

厚生労働科学研究費補助金 障害者政策総合研究事業
(障害者政策総合研究事業 精神障害分野)
分担研究報告書

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 教授 (代表)
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
橘 真澄 国立大学法人千葉大学 総合安全衛生管理機構 特任助教

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⁾, 菊池安希子¹⁰⁾
ヘレン・スタータッフ¹¹⁾, ウルリケ・シュミット¹²⁾

1) 千葉大学子ども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科神経科, 7) みずはらくリニック, 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, 10) 武蔵野大学人間科学部 11) 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, 12) キングスカレッジ・ロンドン摂食障害部門

研究要旨

日本人 AN 患者を対象に、通常治療 (Treatment as usual; TAU) に対するマニュアル式モーズレイ神経性やせ症治療 (MANTRA) の有効性を、無作為化比較試験を用いて実施した。対象患者は、16 歳以上 65 歳以下の AN 患者、BMI (Body Mass Index) (kg/m^2) = $14\text{kg}/\text{m}^2$ 以上、目標症例数は、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、1 群 31 名、2 群で 62 名と設定した。介入群は、MANTRA を週 1 回、20 週から 30 週間で実施した。対照群は、通常の治療群 (TAU 群) (心理教育、栄養療法等) とした。主要評価項目は、治療開始から 30 週後の BMI (kg/m^2) 変化量、副次評価項目として、ED 症状評価尺度の変化等とした。令和 6 年 3 月までの組み入れ件数は、30 例 (MANTRA 群 15 例、TAU 群 15 例) であった。30 週目の治療完遂例 18 例を対象に中間解析を実施した結果、主要評価項目 BMI の 0-30 週目の変化量は、MANTRA 群の BMI の変化量は、TAU 群を上回った。30 週目のドロップアウト率は、MANTRA 群は TAU 群に比べて低かった。令和 5 年度に、MANTRA 群の主要評価項目 MANTRA 治療者向けの「MANTRA 治療の手引き」を作成した。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 AN を対象に、MANTRA の実施可能性、有効性が示唆された。本研究は日本人を対象とした AN の標準的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、英国のNICEガイドライン²⁾等で、成人の AN に対して、効果を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。

<中間解析>

中間解析は、予定された必要被験者数(62 例)の半数が登録された時点で行う。ただし、原則として中間解析中も症例登録を継続する。

1. 被験者背景(demographic data) の解析計画
各解析対象集団における被験者背景データ

の分布及び要約統計量を群ごとに算出する。名義変数及び順序変数については、カテゴリの頻度及び割合を群ごとに示す。連続変数については要約統計量(例数、平均値、標準偏差、中央値、四分位範囲、範囲)を群ごとに算出する。

2. 主要評価項目の解析計画

治療開始前、終了後における BMI の変化量の経時的推移を Mixed model により評価し、最小二乗平均値をそれぞれ計算する。

(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 5 年度 3 月末までに、組み入れ件数は 31 例(MANTRA 群 16 例、TAU 群 15 例)完了した。

30 症例を対象に、中間解析を実施した。

令和 5 年度に、MANTRA 群の主要評価項目 MANTRA 治療者向けの「MANTRA 治

療の手引き」を作成した。

<中間解析結果>

令和6年2月までに組み入れが完了した30症例を対象に、中間解析を実施した。

1. 被験者背景

対象患者(n=30)の診断(AN制限型 15例、AN過食/排出型 15例)、性別(女性29、男性1)、平均年齢は26歳(SD=11)、平均罹病期間は6年(SD=9)、平均発症年齢は、20.2歳(SD=6.2)、平均入院回数は、3.3回(SD=5.2)であった。

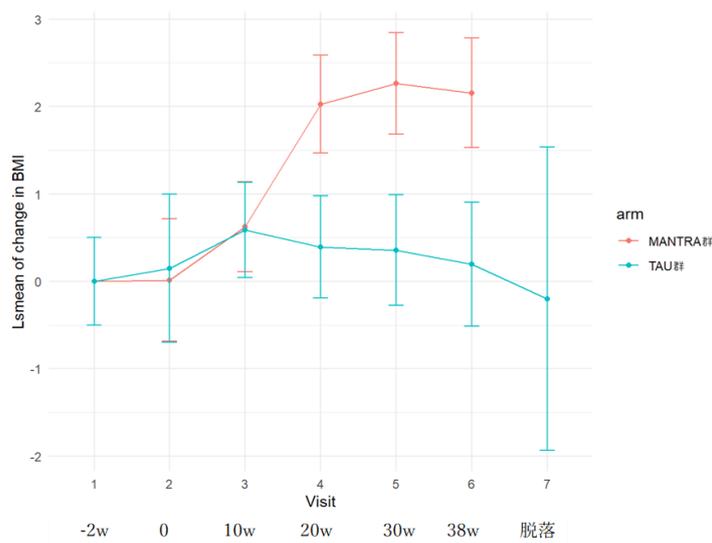
2. 主要評価項目

30週目までの完遂例は、30例中、18例(MANTRA群10例、TAU群8例)の計8例であった。進行中の症例は、6例(MANTRA群4例、TAU群2例)であった。

30週目までの脱落例は、6例(MANTRA群1例、TAU群5例)であった。

完遂例18例を対象に、主要評価項目BMIの0-30週の変化量を解析した結果、MANTRA群 2.40(SD=3.65)(n=10)、TAU群 0.28(SD=1.23)(n=8)と、MANTRA群はTAU群を大きく上回った。(図1)

(図1) 完遂例(n=18)のBMI(kg/m²)の変化量



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、実施可能性、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、標準的な治療として、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、オランダ等各国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。

