

博士論文

未破裂脳動静脈奇形に対する  
ガンマナイフを用いた定位放射線治療の  
治療成績に関する検討

花北 俊哉

## 内容

序文 .....	5-18
1.AVM の疫学と疾患の特徴 .....	5
2.ガンマナイフを用いた定位放射線治療 .....	8
2.1. ガンマナイフの歴史的背景 .....	8
2.2. ガンマナイフの原理と構造 .....	10
2.3. AVM に対するガンマナイフの治療効果と治療適応 .....	11
2.4. ガンマナイフによる治療後に生じる放射線誘発性合併症 .....	13
2.4.1. 治療後早期に生じる合併症 .....	13
2.4.2. 治療後、長期間を経て生じる晩期合併症 .....	13
3.AVM に対するガンマナイフ後の出血リスクに関して報告されている事項 ...	15
4.AVM の自然歴に関する報告 .....	17
5.未破裂 AVM に対する randomized trial: ARUBA trial について .....	17
6.本研究の背景および契機 .....	19
7.研究目的 .....	19
8.研究対象と方法 .....	20-25
8.1.研究対象 .....	20
8.2.AVM に対するガンマナイフの治療手順 .....	22

8.3.治療後の経過観察.....	24
8.4.統計学的手法.....	25
8.5.研究倫理.....	25
結果.....	26-52
9.患者背景.....	26
10.研究1：ガンマナイフによる治療後の頭蓋内出血.....	28
11.研究1：ガンマナイフによる治療後の頭蓋内出血リスクの検討.....	31
12.研究2：ガンマナイフによる治療後のAVM閉塞率.....	33
13.研究2：AVM閉塞に関連する因子の統計学的検討.....	35
14.研究3：ガンマナイフによる治療後の放射線誘発性合併症.....	38
15.研究3：ガンマナイフによる治療後長期を経て出現する合併症.....	41
16.研究4:当施設でのARUBA trial登録基準を満たす患者に対するガンマナイフ 単独治療成績の検討.....	44
16.1.研究対象.....	44
16.2.ARUBA-trial 保存的治療群との患者背景比較.....	46
16.3.ARUBA trial登録基準を満たす患者群に対するガンマナイフによる単独治 療成績.....	47
16.4. ARUBA trial 登録基準を満たす未破裂AVM患者に対するガンマナイフ による単独治療成績に関する因子の統計学的検討.....	49

17.考察.....	53-60
17.1.研究1：ガンマナイフによる治療後の出血リスクに関する考察.....	53
17.2.研究2：ガンマナイフによる治療後 AVM 閉塞に関する考察.....	58
17.3.研究3：ガンマナイフによる治療後の放射線誘発性合併症に関する考察	58
17.4.研究4：ARUBA trial 登録基準を満たす患者群に対するガンマナイフによる単独治療成績に関する考察.....	59
18.本研究の限界点.....	61
19.まとめ.....	62
20.謝辞.....	63
21.参考文献.....	64

序文

## 1. AVM の疫学と疾患の特徴

脳動静脈奇形 (cerebral arteriovenous malformation ; AVM) は、10-20 代の若年に発症する事が多い疾患で、40 歳までに診断される事が多い<sup>48</sup>。年間の発症率は人口 10 万人あたり 1 人から 2 人とされる<sup>25</sup>。

AVM の解剖学的構造は、栄養血管 (Feeding Artery、時に 1 本から数本) からの血流が AVM の本体である形成異常のある脆弱な血管塊 (nidus ナイダス、ラテン語で巣“nest”を意味する) へ流入し、導出静脈 (Draining vein) へと直接灌流していくことが主体である (図 1)。正常解剖構造では存在する血管抵抗の強い毛細血管床が、AVM のナイダスには存在しない。組織学的にナイダスは弾性板や筋層の発達に乏しい多数の大きな薄い壁をもった血管から構成されている。その結果、動脈系と静脈系の圧差を調整できず静脈系へ高い圧力による venous congestion や high-flow AV shunt が生じ導出静脈の拡張を伴うと考えられている<sup>16</sup>。AVM が発見される契機となる初発症状として、脳内出血、脳室内出血またはくも膜下出血といった、頭蓋内出血が最も多く、患者数のおよそ半数を占めている<sup>3</sup>。AVM 患者の 3-20% が幼少期に頭蓋内出血を発症しており<sup>2</sup>、また 18 歳以下の AVM では、頭蓋内出血が初発症状の約 80% を占めるとする報告もあり<sup>17</sup>、若年性出血性脳卒中の最大の要因となる<sup>44</sup>。AVM が出血する機序としては、併存する動脈瘤からの出血、もしくは灌流静脈への導出障害によるナイダス圧上昇によるナイダス内出血が考えられている。その他の発症形式としては、痙攣発作 (20-30%)、慢性的な頭痛 (15%) に対する精査を契機として見つかる事もある。

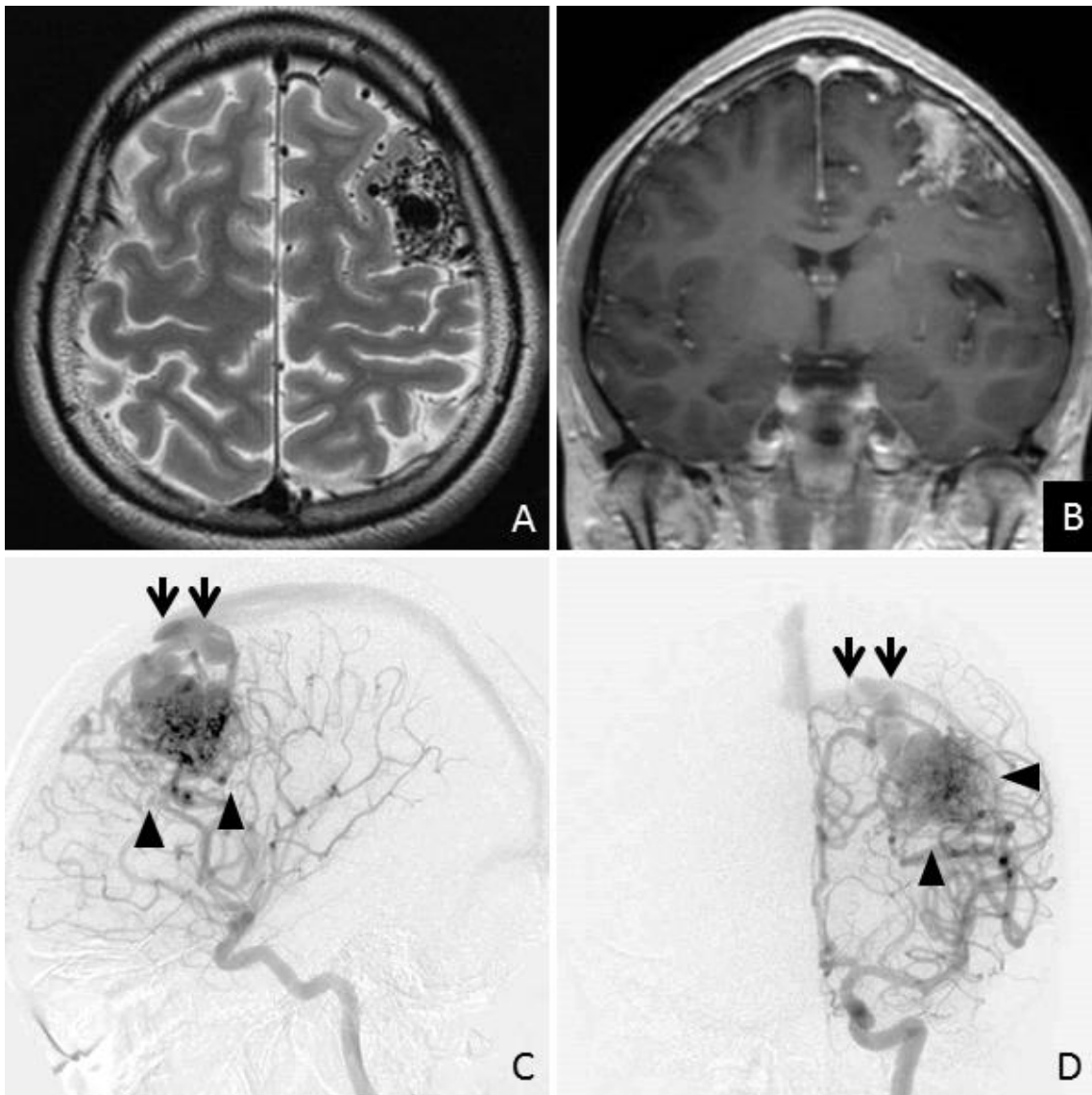


図 1: AVM 画像 (20 代女性 頭痛にて指摘された左前頭葉 AVM)

- A: MRI T2 強調画像 (水平断) ナイダスおよび周囲の拡張した血管構造の flow void を認める。
- B: MRI T1 強調画像 Gd 造影 (冠状断) 左前頭葉脳表から楔状に存在するナイダスを認める。
- C&D: 脳血管撮影: C 側面像 D 正面像 MRI と同様に左前頭葉にナイダスが存在する。複数の中大脳動脈分枝 (矢頭) を栄養血管とし、ナイダスを介し拡張した脳表静脈 (矢印) を導出静脈として、上矢状静脈に灌流する。

AVMからの出血について、自然歴に関する過去の研究によると、未破裂のAVMが有する年間出血率は2-4%程度であるが<sup>19,49,61</sup>、AVMの破裂による出血を起こした場合、短期的に出血率の上昇を認める事が知られている。具体的には、破裂AVMにおける出血後1年間の再出血率は6-17%程度までに上昇し、2年目以降は年間2-4%程度に落ち着く事が報告されている<sup>18,19,22,64</sup>。頭蓋内出血を来した患者の予後については、20-25%の患者が死に至ることが知られており、生存した場合でも10-20%の患者で神経学的後遺症が残存する<sup>4</sup>。このため、AVMを有する患者では、死亡もしくは重篤な神経学的後遺症を引き起こしうる頭蓋内出血を予防する事が、治療の最大の目的となる。年齢や関連する因子から予測しうる出血の危険性と治療に伴う合併症の危険性を勘案し、治療方針を決定する事となる。

AVMの病型分類で、現在最も汎用されているものとして、外科手術の観点から考案されたSpetzler-Martin分類が存在する(表1)。この分類では、ナイダスの大きさ(Size)、周囲脳の機能的重要性(Eloquent area)、深部への灌流静脈(deep drainage vein)の有無によりスコア化されている。Eloquent areとは、損傷により重篤な後遺症が伴う場所と定義され、具体的には運動野、感覚野、言語中枢、視覚野、視床、視床下部、内包、脳幹、小脳脚、小脳深部脚を指す。

表 1: Spetzler-Martin 分類 (文献<sup>60</sup>より改変して引用)

大きさ (Size)	点数
<3 cm	1
3-6 cm	2
>6 cm	3
局在 (Eloquent area)	点数
非機能性	0
機能性	1
導出静脈 (Vein)	点数
表在性のみ	0
深部灌流静脈を含む	1

Size (0, 1, 2)、Eloquent (0, 1)、Vein (0, 1) 各項目点数を合計したものが **Grade** となり、Grade1-5 までに分類される

## 2. ガンマナイフを用いた定位放射線治療

### 2.1. ガンマナイフの歴史的背景

ガンマナイフ治療は、定位放射線治療の代表的な治療方法の一つであり、1968年にスウェーデンで開発された。1987年に北米に導入されて以降、AVMに対する治療法としても有効性が確立された<sup>41</sup>。その後、20年以上の経過とともに、2013年末までに全世界で年間およそ70万件の治療が行われてきている。日本国内では、1991年から2013年までに20万件弱の治療が行われており、2013年の1年間の総治療件数は1万2千件を越す。日本国内では、血管性病変と比べ、脳腫



瘍に対してのガンマナイフ治療件数が圧倒的に多い。なかでも周囲組織との境界が明瞭である良性脳腫瘍もしくは転移性脳腫瘍に対しての治療件数が最多で、腫瘍に対するガンマナイフ治療件数は、総治療数の9割近くに及ぶ（図2）。我が国における、AVMに対するガンマナイフの治療は、1990年の導入以降、延べ1万3千件に対して施行され、総治療件数の7%程度を占める（図2）。当施設においても、1990年に本邦第一号機が導入されて以来、良性腫瘍、AVMを中心に幅広く脳疾患に対する治療を行っており、2014年12月末までに、延べ856件のAVMに対する治療が行われている。

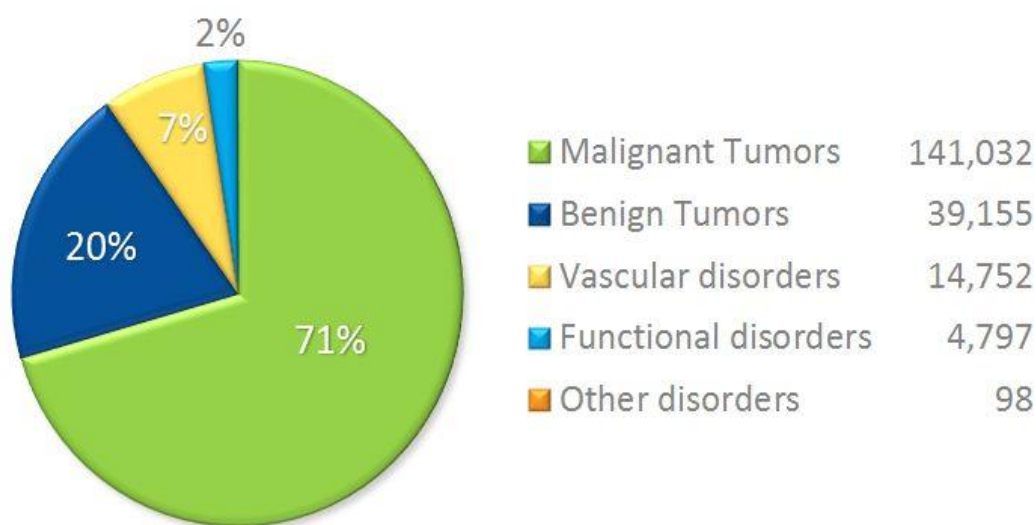


図2: 我が国におけるガンマナイフによる1990年以降の治療総件数の内訳  
AVMは全治療件数の7%にあたり、およそ1万4千件（エレクトラ社資料より）

## 2.2. ガンマナイフの原理と構造

ガンマナイフの基本構造は、201個のコバルト小線源 ( $^{60}\text{Co}$ ) が本体ヘルメットに半球状に配置されており、これらから発生したガンマ線が中心に焦点を作る (図3)。焦点の大きさは、照準器である4段階 (4mm、8mm、14mm、18mm) コリメータにより、4-25.2mm まで調整する事が可能であり、大小様々な焦点を組み合わせる事で病変の形に至適な照射野を設定する事が可能となる。各小線源から虫眼鏡の焦点に集まるかの如くガンマ線を集中させる。一つ一つの線源から発生するガンマ線は低線量である為、周辺組織、脳実質への影響は抑えられかつ焦点への集中的な照射が可能となっている (図3)。

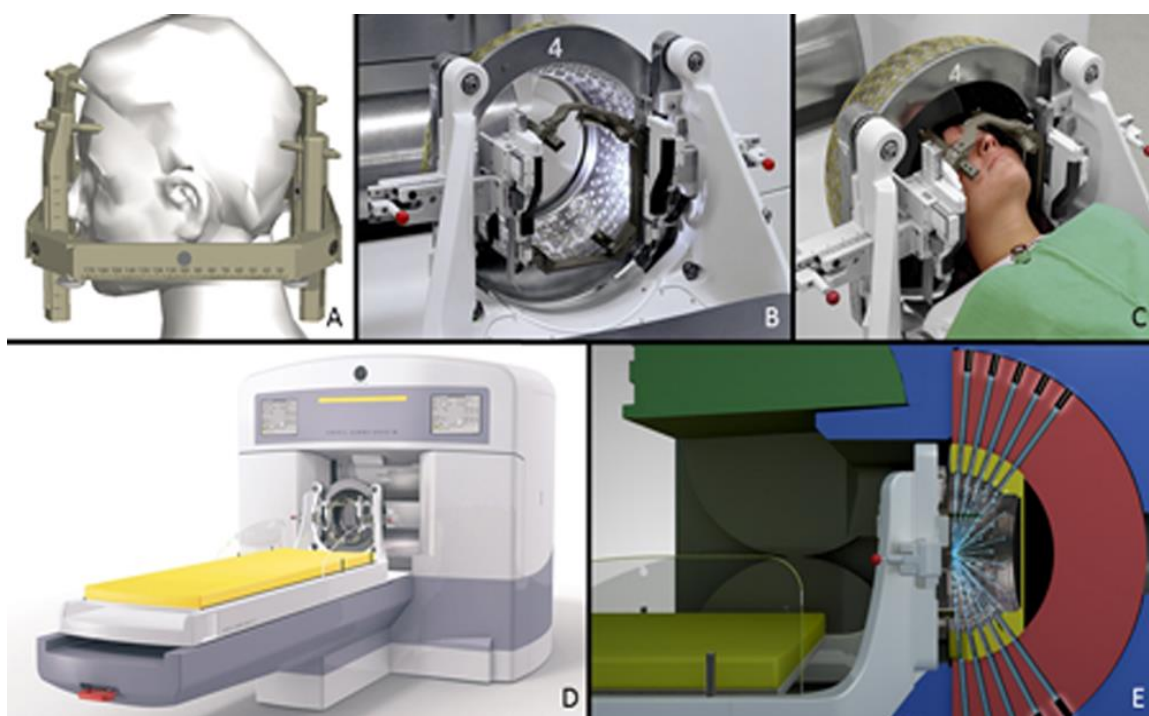


図3: ガンマナイフ装置と治療の実際 (エレクタ社資料より)

