HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Validation of the Treatment Strategy for Spinal Dural Arteriovenous Fistulae Based on the Long-term Outcome
Author(s)	笹森, 徹
Description	配架番号：2092
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11220号
Issue Date	2014-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11220
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/61243
Type	doctoral thesis
File Information	Toru_Sasamori.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文

Validation of the Treatment Strategy for Spinal Dural Arteriovenous Fistulae Based on the Long-term Outcome

(長期予後に基づく脊髄硬膜動静脈瘻に対する治療戦略の検証)

2014 年 3 月

北 海 道 大 学

笹森　徹

Toru Sasamori

目　次

発表論文目録および学会発表目録・・・・・・・　1頁

緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　3頁

略語表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　4頁

対象および方法・・・・・・・・・・・・・・・・・　5頁

結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　10頁

考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　18頁

総括および結論・・・・・・・・・・・・・・・・・　21頁

謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　22頁

引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・　23頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は，以下の論文に発表した.

1. Sasamori T, Hida K, Asano T, Aoyama T, Yamauchi T, Iwasaki M, Yano S, Iwasaki Y, Houkin K. Sacral dural arteriovenous fistula: report of 4 cases. No Shinkei Geka, 39:505-11, (2011)
2. Sasamori T, Hida K, Asano T, Osanai T, Yano S, Aoyama T, Iwasaki Y, Houkin K. Transformation from asymptomatic to symptomatic of lower cervical spinal dural arteriovenous fistula. Neurol Med Chir (Tokyo), 53:103-6, (2013)
3. Sasamori T, Hida K, Yano S, Osanai T, Asano T, Seki T, Houkin K. Long-term outcomes after multidisciplinary management by first-line embolization of spinal dural arteriovenous fistulae: Sixteen-year experience with 50 patients presenting with myelopathy. World Neurosurgery, (under review)

本研究の一部は以下の学会に発表した.

1） 笹森　徹, 飛騨一利, 山内朋裕, 岩崎素之, 青山　剛, 浅野　剛, 矢野俊介, 岩崎喜信，宝金清博

演題名：仙骨部脊髄硬膜動静脈瘻(SDAVF)の 3 例

学会名：第 25 回日本脊髄外科学会，2010 年 6 月，名古屋

2） Toru Sasamori, Kazutoshi Hida, Takeshi Asano, Takeshi Aoyama, Tomoyuki Yamauchi, Motoyuki Iwasaki, Shunsuke Yano, Yoshinobu Iwasaki, Kiyohiro Houkin

演題名：Sacral dural arteriovenous fistula: its clinical features and treatment outcomes.

学会名：Asia Spine Jointly with KJCSS, Sep.9-11, 2010, Incheon, Korea

3） 笹森　徹, 飛騨一利, 山内朋裕, 岩崎素之, 青山　剛, 浅野　剛, 矢野俊介, 岩崎喜信，宝金清博

演題名：仙骨部脊髄硬膜動静脈瘻(SDAVF)の 4 例

学会名：日本脳神経外科学会第 69 回学術総会，2010 年 10 月，福岡

4） 笹森　徹, 飛騨一利, 浅野　剛, 矢野俊介, 長内俊也, 青山　剛, 岩崎喜信, 齋藤久壽，宝金清博

演題名：無症候性脊髄硬膜動静脈瘻(SDAVF)の 1 自然経過症例

学会名：日本脳神経外科学会北海道地方会第 68 回，2012 年 3 月，札幌

5） 笹森　徹, 飛騨一利, 浅野　剛, 矢野俊介, 長内俊也, 青山　剛, 岩崎喜信, 齋藤久壽，宝金清博

演題名：無症候性脊髄硬膜動静脈瘻の 1 自然経過症例

学会名：第 27 回日本脊髄外科学会，2012 年 6 月，東京

6） 笹森　徹，飛騨一利，矢野俊介，長内俊也，青山　剛，浅野　剛，岩崎喜信，齋藤久壽，宝金清博

演題名：長期予後に基づく脊髄硬膜動静脈瘻に対する治療戦略の検証

学会名：第 27 回日本脊髄外科学会，2012 年 6 月，東京

7） Toru Sasamori, Kazutoshi Hida, Shunsuke Yano, Toshiya Osanai, Takeshi Asano, Takeshi Aoyama, Hisatoshi Saito, Kiyohiro Houkin

演題名：Natural History of an Asymptomatic Spinal Dural Arteriovenous Fistula Located in the Lower Cervical Region: A case report.

学会名：3rd Annual Meeting of Asia Spine, Sep.7-9, 2012, Kaohsiung, Taiwan

8） 笹森　徹，飛騨一利，矢野俊介，長内俊也，青山　剛，浅野　剛，岩崎喜信，齋藤久壽，宝金清博

演題名：長期予後に基づく脊髄硬膜動静脈瘻に対する治療戦略の検証

学会名：日本脳神経外科学会第 71 回学術総会，2012 年 10 月，大阪

9） 笹森　徹，飛騨一利，矢野俊介，長内俊也，青山　剛，浅野　剛，岩崎喜信，齋藤久壽，宝金清博

演題名：長期予後に基づく脊髄硬膜動静脈瘻に対する治療戦略の検証

学会名：第 28 回日本脳神経血管内治療学会学術総会，2012 年 11 月，仙台

10） Toru Sasamori, Kazutoshi Hida, Shunsuke Yano, Toshiya Osanai, Takeshi Aoyama, Takeshi Asano, Toshitaka Seki, Kiyohiro Houkin

演題名：Validation of the treatment strategy for spinal dural arteriovenous fistula based on the long-term outcome.

学会名：81st AANS annual scientific meeting, Apr. 27-May. 1, 2013, New Orleans, USA

11） 笹森　徹，飛騨一利，矢野俊介，長内俊也，浅野　剛，関　俊隆，齋藤久壽，宝金清博

演題名：脊髄硬膜動静脈瘻患者における予後因子の解析

学会名：第 28 回日本脊髄外科学会，2013 年 6 月，名古屋

12） 笹森　徹，飛騨一利，矢野俊介，長内俊也，浅野　剛，関　俊隆，齋藤久壽，宝金清博

演題名：長期予後に基づく脊髄硬膜動静脈瘻患者における予後因子の解析

学会名：日本脳神経外科学会第 72 回学術総会，2013 年 10 月

緒言

脊髄硬膜動静脈瘻 (spinal dural arteriovenous fistulae (SDAVF))は，脊髄神経根の硬膜内で動静脈短絡が形成され，脊髄静脈の還流障害による進行性脊髄症を呈する比較的稀な疾患である[1]．本疾患は，中高年男性の胸椎レベルに好発し，多くが下肢脱力・感覚障害，排尿障害で発症するが，非特異的な臨床症状，画像所見を呈するため，未だ，誤診率も高く，早期診断が困難な疾患である[2,3]．

SDAVF 治療の主目的は，塞栓術，または，手術により，動静脈短絡を静脈側で遮断することにある[4-6]．手術は，安全かつ根治的な治療であり，再発率も低く，SDAVF 治療のゴールドスタンダードである[7-9]．一方，塞栓術は，低侵襲ではあるが，polyvinyl alcohol (PVA)を使用していた初期の報告では，高い再治療率が示された[10,11]．しかし，今日では，血管内治療の手技の向上，塞栓物質を含めたデバイスの改良に伴い，塞栓術の根治率の改善および良好な長期予後が報告されつつある[12-16]．

