

## 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。我々は平成 21 年度～23 年度に行われた伊藤弘人先生を班長として行われた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）分担研究に参加し、「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」を行い、収集したデータを解析・検討してきた。そこで、新たに分担した本研究班の初年度となる平成 24 年度は、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行ってきた調査を引き続き継続し、またこれまでの成果を概観した上で、平成 23 年 10 月 1 日からは SAS の抽出法として、同意が取れた者には終夜睡眠ポリグラフを導入するなど手法に多少の変更を加え、また心エコーなども加味して睡眠動態や SAS についてさらに詳細な検討を行って行くことを目的とした。

**研究方法:**平成 22 年 5 月 10 日から平成 24 年 10 月 31 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 628 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。また平成 23 年 9 月 30 日までは、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、SBD が疑われた患者に対してのみ簡易型ポリソムノグラフィー（PSG）検査を行ったが、同年 10 月 1 日からは、同意が取れた者には全員に終夜睡眠ポリグラフ（以下、フル PSG）を行い、睡眠動態や SAS についてさらに詳細なデータを収集した。また平成 24 年 5 月 17 日に循環器医に対して、うつ病について 1 時間程度のレクチャーを施行し、その前後で循環器医によるうつ病患者の抽出の的確度を比較した。

**結果:**PHQ-9 の結果は軽度うつ病（5-9 点）が 20.3%、中等度うつ病 10 点以上は 5.7%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感度が 29.2%・特異度は 90.8%であったが、レクチャー施行後は感度が 90.0%に大幅に改善したが、一方で特異度が 66.1%に低下した。フル PSG を施行した 138 例において中等度以上（AHI 15）の SAS を認めたのは 59.4%（56/138）に上った。この中等度以上の SAS 群のパルスオキシメータの診断能を検討したところ、3%ODI の最良のカットオフ値は 7.57 で、このカットオフ値を用いれば中等度以上の SAS 群を感度 95.3%、特異度 85.7%という高い水準で抽出できることが明らかとなった。SBD 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（ $r=0.48$ ,  $p<0.001$ ）で、QOL と相関が高かった項目はうつ病（ $r=-0.36$ ,  $p<0.001$ ）と不眠（ $r=-0.25$ ,

p<0.001)であった。一方、SASを反映する3%ODI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=0.24, p<0.001)であった。眠気はSBDの重症度とも関連性は薄く、最も重症度の高い30%ODI群(37例)でもESSの平均値は6.6点(カットオフ10点)に留まった。心エコー所見との関連性を検討したところ、3%ODI値は左房径(r=0.25, p<0.001)、E/e'値(r=0.20, p<0.001)など左心系の機能と弱いながら相関し、一方でうつや不眠、QOLは右室-右房の圧較差や肺動脈圧との弱い相関が認められ、SASはうつや不眠とはそれぞれ異なる心機能と関連していることが示唆された。さらに、眠気は、右室-右房の圧較差や肺動脈圧と負の相関が認められた。

**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がいくつかの左心系の機能と弱い相関を示す一方でうつや不眠は肺うっ血を反映する所見との相関が認められた。今回の結果から、循環器医がうつ病を意識しながら問診をするだけで、「うつ」の抽出率は飛躍的に上がる。うつや不眠が特に右心系への後負荷と関連するのに対し、SASは左房径、左室駆出率、E/e'など左心系の機能との関連が示唆されるなど、それぞれ異なるルートで心機能に影響することから、うつと同様にSASも積極的に治療すべきであることが示された。循環器患者では眠気などの自覚症状が乏しいために無症候性にSASが進行する可能性があり、循環器患者に特徴的な「SAS患者の眠気の低さ」に關与する因子を明らかにすることも、ひいては心不全の悪化や心血管イベントの再発予防に繋がる可能性があると考えられた。

#### 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
橋爪祐二	久留米大学医学部精神神経科 講師
小城公宏	久留米大学医学部精神神経科 助教
森裕之	久留米大学医学部大学院
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
大内田昌直	久留米大学心臓・血管内科 准教授
小岩屋宏	久留米大学心臓・血管内科 教授
室谷健太	先端医療振興財団 臨床研究情 報センター
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。

我々は平成21年度～平成23年度に行われた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)分担研究として「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」を行い、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ながら、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し、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収集したデータを解析、検討して報告した。そこで新たな研

