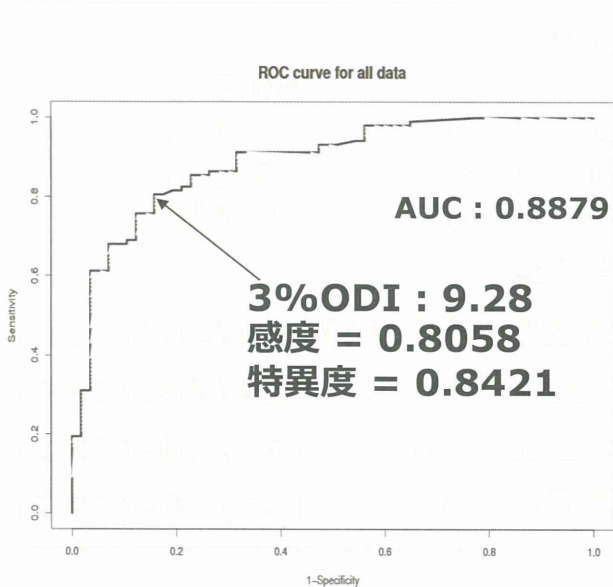


## 循環器患者へのパルスオキシメータ検査による AHI $\geq$ 15 の診断能

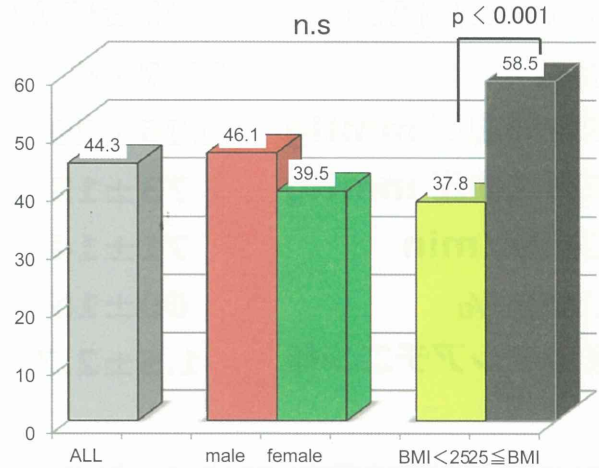
(簡易PSG検査とパルスオキシメータの双方を施行した 168名の結果から得られたROC曲線)



## SDBの推定有病率

(3%ODIのcut off値を9.28とし、SDBの罹患群を予測した)

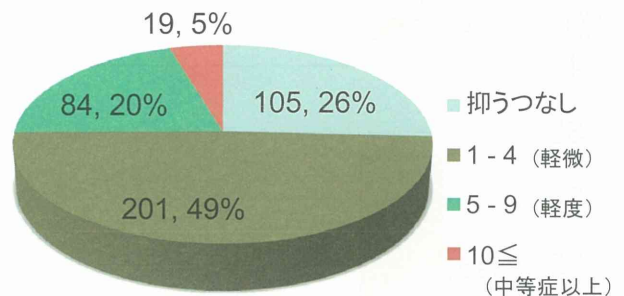
(全体の平均3%ODI : 11.4 $\pm$ 10.1) (N=298)



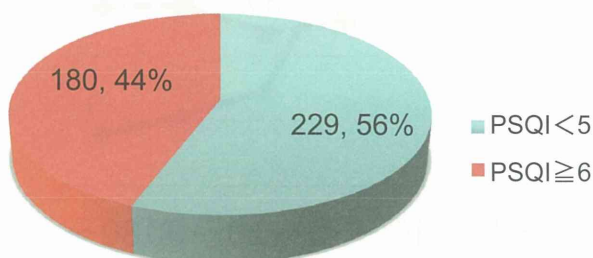
## 各種自記式検査の結果

中等度以上のうつは5%  
不眠は44%  
病的な眠気は10%

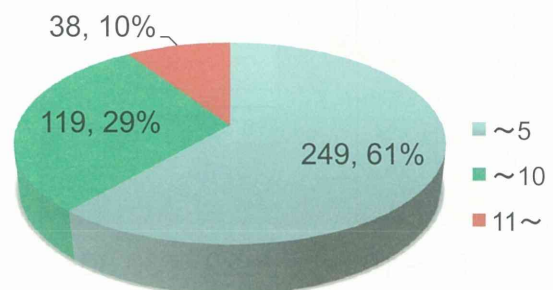
PHQ9の得点分布(N=409)



PSQIの得点分布(N=409)



ESSの得点分布(N=409)



## PHQ2, PHQ3による中等度以上 (n=17) ,軽度以上 (n=89) の抑うつ抽出能

※ 循環器科内科医が、通常の間診後に以下の3項目の見立てを行った

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無い、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"/>

