

임신 중기 임신중절에서의 Misoprostol의 질내 투여와 Prostaglandin E2 질정의 질내 투여의 비교

계명대학교 의과대학 산부인과학교실*, 의학유전연구소** 김택훈 산부인과***
김종인***, 김택훈

-ABSTRACT-

Comparison of Intravaginal Misoprostol and Prostaglandin E2 Vaginal Tablet in Termination of Mid-Trimester Pregnancy

Jong In Kim, M.D.*'', Taek Hoon Kim, M.D.***

Department of Obstetrics and Gynecology, Institute for Medical Genetics** Keimyung University,
School of Medicine, Kim's Ob/Gyn Clinic*** Taegu, Korea

Objective: To compare the efficiency, success rate, and abortion time of applications of intravaginal misoprostol versus prostaglandin E2 vaginal tablet for mid-trimester pregnancy termination. **Subjects and methods:** Eighty four patients between 17-29 weeks of gestation with medical, obstetric, or genetic reasons for termination were randomized to receive either 50 ug tablets of misoprostol placed in the posterior vaginal fornix or prostaglandin E2 3mg in tablet placed into the endocervix.

Results: Among eighty four patients recruited, forty five patients received misoprostol and thirty nine patients received prostaglandin E2 vaginal tablets. The average interval from start of induction to vaginal delivery was 13.35 ± 3.34 hours in misoprostol group and 19.14 ± 10.64 hours in the prostaglandin E2 group. The success rate of complete termination within 12 and 24 hours in misoprostol group were 57.7%, 93.3%, respectively, while in prostaglandin E2 group were 20.5%, 82.1% respectively. Oxytocin augmentation was 6.7% in misoprostol group and 17.9% in the prostaglandin E2 group. No serious complication occurred.

Conclusion: Intracervicovaginal misoprostol appears to be acceptably safe and effective agents for second trimester pregnancy termination. The abortion time is less in misoprostol group than those in the prostaglandin E2 group. Misoprostol has the advantage of being expensive, easily stored and readily available. We used 50 ug tablets of misoprostol every four hours. But, we suspect that the regimen of 100ug misoprostol inserted intracervico-vaginally every eight hours will be the proper and optimal method for pregnancy termination.

Key words: Pregnancy termination, misoprostol, prostaglandin vaginal tablet

Prostaglandin E₂(PGE₂)는 자궁경관 속화와 유도분만, 임신중절에 매우 유용한 것으로 보고되고 있다.^{1,2} 그러나 이 약제는 매우 비싸며, PGE₂가 실온에서는 화학적으로 불안정함으로 보관에 많은 어려움이 있어, 최근에는 Prostaglandin E1(PGE1)의 합성된 15-deoxy-16 hydroxy-methyl 계열로서, 위산분비를 억제하며, 비 스테로이드 항염증성 약제를 복용중인 환자에서 위궤양을 방지하기 위해 사용되는, 실온에서 비교적 안정된 저가의 약제인 misoprostol(Cytotec; Searle, USA)의 사용이 유도분만, 임신중절 등에 이용되고 있다.^{3,4}

이 약제의 prostaglandin의 작용 즉 uterotonic effect으로 인하여, 임신중 사용은 금기되어 왔으나, Neto 등⁷에 의해 임신 이, 삼분기의 태아 사망의 임신중절에 misoprostol의 사용에 대한 첫 보고 이후 자궁경관의 속화, 유도분만 등에 많이 이용되고 있다.^{3,8,9}

그러나 이 약제에 의한 기형(teratogenicity)의 증거는 동물 실험에서 보고되고 있지 않다.¹⁰

본 연구의 목적은 임신 이, 삼분기에서 산과적, 의학적, 유전적 원인에 의하여 임신중절을 위해 입원한 경우, 임의적으로 매 4시간마다 자궁경부내 misoprostol을 투입

한 군과 8시간마다 자궁경부 후원개에 3mg prostaglandin E₂ 질정을 투여한 군에서의 중절의 성공률, 중절에 소모된 시간, 합병증 등을 비교하고, 임신중절에 적정한 misoprostol의 양과 투여시간을 측정하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

