

## STRATEGY 2

阻害作用を有する薬剤と併用する場合には血中濃度が上昇する可能性があるので、低血糖や各薬剤の副作用発現頻度が上昇する可能性がある。降圧薬や抗不整脈薬、抗凝固薬、スタチンでは向精神薬との併用に注意が喚きされている<sup>16)~18)</sup>ので、成書を参照していただきたい。

### 4. うつ病併存糖尿病患者の治療

うつ病併存糖尿病患者に対する精神科的治療が、精神症状の改善に加えて血糖コントロールの改善にも寄与しうるかどうかについて検討したランダム化比較試験のメタ解析が報告されている<sup>19)</sup>。介入方法は大別して①抗うつ薬治療、②心理学的治療（多くの研究で糖尿病療法指導も含めて実施）、③Collaborative Care（薬物療法と心理学的治療の併用療法）の3カテゴリーで、論文内では介入方法にかかわらずうつ病併存糖尿病患者に対する精神科的治療は必要なステップであり、なかでも血糖コントロールの改善には心理学的治療の効果が期待されると結論付けている、うつ病の治療法とは独立に、抑うつ症状の改善が血糖コントロールの改善と相関するというデータもあることから、うつ病併存糖尿病患者が精神科において適切かつ十分なうつ病の治療を受けることは、糖尿病を良好に管理する上でも基本的な事項であると考えられる。

### おわりに

うつ病併存糖尿病患者における心身両面の予後改善に有効な介入方法を検討した研究が、今後さらに進められることが期待される。これまでのところ、予後改善には身体科、精神科間での連続的、統合的な医療を提供することが重要なことは確実と考えられる。現状、身体科、精神科主治医間で頗るみえる連携構築ができるかどうかが、予後改善の鍵を握っているといえるだろう。

#### 文獻

- 1) Anderson RJ et al : The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes : a meta-analysis. *Diabetes Care* 24 : 1069-1078, 2001
- 2) American Diabetes Association : Standards of Medical Care in Diabetes—2014. *Diabetes Care* 37 Suppl 1 : S14-S80, 2014
- 3) Lustman PJ et al : Depression and poor glycemic control : a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 23 : 934-942, 2000
- 4) Le TK et al : Resource use among patients with diabetes, diabetic neuropathy, or diabetes with depression. *Cost Eff Resour Alloc* 4 : 18, 2006
- 5) van Dooren FE et al : Depression and Risk of Mortality in People with Diabetes Mellitus : A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 8 e57058, 2013
- 6) Egede LE et al : Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes. *Diabetes Care* 25 : 464-470, 2002
- 7) 厚生労働省平成24年国民健康・栄養調査結果の概要、2012 (<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku/04-Houdouhappyou-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000032813.pdf>)
- 8) Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Study 2010 (<http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd>)
- 9) Mezuk B et al : Depression and type 2 diabetes over the lifespan : a meta-analysis. *Diabetes Care* 31 : 2383-2390, 2008
- 10) Nouwen A 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 : 752-762, 2011
- 11) Lin EH et al : Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care* 27 : 2154-2160, 2004
- 12) 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド 2012-2013。文光堂、東京、2012
- 13) Kivimaki M et al : Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 33 : 2611-2616, 2010
- 14) Rubin RR et al : Antidepressant medicine use and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program and diabetes prevention program outcomes study. *Diabetes Care* 33 : 2549-2551, 2010
- 15) McIntyre RS et al : The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity : synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 5 : 157-168, 2006
- 16) Furst BA et al : Possible association of QTc interval prolongation with co-administration of quetiapine and lovastatin. *Biol Psychiatry* 51 : 264-265, 2002
- 17) Webber MA et al : Rhabdomyolysis and compartment syndrome with coadministration of risperidone and simvastatin. *J Psychopharmacol* 18 : 432-434, 2004
- 18) 楠口輝彦監修：日常診療におけるうつ病治療指針～うつ病を見逃さない～。医薬ジャーナル社、大阪、2012
- 19) van der Feltz-Cornelis CM et al : Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 32 : 380-395, 2010

## STRATEGY 2

うつ病併存糖尿病患者に対する精神科的治療が、精神症状の改善に加えて血糖コントロールの改善にも寄与しうるかどうかについて検討したランダム化比較試験のメタ解析が報告されている<sup>19)</sup>。介入方法は大別して①抗うつ薬治療、②心理学的治療（多くの研究で糖尿病療法指導も含めて実施）、③Collaborative Care（薬物療法と心理学的治療の併用療法）の3カテゴリーで、論文内では介入方法にかかわらずうつ病併存糖尿病患者に対する精神科的治療は必要なステップであり、なかでも血糖コントロールの改善には心理学的治療の効果が期待されると結論付けている、うつ病の治療法とは独立に、抑うつ症状の改善が血糖コントロールの改善と相関するというデータもあることから、うつ病併存糖尿病患者が精神科において適切かつ十分なうつ病の治療を受けることは、糖尿病を良好に管理する上でも基本的な事項であると考えられる。

## 精神科

峯山智佳<sup>\*1,2</sup> Mineyama, Tomoka 野田光彦<sup>\*2</sup> Noda, Mitsuhiro  
国立国際医療研究センター <sup>\*1</sup>国府台病院 内科 糖尿・内分泌代謝科 <sup>\*2</sup>糖尿病研究部

### はじめに

統合失調症や双極性障害、大うつ病性障害などに代表される比較的重篤な精神疾患 (severe mental illness : SMI) に罹患している患者において、糖尿病やメタボリックシンドロームの有病率が高いことや(表1)<sup>1-3)</sup>、心血管疾患による死亡率が一般人口と比較して高いこと<sup>4,5)</sup>が報告されている。特に第二世代抗精神病薬服用患者における肥満・耐糖能異常の増悪や代謝性アシドーシスの発症などに対する関心が高まって以降、精神疾患併存患者の血糖・代謝異常の治療を求める機会は増加している。しかし、精神症状などのために疾病管理に必要な療養行動の実行が難しい場合が多いことや、ともに多剤併用での治療になることが多い向精神薬と生活習慣病治療薬との薬物相互作用に配慮が必要であることなど、SMI 併存患者の診療には困難を感じる場合が少なくない。一方で、SMI 併存患者の体重・糖尿病を安全かつ有効に治療していくための情報やエビデンスは、依然として不足しているのが現状である。

### SMI と肥満・糖尿病の関連因子

- SMI 患者では一般人口と比較して 2~3 倍死亡率が高く、寿命に換算すると 20~30 年短いことが知られている<sup>6)</sup>。健常寿命の短縮をきたす重要な要因のひとつが心血管疾患である。心血管疾患進展の端緒となる肥満および糖尿病と SMI を結ぶ要因として、SMI 患者における①遺伝学的共通性、②視床下部-下垂体-副腎皮質系の調節障害、③交感神経系の賦活、④精神症状による身体活動の低下や健康的な生活への関心の低下、⑤向精神薬の影響があると想定されており、これらが単独あるいは複合的に作用して肥満および耐糖能異常を惹起すると考えられている<sup>7)</sup>。
- SMI 患者において加速度的に心血管疾患や早すぎる死の危険が高まっていく様子は“メタボリックハイウェイ”や“滑りやすい坂”などと表現されており<sup>8)</sup>、なるべく早い段階での代謝異常の特定、並びにその進展抑制が求められる(図1)。

表1 SMI における心血管疾患リスク因子の推定有病率と相対リスク(文献3より改変)

心血管疾患のリスク因子	統合失調症		双極性障害		大うつ病性障害 相対リスク
	有病率	相対リスク	有病率	相対リスク	
喫煙	50~80%	2~3	54~68%	2~3	
脂質異常	26~69%	≤5	23~38%	≤3	
糖尿病	10~15%	2~3	8~17%	1.5~3	1.6
高血圧症	19~58%	2~3	35~61%	2~3	
肥満	45~55%	1.5~2	21~49%	1~2	
メタボリックシンドローム	37~63%	2~3	30~49%	2~3	

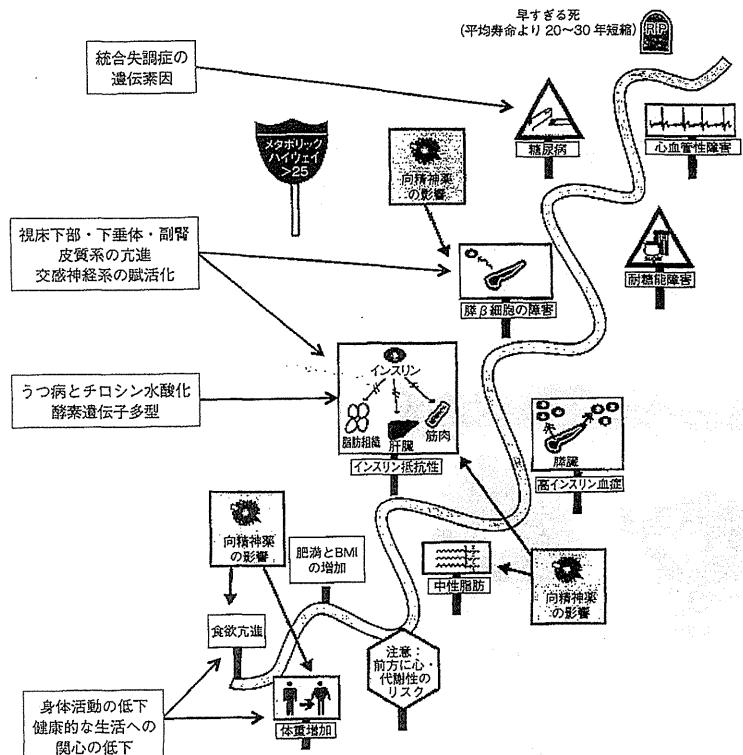


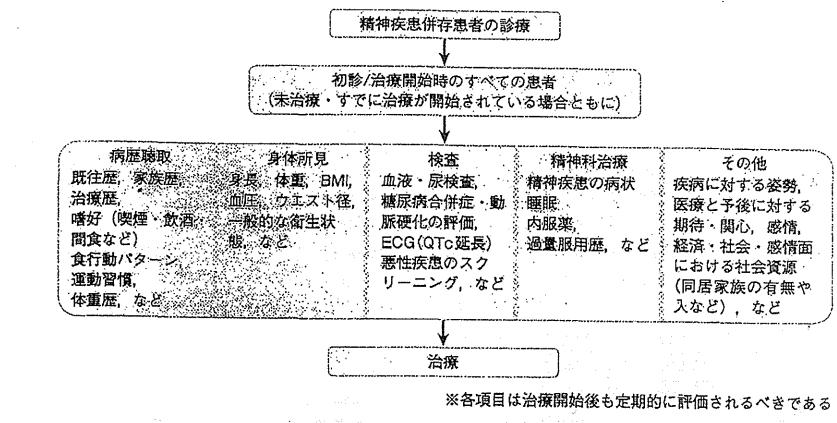
図1 SMIのメタボリックハイウェイと肥満・糖尿病に関連する因子（文献8より改変）

## アセスメント

■ 英国国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE) のガイドラインでは統合失調症患者のプライマリケアにおいて、家庭医をはじめとする健診専門家は統合失調症患者が一般より心血管疾患に罹患する危険が高いことを念頭に置きつつ、少なくとも年1回は身体的な健康状態をモニターすべきであることを提唱している。また、高血圧や脂質代謝異常・喫煙・ウエスト径の増大など、糖尿病や心血管疾患発症のリスク因子を有する患者を、可及的速やかに特定しなければならぬと記載している<sup>9)</sup>。

■ しかし実際には、SMI患者はその精神症状や社会・経済的な要因およびかかりつけ医療機関の専門性の向上などが原因で、一般と比較して1次予防のための医療サービスを受ける機会が減少していることや、2次予防ですら十分に受けていない現状が報告されている<sup>10, 11)</sup>。つまり、糖尿病外来受診が系統的に身体の健康状態を評価するはじめての機会である可能性もあり、すでに糖尿病合併症やその他の身体疾患が進行している可能性に留意してアセスメントを進める必要がある（図2）<sup>3, 12)</sup>。

■ SMI患者は喫煙率が高いことがよく知られている。



※各項目は治療開始後も定期的に評価されるべきである

図2 SMI併存患者の糖尿病外来受診時のアセスメント（文献12より改変）

病歴聴取では、その他にも清涼飲料水の摂取など糖尿病治療に影響する「好い」の有無を確認する。

■ また、精神症状が重篤な場合や独居の場合は、毎日ほぼ定時に3回食事を摂取していない症例も多いので、買いや調理する人物（ヘルパーの場合にはその介入頻度や糖尿病食についての知識の有無）、1日の食事回数、食事時間の不規則さ、食事内容や食事量にむらがないなど、食習慣について詳細に確認する。

■ SMIの病状や治療内容は、特に糖尿病診療従事者を悩ませる。たとえば大うつ病性障害の急性期など精神科の治療上安静・休養が必要な病状である場合、どの程度規則正しい生活や運動療法の指導が可能だと判断できるのか、精神科主治医に確認したうえで指導を開始することが望ましい。

