

The other target of prenatal steroid therapy is for myocarditis, which is the main aim of the current prenatal treatment. Maternal autoantibodies affect not only the AV node, but also fetal myocardium and can cause myocarditis.^{36,43,44} Transplacental administration of steroids is thought to be effective for treating myocarditis, and may improve cardiac function of the fetus. This prenatal treatment of myocarditis is also thought to prevent postnatal cardiac dysfunction, such as endocardial fibroelastosis and late-onset dilated cardiomyopathy.³²

Early delivery and direct pacing of the ventricle is a reasonable option when the fetal heart rate progressively decreases and fetal hydrops starts to develop in the fetal AV block, with or without CHD.³² In cases with reduced cardiac function due to myocarditis or severe congestive heart failure, postnatal circulatory management is very difficult, even after pacing. Hence, delivery before the development of reduced cardiac function is important. Nevertheless, too early delivery adds the risk of prematurity to the poor outcome. Further study is required to determine the optimal management strategy.

Prevention of fetal AV block due to maternal SS-A antibody

Steroid therapy to prevent the development of fetal AV block has been one of the most important issues in managing mothers with positive SS-A antibodies. One of the problems of prevention is that most mothers have not been diagnosed with autoimmune disease at the onset of fetal AV block.^{25,28,31,32} Another problem is the relatively low (1–7.5%) incidence of fetuses developing AV block in mothers with positive SS-A antibody.³¹ As steroid therapy has possible adverse effects for the fetus, preventive maternal steroid therapy for all mothers with SS-A antibody may not be acceptable. Preventive steroid therapy remains controversial, even in high-risk cases in which there is a previous child with AV block. The incidence of AV block in these cases is approximately 15%.^{31,41}

Early detection of first-degree AV block and early administration of steroids may be the most accepted of the current methods. However, recent reports have demonstrated the sudden onset of complete AV block in fetuses without any sign of first- or second-degree AV block, even with weekly fetal echocardiography. High echogenicity of the atrial wall and more than moderate tricuspid regurgitation are reported as other early signs of the development of complete AV block.³⁴

Further study is required to find a better strategy for preventing fetal AV block.

Conclusion

Perinatal management of fetal arrhythmia is important to improve the outcome of affected fetus. Accurate prenatal diagnosis is crucial to the selection of the appropriate prenatal and postnatal treatments. However, there are still many issues regarding the management of both fetal tachycardia and bradycardia, and more useful strategies must be investigated. Perinatal management based on prospective clinical study protocol, rather than on individual conditions is crucial for further improvement of the outcome of affected fetuses.

References

1. Simpson J. Fetal arrhythmia. In: Snider AR, Serwer CA, Ritter SB (eds). *Echocardiography in Pediatric Heart Disease*. St. Louis: Mosby Year Book, 1997; 93–98.
2. Simpson J. Fetal arrhythmias. In: Allan L, Hornberger LK, Sharland G (eds). *Textbook of Fetal Cardiology*. London: Greenwich Medical Media, 2000; 423–437.
3. Kleinman CS, Hobbins JC, Jaffe CC, Lynch DC, Talner NS. Echocardiographic studies of the human fetus: prenatal diagnosis of congenital heart disease and cardiac dysrhythmias. *Pediatrics* 1980; 65: 1059–1067.
4. Gembruch U, Redel DA, Bald R, Hansmann M. Longitudinal study in 18 cases of fetal supraventricular tachycardia: doppler echocardiographic findings and pathophysiologic implications. *Am Heart J* 1993; 125: 1290–1301.
5. van Engelen AD, Weijtens O, Brenner JJ *et al.* Management outcome and follow-up of fetal tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 371–375.
6. Simpson JM, Sharland GK. Fetal tachycardias: management and outcome of 127 consecutive cases. *Heart* 1998; 79: 576–581.
7. Jaeggi E, Fouron JC, Fournier A *et al.* Ventriculo-atrial time interval measured on M mode echocardiography: a determining element in diagnosis, treatment, and prognosis of fetal supraventricular tachycardia. *Heart* 1998; 79: 582–587.
8. Wakai RT, Strasburger JF, Li Z, Deal BJ, Gotteiner NL. Magnetocardiographic rhythm patterns at initiation and termination of fetal supraventricular tachycardia. *Circulation* 2003; 107: 307–312.
9. Krapp M, Kohl T, Simpson JM, Sharland GK, Katalinic A, Gembruch U. Review of diagnosis, treatment, and outcome of fetal atrial flutter compared with supraventricular tachycardia. *Heart* 2003; 89: 913–917.
10. Fouron JC, Fournier A, Proulx F *et al.* Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings. *Heart* 2003; 89: 1211–1216.
11. Jaeggi ET, Nii M. Fetal brady- and tachyarrhythmias: New and accepted diagnostic and treatment methods. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10: 504–514.

12. Dancea A, Fouron JC, Miro J *et al.* Correlation between electrocardiographic and ultrasonographic time-interval measurements in fetal lamb heart. *Pediatr Res* 2000; **47**: 324–328.
13. Nii M, Hamilton RM, Fenwick L, Kingdom JC, Roman KS, Jaeggi ET. Assessment of fetal atrioventricular time intervals by tissue Doppler and pulse Doppler echocardiography: normal values and correlation with fetal electrocardiography. *Heart* 2006; **92**: 1831–1837.
14. Carvalho JS, Prefumo F, Ciardelli V, Sairam S, Bhide A, Shinebourne E. Evaluation of fetal arrhythmias from simultaneous pulsed wave Doppler in pulmonary artery and vein. *Heart* 2007; **93**: 1448–1453.
15. Cotton JL. Identification of fetal atrial flutter by Doppler tissue imaging. *Circulation* 2001; **104**: 1206–1207.
16. Jaeggi E, Fouron JC, Drblik SP. Fetal atrial flutter: diagnosis, clinical features, treatment, and outcome. *J Pediatr* 1998; **132**: 335–339.
17. Lisowski LA, Verheijin PM, Benatar AA *et al.* Atrial flutter in the perinatal age group: diagnosis, management and outcome. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 771–777.
18. Ebenroth ES, Cordes TM, Darragh RK. Second-line treatment of fetal supraventricular tachycardia using flecainide acetate. *Pediatr Cardiol* 2001; **22**: 483–487.
19. Oudijk MA, Michon MM, Kleinman CS *et al.* Sotalol in the treatment of fetal dysrhythmias. *Circulation* 2000; **101**: 2721–2726.
20. Cuneo BF, Strasburger JF. Management strategy for fetal tachycardia. *Obstet Gynecol* 2000; **96**: 575–581.
21. Strasburger JF, Cuneo BF, Michon MM *et al.* Amiodarone therapy for drug-refractory fetal tachycardia. *Circulation* 2004; **109**: 375–379.
22. Krapp M, Gembruch U, Baumann P. Venous blood flow pattern suggesting tachycardia-induced 'cardiomyopathy' in the fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; **10**: 32–40.
23. Naheed ZJ, Strasburger JF, Deal BJ, Benson DW, Gidding SS. Fetal tachycardia: mechanisms and predictors of hydrops fetalis. *J Am Coll Cardiol* 1996; **27**: 1736–1740.
24. Simpson JM, Milburn A, Yates RW *et al.* Outcome of intermittent tachyarrhythmias in the fetus. *Pediatr Cardiol* 1997; **18**: 78–82.
25. Rosenthal E. Fetal heart block. In: Allan L, Hornberger LK, Sharland G (eds). *Textbook of Fetal Cardiology*. London: Greenwich Medical Media, 2000; 438–452.
26. Schmidt KG, Ulmer HE, Silverman NH, Kleinman CS, Copel JA. Perinatal outcome of fetal complete atrioventricular block: a multicenter experience. *J Am Coll Cardiol* 1991; **91**: 1360–1366.
27. Maeno Y, Himeno W, Saito A *et al.* Clinical course of fetal congenital atrioventricular block in the Japanese population: a multicenter experience. *Heart* 2005; **91**: 1075–1079.
28. Lopes LM, Tavares GMP, Damiano AP *et al.* Perinatal outcome of fetal atrioventricular block. One-hundred-sixteen cases from a single institution. *Circulation* 2008; **118**: 1268–1275.
29. Frohn-Mulder IM, Meilof JF, Szatmari A, Stewart PA, Swaak TJ, Hess J. Clinical significance of maternal anti-Ro/SS-A antibodies in children with isolated heart block. *J Am Coll Cardiol* 1994; **23**: 1677–1681.
30. Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Outcome of isolated congenital complete heart block diagnosed in utero. *Heart* 1996; **75**: 190–194.
31. Buyon JP, Hiebert R, Copel J *et al.* Autoimmune-associated congenital heart block: demographics, mortality and recurrence rates obtained from national neonatal lupus registry. *J Am Coll Cardiol* 1998; **31**: 1658–1666.
32. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA, Hornberger LK. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated congenital atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 130–137.
33. Hofbeck M, Ulmer H, Beinder E, Sieber E, Singer H. Prenatal findings in patients with prolonged QT interval in the neonatal period. *Heart* 1997; **77**: 198–204.
34. Friedman DM, Kim MY, Copel JA *et al.* Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block. The PR interval and dexamethasone evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation* 2008; **117**: 485–493.
35. Zhao H, Cuneo BF, Strasburger JF *et al.* Electrophysiological characteristics of fetal atrioventricular block. *J Am Coll Cardiol* 2008; **51**: 77–84.
36. Nield LE, Silverman ED, Taylor GP *et al.* Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis. *Circulation* 2002; **105**: 843–848.
37. Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Therapeutic trial of sympathomimetics in three cases of complete heart block in the fetus. *Circulation* 1995; **92**: 3394–3396.
38. Hayashi T, Kaneko M, Kim KS *et al.* Outcome of prenatally diagnosed isolated congenital complete atrioventricular block treated with transplacental betamethasone or ritodrine therapy. *Pediatr Cardiol* 2009; **30**: 35–40.
39. Copel JA, Buyon JP, Kleinman CS. Successful in utero therapy of fetal heart block. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **173**: 1384–1390.
40. Rosenthal D, Druzin M, Chiu C *et al.* A new therapeutic approach to the fetus with congenital complete heart block: Preemptive, targeted therapy with dexamethasone. *Obstet Gynecol* 1998; **92**: 689–691.
41. Shinohara K, Miyagawa S, Fujita T, Aono T, Kidoguchi K. Neonatal lupus erythematosus: results of maternal corticosteroid therapy. *Obstet Gynecol* 1999; **93**: 952–957.
42. Sonesson SE, Salomonsson S, Jacobsson LA *et al.* Signs of first-degree heart block occur in one-third of fetuses of pregnant women with anti-SSA/Ro 52-kd antibodies. *Arthritis Rheum* 2004; **50**: 1253–1261.
43. Moak JP, Barron KS, Hougren TH *et al.* Congenital heart block: Development of late-onset cardiomyopathy, a previous underappreciated sequela. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 238–242.
44. Udink ten Cate FEA, Breur JMPJ, Cohen MI *et al.* Dilated cardiomyopathy in isolated congenital complete atrioventricular block: Early and long-term risk in children. *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 1129–1134.