연구 대상 및 방법

1997년 1월 1일부터 1998년 6월까지 계명대학교 동산 의료원 산부인과에 임신 중기에 임신

중절을 위해 입원한 임신 17주에서 29주 사이의 임산부 45례를 대상으로 하였다. 모든 임산부는 임신중절을 위한 의학적, 산과적, 유전학적 적응증이 있으며, 자궁에 수술한 기왕력이 있거나, 조기파수된 경우, 하부 생식기 감염이 있는 경우, 약제에 과민 반응이 있는 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 또한 모든 대상군은 임신 중절전 약제 사용에 대한 설명과 함께 허락을 받았다.

임신중절시 약제 투여 용량과 방법은 misoprostol 50ug 을 4시간 간격으로 질 후원개 부위에 삽입하여 태아의 만출시까지 최고 6회까지 사용하였으며, 3mg prostaglandin E₂ 질정은 매 8시간마다 자궁경부 후원개에 삽입하여 태아의 만출시까지 최고 3회까지 사용하였다.

Misoprostol과 prostaglandin E₂ 질정을 최고 용량 사용 후에 도 경관개대에 변화가 없거나 미약 진통시 oxytocin 을 정맥 주입하였다.

완전한 유산은 더 이상의 수술적 시술없이 태아와 태반이 전부 만출되는 것으로 정의 하

였으며, 중절의 성공은 첫 약제 투여 이후 특별한 합병증없이 24시간 이내에 유산이 되는 것으로 정의하였다.

모든 대상군에서 약제 투여전, 약제 투여시 Bishop score¹¹를 측정하였고, 결과는 mean \pm standard deviation으로 기술하였고, 대상군 간의 통계처리는 student t test로 하였으며, p<0.05시 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

임신중절을 위해 입원한 임신 18주에서 29주 사이의 임산부 84례에서 임의적으로 사용한 약제의 사용에 따른 Misoprostol을 사용한 군과 prostaglandin E₂ 질정을 사용한 군의 임상적 특징은 비슷한 임신 주수와 임신력을 보여주었다(Table 1.).

임신중절을 위한 Misoprostol을 사용한 군과 prostaglandin E₂ 질정을 사용한 군의 적용증은 Table 2와 같다.

임신중절의 시작에서 수태 산물의 완전한 분만까지의 시간은 misoprostol을 사용한 군에 서는 13.35 \pm 3.34 시간

Table 1. Patient's characteristics

	Misoprostol (N=45)	PG Vaginal Tablet (N=39)
Age (years)	29.68 \pm 4.43	30.21 \pm 5.59
Parity	2.40 \pm 1.4	2.58 \pm 1.64
Gestational age(weeks)	22.8 \pm 5.1	23.4 \pm 4.2
Range(weeks)	18 - 29	17 - 29

Table 2. Indication for pregnancy termination

Indications	Misoprostol (N=45)	PG Vaginal Tablet (N=39)
IUFD	23	15
Congenital anomaly	9	12
Maternal disease	7	10
Trisomy21	3	0
Oligohydramnios	2	2
FGR	1	0
Total	45	39

FGR: Fetal growth restriction

으로 prostaglandin 질정을 사용한 군의 19.14 \pm 10.64 시간보다 유의하게 더 적은 시간이 소모되었다.

약제 투여 후 12시간과 24시간내 성공적인 유산이 된 경우는 misoprostol을 사용한 군에서는 57.7%, 93.3% 이었으며, prostaglandin 질정을 사용한 군에서는 20.5%와 82.1%이였다.

Oxytocin에 의한 분만진통의 유발이 필요한 경우는 misoprostol을 사용한 군에서는 6.7%, prostaglandin 질정을 사용한 군에서는 17.9%이었다.

Misoprostol을 사용한 군에서는 출혈과 발열의 경우가 각 1례, prostaglandin 질정을 사용한 군에서는 출혈 1례, 잔류태반 2례의 경미한 합병증만 있었다(Table 3.).

