

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10265

研究課題名(和文) 将来の妊娠を考慮した性差に基づくうつ病・双極性障害薬物療法構築のエビデンス創生

研究課題名(英文) Survey of teratogenic psychotropics for women of childbearing age with major depression and bipolar disorder

研究代表者

橋本 佐 (Hashimoto, Tasuku)

千葉大学・大学院医学研究院・特任准教授

研究者番号：60396679

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠中のバルプロ酸服用は、神経管閉鎖障害や知的障害といった大奇形を引き起こすが、医師、精神科医がどの程度妊娠可能年齢の女性患者に処方配慮しているかは不明であった。本研究では、1) the first National Insurance Claims Database (第1回NDBオープンデータ)、と2) 本国の精神科医向けのアンケート調査により上記課題に取り組んだ。結果として、1) 2014年度の第1回NDBオープンデータから、妊娠可能年齢の女性患者にバルプロ酸がかなり処方されていたこと、2) 約7割の精神科医が、うつ病・双極性障害で妊娠可能年齢の女性に処方を控えていない実態が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年の疫学的な研究から、妊娠の約半数は想定外であることが示され、将来の妊娠を考慮した妊娠可能年齢の女性に対する薬物療法の重要性が認知されている。精神科領域では、双極性障害治療で躁病相に有効なバルプロ酸が、子宮内暴露による児の神経管閉鎖障害、IQ低下等の悪影響が明らかなたため、妊娠可能年齢にある女性患者への安易な使用を避けることが望ましい。しかし、我々の研究結果から、日本における妊娠可能年齢の女性へのバルプロ酸は控えていない可能性が示唆された。双極性障害の治療薬は多いため、妊娠可能年齢の女性へのバルプロ酸の安易な処方を避けることを、本研究結果から注意喚起していきたい。

研究成果の概要(英文)：Although valproate has the greatest teratogenic potential for increasing the risk of major congenital malformations, such as neural tube defects and intellectual disability, whether how physicians and psychiatrists pay attention to prescribing valproate and psychotropic drugs with teratogenic potentials in clinical practice were unknown. Our research has consisted of two approaches, 1) surveillance of prescriptions of teratogenic antiepileptics and lithium for female patients of childbearing age using the first public National Insurance Claims Database of Japan in 2014-2015, and 2) a questionnaire survey to psychiatrists in Japan.

The main findings of this study were that 1) valproate was highly prescribed for childbearing-aged women, and that 2) approximately 70% of psychiatrists answered that they frequently or sometimes prescribed valproate for bipolar women of childbearing age with major depression and bipolar disorder by a questionnaire survey to psychiatrists in Japan.

研究分野：気分障害

キーワード：周産期メンタルヘルス 双極性障害 バルプロ酸

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠と薬情報センターが 2005-2013 年に相談を受けた薬剤のうち、約半数が向精神薬であり、特に、妊娠前の相談者の 7 割以上が向精神薬について相談していた実態から、精神疾患で薬物治療を受けている女性の多くが将来の妊娠を望んでいた。一方で、双極性障害における薬物療法について我々が行った予備調査から、妊娠可能年齢の女性に、バルプロ酸など催奇形性リスクの高い薬の処方男性と同等に処方されており、将来の妊娠可能性を考慮した薬物療法が、臨床現場では十分実践されていない可能性が示唆された。

### 2. 研究の目的

本研究は、うつ病・双極性障害を対象疾患として、妊娠可能年齢にある女性の薬物治療について、治療初期から将来の妊娠可能性を考慮・実践する「性差に基づく薬物療法」という新パラダイムシフト構築に向けたエビデンス創出を目的とする。具体的な研究項目は以下の 4 つである。

- (1) レセプトデータベース (NDB) を用いて、実臨床での薬物治療の実態を明らかにする。
- (2) 妊娠と薬物療法に関する精神科医向けアンケート調査を行い、妊娠可能年齢の女性における処方態度を明らかにする。
- (3) 精神疾患をもつ妊婦とその児・家族を対象とした前向きコホート研究を整備・実施して、服薬・治療行動と母児の臨床転帰の関連を究明する。
- (4) 日本周産期メンタルヘルス学会が作成した、「周産期メンタルヘルス コンセンサスガイド 2017」に基づく講習会形式による教育効果の検証を行う。

