

脳動静脈奇形に伴う症候性てんかんに対する  
ガンマナイフの治療効果

栗田 浩 樹

脳動静脈奇形に伴う症候性てんかんに対するガンマナイフの治療効果

栗田 浩 樹

## 研究の背景

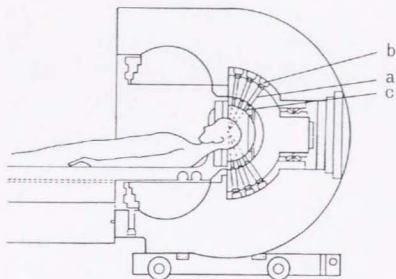
### radiosurgeryの概念

1951年、Lars Leksellは放射線を多方向より頭蓋内の一点に向けて照射することにより感受性にかかわらず標的を無差別に破壊する方法を考案し、radiosurgery (放射線外科) と命名した (Leksell, 1951)。本法では線量の集中度が極めて高く、定位的手法を用いて位置決めと固定を行う事により、目標部位を正確かつ選択的に照射する事が可能である。よって病変部位が画像上で明確であれば、正常組織と病的組織の間の放射線感受性の差を考慮する必要がなく、周囲脳組織を保護しつつ一回で目標部位を破壊するのに十分な高線量を照射できるのが特徴である。それゆえ、放射線を用いるものの概念的にはむしろ手術に準ずるものとして位置付けられており、特に開頭術で到達困難な深部病変に対して有用である (Steiner, 1992)。

radiosurgeryの装置として最も早く確立されたのがgamma knifeであり、1968年よりスウェーデンのカロリンスカ大学で臨床応用が開始された。gamma knifeの開発当初は定位脳手術に相当する微小破壊巣をつくる事を目的としており、主に機能的疾患に対して用いられたが (Leksell, 1971A; Steiner, et al., 1980)、1969年に聴神経腫瘍に (Leksell, 1971B)、また1970年には脳動静脈奇形 (AVM) に初めて応用されて (Steiner, et al., 1972) 良好な成績が得られて以来、他の器質性疾患にも広く応用されるようになった。近年ではこの他にlinear acceleratorやcharged particleを用いたradiosurgeryの装置も開発され、技術的改善により現在ではgamma knifeとほぼ同等な器械の精度、線量分布が得られており (Colombo, et al., 1992B; Fabrikant, et al., 1992; Gibbs, et al., 1993; Loeffler, et al., 1989; Luxton, et al., 1993; Mughmaw, et al., 1992; Phillips, et al., 1991; Podgorsak, et al., 1989)、それぞれの施設で臨床応用が行なわれている。

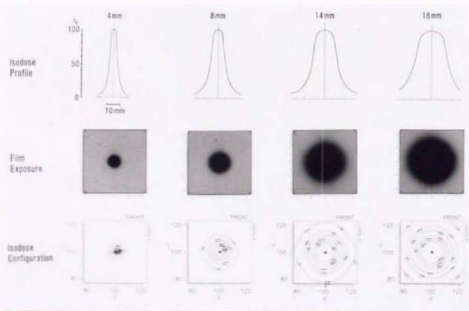
### gamma knifeの原理と構造

gamma knifeの構造をFig. 1に示す。本体は照射ユニット、コリメーターヘルメット、治療テーブルからなり、照射ユニットには201個の $^{60}\text{Co}$ 小線源 (Fig. 1, b) が半球面上に5列に分散して配置され、これより発する $\gamma$ 線が、個々のコリメーター (Fig. 1, a, c) により散乱しない細いビームとなって403mm先の中心に焦点を結ぶ。これはちょうど凸レンズの集光効果にたとえられる。コリメーターは、本体内の固定部分 (Fig. 1, a) と交換可能なヘルメット部分 (Fig. 1, c) よりなり、後者を4mm、8mm、14mm、18mmの4種類から病変の大きさに合わせて選択することにより、焦点の大きさを直径で最小4mmから最大25.2mmまで段階的に変更することができる。Fig. 2に示す通り、4種類のコリメーターによる線量勾配は極めて急峻であり、隣接する正常脳組織の被曝は最小限に抑えられる。 $^{60}\text{Co}$ の $\gamma$ 線は脳組織中では1cmあたり約5%減衰するため、頭蓋を直径16cmの球と仮定すると1本のビームにつき中心では約60%に減衰するが、201本加算されれば約120倍の線量が焦点に集中する計算になる (Friedman and Bova, 1989)。実際の治療では照射の対象となる病変は凹凸を持った不規則な形状の事がほとんどであるため、専用のコンピューターソフトにより各種サイズのコリメーターを複数回組み合わせて合成して線量計算を行ない、病変の3次元的広がりには適合する線量分布を得てから各焦点の座標に頭部を固定して照射する。照射時にはシールドドアが開き、治療テーブルが移動する事でコリメーターヘルメットと照射ユニットのコリメーターが一致して照射が開始され、計画された時間照射されるとテーブルが引き出される。



**Fig.1: Cross section (schematic diagram) of the gamma knife radiosurgical unit**

The gamma knife consists of a cast hemispherical steel shell containing a core of 201 cylindrical  $^{60}\text{Co}$  sources (b). The gamma-ray beams are focused at a target point 403 mm from the sources. Each  $^{60}\text{Co}$  source undergoes primary collimation within the casting (a). Final collimation is achieved through one of four helmets (4 mm, 8 mm, 14 mm, and 18 mm in diameter) (c).



**Fig.2: Dose profile**

The diameter of the collimator helmet apertures (4, 8, 14, and 18 mm) are used to vary the size and shape of the radiosurgical lesion. The sharp beam profiles of each collimator confirm the extremely rapid fall-off of the radiation, permitting single-treatment delivery of an essentially spherical dose of gamma irradiation (top; isodose profile, middle; film exposures). The isodose curves are defined in the axial plane (bottom; X-Y plot).



### 脳動静脈奇形のgamma knife治療

脳動静脈奇形 (AVM) に対する gamma knife 治療は、Steiner の良好な治療成績の報告 (Steiner, et al., 1972; Steiner, et al., 1974) が注目され、特に 1987 年にアメリカ合衆国に導入されて以降 (Coffey and Lunsford, 1990; Lunsford, et al., 1989) 世界的に急速に普及した。わが国でも 1990 年に東京大学に導入されて以来、1996 年末までに治療された AVM は 3000 例を超え、現在では小型の AVM に対する治療法の一つとして確立しつつある。

適応は nidus の大きさが  $10 \text{ cm}^3$  (平均径にして  $3 \text{ cm}$ ) 以下で、部位的には大脳基底核や脳幹部など、手術的に到達困難な深部病変、および運動領や言語領などの機能的な重要部位 (eloquent area) のものである。また手術で摘出可能な部位でも、未出血例や high risk 患者などは less invasive treatment として相対的適応となる。

AVM の治療目標はその破綻による出血の予防であり、脳血管撮影上の完全消失が臨床上の治癒と考えられている (Colombo, et al., 1994; Steiner, et al., 1985; Steiner, et al., 1992)。奇形の消失にはすべての部分を  $18\text{--}20\text{Gy}$  以上で照射する事が必要であり、optimal な照射の 1 年および 2 年後の消失率はそれぞれ  $33.7\%\text{--}76.5\%$ 、 $59\%\text{--}86.5\%$  と報告され、有効性は極めて高い (Bunge, et al., 1992; Forster, et al., 1992; Coffey and Lunsford, 1991; Kondziolka, et al., 1993; Lunsford, et al., 1989; Lunsford, et al., 1991; Lunsford, et al., 1992a; Lunsford, et al., 1992b; Steiner, et al., 1984; Steiner, et al., 1985; Steiner, et al., 1988; Steiner, et al., 1989; Steiner L, et al., 1992; Yamamoto, et al., 1995)。しかし治療後も nidus の完全消失が確認されるまでは出血の危険性があり (Guo, et al., 1993)、治療待機中の出血率は  $1.8\text{--}4\%$  と報告されている (Lunsford, et al., 1991; Lunsford, et al., 1992; Steiner, 1984; Steiner, 1985; Steiner, 1988)。このような諸家の治療成績から、現在、gamma knife により約  $80\%$  の奇形が消失するが治癒には  $2\text{--}3$  年を要し、その間は AVM の自然経過に準ずる出血 risk を伴う、と言うのが脳神経外科におけ

るコンセンサスとなっている (Kondziolka, et al., 1993; Steiner, et al., 1992)。

AVMに対するradiosurgeryの効奏機序としては、組織学的にAVMの内皮細胞が大量照射により傷害され、これに対する修復反応として内皮および内皮下結合組織の増殖が惹起される可能性が考えられている (Steiner, et al., 1984; Steiner, et al., 1985)。病理所見に関する報告では、一致して血管壁の肥厚、内皮の増殖、外膜の膠原繊維による置換などが指摘されており (Alexander and Loeffler, 1992; Colombo, et al., 1992A; Kjellberg, et al., 1983; Kurita, et al., 1996; Schneider, et al., 1997)、最終的には血管は閉塞して硝子変性に陥るが、このような変化は血管内皮のDNA障害に基づくものと推測されている (Kjellberg, et al., 1986)。治癒率を左右する因子としてはAVMの大きさ (体積) や照射線量などが報告され、一般的に小型のAVMは消失率が高く (Steiner, et al., 1992; Lunsford, et al., 1991)、高線量を照射した方が消失率が高い (Betti, et al., 1989; Colombo, et al., 1994; Steinberg, et al., 1990) 傾向にある。

一方、遅発性の放射線障害は画像上24%-50%に認められ (Guo, et al., 1993B; Lunsford, et al., 1991; Lunsford, et al., 1992)、病態としては血管性の浮腫 (Levy, et al., 1992)、あるいは脱髄 (Guo, et al., 1993B) と考えられており、広範囲に出現する変化は静脈血栓や動脈閉塞 (Levy, et al., 1992) などとも関与するとされる。また、まれではあるがradionecrosisをきたす事もある (Statham, et al., 1990)。諸家の報告を総合すると症候性の放射線障害の出現率は5%程度であり (Lunsford, et al., 1991; Steiner, 1985; Steiner, et al., 1992; Yamamoto, et al., 1995)、major deficitは少ない。放射線障害は照射線量が高いほど、また照射体積が大きいほど (Flickinger, et al., 1991; Flickinger, et al., 1992A; Steinberg, et al., 1990; Steinberg, et al., 1993)、また脳幹や視床などeloquent areaへの照射で発生率が高い (Flickinger, et al., 1992B; Steinberg, et al., 1993)。

