

総説（循環器病予防総説シリーズ28：要因編13）

精神疾患と循環器疾患

堤 明 純*¹

I. はじめに

本稿では、循環器疾患の要因としての精神疾患について検討した国内の代表的研究をレビューし、わが国の研究の到達点を示すことを試みた。循環器疾患の要因としての精神疾患の寄与には、大規模なメタアナリシスを含め、すでに多くの知見の集積がある。統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害の重度の精神疾患患者は、心血管疾患および心血管疾患関連死亡のリスクが高いことが示されている¹⁾。このほかにも、PTSD²⁾、不安³⁾、自閉症スペクトラム⁴⁾と心血管疾患もしくはその危険因子との関連が検討されている。修正可能な因子として、抑うつは、冠血管疾患⁵⁾、心血管疾患⁶⁾、脳血管疾患⁷⁾等の疾患との関連がよく検討されており、最近では、抑うつ症状と心血管疾患発症の関連について、個別被験者データ (Individual Participant Data: IPD) を用いた検討もなされている⁸⁾。また、循環器疾患の臨床領域では、高頻度に抑うつ状態や不安が併存することから、これら精神疾患の循環器疾患の予後に対する影響について多くの臨床研究が行われている^{9)~11)}。しかし、これまでのところ、日本人を対象とした研究は少ない。本稿では、レビューの対象とする精神障害として、海外における研究数も多く、わが国でも高頻度の疾患として、抑うつと不安¹²⁾を取り上げた。怒りなどの情動は除外した。

II. 循環器疾患発症もしくは死亡の要因としての精神疾患

1. 循環器疾患発症に関する報告

抑うつと脳血管疾患および虚血性心疾患発症との関連が地域住民を対象として検証されている¹³⁾。茨城県協和町の男女住民901人（年齢40-78歳、平均年齢57歳）に、1985年10月に循環器健診機会を利用した調査で、Zungの抑うつスケール (Zung Self-Rating Depression Scale: SDS)¹⁴⁾を用いて抑うつ程度が評価された。対象者のうち、脳血管疾患および虚血性心疾患の既往のない879人（女性568人、男性311人）が1996年末まで追跡された（平均追跡期間10.3年）。

脳血管疾患は、旧文部省研究班の診断基準等に基づいて、急激に発症し24時間以上継続する脳局所機能の障害として定義され、一過性脳虚血発作は含まれなかった。さらに、CT所見等に基づき病型分類がなされた¹⁵⁾。抑うつは、SDSの合計得点の3分位 (≤ 30 , 31-34, ≥ 35) をもちいて、下位1/3得点 (低得点群) に対する相対危険度がCox比例ハザードモデルを用いて算出された。

69例の脳血管疾患の発症が把握された。脳血管疾患発症の相対危険度は抑うつ程度が強いほど高いことが観察された。低得点群に対する、最上位1/3得点の群 (≥ 35) の、性、年齢を調整した相対危険度は2.0 (95%信頼区間1.1-3.6)、BMI、収縮期血圧、血清コレステロール、1日平均飲酒量、喫煙、降圧剤服用、糖尿病の有無を調整後の相対危険度は1.9 (1.1-3.5)であった。病型別に解析すると、抑うつと脳血管疾患発症の関連は、脳梗塞で強く、低得点群に対する最上位1/3得点群の性・年齢調整後相対危険度は3.0 (1.3-6.6)で、出血性脳血管疾患

*¹ 北里大学医学部

(〒252-0374 相模原市南区北里1-15-1)

受付日 2021年5月6日・受理日 2021年8月2日

との関連性は明らかではなかった (0.9, 0.3-3.1)。

フルペーパーではないが、上記の枠組みで虚血性心疾患の発症について報告されている¹⁶⁾。旧厚生省研究班の診断基準¹⁷⁾により、21人の虚血性心疾患の罹患が確認された。SDS 低得点群に対して、最上位1/3得点群の性、年齢を調整したハザード比は7.1 (2.0-25.7) で、BMI、収縮期血圧、血清総コレステロール、飲酒、喫煙、降圧剤の服用、糖尿病の既往を調整しても、この関連性は変わらなかったとされている。

2. 循環器疾患死亡に関する報告

地域の高齢者を対象として抑うつと死亡の関連性が検討され、その中で循環器疾患死亡に対する抑うつの影響も観察されている¹⁸⁾。北海道日高地区の60歳から74歳の住民計2,623人が、1990年の住民台帳を用いて系統抽出法を用いて抽出された。当該地区の60歳から74歳の住民12,038人の22%からなっていた。1990年12月から1991年1月にかけて、全般的な健康状態、食生活、人間関係、治療中の疾患、抑うつ状態を含む質問票調査が行われた。

抑うつは、日本語版 SDS を用いて測定された¹⁹⁾。当時の評価方法で、20問の項目に、4件法で測定される抑うつ程度(「なし」1点、「わずかに」2点、「中等度」3点、「深刻な」4点)の平均点が SDS スコアとされた。Okimoto らの分類に従い²⁰⁾、抑うつ無し (SDS スコア 2点未満)、軽症-中等度抑うつ (SDS スコア 2.00-2.39点)、重症抑うつ (SDS スコア 2.40点以上) の3つの群に分けられた。1991年1月から、参加者の生死が定期的に追跡された。死亡が確認された場合、死亡診断書から死因が同定された。

2,166人 (82.6%) が、解析に適した情報を提供した。彼らの SDS スコアの平均は1.85であった。虚血性心疾患を含む心疾患および脳血管疾患の死亡率が、抑うつ無し群に比較して、抑うつ症状有で増加していることが観察された。心疾患の千人あたりの死亡率 (95%信頼区間) は、抑うつ無し、軽症-中等度抑うつ、重症抑うつ、それぞれの群で、3.5 (1.2-8.2)、12.0 (4.4-26.3)、11.6 (2.4-33.2) で、脳血管疾患では、1.4 (0.2-5.1)、6.0 (1.2-17.4)、15.5 (4.3-38.8) であった。虚血性心疾患のみでの解析では、その死亡率の増加は小さく、2.1

(0.4-6.2)、4.0 (0.4-14.3)、3.9 (0.1-21.2) であった。

やはり地域在住の高齢者において、精神症状と死因別死亡との関連が、7.5年間の前向き研究で検討されている²¹⁾。高知県大月町在住の65歳から84歳の高齢者を対象として、健康状態と生活状況に関する質問紙調査が1991年2月に実施された。対象人口は1,494人で、1,377人が調査に参加した。このなかで、980人 (平均年齢72.0±5.4) が GHQ-30 に回答した。GHQ-30では、過去2-3週間の精神的な問題の有無が4件法 (0-1-2-3) で尋ねられ²²⁾、本研究では、因子分析によって、0.5以上の因子負荷量を有する項目の組合せで、抑うつ、無気力/活力低下、不安の3つの因子が抽出され、解析に用いられた。

身体機能の低下が高齢者における精神症状と死亡の関連を媒介する要因と考えられたことから、最終的に、ADL に障害を有する者と共変量に欠損のあった者を除いた817人 (女性500人、男性317人) が解析対象となった。1991年2月から1998年8月末までに138人の死亡が確認された。死因は ICD-9 に従ってコードされた。20人が脳血管疾患 (ICD-9 codes 430-438) で、26人が心疾患 (ICD-9 codes 390-392, 393-398, 401-405, 410-414, 415-429, 440-459) による死亡であった。

