

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：

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)

安藤 哲也 (国際医療福祉大学 成田病院心療内科)

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⁾、高村恒人¹⁾、小原千郷¹⁾、船場美佐子¹⁾、上田奈津貴¹⁾、野原伸展²⁾、佐藤康弘³⁾、高倉修⁵⁾、中谷有希⁷⁾、山中結加里²⁾、松岡美樹子²⁾、山崎允宏²⁾、山口雄

平³⁾、馬上峻哉³⁾、阿部麻衣³⁾、山田晶子⁴⁾、村椿智彦⁴⁾、金澤素^{3,4)}、波多伴和⁵⁾、山下真⁵⁾、戸田健太⁵⁾、麻生千恵⁶⁾、横山寛明⁶⁾、小島夕佳⁷⁾、田村奈穂⁷⁾、出水玲奈⁷⁾、石戸淳一⁷⁾

- 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) 東京大学医学部附属病院 心療内科
- 3) 東北大学病院心療内科
- 4) 東北大学大学院 医学系研究科心療内科学
- 5) 九州大学病院心療内科
- 6) 九州大学大学院医学研究院
- 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

PTSD 患者血液とモデルマウス海馬におけるトランスクリプトームを統合した解析により、共通に発現変動を示す最上位遺伝子として、cyclic AMP の分解酵素である phosphodiesterase 4B をコードする *PDE4B* 遺伝子が同定された。*PDE4B* 遺伝子の 125 箇所メチル化部位のうち 5 つの部位が再体験症状と *PDE4B* 発現の両方と有意に相関した。その中で enhancer と推定される DNA メチル化部位を対象として媒介分析を行ったところ、本部位の DNA メチル化が *PDE4B* 遺伝子発現に影響し、その結果、再体験症状の悪化が生じるという関連が見出された。

脳画像研究については令和 3 年度までに、ED 患者のベースラインデータ 13 例を収集して、CBT 導入に至った患者の縦断データ 6 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 10 例、縦断データ 7 例を収集した。

	ベースライン	除外/ 中断	縦断
東北大学	4	0	2
東京大学	2	0	0
NCNP	6	0	3
九州大学	1	0	1
計	13	0	6

予備的な解析結果であるが、PTSD 症状は有意な改善を認めた。予備的な脳形態画像解析も実施し、memantine 投与前後で、右海馬体積の減少を、閾値下ではあるが認められた。

	ベースライン (n=10)	投与後 (n=7)	P 値 (2 sample t- test)
年齢(全例女性)	35.3±5.4	-	-
PDS: 合計	31.6±11.7	12.6±8.9	0.002
再体験	8.5±4.0	2.9±3.6	0.009
回避	13.4±5.2	5.6±4.4	0.005
過覚醒	9.7±3.8	4.1±3.2	0.006
IESR: 合計	47.7±18.8	19.4±18.8	0.009
再体験	16.1±8.8	6.0±5.2	0.010
回避	17.8±10.3	9.0±10.3	0.107
過覚醒	13.8±6.2	4.4±4.3	0.002

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るが、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。令和 3 年度は Covid-19 感染流行のため、リクルートの抑制を余儀なくされたが、NCNP で 2 例に実施し、指導者マニュアルを作成し、4 名にスーパーバイズを行った。今後は遠隔での PE 実施を検討する必要がある。

摂食障害の認知行動療法については、令和 2～3 年度の 2 年間で神経性過食症 (BN) 患者 8 例を新規登録し、6 例に CBT-E 介入実施、4 例で 20 週間のプログラムを終了した。令和元年度からのトータルでは、19 例を登録、14 例に CBT-E 実施し、

12 例でプログラムを終了、8 例で終了後 20 週間後、5 例で終了後 60 週間後のアウトカム評価を行った。令和 4 年度はさらに例数を増やし、治療研究の成果を提出したい。

分担研究課題名：**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：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 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、研究組み入れは 2 名であった。治療者育成のためのスーパーバイズは 4 名に実施した。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を行った。また次年度以降、遠隔での PE を実施するための予備的考察を行った。

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るが、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、また遠隔 PE の実現に向けた検討を行うことによって 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が行われ、また遠隔 PE 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.

