

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（障害者政策総合研究事業（精神障害分野））

分担研究報告書

身体疾患を合併する精神疾患患者の診療の質の向上に資する研究：糖尿病

分担研究者 野田 光彦

国立国際医療研究センター 糖尿病研究部長

研究要旨

研究目的：糖尿病患者におけるうつ病の有病率調査、自記式尺度の診断精度研究及び疾病予後に関する前向き研究を行う。またうつ病と糖尿病を併存する患者への最適な医療を提供することを最終目標として、精神科と身体科等との連携マニュアルを作成する。

研究方法：

A) 臨床研究：本年度は早稲田大学人間科学学術院と協同で（3）外来2型糖尿病患者に対する認知行動療法（cognitive behavioral therapy：CBT）の血糖改善効果を検討する介入研究を行う。

結果：

2014年6月～8月の期間中、適格基準を満たした20歳以上70歳未満の外来2型糖尿病患者を連続リクルートした。介入研究への参加同意が得られた55名を無作為に介入群（集団認知行動療法（Acceptance and Commitment Therapy：ACT）と集団糖尿病療養指導、30名）とコントロール群（集団糖尿病療養指導のみ、25名）に分けて介入を行った。

進捗状況：

現在介入後3ヶ月目のフォローアップデータを収集中である。

研究協力者氏名

峯山 智佳	国立国際医療研究センター国府台病院	内科	糖尿・内分泌外来	非常勤職員
本田 律子	国立国際医療研究センター病院	糖尿病研究部	先駆的医療推進室	医長
三島 修一	国立国際医療研究センター国府台病院	第一内科		医長
柳内 秀勝	国立国際医療研究センター国府台病院	第三内科		医長
塚田 和美	国立国際医療研究センター国府台病院			副院長
亀井 雄一	国立精神・神経医療研究センター病院	精神科		医長
熊野 宏昭	早稲田大学	人間科学学術院		教授
大内 祐子	早稲田大学	人間科学学術院		助手

## 本分担研究班の研究目的:

糖尿病患者におけるうつ病の有病率調査、自記式尺度の診断精度研究及び疾病予後に関する前向き研究を行う。またうつ病と糖尿病を併存する患者への最適な医療を提供することを最終目標として、精神科と身体科等との連携マニュアルを作成する。

## 臨床研究:外来2型糖尿病患者に対する認知行動療法(cognitive behavioral therapy: CBT)の血糖改善効果を検討する介入研究

### A. 研究目的

2型糖尿病患者において糖尿病合併症の発症、進展を抑制し、健康な人と変わらない日常生活や寿命を維持するためには、糖尿病発症早期から、血糖値をはじめとするインスリン作用の相対的な不足に伴う代謝異常を厳格に管理することが有効であることが証明されている。しかしわが国では、2型糖尿病患者の約半数が合併症の進展を抑制しようとされる良好な血糖管理目標を達成できていないのが現状である。

本研究では、外来2型糖尿病患者の血糖コントロールの改善、および自己管理行動の促進において、認知行動療法の一つであるアクセプタンス&コミットメントセラピー(Acceptance and Commitment Therapy:以下ACT)が一般的な糖尿病療養指導のみを行った場合よりも有効であると仮定し、介入群に集団ACTと糖尿病療養指導を、コントロール群に糖尿病療養指導のみを、それぞれ総合時間が同じになるように実施する。介入前後でACTが自己管理指標および代謝指標の改善に寄与するかどうかを検討する。

### B. 研究方法

#### [研究デザイン]

無作為化比較試験

外来2型糖尿病患者を無作為に介入群とコントロール群とに分け、介入群には集団ACT(3時間)と集団糖尿病療養指導(1時間)を、コントロール群には集団糖尿病療養指導のみ(4時間)を、それぞれ総合時間が同じになるように実施し、代謝指標、自己管理指標の改善率を介入前後で比較する。なお介入直前の診察日を含み介入後3か月目までのフォローアップ期間が終了するまで、糖尿病の薬物療法(経口血糖降下薬及びインスリン)の処方内容、処方量は変更しないものとする。

国立国際医療研究センター国府台病院の糖尿病外来に半年以上定期通院中の20歳以上70歳未満の外来2型糖尿病患者を連続リクルート

する。本研究への参加同意が得られたものを対象に無作為に介入群とコントロール群に分けてそれぞれ以下の介入を行う。なお、介入試験への参加同意が得られなかった場合で、自己記入式質問紙および神経心理課題の実施のみに同意が得られた場合にはこれを行い、診療情報から得られるHbA1c値および代謝関連指標とともに、ACTの効果の評価するための横断研究の解析対象とする。

**【コントロール群】** 集団糖尿病療養指導のみ  
日本糖尿病学会編糖尿病治療ガイド

2012-2013(文光堂)、および糖尿病療養指導の手引き改訂第4版(南江堂)の指導内容に従い、集団糖尿病療養指導を4時間行う。指導内容は①糖尿病とは:病態、合併症、検査、②食事療法、③運動療法、④薬物療法とする。指導者は国立国際医療研究センター病院ならびに国府台病院に所属し、糖尿病療養指導の経験がある糖尿病専門医、看護師、管理栄養士、薬剤師、理学療法士とする。

**【介入群】**集団認知行動療法(ACT)と集団糖尿病療養指導

集団糖尿病療養指導は、コントロール群と同じ指導項目を1時間で行う。

認知行動療法は、Jennifer Gregg 博士(San Jose University)による Acceptance and Commitment Therapy for Diabetes Self-Management: Therapist Manual、および Diabetes Life Style Book(日本語版「糖尿病をすばらしく生きるマインドフルネスガイドブック(星和出版)」)に基づいて、早稲田大学人間科学学術院所属の臨床心理士が3時間実施する。集団ACTのプログラムの概要は付表に添付する。

#### [研究セッティング]

研究を行う場所は国立国際医療研究センター国府台病院ならびに、早稲田大学所沢キャンパスとする。

- 1) 糖尿病に対する内科診療は、国立国際医療研究センター国府台病院の糖尿病外来で行う。
- 2) 集団ACT、および糖尿病療養指導の実施場所は国立国際医療研究センター国府台病院内に確保する。
- 3) 匿名化されたデータについての解析は、早稲田大学所沢キャンパスで行う。

#### [対象患者(選択基準、除外基準)]

国立国際医療研究センター国府台病院の糖尿病外来に半年以上定期通院中の20歳以上70

歳未満の外来 2 型糖尿病患者で、本研究への参加同意が得られたもの。

#### 除外基準

- 1) 日本語の理解や読解が十分にできない患者。
- 2) 2 型糖尿病以外の病態の糖尿病患者 (1 型やその他の糖尿病)
- 3) 重篤な糖尿病性合併症に罹患している患者。糖尿病性合併症とは網膜症、腎症、神経障害を指し、うち重篤なものとは網膜症に対するレーザー治療・硝子体手術の既往があり視力低下を伴うもの、第 4 期 (腎不全期) 以上の糖尿病腎症、有痛性糖尿病神経障害とする。
- 4) ADL や QOL の低下を伴った重篤な心血管疾患の既往のある患者。心血管障害とは脳梗塞、脳出血、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全とし、カルテ上の記載と問診での確認を必要とする。
- 5) 精神科専門医療を受ける必要がある重篤な精神疾患に罹患している患者。
- 6) 認知機能が低下している患者。アルツハイマー型認知症、血管型認知症を含む。

