

モーズレイ神経性やせ症治療 (MANTRA) ランダム化研究

分担研究者 中里 道子 学校法人国際医療福祉大学医学部精神科 主任教授
橘 真澄 千葉大学医学部附属病院 精神神経科 助教
竹林 淳和 浜松医科大学附属病院 精神医学 講師
川崎 洋平 日本赤十字看護大学 看護学部 准教授
研究協力者 沼田法子¹⁾, 須藤佑輔¹⁾, 木村大²⁾, 佐藤愛子²⁾, 辻本聡³⁾, 稲葉洋介⁴⁾,
山口拓允⁵⁾, 望月洋介⁶⁾, 磯部智代⁶⁾, 水原祐起⁷⁾, 友竹正人⁸⁾, 荻原かおり⁹⁾,
ヘレン・スタータッフ¹⁰⁾

1) 千葉大学子どものこころの発達教育研究センター, 2) 学校法人国際医療福祉大学医学部精神医学, 3) 国際医療福祉大学成田病院心理療法室, 4) 千葉大学医学部附属病院臨床試験部, 5) 千葉大学予防医学センター, 6) 浜松医科大学附属病院精神神経科, 7) 京都府立こども発達支援センター, 8) 徳島大学大学院医歯薬学研究部メンタルヘルス支援学分野, 9) TIP 二子玉川, 10) サセックス・パートナーシップ NHS ファウンデーション・トラスト

研究要旨

神経性やせ症(Anorexia Nervosa: AN)は、障害の病理に肥満恐怖、やせ願望が認められ、食行動異常、著しい体重減少や重篤な身体合併症を伴い、慢性的、重症となる精神障害であり、致死率は一般人口の約10倍に及び、生命の危機も高い難治の精神疾患である。モーズレイ式治療(Maudsley Anorexia Nervosa Treatment for Adults; MANTRA)は、認知対人関係モデルに基づく心理療法であり、海外では成人のANに対して、効果が実証されている標準的治療である。しかし、日本ではANに対する治療的介入のランダム化研究は過去にない。

本研究は、日本人を対象に、MANTRAと通常の治療群(Treatment as Usual; TAU群)とのランダム化比較試験により、有効性を実証する。MANTRA治療マニュアルを用いた多職種の治療者研修を行い、日本人を対象としたANの治療エビデンスを確立し、質の担保された治療プログラムの普及と国民の健康増進に貢献する。

A. 研究目的

神経性やせ症(Anorexia Nervosa: AN)は、肥満恐怖、ボディイメージの障害、著しい体重減少や重篤な身体合併症を伴いやすく、

慢性的、重症となる精神障害であり、致死率は一般人口の約10倍に及び、生命の危機も高い難治の疾患である。モーズレイ式治療(Maudsley Anorexia Nervosa Treatment

for Adults; MANTRA)は、英国ロンドンのモーズレイ病院において、Janet Treasure, Ulrike Schmidt 等の臨床・研究チームにより開発された、認知対人関係モデル (Treasure J et al, 2013)¹⁾に基づく心理療法であり、海外では成人の AN に対して、効果が実証されている標準的治療である²⁾³⁾。しかし、日本では AN に対する治療的介入のランダム化研究は過去にない。

本研究の目的は、(1)日本人を対象に、MANTRA と通常の治療群 (TAU 群) とのランダム化比較対照試験により、有効性を実証すること。

(2) MANTRA 治療マニュアルを用いた多職種の治療者研修を行い、日本人を対象とした AN の治療エビデンスを確立し、MANTRA の治療プログラムを普及することである。

B. 研究方法

デザイン：ランダム化、被験者・治療者非ブラインド、評価者ブラインドランダム化試験

研究機関：千葉大学医学部附属病院、国際医療福祉大学成田病院、浜松医科大学附属病院の3施設における多施設共同研究

試験参加期間：40週間 (スクリーニング：2週間+介入：30週間+フォローアップ期間：8週間) とする。

【研究の計画と方法】

・対象患者の選択基準：1). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)の診断基準に基づく神経性やせ症(AN)患者、2). 同意取得時において16歳以上65歳以下、3). Body Mass Index (BMI) $14\text{kg/m}^2 \leq \text{BMI} \leq 18.5\text{kg/m}^2$ 、4). 本試験の参加に当たり十分な説明を受

けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意志による文書同意が得られた患者とした。

・サンプルサイズ：研究対象者数は、全施設合計で62名 (MANTRA 群31名、TAU 群31名) と設定した。サンプル数の設定根拠は、先行研究 (Schmidt U et al, 2017; Zipfel S et al, 2014)^{3),4)}における MANTRA 群、AN の外来診療研究 (ANTOP 研究) の TAU 群の30週後の BMI はそれぞれ、 $17.65[\text{kg/m}^2]$ 、 $16.84[\text{kg/m}^2]$ 、効果量は0.81、併合標準偏差 (Pooled SD) =1 との推定に依拠し、有意水準を $\alpha=0.05$ 、検出力を0.8 と設定し、必要最小症例数は、50例と算定、脱落率25%として計算した。

・症例割付・登録：臨床研究データセンター (千葉大学医学部附属病院 臨床試験部) における中央登録制とし、割付因子は、①BMI15未満、15以上、②AN制限型/AN過食排出型のサブタイプとし、2群間のランダム化割付を行う。

・介入：MANTRA 群は、モーズレイ神経性やせ症治療 MANTRA ワークブックを用いて、20週目までは週1回のセッションを必須とし、20週以降30週目までは、AN の症状が完全寛解* (DSM-5 の定義により、「かつて神経性やせ症の診断基準をすべて満たしていたが、現在は一定期間診断基準をみたしていない」と定める) に至っている場合には、セッションを終了し、フォローアップセッションを30週目まで行うこととした。TAU 群は、通常の治療(心理教育、栄養療法等)とした。

MANTRA の質の担保：MANTRA 治療者研修会を実施し、本研修会を受講したセラピストが実施する。セラピストは、開発者の研究協力者、ヘレン・スタータップによる2週間に1回程度開催されるグループスーパー

ビジョンに参加し、心理療法の質の担保を行った。

・評価項目：主要評価項目は、治療開始から30週後のBMI(kg/m²)変化量とし、副次評価項目として、治療終了時、フォローアップ終了時における、摂食障害診断質問紙 the Eating Disorder Examination-Questionnaire (EDEQ)、摂食障害調査票 the Eating Disorder Inventory-2 (EDI-2)、病院不安及び抑うつ評価尺度 the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)、The EuroQol 5 Dimension (EQ-5D)、Clinical Global Impression (CGI)、Global Assessment of Functioning Scale (GAF)、The Clinical Impairment Assessment questionnaire (CIA)日本語版、動機付けの評価尺度、治療の満足度評価 (Credibility Expectancy Questionnaire - version II; CEQ-II)と定めた。

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言(世界医師会、2008年改訂)および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号、令和4年3月10日一部改正)に則り実施される。前向き研究、ランダム化比較対照試験は、研究機関内にて設置された治験審査委員会の審査を得たうえで研究を実施する。研究参加に関しては、保護者(未成年患者)及び本人に対して、文書及び口頭にて説明を行い、十分理解を得たうえで、自由意思に基づく文書による同意を得る。同意書や自記式質問紙への回答等は、研究機関の管理室内に施錠され、安全に管理される。

C. 研究結果

令和3年度に、研究プロトコル作成し、令和3年6月21日に千葉大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会に承認(G2021006)、8月19日に臨床研究実施計画・研究概要公開システム(JRCT)臨床試験登録(jRCT1030210262)し、リクルートを開始した。令和3年9月14日に、第1例目の組み入れを開始した。MANTRAの質の担保のために、イギリスのMANTRA

