

## CQ 10. 妊娠中の双極性障害への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双極性障害患者における妊娠中の薬物療法については、服薬による児へのリスク(表 10-1 と CQ8、CQ12 を参照)とともに、服薬継続による再発防止のベネフィットについても説明する (I)。
2. 妊娠中の双極性障害における気分安定薬の使用について、以下の点に注意する。
  - (1) リチウムは、抗精神病薬など他の治療薬が効果的でない場合を除いて、妊娠中は使用しないことを推奨する (I)。
  - (2) バルプロ酸は、表 10-1 に示す先天異常リスクがあるため、妊娠中は使用しないことを強く推奨する (I)。バルプロ酸服用中の患者が妊娠した場合は、服用の中止について話し合うことを強く推奨する (CQ12 を参照) (I)。
  - (3) カルバマゼピンは、抗精神病薬など他の治療薬が効果的でない場合を除いて、妊娠中は使用しないことを推奨する (I)。
  - (4) ラモトリギンは、重篤な副作用に薬疹があるため、妊婦への使用は、過去の服用歴と安全性が確認され、効果が期待できる患者に留め、可能な限り低用量とすることを推奨する (I)。
3. 妊娠中に発症または再燃・再発した双極性障害患者や、再発リスクの高い患者における薬物療法は、それぞれの病相・状態像に応じて非定型抗精神病薬を治療薬とすることを推奨する (I)。

表 10-1 妊娠中の気分安定薬服用と主な児のリスク

薬剤	児における主な先天異常・神経発達の問題
気分安定薬	
リチウム	・先天性心疾患
バルプロ酸	・神経管閉鎖障害 ・形態学的先天異常 ・児の認知機能障害・発達障害
カルバマゼピン	・形態学的先天異常

## 解説

### 1. 妊娠中の双極性障害における薬物療法のベネフィット

Viguera らの研究によれば、妊娠中における双極性障害患者のうつ病相、躁・軽躁病相を含めたすべての気分エピソード発生率は、出産後 6 か月(双極性障害 1 型・2 型ともに 50%以上)に比べれば低いですが、約 25-30% の気分エピソードを生じると報告されており<sup>1)</sup>、臨床医が妊娠中の双極性障害の薬物療法についてリスクベネフィットを熟知していることは重要である。

妊娠中に双極性障害の薬物療法を継続するベネフィットとして、躁・うつ病相の再発予防がある。妊娠期間に薬物治療を維持した群と中断した群における、妊娠中の再発率を比較観察した報告によれば、妊娠 20 週の時点で、薬物中断群では約 75%が再発しているのに対して、薬物維持群では 25%と再発が少ないとの報告がある<sup>2)</sup>。NICE(National Institute for Health and Care Excellence)では、双極性障害における妊娠期の薬物療法の継続を推奨している<sup>3)</sup>。

## 2. 妊娠中の双極性障害における薬物療法

### (1) リチウム

リチウムについては、エプスタイン奇形など先天性心疾患の発生率が上昇するとして、国内添付文書上は、妊婦に対する使用は禁忌とされている。近年の研究でも、妊婦のリチウム服用と先天性心疾患の発生率増加が関連するとの報告がされている<sup>4)</sup>。エプスタイン奇形の発生率については、一般的な発生率 1/20,000 出生に対して、母が妊娠中にリチウムを服用していた場合は、1/1,000～2,000 と考えられている<sup>5-7)</sup>。また、リチウムの母体血中濃度と出生時の臍帯血濃度はほぼ同様の値を示し、臍帯血中濃度が高値の児の群が、低値群に比べて生後の合併症の頻度が高かったことが報告されている<sup>8)</sup>。NICE では、妊娠中のリチウム投与は中止し、抗精神病薬へ変更することを勧めている<sup>3)</sup>。

しかし同時に NICE では、抗精神病薬への反応不良のためリチウム治療を受けている女性が妊娠し、精神状態が不安定あるいは再発リスクが高いケースでは、先天性心疾患リスクの説明を行ったうえで、可能であれば妊娠初期（第 1 三半期）まで中止して妊娠中期（第 2 三半期）から慎重に再開するか、あるいは妊娠中のリチウム投与を継続するという選択肢を提示している<sup>3)</sup>。NICE は妊娠中にリチウム投与を行う際は、①リチウム血中濃度を 4 週ごとに測定し、妊娠 36 週からは毎週測定する、②妊娠から分娩における患者の水分バランスに注意する、③分娩中はリチウム服用を中止する、など妊娠期から産後における母体と児のリチウム中毒に十分注意した観察と治療薬物モニタリングの施行を NICE は推奨している<sup>3)</sup>。

本コンセンサスガイドでは、双極性障害におけるリチウム使用は、抗精神病薬など他の治療薬が効果的でない場合を除いて妊娠中は使用しないことを推奨する。

妊娠中のリチウム投与について、日本では妊娠中のリチウム服用は添付文書では禁忌とされているが、欧米では扱いが異なっている。米国の添付文書<sup>9, 10)</sup>では、妊娠中のリチウム製剤の服用は禁忌となっておらず、妊娠とリチウム服用に関する詳細な注意事項が記載されている<sup>11, 12)</sup>。具体的には、「リチウム服用中の患者が妊娠した場合、または、妊娠中または妊娠可能性のある女性にリチウムを使用する場合は、特にエプスタイン奇形など胎児の先天異常リスクを医師から患者へ

