

## 厚生労働科学研究費補助金

障害者対策総合研究事業（障害者政策総合研究事業（精神障害分野））

### 分担研究報告書

## 身体疾患を合併する精神疾患患者の診療の質の向上に資する研究：糖尿病

分担研究者 野田 光彦

国立国際医療研究センター 糖尿病研究部長

#### 研究要旨

研究目的：糖尿病患者におけるうつ病の有病率調査、自記式尺度の診断精度研究及び疾病予後に関する前向き研究を行う。またうつ病と糖尿病を併存する患者への最適な医療を提供することを最終目標として、精神科と身体科等との連携マニュアルを作成する。

#### 研究方法：

A) 臨床研究：本年度は早稲田大学人間科学学術院と協同で(3)外来2型糖尿病患者に対する認知行動療法(cognitive behavioral therapy: CBT)の血糖改善効果を検討する介入研究を行う。

#### 結果：

2014年6月～8月の期間中、適格基準を満たした20歳以上70歳未満の外来2型糖尿病患者を連続リクルートした。介入研究への参加同意が得られた55名を無作為に介入群(集団認知行動療法(Acceptance and Commitment Therapy: ACT)と集団糖尿病療養指導、30名)とコントロール群(集団糖尿病療養指導のみ、25名)に分けて介入を行った。

#### 進捗状況：

現在介入後3ヶ月目のフォローアップデータを収集中である。

#### 研究協力者氏名

峯山 智佳	国立国際医療研究センター国府台病院	内科	糖尿・内分泌外来	非常勤職員
本田 律子	国立国際医療研究センター病院	糖尿病研究部	先駆的医療推進室	医長
三島 修一	国立国際医療研究センター国府台病院	第一内科		医長
柳内 秀勝	国立国際医療研究センター国府台病院	第三内科		医長
塚田 和美	国立国際医療研究センター国府台病院			副院長
亀井 雄一	国立精神・神経医療研究センター病院	精神科		医長
熊野 宏昭	早稲田大学 人間科学学術院			教授
大内 祐子	早稲田大学 人間科学学術院			助手

## 本分担研究班の研究目的:

糖尿病患者におけるうつ病の有病率調査、自記式尺度の診断精度研究及び疾病予後に関する前向き研究を行う。またうつ病と糖尿病を併存する患者への最適な医療を提供することを最終目標として、精神科と身体科等との連携マニュアルを作成する。

## 臨床研究:外来2型糖尿病患者に対する認知行動療法(cognitive behavioral therapy: CBT)の血糖改善効果を検討する介入研究

### A. 研究目的

2型糖尿病患者において糖尿病合併症の発症、進展を抑制し、健康な人と変わらない日常生活や寿命を維持するためには、糖尿病発症早期から、血糖値をはじめとするインスリン作用の相対的な不足に伴う代謝異常を厳格に管理することが有効であることが証明されている。しかしわが国では、2型糖尿病患者の約半数が合併症の進展を抑制しうるとされる良好な血糖管理目標を達成できていないのが現状である。

本研究では、外来2型糖尿病患者の血糖コントロールの改善、および自己管理行動の促進において、認知行動療法の一つであるアクセプタンス&コミットメントセラピー(Acceptance and Commitment Therapy:以下ACT)が一般的な糖尿病療養指導のみを行った場合よりも有効であると仮定し、介入群に集団ACTと糖尿病療養指導を、コントロール群に糖尿病療養指導のみを、それぞれ総合時間が同じになるように実施する。介入前後でACTが自己管理指標および代謝指標の改善に寄与するかどうかを検討する。

### B. 研究方法

#### [研究デザイン]

##### 無作為化比較試験

外来2型糖尿病患者を無作為に介入群とコントロール群とに分け、介入群には集団ACT(3時間)と集団糖尿病療養指導(1時間)を、コントロール群には集団糖尿病療養指導のみ(4時間)を、それぞれ総合時間が同じになるように実施し、代謝指標、自己管理指標の改善率を介入前後で比較する。なお介入直前の診察日を含み介入後3か月目までのフォローアップ期間が終了するまで、糖尿病の薬物療法(経口血糖降下薬及びインスリン)の処方内容、処方量に変更しないものとする。

国立国際医療研究センター国府台病院の糖尿病外来に半年以上定期通院中の20歳以上70歳未満の外来2型糖尿病患者を連続リクルートする。本研究への参加同意が得られたものを対

