

表2 各指標間の相関マトリクス. これらの値は、パス解析において使用された。パス解析の結果は表3, 4と図1、2に記載。

	STAI 状態 不安得点	HAM-D 抑うつ 指標	SRS ストレス 指標	レジリ エンス 指標	ソーシャル サポート	下位項目 自己効 力感	社会性	NEO: 神経症 性性格
STAI 状態不安得点	1							
HAM-D 抑うつ指標	0.59**	1						
SRS-18 ストレス指標	-0.68**	0.59**	1					
レジリアンス 指標	-0.69**	-0.54*	-0.45*	1				
ソーシャル サポート	-0.20	-0.36	-0.18	0.67**	1			
自己効力感	-0.58**	-0.56**	-0.54*	0.89**	0.48*	1		
対人交流	-0.55*	-0.30	-0.18	0.69**	0.41	0.45*	1	
NEO: 神経症性 性格	0.36	0.44*	0.29	-0.45*	-0.21	-0.51*	-0.39	1

* p<0.05, ** p<0.01

表3 パス解析における各指標間での偏回帰係数 (モデル1)

	STAI 状態 不安指標	HAM-D 抑う つ指標	SRS ストレス 指標	レジリアン ス 指標
NEO: 神経症性性格	-	-	-	-0.45
レジリアンス指標	-0.50	-0.35	-0.45	-
SRS ストレス指標	0.41	0.44	-	-

注) 行は効果の起点、列は、効果の終点を示す。効果が有意でないか、検討外の場合は、(－)で表現。図1でグラフィカルに提示。

表4 レジリエンス下位項目に注目したパス解析における各指標間での偏回帰係数（モデル2）

	STAI	HAM-D	SRS	レジリエンス下位項目		
	状態不安 指標	抑うつ指 標	ストレス 指標	ソーシャ ルサポー ト	自己効力感	対人調和 性
NEO: 神経症性性格	-	-	-	-	-0.45	-
ソーシャルサポート	-	-	-	-	0.40	0.41
自己効力感	-	-	-0.52	-	-	-
対人調和性	-0.46	-	-	-	-	-
SRS ストレス指標	0.56	0.59	-	-	-	-

注) 行は効果の起点、列は、効果の終点を示す。効果が有意でないか、検討外の場合は、（-）で表現。図2でグラフィカルに提示。

図 1:

不安抑うつ指標と心理社会因子の関係性のモデルに対するパス解析の結果 (モデル1)

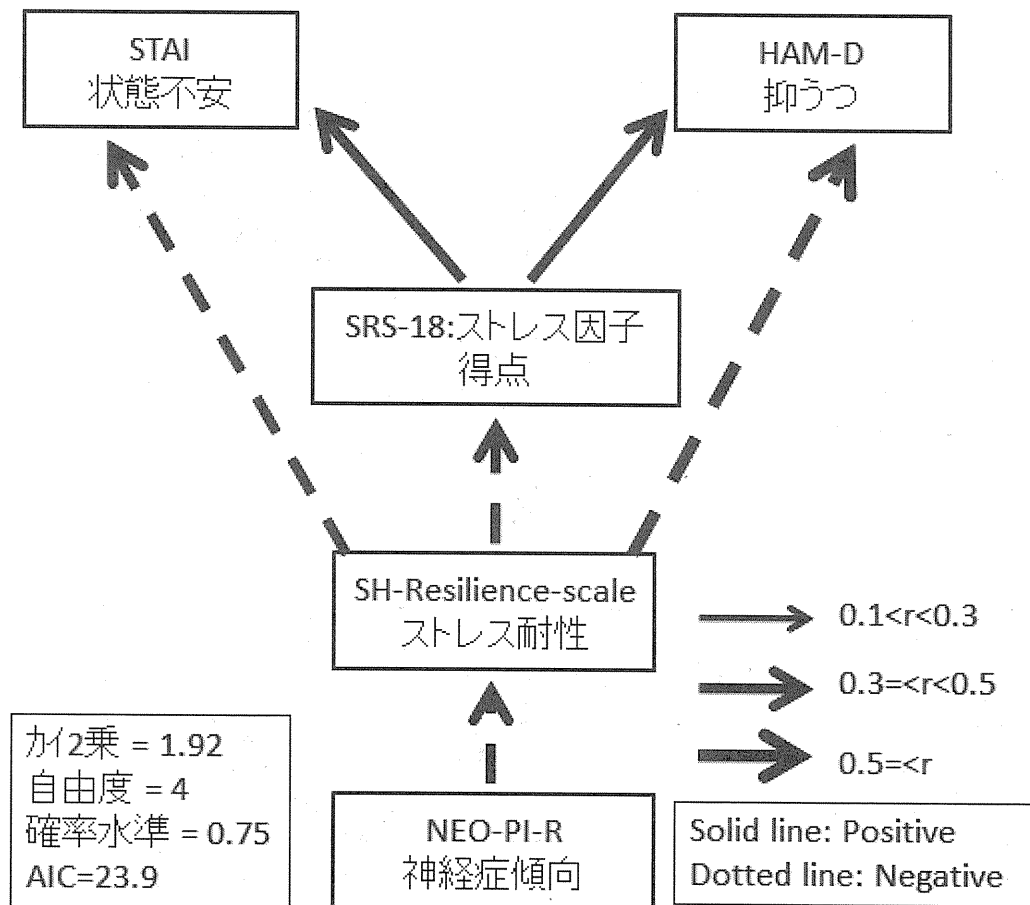
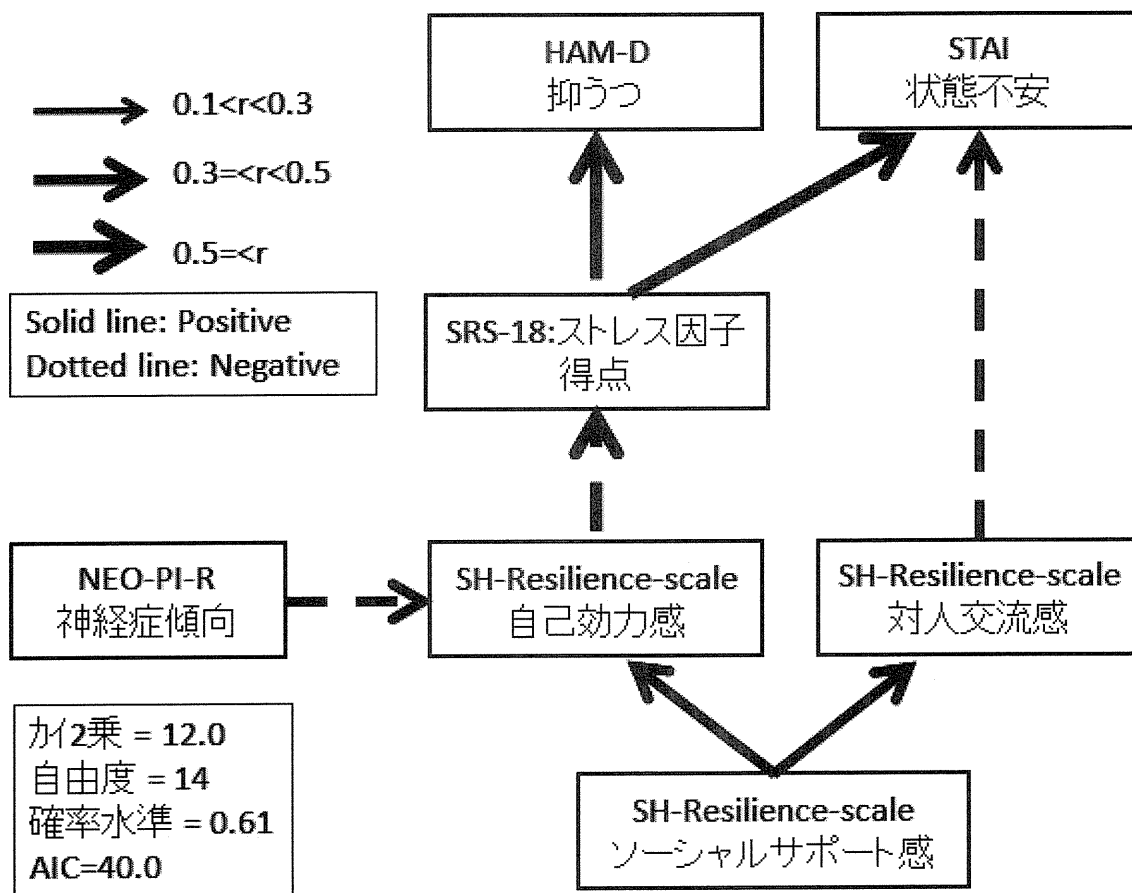


