

各論 1-2

うつ病

うつ病の治療と対応

要約

I. 周産期うつ病に対する治療方針の決定に関する一般原則

- ・医療者は、本人やパートナー、家族に対して、治療に関する正しい情報提供に努め、不安を軽減し、共同的に意思決定を行うことをめざす。
- ・本人、児そして育児への治療に伴うリスク・ベネフィットの検討は、治療を受けないことと、治療を受けることの長所短所の両面から行う。治療を受けないことによる病状悪化のリスクと服薬などの治療に伴うリスクの両者が最少になるようにバランスをとり、その患者にとって最適な治療となるよう調整する。
- ・初産婦は経産婦よりもメンタルヘルス的に脆弱な面があるので、ソーシャルサポートを含め積極的な支援を考える。
- ・妊娠前から、処方薬は病状安定維持のために必要最小限なものに整理し、服薬不要な患者には処方しない対応を確立しておく。

II. 周産期うつ病に対する予防

- ・うつ病のハイリスク者を中心に、認知行動療法・対人関係療法・多職種連携による地域介入プログラムなどによる予防的介入も検討しうる。

III. 軽症から中等症の周産期うつ病を示す女性に対する治療・対応

- ・患者の苦痛に対する共感的で支持的なかかわりは、治療者・支援者の面接の基本的態度となる。
- ・パンフレットや両親学級などにて、周産期うつ病について情報提供し、希望者に対して家庭訪問や電話などによる心理教育的支援を考えることも選択肢となる。
- ・支援付きセルフヘルプ、運動やヨガのメリットもありうる。

IV. 中等症から重症のうつ病を示す女性に対する治療・対応

- ・妊娠をしたからというだけで安易に薬物療法を中止しないこと。中等症以上のうつ病や、うつ病を繰り返している反復例、精神病症状や自殺企図を伴う重症例に対しての薬物療法のメ

リットは大きく、抗うつ薬を服用しながらの妊娠は基本的に可能である。そして、その患者の妊娠・出産にとって最適な処方となるよう調整していくことが大切である。

- ・抗うつ薬使用による母乳を介した曝露は一般的に低く、薬物療法と授乳との両立は基本的に可能である。早産児や基礎疾患がある児では、まれに薬物の蓄積による症状がでる可能性があるため、その点に配慮する。
- ・薬物療法を中止する場合、妊娠前からその可否についてあらかじめ検討し、精神科と産科スタッフの連携のもと、精神科医が定期的に評価しながら徐々に中止する。その際に、産後早期に薬物治療を再開することなどを考えておく。
- ・精神療法を導入する場合、基本的に薬物療法と併用して導入されることが多い。

解説

1. 周産期うつ病に対する治療方針の決定に関する一般原則

医療者は、本人とそのパートナーや家族に対して、治療のリスク・ベネフィットの情報を正しく共有・助言するために、できる限り以下について考える²⁾。

- ・医療者と本人とそのパートナーなどが共同して方針を決定する共同意思決定 (shared decision making : SDM) の姿勢を基本とする。
- ・リスクをよりわかりやすく説明するためには、相対リスクよりも絶対リスク (つまり、100 または 1,000 のうちの数字) を用いる。
- ・可能であれば、リスク・ベネフィットの見積もりには不確実性が伴うことも伝える。

妊産婦を対象とした多くの研究は、研究デザインの限界が内在するために治療に伴う母体や児、授乳のリスク評価に関するエビデンスの確実性(エビデンスの質)は、高いとは言えない。その最も大きな理由は、倫理的な理由から妊婦を対象としたランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) が実施できないために、観察研究からの知見が中心となっていることにある。観察研究は、うつ病の重症度、治療薬や併用薬、喫煙・飲酒などの生活環境、そして家族歴などさまざまな交絡の影響をうけたバイアスが存在する。また、薬を服用していない健常群を対照群に設定できないことや、対象者の背景要素が調整されていない対象集団の不均一性や、対象

者数が少ない小さな研究であることなども挙げられる。本人の状況を考慮しながら、うつ病治療に伴うリスク・ベネフィットとして以下のようなものを検討する¹⁹⁾。

- ・妊娠期から産後における悪化や再発のリスク (特に、産後数週の急激な悪化など)
- ・うつ病の重症度を考慮に入れ、治療を受けることで期待できるメリット
- ・これまでのうつ病の治療への反応
- ・治療を受けない場合、症状が悪化した場合に母体や児、育児に及ぼす影響と、症状の悪化時には薬物療法を早急に開始し、その後に定期的なモニタリングが必要となること
- ・治療を開始もしくは継続する場合、それに伴う母体や児、授乳のリスク