抑うつは脳血管疾患死亡リスクの上昇と関連していた。性、年齢、治療中の慢性疾患、習慣的な身体活動、社会的ネットワークを調整した比例ハザードモデルで抑うつ標準スコア1単位当たりのハザード比 (95%信頼区間) は2.04 (1.17-3.55) であった。女性において、抑うつは心疾患による死亡リスクと関連していた (2.03, 1.17-3.50)。不安はいずれの死亡との関連も観察されなかった。

確立した国際的な診断基準を用いた精神科医の診断面接によってうつ病が把握され、死因別死亡が検討された地域在住高齢者の追跡研究がある²³⁾。対象は、1985年時点で新潟県東頸城郡松之山町在住の65歳以上の高齢者で、男性369人 (65-91歳、平均73.6±5.9歳) と女性551人 (65-96歳、74.3±6.7歳) が参加した。

1985年から2000年までの研究期間において、毎年7月に高齢者用うつ病スクリーニングテストが行われ

表1 日本人における精神疾患と循環器疾患発症および死亡に関する報告

研究	対象	追跡期間	アウトカム	曝露要因	相対危険度 ^a	調整要因	備考
Ohira et al. 2001 ¹³⁾	地域住民 男311人 女568人 平均57歳	平均10.3年	脳血管疾患発症	抑うつ SDS 得点 ≥ 35 vs. SDS 得点 ≤ 30	性、年齢調整ハザード比 全脳血管疾患 2.0 (1.1-3.6) 多変量調整後ハザード比 全脳血管疾患 1.9 (1.1-3.5) 虚血性脳血管疾患 3.0 (1.3-6.6) 出血性脳血管疾患 0.9 (0.3-3.1)	性、年齢、BMI、収縮期血圧、血清 総コレステロール、飲酒、喫煙、降 圧剤治療、糖尿病	
大平ら 2004 ¹⁶⁾	地域住民 男311人 女568人 平均57歳	平均10.3年	虚血性心疾患発症	抑うつ SDS 得点 ≥ 35 vs. SDS 得点 ≤ 30	7.1 (2.0-25.7)	性、年齢	
Takeida et al. 1997 ¹⁸⁾	地域住民 男1,023人 女1,143人 60-74歳	研究開始1990年12月 より追跡終了1991年 1月から1995年2月 まで	心疾患死亡 (虚血性 心疾患を含む) 脳血管疾患死亡	SDS 得点平均値 < 2 : 抑うつ無し 2.00-2.39 : 軽症-中等 度抑うつ ≥ 2.40 : 重症抑うつ	人口千人あたりの死亡率 (95%信頼 区間) 抑うつ無し、軽症-中等度抑 うつ、重症抑うつの順に 心疾患 3.5 (1.2-8.2)、12.0 (4.4-26.3)、 11.6 (2.4-33.2) 脳血管疾患 1.4 (0.2-5.1)、6.0 (1.2-17.4)、 15.5 (4.3-38.8) 虚血性心疾患 2.1 (0.4-6.2)、4.0 (0.4-14.3)、 3.9 (0.1-21.2)		
Yasuda et al. 2002 ²¹⁾	地域住民 男317人 女500人 65-84歳	平均7.5年	脳血管疾患死亡 心疾患死亡	GHQ-30への回答結果を 因子分析して得られた 抑うつ、不安	脳血管疾患 抑うつ 2.04 (1.17-3.50) 不安 1.00 (0.51-1.96) 心疾患 抑うつ 0.68 (0.39-1.21) 不安 1.55 (0.89-2.71) 心疾患死亡についての男女別解析 男性 0.65 (0.37-1.14) 女性 2.03 (1.17-3.50)	性、年齢、治療中の慢性疾患、習慣 的な身体活動、社会的ネットワーク	抑うつ標準スコア1単位上昇あたり のハザード比が求められた
Kawamura et al. 2007 ²³⁾	地域住民 男369人 平均73.6歳 女551人 平均74.3歳	抑うつ群 5.8 ± 4.6 (1-15)年 非抑うつ群 8.5 ± 5.1 (1-15)年	死因別死亡	Research Diagnostic Criteriaを用いた精神科 医の面接で診断された、 大うつ病と小うつ病	相対危険 (95%信頼区間) 追跡3年目 1.91 (1.01-3.62) 追跡4年目 1.85 (1.02-2.32)	Kaplan-Meier法による生存分析 は、年齢調整を行ったうつ病群153 人と非うつ病群の382人の中で比較 された。	スクリーニングテスト陽性者、自殺 企図を有する者、配偶者が死亡した 者、医療機関から退院した者、近隣 での自殺に遭遇した者が精神科医面 接を受けた。

a : 特に断りのない場合は、調整後ハザード比 (95%信頼区間)
略語 : SDS : Zung の抑うつスケール、GHQ : General Health Questionnaire

た。スクリーニングツールとして、1985年はSDSが、1986年以降はNiigata University Self Rating Depression Scale (新潟大学式うつ病自己評価尺度: NSDS) が用いられた。NSDSはSDSに5問の質問が加えられ、老年期うつ病のスクリーニングテストとしての有用性が検討されている²⁴⁾。SDS得点率が60%以上、もしくは、NSDS得点が(100点中)60点以上の場合、うつ病の診断を確定するために、参加者は精神科医の診断面接を受けた。各尺度得点が60点に届かなくても、地域の医療機関の医師(内科医)もしくは保健婦に対して自殺企図を示した場合、もしくは、配偶者の死亡、医療機関からの退院、調査直近で近隣で自殺事例を経験した場合は、診断面接を受けた。Research Diagnostic Criteria²⁵⁾を用いて、大うつ病か小うつ病に該当するのかが評価された。大うつ病もしくは小うつ病と診断された対象者がうつ病群、その他の対象者が非うつ病群と指定された。非うつ病群とされた対象者が、後に、診断面接で大うつ病または小うつ病と診断されれば、その年のうつ病群に移された。すなわち、研究開始時にうつ病群とならず、その後、うつ病の発症が認められなかった対象者が非うつ病群とされた。うつ病と診断された対象者には全員、うつ病の薬物治療が開始された。

研究参加者のうつ病の発症、死亡、他地区への移転は毎年調査された。生存が確認できない場合の帰結は、住民基本台帳で確認された。台帳が保存されていない場合は死亡診断書が参照された。調査時に入院もしくは施設入所をしていた場合は移転者とされた。移転者で、後の調査に再参加できた対象者は生存者として追跡された。非うつ病群では、毎年の生存者を、その年度(7月~6月)の生存者と死亡者の合計で除して生存率を算出した。うつ病群では、追跡年毎に、生存者をその年度の生存者と死亡者の合計で除して算出し、うつ病が発見された年を追跡の初年度(0年)とした。死因は人口動態調査票または死亡診断書で確認されたのち、WHO-ICD10で分類された。

15年間の研究期間中、158人がうつ病と診断された(17.2%)。大うつ病が111人、小うつ病が47人であった。うつ病群から55人、非うつ病群から167人の移転者がいた。追跡期間はうつ病群で 5.8 ± 4.6 年

