

脳出血

妊産婦の脳出血とは

妊娠分娩に伴う出血性脳卒中の原因には、妊娠高血圧症候群(PIH)やHELLP症候群に伴う脳出血など母体変化に直接由来するものと、脳動静脈奇形(AVM)や脳動脈瘤など潜在する脳血管障害に由来するものに大別される。しかし、脳血管障害が潜在する場合においても、その発症においては、脳循環動態の変化・血管内皮異常・血液凝固能の亢進等の母体変化が少なからず影響している。

この20年間でわが国の分娩数は、35～39歳で3.6倍、40～44歳と45～49歳では4.5倍となっており、妊婦の高齢化が明らかに進んでいるにもかかわらず、妊産婦死亡率は著しく低下している。特に高齢妊娠での死亡率の減少が妊産婦死亡の減少に貢献している¹⁾。しかし、年齢階級ごとの死因分析によれば、脳出血の割合は年齢とともに上昇し、40歳以上の高齢妊娠では産科危機的出血を抜いて死因の第1位となっている。今後、さらなる妊婦の高齢化が予想されるわが国において、脳出血対策の重要性はますます大きくなっている。

広義の脳出血(頭蓋内出血)には、脳内出血・脳室内出血・くも膜下出血等が含まれる。脳内出血の原因としては妊娠高血圧症候群・HELLP症候群・AVMの破裂が多く、脳室内出血の原因としてもやもや病が、くも膜下出血の原因は脳動脈瘤の破裂が多い(図1)。

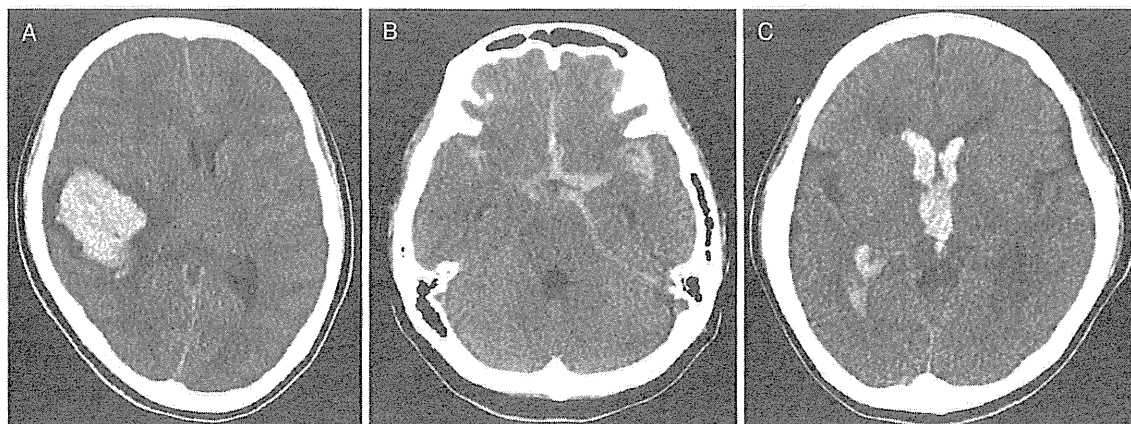


図1 妊産婦頭蓋内出血の頭部単純CT

A: AVM破裂による脳内出血, B: 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血, C: もやもや病による脳室内出血

事例：20代，初産婦

身長 162 cm，妊娠前体重 98 kg，既往歴に特記すべきことはなかった。妊娠初期より総合病院で健診を受けていた。肥満妊婦であったため，自宅血圧測定の指示がされていたが，正常血圧内で推移していた。妊娠 17 週，道路脇に停車した車内で意識不明の状態であったところを付近の者が発見し，救急要請した。救急隊到着時は，血圧 122/43 mmHg，心拍数 84/分，呼吸数 30/分，SpO₂ 85% (O₂ 10 L)，JCS III -300 で，総合病院へ搬送された。単純 CT 検査で，左視床出血と診断され，直ちに脳室ドレナージの緊急手術が行われた。脳神経外科医，循環器内科医によって管理が行われたが，状態悪化し，翌日死亡確認となった。

評価

妊娠中に偶発的に合併した，視床出血による母体死亡であると考えられた。妊婦健診などの管理は行われていたものの，一人の運転中の発症で，意識消失しているところを発見されて救急搬送されているため，救命困難な症例であったと考えられた。

