

〈脳神経外科速報 vol.34 no.1 e20243401c, 2024〉

硬膜動静脈瘻に対する Onyx を用いた経動脈的塞栓術時に発生する三叉神経心臓反射の予防

西垣翔平¹⁾, 富田祐介^{1, 2)}, 廣常信之¹⁾, 光延仁雄¹⁾, 小橋藍子¹⁾, 藤田淳太郎¹⁾, 新田裕樹^{1, 3)}, 木谷尚哉^{1, 2)}, 村岡賢一郎¹⁾, 西野繁樹¹⁾

1) 広島市立広島市民病院脳神経外科・血管内治療科 〒730-8518 広島県広島市中区基町 7-33

2) 岡山大学医学部脳神経外科

3) 自衛隊呉病院脳神経外科

Key Slide

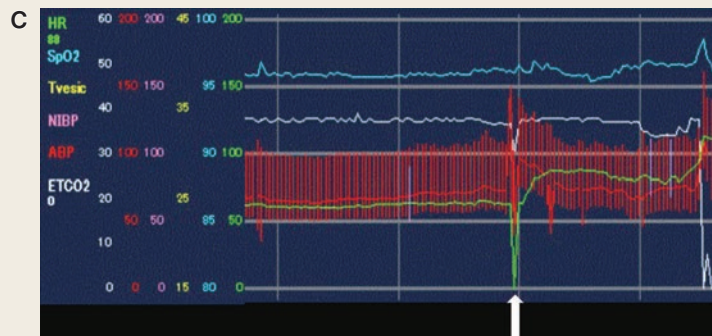


Fig. 1

C : Time-course of vital signs during the treatment recorded in Fortec ORSYS (Philips, Netherlands). Transient cardiac arrest caused by TCR immediately after Onyx injection (white arrow).

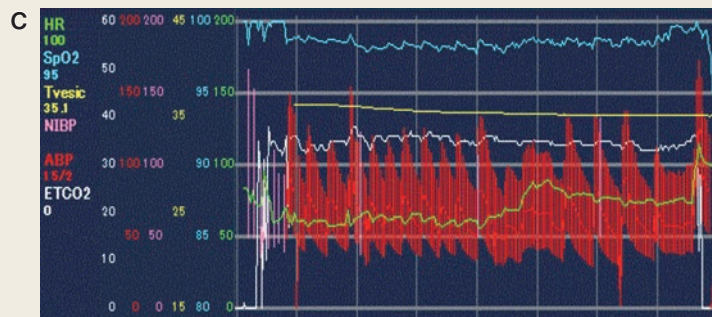


Fig. 2

C : Time-course of vital signs during the treatment recorded in Fortec ORSYS. Local infusion of lidocaine was administered and the patient treated without circulatory fluctuations.

Prevention of trigeminal cardiac reflex during transarterial Onyx embolization of dural arteriovenous fistula

Shohei NISHIGAKI¹⁾, Yusuke TOMITA^{1,2)}, Nobuyuki HIROTSUNE¹⁾,
Masakazu MITSUNOBU¹⁾, Aiko KOBASHI¹⁾, Juntaro FUJITA¹⁾, Yuki NITTA^{1,3)},
Naoya KIDANI^{1,2)}, Kenichiro MURAOKA¹⁾, Shigeki NISHINO¹⁾

1) Department of Neurosurgery and Neuroendovascular Surgery, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital

