

TABLE 3 Numbers and frequencies of individuals having I135X mutations in a Japanese cohort and a predominantly Caucasian cohort

Cohort	No./total no. (%) of individuals				Total
	B*51:01 ⁺ B*52:01 ⁻	B*51:01 ⁻ B*52:01 ⁺	B*51:01 ⁺ B*52:01 ⁺	B*51:01 ⁻ B*52:01 ⁻	
Japanese	51/51 (100)	42/49 (85.7)	5/5 (100)	88/151 (58.3)	186/256 (72.6)
Caucasian	125/131 (95.4)	17/26 (65.4)	0/0	331/1,198 (27.6)	473/1,355 (34.9)

of the HLA-B*52:01 molecule complexed with the Pol283-8 peptide clarified that HLA-B*52:01 could bind to the peptide in a fashion similar to but slightly different from that of HLA-B*51:01. These findings support the presentation of the Pol283-8 peptide by both HLA-B*52:01 and HLA-B*51:01.

Pol283-8-specific CD8⁺ T cells were detected in 7 of 14 HLA-B*52:01⁺ HLA-B*51:01⁻ individuals chronically infected with HIV-1. A previous analysis showed that CD8⁺ T cells specific for this epitope are frequently detected in HLA-B*51:01⁺ individuals chronically infected with HIV-1 (49). These results, taken together, indicate that this epitope is immunodominant in both HLA-B*51:01⁺ and HLA-B*52:01⁺ individuals. The analysis of 257 Japanese individuals revealed an association between HLA-B*52:01 and a variety of nonconsensus residues at RT codon 135 (I135X). Specifically, variants 8T, 8L, 8R, and 8V predominated in HLA-B*52:01⁺ individuals, suggesting that these mutations had been selected by HLA-B*52:01-restricted CTLs. The viral suppression assay revealed that the HLA-B*52:01-restricted CTLs failed to suppress the replication of these mutant viruses. These results support the idea that the I135X mutation can be selected by immune pressure via Pol283-8-specific CTLs in HLA-B*52:01⁺ individuals. Our previous studies showed that the 8L, 8T, and 8R mutations affected the recognition by Pol283-8-specific, HLA-B*51:01-restricted CTL clones (15, 28). These studies, together with the present study, indicate that accumulation of 8L, 8T, and 8R mutations in the HIV-infected Japanese population may be due to immune pressure by both HLA-B*52:01-restricted and HLA-B*51:01-restricted CTLs. Our analysis of the crystal structure of the HLA-B*52:01-peptide complex demonstrated that position 8 of the Pol283-8 peptide was deeply packed into the hydrophobic groove. Whereas the 8L, 8T, and 8R substitutions likely had a relatively large effect on the structure of the complex, the 8V mutation, resulting in only the deletion of the small methyl group, caused only very limited changes. Thus, the structural analysis supports the idea that the 8L, 8T, and 8R mutations affected the TCR recognition of the peptide and/or its binding to HLA-B*52:01.

The present study confirmed previous studies of nine worldwide cohorts (15) and a Chinese cohort (50) that showed a strong association of I135X with HLA-B*51:01. The I135X mutation was found in 58.3 and 27.6% of HLA-B*51:01⁻ HLA-B*52:01⁻ Japanese and predominantly Caucasian individuals, respectively (Table 3), supporting greater population level accumulation of this mutation in Japanese than in other cohorts. Since the Japanese cohort included twice as many HLA-B*51:01⁺ individuals as the IHAC cohort (21.9% of Japanese and 9.4% of Caucasians in IHAC), the difference in the I135X variant frequency between these two cohorts would be driven, to a large extent, by the higher HLA-B*51:01 prevalence in the former than in the latter. The association of HLA-B*52:01 with this mutation was much weaker than that of HLA-B*51:01 in both cohorts but still highly statistically significant (an lnOR of 11.7 [$P = 8.77 \times 10^{-4}$] versus an

lnOR of 40.0 [$P = 5.78 \times 10^{-12}$] in the Japanese cohort and an lnOR of 3.06 [$P = 2.95 \times 10^{-5}$] versus an lnOR of 5.71 [$P = 1.58 \times 10^{-51}$] in IHAC). Because of the relatively low B*52:01⁺ frequency (~2%) in IHAC, the effect of HLA-B*52:01 on the overall prevalence of I135X was relatively low in this cohort. In contrast, in the Japanese cohort, where the HLA-B*52:01⁺ prevalence was relatively high (>20%), this allele represents a major driving force behind I135X selection in this cohort. Thus, selection pressure from both HLA-B*51:01 and HLA-B*52:01 likely contributed to the observed population level accumulation of I135X mutations in the Japanese population.

Previous studies showed that HLA-B*51:01-restricted, Pol283-8-specific CTLs have a strong ability to suppress HIV-1 replication *in vitro* (28) and that they suppressed the replication of the 8V mutant virus but failed to suppress that of the 8T, 8L, and 8R mutant viruses (15). The frequency of the Pol283-8-specific CTLs was inversely correlated with the plasma viral load in HLA-B*51:01⁺ hemophiliacs infected with HIV-1 approximately 30 years ago (28). The 8T, 8L, and 8R mutations did not affect replication capacity, whereas the 8V mutation conferred a modest fitness cost (15). These findings support the suppression of the wild-type or 8V mutant virus by Pol283-8-specific CTLs as a major mechanism of slow progression to AIDS in Japanese hemophiliacs. This CTL response was also elicited in Chinese HLA-B*51:01⁺ individuals infected with the 8V mutant virus; furthermore, a low viral load and a high CD4 count were significantly associated with the presence of at least one of three HLA-B*51:01-restricted CTL responses, including a Pol283-8-specific one (50). Thus, these findings support the idea that Pol283-8-specific CTLs play an important role in the control of HIV-1 infection.