このような今までの諸家の報告によって、AVMに対するgamma knifeの適応や治療成績に関する一般論的定説は現在ほぼ確立したと考えられるが、頭痛やてんかん

等出血以外のAVMの症候に関するoutcomeに関しては不明な点が多い。

#### 本研究の契機

gamma knife治療医として専門外来で患者を定期的に診察するうち、照射後に高率に症候性てんかんが改善する事に気付いた。てんかんの経時的な消長に注意して観察すると、てんかん抑制効果はAVM自身に治療効果が現われる以前に、多くの例ではほぼ時期を同じくして認められ、その機序に強い関心を持った。文献を狩猟するうち、脳腫瘍や血管腫の放射線治療後にも同様な経過で比較的早期に症候性てんかんが改善した報告例がある事がわかり、放射線の直接的影響で症候性てんかんが改善した可能性があるのではないかと考えた。しかし現在までの報告ではradiosurgeryの治療成績の一端としててんかんの予後に関する簡単な記載があるのみで、一回大量照射後の発作の消長に関する知識は非常に限られており、また放射線の抗てんかん作用に関するまとまった報告も皆無であった。そこで、radiosurgeryがAVMに伴なう症候性てんかんに与える治療の効果を可及的に定量化して評価する事を試みた。



## 研究目的

本研究はgamma knifeがAVMに伴う症候性てんかんに与える治療的効果、およびその予後を左右する因子を明らかにする事を目標とする。現在までの報告では主に出血予防の面からradiosurgeryの治療成績が論じられ、症候性てんかんの消長に関する詳細は不明である。てんかんはAVMの初発症状の第2位を占める重要な症候であり、頭蓋内出血と同様にその予後は患者のQOL (quality of life) を大きく左右する。現在AVMの治療法(手術、radiosurgery、および保存的加療)は主に出血予防の観点から選択されているが、radiosurgery後のてんかんの予後が定量的に明らかにされれば、出血に加えててんかんコントロールをも考慮した最適な治療方針が各症例に応じて選択可能となり、臨床上的有用性は高い。また一回大量照射が神経細胞与える生理学的な影響に関する知識は現在まで皆無であり、本研究により症候性てんかんに治療的効果を及ぼす線量や抑制効果の出現時期などが臨床的に明らかにされれば、今後の基礎的実験や将来的な難治性てんかんに対する定位的放射線治療を考慮するうえで貴重な資料となるはずである。

## 研究方法

### 対象

1990年6月の導入から1995年12月までに東京大学医学部附属病院で315例の脳動静脈奇形(AVM)がgamma knifeにより治療された。発症形式は出血が228例(72.4%)、症候性てんかん42例(13.3%)、頭痛15例(4.8%)、神経学的欠落症状10例(3.2%)、その他3例(1.0%)であり、17例(5.4%)は無症候性であった(Table 1)。本研究ではこのうち発作頻度に影響を与えうると考えられる手術歴を有するもの、出血の既往のあるもの、および神経学的欠落症状のあるものを除外した未出血のテント上AVM連続57例を対象とし、症候性てんかんの既往のある35例(epileptogenic AVM群)、及び既往のない22例(non-epileptogenic AVM群)について、照射後の発作の消長ならびにてんかんの予後に影響を与える因子についてretrospectiveに検討した。

Table 1: Initial manifestations of 315 patients radiosurgically treated for AVM

Symptoms	Cases	
	No.	Percent
Hemorrhage	228	72.4
Seizure	42	13.3
Headache	15	4.8
Neurological deficits	10	3.2
Others	3	1.0
Incidental	17	5.4
Total	315	100.0

(1) epileptogenic AVM群 (N=35)

術前に症候性てんかんを認めた症例は男性22例女性13例で、年齢は12才から50才(平均 $31.5 \pm 11.6$ 才)であった。発作の初発年齢は9才から48才(平均 $28.7 \pm 11.9$ 才)であり、全例で抗てんかん薬の投与が開始され、治療時のてんかん罹患期間は平均2.8年(2カ月-21年)であった(Fig. 3A, B)。発作型は単純部分発作 (SPS; simple partial seizure) が11例 (focal motor 4例、somatosensory 2例、visual 5例、aphasic 2例; うち2例では2つの発作型を認めた)、複雑部分発作 (CPS; complex partial seizure) が5例で、うち1例で単純および複雑部分発作双方を認め、8例で二次性全般化を認めた。また20例では先行する部分発作の明瞭でない全般発作のみを認めた。術前の発作回数は1回が18例 (51.4%)、2-4回が7例 (20%) で、10例 (28.6%) では合計10回以上の発作を月1回以上の頻度でおこしており、うち抗てんかん薬の投与が不十分と思われる2例を除いた8例は薬剤抵抗性の難治性てんかんであった。

脳動静脈奇形は全例で脳血管撮影によって確定診断された。部位別には側頭葉が13例 (37.1%)、前頭葉が10例 (28.6%)、頭頂葉が7例 (20.0%)、後頭葉が5例 (14.3%) であり、うち17例 (48.6%) はeloquent areaに存在した。また20例 (57.1%) は大脳皮質に、15例 (42.9%) は皮質下の白質に位置し、8例 (22.8%) では深部静脈へ導出していた。AVMの平均径は0.6から3.6cm (平均 $1.7 \pm 0.8$ cm)、体積は0.1から25.0cm<sup>3</sup> (平均 $3.9 \pm 4.3$ cm<sup>3</sup>) であり、治療後の追跡期間は18-83カ月 (平均 $43.0 \pm 20.0$ カ月) であった。AVMの部位および症候性てんかんの発作型の関係をTable 2に呈示する。

(2) non-epileptogenic AVM群 (N=22)

術前に症候性てんかんを認めない症例は男性15例女性7例で、年齢は13才から56才(平均 $34.2 \pm 13.2$ 才)であった。AVMの部位は前頭葉が6例 (27.3%)、側頭葉が6例 (27.3%)、頭頂葉が5例 (22.7%)、後頭葉が5例 (22.7%) であり、10例 (45.5%) は大脳皮

質、12例 (54.5%) は皮質下のAVMであり、大きさは1.1から3.4cm (平均 $2.0 \pm 0.6$ cm)、体積は0.7から20.0cm<sup>3</sup> (平均 $4.7 \pm 4.4$ cm<sup>3</sup>) であった。また治療後の追跡期間は12-62カ月 (平均 $30.2 \pm 15.4$ カ月) であった。その他深部静脈への流出の有無を含め、epileptogenic AVM群とnon-epileptogenic AVM群との間には、患者の年齢や性別、AVMの大きさや部位などの形態学的特徴に有意な差を認めなかった (Table 3)。

#### *gamma knife radiosurgery*

radiosurgeryにはElekta社製の<sup>60</sup>Co Gamma Unitを使用した。治療当日、70%アルコールで洗髪した後、局所麻酔下にLeksell 式の定位的脳手術フレームを頭蓋骨に装着して頭蓋内に基本座標系を導入し、続いてSeldinger法による定位的脳血管撮影を行って座標系内でのAVMの位置や大きさを測定した。またAVMの三次元的な形態をより正確に把握する為に、1992年4月以降は1.5mmごとの定位的thin slice dynamic CTを併用した。線量計画にはMicrovax社製の専用のKula systemを使用し、照射目標に対して必要なコリメーターの種類、照射回数(shot数)、および各shotの座標 (isocenter) を決め、合成された線量分布が定位画像上の病変の形と三次元的に可及的に一致するように複数回の修正を加えた後に、患者の頭部を設定された座標に固定して照射した。

線量はnidusのすべての部分coverする線量曲線 (境界線量曲線) 上に20Gyを照射する事を原則とし (辺縁線量20Gy)、non-eloquent areaの1cm<sup>3</sup>未満の小病変では辺縁線量として25Gyを使用した。一方eloquent areaの大きな病変では周囲脳の放射線障害を避けるために一部20Gy未満の低線量で治療した。境界線量曲線としては主に50% isodose curve用い、平均 $5.5 \pm 3.3$ 個 (1-12個) のisocenterを合成してnidusのすべての部分をcoverした。57例の平均中心線量は $41.2 \pm 3.3$  Gy (30-50 Gy)、平均辺縁線量は $20.9 \pm 2.0$  Gy (15-25 Gy)であり、照射時間は平均 $31.4 \pm 15.9$ 分 (7.4-67.9分) であった。Table 4に治療に用いたコリメーター、中心および辺縁線量、境界線量曲線、isocenter

数を提示する。このような治療parameterは、epileptogenic / non-epileptogenic AVM群で差はなかった。

患者は原則として治療前日入院し、術前に抗てんかん薬を服用していたものは同量を入院中も継続した。術前に複数の発作を認めたものは発作予防に照射後フェノバルビタール100mgを筋注して翌日まで監視し、問題なければ治療翌日に退院した。

#### follow upの方法

照射後は原則的に神経学的検査、およびCT・MRIによる神経放射線学的検査を6カ月毎に行ない、CTやMRIでAVMの消失が示唆された症例ではその時点で脳血管撮影を施行した。また抗てんかん薬は原則として照射前の投与量を照射後も持続し、2年以上発作のない症例の一部では注意深く漸減した。

#### terminology/統計解析

最終のfollow-up時点で、抗てんかん薬の投与状況にかかわらず1年以上発作のないものを発作消失 (seizure free) と定義した。また、治療前に頻回の発作を呈していた症例ではEngelの分類 (Engel, 1987) を用いて、grade I (発作消失)、grade II (年1-2回の発作のみ)、grade III (術前に比して発作頻度の明らかな減少)、およびgrade IV (発作頻度の減少なし) の4段階で症候性てんかんの予後を評価した。

またデータの統計学的解析に関しては、各群間の有意差の検定にはカイ2乗検定を使用し、例数が5以下の場合はFisherの直接確率計算法を用いた。また連続変数の平均値の検定にはMann-Whitney rank testを、actuarial rateの有意差検定にはCox-Mantel (log rank) testを使用した。



Fig.3 A:

Bar graphs showing the distribution of patients by decade of age at seizure onset (black), and age at radiosurgery (gray). Patients' mean ages at seizure onset and radiosurgery were 28.7 years and 31.5 years, respectively.

