

脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation : AVM)

合併妊娠に関する臨床統計学的検討

筑波大学臨床医学系産婦人科

藤田 佳世 角田 肇 重光 貞彦 久保 武士

Clinical Study on the Intracranial Arteriovenous Malformation Associated with Pregnancy

Kayo FUJITA, Hajime TSUNODA, Sadahiko SHIGEMITSU and Takeshi KUBO

Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Clinical Medicine,

University of Tsukuba, Ibaraki

概要 筑波大学付属病院分娩部における脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation : AVM) 合併妊娠の統計を報告すると共に、妊娠が AVM に与える影響について検討した。

1984年1月から1994年3月までに当院分娩部において経験した AVM 合併妊娠は9症例12妊娠(総分娩数に対する頻度: 0.22%)だった。そのうち4例は経産婦であり、以前の妊娠・分娩経過に問題はなかった。今回の妊娠中に初めて AVM と診断された4症例中3例は AVM の破裂によるクモ膜下出血(妊娠17週, 19週, 31週)で、1例はてんかん(妊娠11週)で AVM と診断された。破裂した3症例中2例で妊娠中に AVM 全摘術が施行された。9症例の分娩様式は、妊娠中破裂したが保存的に経過をみた1例だけで選択的帝王切開術が施行されていた。残りの8例は経腔的に分娩しており、そのうち3例で硬膜外麻酔による無痛分娩が施行された。経腔分娩8例のうち分娩中の AVM の破裂はなく、母体の予後はすべて良好だった。妊娠中抗痙攣薬の内服を必要とした症例は6症例7妊娠で、1例に児の口唇口蓋裂を認め、2例にフェニトインの副作用によると思われる母体の溶血性貧血を合併した。

1978年1月から1995年3月までに当院脳神経外科で診断・治療した AVM 女性患者は前記の9症例を含む42症例であった。そのうち23症例が合計46回の分娩を経験していた。当院分娩部で管理した3症例のみが妊娠中に破裂により AVM と診断された。妊娠中の破裂率は0.065/人年であり、同年代の非妊患者の破裂率に比べて統計学的な有意差は認めなかった。

以上より AVM の破裂に妊娠が積極的に関与しているという従来の報告とは異なり、本研究からは妊娠が AVM 破裂に直接関与しているという確証は得られなかった。

Synopsis We studied twelve pregnancies in nine patients with arteriovenous malformation (AVM) managed at our hospital from January, 1984 to March, 1993. Three of the cases were diagnosed as subarachnoidal hemorrhage (SAH) and one as epilepsy during pregnancy. The AVM was resected surgically in two ruptured cases during pregnancy, and the fetus was delivered vaginally. In the other case of ruptured AVM delivery was by elective cesarean section. In the non-ruptured case delivery was vaginal. Two of the six patients who took an anticonvulsant developed hemolytic anemia, and one baby was born with a cleft lip and palate.

We next retrospectively investigated 42 women who were followed up for AVM at the department of neurosurgery in our hospital from January, 1978 to March, 1995. Three pregnancies of a total of 46 pregnancies were complicated by a cerebral hemorrhage. The hemorrhage rate during pregnancy for women with unruptured AVM was 0.065 ± 0.036 per person per year. There was no significant difference between the hemorrhage rate for pregnant women and that for nonpregnant women of childbearing age, and the risk for rupture of AVM was not increased in pregnancy.

Key words: Arteriovenous malformation • Subarachnoid hemorrhage • Pregnancy

緒 言

脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation: AVM) は先天性の脳血管異常であり, 比較的若い年齢でクモ膜下出血 (subarachnoid hemorrhage: SAH) やてんかんの発症で診断されることが多い¹⁾. 産科医にとっても母体の生命の危険が伴う妊娠合併症として重要な疾患のひとつである. しかしながら, 妊娠・分娩に合併する頻度が高くないこともあり, 本邦における報告のほとんどが症例報告である^{2)~8)}. 近年, CT・MRI・血管造影などの画像診断の発達や脳神経外科学の進歩により, 妊娠中に頭蓋内出血を発症しても, AVM と正しく診断され, 妊娠中に手術を受けて救命される症例が増えている.

そこで, 筑波大学付属病院分娩部において1984年からの約10年間に経験した AVM を合併した9症例12妊娠について報告すると共に当院脳神経外科で管理している AVM 症例の前記9症例を含む42症例の妊娠・分娩歴についても検討した.

対象及び方法

1. 当院分娩部で管理した AVM 合併妊娠症例の検討

1984年1月から1994年3月までの約10年間に当院分娩部で扱った AVM 合併妊娠9症例12妊娠について retrospective に検討した.

