定を用いて有意差を検定した。

第四に、晩期有害事象のリスク因子に関して、Cox 比例ハザードモデルを用いて単変量・多変量解析を行い、リスク因子を同定した。まずはいくつかの既報で示唆されている因子を含め、SRS 施行前の因子を網羅的に解析した。すなわちナイダスの大きさ、性別、治療時年齢、処方辺縁線量、中心線量、深在性静脈還流の有無、機能的な重要局在の有無、脳葉局在の有無、出血既往の有無、AVM 自体に対する直達術既往の有無、AVM 自体に対する塞栓術既往の有無、Spetzler-Martin grade である。なお脳葉局在に関しては前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉のものと定義し、それ以外のもの、すなわち脳幹、小脳、視床、大脳基底核、脳梁に存在するものは深部局在と定義した。年齢、照射体積、ナイダス

最大径、照射線量、Spetzler-Martin grade は、網羅的に解析すべく連続変数として、かつまた平均値を用いて二値化したカテゴリー変数として用いた。またこれら連続変数の変化に伴う晩期有害事象発生率の変化を可視化すべく、ロジスティック解析に基づいてスプライン曲線を作成した。多変量 Cox 比例ハザードモデルにて用いる因子選択はステップワイズ法を用い、 $p=0.15$ をカットオフとして決定した。但し各因子の独立性、多重共線性といった観点から、下記の点に留意してステップワイズ法に投入する因子を決定した。(i) 予め因子間の相関係数測定し、0.8 を上回っていた場合には p 値・ハザード比の観点でより影響力が強いと推定される一因子のみを投入した (ii) ある因子に関して連続変数とそれを二値変数化したものが存在する場合、相関係数の値に関わらず p 値・ハザード比の観点でより影響力が強いと推定される一因子のみを投入した (iii) AVM のサイズを規定する因子に関しては「体積」と「最大径」があり、互いに相関することは確実であるため、相関係数の値に関わらず p 値・ハザード比の観点でより影響力が強いと推定される一因子のみを投入した (iv) Spetzler-Martin grade は他因子の組み合わせにより算出される複合的因子であるため、相関係数の値に関わらず除外した。更に SRS 後の因子（「ナイダス閉塞の有無」、「治療後浮腫の有無」、「治療後出血の有無」）に関しては、いくつかの過去文献で晩期有害事象との関連が示唆されているものの[47, 65-66]、実際にはこれらの因子は SRS から晩期有害事象発生までにおける中間介在変数となり得るため、同様に多変量解析には組み入れないようにした。以上の解析は全て JMP Pro 13 software (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA)を用いて行った。また各検定における有意水準は $p < 0.05$ と定めた。

第五に、晩期有害事象を生じた患者における治療方針、最終アウトカムに関して解析、記述した。

c-6. 研究倫理

本研究は、東京大学大学院医学系研究科倫理委員会において承認を受けている（承認番号 2231）。また解析対象となる患者においては、研究参加に関してのインフォームド・コンセントを得ている。

d. 結果

d-1. 患者背景および非解析対象コホートとの比較

本研究の対象となった 581 人の経過観察期間は平均値 11.8 年、中央値 10.1 年 (2.0–26.7 年) であった。図 11 に観察期間の分布を記す。

患者背景を表 4 に示す。平均値 ± 標準偏差として、治療時の年齢は 34.5 ± 15.9 歳であり、男性患者が 320 人 (55.1%) と半数以上を占めていた。AVM に関しては最大径 22.4 ± 9.4 mm、体積 3.9 ± 4.5 cm³ であり、Spetzler-Martin grade は I もしくは II のものが 321 人 (55.2%) と過半数を占めていた。また、破裂 AVM が 340 人 (58.5%) と過半数を占めていた。処方辺縁線量は 20.8 ± 2.0 Gy であった。患者背景を解析対象群と非対象群で比較したところ、男性患者の割合のみ解析対象群において有意に少ない (55.1% vs. 72.9%、 $p=0.005$) という結果であったが、それ以外の因子において有意差は検出されなかった。各連続変数 (最大径、体積、処方辺縁線量、中心線量) におけるヒストグラムを図 12 に示す。

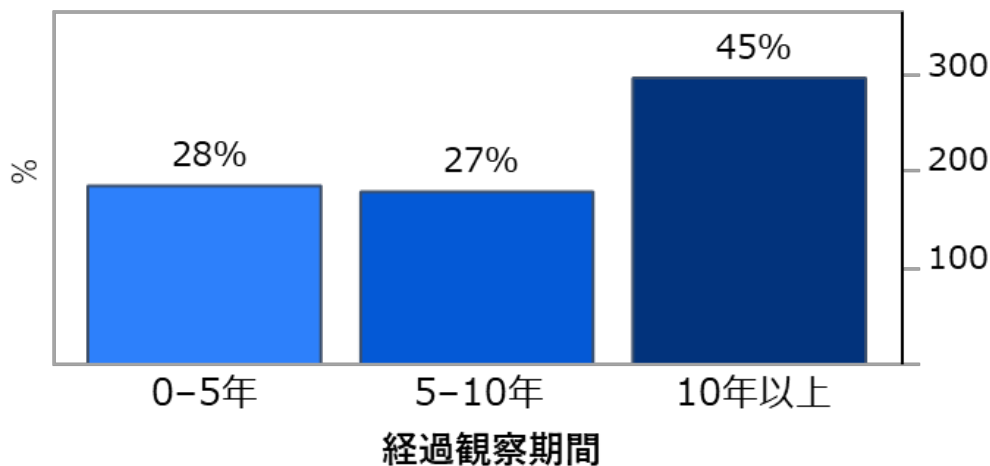


図 11、観察期間の分布

約半数が 10 年以上の経過観察期間を有していた。

表 4、解析対象群・非対象群における患者背景

男性患者の割合のみ解析対象群において有意に少なかったが、それ以外の因子において有意差は検出されなかった。

因子	解析対象群 (581人)	解析非対象群 (70人)	p 値	
	平均値 ± 標準偏差または値 [%]			
年齢(歳)	34.5 ± 15.9	36.6 ± 14.8	0.291	
ナイダス最大径(mm)	22.4 ± 9.4	22.6 ± 9.4	0.839	
ナイダス体積、(cm ³)	3.9 ± 4.5	4.8 ± 5.1	0.123	
辺縁線量(Gy)	20.8 ± 2.0	20.4 ± 1.3	0.062	
中心線量(Gy)	41.8 ± 4.8	40.8 ± 4.7	0.110	
男性	320 [55.1]	51 [72.9]	0.005*	
機能的重要局在	337 [58.0]	40 [57.1]	0.890	
深在性静脈還流を有するもの	315 [54.2]	36 [51.4]	0.658	
出血既往を有するもの	340 [58.5]	42 [60.0]	0.812	
血管内塞栓術既往を有するもの	72 [12.4]	9 [12.9]	0.911	
直達術既往を有するもの	60 [10.3]	5 [7.1]	0.401	
脳葉局在	354 [60.9]	45 [64.3]	0.586	
	I-II	321 [55.2]	38 [54.3]	
Spetzler-Martin grade	III	201 [34.6]	24 [34.3]	0.878
	IV-	59 [10.2]	8 [11.4]	

*有意水準 : $p < 0.05$

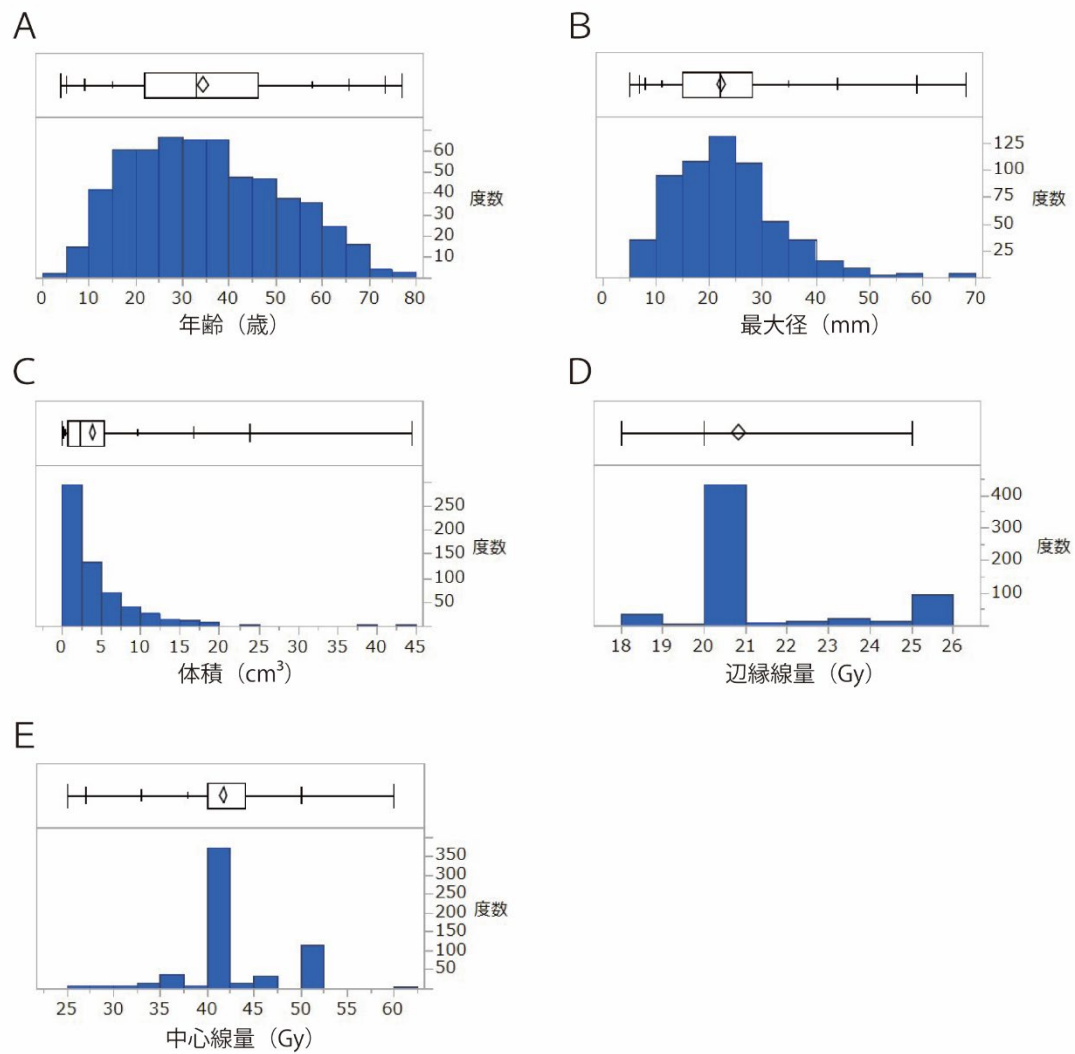


図 12、各連続変数における度数分布

A：年齢、B：最大径、C：体積、D：辺縁線量、E：中心線量を示す。

なお、照射線量は連続変数であるが、99%信頼区間であっても辺縁線量において 20.6–21.0 Gy、中心線量において 41.2–42.3 Gy と非常に狭い範囲にのみ集中しており（図 12）、これを平均値で二値化することは意義に乏しいと考え、以後の解析では連続変数としてのみ扱った。

d-2. SRS 治療後の短期～中期的成績

初回 SRS 後、中央値 28.5 か月において 422 人（72.6%）にてナイダス閉塞を確認できた。3 年、5 年、6 年時点での累積閉塞率はそれぞれ 52.8%、80.0%、84.2% であった（図 13）。追加 SRS は初回治療後未閉塞であった患者の 37 人に施行され、うち 21 人において最終的にナイダス閉塞を確認した。このため、本コホートにおいては 443 人（76.2%）においてナイダス閉塞を確認できている。また SRS 後、23 人（4.0%）において中央値 37.3 か月後に AVM 由来の出血性脳卒中を認め、1 年、5 年、10 年時点での累積発生率はそれぞれ 1.5%、2.7%、3.2% であった（図 13）。これらは全て未閉塞のナイダス由来であった。治療後早期浮腫は 168 人（28.9%）において平均 12.0 か月後に認められ、1 年、2 年、3 年時点での累積発生率はそれぞれ 15.9%、30.4%、31.8% であった（図 13）。

