

Prostaglandin の分娩誘発効果

An Evaluation of Prostaglandins for the Induction of Labor

岩手医科大学産婦人科学教室(主任 秦 良磨教授)

宮内 茂 壽 Shigetoshi MIYAUCHI

概要 妊娠38週から44週の妊婦に $\text{PGF}_{2\alpha}$, PGE_2 (経口および経静脈) を投与し, 分娩誘発を行なった. 対照として **Oxytocin** を経静脈的に投与し, 投与時間, 投与前後の子宮口開大度, 投与前後の胎児下降度, 投与から分娩までの時間, 第Ⅲ期時間および出血量, **Apgar Score**, 胎児切迫仮死頻度, 投与前後の母体血pHおよび分娩直後の臍帯血pHをPG群と比較検討した. その結果, 1) $\text{PGF}_{2\alpha}$ 投与は最小有効量に個人差は大きい, 全体的に誘発成功率は高く, とくに経産既破水例では著効があった. 2) PGE_2 経口投与は投与法が簡便で有効量の個人差が小さく, 誘発成功率も高く, **first choice** の分娩誘発剤として好適である. 3) PGE_2 静脈内投与は PGE_2 経口投与におとり, しいて静脈内投与の必要はない. 4) 胎児切迫仮死発生率は PGE_2 静脈内投与と **Oxytocin** 投与で著明に高かった. 5) 母体血pHおよび臍帯血pHの変化はPG投与前後で殆んど差はなく, 全て正常域内にあった.

はじめに

Goldblatt (1933) および von Euler (1953) は, それぞれ精液中に平滑筋刺激作用および血圧降下作用を有する生理活性物質の存在をみとめ, von Euler はこの物質が **lipid soluble acid** で化学的性質も既知の平滑筋刺激物質と異なり, 生理活性が強力なことから全く新しい物質であると考へ, これを前立腺に因んで **Prostaglandin (PG)** と名づけた. その後 Bergström が羊精囊腺から純粋な結晶の分離抽出に成功したが, これは化学的に関連性を有する数種の物質の混合体であることが明らかとなり, 現在では **Prostanoic acid** の誘導体を総称して **Prostaglandins (PGs)** とよんでいる. 各PGの子宮収縮作用については多くの報告があるが, 薬剤としての分娩誘発効果について総合的に比較試験を行なった報告はまだ少ない. 著者は各PGの効果を臨床的な立場から検討し, 対照として従来から標準的な陣痛誘発剤として用いられている **Oxytocin** と比較したので報告する.

研究方法

(1). 対象

分娩誘発を目的として入院した妊娠38週から44

週までの計 208例(初産婦 121例, 経産婦87例)の産婦を対象とした.

(2). 年齢は18才から36才, 体重は52kgから84kg, 平均63kgである.

(3). 症例は, 薬剤投与前すでに破水していた例(以下既破水例と略)と未破水例とに区別して観察した.

(4). 薬剤投与前後に内診を行ない, 子宮口開大度, 頸管展退度, 胎児先進部の高度などについて調べ, 効果判定の指標とした.

投与方法

上記対象婦人を $\text{PGF}_{2\alpha}$ (以下 $\text{F}_{2\alpha}$ と略) 持続静脈内投与, PGE_2 (以下 E_2 と略) 経口投与, E_2 持続静脈内投与, **Oxytocin** (以下 **Oxyt.** と略) 持続静脈内投与の4群に分け, $\text{F}_{2\alpha}$ は50% **Ethanol** 含有の $\text{F}_{2\alpha}$ 2000 μg を生食水 500ml に溶解し, **Infusion pump** を用い, 25~134分(平均112分) 間17.1~18.0 $\mu\text{g}/\text{M}$. (平均17.6 $\mu\text{g}/\text{M}$.) の割合で持続注入した. E_2 経口投与は E_2 500 μg 含有の **Capsule** を1時間間隔で1個ずつ投与し, 4回投与後なお陣痛発作の周期が5分以上の場合はさらに2個を追加投与した. E_2 静脈内投与は50%

Ethanol 含有の E_2 200 μ g を生食水 100ml に溶解, Infusion pump を用い肘静脈より 105~120 分 (平均 114分) 間 1.7~1.9 μ g/M. (平均 1.8 μ g/M.) の割合で持続注入した. Oxyt. は Atonin O10I.U. を生食水 500ml に溶解し, 同じく肘静脈より 140~200分 (平均169分) 間, 0.06I.U./M. の割合で Titration method により持続注入した.

カルテ記入方法

薬剤投与前後に内診により先進部高度, 子宮口開大度および展退度を検し, 分娩進行度を判定した. 先進部高度の表現は Hodge の平面によった. さらに $F_{2\alpha}$, E_2 静脈内投与, Oxyt. 投与の各群では投与前後, E_2 経口投与群では投与直前, 2 Cap. 投与後30分, 投与終了後30分の母体血 pH および児臍帯血の pH を測定した. 測定には aerometer を用い, Heparin 添加注射器で採血し, 1 時間以内に測定した. 臍帯血の採血は原則として児第一啼泣前に行なつた. pH 値の判定は, 坂元・藤井らの fetal distress 臨床監視基準によつた. 陣痛は東一式分娩監視装置 C—703型により連続測定した.

陣痛発来判定は周期 5 分以内, 曲線圧 10mmHg 以上の場合を有効とし, 持続静脈内投与の 3 群では, その時点で注入を中止した. 胎児心拍数図の

分類は坂元・藤井の分類によつた. 分娩誘発効果の判定は, $F_{2\alpha}$, E_2 , Oxyt. 持続静脈内投与群は Infusion-Delivery Time (以下 I.D.T. と略), E_2 経口投与群は Induction-Delivery Time (以下 Ind. D.T. と略) により, 90時間以内の胎児娩出を一応有効とした.

