特集 High grade AVM の治療

一定の治療方針に基づいた high grade AVM の治療成績 —外科的治療の意義—

川口正一郎,^{1,2} 榊 寿右,³ 今西 正巳¹
橋本 宏之,² 松山 武,¹ 竹嶋 俊一²
金 永進,² 野林 美里¹

Management of Spetzler and Martin Grade III to V Arteriovenous Malformations: Usefulness of Surgical Extirpation

Shoichiro KAWAGUCHI, M.D.,^{1,2} Toshisuke SAKAKI, M.D.,³ Masami IMANISHI, M.D.,¹
Hiroyuki HASHIMOTO, M.D.,² Takeshi MATSUYAMA, M.D.,¹ Toshikazu TAKESHIMA, M.D.,²
Yeong-Jin KIM, M.D.,² and Misato NOBAYASHI, M.D.¹

¹Department of Emergency and Critical Care, ²Department of Neurosurgery, Nara Prefectural Nara Hospital, Nara, and ³Department of Neurosurgery, Nara Medical University, Kashihara, Japan

Summary: We analyzed the outcome when high-grade arteriovenous malformations (AVMs), i.e., Spetzler and Martin Grades III, IV, and V, were managed by multimodal therapy to clarify the appropriate treatment for these patients.

Seventy-six patients with high-grade AVM were enrolled for this study and followed for a mean of 3.1 years. Initially, surgical treatment was recommended for all patients if it would not cause or worsen a neurological deficit. Fifteen patients were treated conservatively, while 41 patients underwent surgery, and the remaining 20 patients were treated with stereotactic radiosurgery.

(1) Conservative management: Seven episodes of bleeding occurred during the follow-up period, and the hemorrhage rate was 6.39%/year. (2) Surgical treatment: To prevent neurological complications, techniques such as preoperative embolization of the feeding artery, strict blood pressure control, brain function mapping, and intraoperative angiography were employed during surgery and perioperatively. None of the patients developed a permanent neurological deficit after surgery. A poor outcome (i.e., a modified Rankin scale score >2) was seen in older patients (more than 65 years old), patients with bleeding episodes, patients with large lesions (diameter >3 cm), and patients with deep or posterior fossa lesions. (3) Stereotactic radiosurgery: MRA showed more than 80% obliteration of the AVM in 14 patients at 6 months later. During the follow-up period, there were 3 complications (hemorrhage, brain tumor, and middle cerebral artery stenosis).

If surgery is unlikely to cause or worsen neurological symptoms, surgical resection is an appropriate treatment for high-grade AVM.

Key words:

- high grade arteriovenous malformation
- stereotactic radiosurgery
- surgery
- treatment

Surg Cereb Stroke
(Jpn) 35: 257-261, 2007

¹ 奈良県立奈良病院 救命救急センター, ² 同 脳神経外科, ³ 奈良県立医科大学 脳神経外科 (受稿日 2006.8.22) (脱稿日 2006.12.11)
〔連絡先: 〒631-0846 奈良市平松1丁目30-1 奈良県立奈良病院 救命救急センター 川口正一郎〕 [Address correspondence: Shoichiro KAWAGUCHI, M.D., Department of Emergency and Critical Care, Nara Prefectural Nara Hospital, 1-30-1 Hiramatsu, Nara 631-0846, Japan]

