

2019年2月吉日

## 妊娠・出産を体験した双極性障害患者さんの事例紹介

日本うつ病学会双極性障害委員会

双極性障害は20から30代の発症が多いと言われています。妊娠中または妊娠している可能性のある女性の場合でも、再発予防のため、予防療法が必要ですが、治療薬の中には炭酸リチウムやバルプロ酸など、妊娠中または妊娠している可能性のある患者さんへの投与が禁忌または原則禁忌となっている薬剤もあります。さらに出産後、多くの薬剤は「服用中は授乳を避ける」とされています。そのため、いかにして安全な出産、育児と疾患の再発予防を両立させるかに苦慮することが少なくありません。

そこで、私たち日本うつ病学会双極性障害委員会では、双極性障害患者さんがどのように妊娠・出産を克服したのかという事例集を作ることになりました。病状、服用している薬剤、置かれている生活や家庭環境などさまざまですが、患者さん、ご家族、治療者が力を合わせて双極性障害を悪化させずに妊娠・出産を慎重かつ勇気をもって無事乗り越えることができたことが実感できる内容になっているのではないかと考えています。

この事例集が、今後、妊娠・出産をお考えの患者さんおよびそれを支える精神科医にとって、多少でもお役に立つことを願っております。

なお、各症例における妊娠・出産に対する対処法は、患者さん・ご家族と医師の協働意思決定に基づいて、ケースバイケースで行われるべきものであり、どれが正解、というようなものではありません。

ご紹介する事例は個人が特定できないよう情報の改変および匿名にさせていただいており、患者さんからは掲載の同意を得ております。

### 編集

加藤忠史 理化学研究所 脳科学総合研究センター 精神疾患動態研究チーム

松尾幸治 埼玉医科大学病院 神経精神科・心療内科

### 執筆協力 (50音順)

尾崎紀夫 名古屋大学医学部附属病院 精神科・親と子どもの心療科

栗田征武 名取駅西口クリニック

武島 稔 Jクリニック

## ケース 1

A さん：双極性障害の治療をクリニックで受けていましたが、将来の出産を考え産婦人科のある総合病院の精神科に転院して、妊娠・出産の準備を進めた上で、無事出産しました。なお A さんには今回の発表内容を確認して頂き、発表に関するご本人の同意を書面で頂いています。

### 1) 初診から妊娠まで

・X-5 年：O 病院精神科セカンドオピニオン外来を受診しました。

A さん：双極性障害と診断され、20 歳代前半から精神科の薬を 5 年間服用していますが、将来、結婚して子どもが欲しいと思っています。薬の副作用で子どもに障害が出ないか心配です。『総合病院である O 病院なら、精神科と産婦人科の連携が取れる』と、現在のクリニック主治医から聞いています（処方薬は、ラモトリギン 200mg、クエチアピン 50mg、ゾピクロン 7.5mg）。

O 病院 B 医師：日本うつ病学会作成の「双極性障害とつきあうために」の文書を渡し、双極性障害に関する一般的な説明、特に再発を予防するために維持療法が大事であることと、「妊娠と薬」の項目の内容を確認しました。その上で以下を説明しました。

1. 双極性障害患者は出産後の再発率が高いのですが、再発率が高い一因に妊娠中の薬剤中止も考えられます。
2. 妊娠期・授乳期の気分安定薬・抗精神病薬、睡眠薬の添付文書、アメリカ合衆国規制当局であるアメリカ食品医薬品局（FDA）、オーストラリアのガイドライン、の記載事項について、文書を渡し説明しました。但し、これら記載事項の元になっているのは各薬剤単独に関するデータであり、複数の薬剤を併用した場合のデータは乏しいのが現状です。
3. A さんのこれまでの経過を知っているクリニック主治医のもとで、出来るだけ薬を少なくすることを進めたいと思います。薬が少なくなり、妊娠・出産が現実的になった段階で再度来院して頂き、計画的な妊娠について相談して進めたいと思います。