開発者のトレーナー、Helen Startup氏による治療者集団スーパービジョンを開始した。スーパービジョンは、MANTRA研究セラピスト、研究協力者を対象に1回2時間、隔週でオンラインで開催された。令和4年度3月時点で、組み入れ件数は23例(千葉大学医学部附属病院5例、国際医療福祉大学成田病院15例、浜松医科大学附属病院3例)有害事象なし、完遂例は、MANTRA群5例、TAU群3例の計8例、試験進捗中は9例、脱落例は、MANTRA群0例、TAU群4例。

D. 考察

ANは、低体重、肥満恐怖、厳格な食事制限や代償行動を呈する難治の精神障害であるが、国内では標準的な治療法のエビデンスが実証されていない。

本研究は、すべてのAN患者が標準的、適切な治療や支援を受けられるために、海外でANに対して有効性が実証された標準的治療法である、モーズレイ神経性やせ症治療(MANTRA)を用いたランダム化研究を実施し、有効性を実証することを目的とした。

摂食障害の心理的治療について、英国のNational Institute for Health and Care Excellence (NICE) ガイドライン(2017)²⁾

では、成人の AN に対して、3つの専門的な精神療法、すなわち強化型認知行動療法 (the Enhanced Cognitive Behavioral Therapy: CBT-E)、専門家による支持的臨床管理 (Specialist Supportive Clinical Management; SSCM)、モーズレイ式成人の神経性やせ症治療(MANTRA)が第一選択の治療法として推奨されている。MANTRA は、英国、ドイツ、オランダのガイドラインで推奨されているが、日本では MANTRA を用いた介入研究は過去に実施されていない。

先行研究^{5),6)}では、MANTRA, SSCM 2 群間ランダム化比較試験(MOSAIC 試験)で、18 歳以上、BMI \geq 14.0, 18.5<の 142 名の AN 患者を対象に SSCM, MANTRA の 2 群間、エンドポイントは、12 か月後の BMI、ED 精神病理の尺度(EDEQ)を用いた。MANTRA、SSCM、両群間で同等の改善が得られた。MOSAIC 試験 2 年後のフォローアップ研究⁷⁾では、両群で同等の体重の改善が維持され、8 割以上の患者が再入院なく良好な維持効果が得られた。

MANTRA, SSCM, CBT-E の 3 群間の多施設ランダム化比較研究(SWAN study) (Byrne S et al, 2017)⁸⁾は、17 歳以上、BMI \geq 14.0, 18.5<の 120 名の AN 外来患者、25-40 セッション、エンドポイントは、12 か月後の BMI、EDEQ を用いた研究であり、3 群間で同等の有効性が得られた。

本研究は、16 歳以上 65 歳以下の AN 患者に対する MANTRA の治療効果を、多施設共同研究で、TAU 群とのランダム化比較対照試験により、有効性を検証することを目的としており、思春期、成人の AN に対する国内における AN の治療エビデンスを確立し、質の担保された治療プログラムの

普及と国民の健康増進に貢献する。令和 3 年度の研究進捗は、計画通りの進捗状況であり、倫理面、安全性にも十分に配慮し、研究が遂行された。

E. 結論

本研究は、すべての摂食障害患者が標準的、適切な治療や支援を受けられるために、AN に対する標準的治療法、MANTRA、のランダム化研究を実施し、治療マニュアルを用いた研修会等のシステムを開発し、全国に普及する研究である。わが国の摂食障害患者に対する質の担保された治療の普及と患者の健康増進に貢献する。

今後は目標症例数の確保のためのリクルートを継続すると共に、MANTRA の国内での普及のために、MANTRA の多職種研修会構築研究を進めていく予定である。

F. 健康危険情報

本研究による健康危険は考えられない。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) ○Nakazato M. Do autism spectrum traits run in severe anorexia nervosa? *Psychiatry Clin Neurosci.* 2022 Sep;76(9):415. doi: 10.1111/pcn.13445. (算定 IF: 12.145)
- 2) Suzuki T, Wada K, Nakazato M, Ohtani T, Yoshinaga Y, Muzembo BA, Khatiwada J, Choomplang N, Garidkhuu A, Ikeda S. Depressive symptoms in workers with high autistic trait scores according to job stress type. *Ind Health.* 2022 Dec

