

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 行動医学研究部
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）

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）

千葉大学 大学院医学研究院精神医学
特任教授 中里道子（研究分担者）
教授 伊豫雅臣（研究協力者）
特任准教授 橋本佐（研究協力者）
千葉大学 子どものこころの発達教育研究センター
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）

東京大学 医学部附属病院
准教授 吉内一浩（研究分担者）
特任講師 大谷真（研究協力者）
医師 堀江武（研究協力者）
医師 山崎允宏（研究協力者）
医師 野原伸展（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）
心理士 倉科志穂（研究協力者）
心理士 木村真弓（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 細川真理子（研究協力者）
医師 村上匡史（研究協力者）
心理士 庄子雅保（研究協力者）

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）
医員 戸田健太（研究協力者）
共同研究員 権藤元治（研究協力者）
医師 麻生千恵（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）
助教 高橋昌稔（研究協力者）

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クエンスを統一し、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、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①において、治療研究のプロトコルをブラッシュアップし、プロトコル論文の執筆を進めている。また、分担施設での倫理申請を完了し、割付と症例報告（CRF）システムの設計、入力マニュアル手順書の作成、事務マニュアルの作成、募集広告の作成、募集の開始へと展開している。

研究②においても同様に、治療研究のプロトコルをブラッシュアップし、プロトコル論文を投稿した。また、分担施設での倫理申請を完了し、割付と症例報告（CRF）システムの設計、入力マニュアル手順書の作成、事務マニュアルの作成、募集広告の作成、募集の開始へと展開している。

研究③において、各施設での摂食障害患者および健常対照群の脳画像検査を継続した。各施設における総数では、摂食障害患者のベースライン 76 例、フォローアップ 30 例、健常群ベースライン 108 例、フォローアップ 30 例の脳 MR 画像および心理検査データが収集できた。

研究④として、平成 29 年度に構築した、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に、安静時脳活動の解析プログラムを追加した。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、左半球の紡錘状回、峡部帯状回、右半球の紡錘状回、眼窩前頭野で皮質厚が有意に低下していた。また、別施設の解析では、左下前頭回三角部と左眼窩前頭皮質の皮質容積量が低下しており、患者群において強迫性尺度との相関を認めた。更に、機械学習アルゴリズムを利用した解析において、両側下前頭回三角部（Model Coefficients lt.: -0.28, rt.: -0.05）、左楔前部（Model Coefficients -0.22）、左上後頭溝・横後頭溝（Model Coefficients -1.1）、左中前頭回（外背側前頭前野）（Model Coefficients -0.07）などの領域が、摂食障害群を予測する部位として検出された。

D. 考察

2 件のランダム化比較試験に関しては、昨年度確定した研究プロトコルを更にブラッシュアップし、プロトコル論文の投稿へも結び付けている。割付システムの構築、手順書、事務マニュアルの作成、広告募集の実施などへと展開し、症例登録へと進んでいる。研究計画が着実に実施される段階へと移行できたと考えている。

脳画像レジストリ研究としては、中枢性摂食異常症の脳画像収集に注力をした。治療研究の進捗状況および共同研究期間で MRI 撮像ができる施設が限られている現状を鑑み、治療研究に参加していない ED および IBS 患者のデータの脳画像データベースの構築を優先することとした。レトロスペクティブに、

既存データのカatalogを作成し、次年度中にデータフリーズをして解析研究へと移行する方針とした。

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、実際に摂食障害の病態と関連する指標との相関も得られている。今後さらに症例数を増やすことによってさらに有意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遂行し、介入・検証の実施マニュアルなどを整備し、症例登録を開始した。また、脳画像共有・解析システムの構築、予備的な解析も継続している。

次年度以降は、ランダム化比較試験を継続し、脳画像研究では、治療研究に参加していない摂食障害および IBS 患者のデータの脳画像データベースの構築を優先することとした。レトロスペクティブに、既存データのカatalogを作成し、データフリーズをして解析研究へと移行する。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

- 1) 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. 11(1):257, 2018.
- 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, s40519-018-0500-7, 2018.
- 3) Tanaka Y, Kanazawa M, Palsson OS, Van Tilburg MA, Gangarosa LM, Fukudo S, Drossman DA, Whitehead WE. Increased postprandial colonic motility and autonomic nervous system activity in patients with irritable

- bowel syndrome: a prospective study. J Neurogastroenterol Motil 24: 1-9, 2018.
- 4) Kano M, Dupont P, Aziz Q, Fukudo S. Understanding neurogastroenterology from neuroimaging perspective: a comprehensive review of functional and structural brain imaging in functional gastrointestinal disorders. J Neurogastroenterol Motil 24: 512-527, 2018.
 - 5) Weltens N, Iven J, Van Oudenhove L, Kano M. The gut-brain axis in health neuroscience: implications for functional gastrointestinal disorders and appetite regulation. Annals of the New York Academy of Sciences 1428(1):129-150, 2018.
 - 6) Kano M, Endo Y, Fukudo S. Association Between Alexithymia and Functional Gastrointestinal Disorders. Front Psychol 9:599, 2018.
 - 7) Kodama N, Moriguchi Y, Takeda A, Maeda M, Ando T, Kikuchi H, Gondo M, Adachi H, Komaki G. Neural correlates of body comparison and weight estimation in weight-recovered anorexia nervosa: a functional magnetic resonance imaging study. BioPsychoSocial Medicine 12:15, 2018.
 - 8) 原島沙季, 吉内一浩. 摂食障害の今日的臨床像と診断—心療内科の観点から—. 精神科治療学 33(11): 1279-1283, 2018.
 - 9) 山中結加里, 橋本昌幸, 吉内一浩. 摂食障害のアウトカム測定 (Outcome measures of eating disorders.). 精神科 32(5): 432-436, 2018.
 - 10) 河合啓介. 摂食障害の今日的理解と治療 I 摂食障害の生物学的メカニズムの今日的理解—内分泌など生理的機能を中心に—精神科治療学 Vol33 1305-1311, 2018.
 - 11) 安藤哲也. 摂食障害と地域連携 特集—摂食障害の今日的理解と治療 II. 精神科治療学. 58(12): 1455-1461, 2018.
 - 12) 庄子雅保, 河合啓介. 最近の心療内科での心理療法「第3世代の行動療法である mindfulness-based stress reduction (MBSS)の有用性」日本医事新報 No 4925 55, 2018.
 - 13) 中里道子. 摂食障害とトラウマ. 臨床精神医学 47(7):789-796, 2018.
 - 14) 中里道子. 摂食障害の動機づけ—モーズレイ式成人の神経性やせ症治療(MANTRA)より. 精神科治療学 33(22):1393-1398, 2018.
 - 15) 高倉修. 摂食障害の時間的変遷—長期経過の中で心身に何が起こるのか— 特集—摂食障害の今日的理解と治療 I. 精神科治療学. 33(11):1347-1351, 2018.
 - 16) 波多伴和, 戸谷妙, 松下智子, 高倉修, 森田千尋, 河合啓介, 瀧井正人, 須藤信行. 対人関係療法の技法が母親との感情疎通改善に有効であった神経性食欲不振症の若年例. 心身医学. 58(5):459-460, 2018.
 - 17) 山下真, 河合啓介, 野口敬蔵, 森田千尋, 榎藤元治, 高倉修, 須藤信行. アサーショントレーニングが有効であった軽度精神遅滞を合併した神経性食欲不振症の一例. 心身医学. 58(5):460-461, 2018.
 - 18) 戸田健太, 高倉修, 波多伴和, 山下真, 榎藤元治, 森田千尋, 河合啓介, 瀧井正人, 須藤信行. 高齢発症の神経性食欲不振症に対する一治療例. 心身医学. 58(5):461, 2018.
 - 19) 河西ひとみ, 船場美佐子, 富田吉敏, 藤井靖, 関口敦, 安藤哲也. 腸管ガスに関連する症状を主訴とする病態と治療法の研究の動向—過敏性腸症候群・呑気症・自己臭症の視点から—心身医学 58(6):488-497, 2018.
 - 20) 榎藤元治 他. 神経性やせ症の default mode network. Clinical Neuroscience, 37(2):217-219, 2019.
- ## 2. 学会発表 (国内)
- 1) 中里道子, 清家かおる, 大溪俊幸. シンポジウム, 摂食障害治療における学校との連携「学校における摂食障害の早期発見と早期支援の調査」. 第59回日本心身医学会, 2018年6月8

- 日, 名古屋国際会議場.
- 2) 平出麻衣子, 吉内一浩. CBT-E が奏功した盗食歴を有する神経性やせ症の一例(シンポジウム「本邦における摂食障害治療のエビデンスの確立に向けて」). 第 59 回日本心身医学会総会. 2018 年 6 月 8~9 日, 名古屋国際会議場.
 - 3) 安藤哲也. わが国における摂食障害治療の研究の展開. 自主シンポジウム 3 本邦における摂食障害治療のエビデンスの確立に向けて. 第 59 回日本心身医学会総会. 2018 年 6 月 8~9 日, 名古屋国際会議場.
 - 4) 山下 真, 鈴山千恵, 波多伴和, 高倉 修, 須藤信行. 神経性やせ症患者における間接熱量計を用いた呼吸商の評価. 第 59 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 2018 年 6 月 8~9 日, 名古屋国際会議場.
 - 5) 河西 ひとみ, 関口 敦, 富田 吉敏, 船場 美佐子, 本田 暉, 樋上 巧洋, 藤井 靖, 安藤 哲也. 腸管ガスに関連する症状を主訴とする患者への認知行動療法の無効例から考える今後の臨床研究の方向性. 第 59 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 2018 年 6 月 8~9 日, 名古屋国際会議場.
 - 6) 鈴山千恵, 藤井悠子, 野口敬蔵, 高倉 修, 山下 真, 波多伴和, 足立友理, 富岡光直, 須藤信行心理士による原法に忠実な CBT-E が奏功した神経性過食症の 2 症例. 第 59 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 2018 年 6 月 8~9 日, 名古屋国際会議場.
 - 7) 波多伴和, 宮田典幸, 高倉 修, 朝野泰成, 吉原一文, 須藤信行. 神経性やせ症患者における腸内細菌と体重増加の関連: 人工菌叢マウスによる解析. 第 59 回日本心身医学会総会. 2018 年 6 月 8~9 日, 名古屋国際会議場.
 - 8) 中里道子, 公家里依. シンポジウム, 外来アノレキシア治療、次の一手: 最新エビデンスと、さらなる打開策を探る神経性やせ症に対する認知機能改善療法-脳リハビリテーションの応用可能性 Cognitive remediation therapy (CRT) for anorexia nervosa (AN). 第 114 回日本精神神経学会. 2018 年 6 月 21 日, 神戸国際会議場.
 - 9) 吉内一浩. 神経性やせ症患者に対する CBT-E のエビデンスと本邦での試み(シンポジウム「外来アノレキシア治療、次の一手: 最新エビデンスと、さらなる打開策を探る」). 第 114 回日本精神神経学会総会. 2018 年 6 月 21 日, 神戸国際会議場.
 - 10) 中里道子. シンポジウム, 外来過食症患者に対する低強度の認知行動療法-ガイドセルフヘルプ認知行動療法を用いて Guided self-help Cognitive Behavioral Therapy (CBT) for outpatients with bulimia nervosa「摂食障害外来治療に関するマニュアル、ガイドラインとその活用について」第 114 回日本精神神経学会、2018 年 6 月 23 日, 神戸国際会議場.
 - 11) 公家里依, 横田綾乃, 森野百合, 中里道子. 思春期の神経性無食欲症を対象とした集団認知機能改善療法の有効性の検討-中間報告-第 59 回児童青年精神医学会総会, 2018 年 10 月 12 日, 東京大学本郷キャンパス.
 - 12) 沼田法子, 薛陸景, 清水栄司, 中里道子. 摂食障害患者における自閉症スペクトラム障害傾向の調査研究, 2018 年 11 月 8~9 日, 日本摂食障害学会, 万国津梁館.
 - 13) 菅原彩子, 小原千郷, 関口敦, 安藤哲也, 鈴木真理. 日本の一般女性のやせやダイエットに伴う健康障害の認識度の検討. 第 22 回日本摂食障害学会学術集会, 2018 年 11 月 8~9 日, 日本摂食障害学会, 万国津梁館.
 - 14) 高倉 修. 実践! CBT-E の実際とアート. 第 22 回日本摂食障害学会学術集会, 2018 年 11 月 8~9 日, 日本摂食障害学会, 万国津梁館.
 - 15) 波多伴和. 摂食障害治療支援センター設置運営事業の今後の展開. 第 22 回日本摂食障害学会学術集会, 2018 年 11 月 8~9 日, 日本摂食障害学会, 万国津梁館.
 - 16) 安藤哲也. 摂食障害治療支援センター設置運営事業の今後の展開. 第 22 回日本摂食障害学会学術集会, 2018 年 11 月 8~9 日, 日本摂食障

害学会，万国津梁館。

- 17) 長年の家族葛藤の解消により回復が得られた神経性やせ症の一例，口頭，山下 真、藤本晃嗣、戸田健太、麻生千恵、波多伴和、高倉 修、須藤信行，第 22 回日本摂食障害学会学術集会，2018/11
- 18) 戸田健太，波多伴和，麻生千恵，穴井 学，山下 真，高倉 修，須藤信行．様々な身体合併症を呈した神経性やせ症の一治療例．第 22 回日本摂食障害学会学術集会，2018 年 11 月 8~9 日，日本摂食障害学会，万国津梁館．
- 19) 小原千郷，インストラクションシリーズ 家族心理教育のエビデンス- ミニマルエッセンシャルズ 日本における家族心理教育のエビデンスと実情．第 22 回日本摂食障害学会学術集会，2018 年 11 月 8~9 日，日本摂食障害学会，万国津梁館．
- 20) 小原千郷，北島智子，高倉 修，竹林淳和，栗田大輔，阿部麻衣，遠藤由香，河合啓介，安藤哲也．摂食障害治療支援センターへの相談事例からみた、患者と家族が抱く医療への不満・要望．第 22 回日本摂食障害学会学術集会，2018 年 11 月 8~9 日，日本摂食障害学会，万国津梁館．
- 21) 麻生千恵，藤井悠子，足立友理，西 雅美，戸田健太，山下 真，波多伴和，高倉 修，須藤信行．若年発症の神経性やせ症に対する治療の工夫．第 22 回日本摂食障害学会学術集会，2018 年 11 月 8~9 日，日本摂食障害学会，万国津梁館．
- 22) 山中結加里，堀江武，大谷真，吉内一浩．低体重を伴う高齢摂食障害患者の臨床的特徴．第 23 回日本心療内科学会総会．2018 年 11 月 23 日，札幌コンベンションセンター．
- 23) 山下 真，藤本晃嗣，戸田健太，麻生千恵，波多伴和，高倉 修，須藤信行．母子葛藤の解消が転機となり、遷延した神経性やせ症から回復が得られた一例．第 58 回日本心身医学会九州地方会，2019 年 1 月 26~27 日，鹿児島県医師会．

- 24) 戸田健太，波多伴和，麻生千恵，穴井 学，山下 真，高倉 修，須藤信行．身体管理を通じた病態理解の共有が治療意欲向上につながった神経性やせ症の一例．第 58 回日本心身医学会九州地方会，2019 年 1 月 26~27 日，鹿児島県医師会．

(国際学会)

- 1) Takamura A, Yamazaki Y, Omori M, Kikuchi H, Nakamura T, Yoshiuchi K, Yamamoto Y. An EMA investigation of situational cues responsible for fat talk in Japanese women. 32nd Annual Conference of the European Health Psychology Society, Galway, 2018/8/21-25.
- 2) Yamazaki T, Miyamoto S, Hiraide M, Yoneda R, Harashima S, Horie T, Inada S, Otani M, Yoshiuchi K. Proposal of BMI cut-off point for refeeding syndrome in Japanese eating disorder patients. The 18th Congress of the Asian College of Psychosomatic Medicine, Seoul, South Korea, 2018/8/24-26.
- 3) Nakazato M, Setsu R, Asano K, Numata N, Tanaka M, Ibuki H, Yamamoto T, Uragami R, Matsumoto J, Hirano Y, Iyo M, Shimizu E. A single-arm pilot study of guided self-help treatment based cognitive behavioral therapy for bulimia nervosa in Japan. Eating Disorders Research Society (EDRS), Sydney, 2018/10/26.
- 4) Sekiguchi A, Sugawara A, Terasawa Y. Neural underpinnings of an effect of interoceptive training on decision making processing. The 77th Annual Meeting of the American Psychosomatic Society, Vancouver, 2019/3/6-9.
- 5) Misako Funaba, Hitomi Kawanishi, Yasushi Fujii, Koyo Higami, Yoshitoshi Tomita, Atsushi Sekiguchi, Tetsuya Ando. The feasibility and effectiveness of cognitive-behavioral therapy

using interoceptive exposure with
psychoeducational video for irritable bowel
syndrome. The 77th Annual Meeting of the
American Psychosomatic Society, Vancouver,
2019/3/6-9.