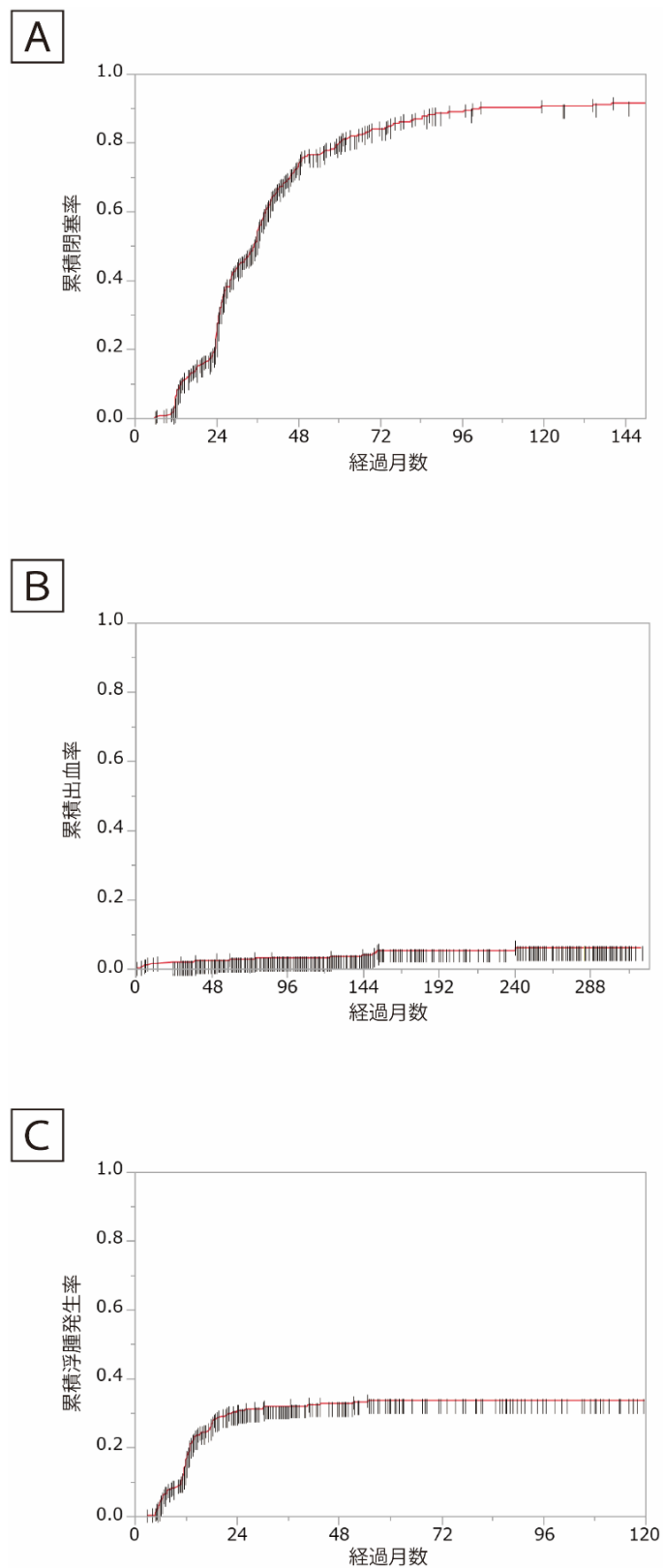


図 13、ナイダス閉塞 (A)、治療後出血 (B)、早期浮腫 (C) の累積発生率を Kaplan-Meier 曲線にて示す。

d-3. SRS 治療後晩期有害事象の解析

d-3-1. CF/EH の発生率に関する検討

CF/EH は中央値 11.8 か月（2–24 年）において 30 人（5.2%）で認められた（表 5）。無症候性の画像変化も含めた粗発生率は 41 人（7.1%）であった。CF/EH を生じた群と生じなかった群における背景因子の差異を表 6 に示す。

CF/EH の 5 年、10 年、15 年、20 年時点における累積発生率はそれぞれ 0.8%、2.8%、7.6%、9.7%と見積もられた（図 14）。ログランク検定を用いて各因子による累積発生率の層別化を行ったところ、「最大径 ≥ 22 mm」（ $p = 0.002$ ）、「ナイダス体積 ≥ 4.0 cm³」（ $p = 0.002$ ）、「脳葉局在」（ $p < .001$ ）、「出血既往なし」（ $p = 0.040$ ）、「深在性静脈還流なし」（ $p = 0.038$ ）において発生率の有意な上昇が認められた（図 15）。SRS 後の因子で同様に層別化を行ったところ、「治療後浮腫発生例」（ $p = 0.005$ ）、「初回治療にてナイダス未閉塞」（ $p = 0.039$ ）、「追加 SRS 施行例」（ $p = 0.007$ ）において発生率の有意な上昇が認められた（図 16）。

表 5、CF/EHを生じた 30 例の一覧

番号	SRS 前因子								SRS 後因子			
	期間 (月)*	年齢 (歳)	性別	最大径 (mm)	体積 (cm ³)	辺縁 線量 (Gy)	局在	出血 既往	閉塞 有無 [†]	浮腫 有無	出血 有無	追加 SRS 有無
1	286	28	女	32	2.0	19	脳室内	あり	なし	なし	あり	あり
2	24	19	男	28	5.2	20	基底核/視床	あり	なし	あり	なし	なし
3	126	20	男	26	5.4	20	頭頂葉	あり	なし	なし	なし	あり
4	154	42	女	25	2.9	20	後頭葉	なし	なし	なし	なし	あり
5	163	10	男	33	8.6	20	後頭葉	あり	なし	あり	なし	あり
6	71	51	男	24	4.1	23	前頭葉	なし	あり	あり	あり	なし
7	105	18	女	19	1.8	25	後頭葉	なし	あり	なし	なし	なし
8	243	12	女	28	5.4	20	前頭葉	なし	あり	あり	なし	なし
9	171	20	男	30	7.6	20	側頭葉	あり	なし	なし	なし	なし
10	159	22	女	24	1.6	23	基底核/視床	あり	あり	なし	なし	なし
11	100	22	女	14	0.8	25	後頭葉	なし	あり	なし	なし	なし
12	264	25	女	45	37.7	18	基底核/視床	あり	あり	あり	なし	なし
13	250	23	男	16	1.5	25	後頭葉	あり	あり	なし	なし	なし
14	66	32	男	26	4.3	20	前頭葉	あり	あり	なし	なし	なし
15	251	25	男	22	3.9	20	頭頂葉	なし	あり	あり	なし	なし
16	201	21	男	27	3.4	20	前頭葉	なし	なし	あり	なし	あり
17	198	49	女	20	1.9	20	前頭葉	あり	あり	なし	なし	なし
18	78	26	女	12	0.6	25	前頭葉	あり	あり	なし	なし	なし
19	44	19	男	18	1.6	20	後頭葉	なし	なし	なし	あり	なし
20	220	7	女	31	3.7	20	頭頂葉	あり	なし	あり	なし	あり
21	50	40	女	28	8.8	20	前頭葉	なし	あり	あり	なし	なし
22	111	18	男	27	4.8	20	後頭葉	あり	なし	あり	なし	あり
23	167	64	男	35	9.3	20	頭頂葉	なし	あり	あり	なし	なし
24	120	45	男	27	5.9	20	後頭葉	なし	あり	なし	なし	なし
25	150	63	女	45	19.1	18	後頭葉	あり	あり	あり	なし	なし
26	144	56	男	28	6.7	20	前頭葉	なし	なし	なし	なし	なし
27	74	39	男	40	16.7	18	後頭葉	なし	あり	あり	なし	なし
28	140	37	男	19	3	20	前頭葉	なし	あり	あり	なし	なし
29	72	45	男	23	3.4	20	後頭葉	なし	あり	あり	なし	なし
30	39	64	男	28	7.1	20	頭頂葉	なし	あり	あり	なし	なし

*初回 SRS から CF/EH 発症までの期間

[†]初回 SRS によるナイドス閉塞の有無

表 6、CF/EH を生じなかった群と生じた群における背景因子の比較

因子	CF/EH を生じなかった群	CF/EH を生じた群	p 値
	平均±標準偏差または N (%)	平均±標準偏差または N (%)	
年齢 < 30 歳	225 (40.8)	17 (56.7)	0.087
年齢 (連続変数)	34.6 ± 15.8	32.1 ± 16.5	0.330
ナイダス最大径 ≥ 22 mm	270 (49.0)	23 (76.7)	0.003*
ナイダス最大径 (連続変数)	22.1 ± 9.4	26.7 ± 7.9	0.002*
ナイダス体積 ≥ 4.0 cm ³	181 (32.8)	16 (53.3)	0.021*
ナイダス体積 (連続変数)	3.8 ± 4.3	6.3 ± 7.3	0.002*
辺縁線量	20.8 ± 2.0	20.6 ± 2.0	0.332
中心線量	41.8 ± 4.8	41.6 ± 3.9	0.971
男性	302 (54.8)	18 (60.0)	0.578
機能的 중요局在	317 (57.5)	20 (66.7)	0.324
深在性静脈なし	248 (45.0)	18 (60.0)	0.109
脳葉局在	328 (59.5)	26 (86.7)	0.003*
出血既往なし	225 (40.8)	16 (53.3)	0.176
SMG ≤ 2	303 (55.0)	18 (60.0)	0.591
塞栓術既往なし	483 (87.7)	26 (86.7)	0.872
直達術既往なし	493 (89.5)	28 (93.3)	0.499
初回治療後未閉塞	148 (26.9)	11 (36.7)	0.241
早期浮腫	152 (27.6)	16 (53.3)	0.003*
追加 SRS 施行	30 (5.4)	7 (23.3)	< .001*
治療後出血	20 (3.6)	3 (10.0)	0.081