事例：30代，経産婦

妊娠 38 週に妊娠高血圧症候群の診断を受けた。経膈分娩は問題なく終了したが，4 時間 30 分後に意識消失しているところを発見され，直ちに産科病院から大学病院に搬送された。来院時意識レベルは，JCS 200 と深昏睡であり，頭部単純 CT 検査では脳室穿破を伴う右の被殻から尾状核の脳内出血を認めた(図 2)。同時に実施した CTA (CT angiography) では，器質的な脳血管異常を認めなかった。入院時血液検査では，WBC 27,000，Hb 11.0 g/dL，Plt 7.4 万/ μ L，PT-INR 1.06，APTT 27.6 秒，AT III 50%，AST/GOT 618 IU/L，LDH 1,644 IU/L であり，血小板減少や肝酵素の上昇を認めた。搬送元での発見から 2 時間後に開頭血腫除去術を開始した。血腫は凝固しており，一見すると通常の高血圧性脳内出血と同様の外観であったが，血腫を摘出すると周囲の白質から oozing が始まり止血には極めて難渋した(図 3)。最終的に，血腫周囲より少し離れた正常白質に回り込んで摘出することで手術を終了した。

評価

PIH 合併妊娠であり，血小板減少・肝酵素上昇を認めたことから，HELLP 症候群による脳内出血と診断した。産科病院での異常発見から速やかに産科・脳神経外科の揃った施設に搬送されており，頭部 CT 検査による確定診断から開頭術に至るまで診断・治療も迅速に行われた。

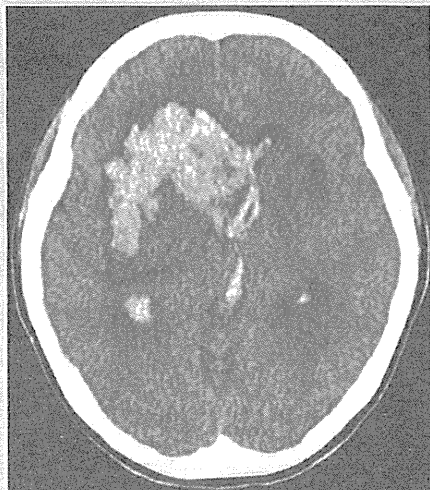


図2 術前の頭部単純CT

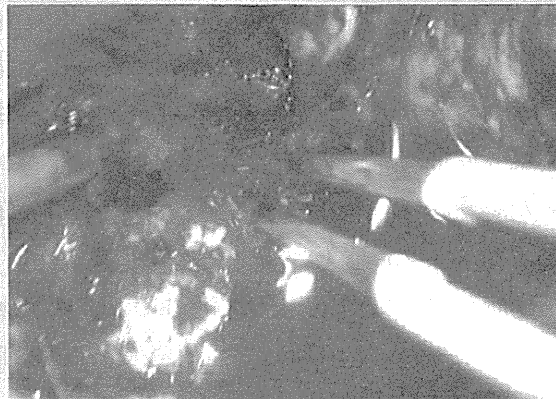


図3 術中写真

血腫の摘出腔からoozingが始まり、止血は困難を極めた。

提言

- ・頭部CTや血腫の性状は、一見したところ高血圧性脳内出血と同様であるが、HELLP症候群合併の血腫除去術は止血困難である。
- ・HELLP症候群は、通常の血腫除去と考えて手術に臨むと思わぬピットフォールに陥る危険がある。
- ・脳神経外科では脳出血の背景因子としての妊娠高血圧症候群/HELLP症候群などの産科的合併症について十分に認知されていない可能性があるため、産科・脳神経外科の緊密な連携とともに、脳神経外科医への啓発が必要である。

病態生理

妊娠に伴う脳出血発症リスクに影響する要因として、脳循環動態の変化と血管内皮異常が重要である。

脳循環動態の変化には、妊娠の週数に伴う長期間に及ぶ変化と、分娩に伴う短時間の変化がある。正常妊娠の脳血流量は、妊娠12～15週にかけて一過性に増加した後、徐々に低下傾向を示し、