究班で研究を分担させて頂くこととなった平成24年度は、これまでの成果を概観した上で、SASの抽出法としてより詳細な検討が可能となるフルPSGを導入するなど手法に多少の変更を加えた上で、引き続き心臓血管内科病棟に入院した患者を対象に調査を継続し、データを収集解析することとした。

## B. 研究方法

### 1. 対象

対象は、平成22年5月10日から平成24年10月31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1,2,3,4,5)

(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。

#### 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  
身体所見  
身長、体重、腹囲、血圧、脈拍数  
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  
循環器疾患の重症度分類：NYHA 心機能分類  
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  
  ・ 興味や楽しみの薄れ  
  ・ 気分の落ち込みや憂うつ感  
・ 2 週間以上続く不眠  
  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。

うつ状態(PHQ-9)+2 週間以上続く不眠

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

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 )

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 患者に結果を画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。

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。

### SAS 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。

平成 23 年 10 月 1 日からは SAS の抽出法としてスクリーニングは行わず、同意が取れた者を対象にフル PSG を行い、睡眠動態や SAS についてさらに詳細なデータを収集した。(資料 4)

### (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、病名 ( レセプト病名 : 循環器疾患・精神疾患 )

治療薬 ( 循環器病薬・向精神薬 )

入院期間

医療費

を調査した。

### (5)倫理的事項

#### 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。

#### 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。

#### 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～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。

## B. 研究結果

### 1. 対象人数

平成22年5月10日から平成24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者のうち、本研究の参加に同意が得られた者は628名であった。

### 2. 対象者の背景(資料6)

患者背景を資料6に示した。628名(男性442名、女性186名)の平均年齢は $63 \pm 12$ 歳、BMIは $24.0 \pm 4$ であった。検査所見は血圧 $125 \pm 20/73 \pm 13$ mmHg、心拍数 $72 \pm 15$ 、左室区出率(LVEF)は $60 \pm 15\%$ であった。NYHA分類は 度59.6%、 度29.3%、 度10.1%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61.8%、虚血性疾患56.1%、糖尿病38.0%、不整脈27.8%であった。

### 3. PHQ9によるうつ病自記式検査の結果(資料7,8)

資料7の左側にうつ病尺度であるPHQ9の得点分布を示した。軽度(5-9点)が20.3%、大うつ病を88%の特異度で抽出できる10点以上は5.7%であった。

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)で評価した場合の感度と特異度を資料7の右側に示した。PHQ2による中等度以上のうつ症状の抽出感度は94.4%、特異度は67.2%で、PHQ2による軽度以上のうつ症状の抽出感度は77.3%、特異度は78.0%であった。一方、PHQ3による中等度以上のうつ症状の抽出感度は100%、特異度は67.2%で、PHQ3による軽度以上のうつ

症状の抽出感度は97.5%、特異度は51.3%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によりうつがどの程度正確に抽出できたかを検討し、循環器医に対してうつ病のレクチャーを行った平成24年5月27日の前と後に分けて感度と特異度を算出し、資料8に示した。レクチャー前の循環器内科医の中等度以上のうつ症状の抽出は感度が29.2%・特異度は90.8%であったが、レクチャー施行後は感度が90.0%に大幅に改善し、一方で特異度は66.1%に低下した。

#### 4. 軽度以上のうつ病群と非うつ病群の各所見の比較(資料9)

軽度以上のうつ病群(163名)と非うつ病群(464名)の各所見を資料8に示した。年齢はうつ病群で有意に若く( $59.8 \pm 14$  v.s.  $64.1 \pm 12$ )、体重、BMI、腹囲はうつ病群で低かった。自記式検査の結果では、不眠を示すPSQI得点( $7.9 \pm 4$  v.s.  $4.9 \pm 3$ )と眠気を示すESS得点( $6.4 \pm 4.2$  v.s.  $4.6 \pm 3$ )が共にうつ病群で有意に高く、QOL得点( $0.7 \pm 0.3$  v.s.  $0.9 \pm 0.2$ )はうつ病群で有意に低かった。心エコー所見の比較では、右室-右房の圧較差( $28.3 \pm 15$  v.s.  $25.3 \pm 14$ )や推定収縮期肺動脈圧( $38.9 \pm 17$  v.s.  $35.2 \pm 16$ )が有意にうつ病群で高かった。また拡張後期の心房収縮によるA波はうつ病群で低く( $69.1 \pm 24$  v.s.  $75.8 \pm 26$ )、deceleration time( $200 \pm 67$  v.s.  $222.5 \pm 87$ )とsimpson法による左室心拍出量( $38.9 \pm 17$  v.s.  $48.5 \pm 15$ )はうつ病群で有意に低かった。