■ 加えて睡眠障害は、体重や血糖値、血压管理に負の影響を及ぼすので、睡眠時間や睡眠の質を確認する。自殺企図や過量服用歴の有無の確認も重要である。過量服用の既往があったり今後過量服用する危険性が高いと推測される症例に対しては、過量服薬を決してしないよう厳密に治療契約を設定したうえでの生活習慣病治療薬の処方開始が必要な場合もある。精神科処方薬（詳細は後述）の内容や変更の有無は糖尿病科受診ごとに薬手帳などで確認する。

■ 生化学検査や生理・画像検査は SMI患者で心血管

疾患の有病率が高いことや突然死の危険性が高いことを念頭に置きつつ、可能な限り実施すべきである。だが、患者の受け入れや経済的な理由のために実施が困難な場合も多い。最低限、心電図は抗精神病薬や抗うつ薬（特に三環系）内服患者で QTc 延長の有無を確認するためにも、初診時以降定期的に実施する必要がある。患者のなかには、医療従事者がその検査を勧める理由や検査を実施しなかった場合のデメリット、検査による侵襲の程度を認識しないままに検査を拒否している場合もある。検査の目的や方法、費用、検査をしなかった場合に見逃される恐れのある病気とその危険性などについて、患者の理解の程度を確認しながら通常以上に具体的に説明することが有用である。

■ 糖尿病やその治療に対してどのような期待や関心をもって取り組む姿勢であるかの確認や、治療を継続するための経済的基盤および療養行動の遂行を支える家族・ヘルパー・精神保健福祉士の存在やデイケアへの参加の有無など社会資源の把握も一助になる。

■ 先述した患者の基本情報や問題点を糖尿病診療医だけで把握するには物理的に限界があるので、看護師や栄養士、精神科医療従事者など患者にかかる多職種が連携して把握・評価できる環境を整備する。

■ 以上の情報に基づいて糖尿病管理上修正が可能もしくは修正が困難な危険因子を系統的に評価し、患者に

表2 第二世代抗精神病薬の、体重増加と糖尿病や脂質代謝に対する影響（文献14, 15より）

薬剤名	体重増加	糖尿病発症リスク	脂質異常発症リスク
Clozapine クロザピル®	+++	+	+
Olanzapine ジブレキサ®	+++	+	+
Risperidone リスピダール®	++	D	D
Quetiapine セロクエル®	++	D	D
Aripiprazole* エビリファイ®	±	-	-
Paliperidone インヴェガ®	+	+	+

+: 増悪作用 -: 作用無し D: 相矛盾するデータが存在 \*: 新規薬剤の為長期データなし

日本で不採用の薬品は掲載していない

とって最も安全、有効、かつ現実的な治療方法を選択していく。

## 向精神薬と肥満、糖尿病

■わが国では、第二世代抗精神病薬との関連性が否定できない新規糖尿病の発症、既存症状の増悪、代謝性アシドーシスなど重篤な高血糖が報告されたことを受けて、Olanzapine（ジブレキサ®）、Quetiapine（セロクエル®）、Clozapine（クロザピル®）が「糖尿病の患者、糖尿病の既往歴のある患者」に対し禁忌・原則禁忌となっている。その他の第二世代抗精神病薬も2011年に発売開始されたPaliperidone（インヴェガ®）を含め、いずれも「糖尿病又はその既往歴のある患者、あるいは糖尿病の家族歴、高血糖、肥満等の糖尿病の危険因子を有する患者」に対しては「慎重投与」となっている（I 総論「薬剤による耐糖能異常」表4）。

■しかし禁忌になっている薬剤が他剤と比較して糖尿病発症リスクが高いというエビデンスは必ずしも十全ではないとする論文もあり<sup>13)</sup>、抗精神病薬の種類にかかわらず、SMIに対する効能と肥満・耐糖能悪化のリスクのバランスを考慮して抗精神病薬を使用する必要があるとされている。

■現在わが国で販売されている第二世代抗精神病薬について、体重増加と糖尿病や脂質代謝に対する影響をまとめた（表2）<sup>14, 15)</sup>。第二世代抗精神病薬が肥満・耐糖能異常を惹起するメカニズムはいまだに明確にはされていないが、関連する可能性がある薬理学的特徴の違いについて知つておくことは糖尿病管理の助けになる。

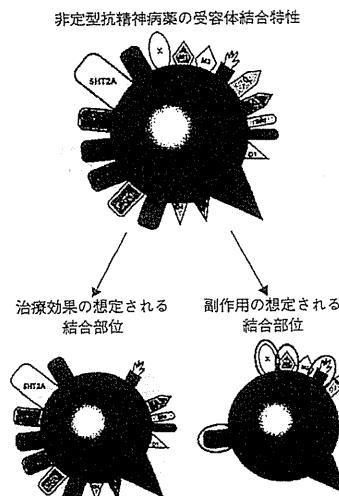


図3 第二世代抗精神病薬の薬理特性  
(文献8より)

■第二世代抗精神病薬は精神薬理学において最も複雑な薬理特性の組み合わせをもつといわれている（図3）<sup>8, 16, 17)</sup>。非常に多くの受容体に対する結合能をもつうち、心血管系や代謝へのリスクと関連があると想定されているのがセロトニン2C（5HT2c）、セロトニン1a（5HT1a）ムスカルリン3（M3）、ヒスタミン1（H1）、アドレナリン受容体（α2, β3）である（図4）。5HT2cとH1の遮断作用は摂食調節やエネルギー消費の調節を介して体重増加と関連し、M3とα2受容体遮断作用は膵β細胞上でインスリン分泌調節を阻

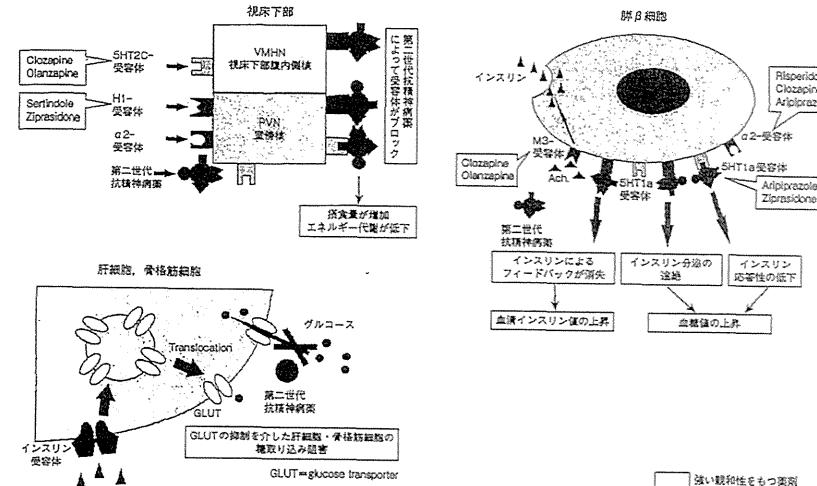


図4 第二世代抗精神病薬による視床下部、膵β細胞、肝・骨格筋細胞への影響（文献17より改変）

害すると考えられている。また5HT1a遮断作用はβ細胞のインスリン感受性に関与すると考えられている。図4にはそれぞれの受容体と特に強い親和性をもつことが報告されている薬剤を記載した。裏を返せば、先述した受容体遮断作用をもつ向精神薬であれば、いずれも体重増加・耐糖能悪化作用を有する可能性があることになる。

■次いで抗うつ薬が体重・耐糖能に及ぼす影響について言及する。継続的な抗うつ薬の内服が糖尿病発症の独立した危険因子となり得るかどうかについては、前向きコホート内症例対象研究<sup>18)</sup>やDPP/DPPOS<sup>19)</sup>などで糖尿病発症リスクの上昇と相關したと報告している。しかし、いずれの研究も抗うつ薬が代謝に及ぼす影響を純粹に評価しているとはいえず、さらなる研究の集積が必要である。ただし先述した抗精神病薬の場合と同様、H1遮断作用と5HT2c遮断作用の強い薬剤は体重増加をきたしやすいことが報告されている（表3）<sup>20)</sup>。具体的には三環系抗うつ薬のamitriptyline（トリプタノール®）、imipramine（トフランニール®）、clomipramine（アナフラニール®）、四環系抗

うつ薬のmianserine（テトラミド®）、maprotiline（ルジオミール®）、ノルアドレナリン作動性・特異的セロトニン作動性抗うつ薬のmirtazapine（レメロン®、リフレックス®）が相当する。これとは別に臨床的には、三環系や四環系抗うつ薬の副作用である抗コリン作用によって口渴をきたすと消涼飲料水などの多飲を招きやすいことにも留意が必要である。

## 向精神薬と生活習慣病治療薬の相互作用

■SMI患者では向精神薬、生活習慣病治療薬ともに多剤併用での治療になる場合が多い。そうした薬物相互作用によって有害な副作用が惹起される危険性が高いと推測されるため注意が必要である。しかし製薬会社が実施している安全性薬理試験では、単剤で治療上の極量よりもはるかに多い高用量を投与した場合のQTc延長の有無などを確認しているのみであるため、多剤併用下での薬物相互作用についての情報は限られている。

表3 抗うつ薬が体重と耐糖能に及ぼす影響(文献20より)

Drug Class	薬剤名	体重増加への影響	耐糖能への影響
TCA	Amitriptyline : トリプタノール® Nortriptyline : ノリトレン®	++++	+/-
MAOI	Phenelzine Tranylcypromine	++++	Hydrazine-hypoglycaemia
RIMA	Moclobemide	0/-	NA
SSRI	Citalopram : Celexa® Fluoxetine : Prozac® Fluvoxamine : ルボックス®, デプロメール® Paroxetine : パキシル® Sertraline : ジエゾロフト®	+/-	0/-
SNRI	Duloxetine : サインバルタ® Venlafaxine : Effexor®	0/-	0
Serotonin antagonist	Nefazodone Trazodone : デジレル®, レスリン®	0/-	0
other	Bupropion : Wellbutrin® Mirtazapine : レメロン®, リフレックス®	0/1 ++	0/+

MAOI : Monoamine oxidase inhibitor, RIMA : Reversible inhibitor of monoamine oxidase,  
++++ : 明らかな変化, ++ : ある程度の変化, 0/- : 確実でない減少, 0 : 関連性なし, 0/+ : 確実でない増加

■薬物相互作用のうち、ある薬物との併用によってほかの薬物の吸収・分布・代謝・排泄といった薬物動態学のいずれかの段階が影響を受けるという機序で発現するものを薬物動態学的相互作用といい、薬物動態学的相互作用のなかで最も頻度が高いのは肝臓での代謝過程における場合で、なかでも cytochrome P450 (CYP) を介する場合が多い。抗精神病薬など中枢作用薬の多くは脂溶性が高いため、肝代謝が主要な代謝経路である。ここでは主な向精神薬と生活習慣病治療薬の代謝に関与する CYP をまとめた(表4)<sup>21, 22)</sup>。

■既報には CYP3A4 で代謝される抗精神病薬と、同じく CYP3A4 で代謝されるスタチンを併用した場合に横紋筋融解症や QTc 延長といった重篤な副作用の報告がある<sup>23, 24)</sup>。CYP3A4 で代謝される抗精神病薬と併用する場合には CYP3A4 代謝に比較的の影響が少ないスタチンを選択することが望ましいとされている。もし CYP3A4 で代謝されるスタチンを使用しなければならない場合には、横紋筋融解症や QTc 延長を注意深くモニタリングする必要がある<sup>23, 24)</sup>。

■経口血糖降下薬と向精神薬との併用において、幸いにもこれまでのところ重篤な副作用の報告はないようである。しかし同じ CYP を介して代謝される抗精神病薬や酵素阻害作用を有する向精神薬と併用する場合

には血中濃度が上昇する可能性があるので、低血糖や各薬剤の副作用発現頻度上昇に注意が必要である。  
■循環器系薬剤では降圧薬以外にも抗不整脈薬や抗凝固薬など、さまざまな薬剤との相互作用とそれによる重篤な副作用が報告されているので成書を参照していただきたい。

## SMI 患者の糖尿病治療の今後

■臨床上の経験から SMI 併存糖尿病患者の疾病管理には、糖尿病領域で従来行われてきた療養指導や薬物療法だけでは効果が不十分な場合が多いことが実感されているものと推測する。そこで最後に、SMI 併存糖尿病患者に対し現在どのようなアプローチが有望と考えられているのかを紹介する。

■統合失調症患者を対象に、抗精神病薬によって惹起される体重増加のコントロールを目的として非薬物療法の効果を検討した 10 報のランダム化比較試験に基づくメタ解析によると<sup>25)</sup>、認知行動療法や栄養指導といった非薬物療法による介入は通常の治療法と比較して慢性期の統合失調症患者においても有意に体重管理の成功と相關したと報告している。同論文中では、

表4 主な向精神薬、生活習慣病治療薬と代謝酵素(CYP)

