

令和元年6月20日現在

機関番号：82611

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09735

研究課題名(和文)筋強直性ジストロフィーの認知行動療法

研究課題名(英文) Development of cognitive behavioral therapy for myotonic dystrophy type 1 patients

研究代表者

木村 円 (Kimura, En)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・トランスレーショナル・メディカルセンター・客員研究員

研究者番号：60433025

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：筋強直性ジストロフィー1型(DM1)は多様な症状を呈する難病であり、治療薬の開発と並行して患者の生活の質(QOL)や介護者の介護負担感の改善のための多職種連携による統合的な取り組みも重要である。我々は、心理・社会的支援プログラム開発の事前研究としてDM1患者のQOLおよび介護負担感の調査を行い、参加者のQOLおよび介護負担感の傾向とこれらの概念と他の要素との関連について明らかにした。その結果、患者と介護者の症状に関する共通理解を促進し、患者の自発的な活動性を高めることがQOL改善と介護負担感減少につながると考え、症状に関する心理教育や患者の活動増を目的とした介入プログラムの開発を計画した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

十分に効果的な治療法がない中で、多様な症状に苦しむDM1患者とその介護者や家族が慢性的な症状と向き合いながらより生き生きとした人生を送るための支援は重要である。本研究はこのための一歩として、十分に明らかにされていなかった患者QOLと介護者の負担感の傾向を調査し、認知行動療法を基盤とした介入プログラムの開発に取り掛かった。薬の開発と並行して、薬に頼らない心理・社会的な方法を用いたケアの選択肢を患者とその家族や介護者に対して提供するための取り組みとしての意義が本研究にはある。

研究成果の概要(英文)：Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a disease that presents multi-systemic symptoms and is currently without a cure. Due to these characteristics, an integrated effort by multidisciplinary collaborations to improve patients' quality of life (QOL) and caregivers' burden is crucial, alongside drug development initiatives. As a pre-study for the development of psychosocial intervention program, we have performed a study on QOL and caregiving burden of DM1 patients and their caregivers. Findings include the characteristics of these variables and the relationship between these and other variables. These results indicate that the intervention program should involve psychoeducation which promotes a common understanding of the disease between patient and caregiver, and should also focus on increase in activity for the patients. Based on these results, we have initiated the planning process for the development of intervention program.

研究分野：神経内科学

キーワード：筋強直性ジストロフィー QOL 介護負担感 心理社会的アプローチ CBT 神経心理学的アプローチ

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

筋ジストロフィーなどの筋疾患には、骨格筋の機能低下による運動障害のみならず様々な合併症が存在する。常染色体優性遺伝の希少疾患であり 100,000 人に約 10 人が罹患するといわれる筋強直性ジストロフィー 1 型 (DM1) では、このような症状の多様性が特に顕著であり、骨格筋の症状以上に療養上の問題となっている。主な症状は、筋力低下、ミオトニー、消化器症状、心肺機能の低下、嚥下障害、視覚や聴覚障害、内分泌機能低下、疼痛、日中の眠気や疲労感など、多岐に渡る。これら多面的要素の存在は骨格筋症状のみを治療対象とすることが不十分であることを意味し、患者の生命予後や QOL を高めるためには医療、理学療法、食事療法、療育、心理・社会的支援など多領域による統合的なケアが必要であることが指摘されている。十分に効果的な治療法がない中で、多様な症状に苦しむ DM1 患者の QOL の改善や社会参加を高める心理的側面からの介入や支援の検討が重要である。この点に着目した研究が欧州で行われた「DM1 患者の活動量増加を目標とした認知行動療法および有酸素運動トレーニングによる介入と通常治療の効果比較研究 (OPTIMISTIC)」で、DM1 患者に対してよりよいケア水準の提供を目的として認知行動療法 (CBT) による介入効果を測定した。CBT とは、患者が直面する問題に対する考え方や行動に変化を起こすことで、より効果的な問題解決能力を目指す心理療法である。OPTIMISTIC では患者の慢性疲労感の症状に着目し、患者の考え方や行動に対する心理的介入を通して参加者の活動量増加を実証した。CBT による身体症状を持つ人々への介入は国内において実施されているが、筋疾患症状に対する CBT による心理的介入に関する効果実証研究は存在しない。これ以前に、国内の DM1 患者やその介護者が具体的にどのようなことに困難を感じているかについての先行研究もほとんどないため、患者の生活の質 (QOL) や介護者の介護負担感を事前に調査する必要がある。

