

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)
 総括研究報告書

摂食障害に対する効率的かつ効果的な治療方法及び支援方法の開発に資する研究

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医学 教授(代表)
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 病院教授
	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	国立大学法人九州大学 九州大学病院心療内科 講師
	作田 亮一	獨協医科大学医学部小児科学 特任教授
	竹林 淳和	浜松医科大学医学部附属病院精神科神経科 講師
	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
	久我 弘典	国立精神・神経医療研究センター 認知行動療法センター長
	原田 朋子	公立大学法人大阪大阪公立大学大学院医学研究科 講師
	橘 真澄	国立大学法人千葉大学 総合安全衛生管理機構 助教
	川崎 洋平	学校法人埼玉医科大学大学院医学研究科生物統計学 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. 効率的かつ効果的な神経性やせ症の身体治療マニュアルの開発研究、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治療マニュアルを提言し多職種を対象に研修を開催する。

B. 研究方法

本研究班は、研究代表者 1 名と、分担研究者 10 名の、計 11 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から構成される。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。

(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。

2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. 効率的かつ効果的な神経性やせ症の身体治療マニュアルの開発研究、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 医学部精神医学 教授 (代表))

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)

竹林 淳和 (国立大学法人浜松医科大学 医学部附属病院精神科神経科 講師)

川崎 洋平 (学校法人埼玉医科大学 大学院医学研究科生物統計学 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、62 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/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)、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。さらに、MANTRA 群の治療完遂例を対象に、自由記入式で治療の満足度アンケート調査を患者、家族を対象に実施した。

・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 病院教授)
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
九州大学病院心療内科 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ことを目的とする。治療効果は、CBT-EとTAUのランダム化比較試験を多施設共同研究で実施することで検証する。その一環として、日本人AN患者を対象としたCBT-Eの実施プロトコルの作成と、認知行動療法の基盤に沿ったANを対象としたCBT-E治療マニュアルを作成する。ランダム化比較試験と並行し、治療者養成研修を実施する。

・研究対象者数：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)とする。

・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、Clinical Impairment Assessment questionnaire (CIA)日本語版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 Intention to treat analysis (ITT)とする。

3) 効率的かつ効果的な神経性やせ症の身体治療マニュアルの開発研究

分担研究者

竹林 淳和(国立大学法人浜松医科大学
医学部附属病院精神科神経科 講師)
原田 朋子(公立大学法人大阪 大阪公立
大学大学院医学研究科 講師)

AN 患者において、治療開始時 BMI13 以上を RS 発現の低リスク群として開始エネルギー摂取量を一律 1400kcal とした治療プログラムを施行する。主要評価項目を RS の発現(低リン血症)の有無、副次的評価項目を治療開始後の体重増加とし、治療プログラムによる安全性・効率性について検討する。

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(獨協医科大学医学部
小児科学 特任教授)

「小児 ED の治療と対応マニュアル」を作成する。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。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の作成を進めた。はじめての FBT 実践ガイドを完成し摂食障害情報ポータルサイトに公開した。第 27 回摂食障害学会において FBT 研修会を実施した。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。

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
医学部心療内科学 教授)
久我弘典(国立精神・神経医療研究センター
認知行動療法センター長)

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。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。

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

令和6年度末までに組み入れが完了した症例数は41例(目標症例数62例、66.1%)。

完遂件数は、31例(MANTRA群16例、TAU群15例)であった。

令和6年度の組み入れ数は、3施設で10例、完遂例は、3施設で6例であった(10例中4例継続中)。

MANTRA介入を完遂した対象者、家族に対して、アンケート調査を行った結果、良好な治療関係、治療に対する積極的な取り組み、摂食障害の症状に対する理解が深まり、治療に対する高い満足度が得られた、規則的な食習慣の改善が得られた、家族が摂食障害患者の症状に対する対応ができるようになった、といった肯定的な評価が得られた。

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論文、EAT-26 を用いた摂食障害患者のスクリーニング基準に関する論文を公刊した。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、EDE-Q-J (Japanese version of the EDE-Q) の基準値を作成した。

令和6年度末までに CBT-E 群 17 例、TAU 群 15 例の合計 32 例の組入が完了した。

(令和6年度末までに8例が40週の治療期間完了した。)

3) 効率的かつ効果的な神経性やせ症の身体治療マニュアルの開発研究

現在、倫理委員会への申請中であり、承認後に AN 患者のリクルートを開始する。本年度中に合計 30 名の患者のリクルートを見込んでおり、順次解析を行っていく。

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

3つのワーキンググループを構成した。

1) 小児摂食障害治療マニュアル作成ワーキンググループ (WG)、2) 家族療法 (Family Based Treatment; FBT) マニュアル作成 WG を組織した。

