

CQ14. 産後精神障害の薬物治療は？

推奨

1. 症状の内容や重症度に応じ、ベネフィットがリスクを上回ると考えられる場合には、薬物療法を行う。(I)
2. 産後うつ病に関しては、中等度から重度のうつ病、もしくは現在は軽度であるが、過去に重症うつ病エピソードの既往がある場合は、薬物療法を検討する。(II)
3. 産後うつ病の薬物療法としては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)、三環系抗うつ薬(TCA)を検討し、心理的介入と組み合わせることも考慮する。抗うつ薬以外の治療が必要となりうる重症なうつ病に対しては、一般成人に対する他のガイドライン等を参照する。(II)
4. 産褥精神病に関しては、抗精神病薬や気分安定薬による薬物療法を行う。(II)

解説

産後精神障害としては、10-15%という高い発症率を示す産後うつ病(周産期うつ病)と、頻度は低いものの急性に重篤な病態を示す産褥精神病が知られている。

その他、うつ病、双極性障害および統合失調症といった重症の精神疾患の再発がみられる。これらについては、薬物の授乳への影響や育児負担を含めた環境調整を考慮しつつ、基本的には通常と同様の治療が行われる。

1. 産後の精神障害は、母親自身のメンタルヘルスのみならず、母子相互作用、児の発達、パートナーや家族へ影響を及ぼすことが示されており^{1,2,3,4)}、症状の内容や重症度に応じ、治療の有効性、過去の治療反応

性、副作用、患者のアドヒアランス、患者の希望等を考慮して、心理社会的サポート、心理療法、薬物療法、電気けいれん療法といった介入が検討される。

薬物療法の場合には授乳に対する影響を考慮する必要があり、乳汁中に排出される薬物の乳児への影響（CQ7参照）の可能性を考慮して薬物を選択する^{1,5,6)}。授乳における安全性に関するエビデンスは未だ十分ではないが、いくつかの薬剤を除き、一般に薬物療法中も授乳は奨励される。ただし、早産児や、低出生体重児もしくは何らかの疾患を持った児に授乳を行う場合には、さらなるリスクや有害事象の可能性を考え、専門家による判断や経過観察が必要である。

このような有害事象（リスク）と治療による有益性（ベネフィット）は、治療を行わなかった場合の不利益（病状悪化の可能性とその養育に対する影響）を含め、治療開始前に患者および家族に対して十分に説明されるべきであり、治療選択がサポートされるべきである（informed decision-making）。

2. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) ガイドラインでは、医療経済学的分析を含めた検討を通して、中等度から重度のうつ病、もしくは重度うつ病エピソードの既往を持つ軽度のうつ病に対しては、薬物療法を検討すべきとしている。認知行動療法（CBT）等の心理療法との併用も検討される。軽症のうつ病については、薬物療法を第一選択とせず、心理療法やその他の治療方法を優先する^{7,8)}。

重症度は、診断基準を満たす症状の数、症状の重症度と機能障害の程度に基づいて行われ、概ね以下のような状態が想定される（表14-1）⁹⁾。

表14-1 産後うつ病の重症度の目安

軽度	診断基準を満たすために必要な数以上の症状がほとんどなく、苦痛はあるがなんとか対応できる程度。ある程度の育児や家事は行うことができるがそれらを楽しめないことが多い。
中等度	症状の数、症状の強さおよび/または機能低下は、「軽度」と「重度」の間である。
重度	症状の数が診断を下すために必要な項目数より十分に多く、症状の強さは非常に苦痛で手に負えない程度であり、育児や家事を行うことが著しく困難である。時に「赤ちゃんに対して何も感じない」といった疎隔感、「赤ちゃんが病気になっている」等の妄想、もしくは自分や児を傷つけたいという考えが認められる。

3. 産後うつ病の薬物療法では、抗うつ薬について、NICE ガイドライン¹⁰⁾および Molyneaux et al.によるコクランレビュー¹¹⁾で6つのランダム化比較試験 (RCT) がレビューされ、その後 Milgrom et al.による RCT¹²⁾が報告されている。

① SSRI vs プラセボ (4RCTs) : コクランレビュー¹¹⁾では、Bloch et al.による RCT¹³⁾も SSRI とプラセボ比較とし、データが不足している Appleby et al.による¹⁴⁾を除いた3つの RCT^{13,15,16)}からプールドデータを用いた解析を行っている。それによると、SSRIs はプラセボに比べ、産後うつ病の女性における有意な反応率、寛解率を示している (反応率 : 相対危険度 (RR) 1.43、95%信頼区間 (CI) 1.01 to 2.03、寛解率 : RR1.79、95%CI 1.08 to 2.98) といえるが、サンプルサイズ (n=146) が小さいという限界がある。

