

糖尿病患者の神経障害は健康関連 QOL とは 独立に抑うつに関連する

吉田寿美子¹⁾, 平井正史²⁾, 鈴木 進³⁾, 栗田主一⁴⁾, 岡 芳知⁵⁾

Sumiko Yoshida, Masashi Hirai, Susumu Suzuki, Shuichi Awata, Yoshitomo Oka

日本人糖尿病患者において、想定できる交絡因子を統制して抑うつに関連する独立因子を特定した。197人の糖尿病外来患者のうち129(タイプ1:24, タイプ2:105)人を対象に, 社会人口統計学的指標と健康関連指標に関するアンケート調査を実施した。Zung's Self-Rating Depression Scale (SDS) を用いて抑うつのスクリーニングを行った後に, 熟練した精神科医が半構造化面接によるDSM-IV診断を行った。その結果47人(36.4%)の患者に症候学的な抑うつが認められた。SDSにおける40点のカットオフポイントはDSM-IVの大うつ病エピソードの検出に良好な感度(100%)と控えめな特異度(59%)を示した。抑うつを持つ患者は, 抑うつを持たない患者に比べて, 神経障害・網膜障害・体の痛みを伴いやすく, 全般的健康感が低く, 社会的支援を欠いていた。しかし, 年齢, 性別, 婚姻状況, 糖尿病のタイプ, インスリンの使用, 糖尿病罹病期間, HbA1c, 腎障害には差異が認められなかった。多変量ロジスティック回帰分析では, 体の痛み(OR 3.26, 95% CI 1.31-8.08)と微小血管合併症(糖尿病性神経障害・腎障害・網膜症のうち少なくとも1つ以上ある場合, OR 2.81, 95% CI 1.13-6.98)が独立に抑うつに関連していた。特に糖尿病性神経障害(OR 3.10, 95% CI 1.17-8.22)は年齢, 性別, 婚姻状況, 社会的支援, QOL, 糖尿病のタイプ, 糖尿病罹病期間, HbA1c, インスリンの使用とは独立に抑うつに関連していた。従来の糖尿病患者に認められる抑うつは糖尿病合併症による二次的なQOL低下に伴って出現するとの見解とは異なり, 糖尿病合併症, 特に神経障害は, 糖尿病患者の抑うつに独立に関連することが明らかになった。今回の結果は糖尿病の抑うつと糖尿病性神経障害の両者に共通する生物学的な基盤を究明する必要性を示唆している。

<索引用語: 抑うつ, 糖尿病, メンタルヘルス, 神経障害, QOL>

1. はじめに

欧米諸国では糖尿病患者にうつ病が多いことが知られている。糖尿病患者は非糖尿病患者の2倍以上うつ病になりやすく^{2,7)}, 抑うつ的な糖尿病

患者は血糖コントロールが悪く, 活動性が低く, より肥満になること^{6,15,19)}が報告されている。以上から, うつ病は糖尿病管理に非常に重要な要因と考えられる。

著者所属: 1) 国立精神・神経医療研究センター病院, 2) 平井内科医院(前: 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座分子代謝病態学分野), 3) 太田総合病院(前: 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座分子代謝病態学分野), 4) 東京都健康長寿医療センター研究所, 5) 東北大学大学院医学系研究科内科病態学講座分子代謝病態学分野

Neuropathy is Associated with Depression Independently of Health-related Quality of Life in Japanese Patients with Diabetes

Sumiko Yoshida

Psychiatry and Clinical Neurosciences, Volume 63, Number 1, p. 65-72, 2009

今日まで、①社会人口統計学的要因として女性⁷⁾・若年^{7,24)}・非婚^{7,12,23)}・低い教育歴^{23,24)}・社会的支援の欠如²⁰⁾が、②健康関連要因として低い全般的健康感¹³⁾・体の痛み³⁾が、③糖尿病の要因として糖尿病罹患期間²³⁾・不良な血糖コントロール^{12,19)}・糖尿病の治療方法(インスリン注射の有無)・糖尿病合併症^{22,23)}・神経障害^{25,27,28)}・網膜症^{5,20)}がうつに関連していると報告されている。しかし、これらの報告は想定できる交絡因子を十分に統制できていない。抑うつと糖尿病の基盤となる共通の要因はあるのだろうか。

