

## プロスタグランジン合成酵素阻害剤の投与歴のない動脈管早期閉鎖 — 新しい胎児異常? —

神奈川県立こども医療センター周産期医療部新生児未熟児科  
川滝 元良

石田論文<sup>1)</sup>は、インドメタシン等のプロスタグランジン合成酵素阻害剤の投与歴のない動脈管早期閉鎖の1例について、胎児期から出生後までの経過を述べた報告である。

インドメタシンは強力な子宮収縮抑制剤として母体投与されてきた薬剤であるが、胎児水腫、新生児遷延性肺高血圧(PPHN)、腎不全等の重篤な副作用が知られるようになり、現在わが国においては、母体投与されることはほとんどなくなった。最近では、プロスタグランジン合成酵素阻害剤の投与歴のない動脈管早期閉鎖の症例が報告されるようになってきたが、本論文を含めてこれまでに報告された症例数は非常に少なく、依然不明な点が多い。

まず第1の疑問点は成因である。これまでの研究から、酸素分圧、prostaglandin、NO、adenosine、acetylcholine、bradykinin、norepinephrineなど多くのメカニズムが動脈管の収縮に関与していることがわかっている。胎内において動脈管が開存されていることは、胎児の生存において必須のものであり、動脈管開存の維持には巧妙な仕組みが働いているはずである。プロスタグランジン合成酵素阻害剤の投与歴はないにしても、何らかのメカニズムの不具合があるはずである。動脈管早期閉鎖の症例の成因を探ることは、胎内において動脈管を開存させておくメカニズムの解明につながると期待される。各症例において、妊娠経過の詳細な分析、胎盤の病理学的検討、臍帯血中の各種ホルモン測定などから新しい知見が見つかることを期待したい。

第2の疑問点は、インドメタシン投与後に動脈管が閉鎖した症例と自然閉鎖した症例との類似点と相違点である。胎児心エコー所見の類似性から、これまで両者は同じ胎児異常として取り扱われてきた。しかし、両者は多くの点で異なっている。その一つが胎児水腫とPPHNの合併である。前者は、胎児期には胎児水腫を起こしやすく、出生後はPPHNを合併しやすいとされてきた。そのため、自然閉鎖症例でも胎児診断後、可及的速やかに娩出するとの方針がとられることがある。しかし、報告例をまとめてみると、Table 1のように胎児水腫やPPHNを合併する症例はごく少数であり、大半は出生後の多呼吸や軽度の低酸素血症など軽微な症状にとどまることが多い。筆者も、新生児科医として臨床的に新生児多呼吸(TTN)と診断してきた症例で、NICU入院時に動脈管が閉鎖していた症例を数例経験している。胎児心エコーで出生前に動脈管を観察していない場合、動脈管早期閉鎖の診断は困難であるが、TTNと診断されてきた症例の中に動脈管の早期閉鎖症例が含まれている可能性がある。少なくとも動脈管の早期閉鎖の多くは、胎児水腫やPPHNを合併していないことから、プロスタグランジン合成酵素阻害剤投与による動脈管早期閉鎖とは別の疾患と考えるべきではないだろうか? いつ、どのように分娩させるかについても、胎児のwell beingや胎児心機能から個々に判断すべきと考える。

第3の疑問点は、動脈管の閉鎖がいつ発生したかである。15例の報告例のうち9例が妊娠35週以後に診断されている。それ以前の胎児心エコーについては、ほとんどの症例で不明である。インドメタシン投与例では、投与時期から閉鎖時期が正確に推測できるのに対し、自然閉鎖例では閉鎖時期が不明である。また、われわれは最近、動脈管が高度に狭窄しているにもかかわらず四腔断面には全く異常が認められない症例を3例経験している。すなわち、動脈管閉鎖で認められる右室の肥大、拡大、三尖弁逆流などの心エコー上の変化は、動脈管の高度の狭窄では認められなかった。動脈管の狭窄自体は四腔断面では診断できないため、どの時点で動脈管の狭窄が起きているのか、今のところ不明である。

