



精神科医が日常臨床で行うことができる プレコンセプションケア

根本 清貴¹⁾, 菊地 紗耶²⁾

プレコンセプションケアとは、女性やカップルを対象とした将来の妊娠のための健康管理を促す取り組みを指す。精神科領域におけるプレコンセプションケアは、精神疾患を有する女性が、将来安心して妊娠できるための取り組みである。本稿では精神科医が日常臨床において行うことのできる2つの事柄を取りあげる。まず大事なことは生活習慣を見直すことである。適正体重をキープする、禁煙する、アルコールを控える、バランスの良い食事をこころがける、ストレスをためこまない、といったことはいずれもより健康な児を迎えることができる事柄である。その次に向精神薬の調整である。抗精神病薬、抗うつ薬は催奇形性や児の発達に影響を与えないことが示されている。これらの知見は単剤の場合であることから、できるだけ薬剤をシンプルにするように心がける。なお、バルプロ酸は催奇形性のリスクを高め、児の発達にも影響を与えることから妊娠可能性のある女性には処方すべきでないと考えられる。炭酸リチウムも注意が必要であるが用量依存性であり、600 mg/日未満ではリスクが高まらないことが知られてきている。これらの事柄を患者・家族と共有し、将来の妊娠について話し合うことにより、患者・家族は安心して妊娠に臨むことができるだろう。

索引用語 プレコンセプションケア, 妊娠, 催奇形性, 共同意思決定

はじめに

精神疾患を抱えた女性にとって、妊娠・出産はさまざまな心配をもたらす。日々の臨床において、妊娠可能な年齢にいる女性から「今の薬は妊娠に悪いですか?」「夫から妊娠するなら薬をやめてと言われていました。私はどうしたらいいのでしょうか?」と聞かれることは稀ではない。また、「先生、妊娠しました。薬を飲むのをやめました、ど

うしたらいいのでしょうか?」と言われて驚き慌てた経験のある医師も少なくないだろう。

近年、「プレコンセプションケア」という概念が広まりつつある。プレコンセプションケアは妊娠前に、女性およびパートナー・家族と妊娠・出産・産後について話し合い、情報を共有することにより、女性にとって適切で安心した状況で妊娠、出産をする機会が与えられるものである。本稿ではプレコンセプションケアの概要について紹介すると同時に、精神疾患を有する患者へのプレコンセプ

著者所属：1) 筑波大学医学医療系精神医学 2) 東北大学病院精神科

編 注：本特集は第118回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに鈴木利人（順天堂大学医学部附属順天堂越谷病院メンタルクリニック）、竹内崇（東京医科歯科大学病院精神科）を代表として企画された。

doi : 10.57369/pnj.23-085

ションケアの基本的内容について概説する。なお、精神疾患を有する女性に対するプレコンセプションケアの詳細については、日本精神神経学会・日本産科婦人科学会で発表している『精神疾患を合併した、或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド—総論編—』¹⁷⁾を参照されたい。

I. プレコンセプションケアとは

コンセプション (conception) は、「妊娠・受胎」などの意味がある。したがって、プレコンセプションケアとは、端的に言えば「妊娠前に行うケア」となる。広く用いられている世界保健機関 (World Health Organization : WHO) と米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) の定義と目的を紹介する。WHO は、プレコンセプションケアを「妊娠前の女性やカップルに対して、医学的、(個人の) 行動面、社会的側面からのかわりを提供すること」と定義しており、その目的は、「女性やカップルをより健康にし、出産における問題を増加させたり、子どもの健康を低下させたりするような行動や個人の要因、社会的要因を減少させる」こととしている²³⁾。CDC は、プレコンセプションケアを「医療従事者が女性や男性に提供する医学的ケアで、健康な児を授かる可能性が増えると知られている事柄に焦点をあてたもの」と定義している⁸⁾。本邦においては、2021年に「成育医療等の提供に関する施策の総合的な推進に関する基本的な方針」が定められ、そのなかでプレコンセプションケアを「女性やカップルを対象として、将来の妊娠のための健康管理を促す取り組み」として定義している¹¹⁾。