特に、(1)(2) は、本研究期間内に完了し、実臨床の実態把握を研究成果とする、(3) は、長期的なアウトカムを見据えて、研究実施体制の整備する、(4) は(1)(2)の結果を踏まえて、主に精神科医療従事者を対象とした教育効果研究を整備する、をそれぞれの目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 日本における妊娠可能年齢の女性に対する抗てんかん薬とリチウムの処方状況に関する調査研究:厚生労働省レセプト情報等データベースを用い処方実態調査(レセプト調査)  
【方法】厚生労働省より 2016 年 10 月に公開された第 1 回 NDB オープンデータ(2014 年度データ)を利用して公開対象となった抗てんかん薬 11 種とリチウムの合計 12 種類の薬剤を処方された全患者のデータを抽出し、処方錠数を分析した。特に、全対象者を 3 つの年齢区分(15-29 歳、30-49 歳、50 歳以上)に分け、50 歳以上に処方された錠数を基準として妊娠可能年齢(15-29 歳、30-49 歳)の女性が、同年齢区分の男性に比べて、上記薬剤を処方されたオッズ比および 95%信頼区間をロジスティック回帰分析により算出した。

(2) 全国精神科医向けアンケート研究:妊娠可能年齢の女性および妊婦におけるうつ病・双極性障害の薬物選択(アンケート調査)

【方法】日本総合病院精神医学会、東京・千葉県精神神経科診療所協会、日本精神科病院協会千葉支部、茨城支部、東京支部、全国公立・私立大学附属病院の精神科医を対象に、「うつ病および双極性障害の女性患者に対する診察態度および処方傾向に関するアンケート調査」と題して無記名の質問紙を、2018 年 3-5 月に郵送にて配布・回収した。

(3) 心理・社会的困難を有する妊娠女性とその児および家族に関する前向き観察研究(前向きコホート研究)

本研究は、精神疾患だけでなく心理社会的困難を有する妊婦(特定妊婦)とその児・家族を対象に、母の抱える疾患や薬物療法、家族支援体制、出産後の母児・夫/パートナーの様々な臨床転帰を産後 3 年目まで追跡する前向きコホート研究である。千葉大学医学部附属病院と旭中央病院の 2 施設で実施しており、2020 年 3 月末現在で、およそ 60 組がエントリーされている。

(4) 「周産期精神科薬物療法の講義形式による教育効果に関する研究:精神科医・精神科医療従事者を対象とした無作為割付調査」(周産期薬物療法・教育効果研究)  
本研究は、現在千葉大学医学部倫理審査委員会承認待ちの状態である。

### 4. 研究成果

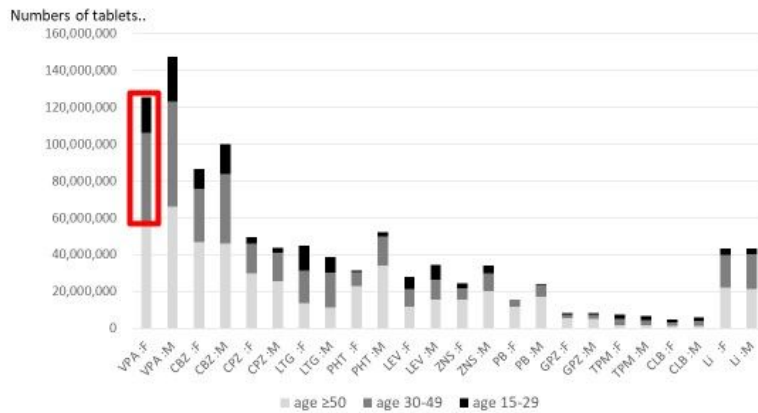
研究成果としては、(1)レセプト調査、(2)アンケート調査とする。

#### (1) レセプト調査

図 1 に示すように、2014 年度のバルプロ酸処方錠数:約 1 億 2000 万錠のうち、6,700 万錠が妊娠可能年齢(15 - 49 歳)の女性に処方されていた。同年男性とのオッズ比(図 2)は、15-29 歳:OR = 0.889 [95%信頼区間, 0.888-0.890]; 30-49 歳:OR = 0.944 [95% CI, 0.944-0.945])で、他の抗てんかん薬・リチウムに比べて、わずかに女性の処方が少ない程度にとどまった。

図 1

結果:12種類薬剤の男女別処方総数 (2014年度)

