

【題名】

液体塞栓物質 NBCA を plug & push 法を用いて塞栓した小脳血管芽腫の治療経験

【著者名】

#清水 信行、#末永 潤、#阿部 浩征、#長尾 景充、#新垣 勇大、#五林 優子、
#松澤 良、#宮崎 良平、#中村 大志、#佐藤 充、#立石 健祐、#村田 英俊、
#山本 哲哉

【所属機関】

#横浜市立大学医学部附属病院 脳神経外科

【連絡先】

清水 信行

横浜市立大学医学部附属病院 脳神経外科

〒236-0004

横浜市金沢区福浦 3-9

E-mail: nshimizu@yokohama-cu.ac.jp

【宣言】

本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関誌「**Journal of Neuroendovascular Therapy**(脳神経血管内治療)」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お誓約いたします。

Original Article

Title:

Preoperative embolization of cerebellar hemangioblastomas with a liquid embolic material (NBCA) by the “plug and push” technique

Short title:

Preoperative embolization of hemangioblastomas with NBCA

Authors:

Nobuyuki Shimizu, Jun Suenaga, Hiromasa Abe, Kagemitsu Nagao, Yuta Arakaki, Yuko Gobayashi, Ryo Matsuzawa, Ryohei Miyazaki, Taishi Nakamura, Mitsuru Sato, Kensuke Tateishi, Hidetoshi Murata, and Tetsuya Yamamoto

Affiliation:

The department of neurosurgery, Yokohama City University, School of Medicine, Yokohama, Kanagawa, Japan

Corresponding author information:

Nobuyuki Shimizu

The department of neurosurgery, Yokohama City University, School of Medicine, 3-9 Fukura, Kanazawa-Ku, Yokohama, Kanagawa 236-0004, Japan.

e-mail: nshimizu@yokohama-cu.ac.jp

Key words:

hemangioblastoma, N-butyl cyanoacrylate, plug & push

【要旨】

【目的】小脳血管芽腫に対して、摘出術前に液体塞栓物質 N-butyl cyanoacrylate (NBCA)を plug & push 法を用いて腫瘍塞栓術を施行した自験例について後方視的検討を加えた。【対象】2016年4月から2017年10月において当院において小脳血管芽腫に対する術前腫瘍塞栓術を施行した6例であった。全例とも院内倫理委員会で承認を得たのちに、摘出術前にマイクロカテーテルを流入動脈へ超選択的に誘導し、油性造影剤で希釈した低濃度NBCAを plug & push 法を用いて塞栓した。【結果】男女比 5:1、平均年齢は 33.8 ± 10.7 歳であった。腫瘍は、結節型が3例、充実型が3例であり、結節部の大きさは平均 26 ± 8.9 mm であった。塞栓術は、平均術前 1.3 日前(1-4 日前)に行い、全例手技を完遂できた。希釈したNBCA濃度は平均で $19.4 \pm 1.4\%$ であった。塞栓効果は、脳血管撮影上、完全閉塞が4例、部分閉塞が2例であった。塞栓術に伴う合併症・有害事象はなかった。後頭下開頭摘出術では5例で全摘出が可能であったが、1例のみで輸血を要した。【結語】血管に富む小脳血管芽腫に対して plug & push 法を用いた低濃度NBCAによる術前塞栓術は、注入時のカテーテル接着に注意を要するが、効果的な術前塞栓に寄与することで摘出術に有用である。

【緒言】

血管芽腫はWHO分類 Grade I の良性脳腫瘍であり、全頭蓋内腫瘍の 1.5~2.5%の発生頻度であり、多くは小脳に発生し、全小脳腫瘍の 10%を占める⁽¹⁾。その特徴として腫瘍実質内に豊富な血管を有し、切除する際に大量出血に難渋することがあるが、近年、N-butyl cyanoacrylate (NBCA)を用いた術前腫瘍塞栓術の有効性は散見される⁽²⁾。

今回、小脳血管芽腫に対する摘出術前において低濃度NBCAを用いて plug & push 法で腫瘍内部を塞栓し、良好な塞栓効果を得るとともに手術摘出の確実性と安全性に有用であることが示唆されたため、文献的考察を加えて報告する。

【対象と方法】

2016年4月から2017年10月までに術前塞栓術及び摘出術を施行した小脳血管芽腫の連続6症例に対して、以下の項目で後方視的に比較検討した。全例とも術前塞栓術でのNBCA使用にあたり院内倫理委員会の承認のもと、患者およびその家族に十分な説明を行った。

全例とも全身麻酔下、ガイディングカテーテル内腔より Marathon microcatheter™(メドトロニック、USA)を流入動脈に超選択的に誘導し、なるべく腫瘍近傍まで先進させた。マイクロカテーテルから超選択的造影を行い、塞栓に際し適した流入動脈であ

