様式Ｆ－１９

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３月３１日現在

機関番号：16301
研究種目：若手研究(B)
研究期間：　2011～2012
課題番号：23790697
研究課題名（和文）　睡眠呼吸障害が糖尿病患者のうつ症状に及ぼす影響に関する多施設共同疫学研究

研究課題名（英文）　The multiple epidemiological study on association between sleep-disordered breathing and depression in Japanese patients with type2 diabetes mellitus

研究代表者
古川　慎哉（　Furukawa Shinya　）
愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：60444733

研究成果の概要（和文）：
本研究では２型糖尿病 504 名を対象として調査を実施し、糖尿病患者におけるうつ症状は約半数にあり、さらに重度のうつ症状の合併率は 14.8%であった。うつ症状を有する糖尿病例では、年齢が若く、HbA1c が高く、肥満度が高い傾向が見られた。本研究ではうつ症状と睡眠呼吸障害との関連性が見られなかった。糖尿病のうつ症状との関連については名義ロジスティック解析で HbA1c が多因子で補正後であっても独立した関連因子であった。血糖の管理状況不良とうつ症状の関連性が明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：
The prevalence of depression was 45.5% among Japanese subject with type2 diabetes mellitus. The prevalence of severe depression was 14.8% in our population. Severe depression group was higher HbA1c, higher BMI and younger than the group without depression. The association between depression and sleep-disordered breathing was not significant. The association between depression and HbA1c was shown in our study. After adjusted several factor, HbA1c was independent associated factor for depression among Japanese people with type2 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	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学
科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：糖尿病　うつ症状　睡眠呼吸障害　予後　HbA1c

１．研究開始当初の背景

諸外国を中心として、糖尿病患者ではうつの有病率が高いことが報告されている。うつ病合併の糖尿病は、QOL が低下し、血糖コントロールの悪化をもたらし、死亡率が 1.6 倍に増加し、(Richardren LK et al Diabetes Care 2008.31:880) 糖尿病合併症の経過も不良で、医療費は 4.6 倍に上昇する(Edge LE et al Diabetes Care 2002.25:464.)。また一方で一般住民を対象とした調査ではうつ症状のスコアが上昇すると、糖尿病の発症リスクが高くなる(Golden SH etal JAMA 2008 299:2751)。糖尿病に合併したうつは重症例が高頻度で、再発率が高く、難治性で慢性化しやすい(Lustman et al Diabetes Care 1998.11:605)。以上のことから糖尿病とうつの関連性の解明に臨床的に大きな問題である。しかし、本邦において 200 名以上の糖尿病患者を対象として、うつの有病率の調査もされていない。

また、一方で糖尿病では睡眠呼吸障害を高率に合併し、睡眠呼吸障害からは日中の眠気だけでなく、うつ症状と類似した自覚症状が出現する可能性がある。睡眠時無呼吸症状群ではうつ症状のスコアが高く、CPAP でうつ症状のスコアの改善する (Kawahara et al Internal Medicine 2005.44;420.)。一方で、うつ病との関連性を否定する報告もある。(Pillar G et al Chest 1998.114;697)糖尿病ではうつ症状が高頻度に合併し、難治性のうつが多いことから、SDB がうつ症状への関与が推定されるものの、糖尿病のうつ症状と SDB の関連性を検討した疫学研究はない。

２．研究の目的

本研究においては、日本人 2 型糖尿病患者におけるうつ症状の有病率を明らかにし、さらに睡眠呼吸障害とうつ症状の関連性について解明することを目的とした。

３．研究の方法

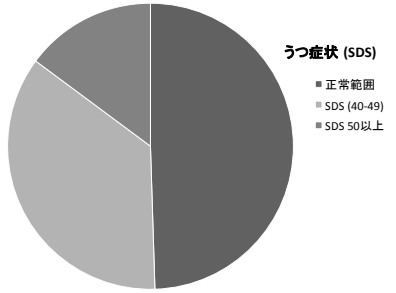
本研究では糖尿病患者 513 名の糖尿病患者を対象として、SDS(Self-rating Depression Scale)をうつ症状の指標とし、睡眠呼吸障害については pulsox-3i を用いたスクリーニング検査を行った。また、同時に生活習慣については自己記入式の質問票を用いて行い、内服薬や罹病歴などについては主治医によりカルテで確認した上で調査を実施した。調査実施機関については各施設で倫理委員会審査および承認された後に、文書で同意を取得して本調査は行われた。