軽症で自殺念慮が認められない場合は精神病床をもたない医療機関 (精神科クリニック、無床総合病院精神科など) でも対応が可能だが、中等症以上もしくは自殺念慮・自殺企図のある場合にはできる限り精神病床のある医療機関で対応することが望ましい。

初産婦は経産婦よりも周産期うつ病を生じやすく¹³⁾、例えばマタニティーブルーと産後うつ病を経験する率が高く、特に不安因子が高い¹⁷⁾。また産後うつ病のある初産婦は、産後うつ病のない初産婦よりもソーシャルサポートが少ないと感じていることも少なくない。初産婦の支援にあたりこの「脆弱性」への配慮が望まれる。

治療のリスク・ベネフィットについて情報共有する内容は適宜、更新する。

総論1「精神疾患合併または既往歴がある女性に対するプレコンセプションケア」および各論12「妊産婦と向精神薬」でも触れているが、妊娠前に処方薬の構成を病状安定維持に必要な最小限のものに単純化しておく。例を以下に示す。

- ・軽症うつ病で服薬が不要なケースでは、処方薬なしでのフォロー態勢を確立しておく。
- ・中等症以上のうつ病ケースで妊娠中も服薬継続が必要と見込まれる場合にも、ベンゾジアゼピン受容体作動薬など付加的な薬剤の整理・削減を徹底し、抗うつ薬も可能な限り単剤化を図る。

II. 周産期うつ病に対する予防

患者のもつニーズ、患者を取り巻く環境や医療・支援現場はさまざまであるため、個々の状況に応じて治療・対応する必要がある。まず、周産期うつ病の予防に関する事項を以下に示す。

なお、以下の各項目に付した【データ】という記載は、本章末尾の「補足：エビデンスとなるデータの紹介」の当該部分と対応している。ここでは、各項目の記述の裏付けとなるデータの詳細を示しているので併せて参考にされたい。

- ・認知行動療法 (cognitive behavioral therapy : CBT)、対人関係療法 (interpersonal psychotherapy : IPT) にもとづく介入・支援は、有意なうつ病の発症予防効果を認め、特段有害事象が発生しなかった²²⁾【データ 1】。
- ・うつ病のハイリスク者をスクリーニングできる精度の高いツールは存在しないために、疫学研究の知見から以下のリスク因子を1つ以上有する者を予防的介入の対象者として考慮すべきとの見解がある⁵⁾。
 - ①うつ病の既往³¹⁾
 - ②うつ病の診断基準を満たさない抑うつ(閾値下抑うつ)²⁶⁾
 - ③妊娠に対する強い不安²⁴⁾
 - ④ドメスティックバイオレンス(DV)被害や虐待の既往³³⁾
 - ⑤妊娠期や産褥早期のネガティブなライフイベントの経験²⁴⁾
- ・多職種連携による地域介入プログラム²⁹⁾によって、抑うつ症状は有意に低下し、新生児訪問の受け入れ率、保健師による子育て相談利用率、両親学級への参加率が有意に上昇した【データ 2】。

これらより、うつ病のハイリスク者を中心に、CBT・IPTにもとづく介入・支援や多職種連携による地域介入プ

ログラムなどにより、予防的な介入を行うことも考えられる。

III. 軽症から中等症の周産期うつ病を示す女性に対する治療・対応

患者の苦痛に対する共感的で支持的なかかわりは、医師だけでなく、保健師・助産師・看護師、心理技術職などによる面接の基本的態度となる。患者のもつニーズ、患者を取り巻く環境や医療・支援現場はさまざまであるため、個々の状況に応じて治療・対応する必要がある。軽症から中等症の周産期うつ病を示す女性に対する治療・対応に関する証左を以下に示す。パンフレットや両親学級などにて周産期うつ病について情報提供し(心理教育)、家庭訪問や電話などによる支援を検討する【データ 3】。

1. 認知行動療法 (CBT)・対人関係療法 (IPT)

CBTとIPTを受けると、うつ病診断基準を満たす者が減り、抑うつ症状が改善する¹⁹⁾。またCBTは寛解(ほぼ抑うつ症状がない状態)に至る者を増加させる²¹⁾。CBTやIPTの考え方にもとづいた心理教育は、抑うつ症状を改善することが確認されている¹⁹⁾【データ 4】。