一般名	商品名	CYP					酵素阻害
		1A2	2C9	2C19	2D6	3A4	
Chlorpromazine	コントミン ウインタミン				○		
Levomepromazine	ヒルナミン レボトミン				○		2D6 で代謝されるほかの薬剤の代謝を阻害する可能性
Fluphenazine	フルメジン				○		2D6, 1A2, 2E1
Haloperidol	セレネース				○ ○		
Plimozide	オーラップ	○			○ ○(主)		
Risperidone	リスピダール				○(主) ○		
Peroxispirone	ルーラン*1				○ ○		なし (ラット)
Quetiapine	セロクエル					○	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4 (弱い)
Olanzapine	ジブレキサ	○			○		
Clozapine	クロザリル	○				○	
Imipramine	トフラニール	○		○ ○	○	○	2D6, 2C19, 1A2, 2E1
Amitriptyline	トリプタノール	○		○ ○	○	○	2D6 の競合阻害, 2C19, 2C8, 2E1
Clomipramine	アナフラニール	○		○ ○	○	○	2D6
Mianserin	テトラミド	○		○ ○	○	○	2D6
Fluvoxamine	デプロメール ルボックス	○			○		1A2 > 2C19 > 3A4, 2D6, 2C9
Paroxetine	パキシル				○		2D6 > 2C9
Sertraline	ジエゾロフト*2		○ ○		○ ○		2D6, 3A4, 2C9, 2C19
Escitalopram	レクサプロ			○ ○	○ ○		2D6 (弱い)
Duloxetine	サインバルタ	○			○ ○		2D6 の競合阻害
Milnacipran	トレドミン					○	
Mirtazapine	リフレックス*3 レメロン	○ (O)			○ ○		2D6, 3A4 (弱い)
Trazodone	レスリン*4 デジレル				○ ○		
Quazepam	ドラール		○ ○			○	
Triazolam	ハルシオン					○	2C9
Nitrazepam	ベンザリン					○	2E1
Flunitrazepam	サイレース ロヒブノール	○ ○ ○				○	2B7, 2E1
Etizolam	デパス		○			○	
Brotizolam	レンドルミン					○	
Zopiclone	アモバン*5		○			○	
Zolpidem	マイスリー	○ ○ ○ ○				○	
Alprazolam	コンスタン ソラナックス		○			○	
Bromazepam	レキソタン	○ ○				○	2E1
Diazepam	セルシン	○ ○ ○				○	3A4, 2C19, 2C9, 1A2

(次頁へづく)

表4 主な向精神薬、生活習慣病治療薬と代謝酵素（つづき）

経口血糖降下薬	一般名	商品名	CYP					酵素阻害
			1A2	2C9	2C19	2D6	3A4	
	Glimepiride	アマリール		○				
	Nateglinide	スターシス ファスティック		○(主)		○	○	
	Repaglinide	シュアポスト <sup>®</sup>					○	3A4
	Pioglitazone	アクトス <sup>®</sup>	○	○			○	2C8, 3A4, 2C19, 2C9, 2D6
	Sitagliptin	ジャヌビア <sup>®</sup>					○	
	Linagliptin	トラゼンタ					○	3A4の競合阻害
	Alogliptin	ネシーナ				○	○	
	Pravastatin	メバロチン <sup>®</sup>		○		○(O)	2C9, 2D6, 3A4	
	Simvastatin	リボバス				○	○	3A4, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6
	Fluvastatin	ローコール		○		○	○	3A4, 2C8, 2C9, 2D6, 2C19, 1A2
	Atorvastatin	リビトール					○	3A4, 2C8, 2D6, 2C9, 2C19
	Pitavastatin	リバロ		○(僅)				なし
	Lovastatin	クレストール		○	○	○	○	3A4, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6
	ジヒドロビリジン系カルシウム拮抗薬						○	
	Candesartan	プロブレス		○				2C9, 2C8
	Losartan	ニューロタン		○			○	2C9, 3A4, 2C8, 2C19, 1A2
	Valsartan	ディオバン		○				2C9
	Telmisartan	ミカルディス						2C19
	Propranolol	インデラル	○		○	○		2D6, 1A2, 1A1
	Metoprolol	セロケン				○		2D6
	Bisoprolol	メインテート				○	○	なし
	Carvedilol	アーチスト	○	○		○	○	なし

★各インタビューフォームとDrug Bankに掲載されているデータを参考に作成した。CYPによる代謝の記述がない薬剤は掲載していない。詳細はそれぞれの薬剤のインタビューフォームを参照されたい。

\*1: ルーラン<sup>®</sup>の代謝にはCYP1A1, 2C8も関与

\*2: ジエゾロフト<sup>®</sup>のCYP阻害作用は弱いが、ヘキストラスチノン<sup>®</sup>との併用でヘキストラスチノン<sup>®</sup>のクリアランスを16%低下させるという報告があり、併用には注意が必要である

\*3: NaSSAのリフレックス<sup>®</sup>、レメロン<sup>®</sup>はCYP1A2, 2D6, 3A4に対する酵素阻害作用は弱いが、CYP3A4阻害薬やCYP3A4誘導薬と併用すると血中濃度が変化する

\*4: その他の抗うつ薬であるレスリン<sup>®</sup>、デジレル<sup>®</sup>にはCYP阻害作用は報告されていないが、CYP3A4阻害薬やCYP3A4誘導薬と併用すると血中濃度が変化する

\*5: アモバント<sup>®</sup>の代謝にはCYP2C8も関与

\*6: シュアポスト<sup>®</sup>の代謝には主にCYP2C8、一部CYP3A4が関与している。CYP2C8が阻害された場合、相対的にCYP3A4への寄与が高まる可能性がある

\*7: アクトス<sup>®</sup>、ジャヌビア<sup>®</sup>の代謝にはCYP2C8も関与している

\*8: メバロチン<sup>®</sup>はCYP3A4で代謝を受けなかったとの報告あり

体重管理プログラムに対する患者のアドヒアランスが体重減少と相關しているので、介入方法は患者が治療契約を結びやすいものであるかどうかによって選択されるとしている。

一方、うつ病併存糖尿病患者に対しては、精神科治

療が精神症状の改善に加えて血糖コントロールの改善にも寄与しうるかどうかについて検討したランダム化比較試験のメタ解析が報告されている<sup>20</sup>。介入方法は大別して①抗うつ薬治療、②心理学的治療（多くの研究で糖尿病療養指導も含めて実施）、③Collabora-

tive Care（薬物療法と心理学的治療の併用療法）の3カテゴリーに分類されている。メタ解析の結果では介入方法にかかわらずうつ病併存糖尿病患者に対する精神科治療は必要なステップであり、なかでも血糖コントロールの改善には心理学的治療の効果が期待されると結論づけている。うつ病の治療法とは独立に、抑うつ症状の改善が血糖コントロールの改善と相関するというデータもあることから、うつ病併存糖尿病患者が精神科において適切かつ十分なうつ病の治療を受けることは、精神症状の改善と血糖コントロールの両方を達成するうえで基本的な事項であると考えられる。

■以上のように、SMI患者の体重・糖尿病管理のためには精神症状の適切な管理のもとで、心理社会的アプローチを統合して実施することの有用性に同心が高まっている。心理社会的アプローチを実施するためには、まず精神科と糖尿病科との連携が密である必要があり、さらには介入に携わる医療チームに精神看護専門看護師や臨床心理士・精神保健福祉士など、よりSMIに精通した医療従事者が加わるといった、多職種による連携が必要となる。その場合、糖尿病診療医もSMIに関する基本的知識を習得していることが望ましいが、現状では研修期間を除いて系統的に学ぶ機会はほとんどない。多職種連携のための環境整備と糖尿病診療従事者の教育は、今後の大きな課題であろう。

■精神科常勤医師のいる総合病院はともかく、地域の単科医療機関に通院しているSMI併存糖尿病患者の治療には、特に困難を感じることが多いと推測される。最近では、一部の地域でSMI患者の身体疾患に同心の高い精神科医と、SMI併存患者の糖尿病管理に同心の高い糖尿病診療医が草の根で病診もしくは病病連携を構築しつつあるようである。わが国でのSMI併存糖尿病治療の現状としては、精神科主治医との顔の見える連携構築ができるかどうかが、糖尿病治療の成否の鍵を握っているといえるだろう。

## 文献

- Osborn, D. P. J., Wright, C. A. et al.: Relative risk of diabetes, dyslipidaemia, hypertension and the metabolic syndrome in people with severe mental illnesses: systematic review and metaanalysis. *BMC Psychiatry*, 8: 84, 2008.
- Anderson, R. J., Freedland, K. E. et al.: The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 24: 1069~1078, 2001.
- De Hert, M., Dekker, J. M. et al.: Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Psychiatry*, 24 (6): 412~424, 2009.
- Osborn, D. P. J., Levy, G. et al.: Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's general practice research database. *Arch Gen Psychiatry*, 64: 242~249, 2007.
- van Dooren, F. E. P., Nefs, G. et al.: Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 8 (3): e57058, 2013.
- De Hert, M., Correll, C. U. et al.: Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. *World Psychiatry*, 10: 52~77, 2011.
- 渡邊純蔵、鈴木雄太郎・他：精神疾患とメタボリック・シンドローム、臨床精神薬理、10: 387~393, 2007.
- 仙波純一、松浦雅人・他監訳：第10章 抗精神病薬III. 抗精神病薬の受容体結合特性と薬物動態 B. 心・代謝系に対するリスクと抗精神病薬、精神薬理学エンサージャルズ、第3版、メディカル・サイエンス・インターナショナル、2010. pp397~413.
- National Institute for Health and Clinical Excellence : NICE clinical guidelines CG82 Schizophrenia : Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in adults in primary and secondary care. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11786/43608/43608.pdf>
- Newcomer, J. W. : Metabolic syndrome and mental illness. *Am J Manag Care*, 13 (7 Suppl) : S170~S177, 2007.
- Druss, B. G., Bradford, D. W. et al.: Mental disorders and use of cardiovascular procedures after myocardial infarction. *JAMA*, 283 (4): 506~511, 2000.
- De Hert, M., van Winkel, R. et al.: Physical health management in psychiatric settings. *Eur Psychiatry*, 25 (Suppl 2) : S22~S28, 2010.
- 奥村泰之、三澤史哲・他：統合失調症患者への非定型抗精神病薬治療と糖尿病のリスク：メタ分析、臨床精神薬理、13 (2) : 317~325, 2010.
- American Diabetes Association ; American Psychiatric Association ; American Association of Clinical Endocrinologists ; North American Association for the

- Study of Obesity : Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care*, 27(2) : 596~601, 2004.
- 15) Yogaratnam, J., Biswas, N. et al. : Metabolic complications of schizophrenia and antipsychotic medications—an updated review. *East Asian Arch Psychiatry*, 23(1) : 21~28, 2013.
- 16) Stahl, S. M., Mignon, L. et al. : Which comes first : atypical antipsychotic treatment or cardiometabolic risk? *Acta Psychiatr Scand*, 119 : 171~179, 2009.
- 17) Starrenburg, F. C. J., Bogers, J. P. A. M. : How can antipsychotics cause diabetes mellitus? Insights based on receptor-binding profiles, humoral factors and transporter proteins. *Eur Psychiatry*, 24 : 164~170, 2009.
- 18) De Groot M., Anderson, R. et al. : Association of Depression and Diabetes Complications : A Meta-analysis. *Psychosom Med*, 63 : 619~630, 2001.
- 19) Kivimäki, M., Hamer, M. et al. : Antidepressant medication use, weight gain, and risk of type 2 diabetes : a population-based study. *Diabetes Care*, 33 : 2611~2616, 2010.
- 20) McIntyre, R. S., Soczynska, J. K. et al. : The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity : synthesis and mechanisms. *Expert Opin*
- Drug Saf*, 5(1) : 157~168, 2006.
- 21) 辻 美江, 野田幸裕・他 : 抗精神病薬とメタボリックシンドローム治療薬の相互作用について. *臨床精神薬理*, 10 : 421~427, 2007.
- 22) 横口鄭彦監修 : 日常診療におけるうつ病治療指針～うつ病を見逃さない～. 医薬ジャーナル社, 2012.
- 23) Furst, B. A., Champion, K. M. et al. : Possible association of QTc interval prolongation with co-administration of quetiapine and lovastatin. *Biol Psychiatry*, 51 : 264~265, 2002.
- 24) Webber, M. A., Mahmud, W. et al. : Rhabdomyolysis and compartment syndrome with coadministration of risperidone and simvastatin. *J Psychopharmacol*, 18 : 432~434, 2004.
- 25) Álvarez-Jiménez M., Hetrick, S. E. et al. : Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain : systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry*, 193 : 101~107, 2008.
- 26) van der Feltz-Cornelis, C. M., Nuyen, J. et al. : Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus : a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*, 32(4) : 380~395, 2010.