### 2. 研究の目的

本プロジェクトの最終的な目的は国内の DM1 患者に対する CBT 介入の有効性をランダム化比較試験の実施により検討することにある。その前段階の研究として患者の QOL および介護者の介護負担感を調査し、患者と介護者が困難を感じる症状や状態を明らかにする。この調査の結果を CBT プログラムに取り入れ、患者自身が症状に対する新しい対処方法を学ぶことで、疾患の日常生活に及ぼす影響をコントロールするための CBT を中心とした新しいセルフケアの方法を確立することを目指す。

### 3. 研究の方法

DM1 の患者およびその介護者を対象に横断研究を実施した。患者は 18 歳以上 70 歳未満であり、遺伝子解析で DM1 と診断され、自身で移動が可能 (車いすや補助具の使用可) な患者を研究対象として、研究実施施設の外来来院時や患者支援団体のニュースレターに掲載した広告を通してリクルートを行った。参加者からは年齢、性別、DMPK 遺伝子の CTG 繰り返し配列数、BMI の情報を、介護者からは患者との関係を収集した。次に、患者自身に、健康関連 QOL (HRQOL) の質問紙である SF-36v2、抑うつ症状を測る CES-D Scale (CES-D)、日中の眠気を測る Epworth Sleepiness Scale (ESS)、日常生活動作 (ADL) の尺度である Barthel Index について回答してもらった。介護者には、患者の立場で SF-36v2、CES-D、および ESS の各質問紙に回答し、自身の介護負担感について Zarit Caregiver Burden Interview (ZBI) の質問紙に回答してもらった。得られた回答の傾向は記述統計によってまとめられ、変数同士の関係はピアソンの積率相関係数を使用した分析を行った。さらに、重回帰分析によって HRQOL、抑うつ症状、日中の眠気および介護負担感のスコアが他の変数によって予測可能かどうかを分析した。本研究は、国立精神・神経医療研究センター及び国立病院機構青森病院における倫理委員会の承認を受けて実施した。

### 4. 研究成果

(1) 51 人の患者と 43 人の介護者が本研究に参加した。患者の平均年齢は 44.7 歳で、女性は全体の 51% であった。DMPK 遺伝子の CTG 繰り返し配列数の平均 ± 標準偏差 (SD) は  $894.6 \pm 445.3$  回で、ADL の程度については Barthel Index の平均 ± SD が  $90.4 \pm 10.3$  であった。SF-36v2 による HRQOL については、身体的健康度を表す PCS と精神的健康度を表す MCS のスコア平均 ± SD はそれぞれ  $29.0 \pm 15.0$  と  $52.3 \pm 9.3$  であった。その他、SF-36v2 の 8 つの下位領域、CES-D および ESS の各結果は表 1 の通りとなった。患者回答による SF-36v2 の結果と国民標準値を比較すると、心の健康 (MH) と社会生活機能 (SF) の領域は国民標準値と近い結果であったが、身体的健康に関連した領域については研究参加者の平均スコアと国民標準値のとの間により大きな差がみられた (図 1)。一方、介護者は全体の 53.5% が女性であり、患者との関係では親 (48.8%) と配偶者 (41.9%) が大多数を占め、子による介護は 4.7% であった。介護負担感を示す ZBI のスコア平均 ± SD は  $20.7 \pm 17.4$  であった。介護者が患者の立場で回答した SF-36v2、CES-D および ESS の各結果は表 2 の通りとなった。HRQOL について、患者自身の回答結果と介護者が患者の立場で回答した結果を比べると、その差が最も大きかったのは社会生活機能 (SF) の平均スコア (差: 7.5 点) であり、患者の方が自身の社会的な機能をポジティブに回答していた。

