

Merit **THINK**

Vol.13 -エンボスフィア®-

髄膜腫・硬膜動静脈瘻に対する エンボスフィア®を用いた塞栓術

東北大学大学院 医学系研究科 神経外科先端治療開発学分野

新妻 邦泰 先生

Introduction

はじめに



新妻 邦泰 先生

1. 東北大学大学院 医工学研究科 神経外科先端治療開発学分野
2. 東北大学大学院 医学系研究科 神経外科先端治療開発学分野
3. 東北大学大学院 医学系研究科 神経外科学分野

脳神経領域における塞栓術の役割は、動脈瘤や硬膜動静脈瘻などに対する根治、または動静脈奇形や脳腫瘍のように外科治療やガンマナイフなどの別の治療に対する補助である。補助的であっても塞栓術は果たす役割が大きく、手術戦略が塞栓術の成否によって変わってくる場合もある。

脳神経領域の塞栓術では、目的に応じた様々な塞栓物質が用いられているが、本稿では中心循環系血管内塞栓促進用補綴材であるエンボスフィア®に焦点を当て、特徴および髄膜腫と硬膜動静脈瘻に対する使用経験について解説する。

エンボスフィア®の適応と禁忌

エンボスフィア®の脳神経領域における適応は、外頸動脈系から栄養される多血性頭頸部腫瘍および脳腫瘍（髄膜腫）、動静脈奇形（硬膜動静脈奇形）の治療、または術前塞栓術である。禁忌は、脳神経に直接つながる外頸動脈からの終動脈が塞栓対象である患者（脳神経障害などの重大な有害事象が発現するおそれがあるため）、内頸動脈、椎骨動脈または脳内血管が塞栓対象である患者（脳神経障害および脳梗塞などの重大な有害事象が発現するおそれがあるため）、病変部に外頸動脈から内頸動脈（眼動脈を含む）、椎骨動脈脳内血管への開存性吻合が存在する患者（脳梗塞などの重大な有害事象が発現するおそれがあるため）が挙げられる。

そのほか注意を要するのは、動静脈短絡が存在する場合や、複数

の血管から血流を受けていてto-and-froの血流が認められる場合などがある。前者では栄養動脈が拡張していることも多く、径の選択を誤ると体循環系にエンボスフィア®が流出する可能性があるためであり、後者ではto-and-froの血流があると徐々に血管が塞栓されていき、想定より遠位まで塞栓物質が到達する可能性があるためである。また、浅側頭動脈や後頭動脈などの血管からカテーテルを挿入して注入することもできるが、皮膚の血流障害を回避できるように工夫が必要である。これらの血管は骨孔を介して硬膜動脈に吻合するため、原則として骨孔の直近や骨孔を超えた部位から塞栓する必要がある。そこまでカテーテルを進めることができない場合には、粒子径の大きいエンボスフィア®を用い、加えて両側からの塞栓を避けるのが望ましいと思われる。

塞栓の考え方と塞栓物質の選択

髄膜腫に対する術前塞栓

一般にvascularityの高い腫瘍や摘出術の難易度が比較的高いと考えられる腫瘍に対しては、術前の経動脈的塞栓術（transarterial embolization; TAE）が考慮される。TAEにより、術中出血の減少、腫瘍の軟化、手術時間の短縮が期待できると言われているが^{1,2,3)}、実際には高いevidence levelを持つ研究はない。臨床試験を行おうにも、腫瘍ごとの個体差が大きく、また比較的难度の高い症例に対して塞栓術が行われる傾向があるため、理想的な試験を行うことは難しい。そのため本当の意味での術前TAEの役割は依然不明である。ただし、最近では塞栓物質やカテーテルが進歩していることもあり、術中出血の減少が得られるという報告は多い^{4,5,6)}。

塞栓術を行うタイミングに関しては、塞栓後の脳浮腫などの合併症リスクを考慮して、腫瘍摘出術前日などに行う施設が多いようである。一方で、摘出術は塞栓術直後ではなく24時間以上経過して行った方が術中出血を減少できるという報告⁷⁾や、腫瘍の軟化が良好になる塞栓術後7～9日目に摘出するのが望ましいというような報告もある³⁾。腫瘍軟化については、私の経験上では十分に塞栓された場合には、術翌日でも腫瘍軟化が得られていると感じる。

腫瘍塞栓には、エンボスフィア®、液状塞栓物質であるN-butyl 2-cyanoacrylate (NBCA)、コイルなどが用いられることが多い。腫瘍内部の血管床まで塞栓物質を到達させられると高い塞栓効果が得られ、腫瘍壊死となる可能性も高いと感じる。一方で、feeder

occlusionまでにとどまってしまうと、塞栓の効果は腫瘍の血行動態に大きく依存し、たとえ血管撮影では腫瘍濃染が消失したように見えても、十分な効果が得られないこともある。feederの数が少ない場合、腫瘍の内部や表面での吻合が少ない場合には、feeder occlusionでも十分な効果が得られる場合もある。髄膜腫に対する塞栓術の役割はあくまでも摘出術の補助であるため、腫瘍濃染の消失や腫瘍壊死を得ることにこだわりすぎる必要はない。