3. 書籍

- 1) 中里道子. 食行動障害および摂食障害群. 岩
崎弥生・渡邊博幸（編） 新体系看護学全書
精神看護学. メヂカルフレンド社, 印刷中
- 2) 中里道子. 成人の摂食障害の治療指針. 今日
の治療指針. 医学書院, 印刷中
- 3) 薛 陸景・中里 道子. 摂食障害の認知行動療
法. 公認心理士技法ガイド. 文光堂, 印刷中

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

なし

3. その他

なし

厚生労働科研費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

摂食障害の治療プログラムの効果検証に関する研究

研究要旨

神経性過食症患者を対象に、ランダム化比較試験（RCT）による治療プログラムの効果検証を実施する。治療プログラムには、中枢神経感作病態としての食行動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という治療構造を持つ心理療法である、CBT-E（Enhanced Cognitive Behavioral Therapy）を採用する。治療効果判定と並行して、試験群の対象者の一部に対して中枢神経感作病態の変化を評価するために、脳機能及び中枢神経感作と関連する心理指標を収集し、CBT-Eによる中枢神経感作病態の改善を検証する。

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 行動医学研究部
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 菅原彩子（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）
特任講師 大谷真（研究協力者）
医師 堀江武（研究協力者）
医師 山崎允宏（研究協力者）
医師 野原伸展（研究協力者）

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病院 心療内科
診療科長 菊地裕絵（研究分担者）
心理士 倉科志穂（研究協力者）
心理士 木村真弓（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 細川真理子（研究協力者）
医師 村上匡史（研究協力者）
心理士 庄子雅保（研究協力者）

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）
医員 戸田健太（研究協力者）
共同研究員 権藤元治（研究協力者）
医師 麻生千恵（研究協力者）

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

摂食障害（ED）は有病率が高い疾患で、治療が困難で慢性化しやすい。神経性やせ症（AN）や神経性過食症（BN）、特定不能の摂食障害（EDNOS）の若い女性における有病率はそれぞれ 0.43%と 2.32%、10%と報告される。男性も女性の 10 分の 1 程度罹患する。近年、若年発症例や慢性化した中高年患者の増加が指摘され、年齢性別を問わず問題となっている。AN の平均罹病期間は約 7 年で、完全に回復する患者は約 50%、部分回復は約 30%で、約 20%が生涯回復しない。死亡率は 5-10%と高い。BN その他の ED は死亡率こそ低いものの、回復の割合は AN と同程度である。ED は罹患者の生命、成長・発達、健康、社会機能や経済的自立、妊娠・出産、子育て等に生涯にわたって深刻なダメージを与える。ED 患者の約半数が経過中に別の精神疾患を併存し、さらなる機能障害や生活の質の低下をもたらす。また、ED 患者の病態として、食や体型に関する刺激に対する過剰反応、空腹感などの内受容感覚に対する減

感作など、中枢神経感作病態が想定されている。

わが国は、欧米先進国と同様、ED の多発国であるが、ED の医療は整備されず、研究資源も少ない¹⁾。ED の中核病理はやせ願望や肥満恐怖、体重・体型、食事とそのコントロールに対するとらわれであるが、ED 特有の病理に有効な薬物は存在せず、開発される見通しも立っていない。現在、食事・栄養療法、身体管理、心理社会的治療（精神療法）が治療の主である²⁾。心理社会的治療のうち、欧米で堅牢なエビデンスがあるのは青年期の AN に対する Family based treatment（FBT）や、成人の BN や過食性障害（BED）に対する ED に特化した認知行動療法（CBT）等であるが、日本では FBT や CBT に限らずマニュアル化された ED の心理社会的治療はほとんど実施されておらず、日本人での有効性のエビデンスは皆無である。

ED に対する CBT のプロトコルのうち、2008 年に Fairburn らによって開発された摂食障害の認知行動療法「改良版」（enhanced cognitive behavior therapy : CBT-E）³⁾ は、その効果検証が世界中で進められている。Fairburn らによると CBT-E は BN に対してプログラム完遂者の 6 割に有効とされ、対人関係療法⁴⁾ や、精神分析⁵⁾ よりも効果が高いのみならず、最も治療が困難な成人の AN に対しても、従来の専門家による最適化された外来治療と同等以上の効果あり⁶⁾、しかも治療がマニュアル化されて、習得や普及がしやすいという点で他の治療法に比べて大きなメリットがある。

CBT-E は、治療構造の中で、定期的な食

事摂取や体重測定への曝露や、空腹感のセルフモニタリング等により、中枢神経感作病態の修正が試みられている。

CBT-E は外来の個人療法を基本とし、焦点版、病理が複雑な患者用の拡大版、正常体重患者用の 20 session 版、低体重患者用の 40 session 版、入院版も開発され応用範囲が広い。今回の研究では、日本人の BN 患者を対象に無作為化比較試験 (RCT) により CBT の有効性を検証する。CBT のプロトコルとして CBT-E を用いる。わが国では CBT に限らず、ED に対する治療的介入の臨床試験は前例がない。ED に対する治療が保険診療で受けられるようになるためには有効性の検証は必須である。また、CBT はすでに欧米諸国で効果の検証が進んでおり、本研究で日本人への有効性が検証されなかった場合には、そのこと自体が重要な知見となりうる。また、その原因を先行文献と比較検討することで、日本人の特性に合わせた心理療法を開発するための知見が得られる。

参考文献

- 1) 安藤哲也. (2017). 【メンタルヘルス研究と社会との接点】厚生労働省摂食障害治療支援センター設置運営事業の背景、現状と課題. 精神保健研究(30), 43-51.
- 2) 日本摂食障害学会. (2012). 摂食障害治療ガイドライン. 東京: 医学書院.
- 3) 切池信夫. (2010). 摂食障害の認知行動療法. 東京: 医学書院.
- 4) Fairburn, C. G., Bailey-Straebl, S., Basden, S., Doll, H. A., Jones, R., Murphy, R., Cooper, Z. (2015). A

transdiagnostic comparison of enhanced cognitive behaviour therapy (CBT-E) and interpersonal psychotherapy in the treatment of eating disorders. *Behaviour Research and Therapy*, 70, 64-71. doi:10.1016/j.brat.2015.04.010

- 5) Poulsen, S., Lunn, S., Daniel, S. I., Folke, S., Mathiesen, B. B., Katznelson, H., & Fairburn, C. G. (2014). A randomized controlled trial of psychoanalytic psychotherapy or cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa. *American Journal of Psychiatry*, 171(1), 109-116. doi:10.1176/appi.ajp.2013.12121511
- 6) Zipfel, S., Wild, B., Gross, G., Friederich, H. C., Teufel, M., Schellberg, D., Herzog, W. (2014). Focal psychodynamic therapy, cognitive behaviour therapy, and optimised treatment as usual in outpatients with anorexia nervosa (ANTOP study): randomised controlled trial. *Lancet*, 383(9912), 127-137. doi:10.1016/s0140-6736(13)61746-8

B. 研究方法

検証的な治療介入研究として、無作為化比較対象試験を行う。介入 (治療) の割付方法は、治療介入が認知行動療法を採用し、研究対象者と治療者に盲検をかけることが不可能なため、無作為化 (ランダム化) とする。治療介入者に対する介入内容の盲検

化は実施しない。割り付けとデータの入力には、「臨床研究支援システム」を使用する。主要評価項目である EDE (The Eating Disorder Examination) 面接の評価者については、割り付けを知らないよう盲検化する

対象者：DSM-5 の神経性過食症 (BN) 患者。治療対象者は試験治療群 70、対照治療群 70、合計 140 名とする。

選択基準と除外基準；

＜選択基準＞

- 1) DSM-5 において BN の診断基準を満たす者
 - 2) 同意取得時において年齢が 18 歳以上の者
 - 3) スクリーニング時の Body Mass Index (BMI) が 17.5kg/m^2 より大きく 40.0kg/m^2 未満の者
 - 4) 日本に在住し、日本語の読み書きの能力を有する者
 - 5) 本研究の目的、内容を理解し、自由意思による研究参加の同意を文書で得られた者
- ＜除外基準＞

- 1) 過去に CBT や対人関係療法に類似した構造化された心理療法を受けたことのある者
- 2) 摂食障害に特化した CBT の実施の妨げになるような精神疾患（統合失調症、双極性障害、アルコール薬物乱用・依存）や身体疾患がある者。
- 3) 向精神薬の処方を受けている者（ただし抗うつ薬・抗不安薬・睡眠薬を除く）
- 4) 知的（能力）障害のある者
- 5) 切迫した自殺の危険性のある者
- 6) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある者、

および授乳中の者

7) 研究スケジュール通りに来院し、評価を受けることが困難であることがあらかじめ予想される者

8) その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した者

研究のアウトライン：研究のアウトラインを図 1 に示した。研究への参加希望者を対象に研究担当者がインフォームド・コンセントを行う。同意が得られたのちに、選択基準および除外基準のチェックリスト、MINI を用いて、スクリーニングを行う。適格基準を満たし、かつ除外基準を満たさないことが確認されたのち、コンピューターシステムを用いて無作為に試験治療 (CBT-E) 群と対照治療 (通常治療、Treatment as usual, TAU) 群に割り付ける。試験治療群に対しては CBT-E 実施する。摂食障害の認知行動療法「改良版」焦点版、20 セッション版：治療マニュアルとして「摂食障害の認知行動療法」(切池信夫監訳、CG Fairburn 著、医学書院)を用いる。セッション数は 22 回 (初回面接、セッション 1-20、再検討セッション)、介入期間は 20 週間、1 回のセッション時間は、初回面接が約 90 分、他は約 50 分である。セッション間隔は初回面接からセッション 7 までは週 2 回、セッション 8～セッション 17 は週 1 回、セッション 18～20 は 2 週に 1 回のセッションである。再検討セッションはセッション 20 終了後 20 週間後に行う。TAU 群においては各施設でこれまで BN になされてきた通常の治療を実施する。評価は介入実施前 (スクリーニングの後、割り付けの前)、介入開始 6 週間後、20 週後、40 週後、

80 週後に実施する。

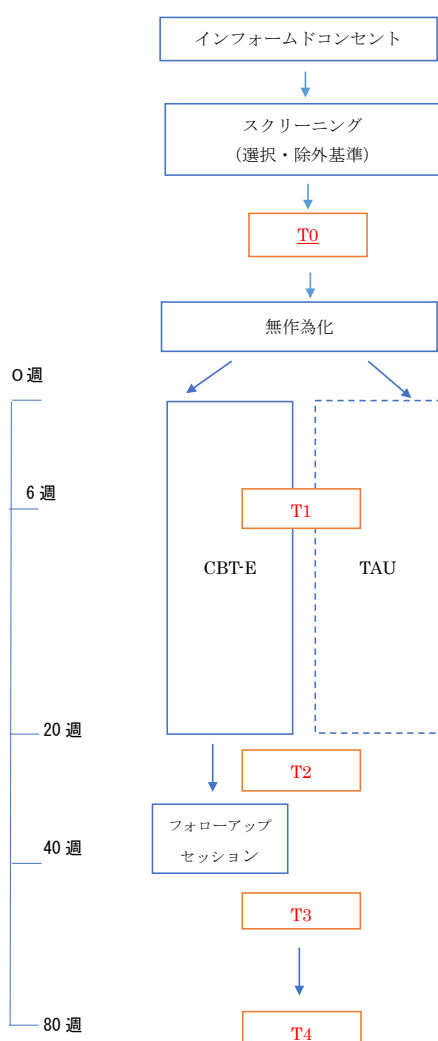


図 1. 研究のアウトライン

評価項目：主要評価項目は、過去 4 週において DSM-5 の BN の診断基準を満たさないこと、具体的には 1. 過去 4 週間の過食エピソードおよび不適切な代償行動が平均して週 1 回未満（4 週間で 4 回未満、すなわち 3 回以下）、2. 自己評価が体型および体重の影響を過度に受けていない、の両基準を同時に達成することである。国際的に広く採用されている、摂食障害診断面接（The Eating Disorder Examination :

EDE) 日本語版の〔診断項目〕を用いて評価する。副次的評価項目としては、下記を用いる。

1. 摂食障害診断面接 (The Eating Disorder Examination : EDE) : 上記。主要評価項目以外の項目。

2. The Eating Disorder Examination - Questionnaire (EDE-Q) 日本語版 : EDE の自己記入式質問紙であり、摂食障害の症状及び重症度を評価する。

3. Beck Depression Inventory-II (BDI-II) 日本語版 : うつ病の内的症状が測定できるうつ病症状の重症度を評価する自己記入式質問紙。21 問 4 件法。

4. State-trait anxiety inventory (STAI) 日本語版 : 状態不安および特性不安を測定できる自己記入式の質問紙。40 問 4 件法。

5. 臨床的機能障害評価質問票 (Clinical Impairment Assessment questionnaire : CIA) : 摂食障害による心理社会的問題を評価する自己記入式の質問紙。16 問 4 件法。

6. 精神症状尺度 (Symptom Checklist 90R : SCL-90R) : 幅広い心理評価を行う自己記入式の質問紙。90 問 4 件法

7. Family Assessment Device 日本語版の全般的機能 (GF-FED) : 全般的な家族機能を測定する自己記入式の質問紙。12 問 4 件法。

8. 治療への期待・満足度ビジュアルアナログスケール (VAS : Visual Analogue Scale) : VAS は対象者が思う感覚の程度を、一本の直線状に印をつけることで 0 から 10 点で評価する尺度である。治療への期待や満足度などを、VAS を用いて評価する。

9. 患者背景情報 : 診療記録から抽出した、年齢・身長・体重・既往歴・家族歴・教育

歴等。

(倫理面への配慮)

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の審査を受け、承認を得た(承認番号 A2017-069)。インフォームド・コンセントの手続きを定め、資料・情報・個人情報については匿名化とデータ管理を適切に実施する。また、外部に独立した効果安全性評価委員会を設けて研究の安全性についての提言を受ける。

C. 研究結果

本年度は、

1. 研究計画・プロトコルの洗練とプロトコル論文の執筆(投稿準備中)
2. EDE の翻訳(資料 1)と評価者トレーニング
3. 割り付けと症例報告(CRF)のシステムの設計と入力マニュアル手順書の作成(資料 2)
4. 事務マニュアル(資料 3)の作成
5. 募集広告の作成(資料 4)と募集開始を実施した。各資料の製作過程については、考察にて詳細を述べる。

D. 考察

研究結果で提示した、1. 研究計画の作成、2. 治療チェックリストと質の評価の整備、3. 割り付けと症例報告書のシステム設計について考察する。

1. 研究計画・プロトコルの洗練について

i) 昨年度までに作成した研究計画をさらに洗練、具体化した。具体的には、併存禁

止療法の詳細やパープロトコル解析に含める症例の基準等を確定したことなどである。

なお、研究計画の作成や具体化のために、多施設共同でワーキンググループ(WEB 会議)を実施した。ワーキンググループの今年度の日程と参加者、主な討議内容は下記である。

参加者：安藤哲也・関口敦・小原千郷・菅原彩子・吉内一浩・高倉修・遠藤由香・菊地裕絵・田村奈穂

- ・2018 年 4 月 23 日 CRF 設計
- ・2018 年 5 月 28 日 事務手順書
- ・2018 年 6 月 25 日 CRF 設計と EDE の翻訳と研修
- ・2018 年 7 月 23 日 CRF システムの具体的な仕様と手順書
- ・2018 年 8 月 28 日 プロトコル論文の検討課題
- ・2018 年 10 月 22 日 CRF システム
- ・2018 年 12 月 10 日 併存禁止療法の詳細確定
- ・2019 年 2 月 4 日 プロトコル論文問題点検討
- ・2019 年 2 月 25 日 募集広告・募集開始

2. EDE の翻訳と評価者トレーニング(資料 1)について

本研究の主要評価項目の評価に用いる尺度である EDE について、診断項目を含む旧版(12.0D)はすでに日本で標準化されているものの、最新版(17.0D)は日本において翻訳・標準化されていない。そこで、原作者の許可を得て翻訳を行い、バックトランスレーションを経て日本語版を作成した(資料 1)。また、面談評価という性質上、

評価者間で評価基準が一致させるため、本研究の評価者 5 名を集めてトレーニングを実施し、その後、各評価者が 2 例以上の患者に実施した。その過程で出た疑問点を原作者グループに確認し、より明確な採点基準を確立した。

3. 割り付けと症例報告（CRF）のシステム設計と入力マニュアル作成について

RCT を確実に実施するためには、確実なランダム化の手続きと、面接評価者へのブラインドを保ちながら、症例報告を入力するシステム設計が不可欠である。そのため、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のデータマネジメント室が提供する臨床支援システムを用いた割り付けと CRF システムの作成を実施した。今年度はより詳細なシステム設計を行い、入力のための手順書を作成した（資料 2）