#### 5. 3%ODIカットオフ値の検討(資料10)

フルPSGを施行した138例において中等度以上(AHI 15)のSASを認めたのは59.4%(56/138)に上った。この中等度以上のSAS群のパルスオキシメータによる診断能をROC曲線を用いて算出し、資料9の左側に示した。ROC曲線を用いて算出した3%ODIの最良のカットオフ値は7.57で、このカットオフ値を用いれば中等度以上のSAS群を感度95.3%、特

異度85.7%という高い水準の抽出が可能であった。3%ODIのカットオフ値を7.57として、全455名中のSASの推定有病率を算出し、資料9の右側に性別、肥満の有無別にグラフでその割合を示した。その結果、全体の58.5%に中等度以上のSASの罹患が予測された。推定罹患率は男性で61.7%、女性50.4%、肥満群で69.7%であったが非肥満群でも52.1%と高率であった。

#### 6. 3%ODIと各自記式検査の相関関係(資料11)

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11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 $0.82 \pm 0.2$ 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、SBD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. エコー所見の関連性について(資料12)

PHQ9(うつ)、PSQI(不眠)、ESS(眠気)、3%ODI値(SAS)と心エコー所見との関連性に関して、相関係数(上段)と確率(下段)を資料11に示した。うつや不眠、眠気などいずれの自記式評価とも相関を認めなかった3%ODI値は左房径( $r=0.25$ ,  $p<0.001$ )、E/e'値( $r=0.20$ ,  $p<0.001$ )など左心系の機能と弱いなが

ら相関が認められた。また吸気時と呼気時の下大静脈径の変化率とも弱い逆相関 ( $r=0.20$ ,  $p<0.001$ ) を示した。うつ・不眠・QOL は、これらの左心系の機能とは関連性を認めず、一方で右室-右房の圧較差 (PHQ9:  $r=0.13$ ,  $p=0.01$ 、PSQI:  $r=0.16$ ,  $p=0.002$ 、Eq5D:  $r=-0.20$ ,  $p=0.003$ ) や推定収縮期肺動脈圧 (PSQI:  $r=0.11$ ,  $p=0.03$ ) と弱い相関を認めた。

また、眠気は右室-右房の圧較差 ( $r=-0.23$ ,  $p<0.001$ ) や推定収縮期肺動脈圧 ( $r=-0.23$ ,  $p<0.001$ ) の双方と負の相関が認められた。

#### 8. SDBの重症度と眠気、右室-右房の圧較差の関係性について (資料13)

3%ODIの重症度別のESS得点を、資料12の下段に示した。眠気は3%ODIが20未満まではSDBの重症度とは関連を認めず、特に中等症以上のSASがほぼ確実である15 3%ODI < 20の群 ( $N=48$ ) でESS得点はずっとも低かった (平均4.0点)。また最も重症度の高い30 3%ODI群 ( $N=37$ ) でもESSの平均値は6.6点 (カットオフ10点) に留まった。

眠気は右室-右房の圧較差や推定収縮期肺動脈圧の双方と負の相関を認めたため、3%ODIの重症度別に右室-右房の圧較差とESS得点の相関関係を検討し、資料12の上段にその分布表と相関係数 (上段) と確率 (下段) を示した。その結果、両者の負の相関は10 3%ODI < 15 ( $r=-0.32$ ,  $p=0.02$ ) で有意となり、15 3%ODI < 20 ( $r=-0.42$ ,  $p=0.02$ ) で最大となり、3%ODIが20を超えると再び相関関係は消失した。

#### 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628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5.7%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、約90%がNYHA 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94.4%、特異度は67.2%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77.3%、特異度は78.0%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97.5%と上がるものの、特異度はそれぞれ40.9%、51.3%と低く、偽陽性が多いため実用性は低いと思われる。