症例の蓄積により，これらの知見が得られてきているにも関わらず，SDAVF の初期治療として，手術または塞栓術のいずれが適切であるかについては，現在も，意見の分かれるところであり，明確なガイドラインも存在しない．その一方で，病変の局在や血管構築に基づき，症例ごとに適切な初期治療を選択すべきとの考えが示されてきた[6,15,17-19]．それらの報告では，低侵襲な塞栓術が初期治療として選択され，手術は，塞栓術が困難または，危険であると判断された症例，もしくは，塞栓術が失敗に終わった症例に対し行うという治療方針を採用している．しかし，このような治療方針における，SDAVF の長期機能予後を示した報告は少なく，症例数も十分とは言えないため，本治療戦略の妥当性は未だ，不明である[15,18]．

我々は，過去 16 年間にわたり，一貫した治療方針で SDAVF に対する治療を行ってきた．SDAVF の脊髄高位や血管構築に基づき，その低侵襲性を考慮し，塞栓術に不向きと考えられる頭蓋頸椎移行部 (craniovertebral junction (CVJ))病変，脊髄動脈の関与する病変を除き，塞栓術を第一選択としてきた．SDAVF は，各種生活習慣病，虚血性心疾患や脳血管障害といった合併症をしばしば抱える中高年に好発するため，局所麻酔下での治療が可能な塞栓術が，初期治療として適当と考えたためである．今回，我々は，SDAVF 患者の臨床経過，長期機能予後について調査し，過去の報告との比較により，自らの治療方針の妥当性を検証したため，ここに報告する．

また，SDAVF が稀な疾患であることや，長期機能予後の知見に乏しいことなどから，予後因子については，さらなる検討が必要と考えた．今回，平均 81.2 ± 38.3 ヶ月のフォローアップ結果に基づき，多変量解析により，予後因子の検討を行ったため，ここに報告する．

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである.

ADL; activity of daily living,
ALS; Aminoff-Logue scale
AVF; arteriovenous fistulae
AVM; arteriovenous malformation
CI; confidence interval
CT; computed tomography
CVJ; craniovertebral junction
IBCA; isobutyl 2-cyanoacrylate
MEP; motor evoked potential
MRI; magnetic resonance imaging
mRS; modified Rankin scale
NBCA; N-butyl 2-cyanoacrylate
OR; odds ratio
PVA; polyvinyl alcohol
SDAVF; spinal dural arteriovenous fistulae
SEP; sensory evoked potential

対象および方法

1） 患者選択

北海道大学病院において, 1995 年から 2011 年の期間に, 我々は, 60 例の SDAVF 患者に対し治療を行った．全例において，SDAVF の診断は，脊髄血管造影検査によって行われ，epidural AVF や perimedullary AVF, radicular AVM といった他の脊髄血管奇形とは，明確に区別された (Figure 1)．我々は，以下に示す 10 例を本研究の対象から除外した．他院での不完全治療後に，当院へ再治療目的に紹介された 6 例，くも膜下出血で発症した 2 例，無症候で incidental に SDAVF がみつかった 1 例および，脊髄腫瘍を合併した 1 例である．結果として，本研究では，脊髄症で発症した 50 例の SDAVF 患者が対象となった．男性 38 例，女性 12 例，治療時平均年齢は，63.2 ± 10.3 歳 (39-82)であった．50 例は，いずれも当施設で初期治療が行われ，2 年以上のフォローアップが可能であった．

Figure 1. Anteroposterior selective angiogram of the right T8 intercostal artery showing the spinal dural arteriovenous fistula.

2） 患者背景

初発症状は，27 例 (54%)で下肢の感覚障害，11 例 (22%)で下肢の脱力，9 例 (18%)で歩行障害，2 例 (4%)で背部痛，1 例 (2%)で排尿障害であった．全例において，緩徐進行性の脊髄症の神経症状が認められた．発症から SDAVF の確定診断までに要した期間は，平均で 19.7±20.9 ヶ月 (1-96)であった．SDAVF の診断を受ける以前に，脊髄髄内腫瘍，脊椎変性疾患，脊髄炎，糖尿病性神経障害といった誤診を受けた症例が，34 例 (68%)存在した．これらの症例のうち，6 例は，腰椎後方除圧術を他院にて施行され，また，1 例は脊髄炎の診断でステロイドパルス療法を受けていたが，いずれも症状改善には至らなかった．

SDAVF の確定診断時には，全例において，歩行障害を認め，21 例では，移動に車いすを要した．下肢の脱力，感覚障害は，それぞれ，47 例，49 例で認められた．排尿障害は 44 例で認められ，19 例では，導尿を要した．36 例は，日常生活に何らかの介助を要した．

脊髄血管造影検査の結果, SDAVF は, 31 例で胸椎レベル, 9 例で腰椎レベル, 3 例で仙椎レベル, 1 例で頚椎レベル, 6 例で頭蓋頚椎移行部に認められた (Figure 2)．50 例中，45 例では流入血管は 1 本のみ認められたが，3 例の頭蓋頚椎移行部病変および 2 例の仙骨部病変では，複数の流入血管の関与が確認された．

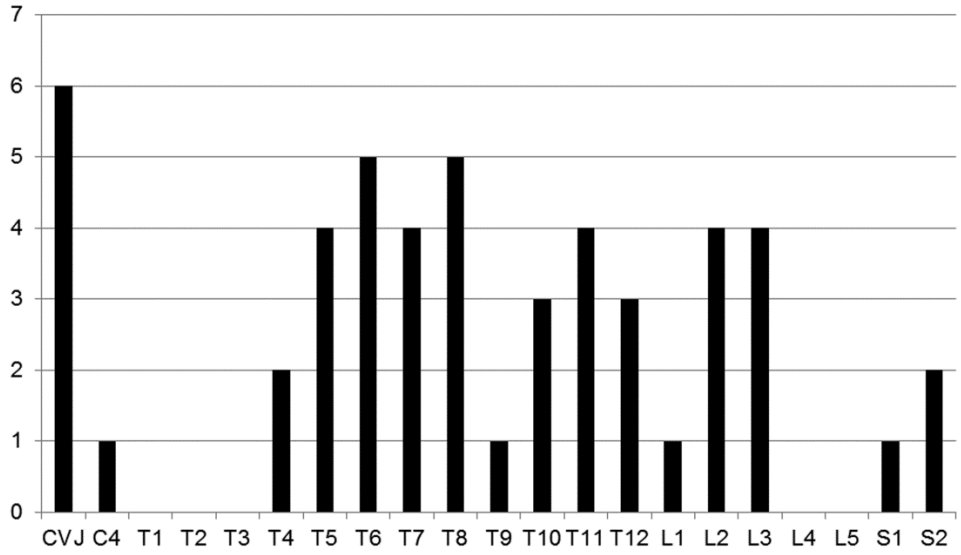

Figure 2. Anatomical distribution of the 50 SDAVF.

3） 治療方針

各症例の治療方針は，脳神経外科医および血管内治療医との検討のうえ，決定された．我々は，血管内治療を第一選択と考え，手術は，脊髄動脈が病変の流入血管と同じ分節動脈から起始し，塞栓術が危険と判断される場合や，マイクロカテーテルの流入血管へのアクセスが困難な場合に考慮した．さらに, 我々は，頭蓋頚椎移行部病変についても，椎骨動脈系への塞栓物質迷入のリスクを考慮し，塞栓術が不適当と判断した．

塞栓術は，局所麻酔下，全身ヘパリン化した上で行われた．脊髄動脈が，流入血管と同じ分節動脈から起始していないことを確認した後に，N-butyl 2-cyanoacrylate (NBCA)を，流出静脈に十分達するまで，注意深く，緩徐に注入した (Figure 3A). 注入された塞栓物質の局在は, CT で評価された (Figure 3B). 塞栓物質が流出静脈まで十分に達し，かつ短絡部の塞栓がなされた場合に，塞栓術は成功と判断した．塞栓術が不十分であると判断された場合には，ただちに，もしくは，脊髄血管造影によるフォローアップの後に，手術をおこなった．

Figure 3. (A) Superselective angiogram of the left C5 radicular artery demonstrating the glue cast from the feeders via the fistula into the proximal draining vein. The fistula point was indicated by the marked caliber change (arrow). (B) Postoperative CT image showing the intradural glue cast (arrow).