4. 事務マニュアル作成について

本研究は、多施設共同の RCT であるため、各施設で研究計画に沿った確実なリクルート及び、結果の入力ができるように、事務マニュアルが必要だと考えられた。そこで主幹施設にて事務マニュアルを作成し（資料 3）各施設で、実情に合わせて改定して用いることとした。

5. 募集広告の作成と募集開始について

研究協力者をコミュニティから募集するための募集広告（資料 4）を作成し、各実施施設の WEB に掲載した。

E. 結論

日本における摂食障害に対するエビデンスのある治療法を検証するためには、摂食障害に特化した CBT の有効性を多施設共同研究による無作為化比較対象試験を実施することが必要である。治療効果検証を実施する系において、中枢神経感作病態の評価も同時に行うことで、摂食障害の病態および治療における中枢神経感作病態の有効性も検証が可能となる。

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洗練し、評価尺度の日本語版の作成を実施した。また、多施設において研究計画通りの手順で臨床試験を実施するための各種マニュアルを整備した。そして、研究協力者の募集を開始した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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. 11(1):257, 2018.
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, s40519-018-0500-7, 2018.
3. Kodama N, Moriguchi Y, Takeda A, Maeda M, Ando T, Kikuchi H, Gondo M, Adachi H, Komaki G. Neural correlates of body comparison and weight estimation in weight-recovered anorexia nervosa: a functional magnetic resonance imaging study. BioPsychoSocial Medicine 12:15, 2018.
4. 原島沙季, 吉内一浩. 摂食障害の今日的臨床像と診断—心療内科の観点から—. 精神科治療学 33(11): 1279-1283, 2018.
5. 山中結加里, 橋本昌幸, 吉内一浩. 摂食障害のアウトカム測定 (Outcome measures of eating disorders.). 精神科 32(5): 432-436, 2018.
6. 河合啓介. 摂食障害の今日的理解と治療 I 摂食障害の生物学的メカニズムの今日的理解—内分泌など生理的機能を中心に—精神科治療学 Vol33 1305-1311, 2018.
7. 安藤哲也. 摂食障害と地域連携 特集—摂食障害の今日的理解と治療 II. 精神科治療学. 58(12): 1455-1461, 2018.
8. 庄子雅保, 河合啓介. 最近の心療内科での心理療法「第3世代の行動療法である mindfulness-based stress reduction (MBSS)の有用性」日本医事新報 No 4925 55, 2018.
9. 中里道子. 摂食障害とトラウマ. 臨床精神医学 47(7):789-796, 2018.
10. 中里道子. 摂食障害の動機づけ—モーズレイ式成人の神経性やせ症治療 (MANTRA)より—. 精神科治療学 33(22):1393-1398, 2018.
11. 高倉修. 摂食障害の時間的変遷—長期経過の中で心身に何が起こるのか—特集—摂食障害の今日的理解と治療 I. 精神科治療学. 33(11):1347-1351, 2018.
12. 波多伴和, 戸谷妙, 松下智子, 高倉修, 森田千尋, 河合啓介, 瀧井正人, 須藤信行. 対人関係療法の技法が母親との感情疎通改善に有効であった神経性食欲不振症の若年例. 心身医学. 58(5):459-460, 2018.
13. 山下真, 河合啓介, 野口敬蔵, 森田千尋, 権藤元治, 高倉修, 須藤信行. アサーショントレーニングが有効であった軽度精神遅滞を合併した神経性

食欲不振症の一例. 心身医学.

58(5):460-461, 2018.

14. 戸田健太, 高倉修, 波多伴和, 山下真, 榎藤元治, 森田千尋, 河合啓介, 瀧井正人, 須藤信行. 高齢発症の神経性食欲不振症に対する一治療例. 心身医学. 58(5):461, 2018.
15. 榎藤元治 他. 神経性やせ症の default mode network. Clinical Neuroscience, 37(2):217-219, 2019.

2. 学会発表 (国内)

1. 平出麻衣子, 吉内一浩. CBT-E が奏功した盗食歴を有する神経性やせ症の一例(シンポジウム「本邦における摂食障害治療のエビデンスの確立に向けて」). 第 59 回日本心身医学会総会. 2018 年 6 月 8~9 日, 名古屋国際会議場.
2. 中里道子, 清家かおる, 大湊俊幸. シンポジウム, 摂食障害治療における学校との連携「学校における摂食障害の早期発見と早期支援の調査」. 第 59 回日本心身医学会, 2018 年 6 月 8 日, 名古屋国際会議場.
3. 安藤哲也. わが国における摂食障害治療の研究の展開. 自主シンポジウム 3 本邦における摂食障害治療のエビデンスの確立に向けて. 第 59 回日本心身医学会総会. 2018 年 6 月 8~9 日, 名古屋国際会議場.
4. 山下 真, 鈴山千恵, 波多伴和, 高倉修, 須藤信行. 神経性やせ症患者における間接熱量計を用いた呼吸商の評価. 第 59 回日本心身医学会総会なら

びに学術講演会, 2018 年 6 月 8~9 日, 名古屋国際会議場. 鈴山千恵, 藤井悠子, 野口敬蔵, 高倉 修, 山下 真, 波多伴和, 足立友理, 富岡光直, 須藤信行心理士による原法に忠実な CBT-E が奏功した神経性過食症の 2 症例. 第 59 回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 2018 年 6 月 8~9 日, 名古屋国際会議場.

5. 波多伴和, 宮田典幸, 高倉 修, 朝野泰成, 吉原一文, 須藤信行. 神経性やせ症患者における腸内細菌と体重増加の関連: 人工菌叢マウスによる解析. 第 59 回日本心身医学会総会. 2018 年 6 月 8~9 日, 名古屋国際会議場.
6. 中里道子, 公家里依. シンポジウム, 外来アノレキシア治療、次の一手: 最新エビデンスと、さらなる打開策を探る神経性やせ症に対する認知機能改善療法-脳リハビリテーションの応用可能性 Cognitive remediation therapy (CRT) for anorexia nervosa (AN). 第 114 回日本精神神経学会. 2018 年 6 月 21 日, 神戸国際会議場.
7. 吉内一浩. 神経性やせ症患者に対する CBT-E のエビデンスと本邦での試み(シンポジウム「外来アノレキシア治療、次の一手: 最新エビデンスと、さらなる打開策を探る」). 第 114 回日本精神神経学会総会. 2018 年 6 月 21 日, 神戸国際会議場.
8. 中里道子. シンポジウム, 外来過食症患者に対する低強度の認知行動療法-ガイドセルフヘルプ認知行動療法を用いて Guided self-help Cognitive Behavioral Therapy (CBT) for

- outpatients with bulimia nervosa
「摂食障害外来治療に関するマニュアル、ガイドラインとその活用について」第 114 回日本精神神経学会、2018 年 6 月 23 日，神戸国際会議場.
9. 公家里依，横田綾乃，森野百合，中里道子. 思春期の神経性無食欲症を対象とした集団認知機能改善療法の有効性の検討-中間報告-第 59 回児童青年精神医学会総会，2018 年 10 月 12 日，東京大学本郷キャンパス.
 10. 沼田法子，薛陸景，清水栄司，中里道子. 摂食障害患者における自閉症スペクトラム障害傾向の調査研究，2018 年 11 月 8~9 日，日本摂食障害学会，万国津梁館.
 11. 菅原彩子，小原千郷，関口敦，安藤哲也，鈴木眞理. 日本の一般女性のやせやダイエットに伴う健康障害の認識度の検討. 第 22 回日本摂食障害学会学術集会，2018 年 11 月 8~9 日，日本摂食障害学会，万国津梁館.
 12. 高倉 修. 実践！CBT-E の実際とアート. 第 22 回日本摂食障害学会学術集会，2018 年 11 月 8~9 日，日本摂食障害学会，万国津梁館.
 13. 波多伴和. 摂食障害治療支援センター設置運営事業の今後の展開. 第 22 回日本摂食障害学会学術集会，2018 年 11 月 8~9 日，日本摂食障害学会，万国津梁館.
 14. 安藤哲也. 摂食障害治療支援センター設置運営事業の今後の展開. 第 22 回日本摂食障害学会学術集会，2018 年 11 月 8~9 日，日本摂食障害学会，万国津梁館.
 15. 長年の家族葛藤の解消により回復が得られた神経性やせ症の一例，口頭，山下 真，藤本晃嗣，戸田健太，麻生千恵，波多伴和，高倉 修，須藤信行，第 22 回日本摂食障害学会学術集会，2018/11
 16. 戸田健太，波多伴和，麻生千恵，穴井学，山下 真，高倉 修，須藤信行. 様々な身体合併症を呈した神経性やせ症の一治療例. 第 22 回日本摂食障害学会学術集会，2018 年 11 月 8~9 日，日本摂食障害学会，万国津梁館.
 17. 小原千郷，インストラクションシリーズ 家族心理教育のエビデンス・ミニマルエッセンシャルズ 日本における家族心理教育のエビデンスと実情. 第 22 回日本摂食障害学会学術集会，2018 年 11 月 8~9 日，日本摂食障害学会，万国津梁館.
 18. 小原千郷，北島智子，高倉 修，竹林淳和，栗田大輔，阿部麻衣，遠藤由香，河合啓介，安藤哲也. 摂食障害治療支援センターへの相談事例からみた、患者と家族が抱く医療への不満・要望. 第 22 回日本摂食障害学会学術集会，2018 年 11 月 8~9 日，日本摂食障害学会，万国津梁館.
 19. 麻生千恵，藤井悠子，足立友理，西 雅美，戸田健太，山下 真，波多伴和，高倉 修，須藤信行. 若年発症の神経性やせ症に対する治療の工夫. 第 22 回日本摂食障害学会学術集会，2018 年 11 月 8~9 日，日本摂食障害学会，万国津梁館.
 20. 山中結加里，堀江武，大谷真，吉内一浩. 低体重を伴う高齢摂食障害患者

の臨床的特徴. 第 23 回日本心療内科
学会総会. 2018 年 11 月 23 日, 札幌コ
ンベンションセンター.

21. 山下 真, 藤本晃嗣, 戸田健太, 麻生
千恵, 波多伴和, 高倉 修, 須藤信行.
母子葛藤の解消が転機となり、遷延し
た神経性やせ症から回復が得られた
一例. 第 58 回日本心身医学会九州地
方会, 2019 年 1 月 26~27 日, 鹿児島
県医師会.
22. 戸田健太, 波多伴和, 麻生千恵, 穴井
学, 山下 真, 高倉 修, 須藤信行. 身
体管理を通じた病態理解の共有が治
療意欲向上につながった神経性やせ
症の一例. 第 58 回日本心身医学会九
州地方会, 2019 年 1 月 26~27 日, 鹿
児島県医師会.

(国際)

1. Takamura A, Yamazaki Y, Omori M,
Kikuchi H, Nakamura T, Yoshiuchi
K, Yamamoto Y. An EMA
investigation of situational cues
responsible for fat talk in Japanese
women. 32nd Annual Conference of
the European Health Psychology
Society, Galway, 2018/8/21-25.
2. Yamazaki T, Miyamoto S, Hiraide
M, Yoneda R, Harashima S, Horie T,
Inada S, Otani M, Yoshiuchi K.
Proposal of BMI cut-off point for
refeeding syndrome in Japanese

eating disorder patients. The 18th
Congress of the Asian College of
Psychosomatic Medicine, Seoul,
South Korea, 2018/8/24-26.

3. Nakazato M, Setsu R, Asano K,
Numata N, Tanaka M, Ibuki H,
Yamamoto T, Uragami R,
Matsumoto J, Hirano Y, Iyo M,
Shimizu E. A single-arm pilot
study of guided self-help treatment
based cognitive behavioral therapy
for bulimia nervosa in Japan.
Eating Disorders Research Society
(EDRS), Sydney, 2018/10/26.

3. 書籍

1. 中里道子. 食行動障害および摂食障
害群. 岩崎弥生・渡邊博幸(編) 新
体系看護学全書 精神看護学. メヂ
カルフレンド社, 印刷中
2. 中里道子. 成人の摂食障害の治療指
針. 今日の治療指針. 医学書院, 印刷
中
3. 薛 陸景・中里 道子. 摂食障害の認知
行動療法. 公認心理士技法ガイド. 文
光堂, 印刷中

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

EDE 日本語版半構造化面接 17.0D 版

EATING DISORDER EXAMINATION

Copyright

Christopher G Fairburn, Zafra Cooper and Marianne O'Connor, 2014

安藤哲也 小牧元 志村翠 訳, 2018

不許複製

神経性過食症に対する認知行動療法の無作為比較試験
CR システム入力マニュアル

<同意取得後の仮登録の手順>

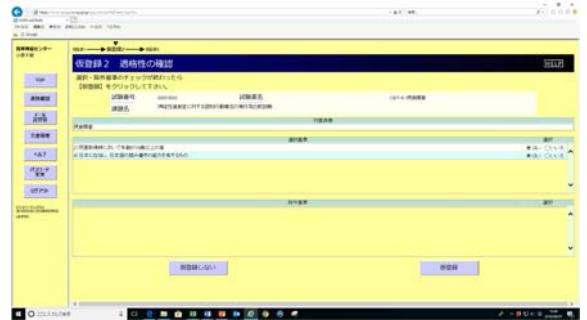
ログイン→0001020CBT-E 摂食障害をクリックすると下記画面が開きます。
「被験者の仮登録」をクリックします。



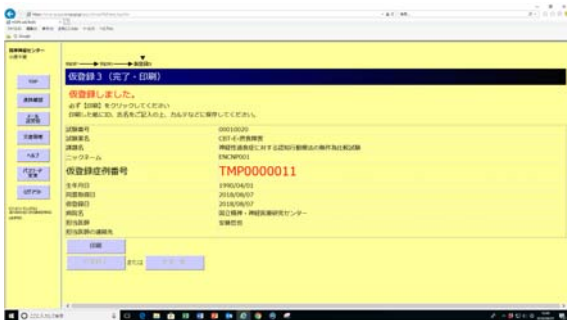
ニックネーム: "E+機関名+3ケタの各機関の被験者通し番号" 例:「ENCNP001」。
各機関の名称は Konodai, NCGM, NCNP, Tohoku, Tokyo, Kyushu
生年月日: 日には必ず 01 と入力のこと 例 1990 年 4 月 15 日生まれ=1990/04/01



選択基準を「はい」にチェックし「仮登録」をクリック



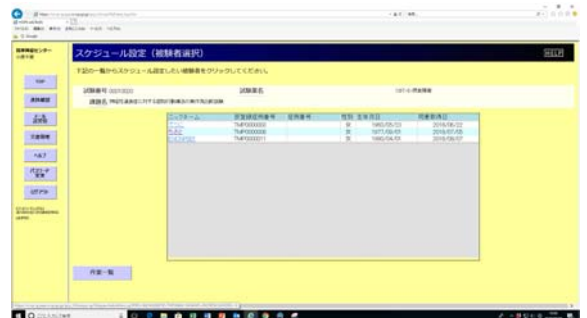
「印刷」をクリック→印刷ウィンドウが開くので印刷する→作業終了をクリック
(印刷しなくても、印刷ウィンドウが開けば作業終了が可能です)



被験者のスケジュール設定をクリックする



設定する患者のニックネームをクリック



スケジュール基準日：本来介入1回目となりますが、この時点で不明の場合は入力日（「本日」）を入力してください。後で修正可能です。
→設定をクリック
繰り返し基準日：入力しない（本研究では必要ありません）
→作業一覧をクリック

作業一覧→「前観察のデータ入力」をクリックすると下記の画面が開きます。
「スクリーニング」と「第1回（T0）」のデータを入力します

下記画面が出ますのでもう一度確認してください

本登録がされ、症例番号が振られます
同時に割り付け結果が出ます。

<本登録の実施法>

スケジュール→被験者の本登録をクリック→本登録する患者のニックネームをクリック
病院・重症度を選択
***絶対に間違わないように、ダブルチェックをお願いします（修正不可）**
もし間違えると、割り付けが崩れて取り返しがつきません

重症度の判断：EDE 評価者が判断。必ず他者がダブルチェックをしてください。
・不適切な代償行動のエピソードの週平均回数（過去3ヵ月）＝
 $(1 \text{ SIV} + 2 \text{ SIV} + 3 \text{ SIV}) / 12 + (1 \text{ LM} + 2 \text{ LM} + 3 \text{ LM}) / 12 + (1 \text{ DM} + 2 \text{ DM} + 3 \text{ DM}) / 12 +$
 $(1 \text{ DE} + 2 \text{ DE} + 3 \text{ DE}) / 12 + (1 \text{ OWC} + 2 \text{ OWC} + 3 \text{ OWC}) / 12$
上記が7回以下＝軽度・中等度 上記が8回以上＝重度・最重度

