

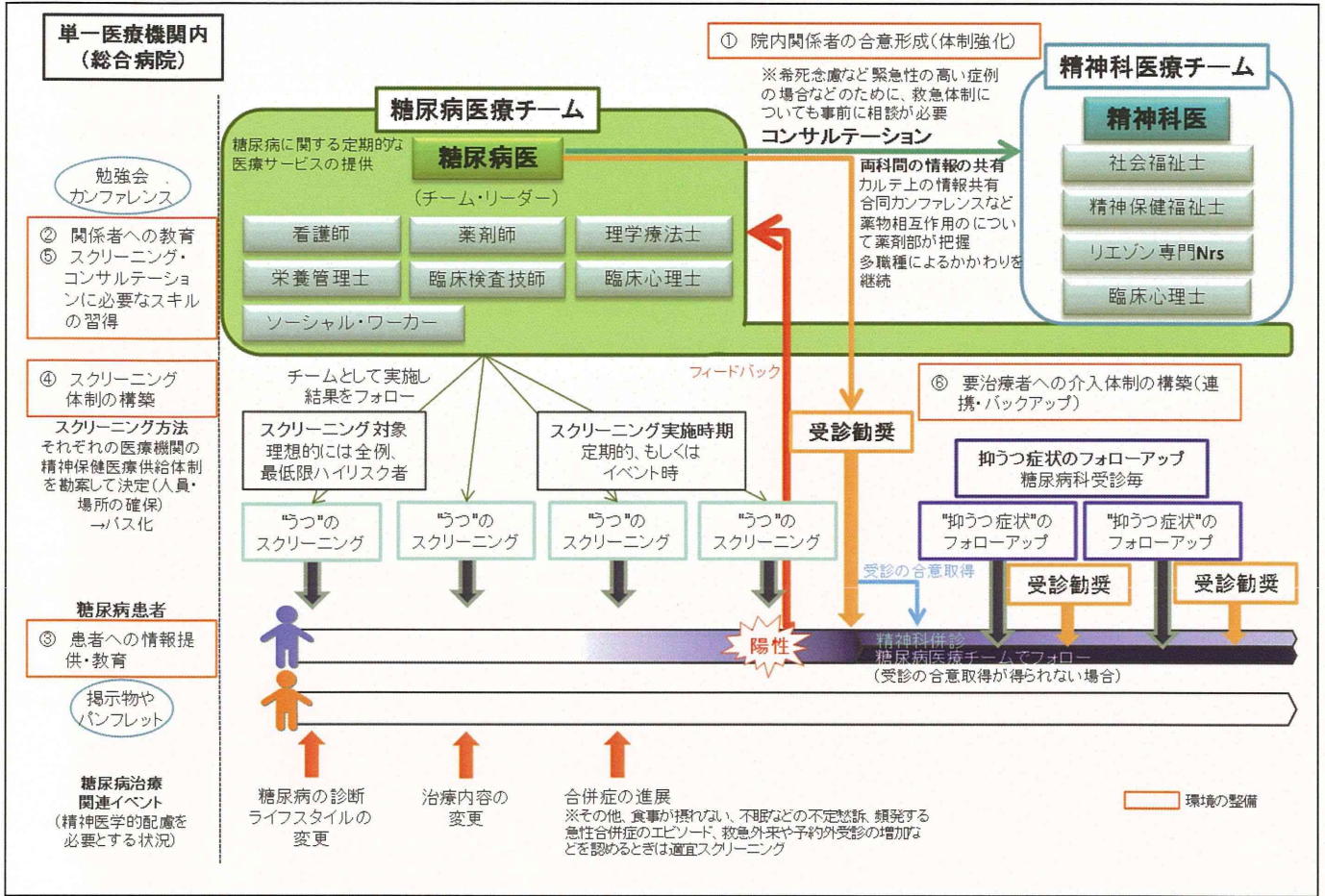
表 11 PHQ-9 の診断精度

		PHQ-9		
		PHQ-9 ≤ 9	PHQ-9 ≥ 10	
SCID module A	現在のMDE陽性	2	8	10
	現在のMDE陰性	221	14	235
		223	22	245

PHQ-9を用いた日本人外来糖尿病患者の大うつ病障害エピソードの検出

感度 :80.0%  
 特異度 :94.0%  
 陽性反応的中度 :36.4%  
 陰性反応的中度 :99.1%  
 的中精度 :93.5%

図2 精神科と身体科等との連携 (素案)



