腎癌患者に対するインターフェロン療法中に生じる精神症状について —C型肝炎患者との比較—

昭和大学医学部泌尿器科学教室¹⁾, 昭和大学医学部精神医学教室²⁾, 昭和大学医学部第2内科学教室³⁾

坂本 英雄¹⁾ 井上 克己¹⁾ 島田 誠¹⁾
吉田 英機¹⁾ 大坪 天平²⁾ 宮岡 等²⁾
上島 国利²⁾ 石井 誠³⁾ 三田村圭二³⁾

DEPRESSION DURING INTERFERON THERAPY IN RENAL CELL CANCER PATIENTS —COMPARISON WITH CHRONIC HEPATITIS C PATIENTS

Hideo Sakamoto¹⁾, Katsuki Inoue¹⁾, Makoto Shimada¹⁾, Hideki Yoshida¹⁾, Tempei Otsubo²⁾,
Hitoshi Miyaoka²⁾, Kunitoshi Kamizima²⁾, Makoto Ishii³⁾ and Keiji Mitamura³⁾

¹⁾Department of Urology, Showa University School of Medicine

²⁾Department of Psychiatry, Showa University School of Medicine

³⁾Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine

(Background and purpose) Depression is well known as one of the psychiatric complications of interferon (IFN) therapy in patients with chronic active hepatitis C. We compared the psychiatric status during interferon therapy between patients with renal cell cancer (RCC) and those with chronic active hepatitis C.

(Methods) The psychiatric status of 40 patients with renal cell cancer, 36 who were subjected to radical nephrectomy and 4 who were not because of the presence of distant metastasis and other complicated underlying diseases, was assessed by psychiatrists before and at 2, 4, 12 and 24 weeks after the start of IFN therapy according to the major depressive episode diagnostic criteria listed in the DSM-III-R and the Hamilton Depression Scale (HDS). The mental aspect was measured using the Eysenk Personality Questionnaire (EPQ) before IFN therapy, and the results were compared with those obtained in 85 hepatitis C patients evaluated according to the same protocol for psychiatric assessment.

(Results) Eight of the 40 patients were diagnosed as having depression before IFN therapy and 5 of them became even more depressed 2 weeks after the start of IFN therapy. Nine patients were found to be depressed after the start of IFN therapy, 7 of them were diagnosed before 4 weeks of therapy. All the patients needed treatment for depression: discontinuation of IFN therapy in 4, decrement of the IFN dose in 8, and psychiatric drug medication in 13. The patients who suffered from depression had significantly higher scores in neuroticism (EPQ) before IFN therapy than those who did not become depressed. There was no difference in age, sex or cancer stage between the two groups. The occurrence of depression in RCC patients was the same as that observed in hepatitis C patients receiving IFN therapy. But in RCC patients the depressive state was diagnosed earlier and was more severe than that observed in hepatitis C patients.

(Conclusion) Urologists should be aware of the psychiatric symptoms of RCC patients under IFN therapy just as in hepatitis patients. The depression in RCC patients was considered to be related to the cancerous disease itself which may explain its higher degree of severity, as compared to hepatitis C patients.

Key words: renal cell carcinoma, interferon, depression

要旨：(目的) 腎癌に対するインターフェロン療法中の精神症状を投与前後で評価し、C型肝炎と比較し腎癌患者に生じる精神症状の特徴について検討した。

(対象・方法) 腎癌患者 40 例を対象とし、腎摘除術後の 36 例、手術適応外の 4 例に IFN 療法を行った。IFN は 2 週連日投与後、週 1 回で継続した。精神症状の有無は IFN 療法開始 1 週以内、開始後 2 週、4 週、8 週、12 週、24 週の計 6 回、精神科医の面接で評価した。また、C型肝炎 85 例で、ほぼ同一の方法で行われた検討結果と比較した。

(結果) 17 例 42.5% が抑うつ状態と診断され、8 例は IFN 開始前から既に抑うつ状態で、うち 5 例は開始 2 週後に抑うつ状態の悪化を認めた。9 例は IFN 開始後に診断され、7 例は 4 週以内に認められた。抑うつ状態の出現した全例が IFN の中止、減量または向精神薬の投与を要した。IFN 療法中に抑うつ状態の出現した患者は出現しなかった患者に比べ神経症的性格傾向を認めたが ($p < 0.0001$)、年齢、性別や癌の進行度に差は認められなかった。腎癌患者における抑うつ状態の出現頻度は C型肝炎患者と差がみられず、腎癌患者では肝炎に比べて早期に出現し、抑うつ状態を呈した患者のうち精神科的処置を要した症例は C型肝炎より多かった。

