

**摂食障害に対する標準的な治療方法
(心理的アプローチと身体的アプローチ)
とその研修方法の開発及び普及に資する研究**

研究代表者	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
分担研究者	吉内 一浩	国立大学法人東京大学 医学部附属病院 准教授
	河合 啓介	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
	高倉 修	九州大学 心療内科 講師
	作田 亮一	獨協医科大学小児科学 教授
	竹林 淳和	浜松医科大学附属病院 精神医学 講師
	安藤 哲也	学校法人国際医療福祉大学 心療内科 教授
	原田 朋子	大阪公立大学大学院 医学研究科神経精神医学 講師
	橘 真澄	千葉大学医学部附属病院 精神神経科 助教
	川崎 洋平	日本赤十字看護大学 看護学部 准教授

研究要旨

摂食障害は、障害の病理に肥満への病的な恐怖が認められ、持続的な食行動異常、重篤な身体機能の障害、心理社会的機能の障害を示し、慢性化する難治の精神疾患である。神経性やせ症(Anorexia Nervosa ; 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。患者は低年齢化、慢性化し、未受診患者は半数以上であり、重篤な身体合併症、生命危機を伴い、致死率は10%に至る。支援者や家族は対応に苦慮しており、有効な治療法の実証と多職種を対象とした研修システムの構築は急務であるが、わが国では過去に摂食障害を対象としたランダム化研究は過去に無く、標準的な治療法のエビデンスが実証されていない。本研究の目的は、わが国で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、摂食障害に対する標準的な心理的アプローチと身体的アプローチの開発研究、多職種に対する治療マニュアルを作成し、多職種に対する研修システムを構築することである。研究班は、1. モーズレイ神経性やせ症治療(Maudsley Anorexia Nervosa Treatment for Adults ; MANTRA)ランダム化研究、2. 神経性やせ症(AN)に対する強化型認知行動療法(CBT-E ; Enhanced Cognitive Behavior Therapy)のランダム化研究、3. 神経性やせ症(AN)の身体治療マニュアル有用性に関する研究、4. 小児摂食障害の治療と対応マニュアル作成及び検討に関する研究、5. 摂食障害研修システムの構築研究の5部門より構成される。本研究は、摂食障害の病期や疾患特有の病態に応じた標準的治療法の全国への普及を実現し、厚生労働省の摂食障害対策の推進に寄与し、国民の健康増進に貢献する。

A. 研究目的

1. 神経性やせ症(Anorexia Nervosa; AN)は、生命の危機を伴う重篤な身体疾患を併発する精神疾患であるが、未だ標準的な治療法が確立されていない。海外で AN に対して有効性が実証された標準的治療である、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。

2. AN に対する「強化された認知行動療法」(CBT-E)は、比較対照群を置かない研究だけでなく、他の治療法と比較したランダム化比較研究(RCT 研究)においても、Body Mass Index (BMI) が 17.5 未満の AN 患者で有意な体重回復が報告されている。本研究では、強化型認知行動療法(CBT-E)を用いたランダム化研究を実施し、有効性を実証する。

3. AN に対するエビデンスに基づく身体治療マニュアルを開発し、多施設前向き研究で治療効果と安全性を検証し、治療指針を提言する。

4. 小児期 ED(Eating Disorders; ED)治療マニュアルを国内外のエビデンスを吟味し作成し、治療マニュアルを用いた効果を検証する。

5. 多職種支援者を対象として、MANTRA, CBT-E の治療マニュアルを用いた研修システムを構築し、標準的な治療法を全国に普及し、患者ケアの質の向上を実現する。また、摂食障害患者を対象としたエビデンスに基づく身体治療マニュアル、小児期 ED の治療指針を提言し多職種を対象に研修を開催する。