さらに循環器科内科医がどの程度うつを抽出できているかを検討するために、入院時に日頃おこなっている循環器的面接を行った後に「うつの精神的支援の必要性の有無」を評価したところ、見立てによるうつの抽出の感度29.2%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。そこで、H24年5月17日に循環器医に対して うつの基本的事項、AHAの勧告とうつ病の抽出と治療の重要性について 質問の仕方について約1時間程度のレクチャーを行い、うつ病の抽出を意識しながら問診をおこなった上で同様の評価をおこなってもらったところ、感度は90.0%に大幅に改善した。これは、精神医療が専門でない医療従事者でなくても、うつの基本的事項を理解し、うつの存在を意識した面接をおこなえばうつ病患者を抽出することが可能であることを端的に示す結果であると考えられる。一方で特異度が66.1%に低下し、偽陰性率は9.2%から33.9%に上昇した。今後はよりの確にうつ病群を抽出していくことが課題のひとつと思われた。

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、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フル PSG を併せて行った 138 名のデータを解析し、パルスオキシメータ検査による AHI 15 群の診断能を検討したところ、3%ODI のカットオフ値は 7.57 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 7.5 前後でより広い範囲で抽出する必要があると考えられた。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、BMI が 25 未満の非肥満者が 64.3%)や中枢性無呼吸が多いために、無呼吸が SpO<sub>2</sub> の低下に反映されにくい可能性が考えられた。この 7.57 をカットオフ値とすると、中等度以上の SAS は 58.5%と極めて高い罹患率が推定された。

3%ODI は、うつや不眠、QOL の尺度とは全く相関性が認められなかったが、心エコー所見との相関では、うつ・不眠・QOL は、右室-右房の圧較差や推定収縮期肺動脈圧と弱い相関を認め、一方で 3%ODI 値は左房径、E/e' 値など左心系の機能と相関するなど、3%ODI とうつや不眠はそれぞれ別のルートで心機能に影響、あるいは心機能障害の影響を受ける可能性があると思われた。これらの結果はうつや不眠、SAS は心機能障害の予防という視点に立っても、いずれも治療対象として重要であると思われた。

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、通常は SAS と密接に関係する眠気とも関連性を認めなかった。眠気の詳細を見ると、中等症以上の SAS がほぼ確実である 15 3%ODI < 20 の群で ESS 得点は平均 4.0 点ともっとも低く、最も重症度の高い 30 3%ODI 群でも ESS の平均値は 6.6 点と眠気の指標となる 11 点を大きく下回った。この結果は循環器患者では睡眠時間が少なく、

SAS がある場合でも健常人に比べ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。SAS 患者の大半は眠気の自覚により治療機関を受診する。そのため、眠気の自覚の乏しさは患者自身がその罹患に気づきにくいばかりでなく、治療の必要性の理解にも支障となる可能性があり重要な所見と思われる。

うつ・不眠・QOL は、右室-右房の圧較差や推定収縮期肺動脈圧が高いほど、うつや不眠が強くなり、QOL が下がるといった関連性を示したのに対し、眠気は右室-右房の圧較差や推定収縮期肺動脈圧が高いほど眠気は少なくなるという逆向きの相関を認めた。これらの結果は、肺うっ血をはじめとする右心負荷が交感神経を介して眠気の軽減に寄与する可能性を示唆した。そのため、3%ODI の重症度別に右室-右房の圧較差と ESS 得点の相関関係を検討し、資料 12 の上段にその分布表と相関係数(上段)と確率(下段)を示した。その結果、両者の負の相関は 10 3%ODI < 15 (  $r = -0.32$ ,  $p = 0.02$  ) で有意となり、15 3%ODI < 20 (  $r = -0.42$ ,  $p = 0.02$  ) で最大となり、3%ODI が 20 を超えると再び相関関係は消失した。これらの結果は、特に中等症の SAS 患者で右心負荷が眠気の軽減に関連する可能性を示した。

## E. 結論

循環器疾患患者において、心機能や QOL に大きく影響するうつ病は積極的に治療対象にすべきであり、循環器医はその重要性和基本的事項を理解し、何よりそれを意識することで抽出率が飛躍的に上がることが示された。

循環器患者において、SAS は眠気やうつとは相関しないため見逃されやすい危険性を多分に孕んでいると思われるが、循環器患者の 6 割に治療が必要である中等症以上の SAS が合併することを念頭に置かねばならない。なぜならば、3%ODI 値が左房径、E/e' 値など左心系の機能と相関したように、SAS は心機能障害に少なからず関連し、心不全の悪化や心血管イベントの再発に関連す

る可能性があるためである。このように循環器患者のSASはその「無症候性」が特徴のひとつであり、特に自覚がなくても積極的にパルスオキシメータによるスクリーニングが重要である。またこの「無症候性」の原因となる眠気の軽さへの関与が疑われた右室-右房の圧較差や推定収縮期肺動脈圧など右心系負荷の指標については今後検討を重ねる予定である。

