

- 6) Biederman, J., Baldessarini, R. J., Wright, V. et al. : A double-blind placebo controlled study of desipramine in the treatment ADD, II : serum drug levels and cardiovascular findings. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 28 : 903-911, 1989.
- 7) Biederman, J., Wilens, T., Mick, E. et al. : Is ADHD a risk factor for psychoactive substance use disorders? Finding from a four-year prospective follow-up study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 36 : 21-29, 1997.
- 8) Biederman, J., Wilens, T., Mick, E. et al. : Pharmacotherapy of attention-deficit/hyperactivity disorder reduces risk for substance use disorder. *Pediatrics*[serial online], 104 : e20, 1999. Available at : <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/2/e20>
- 9) Cantwell, D. P. : Attention deficit disorder : a review of the past 10 years. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 35 : 978-987, 1996.
- 10) Conners, C. K., Casat, C. D., Gualtieri, C. T. et al. : Bupropion hydrochloride in attention deficit disorder with hyperactivity. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 35 : 1314-1321, 1996.
- 11) Connor, D. F., Barkley, R. A., Davis, H. T. : A pilot study of methylphenidate, clonidine, or the combination in ADHD comorbid with aggressive oppositional defiant or conduct disorder. *Clin. Pediatr. (Phila.)*, 39 : 15-25, 2000.
- 12) Daviss, W. B., Bentivoglio, P., Racusin, R. et al. : Bupropion sustained release in adolescents with comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder and depression. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 40 : 307-314, 2001.
- 13) DiMaio, S., Grizenko, N., Joober, R. : Dopamine gene and attention-deficit hyperactivity disorder : a review. *J. Psychiatry Neurosci.*, 28 : 27-38, 2003.
- 14) Faraone, S. V., Wilens, T. : Dose stimulant treatment lead to substance use disorders? *J. Clin. Psychiatry*, 64(suppl. 11) : 9-13, 2003.
- 15) Findling, R. L. : Open-label treatment of comorbid depression and attentional disorders with co-administration of serotonin reuptake inhibitors and psychostimulants in children, adolescents, and adults : a case series. *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.*, 6 : 165-175, 1996.
- 16) Gualtieri, C. T., Evans, R. W. : Motor performance in hyperactive children treated with imipramine. *Percept. Mot. Skills*, 66 : 763-769, 1988.
- 17) Huss, M. : ADHD and substance abuse. In : IX Annual European Congress of Psychiatry, Hamburg, Germany, 1999.
- 18) Huss, M. : The relationship of ADHD and substance abuse. Presented at the International Conference on ADHD ; Feb 26-March 1, Chicago, III, 2003.
- 19) 上林靖子 : わが国における AD/HD 臨床の現在. *小児の精神と神経*, 43 : 5-14, 2003.
- 20) Lambert, N. M., Hartsough, C. S. : Prospective study of tobacco smoking and substance dependencies among samples of ADHD and non-ADHD participants. *J. Learn. Disabil.*, 31 : 533-544, 1998.
- 21) Law, S. F., Schachar, R. J. : Do typical clinical doses of methylphenidate cause tics in children treated for attention-deficit hyperactivity disorder? *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 38 : 944-951, 1999.
- 22) Loney, J. : Risk of treatment versus nontreatment. Presented at the National Institute of Health Consensus Development Conference on the Diagnosis and Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder ; November 16-18, Bethesda, Md. Available at : [http://consensus.nih.gov/cons/110/110\\_abstract.pdf](http://consensus.nih.gov/cons/110/110_abstract.pdf), 1998.
- 23) Michelson, D., Faries, D. E., Wernicke, J. et al. : Atomoxetine in the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder : A randomized, placebo-controlled, dose-response study. *Pediatrics*, 108 : e80, 2001.
- 24) Michelson, D., Adler, L., Spencer, T. et al. : Atomoxetine in adults with ADHD : two randomized, placebo-controlled studies. *Biol. Psychiatry*, 53 : 112-120, 2003.
- 25) Molina, B., Pelham, W., Roth, J. : Stimulant medication and substance use by adolescents with a childhood history of ADHD[poster]. Presented at the biennial meeting of the International Society for Research in Child and Adolescent Psychopathology ; June 17-20, Barcelona, Spain, 1999.
- 26) Munir, K., Biederman, J., Knee, D. : Psychiatric comorbidity in patients/with attention deficit disorder : A controlled study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 26 : 844-848, 1987.
- 27) Nehra, A., Mullick, F., Ishak, K. G. et al. : Pemoline-associated hepatic injury. *Gastroen-*

- terology, 99 : 1517-1519, 1990.
- 28) Rapoport, J. L., Quinn, P. O., Bradbard, G. et al. : Imipramine and methylphenidate treatments of hyperactive boys : a double-blind comparison. *Arch. Gen. Psychiatry*, 30 : 789-793, 1974.
  - 29) Riggs, P. D., Leon, S. L., Mikulich, S. K. et al. : An open trial of bupropion for ADHD in adolescents with substance use disorders and conduct disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 37 : 1271-1278, 1998.
  - 30) Roman, T., Szobot, C., Martins, S. et al. : Dopamine transporter gene and response to methylphenidate in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pharmacogenetics*, 12 : 497-499, 2002.
  - 31) Scahill, L., Chappell, P. B., Kim, Y. S. et al. : A placebo-controlled study of guanfacine in the treatment of children with tic disorders and attention deficit hyperactivity disorder. *Am. J. Psychiatry*, 158 : 1067-1074, 2001.
  - 32) Schachter, H. M., Pham, B., King, J. et al. : How efficacious and safe is short-acting methylphenidate for the treatment of attention-deficit disorder in children and adolescents? A meta-analysis. *CMAJ*, 165 : 1475-1488, 2001.
  - 33) Seeman, P., Madras, B. K. : Anti-hyperactivity medication : methylphenidate and amphetamine. *Mol. Psychiatry*, 3 : 386-396, 1998.
  - 34) Solanto, M. V. : Dopamine dysfunction in AD/HD : integrating clinical and basic neuroscience research. *Behav. Brain Res.*, 130 : 65-71, 2002.
  - 35) Spencer, T. J., Biederman, J., Coffey, B. et al. : A double-blind comparison of desipramine and placebo in children and adolescents with chronic tic disorder and comorbid attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch. Gen. Psychiatry*, 59 : 649-656, 2002.
  - 36) Spencer, T., Heiligenstein, J. H., Biederman, J. et al. : Results from 2 proof-of-concept, placebo-controlled studies of atomoxetine in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 63 : 1140-1147, 2002.
  - 37) Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T. E. et al. : Novel treatments for attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *J. Clin. Psychiatry*, 63 (suppl. 12) : 16-22, 2002.
  - 38) 須貝拓朗, 染矢俊幸 : ADHD にチックが合併した患者の治療にはどのような薬剤を用いるべきか? *臨床神経薬理*, 7 : 672-674, 2004.
  - 39) Tourette's Syndrome Study Group : Treatment of ADHD in children with tics : A randomized controlled trial. *Neurology*, 58 : 527-536, 2002.
  - 40) Trott, G. E., Friese, H. J., Menzel, M. et al. : Use of moclobemide in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychopharmacology (Berl.)*, 106(suppl.) : S134-136, 1992.
  - 41) Wender, P. H., Wolf, L. E., Wasserstein, J. : Adults with ADHD : an overview. *Ann. NY Acad. Sci.*, 931 : 1-16, 2001.
  - 42) Wernicke, J. F., Kratochvil, C. J. : Safety profile of atomoxetine in the treatment of children and adolescents with ADHD. *J. Clin. Psychiatry*, 63 (suppl. 12) : 50-55, 2002.
  - 43) Winsberg, B. G., Comings, D. E. : Association of the dopamine transporter gene (DAT1) with poor methylphenidate response. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 38 : 1474-1477, 1999.
  - 44) Zametkin, A., Rapoport, J. L., Murphy, D. L. et al. : Treatment of hyperactive children with monoamine oxidase inhibitors, I : clinical efficacy. *Arch. Gen. Psychiatry*, 42 : 962-966, 1985.