## 慢性心不全に合併したうつ病と、運動介入に関する研究

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**：本研究では、入院時にスクリーニングされた抑うつと入院前の機能的制限に関連が認められるとの仮説について、再検討することを企図した。

**研究方法**：2011年7月から2013年8月までの期間、当院にて急性増悪により入院加療したCHF患者のうち、研究参加に同意し、40歳以上のものを対象とした。評価尺度として、抑うつはPatient Health Questionnaire-9（PHQ-9）、機能的制限はPerformance Measure for Activities of Daily Living-8（PMADL-8）を用いた。

**結果**：入院時の抑うつと入院前の機能的制限との関連について、有意な関連は認められなかった。

**まとめ**：当院における、入院時の抑うつと入院前の機能的制限との関連は認められなかった。今後、入院時の抑うつに影響を及ぼす他の因子について検証を継続する予定である。

### 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

山内 彩 名古屋大学大学院医学系研究科 博士課程

### A. 研究目的

慢性心不全（Chronic Heart Failure : CHF）患者のうつ病有病率は高く、うつ病の合併はCHFによる再入院率や死亡率増加との関連が認められるため、早期発見・早期介入が重要と考え、当院において入院時に抑うつのスクリーニングを行っている。また、CHFの病態特性から日常生活動作に対する困難感（機能的制限）を伴うが、機能的制限は再入院の危険因子であると共に、退院後の抑うつとの関連が報告されている（J Card Fail.2011）。そこで、本研究では、入院時にスクリーニングされた抑うつと入院前の機能的制限に関連が認められるとの仮説について、再検討することを企図した。

## B. 研究方法

2011年7月から2013年8月までの期間、当院にて急性増悪により入院加療したCHF患者のうち、研究参加に同意し、40歳以上のものを対象とした。評価尺度として、抑うつはPatient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)、機能的制限はPerformance Measure for Activities of Daily Living-8 (PMADL-8)を用いた。

(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内容に則り、文書による説明と同意を得た患者を対象として、個人情報の保護に配慮して、遂行している)

## C. 研究結果

対象者25名(男性22名、女性3名、平均年齢67.4歳)に関して、入院時の抑うつと入院前の機能的制限との関連について統計的検討を行った。対応のないt検定を用いて、PHQ-9<10群とPHQ-9 $\geq$ 10群の2群間のPMADL-8得点の平均差の検定を行ったところ、有意差は認められなかった。また、PHQ-2プラス群とPHQ-2マイナス群の2群間においても、対応のないt検定を用いてPMADL-8得点の平均差の検定を行ったところ、有意差は認められなかった。

## D. 考察

入院時の抑うつと入院前の機能的制限との関連について、現時点で有意な関連は認められなかった。本研究には、サンプルサイズの問題や入院時から抑うつ評価時までの期間がサンプルにより異なること、また当院の診療特性のサンプリングバイスなど幾つかのリミテーションがある。今後、CHF患者の入院時の抑うつに影響を及ぼす因子について、機能的制限に加えて、

Brain Natriuretic Peptide (BNP) 値や心臓超音波検査など心不全状態を示す要因なども合わせて検証を継続する予定である。

## E. 結論

当院における、入院時の抑うつと入院前の機能的制限との関連について、現時点で有意な関連は認められなかった。今後、入院時の抑うつに影響を及ぼす因子について、機能的制限に加えて、様々な要因を加えて検証を継続する予定である。

## 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

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

第70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

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

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））  
分担研究報告書

うつ、不安、怒りと血中アルドステロンの関係に関する研究

研究分担者 水野杏一  
三越厚生事業団 常務理事  
日本医科大学名誉教授

**研究要旨**

**研究目的:** 精神神経因子の異常がレニン・アルドステロン系の活性化と関連することが報告されている。また、アルドステロンは心筋線維化や血管障害を介し心疾患の予後を規定する。しかし、心疾患において両者が関連するか否かは不明である。本研究ではかかる点を明らかにするため、心疾患においてうつ・不安・怒りを調べアルドステロンとの関係を調べた。