図 2

Fig. 1 のモデルをもとに、レジリアンス下位尺度をモデルに挿入した場合のパス解析の結果（モデル2）



循環器疾患におけるうつ病の有病率調査及び心理社会的要因
との関連の検討

研究分担者 水野 杏一

日本医科大学 内科学 循環器・肝臓・老年・総合病態部門 主任教授

研究要旨

循環器疾患とうつ病などの精神疾患の関係が注目されている。循環器疾患に罹患するとうつ病を発症するリスクが1.8～3.0倍になるとされ、心不全患者のうつ病の併発率は18～26%におよぶと報告されている。循環器疾患とうつ病を併発すると死亡のリスクが高くなるだけではなく、生活の質がさがり、また医療費が多くかかるとの報告さえある。このためアメリカ心臓病学会では2008年のガイドラインで、うつ病に対してスクリーニングを行い、うつ病と診断された場合専門医による介入を推奨している。また近年うつ病だけではなく、不安や敵意も冠動脈疾患のリスクになるとのメタ解析もある。このように欧米では循環器疾患と精神疾患に関する大規模研究も盛んに行われ、専門医の介入もガイドラインに示されているが、日本では大規模研究が行われておらず、ガイドラインにも記載がされていない。そこで、我々は日本人における冠動脈疾患、心不全、冠攣縮性狭心症等の循環器疾患と精神疾患、特にうつ病、不安の関連を明らかにしたい。さらに将来的にはそれらの精神疾患を介入する事により、循環器疾患の予防や治療に役立つかを検討したい。

研究協力者

加藤 浩司
日本医科大学
内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）

中村 俊一
日本医科大学
内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）

吉田明日香
日本医科大学
内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）

福間 長知
日本医科大学
内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）

A. 研究目的

日本人における冠動脈疾患、心不全、冠攣縮性狭心症等の循環器疾患と精神疾患、特にうつ病、不安、敵意の関連を明らかにしたい。さらに将来的にはそれらの精神疾患を介入する事により、循環器疾患の予防や治療に役立つかを検討したい。

B. 研究方法

対象は内科学（循環器・肝臓・老年・総合病態部門）病棟入院患者。循環器疾患を有する患者に対して質問形式でうつ病、不安の有病率を明らかにし、その予後調査を前向きに行う。ただし認知症の患者は除外する。

うつ病に対して Patients Health Questionnaire (PHQ-9)を用いて評価する。不安に対して The Generalized Anxiety Disorder (GAD)-7 Scale を用いて評価する。

