

## A. 研究目的

近年、本邦では中高年の自殺が大きな社会問題となっているが、その背景にはうつ病・うつ状態（以下、うつ病）の存在が疑われ、プライマリケアにおけるうつ病の早期診断・早期治療の重要性が叫ばれている。加えて、うつ病では不眠は必発であり、睡眠の問題も看過すべきではない。

一般に循環器内科領域では、特に回復後に不安が強くなる（例えば虚血性疾患では胸痛を感じたことによる）、不眠を呈したりうつ病と考えられる患者が多く、身体科の中でも循環器領域では抗不安薬や睡眠導入剤、抗うつ薬の処方数が多い。国際的には循環器疾患とうつ病とは強い関連があり、循環器疾患を有する患者の中でうつ病を併発する割合は高く(1)、うつ病を併発すると一般に予後不良で死亡のリスクが高くなる(2,3)だけでなく、生活の質がさがり(4)、また医療費が多くかかる(5,6)との報告さえある。そのため予後の改善に寄与する患者特性に応じた集中的で柔軟な介入方法の開発が求められている(7)。アメリカ心臓病学会もうつ病は虚血性心疾患患者ではよく認められ、心血管罹患率および死亡率の増加と関連しているため、スクリーニングテストによるうつ病の早期発見、早期治療に関する勧告をヘルスケア医療提供者に行っている(8)。

一方、循環器疾患と睡眠時無呼吸症をはじめとした睡眠障害を合併することが少なくない。循環器疾患のリスク・ファクターの一つである肥満は睡眠時無呼吸症のリスク・ファクターでもある。不眠と糖尿病や高血圧症などの生活習慣病の合併も海外や国内で多数報告(9,10,11)されている。また、様々な研究施設などによって、現在の成人の平均時間が減少し続けていることが報告されており、不眠症や睡眠時無呼吸症などの睡眠障害と循環器疾患との関連性を調査することは国

民健康の向上の観点から意義深いものと考えられる(12)。

ところで、久留米大学病院精神神経科では1983年から毎週1回、「御用聞き」形式ともいうべき定期的訪問形式でリエゾンコンサルテーションサービス(以下 CLS)を行ってきた(13)。この CLS は院内他科に定着し、国内の大学病院や総合病院の中でも久留米大学病院は精神科と他科との連携はうまく機能している病院であると考えられる。しかし、CLS への依頼は身体科医の見立てによる依頼症例に限られており、実際には精神疾患があるにもかかわらずそのまま見過ごされている症例も数多く含まれている可能性が高い。うつ病に関しても同様であり、特に軽度から中等度のうつ状態に関しては見逃されることも危惧される。

本邦においてもうつ病や睡眠時無呼吸症候群を含めた睡眠障害が、循環器疾患患者にどの程度の存在するのか、循環器疾患でも虚血性心疾患や不整脈、心不全といった疾患により発症率に違いがあるのかどうか、うつ病や睡眠時無呼吸症候群を含めた睡眠障害に対し実際に治療されているのか、治療されているのであればどのような治療がなされているのか、うつ病や睡眠時無呼吸症候群を含めた睡眠障害合併による循環器系疾患の予後やうつ病の予後はどうであるのかといった点に関して、学術的に十分に検討されているとはいえない。

本研究の目的は、まず我が国における循環器疾患患者におけるうつ病と睡眠障害(睡眠時無呼吸症候群を含む)の有病率と重症度の現状を明らかにすることである。加えて、循環器疾患患者の再入院率、再入院までの期間、心血管イベントの有無、全死亡といった複合エンドポイントに対し、基礎心疾患とうつ病および睡眠障害の関係、うつ病および睡眠障害の治療効果を明らかにする。最終的には、

うつ病・不眠の各評価項目の結果、及びパルスオキシメーターの酸素飽和度や簡易ポリグラフ検査の結果を詳細に検討し、循環器内科医がうつ病や不眠、SASの合併をより簡便に、より確実に抽出しうる方法論を開発することが本研究の重要な目的である。

## B. 研究方法

### 1. 対象

対象は2010年4月1日から2010年10月31日の間に久留米大学病院心臓・血管内科病棟に入院した全循環器系疾患患者で、循環器科担当医が対象基準を満たすと判断した患者のうち、研究計画についての詳細な説明の後同意の得られた患者を対象とした。

適格基準と除外基準は以下の通りである。

#### 適格基準

- 1) 20歳以上80歳以下で循環器基礎疾患を有する患者
- 2) 性別不問
- 3) 本研究の参加について文章で本人の同意が得られた者。

また以下を除外基準とし、いずれかの項目に抵触する患者は組み入れないこととした。

- 1) 認知症および明らかな知的障害のある患者
- 2) ショック状態を呈している患者
- 3) 意識障害を有する患者
- 4) 人工呼吸器装着中の患者
- 5) その他、主治医が不相当と判断した患者

### 2. 方法

- (1) 循環器内科担当医および看護スタッフは以下の項目について調査評価を行う。

#### ①基礎心疾患

虚血性心疾患、心筋症、弁膜症、うつ血性心不全、不整脈、高血圧症、先天性疾患、心膜心筋炎、大動脈疾患、末梢血管、肺高血

圧、感染性心内膜炎、心臓腫瘍、代謝性疾患、その他

#### ②合併症の有無

高血圧、糖尿病、脂質異常症、脳卒中、慢性肝疾患、慢性呼吸不全、癌

#### ③身体所見

身長、体重、腹囲、血圧、脈拍数

#### ④検査所見

心電図、心エコー検査、弁膜症の有無、NTproBNP値、血清クレアチニン値

#### ⑤循環器疾患の重症度分類：NYHA心機能分類

#### ⑥循環器科内科医のうつ状態に関する見立て

##### a) 問診(3項目)

- ・PHQの2項目
  - i. 興味や楽しみの薄れ
  - ii. 気分の落ち込みや憂うつ感
- ・2週間以上続く不眠

##### b) 精神科的支援の必要性の判断 (1.ない、2.あまりない、3.ある)

#### ⑦循環器内科看護スタッフによる情報収集 精神科既往歴、家族歴、治療歴、喫煙状況、 飲酒状況、婚姻状況

#### (2)一次スクリーニング

臨床心理士が一次スクリーニングとして自記式評価尺度を対面方式で実施した。

#### ①うつ状態(PHQ-9)+2週間以上続く不眠

#### ②睡眠評価尺度 (Pittsburgh Sleep Quality Index : PSQI)

③睡眠時無呼吸症候群（習慣的いびきの有無、呼吸停止の有無、Epworth 昼間の眠気の評価）

④生活の質（QOL）評価尺度（日本語版 EQ-5D）  
また睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome: SAS）のスクリーニングとしてパルスオキシメーターによる一晩の睡眠中の酸素飽和度の測定を行い、2%および 3%ODI を算出した。

### (3) 二次スクリーニング

一次スクリーニングの結果、うつ病あるいは SAS の high risk 患者に結果を書面でフィードバックし、精査を希望した患者に二次スクリーニングを行った。尚、睡眠障害が疑われた者（PSQI で 5.5 点以上）で受診を希望した者は睡眠障害クリニックに紹介した。

#### ① うつ病の二次スクリーニング

PHQ-9 で 10 点以上、あるいは PHQ の 2 項目の i. 興味や楽しみの薄れ、ii. 気分の落ち込みや憂うつ感のいずれか一つでも該当した、うつ病疑いの患者に対して構造化面接（MINI）を行う。

#### ② SAS の二次スクリーニング

2%ODI > 10、あるいは 3%ODI > 5 の SAS 疑いの患者に対する SAS の簡易型ポリグラフ検査（口と鼻に呼吸センサーを、指に末梢酸素飽和度測定センサーを装着）を行う。

二次スクリーニングでうつ病あるいは SAS が疑われた場合は専門医の外来に紹介する。

### (4) 病院管理部門による調査事項

退院後、病院管理部門に依頼し、

①病名（レセプト病名：循環器疾患・精神疾患）

②治療薬（循環器病薬・向精神薬）

③入院期間

④医療費  
を調査した。

### (5) 倫理的事項

#### i 倫理的問題点

本研究は循環器疾患と精神疾患に関する調査研究で簡単な質問形式で行うため、患者の身体的負担は少ないと考えられるが、精神的苦痛を与えないように配慮する必要がある。調査は患者の精神状態が落ち着いている時に調査を行うこととする。また、うつ病、あるいは睡眠障害が疑われた患者には、現在行っている通常の外来紹介や CLS 経由で診断を行い、必要な場合には適切な治療を行う。

