

Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 1-6 他

Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, et al.
 J Neurosurg 116:11-20, 21-32, 33-43, 44-53, 54-65, 2012
 J Neurosurg Pediatr 9:1-10, 2012
 J Neurosurg 117:265-75, 2012
 Stroke 43:2586-2591, 2012

脳動静脈奇形 (AVM) に対する定位的放射線治療 (SRS) に関して、過去 20 年間に米国ピッツバーグ大学において定位放射線治療を実施した症例を後方視的に検討した同一著者らからの報告が、2012 年初頭の Journal of Neurosurgery (JNS) に 6 論文掲載された。これら 6 論文のうち 5 論文 (Part-1 から Part-5) と、やはり同一著者から 2012 年に報告されている関連 2 論文はすべて同一の集団を対象とした検討のため、本稿においてこれら 7 論文をまとめて解説する。

対象は、1987 年から 2006 年までの 20 年間にピッツバーグ大学にて一期的な SRS を実施した AVM 996 症例である。JNS にシリーズ掲載された 6 論文のうち、Part-1¹⁾ では Spetzler-Martin (S & M) Grade 1-2 の AVM, Part-2²⁾ では 18 歳未満の小児の AVM, Part-3³⁾ では再治療を要した AVM, Part-4⁴⁾ では基底核と視床に局在する AVM, Part-5⁵⁾ では脳幹に局在する AVM を対象に、SRS の効果やその経過に影響を与える因子等に関し検討を行っている。また、同一対象集団における術前塞栓術の影響に関する検討⁶⁾ と SRS 後の再出血に関わる因子に関する検討⁷⁾ の結果が別途報告されている。

なお、シリーズ掲載された 6 論文の Part-6 では、1992 年より導入した、体積が 10 cm³ 以上の病変に対する分割照射についての検討結果⁸⁾ が報告されている。

これら 7 論文それぞれにおける対象症例の詳細と SRS に関するパラメーターおよび対象病変の閉塞率を表に整理した(表 1~3)。辺縁線量を 18-20Gy 程度とする SRS が行われた結果、治療後 4 年間は閉塞が進行する一方、それ以降は閉塞率が横ばいとなる傾向を認めている。閉塞率は、S&M Grade 1-2 の病変においては治療後 4 年で 90% 近い閉塞率が得られているが、小児、基底核・視床、脳幹の病変における閉塞率は 70% 前後に留まっており、SRS 後に再出血を来した症例においても閉塞率は同等であった。術前塞栓術実施群における 4 年後の閉塞率は 53% であり、これは対照をマッチさせた塞栓術非実施群の閉塞率 (71%) と比較して有意に低い結果であった⁶⁾。S&M Grade 1-2, 小児, 基底核・視床, 脳幹の全ての病変において辺縁線量が 20Gy を超えると閉塞率は上昇し、S&M Grade 1-2, 小児, 基底核・視床

表 1

Journal	Materials	No. of patients	age	No. of prior hemorrhage (%)	Spetzler-Martin Grade (%)					
					1	2	3	4	5	6
JNS vol. 116 Part-1 ¹⁾	Spetzler-Martin Grade 1 & 2	217	38 (3-77)	78 (36)	34 (16)	183 (84)				
JNS vol. 116 Part-2 ²⁾	pediatric patients (age<18)	135	12 (2-17)	87 (64)	3 (2)	34 (25)	58 (43)	17 (13)		23 (17)
JNS vol. 116 Part-3 ³⁾	repeat radiosurgery	105	31 (2-66)	43 (41)	2 (2)	14 (13)	57 (54)	20 (19)		12 (11)
JNS vol. 116 Part-4 ⁴⁾	basal ganglia & thalamus	133	26 (3-69)	113 (85)		11 (8)	48 (36)	20 (15)		54 (41)
JNS vol. 116 Part-5 ⁵⁾	brainstem	67	41 (6-79)	51 (76)			7 (10)			60 (90)
JNS vol. 117 ⁶⁾	embolization prior to SRS	120	33 (3-67)	64 (53)	4 (3)	21 (18)	54 (45)	27 (23)		14 (12)
Stroke vol. 43 ⁷⁾	rebleeding after SRS	407			16 (4)	101 (25)	173 (43)	38 (9)		79 (19)

表2

Journal	Materials	median maximum diameter (cm)	target volume (cm ³)	median marginal dose (Gy)	No. of isocenters
JNS vol. 116 Part-1 ¹⁾	Spetzler-Martin Grade 1 & 2	1.9 (0.5-3.8)	2.3 (0.1-14.1)	22 (15-27)	2 (1-9)
JNS vol. 116 Part-2 ²⁾	pediatric patients (age<18)	2.0 (0.6-5.2)	2.5 (0.1-17.5)	20 (15-25)	4 (1-17)
JNS vol. 116 Part-3 ³⁾	repeat radiosurgery (median interval: 40.9 mos.) initial SRS repeat SRS	2.9 (0.8-4.8)	6.4 (0.2-26.3)	18 (13.5-25)	3 (1-12)
		2.0 (0.7-4.5)	2.3 (0.1-18.2)	18 (12.5-23)	3 (1-11)
JNS vol. 116 Part-4 ⁴⁾	basal ganglia & thalamus	2.0 (0.6-4.8)	2.7 (0.1-20.7)	20 (15-25)	3 (1-12)
JNS vol. 116 Part-5 ⁵⁾	brainstem		1.4 (0.1-13.4)	20 (14-25.6)	3 (1-8)
JNS vol. 117 ⁶⁾	embolization prior to SRS	2.8 (0.8-5.3)	6.6 (0.2-26.3)	18 (13.5-25)	4 (1-17)
Stroke vol. 43 ⁷⁾	rebleeding after SRS	1.9 (0.5-4.8)	2.3 (0.1-20.7)	20 (13.5-27)	2 (1-12)