- A: 治療当日 局所麻酔下に専用フレームを頭部に4点固定
- B: 201個のコリメータが半球状に配置されている。4, 8, 14, 18mmの各コリメータを病変の形状に合わせて組み合わせる。
- C: 頭部を固定し、治療計画ソフトから送られてきた情報を基に座標間の移動が自動的に行われる。
- D: ガンマナイフ治療装置の外観
- E: 各小線源からガンマ線が集中して照射される。

### 2.3. AVM に対するガンマナイフの治療効果と治療適応

AVM に対するガンマナイフ治療の治療効果としては、一括高線量照射を行う事で AVM の異常血管内腔が、放射線により内皮障害を起こし、これを契機として血管内膜間隙に平滑筋細胞が浸潤して、内膜の著しい肥厚が起こる事で発揮される。こうして、異常血管の内腔が閉塞して、これら血管の細胞が変性し、癥痕組織を形成、最終的にヒアリン化が生じる<sup>56</sup> (図 4)。放射線による、このような組織障害の過程には、年単位の時間を要する為、脳血管撮影にて経過観察を行うと、ガンマナイフ後に AVM が閉塞に至るまでには、通常 3-5 年程度を要する<sup>15,21,41,53,54,57,58</sup>。MRI もしくは CT 検査を経時的に行うと徐々にナイダスの縮小を認め、最終的には脳血管撮影において、ナイダスの AV shunt や導出静脈を含めた AVM 消失が確認される (図 5)。ガンマナイフにより期待できる AVM の閉塞率としては 3-5 年後の段階で評価した場合、80-90%と報告されている<sup>15,21,41,53,54,57,58</sup>。ガンマナイフによる治療では、照射体積が大きくなるにつれて、周囲脳実質および臓器への被ばく量が上昇する。このため、ガンマナイフによる治療適応として、一般的にナイダス径 3cm 以下または体積 10 cm<sup>3</sup> 以下の AVM とされており、10cm<sup>3</sup> を超えると治療に関連する合併症が高まるとされている<sup>13,14,23,48,53</sup>。

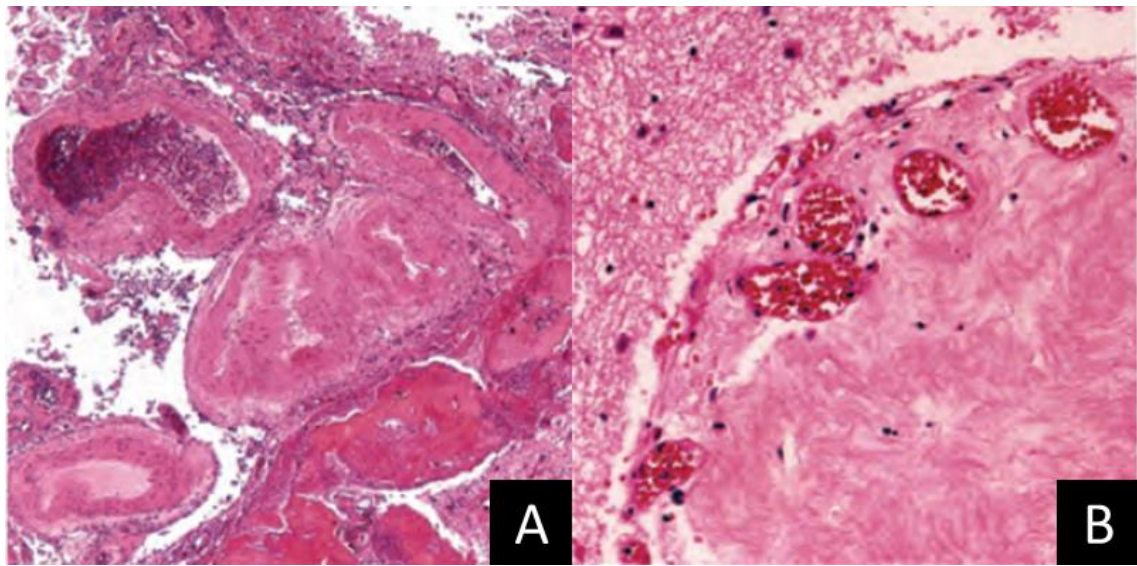


図 4: ガンマナイフ治療前後のナイダス病理組織像（文献<sup>57</sup>から改変して引用）  
 A：治療前：弾性板や内膜の発達が乏しく血管腔が異常に拡張している血管が集簇している。 B:ガンマナイフ治療後、血管内膜の増殖をきたし、瘢痕化を形成し血管内腔の閉塞を認めている。

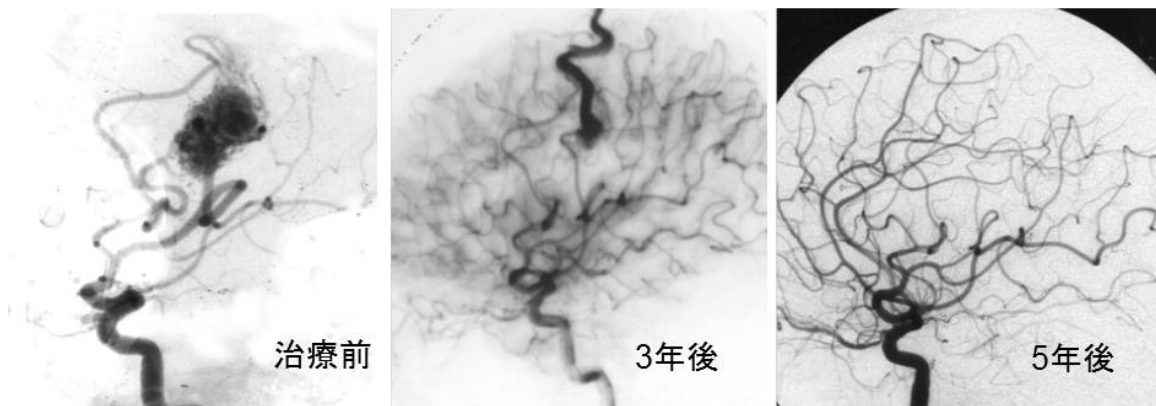


図 5: ガンマナイフ治療後ナイダスの経時的変化（当院資料）  
 ガンマナイフ治療後、血管撮影検査にてナイダスの閉塞を認め最終的に導出静脈も描出されなくなる。この時点で血管撮影上閉塞と考える。

## 2.4. ガンマナイフによる治療後に生じる放射線誘発性合併症

### 2.4.1. 治療後早期に生じる合併症

AVM に対するガンマナイフによる治療後合併症として、ナイダス周囲組織に脳浮腫を来す事が知られている。ただし、このような脳浮腫の病態として、脳実質への放射線障害による悪影響により発生しているものなのか<sup>20,39</sup>、あるいは導出静脈への血流低下により、静脈内に血栓化が起こり、静脈性鬱滞のような病態が発生している事によるもの<sup>36,51</sup>であるかは、明らかになっていない。ガンマナイフによる AVM の治療に伴う、放射線誘発性合併症で症候性となるものは、発生頻度は、5-7%程度と比較的低く、そのほとんどが一過性である事が知られている<sup>12,48</sup>。

### 2.4.2. 治療後、長期間を経て生じる晩期合併症

ガンマナイフ治療後、長期経過観察中に生じうる合併症として、ナイダスの存在していた部位に嚢胞形成もしくは慢性被膜化血腫を形成する事が知られている。嚢胞形成はおよそ 1%程度の頻度で治療後に生じるとされており、その発生機序は明らかではないものの、放射線照射によりナイダス血管壁の破壊、脳血管閉塞の破綻、凝固壊死の液状化などがその発生に関わっているとされる<sup>59</sup> (図 6)。慢性被膜化血腫に関しては、その発生頻度は稀ではあるが、発生機序としては、ナイダス内にごく微小出血が繰り返し起きていることが原因と考えられており、緩徐に増大を来すため、最終的には外科摘出を要する事が多いとされる<sup>35</sup> (図 7)。

また、ごく稀ではあるが放射線誘発性悪性腫瘍発生の可能性も、念頭におかなければならない（発生頻度としては3,000-10,000分の1とされている）<sup>27</sup>。

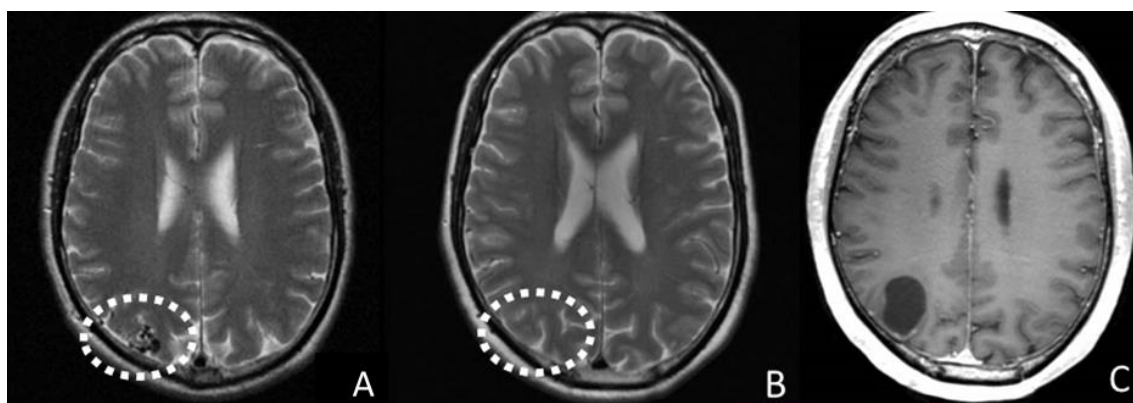


図 6: ガンマナイフ治療後、ナイダスの部位に嚢胞形成を来し摘出術を施行した症例 50代男性 右後頭葉 AVM 視野異常にて指摘。

A: MRI T2 強調画像で右後頭葉に flow void を認める（点線内）ガンマナイフ治療を行った。

B: 治療後3年 MRI T2 強調画像で flow void 消失

C: ガンマナイフ治療後13年目 ナイダスが存在していた部位に嚢胞形成を来し緩徐増大傾向となる。T1 強調画像 Gd 造影

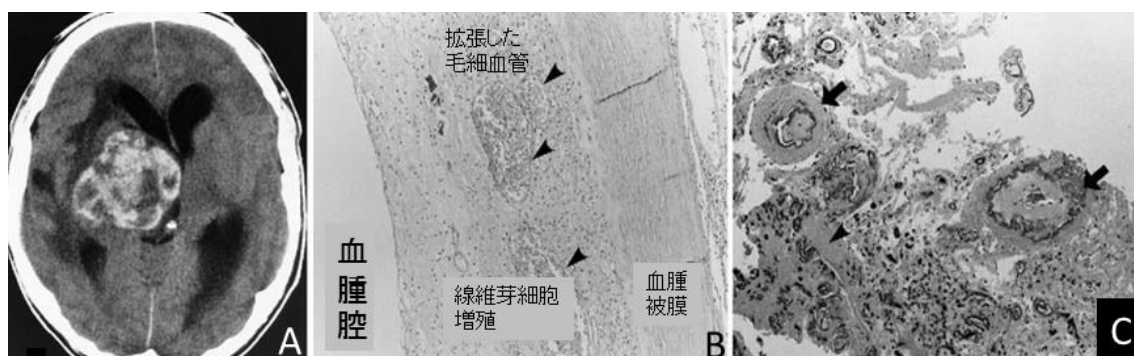


図 7: ガンマナイフ治療後に慢性被膜下血腫を来した症例

（文献<sup>35</sup>から改変して引用） 10代男性 右脳内出血にて発症

A: ガンマナイフ後23ヶ月の時点で被膜化血腫を認めた。増大傾向があるために血腫の摘出を行った。

B: 検体画像 血腫被膜検体：(HE 染色 60倍率) 厚いコラーゲン層の血腫被膜内部に、新生血管に富む線維芽細胞の増殖を認めた。

C: (HE 染色 100倍率) 被膜の一部には、血管内腔の肥厚を伴い閉塞過程にあるナイダスを認め放射線治療の影響と考えられた。

### 3. AVM に対するガンマナイフ後の出血リスクに関して報告されている事項

AVM に対するガンマナイフによる治療後の出血率に関して、過去の研究において報告されている事項は以下の通りである。

ガンマナイフによる治療後の頭蓋内出血リスクは、血管撮影上ナイダス閉塞の確認がされるまで、治療前と同等のリスクが認められるとの考えが一般的であった<sup>48</sup>。ガンマナイフによる治療後、AVM の年間出血率は、閉塞までは年間 1.8-4.8%程度と報告されている<sup>42,50,52,66</sup>。

従来 AVM に対するガンマナイフ治療の最終目標は、血管撮影上ナイダスの閉塞を得る事とされ、血管撮影上ナイダス閉塞を得た後は、頭蓋内出血は起こりえないと考えられていた<sup>40,48</sup>。しかし、症例数の増加とともに、ガンマナイフ治療後 AVM が血管撮影上閉塞に至った後も、ごくまれではあるが、閉塞したナイダスからも出血を来す事が知られるようになった<sup>50,57</sup>。こうした血管撮影上閉塞後の年間出血率は、0.3-0.6%と報告されている<sup>50,57</sup>。

当科の先行研究において、“頭蓋内出血で指摘された AVM”に対して、ガンマナイフによる治療を行った症例では、治療後から血管撮影上閉塞に至る期間においても、AVM からの出血リスクは治療前に比較して、有意に低下する事が示された<sup>42</sup> (図 8)。一方で、この先行研究の中では“未破裂 AVM”に対するガンマナイフ治療は、治療前、閉塞に至るまでの待機期間、閉塞後の各観察期間の出血リスク比較では、出血リスク低下に統計学的有意差を認めなかった<sup>42</sup>。未破裂 AVM に対するガンマナイフ治療による治療効果 (出血リスク低下) は、現在のところ明らかにされていない。

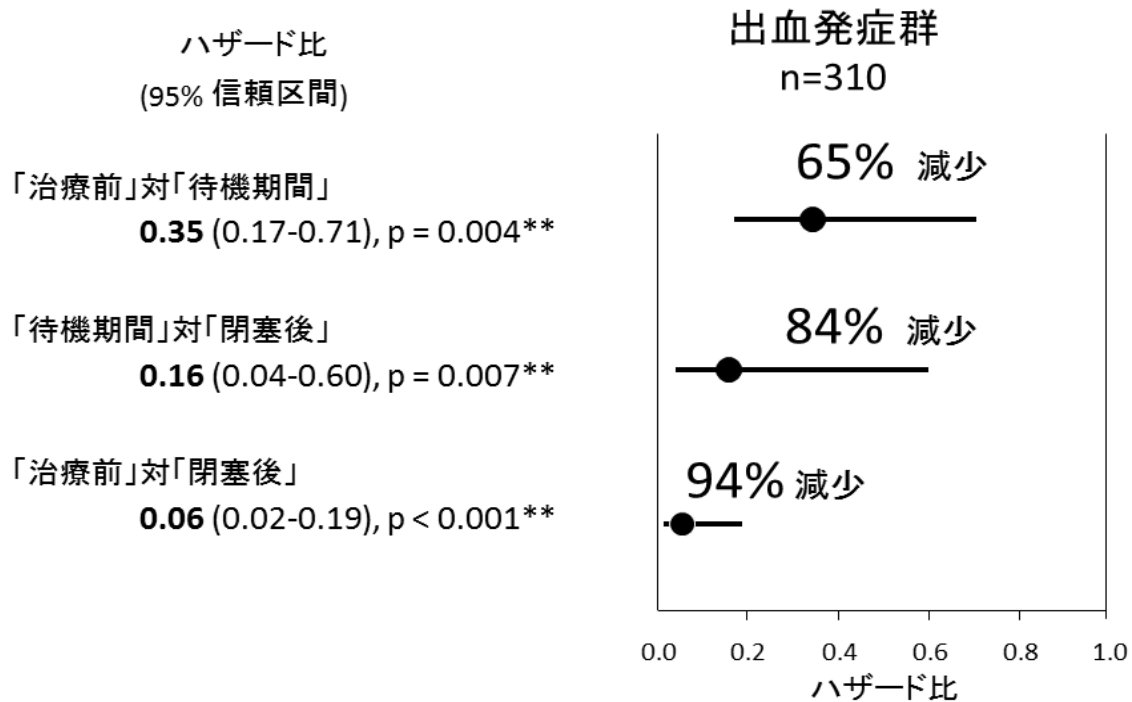


図 8: 当科における先行研究で行われた“出血発症 AVM”に対するガンマナイフ治療後の頭蓋内出血リスクの比較 (文献<sup>42</sup>より改変して引用)