調査項目は頻度, 発症年齢, 症状, 既往分娩歴, 妊娠・分娩経過, AVM の治療に対する手術術式, 抗痙攣薬の内服状況と母体及び児に対する副作用の有無などである.

2. 当院脳神経外科で治療した AVM 患者の検討

1978年1月から1995年3月までに当院脳神経外科で診断・治療を受けた8~60歳の AVM 42例の女性患者における, AVM 発症と妊娠との関連についても retrospective に検討した. なお, この中には1.の9症例も含まれる. これらの症例の発症年齢と AVM の破裂の有無, 既往分娩歴, また妊娠・分娩時期との関連について, 入院及び外来カルテの記載より検討した. またいくつかの症例では, 不明の点について直接本人に電話し, 確かめた.

3. 統計学的検討

データは平均±標準偏差で表示した. AVM の破裂率を人年法⁹⁾で求め, 平均±標準偏差及び95%信頼区間を表した.

2群間の統計学的有意差は Fisher の直接確率計算法で検定し, $p < 0.05$ を有意差とした.

結 果

1. 当院分娩部で管理した AVM 合併妊娠の検討

同期間の総分娩数5,512に対する AVM 合併妊娠の頻度は0.22% (12/5,512) であった. 4例は今回の妊娠中にてんかんやSAHなどの症状がきっかけとなって AVM と診断されており, 妊娠中に AVM と診断される頻度は0.07% (4/5,512) であった. 表1にこれらの9症例をまとめた. 9症例の平均診断時年齢は 24.6 ± 3.8 歳であった. 症例1~4は妊娠中に発症し AVM と診断されたが, 残りの症例5~9は非妊時に AVM と診断さ

表1 AVM 合併妊娠の症例 (当院分娩部)

症 例	経 妊	診断時(年齢)	診断時症状	破裂の有無	手術時期	術 式
1 K.M.	1 G 1 P	妊娠中(26)	てんかん	無	—	—
2 T.T.	0 G 0 P	妊娠中(25)	SAH	有	—	—
3 T.S.	2 G 1 P	妊娠中(29)	SAH	有	妊娠中	全摘術
4 M.I.	0 G 0 P	妊娠中(28)	SAH	有	妊娠中	全摘術
5 T.U.	0 G 0 P	非妊時(22)	小脳出血	有	非妊時	垂全摘術
6 T.O.	1 G 1 P	非妊時(26)	頭 痛	無	非妊時	垂全摘術
7 M.M.	1 G 1 P	非妊時(22)	小脳出血	有	非妊時	垂全摘術
8 T.A.	1 G 0 P	非妊時(21)	てんかん	無	非妊時	全摘術
9 K.S.	1 G 0 P	非妊時(18)	不 明	有	非妊時	全摘術

SAH: subarachnoid hemorrhage

れた。症例5, 6, 7の3例は今回の妊娠前にAVM 亜全摘術を受けていた。AVM と診断されるきっかけとなった症状は破裂によるSAHが3例, 小脳出血が2例, てんかん2例, 頭痛1例であり, 1例は不明だった。

これらの9症例の中で特に問題となる, 妊娠中にAVM と診断された4症例の詳細についてみると(表2), 症例1はてんかん(妊娠11週)をきっかけにAVM と診断され, 症例2, 3, 4は破裂によるSAH(妊娠31週, 17週, 19週)でAVM と診断された。SAH のためAVM と診断された症例3, 4では同妊娠中(妊娠20週, 19週)にAVM 全摘術が施行されていた。これらの2症例には術中・術後の流産及び胎児仮死, IUFD は認められなかった。てんかんでAVM と診断された症例1は患者の希望により妊娠12週で人工妊娠中絶を施行した。手術を施行しなかった症例2はその後妊娠中の破裂による再出血はなかった。

妊娠中破裂した症例の分娩様式は, 保存的に経

過をみた1例でのみ選択的帝王切開術を施行した。妊娠中全摘術を施行した症例3, 4は経腔的に分娩しており, その分娩経過に問題はなかった。

今回検討した9症例の全経過を図1にまとめた。4症例(妊娠中に診断された2例: 症例1, 3, 非妊時に診断された2例: 症例6, 7)はAVM と診断される前に満期正常分娩を経験していた。また, 症例2, 3を除く残りの7症例すべてでAVM と診断(加療)された後に新たな妊娠を経験していたが, AVM 亜全摘術が施行されていた症例5, 6と未破裂で保存的にみた症例1で, 残存したAVM が破裂する可能性が否定できないと判断し硬膜外麻酔による無痛分娩を施行した。これらを含め8症例の経腔分娩全例での分娩中のAVM の破裂はなく, 母体の予後は良好だった。

