

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

薬剤惹起性うつ病

平成 19 年 月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○社団法人日本臨床精神神経薬理学会マニュアル作成委員会

大坪 天平	昭和大学附属烏山病院精神科
河西 千秋	横浜市立大学医学部精神医学
寺尾 岳	大分大学医学部脳・神経機能制御講座精神神経医学
山脇 成人	広島大学大学院医歯薬学総合研究科先進医療開発学講座（精神神経医科学）

（敬称略）

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学・臨床薬学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学教室准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター
大浜 修	医療法人医誠会都志見病院薬剤部長
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院 副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

（敬称略）

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
池田 康夫	慶應義塾大学医学部長

市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会運営幹事
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学病院神経内科主任教授・医学部長
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	共立薬科大学薬学部生化学講座教授
栗山	喬之	千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※ 松本	和則	国際医療福祉大学教授
森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

## 本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

## 記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

### 患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

### 医療関係者の皆様へ

#### 【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

#### 【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

#### 【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

#### 【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

#### 【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。  
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

#### 【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

#### 【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

## 薬剤惹起性うつ病

英名 : Drug-induced Depression

### A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

疾病の治療を目的として投与された医薬品により、「薬剤惹起性うつ病」を発症する場合があります。インターフェロン製剤、副腎皮質ステロイド剤などの服用により起こることが知られています。

もしも、何かのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、医師・薬剤師に連絡して、すみやかに受診してください。

「眠れなくなった」、「興味がなくなった」、「不安やイライラが出た」、「いろんなことが面倒になった」、「食欲がなくなった」、「気分が落ち込んだ」

## 1. 薬剤惹起性うつ病とは

薬剤惹起性うつ病とは、治療を目的として投与された医薬品によって生じたうつ病のことです。うつ病を起こしやすい薬物としては、インターフェロン製剤や副腎皮質ステロイド剤がよく知られています。

また、レセルピン、 $\beta$ <sup>ベータ</sup>遮断薬、カルシウム拮抗薬といった高血圧薬や、抗ヒスタミン薬、経口避妊薬などでも報告があります。

## 2. 早期発見と早期治療のポイント

これらの医薬品を服用後に、「眠れなくなった」、「興味がなくなった」、「不安やイライラが出た」、「いろんなことが面倒になった」、「食欲がなくなった」、「気分が落ち込んだ」など、うつ病の症状が出てきた場合には、まずはその医薬品によるうつ病の可能性を疑うことが必要です。

勝手に服用を中止することはせずに、まずは担当の医師と相談してください。出来ればその薬物を減量・中止して、経過を慎重に観察することが重要です。減量または中止してうつ病が改善すれば、その薬物がうつ病の原因であったことがわかります。しかし、減量や中止が困難な場合には、抗うつ薬などの薬物をさらに服用することがうつ病を治療するために必要となります。





※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>



## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. はじめに

薬剤惹起性うつ病として、インターフェロン製剤（IFN）によるうつ病と副腎皮質ステロイド剤によるうつ病を取り上げる。もっとも重要なことはこれらの薬剤がうつ病の原因になりうるという認識を持つことと、投与後に慎重に経過を観察し、うつ病の早期発見・早期治療に努めることである。

### 2. インターフェロンによるうつ病

2001年12月に、C型慢性肝炎に対して、IFN/リバビリン併用療法とコンセンサスIFN療法が承認され、2002年2月には、IFNの投与期間や再投与の制限が撤廃された。さらに、2003年8月にPeg-IFN療法が、2004年10月にPeg-IFN/リバビリン併用療法が承認された。この様に、従来の方法では限界の見えたIFN療法が新しい時代に入り、IFNが使用される機会は再び増加傾向にある。IFN使用中には多彩な副作用がみられることは周知の事実となっている。中でも、精神神経症状はIFN継続を困難にする重大な原因の一つである。以下に、IFNの副作用としての抑うつ状態・うつ病に関して概説する。

