腎癌術後 IFN α 投与中止後の自殺企図の3例

米沢市立病院泌尿器科

小関 清夫   中野 路子   高岩 正至
鎌田 竜彦   吉田 純也

SUICIDAL ATTEMPTS IN THREE POSTOPERATIVE PATIENTS WITH RENAL CANCER AFTER ALPHA INTERFERON WITHDRAWAL

Kiyoo Koseki, Mitiko Nakano, Masasi Takaiwa, Tatsuhiko Kamata and Jyunnya Yosida
Department of Urology, Yonezawa City, Hospital

We report 3 cases of suicide attempts in postoperative patients with renal cancer after alpha interferon withdrawal.

In the first patient, depression occurred during interferon therapy, and remained after interferon withdrawal. A suicide attempt occurred 7 months after interferon withdrawal.

In the second and third patients, depression did not occur during interferon therapy, but suicide attempts occurred 40 days and 7 months after interferon withdrawal, respectively.

Depression does not always disappear after interferon is discontinued. Psychiatric supervision should be continued even more frequently after interferon withdrawal. The increased risk of psychiatric side effects due to interferon, as well as their severity, suggest that interferon should be administered with caution.

Key words: Interferon, Suicide attempt, Renal cancer

要旨: 腎癌術後 IFN α 投与中止後の自殺企図の3例を経験したので報告する。症例1, IFN 投与中に鬱状態をきたし投与を中止した。中止後, 約7カ月目に自殺企図。症例2, 3では投与中の鬱状態は認めないものの, 投与中止後, それぞれ約40日目, 7カ月目に自殺企図。

IFN 誘発の抑鬱状態は薬剤投与中止後消退するとは限らず, 投与中止後も嚴重な精神症状の経過観察を続ける, むしろ強化する必要がある。IFN 投与においては, 重篤な精神症状の副作用も考慮し慎重な投与が必要と思われる。

キーワード: インターフェロン, 自殺企図, 腎癌

緒 言

腎癌に対する IFN α 療法中に生じる精神症状に関しては, 諸家の報告がある。その発現頻度は5~37%と報告されており^{1)~3)}, その多くは IFN 開始後1~3カ月以内に発症し中止後2週間以内に症状消退する事が多いと報告されている⁴⁾。

今回, 我々は IFN α 投与中止後の自殺企図の3例を経験したので報告する。

症 例

症例1: 49歳, 男。

既往歴: 胃潰瘍にて5年前薬物療法。

現病歴: 血尿を主訴として当科へ紹介された。右腎

腫瘍の診断にて1996年4月23日, 根治的右腎摘除術施行。腎細胞癌 pT2pV1pN2M0 の診断にて同年5月13日~6月6日まで IFN α 600万単位連日筋注。以降, 600万単位週3回筋注施行とし, 1997年10月17日まで約1年5カ月間治療を継続した。この間1997年3月7日から胃炎の診断にて約2カ月中断。1997年9月5日, 軽度の焦燥感出現し精神科より薬物投与を受け2週間中断 (不安神経症との診断)。その後1997年10月17日不安。焦燥感強くなり精神科入院となり IFN α を中止した。後腹膜腔, 肝での再発も画像診断上否定できず, 胃潰瘍再発無き事を確認の上, UFT 3cap./日に変更した。以降, 精神科通院加療を含め薬物療法を

継続した。

その後の経過良好なるも IFN α 中止約 7 カ月後の 1998 年 5 月 26 日、抗鬱剤、極量の 3 倍内服(トリプタノール 50 錠)し自殺企図。当院精神科入院にて救命された。以降、経過良好にて癌無し生存中である。

尚、本症例に於いては、家族歴には特記すべきものはないが、前駆症状として不眠の訴えを認めた。性格的にはせっかちな感じがあり、「何となく体がだるい」等の不定愁訴が多い印象を受けた。患者家族の希望で癌告知はなされておらず、脳転移も認めていない。

症例 2: 74 歳, 男。

既往歴: 58 歳時、慢性硬膜下血腫にて手術。アルコール依存症。テンカンにて当院精神科外来治療中。

現病歴: 腹部 CT にて左腎腫瘍を指摘され 1997 年 11 月 14 日当科へ紹介された。同年 12 月 9 日根治的左腎摘除術施行。腎細胞癌 pT2pN0M0。術中、腸間膜との癒着を認め、その一部を合併切除した。1997 年 12 月 24 日～翌年 1 月 7 日まで約 2 週間 IFN α 600 万単位連日筋注。血小板減少(7.7 万)をきたし中止、UFT 3cap./日に変更した。経過良好にて外来通院加療となった。