REGULAR ARTICLE

Brain-type natriuretic peptide at birth reflects foetal maturation and antenatal stress

Taro Kanbe¹, Yasuki Maeno¹, Hiroshi Fujino¹, Hiroshi Kanda¹, Akiko Hirose¹, Junichiro Okada¹, Toshihiko Morikawa², Sachiko Iwata^{1,3}, Osuke Iwata (o.iwata@orbix.uk.net)^{1,3}, Toyojiro Matsuishi^{1,3}

1.Department of Pediatrics and Child Health, Kurume University School of Medicine, Kurume, Fukuoka, Japan

2.Biostatistics Center, Kurume University School of Medicine, Kurume, Fukuoka, Japan

3.Center for Developmental and Cognitive Neuroscience, Kurume University School of Medicine, Kurume, Fukuoka, Japan

Keywords

ANP, Antenatal stress, BNP, Foetal maturation

Correspondence

Osuke Iwata, M.D., Center for Developmental and Cognitive Neuroscience, Kurume University School of Medicine, 67 Asahimachi, Kurume 830-0011, Japan.

Tel: +81-942-31-7565 |

Fax: +81-942-38-1792 |

Email: o.iwata@orbix.uk.net

Received

4 February 2009; revised 27 March 2009; accepted 27 April 2009.

DOI:10.1111/j.1651-2227.2009.01357.x

Abstract

Aim: Antenatal stress, maturation and other foetal conditions affect the postnatal cardiovascular function. Atrial- (ANP) and brain-type natriuretic peptide (BNP) play important roles in regulating extracellular fluid volume and blood pressure, which may surrogate the foetal cardiovascular condition. The aim of this study was to investigate the dependence of serum ANP and BNP at birth on antenatal variables in high-risk infants.

Methods: Plasma ANP and BNP levels in the umbilical cord blood were compared with antenatal clinical information in 280 infants.

Results: High levels of ANP and BNP were associated with multiple pregnancy, antenatal magnesium sulphate and foetal distress. Caesarean section (CS) was paradoxically associated with low ANP and high BNP; low ANP was related with CS before labour whereas high BNP was related with CS after the commencement of labour. High BNP levels further correlated with younger gestational age and intrauterine growth restriction. With regard to short-term postnatal variables, high BNP levels were associated with low Apgar scores and respiratory failure whereas high ANP only correlated with the latter.

Conclusion: High natriuretic peptide levels were associated with prematurity at birth, uterine contraction and antenatal stress: cord blood ANP and BNP may be a useful surrogate marker for hidden antenatal stress.

INTRODUCTION

Cardiovascular condition of the newborn infant is highly unstable during the transitional period from the foetal environment. Failure in adaptation may lead to serious consequences such as periventricular leukomalacia, intraventricular haemorrhage and necrotizing enterocolitis (1–3). Using antenatal markers that reflect the foetal condition, treatments may be applied before the systemic derangement becomes significant and irreversible. Hormonal surges of vasopressin, thyroid stimulating hormone, cortisol and catecholamine during the transitional period are considered to be relevant, which give tolerance against antenatal stress (4). The level of these hormones may be useful to surrogate the antenatal stress on specific organs.

Atrial natriuretic peptide (ANP) and brain-type natriuretic peptide (BNP) are cardiac peptides with a wide range of biological effects. ANP and BNP regulate extracellular fluid volume and blood pressure by inducing natriuresis and vasodilatation, and also by counteracting the renin–angiotensin–aldosterone system (5). These peptides, especially BNP, have already been of wide clinical use as a myocardial stress marker in patients with cardiomyopathy, ischaemic heart disease and other critical conditions (6). Increasing evidence suggests the association between the levels of serum ANP and BNP in the newborn infant and clinical conditions (7),

however, most previous studies have been based on a limited number of subjects, and reported relationships have been inconsistent (8–10). The aim of this study was to investigate the dependence of serum ANP and BNP at birth on the antenatal maturation, growth, stress and other important clinical variables using a large number of infants cared at a tertiary neonatal intensive care unit.

PATIENTS AND METHODS

This study was conducted under the approval of the local ethical committee at Kurume University School of Medicine with the written informed consent acquired from the parents of the patients.

Of infants born at a tertiary perinatal centre (Maternal and Neonatal Center, Kurume University School of Medicine, Kurume, Fukuoka, Japan) between January 2004 and June 2005, 280 newborn infants who required intensive care and admitted to the neonatal intensive care unit (gestational age: 35.0 (24.8 to 41.1) weeks; birth weight: 2202 (475 to 4168) g, mean (range)) were enrolled into the study. Plasma ANP and BNP levels were measured using enzyme immunoassays of the umbilical venous blood sample (11). The blood sample was collected from the umbilical vein immediately after birth, into two sample tubes for ANP (trasyolol) and BNP

(ethylene diamine tetra-acetic acid). The blood sample was promptly ice-cooled and centrifuged, and the plasma part was then preserved at -40°C for up to 48 h until the assay. The assay for ANP and BNP was unavailable in 10 and 14 infants, respectively, either because the informed consent form was not obtained in time or because of the insufficient amount of blood sample. Subsequently, the quantification of plasma ANP and BNP levels were available in 270 and 266 infants, respectively.

Plasma levels of ANP and BNP were then compared with the clinical information of the infant. Antenatal variables collected from the patient's record included the birth weight, gestational age, gender, multiple pregnancy, chorioamnionitis (histologically confirmed), maternal diabetes mellitus (DM), pregnancy-induced hypertension syndrome (systolic blood pressure >140 mmHg and/or diastolic pressure >90 mmHg), intrauterine growth restriction (IUGR, less than 2 standard deviation [SD] of average for gestational age), caesarean section (CS), premature rupture of the membrane, foetal distress (variable or late deceleration on cardiotocography), foetal arrhythmia other than distress, congenital heart disease and antenatal administrations of steroids, ritodrine hydrochloride and/or magnesium sulphate. Natriuretic peptide levels were also compared with short-term postnatal variables of Apgar scores (1 and 5 min), cord blood pH and base excess (venous or arterial) and respiratory failure that required oxygen and/or mechanical ventilation.

Statistical analysis

The data with a skewed distribution were normalized using dilogarithms for the further statistical analysis. Relationships between natriuretic peptides and antenatal clinical information were first investigated using univariate models (Pearson's product-moment coefficient or Spearman's rank correlation coefficient). Factors that showed significant correlations ($p < 0.05$) with ANP and/or BNP were further tested using multivariate models with the stepwise exclusion of nonsignificant factors. For comparisons with postnatal variables, only univariate analyses were used.

RESULTS

Values are presented as mean (SD) unless otherwise stated. Plasma ANP and BNP showed a skewed distribution and were normalized using the log-log transformation (see on-line Figs. S1–S4 for the distribution of raw, single-log- and log-log-transformed ANP and BNP data).

Univariate analyses for antenatal variables

ANP and BNP linearly correlated between each other ($p < 0.0001$, Fig. 1). ANP showed positive correlations with multiple pregnancy, maternal DM, foetal distress, CS (all $p < 0.05$) and antenatal magnesium sulphate ($p < 0.005$) (Table 1, see Fig. 2A for comparison with gestational age). Plasma BNP was correlated with birth weight, gestational age, multiple pregnancy, CS, antenatal ritodrine hydrochloride and/or magnesium sulphate, foetal distress (all

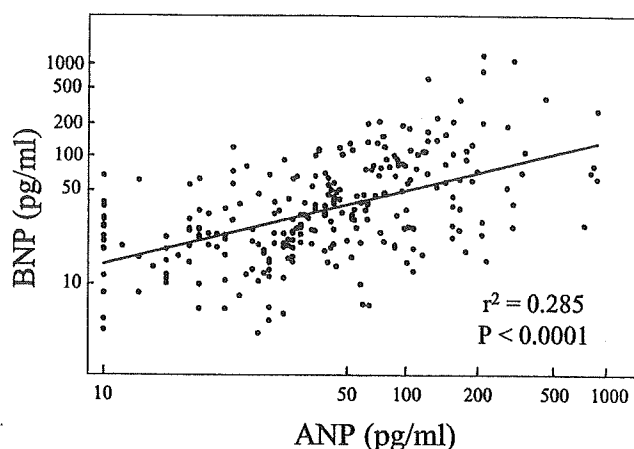


Figure 1 Relationship between atrial natriuretic peptide (ANP) and brain-type natriuretic peptide (BNP). Plasma ANP showed a significant positive correlation with BNP.