36～40週では非妊娠時より低値となり、分娩後1週間以内に非妊娠時の値に戻る²⁾。分娩時は、痛みによる血圧上昇や子宮収縮に伴う循環血液量と心拍出量の増加といった脳血流量の増加を招く要因と、陣痛時の過換気や、怒責に伴う胸腔内圧上昇の結果としての脳静脈還流低下など脳血流量の低下を招く要因が、複合的に影響して変化する。児娩出の直前までは脳血流速度が低下し、娩出直後にはリバウンドが認められる。特に、この分娩

に伴う劇的な脳循環動態の変化が脳血管の破綻リスクを高めるものと思われる。

全身性の血管内皮異常は、妊娠高血圧症候群やHELLP症候群の中心的な病態と考えられており、凝固因子の活性化や抗リン脂質抗体により惹起される^{3~5)}。脳血管内皮障害による血管透過性亢進が脳浮腫や脳出血を招く⁶⁾。

疫学

平成22~23年の2年間を調査した日本脳神経外科学会主導の妊産婦脳卒中悉皆調査の結果によれば、97例の出血性脳卒中のうちAVMが最多で25.8%、脳動脈瘤が16.5%、妊娠高血圧症候群/HELLP症候群が12.4%、もやもや病が10.3%、不明が32.0%であった⁷⁾。同時期に日本産科婦人科学会主導で周産期母子医療センターおよび大学病院を対象に行われた調査によれば、53例の出血性脳卒中の内訳は、妊娠高血圧症候群/HELLP症候群が最多で28.3%、次いでAVMと脳動脈瘤が同数でそれぞれ20.8%、もやもや病が5.7%、不明が24.5%であった⁸⁾。調査母体の違いにより、脳神経外科学会の調査では不明の中に妊娠高血圧症候群/HELLP症候群が含まれている可能性や、日本産科婦人科学会の調査では不明の中に器質的な脳血管障害が潜在している可能性があるが、いずれにしてもAVMと妊娠高血圧症候群/HELLP症候群が妊娠関連脳出血の主要原因といえる。

診断

子癇発作と脳卒中による痙攣発作との鑑別は必ずしも容易ではない。その上、妊娠に関連した脳出血は致死率が高いため、頭部CTやMRI等による積極的な画像検査で原因を特定し、必要に応じて高次医療施設への搬送を考慮すべきであ

る^{9~12)}。診断までに3時間以上要した場合や、妊娠高血圧症候群/HELLP症候群の合併例は特に予後が悪い¹³⁾。妊娠関連脳出血は、原因としてAVMなどの器質的疾患を有する可能性も高く、わが国における調査では55.7%に出血源と考えられる脳血管疾患が診断されており、その傾向は妊娠32週より早期の場合に顕著であった⁷⁾。出血の原因となる脳血管疾患の存在を念頭に置いてCTAやMRA(MR angiography)等の脳血管評価を早期に行うことも重要である。

治療

妊産婦の脳出血に対する急性期対応の原則は、母体の生命を優先し、妊娠していない場合と同様に検査・治療を行うことである。

1. 妊娠高血圧症候群/HELLP症候群に伴う脳内出血

頭部CT上は通常の高血圧性脳内出血と類似しているが、出血傾向のために術中止血に極めて難渋することも多いため、周到的術前準備と厳重な術後管理を要する。

2. AVM破裂による脳内出血

血腫除去と再破裂防止の根治性から、開頭術による血腫およびAVMの摘出が望ましい。血管内手術によるAVMの塞栓を考慮する場合、放射線被曝・造影剤使用・ヘパリン使用などが問題となるが、前2者については、適切な放射線防護と造影剤使用により妊娠中でも安全に行える^{14,15)}。ヘパリン使用は、出血性合併症の問題で帝王切開を同時に行うことができないことが問題となる。また、近年AVM塞栓物質として臨床使用されているOnyxは、溶媒として使用されているDMSOが小児には禁忌であるため、児の分娩の可能性がある場合は使用できない¹⁶⁾。

3. 脳動脈瘤破裂によるくも膜下出血

くも膜下出血後の病状が待機可能な状態で、胎児が娩出可能であれば、緊急帝王切開を行ってから脳動脈瘤手術を行う。妊娠中期前半までに発症した場合や、高度の水頭症や大きな脳内血腫を伴うくも膜下出血であれば、動脈瘤治療を優先する。妊娠中の手術においては、胎児心拍数モニタリングを行い、必要に応じて緊急帝王切開も行えるよう、産科と脳神経外科の緊密な連携が必要である。クリッピングかコイル塞栓かの選択は、動脈瘤の部位・大きさ・形状などの要素や、施設の状況により判断する。コイル塞栓では、放射線被曝・造影剤使用・ヘパリン使用などに対する配慮が必要となる。

