

뇌혈관기형의 방사선수술

경희대학교 의과대학 신경외과학교실
임 영 진

Radiosurgical Treatment of Cerebrovascular Malformations

Young Jin Lim, MD

Department of Neurosurgery, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

● ABSTRACT

The application of stereotactic radiosurgery for cerebrovascular malformations began in the early 1970s. Despite poorly documented response of vascular malformations to externally fractionated radiotherapy, single fraction, high dose, small-field, focused irradiation of small vascular malformations were found to be effective and non-invasive method to obliterate vascular malformations. During last thirty years, overall role of stereotactic radiosurgery has been established in the management of carefully selected vascular malformations. By 1998 world-wide, more than 20,000 patients had undergone Gamma Knife radiosurgery for arteriovenous malformations. In comparison to other forms of nonsurgical management or surgical excision, stereotactic radiosurgery has number of advantages. In properly selected, small volume AVMs, the total obliteration rate at two years appears to be acceptably high (more than 80%), and is associated with low morbidity (less than 2-3%). In contrast to open surgical removal, radiosurgery is associated with none of the risk of microsurgical resection such as blood loss, infection, acute neurological deficits and operative mortality. And yet, major problem of radiosurgery is that it is still exposed to any potential risk of bleeding during latent period before complete obliteration of arteriovenous malformations. Continuous study and researches are recommended for radiobiological clearance. To solve this problem and to enhance the effectiveness of treatment, new energy source should be developed to reduce latent period until complete obliteration would be secured, while reducing the chance of risk by irradiation. Presently, radiosurgery is applied to other vascular malformations such as cavernous angioma or venous angioma, yet, the result is still subject to controversy. Thus, more rigorous research, clinical experience, and enhanced treatment plan should be sought. (Kor J Cerebrovascular Disease 1:92-100, 1999)

KEY WORDS : Stereotactic radiosurgery · Gamma knife · Cerebrovascular malformation.

Introduction

뇌동정맥기형에 대한 정위적 방사선 수술의 도입은 1963년 Kjellberg가 Bragg peak proton beam을 이용하여 처음 시도하였으며 1970년 Steiner가 Gamma Knife를 이용하여 뇌동정맥기형의 치료를 시작한 이래 방사선 수술의 비약적인 발전과 더불어 관심이 증가되면서 치료효과가 증

논문접수일 : 1999년 7월 15일

심사완료일 : 1999년 8월 23일

교신저자 : 임영진, 130-050 서울 동대문구 회기동 1번지

경희대학교 의과대학 신경외과학교실

전화 : (02) 958-8386 · 전송 : (02) 958-8380

E-mail : saraband@elim.net

명되어지고 치료 불가능했던 특정부위에 발생한 병변에 대한 치료 선택의 폭이 넓어지게 되었다.¹⁸⁾ 1998년까지 전세계적으로 약 20,000명의 뇌동정맥기형에 대한 Gamma Knife 정위적 방사선 수술이 시술되었으며 뇌동정맥기형이 차지하는 비율은 전체 방사선 수술을 시행한 환자에서 약 20~30%를 차지하고 있다.

뇌정위적 방사선 수술의 역사는 1950년대초 Karolinska Institute의 Leksell 교수가 두개내 병소에 대한 간단하면서도 비침습적인 치료방법에 대하여 구상하던 중 제 1세대 정위적 수술기구를 개발하였고, 그 후 Uppsala대학의 Larsson교수와 함께 proton beam을 이용하여 동물실험 및 임상연구를 시도하였다.³¹⁾

1967년 Leksell은 첫번째 신경외과적 정위적 방사선 수술기구인 Gamma Knife(prototype Gamma Knife mark I)의 개발에 성공했다. 1970년대에 Karolinska 병원에서 혈관기형 및 작은 뇌종양의 치료에 Gamma Knife가 이용되었고 1975년에는 좀 더 원형의 방사선장을 만들어내는 제 2세대인 prototype Gamma Knife mark II가 완성되었으며, 혈관기형, 청신경초종, 뇌하수체 종양, 두개인두종의 방사선 수술 치료에 효과적으로 사용하였다. 1980년대에는 Berkely의 Fabrikant에 의해 혈관기형의 치료에 helium ion beam을 사용하기 시작하였고, Betti와 Colombo에 의해 광범위하게 응용되는 선형가속기와 결합된 새로운 세대의 정위적 기구가 개발되었으며, 1984년 Bunge는 새롭게 디자인된 201개의 시준기로 구성된 제 3세대 gamma unit(Leksell Gamma Knife type B)를 Buenos Aires에 설치하였고, 현재 국내 5 center를 포함하여 전세계적으로 100여 center에서 이 장비를 이용하여 방사선 수술을 시행하고 있다.

최근에는 뇌동정맥기형에서 동반되는 경련에 대한 치료 효과 및 크기가 큰 뇌동정맥기형에 대한 방사선수술의 방법이 연구되고 있다.

Radiosurgical Device

현재 방사선 수술에 이용되고 있는 penetrating radiation은 charge particle, X-ray 및 gamma ray 등 세 종류이다.³¹⁾

Gamma Knife는 3차원적 정위 방사선 수술을 이용하는 외과적 기계장치로서 코발트 60에서 발생하는 감마 방사선을 이용한다. Gamma Knife 방사선 수술은 반구형으로 배열된 201개의 시준기를 통과하여 나오는 감마선이 서로 교차하는 중심점에 두개내의 병소를 정확하게 위치시켜 집중 조사되도록 함으로서 병소를 치료하는 방법이다. 사용되는 시준기는 직경의 크기에 따라 4, 8, 14, 18 mm의 4가지 종류를 이용하게 되고, 각각의 시준기를 통과한 감마방사선 하나하나의 정상 뇌조직에 손상을 주지 않지만, 감마방사선이 교차된 지점에는 이온화된 방사선이 중첩하게 됨으로써 정확하게 병소를 파괴하게 된다.

