

## 論文の内容の要旨

### 論文題目

C型慢性肝炎に対するインターフェロン治療に伴う精神症状の臨床精神医学的研究

氏名 細 田 眞 司

#### 1. 目的

ウイルス性慢性肝炎に対するインターフェロン（以下 IFN）治療は、インフルエンザ様症状をはじめとする様々な副作用が報告され、その中でも精神症状が IFN 治療の中断に至る副作用として問題となり、精神科コンサルテーションの重要な課題となっている。

しかし、慢性肝炎に罹患したことへの喪失体験・性格傾向・IFN 治療前の心理状態と精神症状の発現の関連性、精神症状の早期発見のための方策、抗うつ薬などの向精神薬の効果と安全性、IFN 治療の中止の判断基準、IFN 治療による精神症状の予後について、その詳細は不明な点が多い。

以上の問題を明らかにするために、第1研究：IFN 治療による精神症状を呈して精神科治療を要した症例の検討を通して、精神症状の特徴とその予後に関する調査、第2研究：慢性肝炎の患者に対し、IFN 治療開始前に肝炎に罹患したことをどのように感じているか、ストレスへの対処行動の特性、性格傾向と病的傾向、これらと精神症状発現の関連、および、心理テストを利用した精神症状 detect 率の調査、第3研究：IFN 治療によるうつ状態に対する抗うつ薬の治療効果の調査を施行し、精神科コンサルテーション活動の観点からの考察をおこなった。

#### 2. 第1研究

対象は、C型慢性肝炎の為に IFN 治療を施行した 943 人（男性 663 人、女性 280 人、

平均年齢 48.5 才 (±10.5、20-70) である。内科スタッフが精神的な変調もしくは精神科既往歴があるものと考えた症例を、精神科医 1 人が診断・評価した。精神症状を認めた 43 人(4.6%)のうち、IFN 治療前からの精神症状 (パニック障害、心気症、うつ病性障害) が悪化したものが 3 人 (0.3%) あった。40 人 (4.2%) が IFN によって精神症状が発現したものであり、不安状態 (A 群) : 13 人 (1.4%)、うつ状態 (B 群) : 21 人(2.2%)、その他の精神障害 (C 群) : 6 人(0.6%)あり、C 群中で幻覚妄想状態が 4 人 (0.4%)、躁状態が 1 人 (0.1%)、せん妄が 1 人 (0.1%)であった。

精神症状発現群は男性 21 人、女性 19 人 (男性/女性=1.11) であり、精神症状非発現群 (男性 : 639 人、女性 : 261 人、男性/女性=2.45) と比較すると女性の比率が高かった ( $p=0.012$ )。6 人 (15.0%) に精神症状の既往があったが、精神科的関与によって IFN 治療を終了することが可能であった。精神症状発現の時期は、C 群が A 群に比して有意に遅い時期に発現していた ( $p=0.042$ )。IFN 治療を中止したものは、B 群 : 5 人、C 群 : 5 人で C 群は A 群と比して有意に中止するものが多かった ( $p=0.001$ )。精神症状の予後では、寛解までの期間が 24 週以上要したものが、12 人 (30.0%) あった。本研究調査終了時まで精神科治療を要していたものは、A 群 1 人、B 群 4 人、C 群 2 人であり、その残遺症状は不安、不眠、軽度意欲低下であった。寛解までの期間と IFN の種類に関連がみられ ( $p=0.016$ )、IFN- $\alpha$  と比して IFN- $\beta$  が有意に長期間の精神科治療を要した ( $p=0.047$ )。また、C 群は A 群と比して有意に長期の精神科治療を要したことが示された ( $p=0.011$ )。

### 3. 第 2 研究

虎の門病院消化器内科入院し C 型慢性肝炎に対する IFN 治療をおこなう予定の 109 人の患者に、IFN 投与開始前 2 週間以内に C 型肝炎に罹患したこと及び IFN 治療に対する考えをみるために調査者が独自に作成した質問票 (以下質問票)、Minnesota Multiphasic Personality Inventory (以下 MMPI)、Coping Inventory for Stressful Situations (以下 CISS)、ZUNG Depression Self Rating Scale (以下 SDS) を施行した。IFN 治療開始後、内科医は SDS を適宜使いながら何らかの精神的変調を疑われた患者を、精神科医一人に診断・診察を依頼した。すべての質問項目に対しもれなく回答した 79 人の中で IFN 投与後に精神症状を示したものは 14 人(有効調査対象者の 17.7%)で、治療前の精神症状が悪化したもの : 2 人、うつ状態 : 7 人 (8.9%)、不安状態 : 5 人 (6.3%) であった。治療前の精神症状が悪化した 2 人を除いた 12 人を IFN によっ