表1 参加者の特徴 - 患者

	合計
n	51
年齢	44.7 ± 10.3
性別	
男性	25
女性	26
BMI	23.9 ± 4.0
CTG配列反復数	894.6 ± 445.3
パーセル・インデックス	90.4 ± 10.3
SF-36v2	
身体的健康度 (PCS)	29.0 ± 15.0
精神的健康度 (MCS)	52.3 ± 9.3
身体機能 (PF)	19.3 ± 18.5
日常役割機能 (身体) (RP)	36.3 ± 16.3
体の痛み (BP)	45.4 ± 12.5
全体的健康感 (GH)	38.2 ± 10.1
活力 (VT)	43.0 ± 11.3
社会生活機能 (SF)	48.0 ± 11.5
日常役割機能 (精神) (RE)	44.6 ± 12.3
心の健康 (MH)	49.7 ± 8.9
CES-D	14.3 ± 8.5
ESS	8.6 ± 4.9

データは平均 ± 標準偏差として表示した。

(2) ピアソンの積率相関係数による分析の結果、患者の回答による PCS と抑うつとの程度との間 ( $r = -0.46, P < 0.01$ ) および PCS と ADL との間 ( $r = 0.51, P < 0.01$ ) に相関がみられた。さらに、抑うつと日中の眠気との間にも相関がみられた ( $r = 0.44, P < 0.01$ )。一方、介護者の感じる介護負担感、ADL のスコアとの間に ( $r = -0.46, P < 0.01$ ) さらに介護者が回答した患者の抑うつとの間 ( $r = 0.51, P < 0.01$ ) の間に相関がみられた。

(3) 重回帰分析の結果、年齢、性別、CTG 配列反復数および BMI によって構成した変数の組み合わせは HRQOL、抑うつ、日中の眠気のそれぞれを予測しなかった ( $P > 0.07$ )。一方、介護負担感、介護者が患者の立場で回答した CES-D、Barthel Index および CTG 配列反復数の3変数の組み合わせによって有意に予測された ( $R^2 = 0.35, P < 0.001$ )。

以下に考察する。まず、本研究の参加者においては SF-36v2 による身体的 QOL と比べて精神的 QOL が高い結果となった。先行研究の結果は様々であるが、同様の傾向が指摘された研究においては慢性疾患を抱えた患者が高い精神的 QOL を保つ現象について「レスポンスシフト」という概念で説明を試みている。これは、患者の内的な基準、価値観および意味に起こる変化によって患者自身が病に順応する過程を表す。慢性疾患である DM1 と生きる患者にとってこのような調整作業は現実的であり、本研究の結果を説明する上でも適当である。その他の説明として、DM1 患者が抱える認知機能の障害が知覚機能に影響し、症状を認識することが難しい傾向が指摘されている。本研究では患者の認知機能を調査していないため先行研究と比較はできないが、国内の患者の状況について今後の調査課題となりうる。

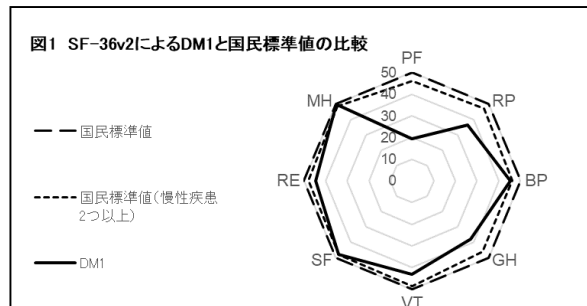
患者の抑うつ症状に関する平均スコアは、抑うつが存在が疑われる得点として CES-D が定める 16 点以上とならなかったが、個々の回答を見ると 16 点以上となった患者は 51 名中 19 名 (全体の 37.3%) 存在したため、研究参加者における精神的 QOL が高い傾向とは必ずしも相容れない。身体的健康と抑うつ症状との間に負の相関がみられたことも、参加者における心身状態の相互作用を支持するものである。ただし、先行研究では DM1 の抑うつ症状が、いわゆるうつ病の症状とは原因が異なると考えられている。DM1 の主要な症状であるアパシー (無気力状態) が抑うつ症状として捉えられていると考えるものもあれば、疲労感、筋力低下、睡眠障害など DM1 の身体的な症状が抑うつと重なる点を指摘するものもある。

参加者の日中の眠気に関する平均得点については、ESS において一般的に過度の眠気の症状が存在すると認識されている 10 点を越えなかった ( $8.6 \pm 4.9$ ) が、介護者が患者の立場で回答

