

CQ8. 妊娠中の統合失調症に対する抗精神病薬使用のリスクベネフィットは？

推奨

1. 妊娠前から抗精神病薬治療を受けている統合失調症の患者における妊娠中の薬物療法については、服薬によるリスクと服薬継続によるベネフィットについて、本人と家族に説明する。(I)
2. 妊娠中の抗精神病薬使用による胎児や妊娠への影響は否定できないが、統合失調症患者が服薬を中止すると症状が再燃する可能性があるため、原則として妊娠中も服薬を継続する。(I)
3. 定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の胎児や妊娠への影響の違いは明らかではなく、薬剤個別のリスクとベネフィットの違いも明らかではないため、安定した妊婦に対して薬剤の変更は行わないほうがよい。(II)
4. 分娩直前まで抗精神病薬を服薬していた場合、新生児に錐体外路症状や新生児不適応症候群の症状がみられることがあるため、本人と家族への十分な説明と出生児の十分な観察を行う。(I)

解説

非定型抗精神病薬が統合失調症の治療の中心となるにつれて統合失調症女性の妊娠、出産は増加傾向にあり、Vigod ら(2012)の報告によれば、カナダ・オンタリオ州における2009年の20～24歳の統合失調症女性の年齢別出生率は、統合失調症ではない女性と比較して有意差は認められなかった¹⁾。このことから、近年においては統合失調症の女性における妊娠出産率が低いとは言えなくなっており、妊娠可能年齢にある統合失調症患者については、常に妊娠の可能性について考慮しておく必要がある²⁾。また、統

合失調症は慢性疾患であるため、出産後は患者のみで育児を行うことは困難なことが多く、家族等の協力がどの程度得られるのかを確認し、必要であれば保健師による訪問など福祉行政のサポートを得られる体制を整えておくことも重要である。

1. 患者、家族、その他の支援者に対しては、妊娠出産は精神症状が安定した状態で計画的に行うことが望ましい。また現時点では抗精神病薬による催奇形性等のリスクは低いと考えられており、むしろ服薬中断による症状再燃のリスクのほうが高いことを十分に説明する。抗精神病薬使用による胎児への影響について説明する時には、合併症や薬剤使用のない場合でも大奇形の発生率が3%前後、自然流産率が15%程度であることを含めて説明する必要がある。抗精神病薬の中には添付文書上妊婦に対する投与が禁忌とされている薬剤があるが、他の薬剤による治療が困難で使わざるをえない場合には、患者や家族に説明する必要がある。

2. 妊娠中に抗精神病薬を中止した場合の統合失調症の再発率を明らかにした研究はないが、維持期統合失調症の患者を対象とし、抗精神病薬継続とプラセボ投与を比較した65件のランダム化比較試験に基づくメタ解析では、投薬継続の方がプラセボ群よりも再発率、再入院率が低かったと報告されている³⁾。安易な減薬や中止は再発のリスクを増加させ、妊娠中断、流早産につながる可能性がある。また、妊娠中の母親のストレスは出産後の児の行動に影響を与えることが指摘されている⁴⁾。

NICE(National Institute for Health and Care Excellence)ガイドライン2014⁵⁾では、妊娠中の抗精神病薬使用による催奇形性等のリスクを否定することができないものの、薬物療法で安定しており再発リスクが高い女性の場合は妊娠中も抗精神病薬を継続することを推奨している。

抗精神病薬の催奇形性については、NICEガイドライン2014⁵⁾では、特定の抗精神病薬の催奇形性に関する適切な研究がなかったため、抗精神病薬全体としてのリスクを評価している。コホート研究4報⁶⁻⁹⁾を採用したメタアナリシスでは、妊娠中の抗精神病薬曝露症例1,549例を解析し、先天大奇形のリスク増加との有意な関連がみられたとしている(オッズ比

