

陣痛誘発と陣痛促進に対する PGE₂ 錠 (KPE) の使用経験

広島大学産婦人科学教室

(主任：藤原 篤教授)

林 谷 誠 治 ・ 占 部 武

久 住 一 郎 ・ 中 尾 行 憲

藤 原 篤

I. はじめに

Prostaglandin (PG) は、生体に広く分布し、水電解質代謝、循環器、血管系への作用、胃液分泌機能、血小板機能、気管支拡張への影響、脂質代謝調節作用など多彩な生物活性をもった物質で、近年の各領域における研究には目ざましいものがある。

産婦人科領域においては、子宮の収縮作用が注目され、子宮収縮剤として、今日日常臨床に広く用いられている。当教室においても、PGF_{2α} (KPF) による分娩促進および分娩促進効果¹⁾、PGF_{2α} の卵膜外注入法による中期妊娠中絶²⁾、さらには、産褥子宮復古に対する PGE₂ の効果³⁾ について検討を加え、報告を行なってきた。今回は、陣痛誘発および陣痛促進を目的として、PGE₂ (KPE) を経口的に投与し、若干の知見を得たので報告する。

II. 実験方法

1) 対象

当教室および関連病院 2 施設 (厚生連広島総合病院、双三中央病院) において、妊娠末期 (37～43週) の妊婦 (23～35才) 68例を対象とした。その内訳は、表 1 に示す通りで、使用目的は、陣痛誘発 32例 (以下誘発群)、陣痛促進 36例 (以下促進群) で、投与時において、破水例 14例、未破水例 54例で、また経産別には、初産 42例、経産 26例であった。

陣痛誘発および陣痛促進の適応は、表 2 に示

表 1. 症 例

	初 産	経 産	計
陣 痛 誘 発	19 (5)	13 (4)	32 (9)
陣 痛 促 進	23 (4)	13 (1)	36 (5)
計	42 (9)	26 (5)	68 (14)

() : 破水例

	破 水	未破水	計
陣 痛 誘 発	9 (5)	23 (14)	32 (19)
陣 痛 促 進	5 (4)	31 (19)	36 (23)
計	14 (9)	54 (33)	68 (42)

() : 初産

表 2. 陣痛誘発、促進の適応と例数
(延べ数)

	誘発群	促進群	計
微弱陣痛	0	20 (10)	20 (10)
計画分娩	16 (10)	6 (3)	22 (13)
予定日超過	13 (6)	9 (6)	22 (12)
前期破水	7 (3)	4 (3)	11 (6)
早期破水	1 (0)	1 (1)	2 (1)
そ の 他	3 (0)	0 (0)	3 (0)
計	40 (19)	40 (23)	80 (42)

() : 初産

すように、微弱陣痛、計画分娩、予定日超過、前期破水、早期破水などであった。誘発群では、計画分娩と予定日超過が 72.5% (29例/40例)、促進群では、微弱陣痛が 50% (20例/40例) を占めており、初産、経産の分布にも大きな差異は認められなかった。

2) 使用薬剤および投与法

使用薬剤は、科研化学株式会社より提供をうけた Prostaglandin E₂ (KPE) を用いた。KPE は 1 錠中に、dinoprostone 0.5mg を含有し、methylhesperidine で安定した錠剤で、室温保存が可能である。

投与方法は、1 回 1 錠を 1 時間毎に連続 6 回、合計 6 錠を 1 クールとして経口投与した。そして、1 クール (6 錠) を投与後も効果のみられない場合は無効とし、以後の投与を中止した。なお誘発群、促進群ともに、本剤による経過観察中は、関連のある他剤投与は、全く行なわなかった。

3) 判定基準

今回の KPE (PGE₂) の効果判定は、産婦人科 Prostaglandin 研究会による判定基準⁴⁾ に準じた (表 3)。即ち、陣痛誘発効果は、KPE 投与開始後、規則的な子宮収縮が発来するまでの時間により、また分娩進行効果は、投与開始後内診を行ない、梅沢の score を用いて時間経過と共に判定した。

III. 成績

1) 陣痛誘発効果

32例における陣痛誘発効果を、初産と経産に分けて検討してみると、表 4 に示す通り、初産では 19 例中 8 例 (42.1%)、経産では 13 例中 8 例 (61.5%) 合計 32 例中 16 例 (50%) に有効で、経産の方に高い有効率が得られた。