選択基準：すべて「はい」をチェック
除外基準：すべて「いいえ」をチェック
注：除外基準は8つあり、下にスクロールする必要があります

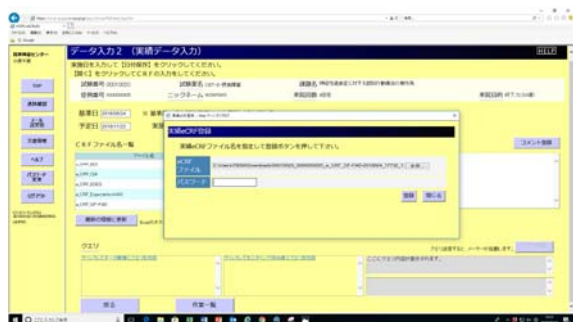
→「本登録」をクリック

<被験者のスケジュールの再確認>

・第1回目の介入日（CBT0 回目、TAU 本登録後の初来院）が確定したら、スケジュールを再設定してください。

<被験者の実績データ入力>
1. 入力する質問紙の e-crf の開くをクリック
*入力方法は2つあります
①ファイルを開く→編集を有効にする→エクセルに入力をする→右上の登録をクリック→

パスワード入力→（登録されます）②ファイルを保存→（デフォルトでは「ダウンロード」に保存されます）→保存したエクセルファイルに入力し保存→登録→参照から eCRF を指定→パスワード入力→（登録されます）



2. 「最新の情報に更新」をクリック（これをしないと反映されません）
3. 「戻る」もしくは「作業一覧」をクリック

事務手続きマニュアルの草案

【研究開始前までにやること】

- ・質問紙の印刷→質問紙セットの作成
- ・説明文書、同意書、同意撤回書の印刷：施設ごとに通し番号（ID）をつけておく
摂食障害は、"E+機関名+3ケタの各機関の被験者通し番号"例：「ENCNP001」。
各機関の名称は Konodai, NCGM, NCNP, Tohoku, Tokyo, Kyushu
- ・担当者とその役割を明確にする（下記は NCNP の例）
 - ・コーディネート/スケジュール管理責任者（小原、アシスタント菅原）
 - ・電話問い合わせの担当者（小原）
 - ・スクリーニング医師（安藤）
 - ・IC：インフォームド・コンセントの担当者（安藤、小原）
 - ・CRF システムの入力者（割り付け：安藤・小原、質問紙：小原他）←EDE 評価者不可
- ・募集広告の作成
 - ・問い合わせ先の電話番号と対応時間、対応者をきめておく
 - ・WEB 申し込みをする場合：問い合わせメルアド or メールフォームの作成

【問い合わせへの対応】

- ・メールフォーム→電話に誘導
 - ・対応の電話で下記を確認
 - ・この募集をどのように知って電話したか（広告？紹介？）
 - ・研究について簡単に説明する
 - ・導入基準にあてはまるかを簡単に尋ねる
 - ・BN の診断あるか
 - ・過食嘔吐が過去 3 ヶ月間平均して週に 1 度以上あるか
 - ・BMI17.5 以上 40 以下（身長と体重を聞いて計算する）
 - ・スケジュール通り来院できるか
 - ・評価スケジュール
 - ・来院のスケジュール
 - ・治療法はランダムに割り付けられることを説明、それでもよいかを確認
 - ・スクリーニングの予約をとる
 - 「その際に研究についての説明をさせていただきます。また、研究にご参加いただけるかどうか医師が判断させていただきますので、合わせて外来をご受診ください。外来は保険診療となります」
- * IC と外来受診が可能な日を設定する
- ・外来の費用について説明する：初診料、紹介状などの手続きについて

1

「本日は、研究開始前の評価を受けていただきます。内容は、あなたの摂食障害の状態について詳しくお伺いする面接評価と、質問紙です。面接にはだいたい 45 分から 1 時間 15 分くらいかかる予定です。質問紙についても、人によりますが同じくらいの時間がかかることをご了承下さい。終わりましたら、コンピューターによる治療法の割り付けを行い、どちらの治療を受けていただくかをお伝えします。最後に謝金をお渡しして（説明して）終了となります」

- ・質問紙の記入を求める
- ・ブラインド評価者による EDE 実施→EDE 評価者は「重症度」を判断
不適切な代償行動のエピソードの週平均回数（過去 3 ヶ月）＝
$$\frac{(1SIV + 2SIV + 3SIV)}{12} + \frac{(1LM + 2LM + 3LM)}{12} + \frac{(1DM + 2DM + 3DM)}{12} + \frac{(1DE + 2ED + 3ED)}{12} + \frac{(1OWC + 2OWC + 3OWC)}{12}$$

上記が 7 回以下＝軽度・中等度 上記が 8 回以上＝重度・最重度

- ・CRF システムで本登録を実施→自動で割り付けが実施される
最低限必要な情報：ID、本日の日付、施設、重症度（修正不可。必ず再確認）
- ・割り付けを伝える
- ・今後の来院と評価スケジュールを説明・記入し、渡す。
- ・次回（診察開始日）の予約を取る
- ・終了後、CRF システムにデータを入力

【T1：6 週間～7 週間の間】

- ・6 週間～7 週間の間に、質問紙セットを渡し（もしくは郵送し）、自宅もしくは外来待ち時間に記入していただく。
- ・回収後、CRF システムにデータを入力

【T2：19 週～21 週の間】

- 事前準備
- ・4 ヶ月（16 週）～3 ヶ月半（18 週）くらいにスケジュールの確認をし、予約を取る
 - ・質問紙を郵送する？

用意するもの：質問紙セット、EDE 評価マニュアルと評価用紙、評価用紙、謝金関連

- ・EDE 評価
- ・謝金の支払い
- ・終了後、CRF システムにデータを入力

3

【スクリーニング】

- ①問い合わせからの新規来院の場合
- IC→診察→同意

「本研究に興味を持っていただきありがとうございます。本日は、本研究について説明をさせていただきますとともに、医師の診察で研究の参加条件に当てはまるかどうかを確認させていただきます。まずは説明をお聞きいただき、そのあと医師の診察をお受け下さい。そして、参加を希望される場合は、最後に同意書を書いていただくという流れになります。尚、どちらの治療を受けていただくかは、次回の来院の際に決まります」

- ・インフォームド・コンセント（担当者： ）
用意するもの：説明文書、同意書、同意撤回書、通信手段確認シート
 - ・同意書をもとに説明をする
 - ・研究参加の意思がある場合は、外来でのスクリーニングに回す

- ・外来を受診（担当者：スクリーニング医師）
用意するもの：患者背景情報、MINI マニュアル、MINI 記録用紙、スクリーニングのための問診票（別紙）
- ・参加の意思があり、スクリーニングで導入基準に当てはまれば、同意書を取る
 - ・初回査定（T0）の予約を取る：2 時間～4 時間（質問紙込み）程度かかる見込み
- ・調査の予約、確認のための連絡手段を伺う
「最後の調査は 1 年 8 か月後になります。外来に通院されていない可能性もございますので、電話・メールなどこちらから連絡可能な手段とご希望をお教えください」
 - ・できるだけ、電話とメールの連絡の許可を得る
- ・終了後、CRF システムに患者の「仮登録」を行う

- ・使用している向精神薬の入力も忘れずに（有害事象等→e_CRF_medication.xlsm）

②外来患者の場合？

パンフレットを渡して打診し診察内で選択基準確認→IC→MINI→同意

【T0】

用意するもの：質問紙セット、EDE 評価マニュアルと評価用紙、説明文書（予備）、謝金関連書類

担当者：ブラインド評価者、割り付け担当者（兼任不可）

2

【T3：38 週～42 週の間】

- 事前準備
- ・9 ヶ月（36 週）～9 ヶ月半（38 週）くらいにスケジュールの確認をし、予約を取る
- 用意するもの：質問紙セット、EDE 評価マニュアルと評価用紙、評価用紙、謝金関連
- ・EDE 評価
 - ・謝金の支払い
 - ・終了後、CRF システムにデータを入力

【T4：78 週～82 週の間】

- 事前準備
- ・1 年 7 ヶ月（76 週）～1 年 7 ヶ月半（78 週）くらいにスケジュールの確認をし、予約を取る
- ・質問紙を郵送する？
- 用意するもの：質問紙セット、EDE 評価マニュアルと評価用紙、評価用紙、謝金関連
- ・EDE 評価
 - ・謝金の支払い
 - ・終了後、CRF システムにデータを入力

4

【その他 CRF システムに入力が必要な場合→すべて「有害事象等」フォルダに格納】

- ・重篤な有害事象が起こった場合：e_CRF_AdverseEvent_ED.xlsm
- ・向精神薬の服薬の変更（開始・増減）があった場合：e_CRF_medication.xlsm
- ・併存禁止療法（構造化された心理療法等）への該当、妊娠、切迫した自殺の危険性、転居など研究継続に影響を及ぼす可能性のあるその他の事項が判明した場合：e_CRF_Sonota.xlsm
- ・来院日の記録（カルテ等で管理し、評価日にまとめて入力でよい）
TAU：e_CRF_TAU_Raiinbi.xlsm
CBT-E：e_CRF_CBT_E_Raiinbi.xlsm

【個々の研究中止の判断について】

次にあげる中止基準で、研究責任者及び研究分担者が研究継続が困難であると判断した場合、研究を中止する。研究中止の判断が必要な場合、研究中止と判断した場合は研究責任者（安藤哲也 cc 小原）まで連絡する。中止基準に該当しても、研究者責任者の判断で研究継続することは可能である。（例：急性虫垂炎で2日間入院したが完治した）

中止基準への該当の場合（番号は研究計画書倫理書類と同じ）

- 1) 介入期間中に躁病エピソード、精神病エピソードが新たに発症した場合
- 2) 介入期間中に重篤な身体疾患が発症した場合
- 3) 介入期間中に顕著な希死念慮が生じた場合
- 4) 介入期間中に入院をした場合
→CR システム：有害事象等→e_CRF_AdverseEvent_ED.xlsm に入力
至急、研究責任者に連絡（死亡・生命にかかわるもの7日以内、その他15日以内に規制当局に報告の義務あり。数日以内に返信がない場合は電話をする）
- 5) 研究対象者からの研究参加の同意取り下げがあった場合
→CR システム：中止・脱落→中止日を入力→コメントに同意撤回理由、データ利用の可否を書く
- 6) 研究対象者が当初設定した選定方針の除外基準に該当するようになった場合
→下記についてはe_CRF_Sonota.xlsm に判明した日と内容を入力
・妊娠
・スケジュール通りの来院困難が予想されること（遠方への転居など）
・その他被験者として不適当と判断されること（重大な犯罪など）
- 7) 主治医または、CBT 実施者と CBT スーパーバイザーによる判断で介入中止が明らかに必要と認められる場合
→研究責任者及び研究分担者に連絡

【併存禁止療法に該当した場合の扱い】

中止基準に該当した場合を除き、基本的には研究・介入を継続する。ただし、Per protocol 解析には含めない（脱落と扱う）ので、それが分かるように CR システムに入力する

- 1) 精神疾患に対する抗精神病薬の使用は禁止する。ただし抑うつ・不安症状に対する抗うつ薬・抗不安薬、睡眠障害に対する睡眠薬についてはその例外とし、その場合、介入期間中投薬の変更はしないこととする。抗精神病薬の投与が必要となった場合は、本研究から脱落とする。
→e_CRF_medication.xlsm に使用薬剤を入力。脱落基準への該当自由を選択
- 2) 他の構造化された心理社会的治療（認知行動療法、対人関係療法など）は禁止する。
- 3) TAU における集団療法については、認知行動療法を用いた集団療法は禁止する。
→e_CRF_Sonota.xlsm に判明した日と内容を入力

備考

1. 保険診療について
・初診料、再診料、心身医学療法を取る
2. 謝金はどのように支払うか
・各施設で可能な方法で行う
3. 4 0 週、8 0 週評価のリマインドをどのように行うか
・予約あり：評価日の1週間前に、電話・メールでリマインド
・予約なし：評価日の2~3週間前に、予約確認の電話をする

別紙

- ・通信手段確認シート
- ・質問紙チェックシート（評価日ごと）
- ・スクリーニングのための問診票
- ・謝金関連書類（各施設ごと）
- ・CR システム入力マニュアル<未完成>

神経性過食症に関する 臨床研究にご協力ください (認知行動療法の無作為化比較試験)

神経性過食症の方に 研究への参加をお願いしています

神経性過食症とは、過食と嘔吐などを繰り返す病気で、

下記のような症状があります

- たくさん食べて過ぎてしまい、自分ではコントロールできない
- 食べたものを吐いたり、下剤をたくさんつかったりしてしまう
- 体重や体型のことで気分が左右される
- 極端な低体重（神経性やせ症）ではない



研究内容

本研究では、
「**摂食障害に焦点を
当てた認知行動療法
(CBT-E)**」と
「**医師による摂食障
害の標準的治療**」の
効果を比較し、検証
します。

CBT-E

食行動の問題を持続させている考えや行動に焦点を当てる治療法です。1回60分程度の面接を、最初は**週に2回**から始め、徐々に間隔をあげ、**約5か月間で21回**実施します。面接の他に、宿題（記録や課題）が出されます。

標準的治療

日本摂食障害学会が発行した摂食障害治療ガイドラインに則り、医師が過食症に対する説明や栄養指導、日常の問題に対する相談・アドバイスなどを行います。2週間から1ヶ月に一度の診察を、期間の定めなく行います。

【治療方法の決め方について】

この研究に参加することに同意された後、どちらの治療方法かは、右図のように「**ランダム（無作為）に決める方法**」で決められます。

わが国では認知行動療法（CBT-E）と標準的治療のどちらが効果的であるかまだ判明していません



研究への参加を同意

無作為に決める方法

認知行動療法
CBT-E

医師による
標準的治療

ご参加いただける方

1) 神経性過食症と診断される方

(過去3か月において、平均で週に1度以上の過食がある方)

2) 18歳以上の方

3) BMI {体重(kg)÷(身長(m)×身長(m))} が17.5 より大きく40より小さい方。
(身長158cmでは約44kg～100kgの間の方)

4) 決められたスケジュール通りに来院し、評価を受けていただける方

5) 本研究の目的、内容を理解して、ご参加いただける方

上記以外にも研究に参加いただくための基準があります

研究実施概要

実施場所	国立精神・神経医療研究センター病院
募集期間	2018年11月から2020年3月(第1期締め切り) (参加者数が多い場合、早期に締め切ることがございます)
協力期間	治療期間約5か月 + 事後評価 (評価は、治療開始前と治療開始5か月・10か月・1年8か月時点)
治療費	通常の保険診療費に加え、紹介状の無い方は初診料がかかります。 それ以外は無料。評価時に負担軽減費(謝金)をお渡しします。

お問合せ先

ご関心のある方は、お気軽にお問合せ下さい。研究の詳細についてご説明いたします。

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 行動医学研究部



: 042-341-2712 (内線 6230)

* 受付時間: 月・火・木・金 10:00～16:00

* 不在時は留守番電話にお名前とご連絡先を残していただければ、折り返します。

* 「神経性過食症の臨床試験の件で」とお問合せ下さい



: cbte.ncnp@gmail.com

(↑ここをクリックまたはタップ、あるいは右のQRコードから)

「件名: 研究案内希望」とした空メールをお送りください。

ご質問もお受けしております。お気軽にお問合せください。

※Gmailを受信できる環境から、ご返信をお願いいたします。

✓ スクリーニング面接で、参加の基準に当てはまらない場合や定員を超えた場合に、ご参加頂けないことや、治療に入るまで にしばらくお待ち頂くことがございます。あらかじめご了承ください。

✓ 通院中の方は主治医からの紹介状が必要です

✓ 少しでも興味のある方は、どうぞお気軽にお問合せください。



国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 行動医学研究部

〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1

研究題名: 神経性過食症に対する認知行動療法の無作為化比較試験

研究代表者: 安藤哲也(行動医学研究部室長) 担当者: 小原



厚生労働科研費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

心身症の治療プログラムの効果検証に関する研究

研究要旨

治療抵抗性の過敏性腸症候群（Irritable bowel syndrome: IBS）に対する認知行動療法（Cognitive behavioral therapy: CBT）の効果検証のための、多施設共同ランダム化比較試験を実施する。日本消化器病学会のガイドラインでは、薬物療法に反応しない治療抵抗性のIBS患者にはCBTを始めとする心理療法を適用することが推奨されている。しかしながら、我が国ではIBSに対するCBTのランダム化比較試験はこれまで実施されていない。本研究では、CBTの中でも、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、内部感覚曝露（interoceptive exposure: IE）により減感作していくという治療構造を有する治療プログラム（CBT-IE）を採用する。治療効果判定と並行して、試験群の対象者の一部に対して中枢神経感作病態の変化を評価するために、脳機能及び中枢神経感作と関連する心理指標を収集し、CBT-IEによる中枢神経感作病態の改善を検証する。

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 行動医学研究部
室長 関口敦（研究代表者）
室長 安藤哲也（研究分担者）
研究員 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 富田吉敏（研究協力者）

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）

東京大学 医学部附属病院
准教授 吉内一浩（研究分担者）
特任講師 大谷真（研究協力者）
医師 堀江武（研究協力者）
医師 山崎允宏（研究協力者）
医師 野原伸展（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）
心理士 倉科志穂（研究協力者）
心理士 木村真弓（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 細川真理子（研究協力者）
医師 村上匡史（研究協力者）
心理士 庄子雅保（研究協力者）