② SSRIs vs TCA (1RCT) : セルトラリンとノリトリプチリンを比較した RCT¹⁷⁾では両群に有意差は見られなかった。

③ SSRI vs 通常ケア (1RCT) : 家庭医がガイドラインに沿って処方した SSRI と通常ケアを比較した RCT¹⁸⁾では、SSRI が有効だった。

④ SSRI vs 心理療法 vs SSRI+心理療法 (1RCT) : セルトラリン群、CBT 群、セルトラリン+CBT 群の3群を比較した RCT¹²⁾では、CBT 群が他2群より優れていた。

7つの RCT があるが、①の SSRI とプラセボを比較したコクランレビュー以外は、介入方法、比較対象が異なり、②～④とも各1つずつの RCT にとどまっている。NICE ガイドラインでは、②はアウトカムが不正確のためリスクバイアスがあること、サンプルサイズが少なく95%CIが広いことから very low と評価され、③も同様に performance bias (実行バイアス) が高く、介入群の抗うつ薬服薬の報告が少ないこと、サンプルサイズ数が少ないことから、very low と評価されている。④については、サンプルサイズが小さいという限界がある。

以上より、どの SSRIs に優越性があるか、抗うつ薬か心理療法のどちらが有効であるかを示すエビデンスには乏しい。今後は、授乳の安全性や児への影響を含み、より大きなサンプルサイズで、長期的なフォローアップが行われる必要がある。抗うつ薬と他の代替治療との比較もより大きなサンプルサイズで行われる必要がある。

抗うつ薬以外の治療については、Dennis et al.によるエストロゲンとプロゲステインの産後うつ病に対する予防及び治療に関するコクランレビュー¹⁹⁾において、の2つの RCT^{20,21)}のレビューが行われているが、前者がプロゲステイン療法、後者がエストロゲン療法であり、メタアナリシスは行われていない。NICE ガイドラインによると、後者はうつ病を改善 (RR0.47、95%CI0.3 to 0.74) しているが、サンプルサイズが小さいという限界がある。子宮内膜増殖症や血栓症等の副作用もあり、産後うつ病に対する通常の管理としては推奨されないとされている⁵⁾。ω3脂肪酸とプラセボの有効性を比較した RCT^{22,23)}では、両者ともうつ病に対し統計的臨床的に有意な効果を示すエビデンスは示されていない¹⁰⁾。

4. 産褥精神病

産褥精神病は精神病症状・気分症状・意識障害といった多彩な症状が変動して現れる急性多形性精神病の像をとるが、双極性障害の既往歴・家族歴がリスク因子となっており、双極性障害との関連が指摘されている。産褥精神病の治療は、他の時期の精神病性障害・双極性障害と同様の治療が行われるべきと考えられている^{5,10)}。双極性障害では、妊娠中に薬物治療が行われていない場合、行われている場合に比べて産後の再発リスクが有意に高いことが知られており、周産期を通して継続される薬物療法について検討が必要である²⁴⁾。

精神病性障害・双極性障害の薬物療法では、一般に抗精神病薬と気分安定薬が用いられる。

1) 抗精神病薬

産褥精神病/双極性障害の抗精神病薬治療に関するエビデンスは限られている。Doucet et al.によるシステマティックレビュー²⁵⁾によると、4つの症例報告^{26,27,28,29)}があり、クロルプロマジン、クロザピン、ピモジドによる効果が報告されている。

2) 気分安定薬：抗てんかん薬、リチウム (Li)

産褥精神病/双極性障害の気分安定薬治療に関するエビデンスは限られている。Doucet et al.によるシステマティックレビュー²⁵⁾によると、Li について3つの報告があり、1つは症例報告により Li 単剤での効果を示したものであり³⁰⁾、他2つは Li と他剤の併用療法により症状改善が得られたという報告である^{31,32)}。

以上をまとめると、産褥精神病の薬物療法に対する抗精神病薬、気分安定薬治療の有効性に関するエビデンスは限られているが、急性で重篤な病態であり、他の時期の精神病性障害・双極性障害と同様の治療が行われる必要がある。

文献

- 1) Beyondblue. Clinical Practice Guidelines. Depression and related disorders-anxiety, bipolar disorder and puerperal psychosis-in the perinatal period, February 2011. Available from <<https://www.beyondblue.org.au/health-professionals/clinical-practice-guidelines>>
- 2) Murray L, Cooper PJ, Wilson A, et al: Controlled trial of the short- and long-term effect of psychological treatment of post-partum depression: 2. Impact on the mother-child relationship and child outcome.Br J Psychiatry 182: 420-427,2003
- 3) Murray L, Cooper P: Postpartum depression and child development. Psychol Med 27: 253-60, 1997
- 4) Milgrom J, Westley D, Gemmill AW: The mediating role of maternal responsiveness in some longer-term effects of postnatal depression on infant development. Infant Behavior & Devel 27: 443-454, 2004
- 5) Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of perinatal mood disorders. A national clinical guideline (March 2012). Available from <<http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/127/index.html>>
- 6) Yoshida K, Smith B, Kumar R: Psychotropic drugs in mothers' milk: a comprehensive review of assay methods, pharmacokinetics and of safety of breast-feeding. J Psychopharmacol.13(1):64-80,1999
- 7) National Collaborating Centre for Mental Health. Depression in adults: recognition and management: Clinical guideline: Published: 28 October 2009
- 8) 日本うつ病学会. 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
- 9) 日本精神神経学会監修 : DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル,医学書院,東京,2014

