Estrogen-alcohol と polyvinyl acetate による 脳動静脈奇形の塞栓術 — Stereotactic radiosurgery との併用療法 —

江面 正幸¹, 高橋 明¹, 藤井 康伸¹
城倉 英史², 溝井 和夫³, 吉本 高志³

Embolization of Brain AVMs with Estrogen-alcohol and Polyvinyl Acetate: Therapeutic Effect in Combination with Radiosurgery

Masayuki EZURA, M.D.,¹ Akira TAKAHASHI, M.D.,¹ Hidefumi JOKURA, M.D.,²
Kazuo MIZOI, M.D.,³ and Takashi YOSHIMOTO, M.D.³

¹Division of Intravascular Neurosurgery, Department of Neurosurgery, Kohnan Hospital,

²Jiro Suzuki Memorial Clinic, Gamma House, and ³Department of Neurosurgery,
Tohoku University School of Medicine, Sendai, Japan

Summary : [Purpose] Advances of intravascular neurosurgery and the introduction of radiosurgery have been changing the treatment strategy for arteriovenous malformation (AVM). We review our original method of embolization and evaluate the initial results.

[Methods] This study is based on 138 cases of AVM treated with embolization. Clinical presentation was hemorrhage in 87, convulsion in 36, and others in 15. Embolization using estrogen alcohol (EA) followed by polyvinyl acetate (PVAc) was utilized. Fifteen patients were followed by direct surgery and 87 by gamma knife.

[Results] Complete obliteration was obtained in 12 patients (8.6%) by embolization alone. Recanalization was not observed in an embolized area at follow-up. Fifteen patients with partial embolization underwent direct surgery and 12 were completely cured. The embolized area was soft and easily resectable. The volume of AVM before and after embolization was evaluated in 87 patients treated with gamma knife. Mean volume was decreased from 11.8 ml before embolization to 5.7 ml after it. Early follow-up of cases that received gamma knife treatment suggests that embolization accelerated the latent period of cure and expanded the indication of gamma knife therapy. The mortality rate was 0.7%, and major and minor morbidity rate was 6.5% and 10.1%, respectively. Overall rebleeding rate of 138 cases was 2.8%/year.

[Conclusion] Embolization using EA and PVAc cures 8.6% of cases and facilitates surgical removal and radiosurgical treatment. A treatment strategy combining these three modalities is presented.

Key words :

- arteriovenous malformation
- embolization
- estrogen-alcohol
- polyvinyl acetate
- radiosurgery

¹広南病院 血管内脳神経外科, ²鈴木二郎記念診療所 ガンマハウス, ³東北大学 脳神経外科 (受稿日 1994.9.30) [連絡先: 〒982 仙台市太白区長町南 4-20-1 広南病院 血管内脳神経外科 江面正幸] [Mailing address: Masayuki EZURA, M.D., Division of Intravascular Neurosurgery, Department of Neurosurgery, Kohnan Hospital, 4-20-1 Nagamachi-Minami, Taihaku-ku, Sendai 982, Japan]

はじめに

良質の minicatheter や guide wire の開発に伴う血管内手術の進歩⁴⁾, γ -knife を初めとする定位放射線療法の導入により, 脳動静脈奇形(AVM)は, embolization, stereotactic radiosurgery, direct surgery の3つの方法を, 各々単独で, あるいは複数を組み合わせて治療することが可能となってきた^{5) 6) 8) 10) 11) 16) 21)}. しかし, それぞれの治療法をどのように組み合わせるのかについてはまだ確立された方法はなく, また個々の治療法においても細かい部分については controversial である. 例えば, direct surgery では approach や分割手術の問題があるし, stereotactic radiosurgery では, γ -knife と linear accelerator の相違や至適線量などが未解決である^{1) 9) 15)}. embolization においても provocation test の方法や出血から治療を開始するまでの interval などの問題があるが, 最も重要な問題は塞栓物質であると考えられる.