本研究により、うつとSASの双方が抽出および治療対象として重要であることが改めて浮き彫りとなった。中等症以上のうつはPHQ2のどちらかの陽性、中等症以上のSASはパルスオキシメータでの3%ODI > 7.5という、極めて簡易なツールで共に95%以上の感度で機能する点を最後に強調したい。

#### 【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、主治医が不適当と判断した患者

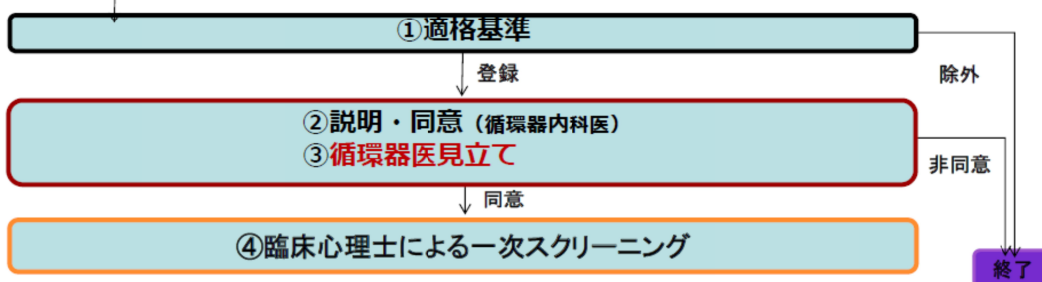
## 評価項目

- 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 ・ うつの見立て (PHQ-9の3項目)
- 2) **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)
- 3) **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 $\rightarrow$ 簡易型ポリソムノグラフィー検査(SAS)

## 入院

## 導入からスクリーニングまでの流れ

資料 2



### 1) 循環器医による見立ての内容

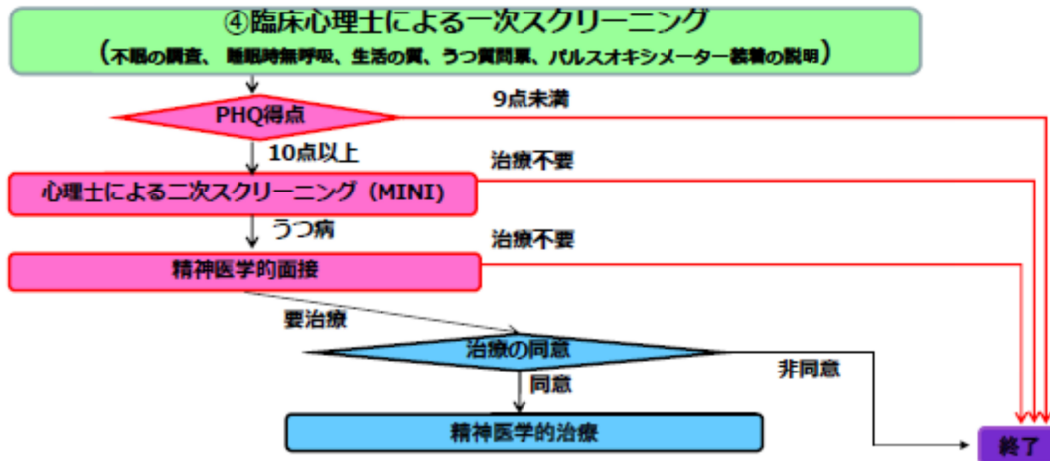
- ・ 循環器診断名およびNYHA心機能分類
- ・ 身体所見・検査所見・合併症
- ・ PHQ-9の2項目(興味の薄れ、気分の落ち込み)
- ・ 2週間以上続く不眠
- ・ 精神科的支援の必要性の有無

### 2) 一次スクリーニング① (心理カウンセラー)

- ・ PHQ-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眠気尺度 (SAS)
- ・ 健康関連QOL尺度日本語版 (EQ-5D)



