

CQ 9. 妊娠中のうつ病への抗うつ薬による薬物療法のリスクベネフィットは？

推奨

1. 妊娠前から向精神薬治療を受けているうつ病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(表 9-1)とともに、服薬による再発の防止効果など薬物療法のベネフィットについても説明する。(I)
2. 妊娠中に発症あるいは再燃・再発したうつ病患者の薬物療法については、重症度に応じて、抗うつ薬使用を考慮することが勧められる。(I)
 - (1) 中等度以上のうつ症状や自殺企図を伴うなど重症例の場合には、薬物療法の検討を推奨する。(I)
 - (2) 精神病性うつ病では、抗うつ薬と抗精神病薬の併用を推奨する。(I)
 - (3) パロキセチンについては、他の抗うつ薬に比べて先天性心疾患のリスクを増すとの報告が多いことや添付文書に記載されていることから、積極的な使用は控えることを推奨する。(I)

表 9-1 妊娠中の抗うつ薬における主なリスク

| 薬剤 | 主な先天異常・産後合併症の問題 |
|--------|---|
| 抗うつ薬全般 | <ul style="list-style-type: none"> ・新生児不応症候群 (PNAS)^{#1} ・新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)^{#2} |
| パロキセチン | <ul style="list-style-type: none"> ・先天性心疾患 |

^{#1}新生児不応症候群 (poor neonatal adaptation syndrome, PNAS)

^{#2}新生児遷延性肺高血圧症 (persistent pulmonary hypertension of the newborn, PPHN)

PPHN は妊娠後期の抗うつ薬服用でリスクが高まる。

解説

はじめに

本CQでは、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors : SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors : SNRI)、ミルタザピン、三環系などの抗うつ薬について述べる。

周産期メンタルヘルスにおける薬物療法の有用性・危険性(リスク)を判断するエビデンスは観察研究から得られる知見が中心となっている。そのため、疾患の状態や重症度の影響、併用薬、喫煙・飲酒などの嗜好品やライフスタイルといった交絡因子の調整、先天異常の定義の違い、さらには様々なバイアスが研究によって異なっている^{1,2)}。さらに、妊娠初期のSSRI暴露の胎児への影響に関する多くのコホート研究³⁻⁶⁾は、「服薬しない健常群:一般集団」を比較対照群としている研究が少なくない。また、研究デザインについて、母体側の因子として、精神疾患の重症度がほとんどの研究で調整できていない点に留意する必要がある⁷⁾。

妊娠中のうつ病

妊娠中のうつ病の有病率は、妊娠初期で7.4%、中期12.8%、後期12.0%⁸⁾と、うつ病を伴う妊婦は少なくなく、また「産後うつ病」と呼ばれる抑うつエピソードの約50%は、実際には出産前から始まっていることから、DSM-5では、うつ病・双極性障害の臨床的特徴として、「周産期発症」という特定用語を採用している⁹⁾。

妊娠中の抗うつ薬服用と児の先天異常

SSRIと先天異常・先天性心疾患

欧米の調査によれば、妊娠女性に処方されている抗うつ薬の多くはSSRIであり、妊娠初期の女性の約4-6%にSSRIが処方されている¹⁰⁻¹³⁾。妊娠中のSSRI服用と先天異常の関連については、NICE (National Institute for Health and Care Excellence)によると、先天異常 (congenital malformations) としては統計的に関連あり[オッズ比 1.16, 95%信頼区間 1.00-1.35]とするも、大奇形 (major congenital malformations) では統計的に関連なし[オッズ比

1.15, 95%信頼区間 0.98-1.35]とする結果であった¹⁴⁾。SSRIと先天異常との関連については、全くないとは言えないが、関連があるとしても約1.2倍のリスクに留まるようである¹⁴⁾。

先天性心疾患については、2005年に米国FDA (Food and Drug Administration)とカナダ保健省(Health Canada)が、妊娠中のパロキセチン服用に伴う胎児への催奇形性、特に先天性心疾患のリスク増加について警告^{2, 15)}して以降、多くの研究やメタ解析結果が報告されている^{14, 16-20)}。NICEによれば、SSRI全体と先天性心疾患に関連がある[オッズ比 1.32, 95%信頼区間 1.01-1.73]¹⁴⁾が、抗うつ薬ごとの解析では、パロキセチン[オッズ比 1.46, 95%信頼区間 1.12-1.90]とフルオキセチン(本邦未販売) [オッズ比 1.58, 95%信頼区間 1.08-2.32]の2剤が、先天性心疾患と統計的に有意な関連がみられた。パロキセチンについては、他のSSRIを含めた抗うつ薬に比べて先天性心疾患のリスク増加との関連がコホート研究やメタ解析結果から繰り返し追試されており、パロキセチンの添付文書にも先天性心疾患のリスクについて記載されていることから、妊娠中の積極的な使用は控えることが勧められる。

