

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659353

研究課題名 一般地域住民を含む糖尿病患者データベースにおけるうつ状態の検討

研究課題名 Impact of depressive symptoms in diabetic patients. Fukuoka Diabetes Registry

研究代表者

岩瀬 正典 (IWASE MASANORI)

九州大学・医学研究院・特別教員

研究者番号：00203381

研究成果の概要（和文）：

糖尿病患者にうつ合併が多いとされているが、我が国での大規模な疫学調査はない。5131人の糖尿病患者を登録し、前向き調査を行っている福岡県糖尿病患者データベース研究でうつ症状を有する患者を8.9%に認めた。一方、福岡県久山町の非糖尿病の住民では4.0%にうつ症状を認め、性や年齢などを調整後の糖尿病患者のうつ症状のオッズ比は2.6であった。さらに、うつ症状を有する糖尿病患者は食事や運動が不健康であり、肥満、インスリン抵抗性、コントロール不良、低血糖、合併症を多く認め、死亡率がうつ症状を有さない患者より高率であった。本研究により糖尿病患者の治療におけるうつの重要性が明らかになった。

研究成果の概要（英文）：

Depression has been reported to be frequently associated with diabetes mellitus. However, the large-scale epidemiological studies have not been performed in our country. Fukuoka Diabetes Registry, a prospective cohort study, composing of 5131 diabetic patients showed 8.9% of participants having depressive symptoms. As a nondiabetic control group, the Hisayama study revealed 4.0% of residents with depressive symptoms. After controlling for confounding factors, odds ratio for the presence of depressive symptoms was 2.6 in diabetic patients. Furthermore, diabetic patients with depressive symptoms have unhealthy life style including diet and exercise as well as obesity, insulin resistance, poor glycemic control, hypoglycemia and diabetic complications as compared with those without depressive symptoms. Finally, the survival rate was significantly worse in diabetic patients with depressive symptoms than those without. The present study emphasizes the importance of depression in treatment of diabetes mellitus.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,100,00	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：公衆衛生学・健康科学

キーワード：糖尿病、うつ、生存率、疫学調査

1. 研究開始当初の背景

我が国における糖尿病患者の急増や糖尿病合併症重症化の原因として、生活習慣の変

化やメタボリック・シンドロームの増加が考えられるが、その他の因子として社会心理的要因が関与している可能性がある。特にうつ

は最近増加しており、海外では糖尿病患者の20%から25%にうつ合併を認めている。糖尿病は食事、運動、薬物治療（特にインスリン療法）など自己管理が要求される慢性疾患であり、うつの合併は種々のレベルで自己管理能力を低下させる。その結果、肥満、運動活動性の低下、治療意欲の低下などにより血糖コントロール不良、合併症の発症や進展、最終的には死亡率の増加に至ると考えられる。しかし、うつ状態そのものが視床下部—下垂体—副腎系の神経内分泌系を介したストレス応答によりカテコラミンやコルチゾールなどのホルモン体液因子を増加させ、炎症性サイトカインの増加を介して心血管疾患を増加させる可能性も考えられる。また、炎症反応はインスリン抵抗性を惹起し、糖尿病の発症や進展を促進することが知られている。うつのような精神疾患は社会情勢や家族の在り方、さらには、その国独自の精神文化の影響を受けるので、海外の成績をそのまま我が国に適用することはできない。我が国でも糖尿病とうつの関係を調査した小規模な疫学研究はみられるが、大規模な調査は見当たらない。

2. 研究の目的

今回、我々は福岡県糖尿病患者データベース研究(Fukuoka Diabetes Registry, FDR)に登録された5131人の糖尿病患者にうつ症状の有無をアンケート調査し、久山町在住の非糖尿病患者1722人のうつ症状の頻度と比較検討した。さらに、糖尿病合併症の促進の機序として全身微小炎症の存在を想定し、高感度CRPを測定し、栄養調査や運動などの生活習慣との関連を含めて、糖尿病とうつ症状を合併した患者の病態を明らかにする。

3. 研究の方法

- (1)久山町研究は平成19年度の住民健診、FDRは福岡県内の糖尿病専門施設に定期通院中の患者を平成20年から22年度にかけて登録した。
- (2)全例にthe Center for Epidemiologic Studies Depression scale (CES-D)によるうつ調査を行った。
- (3)FDRの保存血液サンプルを用いて高感度CRP、インスリン、Cペプチド、アディポネクチンを測定した。
- (4)栄養調査は食物摂取頻度質問法(BDHQ)を用い、三大栄養素、脂肪酸、食物繊維、ビタミン、ミネラルなどの摂取量を調査した。

(5)糖尿病患者で、うつ症状合併の有無により微小炎症や栄養摂取がどのように異なるかを検討するとともに、合併症（細小血管障害や大血管障害）や糖尿病治療状況などの臨床指標との関連を検討した。

