

学 位 論 文 の 要 約

三 重 大 学

所 属	三重大学大学院医学系研究科 甲 生命医科学専攻 臨床医学系講座 産科婦人科学分野	氏 名	やまぐち みずき 山口 瑞希
-----	--	-----	-------------------

主論文の題名

Comparison of perinatal outcomes between controlled-release dinoprostone vaginal delivery system (PROPESS) and metreurynter for cervical ripening in labor induction: A retrospective single-center study in Japan

(分娩誘発における頸管熟化不全に対するジノプロストン腔内留置用製剤（プロウペス）とメトロイリンテルの周産期予後の比較：日本での後方視的単施設研究）

Mizuki Yamaguchi, Sho Takakura, Naosuke Enomoto, Yasuhiro Teishikata, Asa Kitamura, Shintaro Maki, Kayo Tanaka, Tadashi Maezawa, Hiroaki Tanaka and Tomoaki Ikeda

The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research 2021; 47(12):4256-4262
Published: December 1st, 2021
doi:10.1111/jog.15036

主論文の要約

緒言と目的

分娩誘発は一般的によく行われる産科的介入処置である。分娩誘発を行う場合、子宮頸管熟化が不良であれば、帝王切開のリスクが上昇するため、子宮頸管熟化処置を行う必要がある。子宮頸管熟化処置には、薬物的頸管熟化と器械的頸管熟化があり、海外では薬物的頸管熟化が広く普及しているが、本邦では器械的頸管熟化が主に行われてきた。そうした中で、薬物的頸管熟化であるジノプロストン腔内留置用製剤（プロウペス）が臨床試験を経て2020年1月に厚生労働省の認可を受け、使用可能となった。既報では、分娩誘発における子宮頸管熟化処置としてのプロウペスと器械的頸管熟化の経膈分娩成功率については、同等とされている。プロウペスは器械的頸管熟化に比べ、挿入時の痛みは少なく、子宮内感染のリスクは低いが、胎児心拍数異常を伴う過強陣痛の発生率は高い。本邦では、プロウペスとプラセボを比較した試験は存在するが、プロウペスと器械的頸管熟化を比較した研究はない。本研究では、子宮頸管熟化が不良な日本人妊婦を対象に、分娩誘発における子宮頸管熟化処置として、プロウペスと器械的頸管熟化であるメトロイリンテルの効果と安全性を比較することを目的とした。

方法

本研究は症例対照研究で、2018 年 1 月から 2020 年 9 月までの期間に、当院で分娩管理を行った妊婦のデータを使用した。医学的適応による分娩誘発かつ頸管熟化処置が必要（分娩誘発開始時のビショップスコアが 6 点以下）な妊娠 37 週以降の単胎妊婦を対象とした。除外基準は陣痛発来した妊婦、子宮手術既往、頸管熟化処置前の胎児心拍数異常、前置胎盤、常位胎盤早期剥離、胎位異常、染色体異常、いずれかの頸管熟化処置の禁忌とした。

子宮頸管熟化処置として、51 人の妊婦がプロウペスを使用した（プロウペス群）。プロウペスの使用前に 20 分以上の胎児心拍陣痛図（CTG）モニタリングを行い、胎児心拍異常や陣痛発来が無いことを確認した。プロウペスを後腔円蓋に留置し、使用中は CTG モニタリングを継続した。12 時間経過、あるいはプロウペスの抜去基準に該当した時点でプロウペスを抜去した。プロウペス抜去後、子宮口開大が 2 cm 以下かつ未破水であればメトロイリントルを使用した。

66 人の妊婦が子宮頸管熟化処置としてメトロイリントルのみを使用した（メトロイリントル群）。メトロイリントル使用前に CTG モニタリングと経膈超音波検査を行い、胎児心拍異常や陣痛発来、臍帯下垂が無いことを確認した。メトロイリントルの使用中は CTG モニタリングを継続した。翌日、子宮口開大が 2 cm 以下かつ未破水であれば再度メトロイリントルを留置した。頸管熟化の有無に関わらず、子宮頸管熟化処置は最長 2 日間とした。両群ともに、陣痛発来が無ければ頸管熟化処置の翌朝からオキシトシンを使用した。

主要評価項目は経膈分娩成功率とした。副次評価項目は子宮頸管熟化処置によるビショップスコアの変化、子宮頸管熟化処置中の過強陣痛や胎児機能不全の有無、オキシトシン使用率、子宮頸管熟化処置から分娩に至るまでの時間、子宮頸管熟化処置後 12 時間以内あるいは 24 時間以内に経膈分娩に至った症例数、新生児転帰とした。

統計学的解析には Graph Pad Prism8 を使用した。分布の正規性は Shapiro-Wilk 検定により規定した。群間解析には Fisher の正確検定、対応のない t 検定、Mann-Whitney U 検定を使用した。統計学的有意差は $P < 0.05$ （両側検定）とした。