妊娠中抗痙攣薬の内服を必要とした症例は9症例のうち6症例7妊娠であった。このうち1例に児の口唇口蓋裂を認め, 2例にフェニトイン開始

表2 妊娠中にAVM と診断された症例の経過

症 例	診断時週数	診断時症状	破裂の有無	手術時週数	術式	分娩週数	分娩様式	出生体重
1 K.M.	11	てんかん	無	—	—	(12)	人工妊娠中絶	—
2 T.T.	31	SAH	有	—	—	37	帝王切開分娩	3,200g
3 T.S.	17	SAH	有	20	全摘術	36	正常分娩	2,820g
4 M.I.	19	SAH	有	19	全摘術	39	正常分娩	2,704g

SAH: subarachnoid hemorrhage

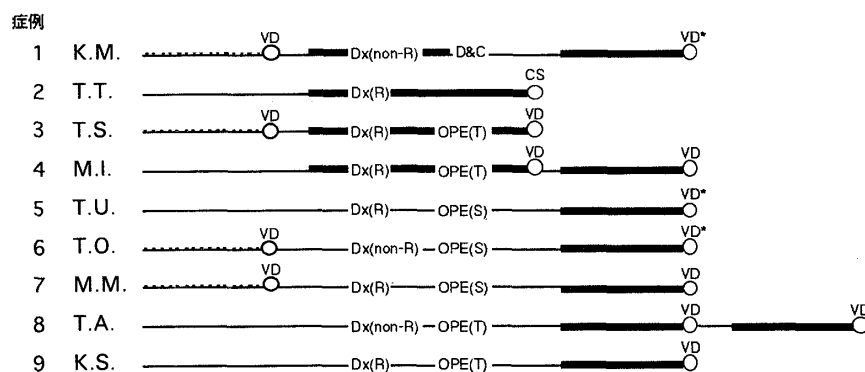


図1 当院分娩部におけるAVM 合併妊娠の経過

-----: 当院分娩部で管理しなかった妊娠, ———: 当院分娩部で管理した妊娠

VD: 経腔分娩, VD*: 経腔分娩(無痛分娩), CS: 帝王切開分娩, D&C: 人工妊娠中絶, Dx (non-R): 非破裂症状(てんかんや頭痛等)でAVM と診断, Dx (R): 破裂症状(SAH や小脳出血等)でAVM と診断, OPE (T): AVM 全摘出術, OPE (S): AVM 亜全摘術

表3 抗痙攣薬の内服と母体の合併症及び奇形の有無

症 例	抗 痙 攣 薬 の 内 服	母 体 合 併 症	児の奇形の有無
1 K.M.	フェニトイン, パルプロ酸ナトリウム	無	口唇口蓋裂
3 T.S.	フェニトイン, フェノバルビタール	溶血性貧血(Hb 3.9), 急性肝炎	無
4 M.I.*	フェニトイン, パルプロ酸ナトリウム	溶血性貧血(Hb 5.5)	無
4 M.I.*	フェノバルビタール	無	無
6 T.O.	フェノバルビタール	無	無
7 M.M.	フェノバルビタール	無	無
9 K.S.	フェノバルビタール	無	無

*同一症例

の副作用によると思われる母体の強度の溶血性貧血を合併した(表3)。

2. 当院脳神経外科で診断・治療を受けた女性患者の産科歴の検討

AVMの女性患者42例に対して, 同検討期間に同じく診断・治療を受けたAVMの男性患者は63例であった(男女比1.5:1)。42症例中, 臨床的に問題となる破裂症例は23例(54.8%)であった。

また, AVM女性患者42例中23例(54.8%)が合計46回の妊娠を経験していた(平均2.0回)。これらの症例は21~38歳で分娩し, 分娩時平均年齢は27.0±3.8歳であった。妊娠中又は分娩後1年以内に何らかの症状でAVMと診断された症例は7例であった。

妊娠中のAVMの破裂例は当院分娩部にて妊娠・分娩を管理した3例のみであり, 3例ともSAHにて発症しAVMと診断された。また分娩中の破裂症例はなかった。

残りの4例は非破裂症例であり, 1例は妊娠中にてんかんにて発症していた。また1例は満期での意識消失発作のために緊急帝王切開分娩となっていた。第1子産褥早期に耳鳴りで発症した症例は, 第2・3子出産後も一時的に耳鳴りが出現した。他の1例は分娩後約1年で頭痛の精査中にAVMと診断されていた。