The present study demonstrated that HLA-B*52:01-restricted, Pol283-8-specific CTLs also had a strong ability to suppress HIV-1 replication *in vitro* (80% suppression at an E/T cell ratio of 0.3:1). However, the ability of HLA-B*52:01-restricted CTLs to suppress the replication of HIV-1 was weaker than that of HLA-B*51:01-restricted CTLs (Fig. 5B). Inspection of the crystal structures of both HLA molecules complexed with the Pol283-8 peptide suggests that the relatively shallow penetration of the hydrophobic groove of HLA-B*52:01 by the C-terminal side of the peptide, in contrast to the tightly packed binding with HLA-B*51:01, may have resulted in an unstable conformation of the complex. Furthermore, Ser67 of HLA-B*52:01 would have provided more space and loose interactions with the peptide than in the case of the Phe of HLA-B*51:01. Interestingly, the Pol283-8 peptide would have displayed only side chains of Thr1 and Ser7, and some part of the main chains, to CTLs. Therefore, these results suggest that the unstable backbone conformation and side chain positions in the case of HLA-B*52:01 largely contributed to the lower TCR affinity than that afforded by HLA-B*51:01. These results support that selection pressure *in vivo* via the HLA-B*52:01-restricted CTLs would be weaker than that via the HLA-B*51:01-restricted CTLs. Indeed, the prevalence of I135X mutations in HLA-B*51:

01⁺ individuals was higher than that in HLA-B*52:01⁺ individuals. The difference in the pattern of escape mutant selection by these CTLs between the HLA-B*51:01⁺ and HLA-B*52:01⁺ individuals might also have been due to the difference in their abilities to suppress HIV-1 replication. However, it still remains unclear why the 8T mutant was predominantly selected in the HLA-B*51:01⁺ but not in the HLA-B*52:01⁺ individuals. Further studies are expected to clarify the mechanism to explain how these CTLs selected different patterns of mutations at RT135.

Previous studies showed that the T242N mutant was selected by HLA-B*58:01-restricted and HLA-B*57-restricted CTLs specific for TW10 epitope in HIV-1 clade B-infected and clade C-infected individuals (25–27). Herein we also showed that I135X was selected by Pol283-8-specific CTLs restricted by two different HLA class I molecules. However, the strength and the pattern of the selection of I135X was different between HLA-B*51:01 and HLA-B*52:01. The present study suggests that this difference in the selection pattern was associated with that between the HLA-B*51:01⁺ and HLA-B*52:01⁺ individuals in terms of the ability of Pol283-specific CTLs to suppress HIV-1 replication. Thus, we characterized and experimentally validated distinct HIV-1 escape patterns of CTLs with the same epitope specificity and provided evidence that the extremely high prevalence of I35X in circulating Japanese sequences is likely driven not by one but by two HLA-B alleles.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Sachiko Sakai for her secretarial assistance, as well as Richard Harrigan and the BC Centre for Excellence in HIV/AIDS for data access. The assistance of Jennifer Listgarten and Carl Kadie (Microsoft Research) with HLA allele interpretation is also gratefully acknowledged.

N.K. is a JSPS Research Fellow. Z.L.B. is a recipient of a Canadian Institutes of Health Research (CIHR) New Investigator Award and a Michael Smith Foundation for Health Research (MSFHR) Scholar award. This research was supported by the Global COE program Global Education and Research Center Aiming at the Control of AIDS, launched as a project commissioned by the Ministry of Education, Science, Sports, and Culture, Japan, and by grants-in-aid for scientific research from the Ministry of Education, Science, Sports and Culture, Japan (18390141 and 20390134).

We have no financial conflicts of interest.

