

妊娠・分娩・産褥の母体生理に及ぼす影響について

PGE₂ 経口剤投与例の幼児追跡調査成績

研究第1部 穂垣正暢
 可児和美
 川越厚
 岡井崇
 千賀悠子

研究協力者

研究第7部 高橋種昭
愛育病院 沢田啓司

I はじめに

分娩誘発剤としてのPGE₂経口剤投与例について、出生後の児の発育に及ぼす影響を調査したので、その大要を報告する。

II 調査対象及び実施機関

1. 調査対象

本調査は、昭和47年6月より昭和47年7月までに行なわれた二重盲検法による薬物比較試験の対象例110例(PGE₂ active 投与55例), inactive placebo 群55例のうち、昭和49年10月末から12月末までの内に、調査可能であった症例56例(生後2年4カ月～2年6カ月)で集計可能なもの51例(PGE₂投与例27例, inactive placebo 投与例24例)について調査したものである。

また参考として、一般臨床群として昭和46年7月よ

り、昭和48年7月までに、PGE₂経口投与を行なった症例61例(2年4カ月～3年2カ月)で集計可能なもの59例および自然分娩例69例(生後2年3カ月～3年2カ月)を各施設で無作為に抽出し対照として比較調査を行なったので、その成績も併せて報告する。

2. 実施機関

北大、岩手医大、東大、日大、東医歯大、横浜市大、新大、神大、鳥大、熊大の10施設である。

III 調査及び集計方法

1. 調査方法

調査は、2段階に分けて行ない、まず第1次調査で、

幼児の発育状態を全般的に観察し発育異常の有無をみた。次に、第1次調査によって発見された異常性について、明確化あるいは疑診への方向づけを第2次調査によ

って行なった。調査方法の詳細については、省略するが、調査方法の基本的な実施要項は、「東京都三才児健診研究会」の方式に準拠したものである。

2. 集計方法

集計は、日本総合愛育研究所研究第1部にて行ない、調査方法及び集計にあたっては、研究第7部および愛育病院小児科の協力を仰いだ。なお、集計方法の詳細については、上記研究会のアンケート及びその第二次質問、疑診誘導表等を参照されたい。

3. 調査率

二重盲検法を行った症例110例については、全例、附資料の調査表を発送した。このうち最終的に返信あるいは連絡のあったものは、56例(50.9%)で(他に住所不明のもの7例)、このうち集計可能なもの51例(46.4%)

であった。

PGE₂ 投与一般臨床群の181例についても同様に調査を行ない、調査例83例(45.9%) (他に住所不明例12例)で集計可能なもの59例(32.6%)であった。

4. 脱落

上記の調査を行なった症例のうち、集計にあたって予かじめ、下記の脱落基準を設けて集計した。脱落基準

- ① 基本的な項目についての記載不備があり、集計不能と判定した症例。
- ② 調査方法の実施基準と一致しないもの。
- ③ 同一症例で、PGE₂ 投与と placebo 剤投与を行なったものは除外した。
- ④ 児の死亡により調査不能例
(新潟大において、自家中毒による死亡例1例(47年2月17日生、47年10月20日死亡))

IV 調査成績

追跡調査による疑診症例

第二次調査まで行なった結果が、下記の疑診症例合計14例(うち、脱落1例)であった。その内容を一覧表として示した。(第1表)

PGE₂ 投与群で決められた異常は3例(二重盲検の active 2, PGE₂ 一般臨床1)で、これに対して非投与群での異常は11例、(二重盲検の placebo 2, 自然分娩9)であった。

しかし、この異常例の内容を比較してみると、言葉の発達性のおくれによると考えられるもの6例(二重盲検の active 1, 非投与群5<二重盲検の placebo 1, 自然分娩群4-うち1例脱落>)ともっとも多く、次いで、

養護環境の不良3例(二重盲検の placebo 1, PGE₂ 投与群, 自然分娩群各1例)となり、むしろ、例数の上では、PGE₂ 投与例でやや少ない傾向がみとめられた。しかし、異常例の内容について比較してみると器質的な異常が明らかなものは、歩行障害1例、斜視1例、視覚異常の疑い1例(何れも自然分娩群)であり、その他言葉の発達性の遅れが疑われる症例も散見するものの重篤な脳性麻痺例などは発見されず三才時検診を待って、最終的な診断を行なうのが妥当であると考えられる。

