

妊娠中における抗うつ剤の安全性：とくにパロキセチン（パキシル）について

* Safety of antidepressants in pregnancy with particular reference to Paroxetine

David Healy Dept of Psychiatry, Cardiff University UK

Derelie Mangin Dept of Public Health & General Practice Christchurch School of Medicine

University of Otago NZ

背景

近年、多くの臨床研究者の間で、妊婦の精神神経障害を検出し、これらを抗うつ剤（特に SSRI）で治療することを推奨する動きが（主にアメリカにおいて）顕著になってきた。以前ならば、このような治療はもっと慎重に行われていたものである。このような方針転換は、製薬会社の販売努力から派生しているようであり、特にグラクソスミスクライン社（GSK 社）が恐らく関わっているものと思われる。同社は、パキシルを女性向け（妊娠可能年齢の女性を含む）の抗うつ選択剤として売り込みをはかってきた。

妊娠可能年齢の女性をターゲットとする、このような販売戦略がとられるようになったのは、1997 年頃からのことである。はじめに、Lilly 社が、パキシルやゾロフトに難癖をつけ、自社のフルオキセチン（プロザック）のほうが身体依存や離脱症状がずっと少ないというメッセージを宣伝キャンペーンや学術シンポジウム、学術誌等で広めはじめたことがきっかけとなり、GSK 社がこれに対抗策を打ち出した。

GSK 社が最初にとった反応は、パキシルの半減期が短いため、これから妊娠しようとしている女性にとってはパキシルのほうがプロザックよりも速やかに服薬中止ができることと主張することだった。

このような最初の反応は、やがて、妊娠可能年齢の女性に抗うつ剤を使用する場合は、パキシルが選択薬であるという主張に発展した。それは、閉経に伴うほてりや抑うつ症状ばかりでなく、月経前気分不快障害（PMDD）の治療薬としても紹介され、やめたければいつでもやめられるという理由から、特に妊婦や妊娠しそうな女性に好適な薬であるとされた。さらにまた、母乳中の分泌濃度が低いので、出産後の女性にも適した薬であるということになった。

この販売キャンペーンには二つの重要な側面があった。ひとつは対消費者直接広告（DTC 広告）であり、妊娠可能年齢の女性を医師のもとに向かわせ、治療にパキシルを出して欲しいと言わせることであった。もう一つは、医師向けの巧みで多面的販売キャンペーンとして、妊婦や授乳中の女性ばかりでなく、抑うつや不安、月経前不快気分障害、社会不安障害などの一連の症状に対して、女性へのパキシル処方を増やすことであった。このようにして、販売戦略は最も脆弱な集団、すなわち母親になる女性、およびこれから生まれてこようとする子供達へと向けられたのである。

GSK 社は、この販売活動を導入するにあたって、妊娠可能年齢の女性における抑うつ障害の発見を提唱する教育プログラムを支援することにしたが、このプログラムでは治療に伴うリスクが軽視されていた。こうしたリスクの中には、重度の先天性欠損症（とくに心臓欠陥）、自然流産、肺高血圧症、早産、低出生体重、新生児離脱症候群、妊娠中絶率の増加が含まれていたのである。消費者に対して直接的販売キャンペーンが広く行われるようになった結果、病気への認識が高まり、女性たちは自己診断を行い、不安・抑うつ・月

経前不快気分障害などと呼ばれる一連の精神症状を訴えて医師のもとを訪れるようになったのである。

妊婦に対する臨床ケアや処方行動などの文化に、大幅な変更がもたらされた。

本稿では、妊娠中における抗うつ剤治療に関するエビデンスの本質や、母親のうつ病を治療しなかった場合には胎児にどんなリスクがあることが解明されているのか、および、危険性に関するエビデンスについて論じる予定である。ここではパキシルを中心に検討するが、その他の SSRI および多数の関連する薬剤においても同等のリスクが存在している。

妊娠可能年齢の女性に対して抗うつ剤の使用を開始する可能性が高くなった場合、インフォームド・コンセントに関連して、医療専門家には特別な注意義務がある。この義務は、次のような2つのリスクを女性に伝えることを求めている。第1のリスクは、抗うつ剤への身体的依存を生じる可能性があることである。一旦投与を始めてしまうと、あとで妊娠していることが分かったり、妊娠を計画したりする場合に、身体的依存のために投与を止めることが非常に難しくなる可能性がある。第2のリスクは、抗うつ剤治療を受けた場合、さまざまな問題を生じる危険性がある上に、新生児に重度の先天性欠損症が発生するおそれがある。

1 抗うつ剤は妊婦に利益をもたらすだろうか？

本論は、抗うつ剤は効果を発揮するが、それがもたらす利益は一般に考えられているよりも非常に小さいものであるという観点にたって作成されている。妊娠中における抗うつ剤の作用を検討する特別な試験は実施されていないため、その利益に関するエビデンスは、一般成人集団を対象に行われた試験データから外挿されたものである。

抗うつ剤がもたらす利益に関して我々が持っている最善のデータは米国の食品医薬品局 (FDA) が 2006 年に実施した調査に由来するものである。FDA は製薬会社に、うつ病患者を対象とした抗うつ剤対プラセボの比較試験の実施を求め、抗うつ剤投与時の自殺リスクについて評価を試みた。このようにして、FDA は 10 万人以上におよぶ患者の登録試験からデータを入手した¹⁾。

要約すると、これらの試験では、医師による疾患特異的評価尺度を用いて判定した場合、抗うつ剤投与群では募集患者 10 人につき 5 人に効果がみられたのに対し、プラセボ投与群では 10 人中 4 人に効果がみられた (訳注：つまり抗うつ剤の NNT は 10 ということになる)。

