

胎児静脈管血流速度波形の解析の意義と臨床応用への可能性

橘 大介, 栗原 康, 田原 三枝, 羽室 明洋, 三枚 卓也

Citation	大阪市医学会雑誌. 71; 17-23
Issue Date	2022-12-25
Type	Journal Article
Textversion	Publisher
Rights	© 大阪市医学会. © Osaka City Medical Association. https://osakashi-igakukai.com/ .

Placed on: Osaka City University

胎児静脈管血流速度波形の解析の意義と臨床応用への可能性

橘 大介, 栗原 康, 田原 三枝, 羽室 明洋, 三枚 卓也

大阪公立大学大学院医学研究科 女性生涯医学

Time Interval Analysis of Ductus Venosus Flow Velocity Waveforms for the Management of Fetal Growth Restriction

Daisuke Tachibana, Yasushi Kurihara, Mie Tahara, Akihiro Hamuro, and Takuya Misugi

(Department of Obstetrics and Gynecology, Graduate School of Medicine, Osaka Metropolitan University)

Abstract

Since no effective in utero treatment has yet been established for fetal growth restriction (FGR) caused by placental insufficiency, close observation and timely delivery decisions are of paramount importance to improve the prognosis. Fetal cardiotocogram (CTG) is used to evaluate the wellbeing of the mature fetus after 36 weeks of gestation, however, fetal blood flow is measured by ultrasonography in combination with CTG because it is difficult to consistently evaluate the immaturity of the fetus in earlier weeks of gestation. Particularly in early FGR (less than 32 weeks' gestation), the timing of delivery should be determined while always keeping in mind the risk of prematurity due to delivery on the one hand and the risk of intrauterine fetal death due to waiting on the other hand. In particular, when considering the timing of delivery, it is necessary to understand the unique circulatory dynamics of the fetus, which has three shunt mechanisms other than the umbilical cord and placenta, and to accurately evaluate changes in the ductus venosus blood flow waveform, which is particularly sensitive to deterioration in fetal condition. The venous blood flow waveform is bimodal, reflecting the cardiac cycle of atrial contraction and ventricular contraction and dilation, with forward flow throughout the entire gestational period under normal circulatory dynamics. Each component of the waveform is named a-wave in the valley where it is slowest due to atrial contraction, S-wave in the first peak area due to ventricular contraction, and D-wave in the second peak area due to ventricular dilation. To improve the prognosis of FGR, two studies have been reported on the timing of delivery: the GRIT study (the Growth Restriction Intervention Study) and the TRUFFLE study (the Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe). The TRUFFLE study is the only randomized trial that mentions the usefulness of the ductal venous blood flow waveforms. In this article, we will discuss the management guidelines for FGR reported so far and describe our research results in analyzing venous blood flow waveforms from a new point of view.

要 約

胎盤機能不全に起因する胎児発育不全 (fetal growth restriction; 以下 FGR) には未だ有効な胎内治療が確立しておらずその予後を改善するためには、詳細な観察と適切な時期での分娩の決定が最も重要となる。妊娠 36 週以降の成熟した胎児の well-being の評価には胎児心拍陣痛図 (cardiotocogram; 以下 CTG) が用いられるが、それ以前の週数における未熟な状態の評価には一定した評価が困難であるため超音波検査による胎児血流の計測を併用する。特に、妊娠 32 週未満の早期からの FGR では、一方では娩出による未熟性のリスクを、もう一方では待機による子宮内での胎児死亡のリスクを常に念頭に置きながら娩出のタイミングを見計らっていく必要がある。特に娩出時期を検討する上では、胎児の循環動態として臍帯・胎盤以外の 3 つのシャント機構が存在するユニークな循環動態を把握しておくとともに、特に胎児状態の悪化を鋭敏に反応する静脈管血流波形の変化を正確に評価するよう心掛ける必要がある。静脈管血流波形は、心房収縮と心室収縮・拡張といった心周期を反映した 2 峰性の血流波形を呈し、正常な循環動態では全妊娠期間を通して forward flow を呈する。波形の各成分の名称は、心房収縮により最も遅くなる谷の部分に a 波、心室収縮に