現在までに熟練した精神科医による DSM-IV¹⁾ 診断を用いた日本人糖尿病患者の大うつ病エピソードの出現頻度の報告は見当たらない。さらに日本を含めたアジア諸国でも糖尿病患者における抑うつの関連要因に関する報告は少ない。そこで我々は最初に日本人糖尿病患者に大うつ病エピソード出現頻度が高いことを確認するために、有病率を調べた。次に想定できる交絡因子を統制した後、糖尿病患者の抑うつと関連する可能性のある要因を多変量ロジスティック回帰分析法で検討した。

2. 方法と結果

対象：2003年11月に東北大学病院糖尿病代謝科を受診した197名の患者全てを対象に、社会人口統計学的指標と健康関連指標に関するアンケート調査を面接法で実施した。タイプ1またはタイプ2糖尿病の診断はアメリカ糖尿病学会の診断基準に基づき行われた²⁶⁾。なお、本研究は東北大学倫理委員会の上の承認のもと、文書による説明を行った後に患者から署名入りの同意を得て行われた。

測度：社会人口統計学的変数として、性別・年齢・婚姻状況・家族の人数・教育年数・社会的支援を調べた。社会的支援として、以前の日本での研究で用いられた5項目^{17,21)}のうち、今回の検討で最も抑うつと相関が高かった1項目(困った時の相談相手の有無)を調べた。健康関連指標に関しては日本語版 Short-Form 36 Health Survey questionnaire^{10,11)}の下位尺度の「体の痛み」と

「全般的健康感」を調べ、得点は日本人の標準値で二分した。

糖尿病のタイプ(タイプ1・2)、罹病期間(10年以上・10年未満)、ボディマス指数(body mass index; BMI)、糖尿病の治療薬、降圧剤の要否、高脂血症治療薬の要否、血圧をカルテ記録から調べた。空腹時血糖、ヘモグロビンA1c(hemoglobin A1c; HbA1c 7%以上・7%未満)、血清脂質(TG・T-cho・HDL・LDL)を血糖コントロールの状態として調べた。

糖尿病性神経障害・腎障害・網膜症のうち少なくとも1つ以上ある場合を微小血管合併症があると定義した。腎障害は持続的なたんぱく尿の存在、神経障害は下肢の両側性の神経症状の存在 and/ or 両側性のアキレス腱反射の消失と定義した。網膜症は眼科医によって単純網膜症、増殖前網膜症、増殖網膜症、または問題なしと診断された。

抑うつの判定：Zung's Self-Rating Depression Scale (SDS)²⁹⁾を用いて抑うつのスクリーニングを行った。SDS得点が40点以上の患者を症候学的に「抑うつ」と判定した^{4,30)}。日本語版 SDSのうつ病スクリーニング尺度としての妥当性は福田らによって確認されている⁹⁾。SDS得点が40点以上の患者全てに対し、1カ月以内に大うつ病エピソードの診断のために、熟練した精神科医の DSM-IVに基づく半構造化面接を受けるように促した。SDS得点40点未満の患者についても、ほぼ同数の患者を無作為に抽出して、同様の面接を行った。面接を受けた患者に向精神薬を服用していた者はいなかった。

統計：抑うつを伴う患者と伴わない患者の特性の差異は χ^2 検定またはt検定を用いて比較した。抑うつと想定できる予測因子との関連を推定するために多変量ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比(OR)と95%信頼区間(95% CI)を計算した。有意差5%未満を統計学的に有意とした。

結果：197人のうち129人が調査を受けた(反応率65%)。129人中47人(36.4%)に抑うつがあり、47人中31人が熟練した精神科医の半構造化面接を受けた。31人中7人(タイプ1:3人、

