〔日農医誌　69巻1号　79～85頁　2020.5〕

症例報告：

脳動静脈奇形のガンマナイフ治療後，20年を経て嚢胞を伴う腫瘤を生じた1例

横山勇人*,2*・岡田　健*・遠藤乙音*
藤井健太郎*・高柳　海*・平松　拓*

症例は52歳，女性。20歳代で脳動静脈奇形（cerebral arteriovenous malformation: AVM）により左脳内出血を2回発症しその都度ガンマナイフ治療が施行されている。治療後は残存病変なく経過良好であった。その後20年を経てCT上嚢胞を伴う腫瘤が出現，増大とこれにともなう症状を認めたため摘出手術を行なった。AVMに対するガンマナイフ治療の長期合併症の1つとして嚢胞形成・腫瘤形成は知られているものの，10年以上の経過観察例で検討された報告や，長期経過例の合併症発症率に関する報告は少ない。今回我々は，AVMに対するガンマナイフ治療後20年以上の経過観察で，照射部位に嚢胞を伴う腫瘤の形成を認め，外科的摘出を行なった症例を経験したため，病理学的検討も踏まえ若干の文献的考察を加えて報告する。

① AVM　②放射線壊死　③ガンマナイフ

緒　　言

脳動静脈奇形（cerebral arteriovenous malformation: AVM）に対するガンマナイフ治療は，適応，治療計画，照射線量，治療成績がほぼ確立され，外科的摘出や塞栓術とともに有効な治療法である。AVMから出血した際の重篤な合併症は約30%，死亡率は10～30%と考えられており[1]，出血症例に限らず，無症候症例においてもガンマナイフによる予防的治療が考慮される場合がある。ガンマナイフ治療は，一般的には3cm以下の手術困難な深部に存在するものが最も良い適応とされている。治療効果は高く，高率に縮小消失するが，照射に伴う合併症は重要な問題である。ガンマナイフ治療後の長期経過観察例の合併症として嚢胞形成，expanding hematoma，放射線壊死，脳腫瘍などの発生報告がある[2~6]が，10年以上の経過観察例を検討した報告は乏しく，その発症時期，発症率などの実態は明らかでない。

今回我々は，AVMに対するガンマナイフ治療後20年以上経過した後，照射部位に嚢胞を伴う腫瘤を検出，摘出術および病理学的に検討した自験例を報告する。

症例

患者：52歳，女性
主訴：軽度右上肢麻痺
既往歴：脂質異常症
家族歴：血縁者におけるAVMの記載なし
常用薬：レベチラセタム1,000mg/day，プラバスタチンナトリウム5mg/day
生活歴：飲酒・喫煙なし
現病歴：20歳代に脳内出血を発症。前医にて左側頭葉AVMと診断されガンマナイフ治療を

* 〒498-8502　愛知県弥富市前ケ須町南本田396
海南病院脳神経外科
2* 現所属
〒466-8560　名古屋市昭和区鶴舞町65
名古屋大学医学部付属病院脳神経外科
（受付：2020年2月3日）