고 칠

Prostaglandin E₂(PGE2)는 자궁경관 속화와 유도분만, 임신중절에 매우 유용한 것으로 보고되고 있다.^{1,2} 그러나 이 약제는 매우 비싸며, PGE2가 실온에서는 화학적으로 불안정함으로 보관에 많은 어려움이 있어, 최근에는 Prostaglandin E1(PGE1)의 합성된 15-deoxy-16 hydroxy-methyl 계열로서, 위산분비를 억제하며, 비 스테로이드 항염증성 약제를 복용중인 환자에서 위궤양을 방지하기 위해 사용되는, 실온에서 비교적 안정된 저가의 약제인 misoprostol(Cytotec; Searle, USA)의 사용이 유도분만, 임

Table 3. Intrapartum variables

	Misoprostol (N=45)	PG Vaginal Tablet(N=39)	P-value
Bishop score			
Score before	0.89±0.19	0.91±0.12	
Score after 4 hours 3	3.98±1.34	4.25±1.25	
Score after 8 hours 6	6.74±0.47	5.67±1.12	
Score after 12 hours 8	8.68±0.72	5.86±1.72	
Score after 16 hours 8	8.84±0.75	7.69±1.19	
Score after 20 hours 9	9.54±0.27	8.68±1.07	
Score after 24 hours	9.60±0.12	8.96±1.12	
Abortion time < 8 hours	17(37.7%)	4(10.2%)	
Abortion time < 12 hours	26(57.7%)	8(20.5%)	
Abortion time < 16 hours	35(77.7%)	12(30.7%)	
Abortion time < 20 hours	38(84.4%)	21(53.8%)	
Abortion time < 24 hours	42(93.3%)	32(82.1%)	
Oxytocin augmentation	3(6.7%)	7(17.9%)	
Insertion to delivery(hours)	13.35±3.34	19.14±10.64	< .05
Dose(average)	180.78 ug	2.9Tablet	
Cost	400원	50,000원	
Complication			
Postpartum Hemorrhage	1(2.2%)	1(2.6%)	
Fever	1(2.2%)	0	
Remnant tissue	0	2(5.1%)	
Mean ± standard deviation			
Student t test(p<0.05)			

신증절 등에 이용 되고 있다.^{3,6}

이 약제의 prostaglandin의 작용 즉 uterotonic effect으로 인하여, 임신증 사용은 금기되어 왔으나, Neto 등⁷에 의해 임신 이, 삼분기의 태아 사망의 임신증절에 misoprostol의 사용에 대한 첫 보고 이후 자궁경관의 속화, 유도분만 등에 많이 이용되고 있다.^{3,8,9} 그러나 이 약제에 의한 기형(teratogenicity)의 증거는 동물 실험에서 보고되고 있지 않다.¹⁰ 자궁내 태아 사망이나, 의학적, 산과적, 유전적 원인에 의하여 시행되는 임신증기의 임신증절은 임신 초기의 증절보다는 더 어려우며, 보다 많은 부작용, 합병증과 경비가 요구된다. 현재까지 혼히 사용 되는 임신증절법은 PGE2의 질내 투여와 수술적인 dilatation and evacuation 등이 있으며, 수술 적인 방법에 의하여 때로는 자궁 천공, 장 손상등의 합병증이 발생하므로, prostaglandin의 국소 투여에 의한 내과적 증절법이 선호되고 있으며, 본 연구에 이용된 prostaglandin E1 (PGE1)의 합성체인 misoprostol의 비교적 소량에 의한 질내 투여방법이 임신증기 임신 증절에 효과적이고 안전한 방법으로 생각되어 진다.