Particle accelerator system의 radiation source는 synchrocyclotrons에 의해 생성된 proton beam이며, 방사선 수술의 효과를 최대한 얻기 위해 Bragg peak effect를 이용하여 한번에 혹은 분할치료로써 시술할 수 있게 고안되었다. Bragg peak는 하전입자선이 조직 중에서 속도가 느려

지면서 정지하는데, 정지된 위치에 있어서 전리밀도는 입사 부위의 수배에 달하며 peak 형태의 선량분포를 나타내게 되는 것을 말한다.³²⁾

선형가속기(linear accelerator, LINAC)는 고주파의 전자를 이용하여 부하입자를 직선상으로 부하시켜 에너지를 얻기 때문에 일명 직선가속장치라고도 하며, 도파관을 통해 전자를 광속에 가깝게 가속화 시켜서 전자빔이 heavy metal alloy target에 충돌하여 만들어낸 high-energy X-ray를 이용하여 시술하는 장치이다.

Gamma Knife는 치료의 정확성 및 안정성이 높고 treatment planning이 간단하며 특히 critical area의 작은 병소에 대한 치료효과가 매우 높은 장점을 갖고 있으나 5~10년 간격으로 source replacement가 필요하고 fractionation이 어렵다는 단점이 있다.

Charge particle은 다른 장비에 비해 가장 좋은 dose distribution을 생산해 낼 수 있고 병소에 대한 흡수에너지를 최대화할 수 있는 장점이 있는 반면, photon을 이용하는 경우에 비해 treatment planning 시간이 길고 복잡할 뿐만 아니라 biological effectiveness와 dose간의 상관관계에 대하여 아직 정확히 밝혀져 있지 않다는 단점이 있고, 특히 장비도입 및 유지비가 상당히 고가이기 때문에 현실적으로 임상적응용이 어려운 치료장비이다.

LINAC은 장비의 가격이 비교적 저가이기 때문에 가장 많이 쓰여지고 있으나 치료의 정확도가 다른 두 장비에 비하여 낮고, 치료시간이 길며 뇌심부 병변에 대한 치료가 어렵고 합병증 발생률이 높다는 단점이 있다.

Mechanisms of Vascular Change after Radiosurgery

작은 혈관의 내피조직(endothelial tissues)은 큰 혈관들에서 보다 방사선에 더욱 민감하다. 조기에 나타나는 변화로 부종(swelling), 퇴화(degeneration), 그리고 내피세포들의 괴사(necrosis)가 발생하고 혈전형성, 혈관벽의 fissuring, 그리고 punctate hemorrhage가 나타나게 된다. 작은 혈관들은 점진적으로 degeneration과 fibrosis 되고 lymphocytes와 plasma cells가 혈관 주위로 침윤하게 된다. 큰 혈관들은 초기에는 퇴행성 변화를 보이지만 작은 혈관에서 보이는 것처럼 그리 심하게 영향을 받지 않는다. 손상된 내피세포들은 증식을 하게되고 결국에는 혈관 내강을 폐색시키게 된다. 또한 내측 혈관 구조물들의 증식과 혈관외막주위의 섬유화도 볼 수 있다. 큰 혈관의 정확한 손상

기전은 확실하지 않지만 방사선치료 후 vasa vasorum의 점진적 경화와 폐색이 혈관벽의 구성물들에 대한 영향을 차단시키게 되어 나타나게 된다. 혈관벽의 광범위한 confluent, fibrous, acellular, hyaline thickening이 발생되어 혈관의 완전한 폐색을 일으키게 된다.³⁰⁾

혈관 내피 세포의 증식과 더불어 혈전 또한 혈관의 폐색에 중요한 역할을 하게 된다. 방사선 수술후 혈전이 발생할 수 있지만 치료받지 않은 뇌동정맥기형에서도 볼 수 있다. 이런 경우에는 방사선 수술후 혈관 내막의 손상, 와류성의 혈류(turbulent blood flow), 그리고 증가된 혈소판 반응 등의 인자들에 의해 혈전의 형성이 촉진된다. 즉, 뇌동정맥기형은 혈소판의 응집이 진행중인 역동적 병변이고 방사선수술은 이러한 인자들을 촉진시켜 혈관의 폐색에 이르게 한다.

방사선수술후 혈관변화의 기전을 규명하기 위한 임상적 또는 실험적 연구가 많이 시행되어 왔다.²⁰⁾ Pittsburgh의 Kondziolka 등은 뇌동정맥기형의 방사선수술 시행후 폐색이 발생하는 방사선생물학적인 기전을 연구하기 위해 쥐의 aorta-vena cava fistula model을 만든 후 4 mm 시준기를 이용하여 50% isodose line으로 Gamma Knife를 시행한 후 광학 현미경으로 fistula의 조직학적 소견을 검사했다. 방사선 수술 3개월후에 모세혈관의 증식(capillary proliferation)이 관찰되고 6개월째에는 정맥혈관의 내피 세포 증식(venous endothelial proliferation)이 관찰되었다. Karolinska의 Kihlstrom은 토끼에서 basilar artery와 MCA의 변화를 방사선 조사량에 따라 연구한 결과, 2개월까지는 10, 25, 50 Gy를 조사한 경우에서도 혈관의 조직소견은 정상이었으며, 2년째에는 50 Gy와 100 Gy를 조사한 부위에 괴사가 발생했으나 10 Gy와 50 Gy를 조사한 조직은 국소적인 괴사를 보일지라도 조직학적으로는 정상으로 보였다. 이러한 결과는 방사선수술후 혈관조직의 변화는 방사선량과 기간에 영향을 받는다는 것을 시사한다. Sheffield의 Major 등²²⁾은 94마리의 쥐를 이용하여 MCA에 20~200 Gy를 다양하게 조사한 후 irradiated vessel의 초기변화에 영향을 주는 요소를 연구하였는데, radiation량에 따라서 변화하는 potassium과 prostaglandin F_{2α}가 vessel wall의 contractility에 반응을 보였다고 하였으며, 혈관 폐색 정도는 방사선조사량과 상관관계를 갖는다는 것을 규명하였다. Yamamoto 등은 방사선 수술후 2년 추적 뇌혈관조영술 소견에서, 완전폐색이 이루어졌으나 심장질환으로 사망했던 환자에서의 부검을 통하여 치료된 기형혈관의 변화를 기술하였는데, 폐색이 발생한 혈관내에서 elastic laminae는 구별할 수 없고 lymphocytes가 산재되어 있었으며 병소에는 albuminous fluid만 고여 있었고 병소

