

軽症心筋梗塞例の抑うつと予後規定因子の関係

菅谷 寿理¹, 福間 長知², 牛島 明子², 加藤 祐子², 愛須 紀子²,
土田 貴也², 高橋 啓², 岸田 浩², 水野 杏一²

【目的】軽症心筋梗塞患者における抑うつが、自律神経系や酸化ストレスに影響を及ぼすか否かを検討した。
【方法】対象は発症後14±1日経過した軽症の急性心筋梗塞患者男性16例、年齢65±6歳。全例にSDS(self-rating depression scale)を評価し、8-isoprostaneとMnSOD血中濃度を測定。心拍変動周波数解析より夜間就寝中の低周波数成分(LF)と高周波数成分(HF)を算出。【結果】1)対象のSDSは40±8点。年齢などの臨床背景と関連なし。2)SDSは、HFと負相関、LF/HFと正相関。3)SDSは、血中8-isoprostane濃度と負相関、血中MnSOD濃度とは関連なし。【考察】軽症心筋梗塞例にみられる軽度抑うつは、自律神経機能に影響を及ぼした。しかし酸化ストレスマーカーとの関連は過去の報告と異なり、軽症心筋梗塞の抑うつは重症例とは異なる特徴を有すると考えられる。

KEY WORDS: myocardial infarction, depression, autonomic nervous system, oxidative stress

Sugaya J, Fukuma N, Ushijima A, Kato Y, Aisu N, Tsuchida T, Takahashi H, Kishida H, Mizuno K: **The relationship of depression and prognostic factors in patients with mild acute myocardial infarction.** J Jpn Coron Assoc 2009; 15: 198-201

I. はじめに

心筋梗塞後に、うつ病や抑うつ状態を合併することはよく知られている。Schleiferらによると、心筋梗塞後患者が抑うつ症状を示す頻度は、心筋梗塞患者の45%としている¹⁾。その理由には、急性心筋梗塞が致死率の低い疾患であるため、強い精神的ストレスにより抑うつ状態に陥りやすくなることが考えられる。冠動脈疾患に合併する抑うつ状態は予後不良と関連しており、独立した予後規定因子となることが、これまでの研究で明らかにされている²⁾。

Frasure-Smithらは、222例の心筋梗塞発作後6カ月の死亡率は抑うつ状態の続いた例で17%と、抑うつ状態でなかった例3%に比べて著しく高率であることを報告している³⁾。しかし、心不全などの合併のない軽症心筋梗塞後患者における抑うつが、予後に影響を及ぼしうるか否かは明らかではない。そこで本研究では、軽症心筋梗塞発症後2週間において見られる抑うつ状態が、心筋梗塞の予後規定因子である自律神経機能障害^{4,5)}と酸化ストレスに及ぼす影響を検討した。

II. 対象と方法

対象は、当院に入院した急性心筋梗塞後の男性患者16例(年齢65±6歳)で、心筋梗塞後の最大CK(creatinine kinase)

は3000 IU/l未満の症例である。対象には、虚血がコントロールされていない例、非代償性心不全例、不整脈が頻発している例、心筋梗塞発症前にうつ病と診断されていた例は含まれていない。急性心筋梗塞発症後2週間(14±1日)における抑うつ状態を、ZungのSDS(self-rating depression scale, 自己評価式抑うつ性尺度)日本語版⁶⁾により評価した。福田らによれば、日本人の正常対照群でSDS平均値が35±12点、うつ病患者群では60±7点であり、40点未満が『抑うつ性は乏しい』、40点台が『軽度の抑うつがある』、50点以上が『中等度の抑うつがある』と判定される。また、同時期に肘静脈より採血を行い、酸化ストレスを血中8-isoprostane、消去系をMnSODにより、enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA)法で測定した。またホルター心電図により、夜間就寝中(0:00～6:00 am)の心拍変動を周波数解析し、低周波成分LF(0.04～0.15 Hz)と高周波成分HF(0.15～0.45 Hz)に分離定量し、自律神経機能を評価した。

III. 結果

対象のSDS得点は40±8点で、全例が50点未満であり、抑うつ性がないか、あるいは軽度の抑うつと判定された。対象を、正常であるSDS40点未満と、軽度抑うつである40点以上とで分類すると、発症後の日数、年齢、体格、高血圧・糖尿病の有無、喫煙歴は、両群間に差はなかった(表1)。また、心筋梗塞の重症度では、最大CK値、左室駆出分画、梗塞部位、投与薬剤にも差はなかった(表2)。