#### ii 患者の保護

本治療研究は、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」、およびヘルシンキ宣言（英国エジンバラ改定 2000 年、ワシントン注釈追加 2002 年および東京注釈追加 2004 年）の基本理念を遵守して行われる。患者個人情報の取扱いに細心の注意をはらい実施する。患者情報の漏洩防止策として施設番号と症例登録用紙の番号を組み合わせたものを匿名化番号（研究登録番号）として、個人の匿名化を行う。回収した氏名等の個人情報が特定されない調査票は、鍵のかかる書類ケースに保管される。なお、解析用データベース作成時にはネットワークに接続されていないパソコンを利用し、情報の漏洩を防止し、匿名化番号による情報管理を行い、個人名などの個人を特定する情報はデータベースに入力しない。また、データベース完成時には調査票はシュレッター処理して破棄する。

本研究の結果公表においても個々の患者が特定されることはない。

#### iii. 同意の取得

本治療研究の開始に先立ち、臨床心理士および循環器科担当医は説明同意書を用いて

下記 1)~10)の項目の十分な説明を行う。また患者に対して質問する機会と試験に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与える。また患者が本試験の内容を十分に理解したことを確認した後、患者本人の自由意志による研究参加の同意を文書により取得する。同意文書は1部複製して患者本人に手渡し、原本はカルテに保管する。

## 説明事項

### 本研究の概要

### 本研究の意義・目的

### 本研究の方法

### 本研究の参加について

同意の撤回がいつでも可能であり、同意しない場合でも不利益を受けないこと

試験に参加することにより期待される利益と  
予期される不利益

人権プライバシーが守られること

本治療に関連した健康被害と補償について結果の公表と開示、発生しうる知的財産権について

研究結果の帰属について

連絡先について

尚、本研究は久留米大学倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

### 1. 組み入れ率

2010年4月1日から2010年10月31日に久留米大学病院心臓・血管内科病棟に入院した全患者524名中、本研究の参加に同意が得られた者は258名(49.2%)であった。このうち、評価時点の2010年10月31日に入院中で医療費が確定していなかった患者やスクリーニングが全て行えていなかった患者を除外した199名について検討した。

### 2. 対象者の背景(資料3)

患者背景を資料3に示した。199名(男性139名、女性60名)の平均年齢は $63 \pm 12$ 歳、BMIは $23 \pm 4$ であった。検査所見は血圧 $124 \pm 21/72 \pm 12$ mmHg、心拍数 $69 \pm 13$ 、左室区出率(LVEF)は $62 \pm 15\%$ であった。NYHA分類はI度77%、II度22%ど重症度分類では軽度の患者が中心であった。主な合併症の有病率は高血圧66.4%、虚血性疾患59.5%、糖尿病31.3%、不整脈19.9%であった。

### 3. パルスオキシメータ測定の結果

①パルスオキシメータ測定の結果を資料4に示した。3%ODIが5以上は72%と高率であった。また3%ODI 7.5以上が53%、中等度以上のSASが強く疑われる15以上は19%に認められた。資料5には、3%ODI値の分布を肥満の有無別に示した。今回の対象の循環器患者では、約2/3の137名がBMI未満(の基準)の肥満のない患者であった。3%ODI15以上の中等症以上のSASが疑われる患者の割合は、肥満患者(30%)では非肥満患者(15%)の約2倍であったが、肥満のない患者でも、軽症のSASが疑われる5以上の者の割合が69%と高かった。199名のうち、今回簡易ポリグラフ検査(以下、簡易PSG)を行った89名のデータをパルスオキシメータの結果と照らし合わせ、簡易PSGにおける $AHI \geq 15$ 群の診断能を解析した結果を資料6に示す。カットオフ値を5にした場合、感度は100%であったが、特異度は70%で偽陽性者が多かった。これを7.5まで上げると、感度は81%に下がったが、特異度は82.5%まで上昇した。カットオフ値を10にすると感度は66%に下がり、偽陰性が増えるため、7.5が最もバランスが良いカットオフ値と考えられた。

### ② 併発率

資料7に各合併症別の睡眠呼吸障害の合併(3%ODI $\geq 7.5$ )の割合を示した。虚血性

疾患 (n=100)、高血圧 (n=119)、高脂血症 (n=104)、糖尿病 (n=56)、いずれも約6割に睡眠呼吸障害の合併が予測された。不整脈を有する患者は36名であったが、睡眠呼吸障害の合併率は69%と最も高かった。逆に、睡眠呼吸障害の有無別に各合併症の合併率を比較した結果を資料8に示した。いずれも3%ODI $\geq$ 7.5群で合併率が高かったが、有意差を認めたのは不整脈のみ(26% v.s. 13%)であった。

#### 4. PSQI と PHQ9 の結果

##### ① PSQI (睡眠の質)

資料9に睡眠の質の評価尺度であるPSQIで、6点以上の不眠群、6点未満の不眠なし群の割合を示した。197名の平均得点は5.4 $\pm$ 3.4で、6点以上の不眠ありは39%であった。軽度以上のSASが7割以上の患者で疑われたことから、睡眠呼吸障害が睡眠の質の低下に与えた影響を加味する必要があるため、両者の分布を資料10に示し、両者の関連性について検討した。その結果、3%ODI値とPSQI得点には関連性は認められなかった。

##### ② PHQ9 (うつ)

図11にうつ病尺度であるPHQ9の得点分布を示した。うつ症状がまったくない者の割合は25.9%、軽微の1-4点が48.2%、軽度(5-9点)が20.8%、大うつ病を88%の特異度で抽出できる10点以上は5%であった。研究導入時に循環器医が行った見立てで、PHQ9による中等度以上のうつと、軽度以上のうつがどの程度抽出できていたかを検討し、資料12に示した。循環器医によるPHQ9:2項目の見立て(いずれかが「あり」ならば陽性と定義)では、中等度以上のうつの診断率は11%(1/9)、軽度以上のうつの診断率は2.4%(2/42)であった。心理士が面接形式で行ったPHQ9では、2項目でも中等度以上のうつ

を抽出感度は90%、特異度は68%であった。軽度以上のうつは2項目のみでは感度が57%に低下したが、これに2週間以上の不眠の有無の項目を加え、3項目のいずれかが「あり」ならば陽性と定義すると、抽出感度は80%(特異度は68%)に上昇した。

PHQ9得点を不眠の有無別およびSASの有無別に算出し、資料13に示した。PHQ9得点は、不眠のある群で、ない群より有意に高かった(p<0.01)が、3%ODIが7.5以上の群と7.5未満の群では差は認められなかった。

#### 5. EQ-5D得点

生活の質については、EuroQoL(EQ-5D)にて評価した。EQ-5Dは、1990年に発表された自己記入回答式の質問紙で、健康状態に関する5つの質問(移動の程度、身の回りの管理、普段の生活、痛み・不快感、不安・ふさぎ込み)からなる3段階選択式回答法で、死亡を0、完全な健康を1として、回答の組み合わせにより245通りの健康状態に効用値が割り当てられた包括的尺度である。全199名のEQ5Dの平均は0.82 $\pm$ 0.2であった。このEQ-5D得点を、うつ(PHQ9:カットオフ値5)、不眠(PSQI:カットオフ値6)、およびSAS(3%ODI:カットオフ値7.5)の有無別に算出し、資料14に示した。軽度のうつがある群(0.69 $\pm$ )とない群(0.87 $\pm$ )間では、1%未満の危険率で有意にうつがある群でQOLが低かった。また、不眠群(0.77 $\pm$ )と非不眠群(0.86 $\pm$ )間でも、5%未満の危険率で有意に不眠がある群でQOLが低かった。一方、3%ODI別では有意差は認められなかった。

#### 6. 入院日数と入院費用

全患者の一入院あたりの平均入院日数は18.6 $\pm$ 19.9日、平均入院費用は1,421千円であった。入院日数と入院費用を、うつ(①

PHQ9 : カットオフ値 10、②PHQ9 : カットオフ値 5)、不眠 (③PSQI: カットオフ値 6)、および SAS (④3%ODI : カットオフ値 7.5) の有無別に算出し、資料 15 に示した。入院日数については、軽度のうつ群 (24.2±) と非うつ群 (16.8±) 間では、5%未満の危険率で有意にうつ群が入院日数が長かった。また、不眠群 (22.4±) と非不眠群 (16.4±) 間でも、5%未満の危険率で有意に不眠群で QOL が低かった。一方、入院費用はうつの有無、および不眠の有無では有意差はなかったが、3%ODI が 7.5 以上の群 (1,739 千円) が 3%ODI が 7.5 未満群 (1,059 千円) より有意入院費が高額であった。

