

- 1) 論文種別：症例報告
- 2) タイトル：Onyxによる経静脈的塞栓術にて根治し得た脳幹部脳動静脈奇形の1例
- 3) 壺井祥史<sup>1)</sup>、寺田友明<sup>2)</sup>、糸川博<sup>3)</sup>、山名慧<sup>1)</sup>、成清道久<sup>1)</sup>、藤井教雄<sup>1)</sup>、長崎弘和<sup>1)</sup>、永尾征弥<sup>1)</sup>、神林智作<sup>1)</sup>
- 4) 所属：1) 川崎幸病院 脳血管センター、2) 昭和大学藤が丘病院 脳神経外科、3) 新百合ヶ丘総合病院 脳神経外科
- 5) 連絡先：川崎幸病院 脳血管センター

〒212-0014 神奈川県川崎市幸区大宮町3-1-27

TEL: 044-544-4611, E-mail: tsuboyoshi@hotmail.com

キーワード: Onyx, 経静脈的塞栓術, 脳幹部脳動静脈奇形

本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関誌「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致します。

## 要旨

目的：脳幹部破裂脳動静脈奇形に対して、**Onyx**を用いた経動脈的塞栓術後に経静脈的塞栓術を行い、根治できた症例を経験したので報告する。

症例：61歳、女性。突然の頭痛の後、意識障害が出現、当院へ救急搬送となる。頭部CTで脳幹出血を認め、頭部MRIで脳幹周囲に異常血管を認めた。脳血管撮影を行ったところ、右橋外側に脳動静脈奇形を認めた。保存的治療を行ったが、徐々に意識が改善したため、血管内治療を行うこととした。まず、**Onyx**による経動脈的塞栓術を施行し、できるだけナイダスを縮小させた後、残存したナイダスに経静脈的塞栓術を追加して脳動静脈奇形を完全に塞栓した。術後新たな神経脱落症状なく、治療1ヶ月後のフォローアップの血管撮影でも再発は認めていない。

結論：直達手術が困難な脳幹部脳動静脈奇形に対して、経動脈的塞栓術に経静脈的塞栓術を追加することで根治させることができた。症例を選択すれば、開頭術や動脈からのアクセスが制限される脳深部の脳動静脈奇形に対する治療手段の一つとなりえる。

## 緒言

脳幹部脳動静脈奇形は、全脳動静脈奇形の2-6%と稀な疾患である<sup>1-3)</sup>。他の脳動静脈奇形と比較して、出血率が高く、未治療の場合の予後は不良であるといわれている<sup>4,5)</sup>。しかしながら、摘出手術は、深部での操作に加え、脳幹や脳神経損傷のリスクがあり困難である。定位放射線治療の報告もあるが、他の場所に比べ、閉塞率は低く、また閉塞には時間を要するといわれている<sup>4,6)</sup>。比較的侵襲的な血管内治療で完全閉塞させることができれば理想的である。しかし、脳幹の栄養血管が流入動脈となっているため、塞栓に伴い脳幹虚血のリスクが高く、また動脈からのアクセスが困難であるため経動脈的塞栓術単独での閉塞率は未だ十分とはいえない。その一方で近年、限られた症例ではあるが、**Onyx**を用いた経静脈的塞栓術により、高い閉塞率が得られるとの報告がある<sup>7-9)</sup>。

今回、我々は出血発症した脳幹部脳動静脈奇形に対して、同一**session**で経動脈的塞栓術後に経静脈的塞栓術を行い根治し得た症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症例提示

症例：61歳、女性。

主訴：意識障害

既往歴：心筋梗塞、糖尿病

現病歴：突然の頭痛を訴えた後、意識レベルが低下したため、当院へ救急搬送された。

現症：意識はGlasgow Coma Scale E1V1M1で、四肢の動きは全く認めなかった。血圧130/64mmHg、脈拍73回/分、SpO2 37% (room air)で、すぐに酸素投与を行ったが、呼吸状態が改善しなかったため、気管内挿管を行った。

検査所見：頭部CTで橋から右中小脳脚にかけて脳出血を認めた (Figure 1A)。

入院後経過：気管切開を行い、人工呼吸器で管理を行うことで呼吸状態は安定した。頭部MRIで右橋外側に血管の拡張所見を認めた (Figure 1B,C)。脳血管撮影を施行したところ、右上小脳動脈、前下小脳動脈、拡張した回旋動脈が流入動脈となり、petrosal veinからtransverse pontine vein, superior petrosal sinus (SPS)へ流出する脳動静脈奇形を認めた (Figure 2A,B,C)。Lateral recess veinやprecentral cerebellar veinのbrachial tributary veinはpetrosal veinには還流せず、lateral recess veinはbrachial tributary veinと吻合し、basal veinに還流していた (Figure 2D)。その他にもpetrosal veinに還流する静脈は認めなかった。

全身状態が悪かったため、まず内科的治療を優先した。発症から1ヶ月の経過で意識レベルは徐々に改善し、四肢の動きが見られるようになった。指示動作にも応じられるようになり、人工呼吸器から離脱できたため、根治的治療を施行することとした。深部領域であり、開頭手術のリスクは高いと判断し、血管内治療での根治術を計画した。

治療戦略：まず、経動脈的にOnyxの注入を行い(Figure 3A,B)完全閉塞が得られれば治療を終了し、ナイダスが残存する場合は経静脈的塞栓術を追加する方針とした。経静脈的塞栓術を行う場合は、正常静脈へOnyxが流入しないように、transverse pontine veinのanterior pontomesencephalic veinとの合流部手前とpetrosal veinにコイルを留置してから(Figure 3C)、Onyxを注入することとした(Figure 3D)。Onyxを注入する際に用いたマイクロカテーテルはOnyxのcastとコイルでtrapされ、無理に抜去すると静脈損傷のリスクがあると思われたため、頰部で切断し、皮下に埋没することとした。