#### （1）IFNの副作用

IFN投与初期には、発熱、頭痛、全身倦怠感、食欲低下、関節痛、筋肉痛、悪寒などのインフルエンザ様症状がほぼ必発であり、特に発熱は38度以上になる。多くは非ステロイド性抗炎症薬を必要とする。インフルエンザ症状の強さはIFNの用量に依存するが、約1週間で、いわゆる「慣れ」の現象がおこる。しかし、中期以降にもインフルエンザ症状が持続し、IFNの中止や精神症状発現の契機になりうるので、十分な注意と対処が必要である。その他のIFNの身体的副作用に関しては、ここでは割愛する。

#### （2）IFNによる精神神経症状

##### ①IFNによる精神神経症状の種類

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<sup>16, 18, 19, 23</sup>。他にも、極めて多彩な精神神経症状〔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。

また、これらの症状は、必ずしも独立して起こるわけではなく、縦断面で、不安焦燥状態～抑うつ状態～せん妄と移行したり、横断面でも、抑うつ状態に軽度の意識混濁や健忘を伴う場合がある<sup>16, 18, 19, 23)</sup>。

## ② IFNによる抑うつ状態の特徴

IFNによる抑うつ状態は、大きく精神運動制止型と活動型の2群に分けられる<sup>19)</sup>。前者は、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）で、後者は、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（医療スタッフや家族に対して易怒的となる）。後者の方が日常診療で問題となることが多い。

近年、IFNによる抑うつ状態は、純粋な抑うつ状態というより、抑うつに、焦燥や敵意、易怒性が加わった抑うつと躁の混合状態が多いとも報告されている<sup>4)</sup>。

## ③ 早期発見と早期対応のポイント

多くの場合、抑うつ状態に不眠や軽い焦燥感が先行する<sup>16, 18, 19)</sup>。寝つきの悪さや、日中のいらいら（こらえ性がなくなる）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（後述）。時に、明らかな前兆もなく激昂したり、投げやりな態度、衝動的行為（入院中の無断外泊や飲酒など）、自殺企図がみられたりする場合があるが、その場合も注意深く観察すると、不眠と焦燥の先行がある。

## ④ IFNによる精神症状の診断

IFNによる精神症状は、IFNとの時間的關係、IFNを減量や中止して精神症状の改善をみること、縦断的にみると精神症状が多彩に変化することなどから診断される。その発現形式は、Wieckの通過症候群としてとらえられる<sup>16, 18, 19)</sup>。

通過症候群は、正常の精神機能状態から意識混濁へ移行したり、逆に意識障害から回復し正常状態に移行するまでの中間段階を指し、その程度に応じて、発動性の低下、情動の変化（抑うつと躁）、気分易変性、健忘、幻覚・妄想などを生じるという概念である。IFNによる精神症状は全体として通過症候群の特

徴を備えている。その証拠として、IFN使用中には、一見意識清明に見えるにもかかわらず 1/3～半分の患者において徐波化（基礎律動の徐波化、 $\alpha$ 波減衰の消失、徐波群発の出現、光駆動反応の増強、過呼吸後の回復不良など）を中心とした脳波異常がみられる<sup>1,6)</sup>。このような症例では、活動性・言葉数・自発性の低下、あるいは短期記名力低下や問題処理能力低下などの軽度の認知障害を示すことがある<sup>9)</sup>。

#### ⑤ IFN による精神症状の頻度

IFNによる精神症状の頻度は、研究により精神症状の取り上げ方の基準が異なるので単純な比較はできない。IFN療法中のC型慢性肝炎患者 85 人を前方視的に追跡した報告では、IFN療法中に大うつ病エピソードを満たした者のが 37.3%であった<sup>12)</sup>。また、85 例中IFNを中止したのは9例（10.6%）であり、その主な理由が精神症状によるものが4例（4.7%）であった。さらに、積極的な精神科治療かIFNの中止が必要であったのは12例（14.1%）であった<sup>17)</sup>。

これまでの報告をまとめると、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%と考えられる。また、対処は必要としない程度の軽症の精神症状は、約 30%にはみられると考えられる<sup>16, 18, 19, 23)</sup>。