#### D. 考察

本報告書は 10 月 31 日時点での 199 名の解析を行った。PHQ-9 スコア 5 点以上の軽度うつ群は 21%、AHA ガイドラインで示された PHQ-9 スコア 10 点以上の中等度以上のうつ群は 5%で、中等度以上の SAS は 53%、不眠症状は 39%に認められた。カウンセラーによる PHQ-9 で軽度うつは 20.8%にみられたが、これらの患者のうち循環器内科医によるうつ状態の診断率は 2.4%、同じくカウンセラーによる PHQ-9 で中等度うつ 5%のうち循環器内科医の診断率は 11%と一致率が低く、本研究の大きな目的の一つは、循環器内科医がうつ病合併をより簡便に、より確実に抽出する方法論を開発することであり、今後更に症例を増やし検討しなければならない課題である。

患者の QOL に関しては、PHQ-9 スコア 5 点以上軽度うつ群でも、PHQ-9 スコアが 5 点未満の非うつ群に比べ QOL は有意に低く、軽度であつてもうつ状態は患者の QOL に影響を与えることが示された。

今後対象者を増やし、循環器疾患患者におけるうつ病と睡眠障害 (SAS) の有病率と重症度の現状を明らかにする。

#### E. 結論

循環器疾患患者における中等度以上のうつ症状は 5%、軽度のうつ症状は 21%に認められた。循環器疾患に合併するうつ状態が軽度であっても QOL は低下しており、軽度であつてもうつ状態は看過できないと考えられた。こん循環器疾患の予後に影響を与えるかどうか、今後症例を増やし、更に詳細に検討していく。

#### 【参考文献】

- (1) Ormel J, von Korff M, Burger H, et al.: Mental disorders among persons with heart disease - results from World Mental Health surveys. *General hospital psychiatry*, 29:325-334, 2007.
- (2) Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C.: Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine* 66:802-813, 2004.
- (3) May HT, Horne BD, Carlquist JF, et al.: Depression after coronary artery disease is associated with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology* 53:1440-1447, 2009.
- (4) Ruo B, Rumsfeld JS, Hlatky, MA, et al.: Depressive Symptoms and Health-Related Quality of Life: The Heart and Soul Study. *Journal of the American Medical Association* 290:215-221, 2003.
- (5) Rutledge T, Vaccarino V, Johnson BD, et al.: Depression and Cardiovascular Health Care Costs Among Women With Suspected Myocardial Ischemia. Prospective Results From the WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) Study. *Journal of the American College of Cardiology* 53:176-183, 2009.

- (6) Sullivan M, Simon G, Spertus J, et al.: Depression-related costs in heart failure care. Archives of internal medicine 162:1860-1866, 2002.
- (7) Prince, M., Patel, V., Saxena, S., et al: No health without mental health. Lancet 370:859-877, 2007.
- (8) Lichtman JH, Bigger JT, Blumenthal JA, et al.: Depression and Coronary Heart Disease Recommendations for Screening, Referral, and Treatment A Science Advisory From the American Heart Association Prevention Committee of the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research Endorsed by the American Psychiatric Association. Circulation 118:1768-1775, 2008.
- (9) Spiegel K, et al. : Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. Lancet 354 : 1435-1439, 1999.
- (10) Suka M, et al. : Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. J Occup Health 45 : 344-350, 2003.
- (11) 内村直尚, 橋爪祐二, 土生川光成ら : 生活習慣病と睡眠の深い関係を考える—働く世代の調査から—. 診断と治療 94:501-511, 2006
- (12) 内村直尚:生活習慣病と睡眠障害. 医学のあゆみ 223:813-817,2007.
- (13) 堀川公平、中村 純、上妻剛三、他 : 久留米大学病院におけるコンサルテーション・リエゾン精神医学の実際—「御用聞き」的発想に基づく試み—.精神神経学雑誌 87 ; 282,1985.

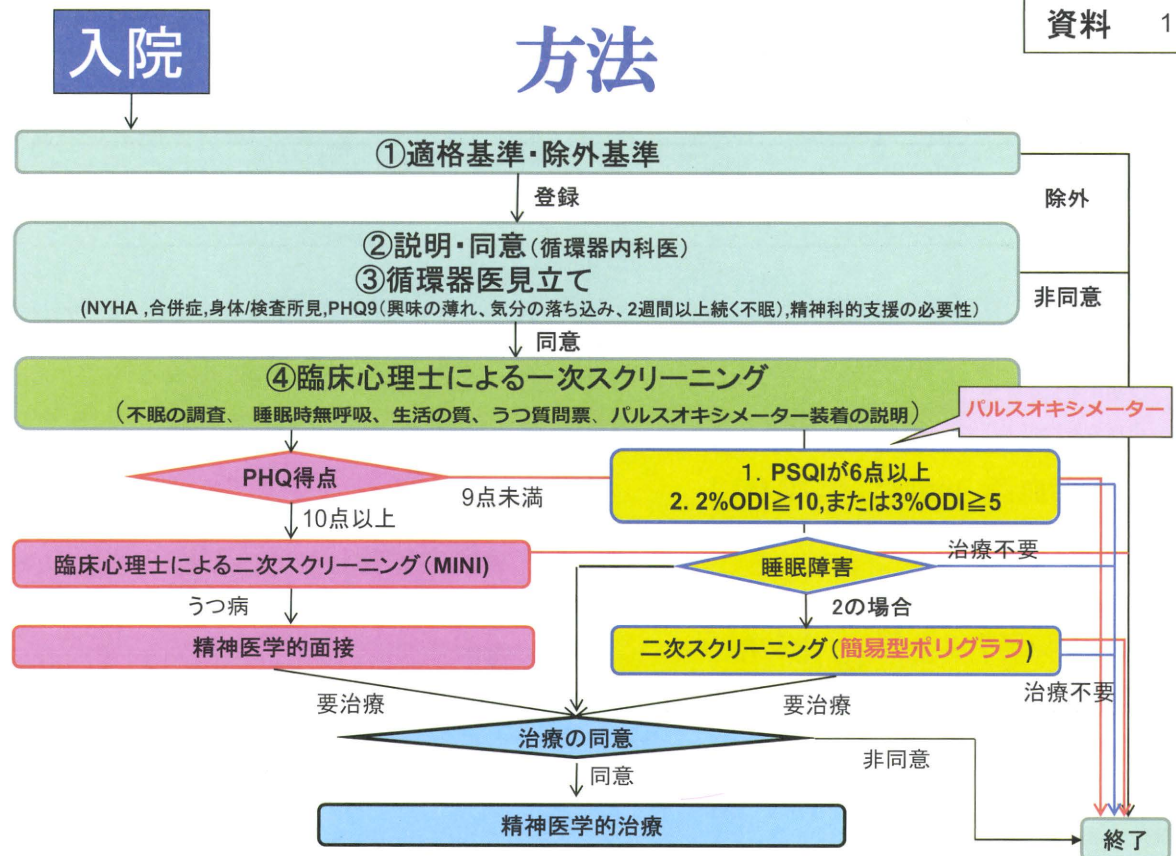
#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表
  - ・小鳥居 望、石田重信、山崎将史、川口満希、弥吉江理奈、大内田昌直、土生川光成、今泉 勉、伊藤弘人、内村直尚. 循環器内科における睡眠障害とうつ病に関する観察研究. 第 23 回 日本総合病院精神医学会. 2010 年 11 月 26 日、東京.
  - 小鳥居 望、石田重信、山崎将史、川口満希、弥吉江理奈、大内田昌直、土生川光成、今泉 勉、伊藤弘人、内村直尚. 循環器内科における睡眠障害とうつ病に関する観察研究. 第 67 回日本循環器心身医学会. 2010 年 11 月 27 日、栃木.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許所得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし





# 評価項目

## 評価項目

### 1) 循環器担当医の評価

- ・循環器診断名および重症度分類(NYHA心機能分類)、
- ・合併症の有無
- ・身体所見
- ・検査所見
- ・自記式うつ病尺度(以下PHQ-9)の2項目(興味の薄れ、気分の落ち込み)と2週間以上続く不眠を加えた3項目の有無
- ・精神科的支援の必要性の有無

### 2) 一次スクリーニング

#### ①PHQ-9(うつ病)

- ピッツバーグ睡眠質問票(睡眠障害)、
- 習慣的いびき・呼吸停止の有無、Epworth昼間の眠気(SAS)
- 生活の質評価尺度日本語版(EQ-5D)(心理カウンセラー)

#### ②パルスオキシメーターによる睡眠中の酸素飽和度の測定および2%,3%ODI(酸素飽和度低下指数)(検査技師)

### 3) 二次スクリーニング

PHQ9が10点以上 → 構造化面接(MINI)(うつ病)