2. 支援付きセルフヘルプ (自助的ケア)

ワークブックや、インターネット、電話による支援を行った行動活性化(認知行動療法アプローチの1つ)によるセルフヘルプは、妊娠期うつ病ならびに産後うつ病の抑うつ症状を幾分改善させる¹⁹⁾【データ 5】。

3. 支持的カウンセリング・傾聴

支持的カウンセリングは、質が低い研究であるものの、うつ病診断を満たす者を減少させる¹⁹⁾【データ 6】。

4. 運動・ヨガ

産後うつ病に乳母車歩行運動は抑うつ症状を改善する⁶⁾。また、ヨガは抑うつ症状を改善することが確認されている⁷⁾【データ 7】。

以上より、支持的な関与、軽度の運動療法、CBT・IPTなどは、患者の状態と支援者側の条件を勘案しつつ実施することも考えられる。

IV. 中等症から重症のうつ病を示す女性に対する治療・対応

個々の状況に応じて治療・対応する必要があるが、中等症以上の周産期うつ病を示す女性に対する治療に関する証左を、以下に示す。軽症うつ病に比べ、中等症から重症のうつ病では一般的に薬物療法の意義・比重が増すことにも留意する²⁰⁾。周産期においても、中等症以上のうつ病や、うつ病を繰り返している反復例、精神病症状や自殺企図を伴う重症例に対しては、抗うつ薬による薬物療法は基本的に可能である。その場合、過去の抗うつ薬への治療反応を確認するとともに、抗うつ薬が産後出血のリスクを高めるといふ報告もあることを踏まえ、従前からの産後出血のリスクファクターの有無を考える。

薬物療法を中止する場合には、妊娠前からその可否についてあらかじめ検討し、精神科と産科スタッフの連携のもと、精神科医が定期的に評価しながら徐々に中止する。その際には産後早期に薬物治療を再開することなど、その後の治療計画も本人と協議しつつ考える。

1. 抗うつ薬による薬物療法

以下のリスク情報は妊産婦への抗うつ薬使用を正しく理解していただくために示すものであって、安易に抗うつ薬使用を手控えることはむしろ有害ともいえる。例えば、米国産婦人科学会 (American College of Obstetricians and Gynecologists : ACOG) と米国精神医学会 (American Psychiatric Association : APA) の合同レポート³⁴⁾では、中等症以上の抑うつ症状や、反復性のうつ病エピソードがある場合、精神病症状、自殺企図を伴う重症例には、薬物療法を考慮することを推奨している。すなわち、中等症以上のうつ病には、抗うつ薬使用のベネフィットが大きい。ただし状況が許す限り、妊娠前にリスクとベネフィットを提示してSDMで治療方針を確認しておくことが望ましい。

1) ベネフィット

- ・一般集団のうつ病患者ほど抗うつ薬の効果は検討なされていないものの¹⁸⁾、産後うつ病に関しては、抗うつ薬は支持的ケアよりも有意に抑うつ症状を改善することが認められている²⁷⁾。
- ・また産後うつ病に関しては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) を使用すると治療後6~8週間において治療反応、寛解

ともに有意に増加する^{15,16)}。なお産後うつ病に対してSSRIと三環系抗うつ薬 (tricyclic antidepressants : TCA) を比較した場合、抑うつ症状の改善に有意な違いは認められていない³²⁾。

- ・さらに、長期の抗うつ薬を服薬している女性が妊娠中に抗うつ薬を中断した場合、中断群の再発率68%に対して、服薬継続群では26%であった⁴⁾【データ8】。

2) リスク

下記のような抗うつ薬服用による母体や児へのリスクが報告されている。

①児に対するリスク

- ・先天異常・先天性心疾患：第1三半期のSSRIの使用は、先天異常 (congenital malformations) との関連を示唆する報告があるが、大奇形 (major congenital malformations) とは関連が認められていない¹⁹⁾。なお、パロキセチンの添付文書には先天性心疾患 (cardiac malformations) のリスクが増加することが記載されているが、第1三半期のパロキセチン使用と先天性心疾患との関連を示唆する報告と否定的な報告があり、結論は出ていない【データ9】。なお、SSRI以外の抗うつ薬使用と先天異常・先天性心疾患の関連を検討した報告は少ないため、リスク評価は現状においては困難である。
- ・新生児へのリスク：抗うつ薬使用は、新生児遷延性肺高血圧症 (persistent pulmonary hypertension of the newborn : PPHN) や新生児薬物離脱症候群 (neonatal withdrawal syndrome/neonatal abstinence syndrome : NWS/NAS) のリスクを高めるといふ報告もあるため、出産後、その点も加味して児の慎重な観察を行うことが望まれる。