- 1;60(6):578-588. doi: 10.2486/indhealth.2021-0253. (算定 IF: 0.8121)
- 3) Tomoko Suzuki, Koji Wada, Michiko Nakazato, Toshiyuki Ohtani, Michiko Yamazaki, Shunya Ikeda. Associations between adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) traits and sociodemographic characteristics in Japanese workers", has been accepted for publication in "Neuropsychiatric Disease and Treatment. Neuropsychiatric Disease and Treatment. Accepted (2023). (算定 IF: 0.8967)
- 4) 木村大、橋本佐、平田豊明、中里道子. コロナ禍の精神科病棟立ち上げ経験と精神科医療に及ぼす影響に関する質問紙調査. 臨床精神医学 51(3) : 247-252, 2022
- 5) Ohashi K, Suzuki H, Sata Y, Tanaka K, Yamamoto T, Sakairi Y, Wada H, Nakajima T, Nozaki-Taguchi N, Isono S, Shiko Y, Kawasaki Y, Yoshino I. Postoperative pain and quality of life after lung cancer surgery: a prospective observational study. Ann Palliat Med. 2023 Mar;12(2):346-355. doi: 10.21037/apm-22-207. Epub 2023 Jan 6.
- 6) Sato I, Imura M, Kawasaki Y. Efficacy of a breastfeeding support education program for nurses and midwives: a randomized controlled trial. Int Breastfeed J. 2022 Dec 22;17(1):92. doi: 10.1186/s13006-022-00532-2.
- 7) Ikeda Y, Sugiyama T, Shiko Y, Nagai A, Noguchi S, Kawasaki Y, Mazda Y. Association between maternal cardiac output and fetal acidaemia in Caesarean delivery under spinal anaesthesia with norepinephrine infusion: a retrospective cohort study. Br J Anaesth. 2023 Jan;130(1):e4-e7. doi: 10.1016/j.bja.2022.10.014. Epub 2022 Nov 19.
- 8) Suzuki M, Hanaoka E, Shiko Y, Kawasaki Y, Ohtori S. Relationship Between Clinical Symptoms and Skin Autofluorescence in Hemodialysis Patients as a Measure of Advanced Glycation End-Product Accumulation. Cureus. 2022 Jul 20;14(7):e27081. doi: 10.7759/cureus.27081. eCollection 2022 Jul.
2. 学会発表
- 1) Nakazato M et al. Maudsley model of Anorexia treatment for Japanese Outpatient Randomized controlled trial (MAJOR study) - a study protocol. Virtual International Conference on Eating Disorders (ICED, 2022.6.9-10. WEB
- 2) 中里道子. 過食症に対するガイドドセルフヘルプ. (オンライン) 高知大学医学部児童青年期精神医学教室研究会. 2022年3月14日
- 3) 中里道子. 肥満症治療の基本-行動療法. 第13回 肥満症総合治療セミナー. ~ 肥満症治療の特殊性を理解する~2022年5月7日、幕張国際研修センター, 千