エンボスフィア®、NBCA、コイルの利点と欠点は次に述べるとおりである。

エンボスフィア®の利点は、塞栓機能を有する球状粒子が血流に乗って腫瘍内部にまで到達するため、比較的容易に腫瘍血管床にまで塞栓物質を充填できることであると考えられる。

欠点は、塞栓物質が透明なため見えにくいことだと感じる。目標以外の部位に迷入させないように注意が必要である。圧入すると様々な血管吻合を介して予期せぬ部位に迷入する可能性があるため、生理的な血流に乗せた方がよい。一方で生理的な血流に乗せるためマイクロカテーテルを留置した血管の灌流域を超えた部位は塞栓できないので、その特性を理解して手順を考える必要がある。

塞栓物質の粒子径は小さいほど腫瘍の血管床にまで到達しやすいが、血管吻合のチャンネルから予期せぬ部位に迷入する危険性も高くなる。エンボスフィア®の粒子径100-300 μm タイプは、神経栄養血管にまで入り込んでしまう大きさのため、神経栄養枝よりも中枢側での使用は避けるべきである。

実際の使用では、術者の好みにもよるが、細いマイクロカテーテルを用いてしっかり遠位（腫瘍直近）までカテーテルを進めてから100-300 μm のエンボスフィア®を用いる場合と、比較的近位から300-500 μm のエンボスフィア®を用いる場合が多いように思われる。エンボスフィア®の投与を始めてすぐは逆流の危険性が少ないので100-300 μm を用いて腫瘍血管床に充填し、その後に300-500 μm に変えて、逆流時のリスクを軽減するような方法もある。

NBCAの利点は、視認性が良く、また濃度を変えることによってfeeder occlusionから腫瘍血管床に到達させる塞栓まで、様々な塞栓に柔軟な対応ができることであると考えられる。また、plug & pushのテクニックを用いて、マイクロカテーテルを留置している血管の灌流域を超えて複数の血管支配域を一度に塞栓できることも魅力だと感じる。一方で、NBCAの使用には高い技量を要し、かつ“一発勝負”になるため、腫瘍血管床にまでNBCAを到達させられずに、不本意なfeeder occlusionになってしまう可能性のあることが欠点だと感じる。また、予定外の血管へ

の迷入や、カテーテル挿入時間が長かったり逆流が大きくなったりするとカテーテルの抜去が困難になることにも注意が必要である。

コイルの利点は、何度でもやり直しができ、最小限のリスクでfeeder occlusionができることであると感じる。一方で、腫瘍血管床を塞栓することができないことと、コイルによるmetal artifactのためCTやMRIでの評価に支障が生じることが欠点だと考える。

東北大学病院（以下、当院）では、腫瘍血管床にまで塞栓物質が十分に到達するようにエンボスフィア®を用いて塞栓し、加えて、後出血（feederが再開通すると出血リスクが高い）を避ける目的でNBCAを用いてfeeder occlusionを追加する方法を第一選択としている。原則として危険性の高い吻合部位を超えた部位からエンボスフィア®を投与する方針としている。中硬膜動脈であれば、petrosal branchのrecurrent meningeal arteryの分岐部を超えた部位から塞栓し、上行咽頭動脈であれば、頸静脈孔や舌下神経管を超えた部位から塞栓することを目標としている。中頭蓋窩の髄膜腫や、斜台錐体部の髄膜腫などのように、危険性が高い分岐よりも近位からの塞栓が必要になる場合には、コイルやNBCAで当該の枝を塞栓してエンボスフィア®が迷入しないようにした上で、エンボスフィア®を投与している。

硬膜動静脈瘻に対する塞栓

硬膜動静脈瘻では、一般に、流出静脈にまでNBCAなどの液状塞栓物質をpenetrateさせるTAEや、経静脈的塞栓によって、shunting pointから流出静脈を閉塞することにより根治的な塞栓を行うことができる。一方で、feeder内に比較的大きな粒子状塞栓物質やコイルを置くfeeder occlusionの場合には、一時的なflow reductionが得られても、別のチャンネルからシャントが再構成され、再発をきたす可能性がある。