知らせるべきである。妊娠中のリチウム服用継続が決まったときは、①血清リチウム濃度モニタリングと必要な投与用量の調整を行う、②塩分制限と利尿剤投与を避ける、③リチウムの腎クリアランスが妊娠中に上昇し、出産後は急激に低下することから、分娩 2-3 日は母と新生児のリチウム中毒リスクを下げるようリチウム服用を減らすか中止すべきである。」と、妊娠中のリチウム使用可能性を想定した実用的な薬剤情報となっている<sup>11,12)</sup>。英国の添付文書においても、妊婦をリチウム投与の禁忌としておらず、前述した NICE に準拠した記述で、「妊娠中のリチウム使用は、妊娠中、特に第 1 三半期は避けるべきである。ただし、リチウム服用が不可欠なケース場合を除く<sup>13)</sup>。」としている。妊婦にリチウムを投与する場合には、前述した NICE の注意事項に加え、先天性心疾患のリスクに対して胎児の心エコー検査・心電図による出生前診断を行うことが強く推奨されている<sup>13)</sup>。

本ガイドでも、リチウム以外の代替薬がなく、リチウム中止による再発・再燃リスクが高い双極性障害患者に限っては、添付文書では先天性心疾患のリスク増加のため妊婦への投与が禁忌であることを説明した上で、母と児のリチウム中毒に十分注意して、妊娠中から分娩後の期間は頻回に血中濃度測定を行い、可能な限り低用量で慎重投与することを推奨する。

## (2) バルプロ酸

CQ12 を参照する。

## (3) カルバマゼピン

NICE によれば、カルバマゼピン服用と先天性異常に関して、大奇形リスクと統計学的有意な関連 [オッズ比 1.89, 95%信頼区間 1.92-5.46] を認め、部位別では、口唇口蓋裂との関連[オッズ比 4.41, 95%信頼区間 1.82-10.73]が認められた<sup>3)</sup>。また、カルバマゼピンの投与量別に検証した研究報告によれば、子宮内でカルバマゼピンの曝露を受けた胎児の出生 1 年以内の先天異常発生率は 400mg/day 未満で 3.4%[95%信頼区間 1.11-7.11], 400mg/day 以上 1,000mg/day 未満で 5.3%[95%信頼区間 4.07-6.89]、1,000mg/day 以上では 8.7%[95%信頼区間 5.24-13.39]であり、カルバマゼピン服用による先天異常には用量依存性があると考えられる<sup>14)</sup>。

妊娠中のカルバマゼピン服用と産科合併症、新生児合併症については、NICE のメタ解析では明らかな関連は認められなかった<sup>3)</sup>。また、妊娠中のカルバマゼピン服用と、胎生期にその曝露を受けた児の長期的な神経発達や認知機能にも明らかな関連は認められない<sup>3)</sup>。

カルバマゼピンの重大な副作用として薬疹や無顆粒球症のリスクがあるため<sup>15)</sup>、過去にカルバマゼピンでの治療歴がない女性への妊娠中の使用は避けるべきである。日本うつ病学会の双極性障害治療ガイドライン<sup>16)</sup>や、2016年に発表された The International College of Neuropsychopharmacology (CINP) による双極性障害治療ガイドライン<sup>17, 18)</sup>では、急性躁病における治療薬として、カルバマゼピンは第1選択薬ではなく、維持療法での推奨度も非定型抗精神病薬と比べて低く設定されている。NICE では、先天異常や有害事象のリスクから、妊娠中の女性にカルバマゼピンを用いないことを推奨している<sup>3)</sup>。国内の添付文書では、妊婦または妊娠している可能性のある女性へのカルバマゼピン投与は禁忌となっていないが、妊娠中に本剤が投与された患者の児に先天異常が見られた疫学的調査報告が記載されている<sup>15)</sup>。

本ガイドでは、妊娠中の双極性障害の急性躁病および維持療法の治療薬としてのカルバマゼピンは、抗精神病薬など他の治療薬が効果的でない場合を除いて妊娠中は使用しないことを推奨する。

#### (4) ラモトリギン

NICE によれば、ラモトリギンと先天異常については統計学的に有意な関連は認めなかった<sup>3)</sup>。また 2016年に発表された抗てんかん薬と先天異常に関するコクランレビューでも、妊婦のラモトリギン服用による児の大奇形のリスク増加は認めなかった<sup>19)</sup>。しかし、投与量別に検証した研究によれば、300mg/day 未満の曝露を受けた胎児の先天異常発生率は、出生から1年までの間に 2.0%[95%信頼区間 1.19-3.24]、300mg/day 以上の曝露を受けた胎児の先天異常発生率は 4.5%[95%信頼区間 2.77-6.87]であり、用量依存性に先天異常発生率が増加する可能性が報告されている<sup>14)</sup>。