近年の治療の中心はPeg-IFN/リバビリン併用療法である。Peg-IFNは週1回投与なので、患者の負担が少ないと考えられている。しかし、精神症状の頻度に関しては、Peg-IFN/リバビリン併用療法になり減少したとの報告はない<sup>5, 10)</sup>。Raisonらは、169 人のC型肝炎患者を対象としたPeg-IFN/リバビリン併用療法試験で、療法中 39%において抑うつの悪化を認め、抑うつはリバビリン（対体重比）量にと有意な相関を示したと報告した<sup>22)</sup>。

#### ⑥ IFN による精神症状の発現時期と経過

高木は、IFNによる精神症状は、IFN投与後1カ月以内の発症が60%以上で一番多かったと報告した<sup>23)</sup>。Malaguarneraらの報告<sup>14)</sup>ではIFN開始4週間後が、他の報告<sup>17)</sup>では12週間後が、最も抑うつの重症度が高かった。IFN投与後、1～3カ月は注意が必要と考えられる。また、IFNの中止後数日～10日程で消退する<sup>16, 18, 19, 23)</sup>といわれていたが、IFN中止後も精神症状が1か月以上持続する場合<sup>23)</sup>も比較的多く観察され、注意が必要である。特に精神病症状や意識障害を示し

た例では、症状が遷延することがある<sup>23)</sup>。

### (3) IFNによる精神症状発現の危険因子<sup>16, 18, 19, 23)</sup>

IFNによる精神症状発現の危険因子として、高用量、高齢、脳器質性疾患（脳萎縮、外傷、脳腫瘍）、精神疾患既往歴や薬物乱用歴、および現在の精神疾患への罹患、IFN開始前の抑うつ、不眠傾向、疾患に対する不安の強さがあげられる。また、併用するリバビリン量（対体重比）が高さと抑うつに有意な相関があったとの報告がある<sup>22)</sup>。

精神疾患既往歴、薬物乱用歴、現在精神障害に罹患していることは必ずしもIFNの禁忌とはならないが、重要な危険因子として考えるべきであることは確かである<sup>15)</sup>。場合によっては、入院などを含めた強力な身体科医と精神科医との連携が必要となる。

### (4) IFNによる精神症状の発現機序<sup>16-19)</sup>

多彩な作用を持つIFNが外部から人体内に大量に入ることにより、神経-免疫-内分泌系のバランスを崩し、直接・間接的に精神症状を惹起する。IFNは、分子量が2万前後であり、正常脳では血液脳関門（Blood brain barrier: BBB）を通過しないが、第三脳室前壁近傍などからわずかに中枢神経内へ移行しうることが確認されている。

また、IFNの視床下部-下垂体-副腎皮質系や視床下部-下垂体-甲状腺系を介する作用、IFNのオピオイド作用、ドパミンアンタゴニストやアゴニスト作用、ノルアドレナリン、トリプトファン、セロトニンを介した作用、IL-1、IL-2、IL-6、TNFの分泌を誘導したり、TNF-receptor、IL-1 $\alpha$ 、IL-5、IL-6-receptor、IL-8を抑制する作用などが関連すると考えられている。他に、IFN自体が、海馬の神経新生を抑制するとの報告もある。

### (5) IFNによる精神症状の予防と治療

#### ① IFNの減量・中止および種類の変更

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<sup>16, 18, 19, 23)</sup>。希死念慮、幻覚妄想、せん妄などの意識障害、躁状態では中止すべきであろう。軽症の抑うつの場合、IFNの減量により継続可であった例は多く

ある。IFN300 万単位/日の場合、軽い抑うつはあったが、IFNを中止するほどの者はいなかったとの報告がある<sup>6)</sup>。

Malaguarneraら<sup>14)</sup>は、天然型IFNがrecombinantIFN2aや2bより抑うつの惹起が少なく、患者にあったIFNへの切り替えを強調している。実際の臨床では、IFN $\alpha$ 、コンセンサスIFN、IFN $\beta$ 、Peg-IFN $\alpha$ 2bの間で変更することも意味があるだろう。Peg-IFN/リバビリン併用療法においては、リバビリン量にも注意する必要がある<sup>22)</sup>。

## ②向精神薬およびその他の薬物療法

軽症の抑うつ状態に対しては、パロキセチン、フルボキサミン、セルトラリンなどのセロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）やミルナシプランなど新しい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<sup>7)</sup>。ミルナシプランは肝臓のミクロゾーム代謝経路を経由しないので、特に肝炎の患者に有用である可能性がある。