分担研究課題名：トランスクリプトーム、DNA メチローム、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 や摂食障害を含むストレス関連疾患の発症には、環境要因に加え遺伝要因が関与すると想定されている。PTSD および摂食障害に関する遺伝子解析・バイオマーカー研究は広く行われているが、治療前後での変化についての研究は少なく、特に治療効果指標としての意義を検討したものは少ない。本研究は、遺伝子発現に焦点を当て、網羅的解析と候補分子解析を統合することで最重要遺伝子を精選することにより、並行して実施している認知行動療法およびメマンチン治療¹⁾における治療効果予測マーカーとサロゲートマーカーの開発を目指している。このように病態解明と治療マーカー開発を相補的に推進することによって、PTSD 患者および摂食障害患者のより良い治療に資するエビデンスを創出することが本研究の最終的な目標である。

方法

分担研究者らは、PTSD 患者および健常対照者を対象に、詳細な心理臨床評価、認知実験、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プロジェクトを実施している。現在までに PTSD 患者・健常対照者合計約 240 例についてのデータ・サンプルを取得済みである。このうち患者 32 名および健常者 16 名を対象に、RNA を用いたトランスクリプトーム解析、および DNA を用いた DNA メチローム解析を実施し、網羅的な遺伝子発現データ・DNA メチル化データを取得した。このデータを用い、PTSD の中核

症状である再体験症状についての網羅的遺伝子発現解析を行い、疾患の本態に關与する遺伝子をスクリーニングした。さらに基礎研究グループとの連携により、本研究における PTSD 患者の末梢血トランスクリプトームデータを PTSD モデルマウスの海馬トランスクリプトームデータと統合した解析を行い、ヒト-マウスデータに共通して発現変動を示す遺伝子を同定した。この遺伝子が PTSD に關与するメカニズムの一端を明らかにする目的で、再体験症状および遺伝子発現に關連する DNA メチル化部位を探索した。

結果

PTSD 患者血液とモデルマウス海馬におけるトランスクリプトームを統合した解析により、共通に発現変動を示す最上位遺伝子として、cyclic AMP の分解酵素である phosphodiesterase 4B をコードする *PDE4B* 遺伝子が同定された。*PDE4B* 遺伝子の 125 箇所のメチル化部位のうち 5 つの部位が再体験症状と *PDE4B* 発現の両方と有意に相関した。その中で enhancer と推定される DNA メチル化部位を対象として媒介分析を行ったところ、本部位の DNA メチル化が *PDE4B* 遺伝子発現に影響し、その結果、再体験症状の悪化が生じるといふ關連が見出された。

考察

本研究の結果から、*PDE4B* 遺伝子が PTSD の中核的病態に關与する可能性が示唆された。

結論

今後、上記遺伝子マーカーが PTSD に対する認知行動療法およびメマンチン治療の効果予測マーカー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、サンプル集積後に同様の検討を行う計画である。

参考文献

- 1) Hori H, Itoh M, Matsui M, et al. The efficacy of memantine in the treatment of civilian posttraumatic stress disorder: an open-label trial. *Eur J Psychotraumatol.* 2021; 12: 1859821.

分担研究課題名: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⁾、小原千郷¹⁾、船場美佐子¹⁾、上田奈津貴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メマンチン (Hori 2021) および認知行動療法 (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す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 PTSD に対するメマンチン投与および ED に対する 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、治療前後の縦断データ

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 (PDS 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、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 4 月 16 日施行) 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

令和 3 年度までに、ED 患者のベースラインデータ 13 例を収集して、CBT 導入に至った患者の縦断データ 6 例の収集を完了した。

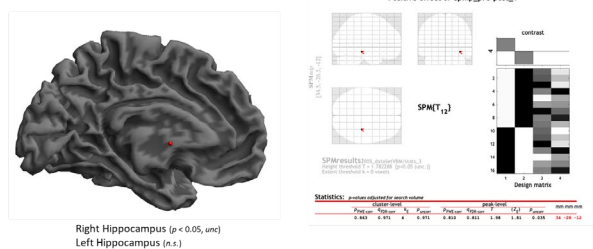
	ベースライン	除外/ 中断	縦断
東北大	4	0	2
東京大学	2	0	0
NCNP	6	0	3
九州大学	1	0	1
計	13	0	6