—新生児遷延性肺高血圧症 (PPHN)

PPHNは、出産後数時間以内に頻呼吸・陥没呼吸を認め、酸素投与に反応しないチアノーゼを呈する疾患である。母親の抗うつ薬使用により、PPHNを発症する児が1,000人に1人程度増加するという疫学研究もあるが、当該研究でも抗うつ薬以外でPPHN発症に影響を与え得る因子 (喫煙、糖尿病、肥満など：いずれもうつ病に伴う可能性がある) を調整した場合、母親の抗うつ薬使用とPPHNとの関連は示されていない^{3,10)}【データ10】。

—新生児薬物離脱症候群 (NWS/NAS)

妊娠中に服薬していた場合、NWS/NASとして、出生後数時間から数日以内に、離脱症状として振戦、易刺激性、興奮状態などの神経症状、哺乳不良、嘔吐や下痢などの消

化器症状、そして発熱や多汗の自律神経症状を発症する場合がある。第3三半期に抗うつ薬を使用した女性のほうが認められやすく、まれに無呼吸発作やけいれんなどの重篤な症状が出現することもあるが、いずれの症状も一過性で数週間以内に自然回復する【データ 11】。

なお、NWS/NAS については、薬物の離脱だけではなく、薬物の直接作用の影響の可能性もあることから、最近では「新生児不適応症候群 (poor neonatal adaption syndrome: PNAS)」と呼ばれることもある。

②母体に対するリスク

・流産と早産：第1三半期の SSRI, SNRI, TCA の抗うつ薬使用は流産と関連を示唆する報告¹⁾と、関連しないという報告²⁵⁾とがあり、結論は出ていない【データ 12】。

関連を示唆する報告においても一般的な流産の頻度 (10~15%程度) の範囲内である。なお、妊娠期の SSRI の使用は、早産とは統計的有意な関連は認められていない。一方で、妊娠期にうつ病治療を受けないこと自体が、治療を受けるよりも早産ならびに胎児発育不全と関連することが示されている¹¹⁾【データ 12】。

・その他：セロトニン再取り込み阻害作用をもつ抗うつ薬は中枢神経系に作用して抗うつ作用を示すと同時に、末梢血中の血小板のセロトニン取り込みをも阻害する。そしてそれにより血小板凝集能を低下させ、血液凝固に阻害的な作用を示すことが想定される⁸⁾。これと関連すると思われるが、妊産婦において SSRI, SNRI, これら以外の抗うつ薬のいずれかを使用している場合、産後出血が幾分起きやすくなるという可能性を示す報告もある¹²⁾【データ 13】。

③授乳のリスク

・抗うつ薬を含めたほとんどすべての向精神薬は母乳中へ分泌される。児は母乳を通じて薬剤を摂取することになるが、この摂取量は妊娠中の薬剤服用で胎児が経胎盤的に曝露する量に比べるとはるかに少なく (10%以下)、薬剤の大半において授乳を積極的に中止する必要はなく、薬物療法と母乳育児を両立することは原則的に可能であることが国際的コンセンサスになっている。ただし、黄疸を伴う基礎疾患がある児や低出生体重児など肝腎機能が不十分の場合は、まれに薬物の蓄積による症状がでる可能性があり、児のより慎重な観察が望まれる。

・57 試験のデータを統合すると、授乳中の胎児の抗うつ薬血中濃度ではセルトラリン、パロキセチン、ノリトリプチリンでほとんど検出されなかった³⁰⁾。

・医薬品添付文書では、多くの抗うつ薬に対して「治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」と記載されているが、薬剤の減量や授乳中止を強く勧めることは、母親のうつ病に悪影響を及ぼす場合があるので注意する。

2. 精神療法

・中等症以上のうつ病患者に精神療法を導入する場合、基本的に薬物療法と併用して導入されることが多い²⁰⁾。

・なお産後うつ病に不安症を合併した女性において、パロキセチン単独療法とパロキセチン+CBT の併用療法を比較¹⁴⁾したところ、両群の間では効果に差は認められなかったが、参加者数が 35 名の小規模な試験のため解釈には留意が必要である【データ 14】。