#### 【評価項目・観察・検査とスケジュール】

○主要なアウトカム指標とその測定方法  
ACT を行い、血糖値改善効果を HbA1c 値で、自己管理改善効果を J-SDSCA でそれぞれ評価し介入群、コントロール群間で比較する。測定ポイントは HbA1c が介入前と直後、3 か月後、6 か月後、J-SDSCA が介入前と 3 か月後とする。なお介入直前の診察日を含み介入後 3 か月目までのフォローアップ期間が終了するまで、糖尿病の薬物療法 (経口血糖降下薬及びインスリン) の処方内容、処方量は変更しないものとする。介入後 3 か月目より以降は糖尿病の薬物療法を変更してもよいものとする。介入後 6 か月目の HbA1c 値は薬物療法の変更を考慮した上で評価する。

#### 【中止基準】

- 1) 本研究への参加を辞退したいとの申し出、同意の撤回があった場合。
- 2) 重篤な糖尿病性合併症が発症、進展した場合。糖尿病性合併症とは網膜症、腎症、神経障害を指し、うち重篤なものとは網膜症に対するレーザー治療・硝子体手術を必要とし今後視力低下が進行すると見込まれるもの、第 4 期 (腎不全期) 以上の糖尿病腎症、有痛性糖尿病神経障害とする。
- 3) ADL や QOL の低下を伴ったり治療上安静が必要な重篤な心血管疾患を発症した場合。心

血管障害とは脳梗塞、脳出血、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全とする。

- 4) 精神科専門医療を受ける必要がある重篤な精神疾患を発症した場合。
- 5) 認知機能が低下した場合。具体的には脳梗塞、脳出血、アルツハイマー型認知症など認知機能の低下をきたしうる中枢神経系の疾患を新たに発症したり、診断されたりした場合や、MMSE や HDS-R などの評価方法によって認知機能の低下が証明された場合を指す。
- 6) 重篤な低血糖や高血糖のために糖尿病の薬物療法の内容を変更する必要がある生じた場合。
- 7) その他、統括責任者もしくは担当医により研究継続が困難と判断された場合。
- 8) 何らかの理由で理事長・倫理委員会から中止の勧告を受けた場合

#### 【倫理的事項】

本研究は 2013 年 10 月 19 日改訂のヘルシンキ宣言、2008 年 7 月 31 日改訂の臨床研究の倫理指針に基づいて行われる。

・インフォームドコンセント

患者への説明: 患者登録に先立って、本研究担当者が国立国際医療研究センター倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、必要事項の説明と同意取得を行う。

\* 患者への説明文書は別紙

・本研究への参加に際しては、本研究実施計画書及び患者への説明文書が国立国際医療研究センター倫理審査委員会で承認されることを必須とする。

・本研究への参加に際しては、参加を辞退したいとの申し出、同意の撤回があった場合は速やかに中止とする。

・本研究に関する個人情報 は患者診療データであり、施設外に漏洩しないように当院の通例に則って個人情報を保護する。収集したデータは連結可能匿名化され、匿名化対応表は国府台事業所の国府台病院管理課長 (副総括個人情報保護管理者が指名する者) が管理する。

○独立行政法人国立国際医療研究センター倫理委員会審査判定

承認番号: NCGM-G-001550-01

○UMIN 試験 ID: UMIN000014265

#### C. 研究結果、進捗状況

2014 年 6 月～8 月の期間中、適格基準を満たした 20 歳以上 70 歳未満の外来 2 型糖尿病患者を連続リクルートした。介入研究への参加同意が得られた 55 名を無作為に介入群 (集団認知行動療法 (Acceptance and Commitment

Therapy:ACT)と集団糖尿病療養指導、30名)とコントロール群(集団糖尿病療養指導のみ、25名)に分けて介入を行った。現在介入後3ヶ月目のフォローアップデータを収集中である。

#### D. 考察

厚生労働省の平成23年国民健康・栄養調査結果の概要によると、HbA1c値 $\geq 6.5\%$ 、もしくは現在糖尿病治療中であって「糖尿病が強く疑われる人」は20歳以上男性の15.7%、同女性の7.6%を占めると報告されている。またThe Global Burden of Disease Study 2010 (GBD 2010)プロジェクトの報告では、わが国において、糖尿病のために失われる寿命、及び健康寿命の総和である障害調整生命年 disability-adjusted life year (DALY)は、調査対象となった全疾患中14位であり、かつ糖尿病がその発症、進展に寄与する脳血管疾患、虚血性心疾患が2位と3位を占めたことを報告している。このように糖尿病による疾病負担の大きさは、日本人の糖尿病有病率の高さや糖尿病自体によるもののみにとどまらず、糖尿病合併症が進展したり、ある種のがん発症リスクの増加や骨病変を引き起こしたりするなど、寿命・健康寿命を短縮させうる様々な疾患の発症・進展に対する負の影響が大きいことが問題である。

糖尿病合併症のうち細小血管症や心血管疾患については、その発症・進展を抑制するために、糖尿病の発症早期からインスリン作用の相対的な不足に伴う代謝異常を厳格にコントロールすることが有効であることが証明されている。その一方で、糖尿病データマネジメント研究会 (Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group : JDDM)は2012年の集計で、2型糖尿病患者53,796例中血糖管理目標値とされるHbA1c $< 7.0\%$ を達成できたものは54.2%にとどまると報告しており、2型糖尿病患者の約半数が合併症の進展を抑制しうるとされる良好な血糖コントロールを達成できていないという現状がある。

糖尿病を良好に管理するために必要な療養行動を、患者が十分に遂行できるようにするためには、療養行動の遂行に伴って生じる心理的諸問題に対処することが必要である。既報から従来の教育的糖尿病療養指導法以上の血糖コントロール改善効果を期待しうるとされている心理学的介入であるが、本邦の実臨床に導入するためには、期待される血糖改善効果に対し相対的に高コストであることが障害であった。

本研究では人的・物理的コストの面で相対的に低コストであり、かつ血糖改善効果が期待される認知行動療法 (ACT) が慢性身体疾患の疾病管理に及ぼす効果を検討する、本邦では初めての試みである。今回の介入対象は精神疾患を有さない外来2型糖尿病患者であるが、日本人糖尿病患者にACTを実施する上での基礎データを収集することで、今後より深刻な心理的諸問題を抱える精神疾患併存糖尿病患者にその適応を拡大することも期待される。