SDS については 40 点以上をうつ症状陽性として、50 点以上を重度のうつ症状とした。また、睡眠呼吸障害は 3% ODI(oxygen desaturation index)が 5 回以上/時間として定義し、0-4.9 以下を Normal、5-14.9 を mild SDB、15 以上を moderate-severe SDB とした。

４．研究成果

うつ症状および睡眠呼吸障害のスクリーニング実施可能で、その他のデータ欠損がなかった 504 名を対象として、データ解析を行った。軽度のうつに該当する SDS(40 点以上 49 点未満)を含めると、約半数にうつ症状が合併していた。SDS が 50 点以上は全体の 14.8% であった (Figure.1)。

Figure.1 糖尿病患者におけるうつ症状



うつ症状合併の2型糖尿病では、年齢が若く、肥満を伴い、HbA1cが高い傾向が見られた。また、睡眠呼吸障害との関連性についてはうつ症状の有無にかかわらず、差が見られなかった。うつ症状がある群でModerate以上の睡眠呼吸障害は高率であったが、統計学的には差がなかった(Table.1)。

Table.1 Clinical characteristics

	Total	SDS陰性	SDS陽性	P Value
Number	504	429	75	
Gender (Male/Female)	290/214	255/174	35/40	
Years	62.1±10.5	62.5±10.0	59.2±13.1	0.011
BMI	25.1±4.9	24.8±4.5	26.6±7.0	0.004
Duration of T2DM (Years)	11.8±9.4	11.5±9.2	12.9±10.9	0.291
HbA1c (%)	7.9±1.5	7.16±1.38	7.97±2.10	0.005
Current smoking (%)	21.2	19.5	29.3	0.063
Current drinking (%)	40.8	43	29.3	0.024
ESS	7.2±4.4	7.2±4.4	6.8±4.3	0.456
Hypertension (%)	46.3	46.1	47.4	0.831
Hyperlipimedia (%)	44.1	42.3	54	0.061
Stroke (%)	5	4.2	9.5	0.079
Ischemic heart disease (%)	8.8	9.1	6.8	0.195
Retinoopathy (%)	22.8	21.9	28	0.256
Neuropathy (%)	47.6	48	45.3	0.667
Nephropathy (%)	34.3	33.2	40.5	0.223
SDB (%)	45.5	45.3	46.1	0.919
Moderate-severe SDB (%)	15.6	14.6	21.1	0.171
3%ODI (events/hr)	7.82±9.35	7.70±9.14	8.65±10.8	0.415

SDS, Self-rating Depression Scale; BMI, body mass index; ESS, Epwoth sleep scale;
SDB, sleep-disordered breathing; ODI, oxygen desaturation index

うつ症状とHbA1cの関連性については、多変量解析を実施したが、model 1(OR1.29, 95%C.I 1.05-1.57, p=0.009)、model 2(OR 1.29, 95%C.I 1.07-1.59, p=0.008)、model 3(OR1.22, 95%C.I, 1.01-1.47, p=0.032)のそれぞれモデルにおいて有意な独立した関連因子であった。一方で、うつ症状と睡眠呼吸障害の関連性はなかった（Table.2)。

Table.2 The relationship between Depression and HbA1c

	OR	95% C.I	Pvalue
Model 1			
HbA1c	1.29	1.05-1.57	0.009
Model2			
HbA1c	1.29	1.07-1.59	0.008
Model 3			
HbA1c	1.22	1.01-1.47	0.032

CI, confidence interval; OR, odds ratio
Model 1 was adjusted for gender and age (years).
Model 2 was adjusted for factors cited above and BMI (kg/m^2), hypertension, and duration of type 2 diabetes mellitus .
Model 3 was multivariable-adjusted for gender, age, BMI, hypertension, hyperlipidaemia, smoking status (current or not), drinking status (regular or not), current medications for stroke, ischaemic heart disease, duration of type 2 diabetes mellitus (years), diabetic nephropathy, diabetic neuropathy, diabetic retionopathy and sleep-disordered breathing.