成 績

1. 各群の投与成績

1. $F_{2\alpha}$ 投与群 (初産28例, 経産29例)

分娩誘発に成功したのは初産28例中25例 (成功率89.3%), 経産29例中24例 (同82.8%) である. その内訳は初産既破水 (以下 A と略) 5 例, 初産未破水 (以下 B と略) 20 例, 経産既破水 (以下 C と略) 2 例, 経産未破水 (以下 D と略) 22 例である (表 1, 2).

Infusion Time の平均値はそれぞれ A ; 1 時間 57 分, B ; 1 時間 51 分, C ; 33 分, D ; 1 時間 53 分, 総投与量は A, B および D 2000 μ g, C ; 580

表 2 投与群別誘発成功率

	初 産	経 産
PGF _{2α}	85.7%	82.8%
PGE ₂ (Cap.)	92.7%	95.8%
PGE ₂ (Inj.)	68.2%	75.0%
Oxyt.	41.2%	77.3%

成功……I.D.T. 90時間以内

表 1 各項目別平均値

			例数	投与時間	投与量	単位/kg/M.	子宮口開大度		胎児下降度		I.D.T.	Ⅲ期時間	Ⅲ期出血量	Apgar Score	胎児処置	母体血 pH			臍帯血 pH
				時間分秒			開始時	終了時	開始時	終了時	時間分秒					投与前	投与中	投与後	
PGF _{2α}	初産	破水	5	1 57	2000μg	0.35	3.0cm	3.2cm	-1.4cm	-0.8cm	36 52 7 30		310gr	9.0	0	7.34	—	7.36	7.25
		未破水	19	1 51	2000	0.31	2.4	3.6	-0.8	-0.2	30 34 8 15	410	9.0	1	7.38	—	7.38	7.31	
	経産	破水	2	33	580	0.24	4.5	10.0	0.0	+3.0	1 19 5 00	100	9.0	1	7.38	—	7.34	7.23	
		未破水	22	1 53	2000	0.29	3.3	5.8	-0.2	+1.2	10 50 6 00	209	8.8	1	7.37	—	7.36	7.35	
PGE ₂ (Cap.)	初産	破水	11	4 18	2600	0.15	2.4	3.9	-0.5	-0.05	19 33 8 00	241	8.0	1	7.31	7.33	7.35	7.31	
		未破水	40	4 48	2571	0.16	3.0	4.1	-0.4	-0.07	21 47 7 30	320	8.1	1	7.48	7.48	7.48	7.46	
	経産	破水	1	5 00	3000	0.16	2.0	5.0	0.0	+0.5	5 34 16 00	100	9.0	0	7.31	7.31	7.33	7.31	
		未破水	22	4 12	2523	0.15	3.2	4.0	-0.4	-0.07	22 54 5 45	309	8.3	1	7.20	7.33	7.35	7.30	
PGE ₂ (Inj.)	初産	破水	2	2 00	200	0.03	2.0	3.0	-2.0	-1.5	79 49 4 00	450	5.5	2	7.34	—	7.40	7.27	
		未破水	13	1 57	200	0.03	1.9	2.0	-1.3	-1.2	24 19 5 15	181	8.9	4	7.39	—	7.43	7.35	
	経産	未破水	9	1 45	200	0.04	3.7	3.8	-1.2	-1.0	31 24 6 30	136	8.3	1	7.40	—	7.43	7.36	
Oxyt.	初産	破水	1	2 20	10IU	0.0008	2.0	4.0	-1.0	0.0	23 28 12 00	150	7.0	0	7.42	—	7.47	7.39	
		未破水	6	2 57	9.0	0.0009	2.3	4.5	-0.5	+0.67	27 18 6 45	308	8.5	2	7.36	—	7.42	7.22	
	経産	破水	1	3 20	10	0.0006	3.0	6.0	-2.0	0.0	7 36 14 00	450	9.0	0	7.40	—	7.52	7.33	
		未破水	16	2 42	9.1	0.0009	3.0	6.1	-0.78	+0.72	20 40 6 00	238	8.6	5	7.42	—	7.42	7.35	

μg , 単位当り ($\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{M.}$) では A ; $0.35\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{M.}$, B ; $0.31\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{M.}$, C ; $0.10\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{M.}$, D ; $0.29\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{M.}$ となる. しかし最小有効量は A ; $0.13\sim 0.65\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{M.}$, B ; $0.12\sim 0.43\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{M.}$, C ; $0.10\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{M.}$, D ; $0.05\sim 0.48\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{M.}$ で C には差がなかった点が注目された.

I.D.T. は A ; 4時間 57分~77時間22分 (平均 36時間52分), B ; 1時間 2分~82時間 8分 (平均 30時間34分), C ; 35分~12時間 3分 (平均 6時間 19分) で A, B, C の比較では C が最も短い.

第Ⅲ期時間は A ; 7分 30秒, B ; 8分 15秒, C ; 5分, D ; 7分, 出血量は A ; 310gr, B ; 410gr, C ; 100gr, D ; 209gr である.

児の Apgar Score は A, B および C ; 9.0, D ; 8.8 で一過性の随伴性頻脈が B, C, D に各 1 例ずつみられた (本群中 6.3%)

F_{2a} 投与前の母体血 pH は A ; 7.34, B および C ; 7.38, D ; 7.37, 投与終了後は A および D ; 7.36, B ; 7.38, C ; 7.34 で PG 投与により pH 値に変動はない. また臍帯血 pH は A ; 7.25, B ; 7.31, C ; 7.23, D ; 7.35 であった (表 1).

分娩進行度では, 子宮口開大度が投与前後において A ; 3.0cm~3.2cm, B ; 2.4cm~3.6cm, C ; 4.5cm~全開大, D ; 3.3cm~5.8cm と進展した. また胎児先進部下降度も同様に A ; 2 P - 1.4cm~-0.8cm, B ; 2 P - 0.8cm~-0.2cm, C ; 2 P - 0 cm~+ 3.0cm, D ; 2 P - 0.2cm~+ 1.2cm となった.