#### E. 健康危険情報

特記すべきものはなし

#### F. 研究発表

##### 1) 論文発表

1) 峯山智佳、野田光彦:別冊プラクティス 糖尿病コンサルテーションブック II各論 精神科 2014 p123-132 医歯薬出版株式会社 東京

2) 峯山智佳、野田光彦: Depression Strategy. Strategy2 糖尿病とうつ病 2014 Vol.4 No.2 p13-16

3) 峯山智佳、野田光彦: Diabetes Frontier. 特集「糖尿病と精神疾患」糖尿病と精神疾患の疫学 2014 Vol.25 No.3 p261-268

##### 2) 学会発表

1) 峯山智佳、野田光彦、伊藤弘人、他:「第29回日本糖尿病合併症学会」2014年10月4日 包括的なうつ管理のための研修プログラム; 「糖尿病に併存するうつを見落とさないために〜包括的なうつ管理のためのプログラム:導入編ー認知機能低下に対応できる地域モデルづくりを目指してー」 於:都市センターホテル

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

資料

参考文献

- 1) 厚生労働省 国民健康・栄養調査  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou\\_eiyou\\_chousa.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html)
- 2) 平成 22 年国民生活基礎調査の概況  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa10/>
- 3) Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) The Global Burden of Disease Study 2010  
<http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd>
- 4) 厚生労働省 平成 23 年(2011)人口動態統計(確定数)の概況  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei11/index.html>
- 5) Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M: Substantially Increased Risk of Cancer in Patients with Diabetes Mellitus -A systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. J Diabetes Complications. 24:345-353, 2010
- 6) Yamaguchi T, Sugimoto T: Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus. BoneKEy Reports 1, Article number: 36, 2012
- 7) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et. al: Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract. 28(2): 103-17. 1995
- 8) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 352: 837-853 1998
- 9) Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. Lancet 20; 353 (9153): 617-22. 1999
- 10) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context. Diab Vasc Dis Res. Jan; 6(1): 53-5 2009
- 11) 糖尿病データマネジメント研究会  
<http://jddm.jp/data/index.html>
- 12) Prince M, Patel V, Saxena S, et. al: No health without mental health. Lancet. 8; 370 (9590): 859-77. 2007
- 13) Nouwen A, Nefs G, Caramlau I, et. al: Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: a systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Diabetes Care. 34 (3): 752-62. 2011
- 14) Lin EHB, Katon W, Von Korff M, et.al: Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. Diabetes Care 27(9):2154-2160 2004
- 15) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE. et. al: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Eng J Med 346:393-403 2002
- 16) Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. Lancet 363: 1589-1597 2004
- 17) Gregg JA, Callaghan GM, Hayes SC. et.al: Improving diabetes self-management through acceptance, mindfulness, and values: a randomized controlled trial. J Consult Clin Psychol 75: 336-343 2007
- 18) 著ジェニファー・A・グレッグ他、監訳 熊野宏昭、野田光彦:糖尿病を素晴らしく生きるためのマインドフルネスガイドブック 星和出版 2013

身体疾患を合併する精神疾患に対するアクセプタンス&コミットメント・セラピー（ACT）の適用に関する研究

研究分担者 熊野宏昭

早稲田大学人間科学学術院 教授

研究要旨

**研究目的:** 様々な精神症状を伴うことの多い慢性身体疾患に、新たな認知行動療法であるアクセプタンス&コミットメント・セラピー（ACT）の適用可能性を探る。本年度は、「ACTが外来2型糖尿病患者のセルフケアおよび血糖コントロールの改善に及ぼす影響を検討する無作為試験」を開始した。

**研究方法:** 日本人外来2型糖尿病患者140名を、ACT群と教育群に、性別、ベースライン測定時のHbA1c値およびBMIの3要因で平準化するように層別無作為化した上で70名ずつ割り付ける。ACT群には1時間の糖尿病教育と3時間のACT、教育群には4時間の糖尿病教育を実施する。血糖コントロールをHbA1c値で、セルフケア行動を質問紙のJ-SDSCAで、関連する要因をAADQ、PAID、注意機能尺度、および神経心理課題（WCST、GoNogo課題）でそれぞれ介入前と3か月後に比較し評価する。HbA1c値は6ヶ月後も測定する。

**結果:** ACT群、教育群とも2日間に分けて実施したが、それぞれ30名、23名の参加が得られた。今後3か月後のデータを収集し、介入効果を検討する。

**まとめ:** 外来2型糖尿病患者を対象にしたACTのランダム化比較試験を開始した。ACTをグループ療法で糖尿病患者に適用するフィージビリティが示された。

研究協力者氏名・所属施設名及び職名

大内佑子	早稲田大学人間科学学術院	助手
野田光彦	独立行政法人国立国際医療研究センター糖尿病研究部	部長
峯山智佳	独立行政法人国立国際医療研究センター糖尿病研究部	客員研究員

A. 研究目的

様々な精神症状を伴うことの多い慢性身体疾患に対して、認知行動療法的アプローチの1つである「アクセプタンス&コミットメント・セラピー（ACT）」の適用可能性を探ることを目的とする。本年度は、糖尿病への適用可能性を示すために、「ACTが外来2型糖尿病患者のセルフケアおよび

血糖コントロールの改善に及ぼす影響を検討する無作為試験」を開始する。

## B. 研究方法

日本人外来2型糖尿病患者140名を、ACT群と教育群に、性別、ベースライン測定時のHbA1c値およびBMIの3要因で平準化するように層別無作為化した上で70名ずつ割り付ける。ACT群には1時間の糖尿病教育と3時間のACT、教育群には4時間の糖尿病教育を実施する(図1)。血糖コントロールをHbA1c値で、セルフケア行動をThe Summary of Diabetes Self-Care Activities Measure(日本語版セルフケア行動評価尺度;J-SDSCA)(大徳ら、2006)で、関連する要因を、Problem Areas In Diabetes Survey(糖尿病問題領域質問票;PAID)(石井、2001)、Acceptance and Action Diabetes Questionnaire(AADQ)(Gregg, 2004)、注意機能尺度(鈴木、2005)およびWisconsin card sorting test(ウィスコンシンカードソーティングテスト;WCST)、衝動性抑制課題(Go/NoGo課題)でそれぞれ介入前と3か月後に比較し評価する。HbA1c値は6ヶ月後も測定する。

得られたデータは横断的にも解析し、多母集団同時分析を用いた因果モデルを作成して日本人を対象としたACTの介入効果の詳細を予測するための検討を行う。

### (倫理面への配慮)

本研究は、独立行政法人国立国際医療研究センター倫理委員会、早稲田大学人を対象とする研究に関する倫理委員会による承認を受け、研究実施に当たっては、参加者からの文書による同意を得る。

## C. 研究結果

ACT群は、糖尿病専門医1名と臨床心理士2名が担当し、教育群は、糖尿病専門医2名、理学療法士1名、管理栄養士1名が担当した(図2)。そしてACT群、教育群とも、独立行政法人国立国際医療研究センター国府台病院において、2日間に分けて実施され、それぞれ30(14+16)名、23(15+8)名の熱心な参加が得られた。今後3か月後のデータを収集し、介入効果を検討する。