- 葉
- 4) 中里道子. ガイデッドセルフヘルプ. 第 19 回摂食障害治療研修会. 2022 年 10 月 6 日(オンライン). 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター (NCNP), 東京
 - 5) 中里道子. モーズレイ神経性やせ症治療(MANTRA)の実践に向けて. 第 22 回日本認知療法・認知行動療法学会、大会企画シンポジウム 2. 摂食障害のスタンダードな治療のひろがりに向けて. 2022 年 11 月 11 日, 東京
 - 6) 中里道子. モーズレイ神経性やせ症治療(MANTRA)を用いた外来心理療法. シンポジウム 3 摂食障害の治療について: 摂食障害の心理的アプローチ、身体的アプローチを考える. 第 25 回日本摂食障害学会学術集会(オンライン開催、オンデマンド配信), 2022 年 10 月 16 日
 - 7) 中里道子. 神経性やせ症の病態、治療について. 教育講演. BPCNP/PPP 4 学会合同年会. 2022 年 11 月 4-6 日, 都市センターホテルシェーンバッハ・サポー(オンデマンド配信)
 - 8) 青柳有希, 大迫鑑頭、石井宏樹、中里道子. 回避・制限性食物摂取症(ARFID)に対する FBT の友好性の検討—外来でのアプローチ. 第 126 回東京精神医学会学術集会. 2022 年 11 月 12 日, ステーションコンファレンス東京
 - 9) 大山優、早津龍之介、佐藤愛子、橋本佐、中里道子. アカシジアとストレスレグ症候群の診断・治療に難渋した双極性障害の一例. 第 126 回東京精神医学会学術集会. 2022 年 11 月 12 日, ステーションコンファレンス東京
 - 10) 中里道子. 過食性障害の診断と治療. JSTO パネルディスカッション 3 メンタルヘルス・行動医学部会企画精神疾患が肥満症の主因となっている患者に対するメンタルヘルス・行動医学的介入 第 43 回日本肥満学会/ 第 40 回日本肥満症治療学会, WEB 講演、那覇文化芸術劇場なは一と. 2022 年 12 月 2 日
 - 11) 鈴木知子、和田耕治、中里道子、大溪俊幸、Ariuntuul Garidkhuu、池田俊也. COVID-19 流行下における自閉症特性の強い医療系大学生のうつ症状のリスク. 第 33 回日本疫学学会. 2023 年 2 月 1 日～3 日
 - 12) 公家里依、長谷川綾乃、森野百合子、中里道子. 思春期の神経性無食欲症入院症例を対象とした集団認知機能改善療法. 第 63 回日本児童青年精神医学会総会. 長野県松本文化会館・松本市総合体育館 (ハイブリッド). 2022 年 11 月 10-12 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし
- I. 参考文献**
- 1) Treasure J, Schmidt U. The cognitive-interpersonal maintenance model of anorexia nervosa revisited: a summary of the evidence for cognitive, socio-emotional and interpersonal predisposing and perpetuating factors. *J Eat Disord*. 2013 Apr 15;1:13. doi: 10.1186/2050-2974-1-13.

- 2) National Guideline Alliance (UK). Eating Disorders: Recognition and Treatment. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2017.
- 3) Schmidt U, Sharpe H, Bartholdy S, Bonin E-M, Davies H, Easter A, et al. Treatment of anorexia nervosa: a multimethod investigation translating experimental neuroscience into clinical practice. Programme Grants Appl Res 2017;5(16).
- 4) Zipfel S, et al. Focal psychodynamic therapy, cognitive behaviour therapy, and optimised treatment as usual in outpatients with anorexia nervosa (ANTOP study): randomised controlled trial. Lancet. 2014 Jan 11;383(9912):127-37.
- 5) Schmidt U, Oldershaw A, Jichi F, et al. Out-patient psychological therapies for adults with anorexia nervosa: randomised controlled trial. Br J Psychiatry. 2012 ;201(5):392-9
- 6) Schmidt U, Magill N, Renwick B, et al. The Maudsley Outpatient Study of Treatments for Anorexia Nervosa and Related Conditions (MOSAIC): Comparison of the Maudsley Model of Anorexia Nervosa Treatment for Adults (MANTRA) with specialist supportive clinical management (SSCM) in outpatients with broadly defined anorexia nervosa: A randomized controlled trial. J Consult Clin Psychol. 2015 Aug;83(4):796-807.
- 7) Schmidt U, Ryan EG, Bartholdy S, et al. Two-year follow-up of the MOSAIC trial: A multicenter randomized controlled trial comparing two psychological treatments in adult outpatients with broadly defined anorexia nervosa. Int J Eat Disord. 2016 Aug;49(8):793-800.
- 8) S. Byrne, T. Wade, P. Hay, et al. A randomised controlled trial of three psychological treatments for anorexia nervosa. Psychological Medicine, Volume 47, Issue 16 . 2017. 2823-2833.