(結論) 腎癌患者においても IFN 療法中は肝炎患者と同様に精神症状の出現に注意を要する。また、腎癌患者では癌ということ自体が抑うつ状態の出現に影響していると考えられた。

キーワード：腎癌、インターフェロン、抑うつ状態

緒 言

インターフェロン (以下 IFN) による治療症例数が増えるにつれ、副作用としての精神症状の出現が注目されるようになった¹⁾²⁾。C型肝炎での検討では抑うつ状態やうつ病が高頻度で発生することが報告されている^{1)3)~5)}。腎癌患者に対する IFN の投与方法は肝炎患者と大きな違いは無く、癌患者は肝炎患者と比べ精神的に不安定で抑うつ状態に陥りやすいと考えられる⁶⁾。しかし、1987 年に IFN が腎癌に保険適用となって以来多施設で IFN 療法が施行されてきたにもかかわらず、治験報告の中で 10.5~14.3%^{7)~9)}の症例に精神症状による IFN 療法の中止が報告されている程度で、精神症状に関する検討はほとんどなされていない。精神症状に関する症例報告に関しても 1998 年までに 9 例の報告があるだけである^{9)~11)}。今回、実際に腎癌患者の IFN 療法中に精神症状の出現は少ないのか、出現頻度、重症度や特徴を明らかにするために IFN 療法開始前後に精神科医の面接により評価を行い検討した。また、身体疾患に伴う抑うつ状態の診断には議論があり、診断法により抑うつ状態の出現頻度は異なる¹²⁾。また、重症度も判定法により異なる。そこで、既に多くの知見の得られている C型肝炎と同じ評価法で検討を行い、C型肝炎患者の場合と比較検討した。

対象および方法

昭和大学病院で 1994 年から 1997 年までに IFN 療法が開始された腎癌患者 40 例を対象とし(男性 35 例、

女性 5 例、平均年齢 58.0 ± 10.3 歳)、IFN 療法開始前後に精神科医の面接を行い、精神症状の有無を評価、検討した。36 例は根治的腎摘除術後の症例で (Robson's stage I 20 例、II 6 例、III 7 例、IV 3 例)、4 例は遠隔転移や合併疾患のため手術適応外とされた症例である (stage III 1 例、IV 3 例)。全例頭部 MRI および脳波検査で器質的異常や脳転移のないことを確認した。また、事前に本研究の主旨および IFN の副作用を説明し同意を得て行った。

使用した IFN はすべて α 型である一スミフェロン[®] (住友：大阪) 600 万単位 24 例、オーアイエフ[®] (大塚：東京) 500 万単位 4 例、キャンフェロン[®] (武田薬品：大阪) 900 万単位 3 例、イントロン A[®] (シュering・プラウダ：大阪) 600 万単位 9 例一。投与開始後 2 週間は連日投与し、以後、週 1 回で 1 年間継続を原則とした。IFN の継続に関しては原疾患の病状の他に、精神症状を考慮して減量、中止を判断した。

精神症状は IFN 療法開始前 1 週間以内、開始後 2 週、4 週、8 週、12 週、24 週の計 6 回、精神科医による面接で評価した。抑うつ状態の診断は DSM-III-R の大うつ病エピソード A を使用した¹³⁾。DSM-III-R の大うつ病エピソードの 9 つの症状(抑うつ気分、興味・喜びの減退、食欲の減退・体重減少、不眠、精神運動制止または焦燥、易疲労感または気力減退、無価値観または罪責感、思考や集中力の減退、自殺念慮)のうち、抑うつ気分または興味・喜びの減退を含めて、5

表1 抑うつ状態の発生時期

	IFN 開始前	開始後 2 週	4 週	12 週	24 週
腎癌	8 人*	5 人	2 人	1 人	1 人
C 型肝炎	2 人	9 人	7 人	12 人	3 人

*8 例中 5 例は IFN 開始後に抑うつ状態が悪化
腎癌患者と C 型肝炎患者の 2 群間で比較
 $p=0.0068$, corrected $\chi^2=14.8$

