

インターフェロン誘発性抑うつ状態の早期介入に向けて

川瀬康平^{1,2)}, 池田匡志¹⁾, 岩田仲生¹⁾

Kohei Kawase, Masashi Ikeda, Nakao Iwata

【目的】インターフェロン (IFN) 療法は治療経過中に高頻度で抑うつ状態を発症することがわかっている。この IFN 誘発性抑うつ状態は患者の QOL を低下させ、また IFN 治療自体の中断にもつながるため、早期の介入が必要である。本研究では、日本人対象者を用いて IFN 誘発性抑うつ状態の臨床的リスクの同定、臨床特性の評価を行うことで早期介入への足がかりとした。

【方法】2012年2月から2014年7月までの期間に藤田保健衛生大学病院にて IFN 療法を施行された C 型肝炎ウイルス (HCV) 罹患患者 69 名を対象とした。IFN 治療開始前に抑うつ状態評価スケールである Beck Depression Inventory (BDI), 人格傾向評価スケールの Neuroticism-Extraversion-Openness Five-Factor Inventory (NEO-FFI), および List of Threatening Events (LTE) でストレスフルライフイベント (SLE) を評価した。その後、IFN 治療開始後 2 週目および 4 週ごとに BDI, 治療開始後 6 ヶ月で LTE の再評価が行われた。また、中核症状の検討のために、BDI 下位項目の評価を行った。

【結果】18 名 (26.1%) に抑うつ状態が認められた。発症時期には、治療開始後 2~8 週と 20 週以降の二峰性のピークがみられた。リスク因子として、治療開始前の BDI スコア ($OR=1.35, P=0.0265$), 神経症傾向 ($OR=1.16, P=0.0210$) が同定された。また、IFN 誘発性抑うつ状態は一般的な抑うつ状態 (既報のコホートデータを使用) と比較し、「身体症状」(体重減少, 食欲低下など) の変化量が大きく、対して一般的な抑うつ状態で中核症状となっていた「気分症状」(悲観, 被罰感など) は治療開始前と比較して変化が認められなかった。

【結語】IFN 誘発性抑うつ状態の早期介入のためには、少なくとも治療開始後 8 週目までは BDI などを用いた慎重なスクリーニングが必要であり、治療開始前の BDI スコアおよび神経症傾向はそのリスク因子となる。また、IFN 誘発性抑うつ状態の中核症状は一般的な抑うつ状態のそれと質が異なる。

<索引用語：インターフェロン, 抑うつ状態, Beck Depression Inventory, ストレスフルライフイベント, 神経症傾向>

はじめに

インターフェロン (IFN) 療法は C 型肝炎, B 型肝炎, 多発性骨髄腫といった多くの疾患に対して有用な治療の 1 つとして確立している。しかし、

IFN 療法は多彩な精神神経系の副作用をきたし^{14,21)}, 特に抑うつ状態は 30% 以上の高頻度で認められることが知られている^{7,18)}。この IFN 誘発性抑うつ状態は、患者の QOL を著しく低下させ

著者所属：1) 藤田保健衛生大学精神神経科学講座 2) 仁大病院精神科

本論文は PCN 誌に掲載された最新の研究論文¹²⁾を編集委員会の依頼により、著者らが日本語で書き改め、その意義と展望などにつき加筆したものである。

る。例えば、原疾患に対する治療反応が得られている場合においても、IFN療法の中断を余儀なくされるケースも多く、抑うつ状態によってIFN療法が中断される割合は、IFN治療者全体の10~14%という報告もある¹³⁾。したがって、患者はもちろん臨床医にとっても、IFN誘発性抑うつ状態による治療中断の減少、QOL低下の予防・改善は切実な願いであり、IFN誘発性抑うつ状態への早期介入の必要性が叫ばれてきた。

これまで、IFN誘発性抑うつ状態におけるリスク同定に関するさまざまな研究が行われ、臨床的リスクとして治療開始前の抑うつ度合^{6,8,10)}、人格傾向⁴⁾、うつ病の既往⁹⁾などが報告されている。今回、われわれは日本人を対象とした前向き研究を行い、これらのリスクが追試可能かどうか検討を行った。また、IFN誘発性抑うつ状態の詳細な臨床特性を評価することで、早期介入への足がかりとした。

