

## 症例報告

## ミルリノン投与後に動脈管の再開大を認めた 動脈管依存性先天性心疾患の検討

福村 史哲<sup>1)</sup>, 馬場 志郎<sup>1)</sup>, 久米 英太郎<sup>1)</sup>, 松田 浩一<sup>1)</sup>,  
赤木 健太郎<sup>1)</sup>, 平田 拓也<sup>1)</sup>, 安田 和志<sup>2)</sup>, 滝田 順子<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 京都大学医学部附属病院 小児科

<sup>2)</sup> あいち小児保健医療総合センター 循環器科

### Milrinone Re-Dilates the Ductus Arteriosus in Patients with Ductus Arteriosus-Dependent Congenital Heart Diseases

Fumiaki Fukumura<sup>1)</sup>, Shiro Baba<sup>1)</sup>, Eitaro Kume<sup>1)</sup>, Koichi Matsuda<sup>1)</sup>,  
Kentaro Akagi<sup>1)</sup>, Takuya Hirata<sup>1)</sup>, Kazushi Yasuda<sup>2)</sup>, and Junko Takita<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

<sup>2)</sup> Department of Pediatric Cardiology, Aichi Children's Health and Medical Center, Aichi, Japan

Treatment of patent ductus arteriosus is crucial for the survival of patients with ductus arteriosus (DA)-dependent congenital heart diseases. Prostaglandin E<sub>1</sub> (PGE<sub>1</sub>) agents are commonly used to keep the DA open; however, maintaining an appropriately sized DA is difficult. We saw a patient with hypoplastic left heart syndrome (HLHS) and critical pulmonary stenosis (cPS) whose DAs had become narrow and were re-dilated by milrinone. The patient with HLHS had bilateral pulmonary artery banding and was awaiting the Norwood procedure. The diameter of the DA instantly decreased from 6.4 mm to 3.0 mm at 18 days of age during the administration of lipo-PGE<sub>1</sub>. Although the administration of CD-PGE<sub>1</sub> was begun instead of lipo-PGE<sub>1</sub>, the DA remained narrow. Therefore, we initiated the administration of milrinone at a dosage of up to 0.2 μg/kg/min. The DA quickly re-dilated to a sufficient size and remained open until the Norwood procedure. The patient with cPS was scheduled for percutaneous transluminal pulmonary valvuloplasty (PTPV). The diameter of the DA decreased from 3.7 mm to 1.2 mm at 3 days of age. The agent used was changed from lipo-PGE<sub>1</sub> to CD-PGE<sub>1</sub>, but the DA remained narrow. As a result, we began administering milrinone and gradually increased the dosage to 0.4 μg/kg/min. The DA dilated after the initiation of milrinone treatment and remained open until the scheduled PTPV date. A narrow DA is a critical problem for patients with DA-dependent congenital heart disease, and additional treatments are required to avoid DA closure. Milrinone is another option besides PGE<sub>1</sub> agents to re-dilate the DA.

**Keywords:** ductus arteriosus, congenital heart disease, phosphodiesterase 3 inhibitor, prostaglandin E<sub>1</sub>, milrinone

動脈管依存性先天性心疾患にとって動脈管開存は生存に必須であるが、経過中に動脈管が狭小化する症例が存在する。今回我々は、PGE<sub>1</sub> 製剤投与中に狭小化した動脈管がミルリノン投与後に再開大した左心低形成症候群 (HLHS) と重症肺動脈弁狭窄 (cPS) の症例を経験した。HLHS 症例は両側肺動脈絞扼術を施行され、Norwood 術待機中に動脈管が狭小化した。lipo-PGE<sub>1</sub> から CD-PGE<sub>1</sub> に変更、投与量を増量されたが動脈管は開大せず、ミルリノンを開始後 0.2 μg/kg/min まで増量された。cPS 症例は、経皮的バルーン肺動脈弁形成術 (PTPV) 待機中に動脈管が狭小化した。lipo-PGE<sub>1</sub> から CD-PGE<sub>1</sub>

