

FIGO（国際産婦人科連合）による婦人科・産科における ミソプロストールの単独使用に関する最新の推奨事項

FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics

ミソプロストール単独使用 FIGO 推奨レジメン 2017

<妊娠13週	妊娠13~26週	妊娠26週< ⁸	産後
<p>妊娠の終結^{a, b, 1} 800 μg 舌下投与 3時間おき または 経膣*/口腔内投与 3-12時間おき (2~3回投与)</p>	<p>妊娠の終結^{1, 5, 6} <u>妊娠13-24週:</u> 400 μg 経膣*/舌下/バツカル投与 3時間おき <u>妊娠25-26週:</u> 200 μg 経膣*/舌下/バツカル投与 4時間おき</p>	<p>妊娠の終結^{1, 5, 9} <u>妊娠27-28週:</u> 200 μg 経膣*/舌下/バツカル投与 4時間おき <u>妊娠28週<:</u> 100 μg 経膣*/舌下/バツカル投与 6時間おき</p>	<p>産後出血予防処置^{i, 2, 10} 600 μg 経口投与 (1回) 産後出血二次予防^{j, 1} 1 (およそ350ml以上の 出血の際) 800 μg 舌下投与 (1回)</p>
<p>稽留流産^{e, 2} 800 μg 経膣投与* 3時間おき (2回) または 600 μg 舌下投与 3時間おき (2回)</p>	<p>胎児死亡^{f, g, 1, 5, 6} 200 μg 経膣*/舌下/バツカル投与 4-6時間おき</p>	<p>胎児死亡^{2, 9} <u>妊娠27-28週:</u> 100 μg 経膣*/舌下/バツカル投与 4時間おき <u>妊娠28週<:</u> 25 μg 経膣*投与 6時間おき または 25 μg 経口投与 2時間おき</p>	<p>産後出血の治療^{k, 2, 10} 800 μg 舌下投与 (1回)</p>
<p>不全流産^{a, 2, 3, 4} 600 μg 経口投与 (1回) または 400 μg 舌下投与 (1回) または 400-800 μg 経膣投与* (1回)</p>	<p>進行流産^{g, 2, 3, 5, 6, 7} 200 μg 経膣*/舌下/バツカル投与 6時間おき</p>	<p>分娩誘発^{h, 2, 9} 25 μg 経膣*投与 6時間おき または 25 μg 経口投与 2時間おき</p>	
<p>中絶手術のための 子宮頸管の前処置^d 手術1時間前に 400 μg 舌下投与 または 手術3時間前に経膣投与*</p>	<p>中絶手術のための 子宮頸管の前処置^a <u>妊娠13-19週:</u> 手術3-4時間に400 μg 経膣投与 <u>妊娠19週<:</u> 他の処置との 併用が必要</p>		

投与経路：

* 経腔投与…もしも出血や感染兆候が見られる場合には使用を避ける。

直腸投与は薬物動態から有効性が最良とはいえないため、推奨経路としては含まれていない。

特記事項：

1. ミフェプリストンを併用することが望ましく、可能な場合はミフェプリストンとミソプロストールを併用したレジメンに従う。
2. WHO必須医薬品モデルリストに含まれている。
3. 不全流産・進行流産の場合、女性は最終月経日よりも子宮の大きさに基づいて治療されるべきである。
4. 過度の出血や感染症がない限り、1～2週間で効果が現れるのを待つ。
5. 胎児が娩出されてから30分経っても胎盤が娩出されない場合は、追加投与が可能である。
6. いくつかの研究では、投与回数を5回に制限している。ほとんどの女性は、5回の投与を使用する前に完全に娩出された。また他の研究では、5回を超えて投与を続けたが、安全性に問題はなく、より高い成功率を達成した。
7. 必要に合わせて破膜を追加する。
8. 帝王切開の既往がある場合、または貫壁性の子宮瘢痕がある場合は、現地のプロトコルに従う。
9. 200 μ gの錠剤しかない場合は、水に溶かして少量にすることができる (www.misoprostol.org 参照)。
10. オキシトシンが入手できない場合、またはオキシトシンの冷蔵保管が不適切な場合。
11. コミュニティベースのプログラムのオプション。

参照：

- a) WHO Clinical practice handbook for safe abortion, 2014
- b) von Hertzen et al. Lancet, 2007; Sheldon et al. 2016 FIAPAC abstract
- c) Gemzell-Danielsson et al. IJGO, 2007
- d) Sääv et al. Human Reproduction, 2015; Kappet al. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010
- e) Dabash et al. IJGO, 2015
- f) Perritt et al. Contraception 2013
- g) Mark et al. IJGO, 2015
- h) WHO recommendations for induction of labor, 2011
- i) FIGO Guidelines: Prevention of PPH with misoprostol, 2012
- j) Raghavan et al. BJOG, 2015
- k) FIGO Guidelines: Treatment of PPH with misoprostol, 2012