REFERENCES

- Borrow P, Lewicki H, Hahn BH, Shaw GM, Oldstone MB. 1994. Virus-specific CD8⁺ cytotoxic T-lymphocyte activity associated with control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 infection. *J. Virol.* 68:6103–6110.
- Koup RA, Safrit JT, Cao Y, Andrews CA, McLeod G, Borkowsky W, Farthing C, Ho DD. 1994. Temporal association of cellular immune responses with the initial control of viremia in primary human immunodeficiency virus type 1 syndrome. *J. Virol.* 68:4650–4655.
- Rinaldo C, Huang XL, Fan ZF, Ding M, Beltz L, Logar A, Panicali D, Mazzara G, Liebmann J, Cottrill M. 1995. High levels of anti-human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) memory cytotoxic T-lymphocyte activity and low viral load are associated with lack of disease in HIV-1-infected long-term nonprogressors. *J. Virol.* 69:5838–5842.
- Matano T, Shibata R, Siemon C, Connors M, Lane HC, Martin MA. 1998. Administration of an anti-CD8 monoclonal antibody interferes with the clearance of chimeric simian/human immunodeficiency virus during primary infections of rhesus macaques. *J. Virol.* 72:164–169.
- Ogg GS, Jin X, Bonhoeffer S, Dunbar PR, Nowak MA, Monard S, Segal JP, Cao Y, Rowland-Jones SL, Cerundolo V, Hurley A, Markowitz M, Ho DD, Nixon DF, McMichael AJ. 1998. Quantitation of HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes and plasma load of viral RNA. *Science* 279:2103–2106.
- Schmitz JE, Kuroda MJ, Santra S, Sasseville VG, Simon MA, Lifton MA, Racz P, Tenner-Racz K, Dalesandro M, Scallon BJ, Ghayeb J, Forman MA, Montefiori DC, Rieber EP, Letvin NL, Reimann KA. 1999. Control of viremia in simian immunodeficiency virus infection by CD8⁺ lymphocytes. *Science* 283:857–860.
- Gandhi RT, Walker BD. 2002. Immunologic control of HIV-1. *Annu. Rev. Med.* 53:149–172.
- Goulder PJ, Watkins DI. 2008. Impact of MHC class I diversity on immune control of immunodeficiency virus replication. *Nat. Rev. Immunol.* 8:619–630.
- Borrow P, Lewicki H, Wei X, Horwitz MS, Peffer N, Meyers H, Nelson JA, Gairin JE, Hahn BH, Oldstone MB, Shaw GM. 1997. Antiviral pressure exerted by HIV-1-specific cytotoxic T lymphocytes (CTLs) during primary infection demonstrated by rapid selection of CTL escape virus. *Nat. Med.* 3:205–211.
- Goulder PJ, Phillips RE, Colbert RA, McAdam S, Ogg G, Nowak MA, Giangrande P, Luzzi G, Morgan B, Edwards A, McMichael AJ, Rowland-Jones S. 1997. Late escape from an immunodominant cytotoxic T-lymphocyte response associated with progression to AIDS. *Nat. Med.* 3:212–217.
- Goulder PJ, Brander C, Tang Y, Tremblay C, Colbert RA, Addo MM, Rosenberg ES, Nguyen T, Allen R, Trocha A, Altfeld M, He S, Bunce M, Funkhouser R, Pelton SI, Burchett SK, McIntosh K, Korber BT, Walker BD. 2001. Evolution and transmission of stable CTL escape mutations in HIV infection. *Nature* 412:334–338.
- Moore CB, John M, James IR, Christiansen FT, Witt CS, Mallal SA. 2002. Evidence of HIV-1 adaptation to HLA-restricted immune responses at a population level. *Science* 296:1439–1443.
- Draenert R, Le Gall S, Pfafferoth KJ, Leslie AJ, Chetty P, Brander C, Holmes EC, Chang SC, Feeney ME, Addo MM, Ruiz L, Ramduth D, Jeena P, Altfeld M, Thomas S, Tang Y, Verrill CL, Dixon C, Prado JG, Kiepiela P, Martinez-Picado J, Walker BD, Goulder PJ. 2004. Immune selection for altered antigen processing leads to cytotoxic T lymphocyte escape in chronic HIV-1 infection. *J. Exp. Med.* 199:905–915.
- Leslie A, Kavanagh D, Honeyborne I, Pfafferoth K, Edwards C, Pillay T, Hilton L, Thobakgale C, Ramduth D, Draenert R, Le Gall S, Luzzi G, Edwards A, Brander C, Sewell AK, Moore S, Mullins J, Moore C, Mallal S, Bhardwaj N, Yusim K, Phillips R, Klenerman P, Korber B, Kiepiela P, Walker B, Goulder P. 2005. Transmission and accumulation of CTL escape variants drive negative associations between HIV polymorphisms and HLA. *J. Exp. Med.* 201:891–902.
- Kawashima Y, Pfafferoth K, Frater J, Matthews P, Payne R, Addo M, Gatanaga H, Fujiwara M, Hachiya A, Koizumi H, Kuse N, Oka S, Duda A, Prendergast A, Crawford H, Leslie A, Espinosa E, Reyes-Teran G, Allen T, Brander C, Kaslow R, Tang J, Hunter E, Allen S, Mulenga J, Branch S, Roach T, John M, Mallal S, Ogbu A, Shapiro R, Prado JG, Fidler S, Weber J, Pybus OG, Klenerman P, Ndung'u T, Phillips R, Heckerman D, Harrigan PR, Walker BD, Takiguchi M, Goulder P. 2009. Adaptation of HIV-1 to human leukocyte antigen class I. *Nature* 458:641–645.
- Avila-Rios S, Ormsby CE, Carlson JM, Valenzuela-Ponce H, Blanco-Heredia J, Garrido-Rodriguez D, Garcia-Morales C, Heckerman D, Brumme ZL, Mallal S, John M, Espinosa E, Reyes-Teran G. 2009. Unique features of HLA-mediated HIV evolution in a Mexican cohort: a comparative study. *Retrovirology* 6:72. doi:10.1186/1742-4690-6-72.
- Boutwell CL, Essex M. 2007. Identification of HLA class I-associated amino acid polymorphisms in the HIV-1C proteome. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 23:165–174.
- Brumme ZL, Brumme CJ, Heckerman D, Korber BT, Daniels M, Carlson J, Kadie C, Bhattacharya T, Chui C, Szinger J, Mo T, Hogg RS, Montaner JS, Frahm N, Brander C, Walker BD, Harrigan PR. 2007. Evidence of differential HLA class I-mediated viral evolution in functional and accessory/regulatory genes of HIV-1. *PLoS Pathog.* 3:e94. doi:10.1371/journal.ppat.0030094.
- Carlson JM, Listgarten J, Pfeifer N, Tan V, Kadie C, Walker BD, Ndung'u T, Shapiro R, Frater J, Brumme ZL, Goulder PJ, Heckerman D. 2012. Widespread impact of HLA restriction on immune control and escape pathways of HIV-1. *J. Virol.* 86:5230–5243.
- Carlson JM, Brumme ZL, Rousseau CM, Brumme CJ, Matthews P, Kadie C, Mullins JI, Walker BD, Harrigan PR, Goulder PJ, Heckerman D. 2008. Phylogenetic dependency networks: inferring patterns of CTL escape and codon covariation in HIV-1 Gag. *PLoS Comput. Biol.* 4:e1000225. doi:10.1371/journal.pcbi.1000225.
- Rousseau CM, Daniels MG, Carlson JM, Kadie C, Crawford H, Pren-