手術では，椎間孔部の動静脈短絡部を露出するように，1 レベルまたは，2 レベルの半側椎弓切除術を行った (Figure 4A)．硬膜切開を行った後，流出静脈を硬膜貫通部の直後で凝固，切離した (Figure 4B)．可能な限り，硬膜外の流入動脈も凝固した. 術中は, motor evoked potential (MEP)または sensory evoked potential (SEP)を常に，モニターした.

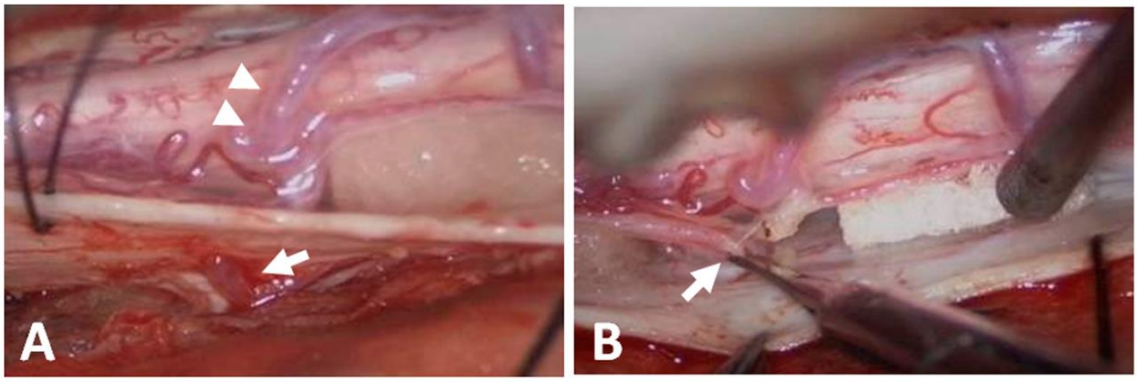

Figure 4. (A) Intraoperative photograph showing the abnormal arteriovenous shunt develops between the radiculo-meningeal artery (arrow) and a radicular vein (arrow heads) within the dorsal surface of the dural root sleeve in the intervertebral foramen. (B) After opening the dura the intradural draining vein was coagulated and excised where it penetrated the inner layer of the dura (arrow).

治療結果は，治療と同じ入院期間に，脊髄血管造影検査で確認された (Figure 5A)．術後の脊髄 MRI は，治療後 1 週間前後で行われた (Figure 5B and C) [20]．退院後のフォローアップ目的の脊髄血管造影検査および脊髄 MRI は，臨床症状から，SDAVF の再発や残存病変が疑われる際に行われた．

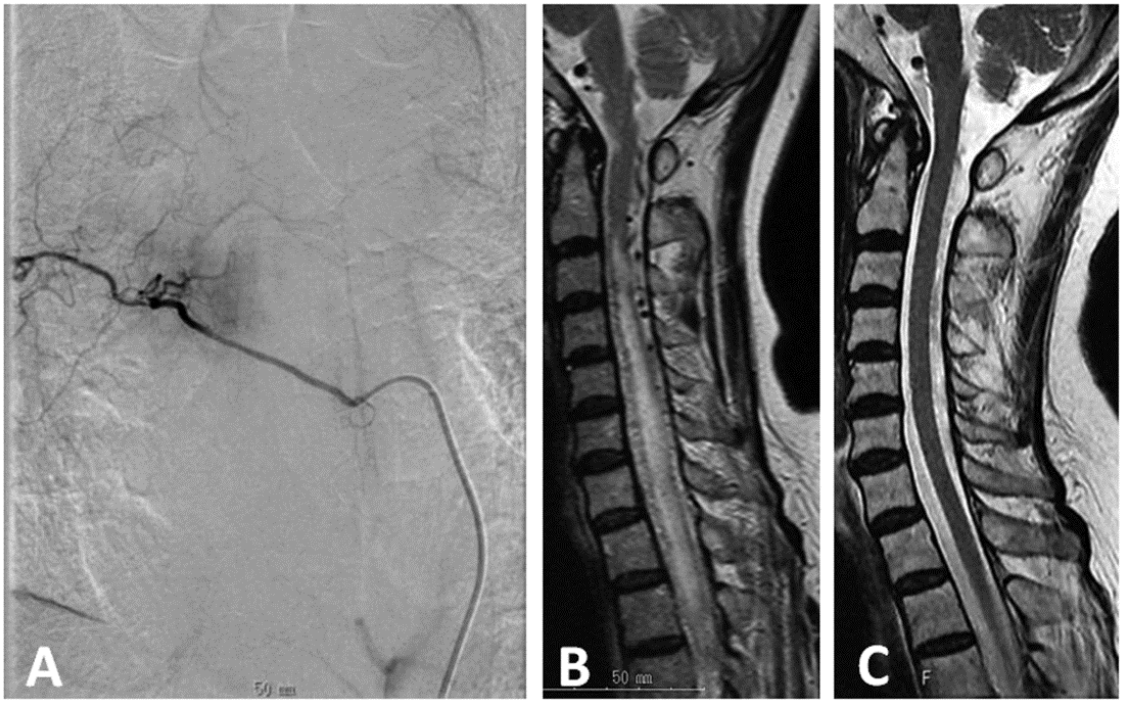

Figure 5 (A) Postoperative angiogram of the right T8 radicular artery showing complete obliteration of the fistula. (B) T2-weighted magnetic resonance image showing marked swelling of the spinal cord with intramedullary high intensity from C2 to T3 levels and multiple flow voids along the dorsal surface of the cervical cord. (C) Postoperative T2-weighted magnetic resonance image showing marked diminution of spinal cord swelling and abnormal flow voids.

全ての臨床データは，後ろ向きに，カルテ調査によって得られた．歩行，排尿機能については, 治療前, 退院時, 治療後 1 年, 最終フォローの時点で, modified Aminoff-Logue scale (ALS)を用いて評価された [1]．また，activity of daily living (ADL)についても，同時期に，modified Rankin scale (mRS)を用いて，評価された [21]. 平均フォローアップ期間は, 81.2 ± 38.3 ヶ月 (27 - 184)であった. 本研究は，北海道大学病院自主臨床研究へ登録済みである (自主臨床研究番号 013-0005).

Table 1. Modified Aminoff-Logue scales for gait and micturition

Grade	Definition
gait	
0	normal
1	leg weakness, abnormal gait or stance, but no restriction of activity
2	restricted activity
3	requiring 1 stick for walking
4	requiring 2 sticks, crutches, or walker
5	confined to wheelchair
micturition	
0	normal
1	hesitancy, frequency, urgency
2	occasional urinary incontinence or retention
3	total incontinence or persistent retention

Table 2. Modified Rankin scale

Grade	Definition
0	no symptoms
1	no significant disability
2	slightly disability
3	moderate disability
4	moderately severe disability
5	severe disability
6	dead

4） 統計解析

全てのデータは，平均値 ± 標準偏差で示した．2 群間のデータの比較には，chi-square test および Mann-Whitney U-test を適宜，用いた．治療前後の ALS スコアおよび mRS スコアの比較では，Wilcoxon signed-rank test を使用した．長期機能予後に対する各種臨床因子の影響を評価する目的で，多重ロジスティック回帰分析を用いた．その際，目的変数のうち単変量解析で $p < 0.10$ を満たした因子を，多重ロジスティック回帰分析へ投入した．$p < 0.05$ を統計学的有意差ありと判断した．

結果

1） 治療結果

50 例中 31 例で塞栓術が施行された．手術を施行した 19 例中 15 例で，手術を施行した理由が明らかだった．6 例は CVJ 病変，7 例は流入動脈が，脊髄動脈と同じ分節動脈から起始している症例だった．2 例は，流入血管への選択的なカテーテル挿入が困難な症例だった．SDAVF の完全閉塞は，塞栓術を施行した 31 例中 22 例 (71.0%)，手術を施行した 19 例中 18 例 (94.7%)で達成された (Figure 6)．初期治療の成功率は，塞栓術群と比べ，手術群で有意に高かった (p = 0.041, chi-square test).