第99回日本精神神経学会総会

シンポジウム

## 気分障害の治療と分子薬理遺伝学

染矢 俊幸, 鈴木 雄太郎, 澤村 一司

(新潟大学大学院医歯学総合研究科感覚統合医学講座精神医学分野)

## はじめに

日本で選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor; SSRI) が使用されるようになって4年が経過した。

本稿では、我々がこれまでにこなってきた、SSRIの臨床効果に関する分子薬理遺伝学的結果を概説する。

### 1. Fluvoxamineの抗うつ効果と副作用に関する分子薬理遺伝学的要因の検討<sup>1,2)</sup>

選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) はうつ病治療の第一選択となっているものの、症例によってはSSRI以外の抗うつ薬、三環系抗うつ薬 (TCA) などを最初に選択すべき患者が少なからず存在するように思われる。しかし現在のところ、実際に患者に薬剤を投与してみないうちにその薬剤の効果を予測することはできない。これまで、様々な視点から抗うつ効果を予測しようという試みがなされてきたが、臨床に応用されるほどに確立されたものはない。TCAについては治療的血中濃度モニタリング (TDM) が抗うつ効果、副作用予測にある程度有用であることが明らかになっているが、SSRIについてはそのTDMの意義さえ非常に限られたものであるといわれている<sup>3)</sup>。一方、SSRIの作用部位であるセロトニン・トランスポーターの promoter region における遺伝子多型がSSRIの臨床効果予測に有用であるという報告がいくつかあり<sup>4,11,15)</sup>、さら

にこの多型には人種差が存在する<sup>5)</sup>ことから、SSRIの臨床効果にも人種差が存在するのではないかとされているが、一定の結論には至っていない。そこで fluvoxamine (FLV) の薬物動態学的特性、FLVの作用部位の特性などからうつ病患者に対するFLVの臨床効果を予測できないか検討を試みた。

## 対象と方法

対象はうつ状態を呈する外来患者58名。初診時FLV 25 mgで治療開始し、1週目にHAMD・副作用を評価。以後は2週間毎に12週目までHAMD・副作用評価を行ない、前回受診時と比較してHAMD改善率が40%未満の場合はFLVを50 mg間隔で最大200 mgまで増量した。HAMD得点が7点以下となった寛解例についてはその時点でのFLV用量を最終用量とした。採血は最終服薬から12時間後、外来受診時に毎回行なった。

血中濃度測定は高速液体クロマトグラフィー (HPL) 法を用い、遺伝子型は5-HTTLPRのL型、S型とCYP2D6変異アレル (\*1, \*2, \*5, \*10) をPCR法により同定した。本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承諾を得ており、本研究内容を文書で十分に説明し、書面にて同意の得られた症例のみを対象とした。

## 結果

58名中7名が副作用、7名が原因不明で中断し

た。12週の追跡評価を完了した44名について以下の分析を行なった。

(1) FLV 血中濃度, 用量と臨床効果との関係

HAMD 7点以下となった寛解例24名について寛解時 FLV 血中濃度と累積寛解率との関係を検討したところ, 86.5 ng/ml にて累積寛解率が95%に達した。一方, 用量で検討した場合は202 mg で累積寛解率が95%となるという結果であったが, 150 mg の時点ですでに血中濃度が86.5 ng/ml を超えている非寛解例が5例(25%)存在した。

(2) CYP2D6 遺伝子変異・喫煙が FLV の薬物動態に与える影響

FLV 150 mg 内服群において CYP2D6 変異アレル \*5, \*10 をもつ群ではもたない群と比較して FLV 血中濃度が有意に高値であった ( $88.1 \pm 46.8$  vs  $33.6 \pm 15.7$ ,  $p=0.046$ )。50 mg, 100 mg, 150 mg の各用量において喫煙者では非喫煙者と比較して FLV 血中濃度が有意に低値であった。

(3) 5-HTTLPR と臨床効果との関係

寛解群, 非寛解群それぞれにおいて S/S, S/L 遺伝子型の割合に有意差はなかった。寛解例について, 2週毎の HAMD 改善の仕方を S/S 型, S/L 型で比較したが有意差は認められなかった。寛解例について寛解時 FLV 血中濃度を S/S 型, S/L 型で比較したが有意差はなかった。

考察

従来, SSRI の臨床効果を考える上で TDM は意味がないと報告されていたが<sup>8)</sup>, 本研究では FLV の臨床効果予測において治療的飽和濃度の存在が示唆された。また, CYP2D6 遺伝子変異・喫煙が FLV と PRX の薬物動態に与える影響について検討したところ, CYP2D6 変異アレル \*5, \*10 および喫煙は FLV 臨床効果に影響を与える可能性が示唆された。5-HTTLPR と臨床効果との関係については L 型を持つ個体で SSRI の治療効果が良好であったとする報告<sup>11,15)</sup>と, 逆に S 型の方が良好であったとする報告<sup>4)</sup>が

あり, この点については結論が出ていない。本研究においてもサンプル数が十分でなく, 5-HTTLPR が臨床効果におよぼす影響について今後更にサンプル数を増やして検討が必要である。

2. Paroxetine 血中濃度に及ぼす用量と CYP2D6 遺伝子多型の影響<sup>9)</sup>

Paroxetine (PRX) の代謝には CYP2D6 が関与しており, CYP2D6 にはその酵素活性に影響を及ぼす変異アレルが存在していることが明らかになっている<sup>1)</sup>。しかしこれまでにわが国では PRX 血中濃度に対して CYP2D6 変異アレルが及ぼす影響について十分な検討はなされていない。そこで日本人の PRX 内服患者において CYP2D6 \*5, \*10 が PRX 血中濃度に及ぼす影響について検討を行なった。

対象と方法

対象は PRX 内服患者 57 名で, 採血は定常状態で最終服薬から 12~14 時間後に行なった。PRX 血中濃度測定は高速液体クロマトグラフィー法 (HPLC) にて行なった。正常遺伝子 CYP2D6 \*1 と変異遺伝子 CYP2D6 \*2 および \*5, \*10 の有無は PCR 法にて検討した。なお本研究は新潟大学医学部遺伝子倫理審査委員会にて承認を受けており, 対象はあらかじめ本研究の目的について十分に説明を受け, 書面で同意の得られた者のみとした。

結果

(1) PRX 用量と血中濃度の関連

PRX の各用量 (10, 20, 30, 40 mg/day) における血中濃度 (平均±SD) は, それぞれ  $5.3 \pm 7.9$ ,  $32.5 \pm 25.7$ ,  $68.4 \pm 30.9$ ,  $127.1 \pm 95.1$  ng/ml であった。PRX 20 mg/day の血中濃度は 10 mg/day の血中濃度と比較して約 6 倍で, 30 mg の PRX 血中濃度は 20 mg の血中濃度の約 2 倍, 40 mg の血中濃度は 20 mg の約 4 倍であった。PRX 用量と血中濃度との間には下に凸の曲線回帰が認められた。

## (2) CYP2D6 遺伝子型と PRX 血中濃度との関連

10 mg/day の群において、CYP2D6\*5 をもつ対象の PRX 血中濃度は\*5 アレルをもたない対象よりも高かった。また遺伝子型が\*1/\*1, \*1/\*10, \*10/\*10 の3群間で PRX 血中濃度の比較を用量ごとに行なったところ、10 mg/day 群では\*10 アレルをもつ群(\*1/\*10, \*10/\*10) の PRX 血中濃度(平均±SD=4.8±3.8 ng/ml) が\*1/\*1 群の PRX 血中濃度(1.9±2.8 ng/ml) と比較して有意(p<0.05)に高かった。

### 考察

今回の我々の結果では、PRX 血中濃度は用量増加に伴い非線形性の上昇が認められ、これは Sindrup らの報告<sup>10)</sup>に一致していた。また特に低用量(10 mg/day)の PRX 投与群において、CYP2D6\*5, \*10 アレルが PRX 血中濃度に及ぼす影響が検出されたが、このことは PRX 代謝における CYP2D6 変異アレルの影響が、特に低用量で大きいことを示唆している。Yoon らは韓国人において\*10 アレルが PRX 血中濃度に及ぼす影響について報告しており<sup>14)</sup>、今回の我々の結果はこれを支持するものであった。

## 3. Fluvoxamine と抗うつ薬の相互作用

### に関する薬理遺伝学的要因の検討<sup>14)</sup>

Fluvoxamine (FLV) はうつ病を主として不安障害にも有効であり、各種抗不安薬と併用されることが多いが、薬物相互作用の程度については明らかにされていない。そこで実際に処方頻度の多い alprazolam, etizolam について FLV との相互作用を検討した。

### 対象と方法

対象は精神疾患のために alprazolam, または etizolam 単剤で治療されていた外来患者で、その前後に FLV を併用しており、本研究に同意の得られた男性9名、女性9名、平均年齢は16~70 (mean±SD=40.6±15.2) 歳であった。採血

は同一処方で1週間以上経過した時点に行ない、alprazolam, etizolam の服薬、採血時間は FLV 併用前後で統一した。Alprazolam, etizolam, FLV の血中濃度測定は高速液体クロマトグラフィー法で行なった。

### 結果

全対象中、alprazolam, etizolam 服薬患者はそれぞれ13名、5名であった。Alprazolam, etizolam, FLV 用量はそれぞれ0.6~1.6 (1.0±0.3) mg, 1.0~3.0 (1.4±0.9) mg, 25~50 mg (27.8±8.1) mg であった。

#### (1) alprazolam と FLV の相互作用

FLV 併用により、血中 alprazolam 濃度は平均で59%有意に上昇する(p<0.01)という結果であったが、個体によってその影響の受け方は大きく異なり、ほとんど影響を受けないものから最大約4倍にまで血中濃度が上昇した個体がみられた。また、FLV の濃度が高いほど、alprazolam 血中濃度の変化の幅が大きくなる傾向がみられた。

#### (2) etizolam と FLV の相互作用

FLV 併用により、血中 etizolam 濃度は平均で43%上昇した。しかし、alprazolam の場合と同様にその影響の受け方は大きくばらついた。

### 考察

FLV は CYP1A2 には強い、そして CYP3A4 には中等度の阻害作用をもっている<sup>3)</sup>。Alprazolam の代謝には CYP3A4, 1A2 が関与しているとされており、今回の結果は FLV が CYP1A2, 3A4 を阻害したため、血中 alprazolam 濃度上昇をもたらしたと考えられる。これまで、alprazolam と FLV の併用により、alprazolam のクリアランスが減少し、半減期が延長したといった報告<sup>2)</sup>や、主に CYP3A4 が関与する alprazolam の水酸化代謝経路を FLV が阻害し、alprazolam のクリアランスが減少したという研究<sup>6)</sup>がある。また、本研究では平均で約60%上昇という結果であったが、FLV 血中濃度が高いほど alpr-

azolam 血中濃度の変化が大きい傾向がみられ、高用量の FLV を併用する場合には併用の影響がより強く出る可能性が示唆された。Etizolam の代謝経路はよくわかっておらず、相互作用の詳細な機序は不明であるが、alprazolam と同様の CYP 阻害による相互作用の可能性が予想される。

