

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

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

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 関口 敦

(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)

平成30 (2018) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
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	1
関口敦	
II. 分担研究報告	
1. 摂食障害の治療プログラムの効果検証に関する研究	7
安藤哲也、関口敦、福土審、吉内一浩、菊地裕絵、河合啓介、須藤信行、丸尾和司 (資料) CBT-E研究計画書、割付表 (サンプル)	
2. 心身症の治療プログラムの効果検証に関する研究	38
安藤哲也、関口敦、福土審、吉内一浩、菊地裕絵、河合啓介、丸尾和司 (資料) CBT-IE研究計画書、介入者トレーニングプログラム、割付表 (サンプル)	
3. 疾患横断的脳画像レジストリ研究	75
関口敦、福土審、中里道子、須藤信行、兒玉直樹	
4. 脳画像データ統合による解析研究	80
関口敦、福土審、中里道子、須藤信行、兒玉直樹	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	86

厚生労働科研費補助金（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）

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

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）

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）

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感情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

定期的の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

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 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 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）
助教 遠藤由香（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）
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）

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）

九州大学 大学院医学研究院
教授 須藤信行（研究分担者）
診療講師 高倉修（研究協力者）
助教 波多伴和（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) は頻度が高い疾患で、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 (ED) 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、完全に回復するのは約 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、これら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。

本研究の目的は、日本人の神経性過食症患者を対象に、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によって検証することである。CBT は欧米で既に有効性のエビデンスがあり、日本人の患者での有効性を検証する。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-E による中枢神経感作病態の改善を検証する。

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、無作為化（ランダム化）する。治療介入が認知行動療法のため、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。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 評価者については、割り付けを知りえないよう盲検化する

対象者：DSM-5 の神経性過食症 (BN) 患者。知調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 において神経性過食症の診断基準を満たすもの
 - 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/m² より大きく 40.0 kg/m² 未満のもの
 - 4) 日本に在住し、日本語の読み書きの能力を有するもの
 - 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）や身体疾患があるもの。
- 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
- 6) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある者、授乳中
- 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。

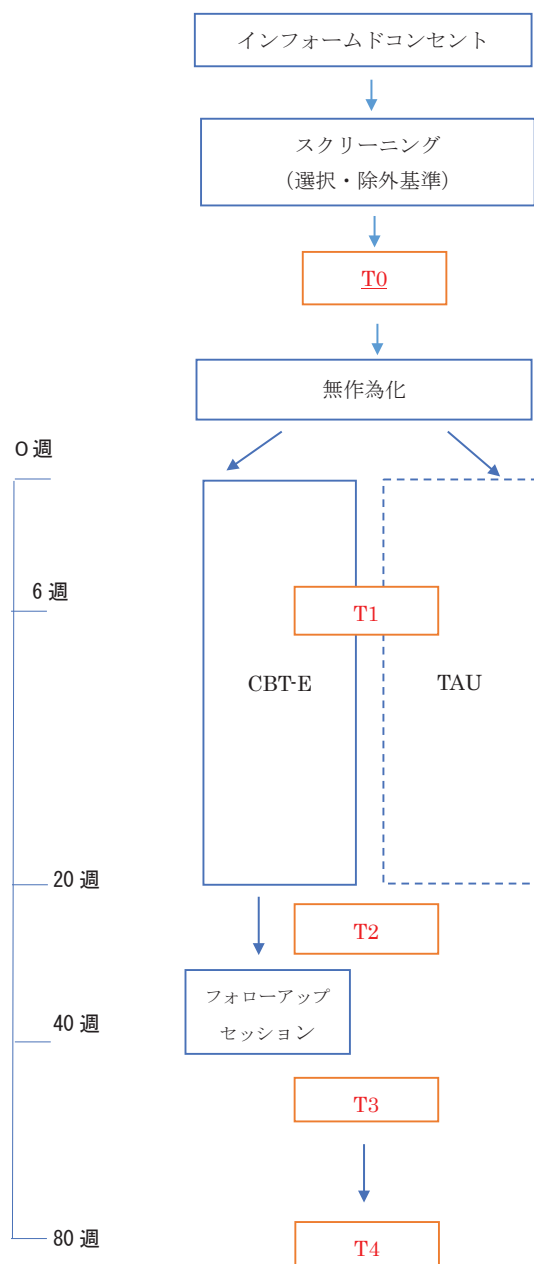


図 1. 研究のアウトライン

評価項目：主要評価項目は、過去 4 週において DSM-5 の過食症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）である。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 12.0D : 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：上記 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である。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である。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であり。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. 研究プロトコルの確定（資料 1：UMIN000031625）、

2. 治療チェックリストの作成

3. 割り付けと症例報告書のシステム設計（資料 2）

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. 研究計画の作成について

i) 症例数の設計：症例数設計においては、検証的な研究であることを踏まえ、臨床的

な価値のある差を検出することを目標とした。先行研究に加えて、各施設で現在実施している CBT-E と通常治療の結果より、試験治療群の達成割合を 45%、対象治療群の達成割合を 20%と仮定することとした。この時、有意水準 0.05%で主解析を行ったときに検出力が 0.80%以上となる最小の症例数は 1 群 62 例と推定された。これに脱落による情報損失を考慮して 1 群 70 例と設定するのが良いと考えられた。

ii) 主要評価項目：治療効果の判定のための主要評価項目を検討した。先行研究では、1. 過去 4 週間の過食の消失、2. 過去 4 週間の EDE の総得点が一般群の 1 SD 以内という基準が用いられることが多いが、日本においては EDE の一般人口における標準化がなされておらず評価が難しいという問題があった。そこで過去 4 週間において、DSM-5 の診断基準を満たさないこと適切であると考えた。それを確実に評価するため、国際的に用いられている面接評価 (EDE) の診断尺度を用いることが一番適切であると考えられ、採用した。なお、患者 170 名による EDE-Q の 4 つの下位尺度 (Restraint、Eating Concern、Shape Concern、Weight Concern) の Cronbach の α 係数は 0.83、0.87、0.90、0.81 と十分に高く、信頼性は担保されている。

iii) 副次評価項目：試験群の中枢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。

なお、研究計画の作成のために文献レビューを行うとともに、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・吉内一浩・高倉修・遠藤由香・菊地裕絵・田村奈穂

第1回：2017年11月27日 症例数の検討

第2回：2018年1月15日 選択・除外基準を決定、治療のチェックリストと介入の質の評価を検討

第3回：2018年2月26日 評価項目を決定

2. CBT-E チェックリストと治療の質の評価の整備について

CBT-E は既にマニュアル化されている治療であるが、それを確実に実施し、介入の質を評価し、担保することが重要であると考えられた。そこで、介入の要素を確実に実施し、それを記録するチェックリストである「CBT-E チェックリスト」を整備した。また、治療の質を評価するため、面接の一部を録音し、第3者が評価することが必要であると考えられた（フェデリティチェック）。先行研究におけるフェデリティチェックのためのチェックリストを入手し、導入することとした。

3. 割り付けと症例報告（CRF）のシステム設計について

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、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（資料2）。また、割り付けの際には、施設と重症度を層とみなした層別割り付けを実施することが適切であると判断し、システムに反映した。

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。

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, 2018;11:257

2. 安藤哲也. 摂食障害におけるリカバリー. 精神保健研究 2018 ; 64 : 41-49

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

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.

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

研 究 計 画 書

第 4 版：2018 年 3 月 26 日

※研究計画書の版数、作成日を記載すること。変更申請に当たっては必ず版数・作成日を更新すること。

研究課題名	神経性過食症に対する認知行動療法の無作為比較試験
研究代表者（所属）	安藤 哲也 精神保健研究所 行動医学研究部

1. 研究の名称

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

2. 研究の実施体制

【国立精神・神経医療研究センターにおける実施体制】

氏名	所属・役職	研究における 役割及び責務	倫理講座の受講の 有無（1 年以内）	本研究に関する 利益相反申告状況
◎安藤哲也	精神保健研究所 行動 医学研究部 室長	研究責任者、研究総括、 介入担当者	あり	平成 29 年 10 月 3 日提 出済
関口敦	精神保健研究所 行動 医学研究部 室長	研究計画立案、研究の アドバイス	あり	同上
富田 吉敏	センター病院心療内科 医師	診断・スクリーニン グ、介入担当者	あり	同上
丸尾 和司	トランスレーショナ ル・メディカルセンター 非常勤職員 生物統計 アドバイザー	必要症例数の算定、結 果の統計的解析	あり	同上
菅原 典夫	トランスレーショナ ル・メディカルセンター 臨床研究計画・解析室長	臨床研究のアドバイス	あり	同上
立森久照	精神保健研究所 精神 保健計画研究部 室長	個人情報管理者	あり	同上
小原千郷	精神保健研究所 行動 医学研究部 研究員	研究コーディネート、 プロジェクトのマネー ジメント、介入担当者	あり	同上
河西 ひと み	行動医学研究部 流動研究員	個人情報匿名化担当者	あり	同上
船場 美佐 子	行動医学研究部 科研費研究員	評価担当者	あり	同上
菅原彩子	成人精神保健研究部	介入の質チェックの	あり	同上

	科研費研究員	担当者		
--	--------	-----	--	--

【共同研究機関における実施体制】

研究機関名	研究責任者名・役職	研究における役割及び責務	倫理講座の受講の有無（1年以内）	本研究に関する利益相反審査結果
九州大学	須藤信行 大学院医学研究院心身医学教授	共同研究機関におけるプログラム実施責任者。 共同研究機関では、研究対象者への同意取得・介入・評価を実施し、データの提供を行う。	あり	審査中
東北大学	福土 審・ 医学系研究科行動医学教授	同上	あり	審査中
国立国際医療研究センター国府台病院	河合 啓介・心療内科診療科長	同上	あり	審査中
東京大学	吉内 一浩・医学部心療内科准教授	同上	あり	審査中
国立国際医療研究センター病院	菊地 裕絵・心療内科科長	同上	あり	審査中

【共同研究機関ではなく、既存試料・情報のやり取りのみを行う機関】

【効果安全性評価委員会（設置する場合は、構成員を記載）】

所属・職名	氏名	専門
国立国際医療研究センター病院非常勤医師	苅部 正巳	心身医学
国立国際医療研究センター客員研究員	石川 俊男	心身医学

【モニタリング・監査（侵襲・介入を伴う研究の場合には必要）】

所属	氏名	研究における役割及び責務
トランスレーショナル・メディカルセンター 情報管理・解析部 データマネジメント室 室長	波多野 賢二	データマネジメント責任者、モニタリング責任者

3. 研究の背景、科学的合理性の根拠及び社会的意義

摂食障害 (ED) は頻度が高い疾患で、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 (ED) 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、完全に回復するのは約 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。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 robust 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。フェアバーンらによると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。

4. 研究の目的及び意義

本研究の目的は、日本人の神経性過食症患者を対象に、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によって検証することである。CBT は欧米で既に有効性のエビデンスがあり、日本人の患者での有効性を検証する。

5. 研究の方法及び期間

(1) 研究実施期間

倫理委員会承認後から 2022 年 3 月 31 日まで（研究対象者登録締切日：2020 年 9 月 30 日）

(2) 研究の種類・デザイン

【介入研究】

- ・ 治療介入研究
- ・ 検証的研究
- ・ 無作為化比較対象試験
- ・ 介入（治療）の割付方法は、無作為化（ランダム化）

- ・治療介入者に対する介入内容の盲検化は実施しない。治療介入が認知行動療法のため、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である。ただし、本研究は臨床研究支援システムを使用し、システムに評価データを入力する際は、介入担当者以外が実施することとする。
- ・主要評価項目である EDE 評価者については、割り付けを知りえないよう盲検化する

(3) 予定する研究対象者数

対象者：DSM-5 の神経性過食症（BN）患者。

研究対象者数：140（試験治療群 70、対照治療群 70）

申請者の所属施設での研究対象者数：14（試験治療群 7、対照治療群 7）

東北大学：30（試験治療群 15、対照治療群 15）

他の共同研究機関においては、実際の応募状況を鑑みて対象者数を決定する。

研究対象者数の設定根拠：先行研究 4)、5) を参考に、試験治療群の達成割合を 45%、対象治療群の達成割合を 20% と仮定した。この時、有意水準 0.05% で主解析を行ったときに検出力が 0.80% 以上となる最小の症例数は 1 群 62 例と推定された。これに脱落による情報損失を考慮して 1 群 70 例と設定した。

年間登録者数の見込み：70 うち申請者の所属施設の見込み：7

予定登録期間内の登録見込み：140

予測される同意取得割合：50%

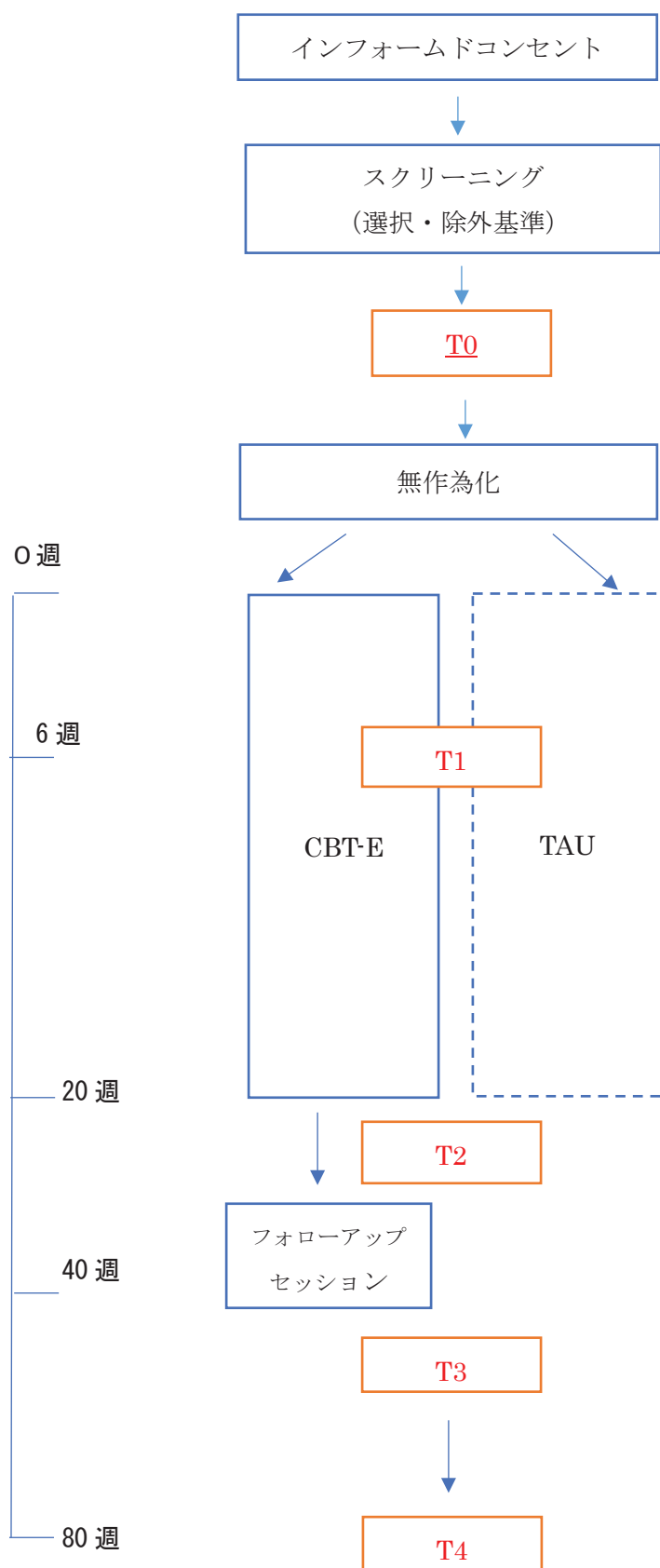
(4) 研究のアウトライン

研究のアウトラインは下記フローチャートを参照

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。CBT-E 群に対しては CBT-E を、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。介入の質を評価するため、セッションは録音し、介入終了後にセッションの一部をランダムに選び評価する。

***Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)**：MINI は、DSM-IV と ICD-10 の主要な第 I 軸精神疾患を診断するための簡易構造化面接法である。スクリーニング時に実施する。15 分程度で施行可能である。

CBT-E 研究のアウトライン



(5) 研究に用いる医薬品・医療機器、治療等の情報

- ・ **CBT-E群（試験治療群）**：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。セラピストがCBT-Eのマニュアルに忠実に介入要素を提供していることを、面接の録音記録の一部を抽出し評価票を用いて検証する（フェデリティチェック）。

- ・ **TAU 群（対照治療群）**：摂食障害の通常の心理社会的治療：診断と見立て、治療関係の構築、心理教育、栄養指導、食行動記録と簡便な行動的技法（刺激統制法など）、支持的療法、家族支援、集団療法などである。基本的に日本摂食障害学会発行の「摂食障害治療ガイドライン」に則って実施される。研究協力機関においては、この範囲で機関ごとに通常治療について規定する。CBT-E に付随した治療マテリアルは一切使用しない。一回のセッション時間は15分から30分、セッション間隔は1週間に1回から1か月に1回である。介入期間、セッションの総回数は規定されない。

（6）試験薬の用法・用量、投与方法又は試験機器の適用方法

該当なし

（7）併用薬・併用療法についての規定

【併用療法】

CBT-E 群、TAU 群とも通常の診療行為としての診察を行う。すなわち臨床症状（摂食、精神、行動、身体）、精神科併存症、身体合併症、生活状況をチェックし、必要な場合は処置（助言や指導、検査、身体合併症に対する処置・投薬等）を行う。介入者が医師の場合はその医師が、医師以外の場合は外来担当医が心理社会的治療（CBT-E, TAU）の前後に短時間の診察を行う。研究の継続が困難となるような臨床症状の悪化や、新たな精神科併存症、身体合併症の出現があった場合は直ちに研究から脱落させる。

【併存禁止療法】

- ・ 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
- ・ 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。
- ・ 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。

（8）評価項目、評価方法

以下の評価項目を用いて、効果検証を行う。

主要評価項目評価は、摂食障害診断面接（The Eating Disorder Examination 12.0D : EDE）日本語版の「診断項目」を用いて行う。「2. 自己評価が体型及び体重の影響を過度に受けていない」については、「体型の重要性」と「体重の重要性」の両項目が4点未満であることで定義される。

摂食障害診断面接（The Eating Disorder Examination : EDE）：摂食障害の症状及び重症度を評価できる、国際的に広く採用されている面接法で日本語でも標準化されている。評価者が構造化された面接スケジュールに基づき評価する。

主要評価項目：

20 週において下記の 2 つの項目が同時に該当することの有無とする。

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）である。
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。

主要評価項目評価は、摂食障害診断面接（The Eating Disorder Examination 12.0D : EDE）日本語版の「診断項目」を用いて行う。「2. 自己評価が体型及び体重の影響を過度に受けていない」については、「体型の重要性」と「体重の重要性」の両項目が 4 点未満であることで定義される。

摂食障害診断面接（The Eating Disorder Examination : EDE）：摂食障害の症状及び重症度を評価できる、国際的に広く採用されている面接法で日本語でも標準化されている。評価者が構造化された面接スケジュールに基づき評価する。

設定の根拠は、DSM-5 の神経性過食症の診断基準に基づいている。ただし、DSM-5 の診断基準では過食と代償行動の頻度について、「過食と不適切な代償行動がともに平均して 3 か月にわたって少なくとも週 1 回は起こっている」とされているが、治療による変化をとらえるため過去 4 週間とした。DSM-5 は学際的に最もよく使用される診断基準であり、過食症からの回復を判断するのに最も適切な評価基準であると考えられる。

副次評価項目：

重要な副次評価項目：40 週において EDE における、過食・排出行動の頻度が過去 4 週間に平均週 1 回未満になることの達成の有無とする。

その他の副次評価項目：

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：上記 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である。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である。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であり。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**: 下記の患者背景情報。診療録から抽出する。診療録からの転記の際には、匿名化IDを用い、個人を特定できる情報は抽出しない。

- ・ 性別
- ・ 生年月
- ・ 身長と体重
- ・ 18歳以降の最低BMI（身長・体重）と最高BMI（身長・体重）
- ・ 人種
- ・ 現病歴
- ・ 既往歴
- ・ 併存症
- ・ 治療・通院歴
- ・ 教育歴
- ・ 家族歴
- ・ 婚姻状態
- ・ 罹病期間
- ・ 就学・就業状況
- ・ 投薬内容（過去・新規）
- ・ MINIによる精神疾患のスクリーニング情報

(9) 観察及び検査項目

観察及び検査項目を、下記のスケジュールで実施する。なお、各評価の指標（改善度や有効性の基準）については、9ページの「(8) 評価項目、評価方法」に記載した。

【観察及び評価スケジュール表】

項目／週	スクリーニング	開始 T 0 (0 wk)	中間 1 T1 (6 週)	終了 T2 (20 週)	後観察 1 T3 (40 週)	後観察 2 T4 (80 週)
患者背景情報	●					
MINI	●					
EDE		●		●	●	●
SCID 摂食障害		●		●	●	●
EDE- Q		●	●	●	●	●
CIA		●	●	●	●	●
BDI- II		●	●	●	●	●
STAI		●	●	●	●	●
SCL90R		●	●	●	●	●
GF-FED		●	●	●	●	●
期待・満足度 VAS		●	●	●	●	●

(10) 実施する検査について

本研究において、侵襲性のある検査は実施しない。

(11) 症例登録、割付の方法

【スクリーニング・同意】

研究参加希望者は国立精神・神経医療研究センター病院心療内科または共同研究機関を受診し、本研究のインフォームド・コンセントを得た上で、研究担当者がスクリーニングを実施する。スクリーニングにて本研究への参加が可能と判断された対象者を、本研究の対象者として登録する。

【症例登録】

・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利用し、症例登録を行う

【割付の方法】

・トランスレーショナル・メディカルセンター データ・マネジメント室が提供する臨床支援システムの割付機能を用いて、治療介入を実施する6つの施設と重症度を層とした層別割り付けを行う。システムに症例登録に必要な情報を入力すると、自動で割り付けが実施される。

・共同研究機関においても、WEBを介して上記のシステムを利用し、中央割り付けを行う

【効果安全性評価委員会の設置・運営】

効果安全性評価委員会は、本研究の運営、実施とは独立した組織として設置され、有害事象報告、有効性及び安全性に関する解析結果等を第三者の立場で評価し、研究の継続、中断、中止、研究実施計画書の変更等、研究の実施に関して研究代表者に提言する。

(i) 効果安全評価委員会による審議

効果安全性評価委員長は、下記の項目と頻度で定期的に審議を行う。また、効果安全性評価委員長は、研究代表者又は研究責任医師からの依頼があった場合、もしくは自らが必要と判断した場合、臨時で審議を行うことができる。委員会の審議形式については、審議内容の重要度に応じて、委員会の招集、稟議、電話・メール等による意見の聴取等、委員長が決定する。

- ・定期委員会では以下の事項について評価を行う。
 - 1) 定期的な本研究の進捗状況（1回/年）
 - 2) 中央モニタリング報告書
- ・以下の場合には臨時で審議を行い、関連する事項について評価を行う。
 - 1) 本研究の進捗状況に問題が生じたとき
 - 2) 重篤な有害事象が報告されたとき
 - 3) その他の研究報告等からの新たな重大情報報告があったとき
 - 4) その他、研究代表者、研究責任医師、効果安全性評価委員長が必要と判断したとき

(ii) 効果安全性評価委員会の審議内容

効果安全性評価委員会は以下の事項について審議を行う。

- 1) 進捗状況報告
 - ①本研究から得られた新たな重要な情報が、本研究全体の継続等に与える影響
 - ②本研究の進捗状況に関する評価
 - ③その他、研究代表者、研究責任医師、効果安全性評価委員長が必要と判断した事項
- 2) 安全性情報

- ①その他の研究報告等からの新たな重大情報が得られた場合、その情報が本研究全体の継続等に与える影響
- ②研究実施計画書の変更、倫理審査委員会による審査の必要性
- ③その他、研究代表者、研究責任医師、効果安全性評価委員長が必要と判断した事項

(iii) 効果安全性評価委員会による提言

効果安全性評価委員会は上記評価に基づき、研究代表者に対し、本研究の継続、変更、及び中止又は中断等の提言を行う。

提言すべき事項が提案された場合、審議に参加した全委員の合意が得られたときには、その内容と理由を提言する。審議に参加した全委員の合意が得られないときには、多数派の意見と少数派の意見を併記した上で、効果安全性評価委員長が委員会の意見を取りまとめ、提言を行う。

提言内容が研究実施計画書の改訂を含む場合は、研究実施計画書の改訂を、本研究の早期中止を含む場合は研究の早期中止の検討を行う。

(iv) 会議録の作成と保存

研究代表者は、独立モニタリング委員会の了承の下にすべての審議及び会合の記録を作成し、研究代表者がこれを保存する。

(12) 統計解析方法

- ・ 対象患者の連結可能匿名化されたデータセットを用いて解析を行う。解析は、分析時の治療者および評価者によるバイアスを考慮し、本研究において CBT の実施者や評価者とならない統計専門家（丸尾和司）が実施する。
- ・ 解析は、無作為化割付が完了した全ての対象者を対象に、中止・脱落（ドロップアウト）例も含めて解析する ITT（Intention to treat analysis）解析を採用する。中止・脱落例は治療中止後も可能な限りデータ収集を継続する
- ・ 主要評価項目はフィッシャーの正確確率検定を行う
- ・ 主要評価項目に関して、欠損値のあるデータは、項目の値を無として取り扱う。
- ・ 副次的評価項目に関しては、適宜必要な統計分析を行う。

(13) 試料・情報の授受

研究を実施する過程で、情報をNCNP外部の研究機関・研究者とやり取りする必要がある。NCNPが提供する機関となる場合については下記の「別添 1：試料・情報を提供する場合における記録事項表」、NCNPが提供を受ける機関となる場合については「別添 2：試料・情報の提供を受ける場合における記録事項表」に詳細を記載。

6. 研究対象者の選定方針

(1) 選択基準

- 1) DSM-5 において神経性過食症の診断基準を満たすもの
- 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/m² より大きく 40.0 kg/m² 未満のもの
- 4) 日本に在住し、日本語の読み書きの能力を有するもの
- 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

【各選択基準の設定理由】

- 1) 本研究は神経性過食症の患者を対象とするため
- 2) 本研究は主に成人を対象としたものであり、CBT プログラムの内容を理解し、課題に応じる能力を備えた者を選択するため。
- 3) 外来患者用CBT-EはBMI 15～40kg/m²に適している。さらに、神経性やせ症を除外するため 17.5 kg/m²を下限とした。
- 4) 本研究は ED の CBT の日本人への適応を探るためのものであり、また介入とアセスメントは日本語で行われるため
- 5) 自由意志での研究参加とするため

(2) 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）や身体疾患があるもの。
- 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
- 6) 妊娠中あるいは妊娠の可能性のある者、授乳中
- 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

【各除外基準の設定理由】

- 1) 過去に本研究と類似した介入や過食症に対してエビデンスを有する介入を既に受けている場合、介入の効果やアウトカムの評価に影響を与えるため
- 2) 本研究の継続・評価が困難であり、また摂食障害に特化した介入を実施することが倫理的ではないため
- 3) 本研究の介入の効果やアウトカム評価に影響を与える可能性があるため
- 4) CBT を理解し実行するのが困難なため
- 5) 危機対応が必要であり、本研究の実施・継続が困難であるため
- 6) 本研究の実施・継続・評価が困難であるため
- 7) その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した者

7. インフォームド・コンセント等を受ける手続等

倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。未成年者（18 歳から 19 歳）については、親権者からも同意を文書で取得する。研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような研究計画書等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得ることとする。

同意説明文書には、医学系指針第 12 の 3 に示す事項を含むものとする。

8. 試料・情報、個人情報等の取扱い（匿名化する場合の方法、個人情報の安全管理方法など）

- ・ 評価票の結果等研究で得られた臨床データ、及び介入面接の録音データの匿名化は、国立研究開発法人 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において匿名化担当者である河西ひとみによって行われる。この際、個人を識別できる情報（氏名、生年月日など）は削除され、研究用 ID が付され、精神保健研究所行動医学研究部の LAN やインターネットに接続されていないパソコンにて電子ファイル化し、パスワードをかけて、施錠したキャビネット内で保管する。匿名化にあたっては、対応表を作成するが、対応表は個人情報管理者である立森久照によって管理される。解析は、上記の方法で連結可能匿名化されたデータセットを用いて、統計解析担当の丸尾和司が、利用者を限定したインターネットに接続しない PC で解析する。研究情報を扱う PC は、最新のアップデートを適用し、ウイルスおよびマルウェア対策ソフトウェアを導入する。なお、本研究で使用される評価票は氏名を含む対象患者の個人情報は記載されず、研究用 ID が使用される。個人情報管理者である立森久照は、センター内外で実施される情報セキュリティ研修を受講する。
 - ・ 共同研究機関とのデータのやり取りに関しては、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利用し、WEB 上で症例登録及びデータの管理を行う。匿名化と対応表を含めた個人情報の管理は、各施設の責任者が実施し、個人を識別する情報は臨床支援システムには登録しない。
- ・ 研究協力機関で録音した介入の質の評価のための面接の音声データに関しては、ID と音声データのみを、個人を特定できる他の情報を添付せず、信頼できる通信手段（郵便書留や有料のクラウドサービス等）にて受け取る。その際、電子ファイルにはパスワードをかける。そのうえで、精神保健研究所行動医学研究部の施錠したキャビネット内で保管する。評価は行動医学研究部内で行い、音声データは行動医学研究部の外部には持ち出さない。
- ・ 紙媒体や電子媒体は、研究終了後から 5 年間経過後に、個人情報を分からなくしたことを確認した上で破棄される。なお、個人情報と研究用 ID の対応表の破棄後、連結不可能匿名化状態となった電子データベースは、追加解析のため、利用されることがある。なお、個人情報と研究用 ID の対応表の破棄後、連結不可能匿名化状態となった電子データベースは、追加解析のため、利用されることがある。この連結不可能匿名化データの電子ファイルは行動医学研究部内の LAN やインターネットに接続されていないパソコンにてパスワードをかけて研究責任者である安藤哲也の管理のもと保存される。なお、データは将来的に別の研究に二次利用する可能性がある（「21. 試料及び情報の二次利用とそれに伴う他機関への提供の可能性」に記載）。

9. 研究参加のリスクと研究がもたらすベネフィット

(1) 研究対象者に生じる負担

- ・ 研究対象者は、両群ともにアセスメントに回答する手間と時間を要する。具体的には、1 回 1 時間程度必要である対面式のスクリーニングが 1 回、1 時間以上を要する対面式の EDE を用いたアセスメントが 4 回、その他、自己記入式の質問紙への回答が必要である。また、アセスメントに来院する必要があり、時間と交通費の負担が生じる（これについては負担軽減費を支払う）。
- ・ CBT-E 群については、各機関において 1 回 1 時間程度、全 20 セッションへの参加が必要であり、時間的負担と交通費に伴う経済的負担が生じうる。TAU 群については、治療は通常の保険診療の範囲の負担である。