表 3. 効果判定基準 (PG 研究会)

1. 陣痛誘発効果

規則的な子宮収縮が投与開始後
(+6): 60分以内に発来したもの
(+5): 120分以内に発来したもの
(+4): 180分以内に発来したもの
(+3): 240分以内に発来したもの
(+2): 300分以内に発来したもの
(+1): それ以上経過して発来したもの
(-): 最終投与から 5 時間経過しても発来しないもの

2. 分娩進行効果

分娩進行が内診所見により投与開始後
(+6): 60分までに確認されたもの
(+5): 120分までに確認されたもの
(+4): 180分までに確認されたもの
(+3): 240分までに確認されたもの
(+2): 300分までに確認されたもの
(+1): それ以降に確認されたもの
(-): 最終投与から 5 時間経過しても確認されないもの

有効例について、効果発現までの時間を検討してみると、180分以内に効果発現をみたものは、初産 8 例中 2 例 (25%)、経産 8 例中 3 例 (37.5%) であった。初産では、300分以上経過して発来したものが、8 例中 4 例 (50%) にみられたが、経産では 240分以内に 8 例中 6 例 (75%) 有効となり、300分以内には全例が有効であった。以上の時間的経過より、経産の方が明らかに効果発現時間が短い傾向が認められた。

2) 分娩進行効果

36例における分娩進行効果を、初産、経産に

表 4. KPE 投与による有効率 (初産・経産)

群別	効果	有 効							無効 (-)	小計	有効率%	合計(%)
		+6	+5	+4	+3	+2	+1	小計				
陣痛誘発効果群	初産	0	1	1	1	1	4	8	11	19	42.1	16/32 (50.0)
	経産	1	1	1	3	2	0	8	5	13	61.5	
陣痛促進効果群	初産	1	6	4	6	3	2	22	1	23	95.7	35/36 (97.2)
	経産	2	3	2	2	3	1	13	0	13	100.0	

分けて検討してみると、初産では23例中22例(95.7%)、経産では13例中13例(100%)合計36例中35例(97.2%)に有効で、両者共に著しい分娩進行効果が認められた。

有効例における進行効果の発現時間を検討してみると、初産では60分後から240分までの間に有効なものが多く認められ、22例中16例(72.7%)を占めていた。経産においては、180分以内に13例中7例(53.8%)が有効で、効果発現の早いものが多かったが、効果の発現のおそいものもあり、240分以内のものは、13例中9例(69.2%)であった。

3) 頸管スコアと有効率

KPE投与開始時の頸管スコアを3段階に分類して、それぞれの有効性を検討すると、表5に示すように、陣痛誘発群の誘発効果は、スコア0～4では22例中8例(36.4%)、スコア5～7では9例中7例(77.8%)、8～10では1例中1例(100%)と、頸管成熟度の高いものほど高い有

効率を示した。これを初産、経産別に分けて検討してみると、スコア0～4では初産では13例中2例(15.4%)のみに有効であったのに対し、経産では9例中6例(66.7%)に有効で、経産婦に高い有効率が認められた。スコア5～7では逆に初産では100%有効であったが、経産では50%が有効であった。スコア8～10は、初産の1例のみで本例は有効であった。

一方、陣痛促進群における進行効果は、スコア0～4では10例中10例(100%)、5～7では19例中18例(94.7%)、8～10では7例中7例(100%)に有効で、初産では同じく、スコア0～4では100%、5～7では92.3%、8～10では100%となり、経産では全例有効(100%)で、頸管成熟度とは殆ど無関係に、ほぼ100%に近い有効率が認められた。

4) 破水の有無による有効率

陣痛誘発群における誘発効果は、表6に示すように、破水例では9例中7例(77.8%)、未破

表5. 頸管スコアと有効率

スコア	効 果	陣 痛 誘 発 群 (誘発効果)					陣 痛 促 進 群 (進行効果)				
		有効	無効	小計	有効率 %	合計 (%)	有効	無効	小計	有効率 %	合計 (%)
0～4	初産	2	11	13	15.4	8/22	7	0	7	100.0	10/10
	経産	6	3	9	66.7	(36.4)	3	0	3	100.0	(100.0)
5～7	初産	5	0	5	100.0	7/9	12	1	13	92.3	18/19
	経産	2	2	4	50.0	(77.8)	6	0	6	100.0	(94.7)
8～10	初産	1	0	1	100.0	1/1	4	0	4	100.0	7/7
	経産	0	0	0		(100.0)	3	0	4	100.0	(100.0)