表3

Journal	Materials	No. of patients	actual rate of obliteration (years after SRS) (%)			
			3	4	5	10
JNS vol. 116 Part-1 ¹⁾	Spetzler-Martin Grade 1 & 2	217	58	87	90	93
	maximum diameter <2 cm	111	57	84	87	
	maximum diameter ≥2 cm	106	30	64	67	
	marginal dose ≥20	111	53	81	84	
	marginal dose <20	106	35	67	70	
JNS vol. 116 Part-2 ²⁾	pediatric patients (age<18)	135	45	64	67	72
	marginal dose ≥20	85	60	75	77	
	marginal dose <20	106	50	16	45	50
JNS vol. 116 Part-3 ³⁾	repeat radiosurgery	105	35	68	77	80
JNS vol. 116 Part-4 ⁴⁾	basal ganglia & thalamus	133	57	70	72	72
	marginal dose ≥20	89	65	74	77	
	marginal dose <20	44	40	60	60	
JNS vol. 116 Part-5 ⁵⁾	brainstem	67	41	70	70	76
	marginal dose ≥20	47	50	83	83	
	marginal dose <20	20	23	50	50	
JNS vol. 117 ⁶⁾	embolization prior to SRS	120	35	53	55	59
	without prior embolization (matched)		47	71	76	76
Stroke vol. 43 ⁷⁾	rebleeding after SRS	407	56	77	80	82

病変では最大直径および標的容積が小さいほど閉塞率が高い結果であった。

SRS後の累積出血率(表4)と年次出血率(表5)を見ると、S&M Grade 1-2の病変においてはSRS後早期(2年以内)では再出血リスクが3.7%と高いものの、3年日以降は低下することが示されている。一方、小児と脳幹病変においては、年次出血率が2%程度と、S&M Grade 1-2と比較するとやや高い傾向を認め、基底核・視床病変においてはSRS後早期(3年以内)に再出血リスクが高く(4.05%)、それ以降も2%程度と脳幹病変などと同様のやや高い数値で経過している。術前塞栓術実施群におけるSRS後2年における出血リスクは3.5%と、対照をマッチさせた塞栓術非実施群の出血リスク(3.4%)と差がない結果であった⁶⁾。

表4

Journal	Materials	No. of patients	cumulative rate of bleeding (years after SRS) (%)				
			1	2	3	5	10
JNS vol. 116 Part-1 ¹⁾	Spetzler-Martin Grade 1 & 2	217	3.7	4.2	4.2	5.0	6.1
JNS vol. 116 Part-2 ²⁾	pediatric patients (age<18)	135	0	1.6	2.4	5.5	10.0
JNS vol. 116 Part-3 ³⁾	repeat radiosurgery	105	1.9	8.1	10.1	10.1	22.4
JNS vol. 116 Part-4 ⁴⁾	basal ganglia & thalamus	133	4.5	6.2	9.0	11.2	15.4
JNS vol. 116 Part-5 ⁵⁾	brainstem	67	3.0			3.0	5.8
JNS vol. 117 ⁶⁾	embolization prior to SRS	120	0.8	3.5	5.4	7.7	7.7
	without prior embolization (matched)		0.8	3.4	6.3	7.5	7.5
Stroke vol. 43 ⁷⁾	rebleeding after SRS	407	2.8		4.4	5.2	
	with clipped/embolized aneurysm	45	0		6.2	6.2	
	with patient aneurysms	25	12.2		21.5	26.7	

表5

Journal	Materials	No. of patients	time to obliteration (mos.)	annual bleeding rate (%)		
				0-1 years	1-5 years	5-10 years
JNS vol. 116 Part-1 ¹⁾	Spetzler-Martin Grade 1 & 2	217	30	3.7	0.3	0.2
JNS vol. 116 Part-2 ²⁾	pediatric patients (age<18)	135	48.9	1.8		
JNS vol. 116 Part-3 ³⁾	repeat radiosurgery	105	39	0-2 years		2-10 years
				4.05		1.79
JNS vol. 116 Part-4 ⁴⁾	basal ganglia & thalamus	133		4.7		
JNS vol. 116 Part-5 ⁵⁾	brainstem	67		1.9		
JNS vol. 117 ⁶⁾	embolization prior to SRS	120		2.7		
Stroke vol. 43 ⁷⁾	rebleeding after SRS	407		1.3		
	without aneurysm	362		1.0		
	with clipped/embolized aneurysm	20		0.8		
	with patient aneurysms	25		6.4		

SRS後の再出血に関わる因子として、S&M Grade 1-2病変においては脳動脈瘤の併存、小児病変においては標的容積 8 cm³以上、基底核・視床においては標的容積 6 cm³以上があげられている。一方、S&M Grade 1-2、小児、基底核・視床、脳幹のいずれの病変においても、出血の既往とSRS後の再出血には相関を認めなかったが、再治療群においては、初回または再治療に先立つ出血の回数ならびに初回または再治療時の標的容積、初回治療による病変容積の縮小率 50%未満が危険因子であると報告されている。

一次的SRSを施行した996例のうち、SRS施行前に出血の既往を持つ407例を対象に検討を行ったSRS後の再出血に関する検討⁷⁾の結果、出生からSRSまでの出血リスクは3.4%/年で、初回出血からSRSまでの期間に再出血を来すリスクは16.5%/年であった。SRS実施から病変閉塞までの期間の出血率は1.3%/年で、SRS後の出血による死亡率は4.2%であった。また、脳動脈瘤を伴わない症例におけるSRS後の出血率は1.0%/年、動脈瘤を伴うもSRS前にクリップまたは塞栓術によって動脈瘤閉塞を行った症例における出血率は0.8%/年であったのに対し、動脈瘤を閉鎖せずにSRSを実施した症例における出血率は6.4%/年と高い結果が報告されている。