*有意水準 : $p < 0.05$

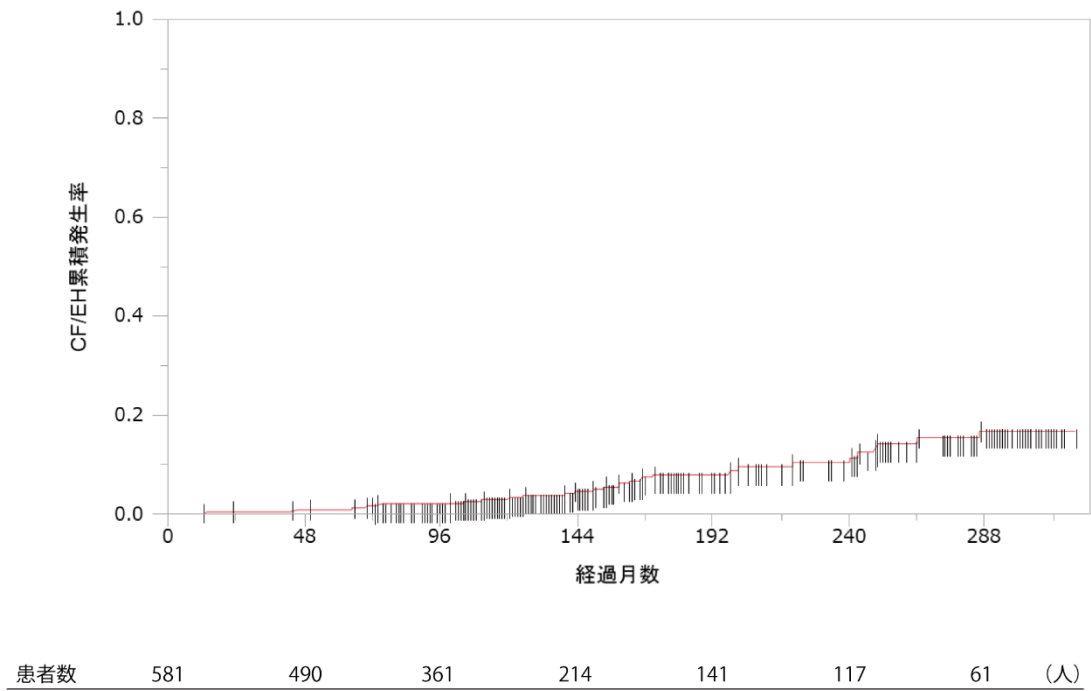


図 14、CF/EH 累積発生率を示した Kaplan-Meier 曲線

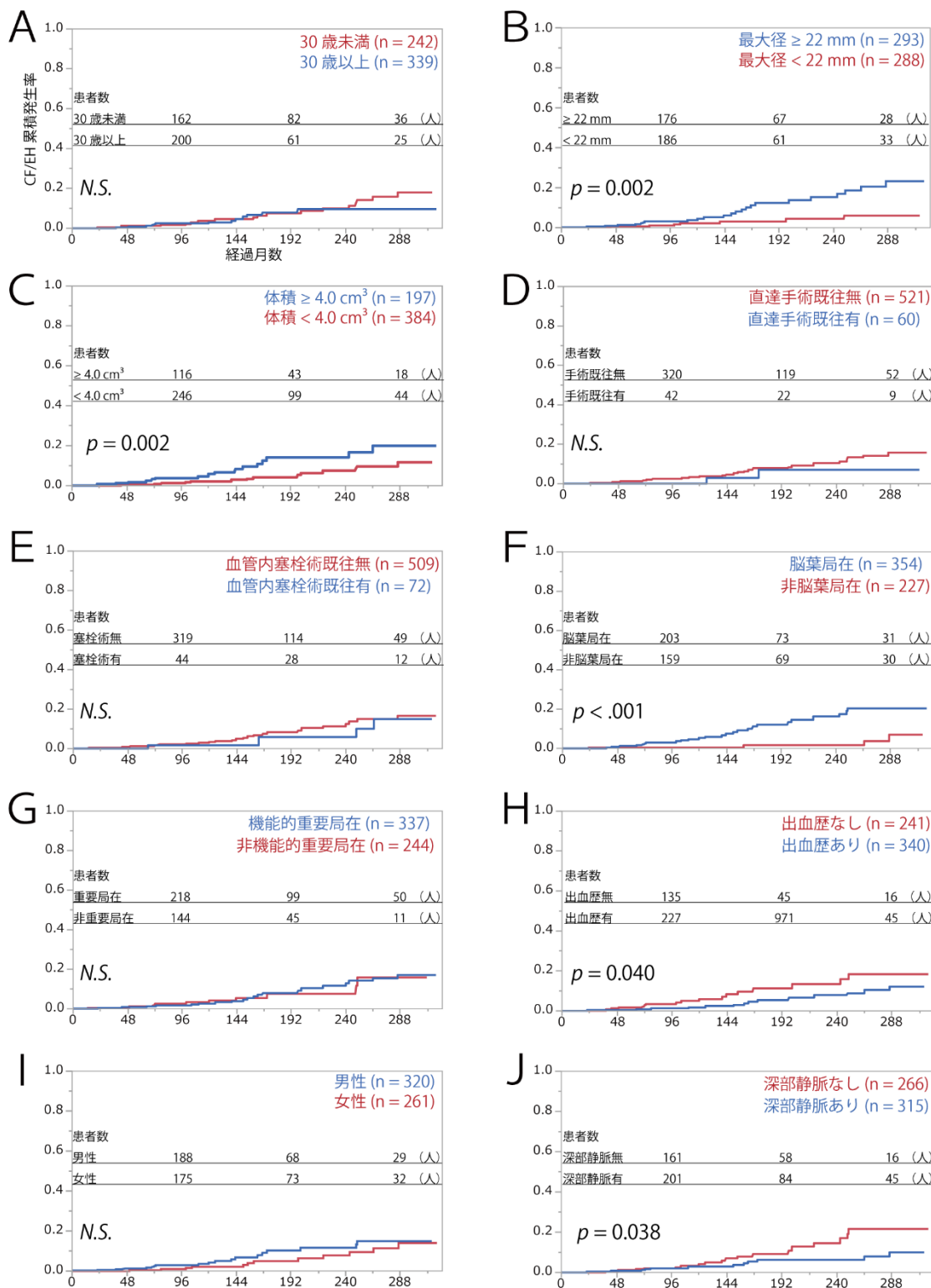


図 15、CF/EH の発生率を SRS 治療前因子にて層別化した Kaplan-Meier 曲線
「最大径 ≥ 22 mm (B)」「ナイダス体積 ≥ 4.0 cm³ (C)」「脳葉局在 (F)」「出血既往なし (H)」「深在性静脈還流なし (J)」において発生率が有意に高い傾向であった。N.S. = 統計学的有意差なし

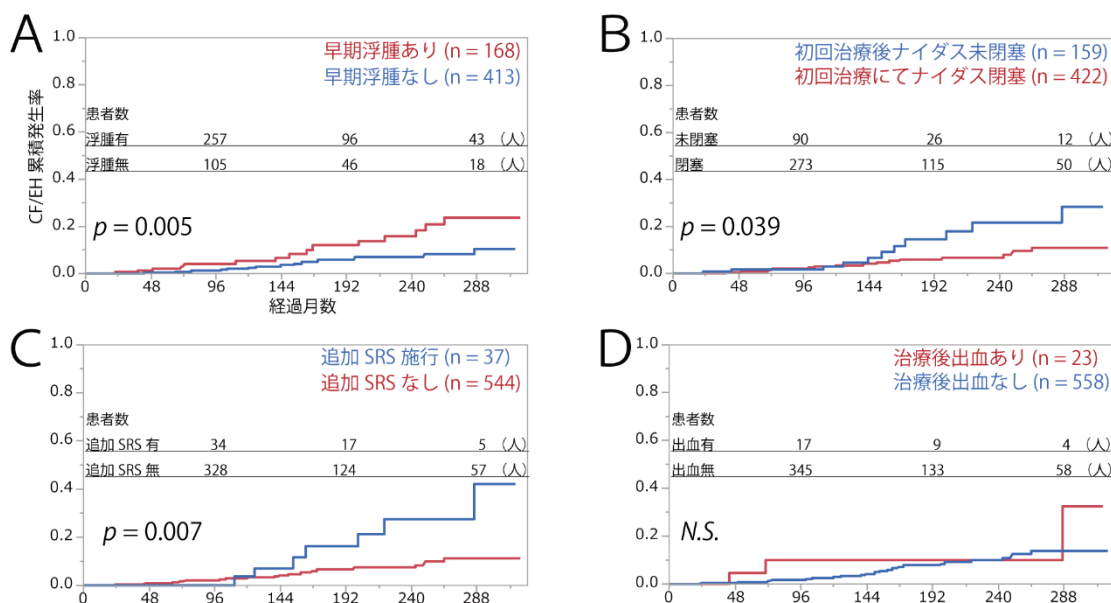


図 16、CF/EH の発生率を SRS 治療後因子にて層別化した Kaplan-Meier 曲線「治療後早期浮腫発生例 (A)」「初回治療にてナイダス未閉塞 (B)」「追加 SRS 施行例 (C)」において発生率が有意に高い傾向であった。

N.S. = 統計学的有意差なし

d-3-2. CF/EH のリスク因子に関する単変量・多変量解析

各因子間の相関係数を表 7 にまとめたが、押し並べて相関係数は絶対値として 0.8 以下であった。

Cox 比例ハザードモデルを用いて CF/EH のリスク因子に関する単変量解析を行ったところ、「最大径 ≥ 22 mm」 ($p = 0.002$ 、ハザード比 3.46 [95%信頼区間 1.56–8.72])、「最大径 (連続変数)」 ($p = 0.006$ 、ハザード比 1.05 [95%信頼区間 1.01–1.08])、「ナイダス体積 ≥ 4.0 cm³」 ($p = 0.018$ 、ハザード比 2.39 [95%信頼区間 1.16–4.97])、「ナイダス体積 (連続変数)」 ($p = 0.008$ 、ハザード比 1.07 [95%信頼区間 1.02–1.11])、「深在性静脈なし」 ($p = 0.040$ 、ハザード比 2.14 [95%

信頼区間 1.04–4.58]、「脳葉局在」($p < .001$, ハザード比 5.24 [95%信頼区間 2.04–17.78])、「出血既往なし」($p = 0.046$, ハザード比 2.09 [95%信頼区間 1.01–4.36])において晩期有害事象の発生と有意な関連が認められた(表 7)。ステップワイズ法を用いた因数選択では「脳葉局在」「最大径 ≥ 22 mm」「年齢 < 30 歳」が選択され、これらを用いて多変量解析を行ったところ、「脳葉局在」($p < .001$, ハザード比 4.78 [95%信頼区間 1.84–16.33])、「最大径 ≥ 22 mm」($p = 0.007$, ハザード比 2.95 [95%信頼区間 1.32–7.49])が有意であった(表 8)。

また、「最大径」「ナイダス体積」「年齢」「処方辺縁線量」の変化に伴う CF/EH 発生率の変化をスプライン曲線として表したものを図 17 に示す。最大径が 10–30 mm と増加する際、ならびにナイダス体積が 0–5 cm^3 と増加する際に、CF/EH 発生率が上昇していることが読み取れる。

表 7、各因子間での相関係数

	年齢 < 30歳	年齢 (連続変数)	年齢 (連続変数)	ナイダス 最大径 ≥ 22 mm	ナイダス 最大径 (連続変数)	ナイダス 最大径 ≥ 4.0 cm ³	ナイダス 体積 (連続変数)	辺縁線量	中心線量	男性	機能的 重要局在	深在性 静脈なし	脳葉局在	出血 既往なし	SMG ≤ 2	塞栓術 既往なし	直達術 既往なし
年齢 < 30歳				0.063	-0.015	0.059	0.072	-0.145	-0.062	0.170	-0.075	-0.111	0.132	-0.258	-0.089	-0.032	-0.115
年齢 (連続変数)				0.032	-0.046	0.019	0.040	-0.138	-0.058	0.159	-0.129	-0.128	0.092	-0.225	-0.114	-0.047	-0.101
ナイダス 最大径 ≥ 22 mm	0.063	0.032				0.710	0.602	-0.417	-0.062	0.018	0.028	-0.103	0.173	-0.276	0.103	0.091	-0.116
ナイダス 最大径 (連続変数)	-0.015	-0.046				0.715	0.782	-0.454	-0.087	0.010	0.026	-0.056	0.133	-0.250	0.221	0.117	-0.110
ナイダス 体積 ≥ 4.0 cm ³	0.059	0.019		0.710	0.715			-0.369	-0.023	0.018	-0.046	-0.123	0.186	-0.238	0.116	0.139	-0.100
ナイダス 体積 (連続変数)	0.072	0.040		0.602	0.782			-0.395	-0.057	-0.014	-0.015	-0.075	0.140	-0.214	0.174	0.129	-0.106
辺縁線量	-0.145	-0.138		-0.417	-0.454	-0.369	-0.395		0.457	0.029	-0.015	0.021	-0.053	0.214	-0.054	-0.017	0.157
中心線量	-0.062	-0.058		-0.062	-0.087	-0.023	-0.057	0.457		0.031	-0.126	-0.108	0.089	-0.066	-0.158	-0.057	0.005
男性	0.170	0.159		0.018	0.010	0.018	0.014	0.029	0.031		-0.018	-0.087	0.057	-0.135	-0.001	0.035	-0.035
機能的 重要局在	-0.075	-0.129		0.028	0.026	-0.046	-0.015	-0.015	-0.126	-0.018		0.177	-0.181	0.204	0.604	0.108	-0.009
深在性 静脈なし	-0.111	-0.128		-0.103	-0.056	-0.123	-0.103	0.021	-0.108	-0.087			-0.502	0.404	0.626	0.010	0.028
脳葉局在	0.132	0.092		0.173	0.133	0.186	0.173	-0.409	0.089	0.057	-0.181	-0.502		-0.409	-0.414	0.023	-0.041
出血 既往なし	-0.258	-0.225		-0.276	-0.250	-0.238	-0.214	0.214	-0.066	-0.135	0.204	0.404	-0.409		0.322	0.020	0.194
SMG ≤ 2	-0.089	-0.114		0.103	0.221	0.116	0.174	-0.054	-0.158	-0.001	0.604	0.626	-0.414	0.322		0.092	0.013
塞栓術 既往なし	-0.032	-0.047		0.091	0.117	0.139	0.129	-0.017	-0.057	0.035	0.108	0.010	0.023	0.020	0.092		0.027
直達術 既往なし	-0.115	-0.101		-0.116	-0.110	-0.100	-0.106	0.157	0.005	-0.035	-0.009	0.028	-0.041	0.194	0.013	0.027	