\*

\*

\*

## 特集 糖尿病と精神疾患

# 糖尿病と精神疾患の疫学

峯山 智佳 Tomoka Mineyama (国立国際医療研究センター糖尿病研究部、  
国立国際医療研究センター国府台病院内科糖尿病・内分泌代謝科)

野田 光彦 Mitsuhiro Noda (国立国際医療研究センター糖尿病研究部長)

● key words 糖尿病／統合失調症／気分障害／心血管疾患

### はじめに

精神的な健康が保たれていることは、糖尿病を良好に管理する上で重要である。というのも精神医学的な問題を抱えている患者やその家族では、糖尿病を治療する上で求められる療養行動が阻害される結果、より良い健康新規を達成するのが困難になる場合が少なくないからである。これを受け、わが国の「糖尿病治療ガイド」をはじめ各ガイドラインでは、患者の心理社会的な状況を適宜評価することを推奨している<sup>1,2)</sup>。

糖尿病診療従事者が精神医学的な問題を抱える患者を診療するケースとしては、糖尿病と診断されることや生活習慣の変更を強いられることなどを契機に不安や抑うつ症状を訴えるようになる場合や、糖尿病の経過中に、糖尿病とは独立に何らかの精神疾患を発症する場合など、糖尿病診療従事者が発見して精神保健医療の窓口に紹介する場合と、精神科や心療内科での治療経過中に耐糖能異常を指摘され糖尿病外来を紹介受診される場合とが考えられる。本稿では、それぞれの場合における糖尿病と精神疾患との関係について、現在得られている疫学知見を紹介する。

### I. わが国の精神疾患の疫学

初めに、主な精神疾患のうち糖尿病との関連が報告され

ているものについて、わが国における現状を確認しておく(図1A)。

統合失調症は、厚生労働省の2011年患者調査によると、ある1日に統合失調症あるいは統合失調症型障害および妄想性障害で国内の医療機関を受診した患者数が23.5万人で(入院17.4万人、外来6.1万人)、そこから推計される受診中の患者数は71.3万人とされている<sup>3)</sup>。また世界各国からのデータに基づく系統的レビューでは、統合失調症の生涯有病率は人口の0.7%、1年間の新たな発症が人口10万人あたり15人と報告している<sup>4,5)</sup>。

気分障害のうち、双極性気分障害の頻度は1型、2型を含めて人口の0.7%程度とされている。一方単極性のうつ病は、DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition) を用いた平成18年度厚生労働科学研究所で、生涯有病率が6.3%、12ヶ月有病率は2.1%であったと報告されている<sup>6)</sup>。患者調査の結果からは、うつ病の推計患者数が1996年には27.2万人であったのが、2011年には70.1万人と著しく増加している点が注目されている(図2)<sup>3)</sup>。

同じく、平成18年度厚生労働科学研究所内で不安障害の頻度が報告されている<sup>6)</sup>。これによると、何らかの不安障害を有するものの生涯有病率は9.2%、12ヶ月有病率では5.5%に上ることである。

摂食障害については、1998年に全国の医療施設(23,401施設)を対象に実施された中枢性摂食異常調査研究班の全国疫学調査が報告している。これによると、患者推定数(罹患率)は神経性食思不振症が12,500(人口10万対10.0)、神

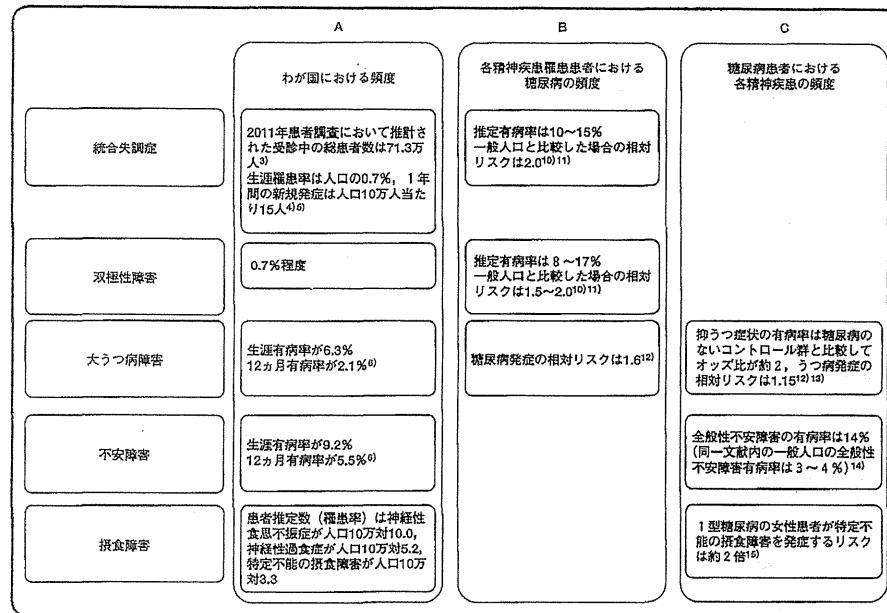


図1. わが国における精神疾患の頻度と糖尿病との関係

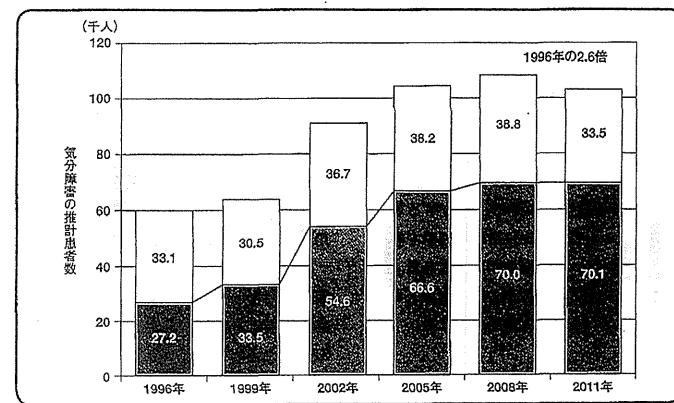


図2. うつ病の推計患者数

□：双極性障害、気分変調症、その他、国：うつ病\*  
\*うつ病の患者数はICD-10におけるF32（うつ病エピソード）とF33（反復性うつ病性障害）を合わせた数

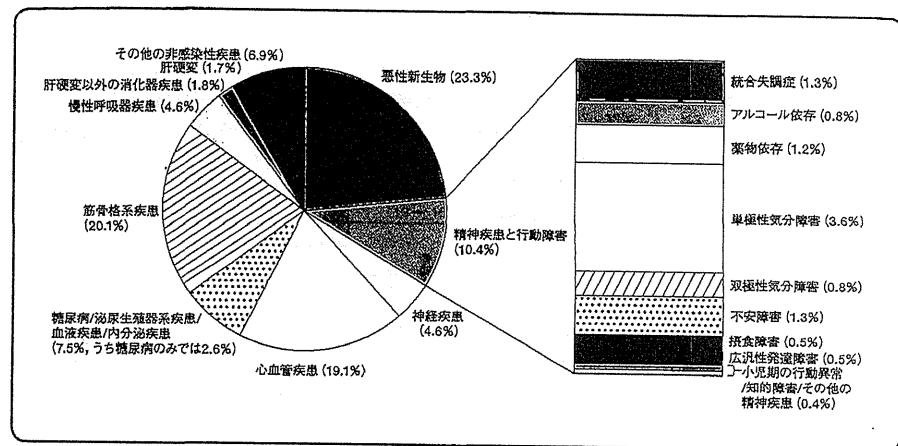


図3. わが国のDALYsに対する各非感染性疾患の寄与度

DALYsとは「早死によって失われた潜在的な年数の概念を拡張して、損なわれた健康や障害のために失われた健康的な生活の年数も含めた」健康指標であり、死亡者数のみではなく、より重い疾患負担を定量的に評価できる。DALY1単位は「健康な1年間」の損失を意味し、「早死損失年数(Years of life lost: YLL)」と「障害共存年数(Years of life with disability: YLD)」から構成される。日本におけるDALYsの寄与度は感染性疾患が6.9%，非感染性疾患が83.5%，外傷が9.6%である。本図では非感染性疾患全体を100%とした場合に、非感染性疾患内のそれぞれの疾患に起因するDALYsをパーセントで表している。

経性過食症が6,500（人口10万対5.2），特定不能の摂食障害が4,200（人口10万対3.3）であった。摂食障害は近年わが国での患者数が急増しているだけでなく、患者層が若年化していることも問題である。

ところで前述の精神疾患、および糖尿病や糖尿病に関連する身体疾患は、日本人の健痷新築や死亡にどの程度寄与しているのであろうか。ここで注目すべきは、いずれの疾患も死亡のリスクが高まるだけではなく、発症や病気の進展によって引き起こされる障害のために長期間にわたって健康寿命が障害されるという共通点があることである。Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) が報告しているGlobal Burden of Disease (GBD) Study 2010によると、障害調整生存年数(disability-adjusted life-years: DALYs)でみた場合に、日本人の全DALYsのうち83.5%は非感染性疾患が占めている（図3）<sup>7)</sup>。この内訳をみると、非感染性疾患全体を100%とした場合に悪性新生物が最も寄与度が高く23.3%で、第3位が心血管疾患(19.1%)、第4位が精神疾患と行動障害(10.4%)となっている。なお、糖尿病

の寄与度は2.6%である。精神疾患と行動障害のなかでは、単極性気分障害の寄与度が最も高く(3.6%)、ついで統合失調症(1.3%)、不安障害(1.3%)、薬物依存(1.2%)、アルコール依存(0.8%)、双極性気分障害(0.8%)と続いている。

次いでDALYsの主要疾患のうち上位25疾患を、1990～2010年にかけての変化量とともに図4で示す。これによる脳卒中と虚血性心疾患が2位と3位を占め、糖尿病が14位、精神疾患中では大うつ病性障害が12位、不安障害と統合失調症が23位と24位を占めている。これらの疾患は虚血性心疾患以外、1990年と比較してDALYsや順位に大きな変化はない。DALYsと早死損失年数(Years of life lost: YLL)の主要疾患の順位を比較した場合、脳卒中と虚血性心疾患はYLLの1位と2位でDALYsと順位はそれほど変わらないが、糖尿病の順位はYLLの27位、統合失調症、大うつ病性障害、不安障害に至っては76位以上と大いに寄与度が低下する。この報告から、糖尿病と精神疾患は生存者における障害の程度が大きい疾患であることがわかる。

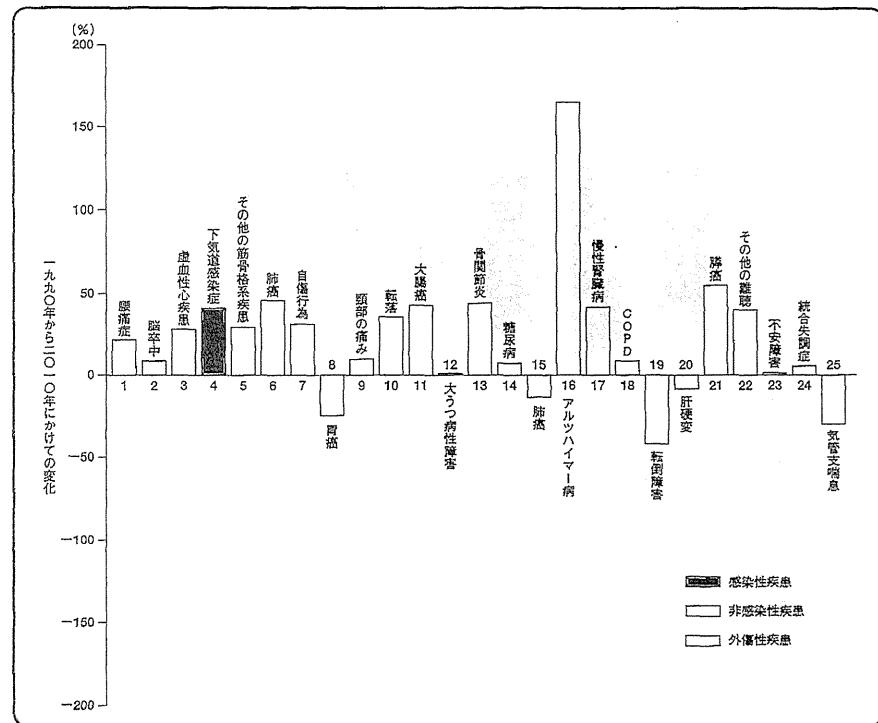


図4. わが国のDALYsの主要因と1990年から2010年にかけての変化率

DALYsの主要疾患のうち上位25疾患を示している。

上向きのバーはその疾患によるDALYsが1990年と比較して増加したことをパーセントで示している。  
反対に下向きのバーはその疾患によるDALYsが1990年と比較して減少したことをパーセントで示している。

(文献7より引用改変)

## II. 糖尿病と精神疾患の疫学

統合失調症や双極性気分障害、大うつ病性障害などに代表される比較的重篤な精神疾患 (severe mental illness : SMI) に罹患している患者では、糖尿病やメタボリック・シンドロームの有病率が高いことが報告されている (図1B, 表)<sup>8-11</sup>。海外からのデータに基づく報告では、統合失調症患者と双極性気分障害患者における糖尿病の推定有

病率はそれぞれ10～15%と8～17%、一般人口と比較した場合の相対リスクはそれぞれ2.0と1.5～2.0であると報告している。大うつ病性障害については、前向き縦断研究に基づくメタ解析の結果から、糖尿病発症の相対リスクは1.60 (95% CI: 1.37-1.88) と報告されている<sup>12</sup>。

一方で糖尿病の治療経過中に、うつ病や不安障害などの精神疾患を発症することも報告されている (図1C)。糖尿病患者における抑うつ症状の有病率は、糖尿病のないコントロール群と比較してオッズ比が約2倍であり<sup>13</sup>、前向き

