

論文種別：テクニカルノート

論文タイトル：髄膜腫塞栓術における油性ヨード造影剤の有用性

著者名：綾部純一，久保篤彦，前田昌宏，三島弘之，鈴木幸二，川崎泰輔，田中良英

所属施設：国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院脳神経外科

連絡著者氏名・連絡先：綾部純一 国家公務員共済組合連合会横須賀共済病院脳神経外科 〒238-8558神奈川県横須賀市米が浜通1-16 046-822-2710 E-mail: jayabe7651@gmail.com

キーワード：meningioma, embolization, iodized lipid

宣言：本論文を，日本脳神経血管内治療学会 機関紙「JNET journal of Neuroendovascular Therapy」に投稿するにあたり，筆頭著者，共著者によって，国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約いたします。

## 要旨

【目的】我々は、油性造影剤の塞栓物質としての効果に着目して髄膜腫塞栓術を施行し、その有用性を報告する。

【方法】フローガイドカテーテルを栄養血管内に可及的腫瘍近傍まで誘導し、油性造影剤原液を 1.0 から 2.0ml 注入した。造影剤は流出せずに腫瘍内に停留しており、その後 33-40% NBCA で近位部を閉塞した。摘出病理標本において、閉塞血管と、腫瘍壊死像を認め、時間経過で壊死の進行、軟化を呈していた。

【結論】本法は、油性造影剤を用いるため視認性、注入コントロールに優れている。小径マイクロカテーテルのため、腫瘍近傍までの誘導や、細径血管、蛇行血管内にも適用しやすく、頭蓋底腫瘍への施行も可能で有用である。

## 諸言

髄膜腫などの脳腫瘍治療において、出血量減少や摘出時間短縮を目的に摘出術前塞栓術が行われる。塞栓物質として、microsphere や polyvinyl alcohol(PVA) などの粒状塞栓物質と、N-butyl cyanoacrylate(NBCA)など液体塞栓物質、プラチナコイルが用いられる。我々は、NBCA の希釈に用いる油性造影剤であるヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル（リピオドール：テルモ、東京）の塞栓物質としての効果に着目し、NBCA を用いた近位閉塞と組み合わせで塞栓術を施行した。本法の有用性につき、文献的考察を加えて報告する。

## 症例提示

### 症例 1 48 歳女性

視野障害を主訴に内科受診，前頭部に腫瘤を認め当科受診した．両耳側半盲の他，意欲低下など高次機能障害が出現していた．頭部 MRI で周囲に広範な浮腫を伴う前頭蓋底発生の脳腫瘍 (Fig1A, B)，血管造影検査で両側後篩骨動脈を栄養血管とした腫瘍濃染像を認めた (Fig1C, D)．

### 塞栓術

局所麻酔下，右大腿動脈に 5Fr ロングシースを挿入した．ヘパリン 2000 単位を静注，5Fr Slim Guide (メディキット，東京) を，4Fr OK2 125cm (カテックス，東京) と 0.035inch ガイドワイヤー 150 cm を同軸として左内頸動脈に留置した．Marathon (コヴィディエンジャパン，東京) を，Tenrou10 (カネカメディックス，大阪) を用いて左眼動脈に誘導した．その後ガイドワイヤーを Chikai0.008inch (朝日インテック，愛知) に変更して，左後篩骨動脈を選択し，可及的に腫瘍近傍へ誘導した．リピオドール 2.0ml を，血管撮影下，眼動脈内への逆流による網膜中心動脈への流入を来さないようにゆっくりと腫瘍内に注入すると，リピオドールは腫瘍内に貯留し充満した (Fig1E, F)．その後、33% NBCA で起始部を塞栓した．NBCA は腫瘍血管床には到達せず，近位部での閉塞にとどまった．