1.62 [95%信頼区間1.18, 2.22])。また、最近の大規模なデータベース研究では、妊娠第1三半期に抗精神病薬に曝露した9,991例(定型抗精神病薬733例、非定型抗精神病薬9,258例)において、定型、非定型抗精神病薬ともに先天大奇形全体および心奇形のリスク増加との関連は認められなかったと報告している(リスク比：定型抗精神病薬0.90 [95%信頼区間, 0.62-1.31]、非定型抗精神病薬1.05 [95%信頼区間, 0.96-1.16])¹⁰⁾。

抗精神病薬の妊娠への影響については、NICE ガイドライン2014では、妊娠中の抗精神病薬使用と Small for gestational age、早産との関連についてのコホート研究⁶⁻⁹⁾¹¹⁻¹⁴⁾のメタアナリシスを行い、抗精神病薬使用による有意なリスク増加が示されたが、曝露群を精神疾患を有する非曝露対照群と比較した研究に限定すると、リスク増加は統計学的に有意ではなくなったとしており、原疾患自体が影響していると考えられる。

新生児離脱症候群のリスクについては後述する。

抗精神病薬による糖代謝異常や肥満のリスクが知られており、妊娠糖尿病との関連が懸念される。NICE ガイドライン2014では抗精神病薬曝露症例1,397例を含むコホート研究3報^{9,11,15)}採用したメタアナリシスを行い、妊娠糖尿病のリスク増加との有意な関連がみられたとしているが(オッズ比2.32 [95%信頼区間1.53-3.52])、双極性障害の患者に限定した研究¹¹⁾では差がみられなかった(オッズ比1.04 [95%信頼区間0.37-2.89])。現時点では耐糖能異常との関連が明らかでないので、予防的な薬剤の変更は行わないほうがよいと考えられる。NICE ガイドライン2014では抗精神病薬を服用する妊婦における糖尿病の注意深いモニタリングと経口ブドウ糖負荷試験の必要性を述べているが、本邦の「産婦人科診療ガイドラインー産科編2014」では全ての妊婦に対して妊娠初期と中期に妊娠糖尿病のスクリーニングを行うことを推奨している¹⁶⁾。

抗精神病薬出生前曝露の神経発達への影響についての情報は不足している。52週齢児の発達検査の平均スコアや発達遅延率において、抗精神病薬曝露群と非曝露群の間に統計学的有意差は見られなかったとした報告がある¹⁷⁾。曝露群の方が神経学的検査の結果が悪かったとの報告もあるが、母親の精神症状の影響が調整されていない¹⁸⁾。

以上述べたとおり、現時点では抗精神病薬の催奇形性等のリスクについて否定することはできないが、統合失調症患者が服薬を中断した場合再発率が高いと報告されているため、服薬を中断するべきではない^{3,19)}。

3. 前述の大規模な研究では、個別の非定型抗精神病薬の先天異常リスクを評価しており、クエチアピン4,221例、アリピプラゾール1,756例、リスペリドン1,566例、オランザピン1,394例、ジプラシドン 697例の妊娠転帰を非曝露女性と比較している。疾患などの交絡因子を調整すると、リスペリドン曝露女性においてのみ先天大奇形全体でのリスクのわずかではあるが有意な増加がみられ（リスク比1.26 [95%信頼区間1.02-1.56]）、他の薬剤ではリスク増加は認められなかった¹⁰⁾。また、定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬で催奇形性に有意差は認められなかったとする報告が複数ある^{10,20,21)}

現時点では定型抗精神病薬と非定型抗精神病薬の胎児への影響の違いは明らかではなく、薬剤個別のリスクとベネフィットの違いも明らかではないため、安定した妊婦に対して薬剤の変更は行わないほうがよいと考えられる。

また、NICE ガイドラインでは持効性注射剤は副作用発生時に中断困難であるため原則として行わないほうがよいとしており、妊娠中に治療を開始する時にはアドヒアランスに問題がある場合を除いて投与しないが、持効性製剤を用いて安定している場合には必ずしも変更する必要はない。