表. 統合失調症、双極性気分障害と心血管疾患危険因子との関係

心血管疾患のリスク因子	統合失調症		双極性障害	
	有病率	相対リスク	有病率	相対リスク
喫煙	50～80%	2～3	54～68%	2～3
脂質異常	26～69%	≤5	23～58%	≤3
高血圧症	19～58%	2～3	35～61%	2～3
肥満	45～55%	1.5～2	21～49%	1～2
メタボリック・シンドローム	37～63%	2～3	30～49%	2～3
糖尿病	10～15%	2	8～17%	1.5～2

(文献9より引用改変)

縦断研究に基づくメタ解析の結果からはうつ病発症の相対リスクが1.15 (95% CI: 1.02-1.30) とわずかではあるものの有意に上昇していたことが報告されている<sup>12</sup>。糖尿病患者ではまた、全般性不安障害の有病率が14% (同一文献内的一般人口の全般性不安障害有病率は3～4%) と増加していることも報告されている<sup>10</sup>。さらに1型糖尿病に罹患した思春期の女性患者では、同年代の女性と比較して約2倍換食障害に陥る割合が高いことが報告されている<sup>15</sup>。そしてこれらの精神疾患のうち、うつ病はその発症において糖尿病との間に双向性の関係があると考えられている。

糖尿病や肥満とSMIを結ぶ要因としてSMI患者における①遺伝学的共通性、②視床下部-下垂体-副腎皮質系の調節障害、③交感神経系の賦活、④精神症状による身体活動の低下や健康的な生活への関心の低下、⑤向精神薬の影響があると想定されており、これらが単独、あるいは複合的に作用して肥満、耐糖能異常を惹起すると考えられている<sup>16</sup>。

## III. 精神疾患と心血管疾患

SMI患者は、一般人口と比較して標準化死亡比 (standardized mortality rate : SMR) が高く、寿命に換算すると20～30年短いことが知られている<sup>17</sup>。これはSMI患者において自殺率が高いことのみによるのではなく、予防や治療が可能な身体疾患、なかでも心血管疾患による死亡率が一般人口と比較して高いことによる。英国で行われた後ろ向きコホート研究によると、一般人口と比較した統合失調症患者の全死因に基づくSMRの中央値は2.58 (95% CI: 1.18-5.76) [うち自然死が2.41 (95% CI: 0.99-4.10)、横死が7.5 (95% CI: 5.56-12.73)] であった<sup>18</sup>。死因となった疾患別

に年齢層別解剖をしたところ、虚血性心疾患によるSMRは一般人口と比較して統合失調症患者群で18～49歳が約3倍、50～75歳が約2倍、脳卒中によるSMRは75歳未満で約2倍とそれぞれ上昇しており、心血管疾患死は特に比較的若年層において一般人口との乖離が大きかったことが報告されている。しかもこの乖離は、1987年以降が下ることに大きくなっていると考えられている。同様の結果は気分障害患者においても報告されている<sup>19,20</sup>。

このようにSMI患者で心血管疾患死の危険が高くなる要因として、前述したようにSMI患者で糖尿病の有病率が高いことに加えて、その他の心血管疾患危険因子である肥満、高血圧症、脂質異常症、喫煙などの保有率も高いことがあげられる (表)。SMI患者において心血管疾患や早すぎる死の危険が高まっていく様子は、“メタボリック・ハイウェイ”や“滑りやすい坂”と表現されており<sup>21</sup>、早い段階で危険因子を特定し、動脈硬化の進展を抑制することが求められている。

一方で、抑うつ症状を有する糖尿病患者においても、総死亡ならびに心血管疾患死の危険が高まることが系統的レビューとメタ解析で報告されている<sup>22</sup>。これによると、抑うつ症状を有する糖尿病患者の総死亡のハザード比は抑うつ症状を有さない糖尿病患者と比較して1.46 (95% CI: 1.29-1.66)、一方心血管疾患死のハザード比は1.39 (95% CI: 1.11-1.73) と、いずれも有意に上昇していた。このように精神疾患と糖尿病が併存すると死亡の危険が高まる。

さて、SMI患者において心血管疾患罹患とそれによる死亡の危険度が高いことは広く認知されるところであるにも関わらず、SMI患者が身体科を受診し心血管疾患危険因子のスクリーニングをしたり治療を受ける割合は低値にとどまっている<sup>23,24</sup>。また、SMI患者のなかでも第二世代抗精

	向精神薬と耐糖能との関係	精神疾患への治療が耐糖能に及ぼす影響	その他の介入など
統合失調症	○一部の抗精神病薬(特に第二世代抗精神病薬)について、体重増加作用、糖尿病発症リスク、脂質異常症リスクが報告されている <sup>30)</sup>	十分なエビデンスを確認できない	○既知行動療法や栄養指導などが抗精神病薬で惹起される体重増加をコントロールする可能性が示唆されている <sup>20)</sup> ○行動学的手法を組み込んだ生活习惯への介入で体重や代謝関連データが改善される可能性が示唆されている <sup>20)</sup>
大うつ病性障害	○継続的な抗うつ薬の使用が糖尿病発症の独立した危険因子になり得るというエビデンスは確立されていない。ただし三環系抗うつ薬とMirtazapineについて、体重増加への影響が報告されている <sup>31)</sup> ○Sertralineを用いたうつ病治療でHbA1c値が改善したという報告がある <sup>32)</sup>	○介入方法に関わらずうつ病併存糖尿病患者に対する精神科的治療は必要なステップである。うつ病に併存する糖尿病の血糖コントロール改善には心理的治療の効果が期待される <sup>20)</sup>	運動療法がうつ症状を改善する可能性が示唆されている <sup>20)</sup>

図5. 精神科治療と糖尿病

精神病薬を服用している患者については、2004年に米国糖尿病学会と米国精神医学会などの関連学会から代謝指標の評価を定期的に実施するよう指針が出されているが、米国のMedicaidを利用している第二世代抗精神病薬服用中の患者において、血糖値や脂質といった代謝指標が検査された頻度は、2005年末までの調査で、指針が発表された後にもほとんど変化していないことが報告されている<sup>25)</sup>。SMI患者で心血管疾患死の危険度が高いのは、単に危険因子を保有している割合が高いだけではなく、一次、二次予防に必要な医療が適切に提供されていないことも大きく関わっている。

#### IV. 精神疾患に併存する糖尿病の治療

最後に精神疾患に併存する糖尿病や肥満の、より良い管理目標達成のための介入方法を検討した研究結果について言及する(図5)。

統合失調症では、抗精神病薬によって惹起される体重増加のコントロールを目的とした非薬物療法の効果を検討したメタ解析が報告されている。これによると、認知行動療法や栄養指導といった非薬物療法による介入は通常の治療法と比較して、慢性期の統合失調症患者においても有意に体重管理の成功と相關したということである<sup>26)</sup>。同論文中では、体重管理プログラムに対する患者のアドヒアランスが体重減少と相關しているので、介入方法は患者が治療契約を結びやすいものが選択されることが望ましいとしている。

SMI患者を対象に、生活習慣の改善を目的とした介入の効果を検討した系統的レビューでは、解析対象となった23報中、ほとんどの論文が介入方法に問題解決法やセルフ・モニタリングといった行動学的な手法を組み込んで使用し、このうち12報で体重減少やHbA1c、中性脂肪、血圧などの代謝関連データの改善が認められたと報告している<sup>27)</sup>。

一方うつ病併存糖尿病患者に対しては、精神科的治療が精神症状の改善に加えて血糖コントロールの改善にも寄与

し得るかどうかについて検討したランダム化比較試験のメタ解析が報告されている<sup>28)</sup>。介入方法は大別して①抗うつ薬治療、②心理学的治療(多くの研究で糖尿病療養指導も含めて実施)、③Collaborative Care(薬物療法と心理学的治療の併用療法)の3カテゴリーに分類されている。この論文では、介入方法に関わらず、うつ病併存糖尿病患者に対する精神科的治療は必要なステップであり、なかでも血糖コントロールの改善には心理学的治療の効果が期待される結論付いている。うつ病の治療法とは独立に、抑うつ症状の改善が血糖コントロールの改善と相関するというデータもあることから、うつ病併存糖尿病患者が精神科において適切かつ十分なうつ病の治療を受けることは、精神症状の改善と血糖コントロールの両方を達成する上で基本的な事項であると考えられる。

さらに最近は運動療法がうつ症状を改善する可能性があり、その効果は抗うつ薬を用いた薬物療法に劣らないとする報告も出されている<sup>29)</sup>。この報告が今後、大うつ病性障害に併存する糖尿病治療にどのような可能性を与えてくれるのか、非常に关心がもたれるところである。

#### おわりに

精神疾患と糖尿病の関係についてのエビデンスはいまだ十分に確立しているとはいえず、今後さらに研究が進められること、特にわが国における研究が進むことが期待される。

#### ○文 献

- 日本糖尿病学会編：糖尿病治療ガイド2012-2013. 東京、文光堂、2013
- American Diabetes Association : Standards of medical care in diabetes-2014. Diabet Care 37 (Suppl 1) : S14-80, 2014
- 厚生労働省：平成23年(2011)患者調査の概況。  
[http://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku/sakufin/hw/kanja/11/index.html?utm\\_source=dlnr&utm\\_medium=twitter](http://www.mhlw.go.jp/stf/seisaku/sakufin/hw/kanja/11/index.html?utm_source=dlnr&utm_medium=twitter)
- McGrath J, Saha S, Welham J, et al : A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology. BMC Med 2 : 13, 2004
- Saha S, Chant D, Welham J, et al : A systematic review of the prevalence of schizophrenia. PLoS Med 2 : e141, 2005
- 川上惣人：平成18年度厚生労働科学研究費補助金(こころの健康新技術研究事業)こころの健康についての疫学調査に関する研究総括研究報告書
- Institute for Health Metrics and Evaluation, Global Burden of Disease Study 2010
- Osborn DP, Wright CA, Levy G, et al : Relative risk of diabetes, dyslipidaemia, hypertension and the metabolic syndrome in people with severe mental illnesses: systematic review and metaanalysis. BMC Psychiatry 8 : 84, 2008
- De Hert M, Dekker JM, Wood D, et al : Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA) , supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC) . Eur Psychiatry 24 : 412-424, 2009
- Bernardo M, Cañas F, Banegas JR, et al : RICAVA Study Group : Prevalence and awareness of cardiovascular risk factors in patients with schizophrenia: a cross-sectional study in a low cardiovascular disease risk geographical area. Eur Psychiatry 24 : 431-441, 2009
- DE Hert M, Schreurs V, Van Campfort D, et al : Metabolic syndrome in people with schizophrenia: a review. World Psychiatry 8 : 15-22, 2009
- Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, et al : Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. Diabetes Care 31 : 2383-2390, 2008
- Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, et al : The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care 24 : 1069-1078, 2001
- Grigsby AB, Anderson RJ, Freedland KE, et al : Prevalence of anxiety in adults with diabetes: A systematic review. J Psychosom Res 53 : 1053-1060, 2002
- Jaser SS : Psychological problems in adolescents with diabetes. Adolesc Med State Art Rev 21 : 138-151, 2010
- 渡邊純哉、鈴木雄太郎、澤村一司、他：精神疾患とメタボリック・シンドrome、臨床精神薬理 10 : 387-393, 2007
- De Hert M, Correll CU, Bobes J, et al : Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care. World Psychiatry 10 : 52-77, 2011
- Osborn DP, Levy G, Nazareth I, et al : Relative risk of cardiovascular and cancer mortality in people with severe mental illness from the United Kingdom's General Practice Research Database. Arch Gen Psychiatry 64 : 242-249, 2007
- Angst F, Stassen HH, Clayton PJ, et al : Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34-38 years. J Affect Disord 68 : 167-181, 2002
- Fenton WS, Stover ES : Mood disorders: cardiovascular and diabetes comorbidity. Curr Opin Psychiatry 19 : 421-427, 2006
- Stahl SM 原著、仙波純一、松浦雅人、中山和彌、他 監訳：第10章 抗精神病薬Ⅲ。抗精神病薬の受容体結合特性と薬物動態



筆者プロフィール

峯山 智佳

2000年 香川大学医学部卒業

2008年から国立国際医療研究センター国府台病院内科糖尿病・内分泌代謝科非常勤医師として勤務、現在に至る  
2013年から国立国際医療研究センター客員研究员を併任<http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd>

