

厚生労働科研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

中枢性摂食異常症および中枢神経感作病態を呈する疾患群の脳科学的な病態解明と、
エビデンスに基づく患者ケア法の開発

研究要旨

本研究の目的は、中枢性摂食異常症および中枢神経感作異常をきたす疾患群に対して、脳科学的に治療構造を解明し、エビデンスに基づく患者ケア法を開発することである。

本研究事業では、摂食障害治療支援センター事業および摂食障害研究班（AMED 安藤班：摂食障害の治療支援ネットワークの指針と簡易治療プログラムの開発）や摂食障害基幹センター事業と連携し、中枢神経感作病態を呈する疾患群の脳科学的な病態を解明する。更に、中枢神経感作病態の修正が期待できる治療プログラムを実施し、治療効果の脳科学的なエビデンスを創出し、中枢神経感作病態という観点に着目した患者ケアの向上を実現する。

具体的には、摂食障害および難治性の心身症に対して、疾患横断的な脳画像レジストリを構築する。更に、これら疾患に対して、海外で有効性が実証されている治療プログラムを実施し、臨床症状の改善の背景に存在する、疾患特異的な刺激に対する非特異的な中枢神経系の過剰反応及び減感作の修正を実証する。

研究代表者・分担者・協力者

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 心身医学研究部
室長 関口敦（研究代表者）
室長 安藤哲也（研究分担者）
研究員 小原千郷（研究協力者）
研究員 河西ひとみ（研究協力者）
研究員 船場美佐子（研究協力者）
研究員 菅原彩子（研究協力者）
研究員 富田吉敏（研究協力者）

教授 伊豫雅臣（研究協力者）

東京大学 医学部附属病院
准教授 吉内一浩（研究分担者）
医師 堀江武（研究協力者）
医師 山崎允宏（研究協力者）

国立国際医療研究センター病院 心療内科
診療科長 菊地裕絵（研究分担者）

東北大学 大学院医学系研究科
教授 福土審（研究分担者）
准教授 金澤素（研究協力者）
助教 遠藤由香（研究協力者）
助教 鹿野理子（研究協力者）
助教 佐藤康弘（研究協力者）
助教 庄司知隆（研究協力者）
助教 村椿智彦（研究協力者）
心理士 阿部麻衣（研究協力者）
大学院生 山田晶子（研究協力者）

国立国際医療研究センター国府台病院 心療内科
診療科長 河合啓介（研究分担者）
医師 田村奈穂（研究協力者）
医師 権藤元治（研究協力者）
医師 戸田健太（研究協力者）
心理士 庄子雅保（研究協力者）

千葉大学 大学院医学系研究院
特任教授 中里道子（研究分担者）
千葉大学 子どものこころの発達教育研究センター
特任教授 平野好幸（研究協力者）
千葉大学 社会精神保健教育研究センター
講師 金原信久（研究協力者）
千葉大学 大学院医学研究院精神医学

九州大学 大学院医学研究院
教授 須藤信行（研究分担者）
講師 吉原一文（研究協力者）
診療講師 高倉修（研究協力者）
助教 波多伴和（研究協力者）

産業医科大学 神経内科
講師 兒玉直樹（研究分担者）

筑波大学 医学医療系
准教授 丸尾和司（研究分担者）

A. 研究目的

本研究の目的は、中枢性摂食異常症および中枢神経感作異常をきたす疾患群に対して、脳科学的に治療構造を解明し、エビデンスに基づく患者ケア法を開発することである。

本研究事業では、摂食障害治療支援センター事業および摂食障害研究班（AMED 安藤班：摂食障害の治療支援ネットワークの指針と簡易治療プログラムの開発）や摂食障害危険センター事業と連携し、中枢神経感作病態を呈する疾患群の脳科学的な病態を解明する。更に、中枢神経感作病態の修正が期待できる治療プログラムを実施し、治療効果の脳科学的なエビデンスを創出し、中枢神経感作病態という観点に着目した患者ケアの向上を実現する。

具体的には、摂食障害および心身症に対して、疾患横断的な脳画像レジストリを構築する。更に、これら疾患に対して、海外で有効性が実証されている治療プログラムを実施し、臨床症状の改善の背景に存在する、疾患特異的な刺激に対する非特異的な中枢神経系の過剰反応及び減感作の修正を実証する。

B. 研究方法

本研究課題では、以下の4つの研究課題を多施設共同研究として実施する。

①摂食障害の治療プログラムの効果検証

神経性過食症を対象に、中枢神経感作病態としての食や体型に対する過剰反応を、定期的な食事習慣の導入により減感作していく治療構造を持つ心理療法である、CBT-E（Enhanced Cognitive Behavioral Therapy）の効果検証のためにランダム化比較試験（RCT）を実施する。