右眼動脈は内頸動脈からの分岐角度が急峻であり，Marathon の選択的挿入が不可能のため塞栓は行わなかった．

### 塞栓術後経過

術後 CT で，腫瘍左側を中心に造影効果が残存していた (Fig1G)．

翌日開頭腫瘍摘出術を施行した。両側前頭蓋底に付着を有していたが、塞栓を行った左では detachment 時の出血は少なく、容易であった。病理所見では、非塞栓側の右では腫瘍細胞は渦巻状に配列し、異形は認めないものの一部に脳浸潤所見あり、invasive meningioma と診断した。塞栓を行った左側において、リピオドールにより閉塞されたと考えられる血球成分のない拡張血管と、その周囲の凝固壊死像が観察された (Fig1H)。

## 症例 2 84 歳女性

6 年前に後頭蓋窩腫瘍を指摘されていたが、年齢を理由に治療希望なく経過観察されていた。1 か月の経過で進行する認知症、歩行障害を主訴に受診、腫瘍の増大と脳室拡大を認め、治療を希望され入院した。頭部 MRI で左後頭蓋窩円蓋部に最大径 50 mm、脳血管撮影で左後硬膜動脈を栄養血管とする腫瘍濃染像を認めた (Fig2A, B)。まず、水頭症に対して、第 3 脳室開窓術を施行した。

## 塞栓術

局所麻酔下、右大腿動脈に 6Fr long sheath を挿入、6Fr Slimguide を左椎骨動脈に誘導した。Marathon を、Tenrou14 により後硬膜動脈に誘導、さらに Chikai0.008ich を用いて遠位部まで誘導した。造影を行い、正常脳血管への側副血行路がない事を確認した後、リピオドール 1.0ml を、椎骨動脈への逆流を来さぬように注入した (Fig2C)。次いで、40%NBCA を用いて近位部を塞栓し、腫瘍濃染像はほぼ消失した (Fig2D)。塞栓術後頭部 CT で、腫瘍内にリピオドールの集積が認められ (Fig2E)、5 日後の造影 MRI で腫瘍内の大

部分で増強効果の消失を認めた (Fig2F).

#### 塞栓術後経過

6日後開頭腫瘍摘出術を施行した。開頭時、腫瘍は硬膜外に露出していたが、出血の制御は容易であった。摘出操作時、腫瘍は軟化しており吸引による内減圧が可能であった。肉眼標本を Fig2G に示す。病理所見では、一部に出血を認めるものの変性、硝子化像を認め、腫瘍が軟化している像が観察された (Fig2H)。ほとんどの腫瘍細胞は細胞核が脱落し胞体が融解し進行した壊死像を呈し、泡沫細胞の浸潤を認めた (Fig2I)。

上記2例の治療は十分なインフォームドコンセントの下に理解同意を得て行われた。

#### 考察

腫瘍塞栓術の目的は、摘出術時の出血量軽減、腫瘍壊死による内減圧操作や剥離操作の容易化、時間短縮などにより、摘出術をより安全にすることにある。Borgらは、particleまたはglueを用いた117例で、腫瘍陰影が完全に消失した群で、部分塞栓群と比較して輸血量の優位な低下と、4例3.7%の合併症を報告している<sup>1)</sup>。Shahらによるreviewで、36研究459例の塞栓術において4.6%の合併症が生じるも多くは一過性であり、適切な症例選択による塞栓術の危険性の低下、適応拡大の可能性を述べている<sup>2)</sup>。塞栓術と摘出術両者を含めて脳腫瘍治療全体として合併症発生を減少されることが必要であり、塞栓術での合併症の発生はできる限り低くすることが望まれる。

腫瘍塞栓術における塞栓物質として、粒状塞栓物質、液体塞栓物質、プラチナコイルなどが用いられる。

プラチナコイル単独では、腫瘍血管の近位塞栓にとどまるため、開頭時の出血量軽減にはつながるが、内減圧や腫瘍剥離などの摘出操作時の出血量減少の効果は乏しい。特に中硬膜動脈を近位部で閉塞すると、対側の硬膜動脈からの血流や、軟膜動脈からの血流が増大し、手術操作の妨げになることがある。

