

筑 波 大 学

博 士 （ 医 学 ） 学 位 論 文

分娩後大量出血における
分娩の進行と子宮収縮剤の関連について
—大規模データベースによる症例対照研究—

2 0 2 0

筑波大学大学院博士課程人間総合科学研究科
西田 恵子

目次

略語一覧

第 1 章 背景

第 2 章 目的

第 3 章 対象と方法

- 1) 日本産科婦人科学会周産期登録データベースについて
- 2) 対象
- 3) 症例と対照の選定
- 4) Abnormal labor pattern の定義
- 5) 統計解析
- 6) 倫理的配慮

第 4 章 結果

- 1) 解析対象者の選択
- 2) 対象者の属性
- 3) PPH との関連
- 4) Abnormal labor pattern と子宮収縮剤投与
- 5) Abnormal labor pattern と子宮収縮剤投与の

サブグループ解析

第 5 章 考察

第 6 章 結論

第 7 章 今後の展望

第 8 章 図表

引用文献

謝辞

略語一覽

PPH; Postpartum hemorrhage

DIC; Disseminated intravascular coagulation

ART; Assisted reproductive technology

HDP; Hypertensive disorders of pregnancy

OXTR; Oxytocin receptor

BMI; Body mass index

PTGS2; Prostaglandin endoperoxide synthase-2

第1章 背景

2017年、全世界で約295,000人の女性が妊娠中および出産後に死亡し、妊産婦死亡率は出生10万人あたり約211人であったと報告されている[1]。妊産婦死亡の減少はミレニアム開発目標の一つとして掲げられており、2030年までに妊産婦死亡率を出生10万人あたり約70人にまで減少させることを達成目標としている。全世界における妊産婦死亡の原因について把握するために、妊産婦死亡に関して公表されている科学論文や政府の報告書、合計126のデータセットを分析したシステマティックレビューが2006年に公開され、全世界における妊産婦死亡の原因について初めて論じられることとなった。このシステマティックレビューでは、地域間や地域内でのばらつきはみられるものの、妊産婦死亡の原因として、出血と高血圧疾患が重要な要素であると結論づけられた[2]。高血圧疾患は妊娠中の適切な管理により妊産婦死亡を回避することは可能である。一方で、分娩後の大量出血は発症予測が困難である上に一度大量出血が起こった場合、妊産婦死亡に直結する可能性が高いため、非常に大きな問題である。

分娩後大量出血（Postpartum hemorrhage; PPH）は、全世界における妊産婦死亡の主要な原因の一つであり[3,4]、その発生率は全分娩の2～8%と報告されている[5-8]。

日本においては、1995年に、厚生労働省により母体死亡調査グループ（Confidential Inquiry into Maternal Deaths Research Group; CIMDRG）

が結成され、国際疾病分類第 9 版（ICD-9）に基づいた母体死亡症例を対象として、死亡診断書や各臨床状況から初めて母体死亡の状況を体系的に精査した。2 年間で 230 名の母体死亡患者が調査対象となり、最も多かった原因は産前および産後の出血であった[9]。2010 年より日本産婦人科医会により開始された妊産婦死亡報告事業における調査結果において、産科危機的出血は母体死亡原因として最も多くを占めていた[10]。近年、国民健康保険請求額を用い、大量輸血を要した重症 PPH に関する全国的な調査が行われたが、分娩後の子宮が収縮せずに起こる弛緩出血に続く重症 PPH は年々増加傾向にあると報告されている[11]。

一度 PPH が発生すると大量の血液が急速に失われ、母体循環動態の破綻や播種性血管内血液凝固（Disseminated intravascular coagulation; DIC）を引き起こし、医療資源や人員が乏しく、速やかに輸血を開始し、集学的治療を開始することが困難な有床診療所では対応が遅れる可能性が高い[12]。

PPH の危険因子について、これまで多くの研究が行われてきた。その結果、生殖補助技術（Assisted reproductive technology; ART）による妊娠、多胎、巨大児、羊水過多、妊娠高血圧症候群（Hypertensive disorders of pregnancy; HDP）の合併、子宮筋腫の合併、母体血液凝固疾患、および前置胎盤や常位胎盤早期剥離などの胎盤異常など、様々な要素が PPH の危険因子として認識されている[13-35]。これらの危険因子は、分娩開始前に、妊婦に対する問診や妊婦健康診査、および超音波検査などによって発見され得る。分娩前にこれらの危険因子が検知された場合は、あらかじめ自己血を貯血しておいたり、有床診療所であれば集学的治療が可能な周産期センターでの分娩管理のために妊婦を転院させたりと、PPH へ備えておくことが可能であ

る。

しかしながら、PPH の原因の 70-80%を占める弛緩出血は、分娩後、十分な子宮収縮が得られないことによって起こるが[7, 36-38]、上記のような分娩前の危険因子を持たない妊婦でも突然発症する可能性があるため、その発症を予測することは困難である。

弛緩出血の発症に絞ってその発症を予測する危険因子を調べた研究はほとんどない。一方で、弛緩出血を含む PPH の危険因子については、分娩誘発や陣痛促進など子宮収縮剤の使用との関連が報告されている[13, 39-41]。分娩誘発や陣痛促進は、HDP、胎児発育不全、羊水過少、前期破水、胎児機能不全など、妊娠継続に伴う母体および児へのリスクを低減させるために行われる一方で、分娩予定日を超えても陣痛が発来しない場合や陣痛が弱いことにより分娩が進行しない場合に行われることが多い。このような症例は、何らかの要因で自然陣痛が発来しない、または十分に有効陣痛が得られないために分娩の進行が滞ってしまっている可能性があるが、この背景には十分な子宮収縮力が備わっていない状態があり、その多くには弛緩出血が含まれている可能性が高いと想定される。

そこで我々は、子宮収縮力に左右された分娩進行の異常が、分娩後の子宮収縮力の低下につながり、弛緩出血を中心とした PPH の発生に関連するのではないかという仮説をたてた (Figure 1)。弛緩出血の明確な診断基準は存在しないため、今回我々は、解析対象を絞り込むことで弛緩出血による PPH に焦点を当てた解析を目指した。そして、仮説をもとに、子宮収縮力が低いことによる分娩進行の 3 つの異常と弛緩出血による PPH 発生との関連を明らかにするために、大規模データベースを用いて症例対照研究を行った。

第 2 章 目的

子宮収縮力が低いことにより起こると考えられる分娩進行の異常と、弛緩出血による PPH 発生との関連を明らかにする。

第3章 対象と方法

1) 日本産科婦人科学会周産期登録データベースについて

本研究は、日本産科婦人科学会が所有する周産期データベースを利用して解析を行った。周産期データベースとは、全国の登録施設において、全分娩（生産ならびに死産）に関する母体・胎児・分娩周辺の関連医学情報を規定の登録フォームにコンピュータ入力し、収集されたデータベースであり、収集されたデータを各年毎に解析・集計することで、我が国の周産期領域における疫学的、医学的傾向を把握し、さらに原データを個票単位で蓄積・集積を行い、二次利用を可能とする総合データベースを構築することを目的及び意義としている。

調査項目には、分娩施設名、所在地、母体の特徴（年齢、不妊治療、体格、生活歴など）、母体産科既往歴、母体基礎疾患、産科合併症、母体使用薬剤、母体感染症、分娩の特徴（分娩週数、分娩方法、胎位、麻酔方法、分娩時出血量、分娩誘発・陣痛促進など）、母体に対して施した治療、出生児の状態（出生体重、性別、APGAR SCORE、児診断）、胎児付属物（胎盤重量、臍帯炎、羊水混濁など）、胎児治療や新生児治療などの内容が含まれ、合計314項目が登録されている。

2001年より日本産科婦人科学会周産期委員会により登録が開始され、登録施設は全国にわたっている。Figure 2に2001年から2016年までの登録施設数および年間データ登録数の変遷を示す。

2013 年にはそれまでの登録内容を大幅に改変し、搬送状況の詳細、疾患によっては診断名の詳細入力、既往産科歴や使用薬剤の詳細入力など、データベース項目が追加されている。このことから我々は、2013 年から 2016 年の周産期データベースを日本産科婦人科学会臨床研究審査小委員会の承認を得た上で入手し、今回の解析に使用した。承認を得る際、分娩施設名と分娩年月日、治療年月日、死亡年月日は突合することで個人が特定されうるという指摘を受けたため、データベースから日付部分のみを削除することで匿名化し、データ利用の承認を得ることができた。