2) Department of Neurological Surgery, Okayama University Medical School

3) Department of Neurosurgery, Japan Self-Defense Force Hospital Kure

Transarterial embolization (TAE) with Onyx is the treatment of choice in some cases of dural arteriovenous fistula (DAVF). However, there are scattered reports of hemodynamic changes such as bradycardia and cardiac arrest due to trigeminal cardiac reflex (TCR) after intravascular injection of dimethyl sulfoxide (DMSO) or Onyx. We have experienced a case of transient cardiac arrest due to TCR during embolization with Onyx. Trigeminal cardiac reflex should be circumvented at all costs. Therefore, we devised a method of prevention using a topical infusion of lidocaine that mimics the provocation test. Here, we report a case of TCR prophylaxis utilizing our novel method. A 70-year-old woman, diagnosed with a transverse sinus (TS) DAVF (Borden type III, Cognard

type IIa+b), was pretreated with lidocaine infusion prior to TAE using Onyx. The patient did not experience any hemodynamic changes during treatment, which was conducted safely. Consequently, lidocaine infusion prior to DMSO or Onyx infusion may be a safe and effective adjunct in TCR prevention.

Key Words : dural arteriovenous fistula, Onyx, TAE, trigeminal cardiac reflex, lidocaine

(Received April 4, 2023; Accepted May 22, 2023)

Correspondence to Yusuke TOMITA, M.D.,Ph.D.,
Department of Neurosurgery and Neuroendovascular
Surgery, Hiroshima City Hiroshima Citizens Hospital, 7-33
Motomachi, Naka-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima, 730-8518,
Japan

E-mail: y.t.cherry-blossoms [at] live.jp

I. 緒言

硬膜動静脈瘻 (dural arteriovenous fistula : DAVF) に対して Onyx 液体塞栓システム (日本メドトロニック) を用いた経動脈的塞栓術 (transarterial embolization : TAE) の有効性が報告されている¹⁾。DAVF に対する Onyx を用いた TAE の合併症頻度は3%程度と安全に施行できるとされている¹⁾。術中合併症の中で、dimethyl sulfoxide (DMSO)、Onyx を血管に注入した際に徐脈や心停止などの循環動態の変動を来した報告が散見される²⁾。循環動態の変動を来す機序として三叉神経心臓反射 (trigeminal cardiac reflex : TCR) がかわかっていると考えられている³⁾。症状は一過性であることが多いが手技の停止を余儀なくされることから予防が重要である。我々は Onyx を用いた TAE 時に TCR による循環動態の変動を来した症例と、それを基に TCR の予防策としてリドカイン動注を行った症例を経験した。日本人において予防策を検証した初めての論文であり、文献的考察を含めて報告する。

なお、治療時点においてリドカイン動注および n-butyl-2-cyanoacrylate (NBCA) 動注は保険適用外使用となるため、広島市立広島市民病院の倫理審査委員会に届出を行い、その承認の下で使用した。

II. 症例

症例 1 : 60 歳代男性。167 cm, 69 kg, BMI 21.0。右視野の違和感を主訴に前医を受診した。頭部単純 MRI で左後頭葉に異常所見を指摘され、当院に精査加療目的に紹介となった。来院時、右視野の違和感を訴えるが視野検査では視野欠損は認められなかった。脳血管撮影検査 (digital subtraction angiography : DSA) を行ったところ、左外頸動脈撮影の動脈相で後頭動脈 (occipital artery : OA), 中硬膜動脈 (middle meningeal artery : MMA) を feeder として左後頭葉皮質静脈へのシャントを認め、皮質静脈は拡張していた (Fig. 1A)。その他に後硬膜動脈が feeder として描出された。これらの血流は confluence の左上外側硬膜上でシャントを形成していた。Non-sinus type DAVF (Borden type III, Cognard type IV) と診断し、治療を行う方針とした。Non-sinus type であり、NBCA, Onyx を用いた TAE を行うこととした。

血管内治療手技・デバイス : 6 Fr Roadmaster (グッドマン) を左外頸動脈に留置した。まず、シャント血流の多い左 OA の末梢に Headway DUO (テルモ) を進めたが、遠位までの誘導が困難であったため n-butyl-2-cyanoacrylate (20%) を

