

## ジノプロストン腔内留置製剤（プロウベス<sup>®</sup>）投与による分娩誘発症例の検討

宮岡 愛<sup>1)</sup>・卜部 理恵<sup>1)</sup>・伊勢田侑鼓<sup>2)</sup>・榎園 優香<sup>1)</sup>  
日比野佑美<sup>3)</sup>・勝部 泰裕<sup>1)</sup>・藤原 久也<sup>1)</sup>

1) 中国労災病院 産婦人科

2) 県立広島病院 産婦人科

3) 独立行政法人 国立病院機構 四国がんセンター 婦人科

### Administration of the dinoprostone intravaginal delivery system (PROPESS vaginal inserts<sup>®</sup>) for labor induction

Ai Miyaoka<sup>1)</sup>・Rie Urabe<sup>1)</sup>・Yuko Iseda<sup>2)</sup>・Yuka Enokizono<sup>1)</sup>  
Yumi Hibino<sup>3)</sup>・Yasuhiro Katsube<sup>1)</sup>・Hisaya Fujiwara<sup>1)</sup>

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Chugoku Rosai Hospital

2) Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima Prefectural Hospital

3) Department of Gynecologic oncology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center

子宮頸管熟化不全の新しい治療薬として、2020年4月にジノプロストン（PGE<sub>2</sub>）腔内留置製剤（商品名：プロウベス<sup>®</sup>腔用剤10mg、以下プロウベス）の使用が始まり、その有用性について検討した。

当院で2020年7月から2021年3月までにPGE<sub>2</sub>経腔製剤を投与し分娩誘発を行った症例を対象とし、誘発開始から分娩に至るまでに要した処置や時間、出生児の状態について後方視的に検討した。

2020年7月から2021年3月までの総分娩数は272件、そのうち既往帝王切開後妊娠や骨盤位等で選択的帝王切開術を施行した以外の分娩数は195件、分娩誘発を行った症例は57件、PGE<sub>2</sub>経腔製剤の投与を行ったのは29件であった。29件の妊娠週数の平均値は39週4日（37週2日～41週2日）、母体年齢の平均値は31.0歳（23～40歳）、経産回数の中央値は0（0～2経産）、経腔分娩に至った割合は66%（初産婦44%、経産婦92%）、経腔分娩に至った19症例中17症例はPGE<sub>2</sub>経腔製剤の投与のみで、2症例はPGE<sub>2</sub>錠内服とオキシトシンの投与を必要とした。また、誘発開始から児娩出までに要した時間の中央値は10時間7分であった。プロウベス投与中に胎児機能不全を認めた症例は全体の20%で、緊急帝王切開術施行の原因として最も多く50%を占めた。また、出生児のApgar scoreの中央値は8/9（1分値/5分値）、臍動脈血pHの平均値は7.278であった。

児の状態に異常はなく、今後症例数を増やし、より効果的な使用方法についての検討が必要である。

We investigated the usefulness of a controlled-release dinoprostone vaginal delivery system (PROPESS vaginal inserts<sup>®</sup>), which was introduced in Japan in April 2020, as a novel therapeutic agent in women with incomplete cervical maturation.

We retrospectively investigated women who received PROPESS at our hospital between July 2020 and March 2021 for labor induction. We focused on the procedure and time required between the commencement of induction and delivery and also evaluated the condition of the newborn. Between July 2020 and March 2021, the total number of deliveries was 272, of which 195 were delivered, except for women who were pregnant after previous cesarean delivery or those with a breech presentation, who underwent elective cesarean delivery. We induced labor in 57 patients, and the PROPESS insert was introduced in 29 women. The vaginal delivery rate was 66% (primipara: 44%, multipara: 92%). Fetal distress was observed in 20% of all patients during PROPESS administration. The mean 1- and 5-min Apgar scores were 8 and 9, respectively, and the mean umbilical cord arterial blood pH was 7.278.

The newborns showed no abnormalities. Accumulation of a greater number of cases is warranted to determine more effective methods for labor induction in future.