II. プレコンセプションケアが必要とされる理由

プレコンセプションケアが着目されたのは、糖尿病患者への介入であった。糖尿病合併女性の血糖コントロールを妊娠前からした場合、児の大奇形発症率は1.2%であったのに対し、妊娠してから血糖コントロールをした場合、その割合は10.9%であった⁹⁾。妊娠前に介入することでより健康な児を授かることのできる可能性が高まる好事例である。また、妊娠前・妊娠中の禁煙により早産死の5~7%、乳幼児突然死の23~24%が防げる可能性も指摘されている²³⁾。さらには、全世界で4割の女性が予期しない妊娠を経験していることが知られている¹⁸⁾。これらの点で、「妊娠してから」ではなく、妊娠する前から日常の生活習慣に

気をつけることが将来生まれてくる児の健康につながるということがよくわかる。国立成育医療研究センターはプレコンセプションケア・チェックシートを公開している¹⁰⁾。女性版だけでなく男性版もあり、男女に共通するものとして、適正体重をキープする、禁煙する、アルコールを控える、バランスの良い食事をこころがける、ストレスをためこまない、感染症から自分を守る、ワクチン接種をするといったことが挙げられている。

III. 精神科領域におけるプレコンセプションケア

精神科では薬物療法が必要になることが多いことから、薬剤が妊娠に及ぼす影響を理解することで患者に適切な情報を提供できる。以下、統合失調症、うつ病、双極性障害について疾患が妊娠に及ぼす影響と治療薬の影響について概説する。

1. 統合失調症

統合失調症は、疾患そのものが妊娠に与える影響は明らかではない。しかし、統合失調症に罹患していることによる社会機能低下が産科合併症のリスクを高めることが指摘されている。メタ解析では、統合失調症を合併している女性は、産科合併症(妊娠高血圧、胎児発育不全、早産、低出生体重児、アプガースコアの低下、先天性欠損、死産、新生児での死亡や乳幼児突然死症候群など)のリスクが高かった¹³⁾。しかし、これらのリスクには、高年齢での出産、妊娠期の喫煙、妊婦健診にあまり行かないことなどの要因が影響しており、統合失調症という疾患そのものよりも、その疾患による行動特性(禁煙できない、妊婦健診などに積極的に行かないなど)が影響している可能性が大きいと考えられている。

抗精神病薬が妊娠に及ぼす影響としては、大規模データベース研究により、抗精神病薬は胎児の先天大奇形のリスクを有意に増やさないことが示されている⁶⁾。また、英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Care Excellence : NICE) ガイドラインでは、抗精神病薬で早産のリスクが増えないことも示されている¹⁶⁾。一方、複数のメタ解析により、妊娠中の抗精神病薬内服が妊娠糖尿病のリスクを増やすことが示されている^{12,22)}。このことから妊娠中に抗精神病薬を内服する場合は妊娠糖尿病に注意しながら、過度の体重増加が起らないように気をつける必要があることを前もって共有することが望ましい。な

お、本邦ではハロペリドール、ブロムペリドールは妊娠に禁忌となっている。現在、統合失調症の治療の基本は第二世代抗精神病薬であり、さまざまな抗精神病薬が利用可能であることを鑑みると妊婦にあえてハロペリドール、ブロムペリドールを処方しなければいけないケースはほとんどないと考えが、添付文書ではこれらの薬は禁忌となっていることに留意する必要がある。

2. うつ病

うつ病自体が一般的な産科合併症のリスクをあげるかということについては、統一した見解は得られていない。一方、うつ病を治療しないことによる早産・胎児発育不全のリスク増加の報告があり、抑うつ状態が胎児の発育に影響を与える可能性が指摘されている⁷⁾。また、うつ病の合併が妊娠中の胎児へのアタッチメントに影響を与え、重症であるほど胎児へのアタッチメントが弱くなることも報告されている¹⁴⁾。さらに妊娠中のうつ状態は産後うつ病のリスクファクターであることも知られており、妊娠中のうつ状態は胎児の発育、母-胎児間のアタッチメント、産後の抑うつ状態に影響を与える可能性がある。