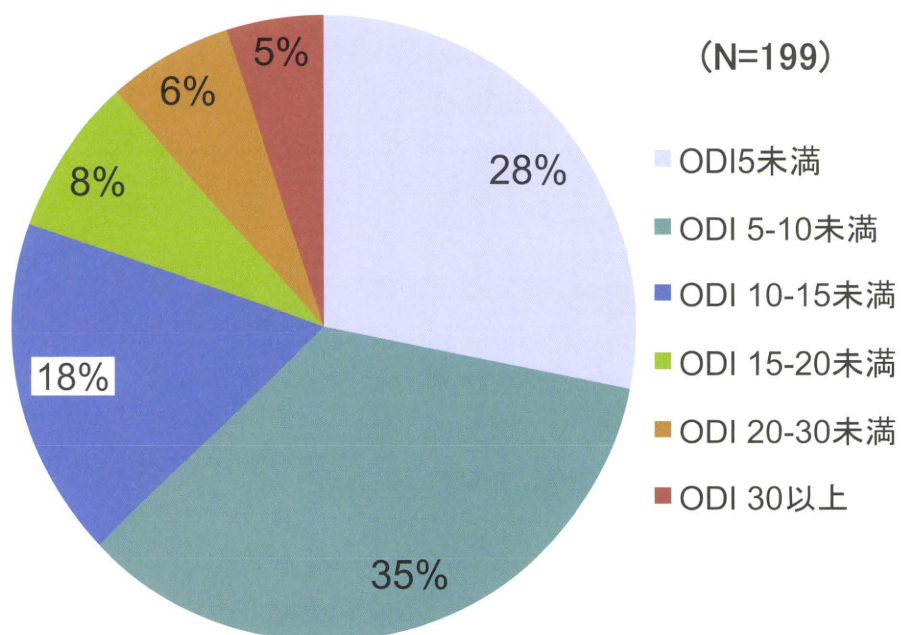
2%ODI $\geq$ 10,または3%ODI $\geq$ 5 → 簡易型ポリソムノグラフィー検査(SAS)



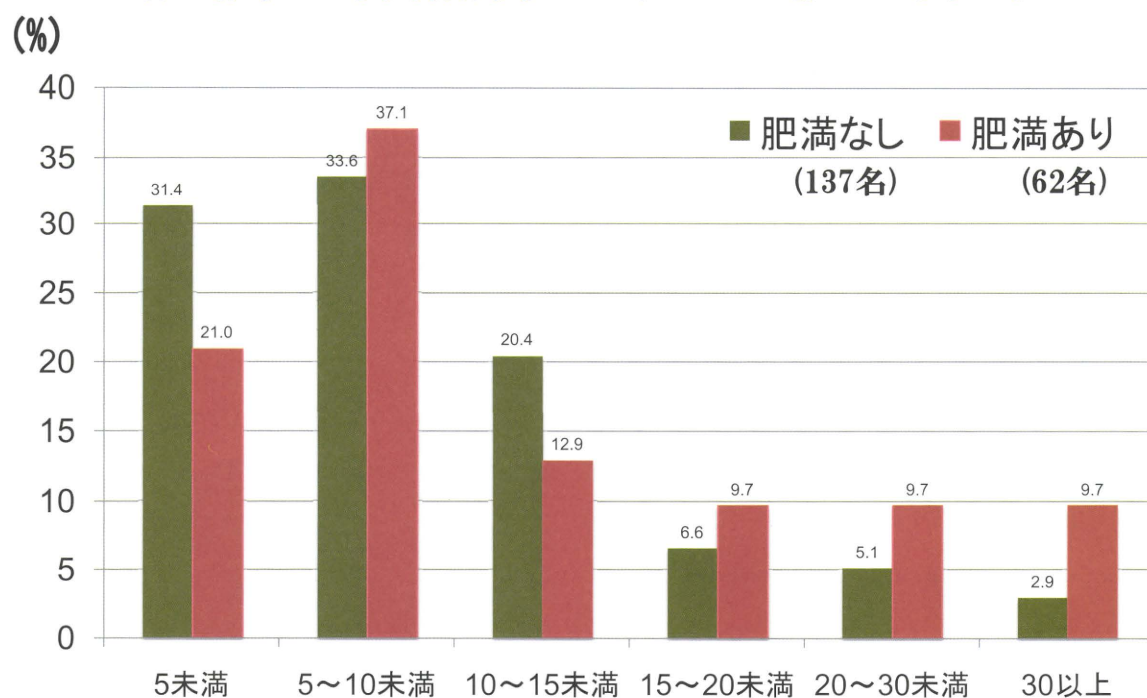
## 患者背景

全体 (N=199)		NYHA class	
年齢	63±12	I (%)	77%
性(男性)(%)	139名 (70)	II (%)	22%
BMI	23±4	III (%)	1%
収縮期血圧 mmHg	124±21	<b>有病率</b>	
拡張期血圧 mmHg	72±12	高血圧(%)	119/179 (66.4)
心拍数/min	69±13	虚血性心疾患(%)	110/185 (59.5)
LVEF %	62±15	糖尿病(%)	56/179(31.3)
血中クレアチニン値	1.4±1.7	不整脈	36/181 (19.9)