### ま と め

FLV の用量および血中濃度と臨床効果との関係を検討した結果から、本剤の血中濃度 86.5 ng/ml、用量ではおよそ 200 mg/day がうつ病治療の効果判定、すなわち 95% の確率で非反応者を見分けるひとつの指標となると考えられる。低用量でも 86.5 ng/ml 以上の血中濃度をきたしている者では、効果不十分でもそれ以上の増量により新たな効果発現の可能性は少ないと予測される。一方、保険適用の問題もあるため一概には言えないが、150 mg/day を本剤の十分量とすることにもやはり大きな問題がある。用量はひとつの目安にすぎないことに留意することが必要であろう。

一方、PRX 代謝においては用量の増加にともなう代謝の自己阻害が生じ、血中濃度の急激な上昇を呈することが示された。また FLV と alprazolam, etizolam との併用では、これらの抗不安薬の血中濃度が有意に上昇することも臨床上留意すべき点である。

### 文 献

- 1) Bertilsson L., Dahl M.L.: Polymorphic drug oxidation. Relevance to the treatment of psychiatric disorders. *CNS Drugs*, 5; 200-223, 1996
- 2) Fleishaker J.C., Hulst L.K.: A pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluvoxamine. *Eur J Clin Pharmacol*, 46; 35-39, 1994
- 3) Greenblatt D.J., von Moltke L.L., Harmatz J.S. et al.: Drug Interactions with Newer Antidepressants: Role of Human Cytochromes P450. *J Clin Psychiatry*, 59 [suppl 15]; 19-27, 1998
- 4) Kim, D. K., Lim, S. W., Lee, S., et al.: Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *NeuroReport*, 11; 215-219, 2000
- 5) Kunugi, H., Hattori, M., Kato, T., et al.: Serotonin transporter gene polymorphism: ethnic difference and possible association with bipolar affective disorder. *Mol. Psychiatry*, 2; 457-462, 1997
- 6) von Moltke L.L., Greenblatt D.J., Court M.H., et al.: Inhibition of alprazolam and desipramine hydroxylation in vitro by paroxetine and fluvoxamine: comparison with other selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*, 15; 125-131, 1995
- 7) Preskorn, S.H.: Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to treatment. *J. Clin. Psychiatry* 54: Suppl; 14-34, 1993
- 8) Rasmussen, B. B., Brosen, K.: Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors? *Ther. Drug Monit.*, 22; 143-154, 2000
- 9) 澤村一司, 鈴木雄太郎, 川嶋義章ほか: Paroxetine 血中濃度に及ぼす用量と CYP2D6 遺伝子多型の影響. *臨床精神薬理* 6 (3); 331-335, 2003
- 10) Sindrup S.H., Brosen K., Gram L.F.: Pharmacokinetics of the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine: nonlinearity and relation to the sparteine oxidation polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* Mar; 51 (3); 288-295, 1992
- 11) Smeraldi, E., Zanardi, R., Benedetti, F., et al.: Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry*, 3; 508-511, 1998
- 12) 鈴木雄太郎, 塩入俊樹, 村竹辰之ほか: うつ病の薬物治療反応性マーカーに関する分子薬理遺伝学的研究. *精神薬療研究年報* (1346-1702), 35 集; 36-45, 2003
- 13) Suzuki, Y., Shioiri, T., Muratake, T., et al.: Effects of concomitant fluvoxamine on the metabolism of alprazolam in Japanese psychiatric patients: interaction with CYP2C19 mutated alleles. *Eur J Clin Pharmacol*, Apr, 58 (12); 829-833, 2003
- 14) Yoon Y.R., Cha I.J., Shon J.H. et al.: Relationship of paroxetine disposition to metoprolol metabolic ratio and CYP2D6\*10 genotype of Korean subjects. *Clin Pharmacol Ther*, May; 67 (5); 567-576, 2000
- 15) Zanardi, R., Benedetti, F., Di Bella D., et al.:

Efficacy of paroxetine in depression is influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 20; 105-107, 2000

---

## それでも clozapine は必要か

桑原秀樹\* 村竹辰之\* 染矢俊幸\*\*

抄録: Clozapine (CLZ) は導入後30年を経た「古い」非定型抗精神病薬であるが、その後 olanzapine, quetiapine そして risperidone といった CLZ 以外の「新しい」非定型抗精神病薬が登場した後も、治療抵抗性統合失調症薬物治療の切り札的存在であり続けている。また CLZ による無顆粒球症の早期発見・治療を目的に、CLZ を投与される患者全てを登録し、定期的な血液検査の結果に基づき、投与開始・継続の可否を第三者機関が判断するモニタリングシステムの稼働により、CLZ による致死副作用の発生は低下しており、CLZ は今や適切な条件の下であれば、安全に使用できる薬物となっている。我が国における統合失調症薬物治療は「CLZ ぬき」の状況が長らく続いているが、精神科医が肥満、糖尿病など患者の身体状態にかつてないほどに敏感になっている現在、CLZ 導入への準備は整いつつある。

臨床精神薬理 7: 1727-1735, 2004

Key words : *atypical antipsychotics, clozapine, clinical effectiveness, adverse effect, schizophrenia*

### I. はじめに: clozapine への期待と不安

我が国でも統合失調症に olanzapine (OLZ), perospirone (PER), quetiapine (QTP), そして risperidone (RPD) といった新規・非定型抗精神病薬を使用できるようになって数年を経た。この間統合失調症の薬物治療は、haloperidol (HPD) あるいは chlorpromazine (CP) といった従来型・定型抗精神病薬を主体としたものから新規・非定型抗精神病薬を主体にしたものに様変わりし、非定型抗精神病薬こそが統合失調症薬物治療上の定

型薬になったとあってよい。

非定型抗精神病薬が我が国の臨床に初めて導入された際、多くの精神科医は、従来型・定型抗精神病薬による治療に反応しないか反応があっても不十分なものとどまっている患者、あるいは陰性症状が遷延している患者に効果を発揮するのではないかと非定型抗精神病薬に対して（今にして思えば過剰な）期待を寄せていたのではなからうか。実際に臨床現場で OLZ, PER, QTP, そして RPD の使用を重ねると、これら非定型抗精神病薬の利点は、従来型・定型抗精神病薬治療抵抗性の統合失調症に対する有効性というよりも、従来型・定型抗精神病薬と同程度の薬効を保ちつつ、それまでは統合失調症薬物治療に際しほぼ不可避であった、錐体外路症状 (EPS) あるいは無月経といった副作用が少なくなったところがあると実感される。この結果、非定型抗精神病薬を特に初発や発病後長期を経っていない統合失調症患者へ第一選択薬として使用することが当たり前のこ

Is clozapine still essential to treatment of schizophrenia?

\*新潟大学歯学総合病院・精神科  
〔〒951-8510 新潟県新潟市旭町通1-757〕

Hideki Kuwabara and Tatsuyuki Muratake: Department of Psychiatry, Niigata University Medical and Dental Hospital, 1-757, Asahimachi-dori, Niigata-shi, Niigata 951-8510, Japan.

\*\*新潟大学大学院歯学総合研究科・精神医学分野  
Toshiyuki Someya: Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences.



とになった。しかし慢性化した患者へ従来薬から切り替えた場合や、また初発および急性期治療に使用した場合においても少なからず非定型抗精神病薬によっても十分な改善を得られないことがある。このような場合 clozapine (CLZ) 使用を考慮すべきであることは日本では知識としてしか持ち合わせていない。Clozapine を使用できない我が国にあっては、現在使用可能な非定型抗精神病薬が無効な場合は、従来型・定型抗精神病薬へ切り替えるか、lithium や valproate といった気分安定薬を併用するか、他の非定型抗精神病薬を併用するか、あるいは電気痙攣療法といった選択肢しかないといってよい。日常的に非定型抗精神病薬を使用する現在にあってもこれら薬剤による治療効果が不十分なものとどまる治療抵抗性統合失調症患者が少なくないことは大いに悩ましい点であり、CLZ を日常臨床で使用できる日を待ち焦がれている者は精神科医のみならず、統合失調症の患者やその家族にも及んでいる。非定型抗精神病薬が使用可能となって数年を経た現在、我が国における CLZ 導入への期待あるいはニーズは減るどころか過去最大規模に膨れ上がりつつあるといっても過言ではない。

一方、約30年前に CLZ が臨床使用され始めた頃、フィンランドで無顆粒球症による死亡例が報告<sup>26)</sup>されて以降、CLZ はその有効性が明白であるにもかかわらず臨床使用は制限されてきた。本邦でも CLZ の治験が中止となり、CLZ を臨床使用できない状況が30年を経た現在に至るまで続いている。さらに、非定型抗精神病薬による副作用としての体重増加、耐糖能異常そして脂質代謝異常などが最近次々と報告されており、非定型抗精神病薬のなかでも CLZ はこれら代謝異常を惹起する危険性が高いとされている<sup>22,40,58)</sup>。この他にも諸外国において CLZ 使用経験が集積されたことにより、CLZ により生じうる副作用に関して多くが知られるようになってきた。

