小児脳動静脈奇形47例の長期成績の検討 —初回治療法との関連性について—

栗野 雅仁¹, 甲斐 豊², 濱田潤一郎²
森岡 基浩², 吉岡 進¹, 生塩 之敬²

Long-term Outcome in Childhood Arteriovenous Malformations

Masahito KURINO, M.D.,¹ Yutaka KAI, M.D.,² Jun-ichirou HAMADA, M.D.,²
Motohiro MORIOKA, M.D.,² Susumu YOSHIOKA, M.D.,¹ and Yukitaka USHIO, M.D.²

¹Department of Neurosurgery, Oita Prefectural Hospital, Oita, and ²Department of Neurosurgery, Kumamoto University School of Medicine, Kumamoto, Japan

Summary: We retrospectively analyzed the clinical features, initial managements, and long-term clinical outcomes in 47 young patients with intracranial AVMs. All patients, 24 males and 23 females, were under 15 years of age; their mean age at symptom onset was 9.4 ± 3.8 years. The follow-up period was longer than 2 years; the average was 14.8 years. In 39 (83%) patients, the first symptoms were hemorrhage; 8 (17%) had epileptic seizures.

Of the 47 patients, 25 had AVMs with a small nidus, and 15 had deep venous drainage; 23 (92%) of the former and 14 (93%) of the latter manifested hemorrhage. We posit that the small nidus size and deep venous drainage contribute to the bleeding tendency of pediatric AVMs. Of the 47 patients, 15 (32%) patients had an excellent outcome, 20 (43%) a good outcome, 9 (19%) a fair outcome, and 1 (2%) a poor outcome. Two patients (4%) died. Satisfactory outcomes were obtained in 28 of 39 (72%) patients with hemorrhage and in 7 of 8 (88%) patients with seizures. The remaining 12 patients (26%) had poor outcomes, 11 (92%) of them presenting with hemorrhage. In 10 (83%) patients, the AVMs were in an eloquent area of the brain or drained into the deep venous system. In 9 (82%) patients, the outcomes were poor because of initial irreversible brain damage. Total removal of the AVM was performed initially in 29 patients. Of the 39 patients with hemorrhage, 25 (64%) underwent total removal; 19 (76%) had satisfactory outcomes. In the other 6 patients, the outcomes were poor because initial bleeding was massive or occurred in an eloquent area. Of the 18 patients managed by other methods, 14 had hemorrhagic AVMs, and the outcome was poor in 5 (36%) of them. Furthermore, 6 of the 14 (43%) suffered recurrent bleeding and deterioration of clinical outcome scale for the follow-up period, the average of which was 5.3 years; 3 (50%) of 6 patients had a poor outcome. In the 8 patients with seizure as the initial symptom, the outcomes of both surgical and conservative management were equally satisfactory. However, 2 (50%) of the conservatively treated patients later developed incurable convulsions.

Our data suggest that the initial treatment significantly affects the outcome in young patients, although hemorrhagic onset and severity of the patients' neurological conditions correlate strongly

Key words:

- AVM
- children
- outcome
- initial treatment
- rebleeding

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 31: 263–268, 2003

¹ 大分県立病院 脳神経外科, ² 熊本大学 脳神経外科 (受稿日 2002.8.1) [連絡先: 〒870-8511 大分市豊饒476 大分県立病院 脳神経外科 栗野雅仁] [Mailing address: Masahito KURINO, M.D., Department of Neurosurgery, Oita Prefectural Hospital, 476 Bunyo, Oita City, Oita 870-8511, Japan]

with clinical outcome. Initial curative surgery should be considered—especially in patients with hemorrhagic AVMs—because rebleeding often leads to poor outcomes.

