

令和元年6月20日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K17332

研究課題名(和文) 月経前症候群及び月経前不快気分障害に対する家族心理教育の再発予防効果の検討

研究課題名(英文) Efficacy of family psychoeducation for symptomatic relapse in patients with premenstrual syndrome / premenstrual dysphoric disorder

研究代表者

河村 葵 (KAWAMURA, AOI)

滋賀医科大学・医学部・医員

研究者番号：40772934

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、月経前症候群(PMS) / 月経前不快気分障害(PMDD)患者の再発予防における家族心理教育の有効性を調べることを目的としていた。PMS/PMDDは専門家間においても疾病認知度が低く、その診断及び治療介入の必要性は日本の臨床現場で重要視されつつあるものの、未だ国内でコンセンサスが得られたPMS/PMDDの症状評価ツールはない。本研究を進めるにあたり、信頼性・妥当性の高い症状評価ツールを用いることはデータの質の担保の観点から必須であることから、国際的に頻用されており、高い信頼性・妥当性を有するツールであるPenn Daily Symptom Report(DSR)の日本語翻訳を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を推進する過程で作成した日本語版症状評価ツールはPMS/PMDD診断の精度向上だけでなく、国内のPMS/PMDD研究の活性化に大きく貢献できるものと期待される。また、PMS/PMDD患者のリクルートの困難さの主要因でもある疾病認知度の低さに対し、当施設内での啓蒙活動に留まらず、国内外の雑誌に寄稿し、疾病認知度向上に貢献した。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to investigate the efficacy of family psychoeducation for symptomatic relapse in patients with premenstrual syndrome (PMS) / premenstrual dysphoric disorder (PMDD). Even among experts, PMS/PMDD is a disease with low awareness. Although the necessity of diagnosis and treatment intervention is being emphasized in clinical settings in Japan, a tool for symptom evaluation and diagnosis has yet to reach a consensus. Since it is essential to use a diagnostic tool with high reliability and validity from the viewpoint of securing data quality, we completed the Japanese translation of the Penn Daily Symptom Report (DSR), a diagnostic tool that is frequently used worldwide and has high reliability and validity, prior to our research.

研究分野：精神医学

キーワード：月経前症候群 月経前不快気分障害 再燃 感情表出 家族心理教育

## 1. 研究開始当初の背景

わが国で月経前の不快な症状を経験する女性は95%にもものぼる。月経前の不快症状が日常生活機能や生活の質（QOL; quality of life）の著しい低下をもたらす場合、月経前症候群（PMS）と呼ばれ、わが国の時点有病率は5.3%と報告されている。また、PMSの重症型で精神症状が顕著なものは月経前不快気分障害（PMDD）と診断され、多くの場合著しい社会生活機能障害を来す。PMDDのわが国の時点有病率は1.2%と推定されている。

月経前の不快症状は、プロゲステロンとエストロゲンの不均衡により引き起こされると考えられている。上記ホルモン分泌の不均衡は脳内セロトニンの不足を生じ、これがPMS/PMDDの病態背景として重視されている。そして、精神的ストレスはホルモンの不均衡及びセロトニンの低下を促進するため、PMS/PMDDを重症化させる必須要因となる。このような病態を裏付けるように、PMS/PMDDの症状及びQOL低下には抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI; selective serotonin reuptake inhibitor）の内服治療が有効である。しかしながら、SSRI治療終了後に患者の約70%が8か月以内に症状の再燃を来す。PMS/PMDDは再発しやすい疾患であるにも関わらず、再発要因や再発予防に関する研究は乏しい。

近年、PMS/PMDDと同様に高い再発率を有する種々の精神疾患（統合失調症、双極性障害、大うつ病性障害）において、患者家族の批判的・過干渉・過保護な感情表出（EE）と

患者の症状再発率の関連が注目を集めている。

さらに、家族の

EEを下げる有効手段である家族心理教育が、精神疾患の再発率低下に貢献するエビデンスが蓄積されている。PMS/PMDD患者に見られる月経前の感情コントロール障害は家族やパートナーとの関係性を悪化させ、家族間コミュニケーションにおけるストレスがPMS/PMDD症状をより悪化させるという悪循環に陥りやすい。このような悪循環は感情障害を有する患者と家族における構造と類似しており、家族心理教育がこうした悪循環を解消し再発予防的な家族間コミュニケーションの促進に有効である可能性が示唆される。