抗うつ薬の催奇形性に関しては、抗うつ薬で最も多く処方されているものが選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) であるため、SSRIと催奇形性についての研究が多い。これまでの知見をまとめると、SSRIと先天異常との関連については、まったくないとはいえないが、関連があるとしても約1.2倍のリスクにとどまる。パロキセチンについては、他の抗うつ薬に比べて先天性心奇形の報告が多かったが、近年の知見では、他のSSRIよりも有意に多いというわけではないということが示されている。Gao, S. Y.らによるメタ解析では、妊娠中のパロキセチン使用により、大奇形と先天性心疾患のリスクが有意に上昇するものの、対象者を精神疾患患者に限定し、パロキセチンを使用した精神疾患患者とパロキセチンを使用しなかった精神疾患患者で比較すると大奇形も先天性心疾患も有意なリスク増加はみられなかった³⁾。

なお、抗うつ薬の曝露が児の自閉スペクトラム症のリスクを高めるのではないかという報告が複数ある。しかし、近年の研究はいずれも、交絡因子を調整しないと抗うつ薬と自閉スペクトラム症のみかけの関連が示されるものの、交絡因子を調整すると抗うつ薬の曝露と児の自閉スペクトラム症のリスクには関連がなかったという結果が示されている^{15,19)}。

3. 双極性障害

うつ状態が妊娠や胎児に与える影響はすでに述べたが、躁状態が妊娠や胎児に与える影響は明らかではない。双極性障害では、次節で述べる薬物療法の影響のほうが大きいとと考えられる。

薬物療法に関しては、NICEガイドラインでは、気分安定薬はできるだけ第二世代抗精神病薬に切り替えることを推奨している¹⁶⁾。気分安定薬が妊娠に与える影響は大きい。炭酸リチウムは先天性心疾患の発生率が上昇することが知られており、本邦では添付文書上、禁忌となっている。しかし、近年のシステムティック・レビューとメタ解析の結果では、炭酸リチウムは第1三半期に600 mg/日以上を使っているとリスクがあがるが、それ以外ではリスクは上昇していなかった²⁾。NICEガイドラインでは、妊娠中の双極性障害の薬物療法は、原則、第二世代抗精神病薬への切り替えをするが、抗精神病薬が無効であり炭酸リチウムが有効な症例に対しては、第1三半期に炭酸リチウムを内服していると児に先天性心疾患が起りえるがそのリスクはまだ十分に明らかでないこと、妊娠中および産後は、通常よりも頻回に炭酸リチウムの血中濃度を測定する必要があることを十分に説明することと記載されている¹⁶⁾。実際、炭酸リチウムしか有効でない症例も経験する。これらの観点からは、炭酸リチウムを内服している女性のプレコンセプションケアについては、本邦の添付文書では禁忌となっていることを十分に説明したうえで、NICEガイドラインのような海外のガイドラインや近年の知見を紹介しつつ、患者・家族と共同意思決定を行っていくことが重要であろう。炭酸リチウムの扱いは今後変化していく可能性がある。バルプロ酸は複数のメタ解析において、先天性大奇形のリスクがベースラインの約3倍に高まることが示されている^{1,21)}。また、大奇形だけでなく、児の発達にも影響を引き起こすことが知られている。ネットワークメタ解析により、バルプロ酸は児の認知機能発達の遅れ、自閉スペクトラム症の増加、言語発達の遅れを引き起こすことが示されている²⁰⁾。そのほか、注意欠如・多動症の発症リスクが高まるという指摘もある⁴⁾。発達の遅れは妊娠中にバルプロ酸を高用量 (800~1,000 mg/日以上) 内服している場合に起こりやすい⁵⁾。これらから、妊娠可能年齢の女性にはバルプロ酸の使用は避けるべきである。カルバマゼピンも形態学的先天異常が知られているが、400 mg/日未満では約3%、400~1,000 mg/日で約5%、1,000 mg/日以上で約8%と用量依存性がある¹⁵⁾。ラモトリギンに関しては先