つ以上の症状を同時に呈した場合、抑うつ状態と判定した。抑うつ状態の重症度は Hamilton Depression Scale (以下 HDS) で評価した。HDS は精神症状に関する 8 項目 (抑うつ気分、罪業、自殺、仕事と興味、精神運動抑制、激越、精神的不安、病識) と身体症状に関する 9 項目 (入眠障害、熟眠障害、早朝睡眠障害、身体的不安、消化器系の身体症状、一般的な精神症状、生殖器症状、心気症、体重減少) の計 17 項目よりなり、0 から 48 点の間に分布する¹⁰⁾。病前性格の評価は Eysenck Personality Questionnaire (以下 EPQ)¹⁵⁾ を使用し、IFN 開始 1 週間前に実施した。EPQ は Eysenck の発案した性格検査で、N (神経症的性格傾向)、E (外向的性格傾向)、P (精神病的性格傾向) の三軸から構成されており、L (虚偽発見尺度) を加え、100 の質問項目からなる自己記入式の質問紙で、「はい、いいえ」の二者択一により回答が求められている。

さらに、腎癌患者の IFN 療法中に見られる精神症状の出現頻度、重症度や特徴を明らかにするために、慢性 C 型肝炎患者 85 人 (男性 53 人、女性 32 人、年齢 49.1 ± 11.9 歳) を対象に、精神科医の面接により IFN 療法 (スミフェロン® 600 万単位 37 例、イントロン A® 1,000 万単位 7 例、キャンフェロン® 900 万単位 41 例、2~4 週間連日投与後、週 3 回を 20~22 週投与) 中の精神症状の出現に関して評価を行い、腎癌患者と C 型肝炎患者の 2 群間で比較検討した³⁾。また、抑うつ状態の診断・評価は診断法・評価法で差がでるので、C 型肝炎患者においても腎癌患者と同様の評価法で検討を行った。

統計学的解析には対応のない 2 群間の比較は Mann-Whitney U 検定を用い、3 群間以上の比較は ANOVA の分散解析を用い、Fisher の多重比較により各群間の比較を行った。また、変数の性質により χ^2 検定を用いた。

結 果

1. 抑うつ状態の出現

IFN 療法経過中に抑うつ状態と診断された患者は

表2 泌尿器科医の観察から IFN 療法中にみられた症状

	抑うつ出現群 (17 例)	非抑うつ群 (23 例)
インフルエンザ様症状	17 例	22 例
食欲不振	12 例	13 例
全身倦怠感・易疲労感	11 例	15 例
不眠	13 例	1 例
せん妄状態	1 例	0 例

40 例中 17 例で全体の 43% であった。17 例中 8 例は IFN 療法開始前に抑うつ状態と診断され、うち 5 例は IFN 療法開始後 2 週後に抑うつ状態の重症度 (HDS) の悪化を認めた。17 例中 9 例は IFN 療法開始後に出現し、開始後 2 週 5 例、4 週 2 例、12 週 1 例、24 週 1 例と、17 例のうち 15 例 (88%) は 4 週以内に抑うつ状態が出現していた (表 1)。

精神科医の観察では、抑うつ状態出現時、症状として易疲労感・気力の減退、抑うつ気分、思考・集中力の減退、精神運動制止・焦燥、不眠、食欲減退・体重減少が多く、意識障害は少なく 1 例で抑うつ状態出現の後、せん妄状態に移行した。投与開始後に抑うつ状態が出現した患者では不眠が先行している場合が多かった。泌尿器科医の観察では抑うつ状態患者 (抑うつ状態出現群) に不眠、食欲不振がめだっていたが、せん妄状態に陥った 1 例を除くと、抑うつ状態にならなかった患者 (非抑うつ群) との間で精神症状の差は明らかでなかった (表 2)。

腫瘍の進展以外で、IFN 療法の中止または減量を要した例は 22 例で、12 例は抑うつ状態の出現や悪化、10 例が他の原因 (心房細動 1 例、肝機能障害 1 例、脱毛 1 例、中毒疹 1 例、インフルエンザ様症状・全身倦怠感 6 例) のためであった。抑うつ状態は IFN の中止や減量の理由として最も頻度が高かった。抑うつ状態と診断された患者 17 例のうち 13 例は向精神薬の投与を受け、lorazepam 等の抗不安薬を 8 例、amitriptyline 等の抗うつ薬を 8 例、levomepromazine 等の抗精神病薬を 2 例、flunitrazepam 等の睡眠薬を 10 例に使用した。抑うつ状態と診断された患者 17 例のうち 5 例は向精神薬の投与により、6 例は向精神薬の投与と IFN の減量により、2 例は IFN の減量により治療の継続が可能となった。4 例は IFN の中止を要しており、全例で精神症状のため何らかの対応が必要であった (表 3)。

