

令和 2 年 5 月 30 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10260

研究課題名（和文）身体疾患に伴ううつ病と栄養に関する観察研究および栄養サポートチームによる介入研究

研究課題名（英文）Relationship between depressive patients with physical illness and nutrition
-Cross sectional study and randomized controlled trial-

研究代表者

山本 賢司（YAMAMOTO, Kenji）

東海大学・医学部・教授

研究者番号：10287071

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,700,000円

研究成果の概要（和文）：身体疾患患者の抑うつ症状と栄養状態との関係を明らかにするために、観察研究と介入研究を行った。観察研究は身体疾患で総合内科へ入院した患者を対象とし、抑うつ症状の評価と栄養評価を行った。解析対象患者の40%に抑うつ症状が認められ、抑うつ群と非抑うつ群との比較では葉酸をはじめとしたいくつかの項目で有意差を認めた。

介入研究として、抑うつ症状を認めた症例は精神科医と栄養サポートチームが介入して標準的な精神科治療を行い、栄養状態に問題がある症例には通常栄養管理群と積極栄養管理群に無作為に割り付けて介入したが、経口摂取困難、短期間で転院などで介入困難な症例が多く、介入方法は検討が必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、身体疾患で入院する患者は抑うつ症状を有する頻度が高く、栄養状態も不良であることが多いことが明らかになった。特に葉酸などのビタミンと抑うつとの関係が明らかになり、抑うつ症状には特定の栄養素との関連が示唆された。

身体疾患があり、同時に抑うつ症状がある患者には、心身両面からのアプローチが必要であると考えられるが、栄養評価に時間を要することや、身体疾患の治療体制により、介入の難しい症例が多く、今後は介入の方法をさらに検討する必要がある。

研究成果の概要（英文）： We conducted a cross sectional study and randomized controlled trial to clarify the relationship between depressive symptoms and nutritional status in patients with physical disease. The cross sectional study was conducted on patients admitted to the general medical ward, and the depressive symptoms were evaluated using a questionnaire. Depressive symptoms were observed in 40% of the patients, and significant differences were observed in some items including folic acid in the comparison between the depressive and the non-depressive group.

For depressive patients, a psychiatrist and a nutrition support team intervened to perform standard psychiatric treatment, and for cases with problems with nutritional status, randomized to normal nutrition and active nutrition management groups. However, it was necessary to examine the intervention method because many patients had difficulty in oral intake, and they were transferred to other hospitals within a short time.

研究分野：リエゾン精神医学

キーワード：うつ病 栄養 栄養サポートチーム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 身体疾患患者のうつ病について

悪性腫瘍や心血管疾患、糖尿病など様々な身体疾患患者にはうつ病やうつ状態の合併が多く、身体疾患へ罹患すると約 15-20%の患者が大うつ病を呈すると報告されている (Evans DL, Biol Psychiatry, 2005)。また、心血管疾患、脳梗塞、糖尿病などうつ病を合併すると身体疾患の予後や死亡率が悪化するという報告 (Frasure-Smith N, JAMA, 1993; Katon WJ, Diabetes care, 2005) もある。一方で、身体疾患患者の精神疾患をスクリーニングして早期に精神科的介入を行う試みも以前に行われているが、精神症状、生活の質、医療経済の面であまり有効性が認められていない (Gater RA, Psychosom Res, 1998)。これらの結果から考えると、身体疾患患者のうつ病、うつ状態へのアプローチは、早期発見・早期介入というだけでは十分でなく、他の側面からの検討が必要と考えられる。