これらの所見で使われている「効果あり(work)」という表現には多くの不明確な要素が含まれている。第1に、これらの結果は、薬剤が効果を発揮していることを示す確実なエビデンスにはなっていない。医師による疾患特異的評価尺度以外の評価尺度 (例えば、患者自身が記入する QOL 評価尺度) を使った場合のことを考えてみると、試験結果の説得力はさらに低下する。しかし、他の評価尺度を用いて行った試験のデータは、大部分が未発表であり、FDA による分析も実施されていない。仮に FDA がこれらのデータを分析していたとしたら、その他の評価尺度では、抗うつ剤の有効性は示されなかったものと思われる。

第2に、有効性の評価尺度として死亡者数などを用いた場合は、実薬投与群の死亡者数がプラセボ群のそれを上回っている。言い換えるならば、一般の支持を得ることが予想さ

れる有意義なアウトカム評価を用いた場合には、抗うつ剤が効いたとは証明されていないことになる。

第3に、この試験が示している所見は、抗うつ剤に反応したとみえる5人の患者のうち4人は、プラセボにも反応したであろうということである。抗うつ剤への反応とみえる効果のうち8割はプラセボ要因によるものだけということになり、実薬に対する特異的な反応があった患者は、10人中わずか1人ということになる。

臨床医がエビデンスに基づく医療を実践するのであれば、これらの所見に基づき、最初の段階では、非薬理的な介入を用い、良くならない症例に限って抗うつ剤を使用すべきだということになる。このようにエビデンスに従うならば、多くの症例において、妊娠の第1三半期に薬物療法を導入する必要はなくなるのである。

我々が本論で採っている立場は、FDAがとっている立場と一致するものである。すなわち、上記のデータが提示しているのは、精々のところ有効である可能性があるという兆候に過ぎず、実際に有効性を証明しているわけではない²⁾。

抗うつ剤の比較試験データの解釈に关していま懸念される危険性の一つは、効く可能性ありという兆候をみただけで、一次治療薬として実際に使用することに言い換えられてしまう点にあり、治験で示されたエビデンスが結果を保証してくれるわけではない。一部の臨床試験や、一部のデータだけが公表（訳注：いわゆる出版バイアス）され、個別論説だけでなく、おびただしい数の臨床試験がゴーストライターによって執筆されている。このようなゴースト・ライティングが有効性について間違った印象を与え、誤誘導を引き起こしているように思われる。

最近、非常に懸念されることは、妊婦を対象に集団検診を行い、不安や抑うつの評価尺度を測定し、高スコアをマークすると、SSRIを処方適応と解釈される傾向がみられることである。

妊婦を対象に抗うつ剤の比較臨床試験を行ったとしても、上記の所見と相反するような結果がでるとは思えない。

処方に関する一般的な考え方を言えば、新薬を処方する場合の合理的な臨床アプローチは、既存の有効な治療薬の投与、または治療を行わなかった場合と比べて、新薬のほうがリスク対便益バランスが勝っていないなければならないということであろう。ここに記したように、妊婦に抗うつ剤を投与した場合の有効性についてはエビデンスが乏しいから、これを処方する場合は、処方によって予想される胎児への有害作用と予測できない胎児への有害作用との両方を考慮してバランスをとる必要がある。予想される有害作用については、局外者である胎児を除いて、全ての患者に説明される。予期せぬ有害作用については、できるだけ妊娠中は薬剤の使用を避けるべしという従来の原則が支持され、特に催奇形の危険性が一番大きな第1三半期での使用は避けねばならない。両親・子供のいずれにとっても、深刻かつ生涯におよぶ重大な結果を招く恐れがあるからである。

2. 出産前うつ病に対して薬物療法を行わなかった場合のリスク

昨今の学術文献をみると、妊婦の35%に抑うつ症状が認められ、そのうちの10%がうつ病であるという内容の記述が一般的である^{3,4)}。神経症状を有する妊婦に抗うつ剤を投与しなかった場合は、薬の副作用よりもはるかに重大な結果を招くと主張している論文や論説

5.6) もよく見みかける。

このような見解の問題点は、患者がうつ病の症状を示しており、うつ病の実際的な基準の全項目に当てはまったとしても、そのことが必ずしもうつ病への罹患を意味するものではないことにある。これらのケースにおいて、症状の集計だけに基づいて臨床診断を行うことは、重大な臨床的誤りをおかす危険性がある。

抑うつ症状の多くは妊娠等のストレス状態において発生する。発生した抑うつ症状の数に基づいてうつ病を治療することは、昔、高血圧や喘息が明らかなストレス関連障害であると考えられ、これらの患者にベンゾジアゼピンを投与して治療することが医療広告で公然と提唱されていた時代へ逆戻りするに等しいと言えよう。

出産前うつ病の問題が提起された時には、うつ病を放置すると、喫煙、飲酒、薬物使用、セルフケアの低下、自殺、産後うつ病に至ることが報告された^{5,7)}。さらに、未治療のうつ病の直接的な有害作用を胎児が被る可能性も指摘され、ついには、出産前うつ病を放置した場合、出生後の子供の発達に影響が及び、これらの影響が重大かつ深刻なものであるという主張が行われた。

治療をめぐるこれらの議論では、大うつ病の有病率がしばしば実際よりは過大に語られる。第1～3妊娠三半期における大うつ病の有病率は、それぞれ4%、5%、3%である⁸⁾。妊娠中におけるうつ病の真の危険性を確かめるために、このグループをさらに検討してみることが可能である。

まず第1段階として、我々はメランコリー、いわゆる内因性うつ病、重度うつ病性障害（精神病的特徴を伴う場合も、伴わない場合も）等と呼ばれる状態と、一般にうつ病と呼ばれている状態、すなわち不安障害、混合性不安抑うつ障害、神経症性うつ病または反応性うつ病などと呼ばれる状態とを区別して扱うことにする。