このように C では子宮口開大度, 胎児先進部下降度とも投与前後で著しい差があり, 単位当り投与量でも他の例に比し最小, しかも I.D.T. が最も短い (3時間52分) ことは注目に値する. すなわち F_{2a} の効果は経産既破水例において最も顕著である.

2. E_2 経口投与群 (初産55例, 経産24例)

誘発成功率は初産 51例 (成功率 92.7%), 経産 23例 (同95.8%) で, 初産既破水 (A') 11例, 未破水 (B') 40例, 経産既破水 (C') 1例, 未破水 (D') 22例である (表 1, 2).

投与時間は A' ; 4時間18分, B' ; 4時間48分,

C' ; 5時間, D' ; 4時間12分である.

総投与量は A' ; $2600\mu\text{g}$, B' ; $2571\mu\text{g}$, C' ; $3000\mu\text{g}$, D' ; $2523\mu\text{g}$ で, 体重・分当りの投与量は A' および D' $0.15\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{M.}$, B' および C' ; $0.16\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{M.}$ である. Ind. D.T. の平均は A' ; 19時間33分, B' ; 21時間47分, C' ; 5時間34分, D' ; 22時間54分で C' での Ind. D.T. の短縮が目立っている.

分娩進行度では投与前後で子宮口開大度は A' ; 2.4cm~3.9cm, B' ; 3.0cm~4.1cm, C' ; 2.0cm~5.0cm, D' ; 3.2cm~4.0cm と進展し, 胎児先進部下降度は A' ; 2 P - 0.5cm~-0.05cm, B' ; 2 P - 0.4cm~-0.07cm, C' ; 2 P - 0 cm~+ 0.5cm, D' ; 2 P - 0.4cm~-0.07cm となった.

第Ⅲ期時間は A' ; 8分, B' ; 7分30秒, C' ; 16分, D' ; 5分45秒, 出血量は A' ; 241gr, B' ; 320gr, C' ; 100gr, D' ; 309gr であった.

児 Apgar Score は A' ; 8.0, B' ; 8.1, C' ; 9.0, D' ; 8.3 で, A', B', D' に各 1 例ずつの一過性の随伴性頻脈 (本群中 4.1%) がみられた.

母体血 pH は投与前 A' ; 7.31, B' ; 7.48, C' ; 7.31, D' ; 7.20, 2 Cap. 投与後30分値 A' および D' ; 7.33, B' ; 7.48, C' ; 7.31, 投与終了後30分値 A' および D' ; 7.35, B' ; 7.48, C' ; 7.33, 臍帯血 pH は A' および C' ; 7.31, B' ; 7.46, D' ; 7.30 であった (表 1).

以上の結果より E_2 経口投与は, とくに初産例に対する分娩促進効果にすぐれ, 投与量, Ind. D.T. とともに症例差がなく, 平均的な効果をしめした. しかも投与方法が簡便で最も実用的なすぐれた分娩誘発法といえる.

3. E_2 静脈内投与群 (初産24例, 経産12例)

初産既破水 (A'') 2例, 未破水 (B'') 13例, 経産未破水 (D'') 9例で経産既破水例はない. 誘発成功率は初産62.5%, 経産75.0%である. 投与時間の平均は A'' ; 2時間, B'' ; 1時間57分, D'' ; 1時間45分, 投与量は全例 $200\mu\text{g}$ で, 単位当り投与量は A'' および B'' ; $0.03\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{M.}$, D'' ; $0.04\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{M.}$ である.

子宮口開大度は投与前後で A'' ; 2.0cm ~ 3.0cm, B'' ; 1.9cm ~ 2.0cm, D'' ; 3.7cm ~ 3.8cm となり, 分娩進行度はきわめて軽微であつた. 胎児先進部下降度も A'' ; 2 P - 2.0cm ~ - 1.5cm, B'' ; 2 P - 1.3cm ~ - 1.2cm, D'' ; 2 P - 1.2cm ~ - 1.0cm と変化はなかつた. I.D.T. は A'' ; 79時間49分, B'' ; 24時間19分, D'' ; 31時間24分で初産既破水例の延長が目立つ.

第Ⅲ期時間は A'' ; 4分, B'' ; 5分15秒, D'' ; 6分30秒, 出血量は A'' ; 450gr, B'' ; 181gr, D'' ; 136gr である. 児の Apgar Score の平均は A'' ; 8.8, B'' ; 8.9, D'' ; 8.3 である.

胎児心拍数からみた切迫仮死は A'' ; 2例, B'' ; 4例, D'' ; 1例, 計7例で29.2%に認められた.

母体血pHは投与前 A'' ; 7.34, B'' ; 7.39, D'' ; 7.40, 終了後は A'' ; 7.40, B'' ; 7.43, D'' ; 7.43 で, 臍帯血pHは A'' ; 7.27, B'' ; 7.35, D'' ; 7.36 であつた (表1).

これらの成績から注目されるのは, E₂ 静脈内投与では投与終了の時点でまだ分娩進行度に全く変化のないこと, さらに I.D.T. の平均でも A'' では79時間49分を要した点である. また胎児切迫仮死頻度が高く, 母体副作用として肘静脈炎が B'', C'', D'' に各1例ずつ認められた.

4. 対照 Oxytocin 投与群 (初産27例, 経産22例)

誘発成功率は初産41.2%, 経産77.3%で, とくに初産例では低率であつた. 成功例の内訳は初産既破水 (A''') 1例, 未破水 (B''') 6例, 経産既破水 (C''') 1例, 未破水 (D''') 16例である (表1, 2).

投与時間は A''' ; 2時間20分, B''' ; 2時間42分, C''' ; 3時間20分, D''' ; 2時間57分, 投与量は A''' および C''' ; 10I.U., B''' ; 9.0I.U., D''' ; 9.1I.U., 単位当り投与量は A''' ; 0.0008 I.U./Kg/M., B'' ; および D''' ; 0.0009 I.U./Kg/M., C''' ; 0.0006 I.U./Kg/M. である.