補足：エビデンスとなるデータの紹介

上記に示した証左についての詳細なデータを以下に示す。

【データ 1】

米国予防医療専門委員会 (US Preventive Services Task Force: USPSTF) の系統的レビュー²²⁾によると、RCT の知見から CBT にもとづくプログラム (CBT-based Mothers and Babies program: 1~2 時間×6~12 回の集団セッション)、IPT にもとづくプログラム (IPT-based Reach Out, Stand Strong, Essentials for New Mothers (ROSE) program: 1~1.5 時間×4~5 回の集団セッション) は、統計学的有意なうつ病の発症予防効果を認め (CBT-based: pooled risk ratio (RR) 0.47, 95%CI 0.26~0.84, n=325; IPT-based: pooled RR 0.50, 95%CI 0.32~0.80, n=464)、特段有害事象が発生しなかったことが確認されている。

【データ 2】

長野県須坂市²⁹⁾において、保健師による心理社会的アセスメントとスクリーニング実施、多職種連携クリニカルパスにもとづく地域親子保健にかかわる医療・保健・福祉スタッフの情報共有、そしてハイリスク者に対する定期的なケース検討会議から構成される地域親子保健システムを基盤とした地域介入プログラムを地域の妊産婦 (n=349) に実施し、介入群は対照群に比べて抑うつ症状は有意に低下し (EPDS 得点: 2.74 (SD 2.89) vs 4.58 (SD 2.62), $P < 0.001$)、有意に新生児訪問の受け入れ率 (93.8% vs

82.6%, $P < 0.001$), 保健師による子育て相談利用率 (5.3% vs 0.7%, $P = 0.02$), 両親学校への参加率が上昇した (46% vs 16%, $P = 0.01$).

【データ 3】

National Institute for Health and Care Excellence (NICE) の系統的レビュー¹⁹⁾によると, RCT の知見から CBT や IPT の考え方にもとづいた心理教育プログラムは, 抑うつ症状を改善することが確認されている (RR 0.74, 95%CI 0.62~0.88). 初産婦 (n=122) を対象とした助産師による冊子を用いた家庭訪問 (90 分) での心理教育と 3 回の電話フォローアップから構成されるプログラムは, 抑うつ症状を改善させることが RCT²⁸⁾にて確認されている ($P = 0.004$).

【データ 4】

NICE の系統的レビュー¹⁹⁾によると, RCT の知見から CBT と IPT を受けると, うつ病診断基準を満たす者が減り (RR 0.48, 95%CI 0.39~0.60), 抑うつ症状を改善することが確認されている (RR 0.69, 95%CI 0.56~0.85). この系統レビューに採用された RCT²³⁾であるが, パキスタンの農村部に在住する第 3 三半期のうつ病患者に, 訓練を受けた保健スタッフによる CBT プログラム (Thinking Healthy Programme) を実施すると, 少なくとも 12 ヶ月後まではうつ病診断基準を満たす者を減少させることが確認されている [調整オッズ比 (adjusted odds ratio : AOR) 0.23, 95%CI 0.15~0.36, $P < 0.0001$; 111/412 [27%] vs 226/386 [59%]]. また, USPSTF の系統的レビュー²¹⁾によると, RCT の知見から CBT は寛解 (ほぼ抑うつ症状がない状態) に至る者を増加させることが確認されている (pooled RR, 1.34, 95%CI 1.19~1.50).

【データ 5】

NICE の系統的レビュー¹⁹⁾によると, RCT の知見からワークブックや, インターネット, 電話による支援を行った行動活性化 (CBT アプローチの 1 つ) によるセルフヘルプは, 妊娠期うつ病ならびに産後うつ病の抑うつ症状を幾分改善させることが確認されている (RR 0.73, 95%CI 0.53~0.99).

【データ 6】

NICE の系統的レビュー¹⁹⁾によると, RCT の知見から支

持的カウンセリングは, 質が低い研究であるものの (ITT 解析ではなく観測されたすべてのデータを用いて解析 (available case analysis) の結果), うつ病診断基準を満たす者を減少させることが確認されている (RR 0.54, 95%CI 0.31~0.93).

【データ 7】

2 つの小さな RCT にて, 産後うつ病に乳母車歩行運動は抑うつ症状を改善することが確認されている⁶⁾. 系統的レビュー⁷⁾によると, 4 つの小さな RCT の知見から, ヨガは抑うつ症状を改善することが確認されている [標準化平均差 (standardized mean difference : SMD)] -0.46, 95%CI -0.90~-0.03).