横断的解析では、研究協力者112名のうち、回答に不備のない102名を解析対象とした。平均年齢は $61.3 \pm 7.71$ 歳、男性48名・女性54名で、HbA1c値は $7.67 \pm 5.73$ であった。HbA1c値を従属変数とした重回帰分析を行った結果、注意機能尺度の「注意の分割」、BMI、総コレステロール値で標準偏回帰係数が有意であった( $R^2=0.26$ )。

## D. 考察

本年度は、「ACTが外来2型糖尿病患者のセルフケアおよび血糖コントロールの改善に及ぼす影響を検討する無作為試験」を開始したが、当初の目標参加数140名に対して53名の参加にとどまった。参加者の熱心な様子からは、ACTをグループ療法で糖尿病患者に適用するフィージビリティが示された。一旦、介入効果の検討を行った後、別の医療施設にもフィールドを広げるかどうかを検討する必要がある。

横断調査においては、ACTによる介入において重要視される「気づき」の側面には注意制御機能が重要となることが示されている

(Theasdale et al., 2002)が、この「気づき」に関連する「注意の分割」の低さが、高いHbA1c値を予測する可能性示唆された。

## **E. 結論**

外来2型糖尿病患者を対象にしたACTのランダム化比較試験を開始した結果、ACTをグループ療法で糖尿病患者に適用するフィージビリティが示された。今後、介入効果を明らかにすることで、実際の適用可能性についてさらに検討を深めたい。

## **F. 健康危険情報**

特記すべきものなし。

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

なし。

### **2. 学会発表**

大内佑子，峯山智佳，野田光彦，熊野宏昭：  
アクセプタンス&コミットメント・セラピーが  
外来2型糖尿病患者のセルフケアおよび血糖コントロールの改善に及ぼす影響を検討する無作為試験－研究プロトコルの報告。第8回生活習慣病認知行動療法研究会，2014

## **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。



図1 プログラム概要

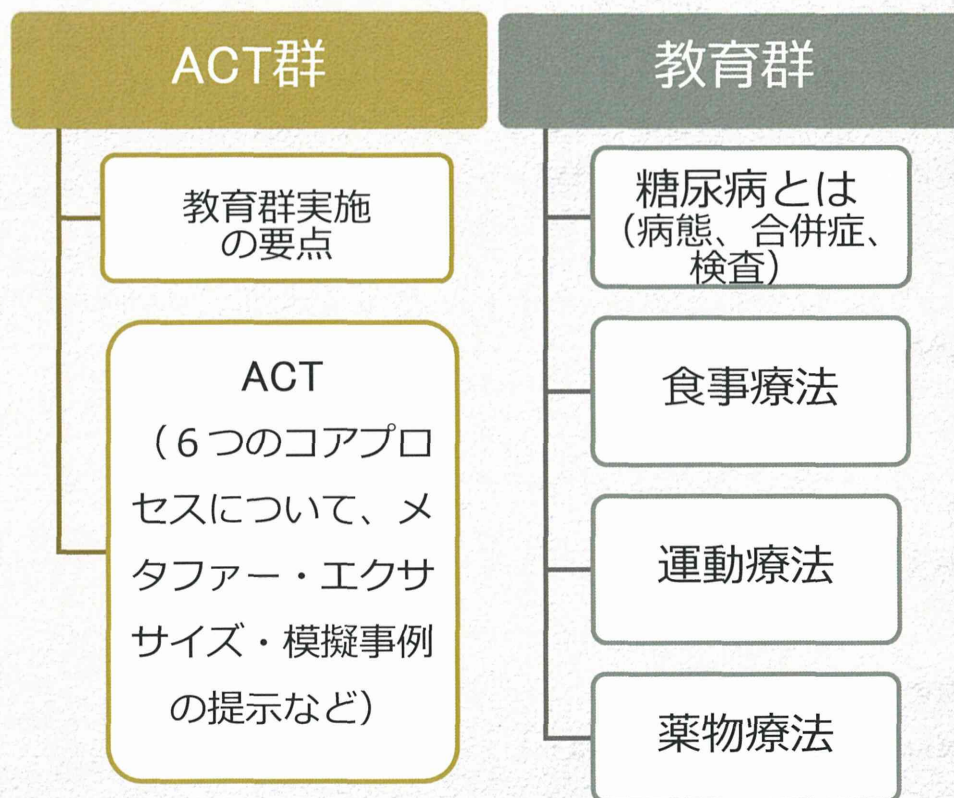
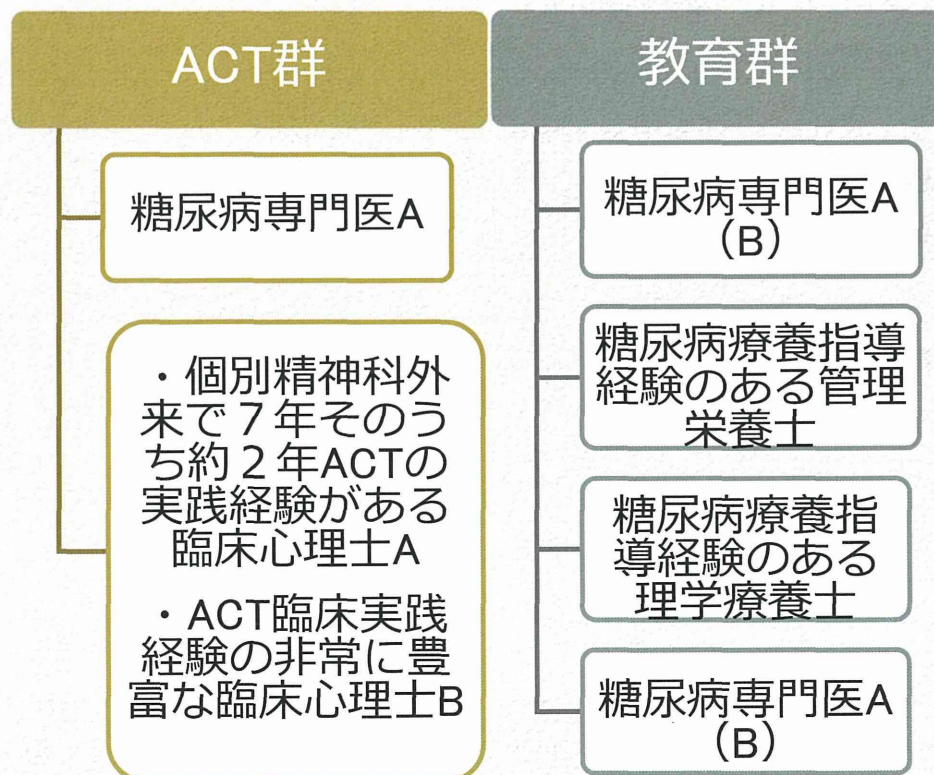


図2 プログラム実施者



厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（障害者政策総合研究事業（精神障害分野））

分担研究報告書

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：

- 1) 慢性心不全(Chronic Heart Failure: CHF)に合併する大うつ病性障害(Major Depressive Disorder)の有病率の調査
- 2) CHF患者の人格傾向の調査