ることを確認したのちに、十分に加温した油性造影剤で希釈した低濃度 NBCA を plug & push 法で腫瘍内部に注入した。具体的には、1cc シリンジ内に満たした希釈 NBCA を microcatheter のハブと接続する際にも空気を嚙むことなく、また液面が不均一とならないように上向きに注入した。押し出す際には、microcatheter 先端に NBCA がわずかに射出され先端部に cast が形成されたことを確認したのちに、NBCA が腫瘍内部にゆっくりと浸透するように手元の 1cc シリンジをゆっくり押すことを心がけた。その際に、NBCA が Marathon microcatheter の先端部マーカー分まで逆流した時点で注入を終了し速やかに抜去した。

検討項目として、年齢、性別、腫瘍部位・形態、結節部の大きさ、Von Hippel-Lindau 病合併の有無、塞栓した流入動脈、使用した NBCA 濃度、脳血管撮影上の塞栓効果、塞栓術に伴う合併症、摘出度合、術後 30 日での観察期間中の転帰とした。

【結果】

6 症例のまとめを Table 1 に示す。対象症例の男女比は 5:1 で、治療時の平均年齢は 33.8 ± 10.7 歳であった。Von Hippel-Lindau 病(VHLD)を合併したのは、2 例で、いずれも type2 であった³⁾。腫瘍の存在する部位は、小脳半球 3 例、小脳虫部 2 例、延髄 1 例で、腫瘍形態は充実性 3 例、嚢胞性 3 例であり、結節部の大きさは $26 \pm 8.9\text{mm}$ であった。-腫瘍への主な流入動脈は、後下小脳動脈 4 例、前下小脳動脈 1 例、上小脳動脈 1 例であった。Provocation test を施行した症例はなく、また microcatheter からの超選択的造影では、5 例では、腫瘍のみが描出されたが、小脳虫部病変の 1 例のみ、腫瘍とともにその遠位で小脳が描出されたため、プラチナコイルによる遠位部のせき止め法を併用し、手前のみを塞栓した。使用した NBCA 濃度は平均 $19.4 \pm 1.4\%$ で、注入後に glue と microcatheter が接着することなく、全例とも microcatheter は問題なく抜去された。注入において cast 形成から microcatheter 抜去まで時間は、全例とも 60 秒以内であった。その他、塞栓術に伴う合併症はなかった。塞栓に際し、2 本以上閉塞したのが 3 例、1 本閉塞したのが 3 例であった。脳血管撮影上、完全閉塞を得たのは 4 例、部分閉塞は 2 例であった。塞栓術後平均 1.4 日後(1-4 日)に後頭下開頭術を施行したが、4 例で全摘出が可能であった。術中止血はいずれも良好で、術中輸血を必要としたのは 1 例のみであった。塞栓術及び摘出術後に新たな神経脱落症状を呈した症例はなく、全例とも術後 30 日後の転帰は良好であった。

【代表症例 1】 29 歳 男性

主訴：頭痛

現病歴：数年前に頭痛精査で施行した頭部 MRI で小脳に複数の腫瘍性病変を指摘されていた(Fig. 1a)。その後、頭痛の増悪あり、外科治療を計画し、まず小脳虫部の腫瘍に対して術前塞栓術を施行した。

血管内治療：左上小脳動脈を流入動脈とする小脳虫部に発生した小脳血管芽腫(Fig. 1b) に対して腫瘍塞栓を施行したが、microcatheter の先端部はほぼ腫瘍に近接しており(Fig. 1c)、同部位より 20% NBCA を注入した。まず microcatheter の先端部に plug 形成を確認し(Fig. 1d)、そのまま緩徐な注入を心がけたところ、NBCA は腫瘍内部に浸潤し(Fig. 1e)、腫瘍中心部の塞栓を得た(Fig. 1f)。

【代表症例 2】 39 歳 男性

主訴：後頸部痛

既往歴：特記事項なし

現病歴：半年前より後頸部痛を中心とした頭痛を自覚、徐々に増加傾向にあり、当科受診。

入院時現症：意識清明、脳神経症状なし、うっ血乳頭なし、項部硬直なし。

画像：頭部造影 MRI では、延髄から小脳虫部にかけて一部嚢胞性成分が混在した充実性腫瘍を認めた(Fig. 2a / 2b)。脳血管撮影検査では、右前下小脳動脈のうち caudal branch および rostral branch をそれぞれ流入動脈とする著明な腫瘍濃染像を認めた(Fig. 2c / 2d)。