より第1峰の部分をS波、心室拡張による第2峰の部位をD波と称する。これまでに、FGRの予後を改善すべくその娩出時期に関してGRIT study (the Growth Restriction Intervention Study) とTRUFFLE study (the Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe) の2つの研究論文が報告され、この領域におけるエビデンスレベルの高い内容をしめされてきたが、静脈管血流波形の有用性に言及しているのはTRUFFLE studyである。本稿では、これまでに報告されてきたFGRの管理指針に言及するとともに、静脈管血流波形を新しい視点から解析してきた我々の研究成果について解説を加える。

Key Word: 胎児静脈管血流, 胎児発育不全, 胎盤機能不全, 胎児循環

1. はじめに

胎児発育不全は胎児発育が概ね $-1.5SD$ 以下のものとされ、全出生児の約5%-8%にみられる。原因としては、先天性感染症、染色体異常、母体が合併する自己免疫疾患、妊娠高血圧症候群、そして胎盤機能不全などが挙げられる。いずれの要因に対しても胎内で有効とされる確立した治療法は存在せず、その開発は周産期領域における大きな課題として残されている。本稿では胎盤機能不全に起因する胎児発育不全 (fetal growth restriction; 以下FGR) に関して胎児循環の視点から、これまでの我々の研究結果を中心として生理・病態生理的解釈や臨床応用について述べる。

2. 胎児循環の特殊性: 3つのシャント機構

胎内では肺による呼吸を代償するものとして胎盤において血液の酸素化機能が存在する。まず、胎児から臍帯動脈を経て胎盤へ送られた血液は酸素化されたのち、臍帯静脈により胎児へ還流する。次に腹腔内では臍静脈が肝静脈へ流入する直前で静脈管へ分岐し下大静脈へシャントする。この静脈管よりシャントした酸素分圧の高い血流は卵円孔を経由し右房から左房へとシャントし、脳や冠動脈へ優先的に分配される。一方、上大静脈や下大静脈から右房へと戻ってきた酸素分圧の低い血液は右室へ流入する。胎児期には肺呼吸はしておらず肺動脈血流は少ないため大部分の右室血液は動脈管をシャントし下降大動脈へと流れる。このように、胎児は胎盤・臍帯という特殊な循環装置以外にも体内に3つの血液シャント機構を有し、酸素分圧の異なる血液を効率的に分配している¹⁾。

3. 静脈管血流

上記3つのシャントにおいて特にユニークな機能を有するものが静脈管である。静脈管は臍静脈の約3分の1の径になることにより流れる血液速度を急速化させ、さらに下大静脈と右房の解剖学的位置関係から血流方向が調節され卵円孔を通過し左房への流入を可能としている(図1)。また、静脈管は心臓とも位置的に近いことにより、心房収縮と心室収縮・拡張といった心周期を反映した2峰性の血

流波形を呈するが、正常な循環動態では全妊娠期間を通してforward flowを呈する。波形の各成分の名称は図2に示すように、心房収縮により最も遅くなる谷の部分をa波、心室収縮により第1峰の部分をS波、心室拡張による第2峰の部位をD波と称する。右房と下大静脈の間には弁がないため右房圧が上昇することにより心へ向かう血流速度が減少、心室収縮時には房室弁が閉鎖した状態で心室容積が縮小することにより心房内への血流が増大、さらに、房室弁の開放とともに心室が拡張することにより再度下大静脈の血流を多く取り込み血流速度が増大する。胎盤機能不全により慢性的な低酸素が持続し心機能不全による血流鬱滞の状態に至ると静脈管血流におけるa波が低下、途絶、さらには逆流が観察されるようになる。このa波の低下・途絶・逆流の観察はFGRの娩出タイミングの研究に用いられてきた²⁻⁴⁾。

