

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

石田 武彦¹⁾, 里見 元義¹⁾, 安河内 聡¹⁾, 今井 寿郎¹⁾
瀧岡 浄宏¹⁾, 海野 信也²⁾, 兵藤 博信²⁾, 兵藤 博恵²⁾
北 直子³⁾, 金井 誠³⁾

長野県立こども病院循環器科¹⁾, 産科²⁾, 信州大学産婦人科³⁾

Key words :

動脈管早期収縮・閉鎖, 遷延性肺高血圧症, 重症三尖弁逆流, 胎児心不全

A Case of Premature Constriction of Ductus Arteriosus: Echocardiographic Assessment of Perinatal Course after Early Delivery

Takehiko Ishida,¹⁾ Gengi Satomi,¹⁾ Satoshi Yasukochi,¹⁾ Toshiro Imai,¹⁾ Yoshihiro Takigiku,¹⁾
Shinya Unno,²⁾ Hironobu Hyodo,²⁾ Hiroe Hyodo,²⁾ Naoko Kita,³⁾ and Makoto Kanai³⁾

Departments of ¹⁾Pediatric Cardiology and ²⁾Obstetrics, Nagano Children's Hospital,
Department of ³⁾Obstetrics and Gynecology, University of Shinsyu, Nagano, Japan

We report the case of a fetus with a prenatal diagnosis of premature constriction of the ductus arteriosus (PCDA). The mother had been administered becomethasone airzole and acetaminophen in the 13th and 17th weeks of pregnancy, respectively. An abnormally unbalanced four-chamber view was pointed out by the obstetrician in a routine fetal echo examination. The mother was referred to our hospital at 38 weeks and 5 days of gestation. Fetal echocardiography showed enlargement of the RV and RA, with marked hypertrophy of the RV associated with severe TR. The pulmonary valve was intact. Continuous flow from the pulmonary artery to the aorta was detected at the ductus arteriosus, and we diagnosed premature constriction of the ductus arteriosus. Based on our understanding of the risk of persistent pulmonary hypertension of newborn (PPHN) to the parents, early delivery by induction was done at 39 weeks and 2 days of gestation. The infant was in good condition and was discharged at 10 days of postnatal life. Sequential echocardiographic estimation of RV pressure indicated that it was above the LV pressure prenatally, equivalent to the LV pressure immediately after birth, and almost normal at 3 months of age. PCDA is reported to be related to fetal death and PPHN. Urgent delivery is necessary and leads to good prognosis.

要 旨

動脈管早期収縮 (premature constriction of ductus arteriosus : PCDA) の 1 例を経験した。母体は33歳, 1 経妊 1 経産。妊娠経過中の服薬歴として13週にベクロメタゾン(アルデシン)吸入, 17週にアセトアミノフェン(ピリナジン)の服薬歴があった。妊娠38週 5 日の産科のエコーで胎児心の右室心筋に輝度上昇部分を認めため当院紹介。胎児心エコーでは, 著明な右室肥大(RVH)を伴う右房, 右室内腔の拡大, および, 高度の三尖弁逆流を認め, 右室圧は105mmHgと推定された。肺動脈弁の開放運動は認められるが肺動脈弁での血流の加速は認められないことより, 肺動脈閉鎖および狭窄は否定的であった。動脈管部分に, 肺動脈から大動脈へ向かう連続性の異常血流を認め, 動脈管早期収縮と診断した。両親に早期娩出を勧め, 39週 2 日に分娩誘発し出産。出生直後の心エコーでは, 児の右室圧は左室と等圧にまで低下し, 生後 1 週で60%, 1 カ月で40%に低下した。三尖弁逆流は出生直後では中程度に低下し, 生後 1 週で少量, 1 カ月ではほとんど認めなくなった。児の全身状態は良好で, 生後10日目に退院した。

動脈管早期収縮は, 胎児期に死亡する例や生後の遷延性肺高血圧症との関連が指摘されており, 診断後, できる限り早期の娩出を行うことにより, 良好な予後が期待できる。

結 言

動脈管早期収縮(PCDA)は, 胎児の動脈管が母体内で収縮し, 完全閉塞もしくは狭窄を起こすことにより生

じる病態のことをいう¹⁾。類似疾患, 同義語として, prenatal closure of ductus arteriosus, premature closure of ductus arteriosusなどの報告があり, 胎児死亡を起こした例²⁾や, 出生後に新生児遷延性肺高血圧症(PPHN)を

