

論文種別 症例報告

タイトル 妊娠 8 週にて破裂動脈瘤によるくも膜下出血を発症した 1 例
-脳動脈瘤コイル塞栓術が胎児娩出前の治療の選択肢になりうるか-

著者

上田 猛¹、岐浦 禎展²、磯部 尚幸³、西本 武史⁴

1 呉医療センター・中国がんセンター 脳神経外科

2 県立広島病院 脳神経外科・脳血管内治療科

3 厚生連尾道総合病院 脳神経外科

4 大野浦病院 脳神経外科

連絡先 上田 猛

呉医療センター・中国がんセンター 脳神経外科

〒737-0023 広島県呉市青山町 3 番 1 号

TEL : 0823-22-3111

FAX : 0823-21-0478

Mail: uedy0912@yahoo.co.jp

Key word くも膜下出血 妊娠初期 脳動脈瘤コイル塞栓術、放射線被曝

宣言

本論文を、日本脳神経血管内治療学会 機関誌JNET Journal of

Neuroendovascular Therapy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

目的：妊娠初期に発症したくも膜下出血に対して脳血管内治療を施行した 1 例を報告する。

症例：妊娠 8 週の 35 歳女性、頭痛と意識消失を主訴に当院へ救急搬送となった。頭部 CT にてくも膜下出血を認めた(Hunt and Hess grade II)。脳血管撮影にて右内頸動脈-後交通動脈分岐部に 2.7mm の動脈瘤を認めた。母体優先の方針とし、第 1 病日、全身麻酔下にて脳動脈瘤コイル塞栓術を施行した。術中は、照射範囲や時間を限局するなど胎児への被曝軽減に努めた。第 36 病日独歩退院(mRS0)、妊娠 36 週に 2532g の児を出産した。

結論：妊娠初期に発症したくも膜下出血では、母体救命を最優先とした治療を行う必要がある。その際、脳血管内治療も治療の選択肢の一つとして考慮する必要がある。

諸言

妊娠中のくも膜下出血(SAH)の発症頻度は 0.01-0.05%と稀である。さらに、妊娠中の動脈瘤破裂では、再出血 31-50%、死亡率 50-68%と予後は極めて不良である^{1,2)}。そのため、SAHを発症した場合は、可及的早期の治療が要求される。妊婦のSAHに対しては、手術適応に従って開頭手術を行うべきであるとの報告が見られる^{3,4)}。一方、近年では脳動脈瘤の治療に対して多くの症例が塞栓術で治療されるようになり、母児ともにその有効性が示されるようになった^{1,5-11)}。しかし、妊娠初期の血管内治療は報告が少なく、胎児の放射線被曝や種々の薬剤の影響が危惧される。妊娠8週で発症した右内頸動脈後交通動脈(IC-PC)動脈瘤破裂によるSAHに対してコイル塞栓術を施行した1例を経験したため報告する。

症例提示

患者：35歳 女性 妊娠8週 0経妊0経産

主訴：頭痛 意識障害

既往歴：特記事項なし

現病歴：トイレで排便後、突然後頭部を中心とした頭痛と一

過性の意識消失発作が認められたため、当院へ救急搬送となった。

入院時現症：意識レベル JCS： 1、GCS： E4V5M6、頭痛と嘔吐を伴っていたが、神経学的には明らかな異常所見は認められなかった。

入院時検査所見：頭部 CT では、脳底槽を中心とし右側に優位な SAH と、軽度の水頭症を伴っていた (Fig.1A)。右上腕動脈穿刺による脳血管撮影 (DSA) では、右内頸動脈撮影にて右 IC-PC 分岐部に 2.2 mm × 2.7 mm の動脈瘤が認められた (Fig.1B)。本来は CT angiography で動脈瘤の検索を行うが、本症例では、被曝量や造影剤の量を最小限にしたかったため右上腕動脈穿刺による DSA を選択した。くも膜下出血の神経学的重症度は Hunt & Hess grade II、WFNS grade II であった。

治療：妊娠初期での SAH の発症であったため、母体救命を優先とした治療を行う方針とした。母体への侵襲性を減らすため、コイル塞栓術を選択した。全身麻酔下、右大腿動脈に 6Fr. long sheath を留置、ヘパリン 3,500 単位の全身投与に加えて、1,300 単位/h の持続静注を開始した。骨盤部への被曝を避けるため、背部に放射線防御プロテクターの装着、透視

