

## はじめに

こころの問題を持ち精神科を受診する妊婦や授乳中の母親は多いものの、一般精神科外来を担当されていらっしゃる精神科医の先生方の中に、妊婦や授乳中の母親への向精神薬の処方にとまどいを覚え周産期のメンタルケアに関わることをためられる方もいらっしゃるかと思います。

本手引きは、最新の知見をもとに妊娠中や授乳中の母親に向精神薬を処方する上で気を付けるべき点について解説してあります。一般の精神科外来で診療されていらっしゃる精神科医の先生方にとって、本書が妊娠中や授乳中の母親の診療される際の一助になることを願っています。

平成 25 年 3 月

渡邊央美

立花良之

## 妊娠中の向精神薬使用

### 背景

妊娠中に精神疾患が発症したり、既存の精神疾患を有する女性が妊娠したりすることはよくある。サリドマイド禍が起こった 1960 年前後以降、薬剤が先天奇形発生の原因になることが広く知られるようになり、妊婦も医師も妊娠中の薬剤使用に対して抵抗を感じるのが一般的である。もちろん、薬剤の胎児へのリスクを認識することは大変重要なことであり、妊婦や妊娠年齢の女性に対する処方では慎重に行うべきであるが、薬剤の胎児への影響を過剰に心配して、適切な治療が行われないと、母児双方の不利益になることもあり得る。

医療用医薬品の添付文書の「使用上の注意」の項目の中には、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」という見出しがある。向精神薬の添付文書を見てみると、実は「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと」と記載されている薬剤はごく一部のみで、多くは「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」と書かれている。ここで問題になるのは、「治療上の有益性」については患者を診察して判断するとして、「危険性」を評価するための情報が添付文書からは得られないことである。よって、関連する疫学研究などの情報を集めて検討する必要があるが、妊娠中、授乳中の薬剤曝露の影響についての情報は十分でないため、現状では正しい安全性評価と情報提供をすることは困難である。本稿では、妊娠中の薬物療法についての基本的な考え方や治療方針決定の助けになる情報源などを紹介する。

## 妊娠についての基本的事項

妊娠の多くは予期しないもので、つわりや無月経などの症状があっても女性本人でさえ妊娠になかなか気がつかないこともある。妊娠検査薬（妊娠診断補助試薬）は尿中ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）定性検査を行うもので、受胎後約 2 週間後には陽性になるので、妊娠を疑う場合には市販のものでもよいから妊娠検査薬による検査を行って、なるべく早く妊娠を認識することが重要である。

慢性疾患のため、継続して薬物療法を行っている場合、未婚であってもいつ妊娠するかわからないので、現在使用している薬の妊娠や胎児への影響を考慮しておく必要がある。病状や使用している薬剤によってはすぐに妊娠することが勧められない場合もあり、患者に「妊娠しないように」と指導することがあるが、この指示は守られないことが多い。本当に妊娠してほしくなければ、婦人科で経口避妊薬を処方してもらうなど、具体的な対応が必要である。経口避妊薬を使用するときには、併用する向精神薬との相互作用に注意が必要である。

## 妊婦への薬物治療の考え方

妊婦の疾患の治療目的で薬剤を投与すると、胎児にも薬剤が投与されることになり、胎児にとっては直接の有益性はなく、副作用のリスクのみが付加される可能性がある。一方で、薬物治療が必要な女性に対して薬を投与しないと、母親本人の疾患のコントロールがうまくいかなくなってしまう。そうすると、母親の健康状態が悪化したり、妊婦健診受診のコンプライアンスが悪くなったりして、母親本人にはもちろん、胎児にも二次的に悪影響が及ぶことが懸念される。よって、妊婦に薬剤を投与するかどうかは、治療を行わないことによる母親（および胎児）のリスクと、胎児への薬剤の副作用を比較考慮して判断することになる。

## 薬剤の胎児への影響

薬剤の胎児に対する影響は妊娠の時期によって異なるので、産科での診察を受けてきちんと妊娠週数を評価する必要がある。妊娠週数は原則的には最終月経開始日から計算し、受精日は妊娠 2 週 0 日となるので、実際にはそれ以前には受胎していない。

薬剤などの曝露が先天奇形の原因になるのは、当該器官が形成される時期に曝露した時に限定される。器官形成期と呼ばれるのは主に妊娠 4～7 週であるが、臓器器官によって異なる。各々の向精神薬の催奇形性についての情報は後述する。