表 8、CF/EH のリスク因子に関する Cox 比例ハザード解析結果

因子	単変量解析		多変量解析	
	<i>p</i> 値	ハザード比 (95% 信頼区間)	<i>p</i> 値	ハザード比 (95% 信頼区間)
年齢 < 30 歳	0.416	1.35 (0.66–2.86)	0.160	1.69 (0.81–3.57)
年齢(連続変数)	0.996	1.00 (0.98–1.02)*		/
ナイダス最大径 ≥ 22 mm	0.002 [†]	3.46 (1.56–8.72)	0.007 [†]	2.95 (1.32–7.49)
ナイダス最大径(連続変数)	0.006 [†]	1.05 (1.01–1.08)*		/
ナイダス体積 ≥ 4.0 cm ³	0.018 [†]	2.39 (1.16–4.97)		/
ナイダス体積(連続変数)	0.008 [†]	1.07 (1.02–1.11)*		/
辺縁線量	0.122	0.86 (0.69–1.04)*		/
中心線量	0.946	1.00 (0.92–1.08)*		/
男性	0.277	1.49 (0.73–3.19)		/
機能的 중요局在	0.841	1.08 (0.51–2.42)		/
深在性静脈なし	0.040 [†]	2.14 (1.04–4.58)		/
脳葉局在	< .001 [†]	5.24 (2.04–17.78)	< .001 [†]	4.78 (1.84–16.33)
出血既往なし	0.046 [†]	2.09 (1.01–4.36)		/
SMG ≤ 2	0.227	1.57 (0.76–3.35)		/
塞栓術既往なし	0.739	1.19 (0.46–4.06)		/
直達術既往なし	0.259	2.10 (0.63–13.02)		/

*単位ハザード比

[†]有意水準 : $p < 0.05$

SMG = Spetzler-Martin grade

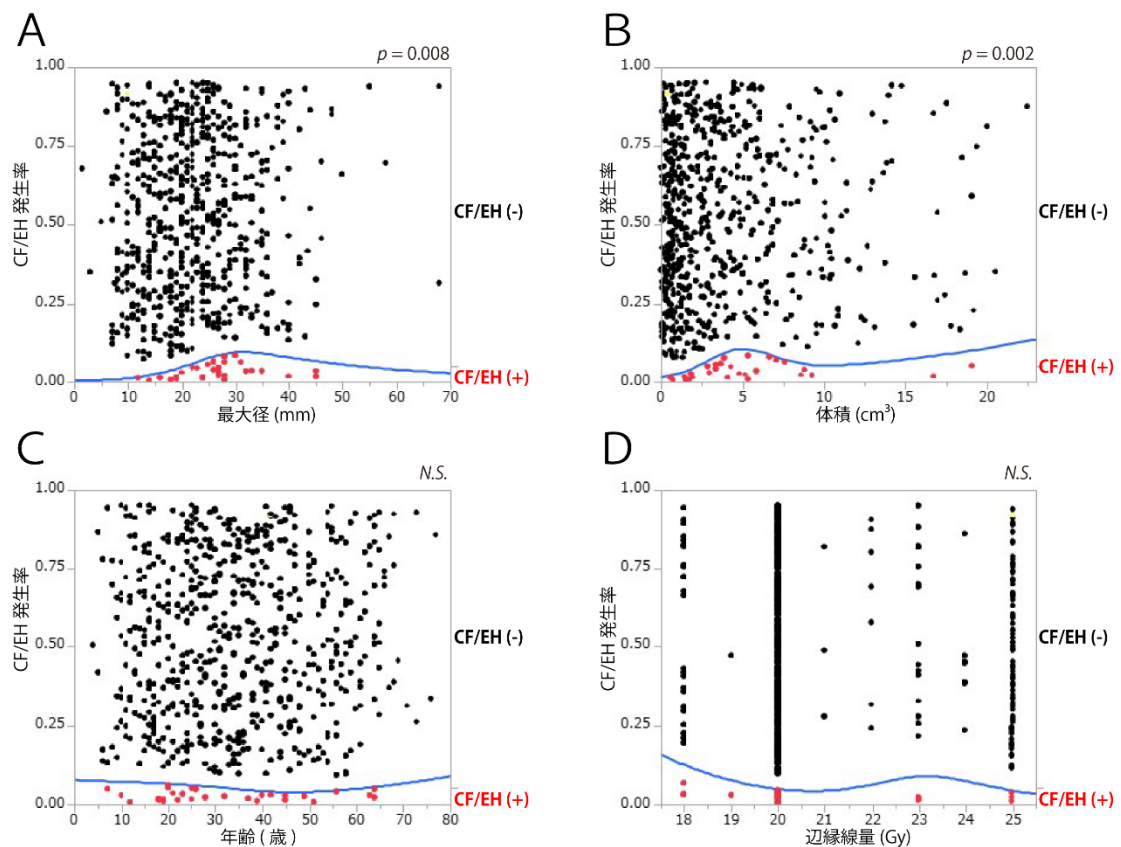


図 17、各連続変数の増加に伴う CF/EH 発生率の推移を示したスプライン曲線

A : 最大径、B : ナイダス体積、C : 年齢、D 辺縁線量。なお p 値はロジスティック回帰分析に基づくものである。

N.S. = 統計学的有意差なし

d-3-3. CF/EH の治療および予後に関する検討

CF/EH に対しては、直達手術による病変切除が 19 人 (63.3%) に、嚢胞腹腔シャントやオンマヤリザーバー留置などの嚢胞のみに対する加療が 4 人 (13.3%) で選択され、その他の 7 人 (23.3%) においては副腎皮質ステロイ

ドによる内科的治療が選択された。また 1 人においては高圧酸素療法が選択されたが、病勢を抑えられず結局手術に至っている。

直達手術を施行した例では 18 人 (94.7%) が術後に神経学的改善を認めた
が、大型の基底核病変を呈した 1 人では悪化し最終的に **modified Rankin Scale**
5 となった。シャントやリザーバー留置を行った例では 3 例が神経学的に改善
したが、基底核病変を呈した 1 人において回復を認めず、最終的には未閉塞
であったナイダスから出血を来して **modified Rankin Scale 5** となった。内科的
治療を行った例では、6 人 (85.7%) で改善もしくは不変、1 人 (14.3%) で悪
化を認めたが高齢ゆえに積極的加療を希望されず、最終的に **modified Rankin**
Scale 5 となった。総じて、神経機能的アウトカムとしては軽症 26 人 (86.6%)、
中等症 1 人 (3.3%)、重症 3 人 (10.0%) であった。実際に切除術を施行した
1 例を図 18 に、内科的治療が奏功した 1 例を図 19 にそれぞれ示す。

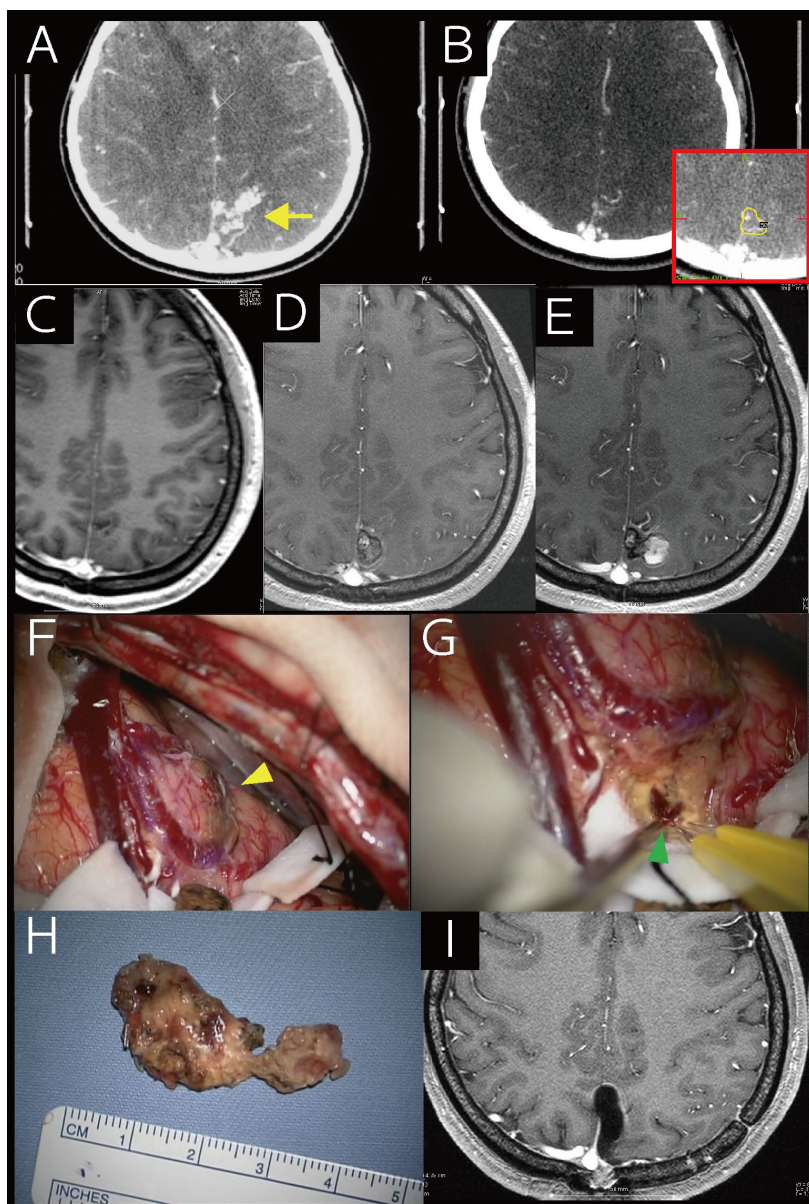


図 18、外科的切除を必要とした EH の 1 例

28 歳女性、7 歳時に脳出血にて発症した左頭頂葉 AVM (A、黄矢印) に対して SRS 施行。最大径 31 mm、処方線量 20 Gy であった。6 年後に残存部に対して追加 SRS 施行 (B、赤枠内は治療計画画像)。その後、AVM は僅かに還流静脈へ抜けるシャント血流を認めるものの、ほぼ閉塞として様子を見られていた。治療より 12 年目の時点では画像上問題なし (C)。しかし 18 年後に症候性てんかん発作、頭痛にて再度来院され、MRI 精査にて斑に造影される結節を認めた (D)。同結節は 4 か月の経過で拡大傾向であり (E)、EH と考えられ外科的切除が施行された。術中、脳表からは陳旧性出血痕と思しき褐色調領域 (黄矢頭) が透見された (F)。AVM 自体が完全閉塞していなかったため、もともとの AVM 領域を含むように変性した脳組織の層で切除を行っていくと、内部には陳旧性の血腫 (緑矢頭) が存在していた (G)。病変は完全切除が達成でき (H)、術後 MRI でも遺残のないことを確認した (I)。患者は主だった後遺症を残さず社会復帰している。