血管内治療：全身麻酔下に治療を行った。右大腿動脈に7Fr. long sheathを挿入した。7Fr. ENVOY STR 90cm (Cordis, Johnson & Johnson, Fremont, CA, USA)を左椎骨動脈に誘導し、中間カテーテルとして4.2Fr. FUBUKI (朝日インテック, 愛知)をVA unionの近位部に留置した(Figure 4A)。DeFrictor (メディコスヒラタ, 大阪)を右前下小脳動脈のmeatal loopより遠位のナイダス直前まで誘導し(Figure 4B)、simple push techniqueでOnyx-18 (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)を0.45ml注入した(Figure 4C)。これによりナイダスの下方部分の描出がほぼ消失した。

続いて回旋動脈へMarathonを誘導しようとしたが、先端部位は回旋動脈に入るものの、それ以上進めると脳底動脈の遠位側にMarathonが逸脱してしまった。そこでマイクロカテーテルをDeFrictorに変更し、さらに脳底動脈遠位部にカテーテルが逸脱しないようにShouryu SR 4×10mm (カネカメディックス, 大阪)を脳底動脈末梢に留置した。これによりDeFrictorを回旋動脈の遠位に誘導することができたため(Figure 4D)、ナイダスの直前から、Onyx-18を注入した。Onyxはナイダス内には一部しか入らず、すぐに逆流してきたため、feeder occlusionにとどめた

(Figure 4E)。この後の脳血管撮影でナイダスの描出はかなり減少していたが、流出静脈近傍にわずかな残存を認めた(Figure 4F)。残りの流入動脈は細く、これ以上の経動脈的塞栓術は困難と判断し、当初の予定通り静脈側からの塞栓を行うこととした。

右内頸静脈を直接穿刺し7Fr. long sheathを留置し6Fr. Cerulean DD6 (メディキット, 東京) と4.2Fr. FUBUKIをco-axialに挿入して、6Fr. Cerulean DD6をSPSに誘導した。Onyxが正常静脈側に流れていかないようにTransverse pontine veinのanterior ponto-mesencephalic veinとの合流部手前とpetrosal vein合流部にコイルを留置してから、流出静脈直近にマイクロカテーテルを留置しOnyxを注入する方針とした。まず、Excelsior SL-10 preshape J (Stryker, Kalamazoo, MI, USA) をpetrosal veinを経由してtransverse pontine veinまで誘導し(Figure 5A)、Axium PRIME 3Dコイル(Medtronic, Minneapolis, MN, USA)を5本留置し、流出静脈からanterior ponto-mesencephalic veinにOnyxが流出しないよう処置した。

続いて、もう1本Excelsior SL-10 STRをpetrosal veinに誘導しようとしたが、誘導が困難で操作中にSL-10がJump upし、SPSを穿通した。すぐに脳底動脈をShouryuで遮断し、SL-10からAxium PRIME 3D 4×120 mmとAxium PRIME 3D 3×80 mmを血管外からpetrosal veinとSPSの合流部にかけて留置し、止血するとともに、transverse pontine veinからSPSにOnyxが流出しないようにした。その後の撮影でextravasationは認めなかったため、ヘパリンのリバー스는行わなかった。先にtransverse pontine veinに留置していたSL-10を流出静脈直近まで引き戻し、このマイクロカテーテルから流出静脈を経由して逆行性に残存ナイダスにOnyx-34の注入を行った(Figure 5B)。最初に静脈側にプラグを作る段階でコイル留置部位を超えてOnyxがわずかに逆流した時は30秒注入を中

断し、その後Onyxの注入を再開した。静脈側でOnyxによりプラグが形成された後、ナイダス内にOnyxが浸透していった。流入動脈にOnyxが浸透した時は注入を中止し、30秒待ってから注入を再開した。注入とポーズを繰り返し、残存ナイダス全体にOnyxを充填した(Figure 5C)。血管撮影で脳動静脈奇形の描出がなくなったことを確認して注入を終了した(Figure 5D)。最終撮影で脳動静脈奇形が完全に消失していることを確認した(Figure 5E)。Anterior ponto-mesencephalic veinはbasal veinへ還流し、その他の静脈の還流障害も認めなかった(Figure 5F)。Onyxは静脈側から計2.55ml注入された。静脈内に留置したマイクロカテーテルは、抜去困難と考えられたので、当初の予定通り頸部でカテーテルを引っ張った状態で切断し、頸部の皮下に埋没させた。

血管内治療後経過：術翌日のMRIで新たな脳梗塞は認めず、静脈穿孔による出血もごく薄い硬膜下血腫を認めるのみであった。その後、意識レベルはさらに改善し、経口摂取、会話も可能となった。治療4週後の血管撮影でも脳動静脈奇形の描出は認めなかった(Figure 6A,B,C,D)。治療2ヶ月後にmRS 3の状態で開催期リハビリ病院へ転院した。

## 考察

脳幹部脳動静脈奇形は全脳動静脈奇形の**2-6%**といわれている<sup>1-3)</sup>。年間の出血率が**15-17.5%**との報告があり<sup>4,5)</sup>、他の脳動静脈奇形と比較しても出血率が高いのが特徴である。さらに出血した場合の予後は悪く、治療した患者の**3分の1**が、未治療であれば**3分の2**が死に至るといわれている<sup>10)</sup>。このため、何らかの治療は必要になると思われるが、病変部位が深部であり重要な組織が集簇しているため、治療は困難を極める。