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

過敏性腸症候群（IBS）は日常診療で高頻度に遭遇する機能性消化器疾患である。機能性という意味は、消化器症状が慢性再発性に持続する一方で、その症状が通常の臨床検査で検出される器質的疾患によるものではないという概念の障害である。

IBSはストレスや情動の影響で症状が悪化しやすい代表的な心身症ありで、IBSは腹痛とそれに関連した便通異常で特徴づけられる。一般人口の有病率は10～15%、1年間の罹患率は1～2%と概算されており、我が国での有病率は14%と報告されている。消化器診療の中では最も多い疾患である。慢性に経過し、生活の質の低下や社会的機能の障害が大きく、繰り返される受診と除外診断のための検査による医療資源への負荷は甚大で、ドクターショッピング等の問題も起こり易い。不安障害、気分障害、身体表現性障害等の併存率が高い（40～60%）ことも知られている。

IBSの治療ガイドライン『機能性消化管疾患診療ガイドライン2014—過敏性腸症候群（IBS）』では、以下の3段階の治療が推奨されている。まずは、器質的疾患の除外と、食事・生活指導による症状の安定化を試み、第1段階の薬物療法として、消化器系の対症薬（抗コリン剤、緩下剤、止痢剤など）が推奨され、主に一般内科や消化器科で対応される。第1段階の治療に反応しない難治例が、上述のQOL低下や社会問題の要因となっている。難治例に対する

第2段階以降の治療は、抗うつ剤などの向精神薬が推奨されており、精神科や心療内科への紹介が必要となる。更に、向精神薬に対する反応が乏しい例や、向精神薬による治療を忌避する治療抵抗例に対しては、第3段階の治療として、心理療法が推奨されている。IBSの症状やQOLの改善に心理療法的介入が有効であり、メタアナリシスでも認知行動療法（CBT：Cognitive Behavioral Therapy: CBT）は、抗うつ薬と同程度の症状改善効果を持つと報告されている（Ford A, 2011）。英国の消化器学会（British Society of Gastroenterology）のガイドラインでも、認知行動療法は治療抵抗性のIBSの全般的な症状改善に有用であると認められ、治療抵抗性のIBSに対する治療オプションの一つとして位置付けられている（Spiller R et al 2007）。

IBSに対するCBTの効果検証を行ったメタアナリシスの結果、症状の改善効果 $NNT=3(95\%CI\ 3\ to\ 7)$ は三環系抗うつ薬 $NNT=4(95\%CI\ 3\ to\ 8)$ やSSRI $NNT=3.5(95\%CI\ 2-14)$ と同程度と報告されている。

例えば、Kennedyらは心理教育、行動活性化、認知再構成からなるベーシックなCBTにIBSの特有のTIPSを必要に応じて適用するナップザックアプローチを加えたCBTによりIBS症状や社会的機能が改善することをRCTで報告した。また、Craskeらは内臓感覚への不安がIBSの発

症や重症化に果たす役割に着目し、内臓感覚への内部感覚曝露を導入したCBTを開発し、対照群に比較して症状の軽減や生活の質の改善に効果があり、ストレスマネジメントに比較してもより効果が高いことを報告した。内部感覚曝露プロトコルは、パニック障害のCBTに基づいてIBSに適応されたもので、IBS症状についての誤った信念、過度の警戒、不安、不適応行動をターゲットにしている。ストレスマネジメントが日常生活の出来ごとに対するストレス反応を減らすことに焦点を当て、内部感覚曝露は内臓感覚への不安と回避反応を減らすことに焦点を当てる。

英国の消化器学会の臨床サービス委員会のガイドラインでも、CBTは治療抵抗性のIBSの全般的な症状改善に有用であると認められ、対人関係療法、催眠療法とともに治療抵抗性のIBSに対する治療オプションの1つとして位置付けられている。

しかしながら、我が国においては、IBSのCBTは症例報告のみであり、マニュアルに基づく構造化されたCBTが確立され、臨床現場に広く普及しているとはいえない。海外ではIBSに対するCBTの有効性の報告は多く、我が国のガイドラインでも薬物療法や簡易精神療法が無効であった場合の第三段階の治療としてCBTを含む心理療法が推奨されている。

大江、安藤らはCraskeらの内部感覚曝

露を用いたIBSに対するCBT（CBT-IE）の日本語版を作成し、単群20例の前後比較によるフィジビリティ研究により、腹部症状、高い効果量をもって症状やQOLの改善が認められたことから、本プロトコルは我が国でも安全に実施可能かつ一定の治療効果を持つことを示した（論文投稿中）。しかし、①1セッションが1時間程度と時間がかかるため、広く普及させるためにはコスト削減が必要であること、②治療的介入法としての均質性をさらに高めること、の2点が今後の検討課題として挙げられた。これらの課題を踏まえ、プログラムの内容自体は変更せずに、新たに患者が視聴する心理教育用のビデオ教材を開発した。このビデオ教材を使用したCBT-IEプログラムの実施可能性安全性のフィジビリティ研究を実施した。ビデオ教材を使用したCBTプログラムにより、有効性を保ちながら、対面セッションの時間を短縮できることが示唆された。そこで、本研究では治療抵抗性のIBSを対象に、ビデオ教材を使用したCBT-IEの効果検証を目的とした、ランダム化比較試験を実施する。

更に、治療効果判定と並行して、試験群の対象者の一部に対して中枢神経感作病態の変化を評価するために、脳機能及び中枢神経感作と関連する心理指標を収集し、CBT-IEによる中枢神経感作病態の改善を検証する。

B. 研究方法

【研究デザイン】

多施設共同ランダム化（無作為化）比較試験を実施する。

【共同研究実施機関】

国立精神・神経医療研究センター病院
IBS外来・心療内科、東北大学病院心療内科、東京大学病院心療内科、国立国際医療研究センター病院心療内科、国立国際医療研究センター国府台病院心療内科

【研究対象者】

対象者は外来受診する過敏性腸症候群患者を対象とする。適格基準、除外基準は以下のとおりである。

1) 適格基準

①Rome IVの過敏性腸症候群の診断基準を認めた者②スクリーニング時の年齢が16才以上③これまでに過敏性腸症候群の治療を受けたことがある者④スクリーニング時のIBSの重症度が中等症以上（IBSSI-Jの得点が175点以上）⑤本研究の目的、内容を理解し、自由意思による研究参加の同意を文書で得られた者

2) 除外基準

①炎症性腸疾患、腫瘍、その他のそれによって腸症状に説明がつくような腸疾患の併存・既往のある者

②精神障害（統合失調症・妄想性障害等）や双極性障害、物質乱用、摂食障害、

強迫性障害、PTSDのような主要精神疾患に罹患している。IBSに合併しやすい不安障害（パニック障害、広場恐怖、社交不安障害全般性不安障害）、身体症状および関連障害（身体表現性障害）、希死念慮を伴わないうつ病は除外しない。

③反社会性パーソナリティ障害を認める者

④スクリーニング時に著しい希死念慮を認める者

⑤その他、本研究の継続や評価を困難になるような、精神疾患、身体疾患を併存している者

⑥その他の明らかな慢性的痛みを経験している

⑦麻酔性の鎮痛薬を服用しているもの

⑧CBT実施機関の16週間のうちに10回の来院が困難であるとあらかじめわかっている者

⑨過去に構造化された個人CBTを受けたことがあるもの。

⑩日本語での意思疎通、読み書きが不可能でない場合

⑪妊婦または授乳中の場合

⑫その他研究責任者が本研究の対象として不適当と判断した者。

⑬警告症状により器質性疾患の可能性のある者。

***警告症状リスト

□50歳以降に初めて出現した症状

□十分な医学的検査を受けていない直

腸出血、便出血のあるもの（痔とわかって
いるものは除く）

□大腸内視鏡検査の行われていない下
痢優位の IBS

□食生活の変化と関係なく生じる急激
な体重減少

□不眠症を引き起こすような夜の症状

□警告症状の存在（貧血、炎症反応、
便潜血）

□本研究の評価を困難にするような既
往症（過去および現在）

□一等親または二等親までに、大腸がん
の家族歴があるもの

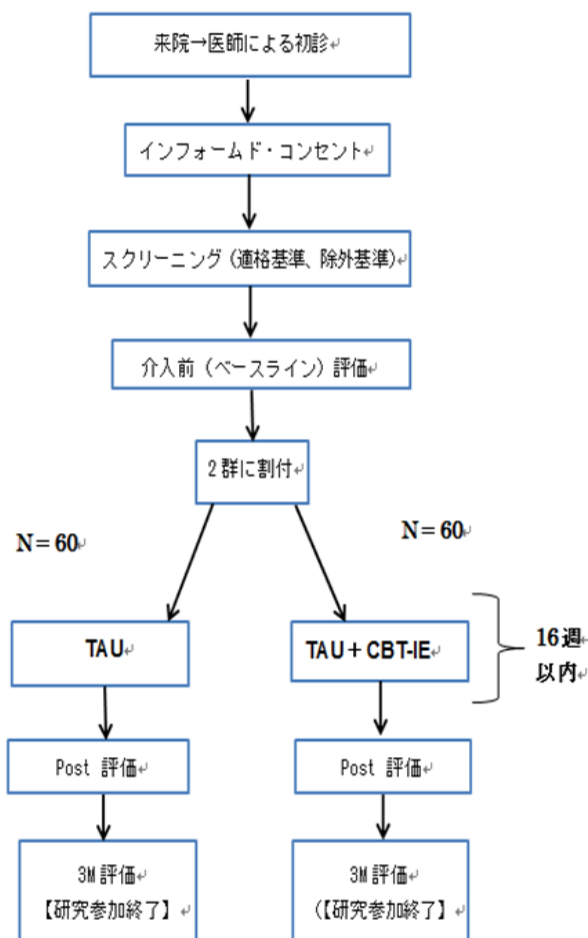
【対象者数】

予定する研究対象者数:本研究全体の予
定する研究対象者数は120であり、1群60
例とした。

【研究のアウトライン】

研究のアウトラインは、下記フローチャ
ート（図1）に示す。

導入前のウォッシュアウトのための休
薬期間は設定しない。研究参加に同意が取
れた者を2群（介入群：CBT-IE+通常治療
（TAU）、対照群：通常治療(TAU)）にコ
ンピューターシステムによって無作為に
割り付ける。各治療群共に、ベースライン
評価・中間評価・終了時評価・3か月時点
フォローアップ評価の4時点の評価を実施
する。



（図1）

【介入方法】

認知行動療法（CBT）による介入は、
Craskeらにより開発されたIntroceptive
Management for Irritable Bowel
Syndrome（過敏性腸症候群のための内
部感覚のマネジメント）マニュアル(2002)
に準じて日本語訳のマニュアルおよび患
者用配布資料を作成し、それをを用いて実施
される（Craske et al: A
cognitive-behavioral treatment for
irritable bowel syndrome using

interoceptive exposure to visceral sensations. Behaviour Research and Therapy. 49:413-421, 2011.)。

【評価項目】

主要評価項目：介入終了時点（TAU群については16週間時点）のIBSSI-J得点とした。

副次評価項目：重要な副次評価項目：介入終了3カ月後のフォローアップ時のIBSSI-J得点。

その他の副次評価項目：

①IBS症状日誌：FDA（米国食品医薬品局）のClinical Outcome Assessment Qualification Program Submissionsでは、IBSを含む機能性消化管疾患に対して、症状日誌によって評価を行うことが推奨されている。症状日誌は、服薬の有無、排便回数、7項目の腹部症状を10段階で評価、便形状、ストレスを感じた程度を7段階で評価、で構成されている。通常、毎日就寝前に記録することとされているが、研究参加者の負担を考慮し、1日分を週7日分として繰り返って評価し、記録する。

②Visceral sensitivity index (VSI)：胃腸に特異的な不安を測定。15項目6件法。施行時間3分程度。得点が高いほど、不安が低いことを意味する。

③Global Improvement Scale (GIS)：IBSへの臨床試験において介入の効果の主要評価項目として広く用いられる標準的な評価法である。介入前の3ヶ月間に比較し

て過去4週間のIBSの多彩な症状が全体としてどの程度改善したかを患者が定義したratingにより7件法で評価する。施行時間2分程度。得点が高いほど、重症であることを意味する。

④The Japanese version of the irritable bowel syndrome-s quality of life measure (IBS-QOL-J)：IBS特異的QOL尺度で34項目、5件法で評価する。欧米では広く臨床研究に用いられている。8つの下位尺度（憂うつ、活動制限、ボディー・イメージ、健康に対する心配、食事回避、社会生活、性的問題、人間関係）からなる。総得点及び下位尺度得点の粗点を0-100点に換算し、高いほどQOLがよいことを意味する。

⑤Medical Outcome Study 36-item Short Form Health Survey (SF-36)：健康関連QOLを測定する評価法。施行時間約10分程度。得点が高いほど、健康関連QOLが良好であることを意味する。

⑥Beck Depression Inventory-II (BDI-II)：21問4件法。うつ病の内的症状が測定できるうつ病症状の重症度評価法。施行時間7分程度。得点が高いほど、うつの重症度が高いことを意味する。

⑦State Trait Anxiety Inventory (STAI)：40問4件法。状態不安および特性不安を測定できる。施行時間7分程度。得点が高いほど、不安が高いことを意味する。

⑧Body Vigilance Scale (BVS-J)：身体感覚への注意の程度を測定する自記式の

質問紙。4項目の視覚的評価スケール

(Visual analog scale :VAS)。

⑨認知的統制尺度:認知療法の技法をもとに開発された11項目4件法の尺度。2つの下位尺度(論理的分析、破局的思考の緩和)からなる。「論理的分析」は、問題に対する別の解釈を検討するスキルを、「破局的思考の緩和」は、否定的な思考に対してそれに圧倒されないでいるスキルを測定する。

⑩投薬内容の変更:治療期間中の投薬の変化を記録する。介入期間中における薬物の増量や新規薬物の追加のあった研究参加者はper protocol解析には含まないが治療は継続する。

また、試験群の中樞神経感作病態の変化を捉えるための指標として、一部の被験者を対象に、身体からの内受容近くの個人差を測定する質問紙である、MAIA,MSPQ、更に脳MRI検査を実施する。

(倫理面への配慮)

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の審査を受け、承認を得た(承認番号:A2017-067)。インフォームド・コンセントの手続きを定め、資料・情報・個人情報については匿名化とデータ管理を適切に実施する。また、外部に独立した効果安全性評価委員会を設けて研究の安全性についての提言を受ける。

C. 研究結果

本年度は、

- 1.研究プロトコルの精査(通常治療の内容の決定・介入中断の基準の決定・Fidelity checkの方法)
 - 2.モニタリングとデータマネジメントの方法と事務手続き手順の作成
 - 3.プロトコル論文の執筆
 - 4.研究参加者のリクルート方法と謝金の決定し、募集広告(資料1)の作成
- 各項目の策定過程については、考察にて詳細を述べる。

2017年度の研究プロトコルの作成に引き続き、2018年は本研究のスタートアップに際して下記のメンバーでウェブ会議を実施した。以下に、参加メンバーと日程、主な議題を記載する。

◆メンバー・・・国立精神・神経医療研究センター:安藤哲也・関口敦・河西ひとみ・船場美佐子、東北大学:福土審・庄司知隆、東京大学:吉内一浩・山崎允宏、国立国際医療研究センター:菊地裕絵、国立国際医療研究センター国府台病院:村上匡史

◆開催日程・・・2018年4月10日、5月7日、6月13日、8月6日、10月29日、2019年1月28日、3月5日

◆主な議題・・・研究プロトコルの精査(対照群としての通常治療の内容の決定・介入中断の基準の決定・Fidelity checkの方法)、モニタリングとデータマネジメ

ントの方法と事務手続き手順の作成、プロトコール論文の執筆、研究参加者のリクルート方法と謝金の決定等。

なお、本研究の主幹施設である国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会の承認を2017年12月に得ており、全ての共同研究機関でも倫理委員会の承認を得た。

D. 考察

研究結果で提示した、1.研究プロトコールの精査、2.モニタリングとデータマネジメントの方法と事務手続きの作成、3.プロトコール論文の執筆、4.研究参加者のリクルート方法と謝金の決定、それぞれについて、以下に考察する。

1.研究プロトコールの精査：①両群への通常治療の内容を決定した。東北大学の福土審らが作成した日本消化器病学会のIBS治療ガイドラインに則った通常治療の内容を精査しマニュアルを作成した。本研究の研究参加者に治療を行う全ての医師が本マニュアルを参照しながら治療を行う。②介入中断の基準を設定した。治療開始時点での薬物の増加や新規薬物の追加は治療中断にはせず、同意撤回があった際のみ介入の中断となることを決定した。有害事象の基準についても取り決めた。③CBT群で介入内容が遵守できているかをチェックするため、Fidelity checkの一環としてホームワーク・コンプライアンス・

フォームとセッション早見表を作成した（資料2、3）。

2.モニタリングとデータマネジメントの方法と事務手続き手順の作成：

国立精神・神経医療研究センターのデータマネジメント室に依頼し、国立精神・神経医療研究センターと共同研究機関におけるオンサイトモニタリングとデータマネジメントの方法を策定した。オンサイトモニタリングは、データマネジメント室に委託して各年度におけるモニタリングの回数を設定した。

3.プロトコール論文の執筆：

ウェブ会議に参加のメンバーを中心に、プロトコール論文を執筆し、2019年3月にBioPsychoSocialMedicineに投稿した（現在査読中）。

4.研究参加者のリクルート方法と謝金の決定：

謝金は介入終了後3カ月時点のフォローアップ調査で質問紙の返却があった研究参加者に1回2,000円の謝金を渡すことを決定した。2019年1月に国立精神・神経医療研究センターで研究参加者のリクルートを開始した（資料1）。東北大学・東京大学でもリクルートを開始した。

E. 結論

本研究において、治療抵抗性のIBSに対する認知行動療法の有効性を検証するために、多施設共同ランダム化比較試験を計画した。治療効果検証を実施する系において、中枢神経感作病態の評価も同時に行うことで、治療抵抗性の心身症の病態および治療における中枢神経感作病態の有効性も検証が可能となる。

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、2017年度に大枠を完成させたランダム化比較試験の研究計画を精査し、主幹施設に加え共同研究機関においても倫理承認を得た。上記研究のスタートアップに際して必要な通常治療マニュアルの作成や募集広告を作成し、研究参加者のリクルートを開始した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka Y, Kanazawa M, Palsson OS, Van Tilburg MA, Gangarosa LM, Fukudo S, Drossman DA, Whitehead WE. Increased postprandial colonic motility and autonomic nervous system activity in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. *J Neurogastroenterol Motil* 24: 1-9, 2018.