血管内治療：腫瘍摘出に際し、最も難渋するのは、腫瘍と橋背側との剥離操作であり、術前塞栓術では、同部位に主に流入している前下小脳動脈のうち、caudal branch の塞栓を主目的とした。全身麻酔下、ガイディングカテーテルとして左椎骨動脈に 6Fr FUBUKI (ASAHI Intec, 東京)を留置、その内腔より Traxcess14 (TERUMO)を用いて Marathon microcatheter (メドトロニック、ミネソタ、USA) を右前下小脳動脈に超選択的に誘導し、さらに TENROU1014 (カネカメディックス、東京)に交換し、まず rostral branch を腫瘍近傍まで先進させた。同部位より油性造影剤で 20%に希釈した NBCA を plug & push 法で緩徐に注入した。続いて caudal branch へ同様に Marathon microcatheter を超選択的に先進させて、20% NBCA を注入したところ(Fig. 2e)、腫瘍濃染像はほぼ消失した(Fig. 2f)。

腫瘍摘出術：翌日、後頭下開頭腫瘍摘出術を施行した。全身麻酔下、仰臥位とし、ホッケースティック型の皮膚切開を置き、後頭下開頭を行い、rostral 側より腫瘍を延髄、

小脳虫部より剥離摘出したが、腫瘍内部には、クラスター状の glue が散在し、摘出面からの止血は良好であった (Fig. 3a)。さらに手術操作を caudal 側に移し、橋背側・中脳との剥離に取り掛かると著明な徐脈・低血圧と共に数秒間の心停止を来した。これ以上の剥離操作は困難と判断し、部分摘出に止めた。術中出血量も 400cc で、自己血返血のみ行い、手術を終了した。術後 MRI では、橋背側に残存腫瘍を認めた (Fig. 3b) が、術後出血を認めなかった。

術後経過：術後、神経脱落症状なく、経過は良好であった。術後 10 日目に独歩退院となった。

【考察】

Von Hippel-Lindau 病 (VHL disease) は、脳脊髄血管芽腫、網膜血管芽腫、腎細胞癌、褐色細胞腫、膝・腎・精巣上体病変などを発生する常染色体優性遺伝の遺伝性多発腫瘍症候群である⁽⁴⁾。そのうち、褐色細胞腫を合併しないものを Type1、合併するものを Type2 とする⁽³⁾。

血管芽腫は成人の小脳に好発する WHO 分類 Grade I の良性脳腫瘍であり、常染色体優性遺伝性疾患である VHL と密接に関連しているが、VHL に属さない孤発型も存在する。VHL 合併の小脳血管芽腫は、孤発型と比べて stuttering growth pattern の増大傾向を取ることがあり、症候性となることが多いとされる⁽⁵⁾。また腫瘍の形態からは嚢胞性 (cystic type) と充実性 (solid type) に分類される⁽⁶⁾。

その特徴として腫瘍実質内に豊富な血管を有し、切除する際に止血に難渋することがあるため、摘出術では、腫瘍への流入動脈を処理し、周囲からの剥離による一塊に摘出することが原則である。

一方、30mm 以上の大きな充実性の小脳血管芽腫は、腫瘍内の血流が豊富かつ摘出で、かつ後頭下開頭術では、前下小脳動脈など流入動脈が、最深部を走行しており、摘出術中の流入動脈の処理に難渋することが想定されるため、摘出術の難易度が高い腫瘍として知られている⁽⁷⁾。

充実性かつ大型の腫瘍の場合、操作スペースの確保が困難なため摘出術の難易度が高い⁽⁸⁾。近年、血管芽腫に対して、特に NBCA を用いた術前腫瘍塞栓術の有効性は散見される⁽²⁾。中でも塞栓物質によって治療効果、合併症リスクが異なることが示唆されており、特に固形塞栓物質による塞栓術では、小脳血管芽腫の毛細血管床が大きく、腫瘍内への不均一な塞栓により腫瘍内の毛細血管床内圧に不均衡が生じ、腫瘍内出血を来しやすいと言われている⁽⁹⁾。一方、液体塞栓物質は粒状塞栓物質と比較して塞栓後の出血性合併症が少なかったとの報告もある⁽¹⁰⁾。

今回、小脳血管芽腫に対する摘出術前の自験例において、NBCA を油性造影剤で十分に希釈させて接着性を低下させてから、plug & push 法によって塞栓することで、-良好な塞栓効果を得るとともに手術摘出の確実性と安全性に有用であった。従来、plug & push 法は脳動静脈奇形を対象として、Onyx の非接着性という特徴を生かして塞栓物質を持続注入する手法であり、AVM の nidus の塞栓率を上げることに寄与する⁽¹¹⁾。一方、大西らは、髄膜腫に対する術前塞栓術として中硬膜動脈から低濃度 NBCA を plug & push 法で緩徐に注入することで、低濃度ゆえにマイクロカテーテルへの接着性が低下し、かつ注入時間も長くなる点で、良好かつ有効な塞栓ができることを報告している⁽¹²⁾。

