

2-2 ストレス関連疾患の認知行動療法の治療反応性と 遺伝子・バイオマーカーの探索

主任研究者

国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所

金 吉晴

1. 研究目的

PTSD、摂食障害はいずれも重度ストレス障害であり、精神症状の他に脳機能、遺伝子発現、免疫機能などにも影響を生じている。いずれの疾患に対しても薬物療法の効果は不十分であり、認知行動療法 (CBT) が推奨され、日本でも保険適用となっているが、これまでの効果研究では上述の身体的な治療マーカーは効果指標に挙げられてこなかった。そこで、はじめに当研究部におけるトラウマレジストリ研究の検体を用いて網羅的遺伝子解析・発現解析を行い疾患関連遺伝子をスクリーニングした後に、両疾患に対して保険適用となっている標準的な CBT である持続エクスポージャー療法 (PE) と摂食障害のために構造化された CBT (CBT-E) を実施し、これらのマーカーを治療前後で測定することにより①治療効果の厳密な検証②治療反応性の予測③治療後の再発、社会適応の予測に役立てる。また摂食障害、PTSD の CBT 前後の縦断的観察研究を実施し、CBT による脳神経回路機能の縦断的な変化を計測し、CBT 前後の臨床データ、遺伝子多型・遺伝子発現、神経回路機能の変化との関係性を多変量機械学習アルゴリズム等による解析を用いて明らかにすることで、CBT 効果の神経科学的エビデンスを創出することを目指す。PTSD、ED の疾患横断的な重症化要因を検討することで、トラウマ、食行

動異常の複合的病態理解と治療対応の知見が進展すると期待される。

2. 研究組織

主任研究者：金 吉晴 (国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所)

分担研究者：

安藤 哲也 (国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 行動医学研究部)

堀 弘明 (国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 行動医学研究部)

関口 敦 (国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 行動医学研究部)

吉内 一浩 (東京大学大学院 ストレス防御・心身医学分野)

福土 審 (東北大学大学院 心療内科学)

須藤 信行 (九州大学大学院 医学研究院心身医学)

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)

研究協力者：

成田恵¹⁾、丹羽まどか¹⁾、林明明¹⁾、小川眞太郎¹⁾、富田吉敏²⁾、小原千郷¹⁾、船場美佐¹⁾、高村恒人¹⁾、菅原彩子¹⁾、野原伸展³⁾、松岡美樹子³⁾、山崎允宏³⁾、佐藤康弘⁴⁾、遠藤由香⁴⁾、庄司知隆

4)、田村太作⁴⁾、山口雄平⁴⁾、馬上峻哉⁴⁾、阿部麻衣⁴⁾、山田晶子⁵⁾、村椿智彦⁵⁾、金澤素^{4,5)}、波多伴和⁶⁾、高倉修⁶⁾、中谷有希⁷⁾、小島夕佳⁷⁾、田村奈穂⁷⁾、辻裕美⁷⁾、藤本晃嗣⁷⁾

- 1) 国立精神・神経医療研究センター 精神保健研究所 行動医学研究部
- 2) 国立精神・神経医療研究センター病院 総合診療部心療内科
- 3) 東京大学医学部附属病院 心療内科
- 4) 東北大学大学院 医学系研究科心療内科学
- 5) 東北大学病院心療内科
- 6) 九州大学病院心療内科
- 7) 国立国際医療研究センター 国府台病院 心療内科

3. 研究成果

候補遺伝子解析および網羅的遺伝子発現解析により、免疫・炎症系遺伝子や BDNF 遺伝子を PTSD の候補遺伝子として同定した。これらの遺伝子について、ベースラインデータを用いて、PTSD 症状や認知機能、認知バイアス、血中炎症マーカーとの関連を検討することによって、*CRP* 遺伝子の一塩基多型が PTSD 症状や認知機能、血中炎症分子濃度に関連すること 1)、また *BDNF* 遺伝子の Val66Met 多型がトラウマに関連した注意バイアスに影響すること 2)を見出した。

Covid-19 感染流行のため、リクルートの抑制や停滞、介入の中断を余儀なくされた。感染防止対策（セッション前の体調、濃厚接触等の確認、遠隔での評価等）を行いながら、同時にリクルートや進捗管理を強化し、サンプル数を増やしていく必要がある。

共同研究施設（東北大、東大、九大）の脳画像研究者と研究会を開催し、脳画像研究の実施体制の確認を行った。また、定期的な Web ミーティングを開催し、以下について議論、決定をした。

多施設脳画像撮像を行う際には、MRI 装置の機種の違いによる解析の制限を極小化するために、撮像シーケンスを統一する必要がある。本年度は、各分担施設に設置している 3 テスラ MRI 装置のスペックを確認した。

これらを踏まえて、NCNP と東京大学では国際脳プロトコール、九州大学では革新脳プロトコールに倣った撮像シーケンスによる撮像を行う方針を確認した。更に、MRI 撮像以外にも統一して収集する心理尺度、認知尺度について協議を重ね、収集するデータセットについて確定した。

治療研究については、PTSD に対する PE はトラウマ体験について 30 分以上話すということを含む治療であり、トラウマ焦点化治療の代表的なものである。国際ガイドラインで常に第一選択として推奨されていながら、普及に困難があったが、本研究を通じて、安全に PE を実施するためのマニュアルが作成されつつあり、このことによって PE の指導、普及が容易になるものと考えられる。PE も、また摂食障害に対する CBT-E も Covid-19 感染流行のため、リクルートの抑制や停滞、介入の中断を余儀なくされた。CBT-E については、感染防止対策（セッション前の体調、濃厚接触等の確認、遠隔での評価等）を行いながら、同時にリクルートや進捗管理を強化し、サンプル数を増やしていく必要がある。研究参加者リクルートに困難があったが、摂食障害全国支援センターや摂食障害支援拠点病院のホームページを活用するなどの工夫により、参加者が集まりつつある。引き続き患者リクルートを継続し、研究参加者を増加させる必要がある。