・X-1 年 3 月 O 病院精神科を再受診しました。

A さん：X-1 年 1 月に結婚し、前医のところである程度薬剤の調整がされました（処方薬クエチアピン 50mg、エスゾピクロン 7.5mg）。結婚して妊娠・出産の可能性があることに加え、近々夫の転勤に伴い、実家近くの P 市に転居予定ですが、この機に O 病院に転院したいと思います。

O 病院 B 医師：X-5 年の説明事項 1,2 を再確認した上で、新しい環境に慣れるためにも転居後 3 ヶ月は妊娠を待つのが良いと思います。転居 3 ヶ月後に病像が安定していることを確認できれば、O 病院産婦人科を紹介して受診して頂きます。

### 2) 妊娠の判明から出産まで

・X-1 年 7 月

A さん：クエチアピン 100mg だけになったが、夫方の祖父の葬儀があり、慣れない親戚づきあいによる気疲れと、お通夜や葬儀に伴う睡眠不足が切っ掛けになり、躁状態が再発（夫と大げんか）しました。

B 医師：病像の経過を考慮して、今の処方内容で 6 ヶ月安定したことを確認した上で、当院産科を受診して、妊娠することにしてはどうでしょうか？

・X-1 年 9 月

A さん：生理がなく、基礎体温高値が維持されており、市販キットで調べたら、妊娠反応陽性となりました。そのことを O 病院精神科外来に電話で連絡したところ、電話に出た精神科医に、「妊娠おめでとうございます」と言われてホッとしました。

B 医師：A さん、A さんの夫、A さんの母をまじえて以下を確認しました。

1. 先日クエチアピン単剤で躁病相が生じたので、安定を確認した上で妊娠の予定でした。でも今回妊娠されたということですから、ご一緒にしっかり頑張りましょう。
2. 予定した安定期間も得られておらず、双極性障害の病状悪化を避ける意味では、薬剤維持が望ましいと思います。また出産までの過程で、病像が不安定化した場合、母子を守るため入院するのが良いと考えます。双極性障害の病像に変化があれば、O 病院の精神科を速やかに受診して下さい。
3. ご自宅は O 病院とは遠く（車で 1.5 時間以上かかる）、急に産気づいた場合の対応について、産婦人科医と相談して、37 週（X 年出産予定日の 3 週前）の時点から O 病院精神科での入院をされてはどうかと思いますが、如何でしょうか？

以上を、A さんにご家族も了解され、産婦人科を受診しました。

その後の経過は双極性障害の病像も安定しており、妊娠の経過も順調でした。

・X 年 4 月

A さん：妊娠 37 週（出産予定日の 3 週前）、出産に備えて予定どおり O 病院精神科に入院しました。入院中の主治医 O 病院精神科 B 医師：授乳中のクエチアピン投与に関して、A さん夫婦に再度、以下を説明しました。添付文書上はクエチアピンを服用している際、授乳は中止することになっています。確かに母が授乳中にクエチアピンを服用していると母乳に移行すると考えられますが、これまで、クエチアピンが見るに悪影響との報告は現時点で見当たりません。双極性障害が安定した状態を維持することが母子にとって重要であることを考えると、服薬を継続するのが良いと思います。

A さん夫婦：出産直後の赤ちゃんの免疫の力が未発達の間は、免疫力の助けになる母乳を選び、母乳の継続については状況を見て考えたいと思います。

4 月入院 2 週後：産婦人科で陣痛の誘発をしましたが、陣痛が微弱であったので、帝王切開による出産となりましたが、母子ともに健康でした。A さんは出産後も心身ともに安定しており、A さんと A さんの夫への育児指導も終えて、出産 8 日後に退院しました。

