

유도분만에서 Misoprostol과 Prostaglandin E₂ 질정의 비교

김택훈여성클리닉 · 계명대학교 의과대학 산부인과학교실*

김택훈 · 조치홍 · 이정호* · 김종인*

=Abstract=

Labor Induction with Misoprostol Versus Prostaglandin E₂ Vaginal Tablet

Taek Hoon Kim, M.D., Chi Heum Cho, M.D.,*
Jung Ho Rhee, M.D.,* Jong In Kim, M.D.*

*Department of Obstetrics and Gynecology, Keimyung University School of Medicine,
Taegu, Korea*

This study was performed to compare the safety and efficacy of intravaginal misoprostol versus prostaglandin(PG)E₂ for labor induction in term pregnancies.

One hundred seventy-two pregnant women opting for labor induction with randomly were allocated to two groups, receiving either 50 µg misoprostol every four hours with maximum six times or 3 mg PGE₂ vaginal tablet every eight hours with maximum three times, intravaginally in the posterior vaginal formix. No labor was initiated after maximum doses of misoprostol or PGE₂ vaginal tablet, or dystocia occurred during active phase of labor, intravenous infusion of oxytocin was administrated.

There were no differences in clinical characteristics between the misoprostol and the PGWE₂ vaginal tablet group. Change of the Bishop score was more effective in misoprostol group than PGE₂ vaginal tablet group at four hours($p < 0.04$) and eight hours($p < 0.01$) after induction of labor. No statistically significant differences were noted between the two groups in case of need for oxytocin and oxytocin total dosage. The mean time from insertion of the drug to delivery was statistically significant shorter in misoprostol group than the PGE₂ vaginal tablet group($p < 0.01$). Nevertheless, no statistically significant differences in intrapartum complications, mode of delivery, and neonatal or maternal adverse outcomes between the two groups were noted.

In conclusions, intravaginal administration of misoprostol is more effective and cheaper

*이 논문은 1995년도 계명대학교 올종연구비 및 동산의료원 조사연구비로 이루어졌음.

**이 논문의 요지는 1995년 10월 27일 제 76차 대한산부인과 추계학술대회에서 발표되었음.

접수일 : 1995. 12. 2.

method than PGE₂ vaginal tablet in induction of labor at term pregnancy and misoprostol 50 µg every four hours is as safe as PGE₂ vaginal tablet for induction of labor in term pregnancies.

Key Words : Labor induction, Misoprostol, Prostaglandin E₂ vaginal tablet.

I. 서 론

1968년 Prostaglandin(PG) F_{2α}의 정맥주입에 의한 유도분만의 성공(Karim et al., 1968) 이후 경정맥, 경구, 경질을 통한 다양한 경로로 여러 종류의 PG 유도체들이 경관숙화나 유도분만에 이용되었다(서 등, 1978; 서 등, 1979; Bernstein et al., 1987; Ekman et al., 1983; Sheperd et al., 1981; Trofatter et al., 1983; Ulmsten et al., 1983). 여러 연구결과 PGE₂ 질정은 자궁경관숙화 및 유도분만에 효과가 좋으며 부작용도 적고 사용에도 용이하여 현재 국내에서 널리 사용하고 있는데 경제적으로 다소 비싼 편이다.

최근 소화성 궤양치료제인 PGE₁ 계열의 misoprostol(methyl 11, 16-dihydroxy-16 methyl-9 oxoprost-13E-en-1-oate)이 임신중절, 경관숙화 및 유도분만에 이용되고 있는데(Bugalho et al., 1993; Fletcher et al., 1994; Sanchez-Ramos et al., 1993), misoprostol은 다른 PG 제제와는 달리 냉장고에 보관하지 않아도 되며, 경구 및 경질 모두 사용이 가능하고 PG의 전신부 작용도 심하지 않고 가격이 아주 저렴한 특징을 가지고 있다.

저자들은 유도분만시 국내에서 많이 사용하는 PGE₂ 질정과 아직까지 국내에서 사용한 예가 드문 misoprostol의 효과를 비교하고 또한 적절한 misoprostol 사용방법을 알아 보고자 이 연구를 시도하였다.

II. 재료 및 방법

1994년 10월 1일부터 1995년 1월 31일까지 계명대학교 동산의료원 분만장에 유도분만을 위해 입원한 임신부중 PG 사용에 금기증, 질출혈, 태아곤란증, 제왕절개 기왕력, 아두꼴반 불균형, 이상태위가 없으며 의학적으로 유도분만의 금기증이 없는 임신부 172명을 대상으로하여 임의표본추출법을 이용해

PGE₂ 질정군 86명과 misoprostol 사용군 86명으로 나누었다. 모든 대상군은 유도분만전 약제사용에 대한 설명과 함께 허락을 받았다.