認知症に対しては Mini-Mental State Examination (MMSE)を用いて評価する。

対象は2009年6月から2011年4月まで内科学病棟に入院した患者のうち、循環器疾患を有する452例に対して質問形式でうつ(PHQ-9で10点以上)、不安(GADで10点以上)のスクリーニングを行った。このうち、有効回答を得た420例(男性305例、女性115例、平均年齢64.9歳:17-90歳)を解析対象とした。さらに冠動脈疾患例のうち、現時点で15か月のフォローアップが可能であった146例に対して、主要エンドポイント(心血管死亡、心筋梗塞、再血行再建、脳梗塞の複合)を設定し、うつの併存が独立した予測因子となるか解析した。

(1) 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。

(2) 対象となる者の人権を擁護する方法

本研究は“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”を遵守し、患者個人情報の取扱いに細心の注意をはらい実施される。収集情報に含まれる“氏名”“生年月日”“住所”“電話番号”および連結照合による個人特定の可能性を持つ“カルテ番号”を削除し匿名化を行う。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。本研究は以下の宣言・倫理指針および関連法規を遵守し実施される。
ヘルシンキ宣言・臨床研究に関する倫理指針・疫学研究に関する倫理指針

(3) 対象となる者の理解と同意を得る方法
担当医師は患者本人に説明文書を渡し詳しく説明する。説明を行った後、説明文書に添付の同意書に必要事項を記入の上、署名を受ける。

C. 研究結果

結果1：2011年4月までに452名の患者登録が完了している。内、解析可能であった計420例を以下に示す。

内訳：冠動脈疾患 195名
うっ血性心不全 121名
不整脈 43名

冠攣縮性狭心症 38名
その他 23名
全体 PHQ-9 陽性 44名 (10.5%)
GAD-7 陽性 24名 (6.5%)

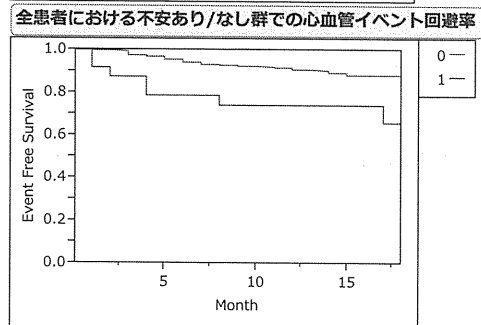
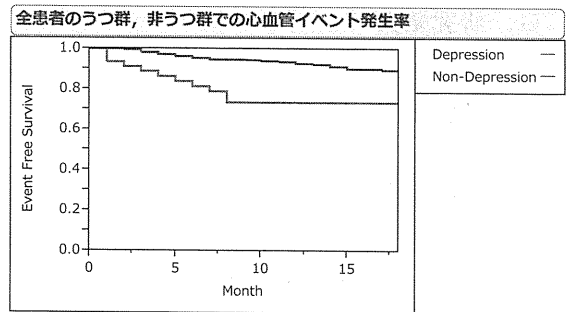
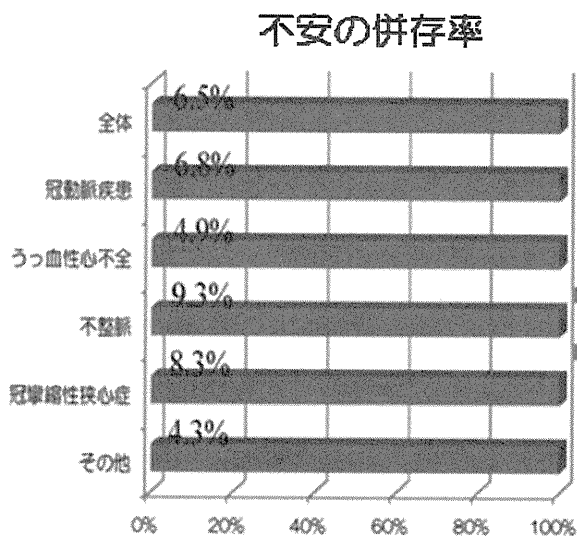
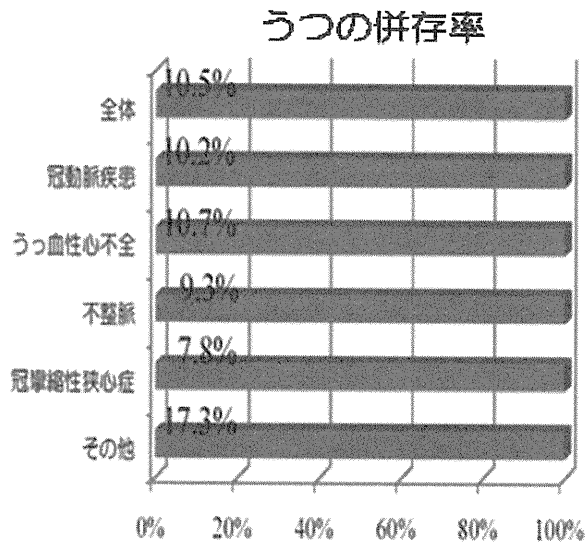
疾患別陽性率

	PHQ-9 (陽性)	GAD-7 (陽性)
冠動脈疾患	10.2%	6.8%
うっ血性心不全	10.7%	4.9%
不整脈	9.3%	9.3%
冠攣縮性狭心症	7.8%	8.3%
その他	17.3%	4.3%

PHQ-9で10点以上と定義したうつの併存は全体の10.5%であり、疾患別ではうっ血性心不全が10.7%と最多で冠動脈疾患は10.2%、不整脈は9.3%、冠攣縮性狭心症は7.8%であった。さらに不安の評価はGADを用いて、10点以上を強い不安ありと判断した。これを満たしたのは患者全体の6.5%であり、疾患別の併存率は、不整脈が9.3%と最多で、冠動脈疾患は6.8%、うっ血性心不全は4.9%、冠攣縮性狭心症は8.3%と不整脈と冠攣縮性狭心症で高かった。