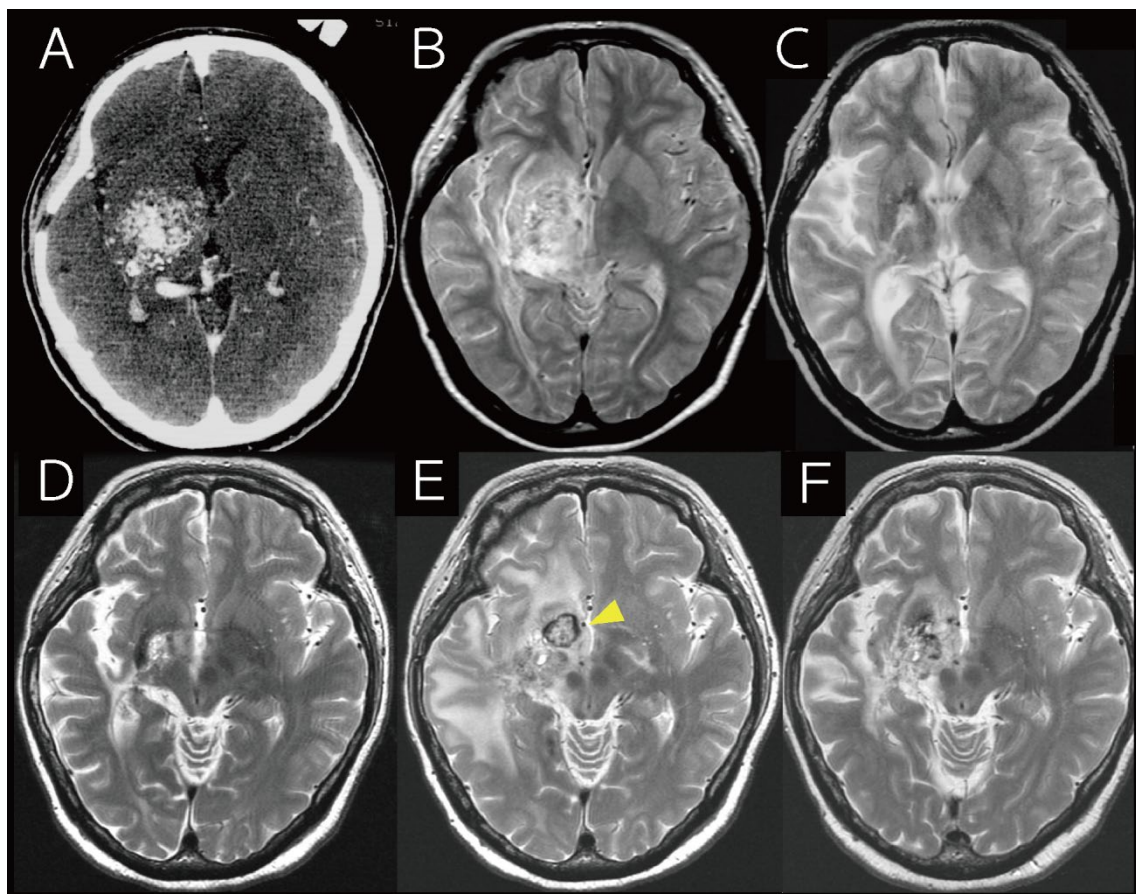


図 19、内科的治療が奏功した EH の 1 例

49 歳女性。25 歳時に AVM 関連動脈瘤の破裂に伴いくも膜下出血を来し、開頭術を受けた既往がある。その後血管内治療を複数回行うも効果は乏しく、SRS 施行となった (A)。最大径 45 mm、処方線量 18 Gy で治療。治療から 1.5 年の経過で早期浮腫を来し、既往左麻痺・左感覚障害の若干の悪化を認めた (B)。浮腫は 1 年程度の経過で軽快し (C)、その後安定して経過。20 年目の MRI では照射野内に限局する T2 強調高信号を認めていたが (D)、22 年目に既往左麻痺の悪化あり、MRI では T2 強調低信号を示す結節 (黄矢頭) と広範な浮腫性変化を認め、EH と考えられた (E)。病変の局在からは手術加療に際し困難が予想され、患者は副腎皮質ステロイドによる内科的治療が行われた。Dexamethasone 16mg/日 から開始し、2 日毎に漸減。その後は画像の経過を追いつつ dexamethasone 0.5-4 mg/日 で維持とした。EH 発症から 3 年が経過し、浮腫は軽快し結節も退縮した (F)。患者は当初より若干の左片麻痺・感覚障害を認めてはいるものの、仕事もこなしており、もともとの modified Rankin Scale 2 を維持している。

d-3-4. 放射線誘発性腫瘍に関する検討

放射線誘発性腫瘍は1人(0.17%)にのみ治療後24年の時点で認められた(図20)。この患者はもともと46歳時に最大径10mmの破裂左頭頂葉AVMに対してSRSを施行された経緯があり、その際の辺縁線量は25Gyであった。この患者には開頭腫瘍摘出術が施行され、病理としては悪性神経膠腫(gliosarcoma)であった。

放射線誘発性腫瘍はこの1人のみであったため、リスク因子に関する検討は行い得なかった。

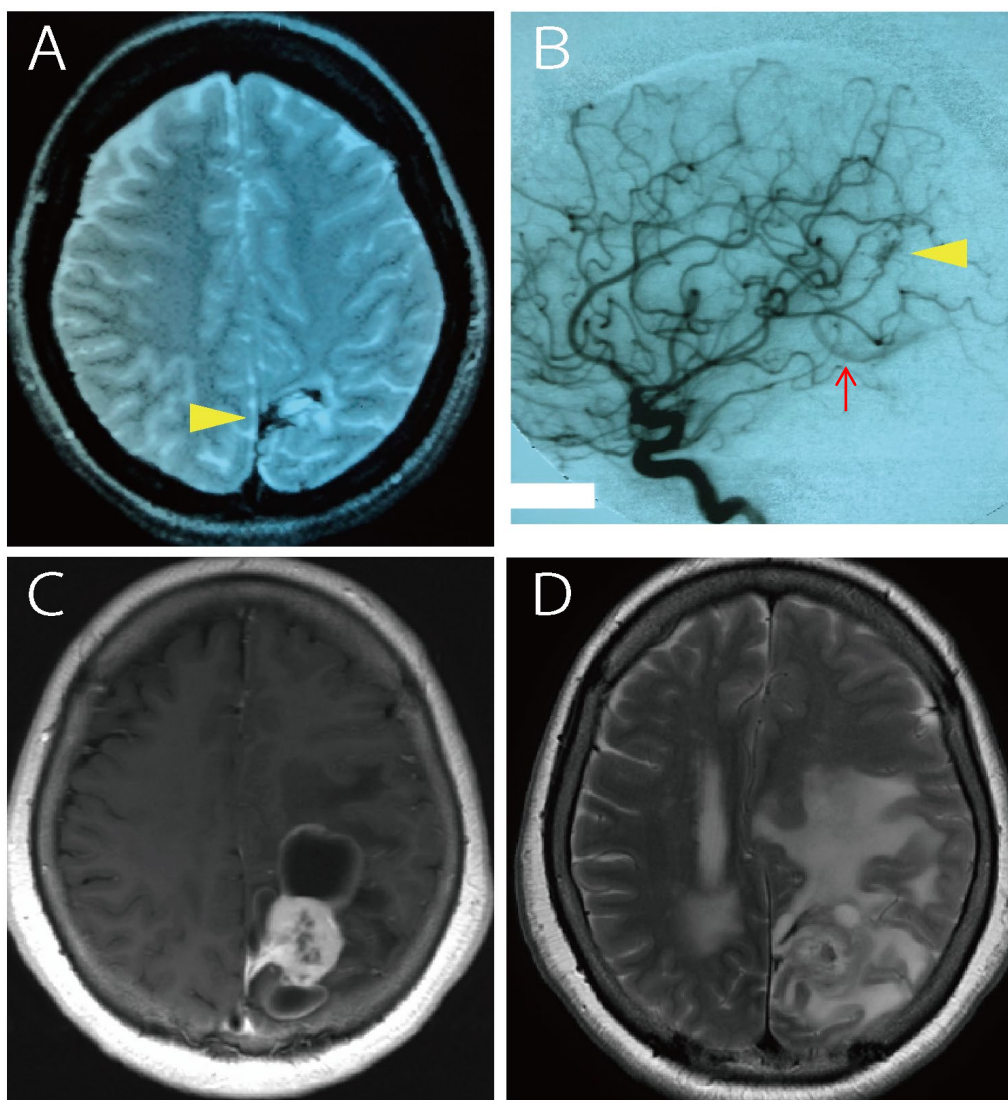


図 20、放射線誘発性腫瘍を生じた 1 例

A：治療前の MRI T2 強調像では出血痕とともにナイダス（黄矢頭）を認める。

B：治療の血管撮影（左内頸動脈撮影）ではナイダス（黄矢頭）と還流静脈（赤矢印）の早期描出を認める。

C、D：治療後 24 年の時点での MRI 造影 T1 強調像 (C) ならびに T2 強調像 (D) を示す。嚢胞性変化と不規則な造影パターン、強い浮腫を伴った腫瘍を認める。

e 考察

e-1. CF/EH における既知の知見と本研究の妥当性

CF/EH は、現在までに病理形態学的な側面では比較的報告がまとまりつつあるが[41-42, 55]、臨床疫学的側面に関してはエビデンスが乏しかった。そもそも発生自体が稀であり、かつ長期間経過後に生じる CF/EH の解析においては、十分にサンプルサイズが大きく、長期にわたる経過観察データが揃わなければ信頼性に乏しくなってしまう。しかしながら実際の AVM 患者では、治療後数年で治癒が確認でき、以降何のトラブルも無く経過することが多く、定期的な外来受診を自ら止めてしまうことが起き得る。すなわち、CF/EH の解析を行うに値する患者データを得ること自体が困難であるという問題があった。この点、本研究はおよそ 600 例における平均経過観察期間約 12 年の長期観察に基づくものであり、CF/EH の臨床疫学的側面について信頼性のあるデータと言える。また本研究で得られた累積ナイダス閉塞率は 80.0%/5 年、治療後の累積出血率は 2.7%/5 年、累積早期浮腫発生率は 30.4%/2 年と、他施設からの既報と比べても遜色ない成績であり[20, 25-27, 32, 36, 67-75]、本コホートにおいて一定の外的妥当性は担保されていると言える。

e-2. CF/EH の発生率とリスク因子に関する考察

既報で示唆されている CF/EH の発生率とリスク因子を表 9 にまとめた。

表 9、CF/EH に関する既報を示す（ケースレポート・ケースシリーズは除く）
 なお、発生率に触れていないもの（=母集団の患者数を記載していないもの）
 や、早期浮腫も含めて解析に入れているものはこの表から外した。

著者 年	患者数 観察期間	定義	発生率	リスク因子
Pollock 2017	233 人 ^a 9.8 年 ^b	記載なし	12.5%/ 15 年	早期浮腫、ナイダス閉塞、 1997 年 4 月以前の SRS
Pomeranic 2017	1159 人 ^c 5.9 年/11.0 年 ^d	CF	1.5%/ 粗発生率	アイソセンターの数が多、早期浮腫、 フォローアップが長期
Matsuo 2014	109 人 記載なし	CF	5.5%/ 粗発生率	(リスク因子解析を施行せず)
Parkhutik 2013	102 人 5.3 年 ^b	放射線 壊死	6.9%/ 粗発生率	直径 > 3 cm、追加 SRS
Pan 2005	1203 人 別記 ^e	CF	3.6%/ 粗発生率	塞栓術併用、早期浮腫
Izawa 2005	237 人 ^f 6.8 年 ^g	CF	3.4%/ 粗発生率	最大線量が高い、ナイダス体積が大きい、 ナイダス閉塞、脳葉局在
本研究	581 人 11.8 年 ^g	症候性の CF/EH	7.6%/ 15 年	直径>22mm、脳葉局在 (早期浮腫、追加 SRS、未閉塞ナイダス) ^h

^a 5 年以上の MRI フォローを終えている患者

^b 中央値

^c 1 年以上のフォローを終えている患者

^d 嚢胞を生じなかった群（1142 人）が平均 71 か月、生じた群（17 人）が平均 132 か月

^e 5 年未満 674 人、5-10 年 332 人、11-15 年 167 人、16-23 年 30 人

^f 2 年以上のフォローを終えている患者

^g 平均値

^h 中間変数となる SRS 後のファクターは別個に解析

この表からは、既報が如何にばらつきを孕むものであるかが読み取れる。長期経過後に発生する CF/EH では、十分に観察期間が足りていないコホートにおける「粗発生率」ではあまり意味が無いが、厳密に累積発生率に触れているのは Pollock らのみである[66]。しかしながら Pollock らの解析ではエンドポイントを「late adverse radiation effects」と規定しているのみで、具体的な定義に関しては述べられていない。また彼らは観察期間 5 年以下の患者を切り捨てており、これは実に全体の 43.5%に該当する。除外集団と解析集団の背景因子に関する考察も行われておらず、解析集団に何らかの選択バイアスが加わっている可能性も否めない。本研究における発生率（7.6%/15 年）と比較的大きな差がある（12.5%/15 年）のはこういった背景に由来するものと推察される。