エンボスフィア®を用いる場合、粒子径300 μm 以下では粒子が末梢まで到達するため、ある程度のシャント閉塞効果を有すると報告されている⁸⁾。しかしながら、脳神経障害やシャントを介して体循環にエンボスフィア®が流入するリスクもあるため、硬膜動静脈瘻に対する塞栓術では小径のエンボスフィア®は避けられる傾向にある。300 μm より大きい粒子径のエンボスフィア®の場合は、原則として粒子は流入動脈内にとどまるため、feeder occlusionになるが、安全性が高い。粒子径が300-500 μm のエンボスフィア®が用いられることが多いが、feederが拡張しているなど、注意を要する所見がある場合にはより大きな粒子径の選択も視野に入る。現状においては、硬膜動静脈瘻に対するエンボスフィア®の役割は、根治的塞栓の前のflow reductionや、その他の塞栓物質の使用が難しい場合に利用するなど、補助的な側面が大きいと思われる。

エンボスフィア®を使用した塞栓術の実際

① 髄膜腫に対する術前塞栓術

68歳女性。自発性低下で発症し、前医MRIで右前頭円蓋部髄膜腫疑いとなり当院に紹介された。MMSE 21/30点と、認知機能の低下を認めた。MRIでは右前頭円蓋部に好気性に付着し、周囲に浮腫を伴い、比較

的に均一に造影される腫瘍性病変を認めた（図1）。Perfusion-weighted imagingでは腫瘍で特徴的なCerebral blood volumeの上昇を認め、MR血管撮影では右中硬膜動脈が太く描出された。症候性の右前頭円蓋部髄膜腫と診断し、術前塞栓を施行した上で摘出方針となった。

血管造影検査(DSA)では、右中硬膜動脈前頭枝の細い枝2本と、太い枝の末梢から分岐する複数のfeederから腫瘍濃染を認めた(図2)。また、前大脳動脈の前内側前頭動脈からのわずかなpial supplyも認めた。Main feederである中硬膜動脈から塞栓する方針とした。6Fのガイディングカテーテルを右外頸動脈に、3.2/3.4Fの中間カテーテルを右中硬膜動脈の近位部に留置した。1.3Fのマイクロカテーテルを0.010 inchのマイクロガイドワイヤに追従させつつ適宜マイクロ撮影を行いながら末梢に誘導し、proper feederであることを確認した。このとき、一部to-and-froの状態で造影剤が行き来していたため、腫瘍下方外側には別のfeederが合流していると考えられた。このような場合、塞栓が進むにつれ、別のfeederを逆流させて思いもよぬ部位にまでエンボスフィア®が迷入したり、場合によって

は別のfeederからの圧に負けて早い段階から逆流して合併症の原因になることが稀にあるので、こまめな確認撮影をする方がよい(図3)。

粒子径100-300 μm のエンボスフィア®を4倍希釈*で腫瘍を塞栓していき、おおむね腫瘍濃染が消失したことを確認後(図4A-C)、15% NBCAをcontinuous injectionした。このとき、最初にto-and-froの状態で認めた別のfeederにNBCAが流入したため、ある程度のところでpauseをおき、別の部位にNBCAが流れ込むように操作した(図4D, E)。左中硬膜動脈(MMA) anterior branch近位部の枝からfeedingされていた腫瘍外側下方に淡い腫瘍濃染が残存したが、大半の腫瘍濃染が消失したため、この段階で塞栓を終了した(図4F)。術翌日のMRIでは外側下方の造影領域は残存したが、その他の領域は広く腫瘍壊死が得られていた(図5)。

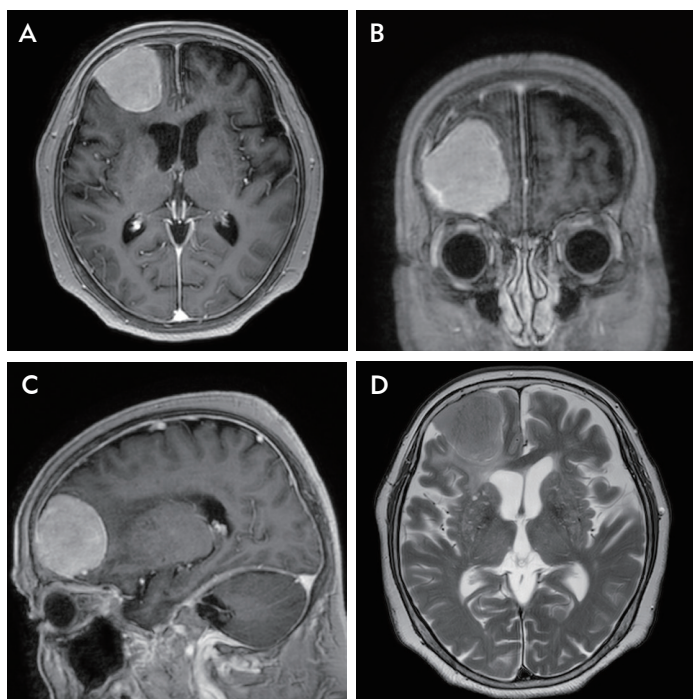


図1. 術前MRI
造影T1強調画像水平断(A)、冠状断(B)、矢状断(C)およびT2強調画像水平断(D)
右前頭門蓋部に比較的均一に造影され、周囲に浮腫を伴う腫瘍性病変を認める。