は横隔膜より頭側でのみ使用した。右内頸動脈に 6Fr.Fubuki Guiding Catheterを留置、Excelsior SL-10(Stryker、Kalamazoo、MI、USA)を瘤内に誘導した。まず、Target360 ultra 2mm×3cm(Stryker、Kalamazoo、MI、USA)にてframingを行った。続いて、Target nano 1.5mm×2cm、1mm×2cmを動脈瘤内に挿入した。塞栓術直後の脳血管撮影では、neck remnantをわずかに認めるも、domeの完全消失を確認した。また、被曝軽減のため、撮影回数は必要最低限とした(DSA：5回(3D-DSAとworking angle撮影を含む)、コイル塞栓術：8回)。しかし、今回の治療では、腹部の被曝モニタリングは行わず、また使用した造影剤のカウントも行わなかった。穿刺部は用手圧迫にて止血を行った。

術後経過：術後は腰椎ドレナージを挿入し、塩酸ファスジルの静脈内投与とシロスタゾール200mg/dayの内服を14日間行った。術後7日目のMR angiographyでは、脳血管攣縮も見られず、動脈瘤の再発も認められなかった(Fig.2)。その後の経過は母子ともに経過、第36病日、modified Rankin Scale0にて独歩退院となった。妊娠36週1日、経膈分娩にて2,532gの児を出産し、母子ともに経過良好である。

考 察

妊娠中の SAH の発症頻度は極めて稀だが、母体の死亡率は 13-35%、胎児の死亡率は 7-25%とされている¹⁰⁾。妊娠中に SAH を発症した時、産科的処置と脳神経外科的処置いずれを先行するかについて統一見解はないが、一般的には母体救命を最優先とした治療に準ずるとされている¹²⁾。外科的治療の介入は、母体の状態に加えて胎児の予後も改善させると報告されているため²⁾、可及的早期に開始することが望ましい。胎児が母体外で生存する可能性がある時期に発症した SAH の場合、胎児を娩出させた上で破裂動脈瘤の治療を行うことが広く行われている¹⁰⁾。一方、娩出が困難な場合は妊娠を継続しながらの治療を要する。その際、開頭術と塞栓術のうちどちらを選択するべきかどうかという点に関しては議論の余地が十分に残っている。妊娠初期に発症した SAH に対して、コイル塞栓術が胎児娩出前の治療の選択肢になりうるかについて検討した。

① 疫学

自験例を含めたこれまで渉猟し得た 167 症例について検討を行った。SAH 発症時の妊娠週数の人数分布 (Fig.3A) と破裂動脈瘤部位の内訳 (Fig.3B) を示す。一般に妊娠初期と言われている 15 週以前では少なく、30～34 週で最も多く発症している。妊婦の脳動脈破裂時期については、妊娠 8 ヶ月にピークがあると言われており、この時期は唯一、非妊婦に対して 2 倍の脳動脈破裂の危険性が発生する⁴⁾。この原因として、妊娠 7 ヶ月目以降は体循環血液量が非妊娠時と比べると約 1.5 倍に増えることや、**estrogen** 上昇による血管拡張が原因として考えられている⁴⁾。動脈瘤の破裂部位は、内頸動脈が最も多く (30%)、非妊娠時を含めた破裂動脈瘤の破裂率とは異なっていた。

② 放射線

放射線被曝による胎芽、胎児への影響は、放射線量と照射時期によって大きく影響が異なる。器官形成期である妊娠 8 週までは胎児奇形に対する放射線感受性が高いが、その閾値は 500mGy 以下とされている¹³⁾。また、8 週から 15 週の期間では中枢神経系への感受性が最も高く 1000mGy 程度の線量を受けると重篤な精神発達遅滞が高い確率で起こると考えられて

いる。International Commission on Radiological Protection (ICRP)の勧告によると、子宮内被曝による胎児の影響において、奇形の確定的影響の限界線量であるしきい値は100mGy, 精神運動発達遅延は100～200mGyとされ, 100mGy未満の胎児被曝を妊娠中絶の理由にしてはならないとしている¹⁴⁾。人体ファントムを使用した右上腕動脈アプローチによる透視・撮影条件下での腹部被曝線量の検討では、外後頭隆起周辺の約800mGyが放射線量の最大値であったのに対して、下腹部では平均0.05mGy、最大でも0.07mGyと極めて低い値であった¹³⁾。仮に脳血管内治療において5000mGy程度の頭部被曝があったとしても、生殖腺では頭部最大線量の0.01%である0.5mGy程度となり、ICPの基準勧告である100mGy以下には遠く及ばない値である。さらに、胎児への照射線量を軽減させるための工夫として、①術後の止血は、透視を要する止血デバイスは用いず用手圧迫で行う②経上腕動脈アプローチを行う③横隔膜下では照射を行わない④患者の背部にプロテクターを使用する⑤DSAの撮像回数やパルスレートを下げるなどが挙げられる。上記を含め、妊婦の腹部に対する放射線防御を行えば、脳血管内治療に伴う胎児の放射線合併症は軽減できると考える。