(1-15年)、非うつ病群で 8.5 ± 5.1 年(1-15年)であった。2000年までにうつ病群、非うつ病群において、それぞれ、96人と365人の死亡が確認された。非うつ病群は69歳未満の割合が高く、うつ病群は85歳以上の割合が高いという年齢分布の差が確認されたため、各群のそれぞれの年齢層から無作為に解析対象を抽出して、うつ病群と非うつ病群の年齢差が調整され、各群の累積死亡率が Kaplan-Meier 法で推定された。1985年から2000年の研究期間中、年齢調整後のうつ病群は153人、非うつ病群は382人で、それぞれの群の生存者は7人と86人であった。死因別の解析で、うつ病群は非うつ病群に比して脳血管疾患による死亡リスク上昇が認められた。とくに、追跡3-4年目における相対危険(95%信頼区間)は、1.91(1.01-3.62)、1.85(1.02-2.32)であった。心疾患による死亡リスクも高い傾向が認められたが、統計学的に有意な関連性は見られなかった。

Ⅲ. 循環器疾患の予後因子としての精神疾患

1. 心血管疾患による入院患者の予後

心血管疾患による入院患者の予後に抑うつが与える影響が検討されている²⁶⁾。大学病院に入院した心血管疾患(急性心筋梗塞、不安定狭心症、安定狭心症、心不全、不整脈、末梢動脈疾患)患者414人(女性123人、男性291人、平均年齢64.9; 17-90歳)が連続サンプリングされ、退院後追跡された。死亡退院、認知症患者、調査票を完成できなかった者、インフォームドコンセントの取れなかった患者は除外された。検査所見を含む臨床症状は診療録から得られた。対象患者は、電話インタビューで追跡され、情報収集時点での、入院、死亡の有無が把握された。参加者の精神状態は、退院数日前に調査された。抑うつは Patient Health Questionnaire (PHQ-9)²⁷⁾を用いて評価され得点の10点以上が抑うつ有とされた²⁸⁾。不安は Generalized Anxiety Disorder Questionnaire (GAD-7)²⁹⁾を用いて評価され、得点の10点以上が不安有とされた。性、年齢、入院時診断、既往歴(高血圧、糖尿病、脂質異常症)、服薬情報、BMI、血中脂質・糖、左室駆出率(LVEF)、腎機能等が考慮され、Coxの比例ハザードモデルを用いて、抑うつ、不安とアウトカムの関係が評価された(抑うつ、不安とともに、同時に評価された怒りの

感情もモデルに組み込まれている)。

対象者中、抑うつ頻度は11.1%、不安の頻度は6.0%であった。平均14.2か月の追跡期間中、6人の患者が死亡し、72人(うち55人は心血管疾患による)が、少なくとも1回入院した。抑うつは、心血管疾患による入院もしくは心血管死亡(計56人)の有意な予測因子(ハザード比 2.62, 95%信頼区間 1.13-5.54)で、全入院もしくは全死因死亡(計78人)とも関連していた(2.07, 0.99-3.96)。不安を有する患者は、そうでない患者に比べて、心血管疾患による入院もしくは心血管死亡増の傾向が観察されたが、統計学的に有意な関連性は認められなかった(2.35, 0.77-6.18)²⁶⁾。

大学病院への循環器疾患入院患者については、同様の研究が行われている³⁰⁾。2006年6月から2008年4月までに、大学病院の循環器病棟に入院した患者において前向き研究が実施された。認知症、せん妄および質問紙調査に回答することが難しい状態(意識障害、集中治療中、その他生命に危険のある状態にある患者)は除かれた。左室収縮機能不全もしくは顕著な左室拡張、うっ血性心不全に伴う左室拡張機能不全、冠血管疾患、少なくとも中等度の右心室拡張に伴う右心不全、中等度以上の三尖弁閉鎖不全症、肺高血圧症、左室肥大、(僧帽弁・大動脈弁)弁膜症と先天性心疾患、非虚血性心筋症からなる器質性心疾患および構造的な異常を伴わない不整脈もしくは伝道障害(上室性・心室性不整脈、洞不全症候群、房室ブロック)が含まれた。

ほとんどの患者は入院後数日以内に心理的な質問票を受け取った。入院当初集中治療が必要であった患者は、一般循環器病棟に移室後に調査を求められた。抑うつの評価はSDSで行われた。SDSの得点は最高100点(範囲25-100)のSDS指標に換算され、心血管疾患を含む身体疾患を有する患者における擬陽性が集中することを避けるため、SDS指標60点以上が抑うつ有と定義された。退院後、患者は外来もしくはかかりつけ医のクリニックで2010年10月まで、1から3か月間隔で診察された。ICD埋め込み患者は、3から6か月の間隔でペースメーカー外来において追跡された。ICD埋め込みを必要とした心室性頻脈もしくは心室細動のエピソードのみが解析に組み込まれた。死亡した患者の情報は、診療録、

家族、かかりつけ医、入院施設から収集した。

主要アウトカムは、全死因死と研究組み入れ後最初に発生した心血管イベントの組合せとされた。心血管死は、心筋梗塞、脳梗塞、その他の血管病変、心不全もしくは確認された心臓突然死による死亡と定義された。心血管イベントは、非致死性心筋梗塞、心不全による入院、不安定狭心症、冠動脈血行再建、脳卒中、難治性不整脈、ICD治療を必要とする心室性不整脈、末梢血管疾患、解離性動脈瘤、大動脈瘤破裂からなつた。性、年齢、および退院時点でのNYHA分類、左室駆出率、eGFR、糖尿病、高血圧、ICD埋め込みの有無を調整したCox比例ハザードモデルを用いて抑うつとアウトカムの関連が検討された。

連続した1,523人の入院患者のうち、1,058人が本研究に組み入れられた。このうち、質問調査に有効回答があった505人(61±14歳、女性141人)が解析に使われた。大うつ病と診断された8人が精神科医によって抗うつ剤の処方を受けた。計109人(22%)が抑うつ有と評価された。平均追跡期間38±15ヶ月の間に、92人の患者が主要アウトカムを呈した。主要アウトカムの頻度は、抑うつ有の患者で高頻度であった。抑うつは、主要アウトカムのリスク上昇と独立して関連していた(ハザード比、95%信頼区間: 2.25, 1.30-3.92)。

抑うつのみならず不安が強い群で心不全患者の予後が不良であることが示されている³¹⁾。前述のSuzukiらによる研究³⁰⁾のサブスタディで、抑うつと不安の両症状を有する心不全患者の予後について検討がなされた。リクルートされた患者のうち、入院時NYHA2以上の221人の心不全患者が解析された。ほとんどの患者において心理的検査は入院後3日以内になされた。集中治療を受けた患者は一般病棟に移動後に検査された。抑うつの評価は、Zungの抑うつスケールが用いられ、疾患を有する患者における擬陽性を除くことを考慮し60点以上を抑うつ有とした。不安の把握には、状態不安を測定するState-Trait Anxiety Inventory (STAI)³²⁾が使用され、男性で40点、女性で42点以上を不安有とした。

対象患者は、退院後1から3か月の間隔で外来において追跡された(41±21か月)。死亡した患者の情報は、診療録、家族、かかりつけ医、最終入院施

設から収集された。主要アウトカムは、全死因死亡、心不全の増悪もしくは難治性不整脈による退院後最初の入院とされた。Coxの比例ハザードモデルを用いて、抑うつ単独、不安単独、抑うつと不安の重なりとアウトカムとの関連性が検討された。