キーワード：ジノプロストン腔内留置製剤、分娩誘発、子宮頸管熟化剤

Key words: controlled-release dinoprostone vaginal delivery system, induction of labor, cervical ripening agents

## 緒 言

子宮頸管熟化不全治療として、米国産婦人科学会のガ

イドラインではプロスタグランジン（PG）の経腔投与が標準的な方法として位置づけられている<sup>1)</sup>。しかし、日本においては治療薬としてのPG経腔製剤はなく、

2020年4月に新しい子宮頸管熟化促進方法として、ジノプロストン（PGE<sub>2</sub>）腔内留置製剤（商品名：プロウペス<sup>®</sup>腔用剤10mg、以下プロウペス）の使用が始まった。当院でプロウペスを使用し分娩誘発を行った症例において、その有用性と安全性を検討した。

## 方 法

2020年7月から2021年3月までの間に当科でプロウペスを用いて分娩誘発を行った症例を対象とし、診療録から後方視的に検討を行った。また、本研究は診療録より情報を抽出し解析を行う研究で、介入および侵襲を伴わないものであり、中国労災病院の倫理委員会の承認を受けている。同期間の総分娩数272件中既往帝切後妊娠や骨盤位等で選択的帝王切開術を施行した以外の分娩数は195件、この中で分娩誘発を行った症例は57件であった。①妊娠週数37週0日以降、②頸管熟化不十分症例（Bishop Score 6点以下）、③患者の同意が得られた3条件を満たす29症例を対象とし、プロウペスを用いて分娩誘発を行った。除外基準としては、すでに分娩開始している場合、メトロイリントールやオキシトシンなどを投与中の場合、子宮筋層の切開を伴う手術歴又は子宮破裂の既往歴のある場合、胎児機能不全がある場合、経膈分娩が禁忌となる場合（前置胎盤など）とした。また、同時期に従来の方法で誘発分娩を行った28症例は、すでに頸管熟化が得られている症例が17件、子宮内胎児発育遅延のため誘発を行った症例が2件、残りの9件は誘発開始時にCTG Level 2の範囲内であるが基線細変動の減少や軽度変動一過性徐脈等のモニター異常を認めていた症例であり、結果の抽出時に比較対象とするのは不適切と考えた。

母体背景を表1に示した。妊娠週数は37週2日～41週2日（平均値：39週4日）、母体年齢は23～40歳（平均値：31.0歳）、経産回数は0～2経産（中央値：0）、初産婦16件、経産婦13件。年齢の区分は、若年妊娠（20歳未満）、高齢妊娠（初産婦は35歳以上、経産婦は40歳以上）で分類した。主な誘発理由は、過期妊娠の予防が最

多で20件、巨大児疑い4件、前期破水3件、妊娠高血圧症候群2件であった。

プロウペス投与前に少なくとも30分間CTGモニタリングを実施し、胎児機能不全や陣痛を示唆する子宮収縮を認めないことを確認後、投与を開始した。プロウペス投与開始後は30分臥位で安静とし、CTGモニタリングを継続し最長12時間まで投与した。

評価項目は、①経膈分娩に至った症例の割合、②頸管熟化成功率（頸管熟化成功を、投与後12時間以内にBishopスコアが7点以上または経膈分娩に至った場合と定義した）、③陣痛発来率、④誘発開始から分娩までに要した時間、⑤有害事象、⑥出生児の状態とした。

## 結 果

### 1. 分娩転帰（図1）

経膈分娩の症例は29件中19件と全体の66%、初産婦では16件中7件の44%、経産婦では13件中12件の92%であり、初産婦と比べて経産婦で誘発成功率が高かった。緊急帝王切開を行った10件の適応は胎児機能不全が5件と最も多く半数を占めており、次に分娩停止が4件、高血圧緊急症が1件であった。