脳幹部脳動静脈奇形に対する開頭手術の成績は、全摘出率**74-88.9%**、**morbidity 13.8-26.3%**、**mortality 0-6.9%**と報告されており<sup>3,5,10)</sup>、安全な治療とは言い難い。NozakiらやHanらは橋外側の動静脈奇形で、比較的良好な成績を報告しており<sup>5,10)</sup>、この部位では摘出術を検討できるとしているが、脳実質外に限局したものに限られる。定位放射線治療の成績も他の部位の脳動静脈奇形と比較すると塞栓率が低く、閉塞までの期間が長いとする報告が多い。Kogaらは照射後5年での閉塞率は**52%**で、神経症状の悪化を**5%**で認め、照射後の年間出血率は**2.4%**、**44人中4人**が再出血で死亡したと報告している<sup>4)</sup>。Cohen-Inbarらは平均**69ヶ月**のフォローで閉塞率が**65.4%**、**14.6%**で神経症状の悪化を認め、照射後の年間出血率は**1.5%**だったと報告している<sup>6)</sup>。閉塞率が低い原因として、脳幹や脳神経の障害を減らすため、照射量を低くしていることが挙げられている。

一方、脳幹部脳動静脈奇形に対する脳血管内治療の成績も良好とはいえない。Jinらは**13例**の脳幹部脳動静脈奇形に対して、塞栓術を行い、完全閉塞率**23.1%**、**morbidity 30.8%**、**mortality 15.4%**と報告している<sup>11)</sup>。Liuらは**6例**に塞栓術を行い、合併症は認めなかったものの完全閉塞率は**16.7%**だったと報告している<sup>12)</sup>。合併症としては、Onyxが逆流して正常血管を閉塞したことによる脳梗塞が最も多く、合併症を避けるためには、出来るだけナイダスの直前までマイクロカテーテルを誘導することが重



要であると指摘している。以上の報告から現時点での脳幹部脳動静脈奇形の治療において、安全性、有効性が確立した方法はないと思われる。それゆえ、治療方法は個々の症例に応じて、慎重に選択する必要がある。本症例では、MRIにおけるflow voidの分布からナイダスの一部は脳実質内にあると思われ、開頭手術での全摘出は難しく、また侵襲性も高いと判断した。定位放射線治療は塞栓率が低く、また、閉塞まで長期間を要することから、再出血を予防するため、速効性の高い治療が望ましいと考えた。以上のことから血管内治療での根治術を目指すこととした。

脳動静脈奇形に対する血管内治療は、手術や放射線治療の補助的な治療として行われることが多い。血管内治療単独での完全閉塞率は6-40%といわれ<sup>13-15)</sup>、十分な閉塞率とはいえない。脳幹部に限っても16-40%と同様の閉塞率である<sup>16)</sup>。しかし、近年限られた症例ではあるが、経静脈的塞栓術による良好な成績が報告されるようになった。Zaki Ghali Gらは経静脈的塞栓術を施行した6つのcase seriesをreviewし、完全閉塞率が90-100%と高い閉塞率を報告している<sup>7)</sup>。また、合併症率は0-8.3%と報告しているが、手技に伴う合併症により症状が悪化したのは静脈性梗塞後に脳出血を合併した1例しかなく、高い安全性を報告している。経静脈的塞栓術の適応としては、ナイダスのサイズが3cm以下、深部領域、single drainer、経動脈的アプローチが困難であることが挙げられている<sup>8,9,17)</sup>。Mendesらは3cm以下でsingle drainerであったものの完全閉塞率は100%であったのに対し、3cm以上では75%、2本以上のdrainerがあるものでは60%の完全閉塞率だったと報告している<sup>8)</sup>。本症例では、経動脈的塞栓術での根治を目指したが、ナイダスを完全に閉塞させることができず、残った流入動脈にはマイクロカテーテルの挿入が困難であったため、経静脈的塞栓術を選択した。Single drainerであり、静脈からのアクセスルートも比較的単純で、transverse pontine veinとSPSにコイルを留置す

ることで、**Onyx**の逆流を止め、静脈側からナイダスの閉塞が可能であると判断した。

また本症例では、経動脈的塞栓術においては**DeFrictor**を用い、経静脈的塞栓術においては**SL-10**を用いて**Onyx**の注入を行った。この理由として経動脈的塞栓術では、当初**Marathon**を誘導しようとしたが、末梢までの誘導が困難であったため、**DeFrictor**に変更した。経静脈的塞栓術においては、**Onyx**注入前に**transverse pontine vein**、**SPS**にコイルを留置する必要があったこと、さらに**Onyx**を注入する際に先端部の位置を推定しやすくするため、**second marker**のあるマイクロカテーテルを用いた方が良いと考え、**SL-10**を用いた。ただし、**DeFrictor**、**SL-10**いずれも**DMSO**対応マイクロカテーテルとして推奨されてはいないため、カテーテルハブが**DMSO**によって破損する可能性があることを留置しておく必要がある。

経静脈的塞栓術を行う際の工夫として、1)平均血圧を**40-50mmHg**に下げる、2)流入動脈を**balloon**で閉塞させる、3)流出静脈径が大きい場合コイルを流出静脈に留置する、等の報告がある<sup>7,8,17)</sup>。本症例では、静脈穿孔による出血を認めたため、**extravasation**が認められなくなるまでは、脳底動脈を**balloon**で閉塞させた。その後は、経動脈的塞栓術で動脈血流は減じられていると考え、**balloon**による閉塞は行わず、収縮期血圧を**80mmHg**以下に下げて**Onyx**を注入した。症例によって、流入動脈の圧を減少させたり、流出静脈に**Onyx**が逆流し過ぎないように工夫をすることが必要と思われる。

また、経静脈的塞栓術の合併症として、脳梗塞、脳浮腫、静脈性梗塞、出血の報告がある<sup>7,8)</sup>。本症例では、静脈選択中に、マイクロカテーテルが**petrosal vein**を穿通した。幸い、出血は少量で済んだが、静脈は動脈と違い壁が薄く、穿通のリスクが高くなることを十分理解しておく