**研究方法:** うつは PHQ9、不安は GAD-7、怒りは STAS 用い、心疾患 36 例に精神神経因子の調査を行うとともに、蓄尿中のアルドステロン濃度を測定した。

**結果:** 怒りの重症度とアルドステロンは弱い正相関、不安とうつは弱い負の相関があった。

**まとめ:** 怒りとアルドステロンの間には交感神経活性化が関与する可能性が示された。うつ、不安に関しては今後の検討が必要である。

研究協力者氏名	所属施設名及び職名
福間長知	日本医科大学 循環器内科 准教授
加藤和代	日本医科大学 循環器内科 講師

**A. 研究目的**

精神神経異常に関連する心疾患の予後悪化の原因を、心筋線維化などを介し心疾患の病態に影響を与えるアルドステロンより解明すること。

**B. 研究方法**

心疾患のため入院をした連続症例を対象として、退院前の病態が安定した時期に精神神経因子として PHQ9 によりうつを、GAD7 により不安を GAD-7、STAS により怒りを調べ、同時期の蓄尿アルドステロン排泄量との関連を検討した。

### (倫理面への配慮)

対象全例に対して、本計画を説明し了解を得ている。なお、本研究は侵襲的な要素を含んでいない。また、データベースに個人を特定できるものを省くなど漏洩にも万全の体制を図っている。

## C. 研究結果

怒りの重症度とアルドステロンは弱い正相関、不安とうつは弱い負の相関を認めた。

## D. 考察

精神神経因子はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の賦活化と関連すると報告されているが、本研究の結果は異なるものであった。心疾患においては精神神経因子毎にアルドステロンとの関連が異なるなどより、心疾患の病態と相互に影響し合うことが推測される。そこで、心疾患予後における精神神経因子の影響を明確にするため、アルドステロンに加え交感神経活性など他因子の検討を行い、研究を進めている。

## E. 結論

心疾患における精神神経因子異常とアルドステロン分泌は、他の因子と相互に関連しながら病態に影響をおよぼすと推測される。

## F. 健康危険情報

現時点において、本研究の成果が健康被害と関連するものはない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

未

### 2. 学会発表

未

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

未

### 2. 実用新案登録

未

### 3. その他

未

## 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:** 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、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) が低下するかの検証、および循環器内科医のうつ病の診断に関する方法論を検討してきた。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た。また平成 23 年 10 月 1 日からは同意が取れた者全員を対象として終夜睡眠ポリグラフを導入するなど、SAS を確定診断するなど手法に変更を加えた 250 名を対象に加え、気分状態、睡眠動態、心エコー所見などとの相互関係や身体合併症がおよぼす影響を検討することを目的とした。

**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。

**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。フル PSG を施行した 236 例において中等度以上 ( $AHI \geq 15$ ) の SAS を認めたのは 59.8% (141/236) に上り、CPAP の保険適応の対象となる  $AHI \geq 20$  は 54.7%であった。 $AHI > 5$  の 197 例の無呼吸成分を調べると、平均の  $AHI 29.5$  回/hr のうち、過半数を低呼吸 (15.5 回/hr) が占め、中枢性無呼吸は 5.4 回/hr であった。低呼吸指数をさらに中枢性と閉塞性に分類すると、閉塞性が 13.9、中枢性は 1.6 であった。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 7.5 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 93.2%、特異度 81.2%という高い水準で抽出できた。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  $30 \leq 3\%ODI$  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。

CPAP の保険適応の対象となった  $AHI \geq 20$  の 138 名のうち、CPAP 療法の導入に同意した 55 名と同意が取れずに治療導入にならなかった 83 名の無呼吸分類を比較すると、閉塞性の無呼吸指数のみ CPAP 導入群で高かった ( $14 \pm 14$  vs.  $7 \pm 8$ )。また、CPAP 導入群で自覚的な眠気 (ESS:  $6.3 \pm 4.6$  vs.  $4.4 \pm 3.0$ ) およびうつ尺度 (PHQ-9:  $3.8 \pm 4.7$  vs.  $2.7 \pm 3.4$ ) が有意に高かった。

まとめ: 中等度以上のうつ症状を認めたのは 5.7%と少数であったが、それでもうつ症状は QOL と最も密接に関連していた。一方、中等度以上 ( $AHI \geq 15$ ) の SAS は 6 割に認められ、無呼吸成分の過半数を低呼吸が占めるという特徴が認められた。フル PSG とパルスオキシメータの結果を比較すると 3%ODI 7.5 のカットオフ値を用いれば比較的高い精度で SAS を抽出できることが可能である一方で、CPAP 適応の対象患者の CPAP 導入率は 40%未満と低率で、それには無呼吸指数のうち閉塞性指数と眠気や抑うつ気分の低さが関連していた。今回の検討で SAS は左房径、左室駆出率、 $E/e'$  など左心系の機能と関連していたように、SAS は心機能に影響を与え、心不全の悪化や心血管イベントの再発に関与すると考えられる。しかしながら、循環器患者では眠気などの自覚症状が乏しく、無症候性に SAS が進行するために、それが CPAP 導入率の低さに繋がっている可能性が示唆された。