- dergast A, Matthews P, Payne R, Rolland M, Raugi DN, Maust BS, Learn GH, Nickle DC, Coovadia H, Ndung'u T, Frahm N, Brander C, Walker BD, Goulder PJ, Bhattacharya T, Heckerman DE, Korber BT, Mullins JI. 2008. HLA class I-driven evolution of human immunodeficiency virus type 1 subtype C proteome: immune escape and viral load. *J. Virol.* 82:6434–6446.
22. Crawford H, Lumm W, Leslie A, Schaefer M, Boeras D, Prado JG, Tang J, Farmer P, Ndung'u T, Lakhi S, Gilmour J, Goepfert P, Walker BD, Kaslow R, Mulenga J, Allen S, Goulder PJ, Hunter E. 2009. Evolution of HLA-B*5703 HIV-1 escape mutations in HLA-B*5703-positive individuals and their transmission recipients. *J. Exp. Med.* 206:909–921.
 23. Honeyborne I, Prendergast A, Pereyra F, Leslie A, Crawford H, Payne R, Reddy S, Bishop K, Moodley E, Nair K, van der Stok M, McCarthy N, Rousseau CM, Addo M, Mullins JI, Brander C, Kiepiela P, Walker BD, Goulder PJ. 2007. Control of human immunodeficiency virus type 1 is associated with HLA-B*13 and targeting of multiple gag-specific CD8⁺ T-cell epitopes. *J. Virol.* 81:3667–3672.
 24. Naruto T, Murakoshi H, Chikata T, Koyanagi M, Kawashima Y, Gatanaga H, Oka S, Takiguchi M. 2011. Selection of HLA-B57-associated Gag A146P mutant by HLA-B*48:01-restricted Gag140-147-specific CTLs in chronically HIV-1-infected Japanese. *Microbes Infect.* 13:766–770.
 25. Goulder PJ, Bunce M, Krausa P, McIntyre K, Crowley S, Morgan B, Edwards A, Giangrande P, Phillips RE, McMichael AJ. 1996. Novel, cross-restricted, conserved, and immunodominant cytotoxic T lymphocyte epitopes in slow progressors in HIV type 1 infection. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 12:1691–1698.
 26. Leslie AJ, Pfafferoth KJ, Chetty P, Draenert R, Addo MM, Feeney M, Tang Y, Holmes EC, Allen T, Prado JG, Altfeld M, Brander C, Dixon C, Ramduth D, Jeena P, Thomas SA, St John A, Roach TA, Kupfer B, Luzzi G, Edwards A, Taylor G, Lyall H, Tudor-Williams G, Novelli V, Martinez-Picado J, Kiepiela P, Walker BD, Goulder PJ. 2004. HIV evolution: CTL escape mutation and reversion after transmission. *Nat. Med.* 10:282–289.
 27. Miura T, Brockman MA, Schneidewind A, Lobritz M, Pereyra F, Rathod A, Block BL, Brumme ZL, Brumme CJ, Baker B, Rothchild AC, Li B, Trocha A, Cutrell E, Frahm N, Brander C, Toth I, Arts EJ, Allen TM, Walker BD. 2009. HLA-B57/B*5801 human immunodeficiency virus type 1 elite controllers select for rare gag variants associated with reduced viral replication capacity and strong cytotoxic T-lymphocyte recognition. *J. Virol.* 83:2743–2755.
 28. Kawashima Y, Kuse N, Gatanaga H, Naruto T, Fujiwara M, Dohki S, Akahoshi T, Maenaka K, Goulder P, Oka S, Takiguchi M. 2010. Long-term control of HIV-1 in hemophiliacs carrying slow-progressing allele HLA-B*5101. *J. Virol.* 84:7151–7160.
 29. Akari H, Arold S, Fukumori T, Okazaki T, Strebel K, Adachi A. 2000. Nef-induced major histocompatibility complex class I down-regulation is functionally dissociated from its virion incorporation, enhancement of viral infectivity, and CD4 down-regulation. *J. Virol.* 74:2907–2912.
 30. Falk K, Rotzschke O, Takiguchi M, Gnau V, Stevanovic S, Jung G, Rammensee HG. 1995. Peptide motifs of HLA-B51, -B52 and -B78 molecules, and implications for Behcet's disease. *Int. Immunol.* 7:223–228.
 31. Tomiyama H, Fujiwara M, Oka S, Takiguchi M. 2005. Cutting edge: epitope-dependent effect of Nef-mediated HLA class I down-regulation on ability of HIV-1-specific CTLs to suppress HIV-1 replication. *J. Immunol.* 174:36–40.
 32. Tomiyama H, Akari H, Adachi A, Takiguchi M. 2002. Different effects of Nef-mediated HLA class I down-regulation on human immunodeficiency virus type 1-specific CD8(+) T-cell cytolytic activity and cytokine production. *J. Virol.* 76:7535–7543.
 33. Takamiya Y, Schonbach C, Nokihara K, Yamaguchi M, Ferrone S, Kano K, Egawa K, Takiguchi M. 1994. HLA-B*3501-peptide interactions: role of anchor residues of peptides in their binding to HLA-B*3501 molecules. *Int. Immunol.* 6:255–261.
 34. Huang KH, Goedhals D, Carlson JM, Brockman MA, Mishra S, Brumme ZL, Hickling S, Tang CS, Miura T, Seebregts C, Heckerman D, Ndung'u T, Walker B, Klenerman P, Steyn D, Goulder P, Phillips R, Bloemfontein-Oxford Collaborative Group, van Vuuren C, Frater J. 2011. Progression to AIDS in South Africa is associated with both reverting and compensatory viral mutations. *PLoS One* 6:e19018. doi:10.1371/journal.pone.0019018.
 35. Altman JD, Moss PA, Goulder PJ, Barouch DH, McHeyzer-Williams MG, Bell JI, McMichael AJ, Davis MM. 1996. Phenotypic analysis of antigen-specific T lymphocytes. *Science* 274:94–96.
 36. Kabsch W. 2010. XDS. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 66(Pt 2):125–132.
 37. Evans PR. 1993. Proceedings of the CCP4 Study Weekend on Data Collection & Processing. Daresbury Laboratory, Warrington, United Kingdom.
 38. Matthews BW. 1968. Solvent content of protein crystals. *J. Mol. Biol.* 33:491–497.
 39. Vagin A, Teplyakov A. 1997. MOLREP: an automated program for molecular replacement. *J. Appl. Crystallogr.* 30:1022–1025.
 40. Murshudov GN, Vagin AA, Dodson EJ. 1997. Refinement of macromolecular structures by the maximum-likelihood method. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 53:240–255.
 41. Adams PD, Afonine PV, Bunkoczi G, Chen VB, Davis IW, Echols N, Headd JJ, Hung LW, Kapral GJ, Grosse-Kunstleve RW, McCoy AJ, Moriarty NW, Oeffner R, Read RJ, Richardson DC, Richardson JS, Terwilliger TC, Zwart PH. 2010. PHENIX: a comprehensive Python-based system for macromolecular structure solution. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 66:213–221.
 42. Laskowski RA, MacArthur MW, Moss DS, Thornton JM. 1993. PROCHECK: a program to check the stereochemical quality of protein structures. *J. Appl. Crystallogr.* 26:283–291.
 43. Emsley P, Lohkamp B, Scott WG, Cowtan K. 2010. Features and development of Coot. *Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr.* 66:486–501.
 44. Sakaguchi T, Ibe M, Miwa K, Yokota S, Tanaka K, Schonbach C, Takiguchi M. 1997. Predominant role of N-terminal residue of nonamer peptides in their binding to HLA-B* 5101 molecules. *Immunogenetics* 46:245–248.
 45. Maenaka K, Maenaka T, Tomiyama H, Takiguchi M, Stuart DI, Jones EY. 2000. Nonstandard peptide binding revealed by crystal structures of HLA-B*5101 complexed with HIV immunodominant epitopes. *J. Immunol.* 165:3260–3267.
 46. Sakaguchi T, Ibe M, Miwa K, Kaneko Y, Yokota S, Tanaka K, Takiguchi M. 1997. Binding of 8-mer to 11-mer peptides carrying the anchor residues to slow assembling HLA class I molecules (HLA-B*5101). *Immunogenetics* 45:259–265.
 47. Hiraiwa M, Yamamoto J, Matsumoto K, Karaki S, Nagao T, Kano K, Takiguchi M. 1991. T cell can recognize the allospecificities formed by the substitution of amino acids associated with HLA-Bw4/Bw6 public epitopes. *Hum. Immunol.* 32:41–45.
 48. Yamamoto J, Hiraiwa M, Hayashi H, Tanabe M, Kano K, Takiguchi M. 1991. Two amino acid substitutions at residues 63 and 67 between HLA-B51 and HLA-Bw52 form multiple epitopes recognized by allogeneic T cells. *Immunogenetics* 33:286–289.
 49. Tomiyama H, Sakaguchi T, Miwa K, Oka S, Iwamoto A, Kaneko Y, Takiguchi M. 1999. Identification of multiple HIV-1 CTL epitopes presented by HLA-B*5101 molecules. *Hum. Immunol.* 60:177–186.
 50. Zhang Y, Peng Y, Yan H, Xu K, Saito M, Wu H, Chen X, Ranasinghe S, Kuse N, Powell T, Zhao Y, Li W, Zhang X, Feng X, Li N, Leligdowicz A, Xu X, John M, Takiguchi M, McMichael A, Rowland-Jones S, Dong T. 2011. Multilayered defense in HLA-B51-associated HIV control. *J. Immunol.* 187:684–691.