2022 年 7 月 16 日受付, 2023 年 2 月 1 日受理

著者連絡先: 〒606-8306 京都府京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学医学部附属病院小児科 馬場志郎

doi: 10.9794/jspccs.39.25

に変更，投与量を増量されたが動脈管は開大せず，ミルリノンを開始後 $0.4\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ まで増量された。いずれもミルリノン開始後，速やかに動脈管は再開大した。動脈管依存性先天性心疾患では動脈管狭小化時に速やかな治療が必要であるが，我々が経験した2症例においてはミルリノン投与が著効した。その作用機序について考察を加え報告する。

## はじめに

動脈管依存性先天性心疾患は，出生後の循環維持に動脈管開存が必須である。その目的でプロスタグランジン (PG)  $E_1$  製剤が使用されているが，動脈管径の調整に難渋する症例が存在する。今回我々は， $PGE_1$  製剤投与下に動脈管が狭小化した，ミルリノン投与後より動脈管が開大した左心低形成症候群 (hypoplastic left heart syndrome: HLHS) と重症肺動脈弁狭窄 (critical pulmonary stenosis: cPS) の2症例を経験した。動脈管を維持する薬剤としてミルリノンが有効であれば，緊急的な侵襲的処置の回避と循環動態の安定化によって予後改善につながることを期待される。ここに各々の症例経過を提示し動脈管開大に関わる作用機序を考察する。

## 症 例

### 症例 1

症例：日齢 18 男児

現病歴：胎児心エコー検査で HLHS が疑われ，在胎 39 週 2 日に帝王切開術で出生。出生時 Apgar score は 1 分値 6 点，5 分値 9 点，出生時体重  $3,286\text{g}$  ( $+0.44\text{SD}$ ) であった。出生後に HLHS と確定診断され，動脈管開存維持のため lipo- $PGE_1$  を  $5\text{ng}/\text{kg}/\text{min}$  で開始された。日齢 1 に両側肺動脈絞扼術を施行された後，同用量の lipo- $PGE_1$  を継続された。動脈管径は  $5.5\sim 7.0\text{mm}$  を推移し狭小化することなく経過したが，日齢 18 に動脈管径は急激に狭小化した。

家族歴：特記すべき事項なし

身体所見：体重  $3,085\text{g}$ ，体温  $37.4^\circ\text{C}$ ，心拍数 163 回/分，呼吸数 45 回/分，血圧  $60/32\text{mmHg}$ ， $\text{SpO}_2$  88% (室内気)。著明な口唇チアノーゼなし，呼吸促進や陥没呼吸なし。大泉門は平坦。心音はリズム整，II 音の亢進あり，第 3 肋間左縁に Levine 1/6 の収縮期駆出性

