



家庭計劃通訊

前列腺素在生育控制的臨床使用

楊郁譯自人口報告 (Series G, No. 1)

(一) 前言

前列腺素是一種20個碳形成的化合物，存在於上至人類下至珊瑚不同種的組織中，這種有機化合物構造雖然很簡單，只有碳、氫和氧，但能產生許多生理效用，它可以影響血壓，胃液的分泌，血小板的附着力，紅血球的變形和小腸的蠕動等作用。顯然的，它是組織中構成環形 3', 5'-AMP 的媒介物，因而可以調整組織的反應。

臨床上，前列腺素對氣喘、高血壓、胃潰瘍和青光眼有效用，但都還在研究中，可是其他臨床應用均不及在生育控制上的使用那樣引人注目。

前列腺素和妊娠

第一個有關這方面的報告是由 Raphael Kurzrok 和 Charles C. Lieb 於1930年發表的。在人工授精時他們發現男人的精液對子宮有很大的刺激作用。在試管中試驗，精液對經產婦的子宮肌片有鬆弛作用，而對不妊婦女的子宮肌片，且有收縮作用。這些結果後來又被 Jessie R. Cockrill、Edgar G. Miller, Jr. and Kurzrok 在1935年以400個以上的子宮，和75個人的精液所做的實驗證實，當時他們認為這是由於乙醯胆胺的作用所致。1933年 Maurice Goldblatt 而 Ulf S. von Euler 在1934年及1935各自發現人類前列腺和貯精囊中的分泌物可以降低動物血壓和刺激子宮。

(二) 歷史

前列腺素這個名字是由 Euler 於1935年訂定的，因為其主要成分是精液和前列腺的抽取物。後來他

的理論為 Goldblatt、Kurzrok 和 Lieb 等人所證明。起初以為前列腺素只是一個簡單的化合物存在於精液和羊水中，現在已證出它有14種構造相似的脂肪酸所構成。一直到1950年代末期和1960年代早期，自然的前列腺素一直無法分離。

由於普強 (Upjohn) 公司的經濟支援，Dr. Sune Bergström 等人，首次研究出許多前列腺素正確的構造式。1964年 Karolinska 研究所的科學家們在實驗室合成了前列腺素，普強公司也同時完成。利用酵素合成脂肪酸的技術，普強公司已在這方面於1965年領先全世界，到60年代末期，和一個哈佛化學家 E. J. Corey 已設計出製造前列腺素的化學合成法，以利商業上的應用。

在早期臨床上使用前列腺素來研究對人類生育控制的是烏干達的 Dr. Sultan M. M. Karim。Dr. Karim 在1966年報告，他在自然生產中由羊膜破裂而流出的羊水中發現內生性的前列腺素。1968年他以靜脈注射 $PGF_2\alpha$ 來引產，10個婦女中有9個完全成功，注射速率約為每分鐘每公斤體重注射 $0.025 \sim 0.05 \mu g$ 的劑量，同時他也詳細記錄前列腺素在血中濃度其子宮收縮的關係。他的研究是第一個以純的前列腺素施用於人類子宮的活體實驗，而且是第一個利用前列腺素來處理人類懷孕的問題。

兩年後，Karim 報告利用 $PGF_2\alpha$ 靜脈注射來中絕15個婦人的第一期和第二期妊娠。在這一年，有20篇以上的論文報告前列腺素在生育控制上的應用，約有600篇則報告前列腺素在其他方面的研究。

研究基金的來源

據估計最少有一千萬美元正用在前列腺素的研究

，其中主要的經費來自普強公司和其他藥廠。據普強公司所稱大約需要總數三千萬美元，他們才能夠製造出有效的前列腺素推出市場出售。他們最高的目標是能製造一系列多目的的前列腺素，使它們能在70年代的時候像60年代的類固醇一樣成為一種神奇的藥物。現在不僅是普強公司在這方面作研究，其他在美國的許多藥廠也在這方面下功夫。一個日本的小野藥廠也正對前列腺素作研究。紐約時報的專欄曾稱前列腺素的研究是現代生化科學上最具前途的課題。

AID研究前列腺素的基金是由美國國家衛生保健機構和美國其他政府部門已經投資約一千八百萬美元，AID在這方面的投資大多是為期2到3年，而且包括訓練和宣傳，但是國家衛生保健機構則全部用來實驗和臨床研究。到現在，其他非商業性的支持與基金，仍然是極其微小的。

某些研究前列腺素的結果，現在都刊載在科學新知的文獻上，發表的報告論文每年增加近乎50%，從1965年的90篇增加到1972年的1200篇，其中約有1/3直接的或間接的與生殖生理作用有關，包括對動物、人類活體試驗及試管的研究。

(三) 效 果

這篇文章中的許多圖表乃是綜合99篇在臨床研究所得資料而成。在人類懷孕各期的問題，前列腺素的種類，服用方法，子宮內容物排出的成功率，副作用、劑量和治療的藥效時間等問題都有所詳述。這是綜合許多獨立或毫無關連的研究結果所成，可能不會太令人滿意。尤其是企圖由各種不同的實驗計畫上（常常只有可數個案）計算平均成功率，其結果的正確性很令人懷疑。就像在這裡所計算的成功率，並不能反應出劑量和藥效時間，影響成功的因素不僅是其效率，而且還有副作用之存在及其嚴重性，更有這種方法的全面接受率。許多研究的成功率變化極大，可能由0%到100%，但無論如何，它們仍然供給了有關各種前列腺素因服用方法不同，在不同的懷孕時期之不同效果的粗略資料，詳細情形都列於表內。（見表一、二、三）

成功的定義乃是在懷孕第一期或第二期時，將子宮內容物靠使用前列腺素使其完全排出，而不再另藉其他藥物或刮除術。成功的引產乃是引發一個連續性的生產開始，而不是排出子宮內容物。有些人將時間限為10到40小時之內，而另外有些人則只有一次劑量

的服用或注射而已。這兩種方法比長久注射或多次服藥的效果低。

最近對第二期懷孕中絕的研究，對只有胎兒排出，而胎盤未排出的不完全流產，計算在成功的誘導墮胎中。

副作用也因各研究者的觀念而不同，而不能比較或定量。嘔吐、發燒、瀉肚和局部發炎是最常被報告的；通常病人較關心，但醫生不太注意的痙攣、噁心、頭痛等不常報告；嚴重的副作用如氣管痙攣或休克等情形並不常發生，但通常暫時停止注射可控制病情。使用前列腺素導致的副作用通常在足月分娩時很難確定。