Table 1 に 2013 年から 2016 年の周産期データベースの概要を示す。

2) 対象

2013 年から 2016 年の周産期データベース登録例のうち、妊娠 37 週以降で単胎を頭位経膣分娩した初産婦であり、ART による妊娠、子宮内胎児死亡、母体血液凝固疾患の合併、子宮筋腫の合併、癒着胎盤、常位胎盤早期剥離、低置胎盤、妊娠高血圧症候群の合併、巨大児、羊水過多がなく、硬膜外麻酔をしていない女性を対象とした。

今回は、経膣分娩症例に絞った解析を行った。これは、帝王切開分娩の際の出血量には開腹や癒着剥離など手術操作による出血や、子宮筋層切開創からの出血が含まれていると考えられること、また羊水量が含まれた状態で計測されることが多いためである。先行研究でも経膣分娩と比較し帝王切開分娩の際は出血量が多くなると報告されている[5, 42]。

さらに帝王切開分娩となる医学的適応にも PPH の発生に関連する危険因子が含まれている可能性があると考え、今回は経膣分娩症例のみを対象とした解析を行った。

3) 症例と対照の選定

解析対象を、下記のように症例と対照に分けた。

症例

分娩後 2 時間までの出血量が 1,000 mL 以上であった女性、または
輸血を行った女性を PPH ケース、すなわち症例とした。

対照

症例に当てはまらなかった女性を対照とした。

4) Abnormal labor pattern の定義

伝統的な産科学の教科書である Williams obstetrics [43] に記載されている異常分娩 (Abnormal labor) のうち、子宮収縮力の不十分さに関連して起こりうる「微弱陣痛」「分娩遷延」「分娩停止」の3つのうちいずれかひとつでも該当した場合を、今回新たに「Abnormal labor pattern」であると定義し、解析を行った。

日本産科婦人科学会ではそれぞれ下記のように診断基準が定められている。

- [1] 微弱陣痛：子宮内圧または陣痛周期、陣痛持続時間に基づいた診断基準が定められている。臨床現場では、子宮内圧を測定することは困難であるため、陣痛周期、陣痛持続時間によって診断されることがほとんどである。

子宮内圧については、子宮口 4-8 cm 開大の時子宮内圧 10 mmHg 未満、または子宮口 9 cm 開大から分娩第 2 期の時点で子宮内圧 40 mmHg 未満である場合、陣痛周期に関しては、子宮口 4-6 cm のとき陣痛周期 6 分 30 秒以上、7-8 cm のとき 6 分以上、9-10 cm のとき 4 分以上または、分娩第 2 期において初産婦で 4 分以上、経産婦で 3 分 30 秒以上の場合、陣痛持続時間に関しては、子宮口 4-8 cm で陣痛持続時間 40 秒以内、9 cm-第 2 期で 30 秒以内の場合、微弱陣痛と診断される。一方、臨床症状名としても用いられ、子宮収縮の不全により分娩が進行しないものをいい、原発性、続発性に分類される。

周産期データベースに登録されていた微弱陣痛には、原発性、続発性

の区別の記録はなかった。

[2] 遷延分娩：分娩開始後すなわち陣痛周期が 10 分以内になった時点から、初産婦では 30 時間、経産婦では 15 時間を経過しても児娩出に至らない場合。

[3] 分娩停止：一度は陣痛が発来して分娩が進行していたが、それまで同様の陣痛が続いているにも関わらず、2 時間以上にわたって分娩の進行（子宮口の開大や児頭の下降）が認められない状態。

5) 統計解析

母体の特徴（年齢；20 歳未満、20-34 歳、35 歳以上、不妊治療の有無、妊娠前の体格指数（Body Mass Index; BMI）；18.5 未満、18.5-29.99、30 以上、妊娠前から分娩時までの体重増加（kg））、分娩の特徴（分娩週数；37-40 週、41 週以降、出生児体重；2500 g 未満、2500-3499 g、3500-3999 g、頸管拡張処置の有無、分娩誘発または陣痛促進のための子宮収縮剤使用の有無、吸引分娩や鉗子分娩など器械分娩の有無）、Abnormal labor pattern としての微弱陣痛、遷延分娩、分娩停止の有無、産科的な合併症の有無（妊娠糖尿病、胎児発育不全、胎児機能不全、前期破水、子宮内感染）のそれぞれの頻度を、症例群と対象群と比較した。カテゴリー変数についてはカイ二乗検定を用い、連続変数については、スチューデントの t 検定を用いた。

続いて、それぞれの変数について単変量解析および多変量解析でオッズ比と 95%信頼区間を求めた。多変量解析を行う際、母体年齢、不妊治療、妊娠前の BMI、妊娠中の体重増加、分娩週数、出生児体重、頸管拡張、妊娠糖尿病、胎児発育不全、胎児機能不全、前期破水、子宮内感染を調整因子とした。

さらに、「Abnormal labor pattern の有無」と「子宮収縮剤使用の有無」を組み合わせ、対象者を 4 群に分類し、Abnormal labor pattern もなく、子宮収縮剤も使用していなかった群を reference とし、それぞれオッズ比と 95%信頼区間を算出した。

Abnormal labor pattern と子宮収縮剤の交互作用を検討するために、Abnormal labor pattern の診断があったグループと、子宮収縮剤を使用した

グループ分けて、それぞれサブグループ解析を行った。

統計学的有意水準は 0.05 とした。また、統計解析は全て IBM SPSS Statistics 26.0 (IBM Corp. NY, USA) で行った。

6) 倫理的配慮

本研究のプロトコルは、獨協医科大学生命倫理委員会（承認日：2018 年 10 月 24 日、承認番号：大学 30014）と、日本産科婦人科学会臨床研究審査小委員会（承認日：2019 年 5 月 22 日、承認番号：92）から承認を得ている。また、本研究は匿名化されたデータを利用しているため、患者本人からの書面によるインフォームドコンセントの取得要件は免除されている。

第 4 章 結果

1) 解析対象者の選択

Figure 3 に解析対象者選択の過程を示す。2013 年から 2016 年の 4 年間で、周産期データベースには 890,652 件のデータが登録されていた。この 890,652 件のうち、帝王切開分娩は 298,173 件であった。帝王切開分娩症例と、今回除外した既知の PPH リスク因子や分娩の進行に影響を与えうる因子に 1 つでも該当する 357,323 件、さらに欠損値をもつ 64,466 件を除外し、170,690 件が最終的な解析対象となった。解析対象 170,690 件のうち、症例は 10,206 件（6.0%）であった。

なお、解析対象者のうち、母体死亡は 2 例であり、死因については大動脈解離が 1 例、羊水塞栓症が 1 例であり、PPH による母体死亡症例はなかった。

2) 対象者の属性

母体の特徴や分娩の特徴、Abnormal labor pattern、産科的合併症それぞれの頻度について、症例群と対照群で比較したものを Table 2 に示す。母体年齢 35 歳以上 (25.1% vs 19.8%、 $P < 0.001$)、不妊治療による妊娠 (9.6% vs 7.9%、 $P < 0.001$)、妊娠前の BMI 30 以上 (4.1% vs 1.8%、 $P < 0.001$) である女性の割合は、対照群と比べ症例群に有意に高かった。

分娩時の特徴については、分娩週数 41 週以降 (18.0% vs 11.3%、 $P < 0.001$)、児出生体重 3500 g 以上 (20.5% vs 7.6%、 $P < 0.001$) が PPH ケース群に多く、また、頸管拡張処置 (10.0% vs 6.8%、 $P < 0.001$) や子宮収縮剤使用 (50.5% vs 37.3%、 $P < 0.001$)、器械分娩 (15.0% vs 13.2%、 $P < 0.001$) など症例群に有意に多くみられた。

Abnormal labor pattern については、微弱陣痛 (25.5% vs 19.1%、 $P < 0.001$)、分娩遷延 (7.5% vs 4.7%、 $P < 0.001$)、分娩停止 (2.9% vs 1.2%、 $P < 0.001$) の 3 つ全てにおいて症例群に有意に多く認めた。