糖尿病患者のうつ症状の陽性率については有馬らの報告（n=194）ではわずか2.6%であり,本研究とは調査対象によって大きく異なる可能性が十分にあるため、慎重に評価すべきであるが、うつ症状の有病率は高いことが推定される。当初は睡眠呼吸障害とうつ症状との関連性に着目して、横断調査を実施したが、その関連性は有意なものはなかった。
うつ症状と独立した関連因子はHbA1cのみであった。うつ症状があることで、セルフケアが不十分となり血糖コントロールが不良となったと考えられる。また、筆者らはうつ症状を有するHbA1cが高い2型糖尿病では、教育入院後にSDSも低下することをすでに報告しており、糖尿病教育がうつ症状を改善する可能性がある。
しかし、本研究は横断調査結果であり、さらに介入研究を実施して、その因果関係については解明する必要がある。

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４件）
1.新谷哲司，宮崎大輔，庄島蘇音，小川明子,河本絵里子，西山麻里，古川慎哉
糖尿病患者における抑うつ症状の頻度と教

育入院による改善効果 糖尿病 査読あり 2013, 56巻 1-7

2.Furukawa S, Kumagi T, Miyake T, Ueda T, Niiya T, Nishino K, Murakami S, Murakami M, Matsuura B, Onji M. Suicide attempt by an overdose of sitagliptin, an oral hypoglycemic agent: a case report and a review of the literature. Endocrine J 査読あり 2012,59:329-33.

3.松田 隼弥, 古川 慎哉, 横本 祐希, 阿部 陽介, 高木 康平, 垣生 恭佑, 木阪 吉保, 徳本 良雄, 眞柴 寿枝, 廣岡 昌史, 阿部 雅則, 日浅 陽一, 恩地 森一. ダウン症候群を合併したC型慢性肝炎にインターフェロン治療でウイルス学的著効が得られた1例. 肝臓 査読あり 2012, 53巻, 201-5.

4.古川慎哉 糖尿病および糖尿病関連疾患とEDとの関連性 kyo 査読なし 2012, 172巻 10-15.

〔学会発表〕(計5件)

1.第50回 日本糖尿病学会中国四国地方会
第50回総会 2013年11月16日から17日
くにびき メッセ 島根
糖尿病における睡眠呼吸障害(sleep-disorder breathing; SDB)と細小血管障害に関する多施設共同横断調査(道後STUDY)
古川 慎哉, 山本 晋, 三宅 映己, 上田 晃久, 新谷 哲司, 南 尚佳, 宮内 省蔵, 酒井 武則, 宮岡 弘明, 谷口 嘉康, 松浦 文三 恩地森一

2.4th Asian Association for the Study of Diabetes 京都 2013年10月26日
Clinical characteristics of diabetic patients beyond age of 85 in Japanese populations.
Toshiya Matsuda, Shinya Furukawa, Teruki Miyake, Teruhisa Ueda, Tetsuji Niiya, Teru Kumagi, Takenori Sakai, Hisaka Minami, Hiroaki Miyaoka, Bunzo Matsuura, Takeshi Tanigawa, Morikazu Onji

3.American Diabetes Association 72th 2013 Philadelphia 2013年6月21日から25日
Sleep-Disordered breathing as a modifiable Risk Factor for Microvascular Complications in Japanese Type 2 Diabetes Mellitus
Shinya Furukawa, Isao Saito, Teruki Miyake, Teruhisa Ueda, Tetsuji Niiya, Teru Kumagi, Takenori Sakai, Hisaka Minami, Hiroaki Miyaoka, Bunzo Matsuura, Takeshi Tanigawa, Morikazu Onji

4.第 55 回 日本糖尿病学会年次学術集会
横浜 2013年5月17日から19日
パシフィコ横浜
糖尿病における睡眠呼吸障害に関する多施設共同疫学調査(道後STUDY)
古川 慎哉, 山本 晋, 三宅 映己, 上田 晃久, 新谷 哲司, 南 尚佳, 宮内 省蔵, 酒井 武則, 宮岡 弘明, 谷口 嘉康, 松浦 文三 恩地森一, 谷川武

６．研究組織

(1)研究代表者

古川 慎哉 (Furukawa Shinya)
愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：60444733