全患者特性を示した表

	全患者	うつ	非うつ	P value
Baseline Characteristics				
AGE(yr.)	64.9	64.0	65.0	0.59
Male(%)	72.5	73.9	72.3	
Height(cm)	161.8	160.8	161.9	0.54
Body Weight(kg)	61.7	59.4	62.7	0.23
LDL-C(mg/dl)	92.2	84.5	93.1	0.05
HDL-C(mg/dl)	45.4	45.2	45.4	0.91
TG(mg/dl)	117.0	119.9	116.6	0.72
HbA1c(%)	5.8	5.7	5.8	0.35
BNP(pg/dl)	191.1	189.8	191.2	0.98
Cre(mg/dl)	1.05	1.28	1.02	0.12
EF(%)	54.0	53.7	54.1	0.89
Medical Comorbidities				
Hypertension(%)	66.2	67.4	66.0	1.00
Diabetes Mellitus(%)	36.9	34.8	37.1	1.00
Dyslipidemia(%)	61.1	58.1	61.4	0.24
Atrial Fibrillation(%)	20.5	15.0	21.2	0.41
Cerebral Infarction(%)	5.1	2.8	5.3	1.00
Medications at the time of questionnaire				
Beta-blocker(%)	68.3	66.7	68.5	0.86



全症例 420 例を対象としてうつ併存の有無でみた主要エンドポイント発生率は、フォローアップ 18 か月の時点で 26.6% vs 10.5% とうつ群で有意差(P 値 0.05 以下)をもって高かった。全症例のうち TAS の有効回答を得た 321 症例を対象として不安の有無でみた主要エンドポイント発生率は、フォローアップ 18 か月の時点で 34.2% vs 11.2% とうつ群で有意差(P 値 0.05 以下)をもって高かった。うつ併存と不安の併存いずれにも左室収縮能低下(EF40%以下)、高齢(75 歳以上)、腎機能障害(慢性腎疾患 stage4 以上)、脳性ナトリウム利尿ペプチドの高値(BNP>200)といった予後予測因子との多変量解析でも独立した予後予測因子であった。うつ群での心血管イベントは退院後 8 か月以内に集中して発生する傾向がみられた。

PHQ-9を含む予後予測因子の多変量解析

要因	パラメータ数	自由度	尤度比カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
PHQ-9	1	1	9.77518413	0.0018*
AGE	1	1	1.49091215	0.2221
Low EF	1	1	8.13360617	0.0043*
CKD	1	1	0.04472126	0.8325
High BNP	1	1	4.36006415	0.0368*
AF	1	1	2.11173345	0.1462

GAD-7を含む予後予測因子の多変量解析

要因	パラメータ数	自由度	尤度比カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
AGE	1	1	1.69698349	0.1927
Low EF	1	1	7.24138661	0.0071*
CKD	1	1	0.0017317	0.9668
High BNP	1	1	3.14689025	0.0761
AF	1	1	2.26682264	0.1322
GAD-7	1	1	8.2750624	0.0040*

D. 考察と結論

日本人の循環器疾患患者におけるうつの併存は、一般人口と比較して明らかに高いことが示唆された。うつや不安の併存は心不全や冠動脈疾患において高い傾向がみられた。冠動脈疾患症例において、うつ併存もしくは不安の併存は独立した危険因子であることが示された。また PHQ-9 と TAS は、うつと不安のスクリーニングとして臨床的に有用であり、循環器疾患患者の退院時の予後予測指標としても優れていた。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表
準備中

2. 学会発表

第 76 回日本循環器学会総会

2012 年 3 月 17 日 2012 年 03 月 17 日(土)

一般演題で発表予定.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

現在のところなし

その他必要な資料

特に無し

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（精神障害分野））
（総合）分担研究報告書

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

研究分担者 内村直尚
久留米大学医学部精神神経科 教授

研究要旨

研究目的：本研究では、循環器疾患患者でのうつ病及び睡眠障害の有病率を明らかにし、これらの併発により QOL (Quality of Life) が低下するかを検証するとともに、循環器内科医のうつ病の診断に関する方法論を開発することを目的とした。平成 21 年度は、平成 22 年 5 月より開始する本研究の研究計画を、精神神経科、心臓・血管内科で検討し作成した。平成 22 年度は、同年 5 月 10 日から久留米大学病院 心臓・血管内科病棟に入院した全循環器系疾患患者のうち、選択基準および除外基準を満たし同意が得られた患者を対象に調査を行ない、データを集積した。平成 23 年度は、同年 5 月 9 日までに心臓・血管内科病棟に入院した患者を対象に引き続き調査を継続し、その後収集した全データを解析、検討した。

研究方法：平成 22 年 5 月 10 日から平成 23 年 5 月 9 日に当院心臓・血管内科病棟に入院した循環器系疾患患者のうち、選択基準および除外基準を満たし同意が得られた 409 名を対象に、内科担当医が循環器疾患診断名や重症度分類 (NYHA 心機能分類) などの基礎心疾患に関する調査に加え、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 項目の有無を評価した。次いで臨床心理士がうつ病 (PHQ9)、睡眠障害 (PSQI) の一次スクリーニングに加え、Epworth の昼間の眠気尺度 (ESS)、生活の質評価尺度日本語版 (EQ-5D) を行った。一次スクリーニングでうつ病ないし抑うつ状態 (以下うつ) が疑われれば、二次スクリーニングとして構造化面接 (MINI) を行った。また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を実施し、SDB が疑われた患者には、簡易型ポリソムノグラフィ (PSG) 検査を行った。