先天異常が起こるベースラインリスクは、通常出生時に判明するもので 2～3%といわれている。また、自然流産が起こる確率は 15%とされる。たまたま妊娠中に薬剤をしていた場合、薬剤が原因だと考えがちなので、バックグラウンドのリスクを理解しておくことは重要である。

器官形成期が終われば薬剤の使用は心配ないというわけではなく、胎児毒性を生じる薬剤もある。すなわち、ほとんどの薬剤は多かれ少なかれ胎盤を通過して、胎児も薬剤を服用した状態になるので、胎児に短期的または長期的な副作用が起こる可能性がある。母体に投与される薬剤の多くは、新生児や小児に対しては使用しないことが多いため、胎児の薬物動態や薬力学についての情報はほとんどなく、副作用を完全に予想することはできない。

向精神薬の胎児毒性としては、胎児発育不全、流早産、長期的な神経行動発達への影響などが起こりうる。また、分娩直前まで向精神薬を連用していた時には、生後数時間から数日以内に嗜眠、筋緊張低下または増加、睡眠障害、啼泣異常、振戦、易刺激性、無呼吸発作、多呼吸、下痢、嘔吐、哺乳不良、痙攣などが起こることがあり、新生児不

適応症候群 poor neonatal adaptation syndrome (PNAS)と称されている。PNAS の症状の多くは、胎盤を介して胎児に投与されていた薬剤が急に供給されなくなることによって起こる離脱症状である。一部の症状は胎盤移行した薬剤が胎児に直接作用することによる新生児抑制症状である。胎盤を通過して胎児循環に入った薬剤は、原則として母体に戻って母体で代謝、排泄されるが、出生後は新生児自身で代謝、排泄しなくてはならないので、機能が未熟な出生後間もない時期には出生直前に投与された薬剤が長く体内にとどまり、しばらく薬剤の作用が続くことがある。PNAS の症状は対症療法のみで 1 週間以内で回復することが多く、この症状を防ぐ目的で臨月に薬剤を中止すると母体の精神疾患の悪化につながるので、投薬の中止を勧めるものではない。

また、妊娠中の生理的変化に伴って、薬物動態が変化することになり、妊娠中、出産後に薬剤投与量の増減が必要になることがある。例えば妊娠中にはラモトリギンのクリアランスは増加するため、投与量を増やさないと効果が不十分になることがあるので注意が必要である。

## 妊娠中の向精神薬使用のリスク

### ・抗うつ薬

抗うつ薬の中止や変更には病状悪化のリスクが伴うため、有益性と危険性を検討した上で、必要に応じて薬物療法を行うことが望ましい。

近年よく使用される選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) については妊娠第 1 三半期の使用により心奇形の発生率が通常の約 1.5 倍に増加したとの報告があったが、関連を否定する報告もある。また、抗うつ薬使用と早産、低出生体重児などのリスク増加を指摘した報告も複数あるが、薬剤の影響ではなくうつ病などの疾患自体によるものである可能性も否定できない。抗うつ薬を分娩に近い時期に連用すると前述の PNAS を起こすことがあるので注意が必要である。

妊娠中の三環系・四環系抗うつ薬の使用はリスク増加とは関連しないと考えられてきたが、サンプルサイズの小さい疫学研究報告に基づくもので、催奇形性、早産、胎児発育不全、新生児の症状、長期的影響のいずれも SSRI に比べてリスクが少ないということはない。現時点では、様々な抗うつ薬の中で妊娠中の安全性に大きな違いがあるとは考えられないので、ケースバイケースで必要な薬剤を最低限の用量で使用するべきである。

### Point

- ・抗うつ薬の妊娠初期使用による先天異常発生のリスクは、それほど大きくないと考えられる。
- ・分娩直前の使用によって、新生児に合併症が起こる可能性がある。

### ・ベンゾジアゼピン系抗不安薬・睡眠薬

過去にジアゼパムによる口唇口蓋裂発生率の増加が指摘されていたが、最近の疫学研究では妊娠初期のベンゾジアゼピン使用に伴う大奇形、小奇形を含む先天奇形発生率の有意な増加は認められないとしている。他の向精神薬と同様に、新生児に傾眠傾向や離脱症状が認められたとの報告がある。