不安や焦燥に対してはロラゼパム、不眠にはロルメタゼパムが推奨される。いずれも代謝において肝臓への負担が少ない。

## ③精神療法的アプローチ

IFNによる精神症状には患者の心理・社会的要因も大きく関与していることが多い。なぜなら、純粹にIFNによる作用のみで精神症状が起きているなら、IFNの使用期間の延長にともない、精神症状の頻度が増すはずだが必ずしもそうではなく、治療期間の終了が近づくに伴い改善することも多い<sup>14,17)</sup>。また、C型肝炎患者は、肝硬変、肝癌への進行の不安を常に抱えている。実際、IFNを受けていないC型慢性肝炎患者自体に抑うつや不安が多く認められたとの報告もある。IFN投与に際しては、十分なインフォームドコンセントのもと、受容的・支持的な態度で接し、精神症状を注意深く観察する。特に不眠や焦燥感が、抑うつに先行して出現するので、それを患者が気軽に相談できる環境を作ることが重要である。

IFNにより抑うつが出現した方抑うつがない場合より、肝炎ウイルスへの治療反応性は良好であったとの報告があり、注目される<sup>13,17)</sup>。

### 3. 副腎皮質ステロイド剤によるうつ病

#### (1) ステロイド剤による精神症状の種類

1940年代後半にステロイド剤が導入されて以来、喘息、アレルギー、膠原病、種々の皮膚疾患などさまざまな病態に用いられている。その効果は広く認められているが、副作用もさまざま、躁状態、抑うつ状態（ステロイド剤によるうつ病）、幻覚妄想状態、せん妄などのさまざまな精神症状が生じうる。その中で、うつ病は頻度が比較的高い精神症状である。

#### (2) ステロイド剤の投与量

プレドニゾンの投与量が40 mg/日を越えとうつ病の発症率が増加するという意見がある<sup>12)</sup>が、後述するように、10~20 mg/日程度であつてもうつ病を生じる可能性がある。

#### (3) ステロイドの投与期間

早い患者ではステロイド剤の投与初日に生じ、遅い患者では3ヶ月以降になる。多くの症例では数日から1、2週間後が多い。

#### (4) 患者側の危険因子

女性が罹患しやすいが、年齢や精神疾患の既往の関連は否定的である。

#### (5) 早期に認識しうる症状

ステロイド剤投与後に、抑うつ気分や不安感、焦燥感、不眠や食欲低下など、うつ病の一般的な症状として生じることが多い。しかしながら、いわゆる制止型うつ病の病像というよりは、焦燥型うつ病の病像をとるものが多い印象がある。したがって、不安感や焦燥感などは重要な指標と考えられる。

#### (6) 病態生理

うつ病患者では血中コルチゾール値が高く、海馬も萎縮していることが指摘されている。クッシング症候群の患者においても海馬が萎縮しており、その程度が血中コルチゾールと相関していることが報告されている。さらに、副腎腫瘍を切除してクッシング症候群が治癒すると血中コルチゾールの正常化に伴

い海馬の体積も正常化したことが報告されている。このようなことから、ステロイド投与の際にも同様の現象が生じ、抑うつ状態が発症する可能性が推測される。Brownら<sup>3)</sup>は、プレドニン（調査時の平均 15.6 mg/日）を平均 92 ヶ月投与されていた 17 名の患者（プレドニゾン投与群）と、身体疾患や性・年齢を一致させた 15 名（対照群）の患者の海馬の体積、代謝率、記憶と気分を比較した。その結果、プレドニゾン投与群の方が対照群よりも左の海馬は 7%有意に小さく、右の海馬は 9%有意に小さく、海馬の代謝率（N-acetyl aspartate を指標にしたもの）、記憶、気分も有意に悪かった。これらの所見は、ステロイドが海馬に影響を与えて形態やその機能を障害し、記憶や気分を損なう可能性を示唆している。この研究でさらに興味深いことは、平均 15.6 mg/日という比較的少量のステロイドで有意な変化が認められていることである。

