

インターフェロン治療に伴う睡眠障害 および抑うつ症状について

国立国際医療研究センター—国府台病院
精神科 早川達郎

平成23年度 肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター主催
看護師研修会 2011.12.2 市川

インターフェロン(IFN)はウイルス性慢性肝炎の唯一の根治薬であるが、抑うつ症状を高頻度に誘発し、治療継続が困難になることが大きな問題となっている。

またIFN療法施行中はしばしば睡眠障害が生じることが知られている。

IFN治療中断の原因となる副作用

- ・倦怠感
- ・食欲不振
- ・**精神神経症状**
- ・貧血
- ・血小板減少
- ・網膜症
- ・間質性肺炎
- ・その他

IFNによる精神症状

IFN による精神神経症状の中で、最もよくみられるのは抑うつ状態であり、次いで多いのがせん妄である。

他にも、極めて多彩な精神神経症状、すなわち、不眠、不安焦燥状態、攻撃的な性格変化、躁状態、幻覚妄想状態、けいれん、軽度認知障害（健忘、短期記憶障害）、傾眠、昏睡などの意識障害（いわゆるIFN 脳症）が報告されている。

IFN治療に伴う抑うつ症状の発症頻度

今までの報告からは、向精神薬投与やIFNの中止などの何らかの対処が必要な中等症以上の精神症状は、**5~10 数%**で、対処を必要としない程度の軽症の精神症状は、**30%程度**にみられると考えられる。

IFNによる抑うつ症状の特徴

- ・精神運動制止型：全身倦怠感を伴い、意欲、活動性、言葉数、自発性の低下、興味の喪失を示す（全体にぼーっとした印象）。
 - 活動型：強い不安感、焦燥（いらいら）感を前景とし、時に攻撃性を伴う。
- ・抑うつ症状に不眠や焦燥感が先行することが多い。
- ・IFN投与後、1～3ヶ月で抑うつ症状が出現しやすい。
- ・IFNの減量や中止により精神症状の改善がみられる。

大うつ病エピソードの診断基準1 (DSM-IV-TR)

A.以下の症状のうち5つ以上(少なくとも1つは(1)または(2))
が同じ2週間に存在し、病前の機能からの変化を起こしている。

(1)抑うつ気分

(2)興味・喜びの著しい減退

(3)食欲変化・体重変化(減少または増加)

(4)睡眠障害(不眠または過眠)

(5)精神運動性の焦燥または制止

(6)易疲労性または気力の減退

(7)無価値感あるいは罪責感

(8)思考力・集中力の減退または決断困難

(9)自殺念慮・自殺企図

大うつ病エピソードの診断基準2 (DSM-IV-TR)

B.症状は混合性エピソードの基準を満たさない

C.症状は、臨床的に著しい苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている

D.症状は、物質の直接的な生理学的作用、または一般身体疾患によるものではない

E.症状は死別反応ではうまく説明されない

診断基準Dだけは、IFN誘発性の抑うつ症状には当てはまらないため、DSM-IV-TR診断では、物質誘発性気分障害ということになる。(物質誘発性気分障害=IFN誘発性うつ病)

自記式評価尺度

自記式評価尺度は自宅や待合室で自分で記入できる。

抑うつ症状の評価: Beck Depression Inventory
-Second Edition: BDI- II

睡眠状態の評価: Pittsburgh Sleep Quality Index: PSQI

Beck Depression Inventory –Second Edition: BDI– II

1. 悲しさ
2. 悲観
3. 個々の失敗
4. 喜びの喪失
5. 罪責感
6. 被罰感
7. 自己嫌悪
8. 自己批判
9. 自殺念慮
10. 落涙
11. 激越
12. 興味喪失
13. 決断力低下
14. 無価値感
15. 活力喪失
16. 睡眠習慣の変化
17. 易刺激性
18. 食欲の変化
19. 集中困難
20. 疲労感
21. 性欲減退

