

糖尿病とうつ病との関連に関する横断研究－糖尿病 診療の実態に関する前向き調査（DIACET）を用い た解析－

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2018-07-17 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 石澤, 香野, 馬場園, 哲也, 堀場, 悠, 中嶋, 順子, 高崎, 圭子, 三浦, 順之助, 内潟, 安子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00031904

糖尿病とうつ病との関連に関する横断研究 —糖尿病診療の実態に関する前向き調査 (DIACET) を用いた解析—

東京女子医科大学糖尿病センター (糖尿病・代謝内科)

イシザワ カヤ ババゾン テツヤ ホリバ ユウ ナカジマ ジュンコ
石澤 香野・馬場園哲也・堀場 悠・中嶋 順子
タカサキ ケイコ ミウラジュンノスケ ウチガタ ヤスコ
高崎 圭子・三浦順之助・内潟 安子

(受理 平成29年3月17日)

The Relationship between Diabetes Mellitus and Depression: Analysis Using the Diabetes Study from the Center of Tokyo Women's Medical University (DIACET)

Kaya ISHIZAWA, Tetsuya BABAZONO, Yu HORIBA, Junko NAKAJIMA,
Keiko TAKASAKI, Junnosuke MIURA and Yasuko UCHIGATA

Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Objective: To investigate the incidence and severity of depression, and its association with diabetic complications, among Japanese patients with type 1 and type 2 diabetes.

Methods: This was a single-center cross-sectional study, performed as a part of the Diabetes Study from the Center of Tokyo Women's Medical University (DIACET), established in 2012 by the DIACET committee. All subjects received self-administered questionnaires which included questions regarding the diabetic condition, subjective symptoms associated with diabetic micro- and macroangiopathy, frequency of clinical visits due to vascular diseases, and the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), a measure of depression. We extracted data for patients with type 1 and type 2 diabetes. The incidence and severity of depression in patients with type 1 and type 2 diabetes, and the associations between the severity of depression and diabetic complications were examined using logistic regression analysis.

Results: A total of 7,036 patients with type 1 and type 2 diabetes were studied. The mean (\pm SD) age was 61 \pm 15 years, 1,196 patients had type 1 diabetes, and 3,009 patients were women. According to the PHQ-9 scores, patients were classified into the following 3 categories: 0-4 points, no depression (n=4,687); 5-9 points, mild depression (n=2,349); and 10 or more points, moderate or severe depression (n=823). Accordingly, 2,349 patients (33.4%) of the patients with diabetes had depressive symptoms as indicated by a PHQ-9 score of 5 or more. Although frequency of depressive symptoms were significantly greater among patients with type 1 diabetes, the significance disappeared after adjustment for age and gender using multiple logistic regression analysis, yielding odds ratio (OR) of mild depression=0.94, 95% confidence interval (CI)=0.78-1.12 (p=0.482) and OR of moderate or severe depression=0.89, 95%CI=0.71-1.11 (p=0.293). Higher PHQ-9 scores were associated with increased ORs for retinopathy, neuropathy, and end-stage kidney disease requiring dialysis after adjustment for age, gender, and HbA1c in both type 1 and type 2 diabetes patients (p<0.001).

Conclusion: There were no differences in likelihood or severity of depression between type 1 and type 2 diabetes. Significant relationships were found between depression severity and chronic diabetic complications among patients with both type 1 and type 2 diabetes.

Key Words: depression, type of diabetes, microangiopathy, macroangiopathy, PHQ-9

✉: 石澤香野 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学糖尿病センター

E-mail: ishizawa.dmc@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.87.Extra2_E198

Copyright © 2017 Society of Tokyo Women's Medical University

緒 言

糖尿病とうつ病との間には密接な関連がある。これまでの欧米からの報告によると、うつ病の疑いがある糖尿病患者は約25～30%前後にのぼるとされており^{1)~4)}、その頻度は一般人口の約2倍と高率である¹⁾。糖尿病とうつ病の発症機序は双方向的とされる。うつ病患者でみられる過食など食行動の変化や身体活動の減少、間脳視床下部・下垂体・副腎皮質系および交感神経系の亢進、さらには炎症性サイトカインの増加が、糖尿病の発症や血糖コントロールの悪化の要因となりうる⁵⁾。一方糖尿病患者では、食事療法や運動療法に伴うライフスタイルの変更、自己注射や自己血糖測定などのセルフケア、さらには糖尿病合併症に伴う身体機能の制限などが精神的負担となり、うつの要因となる可能性が指摘されている⁶⁾。

1型糖尿病と2型糖尿病ではその病態が大きく異なることから、うつ病との関連においても両病型間で異なる可能性がある。しかしこれまでの報告では、一定の見解が得られていない¹⁷⁾。既に我々は、2012年10月に当施設で開始した、「糖尿病診療の実態を調査する前向き研究 (Diabetes Study from the Center of Tokyo Women's Medical University : DIACET)」の初回調査に参加した65歳以上の高齢糖尿病患者4,283名を対象とし、うつの頻度および糖尿病合併症との関連を報告した⁸⁾。この解析では、1型糖尿病の34.7%、2型糖尿病の30.4%がうつ症状を合併していたが、病型間の差は有意でなかった。ただし高齢患者のみを対象としたことから1型糖尿病患者が167名(3.9%)とわずかであり、糖尿病型別の比較を行うにはより多くの1型糖尿病患者を含む検討が必要と考えられた。そこで本研究は、DIACETに参加したすべての年齢層の糖尿病患者を対象として、うつの頻度および糖尿病合併症との関連を解析し、特に1型糖尿病と2型糖尿病のうつとの関連を比較検討することを目的とした。