プロウペス投与後、陣痛発来や新たな破水で抜去した症例は9件であり、その後9件全例が経膈分娩に至った（陣痛発来のため抜去：7件、新たな破水で抜去：2件）。一方、陣痛発来することなく投与時間の限界のため抜去した12件は、経膈分娩が6件（プロウペス抜去後、4件は自然に陣痛発来し経膈分娩に至り、2件はPGE<sub>2</sub>錠内服とオキシトシンの投与を要した）、帝王切開が6件と誘発成功率が50%となった。NRFSのため抜去した症例は5件であり、うち4件は帝王切開を施行、1件は経膈分娩となった。また、プロウペス投与後自然落下に至った症例は3件であり、その後3件とも経膈分娩に至った。自然落下の原因として、1件は内診時に誤って取り出し用紐を牽引したことに起因したため、以降の内診では取り出し用紐を誤って牽引しないよう周知徹底することを対策とし以後の落下を防げた。また、残り2

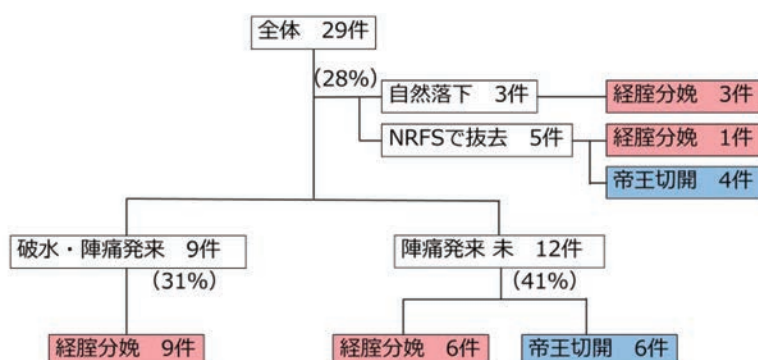


図1 分娩転帰

件は排泄時に誤って落下したものであり、取り出し用紐を腔外に出し過ぎないことを対策とした。

プロウベス抜去後に従来の誘発方法と併用した症例は6件であり、3件が機械的頸管熟化を要し、他の3件が子宮収縮薬を要した。

## 2. プロウベスの有効性

### 2-1. 子宮頸管熟化成功率

投与開始時、抜去時のBishop scoreの中央値はそれぞれ2点、4点であった。投与後12時間以内にBishopスコアが7点以上または経腔分娩に至り頸管熟化が得られた症例の割合は、29件中12件で41%、初産婦では16件中6件で37%、経産婦では13件中6件で46%であった。ま

た、頸管熟化が得られた上記12件のうち、11件は経腔分娩に至った。

### 2-2. 陣痛発来率

プロウベス投与中に陣痛発来した症例は、29件中11件（初産婦6件、経産婦5件）で37.9%、プロウベス投与開始から陣痛発来までの時間の中央値は6時間25分であった。

### 2-3. 誘発開始から分娩に至るまでの時間

誘発開始から分娩に至るまでの時間の全体の中央値は10時間7分で、そのうち、経腔分娩に至った初産婦の中央値は8時間12分、経産婦の中央値は10時間6分、帝王切開を要した症例の中央値は9時間24分であった。初産婦・経産婦、経腔分娩・帝王切開を合わせ全体の65.5%（29件中19件）が入院当日中に分娩となった。

表1 母体背景

| 項目      |          | n = 29 | %    |
|---------|----------|--------|------|
| 年齢      | 20-34    | 24     | 82.8 |
|         | 35-40    | 4      | 13.8 |
|         | >40      | 1      | 3.4  |
| 経産(回)   | 0        | 16     | 55.2 |
|         | 1        | 10     | 34.5 |
|         | ≥2       | 3      | 10.3 |
| 分娩誘発の理由 | 過期妊娠予防   | 20     | 69   |
|         | 巨大児疑い    | 4      | 13.8 |
|         | 前期破水     | 3      | 10.3 |
|         | 妊娠高血圧症候群 | 2      | 6.9  |