対象患者のうち75人(34%)に抑うつ症状があり、126人(57%)が不安を有していた。このうち29人は抑うつのみ、80人は不安のみを有し、46人(21%)の患者が両方の所見を有していた。追跡期間中に31人の患者が死亡し、38人が再入院した。抑うつのみを有する患者、および、抑うつと不安の両方を有する患者は、症状のない患者に比べて、主要アウトカム(全死因死亡もしくは再入院)に至るリスクが有意に増加していた。それぞれ、ハザード比(95%信頼区間)は、2.24(1.17-4.28)、2.75(1.51-4.99)であった。抑うつおよび不安の両方の症状を有する患者は、症状のない患者に比べて、全死因死亡のリスクが増加していた(5.59, 2.84-10.90)。性、年齢、心不全の重症度(NYHA)、BNP、ICD/CRT-Dの装着、左心室駆出率(LVEF)および腎機能(eGFR)を調整しても、抑うつと不安の両症状を有する患者の主要アウトカム発症リスクは、統計学的に有意であった(1.96, 1.00-3.27)。

2. 心血管疾患による外来患者の予後

先に紹介した研究は入院患者を対象としていたが、循環器疾患で外来通院中の患者を対象とした抑うつの影響も検証されている³³⁾。2006年の7月から11月にかけて、大学病院外来に定期受診した心不全患者が組み入れられた。担当医が組み入れを判断した。組み入れの基準は、Framingham基準³⁴⁾に従って心不全と判断された20歳以上の成人患者で、除外基準は、質問紙調査を完成できない身体機能の制限があるか、同意の得られない患者であった。対象患者は中央値で2年間追跡され、かかりつけ医もしくは循環器内科医(外来担当医)から通常の治療を施された。ベースラインで測定された抑うつ症状の評価結果は、外来担当医にマスクされた。

エンドポイントは、心臓死と心不全による入院の組合せとされた。副次アウトカムとして、心不全による入院と全死因死亡が設定された。エンドポイントは診療録で把握された。初期アセスメントから2年後に、患者もしくは家族に郵便で連絡し、返信が

ない場合は外来担当医に患者の臨床情報が尋ねられた。抑うつ症状は、日本語版 Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) で評価され³⁵⁾、16点以上で抑うつ症状有とされた。抑うつ症状とエンドポイントの関連を評価するためにCox比例ハザードモデルが適用され、年齢、BNPに加えて、共線性を除外後、単変量解析でエンドポイントと関連性が認められた心不全による入院の既往、服薬内容、収縮期血圧、ヘモグロビン値、eGFR等の要因が交絡因子として投入された。

121人の患者が参加し、調査票に不備があるなどで除外後の115人(女性30人、男性85人、平均65歳)が最終的に解析された。27人(23.5%)が抑うつ症状有とされた。追跡期間の中央値は756日(四分位738-780日)であった。18人が、心臓死もしくは心不全による入院をきたした。18人が非代償性心不全で入院し、12人が死亡、うち8人が心臓関連死であった。抑うつ症状を有する群は、そうでない群に比べて、2年間での累積死亡もしくは入院率が有意に高かった(34.0%対10.4%)。調整後のハザード比(95%信頼区間)は、3.29(1.24-8.70)であった。抑うつ症状は、心不全による入院および全死因死亡と関連していた(それぞれ、3.36, 1.05-10.70; 5.52, 1.65-18.46)。

やはり大学病院受診者を対象として、循環器疾患で外来通院中の患者を対象とした抑うつの影響も検証されている³⁶⁾。対象は、大学病院およびその関連2病院の循環器外来を受診した日本人の患者で、病院間で異なるが2013年3月から2014年3月までにリクルートされた。認知症、せん妄、終末期を含む重症患者など質問紙調査に対応できない患者は除かれた。1,544人の循環器疾患を有する患者が登録された。冠血管疾患、弁膜症、先天性心疾患、非虚血性心筋症、肺高血圧症、大動脈疾患、末梢血管疾患およびその他の血管疾患、構造的な異常を伴わない不整脈もしくは伝道障害(上室性・心室性不整脈、洞不全症候群、房室ブロック)および高血圧症が含まれていた。抑うつは、PHQ-9得点の10点以上で評価された²⁸⁾。メインアウトカムは、全死因死亡もしくは冠血管疾患イベントと設定された。対象患者は、各病院およびかかりつけ医の外来で、1から3か月の間隔で2015年12月まで追跡された。ICD埋め込み

患者は、3から6か月の間隔でペースメーカー外来において追跡された。死亡した患者の情報は、診療録、家族、かかりつけ医、最終入院施設から収集した。追跡不能患者は6人(0.4%)であった。

同意の得られた1,544人のうち、PHQ-9を回答した1,453人(女性455人、平均年齢 67 ± 13)が本研究に組み込まれた。PHQ-9では、81人(5.6%)が抑うつと診断された。2人が大うつ病と診断され、精神科医による加療を受けた。追跡期間中(平均 584 ± 80 日)、85人(5.8%)の患者において、メインアウトカムが発生した。抑うつ無し群に比較して高頻度のメインアウトカムが抑うつ有群に認められた(4.64, 2.24-9.09)。抑うつは、心血管死亡、心不全による入院、急性冠症候群および脳卒中による入院とも関連していた。

外来通院中の心不全患者を対象とした抑うつの影響も検証されている³⁷⁾。対象は、前述の研究³⁶⁾でリクルートされた1,453人の循環器疾患を有する外来患者のうち American College of Cardiology Foundation (ACCF)/AHA Stage CもしくはDにあたる心不全患者で質問紙調査を完了した976人(平均年齢 66 ± 13 ; 女性260人)が、研究に組み込まれた。主要アウトカムは、全死因死亡、心不全の増悪による追跡中の最初の入院とされた。抑うつと主要アウトカムの関連は、Coxの比例ハザードモデルで評価された。多変量解析では、性、年齢、左心室駆出率(LVEF)、NYHA機能分類、ヘモグロビン、アルブミン、eGFR、服薬内容が調整された。対象患者は、各病院およびかかりつけ医の外来で、1から3か月の間隔で2015年12月まで追跡された。ICD埋め込み患者は、3から6か月の間隔でペースメーカー外来において追跡された。死亡した患者の情報は、診療録、家族、かかりつけ医、最終入院施設から収集した。追跡不能患者は0.5%であった。抑うつは、PHQ-9から、2-item Patient Health Questionnaire (PHQ-2)³⁸⁾に対応する2項目を抽出して、その得点の3点以上で評価された。

PHQ-2では、57人(5.8%)が抑うつと診断された。中央値21か月(四分位18か月、22か月)の追跡期間中、抑うつ群で2人(3.5%)、抑うつなし群で14人(1.5%)が死亡した(死亡率は、それぞれ、100人年あたり2.2と0.9)。また、抑うつ群で6人

(10.5%)、非抑うつ群で24人(2.6%)が心不全の増悪により入院を要した(それぞれ100人年あたり、6.7と1.6, $p < 0.001$)。交絡要因調整後のハザード比(95%信頼区間)は、2.41(1.14-4.67)で、抑うつ状態は、心不全で外来通院中の患者の死亡、心不全悪化による入院の予後予測因子であることがうかがわれた。