## PHQ2, PHQ3による診断能

## 循環器医の見立てによる診断率

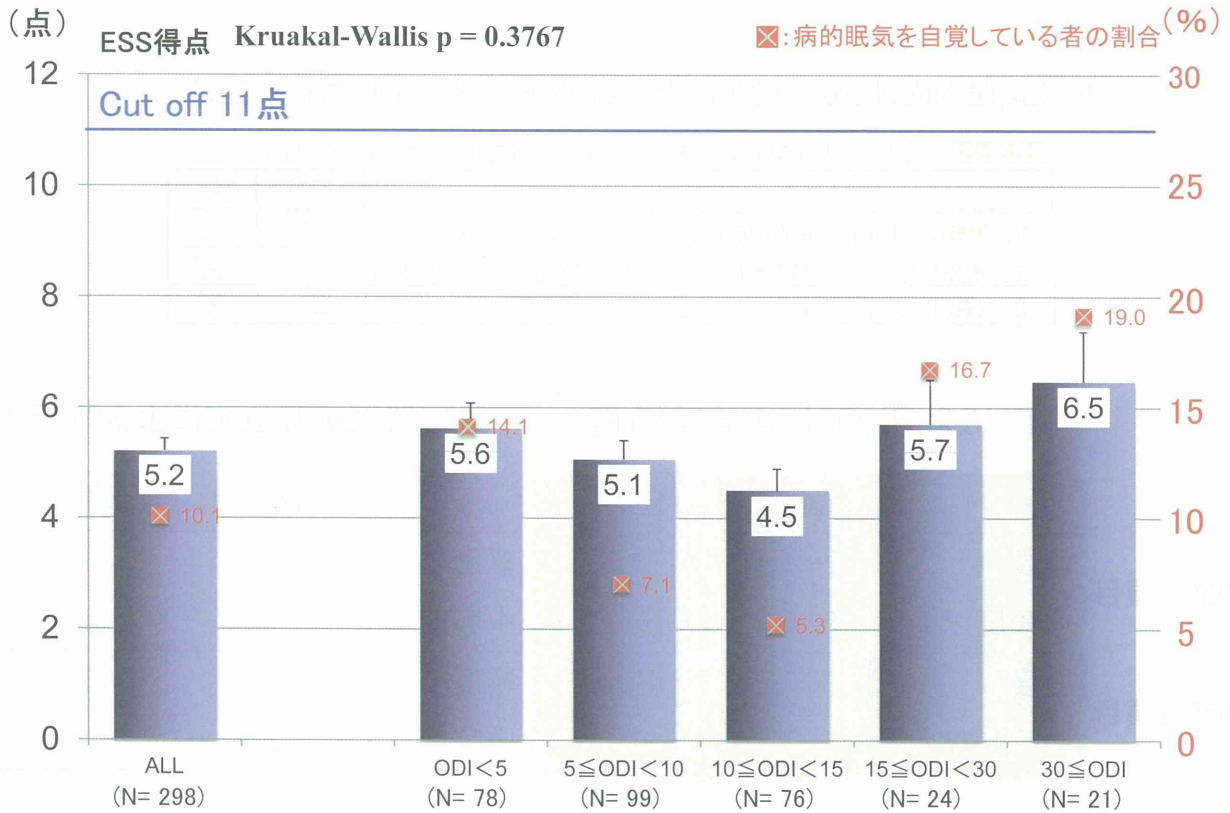
	PHQ2, PHQ3による診断能		循環器医の見立てによる診断率	
	敏感度	特異度	敏感度	特異度
PHQ9 2項目	軽度	78.7	軽度	3.4
	中等度以上	94.1	中等度以上	17.6
PHQ9 3項目	軽度	96.6	軽度	16.9
	中等度以上	100	中等度以上	23.5

## 各自記式検査との相関関係

※上から順に、Pearson相関係数、検定P値(仮説は  $r=0$ )を表す

	3%ODI	PHQ9	PSQI	ESS	EQ-5D
3%ODI		-0.01841 0.7516	-0.06405 0.2704	0.02724 0.6395	-0.04047 0.4864
PHQ9	-0.01841 0.7516		0.48823 <.0001	0.23398 <.0001	-0.42304 <.0001
PSQI	-0.06405 0.2704	0.48823 <.0001		0.13457 0.0064	-0.30013 <.0001
ESS	0.02724 0.6395	0.23398 <.0001	0.13457 0.0064		-0.1081 0.0288
EQ-5D	-0.04047 0.4864	-0.42304 <.0001	-0.30013 <.0001	-0.1081 0.0288	

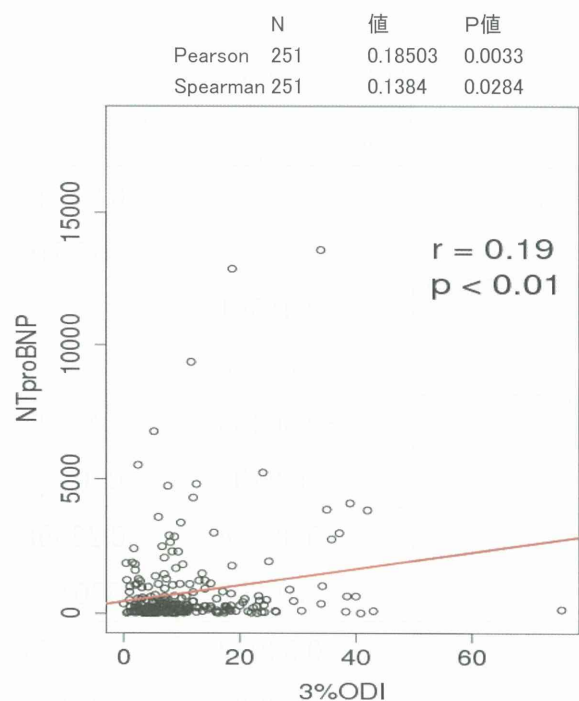
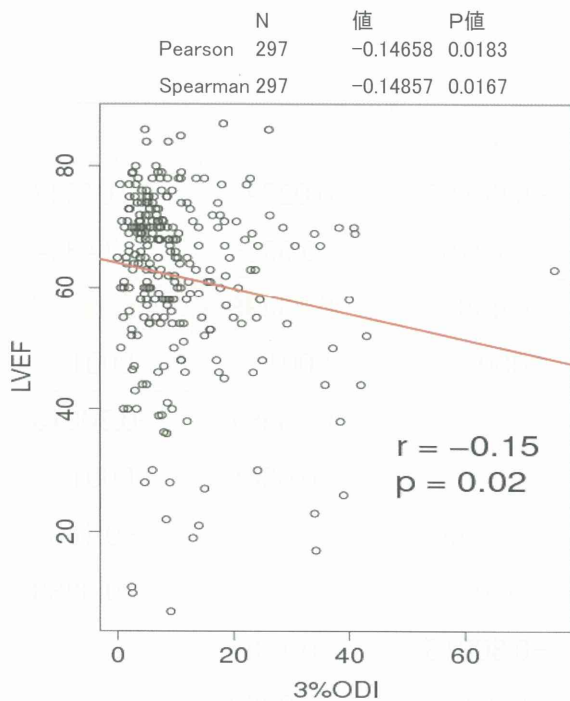
## 3%ODI別のESSスコアと眠気を自覚している者の割合