治療前と比較すると、治療後から閉塞までの待機期間において 65%の出血リスク低下、ナイダス閉塞後は、94%の出血リスク低下が示された。



#### 4. AVM の自然歴に関する報告

前述のように、1980-90年代の研究では、AVMの出血率は年間2-4%とするものが多く、これらの値が一般的なAVMの自然歴であると認識されてきた<sup>3,6,19,43</sup>。しかしながら2000年以降、出血既往のない未破裂AVMに注目した自然歴の研究では、年間出血率は1%程度ではないかとする報告が数多くなされるようになった<sup>22,24,30,61</sup>。すなわち今まで未破裂AVMに対する治療を積極的に推し進める根拠となっていた、頭蓋内出血の危険、引き続く死亡または重篤な合併症に至る確率については、従来考えられていたものよりもさらに低い事が指摘されるようになってきた。

#### 5. 未破裂AVMに対するrandomized trial: ARUBA trialについて

未破裂AVMは、低い出血率を伴うとする2000年以降の自然歴に関する報告を踏まえ、未破裂AVMに対する積極的な治療介入の是非に関して議論が生じる事となった<sup>5,62</sup>。この問題を解決すべく、未破裂AVMに対し予防的に外科手術、血管内治療、定位放射線治療のいずれかあるいは組み合わせて治療を行った群（治療介入群）と、保存的加療とし治療介入を行わなかった群（保存的加療群）で最低5年間の経過観察期間をおき、死亡、脳卒中イベント、神経機能予後を比較するランダム化比較試験（a randomized trial of unruptured brain arteriovenous malformation; ARUBA）が2007年に欧米の施設を中心に開始された。

このARUBA trialへの登録基準は18歳以上でMRI、MR-angiography、CT-Angiography、もしくは血管撮影でAVMと診断された患者を対象としており

主な除外基準は以下の通りである。

- ①以前に頭蓋内出血が指摘されているもの
- ②AVM に対して何らかの治療を行ったもの
- ③治療前に神経学的所見（modified Rankin scale<sup>11</sup> が 2 以上；これまでの活動全てはできないが、身の回りの事は援助なしで可能）を有するもの
- ④その他の疾患で 10 年以上の生命予後が期待されないもの
- ⑤凝固能異常のもの（PT-INR >1.5） ⑥妊娠中 ⑦AVM を複数個もつもの
- ⑧全身の血管性病変に合併するもの ⑨もやもや病、海綿状血管腫、硬膜動静脈瘻に合併するもの である。

2007 年に開始された ARUBA trial は、39 施設 9 か国での多施設研究となったが、その研究スタイルについてはいくつかの批判がある。その主なものとしては、

1. 当初 800 例の症例を 30 か月の期間で登録予定であったが、症例数確保が難航し登録症例数を 60 ヶ月で 400 例に減らさざるを得なかった事
2. AVM は若年で指摘される事が多く対象人口の生命予後を考慮すると、観察期間が 5 年間では、十分な判定ができないのではないか
3. 治療群に振り分けられた群で、治療の選択肢基準が標準化されていない（外科手術、血管内治療、定位放射線治療の選択は、各施設の判断に一任されている）といった諸点であった<sup>45</sup>。しかしながら、2013 年 4 月、症例登録が 400 例に達する以前（223 例）の段階で、primary endpoint（脳卒中もしくは死亡）が治療介入群で有意に高いとして安全管理委員会の勧告に基づき治験が中止された（ハザード比 0.27, 95%信頼区間 0.14-0.54）<sup>46</sup>。

## 6. 本研究の背景および契機

当科における先行研究では、出血発症 AVM に対するガンマナイフ治療後出血リスク低下を認めていたが、未破裂 AVM に対する出血リスク低下は明らかではなかった。また、2000 年以降の未破裂 AVM の自然歴に関する報告により、治療介入の是非が問われるようになった。加えて唯一の RCT である ARUBA trial では、未破裂 AVM に対する治療介入への否定的な結果が示された。そこで、未破裂 AVM に対する定位放射線治療成績を再検証し、未破裂 AVM に対する治療介入の妥当性を検討する必要があると考えた。

## 7. 研究目的

本研究は、未破裂 AVM に対する

1. ガンマナイフによる治療後出血リスク低下
2. ガンマナイフによる治療後閉塞率
3. ガンマナイフによる治療後合併症

の項目に関連する因子を統計学的に解析する

4. 未破裂 AVM に対するガンマナイフによる治療を受けた患者のうち、現時点で唯一の RCT である ARUBA trial の登録基準を満たしガンマナイフ単独治療を受けた患者を抽出し、ガンマナイフ単独治療成績を検討する

以上の 4 項目を目的とした。

## 8. 研究対象と方法

### 8.1. 研究対象

1990年7月から2010年12月までに、東京大学医学部附属病院脳神経外科において、ガンマナイフによる治療を受けたAVM患者730例のうち、頭蓋内出血以外の初発症状にてAVMと診断された、すなわち未破裂AVM患者は298例であった。このうち6例の患者は大型AVMに対しナイダスを分割して治療するvolume-staged法によるガンマナイフ治療が施行されており、今回の研究対象から除外した。2例の患者が、ガンマナイフ後3か月以内にAVMの頭蓋内出血以外の原因により死亡（1例自殺、1例原因不明、頭部CTにて頭蓋内出血は否定されている）しており研究対象から除外した。これら出血以外の症状でAVMを指摘された290例のうち、初回診断から何らかの治療介入がされる以前の期間に頭蓋内出血を17例で認め、残りの273例に対しては、未破裂AVMとして通常の方法によりガンマナイフによる治療が行われた（図9）。239例（88%）では、ガンマナイフが初回治療として施行された（図9）。その他34例（12%）では、ガンマナイフによる治療を当院で施行される前に開頭術もしくは血管内治療が施行されていた。その内訳は、6例で開頭術（うち3例は開頭術前に血管内治療を併用）が施行されていた。28例では血管内治療が施行されていた。治療法を選択にあたっては、前述のSpetzler-Martin分類でgrade 1もしくは2に分類されるAVMに関しては、外科手術によりナイダス摘出が安全に施行されるとされている<sup>48</sup>、紹介病院または当院での治療選択を検討する際に外科手術が治療の第一選択肢である事を十分に説明し推奨している。しかし、今回の研究対象となっ

た患者は、外科手術の選択肢とその有効性を理解したうえで、侵襲性の低さや入院期間の短さ（2泊3日）を理由にガンマナイフによる治療を選択した。

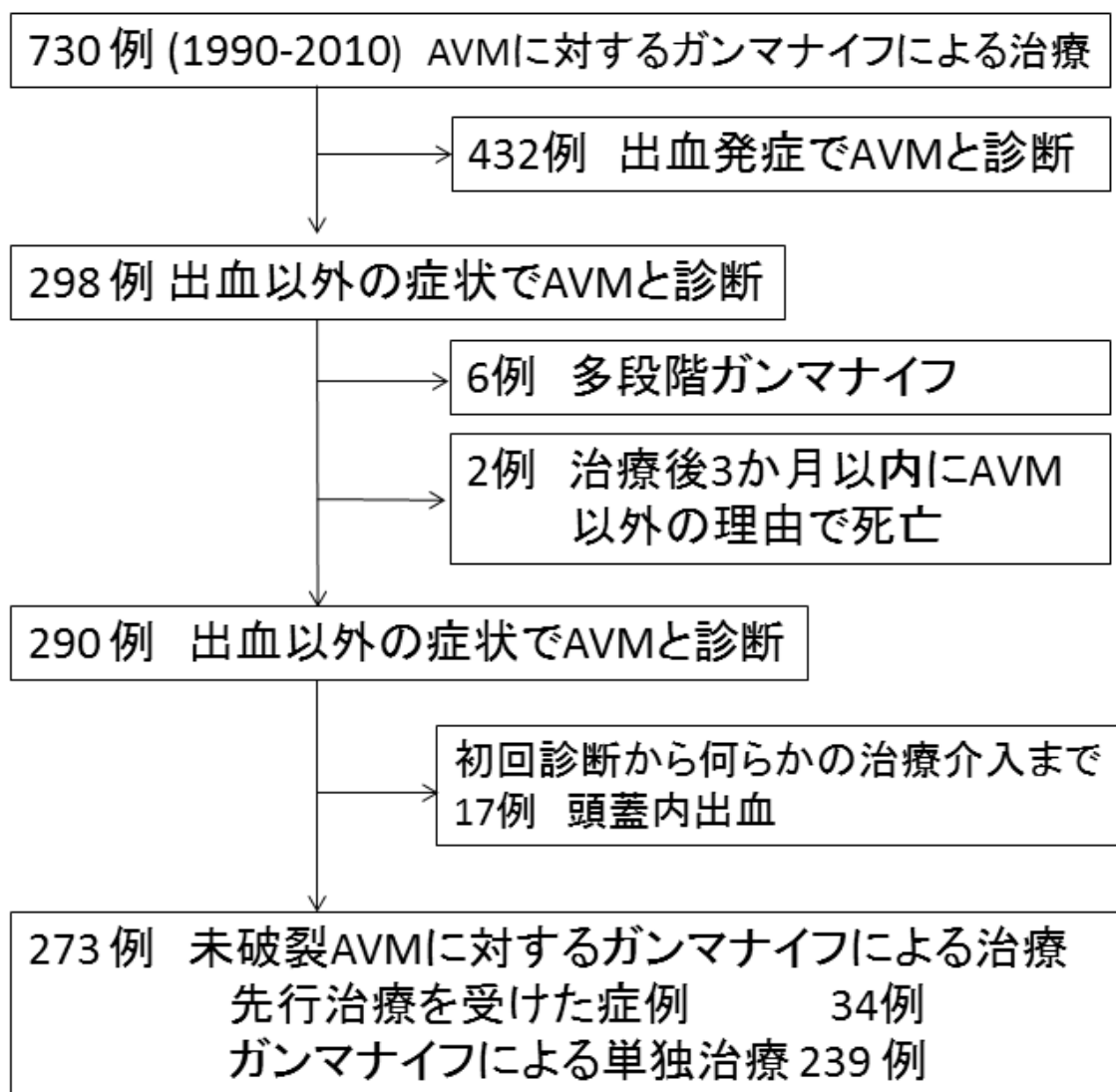


図 9: 本研究で解析対象とした患者 273 例

## 8.2. AVM に対するガンマナイフの治療手順

治療は、エレクタ社製ガンマナイフを用い、一括大線量照射によるガンマナイフ治療を行った。治療手順は以下である。治療に必要な入院期間は2泊3日で、治療当日に局所麻酔下にレクセルフレームを頭部に4か所で固定を行い、CTもしくはMRIおよび脳血管撮影の画像検査を行う。フレームを装着した状態で画像検査を行う事で、病変のフレームに対する位置情報が決定され座標が設定される。ガンマナイフ治療専用のソフトウェアにて放射線治療時に必要な照射部位座標、照射線量を計算する。AVMの治療に際しては、処方される線量が最大線量の50%の線量で囲まれるように設定しナイダスの辺縁に20 Gyの照射線量が処方される事で、ナイダス内には20 Gy以上の線量が処方されるように治療計画をたてる。病変の体積が大きなもの、また視神経や視索、脳幹といった周辺組織に重要な構造物が存在する場合は線量を患者ごとに調整して治療計画をたてる。治療計画に際しては、1990年の治療導入から1992年2月までは、脳血管撮影のみを照射野決定に使用していた。1992年以降CT, MRIを治療計画に導入する事が可能となり、治療計画は2次元のCT、MRI、血管撮影のフィルム上に治療計画を投影し行われる方法で行われていた(図10)。1998年に導入された新しい世代の治療ソフト(Gamma Plan; Elekta Instruments, Atlanta, GA)により、コンピューター画面上で3次元的な線量分布の計算が即座に計算する事が可能となり、以前の治療計画ソフトよりも緻密で病変に対する形状合致性の高い線量計画が可能となっている(図11)。

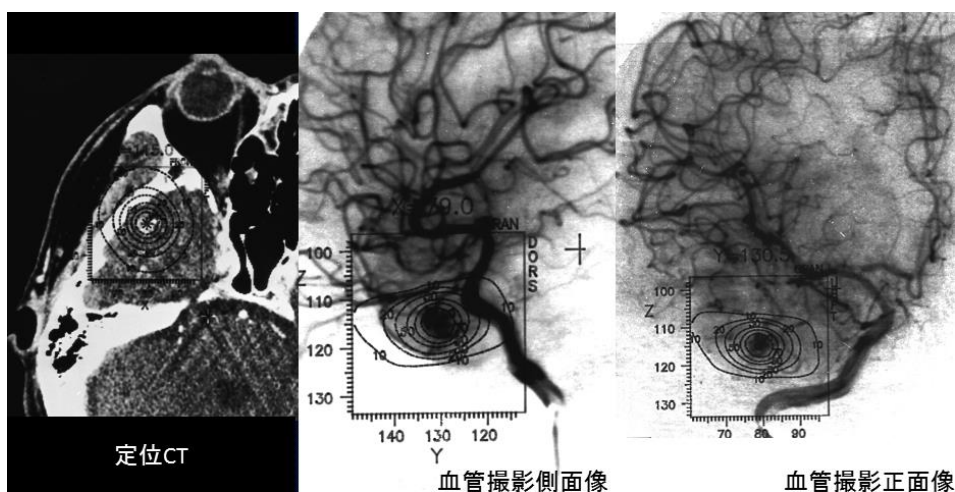


図 10: 1998 年以前のガンマナイフ治療計画

以前の治療ソフトに基づく治療計画は、実際の治療計画を直接画像フィルムに投射する事で照射範囲の3次元的な分布を確認しており、計画立案に非常に煩雑な作業を要していた。

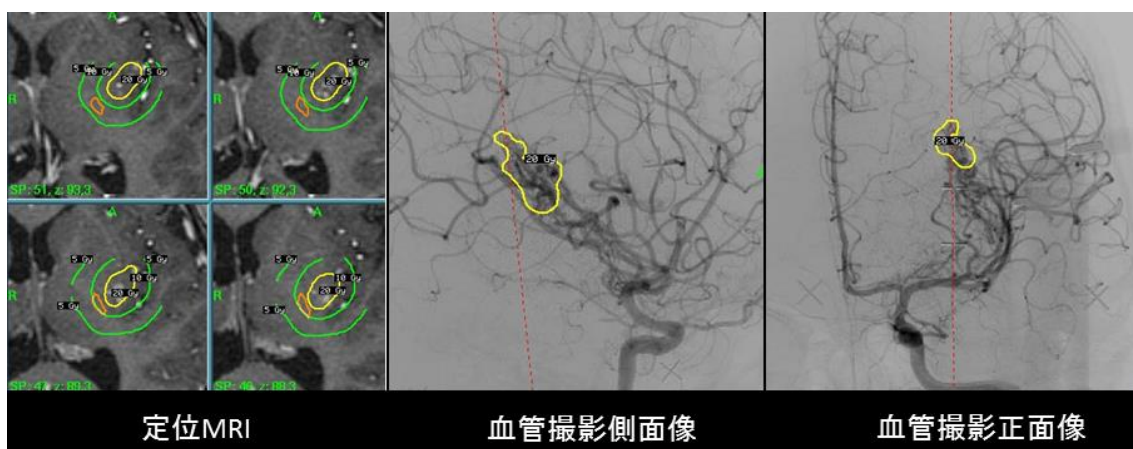


図 11: 1998 年以降のガンマナイフ治療計画

コンピューター画面上で 3 次元的な線量分布の計算が即座に可能となり、緻密で形状合致性の高い線量計画が可能となった。

### 8.3. 治療後の経過観察

ガンマナイフによる治療が終了し退院後は、当科外来にて3-6か月毎に診察を行い、定期的な画像検査（多くは6か月毎）と併せて理学所見、神経学的所見を含めた観察を行った。他院から紹介され、当院への通院が困難な遠方に在住の患者に関しては、紹介先の医療機関へ通院し、当院と同様に画像検査および診察を定期的に行い当院へ結果を報告してもらった。治療後3-5年経過した時点でCTもしくはMRIにてAVM ナイダスの閉塞が疑われると、頭部血管撮影検査を行い、頭部血管撮影検査にてAVMが存在していた部位の異常血管消失、導出静脈の消失あるいは正常化、脳灌流時間の正常化を確認したものを「血管撮影上の閉塞」と定義した。また患者によっては、閉塞確認目的の頭部血管撮影検査を拒否する、またはヨード造影剤によるアレルギー症状が出現した症例があり、そのような症例については、MRI検査ではT2強調撮影方法でflow-voidの消失を、造影CT検査では造影領域の消失を得られた時点で「画像検査上の閉塞」と定義した。脳血管撮影検査もしくはMRI、CT検査での閉塞に関しては少なくとも2人以上の脳神経外科医により独立して診断された。ガンマナイフ治療後5年経過した時点でナイダスの残存が疑われる患者に関しては、2回目のガンマナイフ治療、もしくは外科摘出を推奨している。2回目の治療、外科摘出術など追加治療が行われた症例は、その治療日を持って未閉塞として観察期間を打ち切った。現在まで外来経過観察が続いている症例は、2014年4月にて観察期間を打ち切った。全ての患者情報は、前向きに治療施行時とそれぞれの経過観察時点においてコンピューターデータベースに入力されていっ



