

低濃度 NBCA による経動脈的塞栓術で治療しえた de novo 多発性硬膜動静脈瘻
の 1 例

井澤大輔 増尾 修 川口 匠 八子理恵 中尾直之

和歌山県立医科大学 脳神経外科

“de novo” multiple dural arteriovenous fistulas treated with transarterial liquid
embolization: a case report.

Daisuke Izawa, M.D., Osamu Masuo, M.D , Takumi Kawaguchi, M.D., Rie
Yako ,M.D., Naoyuki Nakao, M.D.

Department of Neurosurgery, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan

連絡者名：井澤 大輔

住所：〒641-0012 和歌山県和歌山市紀三井寺 811-1

TEL : 073-441-0609 、 FAX : 073-447-1771

E-mail : dizawa@wakayama-med.ac.jp

Corresponding author : Daisuke Izawa, M.D.

Department of Neurosurgery, Wakayama Medical University,

811-1 Kimiidera, Wakayama-city, Wakayama 641-0012, Japan

Key words

de novo dural arteriovenous fistula

multiple shunts

transcatheter arterial embolization

low concentration n-butyl 2-cyanoacrylate

宣言

「『本論文を, 日本脳神経血管内治療学会 機関誌「JNET」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。」

【和文要旨】

【目的】今回我々は、両側開頭術の1年後より急速に進行する認知機能障害に発症した、皮質静脈逆流を伴う新生多発性硬膜動静脈瘻(dAVF)を経験した。これに対し、液体塞栓物質による経動脈的塞栓術(TAE)を行い、良好な経過が得られた1例を報告する。【症例】60歳男性、右破裂中大脳動脈瘤(WFNS grade II)に、その翌年に左未破裂中大脳動脈瘤に対しネッククリッピング術を施行した。以降外来にて経過観察していたが、1年後のMRIにて両側後頭動脈の異常拡張所見が認められ、以降より異常拡張所見の増強と共に徐々に記憶力障害の進行を認めた。脳血管撮影では、著明な皮質静脈逆流所見を伴う上矢状静脈洞・直静脈洞・横静脈洞部の多発性dAVFが認められた。2回に分けてOnyx及びN-butyl 2-cyanoacrylate(NBCA)によるTAEを行い、皮質静脈逆流の消失が得られ、認知機能障害も速やかに寛解し、術後約3か月後にはほぼ自立可能となった。1年後のfollow アングリオでも硬膜動静脈瘻の再発は認められなかった。【結語】本症例では、両側開頭ネッククリッピング術が“de novo”多発性dAVFの発生に関与した可能性が考えられた。多発性dAVFに対する治療選択として、NBCAを主とした液体塞栓物質によるTAEは有用であった。

【Abstract】

Objective : We describe a case of de novo dural arteriovenous fistula (dAVF) developed after bilateral neck clipping for middle cerebral artery aneurysms, treated with trans-arterial embolization (TAE) using liquid materials. Case presentation: A 60-year-old man, underwent neck clipping for the right

ruptured middle cerebral artery(MCA) aneurysm, and the left unruptured MCA aneurysm. Follow-up MRA, 1 year after the clipping, showed abnormal enlarged bilateral occipital artery(OA). Onyx was partially penetrated to parasinus, but low concentration N-butyl 2-cyanoacrylate (NBCA) was widely penetrated to parasinus. After that, developed memory disturbance gradually getting worse. The angiography demonstrated dural arteriovenous fistula (dAVF) at transverse sinus, sigmoid sinus, sinus confluence, and superior sagittal sinus with numerous cortical venous reflux. He was treated with transarterial embolization (TAE) with liquid in two sessions. After embolization, cortical venous reflux had completely disappeared. And his cognitive dysfunction could be rapidly resolved. one year after the treatment, the angiogram revealed no recurrence of cortical venous reflux and, he could maintain to become independence. Conclusion : In this case, the bilateral craniotomy for neck clipping can cause to occur “de novo” dural AVF presenting with cognitive dysfunction. In addition, TAE using NBCA was very useful to cure multiple dAVF.

【諸言】

硬膜動静脈瘻（dural arteriovenous fistula, dAVF）は、医原性、外傷性、静脈洞閉塞、静脈圧亢進などの要因により、生理的な硬膜動静脈チャンネルの拡大を限局性または多発性に惹起し、多様な症候を呈する疾患である^{1,2)}。殆どの症例では皮質静脈逆流を伴わずに良好な経過を示すが、一部に皮質静脈逆流を伴う

aggressive feature を呈する症例も認められ、このような症例では年間約 20%の頭蓋内出血、約 11%の非出血性中枢神経障害を伴うことが知られている³⁾。今回我々は、両側開頭術の 1 年後より急速に進行する認知症を呈した、皮質静脈逆流を伴う新生多発性硬膜動静脈瘻(dAVF)に対して、液体塞栓物質による段階的な経動脈的塞栓術(TAE)にて、皮質静脈逆流の消失とともに、認知機能障害の改善が得られた 1 例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