表6. 破水の有無による有効率

破水の有無	効 果	陣 痛 誘 発 群 (誘発効果)					陣 痛 促 進 群 (促進効果)				
		有効	無効	小計	有効率 %	合計 (%)	有効	無効	小計	有効率 %	合計 (%)
破 水	初産	4	1	5	80.0	7/9	4	0	4	100.0	5/5
	経産	3	1	4	75.0	(77.8)	1	0	1	100.0	(100.0)
未破水	初産	4	10	14	28.6	9/23	18	1	19	94.7	30/31
	経産	5	4	9	55.6	(39.1)	12	0	12	100.0	(96.8)

水例では23例中9例(39.1%)に有効で、破水の有無により有効率の著しい差が認められた。これを経産別にみると、破水例においては、初産5例中4例(80%)、経産4例中3例(75%)と、ほぼ同程度の高い有効率が認められた。一方、未破水例においては、有効例は初産では14例中4例(28.6%)のみで、特に無効例が多かったが、経産では9例中5例(55.6%)が有効で、初産に比べ約2倍の高い有効率が認められた。

これに対し、陣痛促進群における進行効果では、破水例では5例中5例(100%)、未破水例31例中30例(96.8%)に有効で、破水の有無も初産、経産に関係なく、ともに極めて高い有効率を示した。

5) 新生児 Apgar score

陣痛誘発群と陣痛促進群における新生児の Apgar score について、10～8、7～4、3～0の3段階に分けて検討してみると表7に示す

表7. 有効例における新生児 Apgar score

Apgar score \ 群別	陣痛誘発群 (誘発有効例)	陣痛促進群 (進行有効例)
10～8	14 (7)	34 (21)
7～4	2 (1)	1 (1)
3～0	0 (0)	0 (0)
計	16 (8)	35 (22)

() : 初産

表8. 副作用

症例数		68	頻度 (%)
母 体 側	嘔気・嘔吐	1	3/68
	顔面紅潮	2	
	胸部不安感	1	
	過強陣痛 (実数)	1 (3)	(4.4)
胎児側	心拍異常	3	3/68 (4.4)

通りであった。この中で、Apgar score 3以下のものは、両群ともに認められなかったが、7～4の症例は、陣痛誘発群では誘発有効例16例中2例(12.5%)、陣痛促進群においては35例中1

例(2.9%)に認められた。これらについては、陣痛誘発群の2例中1例は、1回の頸部臍帯巻絡が認められ、陣痛促進群の1例は、回旋異常、胎児切迫仮死により帝王切開が行なわれた症例である。なお初産、経産の間には、Apgar score に大きな差異は認められなかった。

6) 副作用その他

母体にみられる副作用としては、表8に示すように、1例に嘔気、嘔吐および胸部不快感が、3～4錠服用後にみられ、1例に3錠投与後に顔面紅潮と過強陣痛を示し、1例に6錠投与後顔面紅潮がみられ、計3例(4.4%)に軽度の副作用が認められたが、服用を中止する程度ではなく、その他母体の全身症状に大きな変化は全くみられなかった。なお有効例のうち、分娩時平均出血量は、誘発群では203.8g、促進群では209.4gであり、異常出血は認められなかった。

一方、胎児への影響については、1例に一過性の頻脈(176/min)がKPE 4錠投与後に認められ本例は羊水混濁を合併していた。また1例に早発性徐脈(96/min)が6錠投与後にみられ、本例も羊水混濁が認められた。他の1例は、早発性徐脈(90/min)が、6錠投与後に認められたが、羊水には異常はみられず、計3例(4.4%)に心拍異常が認められた。これら3例における新生児 Apgar score は、各々5、9、10であった。

