

各論 3 統合失調症

要約

妊娠中および産後の統合失調症に対しては、抗精神病薬の服用を継続することがよいと考えられる。

- I. **統合失調症の特徴**：幻覚や妄想を主体とし、慢性に経過する疾患であり継続的な抗精神病薬の服用が必要である。
- II. **周産期における特徴**：妊娠判明後の服薬中断，妊婦健診の受診率低下，分娩合併症リスクの増加，妊娠中のセルフケア低下が知られ，再発が懸念される。
- III. **周産期の治療方針**：妊娠中および産後の抗精神病薬継続のほか，育児支援体制の整備と多職種連携が必要である。
- IV. **妊娠中の抗精神病薬治療のリスク・ベネフィット**：妊娠中の服薬により，妊娠糖尿病が増加する可能性はあるが，胎児の有害事象の増加や児の神経発達の遅れは認められない。
- V. **産後の抗精神病薬治療のリスク・ベネフィット**：抗精神病薬服用中の患者が，母乳を与えた場合でも，児への大きな影響は見込まれない。

I. 統合失調症の特徴

統合失調症の有病率は人口の約1%であり、患者の多くは思春期から青年期にかけて発症する。症状は陽性症状（幻覚、妄想など）、陰性症状（感情鈍麻、自発性の低下など）、認知機能障害に大別され、いずれも日常生活に支障をきたす⁵⁾。慢性に経過することが多く、治療は抗精神病薬による継続的な薬物治療や心理社会療法である。

II. 周産期における特徴

かつては統合失調症の患者は、第一世代抗精神病薬の副作用や入院主体の治療環境の影響により、妊娠出産の機会が一般女性に比べると低いと言われていた³⁾。しかし、第二世代抗精神病薬の使用や早期退院を目的とした急性期治療棟の導入、精神科リハビリテーション機能の充実によって、統合失調症の患者の結婚や妊娠の機会が増えている²²⁾。

統合失調症合併妊婦の場合、抗精神病薬の処方率が、妊娠第1三半期と比べ、第2三半期、第3三半期のほうが低いという報告があり²⁰⁾、胎児への影響を懸念し服薬を中断してしまう可能性がある。また、妊婦健診の受診率が低下することが報告されている³⁾。さらに、統合失調症を合併していると、妊娠高血圧症候群、胎児発育不全、早産、低出生体重児、アプガースコアの低下、先天性形態異常、死産、新生児での死亡などの産科合併症や乳幼児突然死症候群のリスクが高まることが知られている^{7,12)}。

Matevosyan, N. R.¹²⁾はメタ解析により、これらのリスクは、高齢での出産、妊娠期の喫煙、妊婦健診にあまり行かないことなどで高まることを見出している。つまり、その疾患を抱えることによる行動特性（禁煙できない、妊婦健診などに積極的に行かないなど）が産科的合併症に影響を及ぼしている可能性がある。

統合失調症の患者は産後に精神症状が増悪しやすいことも知られている。前述の Matevosyan¹²⁾によるメタ解析では、さまざまな交絡因子を調整した後も統合失調症を有していることが産後の精神症状に関連していることが示されている。また、デンマークの国民登録台帳に基づいた調査¹³⁾でも、出産した女性の約0.1%が産褥精神病で入院

が必要となっており、統合失調症を合併していると入院の相対危険度が約5倍になることが示されている。さらに、精神病状態だけでなく、統合失調症は産後のうつ状態のリスクを高めることにも注意が必要である²⁾。これらの背景にあるものとして、産後の不眠や母親としての責任が増えるなどの心理的要因のほか、生物学的要因も大きいことが推測されている。分娩によって引き起こされる女性ホルモンの急激な低下がセロトニンやドパミンなどの神経伝達物質に影響を与えることが知られている^{1,19)}。さらに、視床下部-下垂体-副腎系、免疫、炎症系なども関与する²⁵⁾。

III. 周産期の治療方針

妊娠可能年齢である患者に対してはプレコンセプションケアが望ましく、妊娠中や産後を通じた服薬継続の必要性や喫煙や飲酒についての生活習慣の見直し、予期せぬ妊娠を防ぐためにパートナーと事前に話し合う機会をもつことも重要である。

妊娠中と産後の統合失調症に限定した抗精神病薬治療による患者の再発と患者の入院についてのエビデンスレベルの高い研究は存在しないものの、一般の統合失調症において抗精神病薬治療によって再発と入院が減少することが示されている¹¹⁾。このことから、妊娠中と産後においても抗精神病薬治療を継続し、それまで精神状態の安定に寄与していた抗精神病薬を安易に他剤に変更しないことが提案される¹⁶⁾。