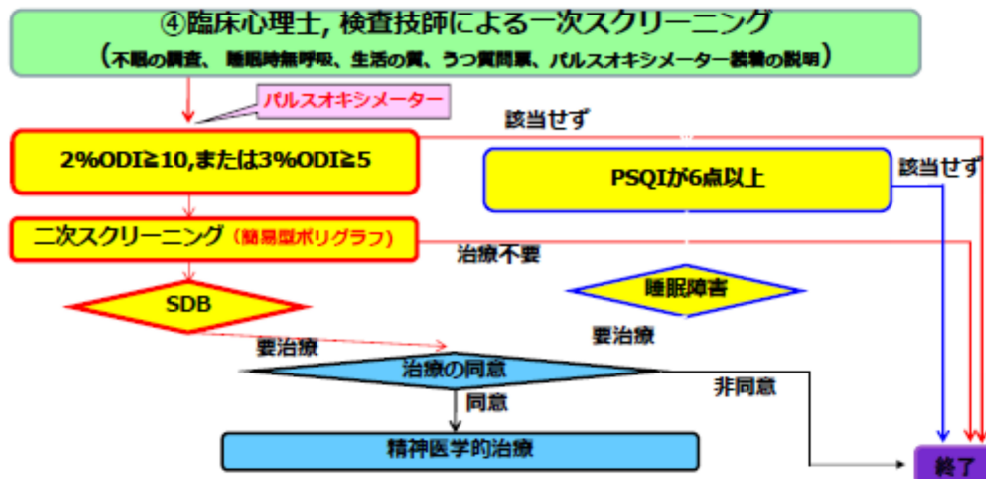
## うつ病のスクリーニングから治療までの流れ



### 3) うつ病の二次スクリーニング

PHQ9が10点以上 → 構造化面接 (MINI) (うつ病)

## 睡眠障害のスクリーニングから治療までの流れ (～2011.10)



2010.5～2011.10まで

SASの一次スクリーニング

パルスオキシメーターによる睡眠中のODI (酸素飽和度低下指数)の評価 (検査技師)

2%ODI≥10,または3%ODI≥5 →

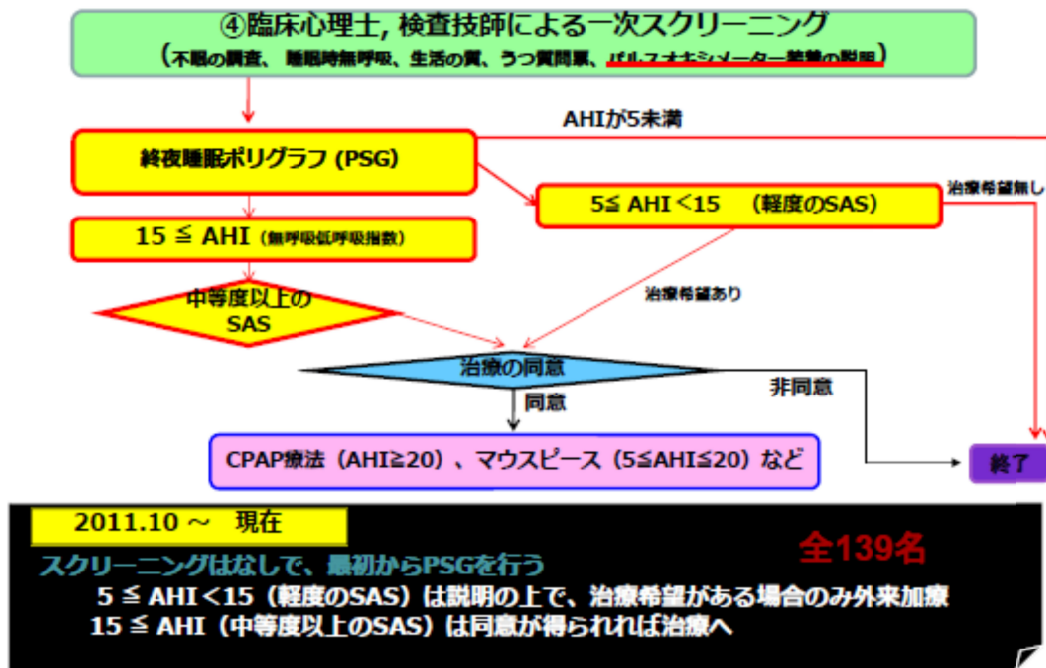
SASの二次スクリーニング

簡易型PSG検査 (検査技師)