PTSD 患者に関しては、ベースラインデータ 10 例、縦断データ 7 例を収集した。

予備的な解析結果であるが、PTSD 症状は有意な改善を認めた。

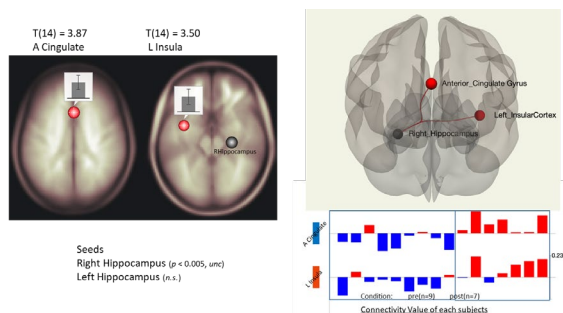
	ベースライン (n=10)	投与後 (n=7)	P 値 (2 sample t- test)
年齢(全例女性)	35.3±5.4	-	-
PDS: 合計	31.6±11.7	12.6±8.9	0.002
再体験	8.5±4.0	2.9±3.6	0.009
回避	13.4±5.2	5.6±4.4	0.005
過覚醒	9.7±3.8	4.1±3.2	0.006
IESR: 合計	47.7±18.8	19.4±18.8	0.009
再体験	16.1±8.8	6.0±5.2	0.010
回避	17.8±10.3	9.0±10.3	0.107
過覚醒	13.8±6.2	4.4±4.3	0.002

予備的な脳形態画像解析も実施し、メマンチン投与前後で、右海馬体積の減少を、閾値下ではあるが認められた。



右海馬体積の減少 (閾値下)

続いて、右海馬を基軸とした脳回路変化も検証したところ、メマンチン投与後に右海馬～前帯状皮質及び島皮質の回路の増強が、閾値下ではあるが認められた。



右海馬～前帯状皮質/島皮質回路増強 (閾値下)

考察

ED データは多施設共同で収集しており、今後 20 例のデータ収集が完了した段階で、データフリーズ、MRI 画像の施設間補正などを行ってから解析を行う予定である。

PTSD データは、少数例ではあるが単群前後比較で有意な治療効果が認められている。予備的な閾値下の解析結果ではあるが、メマンチンの治療のターゲットとなる海馬の体積および海馬を基軸とした脳回路の変化が検出されている。今後、例数を重ねる中で、海馬を基軸とした回路の変化がより広範に認められることを期待している。

結論

今後も、継続的なデータ収集を行い、例数を重ねる中でよりロバストな結果が得られることが期待できる。ただし、次年度以降も引き続き COVID19 の影響が続くことが懸念される。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、随時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

- Hori H, Itoh M, Matsui M, Kamo T, Saito T, Nishimatsu Y, Kito S, Kida S, Kim Y. (2021) The efficacy of memantine in the treatment of civilian posttraumatic stress disorder: an open-label trial. *European Journal of Psychotraumatology*, 12; 1859821
- 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.
- 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.

4. 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.
5. 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.
6. Insel TR, Cuthbert BN. (2015) Medicine. Brain disorders? Precisely. *Science* 348(6234):499-500

分担研究課題名：ED への CBT-E 指導

分担研究者：安藤哲也¹⁾²⁾

研究協力者：吉内一浩³⁾、福土 審⁴⁾、須藤信行⁵⁾、河合啓介⁶⁾、野原伸展⁷⁾、佐藤康弘⁸⁾、高倉 修⁹⁾、中谷有希⁶⁾

所属施設：1) 国際医療福祉大学成田病院心療内科、2) 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、3) 東京大学大学院ストレス防御・心身医学分野、4) 東北大学大学院心療内科学、5) 九州大学大学院心身医学、6) 国立国際医療研究センター国府台病院心療内科、7) 東京大学医学部附属病院心療内科、8) 東北大学病院心療内科、9) 九州大学病院心療内科

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が、我が国では科学的に証明されていない。分担研究者は摂食障害患者に対し、Fairburn らが開発した認知行動療法改良版（CBT-E）を実施し、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。分担研究者は ED に対する CBT-E 介入を統括する。分担研究者関口、堀と連携して介入前後の脳画像やゲノム・炎症マーカーの資料収集を行う。