後者のような非メランコリー性出産前「うつ状態」が胎児に及ぼす直接的な毒性作用は報告されていない。胎児は母体から隔絶しており、感染症や胎盤通過性薬剤を除けば、母体から影響を受けることは比較的稀である。例えば、妊婦が罹患する可能性のあるこれらの一般的な神経障害に関連して、胎児に影響を及ぼすような内分泌変化は報告されていない。

内分泌異常との関連性が証明されている唯一の精神障害はメランコリーであり、この場合でさえも、内分泌障害の程度は低く、重度の身体ストレス状態で認められる内分泌障害や単純な内分泌障害の程度を上回るものではない。これらの内分泌障害のいずれもが出生異常とは関係していない。

妊婦におけるメランコリーの発生率はさらに低い。この種の障害は妊娠中に発生するが、出産時にはほぼ完全に消失し、産後の期間まで長引くことはないことは昔からよく分かっていることである⁸⁾。このことから、この種の障害はホルモンが基盤となって発生していることが示唆される。

メランコリーとは対照的に、妊娠との関連性が予想される社会的要因によって発生する確率が高い軽度の神経障害の場合、その症状は以前よりも現在の方が良好であるように思われる。過去においては、妊娠によって女性が死に至る確率が非常に高かったことは、いまでも人々の記憶に残っている。妊娠して出産した場合、直ちに感染症等の合併症や出血が発生し、子宮脱、失禁、その他の障害をはじめとする合併症に耐えなければならなかつ

た。死亡した状態で生まれたり，出産直後に死亡する新生児も多く，分娩プロセスの管理が行われておらず，女性たちはほとんど鎮痛剤もなしに，このような状態で1週間もの期間を耐えなければならなかった。出産に対する恐怖心が存在していたのである。

上記の自殺のリスクに関しては，文化特異性が非常に高い障害に自殺が該当することを指摘しておく。したがって，このリスクをどのように管理すべきかに関しては，それぞれの文化によって異なる。妊婦における自殺の頻度に関するデータは質的に非常に低いものしか報告されていないが，過去数十年間において，西洋では，自殺件数が減少していることを示す傾向が認められ，少なくとも自殺は，妊娠に問題がある場合の反応行動であることが示唆されている⁸⁾。妊婦の自殺が主に妊娠によって発生した問題に対する反応行動である場合，抗うつ剤を使用して良好な結果を得ることは非常に難しいものと思われる。とくに抗うつ剤に関するプラセボ比較試験で示されているように，自殺件数については，実薬投与群がプラセボ投与群を上回っていたのである¹⁾。

うつ病を治療せずにおいた場合に薬物乱用に陥るリスクに関しては，仮に，それまで飲酒や喫煙の習慣のなかった女性が，妊娠初期に飲酒・喫煙を始めるようになったとすれば，たとえ薬剤が関与しているとしても，うつ病が治療されたことを裏付けるケースだと言えるのかもしれない。しかしながら，そのようなエビデンスは存在しない。妊娠中に始まった薬物乱用に対する治療において，抗うつ剤が有効であることを示すエビデンスも存在していない。抗うつ剤の使用によって各種薬物の乱用が直ちに停止することがない限り，喫煙およびアルコールの乱用が既に確立されている女性の場合でも，妊娠中に喫煙やアルコールの乱用が開始された女性の場合でも，喫煙，飲酒，その他の物質の乱用による有害作用と抗うつ剤の使用を総合的に検討してリスクに関するデータを入手することは不可能である。

薬剤が胎児に及ぼす作用に関しては，処方薬と非処方薬の間に差はなく，このことは母体についても該当する。一般的な薬物乱用，例えばコカインまたは喫煙による催奇形性のリスクより，パロキセチンやフルオキセチンによる催奇形性のリスクの方が高いのかどうか重要な問題である。次に示すような実験的研究では，パキシル等のSSRIを使用した場合の先天性異常のリスクはコカイン等のセロトニン再取り込み阻害物質によるリスクを上回っていることが報告されている⁹⁾。

出産後うつ病は母親と子供の結び付きに影響し，子供の身体的発達と精神的発達も影響を及ぼしている。その後の子供の感情的安定性が失われやすくなり，同年齢の子供と比較すると認知能力が損なわれているからである⁸⁾。しかしながら，出産前うつ病がこのような影響を及ぼすことを裏付けるエビデンスは存在しない。

さらに，出産前うつ病と出産後うつ病の関連性が誇張されている。妊娠初期3ヵ月間におけるうつ病は出産後うつ病のリスク因子ではあるが，妊娠第1三半期におけるうつ病の大部分(71%)は出産後うつ病に進行することがなく，出産後うつ病のほとんど(64%)が妊娠第1三半期におけるうつ病とは関係していない¹⁰⁾。出産前うつ病から出産後うつ病に進行する場合，出産後の期間に，うつ病性障害を積極的に治療する機会は必ず存在している。

出産前うつ病または出産前不安状態が認められる症例において，単なる慎重なモニタリングや精神衛生管理を超える積極的な治療が必要であると考えられる場合においても，抗うつ剤以外の治療法がある。軽度から中等度のうつ病に対しては，対人関係療法(IPT)およ

び認知行動療法(CBT)がある。IPT と CBT は軽度から中等度の症状の患者に対して薬物療法と同様の有効作用を発揮し、しかも、今日では、コンピューターシステムを用いることで費用対効果の優れた形で提供されている。実際、妊娠中の神経状態に社会的要因が及ぼす影響を考慮すると、IPT が社会的問題および対人関係上の問題に着眼した出産後うつ病のための治療法としても導入されていることに注目する必要がある。したがって、IPT は出産前うつ病性障害にとくに適した治療法であり、この点に注目しなければならない。