1. 背景

2012年、FIGO（国際産科婦人科連合）は、婦人科・産科領域のさまざまな適応症に対して、ミソプロストールを単独で使用する場合の推奨レジメンを詳細に示した表を作成した。新しいエビデンス(1-13)を考慮し、専門家による審議を経てこのチャートは改訂され内容が拡大された (Fig. 1)。エビデンスが限られていたり、質が低かったり、一貫性がなかったりと、開発が特に難航した分野もあった。この解説は以前の推奨からの変更点や新しい決定事項を説明することを目的とした。

2. 一般的な変更点

レイアウトは、縦方向に妊娠期間、横方向に適応で分類した。妊娠週数（13週未満、13～26週、27週以降）を表示し、最終列は産後とした。ただし、13週未満の不全流産、13～26週の進行流産の場合、女性は最終月経日ではなく、子宮の大きさを基準にして治療を行うべきだとした。また、13週～26週における進行流産と子宮頸管の前処置、そして27週以降の妊娠の終結についての推奨事項を追加した。

3. 投与回数

妊娠13週未満の場合、最大投与量を定めず一定の投与回数を推奨した。妊娠初期のレジメンの多くは外来で使用されるため、クライアントに何回投与すればよいかを事前に知らせておくことがヘルスケアプロバイダーにとって有用だからである。また、妊娠13週未満では決まったの投与回数で管理する安全性を支持する十分なエビデンスがあり、さらに追加投与が必要な場合にも安全に投与できるというエビデンスがある。(1-4, 14) 妊娠13~26週の場合、最大投与回数の概念は、臨床研究から推定されたものである。臨床研究では、患者の安全性や有効性に基づいてではなく、管理の明確なエンドポイントとして最大投与回数が見られている。しかし、実際の臨床現場では、最大投与回数はあまり有用ではない可能性があり、まれな合併症がない限り、妊娠組織が排出されるまで投与を続けるべきである。投与の中止を提案することは、妊娠組織の排出がまだ行われておらずヘルスケアプロバイダーが利用できる代替手段がほとんどない場合は特にリスクを実際に増加させる可能性がある。いくつかの未発表の研究や臨床経験では、女性の安全性を損なうことなく、72時間までレジメンを継続することで安全に妊娠組織の完全な排出を達成できることが示されている(9)。

4. 投与経路

最近発表されたエビデンス(2-9)を考慮し、ミソプロストールを服用するための代替ルートを追加した。多くの場合、錠剤を頬粘膜に30分ほど入れてから飲み込むバツカル投与(口腔内投与)が追加された。この方法は、腔内投与の場合と同様の薬物動態を有する。さらに進行中の研究では、この投与経路がチャート上の他の適応症にも有用であることが示されているが、有効性に関するデータが報告されていないことからこれらの適応症は含めていない。今後の研究により、様々な効果的なレジメンや投与経路のエビデンスが得られていくだろう。その結果、ヘルスケアプロバイダーにとっては、いくつかの選択肢ができることになるが、女性が希望する投与方法を考慮することもできるようになる。女性が希望する投与方法は様々で、経腔投与(自分で薬を入れる場合)を好む人もいれば、それ以外の投与経路を好む人もいる。しかし、出血や感染症の兆候がある場合は、経腔投与は避けるべきである。この表には経直腸投与は含まれていない。経直腸投与は、薬物動態が最良の有効性に結びつかないため、行わないことを推奨する。

5. 帝王切開既往妊娠または子宮筋層に瘢痕がある妊娠におけるミソプロストールの使用

帝王切開の既往や子宮筋層に瘢痕のある妊娠13~26週目の女性へのミソプロストールの使用は、子宮破裂のリスクが高まるという懸念から議論がされた。胎児死亡については、コクラン・メタアナリシス(15)で様々な結果が報告されており、子宮破裂の発生を評価するにはデータが不十分であると結論づけられた。

いくつかの研究では、子宮破裂の可能性は高くないと報告されているが(16)、多くの場合、帝王切開や子宮の手術を受けたことのある女性が研究やレビューから除外されていたり、主要な有害事象がまれにしか発生しないために安全性の違いを検出するには試験の検出力が不十分であったりする。帝王切開の既往がある女性がミソプロストールを使用した場合、この時期の分娩においての子宮破裂のリスクは0.3%以下であるといういくつかのエビデンスがある(1, 17)。他の研究(9, 18-20)では、帝王切開の既往がある女性でも結果に有意差がないと結論づけている。したがって、帝王切開の既往がある女性やその他の子宮筋層に癒痕がある女性に対しても妊娠13週~26週にミソプロストールを使用できると結論づけた。帝王切開の既往がある女性や子宮筋層に癒痕がある女性に対して、妊娠26週以上で使用するミソプロストールのレジメンを推奨するには十分な証拠はない。したがって、安全なレジメンを支持する証拠がないため、これらのケースでは地域のプロトコールに従うことを推奨する以外には、レジメンを提示しない。