B. 研究方法

3年間の研究計画では、各分担研究者が、

各ワーキンググループの研究テーマに関連した国内外のエビデンスを吟味し作成し、治療マニュアルを用いた効果を検証する。

1. MANTRA ランダム化研究、2. AN に対する CBT-E ランダム化研究、3. AN の身体治療マニュアルの有用性に関する研究、4. 小児摂食障害の治療と対応マニュアル作成及び検討に関する研究はそれぞれ連携、協力し、多職種研修システムの構築研究を行う。最終年度までに、多職種を対象に研修会を開催し、治療指針を全国に普及する。研究方法の詳細については、各分担研究報告書を参照されたい。

1) 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)

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、日本人の神経性やせ症(AN)患者を対象に、MANTRA と通常の治療群(Treatment as Usual: TAU 群)とのランダム化比較試験(RCT)により、有効性を実証する。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。

研究デザイン: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である。
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。

対象患者の選択基準は、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). $14\text{kg/m}^2 \leq \text{BMI} \leq 18.5\text{kg/m}^2$ 、4). 本試験の参加に当たり十分な説明を受け、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。サンプル数の設定根拠は、先行研究(Schmidt U et al, 2017; Zipfel S et al, 2014)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。

介入方法:MANTRA介入群は、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DSM-5の診断基準に基づき、完全寛解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。対照群(TAU群)は、通常の治療(心理教育、栄養療法等)とした。

MANTRAの質の担保として、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/m^2)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)、the Hospital Anxiety and Depression Scale 病院不安及び抑うつ評価尺度(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。

・統計学的事項

主要評価項目:欠測の種類をMAR(Missing at Random)と仮定し、MMRM(Mixed Models for Repeated Measure)を用いて、欠測の影響を調整した上で治療終了時のBMIを比較する。

2) AN に対する CBT-E ランダム化研究

分担研究者

- 吉内 一浩（国立大学法人東京大学
医学部附属病院 准教授）
河合 啓介（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）
安藤 哲也（学校法人国際医療福祉大学
心療内科 教授）
高倉 修（九州大学 心療内科 講師）

神経性やせ症(AN)は、生命の危機を伴う重篤な身体疾患を併発する精神疾患であるが、未だ標準的な治療法が確立されていない。AN に対する「強化された認知行動療法」(CBT-E)は、比較対照群を置かない研究だけでなく、他の治療法と比較した RCT 研究においても、BMI が 17.5 未満の AN 患者で有意な体重回復が報告されている。本研究では、AN に対する CBT-E の治療効果を通常治療(TAU)と比較検証し、標準的な治療法決定のためのエビデンスを蓄積する。AN を対象に、CBT-E を用いた RCT を多施設共同研究で実施する。

令和 3 年度に研究プロトコル作成、認知行動療法の基盤に沿った CBT-E 治療マニュアルを作成し、多施設の倫理申請、治療者養成研修を実施し、ランダム化比較試験を行う。介入群は、CBT-E を、BMI の重症度に従って 25 セッションから 40 セッションで実施し、対照群は、通常の治療(TAU)を行う。ただし、20 セッション（治療開始後約 20 週時点）終了後の治療効果評価（中間評価）において寛解している場合には、その時点で治療を終結する。主要評価項目は、治療開始から 40 週目の BMI(kg/m²)変化量、治療開始後 20 回（週）の時点で中間評価を行

う。副次評価項目として、ED 症状評価尺度の変化等とした。

研究対象者数は、有意水準を $\alpha=0.05$ 、検出力を 0.8 と設定して、脱落率を考慮し、56 例（CBT-E 群 28 例、TAU 群 28 例）とした。

・介入方法：CBT-E 群に割り付けられた研究参加者には、本研究で作成した治療マニュアルに基づき、治療開始時の BMI に応じ合計 25～40 セッションからなる神経性やせ症患者に対する CBT-E を行う。TAU 群に割り付けられた研究参加者は、これまで実施されてきた摂食障害に対する一般的な外来治療を行う。