由這些研究，很難將劑量加以比較。Karim等人早就發現以靜脈注射 PGE_2 刺激子宮收縮的效果大約是每單位 $PGF_2\alpha$ 的8~10倍。由普強公司供給的資料，連續靜脈注射（注射12小時，停藥12小時，如果有必要再重覆。）每分鐘約需要 25~200 μg 的 $PGF_2\alpha$ 或是 2.5~20 μg 的 PGE_2 。直接注入子宮內或是羊膜腔內（懷孕第二期），則 PGE_2 所需劑量為 $PGF_2\alpha$ 的1/6，但在這99篇論文中只有6篇提到以這種方法來使用 PGE_2 。通常這種方式藥力可集中作用於子宮，能夠使子宮收縮所需的劑量減少，且可使全身性不舒服的副作用，如噁心、嘔吐減少，但藥效對不同個體可能有很高的特異性。更進一步的，在早期研究所使用的資料與技術和新的服用方法有很大的不同，使得實驗差異比所獲得的結論更為顯著。

臨床使用的限制

然而從圖表上可知一些論點是無庸置疑的。首先，只有相當可數的個案被研究。在懷孕第一期使用前列腺素，27篇論文中224個案只有130個成功的個案，可與懷孕第二期的45篇論文570個案中有351~361個成功的個案，及懷孕第三期的21篇論文1085個案中909成功的個案互相比較。

只有二種前列腺素， $PGF_2\alpha$ 和 PGE_2 被廣泛地研究討論，可以列表互相比較。前者在55篇不同的報告，包括723位婦女，後者在48篇報告，包括1097位婦女。其他自然的前列腺素，如 PGE_1 的評價，在1972年中期只有包括25位婦女的6篇報告。

合成前列腺素的類似物，例如 Omega-homo-PGE 和非常具有前途的15-甲基前列腺素類似化合物只在2篇包括24位婦女的論文中被研究過。最早使

表一：在懷孕初期前列腺素的使用

Reference	Total Number of Sequences	Total Number of Cases				Total Number of Abortuses				Side Effect Sequences	Route of Administration	Comments		
		Spontaneous	Induced	Induced	Induced	Spontaneous	Induced	Induced	Induced					
Anderson, 1972	02	10					3				30	C,D,H,L,N,P,S,V	3 protocols 25-200 µg/min for 6-24 hr, 1-2 infusions only.	
Gillett, 1972	46	3					2				67	D,L,N,P,V	25-200 µg/min for 12 hr, 1-2 infusions only.	
Hendricks, 1972	48	5					3				60	L,N,P,V	25-200 µg/min for 12 hr, 1-2 infusions only.	
Karim, 1970	55	4					3				75	D,V	50 µg/min until uterus evacuated, max elapsed time 12.7 hr.	
Karim, 1971	61	3					3				100	D,V	50 µg/min.	
Kinoshita, 1971	70	7					3				43	C,D,F,L,N,V	41 to 55 µg/min for 6.3-10.5 hr.	
Kirshen, 1972	72	11					5				45	D,L,N,V	2 protocols, 25-250 µg/min for 12 hr. Rest 12 hr, reinfuse if necessary 50-100 µg/min for 24-33 hr.	
Speroff, 1972	91	7					2				28		25 to 200 µg/min for 12 hr, considered a failure after 12 hr.	
Wiqvist, 1970	96	8					8				100	D,V	13 to 300 µg/min for 7 hr. Repeat next day.	
Wiqvist, 1970	97	(41) ¹					(26)				(63)	C,D,N	50 to 100 µg/min until uterus evacuated.	
POP-IV														
Csapo, 1972	26	10					6				60	C,D,F,N,V	2 µg/min for 5 min, total dose 10 mg.	
Csapo, 1972	27	12					7				58	F,H,P,V	2-8 mg/hr, 1 infusion only.	
Embrey, 1971	35	1					1				100	NO SIDE EFFECTS	250-750 µg at 1-2 hr intervals. Total dose 3500 µg.	
Embrey, 1972	36	(11)					(11)				(91)	D,N,P,V	250 µg; if no adverse reaction 750 µg at 1-2 hr intervals up to 36 hr.	
[Wiqvist, 1970] ²	97	(9)					(9)				(100)	NO SIDE EFFECTS	200-1000 µg injection. Total dose 950-5400 µg.	
Wiqvist, 1972	98	(30)					(0-20)				N.A.	C,D,P,V	250-750 µg injection at 1-4 hr intervals.	
POP-IV-2														
Brenner, 1972	12	(27)									(22)		V	Single 2.5-50 mg dose, 8-20 weeks of pregnancy not differentiated.
POP-IV-3														
Brenner, 1972	13	18									7		D,P,V	50-200 mg solution or 50 mg tablet or 50 mg suppository at 1-2 hr intervals. Total dose 550-1200 mg.
Karim, 1971	62	6									6		C,N	50 mg 2 or 3 doses at 4-hr intervals. 3-7 days late period, pregnancy not proven in one case.
POP-IV-4														
Embrey, 1970	31	4					3					75	NO SIDE EFFECTS	2-4 µg/min. Total dose 260-2520 µg. Max time 10.5 hr.
Embrey, 1971	33	5					4					80	NO SIDE EFFECTS	2.5 µg/min. Total dose 260-5000 µg for 2.3-60 hr.
Embrey, 1971	34	4					3					75	L	2-4 µg/min for 2.25-10.5 hr.
Filshie, 1970	37	(17)					N.A.					N.A.	D,L,N,P,V,T,U	5 µg/min for 7.5-27 hr, 1 infusion only.
[Hendricks, 1972]	48	5					4					80	L,N,P,V	2.5-20 µg/min for 12 hr, rest 12 hr, resume if needed.
Hillier, 1972	50	1					0					0	D,H,L,P,V	2.5-20 µg/min for up to 24 hr.
Karim, 1970	56	13					9					69	D,N,P,V	5 µg/min for 7.5-48 hr.
Karim, 1972	67	58					40					69	D,H,L,N,P,T,V	5 mg/ml or 25 mg/ml, 1 infusion only, up to 48 hr.
POP-IV-5														
[Embrey, 1971]	35	3					3					100	V	50-200 µg at 1-2 hr intervals.
[Embrey, 1972]	36	(11)					N.A.					N.A.	C,D,N,P,V	50 µg, then 200 µg at 1-2 hr intervals up to 36 hr.
Roberts, 1971	80	20					0					0	C,L,N,P,V	25-600 µg injection at 2-hr intervals. Total dose 125-2900 µg.
[Wiqvist, 1970]	97	(3)					(2)					(67)	NO SIDE EFFECTS	25-75 µg injection. Total dose 25-1050 µg.
POP-IV-6														
[Karim, 1971]	62	6									5		C,N	40 mg in two divided doses at 4-hr intervals.
Karim, 1971	66	(6)									(1-6)		D,V	20 mg every 2.5 hr.