Table 1 Relationships between natriuretic peptides and antenatal backgrounds: univariate analyses

Independent variables	n	vs. ANP		vs. BNP	
		p-value	r-value	p-value	r-value
Gestational age (weeks)	NA	0.217	-0.075	0.000	-0.382
Birth weight (g)	NA	0.231	-0.073	0.000	-0.366
Gender (male)	132	0.091	-0.103	0.063	-0.114
Multiple pregnancy	65	0.022	0.139	0.000	0.293
Caesarean section					
All	155	0.010	-0.157	0.000	0.293
Before labour	45	0.011	-0.154	0.479	0.044
After labour	110	0.473	-0.044	0.000	0.267
Intrauterine growth restriction	77	0.602	0.032	0.002	0.193
Maternal diabetes	38	0.036	-0.128	0.001	-0.194
Pregnancy-induced hypertension	36	0.193	0.079	0.110	0.098
Chorioamnionitis	12	0.323	0.060	0.012	0.154
Premature rupture of membrane	65	0.816	0.014	0.844	0.012
Antenatal medication					
Steroid	35	0.353	0.057	0.095	0.103
Ritodrine hydrochloride	120	0.589	0.032	0.000	0.278
Magnesium sulphate	67	0.003	0.181	0.000	0.314
Congenital heart disease	12	0.667	0.026	0.026	0.137
Foetal arrhythmia	8	0.392	0.052	0.572	0.000
Foetal distress	31	0.042	0.124	0.000	0.176

P-values are not corrected for multiple comparisons.

$p < 0.001$), IUGR, maternal DM (both $p < 0.005$), chorioamnionitis and congenital heart disease (both $p < 0.05$) (Table 1, see Fig. 2B for comparison with gestational age). ANP and BNP for 12 infants with congenital heart disease (gestational age, 36.0 (2.5) weeks; birth weight, 2264 (759) g; ventricular septal defect, 6; atrial septal defect, 1; double outlet right ventricle, 2; single ventricle, 1; aortic valve stenosis, 1; and coarctation of the aorta, 1; categorized into most representative diagnosis) were 119 (202.5) and 67.0 (41.9) pg/mL, respectively, which was relatively higher compared with the average values for infants with similar gestational

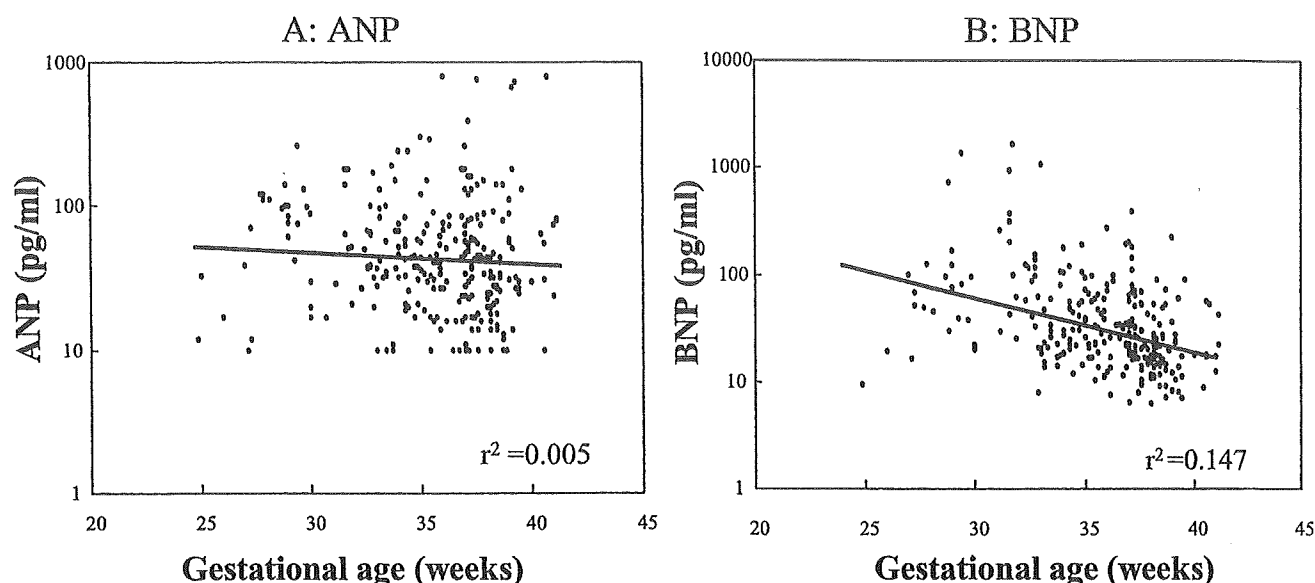


Figure 2 Gestational age at birth and plasma atrial natriuretic peptide (ANP) and brain-type natriuretic peptide (BNP). The higher gestational age was related with lower BNP but not ANP. See online Table S1 for the relationship between birth weight and plasma ANP and BNP.

age and birth weight (see online Table S1 for reference values of ANP and BNP for each gestational week and birth weight range). Of these, cardiomegaly was observed in three infants at birth presumably due to insufficiency of the aortic or mitral valve (gestational age, 36.4 (3.6) weeks; birth weight, 2246 (845) g). Although antenatal cardiac stress was suspicious, ANP and BNP for these infants were similar to infants with other congenital heart diseases (102.7 (121.3) and 74.4 (40.6) pg/mL, respectively).

Table 2 Relationships between natriuretic peptides and antenatal backgrounds: final models for ANP and BNP

Panel A. Final model for ANP	Parameter estimate	95% CI		p-value
		Lower	Upper	
Intercept	0.298	0.252	0.344	0.000
Multiple pregnancy	0.042	0.013	0.252	0.005
Caesarean section (all)	-0.058	-0.083	-0.033	0.000
Antenatal magnesium sulphate	0.045	0.017	0.073	0.003
Foetal distress	0.058	0.021	0.095	0.002

Panel B. Final model for BNP	Parameter estimate	95% CI		p-value
		Lower	Upper	
Intercept	0.587	0.450	0.723	0.000
Gestational age (weeks)	-0.006	-0.011	-0.002	0.003
Multiple pregnancy	0.051	0.021	0.080	0.001
Caesarean section (all)	0.035	0.010	0.060	0.005
Intrauterine growth restriction	0.037	0.009	0.064	0.008
Antenatal magnesium sulphate	0.043	0.012	0.073	0.006
Foetal distress	0.082	0.043	0.122	0.000

P-values are corrected for multiple comparisons using Bonferroni's adjustment.

Multivariate analysis for antenatal variables

Because of strong linear correlation between the body weight and gestational age, only the latter, which showed stronger correlation with BNP, was considered in the multivariate model. Antenatal magnesium sulphate, foetal distress (both $p < 0.005$) and multiple pregnancy ($p < 0.01$) were all recognized as independent factors related with high ANP whereas foetal distress (<0.001), younger gestational age, multiple pregnancy (both $p < 0.005$), antenatal magnesium sulphate and intrauterine growth restriction (both $p < 0.01$) were associated with high BNP (Table 2). CS was paradoxically associated with low ANP ($p < 0.001$) and high BNP ($p < 0.01$).

To further investigate the pivotal role of CS on ANP and BNP, an additional subgroup analysis was performed incorporating the timing of CS, that is CS before or after the commencement of spontaneous labour. Low ANP levels were related only with CS before labour ($p < 0.05$) whereas high BNP was exclusively associated with CS after the commencement of labour ($p < 0.001$).

Univariate analysis for short-term postnatal variables

High BNP levels were associated with low Apgar scores at 1 and 5 min and requirement for respiratory support (all $p < 0.001$) whereas high ANP only correlated with the latter ($p = 0.010$).

DISCUSSION

Relationships between the cord blood natriuretic peptides and perinatal factors have been previously reported (8,9), however, some results were inconsistent or even conflicting presumably due to the limited population size and limited

statistical power (8–10). Using a larger study population with a wide range of gestational stages, we have demonstrated tight relationships between the maturation of the infant, antenatal stress and plasma BNP. Cord blood natriuretic peptides may help identify the infant with latent foetal stress who may require special observation and care.

Natriuretic peptides and clinical variables

Supportive treatments for the early transition from the foetal condition is crucial to prevent the progress of cardiac, respiratory and renal compromise in high-risk infants (1,12). Because of the marked variation in the clinical background between infants, the precise evaluation of the infant's condition is essential to provide the optimal treatment. However, markers for adaptation failure currently available at cot side (e.g. blood pressure, heart rate, echocardiography) usually become diagnostic only after the condition of the infant has advanced to be critical and difficult to handle (1). Objective markers are required to identify stressed infants who may experience a problem later.