今回の解析では、ナイダスの大きさが CF/EH の発生と有意に関連することが示されたが、同様の傾向は過去の文献でも示唆されている[76-77]。CF/EH が放射線障害に起因する慢性の炎症を病態の基盤としていることを考慮すると、その発生とナイダスの大きさが関連していることは十分納得のいく結果である。これを踏まえると、より高精細な画像を用いて余剰治療部分を可能な限り減じる努力が CF/EH を抑制する可能性はあるかも知れない。この点は引き続き解析を行っていく意義があると考えられる。

脳葉局在と CF/EH の関連は既報でも示唆されており[76]、今回の解析結果からはかなり頑健であると考えられるが、この二者の関係性は推論の域を出ない。脳深部と脳葉局在すなわち脳皮質近傍領域で大きく異なるものは血流の多寡である。すなわち、脳深部と比較して脳皮質近傍は皮質動脈に由来する豊富な血

管ネットワークがあり、慢性炎症により誘導される新生血管増生が生じやすい可能性があるため、CF/EHのような病変が発生し易いのかも知れない。

また、単変量解析では出血既往を有さないことや深在性静脈還流を有さないことがCF/EHのリスクである可能性が示唆されたが、多変量解析ではこの傾向は示されなかった。これに関しては、そもそも深部局在型AVMでは出血発症や深在性静脈還流を有する例が多いことが知られており[78-80]、対偶をとれば、出血既往を有さない、もしくは深在性静脈還流を有さないAVMは脳葉局在型に多いということにある。前述の通り脳葉局在はCF/EHのリスクと言え、それにより見かけ上発生率が上昇していただけても解釈出来ると考えている。

他方、本研究においては過去の研究[76]で示唆されていたような処方線量とCF/EH発生率の関係は認められなかった。一般的に処方線量は病変のサイズにより決定され、問題のないサイズであればきちんとした効果を得るために標準とされている線量（AVMであれば20-22 Gy）を用い、病変サイズが大きければ周囲正常脳の被曝を低減する目的で線量を減らすことが多い。電離放射線の強度と照射範囲の両方が放射線による影響の大きさを規定するのはほぼ確実であり[30, 54, 81]、CF/EHの発生に影響を与えていると考えられる。しかしながら、ナイダスの大きさが、例えば最大径であれば10 mmから45 mm程度までと変化の幅が広いのに対し、現在主流として用いられている処方辺縁線量は18-22 Gyと非常に狭い。実際に本研究では処方線量における99%信頼区間は20.6-21.0 Gyと、幅は0.4 Gyのみである。辺縁線量の差異が、CF/EHの発生に統計学的には影響を及ぼさなかったのはこのためと考えられる。

既報も含めて考慮すると SRS 後の早期浮腫と CF/EH との関連はほぼ明らかであると言えるが[65, 82-83]、その解釈には注意が必要であると考えている。第一に、早期浮腫は放射線誘発性の炎症という側面だけでなく、ナイダスにおける静脈側の閉塞からもたらされる周囲脳組織の鬱血性変化という側面もあるとされている[34]。CF/EH が真に放射線誘発性の炎症により惹起されるものであるのであれば、前者は CF/EH 発生と直結し得る一方、後者の影響が強い浮腫であれば、必ずしも早期浮腫と CF/EH に関連は無い。早期浮腫においてどちらの影響が強いものかを判別する手立ては今のところ無く、一様に扱うしかないのが現状ではあるが、必ずしも全ての早期浮腫が CF/EH 発生に繋がるわけではない。第二に、早期浮腫の発生は、AVM のサイズが大きく関与することが知られている[32, 84-85]。CF/EH 自体も AVM のサイズと強い相関があることから、この早期浮腫と CF/EH 発生との相関においては、AVM サイズが交絡因子となっている可能性がある。このような点から、早期浮腫は CF/EH の原因や前駆病変であるとは言えない一方で、これは多くの既報で示されているリスク因子でありその関連自体はほぼ確定的で[47, 65, 83]、将来の CF/EH 発生への警鐘という意味合いを持ちうると考えられる。

Parkhutik らによる既報[77]や今回の結果では追加 SRS と CF/EH 発生は正の相関にあったため、単純に考えれば追加放射線照射が放射線誘発性の炎症を悪化させ、CF/EH 発生に繋がったという見方が成り立つが、ここでも結果の解釈には注意が必要である。そもそもナイダス閉塞とサイズには負の相関があり、初回治療で閉塞しなかったナイダスは比較的大型である傾向があると言える。すなわち、サイズが CF/EH 発生に影響を与えていることを考慮すると、先ほどの

早期浮腫と CF/EH の関係同様、追加 SRS と CF/EH の関係も AVM サイズが交絡因子となっている可能性がある。何れにせよ、初回治療の後に未閉塞であった AVM では出血性脳卒中のリスクが依然として残っており、また出血性脳卒中は患者の予後に大きく影響しうる以上、追加 SRS を含め何らかの方法で根治させるべきである。

e-3. CF/EH の治療・予後に関する考察

CF/EH に対する治療方針には定まっていない。外科的切除の方法としては嚢胞の全摘出ではなく、本態となる結節性病変の切除と、嚢胞壁の開窓で十分とする意見がある[55]。本解析では外科的切除によって 9 割以上の患者で神経機能回復が達成できており、解剖学的に可能であり全身状態が許せば、外科的切除は十分考慮される。一方、病変が主として嚢胞構造で構成され、結節自体が小さい際には、シャントやオンマヤリザーバー留置など液体貯留に対する外科的介入が、開頭による切除に比して低侵襲であり、かつ同等の効果期待出来る。他方、内科的治療に関しては、本病態を放射線脳壊死に見立てて副腎皮質ステロイドによる治療を行うことが多いが、投与量や投与期間は各施設に委ねられているのが現状である。我々は既報にある

dexamethasone 16 mg/日を漸減投与していく方法[86]を参考に、症状が強い例では入院の上で治療を行うこともあるが、多くの場合軽微な症状で外来加療が基本となるため、西洋人との体格差、かつまた外来加療であることを考慮し、dexamethasone 4 mg/日を漸減投与することが多い。ステロイドによる保存的加療は、長期連用に伴う副作用の可能性や、エビデンスがまだ分かっていない

ことを考慮すると、必ずしも CF/EH 患者全員に勧められる方法ではない。しかしながら、一部の患者には奏功し定常状態に持ち込めるか、あるいは病変自体の縮小を狙えることもあり[47]、比較的軽症で脳圧排を来していない症例、あるいは手術に際し困難が予想される症例においては第一に考慮しても良いかも知れない。その他の治療法としては、CF/EH を放射線脳壊死と見立てて高圧酸素療法が行われることがある[87-89]。広範な壊死性病巣を来した一例において、画像上の改善は認めなかったもののてんかん頻度の改善を認めたという報告[77]もあるが、現時点では明確なエビデンスは無い。

神経機能予後としては、中等症以上の高度機能障害の可能性もあり得るものの、軽症者が 86.6%と大部分を占め、概して CF/EH の神経機能的予後は比較的良好と言える。一方で稀なケースではあるが、切除困難な大脳基底核に発生した 2 例では重度後遺症につながっており、今後はそのような難治例に対する治療戦略も検討していく必要がある。

e-3. 放射線誘発性腫瘍に関する考察

本研究では放射線誘発性腫瘍の発生はただ一人のみであり、正確な発生率やリスク因子の査定は困難であったが、粗発生率としては 0.17%と算出された。いずれにせよ極めて稀な事象であることは確実と考えられる。既報においては、放射線誘発性腫瘍は全て高悪性度神経膠腫であり[50-53, 64]、本研究の結果とも一致する。またその時期としては、治療後 6 年程度から今回のように 25 年程度経過後に発生してくることもあるため、長期にわたる経過観察が肝要である。

e-4. 本研究の限界

第一に、本研究では晩期有害事象のリスク因子を正確に見積もるべく、2年の経過観察を終えていない患者70人は除外して解析を行った。これは選択バイアスを招きうるが、除外患者と解析対象患者では背景因子の比較において性別以外の有意差は無く、この介入が結果に与える影響は小さいものと推察される。加えて、本研究で経過観察期間不足により除外された患者数はおよそ10%であるが、これは過去の文献よりも遥かに少ない脱落数である[83]。

第二に、本研究では悉皆性を確保しようと試みたが、解析対象となった全患者において全経過が追えているわけではなく、経過観察途中で通院を止めてしまい以後情報が無い患者も混じっている。5-10年以上の中・長期経過観察を経て安定していたために通院を止めたような患者においては、一般的には何かイベントを生じてから再診を考慮すると考えられる。すなわち、イベントを生じた患者は受診し、そうでない患者は受診しないという不均衡が生じ得る（バークソンバイアス）。すなわち、晩期有害事象の真の発生率は、本研究で得られた値よりも低い可能性がある。このバイアスを最小化するために、定期通院から外れてしまった患者に対しては電話によるフォローアップ調査を行いデータの補完を行った。

第三に、本研究においては無症候性のT2変化は対象外とし、症候性病巣に絞って解析を行った。こういったT2変化には、浮腫、器質化した血管の痕跡、出血後の無構造領域、更にはWaller変性など様々な病態が含まれ、一様に放射線由来の炎症を反映しているとは言い難い[42]。加えて、無症候性病巣は自然消退も有り得ること、症状がなく治療的介入を行うことも無いため臨床的意義が不

明である[77]。一方で、こういった変化の一部には放射線誘発性の炎症過程を示唆するものも含まれる可能性があり、時間の経過とともに CF/EH へと進展していくかも知れない。このため、無症候性 T2 変化も要経過観察対象となることは確実であろう。

第四に、本研究は大規模な患者データと長期経過観察データに基づく解析ではあるが、晩期有害事象の発生は 30 人程度と非常に少なかった。このため、更に正確に発生率を算出し、AVM の長期成績を明らかにしていくためには、多施設共同研究という形で更にサンプルサイズを増やした解析が望ましい。

第五に、本研究では機能的アウトカムを mRS における変化量で捉えることとした。これは多くの脳疾患の臨床研究で用いられている評価手法であるものの、本来 mRS は連続変数ではない。このため、例えば mRS の変化量が 2 (中等症)であったとしても、mRS 0 から 2 に低下した場合と mRS 2 から 4 に低下した場合では意味合いが大きく異なり得る。結果を解釈する際にはこの点を踏まえなければならない。しかしながら本解析結果からは 9 割近くの CF/EH 症例において軽症すなわち mRS 0-1 の低下に留まっており、その場合を軽症と見做すことには異論は生じにくいものと思われる。

f. 結論

本研究では、CF/EHの発生率はSRS後20年で10%程度、放射線誘発性腫瘍の発生率は0.17%と示された。この値は、AVMの自然歴と比較しても十分低値と言え、SRSの安全性を示唆するものと言えるが、ナイダス閉塞後も僅かながら晩期有害事象リスクが存在することに留意して経過観察を継続していくべきである。特に、最長では25年以上経過してから発生した例もある。CF/EH発生には脳葉型局在とナイダスの大きさが関与していたが、処方線量は独立したリスク因子とはならないことが示された。これを踏まえると、CF/EH発生を懸念して線量を低減することはあまり本質的でないが、照射サイズを減じるため、より高精細な画像を用いて余剰治療部分を可能な限り低減する努力はCF/EHを抑制する可能性があると考えられた。治療後早期浮腫や追加SRSはCF/EHの直接の原因とは言えないかも知れないが、少なくとも将来的なCF/EHの発生を予測する一つの目安となり得る。これらのリスク因子を持った患者では、長期経過観察が強く推奨される。CF/EHは手術可能かつ中等度以上の症状を引き起こしている場合であれば手術加療も考慮されるが、軽症以下のものや手術困難な部位の病変であれば、経口ステロイドによる内科的治療も検討され得る。またCF/EHを生じさせないための工夫も肝要である一方、CF/EHの転帰は比較的良質なものが多く、出血性脳卒中と比較するとその差は歴然である。ゆえにCF/EHの発生を恐れるあまり控え目な治療に留めたり、追加治療を見送ったりすることは却って害悪となり兼ねない。