1. 在括弧內的個數數目和百分比代表正確的個數或正確的成功率無法確定。這些數字不包括個數的數目和平均值，而是由文件中的數目所計算的。

2. 在分類中的引證已經在以前列於同一懷孕期內。每次的計算都列於特別的前列腺素和使用方法的格子內。對於文件中一種前列腺素的數目和特別懷孕時期的數目都只計算一次。

十：成功率的定義是每一百個個數中子宮內容物完全排出者的比率。

副作用

- C—抽筋
- D—腹瀉
- F—發燒
- H—頭痛
- L—注射處局部反應
- N—噁心

P—發熱

S—休克

T—心跳加速

U—長久的子宮收縮 (高張的)

V—嘔吐

Z—暈眩

沒有副作用表示作者特別注意有無明顯的副作用。空格則表示沒有相關種類的副作用。

* 使用方法

IV—靜脈注射法

IU—子宮內注射法，包括羊膜腔外注射法和卵外注射法

IAM—羊膜腔內注射法

IUAG—陰道內注射法

SL—皮下注射法

D—口服法

表二：懷孕中期前列腺素的使用

Author and Date	Abstract Number	Number of Cases Reporting Complications by Type of Complication					Number of Cases Reporting Complications by Route of Administration					Per Cent Success	Side Effects Reported	Dosage, Duration and Remarks	
		F _{2a}	F _{2b}	F ₃	Other	Case Fatality	IV	IM	IAM	IVAG	SC				O
Anderson, 1972	02	32					3						9	C,D,H,L,N,P,S,V	3 protocols: 25-200 µg/min for 6-24 hr, 1-2 infusions.
Cantor, 1972	19	10					4						40	D,N,V	25-200 µg/min for 12 hr. Rested overnight, reinfused as needed.
Csapo, 1971	25	10					3						30	D,N,V	Up to 200 µg/min for 12 hr, second infusion if needed next day.
Gillett, 1972	46	7					7						100	D,L,N,P,V,Z	25-200 µg/min for 12 hr. Rested overnight, reinfused as needed.
Hendricks, 1972	48	5					3						60	L,N,P,V	25-200 µg/min for 12 hr, rest 12 hr, repeat 1st dose.
Hillier, 1972	50	10					3						30	D,L,P,V	25-200 µg/min up to 24 hr.
Karim, 1970	55	11					10						91	D,V	50 µg/min up to 48 hr.
Karim, 1971	61	3					3						100	D,V	50 µg/min.
Kaufman, 1971	69	6					4						67	D,L,T,V	25-200 µg/min for 12 hr, rest 12 hr, repeat 1st dose.
Kinoshita, 1971	70	8					8						100	C,D,F,I,L,N,V	27 to 55 µg/min up to 2 days.
Kirshen, 1972	72	4					1						25	D,L,N,V	25 or 100 µg/min for 13.5-33 hr.
Roth-Brandel, 1970	85	2					0						0	D	10-50 µg/min for 6 hr, 1 infusion only.
Wiqvist, 1970	96	4					3						75	D,V	20-360 µg/min for 7 hr, repeated next day.
Wiqvist, 1970	97	28					4						14	C,D,N	50-100 µg/min until uterus evacuated.
PGF_{2α} IV:	Total Number of Documents	Total Number of Cases					Total Number of Successes					Mean Per Cent Success			
	14	140					66					40			
Embrey, 1972	36	(61)					N.A.						N.A.	D,N,P,V	250 µg, if no adverse reaction 750 µg at 1-2 hr intervals up to 36 hr.
Miller, 1972	76	(7)					(0-2)						N.A.	N,P,V	3.75-16.9 µg/min up to 24 hr.
Wiqvist, 1972	98	(40)					(1-21)						N.A.	C,D,P,V	250-750 µg/injection at 1-4 hr intervals.
PGF_{2α} IU:	Total Number of Documents	Total Number of Cases					Total Number of Successes					Mean Per Cent Success			
	3	N.A.					N.A.					N.A.			
Anderson, 1972	04	40									27		68	D,N,V	Initial dose 10-40 mg. Total dose 10-60 mg. Up to 7 applications of 5 mg after initial dose.
Brenner, 1972	12	20									16		80	L,V	Single 15 mg over 20 min period, repeated in 24 hr if needed.
Bygdeeman, 1971	17	9									4		44	V	5-15 mg/dose. Total dose 10-124 mg at 13-14 hr intervals.
Csapo, 1972	28	10									7		70	N,V	10 mg followed by 5 mg at 3-hr intervals to max of 48 mg.
Karim, 1971	65	3									2		67	N,V	25 mg single dose.
Topozada, 1971	93	37									16		43	D,L,V	5-25 mg injections at 3-24 hr intervals. 1-12 injections. Total dose 10-120 mg.
PGF_{2α} IAM:	Total Number of Documents	Total Number of Cases					Total Number of Successes					Mean Per Cent Success			
	6	119					72					61			
Beguin, 1972	11	10									1		10	D,V	50 mg single dose, counted failure after 10 hr.
Brenner, 1972	13	18									4		22	D,P,V	50-200 mg solution, or 50 mg tablet, or 50 mg suppository at 1-2 hr intervals. Total dose 550-1220 mg.
Karim, 1971	66	13									(8-13)		N.A.	D,V	50 mg/2.5 hr.
PGF_{2α} IVAG:	Total Number of Documents	Total Number of Cases					Total Number of Successes					Mean Per Cent Success			
	2	41					12-18					32-44			
[Karim, 1971]	61	2									1		50	L	10 mg/3 hr, 6 injections total.
[Roth-Brandel, 1970]	85	4									1		25	D	5 mg every 3rd hr, 5-6 injections/day for 2 days.
PGF_{2α} SC:	Total Number of Documents	Total Number of Cases					Total Number of Successes					Mean Per Cent Success			
	2	6					6					67			
PGF_{2α} (DIPALS) (IM/AM):	Total Number of Documents	Total Number of Cases					Total Number of Successes					Mean Per Cent Success			
	2	2					2					100			