はじめに

近年、従来の外科的治療に加え、radiosurgeryやendovascular techniqueを併用することにより、脳動静脈奇形(arteriovenous malformation: AVM)の治療成績は向上し、その治療戦略に関する数多くの報告がなされている²⁾⁵⁾⁶⁾¹⁰⁾¹²⁾¹⁵⁾²⁰⁾。AVMは発生学的には原始動脈、毛細血管および静脈が分かれる胎生約3週に発生する先天性血管異常であるにもかかわらず小児期に発症することは意外に少なく、15歳以下で診断されるものはAVM全体の18-20%である²⁾³⁾。また、成人例と比較して、出血発症の頻度が高く(小児75-80%, 成人50-65%)、大脳基底核、視床、後頭蓋窩に多いうえ、出血による死亡率が高い(小児20-30%, 成人6-10%)などの特徴を有しており¹⁻⁶⁾⁹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾、成人例とは区別して治療を検討する必要がある。今回、著者らは小児AVMの長期成績に影響する要因を明らかにする目的で、過去31年間に経験した15歳以下発症の小児頭蓋内AVM 47例の追跡調査を行い、その臨床像、特に初回治療法と長期治療成績との関連性について検討した。

対象および方法

1970年から2000年までの31年間に当院および関連施設にて治療した15歳以下の頭蓋内AVMは57例存在した。これらの症例のうち、発症から2年以上の経過と転帰について追跡調査が可能であった47例を対象とした。調査は診療録と患者宅への電話連絡により行った。clinical outcomeは、神経学的脱落症状と日常生活内容に応じて以下の5段階に分類した。1. excellent: 神経症状なく、通常の社会・学校生活を営む。2. good: 軽度の神経症状(または痙攣発作)を有するが通常の社会・学校生活を営む。3. fair: 日常生活に介助を要さないが、通常の社会生活が不可能。4. poor: 日常生活に介助を要する。5. dead: 死亡。追跡期間は2-30年で平均14.8年であった。症例の内訳は男児24例、女児23例。発症年齢は1-15歳(平均 9.4 ± 3.8 歳)で、8-9歳と14歳にピークを認めた。発症形式は、出血が39例(83%)と多数を占め、痙攣が8例(17%)であった(Fig. 1)。これらの症例において、発症形式、Spetzler and MartinによるAVM grading¹⁷⁾およびAVMの性状、初回治療法(発症時に計画された待期的手術を含む)と長期成績との関連性について検討した。

結 果

1. 発症形式とAVMの性状の関係

AVM gradingの内訳はGrade (Gr.) Iが出血11例、痙攣1例で計12例、以下Gr. II 14例、Gr. III 13例、Gr. IV 6例、Gr. V 2例であった(Fig. 2)。nidusの大きさは、small sizeが25例(53%)で最も多く、そのうち23例(92%)は出血例で、明らかに他のsizeのAVMより出血発症の頻度は高かった(Fig. 3A)。AVMの部位は、基底核、視床の5例を含めテント上が43例、小脳が4例であった。eloquent areaに存在するものは25例(53%)、non-eloquent areaは22例(47%)で、いずれにおいても出血と痙攣の割合はほぼ同じであった(Fig. 3B)。drainerのタイプは、superfi-

Fig. 1 Age distribution at the onset of symptoms.

Fig. 2 Classification according to the grade of AVM by Spetzler and Martin.

Fig. 3 Relationship between symptoms and characteristics of AVMs; **(A)** size of nidus and symptoms, **(B)** location of nidus and symptoms, **(C)** type of venous drainage and symptoms.

cial タイプが32例(68%), deep タイプは15例(32%)であった。deep drainer 群は1例を除き14例(93%)が出血例であった(**Fig. 3C**)。