<症例> 60 歳 男性

主訴：進行性記憶力障害，見当識障害

既往歴：57 歳時に右中大脳動脈瘤破裂に伴うクモ膜下出血(WFNS grade II)に対して、さらに 58 歳時に左未破裂中大脳動脈瘤に対して開頭ネッククリッピング術を施行した。これら 2 回の開頭術の際に両側浅側頭動脈(STA)は起始部で切断しているが、術中は静脈洞や脳静脈の損傷は認められず、周術期においても頸部の中心静脈カテーテル留置など頸静脈の灌流障害を惹起するような手技も施行しなかった。

外傷歴，家族歴：上記手術以外には特記すべき既往はない。

現病歴：上記手術以降、外来での 2 年間の経過観察中に、MRA にて両側後頭動脈(OA)の拡張所見が徐々に顕著となり、進行性の記憶力障害も伴うようになってきたため、精査目的で脳血管撮影を施行した。

入院時神経学的所見：入院 14 日前の時点での外来検査では、Mini Mental State Examination(MMSE)は 12/30 点(現在地・呼称・読字・言語理解は正解)であったが、入院後の評価では MMSE は測定困難な状態であり、FAB=3/18 点、コース

立体組み合わせテストおよび、レーブン色彩マトリックス検査は例題すら理解不可な状態となっており、認知機能障害の急速な進行を認めた。

神経放射線学的所見：頭部 MRI-T2 weighted image では、新たな浮腫性変化は認められなかったが、脳表静脈の拡張を示唆する flow void が多数出現していた(Figure 1: A, B)。また、頭部 MR angiography でも、前述のごとく以前には認めていなかった両側 OA の明らかな拡張・蛇行を認めた(Figure 1: C, D)。脳血管撮影では、外頸動脈(ECA)撮影で両側中硬膜動脈(MMA)および OA を主たる流入血管とする多発性硬膜動静脈瘻を認めた。左右 OA からはともに頭蓋骨を貫通し、横静脈洞から静脈洞交会，さらに上矢状静脈洞部，直静脈洞部にわたる広範囲な多発性シャントを認めた(Figure 2: A, B)。さらに左側横静脈洞(TS)は閉塞，右側横静脈洞は高度狭窄を伴っており，上矢状静脈洞(SSS)は殆ど描出されず，parasinus のシャントを通じて，蛇行拡張した多数の皮質静脈への逆流を認めていた(Figure 2: C, D)。また，両側内頸動脈撮影では，これらの皮質静脈逆流の影響により，著明な脳静脈鬱滞所見を認めていた(Figure 3)。一方，両側 MMA からは同側の S 状静脈洞(SS)へのシャントを認め，各々の jugular vein へ順行性に灌流していた。以上より，著明な皮質静脈逆流を伴う多発性硬膜動静脈瘻による認知症状と診断し(Figure 4)，治療を準緊急で計画した。なお，安静が保てなかったため，脳血流評価は行わなかった。

治療戦略：本症例での認知症状は，多発性 dAVF のうち，両側 OA からの TS，静脈洞交会，SSS へのシャントに起因する皮質静脈逆流が，最も悪影響を及ぼしていると考えた。ただしこれら罹患静脈洞は本来の静脈洞の描出はなく，

parasinus を介して皮質逆流しており， Borden type II の dAVF と考えた． そのため， 経静脈的塞栓術(TVE)では十分な治療効果が得られにくいと判断し， 液体塞栓物質による TAE での治療を計画した．

<治療 1 回目>

両側 OA 末梢から SS、TS 及び SSS 上部への流入動脈を標的とした． 全身麻酔下に右大腿動脈より 6Fr. Sheathless NV (朝日インテック，愛知)をまず右外頸動脈本幹へ留置した． 4Fr. Cerulean (メディキット，東京)を intermediate catheter として， マイクロカテーテル(Marathon, Medtronic, Minneapolis, Minnesota, USA)を右 OA の， まずは SS および TS に分布している分枝へ誘導し， シェントへの feeder および皮質静脈逆流を確認したうえで， Onyx (ev3, Irvine, California, USA)にて一部 parasinus へ流入するまで塞栓を施行した． 続いて， 可能な限り遠位円蓋部の分枝にマイクロカテーテルを誘導し， 同様にシェントへの feeder を確認したうえで， 17%N-butyl cyanoacrylate (NBCA)-Lipiodol 混和液にて塞栓を行った． さらに， 左 OA の遠位円蓋部の分枝にも同様に 17%NBCA-Lipiodol 混和液による塞栓を行った． いずれもほぼ近位塞栓の状態ではあるが， 目的である flow reduction が出来たことを確認し終了とした．

