

向精神薬の催奇形性・胎児毒性に関する近年の国際的評価

渡邊 央美

妊娠中の精神疾患は稀ではなく、向精神薬によって治療することが多い。近年妊婦の向精神薬、特に抗うつ薬の使用が増加している。向精神薬の子宮内曝露の影響についての情報は限られている。抗うつ薬使用についての研究は比較的多いが、母体疾患、飲酒・喫煙など出生転帰に影響する可能性のある他の因子を適切に調整していないものが多い。本稿ではうつ病の治療に最も多く使用される抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) を中心に、妊娠中使用的影響について述べる。妊娠中の薬物療法の評価を行うときには、催奇形性と胎児毒性を考慮すべきである。妊娠初期の SSRI 使用に関するほとんどの研究では大奇形全体のリスク増加は認められなかったが、一部の研究で心血管奇形発生率の増加と関連する可能性があることが示されている。また、SSRI は胎盤を通過するので、出生前曝露による胎児や小児への短期的または長期的な影響の懸念がある。疫学研究では、分娩直前に SSRI に曝露した新生児の 10~30% に新生児不適応症候群がみられたと報告されている。また、いくつかの研究で抗うつ薬子宮内曝露と新生児遷延性肺高血圧症との弱い関連が示されている。最近の研究では、妊娠中の抗うつ薬使用と長期的な神経行動発達への影響との関連についての問題が提起されており、自閉症スペクトラム障害との関連を示した研究が複数ある。一方では、うつ症状も早産、胎児発育遅延、産後うつなどと関連する可能性がある。よって治療方針を決定するときには、未治療の母体疾患による母児双方の転帰に対するリスクを考慮する必要がある。蓄積されたエビデンスをまとめると、母親の抗うつ薬投与による母児の有益性は危険性を上回る可能性がある。今後も、母親の精神疾患、他の曝露などの交絡因子を適切に調整した大規模な前向き研究が望まれる。また、子どもの発達を評価するために十分な追跡期間が必要である。

<索引用語：妊娠，抗うつ薬，催奇形性，胎児毒性，新生児不適応症候群>

はじめに

妊娠と薬情報センターでは、妊娠中の女性やこれから妊娠を考えている女性に対して、薬剤使用についての情報提供を行っている。開設当初より精神科疾患の女性からの相談が多く、2005~2013年に当センターに相談を申し込んだ7,994人のうち、3,969人(49.6%)の使用薬剤に向精神薬が含まれており、多くの女性が妊娠中の向精神薬使用の安全性についての情報を必要としている。

妊婦の抗うつ薬使用率について調べた報告がい

くつかあり、抗うつ薬使用が増加していることが示されている。米国先天異常予防研究 (NBDPS) は先天異常と薬剤などの子宮内曝露についての関連を調べる症例対照研究であるが、健常対照群に登録された女性の妊娠中の抗うつ薬使用率は4.5%であったと報告している¹⁾。使用されていた抗うつ薬の種類としては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) が多く、約8割を占めていた。またこの研究では、4つの州における妊婦の抗うつ薬使用率の年次推移を報告しており、1998

年には2.5%であったのが、2005年には8.1%に増加していた。米国だけでなくデンマークからの報告もあり、妊娠中の抗うつ薬使用率は1997年に0.2%であったのが2010年には3.2%に増加しており、薬剤の内訳としてはやはり9割近くがSSRIであった¹¹⁾。

また、抗うつ薬以外の向精神薬を使用する妊婦も増加している。定型抗精神病薬はプロラクチン値上昇による妊孕性低下の原因となっていたが、ドパミンD₂受容体阻害作用の弱い非定型抗精神病薬が使用されるようになってから、統合失調症の女性が妊娠する機会が増えていることも、妊婦の向精神薬使用増加の一因である。

一般的に統合失調症、双極性障害、うつ病の場合、妊娠前と同様妊娠中も薬物療法が必要であることが多い。向精神薬の胎児や妊娠への影響は多かれ少なかれ存在するが、一方で疾患自体による母児への影響もあるので、薬物療法の継続・変更・中止に伴うリスクとベネフィットを比較して治療方針を決定する必要がある。すべての女性に共通したベストアンサーが存在するわけではなく、それぞれの女性において検討しなくてはならない。しかし、妊娠中の向精神薬使用の安全性についての情報は不十分であるため、治療方針の決定が難しいことが多い。