喫煙や飲酒は産科合併症の確率を高めることとなる。統合失調症自体が出生児低体重のリスクを有していることも鑑み、妊娠中の喫煙や飲酒に関して、患者および家族にそのリスクを丁寧に説明する。

産後の再発の可能性を考慮し、産後は夜間も含めて育児支援体制を整え、誰がどのように支援するのかを明らかにする。このためには多職種連携が重要である。支援者間で情報を共有していくことで患者および児のサポートが可能となる。具体的には、受診予定日に来院しない場合に地域に連絡する、普段の様子と違う印象があった場合に精神科主治医と情報を共有するといったことが挙げられる。

IV. 妊娠中の抗精神病薬治療の リスク・ベネフィット

先天異常（奇形）の自然発生率（ベースラインリスク）は全分娩のうち2~3%であり、そのほとんどが薬剤とは関係していない⁶⁾。抗精神病薬による治療によって先天大奇形と早産のリスクが高まるという明確なエビデンスは得られていない。

妊娠中の抗精神病薬治療が胎児の先天大奇形に与える影響については、米国のメディケイド（Medicaid）受給者妊婦のデータベースを用いた大規模な研究によると、第1三半期に第一世代抗精神病薬（n=733）、第二世代抗精神病薬（n=9,258）に曝露された場合、非曝露群と比較し先天大奇形のリスク増加は認められなかった⁴⁾。心奇形に関しても同様に有意な増加は認められなかった。また、クエチアピン（n=4,221）、アリピプラゾール（n=1,756）、リスペリドン（n=1,566）、オランザピン（n=1,394）に曝露された妊娠の薬剤別解析では、リスペリドン曝露患者においてのみ先天大奇形全体のリスクがわずかではあるが有意な増加がみられた⁴⁾。リスペリドンの催奇形リスクに関しては追加研究が必要であると考えられる。なお、この研究の抗精神病薬内服患者は統合失調症に限定されておらず、統合失調症の患者は第一世代抗精神病薬内服群で21%、第二世代抗精神病薬内服群で8%にとどまっている。

妊娠中の抗精神病薬治療が胎児の成長や早産に与える影響については、2014年のNICEガイドラインでは、妊娠中の抗精神病薬使用と在胎週数に比して小さい児（small for gestational age）や早産との関連を調べたコホート研究のメタ解析を行っている。その結果、単純比較では抗精神病薬使用による有意なリスク増加が示されたが、対象を精神疾患患者に限定して解析するとリスク増加は有意ではなくなった¹⁴⁾。このメタ解析でも、抗精神病薬を服用した患者は統合失調症に限られていない。その後のコホート研究でも交絡因子を調整すると抗精神病薬使用者（n=1,021）と非使用者（n=1,021）で早産率に差は認められず、原疾患自体が影響していると考えられる²³⁾。本研究も対象者は統合失調症に限られておらず、精神病性障害は31.2%にとどまる。

妊娠中の統合失調症患者に対して抗精神病薬による治療を行うことによって児の神経発達への遅れが高まるという明確なエビデンスも得られていない。妊娠中の抗精神病薬治

療が、出生児の神経発達に与える影響については、抗精神病薬曝露群（n=76）と非曝露群（n=76）で生後52週時の発達検査の平均スコアや発達遅延率には統計学的有意差はみられなかったとした報告がある¹⁷⁾。統合失調症がほとんど含まれない他の精神疾患における抗精神病薬使用における児の神経発達への影響に関して、曝露群（n=21）のほうが非曝露群（n=78）に比して神経学的検査の結果が悪かったとの報告もあるが、患者の精神症状の影響が調整されていない⁸⁾。