I. 方 法

1. 倫理的側面

世界ヘルシンキ宣言の倫理指針に則って、藤田保健衛生大学ヒトゲノム・遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認のもと、すべての被験者に文書を用いて十分な研究説明を行い、同意を得たうえで研究を行った。

2. 対象者と評価項目

2012年2月から2014年7月までの期間に藤田保健衛生大学病院にてIFN療法を施行されたC型肝炎ウイルス(HCV)罹患者を登録対象とした。対象者の除外基準は以下とした；①進行性肝疾患(Child-Pugh分類BまたはC)、②重篤疾患の既往(悪性腫瘍、虚血性心疾患、自己免疫性疾患)、③妊娠、④薬物またはアルコール依存、⑤過去のIFN療法で副作用の出現。また、IFN治療開始前のベースラインの時点で、抑うつ状態評価尺度であるBeck Depression Inventory (BDI)²⁾が10点以上であった場合も除外対象とした。

IFN治療開始前に、すべての対象者はBDI、人

格評価尺度であるNeuroticism-Extraversion-Openness Five-Factor Inventory (NEO-FFI)⁵⁾、過去6ヵ月間の深刻な病気や怪我、近親者の死などのストレスフルイベント(SLEs)の有無を確認するList of Threatening Events (LTE)³⁾、またMini-International Neuropsychiatric Interview (MINI)¹⁹⁾の評価が行われた。ベースラインでの評価の後、IFN療法としてPegIFN- α -2aもしくはPegIFN- α -2b(それぞれ180 μ g/週、80 μ g/週の皮下注射)が投与され、併用薬としてリバビリン(600~1,200 mg/日)もしくはテラプレビル(2,250 mg/日)の経口投与が行われた。IFN療法の治療期間(24~72週)は①HCV遺伝子型、②ウイルス反応性(血漿中HCV-RNA量で決定)、③副作用の有無、で総合的に判断された。

BDIは治療開始後2週およびその後4週ごとに繰り返し評価され(研究期間中の全体のBDI回答率は89.1%)、LTEは治療開始後6ヵ月で再評価を行った。

3. 統計解析

既報¹⁾に従いBDI \geq 10点を抑うつ状態と定義した。症例対照デザインにするため、経過観察中に一度でもBDI \geq 10を示す患者を抑うつ状態群に、一度もそのカットオフを超えない患者を対照群(非抑うつ状態群)と2群に分割、治療開始前のBDIスコア、NEO-FFIの各項目、年齢、性別、IFN療法の治療歴を独立変数としてロジスティック回帰分析を行った。また、BDI下位項目の変化量(ベースラインと治療経過中のワーストポイントの比較)の解析にはWilcoxon符号順位和検定を行った。すべての統計解析にはRおよびSPSS statistics 21 (IBM)を用いた。有意水準は $P < 0.05$ とした。

II. 結 果

1. 対象者の選択と臨床背景

IFN療法が施行された76名の患者が初期候補者となったが、2名は研究参加への同意が得られなかった。ベースラインでBDI \geq 10点であった5

表1 患者背景 (IFN 療法開始前)

項目	値
平均年齢±SD (歳)	57.5±11.1
性別 (女/男)	32/37
教育年数±SD (年)	11.7±4.5
うつ病の既往, n (%)	2 (2.9)
BDI スコア, 平均±SD (点)	2.6±2.8
治療法	
PegIFN, n (%)	10 (14.5)
PegIFN/RBV, n (%)	35 (50.7)
PegIFN/RBV/T, n (%)	24 (34.8)
IFN 療法の初回患者, n (%)	33 (47.8)
NEO-FFI (N), 平均±SD (点)	45.1±7.6
NEO-FFI (E), 平均±SD (点)	48.4±9.5
NEO-FFI (O), 平均±SD (点)	46.1±7.8
NEO-FFI (A), 平均±SD (点)	49.8±10.8
NEO-FFI (C), 平均±SD (点)	49.0±9.1