そこで本稿では OLZ, QTP, RPD が出揃った現状においても CLZ が統合失調症治療に「それでも必要である」ことを強調するべく、その有効性および副作用について他の抗精神病薬と比較しつつ紹介したい。

## II. Clozapine の統合失調症への有効性

Kane による CLZ の「再発見」<sup>29)</sup>以降、治療抵抗・難治性統合失調症の治療における、定型抗精神病薬に比しての CLZ の有効性は数多く報告されており<sup>10,13,23,30,35,37,41,50,55)</sup>、現在 CLZ は治療抵抗・難治性統合失調症治療のゴールドスタンダードになっているといつてよい。表1に CLZ と定型抗精神病薬との比較試験のうち代表的な報告をまとめた。一部の報告では、CLZ は定型抗精神病薬と比して、効果・忍容性の面で決して優位ではなく同等であると結論付けられている<sup>33,38,45)</sup>が、少なくとも現時点では統合失調症への治療効果について CLZ の定型抗精神病薬に対しての優位さは揺ぎ無いものになっている。また CLZ はその忍容性の点においても EPS の出現がほとんどみられず、従来薬と比して優れていることが明らかになっている。

CLZ と他の新規・非定型抗精神病薬との比較試験も多くなされており、これらの多くは他の非定型抗精神病薬が、そのパイオニアかつゴールドスタンダードである CLZ と他の同等な効果を有するかあるいはそう劣らないことを示す目的で施行されたものである。CLZ と RPD あるいは OLZ との主な比較試験につきそれぞれ表2, 表3に示す。これら試験の多くが OLZ あるいは RPD の industry-supported のものであるにもかかわらず、いずれの結果からも CLZ は他の新規・非定型抗精神病薬に比して効果が劣っていなかったという点に注目すべきであろう。またこれら結果を見る限りでは CLZ 投与中におけるドロップアウトの頻度は OLZ や RPD によるものとそう大差がなく、忍容性において CLZ は OLZ や RPD のそれと変わらないといえ、この点にも注目すべきであろう。CLZ と QTP の比較は本稿作成時においては未だ発表されていないが、統合失調症への QTP の有効性は定型抗精神病薬と同等あるいはそれ以上<sup>2,16)</sup>であり、RPD とも同等であるがこれを上回らないという報告<sup>46)</sup>から、QTP の有効性が CLZ のそれを上回る可能性は少ないものと考えられる。なお CLZ を非定型抗精神病薬である

表1 Clozapine と定型薬の比較 (Chakos ら<sup>14)</sup>を改変)

報告者	対象数	試験デザイン	観察期間	平均用量/日	BPRS total score の改善率	観察期間完了率
Kane ら <sup>29)</sup>	CLZ : 126	DB, PG	6週	CLZ : 600mg	CLZ : 26%	CLZ : 88%
	CP : 141			CP : 1200mg	CP : 8%	CP : 87%
Klieser ら <sup>32)</sup>	CLZ : 18	DB, R	4週	CLZ : 350mg	CLZ : 35%	CLZ : 94%
	HPD : 18			HPD : 16mg	HPD : 36%	HPD : 94%
Breier ら <sup>10)</sup>	CLZ : 19	DB, PG	10週	CLZ : 411mg	CLZ : 11%	CLZ : 95%
	HPD : 20			HPD : 25mg	HPD : 4%	HPD : 90%
Kumra ら <sup>35)</sup>	CLZ : 10	DB, PG	6週	CLZ : 176mg	CLZ : 37%	CLZ : 70%
	HPD : 11			HPD : 16mg	HPD : 24%	HPD : 91%
Hong ら <sup>23)</sup>	CLZ : 21	DB, PG	12週	CLZ : 543mg	CLZ : 15%	CLZ : 91%
	CP : 19			CP : 1163mg	CP : 2%	CP : 90%
Rosenheck ら <sup>50)</sup>	CLZ : 205	DB, PG	1年	CLZ : 552mg	CLZ : 13%	CLZ : 57%
	HPD : 218			HPD : 28mg	HPD : 9%	HPD : 28%
Buchanan ら <sup>13)</sup>	CLZ : 38	DB, PG	10週	CLZ : 413mg	CLZ : 5%	CLZ : 79%
	HPD : 37			HPD : 26mg	HPD : 3%	HPD : 92%
Kane ら <sup>30)</sup>	CLZ : 37	DB, PG	29週	CLZ : 522mg	CLZ : 17%	CLZ : 68%
	HPD : 34			HPD : 19mg	HPD : 1%	HPD : 32%
Volavka ら <sup>55)</sup>	CLZ : 40	DB, R	14週	CLZ : 527mg	CLZ : 7% (*)	CLZ : 90%
Lindenmayer ら <sup>41)</sup>	HPD : 37			HPD : 26mg	HPD : 2% (*)	HPD : 57%
Lieberman ら <sup>33)(**)</sup>	CLZ : 80	DB, R	12週	CLZ : 400mg	CLZ : 48.7%	CLZ : 88.8%
	CP : 80			CP : 600mg	CP : 46.8%	CP : 90%
Lieberman ら <sup>34)(**)</sup>			52週	CLZ : 300mg	CLZ : 48.5%	CLZ : 85%
				CP : 400mg	CP : 50.2%	CP : 77.5%

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, CLZ: clozapine, CP: chlorpromazine, DB: double-blind, HPD: haloperidol, PC: placebo-controlled, PG: parallel-group, R: randomised, (\*): PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) total score の改善率, (\*\*): 同じ study

OLZ, QTP そして RPD のうち 2 種類以上による治療に抵抗性であった統合失調症患者へ投与した研究<sup>46)</sup>がなされており、この結果 CLZ はこれら非定型抗精神病薬による治療抵抗性の患者のうち 60% の患者に効果を発現したと報告されている。この研究は対象患者数が 10 例と少なく、この結果を即一般化することは早計であろうが、OLZ, QTP あるいは RPD による治療によっても症状軽減が不十分な患者を多く抱える我々精神科医にとっては期待を抱かせるに十分な結果であり、今後

の追試験の結果に大いに注目したい。

最近では抗精神病薬の統合失調症への治療効果を、従前のような短期間における Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) あるいは Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) 得点で示されるような精神症状の重症度の軽減だけではなく、特に認知機能の改善<sup>6,12,36)</sup>や、自殺予防効果<sup>19,42,43,56)</sup>あるいは主観的 QOL の改善<sup>57)</sup>といった、より長期予後を予見しうる点を評価した研究が増えてきており、注目されている。ここでは特

表2 Clozapine と risperidone の比較 (Chakos ら<sup>14)</sup>を改変)

報告者	対象数	試験デザイン	観察期間	平均用量/日	BPRS total score の改善率	観察期間完了率
Bondolfi ら <sup>9)</sup>	CLZ : 43	DB, PG	8週	CLZ : 291mg	CLZ : 23%	CLZ : 79%
	RPD : 43			RPD : 6 mg	RPD : 26%	RPD : 79%
Lindenmayer ら <sup>39)</sup>	CLZ : 21	open, PG	12週	CLZ : 363mg	CLZ : 27% (*)	CLZ : 76%
	RPD : 14			RPD : 9 mg	RPD : 20% (*)	RPD : 86%
Breier ら <sup>11)</sup>	CLZ : 14	DB, PG	6週	CLZ : 403mg	CLZ : 17%	CLZ : 100%
	RPD : 15			RPD : 6 mg	RPD : 12%	RPD : 100%
Azorin ら <sup>4)</sup>	CLZ : 138	DB, PG	12週	CLZ : 642mg	CLZ : 36%	CLZ : 73%
	RPD : 135			RPD : 9 mg	RPD : 29%	RPD : 75%
Volavka ら <sup>55)</sup>	CLZ : 40	DB, R	14週	CLZ : 527mg	CLZ : 7% (*)	CLZ : 48%
Lindenmayer ら <sup>41)</sup>	RPD : 41			RPD : 12mg	RPD : 3% (*)	RPD : 54%

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, CLZ : clozapine, DB : double-blind, PG : parallel-group, R : randomised, RPD : risperidone, (\*) : PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) total score の改善率

表3 Clozapine と olanzapine の比較

報告者	対象数	試験デザイン	観察期間	平均用量/日	BPRS total score の改善率	観察期間完了率
Tollefson ら <sup>53)</sup>	CLZ : 90	DB, R	18週	CLZ : 304mg	CLZ : 24% (*)	CLZ : 97%
	OLZ : 90			OLZ : 21mg	OLZ : 25% (*)	OLZ : 99%
Volavka ら <sup>55)</sup>	CLZ : 40	DB, R	14週	CLZ : 527mg	CLZ : 7% (**)	CLZ : 48%
Lindenmayer ら <sup>41)</sup>	OLZ : 39			OLZ : 30mg	OLZ : 10% (**)	OLZ : 67%
Conley ら <sup>15)</sup>	CLZ : 10	DB, CO	8週	CLZ : 450mg	CLZ : 11%	CLZ : 100%
	OLZ : 13			OLZ : 50mg	OLZ : 2%	OLZ : 54%
Bitter ら <sup>7)</sup>	CLZ : 72	DB, R	18週	CLZ : 216mg	CLZ : 36% (**)	CLZ : 97%
	OLZ : 75			OLZ : 17mg	OLZ : 36% (**)	OLZ : 93%