新生児薬物離脱症候群（neonatal withdrawal syndrome or neonatal abstinence syndrome : NWS/NAS）は、妊娠中に患者が服用した薬剤が胎盤を通して胎児に移行し、出生後の新生児に振戦、嗜眠、筋緊張の低下や亢進、けいれん、易刺激性、呼吸異常、下痢、嘔吐、哺乳不良などが生じる症候群である。NWS/NASは薬剤の直接作用である錐体外路症状や新生児の薬物血中濃度の急激な低下による離脱症状など、複数の因子が関与して発症するとされる。抗精神病薬を内服している患者が出産する場合には、NWS/NASが発症する可能性には留意すべきであるが、NWS/NASが増加するかについてのエビデンスは明確ではない。第二世代抗精神病薬の曝露群（n=133、原疾患は調査されておらず、統合失調症の割合は不明）と健常対照群（n=133）を比較したコホート研究では、曝露群で16.5%、健常対照群で5.2%と曝露群で有意にNWS/NASの発症が多かった（ $P=0.007$ ）¹⁸⁾。しかし、曝露群の多くは抗うつ薬、抗不安薬、抗てんかん薬など他の向精神薬を併用しており、第二世代抗精神病薬単剤群のNWS/NASの発症は37人中1人（4.0%）であったのに対し、多剤併用群は96人中14人（21.2%）であり、多剤併用群のほうがNWS/NASの発症が多い傾向であった（ $P=0.06$ ）¹⁸⁾。抗精神病薬を服用していた患者（n=147、うち精神病性障害は42.5%）を対象にした研究では、15%にNWS/NASが発症していた¹⁰⁾。妊娠中の抗精神病薬服用によって新生児が入院する割合も高まることも報告されている¹⁰⁾が、NWS/NASは対症療法のみで治癒することが多く、予防のために服薬を中止する必要はない。服薬していることを分娩施設に周知し、出産後は新生児の状態について注意深く経過観察すべきである¹⁶⁾。

抗精神病薬の使用により、妊娠糖尿病（gestational diabetes mellitus : GDM）が増える可能性があるが、疾患そのものの影響の可能性もあり、薬剤ごとの評価にはさらなるエビデンスが必要である。Kucukgoncu, S. らによるシ

ステマティックレビューとメタ解析（抗精神病薬曝露群 $n=6,213$ 、抗精神病薬中止群 $n=6,836$ 、非曝露対照群 $n=1,677,087$ ）では、抗精神病薬投与と GDM のリスク増加に有意な関連がみられた。さらに、曝露群は対照群に比べ、GDM のリスク増加と有意な関連がみられたが、曝露群と中止群を比べると有意差はみられなかった⁹⁾。Wang, Z. らも同様にシステマティックレビューとメタ解析（曝露群 $n=6,642$ 、非曝露群 $n=1,860,290$ ）を行い、抗精神病薬投与は GDM のリスク増加と有意に関連すると報告した²⁴⁾。以上のことから、妊娠中に抗精神病薬を使用する場合、GDM 発症と過度の体重増加がないかモニターを行うことが望まれる。モニター方法については 2014 年の NICE ガイドラインでは、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¹⁴⁾。国内の『産婦人科診療ガイドライン—産科編 2020』では、全妊婦を対象に第 1 三半期に随時血糖、中期に随時血糖または経口ブドウ糖負荷試験（50gGCT）にてスクリーニングすることを推奨している¹⁵⁾。

V. 産後の抗精神病薬治療の リスク・ベネフィット

抗精神病薬は母乳中へ分泌されるため、児は母乳を通じて薬物を摂取することになる。母乳を通じて乳児が摂取する薬剂量に関する指標として、「相対的乳児薬物投与量（relative infant dose : RID）」がある（各論 12 「妊産婦と向精神薬」を参照）。第二世代抗精神病薬と母乳栄養に関するレビューでは、いずれの薬剤も RID は 10% には満たず、児への重大な副作用の報告はなされていない²¹⁾。このため、抗精神病薬の内服と授乳は両立可能と考えられている。日本周産期メンタルヘルス学会による『周産期メンタルヘルスコンセンサスガイド』においても、「母親が母乳育児を強く希望し、児の排泄・代謝機能が十分な場合、精神障害の治療に用いられる薬剤の大半において授乳を積極的に中止する必要はない」となっている¹⁶⁾。しかし、傾眠傾向や易刺激性、体重増加不良といった症例報告は散見されるため、低出生体重児や早産児なども含め、抗精神病薬を内服している患者が児に母乳を与える場合には、飲み具合、眠り方、機嫌、体重増加などに注意することを説明し、認められた場合には主治医に報告するように指導する。母乳育児のメリットは大きい。適切な母乳育児支援を行っても患者の母乳育児への困難感が強い場合や、不眠や精神

