

京都大学	博士 (社会健康医学)	氏 名	山本 (佐々木) まどか
論文題目	Association between antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder in children: A retrospective cohort study based on Japanese claims data (妊娠中の母親の抗うつ薬使用と出生児の自閉スペクトラム症との関連 : 日本の診療報酬請求情報を用いた過去起点コホート研究)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】 未治療の妊娠中の母親のうつ病は、妊娠合併症や周産期成績の不良等のリスクを増加させることが知られており、近年、欧米では妊娠中の母親による抗うつ薬使用が増加している。一方で、妊娠中の抗うつ薬使用により、出生児の自閉スペクトラム症 (ASD) のリスクが増加する可能性が示されているが、相反する研究結果もあるため結論は出ていない。また、これまでの研究は全て欧米からの報告であり、アジアの対象者による研究は実施されていない。</p> <p>【目的】 我が国の診療報酬請求情報を用いて、妊娠中の母親の抗うつ薬使用と出生児の ASD との関連を検討する。</p> <p>【方法】 株式会社 JMDC より、2005 年 1 月から 2014 年 7 月の期間の母親およびその児の診療報酬請求情報入手し、母親と児の情報を家族識別コードで紐付け、母子ペアとした。妊娠中の抗うつ薬の処方情報は、選択的セロトニン再取り込み阻害剤 (SSRIs)、セロトニン-ノルエピネフリン再取り込み阻害剤 (SNRIs)、その他の抗うつ薬とし、3 つのカテゴリーに分類した。妊娠期間は、データベース上の出産月から起算して 9 ヶ月間とし、3 ヶ月毎に、妊娠第 1 期、妊娠第 2 期、および妊娠第 3 期に分けた。児の追跡は、出生から 2017 年 7 月まで、または児がデータベースから離脱するまでとして ASD を特定した。ASD 診断を確実にするため、出生後 24 ヶ月を満たしていない母子ペアおよび出生後 23 ヶ月以内のみ ASD と診断された母子ペアを除外した。解析では、妊娠中の母親の抗うつ薬使用と出生児の ASD との関連をロジスティック回帰分析により検討した。粗解析を行った上で、出産時の母親の年齢と児の性別を共変量として調整した解析 (モデル 1) およびモデル 1 の共変量に妊娠中の母親のうつ病診断を加えた解析 (モデル 2) を行った。さらに、妊娠中にうつ病と診断された母とその児に限定したサブグループ解析を行った。</p> <p>【結果】 解析対象者は 26,925 の母子ペアであった。妊娠中にいずれかの抗うつ薬を処方された母親は 195 人 (0.7%) で、処方内容は SSRIs 152 人 (77.9%)、SNRIs 10 人 (5.6%)、その他の抗うつ薬 50 人 (25.6%) であった。妊娠期間別では、第 1 期に 187 人 (95.9%)、第 2 期に 72 人 (36.9%)、第 3 期に 58 人 (29.7%) が処方されていた。ASD と診断された児は 430 人 (1.6%) であり、男女比は 3 : 1 (335 [1.2%]対 95 [0.4%]) であった。抗うつ薬使用と ASD の関連について行った粗解析およびモデル 1 解析では、ASD のリスクは抗うつ薬使用群で有意に高かった (粗解析 : OR 2.32、95%CI 1.08 to 4.95、モデル 1 : OR 2.37、95%CI 1.10 to 5.09)。しかし、モデル 2 解析では、統計的有意差は失われた (OR 0.76、95%CI 0.27 to 2.18)。さらに、妊娠中にうつ病の診断を受けた母とその児に限定したサブグループ解析では、抗うつ薬使用群と非使用群で ASD のリスクに有意差はなかった (OR 0.42、95%CI 0.13 to 1.37)。</p> <p>【結論】 本研究では、交絡因子による調整後に、妊娠中の母親の抗うつ薬使用と出生児の ASD に有意な関連性は認められなかった。この結果は、妊娠中の母親の抗うつ薬使用自</p>			

体は児の ASD 増加に関連していないことを支持するエビデンスとなり、妊娠中に抗うつ薬を使用するベネフィットとリスクを考察するための一助となる。

(論文審査の結果の要旨)

欧米での研究から、妊婦の抗うつ薬使用は出生児の自閉スペクトラム症 (ASD) のリスクを増加させる可能性が示されているが、相反する結果もあるため結論は出ていない。本研究では、株式会社 JMDC より入手した、2005 年 1 月から 2014 年 7 月の期間の母親とその児の診療報酬請求情報を用いて、妊娠中の母親の抗うつ薬使用と出生児の ASD との関連をロジスティック回帰分析により検討した。ASD 有無の判断には 2 歳以上での ASD 診断を用いた。

結果として、26,925 の母子ペアが解析対象として得られ、粗解析および母親の出産時年齢と児の性別で調整した解析では、ASD リスクが抗うつ薬使用群で約 2.3 - 2.4 倍になったが、母親の妊娠期間中のうつ病診断を加えて調整すると統計的有意差は失われた。さらに、妊娠中にうつ病診断を受けた母とその児のペアに限定したサブグループ解析では、ASD のリスクは増加しなかった。

結論として、交絡因子による調整後には、妊娠中の母親の抗うつ薬使用と出生児の ASD に有意な関連性は認められなかった。この結果は、妊婦の抗うつ薬使用と児の ASD の関連を検討するアジア初のエビデンスとなるものであり、抗うつ薬を使用するベネフィットとリスクを考察するための一助となる。

以上の研究は、妊婦の抗うつ薬使用と出生児の ASD との関連の解明に貢献し、妊婦の薬剤の適正使用に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (社会健康医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 31 年 4 月 12 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日 : 年 月 日 以降