(續)

Author and Date	Number of Documents	Number of Cases Receiving Treatment by Type of Preparation				Number of Cases Receiving Treatment by Route of Administration				No. Cases	Route of Administration	Dose, Duration and Remarks
		I	II	III	IV	I	II	III	IV			
Embrey, 1970	31		5			4				80	V	2.5 µg/min. Total dose 3100-4400 µg. Max time 26 hr.
Embrey, 1971	33		23			23				100	V	2-6 µg/min. Total dose 920-6750 µg over 6-34 hr intervals.
Embrey, 1971	34		9			9				100	L	2.5 µg/min for 11-26 hr.
Fitzhig, 1970	37		(35)			N.A.				N.A.	D,L,N,P,T, U,V	5 µg/min 7.5 to 27 hr. 1 infusion.
[Hendricks, 1972]	48		5			4				80	L,N,P,V	2.5-20 µg/min for 12 hr. Rest 12 hr, repeat same dose.
[Hillar, 1972]	50		9			4				44	D,L,P,V	2.5-20 µg/min for 24 hr.
Karim, 1970	56		39			34				86	D,N,P,V	5 µg/min for 1.5-54.5 hr.
Karim, 1972	67		72			65				90	D,H,L,N,P, T,V	5-25 mg for 48 hr, 1 infusion only.
[Kaufman, 1971]	69		4			3				75	D,L,T,V	2.5-20 µg/min for 12 hr, rest 12 hr, repeat same dose.
PGE₁ V		Total Number of Documents	Total Number of Cases				Total Number of Successes				Mean Per Cent Success	
[Embrey, 1971]	35		10				6			60	V	50-200 µg at 1-2 hr intervals for 12.5-34 hr.
[Embrey, 1972]	36		(33)				N.A.			N.A.	D,N,P,V	50 µg, then 200 µg at 1-2 hr intervals.
[Miller, 1972]	76		(52)				N.A.			N.A.	N,P,V	0.075-4.5 µg/min up to 24 hr.
PGE₁ U		Total Number of Documents	Total Number of Cases				Total Number of Successes				Mean Per Cent Success	
[Karim, 1971]	65		7				6			86	V	2.5-5.0 mg, single application.
PGE₁ IAN		Total Number of Documents	Total Number of Cases				Total Number of Successes				Mean Per Cent Success	
[Beguin, 1972]	11		10				7			70	D,V	20 mg, single application.
[Karim, 1971]	65		24				19-24			79-100	D,V	20 mg/2.5 hr.
PGE₁ IVAG		Total Number of Documents	Total Number of Cases				Total Number of Successes				Mean Per Cent Success	
[Karim, 1971]	61		2				1			50	L	2 mg/3 hr, 6 injections total.
PGE₁ SC		Total Number of Documents	Total Number of Cases				Total Number of Successes				Mean Per Cent Success	
PGE₁ IOT		Total Number of Documents	Total Number of Cases				Total Number of Successes				Mean Per Cent Success	
[Embrey, 1970]	31			2			1			50	NOT NOTICEABLE	2.5 µg/min. Total dose 3200-4500 µg, 10-20.5 hr.
[Embrey, 1971]	33			2			1			50	V	2.5 µg/min. Total dose 3200-4500 µg, 10-20.5 hr.
[Embrey, 1971]	34			2			1			50	V	2.5 µg/min for 10-20.5 hr.
[Roth-Brandel, 1970]	85			5			2			40	N	1-10 µg/min for 6 hr, 1 day, repeat 2nd day if needed.
PGE₁ TOTALS - MEAN		Total Number of Documents	Total Number of Cases				Total Number of Successes				Mean Per Cent Success	
Gillespie, 1971	40			3			2			67	V	0.42-6.7 µg/min for 5.5-14.5 hr.
PGE₁ BYG		Total Number of Documents	Total Number of Cases				Total Number of Successes				Mean Per Cent Success	
Bygdeman, 1972	18				17		11			65	D,V	200-750 µg for 1-5 infusions.
[Bygdeman, 1972]	18				14		5			36	D,V	5 mg, single application.
PGE₁ PIP		Total Number of Documents	Total Number of Cases				Total Number of Successes				Mean Per Cent Success	