주위의 뇌조직에 demyelination, necrosis, gliosis를 보일지라도 병소에서 떨어진 부위에는 방사선에 의한 변화를 보이는 부위는 없었다. 특이한 것은 뇌혈관조영술 소견에서 비정상 혈관이 보이지 않아 완전폐색이라 생각되었던 부분에 부검 상에는 혈관조영술에서 보이지 않았던 혈관의 내강이 유지된 부분도 있고 recanalization이 이루어진 부분도 존재하였다.

Steiner 등³⁰⁾은 GKRS 후 10개월에서 5년이 지난 환자의 부검 또는 수술을 통한 조직에서 병리학적 소견결과를 보고하였는데 중요소견은 1) endothelial or subendothelial damage 2) cellular proliferation and extracellular matrix expansion in the intimal layer 3) loss of cellularity and hyaline transformation of the wall matrix 4) total obliteration of the vessel wall structure였으며 이러한 소견은 직경이 큰 혈관에 비하여 작은 혈관에서 잘 나타난다고 하였다.

Indications of Radiosurgery for AVMs

일반적으로 뇌동정맥기형의 치료 목적은 출혈을 방지하고 동정맥으로 가는 혈류를 없애 정상 조직으로 혈류를 보내는 것으로, 현재 뇌동정맥기형의 치료에는 여러 방법이 사용되고 있으나 가장 이상적인 치료 방법은 신경학적 결손 없이 완전하게 수술로 제거하는 것이다.²⁶⁾ 그러나 거대 뇌동정맥기형은 수술상 완전제거의 어려움이 있으며 갑작스런 뇌혈류의 차단으로 인한 합병증이 발생할 수 있고, embolization의 성공률도 높지 않아 치료의 어려움이 있다.¹⁶⁾²³⁾ 또 심부에 위치하거나 기능성 영역 주위의 동정맥기형은 수술적 치료가 불가능하거나 수술후 합병증 및 사망률이 높기 때문에 치료가 어려운 경우가 많았다. 그러나 정위적 방사선 수술의 뇌동정맥기형에 대한 치료 효과가 증명되면서 지금까지 치료 불가능했던 부위에 생긴 병소에도 안전하게 치료할 수 있게 됐다. 또한 수술이나 다른 치료방법으로 병합 치료를 하였으나 완전제거에 실패한 경우, 그리고 노인환자나 다른 내과적 질환으로 인해 수술적 제거가 어려운 뇌동정맥기형에서도 안전하고 효과적으로 치료할 수 있으며, 수술적 치료를 거부한 환자에서 수술의 대체치료방법으로 적용되고 있다.¹⁶⁾³³⁾

방사선수술은 nidus의 최대직경이 3 cm 이하 또는 용적이 5 cc 미만의 small sized, deep seated AVM으로 출혈량이 많지 않고 신경학적 결손이 경미한 상태의 환자가 좋은 적응증이 된다.

Advantages and Limitations of Radiosurgery

방사선 수술의 장점은 다른 비수술적 치료방법이나 수술적 제거에 비해 합병증 발생률이 낮고 뇌동정맥기형의 자연 경과와 비교할 때에도 의미 있게 낮은 유병율과 사망률을 갖는다. 수술적 치료와 비교하여, 혈액의 손실(blood loss), 감염, 혹은 새로운 신경학적 장애와 같은 위험이 없으며 뇌동정맥기형의 치료에 필요한 입원기간을 감소시키고 적절히 선택된 환자에서 수술적 치료에 의한 완치율과 비슷한 결과를 얻을 수 있다.³⁰⁾

각각의 뇌동정맥기형이 방사선수술로서 치료하는데 독특한 장점을 가지고 있다 할지라도 치료의 결과에 영향을 미치는 몇 가지 제한적 요소들을 고려해 보아야 한다. 먼저 뇌동정맥기형의 크기가 방사선 수술후 완전 폐색에 영향을 미치는 중요한 요소이다. 커다란 동정맥기형의 완전폐색을 이루기 위해서는 뇌조직이 감수할 수 없을 정도의 과도한 방사선량이 필요하다. 그러므로 원칙적으로 커다란 뇌동정맥기형에 대한 방사선수술은 적절한 치료 방법이 아닌 것으로 알려져 있다.³⁾ 그러나 큰 용적의 뇌동정맥기형에서 수술이나 다른 치료방법으로도 치료할 수가 없을 때 3 cm 이하의 뇌동정맥기형에서의 치료 결과에는 미치지 못하지만 50% 이상에서 완전폐색이 발생하는 것으로 보고되고 있으므로 비록 만족할 수 없는 치료 결과가 예견될지라도 그들의 자연경과를 고려해 볼 때 시도해 볼 수 있는 치료방법으로 생각된다. 다음으로 방사선수술의 선택에 영향을 미칠 수 있는 요소는 방사선 자체에 의하여 발생할 수 있는 정상 뇌조직의 손상이다. 지연성 뇌손상의 발생에 관여하는 요소들이 모두 밝혀지지는 않았지만 이는 분할치료방법, 치료용적, 병소의 위치, 환자의 나이 등이 관여되는 것으로 알려져 있다. 방사선수술은 정상 뇌혈류량을 보존시키면서 뇌동정맥기형의 폐색을 유발시키며, 일시에 뇌동정맥기형의 혈관을 제거하는 것이 아니므로 완전 폐색이 이루어지기 전의 잠복기간동안 출혈이 발생할 수 있다는 것이 가장 큰 단점이다.²⁸⁾

Assessment of AVM Obliteration

정위적 방사선 수술후 치료의 성공여부는 일정기간의 잠복기간이 지난 후 판단이 가능하고, 그 기간도 병소의 크기와 조사된 방사선량 등에 따라 다양하며, 의미있는 합병증의 발생도 지연성으로 나타나기 때문에 어느 일정기간동안의 정기적인 추적검사가 필요하다.