はじめに

脳動静脈奇形は出血予防のためにその消失を目的に治療されるので、治療直後より確実に出血源を消失させることが可能な外科的摘出術が理想的である。しかし、手術に伴う危険性のためその選択に苦慮する症例がある。実際、脳動静脈奇形は、外科的摘出術、定位放射線治療、血管内治療の単独、またはこれらの組み合わせで治療され、症例に応じて積極的な治療がなされずに経過観察される症例もある。一般に Spetzler and Martin AVM 分類¹⁵⁾の grade I-III では外科的摘出術を中心とした積極的治療がなされ、grade IV, V では血管内治療を併用した外科的摘出術や定位放射線治療が行われる場合や、経過観察とされる場合がある²⁾³⁾⁵⁾¹²⁾¹⁴⁻¹⁶⁾。従来、著者らの施設では、「外科的摘出術が安全に行える症例では外科的治療(全摘出術)が第一選択」との方針で脳動静脈奇形を治療してきた⁶⁾。本報告では、脳動静脈奇形の中でも Spetzler and Martin 脳動静脈奇形分類の grade III を含めた high grade 脳動静脈奇形の治療成績を検証し、high grade 脳動静脈奇形での外科的治療を中心とした積極的治療の必要性和、問題点を報告する。

対象、方法

1990 年 1 月から 2005 年 12 月までに奈良県立医科大学脳神経外科および関連施設で診断治療した脳動静脈奇形のう

ち Spetzler and Martin AVM 分類 grade III 以上の 76 例を対象とした。年齢は 1 歳から 90 歳で平均年齢 40.8 歳、男性 46 例、女性 30 例であった。発症時神経症状は、出血発作 44 例 (58%)、痙攣発作 20 例 (26%)、虚血発作他 5 例 (7%)、無症候性 7 例 (9%) であった。ナイダスの主座は、前頭葉 19 例、中心溝近傍 3 例、頭頂葉 4 例、シルビウス裂 7 例、側頭葉 9 例、後頭葉 6 例、脳深部(基底核、視床、脳梁)12 例、小脳 14 例、脳幹(橋、延髄)2 例であった。Spetzler and Martin AVM 分類では grade III 46 例、grade IV 20 例、grade V 10 例であった。動脈瘤は 6 症例 (8%) で合併していた。治療後の観察期間は 4 カ月～13.1 年で平均 3.1 年であった。予後は modified Rankin disability scale (mRS)¹⁷⁾ で治療開始 3 カ月後に評価し、0: 22 例、1: 28 例、2: 10 例、3: 6 例、4: 3 例、5: 2 例、6: 5 例であった。

各治療法での機能予後とそれに影響する因子を評価した。統計学的検討は Kruskal-Wallis 検定、chi-square 検定を用い、p 値が 0.05 以下の場合有意とした。

結 果

1. 治療

治療は、外科的治療が安全に行える症例では外科的治療を第一選択とし、外科的治療により症状の悪化や新たな症状が出現する可能性がある症例では定位放射線治療、経過観察を選択した。外科的治療が安全に行えるか否かの判断

Table 1 Summary of the cases according to the treatment

Treatment	Conservative	Surgery	Stereotactic radiosurgery	
Age (years)				
mean $\pm$ SD	40.1 $\pm$ 24.8	44.0 $\pm$ 20.8	34.8 $\pm$ 19.1	(NS)
Initial clinical symptom (cases)				
Hemorrhage	3	30	11	(p=0.007)
Convulsion	6	8	6	
Others	3	2	0	
Asymptomatic	3	1	3	
Location (cases)				
Superficial	8	31	9	(p=0.045)
Deep and posterior fossa	7	10	11	
mRS at 3 months after treatment (cases)				
0	10	7	8	
1	4	16	6	
2	1	4	4	
3	0	6	0	
4	0	2	1	
5	0	2	0	
6	0	4	1	(NS)

mRS: modified Rankin disability scale, NS: statistically not significance

Table 2 mRS at 3 months after surgery of the cases treated with surgical removal

mRS	0-2	3-6	
Age (cases)			
< 65 years	25	7	
> 65 years	3	6	($p = 0.011$)
Initial clinical symptom (cases)			
Hemorrhage	17	13	
Others and asymptomatic	10	1	($p = 0.040$)
Size (cases)			
≤ 3 cm	21	4	
> 3cm	7	9	($p = 0.007$)
Location			
Superficial	21	10	
Deep	1	3	
Posterior fossa	6	0	($p = 0.043$)
Venous drainage			
Superficial	4	1	
Deep venous system	24	12	($p = 0.548$)