また新生児黄疸については、17.0mg/dl以上の高ビリルビン血症を呈した症例は、全く認められず、その他の異常所見も認められなかった。

IV. 考 案

Prostaglandin の産科領域における臨床応用は、Karim ら⁵⁾が、1968年 PGF₂α を分娩誘発に使用し、その有効性を報告して以来、広く臨床に応用され、本邦においても、1971年産婦人科 PG 研究会が発足し、PG について詳細な検討が加えられている⁴⁾⁶⁾⁷⁾。

従来臨床に用いられてきた oxytocin との比較については、Karim らは、PGE₂、PGF₂α、oxytocin をそれぞれ100例に使用し、二重盲検法を行ない、PGの方が優れていると報告して

いる。また坂元ら⁸⁾は、oxytocinは頸管が成熟してprelabor状態にある症例に有効であるが、PGは頸管未熟例にも頸管の軟化と分娩進行を起こす事が可能であり、oxytocin無効例においてもPGが有効で、oxytocinよりもPGの方が若干すぐれていると述べている。

PGの投与方法については、宮内⁹⁾は、PGE₂経口投与とPGE₂静脈内投与とを比較検討した結果、PGE₂静脈内投与は、有効量の幅が大きく、infusion delivery timeおよび分娩進行度でもPGE₂の経口投与に劣り、副作用も多い為、静脈内投与よりも経口投与をすすめており、現在临床上は、PGF_{2α}は点滴静注にて、PGE₂は経口剤として使用されている。

臨床例におけるPGE₂の経口投与としては、Karim and Sharmaらが1971年に80例の陣痛誘発を行ない、79例の陣痛誘発に成功したという報告に始まり、1974年にはThiergらが47例の妊婦にPGE₂を経口的に投与し、46例が分娩誘発に成功し、Friedmanら¹¹⁾は、45例について86.7%に有効であったと報告している。わが国においても、PGE₂の経口投与による臨床成績は、既に沢崎¹²⁾、清水¹³⁾、加藤¹⁴⁾¹⁵⁾、杉山¹⁶⁾、吉田¹⁷⁾、余語¹⁸⁾、浅井¹⁹⁾らにより高い有効率と安全性が報告されている。即ち、初産・経産別にみた有効率については、PG研究会の報告では⁴⁾、分娩誘発例135例、分娩促進例42例にPGE₂の経口投与を試み、経産の方に高い有効率を示したと報告している。また杉山¹⁶⁾は、初産婦24例、経産婦27例にPGE₂経口投与を行ない、初産婦の有効率70.8%、経産婦における有効率88.9%と報告している。今回の我々の成績では、陣痛誘発群での誘発効果は有効率50%であったが、経産(61.5%)の方が、初産(42.1%)よりも有効率が高く、陣痛発来時間も早い傾向が認められたが、陣痛促進群では、初産・経産は、どちらもほぼ100%の有効率を示した。

PGE₂投与時の頸管成熟度と有効率については、吉田ら¹⁷⁾は、陣痛誘発例20例、分娩促進例6例にPGE₂の経口投与を行ない、頸管成熟度6点以下、7点以上に分けて検討を行なってい

る。陣痛誘発効果は、7点以上の例にやや有効率の上昇が認められたが、分娩進行効果は、頸管成熟度と無関係であり、娩出促進効果については、7点以上では明らかに有効率が増加したと報告している。また余語ら¹⁸⁾は、23例の検討で、投与時の頸管成熟度が良好なものほど有効率が高かったと報告している。我々の成績でも、陣痛誘発群における誘発効果は、頸管成熟度の高いもの程有効率が高く、陣痛促進群の進行効果は、頸管成熟度の程度にかかわらず、ほぼ100%の有効率を示した。なお初産・経産別では、頸管スコア0~4のものについては、初産の有効率は15.4%であったのに対し、経産では66.7%となり、成熟度が低くても経産婦ではかなりの有効性が期待されることが認められた。しかしスコア5~7では経産婦の有効率は低く、この点については症例数が少なく原因は明らかでなかった。