表6

Journal	Materials	No. of patients	adverse radiation effects		delayed cyst formation (%) (months)
			temporary (%)	parmanent (%)	
JNS vol. 116 Part-1 ¹⁾	Spetzler-Martin Grade 1 & 2	217	2.4		1.0 (38, 74)
JNS vol. 116 Part-2 ²⁾	pediatric patients (age<18)	135		1.5	0.7 (56)
JNS vol. 116 Part-3 ³⁾	repeat radiosurgery	105			
	after initial SRS	105	4.8		
	after repeat SRS	105	6.7	2.9	4.8 (47-184)
JNS vol. 116 Part-4 ⁴⁾	basal ganglia & thalamus	133		4.5	1.8 (56)
JNS vol. 116 Part-5 ⁵⁾	brainstem	67		10	3 (8.8, 166)
JNS vol. 117 ⁶⁾	embolization prior to SRS	120		2.5	0.8 (210)
Stroke vol. 43 ⁷⁾	rebleeding after SRS	407			

SRSに伴う adverse radiation effects (ARE)に伴う神経学的脱落症状の出現および遅発性の嚢胞形成の発生について、表6に整理した。

AREの発生は再治療後にやや多く、基底核・視床と脳幹病変で多い傾向を認めている。AREの発生に関わる因子として、再治療群においては術前塞栓術と高S&M Grade、基底核・視床病変ではサイズ、標的容積および辺縁線量、脳幹病変では高12Gy容積と高S&M Grade、術前塞栓術実施症例では高12Gy容積があげられている。

【コメント】これらの報告は、単一施設における膨大な症例を、さまざまな視点から病変を分類し後方視的な検討を行った、貴重な研究の報告である。複数の報告から構成され、病変の特性等に関わる共通点や相違点を把握することが困難なため、本稿において整理を行った。

再治療が行われた症例あるいは術前塞栓術が行われた病変においては、初回治療時のtarget volumeが大きい傾向があり、比較的大きな病変が多く含まれていたと推察される。大きな症例が多く含まれるためか、これらにおいて初回治療の辺縁線量が18Gy(中間値)と低く、再治療の発生や低い閉塞率との関連が推測される。

脳血管内治療医としては、術前塞栓術によりSRS後の出血リスク低減が得られないばかりか、閉塞率を低下させる結果が示されていることを念頭に置き、AVMに対する治療戦略を検討することが重要であると考ええる。

【References】

- 1) Kano H, Lunsford LD, Flickinger JC, Yang HC, Flannery TJ, Awan NR, Niranjan A, Novotny J Jr, Kondziolka D: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 1: management of Spetzler-Martin Grade I and II arteriovenous malformations. J Neurosurg 116:11-20, 2012.
- 2) Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Yang HC, Flannery TJ, Awan NR, Niranjan A, Novotny J, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, part 2: management of pediatric patients. J Neurosurg Pediatr 2012, 9:1-10.

- 3) Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Yang HC, Flannery TJ, Awan NR, Niranjan A, Novotny J Jr, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 3: outcome predictors and risks after repeat radiosurgery. *J Neurosurg* 116:21-32, 2012.
- 4) Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Yang HC, Flannery TJ, Niranjan A, Novotny J Jr, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 4: management of basal ganglia and thalamus arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 116:33-4, 2012.
- 5) Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Yang HC, Flannery TJ, Niranjan A, Novotny J Jr, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 5: management of brainstemarteriovenous malformations. *J Neurosurg* 116:44-53, 2012.
- 6) Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Park KJ, Iyer A, Yang HC, Liu X, Monaco EA 3rd, Niranjan A, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations after embolization: a case-control study. *J Neurosurg* 117:265-75, 2012.
- 7) Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Yang HC, Park KJ, Flannery TJ, Liu X, Niranjan A, Lunsford LD: Aneurysms increase the risk of rebleeding after stereotactic radiosurgery for hemorrhagicarteriovenous malformations. *Stroke* 43:2586-2591, 2012.
- 8) Kano H, Kondziolka D, Flickinger JC, Park KJ, Parry PV, Yang HC, Sirin S, Niranjan A, Novotny J Jr, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations, Part 6: multistaged volumetric management of large arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 116:54-65, 2012.

信州大学医学部附属病院 脳血管内治療センター：長島 久

Hypoglossal canal dural arteriovenous fistula: incidence and the relationship between symptoms and drainage pattern

Choi JW, Kim BM, Kim DJ, Kim DI, Suh SH, Shin NY, Lee JG
J Neurosurg 119:955-960, 2013.

背景：舌下神経管部硬膜動静脈瘻（以下HC-dAVF）のうちの一部はconventional angiography上、marginal sinusやinferior petrosal sinusのdAVFと診断されているものがある。またdAVFの症状は主にfistulaの場所と流出静脈のパターンによるが、anterior condylar veinは隣接するsinusやveinと様々な交通を有するため、HC-dAVFはその流出経路の違いによって症状が変容しうるものと思われる。

目的：HC-dAVFの頻度、画像所見、症状とdrainage patternとの関係、治療転帰について評価を行うこと。

対象と方法：韓国延世大学附属病院で1986年から2012年5月までの16年間に血管内治療が行われた238例の頭蓋内dAVFの中からHC-dAVF症例を抽出し、臨床経過、治療転帰、術前後のMRA元画像ないしfollow-up DSAについてretrospectiveに評価を行った。

結果：HC-dAVFは男性3名、女性7名の238例中10例（4.2%）で平均年齢は53.7歳（35～68歳）であった。初発症状は頭痛を伴った耳鳴が6例、耳鳴のみ1例、眼症状1例、耳痛1例、脊髄症1例であった。経過中に治療を要することとなった現症は眼症状（n = 4）、舌下神経麻痺（n = 4）、脊髄症の増悪（n = 1）、頭痛を随伴した耳鳴の増強（n = 1）であった。画像上、患側の舌下神経管拡大が認められたのは10名中4名のみであったが、MRA元画像が撮像されていた7名全例で舌下神経管部の異常高信号が明らかにみられ、dAVFの局在診断に有用と思われた。眼症状とうっ血性脊髄症を示した症例では順行性流出路が狭窄し、superior ophthalmic veinもしくはbridging veinからperimedullary veinsへ逆行性drainageを生じていた。transvenous coil embolization（TVE, n = 8）もしくはNBCAを用いたtransarterial embolization, TAE（n = 1）で症状は改善し、再発はみられていない。particleでTAEを行った1例で12ヵ月後に再発し、TVEで再治療を行った。