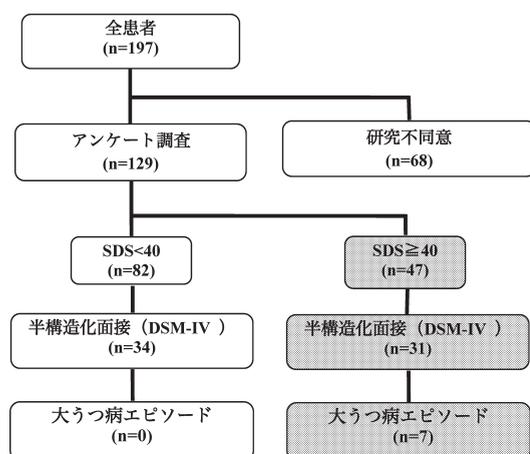


図1 研究デザイン

タイプ2：4人)が大うつ病エピソードと診断された。同じ面接を受けた34人のSDS得点が40点未満の対象には大うつ病エピソードと診断された者はいなかった(図1)。以上から、大うつ病エピソードの1カ月間の期間有病率は7.9%と推定された。糖尿病のタイプ1とタイプ2の間で有病率に有意差はなく($p=0.34$)、SDS得点40のカットオフは大うつ病エピソードを抽出するのに良い感度(100%)と特異度(59%)を示した。

抑うつを伴う糖尿病患者と伴わない糖尿病患者の特徴を表1に示す。抑うつを伴う糖尿病患者は抑うつを伴わない糖尿病患者に比較して社会的支援を欠き、体の痛みがあり、全般的健康感が低いと感じ、微小血管合併症の合併率も有意に高かった。一方、年齢、性別、婚姻状況、教育年数、糖尿病のタイプ、糖尿病罹病期間、BMI、インスリンの要否、血圧、降圧剤の要否、空腹時血糖、HbA1c、血清脂質、高脂血症治療薬の要否、腎障害では有意な差はなかった。

多変量ロジスティック回帰分析の結果、体の痛み(OR=3.26, 95% CI=1.31-8.08)と微小血管合併症(OR=2.81, 95% CI=1.13-6.98)が独立に抑うつに関連していた(表2)。微小血管合併症ではなく神経障害に焦点を当てると、神経障害(OR=3.10, 95% CI=1.17-8.22)は年齢、

表1 糖尿病患者の特性

変数	SDS<40 (n=82)	SDS≥40 (n=47)
性別		
女性	35	23
男性	47	24
年齢	54.12±10.31	52.72±10.47
婚姻状況		
既婚	66	32
非婚	16	15
家族の人数	3.13±1.45	3.32±1.80
社会的支援		
+	77	38
-	5	9*
SF 36：体の痛み	76.72±23.80	63.24±27.00**
SF 36：全般的健康感	54.82±18.00	40.93±22.91**
教育		
～中学	9	4
～高校	42	33
～専門学校(大学)	31	10
糖尿病のタイプ		
タイプ1	13	11
タイプ2	69	36
糖尿病罹病期間		
<10年	53	24
≥10年	29	23
BMI (kg/m ²)	24.07±4.69	24.07±3.74
インスリン		
+	45	27
-	37	20
降圧剤		
+	25	12
-	57	35
高脂血症治療薬		
+	27	9
-	55	38
血圧 (mmHg)		
収縮期	127.6±15.0	126.3±15.8
拡張期	77.4±10.1	75.0±8.8
空腹時血糖 (mg/dL)	146.61±38.20	154.04±66.90
HbA1c (%)	7.00±1.19	7.12±1.69
TG (mg/dL)	112.76±59.93	118.57±73.70
TC (mg/dL)	193.82±28.90	193.60±35.99
HDL (mg/dL)	56.40±19.84	52.60±17.25
LDL (mg/dL)	113.57±26.10	117.40±30.83
微小血管合併症		
+	28	28**
-	54	19
腎障害		
+	12	5
-	70	42
神経障害		
+	14	18**
-	68	29
網膜症		
+	19	20*
-	63	27

注釈：数値は平均値±標準偏差または人数。BMI：body mass index, HbA1c：hemoglobin A1c, TG：triglycerides, TC：total cholesterol, HDL：high density lipoprotein cholesterol, LDL：low density lipoprotein cholesterol. SF 36：Short-Form 36 Health Survey questionnaires, 体の痛みがない人は得点が高く、全般的健康感が高い人は得点が高い。*； $p<0.05$, **； $p<0.01$ by t-test or χ^2 test