<治療 2 回目>

当初より標的血管として考えていた， sinus confluence から SSS 下部へ分布する分枝からの塞栓術を行う方針とした． 前回使用した， Onyx や 17%NBCA-Lipiodol 混和液では， シェント付近の細かい feeder を通過し， シェントポイントへ流入させることが困難であったため， 今回はより低濃度の 13%NBCA-Lipiodol

混和液にて塞栓を施行する方針とした。

前回同様に，全身麻酔下に右大腿アプローチで 7Fr. Envoy を右 OA へ留置した．4Fr. Cerulean の補助下に，マイクロカテーテルを可及的に OA 分枝のシャント近傍に挿入し，加温した 13%NBCA-Lipiodol 混和液を間欠的に注入して塞栓を行った．DSA 下での注入時間は 11 分で，計 1.7ml の 13%NBCA-Lipiodol 混和液にて塞栓を終了した．術直後の右 OA 撮影では，同血管からのシャントはほぼ消失した．また，シャント血流が僅かながら残存している 2 本の左 OA に対しても，同様に加温した 13%NBCA-Lipiodol 混和液にて塞栓を行った．最終的には MMA を主たる流入血管とする，S 状静脈洞部の順行性のシャントは残存しているものの、目的とした SSS から straight sinus，さらに sinus confluence にかけての，多数のシャントからの皮質静脈逆流は完全消失した (Figure 5)．

術後経過：術後新たな神経脱落症状は認められず，術後 10 日に施行した高次脳機能検査では，MMSE=21/30 点，FAB=7/18 点，コース立体組み合わせテスト：IQ 45，レーブン色彩マトリックス検査：27/36 点と，認知機能障害の著明な改善が認められ，塞栓術 7 日目に自宅退院となった．1 年後の脳血管造影検査でも，依然両側 SS 部の JV への順行性シャントは残存しているものの，塞栓を行った部位のシャントは消失しており (Figure 6)，脳静脈鬱滞所見も消失していた．入院直前では modified Rankin Scale (mRS) 4 の状態で，ADL に介助を要していたが，退院後は徐々に自立可能となり，発症前同様の mRS 1 まで改善した．また，一過性の脱毛は認められたが，頭皮の変色・潰瘍形成・壊死等の重度の皮膚合併症は認められていなかった．

【考察】

dAVF の成因として静脈高血圧，静脈洞血栓症など，後天的要因であることは知られているが^{4,5)}，開頭術後に発生する dAVF は，術後開頭部位に生じた例に関しては，手術操作による静脈洞圧迫や狭窄，あるいは静脈洞血栓症など，何らかの静脈圧上昇の関連性が推測されている．しかし，本症例では開頭部位とは異なる部位から発生した dAVF であり，遠隔部での静脈圧亢進や頭蓋内圧の変化が生理的動静脈シャントを顕在化が関与しているという報告はあるものの⁶⁾，発生機序に関してはまだ不明瞭である．一方，動静脈瘻の発生要因として **vascular endothelial growth factor (VEGF)** や **basic fibroblast growth factor (bFGF)** に関連する報告も散見されており、これらの報告では，静脈洞血栓症後の組織修復過程および血管新生や，頭蓋骨を貫通する動静脈部での局所的な炎症，外頸動脈系の血流増加などが，VEGF や bFGF の発現亢進に関与している可能性が指摘している^{4,7)}．本症例では MRA にて OA の信号が経時的に増強しており，結果として今回の開頭には殆ど関与しない静脈洞部での dAVF が多発性に出現した．また，周術期に脳静脈や静脈洞へ影響を及ぼす合併症は認めておらず，手術操作に伴う静脈圧亢進や静脈洞閉塞が dAVF の発生要因とは積極的には考え難い．そのため，両側 STA の切断に伴う頭皮創傷治癒過程において，両側 OA への負荷が生じ，前述のような血管新生因子も関連した結果，広範囲な多発性 dAVF へ発展したものと推定している．

また，多発性 dAVF は全 dAVF のうち約 7% と比較的稀な病態であるが，単発の dAVF に比して頭蓋内出血や非出血性中枢神経障害を伴う確率が高く，皮質静

脈逆流を伴う症例も多いため、治療対象となることが多い⁸⁾。一方で、複雑な病態を有するために、TVEでの単一治療法のみでは根治困難な症例もあり、このような症例に対しては、開頭下でのTVEや、flow reductionを目標として複数回のTAE、ガンマナイフ治療などを視野に入れた多角的な治療戦略を要する。