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale, CLZ : clozapine, CO : crossover, DB : double blind, OLZ : olanzapine, R : randomised, (\*) : BPRS 項目 1-7 の改善率, (\*\*) : PANSS (Positive And Negative Syndrome Scale) total score の改善率

に CLZ による自殺予防効果につき紹介したい。

CLZ が統合失調症患者の自殺未遂および自殺による死亡を低下させることは、レトロスペクティブな研究<sup>42,56)</sup>で示されていたが、最近統合失調症および失調感情障害患者980名を対象に無作為化、オープンデザインの2年間にわたり、CLZ (平均用量274mg/日) —OLZ (同17mg/日) の間での自殺予防効果を比較検討した多施設共同研究、International Suicide Prevention Trial

(InterSePT) の結果<sup>43)</sup>が報告された。これによると、CLZ および OLZ 両群間で自殺による死亡には違いが見出されなかったものの、入院を要するほどの自殺念慮の切迫ならびに自殺未遂は CLZ 群で有意に抑止されている。この結果を受け、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration) は、CLZ の投与適応として、統合失調症および失調感情障害患者における自殺行動のリスク軽減を承認した。CLZ による自殺予防効果には衝動

性および攻撃性減少が関係するという報告<sup>32)</sup>があり、CLZは自殺未遂に至る重要な危険因子である衝動性の軽減を通じて、短期的なものにとどまらず、長期的にも統合失調症患者に対してその効果を発揮するといえるであろう。

さらに諸外国においては後述するような、CLZ投与による副作用の予防や適切な対処を目的として第三者機関がCLZを処方・使用する病院、医師、薬剤師および患者をモニタリングするシステムが整備され、有害事象発現時の対処が迅速・適切になされるようになった。このように比較的 safely CLZを使用できるようになったことにより、CLZを治療のより早い段階から積極的に使用する可能性が模索されているようである<sup>34)</sup>。このことはテキサス薬物療法アルゴリズム2003年改訂版<sup>44)</sup>において従来よりも早い治療段階でCLZ使用が選択されるよう位置づけられたことから伺える。ただCLZを統合失調症初発患者へ積極的に使用した結果の報告<sup>38,59)</sup>を見る限りでは、その効果発現が従来薬に比して若干早い可能性はあるものの<sup>38,59)</sup>、治療効果および忍容性いずれの点においても従来薬のそれとそう大差がない<sup>38,59)</sup>ことから、CLZの使用は少なくとも今後当分の間はあくまで治療抵抗性患者に限定されたままのものになるであろう。

### Ⅲ. Clozapine 使用時に特に留意すべき有害事象

他の非定型抗精神病薬投与時には殆どなく、特にCLZ投与時に出現することがある副作用として、無顆粒球症<sup>3)</sup>、けいれん発作<sup>21)</sup>そして心筋炎<sup>20)</sup>をあげることができる。このうち最も重篤なものは無顆粒球症であり、CLZが臨床に導入された1970年代ではこれによる死亡例が相次いだ。無顆粒球症の出現頻度は0.8~1%であり<sup>3)</sup>、投与開始18週以内での出現が多く<sup>3)</sup>、使用量とは関係せず<sup>47)</sup>、白人に比してアジア人種での出現率が高い<sup>47)</sup>ことがそれぞれ報告されているが、無顆粒球症発生の危険因子は不明<sup>3)</sup>のままである。このためCLZの使用が認可されている国では、CLZ使用による無顆粒球症の早期発見・治療、副作用発

現患者への再投与防止を目的に、全てのCLZ服用患者を登録し、定期的な血液検査の施行、一定の基準に基づきCLZの投与開始、継続の適否を判定するモニタリングシステムが構築され稼働している<sup>5,8,17)</sup>。モニタリングシステムについては、石郷岡の論文<sup>29)</sup>に詳しく紹介されている。このようなモニタリングシステムの導入により、CLZ使用で生じた無顆粒球症による死亡は実際に低下するに至った<sup>3,17,24,49)</sup>。けいれん発作は定型抗精神病薬および他の非定型抗精神病薬よりもCLZ投与中の患者に多く認められ<sup>54)</sup>、その出現率は約3%<sup>18)</sup>とされている。CLZによる心筋炎は、CLZ投与開始後1ヵ月以内に多く、出現率0.002%<sup>31)</sup>とまれであるが、致死性が高い副作用である。

最近CLZに限らず、非定型抗精神病薬すべてに共通する副作用として、体重増加、耐糖能異常そして脂質代謝異常が注目を浴びている。非定型抗精神病薬のなかでも特にCLZはOLZと並び、体重増加<sup>22,58)</sup>、耐糖能異常<sup>22,40)</sup>そして脂質代謝異常<sup>22,40)</sup>を惹起する可能性が高いと報告されている。CLZによるこれら代謝異常のメカニズムを解明すべく、CLZ投与中の体重増加とleptinおよびinsulin抵抗性<sup>32)</sup>、あるいはinsulin抵抗性と耐糖能異常発現との関連<sup>25)</sup>が報告されているが、いずれの結果でもこれらの間に相関は認められず、CLZによる代謝異常のメカニズムは未解明のままである。なおCLZによる副作用については、澤村らの論文<sup>51)</sup>に詳しく紹介されている。

### Ⅳ. おわりに：clozapine はやはり必要である

CLZ導入の後にOLZやQTPそしてRPDが導入された諸外国においては、非定型抗精神病薬の先駆であるCLZは、従来薬のみならず後発の非定型抗精神病薬に比べても統合失調症患者へ高い有効性を持つことが証明され、CLZによる副作用モニタリングシステムの構築・整備によりCLZを安全に使用できるようになったことと相俟って、その使用が拡大される傾向にあるといっ

てよい。我が国においては諸外国とは異なり、CLZが認可される以前にOLZ、QTPそしてRPDが臨床

現場へ導入・使用されてきたために、CLZ以外の非定型抗精神病薬による治療に抵抗性の、すなわちCLZ投与を考慮すべき患者群について、我々はその様子を臨床現場で既に「肌で」感じている。しかしCLZ治療の対象である真の治療抵抗性を評価するには、日本独特の処方習慣である多剤併用を見直し、抗精神病薬としての単剤治療を十分な量、十分な期間使用するという合理的な薬物治療を実施する必要がある。日本でのCLZ臨床使用開始までには、統合失調症治療に関わる全ての精神科医は以上をふまえた薬物療法を心がけるべきであろう。

先般OLZならびにQTPが糖尿病患者へ投与禁忌となり、これら薬剤を投与する場合、非糖尿病患者においても血糖値の定期的観察が必須となったことは記憶に新しい。この不幸な（有害事象の発生そのものだけでなく、糖尿病を合併した統合失調症患者へOLZおよびQTPを使用できなくなったという）事態を通じて我々精神科医はおそらく過去に経験がないほどに抗精神病薬投与中の体重増加、耐糖能異常、高脂血症そして心電図QT間隔延長などの出現に気を配るようになっていく。CLZ導入が他国よりも遅れ、我々が「首を長くして」CLZ導入を待っている間に、他の「先発の」国々においてCLZの有効性、副作用についてのデータが数多く集積されてきた。我が国の精神科医は他国での数多くの使用経験から、CLZがその効果を発揮できる患者群ならびにCLZ投与により生じうる有害事象につき、使用開始に先立って多くの知識を得ることが可能な立場にある。近い将来CLZの臨床使用が認可された場合への「心構え」は、他の国々においてCLZが臨床現場へ導入された時とは比べ物にならないだろう。

我が国において統合失調症のため入院中の患者のうち約40%がCLZ投与の対象になりうること<sup>27)</sup>、またCLZが既に使用されているイギリスにおいて、適応となる統合失調症患者すべてにCLZが投与された場合、1年間で53名、20年間で10,250名もの自殺死を防げるとの試算が報告されている<sup>19)</sup>。合理的な薬物療法を実践し生じうる

有害事象を十分理解している精神科医により、適切なモニタリングシステムのもと有害事象への素早い対処が保証された条件でCLZの使用がなされれば、多くの患者に安全にCLZの有用性を発揮できるものと考えられる。CLZは統合失調症治療に欠かせない薬物であり、これが我が国の臨床に導入される日が待たれる。

