

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

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

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 医学部心療内科学 教授
高倉 修 国立大学法人九州大学 心療内科 講師

研究協力者 野原 伸展¹⁾, 大谷 真¹⁾, 原島 沙季¹⁾, 山崎 允宏¹⁾, 宮本 せら紀¹⁾,
山中 結加里¹⁾, 服部 麻子¹⁾, 栗栖 健¹⁾, 松岡 美樹子¹⁾, 松山 裕²⁾,
田村 奈穂³⁾, 石戸 淳一³⁾, 出水 玲奈³⁾, 中谷 有希³⁾, 小島 夕佳³⁾,
波多 伴和⁴⁾, 山下 真⁴⁾, 富岡 光直⁴⁾, 戸田 健太⁵⁾, 横山 寛明⁵⁾,
麻生 千恵⁵⁾, 末松 孝文⁵⁾, 野口 敬三⁶⁾, 藤井 悠子⁶⁾

1) 東京大学医学部附属病院 心療内科, 2) 東京大学大学院医学系研究科 健康科学・看護学専攻 生物統計学分野/疫学・予防保健学分野, 3) 国立国際医療研究センター国府台病院心療内科, 4) 九州大学病院心療内科, 5) 九州大学大学院医学研究員心身医学, 6) 九州大学病院

研究要旨

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。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。

A. 研究目的

神経性やせ症 (AN) 患者を対象に、通常治療 (Treatment as usual; TAU) に対する拡大版認知行動療法 (Enhanced Cognitive Behavior Therapy; CBT-E) の有効性の評価、AN を対象とした CBT-E の実施マニュアルの作成、それをベースとした治療者養成のための研修を実施することが本研究の目的である。

B. 研究方法

対象: 次の 5 つの導入基準: (1) DSM-5 (精神障害の診断・統計マニュアル 第 5 版) において神経性やせ症の診断基準を満たす、(2) 同意取得時に年齢が 16 歳以上、(3) スクリーニング時の Body Mass Index (BMI) が 14.0 以上 かつ 18.5 未満、(4) 日本に在住し、日本語の読み書きの能力を有する、(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る を満たすものを対象とする。

・サンプルサイズ：研究対象者数は全施設合計で 56 例 (CBT-E 群 28 例、TAU 群 28 例：東京大学医学部附属病院 23 例、国立国際医療研究センター国府台病 10 例、九州大学病院 23 例)を予定している。研究対象者数の設定根拠は、先行研究 1) 2)における CBT-E 群、TAU 群の BMI 変化量 2.1[kg/m²]、0.8[kg/m²]、効果量 0.96 との推定に依拠し、有意水準 $\alpha=0.05$ 、検出力 $\beta=0.80$ とした場合の必要最小症例を各群 19 例と導出し、脱落率を 30%として計算した。

・症例割り付け・登録：UMIN 医学研究支援(症例登録割付)システムクラウド版 [INDICE cloud]を用いて、治療介入を行う 3 施設と BMI を基準とした重症度を層としたランダム化層別割り付けを行う。

・介入：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 Body Mass Index (BMI)を主要評価項目とし、その他、the Eating Disorder Examination-Questionnaire (EDE-Q) 日本語版 EDE-Q-J 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 ITT(Intention to treat analysis)とする。

C. 研究結果

令和 5 年度末までに CBT-E 群 11 例、TAU 群 10 例の合計 21 例の組入が完了した。(令和 4 年度末は 1 例)。脱落は 7 例 (CBT-E 群: 4 例、TAU 群: 4 例) であり、想定した脱落率 30%と同程度で推移している。(令和 5 年度末までに 3 例が 40 週の治療期間完了した。)

D. 考察

リクルート開始から 1 年 2 ヶ月で 21 例の症例登録が完了しており、組入ペースとしては比較的順調であると考えられる。また、脱落率も当初の想定通りであり、実施可能性も十分であると考えられる。

E. 結論

AN を対象とした CBT-E の実施マニュアルは完成し、治療者養成のための研修も実施されてきた。AN 患者に対する CBT-E の有効性の評価研究は現時点でも継続中であるが、症例登録は順調に経過しており、研究期間を延長することで、明確な結果を出すことは可能であると考えている。

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) 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. 11(1) 136
- 2) Nohara N, Yamanaka Y, Matsuoka M, Yamazaki T, Kawai K, Takakura S, Sudo N, Ando T, Matsuyama Y, Byrne S, Grave RD, Cooper Z, Yoshiuchi K. 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. Biopsychosoc Med 2023; 17(1):20
- 3) Himmerich H, Lewis YD, Conti C, Mutwalli H, Karwautz A, Sjögren M, Isaza MMU, Tyszkiewicz-Nwafor M, Aigner M, McElroy SL, Treasure J, Kasper S, The WFSBP Task Force on Eating Disorders*. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines update 2023 on the pharmacological treatment of eating disorders. The World Journal of Biological Psychiatry 2023; Apr 24:1-64.
- 4) Kurisu K, Sato K, Matsuoka M, Otani M, Yoshiuchi K. Thrombocytopenia and PT-INR in patients with anorexia nervosa and severe liver dysfunction. Biopsychosoc Med 2023;17(1):9
- 5) (監訳) 吉内一浩. 「思春期の摂食障害のための認知行動療法 CBT-E マニュアル」, 2023, 金子書房, 東京