BDI-Ⅱの記入方法

記入日を含む2週間の自分の気持ちに最も近い文章を1つ選ぶ。(どちらか迷った時は大きい方の数字に○をつける)

1. 悲しさ

- 0 わたしは気が滅入っていない
- 1 しばしば気が滅入る
- 2 いつも気が滅入っている
- 3 とても気が滅入っていてつらくて耐えがたい

BDI-II の判定基準

21項目の合計点数を算出

- ・0-13 ほぼ無症状
- ・14-19 軽症
- ・20-28 中等症
- ・29-63 重症

Pittsburgh Sleep Quality Index: PSQI

PSQIは以下の7項目の下位項目に分けられる。

C1: 睡眠の質 C2: 入眠潜時 C3: 睡眠時間
C4: 睡眠効率 C5: 睡眠困難 C6: 睡眠薬の使用頻度
C7: 日中覚醒困難

カットオフ値は5.5点

PSQIの記入方法

問6 過去1か月において、ご自分の睡眠の質を全体として、どのように評価しますか？

0. 非常によい
1. かなりよい
2. かなりわるい
3. 非常にわるい

症例提示

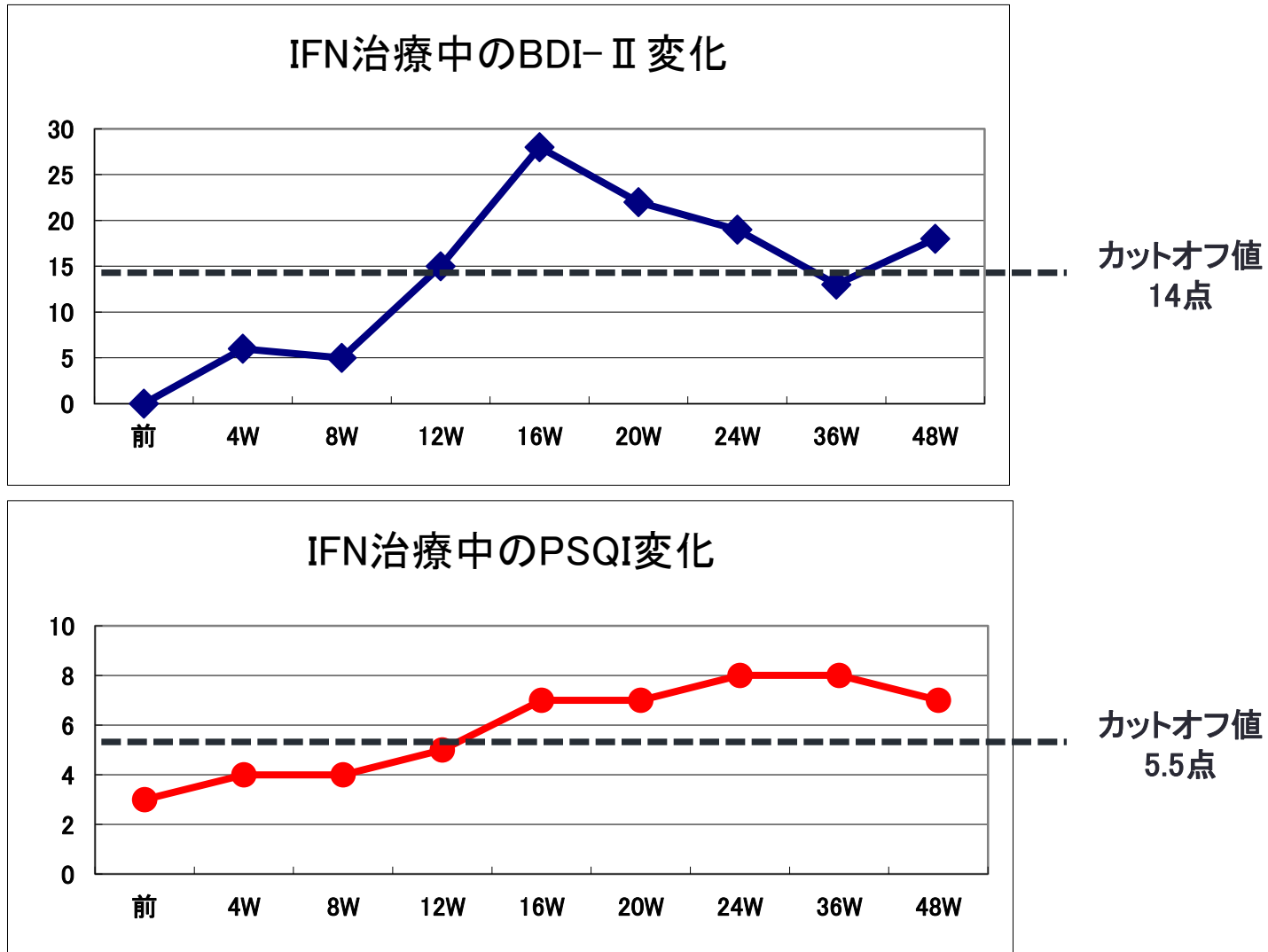
60代女性 C型慢性肝炎

もともと不眠(入眠困難)があり、トリアゾラム0.25mgを内服していた。

平成X年Y月から、Peg-IFN α -2b 90 μ g皮下注を毎週、およびリバビリン800mgを服用開始。もともと不眠があるため、治療開始当初から精神科併診となった。

IFN治療開始時、抑うつ症状は認めず、トリアゾラム服用により睡眠状態も良好であった。IFN治療開始後12週目頃より、イライラ感が出現するとともに、深夜に中途覚醒することも出現。16週目頃より気分の落ち込み、食欲低下出現。そのため抗うつ薬としてセルトラリン25mgが開始となった。1週間後には50mgに増量。その後も倦怠感、抑うつ気分、夜間中途覚醒が一進一退で経過したため、24週目からはミルタザピン7.5mg追加。抑うつ気分は軽減し、その後48週目までIFNおよびリバビリンを減量することなく、治療を継続することができた。

症例の経過図