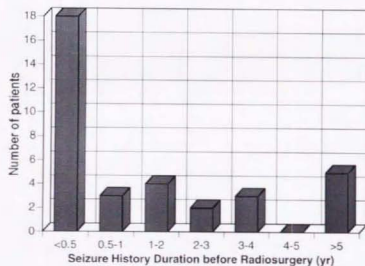


Fig.3 B:

Bar graph demonstrating seizure history duration of patients before radiosurgery. Average of seizure history was 2.8 years, but varied from 2 months to 21 years.



Table 2: Location of arteriovenous malformations (AVMs) and type of seizures

Location of AVM	Number of Cases	Side		Type of seizures		
		Lt	Rt	SPS	CPS	SG
Frontal	10	7	3	2	1	10 (8*)
Parietal	7	5	2	3	1	3 (3*)
Temporal	13	9	4	1**	3**	11 (9*)
Occipital	5	1	4	5	0	4 (0*)
Total	35	22	13	11**	5**	28 (20*)

SPS: simple partial seizure.

CPS: complex partial seizure.

SG: secondarily generalized seizure.

\*Generalized seizure without aura or focal symptoms.

\*\*One patient had suffered both SPS and CPS.

Table 3: Clinical summary of patients with epileptogenic / non epileptogenic AVMs

Variable	Patients with epileptogenic AVM (N=35)	Patients with non-epileptogenic AVMs (N=22)
Males / females	22/13	15/7
Age at radiosurgery	31.5±11.6 (12-50)	34.2±13.2 (13-56)
Mean nidus diameter (cm)	1.7±0.8 (0.6-36.0)	2.0±0.6 (1.2-33.7)
Nidus volume (cm <sup>3</sup> )	3.9±4.3 (0.1-25.0)	4.7±4.4 (0.7-20.0)
Rt / Lt	13/22	17/5
Temporal / extra temporal lobe	13/22	6/16
Cortical / subcortical	20/15	10/12
Superficial / deep drainage	27/8	17/5
Length of follow-up	43.0±20.0 (18-83)	30.2±15.4 (12-62)

Table 4: Treatment techniques in 57 patients

Treatment parameters	Number of patients (%)		
	epileptogenic AVM (N=35)	non-epileptogenic AVM (N=22)	total (N=57)
Focal diameter of collimator helmet*			
4 mm	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
8 mm	83 (48.3)	71 (49.3)	154 (48.7)
14 mm	78 (45.3)	51 (35.4)	129 (40.8)
18 mm	11 (6.4)	22 (15.3)	33 (10.4)
Isodose enclosing the AVM margin			
45%	2 (5.7)	1 (4.5)	3 (5.3)
50%	29 (82.9)	18 (81.8)	47 (82.4)
55%	1 (2.8)	0 (0.0)	1 (1.8)
60%	3 (8.6)	3 (13.6)	6 (10.5)
Central dose (Gy)**			
30	1 (2.9)	0 (0.0)	1 (1.8)
31-39	0 (0.0)	1 (4.5)	1 (1.8)
40	25 (71.4)	16 (72.7)	41 (71.9)
41-49	7 (20.0)	3 (13.6)	10 (17.5)
50	2 (5.7)	2 (9.1)	4 (7.0)
Peripheral dose (Gy)***			
15-19	1 (2.9)	1 (4.5)	2 (17.9)
20	23 (65.7)	16 (72.7)	39 (68.4)
21-24	8 (22.9)	1 (4.5)	9 (15.8)
25	3 (8.6)	4 (18.2)	7 (12.3)
Number of isocenters			
1-3	13 (37.1)	4 (18.2)	17 (29.8)
4-6	12 (34.3)	9 (40.9)	21 (36.8)
7-9	7 (20.0)	3 (13.6)	10 (17.5)
10-12	3 (8.6)	6 (27.3)	9 (15.8)

\*In 57 patients 316 isocenters were used; average / patient= 5.5.

\*\*Central dose ranged from 30 to 50 Gy (mean 41.2±3.3 Gy).

\*\*\*Peripheral dose ranged 15 to 25 Gy (mean 20.9±2.0 Gy).

## 結 果

### 照射直後の痙攣発作

epileptogenic AVM群35例中4例で(11.4%)、またnon-epileptogenic AVM群22例中1例で(4.5%)でgamma knife照射24時間以内に全般化発作を認め、5例中4例は大脳皮質にあるcortical AVMであった。うち1例で以降数カ月間一過性の発作頻度の増加を認めたが、その他の症例では以降発作は認めなかった。

### 照射後のてんかん新生

non-epileptogenic AVM群22例のうち、1例で照射直後に1度全般化発作を認めた以外、12-62カ月(平均33.5カ月)の追跡期間中に初発した発作はなく、全例で抗てんかん薬の投与を必要としなかった。

### 照射後のてんかんコントロール

epileptogenic AVM群35例中28例(80%)が、最終的に発作消失と判定された。このうち10例では抗てんかん薬の中止が可能であり、4例では薬剤を漸減中、残りの14例では照射前と同一の投薬を継続中である。一方、発作継続と判定(最終follow-up時点で1年以内に1度以上の発作)された7例中4例で発作頻度は照射前に比して軽快、2例は不変であり、1例は照射後数カ月間の一過性の発作頻度の上昇を認めた。

発作消失群と発作継続群では、治療前の発作頻度、およびてんかんの罹病期間に有意な差があった。治療前に1回のみの発作を呈した18例は照射後に全例発作消失と判定されたのに対し、2-4回の発作の既往があった7例、および10回以上の発作を認めた10例での発作消失率はそれぞれ71.4% (5/7)、および50% (5/10)にとどまった。

また、発作消失群、発作継続群の治療前のでんかん罹病期間はそれぞれ $27.8 \pm 57.4$ カ月、 $57.0 \pm 68.4$ カ月と有意に発作消失群で短く、治療前の発作回数が少ないほど ( $P < 0.01$ )、てんかん歴が短いほど ( $P < 0.02$ ) 治療後に発作が消失しやすかった。一方、発作型やてんかんの初発年齢、患者の性別・年齢、およびAVMの大きさや部位、照射線量などとてんかんの予後に有意な関連はなかった。

また、経過中13例でAVMの周囲脳に放射線による脳浮腫あるいは脱随性放射線障害と考えられる画像上の変化を認めたが、すべて無症候性であり、これらの変化の出現率とてんかんコントロールとの間にも関連はなかった。一方actuarial法で求めた治療3年後のAVMの消失率は発作消失群で86.6%、発作継続群で35.7%と発作消失群でより良好な傾向があったが、統計学的有意差はなかった ( $P = 0.10$ ) (Table 5)。

Table 5: Factors affecting seizure outcome after radiosurgery

	Seizure outcome		Significance
	Patients with seizure free (N=28)	Patients with ongoing seizures (N=7)	
<i>Patient's characteristics</i>			
Male / female	19/9	3/4	NS*
Age at radiosurgery	32.0±11.0 (12-48)	29.9±5.5 (14-50)	NS***
<i>Characteristics of seizure</i>			
Number of seizures before radiosurgery			
Single	18	0	<u>P&lt;0.01*</u>
Several (2-4)	5	2	
Numerous (>10)	5	5	
Duration of seizure history (months)	27.8±57.4 (2-252)	57.0±68.4 (6-203)	<u>P&lt;0.02***</u>
Age at seizure onset	30.0±11.7 (11-48)	25.4±12.8 (9-41)	NS***
Type of Seizure			
SPS without SG	2	2	NS*
CPS without SG	2	1	
SG	24	4	
<i>Characteristics of AVM</i>			
Rt / Lt	11/17	2/5	NS**
Cortical / subcortical	18/10	3/4	NS**
Temporal / extra temporal	12/16	1/6	NS**
Deep drainage / superficial drainage	7/21	1/6	NS**
Mean nidus diameter (cm)	1.7±0.5 (0.6-2.5)	2.0±0.9 (0.99-3.6)	NS***
Nidus volume (cm <sup>3</sup> )	3.3±2.1 (0.1-8.4)	6.4±8.6 (0.4-25.0)	NS***
<i>Treatment parameter</i>			
Central dose delivered (Gy)	41.1±2.5 (40-50)	40.6±6.0 (30-50)	NS***
Marginal dose delivered (Gy)	21.0±1.7 (20-25)	20.0±2.9 (15-25)	NS***
<i>Follow-up findings</i>			
Actuarial 3-year obliteration rate	86.6%	35.7%	NS****
Radiation induced edema: Yes / No	10/20	3/4	NS**
Length of follow-up (months)	42.9±17.6 (18-78)	43.4±29.6 (18-83)	NS***

\*from chi-squared contingency test.

\*\*from Fisher's exact probability test.

\*\*\*from Mann-Whitney rank test.

\*\*\*\*from Cox-Mantel (Log rank) test.