*Ursula Bailer, (Austria), Cynthia M. Bulik (USA), Chiara Conti (Italy), Martina De Zwaan (Germany), Angela Favaro (Italy), Fernando Fernandez-Aranda (Spain), Serguei Fetissov (France), Anja Hilbert (Germany), Hubertus Himmerich (UK/Germany), Hans Hoek (Netherlands), Carol Kan (Hong Kong/UK), Olga Karpenko (Russia), Andreas Karwautz (Austria), Siegfried Kasper (Austria), Walter H. Kaye (USA), Yael D. Lewis (Israel), Susan L. McElroy (USA), James Mitchell (USA), Palmiero Monteleone (Italy), Sabrina Mörkl (Austria), Daniel J. Müller (Canada), Hiba Mutwalli (Saudi Arabia), Bruno P. Nazar (Brazil), Hana Papežová (Czech Republic), Jan M. Sjögren (Sweden), Howard Steiger (Canada), Daniel Stein (Israel), Christopher P. Szabo (South Africa), Marta Tyszkiewicz-Nwafor (Poland), Ulrich Voderholzer (Germany), María Mercedes Uribe Isaza (Colombia), Tracey Wade (Australia), Wiesława D. Wranik (Canada), Kazuhiro Yoshiuchi (Japan).

2. 論文発表
 - 1) 吉内一浩、安藤 哲也、高倉修. AN に対する強化型認知行動療法(CBT-E)研修会 (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 2023.10.22 (東京)
 - 2) 野原伸展, 山崎允宏, 吉内一浩. 健常成人に対する EDE-Q-J の確認的因子分析と基準値の作成 第 26 回 日本摂食障害学会学術集会 2023.10.22 (東京)
 - 3) 山中結加里, 吉内一浩、安藤哲也. CBT-E の概要とエビデンス (摂食障害の CBT-E シンポジウム) 第26回 日本摂食障害学会学術集会 2023.10.21 (東京)
 - 4) 吉内一浩. 心療内科の臨床における行動医学的アプローチ. (ワークショップ 4「どうする心身相関～気づきを促すアプローチ～」) 第 64 回日本心身医学会総会 2023.7.2 (横浜)
 - 5) 野原伸展、山中結加里、松岡美樹子、山崎允宏、河合啓介、高倉修、須藤信行、安藤哲也、松山 裕、Susan Byrne、Riccardo Dalle Grave、Zafra Cooper、吉内一浩. 神経性やせ症に対する拡大版認知行動療法と通常治療の多施設無作為並行比較試験: 研究プロトコル紹介 第 64 回日本心身医学会総会 2023.7.1 (横浜)
 - 6) 河合 啓介. 第 9 回中国内観療法大会および世界中医薬联合会内観療法研究専門委員会第六回大会山東省青島市正陽心理病院 シンポジウム 生活習慣病・摂食障害への内観療法への適応 2023.09.23
 - 7) The Japan-Germany Exchange Symposium Billing systems for psychosomatic-diagnostic and therapeutic activities of physicians in Japan KAWAI, Keisuke MURAKAMI, Masato, Deutschen Kollegiums für Psychosomatische Medizin Berlin 2023 .5.4
 - 8) 会長講演 河合啓介 未来に繋ぐ心療内科の叡智 第 27 回日本心療内科学会総会・学術大会 2023.12.9-10
 - 9) 教育講演 河合啓介 認知行動療法を用いた神経性やせ症の入院治療 第 26 回 日本摂食障害学会 2023.10.21-22 東京
 - 10) シンポジウム 河合啓介 摂食障害の CBT-E を実践する上でのポイント 第 26 回 日本摂食障害学会 2023.10.21-22 東京
 - 11) ワークショップ AN を対象とした CBT-E 入門 CBT-E を実践する上でよく相談される疑問点について 河合啓介 第 64 回日本心身医学会総会 2023.7.02
 - 12) 心身医学の在り方に対するリレー講演 河合啓介 第 64 回日本心身医学会総会 2023.7.01 これからの心身医学—ドイツと米国の心身医学の発展から学ぶ
 - 13) シンポジウム 河合啓介 第 119 回日本精神神経学会学術総会 2023.6.22 これからの摂食障害治療を考える：スタンダードな身体管理と精神療法に向けて 日本における CBT (Enhanced cognitive behavior therapy) の研修システム

- 14) シンポジウム 河合啓介 日本心理医療諸学会連合 (U P M) 第 34 回大会 日本内観学会 内観療法の理論と病院臨床における実際 2023 3.12
- 15) 高倉 修. 神経性やせ症に対する CBT-E—神経性過食症に対する CBT-E-との相違点—, 第 63 回日本心身医学会総会, 2023.07.
- 16) 高倉 修. 痩せに対する認知行動療法, 第 63 回日本心身医学会九州地方会, 2024.01.

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) Byrne S, Wade T, Hay P, Touyz S, Fairburn CG, Treasure J et al. A randomized controlled trial of three psychological treatments for anorexia nervosa. *Psychol Med.* 2017;47:2823–33.
- 2) Zipfel S, Wild B, Groß G, Friederich HC, Teufel M, Schellberg D, Giel KE, de Zwaan M, Dinkel A, Herpertz S,

Burgmer M, Löwe B, Tagay S, von Wietersheim J, Zeeck A, Schade-Brittinger C, Schauenburg H, Herzog W; ANTOP study group. Focal psychodynamic therapy, cognitive behaviour therapy, and optimised treatment as usual in outpatients with anorexia nervosa (ANTOP study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2014;383(9912):127-37.

- 3) Otani M, Hiraide M, Horie T, Mitsui T, Yoshida T, Takamiya S, Sakuta R, Usami M, Komaki G, Yoshiuchi K. Psychometric properties of the Eating Disorder Examination-Questionnaire and psychopathology in Japanese patients with eating disorders. *Int J Eat Disord.* 2021;54(2):203-211
- 4) Horie T, Hiraide M, Takakura S, Hata T, Sudo N, Yoshiuchi K. Development of a new Japanese version of the Clinical Impairment Assessment Questionnaire. *BioPsychoSoc Med* 14:19, 2020