・評価項目・評価スケジュール：本研究では、治療介入開始後 40 週(治療介入終了時)の時点での BMI を主要評価項目とし、その他、the Eating Disorder Examination-Questionnaire (EDE-Q) 日本語版 3)、Clinical Impairment Assessment questionnaire (CIA)日本語版 4)を副次評価項目とする。20 セッション（治療開始後約 20 週時点）終了後の治療効果評価（中間評価）において寛解している場合は、その時点で治療を終結する。統計解析は、主任施設に提供された他施設データと統合された連結可能匿名化されたデータセットを用いて行う。治療介入者および評価者によるバイアスを排除するため、統計解析は治療介入を行わない研究担当者が行う。解析は、無作為化割付が完了した全ての研究対象者を対象とする Intention to treat analysis (ITT)とする。

3) AN の身体治療マニュアルの有用性に関する検討

分担研究者

竹林 淳和 (浜松医科大学附属病院
精神医学 講師)

原田 朋子 (大阪公立大学大学院
医学研究科神経精神医学 講師)

AN 治療のための「AN 身体治療マニュアル」を作成し、有効性を検証する。本研究では、(1) 我が国の精神科における AN の身体治療に関するマニュアルまたはクリニカルパスの使用状況を把握し、(2) 海外の文献レビュー、治療ガイドラインを踏まえて我が国の臨床に適した身体治療のマニュアルを作成した上で、身体治療マニュアルの有効性および安全性の検証することを目的とする。我が国の臨床に適した身体治療のマニュアルを作成するため、AN の身体治療に関する海外の文献レビュー、治療ガイドラインについて調査し、成人期・若年期の異なる年齢層にも対応できるマニュアルを作成する。

4) 小児摂食障害の治療と対応マニュアルの作成および検証

分担研究者

作田 亮一 (獨協医科大学 小児科学
教授)

「小児 ED の治療と対応マニュアル」を作成する。令和 3 年度は、小児期 ED 治療マニュアル作成ワーキンググループ(WG)、FBT マニュアル作成 WG、教育と医療の連携マニュアル作成 WG の研究組織を 13 名の専門家から構成し、小児 ED 治療の文献、ガイドラインをレビューし、マニュアル作成の手順、検証方法を吟味した。

令和 4 年度に、国内外の小児期 ED 治療ガイドラインをもとに、デルファイ法に基づ

き分担研究者、研究協力者間で吟味し、小児初期治療マニュアル、Family Based Therapy (FBT)に基づく家族対応マニュアルを作成し、全国の小児科、児童精神科医の協力を得て、外来診療におけるマニュアルの効果検証を行う。目標症例数は、50 名とする。最終年度に、小児 ED の対応指針を提言し、多職種研修会を開催する。

5) 摂食障害の標準的治療の研修システム構築研究

分担研究者

安藤 哲也 (学校法人国際医療福祉大学
心療内科 教授)

AN に対する MANTRA 研修会、AN に対する CBT-E の国内で実施可能な標準的治療マニュアルを用いた研修会、小児摂食障害の治療対応マニュアルを用いた小児摂食障害対応研修会、身体治療マニュアルを用いた多職種を対象とした研修会のパイロット研修を開催し、アウトカムを評価、フィードバックし完成させる。最終年度には、研究班全体でオンラインシステム等を取り入れた全国研修システムを提案する。

本研究班は、研究代表者 1 名と、分担研究者 8 名の、計 9 名から構成され、統計専門家 1 名、ED 専門家かつ成人及び小児 ED 診療施設、ED 治療支援センターの責任者の計 8 名、精神科 4 名、心療内科 3 名、小児科 1 名である。また、研究協力者に、認知行動療法の専門家、児童精神科、臨床心理士、看護師等の多職種専門家が参画する。研究代表者は、研究組織を指揮、運営し、分担研究者は、5 つの研究テーマに関するワーキンググループを担当し、各ワーキンググループは連携、協力し、研究を遂行する。研究

班全体の班会議は、令和 3 年 6 月 18 日に第 1 回班会議、12 月 3 日に第 2 回班会議を開催し、分担研究者、研究協力者、厚生労働省社会擁護局障害保健福祉部 精神障害保健課の担当者 2 名で研究組織の役割の明確化、研究計画、研究進捗状況について協議した。

(倫理面への配慮)

