

## 뇌혈관질환의 방사선수술

경희대학교 의과대학 신경외과학교실

임 영 진 · 강 관 수

### Radiosurgery for Cerebrovascular Disease

Young Jin Lim, MD and Kwan Soo Kang, MD

Department of Neurosurgery, School of Medicine, Kyung-Hee University, Seoul, Korea

#### ABSTRACT

The stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformation (AVM) began in the early 1970s. Nowadays, by 2000 world-wide, more than 27,500 patients have undergone Gamma Knife radiosurgery for cerebrovascular disease (CVD). New concepts, consisting of obliteration rate, postradiosurgical hemorrhagic risk, dose selection for treatment, and radiosurgery for pediatric AVM, medium-to-large sized AVM, cavernous malformation, venous angioma, so on, have been established. Gamma Knife radiosurgery has been considered as an effective management strategy with relatively few side effects for AVM. However, recently delayed radiation-induced complications were reported in 3.2 to 12.5% in range. Therefore, the long-term follow-up is thought to be mandatory even after treatment goal, complete obliteration, is confirmed. (Kor J Cerebrovascular Disease 4:9-16, 2002)

KEY WORDS : Stereotactic radiosurgery · Arteriovenous malformation · Radiation-induced complications.

### Indications of Radiosurgery for Cerebrovascular Disease

뇌혈관질환에 대한 정위적 방사선수술(stereotactic radiosurgery)의 도입은 1963년 Kjellberg<sup>16)</sup>가 Bragg peak proton beam을 이용하여 처음 시도하였으며 1970년 Steiner<sup>35)</sup>가 Gamma Knife를 이용하여 뇌동정맥기형의 치료를 시작한 이래 방사선 수술의 비약적인 발전과 더불어 관심이 증가되면서 치료효과가 증명되어지고 치료 불가능했던 특정 부위에 발생한 병변에 대한 치료 선택의 폭이 넓어지게 되었다. 2000년까지 전세계적으로 150여개 감마나이프 센터에서 약 27,500예의 뇌혈관질환에 대한 Gamma Knife 정위적 방사선 수술이 시행되었으며 이는 방사선수술을 시행받은 모든 질병(약 150,000례)의 18%에 해당된다.

방사선수술을 시행받은 뇌혈관질환중 뇌동정맥기형(AVM)이 94%(약26,000예)를 차지하고 있고 cavernous malformation, venous angioma, AV fistula, aneurysm등 기타 다른 뇌혈관질환은 6%(약2000예)에 해당되어 아직까지는 주로 뇌동정맥기형에 대한 치료가 대부분을 차지하고 있다 (Fig. 1).

### Current Status of Radiosurgery for Cerebrovascular Disease

국내에서 radiosurgery가 활발하게 시행되기 시작한 1990년대 초와 비교하여 지난 10년간 뇌혈관질환에 대한 방사선 수술의 개념에 있어서 여러가지 변화가 이루어졌다. 특히, 방사선수술을 위한 neuroimaging technique(high resolution MRI, 3D angiography), planning system(Gamma plan)의 발달 등으로 인하여 치료계획의 개선, 치료효과의 향상 및 치료대상 질환의 확대 등의 발전을 가져왔고 다른 treatment modality보다 간단하고 비침습적이며 효과적인 치료방법으로서의 위치가 확고하게 입증되어 왔다. 또한, 뇌동정맥기형에 대한 방사선수술 후 완전 폐색여부를 확인하기

논문접수일 : 2002년 4월 23일

심사완료일 : 2002년 6월 5일

교신저자 : 임영진, 130-702 서울 동대문구 회기동 1번지

경희대학교 의과대학 신경외과학교실

전화 : (02) 958-8389 · 전송 : (02) 958-8380

E-mail : youngjinns@yahoo.co.kr

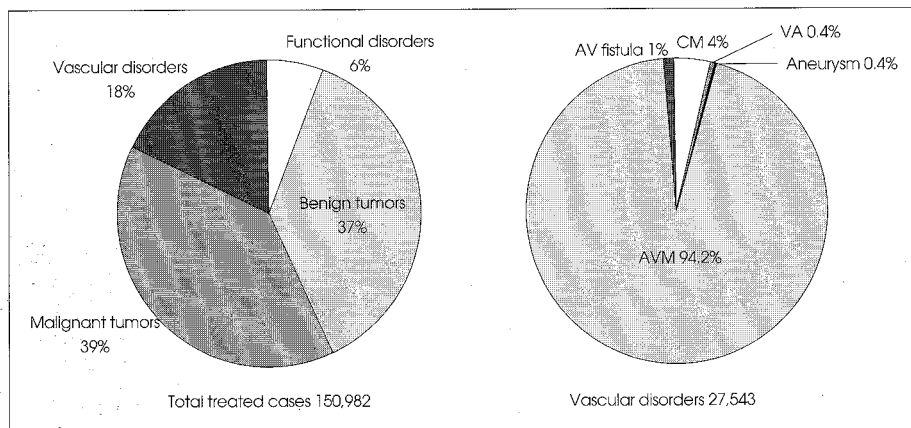


Fig. 1. Accumulated number of patients treated in worldwide Gamma Knife center (Dec. 2000)