結語：HC-dAVFの頻度は血管内治療を行った頭蓋内dAVFの4.2%であった。MRA元画像はHC-dAVFを正診するために有用である。静脈性狭窄もしくは閉塞による流出路の変化が、より進行性の症状を来すものと思われる。TVEは治療の第一選択であろう。

【コメント】血管内治療を行った舌下神経管部硬膜動静脈瘻（HC-dAVF）10例をまとめた報告である。その臨床症状やgradeが、局在部位やdrainage routeと関連することは、dAVF全般に言えることで、症状の変化は順行性流出路の障害に因ることが明らかである。よって時間経過に伴って順行性流出路の狭窄や閉塞によって流出路が変化すると、より進行性の症状を来しうるのは広く知られている。HC-dAVFではanterior condylar confluence（ACC）というように、周囲に吻合する静脈ないし静脈洞が多く存在し、さらにその吻合には個体差があるため、流出経路や症状を複雑にしている。ただvariationはあるが、その解剖を知り、詳細な画像評価を行うことによって流出路や出現しうる症状の理解は可能であると思われる。

TOF-MRA source imageがHC-dAVFの診断に有用であるのは以前から知られているが、日常診療においてdAVFが疑われるような症例ではMIPのみならず、source imageを忘れ

ずにチェックすることが肝要と思われる。本報告で著者らはMRA元画像とDSA双方を検討した結果、10例中5例はカルテ上 marginal sinus dAVF とされていた症例を HC-dAVF と診断しえたということであり、conventional angiography のみで診断されていた同様の症例は多く存在するものと推察される。

また著者らは血管内治療の際に microcatheter を誘導し、fistula を確認するため術中 angiographic CT を用いているが、我々は dAVF を精査する際には Gd 造影 3DSPGR や DSA axial reconstruction image にて詳細に shunt 部位や流出路の検討を行っており、術前に治療戦略を立てるうえで有用と思われる。

HC-dVAF の治療については、最近では Onyx による塞栓の報告も認められるが、基本的には著者らが述べているように feeding artery となる pharyngeal artery の neuromeningeal branch を閉塞すると脳神経障害を来しうることから TVE が第一選択となると思われる。本報告でも 10 例中 8 例でコイルにて TVE を行っており、再発はみられていない。合併症は生じていないようであるが、コイルの数や mass effect による合併症の有無などについても症例の蓄積を要するであろう。

大分県厚生連鶴見病院 放射線科：相良佳子
大分大学医学部附属病院 放射線部：清末一路

Delayed abducens nerve palsy after transvenous coil embolization for cavernous sinus dural arteriovenous fistulae

Kashiwazaki D, Kuwayama N, Akioka N, Kuroda S
Acta Neurochir 156:97-101, 2014

背景：海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻（CSdAVF）に対する経静脈的塞栓術（TVE）の主な合併症として脳神経麻痺，特に外転神経麻痺が挙げられる。だが，TVE 後に脳神経麻痺が一時的に増悪しても，長期的な予後は比較的良好であるとの見解が一般的である。筆者らは TVE 後に症状が改善し，再発を生じていないにもかかわらず，遅発性に外転神経麻痺を生じた 4 例を呈示し，その機序について検討した。

方法：1991 年から 2011 年の間に 73 例（男性 10 例，平均年齢 66.1 歳）の CSdAVF に対して，71 例は下錐体静脈洞経由で，2 例は直接穿刺で上眼静脈経由に，離脱式コイルを用いて TVE が施行された。

結果：73 例中 65 例（89.0%）では治療前に外転神経麻痺症状を呈していた。8 例において，TVE 後に外転神経麻痺の増悪（ $n = 7$ ）ないし新規出現（ $n = 1$ ）を認めたが，経過観察中には全例で部分改善（ $n = 28$ ）ないし消失（ $n = 45$ ）した。その後（3～65ヵ月後），遅発性外転神経麻痺が 4 例（5.5%）に出現した。うち 3 例では術前に有症状であったものが，TVE 後に完全消失しており，残りの TVE 後に新たに外転神経麻痺を生じた 1 例も，経過観察にて消失していた。Shunt 部位は 4 例すべて CS の後方部分であった。4 例の平均コイル長は 206.5 ± 3.1 cm で，残りの症例における平均コイル長 112.8 ± 38.8 cm に比較して長かった。血管造影上，4 例に dAVF の再発所見は認められず，8～84ヵ月間の経過観察がなされているが，症状はいずれも持続している。

結論：CSdAVF の TVE 後に，稀ではあるが遅発性外転神経麻痺を生じることがあり，長期的な経過観察が必要である。

【コメント】富山大学脳神経外科から dAVF 塞栓後の遅延性外転神経麻痺 4 例についての報告である。CSdAVF の TVE 後に外転神経麻痺の一過性増悪や症状の遷延はよく経験されることと思われる。生命には関わらないが，患者の QOL を大きく損ねる合併症であり，永続的であれば尚更である。

2008 年の Nishino らは CSdAVF 31 症例中，11 例に TVE 後に外転神経麻痺を生じ，そのうち 5 例では TVE の数日後に生じた“delayed”であるとしているが，いずれも数ヵ月のうちに症状は改善しており，本報告のように数ヵ月から数年後（平均 35ヵ月後）に生じた遅発性の報告はないようである。5.5% の頻度で生じているので，症例を蓄積すればある程度の数になると考えられ，各施設においても今後遭遇する可能性がある。著者らは従前のものと同様に，コイルによる直接的な神経圧迫と血栓形成に伴うものの二つを外転神経麻痺の生じる機序と考察している。さらに解剖学的に屈曲した外転神経の走行や Dorello 管の出口や内頸動脈外側壁などへの固定などが，奇異的な遅発性麻痺の一因ではないかと推察しているが，その機序は依然不明である。

