

## 研究計画書

研究課題名：

「うつ不安スコアの医療者登録データベース研究」

研究代表者：清水栄司

所属：千葉大学医学研究院認知行動生理学 教授

住所：千葉市中央区亥鼻 1-8-1

電話番号：043-226-2027

Fax：043-226-2028

E-mail：eiji@faculty.chiba-u.jp

緊急連絡先：043-226-2026（直通）

研究実施予定期間：2019 年承認後～2022 年 3 月

|                 |              |
|-----------------|--------------|
| 2019 年 2 月 18 日 | 計画書案 第 1 版作成 |
| (2019 年 3 月 ● 日 | 承認)          |
| 2019 年 9 月 25 日 | 計画書 第 2 版    |
| 2020 年 3 月 ● 日  | 計画書 第 3 版    |

## 1. 研究の背景

### ○対象疾患について

日本の成人一般人口中における12ヵ月有病率は、不安障害が5.3%、うつ病などの気分障害は3.1%であり、うつ症状と不安症状は、最も頻度の多い精神疾患の症状である（東京大学の川上憲人先生ら、World Mental Health Survey Consortium、JAMA 2004）。

### ○認知行動療法について

認知行動療法は、認知（考え）と行動のパターンを再構成することで、悪循環に陥って、過剰に大きく持続する、うつや不安などの感情をコントロールすることを目的とした精神療法である。海外のエビデンスでは、うつ病や不安障害の認知行動療法は、ランダム化比較試験（RCT）のメタ解析にて、プラセボ群よりも有効であり、エビデンスのレベルは1aである。さらに、不安障害の個人認知行動療法は、抗うつ薬治療と同等あるいはより有効性が高いというエビデンスも報告されている。そのため、うつ病や不安障害の認知行動療法は、諸外国のガイドラインでは、治療の第一選択肢に位置づけられている。

### ○本研究を計画するに至った経緯と、本研究で解決しようとする問題点

2010年に、うつ病等の気分障害の患者に対する認知療法・認知行動療法が、新規に医療保険に収載され、地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において、習熟した医師が、30分を超えた時、16回に限り算定（精神科救急医療体制を確保する精神保健指定医による場合は500点、そうでない場合、420点）できるようになった。2016年、我々が、千葉大学での社交不安障害の認知行動療法に関するランダム化比較試験（RCT）に成功した。よって、これまで国内でのRCTに成功していた、強迫性障害、PTSD、さらに、2016年、千葉大学でシングルアームでの有効性が検証されたパニック障害を加え、臨床研究で有効性を証明した、4つの不安障害（強迫性障害、社交不安障害、パニック障害、PTSD）の認知行動療法のマニュアルが、厚生労働省のWEBサイトに2016年2月に公表され、2016年4月から、医師が行う不安障害（強迫、社交不安、パニック、PTSD）の個人認知行動療法が新規に公的医療保険に収載された。

本研究により、解決しようとする問題点は、公的医療保険収載後に、多施設で、うつ病や不安障害の認知行動療法を受けた患者について、その一人一人の重症度スコアの経過を疫学的に観察し、追跡する体制が整っていないという問題である。そのための臨床疫学データの収集が必要となる。

## 2. 研究の目的および意義

本研究は、うつ症状あるいは不安症状を有する患者で、認知行動療法を受ける予定の者を対象に、うつ症状と不安症状の評価尺度スコアの観察的疫学データを、医療者（認知行動療法を提供する研究協力者）がWEBデータベースに入力する形で収集し、十分な多数症例が集まったところで、その経過について解析することを目的とする、

本研究により、うつ症状、不安症状を有する認知行動療法を受けた患者の経過を追跡する体制を整えることができれば、普及のための貴重なデータとなり、有意義と考える。

## 3. 研究対象者の選定

### ○対象とする患者の具体的な疾患と目標症例数

#### ■うつ症状あるいは不安症状を有する患者

（全体の目標症例数 300人[そのうち千葉大学の目標症例数 200人]）

■千葉大学医学部附属病院を受診する外来患者 200人

■千葉大学以外の研究協力施設を受診する外来患者 100人

千葉大学以外の施設については、千葉大学での倫理審査の承認後、各大学や関連医療機関での自前の倫理審査委員会を持つ場合は、そこでの承認を得てから、行う予定である。また、自前の倫理審査委員会を持たない関連機関が研究参加を希望した場合は、千葉大学での倫理審査の承認のもとで行う。以下の研究協力施設が自前の倫理審査で承認された場合、研究参加を希望する研究協力施設を追加する場合は、その都度、当倫理審査委員会に、具体的な研究協力施設名、研究協力者名、役割分担を記載した研究組織の変更届を提出する。