以上のことから、本調査で行なった範囲においては、PGE₂ 経口剤投与による器質的および機能的な異常は、対照群との間には存在しないことは明らかであるといえよう。

V 追跡調査結果の細目

1. 予診

1) 生育歴

a) 歩きはじめ

歩行開始の月令について調査したが第2表に示した如く、薬剤間の差は、二重盲検法、一般臨床試験例とも認められなかった。

平均歩行開始時期とその標準誤差は、第2表に示した如く、二重盲検法、一般臨床群とも active 剤投与群で低い平均値を示したものの、t検定による有意差には達しなかった。

b) 話し始めの時期

話し始めの時期についても調査したが、保護者側で話し始めの時期についての正確な記憶が失なわれている症例があること。施設間で調査にあたった医師間の個人差などのため、地域差、施設間の差が大きく出現した。その意味で、話し始めの時期を正確に check するには2才未満で調査する必要があると考えられる。今回は特に調査責任者に問合せを行なった結果、調査方法に明らかな誤りのあった一施設の一般臨床(PGE₂ 投与群23例、自然分娩群10例)を除外して集計したが、二重盲検群、一般臨床群共に有意差は認められなかった。

第1表 第2次追跡調査による疑診症例一覧表

	投与薬剤別	症例番号	2次調査チェック項目		指示事項	備考 生後年月	
二重盲検	Active 群	101	012 e	言葉の発達性のおくれ	3才時要再検	2-4	
		64	023 e	どもり	心理相談	2-6	
	Placebo 群	13	022 d 012 e	言葉の発達性のおくれ	3才時要再検	2-4	
		65	032 e 031 a	家庭における養護の過不足(過保護) 運動不足	心理相談	2-5	
一般臨床床	PGE ₂ 投与群	225	022 c	不適當な言語環境	心理相談	2-10	
	自然分娩群	4	012 e 131 a 141 d	養護環境の不良 養護の過剰	心理相談	2-4	
			28	022 d	言葉の発達性のおくれ	3才時要再検	2-4
			21	043 b	歩行のおくれ	整形外科受診中	2-5
		*	(58)	011 f 021 f	言葉の発達性のおくれ	3才時要再検	2-4
				126	043 d	軽度O脚 運動能力異常なし	整形外科受診
		151	071 a	斜視(軽度)	眼科受診中	2-10	
		130	072 a	弱視又は近視	眼科受診	2-5	
		69	012 e 022 d 151 b	言葉の発達性の遅れ	3才時要再検	2-5	
			75	022 d	言葉の発達性の遅れ	3才時要再検	2-10

*の症例は脱落群の症例である。

2) 計測値

- a) 身長
- b) 体重

二重盲検法と一般臨床試験の実施時期がことなつたために、身長においては、一般臨床試験群で、やや大きい平均値がみられた。(第2表)しかし、薬剤間の有意差は認められなかった。又体重においては、一般臨床群のPGE₂ 投与群で有意(P>0.1%)に大きかったが、月令平均で約2カ月の差があり、問題はないと考える。

2. 第1次調査結果の細目

第1次追跡調査の成績は一括して、第3表一(1)、第3表二(2)に示した。

18項目の調査内容(アンケート)のうち、言語(第1

～2問)、運動機能(第3～5問)、視聴覚機能(第6～7問)については、調査に際して、主観的な要素が入り難い項目である。これに対して、第8～18問は、前記質問までの項目を補足する目的で配列されている。このため本調査では第1～7問までの各項目毎に集計を行つた成績を、第4表に示した。

第1次調査により、異常への疑診がもたれた症例は、延24例でありその内訳は二重盲検法 active 群5例、placebo 群4例、一般臨床試験 PGE₂ 投与群2例、自然分娩群13例であり、薬剤間には有意差はみとめられなかった。なお、本調査での集計成績はあくまでも、第1次調査の段階での集計であり、保護者の主観がそのままの形で現れていることを注意するべきである。従つて基本的には、専門医の診断にもとずく、前記の第2次調査

