

ADHD治療薬物と妊孕

1. ADHDの薬物療法の根拠

公費でのドーパミン研究などから、トランスポータ(チロシン水酸化酵素)DATの遺伝子欠損マウスは、ドーパミン(主に線条体で)とトランスポーターが出来ないので、synapseや細胞外過剰となり、衝動、注意欠陥、多動、学習障害(要はADHD)となることや、セロトニンの制御不足と同様の結果を生じることが分かっている。このことは、DAT阻害薬である、メチルフェニデート(methylphenidate,以下M薬とする。販売名コンサータ、リタリン)の使用根拠となっている。

基底核ではそうなるが、マウスの前頭前野F5では、DATではなくノルエピネフリン(NET)制御なので、ドーパミンの細胞外過剰はおこらない。ところがM薬はDATもNETも落とすので、このあたりが、コンサータなどの使い勝手の難しいところの根拠でもある。

更にこのDATを作らないマウス(DATKOマウス)やDDマウス(DA細胞とNE細胞両方にDATを発現するように遺伝子組換えをデザインされた、無理なマウス)というのが作られて研究されているが、後者は、短命だが、ADHD様行動をとることも知られている。このように、ドーパミン、ノルエピネフリン、セロトニンなどへの影響を持つ薬剤がADHDに使用されている。



ADHD

ADHDの方は、**前頭前野を含む**脳の働きにかたよがりがあると考えられている。

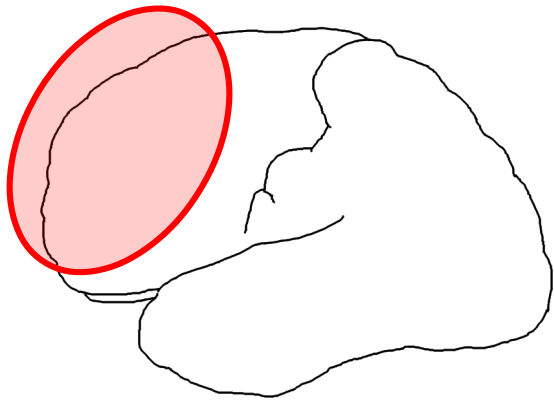
また、脳の神経伝達物質（脳内の神経細胞の間で情報をやりとりする物質）である**ドパミンやノルアドレナリンの働き**がADHDの方では**不足気味**であることがわかっているそう。