高血圧をはじめとして一般医家がフォローしている外来患者を対象として抑うつ症状と予後との関係が、Japan Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP) studyのサブアナリシスとして行われた³⁹⁾。J-HOP研究⁴⁰⁾では4,025人の患者(男性1,894人、平均 64.7 ± 10.9 歳)が登録された。抑うつ症状は、Beck Depression Inventory (BDI)を用いて評価された⁴¹⁾。BDIスコアの平均値は9.2、中央値は7であった。主要アウトカムは、全死因死亡と非致死性心血管イベント(脳卒中、冠血管疾患および突然死、心不全および入院を必要とした血管疾患)とされた。疾患の発症は、少なくとも年1回診療録をレビューすることで確認された。患者が医療機関を受診していないときには、電話で本人か家族にインタビューを行った。本研究における臨床アウトカムの確認は2014年9月から2015年3月にかけて行われた。

解析は男女別に行われた。BDI ≥ 16 をカットオフポイントとすると、男性217人(11.5%)、女性455人(21.4%)が抑うつ症状有と判定された。追跡期間中(平均 47 ± 24 か月)に239人に主要アウトカムが記録された。男性においてBDI ≥ 16 の抑うつ群は、そうでない群に比較して、主要アウトカムの頻度が高く、年齢、BMI、飲酒習慣、現在の喫煙習慣、高血圧、脂質異常症、糖尿病、虚血性心疾患と脳卒中の既往が調整されたCox比例ハザードモデルで調整後のハザード比は1.75(1.17-2.64)であった。外来収縮期血圧(10 mmHg単位)、尿中アルブミン-クレアチニン比、BNPを調整したハザード比は1.56(1.03-2.36)であった。女性においてBDI ≥ 16 以上の群とそれ以外の群で主要アウトカムの頻度は変わらなかった(0.98, 0.59-1.65)。外来収縮期血圧(10 mmHg単位)、尿中アルブミン-クレアチニン比、BNPを調整したハザード比は1.00(0.60-1.67)であった。

表2 日本人における精神疾患と循環器疾患予後の関係に関する報告

研究	対象	追跡期間	アウトカム	曝露要因	効果量 (相対危険度) ^a	調整要因	備考
Nakamura et al. 2013 ³⁶⁾	心血管疾患による入院患者 女123人 男291人 平均64.9歳	平均14.2月	プライマリ 退院後の心血管疾患による入院もしくは死亡 セカンダリ 全入院もしくは全死因死亡	抑うつ PHQ-9 \geq 10 不安 GAD-7 \geq 10 退院数日前の調査	抑うつ プライマリ 2.62 (1.13-5.54) セカンダリ 2.07 (0.99-3.96) 不安 プライマリ 2.35 (0.77-6.18) セカンダリ 1.42 (0.50-3.48)	性、年齢、入院時診断、既往歴 (高血圧、糖尿病、脂質異常症)、服薬情報、BMI、血中脂質・糖、左室駆出率 (LVEF)、腎機能等 抑うつ、不安とともに、同時に評価された怒りの感情もモデルに組み込まれた	心血管疾患には、急性心筋梗塞、不安定狭心症、不安定狭心症、心不全、不整脈、末梢動脈疾患を含む
Suzuki et al. 2011 ³⁰⁾	心血管疾患による入院患者 男364人 女141人 平均61歳	平均38 \pm 15月	全死因死亡と研究組み入れ後最初に発生した心血管イベントの組合せ	抑うつ 換算後 SDS 指標 (25~100) \geq 60点以上 ほとんどの患者は入院後数日以内、当初集中治療が必要であった患者は、一般循環器病棟に移室後に調査	2.25 (1.30-3.92)	性、年齢、退院時点の NYHA 分類、左室駆出率、eGFR、糖尿病、高血圧、ICD 埋め込みの有無	心血管疾患には、左室収縮機能不全もしくは顕著な左室拡張、うっ血性心不全に伴う左室拡張機能不全、冠血管疾患、少なくとも中等度の右心室拡張を伴う右心不全、中等度以上の三尖弁閉鎖不全症、肺高血圧症、左室肥大、(僧帽弁・大動脈弁)弁膜症と先天性心疾患、非虚血性心筋症からなる器質性心疾患、および構造的な異常を伴わない不整脈もしくは伝導障害 (上室性・心室性不整脈、洞不全症候群、房室ブロック) を含む
Suzuki et al. 2014 ³¹⁾	心不全による入院患者 男159人 女62人 62 \pm 13歳	退院後 平均41 \pm 21月	プライマリ 全死因死亡および心不全の増悪もしくは難治性不整脈による退院後最初の入院 セカンダリ 全死因死亡	抑うつ SDS \geq 60 不安 STAI 男性 \geq 40点 女性 \geq 42点	プライマリアウトカム (下段調整後) 抑うつのみ 2.24 (1.17-4.28) 1.69 (0.97-2.95) 不安のみ 1.03 (0.58-1.97) 1.46 (0.80-2.65) 抑うつと不安の併存 2.75 (1.51-4.99) 1.96 (1.00-3.27) セカンダリアウトカム 抑うつのみ 1.85 (0.42-8.06) 不安のみ 1.10 (0.38-3.16) 抑うつと不安の併存 5.59 (2.84-10.09)	性、年齢、心不全の重症度 (NYHA)、BNP、ICD/CRT-D の装着、左心室駆出率 (LVEF)、腎機能 (eGFR)	同上
Kato et al. 2009 ³³⁾	外来心不全患者 男85人 女30人 平均65歳	中央値756日 (四分位 738-780日)	プライマリ 心臓死もしくは心不全による入院 セカンダリ 心不全による入院と全死因死亡の組合せ	抑うつ症状 CES-D \geq 16	3.29 (1.24-8.70)	年齢、BNP、心不全による入院の既往、服薬内容、収縮期血圧、ヘモグロビン値、eGFR	
Suzuki et al. 2016 ³⁶⁾	外来循環器疾患患者 男998人 女455人 67 \pm 13歳	平均584 \pm 80日	メインアウトカム 全死因死亡もしくは冠血管疾患イベント	PHQ-9 \geq 10 診察後外来待合室で測定	4.64 (2.24-9.09)	性、年齢、非虚血性心筋症、BNP、NYHA 機能分類、eGFR、糖尿病、高血圧、血液透析、ICD/CRT-D の装着、生活状態、就業状態	循環器疾患には、冠血管疾患、弁膜症、先天性心疾患、非虚血性心筋症、肺高血圧症、大動脈疾患、末梢血管疾患およびその他の血管疾患、構造的な異常を伴わない不整脈もしくは伝導障害 (上室性・心室性不整脈、洞不全症候群、房室ブロック) および高血圧症を含む
Suzuki et al. 2019 ³⁷⁾	外来心不全患者 男716人 女260人 66 \pm 13歳	中央値21月 (四分位18-22月)	全死因死亡、心不全の増悪による追跡中の最初の入院	PHQ-2 \geq 3 診察後外来待合室で測定	2.41 (1.14-4.67)	年齢、性別、心血管疾患、左心駆出率、BNP、NYHA 機能分類、ヘモグロビン、血清アルブミン、eGFR	心不全: American College of Cardiology Foundation (ACCF)/AHA Stage C もしくは D にあたる心不全患者
Kabutoya et al. 2018 ³⁹⁾	外来通院患者 男1,894人 女2,131人 64.7 \pm 10.9歳	平均 47 \pm 24月	全死因死亡と非致死性心血管イベント (脳卒中、冠血管疾患および突然死、心不全および入院を必要とした血管疾患)	Beck Depression Inventory \geq 16	男 1.75 (1.17-2.64) 女 0.98 (0.59-1.65)	年齢、BMI、飲酒習慣、現在の喫煙習慣、高血圧、脂質異常症、糖尿病、虚血性心疾患と脳卒中の既往	下記異常で通院している患者: 高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙習慣 (COPD 患者を含む)、慢性腎疾患、心房細動、メタボリックシンドローム、睡眠時無呼吸症候群

a: 特に断りのない場合は、調整後ハザード比 (95%信頼区間)