SD：標準偏差, PegIFN：ペグインターフェロン, RBV：リバビリン, T：テラプレビル, BDI：Beck Depression Inventory, NEO-FFI：Neuroticism-Extraversion-Openness Five-Factor Inventory, (N)：神経症傾向(neuroticism), (E)：外向性 (extraversion), (O)：開放性 (openness to experience), (A)：調和性 (agreeableness), (C)：誠実性 (conscientiousness) (文献 12 より作成)

名は除外対象となったが, その他除外基準に該当する候補者はおらず, また, ベースラインに評価を行った MINI においていずれの基準も満たさなかった. 最終的に, 69 名の患者 (男 37 名, 女 32 名; 平均年齢±SD 57.7±11.1 歳) が解析対象となった (表 1)¹²⁾.

2. IFN 治療期間中の抑うつ状態発症率

治療期間中, 18 名 (26.1%) が抑うつ状態を呈し, 抑うつ状態群に分類された. なお, 併用薬の違いによる抑うつ状態の発症率に有意差は認められなかった ($P=0.0983$). 抑うつ状態の発症時期においては, 治療開始後 2~8 週までと 20 週以降という二峰性のピークを認めた (図 1)¹²⁾. 特に着目すべきことは, 2~8 週までに抑うつ状態を発症した群では, 抑うつ状態発症前に SLEs を経験した対象者は確認できなかった一方, 20 週以降に抑うつ状態を発症した群では, 4 名 (66.6%) が SLEs を経験していた.

3. リスク因子

IFN 誘発性抑うつ状態のリスク因子を同定するため, IFN 療法開始前因子 (ベースラインの BDI スコア, NEO-FFI 下位項目, 年齢, 性別, IFN 療法の治療歴) を独立変数としてロジスティック

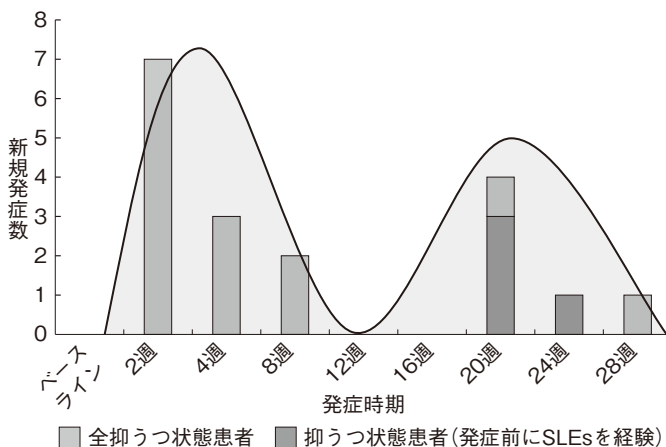


図1 IFN 誘発性抑うつ状態の発症時期

SLEs：ストレスフルライフイベント. (文献 12 より改変)

表2 IFN療法開始前因子を独立変数としたロジスティック回帰分析

項目	オッズ比 (95% CI)	P 値
ベースライン BDI スコア	1.35 (1.18~1.54)	0.0265*
NEO-FFI (N)	1.16 (1.09~1.24)	0.0210*
NEO-FFI (E)	0.97 (0.92~1.02)	0.579
NEO-FFI (O)	1.05 (0.99~1.12)	0.435
NEO-FFI (A)	1.00 (0.96~1.04)	0.986
NEO-FFI (C)	1.04 (0.98~1.10)	0.548
年齢	1.06 (1.01~1.10)	0.199
性別	2.18 (0.84~5.61)	0.411
IFN 療法の治療歴	3.31 (1.54~7.11)	0.118

* $P < 0.05$

95% CI : 95%信頼区間, NEO-FFI : Neuroticism-Extraversion-Openness Five-Factor Inventory, BDI : Beck Depression Inventory, (N) : 神経症傾向 (neuroticism), (E) : 外向性 (extraversion), (O) : 開放性 (openness to experience), (A) : 調和性 (agreeableness), (C) : 誠実性 (conscientiousness)
(文献 12 より改変)