## 3. 有害事象

過強陣痛、臨床的絨毛膜羊膜炎は0件、胎児機能不全は29件中5件であった。出現した胎児徐脈の詳細を表2に示した。胎児機能不全に至った5件中4件が帝王切開での出生となったが、出生した児はいずれも特別な蘇生を要さなかった。

## 4. 出生児の状態

1分値 6点以下の新生児仮死は0件で、蘇生を要し

表2 胎児機能不全を来した症例

SPD: 高度遷延一過性徐脈

SLD: 高度遅発一過性徐脈

胎児徐脈の詳細

- ・症例1 回復に3分を要す基線130bpmから最下点60bpmまでの高度遷延一過性徐脈
- ・症例2 基線130bpmから最下点80bpmまでの高度遅発一過性徐脈
- ・症例3 基線140bpmから最下点100bpmまでの高度遅発一過性徐脈
- ・症例4 回復に7分を要す基線140bpmから最下点60bpmまでの高度遷延一過性徐脈
- ・症例5 基線155bpmから最下点140bpmまでの高度遅発一過性徐脈

|     | 誘発開始週数 | 誘発理由  | 初産/経産 | 出現した胎児徐脈 | CTG Level分類 | 徐脈の出現から児娩出までの時間 | 分娩転帰 | 児のApgar score (1/5分値) | 臍帯動脈血pH |
|-----|--------|-------|-------|----------|-------------|-----------------|------|-----------------------|---------|
| 症例1 | 39週2日  | 前期破水  | 初産    | SPD      | 4           | 2時間28分          | 帝王切開 | 8/9                   | 7.339   |
| 症例2 | 40週4日  | 過期産予防 | 初産    | SLD      | 3           | 3時間52分          | 帝王切開 | 9/10                  | 7.445   |
| 症例3 | 37週5日  | 巨大児   | 初産    | SLD      | 3           | 2時間28分          | 帝王切開 | 8/9                   | 7.351   |
| 症例4 | 40週4日  | 過期産予防 | 初産    | SPD      | 4           | 1時間42分          | 帝王切開 | 8/10                  | 7.282   |
| 症例5 | 40週1日  | 過期産予防 | 初産    | SLD      | 4           | 2時間29分          | 経腔分娩 | 8/9                   | 7.305   |

表3 児の蘇生を要した症例の詳細

|     | 分娩週数  | 誘発理由  | 初産/経産 | 抜去から児娩出まで | 胎児徐脈の有無   | 分娩転帰 | 児のApgar score (1/5分値) | 要した処置 |
|-----|-------|-------|-------|-----------|-----------|------|-----------------------|-------|
| 症例6 | 40週2日 | 過期産予防 | 経産    | 6時間45分    | 無         | 経腔分娩 | 7/9                   | 酸素投与  |
| 症例7 | 40週1日 | 過期産予防 | 経産    | 4時間39分    | 高度遅発一過性徐脈 | 帝王切開 | 7/10                  | 酸素投与  |
| 症例8 | 38週6日 | 巨大児   | 経産    | 2時間46分    | 無         | 経腔分娩 | 8/9                   | CPAP  |

た症例は29件中3件であり、その詳細を表3に示した。それらはいずれもプロウペス抜去後に陣痛発来し分娩に至った症例であり、児に重篤な合併症は生じなかった。

## 考 案

プロウペスは、ジノプロストンを含有する親水性ポリマーと取り出し用の紐から成り、ジノプロストンを持続的に放出することで子宮頸管の熟化を促す腔内留置製剤である。ジノプロストンによるコアグネーゼ活性が上昇しコラーゲン繊維の分解が促進され、伸展刺激などに伴うヒアルロン酸の増加と相互に影響し子宮頸管の熟化が進行する。従来本邦で使用されていた分娩誘発法であるPGE<sub>2</sub>経口投与やPGF<sub>2α</sub>またはオキシトシンの点滴静注に比べて投与薬剤の血中濃度よりも妊娠子宮局所の濃度が上昇すると考えられることから、より自然な分娩発来に近い投与法であるとされている<sup>2)</sup>。米国産婦人科学会のガイドラインにおいては、PGE<sub>2</sub>経腔製剤は頸管熟化不全症例の分娩誘発において推奨度Level Aで推奨されており<sup>1)</sup>、本邦でも2020年4月にジノプロストン(PGE<sub>2</sub>)腔内留置製剤の使用が始まった。