ADHDでは、トランスポーターが過剰に働き、ノルアドレナリンやドパミンなどの神経伝達物質を再取り込みしすぎてしまう可能性が考えられている。

原因：脳の部位説

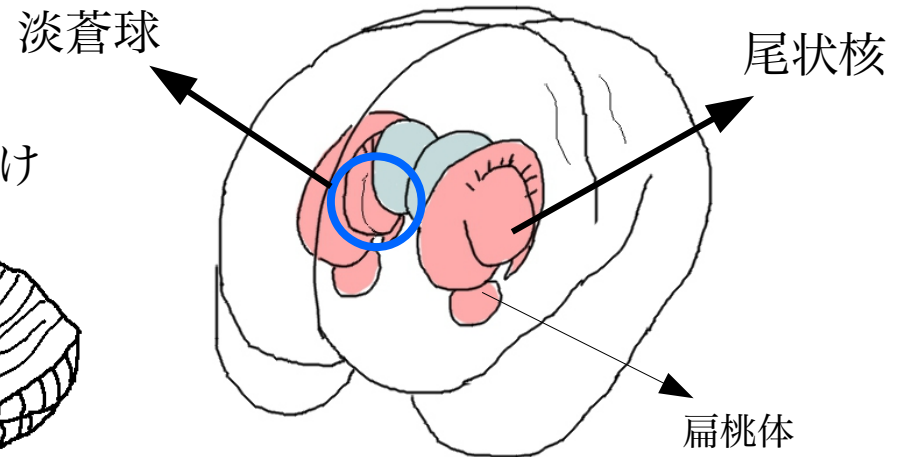
右前頭前皮質（前頭前野）

注意をそらさずに我慢すること、
自意識や時間の意識に関連している

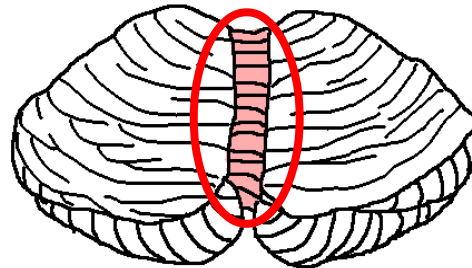


大脳基底核の尾状核と淡蒼球

射的な反応を抑える、
皮質領域への神経入力を調節する



小脳虫部 動機付け



多くの研究者が、複数の遺伝子異常がこれらの部位の萎縮に関係しているのではないかと考えている。

ADHD	<p>セロトニンの減少 セロトニンとドーパミンが両方が不足している可能性がある。セロトニンを増やすと、ドーパミンを適正量に保つ事ができ、前頭葉が活性化され、ADHDの症状の改善に繋がる。 (引用文献：セロトニンを増やす方法 http://セロトニンを増やす方法.com/developmentaldisorder.html)</p> <p>ドーパミンの減少 脳の神経伝達物質（脳内の神経細胞の間で情報をやりとりする物質）である ドーパミンやノルアドレナリンの働きがADHDの方では不足気味であることがわかっています。 これらの神経伝達物質の機能が十分に発揮されないために、ADHDの症状である不注意や多動性があらわれるのではないかと考えられています。 (参考文献：「大人のためのADHD」 http://adhd.co.jp/otona/genninn/)</p>
統合失調症	<p>セロトニンの減少 ドーパミン神経系とそれを抑制的に作用するセロトニン神経系とのバランスが崩れ、中脳皮質系におけるセロトニン系の働きのほうが優位になり、その結果、陰性症状が現れるのではないかと考えられています（セロトニン仮説） (引用文献：「統合失調症ナビ」 http://www.mental-navi.net/togoshicchosho/rikai/kasetsu.html)</p> <p>ドーパミンの上昇 ドーパミンの働きを遮断する抗精神病薬が統合失調症の陽性症状の治療に効果を示すこと。また、ドーパミンの働きを活性化させる薬剤が統合失調症に似た幻覚・妄想を引き起こすことから、統合失調症の陽性症状に脳内のドーパミンの過剰が関与しているのではないかと考えられています。 (引用文献：「統合失調症ナビ」 http://www.mental-navi.net/togoshicchosho/rikai/kasetsu.html)</p>
うつ	<p>ドーパミンの減少 ・初期の頃よりドーパミンとノルアドレナリンをあわせたカテコールアミン機能の低下がうつ病で想定されていたが、その後特にノルアドレナリンのうつ病における役割が注目される様になった。（文献8） ・脳脊髄液中のホモバニリン酸 (homovanilic acid, HVA、ドーパミンの代謝物)濃度がうつ病患者で低値であること、パーキンソン病の治療薬であるD2受容体アゴニストがうつ病治療に有効であること、などからうつ病では脳内ドーパミン機能が低下し、その機能低下が是正されることによりうつ病症状が改善するという仮説が提案されている（参考文献：「モノアミン仮説」北海道大学 大学院医学研究科精神医学分野 井上猛さんより https://bsd.neuroinf.jp/wiki/%E3%83%A2%E3%83%8E%E3%82%A2%E3%83%9F%E3%83%B3%E4%BB%AE%E8%AA%AC)</p>
パーキンソン病	<p>セロトニンの減少 パーキンソン病は通常、65歳以上の人の2%近くがかかり、脳の黒質と呼ばれる領域にあるドーパミン神経細胞が失われて固縮、ふるえ、動作緩慢などの身体症状が出る病気。 黒質内のドーパミン細胞が失われるだけでなく、脳のほかの領域のドーパミン、ノルアドレナリン、セロトニン細胞も失われる。 (引用文献：パーキンソン病におけるうつ http://www.geocities.jp/applewelfare/iryou/depression.html)</p>