近年欧米を中心に妊娠中の向精神薬使用についての疫学研究が行われるようになってきている。本稿では、研究が特に多く行われている抗うつ薬、特にSSRIの催奇形性や胎児毒性に関する最近の国際的評価を紹介する。

I. 抗うつ薬の胎児への影響に関する 近年の国際的評価

薬剤の胎児への影響は、器官形成期（主に妊娠4～7週）に曝露した場合に起こる構造異常と、胎児に胎盤移行した薬剤によって起こる胎児毒性に大別される。

薬剤市販前の臨床試験の被験者に妊婦が含まれることはなく、薬剤の安全性を調べるために妊婦にランダム化比較試験を行うことは事実上不可能

に近いので、コホート研究、症例対照研究による評価が行われている。近年抗うつ薬、主にSSRIの使用増加に伴い、妊娠中の使用に関する疫学研究が数多く集積されてきている。

1. 器官形成期（主に妊娠初期）曝露と構造異常

先天的に正常な形態や機能から明らかに逸脱しているものを先天異常と称し、新生児の2～3%に出生時判別できる構造異常が存在する。先天異常の中では心奇形が多く、発生率は約1%である。先天異常の原因は特定できないことが多いが、多くのよくみられる先天異常は複数の遺伝子と環境要因が関係する多因子遺伝によって起こり、母親の薬剤使用が原因と考えられるものは1%以下と考えられている。

1) SSRI

初期の小規模な疫学研究では、妊娠第1三半期のSSRI使用による奇形発生の増加は認められないとされていたが、2007年に発表された製薬企業による研究⁵⁾の中間報告の時点で先天異常との関連が指摘され、2005年米国食品医薬品局（FDA）は、「妊娠第1三半期にパロキセチンを服用すると出生児に先天奇形、特に心血管奇形のリスクを増加させる可能性がある」と医療従事者に警告した。結果的にはこの研究の最終報告では心奇形の有意な増加はなかったが⁵⁾、その後全国民の様々な情報を登録して連結可能にしている北欧諸国などから、大規模な調査報告が続々と発表されている（表1）。

デンマークの全国民登録の調査では、SSRIと大奇形、SSRIと心奇形、セルトラリンと心房または心室中隔欠損のリスク増加が示されたが、パロキセチンは心奇形と関連しなかった¹⁵⁾。

スウェーデンの全国民登録の調査が最も大規模なもので、シタロプラム（3,950人）、セルトラリン（3,297人）、フルオキセチン（1,522人）、パロキセチン（1,208人）他に曝露した症例と非曝露女性の妊娠転帰を比較した結果、SSRIと嚢胞腎、フルオキセチンと大奇形、パロキセチンと心奇形、パロキセチンと尿道下裂の関連が示された²¹⁾。こ

表 1 SSRI の催奇形性についての研究

研究	サンプルサイズ	先天奇形発生率増加との関連性
Cole, 2007 ⁵⁾ 製薬会社による妊娠登録調査 前向きコホート研究	抗うつ薬 n=4,936 パロキセチン n=1,020	パロキセチン 大奇形 aOR=1.76 パロキセチンと心奇形 関連なし ※他の抗うつ薬曝露群と比較
Kornum, 2010 ¹⁵⁾ デンマーク全国民登録 SSRI n=2,064 対照群 n=213,712	シタロプラム n=658 フルオキセチン n=472 セルトラリン n=352 パロキセチン n=297 エスシタロプラム n=88	SSRI 大奇形 aOR=1.3 SSRI 心奇形 aOR=1.7 セルトラリン 心房または心室中隔欠損 aOR=3.3
Reis, 2010 ²¹⁾ スウェーデン全国民登録 SSRI n=10,170 対照群 n=1,062,190	シタロプラム n=3,950 セルトラリン n=3,297 フルオキセチン n=1,522 パロキセチン n=1,208 エスシタロプラム n=153	SSRI 嚢胞腎 aOR=2.39 (n=9) フルオキセチン 大奇形 aOR=1.29 パロキセチン 心奇形 aOR=1.66 パロキセチン 尿道下裂 aOR=2.45 (n=9)
Malm, 2011 ¹⁷⁾ フィンランド全国民登録 SSRI n=6,976 非曝露群 n=628,310	シタロプラム n=2,799 フルオキセチン n=1,818 パロキセチン n=968 セルトラリン n=869 エスシタロプラム n=441 フルボキサミン n=240	フルオキセチン 心室中隔欠損 aOR=2.03 (n=19) パロキセチン 右室流出路障害 aOR=4.68 (n=3) シタロプラム 神経管閉鎖障害 aOR=2.46 (n=8)
Einarson, 2008 ⁷⁾ 奇形学情報サービス 8 施設の 前向きコホート研究	パロキセチン n=1,174 催奇形物質曝露のない対照群 n=1,174	パロキセチンと奇形全体, 心奇形との関連なし
Huybrechts, 2014 ¹⁰⁾ 全米メディケイド分析抽出コ ホート 抗うつ薬 n=64,389	セルトラリン n=14,040 パロキセチン n=11,126 フルオキセチン n=11,048	抗うつ薬と心奇形 SSRI と心奇形 パロキセチンと右室流出路閉塞 関連なし セルトラリンと心室中隔欠損 関連なし