유도분만전에 임신부는 병력과 기본혈액검사 및 이학적검사로 건강상태를 확인하였으며, 태아는 초음파검사 및 태아비수축검사를 통해 태아의 건강을 확인하였다.

유도분만시에 약제투여 용량과 방법은 misoprostol 사용군은 50 µg을 4시간 간격으로 질후원개 부위에 삽입하여 10분에 3회의 규칙적인 진통이 유발될 때까지 최고 6회(300 µg) 사용하였고, PGE₂ 질정은 3 mg을 8시간 간격으로 규칙적인 진통이 유발될 때 까지 질후원개부에 최고 3회(9 mg)까지 사용하였다. Misoprostol이나 PGE₂ 질정을 최고용량 사용후에도 진통이 유발되지 않으면 oxytocin 정맥주입을 하여 유도분만을 시행하였다. Misoprostol이나 PGE₂ 질정으로 분만이 진행 중 2시간이상 경관개대의 변화가 없거나 미약진통시에도 oxytocin을 정맥주입하였다. Oxytocin 투여는 분당 1 mIU이하의 용량으로 시작하여 분당 최고 10 mIU를 초과하지 않게 30분 간격으로 증량하며 사용하였고, oxytocin 정맥주입시에는 태아감시장치(Hewlett Packard 8041A, USA)를 이용하여 자궁수축과 태아심박동을 관찰하였다.

유도분만중 10분간 6회이상의 자궁수축이 연속하여 2회이상 지속하면 tachysystole로 하였으며, tachysystole과 태아 심박동수의 감소가 동반되면 과자극증후군(hyperstimulation syndrome)으로 분류하였다.

모든 대상군에서 약제 투여전, 투여후 4시간, 8시간에 Bishop score(Bishop, 1964)의 변화를 조사하였고, 분만후 태아 제대동맥혈의 PaO₂, pH, PCO₂를 가스분석기(Corning-175, Ciba-Corning, England)로 측정하였다.

결과는 mean ± standard deviation으로 기술하였고, 대상군간 통계처리는 student t-test와 Wilcoxon test로 하였으며, p < 0.05시 통계적으로 유의하다

고 판정하였다.

III. 결 과

Misoprostol 사용군과 PGE₂ 질정 사용군간에 임신부의 연령, 분만력, 임신주수에는 차이가 없었고 (Table 1), 유도분만의 적응증은 양군 모두에서 조기양막파수가 제일 많았고 그 다음이 자연임신, 전자간증의 순이었다(Table 2).

Table 1. Clinical characteristics of study group

	Misoprostol (n=86)	Prostaglandin E ₂ (n=86)	p-value
Age(years)	27.4±2.8	28.2±3.5	NS
Parity			
Nullipara	74(86%)	55(64%)	NS
Multipara	12(14%)	31(36%)	NS
Gestational age (weeks)	40.4±4.8	39.9±2.2	NS

NS : not significant

Table 2. Indications for labor induction

	Misoprostol (n=86)	Prostaglandin E ₂ (n=86)	p-value
Post dates	38(44.2%)	36(41.9%)	NS
PROM	40(46.5%)	37(43.0%)	NS
Preeclampsia	6(7.0%)	7(8.0%)	NS
Diabetes	2(2.3%)	1(1.2%)	NS
Oligohydramnios	0(0.0%)	2(2.3%)	NS
ITP	0(0.0%)	1(1.2%)	NS
Prolonged latent phase	0(0.0%)	1(1.2%)	NS
Wanted	0(0.0%)	1(1.2%)	NS

NS : not significant. PROM : premature rupture of mem
brane

ITP : idiopathic thrombocytopenic purpura

Bishop 점수는 유도분만전 misoprostol 사용군은 4.3±1.3, PGE₂ 질정사용군은 4.1±1.2로 차이가 없었으며, 유도분만 시작 4시간후, 8시간후의 Bishop 점수는 misoprostol 사용군이 PGE₂ 질정사용군에서보다 유의하게 높게 측정되었다(6.1±2.0 vs 5.5±2.0, p<0.04 ; 8.2±2.3 vs 7.3±2.6, p<0.01)(Table 3).