対象と方法

1. 対象

本研究では、2012～2013年に上記DIACETに参加し、Patient Health Questionnaire (PHQ)-9⁹⁾の全質問に回答した日本人1型および2型糖尿病患者を対象とした。参加者の糖尿病罹患の有無、および糖尿病型は診療録の閲覧により確認し、本研究では正常耐糖能、境界型、その他の糖尿病は除外した。

2. 方法

DIACETは、既報の通り⁸⁾、定期外来受診時あるいは入院時に自己記入式の質問票を配布し、外来患者では次回の外来受診日あるいは郵送で、入院患者では入院中に調査票を回収した。なお小児患者で自己記入困難な場合には、保護者が代わって回答することとした。質問票には、血糖管理・治療状況、糖尿病合併症および合併症に伴う自覚症状などに加え、後述のPHQ-9⁹⁾を用いてうつ症状の有無とその重症度を評価した。糖尿病合併症については、糖尿病網膜症、糖尿病神経障害に伴うしびれ・痛み、自律神経障害に伴う起立性低血圧、発汗障害、消化器症状、泌尿器症状、性機能障害、さらには透析治療の有無について調査した。さらに、心疾患、脳卒中、足壊疽による受診頻度、過去1年間の血糖コントロール、および癌など他疾患による入院も含めたすべての入院の頻度を調査した。

PHQ-9は、自己調査票により過去2週間の9つのうつ症状の頻度を問うもので、それらが「全くない」、「数日」、「半分以上」、「ほとんど毎日」をそれぞれ0～3点にスコア化した上で、その合計得点(0～27点)を算出する⁹⁾。その日本語版の信頼性、妥当性は、すでにMuramatsuらによって評価されている¹⁰⁾。9項目の合計得点5点以上が軽度のうつ症状、10点以上が中等度から重度のうつ症状と定義されている。なお10点以上では、大うつ病の感度、特異度がいずれも88%であると報告されている⁹⁾。本研究では、0-4点のうつなし、5-9点の軽症うつ、10点以上の中等度以上のうつ症状の3段階に分類した。HbA1cは、DIACETの調査票配布前後90日間に測定されたデータを用いた。

本研究は東京女子医科大学の倫理委員会で承認され(承認番号2481-R)、参加者のインフォームド・コンセントを得て施行された。

3. 統計解析

糖尿病型による2群間の臨床所見の比較、および同じ糖尿病型内における男女間の臨床所見の比較はStudent's t testおよびWilcoxon sum-rank testで行った。糖尿病型によるうつの頻度の差の検討は、年齢と性別で補正したロジスティック回帰分析を用いて解析した。うつの重症度によって分類した3群間の比較はJonckheere-Terpstra傾向性検定あるいはCochran-Armitage傾向性検定を用いた。さらに、うつの重症度と合併症との関連を、罹病期間やHbA1cを含む背景因子で調整した多変量ロジス

Table 1 Clinical characteristics and diabetic complications in men and women with type 1 and type 2 diabetes mellitus

	Type 1 diabetes mellitus			Type 2 diabetes mellitus		
	Overall (N = 1,196)	Men (N = 394)	Women (N = 802)	Overall (N = 5,840)	Men (N = 3,633)	Women (N = 2,207)
Age (years)	43 ± 16	46 ± 17	42 ± 15 †	65 ± 12 *	65 ± 11	65 ± 13
Women (%)	67.1			37.8 *		
Duration of diabetes (years)	21 ± 13	22 ± 13	20 ± 12	22 ± 19 *	22 ± 18	23 ± 20
Hypertension (%)	22.0	28.2	19.0 †	44.2 *	43.9	44.7
Dyslipidemia (%)	16.1	20.6	13.8 †	41.0 *	36.2	48.8 †
HbA1c (%)	7.8 ± 1.2	7.7 ± 1.0	7.8 ± 1.3	7.4 ± 1.1 *	7.3 ± 1.1	7.5 ± 1.2 †
Retinopathy (%)	37.2	33.0	31.8	41.5 *	41.1	42.1
Numbness or pain in hands or feet (%)	44.8	46.2	44.1	61.3 *	58.3	66.2 †
Autonomic nervous symptoms (%)						
Orthostatic hypotension	21.1	12.2	25.4 †	16.3 *	15.3	17.9 †
Paridrosis	23.4	24.1	23.1	17.2 *	15.3	20.7 †
Gastrointestinal symptoms	39.5	30.2	44.0 †	44.0 *	41.8	47.6 †
Urological symptoms	11.0	12.9	10.0	22.6 *	26.6	15.9 †
Sexual dysfunction	5.0	15.0	0.1 †	18.2 *	29.0	0.23 †
Dialysis (%)	1.8	2.3	1.6	2.5	2.9	1.7 †
Clinical visits for heart disease (%)	4.6	5.8	4.0	17.9 *	20.2	14.1 †
Clinical visits for stroke (%)	0.4	0.8	0.3	2.9 *	2.8	3.0
Clinical visits for gangrene (%)	0.2	0.3	0.1	1.0 *	1.2	0.7
Hospitalization (%)	9.8	10.4	9.5	16.3 *	16.9	15.2

Data are given as means ± SD or percent. *p < 0.05 comparing patients with type 1 vs. type 2 diabetes, †p < 0.05 comparing men and women within the same type of diabetes using Student's t test and Wilcoxon sum-rank test.

PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; HbA1c, hemoglobin A1c.

ティック回帰分析を用いて解析した。以上の統計解析はすべて SAS/STAT version 14.1 (SAS institute, Cary, NC, USA) を用いて行い、p < 0.05 を有意とした。

結 果

1. 対象患者の臨床所見

対象となった糖尿病患者は 7,036 名であり、平均年齢は 61 ± 15 (標準偏差) 歳 (3~96 歳)、性別は女性 3,009 名、男性 4,027 名、糖尿病型は 1 型 1,196 名、2 型 5,840 名であった。対象患者の病型および性別の臨床背景は Table 1 に示す通りである。糖尿病型による比較では、2 型糖尿病患者に比して 1 型糖尿病患者がより若年であり (p < 0.01)、1 型糖尿病患者で女性が有意に多かった (p < 0.01)。2 型糖尿病患者で高血圧や脂質異常症の合併が多く、細小血管障害 (神経障害や網膜症) および大血管障害 (心疾患、脳卒中、足壊疽に伴う受診) の合併頻度、さらには過去 1 年間の入院頻度も高かった。男女別の比較では、両病型とも女性で性機能障害を除く自律神経障害に伴う自覚症状が多く、2 型糖尿病男性で透析および心疾患の合併が高率であった。

2. 糖尿病患者におけるうつ状態の合併率

全対象患者の、4,687 名 (66.6 %) がうつなし (PHQ-9 スコア 0-4 点)、1,526 名 (21.7 %) が軽症うつ (同 5-9 点)、823 名 (11.7 %) が 10 点以上の中等度以上のうつ状態に該当した (Fig. 1)。

糖尿病型によるうつ状態の合併および重症度は Fig. 1 に示すように、1 型糖尿病患者でよりうつが多く、重症の傾向であった (p < 0.001, Cochran-Armitage 傾向性検定)。男女毎のうつ状態の比較では、両病型ともに、女性で男性よりもうつ状態の合併が高率であった (Fig. 2)。年齢と性別で補正したロジスティック回帰分析を行ったところ、2 型糖尿病に対する 1 型糖尿病の軽症うつおよび中等度以上のうつ合併オッズ比 (95 % 信頼区間) はそれぞれ 0.94 (0.78-1.12, p = 0.482) および 0.89 (0.71-1.11, p = 0.293) であり、1 型糖尿病患者におけるうつ合併リスク増加の有意性は消失した (Table 2)。

3. うつと糖尿病合併症の関連

うつの重症度と臨床背景および糖尿病合併症との関連を Table 3 に示す。1 型、2 型糖尿病ともに、うつが重症であるほど若年者および女性が多くなる傾向を認めた。また 2 型糖尿病患者では、うつが重症

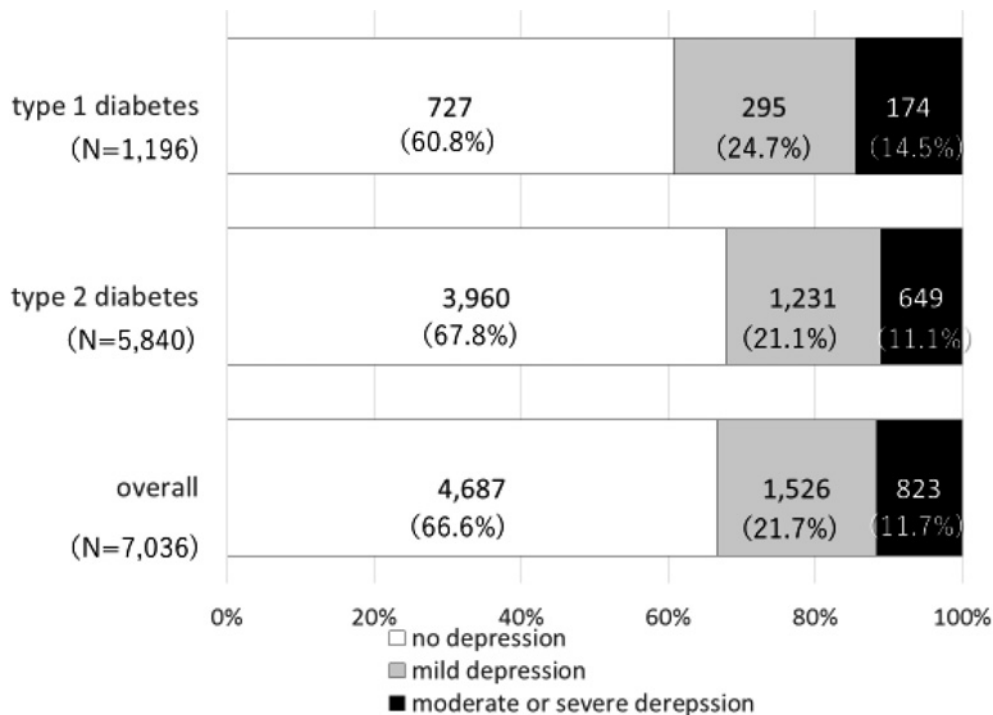


Fig. 1 Prevalence and severity of depression according to the type of diabetes. The white bars indicate the number and proportion of patients with total PHQ-9 scores of 0-4 points (no depression), the gray bars indicate those with 5-9 points (mild depression), and the black bars indicate those with 10 points or more (moderate or severe depression) in the top, middle, and bottom panels for type 1 diabetes patients, type 2 diabetes patients, and overall patients, respectively. PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9.