のような、国民全体の登録調査の問題点として、薬剤曝露の特定を処方情報に頼って実際の使用を確認していないことがあるが、スウェーデンの医学的出生登録では妊娠初期に服薬の確認を行っているので、曝露に関する情報の信頼性は高い。

また、フィンランドの全国民登録の報告ではフルオキセチンと心室中隔欠損との関連が示されたが、パロキセチンと心奇形との関連はみられなかった¹⁷⁾。パロキセチンと右室流出路障害、シタロプラムと神経管閉鎖障害との関連が認められたが、これは3人、9人という少ない症例数に基づいているため、因果関係はない可能性がある。

以上の研究では、いずれかの SSRI と奇形全体あるいは個別の奇形とのポジティブな関連を示し

ているが、それぞれの研究の結果は一致しない。

一方で SSRI と先天奇形発生率増加との関連はなかったとの報告もいくつかあり、奇形学情報サービス 8 施設の共同研究で、パロキセチンに妊娠初期に曝露した母親から生まれた子ども 1,174 人に、大奇形、心奇形発生率の増加はなかったと報告している⁷⁾。一番新しい報告は、全米メディケイド分析抽出コホートの 2000~2007 年のデータによる研究で、第 1 三半期の抗うつ薬と心奇形、SSRI と心奇形、パロキセチンと右室流出路閉塞、セルトラリンと心室中隔欠損のいずれも関連がみられなかった¹⁰⁾。この研究は、今までの研究の中で最も大規模であるが、調剤日と処方日数から曝露時期を推定しており、実際に服薬したかどうか

を確認していないという問題点もある。

妊娠中の抗うつ薬曝露に関する研究は、ランダム化比較試験が行われないことから、もともとの精神疾患の影響を調整することが難しい。表1にSSRIの催奇形性に関する主な疫学研究をまとめたが、研究デザインの違い、心奇形の定義、母親の精神疾患の状態、併用薬、喫煙・飲酒などのライフスタイル、母親のBMI、糖尿病などの交絡因子の調整に違いがあるために、研究間の結果の違いが出ている可能性がある。うつ病の女性の中でも、抗うつ薬を服用している女性は、薬剤の催奇形性を心配して妊娠中に詳しい超音波検査を受けたり、出生後の子どもに心臓超音波検査を受けさせたりする機会が多くなる傾向があることから、検出バイアスがリスク増加と関連した可能性がある。

英国のガイドライン¹⁸⁾、米国のガイドライン²⁹⁾では、SSRIの中でパロキセチンが特にリスクが高く避けた方がよいとされているが、現在までに集積された研究の結果からは、特にどのSSRIが妊娠中の治療に最適であるとはいえず、パロキセチンのみを回避する理由はない。