2. 抑うつ状態出現の有無による検討

IFN 療法中に抑うつ状態の出現のなかった 23 例を

表3 抑うつ状態に対する処置

腎癌		
向精神薬投与		5例
IFN 減量 + 向精神薬投与		6例
IFN 中止 + 向精神薬投与		2例
IFN 減量		2例
IFN 中止		2例
	計	17例
C 型肝炎		
向精神薬投与		8例
IFN の中止		3例
IFN 中止 + 向精神薬投与		3例
	計	14例

腎癌で処置を要したのは17例中17例(100%)、C型肝炎では33例中14例(42%) : $p < 0.0001$, corrected $\chi^2 = 15.8$

非抑うつ群, IFN 療法開始前に抑うつ状態と診断された8例を投与前抑うつ群, IFN 療法開始後に抑うつ状態が出現した9例を投与後抑うつ群とし, 3群間で比較しIFN 療法経過中の抑うつ状態出現の危険因子について検討した.

年齢は非抑うつ群 58.0 ± 8.1 歳, 投与前抑うつ群 52.3 ± 11.2 歳, 投与後抑うつ群 62.9 ± 13.1 歳で投与前抑うつ群と投与後抑うつ群の間に有意差が認められたが ($p = 0.044$), 非抑うつ群との差は無かった.

精神科疾患の既往歴として非抑うつ群に1例(抑うつ状態1例), 投与前抑うつ群に4例(抑うつ状態2例, うつ病1例, 不安神経症1例), 投与後抑うつ群0例と投与前抑うつ群に精神科疾患の既往を有する患者が多かった ($p = 0.0015$, corrected $\chi^2 = 12.0$).

病期分類では非抑うつ群ではstage I 15例, II 3例, III 3例, IV 2例, 投与前抑うつ群ではstage I 2例, II 1例, III 2例, IV 3例, 投与後抑うつ群ではstage I 3例, II 2例, III 3例, IV 1例と有意な偏りは無かった.

また, 性別や脳梗塞, 高血圧, 糖尿病, 心疾患, 喘息等の慢性身体疾患の合併, IFN の種類に関しては3群間に有意な偏りは認められなかった.

EPQ の性格分析ではN尺度(神経症的性格傾向)は非抑うつ群 6.3 ± 4.1 点, 投与前抑うつ群 14.9 ± 3.1 点, 投与後抑うつ群 10.7 ± 5.1 点で, 投与前抑うつ群が非抑うつ群および投与後抑うつ群に対して有意に高かった(各々 $p < 0.001$, $p = 0.044$). また, 投与後抑うつ群も非抑うつ群に比しEPQ-Nの点数が有意に高値であった ($p = 0.012$). E尺度(外向的性格傾向)は非抑うつ群 11.7 ± 4.0 点, 投与前抑うつ群 11.6 ± 5.7 点, 投与後抑うつ群 11.1 ± 3.8 点で各群間に有意差はみられなかった.

表4 IFN 療法中の抑うつ状態の重症度 (Hamilton Depression Scale)

	非抑うつ群*	投与前抑うつ群**	投与後抑うつ群***
IFN 開始前	3.4 ± 2.4 点	12.5 ± 3.9 点	4.2 ± 2.7 点
開始後2週	3.8 ± 2.4	19.4 ± 9.9	8.2 ± 4.2
4週	2.2 ± 2.6	14.8 ± 5.9	6.0 ± 4.3
12週	2.8 ± 3.4	11.3 ± 7.8	11.0 ± 6.7
24週	1.0 ± 1.7	13.0 ± 15.6	7.3 ± 6.7

非抑うつ群, 投与前抑うつ群, 投与後抑うつ群の3群間で比較: ANOVA 分散分析(各群間の比較)

IFN 開始前: ANOVA $p < 0.0001$ (*: ** $p < 0.0001$
***: *** $p < 0.0001$)

開始後2週: ANOVA $p < 0.0001$ (*: ** $p < 0.0001$
*: *** $p = 0.0328$ **: *** $p < 0.0001$)

4週: ANOVA $p < 0.0001$ (*: ** $p < 0.0001$
*: *** $p = 0.0319$ **: *** $p < 0.0001$)

12週: ANOVA $p = 0.056$ (*: *** $p = 0.0309$)

24週: ANOVA $p = 0.35$

P尺度(精神病的性格傾向)は非抑うつ群 4.8 ± 2.6 点, 投与前抑うつ群 5.5 ± 4.2 点, 投与後抑うつ群 4.3 ± 2.9 点と各群間に有意差はみられなかった.

