症例報告

妊婦の破裂脳動脈瘤に対する血管内治療

武智昭彦 佐々木 潮 武田哲二 河野兼久
河野啓二 山口佳昭 松本洋明 光原崇文
石井大造 藤田 学*

Ruptured Intracranial Aneurysm treated by Embolization with GDC in Pregnancy

by

Akihiko Takechi, M.D., Ushio Sasaki, M.D., Tetsuji Takeda, M.D., Kanehisa Kohno, M.D.,
Keiji Kohno, M.D., Yoshiaki Yamaguchi, M.D., Hiroaki Matsumoto, M.D., Takafumi Mitsuhashi, M.D.,
Taizo Ishi, M.D., and Manabu Fujita, M.D.*

from

Department of Neurosurgery, Ehime Prefectural Central Hospital, and

*Department of Neurosurgery, Prefectural Imabari Hospital

A case of ruptured aneurysm in pregnancy treated by embolization is reported. A 27-year-old, previously healthy woman was admitted to her family hospital's obstetrics and gynecology department in the 28th week of gestation. She was sleepy and complained of headache and nausea. On admission to our hospital, her Glasgow coma scale was 12, but she had no neurological deficit. A computed tomography scan of the head revealed subarachnoid hemorrhage. Cerebral angiography showed a saccular aneurysm at the left vertebral-posterior inferior cerebellar artery junction. She was treated by endovascular approach with Guglielmi detachable coils. Successful maternal and fetal outcomes were achieved. After 35th week of gestation, she gave birth to a healthy infant by cesarean section.

After 16th weeks' gestation, side effects for the fetus from radiation, iodized contrast material and general anesthesia are considered rare. Coil embolization of an aneurysm in pregnancy is the favorable method as is clipping.

(Received October 16, 2003; accepted December 19, 2003)

Key words : pregnancy, subarachnoid hemorrhage, embolization, Guglielmi detachable coil, intracranial aneurysm

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 13 : 533-538, 2004

はじめに

妊娠中のクモ膜下出血は少なからず経験され、母体と胎児の両者に考慮した治療が要求される。以前より妊婦の破裂脳動脈瘤に対する治療方針が検討されており、脳外科的手術適応に従い手術を行うべきであるとの報告が多い⁴⁾⁹⁾²⁷⁾。しかし、これらの報告は開頭クリッピング術

を治療の前提としており、塞栓術が治療の選択肢に加わった近年の状況は考慮されていない。今回われわれは、左椎骨動脈後下小脳動脈分岐部 (VA-PICA) 動脈瘤破裂によるクモ膜下出血で発症した妊婦を塞栓術で治療し、経過良好であった1症例を経験したので、妊婦の破裂脳動脈瘤に対する塞栓術の適応について、文献的考察を加えて検討する。

愛媛県立中央病院脳神経外科／〒790-0024 松山市春日町 83 [連絡先：武智昭彦]

Address reprint requests to: Akihiko Takechi, M.D., Department of Neurosurgery, Ehime Prefectural Central Hospital, 83 Kasugamachi, Matsuyama-shi, Ehime 790-0024, Japan

*県立今治病院

Fig. 1 Plain CT scans on admission show a subarachnoid hemorrhage in the ambient and quadrigeminal cisterns.

症 例

患 者：27 歳，女性，妊娠 27 週。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2002 年 12 月 15 日，突然の頭痛，嘔気および意識障害で発症した。近医婦人科を受診し，脳血管障害が疑われたため当院を紹介され受診した。

初診時所見：初診時の意識レベルは Japan coma scale (JCS) 10～20，Glasgow coma scale 12 点で，神経学的には明らかな異常所見は認めなかった。

神経放射線学的所見：胎児の放射線防護を目的に患者の腹部に放射線プロテクタを掛けたうえで放射線検査を行った。CT で右四丘体槽を中心にクモ膜下出血を認めた (Fig. 1)。脳血管撮影で左 VA-PICA に長径約 6 mm の脳動脈瘤を認めた (Fig. 2A)。クモ膜下出血の神経学的重症度は Hunt & Hess の Grade 3 であった。

