母体へのインドメサシン投与が，胎児・新生児に与える影響—とくに，いわゆる胎児循環残存症 peristent fetal circulation との関連について

国立小児病院新生児科
内藤　達男

目　的

プロスタグランディンの括抗剤であるインドメサシン（「インダシン」）やサルチル酸剤（「アスピリン」）を陣痛発来防止の目的で母体に投与すると，胎児や新生児に悪影響が及ぶことが知られている。今回は，「インダシン」について以下の事項を検討したのでその結果を報告する。

(1)「インダシン」が，現在，早期陣痛発来の防止の目的でどの程度投与されているかに関するアンケート調査，(2)「インダシン」が胎児・新生児に与える有害な種類，(3)母体への「インダシン」投与と，いわゆる胎児循環残存症persistent fetal circulation（PFC），または，新生児肺高血圧症 persistent pulmonary hypertension of the newborn（PPHN）との因果関係に関する文献的考察。(4)今後の「インダシン」投与の問題点。

結　果

I．「インダシン」が早期陣痛発来防止の目的で，現在どの程度投与されているかに関するアンケート調査

「インダシン」の胎児への悪影響が指摘されてきたため，現在は，早産治療法は，β—stinulantsが主流になってきたようであるが，念の為，「インダシン」がまだどの程度投与されているかをアンケートにより調査してみた。〔対象〕国立小児病院新生児科と関連のある都内外の一般産科医院（106施設），病産院（16施設），および助産院（2施設），計124施設（アンケート回収率195施設中64%）を対象とした。〔結果〕1）「インダシン」投与経験に関して；124 施設のうち，まったく投与したことのない施設が97施設（78%），以前は投与したことがあるが現在投与していない施設は，10 施設（8%），現在投与している施設は16施設（13%）であった。現在投与していると答えた16 施設のうち，病産院が10施設（62%），産科医院が6施設（38%）であったが，前者は，病産院全体16施設のうち62%であり，後者は一般産科医院全体108 施設のわずか7%にすぎなかった。現在投与している施設も，"時々，またはたまに"使用すると答えた施設が31%あり，必ずしも常用されているわけではなかった。2）投与方法に関して；"妊娠中の腹筋の緊張（妊娠32週以後）"，"切迫流産""切迫早産"を適応として，「インダシン」坐薬1～2個（50～100㎎）を1日1～2回投与する。中には3～4日間投与すると答えた施設もあった。さらに，"分娩がかち合うので，時間をずらすために陣痛開始時に投与する"とか，"深夜陣痛開始時に投与する"との回答もあった。〔結論〕流早産防止のための「インダシン」投与に関しては，国立小児病院に関連のある産科施設（一般産科医院が124施設中88%）においては，16施設（13%）が，現在も「インダシン」を投与していることが判明した。このうちの2／3は，病産院であった（病産院16施設の62%）。また78%の施設では，過去現在とも全く使用経験がないことがわかった。なお，現時点で，「インダシン」投与施設が13%という数字が，無視できるものかどうかの判定は，今後の検討をまたねばならなかった。

II．「インダシン」が胎児・新生児に与える有害な作用

「インダシン」は，プロスタグランディン合成酵素阻害剤であることから，生体内で種々の調節機能を有するホルモン的存在である内因性プロスタグランディンの産生を減少させることから，種々の有害な作用が想定されるが，現在のところ，ほぼ確実に因果関係が証明されているのは，(1)子