全489名



## 2011年10月以降 のSASの治療までの流れ



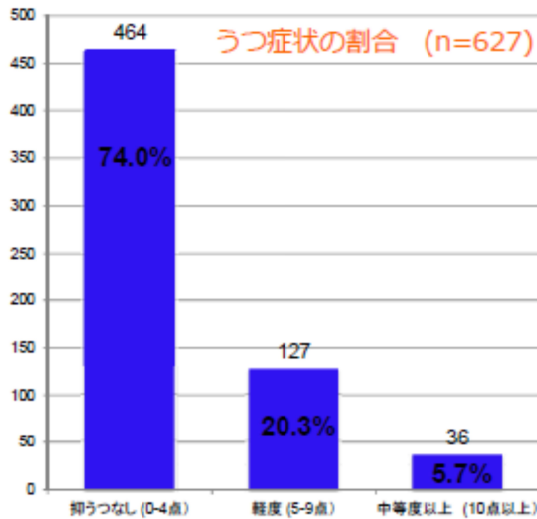
## 患者背景

全体  
(N=628)

年齢	63.0 ± 12.3	<b>NYHA class</b> 
性(男性)(%)	442名 (70.4%)	
BMI	24.0 ± 4.1 (25を超える肥満は35.7%)	<b>有病率</b> 高血圧 387/626 (61.8%) 虚血性心疾患 351/626 (56.1%) 糖尿病 238/626 (38.0%) 不整脈 174/626 (27.8%)
収縮期血圧 mmHg	125.4 ± 20.3	
拡張期血圧 mmHg	73.4 ± 12.8	
心拍数/min	71.5 ± 14.5	
LVEF %	60.3 ± 14.7	
血中クレアチニン値	1.65 ± 3.0	

● 今回の対象は、心不全が比較的軽い患者が中心

## 中等度以上のうつは 6 %, 軽度のうつは 20 % PHQ-2は中等度以上のうつの抽出に有用



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 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 type="checkbox"/>

- PHQ-2による中等度以上のうつの抽出  
感度 94.4, 特異度 67.2
- PHQ-3による中等度以上のうつの抽出  
感度 100, 特異度 40.9
- PHQ-2による軽度以上のうつの抽出  
感度 77.3, 特異度 78.0
- PHQ-3による軽度以上のうつの抽出  
感度 97.5, 特異度 51.3

## 循環器医師によるうつの見立て

①興味の薄れ、②気分の落ち込み、③2週間以上続く不眠、④うつの精神科的支援の必要性の有無



## 軽度以上のうつ病群 (n=163) と非うつ病群 (n=464) との比較

	非うつ群	軽度以上のうつ病群	Wilcoxon		非うつ群	軽度以上のうつ病群	Wilcoxon
年齢	64.1±11.5	59.8±14.2	0.0029	下大静脈吸気時	7.9±3.9	8.6±4.4	0.1122
体重	62.9±12.5	61.2±15.9	0.0091	下大静脈呼気時	14.5±4.4	15±5.3	0.6491
身長	161±8.8	160.6±9	0.5154	呼吸変化率	46.5±15.3	44.1±15.6	0.0306
BMI	24.1±3.8	23.5±4.9	0.0036	右房-右室圧較差	25.3±14.3	28.3±14.9	0.0123
腹囲	87.2±10.6	85.3±14.09	0.0159	推定収縮期射血速度	35.2±16.1	38.9±17.3	0.0241
PSG AHI	24.4±18.7	25.9±31.3	0.279	E	77.3±33.2	77.2±27.5	0.4421
3%ODI	12.1±9.9	12.9±13.9	0.2468	A	75.8±25.6	69.1±24.0	0.0083
身長	161±8.8	160.6±9	0.5154	E/A	1.1±0.7	1.2±0.7	0.0104
NT-proBNP値	786.8±1733	1128.6±2126	0.1379	Det(ms)150未満	222.5±87.2	200±66.9	0.0023
クレアチニン濃度	1.5±2.6	1.5±2.0	0.2671	E/e'	15.2±9.7	15±8.6	0.9424
PSQI	4.9±3.0	7.9±3.8	<.0001	左室駆出率	61.1±13.7	57.7±17.1	0.0712
ESS	4.6±3.4	6.4±4.2	<.0001	simpson	48.5±15.0	39.6±16.9	0.0022
EQ-5D	0.9±0.2	0.7±0.3	<.0001	左房径	39.2±8.3	39.5±8.7	0.5644

