

胎児動脈管早期収縮 (premature constriction of ductus arteriosus) の臨床的意義

総合病院鹿児島生協病院小児科
西島 信

従来、胎児期の動脈管早期収縮 (PCDA) は、妊娠中期以降の妊婦への薬物投与によって起こる問題として注目されてきた。非ステロイド系の抗炎症剤 (NSAIDs)、特にindomethacinは、妊婦の切迫早産に対する有効なtocolysisの薬剤として用いられてきたが、胎児動脈管収縮作用が明らかとなり、子宮内胎児死亡の危険があるため、2001年から妊婦への使用は禁忌となった。石田らの論文に述べられているPCDAは、このようなNSAIDsの使用歴のない妊婦に見られた例である。

1. 胎児心エコーによるPCDAの診断と鑑別診断

胎児心エコー図検査の四腔断面で右房の拡張が見られたときには、カラードブラ法などで三尖弁逆流 (TR) の有無を確認する必要がある。

有意なTRを認める疾患は大きく2つの群に分けられる。一方は、右室圧が正常もしくはそれ以下の疾患群で、Ebstein奇形、三尖弁異形成等の三尖弁の異常である。もう一方は、右室圧が左室よりも高い疾患群で、三尖弁は正常だが右室流出路のどこかに閉塞があって三尖弁逆流が生じる疾患群、つまり重症肺動脈狭窄や純型肺動脈閉鎖 (PA・IVS) といった右室流出路の器質的な閉塞か、動脈管の閉塞が含まれる。2つの疾患群は、ドプラエコーによるTRの最高血流速度から右室収縮期圧を推定することにより鑑別が可能である。

胎児心エコー検査をもう少し詳細に検討する。

まず、四腔断面を見ると、三尖弁の異常がTRの原因である場合には、右室壁は正常もしくは菲薄化しており、Ebstein奇形以外では右室は拡大しているが、Ebstein奇形では三尖弁のplasteringの程度により右室の大きさが決まる。これに対して、PA・IVSのように右室流出路の閉塞によってTRが生じている場合には、右室腔は通常より狭小化し、右室壁の肥厚が見られることが多い。Ebstein奇形に器質的な肺動脈閉鎖が合併している場合にも、TRのpeak velocityは速いが右室腔は大きくならないことがある。

次に、右室流出路から肺動脈・動脈管の断面を見る。この断面でまず、肺動脈弁の開閉が認められるかどうか、次いで、右室から肺動脈への順行性の血流が見られるか否かを観察し、さらに、動脈管で通常の胎児のように肺動脈から下行大動脈への順行性の血流が見られるかどうかを観察する。動脈管から肺動脈にかけて逆行性の血流が認められたときには、肺動脈弁閉鎖が疑われる。ここで、器質的な肺動脈弁閉鎖の際にも、動脈管から主肺動脈に逆行した血流が左右の肺動脈分枝に向かって順行性の血流となるので、これを右室からの肺動脈への直接の順行性血流と誤らないように留意する必要がある。また、TRが著明で右室圧が上昇しないために起こる機能的肺動脈弁閉鎖では、カラードブラ法もしくはパルスドブラ法で右室流出路に肺動脈弁逆流の信号を認めることが多く、鑑別に役立つ。動脈管が狭小化し、明らかな血流の加速 (特に連続性の順行性血流) が見られるときには、本論文のようなPCDAと診断される¹⁾。

2. 動脈管早期閉鎖の原因 (薬剤誘発と特発性)

PCDAによる胎児死亡の最初の報告は、本論文の筆者らが参考文献にしているArcillaらの報告である²⁾。1970年代の後半になって、早産児の動脈管閉存症に対して、prostaglandin合成阻害作用のあるNSAIDsが有効であることがわかったが^{3,4)}、一方で早産防止のためのtocolysisにNSAIDs、特にindomethacinが用いられるようになってからPCDAの報告が数多く見られるようになった⁵⁻¹⁰⁾。indomethacinによる胎児のPCDAは妊娠24週ごろから見られるようになり、週齢が進むにつれて徐々にその頻度が増えて⁷⁻¹⁰⁾、妊娠31~32週では特に急激に増加し、indomethacin使用の妊婦の50%で、胎児のPCDAが認められている⁸⁻¹⁰⁾。

動物実験では、ヒツジやラットの胎仔を用いてglucocorticoid¹¹⁾、prostaglandin合成阻害剤であるaspirin¹²⁻¹³⁾、naproxen¹²⁾、acetaminophen¹³⁾、ibuprofen¹³⁾、indomethacin¹³⁾による、動脈管の収縮が報告された。その作用が最も強いのがibuprofenであり、最も長く持続するのがindomethacinであった¹³⁾。さらに、indomethacinによって動脈管の収縮を

起こしたラットの胎仔では、右室の求心性肥大と左室の拡張が見られている¹⁴⁾。これらの動物実験の結果から、薬剤によるPCDAは、胎児心不全から胎児水腫、子宮内胎児死亡の原因として重要な病態と考えられる。

