

生殖・内分泌 クリニカルカンファレンス

合併症を有する患者の不妊治療

5) 精神疾患

東邦大学医療センター大橋病院
久具 宏司座長：徳島大学
苛原 稔

はじめに

精神疾患を有している不妊患者に対して治療を行う場合、その精神疾患が単なる合併症というだけでなく、それが直接間接に不妊原因となっている可能性のあることに注意しなければならない。ひとつは、精神疾患治療の目的で使用する薬剤が不妊原因となっている可能性、もうひとつは、精神疾患自体による妊孕性の低下である。不妊治療は精神的ストレスとなることが多いが、精神疾患のない患者であっても治療中に受けるストレスにより治療結果が影響を受けることがある。さまざまな精神疾患に対する薬剤を内服しながら不妊治療に臨む患者が多い中、妊娠が成立した場合にも薬剤を続ける必要のある例も少なくない。服用中の薬剤の妊娠および児に与える影響について十分把握し、患者とその家族にその情報を提供したうえで治療を進めることも重要である。

精神疾患治療薬による不妊

(1) 抗精神病薬による高プロラクチン血症

プロラクチンが高値になると排卵障害を来すが、その機序は十分に解明されてはいない。プロラクチン分泌は主として脳内視床下部のプロラクチン抑制因子(PIF)によりコントロールされており、PIFはドパミンである。ドパミン作用を抑制する薬剤はドパミンのPIFとしての作用を減弱させ、その結果プロラクチンを上昇させる。フェノチアジン系(クロルプロマジンなど)やブチロフェノン系(ハロペリドールなど)の抗精神病薬、三環系抗うつ薬(イミプラミンなど)がドパミン受容体拮抗薬としてプロラクチン上昇作用を有することはよく知られている。しかしながら、新たに開発された抗精神病薬(オランザピンなど)にはプロラクチン上昇作用の小さいものもあり(図1)¹⁾、患者の服用している薬剤の種類を確認する必要がある。

プロラクチン上昇のない薬剤を服用していれば不妊でないかという点、必ずしもそうでもない。81人の統合失調症または分裂情動精神病患者の女性に対し、プロラクチン上昇作用のある薬剤またはプロラクチン上昇作用のない薬剤を投与して、血中ホルモン値および月経異常の有無を検討した研究によると、プロラクチン上昇の有無に関わらず、月経異常の

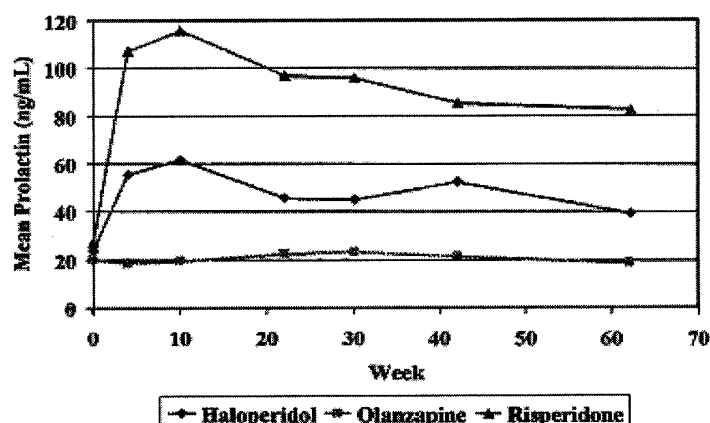
Treatment for Infertile Patients Complicating Psychotic Disorders

Koji KUGU

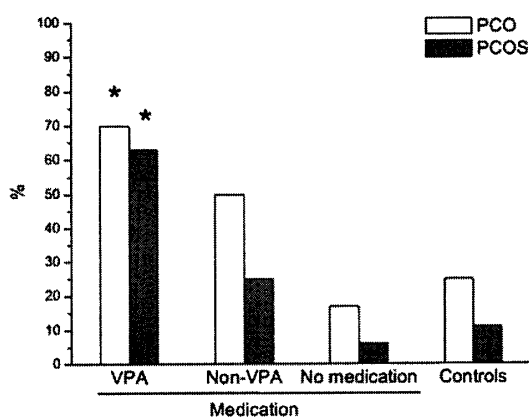
Toho University Ohashi Medical Center, Tokyo