③ 造影剤

ヨード造影剤の胎児への安全性は確立されていない。可能であれば使用を避けるほうが望ましいが、母体の救命を優先するために使わざるを得ないのが現状である¹⁵⁾。European of Urogenital Radiology(ESUR)ガイドライン¹⁶⁾では、造影剤での催奇形性の報告はないとされている。しかし、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration : FDA)では薬剤胎児危険度分類基準 カテゴリーB(人での危険性の証拠はない)に分類されている。これまで渉猟し得た妊婦破裂動脈瘤に対する血管内治療の報告でも、催奇形性を含め障害を生じた報告は認められていない。そのうち、妊娠初期と言われている4週～15週に治療を行ったのは本症例を含めて4例のみであったが、術後母体および児に特に問題を生じた例は認められなかった。Michikawaらは、妊娠9週の脳動脈奇形に対して塞栓術と摘出術を行い、母児ともに良好な経過を得た1例を報告している¹⁷⁾。妊婦に対する造影剤は、必要であれば使用するべきであると考える。

④ 麻酔薬

コイル塞栓術に対しては、全身麻酔・局所麻酔いずれでも行うことは可能である。母体への安全性や術中再出血予防の点からは全身麻酔が望ましい。肺の機能がほぼ完成すると言われている33週以降であれば、全身麻酔のリスクを軽減させるため、帝王切開術後に治療を行うことも可能である。しかし、33週未満であれば治療を行った上で妊娠を継続させるという選択肢しかない。一般に、全身麻酔は器官形成期がほぼ終了した妊娠中期以降（妊娠16週以降）に行われる。しかし、16週未満の症例でも明らかな催奇形性がないとの報告もあるため¹⁸⁾、麻酔薬による胎児への催奇形性や子宮・胎盤への影響を考慮しつつ、必要であれば動脈瘤治療を優先するべきであると考ええる。その際、麻酔薬などの薬剤の子宮筋への作用により、術中に陣痛を誘発する可能性もあり、注意が必要である。

⑤ その他薬剤

シロスタゾールは、FDAでカテゴリーC（人での対照試験が実施されていないもの）に分類されている。人での十分に管理された試験は実施されていないが、利益がリスクを上回る場合にのみ、妊婦への使用が許可されている。塩酸フェスジル

は、ウサギの胎児に対する静脈内投与の結果、無影響量は6mg/kgであり、さらに妊娠末期胎児に対する悪影響も認められなかったと報告されている¹⁹⁾。また、オザグレルナトリウムは、妊婦に対する使用については「安全性は確立されていない、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること」とされている一方で、400mg/日で妊娠20週から分娩まで経口投与して母体や胎児に副作用を生じることとはなかったという報告もある。塩酸フェスジルは、人の胎児に対する報告がないため、現時点ではオザグレルの方が比較的安全に使える薬剤と考えられる。

妊娠初期で発症したくも膜下出血は、これまで本症例を合わせて7例しか報告がない。そのうち血管内治療を行ったのは4例である(Table1)。治療方針や胎児の予後に関しては未だ議論の余地があり、対応に苦慮する。動脈瘤に対する治療選択やタイミングは、妊娠時期、全身状態、母子の危険因子などによって評価されるべきである²⁰⁾。その中で、コイル塞栓術による治療は母体へも低侵襲で行うことができる。放射線や麻酔薬に対する胎児への影響についても、大きな副作用は見

られていない。本症例も、幸い術後から分娩に至るまで、母児ともにくも膜下出血の治療による影響はほとんど受けていないと判断出来る。しかし、妊娠初期の血管内治療については、報告が極めて少なく、今後もさらなる検討が必要である。

結語

妊娠 8 週で発症したくも膜下出血に対して、コイル塞栓術を施行し、母子ともに良好な経過を得た 1 例を経験した。妊娠初期におけるくも膜下出血の治療方針は、母体救命を優先とした治療が原則である。血管内治療も選択肢の 1 つとして考慮する必要がある。