象に無作為に介入群とコントロール群に分けてそれぞれ以下の介入を行う。なお、介入試験への参加同意が得られなかった場合で、自己記入式質問紙および神経心理課題の実施のみに同意が得られた場合にはこれを行い、診療情報から得られるHbA1c値および代謝関連指標とともに、ACTの効果の評価するための横断研究の解析対象とする。

[コントロール群] 集団糖尿病療養指導のみ  
日本糖尿病学会編糖尿病治療ガイド  
2012-2013(文光堂)、および糖尿病療養指導の手引き改訂第4版(南江堂)の指導内容に従い、集団糖尿病療養指導を4時間行う。指導内容は 糖尿病とは:病態、合併症、検査、食事療法、運動療法、薬物療法とする。指導者は国立国際医療研究センター病院ならびに国府台病院に所属し、糖尿病療養指導の経験がある糖尿病専門医、看護師、管理栄養士、薬剤師、理学療法士とする。

[介入群] 集団認知行動療法(ACT)と集団糖尿病療養指導

集団糖尿病療養指導は、コントロール群と同じ指導項目を1時間で行う。

認知行動療法は、Jennifer Gregg 博士(San Jose University)による Acceptance and Commitment Therapy for Diabetes Self-Management: Therapist Manual、および Diabetes Life Style Book(日本語版「糖尿病をすばらしく生きるマインドフルネスガイドブック(星和出版)」)に基づいて、早稲田大学人間科学学術院所属の臨床心理士が3時間実施する。集団ACTのプログラムの概要は付表に添付する。

#### [研究セッティング]

研究を行う場所は国立国際医療研究センター国府台病院ならびに、早稲田大学所沢キャンパスとする。

- 1) 糖尿病に対する内科診療は、国立国際医療研究センター国府台病院の糖尿病外来で行う。
- 2) 集団ACT、および糖尿病療養指導の実施場所は国立国際医療研究センター国府台病院内に確保する。
- 3) 匿名化されたデータについての解析は、早稲田大学所沢キャンパスで行う。

#### [対象患者(選択基準、除外基準)]

国立国際医療研究センター国府台病院の糖尿病外来に半年以上定期通院中の20歳以上70歳未満の外来2型糖尿病患者で、本研究への参加同意が得られたもの。

#### 除外基準

- 1) 日本語の理解や読解が十分にできない患者。
- 2) 2型糖尿病以外の病態の糖尿病患者(1型やその他の糖尿病)
- 3) 重篤な糖尿病性合併症に罹患している患者。糖尿病性合併症とは網膜症、腎症、神経障害を指し、うち重篤なものとは網膜症に対するレーザー治療・硝子体手術の既往があり視力低下を伴うもの、第4期(腎不全期)以上の糖尿病腎症、有痛性糖尿病神経障害とする。
- 4) ADLやQOLの低下を伴った重篤な心血管疾患の既往のある患者。心血管障害とは脳梗塞、脳出血、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全とし、カルテ上の記載と問診での確認を必要とする。
- 5) 精神科専門医療を受ける必要がある重篤な精神疾患に罹患している患者。
- 6) 認知機能が低下している患者。アルツハイマー型認知症、血管型認知症を含む。

#### [評価項目・観察・検査とスケジュール]

主要なアウトカム指標とその測定方法  
ACTを行い、血糖値改善効果をHbA1c値で、自己管理改善効果をJ-SDSCAでそれぞれ評価し介入群、コントロール群間で比較する。測定ポイントはHbA1cが介入前と直後、3か月後、6か月後、J-SDSCAが介入前と3か月後とする。なお介入直前の診察日を含み介入後3か月目までのフォローアップ期間が終了するまで、糖尿病の薬物療法(経口血糖降下薬及びインスリン)の処方内容、処方量は変更しないものとする。介入後3か月目より以降は糖尿病の薬物療法を変更してもよいものとする。介入後6か月目のHbA1c値は薬物療法の変更を考慮した上で評価する。