病症状の悪化などの再発が疑われる場合には、部分的な母乳育児や人工乳への切り替えなど患者が受け入れられる方法を提案し、休息を促すといった方法も考えられる。

文献

- 1) Brummelte, S., Galea, L. A. : Postpartum depression : etiology, treatment and consequences for maternal care. *Horm Behav*, 77 ; 153-166, 2016
- 2) Howard, L. M., Goss, C., Leese, M., et al. : The psychosocial outcome of pregnancy in women with psychotic disorders. *Schizophr Res*, 71 (1) ; 49-60, 2004
- 3) Howard, L. M. : Fertility and pregnancy in women with psychotic disorders. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 119 (1) ; 3-10, 2005
- 4) Huybrechts, K. F., Hernández-Díaz, S., Paterno, E., et al. : Antipsychotic Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations. *JAMA Psychiatry*, 73 (9) ; 938-946, 2016
- 5) 井上令一監, 四宮滋子, 田宮 聡監訳 : カプラン臨床精神医学テキスト第 3 版—DSM-5 診断基準の臨床への展開—。メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2016
- 6) 伊藤真也, 村島温子, 鈴木利人編 : 向精神薬と妊娠・授乳, 改訂 2 版。南山堂, 東京, 2017
- 7) Jablensky, A. V., Morgan, V., Zubrick, S. R., et al. : Pregnancy, delivery, and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry*, 162 (1) ; 79-91, 2005
- 8) Johnson, K. C., LaPrairie, J. L., Brennan, P. A., et al. : Prenatal antipsychotic exposure and neuromotor performance during infancy. *Arch Gen Psychiatry*, 69 (8) ; 787-794, 2012
- 9) Kucukgoncu, S., Guloksuz, S., Celik, K., et al. : Antipsychotic exposure in pregnancy and the risk of gestational diabetes : a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*, 46 (2) ; 311-318, 2020
- 10) Kulkarni, J., Worsley, R., Gilbert, H., et al. : A prospective cohort study of antipsychotic medications in pregnancy : the first 147 pregnancies and 100 one year old babies. *PLoS One*, 9 (5) ; e94788, 2014
- 11) Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., et al. : Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 379 (9831) ; 2063-2071, 2012
- 12) Matevosyan, N. R. : Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia : a meta-study. *Arch Gynecol Obstet*, 283 (2) ; 141-147, 2011
- 13) Munk-Olsen, T., Laursen, T. M., Pedersen, C. B., et al. : New parents and mental disorders : a population-based register study. *JAMA*, 296 (21) ; 2582-2589, 2006
- 14) National Institute for Health and Care Excellence : Antenatal and postnatal mental health : clinical management and service guidance. 2014 (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg192/resources/antenatal-and-postnatal-mental-health-clinical-management-and-service-guidance-pdf-35109869806789>) (参照 2021-06-24)

- 15) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会 : 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2020. 2020 (http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2020.pdf) (参照 2021-06-24)
 - 16) 日本周産期メンタルヘルス学会 : 周産期メンタルヘルス コンセンサスガイド 2017. 2017 (http://pmhguideline.com/consensus_guide/cq01-20.pdf) (参照 2021-06-24)
 - 17) Peng, M., Gao, K., Ding, Y., et al. : Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants : a case-controlled, prospective study. *Psychopharmacology (Berl)*, 228 (4) ; 577-584, 2013
 - 18) Sadowski, A., Todorow, M., Brojeni, P. Y., et al. : Pregnancy outcomes following maternal exposure to second-generation antipsychotics given with other psychotropic drugs : a cohort study. *BMJ Open*, 3 (7) ; e003062, 2013
 - 19) Sun, J., Walker, A. J., Dean, B., et al. : Progesterone : the neglected hormone in schizophrenia? A focus on progesterone-dopamine interactions. *Psychoneuroendocrinology*, 74 ; 126-140, 2016
 - 20) Toh, S., Li, Q., Cheetham, T. C., et al. : Prevalence and trends in the use of antipsychotic medications during pregnancy in the U. S., 2001-2007 : a population-based study of 585,615 deliveries. *Arch Womens Ment Health*, 16 (2) ; 149-157, 2013
 - 21) Uguz, F. : Second-generation antipsychotics during the lactation period : a comparative systematic review on infant safety. *J Clin Psychopharmacol*, 36 (3) ; 244-252, 2016
 - 22) Vigod, S. N., Seeman, M. V., Ray, J. G., et al. : Temporal trends in general and age-specific fertility rates among women with schizophrenia (1996-2009) : a population-based study in Ontario, Canada. *Schizophr Res*, 139 (1-3) ; 169-175, 2012
 - 23) Vigod, S. N., Gomes, T., Wilton, A. S., et al. : Antipsychotic drug use in pregnancy : high dimensional, propensity matched, population based cohort study. *BMJ*, 350 ; h2298, 2015
 - 24) Wang, Z., Wong, I. C. K., Man, K. K. C., et al. : The use of antipsychotic agents during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 51 (6) ; 1028-1037, 2021
 - 25) Yim, I. S., Stapleton, L. R. T., Guardino, C. M., et al. : Biological and psychosocial predictors of postpartum depression : systematic review and call for integration. *Annu Rev Clin Psychol*, 11 ; 99-137, 2015
-