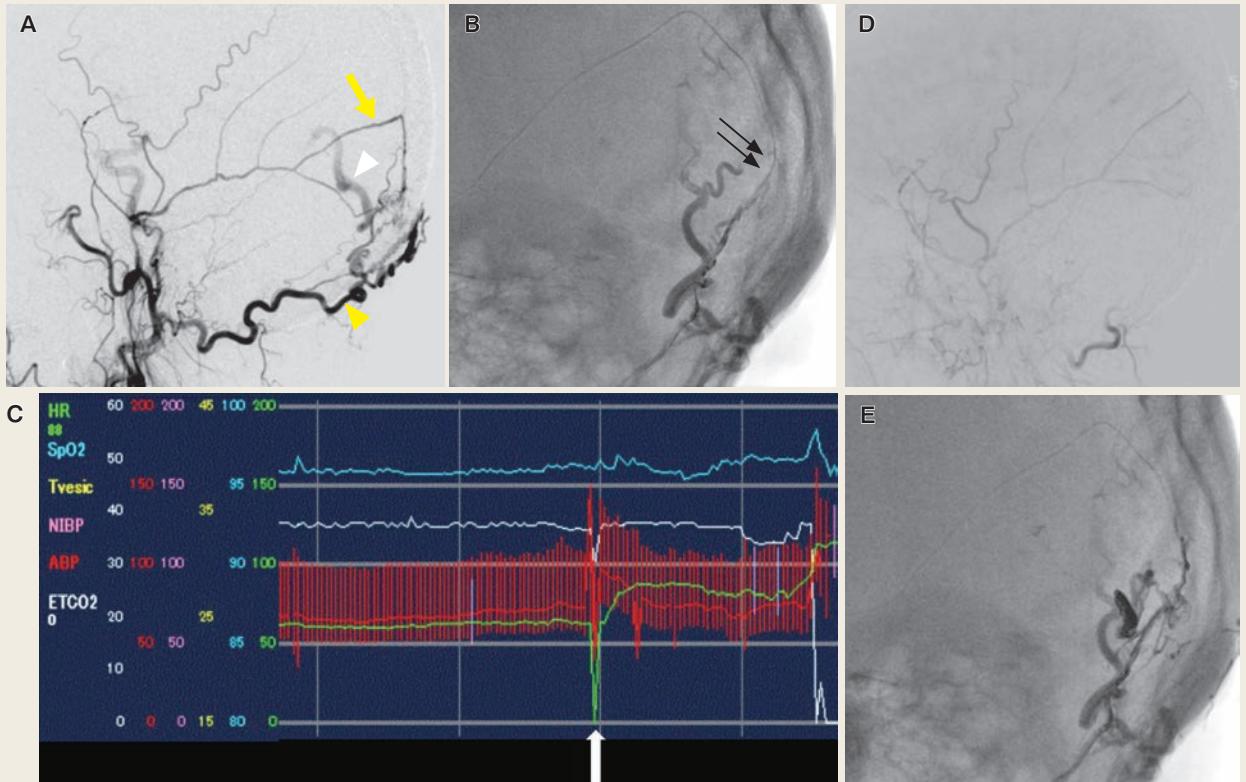


Fig. 1 Digital subtraction angiography with Onyx infusion in case 1

- A : Arterial phase of lateral view of left external carotid angiography detected arteriovenous shunting fed by both the middle meningeal (arrow) and occipital (arrow-head) arteries. The occipital vein (white arrow head) was dilated.
 B : Lateral view of injecting Onyx from the middle meningeal artery (double arrow).
 C : Time-course of vital signs during the treatment recorded in Fortec ORSYS (Philips, Netherlands). Transient cardiac arrest caused by TCR immediately after Onyx injection (white arrow).
 D : Lateral view of left external carotid angiography after treatment.
 E : Non-subtracted image showed n-butyl-2-cyanoacrylate and Onyx cast post-embolization. TCR, trigeminal cardiac reflux.