本研究の中間解析の結果、主要評価項目 BMI の 0-30 週目の変化量は、MANTRA 群の BMI の変化量は、TAU 群を大きく上回った。30 週目のドロップアウト率は、MANTRA 群の脱落率は、TAU 群に比べて低く、また、先行研究⁸⁾の MANTRA 群脱落率 (24.3%)に比して低く、国内での実施可能性は十分であると考えられる。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 5 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

AN を対象とした MANTRA ランダム化研究は、中間評価が終了し、国内での安全性、実施可能性があると考えられた。症例登録は順調に進捗しており、令和 5 年度に、治療者向けマニュアルを完成し、治療者向け研修会も実施した。今後は目標症例数の確保のためのリクルートを継続し、有効性を実証する。本研究は、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。

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

- 論文発表
 - 1) Tose K, Takamura T, Isobe M, Hirano Y, Sato Y, Kodama N, Yoshihara K, Maikusa N, Moriguchi Y, Noda T, Mishima R, Kawabata M, Noma S, Takakura S, Gondo M, Kakeda S, Takahashi M, Ide S, Adachi H, Hamatani S, Kamashita R, Sudo Y, Matsumoto K, Nakazato M, Numata N, Hamamoto Y, Shoji T, Muratsubaki T, Sugiura M, Murai T, Fukudo S, Sekiguchi A. Systematic reduction of gray matter volume in anorexia nervosa, but relative enlargement with clinical symptoms

- in the prefrontal and posterior insular cortices: a multicenter neuroimaging study. *Mol Psychiatry*. 2024 Jan 22. doi: 10.1038/s41380-023-02378-4.
- 2) Sudo Y, Ota J, Takamura T, Kamashita R, Hamatani S, Numata N, Chhatkuli RB, Yoshida T, Takahashi J, Kitagawa H, Matsumoto K, Masuda Y, Nakazato M, Sato Y, Hamamoto Y, Shoji T, Muratsubaki T, Sugiura M, Fukudo S, Kawabata M, Sunada M, Noda T, Tose K, Isobe M, Kodama N, Kakeda S, Takahashi M, Takakura S, Gondo M, Yoshihara K, Moriguchi Y, Shimizu E, Sekiguchi A, Hirano Y. Comprehensive elucidation of resting-state functional connectivity in anorexia nervosa by a multicenter cross-sectional study. *Psychol Med*. 2024 Mar 19:1-14. doi: 10.1017/S0033291724000485.
- 3) Ohsako N, Kimura H, Hashimoto T, Hosoda Y, Inaba Y, Iyo M, Nakazato M. A pilot trial of an online guided self-help cognitive behavioral therapy program for bulimia nervosa and binge eating disorder in Japanese patients. *Biopsychosoc Med*. 2023 Nov 10;17(1):37. doi: 10.1186/s13030-023-00294-1.
- 4) Kurisu K, Nohara N, Inada S, Otani M, Noguchi H, Endo Y, Sato Y, Fukudo S, Nakazato M, Yamauchi T, Harada T, Inoue K, Hata T, Takakura S, Sudo N, Iida N, Mizuhara Y, Wada Y, Ando T, Yoshiuchi K. Economic costs for outpatient treatment of eating disorders in Japan. *J Eat Disord*. 2023 Aug 14;11(1):136. doi: 10.1186/s40337-023-00864-2.
- 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. 摂食障害のスタンダードな治療のひろがりに向けて. *認知療法研究*. 第16巻2号, p.81-90. 2023年.
- 6) 須藤佑輔, 中里道子. モーズレイ式神経性やせ症治療 (MANTRA)の概説と日本での実装における課題. *精神医学*, Vol65, no.9, 2023, 医学書院. 1252-1260.
2. 論文発表
- 1) Nakazato M, Numata N, Kimura H, Sudo Y, Takebayashi K, Isobe T, Mochizuki Y, Mizuhara Y, Tomotake M, Tachibana M, Inaba Y, Kawasaki Y, Ogiwara K, Kikuchi A, Startup H, Schmidt U. Maudsley model of Anorexia treatment for Japanese Outpatient randomized controlled trial (MAJOR study), acceptability of interim findings. The International Conference on Eating Disorders (ICED), 2023年3月14日, (ニューヨーク、米国)
- 2) 中里道子. モーズレイ神経性やせ症治療 (MANTRA)の普及と実践に向けて, 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. 第119回日本精神神経学会, 2023年6月23日 (横浜)
- 3) 中里道子. 日本語版ワークブックを用

- いたモーズレイ式神経性やせ症治療 (MANTRA) シンポジウム 6 摂食障害のスタンダードな心理的アプローチ・身体的アプローチの検討. 第 26 回日本摂食障害学会学術集会. 2023 年 10 月 22 日 (東京)
- 4) 友竹正人, 水原祐起, 中里道子. モーズレイ神経性やせ症 (MANTRA) 研修会. WEB ライブ Q&A. 2023 年 10 月 22 日 (東京)
 - 5) 中里道子. 摂食障害の早期発見と早期介入に向けて. 第 26 回日本精神保健・予防学会学術集会, 教育講演, 2023 年 11 月 26 日 (千葉)
 - 6) 荒井 美音里, 橘 真澄. 精神科病棟での Family Based Treatment (FBT) を用いた入院治療の有用性を検討するカルテ調査研究. 第 26 回日本摂食障害学会学術集会, 2023 年 10 月 22 日
 - 7) 西山 育愛, 橘 真澄. 神経性過食症成人例に対して CBT-E に FBT を併用し良好な転帰を得た 1 例. 第 26 回日本摂食障害学会学術集会, 2023 年 10 月 22 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.