## パルスオキシメーター測定の結果



## 肥満の有無別の3%ODI値の分布

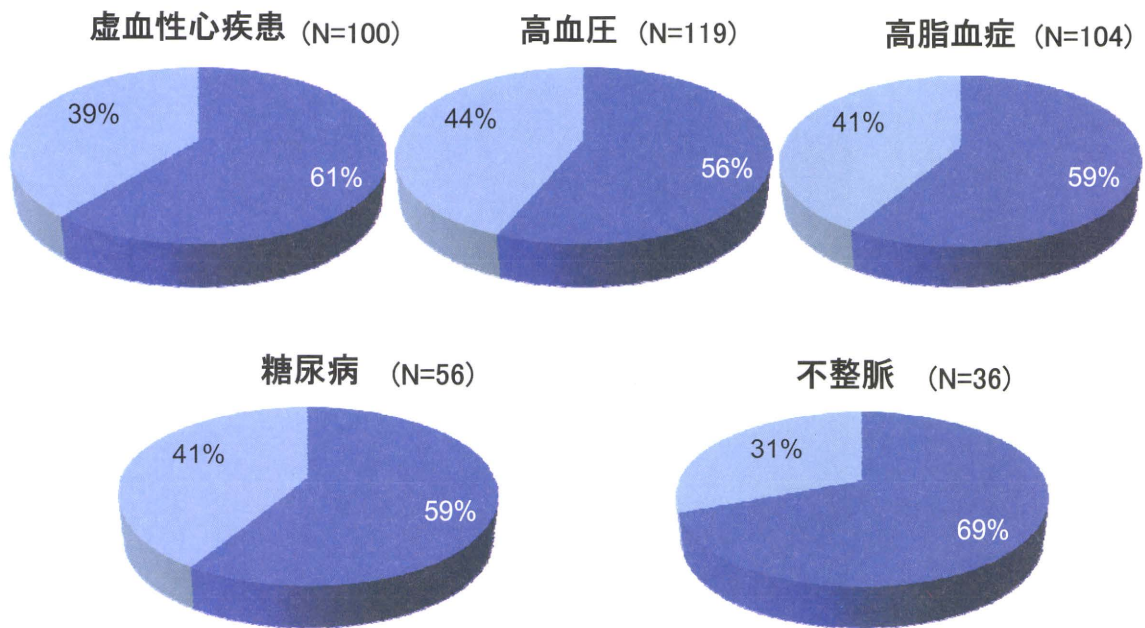


## 循環器患者における3%ODI値のAHI $\geq 15$ (簡易PSG) の診断能

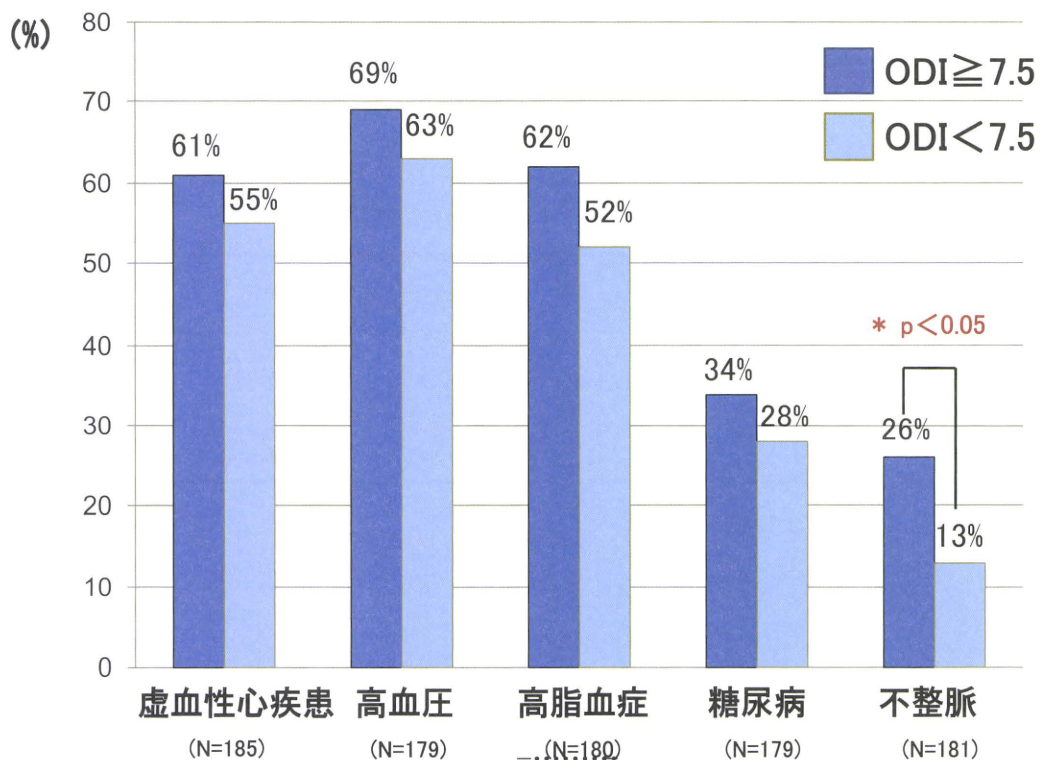
- 簡易検査とパルスオキシメータの双方を施行した89名の結果から計算

3%ODIカットオフ値	5	7.5	10	15
敏感度	100	81.3	65.6	37.5
特異度	70	82.5	92.5	98.8

## 合併症別の睡眠呼吸障害の併発率

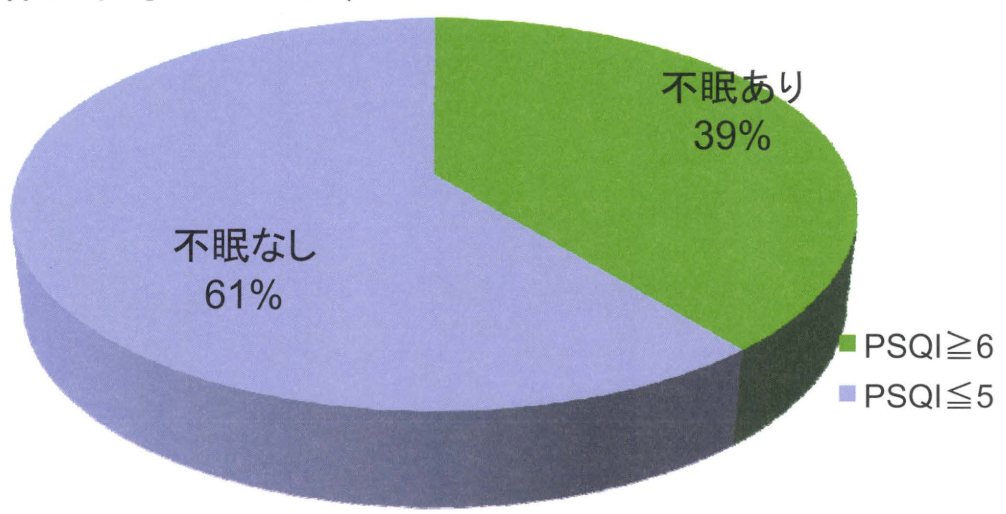


## SDB有無別の合併症の併発率



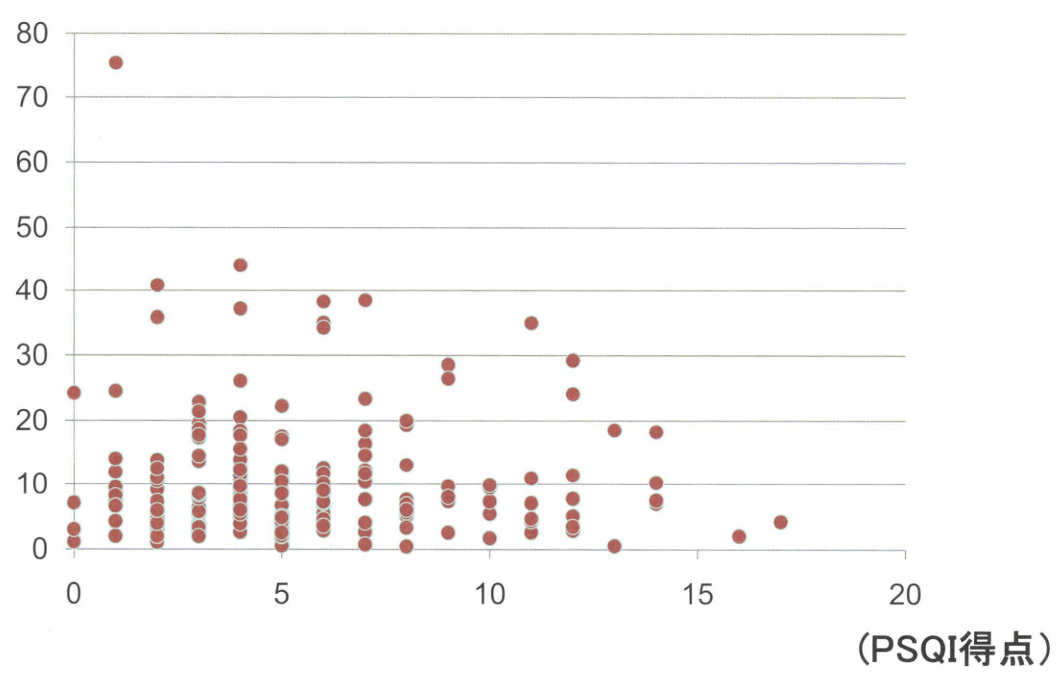
### PSQIの得点分布 (N=197)

(全体の平均:  $5.4 \pm 3.4$ )



### 不眠と3%ODIの関係

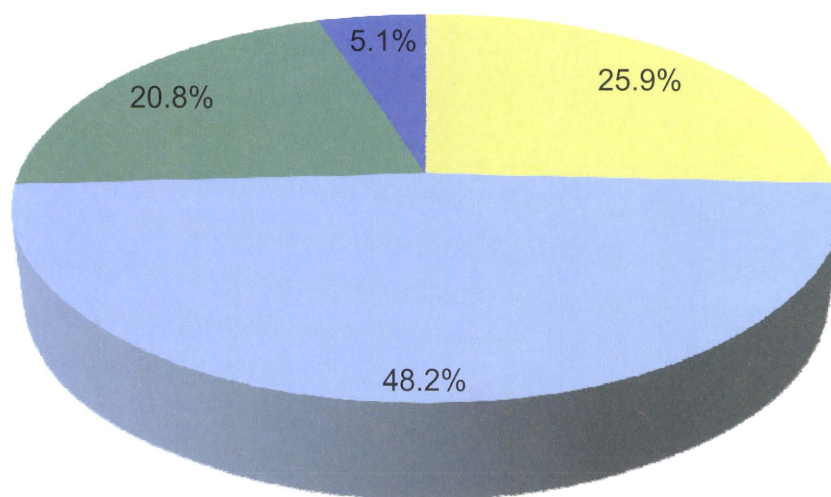
(3% ODI)





## PHQ9の得点分布 (N=197)

(全体の平均: 3.0±3.4)



■ 抑うつなし ■ 1-4点 (軽微) ■ 5-9点 (軽度) ■ 10点以上 (中等度以上)