研究方法：

- 1) 2011年7月から2014年10月までの期間に、名古屋大学医学部附属病院においてCHFで治療を受けた入院患者のうち、研究参加に同意した者74例を対象とし、Structured Clinical Interview for DSM-IV(SCID)によりMDDの有無を診断した。
- 2) 2011年7月から2014年10月までの期間に、研究参加に同意した男女50歳以上のCHF群(N=25)と、年齢・性別を一致させたCHFを有さない対照群(N=29)の両群に対し、Temperament and Character Inventory(TCI)-125を施行し、人格傾向を比較した。

結果：

- 1) 研究参加に同意した者74例(男性51例、女性23例)のうち、SCIDによりMDDと診断されたのは2人(2.7%)であった。
- 2) CHF群は対照群と比較して、固執(p=.011)は有意に低かった。

まとめ：

- 1) SCIDを用いてMDDの有病率を調査した研究\*と比較すると、われわれのサンプルにおけるMDDの有病率は低かった。
- 2) TCI-125を用いて得られた人格傾向は、臨床感覚と一致していた。

研究協力者氏名・所属施設名及び職名

足立康則 名古屋大学医学部附属病院化学療法部 病院助教

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**

慢性心不全患者において、うつ病の合併は再入院率や死亡率の増加と関連し、患者の生活の質(quality of life : QOL)や生命予後を悪化させる。本研究では、慢性

心不全 (Chronic Heart Failure : CHF) 患者の特徴を明確にするため、うつ病の合併率および、CHF 患者の人格傾向、CHF 患者の抑うつと機能的制限の関連について、検討を行った。

## B. 研究方法

- 1) 2011 年 7 月から 2014 年 10 月までの期間に、名古屋大学医学部附属病院において CHF で治療を受けた入院患者のうち、研究参加に同意した者 74 例を対象とし、Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) により MDD の有無を診断した。
- 2) 2011 年 7 月から 2014 年 10 月までの期間に、研究参加に同意した男女 50 歳以上の CHF 群 (N=25) と、年齢・性別を一致させた CHF を有さない対照群 (N=29) の両群に対し、Temperament and Character Inventory (TCI)-125 を施行し、人格傾向を比較した。

(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

- 1) 研究参加に同意した者 74 例 (男性 51 例, 女性 23 例) のうち、SCID により MDD と診断されたのは 2 人 (2.7%) であった。
- 2) CHF 群は対照群と比較して、固執 ( $p=.011$ ) は有意に低かった。

## D. 考察

- 1) CHF 患者のうつ病合併率は約 20% とされてきたが、これまでの先行研究は質問紙を用いた診断が多い。本研究の併存率は 2.7% と少なかったが、本研究結果は、精神医学的な構造化面接を用いた診断により抽出されたより正確な合併率と考えられる。
- 2) CHF 群は、健常群に比べ、物事への持続性や忍耐力が低い傾向があることが示唆された。このような傾向は、当院の患者において治療アドヒアランスが低く、入退院頻回な患者が多

いという臨床実感と重なるところがある。しかし、サンプルサイズが小さく、当院の診療特性などのサンプリングバイアスなど幾つかのリミテーションがある。さらに、横断面の評価のみであり、この人格傾向が発症前から存在したか否かは不明である。

## E. 結論

- 1) SCID を用いて MDD の有病率を調査した研究\*と比較すると、われわれのサンプルにおける MDD の有病率は低かった。
- 2) TCI-125 を用いて得られた人格傾向は、臨床感覚と一致していた。

## 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

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

補助人工心臓装着術術後の抑うつ症状の縦断的調査

山本崇正、足立康則、太田愛美、伊藤陽菜、越路文香、木村宏之、藤本和朗、六鹿雅登、碓氷章彦、尾崎紀夫

第 71 回 日本循環器心身医学会総会 平成 26 年 11 月 札幌

## 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

特記すべきことなし

厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（障害者政策総合研究事業（精神障害分野））

分担研究報告書

急性心筋梗塞後におけるうつとアルドステロン分泌

研究分担者 水野杏一

三越厚生事業団 常務理事

研究要旨

**研究目的**：PHQ 9で調べた急性心筋梗塞患者の「うつ」の程度とアルドステロンの関連を調べ心筋梗塞後の「うつ」の病態を調べること

**研究方法**：急性梗塞で入院し梗塞後のリハビリテーションを行った連続43例、男性37例、女性6例「うつ」の診断は心筋梗塞発症2週目に米国心臓協会が推奨しているPHQ 9を用いて行った。アルドステロンは24時間尿を蓄尿し1日アルドステロン排泄量を測定した。

**結果**：PHQ 9の値とアルドステロン値の相関を調べると、有意な相関は見出すことはできなかった。高齢者を除いた例を比較すると、弱い負の相関が認められた

**まとめ**：「うつ」の指標とアルドステロン分泌の関係は予想に反して有意な関係が得られなかった。

この理由として、心筋梗塞後の「うつ」の大部分が軽症であったこと、アルドステロン分泌はNa摂取、交感神経刺激、腎血流量など「うつ」以外の因子に影響されることがあげられる

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	准教授
加藤和代	日本医科大学	非常勤講師

**A. 研究目的**

本年米国心臓協会(American Heart Association AHA)は急性冠症候群発症後の「うつ」は総死亡、心血管死、非致命的イベントなどの有害事象の危険因子であるとのステートメントを刊行した。

しかし、心疾患にともなう「うつ」の認知行動療法を含む治療が必ずしも生命改善効果を得てない。「うつ」が心血管イベントを発症する因子として神経内分泌障害、自律神経障害、血小板機能障害、血管内皮機能障害、炎症や「うつ」がもたらす生活、たとえば喫煙、不活発な生活等があげられているが、明確ではない。心筋梗

塞などの急性冠症候群に併発する「うつ」を治療し予後改善を図るには病態の把握が必須である。

アルドステロンは心筋の壊死や線維化、血管の弾力性の低下、血管内皮機能低下、不整脈発生、炎症性サイトカイン産生刺激による血管障害などを介し心筋梗塞後の予後に影響を与えるとの報告がなされている。一方、「うつ」はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の亢進をもたらすことが知られている、しかし、心筋梗塞後に「うつ」が合併するにもかかわらず、心筋梗塞後の「うつ」とアルドステロンの関係は明らかでない。

この研究の目的は急性心筋梗塞患者の「うつ」の程度とアルドステロンの関連を調べ心筋梗塞後「うつ」の病態を調べることである。

## B. 研究方法

急性梗塞で入院し梗塞後のリハビリテーションを行った連続43例である。男性37例、女性6例、平均年齢は66±12歳である。心筋に残存虚血がありもの、心不全があるもの、既に、アルドステロン受容体ブロッカーを処方されている患者は除外した。

「うつ」の診断は心筋梗塞発症2週目に米国心臓協会が推奨しているPHQ9を用いて行った。

アルドステロンは日内変動があるため24時間尿を蓄尿し1日アルドステロン排泄量を測定した。臨床背景は入院カルテより調査した。患者の同意はリハビリテーション時に得た。

(倫理面への配慮)