#### 文 献

- 1) Alphs, I. and Anand, R. : Clozapine : The commitment to patient safety. *J. Clin. Psychiatry*, 60 (suppl. 12) : 39-42, 1999.
- 2) Arvanitis, L. A. and Miller, B. G. : Multiple fixed doses of "Seroquel" (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia : a comparison with haloperidol and placebo. The Seroquel Trial 13 Study Group. *Biol. Psychiatry*, 42 : 233-246, 1997.
- 3) Atkin, K., Kendall, F., Gould, D. et al. : Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br. J. Psychiatry*, 169 : 483-488, 1996.
- 4) Azorin, J. M., Spiegel, R., Remington, G. et al. : A double-blind comparative study of clozapine and risperidone in the management of severe chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 158 : 1305-1313, 2001.
- 5) Bastani, B., Alphs, L. D., Meltzer, H. Y. : Development of the Clozaril Patient Management System. *Psychopharmacology (Berl)*, 99 Suppl : S122-125, 1989.
- 6) Bilder, R. M., Goldman, R. S., Volavka, J. et al. : Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am. J. Psychiatry*, 159 : 1018-1028, 2002.
- 7) Bitter, I., Dossenbach, M. R., Brook, S. et al. : Olanzapine versus clozapine in treatment-resistant or treatment-intolerant schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 28 : 173-180, 2004.
- 8) Black, L. L., Greenidge, L. L., Ehmann, T. et al. : A centralized system for monitoring clozapine use in British Columbia. *Psychiatr. Serv.*, 47 : 81-83, 1996.
- 9) Bondolfi, G., Dufour, H., Patris, M. et al. : Risperidone versus clozapine in treatment-

- resistant chronic schizophrenia: a randomized double-blind study. *Am. J. Psychiatry*, 155 : 499-504, 1998.
- 10) Breier, A., Buchanan, R. W., Kirkpatrick, B. et al. : Effects of clozapine on positive and negative symptoms in outpatients with schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 151 : 20-26, 1994.
  - 11) Breier, A., Malhotra, A. K., Su, T. P. et al. : Clozapine and risperidone in chronic schizophrenia: effects on symptoms, parkinsonian side effects, and neuroendocrine response. *Am. J. Psychiatry*, 156 : 294-298, 1999.
  - 12) Buchanan, R. W., Holstein, C., Breier, A. : The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biol Psychiatry*, 36 : 717-725, 1994.
  - 13) Buchanan, R. W., Breier, A., Kirkpatrick, B. et al. : Positive and negative symptom response to clozapine in schizophrenic patients with and without the deficit syndrome. *Am. J. Psychiatry*, 155 : 751-760, 1998.
  - 14) Chakos, M., Lieberman, J., Hoffman, E. et al. : Effectiveness of second-generation antipsychotics in patients with treatment-resistant schizophrenia: a review and meta-analysis of randomized trials. *Am. J. Psychiatry*, 158 : 518-526, 2001.
  - 15) Conley, R. R., Kelly, D. L., Richardson, C. M. et al. : The efficacy of high-dose olanzapine versus clozapine in treatment-resistant schizophrenia: a double-blind crossover study. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 23 : 668-671, 2003.
  - 16) Copolov, D. L., Link, C. G., Kowalczyk, B. : A multicentre, double-blind, randomized comparison of quetiapine (ICI 204, 636, 'Seroquel') and haloperidol in schizophrenia. *Psychol. Med.*, 30 : 95-105, 2000.
  - 17) Copolov, D. L., Bell, W. R., Benson, W. J. et al. : Clozapine treatment in Australia: a review of haematological monitoring. *Med. J. Aust.*, 168 : 495-497, 1998.
  - 18) Devinsky, O., Honigfeld, G., Patin, J. : Clozapine-related seizures. *Neurology*, 41 : 369-371, 1992.
  - 19) Duggan, A., Warner, J., Knapp, M. et al. : Modelling the impact of clozapine on suicide in patients with treatment-resistant schizophrenia in the UK. *Br. J. Psychiatry*, 182 : 505-508, 2003.
  - 20) Hagg, S., Spigset, O., Bate, A. et al. : Myocarditis related to clozapine treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 21 : 382-388, 2001.
  - 21) Haller, E. and Binder, R. L. : Clozapine and seizures. *Am. J. Psychiatry*, 147 : 1069-1071, 1990.
  - 22) Henderson, D. C., Cagliero, E., Gray, C. et al. : Clozapine, diabetes mellitus, weight gain, and lipid abnormalities: a five-year naturalistic study. *Am. J. Psychiatry*, 157 : 975-981, 2000.
  - 23) Hong, C. J., Chen, J. Y., Chiu, H. J. et al. : A double-blind comparative study of clozapine versus chlorpromazine on Chinese patients with treatment-refractory schizophrenia. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 12 : 123-130, 1997.
  - 24) Honigfeld, G., Arellano, F., Sethi, J. et al. : Reducing clozapine-related morbidity and mortality: 5 years of experience with the Clozaril National Registry. *J. Clin. Psychiatry*, 59(Suppl. 3) : 3-7, 1998.
  - 25) Howes, O. D., Bhatnagar, A., Gaughran, F. P. et al. : A prospective study of impairment in glucose control caused by clozapine without changes in insulin resistance. *Am. J. Psychiatry*, 161 : 361-363, 2004.
  - 26) Idanpaan-Heikkila, J., Alhava, E., Olkinuora, M. et al. : Agranulocytosis during treatment with clozapine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 11 : 193-198, 1977.
  - 27) 稲垣 中 : 将来の日本における clozapine の投与対象について. *臨床精神薬理*, 6 : 55-64, 2003.
  - 28) 石郷岡純 : 海外における clozapine の副作用モニタリングシステム. *臨床精神薬理*, 6 : 45-53, 2003.
  - 29) Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J. et al. : Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch. Gen. Psychiatry*, 45 : 789-796, 1988.
  - 30) Kane, J. M., Marder, S. R., Schooler, N. R. et al. : Clozapine and haloperidol in moderately refractory schizophrenia: a 6-month randomized and double-blind comparison. *Arch. Gen. Psychiatry*, 58 : 965-972, 2001.
  - 31) Killian, J. G., Kerr, K., Lawrence, C. et al. : Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *Lancet*, 354 : 1841-1845, 1999.
  - 32) Kivircik, B. B., Alptekin, K., Caliskan, S. et al. : Effect of clozapine on serum leptin, insulin levels, and body weight and composition in patients with schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 27 : 795-799, 2003.
  - 33) Klieser, E., Strauss, W. H., Lemmer, W. : The tol-

- erability and efficacy of the atypical neuroleptic remoxipride compared with clozapine and haloperidol in acute schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.*, 380 (Suppl.) : 68-73, 1994.
- 34) Kolivakis, T. T., Margolese, H. C., Beauclair, L. et al. : Clozapine for first-episode schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 159 : 317, 2002.
  - 35) Kumra, S., Frazier, J. A., Jacobsen, L. K. et al. : Childhood-onset schizophrenia : a double-blind clozapine-haloperidol comparison. *Arch. Gen. Psychiatry*, 53 : 1090-1097, 1996.
  - 36) Lee, M. A., Jayathilake, K., Meltzer, H. Y. : A comparison of the effect of clozapine with typical neuroleptics on cognitive function in neuroleptic-responsive schizophrenia. *Schizophr. Res.*, 37 : 1-11, 1999.
  - 37) Leucht, S., Wahlbeck, K., Hamann, J. et al. : New generation antipsychotics versus low-potency conventional antipsychotics : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 361 : 1581-1589, 2003.
  - 38) Lieberman, J. A., Phillips, M., Gu, H. et al. : Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naïve first-episode schizophrenia : a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacology*, 28 : 995-1003, 2003.
  - 39) Lindenmayer, J. P., Iskander, A., Park, M. et al. : Clinical and neurocognitive effects of clozapine and risperidone in treatment-refractory schizophrenic patients : A prospective study. *J. Clin. Psychiatry*, 59 : 521-527, 1998.
  - 40) Lindenmayer, J. P., Czobor, P., Volavka, J. et al. : Changes in glucose and cholesterol levels in patients with schizophrenia treated with typical or atypical antipsychotics. *Am. J. Psychiatry*, 160 : 290-296, 2003.
  - 41) Lindenmayer J. P., Czobor P, Volavka J. et al. : Effects of atypical antipsychotics on the syndromal profile in treatment-resistant schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry*, 65 : 551-556, 2004.
  - 42) Meltzer, H. Y. and Okayli, G. : Reduction of suicidality during clozapine treatment of neuroleptic-resistant schizophrenia : impact on risk-benefit assessment. *Am. J. Psychiatry*, 152 : 183-190, 1995.
  - 43) Meltzer, H. Y., Alphas, L., Green, A. I. et al. : Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia : International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch. Gen. Psychiatry*, 60 : 82-91, 2003.
  - 44) Miller, A. L., Hall, C. S., Buchanan, R. W. et al. : The Texas Medication Algorithm Project antipsychotic algorithm for schizophrenia : 2003 update. *J. Clin. Psychiatry*, 65 : 500-508, 2004.
  - 45) Moncrieff, J. : Clozapine v. conventional antipsychotic drugs for treatment-resistant schizophrenia : a re-examination. *Br. J. Psychiatry*, 183 : 161-166, 2003.
  - 46) Mullen, J., Jibson, M. D., Sweitzer, D. : A comparison of the relative safety, efficacy, and tolerability of quetiapine and risperidone in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders : the quetiapine experience with safety and tolerability (QUEST) study. *Clin. Ther.*, 23 : 1839-1854, 2001.
  - 47) Munro, J., O'Sullivan, D., Andrews, C. et al. : Active monitoring of 12760 clozapine recipients in the UK and Ireland : beyond pharmacovigilance. *Br. J. Psychiatry*, 175 : 576-580, 1999.
  - 48) Narendran, R., Young, C. M., Pristach, C. A. et al. : Efficacy of clozapine in the treatment of atypical antipsychotic refractory schizophrenia : A pilot study. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 23 : 103-104, 2003.
  - 49) Pascoe, S. J. : The adjunctive use of a centralised database in the monitoring of clozapine-related neutropenia. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 12 : 395-398, 2003.
  - 50) Rosenheck, R., Cramer, J., Xu W. et al. : A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia. *N. Engl. J. Med.*, 337 : 809-815, 1997.
  - 51) 澤村一司, 染矢俊幸 : Clozapine の副作用と薬物相互作用. *臨床精神薬理*, 6 : 31-37, 2003.
  - 52) Spivak, B., Shabash, E., Sheitman, B. et al. : The effects of clozapine versus haloperidol on measures of impulsive aggression and suicidality in chronic schizophrenia patients : an open, nonrandomized, 6-month study. *J. Clin. Psychiatry*, 64 : 755-760, 2003.
  - 53) Tollefson, G. D., Birkett, M. A., Kiesler, G. M. et al. : Double-blind comparison of olanzapine versus clozapine in schizophrenic patients clinically eligible for treatment with clozapine. *Biol. Psychiatry*, 49 : 52-63, 2001.
  - 54) Toth, P. and Frankenburg, F. R. : Clozapine and seizures : A review. *Can. J. Psychiatry*, 39 : 236-238, 1994.