(2) 研究対象者に生じ得る不利益（有害事象不具合等）

本研究に参加することによる対象者に新たに生じるリスクは予想されない。現在のところ過食症に対する CBT による患者への重篤な副作用は報告されておらず、参加患者が身体的・精神的な健康被害や、経済的・社会的被害を受ける可能性は非常に低いと考えられる。

(3) リスクを最小化する方法

万が一、本研究に起因する可能性がある重大な有害事象が発生した時には、適切な診察と処置を行うとともに、効果安全性評価委員会の諮問を受ける。そして、第三者立場から評価を受け、対象者の研究からの脱落を審議するとともに、研究の継続、中断、中止、研究実施計画書の変更等の判断を行う。

(4) 予想されるベネフィットと (1) (2) (3) を踏まえた総合評価

本研究への参加によって、研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

(5) 個々の研究対象者における中止基準

【研究中止時の対応】

研究責任者または研究分担者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、原則として中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

【中止基準】

- 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
- 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
- 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
- 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

(6) 研究全体の中止基準

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は研究計画の実施継続の可否を判断する。必要に応じて、効果安全性評価委員会の諮問を受ける。研究の終了または中止が決定した時は、速やかに倫理委員会にその旨を理由とともに報告する。

- 1) 研究終了予定期間である 2022 年 3 月 31 日迎えたとき。
- 2) 目標症例数に達したとき
- 3) 介入法の安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき
- 4) 対象者のリクルートが困難で予定症例を達成することが困難であると判断されたとき
- 5) 研究実施予定期間等に達する前に、研究の目的が達成されたとき
- 6) 倫理委員会及び効果安全性評価委員会により、中止の勧告あるいは指示があったとき
- 7) 倫理委員会及び効果安全性評価委員会により実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断されたとき

10. 研究に用いられる情報に係る資料の保管及び廃棄の方法

個人情報管理者は、研究対象者の個人情報、解析前に、どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないようにするために、匿名化担当者の河西ひとみが匿名化する。個人情報の管理にあたっては、同意書など個人情報を含む研究必須文書等の紙媒体や電子媒体は、行動医学研究部に設置した鍵のかかる保管庫にて漏洩、盗難、紛失しないように管理・保存する。匿名化にあたっては、対応表を作成するが、個人情報管理者の立森久照の下で同様に厳重に管理する。紙媒体や電子媒体は、研究終了後から5年間経過後に、個人情報を分からなくしたことを確認した上で破棄される。なお、個人情報と研究用IDの対応表の破棄後、連結不可能匿名化状態となった電子データベースは、追加解析のため、利用されることがある。この連結不可能匿名化データの電子ファイルは行動医学研究部内のLANやインターネットに接続されていないパソコンにてパスワードをかけて研究責任者の管理のもと保存される。なお、最終的なデータの帰属先は、研究責任者である安藤哲也とする。

11. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究機関の長（理事長）への報告については下記の通りとする。

- (1) 年1回、研究実施状況について報告し、研究継続の適否について倫理委員会の審査を受ける。
- (2) 重篤な有害事象が発生した場合は、速やかに理事長に報告し、研究継続の適否について倫理委員会の審査を受ける。
- (3) 試験薬等の有効性・安全性に関する重要な情報が得られた場合は、研究責任者の見解を記載し、理事長に報告し、研究継続の適否について倫理委員会の審査を受ける。
- (4) 研究の終了時（中止または中断の場合を含む）には、理事長に報告する。

12. 研究に係る資金と利益相反に関する状況

本研究は、精神・神経疾患研究開発費、29-2「心身症・摂食障害の治療プログラムと臨床マーカーの検証」および運営費交付金で賄われ、特定の企業からの資金は用いない。本研究に携わる研究者等は、いずれも利益相反状態にないことを確認している。

13. 研究に関する情報公開の方法

本研究の成果は、通常臨床の範囲で得られたデータや他の研究で得られたデータをもとに個人を特定できないようにした上で学会、専門誌などにて公表される旨を研究登録者に説明し同意を得る。事例発表などの詳細な個人の記述が求められると判断される場合には、その個人および主治医に後方視的に発表の同意を得る。研究結果の成果公表（論文投稿等）の際は、研究責任者及び協力研究者の了承を得る。結果の発表は研究終了後速やかに行う。本研究計画は、大学病院医療情報ネットワーク研究センター臨床試験登録システムUMIN-CTR (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) に登録済である（UMIN試験ID：UMIN000031625）。

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、下記相談窓口にて、研究責任者が対応する。

【相談窓口】

研究責任者 行動医学研究部室長 安藤哲也

〒187-8551

東京都小平市小川東町四丁目1番1号

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター精神保健研究所

電話番号 042-341-2711(内線 6228)

15. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

- ・本研究への参加は、基本的に通常の保険診療内で行われる。TAU 群では通常の保険診療以外の負担は発生しないが、CBT 群に割り付けられた場合は、通院回数が増加し、その都度保険診療の費用が発生する
- ・EDE を使用したアセスメントには通常診察より長時間の時間的拘束を要し、また治療終了後もそのアセスメントに来院する必要があるため、交通費の自己負担が生じる。その負担を軽減するため、EDE を使用したアセスメント1回ごとに4000円を支給する。
- ・これらことを研究対象者に十分説明した上で、研究への参加の判断を求める。

16. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究において重篤な有害事象が発生した際の対応

侵襲を伴わないため該当しない

17. 当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

万が一、本研究の介入期間中に健康被害が生じた場合、適切な医療等の対応が行われるように図る。本研究では、研究に伴う健康被害のリスクは、一般の外来診療に伴うもの以上は特になく、と考えられるため、健康被害に対する医療も通常の診療と同様に、参加患者の保険診療内で行う。なお、この本研究への参加に起因した健康被害が生じた場合、補償金、医療費・医療手当等の補償は行わないことを、あらかじめ研究協力者から同意を得るものとする

18. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

該当なし

19. 研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い

本研究において、がんや遺伝病への罹患等の偶発的所見が得られる可能性はないと考えられる。

20. 委託する業務内容及び委託先の監督方法

研究に関する業務は委託しない。

21. 試料及び情報の二次利用とそれに伴う他機関への提供の可能性

本研究で得られたデータは、将来的に本研究以外の研究に用いる目的で使用される可能性がある。本研究以外にデータが用いられる場合は、心身症の治療プログラムの開発や臨床マーカーの同定を目的とし、心身症の治療や診断に貢献できる可能性がある。データを他の研究で用いる（二次利用する）場合は、改めて国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を受ける。また、他の研究で利用する際には新しい研究に関する再同意を実施するか、または情報を公開し、研究参加者が拒否する機会の保障を行ってから実施する。

22. モニタリング及び監査

(1) モニタリング

研究責任者は、本研究の品質管理のため、モニタリングを実施する。

モニタリングの実施方法は、中央モニタリングおよび原資料の確認を含む施設モニタリングとする。

1) 中央モニタリング

① モニタリング項目

- ・登録状況（登録症例数、月次登録状況、研究機関別登録症例数）

- ・ 症例情報（被験者背景情報、症例進捗状況、中止例内訳、中止例詳細）
- ・ 症例報告書入力状況（入力状況進捗、クエリ発行・回答状況）
- ・ 研究計画書からの逸脱
- ・ その他研究の進捗に関する問題点

② モニタリング担当者は、上記のモニタリング項目に基づき、初回の症例登録日より1年に1回程度を目安として、中央モニタリング報告書を作成する。モニタリング責任者は内容を確認し承認する。モニタリング責任者は承認された中央モニタリング報告書を研究責任者に報告する。ただし、頻度については、研究の進捗状況に応じて別途協議する。

2) 施設モニタリング

モニタリング担当者は、中央モニタリングの結果、研究代表者と相談の上、必要に応じて、原資料の確認を含む施設モニタリングを実施する。

3) 中央モニタリングと施設モニタリングの統合

研究責任者は、各研究機関の研究責任者およびモニタリング責任者等と協力して、中央モニタリングと施設モニタリングの結果を統合したモニタリング結果報告書を作成する。研究責任者は、必要に応じ、モニタリング結果報告書を研究機関の長および倫理委員会に報告する。

(2) 監査

本研究は、侵襲を伴わない研究であるため、監査は実施しない。本研究では、モニタリングおよび効果安全性評価委員会にて、研究の信頼性、対象者の安全性、倫理指針を遵守して研究を遂行しているかを十分に確認できる体制を確保している。

23. 用語の解説

1. 認知行動療法 (Cognitive Behavioral Therapy: CBT)

認知、情動、行動、身体の相互作用により症状が維持されるという認知行動モデルに基づき、クライアントとセラピストとの協働により、問題解決につながる方策を案出、実施することにより、その人の症状の改善を図ることを目的とした、構造化された精神療法の1つ。

2. 摂食障害 (Eating disorders) 及び神経性過食症 (Bulimia nervosa)

摂食障害は食行動異常とそれに伴う認知や情動の障害を主徴とした疾患であり、その診断分類として神経性やせ症・神経性過食症・過食性障害がある。神経性過食症 (bulimia nervosa) とは、食行動異常の一つで、食のコントロールが困難となっており、頻繁な過食が見られる疾患である。過食による体重増加を打ち消すための代償行動（自発性嘔吐や下剤乱用など）が見られる。心理面では体重や体型が自己評価を左右する。

24. 参考文献リスト、研究に関する指針・ガイドライン

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

＜別添 1：試料・情報を提供する場合における記録事項表＞

記録項目	具体的記載
①提供する試料・情報の項目と数量	(a) 研究対象者の構造化面接と質問紙への回答データ (NCNP における協力者の人数分) (b) 研究対象者の背景情報：性別、年齢、身長、体重、 投薬内容（NCNP における協力者の人数分）etc.
②提供する試料・情報の取得経緯	(a) 本研究の実施について、NCNP において説明・同意 を得て取得する (b) 本研究の実施において、NCNP において説明・同意 を得て診療録から抽出する。診療録からの転記の際に は、匿名化 ID を用い、個人を特定できる情報は抽出 しない (a) (b) とともに臨床試験支援システム（CR システム） を使用して入力される。
③試料・情報を提供する相手先	(a) (b) とともに ①東北大学／医学系研究科行動医学教授／福土審 ②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／心療内科診療科長／河合啓介 ③東京大学／医学部心療内科准教授／吉内一浩 ④国立国際医療研究センター病院／心療内科科長／ 菊地裕絵
④試料・情報を提供する期間	研究実施期間内

＜別添 2：試料・情報の提供を受ける場合における記録事項表＞

N

記録項目	具体的記載
a 提供を受ける試料・情報の項目と数量	(a) 研究対象者の構造化面接と質問紙への回答データ (協力者の人数分) (b) 研究対象者の背景情報：性別、年齢、身長、体重、

	投薬内容（協力者の人数分）etc. （c）面接の録音データ（協力者の人数分。）
②提供を受ける試料・情報の取得経緯	(a) 本研究の実施について、研究協力機関において説明・同意を得て取得する (b) 本研究の実施において、研究協力機関において説明・同意を得て診療録から抽出する。診療録からの転記の際には、匿名化 ID を用い、個人を特定できる情報は抽出しない （a）（b）ともに臨床試験支援システム（CR システム）を使用して入力される。 （c）研究協力機関において説明・同意を得て、録音する
③試料・情報を提供してくれる相手元	(a) (b) (c) とともに ①東北大学／医学系研究科行動医学教授／福土審 ②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／心療内科診療科長／河合啓介 ③東京大学／医学部心療内科准教授／吉内一浩 ④国立国際医療研究センター病院／心療内科科長／菊地裕絵
④試料・情報の提供を受ける年月日	研究実施期間内

割付担当者 操作

ログイン画面

HOPE

病院名

ユーザID

パスワード

本システムに関するお問い合わせ先
NCNP
臨床研究推進部 研究管理・調整室
CRシステム支援事務局
電話番号：042-341-2712(内線:7292)
e-mail：shimizug@ncnp.go.jp

臨床研究支援システム テスト系環境

システム管理者からのお知らせ
システム停止：予定なし

※本機用ではありません、トレーニング用です。

ご連絡
サーバの証明書が登録されました。
通常のアクセスに戻りました。
NCNP内部からの場合、プロキシ設定変更が必要となります。
プロキシ設定を情報管理室へ、ご確認ください。

FUJITSU

割付担当者 操作

ログイン後、メニュー

※試験番号をクリックすると次の画面へ移行

精神神経センター
事務局管理者

TOP

進捗確認

メール送受信

文書管理

ヘルプ

パスワード変更

ログアウト

© 2011-2014 FUJITSU
ADVANCED ENGINEERING
LIMITED

プロトコル一覧

作業を行う試験の試験番号をクリックしてください。

試験番号	試験案名	課題名
TEST0001	△△薬、□□薬	〇〇病性障害患者を対象とした新規〇〇薬、□□薬の長期投与試験

割付担当者 操作
左メニューと下記の操作が可能

※被験者の「割付」方法を設定

精神神経センター
事務局管理者

作業一覧

作業を選択してください。

試験番号 TEST0001 試験薬名 △△薬、□□薬
課題名 〇〇病性障害患者を対象とした新規◇◇薬、□□薬の長期投与試験

割付設定
キーオープン
緊急キーオープン

戻る

© 2011-2014 FUJITSU
ADVANCED ENGINEERING
LIMITED

割付担当者 操作
予め決められた割付方法を選択

精神神経センター
事務局管理者

割付情報設定

試験番号 TEST0001 試験薬名 △△薬、□□薬
課題名 〇〇病性障害患者を対象とした新規◇◇薬、□□薬の長期投与試験

割付方法
☐ 単純ランダム ☐ 最小化 ☒ 層別割付 ☐ 割付せず
☐ 二重盲検

「割付方法」により、設定が異なる

割付担当者 操作

「単純ランダム」を選択

精神神経センター
事務局管理者

TOP
進捗確認
メール
送受信
文書管理
ヘルプ
パスワード
変更
ログアウト

© 2011-2014 FUJITSU
ADVANCED ENGINEERING
LIMITED

割付情報設定

ヘルプ

登録 印刷

本登録済試験番号有

試験番号 TEST0001 試験案名 △△案、□□案

課題名 ○○慢性障害患者を対象とした新規○○薬、□□薬の長期投与試験

割付方法 ☒ 単純ランダム ☐ 最小化 ☐ 層別割付 ☐ 割付せず
☐ 二重盲検

乱数初期値 1~999で任意の値を設定して下さい。

群名
名称 △△薬 □□薬
割付比率 1 1
1ブロックの被験者数 6

割付担当者 操作

「最小化」を選択

精神神経センター
事務局管理者

TOP
進捗確認
メール
送受信
文書管理
ヘルプ
パスワード
変更
ログアウト

© 2011-2014 FUJITSU
ADVANCED ENGINEERING
LIMITED

割付情報設定

ヘルプ

登録 印刷

本登録済試験番号有

試験番号 TEST0001 試験案名 △△薬、□□薬

課題名 ○○慢性障害患者を対象とした新規○○薬、□□薬の長期投与試験

割付方法 ☐ 単純ランダム ☒ 最小化 ☐ 層別割付 ☐ 割付せず
☐ 二重盲検

乱数初期値 1~999で任意の値を設定して下さい。

群名
名称 △△薬 □□薬
割付比率 1 1

層別割付因子
因子と該 性別 や 年齢など、基準と該 異、次、M以上です。

因子	基準(1)	基準(2)	基準(3)	基準(4)	基準(5)	基準(6)
(1) 性別						
(2)						
(3)						
(4)						
(5)						