産科合併症においては、前期破水を除いた全ての変数において症例群と対照群の間に有意差が認められ、胎児発育不全のみが症例群において有意に低く (1.3% vs 2.6%、 $P < 0.001$)、前期破水は、対照群に多い傾向が見られたが有意差は認めなかった (14.5% vs 15.1%、 $P = 0.131$)。それ以外の項目においては、全て症例群に多く、有意差を認めた。

3) PPH との関連

母体の特徴、分娩の特徴、Abnormal labor patterns、産科合併症のそれぞれの項目について、PPH リスクについて単変量解析と多変量解析を行い、Table 3 に結果を示した。

母体の特徴として、35 歳以上（調整済みオッズ比 1.34、95%信頼区間 1.28 - 1.41）、不妊治療後の妊娠（調整済みオッズ比 1.17、95%信頼区間 1.10 - 1.26）、BMI 30 以上（調整済みオッズ比 2.58、95%CI 2.29 - 2.91）である女性是有意に PPH のリスクが上昇していた。

分娩の特徴としては、41 週以降の分娩（調整済みオッズ比 1.33、95%信頼区間 1.26 - 1.41）、児出生体重 3500 g 以上（調整済みオッズ比 2.65、95%信頼区間 2.51 - 2.79）が PPH のリスクを上昇させていた。また、頸管拡張処置や分娩誘発や陣痛促進のための子宮収縮剤の使用、器械分娩など、分娩時に何らかの処置が施された症例も PPH との関連を認めた。

Abnormal labor pattern すなわち、微弱陣痛（調整済みオッズ比 1.26、95%信頼区間 1.20 - 1.32）、遷延分娩（調整済みオッズ比 1.41、95%信頼区間 1.30 - 1.52）、分娩停止（調整済みオッズ比 1.95、95%信頼区間 1.71 - 2.23）は PPH のリスクと有意に関連していた。

産科合併症としては、妊娠糖尿病（調整済みオッズ比 1.15、95%信頼区間 1.05 - 1.26）、胎児機能不全（調整済みオッズ比 1.16、95%信頼区間 1.08 - 1.25）、子宮内感染（調整済みオッズ比 1.44、95%信頼区間 1.09 - 1.90）が有意にオッズ比を上昇させていた。

4) Abnormal labor pattern と子宮収縮剤投与

Table 4 に、「Abnormal labor pattern の有無」と「子宮収縮剤使用の有無」の組み合わせによって分類された 4 群における PPH リスクについて行ったロジスティック回帰分析の結果を示した。

Abnormal labor pattern がなく、かつ子宮収縮剤が使用されなかった女性と比較すると、Abnormal labor pattern があった女性は、子宮収縮剤使用の有無に関わらず、PPH のリスクは有意に増加していた（子宮収縮剤の使用なし：調整済みオッズ比 1.23、95%信頼区間 1.10 - 1.38、子宮収縮剤の使用あり：調整済みオッズ比 1.30、95%信頼区間 1.23 - 1.37）。さらに、子宮収縮剤を使用した女性において、Abnormal labor pattern の診断がない場合も、PPH のリスクは上昇していた（調整済みオッズ比 1.37、95%信頼区間 1.30 - 1.45）。

5) Abnormal labor pattern と子宮収縮剤投与の

サブグループ解析

Table5-1 に Abnormal labor pattern と診断されたグループ、Table 5-2 に子宮収縮剤使用ありのグループにおけるサブグループ解析の結果を示す。

Abnormal labor pattern と診断されたグループにおいて、子宮収縮剤の使用が PPH のリスクを有意に上昇させてはおらず（調整済みオッズ比 1.05、95%信頼区間 0.94 - 1.19）、子宮収縮剤使用ありのグループにおいて、Abnormal labor pattern の存在もまた、PPH のリスクを有意に上昇させてはいなかった（調整済みオッズ比 0.94、95%信頼区間 0.89 - 1.00）。

第5章 考察

今回の大規模データベースを利用した研究から、分娩進行の異常、すなわち **Abnormal labor pattern** の存在と子宮収縮剤の使用がそれぞれ弛緩出血による **PPH** の独立した危険因子であることが示唆された (**Figure 4**)。

Abnormal labor pattern と子宮収縮剤使用のいずれか、またはその両者によってそのリスクは上昇していたが、それらが交互作用によってそのリスクを上昇させているということではないと考えられた。

今回の解析では、**Abnormal labor pattern** と、分娩後に十分な子宮収縮が得られていないことによる **PPH**、すなわち弛緩出血による **PPH** との関連性に焦点を当てるために、分娩開始前から存在する既知の **PPH** 危険因子や子宮収縮力以外に分娩進行に影響を与える要素である、多胎、経産婦、**ART** による妊娠、子宮内胎児死亡、母体血液凝固疾患の合併、子宮筋腫の合併、癒着胎盤、常位胎盤早期剥離、低置胎盤、妊娠高血圧症候群の合併、巨大児、羊水過多、児頭骨盤不均衡、回旋異常、硬膜外麻酔のいずれかひとつでも該当したものは除外して解析を行った。

分娩の進行には、子宮収縮力、すなわち娩出力以外に、難産道、骨産道からなる産道、胎児、胎盤を含む娩出物の 2 つの要素が関わっている。そのいずれかに分娩進行を妨げうる要素があることで、異常な分娩経過を辿る可能

性がある。

産道については、難産道強靱、狭骨盤による児頭骨盤不均衡が挙げられ、娩出物の要素としては巨大児や児の回旋異常が挙げられる。よって、今回、我々は子宮収縮力に着目するために、児頭骨盤不均衡や回旋異常など、娩出力とは別に分娩進行に影響を与えうる要素を可能な限り除外した解析を行った。

さらに、硬膜外麻酔による無痛分娩を施行された女性も除外した。硬膜外麻酔による無痛分娩に関するランダム化試験のメタアナリシスでは、硬膜外麻酔は分娩第2期を延長させ、吸引や鉗子による器械分娩の頻度を高めることが報告されており[44]、自然な子宮収縮の経過を変化させる可能性があるためである[8]。

先行研究では、分娩第2期遷延など分娩時間の延長、分娩誘発や陣痛促進などがPPHの危険因子であると報告されている[13-16, 19]。これらの報告は、我々の知見と一部では一致している。しかしながら、分娩前に検知可能なリスク因子を含んだ解析であり、さらに弛緩出血を注目した研究はほとんど行われてない。今回の我々の研究は、分娩前に存在する検知可能な既知のPPHリスク因子を除いた低リスク妊婦を対象とし、かつPPHの原因が弛緩出血によると考えられるものに絞り込みを行った点で新規性がある。さらに、分娩進行の異常と子宮収縮剤の使用を分けて検討した点は本研究の新たな知見である。

このように、本研究は、Abnormal labor pattern と弛緩出血による PPH

リスクとの関連性を評価するために、厳格な対象の絞り込みを行った。大規模データベースを用いることで、多くの登録例を除いた後も十分なサンプルサイズを得ることができたと考えている。このような大規模なサンプルサイズを用いて PPH について調査した研究は日本には存在しない。海外においては、2013 年に全米の入院患者の 20%を占める 8,571,209 分娩を対象とした大規模データベースを利用した研究が行われている[45]。しかしながら、このデータベースには子宮収縮剤使用の有無についてのデータを含んではおらず、多胎や子宮筋腫の合併、常位胎盤早期剥離などが危険因子であったと報告されている。

本研究には、大規模データベース利用ゆえの限界がいくつかある。第一に、このデータベースは日本全国の登録ではないため、2013 年から 2016 年の間に、全国における全出生数と死産数の 22.1%しかカバーしていないことである。また、このデータベースに登録されている施設のうち、70%以上が総合および地域周産期医療センターであり、全分娩を代表するものではない。第二に、PPH の定義である。米国産婦人科学会 reVITALize プログラム[37]によると、分娩方法に関わらず、分娩後 24 時間以内の累積出血量 1,000 mL 以上、または循環血液量減少の徴候や症状を伴う出血が PPH と定義されていた。しかし、本データベースでは、分娩後 2 時間以内の出血量のみが登録されており、循環血液量減少の徴候や症状は登録されていなかった。そのため、これらの情報不足を補うために、分娩後 2 時間以内の出血量 1,000 mL 以上であった症例、または輸血症例を PPH ケースとした。第三に、Abnormal labor pattern の誤分類の可能性である。周産期データベースに登録されているデータは、登録施設において各々の産婦人科医が診断し、