In the adult patient, ANP and BNP are accepted as useful indices of the myocardial stress and the subsequent outcome following a spectrum of cardiac diseases (6,13). Further, clinical studies of intravenous BNP administration to treat cardiac failure are underway (14). In the newborn infant, several studies demonstrated that ANP and BNP increase immediately after birth followed by a gradual decrease (15). High blood N-terminal pro-BNP was also reported following foetal heart rate abnormalities (8) and maternal type-1 DM (16) presumably as the consequence of foetal stress and myocardial dysfunction.

As the surge in these peptides is likely to be a relevant reaction for adaptation, we hypothesized that ANP and BNP may alter even before birth in response to both physiological and pathological events. In this study, several antenatal factors were identified as independent contributors to regulate ANP and BNP. A study with serial blood sampling at the second trimester and at birth suggested a higher N-terminal pro-BNP level in the first blood sample (9). Our study confirmed a strong dependence of BNP on the gestational age: the shorter the infant's gestational period was, the higher BNP was. Both acute and chronic stressors such as foetal distress and IUGR were associated with high ANP and/or BNP levels. Multiple pregnancy was also associated with elevated ANP and BNP, which may represent chronic stress as well as the increased risk for preterm birth. We identified 22 monozygotic diamniotic twins and 3 monozygotic triamniotic triplets in our study population, which included 10 discordant twins (body weight difference >25%) and 4 infants with twin-to-twin syndrome; natriuretic peptide levels did not differ between potential donors and recipients (data not shown). However, given the limited number of subjects, future studies have to address the levels of ANP and BNP in infants with antenatal cardiac stress such as hydrops, twin-to-twin syndrome and severe foetal anaemia.

The pivotal role of CS is enigmatic at a glance. However, when the timing of CS was considered, low ANP was associated only with CS before the commencement of

spontaneous labour whereas high BNP was associated with CS with the spontaneous labour, suggesting that high natriuretic peptide levels are related with the presence of uterine contraction. This hypothesis is supported by our finding that antenatal magnesium sulphate administration was associated with increased levels of both ANP and BNP even when the result was adjusted for other factors that represented prematurity and antenatal stress.

In summary, our results suggest that natriuretic peptide secretion is regulated according to the maturity of infants, antenatal stress and uterine contraction, presumably giving the tolerance to both physiological and pathological stress. However, caution is required because a conflicting finding was previously reported by Fortunato and colleagues, which showed that infants born by elective CS had significantly higher N-terminal pro-BNP values compared to vaginally delivered infants, however, this trend was not observed following the CS after the commencement of labour (9). Further studies are required to confirm the impact of CS with different cofactors.

Limitations of the study

Although we were able to analyse a large number of infants, our population did not include the normal healthy infants who did not require the intensive care. Also, we were unable to correlate the blood ANP and BNP levels at birth with the outcome at this moment. Further studies correlating the natriuretic peptide levels to the short- and long-term outcome is currently underway.

We did not use N-terminal pro-BNP, which is recently accepted as a more stable and reliable alternative to BNP itself (17). Although we accept that N-terminal pro-BNP would be more suitable for clinical practice, the relationship between these peptides is very tight between each other, and hence, the findings derived from properly measured BNP should not be undermined.

CLINICAL IMPLICATIONS AND CONCLUSIONS

The plasma ANP and BNP measurement at birth is non-invasive and readily available. ANP and BNP may potentially provide a unique and important marker to surrogate the latent antenatal stress. A high natriuretic peptide level at birth may represent prematurity, uterine contraction and antenatal stress, which may later lead to the cardiovascular and/or respiratory dysfunction. BNP generally showed stronger correlation with antenatal factors compared with ANP. However, the combined use of two peptides may allow us to weigh the influence of the gestational maturation, because ANP is less affected by the maturational status. Further studies relating the peptide values with postnatal outcome are urgently required.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank professors Daizo Hori and Toshiharu Kamura for their encouragement, and nurses and midwives of the Perinatal Center, Kurume University School of

Medicine, for their assistance. The design of this study has been approved by the Ethical Committee of Kurume University School of Medicine, Kurume, Fukuoka, Japan. The blood sample has been collected and analysed based on the written informed consent.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors have no conflict of interest to declare. This work did not receive any external funding support.

References

- Osborn DA. Diagnosis and treatment of preterm transitional circulatory compromise. *Early Hum Dev* 2005; 81: 413–22.
- Volpe JJ. Neurobiology of periventricular leukomalacia in the premature infant. *Pediatr Res* 2001; 50: 553–62.
- Nowicki PT. Ischemia and necrotizing enterocolitis: where, when, and how. *Semin Pediatr Surg* 2005; 14: 152–8.
- Fisher DA. Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants. *Semin Perinatol* 2008; 32: 387–97.
- Curry FR. Atrial natriuretic peptide: an essential physiological regulator of transvascular fluid, protein transport, and plasma volume. *J Clin Invest* 2005; 115: 1458–61.
- Hogehuis J, Voors AA, Jaarsma T, Hillege HL, Boomsma F, van Veldhuisen DJ. Influence of age on natriuretic peptides in patients with chronic heart failure: a comparison between ANP/NT-ANP and BNP/NT-ProBNP. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 81–6.
- Cameron VA, Ellmers LJ. Minireview: natriuretic peptides during development of the fetal heart and circulation. *Endocrinology* 2003; 144: 2191–4.
- Fleming SM, O’Gorman T, O’Byrne L, Grimes H, Daly KM, Morrison JJ. Cardiac troponin I and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in umbilical artery blood in relation to fetal heart rate abnormalities during labor. *Pediatr Cardiol* 2001; 22: 393–6.
- Fortunato G, Carandente GP, Martinelli P, Sglavo G, Vassallo M, Tomeo L, et al. Cardiac troponin T and amino-terminal pro-natriuretic peptide concentrations in fetuses in the second trimester and in healthy neonates. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 834–6.
- Johns MC, Stephenson C. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in neonatal and pediatric patients. *Am J Cardiol* 2008; 101: 76–81.
- Buckley MG, Marcus NJ, Yacoub MH. Cardiac peptide stability, aprotinin and room temperature: importance for assessing cardiac function in clinical practice. *Clin Sci (Lond)* 1999; 97: 689–95.
- Seri I, Noori S. Diagnosis and treatment of neonatal hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev* 2005; 81: 405–11.
- Morrow DA, de Lemos JA, Blazing MA, Sabatine MS, Murphy SA, Jarolim P, et al. Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide testing during follow-up of patients with unstable coronary artery disease. *JAMA* 2005; 294: 2866–71.
- Fonarow GC. Acute decompensated heart failure: challenges and opportunities. *Rev Cardiovasc Med* 2007; 8(Suppl 5): S3–S12.
- Koch A, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 861–6.
- Girsan A, la-Kopsala M, Makikallio K, Vuolteenaho O, Rasanen J. Increased fetal cardiac natriuretic peptide secretion in type-1 diabetic pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 307–12.
- El-Khuffash A, Molloy EJ. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-Terminal-Pro-BNP useful in neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007; 92: F320–4.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Figure S1 Histogram of ANP and BNP with the raw scale

Figure S2 Normality plot of ANP and BNP with the raw scale. Distribution of ANP and BNP was skewed and required normalisation using dilogarithms.

Figure S3 Histogram of ANP and BNP with the log-log scale

Figure S4 Normality plot of ANP and BNP with the log-log scale. Distribution of ANP and BNP was normalised using log-log transformation.

Table S1 Reference values of cord blood plasma ANP and BNP. Values are shown as mean \pm SD (number of subjects)

Please note: Wiley-Blackwell are not responsible for the content or functionality of any supporting materials supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.

—母体疾患の薬物療法—
膠原病合併妊娠の薬物療法

宮田あかね 村島温子

周産期医学 第39巻 第11号 別刷

(2009年11月)

東京医学社

〒113-0033 東京都文京区本郷3-35-4
電話 03(3811)4119(代表)

膠原病合併妊娠の薬物療法

宮田あかね* 村島温子**

はじめに

近年、診断・治療の進歩とともに拳児希望の膠原病患者は増加しており、その成果も上がってきている。自己免疫疾患である膠原病を合併する妊娠では、産科的管理だけでなく、妊娠経過中にダイナミックに変化する疾患活動性の管理も重要である。産科的管理としては、通常よりリスクが高いとされるものに、FGR・妊娠高血圧腎症(preeclampsia)・流産などがあり、注意深い観察が必要となる。また膠原病に対してはステロイドなどの薬剤投与による管理が中心となるが、薬剤投与に関して催奇形性や胎児毒性、産褥期には母乳への影響も問題になることがある。添付文書上では禁忌のものも多く、使用しづらい一面もある。膠原病の中でもSLE・抗リン脂質抗体症候群(APS)・関節リウマチ(RA)の妊娠中、授乳中の薬剤使用について述べる。

SLE：SLE 合併妊娠の薬物治療の 基本的考え方

SLEは妊娠・分娩を契機に疾患の活動性が大きく左右される症例があるため、薬物によるコントロールは重要である。SLEの病態自体に加えて、抗リン脂質抗体症候群(APS：antiphospholipid syndrome)合併妊娠、抗SS-A抗体陽性の場合の