粒状塞栓物質には、**microsphere** や **PVA**、スポンゼル、ジェルパートなどがある。これらの使用に際しては、マイクロカテーテル内腔での閉塞を来さぬために、内径 0.018inch 以上のサイズが必要であり、細径の栄養血管への選択や、屈曲蛇行を超えて腫瘍近傍までマイクロカテーテルを誘導することは困難である。腫瘍から離れた近位部からの塞栓物質の注入は、神経栄養枝の虚血による脳神経障害や、**dangerous anastomosis** を介した塞栓物質の迷入の可能性が高まり、より細径かつ周囲に重要な正常血管が多く存在する頭蓋底発生腫瘍に対しては施行不可能な症例が存在する。また、流出静脈の閉塞による腫瘍出血の危険性がある。Carli らは、**PVA** を用いた 198 例中 11 例に合併症が生じ、内 10 例が出血であり、小径 **particle** の使用が危険因子であることを報告している<sup>3)</sup>。Sluzewski らは、**microsphere** を用いた 55 例の塞栓術で出血性・虚血性いずれの合併症もないことを報告しているが、その対象血管は **MMA** または **OA** である<sup>4)</sup>。

液体塞栓物質である **NBCA** は、細径のマイクロカテーテルの使用により、小血管や遠位までの誘導が可能である。しかし、**NBCA** の接

着性やリピオドールの粘性により，流速の遅い腫瘍栄養血管では，腫瘍内血管床の塞栓に至らず近位閉塞にとどまることが多い．Kominamiらは，主にNBCAを用いた塞栓術を行い，近位塞栓に留まる例があるもparticleと比較した安全性を報告している<sup>5)</sup>．Fukudaらは，希釈に用いるリピオドールを加熱し低濃度NBCAを用いることで腫瘍血管床への塞栓が可能となることを述べている<sup>6)</sup>が，手技が煩雑となる．一方で，動静脈シャントの存在する症例において，流出静脈の閉塞による脳浮腫増悪や腫瘍内出血の報告がある<sup>7)</sup>．マイクロカテーテルからの超選択的造影でシャントの有無を確認した上で塞栓物質を選択し，慎重な周術期管理を行うことが望まれる．

リピオドールはリンパ系造影剤として開発され，リンパ管造影や卵管造影に用いられる．粘度は20℃で27～54mm<sup>2</sup>/sであり，脳血管造影に用いる非イオン性造影剤の10倍以上である．肝癌治療において，腫瘍血管および類洞に停滞する性質を利用し，リピオドールと抗がん剤を混合して肝動脈内に注入することで肝細胞癌への抗がん剤の徐放効果をもたらすことが報告されており<sup>8), 9), 10)</sup>，進行肝癌において5年生存率の改善が得られている<sup>10), 11)</sup>．また，粒状塞栓物質による塞栓の追加による成績向上の報告<sup>12)</sup>があり，近位塞栓を加える事でのリピオドールの停滞効果，薬剤徐放効果が延長したものと考えられる．

リピオドールを，逆流を来さぬようにゆっくりと注入すると，腫瘍内に停滞し濃染像が残存していることが観察される．造影剤であり原液で使用するため，腫瘍内に注入する際の視認性に優れる．また，

腫瘍内に停留するため、塞栓程度の把握が容易である。注入開始直後と比較して、徐々に腫瘍内に停留、流速低下が観察される。高い粘度のため、流速の遅い腫瘍血管では、腫瘍内に停留しているものと考えられる。リピオドール単独では、時間経過とともに流出し再開通する可能性があるが、NBCAによる近位閉塞を加えることで、対象栄養血管内での血流は消失し、腫瘍内血管の塞栓効果がもたらされる。病理所見において、標本固定過程でリピオドールは消失しているものの、拡張し血球成分のない腫瘍内細血管像と、周囲の凝固壊死像は、閉塞した腫瘍血管床と虚血による腫瘍細胞壊死を示している。

正常血管の血流障害を来す可能性や、含有するアルコール成分による細胞障害作用の可能性があり、他塞栓物質と同様、神経栄養血管への流出や、*dangerous anastomosis* を介した内頸動脈系、椎骨動脈系への迷入は避けるべきであり、注意を要する。