表三：引產時前列腺素的使用

Author, Year	n	Success (%)	Total Number of Doses				Total Number of Patients	Success (%)	Side Effects	Remarks
			100	50	25	12.5				
Anderson, 1972	01	14				6	43		1.5 to 40 µg/min for 1-13.5 hr.	
Anderson, 1972	03	46				35	76		2.5-40 µg/min for 10 hr.	
Karim, 1971	58	100				67	67		2.5-10 µg/min.	
Kinoshita, 1971	71	30				30	100		0.04-0.186 µg/kg/min. Total dose 154.5-4286 µg.	
Rangarajan, 1971	78	20				6	30	U	2.5-20 µg/min up to 5 hr.	
Roberts, 1970	79	6				6	100		3-6 µg/min for 3-18 hr.	
Roberts, 1971	81	7				6	86	L	3-6 µg/min for 1.5-12 hr.	
Vakhariya, 1972	94	50				47	94	L,N,U,V	2-40 µg/min up to 10 hr.	
Karim, 1971	66	5				5	100	NO SIDE EFFECTS	5 mg at 2 hr intervals to active labor.	
PGF _{2α} VAG										
Barr, 1972	07	14					11	80	D,N,V	5 mg capsule, rest 0.5 hr, 10 mg capsule, then 15 mg at 2 hr intervals, 3-8 doses.
Karim, 1971	63	20					15	75	V	5-10 mg every 2 hr to active labor.
[Anderson, 1971]	01	16				10	63	L	0.15-4.8 µg/min for 4.5-12.5 hr.	
[Anderson, 1972]	03	6				5	83		0.3-4.8 µg/min for 10 hr.	
Beazley, 1970	09	40				37	93		5-56 µg/kg/min for 1-26 hr.	
Beazley, 1971	10	146				106	73	L	0.21 to 6.7 µg/min, up to 12 hr.	
Craft, 1971	21	15				15	100	L,V	0.5-4 µg/min up to 12 hr. Total dose 504-1923 µg.	
Embrey, 1970	32	21				18	86		1-18 µg/min. Total dose 160-540 µg, over 1.5 to 48 hr.	
Embrey, 1971	34	30				28	93		0.5-4 µg/min to maximum 1680 µg. PGE ₂ and PGE ₁ not differentiated.	
Gillespie, 1972	42	150				125	83		0.21-6.7 µg/min up to 2800 µg.	
Karim, 1970	53	50				48	96	H,V	0.5 µg/min. Average infusion 5.5 hr, 10 hr for reinfused patients.	
[Karim, 1971]	58	100				96	96		0.3-1.2 µg/min.	
Karim, 1971	64	(50)				(50)	(100)		0.5 µg/min for average of 3.7-9.5 hr.	
[Roberts, 1970]	79	5				5	100		1.5-3 µg/min for 3-18 hr.	
[Roberts, 1971]	81	18				18	100	L,U	0.75, 1.5 or 3 µg/min for 2-11 hr.	
Roth-Brandel, 1970	84	13				8	61	U	0.7 µg/min up to 10 hr.	
PGF _{2α} IV										
[Karim, 1971]	66	5				5	100	NO SIDE EFFECTS	2 mg at 2 hr intervals to active labor.	
PGF _{2α} VAG										
[Barr, 1972]	07	9					7	78		0.5 mg, rest 1 hr, then 1 mg, rest 1 hr, then 2 hr intervals.
Craft, 1972	23	50					46	92	D,V	0.5 mg, rest 1 hr, 0.5-3 mg at 2 hr intervals. 1-18.5 mg total dose.
[Karim, 1971]	63	85					84	99	V	0.5 or 1.5 mg every 2 hr to active labor, 1-7 doses. 5 failed initially on PGF _{2α} .
[Embrey, 1970]	32	4				4	100		1-6 µg/min. Total dose 140-600 µg over 1-10.5 hr.	
[Roberts, 1971]	81	10				10	100	L	0.75-1.5 µg/min for 1-7 hr.	

用前列腺素的方式是靜脈注射，在1879個案中佔1365個；子宮內注射法，包括羊膜腔外和卵外注射法，則有73個；羊膜腔內注射法佔140個；陰道內注射法佔115個；皮下注射法佔8個和口服法佔178個。如果要達到較高的成功率必須在任何情況下連續服用。導致流產所需的時間，通常約為20到30小時，而引產所需時間則約為一半。

平均成功率

對每一個前列腺素使用方法和懷孕各期的成功率，雖然不能導致結論，但提供了一些有趣的見解。顯然地，引產的成功比對懷孕早期或中期的中絕更易達成。在引產的成功率約84%，相反的，懷孕早期的中絕成功率只有58%，而懷孕末期的成功率則只有62~63%。在早期研究 PGE₂ 的效力似乎與懷孕時期成正比（在懷孕第一期有6%，在懷孕第二期則有84~87%），而 PGF₂α 則在懷孕早期較有效（懷孕第一期為56%，第二期為47~48%），但以後的資料則對此種論調表示懷疑。

使用方法

在懷孕初期，PGE₂ 以低劑量靜脈注射比 PGF₂α 更具效力。其差異是在懷孕第二期最大，從11~48%，副作用極小，但同時以靜脈注射這兩種自然的前列腺素可造成下痢、嘔吐，且直接用法（子宮內注射法，羊膜腔內注射法、陰道內注射法），更能增加這種副作用。

早期的文獻都是關於劑量的多寡、研究的價值、或藥物的耐量。在以前研究子宮內注射法，通常是以Foley導管穿入陰道來注射，所需劑量少，且全身性的副作用少，但仍需連續使用超過20~24小時，這種方法只能有小於50%的完全成功率。

羊膜腔內注射法可能是懷孕第二期唯一的方法，以限定的劑量，副作用減少的可能性和藥效期間的短暫可造成50%以上的完全成功率。

使用陰道注射法，研究者的資料與成功率有很大的差異。坐藥較藥片有用，但前列腺素的陰道使用法必須被全身所吸收，因此可產生與用靜脈注射法同樣高的副作用，不完全流產是常常發生的。

有少數的研究儘可能不用靜脈注射法，而使用其他方式，其結果可計算的平均值更顯著。例如：Karrim 和 Embery 利用連續使用前列腺素一段很長的

時間，而顯出比其他方法更高的成功率；Brenner 等人有時就會有較低的成功率，雖然早期那些效果較差的資料和最近效果較佳的資料綜合起來，尤其是那些懷孕第二期使用羊膜腔內注射法，仍然不能得到更高的成功率。

前列腺素之其他使用法

前列腺素在生育控制的臨床使用必須和其他現行法比較。在懷孕第一期之中絕時，子宮吸引法只需要10~15分鐘的手術時間，休息數小時即可回復，故而比需要注射48小時，還會併發子宮痙攣、腹瀉、嘔吐等的前列腺素使用法更受婦女、醫生們的歡迎。前列腺素在妊娠中絕方面的益處是處理8個星期以上的懷孕為一種非損傷性子宮頸擴張而排出子宮內含物。

在引產時，前列腺素也和催產素同樣有效，雖然仍然沒有足夠的資料來判定在何種情況下才適合使用，而且副作用仍是個問題，但前列腺素可能是一個有價值的輔助劑。

對於懷孕第二期的中絕，有個現代的技術稱為鹽析法，也就是以高張生理鹽水溶液來代替羊水，此時前列腺素可能較有用的。尤其是直接使用於子宮或羊膜腔內，自然的前列腺素似乎較生理鹽水流產法較快且安全。簡言之，前列腺素的藥效可做為使懷孕中絕非常安全的優先化合物。其能够直接使用於子宮而不影響其他器官，且能够在整個世界上很廣泛又很便宜地製造和試驗。