3) 出産後の経過：A さんは O 病院精神科 B 医師の外来を受診しています。

・X 年 5 月：A さんは人工乳に切り替える決心がつきました。

・X 年 8 月：A さん自身も躁症状（色々な考えが浮かび、尊大になり、睡眠が取れません。）の始まりを感じたので、B 医師はクエチアピンを 400mg に増量し、バルプロ酸 800mg を追加投与して、その後は安定しました。

【今回の経験から担当医師が考えたこと】

1)O 病院精神科 B 医師が妊娠前から関わることで、以下が可能でした。

- ・B 医師と A さん、A さんの夫、義母との関係を築くことが出来ました。
- ・A さんの病状や家族の状況、を B 医師は知ることが出来ました。
- ・A さんや家族に、双極性障害自体と、それに伴う妊娠・出産に関して、事前に情報を共有することが出来ました。
- ・妊娠前に薬剤変更を実施して、胎児に影響する薬剤の数は最小限にすることが出来ました。
- ・妊娠前のある程度の安定期間を得ることが出来ました。

2)妊娠・出産の経過中、精神科・産婦人科の複数のスタッフが共同して関わる、チームアプローチを取ることが出来ました。

- ・妊娠確認直後から精神科医師と産婦人科医師との共同で方針を確認することが出来ました。
- ・出産前から出産後まで O 病院内精神科及び産婦人科に入院して、多職種が関わり、A さんや家族をサポートすることが出来ました。

## ケース 2

Dさんは、30代後半の2児の母です。E医師の診察日には、1歳の娘さんを胸に抱え、2歳の娘さんの手を引いて来られます。おてんばで天真爛漫な2人の子育ての苦労をひとしきり話していかれますが、「子供はかわいいですし、まあ、何とかやっています！」と充実した笑顔を見せてくれます。でも、彼女のこれまでの道のりは決して平たんではありませんでした。

数年前、Dさんは夫の転勤に伴って他県から引っ越し、それまで通院していた心療内科クリニックからの紹介状を持ってE医師の総合病院精神科外来を初診されました。紹介状によると、会社勤めをしていた20代の半ばから、気分の落ち込みや、意欲が出ないなどのうつ病の症状が始まり、落ち込んだ気分を晴らすために無茶食いと嘔吐を繰り返し、自殺をしようとしたことも何度かあったとのことでした。色々な薬の治療を受けて回復するのだけれど、またうつ病がぶりかえすという経験を、これまでに4、5回繰り返してきたといいます。

Dさんが紹介先から処方されて服用していたお薬は、セルトラリンという抗うつ薬でした。最近の調子はよく、パートで仕事を始める予定だとのことでした。お子さんを作りたいというご希望があり、今後の治療の方向性について、E医師とDさんは、薬と妊娠の関係も含めて話し合いました。これまでの病気の経過を詳しくお聞きすると、18歳頃に、うつ病の時とは正反対にテンションがとても高く、「モーターがついているようによく動く」と言われていた時期があったそうです。この時期はよく喋り、あまり眠らなくても朝はすっきり目覚めていたと言います。このような元気な状態は、うつ病の合間にもしばしばあり、最近でも、1週間くらい続くことが時々あるとのことでした。E医師は、Dさんの状態は、軽い躁病の時期とうつ病の時期を繰り返す、双極2型障害という病気だと診断しました。

E医師は、Dさんに、双極2型障害では、抗うつ薬治療だけでは今後うつ病の再発が起きる可能性が高く、気分安定薬という種類のお薬で再発を予防することが大事であること、なかでも周産期、特に産後はうつ病になる危険性が高いことを説明し、時期をみてセルトラリンを徐々に減らし、気分安定薬の中でも妊娠中の安全性が高いラモトリギンというお薬に治療を切り替えていくことを提案し、Dさんも納得されました。