表3 IFN 誘発性抑うつ状態群における BDI 下位項目の変化

下位項目	ベースラインの平均スコア (SD)	ワーストポイントの平均スコア (SD)	P 値 ^a	効果量 ^b
悲しさ	0.118 (0.332)	0.944 (0.802)	1.95E-3*	0.733**
喜びの喪失	0.176 (0.393)	0.944 (0.416)	9.77E-4**	0.791**
激越	0.118 (0.332)	0.833 (0.618)	3.17E-3*	0.716**
活力喪失	0.235 (0.437)	1.222 (0.428)	6.10E-5***	0.884**
睡眠障害	0.294 (0.588)	1.000 (0.840)	0.0156*	0.604**
倦怠感	0.353 (0.493)	1.444 (0.784)	1.71E-3*	0.727**
食欲低下	0.059 (0.243)	1.111 (0.676)	6.10E-5***	0.874**
体重減少	0.000 (0.000)	0.722 (0.669)	9.77E-4**	0.770**
身体愁訴	0.529 (0.624)	1.111 (0.676)	0.0469*	0.513**

a : Wilcoxon 符号順位和検定 (* $P < 0.05$, ** $P < 0.001$, *** $P < 0.0001$)b : Wilcoxon 符号順位和検定における効果量 (小 > 0.1 , *中 > 0.3 , **大 > 0.5)

SD : 標準偏差, BDI : Beck Depression Inventory

(文献 12 より改変)

回帰分析を行った。解析の結果、ベースラインの BDI スコア [odds ratio (OR) = 1.35, $P = 0.0265$], NEO-FFI 下位項目における神経症傾向 (OR = 1.16, $P = 0.0210$) が有意となり (表 2)¹²⁾, 既報を支持する結果を得た^{6,8,10)}。

4. BDI 下位項目

IFN 誘発性抑うつ状態の詳細な臨床特性を把握するため、BDI 下位項目の変化量の解析を行った (ベースラインのスコアと治療経過中のワーストポイントの比較)。IFN 誘発性抑うつ状態群において 9 項目 (悲しさ, 喜びの喪失, 激越, 活力喪

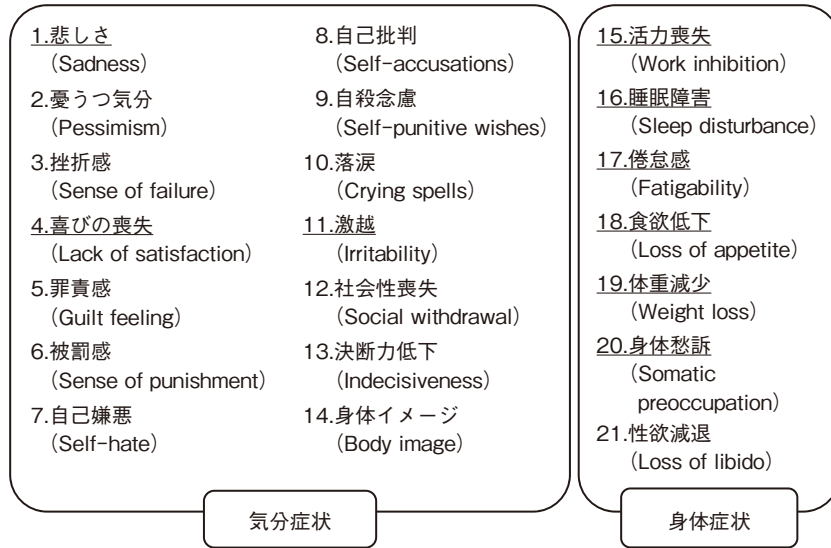


図2 BDI下位項目

失、睡眠障害、倦怠感、食欲低下、体重減少、身体愁訴)で有意な変化を認めた(表3)¹²⁾。BDIは21下位項目から構成され、その項目によって「気分症状」と「身体症状」に分類されるが、今回の解析で有意差を認めた項目の多くは「身体症状」に偏っていることが判明した(図2)。また興味深いことに、憂うつ気分といった一般の抑うつ状態で多く認められる項目が有意な変化を示していなかった。