IFN α 中止約 40 日後の翌年 2 月 14 日に自殺企図(頸部切創、首吊り)。当院精神科入院にて救命された。脳波検査にて 6Hz の θ 波の混入を多く認めた。精神科入院後も 1 度自殺未遂があり、一見意識は清明に見えるが、死のうとした理由を聞いても要領を得ず、後日病状が改善した時に当時の事を聞いてもよく覚えてないとの事で、単なる鬱状態と言うよりも軽い意識障害もあったものと考えられた。病状がすっかり安定した自殺企図より 9 カ月後の脳波検査では θ 波の出現は明らかに減少しており、脳波上からも改善が認められたと判断された。

尚、本症例に於いては、家族歴には特記すべきものはないが、性格的にはどこことなくほんやりしている所がある様な印象を受けた。又、特記すべき前駆症状は認められなかった。患者家族の希望で癌告知はなされておらず、脳転移も認めていない。現在経過良好にて癌無し生存中である。

症例 3: 48 歳, 女。

既往歴: 高血圧症にて薬物療法中。

現病歴: 腹部 CT にて右腎腫瘍を指摘され 1997 年 3 月 13 日当科へ紹介された。同年 4 月 11 日根治的右腎摘除術施行。腎細胞癌 pT2N0M0。癌告知は患者家族の希望でなされなかったが、家族の希望で同年 5 月 19 日～同年 7 月 9 日まで約 50 日間、IFN α 600 万単位週

3 回筋注。筋肉痛、高ミオグロビン血症を認めたため中止。以降、経過良好にて外来で経過観察中であったが、IFN α 中止約 7 カ月後の 1998 年 2 月 5 日に自殺企図(アモバン 10 錠内服)。当院精神科入院加療にて救命された。現在、経過良好にて癌無し生存中である。

本症例に於いては、家族歴には特記すべきものはないが、どこもなく元気が無く、家業の倒産という精神的苦痛も加味されているものと思われた。

考 察

IFN 療法に伴う精神症状の発現頻度は 5～37% と報告されており、その多くは IFN 開始後 1～3 カ月以内に発症し中止後 2 週間以内に症状消退する事が多いと報告されている^{1)～4)}。Janssen 等は、IFN 投与を受けた患者 215 例中、自殺企図率 1.5%、自殺率 0.4% と報告しており全人口の自殺企図頻度の 25～75 倍に達したと報告している⁵⁾。

Rifflet 等は、C 型肝炎で IFN 療法を受けた 306 例中、薬剤投与中の自殺企図例は皆無であったが、投与中止後 6 カ月以内の自殺企図例 5 (1.6%)、自殺症例 2 (0.65%) と報告している。この事から IFN 投与中止後の数カ月間は精神症状の経過観察を続ける、むしろ強化する必要があると報告している⁶⁾。

精神症状発症のメカニズムとしては、薬剤による中枢神経毒性、疾患に伴う心理的社会的要因、インフルエンザ様症状出現による個体の身体的要因等の関連が報告されている⁷⁾。中枢神経毒性としては、IFN は分子量が大きく血液脳関門を透過し難いと考えられている。しかし、IFN 高用量投与時には脳脊髄液から少量の IFN が検出されており IFN の中枢神経毒性が報告されている⁸⁾。心理的社会的要因としては、患者自身の社会的活動の制限、経済的問題、癌の告知や病気の進行に対する不安、抑鬱反応も考慮しなければならない。個体の身体的要因としては、インフルエンザ様症状出現により身体的苦痛とともに精神的にも不安が生じ、不安や不眠が持続すると強い焦燥感を伴う性格変化が現われるなどし、これが衝動的な自殺企図にもつながるとも報告されている。これらの 3 つの要因が相互に絡み合った結果として精神症状が発現すると考えられている⁷⁾。

又、IFN 投与による脳波の基礎律動の徐波化、徐波の混入も報告されている⁹⁾。精神症状の遷延した症例に於いて、髄膜腫、脑梗等が確認される事もあり、器質的要因との関連についての報告もなされている¹⁰⁾。自験例の症例 2 は、脳波所見から中枢神経毒性の可能