子宮口開大度は投与前後において A''' ; 2.0cm ~ 4.0cm, B''' ; 2.3cm ~ 4.5cm, C''' ; 3.0cm

~ 6.0cm, D''' ; 3.0cm ~ 6.1cm, 胎児下降度は A''' ; 2 P - 1.0cm ~ - 0cm, B''' ; 2 P - 0.5cm ~ +0.67cm, C''' ; 2 P - 2.0cm ~ 0cm, D''' ; 2 P - 0.78cm ~ +0.72cm と変化した.

I.D.T. の平均は A''' ; 23時間28分, B''' ; 27時間18分, C''' ; 7時間36分, D''' ; 20時間40分であつた. 第Ⅲ期時間は A''' ; 12分, B''' ; 6分45秒, C''' ; 14分, D''' ; 6分, 出血量は A''' ; 150gr, B''' ; 308gr, C''' ; 450gr, D''' ; 238gr であつた.

投与前母体血pHは A''' および D''' ; 7.42, B''' ; 7.36, C''' ; 7.40, 終了後は A''' ; 7.47, B''' および D''' ; 7.42, C''' ; 7.52, 臍帯血pHは A''' ; 7.39, B''' ; 7.22, C''' ; 7.33, D''' ; 7.35 で Oxyt. 投与による影響はない.

胎児の切迫仮死出現頻度は本投与法で29.2%で, D''' では16例中5例 (31.3%) に認められた. また第Ⅲ期時間はとくに初産例で延長し, 出血量もやや多い点が目立つた (表1).

II. F_{2α}, E₂, 対照 Oxyt. 各群の比較成績

1. 胎児先進部下降度および子宮口開大度について

両項目を総括した分娩進行度からみた有効率はいずれも60%以上であるが, 統計学的考察では (χ^2 検定, 危険率5%), 胎児下降度について, 投与群別比較で有意差のあるのは, 初産では E₂ 経口投与が E₂ 静脈内投与に比してすぐれており (表3), 経産では F_{2α} 投与が E₂ 経口投与に比しすぐれている. その他の比較では全て有意差はなかつた (表4).

表3 胎児下降度による投与群別の有意差 (初産)
 χ^2 検定, 危険率5%

比較投与群	有意差
PGF _{2α} ↔ PGE ₂ Cap.	なし 0.421 < 3.84
PGF _{2α} ↔ PGE ₂ Inj.	なし 2.743 < 3.84
PGF _{2α} ↔ Oxyt.	なし $\frac{N}{2} > ac-bd$
PGE ₂ Cap. ↔ PGE ₂ Inj.	あり 6.489 > 3.84
PGE ₂ Cap. ↔ Oxyt.	なし 0.038 < 3.84
PGE ₂ Inj. ↔ Oxyt.	なし 0.986 < 3.84

表 4 胎児下降度による投与群別の有意差 (経産)
 χ^2 検定, 危険率 5%

比較投与群	有 意 差
PGF _{2α} ←→PGE ₂ Cap.	あり 5.489>3.84
PGF _{2α} ←→PGE ₂ Inj.	不能
PGF _{2α} ←→Oxyt.	なし 0.133<3.84
PGE ₂ Cap.←→PGE ₂ Inj.	不能
PGE ₂ Cap.←→Oxyt.	なし 2.053<3.84
PGE ₂ Inj.←→Oxyt.	不能

表 5 子宮口開大度による投与群別の有意差 (初産) χ^2 検定, 危険率 5%

比較投与群	有 意 差
PGF _{2α} ←→PGE ₂ Cap.	なし 0.682<3.84
PGF _{2α} ←→PGE ₂ Inj.	あり 5.444>3.84
PGF _{2α} ←→Oxyt.	あり 23.406>3.84
PGE ₂ Cap.←→PGE ₂ Inj.	あり 12.230>3.84
PGE ₂ Cap.←→Oxyt.	なし 2.717<3.84
PGE ₂ Inj.←→Oxyt.	なし 0.073<3.84

子宮口開大度の投与群別比較では, 初産で F_{2α} 投与が E₂ 静脈内投与にまさり, E₂ 経口投与も E₂ 静脈内投与よりすぐれている. その他の比較では差はなかつた. また経産では各投与群間に有意差は認めなかつた (表 5).

2. Infusion-Delivery Time (I.D.T.) および Induction-Delivery Time (Ind. D.T.)

I.D.T. および Ind. D.T. は, 初産既破水例で E₂ 経口投与が最短で, 以下 Oxyt. 投与, F_{2α} 投与, E₂ 静脈内投与の順に延長しているが, 初産未破水例では E₂ 経口投与, E₂ 静脈内投与, Oxyt. 投与, F_{2α} 投与の順となり, 最長と最短の差は前者よりも小さい. 経産既破水例は F_{2α} 投与が最短で, E₂ 経口投与, Oxyt. 投与の順に延長し, 最短の F_{2α} 投与群は最長の Oxyt. 投与群の約 $\frac{1}{2}$ の時間である.

一方, 経産未破水例でも F_{2α} 投与が最短で, 以下 Oxyt. 投与, E₂ 経口投与, E₂ 静脈内投与の順となり, F_{2α} 投与群は E₂ 静脈内投与群の約 $\frac{1}{2}$ の時間で胎児娩出に至っている.