すべての研究は、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)を遵守し実施される。必要な場合に、各分担研究者・研究協力者所属施設に設置された倫理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

1) モーズレイ神経性やせ症治療(MANTRA)ランダム化研究

本研究は、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(Japan Registry of Clinical Trials: JRCT)臨床試験登録(jRCT1030210262)後、令和 3 年 8 月 30 日よりリクルートを開始した。令和 4 年度の組み入れ件数 23 例/62 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、MANTRA 群の脱落例はなく、試験進捗中は 9 例であった。研修の準備として神経性やせ症例の検討のため、MANTRA 開発者の一人 Helen Startup 氏のケーススーパービジョンを実施した。令和 3 年度は 14 回、令和 4 年度は 22 回のオンラインでのビデオ会議形式でグループセッションを実施し、11 例の AN 症例について検討を行った。また、治療者研修マニュアルの原案を作成し、最終年度の研修会に向けて校正中である。

2) 神経性やせ症に対する強化された認知行動療法(CBT-E)ランダム化研究

認知行動療法の理論的根拠に関する吟味、評価を経て AN に対する CBT-E マニュアルを作成した。AN に対する CBT-E ランダム化研究のプロトコルを作成した。プロトコルについては、A multi-center, randomized, parallel-group study to compare the efficacy of enhanced cognitive behavior therapy (CBT-E) with treatment as usual (TAU) for anorexia nervosa: study protocol (in press) として論文化した。また、寛解の基準として用いる EDE-Q スコアについて、一般の日本人女性・男性を対象としてデータを収集し、健常者の EDE-Q スコア分布について解析を行った。令和 4 年 1 月から症例登録を開始した。令和 4 年度の組入件数は、2 例/56 例(東京大学医学部附属病院 2 例)となっている。現時点で有害事象は発生していない。

3) AN の身体治療マニュアルの有用性に関する検討

令和 3 年度の報告では、身体的リスクの

高い AN の治療は精神科医が苦手とするところであり、マニュアル化された身体治療は精神科病棟では比較的受け入れが進んでいる現状が明らかとなった。一方、既存の AN の身体治療マニュアルは有効性・安全性の検証が十分ではない。令和 4 年度は AN の身体的リスクに応じ、若年者にも対応できる身体治療マニュアルを作成した令和 4 年度は、AN の身体的重症度を BMI 13 で分け、以下の通りプログラムを作成した。BMI < 13 をプログラム A、BMI ≥ 13 をプログラム B とし、プログラム A (BMI < 13) においては、初期摂取カロリー量を 600kcal/day で開始し、治療開始時は点滴による管理を行う。プログラム B では 1400 kcal で治療を開始し、点滴による管理は行わない。また、AN の入院治療の達成目標については、我が国の医療事情や成人期・若年期も考慮したうえで目標体重を設定した。

4) 小児摂食障害の治療と対応マニュアルの作成および検証

令和 3 年度は、小児期 ED 治療マニュアル作成 WG、FBT マニュアル作成 WG、教育と医療の連携マニュアル作成 WG の研究組織を 13 名の専門家から構成し、小児 ED 治療の文献、ガイドラインをレビューし、マニュアル作成の手順、検証方法を吟味した。養護教諭向けアンケート調査の倫理申請を獨協医大で行い承認を得た(2022.3.14.承認番号 22001)。

小児期 ED 治療マニュアル作成 WG は、Curiosity Quotient (CQ) を作成、および各 CQ ステートメントを作成、デルファイ法による質問フォームを作成した。FBT マニュアル作成 WG は FBT 研修の方法、内容について検討した、教育と医療の連携マニ

アル作成 WG は、全国の養護教諭約 1200 名に対し、小児摂食障害の学校での現状を調査した。

5) 摂食障害の標準的治療の研修システム構築研究

平成 4 年度は、次年度に予定されている、CBT-E、MANTRA および小児治療のパイロット研修に向けての準備を行った。

AN の CBT-E の研修の資料のうちスライド資料を作成した。Oxford 大学の Center for Research on Eating Disorders at Oxford (CREDO) のオンライン研修 (Web-centered training) のスライド資料に基づいて作成した。