【データ 8】

一般集団のうつ病患者ほど抗うつ薬の効果は検討なされていないものの¹⁸⁾, 妊娠期うつ病に関しては, RCT (n=254) より, 抗うつ薬は支持的ケアよりも有意に抑うつ症状を改善することが認められている (SMD -0.48; 95%CI -0.75~-0.21)²⁷⁾.

産後うつ病に関しては, RCT の系統的レビュー^{15,16)}によると, 産後うつ病 (n=146) に対して SSRI を使用すると治療後 6~8 週間において治療反応 (RR 1.43, 95%CI 1.01~2.03, SSRI vs プラセボ = 39/72 (53.4%) vs 27/74 (36.5%) [522/1,000 vs 365/1,000]), 寛解 (RR 1.79, 95%CI 1.08~2.98, SSRI vs プラセボ = 35/72 (48.6%) vs 19/74 (25.7%) [460/1,000 vs 257/1,000]) はともにプラセボよりも有意な効果を認められている. 産後うつ病に対して SSRI と TCA を比較した小さな RCT³²⁾では抑うつ症状の改善に有意な違いは認められていない (SMD 0.03, 95%CI -0.40~0.47). 長期の抗うつ薬を服薬している女性が妊娠期に抗うつ薬を中断した場合, コホート研究 (n=201) にて中断群の再発率は 68% に対して継続群は 26% であったことが報告されている⁴⁾.

【データ 9】

NICE の系統的レビュー¹⁹⁾によると, コホート研究の知見から第 1 三半期の SSRI の使用は, 1,000 人に 9 人程度の増加と絶対リスクは小さいものの先天異常とは統計的有意な関連が示されている (OR 1.16, 95%CI 1.00~1.35, イベント数 1,266/24,409 [5.2%] vs 109,521/2,524,054 [4.3%]). 大奇形とは関連が認められていない (OR 1.15,

95%CI 0.98~1.35, イベント数 198/4,680 [4.2%] vs 97,318/2,319,141 [4.2%]). また, コホート研究の知見から第1三半期のSSRIの使用は, 1,000人に2人程度の増加と絶対リスクは小さいものの先天性心疾患とは統計学的有意な関連が認められる (OR 1.32, 95%CI 1.01~1.73, イベント数 293/22,047 [1.3%] vs 26791/2,391,669 [1.1%]) という報告¹⁹⁾と, 交絡因子を補正するとSSRIと先天性心疾患との有意な関連が認められない (OR 1.06, 95%CI 0.93~1.22) という報告がある⁹⁾. SSRIのうちパロキセチンと先天性心疾患において関連が認められるという報告¹⁹⁾と (OR 1.46, 95%CI 1.12~1.90, イベント数 58/4,046 [1.4%] vs 26,599/2,367,641 [1.1%]), 関連が認められないとする否定的報告 (OR 0.94, 95%CI 0.73~1.21, イベント数 93/11,126 [0.8%] vs 6,403/885,115 [0.7%])⁹⁾があり, 結論は一致していない.

【データ 10】

3,789,330例の米国メディケイド (Medicaid) データベース研究¹⁰⁾によると, PPHNの発症率は, 抗うつ薬の未使用で10,000出生あたり20.8, 第3三半期のSSRI使用で10,000出生あたり31.5, 第3三半期のSSRI以外の抗うつ薬使用で10,000出生あたり29.1と, 抗うつ薬使用による絶対リスクは1,000人に1人程度の増加と推定される. 統計学的解析では, 母親のうつ病診断の有無, 喫煙, 糖尿病, 肥満など関連する因子 (交絡因子) を調整せずに計算した場合, PPHNのリスク増加はSSRI使用群 (OR 1.51, 95%CI 1.35~1.69) と, SSRI以外の抗うつ薬使用群 (OR 1.40, 95%CI 1.12~1.75) の双方において有意差をもって関連が認められたが, 交絡因子を調整した場合には両群共に有意差はなくなった³⁾. このように現在のところ, リスク増加の評価には幅がありうることに注意する必要がある.

【データ 11】

NICEの系統的レビュー¹⁹⁾によると, コホート研究の知見から抗うつ薬の使用は, NWS/NASとは統計学的有意な関連が認められた (OR 4.13, 95%CI 2.14~7.98, イベント数 177/484 [36.6%] vs 127/1,470 [8.6%]).