表2 糖尿病患者における抑うつに関連因子
微小血管合併症に焦点を当てた場合

要因		OR	95 % CI	p
年齢		0.99	0.95-1.03	0.76
性別	男性	1.00		
	女性	1.10	0.47-2.58	0.83
婚姻状況	既婚	1.00		
	非婚	1.55	0.60-4.01	0.37
社会的支援	+	1.00		
	-	2.04	0.68-8.55	0.17
SF 36: 体の痛み	≥76.2	1.00		
	<76.2	3.26	1.31-8.08	0.011*
SF 36: 全般的健康感	≥65.0	1.00		
	<65.0	1.34	0.47-3.80	0.58
糖尿病のタイプ	タイプ2	1.00		
	タイプ1	2.02	0.68-5.98	0.21
糖尿病罹病期間 (年)	<10	1.00		
	≥10	1.75	0.74-3.92	0.21
HbA1c (%)	<7.0	1.00		
	≥7.0	0.56	0.23-1.37	0.20
インスリン	-	1.00		
	+	0.76	0.28-2.02	0.58
微小血管合併症	-	1.00		
	+	2.81	1.13-6.98	0.026*

注釈: OR: odds ratio, 95 % CI: 95 % confidence intervals, HbA1c: hemoglobin A1c, SF 36: Short-Form 36 Health Survey questionnaire, 76.2: SF 36 体の痛みの日本人標準値 (高得点は痛みがない), 65.0: SF 36 全般的健康感の日本人標準値 (高得点は健康感が高い), *; $p < 0.05$ by multivariate logistic regression analysis

性別, 婚姻状況, 社会的支援, 体の痛み, 全般的健康感, 糖尿病のタイプ, 糖尿病離病期間, HbA1c, インスリンの要否と独立に抑うつと関連していた (表3)。なお, 腎障害と網膜症は抑うつとは独立に関連していなかった。

3. 苦労・工夫した点

当時, 私は某私立大に在籍し, 非常勤講師として東北大学精神科に勤務して非定型抗精神病薬の耐糖能への影響を調べたいと考えていた。そこで, 糖尿病・代謝科の岡芳知教授のもとに相談に伺ったところ, 精神的問題を抱えた糖尿病患者の対応を依頼された。その際に糖尿病患者にはうつが多いといわれているが, 日本ではきちんと検証され

ていないことを知り, 今回の研究を行うこととなった。まず, 最初の約半年間は糖尿病・代謝科で週1回の割合で外来と病棟で主治医が精神的な要因で困っている糖尿病患者の精神科日常臨床を行った。お陰さまで, 糖尿病・代謝科の医師からは好評を頂き, 今回の研究に好意的にご協力頂けた。一方で糖尿病・代謝科で精神疾患を発見され, 私に治療を受けている患者が休日や夜間に精神的不調を来たした場合は精神科当直医にお願いしていた。そこで少しでも精神科に貢献できるようにと, 糖尿病・代謝科のリエゾン・コンサルテーション業務を拡大して, 緩和ケア・血液免疫科・腫瘍内科などのリエゾン・コンサルテーションも行き, 精神科のリエゾン・コンサルテーション業務を担

表3 糖尿病患者における抑うつの関連因子
神経障害に焦点を当てた場合

要因	OR	95 % CI	p
年齢	1.00	0.95-1.04	0.83
性別	男性	1.00	
	女性	1.04	0.45-2.43
婚姻状況	既婚	1.00	
	非婚	1.74	0.67-4.51
社会的支援	+	1.00	
	-	2.64	0.76-9.22
SF 36：体の痛み	≥76.2	1.00	
	<76.2	3.53	1.42-8.81
SF 36：全般的健康感	≥65.0	1.00	
	<65.0	1.25	0.44-3.50
糖尿病のタイプ	タイプ2	1.00	
	タイプ1	1.96	0.66-5.77
糖尿病罹病期間（年）	<10	1.71	
	≥10	1.00	0.75-3.93
HbA1c（%）	<7.0	1.00	
	≥7.0	0.57	0.23-1.41
インスリン	-	1.00	
	+	0.78	0.30-2.11
神経障害	-	1.00	
	+	3.10	1.17-8.22

Note: OR: odds ratio, 95 % CI: 95 % confidence intervals, HbA1c: hemoglobin A1c, SF 36: Short-Form 36 Health Survey questionnaire, 76.2: SF 36 体の痛みの日本人標準値（高得点は痛みがない）、65.0: SF 36 全般的健康感の日本人標準値（高得点は健康感が高い）、*； $p < 0.05$ by multivariate logistic regression analysis