2. 発症形式, AVM の性状と長期成績の関係

長期成績は, 通常社会・学校生活を営むものを転帰良好例とし, それらが不可能なものを転帰不良例とした。調査結果は, 転帰良好が35例(74%) (excellent: 15例, good: 20例), 転帰不良が12例(26%) (fair: 9例, poor: 1例, dead: 2例)で, AVM gradingが大きいほど不良となる傾向がみられた(**Table 1**)。初発症状との関係は, 出血発症群39例中28例(72%)の転帰は良好であった。転帰不良群12例のうち11例(92%)は出血発症で, 出血は長期経過に影響する要因と考えられた(**Table 2**)。また, 11例中10例において発症時にJCS 20以上の意識障害と中等度以上の片麻痺もしくは失語を認め, 9例(82%)において初回治療後もこれらの障害が残存した。痙攣発症の8例は, 死亡したGr. Vの1例を除き, 7例(88%)の経過は良好であった(**Table 2**)。nidusの大きさと転帰との関連性は認められな

Table 1 AVM grading and outcome

Outcome	Favorable		Unfavorable		
	Excellent	Good	Fair	Poor	Dead
Gr.I (12)	8	4			
Gr.II (14)	3	7	4		
Gr.III (13)	3	7	3		
Gr.IV (6)	2	2	2	1	
Gr.V (2)					2
Total	15	20	9	1	2

Gr.: Spetzler and Martin's grading system of AVM

Table 2 Characteristics of AVMs and outcome

(No. of patients)	Outcome		Total
	Favorable (35)	Unfavorable (12)	
hemorrhage	28	11	39
convulsion	7	1	8
small	17	8	25
medium	17	2	19
large	2	1	3
eloquent	13	10	23
non-eloquent	22	2	24
deep drainer	5	10	15
superficial drainer	30	2	32

Favorable outcomes: excellent, good

Unfavorable outcomes: fair, poor, dead

かったが, eloquent area およびdeep drainer 群のそれぞれ10例(43%, 67%)が転帰不良であった(**Table 2**)。

3. 初回治療法と長期成績の関係

初回治療は根治的全摘出術が29例(出血発症25例, 痙攣発症4例)に施行され, それ以外の18例(出血発症14例, 痙攣発症4例)は部分摘出1例, 放射線治療1例, 血管内手術1例, 保存的治療15例であった。出血発症例において, 全摘出術が施行された25例のうち19例(76%)の長期経過は良好であった。転帰不良となった残りの6例(24%)のうち, 4例はeloquent areaの出血発症で, 2例はnon-eloquent AVMながら重度の出血発症例であった。全例において, 手術前にJCS 20以上の意識障害もしくは中等度以上の片麻痺を認め, 手術後も機能障害が残存しfairに属した症例であった。一方, 全摘出術以外の治療が行われた14例のうち5例(36%)の転帰が不良であったが, いずれもeloquent areaかつdeep drainerタイプのGr. IV, Vに属し, 初回治療として放射線治療, 血管内手術, ドレナージ術および血腫除去術などの非根治的手術を含む保存的治療が施行された症例であった。これら5例の初回治療後の経過については, 3例が治療前からの機能障害の残存により転帰不良群に属し, 残りの2例はいったん転帰良好群に属

Table 3 Treatment and outcome (1)

Symptom	Treatment	Outcome		Total
		Favorable	Unfavorable	
Hemorrhage	total removal	19	6	25
	radiation		1	
	partial removal	1		14
	embolization		1	
	conservative	8	3	
Convulsion	total removal	4		4
	conservative	3	1	4

Favorable outcomes: excellent, good

Unfavorable outcomes: fair, poor, dead

Table 4 Treatment and outcome (2) – rebleeding

		excel.	good	fair	poor	dead	total
Hemorrhage	total removal (25)						0
	radiation (1)						
	partial removal (1)	*1					1
	embolization (1)					1	1
	conservative (11)	*2	*1	#1			4
convulsion							0

*Total removal or #gamma knife surgery was performed at the rebleeding.

excel.: excellent

したが、その後、再出血により転帰不良に至った(**Table 3**)。痙攣発症例において全摘出術が施行された4例(50%)はすべて転帰良好であったのに対し、内科的治療が行われた4例中2例は難治性痙攣へ移行し、摘出術やradiosurgeryによる追加治療が施行された(**Table 3**)。また、すべての症例において初回治療の合併症に伴う転帰悪化は認められなかった。