(四) 研究發展工作

自從最初的研究開始和99種論文，現在已經有更進一步的發展可喚起一些對實際使用前列腺素來控制生育的新樂觀主義者，這些包括臨床的研究和新的前列腺素類似物的合成。

國際合作的臨床研究工作網已經成立，來實驗前列腺素的劑量和使用方法。研究者能够依據標準的圖表和融合一些世界上的資料做更進一步的評價。

世界衛生組織 (WHO) 的臨床研究

世界衛生組織在1971年成立一個對人類生育作廣泛研究，發展和訓練的機構，其中包括前列腺素對生育控制的臨床價值。雖然這研究機構的現存制度是由Task Force 的國際顧問所管理，但前列腺素的共同研究現正在澳洲、加拿大、印度、波蘭、瑞典、美國

、南斯拉夫等國家的20個不同組織下進行。在1973年所用的經費約五十萬美元，且有好幾百個個案使用更新的資料和前列腺素類似物作試驗，故進步可能會更快。

在1972年1月，世界衛生組織研究機構的會議中，由 Embrey 等人提出的報告顯示以子宮內注射法和羊膜腔內注射法是最適當的方法，且在懷孕第一期末期及第二期的初期是使用前列腺素最適當的時機；陰道注射法則可引起全身性副作用，且如果在懷孕初期使用約有一半的個案會導致出血，但却不能中絕懷孕。

世界衛生組織的研究顯示對使用 Foley 導管施行羊膜腔外注射，首先應用 250 μ g 的 PGF₂ α ，經 2 小時以後再使用 750 μ g，子宮內容物完全排出者在 129 個病人中有 54 個（約佔 42%）；如果包括 54 個不完全流產利用刮除術完成者，則此種方法的成功率約 84%。這種方法具很短的藥效時間（80% 可在 30 小時內發生流產），且沒有嚴重併發症：副作用，適用於中絕第二期的懷孕，且低劑量慢慢地滲入而很安全。

在羊膜腔內注射 PGF₂ α 的方法，乃一次注射 25 mg，如果需要時，可在 24 小時後再注射。子宮內容物完全排出者在 28 個個案中佔 14 個（約 50%），不完全流產但仍很達到滿意者有 27 個個案（約 96%）。若以 15mg 的低劑量使用，則效力約為 1/3。25mg 羊膜腔內注射法也是只有很短的時間（92% 在 36 小時內流產），沒有嚴重併發症或副作用，可能只能施用 1~2 次注射和短期的住院治療，但適用於受孕後第 14 個星期。

最近研究正嘗試作一次 40mg 和 50mg 的羊膜腔內注射法和多次 25mg PGF₂ α 和前列腺素類似物的注射法，這種研究包括了好幾千個婦女。

雖然在世界衛生組織研究報告中不完全流產佔很高的比率，Embrey 注意到在懷孕中期，甚至發生自然流產者，其為不完全流產的佔一半以上，在這種個案緊隨的刮除術是一種簡單的手術。在懷孕中期子宮內容物不能完全排出者，並不是一個嚴重的事，因為病人總是住在醫院中或受醫藥控制。雖然如此，假如前列腺素在懷孕初期自行使用，則不完全流產將發生更嚴重的問題。

國際生育計畫的研究

在北卡羅利那州大學的國際生育控制研究計畫

(IFRP)，由 Dr. Elton Kessel 等人主持，正研究對懷孕第二期的病人以羊膜腔內注射 2 種不同劑量的 PGF₂ α 方法與注射高張生理鹽水溶液的方法之不同點比較及子宮切開術。在新加坡 Kandang Kerban 醫院和北卡羅利那州大學 (UNC) 利用 PGF₂ α 不同劑量的方法，包括多次和單次的注射，證明比注射高張生理鹽水溶液的方法更有效。（見圖 1）

利用多次注射羊膜腔內的方法，首先以 25mg PGF₂ α 注射和以同樣劑量分別在 6、24、30 小時以後使用於仍未發生流產的病人，94% 可在第一次注射後 48 小時內發生流產，這些流產者 5.5% 有腹瀉，8% 其口腔溫度至少超過 100°F。

單次注射 50mg PGF₂ α 於羊膜腔內，證明較易成功。96% 的病人在 48 小時內流產，且有一半以上在 18 小時內就已經發生流產。在這些流產者 70% 為完全流產，沒有嚴重的併發症，至少有 63% 發生嘔吐，9% 有腹瀉，沒有人發燒，這些結果顯示可以繼續使用前列腺素。UNC 現在每個星期平均約有 8 個以單一劑量注射來實行懷孕中期的流產，任何在懷孕中期欲減少流產時間的中絕方法需要將子宮頸擴張，那樣可能會導致壓迫和傷害，甚至造成子宮頸痙攣。

有效的類似物

一些新合成的前列腺素類似物對於生育控制較自然的前列腺素更具效力。由普強公司製造的 15 (S) —15 甲基 PGF₂ α 和 15 (S) —15 甲基—PGE₂ 等類似物可以產生約為自然的前列腺素的 10~100 倍的效力，來刺激懷孕婦女的子宮。15—甲基前列腺素的代謝非常慢，因為它們可抗 15—氫氧基前列腺素去氧酶的作用，因此所需劑量較少，且副作用似乎不大。對 15—甲基前列腺素的研究認為以羊膜腔內注射法是最有效的。Wigvist 報告說以 5mg 15—甲基 PGF₂ α 一次注射，可導致 38 個懷孕中期中的 37 位發生流產，且注射至流產的時間亦少於 20 小時。

販賣許可

英國政府在 1972 年九月醫藥安全會議上通過 PGE₂ 和 PGF₂ α 在醫院和特別臨診的販賣許可。Prostin E₂，這一種 PGE₂ 的酒精溶液和 Prostin F₂ α ，一種 PGF₂ α 的無菌溶液，現在可以靜脈注射來用於引產和治療性流產，亦可以羊膜腔外注射法用於治療性流產。雖然還需要一段時間的研究才能符合美國食品藥物管理局的要求，但普強公司已經得

到食品藥物管理局的許可，允許其在美國市場販賣 Prostin F₂α。

英國臨床的經驗可以加速進一步的研究，且可促

使國際上更廣泛的使用，在這國家裡至少前列腺素已經不再被限制了。(圖二)