IFN 療法開始前の抑うつ状態の重症度得点(HDS)では投与前抑うつ群は非抑うつ群, 投与後抑うつ群に比し開始前のHDSの点数が有意に高値であった ($p < 0.0001$). 非抑うつ群と投与後抑うつ群の間には有意差は認められなかった. IFN 療法開始後, 非抑うつ群ではHDSの点数の上昇は認められなかったが, 投与前抑うつ群では上昇し, 2週を頂点に観察期間中高値が持続した. 投与後抑うつ群は投与後2週よりHDSの点数が上昇し, 以後も持続したが, 投与前抑うつ群に比べ低値であった(表4).

3. C型肝炎との比較

IFN 療法経過中の抑うつ状態の発生頻度はC型肝炎では38.8% (33人/85人)と, 腎癌患者では42.5% (17人/40人)と2群間に有意な差は認められなかった ($p = 0.70$, corrected $\chi^2 = 0.15$).

抑うつ状態の発生時期はC型肝炎では開始前2例, 開始後2週9例, 4週7例, 12週12例, 24週3例と2×5の χ^2 検定で有意な偏りが認められた(表1, $p = 0.0068$, corrected $\chi^2 = 14.8$). C型肝炎では4週以内に54.5%, 3カ月以内に90.9%が発生し, 腎癌患者では4週以内に88.2%, 3カ月以内に94.1%が発症しており, 腎癌ではC型肝炎に比べ治療開始前, 開始後4週以内に抑うつ状態が出現した患者が多く, 腎癌では抑うつ状

態がC型肝炎より早期に発生していた ($p=0.017$, corrected $\chi^2=6.3$).

抑うつ状態と診断された患者のうち、精神症状のためIFNの減量や中止、向精神薬の投与等の処置を要した患者は腎癌の全例に対し、C型肝炎で42.4% (14例/33例)と 2×2 の χ^2 検定で有意な偏りを認め、腎癌に処置を要した患者が多かった ($p<0.0001$, corrected $\chi^2=15.8$) (表3).

考 察

IFNは抗ウイルス作用、免疫調節作用、増殖抑制作用を持つ蛋白質で、1980年代に悪性腫瘍に対しIFNの大量投与が実施され、2,000万単位/日以上以上の投与では傾眠傾向、昏睡、痙攣などのIFN脳症が高率に生じ¹⁶⁾、300~1,000万単位/日が長期に継続可能な至適投与量であることが明らかとなった^{17)~22)}。以来、悪性腫瘍や肝炎患者に対して1,000万単位/日以下の低用量で治療が行われている。この用量でのIFN療法中に生じる精神症状は、C型肝炎患者の検討では、12.5%~33.3%であると報告されている^{11)4)5)23)~25)}。高木らはIFN療法中に精神症状のみられたC型肝炎患者65例を対象に検討し、うつ状態を60%、躁状態を11%、精神病状態・意識障害を20%、不安焦燥状態を20%の患者に認め、IFN療法中にみられる精神症状は抑うつ状態を中心とした感情障害が主体で、続いてせん妄等の意識障害が多いと報告している⁶⁾。一方、厚生省難治性肝炎研究班の報告では8,810例中113例 (1.28%)に精神症状の出現を認めるのみで、精神科医の判定による精神症状の発生率と内科医の判定による精神症状の発生率に大きな差を生じている²⁾。

精神症状の発現の原因としてはIFNの中枢神経毒性が主因であると考えられている。直接的な毒性として、動物実験でIFNの脳室内投与により徐波睡眠誘発作用、臨床的に脳腫瘍に対する脳室内投与による傾眠、意識障害、痙攣の増加が報告されている²⁶⁾²⁷⁾。間接的な作用としてIL-1の産生により発熱、徐波睡眠の誘発、食欲中枢の抑制などが生じる²⁸⁾。また、ACTHとの構造類似性を有するため視床下部-下垂体-副腎系の亢進作用²⁹⁾やendorphine様のopioid作用による全身倦怠感の出現や精神症状出現への関連が報告されている³⁰⁾。しかし、精神症状の出現にはIFNの中枢神経毒性以外に様々な因子の関与が報告されている。精神症状出現の危険因子として高投与量⁶⁾²⁰⁾、高齢者²⁰⁾²³⁾³¹⁾、脳転移や脳の器質的異常⁴⁾²⁰⁾³²⁾、精神科既往歴⁶⁾²⁴⁾³³⁾、治療や疾患に対する不安などの心理社会的