본 연구에서의 임신증절의 시작에서 수태 산물의 완전한 분만까지의 시간이 misoprostol을 사용한 군에서는

13.35 ± 3.34 시간, prostaglandin 질정을 사용한 군의 19.14 ± 10.64 시간으로서, 이는 Sanchez 등⁸의 misoprostol을 사용한 군에서의 12.5 ± 9.8시간과 비슷한 결과를 보여 주었으나, 사용한 약제 용량과 투여 회수의 방법에 따라 각기 다른 결과를 보여 주기도 한다.^{3,5} Bulgalho 등¹²은 자궁내 태아 사망의 경우 misoprostol 100ug을 12시간 간격으로 사용하여 평균 12.6시간의 임신증절이 소용되는 안전하고, 실용적인 임신증절의 방법으로 설명하였고, Jain과 Mishell 등¹³은 dinoprostone(PGE) 20mg과 misoprostol 200 ug을 질내 투여하는 임신증절법의 비교에서 비슷한 효과를 보였으나, misoprostol을 사용한 군에서 적은 합병증과 사용의 용이함, 경비의 절감 등의 장점을 보고하였다. Bulgalho 등¹⁴은 misoprostol의 대량 사용 시에도 큰 부작용이 없는 것으로 보고하고 있으나, misoprostol의 사용시 나타나는 과도한 자궁의 활동성, 과자극, tachysystole 등의 부작용과 발열, 구토, 오심, 자궁 파열 등은 사용한 양에 관련되는 것으로 보여지며,^{3,5} 본 연구에서는 과자극에 의한 과도한 자궁수축의 부작용은 없었으며, 출혈, 발열 등의 경미한 부작용만 있었다. 그럼으로 misoprostol의 적절한 사용양과 투여방법, 투여회수 등의 안전성에 대한 많은 연구가 필요하리라 사료된다.

Misoprostol은 값이 싸며, 쉽게 저장이 가능하여, 용이하게 사용할 수 있는 약제로서, 임신증기 임신증절에 있어 misoprostol의 사용은 효과적이며, 비교적 안정된 방법으로 여겨진다.

결론적으로 임신증기 임신증절의 방법으로서 misoprostol의 질내 혹은 자궁경부 후원개 투여법은 값싸고, 효과적이며, 안전한 임신 증절법으로 보여지며, 본 연구에서는 4시간 간격으로 50 ug의 misoprostol을 후원개에 투여하였으나, 결과를 비교하여 본 결과, 8시간 간격의 misoprostol 100 ug의 자궁경부 후원개 투여방법이 보다 적절하고, 손쉬운, 안전성이 있는 임신증절법의 regimen으로 사료된다.

-참고문헌-

- Keirse MJNC, van Oppen ACC. Preparing the cervix for induction of labour. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC eds. Effective care in pregnancy and childbirth. New York: Oxford University Press, 1989;988-1056.
- Keirse MJNC, Chalmers . Method of induction of labour. In: Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC eds. Effective care in pregnancy and childbirth. New York: Oxford University Press, 1989;1057- 79.
- Fletcher HM, Mitchell S, Simeon D, Brown D, Frederik J. Intravaginal misoprostol versus dinoprostone as cervical ripening and labor inducing agents. Obstet Gynecol 1993; 83:244-7.
- Wing DA, Honea MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. A comparison