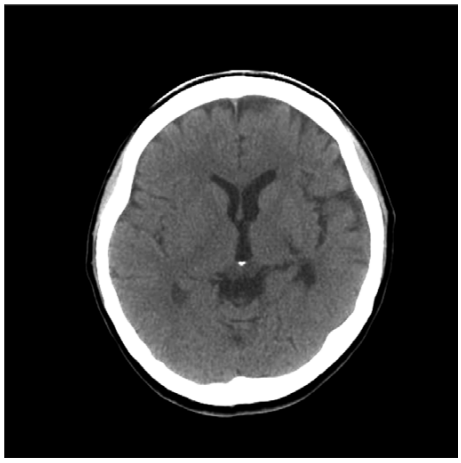


図 1
40歳当時の CT，出血痕を認めるが，腫瘤や嚢疱形成は認めない。

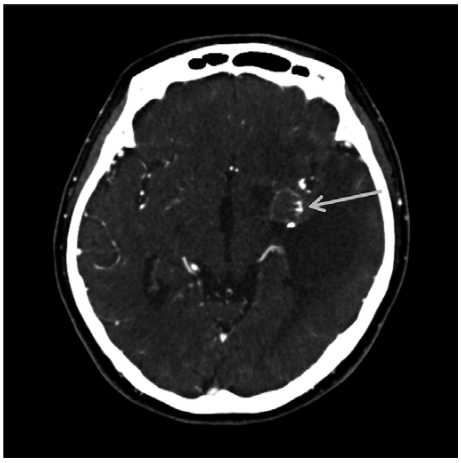


図 3
51歳時，６月に施行した造影 CT
左偏桃体付近に異常血管影（←）を認める。

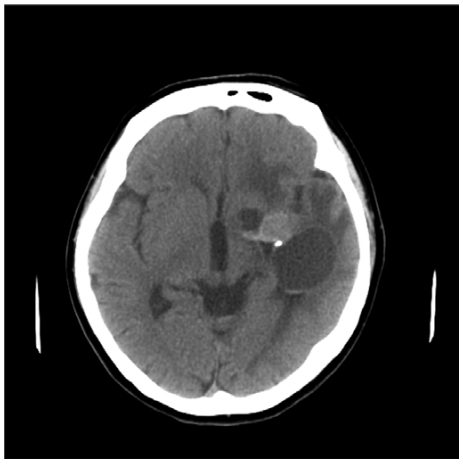


図 2
ガンマナイフ治療後約20年経過後の頭部 CT，40歳当時では認めなかった嚢胞を伴う腫瘤を認める。

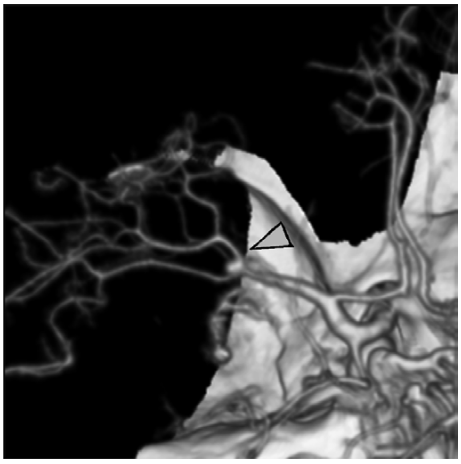


図 4
51歳時，６月に施行した３D-CT アンギオ
左中大脳動脈 M１-M２瘤（△）を認めた。

施行，経過観察されていたが，再度脳内出血を発症し，AVM の残存を認め，２度目のガンマナイフ治療が施行された。その後は，脳出血の再発なく，転居のため40歳時に当院を紹介され，外来にて定期的な経過観察および抗てんかん薬処方を行なっていた。13年経過時の頭部 CT では，腫瘤性病変や嚢胞性病変は認めていない。無症状であったこともあり，本人は定期的な画像診断を拒否していた。治療20年後の５月に，全く無症候ではあったが説得して施行した頭部 CT にて左側頭葉に嚢胞を伴う腫瘤の形成を認めた。（図１，図２）。また，3D-CT アンギオでは，左扁桃体付近に異常血管影と，小型の左中大脳動脈瘤を認めた（図３，４）。AVM 再発を疑い，引き続き脳血管撮影を施行した（図５）。CT アンギオで認めた動脈瘤は２mm 未満であった。左中大脳動脈 M1 segment から分岐する異常血管を認めたが，非常に流れが遅く，またナイダス（nidus：AVM 本体）の造影や，早期に描出される流出静脈も認めなかった。MRI 上も，明らかな flow void（ナイダスを示す所見）は認めず，AVM 再発は強く疑わず，また嚢胞を伴う腫瘤の形成を認めていたが無症候であったため，外来にて経過観察としていた。その後も，画像上嚢胞を伴う腫瘤は徐々に増大傾向を示し，腫瘤