4. 分娩直前まで抗精神病薬を使用していた場合、胎盤移行した薬物による錐体外路症状や新生児不適応症候群の症状が出生後数日以内の新生児にみられることがあるが²²⁾、このような症状の発生頻度や症状の重症度について、薬剤別の違いを明らかにした研究は検出できなかった。症状は易刺激性、不穏、神経過敏、振戦、筋緊張低下、筋硬直、呼吸障害、哺乳障害などで、対症療法のみで治癒することが多い。このような症状を防ぐ目的で分娩前に服薬を中止する必要はないが、分娩する施設に服薬状況を伝えて新生児の注意深い観察を行う必要がある。

用語集

統合失調症(schizophrenia)

幻覚や妄想を伴うことがある慢性疾患。急性期を繰り返すことも多く（再燃）、入院を要することが多い。治療薬として抗精神病薬が用いられることが多い。このガイドラインでは文献上”schizophrenia”と記載されたものを統合失調症としており、ICD-10や DSM により定義されている。

双極性障害(bipolar disorder)

気分障害(mood disorder)の一種で躁うつ病とも呼ばれる。主に気分安定薬で治療されるが、抗精神病薬を用いることもある。

抗精神病薬(antipsychotics)

主に統合失調症の幻覚妄想状態の治療薬として用いられるが、双極性障害の治療に使われることもある。クロザピンの開発以降セロトニン受容体への作用にも着目され、それ以前に開発されたものは定型抗精神病薬(typical antipsychotics)、以降に開発されたものは非定型抗精神病薬(atypical antipsychotics)と呼ばれることが多い。

催奇形性(teratogenicity)

発生の過程（主に器官形成期）において形態的・機能的異常を生じさせる性質。

新生児不適応症候群(postnatal adaptation syndrome : PNAS)

分娩直前にオピオイドや向精神薬を連用していた場合に出生後に中枢神経系、消化器系、自律神経系等の様々な症状を呈する症候群。母親由来の薬物曝露がなくなることによる離脱症状と、薬物による直接症状の二つの場合があり、新生児薬物離脱症候群とも称される。

妊娠糖尿病 (gestational diabetes)

「妊娠中にはじめて発見または発症した、糖尿病に至っていない糖代謝異常である」と定義され、妊娠中の明らかな糖尿病、糖尿病合併妊娠は含めない。

small for gestational age

出生時の体重と身長が、在胎期間別の出生時体格基準値と比較してともに10パーセンタイルを下回る状態

文献

- 1) S.N. Vigod, M.V. Seeman, J.G. Ray, G.M. Anderson, C.L. Dennis, S. Grigoriadis, A. Gruneir, P.A. Kurdyak, P.A. Rochon: Temporal trends in general and age-specific fertility rates among women with schizophrenia (1996-2009): A population-based study in Ontario, Canada. *Schizophrenia Research* 139: 169-175, 2012
- 2) 渡邊博幸, 統合失調症と周産期-リスクのとらえ方と多職種連携協働を中心に-, in: 岡野禎治, 鈴木利人, 杉山隆, 新井陽子 (Eds.) *クロストークから読み解く周産期メンタルヘルス*, 南山堂, 東京, 2016, pp. 9-12.
- 3) S. Leucht, M. Tardy, K. Komossa, S. Heres, W. Kissling, G. Salanti, J.M. Davis: Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379: 2063-2071, 2012
- 4) V. Glover: Maternal depression, anxiety and stress during pregnancy and child outcome; What needs to be done. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology* 28: 25-35, 2014
- 5) N.I.f.H.a.C.E. (NICE): Antenatal and Postnatal Mental Health: the Nice Guideline on Clinical Management. *NICE Clinical Guideline*: 1-919, 2014
- 6) O. Diav-Citrin, S. Shechtman, S. Ornoy, J. Arnon, C. Schaefer, H. Garbis, M. Clementi, A. Ornoy: Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *Journal of clinical psychiatry* 66: 317-322, 2005
- 7) F. Habermann, J. Fritzsche, F. Fuhlbrück, E. Wacker, A. Allignol, C. Weber-Schoendorfer, R. Meister, C. Schaefer: Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome: a prospective, cohort study. *Journal of clinical psychopharmacology* 33: 453-462, 2013
- 8) K. McKenna, G. Koren, M. Tetelbaum, L. Wilton, S. Shakir, O. Diav-Citrin, A. Levinson, R.B. Zipursky, A. Einarson: Pregnancy outcome of women using atypical

- antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *Journal of clinical psychiatry* 66: 444-449; quiz 546, 2005
- 9) M. Reis, B. Källén: Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *Journal of clinical psychopharmacology* 28: 279-288, 2008
 - 10) K.F. Huybrechts, S. Hernández-Díaz, E. Patorno, R.J. Desai, H. Mogun, S.Z. Dejene, J.M. Cohen, A. Panchaud, L. Cohen, B.T. Bateman, M. K, M. AA, K. J, C. LS, R. M, H. F, P. K, B. BT, S. S, D. R, S. S, H. KF, E. ZN, B. BT, P. K: Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. *JAMA Psychiatry* 66: 444-449, 2016
 - 11) R. Bodén, M. Lundgren, L. Brandt, J. Reutfors, M. Andersen, H. Kieler: Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ* 345: e7085, 2012
 - 12) H.C. Lin, I.J. Chen, Y.H. Chen, H.C. Lee, F.J. Wu: Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: Does the use of antipsychotics make a difference? *Schizophrenia Research* 116: 55-60, 2010
 - 13) J.J. Newham, S.H. Thomas, K. MacRitchie, P.R. McElhatton, R.H. McAllister-Williams: Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *The British journal of psychiatry* 192: 333-337, 2008
 - 14) A. Sadowski, M. Todorow, P. Yazdani Brojeni, G. Koren, I. Nulman: Pregnancy outcomes following maternal exposure to second-generation antipsychotics given with other psychotropic drugs: a cohort study. *BMJ* 3: e003062, 2013
 - 15) R. Bodén, M. Lundgren, L. Brandt, J. Reutfors, H. Kieler: Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. *Archives of general psychiatry* 69: 715-721, 2012
 - 16) 日本産婦人科学会: 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2014. 日本産婦人科学会: 19-23, 2014
 - 17) M. Peng, K. Gao, Y. Ding, J. Ou, J.R. Calabrese, R. Wu, J. Zhao: Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: A case-controlled, prospective study. *Psychopharmacology* 228: 577-584, 2013
 - 18) K.C. Johnson, J.L. LaPrairie, P.a. Brennan, Z.N. Stowe, D.J. Newport: Prenatal antipsychotic exposure and neuromotor performance during infancy. *Archives of general psychiatry* 69: 787-794, 2012
 - 19) M. De Hert, J. Sermon, P. Geerts, K. Vansteelandt, J. Peuskens, J. Detraux: The Use of Continuous Treatment Versus Placebo or Intermittent Treatment Strategies in Stabilized Patients with Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials with First- and Second-Generation Antipsychotics. *CNS drugs* 29: 637-658, 2015
 - 20) I. Petersen, R.L. McCrea, C.J. Sammon, D.P.J. Osborn, S.J. Evans, P.J. Cowen, N. Freemantle, I. Nazareth: Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: Cohort studies based on UK electronic primary care health records. *Health Technology Assessment* 20: 1-208, 2016

- 21) I. Petersen, C.J. Sammon, R.L. McCrea, D.P.J. Osborn, S.J. Evans, P.J. Cowen, I. Nazareth: Risks associated with antipsychotic treatment in pregnancy: Comparative cohort studies based on electronic health records. *Schizophrenia Research*: 2016
- 22) S. Gentile: Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. a systematic review. *Schizophrenia bulletin* 36: 518-544, 2010