Table 1. Gamma Knife radiosurgery for AVMs: published 2-year obliteration rate in past

Center	Total No.	Obliteration rate	Study interval
Sheffield	96	59%	1985-1990
Pittsburgh	112	71%	1987-1992
Karolinska	310	83.2%	1971-1986

Table 2. Gamma Knife radiosurgery for AVMs: published 2-year obliteration rate in present

Center	Total No.	Obliteration rate	Study interval
Sheffield	615	76%	-2000
Pittsburgh	402	80%	-2000
Karolinska	1000	86.5%	-2000

위한 방법으로 invasive method인 뇌혈관조영술을 대신한 multiple pulse sequence MRI와 three dimensional TOF MRA를 이용하여 안전한 추적검사가 가능해졌다.<sup>10)</sup> 그러나, 많은 예의 임상경험과 long-term follow-up이 이루어지면서 기존에 알려졌던 것에 비하여 높은 합병증 발생률과 여러 가지 형태의 complication이 보고되고 있다. 뿐만아니라 뇌혈관질환에 대한 방사선수술의 가장 큰 문제점인 latency period를 줄일 수 있는 새로운 방사선원(source)이나 device의 개발이 아직 해결되지 못하고 있고 single fraction-large dose에 대한 방사선생물학(radiobiology)이 완전하게 규명되지 못하고 있으며 cavernous malformation에 대한 방사선수술후 blood flow가 아닌 blood volume의 변화를 이용하여 치료결과를 확인할 수 있는 neuroimaging tool인 blood-pool scintigraphy(PET, SPECT) 및 functional imaging 등이 현재까지 임상적용이 안된 상태이다.

## New Concepts of Radiosurgery in Cerebrovascular Disease

### 1. Radiosurgery for arteriovenous malformation

#### 1) Postradiosurgical obliteration rate

- 2years obliteration rate in past(Table 1) and present(Table 2).

- 2years obliteration rate according to AVM size

100% in below 1cc, 85% in 1~4cc, 58% in 5~10cc

(Pittsburgh study)<sup>4)</sup>

#### 2) Postradiosurgical hemorrhage

방사선수술후 잠복기(latent period)동안 발생하는 rebleeding rate는 natural history와 유사하여 1.3~8.2%로 보고되고 있으며 최근에는 latent period 기간 중에도 병변혈관에 대한 점차적인 radiation effect가 이루어지면서 부분적 폐색과 혈류량의 감소에 의해 재출혈 가능성은 치료하지 않은 병변에 비해 감소한다는 주장이 받아들여지고 있다. 또한 Steiner교수의 방사선수술 후 complete obliteration된 예에서 재출혈은 없다는 주장에 반하여 완전폐색으로 판정받은 예에서도 재출혈을 일으킨 경험들이 보고되고 있다.

#### 3) Dose selection

뇌혈관질환에 대한 방사선수술이 시행된 초기에 Karolinska institute 등에서는 experimental reseach 및 임상적 경험을 토대로 target marginal dose를 최소 25Gy 이상을 적용해야 효과적인 치료결과를 얻을 수 있다고 발표하여 이에 준한 dose selection이 이용되었으나 최근에는 병변 크기에 따라 차이는 있으나 small-sized target에 대한 marginal dose를 20Gy 정도로 낮추어 적용하여도 high dose를 적용한 경우와 유사한 obliteration rate를 얻을 수 있을 뿐만아니라 complication rate를 줄일 수 있어 low dose selection 적용의 추세로 변하고 있다.