TAEの2日後に摘出術を行い、前頭蓋底の硬膜は一部残存させ、Simpson grade IIの摘出とした。病理診断はtransitional meningiomaであった。術後経過は良好で、第10病日にリハビリテーション目的に紹介元の病院に転院した。

本症例では、末梢に誘導しやすいマイクロカテーテルを選択した。このようなカテーテルは、末梢から塞栓する場合には特に有用だと感じている。規格上はエンボスフィア®を注入するのに十分な内腔がないが、粒子径100-300 μm のエンボスフィア®を4倍以上に希釈することで、ほとんど抵抗なく注入することができる。一方で、300-500 μm のエンボスフィア®を用いる場合には、カタログ規格上でも余裕をもって投与できるカテーテルを使用すべきと考える(裏表紙参照)。細めのカテーテルに圧入すればエンボスフィア®を物理的に通過させることはできるが、粒子に亀裂が入ったり、破損して小さくなったりする可能性があり塞栓術自体の安全性が担保できなくなることがあるからである。

※当院では、9 mLのエンボスフィア®が入った20 mLシリンジに、造影剤10 mLと生理食塩液1 mLを加えて総容量20 mLにしたものを原液としている。本症例では4倍に希釈した。カテーテルの適合表を参照し、適合内径を有するカテーテルを使用する場合には、造影剤10 mLと生理食塩液10 mLを混合した総容量20 mLの希釈液で原液を2倍に希釈したものを使用している。適合内径よりも細いカテーテルを用いる場合には、造影剤20 mLと生理食塩液20 mLを混合した総容量40 mLの希釈液で4倍に希釈している。

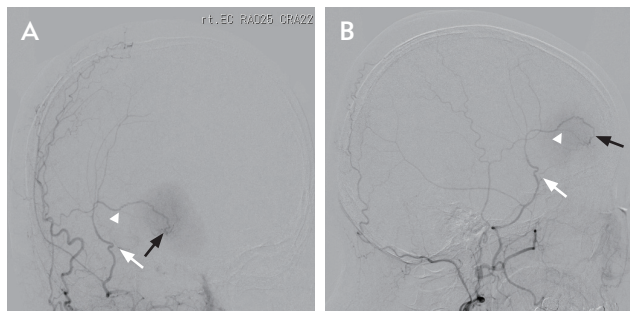


図2. 塞栓前のDSA
斜位画像(A)、側面像(B)
右中硬膜動脈前頭枝近位の細い枝(白矢印)、遠位の細い枝(矢頭)および太い遠位の枝(黒矢印)から明瞭な腫瘍濃染を認める。

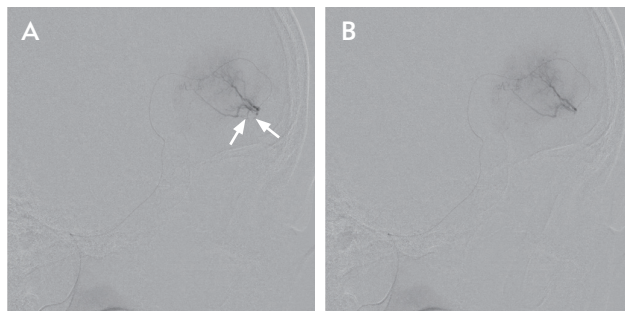


図3. マイクロカテーテル誘導後DSA
側面像(A, B) AとBは1フレームずらして撮影
To-and-froであり、複数の血管が描出されたりされなかったりしている(矢印)。これは、他のfeederからの血流が存在することを示す所見であり、エンボスフィア®がほかの部位に迷入していないかに注意を要する。