た。このデータベースを元に、診断日、治療日、発症形式、治療情報、経過観察中の合併症の有無と発生日、治療後出血の有無と発生日、画像検査上の閉塞の有無と確認日、最終経過観察日を抽出した。

#### 8.4. 統計学的手法

年間出血率は、出血の数を患者の観察期間の総和（人年）で除して求めた。閉塞率の評価には、Kaplan-Meier 法を用いて算出した。ガンマナイフの治療成績に関連する因子を検討する際に、AVM のナイダス閉塞および治療後出血に関する因子の解析には、ガンマナイフによる治療後からの時間経過が重要な要素と考えられる為、先行研究で用いられている手法と同様に Cox proportional hazards model を用いて統計解析を行った<sup>9,53,55</sup>。ガンマナイフによる治療後の放射線誘発性合併症に関する因子については、ある一定の期間（概ね治療後半年から2年以内とされている）に集中して起こる事象であり<sup>14,50,53,57,58</sup>、先行研究で用いられている手法と同様に logistic regression model を用いて統計解析を行った<sup>1,8,29</sup>。本研究における統計解析は、JMP11 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) を用いた。

#### 8.5. 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された。

（承認番号 2231）

## 結果

### 9. 患者背景

患者背景を表 2 に示す。患者 273 例の内訳は男性 174 例、女性 99 例で、治療時の年齢は、10 歳から 73 歳（中央値 38 歳）であった。AVM との診断に至った発症形式は、てんかん 105 例（38%）、頭痛 53 例（19%）、無症状 86 例（32%）であった。研究全体の観察期間は、初回診断から最終観察時点までの 7 ヶ月から 507 ヶ月（平均値 108 ヶ月、中央値 84 ヶ月）で、初回診断からガンマナイフに至るまでの期間は、0.5 ヶ月から 410 ヶ月（平均値 31 ヶ月、中央値 5 ヶ月）でガンマナイフ治療後、273 例の患者の経過観察期間は、4 ヶ月から 266 ヶ月（平均 76 ヶ月、中央値 62 ヶ月）であった。このうち、249 例の患者に 2 年以上の観察期間を得られており、その内訳は、5 年以上 146 例（53%）、10 年以上 55 例（20%）、15 年以上 10 例（4%）であった。2 年以下の観察期間で外来通院が途絶えた症例は、24 例でそのうち 2 例は、血管撮影検査でナイダスの閉塞が確認された後に外来通院が途絶え、2 例は未閉塞ナイダスからの出血を来し死亡した（治療後 5 ヶ月、13 か月）。残りの 20 例（7%）は最終受診時点で、ナイダスの残存が MRI もしくは CT にて指摘されていた。

表 2: 研究対象症例の詳細

人数	273
男女比	174 : 99
観察期間 (月) 全体	84 (7-507)
診断からガンマナイフ治療	5 (0.5-410)
ガンマナイフ治療から最終観察時点	62 (4-266)
年齢 (歳)	38 (10-73)
診断に至った発症形式	
てんかん	105 (38%)
頭痛	53 (19%)
無症候性 (偶然指摘)	86 (32%)
AVM の詳細	
最大ナイダス径 (cm)	25 (7-50)
最大ナイダス径が 3 cm 未満	200 (73%)
病変の存在部位	
脳梁	9 (3%)
視床 / 大脳基底核	7/6 (5%)
その他大脳半球	234 (86%)
小脳半球 / 脳幹	11 (4%) / 6 (3%)
灌流静脈	
脳表面を走行するのみのもの	193 (71%)
深部灌流静脈を含む	80 (29%)
治療の詳細	
治療体積 (cm <sup>3</sup> )	4.3 (0.11-22.5)
辺縁線量 (Gy)	20 (10-25)
中心線量 (Gy)	40 (20-50)
Spetzler-Martin 分類	
Grade 1 / 2 / 3 / 4 / 5 / 6	81 / 109 / 64 / 13 / 0 / 6

数値は総数(%) あるいは中央値(範囲)

## 10. 研究1：ガンマナイフによる治療後の頭蓋内出血

ガンマナイフ後の経過観察中に18例の患者にAVMナイダスからの出血を、5から144ヶ月（中央値20ヶ月）で認めた。出血により死亡した症例は3例であった（3/19、16%）。16例は、未閉塞のナイダスからの出血であった。2例は治療後脳血管撮影を行ってナイダスの閉塞を認めていたが、その後の経過観察中に脳出血をきたした（閉塞確認後27ヶ月、16か月）。治療後の年間出血率は、18回の出血を1650人年の観察期間で経験し1.1%と算出された。ガンマナイフによる治療後、1-2年間は、年間出血率が推移するが、3年目以降は出血率の低下が示唆された。そのうち、治療後から画像上閉塞を認められるまでの（待機期間）では、16回の出血を898人年の期間に経験し年間出血率は1.8%と算出された。画像上閉塞を認めてから最終観察時点までの期間では2回の出血を752人年の観察期間で経験し年間出血率は0.3%と算出された（表3）。

治療後出血に関連する因子としては、単変量解析で、深部灌流静脈の存在（ハザード比2.93, 95%信頼区間1.15–7.68,  $p = 0.02$ ）が統計学的に有意であった。

（表4）。多変量解析を行う前に、多重共線性確認の為、相関係数表で相関係数が0.8以下である事を確認し（表5）多変量解析を行った。多変量解析でも同様に深部灌流静脈の存在（ハザード比3.53, 95%信頼区間1.29-10.1,  $p = 0.01$ ）に統計学的有意差を認めた（表5）。

表 3: ガンマナイフ治療後の出血数および出血率の推移

治療後観察期間	出血数	人年	出血率 (%)
～1年	5	270	1.9
1～2年	6	251	2.4
2～3年	2	222	0.9
3年目以降	5	907	0.6
合計	18	1650	1.1
閉塞前	16	898	1.8
閉塞後	2	752	0.3

ガンマナイフによる治療後、1-2年間は年間出血率が2%程度で推移するが3年目以降は出血率の低下が示唆された。出血率は、ナイダス閉塞前年間1.8%、ナイダス閉塞後年間0.3%と算出された。

表 4: ガンマナイフ治療後の出血に関する因子に関する統計学的検討

因子	単変量解析	多変量解析
	p 値	p 値
年齢 (連続変数)	0.66	0.46
男性 / 女性	0.48	0.68
てんかん発症	0.48	0.19
頭痛発症	0.86	0.95
手術既往	0.36	0.36
血管内治療既往	0.85	0.83
治療体積 (連続変数)	0.40	0.44
ナイダスの最大径 <3 cm	0.50	0.71
深部灌流静脈の存在	0.02*	0.01*
Eloquent 領域の病変	0.30	0.26
辺縁線量 (連続変数)	0.36	0.95

表 5: 相関係数表

	年齢	男性	体積	辺縁線量	てんかん 発症	頭痛発症	手術既往	血管内治療 既往	深部灌流 静脈	Eloquent 領域病変	ナイダス 径 <3cm
年齢		-0.1148	-0.0951	-0.0078	0.1697	0.1262	0.0063	0.0810	-0.0005	0.1176	-0.1061
男性	-0.1148		0.0816	-0.0936	-0.0301	-0.0487	-0.0536	-0.0428	0.0538	-0.0062	0.0607
体積	-0.0951	0.0816		-0.4532	-0.0193	-0.0805	0.1061	0.0263	0.0477	-0.1896	0.7071
辺縁線量	-0.0078	-0.0936	-0.4532		0.0031	0.0498	-0.1099	-0.1352	0.0530	0.1447	-0.2833
てんかん 発症	0.1697	-0.0301	-0.0193	0.0031		-0.3880	0.1383	0.0730	-0.1285	-0.0081	-0.0327
頭痛発症	0.1262	-0.0536	-0.0805	0.0498	-0.3880		-0.0736	-0.0589	0.0909	0.0183	-0.0592
手術既往	0.0063	-0.0428	0.1061	-0.1099	0.1383	-0.0736		0.1826	0.0133	0.0027	0.0341
血管内治療 既往	0.080	0.0538	0.0263	-0.1352	0.0730	-0.0589	0.1826		0.0232	0.1798	-0.0446
深部灌流 静脈	-0.0005	0.0169	0.0477	0.0530	-0.1285	0.0909	0.0133	0.0232		-0.0204	-0.0474
Eloquent 領域病変	0.1176	-0.0062	-0.1896	0.1447	-0.0081	0.0183	0.027	0.1798	-0.0204		-0.1683
ナイダス 径 <3 cm	-0.1061	0.0607	0.7071	-0.2833	-0.0327	-0.0592	0.0341	-0.0446	-0.0474	-0.1683	

ガンマナイフによる治療後出血、閉塞率に関連する因子の統計学的解析を行う際に、多重共線性を確認した。相関係数は 0.8 以下であった。

## 11. 研究1：ガンマナイフによる治療後の頭蓋内出血リスクの検討

当院でガンマナイフによる治療を受けた患者のなかで、出血以外の症状で AVM と診断された患者は 298 例存在していた（図 9）。これら 298 例の未破裂 AVM として指摘された患者群のうち、超大型 AVM に対する分割照射法にてガンマナイフによる治療を受けた 6 例と治療後 3 か月以内に AVM からの頭蓋内出血と関連しない理由により死亡した 2 例を除いた 290 例では、AVM と診断されてから何らかの治療介入が行われるまでに、17 回の頭蓋内出血を 796 人年の観察期間で認めており、年間出血率は 2.1% と算出された。

これら非出血発症 AVM として病変を指摘された患者群 290 例の診断から＜治療前＞の出血リスクを、診断から治療介入まで一度も AVM からの頭蓋内出血を来すことなく、未破裂 AVM として治療介入を受けた患者 273 例のガンマナイフによる治療後の観察期間全体＜治療後＞における出血リスクの比較を Cox proportional hazard model にて行くと、出血リスクが 55% 低下し、統計学的に有意にであった。（ハザード比 0.45, 95% 信頼区間 0.23-0.89,  $p = 0.02$ ）（図 12）。

表 3 で示したように、ガンマナイフ治療後の出血リスクは経時的に低下していた。特に画像上閉塞に至る事が出血リスク低下に寄与するのではないかと推察された為、今回の研究期間を AVM と診断されてから治療介入が行われる＜治療前＞、＜治療後＞の期間をガンマナイフによる治療から画像上閉塞に至るまでの＜待機期間＞、画像上閉塞を得られてから最終観察時点までの＜閉塞後＞の 3 つの期間に分類した<sup>42</sup>。それぞれの期間における出血リスクを cox proportional hazard model により比較検討すると、＜治療前＞と＜待機期間＞の比

較では、出血リスク低下に有意差は認めなかった（ハザード比 0.60, 95%信頼区間 0.29-1.22,  $p = 0.15$ ）。一方、＜治療前＞と＜閉塞後＞（ハザード比 0.11, 95%信頼区間 0.02-0.40,  $p = 0.0002$ ）、＜待機期間＞と＜閉塞後＞（ハザード比 0.19, 95%信頼区間 0.03-0.68,  $p = 0.008$ ）の期間でそれぞれ 89%, 81%の出血リスク低下を有意に認めた。（図 12）。

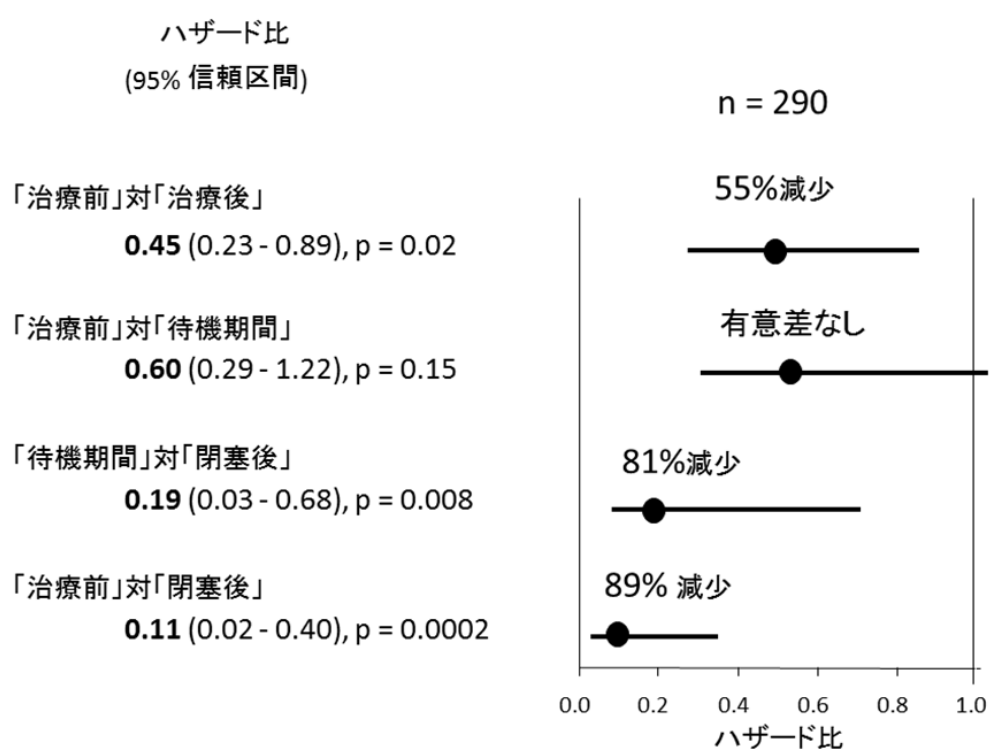


図 12: ガンマナイフによる治療前後の出血リスクの比較

治療前後で比較すると、出血リスクは 55%低下する事が示された。しかしながら治療後の期間を、画像閉塞に至るまでの＜待機期間＞、＜閉塞後＞で分けると、ガンマナイフによる治療から画像上閉塞に至るまでの＜待機期間＞では、＜治療前＞と比し出血リスク低下に有意差を認めなかった。画像上閉塞に至ると出血リスクは、89%低下する。



## 12. 研究2：ガンマナイフによる治療後の AVM 閉塞率

273 例中 188 例 (69%) でナイダスの閉塞を認めた (血管撮影検査での確認 152 例、MRI での確認 36 例)。この 188 例の画像上閉塞が認められた患者は、治療後 12 ヶ月から 84 ヶ月 (中央値 35 か月) で閉塞が確認されており治療後 3 年以内に閉塞に至った症例は 110 例、3-5 年目に確認された症例は 75 例、6 年目以降に閉塞が確認された症例は 3 例であった。7 例の患者は、ガンマナイフ治療後 5 年経過した時点で残存ナイダスが認められた為、2 回目のガンマナイフが施行され治療日を行った時点で未閉塞として観察期間を打ち切った。その他 85 例の患者については、最終経過観察の段階で画像上残存ナイダスが確認されている。

血管撮影検査と MRI 検査にて閉塞と考えられた症例を「画像上閉塞」と考えナイダス閉塞率を Kaplan-Meier 法にて計算すると閉塞率は治療後、3 年 46%、5 年 84%、6 年 88% と算出された (図 13)。脳血管撮影にて確認された場合のみを閉塞としてとらえた「血管撮影上」閉塞率は、3 年 39%、5 年 73%、6 年 75% であった (図 14)。