図 5

51歳時，７月に施行した脳血管撮影
AVM ナイダスは認めない。左中大脳動脈瘤（◁）を認める。

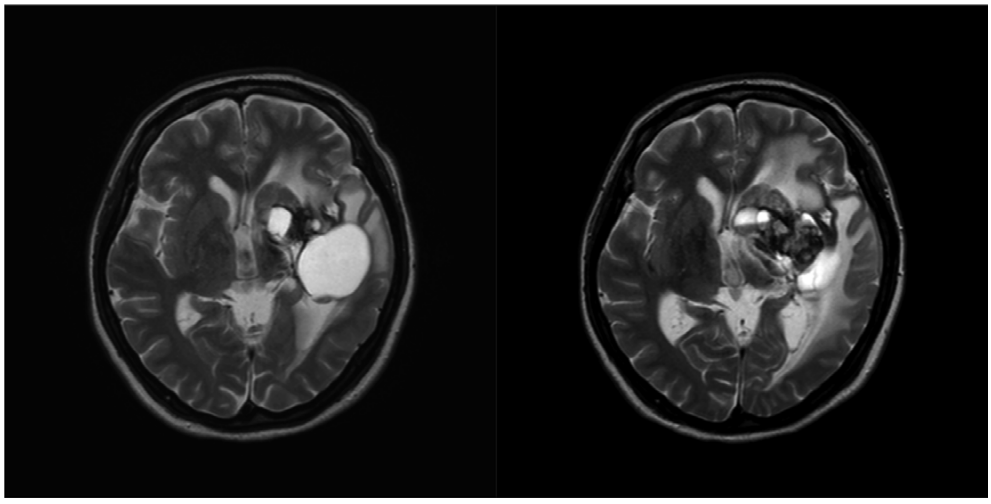
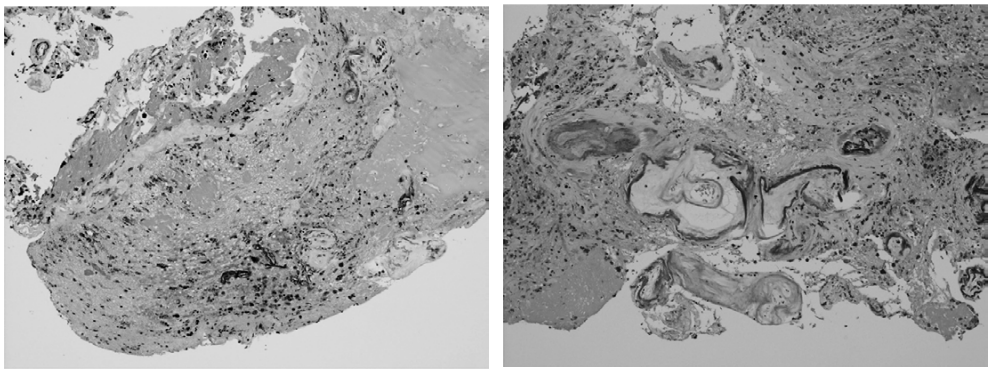


図 6 –a　　**図 6 –b**

図 6 –a は51歳時，７月の T２ MRI 画像で左基底核内に及ぶ腫瘤と連続する形で嚢胞を認める。図 6 –b は約１年経過時のもので，嚢胞の大きさに目立った変化は認めないが，腫瘤の増大が認められる。

指摘１年が経過して，軽度の発語障害とふらつき等の自覚症状が出現した。神経学的所見として，会話は問題ないものの，右上肢が軽度回内する程度のバレー徴候を認めた。CT，MRI 上は嚢胞を伴う腫瘤の増大が確認された（図 6 –a，図 6 –b）。腫瘤の増大と症状の出現から外科的摘出の適応と判断し，この年の７月に手術を施行した。

手術所見：左眼窩縁切離を伴う左前頭側頭開頭を行ない，左シルビウス裂を開放し病変にアプローチした。くも膜はやや肥厚し，シルビウス裂内側で側頭葉側に赤い腫瘤と腫瘤に連続して左側頭葉内に嚢胞を認めた。嚢胞を穿刺すると，その内容は黄色透明であった。腫瘤周囲の血管は可能な限り温存したが，一部腫瘤に絡みつく細い AVM の流入動脈の名残と思われる血管構造を認め，これらは凝固切断した。腫瘤と周囲組織の境界は比較的明瞭であり，左側頭葉内嚢胞壁とともに，腫瘤奥を除き剥離し摘出した。腫瘤奥で，腫瘤に連続して側脳室下角と視床下部に迷入した嚢胞壁はそれぞれ開放した。下角側の嚢胞壁は摘出したが，視床下部側に迷