本文 50 頁をご参照ください。

健康診断データベース

説明書

2013.7.8 version

厚生労働科学研究費補助金 エイズ対策研究事業
血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者の長期療養体制の整備に関する
患者参加型研究班（研究代表者 木村 哲）

【使用上のご質問など、問い合わせ先】
〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3
広島大学 大学院医歯薬保健学研究院 疫学・疾病制御学
（研究分担者 田中 純子）

TEL : 082-257-5162
E-mail : eidcp@hiroshima-u.ac.jp

HIV診療における精神障害

精神障害の診断治療のためのパッケージ

「暫定版」

うつ病

不安障害

睡眠障害

身体表現性障害

アルコール関連障害

認知症

平成25年度厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業

研究課題名:血液凝固因子製剤によるHIV感染被害者の長期療養体制の整備に関する患者参加型研究

研究代表者 木村 哲

サブテーマ:HIV感染血友病等患者の医療福祉と精神的ケアにおける課題と連携に関する研究

研究分担者 中根秀之

研究協力 長崎大学医学部精神神経科学教室 社会精神医学研究班

序論

診療の場において、一般診療医(日本でいえば主に内科開業医)が患者さんの精神科的問題に出会うことは比較的多いものです。一般診療医を受診した方の24%が、ICD-10で診断される精神疾患を抱えていることが、WHOの調査で明らかとなっています。わが国においても、一般診療医がこのような患者さんを診なくてはならないという現状があります。このパッケージは、WHO Education Packageをもとに一般診療医が精神疾患を的確に実践的に診断・治療するために開発されたものです。

これまで、「血液凝固因子製剤によるHIV感染被害者の長期療養体制の整備に関する患者参加型研究」において、HIV/HCV重複感染血友病患者の精神医学的問題について明らかとなりました。血液凝固因子製剤によるHIV感染被害者の52%以上は何らかの精神医学的問題に加え、社会機能障害を抱えています。さらに、これらの対象者が抱える精神障害は、プライマリ・ケアの分野でも遭遇するCommon Mental Disorder (CMD)と言われる一群であることもわかりました。そのため、ここでは特に①うつ病、②不安障害、③睡眠障害(不眠症)、④身体表現性障害、⑤アルコール関連障害に加え、⑥認知症を取り扱っています。

精神疾患については、他人に知られたくないと考える人が多いため、しばしば問題の実際の大きさが隠されてしまっています。プライマリ・ケアに関わるスタッフには、この病気に誠実に正面から向き合うことが必要だと思います。まず、患者さんや家族に対して、疾患に関する適切な情報を提供して下さい。そして精神医学的問題を十分に理解してもらった上で、本人や家族がこの病気の治療が出来るように働きかけて下さい。また、専門医とうまく連携を取りながら適切な治療に当たることが重要になります。

パッケージの内容

下記①～⑥の疾患にそれぞれに対応したパッケージがあります。

受け取る患者さんへの配慮から、パッケージでは疾患名について若干変更をしています。

- ①うつ病(気分のおちこみ)
- ②不安障害(不安神経症)
- ③睡眠障害(不眠症)
- ④身体表現性障害(説明できない身体症状)
- ⑤アルコール関連障害(アルコール症)
- ⑥認知症(ひどい物忘れ)

1. アンケート(患者用)

患者さんに、症状に関するアンケートに答えてもらいます。

アンケートの記入は診察の前でも後でも、また1人でもスタッフと一緒にでもかまいません。このアンケートは治療の経過を見るためにも役立ちます。

最初にどの疾患のアンケートに答えてもらったらいかがかわからない場合には、まずスクリーニング用のアンケートを手渡します。その結果を見て該当する疾患のアンケート用紙に再度回答してもらって下さい。

2. チェックリスト(医師用)

診断を行うためのスクリーニングとしてチェックリストを用います。

障害の有無を判定するため、まず上欄のスクリーニング項目からチェック(問診) を始めてください。もし、障害が示唆されれば下の質問に続きます。すべての項目のチェックを終えたら、まとめに進んで診断基準を満たすかどうか判断して下さい。

各項目は、アンケートに完全に対応していますので、その結果を上手く使うと問診が進めやすくなります。

3. 診断用シート(医師用)

これは鑑別診断を行うために使用します。

(例)チェックリストを使用してうつ病の診断基準を満たしても、治療を開始する前に除外診断を行う必要があります。診断用シートに従って上から下へと進んで下さい。まず、うつ病が身体疾患や薬物に起因するものではないことを確認します。次に、不安や緊張の症状が強ければ不安障害を除外しなくてはなりません。最後にアルコールの問題がないかどうかについてチェックを行います。すべての項目が除外されたら診断を確定して、うつ病として治療を開始します。

4. 治療用シート

医師が提供する情報を補い、治療への積極的な参加を促すためのものです。必要に応じて患者さんに手渡すこともできます。自宅でゆっくりと読んでもらい、疾患に対する理解を促します。

なお、認知症については、家族向けのパートもあります。

使用手順

- | | |
|------------|--|
| 1. アンケート | • 最初にどのアンケートに答えてもらったらよいか分からない場合には、まずスクリーニング用のアンケートをおこないます。 |
| ↓ | |
| 2. チェックリスト | • 鑑別診断を進めていく途中で、他の疾患についてもアンケートやチェックリストをやり直す必要が生じることがあります。場合によっては、2つ以上の疾患が合併することがありますので注意して下さい。 |
| ↓ | |
| 3. 診断用シート | • 医師や患者さんの状況に応じて、アンケートは省略してチェックリスト(問診) から始めても構いません。 |
| ↓ | |
| 4. 治療用シート | • 治療用シートを使用して患者さんに説明します。 |