略語: CES-D: Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, PHQ: Patient Health Questionnaire, GAD-7: Generalized Anxiety Disorder Questionnaire, STAI: State-Trait Anxiety Inventory

IV. メカニズム

1. 生活習慣

精神疾患が循環器疾患の要因となるメカニズムの一つに生活習慣の関与が想定されている。2001-2002年に、大阪府立健康科学センターの健康度測定コースを受診した職域・地域住民7,947人（女性3,075人、男性4,872人；平均52.4歳、20-96歳）を対象に、食事、運動、飲酒、喫煙、睡眠と抑うつとの関連性が検討された⁴²⁾。うつ症状は、The Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD)⁴³⁾を基に、過去1か月間において、気分の落ち込みと興味の欠如の持続の有無が尋ねられた。食生活については、塩分、脂質、魚介類、卵、野菜等に関する食物摂取頻度調査、身体活動については、運動習慣の有無および日常活動での身体活動の程度、過去3か月間の1日当たりの睡眠時間、飲酒の有無と飲酒量、喫煙の有無と喫煙量が尋ねられた。女性の8.5%、男性の5.9%がうつ症状を有していた。ステップワイズ法による多重ロジスティック分析で、聴取した生活習慣に加え、年齢、BMIを説明変数としてうつ症状の有無との関連性が検討された。男女ともに、朝食を抜く、夕食後1-2時間で就寝する、身体活動が少ない、運動習慣がない、睡眠時間が少ない、といった好ましくない生活習慣がうつ症状と関連していた。男性では、野菜・海藻類・キノコ類を毎日食べるとするグループが抑うつ症状を有するオッズ比は有意に低く、女性では煮物などの味付けが濃いと抑うつ症状の関連性が強かった。

2. メタボリックシンドロームと生活習慣

地域住民を対象として、抑うつとメタボリックシンドロームおよび健康行動との関連が検討されている⁴⁴⁾。Saku Cohort Studyにおける地域の健康診断に参加した1,225人の男女（女性521人、男性704人、平均年齢61.5歳）のベースラインデータ（2009-2010年）が横断的に解析された。メタボリックシンドロームは日本内科学会の診断基準に基づいてウエスト周囲（男性では85 cm以上、女性では90 cm以上）に加え、高血圧、高血糖（空腹時血糖）、脂質異常の3つの診断基準のうち2つ以上の該当で定義された⁴⁵⁾。健康行動については、喫煙、飲酒量、運動とともに、食生活に関しては、簡易型自記式食事

歴法質問票（brief-type diet history questionnaire: BDHQ)⁴⁶⁾を用いて食品摂取量が計測され、別に、食事の規則性を含む9つの食習慣が聴取された。三軸加速度計を用いて計測された身体活動（3 Mets以上）と一日の平均歩数が、身体活動の指標として用いられた。抑うつはSDSを用いて評価された。この研究では、SDS得点が50点以上の群を抑うつ有として、50点未満（抑うつなし）の群と比較された。本研究における抑うつの頻度は、女性で7.7%、男性で6.4%であった。抑うつとメタボリックシンドロームの間には関連性は認められなかったが、メタボリックシンドローム予備群（腹囲は基準値以上で、糖代謝、脂質代謝、血圧の異常が1項目までのもの）とメタボリックシンドロームを合わせた群の頻度は、女性の抑うつ群で、抑うつなし群より高頻度に認められた。さらに、ステップワイズ法を用いた多重ロジスティック回帰分析において、女性抑うつ群の身体活動量が抑うつなし群より有意に低いこと、男女間でそのパターンは異なるものの、抑うつ群で好ましくない食行動が高頻度に認められた。

3. 動脈硬化の促進

持続する抑うつ症状と動脈硬化の進展の関数が職域の日本人男性で検討されている⁴⁷⁾。対象は、2009年4月から2012年3月の間、定期健康診断を受診した、食品会社に勤める1,068人の男性従業員（42-57歳）であった。ベースラインで、高血圧で治療中の者、心血管疾患を有する者、治療を必要とするうつ病を有する者計215人が除かれた。25人が追跡不能であった。抑うつ症状の評価にはCES-Dが用いられ、16点以上が抑うつ症状有とされた。抑うつ症状は、ベースライン時と、引き続き3年間の追跡期間中毎年評価された。3回の評価全てでCES-D得点が16点以上であった抑うつ持続群、3回の評価すべてでCES-D得点が16点未満であった抑うつ無し群、3回の評価のうち、1回もしくは2回CES-D得点が16点以上となった一過性の抑うつ有群が比較された。上腕足首間脈波伝播速度（Brachial-ankle pulse wave velocity; baPWV）は、対象者に5分間の安静を依頼し、Form PWV/ABI（日本コーリン社、小牧）を用いて、ベースラインを含み、追跡期間に毎年1回、計3回測定された。左右のbaPWVの平均値が解析に用いられた。ベースラインの計測

値から3年目の計測値までの変化がアウトカムとされた。baPWVの変化に対する抑うつへの寄与が、ベースライン時の年齢、BMI、喫煙、飲酒、運動、高血圧家族歴、総コレステロール、中性脂肪、HDLコレステロール、血糖、高感度CRP、収縮期血圧を調整した多重線形回帰解析を用いて検討された。828人の参加者のうち、抑うつ持続群は104人(12.6%)、一過性の抑うつ有群76人(9.2%)、抑うつ無し群は648人(78.2%)であった。ベースライン時の血圧およびbaPWVは3群で違いはなかった。3年間の追跡後、抑うつ持続群におけるbaPWVは、抑うつ無し群に比較して、高値をとっていた(1,339±111 cm/s 対 1,308±88 cm/s, $p=0.02$)。baPWVの変化は抑うつ状態と異なり、抑うつ持続群で最も大きかった(抑うつ無し群 18±10 cm/s に対し、抑うつ持続群の変化: 36±28 cm/s; $p=0.02$)。多変量解析において、抑うつ状態とbaPWVの変化の間に関連性が認められた($\beta=0.261$, 95%信頼区間0.198-0.324)。

その他のメカニズムとして、行動面では、アドヒアランスの低下⁴⁸⁾や過体重¹⁾が、より生物学的なメカニズムとしては、交感神経系の緊張⁴⁹⁾、視床下部-下垂体-副腎皮質系の制御不全⁵⁰⁾、血液凝固活性⁵¹⁾や炎症反応^{52), 53)}の亢進といったストレス反応としてのメカニズムが想定されている。さらに、向精神薬の副作用や併存していた心血管疾患¹⁾の影響も指摘されているが、日本人で検証されているものはない。