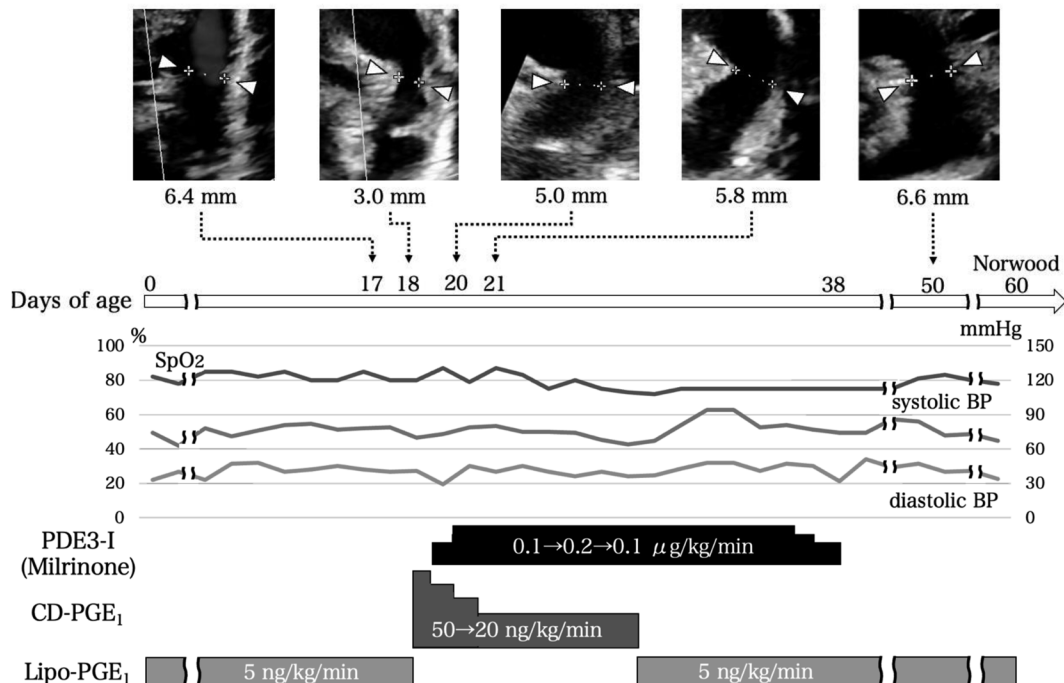


Fig. 1 Clinical course of case 1

BP, blood pressure; PDE, phosphodiesterase.



Fig. 2 Enhanced CT of case 1 (46 days of age)  
Ductus arteriosus (black arrow) was re-dilated.

雑音を聴取。呼吸音清。腹部は平坦・軟，肝を右肋骨弓下に1cm触知。高口蓋を認めるが，その他特異的な顔貌なし。

**内服薬**：フロセミド 2mg/kg/day，スピロラクトン 1mg/kg/day，乳酸カルシウム 0.17g/kg/day

**経過** (Fig. 1)：動脈管径は日齢17で6.4mmであった。経過中の胸部X線，モニター心電図，SpO<sub>2</sub>値，血液ガスデータともに著変なく，本人の症状に特記すべき所見はなかった。定期心エコーにおいて日齢18で動脈管が突然3.0mmまで狭小化し，カラーエコー像で動脈管通過血流にモザイクパターンを呈した。lipo-PGE<sub>1</sub>からCD-PGE<sub>1</sub>に変更，さらに50ng/kg/minまで増量されたが日齢19においても動脈管径に変化がなく，動脈管の再開大を目的にミルリノンを0.1μg/kg/minから開始された。投与開始12時間後，血圧低下などの副作用が出現せず，ミルリノンを0.2μg/kg/minに増量された。動脈管は徐々に開大し，日齢21で5.8mmとなった。末梢血管拡張作用のある薬剤による術中，術後の循環動態への影響が懸念されたため，標準的な治療として確立されているCD-PGE<sub>1</sub>を継続しつつミルリノンは減量する方針となった。ミルリノンは日齢31に0.1μg/kg/minに減量，日齢38で終了されるも動脈管は再狭小化せず (Fig. 2)，日齢60でNorwood術と右室-肺動脈導管造設術を施行された。

## 症例 2

**症例**：日齢3 男児

**現病歴**：胎児エコーで異常を指摘され当院を受診し，肺動脈弁狭窄の疑いとして外来経過観察された。在胎40週1日，正常自然分娩により出生し，Apgar scoreは1分値8点，5分値9点，出生時体重2,952g (-0.83 SD)，身長48.5cm (-0.55 SD)であった。出生後

NICUへ入室し，精査の結果，重症肺動脈弁狭窄と診断された。心房間交通は右左シャントでSpO<sub>2</sub>は90%前後と低迷しており，肺血流確保のため動脈管の維持が必要と考えられ，lipo-PGE<sub>1</sub>製剤持続静注を3ng/kg/minで開始された。SpO<sub>2</sub>は80~90%を維持したが，心エコーでは日齢0で3.7mmであった動脈管径が日齢2に1.7mmと狭小化した。SpO<sub>2</sub>低下も認められたために日齢2よりCD-PGE<sub>1</sub>製剤を30ng/kg/minから開始され，日齢3に40ng/kg/minに変更された。しかしその後も動脈管径の開大は得られず日齢4に動脈管径は1.2mmまで狭小化した。