使用し OA からの feeding artery を塞栓した。その後、micro catheter を DeFrictor (メディコスヒラタ) に変更し MMA posterior convexity branch に挿入した。シャントポイント直前まで DeFrictor を進め、Onyx 18 で拡張した皮質静脈の packing を行う方針とした (Fig. 1B)。DMSO, Onyx 18 を緩徐に注入したが、Onyx 18 の注入を開始した直後、突然心拍停止状態となり塞栓手技を中断した (Fig. 1C)。胸骨圧迫を考慮したが 10 秒程度で心拍は自然に再開した。心拍再開後、新たなバイタルサインの変化を認めなかったため塞栓手技を再開した。適宜 pause を繰り返しながら皮質静脈まで Onyx 18 が進み、皮質静脈を packing した。Onyx 18 を合計 2.2 mL 注入し、血管撮影でシャントが消失したことを確認し手技を終了した (Fig. 1D, E)。Onyx 18 の総注入時間は 3 分 30 秒であった。治療後 3 年間再発なく経過している。

症例 2 : 70 歳代女性. 145 cm, 36 kg, BMI 17.1. 嘔吐症を主訴に前医を受診した. 受診の 1 カ月前に頭部外傷歴があり, 頭部単純 MRI で小脳に浮腫性変化を疑う所見を認めたため当院紹介受診となった. 来院時, 特記すべき神経学的所見を認めなかった. DSA を行ったところ, 左外頸動脈撮影の動脈相で OA, MMA から血流を受ける左横静脈洞 (transverse sinus : TS) が描出され, 同静脈洞から小脳の皮質静脈へ流出する所見を認めた (Fig. 2A). 左 OA からは複数の feeder を認め, その他にも右 OA, MMA, 左椎骨動脈硬膜枝が feeder として描出された. これらの血流は TS の複数箇所 でシャントポイント を形成していた. これらの所見から, 左 TS DAVF (Borden type III, Cognard type II a + b) と診断し, 治療を行う方針とした. TS が isolated sinus であることから経静脈的にシャントポイントに