## 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研究部 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。

##### 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

Syndorome: 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。

③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 1)

(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. 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

626名（男性442名、女性184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I度59.6%、II度29.3%、III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

うつ病尺度であるPHQ9の得点分布は、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)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。

### 4. 睡眠ポリグラフ検査の結果 (n=236, 資料

2, 3)

フルPSGを施行した236例において軽症以上(AHI $\geq$ 5)のSASを認められたのは83.5%、中等度以上(AHI $\geq$ 15)も59.8%(141/236)に上った。またCPAPの保険適応の対象となるAHI $\geq$ 20は54.7%であった。

また、AHI $>$ 5の197例の無呼吸成分を調べると、平均のAHI29.5回/hrの内訳は、閉塞性6.9、中枢性5.4、混合性1.7、低呼吸15.5で、過半数を低呼吸が占めた。低呼吸指数15.5をさらに中枢性と閉塞性に分類すると、閉塞性が13.9、中枢性は1.6で、無呼吸低呼吸指数を閉塞成分か中枢成分かに分類すると、閉塞成分が22.5、中枢成分が7.0であった。(資料3)

#### 5. 3%ODI カットオフ値の検討

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た3%ODIの最良のカットオフ値は7.5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93.2%、特異度81.2%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7.5として、全626名中のSASの推定有病率を算出すると全体の58.5%に中等度以上のSASの罹患が予測され、女性でも50.4%、非肥満群でも52.1%と高率の罹患が予測された。

#### 6. 高血圧および糖尿病の合併と睡眠障害および気分状態 (資料4)

糖尿病や高血圧の合併の有無が不眠(PSQI $\geq$ 5.5)やうつ病(軽度:PHQ-9 $\geq$ 5, 中等度:PHQ-9 $\geq$ 10)、日中の過眠(ESS $\geq$ 11)、SAS(3%ODI $\geq$ 7.5とAHI $\geq$ 15)、周期性四肢運動(PLMs index $\geq$ 5)の有病率に及ぼす影響を検討した。高血圧の合併群で非合併群より罹患率が高かったのは、睡眠呼

吸障害で、年齢や性差などの交絡因子を配慮してもその差は有意であった。(3%ODI $\geq$ 7.5: 64.8% vs. 49.1%, AHI $\geq$ 15: 68.5% vs. 46.1%) うつ症状は軽度および中等度以上の双方で非合併群の方が高率であったが、年齢と性差で補正するとその差の有意性は消失した。糖尿病の合併群で非合併群より罹患率が高かったのも、やはり睡眠呼吸障害で、その差は高血圧よりもさらに大きく、年齢や性差を配慮してもその差は有意で、糖尿病を併発している患者では77%に中等度以上(AHI $\geq$ 15)のSASが認められた。(3%ODI $\geq$ 7.5: 69.2% vs. 53.2%, AHI $\geq$ 15: 77.3% vs. 49.4%) 周期性四肢運動も合併群で高率であったが、年齢と性差で補正するとその差の有意性は消失した。

今回検討した身体疾患は、その他不整脈、虚血性心疾患、であったが、不整脈を有する患者は不眠が高率(46.9% vs. 39.2%: p=0.042)であった。

#### 7. CPAPの導入群と非導入群の比較 (資料5)

睡眠ポリグラフ検査を施行し、AHI $\geq$ 20であった患者138例のうち、CPAP導入に同意した55例と導入に同意しなかった83例の無呼吸低呼吸指数と各評価スケールを資料5に示した。両群でAHIに差はなかったが、閉塞型無呼吸指数(14 $\pm$ 14 v. s. 7 $\pm$ 8)およびESS得点(6.3 $\pm$ 4.6 v. s. 4.4 $\pm$ 3.0)、PHQ-9得点(3.8 $\pm$ 4.7 v. s. 2.7 $\pm$ 3.4)が有意に導入群で高かった。

## 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 II

度以下の軽度の心不全患者が対象であったこと  
の他、今回は自記式テストを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施行した  
ことが強く影響したと思われる。また、急性期患  
者でも発作(例えば心筋梗塞)後CCUで救命され、  
ある程度時間が経過して検査しており、救われた  
という安堵感も結果に反映されたかもしれない。