42人の女性を対象に人年法にて1人のAVM患者が1年間に破裂する率(発症率)を求めた。分母となる観察期間(年)は, 破裂例では生まれてから最初に破裂するまでとした。非破裂例ではAVMに対する治療(AVM全摘及び亜全摘術, プロトン療法, embolization)を受けるまで, また,

未治療なものでは最終外来時までとした。全体の破裂率(以降破裂とは最初のAVM破裂について表す)は 0.017 ± 0.004 /人年(23/1,333)で, 95%信頼区間は $0.010 \sim 0.024$ であった。

次に妊娠中のAVM破裂率を求めた。すなわち1回の妊娠における妊娠に関連した期間を妊娠40週と産褥12週を合わせ, 1人年として計算すると, 妊娠中のAVM破裂率は 0.065 ± 0.036 /人年(3/46, 95%信頼区間; $0.020 \sim 0.180$)であった。一方, 同年代(21~38歳)に非妊患者の破裂率は 0.015 ± 0.007 /人年(5/341, 95%信頼区間; $0.004 \sim 0.031$)であり, 両者に統計学的な有意差は認めなかった($p=0.057$)。

考 察

AVMは10~39歳の比較的若年層でSAHやてんかんなどで発症し診断されることが多い。男女比は1.5~2.0対1.0で男子に多いといわれている¹⁾。当院脳神経外科で管理しているAVM症例の男女比も1.5:1であった。女性患者で妊娠中にSAHを来す頻度は報告によると1万例中1~2症例といわれているが, その約半数はAVMの破裂によって起こるとされている¹⁰⁾。当院分娩部のAVM破裂によるSAHの頻度は3/5,512(0.054%)と高いが, 3例とも紹介患者であり, 大学付属病院という性格によるものと考えられる。

妊娠とAVMの破裂との関係についてはしばしば引用される臨床報告ではRobinson et al. の報告¹¹⁾とHorton et al. の報告¹²⁾がある。前者では45歳以下のAVM症例33人について検討し, 24例が妊娠中, 又は分娩から2年以内に発症している

こと、また妊娠を経験した AVM 症例の87%が破裂し、それに対して妊娠を経験しない症例では破裂した症例が10%であることから、AVM の破裂に妊娠が関与している可能性が高いと述べている。一般に Robinson et al. のこの論文が多くの教科書及び論文で引用され、AVM は妊娠により破裂しやすいと本邦でも考えられている。

これに対し Horton et al. は1977年から1986年に Massachusetts General Hospital で管理した AVM の妊娠・分娩歴を retrospective に検討した報告¹²⁾で妊娠は AVM に対して high risk にならないと反論している。すなわち、AVM 女性451人が合計540妊娠（うち102妊娠は流産）を経験し、妊娠中又は産褥12週以内に AVM が破裂した症例は17例だった。同年代における非妊症例の破裂率は年間0.031/人年であり、妊娠中の AVM の破裂率0.035/人年と有意差は認めなかった。したがって彼らは破裂していない AVM の症例において、妊娠は risk とならないと結論づけている。

今回の我々の検討では当院脳神経外科で管理されている AVM 女性患者42症例の中で妊娠中又は分娩後2年以内に AVM と診断された症例は7症例（16.7%）であり、Robinson et al. の報告での33症例中24症例（72.7%）より著しく低い頻度であった。また Horton et al. の方法に準じて人年法によって求めた妊娠中の破裂率と同年代の非妊時の破裂率を比較すると、妊娠時0.065/人年、非妊時0.015/人年であり、妊娠中に高い傾向があるものの統計学的に有意差を認めなかった。

以上のことから今回の我々の検討では少なくとも Robinson et al. の報告のような積極的に AVM の破裂に妊娠が関与していると断定できる結果ではなく、Horton et al. の報告同様、妊娠が AVM 破裂に直接関与しているという確証は得られなかった。

今回の検討では基本的には脳外科入院時のカルテの記述をもとに妊娠・分娩歴を調べたため、流産については検討に入れなかった。また妊娠中破裂した3例は、全例破裂直後に近隣の産婦人科より大学病院である当院分娩部に母体搬送された患者である。したがって、実際の妊娠時の破裂率は

0.065/人年よりも低く、一般的にいわれている AVM の破裂率の0.02~0.03/人年¹³⁾に近い値であると考えられる。

AVM は、SAH やてんかんを発症して発見されることが多く、この二つの症状は当院分娩部において妊娠・分娩を管理した9症例中でも4例（44.4%）で認められた。可能ならば妊娠前に AVM の診断が下され、治療されていることが望ましいのはいうまでもないが、交通事故などで CT を撮影した時に偶然発見される例以外にも、最近胎児期にカラーフローマッピングを使用した超音波断層法にて胎児の AVM が診断された症例も報告され¹⁴⁾、今後 AVM についても出生前診断の可能性が示唆されている。