治 療：当科における破裂脳動脈瘤の治療方針は，開頭クリッピング術を第一選択とし，高齢，神経学的重症，全身合併症，開頭手術で到達が難しい部位の動脈瘤の場合に塞栓術を選択している。本症例は後頭蓋窩破裂脳動脈瘤であり，当科の治療方針では塞栓術が第一選択となるが，在胎 27 週の妊婦であることから，その適応に関して産科医と検討を行った。その結果，在胎 27 週であれば胎児の催奇形性は低い時期と考えられ，また，母体に対しても，より低侵襲な治療法が望ましいと総合的に判断し，Guglielmi detachable coil (GDC, Boston Scientific, Fremont, Calif) による塞栓術を選択した。鎮静局所麻酔下で，左椎骨動脈に 6F の親カテーテルを挿入し，ヘパリンナトリウム 2000 単位を全身投与した後，excelsior

を瘤内にすすめた。GDC10 2D 5 mm×10 cm でフレームを作成した後，引き続いて GDC 103 mm×6 cm，2.5 mm×6 cm を動脈瘤内に挿入し塞栓した。塞栓術直後の脳血管撮影で，動脈瘤は描出されず PICA の描出は良好であった (Fig. 2B)。診断のための撮影を含め，透視時間は 21.3 分，総線量は 1.02 Gy，造影剤（イオパミドール 300）の使用量は 220 ml であった。

術後経過：術後は，産科領域で使用実績があり，抗凝固剤の中では妊婦に対する安全性が高いと考えられ，また，緊急時には中和も可能なヘパリンナトリウムを用いることとし，10,000～15,000 単位/日の持続点滴を 10 日間行った。塞栓術後 4 日目に撮影した MRI で左小脳外側に梗塞巣を認め，術中あるいは術後に生じた塞栓症と考えられた (Fig. 3A, B)。神経学的には指指テストでごく軽い小脳症状を認めた。以後の抗凝固療法の継続の必要性について検討したが，さらなる塞栓症の発生を予防する目的で，チクロピジン 150 mg/日の内服を行った。その後の経過は良好で，12 月 28 日（術後 13 日）に退院した。2003 年 2 月 7 日，妊娠 34 週 6 日に帝王切開にて 2,228 g の児を出産した。帝王切開の理由は血圧の急上昇であり，産科医の判断によるものであった。出産後に撮影した塞栓術後 4 カ月目の脳血管撮影で，PICA の温存と動脈瘤の消失を確認した (Fig. 2C)。

考 察

以前より妊婦の頭蓋内出血に関する疫学調査は多く，一般的に妊婦のクモ膜下出血は妊娠 10,000 例に対して約 1 例発症し，そのうちの 50～70%が破裂脳動脈瘤が原

Fig. 2 A: Left vertebral angiogram (oblique view) on admission shows a saccular aneurysm in the junction of the vertebral artery and the posterior inferior cerebellar artery (PICA).
B: Left vertebral angiogram (oblique view) at embolization demonstrates the disappearance of the aneurysm.
C: Left vertebral angiogram (lateral view) at four months after embolization shows the preservation of the left PICA and the disappearance of the aneurysm.

Fig. 3 MR images at 4 days after embolization show the left cerebellar infarction
A: T1-weighted image B: Diffusion weighted image

因といわれている^{1)~3) 6) ~8) 10) 11) 22) 24) 26)}。妊婦の破裂脳動脈瘤に対する治療方針についても検討されており、脳外科的手術適応に従い開頭手術を行うべきであるとの報告が大勢を占める^{4) 9) 27)}。しかし、母体および胎児の生理学的な状況は妊娠の時期により刻々と変化するため、画一的な治療方針では対応できないのが現状である。以前は、妊娠中のすべての時期において破裂脳動脈瘤に対する外科的処置を優先すべきとの報告もあるが^{15) 28)}、長谷川ら¹¹⁾の近年の報告では、帝王切開前に neck clipping を行った場合と、帝王切開後に neck clipping を行った症例