申請者は、大うつ病への家族心理教育が再発率低下をもたらす（Shimodera S.,BJP 2010）、家族のEEと双極性障害の再発が関連していることを報告した。（Kawamura A.,OJPpsych 2012）PMS/PMDDは精神的ストレスにより発病が促進されセロトニンの欠乏が病態背景と考えられており、生涯を通じて多相性に寛解・再発を繰り返す傾向から、気分障害（大うつ病性障害・双極性障害）の近縁疾患であると考えられている。気分障害と同様にPMS/PMDDの再発にも家族の高EEの関与が強く疑われ、家族心理教育がEEの低下を介して再発予防に有効である可能性が強く示唆される。本研究では以下について検討する。

- ①PMS/PMDD患者の家族のEEと再発との関連
- ②PMS/PMDD患者の再発予防における家族心理教育の有効性

PMS/PMDDに対し、家族心理教育による再発抑制効果が確認できれば、早期の臨床応用による速やかな患者QOLの改善が期待できる。

## 2. 研究の目的

PMS/PMDDは再発しやすい疾患であるにもかかわらず、再発要因や再発予防に関する研究は乏しい。高い再発率を有する双極性障害や大うつ病性障害においては、家族のEEと再発率が関連し、家族心理教育により家族のEEを下げることで再発率が低下する。家族心理教育は家族のEEを下げる最も有効な手段であり、PMS/PMDDの再発率も低減できる可能性が強く示唆される。本研究では①PMS/PMDD患者の家族のEEと再発との関連を調査し②家族心理教育の再発予防効果を検証する。

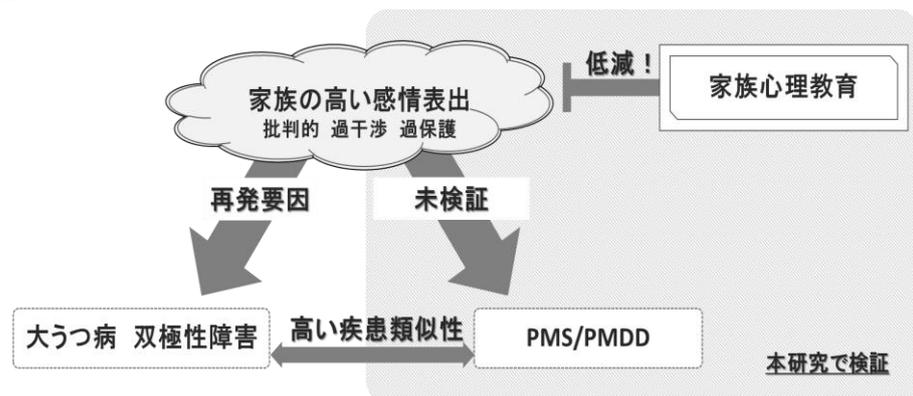


図 研究背景

### 3. 研究の方法

#### 1.PMS/PMDD 患者の家族またはパートナーの EE レベルが PMS/PMDD の再発に与える影響を調べる。

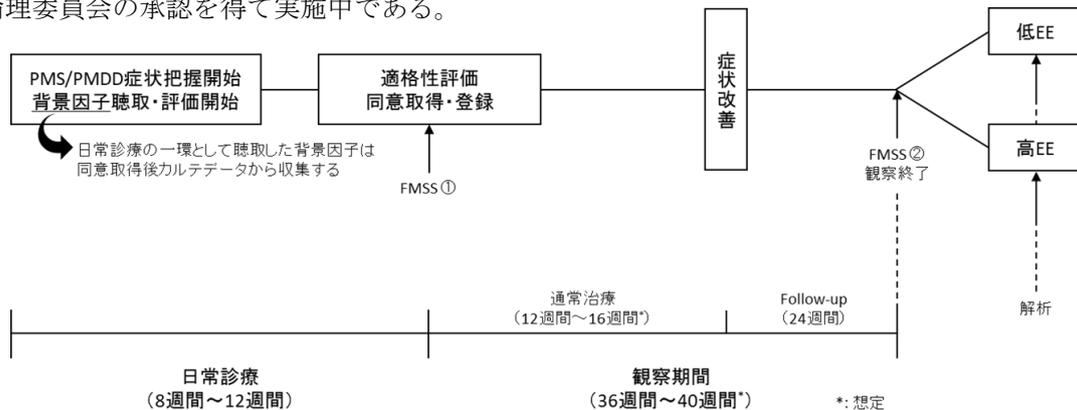
本研究は、患者家族またはパートナーの EE が低い群と高い群において患者の症状再燃率を比較する検証的臨床観察研究である。