重度のうつ病性障害またはメランコリーうつ病性障害等の稀なケースについては、以下の治療選択肢が考えられる。非セロトニン再取り込み阻害三環系抗うつ剤の使用、あるいはセロトニン再取り込み阻害三環系抗うつ剤の使用さえも考慮される。というのは、投薬に伴う有害作用は、取り込み阻害の強さに関係している可能性があり、一般に、三環系抗うつ剤はセロトニン再取り込み阻害薬としては阻害度が低く、National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE；英国国立臨床研究所)が発表しているガイドラインをはじめとする各種ガイドラインではSSRIよりも三環系抗うつ剤が推奨されているからである。電気ショック療法(ECT)も、利用できる施設では、さらなる選択肢となる可能性もある。

3. SSRI と催奇形性

多数の学術論文、総説、その他の発表は、催奇形性のリスクに関するエビデンスが不明確であるという印象を与えている^{3,4)}。データについて考慮した場合、このことは重大であり、その本質を解明する必要がある。

2005年、FDAは、GSK社に対してパロキセチンの妊娠に関する表示をカテゴリーDに変更するように要請した。2005年に同社が実施した試験に基づく変更であったが、この試験結果が発表されたのは2年後の2007年のことであった¹¹⁾。

2008年現在、GSK社によるこの試験と14件の他の試験が1998年以降報告されている¹²⁻²⁶⁾。これらの試験にはパロキセチン固有のデータが含まれており、GSK社は、これらの試験が方法論的にも十分しっかりしており、メタアナリシスに組み入れることも可能だと言明している²⁷⁾。

これらの試験には、ケース・コホート試験および治療記録に関する調査も含まれている。全般的にみて、GSK社が分析した試験では、妊娠初期3ヵ月間にパロキセチンを使用した場合に重度の異常が発生する明確なリスクが示され、オッズ比は1.3であった(C.I., 1.1, 1.6)。また、心臓欠陥に特化した場合のオッズ比は1.5 (1.2, 1.9)であった。先天異常全般についてみると、10件の試験で異常発生のおッズ比が上昇し、3件の試験でオッズ比が低下、2件の試験で相対リスクが1.0に戻っていた。心臓欠陥に関しては、9件の試験で先天異常のおッズ比が上昇し、3件の試験でリスクの上昇はみられず、1件の試験では数値が1.0に戻っていた。

(これらの試験のプロットは、GSK社がまとめて同社のウェブサイトに掲示している。我々は、重度の出生異常の全項目と心臓欠陥に特化した場合のプロットを作成し、 1に提示した。)

パロキセチンに関してはリスクの上昇を示していない試験でも、他のSSRIについてはリスクがあることを示すものが一部あった²⁶⁾。また、パロキセチンのリスクを示した試験の多くは、他のSSRIについてもリスクの上昇を示していた。

GSK 社は、さらに 2 件の試験が方法論的に妥当であるとみなしたが、これらは分析に含まれていなかった。1 件の試験では、未投与群と比較した場合、抗うつ剤投与群では、心臓欠陥と重度の出生異常の両方のリスクが著明に上昇していた。さらに、抗うつ剤とベンゾジアゼピンの相互作用も認められた²⁸⁾。別の試験では、特定の抗うつ剤に関するデータは存在していなかったが、未投与群と比較して、抗うつ剤投与群におけるリスクがやはり上昇していた²⁹⁾。

原因と結果

先天性異常が抗うつ剤の使用と因果関係があることを証明するには比較対照試験しか方法はないと主張する人々がいる。しかし、その証明にランダム化比較試験 (RCT) が必要であることを主張する根拠は存在していないし、実際に、比較対照試験を行うことで先天性異常が確定したなどという事例はこれまでにない。出生異常その他、何らかの薬剤による明らかな有害作用が発生するとしても、RCT によって証明されたケースはほとんどない。

RCT は、交絡因子による影響をある特定の手法により調整した疫学試験のサブセットである。通常、この方法では、募集する被験者集団を非常に少数とすることが認められているが、今回のケースでは、コホート試験よりも小さいサンプルサイズではありえない。一般に、募集する被験者数が少ないことが RCT の利点であるが、RCT のために収集したサンプルは均一であるため、このような試験からえられた結果を一般化して典型的な臨床的状況に当てはめることは困難かもしれないという問題がしばしば発生する。

抗うつ剤の有害作用に関する現行データは既に行われた試験に由来しており、これらのデータが最終的なものではないと主張する人々は、点推定値およびその信頼区間について特別かつ不正確な解釈をしなければ成立しない自らの立場を擁護するような見解を述べているのである。

有害作用のオッズ比の 95% 信頼区間に 1.0 という数値が含まれている場合にはリスクが存在しないというのが典型的な主張であるが、このような解釈は間違っている。

オッズ比についての点推定値が 1.0 であるか、1.0 よりも左にシフトしている場合、リスクはなさそうだが、まだその可能性は残されている。しかし、点推定値が 1.0 よりも右に位置している場合は、リスクがありそうであり、今回 GSK 社が述べているように、異なる方法で実施された大多数の試験で右方向への同等なシフトが確認された場合は、リスクが増大している可能性が非常に高くなる。

データが右方向にシフトしてはいるが、その 95% 信頼区間が依然 1.0 という値を含んでいる場合は、リスクが増大していないという意味ではなく、試験の検出力が低いか、あるいは治療を受けた全員に単一なリスク以外の複数要因が関わっている可能性が高いという意味である。

