

# C型慢性肝炎のインターフェロン療法中止後に出現したせん妄の治療経験

宮崎大学医学部 精神医学講座\*)・放射線医学講座\*\*)

長友 慶子\*)・長町 茂樹\*\*\*)・石田 康\*)

## ●はじめに

ウイルス増殖抑制物質として1950年代に発見されたインターフェロン(IFN)は、悪性腫瘍・ウイルス性肝炎を中心に類用されており、1992年には本邦でC型慢性肝炎に対しての保険適応を得た。IFNには、その一般的な副作用としての頭痛・発熱・倦怠感・食思不振などのほか、不眠・抑うつ状態・躁状態・幻覚妄想・意識障害などの精神症状も数多く報告されており<sup>1)</sup>、コンサルテーション・リエゾン精神医学の領域で重要な問題となっている。

今回のわれわれは、C型慢性肝炎に対するIFN投与の中止から約3週間後に顕性化したせん妄の症例の脳血流量の経時変化を観察し、臨床像と比較検討した。また、この症例の治療経過中、非定型抗精神病薬の1つであるクエチアピン投与後に、過鎮静や錐体外路症状などの副作用も出現することなく、せん妄による幻覚・妄想・精神運動興奮などの精神症状が消失したことに関しても若干の考察を加える。

## ●症 例

背景：66歳、女性。

入院時精神現症：不眠、独語、易怒性、注意集中困難、幻聴、幻視。

既往歴：40歳時に子宮筋腫にて子宮摘出。この際、輸血を受けている。

家族歴：父・叔父・叔母に脳梗塞、母方のいとこが精神病にて精神病院に入院中。

生活歴：飲酒歴・喫煙歴はない。

病前性格：おとなしい。

現病歴：X-8年頃より、肝機能異常を指摘され、C型慢性肝炎の診断で近医にて加療中であった。X年8月からIFN(天然型インターフェロン- $\alpha$ ：1日300万単位筋注)療法を受けていたが、週3回ほどの投与のたびに「きつい、きつい」と、倦怠感を含む不全感を訴えていたという。この症例に対するIFNの効果は、患者の不全感を上まわるほどのものではないと判断され、同年9月20日の投与を最後に中止となった。夫の話では、この頃より健忘が目立つようになった。しかし、家事を行うのは可能であった。同年10月に入り、健忘がひどくなり日常生活にも支障をきたし、作る料理の品数が減り、食思不振、体重減少がみられた。10月9~10日夫が出張先より患者に電話したところ、「誰か来た、忘れた」、「畑の用事だった」など、まとまりのない発言がみられた。10月15日には一睡もせず、傍らに寝ている夫を起し、「早く起きろ」、「間に合わない」、「誰か来た」と興奮していた。翌X年10月16日に当科初診後入院となった(図1)。