##### <研究対象者>

Daily Symptom Report : DSR<sup>\*1</sup> 及び Sheehan Disability Scale : SDISS<sup>\*2</sup> より PMS/PMDD 症状を有すると判断された（月経前 DSR スコアが 80 以上かつ月経後 DSR スコアの 50% 以上の高値を認めることに加え SDISS 4 点以上の項目を 1 つ以上有する）、月経周期が規則的な 20 歳から 39 歳の女性とその家族またはパートナー（調査に参加する以前 3 ヶ月以上同居し、調査終了時まで同居する予定）の内、自由意思による研究参加の同意を患者本人と家族またはパートナー双方から文書で取得可能な者、30 組（各群 15 組）を対象とする。また、DSM-5 で統合失調症、うつ病、物質・医薬品誘発性抑うつ障害の診断基準を満たす患者、抑うつ症状を呈する可能性のある一般身体疾患を有する患者、経口避妊薬を含めた女性ホルモン製剤、副腎皮質ステロイド薬及び免疫抑制薬の服用が必要な患者は、主要評価項目である症状再燃に影響しうるため除外する。

##### <実施方法>

滋賀医科大学附属病院を受診した PMS/PMDD が疑われる患者の症状を DSR にて前方視的に 8-12 週間評価し、診断を確定する。適格性の評価後、研究に参加する患者の家族またはパートナーの EE を Five Minute Speech Sample : FMSS<sup>\*3</sup> を用いて評価し、低 EE と高 EE を判定する。通常治療にて症状改善が得られた PMS/PMDD 患者の follow up 期間（24 週間）の症状再燃率を低 EE 群と高 EE 群間で比較する。主要転帰尺度を無再燃生存率とし、その算出に Kaplan-Meier 法を用い、群間差の検定には有意水準両側 5% の Log-rank 検定を行う。また、Cox 比例ハザードモデルを用いた群間のハザード比の推定を行う。本研究は滋賀医科大学倫理委員会の承認を得て実施中である。



\*1：17 項目の代表的な PMS/PMDD 症状において、各々を 0；なし～4；最重度の 5 段階で毎日スコアリングする。月経前 6 日間の DSR スコアの和を月経前 DSR スコア、月経開始日を 1 日目とした場合の月経開始後 5 日目から 10 日目までの 6 日間の DSR スコアの和を月経後 DSR スコアという。

\*2：症状による社会機能障害を学業・職業上の機能障害、余暇活動や家庭外でのコミュニケーションにおける機能障害、家庭内のコミュニケーションにおける機能障害の 3 領域において評価する自記式質問票。

\*3：自分の家族に関する 5 分間のモノローグの中に表現された、自分の家族に対する感情や気持、態度を評価し、低 EE と高 EE を判定する評価法。

#### 2.PMS/PMDD に対する家族心理教育の EE 低下及び再発予防への有用性を検証する。

本研究は、家族心理教育施行群とコントロール群を比較する無作為化、比較試験である。

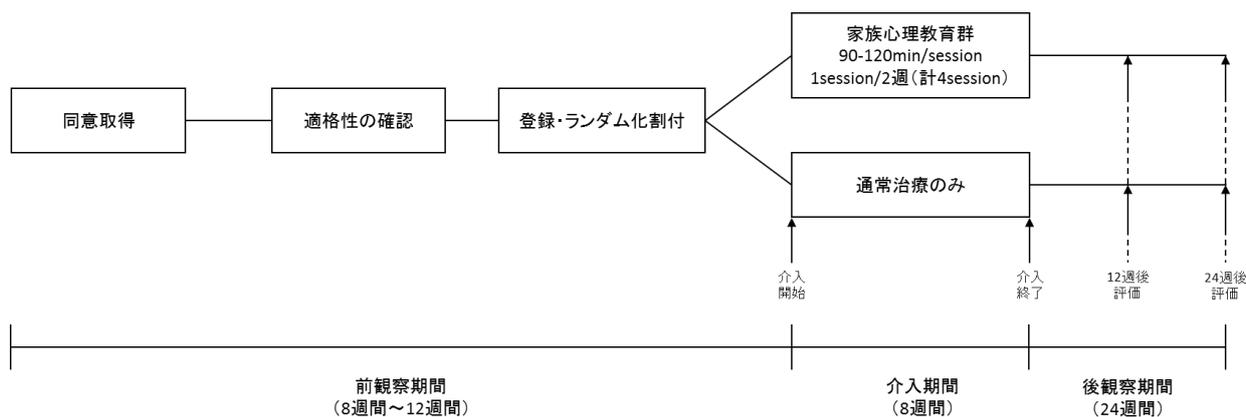
##### <研究対象者>

DSR 及び SDISS より PMS/PMDD 症状を有すると判断された、月経周期が規則的な 20 歳から 39 歳の女性とその家族またはパートナー（調査に参加する以前 3 ヶ月以上同居し、調査終了時まで同居する予定）の内、自由意思による研究参加の同意を患者本人と家族またはパートナー双方から文書で取得可能な者、90 組（各群 45 組）を対象とする。また、DSM-5 で統合