〔症例数の設定根拠〕 これまでの千葉大学の1年間のうつ、不安症状を有する患者数が100人程度であったため、2年間の研究で200人程度の患者からデータ収集の協力を得られると考えた。また、千葉大学以外の施設からは、1年間で50人程度のデータ収集の協力を得られ、2年間で100人程度の協力が得られると考えた。

(1) 選択基準：

- 1) 年齢が10歳以上である。性別は問わない。
- 2) 前治療、薬物療法の有無などは問わない

〔設定根拠〕 倫理的側面及び安全性への配慮のため。

(2) 除外基準

以下のいずれかの条件に該当する者は対象としない。

- 1) 研究者とのコンタクトが困難である者。
- 2) その他、研究責任者又は、研究分担者が本試験を安全に実施するのに不適当と判断した者。

#### 4. 研究の方法および研究の科学的合理性の根拠

##### 観察研究デザイン

- A.データ取得の向き：前向き（ただし、データがすでに存在する場合、後ろ向きでも可能とする）  
B.研究の種類：B2 縦断的研究、コホート研究：

##### 【方法】

うつ症状あるいは不安症状に対する認知行動療法を受ける患者は、うつ、不安の自記式質問紙による症状評価を受けるのが通常である。

そこで、

##### （ステップ1）自記式質問紙の症状評価スコアの保存

認知行動療法を受ける患者が通常の診療で受けた症状評価のスコアに関して、データベース化される本研究への参加を依頼し、ポスターやホームページでの告知（オプトアウトによる参加拒否機会の保障）によりインフォームドコンセント手続きを省略可能とする。研究参加同意については「7. インフォームドコンセントを受ける手続き」に詳述する。

研究協力者は、

- ・ 年齢
- ・ 性別
- ・ うつ、全般不安に関する評価項目
  - Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)（思春期青年期の症例に関しては、PHQ-9 modified

for Adolescents (PHQ-A)) を用いたうつ状態評価スコアの 9 項目 の合計点

➤ Generalized Anxiety Disorder -7 (GAD-7)を用いた不安状態評価スコアの 7 項目の合計点

各研究協力機関において、タブレットやノート PC のような WEB 端末から、個人情報含まないデータを、本研究でのデータベースに登録する。個人情報を含まないデータのための収集のため、対応表を作成しない（対応表なしに参加拒否機会を保障する方法については「10. 個人情報の保護方法」に詳述する）。

### （ステップ2）研究協力者による WEB データベースへの入力保存

研究協力者は、ID、パスワード管理による情報セキュリティのもとで、各研究協力機関のタブレットやノート PC から、株式会社テレマ（千葉市）が構築する情報セキュリティ対策がとられた WEB データベースにネット接続し、アクセスした順に発行される匿名化された患者 ID 番号を用いて、匿名化された患者の情報（どの提供者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る）（年齢、性別、症状評価スコア）を入力し、WEB データベース上に保存する。なお、認知行動療法が低強度（個人）、高強度（個人）、集団に関する情報も登録する。

### 調査とスケジュール

通常診療として行われる評価項目は以下の通りである。

うつ、全般不安に関する評価項目

- (1) Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)（思春期青年期の症例に関しては、PHQ-9 modified for Adolescents (PHQ-A)) を用いたうつ状態評価スコア
- (2) Generalized Anxiety Disorder -7 (GAD-7)を用いた不安状態評価スコア

調査期間は、患者一人あたり、おおよそ半年から1年間程度で、認知行動療法の舞セッションごとの時点で、データを収集するものとする。なお、途中脱落の場合は、その旨の入力とする。

〔設定根拠〕各評価尺度は、日本語版の信頼性・妥当性の検証がそれぞれなされている。

### （ステップ3）WEB データベースに保存された、匿名化電子データの疫学的集計解析

WEB データベースから、匿名化された電子データ（どの提供者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る）を、千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学教室で、情報セキュリティに注意しながら、患者の年齢、性別、評価尺度スコアについての疫学的な統計解析を行う。

### 解析の概要

認知行動療法前後での症状スコアの変化量についての統計解析をうつ、不安症状ごとに行う。

## 5. 研究実施期間

2019 年 千葉大学医学研究院倫理審査委員会承認後～2022 年 3 月 31 日

3 年間のうち、毎年、年次報告を行う。

なお、WEB データベースについては、永続的な運用を前提とした研究であり、3 年間の研究期間終了後に、さらなる研究の継続延長届を提出する予定である。

また、研究協力施設を追加する場合、変更届を提出する。

## 6. 予想される利益と不利益

本研究により、研究対象者が直接受ける利益は、特にない。

不利益については、通常の臨床として、認知行動療法を受ける際に、通常行われる症状評価であるため、特に予想されない。

## 7. インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、侵襲及び介入を伴わず、人体から取得された試料を用いない研究であるため、研究対象者から文書または口頭による同意の取得は努力義務とする。研究についての情報を研究対象者に公開（病院内に掲示又はホームページへの掲載）し、研究が実施されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。未成年者については、本人に加えて保護者等による研究参加拒否も受け付けることとする。