表1 INF投与に伴う自殺または念慮、企図の全国報告例(計34例)

No	報告者	年齢	性	製剤	疾患	内容	発現時期	転帰	性格、環境要因、脳波異常
1	西村ら	53	女	不明	C型肝炎	自殺	終了後約1年	死亡	配置転換
2	土屋ら	30	男	不明	B型肝炎	念慮	終了後約2年	生存	
3	田中ら	50	女	不明	C型肝炎	企図	投与中	生存	
4	中山ら	47	男	α 2a	C型肝炎	自殺	終了後43日	死亡	妻の急死
5	〃	73	男	α 2b	C型肝炎	自殺	中止後3~4カ月	死亡	
6	森ら	45	男	α 2b	C型肝炎	企図	投与中	生存	
7	山田ら	22	女	α 2b	C型肝炎	企図	投与中	生存	妻鬱病自殺、脳波異常なし
8	渡辺亮ら	44	女	不明	C型肝炎	企図	投与中	生存	
9	清水ら	55	男	α 2a	C型肝炎	念慮	投与中	生存	
10	渡辺実ら	57	男	α 2b	C型肝炎	企図	中止後半年	生存	完全主義、神経質傾向
11	平嶋ら	不明	不明	α 2a	C型肝炎	企図	不明	生存	
12	〃	不明	不明	n- α	C型肝炎	自殺	不明	死亡	
13	石田康ら	不明	不明	α 2a	B型肝炎	念慮	投与中	生存	脳波異常あり
14	新谷ら	65	男	α 2b	C型肝炎	企図	終了後10カ月	生存	
15	佐々木ら	58	女	β	C型肝炎	企図	中止後1カ月	生存	
16	渡辺多恵ら	39	男	α 2a	B型肝炎	企図	投与中	生存	頑張りや、働き者 神経質、脳波異常なし まじめ、脳波異常あり
17	内村ら	63	女	α 2a	CML	企図	中止後5日	生存	
18	大原ら	42	女	n- α	C型肝炎	企図	中止後9日	生存	
19	石田康ら	42	男	α 2a	B型肝炎	企図	中止後数日	生存	完全主義、神経質傾向
20	上島ら	41	女	n- α	C型肝炎	企図	投与中	生存	
21	竹川ら	52	男	α 2a	C型肝炎	企図	中止後	生存	
22	斎田ら	不明	不明	β	多発性硬化症	自殺	不明	死亡	精神病的素因あり 精神病的素因あり 几帳面、神経質
23	小柳ら	39	男	α 2b	C型肝炎硬変	企図	投与中	生存	
24	服部ら	不明	男	α	B型肝炎	自殺	中止後半年	死亡	
25	〃	42	男	α	B型肝炎	企図	投与中	生存	神経質 テンカン、脳波異常あり 家業の倒産
26	近沢ら	44	男	n- α	C型肝炎	念慮	投与中	生存	
27	真田ら	34	男	n- α	B型肝炎	自殺	中止7カ月後	死亡	
28	〃	41	男	n- α	B型肝炎	企図	投与中	生存	神経質 テンカン、脳波異常あり 家業の倒産
29	藤井ら	49	女	不明	C型肝炎	念慮	投与中	生存	
30	廣田ら	41	男	r- α	B型肝炎	企図	終了後半月	生存	
31	〃	41	男	r- α	B型肝炎	念慮	終了直後	生存	神経質 テンカン、脳波異常あり 家業の倒産
32	自験例	49	男	n- α	腎癌	企図	中止7カ月後	生存	
33	〃	74	男	n- α	腎癌	企図	中止後40日	生存	
34	〃	48	女	n- α	腎癌	企図	中止後7カ月	生存	

* r- α : recombinant type* n- α : natural type

性が極めて高いと考えられる。

癌告知の有無と抑鬱状態発現に関しては、大坪らは腎癌患者に於いて相関は認めなかったと報告している¹¹⁾。当科に於いても癌の告知を原則として治療にあったているが、自験例に於いては患者家族の強い希望で癌告知はなされなかった。IFN使用にあたって患者家族には、その有効性、精神症状を含む副作用について十分な説明がなされたものの、癌告知がなされていない事に伴う患者本人の認識が不十分であった可能性は否定できない。