#### （7）早期発見と早期対応のポイント

まずは、ステロイド剤を投与する際に、抑うつ状態が生じる危険性を念頭に置くことが重要である。どの程度の投与量で生じるのかは個人差があるが、先にも述べたように、40mg/日を超えると起こしやすいので要注意であるが、先述したBolanosら<sup>2)</sup>やBrownら<sup>3)</sup>など最近の報告では 10 mg/日台で抑うつ状態を惹起する可能性もある。また、女性に投与するときも要注意である。

鑑別を要するのは、SLE などしばしば精神症状を生じうる原疾患に対してステロイド剤を投与した時である。その抑うつ状態が SLE によるものか、ステロイド剤によるものか、結局は SLE の活動性の推移とステロイド剤の投与の経過を縦断的に検討して判断することが重要となる。

ステロイド剤を減量して精神症状が改善すれば、ステロイド剤による可能性があり、その逆（ステロイド剤を減量して精神症状が増悪）は原疾患による精神症状が疑われる。

#### （8）治療方法

もし、ステロイド剤が減量できるようであれば、主治医と相談の上、減量することが原因治療となる。しかし、原疾患の活動性が亢進しており減量できないとき、もしくは減量しても抑うつ状態が改善しないときに薬物治療が必要となる。以前から、三環系抗うつ薬や四環形抗うつ薬を投与すると焦燥感や幻覚妄想が悪化することが多いことが知られている。そこで、リチウム<sup>8, 24)</sup>や選択

的セロトニン再取り込み阻害薬<sup>26)</sup>を投与する試みがなされており、それなりの効果をあげている。しかし、依然としてエビデンスとしては不十分であり今後の検討が必要である。

#### (9) 参考事項

1983年にLewisら<sup>11)</sup>は自験例と合わせた総説をまとめた。投与量に関しては、プレドニゾンを40 mg/日以上投与されていた患者に多く精神症状が生じていた。有病率に関しては、比較的軽度の気分変化を把握した11の研究（比較対照をもたないもので、患者数は計935名）では、ステロイド剤による精神症状の有病率は13から62%（重み付け平均27.6%）であった。比較的重度の精神症状を扱った13の研究（やはり比較対照をもたないもので、患者数は計2,555名）では、1.6%から50%（重み付け平均5.7%）であった。精神症状の種類は、55名の症例報告を検討したところ、22名（28%）は躁状態、32名（40%）は抑うつ状態、6名（8%）は混合状態、11名（14%）、8名（10%）はせん妄であった。危険因子として年齢、精神疾の既往はやはり否定的であるが、女性であることは原疾患の性差を考慮しても、なおステロイド剤による精神症状と関連しているものと考えられる。

抑うつ状態に限定した調査では、Patten<sup>20)</sup>が2000年にカナダの一般人73,402名を対象とした横断的な調査を行っている。回答のあった70,538名中815名が調査の前月にステロイド剤を服用していた。ステロイド剤を服用していた者の大うつ病の有病率は11.1%（95%信頼区間は6.6~15.5%）、服用していない者のそれは4.1%（3.8~4.5%）で有意差があった。さらにPattenら<sup>21)</sup>はステロイド剤のみならず降圧剤や抗ヒスタミン剤、ホルモンなど抑うつ状態を起こしうると報告されている薬物に関し広く調査を行った。ここでもステロイド剤と抑うつ状態の関連は有意であり、ステロイド剤を服用していた者の大うつ病有病率は服用していない者の2.28倍（95%信頼区間は1.11~4.68）で男性では0.92倍（0.13~6.43）と有意でなく、女性では3.02倍（1.74~5.24）と有意であった。年齢では、45歳以下ではステロイドの服用者に3.61倍（1.92~7.76）有意に大うつ病が多く、45歳より年長だと1.57倍（0.37~6.58）と有意差が消失した。これらは、横断的な研究であり、因果関係を示唆するものではない。