## 3%ODIと左室駆出率とNT-proBNP値の相関

(LVEF値)

(B型Na利尿ペプチド)



※NT-proBNP値との検討では、eGFR値 (eGFR (mL/分/1.73m<sup>2</sup>) = 194 × Cr-1.904 × Age<sup>-0.287</sup> (女性は×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罹患予測に対するロジスティック回帰

項目	unadjusted logistic regression			adjusted odds ratio multivariate logistic with stepwise selection		
	OR	95%CI	p	OR	95%CI	p
性別(女性)	0.72	(0.43-1.205)	0.2112			
年齢(5歳ごと)	1.119	(1.015-1.235)	0.0241	1.122	(1.002-1.257)	0.0456
虚血性疾患	1.026	(0.646-1.628)	0.9143			
不整脈	1.242	(0.746-2.069)	0.4046			
弁膜症	1.197	(0.731-1.96)	0.4757			
高血圧	1.474	(0.907-2.397)	0.1175			
糖尿病	1.321	(0.821-2.128)	0.2515			
高脂血症	1.334	(0.8-2.118)	0.2224			
NYHA	1.364	(0.961-1.937)	0.0825			
BMI	1.163	(1.084-1.248)	<.0001	1.185	(1.097-1.279)	<.0001
血圧(収)	1.001	(0.99-1.012)	0.8246			
血圧(拡)	1.002	(0.984-1.02)	0.8221			
脈拍数	1.006	(0.99-1.022)	0.4571			
左室駆出率(5ごと)	0.906	(0.84-0.977)	0.0106	0.92	(0.845-1)	0.051
NT-proBNP値 (0: ≤64 1: 64-169, 2: 170-455, 3: >455)	1.262	(1.03-1.547)	0.025	1.159	(0.91-1.475)	0.2317
血清クレアチニン 1以上	3.391	(2.046-5.62)	<.0001	2.761	(1.585-4.811)	0.0003
PHQ9 score (うつ)	0.984	(0.922-1.051)	0.6333			
PSQI score (不眠)	0.964	(0.901-1.031)	0.2832			
ESS	0.979	(0.92-1.042)	0.5007			
EQ-5D	1.181	(0.431-3.238)	0.7458			
入院日数 (3週間ごと)	1.12	(0.89-1.408)	0.3334			
合計金額 (100万ごと)	1.085	(0.962-1.222)	0.1834			

循環器領域における精神疾患に対する早期診断方法に関する研究

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

**研究目的**：本研究班の目的は、循環器領域において侵襲性が高い治療や手術はうつ病やせん妄の発症の引き金になりやすいという実態を受け、うつ状態を早期に発見できるバイオマーカーを検討すると共に、術後せん妄の発症因子を明らかにすることで、循環器領域における精神疾患に対する早期発見・治療につながる可能性を提案することである。

**研究方法**：（１）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検討した。（２）腹部大動脈瘤に対するステントグラフト(SG)内挿術におけるせん妄発症率および要因を調査し、開腹術症例と比較して関与する因子を検討した。2人の研究分担者により研究計画書の作成及びデータの収集を行った。

**結果**：（１）術前、手術を控えた患者のうつ病の発症は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。（２）開腹術に比べ、SG術でのせん妄発症率が高かった。SG群ではせん妄発症因子として手術時間・術前T-cho値・陳旧性心筋梗塞の既往・LVEF値・術後貧血があった。開腹群では、出血量があった。

**まとめ**：本研究により循環器の分野では精神科領域の熟練医でなくともうつ症状を早期に発見・診断できるバイオマーカーの存在の可能性が示唆された。また、せん妄の発症因子を検討することで、術前より精神科医の早期介入が可能となることが予測される。本研究成果は循環器領域での精神疾患を早期に発見、診断を行うことが容易になったことを示している。

研究協力者

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
千葉 香苗	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

欧米において精神疾患は、がん、循環器疾患とならんで3大疾患に位置づけられている。精神疾患の生涯有病率の調査によると、米国で46.4%、日本で24.2%と高いのにもかかわらず、循環器領域においては、循環器医の精神疾患に対する十分な理解や診断に必要な知識が乏しい。精神病を診断するには専門医の判断や診断に要する専門的なスケールの使用など、様々な知識が要求されるが、循環器医の知識のみならず循環器と精神科との連携が十分でないことから早期発見に至らず治療介入の遅れにつながっていることが現状としてある。循環器疾患と精神疾患には関連があると報告されていることもあり早期にこの問題を解決する必要性がある。循環器疾患を有する患者は入院自体にも不安やストレスを感じている事に加え、侵襲の大きい手術を控えているとなると、その精神的負担は多大であると考えられ、実際術後せん妄発症による入院日数の延長や回復が遅延する症例も散見される。

外科病棟において、せん妄などの術後精神状態は5~15%に発症する<sup>1)</sup>といわれている。志水<sup>2)</sup>は術後精神症状の主なものではせん妄とうつ状態であり、これらは手術に対する不安やICUの治療環境などの精神的ストレスによる心因性のものと、身体的原因によって起こる外因性のものに分類されると報告している。

本研究班の目的は循環器領域において、治療に関連した精神疾患の把握と共に、うつ病やせん妄の早期発見、早期治療介入の可能性について追求することである。今後増加すると予測される精神疾患患者への医療提供体制を安定的に確保するためには、一般医療と精神科医療との連携強化や地域連携を一層強化する必要がある、本研究の結果をそれに役立てたい。