第2表 発育歴および、計測値の集計成績

	二 重 盲 検		一 般 臨 床	
	Active 群	Placebo 群	PGE ₂ 投与群	自然分娩群
歩き始め月 Mean ± S. D t ₀ 検定	27 例 12.59 ± 2.15	24 例 13.33 ± 3.54	57 例 12.26 ± 1.84	69 例 12.25 ± 2.20
	t ₀ = 0.91365		t ₀ = 0.02731	
話し始め月 Mean ± S. D t ₀ 検定	26 例 14.12 ± 4.00	22 例 14.77 ± 4.57	* 31 例 14.29 ± 4.07	* 51 例 14.23 ± 4.17
	t ₀ = 0.52552		t ₀ = 0.06374	
身長 (cm) Mean ± S. D t ₀ 検定	19 例 88.18 ± 4.73	16 例 90.17 ± 3.05	50 例 90.14 ± 4.79	57 例 88.95 ± 4.96
	t ₀ = 1.44681		t ₀ = 1.25815	
体重 (kg) Mean ± S. D t ₀ 検定	20 例 12.57 ± 1.36	16 例 12.94 ± 1.27	52 例 14.32 ± 1.67	59 例 13.27 ± 1.55
	t ₀ = 0.83503		t ₀ = 3.43454 **	
月 令 Mean ± S. D t ₀ 検定	27 例 28.96 ± 0.69	24 例 28.89 ± 0.64	59 例 33.97 ± 2.00	69 例 31.87 ± 3.00
	t ₀ = 0.37581		t ₀ = 4.57592 **	

** P > 0.001 : PGE₂ 投与群と自然分娩群では約 2 ヶ月の差がありこの差が反映したものと考える。

* 調査基準に適合した症例のみの集計

(第1表参照)の成績に対しては、あくまでも補足的な資料であることは考慮すべきである。

対象の背景

出生歴 在胎期間
妊娠時の異常
出生時の異常
新生児期異常
出生時体重

家族状況

家 族

同居人

現在病気の人

母の職業の有無

住 居

などについては一括して、第5表及び第6表に示した。薬剤間、調査法別にみた対象例の背景の各項目とも有意差は認められなかった。

VI 考 察

1. 薬効と幼児追跡調査方法の必要性

妊娠中あるいは、分娩中に、母に投与される PGE₂ のような薬剤の児に対する効果を評価するのは決して容易ではない。それは、基本的には、薬剤投与の効果が単に投与直後のみに限定されるわけではなく、投与終了後も継続することが考えられるからである。さらに、児に対する影響に因与する因子の数は多く、投与前の母の状

態、ことに、循環動態、解毒機能と複雑に関係するのみでなく、児側の因子もまた、重大な影響をもつからである。

単に胎児、胎盤系の循環機能が因与するのみではなく、投与前の児の状態、たとえば投与前にすでに胎児組織の浮腫、あるいは電解質異常などが存在すれば微量の毒物投与によって、児の胎組織その他に不可逆的な変化が起ることが知られている。この様に考えるならば、妊

穂垣他：妊娠・分娩・産褥の母体生理に及ぼす影響について

第3表-(1) 二重盲検法による薬物比較試験をうけた幼児追跡調査成績
(第一次調査の施設別にみた集計成績)(延列数)

Active 群										*ア ン ケ ー ト 項 目	Placebo 群									
熊 本 大 学	鳥 取 大 学	神 戸 大 学	横 浜 市 立 大 学	日 本 大 学	東 京 医 科 歯 科 大 学	東 京 大 学	新 潟 大 学	北 海 道 大 学	計		計	北 海 道 大 学	新 潟 大 学	東 京 大 学	東 京 医 科 歯 科 大 学	日 本 大 学	横 浜 市 立 大 学	神 戸 大 学	鳥 取 大 学	熊 本 大 学
1	(2)	4	4	2	5	6	4	1	27 (2)		24 (3)	2	3	7	2	0	4	3	(3)	3
		2				1			3	1	2		1	1						
		1					1		2	2	1			1						
										3	1		1							
										4										
										5										
										6										
										7										
					2	1	1		4	8	1			1						
		1	1		1				3	9	4			1		2				1
					1	1			2	10	2			1						1
		1							1	11	1			1						
		1			1	1			3	12										
								2	2	13	1		1							
			1			1			2	14	1		1							
					3				3	15	1			1						
				1		2			3	16	4			1						3
				1		2			3	17	2 (1)			1	1				(1)	
	(1)				2	1	1		4 (1)	18	4 (1)			3					(1)	1