管理がポイントとなる。

- 1) 重要臓器病変として、腎症や肺高血圧症がある。特に高血圧症を伴った腎機能低下を認めた場合、降圧剤を投与しながら慎重に対応していくことが必要である。
- 2) 妊娠前に活動性が低下していたSLEでも、妊娠を期に増悪する可能性がある。ステロイドを増量したり、血小板減少症などではγグロブリンの投与が必要になる。
- 3) 通常APSは血栓症・不育症などがあって判明することが多いが、SLEの患者の場合約1/4で抗リン脂質抗体が陽性となる。そのためスクリーニング検査が行われ抗リン脂質抗体が陽性であることが判明していることが多い。このような症例の妊娠では、血栓症や流産の既往がなくてもヘパリン療法を行うことが多く、これらが必要であるかどうかの評価は難しい。SLEにAPSを合併した症例では流・早産やFGR(fetal growth restriction)、妊娠高血圧腎症、HELLP症候群などのリスクが高まる。ステロイドに加えアスピリンやヘパリンを使用し抗血栓療法にて防止策を行う(後述)(図)。
- 4) 母体抗SS-A抗体陽性の場合でも心ブロックの児が生まれる確率は数%と低いですが、前児が心ブロックの場合は約20%と高率となることから、予防対策を行うことがある。ステロイド治療では、母体からの抗体産生を抑制するためにプレドニゾロンを投与したり、胎盤移行性の高いデキサメタゾン投与し胎児の心筋組織での病変を抑制する方法がとられる。血漿交換療法を併用することもある。いずれの方法について

みやた あかね, むらしま あつこ

* 国立成育医療センター周産期診療部産科

** 同 周産期診療部母性内科/妊娠と薬情報センター

〒157-8535 東京都世田谷区大蔵 2-10-1

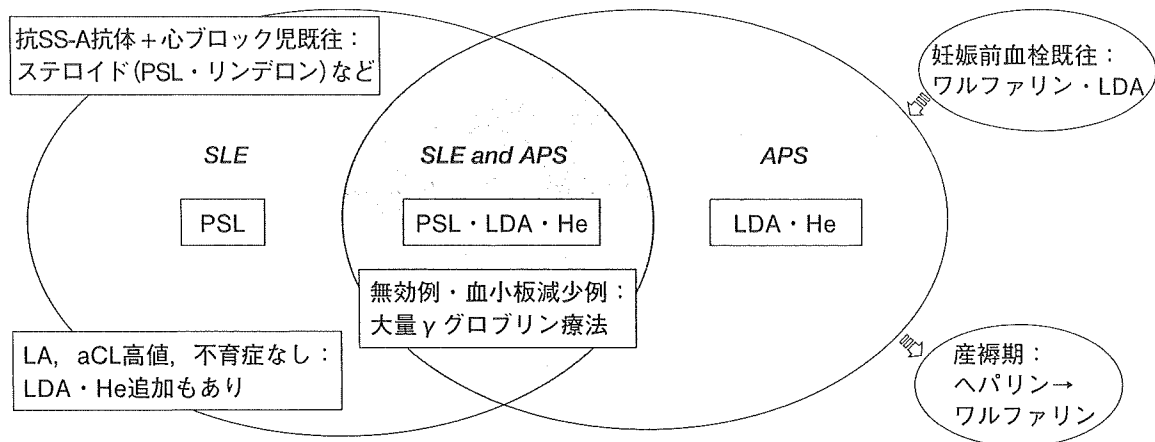


図 妊娠中の SLE・APS の薬剤

PLS : prednisolone, LA : lupus anticoagulants, aCL : anticardiolipin antibodies
LDA : low dose Aspirin, He : heparin またはカプロシン

も、その有効性および安全性は確立していない。胎児心エコーでの継続的な評価が必要である。
5) ステロイド性消化性潰瘍の予防の H2 ブロッカーも継続する。

APS

APSは抗リン脂質抗体の存在により動静脈血栓症を生ずる病態で、習慣流産・胎盤機能不全の一因ともなっている。血栓症の既往がある場合もしくは妊娠 34 週以前の妊娠高血圧腎症・胎盤機能不全などによる 34 週未満の早産の既往、妊娠 10 週以上の原因不明の流産歴、または 3 回以上の 10 週未満の流産歴があり、ループスアンチコアグラント(LAC)、抗カルジオライピン抗体(aCL)、抗カルジオライピン・β2GPI 複合体抗体(aCL・β2-GP-I)のいずれかが12週間以上の間隔をあけて2回陽性であればAPSと診断される(表1)。大きく分けて基礎疾患のない原発性APSと膠原病に合併する二次性APSがある。またAPSといっても軽度～重度まで幅が広い。

1. 血栓症の既往がある場合

血栓症の再発のハイリスク群であるため、妊娠前からワルファリンが投与されている場合が多

い。計画妊娠をし、妊娠が判明した時点でワルファリンからヘパリンへ変更する。この場合アスピリンが併用されていることが多い。産褥期以後はワルファリンによる抗凝固を再開することが推奨されている¹⁾。

2. 不育症を合併している場合

不育症合併APSの場合、低用量アスピリン療法(LDA)・ヘパリン療法・両者併用療法を行うことが多い。アスピリンは排卵確認後(妊娠判明前)または妊娠判明後から妊娠 33～36 週まで投与する(計画分娩の場合、7～10 日前には中止する)。ヘパリンは持続点滴またはカプロシンの12時間おきの皮下注を分娩直前まで行う。これらに加え二次性APSではステロイドの投与、重症例・難治例では妊娠初期に大量免疫グロブリン療法を行うこともある。ヘパリン療法は長期にわたるため副作用の評価として肝機能・骨粗鬆症(頻度は2%程度)をフォローしていく。特にステロイドを併用している場合には骨粗鬆症に注意をしていく。

3. 34 週未満の早産歴がある場合

FGR, PIH, HELLP 症候群など、また胎盤機能不全のために妊娠 34 週未満の早産の既往がある場合、第 2, 3 trimester に LDA での抗血栓療

表1 抗リン脂質抗体症候群の診断基準(2006年改定 Sapporo 基準)(Blumenfeldsら, 2000より引用改変)¹¹⁾
 以下にあげる少なくとも一つの臨床所見と少なくとも一つの検査所見を有するもの

臨床所見	血栓症	・1回以上の動脈・静脈・小血管の血栓の存在(血栓は客観的に判断されること) 組織学的診断では, 血管壁の明らかな炎症を伴わないこと
	産科的所見	・妊娠10週以降の原因不明の子宮内胎児死亡(形態学的異常なし) ・妊娠34週未満の重症妊娠高血圧腎症・子癇や胎盤循環不全と認識できる早産(形態学的異常なし) ・妊娠10週未満の3回以上の連続した原因不明習慣流産(夫婦いずれかの染色体異常, 子宮奇形, 内分泌異常を除外)
検査所見	12週以上の間隔をあけて2回以上陽性	・血漿中の lupus anticoagulant (LA) 陽性 ・血清か血漿中の抗カルジオライピン抗体 IgG か IgM が中高力価(>40 GPL, >40 MPL) ・血清か血漿中の抗 β 2-GPI 抗体 IgG か IgM が陽性

法が推奨されている²⁾。

4. 分娩時の対応

ヘパリンは分娩時には休止し, 経膈分娩後6時間・帝王切開の場合12時間後に出血傾向がなければ再開し5日間前後継続する。血栓症の既往があればヘパリンからワルファリンに移行しPTINRを2.0前後にコントロールする。

5. 産褥期の対応

血栓症の既往がない場合でも産後しばらくたってから血栓症を起こす場合がある。American College Chest Physicians (ACCP)では, APS妊婦はAPS合併妊娠後に血栓症既往がなくても産後の抗凝固予防を行うことが推奨されている³⁾。

RA

RAは多発関節炎が本質的病態であり, 活動性は関節の炎症の4主徴(痛み・熱感・腫脹・発赤)で評価できる。朝のこわばりは関節炎の程度をよく反映し, CRPとともに経時的活動性の指標となる。疫学的にみるとRA発症年齢はSLEよりも高齢のためか, RA合併妊娠については報告が少ない。活動性の高いRAの症例ではほかの消耗性疾患と同様, 低出生体重児の可能性もある。頸椎を含め各関節の可動域制限や機能障害・体重増加に

よる股関節・膝関節などへの負担が問題となる症例では, 分娩様式について事前のバースプランが必要である。

1. 妊娠前・妊娠中の管理

RAは寛解状態で妊娠にもっていくことが重要である。DMARDsは妊娠前治療薬の中心であると考えられるが, 妊娠を計画しDMARDsを中止してもなかなか妊娠せずにRAが増悪する症例もみかける。したがって, 妊娠を考えるRA患者が使用できるといわれているDMARDsのサラゾルフアピリジン, リマチル, TNF α 阻害薬を使用したまま妊娠にもっていくことも一つの方法である。妊娠中は軽快することが多いが悪化した場合はプレドニゾン5~10mg/日の内服やステロイド剤の関節内注射にて対処していく。

2. 産褥期・授乳の対応

産褥1~3カ月以内に再燃するといわれており, なるべく早く妊娠前に使っていたDMARDsなどを再開する。かつて効いていたDMARDsが効かなくなる二次無効が生じることもめずらしくない。新薬のTNF α 阻害薬は即効性があり, 産後の再燃時に有用であると考えられる。

主な薬剤

1. 総論：妊娠中の薬剤使用

膠原病合併妊娠ではステロイドをはじめさまざまな薬剤が母体の全身状態の安定を保つために使用されていることが多く、使用を中止すると疾患活動性が高まる恐れがある。計画的に妊娠を図って順次より催奇形性の低いものに変更することが望ましい。しかし妊娠と気づかずに投与されている場合もある。受精から約18日間は「all or none」の時期と呼ばれ、この時期に胎児に影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用したことにより有害な影響があった場合には、たとえ受精しても流産となると考えられている⁴⁾。