### 術前頻回の発作を呈した症例の照射後の発作の消長

epileptogenic AVM群35例中10例ではgamma knife治療前に高頻度にてんかん発作を認めた。10例のてんかん罹病期間は平均6.5年(6カ月-21年)であり、術前の発作頻度は1例が1日1度以上、4例が週に1度以上、5例が月に1度以上であった。この10例を平均2.2年(18-78カ月)発作頻度に注目して追跡した結果、10例中2例では治療後発作を認めず、5例では治療3-5カ月(平均3.8カ月)後より発作頻度が減少し、うち3例では最終的に発作が消失した。治療前に2種類の発作型を呈していた2例では、1つの発作型が治療後消失したが他方はほぼ同頻度で持続した。残りの1例では照射前と同じ頻度で発作が持続していた。うち術前に脳波上病変に一致した部位にepileptic dischargeが確認されていた3例では、発作の消失に伴って2例では脳波上もspikeが消失したが発作が改善しなかった1例では脳波上の改善もなかった。

また10例中6例は現在までにAVMの消失が脳血管造影で確認され(うち1例は最初の治療でわずかに残存したAVMを3年後に再照射された)、うち5例で発作も消失した。残りの4例では現在までAVM自体は縮小あるいは不変であるが、1例を除いて発作頻度の減少を認めており、最終的な照射後の症候性てんかんの予後は、Engel class Iが5例、class IIIが4例、class IVが1例であり、10例中9例でgamma knifeの明らかにてんかん抑制効果が確認された。発作頻度の減少は、AVMの画像上の変化に先行して照射数カ月で確認され、1例では画像上の形態に変化なく発作頻度のみが減少した。10例の臨床経過のまとめをTable 6に提示する。



Table 6: Clinical summaries and responses to irradiation in ten patients with numerous seizures before radiosurgery

Case	Age/ Sex	Seizure duration	Seizure type	Seizure frequency	AED	Volume of AVM (cm <sup>3</sup> )	Location of AVM	Central/ peripheral dose (Gy)	AVM response	brain edema	Change in seizure frequency	Follow-up	Seizure outcome (Engel grade)
1	15F	5yrs	1,SPS(m) 2,SPS(s)	1, monthly 2, monthly	PHT, PB	25.0	Rt parietal	30/15	NC (6yr)	no	1, free since 8mo 2, no change	83mo	grade 3 AED continued
2	32F	21yrs	CPS, SG	weekly	PHT, PB	3.9	Rt temporal	40/20	CR (3yr)	no	decreased since 4mo free since 37mo	78mo	grade 1 AED discontinued
3	26M	1yr	CPS	weekly	CBZ, PHT, VPA	5.5	Rt temporal	1st:40/20 *2nd:40/20	PR (3yr) CR (1.5yr)	no	decreased since 3mo free since 41mo	67mo	grade 1 AED reduced
4	14F	1.5yrs	1,CPS, 2,SPS(m), SG	1, weekly 2, monthly	CBZ, PB, VPA	2.6	Lt frontal	40/20	PR (5yr)	no	1, no change 2, free since radiosurgery	70mo	grade 3 AED continued
5	34F	19yrs	SPS (v), SG	monthly	PHT, PB	3.3	Rt occipital	40/20	CR (3yr)	local	decreased since 4mo free since 35mo	55mo	grade 1 AED continued
6	41M	3yrs	SPS (v)	daily	CBZ**	5.6	Rt occipital	40/20	CR (3yr)	local	free since radiosurgery	48mo	grade 1 AED discontinued
7	43F	8yrs	SG	monthly	PB	1.1	Lt temporal	40/20	CR (2.5yr)	no	free since radiosurgery	32mo	grade 1 AED reduced
8	44F	3.5yrs	SG	monthly	VPA	0.4	Lt temporal	40/20	PR (2yr)	no	no change	24mo	grade 4 AED continued
9	17F	0.5yr	CPS	weekly	ZNS	0.6	Rt parietal	44.4/20	PR (1.5yr)	local	decreased since 3mo	20mo	grade 3 AED continued
10	34M	3.5yrs	SPS (s)	monthly	CBZ**	6.9	Rt parietal	40/20	CR (1yr)	local	decreased since 5mo	18mo	grade 3 AED discontinued

NC: no therapeutic response

PR: partial obliteration of the AVM

CR: total obliteration of the AVM

SPS: simple partial seizures: (m); motor, (s); somatosensory, (v); visual. CPS: complex partial seizure. SG: secondary generalized seizure

PHT: phenytoin PB: phenobarbital CBZ: carbamazepine VPA: valproate sodium ZNS: zonisamide

\* small remnant of AVM was re-irradiated 3 years after radiosurgery

\*\* inadequate dose of the drug was introduced.

## 代表的症例

Case 2 症例は32才女性。11才時に全身けいれんが初発して精査で右側頭葉のAVMと診断され、出血歴がない事より抗てんかん薬(フェニトイン、フェノバルビタール)により保存的加療が開始されたが、12才時より複雑部分発作(CPS)が出現し、経時的に発作頻度が増加した。gamma knife施行時、21年のてんかん腹歴があり、週に1-2回のCPSならびに年に1-2回の二次性全般化発作を認め、脳波上右側頭葉にspikeが頻発していた。造影CTでは右側頭葉前内側に平均径2.5 cmの未破裂AVMを認め(Fig.4 A)、脳血管撮影では右前側頭動脈を流入動脈とし、脳表および脳底静脈に流出するhigh flow AVMが描出された。治療は14 mmコリメーターを2shots合成して、50%線量曲線でnidusのすべての部分を20Gy以上で照射した(Fig.4 B,C)。

治療後、抗てんかん薬は同量が維持されたが、患者は4カ月後から発作頻度の減少を自覚し、1年後の時点では神経放射線学的にAVMの形態に変化が認められなかったにもかかわらず(Fig.4 D-F)、CPSの頻度は数カ月に一度に減少し、脳波上もspikeが減少していた。その後も発作頻度は漸減し、患者は治療から37カ月後に全般発作を起こしたのを最後に、現在まで約4年間発作が消失し、2年前に抗てんかん薬を中止したが発作の再発は認めていない。この間、治療3年後には周囲脳の放射線障害なくAVMの完全消失が確認されており(Fig.4 G-I)、患者は現在神経学的異常なく社会復帰している。

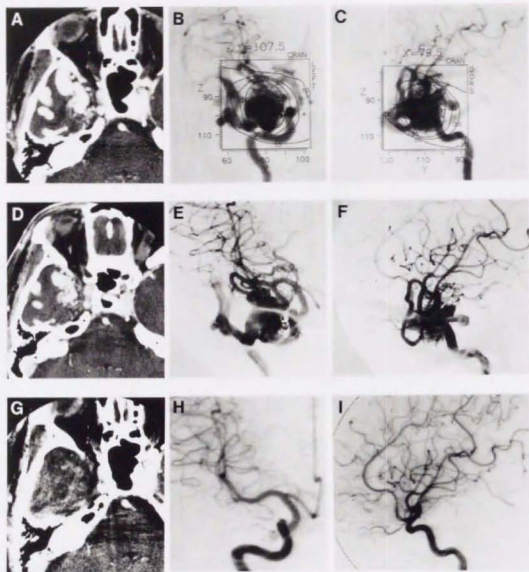


Fig.4

A,B,C: Computed tomography (CT) with contrast enhancement of *Case 2* before radiosurgery, demonstrating a right antero-medial temporal AVM with a maximum diameter of 2.5 cm (A). Stereotactic right internal carotid angiography (ICAG) frontal (B) and lateral (C) projections demonstrating the AVM. At radiosurgery, 20 Gy was delivered to the 50% isodose line (maximum dose 40 Gy).

D,E,F: Contrast CT (D), and right ICAG (E,F) obtained 1 year after radiosurgery, showing no morphological therapeutic response.

G,H,I: Contrast CT (G), and right ICAG (H,I) obtained 3 years after radiosurgery, demonstrating total obliteration of the AVM.

Case 3 症例は26才男性。25才時に複雑部分発作 (CPS) が初発して側頭葉てんかんと診断され、抗てんかん薬 (カルバマゼピン、フェニトイン、バルプロ酸) の投与が開始されたが投薬後も週に1-2回の発作が持続した。精査でAVMと診断され、他院で経動脈的AVM塞栓術でnidusの縮小を計ったのち、gamma knife治療の為に紹介された。MRIでは右側頭葉内側に平均径2.5cmのAVMを認め (Fig.5A)、脳血管撮影では右中大脳動脈および後脈絡叢動脈を流入動脈とし、Galen大静脈に還流するAVMを認めた (Fig.5B,C)。radiosurgeryでは14mmコリメーター3shotsを使用して、nidusのすべての部分を20Gy以上で照射した。発作頻度は治療3カ月後より減少し、6カ月後の神経放射線学的検査でAVMの形態学的変化や周囲脳の放射線障害を認めなかったが (Fig.5 D-F)、発作頻度は月1回程に減少した。その後も発作頻度は減少し、患者は照射3年半に最後のCPSを起こして以来現在まで約3年半発作が消失し、現在抗てんかん薬も単剤に減量されている。この間、照射3年後にわずかに残存したnidusに対してgamma knifeによる再治療が行われ、その1年半後にAVM周囲脳に浮腫や壊死などの放射線障害を認めず完治が確認されており (Fig. 5G-I)、患者は現在神経学的異常所見なく社会復帰している。

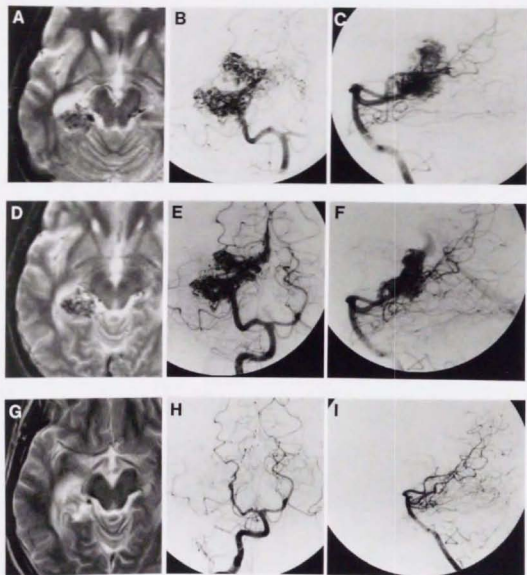


Fig.5

A, B, C: Magnetic resonance (MR) T2-weighted imaging of *Case 3* before radiosurgery, demonstrating a right postero-medial temporal AVM with a maximum diameter of 2.5 cm (A). Right vertebral angiogram (VAG) frontal (B) and lateral (C) projections before radiosurgery, demonstrating the partially obliterated AVM after trans-arterial embolization. Twenty Gray of irradiation was delivered to the periphery of the AVM at the first radiosurgical treatment.

D, E, F: T2-weighted MR image (D), and right VAG (E, F) obtained 6 months after first radiosurgery, showing no morphological therapeutic response or adverse reactions to irradiation. Subsequently the patient underwent second radiosurgery 2.5 years later to obliterate the small remnant of the AVM.

G, H, I: T2-weighted MR image (G), and right VAG (H, I) obtained 1.5 years after second radiosurgery (4.5 years from first irradiation) confirming that the AVM was totally obliterated.