また、パロキセチンの投与用量と先天異常に関する研究によれば、第1三半期でのパロキセチン服用と大奇形・先天性心疾患の関連について、パロキセチン服用者すべてを対象とした解析では有意な関連は認めなかったが、パロキセチン25mgを超えた用量で解析すると統計的に有意に関連したとする報告がある²¹⁾。妊娠中の女性に抗うつ薬を処方する際は、可能な限り低い投与用量を検討する必要がある。

他のSSRIについて、セルトラリンは、NICE¹⁴⁾や各SSRIにおけるメタ解析²⁰⁾、2017年1月に掲載されたカナダのケベック州における、うつ病・不安症の妊娠女性、約18,000人のコホート集団の追跡調査²²⁾によれば、先天性心疾患を含め大奇形との関連がないことが報告されている。エスシタロプラムについては、NICEにおいて、先天性心疾患全体では統計的には関連はないとの結果であったが、心室中隔欠損症単独では関連あり[オッズ比2.11, 95%信頼区間 1.05-4.24]という結果であった。エスシタロプラムについては、パロキセチンやセルトラリンに比べてサンプル数が少ないため、今後の研究知見に留意する必要がある。フルボキサミンについては、NICEでは先天性心疾患との関連はないとされているが、他の薬剤に比べサンプル数が小さく安全性を評価するのが困難である。

SNRI、ミルタザピンと先天異常

SSRI に比べ、SNRI(ミルナシプラン・デュロキセチン・ベンラファキシン)、ミルタザピンの妊娠中の服薬による先天異常の研究報告は少ない。ミルナシプランについては、妊娠中の服用の安全性についてほとんど疫学研究的文献がない。デュロキセチンおよびベンラファキシンについては、NICE¹⁴⁾や Lassen らによるシステマティックレビュー²³⁾によれば、特定の先天異常との関連はみられなかったが、サンプル数が少ないため安全性を評価するのに限界がある。

ミルタザピンにおいては、研究報告のサンプル数が少なく NICE では取り上げていない。Smitらのシステマティックレビュー²⁴⁾と、その後に掲載された1つの追跡調査²⁵⁾では、先天異常の明らかな関連はみられなかった。

三環系抗うつ薬と先天異常

三環系抗うつ薬については、NICE では先天異常との関連はないという結果であったが¹⁴⁾、スウェーデン医学的出生レジストリの調査結果⁴⁾を含めた Gentile の文献レビューによれば、三環系抗うつ薬のうち、特にクロミプラミンについては先天性心疾患との関連が指摘されている²⁶⁾。SSRI・SNRI に比べ、母体への安全性が劣る三環系抗うつ薬の処方数が増えることは考えにくく、今後のエビデンス集積・向上が困難と思われるが、NICE の結果だけで SSRI より妊娠中の服用は安全とは言えないと考えられる。

その他の抗うつ薬と先天異常

以下の報告があるが症例数が少なく、今後さらなる追跡調査に基づく再検討が必要と考えられる。

四環系抗うつ薬(マプロチリン・ミアンセリン)に関しては、ヨーロッパの奇形情報サービス(European Network of Teratology Information Services, ENTIS)による調査報告では、先天性異常発生率はベースラインリスクと比べ有意差を認めなかったが、他の抗うつ薬に比べサンプル数が少ない²⁷⁾。トラゾドンに関しては、現在のところ先天性異常発生リスクは否定的であるが、サンプル数が少なく安全性を評価するのに限界がある^{28, 29)}。

抗うつ薬服用と児の神経行動・発達への影響、自閉スペクトラム症

SSRI(フルオキセチン:本邦未販売)など抗うつ薬を妊娠中服用した女性から生まれた児において、生後15-71か月の IQ や言語発達、行動への有害な

影響を認めなかったという小規模の前向きコホート研究結果が報告されていたが³⁰⁾、2016年に発表された Brown らの研究では、妊娠中抗うつ薬を服用したうつ病や SSRI を使用する他の精神疾患と診断された母から生まれた児において、妊娠中に抗うつ薬を未服薬で同精神疾患と診断された母から生まれた児に比べて、会話および言語の発達障害のリスクが高いというが報告されている³¹⁾。ただし同研究では、母の抑うつ重症度については調整できていない。