て精神症状が発現した群（精神症状発現群），残り 65 人を非発現群として、77 人（男性 53 人、女性 24 人、年齢平均：46.1±10.9 才；22-65 才）の結果を統計学的解析した。第 1 研究対象者を心理テストを利用した第 2 研究対象者 109 人（心理テスト利用群）とそれ以外のもの 834 人（心理テスト非利用群）に分け、精神症状の detect 率および年齢、性別、肝生検、IFN の種類を比較した。

診断告知時に、悲嘆反応（否認反応、不安反応、怒り反応、うつ反応、依存反応）が高率に認められた。IFN 治療開始前には、不安反応、怒り反応、うつ反応は低下していた。精神症状発現群に診断告知時「不安でじっとしていられなくなることがあった」と答えるものが有意に多かった（ $p=0.004$ ）。MMPI、CISS、SDS 得点は、精神症状発現群と非発現群で素点平均において有意な差を認める項目はなかった。心理テスト利用群の精神症状 detect 率は、非利用群の detect 率と比して有意に高かった（ $\chi^2=24.0$ 、 $p<0.0001$ ）。

#### 4. 第 3 研究

C 型慢性肝炎に対する IFN 治療によるうつ状態と診断された 17 人（男性 10 人、女性 7 人、平均年齢 48.6 才（±10.6、21-61 才））を対象とし、抗うつ薬（塩酸トラゾドン：以下 TRZ）を投与した。症状の経過観察には、ハミルトンうつ評価尺度（以下 HAM-D と略）を用いた。TRZ 治療開始前の重症度は、HAM-D の平均は 20.3（±5.6）であった。HAM-D においては抑うつ気分、仕事と興味の喪失、精神運動抑制、精神的不安、身体についての不安の平均得点が高く、身体症状では入眠障害、熟眠障害、消化器系の身体症状、一般的な身体症状が高かった。HAM-D 最終得点は、0-5 点；11 人（64.7%）、6 点-10 点；4 人（23.5%）、不変；2 人（11.8%）で平均 6.2（±6.7）であり、HAM-D 得点が 50% 以上減少したものは、14 人（82.4%）であった。投与前および投与後の得点平均は  $p<0.001$  で有意の差を認めた。

HAM-D の症状では抑うつ気分、仕事と興味の喪失、精神運動抑制、精神的不安、身体的不安の改善率が高かった。HAM-D で悪化項目はなかった。

#### 5. 結論

(1) IFN 治療導入患者は、慢性肝炎を診断された後、悲嘆反応を通して再適応をしていることが明らかになった。

(2) 診断告知時に不安を強くもった体験があるものに IFN による精神症状発現が有意に多いことが明らかになった。IFN 治療に伴う精神症状発現と性格傾向、ストレス対処

行動および治療前の抑うつスコアの間には相関がないことが示唆された。

(3) IFN 投与に伴う精神的変調を早期発見するために、内科スタッフが SDS などの評価尺度を使用し精神症状の発現に注意をむけると、精神科医による前方視的研究と同程度の精神症状 detect 率を示し、精神科コンサルテーションをスムーズにおこなうことができることが明らかになった。

(4) 943 例の retrospective study では、女性が男性と比して、精神症状発現頻度が有意に高い結果を得たが、77 例の prospective study では有意な差を認めず、今後の課題として残された。

(5) IFN の種類、一回投与量は精神症状の発現との関連性はなかった。

(6) 精神科既往歴を有していても精神科医の関与によって IFN 治療が終了できることを示した。

(7) 精神症状の特徴として、IFN 治療のどの時期でも発現し抑うつ気分、精神運動抑止とともに不安・イライラ感を示す群が多く、その他に、IFN による身体症状への反応としての不安を IFN 治療初期に呈する群、IFN 治療の比較的中期以降に気分障害を先行して幻覚妄想状態、躁状態、せん妄に至る群があった。

(8) 各群に支持的な精神療法をおこなう他に、不安を呈する群には benzodiazepine 系抗不安薬・睡眠導入薬投与が、うつ状態の群にはセロトニン再吸収阻害の強い抗うつ薬 trazodone が有効であった。うつ状態は IFN 終了・中止だけでは改善しない場合が認められるので、積極的な抗うつ薬治療が必要である。

(9) 自殺念慮が強い場合、自殺企図が認められた場合、躁状態、幻覚妄想状態、せん妄が認められた場合が IFN 治療の中止の要件となり、不安状態、うつ状態では精神的な関与により IFN 治療が継続できる症例が比較的多いことが明らかになった。

(10) IFN 治療による精神症状に対して長期に亘る精神科治療を要する症例があることが明らかになった。せん妄、幻覚妄想状態、躁状態を呈する群において、精神症状の寛解までの期間が長く要する傾向が認められた。

(11) IFN 治療による精神症状発現をより早期に発見できる明確な risk factor を見いだす研究が今後の課題として残された。