少ない群への割り付け確率 設定方法がわからない場合は加算確率を参照下さい。

群数	割り付け確率
7以上	99%
4以上	90%
3以上	50%

割付担当者 操作

「層別割付」を選択

精神神経センター
事務局管理者

TOP
進捗確認
メール
送受信
文書管理
ヘルプ
パスワード
変更
ログアウト

© 2011-2014 FUJITSU
ADVANCED ENGINEERING
LIMITED

割付情報設定

試験番号 TEST0001 試験案名 △△案、□□案
課題名 ○○慢性障害患者を対象とした新規△△案、□□案の長期投与試験

本登録済試験者有

登録 戻る

割付方法
☐ 単純ランダム
☐ 最小化
☒ 層別割付
☐ 割付せず
☐ 二重盲検

乱数初期値 1 1~999で任意の値を設定して下さい。

群名
 名称 △△案 □□案
 割付比率 1 1
 1ブロックの被験者数 6

層別割付因子 因子とは性別や年齢など、要素とは男、女、10以上です。

因子	要素(1)	要素(2)	要素(3)	要素(4)	要素(5)	要素(6)
(1) 性別						
(2)						
(3)						
(4)						
(5)						

割付担当者 操作

キーオープン

※推進室へ「キーオープン」を設定

精神神経センター
事務局管理者

TOP
進捗確認
メール
送受信
文書管理
ヘルプ
パスワード
変更
ログアウト

© 2011-2014 FUJITSU
ADVANCED ENGINEERING
LIMITED

作業一覧

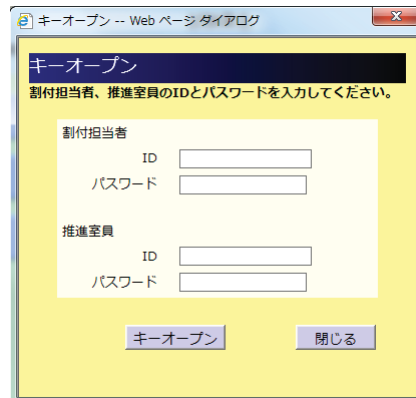
作業を選択してください。

試験番号 TEST0001 試験案名 △△案、□□案
課題名 ○○慢性障害患者を対象とした新規△△案、□□案の長期投与試験

割付設定
キーオープン
緊急キーオープン

戻る

割付担当者 操作 「キーオープン」を実施



キーオープン -- Web ページ ダイアログ

キーオープン
割付担当者、推進室員のIDとパスワードを入力してください。

割付担当者

ID

パスワード

推進室員

ID

パスワード

キーオープン 閉じる

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、本邦では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 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 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）
助教 庄司知隆（研究協力者）
助教 遠藤由香（研究協力者）
助教 佐藤康弘（研究協力者）
准教授 金澤素（研究協力者）
助教 鹿野理子（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）
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）

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）

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である。

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%と概算されている。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など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ールは、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るのに対して、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、わが国においては、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、本邦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ー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、本プロトコルはわ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ー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ノIBIS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。

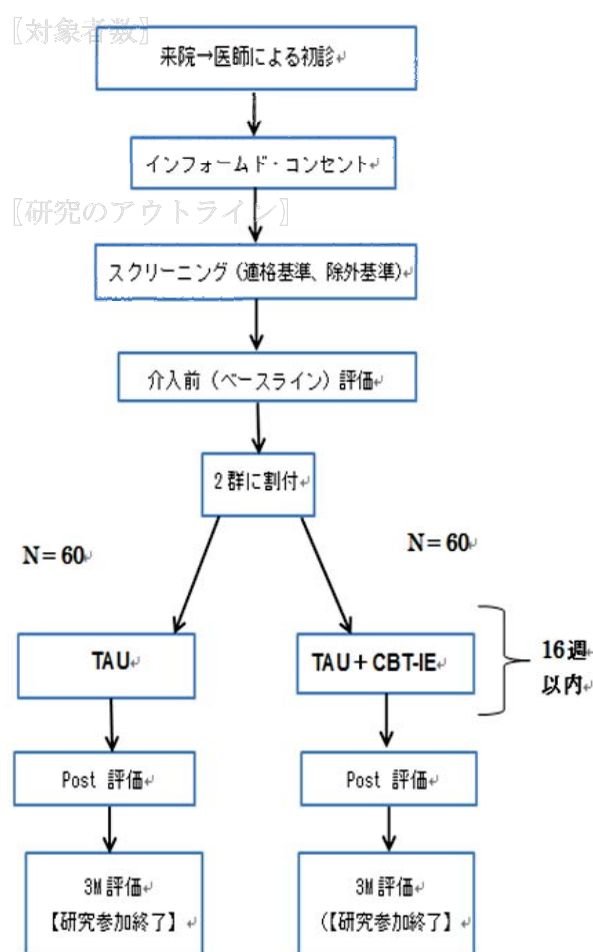
【共同研究実施機関】

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（※1）、除外基準（※2）の詳細は考察に記載する。



（図1）

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。

【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日分としてふり返って評価し、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・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（論理的な分析、破局的思考の緩和）からなる。「論理的な分析」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はドロップアウトとする。

また、試験群の中枢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 of 個人差を測定する質問紙である、MAIS, 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. 研究プロトコルの作成(資料 1、UMIN : 000030620)、
2. 介入者マニュアルの改訂(著作権上の理由により公表不可)、
3. 介入者トレーニングの実施(資料 2)、
4. 割付と症例報告書のシステム設計(資料 3)

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。

研究プロトコルの作成にあたっては、下記のメンバーで2017年中に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、藤井靖、東北大学：福土審・庄司知隆、東京大学：吉内一浩、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：戸田健太、

◆開催日程・・・2017年12月25日

◆主な議題・・・研究デザイン、介入群・対照群の内容、評価項目の確認。適格基準・除外基準の設定、症例数の検討。データの2次利用の検討、臨床支援システムの導入について。

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月に得た。

D. 考察

研究結果で提示した、1. 研究プロトコルの作成、2. 介入者マニュアルの改訂、3. 介入者トレーニングの実施、4. 割付と症例報告書のシステム設計を実施した。それぞれについて、以下に考察する。

1. 研究計画書の作成：

【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。認知行動療法による介入のため、治療者と研究協力者の双方に盲検化をすることが困難であるため、介入内容の盲検化は行わないこととした。

【研究対象者】

対象者は各施設の外来を受診する過敏性腸症候群患者のうち、適格基準(※1)を満たし、除外基準(※2)に該当しない者とする。除外基準の設定理由を以下に記載する。

※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) 除外基準とその設定理由

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

⇒(理由) アウトカムの評価が困難であるため

②精神病性障害(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。

⇒(理由) 本研究の継続・評価が困難であるため。

③反社会性パーソナリティ障害を認める者

⇒(理由) 本研究の継続・評価が困難であるため。

④スクリーニング時に著しい希死念慮を認める者

⇒(理由) 本研究の継続・評価が困難であるため。

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

⇒(理由) 本研究の実施・継続・評価が困難であるため。

⑥その他の明らかな慢性的痛みを経験している

⇒(理由) アウトカムの評価が困難であるため。

⑦麻酔性の鎮痛薬を服用しているもの

⇒(理由) アウトカムの評価が困難であるため。

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

⇒(理由) 本研究の実施・継続・評価が困難であるため。

⑨過去に構造化された個人CBTを受けたことがあるもの。

⇒(理由) 同様な介入を既に受けている場合、介入の効果やアウトカムの評価に影響を与えるため

⑩日本語での意思疎通、読み書きが可能な場合

⇒(理由) 本研究の実施・継続・評価が困難であるため。

⑪妊婦または授乳中の場合

⇒(理由) 本研究の実施・継続・評価が困難であるため。

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

⇒(理由) 本研究の実施・継続・評価が困

難であるため。

⑬警告症状***により器質性疾患の可能性のある者。

⇒(理由) 腹部症状が器質的疾患によるものである可能性を除外するため。

***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、1群60例とした。算定根拠は下記のEndpointにおけるpower analysisによる。研究対象者数の設定根拠は、本試験に対する単群フィジビリティ研究(Oe et al., in submission)より、試験治療の基準化効果量が0.91~1.02と推定された。ただし、単群試験から得られた推定値であることと、類似の患者・アウトカムに注目した先行のランダム化比較研究(Craske et al., 2011)において得られた群間差としての基準化効果量が0.33~0.70程度であったことを鑑み、保守的に本試験の群間差としての基準化効果量を0.6と仮定した。(※主解析に共変量を含める場合:さらに、保守的に主解析における共変量の精度向上への寄与を0と仮定した。)このとき、有意水準0.05で主解析を行ったときに検出力が0.80以上となる最小の症例数は1群45例と推定された。これに脱落を考慮して、1群60例とした。

【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。IBSSI-Jが、

過敏性腸症候群の改善を測定する尺度として、最も妥当であると考えられるためである。

2. 介入者マニュアルの改訂：

フィジビリティ研究で使用した患者配布用マニュアルに、これまでの介入経験の中から、必要と考えられる詳細な知識や患者からの質問に対する回答などを追加した介入者マニュアルを作成した。

介入は (a) IBS 症状が 胃腸の苦痛の想起 (例：食物摂取、外出) に対する条件づけ反応の反映であることを教育すること、(b) IBS 症状をセルフモニタリングすること、(c) 不快な内臓感覚から注意を移行する注意コントロールスキル、(d) 内臓感覚を脅威とする認知を同定し、それに挑戦する認知再構成、(e) 感覚への恐怖を減らすために内臓感覚へ繰り返し曝露する内部感覚曝露 (例：消化器官の感覚を作り出すために胃を締め付ける)、(f) IBS の感覚が予想されるために恐れている / 避けている状況への曝露と安全シグナルあるいは安全行動を手放すことからなる。

本研究における CBT プログラムは、10 セッションを 1 クールとし、30 分を 1 セッションとする。また、各セッションに先立って、参加者は心理教育用のビデオ教材 (1 回 5 分～15 分) を事前に視聴することとする。本研究では原則として 1 クールを原則 16 週間以内に実施することとした。

IBS への通常治療 (treatment as usual: TAU) を両群に行う。医師による通常外来診療、具体的には『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)』に基づく共通マニュアルによるアドバイス (薬物療法と生活習慣の改善アドバイス) を中心とする。TAU の診療時間および診察回数に制限は設けず、試験開始時の投薬内容に制限は設けない方針とした。ただし、主要評価項目への交絡を懸念して、投薬内容の変更 (新規投薬) は原則認めない方針とした。

3. 介入者トレーニングの実施：

CBT-IE と TAU の介入対象者 (5 機関より 19 名が参加) を対象とした介入者トレーニングを 2018 年 3 月 4 日 (日) に実施した。CBT-IE と TAU のトレーナーの講義に加え、ロールプレイと質疑応答を行い、介入における共通認識事項を周知したので、今回当日のプログラムを添付する。(資料 2)

4. 割付と症例報告書のシステム設計：

RCT を実施するためには、確実なランダム化の手続きと、症例報告を入力するシステム設計が必要である。そのため、当機関の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 (富士通) を用いた割付けと eCRF の作成を実施した。

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、ランダム化比較試験の研究計画を完成させ、主幹施設において倫理承認を得た。また、次年度以降の実際の介入開始に向けて、介入者トレーニングを実施した。さらに、RCT を精緻に遂行するために、臨床支援システムの導入を決め、その準備を行い、システム整備を行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 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

該当なし

研 究 計 画 書

1. 研究の名称

過敏性腸症候群に対するビデオ教材を併用した認知行動療法プログラムのランダム化比較研究

2. 研究の実施体制

【国立精神・神経医療研究センターにおける共同研究者の実施体制】

氏名	所属・役職	研究における 役割及び責務	倫理講座の受講の 有無（1年以内）	本研究に関する 利益相反申告状況
◎安藤 哲也	行動医学研究部 ストレス研究室長	主任研究者、診断評価	あり	2017/10/3 提出済み
富田 吉敏	センター病院心療内 科医師	診断評価、被験者のリ クルート、介入	あり	2017/10/3 提出済み
有賀 元	センター病院消化器 内科医師	診断評価、被験者のリ クルート	あり	2017/10/3 提出済み
関口 敦	行動医学研究部室長	研究コーディネート、 研究計画へのアドバ イス	あり	2017/10/3 提出済み
立森 久照	精神保健計画部室長	個人情報管理	あり	2017/10/3 提出済み
小原 千郷	行動医学研究部 流動研究員	個人情報匿名化	あり	2017/10/3 提出済み
河西 ひとみ	行動医学研究部 流動研究員	研究コーディネート、 プログラム実施、質問 紙調査	あり	2017/10/3 提出済み
船場 美佐子	行動医学研究部 科研費研究員	研究コーディネー ト、プログラム実 施、質問紙調査	あり	2017/10/3 提出済み
藤井 靖	行動医学研究部 客員研究員	プログラム作成、被験 者リクルート、介入者 トレーニング	あり	2017/10/3 提出済み
丸尾 和司	トランスレーショナ ル・メディカルセンタ ー 非常勤職員 生 物統計アドバイザー	必要症例数の算定、結 果の統計的解析・分析	あり	2017/10/3 提出済み
菅原 典夫	トランスレーショナ ル・メディカルセンタ ー 臨床研究計画・解 析室長	臨床研究のアドバイス	あり	2017/10/3 提出済み

【共同研究機関における実施体制】

研究機関名	研究責任者名・役職	研究における役割及び責務	倫理講座の受講の有無（1年以内）	本研究に関する利益相反審査結果
東北大学	福土 審・ 医学系研究科行動 医学教授	IBSの診断・症状評価 の指導、評価尺度の提 供、共同研究機関にお けるプログラム実施責 任者	あり	申請中
国立国際医療研 究センター国府 台病院	河合 啓介・心療内 科診療科長	共同研究機関における プログラム実施責任者	あり	申請中
東京大学	吉内 一浩・医学部 心療内科准教授	共同研究機関における プログラム実施責任者	あり	申請中
国立国際医療研 究センター病院	菊地 裕絵・心療内 科科長	共同研究機関における プログラム実施責任者	あり	申請中

【共同研究機関ではなく、既存試料・情報のやり取りのみを行う機関】

機関名	提供の責任者名・役職	授受する試料・情報の概容（種類・数量）

【効果安全性評価委員会（設置する場合は、構成員を記載）】

所属・職名	氏名	専門
国立国際医療研究センター病院 非常勤医師	苅部 正巳	心身医学
国立国際医療研究センター客員研究員	石川 俊男	心身医学

【モニタリング・監査（侵襲・介入を伴う研究の場合には必要）】

所属	氏名	研究における役割及び責務
トランスレーショナル・メディカルセンター 情報管理・解析部 データマネジメント室 室長	波多野 賢二	データマネジメント責任者、モニタリング責任者

3. 研究の背景、科学的合理性の根拠及び社会的意義

機能性消化管障害（functional gastrointestinal disorders: FGID）（過敏性腸症候群（IBS）、機能性ディスペプシア（FD）、非びらん性胃食道逆流症（NERD）等を含む）は日常診療で高頻度に遭遇する消化器疾患である。FGIDと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、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である^{1) 2)}。

代表的なFGIDの1つである過敏性腸症候群は（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%と概算されている¹⁾。我が国での有病率は14%と報告されている³⁾。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などの問題も起こり易い²⁾。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⁴⁾。