結果：PHQ-9 の結果は軽度うつ病 (5-9 点) が 25.2%、中等度うつ病 10 点以上は 4.6% であった。内科医による 2 項目のうつ病の見立てでは、中等度以上のうつ病の診断率は 17.6%、軽度以上のうつ病の診断率は 3.4% であった。中等度以上の SDB は 44.3% に、不眠症状は 44.0% に認められた。SDB および各自記式検査の相関関係をみると、最も関係性が高かったのはうつ病と不眠 ($r=0.49$, $p<0.001$) で、QOL と相関が高かった項目はうつ病 ($r=0.42$, $p<0.001$) と不眠 ($r=0.30$, $p<0.001$) であった。一方、SDB は、通常は密接な関係にある眠気を含め、いずれの項目とも相関を認めず、眠気が唯一相関を示したのはうつ病 ($r=0.23$, $p<0.001$) であった。眠気は SDB の重症度とも関連性は薄く、最も重症度の高い $30\leq 3\%ODI$ 群 (21 例) でも ESS のカットオフ値 (11 点) を超えたのは 19% であった。しかしながら、 $3\%ODI$ 値は左室駆出率 (LVEF 値: $r=-0.15$, $p=0.02$) や NT-pro BNP 値 (B 型 Na 利尿ペプチド: $r=0.19$, $p<0.01$) と弱いながら相関し、LVEF 値は SDB 罹患予測に対するロジステック回帰分析でも、加齢や BMI と共に SDB の合併への独立した予測因子であった。

まとめ：中等度以上のうつ症状を認めたのは少数であったが、それでもうつ症状は QOL と最も密接に関連していた。一方、 $3\%ODI$ はいずれの自覚尺度とも関連はなかったが、LVEF 値と NT-pro BNP 値とは弱い相関を示した。これらの結果から、①循環器患者ではうつ症状への早期の介入は QOL の改善に寄与し、②眠気などの自覚症状が乏しい患者にも積極的に PSG 検査を行い、無症候性に進行する SDB を抽出することが、心不全の悪化や心血管イベントの再発予防に繋がると考えられた。

研究協力者氏名・所属施設名及び職名

石田重信	久留米大学医学部精神神経科 准教授
小鳥居 望	久留米大学医学部精神神経科 助教
土生川光成	久留米大学医学部精神神経科 助教
山崎将史	久留米大学医学部大学院 博士課程
川口満希	久留米大学高次脳疾患研究所 リサーチフェロー
弥吉江理奈	久留米大学病院 高次脳機能 障害 支援コーディネーター
今泉 勉	久留米大学心臓・血管内科 教授
足達 寿	久留米大学心臓・血管内科 教授
大内田昌直	久留米大学心臓・血管内科 准教授
角間辰之	久留米大学大学院医学研究科 バイオ統計センター 教授
伊藤弘人	国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 社会保健部 部長

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・抑うつ状態（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。

またうつ病は循環器疾患とも密接な関係があり、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)だけではなく、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は、うつ病が心血管罹患率および死亡率

の増加と関連するため、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、循環器疾患は睡眠時無呼吸症をはじめとした睡眠障害との関連も深い。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)。

本邦においては、うつ病やSAS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か、うつ病や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かといった点に関する大規模研究は行われておらず、学術的には十分に吟味されていない。

本研究の目的は、まずうつ病と睡眠呼吸障害（以下SBD）を含む睡眠障害の有病率と重症度の現状を明らかにし、これらが相互に及ぼし合う影響やQOLとの関連性を検討することである。加えて、循環器内科医がうつ病やSBDの合併を、より簡便により確実に抽出しうる方法論を提案することが本研究の重要な目的である。

平成21年度は、平成22年5月より開始する本研究の研究計画を、精神神経科、心臓・血管内科で検討、作成し、平成21年12月に行われた本研究班会議で横山広行研究分担者、水野杏一研究分担者、鈴木伸一研究分担者、山崎力研究分担者、伊藤弘人班長より貴重な助言を頂き、最終的な研究計画を決定した。平成22年度は、平成22年5月10日から久留米大

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のうち、選択基準および除外基準を満たし同意が得られた患者を対象に、調査を行った。尚、同年10月31日までの半年間のデータを解析し、中間報告を行った。平成23年度は、平成23年5月9日までに心臓・血管内科病棟に入院した患者を対象に引き続き調査を継続し、収集したデータを解析、検討した。従って、本総括報告書では、平成22年度は中間報告であるため割愛し、平成21年度に作成した研究計画を含めて最終的な解析結果について報告する。

B. 研究方法

1. 対象

対象は、平成22年5月10日から平成23年5月9日に久留米大学心臓・血管内科病棟に入院した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、選択基準および除外基準を満たし、研究計画についての詳細な説明の後、同意が得られた患者とした。

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 (資料1, 2)

- (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循環器科内科医による、通常の間診後のうつ状態に関する見立て

・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

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 点以上のうつ病疑いの患者に対して構造化面接 (MINI) を行う。

②SAS の二次スクリーニング

2%ODI > 10、あるいは 3%ODI > 5 の SBD 疑いの患者のうち同意が得られた者に対しては、SBD 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 SBD が疑われた場合は専門外来に紹介する。

(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

①本研究の概要

②本研究の意義・目的

③本研究の方法

④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

⑤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

⑥人権プライバシーが守られること

⑦本治療に関連した健康被害と補償について

⑧結果の公表と開示、発生しうる知的財産権について

⑨研究結果の帰属について

⑩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

2 平成 22 年 5 月 10 日から平成 23 年 5 月 9 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 1082 名中、本研究の参加に同意が得られた者は 409 名 (37.8%) であった。