2) 三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬

以前は三環系抗うつ薬、四環系抗うつ薬の催奇形性を指摘した報告はなかったが、最近まで妊娠中の使用に関する大規模な研究は行われていなかったのが事実である。前出のスウェーデンの調査では、妊娠初期に三環系抗うつ薬に子宮内曝露した児1,662人(クロミプラミン1,208人、アミトリプチリン379人)において、一般の発生率と比較して、大奇形の発生率が1.36倍、心奇形の発生率が1.63倍に増加していた²¹⁾。2013年の報告では、クロミプラミンに限定した解析をして報告しているが、クロミプラミンと心奇形、心房または心室中隔欠損との関連がみられたとしている¹²⁾。四環系抗うつ薬については、利用できる疫学研究報告がない。

近年欧米では副作用が多いことや過量服薬時の危険性から三環系、四環系抗うつ薬は使用されなくなってきたので、今後も妊娠中の安全性に

関する情報が集積されることは期待できない。

3) SNRI (セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬)、NaSSA (ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬)

現時点では情報が少ないが、前出のスウェーデンの調査では、妊娠初期にミルタザピンに曝露した585人、ベンラファキシンに曝露した1,577人、デュロキセチンに曝露した286人の児において、大奇形、心奇形の発生率増加はみられなかったと報告されている¹²⁾。この集計ではパロキセチン、クロミプラミンと心奇形、心房または心室中隔欠損との関連のみ有意であった。今後さらに大規模な研究が行われることが望まれる。

4) 抗うつ薬の催奇形性についてのまとめ

2005年にFDAからパロキセチンと心奇形との関連についての懸念から妊娠中の使用に関する勧告が出たが、その後の研究の結果は様々であり、心奇形発生リスクはあるとしても通常の発生率1%が2%にまで増えることはなさそうである。三環系抗うつ薬については最近まで大規模な研究が行われておらずリスクが指摘されてきていなかったが、特に安全というわけではない。現時点では、抗うつ薬の中でどの薬が特に安全、特に危険ということはいえない。

2. 新生児遷延性肺高血圧症 (persistent pulmonary hypertension of the newborn: PPHN)

PPHNは、何らかの原因で出生後に肺血管抵抗が低下せず、胎児期と同様に動脈管と卵円孔を介する右左短絡が残り、チアノーゼが続く疾患である。2006年に発表された症例対照研究では、PPHNと診断された子どもの母親における妊娠20週以降のSSRI使用率が、健常対照群の約6倍であったと報告された⁴⁾。発生機序としては、著者らはSSRIが肺に蓄積し、セロトニンの血管収縮作用に伴う肺血管抵抗の増加と、肺平滑筋細胞の増殖と、SSRI自体の一酸化窒素産生阻害によって、出生後正常な肺血管拡張が起こらなくなると推測している。その後SSRIとPPHNとの関連性についていくつかの疫学研究が発表されてい

表 2 母親の SSRI 曝露と PPHN に関する疫学研究

研究	対象	PPHN を発症した SSRI 子宮内曝露児数	SSRI 曝露のリスク評価
Chambers, 2006 ¹⁾ 症例対照研究	PPHN n=377 健常児 n=866	n=16	aOR=6.1 (95%CI=2.2~16.8)
Reis, 2010 ²¹⁾ 後ろ向きコホート研究	SSRI 曝露 n=11,319	n=24	妊娠初期曝露 RR=2.30 (95%CI=1.29~3.80) 妊娠後の処方 RR=2.56 (95%CI=1.17~4.85)
Kieler, 2011 ¹³⁾ 後ろ向きコホート研究	SSRI 曝露 n=30,115	妊娠 20 週以降曝露 n=33 妊娠 8 週未満のみ曝露 n=32	妊娠 20 週以降の曝露 aOR=2.1 (95%CI=1.5~3.0) 妊娠 8 週未満の曝露 aOR=1.4 (95%CI=1.0~2.0)
Andrade, 2009 ²⁾ 後ろ向きコホート研究	第 3 三半期 SSRI 曝露 n=1,104 非曝露対照群 n=1,104	n=2	関連なし
Wichman, 2009 ²⁶⁾ 後ろ向きコホート研究	SSRI 曝露 n=808 非曝露対照群 n=24,406	n=0	関連なし
Wilson, 2011 ²⁷⁾ 症例対照研究	PPHN n=20 健常児 n=120	n=0	関連なし