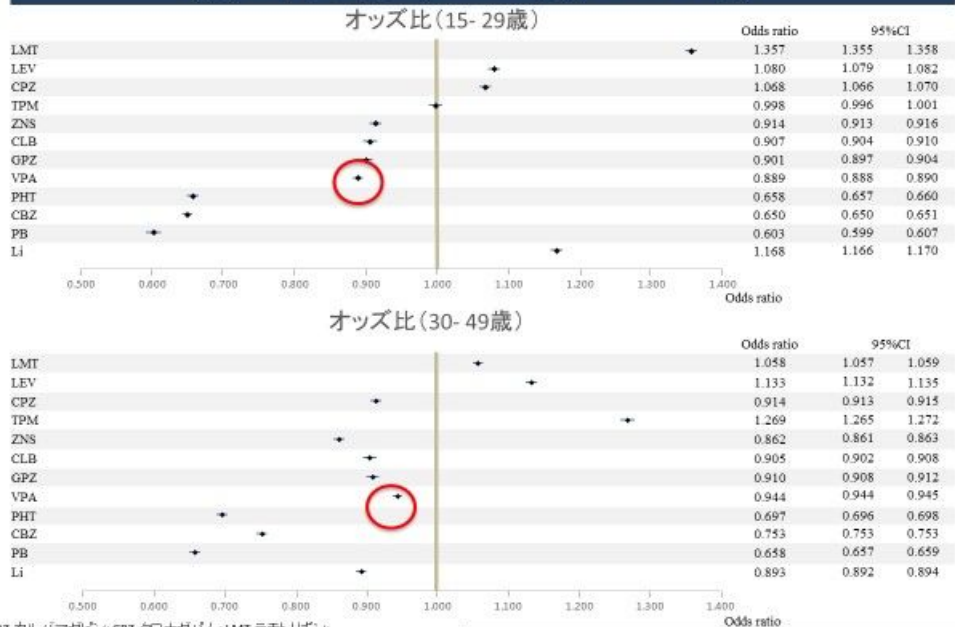


VPA, バルプロ酸; CBZ, カルバマゼピン; CPZ, クロナゼパム; LMT, ラモトリギン;  
PHT, フェニトイン; LEV, レベチラセタム; ZNS, ゾニサミド; PB, フェノバルビタール;  
GPZ, ガバペンチン; TPM, トピラマート; CLB, クロバザム; Li, リチウム。

約6,700万錠のバルプロ酸が妊娠可能年齢の女性に投与されている。

図 2

結果:オッズ比 (15-29歳、30-49歳)



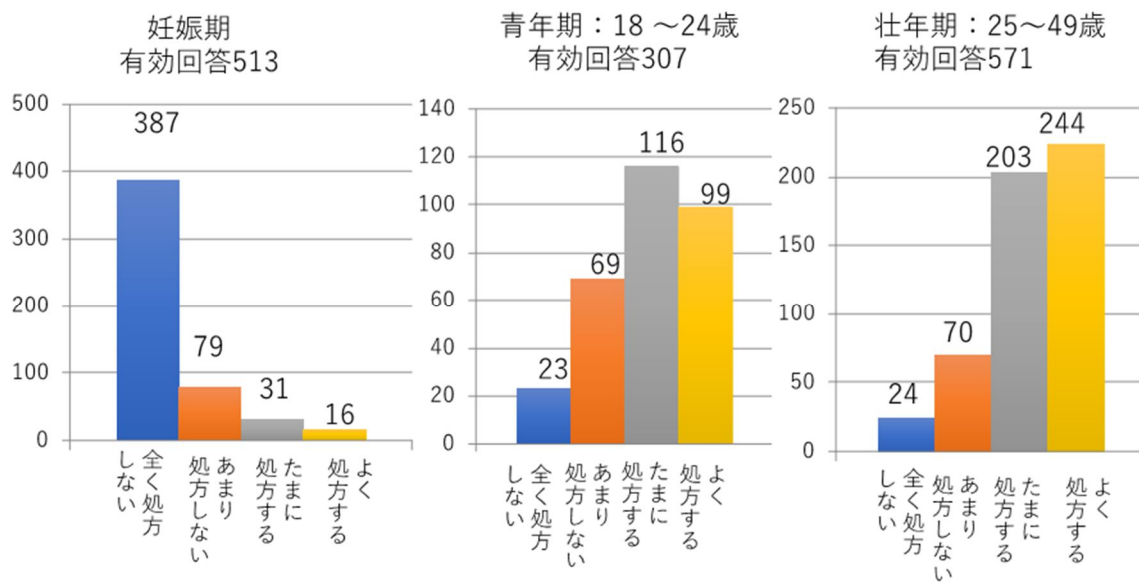
VPA, バルプロ酸; CBZ, カルバマゼピン; CPZ, クロナゼパム; LMT, ラモトリギン;  
PHT, フェニトイン; LEV, レベチラセタム; ZNS, ゾニサミド; PB, フェノバルビタール;  
GPZ, ガバペンチン; TPM, トピラマート; CLB, クロバザム; Li, リチウム。