統括、PTSD への CBT 指導

主任研究者：金 吉晴¹⁾

研究協力者：成田 恵¹⁾、丹羽 まどか¹⁾、林 明明¹⁾

所属施設：国立精神・神経医療研究センター

1) 精神保健研究所 行動医学研究部

緒言

PTSD は日本での生涯有病率が 1.3%であり、パニック障害の 1.0%より多く、ありふれた精神疾患である。現在保険適用となっている治療法としては sertraline, paroxetine による薬物療法と、持続エクスポージャー療法 (PE) と呼ばれる認知行動療法がある。薬物療法の効果量は 0.5 に満たないが、PE の効果量は 1.5 を超えており、極めて有効な治療である。筆者はこの開発者である Pennsylvania 大学の Foa 教授に学び、現在は自分でワークショップを開催することの許された指導者資格を得、また臨床家、指導者の育成体制を整備し、それぞれ Foa 教授から認定を受けられる制度を定着させた。しかし同治療法は 1 セッション 90 分、毎日 1-2 時間の宿題をこなす必要があり、治療者、患者とも負担が大きい。他方、合計で 9-15 セッション (毎週行った場合) で治療可能であるので、不完全な治療を行うよりは長期的な恩恵が大きい。本研究を通じて治療効果を客観的に検証することで普及を推進したい。

方法

Zoom を用いた臨床家のスーパーバイズを実施した。患者の治療記録は同意のもとにビデオで撮影し、その記録に基づいて 1 回のセッション毎に 1 時間のスーパーバイズを実施し、臨床家の技能向上を図った。このために、すでに筆者らが作成した PTSD3 項目スクリーニング、妥当性を検証した PTSD 自記式尺度 (PDS)、翻訳を行っ

たスーパーバイザー育成ワークショップの資料、また治療のモニタリング用紙を用いた。

結果

今年度は Covid19 のため、NCNP に患者を呼ぶことに制約があり、NCNP 内でのスーパーバイズは 2 例に留まった。他方、他の施設における PE に対するスーパーバイズを継続的に実施した。また筆者がこれまでに行ったスーパーバイズの経験、記録を参照して、当研究班におけるマニュアルの作成に着手した。

考察

PE はトラウマ体験について 30 分以上話すということを含む治療であり、トラウマ焦点化治療の代表的なものである。国際ガイドラインで常に第一選択として推奨されていながら、普及に困難があったが、本研究を通じて、安全に PE を実施するためのマニュアルが作成されつつあり、このことによって PE の指導、普及が容易になるものと考えられる。

結論

日本での指導経験を通じた PE 指導のマニュアル作成を通じて、ポスト Covid19 における PE 治療の普及に貢献できることが期待される。

参考文献

1. 金吉晴, 小西聖子. PTSDの持続エクスポージャー療法. (Foa, E., 星和書店; 2009.
2. McLean CP, Foa EB. Prolonged exposure therapy for post-traumatic stress disorder: a review of evidence and dissemination. Expert Rev Neurother [Internet]. 2011 Aug [cited 2012 Feb 15];11(8):1151-63.
3. Foa B, SP C. Psychological Theories of

PTSD. In: Friedman M, Keane T, Resich P, editors. Handbook of PTSD. Guilford press; 2007. p. 55–77.

4. Itoh M, Ujiie Y, Nagae N, Niwa M, Kamo T, Lin M, et al. The Japanese version of the Posttraumatic Diagnostic Scale : Validity in participants with and without traumatic experiences. Asian J Psychiatr [Internet]. 2017;25:1–5.
5. Itoh M, Ujiie Y, Nagae N, Niwa M, Kamo T, Lin M, et al. A new short version of the Posttraumatic Diagnostic Scale: validity among Japanese adults with and without PTSD. Eur J Psychotraumatol [Internet]. 2017;8(1):1364119.

ED への CBT-E 指導

分担研究者：安藤哲也¹⁾

研究協力者：小川眞太郎¹⁾、富田吉敏²⁾、小原千郷¹⁾、船場美佐子¹⁾

所属施設：国立精神・神経医療研究センター

1) 精神保健研究所 行動医学研究部

2) 病院 総合診療部心療内科

緒言

摂食障害 (ED) は頻度が高く、重篤で慢性化しやすい生物学的基盤をもつ疾患である。海外では ED に焦点化された認知行動療法の有効性が報告されている。分担研究者の役割は ED 患者に対し、Fairburn らが開発した認知行動療法改良版 (Enhanced cognitive behavior therapy, CBT-E)、前後での症状の改善およびバイオマーカーの変化を検討するため、介入実施共同研究機関を統括し、ED 患者被験者のリクルート、CBT-E 介入を実施すること、介入実施者およびアウトカム評価者を養成することである。

方法

・介入実施共同研究機関の統括：NCNP および介入を実施する東北大学心療内科、東京大学心療内科、国府台病院心療内科、九州大学心療内科の 4 機関による定期ミーティングで、進捗状況確認、課題の解決、連絡調整した。

・被験者リクルート：摂食障害全国基幹センターの情報ポータルサイト、摂食障害治療支援センター、行動医学研究部、各共同研究施設の HP での募集広告により被験者をリクルートした。

・被験者スクリーニング：専門医師の診察の後、半構造化面接：摂食障害評価法 (Eating Disorder Examination, EDE) により診断を確定した。

