

氏名・(本籍)	吉沢 和久 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博甲第 1076 号
学位授与の日付	令和 4 年 9 月 29 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
研究科・専攻	医学系研究科医学専攻
学位論文題名	Severity of Depressive Symptoms is Associated with Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with a Major Depressive Episode (うつ病入院患者におけるうつ病の重症度と静脈血栓塞栓症との関連)
論文審査委員	(主査) 渡邊博之 教授 (副査) 中永士師明 教授 新山幸俊 教授

学位論文内容要旨

研究成績

Severity of Depressive Symptoms is Associated with Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with a Major Depressive Episode
(うつ病入院患者におけるうつ病の重症度と静脈血栓塞栓症との関連)

申請者氏名 吉沢 和久

研究目的

静脈血栓塞栓症 (VTE) は深部静脈血栓症 (DVT) と肺塞栓症 (PE) を含む疾患であり、突然死や入院の長期化等との関連が報告されている。これは精神科患者においても同様であり、精神科入院患者の突然死の原因を調べた研究では、4~11%が PE であった。従って精神科患者における VTE のリスクを評価することは、患者の予後のために重要である。

これまでの研究でうつ病エピソードと DVT の関連が報告されているが、うつ病の重症度やエピソード期間との関連は明らかになっていない。

電気けいれん療法 (ECT) はうつ病エピソードの治療法の一つであり、重症もしくは薬剤抵抗性の場合に選択されることが多い。ECT を受けるうつ病エピソードの患者は重症もしくはエピソード期間が長いことから、VTE のリスクが高い可能性がある。

本研究ではうつ病エピソード入院患者を対象に、交絡因子を考慮した上で、重症度、エピソード期間と VTE の関連を後方視的カルテ調査にて評価した。また ECT を受けたうつ病エピソード入院患者の VTE 発症率や ECT への影響を調査した。

研究方法

対象：2018年1月1日から2020年12月31日までの間に大うつ病性障害もしくはうつ状態を呈する双極性障害として秋田大学医学部附属病院精神科に入院し、入院後1週間以内に VTE スクリーニングを受けた患者を対象とした (N=139)。VTE スクリーニング陽性の場合には造影 CT で VTE の有無を評価した。VTE スクリーニングを受けたが造影 CT に同意しなかった 6 名は除外し、最終的に 133 名を解析対象とした。なお ECT を受けた患者は 20 名だった。

方法：VTE スクリーニングは NANOPIA®D-dimer で測定した血漿中 D ダイマー値により行い、 $1.0 \mu\text{g}/\text{mI}$ 以上の場合を陽性とした。陽性の場合には測定から 12 時間以内に造影 CT を行い、VTE の有無を評価した。うつ病の重症度は HAM-D17 で評価した。重症度、エピソード期間と VTE との関連を評価するため、年齢、性別、疾患の種類、向精神薬の使用、HAM-D17 の得点、うつ病エピソード期間、高血圧症・脂質異常症・糖尿病の有無、その他 DVT のリスクと考えられる既往歴を調整した上で、ロジスティック回帰分析を行った。また、ECT を受けた 20 名については ECT 開始の遅延日数も調査した。

解析対象となった 133 名の患者のうち 10.5% (14/133) が無症候性 VTE と診断された。VTE 陽性群は VTE 陰性群に比べてうつ病の重症度が有意に高かったが、それ以外の項目では両群間に有意差はなかった。ロジスティック回帰分析の結果、うつ病の重症度は VTE の有無と有意に関連していた (オッズ比 1.220、95%信頼区間 1.081-1.377、 $p=0.001$)。

期間中に ECT を受けた 20 名のうち 35% (7/20) が無症候性 VTE と診断された。7 名の患者は全員経口抗凝固薬で治療を受け、D ダイマーの正常化もしくは造影 CT での VTE 消失を確認された後に ECT が行われた。VTE 治療のため、ECT 開始は平均 11 日 (0~21 日) 遅れた。