- 2) 河西ひとみ, 船場美佐子, 富田吉敏, 藤井靖, 関口敦, 安藤哲也. 腸管ガスに関連する症状を主訴とする病態と治療法の研究の動向—過敏性腸症候群・呑気症・自己臭症の視点から— *心身医学* 58(6):488-497, 2018.

2. 学会発表

(国内)

- 1) 河西ひとみ, 関口敦, 富田吉敏, 船場美佐子, 本田暉, 樋上巧洋, 藤井靖, 安藤哲也. 腸管ガスに関連する症状を主訴とする患者への認知行動療法の無効例から考える今後の臨床研究の方向性. 第59回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 2018年6月8~9日, 名古屋国際会議場.
- 2) Misako Funaba, Hitomi Kawanishi, Yasushi Fujii, Koyo Higami, Yoshitoshi Tomita, Atsushi Sekiguchi, Tetsuya Ando. The feasibility and effectiveness of cognitive-behavioral therapy using interoceptive exposure with psychoeducational video for irritable bowel syndrome. The 77th Annual Meeting of the American Psychosomatic Society, Vancouver, 2019/3/6-9.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

過敏性腸症候群（IBS）に関する臨床研究にご協力ください

過敏性腸症候群（IBS）とは？



腸に明らかな病変がないにも関わらず、長期間にわたって、**腹痛・下痢・便秘**などが続く消化器疾患です

IBSで下記の症状の方に研究への参加をお願いしています

- ✓ お腹の調子が悪くなるので、外出するのが怖い
- ✓ 会議や電車など、お腹が原因で日常生活に支障がある



研究内容

本研究では、IBSに対して標準的治療に加えて認知行動療法を実施すると効果があるかを検証する研究を行います。

①②のいずれかの治療グループに割り振られます。

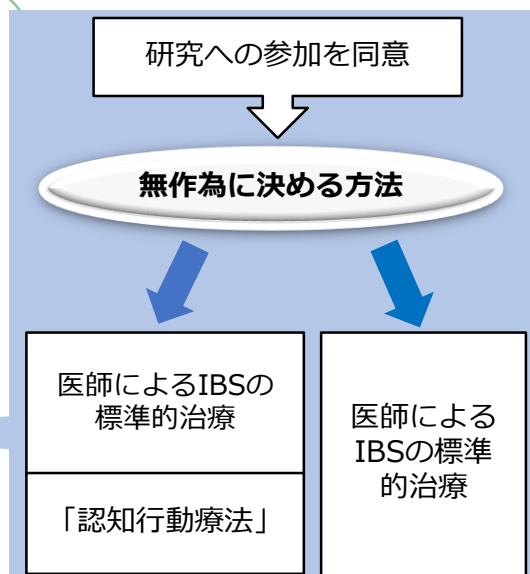
① **IBSの標準的治療**

② **IBSの標準的治療に認知行動療法を加えた治療**

【治療方法の決め方について】

この研究に参加することに同意された後、
いずれの治療方法かは右図のような

「ランダム（無作為）に決める方法」で決められます。
わが国では認知行動療法がIBSに効果があるか
まだ判明していません。



※**IBSの標準的治療**とは：
薬物療法と生活習慣の改善アドバイスを中心とする

過敏性腸症候群に対する臨床研究にご協力いただける方を募集しています。



ご参加いただける方



1. これまでIBSの治療を受けた経験があり、かつ現時点においても症状が残っている方(症状が中程度以上の方を対象としています)
2. 年齢が16歳以上の方
3. 本研究の目的、内容を理解していただける方

上記以外にも研究に参加いただくための基準があります

研究実施概要

実施場所	国立精神・神経医療研究センター病院 IBS外来
募集期間	2018年11月から2020年3月（第1期締め切り） （参加者数が多い場合、早期に締め切ることがございます）
協力期間	約4カ月（定期的な通院） ＋ その後、3カ月後に1度アンケートを郵送で お願いさせていただきます。
治療費	「標準的治療」には通常の保険診療費がかかります。 それ以外は、研究参加費として無料です。

お問合せ先

ご関心・意欲のある方には、研究の詳細をお知らせします。

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 行動医学研究部

 : 042-341-2712（内線 6230）

※受付時間：月・火・水・木・金 10:00～16:00

不在時は留守番電話にお名前とご連絡先を残していただければ、
折り返します。

「IBSの臨床試験の件で」とお問合せ下さい

 : ibs.cbt@gmail.com

すぐメール
を送れます



「件名：研究案内希望」とした空メールをお送りください。

ご質問もお受けしております。お気軽にお問合せください。

※Gmailを受信できる環境から、ご返信をお願いいたします。

- ✓ スクリーニング面接で、参加の基準に当てはまらない場合や定員を超えた場合には、ご参加頂けないことや、治療に入るまで にしばらくお待ち頂くことがございます。あらかじめご了承ください。
- ✓ 少しでも興味のある方は、どうぞお気軽にお問合せ下さい。

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 行動医学研究部
〒187-8553 東京都小平市小川東町4-1-1

研究題名：過敏性腸症候群に対する認知行動療法の無作為化比較試験
研究代表者：安藤 哲也（行動医学研究部室長） 担当者：河西・船場



ホームワーク・コンプライアンス・フォーム (CBT-IE)

Pt ID #

Session1 の日付： 年 月 日

前の週で与えられたホームワークをどの程度実施してきたか、最も良くあらわしている番号を本フォームの下の表に入力してください。

- 0) 0%のホームワーク実施率
- 1) 1-25%のホームワーク実施率
- 2) 26-50%のホームワーク実施率
- 3) 51-74%のホームワーク実施率
- 4) 75-100%のホームワーク実施率等
- 5) 与えられていた以上のホームワークを実施

CBT-IE 担当者は、各セッション終了後に、上記フォームでホームワークの実施率を評価してください。評価対象は、①ビデオの視聴、②紙ベースのマテリアルの読込みと記入用ワークシートの実施、③注意訓練の実施を総合的に考慮して評価をお願いします。

各セッション終了時に記録											
session	例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
date	10/6										
rating	4										

※このフォームの得点は CR システムには入力不要です。ただし、論文文化の際に求められる可能性のあるデータのため、各セッション後に忘れずに評価と本フォームへの記録をお願いいたします（各研究参加者用ファイルに保管してください）

セッション 1

このセッションの目標

- IBS 症状の発生・維持要因についての心理教育の実施
- CBT モデルによる IBS の理解に関する心理教育の実施

目安時間	内容	用意するもの
5 分	自己紹介とアジェンダ設定 ☐ 自己紹介をする ☐ クライエントの参加を歓迎する ☐ クライエントより、記入済みの開始時評価尺度一式を受け取る ☐ 対象者に、IBSSI-J を記載してもらう ☐ アジェンダ設定(事前のビデオ学習時の疑問点や質問事項も確認する)	・治療者マニュアル ・IBSSI-J
5 分	IBS についての心理教育 (P.2～7)※青字は治療者マニュアル上巻のページ番号に対応しています。 ☐ IBS とは/IBS に関する心の仕組み図と悪循環/腸と脳の関係 ☐ IBS と感情・ストレス、注意の関係について	
10 分	IBS の症状に関する心理教育ー理論 (P.8～18) ストレス・自律神経・条件付けと IBS 症状との関係について ☐ 脳の不調(ストレス)が腹部症状を維持・悪化させる可能性がある ☐ 各種条件付けの作用によって、IBS 症状が始まることある <u>過剰な注意と IBS との関係について</u> ➢ 注意の向け先や程度によって普段気づかない感覚に気づく <u>クライエントの IBS のケースフォーミュレーション</u> ☐ 「IBS プロフィール図」を用いてクライエントとともにまとめる	
5 分	治療構造の解説 ☐ セッション数、時間など(インテーク時にも説明するため、ここでは簡単に説明) 宿題を出す ➢ ホームワーク(HW)の重要性と今週の HW を説明する(P.19 及びセッション 2 資料) ➢ セッション 2 の動画を視聴し、ハンドアウトを読み、質問するところを探す ➢ 「IBS プロフィール図」を記入する(P.23) ➢ HW についての疑問点を確認する ➢ 次回 IBS 症状日誌を次回持ってきてもらうよう伝える モチベーション評価 ➢ HW について、やってみたい程度(意欲の程度)と自信の程度を尋ねる ➢ クライエントの反応に応じて HW を修正し、モチベーションを高める	・セッション 2 資料 ⇒対象者に渡す ・セッション 2-DVD 注意トレーニング CD⇒対象者に渡す
5 分	締めくくり ☐ 今回のセッションに対するクライエントの反応・感触を確認 ➢ 疑問点や気になる点があれば対処する ➢ 励ましのメッセージ ☐ 次回の日程を調整する	

1

セッション 2

このセッションの目標

- 自動思考が IBS 症状に与える影響についての心理教育の実施
- プログラムの全体像を理解する
- クライエントの自動思考の同定を援助する
- 注意トレーニングの導入

目安時間	内容	用意するもの
5 分	アジェンダ設定とHWのチェック ☐ 対象者に、IBSSI-J を記載してもらう ☐ アジェンダ設定(事前のビデオ学習時の疑問点や質問事項も確認する) ☐ ホームワーク(HW)の確認 ☐ IBS 症状日誌の確認	・治療者マニュアル ・IBSSI-J
5 分	概念の復習/プログラムの全体像を理解する (P.24～25) ☐ IBS に関するこころのしくみと3つの対処スキル	
5 分	自動思考に関する心理教育 (P.26～28) ☐ IBS の迷信 ☐ ネガティブな自動思考と IBS との関連 自動思考を見つける (P.29～30) ☐ 下向き矢印法	
5 分	注意トレーニング (P.31) 注意トレーニングの理論と実践	
5 分	宿題を出す ➢ 今週のホームワーク(HW)について説明する(P.32 およびセッション 3 資料) ➢ セッション 3 の動画を視聴し、ハンドアウトを読み、質問するところを探す ➢ 下向き矢印法を記入してくる(P.30) ➢ 注意トレーニング CD を 1 日 2 回聞いてトレーニングする ➢ 「IBS プロフィール図」を記入する(P.34) ➢ 振り返り(P.35) ➢ IBS 症状日誌を次回持ってきてもらうよう伝える ➢ HW についての疑問点を確認する モチベーション評価 ➢ HW について、やってみたい程度(意欲の程度)と自信の程度を尋ねる ☐ クライエントの反応に応じて HW を修正し、モチベーションを高める	・セッション 3 資料 ⇒対象者に渡す ・セッション 3-DVD ⇒対象者に渡す
5 分	締めくくり ☐ 今回のセッションに対するクライエントの反応を確認 ➢ 疑問点や気になる点があれば対処する ➢ 励ましのメッセージ ➢ 次回の日程を調整する	

2

セッション 3

このセッションの目標

- 可能性の過大評価についての心理教育の実施
- 可能性の過大評価の同定および認知再構成を援助する
- クライエントが小実験について理解し、実施することを援助する

目安時間	内容	用意するもの
5 分	アジェンダ設定とHWのチェック ☐ 対象者に、IBSSI-J を記載してもらう ☐ アジェンダ設定(事前のビデオ学習時の疑問点や質問事項も確認する) ☐ ホームワーク(HW)の確認 ☐ IBS 症状日誌の確認	・治療者マニュアル ・IBSSI-J
3 分	概念の復習 (P.36～38) ☐ 考え方のクセが IBS に悪影響を及ぼす	
8 分	可能性の過大評価に反論する (P.39～42) ☐ 可能性の過大評価とは ☐ 反論①:証拠探し ☐ 反論②:他の可能性探し	
5 分	考えのクセに行動で反論する (P.43) ☐ 小実験の紹介と計画	
5 分	宿題を出す ➢ 今週のホームワーク(HW)について説明する(P.44 およびセッション 4 資料) ➢ セッション 4 の動画を視聴し、ハンドアウトを読み、質問するところを探す ➢ 「可能性の過大評価」を探し、「可能性の過大評価」に反論する(P.42) ➢ 小実験の実施(P.43) ➢ 注意トレーニング CD を 1 日 2 回聞いてトレーニングする ➢ 「IBS プロフィール図」を記入する(P.46) ➢ 振り返り(P.47) ➢ IBS 症状日誌を次回持ってきてもらうよう伝える ➢ ホームワークについての疑問点を確認 モチベーション評価 ➢ HW について、やってみたい程度(意欲の程度)と自信の程度を尋ねる ➢ クライエントの反応に応じて HW を修正し、モチベーションを高める	・セッション 4 資料 ⇒対象者に渡す ・セッション 4-DVD ⇒対象者に渡す
5 分	締めくくり ☐ 今回のセッションに対するクライエントの反応を確認 ➢ 疑問点や気になる点があれば対処する ➢ 励ましのメッセージ ☐ 次回の日程を調整する	

3

セッション 4

このセッションの目標

- 破局視についての心理教育の実施
- 破局視の同定および認知再構成を援助する
- 現実曝露についての心理教育の実施

目安時間	内容	用意するもの
5 分	アジェンダ設定とHWのチェック ☐ 対象者に、IBSSI-J を記載してもらう ☐ アジェンダ設定(事前のビデオ学習時の疑問点や質問事項も確認する) ☐ ホームワーク(HW)の確認 ☐ IBS 症状日誌の確認	・治療者マニュアル ・IBSSI-J
3 分	概念の復習 (P.48～49) ☐ 注意トレーニングとよくある認知の誤りについて	
5 分	破局視に反論する (P.50～52) ☐ 破局視とは ☐ 反論①:確率は? ☐ 反論②:対処できる?	
8 分	現実曝露の理論 (P.53～56) ☐ 不安の性質 ☐ 曝露階層表	
5 分	宿題を出す ➢ 今週のホームワーク(HW)について説明する。(P.57 およびセッション 5 資料) ➢ 破局視に反論する(P.52) ➢ (小実験の実施)(P.43) ➢ 身体感覚ありの注意トレーニング(P.48) ➢ 曝露階層表および安全信号・安全行動リストの作成(P.56) ➢ 「IBS プロフィール図」を記入する(P.60) ➢ 振り返り(P.61) ➢ IBS 症状日誌を次回持ってきてもらうよう伝える ➢ ホームワークについての疑問点を確認 モチベーション評価 ➢ HW について、やってみたい程度(意欲の程度)と自信の程度を尋ねる ➢ クライエントの反応に応じて HW を修正し、モチベーションを高める	・セッション 5 資料 ⇒対象者に渡す ・セッション 5-DVD ⇒対象者に渡す
5 分	締めくくり ☐ 今回のセッションに対するクライエントの反応を確認 ➢ 疑問点や気になる点があれば対処する ➢ 励ましのメッセージ ☐ 次回の日程を調整する	