相反利益

本論文に関して、筆頭著者および共著者全員に開示すべき利益相反はない

参考文献

- 1) Tarnaris A, Haliasos N, Watkins LD Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms during pregnancy: is this the best way forward? Case report and review of the literature. Clin Neurol Neurosurg 2012;114:703-706
- 2) Dias MS, Sekhar LM Intracranial hemorrhage from aneurysms and arteriovenous malformation during pregnancy and puerperium. Neurosurgery 1990;27:855-866,
- 3) Grosset DG, Ebrahim S, Bone I: Stroke in pregnancy and the puerperium: what magnitude of risk? J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995;58:129-131,
- 4) Stoodley MA, Macdonald RL, Weir BKA: Pregnancy and intracranial aneurysms. Neurosurg Clin North Am 1998;9:549-556,
- 5) Meyers PM, Halbach VV, Malek AM, et al: Endovascular treatment of cerebral artery aneurysms during pregnancy: report of three cases. AJNR Am J Neuroradiol 2000; 21:1306-1311
- 6) Shahabi S, Tecco l, Jani J, et al: Management of a

ruptured basilar artery aneurysm during pregnancy. *Acta Chir Belg* 2001; 101:193-195

7) Piotin M, de Souza Filho CB, Kothimbakam R, et al: Endovascular treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1261-1262

8) Kizilkilic O, Albayram S, Adaletli I, et al: Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms during Pregnancy: report of three cases. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268: 325-328

9) Pumar JM, Pardo MI, Carreira JM, et al: Endovascular treatment of an acutely ruptured intracranial aneurysm in pregnancy: report of eight cases. *Emerg Radiol* 2010; 17:205-207

10) Roman H, Descargues G, Lopes M, et al: Subarachnoid hemorrhage due to cerebral aneurysmal rupture during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 330-334

11) 武智昭彦, 佐々木潮, 武田哲二, 他: 妊婦の破裂脳動脈瘤に対する血管内治療 *Jpn J Neurosurg* 2004; 13:533-538

12) 小嶋篤浩、真柳圭太、奥井俊一：妊娠中に発症したくも膜下出血の2例.脳卒中の外科 2010; 38 : 429-432

13) 田中鉄兵、定藤章代、早川基治ら：妊娠に合併した脳卒中に対する脳血管内治療.JNET 2013; 7: 243-251

14) International Commission on Radiological Protection:
The 2007 recommendations of the International
Commission on Radiological Protection. ICRP Publication
103. Oxford(UK), Pergamon Press,2007.

15) 長谷川浩一、深見真二郎ら：妊娠中の破裂脳動脈瘤の治療.脳卒中の外科 2003; 31: 187-190

16) Webb JA, Thomasen HS, Morcos SK: The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. Eur Radiol 2005; 15:1234-1240

17) Yuhei M, Akira N, Yosuke K et al.: Ruptured Cerebral Arteriovenous Malformation During Fifth Pregnancy: Case report and Literature Review. World Neurosurgery 2019; 124: 45-47

- 18) Mazze RI, Kallen B : Reproductive outcome after anesthesia and operation during pregnancy : a registry study of 5405 cases. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1178-1185
- 19) Mikio N, Masanori S, Tomoko I et al. : Reproductive and Developmental Toxicity Study of Fasudil Hydrochloride(HA-1077, AT-877)(III). Jpn Pharmacol Ther 1994; 22: 51-59
- 20) Chiara R, Susanna B, Nicola Luigi et al.: Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Pregnancy- Case Serieese, Review, and Pooled Data Analysis. World Neurosurgery 2016; 88: 383-398

Figure and table legends

Fig. 1

A: CT on admission shows a diffuse subarachnoid hemorrhage and enlargement of the inferior horn of lateral ventricles

B: Pre-embolization Rt.ICAG shows a small aneurysm at the internal carotid artery-posterior communicating artery bifurcation.

C: Post-embolization Rt.ICAG shows dome embolization of the ruptured aneurysm.

Fig. 2

Post-operative MRA indicates no cerebral vasospasm. And the aneurysm was disappeared.

Fig. 3

A: Gestational week at the time of onset of subarachnoid hemorrhage

B: Location of ruptured intracranial aneurysms during the pregnancy.