4. もやもや病による脳内出血・脳室内出血

必要に応じて開頭血腫除去や脳室ドレナージ術を行うが、その際には、慢性期に虚血予防のための血行再建術を追加する可能性を念頭に置いた手術計画が必要となる。分娩方法については、経膈分娩による血圧上昇や過換気の影響を危惧して帝王切開が選択される傾向にあるが、分娩方法の違いは母体予後に影響しないとの報告もある。無痛分娩なども含め、施設ごとに最も慣れた方法を選択するのが妥当である。

文献

- (1) 池田智明, 他: 20年間に於ける妊産婦死亡率の変化—高齢妊娠における妊産婦死亡率の減少と各年代の死亡原因—。母体安全への提言 2013。妊産婦死亡症例検討評価委員会日本産婦人科医会, vol. 4, pp17–20, 2013
- (2) Ikeda T, et al: Effect of early pregnancy on maternal regional cerebral blood flow. *Am J Obstet Gynecol* 168: 1303–1308, 1993
- (3) El-Roeiy A, et al: The relationship between autoantibodies and intrauterine growth retardation in hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 164: 1253–1261, 1991
- (4) Carreras LO, et al: Arterial thrombosis, intrauterine death and lupus anticoagulant: detection of immunoglobulin interfering with prostacyclin formation. *Lancet* 31: 244–246, 1981
- (5) Roger GM, et al: Preeclampsia is associated with a serum factor cytotoxic to human endothelial cells. *Am J Obstet Gynecol* 159: 908–914, 1988
- (6) 安達知子: 妊娠に伴う凝固・線溶系の変化。産婦の実際 53: 497–502, 2004
- (7) Takahashi JC, et al: Pregnancy-associated intracranial hemorrhage: Results of Neurosurgical Institute across Japan. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23: e65–71, 2014
- (8) 池田智明, 他: 妊娠関連の脳血管障害の発症に関する研究 わが国の妊産婦死亡原因の主要疾患に関する研究 平成24年度～25年度総合研究報告書, 2014
- (9) Scott CA, et al: Incidence, risk factors, management, and outcomes of stroke in pregnancy. *Obstet Gynecol* 120: 318–324, 2012
- (10) Simolke GA, et al: Cerebrovascular accidents complicating pregnancy and the puerperium. *Obstet Gynecol* 78: 37–42, 1991
- (11) 大野泰正: 産婦人科救急システムのシステム化と母体搬送の現状と問題点 愛知県における母体脳血管障害と母体搬送。産婦治療 100: 844–849, 2010
- (12) 板倉敦夫, 他: 子癇と妊産婦の頭蓋内出血の現状と麦角アルカロイド投与の影響について。産婦治療 94: 1081–1085, 2007
- (13) 吉松 淳, 池田智明: わが国における妊娠関連脳血管障害。産婦治療 99: 265–269, 2009
- (14) Kizilkilic O, et al: Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms during pregnancy: report of three cases. *Arch Gynecol Obstet* 268: 325–328, 2003
- (15) Marshman LA, et al: Comment to “Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms during pregnancy: report of three cases”. *Arch Gynecol Obstet* 272: 93, 2005
- (16) 江面正幸, 他: 妊娠分娩とAVM。The Mt. Fuji WS on CVD 講演集 31: 48–51, 2013

(吉田 和道 Kazumichi Yoshida,
高橋 淳 Jun Takahashi,
宮本 享 Susumu Miyamoto)

各論 間接産科的死亡

脳梗塞

脳梗塞とは

脳梗塞は、脳を栄養する動脈が血栓や塞栓のため閉塞、または狭窄し、脳組織が壊死、または壊死に近い状態になることをいう。一般にわが国では、脳梗塞は脳卒中の3/4以上を占めるが、妊産婦では1/3で出血性脳卒中が多数となる。これまでの妊産婦死亡症例検討委員会での症例では、明らかに脳梗塞で死亡したと考えられる症例は出血性梗塞の1例のみで、出血性脳血管障害に比して生命予後はよい。