유도분만에 oxytocin이 필요했던 경우는 misoprostol 사용군 86예 중 35예(40.7%)였고, PGE₂ 질정사용군 86예 중 34예(39.7%)로 양군간 차이가 없었으며, 평균 정맥주입량은 misoprostol 사용군 1.02±0.37 IU, PGE₂ 질정사용군 1.90±0.27 IU로 양군 간 차이가 없었다(Table 3).

유도분만 시작에서 분만까지 소요된 시간은 misoprostol 사용군이 724.4±392.1분, PGE₂ 질정사용군이 1004.9±648.6분으로 통계적으로 유의하게(p<0.01) misoprostol 사용군에서 빨리 분만이 이루어졌고, 분만중 oxytocin 사용이 필요한 예에서도 유도분만 시작후부터 oxytocin 정맥주입 시작까지의 소요시간도 misoprotol 사용군 670.7±351.3분, PGE₂ 질정 사용군 119.7±664.4분으로 misoprostol 사용군에서 통계적으로 유의하게(p<0.01) 짧았다. Oxytocin 정맥주입 시작에서 분만까지 소요시간은 misoprostol 사용군 221.1±143.3분, PGE₂ 질정사용군 371.6±567.5분으로 양군간 차이가 없었다(Table 3).

Table 3. Intrapartum variables

	Misoprostol (n=86)	Prostaglandin E ₂ (n=86)	p- value
Bishop score			
Score before	4.3±1.3	4.1±1.2	NS
Score after 4 h	6.1±2.0	5.5±2.0	<0.04
Score after 8 h	8.2±2.3	7.3±2.6	<0.01
Total does of oxytocin (IU)			
Treatment interval (min)	1.92±0.37 (n=35)	1.90±0.27 (n=34)	NS
Insertion to delivery	724.4± 392.1	1004.9± 648.6	<0.01
Insertion to oxytocin	670.7± 351.3	1119.7± 664.4	<0.01
Oxytocin to delivery	221.1± 143.3	371.6± 567.5	NS

NS : not significant

분만중 태아곤란증은 misoprostol 사용군에서 2예, PGE₂ 질정사용군에서 2예 있었고, 과자극증후군은 misoprostol 사용군에서 태아곤란증과 동반해서 1예에서 있었다. 유도분만의 실패는 misoprostol 사용군에서 2예, PGE₂ 질정사용군에서 3예 였으며, 양군

에서 제왕절개분만은 misoprostol 사용군에서 4예, PGE₂ 사용군에서 5예에서 있었다. 제왕절개분만의 적용증으로는 misoprostol 사용군에서 태아곤란증 2예, 유도분만 실패 2예였으며, PGE₂ 질정사용군에서는 태아곤란증 2예, 유도분만 실패가 3예 이었다(Table 4).

Table 4. Mode of delivery and intrapartum complication

	Misoprostol (n=86)	Prostaglandin E ₂ (n=86)	p- value
Intrapartum complications			
Fetal distress	2(2.3%)	2(2.3%)	NS
Hyperstimulation	1(1.2%)	0	
Induction failure			
Mode of delivery	2(2.3%)	3(3.5%)	NS
Normal vaginal delivery	82(95.3%)	81(94.2%)	NS
Cesarean	4(4.7%)	5(5.8%)	NS

NS : not significant

태어난 신생아의 체중을 비교해 볼 때 misoprostol 사용군 3265.1 ± 487.9 g, PGE₂ 질정사용군 3205.3 ± 506.1 g으로 차이가 없었고, 신생아 제대동맥혈의 pH, PaO₂, PCO₂의 차이도 없었다. 신생아 1분 및 5분 Apgar점수는 misoprostol 사용군에서 7.7 ± 0.8 , 8.9 ± 0.3 , PGE₂ 질정 사용군에서 7.8 ± 0.6 , 8.8 ± 0.8 로 차이가 없었다(Table 5).

Table 5. Neonatal outcomes

	Misoprostol (n=86)	Prostaglandin E ₂ (n=86)	P- value
Birth weight(g)	3265.1 ± 487.9	3205.3 ± 506.1	NS
Cord			
pH	7.2 ± 0.1	7.2 ± 0.1	NS
PaO ₂ (mmHg)	20.2 ± 8.3	20.9 ± 5.8	NS
PCO ₂ (mmHg)	51.9 ± 12.1	49.2 ± 9.6	NS
Apgar score			
1 min	7.7 ± 0.8	7.8 ± 0.6	NS
5 min	8.9 ± 0.3	8.8 ± 0.8	NS

NS : not significant

IV. 고 칠

1960년대 말부터 자궁경관숙화 및 유도분만을 여러 가지 PG 제제와 다양한 용법 등이 이용되어 왔으며(서 등, 1978; 서 등, 1979; Karim et al., 1968; Bernstein et al., 1987; Ekman et al., 1983; Shepherd et al., 1981; Trofatter et al., 1983; Ulmsten et al., 1983), 최근 국내에서는 PGE₂ 질정이 유도분만에 광범위하게 이용되고 있는 추세이다.

