

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 松永 佐澄志
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第774号
学位授与の日付 平成29年9月20日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Association between all-cause mortality and severity of depressive symptoms in patients with type 2 diabetes: analysis from the Japan Diabetes Complications Study (JDCS) .
(2型糖尿病患者におけるうつ症状重症度と全死因死亡の関係に関する検討)

論文審査委員 主査 教授 染矢 俊幸
副査 教授 中村 和利
副査 教授 曾根 博仁

博士論文の要旨

目的:

2型糖尿病患者においてうつ病の併存頻度は非糖尿病患者に比べて有意に高く、うつ病の併存は死亡リスクを有意に高める。また、重症低血糖は2型糖尿病患者において心血管疾患や全死因死亡の有意な危険因子であることが示されているが、うつ病が重症低血糖の発生リスクを有意に高めることも示されている。このため、2型糖尿病患者においてうつ病と死亡の関連について検討する際には重症低血糖が介在している可能性を考慮する必要がある。

本試験の目的は、2型糖尿病 (T2DM) 患者における抑うつ症状による過剰死亡率が重篤な低血糖症とは無関係であるかどうかを確認し、全死因死亡と抑うつ症状の重症度の関係を検証することである。

方法:

the Japan Diabetes Complications Study に登録された2型糖尿病患者のうち、本研究のベースライン時に the Center for Epidemiologic Study of Depression scale (CES-D) に回答した1160人を解析対象とした。アウトカムは全死因死亡とし、3年間の追跡調査期間の全死因死亡データを用いた。抑うつ症状の重症度はCES-Dスコア (0-60点) によって評価した。Cox 比例ハザードモデルを用いて全死因死亡率の相対リスクを評価した。重症低血糖症を含む交絡因子によって調整した。両側検定で $p < 0.05$ を有意とした。

結果:

追跡率は91.4%であり、中央値3.6年の観察期間中に26名 (男性18名、女性8名) が死亡した。重傷低血糖を含めた多因子で調整後もCES-Dスコアの各5ポイントの増加は、全死因死亡 (危険率1.69 [95%CI 1.26-2.17]) と有意に関連していた。スプライン曲線では全死因死亡のハザード比はCES-Dスコアが低い範囲では増加は軽度であったが、24点より高くなると急激に上昇した。うつ病のカットオフ値をCES-Dスコア16点とした場合、うつ病は全死因死亡と有意な関連は認めなかったが、カットオフ値を24点とした場合には有意に関連した。

考察：

申請者らの2型糖尿病患者における検討では、重症低血糖を含めた多因子で調整後も、うつ症状の重症度と死亡リスクは有意な関連を認めた。この結果から、2型糖尿病患者においてうつ症状と死亡の有意な関連は重症低血糖を介していない可能性がある。

うつ病患者では非うつ病の集団と比べて死亡リスクが有意に上昇することが示されているが、うつ症状の重症度と死亡リスクを連続的に評価した研究は少ない。一般住民を対象とした報告ではうつ症状が軽度のレベルから死亡リスクが有意に上昇し、死亡のハザード比とうつ症状スコアは線形の関連を認めたことが報告されている。一方で、申請者らの検討では、ベースラインのうつ症状が軽度のレベルではスコアの増加に伴う死亡リスクの上昇は緩徐であるが、うつ症状が高度になると急激に死亡リスクが上昇することが示唆された。2型糖尿病患者を対象とした研究で、質問票により診断された軽症うつ病では死亡リスクの上昇は有意ではないが、大うつ病では有意であったことが報告されている。これらの結果から、2型糖尿病患者においてはうつ症状スコアと死亡リスクの関係は線形ではない可能性がある。

CES-Dスコアのうつ病診断のカットオフ値は16点が一般的に使用されているが、今回の検討では16点を用いた場合にはうつ病は死亡リスクと有意な関連はなく、24点を用いた場合に関連は有意であった。2型糖尿病患者においてはCES-Dスコアが高めに出ることが報告されており、うつ病診断のカットオフ値が21点であったとの報告もある。このため、2型糖尿病患者においてCES-Dスコアを用いてうつ症状を評価するには注意が必要である。2型糖尿病患者での治療介入が必要なうつ症状レベルを検証するためには更なる研究を要する。

結論：

2型糖尿病患者においてうつ症状は重症低血糖と独立して全死因死亡リスクと関連していた。しかし、低いレベルの抑うつ症状では死亡リスクに対する影響は軽度であった。2型糖尿病患者において軽度の抑うつ症状が死亡リスクと関連するかを確認するためには、さらなる研究が必要である。

審査結果の要旨

2型糖尿病患者においてうつ病や重症低血糖の存在は死亡リスクを高めることが知られている。一方、うつ病は重症低血糖の発生リスクでもあり、糖尿病患者におけるうつ病と死亡リスクの関係には重症低血糖が介在している可能性がある。

申請者らは既存の2型糖尿病データベースを用い、うつ症状質問票によるうつ症状スコアと全死因死亡の関連について重症低血糖の既往を含めた多因子で調整を行い評価した。

多変量解析を用いてうつ症状スコアと全死因死亡の関連について解析した結果、重症低血糖を含めた多因子で調整後も、うつ症状スコアの上昇は全死因死亡リスクと有意な正の関連を認めた。また、うつ症状スコアと死亡リスクの連続的な関係では、うつ症状スコアが低い範囲では死亡リスクの上昇は軽度だが、うつ症状スコアが高い範囲でリスクが急激に上昇することがわかった。

以上、2型糖尿病患者においてうつ症状と全死因死亡の有意な関連は重症低血糖を介していないことを初めて示し、2型糖尿病患者におけるうつ症状スコアと全死因死亡リスクとの連続的な関係を示した点に博士論文としての価値を認める。