各投与群別にみて, 初産と経産の間に有意差をみとめるのは Oxyt. 投与群のみで, 経産例にお

表 6 子宮口開大度による投与群別の有意差 (経産) χ^2 検定, 危険率 5%

比較投与群	有 意 差
PGF _{2α} ←→PGE ₂ Cap.	なし 2.239<3.84
PGF _{2α} ←→PGE ₂ Inj.	不能
PGF _{2α} ←→Oxyt.	なし 0.346<3.84
PGE ₂ Cap.←→PGE ₂ Inj.	不能
PGE ₂ Cap.←→Oxyt.	なし 0.165<3.84
PGE ₂ Inj.←→Oxyt.	不能

表 7 I.D.T. による初産および経産の有意差 χ^2 検定, 危険率 5%

投 与 群	有 意 差
PGF _{2α}	なし 0.107<3.84
PGE ₂ Cap.	なし 0.889<3.84
PGE ₂ Inj.	なし 0.001<3.84
Oxyt.	あり 3.86 >3.84

表 8 I.D.T. による投与群別の有意差 (初産) χ^2 検定, 危険率 5%

比較投与群	有 意 差
PGF _{2α} ←→PGE ₂ Cap.	なし 0.013<3.84
PGF _{2α} ←→PGE ₂ Inj.	なし 2.237<3.84
PGF _{2α} ←→Oxyt.	あり 14.095>3.84
PGE ₂ Cap.←→PGE ₂ Inj.	あり 5.857>3.84
PGE ₂ Cap.←→Oxyt.	あり 18.864>3.84
PGE ₂ Inj.←→Oxyt.	なし 1.852<3.84

表 9 I.D.T. による投与群別の有意差 (経産) χ^2 検定, 危険率 5%

比較投与群	有 意 差
PGF _{2α} ←→PGE ₂ Cap.	なし 0.298<3.84
PGF _{2α} ←→PGE ₂ Inj.	なし 0.019<3.84
PGF _{2α} ←→Oxyt.	なし 0.002<3.84
PGE ₂ Cap.←→PGE ₂ Inj.	なし 0.726<3.84
PGE ₂ Cap.←→Oxyt.	なし 0.900<3.84
PGE ₂ Inj.←→Oxyt.	なし $\frac{N}{2} > ac-bd$

いて短縮がみられる. さらに初産のみについては F_{2α} 投与と Oxyt. 投与, E₂ 経口投与と E₂ 静脈内投与, E₂ 経口投与と Oxyt. 投与群間にみられ, いずれも前者がすぐれている. しかし, 経産では各投与群間に有意差は全くない (表 8, 9). したがって, 初産既破水例に E₂ 経口投与, 初産未

表10 妊娠週数別 I.D.T.

			妊 娠 38週	39週	40週	41週	42週	43週	44週
PGF _{2α}	初 産	破 水	—	—	26時間50分	42時間33分	4時間57分	66時間47分	—
		未破水	42時間16分	5時間13分	30 22	26 32	41 17	7 52	—
	経 産	破 水	—	—	—	1 42	—	—	6時間20分
		未破水	1 19	—	2 03	9 27	10 58	6 37	50 21
PGE ₂ (Cap.)	初 産	破 水	—	4 48	6 15	26 05	24 33	24 50	11 15
		未破水	9 51	16 53	11 37	30 35	23 41	11 51	26 34
	経 産	破 水	—	—	—	—	—	33 32	—
		未破水	—	7 10	11 43	16 25	70 33	57 03	32 13
PGE ₂ (Inj.)	初 産	破 水	—	—	—	—	—	89 23	70 17
		未破水	—	—	25 37	12 17	30 55	56 57	—
	経 産	未破水	—	—	16 26	—	34 26	34 13	—
Oxyt.	初 産	破 水	—	—	—	—	23 28	—	—
		未破水	—	4 25	—	27 53	16 22	—	—
	経 産	破 水	—	—	—	7 31	—	—	—
		未破水	—	—	35 54	57 05	26 04	26 53	—

破水例および経産既破水例に F_{2α} 投与が最も有効であるといえる。

3. 妊娠週数別 I.D.T. および Ind. D.T.

初産例では破水の有無に関係なく妊娠39週および40週の E₂ 経口投与群が最も短かく、経産既破水例では F_{2α} 投与の妊娠41週例が最短で Oxyt. 投与がこれに次いでいる。経産未破水例では妊娠40週の F_{2α} 投与が最も短かく、E₂ 経口投与、E₂ 静脈内投与、Oxyt. 投与の順に延長している。妊娠週数別では40週の I.D.T. および Ind. D.T. が他の週に比し明らかに短かく、子宮筋の感受性との関連性が推察される (表10)。

4. 有効投与量

分娩誘発の最小有効量は初産既破水例で、F_{2α} 投与群0.13~0.65μg/Kg/M., E₂ 経口投与群0.12~0.18 μg/Kg/M., 初産未破水例で F_{2α} 投与群0.12~0.43μg/Kg/M., E₂ 経口投与群0.13~0.18 μg/Kg/M., E₂ 静脈内投与群0.01~0.04 μg/Kg/M., Oxyt. 投与群0.0008~0.0012I.U./Kg/M. である。F_{2α} 投与、E₂ 経口投与の初産例では破水による差はなく、E₂ 静脈内投与で未破水例は既破水例の2倍量を要した。

経産では既破水例で F_{2α} 投与群0.10μg/Kg/M., 未破水例で F_{2α} 投与群0.05~0.48μg/Kg/M., E₂

経口投与群0.11~0.18μg/Kg/M., E₂ 静脈内投与群0.01~0.07μg/Kg/M., Oxyt. 投与群0.0006~0.0013I.U./Kg/M. である。

5. 分娩第Ⅲ期時間および出血量

PGs 投与の分娩第Ⅲ期におよぼす影響をみるため、対照として第Ⅲ期に子宮収縮剤を用いない分娩565例と、各種収縮剤を用いた分娩2314例のⅢ期時間および出血量の平均値を比較した。それによると子宮収縮剤の投与は、Ⅲ期時間の著しい短縮をもたらすが、出血量には大差がなかった。これらをさらに今回の成績と比較すると、F_{2α} 投与群6分40秒、E₂ 経口投与群9分18秒、E₂ 静脈内投与群4分58秒、Oxyt. 投与群10分10秒で、PGs 投与群で短縮がみられるが、出血量では有意の差はなかった。