最近の dAVF における TVE では，CS 内の shunt point への選択的塞栓を行うことで CS の過剰なコイル塞栓を避け，合併症の低減が試みられており，今後の症例蓄積と検証に期待したい。また本報告ではコイルの長さのみで種類についての検討はなされていないが，

hydrogel coated coil や PGA, PGLA など bioactive coil が長期的に体積変化や何らかの慢性炎症を惹起し、遅発性神経障害の原因となる可能性もあるかもしれない。

いずれにしても、CSdAVF の TVE 後には無再発症例においても、長期的な経過観察の必要性が喚起される報告と思われる。

【Reference】

Nishino K, Ito Y, Hasegawa H, et al: Cranial nerve palsy following transvenous embolization for a cavernous sinus dural arteriovenous fistula: association with the volume and location of detachable coils. J Neurosurg 109:208-214, 2008.

大分県厚生連鶴見病院 放射線科：相良佳子
大分大学医学部臨床医学系 放射線医学講座：清末一路

Concurrent dural and perimedullary arteriovenous fistulas at the craniocervical junction: case series with special reference to angioarchitecture

Sato K, Endo T, Niizuma K, Fujimura M, Inoue T, Shimizu H, Tominaga T
J Neurosurg 118:451-459, 2013

目的：Craniocervical junctionにおけるdural arteriovenous fistulas (dAVFs) と perimedullary arteriovenous fistulas (PAVFs) の合併は稀である。本研究では、そのようなdAVFとPAVFの合併例における臨床的特徴および血管構築の特徴について検討した。

方法：Craniocervical junctionでのdAVFとPAVFの合併例9例をretrospectiveに検討し、臨床所見、血管造影所見の特徴、術中所見、および治療予後を評価した。全例、選択的血管造影検査による血管構築の評価後に手術が施行された。

結果：対象は9例(男性5例、女性4例、平均年齢66.3歳)であり、全例くも膜下出血で発症した。頸部外傷やfibromuscular dysplasiaなどの既往はなかった。血管造影所見では8例で同側にdAVFとPAVFが合併して見られ、1例では3箇所(1例はC1レベルに同側のdAVFとPAVF、2例はC2レベルに同側のdAVF)を認めた。いずれのAVFもmain drainage routeとして拡張したperimedullary veinを共有していた(7例はanterior spinal vein、2例はanterolateral spinal vein)。9例中8例でそれらのdrainage routeは頭側に向かっていた。8例はPAVFの流入動脈遠位側に動脈瘤を形成しており、各々の症例の動脈瘤は術中所見にて出血点と診断された。1例にはPAVFのfistulous pointにてvenous ectasiaの破裂が出血点であった。全例posterolateral approachにて直達手術が施行された。術後に血管造影が施行された4例で再発は認めておらず、平均38.4ヶ月の経過観察中、全例で再出血は見られなかった。

結語：Craniocervical junctionにおけるdAVFとPAVFの合併症例には、その血管構築に類似性があり、かつ解剖学的にも近接して存在し、これらの病変に共通の発病機序が関与していることを示唆する。このようなメカニズムと血管構築を有する病態は稀であり、治療戦略を立てるには血管造影による詳細な評価が必要である。

【コメント】東北大学グループからの報告。Craniocervical junctionにおけるdAVFとPAVFの合併例に関して、その血管構築を中心に詳細に検討されている。このような病態は非常に稀と考えられるが、一方で引用されているようにKim DJらは12例のcervical dAVFに1例PAVFが併存したと報告している。本論文のように詳細に血管造影所見(特に出血発症例にて)を検討すると、dAVFとPAVFの併存例も意外に高頻度に見られるのかもしれない。しかし提示されている血管造影所見のみからは、併存するPAVFのpial arteryとshunt pointの構築を理解するのはかなり困難であり、開頭手術の術中所見や術中造影を観察してこそその検討結果と思われる。対象症例の中には3D-DSAが施行されている症例が見られるが、現在普及しているflat-panel detector搭載の血管造影装置にてvolume renderingやmultiplanar reconstructionなどの各種再構成を追加して検討すれば、より詳細な理解が可能になってくるものと思われる。

併存の病因としては、dAVFによるvenous hypertensionやstealからの虚血で血管増生因子が働いてPAVFを合併、逆にPAVFから前述の機序でdAVFが合併、あるいはmetamericな原因があって同一レベルに合併した、などの原因を挙げている。考察されてい

るように、PAVFがdAVFよりdrainer側に存在し、他の血管奇形などが見られないことより、dAVFによる血行動態の変化が引き金となったPAVF合併というプロセスが妥当なのかもしれない。

著者が言及しているように、本領域におけるdAVF・PAVFは、VAより直接分岐する細く蛇行したfeeding arteryのために経動脈的アプローチはembolic complicationのriskがあり、また経静脈的なアプローチも非現実的であり、血管内治療の対象となるcaseはかなり限られると思われる。また、drainer側に共通のdrainage routeを有するようなPAVFが合併する場合、例えばTAEで塞栓物質がdrainer側にmigrationした場合の出血のriskが非常に高くなり、TAEは容易に行うべきではない。よって血管内治療の対象となることはほとんどないと思われるが、feeding arteryとfistulous point、出血源あるいは出血のhigh riskとなる部位、draining veinといった血管構築の詳細な検討、concurrent shuntに対するその原因やプロセスに関する考察、それらを元にした治療戦略の検討は、どの領域のシャント疾患においても基本となるものであり、血管内治療医にとって一読に値する文献と考える。