第4の疑問点は頻度である。Table 1は筆者が文献的に収集しえた症例のまとめである。現在までに15例の報告しかなかった。しかし、今後、胎児心エコーがさらに普及し、より精度の高いスクリーニングが行われるようになれば、動脈管早期閉鎖症例は増加すると予想される。さらに、three vessel viewを胎児スクリーニングに広く用いるようになれば、動脈管狭窄症例がもっと早期から数多く診断されるようになると思われる。population based studyにより動脈管狭窄や動脈管早期閉鎖症例の頻度が明らかになるのを待ちたい。

Table 1

Author	Year	Gestational age( weeks )	Hydrops fetalis	Mode of delivery	PPHN/ Heart failure	Therapy after birth	Outcome
Harlass F, et al <sup>2)</sup>	1989	29	yes				fetal death
Chao RC, et al <sup>3)</sup>	1993	31	no	C/S	no	unknown	survival
Hofstadler G, et al <sup>4)</sup>	1996	34	no	vaginal	no	O <sub>2</sub>	survival
Hofstadler G, et al <sup>4)</sup>	1996	37	no	C/S	no	O <sub>2</sub>	survival
Hofstadler G, et al <sup>4)</sup>	1996	37	no	vaginal	no	O <sub>2</sub>	survival
Hofstadler G, et al <sup>4)</sup>	1996	38	yes	C/S	no	O <sub>2</sub>	survival
Leal SD, et al <sup>5)</sup>	1997	32	no	C/S	no	unknown	survival
Leal SD, et al <sup>5)</sup>	1997	40	no	C/S	no	unknown	survival
Leal SD, et al <sup>5)</sup>	1997	41	no	C/S	no	unknown	survival
Mielke G, et al <sup>6)</sup>	1997	31	no	vaginal	no	-	survival
Mielke G, et al <sup>6)</sup>	1998	38	no	C/S	no	O <sub>2</sub>	survival
Hirano S, et al <sup>7)</sup>	1999	34	no	vaginal	no	O <sub>2</sub> , NO inhalation	survival
Ishibashi N, et al <sup>8)</sup>	2000	38	yes	C/S	yes	mechanical ventilation, catecholamine	survival
Toshima K, et al <sup>10)</sup>	2002	36	no	vaginal	no	O <sub>2</sub>	survival
Ishida T, et al <sup>1)</sup>	2002	38	no	vaginal	no	O <sub>2</sub>	survival

静脈管，卵円孔，動脈管の存在は，胎児循環に特有のものである．これら構造や血流情報は，胎児の理解にますます重要になるとわれ，胎児循環器科医の関心を引くテーマとなるであろう．

#### 【参考文献】

- 1)石田武彦，里見元義，安河内聡，ほか：動脈管早期収縮( premature constriction of ductus arteriosus )の1例 出生前診断から出生後の経過．日小循誌 2003；19：41-45
- 2)Harlass FE, Duff P, Brady K, et al: Hydrops fetalis and premature closure of the ductus arteriosus: A review. *Obstet Gynecol Surv* 1989; 44: 541-543
- 3)Chao RC, Ho ES, Hsieh KS: Doppler echocardiographic diagnosis of intrauterine closure of the ductus arteriosus. *Prenat Diagn* 1993; 13: 989-994
- 4)Hofstadler G, Tulzer G, Altmann R, et al: Spontaneous closure of the human fetal ductus arteriosus. A cause of fetal congestive heart failure. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 879-883
- 5)Leal SD, Cavalle-Garrido T, Ryan G, et al: Isolated ductal closure in utero diagnosed by fetal echocardiography. *Am J Perinatol* 1997; 14: 205-210
- 6)Mielke G, Steil E, Gonser M: Prenatal diagnosis of idiopathic stenosis of the ductus arteriosus associated with fetal atrial flutter. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 46-49
- 7)平野慎也，和田和子，北畠康司，ほか：胎児期動脈管閉鎖による肺高血圧に対し一酸化窒素吸入療法を試みた1例．新生児誌 1999；35：441
- 8)石橋直尚，石井 勉，有賀裕道，ほか：胎児期に動脈管閉鎖により胎児水腫を来した1例．日本未熟児新生児学会雑誌 2000；12：157
- 9)Mielke G, Steil E, Breuer J, et al: Circulatory changes following intrauterine closure of the ductus arteriosus in the human fetus and newborn. *Prenat Diagn* 1998; 18: 139-145
- 10)豊島勝昭，川滝元良，菅原智香，ほか：胎児動脈管閉鎖の出生前診断例．新生児誌 2002；38( in press )