天異常のリスクは増加しない²¹⁾。なお、カルバマゼピンもラモトリギンも発達の遅れは認められない²⁰⁾。

IV. 精神科医が日常臨床で行うことができる プレコンセプションケア

以上をまとめると、精神科医が日常臨床のなかで行うことのできるプレコンセプションケアとして、生活習慣の見直しと向精神薬の調整が挙げられる。

1. 生活習慣を見直す

適正体重をキープする、禁煙する、アルコールを控える、バランスの良い食事をこころがける、ストレスをためこまない、といった内容は妊娠のみならず、全般的な生活の質を高める内容である。このような日ごろからできることがより健康な赤ちゃんを迎えることができるポイントであることを患者やパートナー・家族と共有するとよい。

2. 向精神薬の調整

抗精神病薬、抗うつ薬は妊娠・授乳に対して明らかな害がないことが示されてきている。むしろ妊娠中に精神症状がコントロールできないことが産後の母子関係に悪影響を与えることから、安定した精神症状で妊娠することの大切さを強調することができる。一方、向精神薬の妊娠に対する影響を調べた論文の多くは単剤での影響を検討している。このため、できるだけ薬剤をシンプルにするように心がけることが肝要である。また、双極性障害については、可能な限りバルプロ酸や炭酸リチウムは避け、第二世代抗精神病薬やラモトリギンにより治療を行う。第二世代抗精神病薬やラモトリギンで治療が奏効しない場合には、患者・家族と炭酸リチウムが妊娠に与える影響についてよく話し合ったうえで、炭酸リチウムを600 mg/日以内で使用することを考慮する。

おわりに

プレコンセプションケアについて紹介した。皆が正しい知識をもち、妊娠する前から妊娠した場合のことについて話し合っておくことで、精神疾患を有する女性が精神的に安定した状態で児を授かり、母親となる喜びを味わうことをサポートすることができると考えられる。なお、患者・家族のなかにはプレコンセプションケアを行ったとして

も、変薬などに同意されない方もいるかもしれない。プレコンセプションケアのいいところは妊娠前に行うため、時間の猶予が与えられていることである。著者がそのようなケースに遭遇した場合、じっくり時間をかけて話し合うようにしている。「慌てなくていいですから、元気な赤ちゃんを授かることができるように準備していきましょう」といった声かけは支持的精神療法につながることであり、精神科医だからこそできるプレコンセプションケアなのではないかと考える。

利益相反

根本清貴：(講演料) 日本イーライリリー株式会社、大塚製薬株式会社

他の著者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Bromley, R. L., Weston, J., Marson, A. G. : Maternal use of anti-epileptic agents during pregnancy and major congenital malformations in children. *JAMA*, 318 (17); 1700-1701, 2017
- 2) Fornaro, M., Maritan, E., Ferranti, R., et al. : Lithium exposure during pregnancy and the postpartum period : a systematic review and meta-analysis of safety and efficacy outcomes. *Am J Psychiatry*, 177 (1); 76-92, 2020
- 3) Gao, S. Y., Wu, Q. J., Sun, C., et al. : Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations : a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. *BMC Med*, 16 (1); 205, 2018
- 4) Gentile, S. : Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy : a systematic review with regulatory repercussions. *CNS Spectr*, 19 (4); 305-315, 2014
- 5) Haskey, C., Galbally, M. : Mood stabilizers in pregnancy and child developmental outcomes : a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*, 51 (11); 1087-1097, 2017
- 6) 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
- 7) Jarde, A., Morais, M., Kingston, D., et al. : Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression : a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 73 (8); 826-837, 2016
- 8) Johnson, K., Posner, S. F., Biermann, J., et al. : Recommendations to improve preconception health and health care : United States. A report of the CDC/ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on Preconception Care. *MMWR Recomm Res*, 55 (RR-6); 1-23, 2006
- 9) Kitzmiller, J. L., Gavin, L. A., Gin, G. D., et al. : Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital anomalies. *JAMA*, 265 (6); 731-736, 1991
- 10) 国立成育医療研究センター：プレコン・チェックシート