・神経性過食症に対する CBT-E 実施：Fairburn らの CBT-E ガイドに忠実に、「摂食障害の認知行

動療法 (CBT-E) 簡易マニュアル」およびマテリアルを用いて介入を実施した。

・CBT-E 実施者の養成と介入の質の維持：CBT-E 開発者の Yale 大学の Zafra Cooper 教授のグループ・スーパービジョン (SV) を定期的に開催した。SV20 セッション受講、2 ケース CBT-E 実施をトレーニング修了の基準とした。

・摂食障害評価者の養成：EDE の研修ビデオ (模擬ケース採点を含む) を視聴し、EDE2 例実施でトレーニング修了とした。

結果

・今年度 8 例に CBT-E 介入を新規導入した。うち 1 例が中断、3 例が脱落、1 例が中断した。中断 1 例と脱落 1 例はコロナの影響によるものであった。

・定期ミーティングを 6 回実施した。

・SV を 19 回開催した。1 名がトレーニング修了、3 名にトレーニングを継続中である。

・摂食障害評価者の養成

EDE の実施者を新たに NCNP に 2 名養成した。

考察

Covid-19 感染流行のため、リクルートの抑制や停滞、介入の中断を余儀なくされた。感染防止対策 (セッション前の体調、濃厚接触等の確認、遠隔での評価等) を行いながら、同時にリクルートや進捗管理を強化し、サンプル数を増やしていく必要がある。

結論

CBT-E の介入実施者・評価者の養成と ED 患者への CBT-E 介入を実施した。Covid-19 感染拡大防止に努めながら、介入を促進していく必要がある。

参考文献

1. 安藤哲也：摂食障害の認知行動療法改良版 (Enhanced Cognitive Behavior Therapy: CBT-E). 精神神経学雑誌 122(9): 643-657, 2020
2. 高倉 修：摂食障害と認知行動療法. 医学と薬学. 77(9):1249-1257, 2020
3. 安藤哲也：わが国における摂食障害の治療体制. 77(9): 1299-1304, 2020

ゲノム、炎症マーカー解析

分担研究者：堀 弘明

所属施設： 国立精神・神経医療研究センター

精神保健研究所 行動医学研究部

緒言

PTSD、摂食障害の治療では認知行動療法が推奨され、日本でも保険適用となっているが、疾患の病態に基づく生物学的な治療マーカーの開発は進んでおらず、客観的な効果予測指標や治療反応性指標は存在しない。本研究では、はじめに当研究部においてこれまでに集積してきたトラウマレジストリ研究の検体を用いて遺伝子解析および網羅的遺伝子発現解析を行い、疾患関連遺伝子マーカーを同定する。さらに、両疾患に対する標準的認知行動療法を行い、同定された遺伝子マーカーの治療効果予測指標や治療反応性指標としての有用性を検討し、臨床場面で使用可能な指標の開発を目指す。

方法

本研究の一部として、PTSD 患者および健常対照者を対象に、心理臨床評価、認知機能検査、炎症系分子等の血中濃度測定、末梢血 DNA・RNA 解析を包含した研究を実施している。現在までに PTSD 患者・健常対照者の合計約 220 例についてのデータ・サンプルを取得済みである。本年度は、これらのデータ・サンプルを用いて遺伝子解析（SNP 解析）および末梢血 RNA を用いたマイクロアレイによるトランスクリプトーム解析を中心に検討を行った。

結果

候補遺伝子解析および網羅的遺伝子発現解析により、免疫・炎症系遺伝子や *BDNF* 遺伝子を PTSD の候補遺伝子として同定した。これらの遺

伝子について、ベースラインデータを用いて、PTSD 症状や認知機能、認知バイアス、血中炎症マーカーとの関連を検討することによって、*CRP* 遺伝子の一塩基多型が PTSD 症状や認知機能、血中炎症分子濃度に関連すること¹⁾、また *BDNF* 遺伝子の Val66Met 多型がトラウマに関連した注意バイアスに影響すること²⁾を見出した。

考察

心理臨床評価や認知機能を詳細に検討するとともに、遺伝子解析・発現解析、炎症分子解析を行うことで、*BDNF* 遺伝子および *CRP* 遺伝子が PTSD の病因・病態に重要な役割を果たす可能性が示唆された。

結論

今後、上記の遺伝子マーカーが PTSD に対する認知行動療法の効果予測指標およびサロゲートマーカーになり得るかを検討する必要がある。摂食障害についても、被験者リクルートを継続し、必要なサンプルを収集後、同様の検討を行う計画である。

参考文献

1. Otsuka T, Hori H, Yoshida F, et al. Association of CRP genetic variation with symptomatology, cognitive function, and circulating proinflammatory markers in civilian women with PTSD. *J Affect Disord.* 2021; 279: 640-649.
2. Hori H, Itoh M, Lin M, et al. Childhood maltreatment history and attention bias variability in healthy adult women: role of inflammation and the BDNF Val66Met genotype. *Transl Psychiatry.* 2021; 11: 122.

CBT 効果を予測する脳画像バイオマーカーの検証

分担研究者：関口敦¹⁾

研究協力者：高村恒人¹⁾、菅原彩子¹⁾

所属施設：1) 国立精神・神経医療研究センター
精神保健研究所 行動医学研究部

緒言

PTSD および摂食障害 (ED) の有効な治療法である認知行動療法 (CBT) において、治療ターゲットとなり得る認知心理学的特徴は、自己記入式の質問紙や構造化面接、認知課題などにより計測されている。しかし、これらは患者の意図や操作に依存する測定方法であり、診断や治療の指標として活用しうるバイオマーカーとしてはやや客観性に欠けるとの懸念がある。客観的なバイオマーカーを特定するには、患者の操作が介在しない脳画像データが有用であり、過去の研究においては、PTSD では情動処理や情動抑制に着目した研究 (Lanius, 2006 ; Francati, 2007 ; Etkin, 2007 ; New, 2009) などが行われている。また、米国の NIMH で提言された Research Domain Criteria (RDoC) では、精神疾患は疾患横断的なバイオマーカーを基軸とした疾患再定義が必要と提言されており (Insel 2015)、PTSD および ED を疾患横断的に扱う本研究はこの流れに沿うものである。