塞栓術から開頭術までの日数に関して、Naniaらは7日以降の摘出時の輸血量減少を報告している<sup>13)</sup>。本症例において、翌日摘出例と比較して6日後摘出例では壊死の進行、変性所見を認めており、塞栓術から摘出術までの間隔は空けることが摘出術には望ましい。しかし、至適期間については症例数を重ねた上でのより詳細な検討を要する。

## 結語

髄膜腫塞栓術において、塞栓物質としてリピオドールを用いた方法



を報告した。本法は、油性造影剤を用いるため、視認性、注入コントロールに優れている。また、小径マイクロカテーテルを使用するため、細径血管、蛇行血管内へ誘導しやすく、頭蓋底腫瘍への施行も可能である。

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

## References

- 1) Borg A, Ekanayake J, Mair R, et al. preoperative particle and glue embolization of meningiomas: indications, results, and lessons learned from 117 consecutive patients. *Neurosurgery* 2013; 73: 244-251
- 2) Shah AH, Patel N, Raper DM, et al. The role of preoperative embolization for intracranial meningiomas. *J Neurosurg* 2013; 119: 364-372
- 3) Carli DF, Sluzewski M, Beute GN, et al. Complications of particle embolization of meningiomas: frequency, risk factors, and outcome. *Am J Neuroradiol* 2010; 31: 152-154
- 4) Sluzewski M, Rooij WJ, Lohle PN, et al. Embolization of meningiomas: comparison of safety between calibrated microspheres and polyvinyl-alcohol particles as embolic agents. *Am J Neuroradiol* 2013; 34: 727-729
- 5) Kominami S, Watanabe A, Suzuki M, et al. Preoperative embolization of meningiomas with n-Butyl cyanoacrylate.

Interventional Neuroradiology 2012; 18: 133-139

6) Fukuda K, Higashi T, Okawa M, et al. Preoperative embolization of meningioma with ultra-low concentration n-butyl 2-cyanoacrylate. JNET 2014; 8: 259-265

7) Ishihara H, Ishihara S, Niimi J, et al. Three case of meningioma complicated by increased edema or intratumoral bleeding following embolization with n-butyl cyanoacrylate. JNET 2014; 8: 224-230

8) Kasugai H, Kojima J, Tatsuta M, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial embolization combined with intraarterial infusion of a mixture of cisplatin and ethiodized oil. Gastroenterology 1989; 97: 965-71

9) Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. Radiology 1993; 188: 79-83

10) Ohishi H, Uchida H, Yoshimura H, et al. Hepatocellular carcinoma detected by iodized oil: use of anticancer agents. Radiology 1985; 154: 25-29

11) Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial for hepatocellular carcinoma in 8510 patients. Gastroenterology 2006; 131: 461-469

12) Takayasu K, Arii S, Kudo M, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese

guidelines. J Hepatol 2012; 56: 886-892

13) Yamasaki T, Hamabe S, Saeki I, et al. A novel transcatheter arterial infusion chemotherapy using iodized oil and degradable starch microspheres for hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. J Gastroenterol 2011; 46: 359-366

14) Nania A, Granata F, Pitorone A, et al. Necrosis score, surgical time, and transfused blood volume in patients treated with preoperative embolization of intracranial meningiomas. Analysis of a single-centre experience and a review of literature. Clin Neuroradiol 2014; 24: 29-36

#### 図表の説明

#### Figure 1

A: MRI T1WI 造影矢状断像. 最大径 50 mm, 前頭蓋底に付着する腫瘍.

B: MRI T2WI 水平断像. 腫瘍周囲両側前頭葉に広範な浮腫を呈する.

C: 左内頸動脈撮影 側面像. 眼動脈分枝の後篩骨動脈から腫瘍濃染像を認める.

D: 左眼動脈 cone beam CT. 眼動脈から後篩骨動脈分岐部が描出.

E・F: 前頭蓋底腫瘍に対するリピオドールを用いた塞栓術. E DSA 像, F ライブ像. 腫瘍内にリピオドールが停滞している.

G: 塞栓術後 CT. 腫瘍左側有意にリピオドールの集積を認める.