Key words: 不妊症・精神疾患・プロラクチン・PCOS・てんかん

今回の論文に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。



(図1) 抗精神病薬内服時の血中プロラクチン値の推移¹⁾
3種の抗精神病薬(上から、リスペリドン、ハロペリドール、オランザピン)の内服開始時(week 0)からの血中プロラクチン値の推移をみたもの。



*: $p < 0.008$ vs No medication, Controls

(図2) てんかん患者への薬剤投与による多嚢胞性卵巣の発現率⁶⁾

69人のてんかん患者の少女(8~18歳)と51人の同年齢の対照少女を対象として経過観察し、思春期の終わった後で血中ホルモン値を計測し、また、超音波による卵巣所見を検査した。経過観察中に投薬を終了したものはno medicationとした。

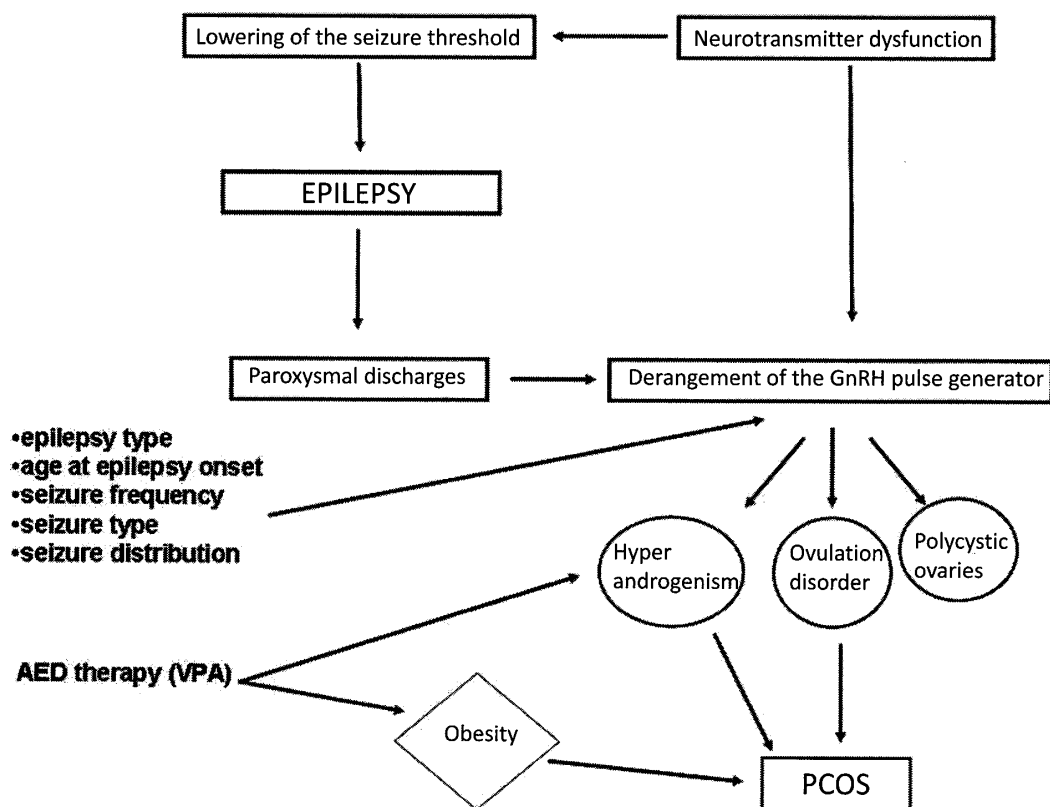
VPA: バルプロ酸, Non-VPA: カルバマゼピン, オキシカルバゼピン, ラモトリギン, PCO: 超音波所見で卵巣の多嚢胞所見のみられるもの, PCOS: 卵巣の多嚢胞所見に加えて血中男性ホルモンの高値または臨床的男性化徴候のあるもの。

頻度に差がないという結果が示されている²⁾。統合失調症などの精神病においてはプロラクチンとは無関係に生殖機能が低下している例があることが推定される。

2) てんかんへのバルプロ酸投与により惹起される多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)