ヘマトキシリン・エオジン染色　×100　　ヘマトキシリン・エオジン染色　×100

図 7．腫瘤の病理所見

検体組織のほとんどが好酸球性無構造な網目状の構造からなり，ヘモジデリン沈着を認める。リンパ球や組織球様の炎症細胞がごく疎に分布している。検体の辺縁部には閉塞した血管様の構造も認められ，放射線壊死の所見と一致している。

入した嚢胞は周囲視床下部損傷を回避するため摘出しなかった。左中大脳動脈瘤はラッピング処理を行なった。

病理所見：腫瘤の組織学的検査では，好酸性無構造物が多く，炎症細胞や内皮細胞様の細胞が少量分布し出血を伴っていた。AVM を疑う異常血管構造や異形細胞は認められず，ヘモジデリン沈着が目立つ硝子化した壁を有する細血管が一部で認められ，放射線壊死と診断した（図 7 ）。

術後経過：術後は，呼吸，バイタルとも安定していたが，刺激に対する反応性低下，失語と高次脳機能障害を認めた。術後の MRI 画像では，摘出腔周辺以外に目立った脳実質の損傷は認められなかったが，術後 1 か月の間に脳室拡大が徐々に進行した。Tap test（脳脊髄液を腰椎穿刺にて排除する試験；症状が一時的に改善した場合，髄液シャント術の適応となる）にてやや反応性が改善したため，術後水頭症に対し腰椎腹腔シャント（LP-shunt）を設置した。LP-shunt 術後は反応性の著明な改善を認め，リハビリにて日常生活動作は自立レベルまで改善した。高次脳機能障害も術前と同等程度に改善し，入院75日目に自宅退院となった。以後外来で経過観察しているが，安定して経過している。

倫 理 的 配 慮

症例報告に関して，検査・画像データから個人が特定できないように配慮し，プライバシー保護を遵守した。

考　　察

AVM に対するガンマナイフ治療による永続的放射線誘発性合併症は 1 ～ 5 %に出現すると報告されている[2,3]。放射線治療に伴う障害は通常治療後数か月～ 2 年と遅発性に発症するといわれているが，AVM へのガンマナイフ治療では，大きい病変の場合，高線量照射の治療歴を有する場合，治療前に出血で発症している場合は，特に遅発性放射線障害の発症リスクが高いとされている[4~8]。実際に発生する障害には，嚢胞形成, expanding hematoma，放射線壊死，悪性腫瘍の誘発，閉塞後出血などが挙げられている[2~6]。ある報告では，遅発性放射線障害のリスクとしてナイダスの大きさを最も有意な要素とする報告があるが，意外なことに，ガンマナイフの治療回数は有意なリスク要因にはなっておらず，これに関しては，治療を重ねるごとにナイダスが縮小するためではないかと考察されている[9~11]。

放射線治療後の放射線壊死の頻度は，組織学的に証明されたもので約33％との報告[16] があるが，症候性となったのはわずか1.7～7.6％と

の報告がある[11]。ほとんどの例は3年以内に起こり[12~14]，5年以上の報告も散見されている[7,15~18]。渉猟しえた限りで最長の症例は，Chen等が報告している13年であったが[7]，本症例はそれよりも7年以上後になって生じている。放射線壊死の病理については，Mair等が，200Gyを照射し壊死を生じた例を検討しているが，照射部位にはミエリン鞘，軸索，星状細胞，乏突起神経膠細胞などが欠落し，その周囲には，細胞核の破片や壊れたミエリン鞘を含むマクロファージを認めたと報告している[19]。本症例でも，摘出した腫瘤の病理所見において，AVMを疑う異常血管構造や異形細胞は認められず，多くは好酸性無構造な物質であり，GFAP（Glial Fibrillary Acidic Protein）陽性細胞の分布はほとんど認めず，Mairらの報告とほぼ同様の所見と考えられる。