であるほど罹病期間が長い傾向を、血糖コントロールの指標であるHbA1cは、両病型ともうつがより重症の患者で高値の傾向を認めた。1型糖尿病患者では、うつの重症度と関連して、細小血管障害である糖尿病網膜症、神経障害に伴うしびれ・痛み、自律神経障害(起立性低血圧、発汗障害、消化器症状、泌尿器症状、性機能障害)、および透析施行中の末期糖尿病性腎症が増加する傾向を認めた。2型糖尿病患者では、上記に加えて、大血管障害(心疾患、脳卒中、足壊疽)による通院頻度、過去1年間の入院率が増加する傾向を認めた。

多変量ロジスティック回帰分析(Table 4, 5)では、両病型ともに、うつの重症度に伴って、糖尿病の細小血管障害である網膜症、神経障害、末期糖尿病性腎症のオッズ比が有意に上昇した。

4. うつと過去1年間の入院との関連

入院の有無に対する多変量ロジスティック回帰分析では、2型糖尿病患者でのみ、うつの重症度に伴って、過去1年間の入院オッズ比が有意に上昇した(Table 5)。

考 察

本研究は、糖尿病患者におけるうつの頻度および糖尿病合併症との関連を1型および2型糖尿病型間で比較することを目的とした。まず全対象患者、すなわち1型1,196名および2型糖尿病患者5,840名、計7,036名のうち、2,349名(33.4%)でPHQ-9スコア5点以上のうつ状態を合併しており、さらに823名(11.7%)が同スコア10点以上の中等度以上のうつ状態に該当した。また女性でうつの頻度が有意に高く、より重症の傾向であった。これらの結果は既報¹⁾²⁾⁴⁾⁹⁾とほぼ一致した。糖尿病型別の比較では、1型糖尿病でうつの頻度が有意に多かったが、これは2型糖尿病の方がうつが有意に多いとするPowerらの報告⁷⁾と異なる結果であった。本研究での1型および2型糖尿病患者の年齢はPowerらの報告⁷⁾とほぼ同様であったが、本研究では1型糖尿病のなかで女性が占める割合が67.1%と有意に多く、この偏りが両者の結果の差を生じた可能性があった。そこで糖尿病型によるうつの頻度を、年齢と性別で補正したロジスティック回帰分析を用いて比較したところ、うつ状態の合併率は、病型間で差がなくなった。

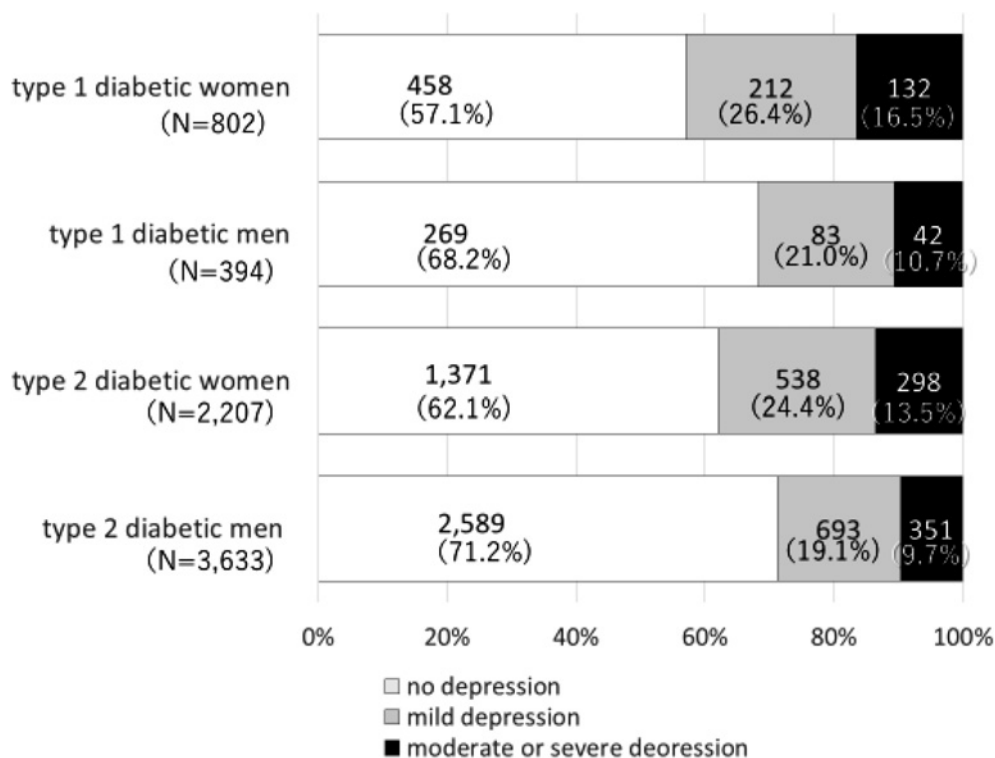


Fig. 2 Prevalence and severity of depression according to type of diabetes and gender. The white bar shows both the number and proportion of participants with total PHQ-9 scores of 0-4 points (no depression), the gray bar shows those with 5-9 points (mild depression), and the black bar shows those with 10 points or more (moderate or severe depression) in type 1 diabetes women and men, and type 2 diabetes women and men, respectively. PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9.