平成13年11月21日受付
平成14年11月27日受理

別刷請求先: 〒396-8555 長野県伊那市大字伊那298-1
伊那市営伊那中央総合病院 石田 武彦

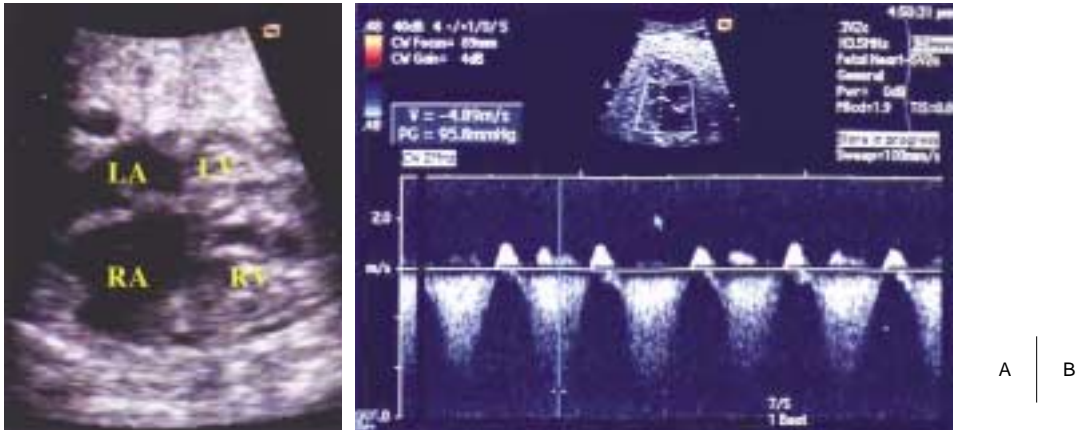


Fig. 1 Fetal echocardiography(1)

A Enlargement of the RA and RV with marked hypertrophy of the RV.

B Peak velocity of severe TR flow by continuous-wave Doppler echocardiography was 4.9 m/sec, and estimated RV pressure was 105 mmHg.

RA: right atrium, RV: right ventricle, LA: left atrium, LV: left ventricle, TR: tricuspid valve regurgitation

生じた例³⁻⁵⁾が報告されている。諸外国からの報告は散見されるが、日本からの報告は著者らが調べた範囲では無く、比較的まれな疾患と考えられる。本症は、妊娠中の薬剤服用との関係が示唆されたり、早期娩出によりPPHNを回避できた報告から、予防と治療という意味で臨床的に重要な疾患であると認識される。

今回、われわれは胎児心エコーにて診断した動脈管早期収縮に対して診断後早期に分娩を行い、良好な経過をたどった症例を経験したので報告する。

症 例

1)母体

33歳，1 経妊 1 経産．在胎38週 5 日．

2)既往歴

20歳より慢性B型肝炎あり．HBs抗原(+)，HBe抗原(+)，HBe抗体(+).

3)妊娠経過および現病歴

38週以前の妊娠期間中には、産科医により特別な異常所見は指摘されなかった。妊娠38週の産科の妊婦検診で、胎児心の右房，右室内腔の拡大および右室内に輝度上昇部分を認めため、妊娠38週 5 日に当院へ紹介された。

4)妊娠中服薬歴

妊娠 7 週：メジコン，ムコソルバン，プリピナ点鼻液，麦門冬湯

妊娠13週：アルデシン吸入(1, 2回使用)，マールックス，インタール

妊娠17週：ピリナジン(1, 2回使用)，ピクシリン，小青龍湯

5)当科初診時胎児心エコー所見

右房，右室の拡大を認め，右室壁は著明に肥大し，エコー輝度の上昇を認めた。

三尖弁の解放時間は短縮しており，高度の三尖弁逆流が認められ，連続波ドプラ法で計測したその最大血流速度が4.9 m/sであったことより，右室圧は約105mmHgと推定され，著明な右室圧上昇の所見を認めた(Fig. 1)。心房間にはカラードプラエコー上，多量の右左短絡を認めた。

肺動脈弁には，ドーム形成(doming)や主肺動脈の狭窄後拡張は認めず，また，肺動脈弁前後での血流の加速や乱流も認められず，肺動脈弁閉鎖および狭窄の所見は否定的であったが，肺動脈弁の開放制限と弁の開放時間の著しい短縮が認められた。左右の肺動脈の分岐部には形態上も狭窄は認めず，ドプラエコー上も乱流の存在や血流の加速は認められなかった。

肺動脈から大動脈に連なる動脈管部分において，肺動脈から大動脈に向かう連続性の異常血流が認められた。動脈管の内径は計測不能であった(Fig. 2)。

以上の胎児心エコー所見より，動脈管早期収縮と診断した。

6)分娩・出生

出生前診断に基づく血行動態と，放置した場合のPPHNの危険性，また，早期娩出によりPPHNを回避できた症例の報告があることを両親によく説明し，早期分娩を勧めた。両親の希望により院内の産科に入院



Fig. 2 Fetal echocardiography (2)

A Abnormal continuous flow from the pulmonary artery to the aorta was visible at the DA.