我々は上記の3つの治療法を念頭においたうえで, 独自の塞栓物質を開発し, これを臨床応用してきた. そこで今回は, これまで我々が行ってきたAVMの塞栓術を総括し, 本法の治療効果を検討する.

対象および方法

対象は1986年10月から1994年3月までに当院にて塞栓術を施行した脳動静脈奇形138例. 男性89例, 女性49例で, 年齢は3~64歳, 平均年齢30.5歳であった. 4例は複数のAVMを有する多発性AVMであったが, 複数のAVMを塞栓したのは1例のみであった. AVMの存在部位をTable 1に示す. 発症形式は, 出血87例, 痙攣36例, その他(虚血・頭痛)15例である. 上記の期間中, ①入院時に既に昏睡あるいは半昏睡であり, 血腫とAVMの摘出を緊急に行ったもの, ②非出血例で推定容積が10ml以下のもの, を除き, embolizationが可能な血管を有する症例では塞栓術を行った. 塞栓術の方法は各々の栄養血管に, minicatheter をnidusのできるだけ近傍まで誘導し, amytal と xylocaine による provocation test 行った後, estrogen-ethanol (EA: conjugated estrogen 20 mg を 25% ethanol 1 ml に溶解したもの)^{3) 12) 17)} 3~8 ml を, 10~20分かけて注入した. それに引き続き polyvinyl acetate (PVac)^{17) 19)} を, road mapping 下に nidus が閉塞するまで注入した. PVac はアルコール可溶性ポリマーで, メトリザミドで 100 mgI/ml の造影能が持たせてあり, 病変のシャントの大小に応じて, 4種類のポリマーを使用することができるものである. 塞栓術に伴う合併症は, 退院時に社会生活に影響のあるような神経症状を残したものを major morbidity, 神経症状は残存するものの日常生活は制限さ

Table 1 Site of AVM

	Superficial	Deep	Total
Frontal	20	2	22
Parietal	9	1	10
Temporal	13	12	25
Occipital	16	10	26
Insula	0	4	4
Thalamus	0	12	12
Basal ganglia	0	9	9
Corpus callosum	0	5	5
Ventricle	0	6	6
Cerebellum	3	14	17
Brain stem	0	3	3
Total	61	78	139

Table 2 Obliteration rate of estimated volume after embolization

Obliteration rate	No. of AVM	% (accumulated)
Complete	12	8.6
99 %	7	5.0 (13.6)
>95 %	16	11.5 (25.1)
>90 %	16	11.5 (36.6)
>70 %	39	28.1 (64.7)
>50 %	24	17.3 (82.0)
<50 %	25	18.0 (100)
Total	139	

れない程度のものを minor morbidity とした.

結 果

138例139個のAVMに283回の塞栓術が行われた(2.0回/1AVM). 推定容積より算出した塞栓術による閉塞率をTable 2に, 塞栓前後のSpetzler and Martin's Grade (以下Grade)¹⁴⁾をTable 3に示す. 12例(8.6%)で塞栓術のみで完全消失がえられた. これらではfollow-upでも再開通は認められなかった. これらも含め, 64.7%の症例で70%以上の閉塞が得られた. Grade VIの1例は49歳の出血例であり, 左前頭葉のほぼ全域を占めるdiffuse AVMであった. 入院時は出血により右完全麻痺を呈していたため, frontal lobectomy を念頭において治療を開始した. 前方の約1/3を塞栓しGrade Vに縮小したが, この間歩行可能な程度まで麻痺が回復したため, 残る部分の治療は不適当と考え現在は外来にて経過観察中である. Grade VIのもう1例は32歳の男性で, 7回の出血の既往があり,