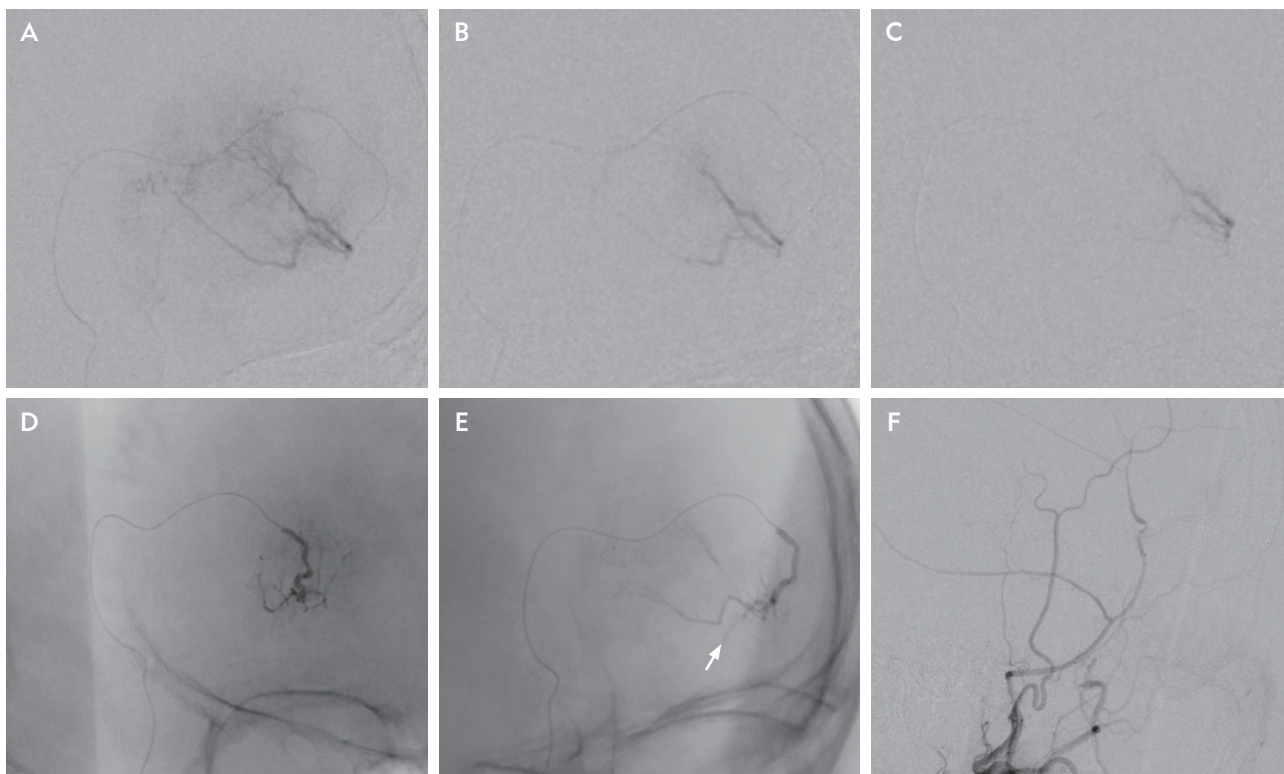


図4. エンボスフィア®を用いたTAE中のDSA

マイクロ撮影の経時的な側面像(A)～(C)

マイクロカテーテルを末梢にまで誘導し、粒子径100-300 μm のエンボスフィア®を4倍希釈して投与した。徐々に腫瘍濃染が減少していることが分かる。

正面像(D)、側面像(E)

エンボスフィア®により腫瘍濃染がおおむね消失した段階で15% NBCAを圧入した。比較的広範囲にNBCAが注入され、一部別のfeederに逆流している(矢印)。

ここまで逆流した時点でpauseをおき、これ以上逆流しないようにした。

側面像(F)

塞栓後の外頸動脈撮影では腫瘍外側後方に一部淡い腫瘍濃染が残存しているが大半が消失していた。

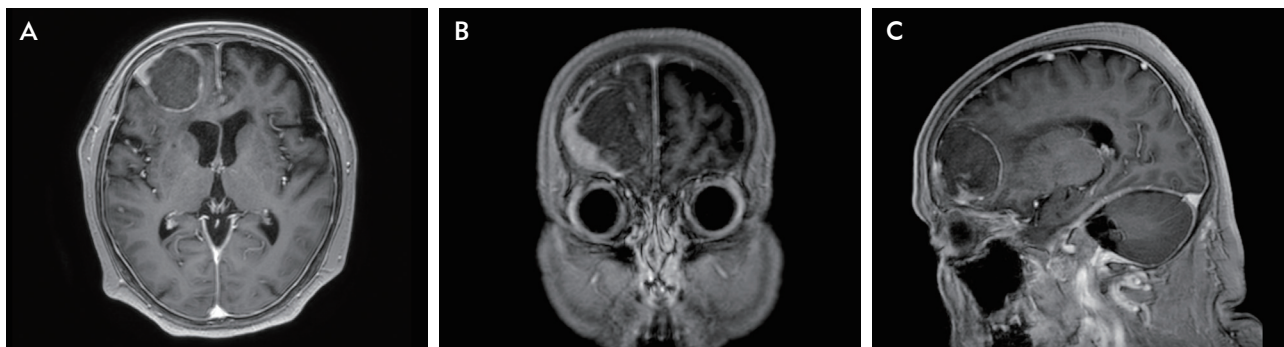


図5. TAE後MRI

造影T1強調画像水平断(A)、冠状断(B)、矢状断(C)

外側に造影領域が残存しているものの、腫瘍の大半が低信号となり、腫瘍壊死の所見である。

② 硬膜動静脈瘻に対する塞栓術

74歳女性。眼球突出と結膜充血で発症した。神経学的には、左外転神経麻痺、結膜充血、眼球突出を認めた。MRIで左外眼筋腫脹、眼球突出、上眼静脈の軽度拡張を認めた(図6A, B)。DSAにて、MMAの海绵静脈洞枝、左副硬膜動脈、左正円孔動脈をfeederとし、左海绵静脈洞外側壁にshunting pointが集簇している所見を認め、左上眼静脈に流

