

## 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 国際医療福祉大学医学部精神医学 主任教授  
小松 英樹 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<sup>1)</sup>, 木村大<sup>2)</sup>, 佐藤愛子<sup>2)</sup>, 辻本聡<sup>3)</sup>, 稲葉洋介<sup>4)</sup>, 山口拓允<sup>5)</sup>,  
望月洋介<sup>6)</sup>, 磯部智代<sup>6)</sup>, 水原祐起<sup>7)</sup>, 友竹正人<sup>8)</sup>, 荻原かおり<sup>9)</sup>,  
ヘレン・スタータッフ<sup>10)</sup>

1) 千葉大学子どものこころの発達教育研究センター, 2) 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医, 7) 京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学, 8) 徳島大学大学院医歯薬学研究部メンタルヘルス支援額分野, 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(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。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 et al, 2013)<sup>1)</sup>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<sup>2)3)</sup>。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). 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 et al, 2017; Zipfel et al, 2014)<sup>3),4)</sup>における MANTRA 群、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、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/m<sup>2</sup>)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 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 3 年度の組み入れ件数は合計 7 例 (千葉大学医学部附属病院 3 例、国際医療福祉大学 4 例)、MANTRA 群は 4 例(千葉大学医学部附属病院 1 例、国際医療福祉大学 3 例)、通常の治療群 3 例 (千葉大学医学部附属病院 2 例、国際医療福祉大学 1 例)。MANTRA 介入群では、4 例中、20 週目の中間評価を 3 例、10 週目評価を 1 例で実施した。有害事象なく、安全に実施された。

### 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 NICE ガイドライン(2017)<sup>2)</sup>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

form of 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<sup>5),6)</sup>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<sup>7)</sup>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 et al, 2017)<sup>8)</sup>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) Baenas I, Etxandi M, Munguía L, Granero R, Mestre-Bach G, Sánchez I, Ortega E, Andreu A, Moize VL, Fernández-Real JM, Tinahones FJ, Diéguez C, Frühbeck G, Le Grange D, Tchanturia K, Karwautz A, Zeiler M, Imgart H, Zanko A, Favaro A, Claes L, Shekriladze I, Serrano-Troncoso E, Cecilia-Costa R, Rangil T, Loran-Meler ME, Soriano-Pacheco J, Carceller-Sindreu M, Navarrete R, Lozano M, Linares R, Gudíol C, Carratala J, Plana MT, Graell M, González-Parra D, Gómez-Del Barrio

- JA, Sepúlveda AR, Sánchez-González J, Machado PPP, Håkansson A, Túry F, Pászthy B, Stein D, Papezová H, Gricova J, Bax B, Borisenkov MF, Popov SV, Gubin DG, Petrov IM, Isakova D, Mustafina SV, Kim YR, Nakazato M, Godart N, van Voren R, Ilnytska T, Chen J, Rowlands K, Voderholzer U, Monteleone AM, Treasure J, Jiménez-Murcia S, Fernández-Aranda F. Impact of COVID-19 Lockdown in Eating Disorders: A Multicentre Collaborative International Study. *Nutrients*. 2021 Dec 27;14(1):100. doi: 10.3390/nu14010100.
- 2) Numata N, Nakagawa A, Yoshioka K, Isomura K, Matsuzawa D, Setsu R, Nakazato M, Shimizu E. Associations between autism spectrum disorder and eating disorders with and without self-induced vomiting: an empirical study. *J Eat Disord*. 2021 Jan 6;9(1):5.
- 3) Hosoda Y, Ohtani T, Hanazawa H, Tanaka M, Kimura H, Ohsako N, Hashimoto T, Kobori O, Iyo M, Nakazato M. Establishment of a Japanese version of the Sick, Control, One Stone, Fat, and Food (SCOFF) questionnaire for screening eating disorders in university students. *BMC research notes* 14(1) 142-142 2021.
- 4) Y. Shiko, I. Takashima, I. Dan, Y. Kawasaki. Comparison of variable selection methods for optimizing the calibration of clinical prediction model. *JP Journal of Biostatistics*. In press. 2021.
- 5) Y. Shiko, I. Dan, Y. Kawasaki. Comparison of penalized regression methods for optimizing the parsimony for calibration performance of clinical prediction model in High-Dimensional settings. *JP journal of Biostatistics*. In press. 2021.
- 6) Y. Shiko, S. Yamamoto, Y. Inaba, I. Dan, Y. Kawasaki. Proposal for new calibration index reflecting the decision-making in actual clinical practice: A simulation study. *Advances and Applications in Statistics*. 70(2) 201-218, 2021.
2. 学会発表 なし
- 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.