#### 4) Radiosurgery for pediatric AVMs

소아의 뇌동정맥기형에 대한 방사선수술은 전신마취가 필

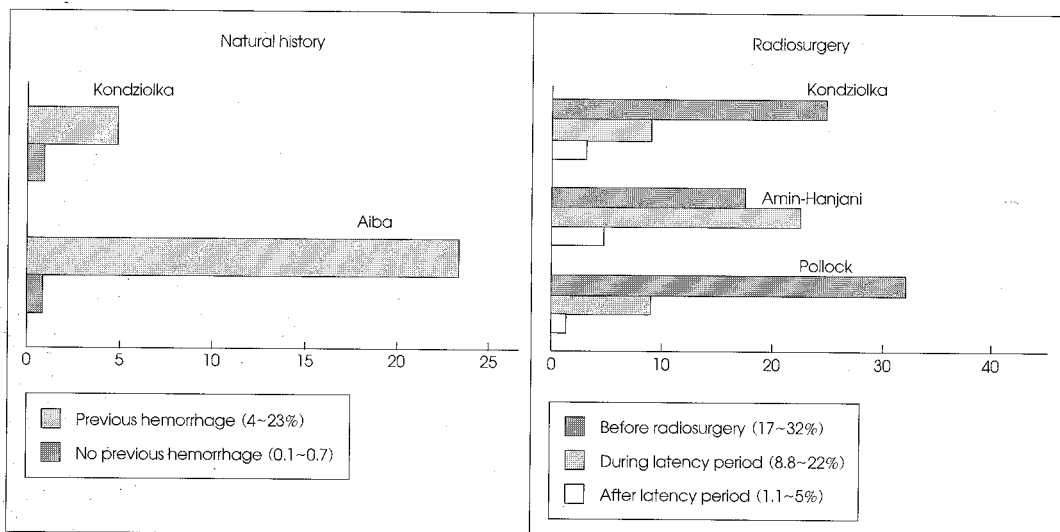


Fig. 2. Natural history and published hemorrhagic risk after radiosurgical treatment in cavernous malformations.

요할 수 있으며 immature brain에 대한 radiation의 tolerability가 떨어지므로 low dose를 적용하게 되어 치료효과가 감소되고, 뇌출혈의 발생빈도가 성인에 비해 높을 뿐만 아니라 blood vessel의 size와 fragility때문에 embolization이 용이하지 않다는 등의 특성이 있기 때문에 성인에 비해 예후가 좋지 않은 것으로 알려져 그동안 제한된 치료방법으로 이용되어 왔다. 그러나 최근에는 정맥마취등 마취기술 및 새로운 국소마취제의 개발과 immature blood vessel의 radiation에 대한 sensitivity가 높고 treatment planning방법의 발전으로 합병증을 현저히 줄일 수 있는 등 소아환자에 대한 방사선 수술의 문제점이 많은 부분 해결되면서 성인에서와 같은 개념으로 방사선수술이 시행되고 있으며 치료결과도 성인에서와 유사하거나 더 좋다는 결과들이 보고되고 있다.

### 5) Radiosurgery for 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 감소시키는 효과를 기대할 수도 있으나 성공률이 매우 낮고, 크기가 줄었다 하더라도 recanalization이 일어날 수 있기 때문에 정확한 targeting을 한 경우에서도 치료에 실패할 수 있어 최근에는 잘 이용되지 않는다.<sup>5)9)22)</sup> 최근 시행되는 large sized AVM에 대한 방사선수술의 방법은 compartment treatment (staged-volume treatment)와 staged-dose treatment가 있는데, nidus의 크기와 모양에 따라 치료방법이 선택될 수 있으며<sup>28)</sup> 이러한 시술 방법으로 small AVM에서의 obliteration

rate와 유사한 좋은 결과들이 보고되고 있다. Large sized AVM에 대한 방사선수술의 효과를 높이기 위해서는 X-ray angiography와 함께 stereotactic-MRI와 MRA를 이용하여 AVM의 3차원 구조를 정확히 인지하는 것이 반드시 필요하며 multiple small isocenter를 적용하여 target volume과 radiation volume을 가능한 일치시키는 것이 중요하고 radiation의 homogeneity를 높이면서 target margin주위의 정상뇌조직에 대해서는 steep dose gradient를 줄 수 있는 최신 개발된 dose planning system을 이용하는 것이다.

### 2. Radiosurgery for cavernous malformation

해면상혈관종에 대한 방사선수술의 가치는 아직도 정확히 정립되어 있지 않다. 왜냐하면 해면상혈관종에 대한 방사선수술은 여러가지 문제점을 가지고 있는데 첫째, 다양한 임상 증상 그리고 아직 확실치 않은 natural history 때문에 patient selection에 어려움이 있다. 둘째, 가장 정확한 검사방법인 MRI검사라도 병소의 정확한 범위를 정하기가 어려워 dose planning시 overestimation되는 경우가 많아 radiation-induced complication의 위험성이 높다. 셋째, 현재의 imaging modality로는 해면상혈관종의 폐색 여부를 확인할 수 없다. 넷째, 해면상혈관종에 대한 가장 효과적이고 안전한 radiation dose가 아직 알려지지 않다는 점 등이다.<sup>17)</sup> (Fig. 2) 뇌동정맥기형의 방사선수술과 비교시 해면상혈관종에서 radiation-induced complication이 높은 것으로 밝혀졌는데 그 원인으로서는 해면상혈관종은 뇌동정맥기형에 비해 뇌간부위에 더 많이 위치하며<sup>18)</sup> 병소의 혈관적 특성이 근육층이나 탄성층이 없이 단층의 내면세포로 이루어진 sinusoid로

