# 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２０年６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。

〇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 | 東京厚生年金病院神経科部長 |
| 河西　千秋 | 横浜市立大学医学部精神医学教室准教授 |
| 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教授 |
| 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）教授 |

（敬称略）

〇 社団法人日本肝臓学会マニュアル作成委員会

| | |
|---|---|
| 岡上　　武 | 恩賜財団大阪府済生会吹田病院院長<br>（京都府立医科大学名誉教授） |
| 足立　幸彦 | 桑名市民病院院長（三重大学名誉教授） |
| 石川　哲也 | 名古屋共立病院がん免疫細胞療法センター　センター長 |
| 神代　龍吉 | 久留米大学医学部医学教育学教授<br>（旧消化器内科部門准教授） |
| 滝川　　一 | 帝京大学医学部内科教授 |
| 松崎　靖司 | 東京医科大学霞ヶ浦病院消化器内科教授 |
| 久持　顕子 | 久留米大学医学部消化器内科部門助教 |

（敬称略）

〇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・臨床薬剤学教室准教授 |
| | 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教授 |
| | 大濱　修 | 福山大学薬学部教授 |
| | 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）

〇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 部会委員 |
| | 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 | 慶応義塾大学薬学部長 |
| | 栗山　喬之 | 千葉大学名誉教授 |
| | 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、患者および臨床現場の医師、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を含め、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、その頻度は多くは数%以下です。ただ、副作用は気づかずに放置しておくとより悪化し健康に影響を及ぼすことがあり、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薬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」、「物事に興味がなくなった」、「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薬がよく知られています。

また、レセルピン、β（ベータ）遮断薬、カルシウム拮抗薬といった降圧薬や、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」、「物事に興味がなくなった」、「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薬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．インターフェロン製剤によるうつ病

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。このように、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(Peg-IFN)が使用される機会は再び増加傾向にある。IFN(Peg-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、IFN 単独治療では発熱は 38℃以上になることが多いが、Peg-IFN での発熱は多くは 38℃以下である。発熱に対してはしばしば非ステロイド性抗炎症剤で対処する。インフルエンザ様症状の強さは 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様症状が持続し、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[16,18,19,23]。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。ただし、精神神経科医のもとで薬物治療を必要とするような副作用の頻度は IFN 単独治療でも数%である[24]。

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[16,18,19,23]。

②IFN 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[19]。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[4]。

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[16,18,19]。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）。稀に、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。

④IFN による精神症状の診断

IFN による精神症状は、IFN との時間的関係、IFN の減量や中止により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[16,18,19]。

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、α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[1,6]。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[9]。

⑤IFN 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。我が国において、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 療法中にうつ病エピソードを満たした者が 37.3%、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。また、積極的な精神科治療か IFN の中止が必要であったのは 14.1%と報告されている[17)]

我が国では 2004 年 12 月に Peg-IFNα2b／リバビリン併用療法が可能になり、C 型肝炎治療の第 1 選択はこの治療になったが、多数例の解析で Peg-IFN、リバビリン併用 48 週投与ではうつ病が 4.1%、 うつ気分 2.2%、うつ症状が 7.1%の患者にみられている（2008 年 3 月時点の副作用報告の集計）。また Peg-IFNα2a／リバビリン併用療法国内第 III 相試験(N=199)ではうつ病 0.5%､抑うつ気分･抑うつ症状 6.0%､Peg-IFNα2a 単独治療(N=178)ではうつ病 5.6%と報告されている。これらは全て主治医判断であり、うつ病、抑うつ気分、抑うつ症状の正確な鑑別は困難ではあるが、精神神経用薬投与や 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[16,18,19,23)]。

ただ、C 型肝炎に IFN 治療が開始された 1990 年代と比べて、副作用やその素因に関する治療する側の医師の知識が増え、不眠を訴える頃から眠剤などの投与が行われ、精神科医のもとでの治療を必要とするような重篤な副作用の頻度は明らかに減少している。

Peg-IFN は週 1 回投与であり患者の負担が少ないが、患者の高齢化により精神症状の頻度は IFN 単独でも Peg-IFN/リバビリン併用療法でもほぼ同様である[5,10)]。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､治療中 39%において抑うつの悪化を認め、抑うつはリバビリン量（対体重比）と有意な相関を示したと報告している[22)]。

⑥IFN 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 ヶ月以内の発症が 60%以上で一番多かったと報告した[23)]。Malaguarnera らの報告[14)]では IFN 開始４週後が、他の報告[17)]では 12 週後が、最も抑うつの重症度が高かった。IFN 投与後、1～3 ヶ月は注意が必要であるが、Peg-IFN/リバビリ

ン併用療法は通常 48～72 週投与されることから、より後期に副作用が出現する傾向になる。なお、IFN の中止後数日～10 日程で消退する[16,18,19,23]といわれていたが、IFN 中止後も精神症状が 1 ヶ月以上持続する場合[23]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[23]。

（３）IFN による精神症状発現の危険因子[16,18,19,23,24]