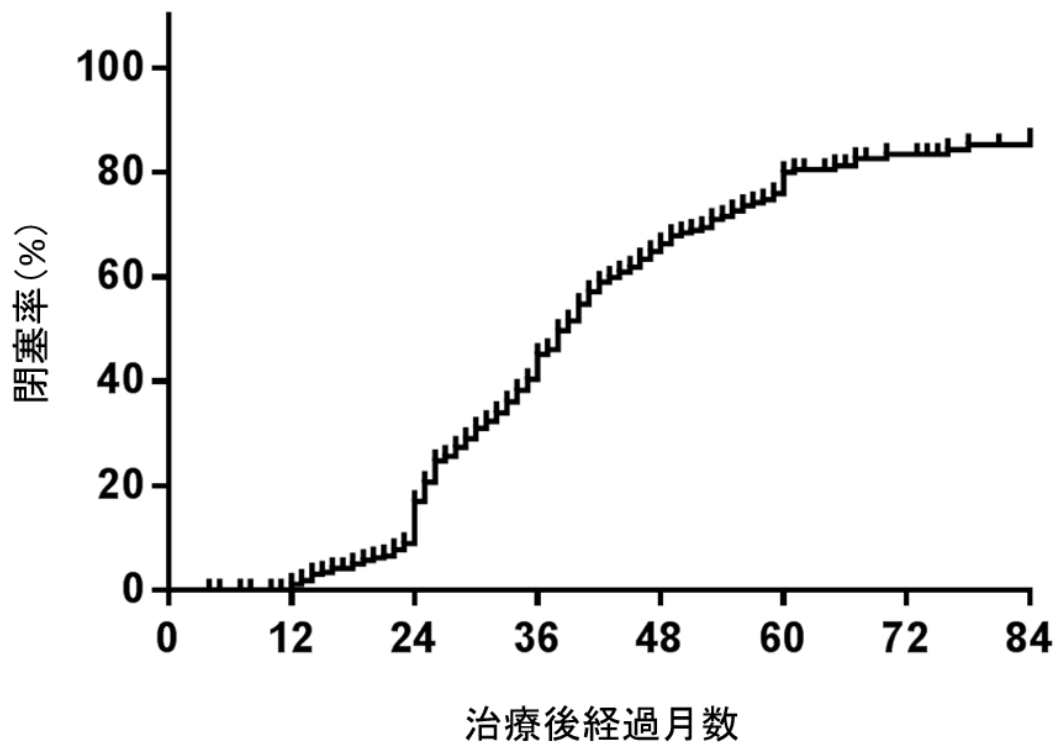


図 13: ガンマナイフによる治療後 MRI または血管撮影による「画像上閉塞」率 Kaplan-Meier 法により 3 年 46%、5 年 84%と算出。

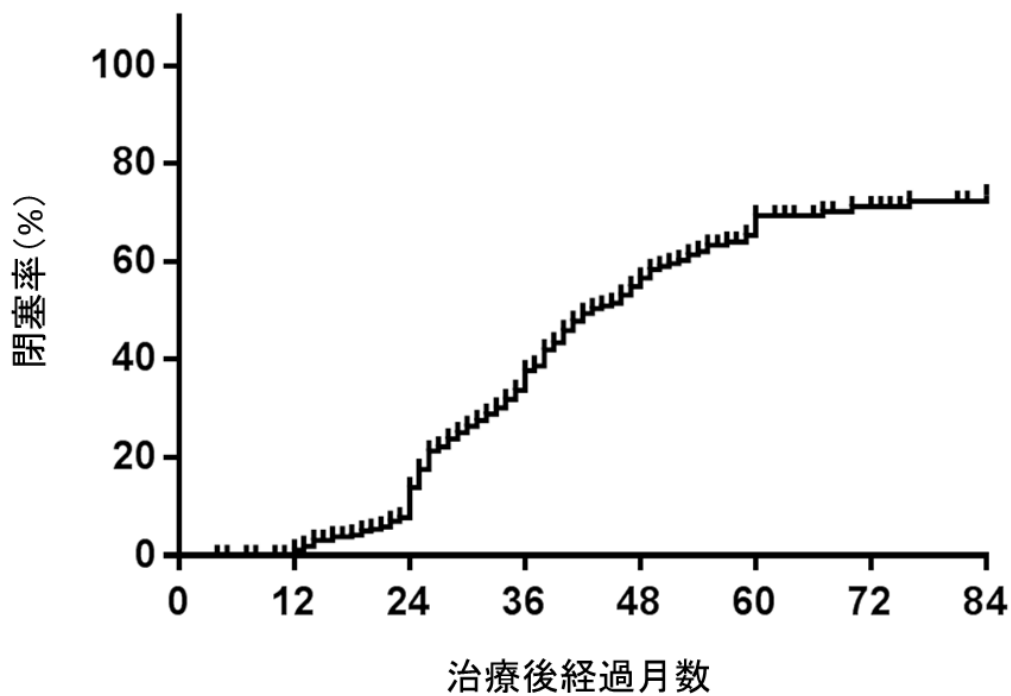


図 14: ガンマナイフによる治療後「血管撮影上閉塞」率 Kaplan-Meier 法により 3 年 39%、5 年 73%と算出。

### 13. 研究 2 : AVM 閉塞に関連する因子の統計学的検討

ガンマナイフによる治療後のナイダス閉塞を血管撮影と MRI で認められるものと定義し、AVM ナイダスの閉塞に関連する因子を統計学的に解析した。Cox proportional hazard model による単変量解析の結果で有意であった因子は、高い辺縁線量（ハザード比:1.20, 95%信頼区間 1.10-1.31,  $p = 0.0001$ ）であった（表 6）。

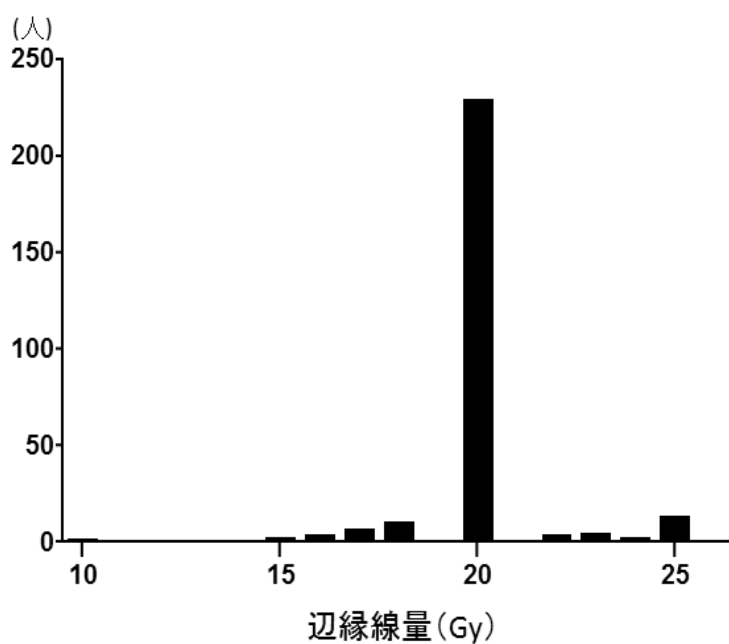
多変量解析を行う前に、多重共線性の確認として、各因子の相関行列表を作成して、独立変数間の相関係数の絶対値が 0.8 以上をとる組み合わせがない事を確認した（表 5）。多変量解析においても、高い辺縁線量（ハザード比:1.18, 95%信頼区間 1.07-1.31,  $p = 0.001$ ）がナイダス閉塞に有意な因子であった（表 6）。

各治療に用いられた辺縁線量の分布を図に示す（図 15）。患者を治療に用いた辺縁線量が 20Gy 以上により治療された群と 18Gy 以下によって治療をされた群の 2 群に分けて閉塞率を比較したところ、20Gy 以上の辺縁線量で治療された群では、3 年 48%、5 年 87%の閉塞率、18Gy 以下の辺縁線量にて治療された群では、3 年 38%、5 年 70%の閉塞率と各々算出され、2 群間の閉塞率に有意差を認めた（図 16）（log-rank 検定、 $p=0.02$ ）。

表 6: ナイダス閉塞率に関する因子の統計解析

	単変量解析	多変量解析
因子	p 値	p 値
年齢 (連続変数)	0.12	0.54
男性 / 女性	0.38	0.45
てんかん発症	0.18	0.20
頭痛発症	0.19	0.06
手術既往	0.06	0.27
血管内治療既往	0.06	0.08
治療体積 (連続変数)	0.36	0.71
ナイダスの最大径 <3 cm	0.78	0.94
深部灌流静脈の存在	0.44	0.70
Eloquent 領域の病変	0.64	0.57
辺縁線量 (連続変数)	0.0001*	0.001*

図 15: 治療に用いた辺縁線量の分布



232 例(82%)の症例で辺縁線量 20Gy にて治療が行われている。

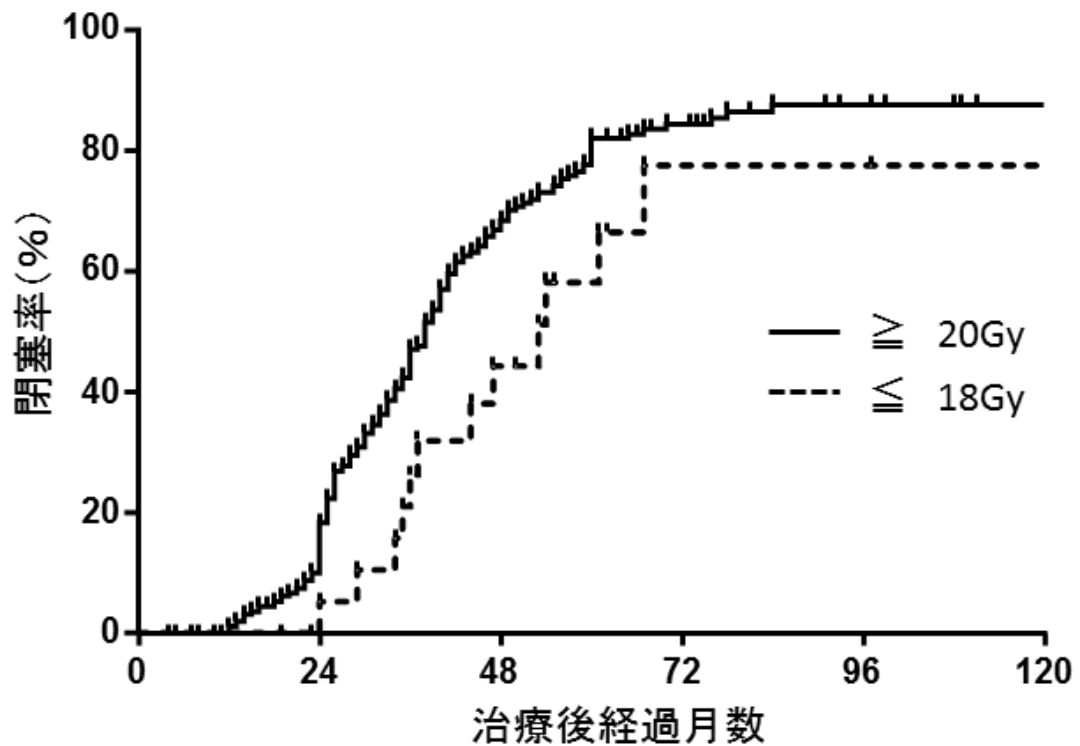


図 16: 治療に用いた辺縁線量に従って患者を2群に分類した際の閉塞率の解析。20Gy以上の辺縁線量を用いて治療した群では、3年48%、5年87%、18Gy以下の辺縁線量にて治療された群では、3年38%、5年70%の閉塞率と算出され、2群間の閉塞率に有意差を認めた (log rank test, p=0.02)。

#### 14. 研究3：ガンマナイフによる治療後の放射線誘発性合併症

経過観察中に定期的に行われたMRIまたはCTでAVMナイダスへの照射領域周辺に脳浮腫を来したものは102例(37%)で治療後5から44か月(中央値12ヶ月)経過した時点で認められた。神経脱落症状を呈した27例(11%)の内訳は、既存症状の増悪を呈したものが8例でその内訳は、けいれん発作の頻度が一時的に増加したものが4例、視野異常を伴う頻度の一過性増悪1例、一過性の感覚障害増悪を3例で認めたが、これらの症状はほぼ一過性で、症状は経過とともに治療前と同程度に回復した。治療後新規に症状を呈したものの19例で、その内訳は一過性症状として、視野異常3例、感覚障害5例、運動麻痺3例、けいれん発作4例、失語1例、永続的な神経脱落所見を4例に認めた(麻痺3例、1/4盲1例)。即ち、治療後に27例(11%)で放射線誘発性と考えられる新規症状出現、もしくは既存の神経症状増悪を認めたが、永続した症状は4例(1.5%)でこれらは全て治療後新規に出現したものであった。

ガンマナイフによる治療後の放射線誘発性神経合併症に関連する因子として単変量解析では、年齢が若いもの(オッズ比 1.03, 95%信頼区間 1.01-1.06,  $p = 0.04$ )、頭痛を契機に発症したもの(オッズ比 2.78, 95%信頼区間 1.16-6.40,  $p = 0.02$ )、eloquent 領域に存在するもの(オッズ比 2.22, 95%信頼区間 1.03-5.09,  $p = 0.04$ )に単変量解析で有意差を認めた(表7)。

引き続き多変量解析を行う際に、まずステップワイズ法(変数増減法)にて、因子の選択を行った(表8)。その結果、年齢、頭痛発症、血管内治療との併用治療、eloquent 領域病変の因子が選択された。これらの因子を加えて多変量解析

を行うと、頭痛を契機に発症したもの（オッズ比 2.51, 95%信頼区間 1.02-5.92,  $p = 0.05$ ）、eloquent 領域に存在するもの（オッズ比 2.40, 95%信頼区間 1.03-5.92,  $p = 0.04$ ）病変、いずれの因子においても有意差を認めた（表 7）。

表 7: ガンマナイフ治療後放射線誘発性合併症に関連する因子の検討

因子	単変量解析	多変量解析
	p 値	p 値
年齢 (連続変数)	0.04*	0.08
男性 / 女性	0.62	
てんかん発症	0.31	
頭痛発症	0.02*	0.05*
手術既往	0.26	
血管内治療既往	0.14	0.06
治療体積 (連続変数)	0.08	
ナイダスの最大径 <3 cm	0.22	
深部灌流静脈の存在	0.63	
Eloquent 領域の病変	0.052	0.04*
辺縁線量 (連続変数)	0.39	

Logistic regression model を用いて解析を行った。単変量解析によって、年齢が若いもの、頭痛で発症したもの、eloquent 領域病変の因子に統計学的に有意差を認めた。多変量解析では、頭痛発症、eloquent 領域病変に統計学的に有意差を認めた。

表 8: ガンマナイフ治療後放射線誘発性合併症に関連する因子の検討

因子	Wald/ スコアカイ 2 乗	p 値
年齢	2.96574	0.08505
男性/女性	0.010417	0.91871
てんかん発症	0.101174	0.75043
頭痛発症	4.287658	0.03839
手術既往	0.444541	0.50494
血管内治療既往	2.328951	0.12701
治療体積	1.084385	0.29772
ナイダス最大径 < 3 cm	0.459615	0.4978
深部灌流静脈の存在	0.140452	0.70783
Eloquent 領域の病変	3.936917	0.04724
辺縁線量	0.142236	0.70607

閾値 p 値を 0.25 (変数追加)、0.1 (変数除去) と設定してステップワイズ法 (増減法) による因子選択の結果。年齢、頭痛発症、血管内治療の既往、Eloquent 領域の病変が多変量解析に用いる因子として選択された。



## 15. 研究3：ガンマナイフによる治療後長期を経て出現する合併症

273例の患者の中で3例（1%）の患者で、慢性被膜化血腫をガンマナイフ後6-10年で認め、嚢胞形成を6例（2%）の患者でガンマナイフ後3-15年の時点で認めた。そのうち、摘出術を慢性被膜化血腫3例、嚢胞形成患者4例で施行した（表9）。また1例（0.4%）でガンマナイフ後22年経過した時点で、放射線壊死と考えられる病変を治療部位に認め、経口ステロイド、浸透圧利尿剤、高気圧酸素療法などの内科的治療に治療抵抗性で、かつ、症候性（頭痛、軽度の麻痺）であった為、摘出術を行った（図17）。これらの晩期合併症（慢性被膜化血腫、嚢胞形成）の累積リスクをKaplan-Meier法にて算出すると、5年0%、7年3.6%、10年7.5%と算出された。