Table 2 Risk of depressive symptoms of type of diabetes

PHQ-9 score	5-9 (N=295)			≥10 (N=174)		
	OR	95 % CI	p value	OR	95 % CI	p value
Age	0.99	0.9-0.996	<0.001	0.99	0.981-0.992	<0.001
Gender	1.35	1.20-1.52	<0.001	1.47	1.26-1.71	<0.001
Type of diabetes (type 1 versus type 2 diabetes)	0.94	0.78-1.12	0.482	0.89	0.71-1.11	0.293

Data were analyzed using a logistic regression model adjusting for age, sex. PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; OR, odds ratio.

これは過去のシステマティックレビュー¹⁾と同様の結果であり、本研究で対象とした日本人糖尿病患者においても、糖尿病型間のうつ合併率に差はないことが示唆された。

糖尿病は長期罹病期間のなかで、さまざまな慢性合併症を生じ得る。糖尿病の限局した症状（多尿、空腹感、口渇など）¹¹⁾や心血管障害とうつとの関連⁴⁾が指摘される一方で、糖尿病の細小血管障害とうつ症状との関連は、これまで明らかでなかった。また Pouver らは、1型糖尿病でうつと糖尿病網膜症が関連する一方、2型糖尿病では神経障害が関連したと

報告しており⁷⁾、糖尿病型によってうつと糖尿病合併症の関連が異なる可能性が指摘されていた。既に我々は、65歳以上の高齢糖尿病患者において、細小血管障害である神経障害、網膜症、さらには透析療法に至る末期糖尿病性腎症が、大血管障害とともにうつの重症度と関連することを報告した⁸⁾。今回解析対象を若年者も含む7,036名として、病型ごとに細小血管障害・大血管障害とうつの重症度との関連を検討したところ、1型、2型糖尿病患者ともに、臨床背景で補正後も、うつの重症度と細小血管障害である神経障害、網膜症、末期糖尿病性腎症の合併が有

Table 3 Comparison of baseline characteristics and diabetic complications among type 1 and type 2 diabetic patients classified according to PHQ-9 score

PHQ-9 Score	Type 1 diabetes mellitus				Type 2 diabetes mellitus			
	0-4 (N = 727)	5-9 (N = 295)	≥10 (N = 174)	p for trend	0-4 (N = 3,960)	5-9 (N = 1,231)	≥10 (N = 649)	p for trend
Age (years)	44 ± 16	44 ± 14	39 ± 13	0.003	66 ± 11	64 ± 12	63 ± 13	<0.001
Diabetic duration (years)	20 ± 13	21 ± 13	21 ± 13	0.179	22 ± 19	23 ± 19	24 ± 18	<0.001
Women (%)	63.0	71.9	75.0	<0.001	34.6	43.7	45.9	<0.001
HbA1c (%)	7.6 ± 1.0	7.8 ± 1.2	8.2 ± 1.6	<0.001	7.3 ± 1.0	7.5 ± 1.2	7.7 ± 1.4	<0.001
Retinopathy (%)	27.2	37.0	44.8	<0.001	38.4	45.3	52.7	<0.001
Numbness or pain in hands or feet (%)	37.3	53.9	60.9	<0.001	55.1	72.6	77.8	<0.001
Autonomic nervous symptoms (%)								
Orthostatic hypotension	13.3	28.1	41.4	<0.001	11.8	21.9	33.3	<0.001
Paridrosis	17.6	30.5	35.6	<0.001	12.7	25.4	29.3	<0.001
Gastrointestinal symptoms	29.3	49.2	65.1	<0.001	36.2	57.4	66.0	<0.001
Urological symptoms	8.7	13.6	16.1	0.001	19.3	27.1	33.9	<0.001
Sexual dysfunction	4.1	6.1	6.9	0.079	16.5	20.6	23.4	<0.001
Dialysis (%)	1.0	2.0	5.2	<0.001	1.7	3.0	6.3	<0.001
Clinical visits for heart disease (%)	4.4	4.8	5.2	0.648	16.5	20.2	22.3	<0.001
Clinical visits for stroke (%)	0.4	0.3	0.6	0.849	2.4	3.7	4.6	<0.001
Clinical visits for gangrene (%)	0.1	0.0	0.6	0.373	0.6	1.7	2.0	<0.001
Hospitalization (%)	8.7	12.5	9.8	0.283	14.5	18.9	21.9	<0.001

Data are given as means ± SD or percent. Trends in the mean age, duration and HbA1c were determined using Jonckheere-Terpstra trend test and those in frequency using Cochran-Armitage trend test.
PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; HbA1c, hemoglobin A1c.