本症例では、進行性の認知症状が認められたため、治療適応と判断した。その病態としては、本来の静脈洞部が閉塞し、parasinusを介して直接皮質静脈逆流を呈している状態であるため、TVEでの根治は困難と判断し、液体塞栓物質による根治的経動脈的塞栓術を計画した。使用する液体塞栓物質としては、近年dAVFに対する塞栓術においてOnyxの有効性が報告されている。しかしながら、本邦ではdAVFに対するOnyx使用は現時点で保険適応外であること、さらに本症例のような比較的細径の蛇行血管が標的となる場合、長時間動注可能な低濃度NBCAのほうが、より病変部位に到達しやすいこと、さらにNBCAの硬化機序が、炎症を伴う重合反応によるもので、シャントがある程度残存した場合でも遅発性血栓化による治癒を期待できることなどから⁹⁾、いわゆる“勝負血管”に対して低濃度NBCAを選択した。また、低濃度NBCAでは比較的マイクロカテーテルの閉塞を起こしにくく、NBCA注入の際に、休止・再開を繰り返しながら、病変部位にNBCAを到達させる、いわゆるOnyxにおける“plug and push法”を利用し塞栓を行った。低濃度NBCAでも加温することで、リピオドールの粘度を低下させることができるため、このような方法での注入が可能となるが、通常simple push法に比べ、注入時間が長くなることが多いため、接着性および視認性の面から13%以下の濃度が有用であると思われる。その際に、カテーテルをwedge気味にさせ、NBCAの逆流を極力少なくするために、intermediate

catheter 補助下で、可能な限り末梢まで誘導することが重要である。また低濃度 NBCA であっても、長時間の注入では接着の可能性がでてくるため、抜去時の補助としても、intermediate catheter は有用と思われる。ただし、この方法をとることにより、NBCA の注入にあわせて長時間の digital subtraction angiography(DSA)を要するため、放射線被曝が問題となる。本症例においては、低濃度 NBCA はリピオドール含有率が多く、視認性が比較的良好であるという特性を活かし、被曝低減のために線量を落とした状態で、3 フレーム/秒での DSA にて手技を施行する事で、総被曝量を 5Gy 弱に抑えることができ、放射線障害の合併症を最小限に抑えることができた。

結果、低濃度 NBCA の長時間動注により、注入部分からまず同側の多数の流入血管へ、さらに対側の流入血管まで逆流し、最終的にはシャント部分である parasinus へ広範囲に流入させることで、皮質静脈逆流が消失し、認知症状の改善を得ることが出来た。

【結語】

多発性 dAVF に対し、液体塞栓物質による経動脈的塞栓術で、皮質静脈逆流の消失が得られた 1 例を経験した。低濃度 NBCA による塞栓術は、Onyx にて到達困難な細い feeder からのシャントに対しても有用であった。液体塞栓物質による経動脈的塞栓術では、術前の画像検査により解剖学的な評価を十分に検討し、各液体塞栓物質の特性を考慮したうえでの使用選択が重要である。

<利益相反開示>

本論文に関して、筆頭者および共著者全員に開示すべき利益相反状態は存在しない。

<References>

1. Awad IA, Little JR, Akarawi WP, Ahl J. Intracranial dural arteriovenous malformations: factors predisposing to an aggressive neurological course. *J Neurosurg* 1990; 72: 839-850.
2. Lasjaunias P, Chiu M, ter Brugge K et al. Neurological manifestations of intracranial dural arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1986; 64: 724-730.
3. Gupta A, Periakaruppan A. Intracranial dural arteriovenous fistulas: A Review. *Indian J Radiol Imaging*. 2009 Feb; 19(1): 43-48.
4. Qiang Li, Qi Zhang, Qing-Hai Huang et al. A pivotal role of the vascular endothelial growth factor signaling pathway in the formation of venous hypertension-induced dural arteriovenous fistulas. *MOLECULAR MEDICINE REPORTS* 2014; 9: 1551-1558.
5. Terada T, Higashida RT, Halbach VV et al. Development of acquired arteriovenous fistulas in rats due to venous hypertension. *Neurosurg* 1994; 80: 884-889.
6. 西本 陽央, 高橋 潔, 林 悟 他. 開頭術後, 開頭範囲から離れた部位に新たに発生した硬膜動静脈瘻の2例. *脳神経外科ジャーナル* 2014; 8: 667-6712
7. Uranishi R, Nakase H, Sakaki T. Expression of angiogenic growth

factors in dural arteriovenous fistula. J Neurosurg 1999; 91: 781–786.

8. van Dijk JM, TerBrugge KG, Willinsky RA et al. Multiplicity of dural arteriovenous fistulas. J Neurosurg 2002; 96 : 76-78.

9. 杉生 憲志, 平松 匡文, 徳永 浩司, 菱川 朋人, 大熊 佑, 春間 純, 清水 智久, 伊達 勲. 頭蓋内硬膜動静脈瘻の分類と治療. 脳神経外科ジャーナル 2013; 22 : 37-43.