大分大学医学部附属病院 放射線部：田上秀一，清末一路

Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial

Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators

Lancet 383:333–341, 2014

背景：SAMMPRIS trial の 30 日までの早期結果は、ステント治療群の 224 例中 33 例(14.7%)、内科治療群の 227 例中 13 例 (5.8%) が死亡もしくは脳卒中を発症したが、ステント留置の長期的な有効性の有無に関してはデータが不十分だった。本検討では SAMMPRIS trial での長期的な転帰について検討した。

方法：SAMMPRIS trial では、451 例の 70~99% の頭蓋内脳動脈狭窄を有する TIA もしくは脳卒中症例を積極的内科治療群 (抗血小板療法, 血管リスク因子の強化管理, ライフスタイル改善プログラム) とステント留置群 (積極的内科治療+ステント [Wingspan stent] 留置) に無作為に割り付けた。Primary endpoint は、登録 30 日以内の脳卒中・死亡, 登録 30 日以降の対照血管領域の脳梗塞, 対照血管領域の血行再建術後 30 日以内の脳卒中・死亡のいずれかとした。Log-rank test を用いた primary endpoint の群間比較は intention to treat で行った。本検討は ClinicalTrials.gov, number NCT 00576693 で登録された。

結果：平均 32.4 ヶ月の follow up 期間中、積極的内科治療群の 227 例中 34 例 (15%)、ステント留置群の 224 例中 52 例 (23%) に primary endpoint のイベントを認めた。Primary endpoint の累積確率は積極的内科治療群で percutaneous transluminal angioplasty and stenting (PTAS) 群より有意に低かった ($p=0.0252$)。30 日以降では積極的内科治療群の 210 例中 21 例 (10%)、ステント留置群の 191 例中 19 例 (10%) に primary endpoint を認めた。2 群間の primary endpoint 頻度の絶対差は 1 年で 7.1% (95% 信頼区間 0.2–13.8%, $p=0.0428$)、2 年で 6.5% (-0.5–13.5%, $p=0.07$)、3 年で 9.0% (1.5–16.5%, $p=0.0193$) だった。有害イベントの発生頻度については、すべての脳卒中 (26% vs 19%, $p=0.0468$)、大出血 (13% vs 4%, $p=0.0009$) で PTAS 群が積極的内科治療群より有意に高かった。

結論：頭蓋内脳動脈狭窄を有するハイリスク症例における、Wingspan stent を用いたステント留置に優る積極的内科治療の早期効果は、それ以降の follow up 期間中にわたり継続した。本結果は動脈硬化性頭蓋内脳動脈狭窄を有するハイリスク症例に対して、Wingspan stent を用いた PTAS より積極的内科治療を支持する結果となった。

【コメント】 SAMMPRIS trial は 2008 年 11 月から登録が開始されたが、2011 年 4 月に 30 日後の脳卒中・死亡の頻度が PTAS 群で有意に高かったため登録が終了した。登録終了時点で、follow up が 1 年以上なされていた症例が 451 例の半数以下であった。以降、積極的内科治療の有用性が長期 follow up でも継続するか、また積極的内科治療群で晩期脳卒中再発率が高く早期有用性がなくなるという仮説を検証するため 2 年以上の follow up がなされた。結果としては 1, 2, 3 年後ともに積極的内科治療群とステント治療群の primary endpoint の差は縮まることはなかった。すなわち、長期間の follow up でもステント留置によるメリットは得られなかった結果となった。

本検討で特筆すべき点としては積極的内科治療群における primary endpoint の低さが挙げ

られる。SAMMPRIS trial プロトコル作成時の内科治療の primary endpoint の想定発生率は WASID trial から計算された。SAMMPRIS trial での積極的内科治療の内容は、抗血小板薬は登録後 90 日間はアスピリン+クロピドグレル、以降はアスピリン単剤、血圧管理は sBP < 140 mmHg (糖尿病合併例は sBP < 130 mmHg)、LDL コレステロール < 70 mg/dL に加え、ライフスタイル改善プログラム(糖尿病, non-HDL コレステロール, 禁煙, 体重, 食事, 運動)を行った。WASID trial では抗血栓療法はアスピリンかワルファリン、血圧管理は sBP < 140 mmHg, LDL コレステロール < 100 mg/dL と設定された。結果、SAMMPRIS trial の積極的内科治療群のイベント発生率は 30 日後、1 年後とも WASID trial の約半数だった。WASID trial のコホートでは SAMMPRIS trial の血圧管理、LDL コレステロール管理が達成されていたのは登録後 1 年で 50%, 12% と SAMMPRIS trial の 70%, 62% と大きく差があった。以上の結果から急性期の dual antiplatelet therapy, 厳格なリスク管理が非常に重要な役割を果たしていると考えられる。

SAMMPRIS trial が登録中止になったことを受け、米国では Wingspan stent の適応が「最終発作から 7 日以上経過した積極的内科治療にもかかわらず 2 回以上の脳卒中を発症した 70~99% 狭窄の症例」に限定された。今後、頭蓋内脳動脈狭窄に対する血管内治療の有用性を示すためには、周術期・術後合併症を減少させるデバイス・手技の確立が必要となる。また、SAMMPRIS trial のサブ解析で balloon angioplasty のみで終了した症例では周術期・術後合併症が少ない可能性があると報告されており、balloon angioplasty を中心とした検討が今後期待される。

虎の門病院 脳神経血管内治療科：天野達雄, 松丸祐司

Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke

Pereira VM, Gralla J, Davalos A, Bonafé A, Castaño C, Chapot R, Liebeskind DS, Nogueira RG, Arnold M, Sztajzel R, Liebig T, Goyal M, Besselmann M, Moreno A, Schroth G
Stroke 44:2802-2807, 2013