## 考 察

### 脳動静脈奇形に伴う症候性てんかん

症候性てんかんはAVMの初発症状のうち、出血について2番目に多く18-60%を占める (Crawford, et al., 1986A; Fults and Kelly, 1984; Heikkinen, et al., 1989; Heros, et al., 1990; Leblanc, et al., 1983; Murphy, 1985; Ondra, et al., 1990; Piegras, et al., 1993; Pool, 1962; Turjman, et al., 1995)。初発年齢は30代、いわゆるlate onset seizureが多く、比較的薬剤でコントロールしやすい事が多いとされるが (Heros, et al., 1990; Murphy, 1985; Brown, et al., 1988; Parkinson and Bachers, 1980; Trumpy and Eldevik, 1977)、経時的に難治化しやすいという報告もある (Garretson, 1985; Okabe, et al., 1983)。多数の報告により自然史が明らかにされつつある出血率と比べて (Fults and Kelly, 1984; Ondra, et al., 1990; Brown, et al., 1988; Graf, et al., 1983; Michelsen, 1979; Wilkins, 1985)、症候性てんかんの予後に関しては不明な点も多いが、無症候性のAVMが将来的に発作を生じる危険性は年間約1%程度とも報告されている (Crawford, et al., 1986B)。

AVMの外科的摘出が発作頻度に与える影響については報告により差があり、現在まで意見の一致を見ていない。Trumpyらよれば症候性てんかんの50%が術後消失し (Trumpy and Eldevik, 1977)、Herosらの経験では半数以上の症例で症候性てんかんが消失あるいは改善して悪化したものは12.7%にすぎなかった (Heros, et al., 1990)。また、Guidettiらの解析では術後に発作が改善した症例は53%で、保存的加療群よりてんかんの予後は良好であった (Guidetti and Delitala, 1908)。Piegrasらの術後の比較的長期間の観察でも (Piegras, et al., 1993)、術前に症候性てんかんの既往のあった症例の83%、既往のなかった症例の94%が、最終的にseizure freeと判定されている。一方Forsterらは (Forster, et al., 1972) 症候性てんかんの既往のあるAVMの術後に発作が



消失したのは4%に過ぎないと報告し、Murphy (Murphy, 1980)の報告でも50%の症例で術後も引き続き発作を認めている。またParkinsonら (Parkinson and Bachers, 1980)も、術前発作を認めた症例のほとんどで術後に発作は消失しなかったとしており、Drake (Drake, 1979)はAVMの摘出のみでは症候性てんかんは消失しないと結論している。このような背景から、術前に難治性のてんかん発作を呈しているケースでは、AVMの摘出後に周囲脳の外科的切除を推奨する報告もある (Rasmussen, 1975; Yeh, et al., 1990; Yeh, et al., 1993)。このようなradical surgeryによりRasmussenは67%の症例で難治性てんかんが治癒したとし (Rasmussen, 1975)、Yehらも88%の症例で発作頻度の改善を認めている (Yeh, et al., 1990)。

AVMの摘出後にてんかん発作が新しく生じる頻度に関しても、10%以下という報告がある一方 (Heros, et al., 1990; Brown, et al., 1988; Parkinson and Bachers, 1980; Trumpy and Eldevik, 1977)、Crawfordら (Crawford, et al., 1986)の報告によれば手術群の57%に新たな発作を認め、非手術群より有意にてんかん罹病率が高かった。

#### radiosurgery後のてんかん発作に関する記載

AVMに対するradiosurgeryの治療目標はnidusの血管壁の肥厚を惹起して血管腔を閉塞させ、出血のriskをなくす事であるが、gamma knife治療後に症候性てんかんが改善する事が臨床上経験されている。Steinerらによれば (Steiner, et al., 1992)、gamma knife照射後に59例中41例 (69%)で発作が消失、あるいは発作頻度が減少し、11例の難治性てんかんが治癒した。Lunsfordらの報告 (Lunsford, et al., 1991)では43例中22例 (51%)で発作が軽快し、悪化したのは1例 (2%)のみであった。Mayo Clinicの経験 (Coffey, et al., 1995; Yamamoto, et al., 1995)でも59例中12例 (20%)の症例で治療後に発作の軽快あるいは消失が認められている。Sutcliffeらによれば (Sutcliffe, et al., 1992)、症候性てんかんの既往のある49例中38%で治療後発作を認めず、22%で発作頻度が改

善し、6%が悪化したという。

同様のてんかん抑制効果は陽子線 (Heikkinen, et al., 1989; Kjellberg, et al., 1983) や重粒子線 (Levy, et al., 1989; Steinberg, et al., 1990)、X線 (Betti, et al., 1989) など、他の線源を用いた radiosurgery でも経験されている。Kjellberg らの報告によると (Kjellberg, et al., 1983)、てんかん発作の既往のある24例中8例が proton beam 照射後に発作が消失し11例が改善した。Heikkinen らの29例の報告でも55%の症例で照射後発作が消失し、8例ではAVMの閉塞なしに発作のみが消失したという (Heikkinen, et al., 1989)。Steinberg らの経験では (Steinberg, et al., 1990) 重粒子線による radiosurgery を行った35例中63%で発作が軽快し、Levy らも照射後に難治性てんかんが治癒した2例を報告している (Levy, et al., 1989)。またBetti らは stereotactic linac による radiosurgery 後、10例中6例で発作頻度が軽快したと報告している (Betti, et al., 1989)。一方Colombo らは、照射は発作頻度に影響を与えなかったとし (Colombo, et al., 1989)、Seifert らの報告では proton beam 照射後39例中7例で発作頻度が増加した (Seifert, et al., 1994)。

このような報告は、AVM周囲に限局した一回大量照射後に、症候性てんかんが軽快する例が比較的多い事を示唆しているが、今までの報告では radiosurgery の全体の治療成績の報告のなかで短い記載があるのみであり、抗てんかん剤の投薬状況や発作型、発作頻度およびてんかんの罹病期間が不明確である事に加え、発作の「消失」あるいは「軽快」のクライテリアも不明確であり、どのようなてんかん発作がどの程度治療的效果を受けたのかという定量的な評価はされていない。また対象の多くが発作頻度に影響を与えうる出血例や手術例であるため、照射後のてんかん発作の消長が照射の影響か自然経過であるのか判定不能である。さらに照射後の経時的な発作の消長に関する情報は現在まで皆無であり、発作の改善はAVMの消失に伴う二次的な現象なのか、あるいは放射線による直接的な影響であるのか、その機序は不明である。

## 本研究の結果に関する検討

今回の検討では、epileptogenic AVM群の11.4% (4/35)、non-epileptogenic AVM群の4.5% (1/22)で照射24時間以内に全身痙攣を認めた。このような照射直後の発作は過去にも記載があり (Coffey, et al., 1995; Lunsford, et al., 1991; Stuccliffe, et al., 1992; Friedman, et al., 1995)、原因として坑てんかん薬の不足が指摘されていたが、今回発作を起こした5例中4例がcortical AVMであることから、照射直後の発作は放射線の直接的影響によって誘発された可能性があると思われる。しかし照射後早期の発作の有無は長期的なてんかんコントロールには関与せず、またnon-epileptogenic AVM群で照射後遅発性のてんかん発作を起こした例はないことから、このようなexacerbation effectは多くの場合一過性であると推測される。逆に時間の経過とともにepileptogenic AVM群で高率に発作頻度の減少あるいは消失が認められ、radiosurgeryは症候性てんかんを抑制する効果を持つと考えられるが、将来的な発作の新生をも抑制する否かは現時点では不明であり、今後の注意深い長期的観察が必要と思われる。

また、今回の検討では、患者の年齢や性別、発作型やAVMの部位や大きさ、線量などはてんかんの予後を左右しなかったが、術前の発作回数の多いもの、ならびにてんかんの脱患期間の長いものが有意にgamma knife後のてんかんコントロールが不良であった。同様の傾向は手術例でも報告されており (Piepgras, et al., 1993; Yeh, et al., 1990; Yeh, et al., 1993)、そのようなケースでは、AVMによる発作を繰り返すうちに、海馬や扁桃核など、AVMと離れた部位に二次的にてんかん焦点が獲得される (secondary epileptogenesis) 可能性が指摘されており (Morrell, 1985; Wilder, et al., 1968; Yeh, et al., 1991) 興味深い。

一方、発作消失群では発作継続群よりAVMの消失率が高い傾向があった。AVMの動静脈シャントによる周囲脳の虚血 (steal phenomenon) はAVMによる症候性てんか

んのetiologyの1つと考えられており、radiosurgery後に発作が改善した理由として、動脈シャントの減少あるいは消失による周囲脳虚血の改善により二次的に発作が抑制された可能性は否定できない。しかし最近AVMによる盗血現象の存在自体に疑問を投げかける報告もあり(Mast, et al., 1995)、また今回の検討の対象は小型のAVMがほとんどである事、発作頻度の減少はAVMの画像上の縮小や消失に先行して、あるいは画像上の変化を伴わずに認められた事などから、むしろ放射線による周囲脳への直接的影響の可能性が高いと考えられる。

AVM周囲脳は臨床上、あるいは画像的に出血が認められなくてもAVMからの微量な出血や漏出、あるいは拍動などによってgliosisに陥り、症候性てんかんの焦点となる事が知られている(McCormick, 1984)。本研究のepileptogenic AVM群35例ではAVMの周囲 $8.9 \pm 6.8 \text{ cm}^3$  10-20Gyが、 $3.1 \pm 2.4 \text{ cm}^3$ に15-20Gyが照射されている計算になるが、実験的に一回照射によって直接的に神経細胞を壊死させる線量(100Gy以上)(Kondziolka, et al., 1992; Spiegelmann, et al., 1993)とはかなりの差があり、画像上もradionecrosisを呈した例はない。従ってepileptic neuronが細胞死に至らずに機能的に抑制を受けた可能性が示唆される。