V. おわりに

日本人地域住民を対象として、抑うつが、脳梗塞発症、脳血管および心疾患死亡と関連のあることが示されている。臨床研究では、抑うつが心不全を含む循環器疾患もしくはそのリスクファクターを有する患者の、心疾患死亡もしくは再入院のリスクを2から5倍増加させることが示されている。抑うつとアウトカムの関係は、うつ状態の評価方法に関わらず、概ね一貫していた。不安は抑うつと併存することで、予後の予測性を高めることが示唆された。抑うつと循環器疾患を結ぶメカニズムとしては、抑うつが好ましくない健康行動や代謝異常(メタボリックシンドローム)と関連する可能性および持続する

抑うつ症状と動脈硬化の進展が関連する知見が出されている。

わが国では、精神疾患と循環器疾患発症および死亡の関連性について、地域住民を対象として行われた研究は少ない^{13), 18), 21), 23)}。いずれの研究も、1990年代から2000年代初めにかけての集団の観察であり、その対象者は高齢者に偏っており、都市部での研究は皆無である。欧米で検証されている抑うつ以外の精神疾患の検証も少ない。循環器疾患の予後に関する臨床研究は、単独の施設の研究、小規模サンプルの研究が多い^{26), 30), 31), 33), 36), 37), 39)}。入院患者の予後調査では、精神疾患を評価するタイミングは一定しておらず、入院時から退院前までと幅が認められた。臨床所見を含めて、多くの交絡要因が検討されており、精神疾患とアウトカムの独立した関連性が見出されようとしている。しかし、社会経済的要因等の交絡要因は検討されていない。一部の研究で伺われる男女差^{21), 39), 42)}については十分な判断に足りる知見はない。メカニズムの検証について、精神疾患と循環器疾患のリスクファクターとの関連性の検討については前向き研究が少なく、精神疾患も抑うつにおける検証が主である^{42), 44), 47)}。

当該テーマに関する研究方法論上のもっとも大きな課題は、症状の変動、寛解のある精神疾患をいかに把握するか、なのかもしれない。診断とそのタイミングの課題とがある。尺度による調査は、臨床診断に比して、測定誤差が研究の精度を下げる可能性がある。また、生涯有病率が高いうつ病や不安障害^{54), 55)}であっても、一時点の調査では、疾患を必ずしも捉えられない。心血管疾患の有病者の心理状態の把握も同様で、尺度を用いた単回の調査では、精神疾患とアウトカムの関連性を過小に評価する可能性がある。今回のレビューでは、精神状態を複数回評価している研究は2研究にとどまり、一つの研究を除き、精神科医の診断で精神疾患が評価されたものはなかった。標準的な尺度を用いて評価された抑うつ気分と比べて、臨床的な手続きを経て評価されたうつ病の方が、冠血管疾患発症との関連性が強いことが示されており⁵⁾、精神疾患(曝露要因)のより妥当な評価が求められる。スクリーニングと医師による診断面接を、毎年繰り返したKawamuraらの研究方法は一つのソリューションと思われる²³⁾。臨

床研究の限界としては、精神疾患が予後規定因子なのか、精神疾患と循環器疾患が併存している状況自体が予後に影響しているのか判別できない可能性がある。循環器疾患患者に、精神疾患を把握した時点で、多くの疾患を併存しているとすれば、何が予後に寄与しているのか分かりにくくなる。わが国には、認知症が心不全患者の再入院のリスクである知見も存在するが⁵⁶⁾、以上の理由で、今回のレビューでは積極的に取り上げなかった。

以上のような限界を考えると、わが国における循環器疾患の要因としての精神疾患については、多くのリサーチクエスチョンが残っている。地域住民を対象とした観察研究において、精神疾患がわが国の循環器疾患の要因となっているかについては、まだ、明確な結論は出ていない。わが国の、心疾患死亡および罹患の最近の動向⁵⁷⁾を考慮すると、都市部における大規模なスケールでの検証によってより明確な関連性が見いだせるかもしれない。精神疾患の疫学研究で用いられる標準化された構造化面接⁵⁸⁾等も応用して、時点有病率だけでなく、生涯有病率を把握することが求められる。また、健康・医療データの整備・拡充はこの種の研究を推進する可能性がある。臨床研究では、精神疾患と循環器疾患の関連性を説明するメカニズムの解明とともに、それらを代替アウトカムとして、精神疾患にアプローチする介入研究の成果は実り多いものとして期待される。

謝 辞

本稿の一部は、令和3年度労災疾病臨床研究事業費補助金。小規模零細事業場の構成員に必要な支援を効率的に提供するツールと仕組みを通してメンタルヘルス対策を浸透させることを目指す実装研究(200401-01)の補助を受けて作成した。開示すべきCOIはない。

文 献

- 1) Correll CU, Solmi M, Veronese N, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry* 2017; 16(2): 163-180.
- 2) Edmondson D, Cohen BE. Posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2013; 55(6): 548-556.
- 3) Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, et al. Symptoms of anxiety and risk of coronary heart disease. The Normative Aging Study. *Circulation* 1994; 90(5): 2225-2229.
- 4) Tyler CV, Schramm SC, Karafa M, et al. Chronic disease risks in young adults with autism spectrum disorder: forewarned is forearmed. *Am J Intellect Dev Disabil* 2011; 116(5): 371-380.
- 5) Rugulies R. Depression as a predictor for coronary heart disease. a review and meta-analysis. *Am J Prev Med* 2002; 23(1): 51-61.
- 6) Van der Kooy K, van Hout H, Marwijk H, et al. Depression and the risk for cardiovascular diseases: systematic review and meta analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22(7): 613-626.
- 7) Pan A, Sun Q, Okereke OI, et al. Depression and risk of stroke morbidity and mortality: a meta-analysis and systematic review. *JAMA* 2011; 306(11): 1241-1249.
- 8) Harshfield EL, Pennells L, Schwartz JE, et al. Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases. *JAMA* 2020; 324(23) : 2396-2405.
- 9) Barth J, Schumacher M, Herrmann-Lingen C. Depression as a risk factor for mortality in patients with coronary heart disease: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004; 66(6): 802-813.
- 10) van Melle JP, de Jonge P, Spijkerman TA, et al. Prognostic association of depression following myocardial infarction with mortality and cardiovascular events: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2004; 66(6): 814-822.
- 11) Celano CM, Millstein RA, Bedoya CA, et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. *Am Heart J* 2015; 170(6): 1105-1115.
- 12) Sansone RA, Sansone LA. Psychiatric disorders: a global look at facts and figures. *Psychiatry (Edg-*