### B. 研究方法

#### 1. うつ病・不安と心機能指標との関連性の検討

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。

## 2、ステントグラフト内挿術におけるせん妄発症要因の検討

ステントグラフト内挿術・開腹術を受けた患者の診療録より、術後せん妄の発症率、発症要因の有無と患者の背景因子を遡及的に調査し、統計学的に(カイ二乗検定・t検定・マンホイットニーU検定)関与する因子について検討した。

### (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. 研究結果

1. 術前、手術を控えた患者のうつ病の発症は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。

2. SG術での術後せん妄の発症率が開腹術に比べ高かった。SG群ではせん妄発症因子として手術時間・術前T-cho値・陳旧性心筋梗塞の既往・LVEF値・術後貧血があった。開腹群では、出血量があった。

### D. 考察

本研究班は循環器領域における精神疾患患者の把握、またそれに対する介入方法の可能性について提案することを目的とした。

1. 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。先行研究においても精神状態とANPに因果関係があるとの報告があり<sup>3)4)</sup>、このことから、特にBNPならびにANPは精神面と密接な関連があると思われる。

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。

2. 循環器領域において低侵襲な手術であるといえども、そもそも高齢者や心機能が低下しているなどのハイリスク患者が適応になることから、手術を受けること自体がリスクとなりせん妄発症に影響を及ぼしていることが考えられる。

せん妄因子を検討することでせん妄リスク患者を抽出でき、術前からのリエゾン医師の介入や患者家族への協力依頼などを行うことで、発症予防および発症時の迅速な対応が可能となる。

## E. 結論

1. 1) Off-Pump CABG 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多く持っているため、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。

2. 1) SG 群では開腹群に比べてせん妄発症率が高く、発症リスクとしてコレステロール値や心筋梗塞など、動脈硬化との関連が示唆された。

2) SG 群のせん妄発症要因には、患者選択基準として高齢者が多く、年齢による影響がある。そもそも開腹術に耐えられない全身状態であることがせん妄発症の一因と考えられる。

本研究がさらに検討されることにより今まで循環器領域で見逃されがちであった精神疾患に対する早期診断、早期治療介入が可能となることが期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

予定なし

### 2. 学会発表

第 76 回日本循環器病学会（発表予定）

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

参考文献

1) 平沢秀人 (1992) 老人の術後せん妄の臨床的研究. 精神神経学雑誌, 92 (7) : 391-410.

2) 志水彰 (1990) 術後精神症状はどうして起こるのか. 臨床看護, 16 (9) : 305-308.

3) Ströhle A, Holsboer F: Stress responsive neurohormones in depression and anxiety. Pharmacopsychiatry 36: 207-14, 2003.

4) Wann BP, Audet MC, Gibb J Anisman H: Anhedonia and altered cardiac atrial natriuretic peptide following chronic stressor and endotoxin treatment in mice. Psychoneuroendocrinology 35: 233-40, 2010.



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

循環器疾患における抑うつに関する多施設共同研究のプロトコール作成

研究分担者 志賀 剛  
東京女子医科大学医学部循環器内科学 准教授

**研究要旨：**本研究の目的は、循環器疾患患者での抑うつ状態を把握し、うつ頻度および構成因子を明らかにするための多施設共同研究のプロトコールを作成することである。

**研究方法：**①循環器疾患入院患者 505 名（2006-2008 年）を対象に、Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) を用いてうつ頻度を調べた。また、患者背景からうつの要因、うつと予後に関する検討を行った。②循環器疾患入院患者 360 名(2010-2011 年)を対象に、PHQ-9 の有用性を検討した。

**結果：**①109 名(21.6%)にうつを認め、NYHA 心機能分類 III/IV 度、植込み型除細動器植込み後がうつの独立した要因となった。また、うつを有する例は総死亡+心血管イベントの頻度が有意に高く、独立した予後悪化因子であった。②PHQ-9 を用いて評価を行い、55 名 (15.3%) にうつを認めた。③多施設共同研究は横断観察研究とし、うつは PHQ-9 にて評価し、患者背景に NYHA 心機能分類、非薬物治療を含めた治療内容を組み入れる。

**まとめ：**日本人における循環器疾患を対象としたより大きな多施設コホート研究の必要性がある。

研究協力者氏名 所属施設名及び職名

鈴木 豪	東京女子医科大学循環器内科	助教
西村勝治	東京女子医科大学神経精神科	講師
山中 学	東京女子医科大学東医療センター内科	准講師
小林清香	東京女子医科大学神経精神科	臨床心理士
笠貫 宏	早稲田大学理工学術院	教授
萩原誠久	東京女子医科大学循環器内科	主任教授
鈴木伸一	早稲田大学人間科学学術院	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精神保健研究部	部長

## A. 研究目的

ストレスや感情状態の変化が自律神経系、神経内分泌経路を通じて心臓に影響を及ぼすことはよく知られており、その作用は双方向性である。冠動脈疾患とうつ病の関連は1990年代から多くの海外論文での報告があり、うつは冠動脈疾患の独立した予後悪化因子であることが示されている<sup>12)</sup>。近年は冠動脈疾患のみならず、不整脈や心不全においても、悪化要因であることが示されつつある<sup>34)</sup>。このように循環器疾患の臨床転帰と抑うつ、不安などの精神状態との関連が検討されるようになり、その背景から循環器疾患患者に対しても心理社会的背景、抑うつのスクリーニングの必要性が報告されている。しかし我が国ではこのような循環器疾患と精神状態の関連の研究は少なく、日本人のエビデンスがないのが現状である。さらに種々の循環器疾患によって病態は異なり、抑うつの頻度も異なると考えられ、抑うつに対する介入をどのような患者群に対して行うか検討するために検証が必要と考えられる。本研究の目的は、循環器疾患患者での抑うつ状態を把握し、うつの頻度および構成因子を明らかにするための多施設共同研究のプロトコールを作成することである。