방사선 수술후 추적검사의 목적은 치료받은 뇌동정맥기형의 치유과정을 이해하고 완전폐색 여부를 확인하는데 있으며, 환자의 상태를 평가하고 neuroimaging study를 시행하여 발생할 수 있는 합병증의 예방 및 치료를 해야한다. 일반적인 추적검사방법은 6개월에서 24개월내에 정기적으로 MRI scan을 시행하여 AVM nidus 크기의 변화를 점검하고 만일 nidus의 완전폐색이 인정될 경우, 뇌혈관조영술을 시행하여 완치여부를 확인하게 된다. 추적검사기간중 재출혈 또는 adverse radiation effect에 의한 증상이 나타날 경우에는 이에 대한 치료방법이 결정되어야 하며 시술 24개월후 뇌혈관조영술상 완전폐색이 이루어지지 않은 경우에는 1년내지 2년동안 기다린 후 뇌혈관조영술을 재검사하여 retreatment 여부를 결정하게 된다.⁹⁾ 최근에는 조기 뇌혈관조영술의 필요성을 주장하는 문헌도 있는데, 그 이유는 조기 뇌혈관조영술의 시행(6~18개월)이 치료결과에 예측에 많은 도움을 주어 변화가 전혀 없는 경우에는 치료가 실패하였다고 판단하여 재치료 또는 다른 치료방법이 필요하다는 것이다.²⁵⁾

또한 방사선수술의 추적검사를 위하여 침습적인 뇌혈관조영술보다는 MRI와 MRA scan으로도 충분한 평가가 가능하다는 보고도 있다.¹⁰⁾

한편, MRI나 MRA scan은 출혈후 발생하는 hemosiderin, progressive gliosis, different flow phenomenon으로 인해 방사선수술후 AVM의 점진적인 폐색경과를 동시에 정확히 보여줄 수 없기 때문에, 최근에는 volumetric change를 정확히 알고 치료결과를 판정하기 위하여 PET 또는 SPECT와 같은 blood pool scintigraphy 및 functional imaging을 이용하기도 한다.¹⁷⁾

Radiosurgical Results in Cerebral AVMs

1. Complete obliteration rate

동정맥기형에 대한 정위적 방사선 수술은 병소에 pathological process가 진행되면서 혈전(thrombosis)이 형성되어 혈관에 점진적인 thickening을 일으켜서 치료되는 것이기 때문에 완전폐색을 이루기 위해 적어도 1년 이상의 시간이 필요하며 일반적으로 완전폐색에 이르는 기간, 즉 latent period는 2~3년으로 추정된다. 최근의 보고에 따르면 평균 직경이 3 cm 이하의 동정맥기형의 경우 한번의 정위적 방사선 수술후 대략 70~80% 이상에서 치료가 가능하다(Table 1).

방사선수술후 완전폐색율(complete obliteration rate)은 추적검사기간에 따라 차이를 보이는데 Steiner, Keme-

Table 1. Results of Gamma Knife radiosurgery for AVMs :

Author	Date of report	No. of cases	No. obliterated at 2years (%)
Steiner	1992	461	369 (80)
Forster	1992	160	122 (76)
Bunge	1993	374	306 (82)
Kondziolka	1993	402	285 (71)
Kawamoto	1994	144	101 (70)

(published 2-year complete obliteration rates)

ny 등³¹⁾은 시술후 1년내 완전폐색율은 31~40%, 2년내 완전폐색율은 79~86.5%로 보고하고 있으며 선형가속기를 이용하여 치료한 Betti, Colombo 등은 1년내 완전폐색율은 29~52%, 2년내 완전폐색율은 70~75%로 보고하였다.

뇌동정맥기형 크기에 따른 완전폐색율은 저자에 따라 이견을 보이고 있는데 Forster 등은 용적이 2 ml 이하인 경우와 3 ml 이상인 경우에서 결과의 차이를 보이지 않았다고 하였으며 Lunsford²¹⁾는 1 ml 이하의 경우는 100%, 1~4 ml의 경우는 85%, 4 ml 이상에서는 58%에서 완전폐색되어 nidus의 크기에 따라 치료결과가 차이가 있었다고 보고하였다.

2. Factors associated with successful AVM radiosurgery

뇌동정맥기형 환자에서 적용하고 있는 Spetzler-Martin grading system은 방사선수술의 측면에서는 successful AVM obliteration에 관여하는 의미 있는 인자들이 누락되어 있어 환자의 예후를 예측하기 힘들다. 최근 Pittsburgh 교실에서는 동정맥기형에 대한 방사선 수술후 결과를 예측하고 각각의 환자에 대한 방사선 수술의 유용성을 가리기 위해 혈관 조영 소견에서 보이는 특징 및 환자의 신경학적 소견을 기준으로 PAR grading 및 outcome을 측정하였다.