**家族歴**：特記すべき事項なし

**身体所見**：体重2,822g，体温37.3°C，心拍数136回/分，呼吸数45回/分，血圧73/46mmHg，SpO<sub>2</sub>93% (室内気)。口唇チアノーゼ軽度あり，呼吸促進や陥没呼吸なし。大泉門は平坦。心音はリズム整，第2肋間左縁にLevine 2/6の収縮期駆出性雑音を聴取。呼吸音清。腹部は平坦・軟，肝を右肋骨弓下に0.5cm触知。口唇蓋裂あり。その他の特異的な顔貌なし。

**内服薬**：なし

**経過** (Fig. 3)：日齢4にCD-PGE<sub>1</sub> 50ng/kg/minに増量されるも動脈管は開大せず，同日からミルリノン持続静注を0.2μg/kg/minから開始された。その後，ミルリノンを0.4μg/kg/minまで増量されたところ，徐々に動脈管径が開大した。ミルリノン投与開始および増量に伴う循環動態の悪化などの副作用はなかった。日齢14に動脈管は3.1mmまで開大し，SpO<sub>2</sub>上昇を伴う肺血流の増加が得られたが，同日啼泣をきっかけに全身皮膚色蒼白，心拍数40回/分程度の徐脈とSpO<sub>2</sub>40%台の酸素化低下を来し，循環不全として挿管管理となった。肺出血が認められた点も含め，啼泣に伴う肺血管抵抗の低下により動脈管を介した左右シャントが増加による高肺血流が原因と考えられたため，CD-PGE<sub>1</sub>を20ng/kg/min，ミルリノンを0.2μg/kg/minまで減量された。その後，鎮静下に循環動態は安定し，動脈管径の再狭小化を認めたためCD-PGE<sub>1</sub>を40ng/kg/min，ミルリノンを0.4μg/kg/minまで再増量され，日齢19に経カテーテル的肺動脈弁バルーン拡張術 (PTPV) を実施された (Fig. 3)。PTPV後，肺動脈右心室間の圧較差の減少と心房間交通における左右シャントが出現し，右室-肺動脈の順行性血流が確保されたと判断され，CD-PGE<sub>1</sub>製剤とミルリノンを漸減終了された。動脈管は日齢20に閉鎖した。