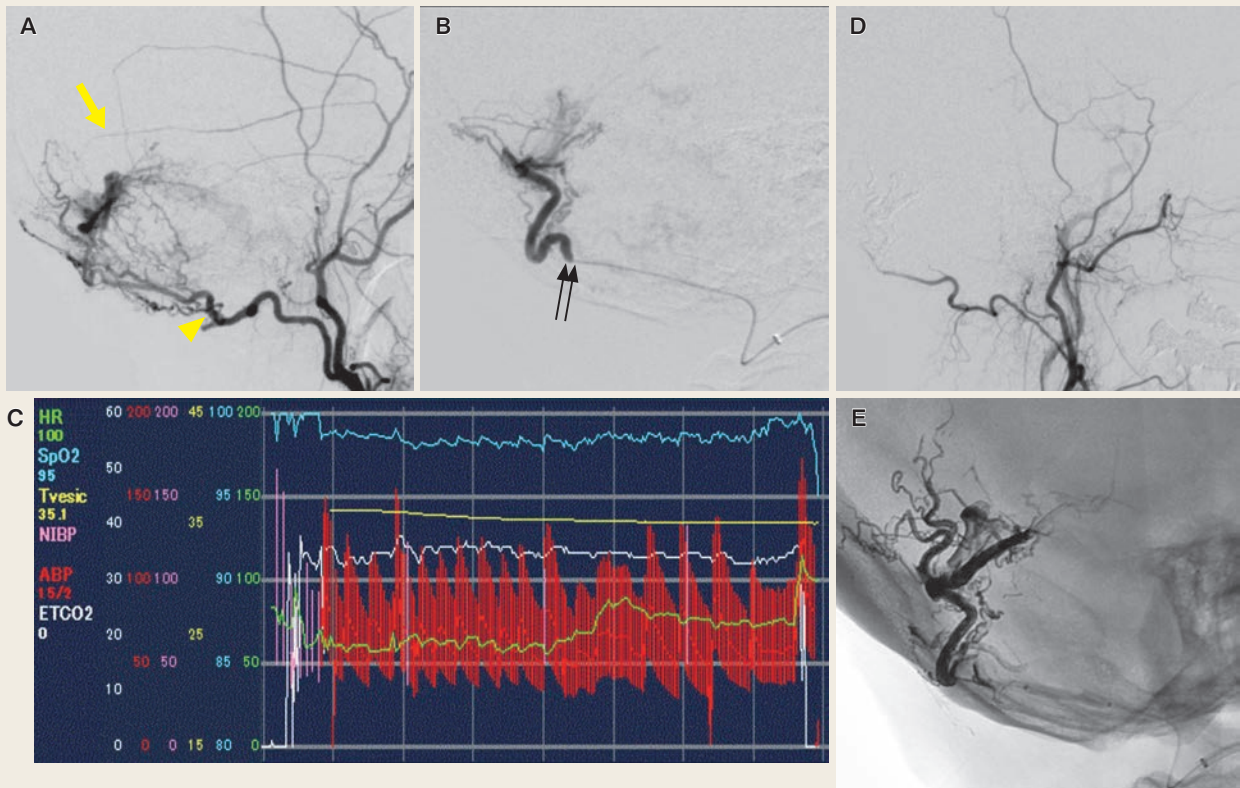


Fig. 2 Digital subtraction angiography with Onyx infusion in case 2

- A : Arterial phase of lateral view of left external carotid angiography detected diffuse arteriovenous shunting fed by both the middle meningeal (arrow) and occipital (arrow-head) arteries.
- B : Lateral view of selective left occipital angiography. 2% Lidocaine 0.5 mL (10 mg) was injected from Scepter C (double arrow).
- C : Time-course of vital signs during the treatment recorded in Fortec ORSYS. Local infusion of lidocaine was administered and the patient treated without circulatory fluctuations.
- D : Lateral view of left external carotid angiography after injecting Onyx.
- E : Non-subtracted image showed Onyx cast post-embolization.

アクセスすることは困難と判断し Onyx を用いた TAE を選択することとした。

血管内治療手技・デバイス：6 Fr FUBUKI（朝日インテック）guiding sheath を左総頸動脈に留置した。5Fr Cerulean（メディキット）を中間カテーテルとして左 OA に留置した。左 OA に Scepter C（テルモ）を留置し（Fig. 2B），balloon inflate 下に末梢側のシャントポイントを，Onyx 18 を用いて閉塞する方針とした。DMSO を注入する前に，Scepter C から 2% リドカイン 0.5 mL（10 mg）を緩徐に注入し TCR 発生の予防を行った。DMSO を注入しても循環動態の変動は来さなかった（Fig. 2C）。Onyx 18 を合計 2.2 mL 注入し，シャント血流の消失を得た（Fig. 2D, E）。Onyx 18 の総注入時間は 5 分間であった。治療後 1 年間再発なく経過している。

III. 考 察

TCR は三叉神経を刺激することで発生する生理学的な反射であり，一過性の高度徐脈や心停止を来すことがある。Khatibi らは，DMSO は生体に化学的刺激を与える物質であり，それが MMA などの硬膜血管に到達し三叉神経を刺激することで TCR が発生すると報告している⁴⁾。DMSO の血管毒性に関する豚を用いた動物実験データ上は，最大 0.5 mL/30 秒の速度で DMSO を脳血管に注入しても血圧・脈拍数・心電図に変化は生じないと報告している⁵⁾。しかしながら，Lv らは DAVF に対する Onyx を用いた血管内治療では，TCR による徐脈が 11.1% で発生したと報告している²⁾。症例 1 においても Onyx および DMSO を緩徐に注入したにもかかわらず DAVF の血管内治療中に一過性の心停止を来した。以上からヒトにおいては DMSO もしくは