Multivariate analysis에서 successful AVM radiosurgery 과 관련된 인자는,

- 1) smaller AVM volume(p=0.0003)
- 2) No. of drainage vein(p=0.0001)
- 3) younger patient age(p=0.0003)
- 4) hemispheric AVM location(p=0.003)

의 4가지가 통계적인 의미가 있으며, 이러한 요소를 포함하는 경우 더 좋은 예후를 기대할 수 있을 것으로 보고하였다.²⁷⁾²⁹⁾

방사선수술후 예후에 영향을 미치는 또하나의 중요한 인자는 dose의 결정이다. 뇌동정맥기형의 병소에 조사하는

방사선의 최소량(lowest dose)이 높을수록 병소가 폐색되는 빈도가 증가하게 되고, 병소의 크기와 뇌동정맥기형을 폐색시키는데 필요한 효과적인 최소량 사이에 상호 inverse relationship이 존재한다. 즉, 뇌동정맥기형의 크기가 클수록 병소를 폐색시키는데 필요한 peripheral dose는 더욱 낮아지게 된다는 것이다. Karolinska Institute에서는 모든 뇌동정맥기형에서 optimal dose를 밝혀내기 위해 이로부터 한가지 지수를 도출해 냈으며 이를 K index라고 하고, 조사된 최소량에(AVM volume)^{1/3}을 서로 곱한 수치로 정의하여 이를 dose selection의 지표로 이용하고 있다.¹¹⁾¹²⁾¹⁶⁾

3. Treatment failure after radiosurgery for AVMs

뇌동정맥기형의 방사선수술의 가장 중요한 실패 요인으로는 targetting error로써 특히 출혈을 동반한 예에서 경험할 수 있고 그의 multiple isocenter, higher S-M grade, increasing AVM volume, lower marginal dose, history of hemorrhage 등이 있다.⁸⁾

Ellis 등²⁾은 S-M grade III 이상, radiation dose 15 Gy이하, AVM volume 10 ml 이상을 통계적으로 의미있는 치료실패의 cut point로 제시했다.

4. Other factors influencing radiosurgical result

1) Pediatric AVMs

소아의 뇌동정맥기형에 대한 방사선수술은 성인에 비해 어려운 점을 갖고 있다. 시술시 general anesthesia가 필요할 수 있으며, immature brain에 대한 radiation의 tolerability가 떨어지므로 low dose를 적용해야 한다. 또한 뇌출혈의 발생빈도가 성인에 비해 높고, 때로는 직경이 큰 뇌동정맥기형이 발견될 수도 있으며, blood vessel의 size와 fragility때문에 embolization이 용이하지 않다는 특성이 있기 때문에 성인에 비해 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 왔다.

그러나 최근 일본 Komaki 병원에서는 성인과 소아에서의 결과를 비교분석한 바에 의하면 1 year obliteration rate는 45% : 74% 였고, 2 years obliteration rate는 81% : 94%로 성인에 비해 소아에서 더 좋은 결과를 보였고 complication rate도 성인에 비해 작은 것으로 보고하였다.³⁴⁾

2) Medium to large-sized AVMs

직경이 큰 뇌동정맥기형의 경우, single-stage irradiation은 실패하기 쉬운데 그 이유는 정상조직에 대한 high radiation과 관련된 위험성이나 이를 방지하기 위한 low dose의 사용으로 인한 low obliteration efficacy 때문이다.

방사선수술 전 embolization을 시행함으로써 size를 감

소시키는 효과를 기대할 수도 있으나 성공률이 매우 낮고, 크기가 줄었다 하더라도 recanalization이 일어날 수 있기 때문에 정확한 targetting을 한 경우에서도 치료에 실패할 수 있다.¹⁾⁶⁾¹⁵⁾

Large sized AVM에 대한 방사선수술의 방법은 compartment treatment(one stage treatment for divided nidus)와 staged treatment 가 있는데, nidus의 크기와 모양에 따라 치료방법을 결정하게 된다.²⁴⁾

또한 large sized AVM에 대한 방사선수술의 목적 중의 하나는 microsurgery를 시행할 때 뇌동정맥기형의 혈관분포를 줄여줌으로써 지혈이 쉬워지고 다량의 출혈 없이 안전하게 빨리 절제할 수 있게 해주는 것이다. Staged irradiation은 3~6개월 간격으로 시행하는 것이 효과적이며 최대의 방사선수술효과를 얻기 위해서는 방사선수술후 최소 3년후에 수술을 시행하는 것이 좋다는 보고가 있다.³⁾⁵⁾

3) Are low-flow AVMs obliterated faster?

Gakuji 등⁷⁾은 Ultrafast dynamic CT scanning을 이용하여 뇌동정맥기형 nidus내의 혈류속도를 측정 한 후, low-flow type과 high-flow type간의 nidus obliteration의 time course와 rupture risk에 미치는 영향을 비교분석하였는데, low-flow type이 high flow type보다 폐색율이 높고 더 빨리 폐색되며 출혈의 위험성도 적은 것으로 분석되어 뇌동정맥기형의 혈류속도는 방사선수술의 예후에 영향을 준다고 보고하였다.⁷⁾

5. Seizure outcome in cerebral AVMs

경련은 뇌동정맥기형의 두 번째로 많은 증상으로 방사선수술후 경련치료효과에 대해서는 아직 정확히 밝혀져 있지 않지만, 일부 문헌들은 50~80%정도의 비교적 좋은 치료결과를 보고하고 있다(Table 2).

방사선수술로써 antiepileptic effect를 얻을 수 있는 기전은 두가지로 설명할 수 있는데 첫째, nidus의 폐색이 steal phenomenon을 감소시킴으로써 뇌동정맥기형 주변부의 ischemic area에 perfusion을 향상시켜 경련발생을 억제하며 둘째, 방사선이 뇌동정맥기형 주변부의 epileptogenic tissue에 직접적으로 영향을 주어 효과를 나타낸다

Table 2. Published results of radiosurgical effect on seizure a/w AVMs

Author	Date of report	Cases	Device	Sz-free (%)
Heikkinen	1989	29	LINAC	55.2
Lunsford	1991	43	GK	51
Steiner	1992	59	GK	69.4
Kondziolka	1996	15	GK	85
Lim	1999	31	GK	61.3

는 설이 있다.²¹⁾ Nidus의 폐색정도와 경련치료결과는 반드시 상관관계를 갖지 않는다는 것은 이러한 설명을 뒷받침해 준다.