妊娠中の抗うつ薬の服用と神経発達障害、特に自閉スペクトラム症 (Autism spectrum disorder, ASD) に関して、2つのメタ解析が SSRI 服用と児の ASD の関連について報告しており^{32, 33)}、第2・3三半期の抗うつ薬使用と児の ASD 発症が関連を示すコホート研究も報告された³⁴⁾。しかし、リスクとして説明するには知見が不十分であり、今後さらなる研究・検証が必要と考えられる。

うつ病、抗うつ薬治療と妊娠経過（流産、死産、早産、胎児発育不全）

NICE によれば、SSRI 服用と流産・早産の関連が統計的に有意であった¹⁴⁾。一方で、NICE の抗うつ薬と有害事象に関するメタ解析に採用されていない北欧の大規模研究によれば、妊娠中 SSRI 使用と死産、新生児死亡率、生後4週から1年未満の乳児死亡率との間に関連は見られなかった³⁵⁾。また早産については、Eke らによるメタ解析では SSRI 服用と早産の関連があるとする報告³⁶⁾と、Eke の研究期間後に発表された Malm らのコホート調査では、精神疾患の診断を受けた妊娠女性において、SSRI 使用群のほうが、SSRI 未使用群と比べて早産や帝王切開のリスクが低かったという報告³⁷⁾があり、一致した結果は得られていない。いずれにせよ、後述するように、妊娠中のうつ病を治療しないことが児の発達遅延や早産リスクを高める報告³⁸⁾もあるため、薬物療法のベネフィットについても説明すべきである。

妊娠後期～出産期における抗うつ薬服用と新生児合併症

抗うつ薬治療と新生児不適応症候群 (poor neonatal adaptation syndrome, PNAS)

PNAS とは、妊娠中に服用された薬剤が胎盤を通過し³⁹⁾、分娩後の新生児に振戦、嗜眠、筋緊張低下または増加、けいれん、振戦、易刺激性、呼吸異常、下痢、嘔吐、哺乳不良などが出現する症候群である²⁾。以前は「新生児薬物離脱症候群」と称されていたが、離脱だけでなく、薬物の直接作用な

ど様々な因子が影響している可能性があり、総称して新生児不適応症候群と呼ぶようになっている²⁾。抗うつ薬では、SSRI で約30%の頻度と報告されており⁴⁰⁾、NICE でも抗うつ薬全体で1000の出生あたり280の絶対リスク差としており少なくとも頻度である¹⁴⁾。なお、NICE では、抗うつ薬の中でも、パロキセチンとベンラファキシンで発症率が高いとされている¹⁴⁾。症状は一過性で、生後数時間から数日以内に出現し数週間以内に自然回復することが多いとされているが²⁾、児が NICU 管理となる確率が増加すると報告されている⁴¹⁾。

抗うつ薬治療と新生児遷延性肺高血圧症：persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN)

PPHN とは、頻呼吸，陥没呼吸，重度のチアノーゼを呈する新生児に限定された急性疾患であり、多くは原因となる母体・胎児の疾患が存在する^{42,43)}。Grigoriadis らのメタ解析結果によれば、特に SSRI 服用において、妊娠初期の使用と児の PPHN の間には統計的な関連がなかったが、妊娠後期の使用では、オッズ比 2.50 (95%信頼区間 1.32-4.73)と関連を認めた。しかし、絶対リスク差としては、1000出生児あたり2.9~3.5と低値であった⁴⁴⁾。

抗うつ薬服用と母体の産後出血

SSRI など抗うつ薬の服用と出血リスク・易出血性に関する周術期や臓器出血の研究知見が近年数多く報告されている^{45, 46)}。血小板膜上のセロトニントランスポーターにおけるセロトニン再取り込み阻害作用が血小板機能低下を引き起こす等のメカニズムが仮説として挙げられている⁴⁷⁾。母体の産後出血については、抗うつ薬服用と分娩後出血リスクの関連があるとする報告⁴⁸⁾と、関連なしとする報告⁴⁹⁾がある。NICE では有害事象のメタ解析の対象としておらず¹⁴⁾、4つの研究をシステマティックレビューした報告では一致した結果はなかったとしている⁵⁰⁾。

