

## 臨床から見た動脈管の開閉制御

北里大学小児科  
平石 聡

梶野らの総説では動脈管の開閉機転に関する近年の基礎研究の成果が簡潔にまとめられており敬服に値する。筆者ら臨床医は、動脈管の開閉制御の重要性、不思議さを身をもって経験している。そこで、臨床で経験する動脈管開閉に関する事象を基礎研究データと重ね検討してみたい。

## 1. 動脈管の自然閉鎖様式

正常新生児における出生時の動脈管を心エコー図で観察すると、導管様形態をなし、管内血流は左-右優位の両方向性短絡を示している。通常、出生12時間以内に、血管壁の肺動脈端側から収縮性変化(初期変化像)を認め、その変化が血管壁全体に進み、管内血流も連続性左-右短絡をなし機能的閉鎖へ向かう<sup>1)</sup>。さらに、酸素を使用するとこの変化の加速が観察される<sup>2)</sup>。一方、未熟児においては、初期変化像の出現時期に0~4日と個体差を認めるが、進行過程は成熟児と同じであった。また、プロスタグランジン(PG)合成阻害薬投与後の閉鎖過程も自然閉鎖様式と同じであった<sup>3)</sup>。梶野らの基礎研究データからも明らかごとく、ヒトにおいても動脈管の開閉に酸素(管内血流の酸素濃度)とPG作用のバランスが強く関与していることがうかがえる。動脈管内腔の変化については、ヒヒの実験で血管壁の収縮が肺動脈端側から始まることが示されておりヒトとの類似性に驚かされる<sup>4)</sup>。

## 2. 動脈管閉鎖のメカニズムとReopen

本総説の中で、動脈管が機能的閉鎖から器質的閉鎖に至る機序には動脈管組織の無酸素化と酸素に依存しない大きな収縮力が必須であり、未熟な動脈管ではこの機序が動きにくいと動脈管のreopenが起こりやすいと明確に述べられている。さらに、動脈管壁が無酸素化する機序として、収縮に伴う管内血流の減少と血管壁の圧縮によるvasa vasorum血流の消失を指摘している。これは臨床において極めて重要な示唆に富む指摘といえる。未熟児の動脈管は閉鎖しかけたように見えても、reopenすることがある。reopenを避けるためには、少なくとも管内血流の消失の確認が重要である。しかし、その所見だけでは十分ではなく、2~3週後の再確認も必要であろう。reopenした動脈管に対してPG合成阻害薬の再投与も行われている<sup>3)</sup>。

## 3. 動脈管の閉鎖治療

未熟児動脈管の閉鎖治療に非選択的PG合成阻害薬であるindomethacinが使用されている。PGの産生にはcyclooxygenase(COX)が重要で、COX1とCOX2の2つのisoformが知られている。梶野らはヒトにおいていずれのisoformの阻害が動脈管の閉鎖に有効なのかは不明と述べており、さらなる研究の進展が期待される場所である。少し余談となるが、COX2との関連で筆者らが興味を覚えた未熟児の2症例について述べてみたい。いずれも、動脈管は閉鎖傾向を示していたが、敗血症時に心不全を伴うほどのreopenを認め、1例に結紮術を要し、他例では敗血症軽快後、自然閉鎖した。COX2は感染、炎症などに誘導され出現するといわれており、筆者らが提示した症例では敗血症に伴うトキシンの生成などの因子がReopenに関与した可能性がある。

近年、NOの動脈管拡張作用が注目されている。本総説のFig. 1において、その影響が明瞭に示されている。門間<sup>5)</sup>も未熟児動脈管開存症におけるindomethacin無効例に対して、NO合成阻害薬との併用により高い閉鎖効果が得られる可能性を指摘している。その他、本総説の中から動脈管の閉鎖に関与する因子を拾い上げてみると、カリウムチャネルブロッカー、vitamin A、選択的EP receptor阻害薬、endothelin-1などがkey wordsのようである。今後の研究が待たれるところである。

一方、臨床においては、薬剤投与に伴う副作用が問題となる。indomethacinは胃腸出血、腎機能障害などをきたすことがあり注意と対応が必要となる。最近、ibuprofenがindomethacinと同等の効果を示し、腎機能障害も少ないとする報告がみられる<sup>6)</sup>。今後出現するであろう新しい作用機転を有する薬剤に対しても、副作用についての厳重なチェックが必要となろう。