Rebleeding Rate and Post-radiosurgical Complications

1. Hemorrhage

뇌동정맥기형은 일반적으로 약 70~80%에서 출혈을 초래하게 되며 치료하지 않으면 매년 출혈이 발생할 확률은 2~3%로 보고되고 있고 사망률은 1~2%로 알려져 있다. 출혈이 발생한 환자에서 재출혈의 빈도는 23~67%로 알려져 있으며 재출혈율은 최초의 1년간은 6%, 그후는 평균 연 2% 정도이다. 출혈의 빈도는 뇌동정맥기형의 크기와 관계되며 일반적으로 크기가 작은 경우에 출혈 발생률이 높다.

뇌동정맥기형에 대한 방사선수술후 잠복기 동안 발생할 수 있는 출혈의 위험성에 대해서 많은 논란이 있어왔다. 많은 보고에서 뇌동정맥기형이 완전폐색에 도달하기 전까지 출혈이 발생할 수 있으나 그 빈도에 있어서는 보고에 따라 차이는 있지만 대략 뇌동정맥기형의 자연경과의 출혈률과 (매년 2~4%)과 비슷한 것으로 알려져 있다. 방사선수술후 완전폐색에 이르지 못한 경우 지속적인 출혈의 위험이 있으며, 이는 방사선 자체는 재출혈을 방지해주는 효과가 없다는 것을 나타낸다. 그러나 병소가 남아 있을지라도 시술후 5년정도의 기간이 지나면 출혈의 가능성은 현저히 감소하는 것으로 보고되고 있다.²⁸⁾ 문헌에 의하면 1.3%~8.2%의 다양한 재출혈율이 보고되고 있다(Table 3). 그러나 방사선수술후 발생하는 재출혈은 진정한 의미의 합병증은 아니다.

2. Adverse radiation effect (ARE)

방사선학적으로 ARE(adverse radiation effect)는 MRI에서 방사선 수술후 발생된 T2WI상의 high signal을 갖는 병변으로 조영증강후 homogeneous enhance 되는 병변은 BBB가 파괴되거나 vascularization이 증가된 radiation injury를 나타낸다. 방사선수술후 추적 MRI에서 ARE는 약 16%에서 관찰되며 검사방법에 따라 발견비율에 차이가 있다. MRI가 CT보다 쉽게 ARE의 발생을 발견할 수 있으며(31:11%), 치료받은 모든 환자의 약 6%에서 symptomatic ARE가 발생하며 이중 반수에서만 영구적인 신경학적 장애로 남게 된다. ARE는 주로 AVM 자체나 주위의 뇌조직에서 radiation injury를 받은 후 발생되며 조직소견을 현미경으로 보면 demyelination, edema 그리고 radiation necrosis를 관찰할 수 있다. 그렇지만 적절한

Table 3. Published complication rate of stereotactic radiosurgery for AVMs

Deveice	Author	No. of patients	Transient radiation-related (%)	Permanent radiation-related (%)	Rebleeding (%)
GK	Steiner	600	3.3	3.1	2.3
	Bunge	236	2.1	1.3	1.3
	Forster	339	N/A	4.4	3.2
	Lunsford	227	4.4	3.1	5.2
Particle beam	Kjellberg	800	N/A	0.96	5
LINAC	Colombo	146	4.8	2.7	8.2
	Friedman	119	1.7	1.7	N/A

*Prior to obliteration or within 2 years, N/A=not available

dose planning으로 방사선량을 감소시키면 ARE의 발생률도 줄일 수 있을 것으로 생각된다.⁴⁾

Kjellberg에 의하면 초창기 방사선수술을 시행한 75명 중에서 10명(13.3%)에서 합병증이 발생하였으나 그후 1% 이하로 cerebral radiation necrosis의 위험성을 줄이기 위해 radiation dose를 감소시킨 후에는 단지 7명(0.76%)에서 permanent radiation-related complications가 발생하였다.

Permanent neurological deficits는 치료후 1년 내에 3~4%에서 발생한다고 한다. Steiner는 Gamma knife radiosurgery후 3.3%에서 transient radiation-related complications이 발생했으며 permanent radiation-related complications은 3.1%였다고 보고하였다(Table 3).¹⁸⁾

3. Other complications

최근 뇌동정맥기형에 대한 방사선수술후 delayed cyst formation이 합병증의 하나로 보고되고 있는데, 발생기전으로는 angiography 상 nidus의 완전한 obliteration이 보인 경우에도 nidus 내부에서 radiation-induced vascular change가 계속되기 때문이라고 생각되고 있다. Cyst formation의 발생빈도는 Karolinska Institute에서는 1600례 중 5례, Forster 등은 1400례 중 3례, Tanaka³⁴⁾는 400례 중 2례 등으로 0.2~0.5%의 낮은 발생율을 보고하고 있으나, Yamamoto 등³⁵⁾은 38례 중 3례로 7.9%의 발생빈도를 보고하기도 하였다. 발생시기는 정확히 밝혀져 있지는 않지만 방사선수술후 9년이 지나서 증상이 나타난 예도 있었다.

그외 합병증으로 방사선수술후 경련이 새로이 발생할 수도 있다는 보고도 있다.

Radiosurgery for Cavernous Angioma

Cavernous angioma에 대한 방사선수술은 논란이 많으나, 출혈이 반복되거나 intractable seizure가 있는 경우

또는 deep seated location으로 수술적 치료가 어려운 경우에 방사선수술을 시행하고 있다.