4. 再出血と長期成績の関係

再出血は47例のうち6例(13%)に認められ、再出血までの期間は平均5.3年であった。いずれも初回治療が非根治的治療に留まった出血発症14例中の6例(43%)で、その治療内容は、部分摘出1例、血管内手術1例、保存的治療が4例であった。再出血に対し4例において全摘出術やガンマナイフ治療が施行され、最終的には3例は転帰良好群に留まり、3例(50%)の長期経過が不良となった。しかし、再出血による6例の具体的なclinical outcome scaleの変化はexcellentからgoodへ3例、goodからfair、deadへ1例ずつ、fairからpoorへ1例であり、全例のclinical outcomeは悪化し、再出血前は転帰良好群であった5例中2例が転帰不良群に転じた(**Table 4**)。

考 察

1. 長期成績に影響する要因—発症形式とAVMの性状

一般的に小児AVMは出血発症の頻度が高いとされ、年間出血率(3%)は成人よりも高く、発症から1年間の再出血率は6-33%といわれている。さらに、出血に関する危険因子として、small sizeであること、deep drainerタイプであることが指摘されているが、今回の結果においても出血例が全体の83%を占め、small size、deep drainer群の90%以上が出血発症しており、過去の報告と矛盾のないものであった²⁻⁶⁾⁹⁾¹⁴⁻¹⁶⁾。これらのAVMが出血しやすい病態として、Spetzler, Kaderらは灌流圧の面から、small AVMのfeeder内圧がlarge sizeよりも高いことをあげている⁸⁾¹⁸⁾。またMansmannらはdeep drainerのみで形成されていること、drainerの数が少ないことやdrainerの狭窄との関連性を指摘している¹³⁾。さらに、Turjmanらはfeeding arteryがperforatorで構成されていること、合併する動脈瘤の関与を報告している¹⁹⁾。今回の結果ではsmall AVMが53%を占め、Di Roccoらの小児AVM 37例の報告における54%とほぼ同様の結果であった。しかし、CelliらはAVMの大きさにおいて成人と小児に差はみられなかったと述べており¹⁾、また、その他の報告でもmedium, large sizeが比較的多数みられるものもあり⁶⁾¹⁴⁾、特にsmall sizeが多いか否かについては統一した見解は得られていない。小児AVMの解剖学的特徴や、出血例が多い原因にはいまだ不明な点も残されており、nidusの大きさ、部位、drainerのタイプのほか、AVMの発生、増大機序や、それを構成する血管の解剖学的特徴、血管の脆弱性、灌流圧の観点から、さらに検討する必要がある。

小児AVMの長期成績に影響する要因として、Di Roccoらは、出血発症した小児AVMの予後は発症時の意識障害や局所神経学的所見の重症度に強く影響されると述べている²⁾。今回の結果では、小児神経組織の優れた可塑性の要因もあり、多くの症例で初回治療による症状の改善が認められた。しかし転帰不良となった出血発症例11例のうち9例(82%)において、発症時すでに認められた不可逆的な脳損傷による機能障害が治療後も残存しており、初回出血の重症度が長期成績を左右する重要な要因と考えられた。

2. 長期成績に影響する要因—初回治療法

Spetzler and Martin AVM gradingは解剖学的見地における手術の難易度、侵襲度の示標である。Di Roccoらは小児AVMのmortality and morbidityはGr. I-III; 1.1%, Gr. IV; 12.2%, Gr. V; 38.4%でありgradingが進むにつれて予後は厳しくなると報告している²⁾。本報告においても