宮内での動脈管閉鎖による心不全ないしは胎児死亡，(2)胎児循環残存症ないしは，新生児肺高血圧症，および(3)新生児浮腫（一過性腎機能障害）などである。

Ⅲ．「インダシン」といわゆる胎児循環残存症（ＰＦＣ）または，新生児肺高血圧症（ＰＰＨＮ）

プロスタグランディン括抗剤である「インダシン」が内因性のプロスタグランディンＥを減少させ，その結果，動脈管を収縮ないし閉鎖させ，それによって，極度の場合は子宮内胎児死亡を惹起する。また，動脈管の収縮ないし閉鎖によって二次的に肺動脈に構造上の異常（中膜の肥厚など）がおこり，肺血管抵抗が増加して，最終的に，肺（動脈）高血圧pulmonary arterial hypertensionのおこることは，動物実験や臨床例の報告より明らかにされつつある。とくに，原因の不明ないわゆる"原発性新生児肺高血圧症primary pulmonary hypetension of the newborns(ＰＰＨＮ)"との関連おいて，インドメサシンやサルチル酸剤の投与によるＰＰＨＮの発生病理が，Levin一派の膨大な研究により，次第に解明されつつある。

現在までにspeculateされているＰＰＨＮの発生機序をいくつかの文献より総括してみると，（図１）の如くになる。なお，ＰＰＨＮの臨床上の定義および診断基準は，"肺高血圧および動脈管ないしは卵円孔開存，またはその両者を通る右左短絡があり，しかも構造上心臓は正常である"ことである。

1．本邦におけるPFCないしPPHNの報告例

昭和53年より，昭和55年までに，本邦の学会で報告されたＰＦＣの症例は，計48例である。このうち，原発性と思われるものは13例（27%）二次性の例は35例（73%）である。また，これら48例のうち，母体への「インダシン」投与が明白なものは，わずか2例（4%）である。

以下に，上村らの報告した1例（第25回，未熟児新生児研究会，東京，1980．報告例7例中第3例）の概略（personal communication）を示す。〔症例〕33週，1750gの未熟児。切迫早産のため，出生2日前より出生前日まで，「インダシン」を投与されていた（量は不明）。出生後30分で入院。入院時すでに全身のチアノーゼあり。吸入酸素濃度80%で，preductal $tcpo_2$ 77mmHg，postductal $tcpo_2$ 41mmHgであった。ＩＲＤＳは否定された。トラゾリンを0.5mg/kg，1.0mg/kg，1.0mg/kgと3回静注し，著効を示し，救命された。

2．ＰＦＣの自験例（表１）

本症例は，原発性のＰＰＨＮと思われる。この症例は昭和46年に経験されたもので，当時，病態および死因が不明に終っていたものである。なお，本症例は，「インダシン」ではないが，非ステロイド系消炎鎮痛剤であるフルフエナム酸（「オパイリン」）を妊娠27週より母体の腰痛症に対して投与されており，この薬剤が，プロスタグランディンＥ阻害作用を有している点，および，ラットでの実験で胎盤通過性のあることが証明されている点を考慮すると，示唆に富む症例であると思われる。

Ⅳ．母体への「インダシン」投与による胎児・新生児の腎機能への影響

未熟児の動脈管の閉鎖を意図して，「インダシン」が児に投与されると，一過性の腎機能障害がおこることが証明されてきた。このことから，母体への「インダシン」投与によっても，胎盤を通過した「インダシン」の量いかんによっては，胎児・新生児の腎機能障害が惹起されることは想像に難くない。現在，この方へのアプローチは文献上にもなく，本邦での側島らの報告（1980年）のみで，今後の課題である。以下に，側島らの報告（第16回日本新生児学会総会，1980．新生児誌，16：551，1980（抄）の概略を紹介する。

〔母体に投与したインドメサシンの児への影響―浮腫を中心として―〕昭和51年1月1日～昭和54年6月30日の3年半の間に陣痛抑制の目的でインドメサシン投与のなされた母体から出生した23例のうち，20例（87%）（出生時の平均体重および平均在胎はそれぞれ1936±626g，32.6±3.0週）に，pitting edemaの存在する全身性浮腫を認めた。これらについて対照群をおいて，単位時間，単位体重当たりの尿量を比較したところ，インドメサシン投与群は対照群よりも有意に尿量が少なかったが，生後72時間には復帰した。以上のことから，インドメサシン投与によって児の一過性の腎機能障害を来たす危険性が