また小脳血管芽腫に対して Onyx を用いた術前塞栓術は症例報告に限られるが、Table 2.に示したように腫瘍塞栓術における Onyx を NBCA と比較すると、その利点として Onyx の非接着性により NBCA と比べて中断を含め緩徐に注入できるため、血管構築を十分に理解しながら塞栓できることと、またその拡散性により塞栓対象となる流入動脈を限定して塞栓することができる。一方、欠点として、材料費が高いこと、血管径が細く血流が遅い場合、長距離に及ぶ注入が困難となることと、静脈側への逸脱に注意すべきである⁽¹³⁾。

今回、我々は、より腫瘍血管に富む小脳血管芽腫に対して同様に 20%以下の低濃度 NBCA を plug & push 法で注入することで、カテーテルが接着することなく、微細な血管を介して腫瘍内部に十分に浸潤させることで、良好かつ有効な術前塞栓ができた。しかしながら Onyx と比較して NBCA の接着性という特性には十分な理解と注意を要し、特に plug & push 法を用いた際に、注入時に NBCA の逆流によって microcatheter 接着の危険性は高くなり、抜去困難となる恐れがある点で、逆流の程度を術者のみならず助手も注視するなど十分な観察と注意喚起が必要である。

低濃度 NBCA を用いた術前塞栓術は、逆流による microcatheter 接着の危険性に対する十分な注意を要するが、摘出術中の動脈処理に難渋すると予想された流入動脈を優先的に塞栓しつつ、腫瘍内部に十分に塞栓物質を注入することで、その後の摘出術において出血コントロールに寄与し、かつ中脳・橋などの脳幹部背側面との剥離が困難な場合であっても、腫瘍断端からの止血に難渋することなく部分摘出で手術を止めることができた点で、極めて有効であったと言える。

【結語】

血管に富む小脳血管芽腫に対して plug & push 法を用いた低濃度 NBCA を用いた術前塞栓術は、注入時のカテーテル接着に注意を要するが、優れた塞栓効果により摘出術に

有用である。

【利益相反の開示】

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

(Reference)

1. Hussein MR. Central nervous system capillary hemangioblastoma : the pathologist's viewpoint. *Int J Exp Pathol*, 2007; 88: 311-324.
2. 桑原研、市川智継、春間純、他 手術当日術前塞栓術が有用であった充実性小脳血管芽腫の2例 *No Shinkei Geka*, 2017; 45(7):615-622.
3. Glenn G, Choyke PL, Zbar B, et al. Von Hippel-Lindau disease: clinical review and molecular genetics. *Probl Urol*. 1990; 4:312-330.
4. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361: 2059-67.
5. Ammerman JM, Lonser RR, Dambrosia J, et al. Long-term natural history of hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease: implications for treatment. *J Neurosurg*. 2006; 105: 248-255.
6. Sultan A., Hassan T., Aboul-Enein H., et al. The value of preoperative embolization in large and giant cerebellar hemangioblastomas. *Interv Neuroradiology*, 2016; 22: 482-488.
7. M. Fukuda, T. Takao, T. Hiraishi, et al. Clinical factors predicting outcomes after surgical resection for sporadic cerebellar hemangioblastomas. *World Neurosurgery*, 2014; 82: 815-821.
8. Rachinger J, Buslei R, Prell J, et al. Solid haemangioblastomas of the CNS: A review of 17 consecutive cases. *Neurosurg Rev*, 2009; 32: 37-42.
9. Glasker S, Velthoven V. Risk of hemorrhage in hemangioblastomas of the central nerve system *Neurosurgery* 2005; 57:71-76.
10. Ampie L., Choy W., Lamano J.B., et al. Safety and efficacy of preoperative embolization of intracranial hemangioblastomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016; 150: 143-151.
11. Saatci I, Geyik S, Yavuz K, et al. Endovascular treatment of brain arteriovenous malformations with prolonged intranidal Onyx injection technique: long-term results in 350 consecutive patients with completed endovascular treatment

- course. *J Neurosurg.* , 2011; 115: 78-88.
12. H. Ohnishi, S. Miyachi, K. Murao, et al. Infiltrated Embolization of Meningioma with Dilute Cyanoacrylate Glue. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2017; 57: 44-50.
 13. G. W. Shin, H. W. Jeong, J. H. Seo, et al. Preoperative Embolization of Cerebellar Hemangioblastoma with Onyx: Report of Three Cases. *Neurointervention*, 2014; 9(1): 45-49.