구성되어 low-flow의 venous structure에 가까워 venous infarction을 많이 일으키는 것으로 생각되며<sup>36)</sup> 해면상혈관 종은 드물지 않게 정맥기형(venous angioma)과 동반되는 경우가 있어<sup>13)</sup> 정맥기형이 target내에 함께 포함될 때 venous infarction에 의한 합병증이 발생할 수 있기 때문이다. 또한 뇌동정맥기형은 혈관조영술로 정확하게 dose planning이 가능하지만 해면상혈관종에서는 MRI만으로 target localization을 하기 때문에 정확한 dose planning이 어렵기 때문이다. 그동안 많은 임상경험을 토대로한 treatment modality간의 치료결과들이 연구되면서 임상상태에 따른 치료방법 선택에 도움이 주게 되었고 방사선 수술의 적응증도 어느 정도 확립되었다. 치료방법 선택의 원칙은 첫째, 이전에 출혈을 일으킨 적이 없는 incidental lesion에 대해서는 expectant management를 시행한다. 둘째, 출혈을 일으킨 symptomatic lesion에 대해서는 가능한 microsurgery를 선택한다. 셋째, 방사선수술은 이전에 한번이라도 출혈을 일으킨 병변중 수술적 치료가 불가능한 deep seated small sized lesion에 가장 효과적이고 안전한 치료방법이 될 수 있다.

### 3. Radiosurgery for venous angioma

1993년도 Karolinska institute<sup>23)</sup>의 venous angioma 13예에 대한 Gamma knife radiosurgery의 긍정적인 치료 결과가 보고된 이후 현재까지 이와 관련된 연구논문은 거의 없는 실정이다. 그들의 결과를 분석해 보면 비록 AVM에 비해 합병증 발생이 높았지만(30.8%) 기형정맥이 obliteration되는 것을 확인할 수 있었고 수술적 치료와 비교해 볼 때 정맥계의 점차적 폐색을 유도해 주변부의 뇌조직이 새로운 뇌혈류 환경에 적응할 수 있는 시간을 주므로 수술시 발생할 수 있는 venous drainage의 갑작스런 차단을 피하기 위해 수술에 대한 alternative treatment로 이용할 수 있다는 것을 이 치료방법의 rationale로 주장하였다.<sup>19)</sup> 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 targeting이 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. 또한 venous angioma는 정상 뇌조직을 침범하지 않고 격리되어 발생하는 다른 혈관기형과는 달리 정상조직내에 venous drainage를 보이기 때문에 수술적 치료나 방사선 수술에 의한 제거후 cerebral swelling이나 venous infarction을 야기할 수 있고 대부분 benign clinical course

를 보이면서 incidental하게 발견되는 경우가 많아 최근에는 radiosurgery의 contraindication중의 하나로 여겨지게 되었다.

### 4. Radiosurgery for DAVF(dural arteriovenous fistula)

DAVF에 대한 radiosurgery의 limitation은 AVM에서와 달리 nidus가 없기 때문에 artery와 venous compartment가 연결되는 지점을 가상 target으로 정해야 하므로 complete coverage가 어렵고 AVM에 비하여 rebleeding rate가 높으며 high flow에 대한 radioresistance로 embolization이 선행되어 시행되었으나 recanalization 등의 발생으로 인한 실패의 이유로 radiosurgery가 많이 시행되지 못하였다. 최근에는 DAVF의 치료에 있어서 radiosurgery를 먼저 시행하고 가능한 빠른 시기에 transarterial 또는 transvenous embolization을 시행하는 staged treatment가 치료효과를 높이고 있다. 이러한 방법은 embolization을 먼저 시행한 후 radiosurgery를 하는 것과 비교할 때 recanalization으로 인하여 발생하는 incomplete targeting을 피할 수 있고 급성 시기의 증상을 완화시킬 수 있으며 latency period동안의 rebleeding을 최소화 할 수 있는 장점이 있다.<sup>2)</sup>

### 5. Radiosurgery for aneurysm

일부 감마나이프 center에서 소수의 unruptured small arterial aneurysm에 대한 radiosurgery가 시도되었는데 치료 효과에 대해서는 확실히 규명된 것이 없다. 그러나, AVM과 association되어 있는 aneurysm중 feeding artery와 근접되어 위치한 경우나, intranidal aneurysm, 또는 venous aneurysm에 대한 radiosurgery시 좋은 결과들이 보고되고 있고 이러한 결과는 AVM에 대한 radiosurgery후 야기되는 주위의 hemodynamic change 또는 aneurysm에 대한 direct radiation effect에 의한 것으로 생각된다.<sup>37)</sup>

## Complications of Radiosurgery for Cerebrovascular Disease

방사선수술의 합병증은 일반적으로 시술후 6~8개월 후에 발생되며 약 2~3%의 발생율을 보인다고 알려져 있었다. 그러나, 최근 시술 환자에 대한 follow-up 기간이 길어지고 임상경험이 증가되면서 여러 형태의 합병증을 경험하게 되고 그 발생율도 3.2~12.5%로 높게 보고되고 있다.<sup>40)</sup>

방사선수술 후 발생하는 합병증은 AVM의 volume, location, radiation dose, planning method 등이 관련되며 시술 후 추적 MRI에서 약 30%의 환자가 영상변화를 보이며 이중 1/3에서만 증상이 나타나는 것으로 알려져 있다. 일련의