著者等が文献上収集し得たIFN投与に伴う自殺又は念慮、企図の本邦報告例は自験例も含めて34例であった。その内訳は、自殺7例(20%)、自殺企図21

例(62%)、自殺念慮6例(18%)であった。対象疾患としては肝炎が29例(85%)と最も多かった。

症状の発現時期は、投与終了又は中止後が18例(53%)と最も多く、投与中13例(38%)、不明3例(9%)の順であった。投与終了、中止例では平均5.2カ月後(直後~24カ月)、投与中では平均37.3日(開始13~76日)に症状の発現を見ていた。

製剤別では α 型が27例(79%)と大部分を占め、natural type 9例、recombinant type 16例であった。又、脳波検査が施行された5例中3例に異常が認められた(表1)。

以上の事から、IFN誘発の抑鬱状態は薬物投与中止後消退するとは限らない事、薬物投与中止後、終了後

の数カ月間も嚴重な精神症状の経過観察を続ける、むしろ強化する必要がある事が判明した。

IFN による精神症状の治療に関しては、抑鬱症状を見たら直ちに IFN 投与を中止あるいは中断するのが原則である。精神科へのコンサルテーションを行い、その後の慎重な経過観察が必要である。重篤であったり、危険が高い時は入院を考えるべきである。薬物療法としては、ベンゾジアゼピン系睡眠薬や 3 環系抗鬱剤以外の鎮静効果の強い向精神薬を、抑鬱状態に先行した不眠に対して使用の方が IFN 療法の維持に有効であるとの報告もある。幻覚、妄想症状や興奮、錯乱、せん妄などにはハロペリドール、プロムペリドール等の抗精神病薬が有効とされている⁷⁾。

IFN 製剤の投与前には患者及び家族に対する説明、指導が不可欠であり、事前に鬱状態、自殺企図等の可能性について十分理解させ、不眠、不安等の症状が現われた場合には連絡するように注意を与えておく必要がある。

結 語

1) 腎癌術後 IFN α 投与中止後の自殺企図の 3 例を報告した。

2) IFN α 誘発の抑鬱状態は投与中止後消退するとは限らない。

3) IFN α 投与中止、終了後の数カ月間は嚴重な精神症状の経過観察を続ける必要がある。

本論文の要旨は第 87 回日本泌尿器科学会総会にて発表した。

文 献

1) 新島瑞夫：泌尿器腫瘍に対するインターフェロン

α -2 (Sch 30500) の第 II 相臨床試験。臨床医薬, **1**, 395—406, 1985.

2) 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦：腎細胞癌の化学療法。日泌尿器会誌, **75**, 909—916, 1984.

3) 大坪天平：C 型慢性肝炎患者のインターフェロン療法中にみられる抑うつ状態に関して—前方視的研究—。精神神経学雑誌, **99**, 101—127, 1997.

4) 堀川直史, 山崎友子, 大和 央：インターフェロン- α 使用中に生じた精神障害—C 型肝炎の集計から—。精神科治療学, **9**, 1555—1560, 1994.

5) Janssen, H.L.A., Brouwer, J.T., Van der Mast, R.C. and Schalm, S.W. : Suicide associated with alpha-interferon therapy for chronic viral hepatitis. J. Hepatol., **21**, 241—243, 1994.

6) Rifflet, H., Vuillemin, E. and Oberti, F. : Suicidal impulses in patients with chronic viral hepatitis C treated by alpha interferon. Gastroenterol. Clin. Biol., **22**, 353—357, 1998.

7) 佐藤 均, 伊賀立二：インターフェロンによる自殺企図。月刊薬事, **40**, 321—328, 1998.

8) Havif, D.V. : Interferon crosses blood-cerebro spinal fluid barrier in monkeys. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., **149**, 287—289, 1975.

9) 津田恭子, 中川博幾：インターフェロン療法後にせん妄状態と脳波異常を呈した 1 症例。脳床脳波, **40**, 334—336, 1998.

10) 佐々木信幸, 深対 亮, 古瀬 勉：インターフェロン投与により健忘症状を呈した 1 例。精神医学, **38**, 627—634, 1996.

11) 大坪天平, 宮岡 等, 村松 大：腎細胞癌患者に対するインターフェロン療法中にみられる精神症状。臨床精神医学, **25**, 1581—1589, 1996.

(1999 年 5 月 10 日受付, 9 月 9 日受理)