2. 使用される薬物と妊孕

おもに、以上の作用機序を持つ薬として、下記が代表となる。右は、妊娠への影響をアメリカFDAのカテゴリで示してある。（ただし、Pregnancy Category（以下のPreg.C）は2015年で廃止された）

1. Methylphenidate コンサータ、リタリン Preg.Cは C

1.については、これら薬剤のメーカーの能書きとして、妊婦、産婦、授乳婦等への投与については、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。〔動物実験（ウサギ）において、最大推奨用量の約100倍に相当する200mg/kg/日の投与により催奇形性が報告されている。〕

2. atomoxetine ストラテラ Preg.Cは C

2.については、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。また、動物実験（ラット）において胎盤通過性が認められている。〕

その他、両者ともに作用機序から考えても、**てんかん性障害や、うつなどへの投与は細心の注意**が求められている。

薬物と妊孕

(参考文献：一般社団法人ホワイトハンズ「第6章：発達障害者の出産と育児」
<http://www.privatecare.jp/id6.html>)

当然ながら、妊娠が治療中におこることがあり、治療を中断可能かは、常々問題となっており、非常に困難な選択をせまられることになる。

ADHDに限れば、妊娠、授乳中は、女性ホルモンの関係で症状が緩和される報告もある。

多動などの中核的な発達障害としての症状のみならず、様々な精神神経症状や、うつ、パーソナリティ障害などを伴っている事も多く、ADHD女性の妊娠では、服用中の精神安定剤なども胎児に悪影響を及ぼす可能性がある。三環系抗うつ剤、SSRIなど比較的安全とされているが、100%ではない。

また、一般の女性に比べてアルコールやカフェイン等の依存性の高い嗜好品を好む傾向があるようだ。覚醒レベルを上げ、注意集中能力を向上させる効果があるのが理由の一つと文献にもある。しかし、これらは、よく知られるように、生まれた子どもの多動行動や学習障害を引き起こす原因になる可能性がある。

(2) FDA薬剤胎児危険度分類基準 (FDA Pregnancy Category)

FDA薬剤胎児危険度分類基準は、アメリカのFDAによる胎児に対する薬の危険度を示す評価基準です。A、B、C、D、Xの5段階のカテゴリーからなり、Aのほぼ安全からXの絶対禁忌まで危険度に順じた分類がされています。一部の薬は、妊娠時期や服用期間、あるいは服用量によって、別々に危険度が割り付けられます。治療上の有益性が考慮されている点、また処方にさいしての評価基準であり、偶発的な服用などによる事後の対応を示すものではない点に留意する必要があります。