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挙げられる。また、併用するリバビリンが高用量であった場合（補足：対体重比投与で 800-1400mg/日と投与量は変わる）、抑うつ症状（depressive symptoms）の出現頻度が有意に増加したとの報告がある[22]。

精神疾患既往歴、薬物乱用歴、現在精神疾患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[15]。場合によっては、入院の上、内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[16-19]

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-1α、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

①IFN 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[16,18,19,23]。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る。軽症の抑うつの場合、IFN の減量や薬剤投与で治療継続可の例が多い。IFN 300 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[6]。

Malaguarnera ら[14]は、天然型 IFN が recombinant IFNα 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が、わが国では Peg-IFN/リバビリン併用療法、Peg-IFNα2a,天然型 IFNα、天然型 IFNβの単独治療が主で、Peg-IFN/リバビリン併用療法ではリバビリン量にも注意する必要がある[22]。

②精神神経用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、パロキセチン塩酸塩水和物、フルボキサミンマレイン酸塩、塩酸セルトラリンなどの選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）やミルナシプラン塩酸塩のセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI)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[7]。ミルナシプラン塩酸塩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、純粋に 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[14,17]。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が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[13,17]。

## ３．副腎皮質ステロイド薬によるうつ病

（１）ステロイド薬による精神症状の種類

1940 年代後半にステロイド薬が導入されて以来、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、副作用もさまざまで、躁状態、抑うつ状態（ステロイド薬によるうつ病）、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）ステロイド薬の投与量

プレドニゾンの投与量が 40 mg/日を超えるとうつ病の発症率が増加するという意見がある[12]が、後述するように、10～20 mg/日程度であってもうつ病を生じる可能性がある。

（３）ステロイド薬の投与期間

早い患者ではステロイド薬の投与初日に生じ、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

ステロイド薬投与後に、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[3)]は、プレドニン（国内未承認：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、ステロイド薬を投与する際に、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[2)]や Brown ら[3)]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、全身性エリテマトーデス（Systemic lupus erythematosus: 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薬を投与した時である。その抑うつ状態が SLE によるものか、ステロイド薬によるものか、結局は SLE の活動性の推移とステロイド薬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。

ステロイド薬を減量して精神症状が改善すれば、ステロイド薬による可能性があり、その逆（ステロイド薬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、ステロイド薬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系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[8,25)]や選択的セロトニン再取り込み阻害薬[27)]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[11]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（国内未承認）を 40 ㎎/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、ステロイド薬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、精神疾患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、なおステロイド薬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[20]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薬を服用していた。ステロイド薬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[21]はステロイド薬のみならず降圧薬や抗ヒスタミン薬、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薬と抑うつ状態の関連は有意であり、ステロイド薬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。

ステロイド薬が精神症状の原因となりうることを示すには、ステロイド薬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[2)]は、少なくとも 7.5 mg/日のプレドニゾン（国内未承認）を 6 ヶ月以上投与されている患者 20 名と、ステロイド薬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（国内未承認）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（国内未承認）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（国内未承認）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。

## ４．典型症例概要

【症例１】　50 歳代、女性

既婚、主婦、出産時輸血歴あり、まじめな性格

約５年前より肝機能障害を指摘される。２年前の健康診断で、トランスアミナーゼの上昇を認めたため、近医受診し、C 型慢性肝炎と診断され、大学病院を紹介された。

大学病院内科入院後、ジェノタイプ 1、高ウイルス量のため、Peg-IFNα2b　100μg　１回皮下注/週とリバビリン　200mg 錠　４錠　２×朝夕を 48 週間の予定で開始した。

２週間後、退院した。

４週後より、食欲不振の持続と、不眠（入眠困難、熟睡困難）を認めたため、ゾルピデム 10mg/日を眠前に服用開始した。

その後、ゾルピデム服用により、不眠は多少改善したが、次第に、食欲不振、全身倦怠感、意欲低下、興味の減退、日中のいらいら、人に当たる（焦燥感）が強くなり、家事が手につかなくなる。

６週後、内科より、精神科に診察依頼。

中等度のうつ状態との診断であったが、本人は IFN の継続を希望し、かつ、希死念慮を認めなかったため、Peg-IFNα2b を 60μｇに減量、リバビリンは同量で継続しながら、ミルナシプラン 50mg/日　２×朝夕を投与開始した。

８週後、ミルナシプラン 100mg/日に増量した。

10 週後、次第に、全身倦怠感、焦燥感、意欲低下改善、家事が可能となる。

20 週後、ミルナシプランを使用しながら、Peg-IFNα2b を 100μｇに戻す。

その後は、大きな変化なく、48 週間の IFN/リバビリン併用療法を終了した。

ミルナシプランは、IFN 療法終了後、４週目より、50mg/日に減量、６週目より、25mg/日に減量し、８週目には中止した。

その後、うつ状態の再発はない。

（ミルナシプランは肝臓代謝酵素阻害が少ないため、肝機能障害患者のうつ状態治療に向いている）

【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/日とプレドニゾロン 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、プレドニゾロンが 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、プレドニゾロンは 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。

## ５．おわりに

今回取り上げたインターフェロン製剤や副腎皮質ステロイド薬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、β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[26)]。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。