自律神経機能を反映する心拍変動との関係では、SDS

¹日本医科大学生理機能センター、²同内科学循環器部門(〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5)(本論文の要旨は第20回日本冠疾患学会学術集会、2006年12月・東京で発表した)(2008.11.12受付、2009.4.24受理)

表1 臨床背景

	SDS<40 (n=7)	SDS≥40 (n=9)	
発症後(日)	14±3	14±4	ns
年齢(歳)	67±4	63±7	ns
BMI(kg/m ²)	23.0±2.7	22.8±1.9	ns
高血圧(%)	5/7(71)	7/9(78)	ns
糖尿病(%)	3/7(43)	6/9(67)	ns
喫煙(%)	4/7(57)	6/9(67)	ns

ns, not significant as compared between SDS<40 and ≥40 groups.

表2 心筋梗塞所見

	SDS<40 (n=7)	SDS≥40 (n=9)	
Max CK (IU/l)	1398±1231	1405±1079	ns
LVEF (%)	56.8±12.7	50.6±16.5	ns
梗塞部位			
前側壁	3	3	
下後壁	4	6	ns
投与薬			
ACE-I・ARB	4	6	
Ca拮抗剤	0	0	
硝酸薬	5	5	ns
β遮断薬	3	3	

ns, not significant as compared between SDS<40 and ≥40 groups; CK, creatine kinase; LVEF, left ventricular ejection fraction; ACE-I, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker.

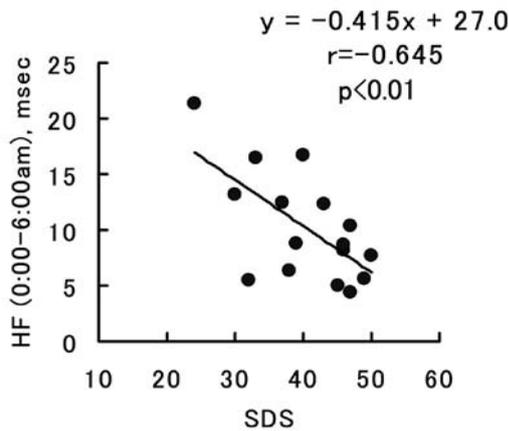


図1 SDSとHFの関係
HF (0:00-6:00 am), Mean power of high frequency component of heart rate variability from 0:00 to 6:00 am.

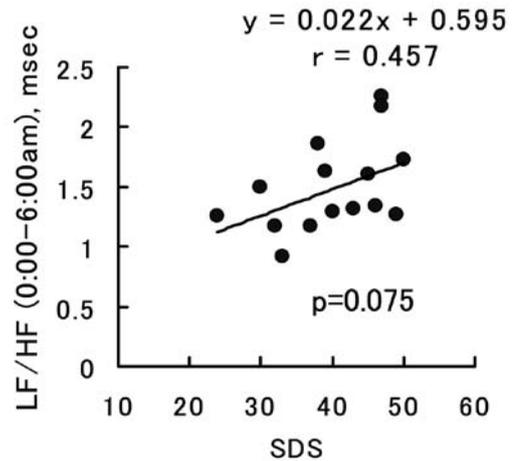


図2 SDSとLF/HFの関係
LF/HF (0:00-6:00 am), Mean ratio of low to high frequency component of heart rate variability from 0:00 to 6:00 am.

は夜間 HF と $r=-0.645$ の負の相関(図1), 夜間 LF/HF と $r=0.457$ の正相関傾向(図2)があり, SDS 得点が上昇すると副交感神経機能指標である HF は抑制され, 交感神経機能指標である LF/HF は亢進した. 酸化ストレスマーカーである血中 8-isoprostane 濃度と SDS との関係は, $r=-0.478$ の負相関傾向(図3)を示し, SDS 得点が高くなると酸化ストレスは減弱する傾向を示した. また, 抗酸化酵素である血中 MnSOD 濃度と SDS には有意な関連を認めなかった($r=0.111$)(図4).

IV. 考 察

本研究では, 軽症心筋梗塞患者に合併した軽度の抑うつ状態と, 冠動脈疾患の病態を反映する因子である自律神経機能および酸化ストレスマーカーの関係を検討した. その結果, 抑うつの指標は交感神経緊張を示す LF/HF の増加, および副交感神経障害を示す HF の低下と,

それぞれ関連した. しかし, この抑うつ傾向は酸化ストレスマーカー(8-isoprostane)の低下とも関連した.