## 循環器医による見立て

循環器医から見た「うつ」の見立て：該当するものに「✓」をつける

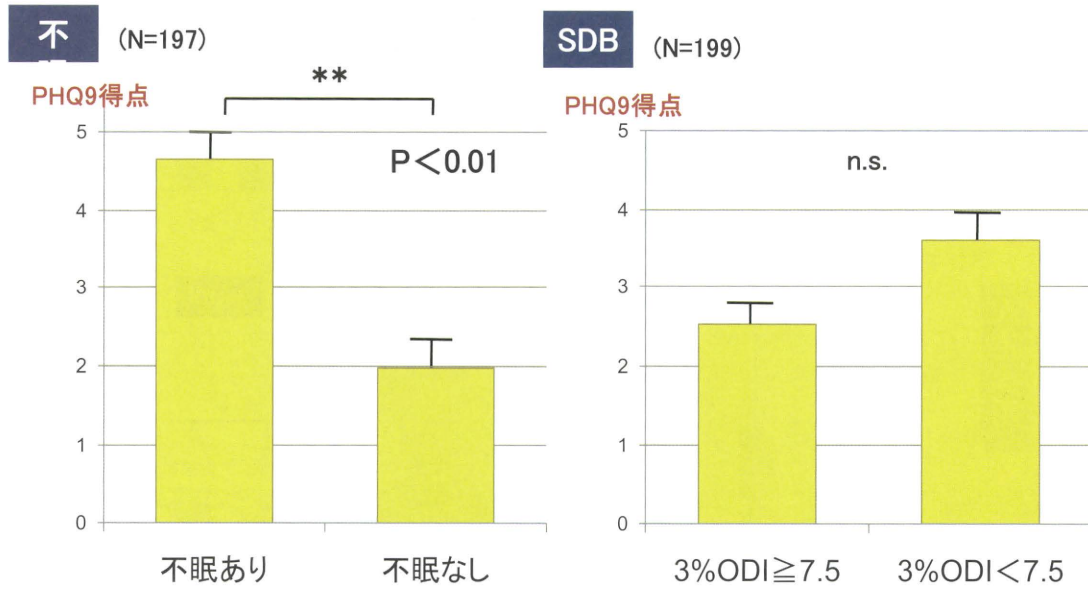
項目	あり	なし
1. 物事に対してほとんど興味がなく、または楽しめない	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. 気分が落ち込む、憂うつになる、または絶望的な気持ちになる	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
3. 2週間以上続く不眠	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

## 中等度以上のうつの診断率

## 軽度のうつの診断率

	中等度以上のうつ			軽度のうつ			
	診断数	敏感度	特異度	診断数	敏感度	特異度	
循環器医の見立て 2項目	1/9	11%	98%	2/41	2.4%	99%	
循環器医の見立て 3項目	1/9	11%	91%	7/41	17%	94%	
カウンセラー同伴 2項目	9/10	90%	68%	39/68	57%	91%	
				カウンセラー同伴2項目+不眠	37/46	80%	68%

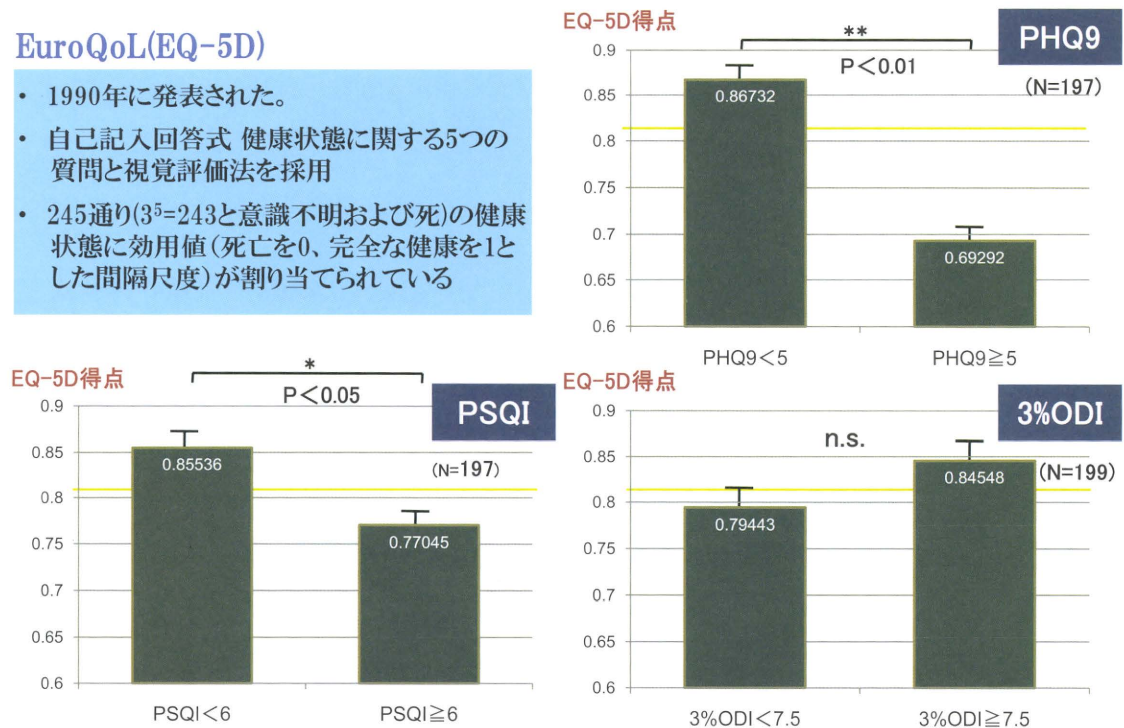
## 不眠、SDBの有無とPHQ9得点



## QOL得点 (抑うつ、不眠、3%ODIとの関連) (全体の平均: 0.82 ± 0.2)

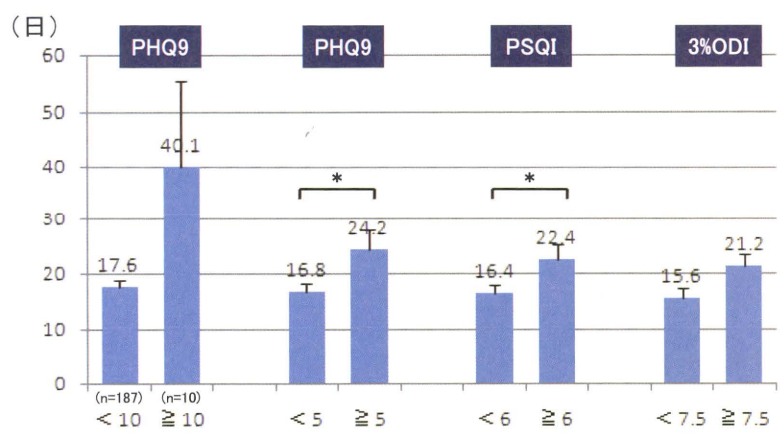
### EuroQoL(EQ-5D)

- 1990年に発表された。
- 自己記入回答式 健康状態に関する5つの質問と視覚評価法を採用
- 245通り(3<sup>5</sup>=243と意識不明および死)の健康状態に効用値(死亡を0、完全な健康を1とした間隔尺度)が割り当てられている

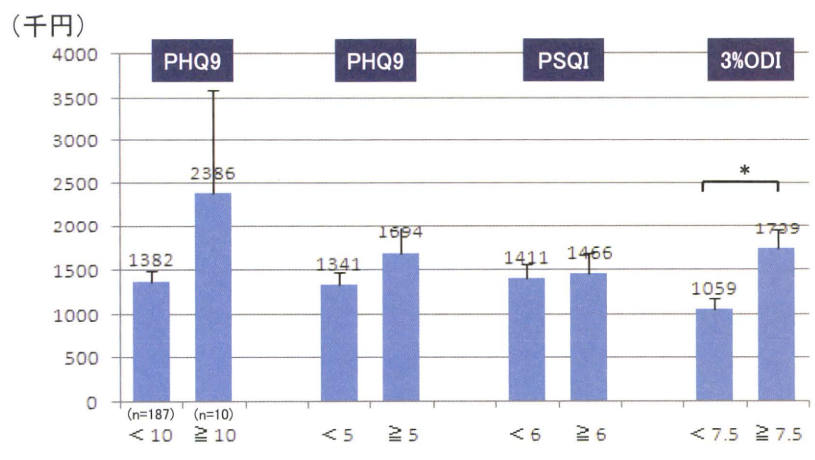


# 在院日数と一入院の入院費用

在院日数



入院費用





## うつ病・不安と心機能指標との関連性の検討

研究分担者 夜久 均

京都府立医科大学大学院医学研究科 心臓血管外科学 教授

**研究要旨**：虚血性心疾患を有する患者のうつ病の有病率、症状の把握ならびにうつ病と心機能指標との関連を明らかにすることを目的に研究を行った。**方法**：心拍動下冠動脈バイパス術（Off-Pump CABG）を受けた連続 28 名の患者を対象とした。入院時に PHQ-9, HADS を用いて、うつと不安の評価を行い、心不全マーカーで不安との関連も指摘されている心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）ならびに脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）との関連について検討した。**結果**：うつ病の発症は PHQ-9 得点 10 点以上で 32.0%、不安は HADS 得点 11 以上で 68.0%であった。本研究対象患者において心機能の直接の指標でもある心臓エコー所見（EF、Dd 値）と BNP ならびに ANP には有意な相関が認められ、また PHQ-9 の高い患者ほど ANP および BNP 値が高い傾向を認めた。その一方で、EF 値と PHQ-9, HADS 間には、関連を認めなかった。**まとめ**：心機能指標の中でも ANP ならびに BNP がうつ病診断および重症度のスクリーニングに有用となりうる可能性が示唆された。