< Figure Legends >

Figure 1

MRI-T2 weighted image, 3 months after clipping for left middle cerebral artery aneurysm, show no anomalies and no dural arteriovenous fistula (A), but one year later MRI-T2 weighted image (B) shows abnormally dilation of cerebral vessels representing venous congestion (arrow). Sequential change in MR angiography shows the tortuous growth of bilateral occipital artery in one year(C to D).

Figure 2

Arterial phase of anteroposterior view angiography, right(A) and left occipital artery(B), show multiple shunt dAVF in wall of transvers sinus (TS), sigmoid sinus (SS), sinus confluence, superior sagittal sinus. Venous phase of anteroposterior view angiography, right (C) and left occipital artery(D), show right transverse sinus occlusion (arrow) and left transverse sinus stenosis,

therefore accompany with retrograde venous drainage toward numerous superficial cortical veins of bilateral cerebral hemisphere, and deep venous system through the straight sinus. Lateral view angiography of right middle meningeal artery (E) and left middle meningeal artery (F), showed fistulous communications in wall of TS-SS, and antegrade venous drainage to each juglar vein.

Figure 3

Venous phase of right internal carotid artery(ICA) angiography(A: anteroposterior view, B: lateral view) show the retrograde venous drainage into numerous superficial cortical veins of right cerebral hemisphere. Left ICA angiography(C: anteroposterior view, D: lateral view), same as right ICA angiography, show the retrograde venous drainage of left cerebral hemisphere.

Figure 4

Schema of neuroradiologic finding on anteroposterior projection. JV : juglar vein、 MMA : middle meningeal artery、 OA : occipital artery、 SSS : superior sagittal sinus、 TS: Transvers Sinus、 SS : Sigmoid sinus. Obstruction of Sinus confluence, SSS, and right transverse sinus, and stenosis of left transverse sinus was revealed. Bilateral OA supplies fistulous communications in parasinus of TS-SS, sinus confluence, SSS, and retrograde venous drainage including numerous superficial cortical veins of bilateral cerebral hemisphere,

and deep venous system through the straight sinus. Meanwhile, bilateral proximal OA branch and MMA supplies fistulous communications in wall of SS, and antegrade venous drainage to each JV. ※: Feeder of the first embolization used Onyx. ¶: Feeder of the first session embolization used 17% NBCA. *: Feeder of the second session embolization used 13%NBCA.

Figure 5

Angiographic single shot image(A:anteroposterior view, B:lateral view), Onyx cast was only penetrated to a part of parasinus(arrow head), but 13% n-butyl 2-cyanoacrylate cast was widely penetrated to the parasinus (dot arrow) and contralateral occipital artery branches (solid arrow). Post-therapeutic digital subtraction angiography(DSA) of right occipital artery, anteroposterior view(C) and lateral view(D), show disappearance of cortical venous reflux. So as the left occipital artery DSA, anteroposterior view(E) and lateral view(F).

Figure 6

Follow up digital subtractive angiography obtained one year after the latest treatment, show no recurrence of cortical venous reflux. Right occipital artery angiography, anteroposterior view(A) and lateral view(B); left occipital artery angiography anteroposterior view(C) and lateral view(D).