使用にあたっての留意事項

1. 患者さんの精神的(心理的)問題へのアプローチのコツ

日常診療の中で、通常とは異なる患者さんの振る舞いや表情、会話に注目するようにして下さい。そういったことが精神疾患を発見する糸口になることがあります。

患者さんによっては、いきなり精神科的問題に関する質問をすると抵抗を感じる方もいらっしゃいますので、問診にこういった質問をさりげなく取り入れるようにして下さい。

問診のコツ

- 無理に聞き出したり、説明をしないようにする。
- 患者さんのプライバシーが保てる場所でアンケートや問診を行う。
- 患者さんが自由に話せて感情を表現できるようにする。
- 症状の訴えなどに対して寛大な心をもって受け止める。
- 家族や友人からも話を聞く(情報を集める)ようにする。

2. 使用を始める前に気をつけること

パッケージの使用を始める前に、患者さんに精神疾患であることを伝えられるか否かを判断する必要があります。精神疾患の告知には様々な問題が付きまといますので十分な配慮が必要です。伝えられるかどうかは主治医の判断に任せることとなりますが、精神科的問題に関する問診場面で嫌な顔をされた場合などには告知は避けた方がよいでしょう。また、告知に関する判断のポイントは各疾患によって異なります。

うつ病：最近では「うつ病」について随分認知されるようになってきました。それでも、病名を告知すると誤解や偏見が生じてしまう可能性もあります。患者さんには、「気分がおちこんでいる状態」、「うつ状態になっている」などと柔らかく表現した方が良いでしょう。

身体表現性障害：患者さんが訴える身体症状は心理的要因によって起きていると考えられるのですが、患者さん自身は身体疾患によって起きていると固く信じている場合があります。そのような場合は、患者さんが訴える症状について十分な検索を行った上で、「1つの可能性として心理的な要因が関与しているかもしれない。」ということ伝えるようにして下さい。慎重に説明しないと、「身体症状を精神的なものとして片づけた。」「先生は私を精神病扱いにした。」と受診しなくなることも考えられます。

アルコール関連障害：自分のアルコールに関する問題を自覚できないケースが多いと思われます。本人よりも家族へのアプローチが効果的な場合があります。

認知症：患者さん本人には、診断を告知しない方が良いでしょう。患者さんと別席で、じっくりと家族に説明をする必要があります。

3. 患者さんに精神疾患であることを伝えられる場合

- 患者さんに対する病気の説明のために、該当する疾患の治療用シートを用います。
- 治療方針を患者さんに説明します。

4. 2つ以上の精神疾患が併存(合併)する場合の治療の優先順位

- 1) アルコール関連障害
- 2) うつ病
- 3) 不安障害
- 4) 身体表現性障害
- 5) 睡眠障害

5. 専門医との協力

このパッケージは、一般診療医が専門医に取って代わり精神科的治療を行うためのものではありません。一般診療医が経験を広げて精神保健サービスとの連携を深め、専門医と協力して治療にあたることが重要です。

以下のような状況の時には、専門医へ紹介して下さい。

- ①自殺の意思を示したり、自殺企図の既往がある場合。
- ②混乱していたり、現病歴が不明である場合。
- ③診断が確定できない場合。
- ④日常生活に重大な障害が生じている場合。
- ⑤一定期間、適量の薬物治療を行ったが病状が改善しなかった場合。
- ⑥不穏、興奮、攻撃性、暴力などを認め、入院もしくは集中的な治療が必要な場合。
- ⑦専門医による治療を希望している場合。

*このパッケージは、世界保健機関精神保健ならびに物質乱用予防部(WHO MSA、Epidemiology、分類診断班)が作成したものをベースに長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 精神障害リハビリテーション学分野(中根秀之)が作成したものです。長崎大学医学部精神神経科学教室 社会精神医学研究班(中根允文、菅崎弘之、宇都宮浩、畑田けい子、今村芳博、石崎裕香、菊池美紀、木下裕久)の協力により、日本語版が作成されました。

*また、本冊子は平成 25 年度において、厚生労働科学研究費補助金(エイズ対策研究事業)「研究課題名：血液凝固因子製剤による HIV 感染被害者の長期療養体制の整備に関する患者参加型研究(研究代表者 木村哲)」を受け、実施した研究の成果にて作成されたものです。

*目的外の無断転載・複製を禁じます。

あなたの最近の健康状態についておたずねします。

I. 過去1か月間で、下記の症状があれば該当する項目に印をつけて下さい。

1. 原因がわからない持続的な痛みや身体症状に悩まされていますか。
(例：頭痛、胸痛、腹痛、腰痛、めまい、ふらつき、息苦しさ、物が飲み込みにくい、吐き気、下痢、頻尿、皮膚の発疹、しびれ、うずき)……………□
2. 睡眠について該当するものに印をつけて下さい。
 - ・なかなか寝つけない。……………□
 - ・頻繁に目が覚める。……………□
 - ・朝早く目が覚める。(普段より数時間早く目が覚める)……………□
 - ・疲れがとれない、さっぱりしない。……………□
3. 平均何時間くらい眠りますか。

何時に床につきますか。…………… 時

何時に起きますか。…………… 時

II. 過去1か月間で、少なくとも2週間、下記の症状があれば該当する項目に印をつけて下さい。

1. 悲しい気分、憂うつ、おちこむことはありますか。……………□
2. 以前は楽しめたことに興味を失っていますか。……………□
3. 活力の低下やいつも疲れている感じがしますか。……………□
4. 緊張したり、不安を感じたりしたことはありますか。……………□
5. 物事についてくよくよ悩みましたか。……………□

III. 飲酒に関する質問にお答え下さい。

1. 1日にどれぐらいのアルコールを飲みますか。

ビール、中瓶(500ml)…………… 本

焼酎、水割り、ワイン…………… 杯

日本酒…………… 合
2. 1週間に何日アルコールを飲みますか。…………… 日

スクリーニング

今の気分についておたずねします。

過去1か月間で、少なくとも2週間、下記の症状があれば該当する項目に印をつけて下さい。

- I. 悲しい気分、憂うつ、おちこむことはありますか。……………□
- II. 以前は楽しめたことに興味を失っていますか。……………□
- III. 活力の低下やいつも疲れている感じがしますか。……………□

上記のいずれかに該当する場合には下記へ進んでください。

- 1. 寝つけない、朝早く目が覚めますか。……………□
- 2. 食欲がないことがありますか。……………□
- 3. 他の人の話を聞く、仕事をする、テレビを見る、ラジオを聴く等の際に集中力が落ちていると感じますか。……………□
- 4. 思考や動作が緩慢になったと思いますか。……………□
- 5. 性的な関心が薄れましたか。……………□
- 6. 自分について否定的に考えたり、自信を失っていますか。……………□
- 7. 死について考えたり、死にたいと思ったことがありますか。……………□
- 8. 自分を責める気持ちがありますか。……………□