4. 静脈管血流速度波形を用いたFGRに関するこれまで知見

FGRには有効な胎内治療がないため、その予後を改善するためには適切な娩出時期の模索が必要である。妊娠36週以降の成熟した胎児のwell-beingの評価には胎児心拍陣痛図 (cardiotocogram; 以下CTG) が用いられるが、それ以前の週数における未熟な状態の評価には一定した評価が困難であるため超音波検査による胎児血流の計測を併用する。特に、妊娠32週未満の早期からのFGRでは、一方では娩出による未熟性のリスクを、もう一方では待機による子宮内での胎児死亡のリスクを常に念頭に置きながら娩出のタイミングを見計らっていく必要がある。

1997年にHecherらはFGRにおける静脈管血流の経時的変化を初めて提示し、娩出基準をして用いることを提案した。これはcomputer CTGによる胎児状態悪化所見が出る前後に静脈管血流のa波が途絶・逆流を観察した3例の症例報告であるが⁵⁾、この発表以降に世界的に広くFGRの娩出基準についての研究が見られるようになった。特に2003年のGRIT study (the Growth Restriction Intervention Study) と2015年のTRUFFLE study (the Trial of Umbilical and Fetal Flow in Europe) の2つの

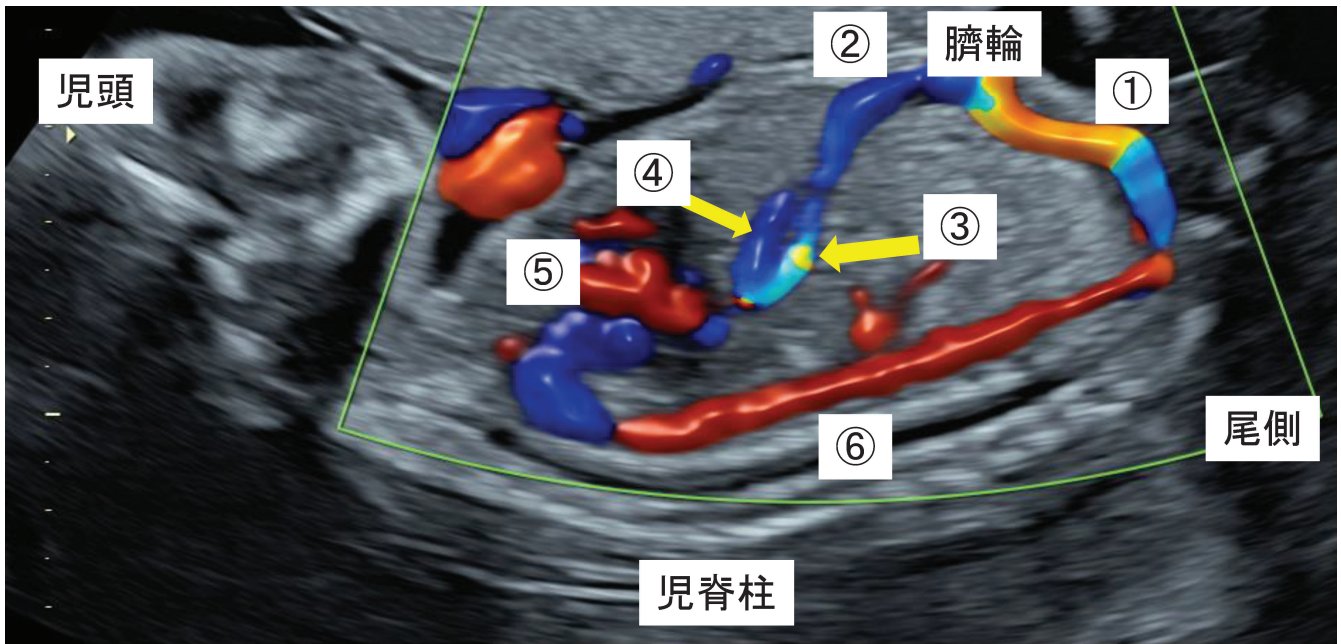


図1 超音波検査による胎児循環を示す。①臍動脈（腹腔内）、②臍静脈（腹腔内）、③静脈管、④肝静脈、⑤心臓、⑥下降大動脈

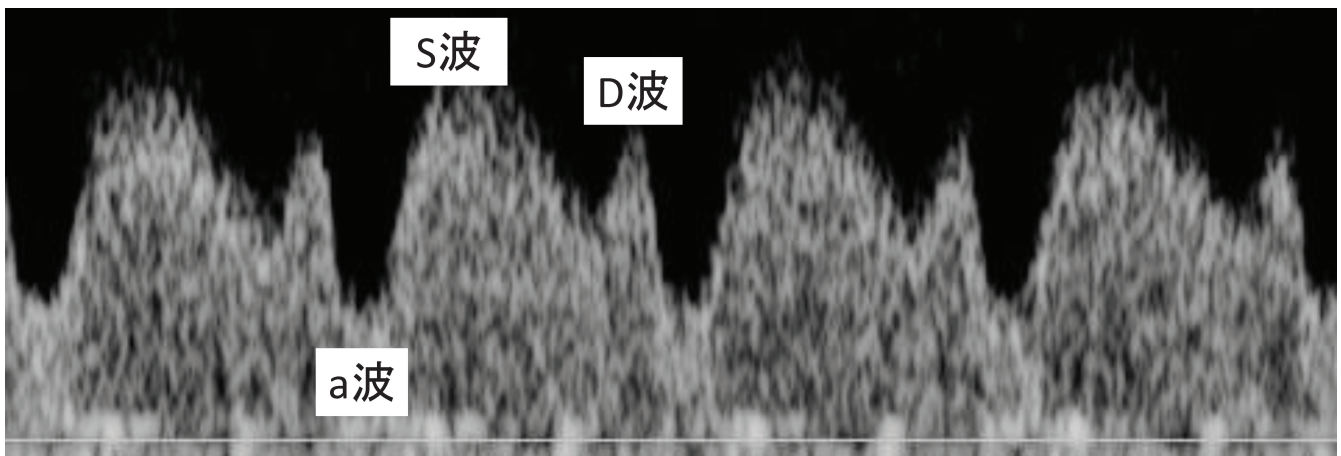


図2 超音波での静脈管血流速度波形と各部位の名称を示す。a波：心房収縮により最も血流速度が遅くなる部位。S波：心室収縮により形成される部位。D波：心室拡張により形成される部位。