【データ 12】

NICEの系統的レビューによると, コホート研究の知見からSSRIの使用は, 絶対リスクは小さいものの流産とは統計学的有意な関連が認められ (OR 1.60, 95%CI 1.01~

2.53, イベント数 55/1,391 [4.0%] vs 51/4,297 [1.2%]), カナダ・ケベック州の41,964例の保険データベースを用いた研究によると, 第1三半期のSSRI, SNRI, TCAの使用はわずかな流産の増加と関連が認められているが, 交絡因子を補正するとリスク比は1.2, 95%CI 1.0~1.4と関連はさらに弱まった¹⁰⁾. 他方, 抗うつ薬処方と流産の増加に関連を認めない報告もある²⁵⁾また, NICEの系統的レビュー¹⁹⁾によると, コホート研究の知見から妊娠期のSSRIの使用は, 早産とは統計学的有意な関連は認められていない (OR 1.38, 95%CI 0.99~1.92, イベント数 473/4,722 [10.0%] vs 10,801/220,649 [4.9%]). 25,663例を対象とした観察研究の系統的レビューでは, 妊娠期にうつ病治療を受けないことが治療を受けるよりも早産 (OR 1.56, 95%CI 1.25~1.94) ならびに胎児発育不全 (OR 1.96, 95%CI 1.24~3.10) と関連することが示されている¹¹⁾.

【データ 13】

48,784例の産後出血を対象とした系統的レビュー¹²⁾によると, 妊娠期の抗うつ薬使用は産後出血のリスクを増加させ (RR 1.32, 95%CI 1.17~1.48), 産後出血のリスクの増加は, 抗うつ薬の種類ごとにSSRIはRR 1.2, 95%CI 1.04~1.38, SNRIはRR 1.62, 95%CI 1.41~1.85, それ以外の抗うつ薬はRR 1.31, 95%CI 1.1~1.56であった.

【データ 14】

産後うつ病に不安症を合併した女性に対して, パロキセチン単独療法とパロキセチン+CBTの併用療法の12週間のRCT¹⁴⁾を行ったところ, 両群の間では効果に差は認められなかった (HAMD得点: 4.50 (SD4.27) vs 6.00 (SD7.09), $P=0.34$).

文献

- 1) Almeida, N. D., Basso, O., Abrahamowicz, M., et al. : Risk of Miscarriage in Women Receiving Antidepressants in Early Pregnancy, Correcting for Induced Abortions. *Epidemiology*, 27 (4); 538-546, 2016
- 2) Austin, M. P., Highet, N., Expert Working Group (2107). : Mental health care in the perinatal period : Australian clinical practice guideline. Centre of Perinatal Excellence, Melbourne, 2017
- 3) Chisolm, M. S., Payne, J. L. : Management of psychotropic drugs during pregnancy. *BMJ*, 352; h5918, 2016
- 4) Cohen, L. S., Altshuler, L. L., Harlow, B. L., et al. : Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or dis-