4

セッション 5

このセッションの目標

- クライアントの現実曝露の理解と実践を援助する
- 内部感覚エクササイズの実施
- クライアントの内部感覚曝露の理解と実践を援助する

目安時間	内容	用意するもの
5 分	アジェンダ設定とHWのチェック ☐ 対象者に、IBSSI-Jを記載してもらう ☐ アジェンダ設定(事前のビデオ学習時の疑問点や質問事項も確認する) ☐ ホームワーク(HW)の確認 ☐ IBS 症状日誌の確認	●治療者マニュアル ●IBSSI-J(面接時用) 【中間評価尺度一式】
3 分	概念の復習 (P.62) ☐ 曝露のしくみ	
5 分	曝露に向けた準備 (P.63～69) ☐ 次回までに実施する現実曝露を設定する (必要であれば)曝露の6原則 ☐ 曝露と認知再構成	【中間評価尺度】⇒対象者へ (自宅で記入して次回持参のこと) ●IBSSI-J、●VSI、●GIS、 ●IBS 症状日誌、●BVS、 ●IBS-QOL-J、●STAI、●BDI、 ●認知的統制尺度
7 分	内部感覚曝露への導入 (P.70～74) ☐ 内部感覚曝露とは ☐ それぞれの内部感覚エクササイズを実践する ☐ 内部感覚曝露階層表を作成する	
5 分	宿題を出す ➤ 今週のホームワークについて説明する(P.75 およびセッション 6 資料) ➤ 内部感覚曝露(P.73,80) ➤ 小実験(P.43) ➤ 身体感覚ありの注意トレーニング(P.48) ➤ 2 種類×3 回ずつの現実曝露(※1 種類×3 回でも可)(P.63) ➤ 「IBS プロフィール図」を記入する(P.78) ➤ 振り返り(P.79) ➤ IBS 症状日誌を次回持ってきてもらうよう伝える ➤ ホームワークについての疑問点を確認 モチベーション評価 ➤ HW について、やってみたい程度(意欲の程度)と自信の程度を尋ねる ➤ クライアントの反応に応じて HW を修正し、モチベーションを高める	●セッション 6 資料 ⇒対象者に渡す ●セッション 6・DVD ⇒対象者に渡す
5 分	締めくくり ☐ 今回のセッションに対するクライアントの反応を確認 ➤ 疑問点や気になる点があれば対処する ➤ 励ましのメッセージ ☐ 次回の日程を調整する	

5

セッション 6

このセッションの目標

- 曝露を実施する障害を同定し、対処法を検討する
- クライアントの内部感覚を導入した現実曝露への理解と実践を援助する

目安時間	内容	用意するもの
5 分	アジェンダ設定とHWのチェック ☐ 対象者に、IBSSI-Jを記載してもらう ☐ アジェンダ設定(事前のビデオ学習時の疑問点や質問事項も確認する) ☐ ホームワーク(HW)の確認 ☐ IBS 症状日誌の確認	●治療者マニュアル ●IBSSI-J
3 分	曝露の障害に関する心理教育 (P.81) ☐ 曝露の3つの障害	
7 分	内部感覚エクササイズの実施 (P.82) ☐ 内部感覚エクササイズを実践する	
5 分	現実曝露のグレードアップ:現実曝露に内部感覚を導入する (P.83～85) ☐ 現実曝露に内部感覚を導入する意味 ☐ 実際の場面でうまくやっていく2つの方法 ☐ 曝露の例を紹介し、クライアント用の曝露課題を作成する	
5 分	宿題を出す ➤ 今週のホームワークについて説明する(P.86 およびセッション 7 資料) ➤ 小実験(P.43) ➤ 内部感覚曝露(P.73,80) ➤ 2 種類×3 回ずつの内部感覚ありの曝露(※1 種類×3 回でも可)(P.63) ➤ 「IBS プロフィール図」を記入する(P.88) ➤ 振り返り(P.89) ホームワークについての疑問点を確認 モチベーション評価 ➤ HW について、やってみたい程度(意欲の程度)と自信の程度を尋ねる ➤ クライアントの反応に応じて HW を修正し、モチベーションを高める	●セッション 7 資料 ⇒対象者に渡す ●セッション 7・DVD ⇒対象者に渡す
5 分	締めくくり ☐ 今回のセッションに対するクライアントの反応を確認 ➤ 疑問点や気になる点があれば対処する ➤ 励ましのメッセージ ☐ 次回の日程を調整する	

6

セッション 7～9

このセッションの目標

- 認知再構成、曝露について振り返り、次回までに行う課題を検討する

目安時間	内容	用意するもの
5 分	アジェンダ設定とHWのチェック ☐ 対象者に、IBSSI-Jを記載してもらう ☐ アジェンダ設定(事前のビデオ学習時の疑問点や質問事項も確認する) ☐ ホームワーク(HW)の確認 ☐ IBS 症状日誌の確認	●治療者マニュアル ●IBSSI-J
7 分	振り返り (セッション 7:P.90・91/セッション 8:98・99/セッション 9:106・107) ☐ 認知再構成と内部感覚曝露を振り返り、次回までに行う課題を考える	
7 分	内部感覚エクササイズの実施 (P.92/100/108) ☐ 内部感覚エクササイズを実施する	
5 分	現実曝露の振り返り (セッション 7:P.93/セッション 8:101/セッション 9:109) ☐ 現実曝露について振り返り、次回までに行う課題を考える	
3 分	宿題を出す ➤ 今週のホームワークについて説明する(P.94/102/110 と次セッション資料) ➤ 小実験(P.43) ➤ 内部感覚曝露(P.73,80) ➤ 2 種類×3 回ずつの内部感覚ありの現実曝露(※1 種類×3 回でも可)(P.63) ➤ 「IBS プロフィール」を記入する(P.96/104/112) ➤ IBS 症状日誌を次回持ってきてもらうよう伝える ➤ ホームワークについての疑問点を確認 モチベーション評価 ➤ HW について、やってみたい程度(意欲の程度)と、自信の程度を尋ねる ➤ クライアントの反応に応じて HW を修正し、モチベーションを高める	●次セッション資料
3 分	締めくくり ☐ 今回のセッションに対するクライアントの反応を確認 ➤ 疑問点や気になる点があれば対処する ➤ 励ましのメッセージ ☐ 次回の日程を調整する	

7

セッション 10

このセッションの目標

- 治療の過程を復習する
- 残された課題や将来の目標を同定する
- クライアントが今度は自分自身のセラピストとしてやっていくこと、これまで学んだスキルの練習を続けることの重要性について話し合い、クライアントが治療の過程を続けることを励ます

目安時間	内容	用意するもの
5 分	アジェンダ設定とHWのチェック ☐ 対象者に、IBSSI-Jを記載してもらう ☐ アジェンダ設定(事前のビデオ学習時の疑問点や質問事項も確認する) ☐ ホームワーク(HW)の確認 ☐ IBS 症状日誌の確認	●治療者マニュアル ●IBSSI-J(面接時用) ●返送用封筒 【終了時評価尺度一式】
5 分	振り返り (P.112～115) ☐ 内部感覚曝露の振り返り ☐ 認知再構成の振り返り ☐ 現実曝露の振り返り	【終了時評価尺度】⇒対象者へ (自宅で記入して次回持参のこと) ●IBSSI-J、●VSI、●GIS、 ●IBS 症状日誌、●BVS、 ●IBS-QOL-J、●STAI、●BDI、 ●認知的統制尺度
10 分	再発予防に関する心理教育 (P.116～125) ☐ 再発予防の重要性 ☐ ぶり返しと安全信号 ハイリスクな状況に対処する ☐ ハイリスクな状況の同定 ☐ ハイリスクな状況に対処する方略 まとめ ☐ IBS マップを作る ☐ IBS 対処スキルの復習	
10 分	総括 ☐ CBT プログラムに取り組んだ感想を聞く ☐ クライアントの進歩を保証し、努力をねぎらう ☐ 今後のスケジュールについての確認(3ヵ月後評価尺度郵送予定など)	

8

厚生労働科研費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

疾患横断的脳画像レジストリ研究

研究要旨

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。目標被験者数は、3年間の研究期間全体で、神経性食欲不振症患者 80 名（制限型 40 名、過食排出型 40 名）、神経性過食症患者 40 名、心身症患者 40 名で男女を問わない。本事業の分担研究（摂食障害の治療プログラムの効果検証、心身症の治療プログラムの効果検証）に参加した摂食障害、心身症患者のデータも登録する。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。

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 行動医学研究部
室長 関口敦（研究代表者）
室長 安藤哲也（研究分担者）
研究員 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）

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）

千葉大学 大学院医学研究院精神医学
特任教授 中里道子（研究分担者）
教授 伊豫雅臣（研究協力者）
特任准教授 橋本佐（研究協力者）
千葉大学
子どものこころの発達教育研究センター
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）

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）
医員 戸田健太（研究協力者）
共同研究員 権藤元治（研究協力者）
医師 麻生千恵（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）

助教 高橋昌稔（研究協力者）

A. 研究目的

中枢性摂食異常症では、顕著な認知と行動の異常を示すため、各地で構造的・機能的脳画像研究が行なわれており、報酬系の異常などが指摘されている（Chen 2016）。しかし、治療抵抗性のため協力を得にくいという事情から、標本数 20-30 名程度の小規模な研究ばかりであり、結果の再現性や妥当性に疑問が残る状況であった。摂食障害の病態や経過に対する認知脳科学的な病態解明、更には臨床に有益な診断マーカーや治療マーカー、予後予測因子の特定のためには、より大規模なスケールでの研究が望まれていた。

本邦でも、前述のように限られた治療施設で限られた患者数を診療しているというのが現状から、脳画像研究においても単一施設の研究に限られていた。一方で、限られた施設であるからこそ、摂食障害学会や心身医学会を通じて国内で摂食障害の脳画像研究を実施している研究者同士の交流は容易であり、多施設横断的な連携が取りやすい状況であった。更に、研究代表者が所属する国立精神・神経医療研究センター（NCNP）の行動医学研究部には、摂食障害全国基幹センターが設置されており、本邦における摂食障害治療、研究の情報が集約される環境にある。

更に、当該研究コミュニティでは、中枢性摂食異常症のみならず、難治性の過敏性腸症候群など中枢感作病態を有す

ると考えられる疾患群を対象とした脳画像研究も従前より実施している。

このような背景から、本邦において多数の摂食障害患者および難治性の心身症を診療している施設が連携し多施設共同研究を実施することで、中枢神経感作病態や経過に対する認知脳科学的な病態解明が可能となり、中枢神経感作病態の概念が、臨床に有益な診断マーカーや治療マーカー、予後予測因子として活用できる道を拓くのではないかと考えた。

種々の精神疾患においては多施設共同で脳画像を撮像し、病態解明につなげる動きが少なからず存在する。うつ病患者 1,188 名の安静時 fMRI データから患者を 4 群に分類した研究では、11 施設で 13 基の MRI スキャナーを用いて撮像している (Drysedale, 2017)。アルツハイマー病に関しては国際共同研究として Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) と、その日本版である J-ADNI がある。この枠組みからは、例えば、812 名のアルツハイマー病患者の脳画像と遺伝子型を比較する大規模研究が生まれている (Ma, 2016)。脳画像と遺伝情報を統合的に研究する国際的なネットワークとして ENIGMA consortium があり、統合失調症 (Walton, 2017)、大うつ病 (Schmaal, 2017)、双極性障害 (Hibar, 2017)、強迫性障害 (Boedhoe, 2017) などのワーキンググループが活動を行っている。ENIGMA のホームページによると、日本からは強迫性障害と拡散テンソル強調画像のワーキンググループに参加している施設がある。

しかし前述の如く摂食障害患者の脳画

像研究は小規模なものに限られ、多施設で撮像した報告は認められない。

ENIGMA では最近神経性やせ症のワーキンググループが活動を開始しているが、まだ参加施設数も公表されておらず、具体的な成果が上がるには時間がかかるものとみられる。米国の [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/), EU の [EU register](https://eudra.europa.eu/) など世界の主要な臨床研究登録サイトを検索しても、摂食障害の脳画像多施設共同研究は確認できなかった。日本国内では我々以外に摂食障害の多施設共同研究に関する動きは現在のところ認められていない。従って本研究は世界的に見ても先例のない成果を上げる可能性が高いものと考えられる。

以上の背景から、本研究では、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。多施設共同研究で構造的・機能的脳画像の撮像にあたることにより、大規模な標本数での調査による信頼性の高いデータを基にして、中枢神経感作病態に関わる神経機構を解明することを目的とする。

B. 研究方法

研究対象：中枢性摂食異常症

各施設を受診した DSM-5 診断基準を満たす神経性やせ症(anorexia nervosa: AN)または神経性過食症(bulimia nervosa: BN)の患者、AN と BN 患者計 80 名、および募集に対して応募をした健常者、男性 40 名、女性 40 名の計 80 名、年齢は 12 歳以上 60 歳以下、利き手は右利きであることを条件とする。

脳 MR 画像：

脳 MR 画像は、3 テスラ MRI 装置が利用できる各分担施設（東北大学、千葉大学、NCNP、産業医科大学、九州大学）において、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。参加施設間で可能な限り撮像シーケンスを統一する。同時に質問紙や認知課題での心理評価・症状評価を行う。特に、中枢神経感作病態の指標として、摂食障害では食刺激に対する反応性および内受容感覚尺度を評価する。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。

更に、本研究事業開始前に代表施設・各分担施設で収集していた脳画像データについても、本レジストリに登録するための手続きを進めていく。

研究進捗の確認や今後の研究方針のすり合わせのために、多施設共同でワーキンググループ（WEB 会議）を実施した。ワーキンググループの今年度の日程と参加者は下記である。

参加者：関口敦・佐藤康弘・平野好幸・兒玉直樹・高倉修・吉原一文・権藤元治

- ・ 2018 年 4 月 25 日
- ・ 2018 年 7 月 30 日
- ・ 2018 年 10 月 13 日心身ニューロ研究会
- ・ 2018 年 1 月 30 日
- ・ 2019 年 2 月 27 日

（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。

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。

患者が未成年である場合には代諾者からインフォームド・コンセントを得ることが前提となる。代諾者は原則として、親権者又は未成年後見人とする。なお、被験者本人にも本研究について、別添説明文書を用いて口頭で平易な表現に置き換えながら十分な説明をする。その際、質問する機会と研究に参加するか否かを判断するのに、十分な時間を与える。説明文書を用いた説明の後、本研究への参加についての判断は代諾者の自由意思による。参加の有無により被験者の診断や治療について利益又は不利益になるようなことはなく、また、一旦同意した後に、同意を取り消すことも可能であり、同意を取り消したことにより、被験者に不利益になることもない旨、代諾者に十分説明した上で、同意を取得する。代諾者の自由意思による同意が得られたときは、同意書に代諾者の署名及び同意日を得る。

説明を行った医師は、同意書に署名し、説明日を記入する。

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。共同研究機関間で情報の授受が行われるが、ヒトを対象とする医学研究に関する倫理指針に則り、事前にデータのやり取りについて同意を得るか、公告文書によるオプトアウトの機会を設ける。また、情報の授受に関しては記録簿を作成して研究機関終了後 5 年間は保管する。

なお、代表・各分担施設において脳画像の撮像にかかる倫理申請の承認を受けている。国立精神・神経医療研究センター（承認番号：A2015-109）、千葉大学大学院医学研究院倫理委員会（千大医総第 119 号）、東北大学医学系研究科倫理委員会（2017-1-958）、産業医科大学倫理委員会（H28-024 号）、九州大学医学系地区部局倫理審査委員会（28-1）。

C. 研究結果

各施設での摂食障害患者および健常対照群の平成 30 年度末までの脳画像検査数を別表に示す（表 1）。各施設における総数では、摂食障害患者のベースライン 76 例、フォローアップ 30 例、健常群ベースライン 108 例、フォローアップ 30 例の脳 MR 画像および心理検査データが収集できた。

H30年度末までの集計		健常		ANR		ANBP		BN		EDその他		回復者	
		女	男	女	男	女	男	女	男	女	男	女	男
東北大学	ベースライン	23	23	20	0	12	0	7	1	0	0	0	0
	フォローアップ	16	8	12	0	7	0	6	0	0	0	0	0
千葉大学	ベースライン	13	13	4	1	6	1	3	0	1	0	1	0
	フォローアップ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
NCNP	ベースライン	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	フォローアップ	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
産業医科大学	ベースライン	27	4	9	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	フォローアップ	1	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
九州大学	ベースライン	4	1	3	0	0	0	3	0	0	0	0	0
	フォローアップ	4	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ベースライン計	67	41	36	1	19	1	14	1	1	0	1	0
	フォローアップ計	21	9	17	0	7	0	6	0	0	0	0	0
計		88	50	53	1	26	1	20	1	1	0	1	0

表 1：脳画像検査件数

D. 考察

本年度は、主に中枢性摂食異常症の脳画像収集に注力をした。治療研究の進捗状況および共同研究期間でMRI撮像ができる施設に限られている現状を鑑み、治療研究に参加していないEDおよびIBS患者のデータの脳画像データベースの構築を優先することとした。レトロスペクティブに、既存データのカタログを作成し、次年度中にデータフリーズをして解析研究へと移行する方針とした。

E. 結論

各共同研究施設の既存の研究体制及び既存のデータを活用し、脳画像レジストリの基本骨格が構成できている。継続的なデータ収集を行いつつも、既存のデータベースを活用する方略を確立する必要がある。既存データベースで収集している認知的特徴や心理・行動指標を軸とした、治療研究と脳画像データの関連解析を検討している。具体的には、既存データベースの認知心理指標の中で、治療研究で変化が認められる指標と関連する項目を特定し、特定された認知心理指標と関連する脳構造・脳機能変化を抽出することにより、治療と関連した脳回路異常を推定できるのではないかと考えている。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kano M, Dupont P, Aziz Q, Fukudo S. Understanding neurogastroenterology from neuroimaging perspective: a comprehensive review of functional and structural brain imaging in functional gastrointestinal disorders. J Neurogastroenterol Motil 24: 512-527, 2018.
- 2) Weltens N, Iven J, Van Oudenhove L, Kano M. The gut-brain axis in health neuroscience: implications for functional gastrointestinal disorders and appetite regulation. Annals of the New York Academy of Sciences 1428(1):129-150, 2018.
- 3) Kano M, Endo Y, Fukudo S. Association Between Alexithymia and Functional Gastrointestinal Disorders. Front Psychol 9:599, 2018.
- 4) Kodama N, Moriguchi Y, Takeda A, Maeda M, Ando T, Kikuchi H, Gondo M, Adachi H, Komaki G. Neural correlates

of body comparison and weight estimation in weight-recovered anorexia nervosa: a functional magnetic resonance imaging study. BioPsychoSocial Medicine 12:15, 2018.