研究論文が多くのFGR症例を対象に介入試験を行っており、この領域におけるエビデンスレベルの高い内容を報告しているのでここで簡単に紹介する。

まずGRIT studyであるが、1993年から2001年においてヨーロッパ13か国の69施設で管理された妊娠24週から36週の胎児のwell-beingが不確かなFGRを有する548名の妊婦を対象に、各施設の基準に則して2群に分け児の生存や神経学的予後に関して解析を行った（介入群n=296：即娩出。待機群n=292：児の状態が悪化したと判断してからの娩出。いずれの群においてもCTGと超音波検査は用いているが静脈管血流の評価はなし）。結果は両群の予後に差はなく、娩出時期の決定には待機の有用性や

評価方法の指標となるものを示すに至っていない。しかし、本研究のlimitationとしては、娩出基準が各施設にゆだねられていること、また、両群の娩出日数（待機日数）の差が4日しかないこと、さらに、研究が行われていた当時の超音波による胎児血流評価に関してヨーロッパの施設間でも知識や技術にばらつきがあったことが推察される⁶⁾。

次にTRUFFLE studyであるが、2005年から2010年においてヨーロッパ5か国の20施設で管理された妊娠26週から32週の臍帯血管抵抗（pulsatility index；以下PI）が95パーセントイル以上のFGRを有する妊婦を3群に分け脳性麻痺や神経学的予後の解析を行った（CTG STV群n=166：コンピューターCTGでのshort term variability

(STV) が 29 週未満では 3.5 以下で娩出, 29 週以上では 4.0 以下で娩出. DV p95 群 n=167: 静脈管血流波形の PI が 95 パーセントイル以上で娩出. DV no A 群 n=170: 静脈管血流波形の a 波が途絶あるいは逆流で娩出). 結果は各群間に有意差はないものの, 割合としては神経学的予後不良例が CTG STV 群に多く, 胎児死亡が DV no A 群に多いという傾向が認められた⁷⁾.