を比較し、母体と胎児ともこれら治療方針の違いによる予後への影響はなく、SAHの重症度、脳動脈瘤の難易度、胎児、母体の状況を考慮して、帝王切開と neck clipping 術のどちらを優先的に行うかを判断すべきであると述べており、時代によりその治療方針にも変遷がみられる。

近年、脳動脈瘤の治療の選択肢として塞栓術が加わり、多くの症例が塞栓術で治療され、その有効性が示されるようになった¹⁸⁾。それに伴い、妊婦の塞栓術治療症例の報告も散見されるようになった²³⁾。しかし、前述した妊婦のクモ膜下出血に対する治療指針は、開頭クリッピング

グ術を治療の前提としたものであり、塞栓術は治療の選択肢に含まれていない。今回われわれは、塞栓術が、妊婦の破裂脳動脈瘤に対する治療の選択肢の1つになり得るかどうかを検討した。

妊婦の破裂脳動脈瘤の塞栓術治療の問題点として、①放射線の胎児に及ぼす影響、②造影剤の胎児に及ぼす影響、③全身麻酔の影響、④妊娠の継続の判断、⑤塞栓術後の抗凝固療法の影響、が挙げられる。それぞれについて検討を加えた。

① 放射線の胎児に及ぼす影響

妊娠8週までは催奇形性が高く、妊娠16週までに10レントゲン以上を被曝した場合、あるいは妊娠16週から出産までに20レントゲン以上を被曝した場合、人工妊娠中絶が望ましいといわれている¹¹⁾。患者は、治療により直接被曝するが、その領域は照射野に限られ、脳動脈瘤の塞栓術においては被曝の大部分は頭部であり、腹部で受ける放射線は散乱線である。術者の被曝も直接術野に手を入れなければ、ほとんどは散乱線であり、その術者の被曝を検討した報告では、術者の眉間で最大0.88 mSv、一番被曝量の多いと考えられる術者の左手で最大3.55 mSvであり、レントゲンに換算するとそれぞれ0.088 レントゲン、0.355 レントゲンとなる¹⁹⁾。患者腹部に受ける頭部からの散乱線は胸部で吸収され、腹部まで到達する線量は少なく、少なくとも術者の左手を越えないと考えられる。このことから、妊婦の腹部に対する基本的な放射線防御を怠らなければ、脳動脈瘤の塞栓術に伴う胎児の放射線合併症は避け得るものと考えられる。

② 造影剤の胎児に及ぼす影響

一般的に産科では造影剤の使用は禁止されている¹¹⁾。過剰な造影剤の投与は、胎児の甲状腺機能低下症を生じることがあるが、それは通常、一過性であると報告されている²³⁾。妊娠ラットに4 g ヨード (gI)/kg のイオパミドールを投与した実験では、親動物の摂食量の減少と体重減少がみられたものの、受胎能や胎仔死亡、胎仔体重、胎仔奇形には影響はなかったと報告している¹³⁾。当科で行われた塞栓術症例の造影剤の総使用量は、診断のための血管撮影を含めて140~310 ml (42~93 gI) であった。妊婦の体重を仮に50 kg と仮定すると0.84~1.86 gI/kg となり、4 gI/kg を越える可能性は低いと考えられた。本症例では220 ml の造影剤を使用した。母胎および児には特に問題を生じることはなかった。また、妊婦の破裂脳動脈瘤を塞栓術で治療したPiotin ら²³⁾の2例でも、造影剤による問題は報告されていない。実際には妊婦に造