以上をまとめると、AVMのSRSに際しては、より高精細な画像モダリティを用いて余剰治療を減じつつ、ナイダスを不足なく標的とし、十分な処方線量

で治療し、治療後未閉塞病変に対しては積極的に追加治療を行って出血リスクを根絶させることが推奨される。そして、ある程度大型の病変で脳葉局在のもの、ならびに経過中に早期浮腫発生を認めたものや追加 **SRS** を行ったものに関しては、晩期有害事象のリスクであるということを認識し、長期経過観察を行っていく姿勢が肝要と考えられた。

g. 謝辞

東京大学医学部脳神経外科教室 齊藤延人先生、辛正廣先生、花北俊哉先生には、この論文の執筆にあたりひとかたならないご指導・ご鞭撻を賜りました。

また統計学的解析に関しまして 国立国際医療研究センター 糖尿病情報センター 医療政策研究室 杉山雄大先生には細部にわたるまでご教授賜りました。放射線誘発性腫瘍の解析においては倉敷中央病院脳神経外科 上里弥波先生に画像をお借りし、この論文を完成させることができました。以上、御協力を賜りました先生方に、この場を借りて深謝致します。

h. 参考文献

1. Berman, M. F.; Sciacca, R. R.; Pile-Spellman, J.; Stapf, C.; Connolly, E. S.; Mohr, J. P.; Young, W. L., The epidemiology of brain arteriovenous malformations. **Neurosurgery** 47: 389-396; discussion 397, 2000.
2. Ogilvy, C. S.; Stieg, P. E.; Awad, I.; Brown, R. D.; Kondziolka, D.; Rosenwasser, R.; Young, W. L.; Hademenos, G.; Special Writing Group of the Stroke Council, A. e. S. A., AHA Scientific Statement: Recommendations for the management of intracranial arteriovenous malformations: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Stroke Association. **Stroke** 32: 1458-1471, 2001.
3. Hofmeister, C.; Stapf, C.; Hartmann, A.; Sciacca, R. R.; Mansmann, U.; terBrugge, K.; Lasjaunias, P.; Mohr, J. P.; Mast, H.; Meisel, J., Demographic, morphological, and clinical characteristics of 1289 patients with brain arteriovenous malformation. **Stroke** 31: 1307-1310, 2000.
4. Stapf, C.; Mohr, J. P.; Pile-Spellman, J.; Solomon, R. A.; Sacco, R. L.; Connolly, E. S., Epidemiology and natural history of arteriovenous malformations. **Neurosurg Focus** 11: e1, 2001.
5. Fleetwood, I. G.; Steinberg, G. K., Arteriovenous malformations. **Lancet** 359: 863-873, 2002.
6. Choi, J. H.; Mohr, J. P., Brain arteriovenous malformations in adults. **Lancet Neurol** 4: 299-308, 2005.
7. Al-Shahi, R.; Warlow, C., A systematic review of the frequency and prognosis of arteriovenous malformations of the brain in adults. **Brain** 124: 1900-1926, 2001.

8. Graf, C. J.; Perret, G. E.; Torner, J. C., Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. **J Neurosurg** 58: 331-337, 1983.
9. Crawford, P. M.; West, C. R.; Chadwick, D. W.; Shaw, M. D., Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 49: 1-10, 1986.
10. Ondra, S. L.; Troupp, H.; George, E. D.; Schwab, K., The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. **J Neurosurg** 73: 387-391, 1990.
11. Hartmann, A.; Mast, H.; Mohr, J. P.; Koennecke, H. C.; Osipov, A.; Pile-Spellman, J.; Duong, D. H.; Young, W. L., Morbidity of intracranial hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformation. **Stroke** 29: 931-934, 1998.
12. Spetzler, R. F.; Martin, N. A., A proposed grading system for arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 65: 476-483, 1986.
13. Friedlander, R. M., Clinical practice. Arteriovenous malformations of the brain. **N Engl J Med** 356: 2704-2712, 2007.
14. Starke, R. M.; Kano, H.; Ding, D.; Lee, J. Y.; Mathieu, D.; Whitesell, J.; Pierce, J. T.; Huang, P. P.; Kondziolka, D.; Yen, C. P.; Feliciano, C.; Rodriguez-Mercado, R.; Almodovar, L.; Pieper, D. R.; Grills, I. S.; Silva, D.; Abbassy, M.; Missios, S.; Barnett, G. H.; Lunsford, L. D.; Sheehan, J. P., Stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: evaluation of long-term outcomes in a multicenter cohort. **J Neurosurg** 126: 36-44, 2017.
15. Achrol, A. S.; Guzman, R.; Varga, M.; Adler, J. R.; Steinberg, G. K.; Chang, S. D., Pathogenesis and radiobiology of brain arteriovenous malformations: implications for

risk stratification in natural history and posttreatment course. **Neurosurg Focus** 26: E9, 2009.

16. Pollock, B. E.; Flickinger, J. C.; Lunsford, L. D.; Maitz, A.; Kondziolka, D., Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery.

Neurosurgery 42: 1239-1244; discussion 1244-1237, 1998.

17. Pollock, B. E.; Flickinger, J. C., A proposed radiosurgery-based grading system for arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 96: 79-85, 2002.

18. Flickinger, J. C.; Kondziolka, D.; Maitz, A. H.; Lunsford, L. D., An analysis of the dose-response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. **Radiother Oncol** 63: 347-354, 2002.

19. Liscák, R.; Vladyka, V.; Simonová, G.; Urgosík, D.; Novotný, J.; Janousková, L.; Vymazal, J., Arteriovenous malformations after Leksell gamma knife radiosurgery: rate of obliteration and complications. **Neurosurgery** 60: 1005-1014; discussion 1015-1006, 2007.

20. Kano, H.; Lunsford, L. D.; Flickinger, J. C.; Yang, H. C.; Flannery, T. J.; Awan, N. R.; Niranjan, A.; Novotny, J.; Kondziolka, D., Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 1: management of Spetzler-Martin Grade I and II arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 116: 11-20, 2012.

21. Fokas, E.; Henzel, M.; Wittig, A.; Grund, S.; Engenhardt-Cabillic, R., Stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: long-term follow-up in 164 patients of a single institution. **J Neurol** 260: 2156-2162, 2013.

22. Kano, H.; Flickinger, J. C.; Yang, H. C.; Flannery, T. J.; Tonetti, D.; Niranjan, A.; Lunsford, L. D., Stereotactic radiosurgery for Spetzler-Martin Grade III arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 120: 973-981, 2014.

23. Kano, H.; Kondziolka, D.; Flickinger, J. C.; Yang, H. C.; Park, K. J.; Flannery, T. J.; Liu, X.; Niranjan, A.; Lunsford, L. D., Aneurysms increase the risk of rebleeding after stereotactic radiosurgery for hemorrhagic arteriovenous malformations. **Stroke** 43: 2586-2591, 2012.
24. Pollock, B. E.; Flickinger, J. C.; Lunsford, L. D.; Bissonette, D. J.; Kondziolka, D., Factors that predict the bleeding risk of cerebral arteriovenous malformations. **Stroke** 27: 1-6, 1996.
25. Karlsson, B.; Lax, I.; Söderman, M., Risk for hemorrhage during the 2-year latency period following gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 49: 1045-1051, 2001.
26. Steiner, L.; Lindquist, C.; Adler, J. R.; Torner, J. C.; Alves, W.; Steiner, M., Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 77: 1-8, 1992.
27. Maruyama, K.; Kawahara, N.; Shin, M.; Tago, M.; Kishimoto, J.; Kurita, H.; Kawamoto, S.; Morita, A.; Kirino, T., The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. **N Engl J Med** 352: 146-153, 2005.
28. Friedman, W. A.; Blatt, D. L.; Bova, F. J.; Buatti, J. M.; Mendenhall, W. M.; Kubilis, P. S., The risk of hemorrhage after radiosurgery for arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 84: 912-919, 1996.
29. Pollock, B. E.; Flickinger, J. C.; Lunsford, L. D.; Bissonette, D. J.; Kondziolka, D., Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. **Neurosurgery** 38: 652-659; discussion 659-661, 1996.
30. Ganz, J. C.; Reda, W. A.; Abdelkarim, K., Adverse radiation effects after Gamma Knife Surgery in relation to dose and volume. **Acta Neurochir (Wien)** 151: 9-19, 2009.

31. Flickinger, J. C.; Lunsford, L. D.; Kondziolka, D.; Maitz, A. H.; Epstein, A. H.; Simons, S. R.; Wu, A., Radiosurgery and brain tolerance: an analysis of neurodiagnostic imaging changes after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 23: 19-26, 1992.
32. Flickinger, J. C.; Kondziolka, D.; Lunsford, L. D.; Pollock, B. E.; Yamamoto, M.; Gorman, D. A.; Schomberg, P. J.; Sneed, P.; Larson, D.; Smith, V.; McDermott, M. W.; Miyawaki, L.; Chilton, J.; Morantz, R. A.; Young, B.; Jokura, H.; Liscak, R., A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 44: 67-74, 1999.
33. Flickinger, J. C.; Kondziolka, D.; Lunsford, L. D.; Kassam, A.; Phuong, L. K.; Liscak, R.; Pollock, B., Development of a model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformation patients. Arteriovenous Malformation Radiosurgery Study Group. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 46: 1143-1148, 2000.
34. Cohen-Inbar, O.; Lee, C. C.; Xu, Z.; Schlesinger, D.; Sheehan, J. P., A quantitative analysis of adverse radiation effects following Gamma Knife radiosurgery for arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 123: 945-953, 2015.
35. Yen, C. P.; Matsumoto, J. A.; Wintermark, M.; Schwyzer, L.; Evans, A. J.; Jensen, M. E.; Shaffrey, M. E.; Sheehan, J. P., Radiation-induced imaging changes following Gamma Knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 118: 63-73, 2013.
36. Flickinger, J. C.; Kondziolka, D.; Pollock, B. E.; Maitz, A. H.; Lunsford, L. D., Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 38: 485-490, 1997.

37. Kurita, H.; Sasaki, T.; Kawamoto, S.; Taniguchi, M.; Kitanaka, C.; Nakaguchi, H.; Kirino, T., Chronic encapsulated expanding hematoma in association with gamma knife stereotactic radiosurgery for a cerebral arteriovenous malformation. Case report. **J Neurosurg** 84: 874-878, 1996.
38. Schaller, C.; Liefner, M.; Ansari, S.; Al Moutaery, K., Operation for delayed symptomatic brain oedema after treatment of an arteriovenous malformation by embolization and radiosurgery. **Acta Neurochir (Wien)** 147: 1103-1108; discussion 1108, 2005.
39. Lee, C. C.; Pan, D. H.; Ho, D. M.; Wu, H. M.; Chung, W. Y.; Liu, K. D.; Guo, W. Y.; Shih, Y. H., Chronic encapsulated expanding hematoma after gamma knife stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformation. **Clin Neurol Neurosurg** 113: 668-671, 2011.
40. Takeuchi, S.; Takasato, Y.; Masaoka, H., Chronic encapsulated intracerebral hematoma formation after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformation. **Neurol India** 59: 624-626, 2011.
41. Shuto, T.; Yagishita, S.; Matsunaga, S., Pathological characteristics of cyst formation following gamma knife surgery for arteriovenous malformation. **Acta Neurochir (Wien)** 157: 293-298, 2015.
42. Malikova, H.; Koubska, E.; Vojtech, Z.; Weichet, J.; Syrucek, M.; Sroubek, J.; Rulseh, A.; Liscak, R., Late morphological changes after radiosurgery of brain arteriovenous malformations: an MRI study. **Acta Neurochir (Wien)** 158: 1683-1690, 2016.