脳梗塞は運動麻痺、言語障害、意識障害などで発症し、死亡に至らずとも後遺症が残ることが多い。高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満、喫煙などが危険因子として知られている。また、protein S欠損症、protein C欠損症、AT III欠損症などの血栓性素因保有者、抗リン脂質抗体症候群などは若年者の原因疾患となり得る。

脳梗塞の予後は、部位や大きさとともに治療開始までの時間に依存する。脳梗塞発症から4.5時間以内に血栓溶解療法を行うことで、予後の改善が認められる¹⁾。

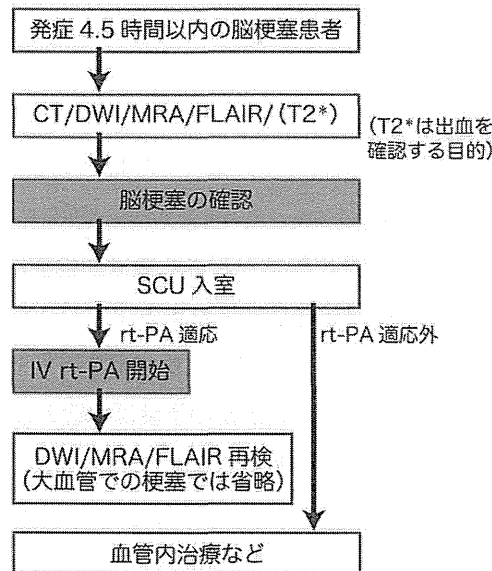


図1 脳梗塞の診断、治療の流れ(峰松ら, 2013より引用改変)³⁾

事例：30代，初産婦

妊娠30週まで異常を指摘されていなかった。妊娠33週に血圧が150/100 mmHgと上昇し、妊娠高血圧症候群と診断され入院。妊娠34週に血圧の上昇がみられ、分娩の方針となった。オキシトシンで陣痛誘発し、吸引分娩で2,100 gの児を娩出した。分娩後出血のため動脈塞栓術を施行した。塞栓術終了時、Hb 3.5 g/dL、フィブリノゲン(Fib) < 50 mg/dLでRCC 10単位、FFP 5単位が投与された。この際、一過性に激しい頭痛、意識障害を認めた。CT、MRI検査が行われたが所見を認めず、自然に軽快した。産褥10日目、突然、痙攣が出現した。緊急頭部CT検査で頭頂部の脳梗塞が明らかになった。痙攣重積したため気管挿管、鎮静し人工換気を行った。翌日の頭部MRI検査で前頭葉の広範囲な出血性脳梗塞、脳ヘルニアと診断された。すでに脳死状態と診断され、10日後に死亡確認となった。

評価

前頭葉の広範囲な出血性脳梗塞による脳ヘルニアに引き続く脳死から死亡に至った症例であった。解剖はされていないがCT、MRI検査で広範囲の出血性脳梗塞を認めた。神経症状は、塞栓術終了直後、意識混濁、共同偏視、対光反射の消失などの症状を認めたが、CT、MRI検査では所見がなかった。この時は強い脳血管の攣縮と考えられる。産褥10日目に視覚障害が起こり脳梗塞が疑われ、その後痙攣が出現、頭頂部の脳梗塞が明らかになった。痙攣が重積し、MRI検査で前頭葉の広範囲な出血性脳梗塞と診断された。

提言

- ・大量出血、DICなどで凝固・線溶系に障害が起きた後は血栓症に注意する。
- ・一過性の脳虚血や血管攣縮後の脳梗塞発症に注意する。
- ・妊産褥婦に神経症状がみられた場合には速やかに画像診断を行い、専門医へのコンサルト、もしくは専門施設への搬送を考慮する。脳梗塞の予後は発症の程度や部位によるが、治療開始までの時間もまた大きなファクターである。

疫学・病態生理

わが国では年間25万人が新たに脳梗塞を発症し、日本人全体の死因の第3位である。年齢の進行に伴って発症率は上がり、高齢者に多く、生殖

年齢の女性には少ない。妊娠中の発症は、2006年の全国調査で年間25例であった。同調査では妊娠初期、妊娠後期、産褥期の三つの時期に発症ピークを認めている。妊娠による凝固系の亢進、母体の血行動態の変化、ホルモンの変化などは、