利用羊膜腔內注射 PGF₂α 劑量法所得累積流產百分率

國際生育研究計劃 (IFRP)

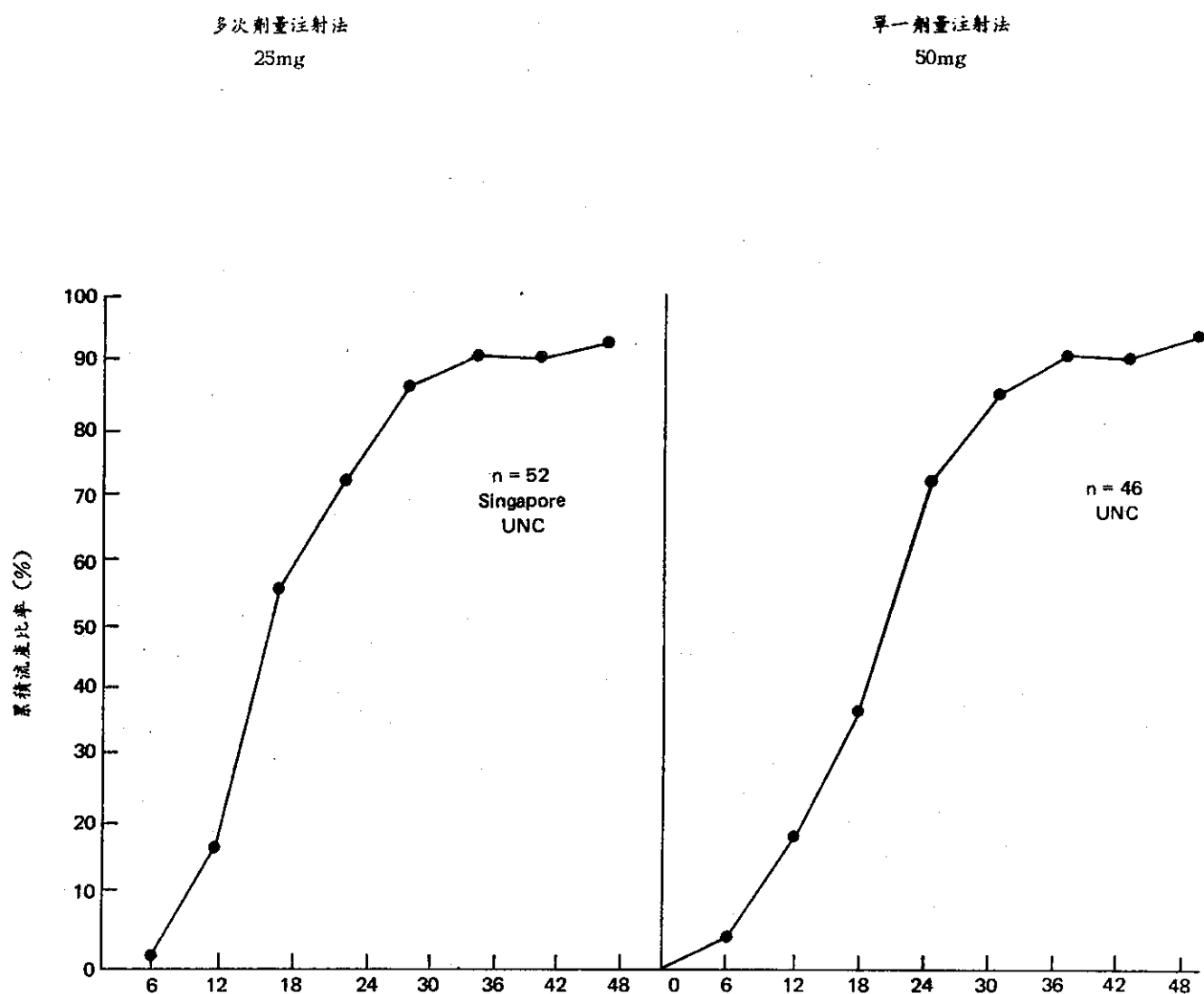


圖1. 依據 IFRP 製作的圖表，利用兩組病人分別以羊膜腔內注射法實行，其中一組接受多次 25mg PGF₂α 法，另一組接受單次 50mg PGF₂α 的劑量法，在觀察的時間 (小時) 內所得累積流產的百分比。