このことは、思考実験によって解き明かすことができる。医師が、特定の臨床状態に対する 2 種類の薬剤 (いずれの薬剤にも先天奇形を引き起こすリスクが存在する) のどちらかを妊娠する可能性のある患者に対して投与することを強いられた場合を想定してみよう。薬剤 A のオッズ比は 1.8 であり、その 95% 信頼区間は 1.1 ~ 2.5 の範囲である。薬剤 B のオッズ比は 5.4 であり、その 95% 信頼区間は 0.92 ~ 25.2 の範囲である。この場合、患者

に服用を勧めるべき薬剤は薬剤 B ではなく薬剤 A である。データから、薬剤 B には薬剤 A の 3 倍のリスクが存在していることが示唆されるからである。

このような背景のもとに、疫学データから先天異常のリスクの存在が最終的に指摘され始めたのは何時かを考えて欲しい。2002 年の時点では、利用可能な試験は 4 件存在していた。1998 年に発表された Kulin の試験¹²⁾は、未投与群と比較した場合のパロキセチン投与群における出生異常のオッズ比が 1.8 (95% C.I., 0.6, 5.4)であることを指摘していた。

第 2 の試験として、2001 年には Unfred らが実施した詳細な試験¹³⁾が発表されている。この試験では、重度の奇形の発生リスクがパキシル投与群では 4.2%、コントロール群では 0.05%であった。両群を比較すると、パキシルによるリスクは 8 倍以上である。この試験は、2009 年現在未発表のままである。

第 3 の試験として、2002 年には Diav-Citrin らが抄録の形式で試験結果³⁰⁾を報告している。この試験では、パロキセチン投与群における重度の奇形の発生リスクは 3.9%、コントロール群では 2.1%であった。この試験結果は 2005 年になって発表された。

第 4 の試験は Simon et al¹⁴⁾によって実施された。この試験では、パロキセチンを投与した場合に重度の奇形が発するリスクのオッズ比は 0.7 (95% C.I. 0.0, 13.5)であった。

これらの試験を総合し、2002 年の時点における試験相互の一貫性から、実際にリスクが上昇していたことを示す強力な事実を提示することが可能であった。リスクの根拠となるこのエビデンスが各方面から注目されなかったのは、2002 年の時点において、4 件の試験中 2 件が未発表であったことも一因である。未発表の 2 件のうち 1 件は今もまだ発表されていない。

Kulin et al¹²⁾の論文ではまた、抗うつ剤投与患者において治療的中絶および自然流産が非常に多く発生していることが報告されている。自然流産と治療的中絶について報告されているデータを総合すると、SSRI 投与群における発生率は 20.2%、コントロール群における発生率は 12.7%であり、オッズ比は 1.7 (95% CI 1.1, 2.9)であった。自然流産に限定した場合の発生率は、SSRI 投与群で 13.5%、コントロール群で 8.9%であり、オッズ比は 1.6 (95% C.I., 0.9, 2.9)であった。

先に引用したコホート試験の一部では自然流産に関するデータが報告されており、いずれの試験においても、自然流産の発生率は抗うつ剤を使用していた女性で一貫して高いことが指摘されていた。一般的に、薬剤による自然流産が先天奇形と関係する頻度が満期産に比し高い場合、当該薬（訳注：ここでは抗うつ剤）の使用に起因する出生異常の真の発生率は、満期産のみに基づいて推定される割合をはるかに上回る可能性がある。

原因と結果

因果関係を調べる場合、疫学研究と病態解明研究または実験研究を融合させるのが伝統的な手法である。通常、問題に先天異常が含まれる場合、この種の研究は動物を対象として実施される。

セロトニンが、胎芽形成における栄養機能を果たし、胎芽期の消化管、心臓、神経系等の組織内における細胞移動を調節していることが知られるようになったのは 40 年前のことである³¹⁻³⁵⁾。このような事実にもかかわらず、2009 年現在、SSRI に起因することが予想される催奇形作用に注目した正確な研究は報告されていない。

2009年には、この問題を取り上げた研究が発表された⁹⁾。この研究が始められた由来について検討することは重要である。この研究を行った研究者は Schering-Plough 社に所属する。Schering-Plough 社は Organon 社を買収し、その過程で複数の SSRI を取得した。これらの SSRI を販売することが可能であるかどうかを確認する作業の一環として、研究者らは詳細な試験を実施した。この試験では、催奇形性の可能性について、取得した SSRI と一連の販売されている SSRI 抗うつ剤を比較した。さらに、取得した SSRI とコカイン等の他のセロトニン再取り込み阻害物質や催奇形性の可能性が判明している薬剤とも比較した。

この試験では、多数の抗うつ剤、とくにセロトニン再取り込み阻害薬（中でもパロキセチン）に明確な催奇形作用が存在することが証明された⁹⁾。パロキセチンについての所見は用量依存性であり、胚の発達におけるセロトニンの栄養作用について確認されている事実と一致していた。パロキセチンのシグナルは、コカイン等のその他のセロトニン再取り込み阻害物質のシグナルよりも強力であり、レチノール等の確認されている催奇形物質と同等であった。

この実験研究に基づく所見は、近年実施された疫学研究で明確になった異常のパターンと一致している。Schering-Plough 社が取得した SSRI に認められた問題性は、パキシルに認められた問題性よりも低いレベルのものであったにもかかわらず、この研究により、同社は SSRI の開発の中止を決定した。

現在、セロトニン再取り込み部位に対する作用能の観点から最も良く説明されているのが上記のデータである。このことから用量依存性が問題であることが示唆され、これを裏付けるエビデンスもある程度存在している²²⁾。セロトニン系を介した作用が、これらの薬剤によるリスクの発生機序と一致する場合、セロトニンの再取り込みを阻害する全ての三環系抗うつ剤は、多数の抗ヒスタミン薬と同様に、おそらく用量依存性で何らかのリスクをもたらす可能性がある。