破水の有無別にみた有効率については、産婦人科PG研究会の報告⁴⁾によると、誘発群、促進群ともに破水例に有効率が高いと報告しており、杉山ら¹⁶⁾も、未破水群6例、破水群45例について検討を行ない、未破水群の有効率50.0%、破水群84.4%で、破水群に有効率が高かったと述べている。今回の我々の成績においても、誘発群、促進群ともに破水例にそれぞれ77.8%、100%と高い有効率が得られ、破水例では初産・経産に差は認められなかった。またCraft²⁰⁾も、同様の成績を得ており、人工破膜を積極的に併用すべきであると述べている。

次に、Apgar scoreについては、産婦人科PG研究会⁴⁾によると、Apgar score 7点以下の頻度は、誘発群3.5%(5例/141例)、促進群9.5%(4例/42例)と報告している。今回の我々の成績では、3点以下のものは認められなかったが、5~7点のものは陣痛誘発群では6.3%(2例/32例)、促進群では2.8%(1例/36例)に認められた。このうち1例には、頸部に1回の臍帯巻絡が認められ、これがApgar score低下の大きな要因と考えられた。

PGE₂の副作用については、産婦人科PG研

究会の active 群55例, placebo 群55例による検討では, 胎児への影響としては, 胎児徐脈が active 群 2 例, placebo 群 4 例, 頻脈が active 群 1 例, placebo 群 1 例に認められ, また fetal distress あるいは, 羊水混濁についても両者間に差は認められなかったと述べている。さらに, 母体への影響については, 出血量, 投与中の血圧, 心拍数変動, 母体血液所見などにも異常は認められず, 投与中の副作用 (顔面紅潮, 嘔気, 頭痛) も active 群と placebo 群では, 有意差はなかったと報告している。さらに余語ら¹⁸⁾は, 23例中副作用は, 悪心 2 例, 口渴 1 例の計 3 例 (13.0%) で, 子宮筋の過度緊張, 下痢, 胎児心音の異常, 羊水の混濁などは認められなかったと述べており, また吉田ら¹⁷⁾は, 26例のうち 2 例に軽度の悪心, 嘔吐を認めたと報告している。宮内⁹⁾は, PGF₂ α 静注 (57例), PGE₂ 経口 (79例), PGE₂ 静注 (36例), 対照として, oxytocin 静注 (49例) を用いて, fetal distress の発生率の検討を行ない, それぞれ 5.3%, 4.1%, 29.2%, 29.2% であったと報告し, PGE₂ は静注よりも経口投与の方が優れていると述べている。今回の我々の成績においても, 母体側の副作用として, 顔面紅潮+過強陣痛 1 例, 顔面紅潮のみ 1 例, 嘔気・嘔吐+胸部不快感 1 例の計 3 例がみとめられ 4.4% の副作用の発生率となったが, とくに顔面紅潮, 嘔気・嘔吐などは, 自然の陣痛発来時にもしばしば認められるものであり, 真に KPE の服用によるものとは断定し難いと考えられる。一方, 胎児側への影響としては, 一過性頻脈と羊水混濁 1 例, 早発性徐脈と羊水混濁 1 例, 早発性徐脈のみ 1 例の計 3 例がみられたが, これらの心拍異常の発生率は, 4.4% で極めて低く, かつ軽度であり, 特に KPE の服用によるものとは判断しにくいものであった。従って, 母体や胎児への影響はともに軽度なもので臨床上特に問題はなく, 安心して使用し得る薬剤と考えられる。

V. 結 語

今回我々は, 68例の妊婦を対象として, 妊娠

末期における陣痛誘発ならびに陣痛促進を目的として, KPE (PGE₂) を経口的に投与し, 以下の結果を得た。

1) 陣痛誘発効果については, 経産婦の有効率 61.5%, 初産 42.1% で経産婦の方が有効率が高く, しかも効果発現時間がはやかった。

2) 陣痛促進効果は, 初産・経産ともに, ほぼ 100% の有効率を示した。

3) KPE 投与開始時の頸管スコアとその有効率は, 陣痛誘発効果では, 頸管スコアの高いものの程有効率が高く, 特にスコア 0~4 では, 初産より経産に高い有効率がみられた。陣痛促進効果では, スコアに無関係に, ほぼ 100% の有効率を示した。

4) 破水の有無による有効率は, 陣痛誘発効果では, 破水例に有効率が高く (77.8%), 初産・経産に差は認められなかった。陣痛促進効果では, 破水例・未破水例ともにほぼ 100% の有効率を示した。