B Continuous flow pattern at DA recorded using pulsed-wave Doppler echocardiography.

DA: ductus arteriosus, DAo: descending aorta, AAo: ascending aorta

し、オキシトシンを用いて誘発を行い、妊娠39週2日に経膈にて分娩を行った。

児の出生体重は3,077gで、アプガースコアは8点(1分)9点(5分)。心拍数は110/分、整、呼吸は36/分、血圧は60/40で、上下肢差は認めなかった。SpO₂は99%(50%酸素投与)であった。出生後12時間は酸素投与を行ったが、それ以後は酸素飽和度の低下を認めなかった。母体がHBs抗原陽性であったため、児への垂直感染予防目的でγグロブリン投与を行ったが、それ以外の特別な治療を行わずに経過観察とした。

出生時の胸部X線では心胸郭比(CTR)は60%、肺門影の増強を認めなかった。

出生直後の心エコーでは、心室中隔の形状から右室と左室は等圧と判断され、右房、右室内腔の拡大および右室壁の肥厚は胎児心エコーと変化がなかったが、三尖弁逆流は中等度まで減少していた(Fig. 3)。三尖弁逆流の最大血流速度は3.5m/sで、推定右室圧は約60mmHgと下降していた。また動脈管部分では、拡張期、収縮期ともに血流を認めず、動脈管は出生直後、すでに閉鎖しているのが確認された(Fig. 4)。

出生後、生後2週までは、三尖弁逆流が存在したためドプラエコーを用いた推定右室圧と体血圧を用いて、また2週以降は、心室中隔の平坦化の所見を基に右室圧/体血圧の比の経過を観察した。右室圧/体血圧の比は、出生時に100%であったが、生後1週間で50%まで低下した。その後、右室圧は生後3カ月で30~40%に低下しており、現在は正常範囲と考えられた。また、右室、左室の心機能の指標としてTei indexの経時的

計測を行った。Tei indexは出生直後に左室が0.64、右室が0.6であった。生後2日には右室は0.15と正常化し、それ以降異常は認めなかった。左室は生後2週に0.29まで低下し、それ以降は異常を認めなかった。生直後から認められていた心電図上のRVHは、2カ月の時点まで認められたが3カ月の時点では消失した(Fig. 5)。体重増加は正常範囲内であり、生後3カ月現在で6.5kgであり、全身状態は良好である。心エコーでは、右室壁の肥厚は軽度残存しているが右房右室の拡大は認めず、三尖弁の逆流も消失した。しかし三尖弁の流入血流において、生直後よりE/A < 1.0、生後3カ月時点でもE/A < 1.0となっており、軽度のRVHに基づく拡張能低下の残存が示唆された。

考 案

妊娠末期において、インドメタシンなどの非ステロイド系抗炎症剤(プロスタグランジン合成酵素阻害薬)やグルココルチコイドなどのステロイド剤の投与が動脈管早期閉鎖を起こすことが報告されている⁴⁻⁷⁾。これらの症例では、生後にPPHNとの関連性が強く示唆されている^{4,5)}。その根拠として、動物実験での、長く動脈管を閉じていればいるほど肺動脈圧の上昇と肺血管抵抗の上昇が認められ、生後肺血流が増加することにより肺高血圧症になるという報告がある⁸⁾。今回、われわれが経験した症例の母親は、妊娠13週と17週にそれぞれプロピオン酸ベクロメタゾン(アルデシン)とアセトアミノフェン(ピリナジン)という動脈管閉鎖を起こす可能性のある薬剤の投与を受けている。動脈管の薬剤に対す

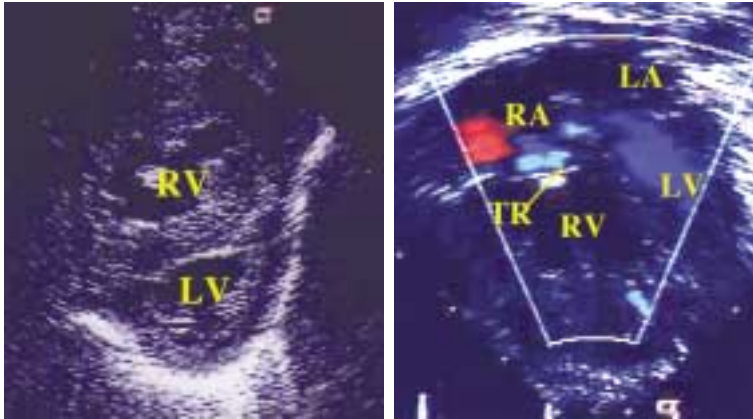


Fig. 3 Echocardiograph just after birth(1)
 A RV pressure seemed equivalent to LV pressure.
 B TR flow decreased to mild just after birth.