#### [中止基準]

- 1) 本研究への参加を辞退したいとの申し出、同意の撤回があった場合。
- 2) 重篤な糖尿病性合併症が発症、進展した場合。糖尿病性合併症とは網膜症、腎症、神経障害を指し、うち重篤なものとは網膜症に対するレーザー治療・硝子体手術を必要とし今後視力低下が進行すると見込まれるもの、第4期(腎不全期)以上の糖尿病腎症、有痛性糖尿病神経障害とする。
- 3) ADLやQOLの低下を伴ったり治療上安静が必要な重篤な心血管疾患を発症した場合。心血管障害とは脳梗塞、脳出血、狭心症、心筋梗塞、うっ血性心不全とする。
- 4) 精神科専門医療を受ける必要がある重篤な精神疾患を発症した場合。

- 5) 認知機能が低下した場合。具体的には脳梗塞、脳出血、アルツハイマー型認知症など認知機能の低下をきたしうる中枢神経系の疾患を新たに発症したり、診断されたりした場合や、MMSEやHDS-Rなどの評価方法によって認知機能の低下が証明された場合を指す。
- 6) 重篤な低血糖や高血糖のために糖尿病の薬物療法の内容を変更する必要性が生じた場合。
- 7) その他、統括責任者もしくは担当医により研究継続が困難と判断された場合。
- 8) 何らかの理由で理事長・倫理委員会から中止の勧告を受けた場合

#### [倫理的事項]

本研究は2013年10月19日改訂のヘルシンキ宣言、2008年7月31日改訂の臨床研究の倫理指針に基づいて行われる。

##### ・インフォームドコンセント

患者への説明:患者登録に先立って、本研究担当者が国立国際医療研究センター倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を患者本人に渡し、必要事項の説明と同意取得を行う。

\*患者への説明文書は別紙

・本研究への参加に際しては、本研究実施計画書及び患者への説明文書が国立国際医療研究センター倫理審査委員会で承認されることを必須とする。

・本研究への参加に際しては、参加を辞退したいとの申し出、同意の撤回があった場合は速やかに中止とする。

・本研究に関する個人情報(患者診療データ)であり、施設外に漏洩しないように当院の通例に則って個人情報を保護する。収集したデータは連結可能匿名化され、匿名化対応表は国府台事業所の国府台病院管理課長(副総括個人情報保護管理者が指名する者)が管理する。

独立行政法人国立国際医療研究センター倫理委員会審査判定

承認番号: NCGM-G-001550-01

UMIN 試験 ID: UMIN000014265

#### C. 研究結果、進捗状況

2014年6月~8月の期間中、適格基準を満たした20歳以上70歳未満の外来2型糖尿病患者を連続リクルートした。介入研究への参加同意が得られた55名を無作為に介入群(集団認知行動療法(Acceptance and Commitment Therapy: ACT)と集団糖尿病療養指導、30名)とコントロール群(集団糖尿病療養指導のみ、25名)に分けて介入を行った。現在介入後3ヶ月目のフォローアップデータを収集中である。

#### D. 考察

厚生労働省の平成 23 年国民健康・栄養調査結果の概要によると、HbA1c 値 6.5%、もしくは現在糖尿病治療中であって「糖尿病が強く疑われる人」は 20 歳以上男性の 15.7%、同女性の 7.6%を占めると報告されている。また The Global Burden of Disease Study 2010 (GBD 2010)プロジェクトの報告では、わが国において、糖尿病のために失われる寿命、及び健康寿命の総和である障害調整生命年

disability-adjusted life year (DALY)は、調査対象となった全疾患中 14 位であり、かつ糖尿病がその発症、進展に寄与する脳血管疾患、虚血性心疾患が 2 位と 3 位を占めたことを報告している。このように糖尿病による疾病負担の大きさは、日本人の糖尿病有病率の高さや糖尿病自体によるものみにとどまらず、糖尿病合併症が進展したり、ある種のがん発症リスクの増加や骨病変を引き起こしたりするなど、寿命・健康寿命を短縮させうる様々な疾患の発症・進展に対する負の影響が大きいことが問題である。

糖尿病合併症のうち細小血管症や心血管疾患については、その発症・進展を抑制するために、糖尿病の発症早期からインスリン作用の相対的な不足に伴う代謝異常を厳格にコントロールすることが有効であることが証明されている。その一方で、糖尿病データマネジメント研究会（Japan Diabetes Clinical Data Management Study Group：JDDM）は 2012 年の集計で、2 型糖尿病患者 53,796 例中血糖管理目標値とされる HbA1c < 7.0% を達成できたものは 54.2%にとどまると報告しており、2 型糖尿病患者の約半数が合併症の進展を抑制しうるとされる良好な血糖コントロールを達成できていないという現状がある。