- continue antidepressant treatment. *JAMA*, 295 (5); 499-507, 2006
- 5) Curry, S. J., Krist, A. H., Owens, D. K., et al. : Interventions to Prevent Perinatal Depression : US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 321(6); 580-587, 2019
 - 6) Daley, A. J., Macarthur, C., Winter, H. : The role of exercise in treating postpartum depression : a review of the literature. *J Midwifery Womens Health*, 52 (1); 56-62, 2007
 - 7) Gong, H., Ni, C., Shen, X., et al. : Yoga for prenatal depression : a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 15 ; 14, 2015
 - 8) Halperin, D., Reber, G. : Influence of antidepressants on hemostasis. *Dialogues Clin Neurosci*, 9 (1) ; 47-59, 2007
 - 9) Huybrechts, K. F., Palmsten, K., Avorn, J., et al. : Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*, 370 (25) ; 2397-2407, 2014
 - 10) Huybrechts, K. F., Bateman, B. T., Palmsten, K., et al. : Antidepressant use Late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA*, 313(21); 2142-2151, 2015
 - 11) 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) ; 826-837, 2016
 - 12) Jiang, H. Y., Xu, L. L., Li, Y. C., et al. : Antidepressant use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage : A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*, 83 ; 160-167, 2016
 - 13) Malhi, G. S., Bassett, D., Boyce, P., et al. : Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry*, 49 (12) ; 1087-1206, 2015
 - 14) Misri, S., Reebye, P., Corral, M., et al. : The use of paroxetine and cognitive-behavioral therapy in postpartum depression and anxiety : a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry*, 65 (9) ; 1236-1241, 2004
 - 15) Molyneaux, E., Howard, L. M., McGeown, H. R., et al. : Antidepressant treatment for postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 (9) ; CD002018, 2014
 - 16) Molyneaux, E., Trevillion, K., Howard, L. M. : Antidepressant treatment for postnatal depression. *JAMA*, 313(19); 1965-1966, 2015
 - 17) Nakamura, Y., Okada, T., Morikawa, M., et al. : Perinatal depression and anxiety of primipara is higher than that of multipara in Japanese women. *Sci Rep*, 10 (1) ; 17060, 2020
 - 18) National Institute for Health and Care Excellence : Depression : the treatment and management of depression in adults. National Institute for Health and Care Excellence, London, 2009
 - 19) National Institute for Health and Care Excellence : Antenatal and postnatal mental health : Clinical management and service guidance, Updated ed. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, London, 2018 (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/evidence>) (参照 2021-02-23)
 - 20) 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン作成委員会 : 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 (<https://www.secretariat.ne.jp/jsmd/iinkai/katsudou/data/160731.pdf>) (参照 2021-02-23).
 - 21) O'Connor, E., Rossom, R. C., Henninger, M., et al. : Primary Care Screening for and Treatment of Depression in Pregnant and Postpartum Women : Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 315(4) ; 388-406, 2016
 - 22) O'Connor, E., Senger, C. A., Henninger, M. L., et al. : Interventions to Prevent Perinatal Depression : Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*, 321 (6) ; 588-601, 2019
 - 23) Rahman, A., Malik, A., Sikander, S., et al. : Cognitive behaviour therapy-based intervention by community health workers for mothers with depression and their infants in rural Pakistan : a cluster-randomised controlled trial. *Lancet*, 372 (9642) ; 902-909, 2008
 - 24) Robertson, E., Grace, S., Wallington, T., et al. : Antenatal risk factors for postpartum depression : a synthesis of recent literature. *Gen Hosp Psychiatry*, 26 (4) ; 289-295, 2004
 - 25) Ross, L. E., Grigoriadis, S., Mamisashvili, L., et al. : Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication : a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 70 (4) ; 436-443, 2013
 - 26) Shankman, S. A., Lewinsohn, P. M., Klein, D. N., et al. : Sub-threshold conditions as precursors for full syndrome disorders : a 15-year longitudinal study of multiple diagnostic classes. *J Child Psychol Psychiatry*, 50 (12) ; 1485-1494, 2009
 - 27) Sharp, D. J., Chew-Graham, C., Tylee, A., et al. : A pragmatic randomised controlled trial to compare antidepressants with a community-based psychosocial intervention for the treatment of women with postnatal depression : the RESPOND trial. *Health Technol Assess*, 14 (43) ; iii-iv, ix-xi, 1-153, 2010
 - 28) Shorey, S., Chan, S. W. C., Chong, Y. S., et al. : A randomized controlled trial of the effectiveness of a postnatal psychoeducation programme on self-efficacy, social support and postnatal depression among primiparas. *J Adv Nurs*, 71(6); 1260-1273, 2015
 - 29) Tachibana, Y., Koizumi, N., Akanuma, C., et al. : Integrated mental health care in a multidisciplinary maternal and child health service in the community : the findings from the Suzaka trial. *BMC Pregnancy Childbirth*, 19 (1) ; 58, 2019
 - 30) Weissman, A. M., Levy, B. T., Hartz, A. J., et al. : Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry*, 161 (6) ; 1066-1078, 2004
 - 31) Wilson, L. M., Reid, A. J., Midmer, D. K., et al. : Antenatal psychosocial risk factors associated with adverse postpartum family outcomes. *CMAJ*, 154 (6) ; 785-799, 1996
 - 32) Wisner, K. L., Hanusa, B. H., Perel, J. M., et al. : Postpartum depression : a randomized trial of sertraline versus nortriptyline. *J Clin Psychopharmacol*, 26 (4) ; 353-360, 2006
 - 33) Wu, Q., Chen, H. L., Xu, X. J. : Violence as a risk factor for postpartum depression in mothers : a meta-analysis. *Arch Womens Ment Health*, 15 (2) ; 107-114, 2012
 - 34) Yonkers, K. A., Wisner, K. L., Stewart, D. E., et al. : The management of depression during pregnancy : a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Gen Hosp Psychiatry*, 31 (5) ; 403-413, 2009