結果

プロウペス群が 51 例、メトロイリントル群が 66 例で、母体背景について両群間で有意な差を認めなかった。経膈分娩成功率は、プロウペス群が 42/51 例（82.3 %）、メトロイリントル群が 38/66 例（57.6 %）であり、プロウペス群において有意に高かった（ $P < 0.01$ ）。初産婦と経産婦に分けて比較すると、経産婦では両群間で有意な差を認めず、初産婦ではプロウペス群（26/34 例、76.5 %）の経膈分娩率が有意に高かった（ $P = 0.01$ ）。プロウペス群の帝王切開の適応は分娩停止（66.7 %）、胎児機能不全（22.2 %）、誘発不成功（11.1 %）であったのに対し、メトロイリントル群の帝王切開の適応は分娩停止（53.6 %）、胎児機能不全（25.0 %）、誘発不成功（10.7 %）、重症高血圧（10.7 %）であった。

また、子宮頸管熟化処置後、分娩までの間にオキシトシンを使用した妊婦の割合はプロウペス群で 62.7 %、メトロイリントル群で 81.8 %であり、メトロイリントル群で有意に高かった（ $P = 0.03$ ）。プロウペス群において、子宮頸管熟化処置後 12 時間以内に経膈分娩に至った症例数が有意に多かった（28.6 % vs 5.3 %, $P < 0.01$ ）が、24 時間以内に経膈分娩に至った症例数には有意な差を認めなかった（40.5 % vs 36.9 %, $P = 0.82$ ）。経産婦において、分娩所要時間が 3 時間以内の症例は、プロウペス群 56.3 %、メトロイリントル群 50.0 %であった。子宮頸管熟化処置によるビショップスコアの変化、子宮頸管熟化処置中の過強陣痛や胎児機能不全の有無、子宮頸管熟化処置から分娩

に至るまでの時間、子宮頸管熟化処置後 24 時間以内に経膣分娩に至った症例数、新生児の出生時体重、アプガースコア 1 分値・5 分値、臍動脈血ガス pH < 7.1 の症例数については、両群間で有意な差を認めなかった。

考察

本研究は、プロウペスとメトロイリンテルを比較した日本で最初の研究である。我々は、分娩誘発を必要とする妊婦、特に初産婦においてプロウペス群の経膣分娩率が有意に高いことを示した。また、プロウペス群では子宮頸管熟化処置から 12 時間以内に経膣分娩に至る症例の割合が有意に高かった。さらに、プロウペスを使用し経膣分娩に至った経産婦では 16 例中 9 例 (56.3 %) が陣痛発来から 3 時間以内に分娩となった。

既報では、分娩誘発における子宮頸管熟化処置としてのプロウペスと器械的頸管熟化の経膣分娩率は同等であるとされていたが、本研究では、特に初産婦において、プロウペス使用により、帝王切開率が低下する可能性が示唆された。プロウペス群では、陣痛発来する症例が多く (52.9 % vs 22.7 %)、オキシトシン使用率が有意に低かったことが関与しているのかもしれない。初産婦においてプロウペスの使用により経膣分娩率が高くなるという本研究の結果を検証するため、さらなる研究が必要である。

また、プロウペス群において、子宮頸管熟化処置後 12 時間以内に経膣分娩に至る症例数が有意に多かった。近年の大規模メタアナリシスでは、プロスタグランジン E₂ の腔内投与は器械的頸管熟化と比較して、24 時間以内の経膣分娩不成功率を減少させないと報告されている。本研究では、両群ともに子宮頸管熟化処置の後、陣痛発来が無ければ翌朝からオキシトシンによる陣痛誘発を開始した。プロウペス群では子宮頸管熟化処置により陣痛発来した症例が有意に多かったため、この分娩誘発のプロトコルが子宮頸管熟化処置後 12 時間以内の経膣分娩成功率の差に寄与した可能性がある。

両群とも、経産婦の約半数が分娩所要時間 3 時間以内の急産となった。また、分娩所要時間 4 時間以内の症例はメトロイリンテル群 57.1 % に対して、プロウペス群では 75.0 % であった。急産は、頸管裂傷や重度会陰裂傷、分娩後異常出血、胎盤遺残などの周産期合併症に関連するため、特に経産婦でプロウペスを使用する場合、急産になる可能性を念頭に置き、管理する必要がある。

Vaan らによるメタアナリシスでは、器械的頸管熟化が胎児心拍数モニタリング異常を伴う過強陣痛の頻度が最も低かったと報告されている。しかし、本研究では、子宮頸管熟化処置中の過強陣痛やそれに伴う胎児心拍数モニタリング異常といった有害事象については、両群間で有意な差を認めなかった。

プロウペスは日本における子宮頸管熟化処置の新しい選択肢となり得る。しかし、プロウペスの使用が拡大されるためにはいくつかの問題点を解決する必要がある。例として、プロウペスはメトロイリンテルと比較してコストが高いこと、プロウペスの保存には特殊な冷凍庫が必要であることなどが挙げられる。

本研究の限界として、本研究は後方視的研究であることや、サンプルサイズが小さいことによる検出力の低下、頻度の低い事象を検出できていない可能性などが挙げられる。

結論

プロウペスの使用は分娩誘発を必要とする妊婦、特に初産婦の帝王切開率を減少させる可能性がある。また、経産婦でプロウペスを使用する場合、急産に注意が必要である。