gradeが悪くなるにつれ全摘出術の頻度は減り、転帰不良となる傾向がみられた。近年の小児AVMに対する外科治療成績は、radiosurgery, endovascular techniqueの導入により、現在、完全摘出率70-90%、合併症発生率は約10%以下、mortalityは約8%以下にまで向上している¹⁻⁶⁾^{15) 16)}。Celliらは成人例との比較において、初回治療時のoperative mortalityにおいては小児が26%で勝るものの(成人85%)、保存的治療を行った場合のfollow-up mortalityは23%となることより(成人14.5%)、全摘出術の重要性を述べている¹⁾。Mori, Soらは初回治療として部分摘出術や保存的治療を行った場合、成人例よりも手術死亡率や予後が不良であることを指摘している^{14) 16)}。また、Lussenhopらはsmall AVMにおいて、自然出血率および出血により予後不良となる危険率は、surgical riskよりも高いこと、medium size以上のAVMについては、局在によるsurgical risk, endovascular techniqueの併用を考慮したうえで手術を検討すべきとしている¹¹⁾。Humphreyらは出血発症した小児AVMにおいて全摘出術が施行されなかった場合、38%に再出血を認めたとし⁶⁾、Itoyamaらは出血で発症し保存的に治療が行われた50例において、deep AVMの40.9%に再出血を認めたと報告している⁷⁾。これらの報告が示しているように、部分摘出に終わった場合の再出血の危険性を考慮すれば、小児AVMの初回治療法として全摘出術が目標であることに異論ないところである^{1-4) 11) 12) 16)}。しかし、再出血の予測はいまだ困難であり^{3) 4)}、それに関する臨床像、画像検査所見についての知見が待たれるところである。今回の結果でも、全摘出術が施行された出血例の約80%の長期成績が良好であった。一方、非根治的な初回治療が施行された出血発症例のうち43%に再出血を認めた。また、転帰不良群11例の最終的な成績に影響した要因においては、初回出血時の不可逆的神経障害によるものが9例(82%)、再出血によるものが2例(18%)で、前者の影響が後者よりも強いと考えられた。しかし、再出血例における5段階のclinical outcome scaleの具体的変化をみると、6例(100%)すべてに悪化が認められており、このことは、再出血すれば必ずclinical outcomeが悪化し、その程度によっては一気に転帰不良群に移行する危険性があることを示している。これらの結果より、小児AVMの長期成績において、初回出血時の脳損傷の程度は、避けられない要因として最も強く影響を及ぼすが、その後の再出血の合併は、初期治療法によっては避けることができる第2の重要な要因として考えられた。さらに、再出血防止の重要性と小児脳組織の優れた可塑性を考慮し、可能な限り初期段階において根治的治療を目指すべきであると考えられた。

近年、小児AVMに対するradiosurgeryの治療成績に

関する報告が多数みられ、特にsmall, medium sizeでsurgical riskが高い部位に存在するAVMに対して有効な治療法として確立してきた。その治療成績は成人よりも良好で、AVM gradingにかかわらず、3年後完全閉塞率は90%以上、その間の出血率(約2.5%/年)は自然出血率と変わらないとされている^{2) 5) 10) 15) 20)}。しかしYamamotoらは小児AVMにおけるradiosurgeryの経過報告において、身体的、精神的成長に悪影響はなかったが、少数にACTH分泌能の低下がみられたことを報告しており²¹⁾、今後、さらに長期的な放射線副作用に関して注意する必要がある。

今回の結果では、痙攣発症例においては、後に出血を合併した症例はなく、治療法に関わらず良好な長期成績であった。しかし、保存的治療群の半数が難治性痙攣へ移行したため根治的治療を要しており、またSoらは痙攣発症例の71%に出血合併を認めたとしている¹⁶⁾。痙攣発症の小児AVMの初回治療法については、その治療成績と自然経過についてのデータを蓄積したうえでさらに検討を要する課題であろう。

結 語

小児AVMの多くは出血で発症し、その長期成績は発症時の出血の重症度に最も強く影響された。しかし、その後の再出血の有無も長期成績を左右する重要な要因であった。さらに、初回治療で根治的治療がなされた場合、長期成績は良好であるが、非根治的治療がなされた場合、再出血により転帰が悪化する危険性は高く、可能な限り初回治療にて積極的に根治術を目指すべきであると考えられた。