연구에 따르면 12Gy volume 이상이면 postradiosurgical imaging change가 예견될 수 있고 방사선에 민감한 deep white matter 또는 brain stem AVM에서 합병증 발생률이 높다.<sup>7)</sup>

### 1. Treatment failure and hemorrhagic risk

뇌동정맥기형의 방사선수술의 가장 중요한 실패요인은 targeting error이며 그외에 suboptimal dose의 적용, 또는 병변 자체의 radioresistance가 원인이 될 수 있다. 특히, 불완전한 target localization은 nidus의 크기가 클 때 2-D angiography 만으로 planning을 시행하는 경우, 또는 출혈을 동반한 예에서 small nidus가 masking된 경우, midline deep-seated lesion시 anterior circulation과 posterior circulation의 dual supply를 받는 경우 등에서 일어날 수 있다. 그외에 hematoma가 resolution되면서 nidus가 reexpansion 되는 경우와 embolization 후에 recanalization 되는 경우에도 complete coverage가 불가능하게 된다.<sup>20)</sup>

방사선 수술후 발생하는 재출혈은 진정한 의미의 합병증은 아니지만 AVM에 대한 방사선수술시 가장 문제가 되는 부분이다. 파열되지 않은 뇌동정맥기형의 출혈 위험은 연간 약 2~4%로 알려져 왔고<sup>11)14)</sup> 최근 연구논문에 따르면 1.3~8.2%의 출혈율이 보고되고 있다. 완전폐색이 될 때까지 재출혈이 발생할 수 있는 가능성을 예측하기는 어려우나 연령이 많거나 nidus의 크기가 큰 경우, 또는 동맥류나 정맥류가 동반된 경우에 재출혈의 위험성이 높은 것으로 알려져 있다.<sup>13)</sup>

### 2. Radiation-induced complications(Adverse Radiation Effect : ARE)

방사선학적으로 ARE는 MRI에서 방사선 수술 후 발생한 T2WI상의 high signal을 갖는 병변으로 조영증강 후 homogeneous enhance 되는 병변은 BBB가 파괴되거나 vascularization이 증가된 radiation injury를 나타낸다. 방사선수술 후 추적 neuroimaging study에서 ARE는 약 16~30%에서 관찰되며 검사방법에 따라 발견비율에 차이가 있다. MRI가 CT보다 쉽게 ARE의 발생을 발견할 수 있으며 (31% : 11%), 시술받은 모든 환자의 약 1/3에서 symptomatic ARE가 발생하며 이중 반수에서만 영구적인 신경학적 장애로 남게된다. ARE는 주로 AVM 자체나 주위의 뇌조직에서 radiation injury를 받은 후 발생되며 조직조건을 현미경으로 보면 demyelination, edema 그리고 radiation necrosis를 관찰할 수 있다. 그렇지만 적절한 dose planning으로 방사선량을 감소시키면 ARE의 발생률도 줄일 수 있을 것으로 생각된다.<sup>8)</sup>

1998년에 발표된 전세계 8개 center에서 공동으로 연구한 결과에 의하면 radiosurgery로 시술받은 1255예의 AVM 환자중 102례(8.1%)에서 radiation-induced complication이 발생하였으며 합병증의 종류로는 radiation necrosis가 가장 많았고 그외에 cyst formation, vascular stenosis, seizure, cranial neuropathy 등이 발생할 수 있다고 보고하였다.<sup>3)</sup>

#### 1) Radiation necrosis

External beam irradiation에 의한 brain reaction은 세 group으로 구분되는데 치료 중 발생하는 acute reaction, 치료후 수주에서 수개월 사이에 발생하는 early delayed reaction, 수개월에서 수년 사이에 발생하는 late delayed reaction 등이며,<sup>32)</sup> acute reaction과 early delayed reaction의 경우는 가역적인 반면 late delayed reaction은 cerebral atrophy에 의해 volume이 감소하는 경우와 malignant tumor에서처럼 mass lesion을 나타내는 경우로 비가역적이고 진행성 경향을 나타낼 수 있다.

ARE의 발생은 total dose, treatment time, dose fraction 등에 의해 영향을 받으며 radiosurgery와 같이 large dose, single fraction의 치료방법에서 발생 가능성이 증가하게 된다. 방사선에 의한 뇌실질의 변화는 주로 백질에서 발생하여 coagulative necrosis, cystic cavitation with gliosis, patchy demyelination을 보이며 병발기전은 첫째, glial cell 특히 oligodendroglia에 직접적인 손상으로 white matter degeneration과 demyelination의 발생,<sup>21)</sup> 둘째, endothelial damage에 의한 자가면역반응으로 vasculitis 소견이 나타나고, 셋째, 방사선에 의한 intracellular free radical이 lipid membrane에 손상을 주어 cell membrane dysfunction과 cell death를 야기한다는 것으로 추정된다.<sup>30)</sup> Radiation necrosis는 감마나이프 방사선수술에 의해 발생하는 합병증중 가장 심각한 것으로 Kjellberg,<sup>15)</sup> Flickinger 등<sup>6)</sup>의 3% isoeffect dose-volume curve로 brain necrosis를 예측할 수 있는 기준이 현재 임상적으로 많이 적용되고 있다. Radiation necrosis에 의한 증상은 병변의 위치와 관련이 있으며 대부분 steroid therapy에 좋은 반응을 보이며 자연적으로 소실되기도 하지만 심한 증상을 보이는 경우 수술적 치료가 필요할 수도 있다.