要因³⁾³⁴⁾³⁵⁾、人格・性格傾向³⁾⁴⁾などが関連すると報告されている。

今回の腎癌患者の検討ではIFN治療中、精神症状を40例中17名 (42.5%)に認め、全例で抑うつ状態の出現により何らかの処置を要していた。また、今回の検討での肝炎患者の出現率は38.9%と他の報告よりやや高いが、診断法による差であると考えられる。腎癌患者での検討がないため、文献的な比較はできないが、今回の検討では腎癌患者とC型肝炎患者の精神症状の発生頻度には差は無く、腎癌患者でのIFN療法中に精神症状の出現する頻度は肝炎患者と同程度と推定された。C型肝炎患者の場合、治験段階の内科医による報告に比べ、精神科医の厳密な評価法により精神症状の出現頻度は上昇し、精神科医不在ではIFN療法中の精神症状を見逃している可能性が指摘されている^{2)4)~6)}。今回の泌尿器科医の観察では抑うつ出現群と非抑うつ群の出現症状は不眠以外に差はない。泌尿器科医にとって意識障害に比べ軽度の精神症状である抑うつ状態の把握は困難と考えられた。腎癌患者のIFN療法中の精神症状に関する報告が少なかった原因として、泌尿器科医の精神症状に対する関心の低さばかりでなく、精神症状の把握の難しさが考えられた。

精神症状の出現時期は高木ら⁶⁾はC型肝炎患者の検討で2週以内39%、4週以内に60%、3カ月以内に93%と報告し、本検討でもC型肝炎患者の抑うつ状態の出現時期は同様の結果であった。今回の腎癌患者の検討では2週間以内に76.4%、4週以内に88.2%と肝炎患者に比較し有意差を持って早期に抑うつ状態が出現した。腎癌患者ではC型肝炎患者より早期に精神症状が出現しやすいと考えられる。

精神症状に対する治療はC型肝炎患者では7.7%の患者にIFNの中止、12.5%の患者に向精神薬の処方が必要としたと報告されている¹⁾。本検討でもC型肝炎では4.7% (4例/85例)でIFN療法の中止を、12.9% (11例/85例)で向精神薬が処方され、他の検討報告と同様の結果であった。一方、腎癌患者では10% (4例/40例)にIFNの中止を、33% (13例/40例)に向精神薬の処方を要した。抑うつ状態と診断された患者のうち、IFNの減量や中止、向精神薬の投与を要した患者の割合は、C型肝炎に対し腎癌患者で有意に高く、腎癌患者のほうがC型肝炎患者より精神症状が重症化しやすいと考えられた。

肝炎患者の検討ではIFN療法中止後精神症状は速やかに消失することが多く、中止例の73%は1カ月以

内に精神症状が軽快し、2.6%のみ3カ月以上持続したと報告されている⁶⁾²⁴⁾。抑うつ状態に対して向精神薬の投与を含めた精神科の関与の効果についての検討報告は少ない。本検討では精神科の関与により76.5%(13例/17例)で治療の継続が可能であった。腎癌患者では有効な治療法は少ないため、IFN療法の継続が必要な際には精神科と連携をとり精神科的治療を併用することが求められる。しかし、肝炎患者ではIFNの継続により症状は遷延化する傾向が報告されており⁶⁾、本検討の腎癌患者においてもIFN療法の継続を行った場合は、精神科の関与後も抑うつ状態の重症度は高値で持続していることに留意する必要がある。

腎癌患者にIFN療法を行う時の精神症状に対する対策として、まず、心理的要因が重要な役割をはたしていることから投与前に身体的・精神的副作用の出現の可能性を十分に説明し、治療に対する不安の軽減をはかることが大切である³⁾⁴⁾³⁴⁾³⁵⁾。また、精神科疾患や脳の器質的疾患の既往を有する患者、高齢者には慎重にIFNを投与する必要がある。症状の把握であるが、抑うつ状態出現時、精神症状を泌尿器科医が把握するのは困難である。しかし、抑うつ患者に不眠が前駆症状となる場合が多いので、不眠の出現に注意を払うことが大切である。また、治療前より抑うつ状態を呈している患者が20%と多く、その多くはIFN治療開始後抑うつ状態が増強しており、腎癌患者ではIFN投与前より精神状態に注意を払うことも重要である。癌患者では全病期を通じて大うつ病の有病率は10~20%、抑うつ気分を伴う適応障害は30~50%と^{36)~38)}、癌と抑うつ状態の関連が報告されている。癌患者のQOLは患者自身の主観に基づいて評価されるものなので、その精神状態に大きく影響される。抑うつ状態に陥れば、QOLは大きく低下すると考えられる。一方腎癌に対するIFN療法の有効率は15%程度と限られている。IFN療法中に抑うつ状態に陥った時、継続するならば精神科医に相談の上慎重に投与する必要があるが、QOLの低下を上回る有用性がある場合以外は、原則として投与を中止すべきであろう。