入院時理学所見：特記事項なし。

BPRS	72	39	18
HDS-R	5	23	28
DRS	26	21	5

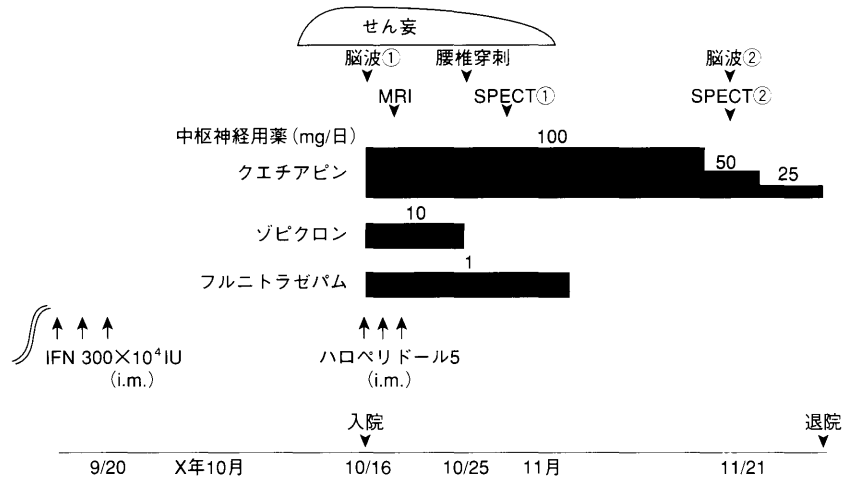


図1. 経過図

## ●検査所見

入院時の血液・生化学・血清梅毒反応，尿検査において特に異常所見は認められなかった。内分泌学的所見ではfreeT3，freeT4，TSHなどの甲状腺ホルモン値は正常範囲内であった。入院当日(X年10月16日)に施行した脳波では，基礎律動は広汎性α波であり，突発性異常律動は認められなかった。ただ，せん妄消退後のX年11月21日に施行した脳波検査でも，入院時のものと際だった変化は認められなかった。頭部MRI検査で，両側深部白質にT2強調画像での高信号領域が認められた(leukoaraiosis様の虚血性変化)が，著明な萎縮や占拠性病変は認められなかった(図2)。頭部MRアンジオグラフィーでは，明らかな脳血管系の形態学的異常を認めなかった。

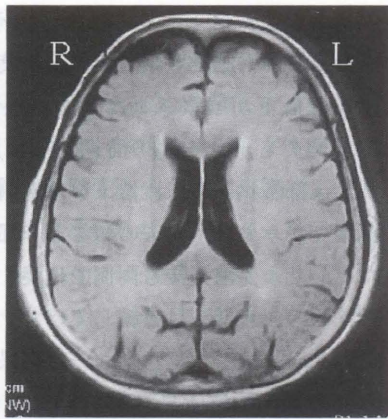
入院約2週間後(X年10月29日：せん妄が残存していた時期)に施行した脳血流シンチグラフィー(SPECT；Tc-99m-HMPAO)では，両側頭

頂葉の血流低下が認められ，さらにSPM(Statistical Parametric Mapping)解析により，両側頭頂葉・楔前部・後部帯状回の血流低下，左側側頭葉下部の血流増加が明らかとなった。入院約5週間後(X年11月20日：せん妄消退後)のSPECTでは，前記した左側側頭葉下部の血流増加は認められなかったが，両側頭頂葉を中心とする血流低下の所見は不変であった(図3)。

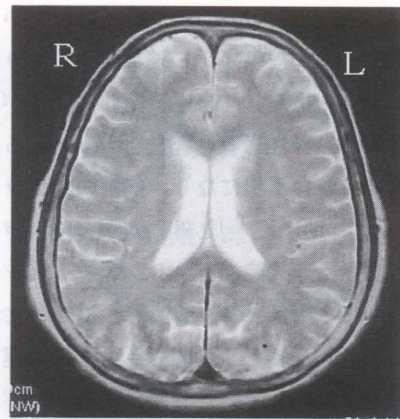
腰椎穿刺を施行(X年10月25日)したが細胞数など正常範囲内であり，単純ヘルペスウイルス・水痘-帯状疱疹ウイルスなどの抗体価上昇は認められなかった。

## ●入院後経過(図1)

入院時の臨床症状や脳波所見から，せん妄が疑われた。入院当日は易怒的で，被害妄想のためか食事もほとんど摂取せず，服薬も渋っていた。「ブッシュ大統領が来ている」，「子供がたくさん