III. 総 括

1. 分娩誘発に際し、F_{2α} 投与は最小有効量に個人差が大きいが、全体的に高い成功率をしめし、とくに経産既破水例に著効があつた。

2. E₂ 経口投与は投与法が簡便で有効量の個人差が小さく、しかも成功率が高く first choice の分娩誘発剤として好適である。

3. E₂ 静脈内投与は有効量の幅が大きく、I.D.T. および分娩進行度でも E₂ 経口投与におと

り、副作用も多く、しいて静脈内投与の必要はない。

4. 最小有効量の比較では $F_{2\alpha}$ 投与の経産既破水例が著効をしめし、 E_2 投与では経口、経静脈で適応に差はない。

5. 妊娠週数別では、妊娠40週および41週の $F_{2\alpha}$ 投与経産末破水例、妊娠39週および40週の E_2 経口投与初産既破水例、妊娠41週の $F_{2\alpha}$ 投与経産既破水例および E_2 静脈内投与初産未破水例でもつとも効果があつた。

6. 分娩進行度の比較

胎児先進部下降度では初産で E_2 経口投与と E_2 静脈内投与群間でのみ有意差があり、前者がすぐれている。しかし経産では差はない。一方、子宮口開大度では初産で $F_{2\alpha}$ 投与と E_2 静脈内投与、 $F_{2\alpha}$ 投与と Oxyt. 投与、 E_2 経口投与と E_2 静脈内投与の各群間に有意差があり、いずれも前者がすぐれている。経産では差がない（表3，4，5，6）。

7. 副作用

本研究における fetal distress 発生率は $F_{2\alpha}$ 投与 5.3%， E_2 経口投与 4.1%， E_2 静脈内投与 29.2%，Oxyt. 投与 29.2% で、 E_2 静脈内投与では母体の肘静脈炎が 8.3% に出現した。

8. 分娩第Ⅲ期時間および出血量

分娩第Ⅲ期は初産では E_2 静脈内投与が最短で、以下 E_2 経口投与、 $F_{2\alpha}$ 投与、Oxyt. 投与の順となる。経産では Oxyt. 投与に比し、 $F_{2\alpha}$ 投与が著明に短かい。第Ⅲ期出血量は初産で Oxyt. 投与が最も少なく、以下 E_2 経口投与、 $F_{2\alpha}$ 投与、 E_2 静脈内投与の順となる。経産では Oxyt. 投与に比し、 $F_{2\alpha}$ 投与では著しく少なかった。

IV. 考 案

PG の子宮収縮に対する作用機序はまだ十分には解明されていないが、妊婦血清中には陣痛発来と同時に $F_{2\alpha}$ の増加が認められるので、 $F_{2\alpha}$ と分娩発来機序との関連性が考えられる。すなわち、 PGE 系は妊娠初期から末期まで、ほぼ平均的な濃度をしめすのに対し、 PGF 系は陣痛発来とともに急増することは重視されてよい。また

PGs の投与の陣痛発来、子宮収縮に対する影響は、臨床的にも非常に興味のある問題である。

著者は $PGF_{2\alpha}$ および PGE_2 を妊娠38週から44週までの妊婦 149例に使用し、有効量の比較を行ない、あわせて Oxytocin との効果比較をこころみた。

各投与群について I.D.T. および Ind. D.T. を10時間毎に区分し、その成功率をみると、 $F_{2\alpha}$ 投与初産は60時間までは74.0%，経産は20時間以内が70.0%である。 E_2 経口投与初産は40時間以内が81.9%で、5時間前後、10時間前後および27時間前後にそれぞれ集中する3つの集団がある。経産例でも5時間前後、10～15時間に集団が認められる。

これに対し E_2 静脈内投与では、90時間以内にほぼ平均的に散在し、初産例の10時間前後にわずかの集中がみられる（20.8%）。

対照の Oxyt. 投与例では、初産は E_2 静脈内投与初産に比し、さらに平均的に散在する。初産では5時間以内へ集中が認められるが（31.8%）、90時間までは平均的に散在している（表11，図1）。

以上の成績から I.D.T. または Ind. D.T. 90時間以内を成功例とみなして、成功率を算定すると、 $F_{2\alpha}$ 初産89.3%，経産82.8%， E_2 経口初産92.7%，経産95.8%， E_2 静脈内初産68.2%，経産75.0%，Oxyt. 初産41.2%，経産77.3%となつた。さらに小畑らに従い、72時間以上を異常遷延として除外すると $F_{2\alpha}$ 初産78.6%，経産82.8%， E_2 経口初産87.3%，経産87.5%， E_2 静脈内初産50.0%，経産66.7%，Oxyt. 初産35.3%，経産72.7%となる。

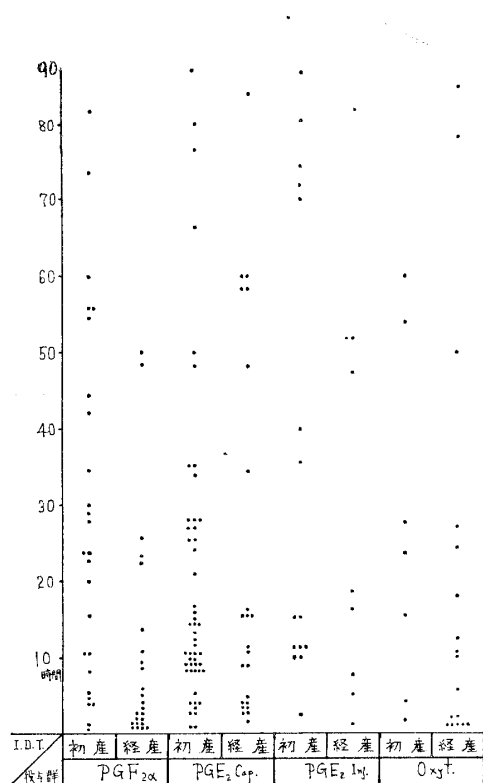
PGs 投与時の子宮収縮の状態については、 E_2 では Roth-Brandel らが $0.7\mu\text{g}/\text{M}$. で収縮の増強と頻度の増加をみとめ、Embrey は $2\sim 6\mu\text{g}/\text{M}$. で著しい Oxyt. 様作用を認めて、子宮収縮剤としての投与基準を $0.5\sim 2.0\mu\text{g}/\text{M}$. としている。