データベースに記録されたものに基づいており、先述の日本産科婦人科学会の診断基準に準拠していると考えるが、臨床的な状況によっては診断基準を完全に適用することが困難な場合もある。また、各々の診断が適切であったかどうかの確認は不可能であったため、誤分類の可能性を完全に排除することはできなかった。最後に、このデータベースには、子宮収縮剤投与の適応、投与開始のタイミングや量など子宮収縮剤投与に関する詳細な情報が記録されていなかった。

今回の解析結果では、子宮収縮剤の使用は弛緩出血による PPH のリスク因子であることが示唆された。本研究の結果において特筆すべきは、子宮収縮剤の使用と **Abnormal labor pattern** はそれぞれ独立して弛緩出血による PPH の発生に関連していたことである。

いくつかの先行研究では、長期間または大量のオキシトシン曝露がオキシトシン受容体 (**Oxytocin receptor; OXTR**) のダウンレギュレーションにつながるため PPH を引き起こす可能性が示唆されている[46,47]。子宮収縮剤投与そのものによる PPH への影響が指摘され、**OXTR** の脱感作は **in vitro** においても研究されている[48-51]。また、分娩誘発におけるプロスタグランジン製剤の使用は、急激な子宮頸管の熟化が分娩後の出血の制御に必要な子宮収縮因子が十分に発現しないまま分娩に至ってしまうため分娩後出血量が増加すると報告されている[52]。しかしながら、子宮収縮剤は、分娩時に十分な自然陣痛が得られないために使用されることが多いため、我々は、その背景に子宮収縮力の不十分さが潜んでいる可能性があると考えた。

本研究の結果において、子宮収縮剤使用の有無にかかわらず、分娩の進行

に問題があった女性は弛緩出血による PPH のリスクを上昇させていた。このことは、弛緩出血の発症には子宮収縮剤を投与する以前に子宮収縮力の不十分さが関与していた可能性がある。

さらに、Abnormal labor pattern であった女性において、子宮収縮剤の使用は PPH のリスクを上昇させなかったという交互作用解析の結果から、Abnormal labor pattern があった場合、PPH のリスクを懸念して子宮収縮剤の使用を控える必要はないと考えられる。

一方、Abnormal labor pattern がない状況で子宮収縮剤を使用する場合は、PPH のリスクを上昇させる可能性があるため、あらかじめ PPH の発生を予測した対応を取っておくことが必要である。

第 6 章 結論

既知の PPH の危険因子を持たない一見低リスクの症例において、分娩進行の異常と、子宮収縮剤投与は、独立した弛緩出血による PPH の危険因子であることが示唆された。

なお、本研究は子宮収縮剤使用の差し控えを提唱するものではない。分娩進行の異常に対して子宮収縮剤の投与が必要な場合、これらは交互作用によってそのリスクを高めてはいなかったため、適切に対処することが必要であると申し添えておく。

第 7 章 今後の展望

分娩中に子宮収縮が十分ではないために起こる分娩進行の異常や、有効な子宮収縮が得られずに子宮収縮剤を要したという背景には、母体に何らかの子宮収縮不足が存在している可能性があり、それが弛緩出血による PPH の発症に関与した可能性が推察される。

もしも、母体の子宮収縮力を予測しうる定量的な指標が明らかになれば、弛緩出血に続く PPH による妊産婦死亡の減少に寄与することが可能となる。

我々は、母体の子宮収縮力を推し量る指標として、母体の遺伝素因に着目している。遺伝素因と PPH を関連付ける研究はいくつか報告されているが、具体的な遺伝子は未だ明らかとはなっていない[53-56]。2012 年、Bryant A ら[53]はアメリカにおける全入院患者のデータベースを用いてコホート研究を行い、ヒスパニック系とアジア・太平洋諸島系の人種が白人に比べて弛緩出血による PPH のリスクが上昇したという結果を発表し、子宮弛緩に関する遺伝的素因の違いが関与している可能性があるとして報告した。

我々は、弛緩出血による PPH は分娩後の子宮収縮を促進する内因性シグナルの機能不全または内因性および外因性のシグナルに対する反応不良によって引き起こされていると仮定し、弛緩出血の発生には、子宮収縮を制御するタンパク質の遺伝素因が影響を与えていると考えている。現在、我々は子宮収縮を制御するタンパク質として、オキシトシンとプロスタグランジンに

注目している。

オキシトシンとプロスタグランジンは子宮筋収縮の主要な刺激因子であり、どちらも分娩において重要な要素である[57]。分娩後の出血を止めるための分娩第3期の子宮収縮は、分娩第1期、第2期と同様にオキシトシンとプロスタグランジンの2種類のホルモンに依存する。陣痛の際、オキシトシンとプロスタグランジンが細胞表面の受容体に結合し、子宮筋細胞の脱分極を引き起こし、その結果電位依存性カルシウムチャネルの開口が促進される。細胞内カルシウムの増加はミオシン軽鎖キナーゼを活性化し、子宮筋細胞の収縮を起こす[57,58]。胎児胎盤娩出後、オキシトシンとプロスタグランジンの刺激により、胎盤付着部位の子宮らせん動脈を取り囲む子宮筋線維が収縮し、らせん動脈と静脈を圧迫する。この結果、子宮壁は互いに強く押し付けられることで圧迫止血を成立させる。これらの機序により、分娩第3期の止血が調節されているとされ、この機序は生態学的結紮（living ligatures）ともいわれている[59]。

子宮収縮力が不十分な状態に起因して分娩進行が思わしくなく、弛緩出血によるPPHとなった女性には、子宮筋細胞を収縮させるメカニズムに何らかの機能不全、例えば、オキシトシンやプロスタグランジンの合成障害、OXTRやプロスタグランジン受容体の感受性低下や発現低下により、内因性または外因性のシグナルに対する反応不良などが存在する可能性がある。

OXTRやプロスタグランジン生合成の鍵を握る酵素であるプロスタグランジンエンドペルオキシド合成酵素2（Prostaglandin endoperoxide synthase-2; PTGS2）の機能を阻害する遺伝子多型による分娩への関連が調べられている[60-62]。in vitro での研究においては、OXTR 遺伝子の一塩基多型に、オ

キシトシンに対する感受性の違いがあることが報告された[61]。また、PTGS2 遺伝子のプロモーター領域に位置する遺伝子多型が、分娩誘発を開始してから児娩出に至るまでの所要時間に影響を与えたという報告もあり[62]。これらの報告から、我々の仮説は十分検証の価値があると考えられる。

今後は、オキシトシンやプロスタグランジン、またそれらの受容体が整合性に関与する遺伝子の多型と、弛緩出血による PPH の発症との関連を解析することで、弛緩出血による PPH の予測因子を探索したいと考えている。

第 8 章 図表

Table 1. 2013-2016年における周産期データベース概要

	登録総数 (出産数)	同期間における本邦の 出産数†		国全体の出産数 に対する割合* (%)	施設区分内訳				合計	施設規模	
		出生	死産		大学 病院	国立病院 (機構)	赤十字 病院	その他		総合周産期 センター	地域周産期 センター
2013年	186,234	1,029,816	3,110	18.0	84	22	28	166	300	85	154
2014年	220,052	1,003,539	3,039	21.9	93	27	30	205	355	87	181
2015年	239,866	1,005,677	3,063	23.8	100	26	33	226	385	91	191
2016年	244,500	976,978	2,840	25.0	102	27	33	233	395	103	202
全体	890,652	4,016,010	12,052	22.1							

†人口動態統計 (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>)より

*(周産期データベースの出産数)/(本邦の出生数+死産数)