#### 4. 先天性心疾患とプロスタグランジンE<sub>1</sub>

PGE<sub>1</sub>が優れた動脈管拡張作用を示し、新生児動脈管依存性心疾患の治療に広く用いられている。しかしPGE<sub>1</sub>の効果には症例差がみられる。一般に、出生後日数がたつと反応性が低下し、特に1カ月を超えた症例では高濃度のPGE<sub>1</sub>を要することも多い。筆者らが行った心エコー図による検討では、動脈管のPGE<sub>1</sub>に対する反応性と動脈管内腔変化の間に関連性がみられた<sup>7)</sup>。通常、内腔の狭小化が強い程、より高濃度のPGE<sub>1</sub>を要し、管内血流を認めない症例で全く反応がみられないこともあった。この事象は動脈管の閉鎖のメカニズムの項で述べた機能的から器質的閉鎖に至る動脈管壁の収縮性変化、特に無酸素化に伴う組織変化の程度がPGE<sub>1</sub>の反応性の低下に関与している可能性がある。現在、PGE<sub>1</sub>療法にはcyclo-dextrin包接化合物であるPGE<sub>1</sub>-CDと脂肪粒子中にPGE<sub>1</sub>を封入したlipo-PGE<sub>1</sub>が使用されている。lipo-PGE<sub>1</sub>はPGE<sub>1</sub>-CDの1/5程度の投与量で同等の効果を示す症例を多く認めるが、動脈管の狭小化が強い例の中にPGE<sub>1</sub>-CDの効果が明らかに優っていることもある<sup>8,9)</sup>。また、lipo-PGE<sub>1</sub>が初期投与時に効果を示した症例の約20%に動脈管の再狭小化の所見が出現し、PGE<sub>1</sub>-CDへの変更後に拡張を認めることも経験される<sup>9)</sup>。その機序は不明であるが、PGE<sub>1</sub>-CDは主に濃度差傾配により管壁内に取り込まれ、lipo-PGE<sub>1</sub>は取り込みにendocytosisの関与が示唆されている。したがって、動脈管壁の組織あるいは機能の変化によりlipo-PGE<sub>1</sub>の作用効果が低下する可能性がある。

梶野ら<sup>1)</sup>は選択的EP2刺激薬に期待をよせており、より強い効果を示し副作用も少ない薬剤の開発が期待される。

#### 5. おわりにかえて

最近、興味深い症例を経験した。日齢5の5mmの動脈管を有するterm babyである。心エコー図上、中程度以上の左-右短絡量と判定しindomethacinの投与を試みた。動脈管内径は1.5mmまで縮小し退院した。外来観察中に動脈管内径は6mmまで拡大し、9カ月時に結紮術を要した。同症例について考察すると、成熟児の動脈管に対してindomethacinが収縮効果を示したことが、9カ月時の動脈管は先天性心疾患として扱われる動脈管開存症と区別しえないことが特徴といえる。Gittenberger-de Groot<sup>10)</sup>は動脈管開存症と閉鎖する動脈管の間に内膜弾性板の存在などの組織学的差異がみられることを報告している。しかし、両者に病理学的、特に機能的にどのような差があるのだろうか、境界線が存在するのであろうか、筆者の興味はつきない。今後、基礎研究がさらに進展し、成熟児の動脈管に対しても効果を示す夢の薬剤(治療法)が開発されることを願っている。

#### 【参考文献】

- 1) Hiraishi S, Misawa H, Oguchi K, et al: Two-dimensional Doppler echocardiographic assessment of closure of the ductus arteriosus in normal newborn infants. *J Pediatr* 1987; 111: 755-760
- 2) 平石 聡, 三沢仁司, 斎藤幸一, ほか: ドプラ心エコー法による新生児動脈管の閉鎖機転の検討 - 動脈管の形態と管内血流速度波型の関連性 - . *日小児会誌* 1988; 92: 1259-1263
- 3) 平石 聡, 小口弘毅, 斎藤幸一, ほか: ドプラ心エコー法による未熟児動脈管の閉鎖および再開大様式の検討. *日小児会誌* 1992; 92: 1259-1263
- 4) Clyman RI, Chan CY, Mauray F, et al: Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: The roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. *Pediatr Res* 1999; 45: 19-29
- 5) 門間和夫: 胎生期動脈管の薬理学. *東女医大誌* 2001; 71: 263-269
- 6) Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, et al: A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343: 674-681
- 7) Hiraishi S, Fujino N, Saito K, et al: Responsiveness of the ductus arteriosus to prostaglandin E<sub>1</sub> assessed by combined cross-sectional and pulsed Doppler echocardiography. *Br Heart J* 1989; 62: 140-147
- 8) Hiraishi S, Agata Y, Misawa H, et al: Prospective echocardiographic analysis of progressive obstruction of the proximal pulmonary artery in congenital heart disease and obstructed pulmonary flow. *Am Heart J* 1998; 136: 837-843
- 9) Takeda N, Hiraishi S, Misawa H, et al: Echocardiographic evaluation of the ductal morphology in patients with refractoriness to lipo-prostaglandin E<sub>1</sub> therapy. *Pediatr Int* 2000; 42: 134-138
- 10) Gittenberger-de Groot AC: Persistent ductus arteriosus: Most probably a primary congenital malformation. *Br Heart J* 1977; 39: 608-618