この研究から、パロキセチンおよびその他多数の抗うつ剤は、例えば適度のアルコール摂取よりも大きなリスクをもたらす可能性があることが示唆される。アルコールによるリスクに対処する従来からの方法は、妊娠中における完全な断酒を促すことだが、これは妊娠中における抗うつ剤の使用を支持する人々が提唱しているのとは正反対の立場である。

4. その他の危険性

催奇形作用について上記で概要を述べたが、今日では、抗うつ剤と未熟児等を関係付ける一連の確実なエビデンスが存在している。妊娠中に抗うつ剤を使用したケースでは、低出生体重^{36,37)}や肺高血圧症³⁸⁾が報告されている。

これらの問題は、うつ病または神経障害とは無関係であるように思われる。大きなサンプルサイズ(n=1451)で実施された試験では、母親のうつ病の重度を考慮した場合、うつ病に対して SSRI 抗うつ剤を使用しなかった母親の子供と比べて、SSRI 抗うつ剤を使用した母親の子供の方が、出生時体重および呼吸困難等の転帰が不良となる可能性が高かった²⁸⁾。

最後に、抗うつ剤が原因で、出生後に新生児離脱症候群が発生する可能性があることに関しては、ほとんど議論されていないことを指摘しておく。この有害作用が最初に取り上

げられたのは 1972 年であった³⁹⁾。このリスクは、パロキセチン投与例において最も顕著に認められ、同薬と関連する依存および離脱作用の当局への報告件数は、他のいかなる向精神薬と関連する依存および離脱作用の報告件数をも上回っていた。この傾向は、パロキセチンを使用していた母親と同母親から生まれた新生児の両方に認められた⁴⁰⁻⁴⁹⁾。一部の症例では軽度の症候群が認められただけであったが、症状が悪化して重度の症候群に至ると発作や壊死性腸炎が発生する危険性もあった。

現在では、SSRI 投与患者における自然流産の増加に加え、妊娠中絶も増加傾向を示している。これは、妊婦が SSRI の使用によって子供に障害が発生すると思い込むためではなさそうである。というのは、ほぼ全ての専門家たちが子供には障害が発生しないことを主張しているからである。

このような自然流産や人工中絶の増加の原因を解明しようとする取り組みが行われていないのは驚くべきことである。一部の症例では、明らかな奇形がスキャンで見つかるかもしれない。SSRI の作用プロフィールもまた別の問題を内包している。これらの薬は抗不安薬でもあるのだが、抗不安作用は一部の症例で著しい脱抑制を引き起こすことがあり、衝動的な行動を伴う場合がある。患者は自分の行動がどんな結果をもたらすかに無頓着になり、日頃の人柄とは違った奇妙な振る舞いを示すことがある⁵⁰⁾。アルコールを同時に摂取した場合に、このような状態はとくに顕著となる。

さらに憂慮すべきは、流産（自然流産、人工中絶のいずれにしても）が精神衛生上のさまざまな問題を引き起こすリスクを高め、これには薬物乱用問題も含まれるというエビデンスが増大していることである^{51,52)}。もしもパキシルが自然流産と人工中絶の発生率に対して現在想定されているような大きな影響を及ぼしているのであれば、自然流産と人工中絶は、今後薬物乱用によって発生する膨大な問題の基盤を形成することになるかもしれない。

5. 抗うつ剤と離脱

抗うつ剤に起因すると思われる催奇形作用に関する問題では、全ての抗うつ剤が惹起する可能性のある身体的依存性についての考慮が必要である。とくに SSRI、SSRI グループの中でもパロキセチンとベンラファキシンについては、一層の考慮が必要である。

パキシルおよび関連する薬剤への依存が出生異常等の問題を引き起こしているが、とくに重大な問題は、妊娠可能年齢の女性が、抗うつ剤を使用した場合に同薬への依存が発生し、治療を停止することが不可能となる可能性があることをほとんど説明されずにこの種の薬剤が処方されていることである。また、一般に、抗うつ剤の使用によって重大な出生異常、肺高血圧症、早産、低出生体重、新生児離脱症候群等が発生する可能性があることも説明されていない。女性の 1/3 までが偶発的に妊娠する。多くの女性が妊娠に気付くのは、妊娠してから数ヵ月後のことであり、既に抗うつ剤は使用されていることになる。たとえ妊娠当日に気付いたとしても、重大な出生異常のリスクを回避できるように治療を直ちに停止することはできないはずである。

さらに、抗うつ剤依存症候群の原因については解明されていない。通常、抗うつ剤の用量を緩徐に漸減するように指示される。この方法が有効な場合もあるが、時間をかけて用量を漸減するため、上述した出生異常のケースでは、リスクを回避することは困難である。

ものと思われる。

薬物離脱困難な患者に対する治療のコンセンサスが確立していないため、抗うつ剤治療を受けている妊娠可能年齢の女性が、途中から服薬をやめて妊娠することを希望したとしても、実際には服薬中止が困難と気づく例がどれくらいの数に上るかは不明である。

6. 治療をめぐる文化を変えること

上記のエビデンスによって示されたことは以下の通りである。妊娠中にパキシルを使用した場合のリスクと利益のバランスを検討した結果、このような臨床状況における同薬の使用を支持することは不可能であり、その他の抗うつ剤の使用に関しても支持することは非常に難しい。しかしながら、今日の臨床診療および見解はエビデンスとますます乖離してきている。このような状況は、どのようにして起きたのであろうか？

妊娠中には、明確な臨床的必要性が存在しない限り、抗うつ剤を含む全ての医薬品の使用を回避すべきであるという考え方がごく最近までの標準的な臨床的見解であり、古い教科書には、いまでもこの見解が記されている。ところが、最近の精神保健関連の雑誌には、出産前神経症状を抗うつ剤で治療することに反対したり、その危険性を指摘するような研究や論説をみることがほとんどない。リスクを裏付ける明確なエビデンスが10年も前から分かっており、治療利益に関していま入手しうるエビデンスからも、安易な投薬は好ましくないことが示唆されていることを考慮すると、このような治療哲学の転換は、それ自体が説明を要する事柄である。