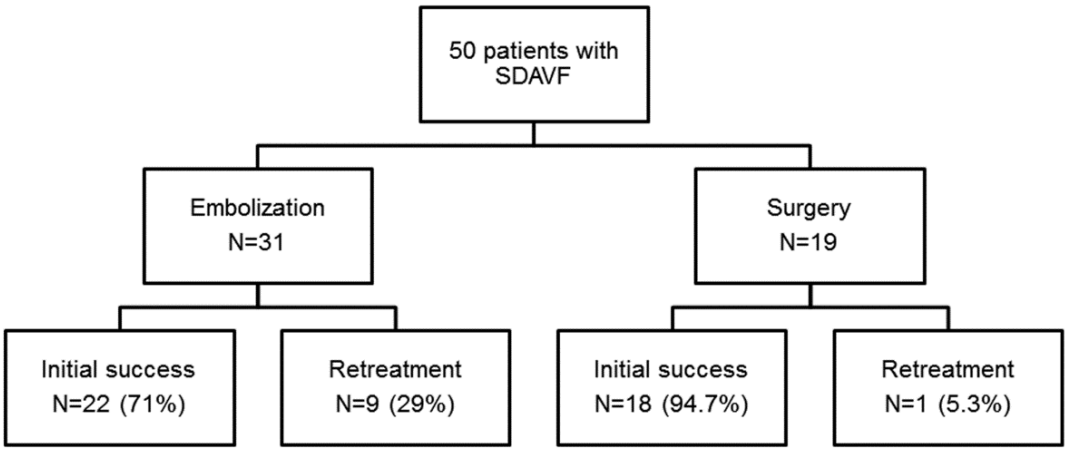

Figure 6. Flow diagram demonstrating the therapeutic process in 50 patients with SDAVF.

Table3 に示したように，10 例で再治療を要した．塞栓術を施行した 9 例中，6 例では，不完全閉塞により，初期治療から平均 15.7 ± 12.2 日 (4-37)後に，手術が施行された．3 例では，塞栓術後 9-11 ヶ月後に，再発のため，手術が施行された．初期治療として手術を施行した群では 1 例でのみ，残存病変により，初回の手術から 14 日目に，再手術が施行された．

Table 3. Clinical features of patients requiring retreatment.

Case	Age/Sex	Fistula level	Initial treatment	Retreatment due to	Time to retreatment
1	39/M	T5	embolization	incomplete occlusion	4 days
2	69/M	T7	embolization	incomplete occlusion	37 days
3	60/F	T7	embolization	incomplete occlusion	7 days
4	58/M	T8	embolization	incomplete occlusion	9 days
5	62/M	T8	embolization	incomplete occlusion	21 days
6	68/F	T11	embolization	incomplete occlusion	16 days
7	80/M	T11	embolization	recurrence	9 mos
8	60/M	T12	embolization	recurrence	9 mos
9	54/M	T5	embolization	recurrence	11 mos
10	69/M	CVJ	surgery	residue	14 days

塞栓術を施行した 31 例中 4 例 (12.9%)で合併症を認めた．今回の症例の中でも初期に NBCA を用いて塞栓術を行った 1 例で，後脊髄動脈への NBCA の迷入による脊髄梗塞を認めた (Figure 7)．本症例では，後索障害にともなう，歩行障害，位置覚の障害は，一過性であり，103 ヶ月の追跡で独歩が可能であった．別の 1 例では，無症候性の大動脈解離を認め，保存的加療により治癒が確認された．他の 2 例は，治療中にガイドワイヤーの血管外逸脱を認めたが，幸い神経学的脱落症状を呈することなく，引き続き行われた手術により，SDAVF の根治が得られた．

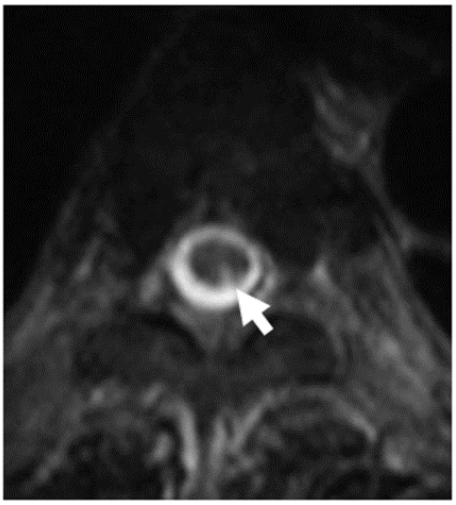

Figure 7. Postoperative T2-weighted magnetic resonance image showing the high intensity area at the left posterior column of the spinal cord, which represents a spinal cord infarct due to NBCA migration into the posterior spinal artery.

塞栓術後の再治療 9 例を含む, 28 例の手術を施行した症例のうち, 3 例 (10.7%)で合併症を認めた．1 例は，術後の創感染により，外科的な創洗浄を要した．他の 2 例のうち，1 例は，術後 2 日目に硬膜外血腫により，もう 1 例は，術後 6 日目に硬膜下血腫により, 外科的血腫除去術を要した. 最終フォローにおいては, 3 例全例において，神経症状の改善もしくは安定が確認された.

2） 神経症状の経時的変化

ALS 歩行スコアおよび排尿スコア, および mRS スコアの経時的変化が, Figure 8 に示されている．治療後の平均在院期間は，31.8 ± 22.6 日 (5 - 120)であった．また，平均フォローアップ期間は，81.2 ± 38.3 ヶ月 (27 - 184)であった．歩行に関して，ALS スコアは治療前の 3.64 ± 1.38 から，退院時 2.90 ± 1.28, 治療後 1 年 2.52 ± 1.31，最終フォロー2.60 ± 1.36 へと減少し，全ての時点において統計学的に有意な改善が確認された (Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.01$) (Figure 8A)．排尿機能に関して，ALS スコアは治療前の 1.96 ± 1.03 から，治療後 1 年 1.58 ± 1.05，最終フォロー1.60 ± 1.03 へと減少し，いずれの時点においても統計学的に有意な改善が確認された(Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.01$) (Figure 8A)．ADL に関して，mRS スコアは治療前の 3.42 ± 1.21 から，退院時 2.92 ± 1.28, 治療後 1 年 2.56 ± 1.16, 最終フォロー2.62 ± 1.09 へと減少し，全ての時点において統計学的に有意な改善が確認された (Wilcoxon signed-rank test, $p < 0.01$), (Figure 8B).