- B.心・代謝系に対するリスクと抗精神病薬。精神疾患学エセ  
ンシャルズ第3版。東京、メディカル・サイエンス・インター  
ナショナル、397-413、2010
22. Laursen TM, Munk-Olsen T, Agerbo E, et al : Somatic hospital contacts, invasive cardiac procedures, and mortality from heart disease in patients with severe mental disorder. *Arch Gen Psychiatry* 66 : 713-720, 2009
23. Druss BG, Rosenheck RA : Mental disorders and access to medical care in the United States. *Am J Psychiatry* 155 : 1775-1777, 1998
24. Kiraly B, Gunning K, Leiser J : Primary care issues in patients with mental illness. *Am Fam Physician* 78 : 355-362, 2008
25. Morrait EFH, Druss B, Hartung DM, et al : Metabolic testing rates in 3 state Medicaid programs after FDA warnings and ADA/APA recommendations for second-generation antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 67 : 17-24, 2010
26. Alvarez-Jiménez M1, Henrick SE, González-Blanch C, et al : Non-pharmacological management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 193 : 101-107, 2008
27. Cabassa LJ, Ezell JM, Lewis-Fernández R : Lifestyle interventions for adults with serious mental illness: a systematic literature review. *Psychiatr Serv* 61 : 774-782, 2010
28. van der Feltz-Cornelis CM1, Nuyen J, Stoop C, et al : Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry* 32 : 380-395, 2010
29. Rimer J, Dwan K, Lawlor DA, et al : Exercise for depression. The Cochrane Collaboration 2012
30. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity : Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 27 : 596-601, 2004
31. McIntyre RS, Soczynska JK, Konarski JZ, et al : The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert Opin Drug Saf* 5 : 157-168, 2006
32. Echeverry D, Duran P, Bonds C, et al : Effect of pharmacological treatment of depression on A1C and quality of life in low-income Hispanics and African Americans with diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* 32 : 2156-2160, 2009

## 特集／日常診療に役立つうつ病の知識

身体疾患と合併したうつ病の治療

## 心筋梗塞

福間長知<sup>\*</sup> 加藤和代<sup>\*</sup>  
 伊藤弘人<sup>\*\*</sup> 水野杏一<sup>\*\*\*</sup>

## はじめに

循環器領域において、精神神経因子の異常が病態・予後に影響を与えることは、数多くの研究により明らかである。また関連する学会である日本循環器心身医学会が40年近くの歴史を有しているように、本邦においても循環器疾患診療における精神神経因子異常の重要性は理解されてきた。しかし研究目的の調査は行われるもの、系統的介入を行っている施設はほとんどないのが実情である。

近年この分野において、新たな展開があった。一つはうつが厚生労働省が指定する5大疾病の一つに指定されたことと、もう一つは2009年にAmerican heart associationより冠動脈疾患患者におけるうつの取り扱いに関する詳細なstatement<sup>1)</sup>が発表されたことである。これらにより改めて循環器領域におけるうつへの積極的な介入が意識されるようになった。

我々に与えられたテーマは、このような背景のもとで提起されたものである。本稿では、心筋梗塞に合併するうつについて、我々の取り組みを交えながら、最新の知見について解説したい。

## I. 痘 学

まず心筋梗塞に合併するうつの疫学について述べる。心筋梗塞では、うつが発症前と発症後の両者において関連する。うつと診断された患者では冠動脈疾患の発症率が有意に高く、そして心筋梗塞患者ではうつが高頻度に見られる。しかし実際に心筋梗塞患者が発症前にうつと診

断されていた、あるいは大うつ病の症状を自覚していた症例は多くない。我々のデータでは、心筋梗塞後2週間から2ヶ月にかけてうつのスコア(PHQ9)に明らかな改善があり、発症前より存在しあうつの器質とは別に、心筋梗塞という強い精神的ストレスの影響を考える必要がある。それぞれの関連は強くないが、うつは冠動脈疾患の危険因子であり、一次予防・二次予防のそれぞれの場合において対応すべき重要な病態と考えるべきである。

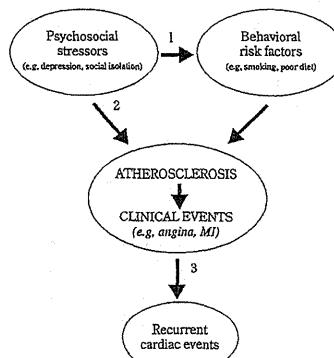
冠動脈疾患にうつを合併した場合の予後<sup>2)</sup>に関する報告は多く、John C. Barefootらはうつが冠動脈疾患の心死亡率を長期にわたって増加させることを示している。また、我々の教室の中村らによると心血管疾患にみられる不安感・怒りも、予後に影響を与えていた<sup>3)</sup>。このように心筋梗塞後の精神神経因子異常の予後への影響は大きく捉える必要があることも理解しておきたい。

## II. 機 序

うつが、如何なる機序を介して病態に影響をおよぼすかを考えたい。様々な経路を経る可能性があるが、精神神経因子異常から冠動脈疾患発症に至る経路は、ストレス要因が直接冠動脈硬化に及ぼす影響と、生活習慣病の悪化を介して及ぼす間接的な影響の二つに分けられる<sup>4)</sup>(図1)。

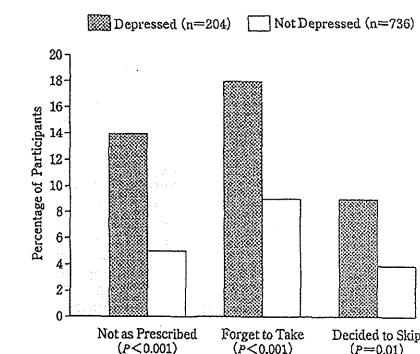
直接的な影響として、1) ACTH・血中コルチゾルおよびカテコラミン分泌增加、2) 炎症性サイトカイン增加、3) 血小板凝集能亢進、4) 酸化ストレス増大、5) 内皮機能障害、6) 自律神経障害を介したもののが挙げられている。しかし、これらの因子の何れが最も強く病態に影

32—(616)



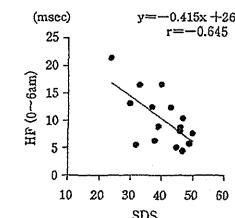
- 1) 精神的ストレスが生活習慣病に及ぼす間接的な影響。  
 2) 精神的ストレスが直接冠動脈硬化の延伸に影響。  
 3) ストレス・生活習慣病の両者が心事故再発に影響。

図1 精神神経因子異常から冠動脈疾患発症に至る経路(文献4)



-臨牀と研究・91巻5号-

図2 外来冠動脈疾患患者におけるうつと服薬アドヒアランスの関係(文献5)



梗塞後うつはほとんどが慢症であるが、自律神経障害(HF、副交感神経指標；L/H、交感神経指標)と関連。

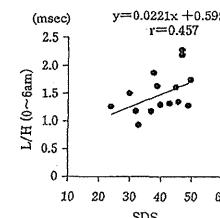


図3 心筋梗塞後うつと自律神経障害(文献6)

響を与えるのかは不明である。

うつが間接的に心疾患の病態に影響をおよぼすことも注意すべきである。うつによる生活習慣の変化が肥満・喫煙・食塩摂取・脂質過量摂取につながり、さらには服薬を遵守できない<sup>5)</sup>(図2)、心臓リハビリテーションなどの運動習慣を保てないなどの機序の報告がある。このように、心筋梗塞後のうつは様々な機序を介して病態に悪影響を与える可能性がある。うつは多くの危険因子と関連し合いながら予後に影響すると考えられ、このことが介入試験においてうつが独立した危険因子として抽出されないことの一因であると推察される。我々の研究では、

心筋梗塞後のうつは、例え軽症で大うつ病でなくとも、自律神経機能などに影響を与えており、予後に影響を与える可能性がある<sup>6)</sup>(図3)。

## III. 循環器医によるうつの評価

心筋梗塞後のうつに対し、循環器科が行うべきスクリーニング検査について述べる。患者が明らかなうつ症状を訴えてはじめて精神神経科に依頼することは、十分な対応とは言い難い。梗塞後うつに対するスクリーニング法について定まったものはないが、前述した2008年のAHAのstatementに示されているフローチャートが一つの基準となる<sup>7)</sup>(図4)。AHAではスクリー

\*日本医科大学循環器内科

\*\*国立精神・神経医療研究センター \*\*\*三越厚生事業団

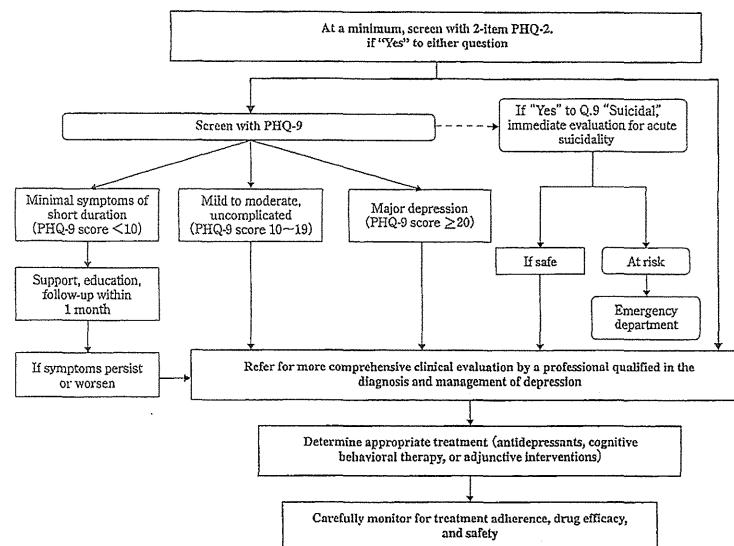
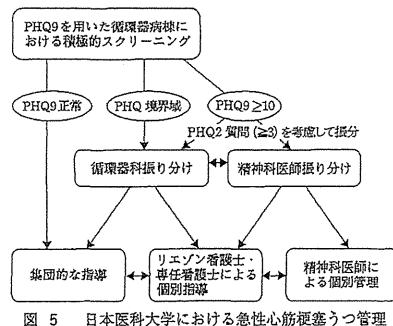


図4 冠動脈疾患に対するうつのスクリーニング（文献1）

ニングとしてPHQ (Patient Health Questionnaire) 2とPHQ9を用いたものを推奨している。第一段階としてPHQ2を用い「何事にもほとんど興味がわかない、または楽しめない」「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」という大うつ病の徴候の有無を判定する。そしてPHQ2が陽性の場合にPHQ9によるさらに詳しい評価を行う、2段階のスクリーニング法が提案されている。このように、PHQを用いた自己記入式質問紙試験を用いて、うつを抽出し、その結果に基づき精神神経科専門医へ診療を依頼する流れが推奨されており、その妥当性も検証されている<sup>9</sup>。

我々も、このフローチャートに忠実に沿うことを目指していたが、実際の医療現場にそのまま適合するのは難しい。本邦の医療事情として、精神神経科がない病院の循環器科であったり、精神神経科医師の絶対数が少なく十分な連携が難しい病院であったり、なにより患者が精神神経科受診に強い抵抗感を感じることがあるなど障害は少なくない。

我々は、AHAのフローチャートを、当院で



実施可能な形へ修正し実施している（図5）。大きな修正部分は、PHQを最初からPHQ9を用い一段階のシンプルな形とすること、精神神経科への依頼に十分なフィルターをかけることである。当院にはリエゾンナースがおり、このシステムの中で大きな役割を果たしている。各施設で状況が異なるので、AHAのstatementの運用には実情に沿った修正が必要と考えている。

循環器科においてうつをスクリーニングする場合の注意点として、1) PHQなどが簡易検査である限界を理解すること、2) 自殺念慮などが含まれる患者情報であるので、結果を臨床に反映させる絶対的な義務が生じること、3) データを活かすには相応の態勢（システム構築）が必要であること、4) ICD植込み症例のような重症例にはスクリーニングは馴染まず別途対応すべきこと、が挙げられる。

#### IV. 治 療

治療は、原則として精神神経科医師に判断をあおぐことが望ましい。特に大うつ病と判断される場合は、精神神経科医師に任せるべきと考える。精神神経科医師との連携が難しく循環器科において管理をしなければならない場合には、精神神経科医師による治療の質の管理が必要と思う。もちろん、自殺念慮の訴えがある場合は、至急で精神神経科医師受診となることは言うまでもない。

具体的な治療法として、AHAのガイドラインによると、薬物療法と認知行動療法が挙げられている。両者は同等の治療効果を有するとされているが、詳しくは、他稿にお任せをしたい。

我々の経験では、発症後2週間の心筋梗塞症例の約15%でPHQ9異常あり（10以上）と判定されたが、大多数は軽症であった。また、退院後2ヶ月にかけて、およそ半数の症例でPHQ9が正常化している。このように、うつのスクリーニング検査陽性であっても、直ちに精神神経科受診につながらず経過観察で良い症例が少くない。我々は、このような経過観察可能と判断された症例に対し、ストレス管理に関する集団指導と、希望がある場合はリエゾンナースによる個別の面談を行っている。

#### 最 後 に

本稿では、心筋梗塞に合併するうつの概説した。近年になり社会の要請（国民病5大疾病）としてうつに対する介入が求められている。これはQOLの改善も、社会へのスムーズな復帰のために必要であることを示している。また、うつは冠動脈疾患の強力な予後規定因子であり、様々な機序を介して心筋梗塞後の病態に影響を

与えることも明らかである。うつに対する介入が独立し予後を改善するとした大規模研究はないが、冠危険因子と相互に影響し合う因子として介入することにより予後の改善を期待できることは間違いない。