Figure 1

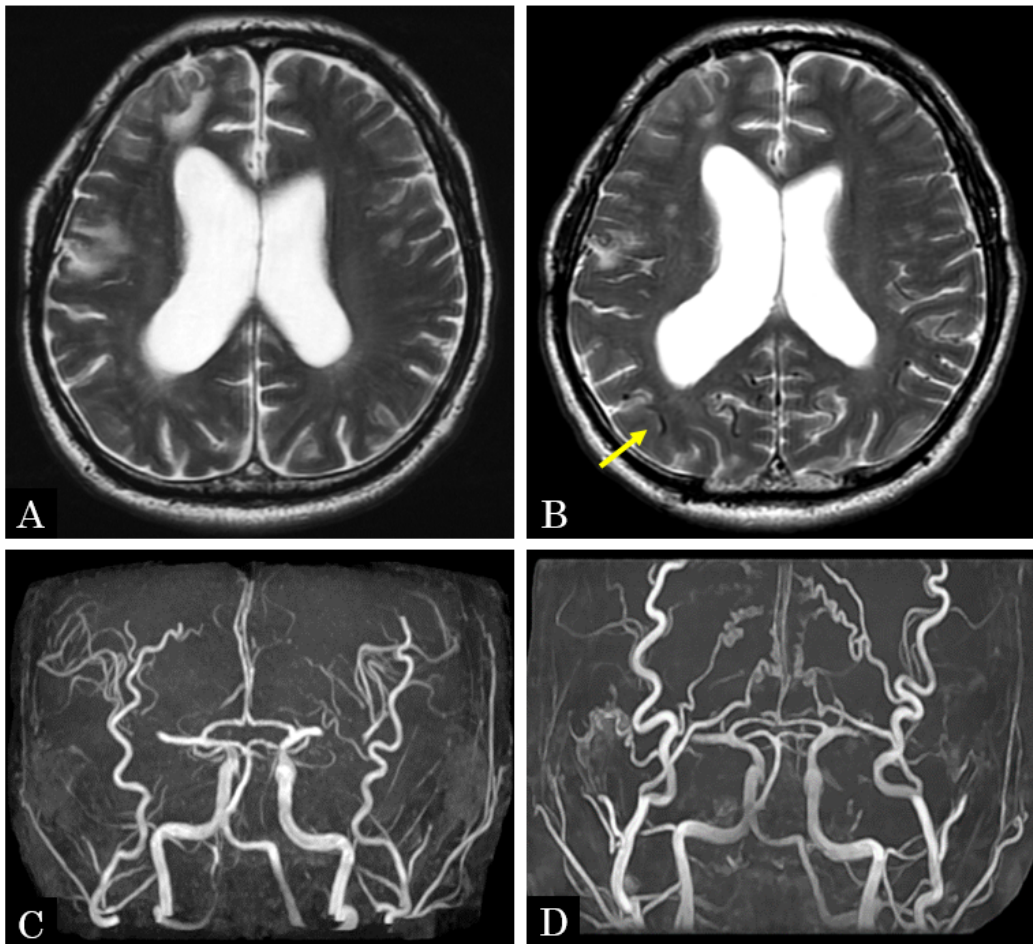


Figure 2

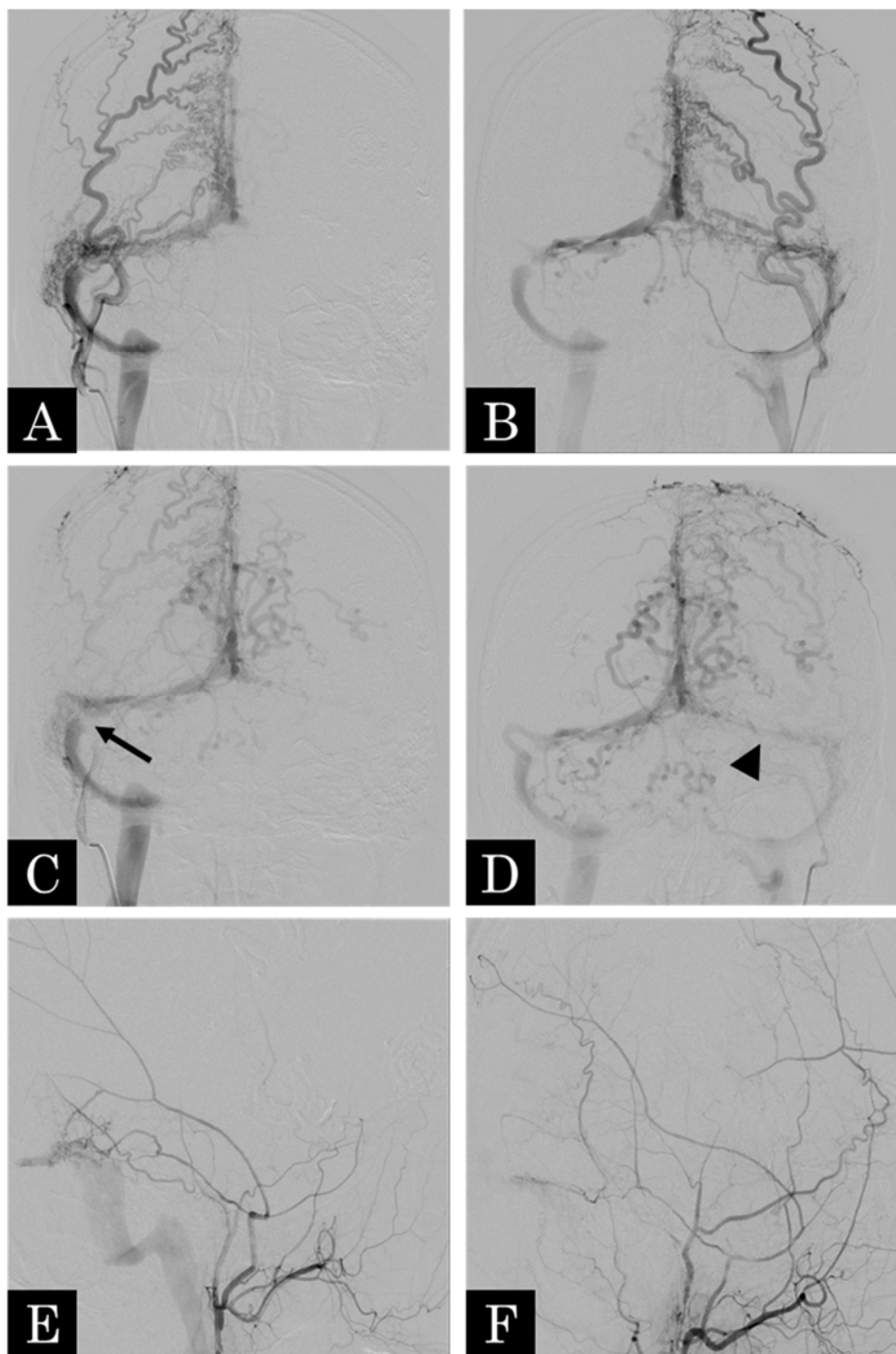