Table 1.

The summary of the patients of hemangioblastoma treated with the preoperative tumor embolization using N-Butyl cyanoacrylate

Table 2.

The comparison of the embolic material for the tumor embolization between Onyx and NBCA

Fig 1.

This is the illustrative case of the tumor embolization of the hemangioblastoma using the liquid material with the plug and push technique. The contrast MRI showed the two enhanced mass lesions in the vermis and the right cerebellar hemisphere. (1a) The left vertebral angiogram showed the tumor stain from the left superior cerebellar artery of the vermian lesion. (1b) The microcatheter was navigated to the surface of the tumor (1c). The tip of the microcatheter was showed at the arrow head. The preoperative embolization was performed using 20% NBCA. The plug was formed at the tip of the microcatheter. (1d) During the slow injection of NBCA, the cast was extended into the tumor. (1e) The tumor stain was decreased at the middle part of the tumor after the embolization. (1f)

Fig 2.

The contrast MRI showed the enhanced mass lesion in the medulla and vermis spreading the dorsal portion of the pons. (2a / 2b; Axial view / Sagittal view) The left vertebral angiogram showed the tumor stain from the left anterior inferior cerebellar artery. (2c; 3-dimensional digital subtraction angiography image / 2d; Lateral view) The preoperative embolization was performed using 20% NBCA with the plug & push technique. (2e; Lateral view) The tumor stain was disappeared after tumor embolization. (2f; lateral view)

Fig 3.

There was no bleeding from the edge of the residual tumor. (3a) The post-operative MRI showed that the partial tumor resection was performed. (3b)