Table 4 Risk of symptoms and conditions associated with diabetic chronic complications in type 1 diabetic patients with PHQ-9 scores of 5-9 and ≥10 compared to PHQ-9 scores of 0-4

PHQ-9 score	5-9 (N = 295)			≥10 (N = 174)		
	OR	95 % CI	p value	OR	95 % CI	p value
Retinopathy (%)	1.56	1.14-2.13	<0.001	2.30	1.58-3.40	<0.001
Numbness or pain in hands or feet (%)	2.08	1.54-2.82	<0.001	3.30	2.25-4.86	<0.001
Autonomic nervous symptoms (%)						
Orthostatic hypotension	2.07	1.49-2.88	<0.001	2.92	1.97-4.32	<0.001
Paridrosis	2.07	1.49-2.88	<0.001	2.92	1.97-4.32	<0.001
Gastrointestinal symptoms	2.14	1.60-2.87	<0.001	4.56	3.12-6.67	<0.001
Urological symptoms	1.64	1.04-2.58	<0.001	2.51	1.47-4.28	<0.001
Sexual dysfunction	2.05	1.04-4.02	0.03	3.44	1.48-8.03	<0.001
Dialysis (%)	2.22	0.74-6.72	0.157	6.43	2.20-18.76	<0.001
Clinical visits for heart disease (%)	1.21	0.60-2.44	0.593	2.22	0.96-5.15	0.063
Clinical visits for stroke (%)	0.92	0.09-9.54	0.945	2.68	0.24-30.0	0.424
Clinical visits for gangrene (%)	—	—	—	5.28	0.31-90.0	0.254
Hospitalization (%)	1.53	0.98-2.39	0.06	1.38	0.77-2.48	0.284

Data were analyzed using a logistic regression model adjusting for age, sex, and HbA1c levels. Participants with PHQ-9 score of 0-4 (N = 2,825) was the reference group. In all models, OR was statistically significant (p < 0.05).

PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; HbA1c, hemoglobin A1c; OR, odds ratio.

意に関連した。さらに2型糖尿病患者では、大血管障害や過去1年間の入院頻度がうつ重症度と関連した。うつが重症であるほど糖尿病合併症がいずれも深刻であることが示唆され、糖尿病患者において、病型を問わずうつが臨床上重要な問題であることが示された。

本研究は横断研究であり、うつの重症度と糖尿病合併症との因果関係は不明である。しかしこれまでに、網膜症による視力障害¹²⁾や慢性腎臓病における透析導入¹³⁾、糖尿病性神経障害¹⁴⁾などがうつの発症に関連することが報告されており、糖尿病の多彩な慢性合併症が患者の精神的負担となり、うつ状態と関

Table 5 Risk of symptoms and conditions associated with diabetic chronic complications in type 2 diabetic patients with PHQ-9 scores of 5-9 and ≥ 10 compared to PHQ-9 scores of 0-4

PHQ-9 score	5-9 (N = 295)			≥ 10 (N = 174)		
	OR	95 % CI	p value	OR	95 % CI	p value
Retinopathy (%)	1.26	1.10-1.44	<0.001	1.72	1.44-2.05	<0.001
Numbness or pain in hands or feet (%)	2.19	1.89-2.53	<0.001	2.95	2.40-3.62	<0.001
Autonomic nervous symptoms (%)						
Orthostatic hypotension	1.98	1.67-2.36	<0.001	3.58	2.94-4.37	<0.001
Paridrosis	2.09	1.77-2.47	<0.001	2.50	2.04-3.07	<0.001
Gastrointestinal symptoms	2.33	2.03-2.67	<0.001	3.19	2.66-3.83	<0.001
Urological symptoms	1.76	1.50-2.06	<0.001	2.45	2.02-2.98	<0.001
Sexual dysfunction	1.70	1.41-2.04	<0.001	2.19	1.72-2.79	<0.001
Dialysis (%)	1.49	0.92-2.42	0.104	3.24	2.01-5.20	<0.001
Clinical visits for heart disease (%)	1.49	1.25-1.77	<0.001	1.64	1.32-2.05	<0.001
Clinical visits for stroke (%)	1.83	1.26-2.66	0.002	1.91	1.20-3.04	0.006
Clinical visits for gangrene (%)	2.87	1.54-5.36	0.001	2.75	1.27-5.94	0.010
Hospitalization (%)	1.41	1.18-1.69	<0.001	1.76	0.42-2.19	<0.001

Data were analyzed using a logistic regression model adjusting for age, sex, and HbA1c levels. Participants with PHQ-9 score of 0-4 (N = 2,825) was the reference group. In all models, OR was statistically significant ($p < 0.05$).

PHQ-9, Patient Health Questionnaire-9; HbA1c, hemoglobin A1c; OR, odds ratio.