(2) 身体疾患患者のうつ病と栄養との関係について

身体疾患患者は嚥下や消化器の障害による物理的な摂食の困難や、発熱、食欲低下など消耗性疾患にみられる身体症状の影響から、栄養面でかなり問題が生じるにも関わらず、身体疾患患者の栄養状態とうつ病、うつ状態との関係に言及した報告はほとんどない。一方で、うつ病と栄養成分の関係については、従来から数多くの報告があり、n-3系(3)脂肪酸(EPA,DHA)、ビタミン(B1,B6,B12などのB群,D,葉酸)、タンパク質やアミノ酸、無機質(Fe, Zn, Ca, I, Mg, Cu, Seなど)がうつ病患者で不足しており、不足している特定の栄養成分を補うことがうつ病の改善に貢献するという報告もある (Qureshi NA, Neuropsychiatr Dis Treat, 2013)。しかし、それらの効果を否定する報告も存在しており、うつ病に対する栄養補助の有効性については未だ結論へは至っていない。また、身体の基質や生体反応の触媒、補酵素となる栄養成分は生体内で相互作用を有しているために、うつ病に関係する栄養成分を考える上でも種々の栄養成分について総合的に評価・検討していくことが必要と思われるが、今日までにそのような報告は皆無である。

2. 研究の目的

(1) 身体疾患患者の栄養状態と抑うつとの関係を明らかにする。

身体的な栄養状態(主観的包括的評価法と身体計測、蛋白、脂質、脂肪酸、ビタミン、アミノ酸、無機質などの血液検査)と、うつ病・うつ状態と栄養状態との関係を明らかにする。

(2) 抑うつを有する身体疾患患者に対する栄養サポートチームによる積極的栄養管理の効果を明らかにする。

(1)にて抑うつ症状のスコアが高い症例に精神科医が介入して標準的な精神科治療を行うと同時に、栄養障害がある症例は栄養サポートチーム(Nutrition Support Team; 以下、NSTと略す)による通常栄養管理群(上記の追加検査の結果は栄養士や総合内科医へ開示せず、現行の栄養指導と全く同じで行う)と積極栄養管理群(追加の詳細な検査結果をすべて開示してサプリメントによる補助を行う。8週間の介入研究を行って2群間の抑うつ症状の変化を比較し、抑うつ症状に対する積極的栄養管理の効果を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究は、総合内科に入院した身体疾患患者の抑うつ症状と栄養状態に関する観察研究(横断研究)と、抑うつ症状を有する患者で、栄養状態に問題がある患者への介入研究(ランダム化比較試験)から構成される。

(1) 観察研究(横断研究)

観察研究(横断研究)の対象は、20歳以上で身体疾患に罹患し東海大学医学部付属病院総合内科病棟へ入院した患者で、文書により本研究参加への同意が得られた方である。東海大学病院総合内科病棟では総合内科医と栄養士が新規入院患者への栄養評価を行っている。除外基準としては意識障害や高度の認知症、または身体疾患が重症などの理由で質問紙、問診による抑うつの評価が困難な症例、統合失調症などの精神病性障害を認める症例などである。

評価項目は、総合内科病棟入院時に内科的な身体合併症のほかに、栄養状態の評価として現在多くの施設で用いられている主観的包括的評価法(Subjective Global Assessment)を用いて行った。また、身体計測として入院時の身長、体重、体重年齢比、体重身長比、身長年齢比、Body Mass Indexと体重減少率、さらに、上腕三頭筋皮下脂肪厚、上腕筋周囲長とそこから算出される上腕筋面積などの身体計測を行った。血液検査としては栄養評価のための一般生化学検査(血漿総蛋白、アルブミン、総コレステロール)に加えて、追加検査(脂肪酸; EPA, DHA、ビタミン; B1, B6, B12, 葉酸、タンパク質とアミノ酸; フェリチン, トリプトファン, ホモシステイン、無機質; Fe, Zn, Ca, I, Mg, Cu, Se)を行った。抑うつ症状は米国国立精神保健研究所が作成したうつ病自己評価尺度(The Center for Epidemiology Studies Depression scale; 以下、CES-Dと略す)日本語版を行った。CES-Dで抑うつ症状のスコアが高値(16点以上)を示した症例、もしくは、16点以下でも総合内科医などの問診によりうつ病などが疑われる症例については精神科医が介入し、詳細な精神医学的評価(Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders; SCID)を使用した半構造化面接による評価、他覚的な評価としてHamilton Depression Rating Scale; HAM-D)を行った。身体計測と血液検査の結果は、CES-Dによる抑うつ