器質性疾患に対するgamma knife治療に伴う周囲脳の組織学的影響に関しては現在まで不明な点が多いが、照射1-26ヵ月後の比較的早期の剖検例において病変周囲に現局した脱髄やgliosis(Koike, et al., 1994; 村山, 1995; Tago, et al., 1996; Thompson, et al., 1990; Yamamoto, et al., 1992)が報告されており、また最近ラットの脊髄一回照射モデルで、神経細胞や血管内皮細胞には変化が認められない8-22Gyの比較的低線量の照射で高率にoligodendrogliaがapoptosisを起こす事が確認されている(Li, et al., 1996A; Li, et al., 1996B)。本シリーズでもgamma knifeによりAVM周囲脳で選択的にoligodendrogliaが障害された結果、限局的な脱髄が生じている事が予想され、脱髄および再髄鞘化の過程でepileptic neuronが機能的に抑制的影響を受けた可能性が示唆さ

れるが、この他、epileptic neuronが放射線により直接的に機能的抑制を受けた可能性、放射線が神経細胞のシナプス結合や化学物質による神経伝達に生理的影響を与え、neuronal networkに変化が生じた可能性 (Barcia-Salorio, et al., 1987) などとも考慮する必要があると思われる。

同様の放射線の抗てんかん作用は、AVMによる症候性てんかんのみならず、脳腫瘍に通常の分割外部照射 (Goldring, et al., 1986; Rogers, et al., 1993; Spencer, et al., 1984; Rossi, et al., 1985) や内照射 (De Riu, et al., 1988; Warnke, et al., 1992)、および radiosurgery (Alexander III, et al., 1993; Lance and Smee, 1989) を行ったケースでも認められており、また現在まで確立した治療法とはなっていないが、原発性てんかんの focus を照射して治療の効果をえた症例も報告されている (Barcia-Salorio, et al., 1985B; Barcia-Salorio, et al., 1994; Barcia, et al., 1994; Heikkinen, et al., 1992; Lindquist, et al., 1993; Regis, et al., 1995; Schlienger, et al., 1994)。興味深い事に、これらの報告のうち発作頻度の経時的な記載があるものでは、治療の効果は照射数カ月から1年で認められており、本研究の結果とほぼ同じである。このような間接的事実は、器質性疾患の有無や種類にかかわらず、1回大量照射によりてんかん焦点を不活化できる可能性を示唆しており、一部の動物てんかんモデルでも放射線によるてんかん抑制効果が報告されている (Barcia-Salorio, et al., 1985A; Barcia-Salorio, et al., 1987; Ronne-Engstrom, et al., 1993)。しかし照射線量や照射方法は報告による差が大きく、現在まで発作抑制に必要な照射線量や照射範囲、照射方法などは確立しておらず、放射線のでんかん抑制効果の正確な評価には今後の長期的な臨床および基礎的データの蓄積が必要不可欠である。

本研究では (1) gamma knife は治療直後にAVM周囲脳のでんかん原性を一過性に賦活する可能性があるが数カ月後から逆にてんかん抑制作用を示し、(2) それは放射線によるAVM周囲脳 of 直接的効果による可能性が高く、(3) 神経細胞が壊死に陥る事

なく一回大量照射により機能的に抑制された可能性が考慮される事。またこのよう  
なてんかん抑制作用は、(4) 発作型やAVMの部位・大きさに関わりなく一定であり、  
(5) てんかんの予後は治療前の発作回数およびてんかん歴にのみ影響を受ける事、の  
5つの点を初めて明らかにする事ができた。これらは器質性疾患に伴う症候性てんか  
んに対する一回大量照射の治療効果に関する初めての定量的データであり、また神  
経細胞のてんかん原性に対する放射線の抑制効果に関する間接的な事実として将来  
的な難治性てんかんに対するgamma knife治療に際して貴重なデータを供給するとと  
もに、てんかんで発症した未出血のAVMに対する治療方針の決定に関しても臨床上  
重要な知見と思われる。



## まとめ

gamma knife治療後、てんかんで発症したAVM患者の80% (28/35) で発作が消失し、難治性てんかんの50% (5/10)が治癒した。治療後のてんかんコントロールを左右する因子で有意であったのは照射前の発作回数 ( $P<0.01$ )、およびてんかん罹患歴の長さ ( $P<0.02$ )であった。一方gamma knife後にてんかん発作が新生した症例はなかった。

照射直後はてんかん原性が賦活される可能性が示唆されたが、発作頻度は照射数カ月後からAVMの形態学的変化に先行して高率に軽快し、てんかんの焦点となっているAVM周囲脳が放射線照射により治療的効果を受けた可能性が示唆された。

## 文 献

Alexander III E, Loeffler JS: Radiosurgery for intracranial vascular malformations: techniques, results, and complications. **Clin Neurosurg** 39: 273-291, 1992.

Alexander III E, Lindquist C: Special indications: radiosurgery for functional neurosurgery and epilepsy, in Alexander III E, Loeffler JS, Lunsford LD (eds), *Stereotactic Radiosurgery*. McGraw-Hill, New York, 1993, pp 221-225.

Barcia JA, Barcia-Salorio JL, Lopez-Gomez L, Hernandez G: Stereotactic radiosurgery may be effective in the treatment of idiopathic epilepsy: report on the methods and results of eleven cases. **Stereotact Funct Neurosurg** 63: 271-279, 1994.

Barcia-Salorio JL, Vanaclocha V, Cerda M, Roldan P: Focus irradiation in epilepsy experimental model. **Appl Neurophysiol** 48: 152, 1985A.

Barcia-Salorio JL, Roldan P, Hernandez G, Lopez-Gomez L: Radiosurgical treatment of epilepsy. **Appl Neurophysiol** 48: 400-403, 1985B.

Barcia-Salorio JL, Vanaclocha V, Cerda M, Cuidad J, Lopez-Gomez L: Response of experimental epileptic focus to focal ionising radiation. **Appl Neurophysiol** 50: 359-364, 1987.

Barcia-Salorio JL, Barcia JA, Hernandez G, Lopez-Gomez L: Radiosurgery of epilepsy. Long

term results. *Acta Neurochir Supple (Wien)* **62**: 111-113, 1994.

Betti OO, Munari C, Rosler R: Stereotactic radiosurgery with the linear accelerator: treatment of arteriovenous malformations. *Neurosurgery* **24**: 311-321, 1989.

Brown RD Jr, Wiebers DO, Forbes G, O'Fallon WM, Piepgras DG, Marsh WR, Maciunas RJ: The natural history of unruptured intracranial arteriovenous malformations. *J Neurosurg* **68**: 352-357, 1988.

Bunge HJ, Chinela AB, Guevara JA, Antico JC, Lemme-Plaghos LA, Steiner L: Radiosurgery in infratentorial arteriovenous malformations, in Steiner L, Lindquist C, Foster D, Backlund EO (eds), *Radiosurgery: Baseline and Trends*. Raven Press, New York, 1992, pp 179-188.

Coffey RJ, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery using the 201 cobalt-60 source gamma knife. *Neurosurg Clin N Am* **1**: 933-954, 1990.

Coffey RJ, Nichols DA, Shaw EG: Stereotactic radiosurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations. *Mayo Clin Proc* **70**: 214-222, 1995.

Colombo F, Benedetti A, Pozza F, Marchetti C, Chiarego G: Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. *Neurosurgery* **24**: 833-840, 1989.

Colombo F, Pozza F, Chiarego G, Casentini L: Linear accelerator radiosurgery: current status and perspectives, in Lunsford LD (eds), *Stereotactic Radiosurgery Update*. Elsevier, New York, 1992A, pp 37-45.

Colombo F: Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: technique and results, in Steiner L, Lindquist C, Foster D, Backlund EO (eds), *Radiosurgery: Baseline and Trends*. Raven Press, New York, 1992B, pp 189-194.

Colombo F, Pozza F, Chierago G, Casentini L, De Luca G, Francescon P: Linear accelerator radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations: an update. **Neurosurgery** 34: 14-21, 1994.

Crawford PM, West CR, Chadwick DW, Shaw MD: Arteriovenous malformations of the brain: natural history in unoperated patients. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 49: 1-10, 1986A.

Crawford PM, West CR, Shaw MD, Chadwick DW: Cerebral arteriovenous malformations and epilepsy: factors in the development of epilepsy. **Epilepsia** 27: 270-275, 1986B.

De Riu PL, Rocca A: Interstitial irradiation therapy of supratentorial gliomas by stereotactic technique. Long term results. **Ital J Neurol Sci** 9: 243-248, 1988.

Drake CG: Cerebral arteriovenous malformations: considerations for and experience with surgical treatment in 166 cases. **Clin Neurosurg** 26: 145-208, 1979.

Eloma E: Focal irradiation of the brain an alternative to temporal lobe resection in intractable epilepsy? **Med Hypoth** 6: 501-503, 1980.

Engel J Jr: Outcome with respect to epileptic seizures, in Engel J Jr (eds), *Surgical treatment of*

*the epilepsies*. New York, Raven Press, 1987, pp 553-571.

Fabrikant JI, Levy RP, Steinberg GK, Silverberg GD, Frankel KA, Phillips MH, Lyman JT: Heavy-charged-particle radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. **Stereotact Funct Neurosurg** 57: 50-63, 1991.

Fabrikant JI, Levy RP, Steinberg GK, Phillips MH, Frankel KA, Silverberg GD: Stereotactic charged-particle radiosurgery: clinical results of treatment of 1200 patients with intracranial arteriovenous malformations and pituitary disorders. **Clin Neurosurg** 38: 472-492, 1992.

Flickinger JC, Lunsford LD, Wu A, Kalend A: Predicted dose-volume isoeffect curves for stereotactic radiosurgery with the 60Co gamma unit. **Acta Oncol** 30: 363-367, 1991.

Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D: Dose prescription and dose-volume effects in radiosurgery. **Neurosurg Clin N Am** 3: 51-59, 1992A.

Flickinger JC, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz AH, Epstein AH, Simons SR, Wu A: Radiosurgery and brain tolerance: an analysis of neurodiagnostic imaging changes after gamma knife radiosurgery for arteriovenous malformations. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 23: 19-26, 1992B.

Forster DE: The Sheffield "Gamma Knife" experience: results of arteriovenous malformation radiosurgery in 507 patients, in Lunsford LD (eds), *Stereotactic Radiosurgery Update*. Elsevier, New York, 1992, pp 113-115.