妊娠中の AVM の破裂の場合、一般に外科的治療が早いほど母体死亡の頻度が低下するといわれており¹¹⁾、AVM の破裂時の管理については妊娠週数に関係なく脳外科的判断が優先されるべきである。当科では実際脳外科で手術を行う場合、長時間の全身麻酔下の手術となるため術中は胎児心拍監視装置により胎児の状態をモニターしている。

AVM の術中・術後に手術侵襲による切迫流早産に注意しなければならないことは当然であるが、AVM の術中・術後は痙攣を予防するために妊娠週数に関わらず抗痙攣薬の投与を開始しなければならない。また、AVM 全摘術後も抗痙攣薬の内服を必要とする症例も多い。当院分娩部においても7妊娠で抗痙攣薬の内服を必要としていた。検討症例中、妊娠中に AVM 全摘術を施行した症例は2例共に、術後抗痙攣薬の副作用と思われる強度の溶血性貧血を来し再入院・輸血を必要とした。妊娠中に抗痙攣薬を開始する場合にはその副作用の出現により嚴重な注意を要すると考えられた。

結 語

今回の我々の検討では少なくとも Robinson et al. の報告¹¹⁾のような積極的に AVM の破裂に妊娠が関与していると断定できる結果ではなく、Horton et al. の報告¹²⁾同様、妊娠中の破裂率（0.065/人年）は非妊時のそれ（0.015/人年）よりも高いものの統計学的に有意な差ではないため、

妊娠が AVM 破裂に直接関与しているという確証は得られなかった。

稿を終わるにあたり、御協力頂いた筑波大学臨床医学系脳神経外科、能勢忠男教授ならびに兵頭明夫講師に深甚なる謝意を表します。

文 献

1. 竹内一夫 編. 標準脳神経外科学 (第 5 版) 東京: 医学書院, 1991; 216—220
2. 高田道夫, 湯川澄江. 妊娠とくも膜下出血. 産科と婦人科 1975; 42: 89—96
3. 杉本一則. くも膜下出血による妊娠死亡の 2 例. 産科と婦人科 1975; 42: 103—105
4. 大野祐子, 飯島 宙, 吉田典生, 佐藤 泉, 大塚博光, 齊藤 肇, 佐賀正彦, 浜田 宏. 妊娠に合併したクモ膜下出血. 周産期医学 1991; 21: 461—464
5. 竹村昌彦, 山崎正人, 田中文男, 清水 廣, 岡本悦治, 久松和寛, 大浜紘三, 児玉安紀. 小脳動静脈奇形後妊娠し, 分娩に至った 1 例. 産科と婦人科 1988; 55: 1781—1784
6. 陳 茂楠, 中沢省三, 池田幸穂, 田崎寿人, 志村俊郎, 矢嶋浩三. 妊娠後期に頭蓋内出血を来した硬膜動静脈奇形の 1 例. 脳神経外科 1982; 10: 549—555
7. 藤田勝三, 山崎 駿, 玉木紀彦, 白方誠弥, 松本 悟. 妊娠中における脳出血の外科学的治療. 脳神経外科 1978; 6: 989—995
8. Terada S, Uchida K, Akasofu K, Higashi S. Cerebral arteriovenous malformation in pregnancy with twin: Case report. Neurosurgery 1992; 31: 780—782
9. 大島 明. 人年法による解析方法について. 成人病 1982; 23: 2—14
10. Burrow GN, Ferris TF. Medical complications during pregnancy. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1988; 494
11. Robinson JL, Hall CS, Sedzimir CB. Arteriovenous malformations, aneurysms, and pregnancy. J Neurosurg 1974; 41: 63—70
12. Horton JC, Chambers WA, Lyons SL, Adams RD, Kiellberg RN. Pregnancy and the risk of hemorrhage from cerebral arteriovenous malformation. Neurosurgery 1990; 27: 867—871
13. 高倉公朋 監修. AVM の手術適応. 脳神経外科シリーズ. 脳・脊髄動静脈奇形の治療 東京: 現代医療社, 1989; 1—16
14. Shal E, Dan U, Greif M, Weiner E. Prenatal diagnosis of fetal brain arteriovenous malformation; the use of color Doppler imaging. J Clin Ultrasound 1992; 20: 149—151

(No. 7667 平 6・8・11 受付)