さらに最近, 上記 2 つの研究内容を比較する報告がなされた⁸⁾. すなわち, 生後 2 年での新生児予後は TRUFFLE study で管理された結果の方が良好であることが明らかと

なり, FGR の管理においては各施設での娩出基準を用いるより, コンピューター CTG や静脈管血流波形の評価を用いた観察基準を用いることが予後改善につながることに一定のコンセンサスが得られたと考えられる.

5. 静脈管血流速度波形を用いた胎児管理とこれからの可能性

前述のように, FGR の管理には CTG と静脈管血流速度波形を用いた詳細な観察と娩出基準の管理によりその予後が改善される可能性が明らかになってきた. これらに用

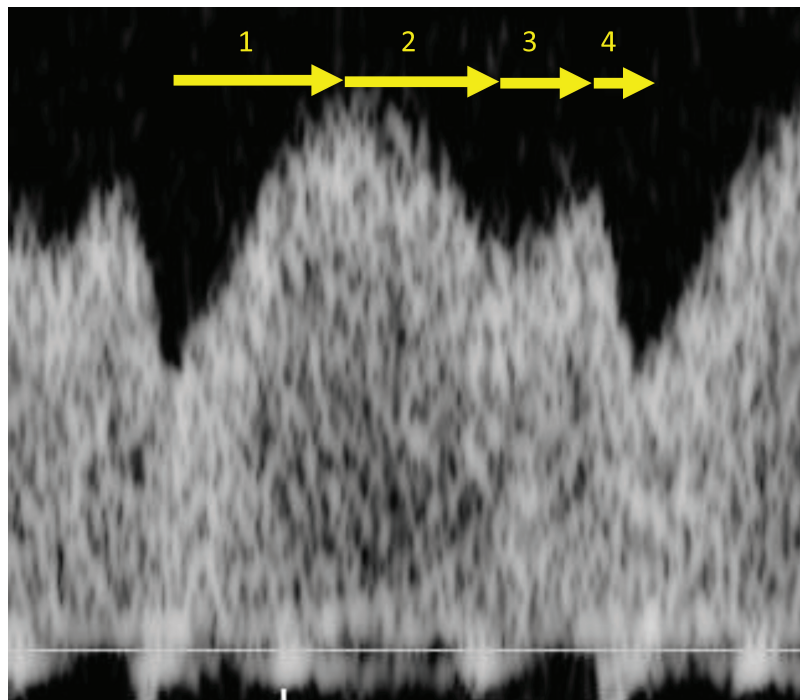


図3 静脈管血流速度波形の各構成成分の時間的な解析方法を示す. 1: acceleration time of S wave (acc-S), 2: deceleration time of S wave (dec-S), 3: acceleration time of D wave (acc-D), 4: deceleration time of D wave (dec-D).

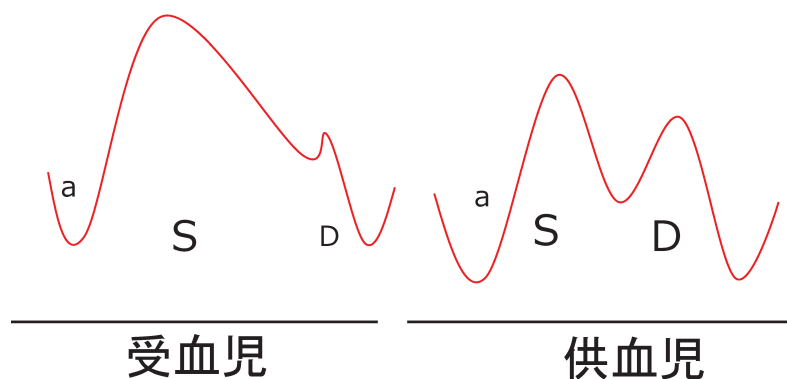


図4 双胎間輸血症候群における受血児と供血児の静脈管血流の変化を模式図で示す. 受血児では dec-S の極端な延長と acc-D の極端な短縮が見られる. 一方, 供血児では D 波において acceleration time/deceleration time とともに延長が見られる.