る (表 2)。北欧 5 カ国の国民登録のデータを利用した研究では、妊娠後半にパロキセチン処方を受けた 1,281 人の女性から生まれた乳児の PPHN 発生率は、一般の発生率の 2.8 倍であった¹³⁾。

一方では関連を否定する報告も複数存在しており^{2,26,27)} (表 2)、妊娠中の SSRI 曝露が PPHN の原因になるかどうか結論は出ていない。PPHN は通常の発生率が約 0.1% と稀な疾患で、リスクがあるとしても SSRI を妊娠の後半に服用した女性の乳児における絶対リスクは 1% 未満であると推測されることから、現時点では妊娠後半に SSRI を中止することは推奨されていない。

3. 新生児不適応症候群 (poor neonatal adaptation syndrome : PNAS)

母親に投与された抗うつ薬は胎盤を通過して胎児の血中に移行し、胎児に薬理作用を生じるが、出生直前まで SSRI や SNRI, NaSSA に曝露した後出生した新生児に、様々な症状が起こることがある²²⁾。症状としては、嗜眠、筋緊張低下または増加、睡眠障害、啼泣異常、振戦、易刺激性、無呼吸発作、多呼吸、下痢、嘔吐、哺乳不良、けい

れんなどがみられる。これらの症状は抗うつ薬のみならず抗精神病薬、催眠薬、抗不安薬、抗てんかん薬など他の向精神薬に出生前曝露した児にもみられ、新生児不適応症候群 (PNAS) と呼ばれている。PNAS は、妊娠後期に SSRI に曝露した新生児の約 30% にみられるが、ほとんどの症状は軽度で、生後数時間から数日以内に出現して 1 週間以内に回復することが多い¹⁶⁾。PNAS の症状が起こるメカニズムとして考えられるのは、セロトニン過剰による症状、薬物離脱症状などである⁹⁾。出生の 2 週間以上に SSRI 使用を中止しても症状の発生率は減少しないという報告もあり²⁵⁾、一連の症状は直前に曝露した薬剤の薬理作用によるものだけではなく、子宮内曝露による神経系の発達への影響によるものも含まれる可能性もある。

新生児の症状は通常は対症療法のみで軽快するものであり、現時点では長期的な影響が残ることはない¹⁴⁾とされているので、分娩前後の母体疾患の悪化を避けるためにも、分娩に先がけて必要な薬剤を中止するようなことは推奨されない。

また、鎮静作用のある薬物を出産直前に使用した場合には「スリーピングベビー」として出生す

る可能性があるので、新生児蘇生に対応できる体制での分娩が望ましく、分娩する施設の医師に母親の服薬情報を伝えておく必要がある。

4. 抗うつ薬と自閉症スペクトラム障害

近年子宮内での向精神薬曝露と、認知機能、自閉症スペクトラム障害 (ASD)、注意欠如・多動性障害 (ADHD) などの神経行動先天異常などとの関連について数多く研究されており、抗うつ薬と ASD が関連するという報告がいくつかある。セロトニンは神経の発生や成熟において重要であり、齧歯類では、中枢神経系が影響を受けやすい時期の SSRI 曝露は、行動異常、うつ、不安と関連していると報告されている^{3,19,23)}。

米国の健康保険加入者のデータを利用した症例対照研究では、ASD 児の SSRI 曝露率は健常対照群の 2.2 倍と高く [調整オッズ比 (aOR)=2.2 (95% CI=1.2~4.3)]、特に第 1 三半期曝露との関連が強かった [aOR=3.8 (95% CI=1.8~7.8)] と報告された⁶⁾。また、スウェーデンの全国民のレジストリーデータを利用した症例対照研究では、抗うつ薬 (SSRI と三環系抗うつ薬) 子宮内曝露は ASD のリスク増加と関連していた [aOR=3.34 (95% CI=1.50~7.47)]²⁰⁾。一方で母親の妊娠中の抗うつ薬使用と児の ASD 関連を否定する報告もある²⁴⁾。

このような研究には、曝露から診断がつくまでの時間が長くなること、診断を受ける機会が均等でないこと、遺伝などの交絡因子調整など様々な制限があり、解釈が難しい。

現時点では、出生前の抗うつ薬曝露の児の ASD 発症に対する影響は否定できないが、あるとしても遺伝など他の要因と比べると小さい寄与であると考えられている。

おわりに

近年欧米で集積されてきた妊娠中の抗うつ薬曝露の胎児に与える影響に関する研究をまとめたが、研究によって結果が異なり、一定の結論が得られていないことが多い。よって、実際の治療の