方法

代表施設 (NCNP) と共同研究施設 (東北大、東大、九大) で CBT 前後に、脳 MRI 撮像 (T1WI、T2WI、DWI、Resting state fMRI) の撮像、心理評価を行う。PTSD および ED 群の組み入れ予定数を 20 名とし、CBT 前後の縦断データが 20 例以上集まった時点で縦断画像データを用いた解析に着手する。CBT の主要アウトカムである

PTSD および摂食障害の症状尺度 (CAPS および EDE 面接) を予測する因子を、脳画像データから得られる多様な変数から推定することにより、治療反応性予測マーカーを特定の特定を目指す。

倫理的配慮

本研究はヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針 (平成 29 年改訂版) を順守し、各分担研究者・研究協力者所属施設の倫理委員会承認のもと研究を実施する。脳画像研究に関しては、NCNP、東北大、九州大の倫理審査の承認を既に受けている。

MRI 撮像には米国 FDA 基準・JIS 規格 (JISZ4951) を満たしたパルスシーケンスを用い、安全性を担保する。体内金属・医療機器の危険性に関しては、事前のチェックシートで確認し、対象から除外する。実験者／被験者が不用意に検査室に持ち込む磁性体の危険性については、計測前の十分なチェックにより防止する。認知心理テストに関しては、汎用されている認知心理テストを採用するため、被験者は過度な負荷は少ないと考えている。

結果

共同研究施設 (東北大、東大、九大) の脳画像研究者と研究会を開催し、脳画像研究の実施体制の確認を行った。また、定期的な Web ミーティングを開催し、以下について議論、決定をした。

多施設脳画像撮像を行う際には、MRI 装置の機種の違いによる解析の制限を極小化するために、撮像シーケンスを統一する必要がある。本年度は、各分担施設に設置している 3 テスラ MRI 装置のスペックを確認した。

これらを踏まえて、NCNP と東京大学では国際脳プロトコル、九州大学では革新脳プロトコルに倣った撮像シーケンスによる撮像を行う方

針を確認した。更に、MRI 撮像以外にも統一して収集する心理尺度、認知尺度について協議を重ね、収集するデータセットについて確定した。

令和 2 年度は、ED 患者のベースラインデータ 6 例を収集して、CBT 導入に至った患者の縦断データ 2 例の収集を完了した。PTSD 患者に関しては、ベースラインデータ 5 例を収集したが、治療研究にエントリーできたものがいなかった。

考察

初年度は主に準備フェーズではあるが、各施設の脳画像研究者との連携を密に持つことができた。ED の脳画像研究では、以前より各施設において実施してきた経験が蓄積されており、施設ごとの特徴を生かした共同研究体制が構築できている。

しかし、COVID19 の影響により、各施設での倫理審査の中断、人を対象とした研究の中断の影響によりデータ収集開始が予定より大幅に遅れ、さらに研究再開後にも患者の受診控えが続いており、症例数の積み上げに支障をきたしている。

不安を抱きやすい患者群を対象としていることから、今後も COVID19 の影響は避けられないものと考えられ、研究計画の微修正の検討も必要かもしれない。例えば、CBT 以外の治療前後のデータの活用や、過去の脳画像データ等も本研究に活用する道を拓いていくことも検討していきたい。

結論

今後は、継続的なデータ収集を行うフェーズに入るが、次年度以降も COVID19 の影響が続くことが懸念される。具体的には、患者の受診控えによる症例登録の遅れが続く恐れがあり、研究計画の修正も視野に入れる必要があると考えている。

参考文献

1. Lanius RA, Bluhm R, Lanius U, Pain C (2006) A review of neuroimaging studies in PTSD: heterogeneity of response to symptom provocation. *J Psychiatr Res* 40 (8):709-729.
2. Francati V, Vermetten E, Bremner JD (2007) Functional neuroimaging studies in posttraumatic stress disorder: review of current methods and findings. *Depress Anxiety* 24 (3):202-218.
3. Etkin A, Wager TD (2007) Functional neuroimaging of anxiety: a meta-analysis of emotional processing in PTSD, social anxiety disorder, and specific phobia. *Am J Psychiatry* 164 (10):1476-1488.
4. New AS, Fan J, Murrough JW, Liu X, Liebman RE, Guise KG, Tang CY, Charney DS (2009) A functional magnetic resonance imaging study of deliberate emotion regulation in resilience and posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 66 (7):656-664.
5. Insel TR, Cuthbert BN. (2015) Medicine. Brain disorders? Precisely. *Science* 348(6234):499-500.