バルプロ酸(デパケン[®])はてんかん治療薬として古くから使用されている薬剤であるが、使用中に男性ホルモン高値や多嚢胞卵巣所見が出現することが知られている。とくに、26歳未満という比較的若年でバルプロ酸を開始した例ほどPCOSを発症しやすい³⁾。ヒト莢膜細胞培養系を使ったin vitroの実験系で、バルプロ酸の添加によりアンドロステンジオンやDHEA、また男性化の指標でもある17 α -ヒドロキシプロゲステロンが上昇することが示されている⁴⁾。また、ラットを使用した実験からは、バルプロ酸投与群で卵胞の早期閉鎖が認められ、それがアポトーシスによるものであることも示されている⁵⁾。しかしながら、ラモトリギンなどの後発の薬剤ではPCOSが少ないことも示されている(図2)³⁾⁶⁾。

PCOSがGnRHのパルスジェネレータの変調に起因し、てんかんでも同様の異常が認められることから、PCOSとてんかんを同一の原因による関連疾患とみなす見方もある(図3)⁷⁾。



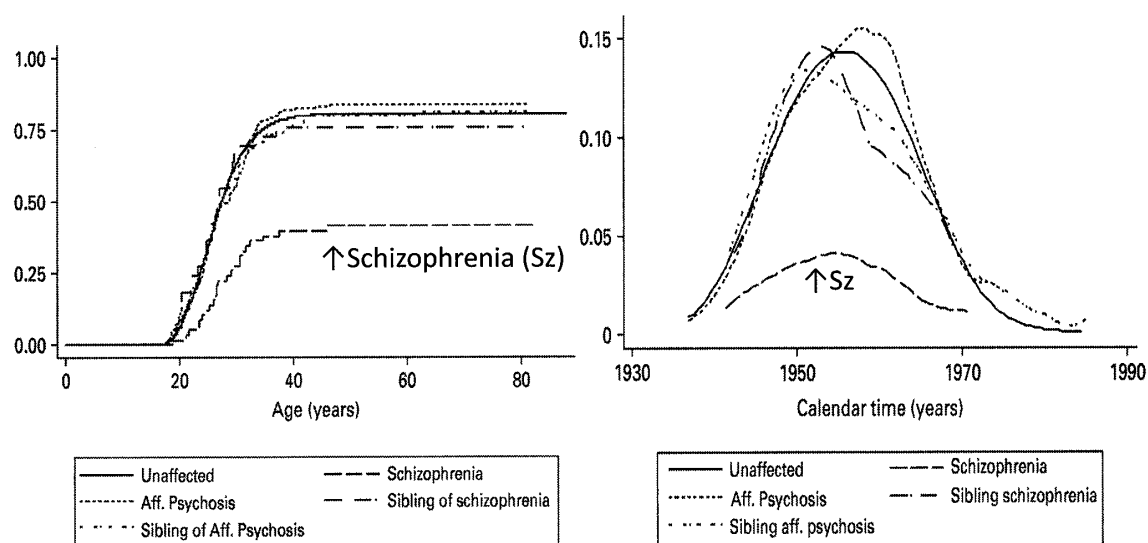
(図3) てんかんと多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の発症機序の類似性⁷⁾

AED: 抗てんかん薬 VPA: パルプロ酸

精神疾患と生殖能

精神疾患を有する女性(7,936名)における挙児率を対照女性群(23,023名)と比較した研究によると、15～44歳の年齢層合計で比0.57(95%CI: 0.48～0.67)と有意に精神疾患を有する女性で低かった⁹⁾。年齢層別解析では、15～19歳では逆に精神疾患を有する女性で挙児率が高い傾向にあるものの、それ以外の年齢層では精神疾患を有する女性で挙児率が低く、25～39歳では有意差がみられた。精神疾患の種類で比較すると、統合失調症などの nonaffective psychosis において、双極性障害やうつ病などの affective psychosis(情動精神病)よりも挙児率が低かった。同様に挙児率や挙児数を比較する検討は、他の研究者によってもなされており、統合失調症のほうが情動精神病に比し挙児率が低いこと(図4)、挙児率の低さは親の世代や子の世代には連続していないこと、結婚している女性が少ない、職業に就いている女性が少ないという点で統合失調症例は社会的に子をもちにくい状況にあることが影響していると、考察されている⁹⁾¹⁰⁾。