出する左海绵静脈洞部硬膜動静脈瘻と診断した(図7)。CT血管撮影では、左頸静脈閉塞の所見を認めた(図8A)。閉塞した頸静脈および下錐体静脈洞を経由した経静脈的塞栓術(TVE)を企図したが、静脈のガイディングカテーテルが頸静脈の上方にまで上がらず、マイクロカテーテルを下錐体静脈洞経由で海绵静脈洞内にまで進めることも難

しく、顔面静脈や反対側の海綿静脈洞経由のアプローチも困難であった(図8B, C)。眼角静脈から顔面静脈も描出されないためcut-downでのTVEも困難と考えられた。1ヵ月ほど経過観察したが眼症状が増悪したため、症状のコントロール目的に、TAEを施行した。塞栓時の撮影では正円孔動脈と副硬膜動脈からのfeedingが消失していたため、main feederであるMMAの血流をコントロールすることにより症状が改善できると考えた。Feederである海綿静脈洞枝と錐体枝が近接しており、NBCA使用による顔面神経障害の虚血性合併症回避のため、大径のエンボスフィア®を選択した。海綿静脈洞枝分岐部より遠位部のMMA本幹をコイルで塞栓後、十分に径の余裕がある1.7/2.4F

のマイクロカテーテルから300-500 μm のエンボスフィア®を用いて塞栓し、近位のMMAと錐体枝を温存する形でシャントの消失を得た(図9)。術後、眼症状は改善し(図6C)、術後5年の段階でもシャント再発を認めていない。

海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻は、TVEが第一選択であるが、静脈ルートからのアプローチが難しい症例では、TAEで症状コントロールができる可能性のあることが示唆された症例である。その場合には、対象となる血管支配領域に存在する神経栄養血管などを考慮し、必要に応じて大径のエンボスフィア®を選択することで合併症を回避できる可能性がある。

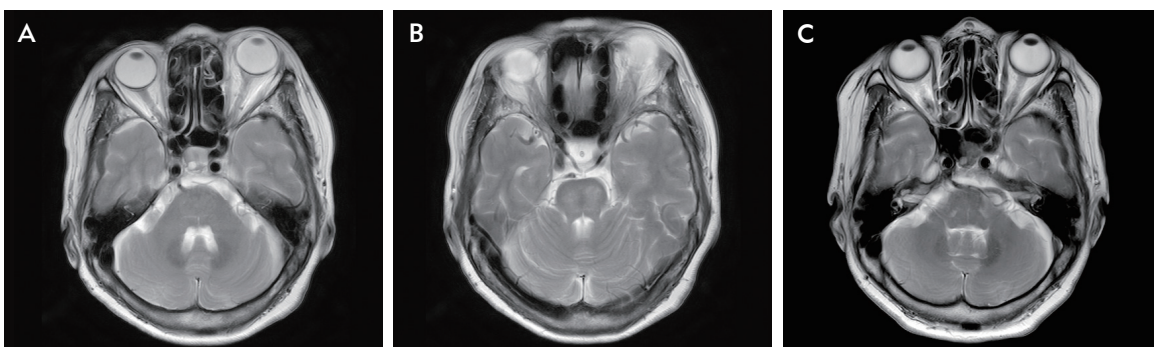


図6.術前後MRI

術前MRIでは左眼球突出や外眼筋腫脹(A)、左上眼静脈の軽度拡張(B)を認めた。術後のMRI(C)では、これらの所見が改善していた。

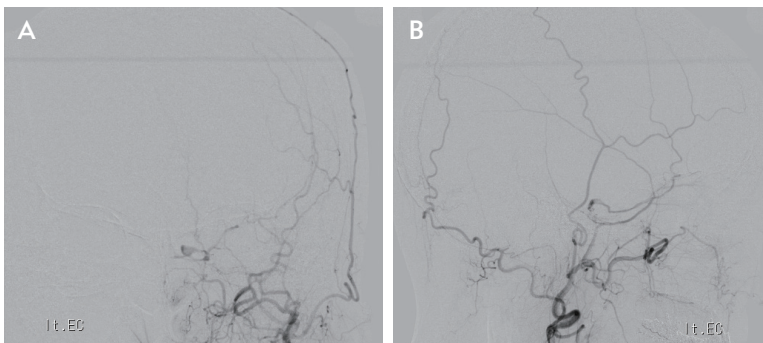


図7.治療前DSA

正面像(A)、側面像(B)