心筋梗塞後患者に対する、うつのスクリーニングと系統的な介入システムの確立は、危険因子の包括的管理の軸として役立つものである。本邦の実情にあった梗塞後のうつ管理法は未だ確立されていないが、まずは、導入可能な形で始めるべきと思う。近年の循環器医療の高度化にともない、患者へ強い精神的ストレスがかかるようになっている。本稿がきっかけとなり、心筋梗塞後うつの重要性を理解していただきたい。AHAのstatementで用いられているPHQの質問表は、インターネット上に掲載されており、利用可能であることを最後の言葉としたい。

この研究の一部は「厚生労働省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）（H24-精神-一般-001）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」の補助を受け行った。

#### 文 獻

- 1) Judith H. Lichtman, J. Thomas Bigger, James A. Blumenthal and et al.: Depression and Coronary Heart Disease. Circulation, 118: 1768-1775, 2008.
- 2) John C. Barefoot, Michael J. Helms and Daniel B. Mark: Depression and Long-Term Mortality Risk in Patients With Coronary Artery Disease. Am J Cardiol, 78: 613-661, 1996.
- 3) Nakamura, S., Kato, K., Yoshida, A. and et al.: Prognostic value of depression, anxiety, and anger in hospitalized cardiovascular disease patients for predicting adverse cardiac outcomes. Am J Cardiol, 111(10): 1432-1436, 2013 May 15.
- 4) Alan Rozanski, James A. Blumenthal and Jay Kaplan: Impact of Psychological Factors on the Pathogenesis of Cardiovascular Disease and Implication. Circulation, 99: 2192-2217, 1999.
- 5) Anil Gehi, Donald Haas, Sharon Pipkin and et al.: Depression and Medication Adherence in Outpatients With Coronary Heart Disease. Arch Intern Med, 165: 2508-2513, 2005.
- 6) 菅谷寿理, 福岡長知, 牛島明子ほか: 軽症心筋梗塞患者における抑うつと予後規定因子の関係. 冠疾患誌, 15: 198-201, 2009.
- 7) Larkin Elderon, Kim G. Smolderen and Beeya Na and et al.: Accuracy and Prognostic Value of American Heart Association - Recommended Depression Screening in Patients With Coronary Heart Disease. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 4: 533-540, 2011.

## シンポジウム：睡眠医学が心身医学に寄与できること

## 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

小鳥居望<sup>\*1</sup>／石田重信<sup>\*1\*2</sup>／橋爪祐二<sup>\*1</sup>／小城公宏<sup>\*1</sup>／森 裕之<sup>\*1</sup>  
 川口満希<sup>\*3</sup>／弥吉江理奈<sup>\*3</sup>／福本義弘<sup>\*4</sup>／杉 雄介<sup>\*4</sup>／室谷健太<sup>\*5</sup>  
 内村直尚<sup>\*1</sup>／伊藤弘人<sup>\*6</sup>

抄録：本研究では循環器疾患患者の気分状態、睡眠時無呼吸症候群（SAS）を含む睡眠障害、眠気、QOL、心機能などを多角的に評価した。今回、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、うつ症状の程度は不眠やQOLとともに右心系への後負荷とも関連性が認められた。一方、中等症以上（AHI≥15）のSASの罹患率は58.5%と高率で、その重症度は気分状態や眠気などと関連性がなく無症候性であったが、左房径、左室駆出率、E/Aなど左心系の心機能とは関連性を有した。うつ病とSASは双方とも心機能に影響を与えるために積極的なスクリーニングを要すると考えられたが、中等症以上のうつは「PHQ-2 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「3%ODI>7.5」というきわめて簡易なツールでいずれも95%前後の感度で抽出が可能であった。また循環器医による「うつ」の見立てによる抽出率は、うつ病の存在を意識しながら問診をするだけでも飛躍的に向上することが示された。

Key words: 循環器疾患、睡眠時無呼吸症候群、うつ、睡眠障害、眠気

## はじめに

近年、中高年の自殺は大きな社会問題となつておらず、その背景にあるうつ病・うつ状態がプライマリ・ケアにおいて早期に診断されることの重要性が指摘されている。うつ病は循環器疾患とも密接な関係がある。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<sup>1)</sup>、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<sup>2,3)</sup>だけではなく、生活の質が下がる

り<sup>4)</sup>、また医療費が多くかかる<sup>5,6)</sup>といった報告もある。米国心臓病学会（American Heart Association: AHA）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<sup>7)</sup>。

うつ病と循環器疾患の双方に多くみられる病態として睡眠障害がある。うつ病において不眠は必発であり、循環器疾患では不眠のみならず睡眠時無呼吸症候群（sleep apnea syndrome: SAS）との関連も深い。不眠は糖尿病や高血圧症などの生活習慣病の誘因となるし<sup>8)~10)</sup>、肥満は循環器疾患と睡眠時無呼吸症に共通するリスク・ファクターである。また、特にわが国では国民の平均睡眠時間が減少しつづけているが、

<sup>\*1</sup>久留米大学医学部神経精神医学講座（連絡先：小鳥居望、〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67）

<sup>\*2</sup>医療法人久友会あけのメディカルクリニック

<sup>\*3</sup>久留米大学高次脳疾患研究所 <sup>\*4</sup>久留米大学医学部心臓・血管内科 <sup>\*5</sup>先端医療振興財團臨床研究情報センター <sup>\*6</sup>国立精神・神経医療研究センター

Table 1 適格基準と除外基準、および対象者の背景

		全体 (n=628)
年齢	63.0±12.3	NYHA class
性（男性）（%）	442名 (70.4%)	59.6% 29.3% 10.1% 1.2%
BMI	24.0±4.1	373
	(25 を超える肥満は 35.7%)	183
収縮期血圧 mmHg	125.4±20.3	63
拡張期血圧 mmHg	73.4±12.8	7
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	
有病率		
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%)	

適格基準：①20歳以上 80歳以下、②性別不問、③本人の同意が得られた者

除外基準：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、主治医が不適当と判断した患者

さらに循環器疾患患者の睡眠時間は健常人に比して短いことが指摘されている<sup>12)</sup>。

これまで、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存在するのかをそれぞれに論じた研究はあったが、それらを総括的に観察した研究はみられない。本研究の目的は、まずうつ病と睡眠呼吸障害（sleep disordered breathing: SDB）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SDB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。

## 方法

## 1. 対象 (Table 1)

対象は、2010年5月10日～2012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、適格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とおりである。

## 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、主治医が不適当と判断した患者

## 2. 評価項目 (Fig. 1)

1) 循環器内科担当医および看護スタッフが以下の項目を評価

- 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、NT-proBNP値、血清クレアチニン値
- 5) 循環器疾患の重症度分類：NYHA (New

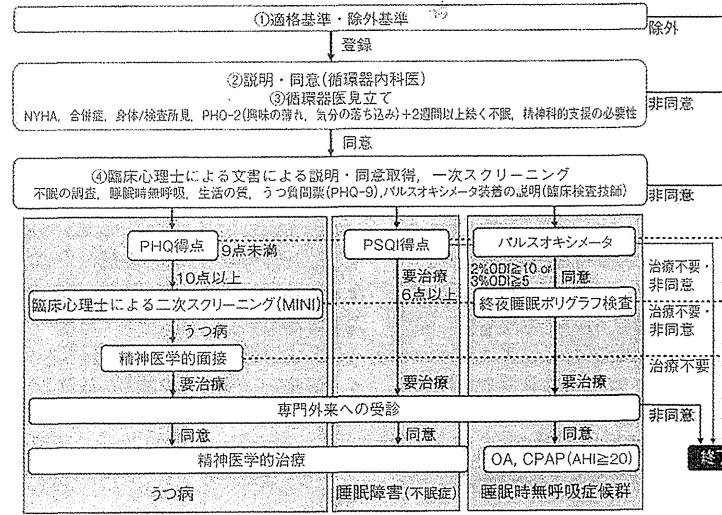


Fig. 1 久留米大学病院における循環器内科入院患者に対するうつ病、睡眠障害、睡眠時無呼吸症候群の評価

York Heart Association) 心機能分類

- 6) 循環器内科医が通常の問診後にうつ状態に関する見立て
  - i. 興味や楽しみの薄れ
  - ii. 気分の落ち込みや憂うつ感
  - iii. 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
- 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己評価尺度を対面方式で実施
  - 1) うつ状態 (Patient Health Questionnaire : PHQ-9) + 2週間以上続く不眠
  - 2) 睡眠評価尺度 (Pittsburgh Sleep Quality Index : PSQI)
  - 3) SAS (習慣的いびきの有無、呼吸停止の有無、Epworth Sleepiness Scale (ESS))
  - 4) 生活の質 (QOL) 評価尺度 (日本語版 EQ-5D)

5D) また SAS のスクリーニングとしてパルスオキシメータ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。

…次スクリーニングの結果、PHQ-9 で 10 点以上の中等症以上のうつ病疑いの患者、および PSQI で 5.5 点以上の睡眠障害疑いの患者には結果を書面でフィードバックし、精査を希望した者は専門外来に紹介した。

### 3) SAS の二次スクリーニング

2%ODI>10、あるいは3%ODI>5 の SDB 疑いの患者のうち同意が得られた者に対しては、終夜睡眠ポリグラフ検査 (PSG) を行った。

### 4) 倫理的事項

#### a) 倫理的問題点

本研究は循環器疾患と精神疾患に関する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、調査は身体的状態が落ち込んでいるときに

行うこととした。

#### b) 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（英国エジンバラ修正 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た。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った。回収した氏名などの個人情報が特定されない調査票は、鍵のかかる書類ケースに保管され、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た。また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せず、データベース完成時には調査票はシェレッガー処理して破棄した。

#### c) 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、①本研究の概要、②意義・目的、③方法、④参加について、十分な説明を行った。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、患者本人の自由意思による研究参加の同意を文書により取得した。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した。

なお、本研究は久留米大学倫理委員会の承認を得た。

## 結果

### 1. 対象者の背景 (Table 1)

2010 年 5 月 1 日～2012 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患者のうち、本研究の参加に同意が得られたのは 628 名であった。

患者背景を Table 1 に示した。628 名 (男性

442 名、女性 186 名) の平均年齢は 63.0±12.3 歳、BMI は 24.0±4.1 であった。検査所見は血圧 125.4±20.3/73.4±12.8 mmHg、心拍数 71.5±14.5、左室駆出率 (LVEF) は 60.3±14.7% であった。NYHA 分類は I 度 59.6%、II 度 29.3%、III 度 10.1%、IV 度 1.2% で、I～II 度の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。

### 2. PHQ-9 によるうつ病自記式検査の結果 (Fig. 2)

Fig. 2 の左下にうつ病尺度である PHQ-9 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。

PHQ-9 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 PHQ-2 (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 (PHQ-3) で評価した場合の感度と特異度を Fig. 2 の右側に示した。中等度以上のうつの抽出に対する PHQ-2 の感度は 94.4%、特異度は 67.2% で、軽度以上のうつの抽出に対する PHQ-2 の感度は 77.3%、特異度は 78.0% であった。一方、中等度以上のうつの抽出に対する PHQ-3 の感度は 100%、特異度は 40.9% で、軽度以上のうつの抽出に対する PHQ-3 の感度は 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問診によりうつがどの程度正確に抽出できたかを、循環器医に対するうつ病のレクチャー (2012 年 5 月 27 日) の前と後で分けて感度と特異度を算出し、検討した。するとレクチャー前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%

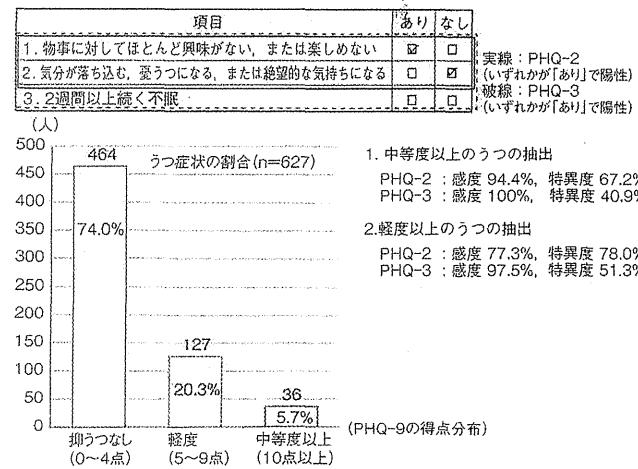


Table 2 軽度以上のうつ病群 (n=163) と非うつ群 (n=464)との比較

	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±1.4	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	右室・右房圧差	25.3±14.3	28.3±14.9	▲ 0.0123
腹囲	87.2±10.6	85.3±14.09	▼ 0.0159	血圧・呼吸・心拍数	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	Dct (ms)	222.5±87.2	200±66.9	▼ 0.0023
クレアチニン重積度	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	▲ <0.0001	左室拡張率	61.1±13.7	57.7±17.1	0.0712
ESS	4.6±3.4	6.4±4.2	▲ <0.0001	Simpson	48.5±15.0	39.6±16.9	▼ 0.0022
EQ-5D	0.9±0.2	0.7±0.3	▼ <0.0001	左房径	39.2±8.3	39.5±8.7	0.5644

\*significantly lower in depressive patients ▲significantly higher in depressive patients