ステロイド剤が精神症状の原因となりうることを示すには、ステロイド剤を



投与せず他の患者背景が同様の対照群と比較することが必要となる。2004 年にBolanosら<sup>2)</sup>は、少なくとも 7.5 mg/日のプレドニゾンを 6 ヶ月以上投与されている患者 20 名と、ステロイド剤を投与されておらず他の患者背景が同様の対照群 14 名を精神症状の点から比較した。患者群は調査時点で平均 19.1 mg/日のプレドニゾンを平均 10 年間投与されていた。その結果、患者群では調査時点で抑うつ状態が認められた患者が 3 名、対照群では 0 名、患者群で過去プレドニゾン投与中に抑うつ状態が認められた患者は 7 名、対照群では 0 名であり、有意に患者群の方が抑うつ状態に罹患した、もしくは罹患している患者が多かった。ハミルトンの抑うつ状態評価尺度得点も患者群の平均が 16.2 点、対照群の平均が 4.5 点と有意差が認められた。これらの所見は、ステロイドが抑うつ状態を惹起する可能性を強く示唆していると考えられる。また、以前の研究ではプレドニゾン 40 mg/日がひとつの閾値となっていたが、それよりも少ない量で抑うつ状態が引き起こされる可能性も示唆される。

### 3. 典型症例概要

【症例 1】 30 歳代、男性

既婚、内向的、のんきな性格、輸血歴あり（1 歳時）

約 5 年前	肝機能障害を指摘	
IFN 投与開始	入院し、C 型慢性肝炎と診断 投与中トランスアミナーゼ 上昇し、HCV-RNA (+) となる	IFN- $\alpha$ 6MIU 連日投与を 2 週間、 週 3 回投与を 14 週間行った
11 ヶ月後	再入院	IFN- $\alpha$ 9MIU 連日投与を 8 週間、 週 3 回投与を 16 週間の予定で治 療開始
再入院 2 週 間後	食欲不振と不眠を呈し、神経 科受診  投与により症状軽快し、IFN は継続投与され退院となる (IFN 投与 8 週間後)	スルピリド 100mg 分 2 およびト ラゾドン 25mg 眠前、プロチゾラ ム 0.25mg 眠前投与
退院後	不眠がないため患者自身が 抗うつ薬を服用しなかった 投与された日には悪寒、頭痛	

15ヶ月後	<p>がひどく仕事が手につかなくなった</p> <p>死にたいと思うようになり再々入院（IFN 投与 16 週間後）</p> <p>HDS（Hamilton depression scale）16 点</p>	トラゾドン 50mg 分 2 夕・眠前投与
	<p>トラゾドン投与で自殺念慮なくなる。IFN を継続</p>	
再々入院 1 週間後	HDS 7 点	トラゾドン中止
IFN 終了後	HDS 3 点	
IFN 終了 1 ヶ月後	<p>トラゾドン中止以来再発をみていない</p>	

参考資料：日本病院薬剤会 編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集（第 1 集）薬事時報社 23-26（1997）

【症例 2】 40 歳代、女性

既婚、明るくまじめでがまん強い性格

突然、右手の脱力と運動失語が生じた。脳血管障害を疑われ神経内科へ入院した。精査の結果、全身性エリテマトーデス（SLE）と診断された。SLE の治療目的で 40mg/日のプレドニゾロンが開始された。その 1 ヶ月後に抑うつ状態を呈し、自殺念慮、不安感、焦燥感、食欲低下、不眠が出現した。この時点で既に SLE の活動性は低下していたため、抑うつ状態は SLE の精神症状というよりはむしろプレドニゾロンの副作用と考えられた。そのため 30mg/日へ減量されたが改善を認めず、内科治療にも拒否的となり、離院を試みたために精神科へ入院した。

入院後、マプロチリンやミアンセリンなどの四環系抗うつ薬を順次開始したが、いずれも効果なくむしろ焦燥感や自殺念慮が増悪し、自殺企図を繰り返

返した。そこで、気分の安定化を目的にリチウムを 600 mg/日から開始したところ、数日以内に改善した。しかし、SLE に伴う腎機能障害のために、増量せずとも血中リチウム濃度が 0.4 mEq/L から 0.8 mEq/L へ上昇した。さらに、手指振戦が粗大になったので、いったんリチウムを中止した。その結果、まもなく抑うつ状態は再燃し焦燥感や自殺念慮も顕著となった。今度はリチウムを 400 mg/日から再開したところ、血中濃度は 0.4 mEq/L で抑うつ状態も改善した。