Fig. 1

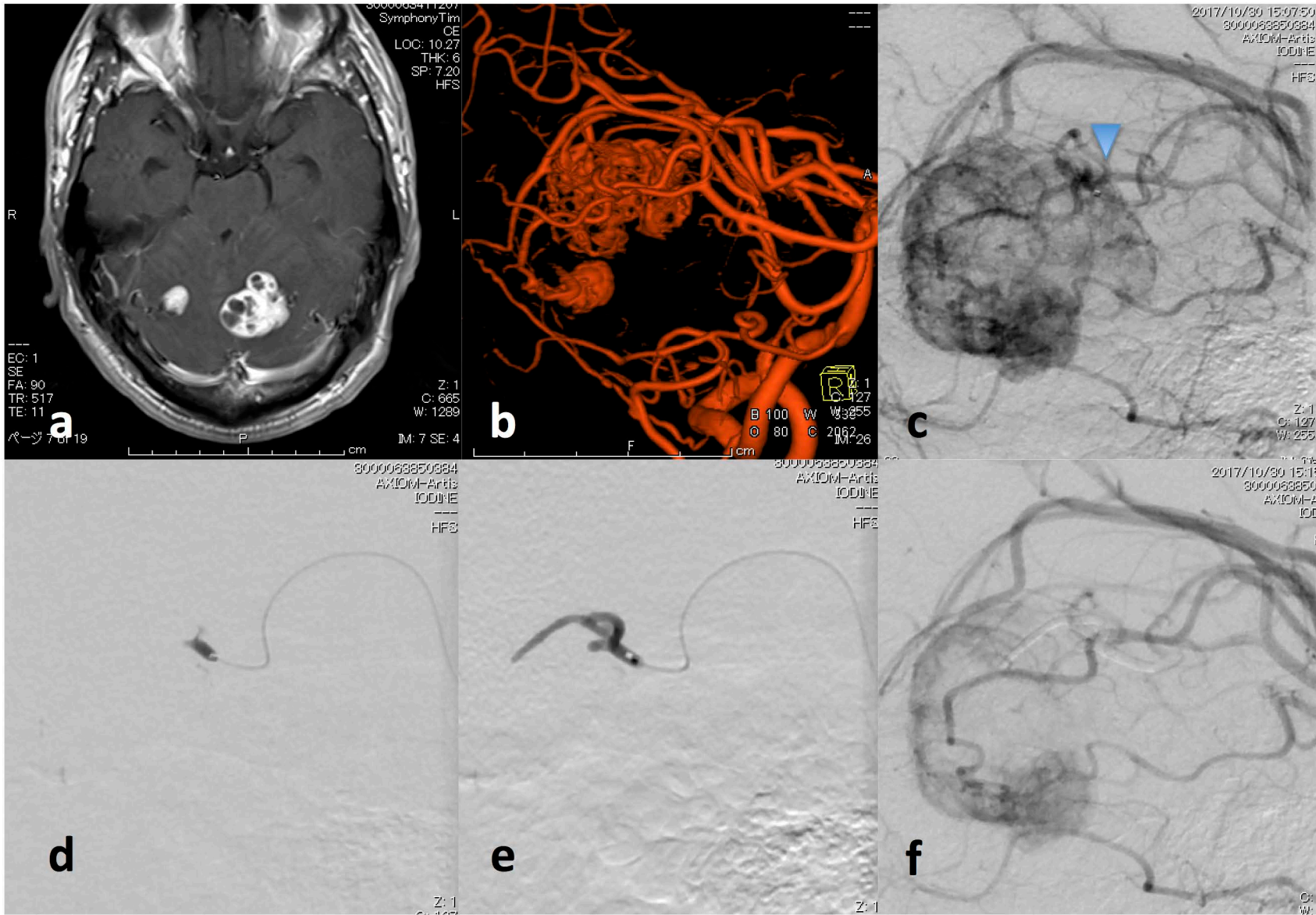


Fig. 2

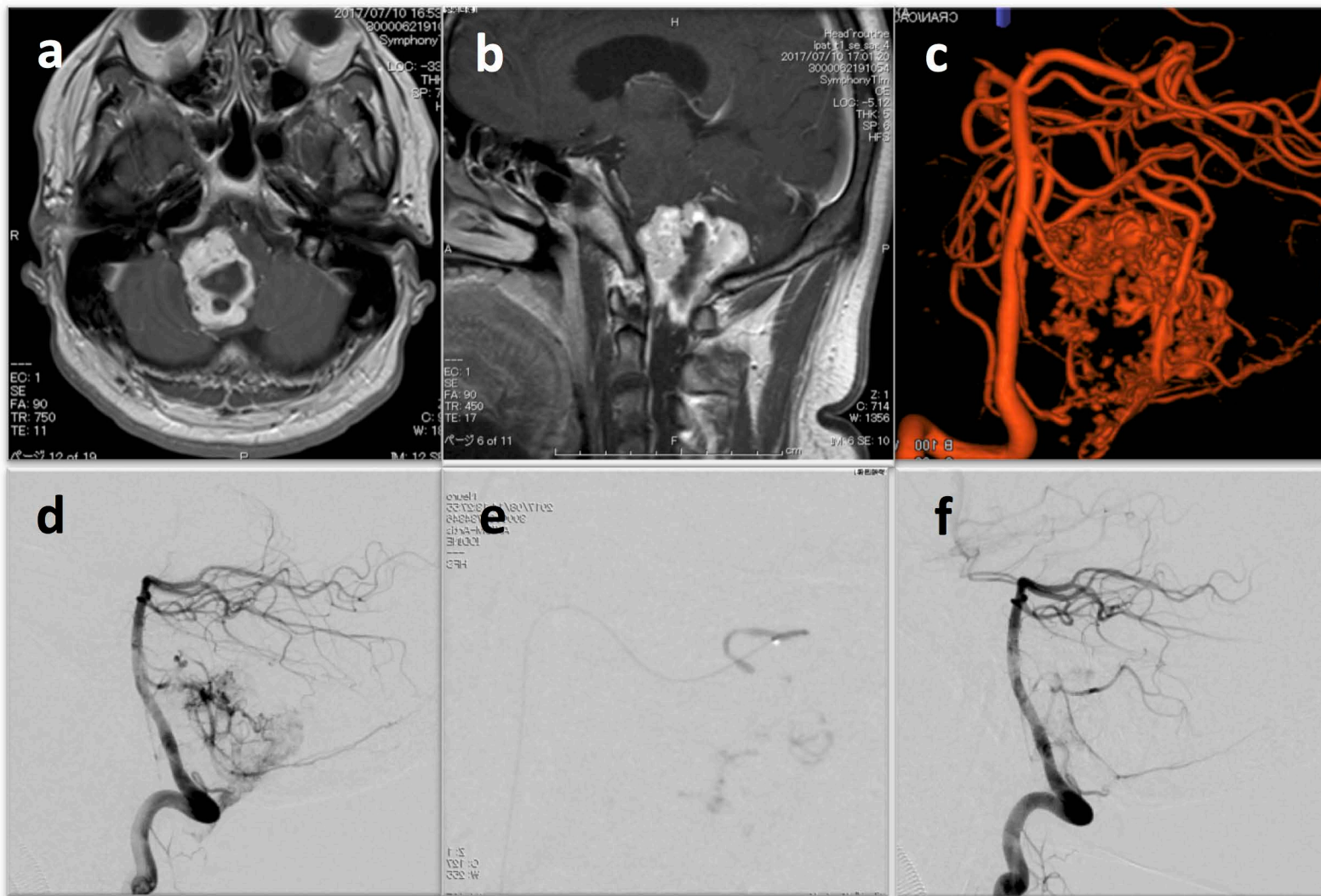