Multi-institutional analysis(1998년)에 따르면 radiation necrosis 발생 후 overall symptom resolution rate는 54%±7%였으며, 이전에 hemorrhage history가 없던 환자나 경한 증상을 보인 환자에서 증상회복이 잘된다고 하였다.<sup>3)</sup>

## 2) Delayed cyst formation

최근 뇌동정맥기형에 대한 방사선수술 후 delayed cyst formation이 합병증의 하나로 보고되고 있는데, 발생기전은 아직 정확하게 알려지지 않았지만 blood-brain barrier의 파괴가 가장 중요한 역할을 하며 angiography 상 nidus의 완전한 obliteration이 보인 경우에도 nidus 내부에서 radiation-induced vascular change가 계속되기 때문이라고 추정하고 있다. Cyst formation의 발생빈도는 Karolinska Institute에서는 1600례 중 5례, Forster 등은 1400례 중 3례, Tanaka는 400례 중 2례 등으로 0.2~0.5%의 낮은 발생율을 보고하고 있으나, Yamamoto 등은 38례 중 3례로 7.9%의 발생빈도를 보고하기도 하였다. 발생시기는 정확히 밝혀져 있지는 않지만 대부분 방사선수술 후 5년 이후에 발생하는 것으로 알려지고 있다.<sup>41)</sup>

## 3) Arterial occlusion or stenosis

Large major cerebral artery는 radiation에 상당히 resistant하여 과거의 동물실험에서 100Gy 이상에 노출될 때 병리학적 변화를 나타낸다고 하였다. 그러나, 최근 charged particle radiosurgery에서 maximal target dose 28Gy를 적용한 2예의 환자에서 major cerebral artery occlusion이 보고되었고,<sup>27)</sup> Lindquist 등<sup>25)</sup>에 의하면 발생 가능성은 1% 이하로 매우 드물지만 major vessel에 15~25Gy 정도의 조사로도 postradiosurgical stenosis나 occlusion이 발생할 수 있다고 하였다. 이외에 감마나이프 방사선수술을 받은 AVM 환자에 대한 추적 뇌혈관조영술에서 무증상의 혈관직경의 변화들이 드물지 않게 보고되고 있다.<sup>26)</sup> 최근에는 Gamma plan을 이용한 three-dimensional analysis technique의 개발로, affected vessel의 actual radiation dose가 측정되면서 10Gy 이상의 방사선 조사가 있으면 AVM과 관련없는 정상 pial artery에서도 intimal hypertrophy가 발생되고 25Gy 이상에서는 elastic lamina의 fragmentation과 진행된 intimal hypertrophy가 발생되어 complete occlusion이 일어날 수도 있음을 확인했다는 보고도 있다.<sup>38)</sup>

## 4) Occlusive hyperemia

Spetzler<sup>34)</sup>는 high-flow AVM의 수술적 제거 후에 발생하는 postoperative bleeding이나 brain swelling을 설명하는데 NPPB(normal perfusion pressure breakthrough)의 개념을 도입하였는데 AVM 주위의 혈관은 chronic hypoperfusion으로 확장되어 있고 autoregulation이 불가능한 상태로 AVM의 수술적 제거 후에는 정상적인 perfusion pressure로 이 부위에 hyperemia를 발생하여 local capillary bed가 파괴되고 edema가 발생한다고 하였다. AVM에 대한

치료방법 중 radiosurgery는 수술적 제거 후에 주위 정상혈관으로의 갑작스런 혈류변화 때문에 발생하는 이러한 심각한 합병증을 피할 수 있는 효과적이고 획기적인 치료방법으로 알려져 왔다. 그러나, 2000년도에 Mayo clinic의 Pollock 등<sup>3)</sup>에 의하여 처음으로 방사선수술 후 합병증으로 NPPB가 발생할 수 있다는 것이 보고되면서 이에 대한 관심이 높아지고 있다. Radiosurgery 후에 occlusive hyperemia가 발생할 수 있는 기전은 nidus가 폐쇄되면서 AVM 주위의 autoregulation 기능을 상실한 hypoperfusion vessel이 normal perfusion pressure로 전환되면서 발생할 수 있고 또한, nidus 주위의 venous structure의 폐쇄에 의하여 국소적인 autoregulation이 파괴되면서 발생할 수 있다고 추정된다. 이러한 합병증의 발생율은 약 7%로 보고되고 있으나 radiosurgery 후 venous structure의 patency에 대한 추적검사가 정확히 시행된다면 실질적으로 더 많은 case를 경험하게 될 것으로 예상된다.