不安や緊張についておたずねします。

過去1か月間で、少なくとも2週間、下記の症状があれば該当する項目に印をつけて下さい。

I. 緊張したり、不安を感じたりしたことはありますか。……………□

II. 物事についてくよくよ悩みましたか。……………□

上記のいずれかに該当する場合には下記へ進んでください。

次のような症状がありますか。

1. 死んでしまいそうな感じ……………□

2. 自制できなくなる感じ……………□

3. 心臓がドキドキする……………□

4. 発汗……………□

5. ふるえ……………□

6. 胸痛……………□

7. 息苦しさ……………□

8. めまい、ふらつき……………□

9. しびれ……………□

10. 吐き気……………□

睡眠についておたずねします。

過去 1 か月間で、下記の症状があれば該当する項目に印をつけて下さい。

睡眠について該当するものに印をつけて下さい。

- なかなか寝つけない。……………□
- 頻繁に目が覚める。……………□
- 朝早く目が覚める。(普段より数時間早く目が覚める) ……□
- 疲れがとれない。……………□

上記のいずれかに該当する場合には下記へ進んでください。

1. 身体疾患や体の痛みはありますか。……………□
2. 薬を服用中ですか。……………□
3. 下記のいずれかにあてはまりますか。
 - 寝る前にアルコール、コーヒー、お茶を飲んだり、食べたりする。□
 - 昼寝をする。……………□
 - 生活習慣の問題 例：交代制の勤務……………□
 - 夜間のひどい騒音……………□
4. 気分が落ち込んでいる、あるいは興味や楽しみを失った。……………□
5. 不安、緊張、心配を感じる。……………□
6. 1日にどれぐらいのアルコールを飲みますか。
 - ビール、中瓶(500ml)…………… 本
 - 焼酎、水割り、ワイン…………… 杯
 - 日本酒…………… 合
- 1週間に何日アルコールを飲みますか。…………… 日
7. 眠れない日が1週間に3日以上ある。……………□

アンケート③

身体の症状についておたずねします。

過去1か月間で、下記の症状があれば該当する項目に印をつけて下さい。

原因がわからない持続的な痛みや身体症状に悩まされていますか。

(例：頭痛、胸痛、腹痛、腰痛、めまい、ふらつき、息苦しさ、物が飲み込みにくい、吐き気、下痢、頻尿、皮膚の発疹、しびれ、うずき)……………□

上記のいずれかに該当する場合には下記へ進んでください。

1. これらの症状について何人もの医師の診察を受けましたか。……………□
2. 症状について医師から説明を受けても、納得がいかないことがありましたか。……………□
3. これらの痛みや身体症状は6ヶ月以上持続している。……………□
4. 気分が落ち込んでいる、あるいは興味や楽しみを失った。……………□
5. 不安、緊張、心配を感じる。……………□
6. 1日にどれぐらいのアルコールを飲みますか。
 - ・ビール、中瓶(500ml)…………… 本
 - ・焼酎、水割り、ワイン…………… 杯
 - ・日本酒…………… 合
- 1週間に何日アルコールを飲みますか。…………… 日

飲酒についておたずねします。

I. 1日にどれぐらいのアルコールを飲みますか。

- ビール、中瓶（500ml） 本
- 焼酎、水割り、ワイン 杯
- 日本酒 合

II. 1週間に何日アルコールを飲みますか。 日

III. 過去1年間で、下記の症状や問題があれば該当する項目に印をつけて下さい。

1. 禁酒や節酒（酒の量を減らすこと）ができないと感じたことがありますか。
2. 飲まずにはいられないような強い欲求や衝動を感じたことがありますか。
3. 禁酒や節酒を行うことで次のような症状が出たことがありますか。
 - 手のふるえ
 - 発汗
 - 寝つけない
 - 心臓がドキドキする
 - 不安感、イライラする
 - 頭痛
 - ひきつけ、けいれん
4. 飲酒により問題が生じたり、状況がさらに悪くなるとわかっていて飲み続けたことがありますか。
5. 家族や友人、医師などから飲酒に関する問題を指摘されたことがありますか。

物忘れなどについておたずねします。

最近の数ヶ月で下記の症状があれば該当する項目に印をつけて下さい。

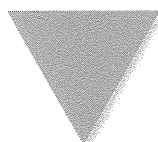
1. 物忘れしやすくなった。……………□
2. 性格や行動が変わった。……………□

上記のいずれかに該当する場合には下記へ進んでください。

1. 今さっき言ったことをすぐに忘れることがある。……………□
2. 考えたり判断したりする能力が低下した。……………□
3. 着衣、買い物、料理などができなくなった。……………□
4. 混乱したり、イライラしたり、涙もろくなった。……………□
5. 何か薬を内服中ですか。……………□
6. 現在、熱がありますか。……………□
7. 症状は急速に進みましたか。……………□
8. 注意散漫、不眠、興奮がありますか。……………□
9. 気分が落ち込んでいる、あるいは興味や楽しみを失った。……………□
10. 最近、転んだり頭を打ったりしましたか。……………□

全人口の6~7人に1人が生涯に一度は、
「うつ」の状態になると言われています。

気分のおちこみ（うつ）



「うつ」は治ります。

気分のおちこみ（うつ）

「うつ」とは？

多くの人が悲しみや喪失感を表現するのに「鬱（うつ）」ということばを使います。元気が出ない、眠れない、食欲がないといった、一時的に「憂うつな気分の状態（うつ状態）」になることは誰でも経験することですが、普通は時間が経つにつれ、次第に回復していくものです。

しかし、これらが回復せずずっと続くことがあり、その場合には治療が必要になります。また、「うつ」になったときは、心の症状に加えて、身体の症状を伴うことも特徴です。

今までの様々な研究で、全人口の6~7人に1人が生涯に一度は、「うつ」状態になるということがわかっています。

一般的な症状

心理的

- 気分がおちこみ、何となく悲しい、寂しい
- 興味や関心が少なくなる
- 希望がもてない
- 集中できない
- 死にたいと考える
- イライラする
- 自分を責めたりする

身体的

- 眠れない
- 食欲がない
- 体重が減った
- 疲れやすい
- 身体がだるい
- じっとしてられない
- 性欲が減った

何が「うつ」の原因（きっかけ）になるか？

「うつ」は、心と身体が疲れ切っているために起こります。細かく見ると、脳の中の伝達物質の一部が減っていることがわかってきていますが、現代社会では様々なストレスをきっかけとして起こることが考えられ、インフルエンザや出産といった身体状況がきっかけとなったり、転居や離婚といった心理的環境的状况がきっかけになることもあります。