②心身症の治療プログラムの効果検証

代表的な心身症である過敏性腸症候群（IBS）を対象に、中枢神経感作病態としての内受容感覚に対する過剰反応を、内受容感覚曝露により減感作していくという治療構造を持つ心理療法である、内受容感覚曝露療法（CBT-IE: Interoceptive Exposure Cognitive Behavioral Therapy）の効果検証のために RCT を実施する。

上記 2 研究課題に共通する項目として、CBT-E/IE を普及させるために、実施者の教育・研修システムの確立が必要であり、わが国で実施可能な方法を検証する。

③疾患横断的脳画像レジストリ研究

摂食障害患者と、心身症患者の疾患横断的な脳画像レジストリを構築する。脳 MR 画像は、3 テスラ MRI 装置が利用できる各施設において、可能な限り撮像シーケンスを統一し、安静時 fMRI、

拡散テンソル強調画像、T1 強調画像による撮像を行なう。同時に質問紙や認知課題での心理評価・症状評価を行なう。特に、中枢神経感作病態の指標として、食・体型等の刺激に対する反応性や内受容感覚尺度を評価し、研究会等を開催し検討する。中枢神経感作病態の指標に特異的な脳構造・脳機能変化を重回帰分析により抽出し、中枢神経感作病態の神経基盤を明らかにする。

④脳画像データ統合による解析研究

各施設で収集した脳画像データを NCNP に集約し、画像の前処理及び個人内解析を半自動的に実行できる解析パイプラインを構築し、分担施設でも解析を実施するためのデータダウンロードシステムを構築し、解析用 PC を導入して横断的な解析研究を行い中枢感作病態の脳内基盤を検証する。研究①②の治療介入が開始された後には、試験群/対照群に対して、介入前/介入終了後（3 か月）において、脳画像・認知心理機能評価を行う。縦断データがそろい次第、主要アウトカムの改善と、中枢神経感作病態の指標および関連する脳領域との関連を検証し、臨床症状の改善の背景にある中枢神経感作病態の改善を脳科学的に実証する。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言に則り、代表研究機関および各共同研究機関の倫理委員会の承認を受けて行うものであり、また臨床研究に関しては「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。研究者それぞれの所属する機関において、該当する倫理指針に従った計画書を提出し、審査を受ける。人を対象とする研究に従事する者は、全員、倫理講習を受講する。

治療プログラム効果検証研究として、ランダム化比較試験を行うので、研究に参加する被験者は無作為に試験群、対照群に振り分けられることの説明を行う。試験群で行う治療プログラムは、本邦ではまだ効果が実証されておらず、本試験において効果検証をするものであり、必ずしも良い治療であるとは限らないこと、対照群に割り振られた場合も通常の治療が受けられることを説明する。

また、ヒトを対象としたMRI実験を行うために、MRIを撮像する各施設の倫理委員会の承認も得るものとする。MRIの安全性に関しては、米国FDAの基準に準拠した撮像方法を用いているため、人体に害を与える影響はない。

被験者自身に実験の目的と安全性に関して口頭および書面により説明を行い、書面による同意書を得るものとする。実験参加を拒否する権利やプライバシー保護の原則についても説明を行う。被験者から得られるデータはすべて匿名化して取り扱い、個人を特定可能な書類（同意書など）は、施錠可能な保管庫で厳重に保管する。

C. 研究結果

研究①②において、治療研究のプロトコールを確

定し、主幹施設での倫理申請を完了し、分担施設での倫理申請を行っている。また臨床研究登録を完了した。無作為ランダム化比較試験の登録項目を作成し、割付システムを構築、試行した。治療プログラムの教育用の資料を作成し、治療者研修を実施した。

研究③において、疾患横断の脳画像レジストリを構築するために、まずは各施設での摂食障害患者および健常対照群の既存の脳画像データを登録し、継続的なデータ収集を実施した。本年度末に登録したデータの総数は、摂食障害患者のベースライン 54 例、フォローアップ 17 例、健常群ベースライン 69 例、フォローアップ 22 例のであった。

研究④として、多施設のデータを一元的に解析できる解析パイプラインを主幹施設のワークステーション内に構築した。脳画像データの個人内レベルの解析を試行した。また、個人間レベルの解析系をテストするために、分担施設において予備的な解析を行った。摂食障害患者において、楔部、楔前部、内側前頭前野、上側頭回、外側後頭野、弁蓋部、上縁回、眼窩前頭野、上頭頂小葉などで患者の皮質厚が有意に低下しており、楔前部の皮質厚と自尊心との関連性に交互作用が認められた。また、左前頭前野眼窩部と左内側前頭前野の体積減少が認められた。