NICE ガイドラインでは、妊娠中のベンゾジアゼピン系薬剤の使用は、重度の不安・焦燥に対する短期間の治療以外には推奨されないとしている。

### ・その他の睡眠薬

ゾピクロン、ゾルピデムの妊娠中の使用についての研究では、大奇形、小奇形を含む先天奇形発生率増加はみられなかったと報告されている。

NICE ガイドラインでは、抗ヒスタミン薬のプロメタジンの使用を推奨している。抗ヒスタミン薬の催奇形性は否定的で、海外では妊娠悪阻の治療に用いられている。

### Point

- ・ベンゾジアゼピン系抗不安薬および睡眠薬、ゾピクロン、ゾルピデムなどの睡眠薬、抗ヒスタミン薬の催奇形性は否定的である。
- ・分娩直前の抗不安薬や睡眠薬の使用によって、新生児に合併症が起こる可能性がある。



・抗精神病薬

抗精神病薬は統合失調症や双極性障害などの治療に用いられるが、これらの疾患を治療しない場合の危険性と、服薬に伴う有益性および危険性を十分に検討して、適切な治療を選択する。

定型および非定型抗精神病薬の妊娠中の使用についての情報は少ないが、現時点では著明な催奇形リスクはないと考えられている。分娩に近い時期の使用により、新生児の離脱症状、錐体外路症状の出現の可能性があるため、新生児の注意深い観察が必要である。抗精神病薬の副作用として体重増加、耐糖能異常が知られているが、妊娠初期の高血糖は先天奇形の発生率増加と関連するので、特に注意が必要である。

また、抗精神病薬の副作用防止のために用いられることがあるパーキンソン症候群治療薬についても情報がほとんどないが、著明な催奇形リスクはないと考えられている。

Point

- ・抗精神病薬の妊娠初期使用による先天異常発生についての情報は少ないが、それほど大きなリスクはないと考えられる。
- ・分娩直前の使用によって、新生児に合併症が起こる可能性がある。

## ・抗てんかん薬

複数の研究により、バルプロ酸子宮内曝露と、神経管閉鎖障害などの先天異常発生や児の認知機能低下との関連が指摘されている。また、カルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールについても先天奇形発生率増加と関連するが、バルプロ酸よりもリスクは小さい。

ラモトリギン単剤療法では先天異常のリスクの有意な増加はないと考えられている。妊娠中にはラモトリギンのクリアランスが増加して増量が必要になることがあるので、注意が必要である。てんかんの女性は妊娠中にも治療継続が必要であることが多いが、可能であればバルプロ酸を含まない単剤療法で、発作を起こさないために必要な最小限の用量で使用することが望ましい。妊娠中にバルプロ酸を使用する場合には、血中濃度が上がりすぎないように徐放製剤の分割使用が推奨されている。一般に神経管閉鎖障害を予防するために、妊娠前からの葉酸サプリメント摂取が推奨されており、抗てんかん薬を服用している場合にも服用しておくことが望ましい。

### Point

- ・抗てんかん薬の胎児へのリスクを検討した上で、妊娠中も良好な発作コントロールを行う。
- ・可能であれば、バルプロ酸を含まない単剤療法が望ましい。

・リチウム

双極性障害などの治療に用いられるリチウムは、妊娠初期の曝露により心奇形、特に Ebstein 奇形の発生率が増加する可能性が示唆されている。妊娠後期や出産直前の使用によって妊婦、新生児にリチウム中毒が起こる可能性があるため、リチウムの血清濃度をモニタリングして、血清濃度を必要最低限に保つべきである。

Point

- ・他に安全で有効な治療法がない場合を除いて、妊娠中のリチウムの使用は回避することが望ましい。
- ・妊娠中にリチウムが必要な場合には、血清濃度を測定して最小有効濃度を維持する。

## 授乳中の向精神薬使用

ほとんどの医療用医薬品の添付文書には、「授乳中の婦人に投与する場合には、授乳を中止させること。」あるいは「授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。」と記載されている。このような記載の多くは、授乳中の使用についての情報がなく安全性が確立していないことや、ヒトまたは動物において薬剤が乳汁移行することを記載の根拠としているが、現実には出生前に胎盤移行した薬剤が胎児に移行する量と比べると、乳汁から乳児が摂取する薬剤の量はかなり少なく、授乳をしても影響がみられないことがほとんどである。