一方、まれではあるが、これらの動脈管を収縮させる薬剤の母体服用歴が明らかでないPCDAの報告もされている¹⁵⁻¹⁸⁾。薬剤性のものでは、薬剤服用歴からPCDAを疑って検査され、発見されているのに対して、これらの特発性のPCDAは、胎児のスクリーニングか胎児水腫で偶然に発見されている。しかし、今後は産科での胎児心疾患のスクリーニングが日常化すると、これらの報告は増加するであろう。

3. 動脈管早期閉鎖胎児診断の意義

胎内でのPCDAが長期に続けば、右室から肺動脈へ駆出された血液は肺血管床に流れることになり、通常の胎児循環に比べて胎児期の肺血流量が増え、肺の抵抗血管の変化を来し、出生後のPPHNの原因となりうる¹⁹⁾。しかし、どのような時期にどれぐらいの期間PCDAが続けばPPHNを来すのかはまだ確認されていない。

Beckerは、胎児死亡の剖検例の報告で、肺血管床の拡張は認められなかったことから、胎児動脈管の閉塞によって右室からの肺動脈へ駆出される血流が肺血管床を通過したわけではなく、右心系へのvolume overloadによる右心不全が、胎児死亡の原因だろうと推測している¹⁵⁾。しかし一方で、妊婦へのNSAIDs使用例では、投与期間が短期の例でも胎児肺動脈壁の血管平滑筋の増殖による中膜肥厚があり、母体への長期のaspirin投与例では、肺血管の数的な減少も起こっていたという⁵⁾。これらの剖検例から推測すると、PCDAが急激に起これば、急性右心不全、胎児水腫を引き起こし、PCDAが胎児期に長期に持続すれば、肺血管の変化は非可逆的となり、出生後にPPHNを来すことが考えられる。

胎児期にどれぐらいの期間PCDAが持続すれば出生後にPHが遷延するかについては、naproxenでPCDAを引き起こした後にPHが遷延したとの報告¹⁹⁾があるが、それはまれで、NSAIDsによる短期のPCDAは投薬を中止すれば血行動態が正常化し、出生後にもPPHNを来さなかったとの報告も多数見られている^{6,7,10,20)}。本論文の筆者が記しているように、どの程度PCDAが持続すれば肺血管に非可逆的な変化を来すかはまだ明らかになっていない。したがって、すでに胎児の腔水症が起こっているような場合や、石田論文のような母体のNSAIDs服用歴のない胎児のPCDAでは、胎児の週齢が十分で、肺の成熟が確認されれば、可及的速やかに娩出して、胎外で治療するべきであろう。

【参考文献】

- 1)Huhta JC, Moise KJ, Fisher DJ, et al: Detection and quantitation of constriction of the fetal ductus arteriosus by Doppler echocardiography. *Circulation* 1987; 75: 406–412
- 2)Arcilla RA, Thilenius OG, Ranniger K: Congestive heart failure from suspected ductal closure in utero. *J Pediatr* 1969; 75: 74–78
- 3)Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, et al: Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976; 295: 526–529
- 4)Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH: Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976; 295: 530–533
- 5)Levin DL, Fixler DE, Morriss FC, et al: Morphologic analysis of the pulmonary vascular bed in infants exposed in utero to prostaglandin synthetase inhibitors. *J Pediatr* 1978; 92: 478–483
- 6)Moise KJ Jr., Huhta JC, Sharif DS, et al: Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988; 319: 327–331
- 7)Eronen M, Pesonen E, Kurki T, et al: The effects of indomethacin and a beta-sympathomimetic agent on the fetal ductus arteriosus during treatment of premature labor: A randomized double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 141–146
- 8)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
- 9)Eronen M: The hemodynamic effects of antenatal indomethacin and a beta-sympathomimetic agent on the fetus and the newborn: A randomized study. *Pediatr Res* 1993; 33: 615–619
- 10)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: 256–259
- 11)Momma K, Nishihara S, Ota Y: Constriction of the fetal ductus arteriosus by glucocorticoid hormones. *Pediatr Res* 1981; 15: 19–21
- 12)Rudolph AM: Effects of aspirin and acetaminophen in pregnancy and in the newborn. *Arch Intern Med* 1981; 141: 358–363
- 13)Momma K, Takao A: Transplacental cardiovascular effects of four popular analgesics in rats. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1304–1310
- 14)Momma K, Takao A: Right ventricular concentric hypertrophy and left ventricular dilatation by ductal constriction in fetal rats. *Circ Res* 1989; 64: 1137–1146
- 15)Becker AE, Becker MJ, Wagenvoort CA: Premature contraction of the ductus arteriosus: A cause of foetal death. *J Pathol* 1977; 121: 187–191
- 16)Downing GJ, Thibeault DW: Pulmonary vasculature changes associated with idiopathic closure of the ductus arteriosus and hydrops fetalis. *Pediatr Cardiol* 1994; 15: 71–75
- 17)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; 176: 495–496
- 18)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
- 19)Talati AJ, Salim MA, Korones SB: Persistent pulmonary hypertension after maternal naproxen ingestion in a term newborn: A case report. *Am J Perinatol* 2000; 17: 69–71
- 20)Respondek M, Weil SR, Huhta JC: Fetal echocardiography during indomethacin treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 86–89