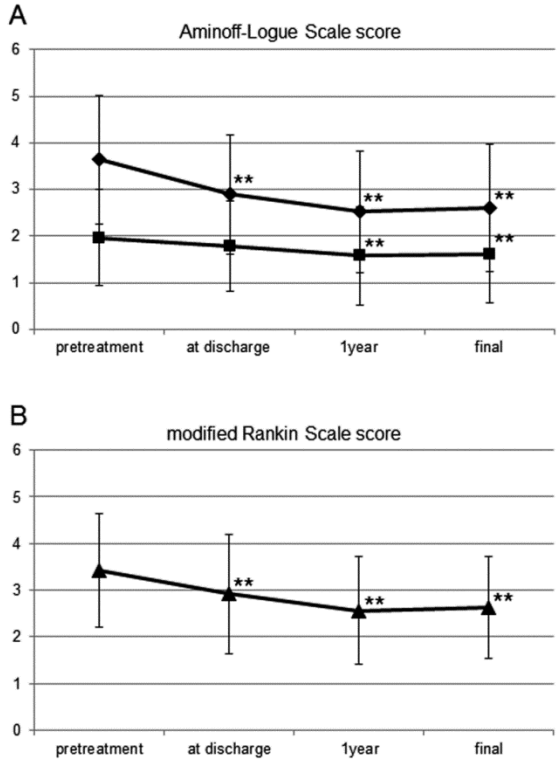

Figure 8. Graphs showing the chronological changes in the ALS gait (filled diamond) and micturition (filled square)- (A) and the mRS scores (B). All values are the mean ± standard deviation. **p < 0.01 compared with the scores recorded at the time of diagnosis.

50 例中, 24 例 (48%)が自宅退院となり, 26 例 (52%)が, リハビリ継続目的に, 他院へ転院となった. 退院時, 歩行および排尿機能は, 治療前と比べ, それぞれ, 30 例 (60%), 10 例 (20%)で改善していた (Figure 9 A and B). また, ADL は, 25 例 (50%)で改善していた (Figure 9C). 歩行および ADL はともに, 治療後 1 年で 36 例(72%), 最終フォローで 33 例 (66%)において改善していた. 最終フォローでは, いずれのパラメーターにおいても, 14 例 (28%)で症状の安定化, 3 例 (6%)で症状の悪化が確認された. 排尿機能は, 治療後 1 年, 最終フォローのいずれにおいても, 16 例 (32%)で改善が認められた. また, 最終フォローでは, 30 例 (60%)で症状の安定化, 4 例 (8%)で症状の悪化が確認された.

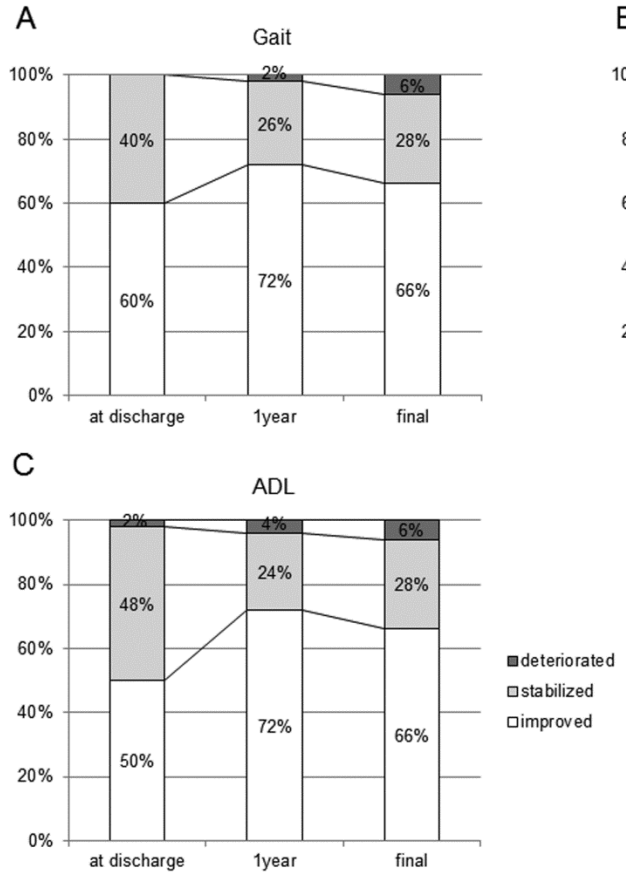

Figure 9. Graphs demonstrating the chronological outcomes for gait (A), micturition (B), and ADL (C) after treatment. Outcomes were judged by the comparison with the pretreatment ALS- or mRS scores.

初期治療の手法により，対象患者を 2 群に振り分けてみると，年齢，性別，発症から診断に要した期間および各種機能スコアといったベースラインの臨床因子において，2 群間で有意な差を認めなかった(Table 4)．また，最終フォローでは, すべての機能改善率において, 2 群間で有意差を認めなかった (Figure 10).

Table 4. Baseline characteristics of the SDAVF patients based on their initial treatment.

	Initial treatment		
	embolization	surgery	p value
no	31	19	
age, yrs	63.3 ± 10.8	63.0 ± 9.5	0.82
male sex	23 (74.2%)	15 (78.9%)	0.70
time to diagnosis, mos	18.8 ± 18.2	21.3 ± 25.1	0.92
Baseline scores			
ALS (gait)	3.74 ± 1.32	3.47 ± 1.61	0.54
ALS (micturition)	2.00 ± 0.97	1.89 ± 1.15	0.90
mRS	3.55 ± 1.18	3.21 ± 1.27	0.87

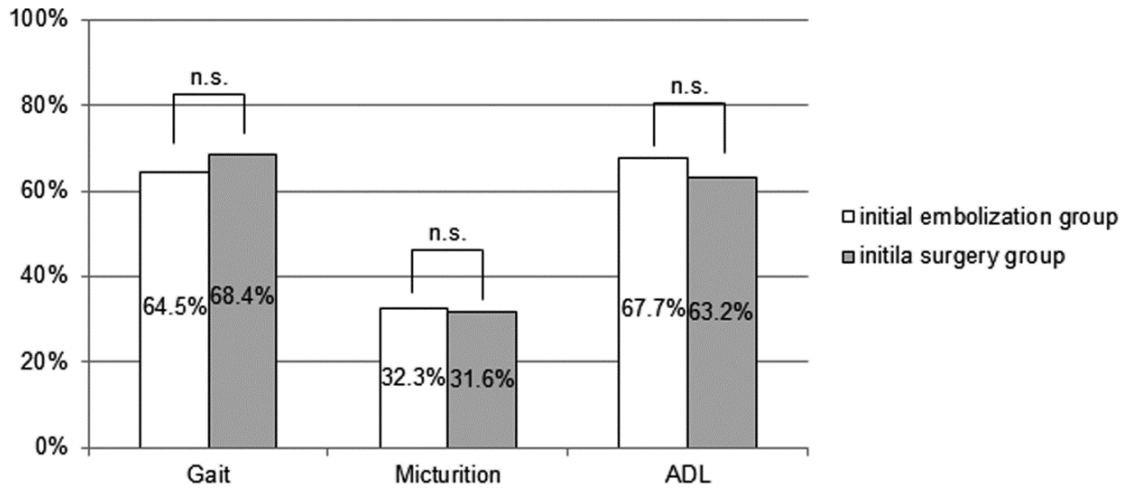

Figure 10. Graphs showing the rates of functional improvement at the last follow-up. There was no significant difference between the initial embolization- and the initial surgery group.

治療前と最終フォローにおける ALS スコアおよび mRS スコアの分布を Figure 11 に示す．歩行に関しては，ALS 4 および 5 の症例の割合が，術前の 56%から最終フォローでは 24%と有意に減少した (p = 0.001) (Figure 11A)．しかし，歩行障害を認めない ALS 0 の症例は, わずか 1 例のみだった. 排尿機能に関しては,

ALS 2 および 3 の症例の割合は，治療前の 70%から最終フォローでは，52%と減少しているものの，統計学的な有意差は認められなかった (p = 0.065) (Figure 11B). 最終フォローにおいて，何らかの排尿障害は，84%の患者で残存していた．ADL に関しては，mRS 4 および 5 の症例の割合が，術前の 56%から最終フォローでは 24%と有意に減少していた (p = 0.001) (Figure 11C). しかしながら，最終フォローにおいて，何らかの症候および障害は，全例で認められた.