いられてきた超音波検査の情報は主にPIという血流成分の「速度」を用いたパラメーターであるが、我々は静脈管血流速度波形の構成成分を「時間」という新たな視点から解析することにより様々な情報が得られることを我々の研究から述べる。

1) 心周期から見た静脈管血流速度波形の生理的变化

静脈管血流速度波形は心房・心室の動きにより形成されるため、その時間的な構成成分を解析することは胎児の心周期や心機能を反映すると考え研究を始めた。S波、D波の時間的な成分（それぞれをDV-S、DV-Dとする）をS波のacceleration time/deceleration timeをそれぞれacc-S、dec-Sとし、同様にD波のacceleration time/deceleration timeをそれぞれacc-D、dec-Dと定義し全妊娠週数で検討を行うとacc-Dが妊娠週数と最も強い相関を示した。また、心室内への流入波におけるE波（心室拡張により形成される）のacceleration timeが最も妊娠週数と最も強い相関を有することより、生理的な状態の胎児においてはDV-Dが妊娠週数とともに延長していくがこれは心室拡張機能の成熟を反映していると考えられた（図3）⁹⁾。

2) 双胎間輸血症候群で観察される静脈管血流速度波形の病的変化

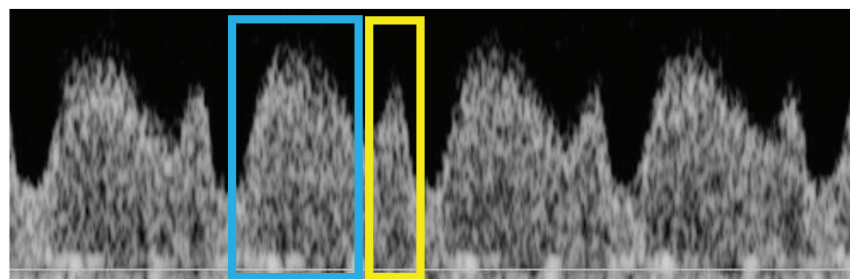
1つの胎盤を2人の胎児でシェアする1絨毛膜2羊膜双胎では、約10%の頻度で吻合血管を介して血液量のアンバランスが起こり双胎間輸血症候群（twin-to-twin transfusion syndrome; 以下TTTS）を発症する。受血児ではvolume overloadによる心不全・尿産生増加（羊水過多）を来し、供血児ではhypovolemiaにより尿産生低

下（羊水過少）を来す重篤な疾患である。循環血液量の極端な差を呈する受血児/供血児の間で顕著な差がみとめられたのは、受血児における有意なdec-Sの延長とacc-Dの短縮、供血児における有意なacc-Dの延長であった（TTTSのレーザー治療前、n=107）。これを模式的に示したものを図4に示す（受血児ではdec-Sの極端な延長とacc-Dの極端な短縮が見られる。一方、供血児ではD波においてacceleration timeおよびdeceleration timeともに延長が見られる）¹⁰⁾。この現象は受血児では心筋の拡張不全により等容量性拡張時間が延長することによりDV-Sが延長し、また、供血児ではhypovolemiaにより房室弁の開放時間が延長するためと考えられ¹¹⁾、DV-SおよびDV-Dの解析は循環血液量の変化を間接的に反映することが明らかになった。

3) FGRにおける静脈管血流速度波形と臨床応用への可能性

図5の上段に正常胎児の、下段にFGRの静脈管血流を示す。FGRにおいては胎児の状態悪化が進行するとa波の逆流が認められるが、注目すべきはDV-SおよびDV-Dの変化である。この原因を解明すべくFGR例における左右の心室流入波の収縮期と拡張期の時間比をDV-SとDV-Dの比（DV-S/D）とともに解析を行った（n=26、出生体重中央値816g、在胎週数中央値30.1週）。心室流入波に関しては図6に示すようにS（心房収縮により形成されるA波のピークから房室弁開放まで）の時間をD（房室弁開放からA波のピークまで）の時間で除したものを右室ではTV-S/D、左室ではMV-S/Dとし、DV-S/Dとと