しかし、それでもQOL尺度と比較的強い相関が  
あり、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。  
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236名のデータを解析し、パルスオキ  
シメータ検査による $AHI \geq 15$ 群の診断抽出能を検  
討したところ、最もバランスの良い3%ODIのカッ  
トオフ値は7.5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  
れるが、循環器疾患群では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が多かったことが挙げ  
られる。(BMIが25未満の非肥満者が64.3%)

さらに、睡眠ポリグラフ検査を施行した236例  
の検討では、AHI指数の半分を低呼吸が占めた。  
これは循環器患者のSASは、閉塞性無呼吸が多い  
一般的傾向と異なる。このような傾向も無呼吸が  
SpO<sub>2</sub>の低下に反映されにくかった一因となった  
可能性がある。いずれにしても、3%ODIが7.5以  
上というカットオフ値を用いれば中等度以上の  
SAS群を感度93.2%、特異度81.2%という高い水準  
の抽出が可能であった。SASの有病率は糖尿病と  
高血圧を有する患者で有意に高く、特に糖尿病合  
併群では $AHI \geq 15$ の割合が77.3%に上り、糖尿病

の合併患者では特にスクリーニングが重要であ  
ると考えられた。

前回の検討で、3%ODIは心エコー所見の左房径、  
E/e'値など左心系の機能と相関するなど心機能  
と関係しており、心機能障害の予防という視点に  
おいてもSASは重要な治療対象であると考えられ  
る。しかし一方で、CPAP治療の保険適応の対象で  
あった138例のうち、実際にCPAP療法の導入に同  
意した患者は、わずか39.9%に留まった。CPAP導  
入に同意した患者と導入出来なかった群を比較  
すると、非導入群では閉塞性無呼吸指数と共に、  
自覚的な眠気が有意に低かった。

眠気の指標となるESS得点は、中等症以上のSAS  
が推定される $15 \leq 3\%ODI < 20$ の群で平均4.0点と  
もっとも低く、最も重症度の高い $30 \leq 3\%ODI$ 群で  
もESSの平均値は6.6点と異常な眠気の指標であ  
る11点を大きく下回った。循環器患者における、  
このような眠気の生じにくさは、以前Artzら  
(13)も報告している。

通常、SAS患者の大半は眠気の自覚により治療  
機関を受診する。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ことが、CPAP導入の  
同意に繋がりにくかった一因である可能性が示  
唆された。今後、高率にSASを合併するが、自覚  
症状に乏しい循環器患者のSAS治療をいかに推進  
するかが大きな課題の一つと思われる。

## E. 結論

循環器疾患患者において、うつ病の合併は心機  
能やQOLに影響するため積極的に治療対象とすべ  
きだが、その抽出にはPHQ-2が簡易かつ有用であ  
った。

今回の対象患者では、3%ODI値が左房径、E/e'  
値など左心系の機能と相関するなど、SASも心機

能障害に関連し、心不全の悪化や心血管イベントの再発にも関連する可能性がある。そのため、スクリーニングが極めて重要である。その際、循環器患者の SAS は「無症候性」の傾向があることを踏まえ、特に眠気等の自覚がなくても積極的にスクリーニングを行うことが望ましい。糖尿病の合併があれば、SAS 罹患率はさらに増すため、原則的には全員にスクリーニングすべきと考える。

循環器患者の SAS では低呼吸が AHI の過半数を占める点など、一般の SAS とは異なる傾向があった。そのため、パルスオキシメータによる抽出では、3%ODI が 7.5 以上という通常よりも低いカットオフ値が適切と思われた。

SAS が判明した場合に治療に導入出来るかどうかも重要な視点である。今回、PSG 検査で CPAP の保険が適応になった対象者のうち、導入に同意した者は 4 割に満たなかった。導入群と比べると、非導入群ではより眠気や抑うつ症状が低い傾向にあり、「無症候性」が治療導入の障壁になる傾向が認められた。このような患者にどう治療の必要性を伝えて行くべきか、今後の大きな課題である。

#### 【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) 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.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

・「睡眠障害（睡眠時無呼吸症候群）」循環器疾患と精神疾患 第II章 各論8. 樋口輝彦監修 伊藤弘人編集 Pp 95-103

### 2. 学会発表

・小島居 望、石田重信、橋爪祐二、小城公宏、森裕之、弥吉江理奈、川口満希、小城鶴美、室谷健太、小岩屋宏、大内田昌直、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54回日本心身医学会. 2013年6月26日, 神奈川.