- (https://www.ncchd.go.jp/hospital/about/section/preconception/pcc_check-list.html) (参照 2023-05-17)
- 11) 厚生労働省：成育医療等の提供に関する施策の総合的な推進に関する基本的な方針。2021 (<https://www.mhlw.go.jp/content/000735844.pdf>) (参照 2022-11-30)
 - 12) 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
 - 13) Matevosyan, N. R. : Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia : a meta-study. *Arch Gynecol Obstet*, 283 (2) ; 141-147, 2011
 - 14) McFarland, J., Salisbury, A. L., Battle, C. L., et al. : Major depressive disorder during pregnancy and emotional attachment to the fetus. *Arch Womens Ment Health*, 14 (5) ; 425-434, 2011
 - 15) Mezzacappa, A., Lasica, P. A., Gianfagna, F., et al. : Risk for autism spectrum disorders according to period of prenatal antidepressant exposure : a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 171 (6) ; 555-563, 2017
 - 16) National Institute for Health and Care Excellence : Antenatal and postnatal mental health : clinical management and service guidance. 2014 (<http://www.nice.org.uk/guidance/cg192/resources/antenatal-and-postnatal-mental-health-clinical-management-and-service-guidance-pdf-35109869806789>) (参照 2023-05-17)
 - 17) 日本精神神経学会, 日本産科婦人科学会監：精神疾患を合併した, 或いは合併の可能性のある妊産婦の診療ガイド—総論編一. 2020 (https://www.jspn.or.jp/modules/advocacy/index.php?content_id=87) (参照 2022-11-30)
 - 18) Singh, S., Sedgh, G., Hussain, R. : Unintended pregnancy : worldwide levels, trends, and outcomes. *Stud Fam Plann*, 41 (4) ; 241-250, 2010
 - 19) Suarez, E. A., Bateman, B. T., Hernández-Díaz, S., et al. : Association of antidepressant use during pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in children. *JAMA Intern Med*, 182 (11) ; 1149-1160, 2022
 - 20) Veroniki, A. A., Rios, P., Cogo, E., et al. : Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding : a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*, 7 (7) ; e017248, 2017
 - 21) Veroniki, A. A., Cogo, E., Rios, P., et al. : Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy : a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Med*, 15 (1) ; 95, 2017
 - 22) Wang, Z., Wong, I. C. K., Man, K. K. C., et al. : The use of anti-psychotic agents during pregnancy and the risk of gestational diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*, 51 (6) ; 1028-1037, 2021
 - 23) World Health Organization : Meeting to Develop a Global Consensus on Preconception Care to Reduce Maternal and Childhood Mortality and Morbidity. Geneva, 2013

Psychiatric Preconception Care for Patients with Mental Illnesses : Daily Clinical Practice Recommendations

Kiyotaka NEMOTO¹⁾, Saya KIKUCHI²⁾

1) Department of Psychiatry, Institute of Medicine, University of Tsukuba

2) Department of Psychiatry, Tohoku University Hospital

Preconception care refers to health care promotion to support future pregnancies for women and couples. In psychiatry, preconception care prepares women with mental illness for pregnancy, and this article focuses on two aspects of daily clinical practice. First, reviewing patient lifestyle is important. Appropriate weight maintenance, cessation of tobacco and alcohol consumption, keeping a well-balanced diet, and stress avoidance can lead to having healthier children. The second is adjusting psychotropic medications. Antipsychotics and antidepressants show no teratogenic or developmental effects ; however, as these findings are for single agents, medications should be kept as simple as possible. Valproic acid should not be prescribed to women of childbearing potential because of increased risk of teratogenicity and effects on child development. Lithium carbonate should also be used with caution, but is now known to be dose-dependent, and below 600 mg per day does not increase risk. Sharing information about lifestyle and medications with the patient and family when discussing future pregnancies may enable them to feel more comfortable going forward with pregnancy.

Authors' abstract

Keywords preconception care, pregnancy, teratogenicity, shared decision making