\*NT-proBNP 値の検討では、cGFR 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。

に低下した。

### 3. 軽度以上のうつ病群と非うつ病群の各所見の比較 (Table 2)

軽度以上のうつ病群 (163名, 以下うつ病群) と非うつ病群 (464名) の各所見を Table 2 に示した。年齢はうつ病群で有意に若く (59.8±14 vs. 64.1±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±4 vs. 4.9±3) と眠気を示す ESS 得点 (6.4±4 vs. 4.6±3) がともにうつ病群で有意に高く, QOL 得点 (0.7±0.3 vs. 0.9±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・右房の圧腔差 (28.3±15 vs. 25.3±14) や推定収縮期肺動脈圧 (38.9±17 vs. 35.2±16) が有意にうつ病群で高かった。

3%ODI	特異度		感度	
	閾値	推定値	95%信頼区間	95%信頼区間
5	0.5149	0.4158	0.6139	0.0932
7.5	0.8119	0.7327	0.8812	0.9315
9	0.8515	0.7822	0.9208	0.8493
9.95	0.9109	0.8515	0.9604	0.8356

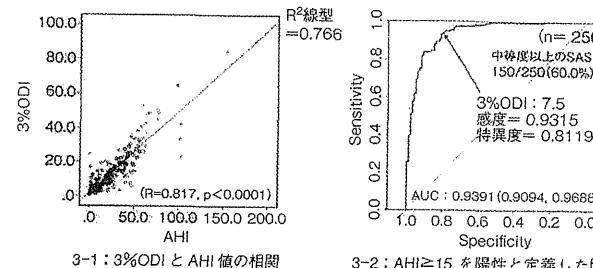


Fig. 3 パルスオキシメータによる中等度以上の SAS の抽出

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±24 vs. 75.8±26), deceleration time (200±67 vs. 222.5±87) と Simpson 法による左室心拍出量 (38.9±17 vs. 48.5±15) はうつ病群で有意に低かった。

### 4. 3%ODI カットオフ値の検討 (Fig. 3, 4)

フル PSG を施行した 250 例において中等度以上 (無呼吸低呼吸指数: AHI ≥ 15) の SAS を認めたのは 60.0% (150/250) 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, Fig. 3 の右側に示した (Fig. 3-2), 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% という高い水準で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し、Fig. 4 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% 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%，

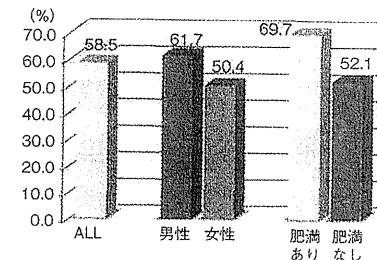


Fig. 4 3%ODI 値のカットオフ値を 7.5 とした場合の SAS (AHI≥15) の推定有病率 (n=626)

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。

### 5. 3%ODI と各自記式検査の相関関係

(Table 3)

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 Table 3 に示した。最も関係性が高かったのはうつと不眠 ( $r=0.48$ ,  $p<0.0001$ ) であった。

QOL は、EuroQoL (EQ-5D) にて評価した。

Table 3 3%ODI 値および各自記式調査の相関関係

	3%ODI	PHQ-9	PSQI	ESS	EQ-5D
3%ODI		0.0931 0.0474	-0.05316 0.2583	0.01734 0.7126	-0.01734 0.7126
PHQ-9	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	

n=627

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

Table 4 心機能評価との相関関係

	NTpro-BNP*	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
PHQ-9	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	0.12988 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 0.0592	-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

n=625

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

\*NT-proBNP 値の検討では、cGFR 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

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。QOL と相関が高かった項目はうつ ( $r=-0.36$ ,  $p<0.0001$ ) で、次いで不眠 ( $r=0.25$ ,  $p<0.0001$ ) が QOL と関連していた。

一方、SDB の診断において重要な指標となる 3%ODI は、うつや不眠などいずれの項目とも相関を認めず、眠気とも関連性がなかった。眠

気が唯一弱いながら相関を示したのはうつ ( $r=0.24$ ,  $p<0.0001$ ) であった。

#### 6. エコー所見の関連性について (Table 4)

PHQ-9 (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 Table 4 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 ( $r=0.25$ ,  $p<0.0001$ ), E/e 値 ( $r=0.20$ ,  $p=0.0005$ ) 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 ( $r=-0.18$ ,  $p=$

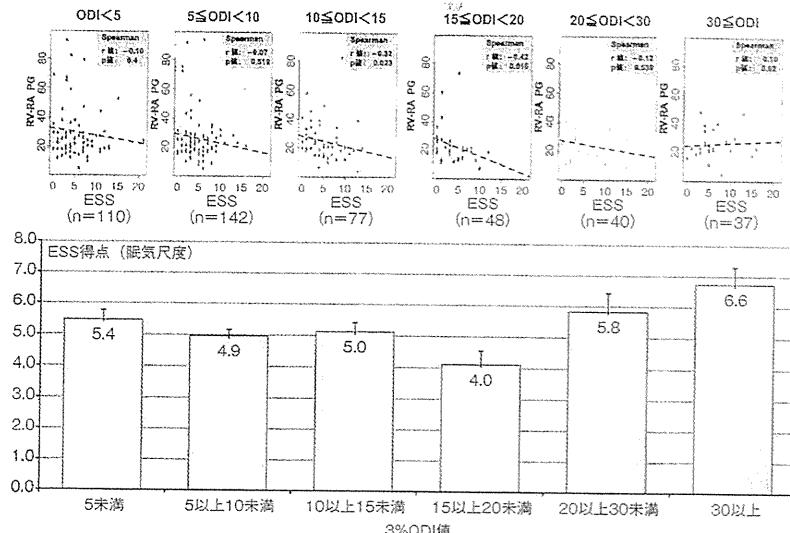


Fig. 5 ESS と右室-右房圧較差の相関 (3%ODI 別) (n=454)

0.0003) 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 (PHQ-9 :  $r=0.13$ ,  $p=0.01$ , PSQI :  $r=0.16$ ,  $p=0.002$ , EQ-5D :  $r=-0.14$ ,  $p=0.004$ ) 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 ( $r=-0.23$ ,  $p<0.0001$ ) や推定収縮期肺動脈圧 ( $r=-0.23$ ,  $p<0.0001$ ) の双方と負の相関が認められた。

#### 7. SDB の重症度と眠気、右室-右房の圧較差の関係について (Fig. 5)

3%ODI の重症度別の ESS 得点を、Fig. 5 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 得点は最も低かった (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、Fig. 5 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。

#### 考察

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<sup>11)</sup> (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、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た。

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。

中等度以上のうつ症状の抽出に関しては、AHA が推奨する PHQ-2 の感度は 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 PHQ-2 はバランスの良い抽出法であった。今回は、それに「2 間隔以上続く不眠」の項目を加えた PIHQ-3 によるうつ症状の抽出を試みたが、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た。

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、入院時に日頃行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、見立てるによるうつの抽出の感度は 29.2% と低率に留まった。そのため、循環器医師によるうつの診断能の向上を目的として、2012 年 5 月 17 日に循環器医に対して①うつの基本的事項、②AHA の勧告とうつ病の抽出と治療の重要性、③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行ったうえで同様の評価を行ったところ、感度は 90.0% に大幅に改善した。これは、精神医療が専門の医療従事者でなくとも、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行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。今後はより的確にうつ病群を抽出していくことが課題に挙げられた。

PHQ-9 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 250 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 7.5 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、循環器疾患患者では 7.5 前後の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、循環器疾患患者には、やせ型の者（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 7.5 をカットオフ値とすると、中等度以上の SAS は 58.5% ときわめて高い罹患率が推定された。

3%ODI は、うつや不眠、QOL の尺度とはまったく相関性が認められなかつたが、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観点に立っても、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、さらに眠気の尺度とも関連性を認めなかつた。眠気の詳細をみると、中等症以上の SAS がほぼ確定である 15 ≤ 3%ODI < 20 の群で ESS 得点は平均 4.0 点と最も低く、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 点を大きく下回つた。この結果は循環器疾患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 Arzt らの報告<sup>12)</sup>に沿うものである。SAS 患者の大半は眠気の自覚により治療機

会を受診する。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ばかりではなく、治療の必要性の理解にも支障となる可能性がある。

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 が下がるという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、肺うつ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。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た結果、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。

## 結論

循環器疾患患者において、うつ症状は心機能や QOL に影響するために積極的に治療対象にすべきであると考えられた。循環器医はその重要性と基本的事項を理解し、何よりも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。

循環器疾患患者において、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はらんでいると考えられる。循環器疾患患者の 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。このように循環器疾患患者の SAS はその「無症候性」が特徴の一つであり、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 PHQ-2 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、きわめて簡易なツールとともに 95% 前後の感度で機能する点を最後に強調したい。

## 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. *Gen Hosp 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. *Psychosom Med* 66 : 802–813, 2004
- 3) May HT, Horne BD, Carlquist JB, et al : Depression after coronary artery disease is associated with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 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. *JAMA* 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. *J Am Coll Cardiol* 53 : 176–183, 2009
- 6) Sullivan M, Simon G, Spertus J, et al : Depression-related costs in heart failure care. *Arch Intern Med* 162 : 1860–1866, 2002
- 7) Lichtman JH, Bigger JT Jr, 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  
 8) Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E : Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 354 : 1435-1439, 1999  
 9) Saito M, Yoshida K, Sugimori H : Persistent insomnia is a predictor of hypertension in Japanese male workers. *J Occup Health* 45 : 344-350, 2003  
 10) 内村直尚, 稲爪祐二, 土生川光成, 他: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  
 11) Evans DL, Charney DS, Lewis L et al : Mood disorders in the medically ill : scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry* 58 : 175-189, 2005  
 12) Arzt M, Young T, Finn L, et al : Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 166 : 1716-1722, 2006

## Abstract

Relationship between Severity of Sleep Disordered Breathing and Depression, Sleep, Sleepiness and Cardiac Function in Patients with Circulatory Disease

Nozomu Kotorii<sup>\*1</sup> Shigenobu Ishida<sup>\*1\*2</sup> Yuji Hashizume<sup>\*1</sup> Kimihiro Ogi<sup>\*1</sup>  
 Hiroyuki Mori<sup>\*1</sup> Maki Kawaguchi<sup>\*3</sup> Erina Yayoshi<sup>\*3</sup> Yoshihiro Fukumoto<sup>\*4</sup>  
 Yusuke Sugi<sup>\*4</sup> Kenta Murotani<sup>\*5</sup> Naohisa Uchimura<sup>\*1</sup> Hiroto Ito<sup>\*6</sup>

<sup>\*1</sup>Department of Psychiatry, Kurume University School of Medicine

(Mailing Address : Nozomu Kotorii, 67 Asahi-machi, Kurume-shi, Fukuoka 830-0011, Japan)

<sup>\*2</sup>Akeno Medical Clinic

<sup>\*3</sup>Cognitive and Molecular Research Institute of Brain Disease, Kurume University

<sup>\*4</sup>Department of Internal Medicine, Division of Cardio-Vascular Medicine, Kurume University School of Medicine

<sup>\*5</sup>Translational Research Informatics Center    <sup>\*6</sup>National Center of Neurology and Psychiatry

**Background :** Studies have suggested that both depression and sleep disordered breathing (SDB) are strongly associated with circulatory disease. However, the relationship between SDB and sleep or depressive symptoms is still uncertain.

**Methods :** Cross-sectional, analytical and exploratory study. The sample consisted of 628 patients. Data were collected from consecutive adult patients referred to the Department of Cardio-Vascular Medicine, Kurume University School of Medicine Unit from May 2010 to October 2012. All patients routinely completed a comprehensive questionnaires that included question about QOL (EQ-5D), sleep habits (PSQI), subjective sleepiness (Epworth Sleepiness Scale), and depression (Patient Health Questionnaire-9). All patients were screened for SDB using pulse oximeter and were performed echocardiography. Furthermore, of the 628 patients, 250 were performed full polysomnography.

**Results :** Depression was present in only 5.7% of patients. But the degree of the depression symptoms had associations with insomnia, QOL, sleepiness and the right ventricle afterload. SDB (AHI $\geq 5$ ) was present in 83.5% of patients (10.6% central (CSA), 72.9% obstructive sleep apnea (OSA)). 3% ODI (or AIII) was not correlated with PHQ-9, PSQI, ESS, QOL ; left atrial diameter (LAD) and the early mitral annular velocity ( $E/e'$ ) were correlated with SDB severity ( $p < 0.001$ ). On the other hand, most of patients (91.2%) with both heart failure and SDB did not complain of sleepiness. Of the 138 patients who meet the clinical criteria for CPAP therapy, 83 patients refused to use CPAP and the rest of 55 patients (39.9%) were prescribed CPAP. The SAS patients refused to use CPAP showed significantly lower scores in ESS, PHQ-9 and obstructive apnea index than patients using CPAP.

**Conclusion :** This study demonstrates that SDB induces a functional burden on the left atrium, while depression symptoms had association with right ventricle afterload. In the patients with heart failure, the absence of subjective sleepiness may decrease the rate of utilization of CPAP.

**Key words :** circulatory disease, sleep apnea syndrome, depression, sleep disorder, sleepiness