Figure 3

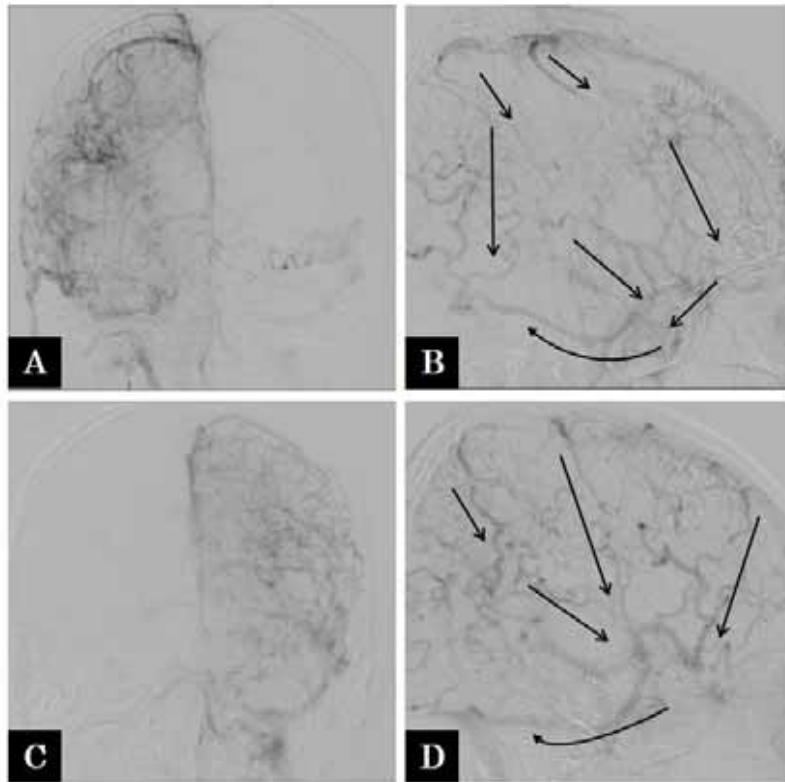


Figure 4