影剤が使用された例で障害が生じた報告はみられず、現段階では造影剤の胎児に対する影響を過度に心配する必要はないと考えられる。

③ 全身麻酔の影響

塞栓術は全身麻酔下で行うのが望ましいが、状況によっては局所麻酔下で行うことも可能である。全身麻酔をかけるのであれば、その麻酔の薬剤の影響も考慮しておく必要がある¹⁴⁾。開頭クリッピング術では全身麻酔は必須であり、以前より種々の検討がなされている⁵⁾¹⁷⁾²¹⁾²⁸⁾。その影響の主たるものは、麻酔薬による胎児の催奇形性と、子宮・胎盤の循環への影響である。催奇形性については、ラットを用いた研究では1.5% halothane や50% nitrous oxide により高率に奇形が生じたと報告されており、胎盤形成期以前の妊娠16週未満の症例では注意を要する²⁸⁾。その他、麻酔薬の子宮筋への作用や、薬剤、手術操作による内分泌への影響により、陣痛が誘発される可能性も示唆されており、注意しておく必要がある¹⁷⁾。

結局、全身麻酔下に治療を行うのであれば、開頭クリッピング術も塞栓術も、その麻酔のリスクは、ほぼ同等と考えられる。

④ 妊娠の継続について

Young ら²⁹⁾は、脳外科治療の後できるだけ経陰分娩の時期まで妊娠を継続し、帝王切開はあくまでも産科的適応で判断すべきと述べている。他の考え方として、胎児が母体から離れて生育可能な時期は、肺の機能がほぼ完成する胎生33週前後とされることより、33週未満であれば脳外科的治療を行ったうえで妊娠を継続し、胎生33週以降であれば在胎中に生じるリスクを軽減するために、帝王切開を行ったうえで脳外科的治療を行うのがよいとの報告もみられる¹¹⁾。しかし、あくまでも在胎週数は目安であり、出産のタイミングは胎児の成長の具合や、母体の神経学的重症度を総合的に評価したうえで、産科医と脳外科医が検討して決める必要がある²⁰⁾。ただ、開頭クリッピング術か塞栓術かといった脳外科的治療法の違いが、出産のタイミングに与える影響は少ないと考えられる。

⑤ 塞栓術後の抗凝固療法の影響

塞栓術では術後に抗凝固療法を行う必要があり、その薬剤の胎児に及ぼす影響も考えておく必要がある。低分子ヘパリンを胎仔器官形成期の妊娠ウサギに投与した実験では、360 mg/kg/day で胎仔奇形が多発し、親動物と

胎仔への最大無影響量は 14.4 mg/kg/日、胎仔に対する催奇形性最大無影響量は 72 mg/kg/日であったと報告されている¹⁶⁾。器官形成期に高用量の低分子ヘパリンの使用は控える必要があるが、ヒトでの無影響量の研究報告はなく、その安全量は不明である。ワーファリンは胎盤通過性が高く、その使用により胎児に先天性ワーファリン症候群が生じるため使用を避けるべきであり、その意味でも胎盤通過性の低いヘパリンの選択が望ましい²⁵⁾。チクロピジンやアルガトロバンについては、妊婦に対する使用例が少ないため、その安全性は不明である。

妊娠末期には血液凝固能が亢進するといわれている。われわれは脳動脈瘤塞栓術後は通常、2～3 日間 10,000 単位/日のヘパリンナトリウムを持続静注した後、チクロピジン 100 mg/日へ変更し、約 1 カ月間内服を行うようにしている。

本症例では妊婦の血液凝固能亢進状態を考慮して、通常の 1.5 倍に術後の抗凝固療法を強化したが、術中あるいは術後に塞栓症を生じた。妊婦に対する抗凝固療法の至適量についても検討が必要である。

妊娠は常に子宮からの出血の危険性を伴う。本症例のような妊娠を継続したままで塞栓術を行った場合、抗凝固療法により緊急の帝王切開時や周産期に出血が助長されることが危惧される。逆に、帝王切開術後は静脈血栓症や肺塞栓症の頻度が増加することから、低分子ヘパリンを積極的に用いて血栓症を予防することも行われる¹²⁾。本症例では出産時には抗凝固療法は中止しており、出産に問題はなかった。しかし、症例によっては抗凝固の時期と出産の時期が重なることも考えられるため、産科と綿密に連絡を取り合い、出産前に抗凝固療法を中止する必要があるかどうかを検討する必要がある。