ことが必要である。より細いマイクロカテーテルや、柔らかいマイクロガイドワイヤーを使用し、血管穿通のリスクを下げる必要がある。

脳幹部脳動静脈奇形は稀な疾患であり、治療は非常に困難である。今回、経動脈的塞栓術に経静脈的塞栓術を追加することで根治させることができた。しかしながら、経静脈的塞栓術は他の治療が困難な場合のみ考慮される治療方法であり、その適応は慎重に判断するべきであると思われる。

結論：直達手術が困難な脳幹部脳動静脈奇形に対して、経動脈的塞栓術に経静脈的塞栓術を追加することで根治させることができた。ナイダスが3cm以下、深部領域、single drainer、経動脈的アプローチが困難な症例を選択すれば、開頭術や動脈からのアクセスが制限される脳深部の脳動静脈奇形に対する治療手段の一つとなりえる。

利益相反開示

筆頭筆者及び共著者全員が利益相反はありません

文献

- 1) Batjer H, Samson D: Arteriovenous malformations of the posterior fossa. Clinical presentation, diagnostic evaluation, and surgical treatment. J Neurosurg 1986; 64: 849-856
- 2) Drake CG, Friedman AH, Peerless SJ: Posterior fossa arteriovenous malformations. J Neurosurg 1986; 64: 1-10
- 3) Solomon RA Stein BM: Management of arteriovenous malformations of the brain stem. J Neurosurg 1986; 64: 857-864
- 4) Koga T, Shin M, Terahara A, et al: Outcomes of radiosurgery for brainstem arteriovenous malformations. Neurosurgery 2011; 69: 45-51
- 5) Nozaki K, Hashimoto N, Kikuta K, et al: Surgical applications to arteriovenous malformations involving the brainstem. Neurosurgery 2006; 58: 270-278
- 6) Cohen-Inbar O, Starke RM, Lee CC, et al: Stereotactic radiosurgery for brainstem arteriovenous malformations: A multicenter study. Neurosurgery 2017; 81: 910-920
- 7) Zaki Ghali G, Zaki Ghali MG, Zaki Ghali E: Transvenous embolization of arteriovenous malformations. Clin Neurol Neurosurg 2019; 178: 70-76
- 8) Mendes GAC, Kalani MYS, Losif C, et al: Transvenous curative embolization of cerebral arteriovenous malformations: A prospective cohort study. Neurosurgery 2018; 83: 957-964
- 9) Mendes GA, Silveira EP, Caire F, et al: Endovascular management of deep arteriovenous malformations: Single institution experience in 22 consecutive patients. Neurosurgery 2016; 78: 34-41

- 10) Han SJ, Englot DJ, Kim H, et al: Brainstem arteriovenous malformations: anatomical subtypes, assessment of “occlusion in situ” technique, and microsurgical results. *J Neurosurg* 2015; 122: 107-117
- 11) Jin H, Liu Z, Chang Q, et al: A challenging entity of endovascular embolization with onyx for brainstem arteriovenous malformation: Experience from 13 cases. *Interv Neuroradiol* 2017; 23: 497-503
- 12) Liu HM, Wang YH, Chen YF, et al: Endovascular treatment of brainstem arteriovenous malformations: safety and efficacy. *Neuroradiology* 2003; 45: 644-649
- 13) Deruty R, Pelissou-Guyotat I, Morel C, et al: Reflections on the management of cerebral arteriovenous malformations. *Surg Neurol* 1998; 50: 245-256
- 14) Valavanis A, Yasargil MG: The endovascular treatment of brain arteriovenous malformations. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1998; 24: 131-214
- 15) Wikholm G, Lundqvist C, Svendsen P: The Goteborg cohort of embolized cerebral arteriovenous malformations: a 6-year follo-up. *Neurosurgery* 2001; 49: 799-806
- 16) Zaki Ghali G, Zaki Ghali MG, Zaki Ghali E: Endovascular therapy for brainstem arteriovenous malformations. *World Neurosurg* 2019; 24: S1878-8750 31882-5
- 17) Pereira VM, Marcos-Gonzalez A, Radovanovic I, et al: Transvenous embolization of a ruptured deep cerebral arteriovenous malformation. A technical note. *Interv Neuroradiol* 2013; 19: 27-34

Figure 1: CT(A)で橋から右中小脳脚にかけて脳出血を認めた。T2強調画像(B, C)では右橋外側に多数のflow void(矢印)を認めた。

Figure 2: 血管撮影では(A:正面, B:側面, C:3DDSA)、右上小脳動脈(黒矢頭)、前下小脳動脈(白矢印)、拡張した回旋動脈(黒矢印)が流入動脈となり、petrosal veinからtransverse pontine vein(白矢頭)、superior petrosal sinus(\*)へ流出する動静脈奇形を認めた。静脈相ではLateral recess vein(白矢印)やprecentral cerebellar veinのbrachial tributary vein(黒矢印)はpetrosal veinには還流せず、basal veinに還流していた(Figure 2D)。

Figure 3: 治療戦略のシェーマ。(A)治療前の血管構築を示した。SCA: superior cerebellar artery、AICA: anterior inferior cerebellar artery、CA: circumferential artery、TPV: transverse pontine vein、PV: petrosal vein、SPS: superior petrosal sinus。

まず、経動脈的塞栓術を行い(B)、ナイダスが残存した場合は正常静脈へOnyxが流入しないように、transverse pontine veinのanterior pontomesencephalic veinとの合流部手前(矢頭)とpetrosal vein合流部(矢印)にコイルを留置してから(C)、Onyxを経静脈的に注入し(D)、根治を目指す方針とした。

Figure 4: (A) 中間カテーテルとして4.2Fr. FUBUKIをVA unionの近位部に留置した(矢印)。前下小脳動脈にマイクロカテーテルを誘導し(B)、Onyxの注入を行った(C)。次に回旋動脈にマイクロカテーテルを誘導し(D)、Onyxの注入を行った(E)が、feeder occlusion(矢印)にとどまった。(F) 経動脈的塞栓術後の撮影でナイダスの残存(矢印)を認めた。