連した可能性が挙げられる。一方で、うつが糖尿病合併症を悪化させた可能性も否定できない。うつを合併した神経障害や自律神経障害は難治性であり、うつが自覚症状の悪化と関連することが知られている¹⁵⁾。また、うつが増殖網膜症や末期腎不全の発症リスクを36%上昇させることが報告されており²⁾、糖尿病性慢性合併症の発症・進行の要因となった可能性がある。今後、うつ状態と糖尿病合併症の進行を縦断的に調査する必要がある。

今回の結果からは、1型、2型糖尿病患者ともに、うつの重症度に従ってHbA1cが有意に高値であり、血糖コントロールが不良である傾向が明らかになった(Table 3)。既報においても、うつ合併に伴う血糖コントロールの悪化が、1型、2型糖尿病患者ともに認められている¹⁶⁾。一般に糖尿病にうつ病を合併することで患者のセルフケアの質が悪くなり、その結果、血糖コントロールが悪化する¹⁷⁾ことに加え、1型糖尿病患者ではうつ病の合併がインスリン注射や自己血糖測定の実施率の低下をきたし、血糖コントロールが悪化すると指摘が散見される¹⁸⁾¹⁹⁾。うつ合併に伴う血糖コントロールの悪化が、合併症の進行と関連した可能性は否定できない。しかし、本研究におけるうつの重症度と糖尿病合併症との関係を解析したロジスティック回帰分析では、HbA1cで補正後も、うつの重症度に伴って、糖尿病の細小血管障害のオッズ比が有意に上昇したことから、糖尿病合併症とうつの重症度との関連には、血糖コント

ロール以外の要因が関与する可能性が示唆された。糖尿病患者におけるうつの合併が、一般的な臨床背景やHbA1cで補正しても患者の総死亡率を有意に増加させたとの報告もあり³⁾²⁰⁾、うつに伴う間脳下垂体系の亢進、交感神経系の活性化、炎症反応の亢進²¹⁾などを考慮する必要があるのかもしれない。

今回PHQ-9が10点以上の中等度以上のうつ症状の存在は、臨床背景で補正後も、2型糖尿病患者の過去1年間の入院の有無と有意に関連した。既報においても、うつの合併が2型糖尿病患者の受診や入院回数の増加、QOLの低下や医療費の増大につながる²²⁾、また、PHQ-9 10点以上のうつ症状が、患者のADL低下²³⁾や総死亡リスク³⁾と有意に関連したことが報告されている。

一方で、糖尿病患者に合併したうつは、心理学的介入や精神科治療によって良好な治療反応を得ることが可能とされている。2型糖尿病患者では、欧米で行われたPathway Study²⁴⁾やIMPACT Study²⁵⁾では、うつに対する介入が、うつ症状のみならず血糖コントロールも改善し、さらには医療費を軽減する効果があることが示された。したがって、PHQ-9のような簡便な質問紙でスクリーニングを行い、うつ症状を持つ患者を適切に診断して介入を行うことは、糖尿病患者の転帰を改善し得る可能性があると考えられる。糖尿病専門医は精神科医や他のメディカル・スタッフと連携して、糖尿病患者の心身の負担が軽減されるよう、うつ症状に対応する必要性が

あろう。

本研究には複数の限界がある。まず、対象患者が都会の大学病院内の糖尿病専門施設の1施設に限定されており、糖尿病患者の中での一般化可能性の点で制約があった。次に、非糖尿病患者という対照群が設定されておらず、糖尿病患者におけるうつ症状の頻度の多寡について評価することができなかった。本邦では、一般人口を対象としたPHQ-9を用いた調査がいまだなされておらず、今後の検討課題である。次に、本研究では自己記入式の質問紙によってうつの調査を行った。このため、質問紙に答えることが困難な高度うつあるいは認知症患者などが対象に含まれていないため、うつの頻度や重症度が過小評価された可能性は否定できない。また本研究ではうつ病治療の有無を確認し得ず、うつ病を罹患しているにも関わらず、治療によってうつ症状が改善している患者が含まれた可能性があり、うつの頻度が過小評価された可能性がある。さらには、PHQ-9は感度、特異度とも、大うつ病患者の検出に優れた質問紙であるが⁹⁾、うつに対する的確な介入の見地からも、PHQ-9でうつ症状を有する場合は、精神科医による正確なうつの診断を受けることが望ましいと考えられる。最後に、本研究は横断的な解析であることから、うつと合併症の因果関係は不明であった。DIACETは縦断研究として現在も進行中であり、これを継続していくことによって、うつと糖尿病合併症の関係を縦断的に調査していくことが可能である。なお本研究の利点として、7,036名という大規模な糖尿病患者集団を対象として、うつと多彩な慢性合併症の症状を1型糖尿病、2型糖尿病患者で包括的に調査し得た点が挙げられる。

結 語

糖尿病患者のうつ症状は1型、2型糖尿病ともに高率であり、両病型間で差を認めなかった。さらに、両病型ともに、うつの重症度は細小血管障害である神経障害、網膜症、末期糖尿病性腎症の合併と強く関連した。うつの早期発見と適切な介入が、その治療経過の改善に繋がることが期待され、医療従事者は糖尿病型を問わず、糖尿病患者の精神的負担へも配慮し、心身の負担の軽減に努めることが重要と考えられた。

謝 辞

本研究に際し、DIACETの参加者の皆様、データの収集にご尽力、ご協力下さったDIACET事務局のスタッ

フ、さらには東京女子医科大学糖尿病センター内科、眼科の先生方に厚く御礼申し上げます。

利益相反 (COI) :