* 「三歳児健康診査アンケート」(東京都三才児健診研究会)の質問項目

** アンケート調査のみ

(註) 岩手医科大学、施設の事情により実施出来ず。

娠中あるいは分娩中に投与される薬物の胎児に及ぼす影響を単純に、出生直後に判定するのみでは不十分なことは明らかで、出生後も可能性のある因子については追跡調査を行なうことは欠かせない。しかも調査の範囲は、奇形あるいは器質的な変化のみに限られるべきではなく、さまざまな機能検査ことに知覚、知能、運動能力などについても調査することが望ましい。この様に考える

ならば、本研究で要求される調査範囲に医学的な調査のみではなく、精神運動機能を含めたものになることは避けられないといえよう。

2. 追跡調査の方法論

分娩時に投与された薬物の追跡調査を具体的にどの様な方法にもとづいて行なうかについて、一致した見解は

第3表-(2) 一般臨床法の幼児追跡調査成績
(第一次調査の施設別にみた集計成績)(延例数)

PGE ₂ 投与群										ア ン ケ ー ト 項 目	自然分娩群					
集計外				集計群							集計群					集計外
熊 本 大 学	神 戸 大 学	日 本 大 学	鳥 取 大 学	東 京 医 科 歯 科 大 学	東 京 大 学	新 潟 大 学	岩 手 医 科 大 学	北 海 道 大 学	合 計 () 内 集 計 外		合 計	北 海 道 大 学	岩 手 医 科 大 学	新 潟 大 学	東 京 大 学	東 京 医 科 歯 科 大 学
(3)	(5)	(3)	(11)	4	17	9	25	4	59 (22)	69 (22)	4	10	8	36	11	(22)
										1			1	1		(1)
					1	1			2	2			2	1	1	(1)
										3						
										4				2	1	
										5						
										6						
										7				2		
				1	2				3	8			1	3	1	(3)
										9				6		(3)
(1)									(1)	10				4	2	(1)
					2				2	11						(2)
										12				1		(2)
										13				3	1	(5)
(1)						1			1(1)	14				3		(3)
										15			1	4		(4)
				1	1	1	1		4	16		1	2	3	1	(5)
										17				3	2	(1)
			(6)	1	4	2			7(6)	18				8	1	(8)

() 内は集計より除外されている。

現在のところ存在していない点がある。具体的には、医学的な診療所見は欠かせないものであるとして、その内容については、実際にはさまざまな、未解決な問題がある。そのため本調査では、単に発育所見のみではなく精神発達段階を含めて、異常所見の有無について、アンケートによる第1次調査を行なった。さらに得られた結果から、より正確な疑診への方角づけをするために、第2次調査を行なうことなどから、東京都三才児健診方式

に準拠することとした。

他面、この方式は三才児健診の標準的な方法として広く利用されているという利点はあるものの、本調査における如く、2才6カ月前後の児に適用するには、問題点があることは事実である。しかしこれに代る標準的な方法がない現状から止むを得ず採用した。そのため、本調査でも、幼児の発達性の個人差が著しく大きい言語機能などの精神発達や運動能力の評価が困難であったことは

穂垣他：妊娠・分娩・産褥の母体生理に及ぼす影響について

第4表 第一次健康調査薬剤別成績

質問	薬剤別 例数	二重盲検法		一般臨床	
		active群	placebo群	PGE ₂ 投与群	自然分娩群
言語機能	1. コトバがおくれているという心配がありますか	3	2		2+(1)
	2. 発音がおかしいという心配がありますか	2	1	2	4+(1)
運動機能	3. 運動(走ったり、とんだりなど)がおくれている心配がありますか		1		
	4. 歩き方がおかしいという心配がありますか				3
	5. 手先の動きがにぶいという心配がありますか				
視聴覚機能	6. 耳が遠いという心配がありますか				
	7. 目が悪いのではないかとこの心配がありますか				2