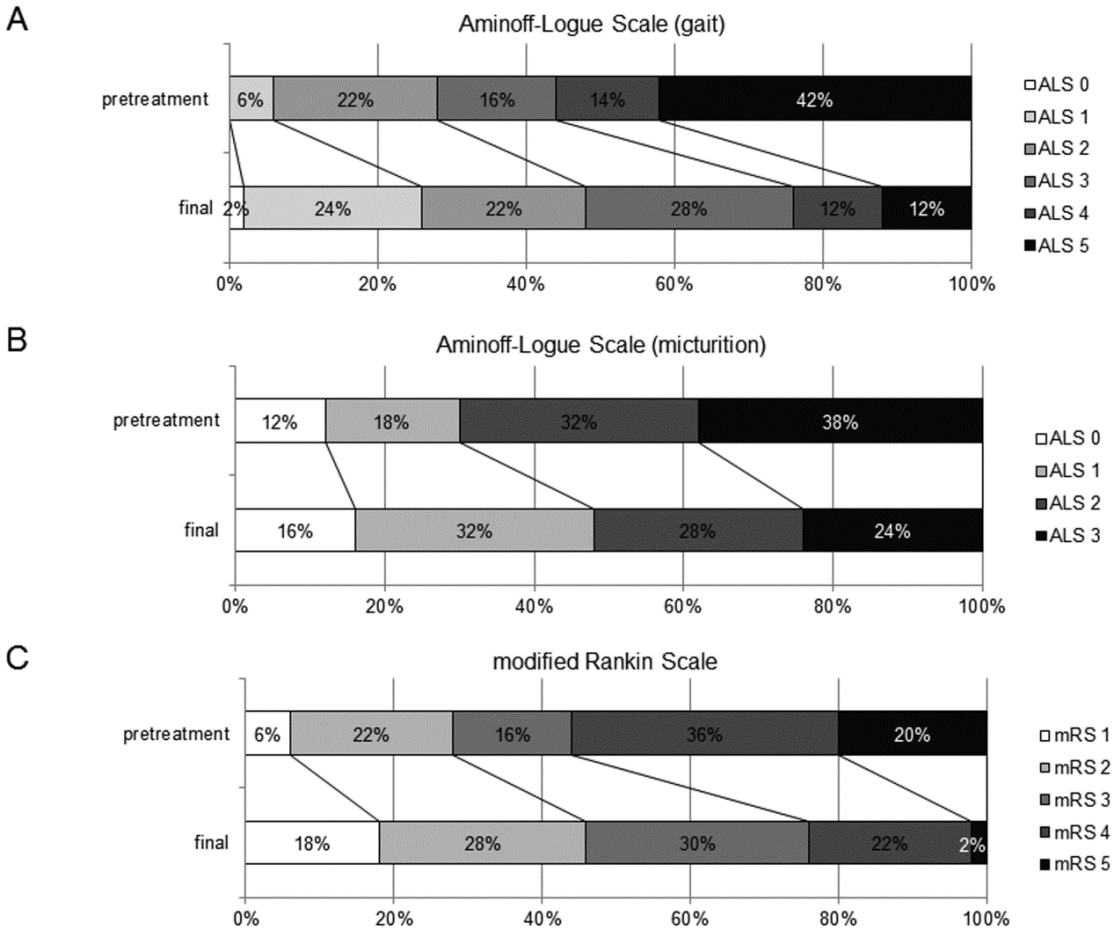

Figure 11. Graphs showing the distribution of the ALS gait- (A), micturition- (B), and mRS scores (C) before treatment and at final follow-up.

3） 予後因子の検討

我々は，SDAVF 患者の良好な長期予後に影響を与える因子を同定するため，多変量解析を行った．歩行においては，ALS 歩行スコア 3 以下を，予後良好と定義した．歩行の予後に対するさまざまな因子の影響については，Table 5 に示されている．ロジスティック回帰分析の結果，歩行の予後と有意な関連をもつ因子は, 胸腰椎の病変局在 (odds ratio (OR), 22.3; 95% confidence interval (CI), 1.22 - 406.1; p = 0.036)および術前の ALS 歩行スコア (OR, 0.05; 95% CI, 0.004 - 0.62; p = 0.020)であった．次に，排尿機能においては，ALS 排尿スコア 1 以下を予後良好と定義した. 排尿機能の予後に対するさまざまな因子の影響については, Table 6 に示されている．ロジスティック回帰分析の結果，排尿機能の予後と有意な関連をもつ因子は, 術前の ALS 排尿スコア (OR, 0.21; 95% CI, 0.08 - 0.55; p = 0.001)であった. 最後に, ADL においては, mRS スコア 3 以下を予後良好と定義した. 最終フォローにおける ADL に対するさまざまな因子の影響については，Table 7 に示されている．ロジスティック回帰分析の結果，最終 ADL と有意な関連をもつ因子は, 術前の mRS スコア (OR, 0.21; 95% CI, 0.06 - 0.72; p = 0.013)であった.

Table 5. Prognostic factors for a good post-treatment gait outcome.

	Final outcome		Univariate	Multivariate	OR (95% CI)
	good (0-3)	poor (4-5)	analysis	analysis	
no.	38	12			
age (<65)	23	3	p = 0.032	p = 0.156	5.91 (0.50-68.7)
male sex	29	9	p = 0.926		
time to diagnosis, mos	17.3 ± 21.1	27.3 ± 18.8	p = 0.019	p = 0.211	0.95 (0.88-1.03)
thoracolumbar location	34	6	p = 0.003	p = 0.036	22.3 (1.22-406.1)
pretreatment ALS score	3.24 ± 1.34	4.92 ± 0.29	p < 0.001	p = 0.020	0.05 (0.004-0.62)
initial treatment			p = 0.702		
surgery	15	4			
embolization	23	8			
retreatment	8	2	p = 0.741		
complications	5	2	p = 0.760		

Table 6. Prognostic factors for a good post-treatment micturition outcome.

	Final outcome		Univariate analysis	Multivariate analysis	OR (95% CI)
	good (0-1)	poor (2-3)			
no.	24	26			
age (<65)	14	12	p = 0.389		
male sex	16	22	p = 0.138		
time to diagnosis, mos	15.6 ± 19.5	23.5 ± 21.8	p = 0.084	p = 0.142	0.97 (0.94-1.01)
thoracolumbar location	21	19	p = 0.203		
pretreatment ALS score	1.42 ± 1.06	2.46 ± 0.71	p < 0.001	p = 0.001	0.21 (0.08-0.55)
initial treatment			p = 0.944		
surgery	9	10			
embolization	15	16			
retreatment	4	6	p = 0.571		
complications	1	6	p = 0.054	p = 0.071	0.05 (0.002-1.27)

Table 7. Prognostic factors for a good post-treatment ADL.