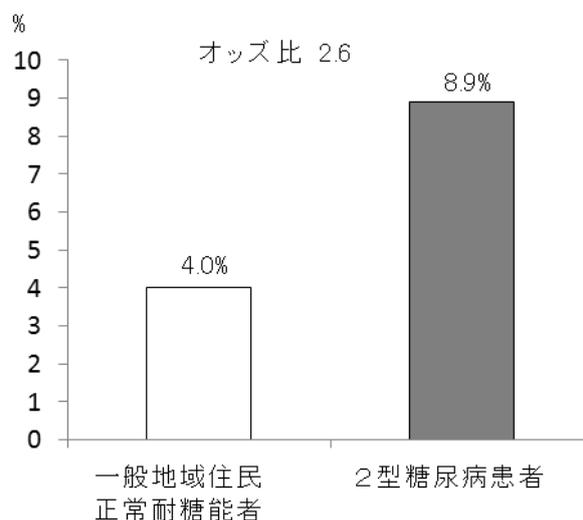
(6)うつ症状と糖尿病を合併した患者の前向き追跡調査も行った。

4. 研究成果

(1)糖尿病患者におけるうつ症状の頻度(図1)

CES-Dスコア16点以上をうつ症状ありとすると、久山町在住の正常耐糖能者では4.0%にうつ症状を認めたのに対し、FDRの2型糖尿病患者では8.9%と2倍以上の頻度で認めた。さらに、年齢、性、生活習慣などうつ症状に関連する因子を調整したロジスティック回帰分析を行うと、オッズ比2.6であった。海外の報告では糖尿病患者の26.1%にうつ症状がみられ、非糖尿病患者の14.4%と比べ糖尿病患者では約2倍うつ症状が多いことが報告されている。海外の成績と比べると、正常耐糖能者、2型糖尿病患者ともうつ症状の合併はかなり低率であったが、糖尿病患者では高率にうつ症状が合併していることは同様であった。

図1 CES-Dによるうつ症状の頻度



(2)糖尿病患者におけるうつ症状と関連する因子

糖尿病患者においてうつ症状と関連する臨床的諸因子を検討した。その結果、両足のしびれ(糖尿病神経障害)が最上位で(オッズ比2.2)、次が他人の助けを必要とするほどの重症低血糖(オッズ比1.9)、3位が女性(オ

ッズ比 1.7)、4位が虚血性心臓病(オッズ比 1.6)、5位が光凝固(糖尿病網膜症)(オッズ比 1.6)、6位が脳血管障害(オッズ比 1.5)と合併症が上位を占めた。さらに、うつ症状の重症度を CES-D スコアで 4群に分けて(10未満、10-15、16-23、24以上)、合併症との関係を検討してみた。その結果、うつ症状が強くなるほど、両足のしびれ、重症低血糖、虚血性心臓病、光凝固(網膜症)の合併頻度が有意に増加し、うつ症状と合併症の間に強い関係を認めた。また、尿中アルブミン排泄量もうつ症状を有する群で有意に高値であり、糖尿病腎症との関係も認められた。有痛性糖尿病神経障害がうつ症状をきたすことはよく知られており、慢性有害反応がうつ症状を引き起したと考えられた。また、糖尿病の足病変(潰瘍・壊疽)の既往がある患者ではうつ症状を有する人が 22%と高率であった。糖尿病治療に伴う重症低血糖発作は患者に強い不安とストレスを与え、低血糖恐怖症をきたすことすらある。虚血性心臓病とうつ病は高頻度に合併し、うつ病を合併すると、心筋梗塞の再発率や死亡率が高く、予後不良であることが知られている。うつによる自律神経系、特に交感神経の亢進による心臓への悪影響が考えられる。糖尿病網膜症は成人失明の主要な原因であり、視力不良により患者の日常生活や仕事が困難となり、不安、絶望感や喪失感のためうつ症状を起こす。脳血管障害患者では脳卒中後うつ病として知られているが、最近では無症候性脳病変にもうつが合併することが報告され、血管性うつ病としてまとめて呼ばれている。女性、喫煙者、睡眠不足、若年者にうつ症状が多いのは一般人と同様であった。その他、運動療法とうつとの関係について、余暇身体活動量を 4群に分けて、うつ症状の有無を検討した。余暇身体活動量が 5.8未満 METs・時間/週と比較して、5.8以上 13.4未満 METs・時間/週(オッズ比 0.83)、13.4以上 26.6未満 METs・時間/週(オッズ比 0.67)、26.6以上 METs・時間/週(オッズ比 0.52)と、運動療法を行う程、うつ症状の有病率が減少していた。運動療法が糖尿病患者のうつ症状を軽減する可能性が示唆された。