Table 2. 症例と対照における母体の特徴、分娩の特徴、Abnormal labor pattern、産科合併症の比較

	症例 N= 10,206 (6.0%)	対照 N= 160,484 (94.0%)	P 値 *
<i>母体の特徴</i>			
年齢 (歳)			
<20	290 (2.8)	4,916 (3.1)	<0.001
20-34	7,351 (72.0)	123,859 (77.2)	
≥35	2,565 (25.1)	31,709 (19.8)	
不妊治療			
なし	9,226 (90.4)	147,779 (92.1)	<0.001
排卵誘発または／および人工授精	980 (9.6)	12,705 (7.9)	
非妊時BMI (kg/m ²)			
<18.5	1,591 (15.6)	33,165 (20.7)	<0.001
18.5-29.99	8,193 (80.3)	124,373 (77.5)	
≥30	422 (4.1)	2,946 (1.8)	
妊娠中の体重増加 (kg) †	10.73 ± 4.86	10.24 ± 4.35	<0.001
<i>分娩の特徴</i>			
分娩週数 (週)			
37-40	8,370 (82.0)	142,347 (88.7)	<0.001
>40	1,836 (18.0)	18,137 (11.3)	
児出生体重 (g)			
<2500	257 (2.5)	11,067 (6.9)	<0.001
2500-3499	7,856 (77.0)	137,169 (85.5)	
3500-3999	2,093 (20.5)	12,248 (7.6)	
頸管拡張処置	1,023 (10.0)	10,869 (6.8)	<0.001
子宮収縮剤使用	5,150 (50.5)	59,845 (37.3)	<0.001
器械分娩	2,551 (15.0)	21,233 (13.2)	<0.001
<i>Abnormal labor patterns</i>			
微弱陣痛	2,684 (25.5)	31,293 (19.1)	<0.001
分娩遷延	787 (7.5)	7,657 (4.7)	<0.001
分娩停止	309 (2.9)	1,983 (1.2)	<0.001
<i>産科合併症</i>			
妊娠糖尿病	543 (5.3)	6,687 (4.2)	<0.001
胎児発育不全	132 (1.3)	4,142 (2.6)	<0.001
胎児機能不全	821 (8.0)	11,384 (7.1)	<0.001
前期破水	1,482 (14.5)	24,188 (15.1)	0.131
子宮内感染	57 (0.6)	558 (0.3)	0.001

* カイ二乗検定

† スチューデントのt検定、平均 ± 標準偏差

BMI: body mass index

Table 3. 母体の特徴、分娩の特徴、Abnormal labor pattern、産科合併症について、PPHリスクに対するロジスティック回帰分析

		単変量解析			多変量解析		
		オッズ比	95% 信頼区間		調整済みオッズ比*	95% 信頼区間	
母体の特徴							
年齢（歳）							
	<20	0.99	0.88	-	1.11	1.01	0.90 - 1.14
	20-34	ref.				ref.	
	≥35	1.36	1.30	-	1.43	1.34	1.28 - 1.41
不妊治療							
	なし	ref.				ref.	
	排卵誘発または／および人工授精	1.24	1.15	-	1.32	1.17	1.10 - 1.26
非妊時BMI (kg/m ²)							
	<18.5	ref.				ref.	
	18.5-29.99	1.37	1.30	-	1.45	1.25	1.18 - 1.32
	≥30	2.99	2.65	-	3.35	2.58	2.29 - 2.91
妊娠中の体重増加（kg）		1.03	1.02	-	1.03	1.02	1.02 - 1.03
分娩の特徴							
分娩週数（週）							
	37-40	ref.				ref.	
	>40	1.72	1.63	-	1.82	1.33	1.26 - 1.41
児出生体重（g）							
	<2500	0.41	0.36	-	0.46	0.44	0.39 - 0.51
	2500-3499	ref.				ref.	
	3500-3999	2.98	2.83	-	3.14	2.65	2.51 - 2.79
頸管拡張処置		1.53	1.43	-	1.64	1.28	1.19 - 1.37
子宮収縮剤		1.71	1.65	-	1.78	1.44	1.37 - 1.50
器械分娩		2.19	2.09	-	2.29	2.05	1.95 - 2.15
Abnormal labor patterns							
微弱陣痛		1.44	1.37	-	1.50	1.26	1.20 - 1.32
遷延分娩		1.64	1.52	-	1.78	1.41	1.30 - 1.52
分娩停止		2.40	2.10	-	2.74	1.95	1.71 - 2.23
産科合併症							
妊娠糖尿病		1.29	1.18	-	1.41	1.15	1.05 - 1.26
胎児発育不全		0.50	0.42	-	0.59	0.89	0.74 - 1.07
胎児機能不全		1.15	1.06	-	1.23	1.16	1.08 - 1.25
前期破水		0.96	0.90	-	1.01	0.97	0.92 - 1.03
子宮内感染		1.61	1.23	-	2.12	1.44	1.09 - 1.90

* 調整因子：母体年齢、不妊治療、非妊時BMI、妊娠中の体重増加、分娩週数、児出生体重、頸管拡張処置、妊娠糖尿病、胎児発育不全、胎児機能不全、前期破水、子宮内感染

BMI: body mass index, ref: reference

Table 4. Abnormal labor patternの有無と子宮収縮剤使用の有無におけるロジスティック回帰分析

Abnormal labor pattern †	子宮収縮剤使用	症例	対照	単変量解析			多変量解析		
				オッズ比	95%信頼区間	P値	調整済みオッズ比 *	95%信頼区間	P値
(-)	(-)	4,682 (45.9)	96,245 (60.0)	ref.			ref.		
(+)	(-)	374 (3.7)	4,394 (2.7)	1.75	1.57 - 1.95	<0.001	1.23	1.10 - 1.38	<0.001
(-)	(+)	2,712 (26.6)	31,901 (19.9)	1.75	1.66 - 1.84	<0.001	1.37	1.30 - 1.45	<0.001
(+)	(+)	2,438 (23.9)	27,944 (17.4)	1.79	1.71 - 1.89	<0.001	1.30	1.23 - 1.37	<0.001

† 微弱陣痛、分娩遷延、分娩停止のいずれかの診断あり

* 調整因子：母体年齢、不妊治療、非妊時BMI、妊娠中の体重増加、分娩週数、児出生体重、頸管拡張処置、器械分娩、妊娠糖尿病、胎児発育不全、胎児機能不全、前期破水、子宮内感染

BMI: body mass index, ref: reference

Table 5-1. サブグループ解析：Abnormal labor patternの診断あり

子宮収縮剤使用		単変量解析				多変量解析				
		オッズ比	95% 信頼区間		<i>P</i> 値	調整済みオッズ比*	95% 信頼区間		<i>P</i> 値	
Abnormal labor patterns †	(-)	<i>ref.</i>				<i>ref.</i>				
	(+)	1.03	0.92	-	1.15	<i>0.669</i>	1.05	0.94	-	1.19

† 微弱陣痛、分娩遷延、分娩停止のいずれかの診断あり

* 調整因子：母体年齢、不妊治療、非妊時BMI、妊娠中の体重増加、分娩週数、児出生体重、頸管拡張処置、器械分娩、妊娠糖尿病、胎児発育不全、胎児機能不全、前期破水、子宮内感染

BMI: body mass index, ref: reference

Table 5-2. サブグループ解析：子宮収縮剤使用あり

	Abnormal labor patterns†	単変量解析			多変量解析		
		オッズ比	95% 信頼区間	P 値	調整済みオッズ比*	95% 信頼区間	P 値
子宮収縮剤使用	(-)	ref.			ref.		
	(+)	1.03	0.97 - 1.09	0.373	0.94	0.89 - 1.00	0.051

† 微弱陣痛、分娩遷延、分娩停止のいずれかの診断あり

* 調整因子：母体年齢、不妊治療、非妊時BMI、妊娠中の体重増加、分娩週数、児出生体重、頸管拡張処置、器械分娩、妊娠糖尿病、胎児発育不全、胎児機能不全、前期破水、子宮内感染