- 55) Volavka, J., Czobor, P., Sheitman, B. et al. : Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am. J. Psychiatry*, 159 : 255-262, 2002.
- 56) Walker, A. M., Lanza, L. L., Arellano, F. et al. : Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiology*, 8 : 671-677, 1997.
- 57) Waserman, J. and Criollo, M. : Subjective experiences of clozapine treatment by patients with chronic schizophrenia. *Psychiatr. Serv.*, 51 : 666-668, 2000.
- 58) Wirshing, D. A., Wirshing, W. C., Kysar, L. et al. : Novel antipsychotic : comparison of weight gain liabilities. *J. Clin. Psychiatry*, 60 : 358-363, 1999.
- 59) Woerner, M. G., Robinson, D. G., Alvir, J. M. et al. : Clozapine as a first treatment for schizophrenia. *Am. J. Psychiatry*, 160 : 1514-1516, 2003.



## 妊娠・出産・授乳期における不安障害の治療ストラテジー

丸山麻紀\* 塩入俊樹\* 染矢俊幸\*

抄録：不安障害は女性になり易い疾患で、特にパニック障害 (PD) や強迫性障害 (OCD) などでは妊娠適齢期に発症することが多い。実際、日常臨床で妊娠を希望する女性患者に遭遇する機会は決して少なくなく、治療中に予期しない妊娠が判明することもある。このようなケースでは、薬物の使用による胎児・新生児への影響等のリスクと、患者自身の症状の安定とそれによる胎児・新生児への十分なケア等のベネフィットを考慮し、総合的な判断が必要となる。もちろん、最終的に治療を選択するのは患者サイドであるが、主治医はリスクとベネフィットについての正確で十分な情報を分かり易く説明することが求められる。その一助となるよう、本稿では、これまでの知見を総括し、妊娠・出産・授乳期における不安障害、特に PD と OCD に関する治療ストラテジーについてまとめた。

臨床精神薬理 7:1895-1903, 2004

Key words : pregnancy, SSRI, benzodiazepine, panic disorder, obsessive-compulsive disorder

## I. はじめに

不安障害の中には、パニック障害 (Panic Disorder: 以下, PD) や強迫性障害 (Obsessive Compulsive Disorder: OCD) に代表されるように、妊娠適齢期の女性に発症し易いものもあり<sup>29, 35, 46)</sup>、患者が妊娠を希望する場合には、我々精神科医の頭を悩ます問題の1つとなり得る<sup>3, 25, 28, 46)</sup>。

残念ながら、本テーマに関するエビデンスは、うつ病等に比し不十分と言わざるを得ない<sup>36)</sup>。本稿ではそのことを踏まえつつ、文献的考察が比較

的になされている PD と OCD について述べる。

## II. 妊娠・出産・授乳期における薬物の影響

## 1. 胎児への影響

胎児への薬物の影響は、胎齢、薬効、用量によって決まる。受胎後20日以前に与えられた薬物は、all or nothing の効果であり、この段階では催奇形性はあまり起こらず、器官形成期とされる3~8週 (あるいは12週)、つまり第1三半期が最も危険な時期である<sup>3, 46)</sup>。妊娠中・後期になると奇形は起こしにくい、正常に形成された胎児の器官や組織の機能と成長を変化させることがある<sup>33)</sup>。

## 1) 抗うつ薬

5つのSSRIの中で、fluoxetineはこれまで最も多くの研究がなされている。Altshulerらは、胎児期にfluoxetineに暴露した1,500以上の症例について詳細に検討し、先天異常の割合の増加はないとした<sup>1)</sup>。他の報告<sup>10, 17, 40)</sup>も同様で、fluoxetine

Strategy for anxiety disorders during pregnancy, delivery, and lactation.

\*新潟大学大学院医歯学総合研究科精神医学分野  
〔〒951-8510 新潟県新潟市旭町通一番町757〕

Maki Maruyama, Toshiki Shioiri and Toshiyuki Someya: Department of Psychiatry, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-757, Asahimachidori, Niigata-shi, Niigata 951-8510, Japan.

の子宮暴露と重大奇形のリスク増加とは関連しないとされている。

1998年、Kulinらはprospectiveな多施設コントロール研究を行い、妊娠中SSRI (paroxetine, sertraline, fluvoxamine) 投与群267例とコントロール群の両群間で、奇形出現率、流・死産の割合、未熟・過熟児の率、平均出生時体重に差がなかったと報告した<sup>27)</sup>。但し、投与量を成人使用量の5倍にした場合、新生児死亡率が増加する可能性も示唆されている<sup>9)</sup>。従って現時点では、最適量を処方された場合には奇形に対する危険率は上がらないと考えられている<sup>27)</sup>。

一方、TCAに関しては、1970年代の症例報告は妊娠第1期での暴露と手足奇形の関連性についての可能性を示唆したものの、後の研究ではこれらの知見を確認することはできていない<sup>14, 25, 38)</sup>。

## 2) ベンゾジアゼピン系抗不安薬 (Benzodiazepine : BDZ)

BDZに関する報告は、diazepamとalprazolamにそのほとんどが集約されている<sup>42)</sup>。胎児期のBDZ暴露の危険を評価するために行われたメタ解析研究では、妊娠中のBDZ使用に関連した口蓋裂の発生するリスクの増加はあっても、絶対危険率1%未満と考えられるとした<sup>3)</sup>。更に最近、Weinstockらは、clonazepamを服用した母体27名から生まれた新生児について検討した結果、先天性奇形は認めなかったとしている<sup>52)</sup>。しかしながら、CohenとRosenbaumは、妊娠第1三半期でのBDZ暴露による口蓋裂リスクは0.7%であり、この数値は一般人口の約10倍に値すると報告した<sup>14)</sup>。従って、特に妊娠第1三半期でのBDZの使用は避けるべきである<sup>45)</sup>。

また、新生児の神経発達への影響については、発達の遅れを示すという報告<sup>49)</sup>やそれとは否定的な立場を取るもの<sup>33)</sup>もあり、その結果は一致していない。しかしながら、動物実験では、妊娠中のBDZ暴露によって胎児のGABA<sub>A</sub>受容体の機能が変化するとされており<sup>34)</sup>、新生児の神経発達は出産後も継続していくことから、妊婦もしくは授乳中の患者に対するBDZの投与は、その使用によって明らかなベネフィットが存在し、それに代わる治療法がない場合にのみ、考慮されるべきであ

ろう。

## 2. 出産時及び出産後における新生児・母体への影響

### 1) 抗うつ薬

SSRIに関しては、出産時における影響についての報告はほとんどないが、最近、妊娠初期の3ヵ月間paroxetineの暴露があった新生児が出産時にけいれんを認め、更にくも膜下出血や筋緊張亢進、眼球運動障害の症状も存在したという報告がなされた<sup>44)</sup>。そして著者らはこれらの原因の1つを、血小板のセロトニンの枯渇としている。出産後については、出産16~86ヵ月後のIQ、言語発達、行動異常においては、胎児期のfluoxetine暴露の影響は認められなかったという<sup>38)</sup>。Schatzbergらも臨床的な経験からも新生児の行動異常とSSRIの暴露とは関係しないと述べている<sup>46)</sup>。しかしながら、3,888,000例を対象としたNational Hospital Discharge Summaryの統計によると、第3三半期にfluoxetineを投与された場合、新生児の未熟児出生率や特別要注意での入院率、あるいは平均値以下の低体重の割合が対照よりも多かった<sup>17)</sup>。ごく最近、ZeskindとStephensは、妊娠中にSSRI (paroxetine, sertraline, fluoxetine, citalopramの単剤及び併用) を服用していた17例と未服薬群17例で、両群の新生児の神経行動学的指標を調べた結果、振戦、睡眠障害 (REM睡眠の増加)、運動活動性の亢進などの項目において有意な違いが認められたという<sup>58)</sup>。