ED への CBT-E 実施、バイオマーカー測定

分担研究者：吉内一浩¹⁾

研究協力者：野原伸展¹⁾、松岡美樹子¹⁾、山崎允宏¹⁾

所属施設：1) 東京大学医学部附属病院 心療内科

緒言

摂食障害 (Eating Disorder; ED) は、複数の有効性を認めた治療法はあるも、治療は困難を極めることが多く、慢性化しやすい精神疾患の1つである。日本は欧米先進国と同様 ED の多発国であるが、ED の医療体制は十分とは言えず、研究資源も少ない¹⁾。現在、ED 特有の病理に有効な薬物は存在せず、開発される見通しも立っていない。そのため、食事・栄養療法、身体管理、心理社会的治療(精神療法)が主たる治療となっている²⁾。心理社会的治療(精神療法)の1つとして、2008年に Fairburn らによって開発された摂食障害の認知行動療法「改良版」(enhanced cognitive behavior therapy : CBT-E)³⁾ は、その効果検証が世界中で進められてきている。Fairburn らは、神経性過食症(Bulimia nervosa; BN)に対する CBT-E は、プログラム完遂者の60%に有効であり、対人関係療法⁴⁾や精神分析⁵⁾よりも治療効果が高いことを報告している。また、最も治療困難とされる成人の神経性やせ症(Anorexia nervosa; AN)に対しても、CBT-E は従来の専門家による最適化された外来治療と同等以上の効果があるという報告もある⁶⁾。CBT-E は治療がマニュアル化されているため、習得、普及の障壁が低いことも他の治療法に比べ優れている点である。現在、日本においては、マニュアル化された ED の心理社会的治療ほとんど実施されておらず、日本人に対する上記の治療法の有効性についてのエビデンスは存在していない。この状況を鑑み、日本人の神経性過食症患者を対象に摂食障害のための

認知行動療法 CBT-E の有効性の検証を目的とする研究を行うこととした。さらに、治療前後で、臨床的な改善と合わせて炎症、免疫マーカーおよび関連する遺伝子解析、発現解析を行うこととした。遺伝学的検討としては、はじめに疾患群と健常対照群を比較するデザインで網羅的解析(GWAS, DNA メチローム, トランスクリプトーム解析)を行い、疾患に関連する遺伝子・分子をスクリーニングする。この方法で選定された遺伝子に加え、ストレス関連疾患共通の候補遺伝子、さらに ED との特異的な関連が検討されている遺伝子に焦点を当てる。

方法

摂食障害のための認知行動療法 CBT-E 治療の有効性評価を目的に、研究参加者を摂食障害のための認知行動療法 CBT-E を受ける群と、通常治療 (Treatment as usual; TAU) を受ける群にランダムに割り付けを行う無作為化比較試験の形式を採用した。ランダム割り付けについては施設と重症度で層別化を行っている。

主要評価項目は、治療介入開始後 20 週時点で、下記 3 項目が同時に成立することの可否とした。1. 過去 4 週間の過食エピソードおよび不適切な代償行動が平均して週 1 回未満(4 週間で 4 回未満)である

2. 自己評価が体型及び体重の影響を過度に受けていない

3. Body Mass Index (BMI) が 17.5kg/m² より大きく、かつ 40 kg/m² 未満

研究対象者の研究参加期間は治療開始から 80 週までとした。本施設で予定している研究対象者数は、30 例 (CBT-E 群 15 例, TAU 群 15 例) である (全施設では 140 例 (CBT-E 群 70 例, TAU 群 70 例))。

また、治療前後で、脳 MRI 撮像 (T1WI, T2WI、

DWI、Resting state fMRI) の撮像、遺伝子多型・遺伝子発現解析のための採血、心理評価を行う。

結果

2021年3月現在、本施設での研究対象者数はCBT-E群2名(1名は40週時点で脱落)、TAU群0名(全施設の合計実施症例数:6名)であり、目標とした症例数分の結果が得られていないため、研究期間を延長として対応している。

考察

結果が得られていないため、データ解析は行えていないが、信頼性の高い治療介入研究とするためには、サンプルサイズを大きくする必要があり、摂食障害患者の研究脱落率が高いことを考慮すると、多施設共同研究の枠組みで研究を進めることが重要であり、研究の枠組みを構築し、進行中であるという意義は大きいと考えられる。

結論

リクルート中ではあるが、多施設共同研究の枠組みによる研究の意義は大きく、研究を継続する。

参考文献

1. 安藤哲也.(2017). 【メンタルヘルス研究と社会との接点】 厚生労働省摂食障害治療支援センター設置運営事業の背景、現状と課題. 精神保健研究(30), 43-51.
2. 日本摂食障害学会.(2012). 摂食障害治療ガイドライン. 東京: 医学書院.
3. 切池信夫.(2010). 摂食障害の認知行動療法. 東京: 医学書院.
4. Fairburn, C. G., Bailey-Straepler, S., Basden, S., Doll, H. A., Jones, R., Murphy, R., Cooper, Z. (2015). A transdiagnostic comparison of enhanced cognitive behaviour therapy (CBT-E) and

interpersonal psychotherapy in the treatment of eating disorders. Behaviour Research and Therapy, 70, 64-71.

5. Poulsen, S., Lunn, S., Daniel, S. I., Folke, S., Mathiesen, B. B., Katznelson, H., & Fairburn, C. G. (2014). A randomized controlled trial of psychoanalytic psychotherapy or cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa. American Journal of Psychiatry, 171(1),109-116.
6. Zipfel, S., Wild, B., Gross, G., Friederich, H. C., Teufel, M., Schellberg, D., Herzog, W. (2014). Focal psychodynamic therapy, cognitive behaviour therapy, and optimised treatment as usual in outpatients with anorexia nervosa (ANTOP study): randomised controlled trial. Lancet, 383(9912),127-137.

ED への CBT-E 実施、バイオマーカー測定

分担研究者：福土 審¹⁾

研究協力者：佐藤康弘¹⁾，遠藤由香¹⁾，庄司知隆¹⁾，田村太作¹⁾，山口雄平¹⁾，馬上峻哉¹⁾，阿部麻衣¹⁾，山田晶子²⁾，村椿智彦²⁾，金澤素^{1,2)}

所属施設： 1) 東北大学大学院 医学系研究科心療内科学， 2) 東北大学病院心療内科

緒言

ストレス関連疾患は、現代の日本において重視されている様に見えながら、実は十分な手当がなされていない疾患と言えるであろう。中でも心身症がその代表格である。心身症はストレスにより発症・増悪する内科疾患である。心身症においては脳からの遠心性信号による各身体臓器の機能異常の病態を有する。これとは逆に、各身体臓器から脳に向かう信号の重要性も判明して来ている。このような脳と各身体臓器の双方向の信号授受の中でも消化管との関連が脳腸相関である。食行動は脳腸相関の面からその成り立ちを科学的に分析することが可能であり、脳腸相関を軸に、ストレス関連疾患全体に応用可能な原理を追求することができ、摂食障害もその中に含まれる。