IFN治療に伴う抑うつ症状の治療

精神症状の出現とともにIFNを中止、または減量することが推奨されている。

軽症の抑うつ状態の場合、IFNの減量や薬剤投与で治療継続可能な例が多い。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI)やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)などの抗うつ薬を使用しながらIFNを継続することが推奨されている。

入眠困難や、日中のいらいらが出現した場合、早期にベンゾジアゼピン系睡眠薬や抗不安薬を使用することが推奨される。

当院におけるIFN治療に伴ううつ病 (物質誘発性気分障害)発症に関 する検討結果

[対象]

国立国際医療研究センター国府台病院および同センター病院にて、慢性C型肝炎に対してインターフェロン療法を受けるすべての患者のうち同意を得られた34例。そのうち欠損データの多かった9例を除いた25例（男性6例、女性19例、平均年齢 59.6 ± 12.4 歳）について解析を行った。

インターフェロン療法については、ペグインターフェロン α 2a+リバビリン併用療法13名、ペグインターフェロン α 2b+リバビリン併用療法12名であった。

なお、本研究は国立国際医療研究センター倫理委員会の承認を受けている。

[方法1]

人口統計学的変数、サイトカインなどの種々の生物学的マーカー、頭部単純MRI、セロトニントランスポーター関連遺伝子多型部位、ウイルスのサブタイプおよび遺伝子変異、ウイルス量、投与するインターフェロンの種類と量、リバビリンの投与量、肝機能障害の有無、大うつ病及び双極性障害の既往歴の有無について調査した。

[方法2]

ベースラインの抑うつ症状 (Composite International Diagnostic Interview: CIDI および Beck Depression Inventory–Second Edition: BDI–II)、睡眠状態 (Pittsburgh Sleep Quality Index: PSQI) を測定する。