今回，放射線壊死と診断された，嚢胞を伴う腫瘤であるが，腫瘤本体の可能性としては照射により変性したナイダスの一部，もしくはナイダス周囲の脳実質が考えられる。実際の手術所見では腫瘤に絡みつく細い血管構造が認められたが，腫瘤は脳実質内に埋没する形で存在し，病理学的には脳の遅発性放射線壊死と共通の所見を有するため，腫瘤性病変はナイダスに近接する脳実質から生じた放射線壊死であった考えられる。本症例と同様の腫瘤の病理については，閉塞したナイダス，海綿状血管腫様の組織，放射線壊死などの報告があるが，その本体はいまだ不明である[20,21]。嚢胞成分に関しては，ナイダスに近接する脳実質内に生じた照射に伴う損傷部位に拡張血管の増生が生じ，損傷をうけた血管壁からの脳実質への血漿成分露出や微小出血が生じたことや，放射線性壊死組織が周囲組織の炎症反応を惹起し，血管透過性の亢進，および融解壊死が生じたことが嚢胞形成の本態であると考えられる[12]。症状出現要因が放射線壊死とすると，ステロイド投与など内科的治療も治療の選択肢となる。自験例では，症状が明確なことに加え，比較的急速な増大から放射線誘発性悪性腫瘍が鑑別に挙がること，画像診断ではその鑑別が困難なことから外科的治療を選択した。

一般的にAVMに対するガンマナイフ治療後の遅発性障害に関する因子として，塞栓術の既往，脳浮腫の有無があげられている[3]が，自験例では塞栓術の既往はなく，脳浮腫も嚢胞を伴う腫瘤が生じるまで認めておらず，遅発性障害が発症しやすい症例とは言えず，さらに検出されるまで20年以上経過し，一般的にいわれている期間と比較すると長い。この先の自然歴も不明な状況であり，外科的に摘出したとはいえ，今後も同様な病変が再発する可能性はあると考え，経過観察する必要があると思われた。

AVMと動脈瘤の合併率の報告は多いが，大規模なケースシリーズからは約10～20％といわれている。今回の動脈瘤は，ガンマナイフ治療に関連したものであるのか，画像検査の精度向上により偶発発見されたものか判別できないが，AVMに動脈瘤を合併した場合は非合併例と比較して出血リスクが高いことは共通の見解である[22]。今回の動脈瘤はAVMの流入動脈上になく，血行力学的にも関与していない動脈瘤（unrelated aneurysm）であったと考えられる。本症例に関しては，嚢胞性病変と同じ術野で操作出来たため，同時に治療を行なったが，一般的には非出血症例のunrelated aneurysmに関してはAVMと動脈瘤治療を独立してそれぞれ治療することが提案されている[22]。

結　　論

AVMに対するガンマナイフ治療後の長期観察例における合併症の報告が蓄積され，複数例をまとめた報告も散見されるが，20年を超える超長期観察例においての合併症の出現に関する報告はほとんどない。今回われわれが経験した症例も，AVMに対するガンマナイフ治療後20年以上経過して嚢胞を伴う腫瘤が出現しており，これまでの報告例を大きく上回る経過期間である。AVM消失後も短期間で経過観察を終了とせず，長期間にわたる画像（CTやMRI）での経過観察を行なっていく必要があると考えられた。

著者の COI 開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文　　献

1）Crawford PM, West CR, Chadwick DW, et al. Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. J Neurosurg Psychiatry 1986 ; 49 : 1—10.

2）Flickinger JC, Kindziolka D, Lunsford LD, et al. Dvelopment of model to predict permanent symptomatic postradiosurgery injury for arteriovenous malformation patients, Arteriovenous Malformation Radiosurgery Study Group. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 ; 46 : 1143—1148.

3）Maruyama K, Kawahara N, Shin M, et al. The risk of hemorrhage after radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. N Eng J Med. 2005 ; 352 : 146—153.

4）Yamamoto M, Kawabe T, Barfod BE, et al. Long-term effects of radiosurgery for arteriovenous malformations. Prog Neuro Surg. 2013 ; 27 : 97—106.

5）Pan HC, Sheehan J, Stroila M, et al. Late cyst formation following gamma knife surgery of arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2005 ; 102 : 124—127.

6）Kurita H, Sasaki T, Kawamoto S, et al. Chronic encapsulated expanding hematoma in association with gamma knife stereotactic radiosurgery for a cerebral arteriovenous malformations. Case report. J Neurosurg. 1996 ; 84 : 874.

7）Chen HI, Burnett MG, Huse JT, et al. Recurrent late cerebral necrosis with aggressive characteristics after radiosurgical treatment of an arteriovenous malformation. Case report. J Neurosurg. 2006 ; 105 : 455.