1990년대에 소화성 궤양 치료제인 PGE₁ 유도체인 misoprostol이 초기 임신중절(Norman et al., 1991; Bagalho et al., 1994)과 자궁내 태아사망의 유도분만(Bugalho et al., 1994)에 이용되었고, 또한 임신말기의 경관숙화와 유도분만에도 사용이 시도되었다(Fletcher et al., 1993; Fletcher et al., 1994; Sanchez-Ramos et al., 1993). 아직까지는 제한된 연구들이 시도되었으며, 결과의 해석과 임상적용 방법에 도 문제점이 있다.

본 연구는 현재 국내에서 임신말기 유도분만에 이용되고 있는 PGE₂ 질정과 misoprostol 효능의 비교와 또한 임신말기에서 misoprostol의 사용방법 및 용량에 대한 것도 알아보기자 지금까지 보고된 연구 중 가장 많은 대상군에서 시도되었다.

Misoprostol로 유도분만 후 Bishop 점수의 변화에 대한 연구는 oxytocin과 misoprostol 간에는 차이가 없었고(Sanchez-Ramos et al., 1993), PGE₂와 misoprostol 간의 비교(Fletcher et al., 1994)에서는 본 연구에서와 같이 misoprostol 사용군에서 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 유도분만에 소요된 시간은 PGE₂와 misoprostol 간에는 차이가 없었고(Fletcher et al., 1994), oxytocin과 misoprostol과의 비교(Sanchez-Ramos et al., 1993)에서는 본 연구에서와 동일하게 misoprostol 사용군에서 통계적으로 유의하게 짧았다. 본 연구에서 분만진행중 oxytocin의 사용이 필요했던 예와 총투여량에는 PGE₂ 질정사용군과 misoprostol 사용군 간에 차이가 없었다.

본 연구에서는 PGE₂ 질정 사용군과 misoprostol 사용군 모두에서 태아곤란증이 있었던 예가 다른 연구들(Fletcher et al., 1994; Sanchez-Ramos et al., 1993)에 비해 적었는데 이는 본 연구 대상군 선정전에 초음파와 비수축검사를 이용한 태아의 생물물리학적 평가에서 양호한 예만 대상군으로 선정 하였기

때문으로 해석되며, 제왕절개 분만율이 낮은 것도 대상군 선정전에 협골반 및 초음파를 이용한 태아체중 계측으로 아두골반 불균형을 배제하였기 때문이며, 분만 진행중 태아곤란증이 적은 것도 그 이유로 사료된다. 또한 유도분만 실패예가 적은 것도 이유가 되리라 생각된다.

본 연구에서 tachysystole이 적었던 것은 모든 예에서 유도분만 전기간동안 전자태아감시장치를 이용하여 자궁수축을 관찰하지 못하였기 때문으로 판단된다. 신생아 체중, 1분, 5분 Apgar점수와 신생아 제대혈 pH, PaO₂, PCO₂에는 PGE₂ 질정사용군과 misoprostol 사용군 간에 차이가 없었다.

Bishop 점수의 변화와 유도분만에 소요되는 시간에서 misoprostol이 PGE₂ 질정보다 임신말기 유도분만에서 효과가 좋으며 태아곤란증이나 제왕절개분만, 신생아에 대한 영향에 차이가 없는 것으로 종합하여보면 임신말기 유도분만에서 misoprostol의 사용은 권장할 만한 가치가 있으며, 경제적인 면에서 PGE₂ 질정(3 mg)은 11,298원이고, misoprostol 50 µg은 100원이기에 misoprostol이 월등히 경제적이며, 보관도 misoprostol은 실온에 보관이 가능하고 경질식 사용에도 불편이 없다.

본 연구 결과 임신말기 misoprostol은 50 µg을 4시간 간격으로 사용하는 것이 특별한 부작용 없이 임신말기에 효과적인 유도분만에 유용하리라 사료된다. 향후 국내에서도 임신초기, 중기, 치료적인 임신증절에서도 misoprostol의 적용이 다양하게 응용되리라 사료된다.