現場において、これらの研究結果をどのように解釈して治療をするかについて判断することは難しい。述べてきたように抗うつ薬の胎児への影響は多かれ少なかれ存在するが、疾患自体の母児への影響もあるため、治療しないことによるリスクも存在することは事実である。例えば、妊娠中のうつ症状は早産、胎児発育不全、産後うつなどに関連する可能性がある^{8,28)}。現時点ではリスクがゼロになる選択肢はないので、なるべく最新の疫学研究情報にあたって妊娠中の薬剤の安全性を評価し、それぞれの女性において薬物療法の継続、変更、中止に伴う危険性と有益性について情報を提供し、女性本人や家族の理解を得る必要がある。また、現時点では提供できる情報が不十分であるため、今後母親の精神疾患、他の曝露などの交絡因子を適切に調整した大規模な前向き研究が行われることが望まれる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Alwan, S., Reefhuis, J., Rasmussen, S. A., et al.: Patterns of antidepressant use among pregnant women in a United States population. *J Clin Pharmacol*, 51; 264-270, 2011
- 2) Andrade, S. E., McPhillips, H., Loren, D., et al.: Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 18; 246-252, 2009
- 3) Ansorge, M. S., Zhou, M., Lira, A., et al.: Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science*, 306; 879-881, 2004
- 4) Chambers, C. D., Hernandez-Diaz, S., VanMarter, L. J., et al.: Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*, 354; 579-587, 2006
- 5) Cole, J. A., Ephross, S. A., Cosmatos, I. S., et al.: Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 16; 1075-1085, 2007
- 6) Croen, L. A., Grether, J. K., Yoshida, C., et al.: Antidepressant use during pregnancy and childhood

autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 68 ; 1104-1112, 2011

7) Einarson, A., Pistelli, A., DeSantis, M., et al. : Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry*, 165 ; 749-752, 2008

8) Halbreich, U. : The association between pregnancy processes, preterm delivery, low birth weight, and postpartum depressions—the need for interdisciplinary integration. *Am J Obstet Gynecol*, 193 ; 1312-1322, 2005

9) Hudak, M. L., Tan, R. C. : American Academy of Pediatrics. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics*, 129 ; e540-560, 2012

10) Huybrechts, K. F., Palmsten, K., Avorn, J., et al. : Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*, 370 ; 2397-2407, 2014

11) Jimenez-Solem, E., Andersen, J. T., Petersen, M., et al. : Prevalence of antidepressant use during pregnancy in Denmark, a nation-wide cohort study. *PLoS One*, 8 ; e63034, 2013

12) Källén, B., Borg, N., Reis, M. : The use of central nervous system active drugs during pregnancy. *Pharmaceuticals*, 6 ; 1221-1286, 2013

13) Kieler, H., Artama, M., Engeland, A., et al. : Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn : population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ*, 344 ; d8012, 2011

14) Klinger, G., Frankenthal, D., Merlob, P., et al. : Long-term outcome following selective serotonin reuptake inhibitor induced neonatal abstinence syndrome. *J Perinatol*, 31 ; 615-620, 2011

15) Kornum, J. B., Nielsen, R. B., Pedersen, L., et al. : Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations : updated analysis. *Clin Epidemiol*, 2 ; 29-36, 2010

16) Levinson-Castiel, R., Merlob, P., Linder, N., et al. : Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 160 ; 173-176, 2006

17) Malm, H., Artama, M., Gissler, M., et al. : Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol*, 118 ; 111-120, 2011

18) National Institute for Health and Clinical Excel-

lence (NICE) : Antenatal and postnatal mental health : Clinical management and service guidance. NICE clinical guideline 45. Published date : February 2007 (<http://www.nice.org.uk/guidance/CG45/chapter/introduction>)

19) Oberlander, T. F. : Fetal serotonin signaling : setting pathways for early childhood development and behavior. *J Adolesc Health*, 51 (Suppl) ; S9-16, 2012