った。幸いなことに、精神科リエゾン・コンサルテーション業務は精神科OBの齋藤秀光先生（現東北大学大学院医学系研究科保健学専攻看護学コース家族支援看護学領域精神看護学分野教授）、上埜高志先生（現東北大学大学院教育学研究科教育学部臨床心理学臨床心理研究コース教授）、山崎尚人先生（東北大学大学院医学系研究科医学部病態生理情報学分野准教授）に多大なご支援を頂き、精神科医からも好評を頂けた。工夫した点と
いえば、糖尿病・代謝科と精神科の現場で実際に診療を行っている医師と良好な関係を作るように努力した点であろうか。糖尿病・代謝科では精神的要因を請負い、精神科では精神科リエゾン・コンサルテーション業務の担い手として働いた。こ

の姿勢が良かったのかはわからないが、色々な方にご協力頂き、気持ち良く研究が行えた。また、研究後のフォローアップは研究と同じくらい重要で、研究中にうつ病などの精神科疾患を発見した場合は責任を持って治療を行い、糖尿病・代謝科での精神科診療は私が仙台を去るまでの約4年間継続し、その後適切な医療機関に紹介した。研究が終わったら、後は知らないという態度は厳に戒めるべきだと思う。

4. 本論文の意義と今後の課題と方向性

第一に日本人の糖尿病患者のうつ病有病率を明らかにした意義は大きい。糖尿病患者の36.4%に症候的な抑うつがあり、大うつ病エピソードの

期間有病率は7.9%であった。スクリーニングの段階でうつ病が強く示唆されたものの、精神科医の面接を拒否した患者が少なからずいたことから、実際はもう少し高い有病率だったであろうと推測している。当時までの報告によると、日本人のうつ病有病率は一般人口の1%⁸⁾、労働人口の4%¹⁶⁾とされており、糖尿病患者のうつ病有病率は糖尿病でない人の2倍以上高いことを示した。

第二に、従来の糖尿病患者に認められる抑うつは糖尿病合併症による二次的なQOL低下に伴って出現するとの見解^{14,18)}とは異なり、糖尿病合併症、特に神経障害は、糖尿病患者の抑うつに独立に関連することを明らかにした。今回の結果は糖尿病の抑うつと糖尿病性神経障害の両者に共通する生物学的な基盤を究明する必要性を示唆している。糖尿病性神経障害と感情障害の両者に共通する基盤としてミトコンドリア遺伝子の異常を考えたが、今回の研究では示せる根拠がないことから共著者の岡先生から「妄想」と言われてしまった。しかし今でも懲りずに、機会があれば、両者に共通した基盤としてミトコンドリア遺伝子に着目した遺伝子研究を行ってみたいと考えている。

謝 辞

この研究にご協力頂いた、現東北大学大学院医学系研究科医学部精神神経学分野 松岡洋夫教授、前東北大学大学院医学系研究科医学部精神生物学分野 小原有久先生、現光が丘スベルマン病院 山下元康先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, D.C., 1994
- 2) Anderson, R.J., Freedland, K.E., Clouse, R.E., et al.: The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*, 24; 1069-1078, 2001
- 3) Bair, M.J., Robinson, R.L., Katon, W., et al.: Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med*, 163; 2433-2445, 2003

4) Barrett, J., Hurst, M.W., DiScala, C., et al.: Prevalence of depression over a 12-month period in a non-patient population. *Arch Gen Psychiatry*, 35; 741-744, 1978

5) Black, S.A.: Increased health burden associated with comorbid depression in older diabetic Mexican Americans. Results from the Hispanic Established Population for the Epidemiologic Study of the Elderly survey. *Diabetes Care*, 22; 56-64, 1999

6) Caruso, L.B., Silliman, R.A., Demissie, S., et al.: What can we do to improve physical function in older persons with type 2 diabetes? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 55; M372-M377, 2000

7) Egede, L.E., Zheng, D., Simpson, K.: Comorbid depression is associated with increased health care use and expenditures in individuals with diabetes. *Diabetes Care*, 25; 464-470, 2002

8) Fujihara, S., Kitamura, T.: Psychiatric epidemiologic research in an area of Kofu city-The prevalence of mild psychiatric disorder using JCM diagnosis-(in Japanese). *Nippon Iji Shinpou*, No. 3618; 47-50, 1992