1) では、小児摂食障害治療に関わるプライマリー医を対象として治療マニュアルを作成するため、Clinical Question (CQ) を作成し、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、編集を進めた。

2) FBT 初心者を対象とした「はじめての FBT 実践ガイド」を冊子として完成し、摂食障害情報ポータルサイトに公開した。

3) 全国の養護教諭を対象とした主に中学・高校における摂食障害に関する養護教諭 1200 名に対し、摂食障害の認識、対応の現状を質問紙法によって調査し結果を、摂食障害学会雑誌に報告した。

5) 摂食障害の標準的治療の研修システム構築研究

研修会は第27回日本摂食障害学会学術集会(2024年9月7日、8日、東京)とタイアッ

ブ開催とした。研修会は9月8日学術集會会場の研修会場で対面式、講義形式90分で実施された。FBTの原則に基づいた家族への対応、成人の神経性やせ症に対するCBT-E (AN-CBT-E) とMANTRAのパイロット研修を企画、開催し、その効果を評価し、改善点を調べた。FBT研修には27名、MANTRA研修会には54名、AN-CBT-E研修会には30名が参加した。研修前後で効果を評価した。前年度事前のオンデマンド講義+当日ライブ講義の組み合わせで実施したパイロット研修に比較し、CBT-E研修、MANTRA研修の満足度が低く、講義時間が不十分であった可能性がある。研修の改善点としてロールプレイやケース検討などより実践的内容が求められており、オンデマンド講義+当日ライブ講義の組み合わせにこれらを加えた研修が求められる。

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。

MANTRAランダム化研究は、令和5年度末までに、目標症例数の半数の組み入れが終了し、30症例を対象とした中間解析の結果、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。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。

令和6年度末までに組み入れが完了した症例数は41例(目標症例数62例、66.1%)。

MANTRA介入を完遂した対象者、家族に対して、アンケート調査を行った結果、良好な治療関係、治療に対する積極的な取り組み、摂食障害の症状に対する理解が深まり、治療に対する高い満足が得られた、規則的な食習慣の改善が得られた、家族が摂食障害患者の症状に対する対応ができるようになった、といった肯定的な評価が得られた。

CBT-Eランダム化研究は、リクルート開始から2年2ヶ月で32例の症例登録が完了した。組入ペースは昨年度よりやや低下した。脱落率については、想定した30%を下回り25%で推移しているが、目標達成に向け、積極的なリクルートを行っていく方針である。

効率的かつ効果的な神経性やせ症の身体治療マニュアルの開発研究は、日本人を対象として、RSを回避しつつ、より高いカロリーで効率的かつ安全に再栄養が開始できないかという検証を行う。本研究では、ANの治療における安全性を確保しつつ、さらに有効性・効率性の高いプログラムの作成

のため、治療開始時の BMI に応じてエネルギー摂取量、検査、薬剤投与の手順を最適化すべく、実臨床に即して治療開始カロリー上げ、これを前方視的研究で検証する。これにより、AN の治療における安全性を確保しつつ、さらに有効性・効率性の高いプログラムの作成が可能になるものと考えている。

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研究では、令和 5 年度に、FBT 実践ガイドを作成した内容をさらに改訂した。過去に FBT 研修会に参加した経験者を対象にアンケート調査を行い、意見を集約して改訂を行った。完成後、摂食障害情報ポータルサイトに公開した。本ガイドは、児童思春期 AN の標準的治療の対応力向上に寄与すると考えられる。今後全国規模で、このガイドに基づく研修会を開催し、増加している 10 代 AN の心理治療である FBT の実践者を増やすことに貢献する。

摂食障害の標準的治療の研修システム構築研究では、青年期の神経性やせ症に対する標準的治療である Family-based treatment (FBT)、成人の神経性やせ症に対する標準的治療である CBT-E とモーズレイ神経性やせ症治療(Maudsley Anorexia Nervosa Treatment for Adults ; MANTRA)のパイロット研修を企画、開催し、その効果を評価し、改善点を調べた。

開発した研修が、治療実施のための自信と知識の習得に有効であることが示された。今後は、技能や態度の習得のための研修の開発が必要である。開発した研修を継続的にスケールアップして開催できるシステムを開発し、習得した治療法を実装するための課題を抽出、分析し、対策を立てることが必要である。

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。本研究は、児童思春期、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。

摂食障害の治療に関わる多職種を対象とした治療マニュアルを用いて、開発した研修会を健康増進、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、多職種治療者の摂食障害の標準的治療に関する知識、技能、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。本研究で開発された治療マニュアル、研修システムを発展、普及することで、摂食障害の治療者数の拡大、対応力の向上と治療施設の増加、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

各分担報告書に記載のとおり。

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

各分担報告書に記載のとおり。