2. 対象者の背景 (資料 3)

患者背景を資料 3 に示した。409 名 (男性 292 名、女性 117 名) の平均年齢は 64 ± 12 歳、BMI は 23.7 ± 4 であった。検査所見は血圧 $126 \pm 20/73 \pm 13$ mmHg、心拍数 71 ± 14 、左室区出率 (LVEF) は $60 \pm 15\%$ であった。NYHA 分類は I 度 60.8%、II 度 29.4% な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 66.2%、虚血性疾患 59.8%、糖尿病 39.7%、不整脈 28.9% であった。

3. パルスオキシメータ測定の結果

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 74% と高率であった。また、中等度以上の SAS が強く疑われる 15 以上は 23.8% に認められた。資料 4 右には、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は、約 2/3 の 204 名が BMI 25 未満の肥満のない患者であった。3%ODI 15 以上の割合は、肥満患者で 39%、非肥満患者で 17% であった。今回簡易ポリグラフ検査 (以下、簡易 PSG) を行った 168 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、パルスオキシメータ検査による簡易 PSG の AHI ≥ 15 群の診断能を ROC 曲線を作成して検討した

(資料 5 左)。その結果、3%ODI のカットオフ値を 9.28 に設定した場合が、最もバランスの良く (感度 : 0.81、特異度 : 0.84) AHI ≥ 15 群を抽出することができた。このカットオフ値を用いて SDB の罹患率を予測すると、全体の 44.3% に中等度以上の SDB の罹患が予測された。(資料 5 右) 罹患率は有意に肥満群で高かった ($p < 0.001$) が、非肥満群でも 37.8% に罹患が予測された。

4. 各種自記式検査の結果

(PSQI, PHQ9, ESS)

① PSQI (睡眠の質)

資料 6 左下段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。409 名の平均得点は 5.7 ± 3.4 で、6 点以上の不眠ありは 44% であった。

② PHQ9 (うつ)

資料 6 右上段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 25.7%、軽度の 1-4 点が 49.1%、軽度 (5-9 点) が 20.5%、大うつ病を 88% の特異度で抽出できる 10 点以上は 4.6% であった。

③ ESS (眠気)

資料 6 右下段に眠気の評価尺度である ESS の得点分布を示した。病的な眠気の指標とされている 11 点を越えた者の割合は、9.5% であった。

5. PHQ9 による抑うつ症状の診断能

PHQ9 による「中等度以上のうつ」と、「軽度以上のうつ」の診断能について、AHA が推奨している、「興味や楽しみの薄れ」と「気分の落ち込みや憂うつ感」による PHQ2 (2 項目のいずれかが「あり」ならば陽性と定義)、またそれに「2 週間以上続く不眠」の項目を加えた 3 項目 (PHQ3) で評価した場合の敏感度と特異度を資料 7 の左下段に示した。PHQ2 による中等度以上のうつ症状の抽出感度は 94.1%、特異度は 66% で、PHQ3 による軽度以上のうつ症状の抽出感度は 78.7%、特異度は 76.7% であった。

さらに循環器科内科医が通常の間診後に見立てを行った PHQ2 項目と PHQ3 項目ではうつがどの程度抽出できたかを検討し、資料 7 の右下段に示した。循環器内科医の PHQ2 の見立てによる中等度以上のうつ症状の抽出感度は 17.6%、特異度は 98.8% で、PHQ3 の見立てによる軽度以上のうつ症状の抽出感度は 3.4%、特異度は 98.5% であった。

6. 相関関係

3%ODI 値および各自記式検査の相関係数 (上段) と確率 (下段) を資料 8 に示

した。最も関係性が高かったのはうつと不眠 ($r=0.49$, $p<0.001$) であった。

生活の質は、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409名のEQ5Dの平均は 0.82 ± 0.2 であった。QOLと相関が高かった項目はうつ ($r=0.42$, $p<0.001$) で、次いで不眠 ($r=0.30$, $p<0.001$) がQOLと関連していた。

一方、SDBの診断において重要な指標となる3%ODIは、うつや不眠などいずれの項目とも相関を認めず、眠気とも関連性がなかった。眠気が唯一弱いながら相関を示したのはうつ ($r=0.23$, $p<0.001$) であった。

7. SDBの重症度と眠気の関係性について

3%ODIの重症度別のESS得点を、資料9に示した。Kruakal-Wallis検定において、各重症度群の眠気には差は認められず ($p=0.38$)、重症のSDBの合併が推定される $30 \leq 3\%ODI$ 群でも平均ESSは6.5点で、病的な眠気 (11点以上) の者は19%のみであった。

8. 3%ODIと関連する項目の検討

いずれの自記式検査とも相関が認められなかった3%ODIが、どのような指標と相関するのかを検討したところ、弱いながら心機能の指標である左室駆出率 (LVEF値: $r=-0.15$, $p=0.02$) との逆相関や、心筋ストレスマーカーとして知られるB型Na利尿ペプチド (NT-proBNP値: $r=0.19$, $p<0.01$) との相関が認められた。(資料10) 但し、NT-proBNP値との検討では、eGFR値 ($eGFR (mL/分/1.73m^2) = 194 \times Cr - 1.904 \times Age^{-0.287}$ (女性は $\times 0.739$)) を算出し、CKDのStage分類でIV期とV期の腎不全群 ($n=35$) は除外した。