また、一方では、明らかな原因（きっかけ）が見当たらない人もいます。

あなた自身の状況を考えてみて下さい。下記に挙げた原因の中で該当するものがありますか？

該当するものがあれば、○印をつけて下さい。

考えられる原因

心理的

- 引っ越し
- 身近な人を亡くした
- 仕事上のストレス

身体的

- 感染症（風邪）
- 慢性の病気
- 酒の飲み過ぎ
- 更年期障害、マタニティブルー

薬物

- 血圧の薬
- 胃薬
- ステロイド

「うつ」の治療について

- 「うつ」は、あなたが弱い人間だとか、怠け者だとかということではありません。
- 「うつ」は、よく見られる状態で有効な治療法があります。
- 「うつ」の治療にとって、もっとも大切なのは休養、次にお薬(抗うつ薬)です。
- 「うつ」の治る過程は一直線ではありません、一進一退を繰り返しながら改善に向かいます。
- 「うつ」の治療薬(抗うつ薬)について
 - ・効果が出るまでに1~2週間かかります。
 - ・主な副作用は、
従来の治療薬：ねむけ、口渇、便秘、排尿障害、立ちくらみなど。
新しい治療薬：ねむけ、嘔気、嘔吐、頭痛など。
 - ・副作用は、通常は1週間で軽くなります。
 - ・副作用が出ても無断で薬をやめずに、必ず医師に相談してください。
 - ・治療薬を服用中は飲酒を控えて下さい。
 - ・抗うつ薬には依存性はありません。

英国のうつ病治療ガイドライン NICE では、軽症うつ病は「抗うつ薬は最初の治療法としては適しておらず、最初の簡単な治療法が無効の場合にのみ推奨される」としています。軽症うつ病に対しては、構造化された指導付きの運動や認知行動療法に基づいたセルフヘルプを奨励するようなプログラムで治療反応を示すとしています (NICE, 2007)。他の介入で無効な場合や心理社会的・医学的問題がうつ症状に関連している場合、あるいは過去に中等症以上のうつ病の既往がある場合には第1選択薬として SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬) や SNRI (セロトニン ノルアドレナリン再取り込み阻害薬) が適応になります。

うつ病治療上の注意点

抗うつ薬の使い方：SSRI は副作用が少ないと思われがちですが、頭痛、下痢、嘔気などはよくみられます。また服薬開始には、セロトニン症候群、減量や中止時には退薬症候群といって、かえって不安感やイライラ感が強くなったようにみえることもあります。

- (1) 用量：一般的な注意点として大量投与は避けましょう。
- (2) 用法：原則通り、漸増法、漸減法で行いましょう。
- (3) 投与初期 (1~2 週間) および増量あるいは変更時にはよりきめの細かな観察 (通院間隔を短くするなど) を行うことは当然ですが、この時期に限らず、投与前と比べて、焦燥感、激越、イライラ感、攻撃的態などが見られる場合には、投与の継続の可否や鎮静作用のある薬剤の併用などを含め再検討して下さい。
- (4) 双極性障害の診断が明確になった場合には、原則として、気分安定薬を主剤とし、抗うつ薬を単独での使用は控えて下さい。

自殺のリスク

憂うつな気分は、本人にとって外見よりもはるかに深刻な場合があります。周囲が本人を励ましたり、説教を重ねていると、患者さんは心の負担を重ね自殺するほど思いつめることがあります。しかし、このような状況でも、無理して明るく振舞っていることが少なくありません。患者さんに死にたい気持ちがある場合、心の絆を強めるために、「決して死なない」という約束をすることが、自殺の大きな歯止めとなります。

自殺の危険因子 自殺予防マニュアル「一般医療機関におけるうつ状態・うつ病の早期発見とその対応」より

自殺未遂歴	自殺未遂は最も重要な危険因子 自殺未遂の状況、方法、意図、周囲からの反応などを検討
精神疾患の既往	気分障害（うつ病）、統合失調症（精神分裂病）、 パーソナリティ障害、アルコール依存症、薬物乱用
サポートの不足	未婚、離婚、配偶者との死別、職場での孤立
性別	自殺既遂者：男＞女 自殺未遂者：女＞男
年齢	年齢が高くなるとともに自殺率も上昇
喪失体験	経済的損失、地位の失墜、病気や怪我、業績不振、予想外の失敗
他者の死の影響	精神的に重要なつながりのあった人が突然不幸な形で死亡
事故傾性	事故を防ぐのに必要な措置を不注意にも取らない。 慢性疾患に対する予防や医学的な助言を無視する。

専門医への紹介のタイミング

(1) 診断に苦慮する場合

幻聴などの異常体験の訴えのある人

見当識障害を有し認知症との鑑別が必要な症例

鑑別が困難な場合

脳梗塞、アルツハイマー型認知症、パーキンソン病などの脳器質性疾患うつ病が
認知症様症状を呈する仮性認知症

他の精神疾患との合併の可能性

統合失調症、境界性パーソナリティ障害、不安神経症（パニック障害）、強迫性障害、
甲状腺機能低下症、インターフェロン投与後などの症状性精神病など

(2) SSRI、SNRI を投与しても症状が改善しない場合

SSRI、SNRI などを4～8週間、最高用量まで増量して経過をみても、症状が改善しない場合
(多くの抗うつ薬の反応率はおよそ6割とされている)

(3) うつ状態が重症な場合

うつ状態そのものが重症である場合

特に幻想、妄想など精神病を伴ったうつ病

心気妄想：本当はがんではないのにがんだと思い込んでいる。

罪業妄想：今の状態は自分が過去起こした過ちのために起こっている。

貧困妄想：経済的な問題などないのに、財産が無くなったと考える。

(4) 周産期のうつ病

子供への影響を考慮して、早期に精神科へ紹介する。

夫や家族など、本人をとりまく周囲にうつ病に対する理解が必要。

(5) 躁状態〔躁病エピソード（DSM-IV）：1週間以上の多弁、多動などの活動性が高まった状態〕

うつ状態に比べて、対人関係の障害を直接的にもたらず可能性がある

炭酸リチウム、バルプロ酸などの気分安定薬を投与するには専門医の関与が必要

(6) 自殺念慮が強い場合

死について繰り返し訴えるようなうつ病の人

実際に自殺企図がある

高齢者で心氣的な訴えや焦燥感の強い患者