Onyx の投与により TCR を原因とした一過性の心停止を来し得るため注意が必要と考えられる。

TCR は硬膜血管への Onyx 注入時に発生すると考えられるが，MMA 以外の血管への注入時には起きたという報告は少ない。PubMed で「trigemino-cardiac reflex, onyx」でキーワード検索すると 2007 年～2023 年までの期間で 19 英語論文が検出され，症例に関する記述があるものとして 11 論文 20 症例を抽出した^{2,4, 6-13)}。男性は 13 例，年齢の中央値 53.5 歳で，TCR が発生した際の Onyx 注入血管は MMA が 6 例，OA が 1 例であった（Table 1）。OA への Onyx 注入により TCR が発生した原因として，OA から分枝した

Table 1

Totally 20 cases		
Age (years)		52 ± 17
Sex	Female	7 (35%)
	Male	13 (65%)
Target vessel	Middle meningeal artery	6 (30%)
	Posterior meningeal artery	3 (15%)
	Cavernous sinus	3 (15%)
	Occipital artery	1 (5%)
	Others	7 (35%)
Symptoms of TCR	Bradycardia	12 (60%)
	Cardiac arrest	6 (30%)
	No data	2 (10%)
Response to TCR	Atropine injection	15 (75%)
	Chest compression	1 (5%)
	No data	4 (20%)
Onyx injection	Completed	17 (85%)
	Not completed	1 (5%)
	No data	2 (10%)

Summary of the literature review using PubMed database. Eleven case report or series with twenty cases were extracted^{2,4, 6-13)}. TCR, trigeminal cardiac reflex.

硬膜枝への Onyx 注入が刺激となったと考えられる⁵⁾。TCR が発生する場合は、硬膜の主たる灌流血管である MMA から注入したことが多いが、過去の文献を見ても OA でも起こり得るため、予防的処置を行うことは意義があると考えられる。

本例において我々は TCR の予防にリドカインを選択した。リドカインは神経細胞膜内の Na チャネルに結合し、感覚神経・運動神経・自律神経すべての系統の神経の脱分極を阻害する。Onyx 投与時の TCR 予防時の投与量について、Sun らはリドカイン 20 mg を用いており、非使用時と比して徐脈と低血圧を有意に低減させた¹⁴⁾。我々は本症例で用いたリドカインの用量は 10 mg であり、過去の報告より少量となる。しかし本症例では、複数の feeder がある場合は血管ごとに動注する必要があると考えられることを考慮し 10 mg 投与とした。Coleman らはリドカイン 4.5 mg/kg 未満の用量であれば安全に使用できると報告しており、再投与は安全に行うことができると考える¹⁵⁾。本症例では行っていないが、リドカイン動注時に balloon inflate を行うと中枢側への逆流を予防するとともに長時間、投与血管に滞留させることができるため、少量でも十分な効果が期待できるかもしれない。この方法で TCR が起こる場合はリドカインの追加投与を考慮する必要がある。

現在のところ、TCR 発生リスク因子についての報告はなく術前にその発生を予測することは困難である。そのため、術中に発生する TCR の予防のため、リドカイン局所動注はすべての症例で行われることが望ましい。Onyx で複数の feeder を塞栓する場合には、血管ごとで支配する硬膜領域が異なるため、それぞれの feeder にリドカインを動注し TCR の予防に努めることが重要である。リドカインを局所動注しても TCR による循環動態が生じた場合は安全性を考慮して治療を中断し、中止することも検討する。Sun らは TCR による徐脈を、ベースラインから 20% の低下と定義している¹⁴⁾。予防処置を行ったとしても術者・助手はバイタルサインの変化に注意を払う必要がある。今後、症例を集積することでリドカイン投与の安全性および TCR 予防効果についてより詳細に検討を行っていきたい。