	Final outcome		Univariate analysis	Multivariate analysis	OR (95% CI)
	good (0-3)	poor (4-6)			
no.	38	12			
age (<65)	22	3	p = 0.032	p = 0.293	2.72 (0.42-17.7)
male sex	29	9	p = 0.926		
time to diagnosis, mos	17.6 ± 21.1	26.4 ± 19.6	p = 0.055	p = 0.607	0.99 (0.94-1.04)
thoracolumbar location	33	7	p = 0.031	p = 0.131	4.56 (0.64-32.6)
pretreatment mRS score	3.08 ± 1.15	4.50 ± 0.67	p < 0.001	p = 0.013	0.21 (0.06-0.72)
initial treatment			p = 0.702		
surgery	15	4			
embolization	23	8			
retreatment	7	3	p = 0.619		
complications	4	3	p = 0.208		

考察

1） 治療成績について

本研究では，初期治療の成功率は，塞栓術群と比べ手術群で有意に高いことが示された (Figure 6)．この結果は，既報の研究結果と一致した[9,13,15,16]．我々の94.7%という手術成功率もまた，これまでの研究で示された結果と同等であった[8,9]．Steinmetz らは，手術症例に関する 16 研究の meta-analysis を行い，98%の症例で完全閉塞が得られたことを示した[9]．また，Saladino らは，自験例 154 例中 146 例(94.8%)で，初回手術により完全閉塞が得られたと報告した[8]．

塞栓術に関しては，自験例 31 例中 22 例 (71.0%)で初期治療により完全閉塞が得られた (Figure 6)．これまでの報告と同様に，我々も，塞栓物質が短絡部を含め十分に流出静脈の近位側へ達した際に，塞栓術が成功したと判断した[4,22,23]．血管内治療の技術の進歩および塞栓物質の改良に伴い，近年，塞栓術の成功率は上昇傾向にある．Narvid らは，NBCA および PVA を使用し，39 例の SDAVF 患者のうち，27 例(69.2%)で，初期治療により，完全閉塞が得られたと報告した[13]．また，Niimi らは，NBCA をはじめとする cyanoacrylate を用いた塞栓術により，47 例中 39 例 (83%)で根治が得られたと報告した[14]． Sherif らも，NBCA を用いた塞栓術により 19 例中 17 例 (89.5%)が初期治療により根治したと報告した[15]．さらに，最近では，Gemmete らが，Onyx および cyanoacrylate を用いた塞栓術により，29 例中 24 例 (82.8%)が根治したと報告している[24]．

本研究では，塞栓術を施行した 31 例中 4 例 (12.9%)，手術を施行した 28 例中 3 例 (10.7%)において合併症を認めた．Niimi らは，塞栓術を施行した 47 例中 5 例(10.6%)で合併症を生じたと示した[14]．また，Saladino らは，手術を施行した 154 例中 5 例(3.2%)で合併症を認めたと報告した[8]．さらに，Steinmetz らによる meta-analysis の結果では，塞栓術群に比べ，手術群でより低い合併症率が示されていた (1.9% vs. 3.7%)[9]．

2） 機能予後について

本研究の機能予後評価では，平均 81.2 ± 38.3 カ月の最終フォローで，歩行および排尿機能は，それぞれ 66%，32%の患者で治療前と比べ改善していることが示された (Figure 9A and B)．この結果は，手術症例のみを対象としたこれまでの研究結果と同等なものであった[9,25]．Behrens と Thron は，術後平均 50 ヶ月における，機能予後を調査し，67%の患者で運動機能が改善していたと報告した[25]．Steinmetz らは，meta-analysis の結果に基づき，平均 35 ヶ月の最終フォローで，運動および排尿機能が，手術を施行した患者において，それぞれ 55%，33%で改善していたことを示した[9]．Sherif らは，我々と同様に，血管内治療を第一選択とする集学的治療を行い，平均 103.4 ヶ月の最終フォローで歩行および排尿機能

が，それぞれ 80.7%，28.6%の患者で改善したと報告した [15]．彼らは，治療前後の mRS についても評価し，最終フォローで 76.5%の患者で改善していたと示した．本研究における，我々の評価では，mRS の改善率は，66%であった (Figure 9C).

Tacconi らは, 18 から 36 ヶ月のフォローアップで, 手術治療を施行した SDAVF 患者の 60%で臨床症状の改善が得られたと示した [26]．しかしながら，平均 147 ヶ月の最終フォローでは，臨床症状の改善を認めた患者はわずか 10%にすぎず，65%の患者は悪化していたと報告した. このように最終フォローで著明な機能予後の再増悪を示す報告は，我々の研究を含め，他に認められなかった．我々の経時的な機能評価では，最終フォローにおける歩行および ADL の改善率が，術後 1 年と比べ，わずかに劣っていた.

本研究では，初期治療の手法により割り振られた 2 群間において，最終フォローにおける各種機能改善率を比較したところ，全ての機能において有意な差は認められなかった (Figure 10)．このように，塞栓術は，手術と比べ比較的高い再治療率を背負うものの，塞栓術を施行した患者も，手術単独で治療を行った患者と同等な機能改善を得られることが示された．この結果は，病変の局在や血管構築に基づき血管内治療を第一選択とする我々の SDAVF に対する治療方針の正当性を支持するものと考えられた.

3） 予後因子について

信頼性のある SDAVF の予後因子は，いまだ示されていない．Niimi らは，早期診断は，良好な機能予後へつながると報告したが [14]，他の研究では否定された [17,27]．Eskandar らや Cenzato らは，治療までの有症状期間よりも，治療前の障害の程度が，最終予後を決定する重要な因子であると報告した [17,27,28]．しかし，この考えを支持しない報告もみられた [29]．その他，Cenzato らは，下位胸椎レベルの病変局在が，良好な機能予後と関連すると報告した [27,28]．また，治療時年齢が若いと良好な機能予後が期待できるとの報告もみられた [28,30].

本研究では, 多変量解析の結果, 胸腰椎レベルの病変局在 (OR, 22.3, p = 0.036) および治療前の ALS 歩行スコア (OR, 0.05, p = 0.020)が，歩行の良好な予後と有意に関連することが示された (Table 5)．また，治療前の ALS 排尿スコア (OR, 0.21, p = 0.001)および mRS スコア (OR, 0.21, p = 0.013)が，それぞれ，良好な排尿機能および ADL と関連することが示された (Table 6 and 7). これらの結果は，治療前の良好な神経症状と良好な機能予後との有意な関連を示している．また，胸腰椎レベルの病変局在も，良好な歩行機能を予測する因子のひとつであった．これまでに報告された予後因子は，いずれも単変量解析に基づき示されたものであったため，多変量解析によって得られた我々の結果は，より信頼性の高い

知見と考えられた.

総括および結論

血管内治療を第一選択とする集学的アプローチで治療を行ったSDAVF患者の長期機能予後は，これまでの手術患者のみを対象とした研究結果と同等であることがわかった．塞栓術は，手術と比べ，高い頻度で再治療のリスクを伴うものの，初期治療として塞栓術を施行した患者も，手術単独で治療された患者と比べ，同等な機能予後を得られることが示された．以上の結果から，我々のSDAVF に対する治療方針の妥当性が示された．本研究の結果は，未だ明確な治療指針の示されていない SDAVF において，治療戦略を決定する際のひとつの指標となりうる．

また, 平均 81.2 ± 38.3 ヶ月の長期予後に基づいて行った多変量解析の結果，SDAVF 患者の良好な機能予後は，主に，治療前における神経症状の程度に依存し，また，歩行機能は，胸腰椎の病変局在にも依存することが示された．これらの結果に基づき，SDAVF 患者に対し，治療前から長期的な機能予後に関する情報を提供することが可能になると考えられる．

今回の研究では，SDAVF 患者の多くが，適切な治療後も，歩行障害，排尿障害等の機能障害を後遺していることも判明した (Figure 11)．そのため，我々医療者は，病変そのものが治癒した後も，これらの後遺症に対し，積極的に介入していくことが望まれる．これまでの SDAVF の転帰に関する研究では，古典的な評価スケールである ALS により，歩行障害，排尿障害のみが，評価されることが多かった．しかし，実際の臨床では，これらの機能障害に加え，下肢の痛み，しびれといった感覚障害を訴える症例に頻繁に遭遇する．これまで, SDAVF 患者の感覚障害に関する研究は少なく，特に，痛みの頻度や性状については知られていない [31]．そのため，SDAVF 患者の痛みの実態および quality of life への影響を把握し，適切な治療法を検討する目的で，現在，自主臨床研究 (自主臨床研究番号 012-0312)を遂行中である．