- 10) National Collaborating Centre for Mental Health. Antenatal and Postnatal Mental Health: Clinical Management and Service Guideline: Updated edition,2014
- 11) Molyneaux E, Howard LM, McGeown HR, et al: Antidepressant treatment for postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD002018. doi: 10.1002/14651858.CD002018.pub2, 2014
- 12) Milgrom J, Gemmill AW, Ericksen J, et al: Treatment of postnatal depression with cognitive behavioral therapy, sertraline and combination therapy: a randomized controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry*49(3):236-245, 2015
- 13) Bloch M, Meiboom H, Lorberblatt M, et al: The effect of sertraline add-on to brief dynamic psychotherapy for the treatment of postpartum depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 73(2):235-241, 2012
- 14) Appleby L, Warner R, Whitton A, et al: A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioral counselling in the treatment of postnatal depression. *BMJ*. Mar 29;314(7085):932-936.1997
- 15) Yonkers KA, Lin H, Howell HB, et al: Pharmacologic treatment of postpartum women with new-onset major depressive disorder: a randomized controlled trial with paroxetine. *J Clin Psychiatry*69(4):659-665.2008
- 16) Hantsoo L, Ward-O'Brien D, Czarkowski KA, et al: A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of sertraline for postpartum depression. *Psychopharmacology* 231(5):939-948, 2014
- 17) Wisner KL, Hanusa BH, Perel JM, et al: Postpartum depression: a randomized trial of sertraline versus nortriptyline. *J Clin Psychopharmacol*26(4):353-360, 2006
- 18) Sharp DJ, Chew-Graham C, Tylee A, et al: A pragmatic randomized 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. doi: 10.3310/hta14430, 2010
- 19) Dennis CL. Ross LE. Herxheimer A: Oestrogens and progestins for preventing and treating postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001690. doi: 10.1002/14651858.CD001690.pub2, 2008
- 20) Gregoire AJ, Kumar R, Everitt B, et al: Transdermal oestrogen for treatment of severe

- postnatal depression. *Lancet*347:930-933,1996
- 21) Lawrie TA, Hofmeyr GJ, De Jager M, et al: A double-blind randomized placebo controlled trial of postnatal norethisterone enanthate: the effect on postnatal depression and serum hormones. *Br J Obstet Gynaecol*105:1082-1090, 1998
 - 22) Freeman MP, Davis M, Sinha P, et al: Omega-3 fatty acids and supportive psychotherapy for perinatal depression: a randomized placebo-controlled study. *J Affect Disord* 110:142-148, 2008
 - 23) Rees AM, Austin MP, Parker GB: Omega-3 fatty acids as a treatment for perinatal depression: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry* 42(3):199-205, 2008
 - 24) Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, et al: Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry* 173(2):117-127, 2016
 - 25) Doucet S, Jones I, Letourneau N, et al: Interventions for the prevention and treatment of postpartum psychosis: a systematic review. *Arch Womens Ment Health*14(2):89-98, 2011
 - 26) Murray D: Recurrence of puerperal psychosis not prevented by prophylactic progesterone administration. *J Nerv Ment Dis*178:537-538, 1990
 - 27) Marshall S: Nursing care study. Puerperal psychosis: with a lot of help from her friends. *Nurs Mirror*152(26):46-47, 1981
 - 28) Kornhuber J, Weller M: Postpartum psychosis and mastitis: a new indication for clozapine? *Am J Psychiatry*148(12):1751-1752, 1991
 - 29) Iruela LM, Ibañez-Rojo V, Gilaberte I, et al: New possible indications of pimozide. *J Clin Psychiatry* 53(5):172-173,1992
 - 30) Lichtenberg P, Navon R, Wertman E, et al: Post-partum psychosis in adult GM2 gangliosidosis. A case report. *Br J Psychiatry*153:387-389, 1988
 - 31) Silbermann RM, Beenen F, de Jong H: Clinical treatment of postpartum delirium with perfenazine and lithium carbonate. *Psychiatr Clin (Basel)* 8(6):314-326,1975
 - 32) Targum SD, Davenport YB, Webster MJ: Postpartum mania in bipolar manic-depressive patients withdrawn from lithium carbonate. *J Nerv Ment Dis*167(9):572-574, 1979