研究協力者氏名

白石 裕一 京都府立医科大学附属病院 循環器内科 助教

山本 裕夏 京都府立医科大学附属病院 高度心臓血管センター

### A. 研究目的

近年、心疾患を抱える患者には、うつ症状を有する患者が多く潜在しており、またうつ病の存在は、心疾患の発症・進行に関与していることが報告されている<sup>1)</sup>。そのため、心疾患を抱える患者のうつ症状をいち早く見つけ治療を行うことで、心疾患の改善につながる可能性が考えられる。しかし、うつ病の診断においては問診やスケールリングといった方法で行われているのが現状であり、一定の水準をもって診断することは熟練医以外では難しい。米国心臓協会（AHA）においても、心臓疾患患者のうつ徴候を定期的にスクリーニングし、うつ病が疑われる患者を精神医療の専門家に紹介するとともに心臓疾患およびうつ状態の両方を治療されている患者の管理をモニターする必要があると推奨している<sup>2)</sup>。そこで本研究では、心臓外科分野において虚血性心疾患を有する患者のうつ病の有病率の調査ならびにうつ病と心機能指標の関連性の調査を行い、心機能指標

がうつ病に対する客観的スクリーニング指標になる可能性について検討を行った。

### B. 研究方法

#### 1. 調査対象

心拍動下冠動脈バイパス術（Off-Pump CABG）を目的に入院し、手術を受ける患者のうち、死亡例、重症例、透析患者を除外した連続 28 名（PHQ-9、HADS スケールは入院時点で新たに癌等が発見された患者を除外した 24 名）。

#### 2. 調査期間

2009 年 10 月～2010 年 10 月。

#### 3. 調査内容

1) 対象の年齢、性別、New York Heart Association Class (NYHA)、術前心エコー所見（左室駆出率 EF、拡張期末期径 Dd）、レ

ントゲン所見（心胸比 CTR）、血清心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）、血清脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）を診療録から収集した。

2) 入院時にうつ診断スケール Patients Health Questionnaire (PHQ-9) および Hospital and Anxiety Depression Scale (HADS) から不安の7項目を抽出しスケールリングを行った。スケールリングは入院日翌日から3日以内に行った。また、評価者は全て同一人物で行い、高齢の患者が多いことを考慮し記入は全て質問形式とし、評価者が用紙に記入を行った。PHQ-9の評価方法として一般的に10点以上がうつ病と診断されており、今回は10点を基準に判定を行った。また重症度においては0点：うつなし、1-4点：軽微、5-9点：軽度、10-14点：中等度、15-19点：中等度～重症、20-27点：重度とした。HADSは0-7点：不安なし、8-10点：疑診、11点以上：不安あり（確診）とした。尚、うつと不安のスケールリングにおいてPHQ-9とHADSに関しては信頼性と妥当性において検証されている<sup>3)4)</sup>。

#### 4. 分析方法

PHQ-9スコアにてうつ重度患者とうつ中等度～うつなしの患者の2群に分け、患者基本データはマンホイットニーU検定ならびにカイ二乗検定で、ANPおよびBNP値についてマンホイットニーU検定により2群間の差を判定した。

PHQ-9得点とANPおよびBNP値の相関は、スピアマンの順位相関係数検定ならびに偏相関分析法にて解析を行った。尚、統計学的処理はSPSSを使用し、 $0.05 < P < 0.1$ の時に傾向あり、 $P < 0.05$ の時に統計学的に有意であると判定した。

#### 5. 倫理的配慮

調査にあたっては、京都府立医科大学附属病院倫理委員会の承認を得て、対象者に調査の趣旨と調査方法、個人情報保護、調査への協力の有無が今後の治療に影響しないこと、中断の権利について文書と面接で明示し、署名にて同意を得た。

### C. 結果

#### 1. 対象者の属性

対象者の平均年齢は、 $68.8 \pm 9.4$ 歳、性別は男性22名(84.21%)、女性6名(15.7%)。術前心エコー(EF)平均値は $60.0 \pm 11.1$ 、

CTR $49.3 \pm 4.4$ 、患者の基礎疾患の有病率は高血圧96.4%、高脂血症71.4%、糖尿病71.4%、肥満(BMI>25)25%であった。(表1)

表1 患者基本データ (n = 28)

基本データ	うつあり	うつなし	P値
人数	8	20	
年齢	$70.8 \pm 6.4$	$68.0 \pm 10.4$	0.48
術前エコーEF	$62.6 \pm 11.5$	$58.9 \pm 11.0$	0.49
CTR	$47.1 \pm 2.0$	$50.1 \pm 4.9$	0.09
WBC	$5962 \pm 1809$	$6150 \pm 1284$	0.36
Hb	$12.2 \pm 1.9$	$12.4 \pm 1.5$	0.9
Ht	$36.6 \pm 6.0$	$37.5 \pm 4.5$	1
BUN	$26.3 \pm 24.8$	$18.1 \pm 5.9$	0.8
Cr	$2.0 \pm 2.8$	$0.9 \pm 0.4$	0.52
CRP	$0.1 \pm 0.3$	$0.6 \pm 1.0$	0.15
既往歴	うつあり	うつなし	P値
高血圧	8 (100%)	19 (95%)	0.71
高脂血症	5 (62.5%)	15 (75%)	0.6
糖尿病	6 (75%)	14 (70%)	0.87
BMI (25以上)	2 (25%)	5 (25%)	0.7

#### 2. うつ・不安の評価

うつ病有りは(PHQ-9得点10以上)で32.0%、不安有りの患者は(HADS得点11以上)で68.0%であった。

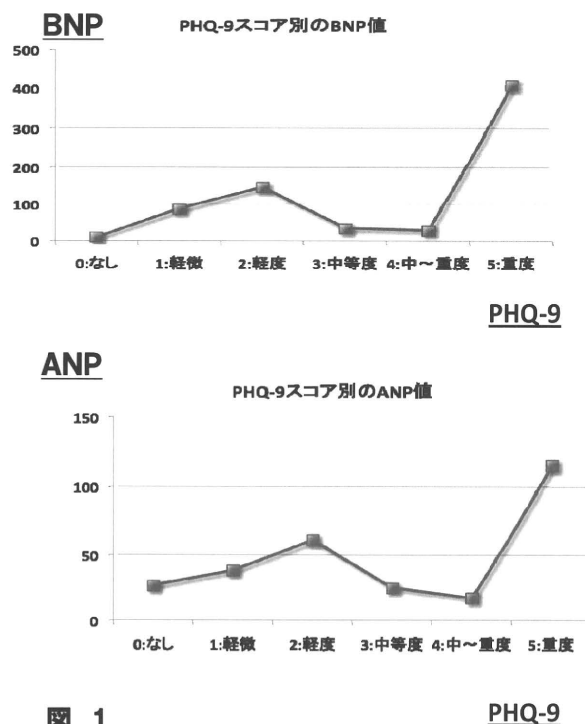


図 1

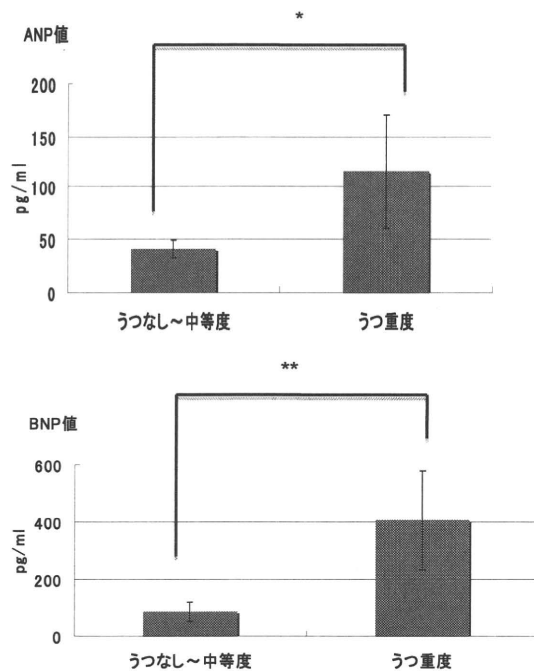


図 2 \*は  $p = 0.08$ , \*\*は  $p < 0.05$

### 3. ANP、BNP と術前心エコー

ANP と BNP は有意な正の相関を認めた。また ANP、BNP と術前心エコー (EF) とはそれぞれ有意な負の相関を認め ( $r = 0.56$ 、 $r = 0.45$  共に  $p < 0.05$ )、ANP、BNP と術前心エコー(Dd)値とはそれぞれ有意な正の相関を認めた( $r = 0.48$ 、 $r = 0.45$  共に  $p < 0.05$ )。