著者の PGs の有効投与量は体重60kgを基準として E_2 経口初産既破水例 $7.2\sim 10.8\mu\text{g}/\text{M}$.，未破水例 $7.8\sim 10.8\mu\text{g}/\text{M}$.，経産既破水例 $7.2\sim 9.6$

表11 投与群別誘発成功率（時間別分布）（単位%）

		投与開始一分娩（胎児娩出）までの時間									
		10時間	20	30	40	50	60	70	80	90	90時間以上
PGF _{2α}	初産	25.9	7.4	22.2	3.7	7.4	7.4	3.7	7.4	3.7	11.2
	経産	48.3	20.7	6.9	—	3.4	—	—	—	3.4	17.3
PGE ₂ Cap.	初産	36.4	23.6	16.4	5.5	3.6	—	1.8	1.8	3.6	7.3
	経産	41.7	25.0	—	4.2	4.2	12.5	4.2	—	4.2	4.0
PGE ₂ Inj.	初産	9.1	27.3	—	9.1	—	—	—	13.6	9.1	31.8
	経産	25.0	16.7	—	—	8.3	16.7	—	—	—	33.3
Oxyt.	初産	11.8	5.9	11.8	—	—	11.8	—	—	—	58.7
	経産	40.9	13.6	9.1	—	4.5	—	—	4.5	4.5	22.9

図 1



$\mu\text{g}/\text{M}.$, 未破水例 $6.6\sim 10.8\mu\text{g}/\text{M}.$, E₂ 静脈内初産既破水例 $1.2\sim 2.4\mu\text{g}/\text{M}.$, 未破水例 $0.6\sim 2.4\mu\text{g}/\text{M}.$, 経産未破水例 $0.6\sim 4.2\mu\text{g}/\text{M}.$ で、これらの数値は諸家の報告とほぼ一致している。

一方、F_{2α} について Karim (1969) は投与基準を $5\mu\text{g}/\text{M}.$ とし、Embrey は $2\sim 8\mu\text{g}/\text{M}.$ を注入時間18~80分で投与し、Anderson らは最初の30分間を $2.5\mu\text{g}/\text{M}.$ とし、次の8時間を $5.0\mu\text{g}/\text{M}.$

で投与し、陣痛発来がない場合、さらに4時間を $10\mu\text{g}/\text{M}.$ の基準で投与している。

著者の成績では初産既破水例 $7.8\sim 39.0\mu\text{g}/\text{M}.$, 未破水例 $7.2\sim 25.8\mu\text{g}/\text{M}.$, 経産既破水例 $7.21\mu\text{g}/\text{M}.$, 未破水例 $3.0\sim 28.8\mu\text{g}/\text{M}.$ となり、諸家の報告と著しい差があつた。

Oxyt. については、陣痛発来時の正常妊婦の血中 Oxyt. の Radioimmunoassay および Bioassay による実測から血中 Oxyt. 濃度は $100\mu\text{U}/\text{ml}$ とされており、Oxyt. 静脈内投与により子宮収縮をおこす至適投与量は $3\mu\text{U}/\text{ml}$ (Saameli) ないし、 $0.07\mu\text{U}/\text{ml}$ (Theobald) とされている。

著者の Oxyt. 投与群では初産既破水例 $0.06\text{I.U.}/\text{M}.$, 未破水例 $0.048\sim 0.072\text{I.U.}/\text{M}.$, 経産既破水例 $0.036\text{I.U.}/\text{M}.$, 未破水例 $0.036\sim 0.078\text{I.U.}/\text{M}.$ であつた。

これらのことから Oxyt. については、従来滴数で行われている Titration method は、至適投与量の投与には不完全であることが推定された。

一般に F_{2α} は $0.025\sim 0.05\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{M}.$ の投与量で、投与後15~20分で子宮収縮がおこり、2~3時間以内に投与前の状態にもどるとされている。この F_{2α} の分娩誘発作用は、F_{2α} の妊娠子宮に対する選択的作用によるとされ、Oxyt. との共同作用ないしは PG による Oxyt. 放出の可能性が考えられている。この点について E₂ および F_{2α} を静脈内に投与し、分娩誘発を行なつた妊婦血漿 Oxyt. の実測で、Gillepsie は22例中19例 (86.4

%)に Oxyt. を証明し、尿中には16例中11例 (68.8%) にその存在をみとめたという。

また PG 投与により陣痛が発来しない例の血清および尿中には Oxyt. が証明されず、PG 投与前には PG が証明されないこと、男性に PG を投与しても陣痛発来時の妊婦血清と同様の Oxyt. 値が得られることなどを報告している。

PGE₂ 投与による著者の成績では、初産未破水例の平均分娩時間は E₂ 経口投与21時間47分 (Ind. D.T.), E₂ 静脈内投与24時間19分 (I.D.T.), 対照 Oxyt. 投与27時間18分 (I.D.T.) で、自然分娩で初産未破水例の平均分娩所要時間とほぼ同じであった。

また E₂ 経口投与は有効量の幅が少なく、しかも成功率が高いことは、経口投与による血中 E₂ 濃度の漸増が F_{2α} ないし Oxyt. 放出に何らかの意義を有するものとも考えられ、今後検討を要する点である。

一方、PG は Oxyt. に対する子宮の感受性を高めるといわれている。(Eliasson 1966, Eliasson & Posse 1960, Embrey 1971), Brummer は妊娠中期および末期の摘出子宮筋標本による実験で、PGE₁ または PGE₂ 投与直後に Syntocinon を投与すると、PG 投与前に Syntocinon を投与した場合よりも感受性が著しく高まるとのべ、PG は血中を循環する Oxyt. に対し子宮筋の感受性を高める Mediator であるとしている。このことは、Oxyt. に対する子宮筋の選択的な感受性亢進作用が PGE 群により惹起される可能性を示唆している。