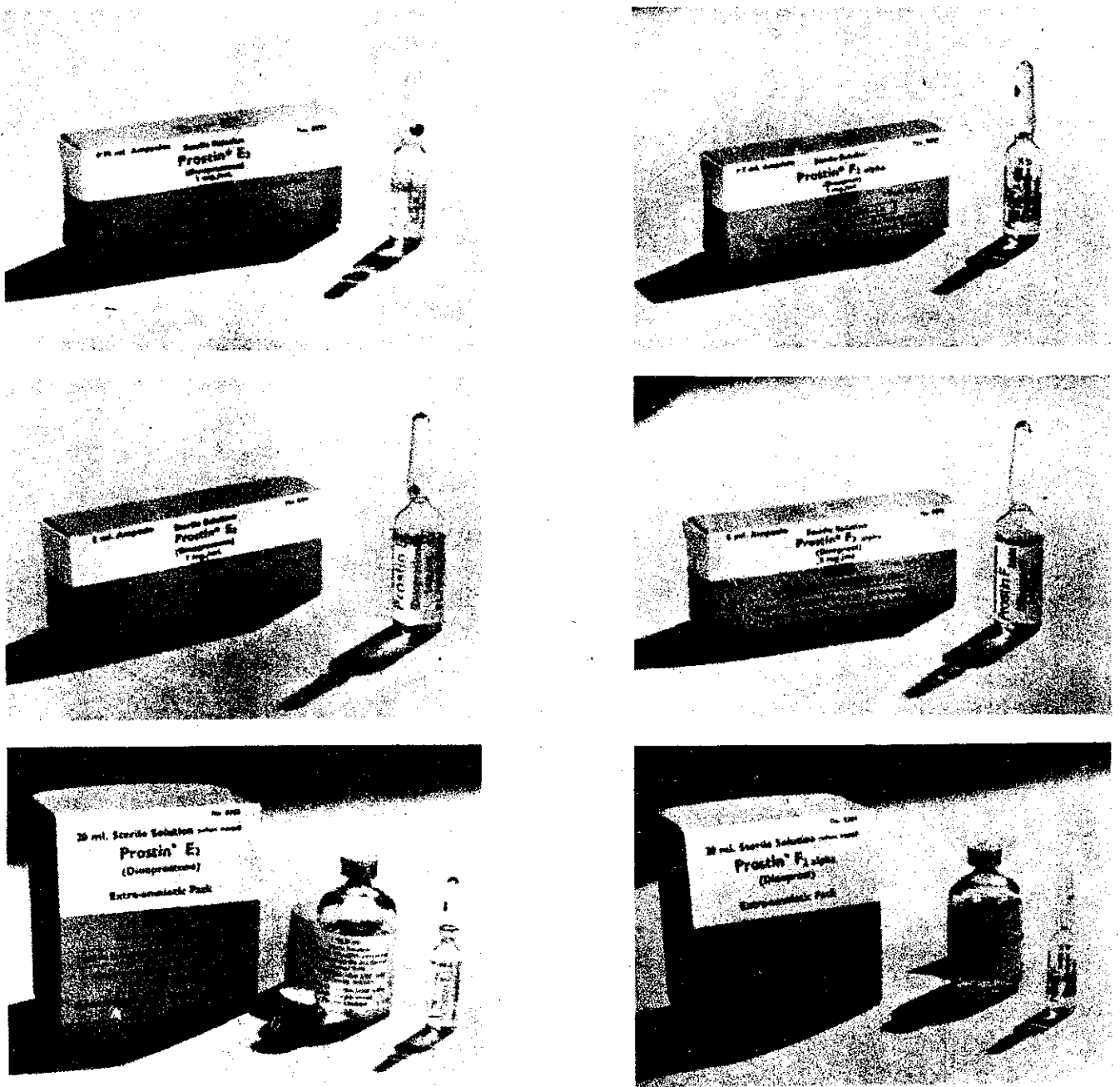
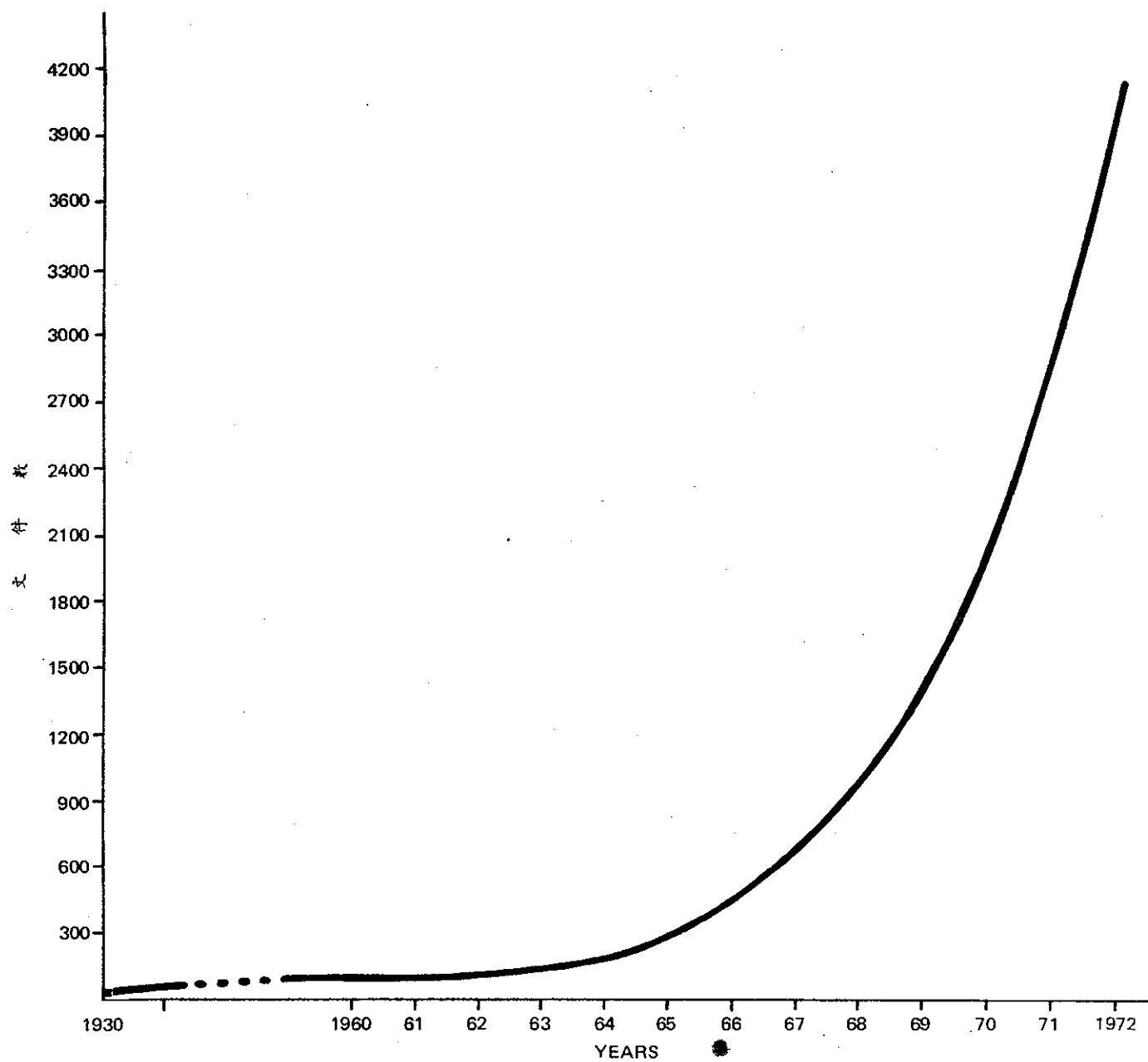


圖 2. 目前英國可在商業上作有限度使用的六種 PGE_2 和 $\text{PGF}_2\alpha$ 的合成物

圖 3. 1930~1972年，前列腺素文獻的累積和成長



註：這條曲線代表目前正被證實的前列腺文獻，包括前列腺素在生育控制和其他方面的使用。大部分的資料是科學性的，但普通文件或參考資料也計算在內。