表2 参加者の特徴 - 介護者

	合計
n	43
性別	
男性	20
女性	23
患者との関係	
親	21
配偶者	18
子	2
その他	2
ZBI	20.7 ± 17.4
SF-36v2 <sup>a</sup>	
身体的健康度 (PCS)	23.2 ± 15.3
精神的健康度 (MCS)	51.6 ± 11.1
身体機能 (PF)	13.1 ± 17.9
日常役割機能 (身体) (RP)	33.6 ± 14.6
体の痛み (BP)	43.5 ± 11.2
全体的健康感 (GH)	37.5 ± 8.3
活力 (VT)	43.0 ± 10.8
社会生活機能 (SF)	40.5 ± 13.0
日常役割機能 (精神) (RE)	39.7 ± 13.8
心の健康 (MH)	47.4 ± 10.1
CES-D <sup>a</sup>	14.1 ± 10.1
ESS <sup>a</sup>	10.3 ± 5.9

データは平均 ± 標準偏差として表示した。<sup>a</sup> これらの質問紙では患者の状態について介護者が回答した。



した ESS の平均得点は  $10.3 \pm 5.9$  と患者回答よりも高得点であった。日中の眠気は DM1 にもっともよくみられる症状の内の一つであり、疲労感とともに HRQOL を悪化させる要因とされている。さらに、前述の通り DM1 患者の症状に対する主観的な認識が他者から見た認識と異なる傾向も報告されており、このことが患者回答と介護者回答の差を説明する一つの要素であるとも考えられる。

重回帰分析の結果から、本研究参加者の生物学および遺伝学的特徴は HRQOL、抑うつ症状および日中の眠気を予測しないことがわかった。先行研究では DM1 患者の身体的・精神的健康の関連因子として、痛み、疾患の重症度、疲労感、職業の有無、社会参加の程度など様々な要素が挙げられている。このことから DM1 患者の QOL を考えるにあたり、生物学特徴のみならず心理社会的な特徴も検討する必要があることが強調される。

翻って、本研究の参加介護者における介護負担感は、ある筋疾患の先行研究において顕著な負担感があると定められた ZBI の 21 点以上という得点に満たなかった。ただし、43 名中 16 名（全体の 37.2%）は 21 点以上であり、DM1 の介護者に対する支援の重要性が示唆された。さらに、介護負担感は患者の ADL との間に負の相関が、介護者が回答した患者の抑うつ症状との間に正の相関がそれぞれみられた。重回帰分析の結果も同様に、介護者が患者について報告した CES-D、Barthel Index および CTG 配列反復数の組み合わせが介護負担感を有意に予測するものとなった。日常生活の動作において患者が介護者に依存する必要性が増えると、介護負担も増加することは理解に難しくなく、介護者の負担軽減のためには患者の ADL サポートが必須であるといえる。ただし、介護負担と ADL の関係性がみられないという先行研究結果も報告されているため、今後も検討を要する。また、患者に多くの抑うつ症状を認識する介護者ほど介護負担感が大きい結果となった。介護負担感と患者自身が回答した抑うつ症状との関係では相関がみられなかったため、介護者が患者をどのように捉えるかについては介護者の心理的状態が影響している可能性が考えられる。先行研究においても介護者の抑うつや不安の程度が介護負担感に影響するという結果が報告されており、介護者のメンタルヘルスに対する支援や社会的な資源の獲得援助の提供が重要であることが理解された。

以上より、患者と介護者の症状に関する共通理解を促進し、患者の自発的な活動性を高めることが患者自身の QOL と介護者の負担感減少につながると考え、DM1 症状に関する患者と介護者に向けた心理教育および患者の活動増を目的とした CBT 介入プログラムの開発を計画中である。現在、前述した OPTIMISTIC 研究のメンバーと共同研究を前提とした話し合いを重ねており、OPTIMISTIC 研究のプログラム内容を基盤として、介護者の役割を増やすことと OPTIMISTIC の改善点を取り入れたプログラムとすることを検討している。

#### < 引用文献 >

Okkersen K, Jimenez-Moreno C, Wenninger S, et al. Cognitive behavioural therapy with optional graded exercise therapy in patients with severe fatigue with myotonic dystrophy type 1: a multicentre, singleblind, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2018;17(8):671-680.