対象者の同意に影響を及ぼすと考えられる安全性などの情報が得られた時や、実施計画などの変更が行われる時は、速やかに対象者に（未成年者の場合、代諾者にも）WEB上で情報提供し、研究等に参加を拒否する機会を保障する。

## 8. 研究対象者に緊急かつ明白な危機が生じている状況における研究の取り扱い

本研究は、通常の認知行動療法を受ける前後での評価尺度に関する観察的疫学データベース研究のため、緊急かつ明白な危機が生じている状況が生じうる可能性は予想されない。

精神的な負担に関する訴えが寄せられた場合には、認知行動療法を患者に提供する研究協力者が通常の臨床の窓口として対応する。

## 9. 健康被害発生時の対処方法

本研究は、通常の診療の範囲内で得られた情報を研究対象とするので、対象者（患者）に対する直接的な研究目的の侵襲性を伴う行為は一切行わない。そのため、本研究に起因する健康被害が発生することはない。

## 10. 個人情報の保護方法

本研究では患者の個人情報を取得することはない。研究協力者の電子メールアドレス（個人情報）および患者の匿名化された年齢、性別、症状スコアのデータを管理するWEBでのデータベースについては、株式会社テレマ（千葉市）が構築し、情報セキュリティを厳格に行い、外部に洩れることのないよう厳重に管理する。

WEBデータベースを統計解析する場合、千葉大学大学院医学研究院 認知行動生理学教室にて、念のため、千葉大学総合メディア基盤センターを経由するネットワーク以外の接続を禁止されたパソコンを使用し分析する。電子データの解析結果は、千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学教室の教授室の鍵のかかる棚に保管する（鍵は研究責任者が保管する）。

また、研究成果の発表にあたっては、参加者の氏名などは、データとして取得されないし、よって一切公表しないこととする。

- 1) 患者の年齢、性別および評価尺度のスコアのデータ（個々の患者を判別できないもの）は、ID番号とともに、WEBデータベースに入力・保管される。
- 2) データ（同意書）の取扱者は、同意を得た研究協力者以外は、研究責任者、研究分担者に限られる。
- 3) 参加拒否申出者のデータは、WEBデータベースから削除する。ただし、学会あるいは論文発表後は、データが固定されるために、削除できない。

本研究では対応表を作成しないが、オプトアウト方式にて参加拒否申出者のデータを削除することが

できる。その手順ならびに根拠を述べる。まず参加者から参加拒否の申出は当該参加者を加療しているセラピスト（または医療機関）へ行われる。一人のセラピストがデータベースに入力する症例データは、最大でも年間 20 例程度であると想定され、どのデータが当該参加者のものであるか、セラピストには判別可能である。したがって、対応表が医療機関や千葉大学に存在しなくとも、データベース上の当該参加者のデータを削除することができる。

### 1 1. 研究資金および利益相反

○ 研究資金の種類および提供者 文部科学省 科学研究費補助金および文部科学省 課題解決型高度医療人材養成プログラム「メンタル・サポート医療人とプロの連携養成」事業費である。