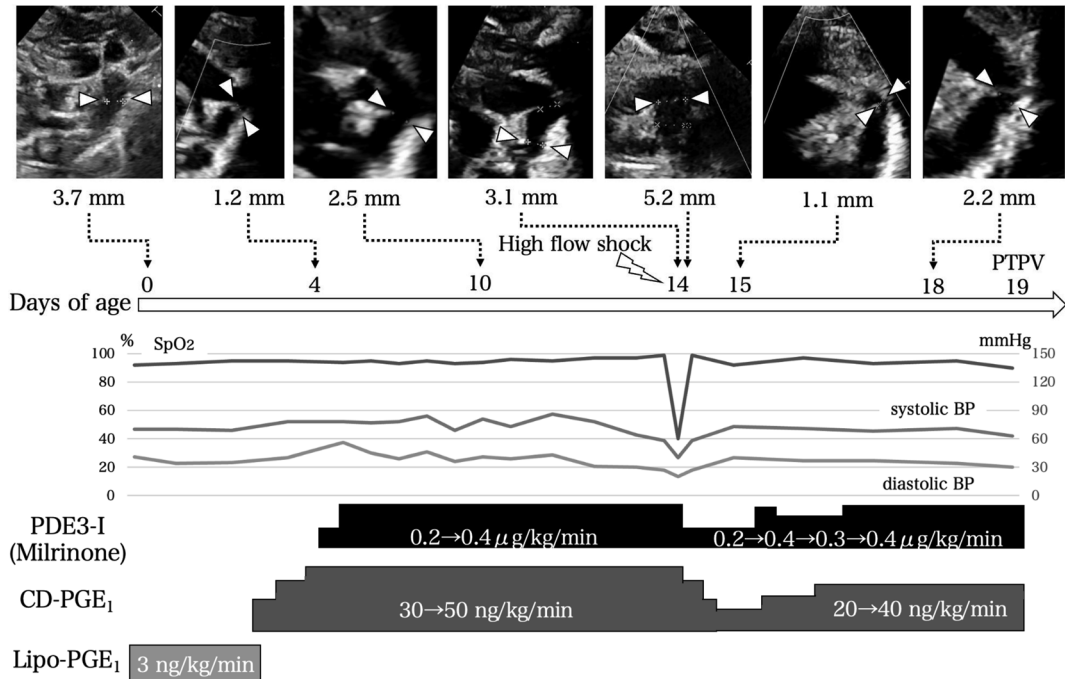


Fig. 3 Clinical course of case 2

BP, blood pressure; PDE, phosphodiesterase; PTPV, percutaneous transluminal pulmonary valvuloplasty.

## 考 察

今回我々は、動脈管依存性先天性心疾患2症例において狭小化した動脈管径がミルリノン投与により有意に開大した経過を経験した。

通常、動脈管は出生早期に収縮が始まり、生後数時間から数日の経過をもって完全閉鎖する。この動脈管が機能的閉鎖に向かう要因は、血中酸素分圧の上昇による血管収縮作用の増強と母体由来のPGE<sub>2</sub>の消失による血管拡張作用の低下とされている。胎内でのPGE<sub>2</sub>による動脈管の開大作用はPGE<sub>2</sub>と主要なプロスタグランジン受容体である7回膜貫通型のEP4受容体が結合し、三量体Gタンパクのαサブユニットがリン酸化され、アデニル酸シクラーゼ2型と6型(AC2, AC6)を活性化することから始まる。AC2, AC6の活性化によりcAMPの産生が亢進し、さらに活性化した蛋白キナーゼA(PKA)がミオシン軽鎖リン酸化酵素活性を抑制した結果、血管平滑筋が弛緩し動脈管が開大する。出生後は母体由来のPGE<sub>2</sub>が消失し、EP4受容体を介したcAMPの産生が低下し動脈管の開大作用が失われる<sup>1)</sup>。

動脈管依存性先天性心疾患に対するPGE<sub>1</sub>製剤投与はPGE<sub>2</sub>が作用した場合と同様の動脈管開大作用をねらったものであるが、本報告症例のようにPGE<sub>1</sub>製剤投与中に動脈管が狭小化する症例が存在する。PGE<sub>1</sub>

製剤は持続投与によりその動脈管開大作用が減弱すると推測される。これを裏付ける報告としてCHO細胞を使用した*in vitro*の基礎実験論文がある。その結果によると、EP4受容体アゴニストを投与した後にEP4受容体の感受性低下が起こり<sup>2)</sup>、PGE<sub>1</sub>製剤投与中の動脈管狭小化の原因は、動脈管組織におけるEP4受容体のPGE<sub>1</sub>製剤に対する感受性低下にあると述べられている。しかしながら、生後も動脈管を維持させるためにEP4受容体が必要だと考えられていたにもかかわらず、EP4受容体をノックアウトしたマウスでは動脈管開存症を発症すると報告された<sup>3)</sup>。この一見相反する結果をもとに、南沢らは研究を重ね、ラット動脈管においてPGE<sub>2</sub>は動脈管開大作用のみならず、PKAを介したヒアルロン酸の増生、Epacを介した線維化、ホスホリパーゼC<sub>γ</sub>を介したエラスチンの減少によって動脈管組織の変性作用と器質的閉鎖促進作用を持つことを明らかにし(Fig. 4)<sup>4-6)</sup>、これらの研究結果によりPGE<sub>2</sub>により動脈管の生理的な開存や閉鎖が一元的に管理されると推測された。