摂食障害の神経性過食症(bulimia nervosa: BN)患者に対する治療法としてエビデンスがあるのは selective serotonin transporter inhibitor (SSRI) であるが、薬物療法単独で寛解に至る例は多くない。摂食障害に対する心理療法としてエビデンスがあるのは認知行動療法(cognitive behavioral therapy: CBT)であり、特にその強化型の CBT-enhanced (CBT-E)の効果が優れている。これは本邦でもプログラム化されている。本研究の目的は、本邦において BN に対する CBT-E のエビデンスを集積することである。併せて摂食障害・心身症のバイオマーカーの一端を明らかにした。

方法

東北大学病院心療内科を受診する BN 患者を対象とする。無作為化比較臨床試験のデザインで CBT-E または対照療法(treatment as usual: TAU)を実施した。

また、健常者・心身症患者 58 例の内臓感覚刺激時の視床下部-下垂体-副腎皮質(hypothalamic-pituitary-adrenal: HPA)反応と不安、内臓感覚の関連性を検討した。

結果

スクリーニングを行ったのは 9 名である。うち 6 人を不適格で除外した。2 名の説明・同意が得られ、TAU 1 例、CBT-E 1 例に割り付けられた。しかし、新型コロナウイルス感染流行の影響で治療開始を待っている間に 2 例とも脱落した。更なる 1 例はスクリーニングが終わり、同意取得に至る前である。

内臓感覚刺激時の adrenocorticotrophic hormone (ACTH)反応により、対象者を平坦 65.5%、低下 24.2%、上昇 10.3%に分類可能であった。この反応パターンにより、corticotropin-releasing hormone (CRH)負荷に対する ACTH-cortisol 応答が上昇>平坦>低下に配列した。不安感受性は低下>平坦であった。内臓感覚の疼痛閾値と不快閾値は平坦>上昇であった。

考察

無作為化比較臨床試験への症例の組み入れが新型コロナウイルス感染流行の影響を受けたものの、試験システムの体制を充実させることが可能であった。継続的に試験を実施して行く。

ストレス関連疾患は、心理社会的ストレスが負荷されることによる症状の発症・増悪により診断できるが、ストレス応答の中核をなすバイオマーカーに乏しいことがその科学的診療を阻む要因

である。内臓感覚刺激は、内的感覚ストレスであり、その応答パターンと CRH 負荷時の HPA 応答パターンが一致したことは当然のように見えるが、人間で実証した研究はない。しかも、内臓感覚刺激時の HPA 応答が大きいほど閾値は低く、内臓感覚刺激時の HPA 応答が低下するほど不安感受性が大きいことが明らかになった。今後これらを左右する更なる決定要因の研究が有望である。

患者の新規の組み入れ困難は、年度初頭に予想した通りであり、新型コロナウイルス感染流行は未だ収束していない。今後、新型コロナウイルス感染流行に注意しながら慎重に研究を進める必要がある。分担研究者は、ライフサイエンスに関する研究について関係法令、指針等に従って研究を進めている。

結論

本邦において BN に対する CBT-E のエビデンスを集積することは極めて重要である。併せて摂食障害・心身症のバイオマーカーの一端を明らかにする研究の価値は高く、今後の展開が期待される。

参考文献

1. 佐藤 康弘, 福土 審. 脳画像解析による精神疾患の診断・評価の可能性. 摂食障害の脳画像解析. 臨床精神医学 49 (4): 513-517, 2020.
2. 佐藤 康弘, 福土 審. ストレス関連疾患の合併症状. 摂食障害の合併症状. 心身医学 60 (1): 26-30, 2020.
3. 山田 和江, 光永 憲香, 遠藤 由香, 今 愛美, 長沼 淳也, 村椿 智彦, 福土 審. 神経性やせ症患者の食品嗜好の研究. 心身医学 60 (6): 521-531, 2020.
4. Yamaguchi Y, Shoji T, Endo Y, Sato Y, Tamura D, Fukudo S. Psychological features of functional dyspepsia are different from those of eating disorders including avoidant/restrictive food intake disorder, especially in terms of trait anxiety. *Gastroenterology* 158 (6): S52, 2020 (Abstract).
5. 齋藤 脩悟, 谷口 冬馬, 佐藤 康弘, 庄司 知隆, 町田 知美, 遠藤 由香, 町田 貴胤, 田村 太作, 福土 審. 神経性やせ症患者の制限型と過食排出型における腎機能の比較検討. 心身医学 60 (3): 272, 2020 (Abstract).
6. 町田 知美, 町田 貴胤, 庄司 知隆, 遠藤 由香, 布田 美貴子, 岡本 智子, 福土 審. 食育を意識したNSTの関わりが奏功した回避制限性食物摂取症11歳女児症例. 心身医学 60 (3): 271, 2020 (Abstract).
7. Yagihashi M, Kano M, Muratsubaki T, Morishita J, Kono K, Tanaka Y, Kanazawa M, Fukudo S. Concordant pattern of the HPA axis response to visceral stimulation and CRH administration. *Neurosci Res* Mar 27: S0168-0102(21)00067-5, 2021. doi: 10.1016/j.neures.2021.03.004. Online ahead of print.