仕事を始めて3か月後の診察の時に、Dさんは、「ささいなことが不安になり、落ち着かない」と涙を流してお話しされました。食欲もあまりなく、眠りも浅いとのことでした。慣れない仕事や人間関係のストレス、夫が出張で不在がちという寂しさなどがきっかけだったのでしょうか？E医師はDさんと話し合い、セルトラリンを減らし始め、ラモトリギンの内服を始めることにしました。うつと不安の症状を早めに和らげるために、オランザピンという抗精神病薬も少量内服していただき、症状は改善しました。しばらくして、Dさんはラモトリギン1種類だけになりましたが、気分は安定していました。

数か月後にDさんは妊娠したのですが、残念ながら流産になりました。翌年の夏も妊娠されたのですが、10週で流産。E医師は、もしかしたら薬の影響もあるのではと心配したのですが、産婦人科での検査で、血液の病気の一種が原因で習慣性の流産を起こしていることが分かり、その予防薬を服用することで解決しました。そして当地に越されて3年目、Dさんの3度目の妊娠は順調に週数が進み、うつ病の再発もなく気分も穏やかでした。

E 医師と D さんの次の話し合いのテーマは、授乳と薬の関係についてです。母乳には、赤ちゃんの免疫力を強くしたり、母子の結びつきを強めたりするなどの沢山の優れた点があるので、D さんは授乳を希望されました。薬の添付文書は、ヒトや動物の実験で乳汁中にお薬が含まれる場合は、「授乳を避ける」と一律に記載することになっています。しかし、その記載はその薬が授乳するときに本当に危険なのかどうかの科学的根拠にはなりません。最近、授乳中のラモトリギンの内服は、赤ちゃんにほとんど影響しないということが多く報告されており、米国の基準でも L2 という授乳中の服用が比較的安全な薬の群に分類されています。D さんは、ラモトリギンを内服しながら授乳をしていくことにしました。

D さんは、親元での出産を希望しておられましたので、出産予定日の数か月前に、産婦人科医と E 医師が作成した紹介状をもって地元の大学病院を受診され、出産前後の段取りをしてくれました。そして、翌年、無事長女さんを出産することができました。幸い、産後のうつ病は起きず、実家で 1, 2 か月過ごされた後でアパートに戻られました。E 医師は、うつ病の発病を予防するために、保健所、子育て支援センター、ママ友の集まりなどのあらゆる機会を利用して孤独になることを避けること、困ったときには実家のお母さんにヘルプを求めることを D さんに指導しました。次の年、D さんは、全く同じ方法で 2 番目の娘さんを無事出産され、現在に至っているというわけです。

#### 【今回の経験から担当医師が考えたこと】

E 医師は、双極性障害を患っておられる方にも、病気のコントロールだけではなく、その年齢なら是非したいということを健常な方と同様に実現していただくと良いなと思っています。例えば、妊娠可能な年齢の患者さんの大きな夢はお子さんをもうけることでしょう。患者さんと担当医が、科学的な根拠に基づいて十分に話し合い、力を合わせて治療していけば、それは十分に可能なことだと思います。なお、この文章を作成し公表することについては、D さんからの同意をいただいております。

### ケース 3

Gさんは、夫と2子との4人での生活をしています。以前から情緒が不安定でしたが、ここ数年、その波が大きいとのことでX-1年2月にQクリニックを初診しました。うつ状態になると、抑うつ気分、物悲しい気分、将来に希望がなくなり、これが酷くなると死んでしまいたい気持ちになっていました。一方で、躁状態になると寝なくても平気になり、一日中掃除をしたり、突然、旅行に出たりしていました。また、過食、嘔吐もみられました。これより、H医師は気分安定薬の炭酸リチウムを中心に、抗うつ薬を併用した薬物治療が開始しました。これにより、過食嘔吐は軽減しましたが、抑うつ気分は一時的に改善しただけで、再び症状が悪化しました。このため、H医師は気分安定薬のラモトリギンを追加で投与し、漸増しました。これにより気分の多少の変動はあるものの、日常の家事や育児は何とか出来るほどに症状が安定しました。この時の処方方は炭酸リチウム400 mg、ラモトリギン75 mg、ベンラファキシン75 mgでした。また、治療中、リチウムの催奇性について話し、妊娠が明らかになったら直ちに受診する様に本人に説明をしていました。