## B. 研究方法

- ①パイロット研究として、1施設（東京女子医科大学病院循環器内科）における循環器疾患を有する入院患者を対象に、Zung Self-Rating Depression Scale (SDS)を用いてうつの頻度を調べる。また、患者の臨床背景あるいは社会背景からうつのリスク要因、予後におよぼす影響をについて検討する。
- ②Patient Health Questionnaires(PHQ-9)予備研究：多施設共同研究のプロトコール作成に際し、

スクリーニング法としてアメリカ心臓病学会で推奨する PHQ-9<sup>5)</sup>を循環器疾患入院患者を対象にして予備調査を行った。③多施設共同研究のプロトコール作成に際し、日本循環器心身医学会学術委員会と共同で、対象患者、うつのスクリーニング方法、うつの背景要因となる検討項目の内容について抽出を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京女子医科大学倫理委員会から承認を得て、本研究に対し文書での同意を得られた患者を対象とした。

## C. 研究結果

- ①パイロット研究：循環器疾患入院患者 505 名（年齢  $61 \pm 14$  歳、女性 28%）のうち、109 名（21.6%）にうつ（Zung SDS index score  $\geq 60$ ）を認めた。多変量解析から New York Heart Association (NYHA) 心機能分類 III あるいは IV 度（HR  $1.93$ 、95% CI  $1.00-3.74$ 、 $P=0.04$ ）、植込み型除細動器 (ICD) 植込み後（HR  $2.70$ 、95% CI  $1.23-5.95$ 、 $P=0.01$ ）がうつの独立した要因となった。一方、平均観察期間  $38 \pm 15$  月において死亡および心血管イベントの複合評価項目は、うつを有する例が有さない例に比し、有意に頻度が高かった。（ $p < 0.01$ ）さらに総死亡においても同様であった。（ $p < 0.01$ ）また、多変量解析から New York Heart Association (NYHA) 心機能分類 III/IV 度、左室駆出率  $\leq 35\%$ 、腎機能障害（ $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ）とともにうつは独立した因子であった。（HR  $1.98$ 、95% CI  $1.32-2.98$ 、 $< 0.001$ ）
- ②PHQ-9 予備研究：循環器疾患入院患者 360 名（年齢  $60 \pm 15$  歳、女性 35%）のうち、55 名（15.3%）にうつ（cutoff  $\geq 10$ ）を認めた。
- ③多施設共同研究：デザインは横断観察研究と

し、うつスクリーニングとして自記式の PHQ-9 を行う。さらに患者背景として、年齢、性別、身長、体重、社会的背景（婚姻、職業、学歴）を調べる。循環器疾患（大項目）として、高血圧、不整脈、心不全入院の既往、NYHA 心機能分類、器質的心・血管疾患の有無、心血管手術の既往を、さらに併存疾患、治療状況（薬物治療、ICD を含む非薬物治療など）を組み入れる。目標症例数は 10,000 人とし、調査期間は 1 年とする。

#### D. 考察

WHO World Health Survey では、1 つ以上の身体疾患を有する人の 9.3% から 23.0% にうつを認めると報告されている<sup>6)</sup>。30,801 人を対象とした National Health Interview Survey の結果では心疾患を有する人の 9.3% にうつを伴っていた<sup>7)</sup>。さらに Sowden らによると循環器疾患入院患者 3,504 人のうち 15% にうつ症状がみられるとも報告されている<sup>8)</sup>。今回の日本人循環器疾患入院患者を対象としたパイロット試験の結果は、ほぼ欧米人の結果と合致するものである。また、ICD 植込み自体は患者の生活の質を改善させるといわれる<sup>9)</sup>が、ショック作動はうつを持続させるともいわれ<sup>10)</sup>、ICD 治療とうつの関係は無視できない。さらに欧米における心不全の原因は虚血性が多いが、日本では非虚血性心不全が多い。原因に係わらず NYHA 心機能分類 III 度あるいは IV 度の重症心不全はうつのリスクになることがわかった。一方、うつを伴う例はうつを伴わない例より全死亡および心血管イベントの頻度が高く、そのなかでも心不全死と心不全入院の比率が高かった。うつは心不全患者の予後および心血管イベントの予知マーカーになることは確かであろう。その機序につ

いてはまだ明らかになっていないが、うつがあると活動性・生活機能を低下、服薬や食事、運動など心不全治療のアドヒアランスが悪化し<sup>11)</sup>、社会や家族のサポートも乏しい例も多い。社会サポートが乏しいことは、心血管イベントなど予後に係わる独立した因子とも報告され<sup>12)</sup>、家族・社会的背景因子も今後重要な標的になると思われる。

PHQ-9 による評価は、回答の不備が少なく、回収率も SDS に比し高かった。うつの頻度もほぼ従来の報告と同程度であり、冠動脈疾患のみならず循環器疾患一般にも応用可能と考えられる。

以上の結果を踏まえ、多施設共同研究では、基礎疾患とともに NYHA 心機能分類、ICD を含めた非薬物治療の状況、生活や家族・社会背景などうつの構成要因となりうる因子についてもデータを収集することとした。またスクリーニング法として PHQ-9 を用いることとした。

#### E. 結論

日本人における循環器疾患に伴ううつの頻度は少なくない。循環器疾患患者を対象とした大規模な多施設コホート研究の必要性がある。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Suzuki T, Shiga T, Kuwahara K, Kobayashi S, Suzuki S, Nishimura K, Suzuki A, et al. Prevalence and persistence of depression in patients with implantable cardioverter defibrillator: a 2-year longitudinal study. *Pacing Clin*

Electrophysiol 2010; 33: 1455-1461

2) Suzuki T, Shiga T, Kuwahara K, Kobayashi S, Nishimura K, Suzuki S, Suzuki A, Omori H, Mori F, Ishigooka J, Hagiwara N, Kasanuki H. Depression and outcomes in hospitalized Japanese patients with cardiovascular disease—Prospective single-center observational study. *Circ J* 2011; 75:2465-73