大なることが示唆された。

V. 母体へのインドメサシン投与における今後の問題点および課題

以上述べた「インドメサシン」の有害な作用を考慮した場合，早期陣痛発来防止の目的での「インダシン」の投与は禁忌か否か，もし禁忌でないとすると，どのような投与法がbetterかを検討しなければならない。そのためには，「インダシン」投与によって有害な副作用を受けた新生児の症例を今後集積していくと共に，母体血中，および新生児血中の「インダシン」濃度や，プロスタグランディンEの濃度の測定も必要であろう。

ま と め

早期陣痛発来防止の目的で投与される「インダシン」について，現在産科施設でどの程度投与されているかをアンケート調査した結果，国立小児病院新生児科に関連のある産科施設の１３％に「インダシン」が使われていた。また，母体に投与された「インダシン」のために，新生児胎児循環残存症がおこることがわかってき，その発生機序に関する文献的考察および本邦での報告例について調査した。

図1. 胎児循環残存症の発生機序

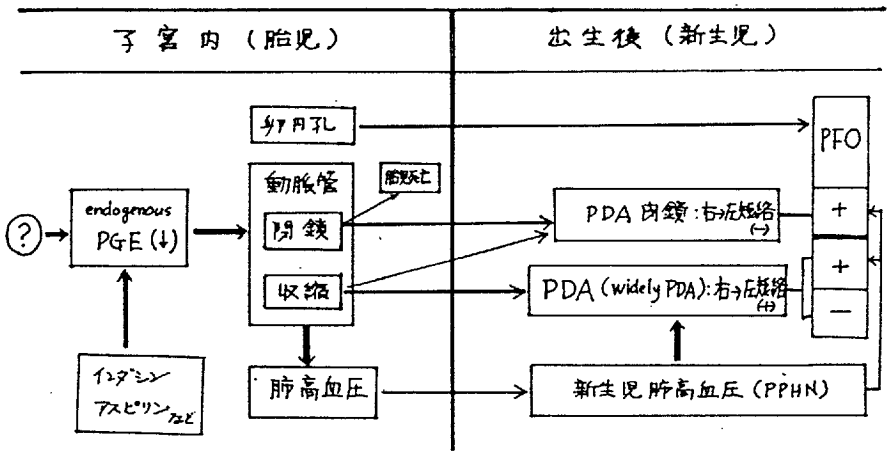

表 1.

〔症例〕　生後３日（胎齢４１週，3,240g）

主訴：呻吟，チアノーゼ，呼吸障害

経過：出生２時間後チアノーゼ出現　酸素吸入　チアノーゼ亢進→呼吸促迫，不規則性呻吟

出生４時間後全身チアノーゼ→胎便排出

入院　全身チアノーゼ・蒼白・徐脈・呻吟・不活発・肝脾腫・低体温

入院後　呼吸状態不良→無呼吸発作・チアノーゼ増強→痙攣→死亡

	入院時	1時間後	3時間後
PO_2	26.0	40.0	46.0
PCO_2	>100	77.0	54.5
pH	< 6.8	6.980	7.170
BE	−25	−18	−10
He	61	5.7	55

検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

目的

プロスタグランディンの括抗剤であるインドメサシン(「インダシン」)やサルチル酸剤(「アスピリン」)を陣痛発来防止の目的で母体に投与すると,胎児や新生児に悪影響が及ぶことが知られている。今回は,「インダシン」について以下の事項を検討したのでその結果を報告する。

(1)「インダシン」が,現在,早期陣痛発来の防止の目的でどの程度投与されているかに関するアンケート調査,(2)「インダシン」が胎児・新生児に与える有害な種類,(3)母体への「イソダシン」投与と,いわゆる胎児循環残存症 persistent fetal circulation(PFC),または,新生児肺高血圧症 persistent pulmonary hypertension of the newborn(PPHN)との因果関係に関する文献的考察。(4)今後の「インダシン」投与の問題点。