Forster DMC, Steiner L, Håkanson S: Arteriovenous malformations of the brain. A long-term clinical study. **J Neurosurg** 37: 562-570, 1972.

Friedman WA, Bova FJ: Stereotactic radiosurgery. **Contemporary Neurosurg** 11: 1-7, 1989

Friedman WA, Bova FJ: Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 77: 832-841, 1992.

Friedman WA, Bova FJ, Mendenhall WM: Linear accelerator radiosurgery for arteriovenous malformations: the relationship of size to outcome. **J Neurosurg** 82: 180-189, 1995.

Fults D, Kelly DL Jr: Natural history of arteriovenous malformations of the brain. A clinical study. **Neurosurgery** 15: 658-662, 1984.

Garretson HD: Intracranial arteriovenous malformations, in Wilkins RH, Rengachary SS (eds), *Neurosurgery*. McGraw-Hill, New York, 1985, pp 1448-1458.

Gibbs F, Jr., Buechler D, Leavitt DD, Moeller JH: Measurement of mechanical accuracy of isocenter in conventional linear-accelerator-based radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 25: 117-22, 1993.

Golding S, Rich KM, Picker S: Experience with gliomas in patients presenting with a chronic seizure disorder. **Clin Neurosurg** 33: 15-42, 1986.



Graf CJ, Perret GE, Torner JC: Bleeding from cerebral arteriovenous malformations as part of their natural history. **J Neurosurg** **58**: 331-337, 1983.

Guidetti B, Delitala A: Intracranial arteriovenous malformations: conservative and surgical treatment. **J Neurosurg** **53**: 149-152, 1980.

Guo WY, Karlsson B, Ericson K, Lindqvist M: Even the smallest remnant of an AVM constitutes a risk of further bleeding. **Acta Neurochir (Wien)** **121**: 212-215, 1993A.

Guo WY, Lindqvist C, Karlsson B, Kihlstrom L, Steiner L: Gamma knife surgery of cerebral arteriovenous malformations: serial MR imaging studies after radiosurgery. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** **25**: 315-323, 1993B.

Heikkinen ER, Konnov B, Melnikov L, Yalynych N, Zubkov YN, Garmashov YA, Pak VA: Relief of epilepsy by radiosurgery of cerebral arteriovenous malformations. **Stereotact Funct Neurosurg** **53**: 157-166, 1989.

Heikkinen ER, Heikkinen MI, Sotaniemi K: Stereotactic radiotherapy instead of conventional epilepsy surgery. **Acta Neurochir (Wien)** **119**: 159-160, 1992.

Heros RC, Korosue K, Diebold PM: Surgical excision of cerebral arteriovenous malformations: late results. **Neurosurgery** **26**: 570-577, 1990.

Kjellberg RN, Hanamura T, Davis KR, Lyons SL, Adams RD: Bragg-peak proton-beam therapy for arteriovenous malformations of the brain. **N Engl J Med** **309**: 269-274, 1983.

Kjellberg RN: Stereotactic Bragg peak proton beam radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. **Ann Clin Res** 18: 17-19, 1986.

Koike Y, Hosoda H, Ishikawa Y, Sakata K, Hidaka K: Effect of radiosurgery using Leksell gamma unit on metastatic brain tumor. Autopsy case report. **Neurol Med Chir (Tokyo)** 34: 534-537, 1994.

Kondziolka D, Lunsford LD, Claassen D, Maitz AH, Flickinger JC: Radiobiology of radiosurgery: part 1. The normal rat brain model. **Neurosurgery** 31: 271-279, 1992.

Kondziolka D, Lunsford LD, Flickinger JC: Gamma knife stereotactic radiosurgery for cerebral vascular malformations, in Alexander III E, Loeffler JS, Lunsford LD (eds), *Stereotactic Radiosurgery*. McGraw-Hill, New York, 1993, pp 136-146.

Kurita H, Sasaki T, Kawamoto S, Taniguchi M, Kitanaka C, Nakaguchi H, Kirino T: Chronic encapsulated expanding hematoma in association with gamma knife stereotactic radiosurgery for an arteriovenous malformation. **J Neurosurg** 84: 874-878, 1996.

Lance JW, Smee RI: Partial seizures with visual disturbance treated by radiotherapy of cavernous hemangioma. **Ann Neurol** 26: 782-785, 1989.

Leblanc R, Feindel W, Ethier R: Epilepsy from cerebral arteriovenous malformations. **Can J Neurol Sci** 10: 91-95, 1983.

Leksell L: The stereotaxic method and radiosurgery of the brain. **Acta Chir Scand** **102**: 316-319, 1951.

Leksell L: Stereotaxic radiosurgery in trigeminal neuralgia. **Acta Chir Scand** **137**: 311-314, 1971A.

Leksell L: A note on the treatment of acoustic tumors. **Acta Chir Scand** **137**: 763-765, 1971B.

Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, Phillips MH, Lyman JT: Stereotactic heavy-charged-particle Bragg peak radiosurgery for the treatment of intracranial arteriovenous malformations in childhood and adolescence. **Neurosurgery** **24**: 841-852, 1989.

Levy RP, Fabrikant JI, Frankel KA, Phillips MH, Steinberg GK, Marks MP, DeLaPaz RL, Chuang FYS: Clinical-radiological evaluation of sequelae of stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations, in Steiner L, Lindquist C, Foster D, Backlund EO (eds), *Radiosurgery: Baseline and Trends*. Raven Press, New York, 1992, pp 209-220.

Li YQ, Guo YP, Jay V, Stewart PA, Wong CS: The time course of radiation-induced apoptosis in the rat apical cord. **Radiother Oncol** **39**: 35-42, 1996A.

Li YQ, Jay V, Wong CS: Oligodendrocytes in adult rat spinal cord undergo radiation-induced apoptosis. **Cancer Res** **56**: 5417-5422, 1996B.

Lindquist C, Kihlstrom L, Hellstrand E, Knutsson E: Stereotactic radiosurgery instead of

conventional epilepsy surgery. *Proc. first international stereotactic radiosurgery conference (ISRS)*, Stockholm, 1993, pp179.

Loeffler JS, Alexander III E, Siddon RL, Saunders WM, Coleman CN, Winston KR:  
Stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations using a standard linear  
accelerator. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 17: 673-677, 1989.

Lunsford LD, Flickinger J, Lindner G, Maitz A: Stereotactic radiosurgery of the brain using the  
first United States 201 cobalt-60 source gamma knife. **Neurosurgery** 24: 151-159, 1989.

Lunsford LD, Kondziolka D, Flickinger JC, Bissonette DJ, Jungreis CA, Maitz AH, Horton  
JA, Coffey RJ: Stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformations of the brain. **J**  
**Neurosurg** 75: 512-524, 1991.

Lunsford LD, Kondziolka D, Bissonette DJ, Maitz AH, Flickinger JC: Stereotactic  
radiosurgery of brain vascular malformations. **Neurosurg Clin N Am** 3: 79-98, 1992.

Luxton G, Petrovich Z, Jozsef G, Nedzi LA, Apuzzo MLJ: Stereotactic radiosurgery:  
principles and comparison of treatment methods. **Neurosurgery** 32: 241-259, 1993.

Mast H, Mohr JP, Osipov A, Pile-Spellman J, Marshall RS, Lazar RM, Stein BM, Young WL:  
'Steal' is an unestablished mechanism for the clinical presentation of cerebral arteriovenous  
malformations. **Stroke** 26: 1215-1520, 1995.

McCormick WF: Pathology of the vascular malformations of the brain, in Wilson CB, Stein

BM (eds), *Intracranial arteriovenous malformations*. Williams & Wilkins, Baltimore/London, 1984, pp 44-63.

Michelsen WJ: Natural history and pathophysiology of arteriovenous malformations. **Clin Neurosurg** 26: 307-313, 1979.

Morrell F: Secondary epileptogenesis in man. **Arch Neurol** 42: 318-335, 1985.

Mughmaw SB: An overview of methods in stereotactic radiosurgery. **Radiol Technol** 63: 402-405, 1992.

村山繁雄: 放射線治療による神経障害。最新医学 50: 503-508, 1995.

Murphy MJ: Long-term follow-up of seizures associated with cerebral arteriovenous malformations. Results of therapy. **Arch Neurol** 42: 477-479, 1985.

Okabe T, Meyer JS, Okayasu H, Harper R, Rose J, Grossman RG, Centeno R, Tachibana H, Lee YY: Xenon-enhanced CT CBF measurements in cerebral AVM's before and after excision. Contribution to pathogenesis and treatment. **J Neurosurg** 59: 21-31, 1983.

Ondra SL, Troupp H, George ED, Schwab K: The natural history of symptomatic arteriovenous malformations of the brain: a 24-year follow-up assessment. **J Neurosurg** 73: 387-391, 1990.

Parkinson D, Bachers G: Arteriovenous malformations. Summary of 100 consecutive

supratentorial cases. **J Neurosurg** 53: 285-299, 1980.

Phillips MH, Kessler M, Chuang FY, Frankel KA, Lyman JT, Fabrikant JI, Levy RP: Image correlation of MRI and CT in treatment planning for radiosurgery of intracranial vascular malformations. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 20: 881-889, 1991.

Piepgras DG, Sundt TM Jr, Ragoowansi AT, Stevens L: Seizure outcome in patients with surgically treated cerebral arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 78: 5-11, 1993.

Podgorsak EB, Pike GB, Olivier A, Pla M, Souhami L: Radiosurgery with high energy photon beams: a comparison among techniques. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 16: 857-865, 1989.

Pool JL: Treatment of arteriovenous malformations of the cerebral hemispheres. **J Neurosurg** 16: 136-141, 1962.

Rasmussen T: Surgery of epilepsy associated with brain tumors, in Purpura DP, Perry JK, Walter PD (eds), *Advance in Neurology, Vol.8 Neurosurgical Management of Epilepsies*. Raven Press, New York, 1975, pp 227-229.

Regis J, Peragut JC, Rey M, Samson Y, Levrier O, Porcheron D, Regis H, Sedan R: First selective amygdalohippocampal radiosurgery for mesial temporal lobe epilepsy. **Stereotact Funct Neurosurg** 64 (Supple 1): 193-201, 1995.