2. ステロイド

1) 催奇形性

奇形全体としてはリスクがあるとは考えられていないが、口唇口蓋裂に注目した場合にリスクが高まるといったメタアナリシス(OR 2.59, CI 1.18~5.67)がある⁵⁾。

2) 妊娠中の服用：胎盤での不活化

副腎皮質ホルモン剤は11 β -HSD2により11-keto metabolitesに変換され、不活化する。プレドニゾロンは胎盤の11 β -HSD2によって不活化され、母体血中の約1/10となる。一方早産しそうな胎児の肺成熟促進のために投与されるのは胎盤通過性がよいデキサメタゾンなどである。

3) プレドニゾロンと授乳に関して

プレドニゾロンの母乳中濃度は低く、乳児に有害事象を起こすとは考えにくい。したがって母体の内服中の授乳は、可能と考える。

3. ヘパリン・カプロシン

1) ヘパリン

APTT 2倍を目標に1日ヘパリン10,000~20,000単位を持続投与したいところであるが、LAC陽性の重症例ではもともと延長しているた

めAPTTを指標にできず、コントロールが難しい。また、保険適用があるのはヘパリンの持続点滴のみである。

2) カプロシン

妊婦・産婦・授乳婦等への投与に関しては、禁忌ではない。しかし外来フォロー可能なカプロシン皮下注の在宅注射は、保険上認められていない。

3) 近年ヘパリン起因性の血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia : HIT)あるいは骨粗鬆症の発症リスクが低く、投与回数の少なくすむ低分子ヘパリンも使用されてきているが、添付文書では妊娠中の使用は禁忌となっている。

4. ワルファリン

催奇形性は明らかであり、特に6~9週でのワルファリンの曝露はその率を25%ほど上昇させる(「血栓症」の項を参照)。出血による脳組織の損傷から中枢神経欠損・流産・死産・新生児死亡などが生じ、胎児ワルファリン症候群と呼ばれている。抗凝固が必要な場合、妊娠6週までにヘパリンへ変更することが望ましい。

乳汁への分泌は非常に少ないので、新生児へのビタミンKが投与されていれば授乳は可能である。

5. アスピリン

APS合併妊娠での低用量(50~100mg)療法は、アウトカムを向上させるという報告があり、そのメリットは明らかである。副作用としては、薬の作用が残存している場合の周術期の出血があるが、動脈管の早期閉鎖との関連はないとされる⁶⁾。

6. 抗リウマチ薬(disease modifying antirheumatic drugs : DMARDs)(表2)

金製剤は古くから使用されている薬剤で、催奇形性は否定的と考えられている。サルファサラジンについては、催奇形性は使わない群と変わらないという報告がある⁷⁾ため、妊娠を考えるRA患

表2 主なDMARDsの妊婦への取り扱い

一般名	日本の添付文書	疫学研究
金製剤	禁忌：動物実験で催奇形性報告	催奇形性は否定的
D-ペニシラミン	禁忌：催奇形性を疑う症例報告	皮膚の奇形あり
サラゾスルファピリジン	投与しないことが望ましい	催奇形性のリスクは否定的
ブシラミン	有益性投与	なし
メトトレキセート	禁忌：動物で胎児死亡・先天異常	定型の奇形・流産の症例報告が複数あり
ミゾリビン	禁忌：催奇形性を疑う症例報告・動物実験で催奇形性	奇形の症例報告複数あり
レフルノミド	禁忌：動物実験で催奇形性	催奇形性はないかあっても低い(小規模研究)
タクロリムス	禁忌：動物で催奇形性・胎児毒性	催奇形性はないかあっても低い(小規模研究)
エタネルセプト	有益性投与	催奇形性のリスクは否定的
インフリキシマブ	有益性投与(RAではMTX併用のため使用不可)	催奇形性のリスクは否定的
アダリブマブ	有益性投与	催奇形性はないかあっても低い(小規模研究)

* FDA分類は廃止されたため、ここでは掲載していない

表3 主な免疫抑制剤の妊婦への投与

一般名	主な商品名	添付文書	疫学研究
アザチオプリン	イムラン・アザニン	禁忌：動物実験で催奇形性	催奇形性はないかあっても低い(小規模研究) ¹⁵⁾
ミゾリビン	ブレディニン	禁忌：動物実験で催奇形性	奇形の症例報告複数あり
ミコフェノール	セルセプト	禁忌：動物実験で催奇形性	奇形の症例報告複数あり
シクロホスファミド	エンドキサン	有益性投与：動物実験で催奇形性あり	奇形・胎児毒性の症例報告が複数あり
シクロスポリン	サンディミュン・ネオーラル	禁忌：動物実験で催奇形性	催奇形性のリスクは否定的
タクロリムス	プログラフ	禁忌：動物実験で催奇形性	催奇形性はないかあっても低い(小規模研究)

* FDA分類は廃止されたため、ここでは掲載していない

者に第一に優先される。ブシラミンは我が国で開発された薬剤で英語圏に普及していないため疫学データが全くないが、頻用されてきた薬剤で発売から20年たっている中で有害情報が出ていない点から妊娠判明までは使用可能と考える。TNF α 阻害薬であるエタネルセプト、アダリブマブ、インフリキシマブは動物実験ならびに小規模であるが多数の使用報告があり奇形のリスクはないかあっても低い確率だろうと考えられている^{8,9)}。

7. 免疫抑制剤(表3)

免疫抑制剤は催奇形性のみならず胎児毒性のリスクもあるので、妊娠初期に限らず後期にも注意

を要す。ミゾリビン・ミコフェノールに関しては、動物実験では催奇形性の症例報告が複数ある。シクロホスファミドは動物実験で多くの催奇形性の報告、ヒトにおいても催奇形性や胎児毒性の症例報告が複数ある。さらに、卵巣毒性もあることがよく知られている¹⁰⁾。妊孕性温存のためには、胚の冷凍保存が最も確立された方法であるが、最近ではGnRHアナログを用いたホルモン療法を併用し卵巣組織を保護することによって早期閉経を有意に防げたとの報告もある^{9,11,12)}。シクロスポリン・タクロリムスに関しては、移植患者を対象とした疫学研究が行われており催奇形性のリスクは低いと考えられている¹³⁾。

表4 妊娠の可能性のある女性ないしは妊娠している女性に優先すべき薬剤

	催奇形性	胎児毒性	授乳の可否
NSAIDs	特になし	・妊娠後期に常用することにより動脈管の早期閉鎖→肺高血圧症 ・腎血流の低下	可能
	ジクロフェナックやインドメサジンは妊娠全期を通して禁忌となっているので避けたほうが無難		

* FDA 分類は廃止されたため、ここでは掲載していない

8. NSAIDs

表4を参照されたい。

おわりに

以上、膠原病に使用される主な薬剤について概説した。膠原病のコントロールあつての妊娠であり、必要以上に薬剤を恐れ、原疾患を悪化させてしまつては本末転倒である。できる限りの情報を集め母児双方にとってベストな治療法を選んでいくことが肝要である。悩まれた場合にはぜひ「妊娠と薬情報センター(<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html>)」をご利用いただきたい。

文献

- Lockwood CJ, Schur PH : Management of pregnant women with antiphospholipid antibodies or the antiphospholipid syndrome.(www.uptodate.com)
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) : Antiphospholipid syndrome, Washington (DC), p9, 2005
- Bates SM, Greer IA, Pabinger I, et al ; American College of Chest Physicians : Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy : American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines(8th Edition). Chest **133**(6 Suppl) : 844S-886, 2008
- 佐藤孝道 : 妊婦の薬物療法 進め方と留意点. Medical Practice **20**(9) : 2003
- Edwards MJ, Agho K, Attia J, et al : Case-control study of cleft lip or palate after maternal use of topical corticosteroids during pregnancy. Am J Med Genet A **120A**(4) : 459-463, 2003
- Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, et al ; Contributors to the MADRE database : First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol **67**(12) : 968-970, 2003
- Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, et al : The safety of mesalamine in human pregnancy : a prospective controlled cohort study. Gastroenterology **114** : 23-18, 1998
- Østensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al : Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. Arthritis Res Ther **8**(3) : 209, 2006 [Epub 2006 May 11]
- 村島温子 : 拳児希望の関節リウマチ患者の薬物治療 エタネルセプトを使用しながら妊娠した3症例の報告 (原著論文/症例報告/抄録あり). 日本臨牀 **66**(11) : 2215-2220, 2008
- Cunha I, Saavedra MJ, Pereira da Silva JA, et al : Cyclophosphamide induced amenorrhoea in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. Acta Reumatol Port **33**(1) : 69-76, 2008
- Blumenfeld Z, Shapiro D, Shteinberg M, et al : Preservation of fertility and ovarian function and minimizing gonadotoxicity in young women with systemic lupus erythematosus treated by chemotherapy. Lupus **9**(6) : 401-405, 2000
- Somers EC, Marder W, Christman GM, et al : Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. Arthritis Rheum **52**(9) : 2761-2767, 2005
- Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al ; National Transplantation Pregnancy Registry : Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) : outcomes of pregnancy after transplantation. Clin Transpl : 29-42, 2007
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al : International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost **4**(2) : 295-306, 2006
- Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al : Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol **79**(10) : 696-701, 2007

44. 胎盤・臍帯病理検査

中山 雅弘

Masahiro Nakayama

大阪府立母子保健総合医療センター検査科[〒594-1101 和泉市室堂町 840]