方法

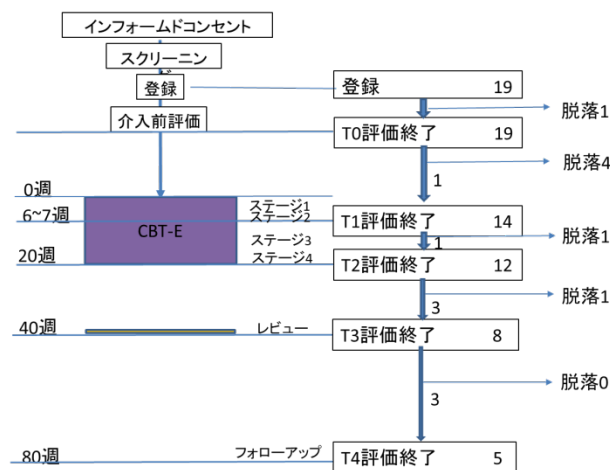
- 1) CBT-E 共同研究施設を統括し、介入研究を管理する。NCNP および共同研究施設のワーキンググループの会議を行う。
- 2) CBT-E 実施者を教育育成するとともに、CBT-E 介入の質を担保するため、CBT-E 実施者を直接指導することに加えて、2 週間に 1 回程度の CBT-E 開発者によるグループスーパービジョン（SV）を実施する。
- 3) 摂食障害の症状評価、特に EDE 面接者の育成

と指導を行う。

- 4) CR 業務を統括する。すなわちデータマネジメントシステムの管理、被験者のリクルート、エントリー、登録、介入、アウトカム評価、フォローアップを統括する。

結果

- 1) ワーキンググループ会議を令和 2 年度に 5 回、3 年度に 4 回開催し、進捗管理等を行った。
- 2) 開発者 Zafra Cooper 教授による SV を令和 2 年度に 18 回、3 年度に 13 回実施し、3 名がトレーニングを受けた。トレーニング終了後の治療者の SV も実施した。
- 3) 摂食障害評価法（Eating Disorder Examination、EDE）の実施者を NCNP に 2 名養成した。
- 4) 令和 2～3 年度の 2 年間で神経性過食症（BN）患者 8 例を新規登録し、6 例に CBT-E 介入実施、4 例で 20 週間のプログラムを終了した。令和元年度からのトータルでは、19 例を登録、14 例に CBT-E 実施し、12 例でプログラムを終了、8 例で終了後 20 週間後、5 例で終了後 60 週間後のアウトカム評価を行った。



考察

コロナ下において積極的なリクルートや介入が難しかったが、感染状況の改善とともに、エントリーをスピードアップする必要がある。脱落例の

3分の2はプログラム開始前または開始直後に生じている。CBT-E導入前後の手続き（例：動機づけやCBT-Eの心理教育）に改善の必要がある。

結論

CBT-E実施者の指導とBN患者に対するCBT-E介入を実施した。プログラムの改善と、被検者リクルートの促進が必要である。

参考文献

- 1) Ohara C, Sekiguchi A, Takakura S, Endo Y, Tamura N, 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, Ando T. Effectiveness of enhanced cognitive behavior therapy for bulimia nervosa in Japan: a randomized controlled trial protocol. *BioPsychoSocial Medicine* 14:2, 2020
- 2) 安藤哲也: 摂食障害の認知行動療法改良版 (CBT-E). *精神神経学雑誌* 122: 643-657, 2020
- 3) 安藤哲也: 食行動症または摂食症群の疫学. 身体的苦痛症群 解離症群. 心身症 食行動症または摂食症群. 講座 精神疾患の臨床. pp278-292, 2021.

分担研究課題名：ED への CBT-E 実施、CBT-E 治療反応性バイオマーカー特定を目指した脳画像・遺伝子発現研究

分担研究者：吉内一浩¹⁾ 研究協力者：野原伸展¹⁾、山中結加里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のの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、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⁾。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 ED 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と同時に、治療反応性バイオマーカー特定を目的とした研究を多施設共同で実施することとした。

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。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。治療反応性バイオマーカーの候補については、共同研究施設

(NCNP、東北大学、千葉大学、京都大学、産業医科大学、九州大学) で共通に規定した頭部 MRI 画像 (T1WI, T2WI, DWI, resting state fMRI)、遺伝子多型・遺伝子発現解析 (DNA メチローム、RNA トランスクリプトーム解析) を用いた。

結果

2022 年 3 月現在、本施設での研究対象者数は CBT-E 群 4 名 (1 名は 40 週時点で脱落)、TAU 群 1 名である。現時点では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、データ解析は行っていないが、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、引き続き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

引き続きリクルートを継続、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-Straebler, 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.