謝辞

稿を終えるにあたりまして，はじめに本研究全般にわたり，直接ご指導・ご鞭撻を賜りました札幌麻生脳神経外科病院・院長 (前 北海道大学大学院医学研究科脳神経外科学分野・准教授) 飛騨一利先生，北海道大学大学院医学研究科脳神経外科学分野・助教 関俊隆先生に深く感謝致します．また，貴重な脊髄硬膜動静脈瘻患者の長年にわたる症例蓄積に御尽力された，介護老人保健施設あるかさる・施設長 岩崎喜信先生 (前 北海道大学大学院医学研究科脳神経外科学分野・教授)，札幌麻生脳神経外科病院 脊髄センター長 (前 北海道大学大学院医学研究科脳神経外科学分野・助教)矢野俊介先生，旭川赤十字病院脳神経外科・副部長 (前 北海道大学大学院医学研究科脳神経外科学分野・助教)浅野剛先生に深く感謝いたします．

また，本研究の機会を与えてくださいました北海道大学大学院医学研究科脳神経外科学分野の寶金清博教授に謝意を表します．最後に，本研究の遂行や学位論文の製本にあたり様々な点でご助言をいただきました北海道大学大学院医学研究科脳神経外科教室員および秘書の皆様に厚く御礼を申し上げます．

引用文献

1. Aminoff, M.J. & Logue, V. The prognosis of patients with spinal vascular malformations. *Brain* **97**, 211-218 (1974).
2. Jellema, K., Tijssen, C.C. & van Gijn, J. Spinal dural arteriovenous fistulas: a congestive myelopathy that initially mimics a peripheral nerve disorder. *Brain* **129**, 3150-3164 (2006).
3. Oldfield, E.H. & Doppman, J.L. Spinal arteriovenous malformations. *Clin. Neurosurg.* **34**, 161-183 (1988).
4. Jellema, K., Sluzewski, M., van Rooij, W.J., Tijssen, C.C. & Beute, G.N. Embolization of spinal dural arteriovenous fistulas: importance of occlusion of the draining vein. *J. Neurosurg. Spine* **2**, 580-583 (2005).
5. Krings, T., Mull, M., Gilsbach, J.M. & Thron, A. Spinal vascular malformations. *Eur. Radiol.* **15**, 267-278 (2005).
6. Van Dijk, J.M., TerBrugge, K.G., Willinsky, R.A., Farb, R.I. & Wallace, M.C. Multidisciplinary management of spinal dural arteriovenous fistulas: clinical presentation and long-term follow-up in 49 patients. *Stroke* **33**, 1578-1583 (2002).
7. Huffmann, B.C., Gilsbach, J.M. & Thron, A. Spinal dural arteriovenous fistulas: a plea for neurosurgical treatment. *Acta Neurochir. (Wien.)* **135**, 44-51 (1995).
8. Saladino, A., *et al.* Surgical treatment of spinal dural arteriovenous fistulae: a consecutive series of 154 patients. *Neurosurgery* **67**, 1350-1357; discussion 1357-1358 (2010).
9. Steinmetz, M.P., *et al.* Outcome after the treatment of spinal dural arteriovenous fistulae: a contemporary single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery* **55**, 77-87; discussion 87-78 (2004).
10. Morgan, M.K. & Marsh, W.R. Management of spinal dural arteriovenous malformations. *J. Neurosurg.* **70**, 832-836 (1989).
11. Nichols, D.A., Rufenacht, D.A., Jack, C.R., Jr. & Forbes, G.S. Embolization of spinal dural arteriovenous fistula with polyvinyl alcohol particles: experience in 14 patients. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **13**, 933-940 (1992).
12. Andres, R.H., *et al.* Endovascular and surgical treatment of spinal dural arteriovenous fistulas. *Neuroradiology* **50**, 869-876 (2008).
13. Narvid, J., *et al.* Spinal dural arteriovenous fistulae: clinical features and long-term results. *Neurosurgery* **62**, 159-166; discussion 166-157 (2008).
14. Niimi, Y., Berenstein, A., Setton, A. & Neophytides, A. Embolization of spinal

dural arteriovenous fistulae: results and follow-up. *Neurosurgery* **40**, 675-682; discussion 682-673 (1997).

15. Sherif, C., *et al.* Long-term outcome of a multidisciplinary concept of spinal dural arteriovenous fistulae treatment. *Neuroradiology* **50**, 67-74 (2008).
16. Song, J.K., *et al.* Surgical and endovascular treatment of spinal dural arteriovenous fistulas: long-term disability assessment and prognostic factors. *J. Neurosurg.* **94**, 199-204 (2001).
17. Eskandar, E.N., Borges, L.F., Budzik, R.F., Jr., Putman, C.M. & Ogilvy, C.S. Spinal dural arteriovenous fistulas: experience with endovascular and surgical therapy. *J. Neurosurg.* **96**, 162-167 (2002).
18. Ruiz-Juretschke, F., *et al.* A single-center, long-term study of spinal dural arteriovenous fistulas with multidisciplinary treatment. *J. Clin. Neurosci.* **18**, 1662-1666 (2011).
19. Sivakumar, W., *et al.* Endovascular management of spinal dural arteriovenous fistulas. A review. *Neurosurg. Focus* **26**, E15 (2009).
20. Sasamori, T., *et al.* Transformation from asymptomatic to symptomatic of lower cervical spinal dural arteriovenous fistula. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* **53**, 103-106 (2013).
21. Bamford, J.M., Sandercock, P.A., Warlow, C.P. & Slattery, J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* **20**, 828 (1989).
22. Krings, T. & Geibprasert, S. Spinal dural arteriovenous fistulas. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **30**, 639-648 (2009).
23. Rodesch, G., Hurth, M., Alvarez, H., Tadie, M. & Lasjaunias, P. Spinal cord intradural arteriovenous fistulae: anatomic, clinical, and therapeutic considerations in a series of 32 consecutive patients seen between 1981 and 2000 with emphasis on endovascular therapy. *Neurosurgery* **57**, 973-983; discussion 973-983 (2005).
24. Gemmete, J.J., *et al.* Spinal dural arteriovenous fistulas: clinical experience with endovascular treatment as a primary therapy at 2 academic referral centers. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* **34**, 1974-1979 (2013).
25. Behrens, S. & Thron, A. Long-term follow-up and outcome in patients treated for spinal dural arteriovenous fistula. *J. Neurol.* **246**, 181-185 (1999).
26. Tacconi, L., Lopez Izquierdo, B.C. & Symon, L. Outcome and prognostic factors in the surgical treatment of spinal dural arteriovenous fistulas. A long-term study. *Br. J. Neurosurg.* **11**, 298-305 (1997).

27. Cenzato, M., *et al.* Spinal dural arteriovenous fistulae: analysis of outcome in relation to pretreatment indicators. *Neurosurgery* **55**, 815-822; discussion 822-813 (2004).
28. Cenzato, M., *et al.* Spinal dural arteriovenous fistulas: outcome and prognostic factors. *Neurosurg. Focus* **32**, E11 (2012).
29. Jellema, K., *et al.* Spinal dural arteriovenous fistulas: long-term follow-up of 44 treated patients. *Neurology* **62**, 1839-1841 (2004).
30. Nagata, S., *et al.* Factors that affect the surgical outcomes of spinal dural arteriovenous fistulas. *Surg. Neurol.* **65**, 563-568; discussion 568 (2006).
31. Shinoyama, M., *et al.* Long-term outcome of cervical and thoracolumbar dural arteriovenous fistulas with emphasis on sensory disturbance and neuropathic pain. *World Neurosurg.* **73**, 401-408 (2010).