Figure 5: (A) Excelsior SL-10を petrosal veinを経由して transverse pontine veinまで誘導した。(矢頭: Cerulean DD6, 矢印: Excelsior SL-10) (B) Transverse pontine vein (矢頭) と petrosal vein (矢印) にコイルを留置し、経静脈的に Onyx を注入した。(C) 注入とポーズを繰り返して、残存ナイダス全体に Onyx を充填させた。(D) 経静脈的塞栓術後の撮影でナイダスの描出を認めなかった。(E) 治療後の血管撮影で動静脈奇形の完全な消失を確認した。(F) Anterior ponto-mesencephalic vein(白矢頭)は basal veinへ環流し、Lateral recess vein (白矢印)、precentral cerebellar veinの brachial tributary vein (黒矢印)の環流は治療前と変化なかった。

Figure 6: 治療1ヶ月後の血管撮影で、動静脈奇形の描出は認めなかった。(A,B:正面、C,D:側面)



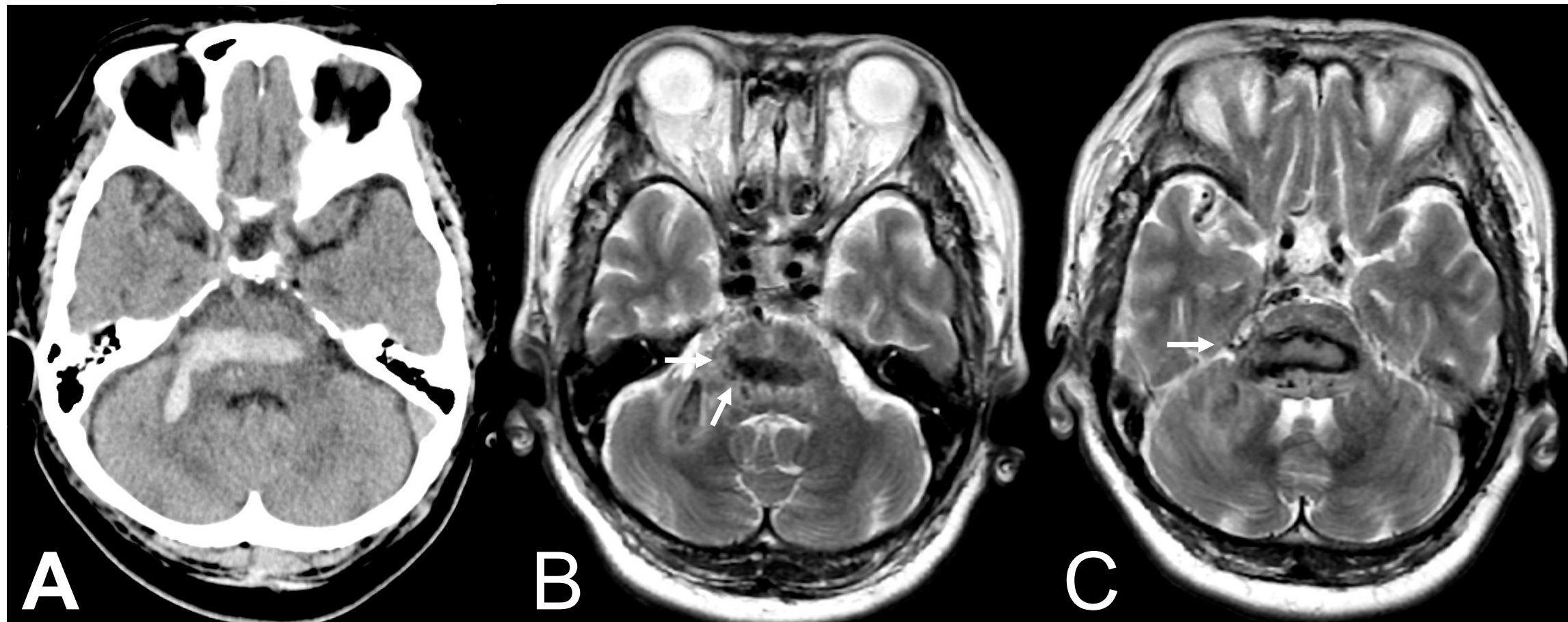


Figure 1

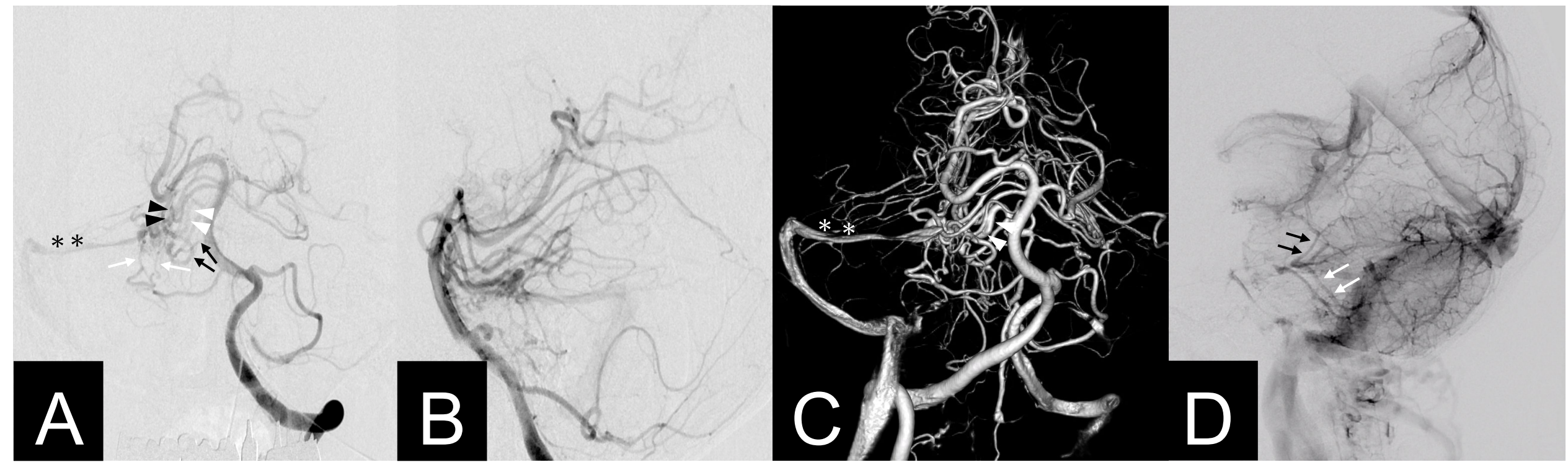


Figure 2

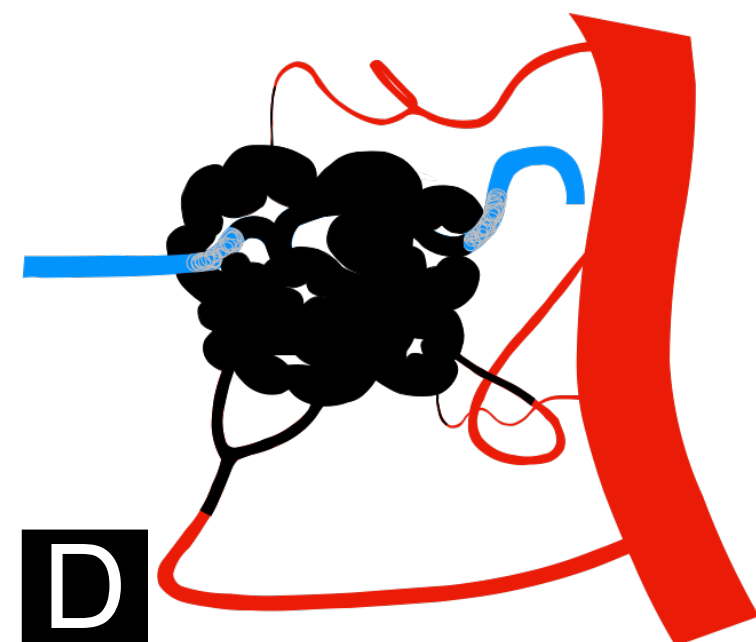
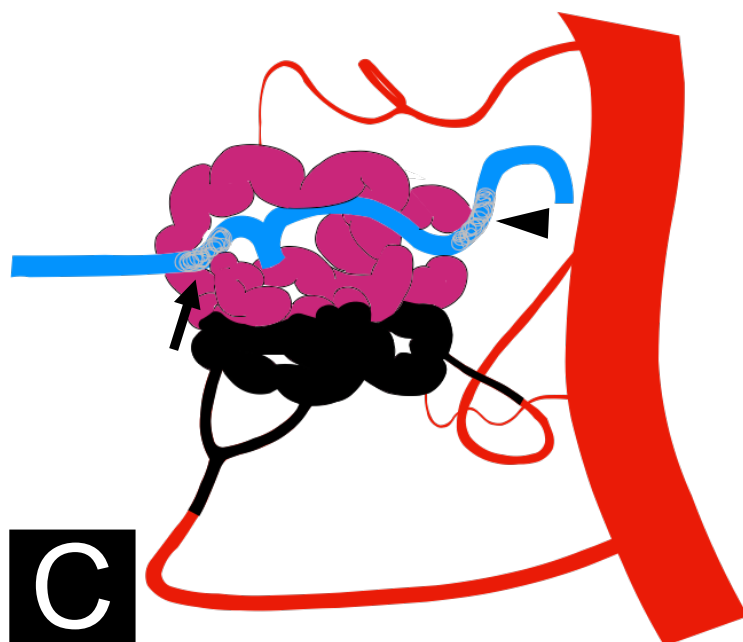
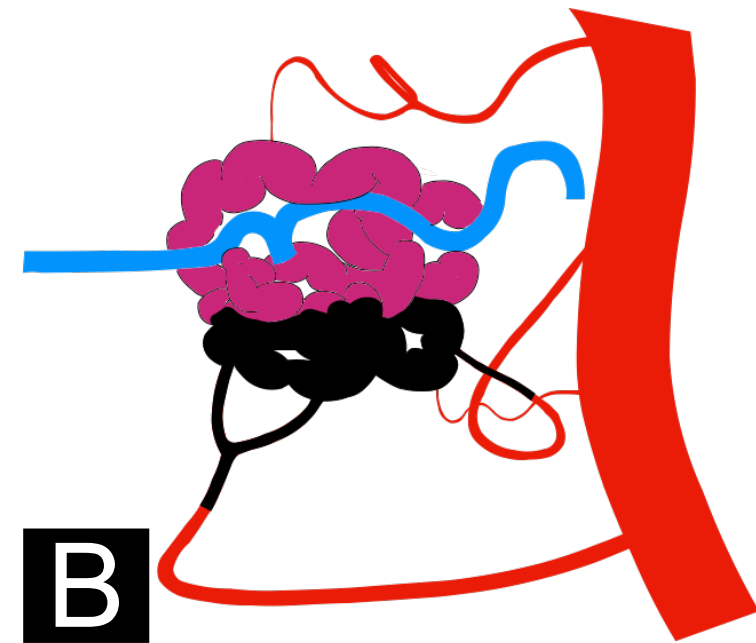
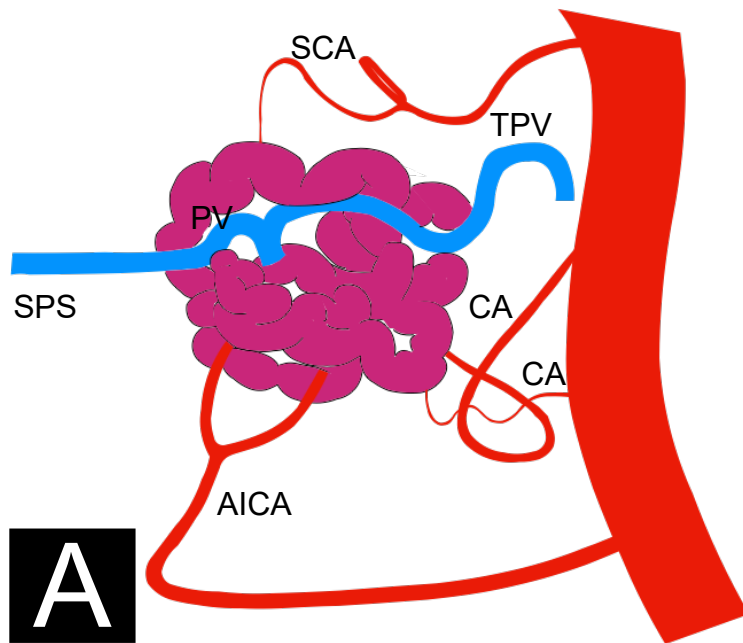