○ 提供者と研究者との関係

共同研究者はいずれも、起こりうる利益の衝突を有さない。

資金提供者である文部科学省は、研究の企画、運営、解析、論文執筆には関与しない。

### 1 2. 試料・情報の 2 次利用および他研究機関への提供の可能性

現時点では想定されていない。2 次利用などを行う場合は、あらためて、倫理審査委員会の審査を受ける。

### 1 3. 研究組織

研究機関：千葉大学大学院医学研究院 認知行動生理学

試料・情報の収集・分譲を行う機関：同上

研究代表者：○清水栄司 千葉大学大学院医学研究院 認知行動生理学教授 TEL：043-226-2026

役割分担

千葉大学大学院医学研究院 認知行動生理学

研究代表者

教授 清水 栄司 本研究の管理と遂行の総責任

（医学部附属病院認知行動療法センター長、子どものこころの発達教育研究センター長 兼務  
（精神科医）

研究分担者

講師 須藤 千尋 研究データの統計処理 （医師）

助教 廣瀬 素久 研究データの統計処理 （薬剤師）

共同研究者

研究協力者（千葉大学内）

千葉大学医学部附属病院認知行動療法センター

（\*については、千葉大学子どものこころの発達教育研究センターとの兼務）

中川 彰子\* 教授 （精神科専門医、指導医） データ入力

大島 郁葉\* 特任講師 （臨床心理士、認知行動療法士） データ入力

浦尾 悠子\* 特任助教 （看護師、認知行動療法士） データ入力

沼田 法子\* 特任助教 （看護師、認知行動療法士） データ入力

関 陽一 特任助教 (臨床心理士、認知行動療法士) データ入力

千葉大学子どものこころの発達教育研究センター

久能 勝 特任助教 (精神科医、認知行動療法士) データ入力

高橋 純平 特任助教 (精神科医、認知行動療法士) データ入力

平松 洋一 特任研究員 (臨床心理士、認知行動療法士) データ入力

村田 倫一 特任研究員 (臨床心理士、認知行動療法士) データ入力

高梨 利恵子 特任研究員 (臨床心理士、認知行動療法士) データ入力

大城 恵子 特任研究員 (臨床心理士、認知行動療法士) データ入力

野口 玲美 特任研究員 (精神保健福祉士、認知行動療法士) データ入力

吉田 斎子 特任研究員 (臨床心理士、認知行動療法士) データ入力

岡本 洋子 特任研究員 (精神保健福祉士、認知行動療法士) データ入力

松本 一記 特任研究員 (臨床心理士、認知行動療法士) データ入力

大川 翔 特任研究員 (臨床心理士、認知行動療法士) データ入力

学外の研究協力施設

(千葉大学での倫理審査の承認後、自前の倫理審査委員会を持つ関連機関については、そこでの承認を得てから、連携して行う。また、自前の倫理審査委員会を持たない場合は、千葉大学での倫理審査の承認のもとで行う)

参加研究協力者 一覧 役割 データ入力

|    | 氏名 | 所属機関名 |
|----|----|-------|
| 1  |    |       |
| 2  |    |       |
| 3  |    |       |
| 4  |    |       |
| 5  |    |       |
| 6  |    |       |
| 7  |    |       |
| 8  |    |       |
| 9  |    |       |
| 10 |    |       |
| 11 |    |       |
| 12 |    |       |
| 13 |    |       |
| 14 |    |       |
| 15 |    |       |
| 16 |    |       |
| 17 |    |       |
| 18 |    |       |
| 19 |    |       |
| 20 |    |       |

#### 14. 記録等の保管

##### (1) 試験等にかかわる文書等の保管

本研究により作成されるデータの保管期間は 10 年以上とする。千葉大学においては、千葉大学大学

院医学研究院認知行動生理学の教授室の鍵のかかる棚とする（鍵は研究責任者が保管する）。

匿名化された患者の年齢、性別、評価尺度に関するデータ（どの提供者の情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る）は、十分な情報セキュリティを持つように、株式会社テレマが開発する WEB データベースに保管される。保管期間は 10 年以上とする。

WEB データベースの電子データを統計解析する場合、千葉大学大学院医学研究院 認知行動生理学教室にて、念のため、千葉大学総合メディア基盤センターを経由するネットワーク以外の接続を禁止されたパソコンを使用し分析する。匿名化された電子データの解析結果は、千葉大学大学院医学研究院認知行動生理学教室の鍵のかかる棚に保管する。保管期間は 10 年以上とする。

## （２）試験等に係る試料の保管

本研究では、血液などの試料を扱わない。電子データのみの保管となる。

## 1 5．研究成果の発表方法

本研究の成果は、研究代表者などが発表者となり、学術雑誌や学会などに発表する。研究成果発表の際、個人が識別できる情報は発表内容に含まない。

## 1 6．研究対象者等への経済的負担または謝礼

研究に参加することで対象者（患者）の経済的費用負担は増えない。通常の検査の範囲を超える検査等や適応外で使用する薬剤はない。通常の診療の範囲内である。

また、研究参加への謝礼はない。

## 1 7．参考資料・文献リスト

- Yoshinaga N, Matsuki S, Niitsu T, Sato Y, Tanaka M, Ibuki H, Takanashi R, Ohshiro K, Ohshima F, Asano K, Kobori O, Yoshimura K, Hirano Y, Sawaguchi K, Koshizaka M, Hanaoka H, Nakagawa A, Nakazato M, Iyo M, Shimizu E. Cognitive behavioral therapy for patients with social anxiety disorder who remain symptomatic following antidepressant treatment: a randomized, assessor-blinded, controlled trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2016,
- Nakatani et al. A randomized controlled trial of Japanese patients with obsessive-compulsive disorder--effectiveness of behavior therapy and fluvoxamine. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2005. 74(5):269-276.
- Asukai et al. Efficacy of exposure therapy for Japanese patients with posttraumatic stress disorder due to mixed traumatic events: A randomized controlled study. *J Trauma Stress*. 2010. 23(6):744-50.
- Seki Y, Yoshinaga N, Shimizu E. et al. A Feasibility Study of the Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness of Individual Cognitive Behavioral Therapy for Panic Disorder in a Japanese Clinical Setting: An Uncontrolled Pilot Study. *BMC Research Notes*. 2016;9(1):458.