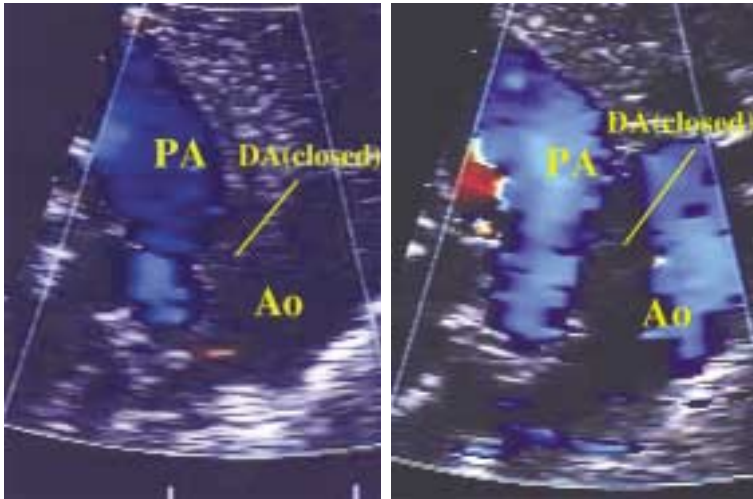


Fig. 4 Echocardiograph just after birth(2)
 A Diastolic phase.
 B Systolic phase. DA had already closed just after birth.
 PA: pulmonary artery, Ao: aorta

る感受性については、Mommaら⁹⁾の報告では、妊娠初期のラットではprostaglandinの感受性は小さいとされている。またMoiseら¹⁰⁾の報告によれば、ヒトの動脈管がインドメタシンに感受性が出てくるのは24週からといわれている^{10,11)}。この説に従えば、本症例においては、これら薬剤が直接、今回の動脈管早期閉鎖に関与していた可能性は低いものと考えられる。

また、薬剤服用とは無関係に特発性に動脈管収縮が起こることも報告されているが、以前は、出生前に診断されることはまれである^{13,14)}とされていた。特発性に動脈管収縮が起こったと考えられる症例では周産期に

死亡した症例⁹⁾があり、その死亡した児の剖検所見では、胸水や腹水を伴う胎児水腫を呈し、右房右室の著明な拡大および動脈管径が0~2mmに減少していたことにより動脈管早期閉鎖が起こったと推測されている。

近年、エコー装置の解像度の向上と胎児心エコーの診断技術の向上により、動脈管早期収縮/閉鎖が正しく診断され、それにより、早期の娩出が行われれば良好な経過をとることが多く報告されている¹⁴⁻¹⁷⁾。これら症例の多くに明らかな動脈管閉鎖を起こす薬剤の投与歴はなく、動脈管早期収縮/閉鎖の発見契機は、胎児水腫、胎児不整脈、胎児心拍のvariabilityの減少などであり、胎児心においては、右房右室の拡大、重度の三尖弁逆流、動脈管部分の高速かつ連続性の異常血流が認められ、その診断の根拠となっている。

最近報告されている予後が良好な症例は、診断後早期の娩出により、肺動脈および肺血管が正常化し、肺高血圧が可逆的に改善したと考えられる。

動脈管早期収縮の重症な合併症にPPHNがあるが、胎児期のどの時期から動脈管が閉塞するとPPHNになるのかは、今の

ところはっきりわかっていない。Gunther¹⁵⁾らの報告によれば妊娠31週に発見された胎児不整脈(fetal atrial flutter)は、動脈管早期閉鎖が原因であったとされており、この児は母体にジゴキシンが投与されるだけで経過を見ることができたが妊娠39週に健常児が出産され、出生後の経過ではわれわれが経験した症例と同様に一過性にRVHが認められたが生後2カ月で正常化している。また、胎児死亡した症例では、妊娠29週に異常胎児水腫が見つかり胎児心不全を呈したことからジゴキシンが投与されたが4日後に死亡しその剖検所見で動脈管早期閉鎖により死亡したという報告³⁾がある。