ヒトにおいては実験動物の結果をどこまで再現性良く反映するか不明であり、PGE<sub>1</sub>製剤投与下に動脈管の狭小化を来した症例について、器質的な内膜変性の進行が狭小化に寄与したかは不明である。実際、PGE<sub>1</sub>製剤を継続投与されたHLHSの患児に対しSynchrotron radiation-based X-ray phase-contrast



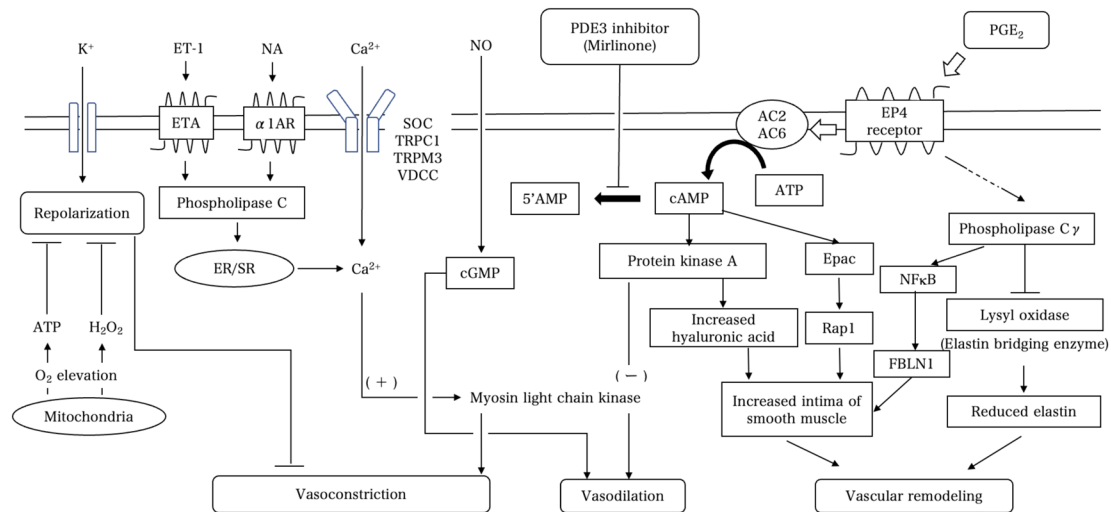


Fig. 4 Molecular mechanisms of dilation, constriction, and remodeling of ductus arteriosus

Referred to citation 1) and 8) modified partially. AC, adenylyl cyclase; AMP, adenosine monophosphate; ATP, adenosine triphosphate; cAMP, cyclic adenosine monophosphate; cGMP, cyclic guanosine monophosphate; Epac, exchange protein directly activated by cAMP; EP4 receptor, E-type prostanoid receptor 4; ER/SR, sarco/endoplasmic reticulum; ET-1, endothelin-1; ETA, endothelin receptor type A; FBLN1, Fibulin-1; NA, Noradrenaline; NFκB, nuclear factor-kappa B; NO, nitric oxide; PDE, phosphodiesterase; Rap, GTPase-activating protein; SOC, store-operated Ca<sup>2+</sup> channel; TRP, transient receptor potential channel (TRPC1 and TRPM3 are isoforms of TRP); VDCC, voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> channel; α1AR, α1 adrenergic receptor.

tomography (XPCT) を用いて動脈管の壁構造を分析した結果、PGE<sub>1</sub> 製剤の投与期間と内膜肥厚との相関は認めなかったという報告がある<sup>7)</sup>。PGE<sub>1</sub> 製剤投与中に動脈管が狭小化した症例において器質的な変性を来していないとすれば、PGE<sub>1</sub> 製剤の平滑筋弛緩作用が低下したことが動脈管狭小化の主機序である可能性が高いと考える。そのため EP4 受容体を介さない平滑筋弛緩作用を持つ薬剤に関しては、PGE<sub>1</sub> 製剤の投与中に狭小化した動脈管に対しても再開大させる効果が期待できる。