### 4. PHQ-9 と ANP、BNP

PHQ-9 を重度と中等度~うつなしの 2 群に分け、ANP、BNP 値に対してマンホイットニーU検定を行ったところ BNP 値は有意な差を認め ( $P = 0.04$ )、ANP に関しては差がある傾向がみられた ( $P = 0.08$ ) (図 2)。術前心エコー (EF、Dd)値に関しては PHQ-9 との相関は認めなかった。(表 2) しかし、PHQ-9 の高い患者ほど ANP、BNP 値は、共に高い傾向を認めた。

(図 1) そのため、ANP、BNP と PHQ-9 に関して年齢を制御因子とした偏相関分析を行ったところ ANP、BNP と PHQ-9 に関してそれぞれ相関傾向を認めた。(図 3 および表 3)

表 2

術前エコーEF および術前エコーDd と PHQ-9 の相関

	人数	r 値(相関係数)	P 値
エコーEF と PHQ-9	24	0.078	0.71
エコーDd と PHQ-9	24	0.019	0.93

### 5. HADS と ANP、BNP

HADS スコアによる ANP、BNP の差は認めなかった。

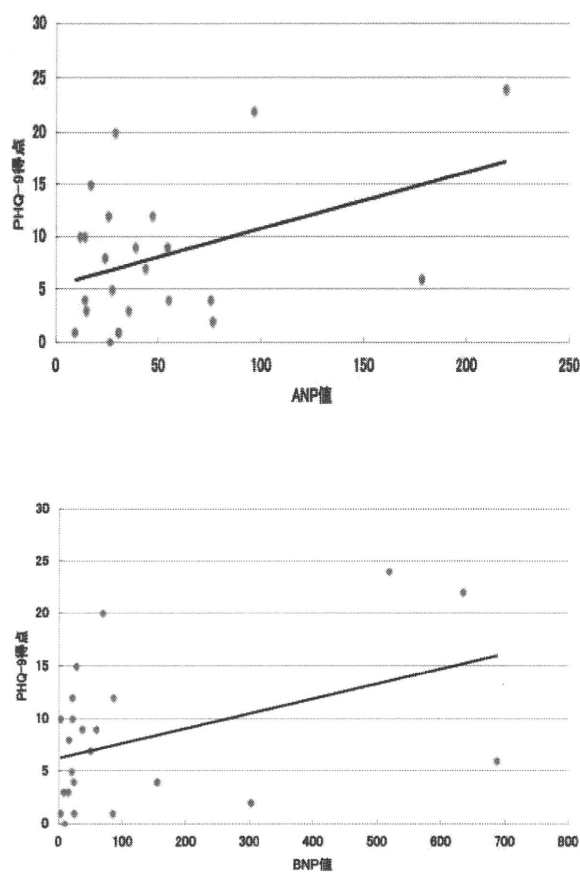


図 3

表 3

BNP 値、ANP 値と PHQ-9 得点の相関

	人数	r 値(相関係数)	P 値
BNP と PHQ-9	24	0.312	0.138
ANP と PHQ-9	24	0.258	0.161

年齢で調整した BNP 値、ANP 値と PHQ-9 得点の偏相関

	人数	r 値(相関係数)	P 値
BNP と PHQ-9	24	0.39	0.066
ANP と PHQ-9	24	0.384	0.071

### D. 考察

今回検討した対象は Off-Pump CABG を目的とした患者であり、その特色として生活習慣病との関連が強く、今回の研究でも糖尿病、高血圧、高脂血症などの有病率が高かった。糖尿病と高血圧はうつ病との関連があること

も報告されている<sup>5) 6)</sup>。また、冠動脈疾患はうつ病の予測因子でもあり<sup>7)</sup>、今回の対象群においてはうつ病発症のリスクが非常に高い状態であるといえる。今回の調査対象におけるうつ病診断率は32% (PHQ-9 $\geq$ 10)であり、先行研究で言われている割合と同等であった<sup>8)</sup>。

今回、心機能指標とうつ病との相関の有無を調査し、中でもANP、BNPに焦点をあて比較検討を行った。ANPおよびBNPと心機能の直接の指標である術前心エコー(EF、Dd)値には有意な相関が認められ、またANP、BNPとPHQ-9間には相関傾向が認められた。しかし術前心エコー所見(EF、Dd)、NYHAやCTRとPHQ-9、HADS間に関連は認めなかった。これにより心機能指標となるマーカーの中でもANPおよびBNPがうつ病のスクリーニングに有用となりうる可能性があることが示唆された。先行研究において精神状態とANPに因果関係があるとの報告があり<sup>9)10)</sup>、このことから、特にBNPならびにANPは精神面との関連があることが予測される。

心臓外科分野においては手術を受けるという状況自体が不安を高める因子となり、術後の経過にも影響を及ぼす可能性があるため、早期に治療介入が重要になってくる。また、術後に $\beta$ -ブロッカーを使用する頻度が高く、副作用によるうつの重症化にも十分注意が必要である。このような環境の患者のうつ病を早期に発見、治療を行うことは、手術予後の向上においても重要である。また循環器の分野でも使用されている心機能指標とうつとの関連がわかれば、うつ診断の簡便性や迅速性の向上につながり、早期発見、治療が可能となる。

今回の研究の課題として、NYHAは心不全指標の中でも特に自覚症状を表す重要な指標であるが今回われわれが調査した患者はI度とII度しかおらず、割合がほぼ同値であったため十分に解析するに至らなかった。さらなる対象患者を増やすことが必要であると考え。また、ANP、BNPの正常・異常、または心不全の重症度を示すためのボーダーラインは、ある一定の明確な基準をもって解析を行っていくことが重要であるが、このボーダーラインは各文献によって様々であり、今回の我々の研究ではこのボーダーラインについては十分に検討ができていない。また、腎機能などの影響を受けやすいことも考慮していかなければならない。さらに、睡眠時無呼吸症候群(SAS)とBNP上昇には関連があることも報告されているが今回検討には至っていない。今後はこれらを踏まえさらなる検討が必要であると考えられた。

## E. 結論

1) Off-PumpCABGを受ける患者は生活習慣病や虚血性心疾患といったうつ病発症の予測因子を持っているため、うつ病発症リスクは高い。

2) ANPおよびBNP値とPHQ-9に関連がある傾向がみられ、うつ病のスクリーニングに有用である可能性が示唆された。

## 引用文献

- ①Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McIvor M; Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. JAMA. 2002 Aug 14;288(6):701-9.
- ②Lichtman JH, Bigger JT Jr, Blumenthal JA, Frasure-Smith N, Kaufmann PG, Lespérance F, Mark DB, Sheps DS, Taylor CB, Froelicher ES. AHA science advisory. Depression and coronary heart disease. Recommendations for screening, referral, and treatment. A science advisory from the American Heart Association Prevention Committee to the Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Epidemiology and Prevention, and Interdisciplinary Council on Quality of Care Outcomes Research. Endorsed by the American Psychiatric Association. Circulation. ;118(17):1768-75,2008
- ③Muramatsu K, Miyaoka H, Kamijima K, et al: The patient health questionnaire, Japanese version: validity according to the mini-international neuropsychiatric interview-plus. Psychol Rep 101:952-960,2007

- ④ Arnstein Mykletun, Eystein Stordal and Alv A. DAHLi: Hospital anxiety and depression (HAD) scale: factor structure, item analyses and internal consistency in a large population; *British Journal Psychiatry* 179, 540-544, 2001
- ⑤ De Groot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of depression and diabetes comorbidities: a meta-analysis
- ⑥ 貝谷 友幸、江口 和男、星出 聡、石川 譲治、島田 和幸、刈尾 七臣、冠動脈疾患および高血圧患者における潜在的うつ状態と心血管危険因子の関連性：自律神経(0288-9250)44巻3号  
Page201-206, 2007
- ⑦ Rutledge T, Reis VA, Linke SE, Greenberg BH, Mills PJ. Depression in heart failure a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* ;49(13):1503-4; 1504. 2007
- ⑧ Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, Swedberg K, Schwartz P, Bigger JT Jr, Krishnan KR, van Zyl LT, Swenson JR, Finkel MS, Landau C, Shapiro PA, Pepine CJ, Mardekian J, Harrison WM, Barton D, McIvor M; Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHEART) Group. Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA.* 2002 Aug 14;288(6):701-9
- ⑨ Ströhle A, Holsboer F. Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. *Pharmacopsychiatry.* ;36 Suppl 3:S207-14. 2003
- ⑩ Wann BP, Audet MC, Gibb J, Anisman H. Anhedonia and altered cardiac atrial natriuretic peptide following chronic stressor and endotoxin treatment in mice. *Psychoneuroendocrinology.* 2010 Feb;35(2):233-40. Epub 2009.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表 準備中

2. 学会発表 準備中

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

なし