したがって、「IFN誘発性抑うつ状態と一般の抑うつ状態では中核症状が異なる」という仮説を立て、両群でのBDI下位項目変化量の効果量を比較した。一般の抑うつ状態のデータにはわれわれが過去に行った看護師を対象としたコホート研究のデータを使用した^{11,20)}。この解析の結果、IFN誘発性抑うつ状態群において大きな効果量で変化していた睡眠障害、食欲低下、体重減少といった「身体症状」は、一般の抑うつ状態群では有意な変化はあったものの、比較的小さな効果量しか示していなかった(表4)。対して、IFN誘発性抑うつ状態群では有意な変化を認めなかった憂うつ気分、挫折感、罪責感、被罰感、自己嫌悪、自己批判といった「気分症状」は、一般の抑うつ状態群

において大きな効果量で変化していた(表4)。この結果から、IFN誘発性抑うつ状態は「身体症状」が中心であり、「気分症状」が中心となる一般の抑うつ状態とは中核症状が異なるということが示唆された。

III. 考 察

本研究において、われわれは以下の結果を示した。

- ①IFN誘発性抑うつ状態の発症時期が治療開始後2~8週までと20週以降の二峰性のピークとなっている。
- ②治療開始前のBDIスコアとNEO-FFIにおける神経症傾向がIFN誘発性抑うつ状態の臨床的リスクになる。
- ③IFN誘発性抑うつ状態の中核症状は「身体症状」であり、一般の抑うつ状態と質が異なる。

まず発症時期について、今回示された2~8週までのピークは既報と一致する結果であった^{6,10,16,17)}。しかし、20週以降のピークは既報では認められていないものであった。ここでわれわれは、20週以降の群の6名中4名(66.7%)が抑うつ状態発症前にSLEsを経験していたことに着目

表4 BDI 下位項目の変化 (IFN 誘発性抑うつ状態群と一般の抑うつ状態群の比較)

下位項目	一般の抑うつ状態群 (n=109)				IFN 誘発性抑うつ状態群 (n=18)	
	ベースラインの平均スコア (SD)	ワーストポイントの平均スコア (SD)	P 値 ^a	効果量 ^b	P 値 ^a	効果量 ^b
悲しさ	0.248 (0.434)	0.908 (0.570)	<2.2E-16***	0.732**	1.95E-3*	0.733**
憂うつ気分	0.073 (0.262)	0.615 (0.732)	2.42E-12***	0.615**	0.289	0.333*
挫折感	0.514 (0.587)	1.284 (1.171)	<2.2E-16***	0.747**	0.148	0.403*
喜びの喪失	0.128 (0.336)	0.798 (0.691)	7.31E-15***	0.692**	9.77E-4**	0.791**
罪責感	0.312 (0.465)	0.972 (0.687)	1.46E-15***	0.697**	0.531	0.205
被罰感	0.183 (0.389)	0.725 (0.692)	9.84E-12***	0.612**	0.500	0.333*
自己嫌悪	0.083 (0.337)	1.266 (0.835)	<2.2E-16***	0.817**	0.0977	0.423*
自己批判	0.862 (0.687)	1.706 (0.785)	3.31E-14***	0.669**	0.754	0.112
自殺念慮	0.064 (0.246)	0.358 (0.482)	1.86E-7***	0.485*	1.00	0.105
落涙	0.092 (0.290)	0.633 (0.588)	1.89E-13***	0.656**	0.500	0.333*
激越	0.211 (0.453)	1.147 (0.768)	<2.2E-16***	0.777**	3.17E-3*	0.716**
社会性喪失	0.064 (0.246)	0.596 (0.668)	5.88E-13***	0.639**	1.00	0.136
決断力低下	0.073 (0.262)	0.826 (0.606)	<2.2E-16***	0.785**	0.0703	0.500*
身体イメージ	0.183 (0.412)	0.734 (0.777)	2.47E-12***	0.617**	0.148	0.403*
活力喪失	0.229 (0.444)	0.945 (0.591)	<2.2E-16***	0.738**	6.10E-5***	0.884**
睡眠障害	0.358 (0.631)	0.670 (0.708)	7.23E-5**	0.377*	0.0156*	0.604**
倦怠感	0.495 (0.502)	1.339 (0.670)	<2.2E-16***	0.782**	1.71E-3*	0.727**
食欲低下	0.119 (0.326)	0.312 (0.539)	2.12E-3*	0.301*	6.10E-5***	0.874**
体重減少	0.046 (0.210)	0.284 (0.640)	2.00E-4**	0.343*	9.77E-4**	0.770**
身体愁訴	0.201 (0.403)	0.661 (0.581)	5.57E-10***	0.567**	0.0469*	0.513**
性欲減退	0.138 (0.396)	0.477 (0.715)	4.59E-6***	0.422*	0.496	0.172