うつ群（16点以上）と非うつ群（15点以下）で統計学的に比較した。また、血液検査は実測値での比較と、基準値下限以上と未満に分けた比較をそれぞれ行った。

(2) 介入研究（ランダム化比較試験）

で抑うつ症状が認められた症例には、日本うつ病学会のうつ病治療ガイドラインなどに準じた標準的な精神科治療を行い、さらに主観的包括的評価法などで栄養障害がある症例を通常栄養管理群（上記の追加検査の結果は栄養士や総合内科医へ開示せず、現行の栄養指導と全く同じで行う）と積極栄養管理群（検査結果をすべて開示してサプリメントによる補助も検討した。検査結果に応じた治療プロトコルを作成）に無作為に割り付け、NSTによる介入を検討した。

HAM-Dの得点を主要評価項目として、2群間の抑うつ症状の変化を比較し、抑うつ症状に対する積極的栄養管理の効果を明らかにすることを検討した。なお、すべての抑うつ症状の評価はトレーニングを受けた臨床心理士がどちらの群に属するかがわからない形で行った。

4. 研究成果

(1) 観察研究（横断研究）

症例のプロフィール

研究参加に対する同意が得られた症例は112例であり、そのうち同意の撤回など中止・中断症例が8例、データの不備などで解析対象とならなかった症例4例を除き、最終的に100例（女性45例、男性55例）が解析対象となった。

症例の年齢、身長、体重、主観的包括的栄養評価の判定、CES-Dスコアなどを表1に示した。

		女性(n=45)	男性(n=55)	合計(n=100)
平均年齢	歳 (S.D.)	67.8 (14.32)	70.2 (14.32)	69.1 (14.19)
平均在院日数	日 (S.D.)	25.9 (21.31)	29.4 (23.68)	27.8 (22.60)
平均入院時体重	kg (S.D.)	54.3 (12.59)	63.4 (11.37)	59.3 (12.71)
平均退院時体重	kg (S.D.)	53.1 (12.74)	60.8 (11.90)	57.4 (12.72)
BMI	平均値 (S.D.)	22.1 (4.40)	21.9 (3.67)	22.0 (4.00)
主観的包括的栄養評価	良好 (人)	17	17	34
	中等度の栄養不良 (人)	22	28	50
	重度の栄養不良 (人)	6	10	16
CES-D	平均値 (S.D.)	13.7 (9.79)	14.6 (8.94)	14.2 (9.30)

解析対象患者の40例（女性17例、男性23例）に抑うつ症状（CES-Dスコア16点以上）が認められた。また、栄養状態の不良者も多く、中等度以上の栄養不良者は66例（女性29例、男性38例）であった。血液検査結果で、正常値以下を示す症例が多い項目（20%以上が基準値を下回った項目）は、リノレイン酸（33%）、アラキドン酸（28%）、亜鉛（77%）、マンガン（30%）、セレン（71%）、ビタミンB1（23%）、ピリドキサール（61%）、葉酸（20%）であった。

今回の結果から、総合内科に入院する身体疾患患者の抑うつの頻度は高く、栄養状態も不良であり、多くの栄養素が基準値の下限を下回っていることが明らかとなった。

全症例を対象にした際の抑うつ群と非抑うつ群の比較

採血時に入院後の点滴による栄養補給などで基準値が大幅に正常値を上回った症例を除外して、抑うつ群、非抑うつ群での比較を行ったところ、葉酸が基準値下限以上と未満に分けた比較では有意差は認めなかったが、実測値では抑うつ群で有意に低かった（ $p < 0.05$ ）。