## 5) Hemorrhagic stroke after angiographically confirmed nidus obliteration

방사선수술에 의해 AVM의 완전폐색이 확인된 후 발생한 hemorrhagic stroke이 몇몇 저지들에 의해 방사선수술 합병증의 하나로 보고되었다. 이러한 합병증이 treated nidus의 rupture에 의한 것인지, radiation-induced vessel occlusion에 의한 hemorrhagic infarction 인지는 정확하게 설명할 수 없다. 추적 MRI에서 infarction소견이 보이지 않으면서 매우 작은 hyperintense area도 곧 소실되는 점으로 미뤄볼 때 treated AVM의 rupture에 의한 재출혈로 설명되기도 하며 AVM target 주위의 irradiated brain 내의 손상된 작은 혈관으로부터 hemorrhagic stroke이 발생할 수 있다.<sup>39)</sup>

## 6) Appearance of DAVF and newly found AVM

감마나이프 방사선수술을 받은 AVM 환자중 angiography 상 total obliteration을 보인 후에 새로운 DAVF나 AVM이 발생한 경우가 보고되고 있는데, 발생기전은 확실히 밝혀져 있지 않으나 DAVF의 발생은 major sinus가 radiation effect에 의하여 partial occlusion 되면서 기존의 sinus 내에 존재하는 minute arteriovenous fistula가 커지는 현상으로 설명하고 있고, 새로운 AVM의 발생은 radiosurgery 후에 발생할 수 있는 thrombosed vessel의 recanalization, nidus 주위의 organized hematoma로부터 지속적인 새로운 혈관의 성장, AVM 주위의 VEGF(vascular endothelial growth factor)<sup>33)</sup>에 의한 angiogenesis 등에 의하여 AVM이 완전히 폐색된 후에도 비정상적 혈관을 형성할 수 있으며, 이러

한 합병증은 pediatric AVM에서만 보고되어 소아의 cerebrovascular immaturity가 중요한 인자로 작용한다고 추정된다.<sup>12)29)</sup>

## Conclusion

최근 뇌혈관질환에 대한 방사선수술이 더욱 활발히 시행되면서 시술방법이나 치료효과에 대한 향상된 새로운 개념들이 확립되었고 특히, delayed complication에 대한 임상 경험들이 드물지 않게 보고되고 있어, 향후 방사선수술 후에 treatment goal을 얻었다고 하더라도 지속적인 long-term follow-up이 필요할 것으로 생각된다.<sup>24)</sup>