オッズ比 > 1.00 → 妊娠可能年齢の女性に対して多く処方

(2) アンケート調査

配布数 4816 部、有効回答者 571 名 (11.9%) であった。回答者は、男性 427 名、女性 123 名 (不詳 21 名) であった。精神科経験年数は、1 - 10 年 : 33%、11 - 20 年 : 33%、21 年以上 34% と経験年数の割合は均等だった。回答者における、双極性障害の女性患者へのバルプロ酸処方について、妊娠期、青年期 (18 - 24 歳)、壮年期 (25 - 49 歳) での処方傾向を図 3 に示す。多くの精神科医が、妊娠期にはバルプロ酸処方を控えている一方で、妊娠可能年齢女性への処方控えておらず、将来の妊娠を考慮した薬物療法までは実践されていない可能性が示唆された。

図3



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kensuke Yoshimura, Tasuku Hashimoto, Yasunori Sato, Aiko Sato, Takashi Takeuchi, Hiroyuki Watanabe, Takeshi Terao, Michiko Nakazato, Masaomi Iyo	4. 巻 9
2. 論文標題 Survey of Anticonvulsant Drugs and Lithium Prescription in Women of Childbearing age in Japan Using a Public National Insurance Claims Database	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Clinical Neuropsychopharmacology and Therapeutics	6. 最初と最後の頁 20-28
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） <a href="https://doi.org/10.5234/cnpt.9.20">https://doi.org/10.5234/cnpt.9.20</a>	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Tachibana Masumi, Hashimoto Tasuku, Tanaka Mami, Watanabe Hiroyuki, Sato Yasunori, Takeuchi Takashi, Terao Takeshi, Kimura Shou, Koyama Akio, Ebisawa Sachie, Shizu Yuichiro, Nagase Teruyoshi, Hirakawa Junichi, Hatta Kotaro, Nakazato Michiko, Iyo Masaomi	4. 巻 11
2. 論文標題 Patterns in Psychiatrists' Prescription of Valproate for Female Patients of Childbearing Age With Bipolar Disorder in Japan: A Questionnaire Survey	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Psychiatry	6. 最初と最後の頁 11:250.
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fpsyt.2020.00250	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 橋本佐、橋真澄、田中麻未、竹内崇、渡邊博幸、佐藤泰憲、寺尾岳、八田耕太郎、中里道子、伊豫雅臣
2. 発表標題 女性のライフステージに基づいたうつ病・双極性障害の診療に関するアンケート調査研究
3. 学会等名 第31回 日本総合病院精神医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋真澄、橋本佐、渡邊博幸、田中麻未、佐藤泰憲、竹内崇、寺尾岳、木村章、神山昭男、海老澤佐知江、志津雄一郎、長瀬輝諄、平川純一、八田耕太郎、中里道子、伊豫雅臣
2. 発表標題 全国の精神科医向け 女性のライフステージに基づいたうつ病・双極性障害の診療に関するアンケート研究
3. 学会等名 第15回 日本周産期メンタルヘルス学会学術集会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 橋本佐、吉村健佑、佐藤愛子、佐藤泰憲、伊豫雅臣
2. 発表標題 妊娠可能年齢における気分安定薬の男女の処方実態調査：厚生労働省「第1回NDBオープンデータ」を分析する
3. 学会等名 第39回日本生物学的精神医学会・第47回日本神経精神薬理学会 合同年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中里 道子 (Nakazato Michiko)  (10334195)	千葉大学・大学院医学研究院・特任教授  (12501)	
研究分担者	渡邊 博幸 (Watanabe Hiroyuki)  (20302557)	千葉大学・社会精神保健教育研究センター・特任教授  (12501)	
研究分担者	伊豫 雅臣 (Iyo Masaomi)  (50191903)	千葉大学・大学院医学研究院・教授  (12501)	
研究分担者	竹内 崇 (Takeuchi Takashi)  (70345289)	東京医科歯科大学・医学部附属病院・講師  (12602)	
研究分担者	寺尾 岳 (Terao Takeshi)  (80217413)	大分大学・医学部・教授  (17501)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分 担 者	佐藤 泰憲  (Sato Yasunori)  (90536723)	慶應義塾大学・医学部（信濃町）・准教授     (32612)	