## 2. 学会発表

1) Suzuki T, Shiga T, Suzuki A, Kobayashi K, Nishimura K, Suzuki S, Ishigooka J, Hagiwara N. Prevalence of depression in Japanese hospitalized patients with heart disease. The 74<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society, Kyoto, 2010

2) 志賀剛, 鈴木豪, 萩原誠久. 心不全、不整脈とうつ—原因か結果か—. 日本心臓病学会・日本循環器心身医学会ジョイントシンポジウム「ストレスと心臓病（ストレスは心臓に何をもちたらずか）」. 第59回日本心臓病学会, 神戸, 2011

3) 鈴木豪. PHQを用いたスクリーニング. 心疾患患者のうつの評価と対応に関する指針作成ワークショップ「AHAのRecommendationを読み解く」. 第68回日本循環器心身医学会, 東京, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）  
特になし

## 文献

1) Thoms BD, et al. Prevalence of depression in survivors of acute myocardial infarction. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 30-38

2) Lespérance F, et al. Five-Year Risk of Cardiac Mortality in Relation to Initial Severity and One-Year Changes in Depression Symptoms After Myocardial Infarction. *Circulation* 2002; 105: 1049-1053

3) Whang W, et al. Depression as a predictor for appropriate shocks among patients with implantable cardioverter-defibrillators: results from the Triggers of Ventricular Arrhythmias study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1090-5

4) Rutledge T, et al. Depression in Heart failure. A meta analytic Review of Prevalence, Intervention Effect, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1527-37

5) Lichtman JH, et al. Depression and Coronary Heart Disease Recommendations for Screening, Referral, and Treatment. *Circulation* 2008; 118: 1768-75

6) Moussavi S, et al. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007; 370: 852-858.

7) Egede LE. Major depression in individuals with chronic medical disorders: prevalence, correlates and association with health resource utilization, lost productivity and functional disability. *Gen Hosp Psychiatry* 2007; 29: 409-416.

8) Sowden G, et al. Detection of depression in cardiac inpatients: Feasibility and results of systemic screening. *Am Heart J* 2010; 159: 780-787.

9) Sears SF, et al. Quality of life and psychological functioning of ICD patients. *Heart* 2002; 87: 488-493.

10) Suzuki T, et al. Prevalence and persistence of depression in patients with implantable cardioverter defibrillator: a 2-year longitudinal study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2010; 33: 1455-1461

11) Van der Wal MHL, et al. Compliance in heart failure patients: the importance of knowledge and beliefs. *Eur Heart J* 2006; 27: 434-40

12) Tsuchihashi-Makaya M, et al. Anxiety and poor social support are independently associated with adverse outcomes in patients with mild heart failure. *Circ J* 2009; 73: 280-7

## 慢性心不全に合併したうつ病と、運動介入についての研究

研究分担者 木村宏之

名古屋大学大学院医学系研究科細胞情報医学専攻脳神経病態制御学講座精神医学分野 講師

### 研究要旨

**研究目的:** 慢性心不全（CHF）患者に合併する大うつ病性障害の有病率と評価尺度の併存妥当性の検討

**研究方法:** 2011年7月から11月までの期間に、名古屋大学医学部附属病院にて慢性心不全で治療を受けた入院患者のうち、研究参加に同意したものを対象とした。SCIDによる大うつ病性障害の有病率の調査を行い、同時に自記式質問紙法であるPHQ-9、HAD scaleを施行し、併存妥当性を検討した。

**結果:** 現在までの対象者15例のうち、男性11例、女性4例で、平均年齢は69.5歳（Range = 36-94）で、SCIDにより1名が大うつ病性障害と評価され、有病率は、6.7%であった。また、PHQ-9、HAD scaleの大うつ病性障害に対する感度、特異度に大きな差異は認められなかった。また、両尺度を併用すると、感度、特異度が上昇した。

**まとめ:** 入院CHF患者の大うつ病性障害の有病率は、6.7%と既報に比べて低く、PHQ-9、HAD scaleの感度、特異度に大きな差異は認められなかった。両尺度を併用すると、より正確なスクリーニングが可能であることが示唆された。

### 研究協力者氏名・所属施設名及び職名

足立康則 名古屋大学大学院医学系研究科 博士課程

佐藤直弘 名古屋大学大学院医学系研究科 博士課程

## A. 研究目的

名古屋大学医学部附属病院では、2011年7月より、精神科と循環器内科がチームを構成し、治療介入を視野に入れたリエゾン活動を開始すると同時に、慢性心不全（CHF）患者とうつ病の合併率および関与する生物心理社会的因子の同定を目的とした研究を開始している。

CHF患者におけるうつ病の有病率は、外来患者で11～25%、入院患者で35～70%とされ、入院患者に顕著である。しかしながら、評価方法は既報により様々で、より正確な評価が求められている。そこで、本研究は、入院中のCHF患者に併発する大うつ病性障害の有病率と評価尺度の併存妥当性について検討した。

## B. 研究方法

2011年7月から11月までの期間に、名古屋大学医学部附属病院にてCHFで治療を受けた入院患者のうち、研究参加に同意したものを対象とした。また、認知症が疑われる（MMSE < 18）患者は除外した。

大うつ病性障害の診断には、下記の基準尺度を用いた。

基準尺度

Structured Clinical Interview for DSM-IV（SCID）

また、自記式質問紙法による評価尺度として、多くの既報で使用されている、下記の二尺度を用いた。

評価尺度

1. Patient Health Questionnaire-9（PHQ-9）
  2. Hospital Anxiety and Depression（HAD）Scale
- また、既報より、各尺度のcut-off pointを
1. PHQ-2 plus a score of  $\geq 10$
  2. HADS-Anxiety and HADS-Depression  $\geq 8$
- とした。

### ➤ 倫理的配慮

本研究は、名古屋大学大学院医学系研究科

及び医学部附属病院生命倫理委員会の承認に基づき実施された。

## C. 研究結果

現在までの対象者15例のうち、男性11例、女性4例で、平均年齢は69.5歳（Range = 36-94）で、SCIDにより1名が大うつ病性障害と評価され、大うつ病性障害の合併率は、6.7%であった。