左中硬膜動脈海綿静脈洞枝、左副硬膜動脈、左正円孔動脈をfeederとし、左海綿静脈洞外側壁にshunting pointが集簇しているのを認めた。左上眼静脈に流出する左海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻と診断した。

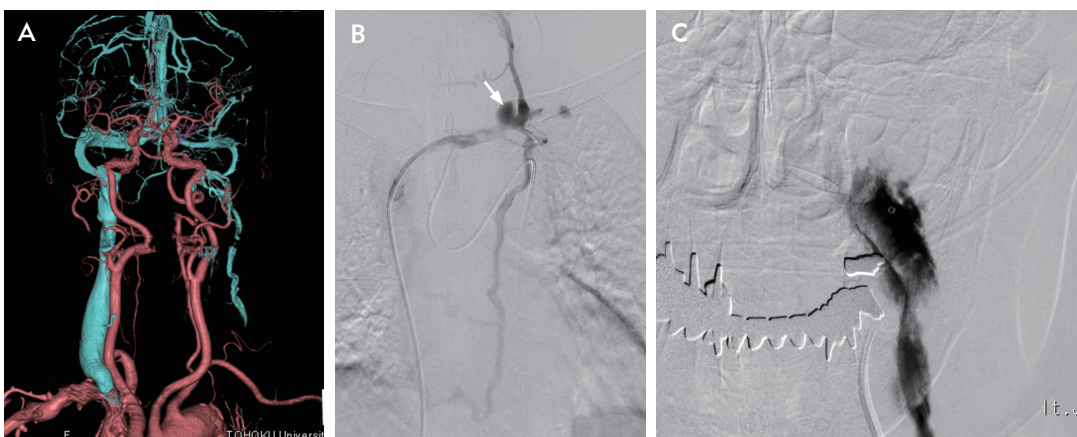


図8.頸静脈閉塞の状態

CT血管撮影(A)で、左頸静脈閉塞を認めた。静脈カテーテルを進め、静脈撮影を施行すると、やはり頸静脈閉塞の所見だった(B矢印)。さらに閉塞した頸静脈を掘り進んだが、ガイディングカテーテルを上方にまで誘導できず、サポートが足りないため閉塞した頸静脈をさらに掘り進むことはできなかった(C)。

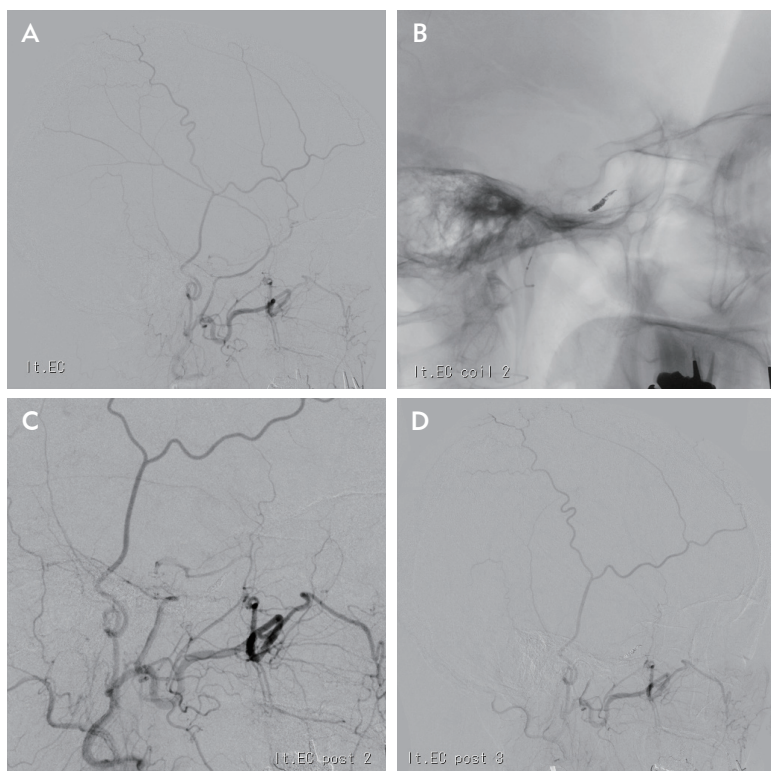


図9. エンボスフィア®を用いたTAE前後のDSA
術前は副硬膜動脈や正円孔動脈からのfeedingが消失しており、中硬膜動脈の海綿静脈洞枝がmain feederであった(A)。TAEでは中硬膜動脈遠位部をコイルで閉塞し(B)眼動脈との潜在的吻合にエンボスフィア®が到達しないようにした(C)。300-500 μm のエンボスフィア®で塞栓し、シャントの消失を得た(D)。

エンボスフィア®使用上の注意点

脳神経の栄養枝、および内頸動脈、椎骨動脈、眼動脈などとの潜在的吻合を有する部位での使用には注意を要する。原則として吻合枝を超えた部位から用いるが、近位から使用する際には、あらかじめ吻合枝をコイルやNBCAで塞栓しておく必要がある。