カテゴリー	INTERPRETATION	評価基準 (妊娠と薬'92)
A	<p>CONTROLLED STUDIES SHOW NO RISK ヒト対照試験で、危険性がみいだされない Adequate, well-controlled studies in pregnant women have failed to demonstrate a risk to the fetus in any trimester of pregnancy.</p>	<p>ヒトの妊娠初期3ヵ月間の対照試験で、胎児への危険性は証明されず、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠もないもの。</p>
B	<p>NO EVIDENCE OF RISK IN HUMANS 人での危険性の証拠はない Adequate, well-controlled studies in pregnant women have not shown increased risk of fetal abnormalities despite adverse findings in animals, or, in the absence of adequate human studies, animal studies show no fetal risk. The chance of fetal harm is remote, but remains a possibility.</p>	<p>動物生殖試験では胎仔への危険性は否定されているが、ヒト妊婦での対照試験は実施されていないもの。あるいは、動物生殖試験で有害な作用(または出生数の低下)が証明されているが、ヒトでの妊娠3ヵ月の対照試験では実証されていない、またその後の妊娠期間でも危険であるという証拠はないもの。</p>
C	<p>RISK CANNOT BE RULED OUT 危険性を否定することができない Adequate, well-controlled human studies are lacking, and animal studies have shown a risk to the fetus or are lacking as well. There is a chance of fetal harm if the drug is administered during pregnancy; but the potential benefits may outweigh the potential risks.</p>	<p>動物生殖試験では胎仔に催奇形性、胎仔毒性、その他の有害作用があることが証明されており、ヒトでの対照試験が実施されていないもの。あるいは、ヒト、動物ともに試験は実施されていないもの。注意が必要であるが投薬のベネフィットがリスクを上回る可能性はある(ここに分類される薬剤は、潜在的な利益が胎児への潜在的危険性よりも大きい場合にのみ使用すること)。</p>
D	<p>POSITIVE EVIDENCE OF RISK 危険性を示す確かな証拠がある Studies in humans, or investigational or post-marketing data, have demonstrated fetal risk. Nevertheless, potential benefits from the use of the drug may outweigh the potential risk. For example, the drug may be acceptable if needed in a life-threatening situation or serious disease for which safer drugs cannot be used or are ineffective.</p>	<p>ヒトの胎児に明らかに危険であるという証拠があるが、危険であっても、妊婦への使用による利益が容認されることもありえる(例えば、生命が危険にさらされているとき、または重篤な疾病で安全な薬剤が使用できないとき、あるいは効果がないとき、その薬剤をどうしても使用する必要がある場合)。</p>
X	<p>CONTRAINDICATED IN PREGNANCY 妊娠中は禁忌 Studies in animals or humans, or investigational or post-marketing reports, have demonstrated positive evidence of fetal abnormalities or risks which clearly outweighs any possible benefit to the patient.</p>	<p>動物またはヒトでの試験で胎児異常が証明されている場合、あるいはヒトでの使用経験上胎児への危険性の証拠がある場合、またはその両方の場合で、この薬剤を妊婦に使用することは、他のどんな利益よりも明らかに危険性の方が大きいもの。ここに分類される薬剤は、妊婦または妊娠する可能性のある婦人には禁忌である。</p>

○他剤でのPregnancy Categoryについてまとめてみると、

代表的な安定剤	chrotiazepam (リーゼ) Preg.C C
代表的な抗生剤	Clarythromycin (クラリスロマイシン) Preg.C C
代表的は高脂血症の薬	Symvastatin (シンバスタチン) Preg.C-X

更に多くの降圧剤は、妊娠禁忌である。

また、日本産婦人科医会で妊娠にあたって是非とも避けたい薬剤は、



抗菌薬・抗ウイルス剤
 リバビリン, キニーネ
 抗高脂血症薬
 プラバスタチン, シンバスタチンなど
 抗ガン剤
 麻薬
 睡眠薬
 フラゼパム, トリアゾラムなど
 抗潰瘍薬
 ミソプロストール

抗凝固薬
 ワーファリン
 ホルモン剤
 ダナゾール, 女性ホルモン
 ワクチン類
 麻疹ワクチン, おたふくかぜワクチン, 風疹
 ワクチンなど
 その他
 エルゴメトリン, ビタミンAなど

と、ある。

(参考文献：公益社団法人日本産婦人科医会「妊婦の薬物服用」
<http://www.jaog.or.jp/sep2012/JAPANESE/jigyoo/SENTEN/kouhou/kusuri.htm>)

さらに、おもな薬の危険度については、お薬110番のホームページにて、妊娠と薬「安定剤、睡眠・鎮静薬、抗うつ薬、アルコール、タバコ」（<クリックでリンク先に飛びます）が参考になる。

3.まとめ ーある相談について

このたび、娘が妊娠した事に対して、上記の状態から妊孕継続の可否についての相談を受けた。

薬物の使用の大原則は、「毒にも薬にもなる」ことを理解し、病気を有する患者さんに対して、メリット、デメリットをよく考慮した上で使用することにつきる。このケースでは、ADHDが中核となって、他の障害が修飾していると思われるが、直接主治医となったことがなく、幼少のころの本人を一小児科として診察した経験があるに過ぎない。