本研究で見られた心筋梗塞後の抑うつと自律神経機能障害との関連は, 軽症心筋梗塞の軽度の抑うつであっても心筋梗塞の予後に影響を与え得ることを示唆している. Kleiger らの報告によると, 808 名の心筋梗塞後患者で発症後平均 11 日経過した時点で評価された心拍変動低下は, 死亡率の相対危険度が 5.3 倍になるとしている⁷⁾. その他にも多くの研究で同様の結果が確認されており^{8,9)}, 交感神経が緊張し副交感神経が抑制された自律神経機能の異常な状態が, 心筋梗塞の病態, 予後に影響を及ぼすものと考えられる. また Drago らの研究では, 心筋梗塞発症後 7 日から 14 日までの間で診断された大うつ病で自律神経機能障害を合併した群では予後不良であるとしている¹⁰⁾. これらの研究は, 本研究と同じ時期に心拍変動や抑うつが評価されており, 本研究の結果を理解するため

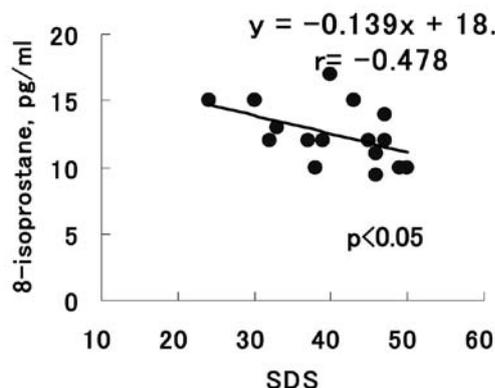


図3 SDSと8-isoprostaneの関係

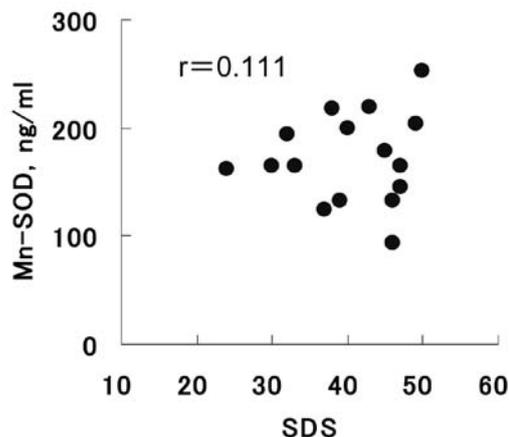


図4 SDSとMn-SODの関係

の重要な知見を与えている。しかし、本研究は、対象がCK 3000 IU/l未満の軽症心筋梗塞で、大うつ病を含まない症例に限定し検討した点が異なっている。これまでの研究と併せて考えると、本研究で見られた軽症心筋梗塞患者における抑うつと自律神経障害との関係は、軽度抑うつによる自律神経障害を示すものと考えられる。

本研究では、うつによる心筋梗塞の病態悪化機序の一つである酸化ストレスについても検討した。抑うつは、酸化ストレスマーカーである8-isoprostane濃度の低下と関連し、抗酸化酵素であるMnSOD濃度には影響しなかった。心筋梗塞急性期の酸化ストレス増大は、主に虚血・虚血後再還流によって生体内での活性酸素・フリーラジカルの産生が亢進することからもたらされる。8-isoprostaneはアラキドン酸の過酸化反応産物の一種で、酸化ストレスによる脂質過酸化の特異的な高感度マーカーである。今回の検討では、抑うつがフリーラジカルの増加などに関連する^{11,12)}との従来の報告に反し、抑うつが強くなると酸化ストレスが減少する結果となった。

この抑うつと酸化ストレスの関係に関して、これまでの研究と何故異なるか、その理由は本研究の結果のみからは明らかにできない。可能性のある機序としては、抑うつと相反する心理社会的因子の関与が考えられる。冠動脈疾患患者は、性格行動特性としてタイプA行動パターンを示すことが多いことはよく知られている¹³⁾。性格的には競争的、野心的、精力的であり、行動は機敏、性急で常に仕事に追われ、多くの仕事に巻き込まれていて、身体面では高血圧症、高脂血症が多いという特徴をもつ。このタイプA行動は、副交感神経機能への影響に関しては諸説があり明らかではないが、酸化ストレス増大をもたらすことが知られている¹⁴⁾。

本研究のように軽症心筋梗塞では、これらタイプAの患者は致命的疾患に罹患したとの病識に乏しく、発症前のタイプA行動パターンが強い人ほど、発症後もタイプ

A行動は修正されず、喫煙も続けている可能性が高い。今回の検討では症例数が少なく提示しなかったが、タイプA得点と抑うつ得点とは負の相関関係であった。本研究のように、大うつ病はなく軽度うつがほとんどの症例では、抑うつよりタイプA行動パターンのような心理社会的因子が、より強く酸化ストレスに影響を及ぼした可能性がある。