mRS: modified Rankin disability scale

は、大きさ6cm未満、表在性であることや、出血発症例での既存の神経症状、非出血例で eloquence な部位に関与しないことを目安とし、総合的に行った。

治療の内訳は外科的摘出術41例、定位放射線治療20例、経過観察15例であった。血管内治療は、外科的治療、定位放射線治療の前処置としての塞栓術で、血管内治療のみで治療した症例はなかった。

外科的治療は出血発症例($p = 0.007$)、表在性病変($p = 0.045$)で有意に多く選択された。大きさ、深部静脈への灌流、eloquenceでは治療法の選択に有意差はなかった。治療法による3カ月後のmRSに有意な差はなかった(**Table 1**)。

2. 経過観察例

15例で経過観察とされた。平均年齢40.0歳、男性8例、女性7例、診断後の平均観察期間は7.0年であった。経過中5例(33%)で出血発作が7回生じ、出血率は6.39%/患者/年であった。出血発症で経過観察された3例のうち2例(66.7%)で経過中再出血をきたし、非出血発症の12例では3例(25.0%)が経過観察中新たな出血生じた。経過中出血をきたした5症例は、脳動静脈奇形の大きさがいずれも3cm以上で、6cmを超えるものも2例あった。経過観察中出血を生じた症例では、脳動脈瘤の合併が2例あり、動脈瘤を合併していない症例に比べ有意に($p < 0.05$)出血率が高かった。

5例の出血発作を生じた症例中3例でAVM摘出術が施行された。5例の最終観察時mRSは、2:4例、6:1例と、出血により症状が増悪した。

3. 外科的摘出例

外科的摘出術が行われたのは41例で、平均年齢44.0歳、男性29例、女性12例であった。7例(17%)で、術中処置が困難な流入動脈に塞栓術を施行した。摘出に際し術中術後の嚴重な血圧管理を行うとともに、症例に応じて、脳機能マッピング、術中脳血管撮影、術中超音波検査、軽度低体温管理などで外科的治療による神経脱落症状を防止する工夫を行った。術後全例脳血管撮影で脳動静脈奇形の消失を確認し、全経過を通じ出血をきたした症例はなかった。

術3カ月後のmRSは、0:7例、1:16例、2:4例、3:6例、4:2例、5:2例、6:4例であった。予後良好なmRS 0-2:28例と、不良なmRS 3-6:13例で、予後に関係する因子を検討した(**Table 2**)。年齢別では65歳未満の症例(32例)が65歳以上の症例(9例)に比べ有意に($p = 0.011$)予後良好例が多かった。出血以外の発症または無症候性であった11例は、出血発症例に比べ有意に($p = 0.040$)予後良好であった。出血発症で予後不良の症例は、出血による一次的脳機能障害、周囲脳浮腫や急性水頭症などによる二次的脳機能障害によるものであった。大きさ、3cm未満の症例が3cm以上の症例に比べ有意に($p = 0.007$)予後良好で、病変が表在性のものが有意に($p = 0.043$)予後良好であった。

外科的摘出術に関係した術後神経症状を呈した症例は2例で、一過性の小脳失調と片麻痺であった。死亡症例は4例で、巨大な脳内出血や脳室内出血で発症し発症時神経症状が重篤な症例や、腎不全などの全身性合併症があった症例で、死亡原因が直接外科的手技に係るものではなかった。

4. 定位放射線治療例

平均年齢34.8歳、大きさ3cm未満の症例が6例(30%), 3cm以上の症例が14例(70%)で、発症時神経症状は非出血発症例9例(45%), 出血例11例(55%)であった。定位放射線治療に先立ち4例(20%)で塞栓術を施行した。治療後の平均観察期間は3.8年であった。