表 9: ガンマナイフによる治療後、長期間を経て出現した合併症

慢性被膜化血腫						
	年齢/性	Spetzler Martin 分類	体積 / 辺縁線量	治療後 年数	治療	神経学的 所見
症例 1	51 / M	2	4.1 cc / 22.5 Gy	6	摘出	不変
症例 2	19 / M	3	1.6 cc / 20 Gy	7	摘出	不変
症例 3	18 / F	2	1.8 cc / 25 Gy	10	摘出	不変
嚢胞形成						
症例 4	22 / M	1	0.8 cc / 25 Gy	10	摘出	不変
症例 5	21 / M	1	1.6 cc / 20 Gy	15	摘出	軽度失語
症例 6	45 / M	1	5.9 cc / 20 Gy	10	摘出	不変
症例 7	45 / M	1	3.4cc / 20 Gy	6	摘出	不変
症例 8	47 / F	1	3.7 cc / 20 Gy	13	経過観察中	
症例 9	47 / M	1	0.3 cc / 20 Gy	3	経過観察中	
放射線壊死						
症例 10	12 / F	2	5.4 cc / 20 Gy	22	摘出	不変

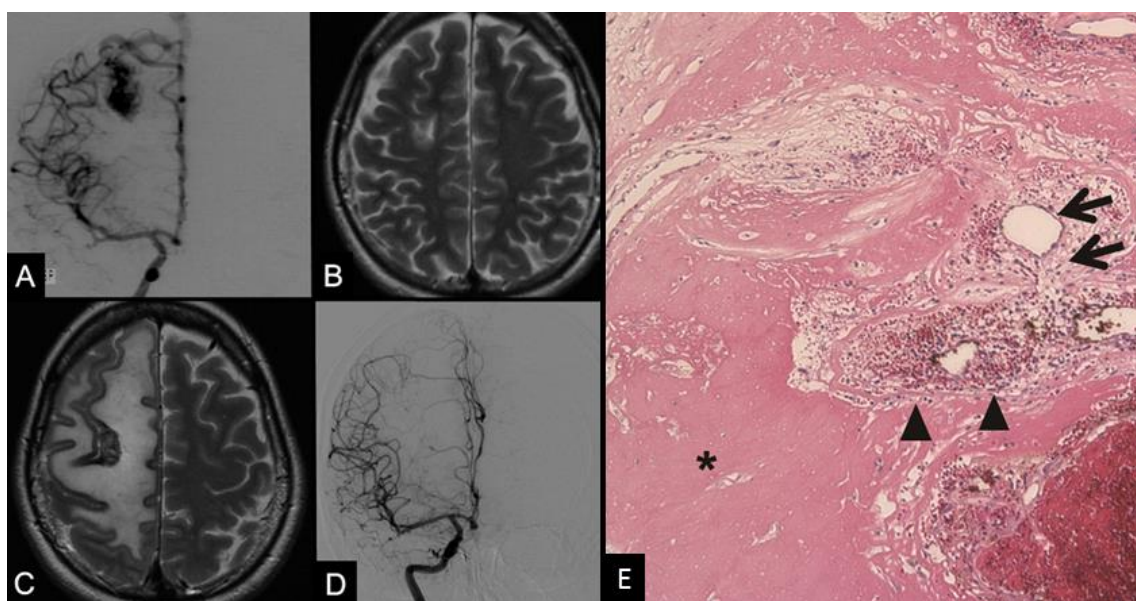


図 17:ガンマナイフ治療後 22 年経過後に放射線壊死を来した症例  
12 歳女子 てんかん発作にて指摘された右前頭葉病変 (表 15:症例 10)

- A: ガンマナイフ治療時、血管撮影検査 (正面像) ガンマナイフ治療後 3 年で血管撮影上ナイダス閉塞を認めた。
- B: 外来通院中の MRI (治療後 14 年目)。T2 強調画像でナイダス閉塞を引き続き認めている。症状は安定しており、抗てんかん薬処方を行っていた。
- C: 治療後 22 年目、頭痛、てんかん発作の頻度増加、左半身麻痺が出現し頭部 MRI にて、T2 強調画像で右大脳半球に広範な高信号を認めた。
- D: 血管撮影検査 (正面像) では病変の再発は認めなかった。
- E: 内科治療に抵抗性であり、開頭摘出術を施行。手術検体 (HE 染色 40 倍率) 矢印; 菲薄化した血管構造 \* : ヒアリン化した組織 矢頭 : ヘモジデリンが沈着した貪食細胞が血管周辺に集積している。

## 16. 研究4：当施設での ARUBA trial 登録基準を満たす患者に対するガンマナイフ単独治療成績の検討

当院で未破裂 AVM に対するガンマナイフ治療を受けた患者の中には、開頭術や血管内治療など他の治療手段と組み合わせて治療を行った患者も含まれている(34例)。また、唯一の RCT である ARUBA trial の患者登録除外基準として AVM の出血リスクを高めるとされる年齢(小児病変)、妊娠中の患者など様々な項目を設定している<sup>46</sup>。今回、未破裂 AVM に対する治療手段としての有用性を評価するため、他の治療手段の影響が排除されたガンマナイフ単独治療を行った患者のなかで、なおかつ AVM の出血を高めるリスク因子を除外するため、ARUBA trial の登録基準を満たす患者を抽出し解析を行う事とした。

### 16.1. 研究対象

研究目的1の対象患者273例から、239例がガンマナイフによる治療を初回治療として選択しており、そのなかで ARUBA trial の登録基準の適応外であった17歳以下の20例を除いた219例の患者を対象とした(図18)。

患者219例の内訳は男性138例、女性81例で、ガンマナイフによる治療時の年齢は、18歳から73歳(中央値41歳)であった。AVM と診断に至った発症形式は、てんかん80例(37%)、頭痛43例(20%)、無症状74例(34%)であった。AVM と診断されてからガンマナイフによる治療が施行されるまでの期間は、1ヶ月から360ヶ月(中央値5ヶ月)であった。ガンマナイフによる治療後、患

者の観察期間は、4ヶ月から250ヶ月（平均72ヶ月、中央値58ヶ月）であった。このうち、199例の患者に2年以上の観察期間が得られており、その内訳は、5年以上115例（53%）、10年以上40例（18%）、15年以上7例（3%）であった。2年以下の観察期間で外来通院が途絶えた症例は、20例でそのうち2例は、血管撮影検査でナイダスの閉塞が確認された後に外来通院が途絶え、2例は未閉塞ナイダスからの出血を来し死亡した（治療後5ヶ月、13か月）。残りの16例は最終受診時点で、ナイダスの残存がMRIもしくはCTにて指摘されていた。

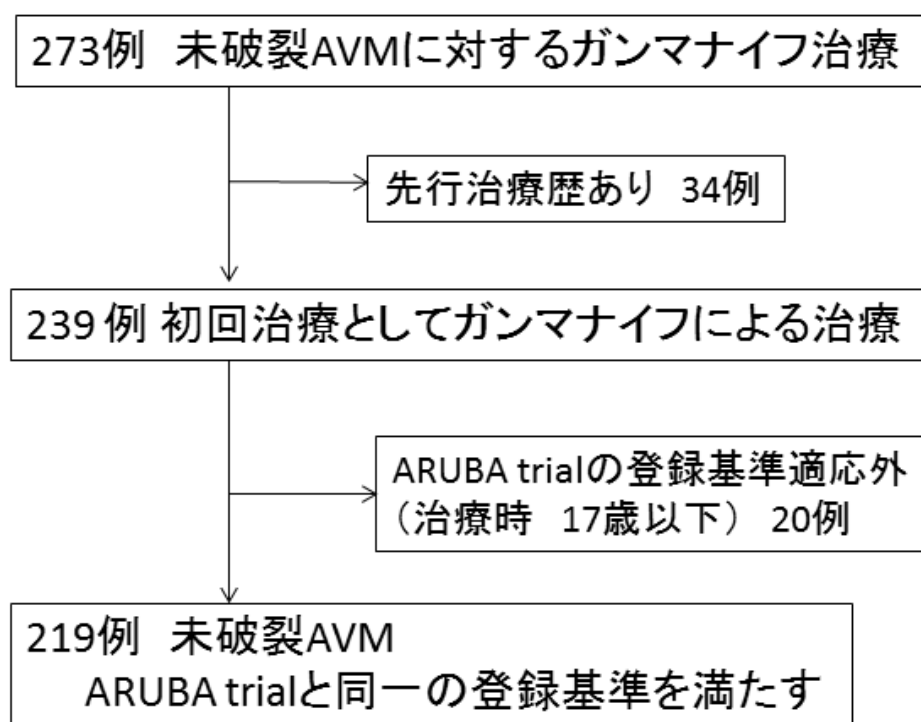


図 18: 研究 4:当施設での ARUBA trial と同一の登録基準を満たす患者  
未破裂 AVM としてガンマナイフ治療を受けた 273 例のうち、ガンマナイフによる単独治療が初回治療として選択され、ARUBA trial 登録条件を満たす患者群 219 例を抽出し、ガンマナイフ単独治療成績の検討を行った。

## 16.2. ARUBA-trial 保存的治療群との患者背景比較

ARUBA trial において保存的治療を受けた群<sup>46</sup>と当施設で ARUBA trial 登録基準を満たしガンマナイフ単独治療を受けた患者群 219 例の背景因子比較検証を 2 標本 t 検定で行った (表 10)。結果は、本研究の対照群は ARUBA trial 保存的加療群と比較して、無症候性の症例が少ない傾向にあり ( $p = 0.053$ )、最大ナイダス径 3 cm 以下の症例を多く含む点に有意差が認められた ( $p = 0.001$ )。

	ARUBA trial 保存的治療群	本研究	p 値
患者数	109	219	
観察期間 (平均、月)	33.7	74	
年齢 (歳)	44 ( $\pm 12$ )	41 ( $\pm 12$ )	0.98
女性	44 (40%)	81 (37%)	0.63
発症時の症状			
てんかん	45 (41%)	80 (37%)	0.47
無症候性	49 (45%)	74 (34%)	0.053
AVM の詳細			
最大ナイダス径 <3 cm	60 (55%)	163 (74%)	0.001*
大脳半球病変	99 (91%)	204 (93%)	0.51
後頭蓋窩病変	5 (5%)	15 (7%)	0.62
Eloquent 領域	51 (47%)	101 (46%)	0.91
深部静脈灌流	40 (37%)	63 (29%)	0.17
Spetzler – Martin grade 1	33 (27%)	71 (32%)	0.71
Grade 2	44 (39%)	87 (40%)	0.91
Grade 3	28 (25%)	46 (21%)	0.40
Grade 4	8 (7%)	10 (5%)	0.31

表 10: ARUBA trial での保存的治療群と当施設で ARUBA trial 登録基準を満たしガンマナイフ単独治療を受けた患者群間の患者背景比較検証 (2 標本 t 検定)

### 16.3. ARUBA trial 登録基準を満たす患者群に対するガンマナイフによる単独治療成績

本研究の対象群では、ガンマナイフによる治療後 147 例（67%）で画像上閉塞を認めた（116 例血管撮影上閉塞、31 例 MRI 上閉塞）、Kaplan-Meier 法では 3 年 43%、5 年 78%、6 年 82%と算出された。ガンマナイフによる治療後出血を 16 例の頭蓋内出血を 1247 人年で経験し、ガンマナイフによる治療後年間出血率は 1.3%と算出された（表 11）。頭蓋内出血をきたした 16 例のなかで 3 例が死亡した。観察期間中、AVM 以外の理由で死亡した患者は存在しなかった。

ガンマナイフによる治療後に永続的、一過性を問わず放射線誘発性の神経症状悪化を、14 例（7%）に認めた。ガンマナイフによる治療後に頭蓋内出血を呈したまたは死亡する確率を Kaplan-Meier 法で算出すると 1 年 2.3%、2 年 5.2%、3 年 5.7%、5 年 6.5%、10 年 10.6%と算出された（図 19）。

表 11: ARUBA 登録基準を満たす患者群に対するガンマナイフ単独治療による治療後出血率

治療後観察期間	出血数	人年	出血率
～1年	5	216	2.3
1～2年	5	198	2.5
2～3年	2	173	1.2
3年目以降	4	660	0.6
合計	16	1247	1.3
閉塞前	14	687	2.0
閉塞後	2	560	0.36

ガンマナイフによる治療後、1-2年間は年間出血率が2%程度で推移するが3年目以降は出血率の低下が示唆された。出血率は、ナイダス閉塞前は年間2%、ナイダス閉塞後は年間0.36%と算出された。

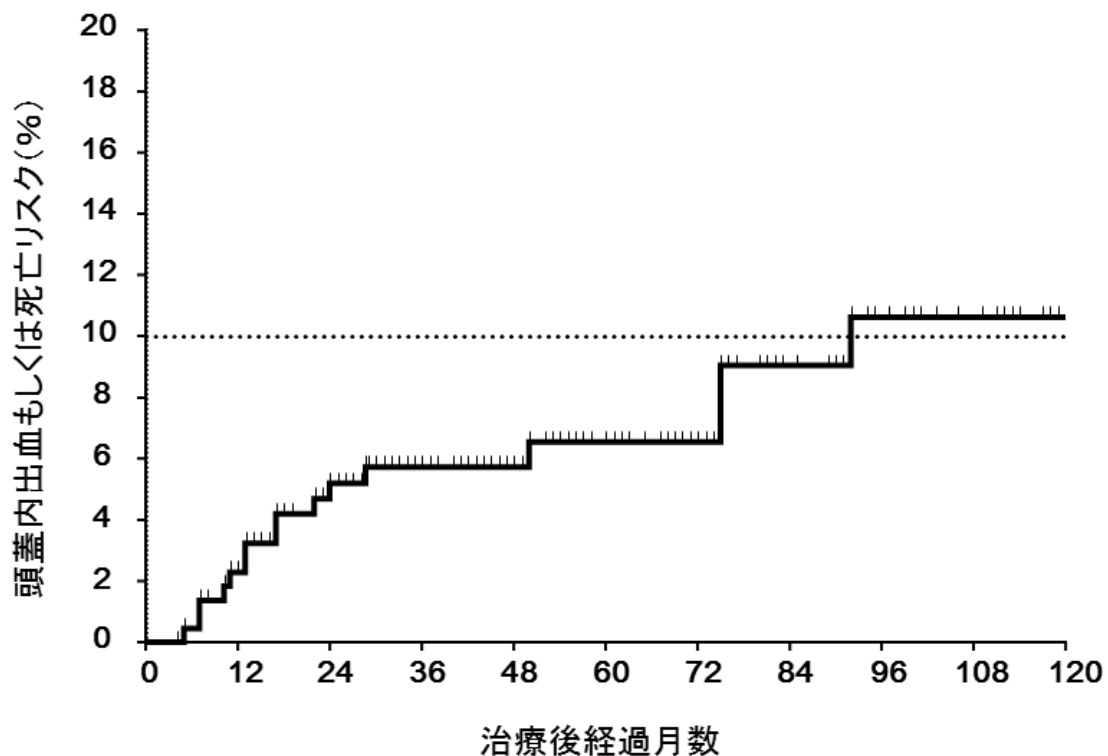


図 19 : ARUBA trial 登録基準を満たす未破裂 AVM 患者に対するガンマナイフによる単独治療後の累積出血リスク

Kaplan-Meier 法により、1年 2.3%、2年 5.2%、3年 5.7%、5年 6.5%、10年 10.6%と算出された。



#### 16.4. ARUBA trial 登録基準を満たす未破裂 AVM 患者に対するガンマナイフによる単独治療成績に関する因子の統計学的検討

ARUBA trial 登録基準を満たす患者に対するガンマナイフによる治療後の閉塞、治療後出血、放射線誘発性の神経合併症に関する因子の統計学的解析を行った（表 12）。閉塞、治療後出血に関する因子の多変量解析は各因子の相対関数係数の絶対値が 0.8 でない事を確認した（表 13）。合併症に関する因子の多変量解析は、ステップワイズ法（増減法）により因子を選択し、年齢、eloquent 領域の病変、頭痛について多変量解析を行った（表 14）。

閉塞に関する因子は、高い辺縁線量が単変量解析（ハザード比 1.11, 95%信頼区間 1.00-1.23,  $p = 0.04$ ）で有意差を認めたが、多変量解析ではいずれの因子にも有意差を認めなかった（表 12）。

治療後出血に関する因子は、深部灌流静脈が単変量解析（ハザード比 4.13, 95%信頼区間 1.53-12.2,  $p = 0.005$ ）、多変量解析（ハザード比 6.54, 95%信頼区間 2.13-22.5,  $p = 0.001$ ）ともに有意差を認めた（表 12）。

放射線誘発性合併症に関しては、頭痛発症が単変量解析（オッズ比 3.06, 95%信頼区間 1.19-7.58,  $p = 0.02$ ）、多変量解析（オッズ比 2.94 95%信頼区間 1.13-7.34,  $p = 0.03$ ）ともに有意差を認めた（表 12）。

