



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

Psychoneurological symptoms during interferon therapy in patients with chronic hepatitis: prospective study on predictive use of Cornell Medical Index and electroencephalogram

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2008-02-22 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 田中, 優司 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12099/14873">http://hdl.handle.net/20.500.12099/14873</a>

氏名(本籍)	田中優司(岐阜県)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	乙第1399号
学位授与日付	平成16年12月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Psychoneurological symptoms during interferon therapy in patients with chronic hepatitis: prospective study on predictive use of Cornell Medical Index and electroencephalogram
審査委員	(主査) 教授 森脇久隆 (副査) 教授 犬塚貴 教授 小出浩之

## 論文内容の要旨

### 目的

ウイルス性慢性肝炎、特にC型慢性肝炎に対するインターフェロン(IFN)療法はすでに確立された治療法である。さらに最近、IFNの改良や他の抗ウイルス剤との併用などが行われるようになり、治療成績のさらなる向上が期待されている。一方でこの治療に伴う副作用の問題も解決すべき重要な課題である。なかでも精神神経症状は慢性肝炎患者に対するIFN療法中の出現率が10-30%と報告されており、治療中止の主要な原因の一つである。しかし、精神神経症状発現の原因は十分に解明されていない。

IFNによる精神神経系副反応の評価として、心理テストではSelf-Depression ScaleやHamilton Depression Scaleを用いた報告が散見され、IFNの投与によってscaleの悪化が認められたと報告されているが、治療前の精神神経症状の出現の予知については検討されていない。

Cornell Medical Index (CMI)は「健康調査票」で、心身両面にわたる自覚症を質問紙法により調査するスクリーニングテストであり、判別基準で4つの領域(領域Ⅰ:心理的正常, 領域Ⅱ:心理的正常としてよい境界領域, 領域Ⅲ:神経症的傾向が強い領域, 領域Ⅳ:神経症と判定し得る領域)に判別される。他の心理テストと比較して、被験者の心理的抵抗とそれに基づく回答の意識的歪曲が少なく、より正確な回答が期待できる。

また中枢神経系への全般的な生理機能をとらえる検査として脳波があり、これまでIFNによる精神神経症状に伴い脳波異常が認められたという報告がみられる。しかし精神神経症状と脳波検査を経時的に検討した報告は少ない。

今回の研究においては、ウイルス性慢性肝炎に対するIFN治療中の副反応の一つである精神神経症状の予知・早期発見のため、CMIの治療前の検査および脳波の経時的な測定を施行し、これらの有用性をprospectiveに検討した。

### 方法

対象はIFN療法の適応と判断されたB型もしくはC型慢性肝炎患者のうち、今回の検討を行う上で同意が得られた48症例である。IFN療法の適応基準は、B型については臨床的、組織学的にB型慢性活動性肝炎と診断されたHBe抗原陽性の症例とし、C型については臨床的、組織学的にC型慢性活動性肝炎と診断された症例とした。男性31例、女性17例。B型慢性肝炎5例、C型慢性肝炎43例である。平均年齢は48.8歳(26-64歳)。IFN療法は8-24週間施行された。IFN- $\alpha$ 32例、IFN- $\beta$ 16例である。精神神経症状についてはDSM-Ⅲ-Rにより診断した。CMIは治療前に施行した。脳波検査はIFN投与前、投与2週、4週後、以後は4週毎に投与終了まで経時的に施行した。脳波計は日本光電EEG6514A、電極の記録は頭皮電極とし国際10-20法とした。

なお、IFN療法中に出現した精神神経系の副反応に対しては、定期的な精神科神経科診察を行い、重篤な場合には投与中止を考慮した。脳波の異常変化がみられた症例については投与終了後6カ月まで脳波検査を継続した。

統計的解析にはFisherの直接確率検定, Mann-Whitney U検定を用い,  $P < 0.05$ を有意水準とした。

## 結果

IFN投与期間中における精神神経症状の出現は11例(23%)に認められ, 不眠6例, うつ症状5例, 焦燥2例, 躁1例, 不安1例, 心気症1例, 感情失禁1例であった。精神神経症状の出現時期は, 投与開始2週に5例, 6週に1例, 8週に2例, 10週に1例, 12週に1例, 16週に1例であった。精神神経症状に対しては薬物療法, 精神療法にて対応し, IFN療法中止例はなかった。

投与前のCMIは, 領域Ⅰは17例(35%), 領域Ⅱは23例(48%), 領域Ⅲは8例(17%), 領域Ⅳは0例(0%)であった。治療前のCMIが領域Ⅰの症例では1/17例(6%)に, 領域Ⅱで4/23例(17%)に, 領域Ⅲで6/8例(75%)に精神神経症状の出現がみられた。領域Ⅰ・Ⅱの群と領域Ⅲの群間に有意差を認め( $P < 0.001$ ), 感度55%, 特異度95%であった。

脳波所見については, 経過中の異常変化が13例(27%)にみられ, 主要所見は基礎律動の徐波化であった。異常変化の出現時期は, 投与開始2週が3例, 4週が1例, 8週が2例, 12週が5例, 24週が2例であった。精神神経症状の出現例は, 脳波に異常変化を認めた群で6/13例(46%), 脳波に異常変化を認めなかった群で5/35例(14%)であり, 両群間に有意差を認めた( $P < 0.05$ )。脳波の異常変化と精神神経症状の出現時期の関係については, 精神神経症状の出現前が2例, 出現後が4例であった。脳波の異常変化が出現した症例は全例, IFN投与終了後に異常所見は消失した。

## 結論

IFN療法前のCMIの測定は, ウイルス性慢性肝炎に対するIFN療法中の精神神経症状の出現を予見する上で有用であると考えられた。また, 経時的な脳波検査は, IFNの中樞神経系への影響を検討する上で有用であると考えられた。IFN療法前にCMIを施行することにより, IFN治療中の精神神経症状をより早期に診断し適切な対応を行うことで, IFN治療成績の向上を期待できる可能性が示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

申請者 田中優司は, ウイルス性慢性肝炎患者に対するインターフェロン治療中の副反応である精神神経症状を予見するためには, 治療前のCornell Medical Indexが有用であり, 治療中の経時的な脳波検査はIFNの中樞神経系への影響を検討する上で有用であることを明らかにした。これらの知見は, 今後, ウイルス性慢性肝炎に対するインターフェロン治療を安全に施行していく上で極めて有用であり, 肝臓病学, 臨床神経学の進歩に大きく寄与するものと認める。

### 【主論文公表誌】

Psychoneurological symptoms during interferon therapy in patients with chronic hepatitis: prospective study on predictive use of Cornell Medical Index and electroencephalogram

Liver International 24, 407-412 (2004)