母児双方における母乳栄養のメリットは多数あることは明らかであり、可能な限り薬物療法と母乳栄養を両立することが望ましい。そのためには薬剤の乳汁中濃度、乳児血中濃度、乳児の副作用などについての文献情報を集め、薬剤や活性代謝物がどのくらい母乳中に移行するか、母乳中に移行した薬剤がどのくらい乳児に取り込まれるか、母乳を介して摂取した薬剤によって乳児に有害事象が起こるかについて検討し、なるべく乳児が吸収する用量が少ないことがわかっている薬剤を選択する。乳汁中濃度が母親の血中濃度を上回るような薬剤でも、乳児が飲むことになる薬剤の用量は治療に用いる量の数%未満であることが多く、そのような母乳を飲んでも乳児の血中薬剤濃度が治療域に達することはほとんどない。ただし、特に早産児、新生児では薬剤クリアランスが未熟である可能性があり、半減期が長く、体内に蓄積する可能性がある薬剤が乳汁中に多く含まれる場合には、乳児の血中濃度が高くなる可能性がある。

乳汁中薬物濃度は授乳時の母親の血中薬物濃度を反映して変化するので、血中濃度が低くなる時間帯に授乳をするというのもひとつの工夫であるが、半減期の長い薬剤を毎

日服用する場合には、血中濃度の日内変動は大きくないので、服薬後時間をおいて授乳をする必要は特にはないと考えられる。

母親が使用中に授乳する場合に注意が必要なのは、フェノバルビタール、エトスクシミド、プリミドン（◎プリミドン）、炭酸リチウム、ラモトリギンなど乳児の曝露レベルが治療域に近づく可能性がある薬剤、カベルゴリン（◎カバサル）、ブロモクリプチン（◎パーロデル）など乳汁分泌を抑制する薬剤、アイソトープや一部の抗悪性腫瘍薬など少量でも影響する可能性がある薬剤である。

母乳中に移行した向精神薬を飲んだ乳児に現れることが想定される症状としては、乳児の鎮静、嗜眠、体重増加不良などが挙げられる。多剤併用の場合には相互作用で代謝が遅れることもあるため、特に注意が必要である。ただし、妊娠中から向精神薬を服用している母親の乳児に生後数日に起こる症状は、母乳中の薬剤によるものではなく、子宮内曝露によるものであることが多い。

母乳栄養が優れていることは明らかであるが、体力的、精神的な負担で病状が悪化する可能性もあるため、家族の協力による混合栄養など、母親の負担を軽減する配慮が必要である。

### Point

- ・薬物療法が必要な場合には、薬剤の乳汁移行性などの情報を検討し、可能な限り母乳栄養と両立することが望ましい。

## リスク・ベネフィットを比較検討したケースバイケースの

### 治療選択

妊娠中の精神疾患に対してどのような治療を行うかについては、すべての女性に共通する正解があるわけではなく、ケースバイケースで治療によるリスクとベネフィットを比較検討すべきである。妊娠中に薬物療法を中止または変更することにはリスクが伴うので、可能であれば妊娠する前に調整しておくことが望ましい。

## 妊娠中や授乳中の患者に説明するにあたって

これまで妊娠中・授乳中の向精神薬の処方リスクについて述べてきたが、それらを患者に説明する上で注意すべき点について、NICE のガイドライン<sup>1</sup>をもとに述べる。

### 患者中心のケア

近年、患者本人の意思を尊重し意思決定については、医療者と一緒に患者自らが受けるケアと治療について決定していくことが推奨されている。まずは患者が精神的な問題についての治療に対しどのように考えているかについて把握し、向精神薬を内服する必要がある場合、内服のメリットと副作用などのデメリットを説明し理解してもらうように努める。治療のメリット・デメリットを伝える場合、治療者側が、これまでの症状経過、治療への反応性も併せて考慮に入れて説明する。また、薬物療法以外の心理的介入（認知行動療法など）の選択肢も提示する。治療を受けないことでの母親自身の症状悪化のリスクや、胎児や子どもへの影響を考慮した上で、それらのデメリットを説明し患者に十分に理解してもらう。以上を踏まえて、医療者と患者が協働して最善の治療を患者中心に決定していくことが望まれる。

患者に説明する際に、NICE のガイドラインではたとえば次のようなアドバイスをしている。

- ・ 催奇形性などの副作用の頻度についてはパーセンテージでなく、100 人に 2 人、1000 人に 3 人というように説明する。

- ・ 言葉で説明するだけでなく目で見てわかりやすいパンフレットなど、患者の理解を助けるようなツールを適宜使用するのも良い。

また、このような児のリスクについての説明に基づく意思決定は、児の母親のみならず父親に対しても行われることが望ましいと考えられる。

### **患者が薬物療法を選ばなかった場合**

妊娠中・授乳中のほとんどの母親は向精神薬内服による児への影響を心配するので、当初から薬物療法とともに、治療選択肢として心理的介入（認知行動療法・セルフヘルプなどについての心理教育）または薬物療法との併用も患者に提示しつつ、患者中心に治療選択していくと良い。また、精神科主治医の意向と違って患者が薬物療法を選ばなかった場合、