## C. 研究結果

本研究とは別に我々の施設で心筋梗塞患者8

9例のPHQ9の分布をみるとPHQ9～10以上は11例(12%)、1～9が61例(96%)、0が16例(18%)自殺念慮が1例であった。PHQ5以上と5未満に分けて最大CPK、左室駆出率を比較すると両群間に有意な差はなく、心筋梗塞部位も両群で差がなかった。尿中アルドステロン高値(10 $\mu$ g以上/1日)は5例(11%)のみであった。尿中アルドステロン5 $\mu$ g以上(26例)と未満(17例)に分け最大CPK、左室駆出率を比較すると、両群間に有意な差はなかった。また、心筋梗塞部位にも差がなかった。

PHQ9の値とアルドステロ値の相関を調べると、有意な相関は見出すことはできなかった。高齢者を除いた例を比較すると、弱い負の相関が認められた。

## D. 考察

心筋梗塞2週後にPHQ9で評価された「うつ」は高頻度であったが、程度は軽かった。この理由として、対象が急性心筋梗塞症例であるが、全例リハビリテーションを行っていることがあげられる。運動により「うつ」が改善することはよく知られていることである。

今回、「うつ」の診断にもちいたPHQ9の点数すなわち「うつ」の高い群と低い群にわけ心筋梗塞の重症度の指標である最大CPKや左室心駆出率を検討すると両者に関がなかったのも、対象が心筋梗塞であったが、リハビリを行っている症例であったためと思われる。また、心筋梗塞の症例であったが、残存心筋虚血がない、また、心不全のない症例で、かなり心臓の状態が良い症例であった症例ことも影響していると思われる。

尿中アルドステロ値の高い群と低い群にわけ

心筋梗塞重症の指標を検討すると、やはり、両者に関連がみられなかった。これは後述するが、アルドステロン分泌は多くの因子により影響されること、心不全のない心筋梗塞が対象であった可能性がある。

「うつ」の指標とアルドステロン分泌の関係は予想に反して有意な関係が得られなかった。この理由として、心筋梗塞後の「うつ」の大部分が軽症であったこと、アルドステロン分泌はNa摂取、交感神経刺激、腎血流量など「うつ」以外の因子に影響されることがあげられる。特に塩分(Na)摂取と強い関連があり、塩分摂取が多いとアルドステロン分泌が減少し、逆に塩分摂取が少なくなるとアルドステロン分泌が増加する。

本研究では老人を除くと尿中アルドステロン値とPHQ9に弱い負の相関が認められた。この原因は不明だが、「塩は天然の抗うつ薬」言われている。本研究では、食塩摂取量を測定していないのであくまで推論になるが、PHQ9高値の例が天然の抗うつ薬すなわち塩分摂取が多いため尿中アルドステロン値が低くなっている可能性が考えられる。

## E. 結論

心筋梗塞2週後にPHQ9で評価された「うつ」は高頻度であったが、程度は軽かった。

PHQ9の値とアルドステロン値の相関を調べると、有意な相関はなかった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

福間長知、菅谷寿理 水野杏一 小野寺健太  
高圓雅博 加藤和代 加藤裕子 高橋啓 志水  
渉 伊東弘人 急性心筋梗塞のうつとアルドス  
テロ 第71回 日本循環器心身医学会.

## 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

## 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  
久留米大学医学部神経精神医学講座 教授

### 研究要旨

**研究目的:**我々は平成21年度～23年度の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「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」を継続し、平成24年度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、うつ病及び睡眠障害の有病率、QOL (Quality of Life)に与える影響、循環器医のうつ病の診断に関する方法論を検討した。その結果、循環器疾患（CVD）には予想を超える頻度で睡眠時無呼吸症候群(SAS)が認められた。AHI $\geq$ 20の中等症以上のSAS患者には自覚症状の有無に問わずCPAP療法を推奨したが、CVD患者のCPAP療法の受け入れは良好ではなかった。今回、我々はCVD患者における経鼻的持続陽圧呼吸療法(CPAP)の導入に関して、その受諾の是非に関連する諸因子を検討した。全体の概要については平成24-26年の報告書に記載することとし、ここでは今年度に検討したCPAP受諾に関連する因子について記載する。

**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患者のうち、任意の終夜睡眠ポリグラフ（以下、フルPSG）の施行に同意が得られた309名を対象とした。調査項目は、循環器疾患診断名、重症度分類、自記式検査によるうつ病（PHQ9）、睡眠障害（PSQI）、Epworthの昼間の眠気尺度（ESS）、生活の質評価尺度日本語版（EQ-5D）、そしてフルPSGによる睡眠動態やSASについてのパラメータであった。

**結果:**309名の性差は男性129名、女性39名で、平均年齢は64 $\pm$ 12歳であった。全309名のうち、日中の過剰な眠気を自覚している者の割合は9.7%であった。AHIの重症度別に4群に分けたところ（①AHI $<$ 5, ②5 $\leq$ AHI $<$ 15, ③15 $\leq$ AHI $<$ 30, ④30 $\leq$ AHI）、各群のESSスコアは①6.1 $\pm$ 4.8, ②4.3 $\pm$ 3.2, ③5.4 $\pm$ 3.8, ④5.3 $\pm$ 4.1で、4群間に有意な差は認められなかった。またSASの診断基準(AHI $>$ 5)を満たしたのは255名で、そのうち我が国のCPAP療法の保険適応基準「AHIが20以上」を満たしたのは168名（54.4%）であった。168名のうち101名（60.1%）でCPAPタイトレーションへの同意が得られ、タイトレーション後にCPAPフォローを選択したのは70名（41.7%；CPAP受諾率）であった。CPAPの受諾群と非受諾群間で単変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、有意な関連が認められた項目はBMI、閉塞性の無呼吸指数(O type AI)、ESSスコア、EQ-5Dであった。次に交絡を調節するために、単変量ロジスティック回帰分析でP $<$ 0.2の各項目について、多変量ロジスティック回帰分析を行うと、有意差の認められた項目は、BMI（5増える毎：オッズ比1.78, 95% C.I.=1.14-2.79）、O type AI（5増える毎：オッズ比1.17, 95% C.I.=0.97-1.4）、ESS（5増える毎：オッズ比2.32, 95% C.I.=1.38-3.9）、EQ-5D（0.1減る毎：オッズ比1.23, 95% C.I.=1.02-1.49）、PSQIのC5:睡眠障害（1増える毎：オッズ比2.02, 95% C.I.=0.92-4.43）であった。CPAP療法の保険適応基準を満たした全168名のESS（眠気）の重症度別に3群に分けたところ（①ESS $<$ 5, n=98 ②6 $\leq$ ESS $<$ 11, n=55 ③11 $\leq$ ESS n=15）、各群のCPAP受諾率は①30.9%, ②51.9%, ③80%で、3群間に有意な差が認められ、眠気の自覚の程度がCPAP受諾に大きく関係していること、CVD患者ではSASがあっても眠気が少ないことがCPAP受諾の低率に関連していることが推測された。