9) Fukuda, K., Kobayashi, S.: A study on a self-rating depression scale. *Psychiatr Neurol Jpn*, 75; 673-679, 1978

10) Fukuhara, S., Bito, S., Green, J., et al.: Translation, adaptation, and validation of the SF-36 Health Survey for use in Japan. *J Clin Epidemiol*, 51 (11); 1037-1044, 1998

11) Fukuhara, S., Ware, J.E., Jr., Kosinski, M., et al.: Psychometric and clinical tests of validity of the Japanese SF-36 Health Survey. *J Clin Epidemiol*, 51 (11); 1045-1053, 1998

12) Hanninen, J.A., Takala, J.K., Keinänen-Kiukkaanniemi, S.M.: Depression in subjects with type 2 diabetes. Predictive factors and relation to quality of life. *Diabetes Care*, 22; 997-998, 1999

13) Jacobson, A.M., de Groot, M., Samson, J.A.: The effects of psychiatric disorders and symptoms on quality of life in patients with type I and type II diabetes mellitus. *Qual Life Res*, 6; 11-20, 1997

14) Jacobson, A.M., Rand, L.I., Hauser, S.T.: Psychologic stress and glycemic control: a comparison of patients with and without proliferative diabetic

retinopathy. *Psychosom Med*, 47 ; 327-381, 1985

15) Katon, W., von Kroff, M., Ciechanowski, P., et al. : Behavioral and clinical factors associated with depression among persons with diabetes. *Diabetes Care*, 27 ; 914-920, 2004

16) Kawakami, N., Iwata, N., Tanigawa, T., et al. : Prevalence of mood and anxiety disorders in a working population in Japan. *J Occup Environ Med*, 38 ; 899-905, 1996

17) Koizumi, Y., Awata, S., Seki, T., et al. : Association between social support and depression in the elderly Japanese population (in Japanese with English abstract). *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*, 41 ; 426-433, 2004

18) Littlefield, C.H., Rodin, G.M., Murray, M.A., et al. : Influence of functional impairment and social support on depressive symptoms in persons with diabetes. *Health Psychol*, 9 ; 737-749, 1990

19) Lustman, P.J., Anderson, R.J., Freedland, K.E., et al. : Depression and poor glycemic control : a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*, 23 ; 934-942, 2000

20) Miyaoka, Y., Miyaoka, H., Motomiya, T., et al. : Impact of sociodemographic and diabetes-related characteristics on depressive state among non-insulin-dependent diabetic patients. *Psychiatry Clin Neurosci*, 51 ; 203-206, 1997

21) Muraoka, Y., Oiji, A., Ihara, K. : The physical, psychological and social background factors of elderly depression in the community (in Japanese). *Jpn J Geriatr Psychiatry*, 7 ; 397-407, 1996

22) Padgett, D.K. : Sociodemographic and disease-related correlates of depressive morbidity among diabetic patients in Zagreb, Croatia. *J Nerv Ment Dis*, 181 ; 123-129, 1993

23) Peyrot, M., Rubin, R.R. : Levels and risks of depression and anxiety symptomatology among diabetic adults. *Diabetes Care*, 20 ; 585-590, 1997

24) Peyrot, M., Rubin, R.R. : Persistence of depressive symptoms in diabetic adults. *Diabetes Care*, 22 ; 448-452, 1999

25) Takahashi, Y., Hirata, Y. : A follow-up study of painful diabetic neuropathy : physical and psychological aspects. *Tohoku J Exp Med*, 141 ; 463-471, 1983

26) The expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 20 ; 1183-1197, 1997

27) Viinamäki, H., Niskanen, L., Uusitupa, M. : Mental well-being in people with non-insulin-dependent diabetes. *Acta Psychiatr Scand*, 92 ; 392-397, 1995

28) Winocour, P.H., Main, C.J., Medlicott, G., et al. : A psychometric evaluation of adult patients with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus : prevalence of psychological dysfunction and relationship to demographic variables, metabolic control and complications. *Diabetes Res*, 14 ; 171-176, 1990

29) Zung, W. : A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry*, 12 ; 63-70, 1965

30) Zung, W.W.K. : A cross-cultural survey of symptoms in depression. *Am J Psychiatry*, 126 ; 116-121, 1969