

論文内容の要旨

Influence of perinatal low-dose acetylsalicylic acid therapy on fetal hemodynamics evaluated by determining the acceleration time/ejection time ratio in the ductus arteriosus

(訳)妊娠中の低用量アセチルサリチル酸（アスピリン）療法が胎児血行動態へ及ぼす影響～胎児動脈管血流の Acceleration time/ejection time 比を用いた検証

日本医科大学大学院医学研究科 女性生殖発達病態学分野
研究生 宮崎 美和

背景：低用量アセチルサリチル酸（ASA）は抗血小板作用を有し、冠動脈系疾患、脳血管系疾患を予防する目的で処方されている。周産期においては、血栓性素因を有する妊婦に対する抗凝固療法として、妊娠中の継続的な低用量 ASA 投与や低用量 ASA+ヘパリン併用療法が広く行われている。一方 ASA は、他の NSAID と同様に胎児動脈管を拡張するプロスタグランジン合成酵素の阻害作用を有し、妊娠後期に投与された場合胎児動脈管の早期閉鎖が懸念されることから、本邦では出産予定日より 12 週以内（妊娠 28 週以降）の投与は禁忌とされている。本研究では、超音波パルスドップラー法にて胎児動脈管の血流波形を測定し、血行動態パラメータで計測部位上流の血管径を反映する acceleration time/ejection time ratio (At/Et 比) や測定流入部位～末梢における抵抗を反映する pulsatility index (PI) ；血流波形における収縮期最高血流速度と拡張末期血流速度の差とその時間の平均速度の比、及び収縮期最高血流速度 peak velocity を計測・算出し、低用量アセチルサリチル酸（ASA）療法の胎児動脈管への影響を検証した。

方法：当院で施行している妊婦健康診査において、健康な単胎妊婦 106 人（妊娠 20～37 週，control 群；185 例）及び、不育症にて低用量 ASA 療法（81mg もしくは 100mg/日内服）を施行している単胎妊婦 65 人（妊娠 20～35 週，ASA 群；170 例）を無作為に選出した。インフォームドコンセントの下、超音波ドップラー法にて胎児動脈管の血流波形を測定した。acceleration time/ejection time ratio (At/Et 比)、pulsatility index (PI)、及び収縮期最高血流速度 peak velocity を測定・算出し ASA 群 vs control 群で比較解析を行った。

妊娠週数・分娩予定日は最終月経、胎児計測値、排卵日等により決定した。低用量アセチルサリチル酸療法は排卵後より開始し、妊娠成立後、35 週 6 日まで継続した。多胎、子宮内胎児発育不全、先天性胎児奇形、合併症を持つ妊婦（糖尿病、腎疾患、高血圧症など）、子宮収縮、破水、羊水過少、活動性の感染のある妊婦は除外した。

結果：平均 PI 値は ASA 群、control 群の両群において妊娠週数による有意な変化を示さなかった。平均収縮期最高血流速度は ASA 群、control 群の両群において上昇傾向を示した (ASA 群： $r=0.39$ 、control 群： $r=0.31$)。胎児動脈管の平均 At/Et 比も同様に、妊娠週数に伴い有意な上昇を示した (ASA 群： $r=0.54$ 、control 群： $r=0.35$)。また、各妊娠週数において、ASA 群、control 群の両群間で、平均 At/Et 比、平均 PI 値、平均収縮期最高血流速度に有意差を認めなかった。

考察：これまでに、複数の RCT において妊娠中の低用量 ASA 療法は周産期リスクの上昇に寄与しないことが示唆されてきたが、薬理作用上懸念される胎児動脈管への影響を、直接的に評価した報告は存在しなかった。過去に胎児動脈管の血流の PI 値が低用量 ASA 群とプラセボ群に差はないとする報告はあるが、PI は流入部位～末梢への抵抗の指標であり、動脈管収縮の有無を評価するには不適當である。

今回申請者らは、血管径を反映するユニークな血流動態パラメータである Acceleration time を用いて、低用量 ASA 療法による動脈管収縮作用の有無について検証を行った。超音波パルスドプラー法によって得られる血流波形において、拡張期末期より収縮期波形のピークに達するまでの時間が Acceleration time (At) である。動脈に狭窄を認めた場合そのすぐ下流の脈は減弱し、脈波形の上昇が緩やかになることから、Acceleration time が遷延する。本検討においては At/Et 比を算出し、評価することで個々の脈拍数の影響を補正した。各妊娠週数で胎児動脈管の At/Et 比を ASA 群と control 群で比較した結果、有意差はなく、低用量 ASA 療法は胎児動脈管の血行動態に影響しない事が初めて示された。これは、これまでに疫学的に示唆されてきた低用量 ASA 療法の安全性を、直接的に支持する重要な知見である。