結 語

腎癌患者のIFN療法に見られる精神症状は抑うつ状態が中心で、発生頻度はC型肝炎患者の場合と差が無く、神経症的性格傾向を認め、IFN療法開始前の心理的要因との関連が認められた。しかし、腎癌患者ではC型肝炎患者に比し早期に抑うつ状態が出現し、精神症状が重症化しやすい傾向がみられた。今回の検

討では腎癌患者ではIFN療法開始前に20%の患者に抑うつ状態を認め、肝炎患者に比べ重症度も高く、癌ということ自体が抑うつ状態の発生や重症化に強く影響していると考えられた。

文 献

- 堀川直史, 山崎友子, 大和 央, 泉 並木, 永田俊彦: インターフェロン- α 使用中に生じた精神障害—C型慢性肝炎の症例の集計から—. 精神科治療学, **9**, 1095—1103, 1994.
- 飯野四郎: 厚生省特定疾患難治性の肝炎調査研究班 平成5年度研究報告. 7—11, 1994.
- 大坪天平, 宮岡 等, 上村国利, 小貫 誠, 石井誠, 三田村圭二: 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.
- 青木孝之, 横山章光, 保坂 隆, 高木洲一郎, 上野文昭, 宮入 守: 慢性C型肝炎に対するインターフェロン投与患者の精神症状. 総合病院精神医学, **7**, 13—21, 1995.
- 横光章光, 高木州一郎, 仲村 洋, 宮入 守, 小田義英, 鈴木紘一, 桜井昭彦: インターフェロンによるC型慢性肝炎の治療中にみられる精神症状. 日本医事新報, **3638**, 43—46, 1994.
- 高木州一郎: インターフェロン療法中の精神症状. 精神医学, **37**, 344—358, 1995.
- 新島端夫: 泌尿器化腫瘍に対するインターフェロン α -2(Sch30500)の第II相臨床試験. 臨床医薬, **1**, 395—406, 1985.
- 里見佳昭, 仙賀 裕, 福田百邦, 河合恒男: 腎細胞癌の化学療法—第4報 インターフェロン療法. 日泌尿会誌, **75**, 909—916, 1984.
- 山内民男, 川村寿一, 吉田 修, 福山拓夫, 小倉啓司, 中川清秀: 腎癌に対する α 型インターフェロンの抗腫瘍効果検討: 病理剖検を中心に. 泌尿紀要, **31**, 1539—1552, 1985.
- 渡辺 実, 大田聖一, 内山三津夫, 森由紀子, 菊地明夫, 石渡久善, 村上房夫: インターフェロン療法に関連して精神症状の出現した3例. 太田総合病院学術年報, **30**, 91—98, 1995.
- 古塚大介, 切池信夫, 黒田陽子, 木岡哲郎, 山上栄: インターフェロンの投与により持続する躁様症状と前頭葉の血流障害を呈した腎細胞癌の1例. 精神医学, **38**, 310—312, 1996.
- 島 悟, 大川日出夫, 稲垣恭孝, 川村陽一, 鈴木修, 宮本 京, 安井俊行, 桐生恭好: 内科疾患におけるうつ病. 日本医事新報, **3576**, 28—31, 1992.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition-Revised. Washington DC, 1982.
- Hamilton, M.: A rating scale for depression. J.