1. 目的

実臨床における Solitaire の成績を、前向き研究によって明らかにする。

2. 対象と方法

1) 研究デザイン

前向き多施設共同単群試験 (prospective, multicenter, single-arm trial)。

2) 対象

主な組み入れ基準は、発症後 8 時間以内で内頸動脈閉塞または中大脳動脈近位部 (M1・M2) 閉塞を伴う虚血性脳卒中患者である。主な除外基準は、CT で MCA 領域 1/3 以上の early CT sign, CT で ASPECT score ≤ 6 または DWI で APPECT score < 5 である。

3) 血栓回収療法の適応

基本的に iv-tPA 無効または禁忌例に対して Solitaire による血栓回収療法を施行した。ただし、iv-tPA の適応患者であっても血栓回収療法を第一選択治療とした施設もある。

4) 評価項目

主要評価項目は solitaire 3 pass 以内での再開通 (TICI $\geq 2b$) である。副次評価項目は、90 日後の神経学的転帰良好 (mRS ≤ 2)、手技・機器に関連した重篤な有害事象、ガイディングカテーテル留置から再開通までの時間、90 日後死亡率の 4 項目である。

3. 結果

1) 症例数

2010 年 10 月から 2012 年 5 月の間に、14 施設から 202 例が組み入れられた。

2) 背景因子

年齢は中央値 72 歳、入院時 NIHSS は中央値 17、術前 iv-tPA 施行率は 59% であった。

3) 主要評価項目

TICI $\geq 2b$ の再開通率は 79.2% であった。

4) 副次的評価項目

90 日後の神経学的転帰良好患者比率 (mRS ≤ 2) は 57.9%、手技・機器に関連した重篤な有害事象の発生率は 7.4% (症候性脳出血発生率 1.5%)、ガイディングカテーテル留置から再開通までの平均所要時間は 29 ± 27 分間 (mean \pm SD)、90 日後死亡率は 6.9% であった。

4. 結論

前方循環の主幹動脈近位部閉塞に対して、Solitaire は、高い再開通率、低い合併症率、良好な臨床転帰、低い死亡率を実現した。

【コメント】この論分は、Solitaire Flow Restoration Thrombectomy for Acute Revascularization (STAR) trial の報告である。本研究で注目すべきは、臨床転帰が非常に良好 (mRS ≤ 2 患者比率 57.9%) な点である。2013 年に報告された複数の RCT で、血管内治療は iv-tPA に対する優位性を示すことができなかった。その中の 1 つである IMS-III の転

帰良好患者比率は、血管内治療群 40.8%、iv-tPA 単独群 38.7% である。異なる臨床試験の比較には慎重であるべきだが、IMS-Ⅲをはじめとする過去の報告と比較して本研究の臨床転帰の良さが際立っているのは事実である。その理由として、高い再開通率が挙げられる。本研究では、TICI \geq 2b の再開通率が 79.2% と非常に高率であった（IMS-Ⅲ血管内治療群では ICA : 38%、M1 : 44%、M2 : 44%）。再開通率と再開通までの時間が臨床転帰に相関することは、複数の検討で報告されている。IMS-Ⅲではステント型血栓回収デバイスがほとんど使用されなかったことを考慮すると、血栓回収効率が高いステントの導入によって、血管内治療の臨床転帰は IMS-Ⅲ 当時よりも向上している可能性が示唆される。血管内治療の有効性を否定する論調に対する反証となりうる報告である。

広南病院 血管内脳神経外科：松本康史，近藤竜史

High incidence of ICA anterior wall aneurysms in patients with an anomalous origin of the ophthalmic artery: possible relevance to the pathogenesis of aneurysm formation

Indo M, Oya S, Tanaka M, Matsui T
J Neurosurg 120:93-98, 2014

目的：内頸動脈前壁の動脈瘤（内頸動脈前壁動脈瘤）の手術は、しばしば困難を極めることがあり、治療戦略を決定する動脈瘤の病理学的性状の決定は重要である。すなわち、ネッククリッピングや瘤内コイル塞栓術を行い得る血管壁を持った囊状動脈瘤なのか、解離性動脈瘤なのか、血豆状動脈瘤なのかということが重要なのである。しかし術前の血管造影だけで、その動脈瘤がいずれに属するのかということを適切に評価できるとは限らない。

方法：筆者らは内頸動脈前壁動脈瘤の病理学的性状を決定するために眼動脈の分岐する位置に注目した。2006年1月から2012年12月までで埼玉医療センターでDSAを施行した855人1,643本の内頸動脈撮影を検討した。その血管造影において眼動脈起始部と内頸動脈前壁動脈瘤の頻度を調査した。病因については脳血管造影と外科手術所見をもとにして眼動脈の起始部と動脈瘤の性状の相関関係を考察した。

結果：1,643本の内頸動脈撮影で、31本（1.89%）で眼動脈起始部は通常とは異なっていた。26本の眼動脈はC3から起始し、3本はC4から2本は前大脳動脈から起始していた。眼動脈の起始異常の頻度は年齢、性別、左右と関連がなかった。内頸動脈前壁の動脈瘤は16本（0.97%）に認めた。内頸動脈前壁動脈瘤は有意に女性に多かった（ $p=0.026$ ）。内頸動脈前壁動脈瘤の存在確率は、眼動脈の起始部異常があると、眼動脈が通常の起始部である場合の約50倍高かった [anomalous origin : normal origin = 25.8% (8/31) : 0.6% (1612/8)] ($p=0.041$)。16例中10例の動脈瘤で開頭術が行われた。術中所見では眼動脈が正常起始の6例すべてで解離または血豆状動脈瘤で囊状動脈瘤はなかった。

結論：眼動脈の起始部と内頸動脈前壁動脈瘤の形成には密接な相関関係が見られた。眼動脈の発達異常に伴う血管の脆弱性がこの現象に寄与していると思われた。このデータはまた眼動脈の起始部異常を伴う内頸動脈前壁動脈瘤は囊状動脈瘤である可能性が高いことを示しており、内頸動脈前壁動脈瘤の治療方針決定に対しても重要な所見であると思われた。