a : Wilcoxon 符号順位和検定 (* $P<0.05$, ** $P<0.001$, *** $P<0.0001$)

b : Wilcoxon 符号順位和検定における効果量 (小 >0.1 , *中 >0.3 , **大 >0.5)

SD : 標準偏差, BDI : Beck Depression Inventory

(文献 12 より改変)

した (2~8 週の群は SLEs を経験していた対象者は 0 名)。SLEs が一般の抑うつ状態の確定的なリスクとして報告されている^{15,20,22)}ことを鑑みた場合、20 週以降の群は純粹に IFN 療法によって抑うつ状態が誘発されたのではなく、IFN 療法と SLEs という両面の影響があった可能性が示唆される。これらのことを踏まえると、IFN 療法開始後少なくとも 8 週までは (抑うつ状態誘発に対して IFN 療法の影響が強いと想定される期間)、抑うつ状態発症について慎重に評価を行うべきであり、BDI といったスクリーニング評価尺度を積極的に用いて早期介入につなげるべきであると考察する。

次に、われわれはベースラインの BDI スコアと NEO-FFI における神経症傾向を IFN 誘発性抑うつ状態の臨床的リスクとして同定した。しかし、それぞれのオッズ比は 1.1~1.3 程度であり、実臨床の場で抑うつ状態発症のスクリーニングとして有用といえる結果ではないと考えられる。

最後に、われわれは BDI 下位項目の変化量の解析を行うことで、IFN 誘発性抑うつ状態の中核症状が一般の抑うつ状態とは異なることを示した。IFN 誘発性抑うつ状態は睡眠障害、食欲低下といった「身体症状」が中核症状であり、一般の抑うつ状態で認められるよう「気分症状」は前量化しにくいという独特の臨床特性をもつ可能性が示

唆された。「気分症状」が前景化しにくい」ということは、内科主治医およびコンサルトを受けた精神科医が精神症状と判断しにくい状況を生み、結果的に早期介入を困難にすると考えられる。したがって、IFN療法の治療経過中、内科主治医および精神科医はBDIなどのスクリーニング評価尺度を用いながら、患者が訴える「身体症状」に十分に注意を払うことが求められる。

おわりに

今回、われわれはIFN誘発性抑うつ状態のリスク同定および臨床特性の検討を行った。その結果、特にIFN誘発性抑うつ状態の症状独自性を示すことができたことは有意義であり、また、臨床感覚と合致するものである。このような症状独自性をもとにして、例えばIFN誘発性抑うつ状態専用のスクリーニング評価尺度を作成することなどができれば、早期介入への足がかりとなり臨床的価値も高いといえる。今後はサンプルサイズを拡大し、より確度の高い結果を示すことで、IFN誘発性抑うつ状態への早期介入、ひいては抑うつ状態による治療中断率や患者QOLの改善につなげることが望まれる。