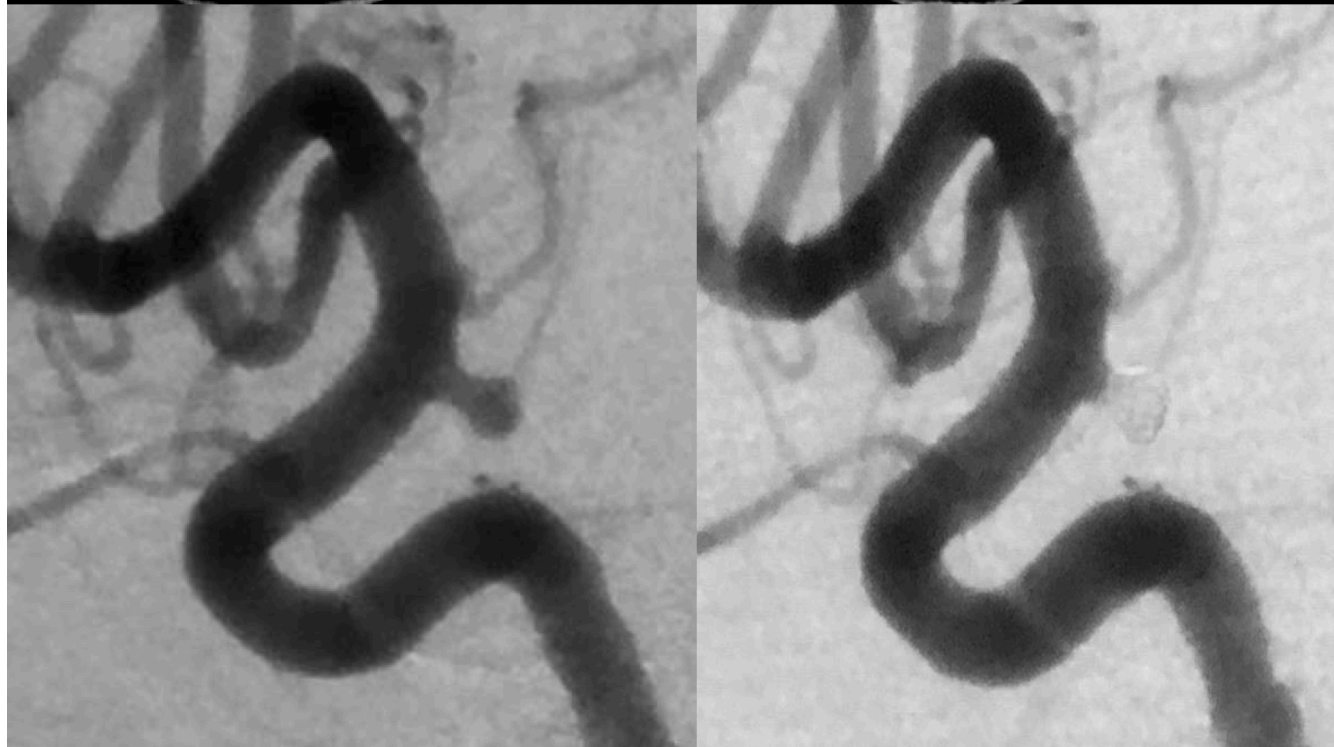
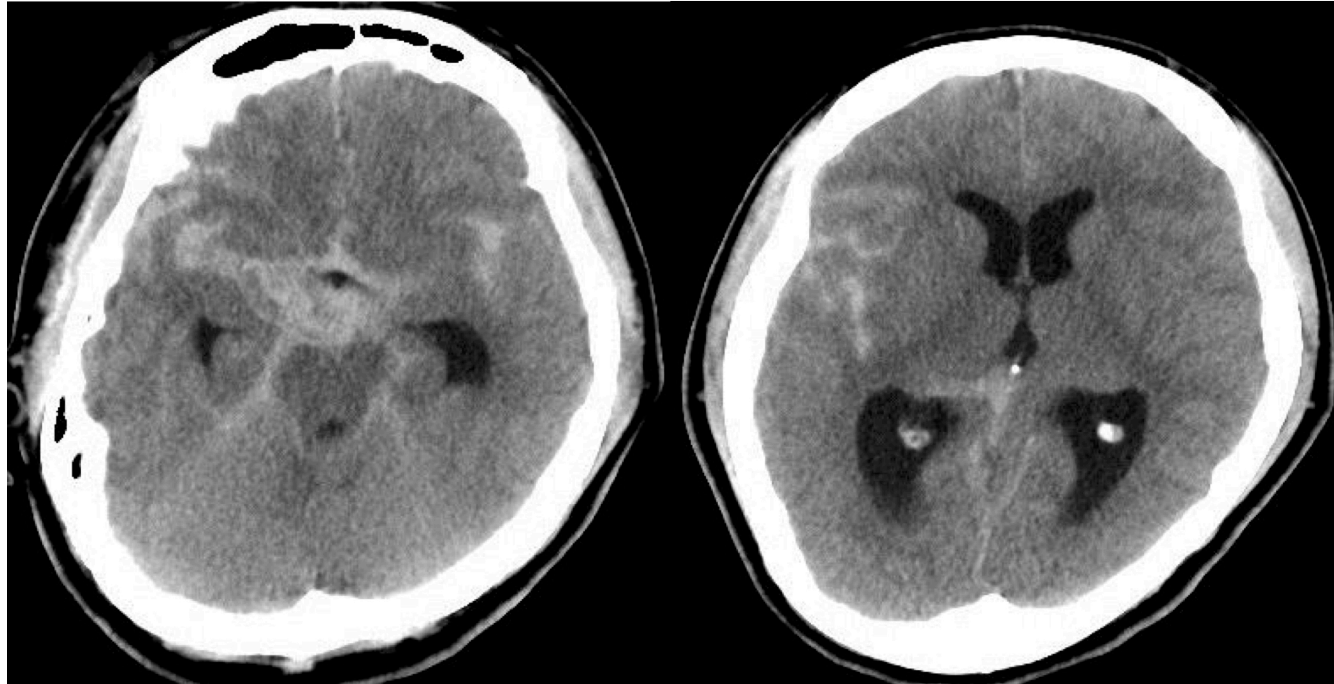
ACA: anterior cerebral artery, A-com: anterior communicating artery, BA: basilar artery, ICA: internal carotid artery, MCA; middle cerebral artery, NS: not stated, P-com: posterior communicating artery, VA: vertebral artery