失調症、うつ病、物質・医薬品誘発性抑うつ障害の診断基準を満たす患者、抑うつ症状を呈する可能性のある一般身体疾患を有する患者、経口避妊薬を含めた女性ホルモン製剤、副腎皮質ステロイド薬及び免疫抑制薬の服用が必要な患者は、主要評価項目である症状再燃に影響しうするため除外する。

<実施方法>

家族またはパートナーに対して家族心理教育を実施し、PMS/PMDDにおける再発予防効果を検証する。PMS/PMDDの通常治療（TAU：Treatment as usual）を行う群とTAUに加えて家族心理教育を行う群を年齢と症状重症度をマッチさせ、ランダムに割り付ける。転帰尺度として、患者のDSRスコア80以上を再発とし、2群間での3ヶ月後、6カ月後の再発率及びEEの差をTAU群をコントロールとしIIT：intention to treat解析により検討することで、家族心理教育のEE低下及び再発予防への有用性を検証する。TAU群のうち希望者は、6ヶ月の観察期間終了後に、家族心理教育を受けることができる。無再発生存率算出にはカプラン・マイヤー法を用いて、有意水準両側5%のLog-rank検定を行う。また、Cox比例ハザードモデルを用いた群間のハザード比の推定を行う。本研究は滋賀医科大学倫理委員会の承認を得て実施予定である。



受診日	- 8 ~ - 12 週	0	8 週	12 週	24 週
時期	前観察期		介入期		後観察期
患者の同意	●				
登録・割付		●			
背景因子	●				
臨床症状	←				→
EE 評価		●	●		●

- 同意の取得～介入開始  
文書により同意を得られた研究対象者について、登録を行う。介入開始前8～12週間以内に、背景因子の確認、患者の前方視的な臨床症状把握を行い、適格性を確認する。
- 介入期  
家族心理教育を開始し、90-120分/セッション、1セッション/2週（計4セッション）実施する。
- 後観察期  
介入終了12週後及び24週後に患者の臨床症状を確認し、再発の有無を確認する。

#### 4. 研究成果

本研究は、PMS/PMDD 患者の再発予防における家族心理教育の有効性を調べることを目的としていた。PMS/PMDD は専門家間においても疾病認知度が低く、その診断及び治療介入の必要性は日本の臨床現場で重要視されつつあるものの、未だ国内でコンセンサスが得られた PMS/PMDD の症状評価ツールはない。本研究を進めるにあたり、信頼性・妥当性の高い症状評価ツールを用いることはデータの質の担保の観点から必須であることから、国際的に頻用されており、高い信頼性・妥当性を有するツールである DSR の日本語翻訳を行った。DSR 日本語版の開発には翻訳における言語検証の方法として用いられることの多い、mapi 方式を採用した(Mapi Group への業務委託なし)。現在までに、日本語翻訳、バックトランスレーション、DSR 原作者及び翻訳者間におけるクオリティーコントロールを完了し、日本語版開発者内でコンセンサスが得られた日本語版 DSR の作成が完了した。

本研究を推進する過程で作成した日本語版症状評価ツールは PMS/PMDD 診断の精度向上だけでなく、国内の PMS/PMDD 研究の活性化に大きく貢献できるものと期待される。また、本研究では PMS/PMDD 患者のリクルートの困難さが大きな課題であり、その主要因でもある疾病認知度の低さに対し、当施設内での啓蒙活動に留まらず、国内外の雑誌に寄稿し、疾病認知度向上に貢献した。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 2 件)

- ・ 第 9 回女性健康科学研究会 (2018 年)
- ・ 第 10 回女性健康科学研究会 (2019 年)

〔図書〕 (計 2 件)

- ・ 月経前症候群/月経前不快気分障害の治療. 河村葵, 下寺信次. 最新女性医療. 3(2), 2016.
- ・ Investigate the relationship between family expressed emotion and symptomatic relapse in premenstrual syndrome/premenstrual dysphoric disorder patients. A. Kawamura, Science impact ltd. 2019.

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

#### 6. 研究組織

(1)研究分担者 なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名: 山田 尚登

ローマ字氏名: (YAMADA, naoto)

研究協力者氏名: 栗山 健一

ローマ字氏名: (KURIYAMA, kenichi)

研究協力者氏名: 下寺 信次

ローマ字氏名: (SHIMODERA, shinji)

研究協力者氏名: 稲垣 貴彦

ローマ字氏名: (INAGAKI, takahiko)

研究協力者氏名: 吉村 篤

ローマ字氏名: (YOSHIMURA, atsushi)

研究協力者氏名: 藤井 彰夫

ローマ字氏名: (FUJII, akio)

研究協力者氏名: 松田 有史

ローマ字氏名: (MATSUDA, arichika)

※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。