抑うつ症状、睡眠状態の経時的変化についてはBDI–II およびPSQIをIFN治療開始後4、8、12、16、20、24、36、48週後に測定する。生物学的マーカーについては0、12週後、インターフェロン療法終了時(24ないし48週後)に測定する。

[結果]

本発表では、うつ病発症とBDI-II、PSQIの継時的な値の変化との関連について検討した結果を提示する。

1. ベースラインの精神疾患の有無及びインターフェロン療法後のうつ病発症について

- ・25例全例で、ベースラインのCIDDIにおいて精神疾患を認めなかった。
- ・25例のうち、5例にうつ病発症を認めた。

2. うつ病発症と年齢との関係

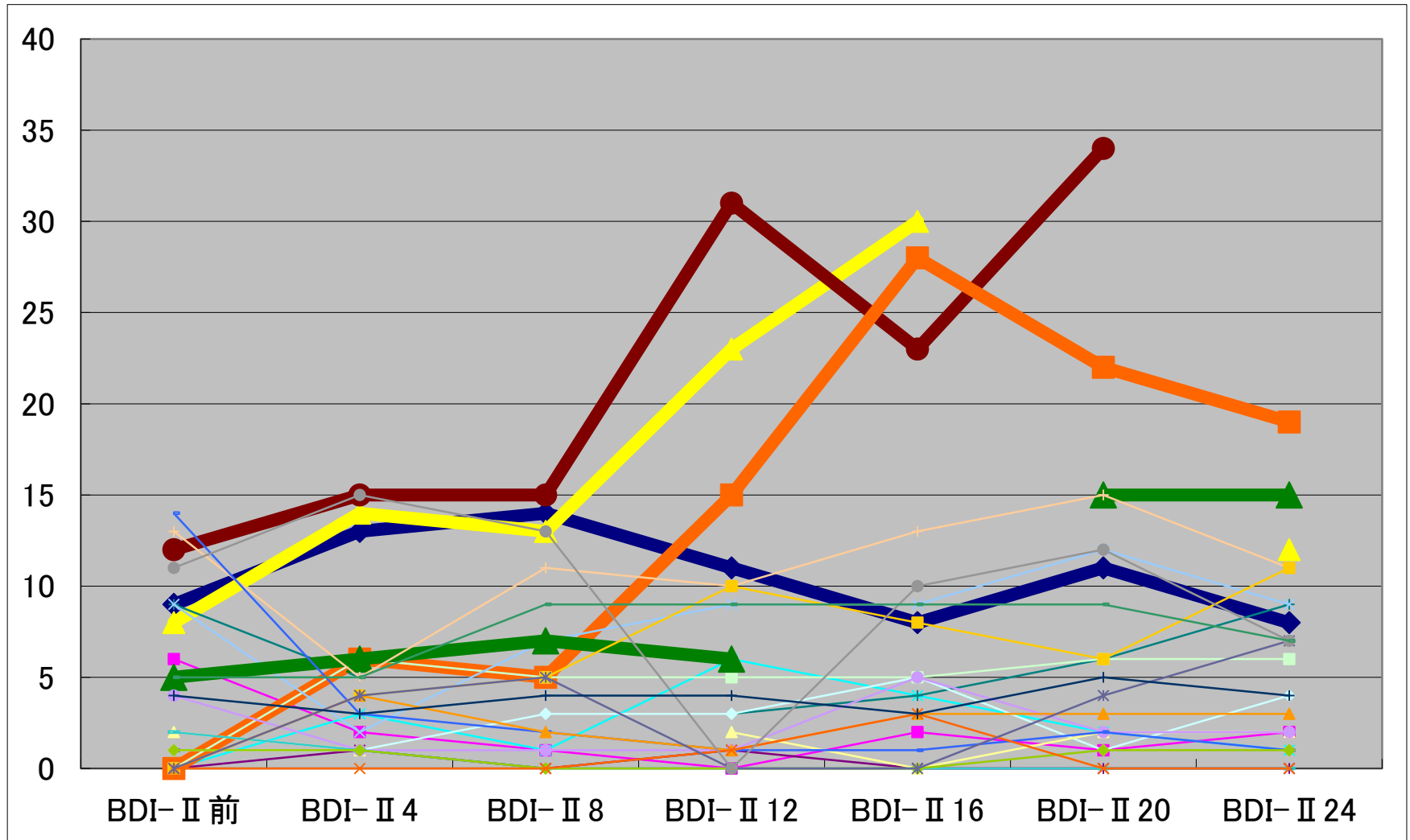
うつ病を発症しなかった群 58.3 ± 13.2 歳、うつ病発症群 64.8 ± 7.0 歳であり、有意差は認めなかった。