Table 3 Spetzler and Martin's grade

	0	I	II	III	IV	V	VI
Pre-embolization		7	14	63	40	13	2
Post-embolization	12	11	27	73	13	3	

N=139

9回の塞栓術によって Grade IV に縮小したため摘出術を予定していたところ、手術予定日の3日前に fatal bleeding をきたし死亡した。

治療後に nidus の残存が認められた症例のうち、15例に対して開頭摘出術を行い、12例が根治された。これら15例の Grade は、塞栓前の平均3.3から塞栓後には平均2.4に減少していた⁷⁾。残る112病変のうち、87病変に対してγ-knife を施行した。これらの症例の平均容積は塞栓術前の11.3 ml から塞栓術後には5.4 ml に減少していた。塞栓術前に推定容積10 ml 以上だった32例のうち17例がγ-knife 施行時点で10 ml 未満と推定された。なお、γ-knife 導入以前の症例で conventional irradiation (30 Gy/3W) を行ったものが9例あり¹³⁾、これらのうち8例で更にγ-knife を追加し、残る1例は経過観察中である。塞栓術に伴う mortality を1例(0.7%)に、major morbidity を9例(6.5%)に、minor morbidity を14例(10.1%)に認めた (Table 4)。死亡の1例は17歳の視床の巨大AVMの症例で既に6回の出血の既往があり、某大学病院より紹介になった。2回の塞栓術を終え、3回目の塞栓術を行っている際、後視床穿通動脈を塞栓しているときに出血をきたし死亡した。また塞栓手技に伴う合併症として挿入血管の破裂をきたしたものが4例、カテーテルが抜去できなくなったため開頭術を施行したものが3例あり、これらうちの2例は major morbidity をきたしたが、5例では神経症状は呈さなかった。112例で follow-up angiography が行われた。これらでは塞栓を行った部分には再開通は確認されなかった。follow-up 期間に出血をきたしたものは10例あり、全症例の follow-up 期間より算出した出血率は2.82%/year であった。

考 察

AVMの治療方法としての塞栓術には、塞栓術のみでの根治をめざすもの、radiosurgery を前提とし radiosurgery で治療可能な大きさまで nidus を縮小させることを目的としたもの、手術を前提とし手術時の出血をコントロールすることを目的としたもの、の3種類が考えられる。各々の場合で適した塞栓物質としての性質を考えると、塞栓術のみでの根治あるいは radiosurgery の併用を考える場

Table 4 Complication related to embolization

1. Complications (overall)	
mortality	1 case (0.7%: fatal hemorrhage)
morbidity	
motor weakness	6
memory disturbance	2
aphasia	1
minor 14 cases* (10.1%)	
visual field deficit	11
motor weakness	4
cranial nerve palsy	2
sensory disturbance	1
visual acuity loss	1
2. Complications related to procedure	
vessel rupture	4 **
catheter fracture requiring craniotomy	3 ***
* Several patients had two or more morbidities	
** Two of them had major morbidity and are included in above 9 cases.	
*** None of them had permanent morbidity	

合には、塞栓効果が永続することが不可欠である²⁾⁶⁾。手術を前提とした場合は塞栓効果が永続することは必ずしも必要でなく、むしろ塞栓範囲の手術操作が容易なことが要求される⁸⁾²¹⁾。

このような点から我々の塞栓方法を検討してみると、まず塞栓効果の永続性については、follow-up の結果が示すとおり、塞栓部分の再開通は認められず、塞栓効果は永続するものと考えられた。このような塞栓効果の永続性は、他の液体塞栓物質でも期待できる性質であるが、isobutyl-2-cyanoacrylate や ethylene-vinyl alcohol copolymer では、再開通の報告も散見される⁸⁾²⁰⁾²¹⁾。我々の方法はEAによる chemical embolization を組み合わせた点で独自で、永続性も他の方法より高いと考えられる。また、カテーテルとの組み合わせ、扱いやすさなどの点でも、PVac は優れた液体塞栓物質の一つと考えられる。

