

3、子宮収縮の早期発来に関する研究

②-a. Indomethacinの切迫早産に対する効果

東京大学医学部産科婦人科学教室

佐藤和雄・木下勝之
安水洸彦・坂元正一

研究目的

早産未熟児の出生防止は周産期医学の重要な課題の一つである。早産の発生機構はまだ不明な点が多いものの、日常臨床における早産の治療としては、現実に存在する子宮収縮の抑制が最優先されるべきであろう。

ところで、我々は現在までの研究により、①強い子宮収縮物質である Prostaglandin (PG) 産生が、ヒトにおいて分娩前より増加し、分娩中に最高となること。②子宮筋および胎盤組織で産生される PG の種類および動態が早産例でも満期産例と相似していることを観察し、早産においても PG が関与していることを証明した。この観点から、早産例における子宮収縮抑制に、PG合成阻害剤である Indomethacin を使用し、その効果を検討した。

研究方法

昭和52年1月から53年12月に東大病院において、妊娠20週から妊娠37週末満で発来する子宮収縮の間隔が20分以内である症例を切迫早産と診断し入院治療した。このうち Indomethacin にて治療した妊婦58名を研究対象とした。また対照群として、昭和50年から昭和51年6月までの期間に、塩酸イソクスプリン、黄体ホルモン、塩酸モルヒネ等にて治療した45例の切迫早産症例について検討した。各例とも①治療前後に子宮収縮の状態を外側または触診により記録し、②極小未熟児分娩の危険の有無から、妊娠32週末満と以後に分類、③また切迫早産の重症度を考慮し破水の有無、④頸管開大の有無により分類した。(子宮口3cm以上の開大があり、かつ頸管が50%以上展退しているものを頸管成熟例とした。)

Indomethacinの投与は、初回1錠(50mg坐薬)投与後3時間または6時間後に経過をみて1錠追加投与するものとして、1日2回100mg以内を原則とした。それでも子宮収縮抑制の見られない場合は塩酸イソクスプリンの筋注を行なった。対照群の方は塩酸イソクスプリンの筋注(5~10mg/回)または経静脈投与(30~40mg)を主とし、その他に黄体ホルモン、塩酸モルヒネ等の筋肉内投与を適宜に行った。効果判定は治療開始後6時間後で子宮収縮抑制効果が明らかにみられたものを1次予後良好例、妊娠を1週間以上維持できたものを2次予後良好例、妊娠38週以後まで妊娠の継続した例を3次予後良好例とした。

成績

1次予後をみると表1の如く、明らかに Indomethacin 投与群が、対照群に比し頸管未熟例、成熟例ともに有意に優れている。1週間の妊娠維持効果(2次予後)は、頸管未熟例では、破水群、未破水群ともに、Indomethacin 投与例の方が優れ、未破水群ではその差は有意であった。頸管成熟例(表2)に関しては両群とも予後は悪いが、Indomethacin 投与群のうち、未破水例で $\frac{1}{3}$ が妊娠維持に成功した。3次予後では数字の上では Indomethacin 投与例の方が良いが、有意の差はなかった。

母児に対する副作用

Indomethacin 投与による、母体に対する副作用は観察されず、むしろ腹緊、腹痛の改善に伴うそう快感が認められた。対照群の中には、塩酸イソクスプリン経静脈投与例中3例に、胸部苦悶、心悸亢進がみられ投与を中止した。

児に対する影響を検討するため1,500g以上の

児の分娩時の状態 Apgar-Score をみると表3の如く、両者の間に差はなく、また Apgar 7 以下の5例は子宮破裂、胎盤早剝、等 Indomethacin との因果関係は直接認められなかった。また生後5日目の新生児にも異常は認められなかった。

結 論

切迫早産の重要な症状である、妊娠中期から末期にかけての子宮収縮の抑制には、Indomethacin は非常に有効な薬剤であることが観察された。また動物実験（ラット、Sheep）において Indomethacin、Aspirin の過量投与で胎児動脈管の早期閉鎖のため I. U. F. D を発生したという報告があるが、ヒトの場合1日 Indomethacin 100mg 以内の投与量では危惧される胎児動脈管へ

の副作用は認められなかった。しかし破水例、頸管開大例ではこの量の Indomethacin 投与では、子宮収縮抑制効果は充分でなくさらに多量投与を必要とする場合もある。

以上、PG合成酵素阻害剤である Indomethacin の切迫早産への応用は、理にかなったものであり、その臨床効果も著明であることは明らかとなった。しかし Indomethacin により PG が関与していると考えられる母児の生理作用をも同時に抑えるという潜在的危険性は依然として残っているため、Indomethacin の投与量、投与期間について今後さらに検討し、子宮収縮抑制のための最少有効濃度、並びに投与量の安全圏を明らかにしていくべきと思われる。

表1 Indomethacin の子宮収縮抑制効果(6時間後)

		Indomethacin 投与例	対照例	X ² 検定
破 水 例	症例数	11	10	
	有効例数	9	4	
	有効率	81.8%	40.0%	P<0.05
未 破 水 例	症例数	48	35	
	有効例数	45	20	
	有効率	93.8%	57.1%	P<0.005

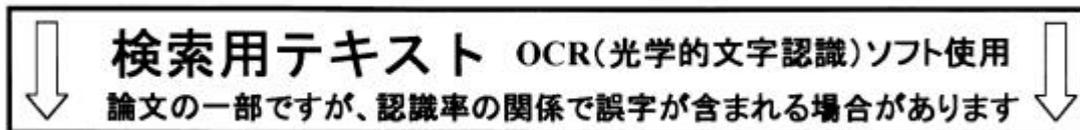
表2 Indomethacin の妊娠維持効果

…………一週間の延長成功例

有効		頸管未熟例			頸管成熟例	
		Indomethacin 投与例	対照例	X ² 検定	Indomethacin 投与例	対照例
破 水 例	症例数	4	7		7	3
	有効例数	2	2		0	0
	有効率	50.0%	28.6%	n.s.	0	0%
未 破 水 例	症例数	39	28		9	7
	有効例数	35	19		3	0
	有効率	89.7%	67.9%	P<0.05	33.0%	0%

表3 1,500g以上の児の転帰

	Indomethacin 投与例	対照例
総数	54	47
1分後 Apgar 8以上	49	38
" Apgar 7-5	4	6
" Apgar 4以下	1	2
生下時死亡	0	0
胎内死亡	0	1



研究目的

早産未熟児の出生防止は周産期医学の重要な課題の一つである。早産の発生機構はまだまだ不明な点が多いものの、日常臨床における早産の治療としては、現実に存在する子宮収縮の抑制が最優先されるべきであろう。

ところで、我々は現在までの研究により、強い子宮収縮物質である Prostaglandin(PG)産生が、ヒトにおいて分娩前より増加し、分娩中に最高となること。子宮筋および胎盤組織で産生される PG の種類および動態が早産例でも満期産例と相似していることを観察し、早産においても PG が関与していることを証明した。この観点から、早産例における子宮収縮抑制に、PG 合成阻害剤である Indomethacin を使用し、その効果を検討した。