その後、精神状態はさらに安定し、患者は自ら進んで歩行訓練を始めるようになった。リチウム 400 mg/日とプレドニゾン 20 mg/日を継続しつつ、入院から 2 ヶ月後に退院した。退院 6 ヶ月後、プレドニゾンが 10 mg/日へ減量された時点でリチウムを中止したところ再燃は認めなかった。さらに退院 3 年後、経過を尋ねたところ、プレドニゾンは 5 mg/日へ減量されており、患者はリチウムを服用する必要もなく精神的に安定していた。

#### 4. おわりに

今回取り上げたインターフェロンや副腎皮質ステロイド剤以外にもうつ病を引き起こす危険性のある薬物が知られている。レセルピン、 $\beta$ 遮断薬、カルシウム拮抗薬、抗ヒスタミン薬、経口避妊薬などが報告されている<sup>25)</sup>。したがって、身体疾患の治療目的でこれらの薬物を投与後に患者が抑うつ的になった場合には、まずはその薬物によるうつ病の可能性を疑うことが必要である。そして、出来れば減量・中止して経過を慎重に観察することが重要である。

減量・中止が困難な場合には、抗うつ薬や気分安定薬を追加することになるが、薬剤起因性うつ病にどのような抗うつ薬がもっとも有用性が高いか、いまだエビデンスに乏しく今後の研究が期待される。

#### 5. 引用文献・参考資料

- 1) Amodio P, De Toni EN, Cavalletto L, et al: Mood, cognition and EEG change during interferon alpha (alpha-IFN) treatment for chronic hepatitis C. *J Affect Disord* 84: 93-98 (2005).
- 2) Bolanos SH, Khan DA, Hanczyc M, et al. Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 92:500-505 (2004)

- 3) Brown ES, Woolston DJ, Frol A, et al. Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. *Biol Psychiatry*, 55:538-545 (2004)
- 4) Constant A, Castera L, Dantzer R, et al: Mood alterations during interferon-alfa therapy in patients with chronic hepatitis C: evidence for an overlap between manic/hypomanic and depressive symptoms. *J Clin Psychiatry* 66: 1050-1057 (2005)
- 5) Dieperink E, Ho S, Thuras P, et al: A prospective study of neuropsychiatric symptoms associated with interferon- $\alpha$ -2b and ribavirin therapy for patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 44: 104-112 (2003)
- 6) Fontana RJ, Schwartz SM, Gebremariam A, et al: Emotional distress during interferon- $\alpha$ -2b and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 43: 378-385 (2002)
- 7) Hauser P, Khosia J, Aura H, et al: A prospective study of the incidence and open-label treatment of interferon-induced major depressive disorder in patients with hepatitis C. *Mol Psychiatry* 7: 942-947 (2002)
- 8) Ito M, Onose M, Yamada T, et al. Successful lithium carbonate treatment for steroid-induced depression following bone marrow transplantation: a case report. *Jpn J Clin Oncol*, 33:538-540 (2003)
- 9) Kamei S, Sakai T, Matsuura M, et al: Alternations of quantitative EEG and mini-mental state examination in interferon- $\alpha$ -treated hepatitis C. *Eur Neurol* 48: 102-107 (2002)
- 10) Kraus MR, Schafer A, Csef H, et al: Psychiatric side effects of pegylated interferon alfa-2b as compared to conventional interferon alfa-2b in patients with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 11: 1769-1774 (2005)
- 11) Lewis DA, Smith RE. Steroid-induced psychiatric syndromes. *J Affect Disord*, 5:319-322 (1983)
- 12) Ling MHM, Perry PJ, Tsuang MT. Side effects of corticosteroid therapy. *Arch Gen Psychiatry*, 38:471-477 (1981)
- 13) Loftis JM, Socherman RE, Howell CD, et al: Association of interferon-alpha-induced depression and improved treatment response in patients with hepatitis C. *Neurosci Lett* 365: 87-91 (2004)
- 14) Malaguarnera m, Di Fazio I, Restuccia S, et al: Interferon Alpha-induced depression in chronic hepatitis C patients: Comparison between different types of interferon Alpha. *Neuropsychobiology* 37: 93-97 (1998)
- 15) Mulder RT, Ang M, Chapman B, et al: Interferon treatment is not associated with a worsening of psychiatric symptoms in patients with hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 15: 300-303 (2000)
- 16) 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)
- 17) 大坪天平,宮岡等,上島国利ほか : C型慢性肝炎患者のインターフェロンによる抑うつ状態に関して-前方視的研究-. *精神経誌* 99: 101-127 (1997)
- 18) 大坪天平, 上島国利 : 薬剤惹起性うつ病. *精神科治療学* 13: 143-150 (1998)
- 19) 大坪天平 : IFNによるうつ病. *肝胆膵* 45: 1063-1069 (2002)
- 20) Patten SB. Exogenous corticosteroids and major depression in the general population. *J Psychosom Res*, 49:447-449 (2000)
- 21) Patten SB, Lavorato DH. Medication use and major depressive syndrome in a community