今回投与したミルリノンはホスホジエステラーゼ (PDE) 3 阻害薬の一種であり、cAMP から 5'AMP の合成を阻害する。結果、cAMP が増加し上述の作用機序により平滑筋弛緩を起こすが、本機序は EP4 受容体の作用を介さないものである。動脈管の機能的収縮には、ノルアドレナリンやエンドセリンの受容体を介した Ca 濃度の上昇や、ミトコンドリアによる ATP、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の産生増加に伴うカリウムチャンネルの不活化など複雑な分子学的機構が関与すると考えられているが、PDE3 阻害薬に関与する他の動脈管収縮因子は報告されていない (Fig. 4)<sup>8)</sup>。さらに、満期産で出生したヒツジの胎児について PDE3 は大動脈より動脈管に多く分布することが報告されており<sup>9)</sup>、出生直後の新生児に対して PDE3 阻害薬による動脈管開大作用が期待される。実際に生直後のラットに対してミ

ルリノンを投与した研究では、通常生後 2 時間で閉鎖する動脈管は開存を維持し、PGE<sub>1</sub> 製剤を投与した場合より長期に開存が得られたと述べられている<sup>10)</sup>。また、同論文では同じ PDE3 阻害薬としてオルプリノンについても検討されているが、オルプリノンはミルリノンと比較して投与後早期に動脈管が閉鎖しており、動脈管の安定的維持に対してミルリノンのほうが優位な結果であった。この報告をもとにすれば、動脈管維持目的の PDE3 阻害薬の使用にはミルリノンが適していると考えられる。PDE3 阻害薬には PGE<sub>1</sub> 製剤に特有の無呼吸や発熱などの副作用もみられず、临床上、新生児領域から心負荷を軽減させる目的として通常使用されることから、より安全かつ第 2 の動脈管開存維持薬として期待できる。

上記の研究結果をもとに、我々は PGE<sub>1</sub> 製剤を投与しても動脈管の維持が困難であった 2 症例に対しミルリノン持続静注を行った。ミルリノンは標準投与量が 0.5 μg/kg/min であるが、血管拡張作用による血圧低下を懸念し 0.1-0.2 μg/kg/min から開始した。症例 2 では経過中、高肺血流が原因と考えられる一時的なショック状態となったが、ミルリノンの投与が影響したと考えられる血圧、脈拍や酸素化の変動などは認めなかった。

ミルリノン開始後はいずれの症例においても投与開始後速やかに再開大を認めたため、これら 2 症例に開

しては、PGE<sub>1</sub> 製剤による動脈管の器質的閉鎖は寄与していないと考えられた。ただし、症例 2 については生後 1 日目での動脈管狭小化であり、PGE<sub>1</sub> 製剤の効果についての個体差が影響している可能性がある。加えて、提示した 2 症例はともに動脈管の急激な狭小化による急変が懸念されたため、PGE<sub>1</sub> 製剤の増量からミルリノン投与開始までの間隔が短い。増量後少なくとも半日の経過で動脈管の再開大が認められなかったため PGE<sub>1</sub> 製剤単剤では効果がないと判断したが、PGE<sub>1</sub> 製剤の増量による影響がどの程度あったかは今回の 2 症例だけでは評価が難しく、今後の症例の蓄積と解析による評価が待たれる。また、症例 1 においてミルリノン終了後も動脈管を維持できた理由については cAMP の増加を介して血管内膜のリモデリング化から血管径が固定されるなどの要因が推測されるが明らかではない (Fig. 4)。