糖尿病を良好に管理するために必要な療養行動を、患者が十分に遂行できるようにするためには、療養行動の遂行に伴って生じる心理的諸問題に対処することが必要である。既報から従来の教育的糖尿病療養指導法以上の血糖コントロール改善効果を期待しうるとされている心理学的介入であるが、本邦の実臨床に導入するためには、期待される血糖改善効果に対し相対的に高コストであることが障害であった。

本研究では人的・物理的コストの面で相対的に低コストであり、かつ血糖改善効果が期待される認知行動療法（ACT）が慢性身体疾患の疾病管理に及ぼす効果を検討する、本邦では初めての試みである。今回の介入対象は精神疾患を有さない外来 2 型糖尿病患者であるが、日本人糖尿病患者に ACT を実施する

上での基礎データを収集することで、今後より深刻な心理的諸問題を抱える精神疾患併存糖尿病患者にその適応を拡大することも期待される。

#### E. 健康危険情報

特記すべきものはなし

#### F. 研究発表

1) 論文発表

- 1) 峯山智佳、野田光彦：別冊プラクティス 糖尿病コンサルテーションブック 各論 精神科 2014 p123-132 医歯薬出版株式会社 東京
- 2) 峯山智佳、野田光彦：Depression Strategy. Strategy2 糖尿病とうつ病 2014 Vol.4 No.2 p13-16
- 3) 峯山智佳、野田光彦：Diabetes Frontier. 特集「糖尿病と精神疾患」糖尿病と精神疾患の疫学 2014 Vol.25 No.3 p261-268

2) 学会発表

- 1) 峯山智佳、野田光彦、伊藤弘人、他：「第 29 回日本糖尿病合併症学会」2014 年 10 月 4 日 包括的なうつ管理のための研修プログラム；「糖尿病に併存するうつを見落とさないために～包括的なうつ管理のためのプログラム；導入編 - 認知機能低下に対応できる地域モデルづくりを目指して」於：都市センターホテル

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 資料

### 参考文献

- 1) 厚生労働省 国民健康・栄養調査  
[http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou\\_eiyou\\_chousa.html](http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kenkou_eiyou_chousa.html)
- 2) 平成 22 年国民生活基礎調査の概況  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa10/>
- 3) Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) The Global Burden of Disease Study 2010  
<http://www.healthmetricsandevaluation.org/gbd>
- 4) 厚生労働省 平成 23 年(2011)人口動態統計(確定数)の概況  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei11/index.html>
- 5) Noto H, Osame K, Sasazuki T, Noda M: Substantially Increased Risk of Cancer in Patients with Diabetes Mellitus -A systematic review and meta-analysis of epidemiologic evidence in Japan. *J Diabetes Complications*. 24:345-353, 2010
- 6) Yamaguchi T, Sugimoto T: Bone metabolism and fracture risk in type 2 diabetes mellitus. *BoneKEy Reports* 1, Article number: 36, 2012
- 7) Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et. al; Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract*. 28(2): 103-17. 1995
- 8) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-853 1998
- 9) Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 20; 353 (9153): 617-22. 1999
- 10) UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context. *Diab Vasc Dis Res*. Jan; 6(1): 53-5 2009
- 11) 糖尿病データマネジメント研究会  
<http://jddm.jp/data/index.html>
- 12) Prince M, Patel V, Saxena S, et. al: No health without mental health. *Lancet*. 8; 370 (9590): 859-77. 2007
- 13) Nouwen A, Nefs G, Caramlau I, et. al: Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: a systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. *Diabetes Care*. 34 (3): 752-62. 2011
- 14) Lin EHB, Katon W, Von Korff M, et.al: Relationship of depression and diabetes self-care, medication adherence, and preventive care. *Diabetes Care* 27(9):2154-2160 2004
- 15) Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE. et. al: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med* 346:393-403 2002
- 16) Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials of psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 363: 1589-1597 2004
- 17) Gregg JA, Callaghan GM, Hayes SC. et.al: Improving diabetes self-management through acceptance, mindfulness, and values: a randomized controlled trial. *J Consult Clin Psychol* 75: 336-343 2007
- 18) 著ジェニファー・A・グレッグ他、監訳 熊野宏昭、野田光彦: 糖尿病を素晴らしく生きるためのマインドフルネスガイドブック 星和出版 2013