BMI: body mass index, ref: reference

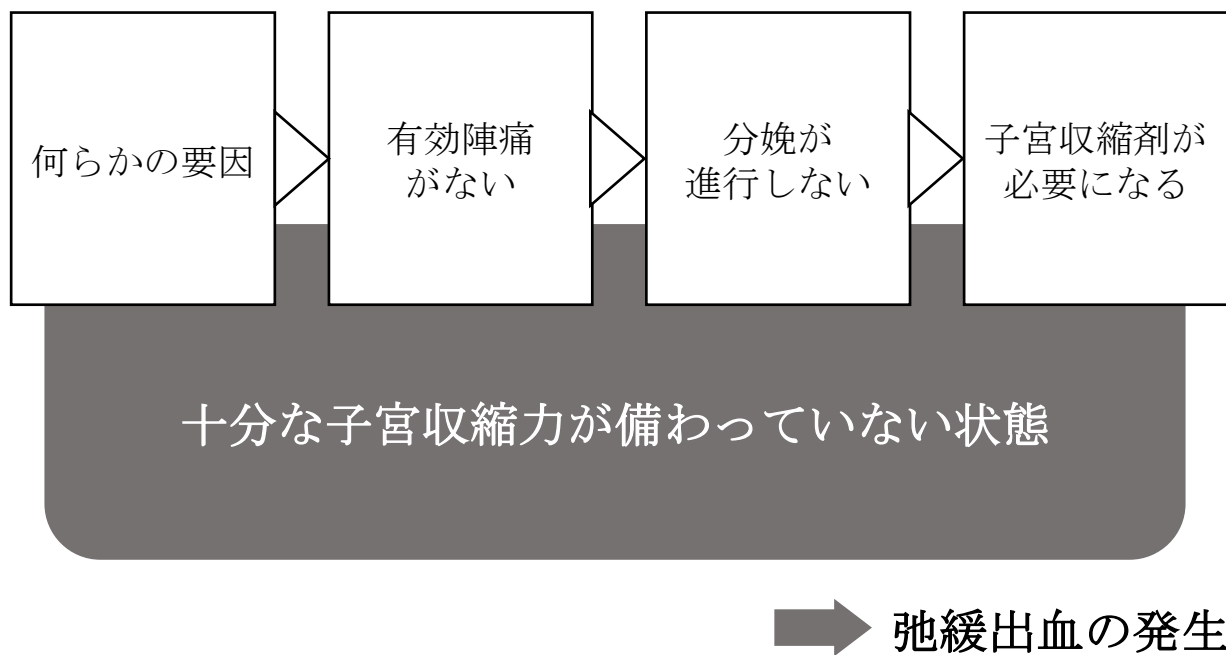


Figure 1. 本研究の仮説

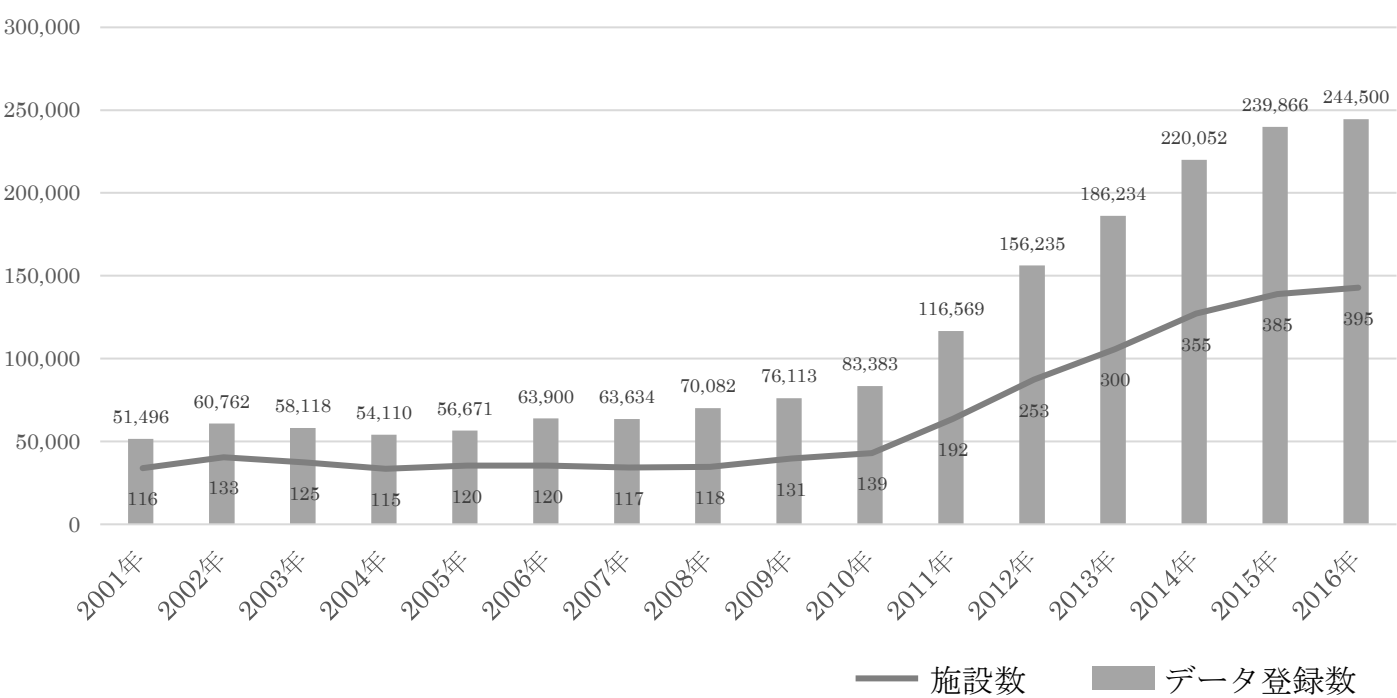


Figure 2. 登録施設数および年間データ登録数の変遷

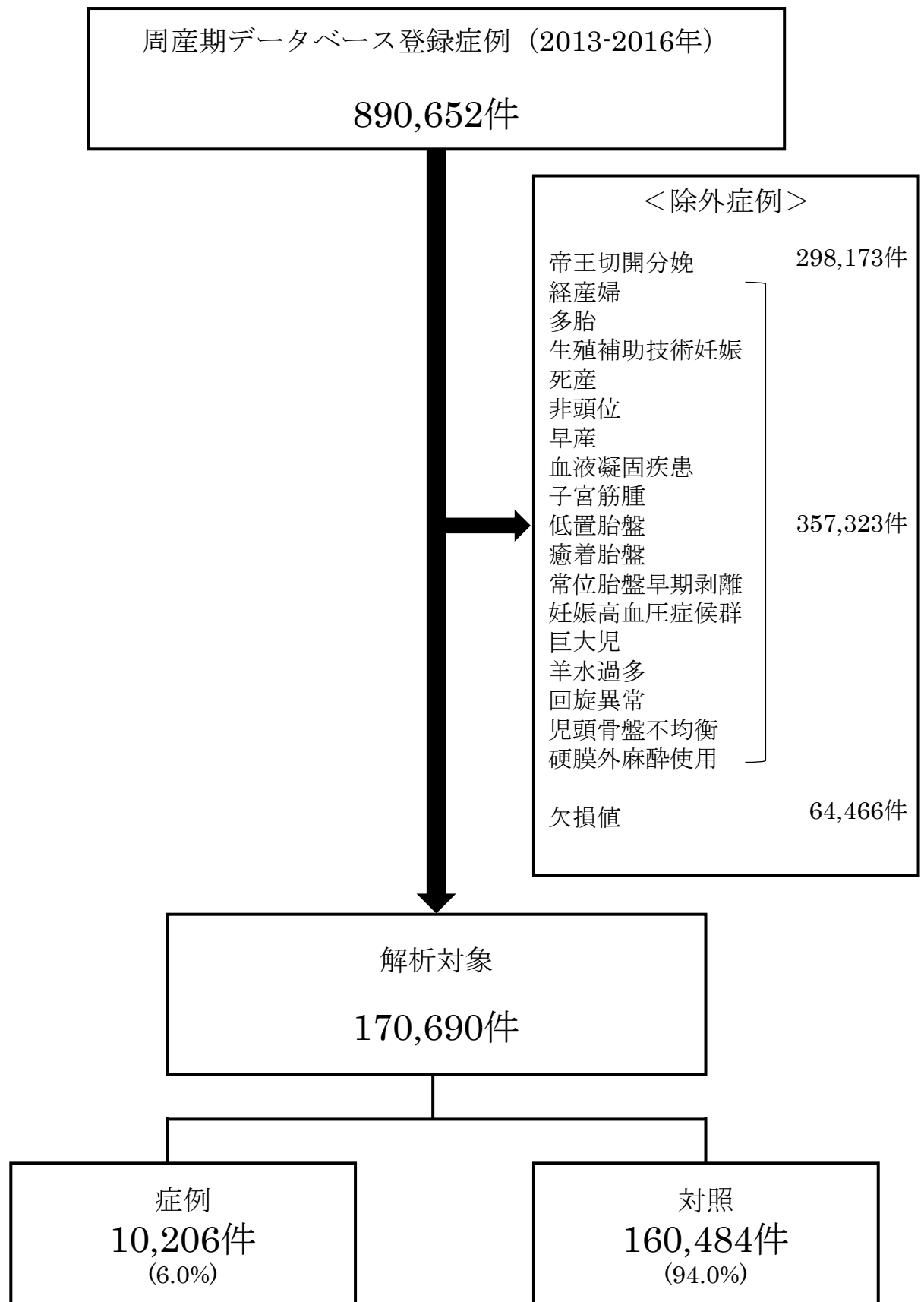


Figure 3. 解析対象者選択の過程

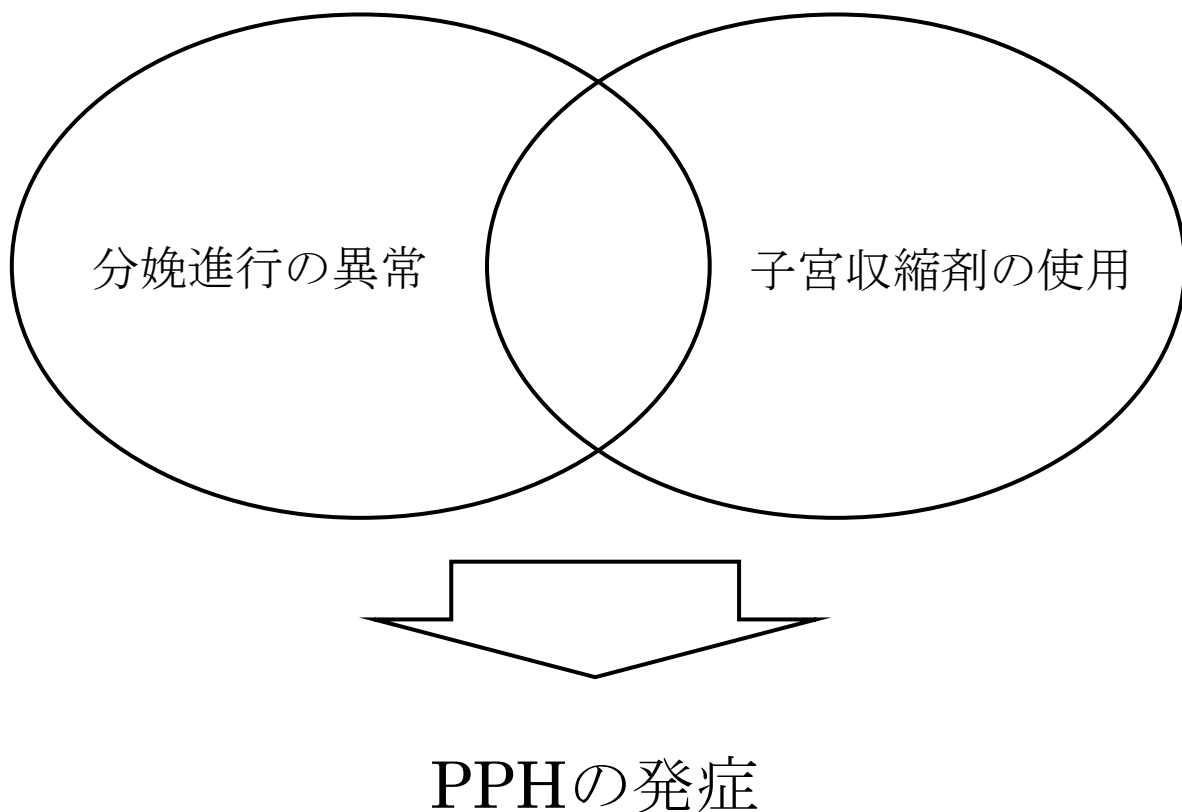


Figure 4. 本研究で明らかとなったPPHの独立した危険因子

引用文献

1. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
2. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet*. 2006;367:1067-1074.
3. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ*. 2001;322:1089-93; discussion 1093-1094.
4. Say L, Chou D, Gemmill A, Tunçalp Ö, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2:e323-333.
5. Bateman BT, Berman MF, Riley LE, Leffert LR. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. *Anesth Analg*. 2010;110:1368-1373.
6. Mehrabadi A, Hutcheon JA, Lee L, Kramer MS, Liston RM, Joseph KS. Epidemiological investigation of a temporal increase in atonic postpartum

- haemorrhage: a population-based retrospective cohort study. *BJOG*. 2013;120:853-862.
7. Vendittelli F, Barasinski C, Pereira B, Lémery D; HERA Group. Incidence of immediate postpartum hemorrhages in French maternity units: a prospective observational study (HERA study). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:242.
 8. Rubio-Álvarez A, Molina-Alarcón M, Arias-Arias Á, Hernández-Martínez A. Development and validation of a predictive model for excessive postpartum blood loss: a retrospective, cohort study. *Int J Nurs Stud*. 2018;79:114-121.
 9. Nagaya K, Getters MD, Ishikawa M, et al. Causes of maternal mortality in Japan. *JAMA*. 2000;283:2661-2667.
 10. 日本産婦人科医会 妊産婦死亡症例検討評価委員会. 母体安全への提言 2018 vol.9. 2019.
 11. Sato M, Kondoh E, Iwao T, et al. Nationwide survey of severe postpartum hemorrhage in Japan: an exploratory study using the national database of health insurance claims. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32:3537-3542.
 12. Montufar-Rueda C, Rodriguez L, Jarquin JD, Barboza A, Bustillo MC, Marin F, et al. Severe postpartum hemorrhage from uterine atony: a multicentric study. *J Pregnancy*. 2013;2013:525914.
 13. Sheiner E, Sarid L, Levy A, Seidman DS, Hallak M. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum

- hemorrhage: a population-based study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18:149-154.