各尺度のcut-off point以上人数は、PHQ-9:3名、HAD-A:4名、HAD-D:3名であり、各々1名がSCIDにより大うつ病性障害と診断された。

以上より、PHQ-9、HAD scaleの大うつ病性障害に対する感度、特異度に大きな差異は認められなかった。また、両尺度を併用すると、感度、特異度が上昇した。

## D. 考察

本研究の結果、入院中のCHF患者の大うつ病性障害の有病率は、6.7%と既報に比べて低かった。また、PHQ-9、HAD scaleの大うつ病性障害に対する感度、特異度に大きな差異は認められなかった。両尺度を併用すると、感度、特異度が上昇した。

今後の展望として、症例数を増やし、外来での評価などを加えProspectiveに検討していきたい。また、臨床実感として不安を有する患者が多いため、不安障害の有病率を調査したい。そのため、SCID不安障害モジュールの導入も検討している。

## E. 結論

本研究の結果、入院中のCHF患者の大うつ病性障害の有病率は、6.7%と既報に比べて低く、PHQ-9、HAD scaleの大うつ病性障害に対する感度、特異度に大きな差異は認められなかった。両尺度を併用すると、より正確なスクリーニングが可能であることが示唆された。

## F. 健康危険情報

本研究で実施された質問紙や構造化面接に伴う有害事象は認められなかった。

## G. 研究発表

- 論文発表  
なし
- 学会発表  
第 68 回日本循環器心身医学会総会

## H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得  
なし
- 実用新案登録  
なし
- その他  
なし

## 疫学・生物統計学的支援

研究分担者 山崎 力

東京大学大学院医学系研究科・臨床疫学システム講座 特任教授

研究要旨：本研究で行う臨床疫学研究のデザインは主に、前向きコホート研究またはランダム化比較対照試験である。これらは、どういった臨床上の疑問を解決するために行うかによって使い分ける必要がある。また、臨床試験において、「治療行為の意義(結果)を測る尺度」のことをエンドポイント(Endpoint)というが、

1. プライマリエンドポイントとセカンダリエンドポイント
2. 真のエンドポイントと仮の(あるいは代替の)エンドポイント
3. ハードエンドポイントとソフトエンドポイント

があり、臨床試験の目的に応じて最も適切なものを設定する必要がある。

疫学研究では、対象者からインフォームド・コンセントを取得することが原則である。しかし、「疫学研究に関する倫理指針」では、インフォームド・コンセントを受ける手続きを簡略化すること若しくは免除することに関する記載がある。自殺ハイリスク者を対象とした疫学研究は、他領域以上に個人情報の扱いに厳格さが必要なことはいうまでもないが、一方でインフォームド・コンセント取得を前提とした研究デザインが研究の科学性を著しく低下させる可能性がある。「倫理性」と「科学性」のバランスの中で研究遂行が必須である。



臨床試験によって複数の薬剤の比較を行う場合、「二重遮蔽（盲検）」を行うのが理想ではあるが、既に市販されている薬剤の効果を検証する際に、「オープン」で行うのが、「PROBE」

(Prospective Randomized Open Blinded-Endpoint) と呼ばれるデザインの臨床試験である。本研究においてもこのデザインの臨床試験が計画されている。医療従事者も患者本人もどちらの治療群に割り付けられているかは判っているけれども、イベントを発症したか否か、といったエンドポイントの判定は、いずれの群に割り付けられているかを知らない第三者が行うというものである。ただしこれは、患者をランダム割り付けしたりエンドポイントに含まれることのある「入院」といった医療処置を行う際に、ある特定の意図を持って行動しない医療従事者のみが参加してはじめて成立する試験である。医療従事者や患者の思惑が加わったエンドポイントへの誘導を一部の症例で行ってしまうようなことがあると、正しい結果を得ることが出来なくなってしまう。

PROBE デザインの臨床試験を成功させるためには、

- ①なるべく、ソフトエンドポイントを一次エンドポイントに加えない
- ②ハードエンドポイントのみ、ソフトエンドポイントのみの解析も行う
- ③ソフトエンドポイントと類似した別のエンドポイントでの解析を行い比較する
- ④ソフトエンドポイントをハードエンドポイントに近づける工夫（たとえば鋭敏なバイオマーカーの活用）

といった工夫が必要である。

エンドポイントには下記の分類がある。

1. プライマリエンドポイントとセカンダリエ

ンドポイント

2. 真のエンドポイントと仮の(あるいは代替の)エンドポイント
3. ハードエンドポイントとソフトエンドポイント

プライマリエンドポイントは、その臨床試験で最も明らかにしたい項目であり、これを証明するために必要最小限の症例を登録、追跡する。プライマリエンドポイントは、通常ひとつだけ設定され、その結果は信頼性の高いものと理解される。一方でセカンダリエンドポイントはひとつの試験の中で複数設定されることが一般的である。多重比較を行うことによる偽陽性の危険が生じるため、ここで得られた結果は示唆された程度と考えるべきであり、このことは新たにプライマリエンドポイントに設定した別の臨床試験で検証すべきである。

真のエンドポイントは、その治療が最終的に求めているもので、死亡、QOLの悪化がその代表例である。心筋梗塞、脳卒中も真のエンドポイントと考えられる。一方で仮のエンドポイントは、真のエンドポイントと強く関連していてその代替となりうるものをいう。血圧値、血糖値、脂質値、頸動脈の内膜中膜複合体厚といったものがよく使われるが、真のエンドポイントと比べて短期間かつ少ない症例数で評価することが可能である。