また、陣痛誘発法の1つとして人工破膜が経験的に知られているが、PGs の作用も破水の有無に大きく左右される。著者の成績でも F_{2α} 投与経産既破水例、E₂ 経口投与初産既破水例で著効を示した。

E₂, F_{2α}, Oxyt. の分娩誘発効果を比較する目的で、Karim は E₂ では 0.3, 0.6, 1.2 μg/M., F_{2α} では 2.5, 5.0, 10.0 μg/M., Oxyt. では 2, 4, 8 mU./M. の投与量をそれぞれ30分, 8時間, 4時間投与している。それによると E₂, F_{2α} Oxyt. の誘発成功率はそれぞれ96%, 67%, 56%であ

る。これらの成績が Karim らの以前の報告にみられる PGF_{2α} の二重盲検法による Oxyt. との比較成績 (成功率90%) と著しく異なつた点について、破水の有無が PGF_{2α} の投与に大きな影響をもつことをのべている。

同様に Beazley らは 146例の妊婦を2群に分け、E₂; 0.21~6.7 μg/M., Oxyt.; 2.1~67 mU./M. を Titration method で投与している。それによると子宮口開大6 cmで投与開始した例が著効であり、I.D.T. も12時間以内がもつとも多いという。

Craft は PGE₂ と Oxyt. との比較成績を各15例について報告している。すなわち Oxyt. は 1 mU./M. の初回投与から至適収縮の得られるまで10分毎に2倍に増量し、最大投与量を 128 mU./M. とし、一方、PGE₂ は 0.5 μg/M. から始め、30分間投与後15分毎に増量し、最大投与量を 4.0 μg/M. とした。子宮口全開大を目標とすると、PGE₂ 投与群では全例有効であるが、Oxyt. 投与群では15例中9例が有効であったという。

著者の成績では、誘発成功率は投与から分娩まで90時間以内を成功とみなすと初産で F_{2α} 群 85.7%, E₂ 経口群 92.7%, E₂ 静脈内群 68.2%, Oxyt. 群 41.2%, 経産で F_{2α} 群 82.8%, E₂ 経口群 95.8%, E₂ 静脈内群 75.0%, Oxyt. 群 77.3% となり、これらの諸家の成績とほぼ等しい。

PGs 投与による分娩時間への影響は、生理的分娩経過と差がないことが明らかにされつつあるが、本研究におけるこれら PGs 投与による分娩誘発効果は初産、経産別で著しい差がなく、血中 pH 値からみた母児への副作用もみとめられず、分娩誘発剤として大きな利点を有すると考える。

擲筆するに当り、御懇篤な御指導、御校閲を戴きました恩師秦良磨教授に深謝いたしますと共に、終始御指導および御助言を戴きました国本恵吉講師、更に御協力を戴きました秋田県能代市山本組合総合病院産婦人科の皆様にも厚く御礼を申し上げます。

参考文献

- 秦 良磨他 (1972): 現代医療, 4, 995.
小畑惟清 (1953): 産科の実地経験, 中外医学社.

- 産婦人科 Prostaglandin 研究会 (1972): 産科と婦人科, 39: 588.
- 産婦人科 Prostaglandin 研究会 (1972): 産科と婦人科, 39: 595.
- 産婦人科 Prostaglandin 研究会 (1972): 産科と婦人科, 39: 619.
- Anderson, G.F., Cordero, L., Hobbins, J. and Speroff, L. (1971): Annals of the New York Academy of Science. Prostaglandins. Ed. Ramwell, P. & Shaw, J. 180: 1—568.
- Anderson, G.G., Hobbins, J.C. and Speroff, L. (1972): A.J.O.G. 112: 382.
- Beazley, J.M. (1971): Lancet. 1: 152.
- Chard, T. (1972): Current topic in experimental endocrinology. Vol. 1. 81 p. Ed. Martini, L. & James, V.H.T. Academic Press.
- Brummer, H.C. (1972): Prostaglandins. 2: 185.
- Craft, I. (1972a): Brit. Med. J. 2: 191.
- Craft, I. (1972b): Brit. Med. J. 2: 653.
- Craft, I.L., Cullum, A.R., May, D.T.L. and Boble, A.D. (1971): Brit. Med. J. 3: 276.
- Eliasson, R. and Posse, N. (1960): Acta Obstet. Gynec. Scand. 39: 112.
- Eliasson, R. (1966): Acta Physiol. Scand. 66: 249.
- Embrey, M.P. (1970): International J. Gynaecology & Obstetrics. 8: 159.
- Embrey, M.P. (1971): Ann. N.Y. Acad. Sci. Prostaglandins. 180: 518.
- Gillepsie, A. (1972a): Brit. Med. J. 1: 150.
- Gillepsie, A., Brummer, H.C. and Chard, T. (1972): Brit. Med. J. 1: 543.
- Hiller, K. (1972): Brit. Med. J. 2: 46.
- Karim, S.M.M., Hiller, K., Trussell, R.R. and Patel, R. C. (1968): J. Obstet. & Gynec. Brit. Comm. 75: 200.
- Karim, S.M.M. (1971): The Prostaglandins: Progress in Research. Ed. Karim, S.M.M. New York, Wiley-Interscience.
- Karim, S.M.M. (1971): Annals of the New York Academy of Science. Prostaglandins. Ed. Ramwell, P. & Shaw, J. 180: 483.
- Karim, S.M.M. (1971): Proceeding of the Royal Society of Medicine. 64: 10.
- Roth-Brandel, U. and Adams, M. (1970): Acta Obstet. et Gynecol. Scand. 49: 9.
- Theobald, G.W. (1968): Obstet. & Gynec. Survey. 23: 109.
- Vakhariya, V.R. and Sherman, A.I. (1972): A.J.O.G. 113: 212.

(No. 2717 昭48・12・10受付)