Key Words : 絨毛膜羊膜炎, 血行性感染症, 子宮内胎児発育遅延, 子宮内胎児死亡, 流産の病理, 双胎, CAM, IUGR, IUFD

周産期病理における胎盤検査の 意義と実践方法¹⁾

表 1 に胎盤の病理学的検査が特に必要な項目をあげる。胎盤を冷蔵庫に数日間保存しておき、その間、母体・新生児が正常に経過すれば廃棄し、異常があればそのつど取り出して観察を行うというのも一つの方法である。注意すべきことは、冷凍ではほとんど観察が不可能になるということである。冷蔵庫では 1 週間くらい経過していてもある程度の観察が可能である。

1. 所見記録用紙

胎盤検査の時には自由に記載する方法より、あらかじめ書式を作成しておきチェックリスト式に記入していくほうがよい。

2. 通常の組織検査と特殊な検査のための保存法

臨床事項および胎盤肉眼所見より必要なものは組織切片を作る。通常胎盤剖面から 3~4 カ所、臍帯 1~2 カ所、胎盤外の卵膜 1 カ所から標本にする。異常所見があれば必要に応じ標本を追加する。例えば、血行性の子宮内感染症が予想される時は、胎盤実質より多数の標本を作る必要がある。コンピュータ入力等により、必要時条件検索、リスト作製等が簡単に行われることが望ましい。特殊例の検索のためには、電子顕微鏡のための固定(3%グルタルアルデヒド液)や、ホルモン・酵素・ウイルス検索の

表 1 胎盤を検索すべき主たる対象

1. 感染症疑い
2. 胎児発育遅延
3. 双胎
4. 奇形症候群
5. 母体の糖尿病
6. 胎児水腫, 胎児赤芽球症
7. 原因不明の胎児, 新生児死亡
8. 原因不明の胎児, 新生児仮死

ための瞬間凍結法(イソペンタン・ドライアイス)を施行する。

感染症のための胎盤検査法

子宮内感染症は上行性(経腔性)と血行性感染症に大きく分けられる。

1. 上行性感染症

上行性感染症は、羊水中の感染症であるので胎盤表面の絨毛膜・羊膜や臍帯が主たる炎症の場となる。したがって、絨毛膜羊膜炎(chorioamnionitis: CAM)と呼ばれる。急性の羊膜炎では胎児面および臍帯は汚い灰黄色調でこの混濁の色で診断が可能である。羊膜と絨毛膜との癒着の程度をみることにより、炎症が急性のものか慢性のものかが推測される。

組織学的に、絨毛膜への白血球の細胞浸潤の程度は 1~3 度まで分類されている。絨毛膜羊膜への浸潤細胞は母体の白血球である。絨毛膜において、1 度は絨毛膜下にとどまっているもので、2 度は絨毛膜まで、3 度は羊膜まで炎症が及んでいるものをいう¹⁾。

臍帯の組織学的所見で、臍帯の血管周囲の白血球は胎児の炎症細胞である。すなわち、胎盤表面と臍帯の組織をみることにより母体および新生児の反応の両方がみられる。臍帯においても同様に、1度は血管内皮まで、2度は血管筋層まで、3度は Wharton 膠質まで浸潤しているものをいう。臍帯の膠質部の石灰沈着は臍帯の炎症後にみられるもので、亜急性壊死性臍帯炎(subacute necrotizing funisitis : SNF)と呼ばれている。この SNF にしばしば新生児慢性肺疾患(Wilson-Mikity 症候群)が合併する²⁾。

起炎菌では、最近ウレアプラズマが注目される。胎盤からのウレアプラズマ検出の有無と胎盤病理所見の関連では、絨毛膜羊膜に高度の炎症細胞の浸潤、特に羊膜直下と絨毛膜下により強い浸潤(二層性パターン)を示す。臍帯においては、臍帯上皮直下に浸潤するパターンあるいは亜急性壊死性臍帯炎(SNF)を認めている。

2. 血行性感染症²⁾

血行性感染症は、母体から胎盤を通過して胎児に感染症を起こすものである。その際に、胎盤に炎症を起こしその場所で菌やウイルスが増殖し胎児の血管から全身感染を起こす場合と、胎盤は通過するのみで炎症などの痕跡を残さない場合がある。前者の代表は、サイトメガロウイルス、風疹、梅毒、リステリアなどであり、後者の代表は、パルボウイルスや B 型肝炎や C 型肝炎などである。

1) サイトメガロウイルス(CMV)

先天性 CMV 感染症は血行性にも経産道性にも引き起こされる。CMV 感染症は、inclusion body disease と呼ばれ、owl's eye と表現される特徴的な封入体が全身にみられる。封入体は胎盤においてもみられ、これのみで CMV 感染症と診断可能なほど特異性は高いが、感度は高くない。封入体のみられる細胞は、血管内皮細胞や Hofbauer 細胞などである。浸潤細胞はリンパ球とともに形質細胞がみられることが特徴である。CMV の同定のためには、特異抗

表 2 IUGR と関連する主な胎盤の異常

1. 胎盤の虚血性病変—妊娠高血圧症候群など
梗塞, 母体面硬化
通常胎盤は小さい。
2. 胎盤の出血・血栓・血腫
胎盤後血腫, 辺縁出血, Breus' mole
フィブリン沈着(Langhans, Rohr, Nitubuch)
胎盤は厚く大きい。
3. 胎盤の腫瘍, 形態異常
血管腫
周郭胎盤・画縁胎盤
癒着胎盤
4. 小さいだけの胎盤
組織的に未熟絨毛を伴うこともある。
胎児循環障害型
遺伝的小柄
5. 大きい胎盤
母体の心疾患など
前置胎盤—大きく薄い胎盤

体を用いての免疫組織化学や PCR や ISH(*in situ* hybridization)法も有用である。

2) パルボウイルス

ヒトパルボウイルス B19 は小型 DNA ウイルスで周産期領域では、妊婦に感染すると胎児に致死的な胎児水腫を起こす。その原因は、赤芽球系細胞で増殖し、その細胞を破壊し貧血を起こすためといわれている。ヒトパルボウイルス B19 は、胎盤では、肝炎ウイルスなどと同様にウイルス単純通過型であり、絨毛炎を観察することはできないが、胎児の赤芽球系細胞に感染しその細胞が胎盤の絨毛血管の赤芽球内に認められるので出生時に胎盤からの病理診断が可能である。HE 標本で診断が疑われた時、免疫組織化学的検査にて確定する。

子宮内胎児発育遅延(IUGR)と関連する胎盤の形態異常

IUGR の原因の検索において考慮すべき点を表 2 に示す。

妊娠高血圧症候群の胎盤の肉眼的所見は、らせん動脈の硬化そしてそれに基づく虚血性病変(梗塞)を検索することである。妊娠高血圧症候群では重症の

場合は容易にこれらの変化が観察されるし、軽症例でも慣れれば観察が可能である。母体面では小分葉(コチルドン)の中心に硬化部があり、動脈瘤のような外観を呈することもある。組織学的には、合胞体結節や小さな絨毛の増加、絨毛間フィブリンの増加などがみられ、これらが胎盤の虚血性病変と呼ばれる。妊娠性高血圧症の時にはほぼこのような変化がみられる。

絨毛膜下血腫には Breus' mole という別名があり、血腫の厚さは通常 2 cm 以上あり、胎児面からみると凹凸が必ずみえる。胎盤全体の厚さもこの Breus' mole の時には非常に厚くなっていることが多い。胎盤早期剥離や辺縁出血などを合併することもあるが、典型例は早剥の時の所見と止血・凝固の検査所見は異なっているようである。強い発育遅延や時には子宮内胎児死亡をきたす。本例は次回の妊娠において繰り返すことは稀である。

胎盤内のフィブリンの沈着はよくみられるものであり、その部位により最初の報告者の名がつけられている。例えば、絨毛膜下のフィブリンは Langhans' striae といい、母体面近くのフィブリンは、Nitabuch's fibrin と命名されている。

Rohr's fibrin は胎盤実質内の絨毛間フィブリンの別名であるが、稀にこのフィブリンが広範囲に、時には胎盤の全面に沈着する場合がある。診断的には、胎盤の割面がびまん性に粗くかつ硬くなっており、2 カ所以上とられた切片において上述した Rohr's fibrin がほぼ全面に認められるものとする。母体の膠原病等の関与がみられることもあるが、母体血の過凝固状態と関連しているのではないかと推測されている。子宮内胎児発育遅延や習慣性の流早産・死産と関連することもある。

卵の付着異常と考えられている疾患に周郭胎盤(circumvallata)と画縁胎盤(circummarginate)がある。画縁胎盤はよくみかけるものである。割面の模式図で説明すると胎児血管をもつ絨毛板よりも胎盤実質のほうが長い時このようなことが起こる。その

時襞が形成されるものが circumvallata で、襞がないのが circummarginate である。外側の部分には絨毛膜を有さないので、造影剤を注入すると中心部にのみ胎児血管が認められる。臨床的に意味のあるのは circumvallata であり IUGR および早産の原因となる。

胎盤の腫瘍として最もよくみられるのは血管腫である。小さなものまでとりあげると、500 例に 1 例位の割合でみつかるとは、IUGR を起こすほどの巨大血管腫はかなり稀である。

胎児の絨毛の循環障害に起因する IUGR 症例が少なからず存在し、このタイプを胎児循環障害型 IUGR と名付けるが、以下のような似通った特徴を示す³⁾。

- 1) 高度の IUGR を伴うことが多い。
- 2) 妊娠高血圧症候群は通常伴わない。
- 3) 肉眼所見は、小さいだけのことが多いが、時には梗塞がみられる。
- 4) 無血管絨毛が多発性に存在しこの部で、絨毛炎を伴うことが多い。
- 5) 周辺では、逆に血管腫症(chorangiosis)、あるいは高度のうっ血がある。
- 6) 虚血性の変化がない。