治療6カ月以後に施行したmagnetic resonance angiography (MRA)もしくは脳血管撮影ではナイダスの完全閉塞若しくは20%以下に縮小した症例が14例(70%), 50%以下に縮小した症例が3例(15%)であった。治療後1例(5.0%)で出血を認めた。合併症として腫瘍形成、中大脳動脈狭窄症の出現が1例ずつ存在した。大きさが、3cm以上の症例では完全閉塞や20%以下への縮小が得られにくい傾向がみられた。

考 察

脳動静脈奇形の治療方針は、外科的摘出術、血管内治療、定位放射線治療など各治療法の長所、術者の経験、施設の特徴などを勘案し選択される²⁾³⁾⁵⁾⁶⁾¹²⁻¹⁶⁾。2004年に日本脳神経外科学会が中心となって、本邦の脳動静脈奇形の実態とガイドラインの策定が試みられ、ある程度の治療指針が示された⁷⁾。文献的には、grade IV, Vでは出血例、動脈瘤合併例、進行性の症状を呈した症例には積極的な治療が勧められるが、それ以外の場合経過観察とされる場合が多く、grade IIIでは大きさや部位に応じて手術適応があるとされる⁸⁾。Hanらはgrade IV, Vでの自然経過の出血率は1.5%/患者/年で、多くのgrade IV, Vの症例では治療を控えるべきと報告している⁴⁾。本報告では、grade III以上の脳動静脈奇形での積極的な治療の有用性と、予後治療方針に影響する因子について明らかとした。

脳動静脈奇形の治療目的は出血予防で、治療後ただちに効果が得られる外科的摘出術が理想的治療法である。問題なのは、外科的治療による神経症状の出現や増悪である¹⁻³⁾⁶⁾⁸⁾¹²⁻¹⁴⁾¹⁶⁾。今回対象としたhigh grade脳動静脈奇形では特にこの可能性が高く、自然歴との比較が必要である。今回の対象例のうち経過観察とされた15症例の平均7年間の長期観察期間中、5例で7回出血発作を生じ、出血率は6.39%/患者/年と高い値を示した。灌流静脈が深部静脈系であることや、出血発症例が含まれていること、大きさが3cm以上など母集団の偏りがあるが、grade III以上でも出血予防という点からは積極的な治療を考慮する必要がある。

今回の対象例はgrade III以上という外科的治療が困難な症例にもかかわらず、手術手技に関係する合併症はなかった。著者らの施設では「安全な手術を可能にする」ために、術中、術後にわたりさまざまな工夫を行っている。し

かしながら、合併症が避けられない症例があるのは事実であるが、今回の対象例でそのような症例がなかったのは治療の選択に際し、「安全な手術が可能である」という手術適応を厳密に個々の症例で判断し、外科的治療を行ったためと考えられる。さらに、外科的治療後の経過で出血など脳動静脈奇形に関係する新たな合併症が生じていない。これは、中途半端な治療は予後を一層不良とするとされており⁴⁾¹¹⁾、完全な摘出を心がけ、実際術後血管撮影でも脳動静脈奇形の消失を全例で確認している。外科的治療の際には、安全で完全な摘出に心がける必要がある。

予後良好であるmRS 0-2の外科的治療例で発症時神経症状が、けいれんなどの出血以外の症状や無症候性の症例が出血発症例に比べ予後良好であった。これは、厳密な手術適応、先述のような外科的治療に際するさまざまな工夫により、手術による神経症状の増悪や出現を回避したこともあるが、出血による一次的、二次的脳損傷による神経症状がなかったことが、非出血例での予後が良好となった要因と考えられる⁹⁾。したがって、非出血例で良好な長期予後を得るために積極的な治療が有用であることが、外科的治療例の予後からも明らかとされた。