まとめ

以上の結果から、妊婦の破裂脳動脈瘤に対する塞栓術治療の適応を検討すると、胎児への放射線の影響は少なくとも妊娠 8 週以降であれば低いと考えられ、放射線障害を過度に心配する必要はないと考えられる。妊娠の継続についても、脳外科的治療法の選択が影響する可能性は低く、造影剤や麻酔の胎児に対する影響もその詳細は不明な点が多いが、少なくとも胎生 16 週以降では大きな影響はないと考えられる。塞栓術は局所麻酔でも施行可能といった利点はあるが、安全な塞栓術を行うには全身麻酔が好ましく、この点でも開頭術と塞栓術で大きな差はない。塞栓術は母体に対し低侵襲ではあるが、妊婦の抗凝固薬の安全性や至適量が不明な点、出産の時期と

抗凝固療法の時期が重なった場合の対策など、解決すべき問題点も有する。これらの問題点に注意することにより、塞栓術は妊婦の破裂脳動脈瘤に対する治療の選択肢の 1 つとなり得ると考えられた。

文 献

- 1) Barnes JE, Abbott KH: Cerebral complications incurred during pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* **18**: 116-119, 1961.
- 2) Barno A, Freeman DW: Maternal deaths due to spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* **125**: 384-392, 1976.
- 3) Barrett JM, Van Hooydonk JE, Boehm FH: Pregnancy related rupture of arterial aneurysms. *Obstet Gynecol Surv* **37**: 557-566, 1982.
- 4) Biller J, Adams HP Jr: Cerebrovascular disorders associated with pregnancy. *Am Fam Physician* **33**: 125-132, 1986.
- 5) Conklin KA, Herr G, Fung D: Anaesthesia for Caesarean section and cerebral aneurysm clipping. *Can Anaesth Soc J* **31**: 451-454, 1984.
- 6) Daane TA, Tandy RW: Rupture of congenital intracranial aneurysm in pregnancy. *Obstet Gynec* **15**: 305-314, 1960.
- 7) Dias MS: Neurovascular emergencies in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* **37**: 337-354, 1994.
- 8) 土光文夫, 川岡弘治, 宮乃恭一, 升本敬一, 秋山実男, 藤堂直樹: 妊娠に合併したくも膜下出血の 1 例. 産と婦 **42**: 760-761, 1975.
- 9) Grosset DG, Ebrahim S, Bone I: Stroke in pregnancy and the puerperium: what magnitude of risk? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **58**: 129-131, 1995.
- 10) 原田 廉, 藤岡敬己, 岡本博文, 篠原伸也, 沖 修一, 魚住 徹: 妊娠に関連した脳出血—4 症例報告と文献的考察. 脳外 **14**: 221-225, 1986.
- 11) 長谷川浩一, 深見真二郎, 松邨宏之, 河合秀彦, 伊東良則, 秋元治朗, 西岡 宏, 三木 保, 原岡 襄: 妊娠中の破裂脳動脈瘤の治療. 脳卒中の外科 **31**: 187-190, 2003.
- 12) 広田 泰, 田中誠治, 佐伯 愛, 佐々木 康, 竹田善治, 中山摂子, 坂井昌人, 中林正雄: 帝王切開術後患者に対する低分子ヘパリン投与 血液凝固系に及ぼす影響についての検討. 日本産婦人科・新生児血液学会誌 **11**: S50-S51, 2001.
- 13) 児玉直己, 坪田邦広, 加藤和恵, 石田小津枝, 高橋圭子, 江角吉造, 中尾寿夫: Iopamidol の生殖試験 (第 1 報) —ラットにおける妊娠前および妊娠初期投与試験. 日独医報 **29**: 420-431, 1984.
- 14) Kofke WA, Wuest HP, McGinnis LA: Cesarean section following ruptured cerebral aneurysm and neuroresuscitation. *Anesthesiology* **60**: 242-245, 1984.
- 15) 久保田基夫, 山浦 晶, 西山裕孝, 牧野博安: 妊娠中の頭蓋内出血について. *Neurol Med Chir* **25**: 640-644, 1985.
- 16) 工藤 悟, 三内貞子, 鈴木香織, 吉田 賢, 相原浩幸, 森 昭: 低分子量ヘパリン (LHG) のウサギにおける胎児の器官形成期静脈内投与実験. 薬理と治療 **20** (Suppl 1): 329-337, 1992.
- 17) 宮田章正, 山下正夫, 松木明知, 尾山 力, 石田亨一, 木村邦之: 脳動脈瘤根治術後に緊急帝王切開術を行った麻酔経験. 麻酔 **10**: 1378-1383.