6. 妊娠26週以上の妊娠終結と胎児死亡の管理

妊娠期間が長くなるにつれてミソプロストールの投与量を減らすことを支持するエビデンスがあるが、国際的、もしくは国ごとの臨床ガイドラインが推奨する胎児死亡の場合に低用量のミソプロストールを使用することを支持するエビデンスはほとんどない。推奨の問題とは関係なく、異なる用量の様々なレビュー(15, 20, 21)は、妊娠13週時点または13週以降の妊娠期間でミソプロストール単剤の1回服用の場合または、さらに追加服用する場合のどちらが優れているかについてのエビデンスは全体的に不十分であると結論づけている。推奨を行うにあたり、ヘルスケアプロバイダーが副作用の軽減のために可能な限り低用量を選択したいと考えることも理解していますが、成功率と分娩までの時間を考慮することも重要であると考える。低用量によって、誘発から分娩までの間隔が長くなり、全体的な有効性が低くなることが示されているとともに(15, 21)、エビデンスは高用量の安全性を示している。本チャートの推奨事項はこの点を考慮して作成されているが、同時に、様々な用量が有効かつ安全である可能性も認識している。

7. 胎盤遺残

出産後の胎盤遺残の治療にミソプロストールを使用した2つの研究があるが、どちらもプラセボに対する有益性を示していない(22)。したがって、妊娠後期の胎盤遺残に対してミソプロストールを推奨しない。

8. コミュニティベースのプログラムにおける分娩後出血の二次予防

二次予防プログラムは地域社会に根ざした戦略のことで、2つの大規模なコミュニティトライアル(1つは論文提出中)において全例予防アプローチに匹敵する代替策であることが示されている(12)。分娩第三期の全ての女性に対して予防的に投薬するのではなく、平均よりも多い出血量(例:約350mL以上)の女性

のみにミソプロストール800 μ gの舌下投与（治療時と同じ）を行うことができる。公表されているデータは限られているが、分娩後出血の二次予防は全例に予防投与を行う方法に代わる強力なアプローチであることが認められている。なぜなら、投薬する女性の数がはるかに少なくなり（5%~10%対100%）、その結果、副作用が減りコストも削減できるからである。

9. 結論

ミソプロストール単独使用FIGO推奨レジメン 2017（図1）は、国際的な専門家グループの多大なる協力の結果完成した。このレジメンは、FIGO Prevention of Unsafe Abortion Working GroupおよびFIGO Safe Motherhood and Newborn Health Committeeによって支持され、FIGO Officersによって承認された。他の言語やフォーマットは、<http://figo.org>より入手可能であり、前バージョンと同様に広く配布・使用されることが期待されている。これらの推奨レジメンは、存在する最新のエビデンスと専門家の意見に基づいて決定されているが、新しいエビデンスは定期的に発表されるため、将来的にはこれらの推奨事項を見直し、改訂する必要がある。ミソプロストールの単独使用は、分娩後出血の際にオキシトシンよりも優先して使用すべきではなく、妊娠終結の際にミフェプリストンとミソプロストールの併用の代わりに使用すべきではない。しかしミソプロストールは重要な薬であり、状況によっては使用可能な唯一の薬となる可能性もあるため、FIGOは「ミソプロストール単独使用」のチャートが必要であると考えます。ミソプロストールは、必須医薬品として強調され続け、国際的な文書・各国のガイドライン・必須医薬品リストに必ず含まれる必要がある。さらに、高品質のミソプロストールの在庫を確保し、その入手可能性と使用をサポートする政策やプログラムを確立するために努力しなければならない。安全な中絶ケアの提供におけるヘルスワーカーの役割に関する最近のWHOガイドライン(23)では、妊娠初期の薬剤による中絶と中絶後ケアを管理できる幅広いヘルスケアプロバイダーの概要が示されており、補助看護師（准看護師/看護助手）、看護師、助産師のほか、一部のサブタスクについては補完システムとして一般（非専門家）のヘルスワーカーや補完システムの医師が挙げられている。また、女性は医療施設外で、評価と管理の一部を自分自身で行うことができる。このミソプロストールのチャートは、WHOの出版物に記載されている全てのヘルスケアプロバイダーが使用でき、WHOの文書とこのチャートの両方を参照し実施することで、私たちがサービスを提供することを目的とする女性たちにとって最適なケアの実現に近づくと期待されている。

本翻訳について

これは、リプラ（リプロダクティブライツ情報発信チーム）が「FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics」を有志で翻訳したものです。FIGOは本翻訳の内容や正確性について責任を負いません。英語版と日本語版の間に矛盾がある場合は、英語版の原文が真正で拘束力があります。原文は下記のURLからご参照ください。

<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijgo.12181>