摂食障害の治療プログラムの開発

分担研究者：須藤信行^{1) 2)}

研究協力者：波多伴和²⁾、高倉修²⁾

所属施設：

1) 九州大学大学院 医学研究院心身医学

2) 九州大学病院 心療内科

緒言

摂食障害(ED)は先進国で増加傾向にあり、本邦も例外ではない。現在のところ標準的治療法が存在しないが、近年、拡大版認知行動療法(CBT-E)の有効性を示す結果が海外から報告され、注目されている。

本研究は、多施設共同で日本人の神経性過食症(BN)患者に対して適用可能なCBT-Eの有効性を検証し(ランダム化比較試験)、さらに本治療に有効な患者群を同定および治療反応性のバイオマーカーを特定することを目的とする。

方法

摂食障害(ED)の治療プログラムの効果検証CBT-E実施または通常治療(TAU)を実施する。CBT-E実施前後でのバイオマーカー測定(脳MRI撮像(T1WI、T2WI、DWI、Resting state fMRI)の撮像、遺伝子多型・遺伝子発現解析のための採血、心理評価)する予定(各群20例を予定)。

結果

1. 国立精神・神経医療研究センター、東北大学、東京大学、国立国際医療研究センターおよび九州大学病院すべての施設での倫理申請が終了し、介入を開始した。

2. 月に1回、各施設の代表者によるWeb会議が行われ、進捗などを共有している。

3. 九州大学病院ではCBT-E群1例、通常治療(TAU)群2例に介入が開始された。これに伴い

CBT-E実施群については治療前の頭部MRI撮像、採血サンプル採取が行われた。

4. 治療者育成、治療の進行確認のために開発者によるスーパービジョンが月に2回ウェブ会議方式進行中である(開発者の一人であるCooper教授による)。

5. ホームページへの分かりやすい表示や摂食障害治療支援センター関連ホームページへの掲載などの広報の工夫により、18名の研究参加希望者が得られている。

考察

筆者らは、これまで一部のAN入院患者に対し、従来の「行動制限を用いた認知行動療法」¹⁾に加え、Fairburnの開発したCBT-Eの技法を取り入れる試みを行っており、患者及び治療者の病態理解の深化と有効性を実感している。

研究参加者リクルートに困難があったが、摂食障害基幹センターや治療支援センターのホームページを活用するなどの工夫により、参加者が集まりつつある。引き続き患者リクルートを継続し、研究参加者を増加させる必要がある。

CBT-Eが有効であることは欧州各国から報告されており²⁾³⁾、我が国でのEDに対する標準的治療法を確立する上で、CBT-Eが重要な規範となる可能性が考えられる。

結論

EDに対する有効な治療法の開発には、本研究のさらなる継続・展開が重要である。今後も症例数を増やしていく。

参考文献

1. Amemiya N, Takii M, Hata T, Morita C, Takakura S, Oshikiri K, et al. The outcome of Japanese anorexia nervosa patients treated with an inpatient

therapy in an internal medicine unit. *Eating Weight Disord EWD*. 2012;17(1):e1–e8.

2. Poulsen S, Lunn S, Daniel SI, Folke s, Mathiesen BB, Katznelson H, Fairburn CG, Arandomized controlled trial of psychoanalytic psychotherapy or cognitive-behavioral therapy for bulimia nervosa. *Am J Psychiatry*. 2014; 171:109-16
3. Dalle Grave R, Calugi S, Conti M, Doll H, Fairburn CG. Inpatient cognitive behaviour therapy for anorexia nervosa: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*. 2013;82(6):390–8.

ストレス関連疾患の認知行動療法の治療反応性と遺伝子・バイオマーカーの探索

分担研究者：河合啓介¹⁾

研究協力者：中谷有希¹⁾、小島夕佳¹⁾、田村奈穂¹⁾、辻 裕美¹⁾、藤本晃嗣¹⁾

所属施設：1) 国立国際医療研究センター国府台心療内科

緒言

摂食障害 (Eating disorders; ED) は頻度が高い疾患で、治療が困難で慢性化しやすい。現在、食事・栄養療法、身体管理、心理社会的治療 (精神療法) が治療の主である¹⁾。心理社会的治療のうち、欧米でエビデンスが証明されているのは青年期の AN に対する Family based treatment (FBT) や、成人の神経性過食症患者 (Bulimia nervosa; BN) や過食性障害 (Binge eating disorder; BED) に対する ED に特化した認知行動療法 (cognitive behavior therapy; CBT) 等である。日本では、日本人を対象にした心理社会的治療の有効性のエビデンスは皆無である。ED に対する CBT のプロトコルのうち、2008 年に Fairburn CG らによって開発された摂食障害の認知行動療法「改良版」(enhanced cognitive behavior therapy: CBT-E)²⁾ は、その効果検証が世界中で進められている。本研究の日本人の神経性過食症患者を対象に、摂食障害に特化した CBT の有効性を多施設共同研究による無作為化比較対象試験 (Randomized Controlled Trial; RCT) によって検証することである。

方法

介入研究:ED の CBT-E の効果を多施設共同無 RCT で検証するための研究体制およびプロトコルを構築した³⁾。参加施設は国立精神・神経医療センター、東北大学、東京大学、国立国際医療

研究センター国府台病院、九州大学である。対象者：Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-5 に基づく BN 患者。研究対象者数：140 例 (試験治療群 70、対照治療群 70)。分担の国府台病院での研究対象者数：24 例 (試験治療群 12、対照治療群 12) である。CBT-E 群に対しては CBT-E を、TAU (Treated as usual) 群においては各施設でこれまで BN になされてきた通常の治療を実施する。評価は介入実施前、介入開始 6 週間後(T1)、20 週間後(T2)、40 週間後(T3)、80 週間後(T4)に実施する。主要評価項目は、EDE による面接評価や Body mass index(BMI)などによる神経性過食症の寛解である。