- population. *Compr Psychiatry*, 42:124-131 (2001)
- 22) Raison CL, Borisov AS, Broadwell SD, et al: Depression during peglated interferon-alpha plus ribavirin therapy: prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry* 66: 41-48 (2005)
- 23) 高木洲一郎 : インターフェロンの精神症状. *精神医学* 37: 344-358 (1995)
- 24) Terao T, Yoshimura R, Shiratuchi T, et al. Effects of lithium on steroid-induced depression. *Biol Psychiatry*, 41:1225-1226 (1997)
- 25) 寺尾 岳、中野秀樹、奥野丈夫. 医薬原性精神障害. 112-119, 臨床精神医学講座 17 : リエゾン精神医学・精神科救急医療, 黒澤 尚、山脇成人 (編)、中山書店、(1998)
- 26) Yoshimura R, Ueda N, Nakamura J, et al. Successful treatment of steroid-induced depression with low dosage of fluvoxamine. *Aust N Z J Psychiatry*, 35:855-856 (2001)

## 参考 1 薬事法第 77 条の 4 の 2 に基づく副作用報告件数（医薬品別）

### ○注意事項

1) 薬事法第 77 条の 4 の 2 の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位 10 位）を列記したもの。

注) 「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1 症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害 1 件・肺障害 1 件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらぬことに留意。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 10.0 に収載されている用語 (Preferred Term : 基本語) で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成 16 年度 (平成 17 年 7 月集計)	うつ病	バルサルタン	10
		インターフェロン アルファ-2 b (遺伝子組換え)	9
		ペグインターフェロン アルファ-2 a (遺伝子組換え)	4
		塩酸イミプラミン	3
		ラミブジン	3
		シクロスポリン	3
		インターフェロン アルファ-2 b	3
		塩酸テトラヒドロゾリン・プレドニゾロン	2
		インターフェロン アルファ (BALL-1)	2
		インターフェロンアルファコン-1 (遺伝子組換え)	2
		ベシル酸アムロジピン	2
		アトルバスタチンカルシウム	2
		その他	27
	合 計	72	
平成 17 年度 (平成 18 年 10 月集計)	うつ病	ペグインターフェロン アルファ-2 a (遺伝子組換え)	4
		ペグインターフェロン アルファ-2 b (遺伝子組換え)	3
		塩酸クロミプラミン	2
		リン酸オセルタミビル	2
		プレドニゾロン	2

		インターフェロン アルファ-2 b (遺伝子組み換え)	2
		ジゴキシン	2
		カルバマゼピン	2
		その他	22
		合 計	41

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

## 参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.10.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に関連する MedDRA 用語を示すが、該当用語数が多いため基本語 (PT) のみを示す。また、高位語 (HLT) にうつ病性障害があり、関連する医学概念を包括して検索することができる。なお、近頃開発され提供が開始されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) では「うつ病および自殺/自傷 (SMQ)」が開発されている。これを用いると MedDRA でコーディングされたデータから包括的に該当する症例を検索することができる。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term)	
うつ病	Depression
希死念慮を有するうつ病	Depression suicidal
激越性うつ病	Agitated depression
産後うつ病	Postpartum depression
術後うつ病	Depression postoperative
大うつ病	大うつ病/Major depression
閉経期うつ病	Menopausal depression