3. BDI-II の継時的変化とうつ病発症との関係

臨床的には5例ともIFN治療開始後12週以降でうつ病を発症しているが、すでに4週から上昇傾向が認められる。

0週から4週にかけての変化において、うつ病発症群で有意な上昇を認めた。

BDI-II の継時的変化 (うつ病を発症したケースを太線で示す)



うつ病発症とIFN開始後4週のBDI-II 得点変化との関係

	ベースラインの得点	4週の得点	P値
うつ病を発症 しなかった群 (N=20)	4.1 ± 4.7	3.4 ± 3.2	0.639
うつ病発症群 (N=5)	6.8 ± 4.6	10.8 ± 4.4	0.042

Wilcoxonの符号付順位検定

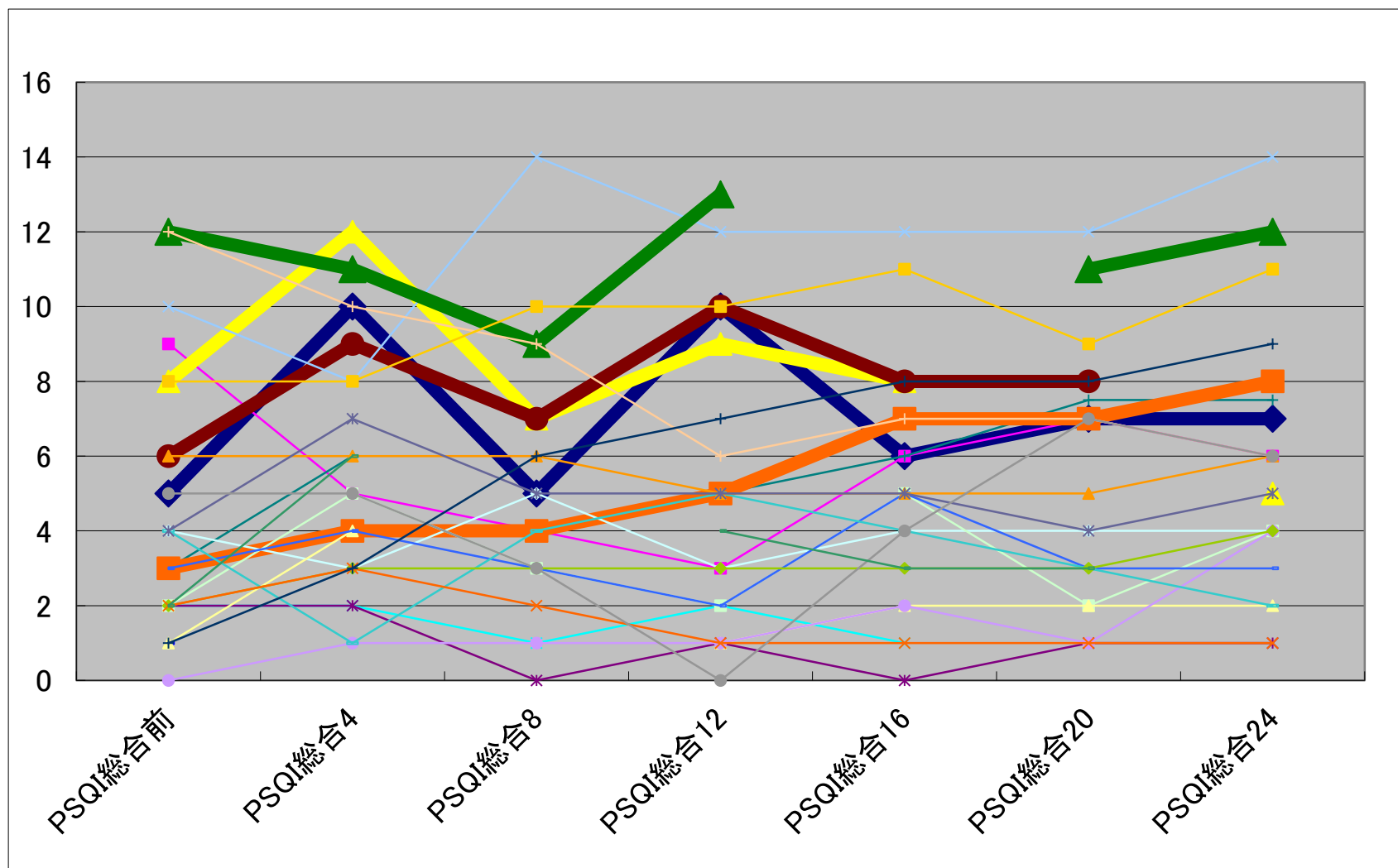
4. PSQIの継時的変化とうつ病発症との関係

1) PSQI総合得点

うつ病発症したケースではIFN治療開始後4週と8週で上昇している傾向が認められる。

0週から4週にかけての得点変化において、うつ病発症群で上昇傾向がみられたが有意差は認められなかった。

PSQI総合得点の継時的変化 (うつ病を発症したケースを太線で示す)



うつ病発症とIFN開始後4週のPSQI 得点変化との関係

	ベースラインの得点	4週の得点	P値
うつ病を発症 しなかった群 (N=20)	4.1 ± 3.3	4.6 ± 2.5	0.316
うつ病発症群 (N=5)	6.8 ± 3.4	9.2 ± 3.1	0.104

Wilcoxonの符号付順位検定

2) PSQI下位得点