- 18) Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group: International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* **360**: 1267-1274, 2002.
- 19) 岡本浩一郎, 吉村秀太郎, 岡 哲也, 酒井邦夫, 伊藤寿介: IVR における被爆と放射線防護 神経放射線領域を中心に. *臨床放射線* **45**: 1495-1503, 2000.
- 20) 大西晶子, 宝金清博, 数又 研, 黒田 敏, 阿部 弘, 会田敏光, 布村 充, 齊藤久寿, 上山博康, 宮町敬吉: 妊娠に関連した脳血管障害の外科治療. *脳卒中の外科* **28**: 345-349, 2000.
- 21) 大高公成, 円山啓司, 松本純一, 永田博文, 松浦 伸, 鈴樹正大: 妊娠に合併した脳動脈瘤破裂例の緊急帝王切開と脳動脈瘤クリッピングの麻酔管理. *麻酔* **42**: 926-930, 1993.
- 22) Ortiz O, Voelker J, Eneorji F: Transient enlargement of an intracranial aneurysm during pregnancy: Case report. *Surg Neurol* **47**: 527-531, 1997.
- 23) Pötting M, de Souza Filho BA, Kothimbakam R, Moret J: Endovascular treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **185**: 1261-1262, 2001.
- 24) Robinson JL, Hall CJ, Sedzimir CB: Subarachnoid hemorrhage in pregnancy. *J Neurosurg* **36**: 27-33, 1972.
- 25) 佐藤孝道: 女性診療科医のための薬物療法マニュアル—妊婦・授乳婦と薬物療法. 産婦人科治療 **86** (増刊): 392-395, 2003.
- 26) Sharshar T, Lamy C, Mas JL: Incidence and causes of strokes associated with pregnancy and puerperium. *Stroke* **26**: 930-936, 1995.
- 27) Stoodley MA, Macdonald RL, Weir BKA: Pregnancy and intracranial aneurysms. *Neurosurg Clin North Am* **9**: 549-556, 1998.
- 28) 田中滋也, 前山隆太郎, 川原和也, 有村裕幸, 福田敦夫, 豊田 泰: 妊娠中, 脳動脈瘤破裂の 1 例. *Neurol Med Chir* **27**: 774-778, 1987.
- 29) Young DC, Leveno KJ, Whalley PJ: Induced delivery prior to surgery for ruptured cerebral aneurysm. *Obstet Gynecol* **61**: 749-752, 1983.

要 旨

妊婦の破裂脳動脈瘤に対する血管内治療

武智 昭彦 佐々木 潮 武田 哲二 河野 兼久 河野 啓二
山口 佳昭 松本 洋明 光原 崇文 石井 大造 藤田 学

左椎骨動脈後下小脳動脈分岐部動脈瘤破裂によるクモ膜下出血で発症した妊婦を塞栓術で治療した 1 例を経験したので報告する。症例は 27 歳, 妊娠 27 週の女性で, 頭痛, 意識障害で発症した。CT でクモ膜下出血を, 脳血管撮影で左椎骨動脈後下小脳動脈分岐部に脳動脈瘤を認めたため, GDC による塞栓術を施行した。術後経過は良好で, 妊娠 35 週に帝王切開で健常児を出産した。少なくとも胎生 16 週以降であれば, 放射線や造影剤, 全身麻酔による胎児への影響は低いと考えられる。抗凝固薬の安全性などの問題点は有するが, 塞栓術は妊婦の破裂脳動脈瘤に対する治療の選択肢の 1 つになり得ると考えられた。

脳外誌 13 : 533-538, 2004