**まとめ:** CVD患者ではAHIが高くても眠気の自覚が生じにくいことがCPAP受諾率の低さの一因となる。CPAP受諾は年齢や性差、AHIや中枢性無呼吸の重症度、心機能、睡眠構築などとは関連性は薄く、①睡眠の維持に何らかの支障をきたし、②日中の眠気を自覚しQOLが低下している閉塞性の無呼吸が主体のケースで多く導入される。逆に言えば、CVD患者では重症度の高いSASを合併しても、睡眠の分断や眠気の自覚がなければCPAP療法の必要性を感じにくい。CVD患者にCPAP療法を薦める際には、仮に眠気がなくても「SASが心機能や心疾患の予後に影響する可能性」について十分に説明する必要があるが、そのエビデンスはまだ不十分である。CVD患者のSAS合併例の大半はこのような「無症候性」であり、無症候性のSASの治療がその後の心血管イベントや長期予後にどのように寄与するのか、今後明らかにしていくことが重要である。

#### 研究協力者氏名・所属施設名及び職名

小鳥居 望	久留米大学医学部精神神経科 助教
石田重信	久留米大学医学部精神神経科 客員准教授
橋爪祐二	久留米大学医学部精神神経科 准教授
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
福本義弘	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

循環器疾患(CVD)は睡眠時無呼吸症(Sleep Apnea Syndrome: SAS)をはじめとした睡眠障害との関連も深い。CVDのリスク・ファクターの一つである肥満はSAS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(1,2,3)されている。

中～重症のSASの第一選択は経鼻的持続陽圧呼吸療法(CPAP)で、睡眠中に上気道を陽圧状態に維持して上気道軟部組織を押し上げ、気道の開存によりSASの発症を予防する。我が国の保険適応はPSGでAHIが20以上で、眠気などの自覚症状がある症例だ

が、海外ではAHIが20以下でも循環器疾患の既往がある場合や、眠気等の自覚症状がある場合は治療を試みるべきとされている。CPAP療法がもたらす効果は、睡眠の質や日中の眠気の改善のほか、交感神経活性の抑制、降圧作用、血清のTNF- $\alpha$ ・IL-6・CRPなど炎症マーカーの低下、血管内皮機能の改善、左室拡張能の改善、血清レプチン濃度の低下、血小板凝集の抑制など多岐に渡り、心血管イベントの抑制に寄与すると考えられる。一般住民を対象においた前向き研究では、重症患者での心血管イベントのリスク(3.17倍)が、CPAP治療により1.42倍まで減少することが報告されている(4)。

このように、CPAP療法の導入は循環動態にも大きな影響をもたらすと考えられるが、一つの問題はCVD患者ではSASがあっても健常人に比べ眠気の自覚が生じにくい点である(5)。我々が担当した平成21年度～23年度の本分担研究でも中等症以上のSASがほぼ確実である $15 \leq 3\% \text{ODI} < 20$ 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 $30 \leq 3\% \text{ODI}$ 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(6)。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ると考えられる。

我が国におけるCPAP療法の保険適応基準である「PSGでAHIが20以上」の条件を満たす患者がCPAP療法を選択するか否かを決定する諸因子についてはこれまで吟味されていない。今回の研究の目的は、CVD患者におけるCPAP療法受諾の是非に関連する諸因子を検討することである。

#### B. 研究方法

##### 1. 対象



対象は、平成 22 年 5 月 10 日から平成 25 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で、かつオプションの 1 つである PSG 検査への同意が得られた患者である。

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、うっ血性心不全、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)自記式検査

臨床心理士が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)

##### (3)PSG 検査

②平成 23 年 9 月 30 日までは睡眠時無呼吸症候群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、 $2\%ODI > 10$ 、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フル PSG を、平成 23 年 10 月 1 日からはスクリーニングは行わず、同意が取れた者には全員にフル PSG を行った。

#### (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払い実施する。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。

### 3. 統計方法

全309名をAHIの重症度別に4群に分け（AHI<5, 5≤AHI<15, 15≤AHI<30, 30≤AHI）それぞれの群のESSスコアを算出し、

4群間の差についてESSスコアの平均値を一元配置分散分析（Kruskal-Wallis）にて検定した。

またCVD患者におけるCPAP療法受諾の是非に関連する因子を検索するために、CPAP受諾群および非受諾群の2群間で調査項目ごとに単変量ロジスティック回帰分析を行った。単変量ロジスティック回帰分析の結果、P<0.2であった項目について、交絡を調節するため多変量ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比、P値および95%信頼区間(95%

Confidence Interval : 95% C.I.)を算出した。有意水準は0.05とした。統計ソフトはSPSS (ver16.0)を用いた。

さらにCPAP療法の保険適応基準を満たした全168名のESS（眠気）の重症度別に3群（①ESS<5, n=98 ②6≤ESS<11, n=55 ③11≤ESS n=15）それぞれの群のCPAP受諾率を算出し、3群間のCPAP受諾の頻度の比較についてFisherの正確検定（Fisher's exact test）にて検定した。

## C. 研究結果

### 1. 対象人数

平成22年5月10日から平成25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、本研究への参加に同意が得られ、かつフルPSGに同意が得られた309名であった。

### 2. 対象者の背景

309名の性差は男性129名、女性39名で、平均年齢は64±12歳であった。

### 3. CPAP受諾率について（資料1）

CPAP導入までのその後のフローチャートを表1に示した。フルPSG検査を行った309名のうち、SASの診断基準(AHI>5)を満たしたのは255名で、そのうち我が国のCPAP療法の保険適応基準「PSGでAHIが20以上」を満たしたのは168名（54.4%）であった。168名のうちCPAPタイトレーションへの同意が得られたのは101名（60.1%）で、タイトレーション後にその後のCPAPフォローを選択したのは70名（41.7%；CPAP受諾率）と受諾率は低率であった。

#### 4. CPAP受諾群と非受諾群の特徴 (資料2-1,2-2,2-3、資料3)

患者背景 (年齢、性別、BMI、合併症、血液所見) について単変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、非受諾群と比較して受諾群との間に有意な関連が認められた項目はBMI (mean±SD: 受諾群=27.3±5.1, 非受諾群=25.0±4.0) であった。(資料2-1)

PSGパラメータ (睡眠時間, 中途覚醒, 睡眠構築, 無呼吸低呼吸指数) について単変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、非受諾群と比較して受諾群との間に有意な関連が認められた項目は閉塞性の無呼吸指数(O type AI: mean±SD: 受諾群=13.5±14.6, 非受諾群=7.3±9.9) であった。(資料2-2)

心エコー検査所見について単変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、非受諾群と比較して受諾群との間に有意な関連が認められた項目は認められなかった。(資料2-3)

自記式検査所見 (PHQ-9, PSQI, ESS, EQ-5D) について単変量ロジスティック回帰分析を行ったところ、非受諾群と比較して受諾群との間に有意な関連が認められた項目はESSスコア (mean±SD: 受諾群=6.5±4.7, 非受諾群=4.3±2.9) とEQ-5D (mean±SD: 受諾群=0.8±0.3, 非受諾群=0.9±0.2) であった。(資料2-3)