D. 考察

2 件のランダム化比較試験に関しては、各方面の専門家と協議を重ね、研究プロトコルの確定、割付システムの構築、必要な倫理手続き、治療者及び評価者のマニュアル作成を行った。本邦において実現性が担保された研究計画が立案できたと考えている。

脳画像解析研究においては、脳形態画像を中心に予備的解析を行っている。現時点では少数例での検討ではあるが、有意差をもって摂食障害の病態と深く関わりとされる領域の障害を示唆される知見が得られており、今後さらに症例数を増やすことによってさらに有意義な結果がえられるものと考えられる。

E. 結論

本年度は、中枢神経感作病態の検証に必要な実験系として、ランダム化比較試験の研究計画を立案し、倫理的配慮事項を検討するとともに、介入・検証のシステムを整備した。また、脳画像共有・解析システムの構築、予備的な解析系のテストも完了している。

次年度以降は、ランダム化比較試験の治療者および評価者の拡充、脳画像研究では安静時脳活動の解析パイプラインへと拡充し、脳画像レジストリ研究で収集される脳画像を集約し、1次解析を

定期的にも実施できる体制を構築していく。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Setsu R, Hirano Y, Tokunaga M, Takahashi T, Numata N, Matsumoto K, Masuda Y, Matsuzawa D, Iyo M, Shimizu E, Nakazato M. Increased subjective distaste and altered insula activity to umami tastants in patients with bulimia nervosa. *Front Psychiatry*. 2017;8:172
2. Numata N, Hirano Y, Sutoh C, Matsuzawa D, Takeda K, Setsu R, Shimizu E, Nakazato M. Hemodynamic responses in prefrontal cortex and personality characteristics in patients with bulimic disorders: a near-infrared spectroscopy study. *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*, s40519-018-0500-7. 2018
3. Setsu R, Asano K, Numata N, Tanaka M, Ibuki H, Yamamoto T, Uragami R, Matsumoto J, Hirano Y, Iyo M, Shimizu E, Nakazato M. A single-arm pilot study of guided self-help treatment based cognitive behavioral therapy for bulimia nervosa in Japanese clinical settings. *BMC Res Notes*, 2018;11:257

2. 学会発表

1. 摂食障害治療支援センターの歩みと新たな展開, 口頭, 高倉修, 第 57 回日本心身医学会九州地方会, 2018/1/27
2. 回避・制限性食物摂取症が疑われた神経性やせ症の 1 例, 口頭, 波多伴和, 鈴山千恵, 足立友理, 藤井悠子, 山下真, 高倉修, 須藤信行, 第 57 回日本心身医学会九州地方会, 2018/1/27
3. 行動制限の導入が治療転機となった神経性やせ症の小児例, 口頭, 山下真, 藤井悠子, 鈴山千恵, 波多伴和, 高倉修, 須藤信行, 第 57 回日本心身医学会九州地方会, 2018/1/27

なし

3. その他

なし

4. キーワードによる外在化が治療に有効であった若年神経性やせ症の一例，口頭，田縁洋子，鈴山千恵，山下真，波多伴和，高倉修，須藤信行，第 57 回日本心身医学会九州地方会，2018/1/27
5. 発達障害の併存が疑われた若年神経性やせ症に対する治療の工夫，口頭，鈴山千恵，足立友理，山下真，波多伴和，高倉修，須藤信行，第 57 回日本心身医学会九州地方会，2018/1/27
6. 新たな気づきにより経過良好となった神経性やせ症遷延例，口頭，荒木久澄，鈴山千恵，山下真，波多伴和，高倉修，須藤信行，第 57 回日本心身医学会九州地方会，2018/1/27
7. 菅井千奈美，大槻恵美子，遠藤由香，佐藤康弘，福土審. 教育現場における摂食障害の理解と認知度. 第 86 回日本心身医学会東北地方会，仙台，02/24，2018.
8. 町田知美，町田貴胤，庄司知隆，遠藤由香，福土審. 目標を治療終結（完治）と明示したことが効果的だった神経性やせ症難治症例. 第 86 回日本心身医学会東北地方会，仙台，02/24，2018.
9. 藤由彩香，真室奈青，金澤素，福土審. 過敏性腸症候群(IBS)の病態に寄与する便中腸内細菌叢の解明. 第 86 回日本心身医学会東北地方会，仙台，02/24，2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録