正常胎児



FGR

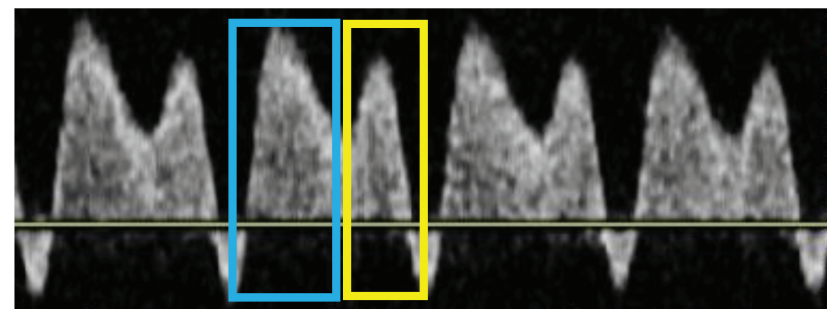
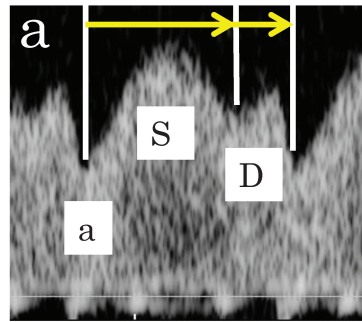


図5 胎児発育不全における静脈管血流の時間的変化を示す。上段：正常胎児，下段：FGR例。

静脈管血流



心室流入波

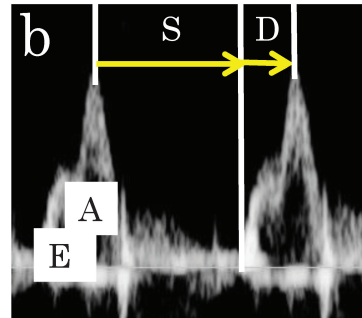


図6 胎児発育不全における静脈管血流と心室流入波の時間的変化の解析方法を示す。上段：静脈管血流波形におけるS波の時間とD波の時間の計測部位。下段：心室拡張によって形成されるE波とA波の計測部位。静脈管血流波形に同期すると考えられるA波のピークから房室弁の開放までの時間、および、房室弁の開放からA波のピークまでの時間を左右の心室流入波において計測。

もに検討した結果、FGRでは正常胎児に比較し、いずれのS/Dでも有意に低下を認めた¹²⁾。前述のTTTSにおける供血児と同様にS/Dの低下を認めるメカニズムとしては、慢性的な低酸素状況により血流の再分配が起こり、これにより心臓そのものを1回心周期あたりに通過する血液量が相対的・機能的に減少していることに起因すると考えられた^{13,14)}。

次に、DV-S/D、TV-S/D、MV-S/Dが胎児状態、特に慢性的なacidemiaをどの程度反映しているかを検討してみる必要がある。分娩時の臍帯動脈血pHとの相関を重篤なFGRにおいて検討した結果(n=31, 出生体重平均値855g, 在胎週数平均値30.0週)では、TV-S/D、MV-S/Dには相関を認めないものの、DV-S/DとPIのみが相関を認めた¹⁵⁾。静脈管血流の「時間」の視点からのパラメーターが、「速度」成分を用いたパラメーターPIと同様に胎児の状態を予測するに役立つ可能性が示されたわけである。しかし、なぜ心周期のパラメーターでは相関を認めていないにも関わらず、静脈管血流の時間的なパラメーターでは相関を認めることになるのか？我々はこのあらたな疑問を解決すべく次のような2つの仮説を立て検討した：「仮説1：D波の立ち上がりは房室弁の開放とともに始まる」、 「仮説2：D波の立ち上がりは大動脈弁の閉鎖とともに始まる」。この両仮説の検討を静脈管血流および心周期の各成分を用いて正常胎児(n=60)とFGR例(n=23)で解析したところ、正常胎児では「仮説1」があてはまるが、FGR例では「仮説1でも仮説2でもない」という結果で