20) Rai, D., Lee, B. K., Dalman, C., et al. : Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders : population based case-control study. *BMJ*, 346 ; f2059, 2013

21) Reis, M., Källén, B. : Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy : an update using Swedish data. *Psychol Med*, 40 ; 1723-1733, 2010

22) Sie, S. D., Wennink, J. M., van Driel, J. J., et al. : Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs : practical recommendations during pregnancy and lactation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 97 ; F472-476, 2012

23) Simpson, K. L., Weaver, K. J., de Villiers-Sidani, E., et al. : Perinatal antidepressant exposure alters cortical network function in rodents. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108 ; 18465-18470, 2011

24) Sørensen, M. J., Grønberg, T. K., Christensen, J., et al. : Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol*, 5 ; 449-459, 2013

25) Warburton, W., Hertzman, C., Oberlander, T. F. : A register study of the impact of stopping third trimester selective serotonin reuptake inhibitor exposure on neonatal health. *Acta Psychiatr Scand*, 121 ; 471-479, 2010

26) Wichman, C. L., Moore, K. M., Lang, T. R., et al. : Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Mayo Clin Proc*, 84 ; 23-27, 2009

27) Wilson, K. L., Zelig, C. M., Harvey, J. P., et al. : Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Perinatol*, 28 ; 19-24, 2011

28) Wisner, K. L., Sit, D. K., Hanusa, B. H., et al. : Major depression and antidepressant treatment : impact on pregnancy and neonatal outcomes. *Am J Psychiatry*, 166 ; 557-566, 2009

- 29) 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. *Obstet Gynecol*, 114 (3) ; 703-713, 2009

Current Evaluation of Teratogenic and Fetotoxic Effects of Psychotropic Drugs

Omi WATANABE

Japan Drug Information Institute in Pregnancy, National Center for Child Health and Development

Psychiatric disorders are equally common among pregnant and non-pregnant women, and many of these conditions are treated with psychotropic medications. The use of psychotropic medicines during pregnancy, especially antidepressants, became increasingly prevalent in the early 2000's, although many physicians prefer not to prescribe drugs for pregnant women due to concerns about teratogenicity.

Current data on the risks of in utero exposure to psychotropic medications are limited, leaving women and physicians to make difficult decisions regarding the initiation or maintenance of treatment during pregnancy without a complete knowledge of the risks. Of all the psychotropics, antidepressant use in pregnancy has been relatively well studied. However, available studies have not yet adequately controlled for other factors that may influence birth outcomes, including maternal illness or problematic health-related behaviors such as smoking and alcohol use during pregnancy.

This review focuses on the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) during pregnancy, the antidepressants most commonly used to treat depression.

In the evaluation of medication during pregnancy, teratogenicity and fetotoxicity must be considered. Most studies on the use of SSRIs during the first trimester of pregnancy have not shown an increase in the overall risk of major malformations, although several studies have suggested that SSRIs may be associated with a small increased risk of cardiovascular malformations, mainly involving ventricular and atrial septal defects.

In addition to structural malformations, drugs were also observed to induce other adverse effects. Since SSRIs readily cross the placenta, concern has been raised about the short- or long-term effects of prenatal exposure to SSRIs on the developing offspring. Epidemiological studies have documented that 10-30% of neonates exposed to SSRIs near term had poor neonatal adaptation syndrome (PNAS). Some studies reported that persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN) is weakly associated with in utero antidepressant exposure, while no association has been reported in other studies.

Recent studies have raised questions about possible associations with antidepressant use during pregnancy and long-term effects on neurobehavioral development. Some individual studies have suggested associations between prenatal exposure to antidepressants and autism spectrum disorder ; however, other studies identified no associations.

On the other hand, depressive symptoms during pregnancy are also associated with increased risks of preterm delivery, fetal growth retardation, and postpartum depression. Therefore, the effects of untreated maternal depression on both maternal and child outcomes must be taken into consideration when making treatment decisions. Future research needs to focus on large prospective studies with adequate adjustments for key potential confounding factors, including maternal mental illness, other exposures, and an adequate length of follow-up, in order to obtain accurate child developmental outcomes.

< Author's abstract >

< **Keywords** : pregnancy, antidepressant, teratogenicity, fetotoxicity,
poor neonatal adaptation syndrome >