本研究では、酸化ストレスに対する防御因子としてMnSODを検討した。その結果は、抑うつとMnSODとは関連を認めなかった。これは、MnSODの濃度が単純に防御因子の状況を表していないことによると考えられる。MnSODは酸化ストレス曝露により誘導され増加するという一面を有するため、その濃度は酸化ストレス防御系の機能のみを反映できない。特に、定常状態になく酸化ストレスに曝露されている心筋梗塞急性期の患者では、MnSOD濃度は複雑な過程を経て決定されることになり、それにより本研究の結果が導かれたと考えられる。

本研究のように、軽症心筋梗塞における軽度の抑うつは副交感神経機能には影響を及ぼしたが、酸化ストレス指標悪化とは関連しなかった。しかし、抑うつによる副交感神経機能低下のみでも、予後に影響を与え得ると考えられるため、軽症心筋梗塞患者における抑うつの評価は臨床的意義を有すると考えられる。本研究の特徴は、私たちが遭遇することの多い軽症心筋梗塞の軽度抑うつを対象としたところである。大うつ病のように投薬治療が必要である状態ではない軽度の抑うつであっても、予後と関連する自律神経機能異常をもたらす可能性があり、相応の対策が必要であると考えられる。これには薬物療法のみならず、認知行動療法や運動療法(心臓リハビリテーション)などが含まれる。また、軽症心筋梗塞の抑うつが自律神経系と酸化ストレスに与える影響に乖離があったことや、SDSで表されない仮面うつ病の存在は留意すべき点であり、将来のさらなる検討が待たれる。

V. 結 語

軽症心筋梗塞患者における軽度の抑うつであっても、心疾患の予後規定因子である心拍変動の異常をもたらすため、対策が必要である。

文 献

- 1) Schleifer SJ, Macari-Hinson MM, Coyle DA, Slater WR, Kahn M, Gorlin R, Zucker HD: The nature and course of depression following myocardial infarction. *Arch Intern Med* 1989; **149**: 1785-1789
- 2) Ariyo AA, Haan M, Tangen CM, Rutledge JC, Cushman M, Dobs A, Furberg CD: Depressive symptoms and risks of coronary heart disease and mortality in elderly Americans. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *Circulation* 2000; **102**: 1773-1779
- 3) Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M: Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; **270**: 1819-1825
- 4) Rosenman RH, Brand RJ, Jenkins D, Friedman M, Straus R, Wurm M: Coronary heart disease in Western Collaborative Group Study. Final follow-up experience of 8 1/2 years. *JAMA* 1975; **233**: 872-877
- 5) La Rovere MT, Bigger JT Jr, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ: Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators. *Lancet* 1998; **351**: 478-484
- 6) 福田一彦, 小林重雄: 日本版SDS使用手引, 三京房, 1983
- 7) Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ: Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; **59**: 256-262
- 8) Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN: Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992; **85**: 164-171
- 9) Farrell TG, Bashir Y, Cripps T, Malik M, Poloniecki J, Bennett ED, Ward DE, Camm AJ: Risk stratification for arrhythmic events in post-infarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991; **18**: 687-697
- 10) Drago S, Bergerone S, Anselmino M, Varalda PG, Cascio B, Palumbo L, Angelini G, Trevi PG: Depression in patients with acute myocardial infarction: Influence on autonomic nervous system and prognostic role. Results of a five-year follow-up study. *Int J Cardiol* 2007; **115**: 46-51
- 11) Tsuboi H, Shimoi K, Kinane N, Oguni I, Kobayashi F: Depressive symptoms are independently correlated with lipid peroxidation in a female population comparison with vitamins and carotenoids. *J Psychosomatic Res* 2004; **56**: 53-58
- 12) Irie M, Asami S, Nagata S, Ikeda M, Miyake M, Kasai H: Psychosocial factors as a potential trigger of oxidative DNA damage in human leukocytes. *Jpn J Cancer Res* 2001; **92**: 367-376
- 13) Friedman M, Rosenman RH: Association of specific overt behavior pattern with blood and cardiovascular findings; blood cholesterol level, blood clotting time, incidence of arcus senilis, and clinical coronary artery disease. *JAMA* 1959; **169**: 1286-1296
- 14) Adachi S, Kawamura K, Takemoto K: Oxidative damage of nuclear DNA in liver of rats exposed to psychological stress. *Cancer Res* 1993; **53**: 4153-4155