

CQ11. ベンゾジアゼピン系薬剤を内服中の妊婦への対応は？

推奨

1. 妊婦のベンゾジアゼピン(BZ)系薬剤とBZ受容体作動薬の使用は、顕著ではないが流産や児の呼吸器疾患のリスク増加との関連が認められることから、患者の状況を把握し、使用の開始や継続の是非について、慎重に判断することが望ましい。(Ⅱ)
2. もし使用する場合も、非妊娠時と同様、依存性の問題があるため、できるだけ短期間、必要最小量とするべきである。(Ⅱ)

解説

現在、挙児希望の女性や妊婦へ処方されている抗不安薬・睡眠薬のほとんどが、ベンゾジアゼピン(BZ)系薬剤とBZ受容体作動薬である¹⁻³⁾。BZ系薬剤と同じ睡眠薬に分類されるバルビツール酸系睡眠薬、ブロムバレリル尿素、トリクロホスナトリウムや抱水クロラルは現在ほとんど使用されておらず、新規の睡眠薬であるメラトニン受容体作動薬(ラメルテオン)とオレキシン受容体拮抗薬(スボレキサント)は妊娠中の使用についての報告がほぼないため、それらについては本稿では言及しない。

非妊娠時と同様、妊娠中もうつ病(CQ9参照)だけではなく、不安障害⁴⁻¹³⁾に対する薬物療法の中心も抗うつ薬(主に選択的セロトニン再取り込み阻害薬)である。ベンゾジアゼピン(BZ)系薬剤とBZ受容体作動薬はあくまで補助薬としての役割のみで、妊娠中の精神疾患に対する有効性を検討したRCTの報告もない。

英国のNational Institute for Health and Care Excellence (NICE)の行ったコホート研究を統合したメタ解析(2014年12月時点)におけるBZ系薬剤、BZ受容体作動薬のリスクは以下の通りである¹⁴⁾。なお、同メタ解析と同様の方法で文献検索を行ったが、2016年9月時点で新たに追加すべきコホート研究の報告は認められなかった。また、我が国の添付文書では催奇形性についての記載があるが、近年の研究では催奇形性リスクの増加は否定されている。

(1) 催奇形性

利用できるエビデンスによると、BZ系薬剤、BZ受容体作動薬の暴露によって先天異常、口唇口蓋裂や主要な心奇形のリスクが増すことはない。

表 11-1 催奇形性

	試験数(K)、被験者数(N)	オッズ比	95%信頼区間
先天奇形	K=1, N=875858	1.13	0.93, 1.38
主要な先天奇形	K=5, N=130429	1.01	0.81, 1.25
口唇裂、口蓋裂	K=2, N=896995	0.45	0.23, 0.89
心奇形	K=5, N=1007764	1.04	0.56, 1.90
心室中隔欠損	K=1, N=108288	1.48	0.21, 10.65
心房中隔欠損	K=1, N=108288	1.52	0.49, 4.76

(2) 新生児と産科的な合併症

BZ系薬剤、BZ受容体作動薬の暴露と、帝王切開、流産や呼吸器疾患のリスク増加を示唆するエビデンスが認められている。

表 11-2 新生児と産科的な合併症

	試験数(K)、被験者数(N)	オッズ比(効果量)	95%信頼区間
在胎週数	K=3, N=1037	(0.02)	-0.13, 0.16
出生体重	K=3, N=1037	(0.02)	-0.17, 0.21
帝王切開 ¹	K=2, N=876920	1.52	1.27, 1.81
流産 ²	K=3, N=1204	1.83	1.19, 2.82
吸引分娩、鉗子分娩	K=2, N=154	1.14	0.12, 10.69
児の呼吸器系疾患 ³	K=2, N=875904	1.26	1.04, 1.52

¹ 絶対リスクの増加 49→82/1000

² 絶対リスクの増加 59→101/1000

³ 絶対リスクの増加 44→55/1000

(3) 神経発達の転帰

BZ系薬剤、BZ受容体作動薬の暴露による児の神経発達に関するアウトカムについては十分なエビデンスは存在しない。

(4) 新生児不適応症候群(新生児薬物離脱症候群)