治療として除外診断による保証、病態説明、食事・生活指導、消化管作動薬、向精神薬物投与が実施されるが個々の治療法の効果は限定的であり、一連の複数の治療法を組み合わせた治療戦略が必要である⁴⁾。

IBSの症状や生活の質の改善に心理療法的介入が有効であることが報告されている。メタアナリシスで認知行動療法（Cognitive Behavioral Therapy: CBT）は症状の改善効果 $NNT=3(95\%CI\ 3\ to\ 7)$ 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⁵⁾。

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認知行動療法（以下、CBTと記す）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⁶⁾。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⁷⁾。内部感覚曝露プロトコルは、パニック障害のCBT⁸⁾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るのに対して、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（British Society of Gastroenterology）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⁴⁾。

しかしながら、わが国においては、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、本邦の『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ー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、本プロトコルはわ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、1)1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)治療における患者の主体性をより高められる余地があること、3)治療的介入法としての均質性をさらに高めること、の3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、大江らによる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ー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。

4. 研究の目的及び意義

【目的と意義】

治療抵抗性の過敏性腸症候群（IBS）に対する「ビデオ教材を併用した CBT-IE プログラム」の有効性検証のためのランダム化比較試験を実施する。本 CBT プログラムの有効性が確認されれば、治療抵抗性 IBS に対する治療法のひとつとして、わが国で広く活用される可能性があり、意義があると考えられる。

【研究対象者】

対象者は国立精神・神経医療研究センター病院消化器内科、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を外来受診する過敏性腸症候群患者のうち、「6. 研究対象者の選定方針」に記載する適格基準を満たし、除外基準に該当しない者とする。

【治療介入方法】

認知行動療法（CBT）による治療介入は、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、独自に新たに作成した患者用配布資料と事前視聴用ビデオ教材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）。

治療は、(a) IBS 症状が胃腸の苦痛の想起（例：食物摂取、外出）に対する条件づけ反応の反映であることを教育すること、(b) IBS 症状をセルフモニタリングすること、(c)不快な内臓感覚から注意を移行する注意コントロールスキル、(d) 内臓感覚を脅威とする認知を同定し、それに挑戦する認知再構成、(e) 感覚への恐怖を減らすために内臓感覚へ繰り返し曝露する内部感覚曝露（例：消化器官の感覚を作り出すために胃を締め付ける）、(f) IBSの感覚が予想されるために恐れている/ 避けている状況への曝露と安全シグナルあるいは安全行動を手放すことからなる。

【評価項目】

以下の評価項目を用いる。Primary endpoint は、介入終了後の「IBS の重症度」とする。介入終了後 3 か月後の IBS の重症度は Important secondary とする。

※各評価項目の詳細は、「5.研究の方法及び期間 (8)評価項目、評価方法」に記載する。

●主要評価項目

1. IBS Severity Index 日本語版（IBSSI-J）

●副次評価項目

1. Visceral sensitivity index (VSI)日本語版
2. IBS症状日誌
3. Global Improvement Scale (GIS)
4. The Japanese version of the irritable bowel syndrome-s quality of life measure（IBS-QOL-J）
5. Medical Outcome Study 36-item Short Form Health Survey（SF-36）
6. Beck Depression Inventory- II（BDI- II）
7. State Trait Anxiety Inventory（STAI）
8. Body Vigilance Scale（BVS）
9. 認知的統制尺度

10.投薬内容の変更

11. 患者背景情報：ベースライン評価として （診療録から抽出する。診療録からの転記の際には、匿名化IDを用い、個人を特定できる情報は抽出しない）

- ✓ 性別
- ✓ 生年月
- ✓ カルテID
- ✓ IBSの診断（RomeIV基準による）
- ✓ 身長・体重
- ✓ 現病歴
- ✓ 既往歴
- ✓ 治療・通院歴
- ✓ 教育歴
- ✓ 家族歴
- ✓ 罹病期間
- ✓ 就業状況
- ✓ 投薬内容（過去・新規）（）
- ✓ MINIによる精神疾患のスクリーニング情報
- ✓ 適格基準（本研究計画書の「対象者の選定方針」を参照）
- ✓ 除外基準（本研究計画書の「対象者の選定方針」を参照）

5. 研究の方法及び期間

(1) 研究実施期間

倫理委員会承認後から 2022 年 3 月 31 日までとする。

（研究対象者登録締切日：2021 年 3 月 31 日）

(2) 研究の種類・デザイン

【介入研究】

- ・ 個人割り付け介入研究/治療介入研究/検証研究/ランダム化（無作為化）比較試験。
- ・ 介入内容の盲検化は行わない。治療介入方法が CBT であるため、薬物療法のように研究対象者と治療者に盲検化をはかることは不可能である。

(3) 予定する研究対象者数

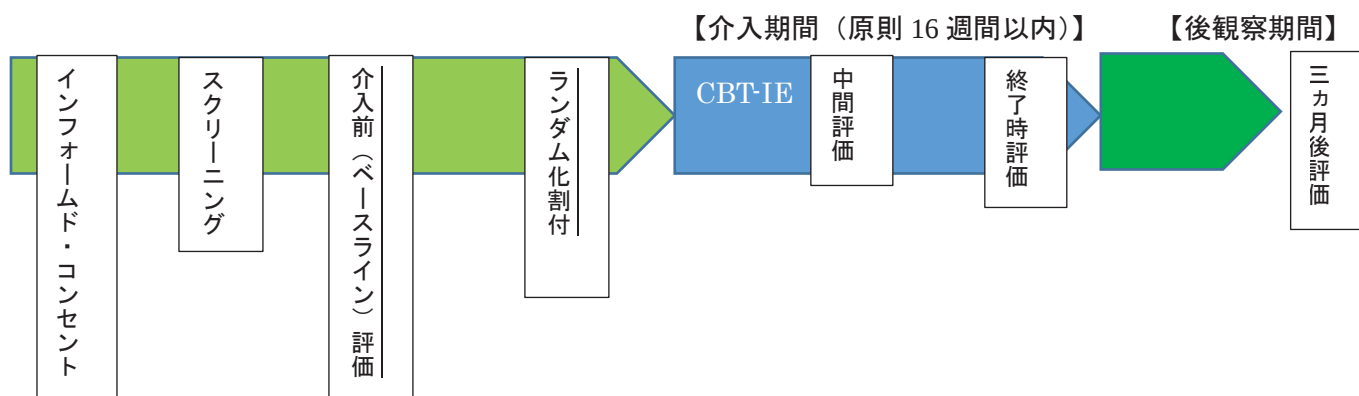
- 予定する研究対象者数：本研究全体の予定する研究対象者数は 120 であり、1 群 60 例である。算定根拠は下記の Endpoint における power analysis による。予想される同意取得割合は、Craske (2011)を参考とすると約 64%（171 名の参加希望者のうち、60 名が適格基準を満たさず、1 例がランダム化前に同意しなかったため、最終的なランダム化人数は 110 例）。
- 研究対象者数の設定根拠：本試験に対する単群フイージビリティ研究(Oe et al., in submission)より、試験治療の基準化効果量が 0.91~1.02 と推定された。ただし、単群試験から得られた推定値であることと、類似の患者・アウトカムに注目した先行のランダム化比較研究(Craske et al.,2011)において得られた群間差としての基準化効果量が 0.33~0.70 程度であったことを鑑み、保守的に本試験の群間差としての基準化効果量を 0.6 と仮定した。（*主解析に共変量を含める場合：さらに、保守的に主解析における共変量の精度向上への寄与を 0 と仮定した。）このとき、有意水準 0.05 で主解析を行ったときに検出力が 0.80 以上となる最小の症例数は 1 群 45 例と推定された。これに脱落を考慮して、1 群 60 例とした。

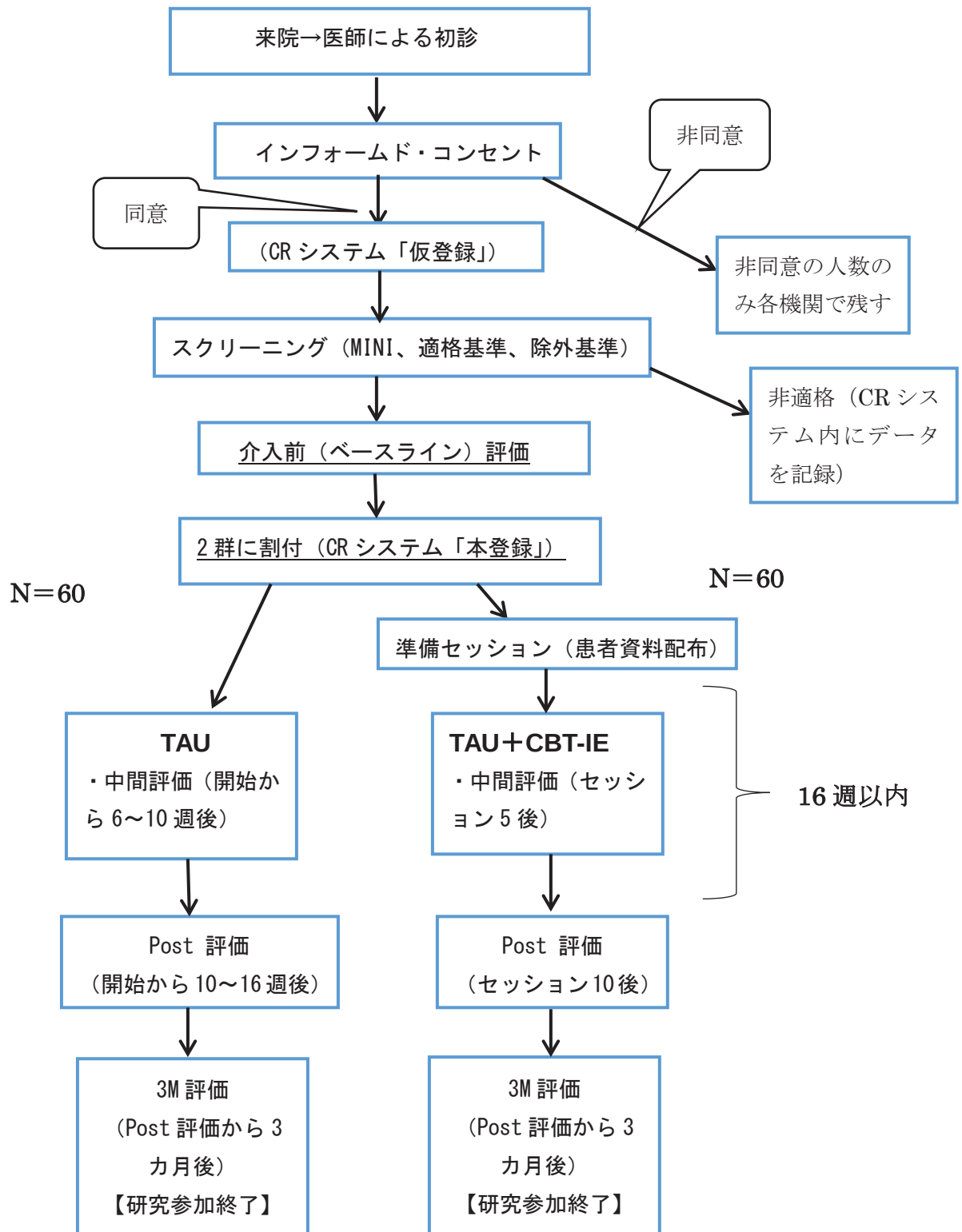
- 本研究は多施設共同研究であり、2 群合計の施設毎の達成目標数は以下の通りである。年間登録数の見込みは、試験全体で 60 例。
 - 試験全体： 参加施設数 5施設、目標症例数120例（両群）
 - 試験全体のうち、国立精神・神経医療研究センター担当例数：35例

(4) 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参照。休薬期間なし。スクリーニングで適格基準を満たし、かつ除外基準を満たさない者で、研究参加に同意した者を対象とする。

<介入研究の流れ>





(5) 研究に用いる医薬品・医療機器、治療法等の情報

【介入方法】

■CBT-IE+TAU群（試験治療群）：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.）。

介入は (a) IBS 症状が 胃腸の苦痛の想起（例：食物摂取、外出）に対する条件づけ反応の反映であることを教育すること、(b) IBS 症状をセルフモニタリングすること、(c)不快な内臓感覚から注意を移行する注意コントロールスキル、(d) 内臓感覚を脅威とする認知を同定し、それに挑戦する認知再構成、(e) 感覚への恐怖を減らすために内臓感覚へ繰り返し曝露する内部感覚曝露(例:消化器官の感覚を作り出すために胃を締め付ける)、(f) IBS の感覚が予想されるために恐れている/ 避けている状況への曝露と安全シグナルあるいは安全行動を手放すことからなる。

本研究におけるCBTプログラムは、10セッションを1クールとし、30分を1セッションとする。また、各セッションに先立って、参加者は心理教育用のビデオ教材(1回分5分～15分)を事前に視聴することとする。本研究では原則として1クールを原則16週間以内に実施することとする。各セッションの内容は次のとおりである。

【セッション1】IBSと、ストレスの消化器機能への影響についての教育、気づきのトレーニング、【セッション2】IBSにおける条件付けの役割、注意トレーニング、【セッション3】注意トレーニング、IBSの感覚についての認知再構成 - リスクの評価、【セッション4】IBSの感覚に対する認知再構成-誘発性の評価、IBS感覚を想起させるものの階層構成、【セッション5】認知的再構成、内部感覚曝露の査定、現実曝露、【セッション6-9】内部感覚曝露、現実曝露、【セッション10】内部感覚曝露、現実曝露、まとめ、再発予防からなる。

両群に適用される TAU(通常治療)の内容は、下記の【併用療法】に記載した通りの内容で実施する。

■TAU 群（対照治療群）：下記の【併用療法】に記載した通りの内容で実施。TAU 群は治療時間や回数制限を設けないため、アウトカムの評価はセッション回数で規定せず、中間評価は介入開始から 6～10 週後、終了時評価は開始から 10～16 週後、3 か月後評価は終了時評価より 12 週後に実施する。その期間に TAU の受診がない場合は、郵送にて質問紙の評価を依頼する。

(6) 試験薬の用法・用量、投与方法又は試験機器の適用方法

該当なし。

(7) 併用薬・併用療法についての規定

【併用療法】

- ・ IBS への通常治療（treatment as usual: TAU）を行う。医師による通常外来診療、具体的には『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)』に基づく共通マニュアルによるアドバイス（薬物療法と生活習慣の改善アドバイス）を中心とする。
- ・ TAU の診療時間および診察回数に制限は設けない。
- ・ 投薬内容に制限は設けない。
- ・ TAU 担当医師は、CBT-IE 担当者（医師・臨床心理士）とは別の者によって実施される。

【併用禁止療法】

- ・ TAU においては、CBT-IE の中核となる曝露を促す心理介入や構造化された精神療法は行わない。
- ・ 介入開始時に処方された薬物について、治療期間中（Pre 評価から介入終了後 3 か月評価までの期間）

は、入眠剤以外の処方内容（薬種、用量）を原則変更しないものとする。ただし、症状悪化時に、頓用の薬物を投与されることは認められる。頓用の薬物投与について医師はカルテに、患者は副次評価項目の症状日誌に記録に残し、臨床研究システムにも入力する。なお、介入開始時に処方された常用の薬物を変更することが避けられない場合は、当該患者は本研究ではドロップアウトの症例とするが、症状改善時の減薬と、減薬後に当初の投与内容・投与量に戻すことは許容する。ドロップアウトとなる症例でも原則、評価は3カ月後まで実施を依頼する。