- 5) 権藤元治 他. 神経性やせ症の default mode network. Clinical Neuroscience, 37(2):217-219, 2019.

2. 学会発表

- 1) Sekiguchi A, Sugawara A, Terasawa Y. Neural underpinnings of an effect of interoceptive training on decision making processing. The 77th Annual Meeting of the American Psychosomatic Society, Vancouver, 2019/3/6-9.

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

なし

3. その他

なし

厚生労働科研費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

脳画像データ統合による解析研究

研究要旨

各施設で収集した脳画像データを代表施設（国立精神・神経医療研究センター：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する。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。本事業の分担研究（摂食障害の治療プログラムの効果検証、心身症の治療プログラムの効果検証）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。

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 行動医学研究部
室長 関口敦（研究代表者）
室長 安藤哲也（研究分担者）
研究員 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）

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）

千葉大学 大学院医学研究院精神医学
特任教授 中里道子（研究分担者）
教授 伊豫雅臣（研究協力者）
特任准教授 橋本佐（研究協力者）
千葉大学
子どものこころの発達教育研究センター
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）

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）
医員 戸田健太（研究協力者）
共同研究員 権藤元治（研究協力者）
医師 麻生千恵（研究協力者）

産業医科大学 神経内科
講師 児玉直樹（研究分担者）
助教 高橋昌稔（研究協力者）

A. 研究目的

本研究では、各施設で収集した脳画像データを代表施設（国立精神・神経医療研究センター：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する。

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。本事業の分担研究（摂食障害の治療プログラムの効果検証、心身症の治療プログラムの効果検証）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。

B. 研究方法

分担施設で収集した臨床情報、脳画像データおよび心理データは、匿名化の処理をした後に、NCNP内の脳病態統合イメージングセンター（IBIC）で運用しているIBISS（Integrative Brain Imaging Support System）を活用し、一元管理を行う。IBISSは、他施設からWebを介して脳画像ファイルを登録することができるシステムである。集められた脳画像データは、解析パイプラインにて前処理を行い、データサーバーに保

管する。データサーバーでは、各分担施設の研究分担者がアクセス権を持ち、データをダウンロードして個別の解析を行うことができる体制を構築する（図1）。

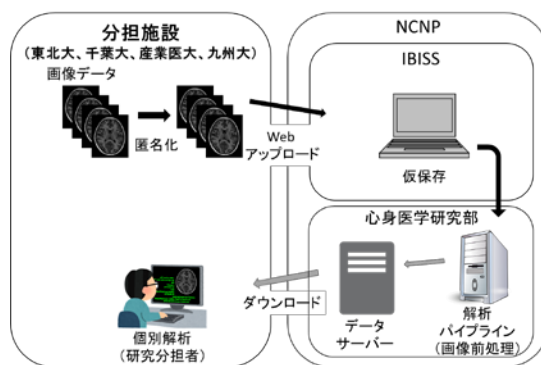


図1：脳画像データ共有・解析体制

本年度は、NCNPで解析パイプラインを構築し、サンプルデータの1次解析を試行する。更に、2次解析を担当する分担施設（東北大学、産業医科大学）で予備的な解析を行う。

（倫理面への配慮）

各施設で収集したデータを、多施設で共同運用するため、データの施設間の授受及び利用に関して以下の措置を取る。あらかじめデータの二次利用や他施設への提供に関して同意を取得した被験者から得られているデータに関しては、同意の範囲内でデータの共有を行う。新たな研究計画でデータを利用する場合は、公告文書による周知により当該研究内容をお知らせし、参加の拒否の機会を担保する。

多施設で収集するデータをNCNPで一元管理をするために、以下の方法で情報管理の安全性を担保する。各施設で収集した脳MR画像は、個人情報情報が削除されたDICOM

フォーマットの画像データを DVD 等にコピーされたものから固定 IP アドレスが設定し通信が制御されている PC を介して IBISS のサーバーにアップロードされる。これら個人情報を含まない臨床情報および画像情報は、あらかじめ登録された研究参加者が高いセキュリティレベルが担保された形で、ウェブベースで共同研究者間での閲覧が可能である。なお、IBISS に搭載されている機能である、臨床情報の登録や読影所見の共有などは、本研究では利用せず、脳 MR 画像の共有のみを目的として利用する。

C. 研究結果

NCNP において、安静時脳活動の 1 次解析が実施可能な解析パイプラインを構築した。各施設のサンプル画像を集約し、1 次解析が可能であることを試験的な解析を実施することで確認をした。

(東北大学での予備解析)

東北大学で撮像した AN 患者 30 名 (ANR18 名、ANBP12 名) と健常女性 23 名、健常男性 21 名の皮質厚を Freesurfer で比較した。一般線形モデルによる 3 群の 1 元配置分散分析では、両側の紡錘状回、峡部帯状回と中側頭回、右半球の眼窩前頭野で有意な結果を得た。Bonferroni の補正による t 検定で行った多重比較によると、AN 患者と健常女性間では、AN 患者の方が左半球の紡錘状回、峡部帯状回、右半球の紡錘状回、眼窩前頭野で皮質厚が有意に低下していた。AN 患者と健常男性の比較では左半球の峡部帯状回、外側眼窩前頭野、右半球の後帯状回、紡錘状回、上側頭回で

AN 患者の皮質厚が有意に低下していた (図 2 参照)。健常男女間に有意差はなかった。

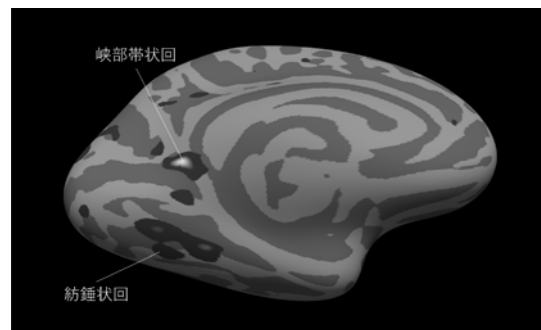


図 2 AN 患者で皮質厚が有意に低下していた領域。一般化線形モデルによる一元配置分散分析 (Cluster-wise corrected $p < 0.05$)。膨張処理したテンプレート脳に投影。

同じく東北大学で撮像した AN 患者 25 名 (ANR15 名、ANBP10 名) と健常女性 13 名、健常男性 11 名の白質繊維を Freesurfer のモジュールである TRActs Constrained by UnderLying Anatomy (TRACULA) で比較した。3 群の Kruskal-Wallis 順位和検定では白質繊維統合性の指標である Fractional Anisotropy (FA) が両側の帯状束、弓状束で有意な結果を得た。BH 法で補正した多重比較 Wilcoxon 順位和検定では両側帯状束において健常男性に比較して健常女性で FA が有意に低下していた。同部位では健常男性より AN 患者の FA が低下しており、一方で AN 患者と健常女性の間には有意差はなかった。右弓状束は AN 患者が健常女性、健常男性より FA が低下していたが、健常者男女間に差はなかった。(図 3 参照)

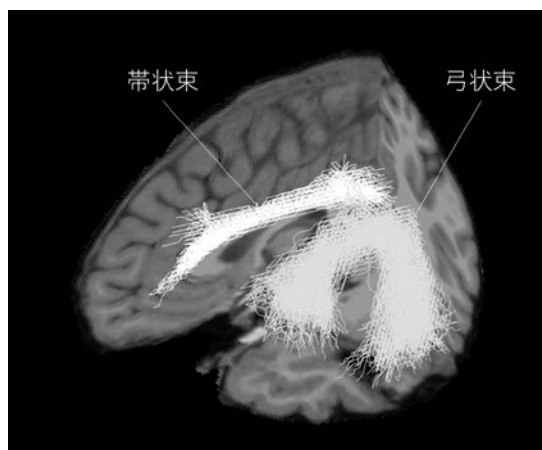


図3 健康女性が健康男性より有意に Fractional Anisotropy の低下を示した白質繊維束。健康女性の一例。

(産業医科大学での予備解析)

神経性食思不振症制限型9例(AN群)と健康対照群に25名(対照群)について、matlab® (MathWorks, Inc.)上で動作する脳画像解析プログラムSPM12 (Statistical Parametric Mapping; FIL, Institute of Neurology, UCL, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)で voxel based morphometry を行った。

AN群と対照群の間には、年齢、身長には有意差はなかった。体重はAN群が有意に低かった。また教育年数はAN群が有意に短く、推定IQもAN群が有意に低かった(表1)。

表1

項目	AN群	対照群	p値
年齢	30.7±5.0	26.1±1.4	0.40
教育年数	12.9±1.3	16.7±0.4	0.02*
身長	156.8±1.5	159.2±1.0	0.20
体重	33.2±1.2	50.1±0.9	<0.00001*
Body mass index	13.5±0.5	19.8±0.3	<0.00001*
Full IQ	96±4.1	107.4±1.4	0.02*

Welch's t test, * $p<0.05$

年齢、頭蓋内容積、教育年数、推定IQを confounding covariates として除外し AN群と対照群の voxel-by-voxel-based analysis of covariance (ANCOVA)を行った(voxel threshold $p=0.001$ uncorrected, cluster-corrected p (family-wise error rate; FWE) = 0.05 (threshold; $k = 892$ voxels))。

AN群は対照群と比較して左下前頭回三角部 (MNI coordinates $x=-51$ $y=27$ $z=-10$, t -value 5.58, cluster size 892, FWE-corrected $p=0.03$) と左眼窩前頭皮質 (MNI coordinates $x=-24$ $y=64$ $z=-9$, t -value 5.27, cluster size 1914, FWE-corrected $p=0.004$) の部分で皮質容量が低下していた。AN群が対照群より皮質容量が増加している部分はなかった。AN群では左下前頭回三角部の皮質容積と Maudsley 強迫神経症質問紙(MOCI)の下位項目の確認(checking)と全体の合計点で負の相関がみられたが、対照群では相関はみられなかった(表2)。

表2

部位		AN群		対照群	
		checking	合計点	checking	合計点
左下前頭回三角部	rho	-0.70	-0.69	0.28	-0.18
	p	0.04*	0.04*	0.89	0.40

Spearman correlation, * $p<0.05$

また上記の症例に対して機械学習アルゴリズムを利用した多変量解析を試みた。Freesurfer software library version 6.0 用いて109の解剖学的領域ごとの皮質容積を求めた。領域ごとの体積は被験者ごとの全頭蓋内容容積で補正を行った。その値を LASSO algorithm (以下 lasso)、L1 正則

化線形 Support Vector Classification (以下 L1SVC)、random forest (以下 RF) を用いたモデルを作成し leave-one-out 交差検証によって検証した。

lasso モデルの AUC (Area under an ROC curve) は 0.83、L1SVC モデルの AUC は 0.89、RF モデルの AUC は 0.68 であった。この中で L1SVC のモデルの予測が統計学的に有意であった (χ^2 検定 $p=0.002$)。

L1SVC のモデルは、accuracy 0.76、sensitivity 1、specificity 0.68 であった。L1SVC のモデルによって予測に利用された領域は 13 領域で、両側下前頭回三角部 (Model Coefficients lt.: -0.28, rt.: -0.05)、左楔前部 (Model Coefficients -0.22)、左上後頭溝・横後頭溝 (Model Coefficients -1.1)、左中前頭回 (外背側前頭前野) (Model Coefficients -0.07) などであった。このモデルによって計算された confidence scores は体重との相関が有意であった (Spearman's rho = -0.45, $p=0.008$)。しかし体重の影響を除いても、EDI-2 の体型への不満 (Spearman's rho = 0.74, $p=0.0000009$) や EDEQ の体型へのとらわれ (Spearman's rho = 0.71, $p=0.000004$) と有意に相関した。

D. 考察

脳画像共有体制は、既存の IBISS のシステムの一部を利用し、構築することができた。また、前年度に構築した T1 強調画像および拡散強調画像の 1 次解析が実施できる解析パイプラインに、安静時脳活動の解析パイプラインも増設、NCNP 内に設置したワークステーション内に構築をした。

AN は低体重の深刻さに対する認識の欠如や、自己評価が体型や体重に異常に影響

されるといった症状がみられる疾患であるが、「自己認識の障害」が中核となる疾患といえる。自己認識に関わる神経活動として、安静時脳活動の解析によって検出される Default mode network (DMN) を AN において検討することは重要と考えられる。すでに AN において報告されている数本の論文を検討すると、McFadden らは、楔前部での DMN における機能的連結の減少を (McFadden 2014)、Cowdrey らは、回復した AN では、楔前部と前頭葉背外側部での機能的連結の増加を報告しており (Cowdrey 2014)、これらの二つの論文は全く逆の結果となっていた。AN の患者は病期によって DMN の活動性が変化する可能性が考えられ、縦断研究が重要であると考えている。

分担施設における 2 次解析の、予備的解析の結果に関する考察を以下に記す。

東北大学の解析において、患者群で皮質厚が低下していた紡錘状回は体型認知の中心であり、やせ願望、肥満恐怖、ボディイメージの歪みを示す摂食障害患者にとって極めて重要な領域である。また峡部帯状回は後帯状回と海馬傍回の間を結んでいて、Default Mode Network の中心であり、内省やエピソード記憶想起に関与する。患者の皮質厚がこれらの領域で低下していることが、体型を中心とした自己認知の障害に関連している可能性がある。

白質統合性の解析において、健常男女間で有意差のあった帯状束は患者で皮質厚の低下していた峡部帯状回を後帯状回、前帯状回と結んでいる繊維束である。もう一つ

健常男女間で有意差のあった鉤状束は皮質厚に有意差のあった側頭葉と眼窩前頭野を結んでいる。健常男女間で差がみられた 2 つの線維束は、摂食障害の罹患率が男女比 1:10 と大きな偏りがある原因となっている可能性があると考えられる。

産業医大で検証した L1SVC のモデルでは、単に体重による変化だけではなく、摂食障害の中核的な症状と強い相関を示し、摂食障害の病態を反映しているものと考えられた。今後症例数を増やして検討することが必要と考えられた。

現時点では、単一施設での検討ではあるが、摂食障害の病態と深く関わる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な結果がえられるものと考えられる。

E. 結論

当初の計画通り、脳画像共有・解析システムの構築が達成され、予備的な解析系のテストも完了し、安静時脳活動の解析パイプラインへの拡充も完了した。次年度は、データフリーズをして他施設共有用のデータを確定し、各施設で 2 次解析が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) Kano M, Dupont P, Aziz Q, Fukudo S. Understanding neurogastroenterology from neuroimaging perspective: a comprehensive review of functional and structural brain imaging in functional gastrointestinal disorders. J Neurogastroenterol Motil 24: 512-527, 2018.
- 2) Weltens N, Iven J, Van Oudenhove L, Kano M. The gut-brain axis in health neuroscience: implications for functional gastrointestinal disorders and appetite regulation. Annals of the New York Academy of Sciences 1428(1):129-150, 2018.
- 3) Kano M, Endo Y, Fukudo S. Association Between Alexithymia and Functional Gastrointestinal Disorders. Front Psychol 9:599, 2018.
- 4) Kodama N, Moriguchi Y, Takeda A, Maeda M, Ando T, Kikuchi H, Gondo M, Adachi H, Komaki G. Neural correlates of body comparison and weight estimation in weight-recovered anorexia nervosa: a functional magnetic resonance imaging study. BioPsychoSocial Medicine 12:15, 2018.
- 5) 権藤元治 他. 神経性やせ症の default mode network. Clinical Neuroscience, 37(2):217-219, 2019.

2. 学会発表

- 1) Sekiguchi A, Sugawara A, Terasawa Y.
Neural underpinnings of an effect of
interoceptive training on decision
making processing. The 77th Annual
Meeting of the American
Psychosomatic Society, Vancouver,
2019/3/6-9.

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

なし

3. その他

なし