本研究は、倫理委員会の承認 (国立国際医療研究センター倫理委員会:NCGM-G-003044-01) を受けている。さらに、新型コロナウイルス感染症の感染拡大を鑑み、来院が困難な事情・状況が生じた場合は電話やオンラインでの遠隔で実施することも許容するオンライン診療が可能になるようにプロトコルを変更して倫理委員会の承認を得た。

結果

適格性評価を実施し 4 例が本研究にエントリーしている。CBT-E 群は 2 例であり、1 例目は T3 修了、2 例目は T2 を修了した。この 2 例目は、新型コロナウイルス感染症の影響もあり、外来受診回数が減少し、心理面接回数はプロトコルより遅延している。TAU 群は 2 例である。2 例目とも T2 修了であるが、その内、1 例は研究参加を中止して CBT-E への変更を希望している。さらに、本研究で養成した CBT-E 実施者が講師として「神経性過食症に対する認知行動療法 (CBT-E) 研修会 (第7回目) が2020年12月20日本年度を開催し、91名がWeb形式の講習会に参加した。

考察

本研究によりCBT-Eの有効性の多施設共同RCTが開始された。新型コロナウイルス感染症の影響もあり、本研究へのエントリー数や修了数は予定より少ない。プロトコルを現況にあわせて改変してオンライン診療も可能になったため、今後は症例数の増加が期待される。本研究は我が国におけるエビデンスに基づくEDの治療法の普及に貢献するように研究を推進する。

結論

CBT-Eの有効性をRCTで検証する研究を進めている。症例数の増加が望まれる。

参考文献

1. Mitchell, JE and Peterson, CB, Clinicalpractice :Anorexia nervosa. N Engl J Med. 2020 Apr 2;382(14):1343-1351. doi: 10.1056/NEJMcp1803175.
2. Fairburn, CG. Cognitive behavior therapy and eatingdisorders. The Guilford Press, New York, 2008.
3. Ohara C, Sekiguchi A, Takakura S, Endo Y, Tamura T,Kikuchi H, Maruo K,Sugawara N, Hatano K, Kawanishi H, Funaba M, Sugawara A, Nohara N, Kawai K, Fukudo S, Sudo N, Cooper Z, Yoshiuchi K and Ando T Effectiveness of enhanced cognitive behavior therapy for bulimia nervosa in Japan: a randomized controlled trial protocol BioPsychoSocial Medicine 2020 14:2. <https://doi.org/10.1186/s13030-020-0174-z>

2-2 Bio-genome markers of treatment responsiveness of severe-stress related mental disorders

Kim Yoshiharu

National Institute of Mental Health
National Center of Neurology and Psychiatry

Post-traumatic stress disorder (PTSD) and eating disorders are both severe stress disorders that affect not only psychological symptoms but also brain function, gene expression and immune function. Cognitive-behavioral therapy (CBT) has been recommended and is now covered by insurance in Japan, but studies of its effectiveness have not included the physical markers mentioned above. In this study, we first screened for disease-related genes using samples from the Trauma Registry Study in our department, and then compared the results with those of standard CBT (PE) and structured CBT for eating disorders (CBT-E), both of which are covered by insurance. These markers will be measured before and after treatment to (1) rigorously validate treatment effects, (2) predict treatment response, and (3) predict post-treatment relapse and social adjustment. We will also conduct a longitudinal observational study before and after CBT for eating disorders and PTSD to measure the longitudinal changes in brain neural circuit function caused by CBT, and clarify the relationship between clinical data, gene polymorphisms and gene expression, and changes in neural circuit function before and after CBT using multivariate machine learning algorithms and other analyses. By examining cross-disease factors that contribute to the severity of PTSD and ED, we hope to advance our understanding of the complex pathophysiology of trauma and eating disorders and our knowledge of how to treat them.

Through candidate gene analysis and comprehensive gene expression analysis, we identified immune and inflammatory system genes and BDNF genes as candidate genes for PTSD. Using baseline data, we found that a single nucleotide polymorphism in the CRP gene was associated with PTSD symptoms, cognitive function, cognitive bias, and blood inflammatory markers¹), and that a Val66Met polymorphism in the BDNF gene influences trauma-related attentional bias²). The Covid-19 outbreak forced us to curtail or stall recruitment and interrupt interventions. Infection prevention measures (e.g., pre-session checks of physical condition, close contact, etc., and remote assessment) need to be implemented while simultaneously strengthening recruitment and progress management to increase the sample size.

We held a meeting with brain imaging researchers at our collaborating institutions (Tohoku University, University of Tokyo and Kyushu University) to confirm the system for conducting brain imaging research. In addition, regular web meetings were held to discuss and decide on the following issues.

When performing multi-center brain imaging, it is necessary to unify the imaging sequences in order to minimize the limitations of analysis due to differences in MRI equipment models. This year, we confirmed the specifications of the 3-tesla MRI systems installed at each of the participating institutions. Based on these considerations, it was agreed that NCNP and the University of Tokyo would follow the International Brain Protocol and Kyushu University would follow the Innovative Brain Protocol. In addition, we discussed the psychological and cognitive measures to be collected in addition to the MRI imaging, and finalized the data set to be collected. In terms of treatment research, PE for PTSD is a treatment that includes talking about the traumatic experience for at least 30 minutes and is a typical form of trauma-focused therapy.

Although it has always been recommended as a first-line treatment in international guidelines, it has been difficult to disseminate, but through this study, a manual for the safe implementation of PE is being developed, which will facilitate the teaching and dissemination of PE. Both PE and CBT-E for eating disorders have been affected by the Covid-19 epidemic, which has led to reduced or stalled recruitment and interrupted interventions. It is necessary to increase the sample size. We have had difficulties in recruiting participants for the study, but by using the websites of the Core Center for Eating Disorders and the Treatment Support Center, we have been able to attract participants. We need to continue recruiting patients and increase the number of study participants.