この領域においては、SSRIによる治療を提唱し、SSRIの危険性を否定する多数の総説が、製薬会社の強い影響力のもとに発表されてきたことを示す確かな証拠がある。一部の論文はゴーストライターによって作成されたり⁵³⁾、製薬会社の委託によって書かれたり⁵⁴⁾、著者の利益相反を秘したまま発表されている⁵⁵⁾。さらに、少なくとも米国では、女性の精神保健の領域で指導的立場にある多くの人々が製薬会社から多大な支援を受けていることも明らかである⁵⁶⁾。医師が患者にとって最善の決定を行うためには、これらの製剤に関して入手した情報をきちんと評価すること必要なのだが、上述したような状況が、医師たちの評価能力を危うくしている。

ごく最近のことだが、小児に対する抗うつ剤の使用に関する議論が巻き起こった。議論が沸騰した時点で、多くの論文が有名な学者の名前で発表されたが、その多くは製薬会社の社員またはメディカルライターによって書かれたと思われるものだった。当該研究データにアクセスできたケースで見ると、論文や学会発表で述べられている事柄と、実際の研究データが指し示す内容とは、全く食い違っていた。

GSK社が学識者と組んで臨床ケアの文化に驚くべき変化を作り出したことにより、パキシル依存症の問題とパキシル使用に関連する先天異常問題の間にはきわめて類似した状況が存在するようと思われる。製薬会社の影響で、これまで医師が信頼していた情報源が、あらゆるレベルにおいて変えられてしまい、その変化を完全に把握することはほぼ不可能に近い。

妊娠可能年齢の女性に対する抗うつ剤の使用を制限し、これらの女性とその子供に及ぶ被害を回避するためには、抗うつ剤による治療を開始する前に、全ての女性に同薬のリスクについて説明することを、我々は提唱する。すなわち、抗うつ剤による治療に伴い、重

度の先天異常，流産，その他の有害作用のリスクが発生することを説明する．また，抗うつ剤の依存性についても説明する必要がある．母親が抗うつ剤に依存するようになると，胎児は偶発的，あるいは不可避免的に抗うつ剤に曝露されるからである．

文献

- 1) Stone M, Jones Stone M, Jones L (2006). Clinical Review: Relationship between antidepressant drugs and adult suicidality. Tables 16 & 18. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-index.htm>.
- 2) Healy D. Let Them Eat Prozac. New York University Press, New York 2004.
- 3) Coverdale JH, McCullagh LB, Chervenak FA, The ethics of randomized placebo controlled trials of antidepressants with pregnancy women: a systematic review. *Obstetrics and Gynecology* 2008, 112, 1361-1368.
- 4) Henshaw C, Cox J, Barton J. Modern Management of Perinatal Psychiatric Disorders. Gaskell Press, 2009.
- 5) Wisner KL, Sit DK, Hanusa BH et al. Major depression and antidepressant treatment: impact on pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Psychiatry* 2009, 166, 557-566.
- 6) Parry BL. Assessing risk and benefit: to treat or not to treat major depression during pregnancy with antidepressant medication. *Am J Psychiatry* 2009, 166, 512-514.
- 7) Altschuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J, Pharmacologic Management of Psychiatric Illness During Pregnancy: Dilemmas and Guidelines et al. *American J Psychiatry* 1996, 153, 592-606.
- 8) Brockington IF. Motherhood and Mental Illness. Oxford University Press, Oxford, 1996.
- 9) Sloat WN, Bowden HC, Yih TD, In vitro and in vivo reproduction toxicology of 12 monoaminergic re-uptake inhibitors: Possible mechanisms of infrequent cardiovascular anomalies, *Reproductive Toxicology* (2008), doi:10.1016/j.reprotox.2009.04.005
- 10) Milgrom J, Gemmill AW, Bilisza JL, Hayes B, Barnett B, Brooks J, et al. Antenatal risk factors for postnatal depression: A large prospective study. *J Affect Dis* 2008, 108, 147-157.
- 11) Cole JA, Ephross SA, Cosmatos IS, Walker AM. Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007; 16, 1075-1085. DOI: 10.1002/pds.1463
- 12) Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K, Matsui D, Stein, Schechman AK, Cook L, Brochu J, Rieder M, Koren G. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA*. 1998; 279: 609-10
- 13) Unfred CL, Chambers CD, Felix R, Kao K, Dick L, Alvarado S, Lyons-Jones K. Birth outcomes among pregnant women taking paroxetine (Paxil). OTIS annual meeting. *Teratology* 2001; 63, 321-324.
- 14) Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 2055-61.
- 15) Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancas JC, Gilles A, Gaylor E, DeBattista A, Hoyme E.

Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr.* 2003; 142: 402-408.

16) Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, De Gianantonio E, Clementi M, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C, Ornoy A. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective multicentre, controlled observational study. *Br J Clin Pharmacology* 2008; 66, 695-705.

17) Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2005; 106; 1289-1296.

18) Schloemp S, Paulus WE, Sterzik K, and Stoz F. Congenital malformations after antidepressant medication with paroxetine in early pregnancy? *Human Reproduction* 2006; 21 (Sup 1): i12.

19) Vial T, Cournot MP, Bernard N, Carlier P, Jonville-Bera P, Jean-Pastor MJ, Bajhoux C, Robert E, Elefant E, and Descotes J. Paroxetine and congenital malformations: A prospective comparative study. *Drug Saf.* 2006; 29(10):911-1010.