SDBの罹患予測 (3%ODI ≥ 9.28) に対して、単変量解析にて各項目のオッズ比と

その95%信頼区間を算出した所、LVEF値 (5ごと、オッズ比: 0.91、95%信頼区間: 0.84-0.98、 $p=0.01$) とNT-proBNP値 (0: ≤ 64 1: 64-169, 2: 170-455, 3: >455 、オッズ比: 1.26、95%信頼区間: 1.03-1.55、 $p=0.025$)、さらには血清クレアチニン値 (1以上or1未満、オッズ比: 3.39、95%信頼区間: 2.05-5.62、 $p<0.001$) は、年齢やBMIとともに関連性に有意差が認められた。一方、うつや不眠、眠気、QOL、入院日数、一入院あたりの費用などの項目は、いずれもSDBの罹患予測とは関連性は認められなかった。

さらにステップワイス法でロジスティック回帰分析を行った。(資料11) その結果、SDBの罹患予測の危険因子は、LVEF値 (オッズ比: 0.92、95%信頼区間: 0.85-1.0、 $p=0.05$)、血清クレアチニン値 (オッズ比: 2.761、95%信頼区間: 1.59-4.81、 $p<0.001$) となった。

D. 考察

本報告書は心臓・血管内科内科に入院した循環器患者409名の解析を行った。

今回の調査では、中等度以上のうつの有病率は5%と、これまでの報告(13) (27編のメタ解析で22%) よりも低かった。これは、90%以上がNYHA II度以下の軽度の心不全患者が対象であったこと、カウンセラーとの対面方式という構造化面接に近い手法で自記式検査を施行したことが影響したと思われる。

しかし、それでもQOL尺度と比較的強い相関があったことは注目すべきで、心不全が軽度でも、QOLの改善には「うつ」に対するケアが重要であることが示唆された。

AHAが推奨するPHQ2による中等度以上のうつ症状の抽出感度は94.1%、特異度は66%で、改めてその感度の高さが示唆された。軽度以上のうつ症状の抽出に関しても、感度は78.7%、特異度は76.7%とPHQ2はバランスの良い抽出法であった。今回は、それに「2週間以上続く不眠」の項目を加えたPHQ3によるうつ症状の抽出を試みたが、抽

出感度は中等度以上で 100.0%、軽度で 96.6%と上がるものの、特異度はそれぞれ 40.1%、49.5%と低く、抽出手段として実用性は低いと思われた。

さらに循環器科内科医が通常の間診後に、PHQ2 項目を評価し、循環医がどの程度うつを抽出できているかを検討すると、本来なら 94.1%の敏感度で抽出される中等度以上のうつが、循環器医の見立てでは敏感度 17.6%と低率に留まった。この結果より、循環器医師によるうつの診断能の向上が大きな課題と思われた。

PHQ9 スコアと各項目との相関の検討では、不眠が最も関連性が高く、全体の 44%と高率に認められた不眠のケアが循環器患者におけるうつ病治療においても重要であることが示唆された。

一方、パルスオキシメータ検査と簡易 PSG を併せて行った 168 名のデータを解析し、パルスオキシメータ検査による AHI \geq 15 群の診断能を検討したところ、3%ODI のカットオフ値は 9.28 が、最もバランスの良い抽出が可能であった。通常、SDB のスクリーニングは、3%ODI=10 をカットオフ値として抽出されることが多いが、循環器患者では 9 前後で抽出した方が良いと考えられた。この理由としては、循環器患者には、痩せ型の者(今回の対象は、非肥満者が 68.5%)や中枢性無呼吸が多いために、無呼吸が SpO₂ の低下に反映されにくい可能性が考えられた。この 9.28 をカットオフ値とすると、SDB は 44%と不眠とほぼ同水準の高い罹患率が推定された。

3%ODI は、うつや不眠、QOL の尺度とも全く相関性が認められず、これには OSAS に比べて自覚的所見に乏しい CSAS の影響が推測された。さらに通常は SDB と密接に関係する眠気とも関連性がなく、この結果は循環器患者では睡眠時間が少なく、SDB がある場合でも、健常人と比べて眠気の自覚が生じにくいとする Artz らの報告(14)に沿うものであった。

一方、3%ODI 値は、LVEF 値と心血管イベントの独立した予測指標(15)であ

る NT-proBNP 値と弱い相関を示し、ロジスティック回帰分析で LVEF 値の低下は SDB の合併への独立した危険因子であった。これらの結果は、循環器患者に合併する SDB は自覚症状が乏しいまま進行する傾向にあるが、心不全の悪化や心血管イベントの再発には無症候性に関連する可能性を示唆した。そのため、特に循環器疾患患者では、眠気や抑うつ、不眠などの自覚がなくても、積極的に SDB の精査を行うことが重要と考えられた。

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 4.6%、軽度のうつ症状は 20.5%に認められた。うつ症状は QOL と最も関連性の高い項目で、QOL の改善には「うつ」に対するケアが重要と考えられた。またうつ症状ともっとも密接に関係した「不眠」へのアプローチは、うつ病治療で重要な視点と思われる。内科担当医の間診後のうつ症状の見立てによるうつ病群の抽出率はわずか 17.6%で、「内科医によるうつの診断能の向上」という大きな課題が浮き彫りとなった。うつの抽出の手段としては、AHA が推奨する PHQ2 が有力な抽出手段であった。

一方、循環器疾患患者における SDB の合併のスクリーニングでは、パルスオキシメータ検査で 3%ODI のカットオフ値を 9 前後にすることが望まれる。本研究では、SDB は 44%と高い罹患率が推定された。循環器患者に合併する SDB は自覚症状が乏しいまま進行する傾向にあり、しかしながら心不全の悪化や心血管イベントの再発には、無症候性に関連する。そのため、特に循環器疾患患者では、眠気や抑うつなどの自覚症状の有無に関わらず、積極的に SDB の精査を行うことが重要であると考えられた。