Cavernous angioma의 방사선수술에 있어서의 문제점은 혈종내의 정확한 병변을 MRI에서 구별하기 어려울 뿐만 아니라 혈관조영술상 정상소견을 보이기 때문에 treatment planning의 정확도가 낮고 시술후 neuroimaging assessment가 예후를 판단하기에 적절하지 못한 경우가 많다.

Kondziolka 등¹³⁾은 eloquent area에 있는 24례의 cavernous malformations에 대한 방사선수술의 결과분석에서 good outcome을 보인 경우가 19례, 시술후 재출혈을 일으킨 경우가 1례, delayed radiation injury가 발생한 경우가 5례였다고 보고하면서 임상적으로 무증상이며 재출혈하지 않은 경우는 방사선수술의 대상이 되지 않고 microsurgery나 conservative management가 더 좋은 치료방법이라고 하였다.

Steinberg 등³²⁾은 35례의 angiographically occult vascular malformation의 방사선수술 연구에서 excellent and good outcome 80%, poor outcome 14%, death 6% 및 recurrent hemorrhage 6 cases, worsening from radiation injury 4 cases의 결과를 보고하였다.

Cavernous angioma에 대한 방사선수술의 합병증 발생률은 AVM의 경우보다 심각하게 높으며 따라서 방사선수술은 다른 치료를 시행할 수 없을 경우에 고려해 볼 수 있는 보조적 치료방법이라고 생각된다.

Radiosurgery for Venous Angioma

대부분의 Venous angioma는 benign clinical course를 가지며 hemorrhagic complication도 적어 방사선수술에 대해 논란이 있으나, 수술시 발생할 수 있는 venous drainage의 갑작스런 차단을 피하기 위해 수술에 대한 alternative treatment로 사용될 수도 있다. 즉, 방사선수술

은 정맥계의 점차적 폐색을 유도해 주변부의 뇌조직이 새로운 뇌혈류 환경에 적응할 수 있는 시간을 주므로 수술에 비해 비교적 안전하다고 할 수 있다.¹⁴⁾

Venous angioma에 대한 방사선수술 결과는 드물게 보고되었는데, Lindquist¹⁹⁾의 보고에 따르면 13례중 완전폐색이 1례, 부분폐색이 4례였으며 합병증이 발생한 경우가 4례(30.8%)로 뇌동정맥기형에 비해 치료결과가 현저히 나뉘었다.

Venous angioma에 대한 방사선수술이 실패하게 되는 원인으로는 첫째, caput medusae의 특징적 형태로 인해 effective radiation field 바깥에도 비정상적 vein 들이 존재할 수 있기 때문에 적절한 targetting이 어렵다는 것과 둘째, 조직학적 소견상 뇌동정맥기형과 달리 venous angioma에는 arterial component가 전혀 없다는 차이점이 있으므로 작은 동맥에 비해 정맥이 상대적으로 방사선에 덜 민감하기 때문인 것으로 추정하고 있다.

합병증 발생률이 높은 이유는 적은 예의 치료경험으로 인해 optimal dose에 대한 개념이 확립되어 있지 않고, 병변이 주로 방사선에 상대적으로 민감한 white matter에 위치해 있으므로 radionecrosis의 발생가능성이 많으며, 또한 draining vein의 폐색으로 인한 venous infarction이 발생할 수 있기 때문이다.

Conclusions

뇌동정맥기형에 대한 정위적 방사선수술은 수술적 치료 불가능하거나 수술후 합병증의 발생이 예상되는 뇌의 중요한 부위나 깊은 곳에 위치한 뇌동정맥기형에 대한 primary treatment로서, 또는 수술적 치료나 색전술로 실패한 병변에 대한 secondary treatment로서 안전하고 효과적인 치료방법이다.

방사선 수술의 주된 문제점은 혈관조영술에서 동정맥기형의 완전폐색이 이루어지기 전의 latency period 동안에 출혈에 대한 위험성에 계속 노출되어 있다는 것이며, 아직 까지 확실한 방사선생물학적 규명이 이루어지지 못해 이에 대한 지속적인 연구가 필요하다. 이러한 문제점들을 해결하기 위해서는 방사선조사에 의한 위험성을 줄이면서 치료효과를 향상시키고 완전폐색이 발생할 때까지의 잠복기를 감소시킬 수 있는 새로운 방사선 source의 개발이 필요하다.

또한 cavernous angioma나 venous angioma와 같은 vascular malformation에 대한 방사선수술은 앞으로 더 많은 임상적 경험과 치료계획에 대한 보완이 필요할 것으로 생각된다.

중심 단어 : 정위적 방사선수술 · 감마나이프 · 뇌혈관 기형.