IV. 結 論

Onyx を用いた TAE 時に TCR による循環動態の変動が生じた症例と、TCR の予防として塞栓前に microcatheter からのリドカイン局所動注を行い、安全に治療を遂行できた症例の 2 例を報告した。徐脈や心停止はそれ自体の危険性と、術中手技の妨げとなるため、可能な限り予防しておくことが重要である。DMSO、Onyx 注入前のリドカイン動注は TCR 発生の予防に有効である可能性があり、今後症例を蓄積し有効性および安全性の検証が必要であると考えている。

文献

- 1) Sadeh-Gonike U, et al: Transarterial Onyx Embolization of Intracranial Dural Fistulas: A Prospective Cohort, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Neurosurgery* 82: 854-63, 2018
- 2) Lv X, et al: The incidence of trigeminocardiac reflex in endovascular treatment of dural arteriovenous fistula with onyx. *Interv Neuroradiol* 16: 59-63, 2010
- 3) Wang J, et al: Trigeminal Cardiac Reflex Caused by Onyx Embolization of Intracranial Dural Arteriovenous Fistula. *Turk Neurosurg* 26: 325-30, 2016
- 4) Khatibi K, et al: Asystole During Onyx Embolization of a Pediatric Arteriovenous Malformation: A Severe Case of the Trigemino-cardiac Reflex. *World Neurosurg* 98: 884.e1-e5, 2017
- 5) Chaloupka JC, et al: A reexamination of the angiotoxicity of superselective injection of DMSO in the swine rete embolization model. *AJNR Am J Neuroradiol* 20: 401-10, 1999
- 6) Amiridze N, et al: Embolization of a Cavernous Sinus Dural Arteriovenous Fistula with Onyx via Direct Puncture of the Cavernous Sinus through the Superior Orbital Fissure: Asystole Resulting from the Trigemino-cardiac Reflex. A Case Report. *Interv Neuroradiol* 15: 179-84, 2009
- 7) Crockett MT, et al: Posterior meningeal artery DMSO injection resulting in reproducible asystole prior to Onyx therapy of a dural arteriovenous fistula: a previously undescribed variant of the trigeminocardiac reflex or a new phenomenon? *BMJ Case Rep*: bcr2017221033, 2017
- 8) Lv X, et al: Results and complications of transarterial embolization of intracranial dural arteriovenous fistulas using Onyx-18. *J Neurosurg* 109: 1083-90, 2008
- 9) Lv X, et al: Trigemino-cardiac reflex in embolization of intracranial dural arteriovenous fistula. *AJNR Am J Neuroradiol* 28: 1769-70, 2007
- 10) Nicholson P, et al: Asystole during onyx embolisation of a dural AV fistula: The trigeminocardiac reflex. *Interv Neuroradiol* 25: 132-4, 2019
- 11) Ong CK, et al: The trigeminocardiac reflex in Onyx embolisation of intracranial dural arteriovenous fistula. *J Clin Neurosci* 17: 1267-70, 2010
- 12) Puri AS, et al: Trigemino-cardiac reflex in a child during pre-Onyx DMSO injection for juvenile nasopharyngeal angiofibroma embolization. A case report. *Interv Neuroradiol* 17: 13-6, 2011
- 13) Sun Z, et al: Prophylactic Intra-Arterial Injection of Lidocaine Prevents Trigemino-cardiac Reflex During Endovascular Embolization for Dural Arteriovenous Fistula: A Report of 2 Cases. *Am J Case Rep* 22: e930837, 2021
- 14) Sun Z, et al: Prophylactic intra-arterial injection of lidocaine: a novel strategy to prevent endovascular embolization-induced trigeminocardiac reflex. *J Neurointerv Surg* 15: 473-7, 2023
- 15) Coleman RL, et al: Intra-Arterial Lidocaine Blunts the Trigemino-cardiac Reflex during Endovascular Treatment of a Carotid-Cavernous Fistula. *Case Rep Anesthesiol*: 2342347, 2021