一方、塞栓術のみで根治を得られるものは、8.6%程度であり、塞栓術のみでの根治は限界があるものと考えられる。塞栓術に伴う mortality は0.7%であり、この点に関しては安全な手技と考えてよい。major morbidity rate は6.5%である。このうちの6例は運動麻痺であり、provocation test が false negative だったものである。minor morbidity の多くは視力・視野障害で日常生活にはほとんど影響していない。合併症を、塞栓術の手技の確立した後半の69例について検討してみると、mortality rate 0%、morbidity rate 8.7%となり、手技の確立した現在では、ほぼ許容できる程度の範囲に収まってきたと考えられる。

部分塞栓に終わった場合のその後の出血率は年間2.8%であり、AVMの natural course と大きな違いはないもの

と考えられる²²⁾。このことは AVM の治療は、部分摘出と同様部分塞栓では不十分であることを示しており、部分塞栓に終わった場合はなんらかの追加治療が必要となる。一般に AVM に対する radiosurgery では、推定容積によりその効果が異なり、10 ml 以下が radiosurgery で curable となる一つの条件とされている⁹⁾¹⁵⁾。これを考慮して今回の結果を見てみると、塞栓前推定容積が 10 ml 以上だった 32 例のうち 17 例が 10 ml 未満に縮小した (Fig. 1)。また γ -knife 施行の際には、我々の塞栓方法では塞栓効果は永続すると考えているので、塞栓された部分は照射野からはずすことができ、radiosurgery の前処置として、極めて有利と考えられた。また容積変化は顕著でなかった症例では、複数の feeder が同一の compartment を栄養しているため、塞栓前後で AVM の造影濃度や flow の速さなどには明らかな変化があるものの、容積としての変化は少ないというものが多かった。これ以外の radiosurgery の前処置としての塞栓術の有用性としては、塞栓前に明らかであった nidus 近傍の動脈瘤や drainer にある静脈瘤が消失した例や、venous hypertension による脳還流障害が塞栓術により改善された例があった¹⁸⁾。

手術操作に関しては塞栓部分は弾性軟で切除は容易であった。一般に手術の前処置としての塞栓術のメリットは、塞栓により残存 nidus を縮小させ手術に伴う出血量を減少させること、手術中には処理の困難な深部からの feeder をあらかじめ処置しておけることが挙げられる。このため塞栓効果の永続性は、塞栓術のみによる根治や radiosurgery との併用を考える場合と比べると大きな前提条件にはならないが、塞栓術自体を数回行わなければならないような high grade の例では最初の塞栓術から AVM の摘出までに 3 か月以上を要するものもあり、また塞栓部分の根治性が保障されていれば塞栓された部分を摘出する必要もなくなるわけで、開頭術との併用においても塞栓効果の永続性は望ましいものと思われる¹¹⁾。以上のような点から我々の行っている塞栓術は direct surgery の術前処置としても有用と考えられた。

ま と め

- ① EA と PVac を併用した塞栓療法では 10% 程度の症例を根治させることができる。
- ② 部分塞栓の、その後の出血率は年間 2.8% である。
- ③ 塞栓術の mortality rate は 0.7%, morbidity rate は 16.6% であった。
- ④ 本法では、塞栓された部分については再開通をきたすことはないと考えられるので、radiosurgery との併用に適している。
- ⑤ 塞栓した部分は弾性軟であり、手術の前処置としての

Fig. 1 Alteration of estimated volume in the cases treated with gamma knife. The 87 cases are divided into two groups: volume of an arteriovenous malformation is estimated at 10 ml or more (Group A) and at less than 10 ml (Group B).