**중심 단어:** 정위적 방사성 수술 · 뇌동정맥 기형 · 방사선 합병증

## REFERENCES

- Awad IA, Robinson JJ, Mohanty S, Estes ML. *Mixed vascular malformations of the brain: Clinical and pathogenetic considerations. Neurosurgery* 33:179-88, 1993
- Bruce E, Pollock, Douglas A, Nicholas, James A, Garrity, Deborah A, Gorman, Scott L, Stafford: *Stereotactic Radiosurgery and Particulate Embolization for Cavernous Sinus Dural Arteriovenous Fistulae. Neurosurgery* 45:459-67, 1999
- Bruce E, Pollock: *Occlusive hyperemia: A radiosurgical phenomenon? Neurosurgery* 47:1178-84, 2000
- Dade L. *Stereotactic radiosurgery of brain vascular malformations. Neurosurgery Clinics of North America* 3:79-98, 1992
- 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
- Flickinger JC. *An integrated logistic formula for prediction of complications from radiosurgery. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17:879-85, 1989
- Flickinger JC, Kondziolka D, Kalend AM, Maitz AH, Lunsford LD. *Radiosurgery-related imaging changes in surrounding brain: Multivariate analysis and model evaluation. Radiosurgery* 1:229-36, 1996
- 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
- Fournier D, TerBruggé KG, Willinsky R, Lasjaunias P, Montanera W. *Endovascular treatment of intracerebral arteriovenous malformations: experience in 99 cases. J Neurosurg* 75:228-33, 1991
- 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
- Itoyama Y, Uemura S, Ushio Y, Kuratsu J, Nonaka N, Wada H, et al. *Natural course of unoperated intracranial arteriovenous malformations: study of 50 cases. J Neurosurg* 71:805-9, 1989
- Kader A, Goodrich JT, Sonstein WJ, Stein BM, Carmel PW, Michelsen WJ. *Recurrent cerebral arteriovenous malformations after negative postoperative angiograms. J Neurosurg* 85:14-8, 1996
- Kalsson B, Lindquist C, Steiner L. *Effect of Gamma Knife surgery on the risk of rupture prior to AVM obliteration. Minim Invasive Neurosurg* 39:21-7, 1996
- Kalsson B, Lindquist C, Johansson A, Steiner L. *Annual risk for the first hemorrhage from untreated cerebral arteriovenous malformations. Minim Invasive Neurosurg* 40:40-6, 1997
- Kjellberg RN. *Proton beam therapy for arteriovenous malformations of the brain: Operative neurosurgical Techniques: Indications, Methods, and Results. Philadelphia, WB Saunders, Co, 1988, ed 2, pp 911-5*
- Kjellberg RN, Davis KR, Lyons S, Butler W, Adams RD. *Bragg peak proton beam therapy for arteriovenous malformation of the brain. Clin Neurosurg* 31:248-90, 1983
- Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Bissonette DJ, Flickinger JC. *Stereotactic radiosurgery of angiographically occult vascular malformations: indications and preliminary experience. Neurosurgery* 27:892-900, 1990
- Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC, Kestle JR. *Reduction of hemorrhage risk after stereotactic radiosurgery for cavernous malformations. J Neurosurg* 83:825-31, 1995
- 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
- Kwon Y, Jeon SR, Kim JH, Lee JK, Ra DS, Lee DJ, et al. *Analysis of the causes of treatment failure in gamma knife radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. J Neurosurg* 93 (Suppl 3):104-6, 2000
- Lampert PW, Davis RL. *Delayed effects of radiation on the human central nervous system. Neurology* 14:912-7, 1964
- Lawton MT, Hamilton MG, Spetzler RF. *Multimodality treatment of deep arteriovenous malformations: thalamus, basal ganglia, and brain stem. Neurosurg* 37:29-36, 1995
- Lindquist C, Guo WY, Karlsson B, Steiner L. *Radiosurgery for venous angiomas. J Neurosurg* 78:531-6, 1993
- Lindquist C, Steiner L. *Stereotactic radiosurgical treatment of arteriovenous malformations: in Lunsford (ed): Modern Stereotactic Radiosurgery. Boston, Martinus Nijhoff, 1988, pp 491-505*
- Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis CA, Maitz AH, et al. *Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. J Neurosurg* 75:512-24, 1991
- Marks MP, Delapaz RL, Fabrikant JI, Frankel KA, Phillips MH, Levy RP, et al. *Intracranial vascular malformations: Imaging of charged-particle radiosurgery-Part II: Complications. 168: 457-62, 1988*
- Masaaki Yamamoto, Mitsuhiro Hara, and Isamu Saito. *Radiation-related adverse effects observed on neuro-imaging several years after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Surg. Neurol.* 49:385-98, 1998
- Mullan S. *Reflections upon the nature and management of intracranial and intraspinal vascular malformations and fistulae. J Neurosurgery* 80:606-16, 1994
- P. Statham, P. Macpherson, R. Johnston, DM Forster, J. Hume Adams, NV Todd. *Cerebral radiation necrosis complicating stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformation. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 53:476-9, 1990
- Requena I, Arias M, Lopez IL, Pereiro I, Barba A, Alonso A, et al. *Cavernous of the central nervous system: Clinical and neuroimaging manifestations in 47 patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:590-4, 1991
- Sheline GE. *Irradiation injury of the human brain. A review of clinical experience. In: Karan AR, Gilbert HA, eds. Radiation necrosis of the brain. New York, Raven Press, 1980, pp 39-57*
- Sonstein WJ, Kader A, Michelsen WJ, et al. *Expression of vascular endothelial growth factor in pediatric and adult cerebral arteriovenous malformations: an immunocytochemical study. Neurosurgery* 37:577, 1995
- Spetzler RF, Wilson CB, Weinstein P, Mehdorn M, Townsend J, Telles D. *Normal perfusion pressure breakthrough theory. Clin Neurosurg* 25:651-72, 1978

- 34) Statham P, Macpherson P, Johnston R, Forster DM, Adams JH, Todd NV. *Cerebral radiation necrosis complicating stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformation. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:476-9, 1990
- 35) Steiner L, Leksell L, Greitz T, Forster DM, Backlund EO. *Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Report of a case. Acta Chir Scand* 138:459-64, 1972
- 36) Vymazal J, Liscak R, Novotny J Jr, Janouskova L, Vladyka V. *The role of Gamma Knife radiosurgery in arteriovenous malformation with aneurysms. Stereotact Funct Neurosurg* 72 (Suppl 1):175-84, 1999
- 37) Yamamoto M, Jimbo M, Ide M, Kobayashi M, Toyota C, Lindquist C, Karlson B. *Gamma Knife Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations: An Autopsy Report Focusing on Irradiation-induced Changes Observed in Nidus-unrelated Arteries. Surg Neurol* 44:421-7, 1995
- 38) 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* 38:906-14, 1996
- 39) Yamamoto M, Ide M, Jimbo M, Ono Y. *Middle Cerebral Artery Stenosis Caused by Relatively Low-dose Irradiation with Stereotactic Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformations: Case Report. 41:474-8, 1997*
- 40) 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* 49:385-98, 1998
- 41) 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