Table 1

Summary of reported cases of endovascular treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in early pregnancy

H&H grade: Hunt & Hess grade, GA: gestational age, PCA: posterior cerebral artery, P-com: posterior communicating artery, A-com: anterior communicating artery, ICA: internal carotid artery, IVE: intravascular embolization, SC: surgical clipping

Fig.1



A	
B	C

Fig.2

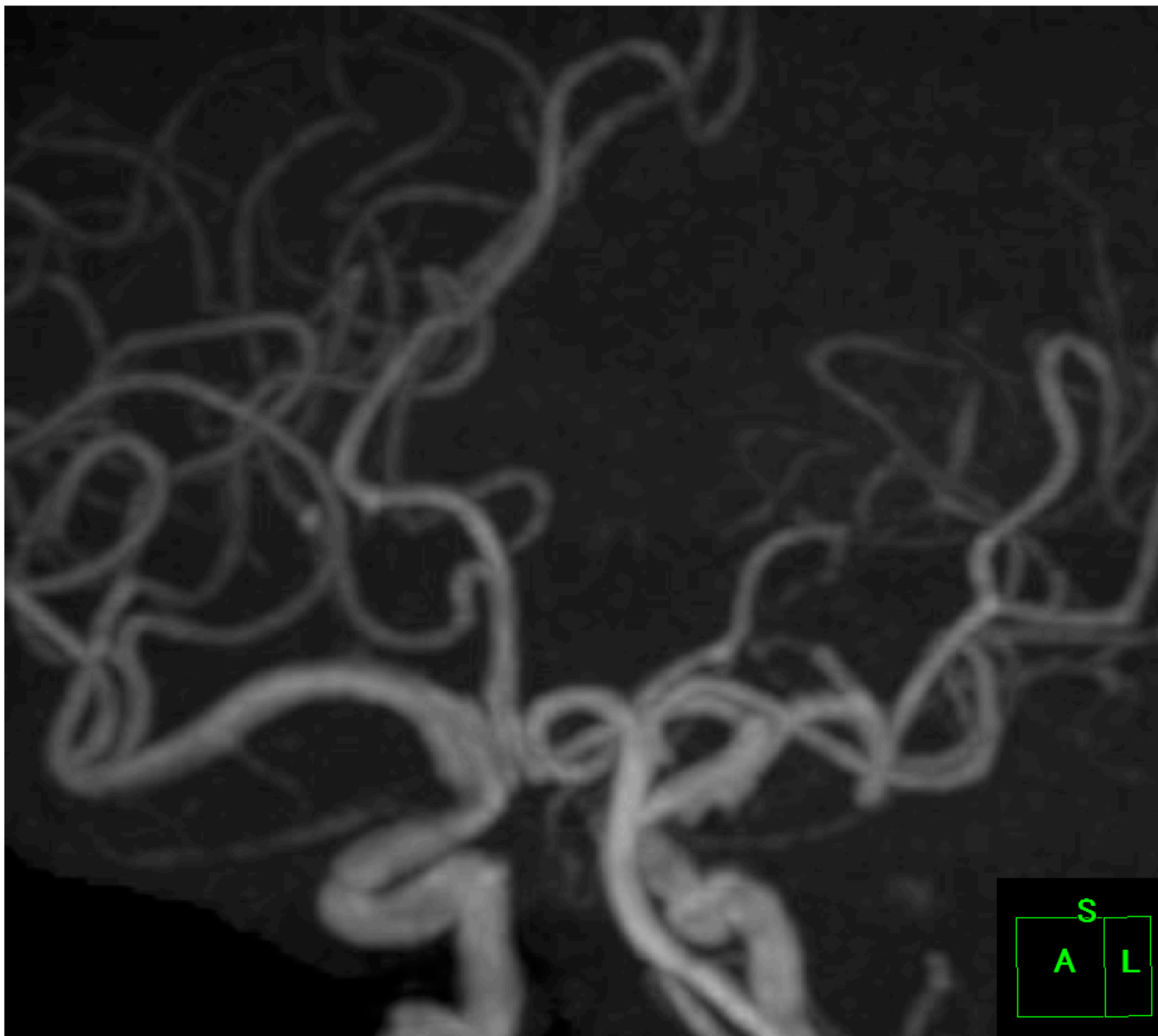


Fig.3

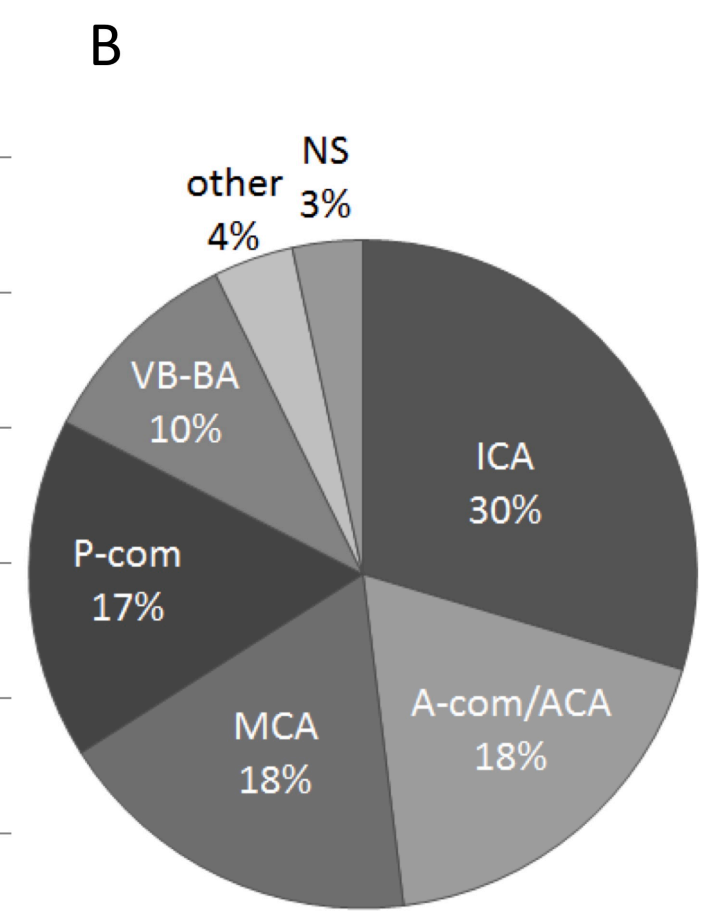
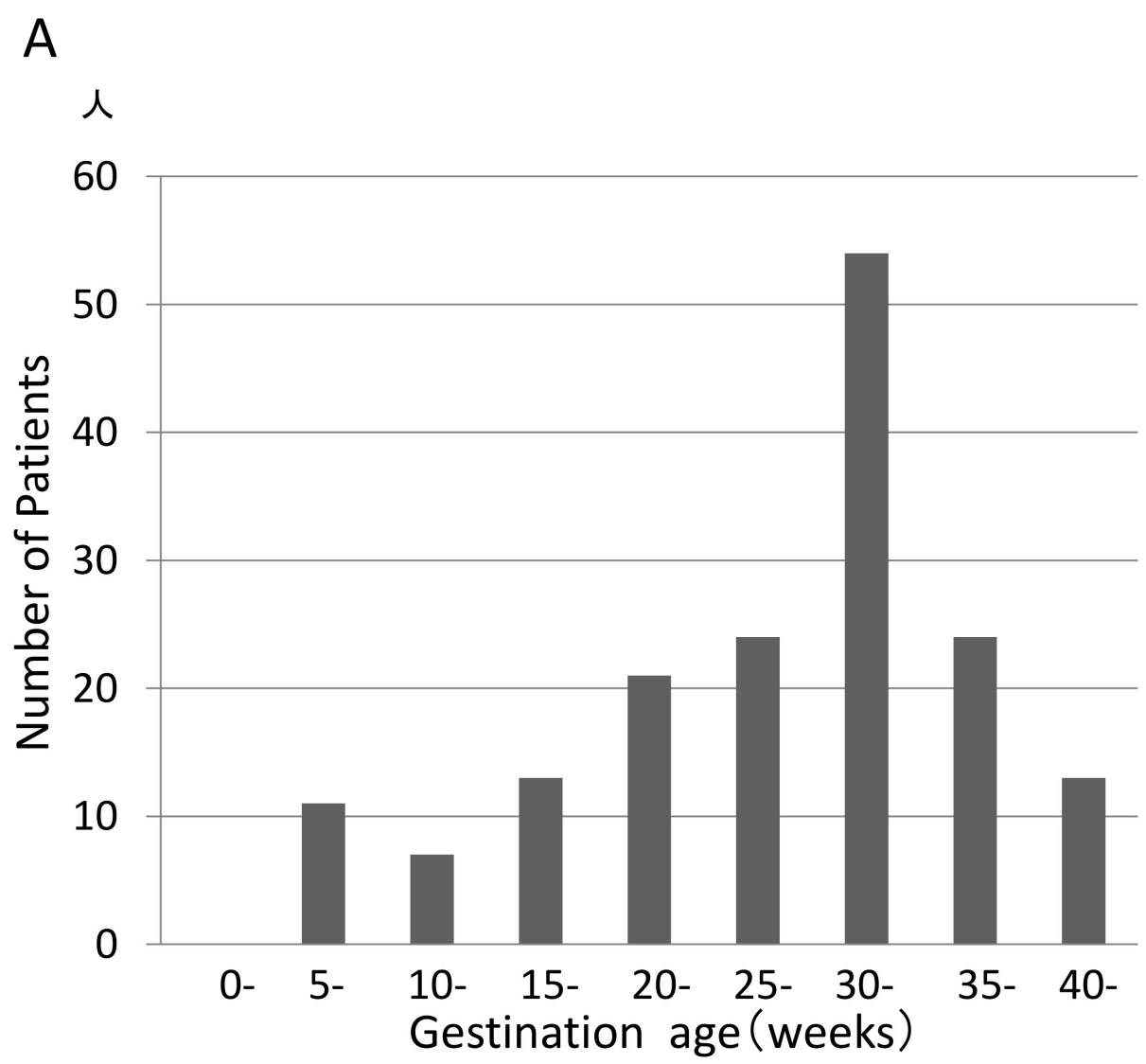


Table1

Auter	Year	age (yrs)	H&H grade	GA	Location	size (mm)	Treatment	Maternal outcome	Fetus Outcome	delivery	Birth (wks)
M.Meyers	2000	34	II	11	PCA	20	IVE	visual field deficit	Favorable	Vaginal delivery	38
O.Kizilkilic	2003	25	II	10	P-com	10	IVE	Favorable	Abortion		
K.Hasegawa	2003	35	III	10	A-com		SC	Favorable	Abortion		
H.Roman	2004	37	II	12	ICA		SC	Favorable	Favorable	Caesarian Section	38
Andreas. T	2009	32		10	ICA		SC	Vegetation	Death	Caesarian Section	
M.Miyahara	2016	33	V	9	ICA	12	IVE	short-memory disorder	Favorable	Caesarian Section	38
Current case	2019	35	II	8	P-com	2	IVE	Favorable	Favorable	Vaginal delivery	36