あった。すなわち、FGRでは静脈管血流の時間的な変化は心周期の変化のみを反映するのではない、との結論に至った¹⁶⁾。背景にはFGRでは、必ずしも正常胎児と同じ血管抵抗ではないことや、慢性的な低酸素に端を発する血液濃縮により循環する血液の粘度にも変化を来し、結果として心周期以外の要素も伝播することによって現れるものと考えられる。

6. おわりに

FGRやTTTS以外の重篤な疾患においても顕著なDV-S/Dの変化が起こることも明らかとなりつつある^{17,18)}。静脈管血流の時間的な解析は速度を用いたパラメーターであるPIとともに臨床応用が期待される。今後はDV-S/D低下の出現時期と児の予後改善になる数値の検討が期待される。

文 献

- 1) Kiserud T, Acharya G. The fetal circulation. *Prenat Diagn* 2004;24:1049-1059.
- 2) Baschat AA, Cosmi E, Bilardo CM, et al. Predictors of neonatal outcome in early-onset placental dysfunction. *Obstet Gynecol* 2007;109:253-261.
- 3) Bilardo CM, Wolf H, Stigter RH, et al. Relationship between monitoring parameters and perinatal outcome in severe, early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:119-125.
- 4) Baschat AA. Doppler application in the delivery timing

- of the preterm growth-restricted fetus: another step in the right direction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:111-118.
- 5) Hecher K, Hackelöer BJ. Cardiotocogram compared to Doppler investigation of the fetal circulation in the premature growth-retarded fetus: longitudinal observations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:152-161.
 - 6) GRIT Study Group. A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation. *BJOG* 2003;110:27-32.
 - 7) Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, et al. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015;385:2162-2172.
 - 8) Ganzevoort W, Thornton JG, Marlow N, et al. Comparative analysis of 2-year outcomes in GRIT and TRUFFLE trials. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;55:68-74.
 - 9) Nakagawa K, Tachibana D, Nobeyama H, et al. Reference ranges for time-related analysis of ductus venosus flow velocity waveforms in singleton pregnancies. *Prenat Diagn* 2012;32:803-809.
 - 10) Tachibana D, Glosemeyer P, Diehl W, et al. Time-interval analysis of ductus venosus flow velocity waveforms in twin-to-twin transfusion syndrome treated with laser surgery. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;45:544-550.
 - 11) Raboisson MJ, Fouron JC, Lamoureux J, et al. Early intertwin differences in myocardial performance during the twin-to-twin transfusion syndrome. *Circulation* 2004;110:3043-3048.
 - 12) Wada N, Tachibana D, Kurihara Y, et al. Alterations in time intervals of ductus venosus and atrioventricular flow velocity waveforms in growth-restricted fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:221-226.
 - 13) Kurihara Y, Tachibana D, Yanai S, et al. Characteristic differences and reference ranges for mitral, tricuspid, aortic, and pulmonary Doppler velocity waveforms during fetal life. *Prenat Diagn* 2015;35:236-243.
 - 14) Kurihara Y, Tachibana D, Yokoi N, et al. Time-interval changes of cardiac cycles in fetal growth restriction. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016;203:152-155.
 - 15) Suekane T, Tachibana D, Kurihara Y, et al. Time interval analysis of ductus venosus and cardiac cycles in relation with umbilical artery pH at birth in fetal growth restriction. *BMC Pregnancy Childbirth* 2021;21:671.
 - 16) Seo N, Kurihara Y, Suekane T, et al. Altered transmission of cardiac cycles to ductus venosus blood flow in fetal growth restriction: why ductus venosus reflects fetal circulatory changes more precisely. *Diagnostics (Basel)* 2022;12:1393.
 - 17) Tachibana D, Kurihara Y, Wada N, et al. Flow velocity waveforms of the ductus venosus and atrioventricular valves in a case of fetal hemangiolympangioma. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015;46:744-745.
 - 18) Uemura R, Tachibana D, Kurihara Y, et al. Prenatal findings of hypertrophic cardiomyopathy in a severe case of Costello syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48:799-800.