子宮内胎児死亡(IUFD)と胎盤所見^{1,2)}

胎盤早期剥離は妊娠末期のみならず、中期にもしばしば認められるものである。胎盤後血腫を注意深く観察することにより、大部分の早剥は診断可能である。割面では脱落膜に変形がみられることもあり、また、貧血とうっ血が胎盤分葉(コチルドン)ごとに交互にみられるのも特徴的である。

母体糖尿児は時に胎児の突然死をきたすことがあるが、血栓症が関係していると考えられる。胎盤実質内でも血栓症の頻度が高いが、胎児にも血栓形成があり重篤な結果をきたす。

IUFD や胎児仮死の症例において臍帯の血管に血栓症がみられることがある。血栓症が臨床的に意義のあるものか人工的なものか判断に苦しむ場合がある

が、血管の周囲に浸出液の浸潤(oozing)がみられた場合は真性の血栓症としてよい。臍帯の血栓症は、一般的な認識よりも高頻度のように考えられ、原因不明の IUFD の検索に必ずチェックすべきポイントである。

臍帯過捻転は、局所的に Wharton 膠質が欠乏し、過捻転と絞扼が認められる。絞扼かどうかわかりにくい時には造影剤を臍帯の血管から注入して観察すれば、静脈でブロックされているのが認められる。

羊水過少と関係する例を述べる。羊膜結節は、羊水過少が遷延する時に、胎児面に認められる小結節であり、胎盤全体に分布する。非常に強くこすればはがれる。組織学的には羊水中の浮遊物が羊膜に埋没しているものであり、炎症細胞は全く関与していない。破水後の期間と羊膜結節の出現をみても 1 週間まではほとんどみられない。破水後、1 週間を超えると約 20~30% の例に羊膜結節の出現をみる。

妊娠前期の羊水過少が関連すると考えられているものに羊膜索症候群がある。胎児の臍帯ヘルニアや顔面裂などの時に胎盤を注意深く観察する。

繰り返す IUFD (intrauterine fetal death) の例に抗カルジオリピン抗体 (ACA) が高値を示す症例があるが、これらの胎盤では、絨毛の周囲の合胞体性栄養膜細胞にフィブリンが沈着し、その部位に IgG の沈着がある。Perivillous fibrinoid change (PVFC) と呼ぶ。この梗塞像は、従来からいわれていた虚血性病変とは病因論的に異なっている。ACA が高値になるほどこの PVFC が頻回に認められる⁴⁾。

流産の分類, 組織所見

流産の原因を病理からみると、次の 5 型に分類される。

- 1) 染色体異常などによる流産
- 2) 感染症(急性, 慢性)が関連する流産
- 3) 自己抗体などに関連して、止血・凝固異常が関連すると考えられる流産

4) 子宮・胎盤系の血管異常(虚血病変)

5) その他

染色体異常は、初期流産の半分以上を占めるといわれている。流産例で、最もよくみられる所見で、かつ染色体異常が疑われる所見は、トロホプラストの空胞性変化あるいは、上皮性配列である。これは、部分胞状奇胎に特徴的な所見とされ、三倍体の胎盤所見として記載されている。部分胞状奇胎の診断には、流産の標本の解釈においても染色体の分析が通常なされていないゆえにいくつかの問題点が考えられる。

流産児の病理検査における感染症は、中期以後の胎盤所見と見方が異なる。絨毛膜羊膜炎という形よりも、びまん性の細胞浸潤、あるいは膿瘍という形で流産が起こる。中期よりも比較的頻度は低い。

流産児の胎盤を観察する時にこれが繰り返す病変か、母体の合併症が推定できるかが最も重要である。標本をみるポイントは、①絨毛、②絨毛間腔、③脱落膜である。

1. 絨毛

絨毛では、トロホプラストの形態、絨毛内の血管・胎児血液、組織球(Hofbauer cell)を観察する。トロホプラストでは、染色体異常の可能性、胞状奇胎の合併の有無をみる。絨毛の近傍に、中間型栄養膜細胞(intermediate trophoblast)の集団が層構造を作ってみられるが、ほとんどは病的なものではない。しかし、トロホプラストが層形成をなさずに炎症細胞とともに集塊となっているのが稀にみられるが、異常流産と思われる。絨毛内の血管では、血管の形成を認めがたい時に、胎児死亡後の二次性の変化か胞状奇胎関連のものかを検討する。組織球の異常な増加では、感染などの環境要因の変化を考える。

2. 絨毛間腔

最も重要な点である。絨毛間腔に、出血、フィブリンが局所的に強くみられる場合に流産の原因と考

えてよいが、この所見は、繰り返さなくて1回きりの流産の可能性が高い。いわゆる虚血性病変は流産でもみられ、絨毛間フィブリンの増加、合体結節の増加、小さな絨毛などが観察される時はこのような診断をする。一方、絨毛周囲にまとわりつくようにみられる、いわゆる絨毛周囲フィブリン沈着(perivillous fibrin deposition)は、流産を繰り返す可能性が高い。絨毛間腔にみられるフィブリンの形態の名称は、絨毛間フィブリン(intervillous fibrin. 絨毛間を広く橋渡しするようなフィブリン沈着で通常はフィブリンと絨毛のトロホブラストとは明瞭に区別される)と絨毛周囲フィブリン沈着(絨毛周囲にまとわりつくようなフィブリンの沈着の形で、しばしばフィブリンの層とトロホブラストの層が一塊となっている)は、区別して扱ったほうがよい。

3. 脱落膜

脱落膜には、通常浮腫がみられるがその所見はおそらく臨床的意義はない。血管を観察して内膜や中膜の肥厚が強い所見は記載するが、繰り返す流産と関連するか今後の検討を待ちたい。脱落膜の内腔側のフィブリン沈着は重要な所見で、絨毛周囲フィブリンと同様の臨床的意義があると考えられる。中期以後の母体面梗塞やフィブリンと関連する所見と考える。

双胎の胎盤検査法⁵⁾

双胎胎盤の分類

双胎胎盤の形式は、次の4型に分類できる。

1) 一絨毛・一羊膜胎盤

1枚の羊膜腔内に双胎が入っている状態であり、隔壁は存在しない。最も少ない型で相互の臍帯が絡まるために子宮内胎児死亡が高率である。結合体児もこの形をとる。この胎盤をみれば胎児は必ず一卵性である。

2) 一絨毛・二羊膜胎盤

完全に癒合した胎盤であり、羊膜腔は2個存在す

表3 一絨毛膜胎盤の血管吻合所見と臨床所見の関連

- ①胎盤内動脈-動脈吻合は正常である。
- ②双胎間輸血症候群は基本的には、動脈-静脈吻合、ただし胎盤表面の太い血管吻合の欠如する例が多い。
- ③胎内一児死亡による栓塞症候群の例では静脈-静脈吻合が強く関連する。
- ④無心体の胎盤は一絨毛一羊膜と一絨毛二羊膜の場合がある。両児の臍帯は非常に近接しており、血流分布の不均衡がこの奇形の原因となることをうかがわせる。
- ⑤結合体児の胎盤は基本的には一絨毛一羊膜である。臍帯は1本の時と2本の時がある。

るが、絨毛膜は1個で共有している。隔壁は薄く、2枚の羊膜のみからできており、容易にはがすことができる。この胎盤をみれば胎児は必ず一卵性である。この場合、必ず血管吻合の状態を確認する必要がある。表面からの観察のみでは不十分で、造影剤・水・空気などを血管内に注入しないと誤診のもととなる。注入は胎盤の表面より、注射針で行う。胎盤の表面で動脈と静脈の見分け方は、2本の血管の交差する部位をみて、上側をまたいで通っているほうが動脈である。当科では、小児の動脈に緑の色素を、大児の静脈にバリウムを入れて検索している。動脈-動脈や静脈-静脈の吻合は表面のみにみられ、動脈-静脈吻合は表面で、動静脈が接した部分で、組織標本を作製し、一つの絨毛内に2種類の色素が入っていることにより、コチルドン(胎盤分葉)の共有を確認する。

3) 癒合二絨毛・二羊膜胎盤

胎盤は1個であり、羊膜腔は2個であるが、絨毛膜は2個で癒合状態も不完全なことが多い。隔壁は2枚の羊膜の間に2枚の絨毛膜の延長である結合織が存在するので厚く、剥離は通常困難である。この胎盤からは胎児が一卵性か二卵性かを決定できない。

4) 分離二絨毛・二羊膜胎盤

2個に分離した胎盤である。この胎盤も胎児が一卵性か二卵性かを決定できない。

一絨毛膜性双胎における胎盤病理と臨床経過の関連を表3に示す。

文献

- 1) 中山雅弘：眼でみる胎盤病理，医学書院，東京，2002
- 2) 中山雅弘：胎盤の疾患と病変，病理と臨床 **13**(臨時増刊号)：341-353，1995
- 3) 中山雅弘：胎盤からみた子宮内胎児発育遅延(IUGR) —IUGR 胎盤の新しい組織学的分類の試み—，産婦人科治療 **90**：263-268，2005
- 4) 中山雅弘，藤田富雄：抗リン脂質抗体症候群と胎盤病理所見，産婦の実際 **54**：593-599，2005
- 5) 竹内 真，中山雅弘：双胎間輸血症候群(TTTS)の胎盤病理，小児外科 **37**：695-700，2005

* * *