14. Magann EF, Evans S, Hutchinson M, Collins R, Howard BC, Morrison JC. Postpartum hemorrhage after vaginal birth: an analysis of risk factors. *South Med J.* 2005;98:419-422.
 15. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:449.e1-7.
 16. Wetta LA, Szychowski JM, Seals S, Mancuso MS, Biggio JR, Tita AT. Risk factors for uterine atony/postpartum hemorrhage requiring treatment after vaginal delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:51.e1-6.
 17. Fukami T, Koga H, Goto M, Ando M, Matsuoka S, Tohyama A, et al. Incidence and risk factors for postpartum hemorrhage among transvaginal deliveries at a tertiary perinatal medical facility in Japan. *PLoS One.* 2019;14:e0208873.
 18. Nyfløt LT, Sandven I, Pedersen BS, et al. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2017;17:17.
 19. Davey MA, Flood M, Pollock W, Cullinane F, McDonald S. Risk factors for severe postpartum haemorrhage: A population-based retrospective cohort study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2020;60:522-532.
 20. Aziz MM, Guirguis G, Maratto S, Benito C, Forman EJ. Is there an association between assisted reproductive technologies and time and

complications of the third stage of labor? Arch Genecol Obstet. 2016;293:1193-1196.

21. Vannuccini S, Ferrata C, Perelli F, et al. Peripartum and postpartum outcomes in uncomplicated term pregnancy following ART: a retrospective cohort study from two Italian obstetric units. Hum Reprod Open. 2018;2018:hoy012.
22. Wertheimer A, Melamed S, Ashwal E, et al. Complications of the third stage of labor are more prevalent in IVF pregnancies. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020;1-5.
23. Nakamura Y, Yaguchi C, Itoh H, et al. Morphologic characteristics of the placental basal plate in in vitro fertilization pregnancies: a possible association with the amount of bleeding in delivery. Hum Pathol. 2015;46:1171-1179.
24. Ononge S, Mirembe F, Wandabwa J, Campbell O. Incidence and risk factors for postpartum hemorrhage in Uganda. Reprod Health. 2016;13:38.
25. Sheiner E , Sarid L, Levy A, Seidman DS, Hallak M. Obstetric risk factors and outcome of pregnancies complicated with early postpartum hemorrhage: a population-based study. J Matern Fetal Neonatal Med. 2005;18:149-154.
26. Anne Eskild, Lars J. Vatten. Abnormal bleeding associated with preeclampsia: A population study of 315,085 pregnancies. Acta Obstetricia et Gynecologica. 2009; 88:154-158.