うつ病患者で葉酸が欠乏しているという報告は以前からあり、今回の結果はそれを裏付ける形となった。

男女別での抑うつ群と非抑うつ群の比較

抑うつ群と非抑うつ群を女性と男性で分けて比較を行ったところ、女性では、抑うつ群で亜鉛の実測値が有意に高かったが（ $p < 0.05$ ）、基準値下限以上と未満に分けた比較では有意差は認めなかった。また、ビタミンB1は実測値では有意差を認めなかったが、基準値下限以上と未満に分けた比較では抑うつ群で基準値下限未満の症例が有意に少なかった（ $p < 0.05$ ）。男性では実測値、基準値下限以上と未満に分けた比較で有意差を認める項目は存在しなかった。

うつ病患者では亜鉛やビタミンB群の欠乏との関係が報告されているが、今回の結果は従来との報告と相反し、うつ病群で亜鉛やビタミンB1が高い傾向にあった。その理由は明確ではないが、身体基礎疾患の違いや入院前の食生活などが影響している可能性があり、今後それらの要因を検討していくことが必要と考えられる。

年齢別（65歳以上、65歳未満）での抑うつ群と非抑うつ群の比較

抑うつ群と非抑うつ群を65歳以上（73例）と未満（27例）に分けて比較を行ったところ、65歳以上では実測値、基準値下限以上と未満に分けた比較で有意差を認める項目は存在しなかった。65歳未満では、抑うつ群の実測値で在院日数が有意に短く、入院時体重と退院時体重が有意に

重かった ($P < 0.05$)。血液検査では、葉酸が基準値下限以上と未満に分けた比較では有意差は認めなかったが、実測値では抑うつ群で有意に低かった ($p < 0.05$)。

65歳未満のうつ病患者では体重や葉酸欠乏の要因が大きい可能性が示唆された。

(2) 介入研究 (ランダム化比較試験)

介入研究については研究説明を行った症例は存在したが、実際にエントリーをして研究として最後まで介入できた症例はなく、方法論的に検討を要する結果となった。エントリーや介入が十分に行えなかった要因として、血液検査に時間を要することや、経口摂取困難な症例が多いこと、短期間で転院・退院してしまう症例が多いことなどが挙げられた。従って、介入方法については今後も検討を要するものと考えられた。

< 引用文献 >

Evans DL, Charney DS, Lewis L, et al., Mood disorders in the medically ill: scientific review and recommendations. *Biol Psychiatry*. 2005 Aug 1; 58(3):175-89.

Frasure-Smith N, Lespérance F, Talajic M, Depression Following Myocardial Infarction. Impact on 6-month Survival. *JAMA*. 1993 Oct 20; 270(15): 1819-25.

Gater RA, Goldberg DP, Evanson JM et al., Detection and Treatment of Psychiatric Illness in a General Medical Ward: A Modified Cost-Benefit Analysis. *J Psychosom Res*, 1998 Nov; 45(5): 437-48.

Katon WJ, Rutter C, Simon G et al., The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 2005 Nov; 28(11):2668-72.

Qureshi NA, and Al-Bedah AM, Mood disorders and complementary and alternative medicine: a literature review. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2013 2013; 9: 639-58.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kimoto K, Shibasaki B, Tamura N, Takahashi Y, Maehara M, Watanabe N, Mikami K, Matsumoto H, Yamamoto K.	4. 巻 22(1)
2. 論文標題 A Case of Vitamin B12 Deficiency With Various Psychiatric Symptoms and Cognitive Impairment.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Prim Care Companion CNS Disord	6. 最初と最後の頁 19102490
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.4088/PCC.19102490.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 柴崎文太、木本啓太郎、高橋有記、前原瑞樹、渡邊己弦、三上克央、松本英夫、山本賢司
2. 発表標題 ビタミンB12欠乏により意識障害および認知機能障害を呈した1例について
3. 学会等名 第31回日本総合病院精神医学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	小澤 秀樹 (OZAWA Hideki) (90233527)	東海大学・医学部・教授 (32644)	