Sprangers MA, Schwartz CE. Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci Med*. 1999; 48(11):1507-1515.

#### 5 . 主な発表論文等

##### [ 雑誌論文 ] (計 1 件)

Endo M, Odaira K, Ono R, Kurauchi G, Koseki A, Goto M, Sato Y, Kon S, Watanabe N, Sugawara N, Takada H, Kimura E. Health-related quality of life and its correlates in Japanese patients with myotonic dystrophy type 1. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019;15:219-226. ( 査読有り )

##### [ 学会発表 ] (計 3 件)

Endo M, Odaira K, Ono R, Kurauchi G, Koseki A, Goto M, Sato Y, Kon S, Watanabe N, Sugawara N, Takada H, Kimura E. Stronger focus on physical difficulties than on mental aspect in health-related quality of life among Japanese myotonic dystrophy type 1 patients. the International Myotonic Dystrophy Consortium 11. 2017 年 9 月 5 日 ~ 8 日

遠藤 麻貴子、木村 円、高田 博仁、今 清覚、大平 香織、小関 敦、小野 亮平、倉内 剛、後藤 桃子、佐藤 裕美、渡辺 範雄、菅原 典夫、筋強直性ジストロフィー 1 型患者および介護者への認知行動療法プログラムの開発 その背景と経過報告、第 4 回筋ジストロフィー医療研究会、2017 年 10 月 13 日 ~ 14 日

遠藤 麻貴子、筋強直性ジストロフィー 1 型患者の QOL 調査研究 心理・社会的支援プログラムの開発へつなぐ、日本心理臨床学会第 37 回大会、2018 年 8 月 30 日 ~ 9 月 2 日

##### [ 図書 ] (計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

市民公開講座の開催、慢性疾患のクオリティ・オブ・ライフを高めよう！専門家と一緒に考える心理・社会的「セルフケア」、京都大学国際科学イノベーション棟、2017年5月13日、15:00~16:30

<プログラム>

座長：菅原 典夫（国立精神・神経医療研究センター）

挨拶：木村 円（国立精神・神経医療研究センター）/高田 博仁（国立病院機構青森病院）

講演1:「きっかけは、筋強直性ジストロフィーのQOL調査研究」遠藤 麻貴子（国立精神・神経医療研究センター）

講演2:「『病気だからこそ』の生き方」本田 充（東京大学大学院理学系研究科/京都大学iPS研究所）

講演3:「難病患者さんが利用できる社会資源と利用するコツ」戸田 真里（京都府難病相談・支援センター）/大平 香織（国立病院機構青森病院）

講演4:「認知行動療法 - 考え方・行動を変えて世界を変えよう!」渡辺 範雄（京都大学大学院医学研究科社会健康医学系）

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：渡辺 範雄

ローマ字氏名：Watanabe, Norio

所属研究機関名：京都大学大学院

部局名：医学研究科社会健康医学系

職名：准教授

研究者番号(8桁): 20464563

研究分担者氏名：菅原 典夫

ローマ字氏名：Sugawara, Norio

所属研究機関名：国立精神・神経医療研究センター

部局名：トランスレーショナル・メディカルセンター

職名：臨床研究計画・解析室長

研究者番号(8桁): 80431435

(2)研究協力者

研究協力者氏名：遠藤 麻貴子

ローマ字氏名：Endo, Makiko

研究協力者氏名：高田 博仁

ローマ字氏名：Takada, Hiroto

研究協力者氏名：今 清覚

ローマ字氏名：Kon, Seiko

研究協力者氏名：大平 香織

ローマ字氏名：Odaira, Kaori

研究協力者氏名：倉内 剛

ローマ字氏名：Kurauchi, Go

研究協力者氏名：小野 亮平

ローマ字氏名：Ono, Ryohei

研究協力者氏名：小関 敦

ローマ字氏名：Koseki, Atsushi

研究協力者氏名：後藤 桃子

ローマ字氏名：Goto, Momoko

研究協力者氏名：佐藤 裕美

ローマ字氏名：Sato, Yumi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。