TCAの中でも不安障害で一番使用される頻度の高いclomipramineは、新生児に生じるtachyarrhythmiasや排尿困難、便秘などの抗コリン性の様々な問題を生じさせる危険性がある<sup>8)</sup>。また、イライラや振戦、反射亢進、低血圧、頻呼吸、母乳の吸引力低下、体温不安定などの離脱症状が出現する可能性も否定できない<sup>25)</sup>。

### 2) BDZ

周知のとおり、BDZの子宮内暴露と関係する周産期後遺症には様々なものがあり、低Apgar score、哺乳不良、新生児無呼吸、筋肉の低張性 (floppy baby syndrome)、及び体温調節障害などが挙げられる<sup>31, 54)</sup>。また、新生児における中毒・

離脱症状については、呼吸促迫、易興奮性、不眠、発汗などが生後24時間以内に出現したという報告もある<sup>31)</sup>。しかしながら、前述の Weinstock らは、clonazepam では胎児離脱症候群や低 Apgar score は全く認められなかったとしている<sup>52)</sup>。

### 3. 授乳への影響

#### 1) 抗うつ薬

すべての向精神薬は母乳に移行する。しかし Schatzberg らは、母体の抗うつ薬の血清濃度を100とすると、胎児の血清濃度はその50%、そして母乳には母体の摂取量の約1%が移行するに過ぎず、新生児が摂取する抗うつ薬は極微量に過ぎないと述べている<sup>49)</sup>。また、母乳への移行の程度にはそれぞれ違いがあり、citalopram > sertraline > fluoxetine > fluvoxamine > paroxetine の順とされている<sup>21, 48)</sup>。

Stowe らは、paroxetine (10~50mg/日) で治療を受けている16例の患者について、母乳と母体、そして新生児の血清薬物濃度を定常状態で測定している<sup>47)</sup>。結果は、①すべての母乳で paroxetine が検出されたが、その濃度には個体差が大きい (2~101ng/ml)。②授乳初期よりも後期に高濃度。③濃度と授乳時間とは無関係。更に、④新生児の血清では検出不能で、新生児への副作用もなし、というものであった<sup>47)</sup>。この報告によると母乳濃度の個体差が著しいが、これは母乳の脂肪親和性やタンパク質の特性自体に個体差が大きいためかもしれない<sup>22)</sup>。Fluoxetine については、20mg/日の2ヵ月間投与で新生児への副作用はなかったとする報告もあるが、授乳によって新生児にイライラを惹起させたとする報告もあり、母乳中に潜在的に毒性レベルに達する可能性は否定できない<sup>32)</sup>。Sertraline に関しては、2つの報告でいずれも新生児の desmethylsertraline 血清濃度は低く副作用は認めなかったことから、乳児では有意水準に達しないとされている<sup>7, 25)</sup>。また、citalopram 服用中の母乳を飲んだ新生児の血清から7ng/ml の desmethylcitalopram が検出されたという報告もある<sup>21)</sup>。

TCA に関しては、Yoshida ら<sup>57)</sup>の報告がある。彼らは、母親が産後うつ病のため TCA で治療中

である母乳栄養児と人工栄養児について比較研究を行い、乳児が母乳を通じて1日に摂取する薬物の量は体重あたり母親の内服量の数%であり、両群の乳児期の発達や副作用には差がなかったと報告した<sup>57)</sup>。しかしながら、乳児の脳の発達に関する長期的な影響についての報告はなく、今後の課題であろう。

#### 2) BDZ

一般的に、授乳中の BDZ の使用は好ましくない。Iqbal ら<sup>20)</sup>による最近のレビューでは、diazepam の授乳期で乳児での無気力、鎮静、及び体重減少が、また alprazolam による新生児退薬症候群、軽度傾眠が報告され、両者とも安全性に問題がある<sup>20)</sup>。また、chlordiazepoxide, lorazepam に関しては研究報告がなく、安全性は不明であるが使用しない方がよい<sup>20)</sup>。もし、どうしても使用しなければならない際には、半減期の短いものを低用量で短期間用いるべきである<sup>20, 25)</sup>。

## Ⅲ. 妊娠・出産・授乳期における不安障害の臨床経過

### 1. PD

#### 1) 妊娠期

妊娠中の PD 患者に関する報告は、妊娠中に症状が減少する、あるいは影響がないとする報告がいくつかなされている<sup>24, 50)</sup>。例えば、Klein らは、受胎時点で活動中のパニック症状のある20例の妊婦について前方視的調査を行い、その大部分が受胎時に薬物治療の使用をやめたにもかかわらず、症状の著しい改善を認めたと記述した<sup>24)</sup>。実際我々も妊娠を契機にパニック発作が消失したケースを何例か経験している。妊娠で起こる生理学的な変化はパニック症状の改善に寄与する可能性が示唆されている<sup>23, 50)</sup>。また、妊娠におけるホルモンの変化が抗不安効果を持つと推測され<sup>24)</sup>、プロゲステロン代謝物質は、バルビツール酸塩のような活性があり、抗不安効果をもつと考えられている<sup>30)</sup>。更に、妊娠することによって、姿勢変化などの様々な生理的刺激に対する心拍数やノルアドレナリンの放出が抑制され<sup>2, 24)</sup>、交感神経系の過覚醒状態が是正される。このように、妊娠中に

見られる生理的な諸反応がPDを改善させる可能性が指摘されている。しかしながら、その後の症例報告や前方視的研究により、妊娠中パニック症状の減少を認めず、逆に症状を安定させるために薬物の増量を余儀なくされたPD患者が実際にかなり存在する<sup>13,37)</sup>。従って、妊娠中に症状の増悪を認めないPD患者もいるし、パニック発作が悪化する群も確かに存在する。妊娠中の再発に関する危険因子については、Cohenらが妊娠前のPDの重症度が妊娠期の再発に関連している可能性を示唆したものの<sup>13)</sup>、まだ明らかではない<sup>36)</sup>。

## 2) 出産期

出産前後でのPDの経過に関する研究は行われていない。

## 3) 授乳期 (産褥期)

授乳期に関しては、再発しやすいと言われている<sup>15)</sup>。前述のCohenらによる前方視的研究<sup>13)</sup>では、PD患者(その一部は妊娠中に症状が軽減した)の90%で産後1~3ヵ月間でパニック症状が増悪し、悪化をしなかった残りの10%の患者では抗パニック薬が処方されていたという。Nonacsらの言うように、分娩後はPD女性患者の脆弱性が高まるようである<sup>36)</sup>。仮説としては、妊娠中はプロゲステロンが高値となり、それによって過換気が促進され、その結果Pco<sub>2</sub>レベルの低下を引き起こしていたが<sup>24)</sup>、出産により急激なプロゲステロン濃度の低下が生じ、それがPco<sub>2</sub>レベルを上昇させ、産後女性のパニック発作の素因になるというものがある<sup>24,50)</sup>。しかしながら、実際に出産前後でプロゲステロン値やPco<sub>2</sub>レベルを測定した報告はなく、今後の研究が待たれる。

## 2. OCD

### 1) 妊娠期

妊娠とOCD症状との関係については、いくつかの前方視的研究によってOCD女性の13~39%が妊娠・産褥期に発症していることがわかっている<sup>35,46,55)</sup>。ButtolphとHollandは、女性39例と男性21例の前方視的評価において、自分自身やパートナーの妊娠または出産に関連して男性1例(5%)と女性27例(69%)でOCD症状の発症あるいは悪化を示したと述べている<sup>9)</sup>。これらの

多くの例では、出産を取り巻く環境によって潜在的に持っていた強迫傾向が顕在化、あるいは激化し、発症に至ると言われている<sup>16)</sup>。また、いくつかの報告でも、妊娠前に発症していたOCD女性患者においても、妊娠中に症状が悪化する傾向があることを示している<sup>2,11)</sup>。Nezirogluらは、OCD女性106例を後方視的に調査した結果、子供のいる59例の女性のうちで23例(39%)が妊娠中にOCD症状の再発を認め、特に妊娠中絶した者では5例中4例(80%)とその頻度は高率であったと報告した<sup>35)</sup>。再発・悪化を示す群の特徴についてはまだ明らかではないが、Maniaらは産科合併症とOCD発症との関連を示唆している<sup>29)</sup>。従って、OCD患者やOCDに関する前述したような脆弱性のある女性では、妊娠はOCDの発症及び再発・増悪因子となる。

## 2) 出産期

出産前後でのOCDの経過に関する研究は行われていない。

## 3) 授乳期 (産褥期)

30%以上のOCD女性患者で授乳期に症状が悪化することや、授乳期の発症も多いことが報告されている<sup>2,46,55)</sup>。従って、授乳期はOCDの発症あるいは症状の増悪の危険性が高い。

## IV. 妊娠・出産・授乳期における不安障害の治療ストラテジー

### 1. 基本的考え方

原則的には薬物療法を開始する際には妊娠していないことが望ましいし、将来的に妊娠を希望する場合でも、その計画に見合うように薬物を漸減し、少なくとも妊娠開始時には無投薬の状態にもって行くことが理想的ではある<sup>45,46)</sup>。しかしながら現実には、薬物治療中の予期しない妊娠(米国では全妊娠の半数に上る<sup>19)</sup>)や、症状の悪化によってやむを得ず薬物療法を行わなければならないケースも少なからず存在する<sup>3,46)</sup>。

妊娠・出産・授乳の全ての時期において薬物療法を行う場合のベネフィットとしてまず考えられるものは、妊婦である患者の罹患している不安障