FLAIR像



T2強調画像

図2. 頭部MRI(10/18施行)  
両側深部白質に高信号領域を認める。

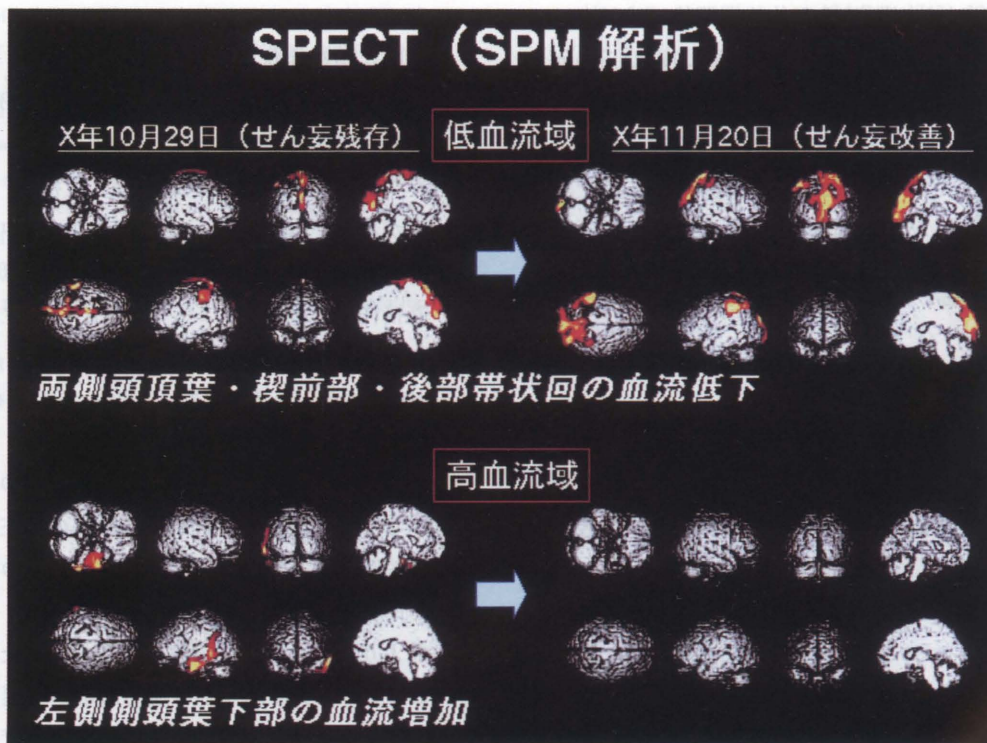


図3. せん妄状態およびその後の脳血流シンチグラフィーの変化  
低血流域あるいは高血流域を赤～黄色で示す。

いる」と幻聴・幻視の訴えがあり、「監視されている」と注察感を訴えた。被害妄想・被毒妄想があり、表情も陰しく拒食・拒薬し、自室に閉じこもりがちであった。また、男性患者と腕を組もうとするなど脱抑制的で、時に不穏になり、病棟の窓ガラスを割ろうとし、「助けて!」と外に向かって大声で叫ぶこともあった。入院初日よりクエチアピン100mg/日の内服を開始(その後漸減し、退院後に中止)した。その後、徐々に幻覚・妄想・精神運動興奮・易怒性は軽減していき、簡易精神症状評価尺度(Brief Psychiatric Rating Scale; BPRS)も72点(126点が最重度)から39点、18点と速やかに改善、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R:痴呆症状の評価ではなく、せん妄の認知機能に与える影響を評価する目的で施行)も入院時の5点(30点満点)から約3週間後には28点へ改善した。その他、せん妄評価尺度(Delirium Rating Scale; DRS)<sup>2)</sup>によりせん妄の程度の経時的評価を行った。入院当初は26点(32点が最重度)だったが、その後、21点、5点と、これも速やかな改善を示した。本人も「急に静かになったみたい」と改善感を口にするようになった。

## ●考 察

本症例は、その検査所見や臨床経過から、発症(顕性化)の約3週間前まで投与されていたIFNがせん妄の原因として最も可能性が高いものと考えた。

IFN療法を開始された患者に起こりうる精神症状として躁あるいはうつ状態が66%を占め、幻覚妄想・せん妄状態が20%、不安・焦燥が20%、睡眠障害が55%出現するという報告もある<sup>1)</sup>。

せん妄時の脳血流量変化の報告のなかに、アルコール離脱せん妄の出現時には両側側頭葉下部皮質で相対的な血流増加と両側側頭葉上部皮質での

相対的な血流低下がみられたというものがある<sup>3)</sup>。また、右中大脳動脈領域の右頭頂葉・後頭葉皮質に血流低下が観察されたとする報告もある<sup>4)5)</sup>。本症例でも、せん妄の時期に両側側頭葉・楔前部・後部帯状回の血流低下と左側側頭葉下部の血流増加がみられ、過去の報告と一部合致している。ただ、せん妄消退後も両側側頭葉・楔前部・後部帯状回の血流低下は持続していた。この血流低下のパターンはアルツハイマー型痴呆のそれと共通しており、脳波所見(広汎性 $\alpha$ 波)がせん妄消退後も不変であったことも踏まえて、今後の知的機能や認知機能の推移を注意深く観察する必要があると考えた。