出生後、肺呼吸の開始に伴い末梢肺動脈への血流の劇的な増加と肺血管抵抗の減少が開始し、右室圧は低下するものと考えられる。一方、胎児期の動脈管収縮/閉鎖の期間が長時間持続することは、肺呼吸を開始していない末梢肺動脈に高い圧が加わり続けることになり、これがPPHNの誘因になっていると考えられる。

いつ分娩を行えばPPHNを予防できるかという問題について、現時点で確定的にいうことは難しい。しかし、他の臓器の未熟性の問題がなければ、現在の新生児医療水準を考えると、可及的速やかに分娩するのが良いと思われる。また、卵円孔の大きさも分娩の時期には関係すると考えられる。卵円孔が小さく、拘束性の血流パターンの場合は、胎児心不全がより早期に進行するため、診断後早期の娩出がより必要と考えられる。

もし本症を出生前診断した場合には、胎児の状態が許せば、新生児科医と相談の上、可及的早期に娩出することが良好な予後につながると考えられる。

結 語

胎児心エコー上PCDAは、

右房、右室の拡大

右室肥大

大量で高流速の三尖弁閉鎖不全

心房間右左短絡の増加

肺動脈弁閉鎖・狭窄を否定する所見

動脈管部分での狭窄または閉鎖の所見

により診断される。

早期娩出により右室圧は正常に下降し、PPHNを回避することが可能である。

【参考文献】

- Moller JH, Neal WA: Fetal, neonatal, and infant cardiac disease. Norwalk, Connecticut, APPLETON & LANGE, 1990: pp790-793
- Becker AE, Becker MJ, Wagenvoort CA: Premature contraction of the ductus arteriosus: A cause of foetal death. J Pathol 1977; 121: 187-191
- 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
- Mogilner BM, Ashkenazy M, Borenstein R, et al: Hydrops fetalis caused by maternal indomethacin treatment. Acta Obstet Gynecol Scand 1982; 61: 183-185
- Arcilla RA, Thilenius OG, Ranniger K: Congestive heart failure from suspected ductal closure *in utero*. J Pediatr 1969; 75: 74-78

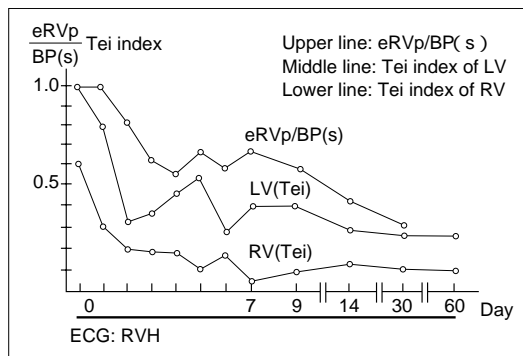


Fig. 5 Clinical course.
 $eRVp=4V^2+10$ mmHg (V=continuous-wave Doppler of TR flow)
 eRVp: estimated right ventricular pressure, BP(s) systolic blood pressure

- Saenger JS, Mayer DC, D'Angelo LJ, et al: Ductus-dependent fetal cardiac defects contraindicate indomethacin tocolysis. J Perinatol 1992; 12: 41-47
- Chao RC, Ho ES, Hsieh KS: Doppler echocardiographic diagnosis of intrauterine closure of the ductus arteriosus. Prenat Diagn 1993; 13: 989-994
- Morin FC 3rd, Egan EA: The effect of closing the ductus arteriosus on the pulmonary circulation of the fetal sheep. J Dev Physiol 1989; 11: 283-287
- Momma K, Toyono M: The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats. Pediatr Res 1999; 46: 311-315
- Moise KJ Jr.: Effect of advancing gestational age on the frequency of fetal ductal constriction in association with maternal indomethacin use. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 1350-1353
- Sherer DM, Divon MY: Prenatal ultrasonographic assessment of the ductus arteriosus: A review. Obstet Gynecol 1996; 87: 630-637
- Vermillion ST, Scardo JA, Lashus AG, et al: The effect of indomethacin tocolysis on fetal ductus arteriosus constriction with advancing gestational age. Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 256-261
- Downing GJ, Thibeault DW: Pulmonary vasculature changes associated with idiopathic closure of the ductus arteriosus and hydrops fetalis. Pediatr Cardiol 1994; 15: 71-75
- 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
- Gunther M, Egon S, Johannes B, et al: Circulatory changes following intrauterine closure of the ductus arteriosus in the human fetus and newborn. Prenat Diagn 1998; 18: 138-145
- 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
- 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