表 12: ARUBA 登録基準を満たす未破裂 AVM 患者に対するガンマナイフ単独治療成績に関する因子の統計学的解析

因子	閉塞		治療後出血		放射線誘発性合併症	
	単変量解析 p 値	多変量解析 p 値	単変量解析 p 値	多変量解析 p 値	単変量解析 p 値	多変量解析 p 値
年齢 (連続変数)	0.27	0.78	0.53	0.71	0.055	0.10
男性 / 女性	0.29	0.50	0.62	0.99	0.82	
てんかん発症	0.33	0.19	0.37	0.11	0.85	
頭痛発症	0.11	0.06	0.98	0.75	0.02*	0.03*
ナイダスの最大径<3 cm	0.97	0.87	0.93	0.15	0.29	
Eloquent 領域の病変	0.13	0.17	0.27	0.19	0.11	0.14
深部灌流静脈	0.70	0.95	0.005*	0.001*	0.76	
治療体積 (連続変数)	0.84	0.59	0.48	0.14	0.12	
辺縁線量	0.04*	0.07	0.50	0.77	0.87	

表 13: 各因子間の相関係数表

	年齢	男性	治療体積	辺縁線量	てんかん 発症	頭痛発症	深部灌流 静脈	Eloquent 領域病変	ナイダス 径 <3cm
年齢		-0.1918	-0.0940	-0.0668	0.1609	0.0953	-0.0201	0.0923	-0.0743
男性	-0.1918		0.1213	-0.0886	-0.0277	-0.0737	0.0899	0.0117	0.1146
治療体積	-0.0940	0.1213		-0.4593	-0.0488	-0.0593	0.0608	-0.2195	0.7304
辺縁線量	-0.0668	-0.0886	-0.4593		-0.0300	0.0207	-0.0054	0.1785	-0.3059
てんかん 発症	0.1609	-0.0277	-0.0488	-0.0300		-0.3750	-0.1469	-0.0222	-0.0335
頭痛発症	0.0953	-0.0737	-0.0593	0.0207	-0.3750		0.0668	0.0130	-0.0792
深部灌流 静脈	-0.0201	0.0899	0.0608	-0.0054	-0.1469	0.0668		-0.0300	-0.0668
Eloquent 領域病変	0.0923	0.0117	-0.2195	0.1785	-0.0222	0.0130	-0.0300		-0.1826
ナイダス 径 <3cm	-0.0743	0.1146	0.7304	-0.3059	-0.0335	-0.0792	-0.0668	-0.1826	

ARUBA trial 登録基準を満たす患者に対するガンマナイフによる治療後出血、閉塞率に関連する因子の統計学的解析を行う際に、多重共線性を確認した。相関係数は 0.8 以下であった。

表 14: ARUBA 登録基準を満たす患者に対するガンマナイフ治療後、放射線誘発性合併症に関連する因子の検討

因子	Wald/ スコアカイ 2 乗	p 値
年齢	2.515597	0.11272
男性/女性	0.016252	0.89856
てんかん発症	0.427035	0.51345
頭痛発症	5.14385	0.02333
治療体積	1.168987	0.27961
ナイダス最大径 < 3 cm	0.239731	0.14627
深部灌流静脈の存在	0.175349	0.6754
Eloquent 領域の病変	2.110772	0.14627
辺縁線量	0.000188	0.98905

閾値 p 値を 0.25 (変数追加)、0.1 (変数除去) と設定してステップワイズ法 (増減法) による因子選択の結果。年齢、頭痛発症、eloquent 領域の病変が多変量解析に用いる因子として選択された。

## 17. 考察

### 17.1. 研究1：ガンマナイフによる治療後の出血リスクに関する考察

AVMに対する最大の治療目標は、頭蓋内出血リスクの減少である。ガンマナイフをはじめとする定位放射線治療の特徴は、通常ナイダス閉塞まで3-5年間を必要とし、その間も頭蓋内出血リスクが存在する事である。ガンマナイフによる治療後AVMの出血率は、年間1.8-4.8%とされており<sup>42,50,52,66</sup>、自然歴とほぼ同等かやや低い出血率がナイダス閉塞に至るまで継続するのではないかと考えられていた<sup>48</sup>。しかしながら治療後出血リスクに関するこれらの解析は、出血発症AVMと非出血発症AVMが混在している母集団に基づいており、頭蓋内出血の既往が再出血率を高める関連因子であるとされている事を考慮すると<sup>22,43,63</sup>、出血発症AVMを含む選択バイアスにより治療後出血率が高まる可能性がある。

本研究で示された点の一つとして、未破裂AVMに対するガンマナイフ治療効果に関して、〈治療前〉と〈治療後〉の出血リスクを比較すると出血リスクが統計学的に有意に低下した。一方で〈治療後〉の時期を、ナイダス閉塞までの〈待機期間〉と〈閉塞後〉に分け、〈治療前〉の出血リスクと比較すると、〈治療前〉と〈待機期間〉における出血リスク低下に関する検討では、統計学的に有意ではなかった。すなわち、ナイダス閉塞が出血リスク低下に寄与する事が示唆される(図12)。当科における先行研究では、出血発症AVMに対するガンマナイフ治療後、ナイダス閉塞までの待機期間中の出血リスク低下が示されている(図8)<sup>42</sup>。本研究において、待機期間中の出血リスク低下に有意差を認めなかった要因について考察すると、二つの要因が示唆された。

一つは、本研究では未破裂 AVM という母集団を対象としており、〈治療前〉として用いた出血率が、出血発症の AVM を含む先行研究に比べて低いという点である (図 21)。しかしながら、この期間における年間出血率 (2.1%) は、ARUBA trial の保存的治療群で得られた年間出血率 (2.2%)<sup>46</sup> や近年の未破裂 AVM に関する年間出血率<sup>22,24,30,61</sup> (1.3-4.0%) と比較しうるものと考えられた。一方、本研究のガンマナイフ治療後の出血率は、治療後 1-2 年は 2% 前後を推移しその後低下する傾向を示した (表 3)。この成績は、他施設からの未破裂 AVM に対するガンマナイフ治療成績 (表 15)、治療後年間出血率は、1.6-2% とする他施設からの未破裂 AVM に対するガンマナイフ治療成績 (表 15) と同程度と考えられる<sup>9,55</sup>。もう一つの要因としては、一定の観察期間を経ても残存するナイダスからの出血が存在し、結果として待機期間中の出血リスク上昇につながったのではないかと考えられた (図 20)。ガンマナイフ治療後にナイダス閉塞が期待する期間は、長くても 5-6 年とされている<sup>47</sup>。ガンマナイフ治療後一定期間を経過しても残存するナイダスに対しては、追加治療を検討する必要があると考えられる。しかしながら、ガンマナイフによる再度の照射を行った際の神経合併症リスクは、10-13% とも報告されており<sup>28,65</sup>、残存ナイダスに対する手術による摘出もリスクは低くない。よって、追加治療に関しては症例毎の慎重な判断を要すると考えられる。

治療後出血に関連する因子として、深部灌流静脈の存在に有意差を認めた (p=0.01)。未破裂 AVM に関する過去の研究では、深部灌流静脈の存在が出血

リスクを高めるとされ<sup>7,24,61,64</sup>、本研究においても深部灌流静脈を有する患者群では、治療後も高い出血リスク (10.6% / 5 年) が存在する事が示された (図 21)。

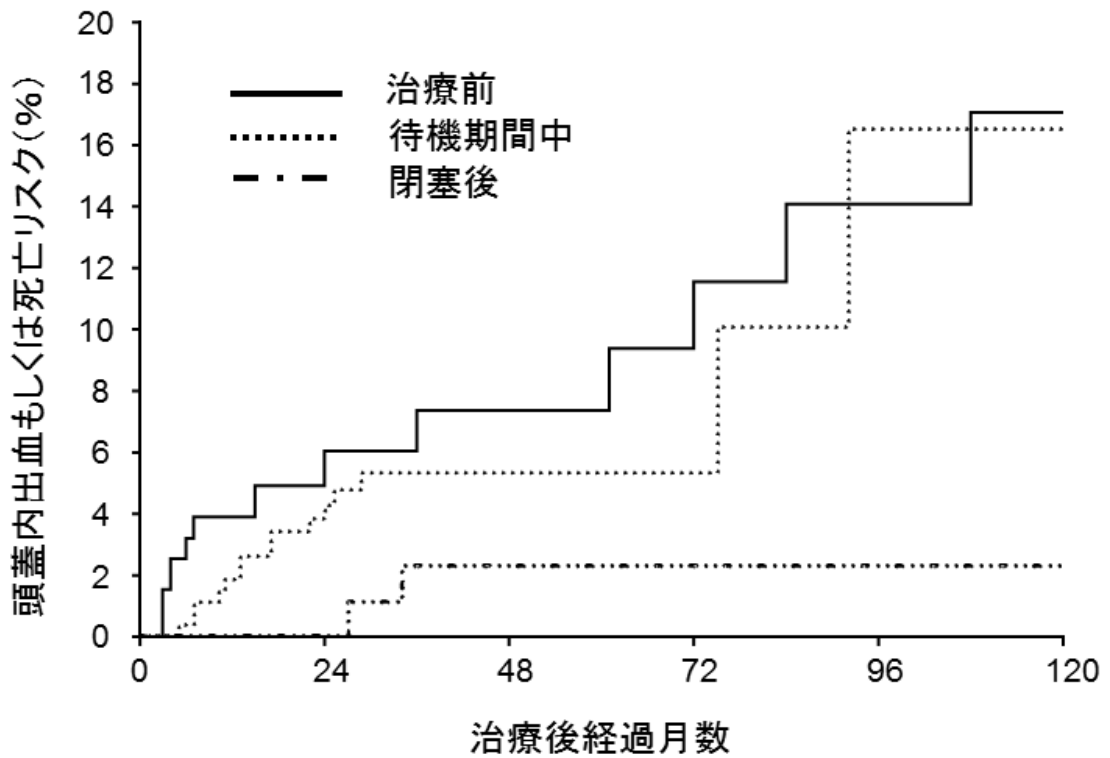


図 20: 研究1: ガンマナイフによる治療後累積出血率 (Kaplan-Meier 法にて算出)  
 実線: 治療前、点線: 待機期間中、破線: 閉塞確認後 の各期間における累積出血率。

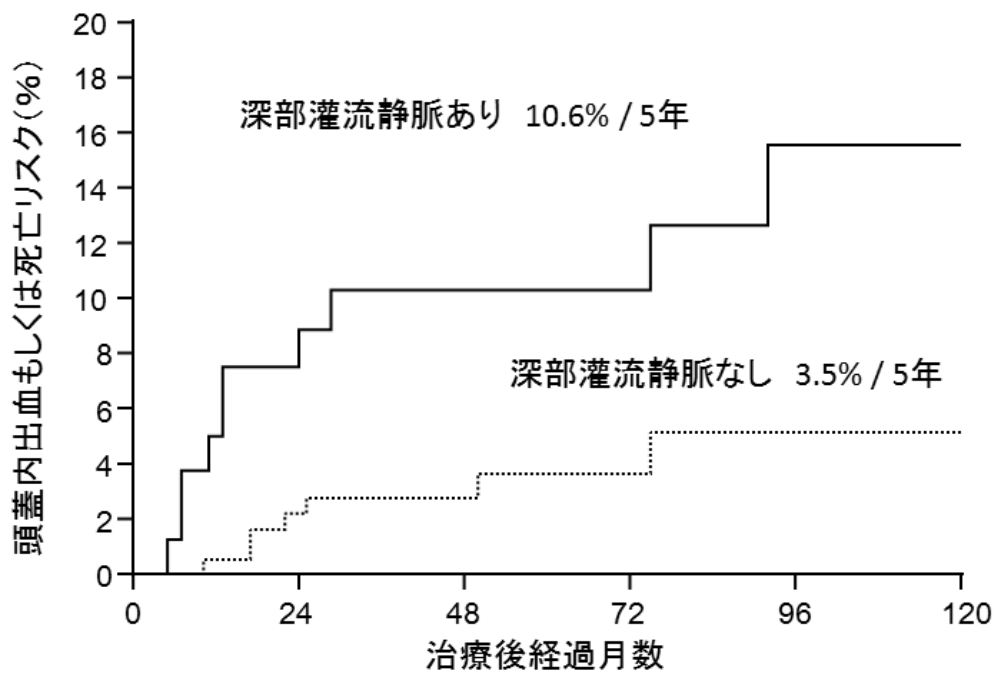


図 21: 研究1: ガンマナイフによる治療後の累積出血リスク  
 深部灌流静脈の有無にて分類  
 深部静脈灌流が存在する群(実線)では 10.6% / 5 年、深部灌流静脈の存在しない群  
 (点線)では 3.5% / 5 年の出血リスクと算出された。



表 15: 未破裂 AVM に対するガンマナイフ治療の成績

著者/年	患者数	年齢 (範囲)	観察期間 (範囲)	照射体積 (範囲)	閉塞率	治療後出血率	放射線誘発 性合併症率
Ding, et al / 2013 <sup>9</sup> (様々な先行治療や 年齢層を含む)	444	35.2 (5-82)	74 (7-284)	3.6 (0.1-29.4)	62 % 53 % / 5 年	1.6 %	13.7 % 永続性 2%
Pollock, et al / 2013 <sup>55</sup> (ARUBA trial 登録基 準を満たす患者群)	174	42.5 (IQR, 33-50)	64 (IQR, 36-120)	5.6 (IQR, 2.9-10.0)	66 %	2% / 5 年目まで 0.2% / 6-10 年目	永続性 4% 死亡 2.3%
本研究 (ARUBA trial 登録基 準を満たす患者群)	219	41 (18-73)	58 (4-250)	3.9 (0.11-22.5)	67% 78% / 5 年	閉塞前 2.0% 閉塞後 0.4%	7% 永続性 1.4% 死亡 1.4%

数値は総数、あるいは中央値。IQR : Interquartile range 四分位数範囲  
過去の報告と本研究 4 の結果をまとめた。

ARUBA trial 主な除外基準： ①頭蓋内出血の既往 ②AVM に対して先行治療の既往がある ③その他の疾患で 10 年以上の生命予後が期待されないもの ④凝固能異常のもの(PT-INR>1.5) ⑤妊娠中 ⑥AVM を複数個もつもの ⑦全身の血管性病変に合併するもの ⑧もやもや病、海綿状血管腫、硬膜動静脈瘻に合併するもの

## 17.2. 研究 2 : ガンマナイフによる治療後 AVM 閉塞に関する考察

本研究で得られた閉塞率は、治療を受けた患者全体では 69% (188 / 273 例)、Kaplan-Meier 法を用いると 84% / 5 年と算出された。表 15 で示した他施設からの報告と同様の結果であった。先程の項目で検討を行ったように、ガンマナイフ治療を行った後もある一定の割合でナイダスが残存する患者が存在し、通常 5-6 年でされるナイダス閉塞までの期間が過ぎてもなお残存するナイダスからの出血を経験した。残存ナイダスへの対応が今後の検討課題と考えられる。

今回の検討では、低い辺縁線量 (18Gy 以下) で治療された患者群の閉塞率が 20Gy 以上の辺縁線量で治療された患者群に比較して統計学的に有意に低下を認めた。低い辺縁線量を用いて治療せざるを得ない症例の代表としては、AVM の体積が大きいものが考えられる<sup>15,23</sup>。一方で、Spetzler-Martin 分類で Grade4,5 に分類されるような大きな体積を持つ AVM は、そもそも出血リスクが高いとする報告や一般的なものと変わらないかむしろ低いとする報告も混在しておりその自然歴は未だ不明な点が多い<sup>26,37</sup>。よって、大きな体積を持つ AVM に対する治療方針は、経過観察という選択肢も含めて今後の検討課題である。

## 17.3. 研究 3 : ガンマナイフによる治療後の放射線誘発性合併症に関する考察

本研究において、治療後ナイダス周辺の脳浮腫を 102 例 (37%) で認め、症候性となったものは、31 例 (13%) で、永続的な症状を呈したものは 4 例 (1.5%) であった。治療後早期合併症に関連する因子として、eloquent 領域の病変が有意であった ( $p=0.04$ )。過去の報告からも eloquent 領域の病変に対するガンマナイ

フ治療によって 12-20%の合併症が報告されており<sup>10,31</sup>、これら eloquent 病変に対する治療は、ガンマナイフによる治療でも合併症リスクが高いと考えられる。これらの合併症を克服する為に、ガンマナイフ治療導入初期では、線量を下げた治療を行う事などが試みられた時期もあったが<sup>34</sup>、線量を下げるとは閉塞率の低下につながり<sup>15</sup>、結果として残存ナイドスからの出血に至るというジレンマが存在する。当科で行われている試みとしては、錐体路、視放線、弓状束などの tractography を治療計画に併用する事で、有害事象の発生率を下げる試みが行われており<sup>32</sup>、特に運動麻痺の合併症軽減に一定の効果を認めているが<sup>33</sup>、今後更なる症例の蓄積が必要であろうと考えられる。