【コメント】 日常診療において血管内治療を行うことが多い傍鞍部の動脈瘤の発生メカニズムに関する興味深い論文である。傍鞍部動脈瘤は、その発生部位によっていくつかのタイプに分類されるが、中でも内頸動脈前壁動脈瘤は non-branching site の脳動脈瘤の代表的なものであり、血管分岐部に形成される動脈瘤と発生機序が異なる可能性がある。一方、眼動脈は primitive ventral ophthalmic artery と primitive dorsal ophthalmic artery の癒合で起こるとされている。この論文では何らかの原因で癒合不全が起こり眼動脈の起始異常が起こると、本来眼動脈が分岐する部位（内頸動脈前壁）に先天的な血管壁の脆弱性が発生し、そこに囊状動脈瘤が形成されるという機序が提唱されている。

この論文が興味深い点は、その発生学的考察だけでなく治療方針の決定にも有用である点である。内頸動脈前壁動脈瘤は病理学的性状として囊状動脈瘤、血豆状動脈瘤、解離性動脈瘤が含まれていて、それぞれに対して治療方針は異なる。血豆状動脈瘤に対する瘤内塞栓術の成績は芳しくないと思われる。Parkらの報告でも瘤内塞栓術をした血豆状動脈瘤は全例再

増大をきたしている¹⁾。血豆状あるいは解離性動脈瘤と思われる場合には、血行再建の有無を含めた親動脈閉塞を考慮しなければならない。一方、嚢状動脈瘤であればネッククリッピングや瘤内コイル塞栓術も有用である^{2,3)}。いずれかによって治療方針は大きく異なるため、眼動脈起始部異常の有無が参考になるということは覚えておくべき事項と思われる。

一方、起始部異常の症例に少なくとも2例は血豆状あるいは解離性動脈瘤が含まれていたため、必ずしも起始部異常があれば嚢状動脈瘤というわけではない。起始部異常の症例で動脈瘤の頻度が50倍にも達するのは、血管壁の脆弱性が血豆状または解離性動脈瘤の発生にも影響を与えている可能性があるのかもしれない。

【References】

- 1) Park JH, Park IS, Han DH, et al: Endovascular treatment of blood blister-like aneurysms of the internal carotid artery. J Neurosurg 106:812-819, 2007.
- 2) Meling TR, Sorteberg A, Bakke SJ, et al: Blood blister-like aneurysms of the internal carotid artery trunk causing subarachnoid hemorrhage: treatment and outcome. J Neurosurg 108:662-671, 2008.
- 3) Ogawa A, Suzuki M, Ogasawara K: Aneurysms at nonbranching sites in the supraclinoid portion of the internal carotid artery: internal carotid artery trunk aneurysms. Neurosurgery 47:578-586, 2000.

福岡大学 脳神経外科：大川将和，東 登志夫

Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients

Komiyama M, Ishiguro T, Yamada O, Morisaki H, Morisaki T
 J Hum Genet 59:37-41, 2014

「脳神経血管内治療医が知っておくべき論文」のセクションであるが、「ぜひ、脳神経血管内治療医に知って欲しい論文」として紹介する。遺伝性出血性毛細血管拡張症（HHT）は、鼻出血、皮膚・粘膜の毛細血管拡張症、脳・肺・肝臓の動静脈奇形を特徴とし、常染色体優性遺伝を行う疾患である。多くの場合、endoglin または ALK1 の遺伝子変異があり、それぞれ HHT1 と HHT2 と呼ばれる。通常、HHT の診断には、Curacao の臨床診断が行われ、1) 繰り返す鼻出血、2) 皮膚・粘膜の毛細血管拡張、3) 脳・肺・肝臓の動静脈奇形、4) 第一度近親者（親・兄弟）に同疾患あり、の4項目のうち3項目以上で確診とされ、2項目で疑診とされ、1項目以下で否定的とされる¹⁾。

筆頭著者の施設で、3年間に経験した100名のHHTの疑いの患者またはその家族を対象とした論文であり、本邦のHHTに関する最も症例数の多い報告である。100例全例で遺伝子検査が行われ、原則的に脳と肺のスクリーニング検査が行われた。80例がHHTと診断され、HHT1が53例（27家族）、HHT2が25例（17家族）あり、2症例の確診例では、既知の遺伝子変異は認められなかった。HHT1/HHT2の平均年齢は、35.1/48.6歳であった。また、HHT1/HHT2の臨床症状はそれぞれ鼻血（100/96%）、毛細血管拡張（64/72%）、肺動静脈奇形（63/20%）、脳動静脈奇形（24/20%）、肝臓の動静脈奇形（24/80%）であった。過去の諸外国からの報告と同様に、HHT1は、HHT2よりやや若年発症であり、肺動静脈奇形と脳動静脈奇形は、HHT1に多く、肝臓の動静脈奇形は、HHT2に多かった。しかしHHT1とHHT2の比率は、国・地域により異なり、フランスや北イタリアでは、HHT2の方がHHT1の2倍近いが、本邦では、オランダやデンマークと同様に、HHT1がHHT2の2倍近かった。

HHTの臨床や研究、そして患者支援は、欧米に比べ本邦はかなり遅れており、患者会は、2012年に設立され（hhtjapan.com）、医師の集まりであるHHT JAPAN（komiyama.me/HHT_JAPAN/）は、2013年にやっと創設された。第1回の研究会（HHT JAPAN 2014）が、著者の主催で、本年7月12日に大阪で開催される予定である。HHTの臨床は、多分野の専門家が必要で、脳神経外科、神経内科、耳鼻咽喉科、呼吸器内科、呼吸器外科、放射線科、小児科、消化器内科、肝臓内科、遺伝子カウンセリング、などの専門家に加え、脳神経血管内治療医の役割も大きく、関心のある医師は、ぜひ、HHT JAPAN 2014に参加して欲しい。

【Reference】

- 1) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al: Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 91:66-67, 2000.

大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科：小宮山雅樹