ハードエンドポイントとソフトエンドポイントは「一次、二次」「真、仮」とは別の観点からの分類である。ここで“hard”は「確かな」「信頼できる」の意で、“soft”はその逆の「確度の低い」「推論的な」といった意である。死亡、血圧値が前者の代表であり、心不全による入院、冠血行再建術といった医療処置が後者の例である。死亡や血圧値はだれであっても同じ判定を下すことになるが、心不全入院や外科処置となると、

A先生の判断なら入院、手術を行うが、B先生なら行わない、といった可能性が考えられるからである。

エンドポイントは、試験の目的に応じて最も適切なものを設定する必要がある。

「疫学研究に関する倫理指針」では、

第1-3-(3)インフォームド・コンセントの受領

[1] 研究者等は、疫学研究を実施する場合には、事前に、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを原則とする。

とある。一方、

第3-1 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等

研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等は、原則として次に定めるところによる。ただし、疫学研究の方法及び内容、研究対象者の事情その他の理由により、これによることができない場合には、倫理審査委員会の承認を得て、研究機関の長の許可を受けたときに限り、必要な範囲で、研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続を簡略化すること若しくは免除すること又は他の適切なインフォームド・コンセント等の方法を選択することができる。

の記載がある。

また、

第3-1(2)観察研究を行う場合、研究対象者からインフォームド・コンセントを

[2] 人体から採取された試料を用いない場合  
ア 既存資料等以外の情報に係る資料を用いる観察研究の場合

研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない。この場合において、研究者等は、当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開し、及び研究

対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるようにしなければならない。

とあり、診療情報（試料ではない資料）のみを収集する観察研究では、たとえ前向き研究であっても必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しない。

以上を踏まえ、

研究対象者の危険および不利益

研究の社会的重要性とその価値の確保

の2点を吟味して研究をデザイン・実施する必要がある。

## 健康危険情報

特記すべきことなし

## 研究発表

### 1. 論文発表

Kohro T., Yamazaki T.

Cardiovascular clinical trials in Japan and controversies regarding prospective randomized open-label blinded end-point design Hypertens Res 2009, 32: 109-114

Kohro T, Yamazaki T Eicosapentaenoic acid (EPA) in reducing secondary cardiovascular events in hypercholesterolemic Japanese patients Circ J 2009, 73: 1197-1198

永井良三、山崎力 監修 森田啓行、興梠貴英、今井靖 編集:循環器大規模臨床試験要約集 2009年版 アトリクス 2009

永井良三、山崎力 監修 森田啓行、興梠貴英、今井靖 編集:循環器大規模臨床試験要約集 2010年版 アトリクス 2010

永井良三、山崎力 監修、森田啓行、興梠貴英、  
今井靖 編集:循環器大規模臨床試験要約集  
2011年版 アトリクス 2011

**2. 学会発表**

なし

**知的財産権の出願・登録状況**

**3. 特許取得**

特記すべきことなし

**4. 実用新案登録**

特記すべきことなし

**5. その他**

特記すべきことなし

## 虚血性心疾患患者に対する認知行動療法の適用に関する研究

研究分担者 鈴木 伸一

早稲田大学人間科学学術院 教授

### 研究要旨

**研究目的:** 本研究では、まず、慢性身体疾患患者に対して認知行動療法が実施された介入研究を概観し、そのプログラムの構成要素およびその効果を検討し、臨床応用可能性について考察することを目的とした（研究1）。次に、生活習慣の是正が、疾患の再発と死亡に極めて影響する虚血性心疾患患者を対象に、認知行動療法を基盤とした生活習慣改善プログラムを作成した。さらに、本プログラムに参加している虚血性心疾患患者に対し、生活習慣行動の維持に関連する要因を質的に検討した（研究2）。最後に、虚血性心疾患患者に対する認知行動療法を基盤とした生活習慣改善プログラムを実施し、その効果を検討した（研究3）。**研究方法:** まず、研究1では、1998年1月～2009年4月までに、循環器疾患患者、悪性腫瘍患者、糖尿病患者を対象に認知行動療法が行われた介入研究を、Med Lineを用いて検索した。次に、研究2では、KJ法を用いて生活習慣改善行動の遂行、中断に関連する事象をカテゴリ化した。最後に、研究3では、プログラム開始前と3ヶ月後の体重、QOL変化と目標達成率を評価した。

**結果:** 認知行動療法は、不安や抑うつ症状の低減、生活習慣の改善、ストレスマネジメントに効果があることが示された。続いて、生活習慣行動の維持には、「意欲向上」と「自信の獲得」が関連し、阻害要因として「誘惑」があげられた。最後に、虚血性心疾患患者に認知行動療法を基盤とした生活習慣改善プログラムを実施した結果、プログラム前後において、体重の減少、QOLの改善がみとめられた。また、患者の目標行動達成率は、3ヶ月間80%以上を維持した。**まとめ:** 認知行動療法の技法は、簡便かつ構造化されていることから、身体疾患の臨床応用が可能であることが考察された。生活習慣が疾患の再発に強い影響を与える虚血性心疾患患者を対象とし、プログラムを開発し、実施した結果、患者の目標行動の達成には、患者自身が生活上の問題に気づき、生活習慣行動をセルフコントロールする力を身に着けることを目指す認知行動療法の視点が重要であることが示唆された。

### 研究協力者氏名・所属施設名及び職名

松岡 志帆	東京女子医科大学 看護学部 助教
市倉加奈子	東京医科歯科大学大学院 医歯学総合研究科 大学院生
古賀 晴美	独立行政法人 国立がん研究セン ター東病院 心理士
武井 優子	早稲田大学大学院人間科学研究科 大学院生
佐々木 美穂	早稲田大学大学院人間科学研究科 大学院生
島田 真衣	早稲田大学大学院人間科学研究科 大学院生
小川 祐子	早稲田大学大学院人間科学研究科 大学院生
鈴木 豪	東京女子医科大学 循環器内科 助教
志賀 剛	東京女子医科大学 循環器内科 准教授
萩原 誠久	東京女子医科大学 循環器内科 教授