【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) Evans DL, Charney DS, et al.: Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Boil psychiatry* 58:175-189, 2005.
- (14) Arzt M, Young T, et al.: Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 166:1716-1722, 2006.
- (15) Kragelund C, Gronning B, et al.: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in stable coronary heart disease. *The New England journal of medicine* 352:666-675, 2005.
- 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.
- ・ 小鳥居 望、石田 重信、弥吉 江理奈、川口 満希、山崎 将史、室谷 健太、竹内智宏、土生川光成、今泉 勉、内村直尚. 循環器内科入院患者における睡眠時無呼吸症候群の罹患予測と他要因との関連性. 第36回日本睡眠学会. 2011年10月15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

対象・方法

資料 1

- 2010年5月10日～2011年5月9日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患者1082名のうち、以下の適格基準を満たし、除外基準に抵触しない患者409名（37.8%）

適格基準	除外基準
1) 20歳以上80歳以下	1) 認知症および明らかな知的障害のある患者
2) 性別不問	2) ショック状態を呈している患者
3) 本人の同意が得られた者	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

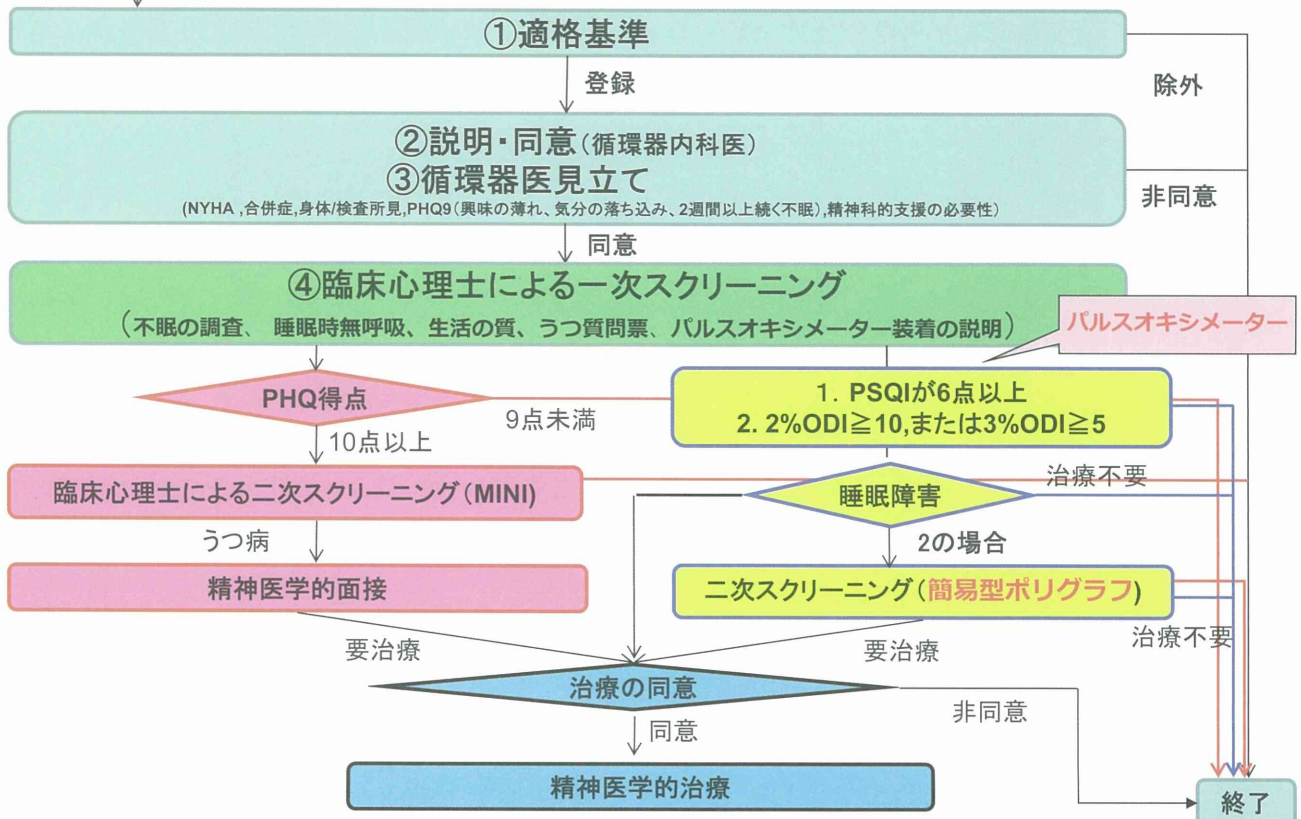
評価項目

- 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・うつの見立て（PHQ-9の3項目）
- カウンセラーと対面方式にて以下の心理検査**
 - PHQ-9（うつ病）
 - ピッツバーグ睡眠質問票（睡眠障害）
 - Epworth昼間の眠気尺度
 - 生活の質評価尺度日本語版（EQ-5D）
- 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**
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)

入院

プロトコール

資料 2



患者背景

資料 3

全体
(N=409)

年齢	64±12	NYHA class	
性 (男性) (%)	292名(71)	I (%)	60.8%
BMI	23.7±4	II (%)	29.4%
収縮期血圧 mmHg	126±20	III (%)	9.1%
拡張期血圧 mmHg	73±13	IV (%)	0.7%
心拍数/min	71±14	有病率	
LVEF %	60±15	虚血性心疾患(%)	244/409(59.8)
血中クレアチニン値	1.5±2.7	不整脈 (%)	129/409(28.9)
		高血圧 (%)	270/409(66.2)
		糖尿病 (%)	162/409(39.7)

資料 4

パルスオキシメーター測定の結果