統合失調症以外の精神疾患では、疾患の存在と妊孕性との関係の明らかなものは少ない。不妊治療開始時の調査で、不安とうつを伴う適応障害の女性とむちゃ食い障害の女性が不妊女性に多いということが示されている¹¹⁾。また、うつ病の女性では早く月経閉止になる、PCOS にはうつ病の女性が多い、という報告もある¹²⁾。

(図 4) 精神障害における妊娠率¹⁰⁾

1915年から1929年にウプサラアカデミック病院で生まれた男女のコホート 12,168 人を対象とした研究。対照(unaffected): 11,828 人, 統合失調症(Sz): 58 人, 情動精神病(Aff. Psychosis): 153 人, 統合失調症の同胞: 34 人, 情動精神病の同胞: 95 人である。左の図は、カプランマイヤー法により、最初の子どもをもうけた年齢をプロットしたもの、右の図は、暦年ごとの 1 人の女性に期待される子ども数をプロットしたもの。

不妊治療による精神的ストレス

不妊治療が大きな精神的ストレスをもたらすことは既知である。そこで精神的ストレスを数値化して不妊治療女性がどの程度のストレスを受けているかを検討した研究や、精神的ストレスと治療成績の関連を検討した研究などが存在する。日本の大学病院で不妊外来患者を対照患者と比較した調査では、HADS(Hospital Anxiety and Depression Scale)とPOMS(Profile of Mood States)の各項目のうち、POMSのfatigueの項目で両者に差がない以外はすべて不妊外来患者のほうが対照患者よりも数値が高く、不安やうつが強いことがわかった¹³⁾。ただし、対照患者は妊婦外来患者であり、一般女性とは異なる集団であることに注意を要する。IVF 予定の女性に STAI(State-Trait Anxiety Inventory)、POMS(Bi-polar Profile of Mood States)を行い、妊娠成立までの IVF 回数を推定すると、不安が強く、気分が不良であると妊娠成立までに回数を要することが示された¹⁴⁾。また、この研究では、過去に妊娠の経験のない女性や、フルタイムの職業をもつ女性のほうがそうでない女性よりも妊娠成立までに IVF 回数を要した。妊娠経験のないこと、フルタイム職業のあることが精神的ストレスになっていることを示している。しかし、PGWB(Psychological General Well-Being Index)を用いて精神的ストレスを評価した研究では、IVF による妊娠成立女性と不成立女性では有意差はなかった¹⁵⁾。一方、ART を受けた後で、生児を得ることのできなかった女性では、生児を得た女性に比し、不安障害、うつ病、アルコール・薬物依存に陥る危険率が有意に高く、双極性障害、精神障害、パーソナリティ障害、適応障害、摂食障害となる頻度は両群で差がなかった¹⁶⁾。

このような精神的ストレスに対し、カウンセリングや心理療法はよい効果をもたらすことが期待できる。5週間の集団心理療法を行いその前後を比較した研究では、HADS、

POMS とも有意に数値が下がり、状態の改善がみられた¹⁷⁾。また同時に採血した血漿を用いて測定した Natural-Killer cell (NK-cell) 活性は集団心理療法後に有意に低下しており、集団心理療法を行わなかった対照群で5週後に NK-cell 活性に差がないのと対照的であった。妊娠率は集団心理療法群で有意に高かった。

精神疾患治療薬の胎児への影響

てんかんに対するバルプロ酸服用により胎児の大奇形発生が増加することが知られている。この異常には神経管閉鎖不全、胎児バルプロ酸症候群、長期にわたる神経認知への悪影響がある。したがって、妊娠中、特に妊娠初期のバルプロ酸使用は避けるように、ACOG はエビデンスレベル A として推奨している¹⁸⁾。ただし、抗てんかん薬の中でも後発のラモトリギンは他薬剤に比し妊娠時使用が比較的安全であり、妊婦への維持療法として有力視されている。選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) については、薬剤により胎児への影響は異なる評価がなされており、パロキセチンは胎児心奇形の発生が有意に高いとされている。