300-500 μm 以上の粒子径のエンボスフィア®を用いれば血管吻合のチャンネルに入り込まない、という話も耳にするが、病態によっては血管が拡張していて容易に通る可能性もある。また、エンボスフィア®は容易に変形するため、多少の圧がかかるだけで粒子が細長くなって血管の奥へ入り込んでいくため、径だけで安全が担保されるわけではない。

脳神経栄養枝閉塞による脳神経障害については、粒子径300-500 μm 以上のエンボスフィア®は神経栄養血管の径よりも十分に大きい。ため、原理原則的には障害を回避できるが、粒子径のみで安全性を確保していることは認識しておく必要がある。我々も上行咽頭動脈近位部から300-500 μm のエンボスフィア®で塞栓することもあるが、エンボスフィア®の希釈中にシリンジを通す中で、粒子が破壊し、小さな粒子ができてしまう可能性などもあるため、エンボスフィア®を破壊しないように留意しながら取り扱っている。また、血栓化などから来る脳神経の虚血などが生じる可能性も否定はできない。

おわりに

エンボスフィア®は、安定した腫瘍内部の塞栓が可能である優れた塞栓物質である。粒子自体が見えないことを意識して、標的血管以外

への迷入や、脳神経栄養血管への迷入を避ける戦略を立てることで、様々な腫瘍の塞栓を行うことができると考えられる。

- 参考文献 1) Vinuela F(ed), et al. Interventional Neuroradiology: Endovascular Therapy of the Central Nervous System, New York: Raven Press, 1992.
2) Kaji T, et al. Surg Neurol. 1999;52:270-273.
3) Kai Y, et al. AJNR Am J Neuroradiol. 2002;23:139-142.
4) Suzuki K, et al. J Neurol Surg B Skull Base. 2017;78:308-314.
5) Arai S, et al. World Neurosurg. 2018;111:e113-e119.
6) Przybylowski CJ, et al. World Neurosurg. 2018;116:e371-e379.
7) Chun JY, et al. Neurosurgery. 2002;50:1231-1237.
8) 桑山直也, ほか. 脳神経外科ジャーナル. 2017; 26:125-133.

***注意** 本稿では脳腫瘍に対して粒子径300 μm 以下のエンボスフィア®を使用した症例を紹介していますが、原則としてエンボスフィア®は300 μm 以上の粒子の使用が推奨されています。300 μm 以下の使用に際しては、そのメリット・デメリットについて十分に検討し判断してください。



中心循環系血管内塞栓促進用補綴材 エンボスフィア®

アクリル系共重合体にブタ由来ゼラチンを含浸及びコーティングした親水性、非吸収性で生体適合性を有した球状の粒子が、生理食塩液中に分散した状態で容量20 mLの注射筒に充てんされています。

粒子径選択による塞栓深度の調節が可能です。



販売名：エンボスフィア
医療機器承認番号：22500BZX00269000

エンボスフィア®

販売名	カタログ番号	規格	JANコード	承認番号	包装単位
エンボスフィア	S220GH	100-300 μm ●	0884450110621	22500BZX00269000	1
	S420GH	300-500 μm ●	0884450116296		
	S620GH	500-700 μm ●	0884450116715		
	S820GH	700-900 μm ●	0884450104750		
	S1020GH	900-1200 μm ●	0884450109519		

エンボスフィアは全ての規格で球状粒子2 mLが生理食塩液中に分散した状態で充てんされています(総容量9 mL)。

使用するマイクロカテーテルについて

エンボスフィアに適合するマイクロカテーテルの最小内径は以下の通りです。

[カテーテル適合性チャート]

使用可能な最小内径 (inch)	100-300	300-500	500-700	700-900	900-1200
(血管造影用カテーテル)	○	○	○	○	○
0.027	○	○	○	○	×
0.023	○	○	○	×	×
0.018	○	○	×	×	×
0.013	○	×	×	×	×

*製品の色はカタログの色と多少異なる場合があります。

*本製品は予告なく仕様を変更する場合があります。



Understand. Innovate. Deliver.™

製造販売業者

メリットメディカル・ジャパン株式会社

〒163-0531 東京都新宿区西新宿1-26-2 新宿野村ビル

<https://www.merit.co.jp/>



■ 注文・納期・在庫のお問い合わせ

カスタマーサービス TEL.03-5989-0200 FAX.03-5909-5851

■ 製品関連・資料請求

お客様AZセンター TEL.03-5989-0201 FAX.03-5909-5402

本内容は臨床的に参考となるケースを示しており、あらゆるケースの結果を担保するものではありません。製品ご使用の際は、添付文書あるいは取扱説明書をご確認ください。

©2023 Merit Medical Systems. All rights reserved. All trademarks are property of their respective owners.

IVR-913-00