- ・ 患者が精神科主治医からサポートを受けられること
- ・ 薬物療法を選ばないことのリスクについて相談できること
- ・ 心理的介入（支持的精神療法、認知行動療法など）を選択できること

を患者に補償することを推奨している。

ただし、一部の患者では自らの意思を中心に治療選択が決められることに大きな心理的混乱を生じることがあるので、患者の病態水準を考慮に入れて行う必要がある。心理的介入については、患者の重症度・ニーズ・医療機関のリソースに合わせて介入内容を選択する。



### 身体的ケアとメンタルケアが統合された周産期のケア

投与している向精神薬が母親や児の身体管理に影響する場合は、産科医・小児科医と連携して治療内容を検討する必要がある。周産期の薬物療法を含めたメンタルケアでは、身体的ケアとメンタルケアが統合された形で行われることが望まれ、そのためには、精神科医と産科医・小児科医をはじめとした母子保健関係者との連携が大切であり、向精神薬内服の情報は連携の際に共有すべき重要な情報となる。

### 参考文献

<sup>1</sup>Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance.

National Institute for Health and Care Excellence, 2014.

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>

## 参考になる書籍など

- ・ 書籍
  - 伊藤真也ほか：向精神薬と妊娠・授乳 南山堂, 2014
  - 伊藤真也ほか：妊娠と授乳 薬物治療コンサルテーション 改訂 2 版, 南山堂, 2014
  - Briggs GG, et al : Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk, 10th ed. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins, 2014
  - Hale, TW: Medications and Mothers' Milk: A Manual of Lactational Pharmacology, 16th edition, Hale Publishing, 2014
- ・ ウェブサイト
  - LactMed <http://toxnet.nlm.nih.gov/>
  - 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター  
<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/>

執筆担当

p.19～p.31: 国立成育医療研究センター 妊娠と薬情報センター 渡邊央美

p.32～34: 国立成育医療研究センター こころの診療部 乳幼児メンタルヘルス診療科  
立花良之

謝辞

本手引き刊行にあたり、厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業「うつ病の妊産褥婦に対する医療・保健・福祉の連携・協働による支援体制（周産期 G-P ネット）構築の推進に関する研究」の助成を受けました。ここに謝意を表します。

無断転載を禁じます。

## かかりつけ医・精神科医の連携における、患者紹介を受け入れた精神科医療機関に対する、通院・在宅精神療法の初回加算についての要望

### ① 要望に係る施策の概要

背景・所管事業・補助金・予算措置等※

要望内容の背景となる施策について記載して下さい。現在行われている事業、補助金、予算措置については、具体的な年限（いつから、いつまで、財政規模）について明記してください。

「精神科医連携加算」関連で、紹介を受けた精神科医療機関側に対するインセンティブとして、通院・在宅精神療法の初回加算として、200点を算定することを要望する。

「B009 診療情報提供料 250点」において、11に「精神科以外の診療科を標榜する保健医療機関が、入院中の患者以外の患者について、うつ病などの精神障害の疑いによりその診断治療などの必要性を認め、患者の同意を得て、精神科を標榜する別の保健医療機関に当該患者が受診する日の予約を行った上で患者の紹介を行った場合は、精神科医連携加算として、200点を所定点数に加算する。」とある。

### ② 現在課題と考えている点※

課題の概要※

当該要望をするに至った具体的・直接的な課題及びその理由、課室の考え方等を記載してください。Key sentenceには下線を引いてください。

また、可能であれば、具体的な事例と現在の対応状況についても記載してください。

かかりつけ医⇄精神科医の連携の件数はあまり多くなく、今後連携のための更なる施策が望まれる。現行の精神科医連携加算では紹介した側にしか加算がつかない。しかし、医療連携において、受け皿となる精神科医療機関にもメリットがあることでより連携がスムーズになると考えられる。医療連携の受け皿の精神科医療機関の初回診察時にインセンティブ強化が望まれる。

自殺予防対策として、内科医などのかかりつけ医をうつ病の早期発見・早期介入のゲートキーパーとして、かかりつけ医⇄精神科医の連携促進の重要性から、精神科医連携加算が設置された。このような地域連携には、精神科診療所の積極的な関与が望まれる。連携に積極的な関与をしている精神科医療機関（特に精神科診療所）に対し、診療報酬上のインセンティブは、連携の更なる促進につながると考えられる。