おわりに

精神疾患を合併する不妊症の取り扱いに関する記述は現在までに多くはない。薬剤服用に伴う妊孕能の低下は、一部の精神疾患治療薬について認められている。これらの薬剤の服用の必要性、服用量について精神疾患担当医とも十分な連絡を取り合って治療にあたるのが求められる。また薬剤服用による胎児への影響についても治療開始時に患者本人と家族に説明しておくことが重要であり、妊娠中は胎児の異常の可能性につき小児科医と連携することも必要である。不妊治療にあたっては、治療そのものが大きな精神的ストレスになっていることを考慮し、心理面へのサポートを行う体制が有用である。

《参考文献》

1. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Hyperprolactinemia in response to antipsychotic drugs: characterization across comparative clinical trials. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 69—82
2. Canuso CM, Goldstein JM, Wojcik J, Dawson R, Brandman D, Klibanski A, Schildkraut JJ, Green AI. Antipsychotic medication, prolactin elevation, and ovarian function in women with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatry Res* 2002; 111: 11—20
3. Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, Adams JM, Bhatt M, Ozkara C, Warnock CR, Isojärvi J. Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate versus lamotrigine. *Ann Neurol* 2008; 64: 200—211
4. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss III JF, McAllister JM. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004; 145: 799—808
5. Cansu A, Giray SG, Serdaroglu A, Erdogan D, Coskun ZK, Korucuoglu U, Biri AA. Effects of chronic treatment with valproate and oxcarbazepine on ovarian folliculogenesis in rats. *Epilepsia* 2008; 49: 1192—1201
6. Mikkonen K, Vainionpää LK, Pakarinen AJ, Järvelä IY, Tapanainen JS, Isojärvi JI. Long-term reproductive endocrine health in young women with epi-

- lepsy during puberty. *Neurology* 2004 ; 62 : 445—450
7. Bilo L, Meo R. Epilepsy and polycystic ovary syndrome : where is the link? *Neurol Sci* 2006 ; 27 : 221—230
8. Howard LM, Kumar C, Leese M, Thornicroft G. The general fertility rate in women with psychotic disorders. *Am J Psychiatry* 2002 ; 159 : 991—997
9. Svensson AC, Lichtenstein P, Sandin S, Hultman CM. Fertility of first-degree relatives of patients with schizophrenia : a three generation perspective. *Schizophr Res* 2007 ; 91 : 238—245
10. MacCabe JH, Koupil I, Leon DA. Lifetime reproductive output over two generations in patients with psychosis and their unaffected siblings : the Uppsala 1915–1929 Birth Cohort Multigenerational Study. *Psychol Med* 2009 ; 39 : 1667—1676
11. Sbaragli C, Morgante G, Goracci A, Hofkens T, De Leo V, Catrogiovanni P. Infertility and psychiatric morbidity. *Fertil Steril* 2008 ; 90 : 2107—2111
12. Barnard L, Ferriday D, Guenther N, Strauss B, Balen AH, Dye L. Quality of life and psychological well being in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2007 ; 22 : 2279—2286
13. Matsubayashi H, Hosaka T, Izumi S, Suzuki T, Makino T. Emotional distress of infertile women in Japan. *Hum Reprod* 2001 ; 16 : 966—969
14. Sanders KA, Bruce NW. Psychosocial stress and treatment outcome following assisted reproductive technology. *Hum Reprod* 1999 ; 14 : 1656—1662
15. Anderheim L, Holter H, Bergh C, Möller A. Does psychological stress affect the outcome of *in vitro* fertilization? *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 2969—2975
16. Yli-Kuha A-N, Gissler M, Klemetti R, Luoto R, Koivisto E, Hemminki E. Psychiatric disorders leading to hospitalization before and after infertility treatments. *Hum Reprod* 2010 ; 25 : 2018—2023
17. Hosaka T, Matsubayashi H, Sugiyama Y, Izumi S, Makino T. Effect of psychiatric group intervention on natural-killer cell activity and pregnancy rate. *Gen Hosp Psychiatry* 2002 ; 24 : 353—356
18. ACOG Practice Bulletin. Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 2008 ; 111 : 1001—1020