

46 心筋梗塞後うつ症状の病態生理学的意義——大規模疫学調査と抗うつ薬による2次予防介入試験——

研究代表者名： 佐藤 洋

共同研究者名： 塩谷一成、金城都博、中谷大作、水野裕八、堀 正二

施設名： 大阪大学大学院医学系研究科情報伝達医学病態情報内科学講座

背景および目的

抑うつ性気分障害は、急性心筋梗塞をはじめとする冠動脈疾患の発症および予後の悪化に関与することが報告されている。特に、発症の限局された大うつ病性障害よりも気分変調性障害、すなわちだれもが経験しうる抑うつ気分がより強く影響する可能性が欧米で指摘されているが、現在のところ本邦において抑うつ気分を冠危険因子の1つとして認知するに足るエビデンスは十分ではない。また、抑うつ気分は遺伝的背景や生活様式、社会的環境に影響されるため、抑うつ気分と冠動脈疾患の予後、冠危険因子や心筋梗塞重症度との関係、遺伝的背景との関連に関する本邦での総括的データが求められている。

我々は関連24施設と共同で大阪急性冠症候群研究会(OACIS)を組織し、急性心筋梗塞患者の登録・予後調査を行っている。本研究の目的はこのデータベースを用いて1)抑うつ気分が独立した予後規定因子か否かを検討するとともに、2)抑うつ気分と疾患要因、社会要因、遺伝的要因との関連を検討した上で、3)最終的には介入試験を行い、抑うつ気分を合併した急性心筋梗塞患者の予後がSSRI(selective serotonin reuptake inhibitor)投与により改善するか否かを明らかにすることである。

対象および方法

1. 抑うつ気分の急性心筋梗塞発症後の生命予後および心血管イベントに与える影響

対象は大阪急性冠症候群(OACIS)に登録された急性心筋梗塞患者のうち、アンケート調査に回答した生存退院例1042例(男性838例、平均年齢63歳)。登録時に性別、年齢、心筋梗塞の既往、冠危険因子の有無、入院時心筋梗塞重症度、治療内容を調査した。また、症状が安定する発症3ヵ月後にアンケート形式のZung Self-Rating Depression Scale(SDSテスト)を施行し、抑うつ気分の有無を判定した。予後は1年間追跡し、外来カルテ、アンケート、電話などにより生死、心血管イベント(心臓死、再梗塞、再狭窄あるいは新規病変に対する血行再建術、心事故による再入院)を調査した。

2. 抑うつ気分に影響する各要因の検討

抑うつ気分に影響する要因を抽出するため、上記対象に関して抑うつ気分の有無と疾患要因、社会的要因(社会との関わり、同居家族数)、遺伝的要因(セロトニントランスポーター遺伝子多型)との関連をそれぞれ検討した。

3. SSRIによる介入試験(進行中)

急性心筋梗塞発症7日以降に施行したSDSテストにより抑うつ気分ありと判断された患者を対象とし、文書による同意後に中央事務局に登録し、SSRI投与群と非投与群への無作為割付を行う。観察期間は2年間とし、その間の死亡、非致死性心筋梗塞、不安定狭心症、心事故による入院、血行再建術、非致死性脳卒中の発生の有無を調査する。

結果

1. 抑うつ気分が急性心筋梗塞の1年予後に及ぼす影響

SDSテスト40点以上と抑うつ気分を有する患者の退院後1年間の心血管イベント発症率は31%であり、抑うつ気分を有さない患者の24%に比し有意に高値であった(log rank, $p = 0.01$)。患者背景、冠危険因子、心筋梗塞重症度、治療内容を含む多変量解析を行った結果、抑うつ気分の存在は年齢、糖尿病とともに独立した予後規定因子であった(オッズ比1.4、 $p = 0.029$)。したがって、本邦においても抑うつ気分は急性心筋梗塞の予後悪化因子であることが示された。

2. 抑うつ気分に影響する因子の検討

抑うつ気分の有無と疾患要因(年齢、性別、肥満、喫煙、糖尿病、高血圧、高脂血症、心筋梗塞の既往、入院時心不全の有無、peak CK、罹患枝数、血行再建術の有無)の間に明らかな相関は認められなかった。すなわち、基礎疾患、心筋梗塞重症度などが抑うつ気分の有無に及ぼす影響は小さいものと考えられた。また、社会的環境要因との関連においては、抑うつ気分を有する患者では同居家族の人数が有意に少なく、自分を支持してくれる、秘密を打ち明けられる、あるいは安心できる人の存在も有意に少ないことが示された。さらに、うつ感情を惹起する主因は脳内セロトニンであるが、その脳内濃度を規定するトランスポーターの遺伝子上流には繰り返し配列の長さによる多型(s,l)が存在し、うつ症状をきたしやすいsアレルを有する患者が本邦では多いことが示された。以上より、抑うつ気分の有無には疾患要因よりも独居などの社会的要因やセロトニントランスポーター遺伝子多型など遺伝的要因が関与している可能性が示唆された。

3. セロトニン再取込み阻害薬による介入試験

これまでに144名が登録されており、予後追跡、登録作業が現在進行中である。

結語

抑うつ気分は、日本人の心筋梗塞予後規定因子として極めて重要であることが示された。

文献

- 1) Shiotani I, Sato H, Nakatani D, Mizuno H, Ohnishi Y, Hishida E, Kijima Y, Hori M, Sato H, Depressive symptoms predict 12-month prognosis in elderly patients with acute myocardial infarction. J Cardiovasc Risk 2002 (in press)