AVMに対する定位放射線治療は、完全閉塞に至るまでも、照射前に比べ出血率を有意に低下させると報告され、その有用性が唱えられている¹⁰⁾。実際、今回の定位放射線治療例でも、grade III以上でナイダスの大きさが比較的大きな症例でも塞栓術との併用により良好な成績が得られた。今回1例で出血、2例で合併症を生じたが、閉塞に至るまでの出血の危険性、放射線治療に伴う合併症の出現には、照射後長期にわたって十分に注意し経過観察する必要がある。今後、分割照射や血管内治療などにより治療成績の一層の向上が期待される。

結 語

Spetzler and Martin AVM grade III以上のhigh grade脳動静脈奇形では、経過観察例の予後は不良で、経過中出血した症例では一層予後が悪化する。非出血例での外科的治療の予後は出血例に比べ良好であり、外科的治療による新たな神経症状の出現の可能性がなければ、積極的な外科的治療が望まれる。

外科的治療では、大きさ3cm以上、65歳以上、深在性、出血発症の症例で予後不良で、今後他の治療法も考慮した治療成績の一層の向上を目指す必要がある。

文 献

- 1) Chang SD, Marcellus ML, Marks MP, *et al*: Multimodality treatment of giant intracranial arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 53: 1-13, 2003
- 2) Du R, McDermott MW, Dowd CF, *et al*: Neurosurgery at

- the crossroads: Integrated multidisciplinary management of 449 patients with brain arteriovenous malformations. *Clin Neurosurg* 52: 177-191, 2005
- 3) Fleetwood IG, Steinberg GK: Arteriovenous malformations. *Lancet* 359: 863-873, 2002
 - 4) Han PP, Ponce FA, Spetzler RF: Intention-to-treat analysis of Spetzler Martin grades IV and V arteriovenous malformations: Natural history and treatment paradigm. *J Neurosurg* 95: 3-7, 2003
 - 5) Hillman J: Population-based analysis of arteriovenous malformation treatment. *J Neurosurg* 95: 633-637, 2001
 - 6) 川口正一郎, 飯田淳一, 藤本憲太, ほか: 脳動静脈奇形に対する治療戦略—外科的摘出術を第一選択として—. *脳卒中の外科* 31: 92-97, 2003
 - 7) 川口正一郎, 榊 寿右: 脳動静脈奇形. *脳神経外科の治療戦略 前方視的調査2003-2004*, 医学書院, 東京, 2005, 52-59
 - 8) Lawton MT: Spetzler-Martin grade III arteriovenous malformations: Surgical results and a modification of the grading scale. *Neurosurgery* 52: 740-749, 2003
 - 9) Lawton MT, Du R, Tran MN, *et al*: Effect of presenting hemorrhage on outcome after microsurgical resection of brain arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 56: 485-493, 2005
 - 10) Maruyama K, Kawahara N, Shin M, *et al*: The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *N Engl J Med* 352: 146-153, 2005
 - 11) Miyamoto S, Hashimoto N, Nozaki K, *et al*: Posttreatment sequelae of palliative treated cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 46: 589-595, 2000
 - 12) Ogilvy CS, Stieg PE, Awad I, *et al*: Recommendations for management of intracranial arteriovenous malformations. *Circulation* 103: 2644-2657, 2001
 - 13) Sasaki T, Kurita H, Saito, *et al*: Arteriovenous malformations in the basal ganglia and thalamus: Management and results in 101 cases. *J Neurosurg* 88: 285-292, 1998
 - 14) Stefani MA, Porter PJ, terBrugge, *et al*: Angioarchitectural factors present in brain arteriovenous malformations associated with hemorrhagic presentation. *Stroke* 33: 920-924, 2002
 - 15) Spetzler RF, Martin NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 65: 476-483, 1986
 - 16) The arteriovenous malformation study group: Arteriovenous malformations of the brain in adults. *N Engl J Med* 340: 1812-1818, 1999
 - 17) van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, *et al*: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19: 604-607, 1988