うつ病における抗うつ薬のベネフィット

上述のように、妊娠中の抗うつ薬服用と児における有害事象(リスク)に関する知見が集積されている一方で、以下に述べる「抗うつ薬治療を含めうつ病を治療しないことによるリスク」、すなわち治療することの有益性(ベネフィット)についても臨床医は説明する必要がある。NICE では、中等度から重症のうつ病患者、重度のうつ病の既往がある患者が妊娠中に軽度うつ状態を呈した場合、根拠に基づいた認知行動療法の提供が困難な状況であれば、抗うつ

薬使用を考えるよう推奨している¹⁴⁾。さらに、米国精神医学会 (American Psychiatric Association) と米国産科婦人科学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists) の合同レポートでは、中等度以上のうつ症状や精神病症状、自殺企図を伴うなど重症例や、反復性である場合には薬物療法のメリットがデメリットを上回る可能性が高くなるとしていることから⁵¹⁾、中等度以上のうつ症状や精神病症状、自殺企図を伴うなど重症例の場合には、薬物療法の検討を推奨する。うつ病患者の薬物療法については、日本うつ病学会が作成する日本うつ病治療ガイドライン⁵²⁾を参照し、重症度を評価しながら抗うつ薬を使用し、精神病性うつ病では抗うつ薬と抗精神病薬を併用することを推奨する。

妊娠中におけるうつ病の再発および増悪リスク

妊娠はうつ病に限らず精神疾患の発症を抑制することではなく、むしろ全般的なリスクが上昇する可能性があると考えられている⁷⁾。Cohen らが報告した観察研究では、抗うつ薬を服用して安定したうつ病女性患者が妊娠した場合、抗うつ薬治療継続群の再発率が26%に対して、治療中断群の再発は68%と高値であったと報告している⁵³⁾。

妊娠中のうつ病未治療による早産・胎児発育不全

未治療のうつ病が早産・胎児発育不全のリスクに関連しているとする報告がある。Jarde らが行ったシステマティックレビューによれば、抗うつ薬の交絡因子の影響を受けない解析により、うつ病を治療しないことによる早産・胎児発育不全のリスク増加の報告をしており、うつ状態が胎児における早産・胎児発育不全への影響する可能性を示唆している³⁸⁾。

参考文献

- 1) 渡邊央美:SSRI・SNRI・NaSSA. 向精神薬と妊娠・授乳 (伊藤真也、村島温子、鈴木利人編) 南山堂, 東京, 80-87 2014
- 2) 伊藤直樹:抗うつ薬. 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳 改定2版 (伊藤真也、村島温子 編), 南山堂, 東京, 401-423, 2014
- 3) Kornum JB, Nielsen RB, Pedersen L, Mortensen PB, Norgaard M. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis. *Clin Epidemiol.* 2:29-36. 2010
- 4) Reis M, Kallen B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychol Med.* 40(10):1723-33. 2010
- 5) Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol.* 118(1):111-20. 2011
- 6) Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry.* 165(6):749-52. 2008
- 7) Pregnancy. Chapter 7: Use of psychotropic drugs in special patient groups. Editors Taylor D, Paton C, and Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry.* 12th edition. Wiley Blackwell, USA, 541-558, 2015
- 8) Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstet Gynecol.* 103(4):698-709. 2004
- 9) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5), American Psychiatric Association. 2013
- 10) Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Friedman JM, National Birth Defects Prevention S. Patterns of antidepressant medication use among pregnant women in a United States population. *J Clin Pharmacol.* 51(2):264-70. 2011
- 11) Charlton RA, Jordan S, Pierini A, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor prescribing before, during and after pregnancy: a population-based study in six European regions. *BJOG.* 122(7):1010-20. 2015
- 12) Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med.* 370(25):2397-407. 2014
- 13) Andrade SE, Raebel MA, Brown J, et al. Use of antidepressant medications during pregnancy: a multisite study. *Am J Obstet Gynecol.* 198(2):194 e1-5. 2008
- 14) The National Institute for Health and Care Excellence: Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance NICE guidelines [CG192]. Available from: <<http://www.nice.org.uk/guidance/cg192>> (last accessed on 7 June 2015).
- 15) Greene MF. Teratogenicity of SSRIs--serious concern or much ado about little? *N Engl J Med.*