分娩誘発の成功率は頸管熟化の状態に依存しており、頸管熟化の状態が不良であると帝王切開率が上昇することが前方視的コホート研究で示されている<sup>3)</sup>。また、子宮頸管熟化が不良な例においてオキシトシンの単独使用での分娩誘発は経腔分娩不成功の可能性が高まるとされており<sup>4)</sup>、誘発分娩の成功には子宮頸管の熟化が必須と言える。当院での検討でも、投与後12時間以内に子宮頸管熟化が得られた12症例中11症例が経腔分娩に至っており、プロウペスの使用により子宮頸管熟化が得られたことが分娩誘発の成功に寄与していることが示唆された。また、本検討では入院当日に分娩に至った症例の割合は全体の65.5% (29件中19件)と、分娩時間、入院期間の短縮につながる可能性が示唆された。

PGE<sub>2</sub>の腔坐剤とFoleyカテーテルによる分娩誘発をRCTで検証したPROBAAT-P trialでは、両者の有効性に差はないと結論付けられている一方で、Foleyカテーテルの方が子宮筋の過剰刺激例がより少ないことも報告されている<sup>5)</sup>。本検討ではプロウペス投与中に頻収縮を来した症例はなかったが、プロウペスは頸管熟化作用のみでなく子宮収縮作用も持ち合わせているため、胎児心拍に影響のある頻収縮が多くなることが胎児機能不全の出現に影響していると考えられる。ただし、胎児機能不全が生じた場合も適切なタイミングでプロウペスを抜去することで安全に使用でき、本検討においても児へ重篤な合併症を生じた症例はなかった。

今後の可能性として、例えば誘発分娩開始時に既に破水をしている症例など、子宮頸管熟化が不十分であるが従来本邦で用いられてきたメトロイリント等の機械的

頸管熟化法を施行できない症例においても、プロウペスは子宮頸管熟化の選択肢を増やすことができたと言える。また、機械的頸管熟化法を施行した際の、臍帯下垂や物理的刺激による破水などのリスクも軽減できることが利点である。今後もさらに症例数を増やし、より効果的な使用方法について検討を重ねていきたい。

## 利益相反

本論文に関連して、開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics: ACOG Practice Bulletin No.107: induction of labor. Obstet Gynecol 2009; 114: 386-397.
- 2) Chen W, Xue J, Peprah MK, Wen SW, Walker M, Gao Y, Tang Y. A systematic review and network meta-analysis comparing the use of Foley catheters, misoprostol and dinoprostone for cervical ripening in the induction of labor. BJOG 2016; 123(3): 346-54.
- 3) Vrouenraets FP, Roumen FJ, Dehing CJ, Akker AS, Aarts MJ, Scheve EJ. Bishop score and risk of cesarean delivery after induction of labor in nulliparous women. Obstet Gynecol 2005; 105(4): 690-697.
- 4) Kelly AJ, Alfirevic Z, Dowswell T. Intravenous oxytocin alone for cervical ripening and induction of labour. Cochrane Database Syst Rev 2009; 2009 (4): CD003246.
- 5) Jozwiak M, Rengerink KO, Eikelder ML, Pampus MG, Dijksterhuis MG, Post JA, Salm P, Scheepers HC, Schuitemaker N, Leeuw JW, Mol BW, Bloemenkamp KW. Foley catheter or prostaglandinE2 inserts for induction of labor at term: an open-label randomized controlled trial (PROBAAT-P trial) and systematic review of literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013; 170(1): 137-45.

### 【連絡先】

宮岡 愛  
中国労災病院産婦人科  
〒737-0193 広島県呉市広多賀谷1丁目5-1  
電話：0823-72-7171 FAX：0823-74-0371  
E-mail：am10132786@gmail.com