Rogers LR, Morris HH, Lupica K: Effect of cranial irradiation on seizure frequency in adults



with low-grade astrocytoma and medically intractable epilepsy. **Neurology** **43**: 1599-1601, 1993.

Ronne-Engstrom E, Kihlstrom L, Flink R, Hillered L, Carlson H, Lindquist C, Lin K: Gamma knife surgery in epilepsy an experimental model in the rat. *Proc. 1st ISRS Conf.*, Stockholm, 1993, pp79.

Rossi GF, Scerrati M, Roselli R: Epileptogenic cerebral low-grade tumors effect of interstitial stereotactic irradiation on seizures. **Appl Neurophysiol** **48**: 127-132, 1985.

Schlienger M, Merienne L, Letkopoulos D, Touboul E, Laurent A, Missir O, Hancilar T, Letkopoulos A: Focal irradiation of the brain: an alternative to temporal lobe resection in interactive focal epilepsy? **Bull Cancer Radiother** **81**: 99-109, 1994.

Schneider B, Eberhard DA, Steiner L: Histopathology of arteriovenous malformations after gamma knife radiosurgery. **J Neurosurg** **87**: 352-357, 1997.

Seifert V, Stolke D, Mehdorn HM, Hoffmann B: Clinical and radiological evaluation of long-term results of stereotactic proton beam radiosurgery in patients with cerebral arteriovenous malformations. **J Neurosurg** **81**: 683-689, 1994.

Spencer DD, Spencer SS, Mattson RH, Williamson PD: Intracerebral masses in patients with intractable partial epilepsy. **Neurology** **34**: 432-436, 1984.

Spiegelmann R, Friedman WA, Bova FJ: LINAC radiosurgery: an animal model. **J**

**Neurosurg** 78: 638-644, 1993.

Statham P, Macpherson P, Johnston R, Forster DM, Adams JH, Todd NV: Cerebral radiation necrosis complicating stereotactic radiosurgery for arteriovenous malformation. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 53: 476-479, 1990.

Steinberg GK, Fabricant JI, Marks MP, Levy RP, Frankel KA, Ohillips MH, Shuer LM, Silverberg GD: Stereotactic heavy-charged-particle Bragg-peak radiation for intracranial arteriovenous malformations. **N Eng J Med** 323: 96-101, 1990.

Steinberg GK, Levy RP, Marks MP, Fabrikant JI: Charged-particle radiosurgery, in Alexander III E, Loeffler JS, Lunsford LD (eds), *Stereotactic Radiosurgery*. McGraw-Hill, New York, 1993, pp 122-135.

Steiner L, Leksell L, Greitz T, Forster DM, Backlund EO: Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. Report of a case. **Acta Chir Scand** 138: 459-464, 1972.

Steiner L, Leksell L, Forster DM, Greitz T, Backlund EO: Stereotactic radiosurgery in intracranial arterio-venous malformations. **Acta Neurochir (Wien)** 21: 195-209, 1974.

Steiner L, Foster D, Leksell L, Meyerson BA, Boethius J: Gammathalamotomy in intractable pain. **Acta Neurochir (Wien)** 52: 173-184, 1980.

Steiner L: Treatment of arteriovenous malformations by radiosurgery, in Wilson CB, Stein BM (eds), *Intracranial Arteriovenous Malformations*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1984, pp

Steiner L, Lindquist C: Radiosurgery in cerebral arteriovenous malformation.

**Neurosurgery: State of the Art Reviews** 2: 329-336, 1987.

Steiner L, Lindquist C, Steiner M: Radiosurgery with focused gamma-beam irradiation in children, in Edwards MSB, Hoffmann HJ (eds), *Cerebral Vascular Disease in Children and Adolescents*. Williams & Wilkins, Baltimore, 1989, pp 367-388.

Steiner L, Lindquist C, Adler JR, Torner JC, Alves W, Steiner M: Clinical outcome of radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 77: 1-8, 1992.

Sutcliffe JC, Forster DM, Walton L, Dias PS, Kemeny AA: Untoward clinical effects after stereotactic radiosurgery for intracranial arteriovenous malformations. **Br J Neurosurg** 6: 177-185, 1992.

Tago M, Aoki Y, Terahara A, Nakagawa K, Sasaki Y, Kurita H, Kawamoto S, Murayama S: Gamma knife radiosurgery for brain stem metastases: two autopsy cases. **Stereotact Funct Neurosurg** 66: 225-230, 1996.

Thompson BG, Coffey RJ, Flickinger JC, Lunsford LD: Stereotactic radiosurgery of small intracranial tumors: neuropathological correlation in three patients. **Surg Neurol** 33: 96-104, 1990.

Trumpy JH, Eldevik P: Intracranial arteriovenous malformations: conservative or surgical

treatment? **Surg Neurol** 8: 171-175, 1977.

Turjman F, Massoud TF, Sayre JW, Vinuela F, Guglielmi G, Duckwiler G: Epilepsy associated with cerebral arteriovenous malformations: a multivariate analysis of angioarchitectural characteristics. **AJNR (Am J Neuroradiol)** 16: 345-350, 1995.

Warnke PC, Kreth F, Ostertag CB: Effect of interstitial irradiation of temporal gliomas on the course of concomitant epilepsy. **Acta Neurochir (Wien)** 177: 117, 1992.

Wilder BJ, King RL, Schmidt RP: Comparative study of secondary epileptogenesis. **Epilepsia** 9: 275-289, 1968.

Wilkins RH: Natural history of intracranial arteriovenous malformations. A review. **Neurosurgery** 16: 421-430, 1985.

Yamamoto M, Jimbo M, Kobayashi M, Toyoda C, Ide M, Tanaka N, Lindquist C, Steiner L: Long-term results of radiosurgery for a arteriovenous malformation: neurodiagnostic imaging and histological studies of angiographically confirmed nidus obliteration. **Surg Neurol** 37: 219-230, 1992.

Yamamoto Y, Coffey RJ, Nichols DA, Shaw EG: Interim report on the radiosurgical treatment of cerebral arteriovenous malformations. The influence of size, dose, time, and technical factors on obliteration rate. **J Neurosurg** 83: 832-837, 1995.

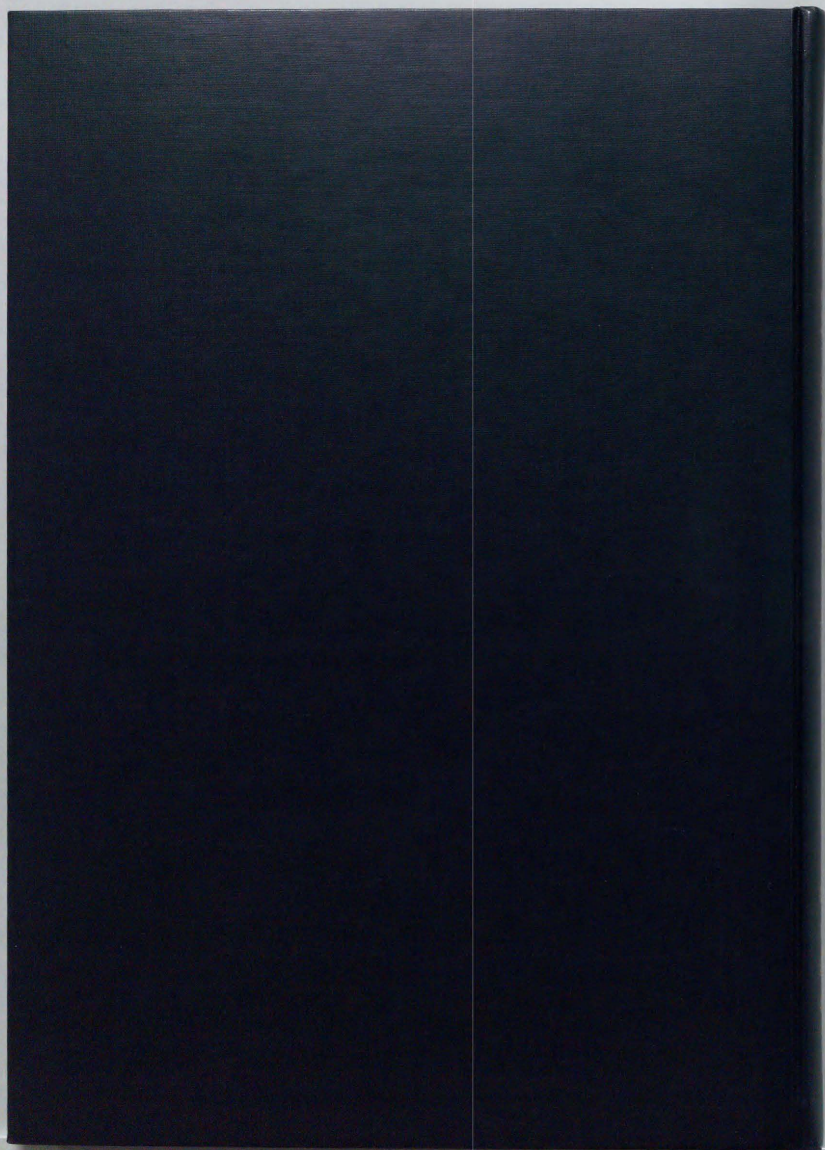
Yeh HS, Kashiwagi S, Tew JM Jr, Berger TS: Surgical management of epilepsy associated

with cerebral arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 72: 216-223, 1990.

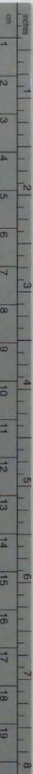
Yeh HS, Privitera MD: Secondary epileptogenesis in cerebral arteriovenous malformations.

**Arch Neurol** 48: 1122-1124, 1991.

Yeh HS, Tew JM Jr, Gartner M: Seizure control after surgery on cerebral arteriovenous malformations. **J Neurosurg** 78: 12-18, 1993.







## Kodak Color Control Patches

© Kodak, 2007 TM Kodak

Blue

Cyan

Green

Yellow

Red

Magenta

White

3/Color

Black



## Kodak Gray Scale



© Kodak, 2007 TM Kodak

A

1

2

3

4

5

6

M

8

9

10

11

12

13

14

15

B

17

18

19