- Neurol. Neurosurg. Psychiatry, **23**, 56—62, 1960.
- 15) Eysenck, H.J. : Manual of Eysenck Personality Questionnaire (Junior & Adult). Hodder and Stoughton, London, 1975.
 - 16) Rohatiner, A.Z.S., Prior, P.F., Burton, A.C., Smith, A.T., Balkwill, F.R. and Lister, T.A. : Central nervous system toxicity of interferon. *Br. J. Cancer*, **47**, 419—422, 1983.
 - 17) Quesada, J.R., Taipaz, M., Rias, A., Kurzrock, R. and Gutterman, J.R. : Clinical toxicity of interferons in cancer patients : A review. *J. Clin. Oncol.*, **4**, 234—243, 1986.
 - 18) Adams, F., Quesada, J.R. and Gutterman, J.U. : Neuropsychiatric manifestations of human leukocyte interferon therapy in patients with cancer. *JAMA*, **252**, 938—941, 1984.
 - 19) Taipaz, M., Kantarjian, H.M., McCredie, K., Trujillo, J.M., Keating, M.J. and Gutterman, J.U. : Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha in chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.*, **314**, 1065—1069, 1986.
 - 20) Merimsky, O., Reider-Groswasser, I., Inbar, M. and Chaitchik, S. : Interferon-related mental deterioration and behavioral changes in patients with renal cell carcinoma. *Eur. J. Cancer*, **26**, 596—600, 1990.
 - 21) McDonald, E.M., Mann, A.H. and Thomas, H.C. : Interferons as mediators of psychiatric morbidity : An investigation in a trial of recombinant α -interferon in hepatitis-B carriers. *Lancet*, **ii**, 1175—1178, 1987.
 - 22) Renault, P.F. : Side effects of alpha interferon. *Seminars in Liver Disease*, **9**, 273—277, 1989.
 - 23) 大坪天平 : インターフェロンによる精神症状. *精神科治療学*, **11**, 121—131, 1996.
 - 24) Renault, P.F., Hoofnagle, J.H., Park, Y., Mullen, K. D., Peters, M., Jones, D.B., Rustgi, V. and Jones, A. : Psychiatric complications of long-term interferon alfa therapy. *Arch. Intern. Med.*, **147**, 1577—1580, 1987.
 - 25) 伊東 勉, 高橋克朗, 太田保之, 佐藤 雄, 松村暢之, 古賀満明 : インターフェロン投与中に発現した精神身体症状—C型慢性活動性肝炎患者を対象として. *臨床精神医学*, **24**, 705—711, 1995.
 - 26) Priestman, T.J. : Initial evaluation of human lymphoblastoid interferon in patients with advanced malignant diseases. *Lancet*, **1**, 113—118, 1980.
 - 27) Ruutianen, J., Panelius, M. and Cantell, K. : Toxic effects of interferon administered intrathecally. *Br. Med. J.*, **286**, 940, 1983.
 - 28) 星野 孝 : サイトカインと神経内分泌系. *消化器癌*, **2**, 419—433, 1992.
 - 29) Bocci, V. : Central nervous system toxicity of interferons and other cytokines. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.*, **2**, 107—118, 1988.
 - 30) Blalock, J.E. and Smith, E.M. : Human leukocyte interferon (HuIFN- α) : Potent endorphin-like opioid activity. *Biochem. Biophys. Res. commun.*, **101**, 472—478, 1981.
 - 31) Spiegel, R.J. : Clinical overview of alpha interferon (study and future direction). *Cancer*, **59**, 623—631, 1987.
 - 32) Adams, F., Fernandez, F. and Mavligit, G. : Interferon-induced organic mental disorders associated with unexpected preexisting neurologic abnormalities. *J. Neurooncol.*, **6**, 355—359, 1988.
 - 33) 三宅和彦, 横山喜恵, 宮本直樹, 真北 明, 細井仁, 莊司貞志 : インターフェロンの副作用. *肝胆膵*, **24**, 575—581, 1992.
 - 34) 飯塚禮二, 高橋 正 : 肝炎に対するインターフェロン療法とその問題点—副作用と対策 精神的副作用. *肝胆膵*, **27**, 257—263, 1993.
 - 35) 鬼頭有代, 高岡 健, 柴田明彦, 三輪佳行, 酒井勉, 大西弘生, 武藤泰敏 : C型慢性肝炎へのインターフェロン療法における精神医学的フォローアップ. *総合病院精神医学*, **6**, 49—57, 1994.
 - 36) Holland, J.C., Rewland, J.H. (編集), 河野博臣, 濃沼信夫, 神代尚芳 (監訳) : サイコオンコロジー②. メディサイエンス社, 255—278, 1993.
 - 37) 内富庸介, 皆川英明, 岡村 仁, 久賀谷亮, 明智龍男, 山脇成人 : 終末期がん患者のコンサルテーション—リエゾン精神医学—うつと器質性精神症候群の精神科コンサルテーション. *臨床精神医学*, **24**, 149—159, 1995.
 - 38) Alexander, P.J., Dinesh, N. and Vidyasagar, M.S. : Psychiatric morbidity among cancer patients and its relationship with awareness of illness and expectations about treatment outcome. *Acta. Oncol.*, **32**, 623—626, 1993.

(1999年12月27日受付, 2000年4月7日受理)