DIACETはAlcon, Arkray, Astellas, AstraZeneca, Becton Dickinson, Boehringer Ingelheim, Chugai, Daiichi Sankyo, Eisai, Eli Lilly, Johnson & Johnson, Kaken, KCI, Kissei, Kowa, Kyowa Hakko Kirin, Mitsubishi Tanabe, Mochida, MSD, Nipro, Novartis, Novo Nordisk, Ono, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi, Santen, Sumitomo Dainippon, Takeda, Teijin, Terumo, Toriiからの支援を受けて施行された。内潟安子は、論文発表に関して開示すべきCOI関係にある企業などとして、講演料をNovo Nordisk, Sanofi, Takeda, Mitsubishi Tanabe, Ono, Eli Lilly, MSDから、奨学寄附金をNovartis, Astellas, AstraZeneca, Pfizer, Chugai, Boehringer Ingelheim, Kyowa Hakko Kirin, Alcon, Otsuka, Nipro, Eli Lilly, Kowa, Eisai, Takeda, Sanofi, Mitsubishi Tanabe, MSD, Ono, Novo Nordisk, Terumo, Sumitomo Dainippon, Daiichi Sankyoから、治験の支援をNovo Nordisk, Sanofi, Eli Lilly, Chugaiから受けて活動を行った。他の著者に開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) **Anderson RJ, Clouse RE, Freedland KE et al:** The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care* **24**: 1069-1078, 2001
- 2) **Lin EH, Rutter CM, Kalton W et al:** Depression and advanced complications of diabetes: A prospective study. *Diabetes Care* **33**: 264-269, 2010
- 3) **Sullivan MD, O'Connor P, Feeney P et al:** Depression predicts all-cause mortality. *Diabetes Care* **35**: 1708-1715, 2012
- 4) **Roy T, Lloyd CE, Parvin M et al:** Prevalence of co-morbid depression in out-patients with type 2 diabetes mellitus in Bangladesh. *BMC Psychiatry* **12**: 123, 2012
- 5) **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
- 6) **Katon W, Russo J, Lin EH et al:** Depression and diabetes: factors associated with major depression at five-year follow-up. *Psychosomatics* **50**: 570-579, 2009
- 7) **Pouwer F, Geelhoed-Duijvestijn PH, Tack CJ et al:** Prevalence of comorbid depression is high in out-patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus. Results from three out-patient clinics in the Netherlands. *Diabet Med* **27**: 217-224, 2010
- 8) **Ishizawa K, Babazono T, Horiba Y et al:** The relationship between depressive symptoms and diabetic complications in elderly patients with diabetes: Analysis using the Diabetes Study from the Center of Tokyo Women's Medical University (DI-

- ACET). *J Diabetes Complications* **30**: 597–602, 2016
- 9) **Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB**: The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med* **16**: 606–613, 2001
 - 10) **Muramatsu K, Miyaoka H, Kamijima K et al**: The patient health questionnaire, Japanese version: validity according to the mini-international neuropsychiatric interview-plus. *Psychol Rep* **101**: 952–960, 2007
 - 11) **Ludman EJ, Katon W, Russo J et al**: Depression and diabetes symptom burden. *Gen Hosp Psychiatry* **26**: 430–436, 2004
 - 12) **Palinkas LA, Barrett-Connor E, Wingard DL**: Type 2 diabetes and depressive symptoms in older adults: a population-based study. *Diabet Med* **8**: 532–539, 1991
 - 13) **Ramer S, Germain A, Dohar S et al**: Event-related distress in kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant* **27**: 299–303, 2012
 - 14) **Vileikyte L, Peyrot M, Gonzalez JS et al**: Predictors of depressive symptoms in persons with diabetic peripheral neuropathy: a longitudinal study. *Diabetologia* **52**: 1265–1273, 2009
 - 15) **Boulanger L, Zhao Y, Foster TS et al**: Impact of comorbid depression or anxiety on patterns of treatment and economic outcomes among patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Curr Med Res Opin* **25**: 1763–1773, 2009
 - 16) **Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE et al**: Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* **23**: 934–942, 2000
 - 17) **Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA et al**: Depression and diabetic treatment nonadherence: a meta-analysis. *Diabetes Care* **31**: 2398–2403, 2008
 - 18) **Maliszewski G, Patton SR, Midyett LK et al**: The Interactive effect of diabetes family conflict and depression on insulin bolusing behaviors for youth. *J Diabetes Sci Technol* 2016, Published online
 - 19) **McGrady ME, Laffel L, Drotar D et al**: Depressive symptoms and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: mediational role of blood glucose monitoring. *Diabetes Care* **32**: 804–806, 2009
 - 20) **Lin EH, Heckbert SR, Rutter CM et al**: Depression and increased mortality in diabetes: Unexpected causes of death. *Ann Fam Med* **7**: 414–421, 2009
 - 21) **Golden SH**: A review of the evidence for a neuroendocrine link between stress, depression and diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* **3**: 252–259, 2007
 - 22) **Finkelstein EA, Bray JW, Chen H et al**: Prevalence and costs of major depression among elderly claimants with diabetes. *Diabetes Care* **26**: 415–420, 2003
 - 23) **Huang H, Russo J, Von Korff M et al**: The effect of changes in depressive symptoms on disability status in patients with diabetes. *Psychosomatics* **53**: 21–29, 2012
 - 24) **Katon WJ, Von Korff M, Lin EH et al**: The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry* **61**: 1042–1049, 2004
 - 25) **Williams JW Jr, Katon W, Lin EH et al**: The effectiveness of depression care management on diabetes-related outcomes in older patients. *Ann Intern Med* **140**: 1015–1024, 2004