5) KPE 投与例における新生児 Apgar score には, 3 点以下のものはみられなかったが, 4~7 点のものが陣痛誘発群 6.3%, 陣痛促進群 2.8% にみられた。

6) 副作用については, 母体側に対しては嘔気・嘔吐および胸部不快感 1 例, 顔面紅潮 2 例 (実数 3 例, 4.4%) で, 胎児側に対しては早発性徐脈が 2 例, 一過性頻脈が 1 例 (実数 3 例, 4.4%) に認められたが, その他母体および新生児には, 出血量や新生児黄疸など異常経過は認められなかった。

以上, 今回使用した KPE 錠は, 既存の PGE₂ 錠と臨床効果に差異はなく, 副作用も少なく軽度であり, 従来の PGE₂ 錠が, 冷所保存であるのに対し, KPE は室温保存が可能である為, 使用に便利であり, 臨床上安心して使用し得るすぐれた薬剤と考えられた。

(稿を終るにあたり, 調査に御協力頂いた厚生連広島総合病院, 三次双三中央病院の諸先生方に感謝すると共に, KPE 製剤を提供された科研化学株式会社に謝意を表します。)

VI. 参考文献

- 1) 久住一郎他：陣痛誘発と分娩促進に対する $\text{PGF}_{2\alpha}$ (KPE) の使用経験，日産婦中四誌，24(2)：7，1976.
- 2) 久住一郎他：Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ の卵膜外注入法による妊娠中期中絶法の検討，産婦世界，26(10)：1119，1974.
- 3) 久松和寛他：産褥子宮復古に対する PGE_2 の効果，日産婦中四誌，27(1)：55，1978.
- 4) 産婦人科 PG 研究会：経口投与による PGE_2 の分娩誘発促進作用，産と婦，39(5)：619，1972.
- 5) Karim, S.M.M. et al: Response of pregnant human uterus to Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ induction of labour, Brit. Med. J. 4 : 621, 1968.
- 6) 産婦人科 PG 研究会：PG $\text{F}_{2\alpha}$ の分娩誘発，促進効果，産と婦，39(5)：588，1972.
- 7) 産婦人科 PG 研究会：Prostaglandin $\text{F}_{2\alpha}$ と Oxytocin の分娩誘発効果の比較成績，産と婦，39(5)：595，1972.
- 8) 坂元正一他：Prostaglandin と Oxytocin の比較検討，産婦治療，23(6)：609，1971.
- 9) 宮内茂壽：Prostaglandin の分娩誘発効果，日産婦誌，26(5)：79，1974.
- 10) Thiery, M. et al: Induction of labour with prostaglandin E_2 tablets. J. Obstet. Gynec. Brit. Com. wth, 81(4)：303，1974.
- 11) Friedman, E.A et al: Oral prosteglandin E_2 for induction of labor at term, Obstet. Gynec, 43 : 178, 1974.
- 12) 沢崎千秋他： PGE_2 経口剤による陣痛誘発促進効果について，産と婦，40：194，1973.
- 13) 清水哲也他：経口投与による Prostaglandin E_2 の臨床成績，産婦世界，25(2)：187，1973.
- 14) 加藤宏一他：Prostaglandin E_2 経口投与による分娩誘発促進，産婦世界，25(1)：79，1973.
- 15) 加藤宏一他：Prostaglandin E_2 散剤経口投与による分娩誘発促進，産婦世界，26：491，1974.
- 16) 杉山陽一他：Prostaglandin E_2 経口投与による陣痛誘発および分娩促進作用について，産婦実際，23(11)：62，1974.
- 17) 吉田至誠他： PGE_2 経口投与による陣痛誘発，分娩促進，産婦実際，24(6)：71，1975.
- 18) 余語郁夫他：プロスタグランディン E_2 (経口投与) による分娩誘発，産婦実際，24(5)：84，1975.
- 19) 浅井賢賢他：プロスタルモン E_2 カプセルの使用経験，産と婦，45(7),: 1209，1978.
- 20) Craft. I.: Amniotomy and oral prostaglandin E_2 titration for induction of labour.
- 21) 産婦人科 DG 研究会：Prostaglandin E_2 経口投与による controlled study の調査成績，日産婦誌，26(5)：29，1974.