-임신 중기 임신증절에서의 Misoprostol의 질내 투여와 Prostaglandin E₂ 질정의 질내 투여의 비교-

- of misoprostol and prostaglandin E2 gel for preinduction cervical ripening and labor induction. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1804-1810.
5. Wing DA, Hones MM, Rahall A, Goodwin TM, Paul RH. Misoprostol: An effective agent for cervical ripening and labor induction. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:1811-16.
6. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faundes A. Low dose vaginal misoprostol for induction of labour with a live fetus. Int J Gynecol Obstet 1995; 49:149-55.
7. Neto CM, Leao CJ, Baretto E, Kenj G, De-Aquino MM. Use of misoprostol for labor induction in stillbirth. Rev Paul Med 1987; 105:325-8.
8. Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM, Del Valle GO, Delke I, Schroeder PA, Briones DK. Labor induction with the prostaglandin E1 methyl analogue misoprostol versus oxytocin: A randomized trial. Obstet Gynecol 1993; 81:332-6.
9. Fletcher HM, Mitchell S, Simeon D, Brown D, Frederik J. Intravaginal misoprostol as a cervical ripening agent. Br J Obstet Gynecol 1993; 100:641-4.
10. Garris RE, Kirkwood CF. Misoprostol: A prostaglandin E1 analogue. Clin Pharm 1989; 8: 627-44.
11. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. Obstet Gynecol 1964; 24:269.
12. Bugalho A, Bique C, Machungo F, Faundes A. Induction of labor with intravaginal misoprostol in intrauterine fetal death. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 514-538.
13. Jain JK, Mishell DR Jr. A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second trimester pregnancy. N Eng J Med 1994; 331:290-3.
14. Bugalho A, Bique C, Almeida L, Bergstrom S. Pregnancy interruption by vaginal misoprostol. Gynecol Obstet Invest 1993; 36: 226-9.

■국문초록■

목적: 임신 이, 삼분기에 산과적, 의학적, 유전적 원인에 의하여 임신증절을 위해 입원한

경우, 매 4시간마다 자궁경부내 misoprostol를 사용한 군과 prostaglandin E2 질정을 사용한 군에서 증절의 성공률, 증절에 소모된 시간, 합병증 등과 임신증절에 적정한 misoprostol의 양과 투여시간을 측정하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

Subjects and methods: 1997년 1월 1일부터 1998년 6월까지 계명대학교 동산의료원 산부인과에 의학적, 산과적, 유전학적 적용증이 있는, 임신 이, 삼분기에 임신증절을 위해 입원한 임신 17주에서 29주 사이의 임산부 84례를 대상으로 하였다. 임신증절시 약제 투여 용량과 방법은 임의적으로 선택하였으며, misoprostol은 50ug을 4시간 간격으로 질 후원개 부위에 삽입하여 태아의 만출시까지 최고 6회까지 사용하였고, prostaglandin E2 질정은 8시간 간격으로 질 후원개 부위에 삽입하여 태아의 만출시까지 최고 3회까지 사용하였다. 최고 용량 사용 후에도 경관 개대에 변화가 없거나 미약 진통시 oxytocin을 정맥 주입하였다.

Results: 84례의 임신증절중, 45례에서 misoprostol을, 39례에서 prostaglandin E2 질정을 임의적으로 사용하였으며, 임신 증절의 시작에서 수태 산물의 완전한 분만까지의 시간은 misoprostol를 사용한 군에서는 13.35 ± 3.34 시간, prostaglandin E2 질정을 사용한 군에서는 19.14 ± 10.64 시간을 보여 misoprostol을 사용한 군에서 유의하게 더 적은 시간이 소모되었다. 약제 투여후 12시간과 24시간내 성공적인 유산이 된 경우는 misoprostol을 사용한 군 57.7%, 93.3%였으며, prostaglandin E2 질정을 사용한 군의 경우 20.5%와 82.1%였다.

Oxytocin에 의한 분만진통의 유발이 필요한 경우는 misoprostol를 사용한 군에서 6.7% prostaglandin E2 질정을 사용한 군에서 17.9%였다. Misoprostol을 사용한 군에서는 출혈과 발열의 경미한 합병증이, prostaglandin E2 질정을 사용한 군에서는 출혈과 잔류태반의 합병증이 있었다.

Conclusion: Misoprostol은 값이 저렴하며, 쉽게 저장이 가능하여, 용이하게 사용할 수 있는 약제로서, 임신증기 임신증절에 있어 misoprostol의 사용은 효과적이며, 비교적 안정된 방법으로 여겨진다. 본 연구에서는 4시간 간격으로 50 ug의 misoprostol을 후원개에 투여하였으나, 결과를 비교하여 본 결과, 8시간 간격의 misoprostol 100 ug의 자궁경부 후원개 투여방법이 보다 적절하고, 손쉬운, 안전성이 있는 임신증절법의 regimen으로 사료된다.

Key words: 임신증절, misoprostol, prostaglandin vaginal tablet