(3) うつ症状と肥満、血糖コントロールとの関係

うつ症状を有する患者には肥満が多く(31% vs 37%)、HbA1c が有意に高値であり(7.4% vs 7.7%)、インスリン治療中の患者が多かった(25% vs 39%)。インスリン抵抗性の指標である HOMA-R はうつ症状を有する患者

で有意に高値であり(2.18 vs 2.65)、高感度 CRP はうつ症状を有する群で高値の傾向を認めた($p=0.08$)。また、血中アディポネクチン濃度は女性においてうつ症状を有する患者で有意に低値であったが(12.7 vs 10.9 $\mu\text{g/ml}$)、男性では有意差を認めなかった。従来よりうつを合併する糖尿病患者ではインスリン抵抗性が強く、血糖コントロールが不良であることが知られているが、インスリン感受性改善作用を有するアディポネクチンの低下が女性では関与する可能性が示唆された。

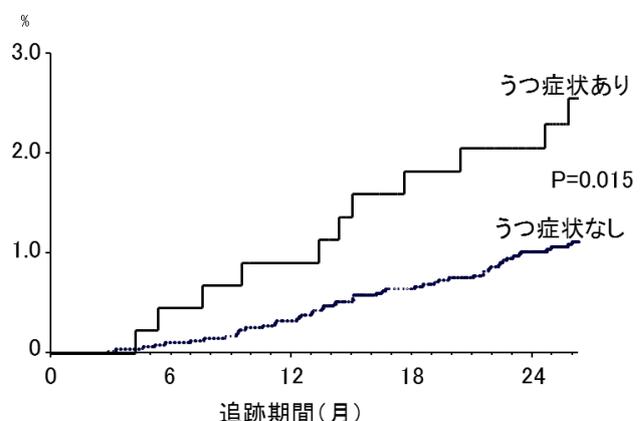
(4) うつ症状を有する糖尿病患者の食事調査

うつ症状を有する患者ではマグネシウムの摂取量が少なく、血中マグネシウム濃度も有意に低値であった。うつ症状とマグネシウムとの関係はすでに報告されているが、その因果関係は明らかでない。さらに、うつ症状を有する患者では葉酸やビタミンCの摂取量が少ない一方、朝食の欠食、食塩やショ糖の摂取量が多く、不健康な食生活を送っていることが示唆された。

(5) うつ症状の有無と生命予後(図2)

患者登録後の2年間に 77 例の死亡が確認された。死亡率を登録時のうつ症状合併の有無で検討したところ、うつ症状を有していた患者の生存率はうつ症状のなかった患者より有意に減少していた。自殺は1例のみであった。海外では糖尿病とうつが合併すると、それぞれ単独よりも有意に死亡率が上昇することが報告されている。本研究でもうつ症状を有する糖尿病患者の死亡率はうつ症状のない患者より2倍高く、今後その原因について詳細に検討する予定である。

図2 うつ症状と死亡率



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

①M. Iwase (11 人中 3 番目)

Impact of Sleep Duration on Obesity and the Glycemic Level in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Fukuoka Diabetes Registry
Diabetes Care 査読有
Vol 36 2013 年 pp617-617
DOI: 10.2337/dc12-0904

②M. Iwase (16 人中 3 番目) S. Sasaki (16 人中 14 番目) Y. Kiyohara (16 人中 15 番目)
Impact of eating rate on obesity and cardiovascular risk factors according to glucose tolerance status: the Fukuoka Diabetes Registry and the Hisayama Study
Diabetologia 査読有
Vol 56 2013 年 pp70-77
DOI 10.1007/s00125-012-2746-3

[学会発表] (計 2 件)

①岩瀬正典

Prevalence of depressive symptoms in Japanese with type 2 diabetes mellitus.
Fukuoka Diabetes Registry
第 71 回アメリカ糖尿病学会
2011 年 6 月 24 日
米国サンディエゴ

②岩瀬正典

2 型糖尿病患者におけるうつ症状 地域住民との比較 (福岡県糖尿病患者データベース研究 FDR3)
第 54 回日本糖尿病学会年次学術総会
2011 年 5 月 19 日
札幌

[図書] (計 1 件)

①岩瀬正典

医薬ジャーナル、臨床高血圧ワークブック
2012 年 pp72-78

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩瀬 正典 (IWASE MASANORI)
九州大学・医学研究院・特別教員
研究者番号: 00203381

(2) 研究分担者

清原 裕 (KIYOHARA YUTAKA)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号: 80161602

(3) 連携研究者

①神庭 重信 (KANBA SHIGENOBU)

九州大学・医学研究院・教授
研究者番号: 50195187

②佐々木 敏 (SASAKI SATOSHI)

東京大学・医学 (系) 研究科・教授
研究者番号: 70275121