## 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

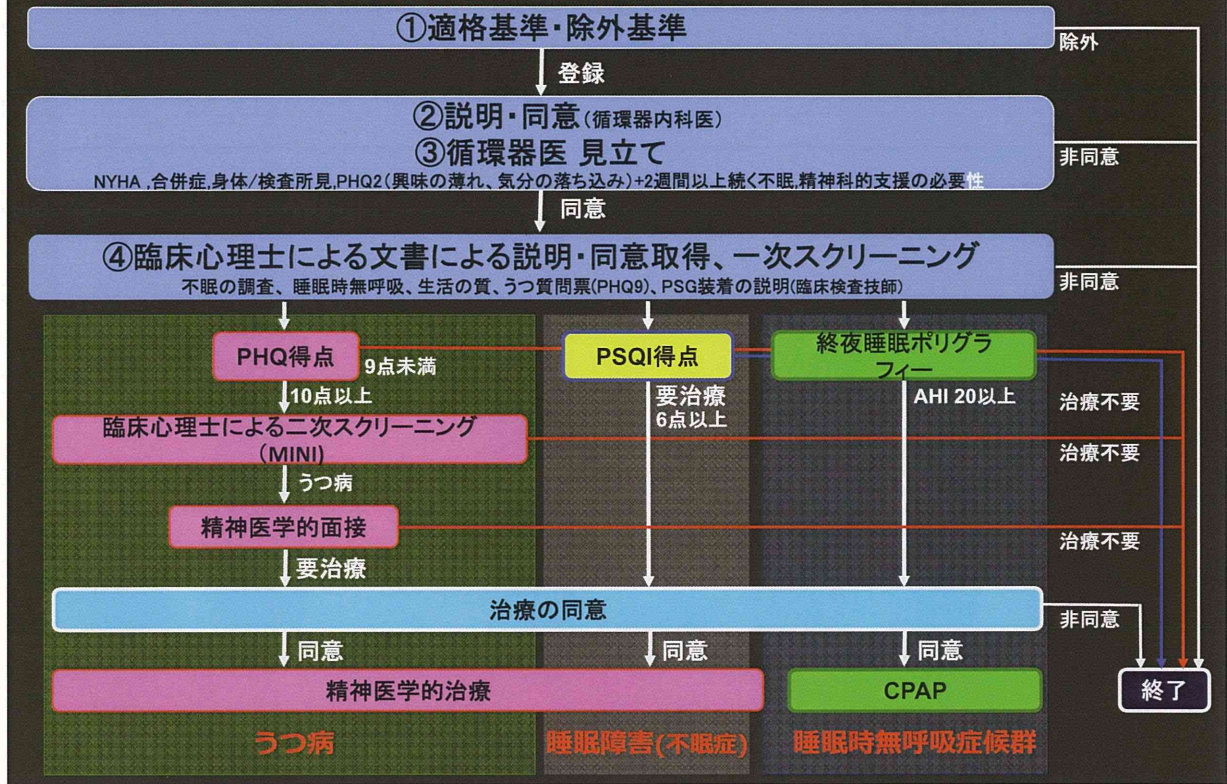
### 3. その他

なし



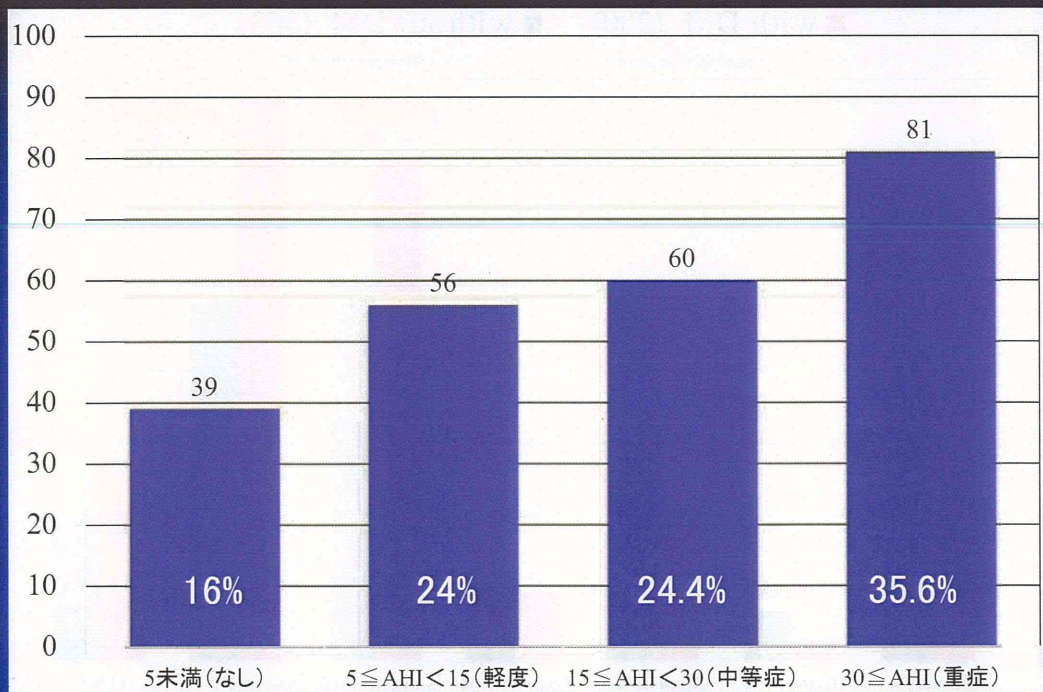
# 当院における循環器内科入院患者のうつ病、睡眠障害、睡眠時無呼吸症候群の評価

資料 1



## SASの有病率 (Full-PSG, N=236)

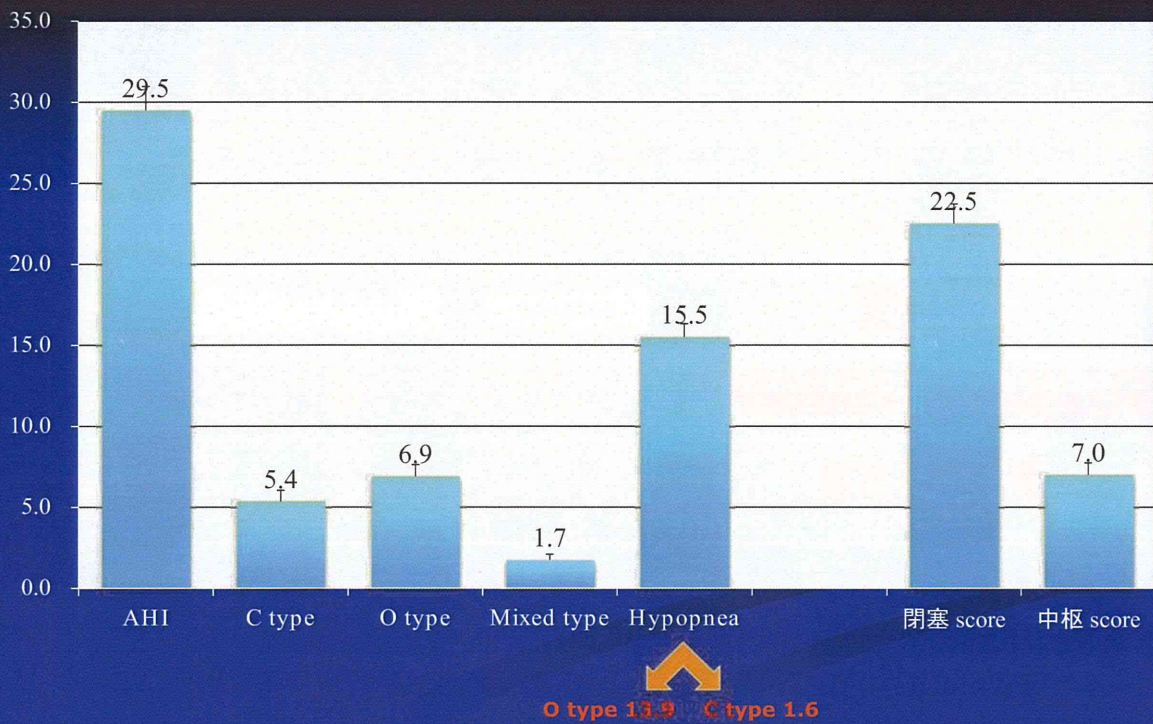
資料 2



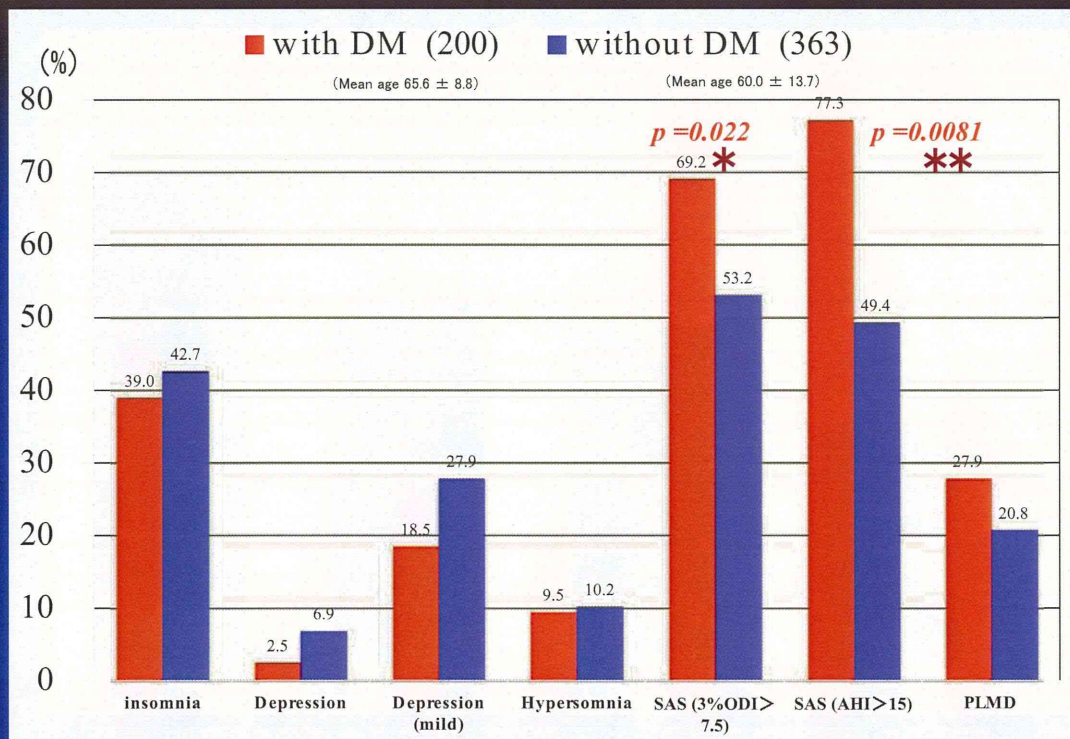
● CPAPの保険適応の対象となるAHI ≥ 20は、全体の54.7% (129/236)

## SAS分類 ( Full-PSG, AHI&gt;5のN=197/236 )

No. of episodes / h



## 糖尿病合併例の睡眠障害



## CPAP導入群と非導入群の比較 (n=138)

Variable	CPAP (N=55)	Non-CPAP (N=83)
<b>Breathing events (No. of episodes/h)</b>		
Apnea-hypopnea	44 ± 24	40 ± 36
Central apnea	9 ± 13	10 ± 28
Obstructive apnea	14 ± 14	7 ± 8**