結論

本研究より、うつ病エピソード入院患者において、うつ病の重症度が VTE と関連していたこと、ECT を受けたうつ病エピソード入院患者の VTE 発症率が 35% と高いことが明らかになった。一方で、エピソード期間と VTE との間には有意な関連性を認めなかった。

本研究は、うつ病エピソード入院患者において、交絡因子を考慮した上でうつ病の重症度と VTE との関連性を検討した最初の研究である。横断的な所見の評価であるため、うつ病の重症度が VTE の危険因子であることを結論づけることはできないが、VTE がうつ病を悪化させるとは考えづらい。一般人口を対象とした研究でも抑うつ症状が VTE 発症を予期していたことから、抑うつ症状もしくは症状に関連する何らかの要因が VTE の危険因子であるかもしれない。

本研究はうつ病症状の項目ごとのリスクや、向精神薬の力価による影響については評価できていない。より大きなサンプルサイズや交絡因子の評価をもとに、今後さらなる研究が必要と考えられる。

学位（博士一甲）論文審査結果の要旨

主査：渡邊 博之

申請者：吉沢 和久

論文題目：Severity of Depressive Symptoms is Associated with Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with a Major Depressive Episode

(和訳)：うつ病入院患者におけるうつ病の重症度と静脈血栓塞栓症との関連

要旨

精神科入院患者において、うつ病は静脈血栓塞栓症（VTE）の危険因子であることが知られている。しかし、うつ病の重症度やエピソード期間と VTE 発症との関連を示した研究はこれまでなかった。とくに薬剤抵抗性のため電気けいれん療法を受けた重症患者の VTE 有病率は不明であった。そこで本研究において、著者はうつ病入院患者の VTE に関連する要因を、後方視的カルテ調査で評価した。当院に入院した 133 名のうつ病患者を対象とし、VTE は造影 CT の所見に基づいて診断した。VTE 危険因子（抗うつ薬の投与、抗精神病薬の投与、身体合併症等）を共変量として調整した上でロジスティック回帰分析を行っている。結果として、10.5%に無症候性 VTE を検出した。また、うつ病の重症度は VTE と有意に関連していることを明らかにした。さらに、電気けいれん療法を要した患者では VTE 有病率が 35% と高率であることを明らかにした。これらの結果から、著者はうつ病入院患者の VTE 発症リスクとして、うつ病の重症度が寄与することを示したといえる。

本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

これまで精神疾患その中でもうつ病が VTE の危険因子であることは、知られていた。しかし、うつ病の重症度と VTE 発症の関連を示した研究はなく、著者がその点に注目し研究を開始したことは、斬新的な点である。また重症患者の治療

内容にも着目し、一般的な薬物療法以外の非薬物療法を受けた患者群で VTE 発症を解析した点でも斬新な研究である。

2) 重要性

本研究では、現時点のうつのエピソード期間ではなく、重症度が VTE 発症に相関したことを明らかにしている。このことは、今後のうつ病患者の入院中管理モニタリングの方針を決めるうえで臨床上有用であると考えられる。また電気けいれん療法を要した患者では、VTE 有病率が 35% と高率であることを明らかにしており、電気けいれん療法後の VTE 発症に警笛をならすことにもつながり、非常に重要である。

3) 研究方法の正確性

本研究での VTE の診断は造影 CT 所見にもとづいており、正確である。また本研究で採用したうつ病重症度評価指標は、世界的に最もよく使用されている Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D17) であり、研究方法に問題はない。また、VTE とうつ病重症度の相関に関しては、非 VTE 群の数値との間に統計学的検討を加えており客観的な評価で正確性があると考えられる。

4) 表現の明瞭さ

これまでの問題点を背景で明らかにし、さらに研究目的、方法、実験結果、考察を簡潔、明瞭に記載している。また本研究の limitation についても明確に言及している。

以上から、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。