() 内の数字は脱落群の症例数を示す

第5表 対象の背景 — 出生歴 —

出生歴		二重盲検法		一般臨床		
異常の種類	例数	active群	placebo群	PGE ₂ 投与群	自然分娩群	
		27例	24例	59例	69例	
在胎期間	10ヶ月	早い	7例	6例	30例	28例
		正常	7例	7例	6例	23例
		遅い	13例	11例	23例	18例
妊娠時の異常	早期破水	1例	—	—	—	
	妊娠中毒症	2例	1例	1例	6例	
	貧血	1例	1例	2例	—	
	切迫早産	—	1例	1例	—	
	出血	—	—	1例	1例	
	その他	2例	2例	—	5例	
出生児の異常	仮死	—	—	—	1例	
	前期破水	—	—	1例	—	
	骨盤位	1例	—	1例	—	
	発熱	—	—	1例	—	
	出血	1例	—	1例	—	
	その他	1例	—	—	4例	

新生児期異常	黄 疸	2 例	1 例	3 例	1 例
	兩 足 脱 臼	—	—	1 例	—
	V. S. D.	—	—	1 例	—
	そ の 他	—	—	—	2 例

第6表 対象の背景 一 家族状況一

家族歴	二重盲検法		一般臨床		
	例数 active 群 27 例	placebo 群 24 例	PGE ₂ 投与群 59 例	自然分 娩群 67例(2)	
家 族 数 Mean ± S.D.	4.5±1.3	4.2±1.4	4.5±1.5	4.5±1.1	
*同居人数	2/1	2/1	12/7	9/4	
祖 父	13	2	25	19	
祖 母	16	6	31	20	
父	27	24	58	67	
母	27	24	59	67	
兄 姉	11	18	29	44	
弟 妹	8	2	9	14	
病 気 の 人	0	1	0	6	
母 の 職 業 有	3	7	13	11	
住 居	独立家屋	16	16	40	38
	ア パ ー ト	4	6	9	19
	団 地	3	2	3	5
	間 借	1		2	
	不 明	3		5	4

() 内未記入例

* 全同居人数/同居人を有する家族数

認めなければならない。今後はこの種の調査にあたっては、事前に充分な方法論的な検討が必要で、この目的に即した標準的な調査方式の確立が望まれる。

3. 調査成績について

本調査で行なったPGE₂経口剤投与群2年数カ月の時点では二重盲検、および一般臨床法による薬剤投与群と対照群の間に少なくとも問題となる成績を発見することは出来なかった。

とくに、出生直後には認め難い微細な器質的な影響で、時間の経過とともに顕在化する因子が対象例では発見されなかったと考えてよいであろう。

また、薬剤投与による児の機能面への影響あるいは発達性への影響についても、本調査に見られた限り、薬剤投与群と対照群の間に差は認められなかった。

しかし、本調査は出生後2年数カ月後という限られた時期での調査であり、今後更に時間経過とともに出現する異常が隠されている可能性を否定するものではない。

さらに機能面の異常については更に多くの問題が残されており、精神運動機能の把握と分析に限ってみても、今回の調査で充分であると考えているわけではない。その意味で、今回の調査はあく迄も第一段階であり、2、3の施設においては、I. Q. の追跡など更に詳細な調査を継続的に行ない、機能面での定量的な評価を行なっているので詳細は改めて報告する予定である。むしろ今回の調査はこれまでに余りにも業績の少なかった薬物投与後の追跡調査として行なわれた点に意義があると考えられる。

VII ま と め

1. 分娩誘発剤としてのPGE₂経口剤投与剤の出生後児に及ぼす影響を調査するために、二重盲検法による薬物比較試験例110例のうち51例、および一般臨床試験のPGE₂投与群59例と自然分娩群69例について、出生後2年3カ月から3年2カ月の時点で、国内10大学で追跡調査を行なった。
2. 調査方法は、東京都三才児健診方式に準拠した。
3. 上記の調査の結果、疑診症例13例を発見したが、器質的な異常を示した症例は、斜視1例、O脚1例のみで何れも対照群であり、重篤な脳性麻痺その他器質的

な異常例は発見されなかった。

残りは機能面の異常あるいは言葉の発達性の遅れを疑わせる例であるがその分布は、PGE₂経口剤投与群3例に対し、非投与群10例であり、薬剤投与との関連は発見されなかった。

4. その他、生育歴、身長、体重の計測値などについても調査したが、薬剤投与との関連性は認めなかった。

終りに本調査に御協力頂いた各施設の産婦人科並びに小児科に謝意を表します。