そして、X年2月に妊娠が明らかとなりました。このため、H医師は妊娠における児に対する上記の薬剤の薬物療法のリスクとベネフィットを本人に説明し、直ちに炭酸リチウムを中止しました。同時にラモトリギンを75 mgから50 mgに減量しました。その3週間後、軽度抑うつ状態にはあったものの、ラモトリギンを50 mgより25 mgに減量しました。出産は精神科を持つ総合病院で行うこととなり、出産前後での精神症状の変化に備えて、X年4月にS病院精神科宛に診療情報提供書を作成し、受診をしてもらいました。その上で、臨月までQクリニックで治療を継続しました。状態としては妊娠の維持や日常生活に大きな支障を来さないほどの軽度の抑うつ状態が断続的に出現していました。妊娠後期の受診において、インターネットで統合失調症や双極性感情障害を持つ患者の妊娠出産が困難であるとの情報を得て、心配していると話をされていました。その後、臨月近くの検診では、胎児の発育が十分でないと言われたとさらに心配していました。そして、X年9月に自然分娩にて出産しました。新生児の体重は2500 gでしたが、母子ともに健康で、出産前後を通して本人の大きな精神症状に変化はなく、児は順調に発育しています。妊娠3ヶ月から出産まで処方方はラモトリギン25 mg、ベンラファキシン75 mgでした。

本報告を公表することを患者さんから口頭で同意を頂き、その旨をカルテに記載しています。

#### 【今回の経験から担当医師が考えたこと】

##### 良かった点①

妊娠が明らかとなった時点で催奇性を有する炭酸リチウムを直ちに中止しました。精神科がある総合病院で分娩することが予め決まっており、症状変化に備え、出産前に精神科に紹介し、受診をしてもらいました。出産前後の精神症状悪化時には対応してくれることになりました。

##### 良かった点②

気分安定薬として炭酸リチウムに加えてラモトリギンを服用していました。催奇性は、ラモトリギンは炭酸リチウムやバルプロ酸よりは低いと思われるので、妊娠の可能性のある場合には、ラモトリギンが選択肢になると思います。

#### 反省すべき点

今回、妊娠が明らかになった時点で、直ちに炭酸リチウムの投与を中止しました。リチウムは、心臓の奇形を増やすと報告されているからです。一方、葉酸には奇形などの先天性障害や流産のリスクを低減し、妊婦の貧血症状を軽くするなど、さまざまな効果が期待あるため、妊娠可能な女性は適量摂取することが一般に勧められており、妊娠にバルプロ酸を服用する必要がある方の場合も適量摂取することが勧められますが、処方できる錠剤だと量が多すぎてデメリットもあるため、処方することはできませんでした。

#### 疑問が残る点

担当医としては、薬剤の胎児への影響と双極性障害の気分エピソードの予防のバランスを考え、症状を観察しながら、本人と相談をしながらラモトリギンを少しずつ減らしました。幸い症状の悪化はなかったのですが、ラモトリギンを減量する必要性については疑問が残りました。これについて調べてみると、ラモトリギンの投与量別に調べた研究がありました。この研究によると胎児の先天異常発生率はラモトリギンを 300 mg 未満では 2.0%でしたが 300 mg 以上は 4.5%に増加していました。この研究では、服薬量が増えると先天異常の発生率が高くなると考えています(Tomson T et al., Lancet Neurol. 10(7):609-17. 2011)。今回の妊娠時の投与量は 75 mg であり、減量の必要はなかったと考えられます。しかし、減量については、ご本人、ご家族の意向も踏まえた上で決めることが良いと思います。