研修の準備として神経性やせ症症例の検討のため、CBT-E 開発者の一人 Zafra Cooper 教授のケーススーパービジョンを実施した。令和 3 年度は 13 回、令和 4 年度は 17 回のオンラインでのビデオ会議形式でグループセッションを実施し、7 例の AN 症例について検討を行った。

CBT-E、MANTRA および小児治療の WG の研修計画について、研修目標、研修方略、教育方法を、年度内および長期的な計画について問うアンケートを作成した。

D. 考察

摂食障害の心理的治療について、英国の NICE ガイドライン(2017)では、成人の AN に対して、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。CBT-E は、わが国では、神経性過食症を対象として、保険収載されているが、AN を対象としたエビデンスは確立されていない。海外では、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)で、17歳以上の120名のAN外来患者を対象とし、3群間で同等の有効性が得られた。本研究班では、16歳以上のANを対象として、CBT-E、MANTRAのランダム化研究を実施し、日本人を対象とした理論的根拠に基づく標準的治療のエビデンスを実証し、標準的治療プログラムの普及に寄与する。

令和4年度は、MANTRAランダム化研究は、23例/62例(37.1%)の組み入れが完了し、完遂例は完遂例は、MANTRA群5例、TAU群3例の計8例、MANTRA群の脱落例はなく安全に進捗している。国内の臨床現場での実現可能性は高い。我が国での普及に向けて、治療者研修マニュアルを作成し、最終年度に研修会を実施する予定である。ANに対するCBT-E研究においては、令和4年度にリクルートを開始し、有害事象なく進捗中である。ANに対するMANTRA、CBT-Eの有効性、安全性が確認され、MANTRA、ANに対するCBT-E治療マニュアルを用いた研修会を実施することで、我が国における、標準的な治療プログラムの普及に寄与する。

エビデンスに基づく身体治療マニュアルの作成およびその有効性・安全性を検証する研究については、令和4年度は、A) ANの身体的重症度に応じた分類、B) ANの身体的重症度に応じた治療、C) ANの入院治療の達成目標を検討し、ED身体治療マニュアルを作成した。令和5年度は、本マニュアルを使用してAN患者を対象とした多施設前向き研究を行い、マニュアルの有効性および安全性を検証する。また、マニュアル作成の検討事項であるD) 病院機能や算定要件に応じた治療と医療連携については、

多施設での前向き研究の結果を踏まえ、マニュアルの修正を検討する。対象患者はAN入院治療患者で、前向きシングルアーム試験で、予備的な研究として目標症例数を10例とする。

本研究の期待される成果として、以下が挙げられる。

プライマリーケア、小児科、内科、総合病院精神科、単科精神科等を含むすべての医療機関で連続的、包括的なANの標準的治療に対応可能な医療連携体制の構築を推進する。

小児ED患者支援に関わる多職種を対象とした「小児摂食障害の治療と対応マニュアル」を作成、検証し、小児ED患者の早期介入、健康増進、生活機能の向上、家族や支援者の対応力を向上する。

標準的治療法の研修システムを構築することで、摂食障害治療に対応可能な多職種の育成、エビデンスに基づく標準的治療法の全国への普及を実現し、標準的治療の汎用化、早期介入から外来治療、入院治療、心理療法、身体治療の切れ目のない、地域包括的なケアモデルの構築を推進する。

E. 結論

本研究は、わが国の摂食障害患者に対する標準的治療のエビデンスを実証し、治療の質の均てん化、多職種治療者の対応力の向上、摂食障害患者の健康増進、生活機能の向上に寄与する。今後、エビデンスに基づく身体治療マニュアルの作成およびその有効性・安全性の検証により、AN治療施設の増加と治療の均てん化が期待される。厚生労働省の摂食障害対策、医療連携体制の構築、摂食障害に対応可能な、切れ目のない地域包括ケアシステムの推進に貢献する。

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

各分担研究の記載を参照。

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

各分担研究の記載を参照。