H: 病理組織像 (HE 染色強拡大): 拡張し血球成分の乏しい血管像

があり，周囲腫瘍細胞は核が脱落し胞体は好酸性となり，凝固壊死を呈している．

## Figure2

A: MRI T1WI 造影矢状断像．左後頭蓋窩に最大径 52 mm の腫瘍を認める．

B: 左椎骨動脈撮影 側面像．後硬膜動脈から腫瘍濃染像を認める．

C: 後頭蓋窩腫瘍に対するリピオドールを用いた塞栓術．マイクロカテーテルを栄養血管内に誘導し，リピオドールを注入した．

D: 塞栓直後左椎骨動脈撮影 側面像．33% NBCA で近位部を塞栓後，腫瘍濃染像は消失した．

E: 塞栓直後の CT 矢状断像．腫瘍の大部分にリピオドールの集積を認める．

F: 5 日後 MRI T1WI 造影矢状断像．辺縁を除いて増強効果は消失した．

G: 摘出肉眼標本．腫瘍内部は吸引による内減圧が可能であった．

H: 病理組織像 a．出血と壊死が進行し，変性硝子化像を認め，腫瘍が軟化している像が観察される．

I: 病理組織像 b．中心にわずかに腫瘍細胞があるも，ほとんど細胞核が脱落，胞体が融解しており，泡沫細胞の浸潤，貪食像を認める．

Fig.1

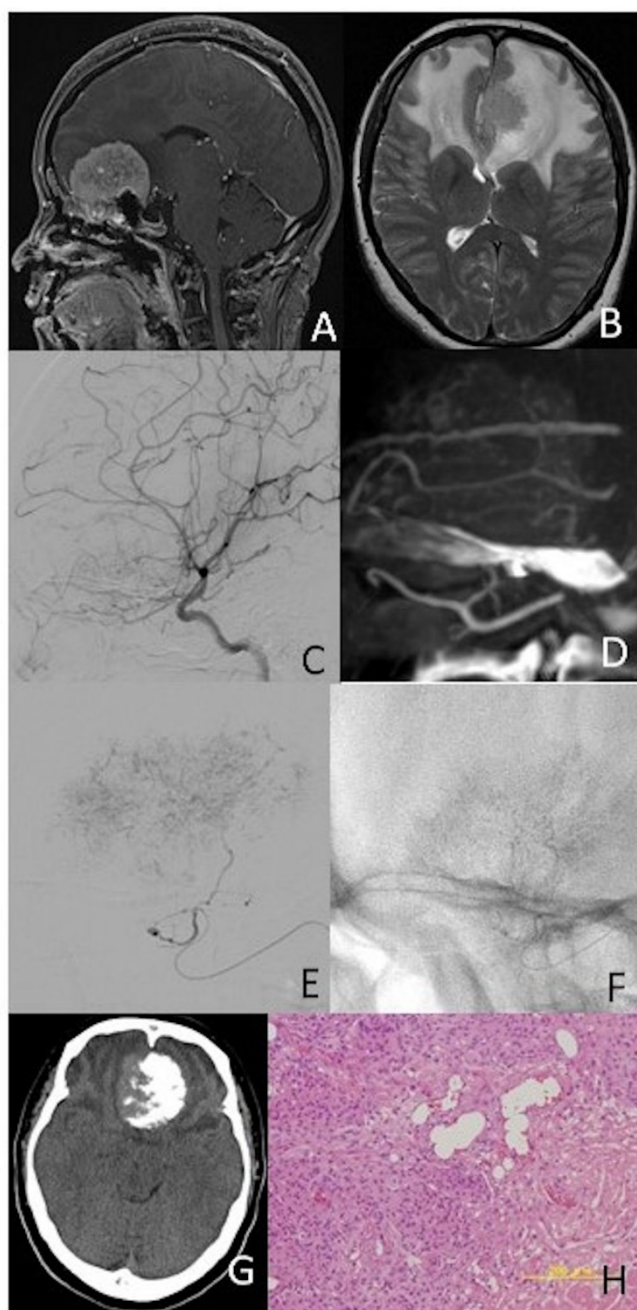


Fig.2