27. Altenstadt JF, Hukkelhoven CW, Roosmalen J, Bloemenkamp KW. Pre-eclampsia increases the risk of postpartum haemorrhage: a nationwide cohort study in the Netherlands. *PLoS One*. 2013;8:e81959.
28. Ouh YT, Lee KM, Ahn KH, et al. Predicting peripartum blood transfusion: focusing on pre-pregnancy characteristics. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2019;19:477.
29. Dvorak HF. Angiogenesis: update 2005. *J Thromb Haemost* 2005;3:1835–1842.
30. Phelan JP. Myoma and pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1995;22:801-805.
31. Allen EH. Fibroma Uteri in relation to pregnancy. *J Natl Med Assoc*. 1944;36:122-124.
32. Erez O, Gotsch F, Mazaki-Tovi S, et al. Evidence of maternal platelet activation, excessive thrombin generation, and high amniotic fluid tissue factor immunoreactivity and functional activity in patients with fetal death. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22:672-687.
33. Pitaphrom A, Sukcharoen N. Pregnancy outcomes in placental abruption. *J Med Assoc Thai*. 2006;89:1572-1578.
34. Downes KL, Grantz KL, Shenassa ED. Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption: a systematic review. *Am J Perinatol*. 2017;34:935-957.
35. Fan D, Xia Q, Liu L, et al. The Incidence of postpartum hemorrhage in pregnant women with placenta previa: a systematic review and meta-

- analysis. PLoS One. 2017;12:e0170194.
36. Lutonski JE, Byrne BM, Devane D, Greene RA. Increasing trends in atonic postpartum haemorrhage in Ireland: an 11-year population-based cohort study. BJOG. 2012;119:306-314.
 37. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol. 2017;130:e168-186.
 38. Gill P, Patel A, Van Hook MD JW. Uterine Atony. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; July 10, 2020.
 39. Malabarey O, Almog B, Brown R, Abenhaim HA, Shrim A. Postpartum hemorrhage in low risk population. J Perinat Med. 2011;39:495-498.
 40. Khireddine I, Le Ray C, Dupont C, Rudigoz RC, Bouvier-Colle MH, Deneux-Tharaux C. Induction of labor and risk of postpartum hemorrhage in low risk parturients. PLoS One. 2013;8:e54858.
 41. Hebbar Shripad et al., Comparison of blood loss in induced vs. spontaneous vaginal delivery using specialized blood collection bag. J Clin Diagn Res. 2014; 8:OC01-OC05.
 42. Al-Zirqi I, Vangen S, Forsén L, Stray-Pedersen B. Effects of onset of labor and mode of delivery on severe postpartum hemorrhage. Am J Obstet Gynecol. 2009;201:273.e1-9.
 43. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. Williams Obstetrics. 25th edition. New York: McGraw-Hill; 2018.
 44. Anim-Somuah M, Smyth RM, Jones L. Epidural versus non-epidural or no analgesia in labour. Cochrane Database Syst Rev. 2011:CD000331.

45. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, Joseph KS. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:449.e1-7.
46. Grotegut CA, Paglia MJ, Johnson LN, Thames B, James AH. Oxytocin exposure during labor among women with postpartum hemorrhage secondary to uterine atony. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:56.e1-6.
47. Belghiti J, Kayem G, Dupont C, et al. Oxytocin during labour and risk of severe postpartum haemorrhage: a population-based, cohort-nested, case-control study. *BMJ Open* 2011;1:e000514.
48. Phaneuf S, Asbóth G, Carrasco MP, Liñares BR, Kimura T, Harris A, et al. Desensitization of oxytocin receptors in human myometrium. *Hum Reprod Update.* 1998;4:625-633.
49. Phaneuf S, Rodríguez Liñares B, TambyRaja RL, MacKenzie IZ, López Bernal A. Loss of myometrial oxytocin receptors during oxytocin-induced and oxytocin-augmented labour. *J Reprod Fertil.* 2000;120:91-97.
50. Robinson C, Schumann R, Zhang P, Young RC. Oxytocin-induced desensitization of the oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:497-502.
51. Magalhaes JK , Carvalho JC, Parkes RK, Kingdom J, Li Y, Balki M. Oxytocin pretreatment decreases oxytocin-induced myometrial contractions in pregnant rats in a concentration-dependent but not time-dependent manner. *Reprod Sci.* 2009;16:501-508.
52. Elsedek M, Awad E, Elsebaey S. Evaluation of postpartum blood loss

- after misoprostol-induced labour. *BJOG* 2009;116:431–435.
53. Bryant A, Mhyre JM, Leffert LR, Hoban RA, Yakoob MY, Bateman BT. The association of maternal race and ethnicity and the risk of postpartum hemorrhage. *Anesth Analg*. 2012;115:1127-1136.
 54. Biguzzi E, Franchi F, Acaia B, et al. Genetic background and risk of postpartum haemorrhage: results from an Italian cohort of 3219 women. *Haemophilia*. 2014;20:e377-e383.
 55. Oberg AS, Hernández-Díaz S, Frisell T, Greene MF, Almqvist C, Bateman BT. Genetic contribution to postpartum haemorrhage in Swedish population: cohort study of 466,686 births. *BMJ*. 2014;349:g4984.
 56. Harvey SA, Lim E, Gandhi KR, Miyamura J, Nakagawa K. Racial-ethnic Disparities in Postpartum Hemorrhage in Native Hawaiians, Pacific Islanders, and Asians. *Hawaii J Med Public Health*. 2017;76:128-132.
 57. Smith R. Parturition. *N Engl J Med*. 2007;356:271-283.
 58. Drew T, Balki M. What does basic science tell us about the use of uterotonics? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019;61:3-14.
 59. Khan RU, Refaey EI. Pathophysiology of postpartum hemorrhage and third stage of labor. In: Arulkumaran S, Karoshi M, Keith LG, Lalonde AB, B-Lynch C, editors. *A comprehensive textbook of postpartum hemorrhage*. 2nd ed. London: Sapiens Publishing; 2012.
 60. Reinl EL, Goodwin ZA, Raghuraman N, Lee GY, Jo EY, Gezahegn BM, et al. Novel oxytocin receptor variants in laboring women requiring high doses of oxytocin. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217:214.e1-e8.

61. Füg F, Santos S, Haslinger C, et al. Influence of oxytocin receptor single nucleotide sequence variants on contractility of human myometrium: an in vitro functional study. *BMC Med Genet.* 2019;20:178.
62. Skupski DW, Normand N, Eglinton GS, Witkin SS. Association of cyclooxygenase-2 and interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphisms with the time interval between labor induction and delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:296.e1-5.

謝辞

本研究と論文作成にあたり、ご指導、ご高閲を賜りました小橋元教授（獨協医科大学 医学部公衆衛生学講座）、春山康夫教授（獨協医科大学 先端医科学統合研究施設）、深澤一雄教授（獨協医科大学 産科婦人科学教室）、宮下進教授（獨協医科大学 総合周産期母子医療センター）、佐藤豊実教授（筑波大学 医学医療系産科婦人科学）、濱田洋実教授（筑波大学 医学医療系産科婦人科学 総合周産期）に心より感謝致します。

また、データベース解析において、ご指導くださいました内山浩志助教（獨協医科大学 国際環境衛生室）、西連地利己准教授（獨協医科大学 先端医科学統合研究施設）、高岡宣子講師（獨協医科大学 国際交流支援室）に深謝致します。

出典

Poor uterine contractility and postpartum hemorrhage among low-risk women: a case-control study of a large-scale database from Japan.

Nishida K, Sairenchi T, Uchiyama K, Haruyama Y, Watanabe M, Hamada H, Satoh T, Miyashita S, Fukasawa I, Kobashi G. *Int J Gynaecol Obstet*, 2020 Nov 6. doi: 10.1002/ijgo.13474. Epub ahead of print. PMID: 33156517.

本学位論文では、上記に掲載された論文の内容を、John Wiley & Sons 出版社に従って Copyright Clearance Center で手続きを行い、再利用している。