- mont) 2010; 7(12): 16-19.
- 13) Ohira T, Iso H, Satoh S, et al. Prospective study of depressive symptoms and risk of stroke among Japanese. *Stroke* 2001; 32(4): 903-908.
 - 14) Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiatry* 1965; 12: 63-70.
 - 15) 山海知子, 磯博康, 今野弘規, 他. 脳卒中の生命予後, 機能予後に関する疫学的研究 CT所見を中心とした分類を用いた検討. *日本公衛誌* 1998; 45(6): 552-563.
 - 16) 大平哲也, 磯博康, 谷川武, 他. 不安とうつの心身医学 不安, 怒り, うつ症状と循環器系疾患との関連についての前向き疫学研究. *心身医学* 2004; 44(5): 335-341.
 - 17) Shimamoto T, Komachi Y, Inada H, et al. Trends for coronary heart disease and stroke and their risk factors in Japan. *Circulation* 1989; 79: 503-515.
 - 18) Takeida K, Nishi M, Miyake H. Mental depression and death in elderly persons. *J Epidemiol* 1997; 7(4): 210-213.
 - 19) 福田一彦, 小林重雄. 自己評価式抑うつ性尺度の研究. *精神神経学雑誌* 1973; 75(10): 673-679.
 - 20) Okimoto JT, Barnes RF, Veith RC, et al. Screening for depression in geriatric medical patients. *Am J Psychiatry* 1982; 139(6): 799-802.
 - 21) Yasuda N, Mino Y, Koda S, et al. The differential influence of distinct clusters of psychiatric symptoms, as assessed by the general health questionnaire, on cause of death in older persons living in a rural community of Japan. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50(2): 313-320.
 - 22) 中川泰彬, 大坊郁夫. 日本版GHQ 精神的健康調査票 手引き. 東京: 日本文化科学社, 1996.
 - 23) Kawamura T, Shioiri T, Takahashi K, et al. Survival rate and causes of mortality in the elderly with depression: a 15-year prospective study of a Japanese community sample, the Matsunoyama-Niigata suicide prevention project. *J Investig Med* 2007; 55(3): 106-114.
 - 24) 須賀良一, 森田昌宏, 小熊隆夫, 他. 新潟大学式うつ病自己評価尺度 (NSDS) の老年期うつ病スクリーニングテストとしての有用性について. *臨床精神医学* 1990; 19(2): 279-286.
 - 25) Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35(6): 773-782.
 - 26) Nakamura S, Kato K, Yoshida A, et al. Prognostic value of depression, anxiety, and anger in hospitalized cardiovascular disease patients for predicting adverse cardiac outcomes. *Am J Cardiol* 2013; 111(10): 1432-1436.
 - 27) Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB. Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. *Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. JAMA* 1999; 282(18): 1737-1744.
 - 28) 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* 2007; 101(3 Pt 1): 952-960.
 - 29) Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006; 166(10): 1092-1097.
 - 30) Suzuki T, Shiga T, Kuwahara K, et al. Depression and outcomes in hospitalized Japanese patients with cardiovascular disease—Prospective single-center observational study. *Circ J* 2011; 75(10): 2465-2473.
 - 31) Suzuki T, Shiga T, Kuwahara K, et al. Impact of clustered depression and anxiety on mortality and rehospitalization in patients with heart failure. *J Cardiol* 2014; 64(6): 456-462.
 - 32) Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene PR, et al. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press Inc., 1983.
 - 33) Kato N, Kinugawa K, Yao A, et al. Relationship of depressive symptoms with hospitalization and death in Japanese patients with heart failure. *J Card Fail* 2009; 15(10): 912-919.
 - 34) McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285(26):

- 1441-1446.
- 35) 島悟, 鹿野達男, 北村俊則, 他. 新しい抑うつ性自己評価尺度について. 精神医学 1985; 27(6): 717-723.
- 36) Suzuki T, Shiga T, Omori H, et al. Depression and outcomes in Japanese outpatients with cardiovascular disease—A prospective observational study. *Circ J* 2016; 80(12): 2482-2488.
- 37) Suzuki T, Shiga T, Nishimura K, et al. Patient health questionnaire-2 screening for depressive symptoms in Japanese outpatients with heart failure. *Intern Med* 2019; 58(12): 1689-1694.
- 38) Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The patient health questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care* 2003; 41(11): 1284-1292.
- 39) Kabutoya T, Hoshide S, Davidson KW, et al. Sex differences and the prognosis of depressive and nondepressive patients with cardiovascular risk factors: the Japan Morning Surge-Home Blood Pressure (J-HOP) study. *Hypertens Res* 2018; 41(11): 965-972.
- 40) Ishikawa J, Haimoto H, Hoshide S, et al. An increased visceral-subcutaneous adipose tissue ratio is associated with difficult-to-treat hypertension in men. *J Hypertens* 2010; 28(6): 1340-1346.
- 41) Ren Y, Yang H, Browning C, et al. Performance of screening tools in detecting major depressive disorder among patients with coronary heart disease: a systematic review. *Med Sci Monit* 2015; 21: 646-653.
- 42) 大平哲也, 中村知佳子, 今野弘規, 他. 心理的健康の維持・増進のための望ましい生活習慣についての疫学研究. 日本公衆衛生雑誌 2007; 54(4): 226-235.
- 43) Spitzer RL, Williams JB, Kroenke K, et al. Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA* 1994; 272(22): 1749-1756.
- 44) Ohmori Y, Ito H, Morita A, et al. Associations between depression and unhealthy behaviours related to metabolic syndrome: a cross sectional study. *Asia Pac J Clin Nutr* 2017; 26(1): 130-140.
- 45) メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日本内科学会雑誌 2005; 94(4): 794-809.
- 46) Kobayashi S, Murakami K, Sasaki S, et al. Comparison of relative validity of food group intakes estimated by comprehensive and brief-type self-administered diet history questionnaires against 16 d dietary records in Japanese adults. *Public Health Nutr* 2011; 14(7): 1200-1211.
- 47) Satoh H, Fujii S, Tsutsui H. Persistent depression is a significant risk factor for the development of arteriosclerosis in middle-aged Japanese male subjects. *Hypertens Res* 2015; 38(1): 84-88.
- 48) DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160(14): 2101-2107.
- 49) Carney RM, Blumenthal JA, Stein PK, et al. Depression, heart rate variability, and acute myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104(17): 2024-2028.
- 50) Taylor CB, Conrad A, Wilhelm FH, et al. Psychophysiological and cortisol responses to psychological stress in depressed and nondepressed older men and women with elevated cardiovascular disease risk. *Psychosom Med* 2006; 68(4): 538-546.
- 51) Pollock BG, Laghrissi-Thode F, Wagner WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(2): 137-140.
- 52) Brydon L, Walker C, Wawrzyniak A, et al. Synergistic effects of psychological and immune stressors on inflammatory cytokine and sickness responses in humans. *Brain Behav Immun* 2009; 23(2): 217-224.
- 53) Koo JW, Russo SJ, Ferguson D, et al. Nuclear factor-kappaB is a critical mediator of stress-impaired neurogenesis and depressive behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(6): 2669-2674.
- 54) Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results

- from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA* 2003; 289(23): 3095-3105.
- 55) Ishikawa H, Kawakami N, Kessler RC. Lifetime and 12-month prevalence, severity and unmet need for treatment of common mental disorders in Japan: results from the final dataset of World Mental Health Japan Survey. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2016; 25(3): 217-229.
- 56) Umehara T, Katayama N, Tsunematsu M, et al. Factors affecting hospital readmission heart failure patients in Japan: a multicenter retrospective cohort study. *Heart Vessels* 2020; 35(3): 367-375.
- 57) 久松隆史, 三浦克之. 循環器病予防総説シリーズ 6 : 記述疫学編 わが国における心疾患の死亡率・罹患率の動向. *日本循環器病予防学会誌* 2018 ; 53 (1) : 1-8.
- 58) Kessler RC, Ustun TB. The World Mental Health (WMH) survey initiative version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004; 13(2): 93-121.
-