43. Ilyas, A.; Chen, C. J.; Ding, D.; Mastorakos, P.; Taylor, D. G.; Pomeraniec, I. J.; Lee, C. C.; Sheehan, J., Cyst formation after stereotactic radiosurgery for brain arteriovenous malformations: a systematic review. **J Neurosurg** 1-10, 2017.
44. Kihlstrom, L.; Guo, W. Y.; Karlsson, B.; Lindquist, C.; Lindqvist, M., Magnetic resonance imaging of obliterated arteriovenous malformations up to 23 years after radiosurgery. **J Neurosurg** 86: 589-593, 1997.
45. Radanowicz-Hartmann, V.; Bachli, H.; Gratzl, O., Late complication of radiosurgery of AVMs with the gamma knife: a case report. **Acta Neurochir (Wien)** 140: 194-195, 1998.
46. Yamamoto, M.; Hara, M.; Ide, M.; Ono, Y.; Jimbo, M.; Saito, I., Radiation-related adverse effects observed on neuro-imaging several years after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. **Surg Neurol** 49: 385-397; discussion 397-388, 1998.
47. Matsuo, T.; Kamada, K.; Izumo, T.; Hayashi, N.; Nagata, I., Cyst formation after linac-based radiosurgery for arteriovenous malformation: examination of predictive factors using magnetic resonance imaging. **Clin Neurol Neurosurg** 121: 10-16, 2014.
48. Nakamizo, A.; Suzuki, S. O.; Saito, N.; Shono, T.; Matsumoto, K.; Onaka, S.; Mizoguchi, M.; Sasaki, T., Clinicopathological study on chronic encapsulated expanding hematoma associated with incompletely obliterated AVM after stereotactic radiosurgery. **Acta Neurochir (Wien)** 153: 883-893, 2011.
49. Watanabe, T.; Nagamine, H.; Ishiuchi, S., Progression of cerebellar chronic encapsulated expanding hematoma during late pregnancy after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformation. **Surg Neurol Int** 5: S575-579, 2014.
50. Kaido, T.; Hoshida, T.; Uranishi, R.; Akita, N.; Kotani, A.; Nishi, N.; Sakaki, T., Radiosurgery-induced brain tumor. Case report. **J Neurosurg** 95: 710-713, 2001.

51. Yoshida, K.; Ichikawa, T.; Kurozumi, K.; Yanai, H.; Onoda, K.; Date, I., Fatal glioblastoma after Gamma Knife radiosurgery for arteriovenous malformation in a child. **J Clin Neurosci** 21: 1453-1455, 2014.
52. Berman, E. L.; Eade, T. N.; Brown, D.; Weaver, M.; Glass, J.; Zorman, G.; Feigenberg, S. J., Radiation-induced tumor after stereotactic radiosurgery for an arteriovenous malformation: case report. **Neurosurgery** 61: E1099; discussion E1099, 2007.
53. Xhumari, A.; Rroji, A.; Enesi, E.; Bushati, T.; Sallabanda Diaz, K.; Petrela, M., Glioblastoma after AVM radiosurgery. Case report and review of the literature. **Acta Neurochir (Wien)** 157: 889-895, 2015.
54. Foroughi, M.; Kemeny, A. A.; Lehecka, M.; Wons, J.; Kajdi, L.; Hatfield, R.; Marks, S., Operative intervention for delayed symptomatic radionecrotic masses developing following stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations--case analysis and literature review. **Acta Neurochir (Wien)** 152: 803-815, 2010.
55. Shuto, T.; Matsunaga, S.; Suenaga, J., Surgical treatment for late complications following gamma knife surgery for arteriovenous malformations. **Stereotact Funct Neurosurg** 89: 96-102, 2011.
56. Koga, T.; Shin, M.; Saito, N., Treatment with high marginal dose is mandatory to achieve long-term control of skull base chordomas and chondrosarcomas by means of stereotactic radiosurgery. **J Neurooncol** 98: 233-238, 2010.
57. Shin, M.; Kawahara, N.; Maruyama, K.; Tago, M.; Ueki, K.; Kirino, T., Risk of hemorrhage from an arteriovenous malformation confirmed to have been obliterated on angiography after stereotactic radiosurgery. **J Neurosurg** 102: 842-846, 2005.

58. Kano, H.; Kondziolka, D.; Flickinger, J. C.; Yang, H. C.; Flannery, T. J.; Awan, N. R.; Niranjan, A.; Novotny, J.; Lunsford, L. D., Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 3: outcome predictors and risks after repeat radiosurgery. **J Neurosurg** 116: 21-32, 2012.
59. van Swieten, J. C.; Koudstaal, P. J.; Visser, M. C.; Schouten, H. J.; van Gijn, J., Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. **Stroke** 19: 604-607, 1988.
60. Cahan, W. G.; Woodard, H. Q.; et al., Sarcoma arising in irradiated bone; report of 11 cases. **Cancer** 1: 3-29, 1948.
61. Arlen, M.; Higinbotham, N. L.; Huvos, A. G.; Marcove, R. C.; Miller, T.; Shah, I. C., Radiation-induced sarcoma of bone. **Cancer** 28: 1087-1099, 1971.
62. Sheehan, J.; Yen, C. P.; Steiner, L., Gamma knife surgery-induced meningioma. Report of two cases and review of the literature. **J Neurosurg** 105: 325-329, 2006.
63. Shamisa, A.; Bance, M.; Nag, S.; Tator, C.; Wong, S.; Norén, G.; Guha, A., Glioblastoma multiforme occurring in a patient treated with gamma knife surgery: case report and review of the literature. **J Neurosurg** 119 Suppl: 816-821, 2013.
64. Starke, R. M.; Yen, C. P.; Chen, C. J.; Ding, D.; Mohila, C. A.; Jensen, M. E.; Kassell, N. F.; Sheehan, J. P., An updated assessment of the risk of radiation-induced neoplasia after radiosurgery of arteriovenous malformations. **World Neurosurg** 82: 395-401, 2014.
65. Pan, H. C.; Sheehan, J.; Stroila, M.; Steiner, M.; Steiner, L., Late cyst formation following gamma knife surgery of arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 102: 124-127, 2005.

66. Pollock, B. E.; Link, M. J.; Branda, M. E.; Storlie, C. B., Incidence and Management of Late Adverse Radiation Effects After Arteriovenous Malformation Radiosurgery. **Neurosurgery** 81: 928-934, 2017.
67. Yamamoto, M.; Jimbo, M.; Hara, M.; Saito, I.; Mori, K., 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.
68. Karlsson, B.; Lindquist, C.; Steiner, L., Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations. **Neurosurgery** 40: 425-430; discussion 430-421, 1997.
69. Friedman, W. A.; Bova, F. J.; Bollampally, S.; Bradshaw, P., Analysis of factors predictive of success or complications in arteriovenous malformation radiosurgery. **Neurosurgery** 52: 296-307; discussion 307-298, 2003.
70. Buis, D. R.; Dirven, C. M.; Lagerwaard, F. J.; Mandl, E. S.; Lycklama A Nijeholt, G. J.; Eshghi, D. S.; van den Berg, R.; Baayen, J. C.; Meijer, O. W.; Slotman, B. J.; Vandertop, W. P., Radiosurgery of brain arteriovenous malformations in children. **J Neurol** 255: 551-560, 2008.
71. Pan, D. H.; Kuo, Y. H.; Guo, W. Y.; Chung, W. Y.; Wu, H. M.; Liu, K. D.; Chang, Y. C.; Wang, L. W.; Wong, T. T., Gamma Knife surgery for cerebral arteriovenous malformations in children: a 13-year experience. **J Neurosurg Pediatr** 1: 296-304, 2008.
72. Kondziolka, D.; Kano, H.; Yang, H. C.; Flickinger, J. C.; Lunsford, L., Radiosurgical management of pediatric arteriovenous malformations. **Childs Nerv Syst** 26: 1359-1366, 2010.

73. Wegner, R. E.; Oysul, K.; Pollock, B. E.; Sirin, S.; Kondziolka, D.; Niranjan, A.; Lunsford, L. D.; Flickinger, J. C., A modified radiosurgery-based arteriovenous malformation grading scale and its correlation with outcomes. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 79: 1147-1150, 2011.
74. Starke, R. M.; Yen, C. P.; Ding, D.; Sheehan, J. P., A practical grading scale for predicting outcome after radiosurgery for arteriovenous malformations: analysis of 1012 treated patients. **J Neurosurg** 119: 981-987, 2013.
75. Bowden, G.; Kano, H.; Tonetti, D.; Niranjan, A.; Flickinger, J.; Lunsford, L. D., Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the cerebellum. **J Neurosurg** 120: 583-590, 2014.
76. Izawa, M.; Hayashi, M.; Chernov, M.; Nakaya, K.; Ochiai, T.; Murata, N.; Takasu, Y.; Kubo, O.; Hori, T.; Takakura, K., Long-term complications after gamma knife surgery for arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 102: 34-37, 2005.
77. Parkhutik, V.; Lago, A.; Aparici, F.; Vazquez, J. F.; Tembl, J. I.; Guillen, L.; Mainar, E.; Vazquez, V., Late clinical and radiological complications of stereotactical radiosurgery of arteriovenous malformations of the brain. **Neuroradiology** 55: 405-412, 2013.
78. Gross, B. A.; Du, R., Natural history of cerebral arteriovenous malformations: a meta-analysis. **J Neurosurg** 118: 437-443, 2013.
79. Hernesniemi, J. A.; Dashti, R.; Juvela, S.; Väärt, K.; Niemelä, M.; Laakso, A., Natural history of brain arteriovenous malformations: a long-term follow-up study of risk of hemorrhage in 238 patients. **Neurosurgery** 63: 823-829; discussion 829-831, 2008.

80. Stapf, C.; Mast, H.; Sciacca, R. R.; Choi, J. H.; Khaw, A. V.; Connolly, E. S.; Pile-Spellman, J.; Mohr, J. P., Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. **Neurology** 66: 1350-1355, 2006.
81. Hayhurst, C.; Monsalves, E.; van Prooijen, M.; Cusimano, M.; Tsao, M.; Menard, C.; Kulkarni, A. V.; Schwartz, M.; Zadeh, G., Pretreatment predictors of adverse radiation effects after radiosurgery for arteriovenous malformation. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 82: 803-808, 2012.
82. Pomeraniec, I. J.; Ding, D.; Starke, R. M.; Liu, K. C.; Mrachek, E. K.; Lopes, M. B.; Sheehan, J. P., Delayed cyst formation after stereotactic radiosurgery for brain arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 1-10, 2017.
83. Pollock, B. E.; Link, M. J.; Branda, M. E.; Storlie, C. B., Incidence and Management of Late Adverse Radiation Effects After Arteriovenous Malformation Radiosurgery. **Neurosurgery** 2017.
84. Pan, D. H.; Guo, W. Y.; Chung, W. Y.; Shiau, C. Y.; Chang, Y. C.; Wang, L. W., Gamma knife radiosurgery as a single treatment modality for large cerebral arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 93 Suppl 3: 113-119, 2000.
85. Nicolato, A.; Longhi, M.; Tommasi, N.; Ricciardi, G. K.; Spinelli, R.; Foroni, R. I.; Zivelonghi, E.; Zironi, S.; Dall'Oglio, S.; Beltramello, A.; Meglio, M., Leksell Gamma Knife for pediatric and adolescent cerebral arteriovenous malformations: results of 100 cases followed up for at least 36 months. **J Neurosurg Pediatr** 16: 736-747, 2015.
86. Shaw, P. J.; Bates, D., Conservative treatment of delayed cerebral radiation necrosis. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 47: 1338-1341, 1984.

87. Chuba, P. J.; Aronin, P.; Bhambhani, K.; Eichenhorn, M.; Zamarano, L.; Cianci, P.; Muhlbauer, M.; Porter, A. T.; Fontanesi, J., Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced brain injury in children. **Cancer** 80: 2005-2012, 1997.
88. Kohshi, K.; Imada, H.; Nomoto, S.; Yamaguchi, R.; Abe, H.; Yamamoto, H., Successful treatment of radiation-induced brain necrosis by hyperbaric oxygen therapy. **J Neurol Sci** 209: 115-117, 2003.
89. Creutzberg, C. L., Hyperbaric oxygen therapy for radiation-induced injury: evidence is needed. **Lancet Oncol** 17: 132-134, 2016.