IFN治療開始後4週ではうつ病を発症しなかったケースでは睡眠の質が悪いと回答したケースが20例中1例もなかったのに対して、うつ病を発症したケースでは5例中4例が睡眠の質が悪いと回答していた。

また、うつ病を発症したケースでは全例が頻繁に睡眠薬を使用していた。

IFN開始後4週における睡眠の質とうつ病発症との関係

	睡眠の質が良い	睡眠の質が悪い	合計
うつ病発症なし	20名	0名	20名
うつ病発症あり	1名	4名	5名

うつ病を発症しなかった群と発症した群との間で、IFN開始後4週における睡眠の質の良し悪しの割合に有意差を認めた。
(カイ2乗検定Fisherの直接法両側検定 $P < 0.0001$)

IFN開始後4週における睡眠薬使用頻度 とうつ病発症との関係

	睡眠薬をほとんど 使用しない	睡眠薬を頻繁に 使用する	合計
うつ病発症なし	18名	2名	20名
うつ病発症あり	0名	5名	5名

うつ病を発症しなかった群と発症した群との間で、IFN開始後4週における睡眠薬使用頻度の割合に有意差を認めた。
(カイ2乗検定Fisherの直接法両側検定 $P < 0.0001$)

[考察・結語]

- ・今回の我々の検討では、うつ病を発症する以前のIFN療法開始後4週において、うつ病発症群では、BDI-IIの有意な上昇が認められ、また睡眠の質および睡眠薬の使用頻度に有意な差異が認められた。
- ・BDI-IIについては有意に上昇するもののSubclinicalな上昇であり、それに比べて睡眠障害は臨床的に明らかに認められるレベルであることから、IFN誘発性うつ病の予防・早期発見には睡眠障害への対応が重要であることが示唆された。