文 献

- 1) Celli P, Ferrante L, Palma L, *et al*: Cerebral arteriovenous malformations in children: clinical features and outcome of treatment in children and adults *Surg Neurol* 22: 43-49, 1984
- 2) Di Rocco C, Tamburrini G, Rollo M: Cerebral arteriovenous malformations in children. *Acta Neurochir (Wein)* 142: 145-148, 2000
- 3) Garza-Mercado R, Cavazos E, Tamez-Montes D: Cerebral arteriovenous malformations in children and adolescents. *Surg Neurol* 27: 131-140, 1987
- 4) Graf CJ, Perret GE, Torner JC: Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. *J Neurosurg* 58: 331-337, 1983
- 5) Hoh BL, Ogilvy CS, Butler WE, *et al*: Multimodality treatment of nongalenic arteriovenous malformations in pediatric patients. *Neurosurgery* 47: 346-358, 2000
- 6) Humphrey RP, Hoffman HJ, Dranke JM, *et al*: Choices in the 1990s for the management of pediatric cerebral arteriovenous malformations. *Pediatr Neurosurg* 25: 277-285, 1996
- 7) Itoyama Y, Uemura S, Ushio Y, *et al*: Natural course of

- unoperated intracranial arteriovenous malformations: study 50 cases. *J Neurosurg* 71: 805-809, 1989
- 8) Kader A, Young WL, Pile-Spellman J, *et al*: The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 34: 801-808, 1994
 - 9) 川合省三, 渡部安晴, 藤本憲太, ほか: 出血で発症した小児脳動静脈奇形の手術成績. 小児の脳神経 20: 237-245, 1995
 - 10) Levy EI, Niranjan A, Thompson TP, *et al*: Radiosurgery for childhood intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 47: 834-842, 2000
 - 11) Lussenhop AJ, Rosa L: Cerebral arteriovenous malformations. Indications for and results of surgery, and the role of intravascular techniques. *J Neurosurg* 60: 14-22, 1984
 - 12) Lundqvist C, Wickolm G, Svendsen P: Embolization of cerebral arteriovenous malformations: Part II—Aspects of complications and late outcome. *Neurosurgery* 39: 460-469, 1996
 - 13) Mansmann U, Meisel J, Brock M, *et al*: Factors associated with intracranial hemorrhage in cases of cerebral arteriovenous malformation. *Neurosurgery* 46: 272-281, 2000
 - 14) Mori K, Maurata T, Hashimoto N, *et al*: Clinical analysis of arteriovenous malformations in children. *Child's Brain* 6: 13-25, 1980
 - 15) Schaller C, Schramm J: Microsurgical results for small arteriovenous malformations accessible for radiosurgical or embolization treatment. *Neurosurgery* 40: 664-674, 1997
 - 16) So SC: Cerebral arteriovenous malformations in children. *Child's Brain* 4: 242-250, 1977
 - 17) Spetzler RF, Martin NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 65: 476-483, 1986
 - 18) Spetzler RF, Hargraves RW, McCormick PW, *et al*: Relationship of perfusion pressure and size of risk of hemorrhage from arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 76: 918-923, 1992
 - 19) Turjman F, Massoud TF, Veñuela F, *et al*: Correlation of the angioarchitectural features of cerebral arteriovenous malformations with clinical presentation of hemorrhage. *Neurosurgery* 37: 856-862, 1995
 - 20) Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P: Embolization of cerebral arteriovenous malformations: Part I—Technique, morphology and complications. *Neurosurgery* 39: 460-469, 1996
 - 21) Yamamoto M, Jimbo M, Ide M, *et al*: Long-term follow-up of radiosurgically treated arteriovenous malformations in children. *Surg Neurol* 38: 95-100, 1992