梗塞性脳血管障害の発症を助長する因子といえる。脳出血では認めない妊娠初期のピークは、急激なエストロゲンの上昇と凝固系の亢進に妊娠悪阻による脱水が加わり、発症するものと考えられる。

脳梗塞の病系分類は3階層で行われる。すなわち、①機序、②臨床カテゴリー、③部位の3階層で分類される。臨床的カテゴリーとしては、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症、ラクナ梗塞、その他の四つに分類される²⁾。アテローム血栓性脳梗塞は、頭蓋内外のアテローム硬化病変による脳梗塞で、主幹動脈の50%以上の狭窄がある場合をいう。ラクナ梗塞は、脳の細動脈の単一穿通枝動脈領域の脳梗塞をいう。心原性脳梗塞は、心腔内に形成された血栓により、奇異性脳梗塞などがこれに分類される。その他の脳梗塞には、抗リン脂質抗体症候群によるものや脳動脈解離によるものが含まれる。脳動脈解離は脳を灌流する動脈に発生する解離で、その結果、脳梗塞のみならずくも膜下出血など、さまざまな病像を呈し得る疾患である。若年者に発生しやすいことから、妊婦では注意が必要である。最近の自験例では、妊娠中の梗塞性脳血管障害7例中2例が後大脳動脈解離によるものであった。

脳梗塞の経過は、まず、発生の数時間後から脳の損傷部位や大きさに応じた脳浮腫が発生する。脳浮腫は3~4日で顕著になり、1週間でおおよそ収束する。高度な場合には脳ヘルニアを発症する。脳ヘルニアにより脳幹が障害されると、Cheyne-Stokes呼吸と呼ばれる周期性の呼吸がみられるようになる。脳ヘルニアは生命予後、機能予後に大きくかわる病態であり、迅速な対応が求められる³⁾。

脳梗塞の範囲が広い場合や脳浮腫が高度な場合には、出血性梗塞となるリスクが高まる。出血性

梗塞とは、梗塞巣内に脳出血を併発するもので、塞栓性脳梗塞では30~60%に認める。このような場合、後述する治療で用いられる血栓溶解療法を即座に行うことができず、予後を悪化させる要因となる。

診断

脳梗塞の症状は頭痛、嘔吐、めまい、意識障害など多彩であるが、必ず局所の神経症状を伴う。初期の症状で意識障害が重度である場合、その予後は悪い。また、時間とともに進行する意識障害は、出血性梗塞や脳ヘルニアの進行を示す症状となり得る。診断は画像診断による。早期の脳虚血変化は、その程度と時間に依存する。早期の変化として、灰白質の軽微な濃度低下と大脳皮質の腫脹が認められるが、変化を見いだせないことも少なくない⁴⁾。診断にはMRI検査の有用度が高い。撮像法としては拡散強調画像(DWI)、T2強調画像、FLAIR画像が虚血領域を描出するのに適している(図2)。MRA(magnetic resonance angiography)は主幹動脈の閉塞の評価に有用である