356(26):2732-3. 2007

- 16) Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 88(3):159-70. 2010
- 17) Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther.* 29(5):918-26. 2007
- 18) Berard A, Iessa N, Chaabane S, Muanda FT, Boukhris T, Zhao JP. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 81(4):589-604. 2016
- 19) Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry.* 74(4):e293-308. 2013
- 20) Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry.* 47(11):1002-12. 2013
- 21) Berard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-Andre M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 80(1):18-27. 2007
- 22) Berard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open.* 7(1):e013372. 2017
- 23) Lassen D, Ennis ZN, Damkier P. First-Trimester Pregnancy Exposure to Venlafaxine or Duloxetine and Risk of Major Congenital Malformations: A Systematic Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 118(1):32-6. 2016
- 24) Smit M, Dolman KM, Honig A. Mirtazapine in pregnancy and lactation - A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol.* 26(1):126-35. 2016
- 25) Winterfeld U, Klinger G, Panchaud A, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to mirtazapine: a multicenter, prospective study. *J Clin Psychopharmacol.* 35(3):250-9. 2015
- 26) Gentile S. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf.* 13(2):207-25. 2014
- 27) McElhatton PR, Garbis HM, Elefant E, et al. The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol.* 10(4):285-94. 1996
- 28) Einarson A, Choi J, Einarson TR, Koren G. Incidence of major malformations in infants following antidepressant exposure in pregnancy: results of a large prospective cohort study. *Can J Psychiatry.* 54(4):242-6. 2009

- 29) Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S, et al. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiatry*. 48(2):106-10. 2003
- 30) Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry*. 159(11):1889-95. 2002
- 31) Brown AS, Gyllenberg D, Malm H, et al. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure During Pregnancy With Speech, Scholastic, and Motor Disorders in Offspring. *JAMA Psychiatry*. 73(11):1163-70. 2016
- 32) Kobayashi T, Matsuyama T, Takeuchi M, Ito S. Autism spectrum disorder and prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 65:170-8. 2016
- 33) Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 66:31-43. 2016
- 34) Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Bérard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Pediatr*. 170(2):117-24. 2016
- 35) Stephansson O, Kieler H, Haglund B, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of stillbirth and infant mortality. *JAMA*. 309(1):48-54. 2013
- 36) Eke AC, Saccone G, Berghella V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 123(12):1900-1907. 2016
- 37) Malm H, Sourander A, Gissler M, et al. Pregnancy Complications Following Prenatal Exposure to SSRIs or Maternal Psychiatric Disorders: Results From Population-Based National Register Data. *Am J Psychiatry*. 172(12):1224-32. 2015
- 38) Jarde A, Morais M, Kingston D, et al. Neonatal Outcomes in Women With Untreated Antenatal Depression Compared With Women Without Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 73(8):826-37. 2016
- 39) Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, Hwang S, Lee E, Haynes D. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry*. 160(5):993-6. 2003
- 40) Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, Sirota L, Klinger G. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 160(2):173-6. 2006
- 41) Norby U, Forsberg L, Wide K, Sjors G, Winbladh B, Kallen K. Neonatal Morbidity After Maternal Use of Antidepressant Drugs During Pregnancy. *Pediatrics*. (in press)
- 42) 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版)
<http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nakanishi_d.pdf>

- 43) 五石圭司 :肺高血圧症の治療. 母子保健情報 62: 57-61. 2010
- 44) Grigoriadis S, Vonderporten EH, Mamisashvili L, et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 348:f6932. 2014
- 45) Roose SP, Rutherford BR. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Operative Bleeding Risk: A Review of the Literature. *J Clin Psychopharmacol*. 36(6):704-9. 2016
- 46) Laporte S, Chapelle C, Caillet P, et al. Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res*. (in press)
- 47) Hoirsch-Clapauch S, Nardi AE, Gris JC, Brenner B. Are the antiplatelet and profibrinolytic properties of selective serotonin-reuptake inhibitors relevant to their brain effects? *Thromb Res*. 134(1):11-6. 2014
- 48) Palmsten K, Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, et al. Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. *BMJ*. 347:f4877. 2013
- 49) Lupattelli A, Spigset O, Koren G, Nordeng H. Risk of vaginal bleeding and postpartum hemorrhage after use of antidepressants in pregnancy: a study from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *J Clin Psychopharmacol*. 34(1):143-8. 2014
- 50) Bruning AH, Heller HM, Kieviet N, et al. Antidepressants during pregnancy and postpartum hemorrhage: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 189:38-47. 2015
- 51) Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol*. 114(3):703-13. 2009
- 52) 日本うつ病学会治療ガイドライン II.うつ病(DSM-5)/ 大うつ病性障害 2016
< http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/img/160731.pdf >
- 53) Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*. 295(5):499-507. 2006