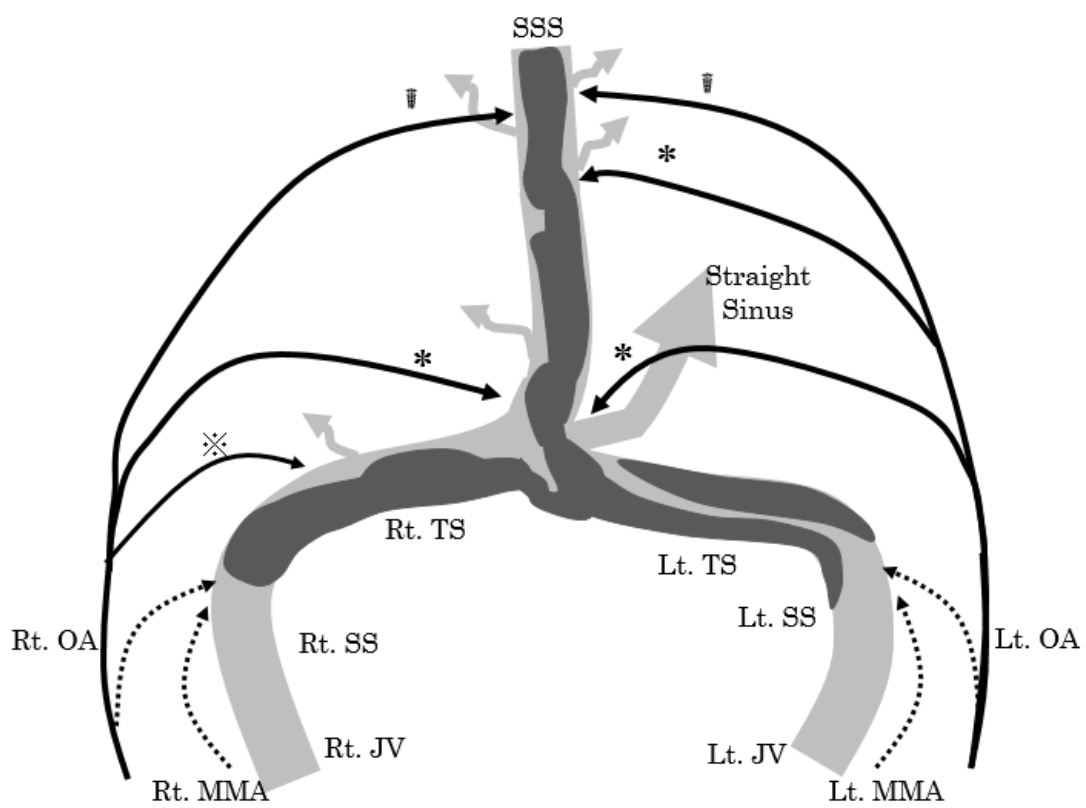


Figure 5

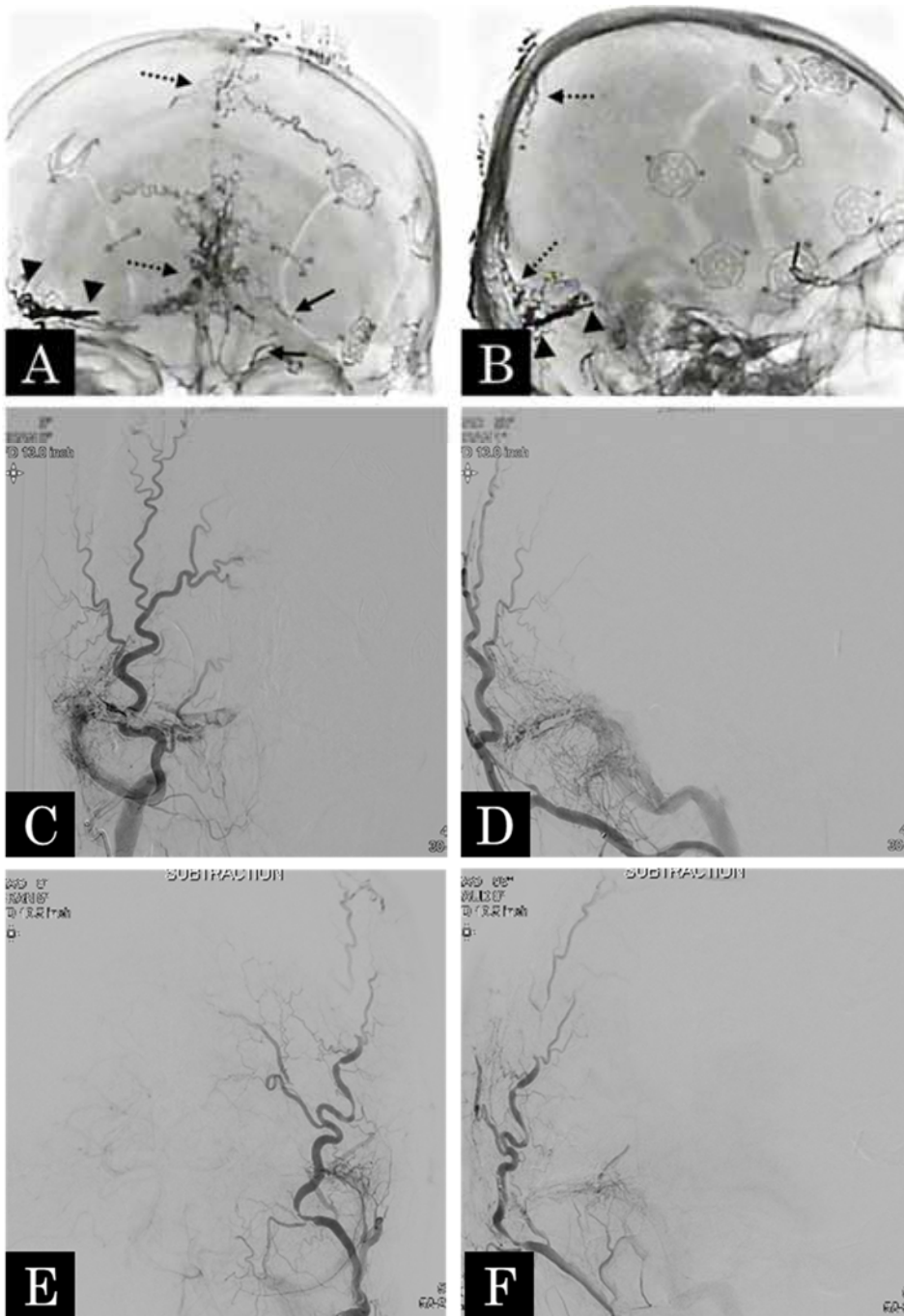


Figure 6