Figure 3

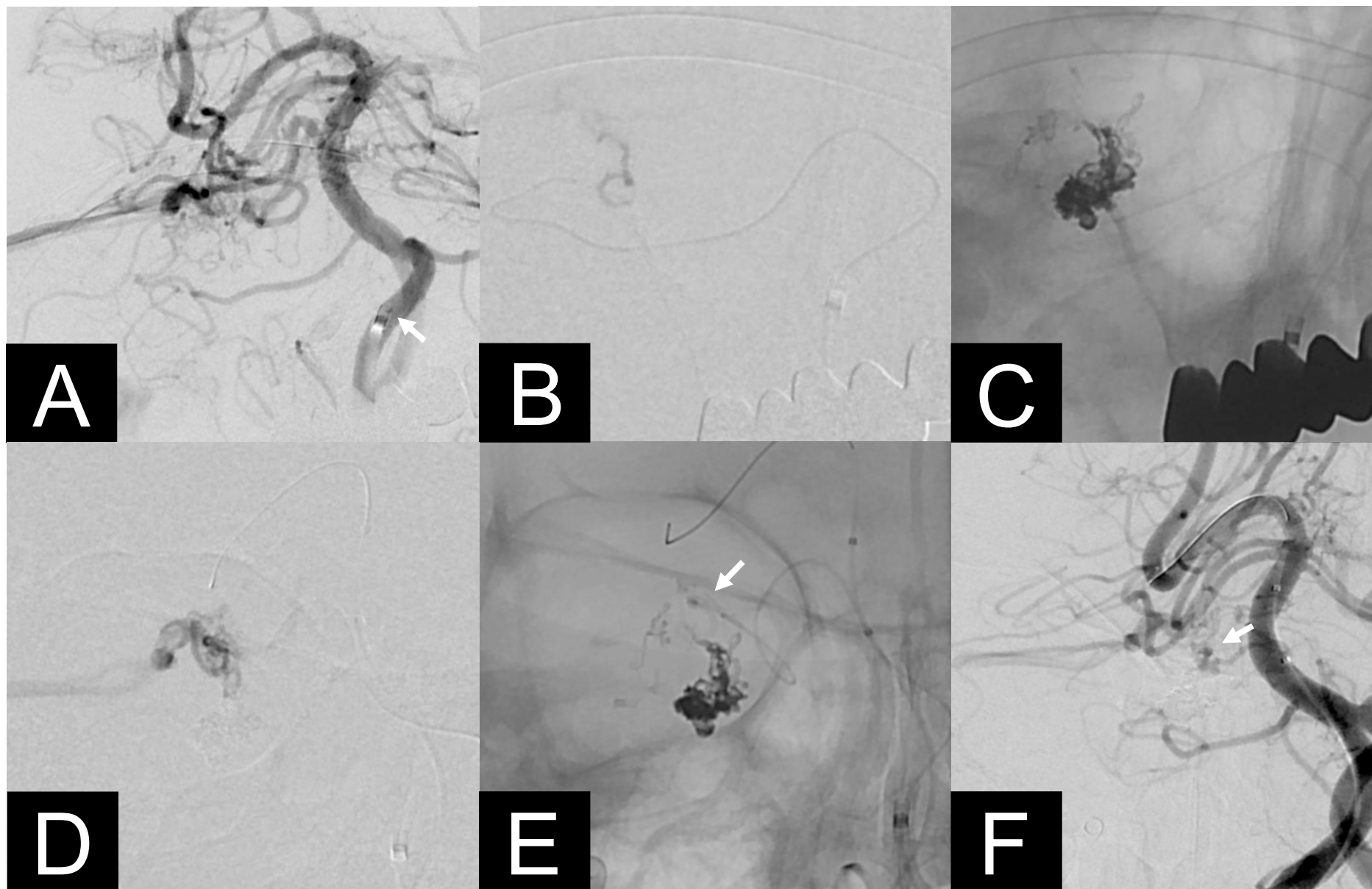


Figure 4

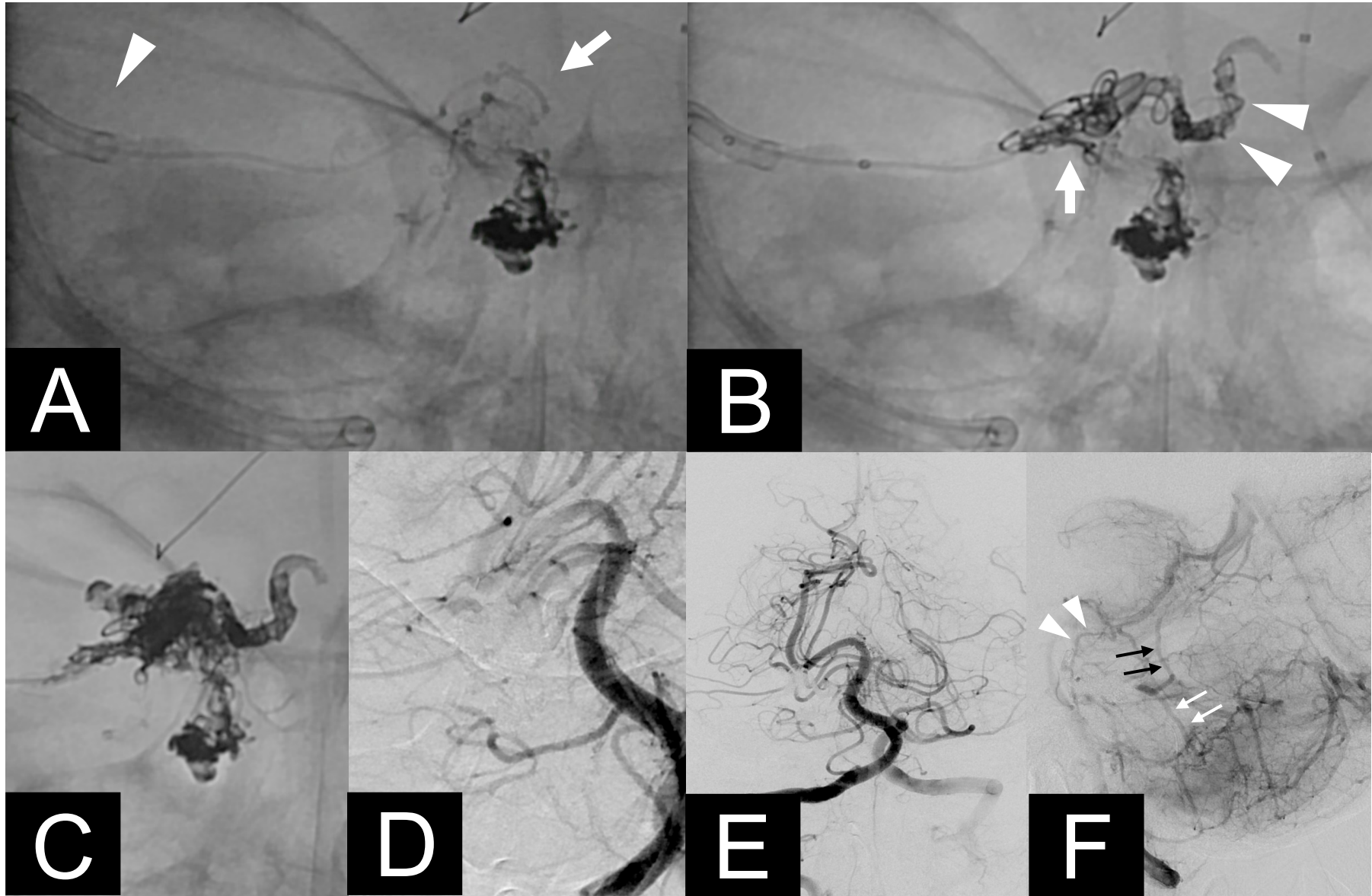