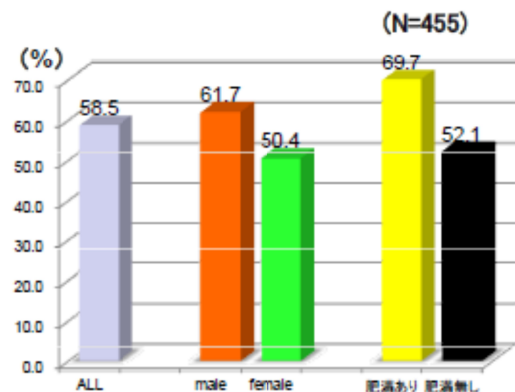
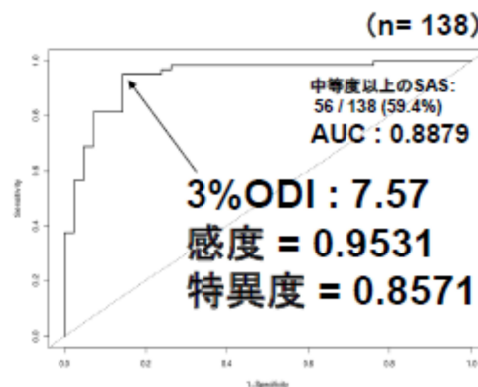
※ NT-proBNP値の検討では、eGFR値を算出し、CKDのStage分類でIV期とV期の腎不全群は除外した。

▼ significantly lower in depressive patients, ▲ significantly greater in depressive patients

## パルスオキシメータによる中等度以上のSASの抽出

パルスオキシメータによる中等症以上のSAS (フルPSG AHI $\geq$ 15) の診断能 SASの推定有病率

(3%ODIのcut off値を7.57とした場合のSASの罹患群)



- 循環器患者のSAS抽出には、3%ODIで7.5のcut off pointが適切
- 全体で約6割、非肥満群でも過半数が中等度以上のSASを罹患

## 各自記式検査との相関関係

資料 11

(n=627)

※上から順に、Spearman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		0.0931 0.0474	0.0931 0.0474	-0.05316 0.2583	0.01734 0.7126	-0.01734 0.7126
PHQ9	0.0931 0.0474		0.47512 <.0001	0.24087 <.0001	-0.35564 <.0001	
PSQI	-0.05316 0.2583	0.47512 <.0001		0.09449 0.0179	-0.24964 <.0001	
ESS	0.01734 0.7126	0.24087 <.0001	0.09449 0.0179		-0.02941 0.4623	
EQ-5D	-0.01734 0.7126	-0.35564 <.0001	-0.24964 <.0001	-0.02941 0.4623		

QOL尺度 (EQ-5D)は、うつ病尺度と不眠尺度と比較的強い相関あり。  
3%ODIは、いずれとも相関は認められなかった。

資料 12

## 3%ODI,各自記式検査と心機能評価の相関関係

(n=625)

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

	NTproBNP	クレアチニン	左室駆出率	左房径	E/e'	下大静脈 吸気	下大静脈 呼気	吸気-呼気 変化率	RA-RV PG	推定収縮期 肺動脈圧
3%ODI	0.09652 0.0619	0.27781 <.0001	-0.1786 0.0001	0.24607 <.0001	0.19524 0.0005	0.12585 0.0106	0.03234 0.5127	-0.17795 0.0003	-0.04126 0.4832	0.01359 0.8181
PHQ9	0.00446 0.9198	0.02703 0.5	-0.04249 0.2889	-0.01694 0.6732	-0.02693 0.5776	0.01784 0.672	-0.01349 0.7488	-0.03371 0.4243	0.12938 0.0096	0.08888 0.0769
PSQI	0.06536 0.1401	0.07734 0.0533	-0.05936 0.1382	0.0782 0.0512	0.09994 0.0383	0.00752 0.8584	0.00063 0.988	0.00243 0.954	0.15786 0.0015	0.10651 0.0339
ESS	-0.07966 0.072	0.00627 0.8756	0.08252 0.0392	-0.04933 0.2192	-0.11108 0.0212	-0.0492 0.2426	-0.03827 0.3634	0.04063 0.3355	-0.22977 <.0001	-0.23055 <.0001
EQ-5D	-0.09625 0.0296	-0.09456 0.018	0.0465 0.2457	-0.03384 0.3995	-0.0495 0.3058	0.03246 0.4409	-0.03019 0.4735	-0.05227 0.2151	-0.14463 0.0037	-0.09467 0.0595

※ NT-proBNP値の検討では、eGFR値を算出し、CKDのStage分類でIV期とV期の腎不全群は除外した。

3%ODIとうつや不眠はそれぞれ異なる心機能と関連する

## ESSと右室-右房圧較差の相関 (3%ODI別) n=454