PDE3 阻害薬による動脈管の開大効果を併用すれば PGE<sub>1</sub> 製剤の投与量を抑えることが可能であり、呼吸抑制などの副作用が出現しやすい症例においてはこれら併用療法によって有効な治療を行うことができると考える。PDE3 阻害薬の使用による不整脈や低血圧などの副作用に注意を払う必要はあるが、PGE<sub>1</sub> 製剤と PDE3 阻害薬の併用療法による症例の蓄積により新たな動脈管維持治療のプロトコルが開発されることを期待したい。

## 結 語

PGE<sub>1</sub> 製剤を投与中に動脈管が狭小化し、ミルリノン投与により再開大した HLHS と cPS の新生児例を経験した。動脈管依存性先天性心疾患では、致命的な動脈管閉鎖を回避するためミルリノンが有効である可能性が示された。

## 謝 辞

ミルリノン投与に関しては、あいち小児保健医療総合センター循環器科 森鼻栄治先生が第 56 回日本小児循環器学会学術集会で御講演された内容を参考にするとともに、投与量についてコメントをいただきました。この場を借りて深く御礼申し上げます。

## 利益相反

本論文について開示すべき利益相反 (COI) はありません。

## 著者の役割

福村史哲は論文の原稿の起草、症例の解析、文献収集と論文作成、出版原稿の最終承認を行った。馬場志郎は論文の全体的な構想、症例の解析、論文作成、重要な知的内容に関わる批判的推敲、出版原稿の最終承認を行った。久米英太郎、松田浩一、赤木健太郎、平田拓也、安田和志は症例の解析、重要な知的内容に関わる批判的推敲、出版原稿の最終承認を行った。滝田順子は症例の解析、重要な知的内容に関わる批判的推敲、出版原稿の最終承認を行った。

## 付 記

論文作成にあたり、書面による保護者の同意を得ている。また倫理委員会への審査は必要とせず、審査不要の判断となった。

## 引用文献

- 1) 南沢 享: 動脈管閉鎖の分子機序解明にむけて. 日小児循環器会誌 2016; **32**: 2-8
- 2) Nishigaki N, Negishi M, Ichikawa A: Two Gs-coupled prostaglandin E receptor subtypes, EP2 and EP4, differ in desensitization and sensitivity to the metabolic inactivation of the agonist. *Mol Pharmacol* 1996; **50**: 1031-1037
- 3) Segi E, Sugimoto Y, Yamasaki A, et al: Patent ductus arteriosus and neonatal death in prostaglandin receptor EP4-deficient mice. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; **246**: 7-12
- 4) Yokoyama U, Minamisawa S, Quan H, et al: Chronic activation of the prostaglandin receptor EP4 promotes hyaluronan-mediated neointimal formation in the ductus arteriosus. *J Clin Invest* 2006; **116**: 3026-3034
- 5) Yokoyama U, Patel HH, Lai NC, et al: The cyclic AMP effector Epac integrates pro- and anti-fibrotic signals. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; **105**: 6386-6391
- 6) Yokoyama U, Minamisawa S, Shioda A, et al: Prostaglandin E2 inhibits elastogenesis in the ductus arteriosus via EP4 signaling. *Circulation* 2014; **129**: 487-496
- 7) Iwaki R, Matsuhisa H, Minamisawa S, et al: Effect of long-term administration of prostaglandin E<sub>1</sub> on morphologic changes in ductus arteriosus. *Ann Thorac Surg* 2020; **110**: 2088-2095
- 8) Yokoyama U, Minamisawa S, Ishikawa Y: Regulation of vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus. *J Smooth Muscle Res* 2010; **46**: 77-87
- 9) Liu H, Manganiello V, Waleh N, et al: Expression, activity, and function of phosphodiesterases in the mature and immature ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2008; **64**: 477-481
- 10) Toyoshima K, Momma K, Imamura S, et al: In vivo dilatation of the fetal and postnatal ductus arteriosus by inhibition of phosphodiesterase 3 in rats. *Biol Neonate* 2006; **89**: 251-256