Fig. 3

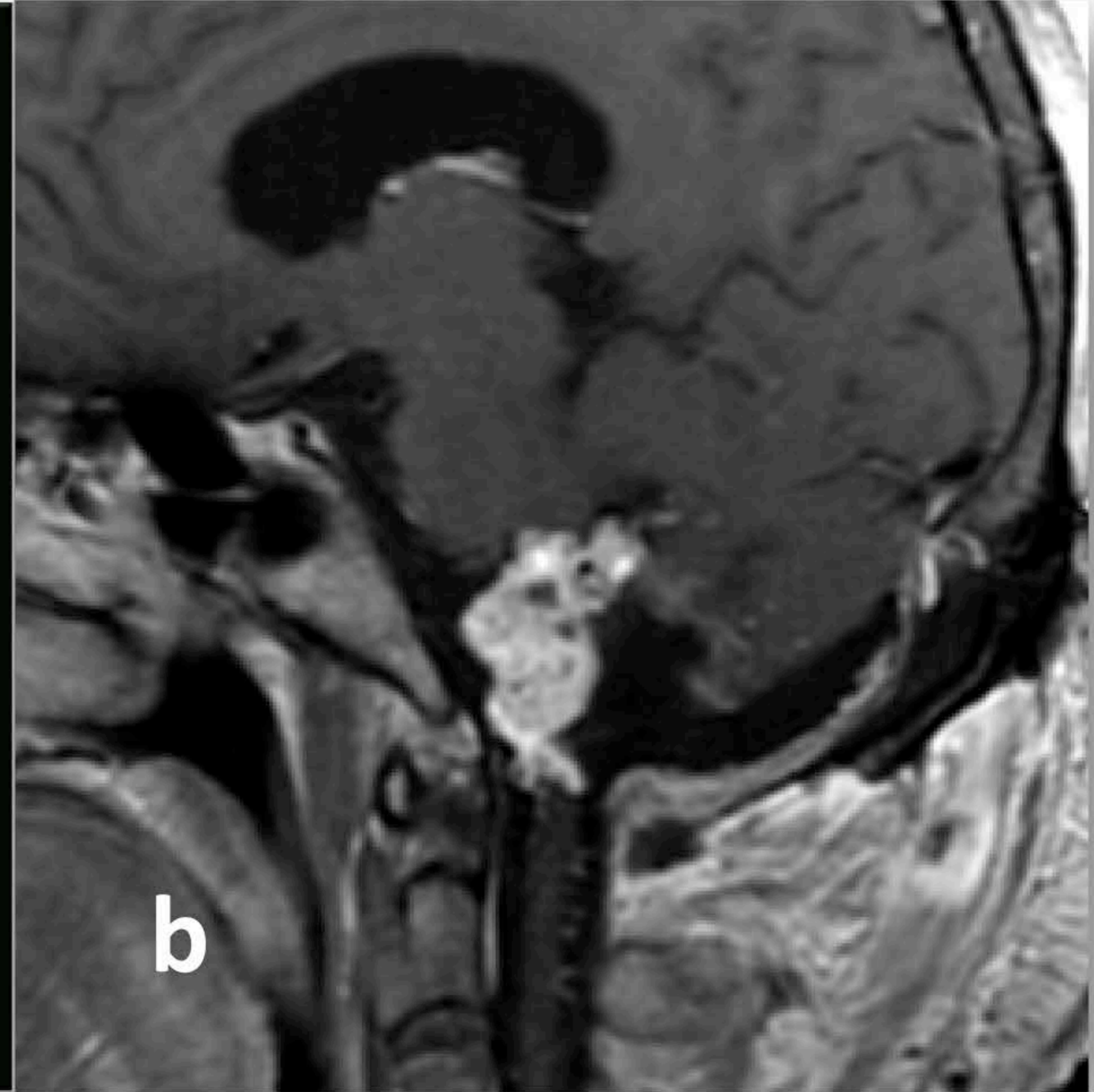
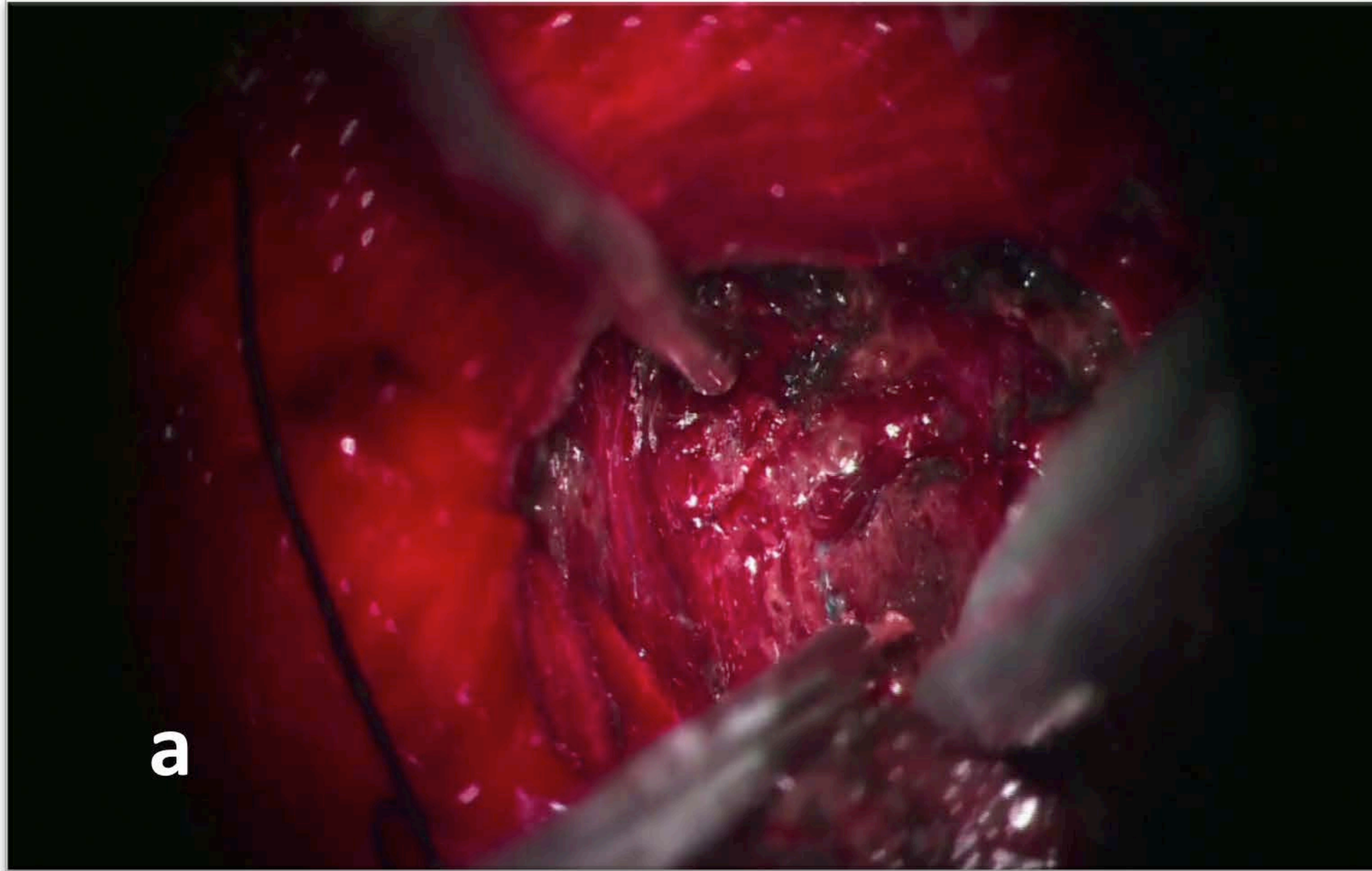