20) Wen SW, Walker M. The use of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *J.Obstet.Gynaecol.Can.* 2006; 26: 819-22.

21) Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen S, Olney R, Friedman J. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *New England J Med* 2007, 356: 2684-2692.

22) Berard A, Ramos E, Rey E, Blais L, St-Andre M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: the importance of dosage. *Birth Defects Research* 2006, 80, 18-27.

23) Davis R, Rubanowice D, McPhillips H, Raebel M, Andrade S, Smith D, Ulcickas Yood M, Platt R. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* 2007; 16: 1086-94.

24) Kallen B, Olausson PO. Maternal Use of Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors in Early Pregnancy and Infant Congenital Malformations 2007, 79, 301-309.

25) Louik C, Lin Angela, Werler M, Hernandez-Diaz S, Mitchell A. First Trimester Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and the Risk of Birth Defects, *New England Journal of Medicine* 2007; 356:2675 - 2683.

26) Nash CM, O'Connell CM, and Howlett AA. Neonatal outcomes associated with maternal antidepressant use in a population cohort of Nova Scotian pregnancies between 1993 and 2004. *Paediatrics and Child Health*:2007;12 (SA):42

27) www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/24089.pdf

28) Oberlander TE, Warburton W, Misri S, Riggs W, Aghajanian J, Hertzman C. Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population based health data. *Birth Defects Research (Part B)* 2008, 83, 68-76.

29) Wogelius P, Norgaard M, Gislum M, Pedersen L, Munk E, Mortensen P B, Lipworth L, Sorensen HT. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology* 2006; 17, 701-704.

- 30) Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Arnon J, Weinberg R, Ornoy A. Pregnancy outcome following gestational exposure to paroxetine: a prospective controlled cohort study. *Teratology Society Abstracts* 2002, DOI 10.1002/tera.10073, P 298, abstract 13
- 31) Nebigil CG, Choi DS, Dierich A, Hickel P, Le Meur M, Messadeq N, Launay JM, Maroteaux L. Serotonin 2B receptor is required for heart development. *Proc Nat Acad Sci* 2000; 97, 9508-9513.
- 32) Moiseiwitsch JRD and Lauder JM. Serotonin regulates mouse cranial neural crest migration. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995;92:7182-7186.
- 33) Yavarone MS, Shuey DL, Tamir H, Sadler TW and Lauder JM. Serotonin and cardiac morphogenesis in the mouse embryo. *Teratology* 1993; 47: 573-584.
- 34) Lauder JM. Neurotransmitters as growth regulatory signals: Role of receptors and second messengers. *TINS* 1993;16: 233-240.
- 35) Shuey DL, Sadler TW and Lauder JM. Serotonin as regulator of craniofacial morphogenesis: Site specific malformations following exposure to serotonin uptake inhibitors. *Teratology* 1992; 46: 367-378.
- 36)Hendrick V. Smith LM, Suri R, Hwang S, Haynes D, Altshuler L. Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol.* 2003; 188: 812 5.
- 37) Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstetrics and Gynecology* 2005; 106; 1289-1296.
- 38) Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 2006; 354, 579-587.
- 39) Eggermont E, Reveschot J, Deneve V, Casteels-Van Daele M. The adverse influence of imipramine on the adaptation of the newborn infant to extrauterine life. *Acta Paediatrica Belgica* 1972, 26, 197-204.
- 40) Dahl ML, Olhager E, Ahlner J. Paroxetine withdrawal in a neonate. *British J Psychiatry* 1997, 171, 391-394.
- 41)Gerola O (1999). Antidepressant therapy in pregnancy: a review of the literature and a report of a suspected paroxetine withdrawal syndrome in a newborn. *Rivista Italiana di Pediatria* 25, 216-218
- 42) Stiskal JA, Kulin N, Koren G, Ho T, Ito S (2001). Neonatal paroxetine withdrawal syndrome. *Arch Disease Childhood Fetal Neonatal* 84, 134-135.
- 43) Nijhuis IJM, Kok-van Rooij GWM, Bosschaart AN (2001). Withdrawal reactions of a premature neonate after maternal use of paroxetine. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 84, 77.
- 44)Nordeng H, Lindemann R, Permi no KV, Reikvam A (2001). Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatrica* 90, 288-291.
- 45) De Moor ML, ter Haar J, Egberts AC (2003). *Ned Tijdschr Geneesk* 147, 1370-1372.
- 46) Isbister GK, Dawson IM et al (2003). Neonatal paroxetine withdrawal or actually serotonin syndrome? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 85, 145.
- 47) Costei AM, Kozer E et al Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine

Arch Pediatric & Adolesc Med 156, 1129-1132

48) Kent L, Laidlaw J (1995). Suspected congenital sertraline dependence. *British J Psychiatry* 167, 412-413.)

49) Sanz EJ, Cuevas C d-l, Kiuru A, Bate A, Edwards R. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005; 365, 482-487.

50) Hoehn-Saric R, Lipsey JR, McLeod DR. Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:343-345

51) Fergusson DM, Horwood LJ, Boden JM. Abortion and mental health disorders: evidence from a 30-year longitudinal study. *British J Psychiatry* 2008, 193, 444-451.

52) Dingle K, Alati R, Ciavarino A, Najman JM, Williams GM. Pregnancy loss and psychiatric disorders in young women: an Australian birth cohort study. *British J Psychiatry* 2008, 193, 455-460.

53) *Psychopharmacology Bulletin* 2003, 37, Supplement 1

54) http://s.wsj.net/public/resources/documents/WSJ_LttrEmoryUni_090609.pdf

55) Incomplete financial disclosure. *JAMA* 2006; 296:170 (doi:10.1001/jama.296.2.170)

56) <http://www.psychiatrytimes.com/display/article/10168/52196?pageNumber=3>