まず、小児科として、妊孕の非継続は考えられない旨お話した。同時に主薬物（コンサータとストラテラ）が、妊孕にどう関係しているかを確認してみた。彼女はその両方の薬物を1年以上前まで使用し、現在は中止している状態であるという。アメリカFDAのPregnancy Category（薬剤の妊孕との関係では、もっとも代表的な調査であったが、その意味が薄れたため2015年で廃止されている）においては、「C」であった。（前頁の図1を参照）このCategoryは、hostのばらつきも含めて、あまりに多いパラメータを画一的に評価することの意味合いの問題と理解しているが、少なくとも、投与の是非判断の根拠の一つにはなった。これがなくなった今は、各社の能書きや使用した論文の評価以外に、投与是非判断の根拠を探すのは、至難であると言わざるを得ない。能書きは、現在はある薬剤を治験使用したり臨床使用して、副作用が生じたら個々のエビデンスを集積していくことを地道に続けていくことや、昔ながらの動物実験の結果によっているが、我々はこれを信頼し投薬を行っている。

この観点から、一年以上投薬を中断している薬剤による薬剤禍という疑義に対しては、幾つかの文献や経験が主である結論であると断った上で、歴史が古く情報も多い安定剤のクロチアゼパムのように必要と医師が判断しなければ、妊娠前3ヶ月以内使用を控えるという明記した例や、明らかな奇形発生等の証拠をもって禁忌と明文されない限り、どのような薬も、妊娠中の使用は、100%安全とは言えないが、例えば、重要な器官形成期（在胎7週まで）などをのぞき、その薬剤を使用しないと母体自体が損なわれる恐れがない時は、概ね問題なく妊孕できる、と判断せざるを得ない。健康な母体からの出産もまた、100%異常な妊娠がないとは言えず、100%の健康な子供の出生は保証されないからである。

また、薬剤3種の服用について、今回のまとめと相反する文献については、半日ほど調べたが、見つからなかった。

（以下、検索したワードは、「薬剤名 妊娠 危険」「薬剤名 妊娠 影響」「薬剤名 妊娠中」「メチルフェニデート 妊娠 影響」 薬剤名とは→「コンサータ」「リタリン」「ストラテラ」）

CareNetの「[ADHD女性に対する薬物治療、その課題は](#)」（←クリックでリンク先に飛びます）にて、出産可能年齢女性の注意欠如・多動症（ADHD）薬物治療に関する課題を提起し、治療継続あるいは治療中止が母子に及ぼす影響を慎重に考慮することの重要性を強調した内容が書かれているので、参照いただければと思う。

文中には、「ADHDに対する薬物治療の中止は母子をリスクにさらしうることから、子供へのリスクを考えて治療継続を考慮すべきである。」とあった。⁹

文献

1. 一般社団法人ホワイトハズ「第6章：発達障害者の出産と育児」
<http://www.privatecare.jp/id6.html>
2. お薬110番 (2) FDA薬剤胎児危険度分類基準
http://www.okusuri110.com/kinki/ninpukin/ninpukin_03-02.html
3. 公益社団法人日本産婦人科医会「妊婦の薬物服用」
<http://www.jaog.or.jp/sep2012/JAPANESE/jigyo/SENTEN/kouhou/kusuri.htm>
4. お薬110番 妊娠と薬「安定剤、睡眠・鎮静薬、抗うつ薬、アルコール、タバコ」
http://www.okusuri110.com/kinki/ninpukin/ninpukin_04-090.html
5. 3,4ページの図表については以前作成した、「ドーパミンとセロトニン(
http://www.doctorhelico.net/Kuru-Note/dopasero_kuru/index.html)」より、
詳しい文献先については各ページに記載しています。
6. CareNet「ADHD女性に対する薬物治療、その課題は」
<https://www.carenet.com/news/general/carenet/38244>