Table 1.

age	sex	size of solid mass (mm)	tumor location	tumor type	VHL disease	feeders	embolic material	Embolization ratio	complication	resection	Blood Transfusion	GOS at POD 30
29	M	29	cerebellar hemisphere	solid	(-)	SCA marginal br. SCA verian br.	NBCA (20%)	CO	np	PR	(-)	GR
38	M	45	medulla / vermis	solid	(-)	AICA caudal br. AICA rostral br.	NBCA (20%/16%)	CO	np	PR	#Autologous	GR
35	M	13	medulla	nodule	type2	PICA medullary Seg.	NBCA (20%)	CO	np	GTR	#Autologous	GR
14	M	22	cerebellar hemisphere	nodule	(-)	PICA cortical Seg.	NBCA (20%)	PE	np	GTR	(+)	GR
38	M	42	medulla / vermis	solid	(-)	PICA medullary Seg.	NBCA (20%) + coil	PE	np	GTR	(-)	GR
49	F	22	cerebellar hemisphere	nodule	type2	PICA cortical Seg.	NBCA (20%)	CO	np	GTR	#Autologous	GR

Table 2.

	Onyx	NBCA
Adhesiveness	low	high
Permeation	high	low
Injection time	long	short
Regulatory of viscosity	limited	high
Cost	high	low