（8）評価項目、評価方法

- 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 得点とする。

IBSSI-J が、過敏性腸症候群の改善を測定する尺度として、最も妥当であると考えられるためである。

- 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（各尺度の説明は後述）：

1. IBS 症状日誌
2. Visceral sensitivity index (VSI)
3. Global Improvement Scale (GIS)
4. The Japanese version of the irritable bowel syndrome-s quality of life measure (IBS-QOL-J)
5. Medical Outcome Study 36-item Short Form Health Survey (SF-36)
6. Beck Depression Inventory-II (BDI-II)
7. State Trait Anxiety Inventory (STAI)
8. Body Vigilance Scale (BVS-J)
9. 認知的統制尺度
10. 投薬内容の変更

【面接による評価（スクリーニング）】

1. **Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)**：MINI は、DSM-IV と ICD-10 の主要な第 I 軸精神疾患を診断するための簡易構造化面接法である。スクリーニング時に実施する。15 分程度で施行可能である。

【自記式評価】

2. **The Japanese version of the irritable bowel syndrome-severity scale (IBSSI-J)**：腹痛強度、腹痛頻度、腹部膨満感強度、排便不満足度、日常生活障害度の5項目についてそれぞれVisual analog scale (VAS) で評価（腹痛頻度は10日間のうち、何日かを記入）する。500点満点で75- <175を軽症、175- <300を中等症、300- を重症とする。施行時間2分程度。
3. **IBS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日分としてふり返って評価し、記録する。
4. **Visceral 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。

5. **Global 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。
6. **The 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。施行時間7分程度
7. **Medical 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。
8. **Beck 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、うつ病の重症度が高いことを意味する。
9. **State 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。
10. **Body 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）。
11. **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。

(9) 観察及び検査項目

観察及び検査項目を、下記のスケジュールで実施する。なお、各評価の指標（改善度や有効性の基準）については、9 ページの「(8) 評価項目、評価方法」に記載した。

【観察及び評価スケジュール表】

項目／週	スクリーニング	開始 Visit 0 (0 wk)	Visit 1-4 (1-5 wk)	中間 Visit 5 (7-9 wk)	Visit 6-9 (9-13)	介入終了 Visit 10 (14-16)	後観察 3 mo (22-28)
患者背景情報	●						
MINI	●						
IBSSI-J	●	●	※	●	※	●	●
VSI		●		●		●	●
IBS 症状日誌		週に 1 度の評価を継続					
GIS				●		●	●
IBS-QOL-J		●		●		●	●
SF-36		●				●	●
BDI		●		●		●	●
STAI		●		●		●	●
BVS		●		●		●	●
認知的統制尺度		●		●		●	●

※は、セッション内の安全チェックとして得点を使用するが、アウトカムには使用しない。

(10) 実施する検査について

本研究において、侵襲性のある検査は実施しない。

(11) 症例登録、割付の方法

【スクリーニング・同意】

研究参加希望者は国立精神・神経医療研究センター病院心療内科または共同研究機関を受診し、本研究のインフォームド・コンセントを得た上で、研究担当者がスクリーニングを実施する。スクリーニングにて本研究への参加が可能と判断された対象者を、本研究の対象者として登録する。なお、本研究は対象者の適格基準として「16 才以上であること」を設けているが、16 歳以上は本人の意思表示が有効であると考えられているため、本人の同意をもって研究参加を可能とする。ただし、同意の撤回において、保護者に拒否の機会を設ける。

【症例登録】

トランスレーショナル・メディカルセンター情報管理・解析部 データマネジメント室が提供する、インターネットアクセスが可能な Electronic Data Capture; EDC を利用し、症例登録を行う。なお、本研究の EDC システム

は、富士通アドバンスエンジニアリング株式会社が提供する臨床試験支援システム（CR システム）を用いるが、サーバー等の設備は、国立神経・精神医療研究センター内に設置される。

【割付の方法】

トランスレーショナル・メディカルセンター情報管理・解析部 データマネジメント室が提供する、臨床試験支援システム（CR システム）の割付機能を用いて、治療介入を実施する施設を層とした層別割り付けを行う。

【効果安全性評価委員会の設置・運営】

効果安全性評価委員会は、本研究の運営、実施とは独立した組織として設置され、有害事象報告、有効性及び安全性に関する解析結果等を第三者の立場で評価し、研究の継続、中断、中止、研究実施計画書の変更等、研究の実施に関して研究代表者に提言する。

(1) 効果安全性評価委員会による審議

効果安全性評価委員長は、下記の項目と頻度で定期的に審議を行う。また、効果安全性評価委員長は、研究代表者又は研究責任医師からの依頼があった場合、もしくは自らが必要と判断した場合、臨時で審議を行うことができる。委員会の審議形式については、審議内容の重要度に応じて、委員会の招集、稟議、電話・メール等による意見の聴取等、委員長が決定する。

定期委員会では以下の事項について評価を行う。

- 1) 定期的な本研究の進捗状況（1回/年）
- 2) モニタリング結果報告書

また、以下の場合には臨時で審議を行い、関連する事項について評価を行う。

- 1) 本研究の進捗状況に問題が生じたとき
- 2) 重篤な有害事象が報告されたとき
- 3) その他の研究報告等からの新たな重大情報報告があったとき
- 4) その他、研究代表者、研究責任医師、効果安全性評価委員長が必要と判断したとき

(2) 効果安全性評価委員会の審議内容

効果安全性評価委員会は以下の事項について審議を行う。

1) 進捗状況報告

- ① 本研究から得られた新たな重要な情報が、本研究全体の継続等に与える影響
- ② 本研究の進捗状況に関する評価
- ③ その他、研究代表者、研究責任医師、効果安全性評価委員長が必要と判断した事項

2) 安全性情報

- ① その他の研究報告等からの新たな重大情報が得られた場合、その情報が本研究全体の継続等に与える影響
- ② 研究実施計画書の変更、倫理審査委員会による審査の必要性
- ③ その他、研究代表者、研究責任医師、効果安全性評価委員長が必要と判断した事項

(3) 効果安全性評価委員会による提言

効果安全性評価委員会は上記評価に基づき、研究代表者に対し、本研究の継続、変更、及び中止又は中断等の提言を行う。

提言すべき事項が提案された場合、審議に参加した全委員の合意が得られたときには、その内容と理由を提言する。審議に参加した全委員の合意が得られないときには、多数派の意見と少数派の意見を併記した上で、効果安全性評価委員長が委員会の意見を取りまとめ、提言を行う。

提言内容が研究実施計画書の改訂を含む場合は、研究実施計画書の改訂を、本研究の早期中止を含む場合は

研究の早期中止の対応を行う。

(4) 会議録の作成と保存

研究代表者は、効果安全性評価委員会の了承の下にすべての審議及び会合の記録を作成し、研究代表者がこれを保存する。

(12) 統計解析方法

- ・ 解析は、分析時の治療者および評価者によるバイアスを考慮し、本研究において CBT の実施者や評価者とならない統計専門家（丸尾和司）が実施する。
- ・ 解析は、ランダム化割付が完了し、介入後のアウトカムが少なくとも一つ存在する全ての対象者を対象とした、modified ITT（Intention to treat analysis）解析を採用する。
- ・ 中止・脱落例は治療中止後も可能な限りデータ収集を継続する。
- ・ 背景因子について、変数の性質に応じて要約統計量（頻度、平均、SD など）の算出を行う
- ・ 主解析：セッション 5 終了後（TAU 群では 8 週後と定義する）、セッション 10 終了後（TAU 群では 16 週後と定義する）の IBS 症状のベースライン（0 週）からの変化量を応答とし、治療群、ベースライン値、時点、治療群と時点の交互作用を固定効果とした mixed model for repeated measures (MMRM)法を適用し、セッション 10 終了後（TAU 群では 10～16 週後と定義する）における調整平均値の治療群間差の推測を行う。

(13) 試料・情報の授受

研究を実施する過程で、情報を NCNP 外部の研究機関・研究者とやり取りする必要がある。NCNP が提供する機関となる場合については下記の「別添 1：試料・情報を提供する場合における記録事項表」、NCNP が提供を受ける機関となる場合については「別添 2：試料・情報の提供を受ける場合における記録事項表」に詳細を記載。

6. 研究対象者の選定方針

(1) 選択基準

【選択基準とその設定理由】

- 1) Rome IV の過敏性腸症候群の診断基準* を認めた者
⇒（理由）IBS の診断基準を満たす対象者を選定するため
- 2) スクリーニング時の年齢が 16 才以上
⇒（理由）CBT プログラムの内容を理解し、課題に応じる能力を備えた者を選択するため。
- 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
⇒（理由）IBS 治療のガイドラインでは、第一段階は消化器薬を中心とした薬物療法とされているため。
- 4) スクリーニング時の重症度が中等症以上（IBSSI-J の得点が 175 点以上）**
⇒（理由）軽症例に対して高強度の CBT を行う臨床的価値がないため。
- 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
⇒（理由）インフォームド・コンセントを得られたもの

過敏性腸症候群の診断基準（Rome IV） ※2017 年現在未公表のため、要使用許可：東北大学 福土審教授
Rome IV 診断基準の内容は、本研究計画書の p.24 に記載

** 本研究では IBS 症状の重症度の指標である IBS Severity Index 日本語版（IBSSI-J）を主要評価項目としている。

軽症の場合、介入の効果が表れ難いと想定されることから、適格基準を中等症以上とした。

(2) 除外基準

【除外基準とその設定理由】

- 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
⇒（理由）アウトカムの評価が困難であるため
- 2) 精神病性障害（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。
⇒（理由）本研究の継続・評価が困難であるため。
- 3) 反社会性パーソナリティー障害を認める者
⇒（理由）本研究の継続・評価が困難であるため。
- 4) スクリーニング時に著しい希死念慮を認める者
⇒（理由）本研究の継続・評価が困難であるため。
- 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
⇒（理由）本研究の実施・継続・評価が困難であるため。
- 6) その他の明らかな慢性的痛みを経験している
⇒（理由）アウトカムの評価が困難であるため。
- 7) 麻酔性の鎮痛薬を服用しているもの
⇒（理由）アウトカムの評価が困難であるため。
- 8) CBT 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
⇒（理由）本研究の実施・継続・評価が困難であるため。
- 9) 過去に構造化された個人 CBT を受けたことがあるもの。
⇒（理由）同様な介入を既に受けている場合、介入の効果やアウトカムの評価に影響を与えるため
- 10) 日本語での意思疎通、読み書きが可能でない場合
⇒（理由）本研究の実施・継続・評価が困難であるため。
- 11) 妊婦または授乳中の場合
⇒（理由）本研究の実施・継続・評価が困難であるため。
- 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
⇒（理由）本研究の実施・継続・評価が困難であるため。
- 13) 警告症状***により器質性疾患の可能性がある者。
⇒（理由）腹部症状が器質的疾患によるものである可能性を除外するため。

***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

7. インフォームド・コンセント等を受ける手続等

倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を研究対象者に渡し、文書及び口頭による十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。未成年者（16 歳～19 歳）については、保護者の承諾を得ていることを文書にて確認する。研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような研究計画書等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得ることとする。

同意説明文書には、医学系指針第 12 の 3 に示す事項を含むものとする。

8. 試料・情報、個人情報等の取扱い（匿名化する場合の方法、個人情報の安全管理方法など）

評価票の結果等研究で得られた臨床データは、国立研究開発法人 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において個人情報匿名化担当者である小原千郷によって対応表の作成が行われる。この際、個人を識別できる情報（氏名、生年月日など）は削除され、研究用 ID が付され、精神保健研究所行動医学研究部の LAN やインターネットに接続されていないパソコンにて電子ファイル化し、パスワードをかけて、施錠したキャビネット内で保管する。対応表は個人情報管理者である立森久照によって管理される。解析は、上記の方法で連結可能匿名化されたデータセットを用いて、統計解析担当の丸尾和司が、利用者を限定したインターネットに接続しない PC で解析する。研究情報を扱う PC は、最新のアップデートを適用し、ウイルスおよびマルチウエア対策ソフトウェアを導入する。なお、本研究で使用される評価票は氏名を含む対象患者の個人情報は記載されず、研究用 ID が使用される。個人情報管理者である立森久照はセンター内外で実施される情報セキュリティ研修を受講する。紙媒体や電子媒体は、研究終了後から 5 年間経過後に、個人情報を分からなくしたことを確認した上で破棄される。なお、個人情報と研究用 ID の対応表の破棄後、連結不可能匿名化状態となった電子データベースは、追加解析のため、利用されることがある。この連結不可能匿名化データの電子ファイルは行動医学研究部内の LAN やインターネットに接続されていないパソコンにてパスワードをかけて研究責任者である安藤哲也の管理のもと保存される。なお、データは将来的に別の研究に二次利用する可能性がある（「21. 試料及び情報の二次利用とそれに伴う他機関への提供の可能性」に記載）。

9. 研究参加のリスクと研究がもたらすベネフィット

（1）研究対象者に生じる負担

IBS に対する治療のために 10-16 週間に渡って通院を継続することにより、研究参加者には時間的拘束と交通費に伴う経済的負担が生じうる。

（2）研究対象者に生じ得る不利益（有害事象不具合等）

本研究に参加することによる対象者に新たに生じるリスクは予想されない。現在のところ IBS に対する CBT による患者への重篤な副作用は報告されておらず、参加患者が身体的・精神的な健康被害や、経済的・社会的被害を受ける可能性は非常に低いと考えられる。

（3）リスクを最小化する方法

万が一有害事象が発生した際に、本研究に起因する有害事象である可能性がある場合には効果安全性委

員会に諮問を依頼し、有害事象が本研究に関連すること疑われる場合には、速やかに研究対象者を研究から脱落させ、適切な治療を行う。

(4) 予想されるベネフィットと(1)(2)(3)を踏まえた総合評価

本研究への参加によって、研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

(5) 個々の研究対象者における中止基準

【研究中止時の対応】

研究責任者または研究分担者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。その際は、原則として中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

【中止基準】

- 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
- 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
- 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
- 7) 主治医または、CBT 実施者と CBT スーパーバイザー、効果安全性評価委員会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

(6) 研究全体の中止基準

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は研究計画の実施継続の可否を判断する。研究の終了または中止が決定した時は、速やかに倫理委員会にその旨を理由とともに報告する。

- 1) 研究終了予定期間である2022年3月31日を迎えたとき。
- 2) 目標症例数に達したとき
- 3) 介入法の安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき
- 4) 対象者のリクルートが困難で予定症例を達成することが困難であると判断されたとき
- 5) 研究実施予定期間等に達する前に、研究の目的が達成されたとき
- 6) 倫理委員会により、中止の勧告あるいは指示があったとき
- 7) 倫理委員会により実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断されたとき
- 8) 効果安全性評価委員会により、中止の勧告あるいは指示があったとき
- 9) 効果安全性評価委員会により実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断されたとき

10. 研究に用いられる情報に係る資料の保管及び廃棄の方法

個人情報管理者は、研究対象者の個人情報、⁶解析前に、どの研究対象者の試料・情報であるかが直ち

に判別できないようにするために、匿名化担当者の小原千郷が匿名化する。匿名化にあたっては、対応表を作成するが、個人情報管理者の立森久照下で厳重に管理する。個人情報の管理にあたっては、同意書など個人情報を含む研究必須文書等の紙媒体や電子媒体、個人情報と研究用 ID の対応表を、行動医学研究部に設置した鍵のかかる保管庫にて漏洩、盗難、紛失しないように管理・保存する。紙媒体や電子媒体は、研究終了後から 5 年間経過後に、個人情報を分からなくしたことを確認した上で破棄される。なお、個人情報と研究用 ID の対応表の破棄後、連結不可能匿名化状態となった電子データベースは、追加解析のため、利用されることがある。この連結不可能匿名化データの電子ファイルは行動医学研究部内の LAN やインターネットに接続されていないパソコンにてパスワードをかけて研究責任者の管理のもと保存される。なお、最終的なデータの帰属先は、研究責任者である安藤哲也とする。

11. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究機関の長（理事長）への報告については下記の通りとする。

- (1) 年 1 回、研究実施状況について報告し、研究継続の適否について倫理委員会の審査を受ける。
- (2) 重篤な有害事象が発生した場合は、速やかに理事長に報告し、研究継続の適否について倫理委員会の審査を受ける。
- (3) 試験薬等の有効性・安全性に関する重要な情報が得られた場合は、研究責任者の見解を記載し、理事長に報告し、研究継続の適否について倫理委員会の審査を受ける。
- (4) 研究の終了時（中止または中断の場合を含む）には、理事長に報告する。

12. 研究に係る資金と利益相反に関する状況

本研究は、精神・神経疾患研究開発費、29-2「心身症・摂食障害の治療プログラムと臨床マーカーの検証」（研究代表者：安藤哲也、期間：2017 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日）、精神・神経疾患研究開発費 26-4「心身症・摂食障害の研究ネットワーク拠点整備と治療プログラムの開発」の分担研究「摂食障害ネットワーク拠点整備ならびに過敏性腸症候群の認知行動療法開発」（分担研究者：安藤哲也、期間：2017 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日）、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「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」（代表研究者：関口敦 期間：2017 年 10 月 1 日～2020 年 3 月 31 日）の資金および運営費交付金で賄われ、特定の企業からの資金は用いない。本研究に携わる研究者等は、いずれも利益相反状態にないことを確認している。

13. 研究に関する情報公開の方法

本研究の成果は、通常臨床の範囲で得られたデータや他の研究で得られたデータをもとに個人を特定できないようにした上で学会誌、専門誌などにて公表される旨を研究登録者に説明し同意を得る。事例発表などの詳細な個人の記述が求められると判断される場合には、その個人および主治医に後方視的に発表の同意を得る。研究結果の成果公表（論文投稿等）の際は、研究責任者の了承を得る。結果の発表時期は 2021 年 3 月を予定している。本研究計画は、倫理委員会での承認後、大学病院医療情報ネットワーク研究センター臨床試験登録システム UMIN-CTR (<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>) に登録した（2017/12/28 登録済み：倫理審査承認後）。

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者からの相談については、下記相談窓口にて、研究責任者が対応する。

【相談窓口】

研究責任者 行動医学研究部室長 安藤哲也

〒187-8551

東京都小平市小川東町四丁目 1 番 1 号

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所

電話番号 042-341-2711(内線 6228)

15. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

本研究への参加は、基本的に通常の保険診療内で行われる。TAU 群では通常の保険診療以外の負担は発生しないが、CBT 群に割り付けられた場合は、通院回数が増加し、時間的拘束と交通費を要する。また、両群ともに 1 回 30 分程度を要する評価尺度への記入が 4 回求められる。その負担を軽減するため、介入期間終了後から 3 カ月後に郵送で取得するアンケート評価尺度をご返送いただいた後に、負担軽減費として 2000 円（1 回）を支払うこととする。これらのことを研究対象者に十分説明した上で、研究への参加の判断を求める。

16. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究において重篤な有害事象が発生した際の対応

侵襲を伴わないため該当しない。

17. 当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

万が一、本研究の介入期間中に健康被害が生じた場合、適切な医療等の対応が行われるように図る。本研究では、研究に伴う健康被害のリスクは、一般の外来診療に伴うもの以上は特にないものと考えられるため、健康被害に対する医療も通常の診療と同様に、参加患者の保険診療内で行う。なお、この本研究への参加に起因した健康被害が生じた場合、補償金、医療費・医療手当等の補償は行われなことを、あらかじめ研究協力者から同意を得るものとする。

18. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

該当なし

19. 研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い

本研究において、がんや遺伝病への罹患等の偶発的所見が得られる可能性はないと考えられる。

20. 委託する業務内容及び委託先の監督方法

研究に関する業務は委託しない。

21. 試料及び情報の二次利用とそれに伴う他機関への提供の可能性

本研究で得られたデータは、将来的に本研究以外の研究に用いる目的で使用される可能性がある。本研究以外にデータが用いられる場合は、心身症の治療プログラムの開発や臨床マーカーの同定を目的とし、

心身症の治療や診断に貢献できる可能性がある。データを他の研究で用いる（二次利用する）場合は、改めて国立精神・神経医療研究センター倫理委員会の承認を受ける。現在予定されている情報・試料の連結可能性のある研究は、EMA(Ecological momentary assessment)、脳 MRI、内受容感覚、血液、尿、便等に関する研究である。それら、他の研究で利用する際には新しい研究に関する再同意を実施するか、または情報を公開し、研究参加者が拒否する機会の保障を行ってから実施する。

22. モニタリング及び監査

(1) モニタリング

研究責任者は、本研究の品質管理のため、モニタリングを実施する。

モニタリングの実施方法は、中央モニタリングおよび原資料の確認を含む施設モニタリングとする。

1) 中央モニタリング

① モニタリング項目

- ・ 登録状況（登録症例数、月次登録状況、研究機関別登録症例数）
- ・ 症例情報（被験者背景情報、症例進捗状況、中止例内訳、中止例詳細）
- ・ 症例報告書入力状況（入力状況進捗、クエリ発行・回答状況）
- ・ 研究計画書からの逸脱
- ・ その他研究の進捗に関する問題点

② モニタリング担当者は、上記のモニタリング項目に基づき、初回の症例登録日より1年に1回程度を目安として、中央モニタリング報告書を作成する。モニタリング責任者は内容を確認し承認する。モニタリング責任者は承認された中央モニタリング報告書を研究責任者に報告する。ただし、頻度については、研究の進捗状況に応じて別途協議する。

2) 施設モニタリング

モニタリング担当者は、中央モニタリングの結果、研究代表者と相談の上、必要に応じて、原資料の確認を含む施設モニタリングを実施する。

3) 中央モニタリングと施設モニタリングの統合

研究責任者は、各研究機関の研究責任者およびモニタリング責任者等と協力して、中央モニタリングと施設モニタリングの結果を統合したモニタリング結果報告書を作成する。研究責任者は、必要に応じ、モニタリング結果報告書を研究機関の長および倫理委員会に報告する。

(2) 監査

本研究は、侵襲を伴わない研究であるため、監査は実施しない。本研究では、モニタリングおよび効果安全性評価委員会にて、研究の信頼性、対象者の安全性、倫理指針を遵守して研究を遂行しているかを十分に確認できる体制を確保している。

23. 用語の解説

1. 認知行動療法(Cognitive Behavioral Therapy: CBT)

認知、情動、行動、身体の相互作用により症状が維持されるという認知行動モデルに基づき、クライアントとセラピストとの協働により、問題解決につながる方策を案出、実施することにより、その人の症状の改善を図ることを目的とした、構造化された精神療法の1つ。

2. 過敏性腸症候群（Irritable Bowel Syndrome : IBS）

機能性消化管障害とは日常診療で高頻度に遭遇する消化器疾患で、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（その代表は癌と潰瘍である）によるものではないという概念の障害である。過敏性腸症候群は機能性消化管障害の代表的な疾患で、中核症状は腹痛とそれに関連した便通異常である。国際消化器病学会の最新の RomeIV の診断基準であるでは以下のように定義される。

24. 参考文献リスト、研究に関係する指針・ガイドライン

1. Drossman DA, et al: Rome III: Functional gastrointestinal disorders: Third Edition Degnon Associates, Mclean, 2006.
2. 福土審. 機能性消化管疾患の基礎と臨床 各論 過敏性腸症候群 (IBS). 日本内科学会雑誌 99(9): 2146-2157, 2010
3. Kanazawa, M et al: Patients and nonconsulters with irritable bowel syndrome reporting a parental history of bowel problems have more impaired psychological distress. Dig Dis Sci 49: 1046-1053, 2004.
4. Spiller R et al: Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. Gut 56: 1770-1798, 2007.
5. Ford A C et al: Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. Gut 58: 367-378, 2009.
6. Kennedy T et al: Cognitive behaviour therapy in addition to antispasmodic treatment for irritable bowel syndrome in primary care: randomized controlled trial, BMJ, 2005
7. Craske MG et al: A cognitive-behavioral treatment for irritable bowel syndrome using interoceptive exposure to visceral sensations. Behaviour Research and Therapy. 49:413-421, 2011.
8. Street LL, Craske MG, Barlow DH: Sensations, cognitions and the perception of cues associated with expected and unexpected panic attacks. Behaviour Research and Therapy.27: 189-198, 1989.

＜別添 1：試料・情報を提供する場合における記録事項表＞

※研究計画書作成段階では、できる限り具体的に記載してください。研究開始以降、実際の提供において予め記載していた内容と変更が生じた場合には、記載を修正して、変更申請に基づく倫理審査を受けてください。

記録項目	具体的記載
①提供する試料・情報の項目と数量	(a)研究対象者の質問紙への回答データ（研究対象者の人数分） (b)研究対象者の背景情報：性別、年齢、投薬内容、IBS の型（研究対象者の人数分） etc.
②提供する試料・情報の取得経緯	(a)本研究の実施について、研究協力機関において説明・同意を得て取得する (b)本研究の実施において、研究協力機関において説明・同意を得て診療録から抽出する。診療録からの転記の際には、匿名化 ID を用い、個人を特定できる情報は抽出しない (a) (b) とともに臨床試験支援システム（CR システム）を使用して入力される。
③試料・情報を提供する相手先	(a) (b) とともに

	①東北大学／医学系研究科行動医学教授／福土審 ②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／心療内科診療科長 河合啓介 ③東京大学／医学部心療内科准教授／吉内一浩 ④国立国際医療研究センター病院／心療内科科長／ 菊地裕絵
④試料・情報を提供する期間	研究実施期間内

＜別添２：試料・情報の提供を受ける場合における記録事項表＞

NCNP が提供を受ける機関になる場合には、２つの場合が考えられます。①NCNP が主たる研究機関である場合には、この「記録事項表」を記載して提出してください。研究開始以降、実際の提供において予め記載していた内容と変更が生じた場合には、記載を修正して、変更申請に基づく倫理審査を受けてください。②NCNP が従たる共同研究機関である場合には、主たる研究機関が作成する研究計画書に、この「記録事項表」と同等の授受の記録に必要な事項が記載されていること（NCNP に提供する旨を含む）を確認してください。

記録項目	具体的記載
①提供を受ける試料・情報の項目と数量	(a)研究対象者の質問紙への回答データ（研究対象者の人数分） (b)研究対象者の背景情報：性別、年齢、投薬内容、IBSの型（研究対象者の人数分）etc.
②提供を受ける試料・情報の取得経緯	(a)本研究の実施について、研究協力機関において説明・同意を得て取得する (b)本研究の実施において、研究協力機関において説明・同意を得て診療録から抽出する。診療録からの転記の際には、匿名化 ID を用い、個人を特定できる情報は抽出しない (a) (b) とともに臨床試験支援システム（CR システム）を使用して入力される。
③試料・情報を提供してくれる相手元	(a) (b) とともに ①東北大学／医学系研究科行動医学教授／福土審 ②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／心療内科診療科長 河合啓介 ③東京大学／医学部心療内科准教授／吉内一浩

	④国立国際医療研究センター病院／心療内科科長／ 菊地裕絵
④試料・情報の提供を受ける年月日	研究実施期間内

CBT-IE 介入者ミーティング プログラム

日時 平成 30 年 3 月 4 日（日）10:00～16:00 （開場 9:55）

場所 フクラシア八重洲 （八重洲駅南口より徒歩 3 分）

〒104-0028

東京都中央区八重洲 2-4-1 ユニゾ八重洲ビル（常和八重洲ビル）3F

<https://www.fukuracia.jp/yaesu/access/>

【プログラム】（敬称略）

10 : 00	開会
10 : 00-10 : 50	CBT-IE RCT プロジェクトの説明 （安藤哲也）
11 : 00-11 : 50	TAU の内容・Rome IV 基準・症状日誌の使用法等の説明 （福土審）
11:50-12:50	・・・・・・・・・・ランチョン・ミーティング・・・・・・・・・・
12 : 50-13 : 55	ビデオを使用した CBT-IE と治療者マニュアルについての説明 （藤井靖）
14 : 00-14 : 50	ロールプレイ （藤井靖、協力：山崎允宏・庄子雅保・河西ひとみ） 今後のスーパービジョン体制について
14 : 50-15 : 05	・・・・・・・・・・15 分休憩・・・・・・・・・・
15 : 05-16 : 00	トラブルシューティングと質疑応答 （藤井靖）
16 : 00	閉会

出席者リスト

（出席者人数順・敬称略）

氏名	所属
福土審	東北大学大学院医学系研究科行動医学分野
庄司知隆	東北大学病院 心療内科
遠藤由香	東北大学病院 心療内科
金澤素	東北大学大学院医学系研究科行動医学分野
山田晶子	東北大学大学院医学系研究科行動医学分野
阿部麻衣	東北大学病院 心療内科
村椿智彦	東北大学大学院医学系研究科行動医学分野
安藤哲也	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
関口敦	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
富田吉敏	国立精神・神経医療研究センター病院 総合内科部心療内科
河西ひとみ	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

菊地裕絵	国立国際医療研究センター病院心療内科
倉科志穂	国立国際医療研究センター病院心療内科
木村真弓	国立国際医療研究センター病院心療内科
山崎允宏	東京大学医学部附属病院心療内科
野原伸展	東京大学医学部附属病院心療内科
戸田健太	国立国際医療研究センター国府台病院心療内科
庄子雅保	国立国際医療研究センター国府台病院心療内科
藤井靖	明星大学心理学部心理学科

割付担当者 操作

ログイン画面

HOPE

病院名 ▼

ユーザID

パスワード

本システムに関するお問い合わせ先
NCNP
臨床研究推進部 研究管理・調整室
CRシステム支援事務局
電話番号：042-341-2712(内線:7292)
e-mail：shimizug@ncnp.go.jp

臨床研究支援システム テスト系環境

システム管理者からのお知らせ
システム停止：予定なし

※本機用ではありません、トレーニング用です。

ご連絡
サーバの証明書が登録されました。
通常のアクセスに戻りました。
NCNP内部からの場合、プロキシ設定変更が必要となります。
プロキシ設定を情報管理室へ、ご確認ください。

FUJITSU

割付担当者 操作

ログイン後、メニュー

※試験番号をクリックすると次の画面へ移行

精神神経センター
事務局管理者

TOP
進捗確認
メール送受信
文書管理
ヘルプ
パスワード変更
ログアウト

© 2011-2014 FUJITSU
ADVANCED ENGINEERING
LIMITED

プロトコル一覧 [HELP]