#### 17.4. 研究 4 : ARUBA trial 登録基準を満たす患者群に対するガンマナイフによる単独治療成績に関する考察

本研究対象の結果は、治療後頭蓋内出血もしくは死亡の累積リスクは、2年 5.2%、3年 5.7%、5年 6.5%、10年 10.6%であった。治療後2年程度経過すると出血リスクの緩やかな減少を認めており、研究1で考察した通りに、閉塞が寄与しているものと推察される。また、ARUBA trialで報告されている治療介入群の Spetzler-Martin 分類別の治療成績では、イベント(脳卒中もしくは死亡)のリスクとしては、grade1, 6.3%, grade 2, 34.1%, grade 3, 57.1%、grade 4, 25%であり、Spetzler-Martin 分類の Grade が上がるにつれリスクの上昇が示唆される<sup>46</sup>。本研究で対象とした患者群の Spetzler-Martin 分類別の成績を表 16 にまとめた。同様に Spetzler-Martin 分類の

Gradeが上昇するにつれ合併症率が上昇する傾向がある。ARUBA trialとの患者背景が異なる為、治療成績に関して直接比較はできないが、これまでも Spetzler-Martin 分類の Grade が高いものに関しては、手術に関連する合併症が高い事<sup>60</sup>、AVM に対する血管内治療は、全般的に合併症率が高いとされている事<sup>38</sup>が知られており、今後 ARUBA trial の治療 modality 別の成績、特にガンマナイフ単独治療の治療成績に関する sub 解析が待たれる。

表 16:研究 4:ARUBA trial 登録基準を満たす患者群に対するガンマナイフ単独治療の Spetzler-Martin 分類別の成績

Spetzler-Martin 分類	人数	脳卒中もしくは死亡	治療後年間出血率
1	71	1 (1.4%)	0.2 %
2	87	7 (8%)	1.5 %
3	46	4 (9%)	1.6 %
4	10	1 (10%)	1.7 %

Spetzler-Martin 分類別の成績では、ガンマナイフによる治療後、脳卒中もしくは死亡する可能性は、grade 1, 1.4%, grade 2, 8%, grade 3, 9%, grade 4, 10% であった。

## 18.本研究の限界点

本研究は、ガンマナイフ治療を施行された患者を対象に解析を行っており、症例選択時に、手術では到達困難な深部病変や eloquent 領域に存在する病変、AVM の体積が小さな病変が選択されている可能性がある。本来は、無治療群と AVM に対する治療 modality 別のランダム化比較試験が望ましいが、外科手術は術者や施設間の成績差が大きい事、ガンマナイフ単独治療との比較でも多くの症例登録が必要とされる為、いずれも現実的ではないと考えられる。また、本研究では 2 年間以内に観察期間が打ち切られた症例が 7%存在する為に、治療後出血率、合併症率がより高くなる可能性がある。

## 19. まとめ

未破裂 AVM に対するガンマナイフを用いた定位放射線治療は、ナイダスの閉塞が得られると共に出血リスクの低下が示された。ガンマナイフによる未破裂 AVM に対する治療介入の妥当性が示唆される。一方で、未破裂 AVM に対する定位放射線治療後においても、高い出血リスクを伴う深部灌流静脈を伴う病変や、治療後一定期間を経ても残存するナイダスへの対処、ガンマナイフでは治療困難とされる大きな体積を有する病変に対する治療方針が今後の検討課題であると考えられる。

## 20. 謝辞

稿を終えるにあたり、今回の研究、博士論文作成に際し御指導を賜りました  
東京大学医学部脳神経外科教室 齊藤延人教授、辛正廣先生、庄島正明先生、  
伊藤明博先生、越智崇先生、甲賀智之先生  
東京大学医学部放射線科教室 井垣浩先生 に深謝いたします。

## 21. 参考文献

1. Abla AA, Nelson J, Rutledge WC, Young WL, Kim H, Lawton MT: The natural history of AVM hemorrhage in the posterior fossa: comparison of hematoma volumes and neurological outcomes in patients with ruptured infra- and supratentorial AVMs. **Neurosurg Focus** **37**:E6, 2014
2. Bristol RE, Albuquerque FC, Spetzler RF, Rekate HL, McDougall CG, Zabramski JM: Surgical management of arteriovenous malformations in children. **J Neurosurg** **105**:88-93, 2006
3. Brown RD, Jr., Wiebers DO, Forbes G, O'Fallon WM, Piepgras DG, Marsh WR, et al: The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. **J Neurosurg** **68**:352-357, 1988
4. Choi JH, Mast H, Sciacca RR, Hartmann A, Khaw AV, Mohr JP, et al: Clinical outcome after first and recurrent hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. **Stroke** **37**:1243-1247, 2006
5. Cockroft KM: Unruptured brain arteriovenous malformations should be treated conservatively: no. **Stroke** **38**:3310-3311, 2007
6. Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD: Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **49**:1-10, 1986
7. da Costa L, Wallace MC, Ter Brugge KG, O'Kelly C, Willinsky RA, Tymianski M: The natural history and predictive features of hemorrhage from brain arteriovenous malformations. **Stroke** **40**:100-105, 2009
8. Ding D, Yen CP, Xu Z, Starke RM, Sheehan JP: Radiosurgery for low-grade intracranial arteriovenous malformations. **J Neurosurg** **121**:457-467, 2014



9. Ding D, Yen CP, Xu Z, Starke RM, Sheehan JP: Radiosurgery for patients with unruptured intracranial arteriovenous malformations. **J Neurosurg** **118**:958-966, 2013
10. Ding D, Yen CP, Xu Z, Starke RM, Sheehan JP: Radiosurgery for primary motor and sensory cortex arteriovenous malformations: outcomes and the effect of eloquent location. **Neurosurgery** **73**:816-824; discussion 824, 2013
11. Farrell B, Godwin J, Richards S, Warlow C: The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **54**:1044-1054, 1991
12. Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Pollock BE, Yamamoto M, Gorman DA, et al: A multi-institutional analysis of complication outcomes after arteriovenous malformation radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **44**:67-74, 1999
13. Flickinger JC, Kondziolka D, Maitz AH, Lunsford LD: An analysis of the dose-response for arteriovenous malformation radiosurgery and other factors affecting obliteration. **Radiother Oncol** **63**:347-354, 2002
14. Flickinger JC, Kondziolka D, Pollock BE, Maitz AH, Lunsford LD: Complications from arteriovenous malformation radiosurgery: multivariate analysis and risk modeling. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **38**:485-490, 1997
15. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD: A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **36**:873-879, 1996
16. Friedlander RM: Clinical practice. Arteriovenous malformations of the brain. **N Engl J Med** **356**:2704-2712, 2007

17. Fullerton HJ, Achrol AS, Johnston SC, McCulloch CE, Higashida RT, Lawton MT, et al: Long-term hemorrhage risk in children versus adults with brain arteriovenous malformations. **Stroke** **36**:2099-2104, 2005
18. Fults D, Kelly DL, Jr.: Natural history of arteriovenous malformations of the brain: a clinical study. **Neurosurgery** **15**:658-662, 1984
19. Graf CJ, Perret GE, Torner JC: Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. **J Neurosurg** **58**:331-337, 1983
20. Guo WY, Lindquist C, Karlsson B, Kihlstrom L, Steiner L: Gamma knife surgery of cerebral arteriovenous malformations: serial MR imaging studies after radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **25**:315-323, 1993
21. Hadjipanayis CG, Levy EI, Niranjan A, Firlik AD, Kondziolka D, Flickinger JC, et al: Stereotactic radiosurgery for motor cortex region arteriovenous malformations. **Neurosurgery** **48**:70-76; discussion 76-77, 2001
22. Halim AX, Johnston SC, Singh V, McCulloch CE, Bennett JP, Achrol AS, et al: Longitudinal risk of intracranial hemorrhage in patients with arteriovenous malformation of the brain within a defined population. **Stroke** **35**:1697-1702, 2004
23. Hanakita S, Koga T, Shin M, Igaki H, Saito N: Application of Single-Stage Stereotactic Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations >10 cm<sup>3</sup>. **Stroke**, 2014
24. Hernesniemi JA, Dashti R, Juvela S, Vaart K, Niemela 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

25. Hillman J: Population-based analysis of arteriovenous malformation treatment. **J Neurosurg** **95**:633-637, 2001
26. Jayaraman MV, Marcellus ML, Do HM, Chang SD, Rosenberg JK, Steinberg GK, et al: Hemorrhage rate in patients with Spetzler-Martin grades IV and V arteriovenous malformations: is treatment justified? **Stroke** **38**:325-329, 2007
27. Kaido T, Hoshida T, Uranishi R, Akita N, Kotani A, Nishi N, et al: Radiosurgery-induced brain tumor. Case report. **J Neurosurg** **95**:710-713, 2001
28. Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Yang HC, Flannery TJ, Awan NR, et al: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 3: outcome predictors and risks after repeat radiosurgery. **J Neurosurg** **116**:21-32, 2012
29. Kellner CP, McDowell MM, Phan MQ, Connolly ES, Lavine SD, Meyers PM, et al: Number and location of draining veins in pediatric arteriovenous malformations: association with hemorrhage. **J Neurosurg Pediatr** **14**:538-545, 2014
30. Kim H, Sidney S, McCulloch CE, Poon KY, Singh V, Johnston SC, et al: Racial/Ethnic differences in longitudinal risk of intracranial hemorrhage in brain arteriovenous malformation patients. **Stroke** **38**:2430-2437, 2007
31. Kiran NA, Kale SS, Kasliwal MK, Vaishya S, Gupta A, Singh Sharma M, et al: Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations of basal ganglia, thalamus and brainstem--a retrospective study comparing the results with that for AVMs at other intracranial locations. **Acta Neurochir (Wien)** **151**:1575-1582, 2009
32. Koga T, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Shin M, Itoh D, et al: Outcomes of diffusion tensor tractography-integrated stereotactic radiosurgery. **Int J Radiat**

- Oncol Biol Phys 82:799-802, 2012**
33. Koga T, Shin M, Maruyama K, Kamada K, Ota T, Itoh D, et al: Integration of corticospinal tractography reduces motor complications after radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys 83:129-133, 2012**
  34. Koga T, Shin M, Terahara A, Saito N: Outcomes of radiosurgery for brainstem arteriovenous malformations. **Neurosurgery 69:45-51; discussion 51-42, 2011**
  35. Kurita H, Sasaki T, Kawamoto S, Taniguchi M, Kitanaka C, Nakaguchi H, et al: Chronic encapsulated expanding hematoma in association with gamma knife stereotactic radiosurgery for a cerebral arteriovenous malformation. Case report. **J Neurosurg 84:874-878, 1996**
  36. Kurita H, Shin M, Ueki K, Kawamoto S, Kirino T: Congestive brain oedema associated with a pial arteriovenous malformation with impaired venous drainage. **Acta Neurochir (Wien) 143:339-342, 2001**
  37. Laakso A, Dashti R, Juvela S, Isarakul P, Niemela M, Hernesniemi J: Risk of hemorrhage in patients with untreated Spetzler-Martin grade IV and V arteriovenous malformations: a long-term follow-up study in 63 patients. **Neurosurgery 68:372-377; discussion 378, 2011**
  38. Ledezma CJ, Hoh BL, Carter BS, Pryor JC, Putman CM, Ogilvy CS: Complications of cerebral arteriovenous malformation embolization: multivariate analysis of predictive factors. **Neurosurgery 58:602-611; discussion 602-611, 2006**
  39. Levegrun S, Hof H, Essig M, Schlegel W, Debus J: Radiation-induced changes of brain tissue after radiosurgery in patients with arteriovenous malformations: correlation with dose distribution parameters. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**

- 59:796-808, 2004
40. Lindqvist M, Karlsson B, Guo WY, Kihlstrom L, Lippitz B, Yamamoto M: Angiographic long-term follow-up data for arteriovenous malformations previously proven to be obliterated after gamma knife radiosurgery. **Neurosurgery** 46:803-808; discussion 809-810, 2000
  41. Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis CA, Maitz AH, et al: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. **J Neurosurg** 75:512-524, 1991
  42. Maruyama K, Kawahara N, Shin M, Tago M, Kishimoto J, Kurita H, et al: The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. **N Engl J Med** 352:146-153, 2005
  43. Mast H, Young WL, Koennecke HC, Sciacca RR, Osipov A, Pile-Spellman J, et al: Risk of spontaneous haemorrhage after diagnosis of cerebral arteriovenous malformation. **Lancet** 350:1065-1068, 1997
  44. Meyer-Heim AD, Boltshauser E: Spontaneous intracranial haemorrhage in children: aetiology, presentation and outcome. **Brain Dev** 25:416-421, 2003
  45. Mohr JP, Moskowitz AJ, Stapf C, Hartmann A, Lord K, Marshall SM, et al: The ARUBA trial: current status, future hopes. **Stroke** 41:e537-540, 2010
  46. Mohr JP, Parides MK, Stapf C, Moquete E, Moy CS, Overbey JR, et al: Medical management with or without interventional therapy for unruptured brain arteriovenous malformations (ARUBA): a multicentre, non-blinded, randomised trial. **Lancet** 383:614-621, 2014
  47. Nicolato A, Lupidi F, Sandri MF, Foroni R, Zampieri P, Mazza C, et al: Gamma Knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations in

- children/adolescents and adults. Part II: Differences in obliteration rates, treatment-obliteration intervals, and prognostic factors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **64**:914-921, 2006
48. Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, Brown RD, Jr., Kondziolka D, Rosenwasser R, et al: 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
49. Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K: The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. **J Neurosurg** **73**:387-391, 1990
50. Parkhutik V, Lago A, Tembl JJ, Vazquez JF, Aparici F, Mainar E, et al: Postradiosurgery hemorrhage rates of arteriovenous malformations of the brain: influencing factors and evolution with time. **Stroke** **43**:1247-1252, 2012
51. Pollock BE: Occlusive hyperemia: a radiosurgical phenomenon? **Neurosurgery** **47**:1178-1182; discussion 1182-1174, 2000
52. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, Kondziolka D: Hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. **Neurosurgery** **38**:652-659; discussion 659-661, 1996
53. Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Maitz A, Kondziolka D: Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery. **Neurosurgery** **42**:1239-1244; discussion 1244-1237, 1998
54. Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD, Bissonette D, Flickinger JC: Repeat stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: factors associated with

- incomplete obliteration. **Neurosurgery** **38**:318-324, 1996
55. Pollock BE, Link MJ, Brown RD: The risk of stroke or clinical impairment after stereotactic radiosurgery for ARUBA-eligible patients. **Stroke** **44**:437-441, 2013
  56. Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE: Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. **J Neurosurg** **87**:352-357, 1997
  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. Shin M, Maruyama K, Kurita H, Kawamoto S, Tago M, Terahara A, et al: Analysis of nidus obliteration rates after gamma knife surgery for arteriovenous malformations based on long-term follow-up data: the University of Tokyo experience. **J Neurosurg** **101**:18-24, 2004
  59. Shuto T, Ohtake M, Matsunaga S: Proposed mechanism for cyst formation and enlargement following Gamma Knife Surgery for arteriovenous malformations. **J Neurosurg** **117 Suppl**:135-143, 2012
  60. Spetzler RF, Martin NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. **J Neurosurg** **65**:476-483, 1986
  61. Stapf C, Mast H, Sciacca RR, Choi JH, Khaw AV, Connolly ES, et al: Predictors of hemorrhage in patients with untreated brain arteriovenous malformation. **Neurology** **66**:1350-1355, 2006
  62. Stapf C, Mohr JP: Unruptured brain arteriovenous malformations should be treated conservatively: yes. **Stroke** **38**:3308-3309, 2007
  63. Stefani MA, Porter PJ, terBrugge KG, Montanera W, Willinsky RA, Wallace

- MC: Large and deep brain arteriovenous malformations are associated with risk of future hemorrhage. **Stroke** **33**:1220-1224, 2002
64. Yamada S, Takagi Y, Nozaki K, Kikuta K, Hashimoto N: Risk factors for subsequent hemorrhage in patients with cerebral arteriovenous malformations. **J Neurosurg** **107**:965-972, 2007
65. Yen CP, Jain S, Haq IU, Jagannathan J, Schlesinger D, Sheehan J, et al: Repeat gamma knife surgery for incompletely obliterated cerebral arteriovenous malformations. **Neurosurgery** **67**:55-64; discussion 64, 2010
66. Yen CP, Sheehan JP, Schwyzer L, Schlesinger D: Hemorrhage risk of cerebral arteriovenous malformations before and during the latency period after GAMMA knife radiosurgery. **Stroke** **42**:1691-1696, 2011