本研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(AMED)による公的援助を受けて行われた。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., et al. : An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, 4 ; 561-571, 1961
- 2) Beck, A. T., Beamesderfer, A. : Assessment of depression : the depression inventory. *Mod Probl Pharmacopsychiatry*, 7 ; 151-169, 1974
- 3) Brugha, T., Bebbington, P., Tennant, C., et al. : The list of threatening experiences : a subset of 12 life event categories with considerable long-term contextual threat. *Psychol Med*, 15 ; 189-194, 1985
- 4) Castellvi, P., Navinés, R., Gutierrez, F., et al. : Pegylated interferon and ribavirin-induced depression in

chronic hepatitis C : role of personality. *J Clin Psychiatry*, 70 ; 817-828, 2009

5) Costa P. T., McCrae, R. R. : Professional manual : Revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) and NEO Five-Factor-Inventory (NEO-FFI). *Psychological Assessment Resources*, Odessa, 1992

6) Dieperink, E., Ho, S. B., 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

7) European Association for the Study of the Liver : EASL Clinical Practice Guidelines : management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*, 55 ; 245-264, 2011

8) Fontana, R. J., Schwartz, S. M., Gebremariam, A., et al. : Emotional distress during interferon-alpha-2B and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Psychosomatics*, 43 ; 378-385, 2002

9) Gohier, B., Goeb, J. L., Rannou-Dubas, K., et al. : Hepatitis C, alpha interferon, anxiety and depression disorders : a prospective study of 71 patients. *World J Biol Psychiatry*, 4 ; 115-118, 2003

10) Hauser, P., Khosla, J., Aurora, 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

11) Ikeda, M., Shimasaki, A., Takahashi, A., et al. : Genome-wide environment interaction between depressive state and stressful life events. *J Clin Psychiatry*, 77 ; e29-30, 2016

12) Kawase, K., Kondo, K., Saito, T., et al. : Risk factors and clinical characteristics of the depressive state induced by pegylated interferon therapy in patients with hepatitis C virus infection : a prospective study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 70 ; 489-497, 2016

13) Manns, M. P., McHutchinson, J. G., Gordon, S. C., et al. : Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C : a randomised trial. *Lancet*, 358 ; 958-965, 2001

14) Negro, F. : Adverse effects of drugs in the treatment of viral hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*,

24 ; 183-192, 2010

15) Peyrot, W. J., Middeldorp, C. M., Jansen, R., et al. : Strong effects of environmental factors on prevalence and course of major depressive disorder are not moderated by 5-HTTLPR polymorphisms in a large Dutch sample. *J Affect Disord*, 146 ; 91-99, 2013

16) Raison, C. L., Borisov, A. S., Broadwell, S. D., et al. : Depression during pegylated interferon-alpha plus ribavirin therapy : prevalence and prediction. *J Clin Psychiatry*, 66 ; 41-48, 2005

17) Reichenberg, A., Gorman, J. M., Dieterich, D. T. : Interferon-induced depression and cognitive impairment in hepatitis C virus patients : a 72 week prospective study. *AIDS*, 19 (Suppl 3) ; S174-178, 2005

18) Schaefer, M., Capuron, L., Friebe, A., et al. : Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health : a European expert consensus statement. *J Hepatol*, 57 ; 1379-1390, 2012

19) Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., et al. : The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) : the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*, 59(Suppl 20) ; 22-33 ; quiz 34-57, 1998

20) Shimasaki, A., Kondo, K., Saito, T., et al. : A genetic variant in 12q13, a possible risk factor for bipolar disorder, is associated with depressive state, accounting for stressful life events. *PLoS One*, 9 ; e115135, 2014

21) Silverman, B. C., Kim, A. Y., Freudenreich, O. : Interferon-induced psychosis as a “psychiatric contraindication” to hepatitis C treatment : a review and case-based discussion. *Psychosomatics*, 51 ; 1-7, 2010

22) Tao, M., Li, Y., Xie, D., et al. : Examining the relationship between lifetime stressful life events and the onset of major depression in Chinese women. *J Affect Disord*, 135 ; 95-99, 2011