8）Kaido T, Hoshida T, Uranishi R, et al. Radiosurgery-induced brain tumor. Case report. J Neurosurg. 2001 ; 95 : 710—713.

9）Meneghelli P, Pasqualin A, Zampieri P, et al. Surgical management of adverse radiation effects after Gamma Knife radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: a population-based cohort study. World Neurosurg. 2018 ; 114: 840—850.

10）Toshinori H, Takenori K, Takehiro N, et al. Long-Term Outcomes for Pediatric Patients with Brain Arteriovenous Malformations Treated with Gamma Knife Radiosurgery, Part 2 The Incidence of Cyst Formation, Encapsulated Hematoma, and Radiation-Induced Tumor. World Neurosurg. 2019 ; 126 : 1526—1536.

11）Izawa M, Hayashi M, Chernov M, et al. Long-term complications after Gamma Knife surgery for arteriovenous malformations. J Neurosurg. 2005 ; 102 : 34—37.

12）Massengale JL, Levy RP, Marcellus M, et al. Outcomes of surgery for resection of resions of symptomatic radiation injury after stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations. Neurosurgery. 2006 ; 59 : 553—560.

13）Statham P, Macpherson P, Johnston R, et al. Cerbral radiaion necrosis complicating stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformation 1990. J Neurol Neurosurg Psychiatry ; 53 : 476—479.

14）Takenaka N, Imanishi T, Sasaki H, et al. Delayed radiation necrosis with extensive brain edema after gamma knife radiosurgery for multiple cerebral cavernous.

15）西村文彦，本山　靖，飯田淳一，他．脳動静脈奇形に対するガンマナイフ治療10年後に症候性放射線壊死をきたした1例．BRAIN NERVE　2010 ; 62 : 539—543.

16）Oyoshi T, Hirahara K, Uetsuhara K, et al. Delayed Radiation necrosis 7 years after gamma knife surgery for arteriovenous malformation — two case reports. Neurol Med Chir. 2010 ; 50 : 62—66.

17）Yamamoto M, Ban S, Ide M, et al. A diffuse white matter ischemic lesion appearing 7 years after stereotactic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations: case report. Neurosurgery 1997 ; 41 : 1405—1409.

18）Yamamoto M, Jimbo M, Hara M, et al. Gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations: long-term follow-up results on complications occuring more than 5years after irradiation. Neurosurgery 1996 ; 38 : 906—914.

19）Mair W, Rexed B, Sourander P, et al. Histology of thr surgical radiolesion in the muman brain as produced by high-energy protons. Research Supplement 1967 ; 7 : 384—389.

20）Shuto T, Ohtake M, Matunaga S. Proposed mechanism for cyst formation and enlargement following Gamma Knife Surgery for areteriovenous malformations. J Neurosurg. 2012 ; 117 : 135—143.

21）Shuti T, Matsunaga S, Suenaga J. Surgical

treatment for late complications following gamma knife surgery for arteriovenous malformations. Stereotact Funct Neurosurg. 2011 ; 89 : 96—102.

22) Almefty K, Spetzler RF. Arteriovenous malformations and associated aneurysms. World Neurosurg. 2011 ; 76 : 396—397.

A Case of Cyst Formation 20 Years After Gamma Knife Radiosurgery for Cerebral Arteriovenous Malformation

Hayato YOKOYAMA*,2*, Takeshi OKADA*, Otone ENDO*, Kentaro FUJII*, Kai TAKAYANAGI* and Taku HIRAMATSU*

A 52-year-old woman who had two episodes of cerebral hemorrhage due to cerebral arteriovenous malformation (AVM) had been treated with gamma knife radiosurgery twice. Complete obliteration of the AVM was confirmed after treatment and she was making steady progress. Twenty years after gamma knife radiosurgery, computed tomography showed cyst formation. The cyst grew larger with ensuing neurological signs and symptoms, so we performed surgery. Thereafter, it was possible to make a pathological assessment. Delayed cyst formation after gamma knife radiosurgery for AVM is known to be one of the late adverse effects of radiation but little is known beyond 10 years postoperatively. We report here on a case of cyst formation 20 years after gamma knife radiosurgery for AVM.

* *Dept. of Neurosurgery, Nagoya University, Aichi, Japan*
2* *Dept. of Neurosurgery, Kainan Hospital*