本症例の特異な点としてIFN療法中ではなくIFN投与中止約3週後にせん妄が出現したことがあげられる。IFNを中止した場合、多くは1ヵ月以内に精神症状は軽快する<sup>6)7)</sup>。しかし、IFN中止後も2ヵ月間抑うつ状態が遷延した症例<sup>8)</sup>、6ヵ月間多動・多幸性が遷延した症例<sup>9)</sup>、9ヵ月間抑うつ状態と痴呆様症状が遷延した症例<sup>7)</sup>などの報告がある。Meyersら<sup>10)</sup>は、 $\alpha$ 型IFNの中枢神経毒性が遷延する原因として、①IFNの中枢に対する直接作用、②IFNによって二次的に産生が促進される種々のサイトカイン(インターロイキンやtumor necrosis factorなど)による中毒症状、③IFNによる神経内分泌ホルモンの変化、④IFNのオピエート様の神経伝達物質作用などの可能性を示している。また、加齢や脳梗塞の存在などが器質的脆弱性<sup>6)11)12)</sup>としてIFNによる種々の精神症状を助長する可能性もある。本症例には、IFN投与前より軽微な脳機能障害が潜在していた可能性、および、IFNにより不可逆的あるいは遷延性の脳機能障害が生じた可能性を考慮すべきである。

クエチアピンのせん妄治療における有用性については、さまざまな報告がなされている<sup>13) 15)</sup>。その薬理学的特性において、クエチアピンがドパミ

ンD<sub>2</sub>受容体のみならずセロトニン5-HT<sub>2</sub>受容体への親和性を併せもつこと(この特性が錐体外路症状を軽減させる可能性がある), 抗ヒスタミン作用をもつこと, 抗コリン作用をほとんどもたないことなどが, 錐体外路症状の発現率が低く, せん妄治療に有用である薬物特性につながっている可能性がある。

## 文 献

- 1) 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
- 2) Trzepacz PT, Baker RW, Greenhouse J: A symptom rating scale for delirium. Psychiatry Res 23: 89-97, 1998
- 3) Caspari D, Trabert W, Heinz G, et al: The pattern of regional cerebral blood flow during alcohol withdrawal-a single photon emission tomography study with 99m Tc-HMPAO. Acta Psychiatr Scand 87: 414-417, 1993
- 4) Mesulam MM, Waxman SG, Geschwind N, et al: Acute confusional states with right middle cerebral artery infarctions. J Neurol Neurosurg Psychiatry 39: 84-89, 1976
- 5) Mori E, Yamadori A: Acute confusional state and acute agitated delirium. Occurring after infarction in the right middle cerebral artery territory. Arch Neurol 44: 1139-1143, 1987
- 6) Adams F, Fernandez F, Mavligit G: Interferon-induced organic mental disorders associated with unsuspected pre-existing neurologic abnormalities. J Neurooncol 6: 355-359, 1988
- 7) 松永秀典, 更井正和: DST陽性を呈したインターフェロン $\alpha$ 誘発性精神障害の2症例-精神症状の病態発生に関する1考察. 精神医学 38: 83-90, 1996
- 8) 河野正美, 尾籠晃司, 田北昌史: ウイルス性肝炎のインターフェロン療法中に精神症状を呈した6症例の臨床的研究. 九州精神医学 40: 344-349, 1994
- 9) 古塚大介, 切池信夫, 黒田陽子, 他: インターフェロンの投与により持続する躁様状態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
- 10) Meyers CA, Scheibel RS, Forman AD: Persistent neurotoxicity of systemically administered interferon-alpha. Neurology 41: 672-676, 1991
- 11) Mitsuyama Y, Hashiguchi H, Murayama T, et al: An autopsied case of interferon encephalopathy. Jpn J Psychiatry Neurol 46: 741-748, 1992
- 12) 高橋 正, 一宮洋介, 飯塚禮二: インターフェロン脳症の1症例. 精神医学 32: 93-95, 1990
- 13) Kim KY, Bader GM, Kotlyar V, et al: Treatment of delirium in older adults with quetiapine. J Geriatr Psychiatry Neurol 16: 29-31, 2003
- 14) 中島満美, 中村 純, 江藤義典, 他: 痴呆に重畳したせん妄に対するquetiapineの効果. 臨床精神薬理 5: 63-70, 2002
- 15) Schwartz TL, Masand PS: The role of atypical antipsychotics in the treatment of delirium. Psychosomatics 43: 171-174, 2002