塞栓術にも適している。

文 献

- 1) Colombo F, Pozza F, Chierigo G, *et al*: Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations using a linear accelerator. *Neurosurgery* **34**: 14-20, 1994
- 2) Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Mottotese C, *et al*: The combined management of cerebral arteriovenous malformations. Experience with 100 cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* **123**: 101-112, 1993
- 3) Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T: Successful treatment of an arteriovenous malformation by chemical embolization with estrogen followed by conventional radiotherapy. *Neurosurgery* **31**: 1105-1107, 1992
- 4) Ezura M, Takahashi A, Yoshimoto T, *et al*: Hydrophilic polymer-coated guide wire combined with progressive splanchnic catheter for safer, more definitive embolization of arteriovenous malformations. *Neuroradiology* **36**: 326-329, 1994
- 5) Grzyska U, Westphal M, Zanella F, *et al*: A joint protocol for the neurosurgical and neuroradiologic treatment of cerebral arteriovenous malformations: Indications, technique, and results in 76 cases. *Surg Neurol* **40**: 476-484, 1993
- 6) Guo WY, Wikholm G, Lindquist C, *et al*: Combined embolization and gamma knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *Acta Radiol* **34**: 600-606, 1993
- 7) Hamilton MG, Spetzler RF: The prospective application of a grading system for arteriovenous malformations. *Neurosurgery* **34**: 2-6, 1994
- 8) Jafar JJ, Cavis AJ, Berenstein A, *et al*: The effect of embolization with N-butyl cyanoacrylate prior to surgical resection of cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* **78**: 60-69, 1993
- 9) Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, *et al*: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformation of the brain. *J Neurosurg* **75**: 512-524, 1991
- 10) Marks MP, Lane B, Steinberg GK, *et al*: Endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations follow-

- ing radiosurgery. *AJNR* **14**: 297–303, 1993
- 11) Mizoi K, Takahashi A, Yoshimoto T, *et al*: Surgical excision of giant cerebellar hemispheric arteriovenous malformations following preoperative embolization. Report of two cases. *J Neurosurg* **76**: 1008–1011, 1992
- 12) Nagamine Y, Komatsu S, Fujiwara S, *et al*: New embolization method using estrogen on microcirculation. *Surg Neurol* **20**: 269–275, 1984
- 13) Redekop GJ, Elisevich KV, Gaspar LE, *et al*: Conventional radiation therapy of intracranial arteriovenous malformations. Long-term results. *J Neurosurg* **78**: 413–422, 1993
- 14) Spetzler RF, Martin NA: A proposed grading system for arteriovenous malformations. *J Neurosurg* **65**: 476–483, 1986
- 15) Steiner L, Lindquist C, Adler JR, *et al*: Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. *J Neurosurg* **77**: 1–8, 1992
- 16) Steiner L, Lindquist C, Cail W, *et al*: Microsurgery and radiosurgery in brain arteriovenous malformations. *J Neurosurg* **79**: 647–652, 1993
- 17) Sugawara T, Takahashi A, Su CC, *et al*: Experimental investigation of a new liquid embolization method: Combined administration of estrogen-alcohol and polyvinyl acetate. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **32**: 71–76, 1992
- 18) Sugita M, Takahashi A, Ogawa A, *et al*: Improvement of cerebral blood flow and clinical symptoms associated with embolization of a large arteriovenous malformation; Case report. *Neurosurgery* **33**: 748–752, 1993
- 19) Takahashi A, Yoshimoto T, Sugawara T: New liquid embolization method for brain arteriovenous malformations: Combined infusion of estrogen-alcohol and polyvinyl acetate. *Neuroradiology* **33** (suppl): 190–192, 1991
- 20) Taki W, Yonekawa Y, Iwata H, *et al*: A new liquid material for embolization of arteriovenous malformations. *AJNR* **11**: 163–168, 1990
- 21) Vinuela F, Dion JE, Duckwiler G, *et al*: Combined endovascular embolization and surgery in the management of cerebral arteriovenous malformations: Experience with 101 cases. *J Neurosurg* **75**: 856–864, 1991
- 22) Wilkins RH: Natural history of intracranial vascular malformations: A review. *Neurosurgery* **16**: 421–430, 1985