作業を行う試験の試験番号をクリックしてください。

試験番号	試験案名	課題名
TEST0001	△△薬、□□薬	レベルアップテストプロトコル
		〇〇病性障害患者を対象とした新規△△薬、□□薬の長期投与試験

割付担当者 操作
左メニューと下記の操作が可能

※被験者の「割付」方法を設定

精神神経センター
事務局管理者

作業一覧

作業を選択してください。

試験番号 TEST0001 試験薬名 △△薬、□□薬
課題名 〇〇病性障害患者を対象とした新規◇◇薬、□□薬の長期投与試験

割付設定
キーオープン
緊急キーオープン

戻る

©2011-2014 FUJITSU
ADVANCED ENGINEERING
LIMITED

割付担当者 操作
予め決められた割付方法を選択

精神神経センター
事務局管理者

割付情報設定

試験番号 TEST0001 試験薬名 △△薬、□□薬
課題名 〇〇病性障害患者を対象とした新規◇◇薬、□□薬の長期投与試験

割付方法
☐ 単純ランダム ☐ 最小化 ☒ 層別割付 ☐ 割付せず
☐ 二重盲検

「割付方法」により、設定が異なる

割付担当者 操作

「単純ランダム」を選択

精神神経センター 事務局管理者	割付情報設定					HELP
TOP 進捗確認 メール送受信 文書管理 ヘルプ パスワード変更 ログアウト	登録 戻る 試験番号 TEST0001 試験業名 △△業、□□業 課題名 ○○病状障害患者を対象とした新規◇◇薬、□□薬の長期投与試験 木室謙次試験者有					
割付方法 ☒ 単試ランダム ☐ 最小化 ☐ 層別割付 ☐ 割付せず ☐ 二重盲検						
乱数初期値 [] 1~999で任意の値を設定して下さい。						
研名						
名称 △△業 [v] □□業 [v] [] [v] [] [v] [] [v] [] [v] 割付比率 1 1 [] [] [] []						
1ブロックの被験者数 6 []						

割付担当者 操作

「最小化」を選択

[illegible]

割付担当者 操作

「層別割付」を選択

精神神経センター
事務局管理者

TOP
進捗確認
メール
送受信
文書管理
ヘルプ
パスワード
変更
ログアウト

© 2011-2014 FUJITSU
ADVANCED ENGINEERING
LIMITED

割付情報設定

試験番号 TEST0001 試験案名 △△案、□□案
課題名 ○○慢性障害患者を対象とした新規△△案、□□案の長期投与試験

本登録済試験者有

登録 戻る

割付方法
☐ 単純ランダム ☐ 最小化 ☒ 層別割付 ☐ 割付せず
☐ 二重盲検

乱数初期値 1 1~999で任意の値を設定して下さい。

群名
 名称 △△案 □□案
 割付比率 1 1
 1ブロックの被験者数 6

層別割付因子 因子とは性別や年齢など、要素とは男、女、10以上です。

因子	要素(1)	要素(2)	要素(3)	要素(4)	要素(5)	要素(6)
(1) 性別						
(2)						
(3)						
(4)						
(5)						

割付担当者 操作

キーオープン

※推進室へ「キーオープン」を設定

精神神経センター
事務局管理者

TOP
進捗確認
メール
送受信
文書管理
ヘルプ
パスワード
変更
ログアウト

© 2011-2014 FUJITSU
ADVANCED ENGINEERING
LIMITED

作業一覧

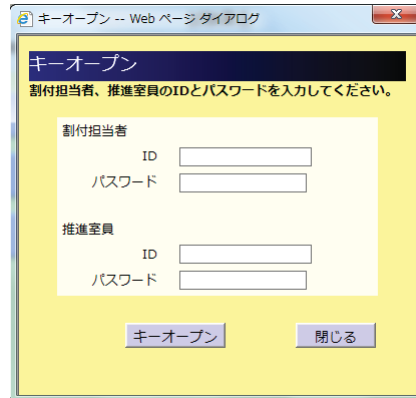
作業を選択してください。

試験番号 TEST0001 試験案名 △△案、□□案
課題名 ○○慢性障害患者を対象とした新規△△案、□□案の長期投与試験

割付設定
キーオープン
緊急キーオープン

戻る

割付担当者 操作 「キーオープン」を実施



キーオープン -- Web ページ ダイアログ

キーオープン
割付担当者、推進室員のIDとパスワードを入力してください。

割付担当者

ID

パスワード

推進室員

ID

パスワード

キーオープン 閉じる

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 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 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）
助教 佐藤康弘（研究協力者）
助教 庄司知隆（研究協力者）
助教 鹿野理子（研究協力者）
助教 村椿智彦（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
教授 伊豫雅臣（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）
共同研究員 権藤元治（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）

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）の心身医学研究部には、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 1188 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**, EU の **EU register** 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・症状評価を行なう。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。

（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）。

表 1：脳画像絵検査件数

H29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	21	11	14	0	8	0	6	1	0	0	0	0
	フォローアップ	12	7	6	0	3	0	4	0	0	0	0	0
千葉大学	ベースライン	4	9	4	0	6	1	3	0	1	0	0	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	19	0	6	0	0	0	1	0	0	0	1	0
	フォローアップ	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
九州大学	ベースライン	4	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
	フォローアップ	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
ベースライン計		48	21	24	0	15	1	11	1	1	0	1	0
フォローアップ計		14	8	10	0	3	0	4	0	0	0	0	0
計		62	29	34	0	18	1	15	1	1	0	1	0

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 29 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 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 例の脳 MR 画像および心理検査データが収集できた。

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。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に、データの移行の手続きのための倫理申請、公告提示などを進めていく方針である。

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。今後も継続的に摂食障害患者のデータを収集し、同時に既存のデータを融合するための倫理的な手続きを進め、更には摂食障害以外の中枢神経感作病態を呈する疾患群のデータへと展開していく。

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

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 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 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）
助教 佐藤康弘（研究協力者）
助教 庄司知隆（研究協力者）
助教 鹿野理子（研究協力者）
助教 村椿智彦（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
教授 伊豫雅臣（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）
共同研究員 権藤元治（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）

A. 研究目的

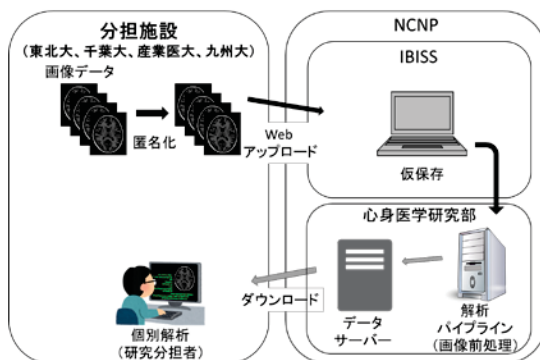
本研究では、各施設で収集した脳画像データを代表施設（国立精神・神経医療研究センター：NCNP）に集約し、画像の前処理及び個人内解析を半自動的に実行できる解析パイプラインを構築する。

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のちに、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限を持ち、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。

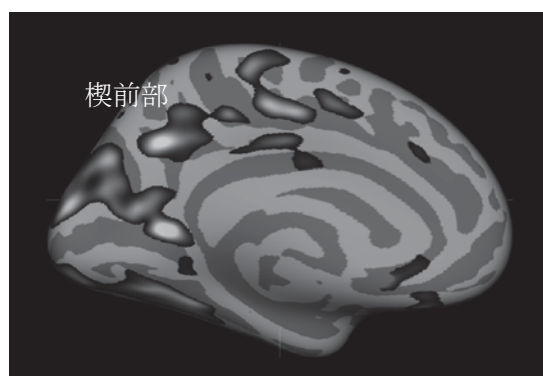
C. 研究結果

NCNP において、T1 強調像および拡散強調画像の 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)

東北大学における予備的な解析では、摂食障害 (ED) 患者 24 名 (AN21 名、BN3 名、すべて女性) と健常者 30 名 (女性 21 名、男性 9 名) の試験的な解析を行った。ED 患者の年齢は 28.8 ± 11.8 歳 (平均 $\pm$ 標準偏差)、健常者は 23.6 ± 11.8 歳で両群間に有意差はなかった。BMI は ED 群が 15.3 ± 2.5 kg/m²、健常群が 20.9 ± 1.7 kg/m² で患者群が有意に低かった。Rosenberg 自尊感情尺度は ED が 21.1 ± 6.8 、健常者が 30.0 ± 4.7 で患者群が有意に低かった。T1 強調解剖画像を FreeSurfer で試験的に解析した結果、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いた (図 2)。

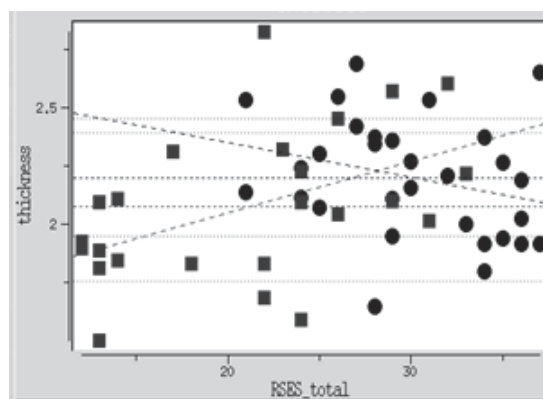
図 2. 患者で有意に皮質厚の低下していた領域



(Two sample T-test, cluster-wise FDR corrected.)

また、Rosenberg の自尊感情尺度と楔前部皮質厚の相関解析では患者は正の相関を示したのに対して、健常者は負の相関を示し、両群間には有意差があった ($p < 0.05$)。

図 3. 自尊感情と楔前部皮質厚の相関。



摂食障害患者 (■)、健常者 (●)

(産業医科大学での予備解析)

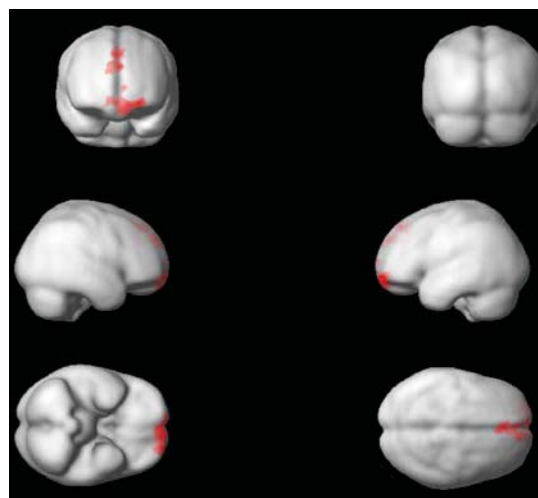
産業医科大学における予備的な解析では、本年度まで撮像した神経性食思不振症制限型 6 例 (AN 群) と健常対照群に 19 名 (対照群) について、matlab[®] (MathWorks, Inc.) 上で動作する脳画像解析プログラム SPM12 (Statistical Parametric Mapping; FIL, Institute of Neurology, UCL, London, UK; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) で voxel based morphometry を行った。解析の結果、AN 群と対照群の間には、年齢、教育年数、身長、推定 full IQ には有意差はなかった。体重は AN 群が有意に低かった (表 1)。

表 1 : 被験者プロフィール

項目	AN 群	対照群	p 値
年齢	35.8±14.3	26.1±8.1	0.16
教育年数	14.8±2.7	6.3±2.2	0.27
身長	157.9±4.4	158.7±5.2	0.72
体重	34.7±2.9	50.1±5.2	<0.00001
Body mass index	14.1±1.7	19.9±1.5	<0.00001
Full IQ	102.3±9.2	106.9±7.2	0.20

年齢および頭蓋内容積 (TIV) 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 >0.001 uncorrected., cluster-corrected p (family-wise error rate; FWE) = 0.05 (threshold; k = 1322 voxels))。AN 群は対照群と比較して左前頭前野眼窩部 (MNI coordinates x=-22 y=64 z=-10, t-value 6.91, cluster size 1510, FWE-corrected p=0.003) と左内側前頭前野 (MNI coordinates x=-2 y=56 z=32, t-value 5.97, cluster size 1322, FWE-corrected p=0.007) に皮質容量が低下していた。AN 群が対照群と比較して皮質容量が増加している部分はなかった (図 4)。

図 4 : AN 群で皮質容量の低下していた脳部位



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

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、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も、NCNP 内に設置したワークステーション内に構築をした。今後、各施設での倫理手続きなどを完了させることで患者データを集約し 1 次解析を行い、更に各分担施設で 2 次解析が実施できる体制を構築する。

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。

東北大学の予備的解析で特定された楔前部は自身の身体マップが存在する領域であり [1]、自己評価にとって重要な領域であると考えられる。思春期 AN 患者に対する fMRI 研究では、自己評価よりも友人の評価にあたって有意に楔前部の活動が高かった者の

方が予後良好であったとの報告もある[2]。これも楔前部が自己評価に深くかかわる領域であることを示唆しており、この部位の皮質厚が患者で有意に低下していることは興味深い所見であると言える。

また、産業医科大学の予備的解析で特定された前頭前野眼窩部は島皮質、中脳、腹側線条体などとともに味覚知覚や食物に関連した認知・感情面の処理を行う神経回路を形成している[3]。この神経回路の変化が神経性食思不振症および神経性大食症での疾患感受性に関連しているとされている[4]。

内側前頭前野は後帯状回や側頭頭頂接合部とともに自己認識や自己評価と密接に関連する領域とされている[5]。多くの研究で神経性食思不振症患者での内側前頭前野の活動低下が指摘されており、体重回復後もその活動低下が回復しないことが報告されている[6]。健常人の研究では内側前頭前野と腹側線条体の白質での神経繊維結合が自尊感情の trait と関係し、機能的結合が自尊感情の state が報告されている[7]。自尊感情は摂食障害の重症度、問題解決能力および予後と関連する因子として知られている[8,9]。内側前頭前野のように自尊感情と関連する部位の障害が摂食障害の病態と関連していると考えられた。

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義な結果がえられるものと考えられる。

参考文献

1. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*. 2006; 129(3):564-83.
2. Xu J, Harper JA, Van Enkevort EA, Latimer K, Kelley U, McAdams CJ. Neural activations are related to body-shape, anxiety, and outcomes in adolescent anorexia nervosa. *J Psychiatr Res*. 2017;87:1-7.
3. Volkow, N.D., G. J. Wang, and R.D. Baler, Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci*, 2011. 15(1): p. 37-46.
4. Frank, G.K., et al., Altered structural and effective connectivity in anorexia and bulimia nervosa in circuits that regulate energy and reward homeostasis. *Transl Psychiatry*, 2016. 6(11): p. e932.
5. Denny, B.T., et al., A meta-analysis of functional neuroimaging studies of self- and other judgments reveals a spatial gradient for mentalizing in medial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci*, 2012. 24(8): p. 1742-52.
6. Oberndorfer, T.A., et al., Demand-specific alteration of medial prefrontal cortex response during an inhibition task in recovered anorexic women. *Int J Eat*

- Disord, 2011. 44(1): p. 1-8.
7. Chavez, R.S. and T.F. Heatherton, Multimodal frontostriatal connectivity underlies individual differences in self-esteem. Soc Cogn Affect Neurosci, 2015. 10(3): p. 364-70.
 8. Paterson, G., et al., The relationship between two-dimensional self-esteem and problem solving style in an anorexic inpatient sample. Eur Eat Disord Rev, 2007. 15(1): p. 70-7.
 9. Karpowicz, E., I. Skarsater, and L. Nevonen, Self-esteem in patients treated for anorexia nervosa. Int J Ment Health Nurs, 2009. 18(5): p. 318-25.
 - 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

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ている。次年度以降は、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次解析を定期的の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

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

研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	8	172	2017
Numata N, Hirano Y, Sutoh C, Matsuzawa D, Takahashi T, Setsu R, Shimizu E, Nakazato M.	Hemodynamic response in prefrontal cortex and personality characteristics in patients with bulimic disorders: a near-infrared spectroscopy study.	Eating and Weight Disordered Studies-Anorexia, Bulimia and Obesity		s40519-018-0500-7.	2018
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 on cognitive behavioral therapy for bulimia nervosa in Japanese clinical settings.	BMC Res Notes	11	257	2018
安藤哲也	摂食障害におけるリハビリ	精神保健研究	64	41	2018