次に交絡を調節するために、単変量ロジスティック回帰分析で $P < 0.2$

であった「BMI」「閉塞性の無呼吸指数」「Arousal Index」「LVEF値」「Dct値」「PHQ-9」「PSQI (C5:睡眠障害)」「PSQI (C7:眠気による日中の機能障害)」「ESS」「EQ-5D」の各項目について、多変量ロジスティック回帰分析を行った。その結果、有意差の認められた項目は、BMI (5増える毎: オッズ比1.78, 95% C.I.=1.14-2.79)、O type AI (5増える毎: オッズ比1.17, 95% C.I.=0.97-1.4)、ESS (5増える毎: オッズ比2.32, 95% C.I.=1.38-3.9)、EQ-5D (0.1減る毎: オッズ比1.23, 95% C.I.=1.02-1.49)、PSQI のC5:睡眠障害 (1増える毎: オッズ比2.02, 95% C.I.=0.92-4.43) であった。(資料3)

#### 5. ESS 得点と AHI について (資料4 左)

全 309 名のうち、日中の過剰な眠気を自覚している者の割合は 9.7% であった。AHI の重症度別に 4 群に分けたところ (①AHI < 5, ②5 ≤ AHI < 15, ③15 ≤ AHI < 30, ④30

≤ AHI)、各群の ESS スコアは①6.1 ± 4.8, ②4.3 ± 3.2, ③5.4 ± 3.8, ④5.3 ± 4.1 で、4 群間に有意な差は認められなかった (Kruskal-Wallis  $p=0.24$ )。

#### 6. ESS 得点と CPAP 受諾率について (資料4 右)

CPAP療法の保険適応基準を満たした全 168名のESS (眠気) の重症度別に3群に分けたところ (①ESS < 5, n=98 ②6 ≤ ESS < 11, n=55 ③11 ≤ ESS n=15)、各群のCPAP受諾率は①30.9%, ②51.9%, ③80%で、3群間に有意な差が認められた。(Fisher's exact test:  $p < .0001$ )

#### D. 考察

本報告書は心臓・血管内科内科に入院し研究への導入とフルPSGの施行に同意が得られた309名を対象とし、CVD患者におけるCPAP療法受諾の是非に関連する諸因子を検討することを目的として解析を行った。まず309名の眠気を評価したが、AHIの重症度別では眠気の自覚に差は認められなかった。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(5)に沿う。

またCVD患者のうち、CPAP療法の保険適応基準を満たした全168名を対象として、CPAP療法受諾の是非に関連する諸因子を検討したところ、BMIの増加、閉塞性無呼吸指数の増加、日中の眠気の増加、生活の質の低下、睡眠障害の自覚の増加がCPAP受諾率が上がる因子として示された。この結果は、眠気を自覚しやすい肥満タイプの多い閉塞性無呼吸の患者が、CPAP導入の必要性を自覚しやすく一方で非肥満の眠気の少ない患者はCPAP療法を受諾しない傾向を示していると思われた。フルPSGを行った患者の54.4%がCPAP療法の保険適応基準を満たすSAS(AHI ≥ 20)を認めたにも関わらず、日中の眠気を自覚した患者はこのうち8.9%に留まった。さらに日中の眠気が強い程、CPAP受諾率が高かった傾向を加味すれば、SASを伴うCVD患者の眠気の少なさがCPAP受諾の低率に関与していることが明らかであった。

CVD患者において、眠気の自覚のあるSASに対するCPAP療法の効果は確立されている(4)が、眠気などの自覚症状のない

SASへのCPAP療法導入が循環器疾患の予後に与える影響についてはまだ議論の最中である。無症候性のCVD患者を対象とした最近の研究では、CPAP療法の4年の使用が高血圧や心血管イベントの発症を減らさなかったと報告された。しかし同時に、それはCPAPのアドヒアランスの低さと関連しており、一日あたり4時間以上CPAPを使用群では有意に血圧が低かったとしている(7)。この結果は無症候患者へのCPAP療法の有効性だけではなく、自覚症状がなくてもCPAPを連日使用し続けることの難しさを示している。特に無症候性の場合には治療の必要性の根拠なしではモチベーションが保ちにくい。無症候性のCVD患者253名にCPAP療法を6ヶ月継続してその効果を判定した研究では、動脈壁の硬化や血圧、心血管のリスクスコアなどでは有意な変化は認められなかったが、内皮機能は改善されていた(8)。

今回の結果からみても、CVD患者のSAS合併例の大半がこのような「無症候性」であることから、CPAP療法が予後に与えるインパクトを明らかにすることは今後非常に重要な課題であると思われる。

#### E. 結論

CVD患者ではAHIが高くても眠気の自覚が生じにくいことが、CVD患者におけるCPAP受諾率の低さの一因となる。CPAP受諾は年齢や性差、AHIや中枢性無呼吸の重症度、心機能、睡眠構築などとは関連性は薄く、①睡眠の維持に何らかの支障をきたし、②日中の眠気を自覚してQOLが低下している閉塞性の無呼吸(OSA)が主体のケースで多く導入される。逆に言えば、CVD患者では重症度の高いSASを合併しても、睡眠の分断や眠気の自覚がなければCPAP療法の必要性を感じにくい。

CVD患者にCPAP療法を薦める際には、仮に眠気がなくても「SASが心機能や心疾患の予後に影響する可能性」について十分に説明する必要があるが、そのエビデンスはまだ不十分である。今後、無症候性のSASの治療が心血管イベントに与える影響や長期予後などのエビデンスが明らかにされることが重要である。

#### 【参考文献】

- (1) Spiegel K, et al. : Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354 : 1435-1439, 1999.
- (2) Suka M, et al. : Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J Occup Health* 45 : 344-350, 2003.
- (3) 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一働く世代の調査から一. *診断と治療* 94 : 501-511, 2006
- (4) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E et al.: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 365, 1046-1053.2005.
- (5) 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.
- (6) 小鳥居 望, 石田重信, 橋爪祐二, 小城公宏, 森裕之, 川口満希, 弥吉江理奈, 福本義弘, 杉雄介, 室谷健太, 内村直尚, 伊藤弘人 : 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, *心身医学* 2014; 54(3) 230-241
- (7) Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomized controlled trial. *Ann Int Med.* 2001;134:1015-1023.
- (8) Kohler M, Craig S, Pepperell JC, Nicoll D, Bratton DJ, Nunn AJ, Leeson P, Stradling JR. CPAP improves endothelial function in patients with minimally symptomatic OSA: results from a subset study of the MOSAIC trial. *Chest* 2013;144:896-902.

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- ・小鳥居 望, 石田重信, 橋爪祐二, 小城公宏, 森裕之, 川口満希, 弥吉江理奈, 福本義弘, 杉雄介, 室谷健太, 内村直尚, 伊藤弘人 : 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, *心身医学* 2014; 54(3) 230-241

##### 2. 学会発表

- ・小鳥居 望, 森裕之, 小城公宏, 川口満希, 室谷健太, 石田重信, 福本義弘, 杉