V. 결 론

임신말기 유도분만에 PGE₂ 질정과 위궤양 치료제인 PGE₁ 유도체 misoprostol의 유도분만 효과를 비교하기 위해 계명대학교 의과대학 분만장애 유도분만을 위해 입원한 임신부중 임의표본추출법을 이용해 PGE₂ 질정사용군 86명과 misoprostol 사용군 86명을 대상군으로 하여 연구를 진행하였다. 양 군간에 연령, 분만력, 임신주수에는 차이가 없었고, 유도분만 시작 4시간($p<0.04$), 8시간($p<0.01$) 후 Bishop 점수는 misoprostol 사용군이 PGE₂ 질정사용군에 비해 통계적으로 유의하게 높았고, 유도분만중 oxytocin의 정맥주입이 필요한 예와 총주입량은 양

군간에 차이가 없었다. 유도분만에 소요된 시간은 misoprostol 사용군에서 PGE₂ 질정사용군에 비해 통계적으로 유의하게($p<0.01$) 짧았고, 태아곤란증이나 제왕절개분만에는 양 군간에 차이가 없었다. 신생아 체중 1분, 5분 Apgar점수 및 신생아 제대동맥 혈 pH, PaO₂, PaCO₂ 차이도 양군간에 없었다.

임신말기 유도분만에서 misoprostol은 PGE₂ 질정에 비해 효과가 좋으며, 태아곤란증이나 제왕절개분만 및 신생아 상태는 PGE₂ 질정과 차이가 없었으며, 경제적으로도 PGE₂ 질정에 비해 아주 저렴하고 사용하는데도 불편함이 없기에 널리 이용되기를 기대하며 용법은 50 µg을 4시간 간격으로 사용하면 적당 하리라 생각된다.

-References-

- 서영욱·천대우·신내철·윤성도. 유도분만 및 진통촉진을 목적으로 한 Prostaglandin F_{2α}의 임상적 고찰. 대한의협지 1978 ; 6 : 520.
서영욱·김성한·김일경·천대우. Prostaglandin E₂의 경구투여에 의한 유도분만의 임상적 고찰. 대한산부회지 1979 ; 11 : 1031.
Bernstein P, Leyland N, Guriand P, et al. Cervical ripening and labor induction with PGE₂ gel : A placebo-controlled study. Am J Obstet Gynecol 1987 ; 156 : 336.
Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. Obstet Gynecol 1964 ; 24 : 266.
Bugalho A, Bique C, Machungo F, et al. Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 171 : 53.
Bugalho A, Bigue C, Almedia L, et al. Application of vaginal misoprostol before cervical dilation to facilitate first-trimester pregnancy interruption. Obstet Gynecol 1994 ; 83 : 729.
Ekman G, Forman A, Marsal K, et al. Intravaginal versus intracervical application of prostaglandin E₂ in viscous gel for cervical priming and induction of labor at term in parturients with an unfavorable cervical stage. Am J Obstet Gynecol 1983 ; 147 : 657.
Ekman G, Granstrom L, Ulmsten U. Induction of labor with intravenous oxytocin or vaginal PGE₂ suppositories. Acta Obstet Gynecol Scand 1986 ; 65 : 857.
Fletcher H, Mitchell S, Simeon D, et al. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. Br J Obstet Gynecol 1993 ; 100 : 641.
Fletcher H, Mitchell S, Frederick J, et al. Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor-inducing agents. Obstet Gynecol 1994 ; 83 : 244.

- Karim SMM, Trussell RR, Patel RC, et al. Responses of pre-gnancy human uterus to prostaglandin F_{2α} induction of labor. Br Med J 1968 ; 4 : 621.
- Norman JE, Thong KJ, Baird DT. Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. Lancet 1991 ; 338 : 1233.
- Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Del Valle GO, et al. Labor induction with the prostaglandin E₁ methyl analogue misoprostol versus oxytocin : A randomized trial. Obstet Gynecol 1993 ; 81 : 332.
- Shepherd J, Bennett M, Laurence D, et al. PG vaginal suppositories : A simple and safe approach to the induction of labor. Obstet Gynecol 1981 ; 58 : 596.
- Trofatter KF Jr., Bowers D, Gall SA, et al. Preinduction cervical ripening with prostaglandin E₂(Prepidil)gel. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 153 : 268.
- Ulmsten U, Wingerup L, Belfrage P, et al. Local application of prostaglandin E₂ for cervical ripening or induction of term labor. Clin Obstet Gynecol 1983 ; 26 : 95.