出産に近い時期の使用により出現することが知られている。BZ系薬剤に関しては産後数日から3週までに発症し、数か月持続することもある。BZ系薬剤に関しては、アルプラゾラム、ブロマゼパム、ジアゼパム、クロルジアゼポキシドなどで報告があり、症状としては過敏、過緊張、吸綴低下が認められている。報告がない薬剤に関しても症状が出現することがあるため注意は必要である¹⁵⁾。発症する可能性のある新生児の早期発見のために、妊婦の常用している薬の問診をすることが不可欠である。チェックリストスコアとしては、FinneganらやLipsitzのスコアが国際的に知られているが、その詳細や具体的な対応は「重篤副作用疾患別対応マニュアル新生児薬物離脱症候群」¹⁶⁾を参照いただきたい。

BZ系薬剤、もしくはBZ受容体作動薬は非妊娠時においても、依存性など有害な問題からなるべく短期間、必要最小量の使用が推奨されている¹⁷⁾。NICEガイドラインでは、妊婦と産褥婦の重症な慢性の睡眠障害において、2007年のガイドラインでは少量の三環系抗うつ薬やクロルプロマジンの使用を奨めていたが、有害事象や危険性を考慮して、現在では適切な代わりになる薬剤としてプロメタジンの使用を奨めている。¹⁴⁾

今後のエビデンス集積の見込みと課題

今後は新規睡眠薬(ラメルテオン、スボレキサント)が妊婦に処方されているケースも増えていくかもしれない。それら薬剤の妊婦、新生児に対する安全性や有害事象の報告が望まれる。

文献

- 1) 伊藤真也, 村島温子, 鈴木利人: 向精神薬と妊娠・授乳, 南山堂, pp40-44, 2014
- 2) 刈込博, 酒見智子, 信濃裕美等: 妊娠中における精神神経系薬剤の使用評価と胎児に及ぼす影響の検討. 日本病院薬剤師会雑誌, 45(1): 125-128, 2009
- 3) 林昌洋: 虎の門病院「妊娠と薬相談外来」の経験から. 臨床薬理, 37(6): 331-336, 2006

- 4) Marchesi C, Ossola P, Amerio A, et al. Clinical management of perinatal anxiety disorders: A systematic review. *J Affect Disord.* 190:543-550,2016
- 5) Gentile, S. Use of escitalopram during pregnancy: navigation towards international guidelines and the real world. *Clin Drug Investig.* 28(11):735-739,2008
- 6) Nascimento I, Lopes FL, Valença AM, et al. Panic disorder and pregnancy. *Rev Bras Psiquiatr.* 26(3):211-212,2004
- 7) Robinson L, Walker JR, Anderson D. Cognitive-behavioural treatment of panic disorder during pregnancy and lactation. *Can J Psychiatry.* 37(9):623-626,1992
- 8) Uguz F. Low-dose mirtazapine added to selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women with major depression or panic disorder including symptoms of severe nausea, insomnia and decreased appetite: three cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 26(11):1066-1068,2013
- 9) Uguz F, Sahingoz M, Gungor B, et al. Low-dose imipramine for treatment of panic disorder during pregnancy: a retrospective chart review. *J Clin Psychopharmacol.* 34(4):513-515,2014
- 10) Ware MR, DeVane CL. Imipramine treatment of panic disorder during pregnancy. *J Clin Psychiatry.* 51(11):482-484,1990
- 11) Lilliecreutz C, Josefsson A, Sydsjö G. An open trial with cognitive behavioral therapy for blood- and injection phobia in pregnant women-a group intervention program. *Arch Womens Ment Health.* 13(3):259-265,2010
- 12) Chelmow D, Halfin VP. Pregnancy complicated by obsessive-compulsive disorder. *J Matern Fetal Med.* 6(1):31-34,1997
- 13) Kalra H, Tandon R, Trivedi JK, et al. Pregnancy-induced obsessive compulsive disorder: a case report. *Ann Gen Psychiatry.* 4(1):12,2005
- 14) National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. NICE Clinical guideline 192, 2014
- 15) 伊藤真也, 村島温子, 鈴木利人: 向精神薬と妊娠・授乳, 南山堂, pp66-69 & 96-106,2014
- 16) 重篤副作用疾患別対応マニュアル 新生児薬物離脱症候群, 厚生労働省, 8-14,2010
- 17) Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 12th ed., Wiley-Blackwell, 2015