Hypopnea	19 ± 13	21 ± 14
Mixed apnea	3 ± 7	2 ± 5
<b>Self-rating Scale</b>		
PHQ-9	3.8 ± 4.7	2.7 ± 3.4*
Pittsburgh Sleep Quality Index	5.8 ± 3.3	5.5 ± 3.3
Epworth Sleepiness Scale	6.3 ± 4.6	4.4 ± 3.0**
EQ-5D	0.79 ± 0.24	0.86 ± 0.19
<b>Cardiac function</b>		
Ejection Fraction, %	57.8 ± 16.5	56.3 ± 16.8

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$  when compared with the respective value in CPAP group.

● H25.7.22現在、CPAP導入者のうち68%が継続使用中

## 多施設循環器内科外来患者におけるうつ状態の有病率調査

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、循環器疾患外来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ことである。今回、Patient Health Questionnaires (PHQ)-2 と PHQ-9 による 2-ステップスクリーニング法の有用性について検討した。

**研究方法：**循環器疾患患者 1,000 名を対象に PHQ-2 を第 1 ステップとして行い、1 項目でも「あり」の例については PHQ-9 を行った。さらに PHQ-9 が 10 点以上の例は 1 か月後に再検を行った。

**結果：**PHQ-2 は 96% で回答があり、そのうち 147 名（15%）が少なくとも 1 項目に「あり」とした。このうち状態悪化等で 30 名が除外され、残り 117 名について PHQ-9 を行った。47 名（55%）が陽性（10 点以上）であった。1 か月後に再検を行ったところ 47 名中 13 名（28%）が陽性であった。精神科にコンサルトし、3 名が大うつ病、1 名が躁うつ病と診断された。

**まとめ：**PHQ-2 および PHQ-9 による 2-ステップスクリーニング法は、循環器疾患患者に使用可能で、うつのスクリーニングおよび適切な精神科コンサルテーションに役立つかもしれない。

### 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>1)2)</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>3)4)</sup>。このように循環器疾患の臨床転帰とうつ症状、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、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