Figure 5

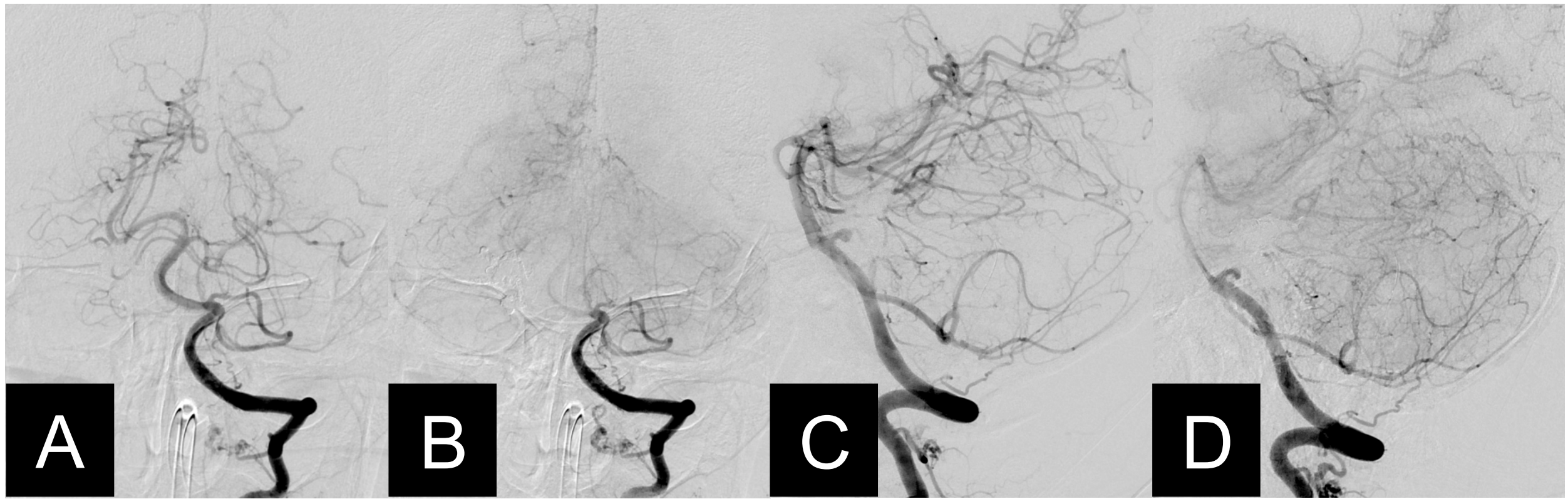


Figure 6