NICE によれば、ラモトリギンと産科合併症、新生児合併症の関連については限られたエビデンスしかないものの、明らかな関連は認め

られなかった<sup>3)</sup>。ラモトリギンと、胎生期に曝露を受けた児の長期的な神経発達・認知機能についても明らかな関連はなかった<sup>3)</sup>。

妊娠期のラモトリギンの薬物動態に関して、妊娠中および産後はラモトリギンの血中濃度が大きく変わることがある。具体的には、周産期におけるラモトリギンのクリアランスについては、妊娠中は65%増加し、産後は速やかにクリアランスが低下するため血中濃度が上昇することが報告されている<sup>20, 21)</sup>。そのため、NICEでは血中濃度測定を頻回に行うことを推奨している<sup>3)</sup>。

ラモトリギンの主な副作用である皮膚症状は、発疹(頻度5%以上)、中毒性表皮壊死融解症(頻度不明)および皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)(頻度0.5%)と高い頻度で出現する<sup>15)</sup>。

本ガイドでは、ラモトリギンについては、妊娠中の服用による胎児へのリスクが低い一方で、服用する母に皮膚症状が高い頻度で出現し、一部重症化するリスクを考慮して、妊婦へのラモトリギンを使用する際は、過去にラモトリギンの服用歴および安全性が確認されており、本剤の効果が期待できる患者に留め、可能な限り低い投与量で使用することを推奨する。

### 3. 抗精神病薬

NICEによれば、妊娠中に発症あるいは再燃・再発した双極性障害患者における薬物療法については、病相に応じた抗精神病薬の使用が勧められている<sup>3)</sup>。双極性障害における抗精神病薬の治療選択については、日本うつ病学会とCINPの治療ガイドラインで非定型抗精神病薬の使用が高く推奨されている<sup>16, 18)</sup>。本ガイドでは、妊娠中に発症または再燃・再発した双極性障害患者や、再発リスクの高い患者における薬物療法は、それぞれの病相・状態像に応じて非定型抗精神病薬を治療薬とすることが勧められる。

妊娠中の抗精神病薬の使用・安全性についてはCQ8を参照する。

## 参考文献

- 1) Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Lepri B, Baldessarini RJ. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry*. 168(11):1179-85. 2011
- 2) Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry*. 164(12):1817-24; quiz 923. 2007
- 3) 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).
- 4) Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, et al. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry*. 171(7):785-94. 2014
- 5) Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, et al. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet*. 339(8792):530-3. 1992
- 6) Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*. 271(2):146-50. 1994
- 7) Giles JJ, Bannigan JG. Teratogenic and developmental effects of lithium. *Curr Pharm Des*. 12(12):1531-41. 2006
- 8) Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry*. 162(11):2162-70. 2005
- 9) DailyMed website managed by National Institute of Health: Home. Available at: <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/index.cfm>> (Accessed 16 February 2017)
- 10) Index to Drug-Specific Information website managed by Food and Drug Administration: Home. Available at: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111085.htm>> (Accessed 16 February 2017)
- 11) Lithobid® (Lithium Carbonate Extended-Release Tablets), on Index to Drug-Specific Information website managed by Food and Drug Administration: Available at: <[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2016/018027s0591b1.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/018027s0591b1.pdf)> (Accessed 16 February 2017)
- 12) Lable: Lithium Carbonate, on DailyMed website managed by National Institute of Health: Available at:

- <<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=7dc9c6d2-6d9a-49e4-a8ab-437b0ed5f84e>> (Accessed 16 February 2017)
- 13) Priadel<sup>®</sup> (Lithium Carbonate Prolonged Release Tablets), on electronic Medicines Compendium website. Available at: <<http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/25501>> (Accessed 16 February 2017)
- 14) Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 10(7):609-17. 2011
- 15) 日本医薬品集 *Drugs in Japan*, 日本医療薬集フォーラム, じほう, 2016
- 16) 日本うつ病学会治療ガイドライン I. 双極性障害 2012 <[http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood\\_disorder/img/120331.pdf](http://www.secretariat.ne.jp/jsmd/mood_disorder/img/120331.pdf)>
- 17) Fountoulakis KN, Yatham L, Grunze H, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) Treatment Guidelines for Bipolar Disorder in Adults (CINP-BD-2017), Part 2: Review, Grading of the Evidence, and a Precise Algorithm. *Int J Neuropsychopharmacol.* (in press)
- 18) Fountoulakis KN, Grunze H, Vieta E, et al. The International College of Neuro-Psychopharmacology (CINP) treatment guidelines for Bipolar disorder in adults (CINP-BD-2017), part 3: The clinical guidelines. *Int J Neuropsychopharmacol.* (in press)
- 19) Weston J, Bromley R, Jackson CF, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev.* 11:CD010224. 2016
- 20) Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Remmel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology.* 59(2):251-5. 2002
- 21) Clark CT, Klein AM, Perel JM, Helsel J, Wisner KL. Lamotrigine dosing for pregnant patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry.* 170(11):1240-7. 2013