REFERENCES

- 1) Dawson RC III, Tarr RW, Hecht ST. *Treatment of arteriovenous malformations of the brain with combined embolization and stereotactic radiosurgery.* AJNR 11:857-64, 1990
- 2) Ellis TL, Friedman WA, Bova FJ, Kubilis PS, Buatti JM. *Analysis of treatment failure after radiosurgery for arteriovenous malformations.* J Neurosurg 89:104-10, 1998
- 3) Firlirk AD, Levy EI, Kondziolka D, Yonas H. *Staged volume radiosurgery followed by microsurgical resection: A novel treatment for giant cerebral arteriovenous malformation: Technical case report.* Neurosurgery 43:1223-8, 1998
- 4) 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
- 5) Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM. *Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: The relationship of size to outcome.* J Neurosurg 82:180-9, 1995
- 6) Fournier D, TerBrugge KG, Willinsky R, Lasjaunias P, Montanera W. *Endovascular treatment of intracerebral arteriovenous malformations: Experience in 99 cases.* J Neurosurg 75:228-33, 1991
- 7) Gakuji G, Yusuke I, Hiromichi H, Hiroyuki I, Masaaki T. *Do low-flow AVMs obliterate faster? In Gans J (ed): 9th Annual Leksell Gamma Knife Society Meeting, HongKong, SAR. Basel: S Karger, 1998*
- 8) Gallina P, Merienne L, Meder JF, Schlienger M, Lefkopoulos D, Merland JJ. *Failure in radiosurgery treatment of cerebral arteriovenous malformations.* Neurosurgery 42:996-1004, 1998
- 9) Guo WY. *Radiological aspects of gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations and other non-tumoural disorders of the brain.* Acta Radiol 34(suppl):388, 1993
- 10) Guo WY, Pan HC, Chung WY, Wang LW, Teng MMH. *Do we need conventional angiography? Stereotactic and Functional Neurosurgery 66(suppl 1):71-84, 1996*
- 11) Karlsson B, Lax I, Soderman M, Kihlstrom L, Lindquist C. *Prediction of results following gamma knife surgery for brain stem and other centrally located arteriovenous malformations: Relation to natural course.* Stereotactic and Functional Neurosurgery 66(suppl 1):260-26, 1996
- 12) Karlsson B, Lindquist C, Steiner L. *Prediction of obliteration after gamma knife surgery for cerebral arteriovenous malformations.* Neurosurgery 40:425-31, 1997
- 13) Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JRW. *Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformation.* J Neurosurg 83:825-31, 1995
- 14) Kurita H, Sasaki T, Tago M, Kaneko Y, Kirino T. *Successful radiosurgical treatment of arteriovenous malformation accompanied by venous malformation.* AJNR Am J Neuroradiol 20:482-5, 1999
- 15) Lawton MT, Hamilton MG, Spetzler RF. *Multimodality treatment of deep arteriovenous malformations: Thalamus, basal ganglia, and brain stem.* Neurosurg 37:29-36, 1995
- 16) Lax I, Karlsson B. *Prediction of complications in gamma knife radiosurgery of arteriovenous malformations.* Acta Oncol 35:49-55, 1996
- 17) Leber KA, Aigner R, Nicoletti R, Fueger GF, Pendl G. *Dynamic and static scintigraphic evaluation of cerebral arteriovenous malformations to evaluate radiosurgical treatment.* Stereotactic and Functional Neurosurgery 66(suppl 1):269-77, 1996

- 18) Lindquist C, Steiner L. *Stereotactic radiosurgical treatment of arteriovenous malformations: in Lunsford L (ed): Modern Stereotactic Neurosurgery. Boston, Martinus Nijhoff, 1988, pp 491-505*
- 19) Lindquist C, Guo WY, Karlsson B, Steiner L. *Radiosurgery for venous angiomas. J Neurosurg 78:531-6, 1993*
- 20) Lo EH. *A theoretical analysis of hemodynamic and biochemical alterations in intracranial AVMs after radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys 27:353-61, 1993*
- 21) Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, PA-C, Jungreis CA, et al. *Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of brain. J Neurosurg 75:512-24, 1991*
- 22) Major O, Kemeny AA, Forster DMC, Jakubowski J, Morice AH. *In vitro contractility studies of the rat middle cerebral artery after stereotactic gamma knife radiosurgery. Stereotactic and Functional Neurosurgery 66(suppl 1):17-28, 1996*
- 23) Marks MP, Lane B, Steinberg GK, Fabrikant JI, Levy RP, Frankel KA, et al. *Endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations following radiosurgery. AJNR 14:297-303, 1993*
- 24) Mathis JA, Barr JD, Horton JA, Jungreis CA, Lunsford LD, Kondziolka DS, et al. *The efficacy of particulate embolization combined with stereotactic radiosurgery for treatment of large arteriovenous malformations of the brain. AJNR 16:299-306, 1995*
- 25) Oppenheim C, Meder JF, Trystram D, Nataf F, Godon-Hardy S, Blustajn J, et al. *Radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: Is an early angiogram needed? AJNR Am J Neuroradiol 20:475-81, 1998*
- 26) Pikus HJ, Beach ML, Harbaugh RE. *Microsurgical treatment of arteriovenous malformations: Analysis and comparison with stereotactic radiosurgery. J Neurosurg 88:641-6, 1998*
- 27) Pollock BE, Kondziolka D, Lunsford LD. *Repeat stereotactic radiosurgery of arteriovenous malformations: Factors associated with incomplete obliteration: Neurosurgery 38:318-24, 1996*
- 28) Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Bissonette DJ, PA-C, MBA, Kondziolka D. *Hemorrhagic risk after stereotactic radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. Neurosurgery 38:625-61, 1996*
- 29) Pollock BE, Flickinger JC, Lunsford LD, Maitz A, Kondziolka D. *Factors associated with successful arteriovenous malformation radiosurgery. Neurosurgery 42:1239-45, 1998*
- 30) Schneider BF, Eberhard DA, Steiner LE. *Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. J Neurosurg 87:352-7, 1997*
- 31) Steiner L, Lindquist C, Steiner M. *Radiosurgery: in Symon L (ed): Advances and technical Standards in Neurosurgery. Wien, Springer-Verlag 19:19-102, 1992*
- 32) Steinberg GK, Fabrikant JI, Marks MP, Levy RP, Frankel KA, Phillips MH, et al. *Stereotactic heavy-charged-particle Bragg-peak radiation for intracranial arteriovenous malformations. N Engl J Med 323:96-101, 1990*
- 33) Steiner L, Lindquist C, Call W, Karlsson B, Steiner M. *Microsurgery and radiosurgery in brain arteriovenous malformations. J Neurosurg 79:647-52, 1993*
- 34) Tanake T, Kobayashi T, Kida Y, Oyama H, Niwa M. *Comparison between adult and pediatric arteriovenous malformations treated by gamma knife radiosurgery. Stereotactic and Functional Neurosurgery 66(suppl 1):288-95, 1996*
- 35) Yamamoto M, Ide M, Jimbo M, Hamazaki M, Ban S. *Late cyst convolution after Gamma Knife Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations. Stereotactic and Functional Neurosurgery 70 (suppl 1):166-78, 1998*