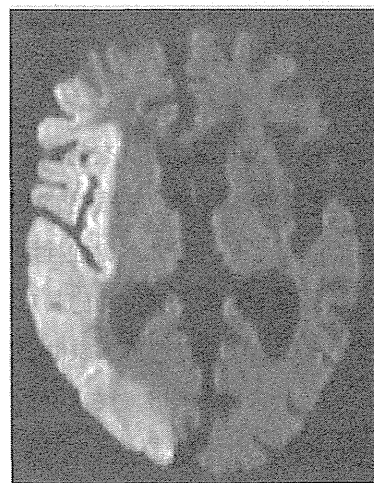


図2 頭部MRI拡散強調画像
右中大脳動脈領域に広範な梗塞像を認める(提示した症例とは別)。

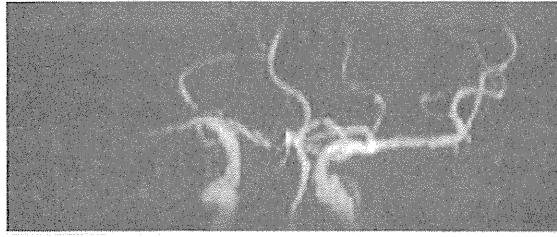


図3 頭部MRA
右中大脳動脈の閉塞を認める。

(図3)。

治療

梗塞性脳卒中の治療の主体は血栓溶解療法となる。近年、最も有効とされるのは組織型プラスミノゲンアクチベーター(recombinant tissue plasminogen activator : rt-PA)の静脈投与である。現在は、発症から4.5時間以内の治療開始であれば有効性が確認されている¹⁾。rt-PAは胎盤通過性がなく、児への直接的影響はない⁵⁾。しかし子宮出血への懸念から、わが国での妊婦に対する使用経験は少ない。2010年に山口ら⁶⁾から妊娠18週の脳梗塞への投与例が報告されており、母児ともに良好な予後が得られている。海外の諸家から^{5,7)}も使用経験の報告がみられる。Leonhardtら⁵⁾は28例の報告を集計し、2例の妊産婦死亡と6例の胎児、新生児死亡を報告している。

妊娠中期以降で児の生存限界を超えている場合には、rt-PAを投与しながら妊娠期間の延長を図るのか、妊娠を終了して母体への血栓溶解療法を行うのか、重症度や妊娠週数を考慮した個別の判断が求められる。rt-PAの有害事象は出血が中心である。そのため、頭蓋内はもちろん、消化管、尿路などの他臓器に出血を認める場合にはrt-PAの適応から除外される。また、高血圧(収縮期185 mmHg以上、拡張期110 mmHg以上)も、また適応から除外される¹⁾。絨毛間腔への血流が増加

した妊娠中期以降では、出血による母児の予後への影響は強くなり、より慎重な判断が求められる。

妊娠中の脳梗塞への対応

妊娠中に脳梗塞を疑わせる症状が出現した場合には、積極的に画像診断を行う。上述したように、早期の診断にはMRIが有用である。画像診断が自施設で行えない場合には速やかに専門施設へ搬送し、治療開始が4.5時間以内となることが求められる。診断から治療までの流れを図1に示す。

急性期の血栓溶解療法が奏効した場合には抗凝固療法が継続される。ただし、出血性梗塞、範囲の広い梗塞、高血圧症例では早期の抗凝固療法は大出血の危険があり、避けることが勧められている。

妊娠中の抗凝固療法は未分画ヘパリンで行われることが一般的であるが、当院での未分画ヘパリンの導入は、15単位/kg/時から開始し4~6時間ごとにAPTTを測定している。正常値の2~3倍(APTT 60~90秒)に到達したところで、APTTの測定間隔を漸増している。分娩間近となったなら、未分画ヘパリンの投与方法を持続静脈注射で行い、抗凝固作用が十分に低下する分娩の6時間前に中止している。

分娩終了後は速やかに抗凝固療法を再開するが、分娩後の出血が十分にコントロールされていることを確認し、経膣分娩であれば4~6時間後、帝王切開であれば12時間後に未分画ヘパリンを再開する。未分画ヘパリン再開後に子宮出血を認め、輸血を要した症例を経験しており、慎重な観察が求められる。

文献

- (1) 日本脳卒中学会：rt-PA(アルテプラゼ)静注療法適正治療指針第二版, 2012
- (2) Amarenco P, et al : Classification of stroke

- subtypes. *Cerebrovasc Dis* 27 : 493-501, 2009
- (3) 峰松一夫, 横田千晶 : 脳卒中レジデントマニュアル第二版, 中外医学社, 東京, 2013
- (4) Hirano T, et al : Presence of early ischemic change on computed tomography depends on severity and the duration of hypoperfusion : a single photon emission computed tomographic study. *Stroke* 36 : 2601-2608, 2005
- (5) Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al : Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thrombolysis* 21 : 271-276, 2006
- (6) 山口裕子, 近藤孝之, 猪原匡史, 他 : 妊娠 18 週で遺伝子組み換え組織プラスミノゲンアクチベーター (recombinant tissue plasminogen activator : rt-PA) 静注療法を施行された脳塞栓症の 1 例. *臨床神経学* 50 (5) : 315-319, 2010
- (7) Ahearn GS, Hadjiliadis D, Govert JA, et al : Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator : a case report and review of treatment options. *Arch Intern Med* 162 (11) : 1221-1227, 2002

(吉松 淳 Jun Yoshimatsu)