分担研究課題名：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⁾、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：東北大学

1) 東北大学病院心療内科

2) 大学院医学系研究科心療内科学

緒言

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 behavior 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¹⁾。これは日本でもプログラム化されている²⁾。本研究においては、多施設無作為化比較臨床試験の一環として CBT-E を実施したので報告する。

方法

東北大学病院心療内科を受診した神経性過食症患者を対象とした。既報²⁾の適格基準を満たし、除外基準に該当しない患者を CBT-E もしくは通常治療 (treatment as usual: TAU) に無作為に割り付けた。CBT-E は 20 回のプログラムを 20 週間の内に十分な専門訓練を受講した医師または公認心理師が実施した。TAU は通常の心身医学的診療を同期間実施した。治療前後にて、既報²⁾の評価項目を計測した。

結果

東北大分担分のここまでの累積の結果を示す。本研究にて東北大でスクリーニングを行ったのは 14 名である。うち 6 人を不適格で除外した。8 名の説明・同意が得られ、TAU 群 5 例、CBT-E 群 3 例に無作為に割り付けられた。TAU 群の 2

例が新型コロナウイルス感染流行の影響などで脱落したが、3 例が通常診療を完遂した。CBT-E 群も 2 例が新型コロナウイルス感染流行の影響などで脱落したが、1 例が CBT-E を完遂した。

考察

摂食障害の病態研究は脳画像を中心に進歩している³⁾。薬物療法として神経性やせ症患者に対してエビデンスがあるのは、亜鉛の補充と olanzapine (平均用量 7.77 mg/日) である¹⁾。olanzapine はドパミン D2 受容体、5-HT_{2A} 受容体、5-HT_{2C} 受容体、5-HT₆ 受容体、 α 1-アドレナリン受容体、ヒスタミン H1 受容体およびムスカリン M1-M5 受容体など多様な受容体にほぼ同等の親和性を示し、拮抗作用を示す。神経性やせ症の単独診断への保険適応はない。神経性過食症患者に対してエビデンスがあるのは選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) である³⁾。これら摂食障害患者に併存してうつ病がある場合にはその他の抗うつ薬も含めて投与可能である。また、摂食障害に対する日常診療での身体ケア⁴⁾、重症化からの回復⁵⁾、栄養療法の改善と工夫⁶⁾の重要度はいずれも非常に高いものがある。

問題は、摂食障害の病態の理解やメタ解析・系統レビューの結果が実臨床の治療成績にまだ十分には結びついていない所である。CBT-E は奏功した場合、長期間に渡って摂食障害の認知と行動を修正できる優れた治療法として注目されている²⁾。そのエビデンスの集積と同時に変化する脳機能、病態関連分子が同定できれば医学的意義が大きい。

結論

今後、多施設共同研究の各施設にて CBT-E の適用例を積み上げてゆくことにより、その治療効果を科学的に証明し、合わせて、分子機序が明ら

かになることが期待される。

参考文献・研究成果

1) Hay P. Current approach to eating disorders: a clinical update. Intern Med J 50: 24–29, 2020.

2) Ohara C, Sekiguchi A, Takakura S, Endo Y, Tamura N, 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, Ando T. Effectiveness of enhanced cognitive behavior therapy for bulimia nervosa in Japan: a randomized controlled trial protocol. BioPsychoSoc Med 14: 2, 2020.

3) 福土 審. 摂食症の病態生理. 久住一郎, 編集. 新シリーズ. 講座: 精神疾患の臨床. 身体的苦痛症群, 解離症群, 心身症, 食行動症または摂食症群. 中山書店, 東京, pp293-302, 2021.

4) 佐藤 康弘, 福土 審. かかりつけ医に必要な心療内科の知識 摂食障害. 日本臨床内科医会会誌 36(1): 33-37, 2021.

5) 馬上 峻哉, 佐藤 康弘, 山口 雄平, 福土 審. 脱水・腎機能障害の治療中にうっ血性心不全をきたした重症遷延神経性やせ症患者の1例. 日本心療内科学会誌 23(別冊): 102, 2021.

6) 田中 千尋, 佐々木 まなみ, 遠藤 由香, 佐藤 康弘, 山口 雄平, 馬上 峻哉, 伊関 雅裕, 岡本 智子, 布田 美貴子, 福土 審. 心療内科 NST 加算算定開始前後の栄養介入状況の変化とその効果に関する検討. 日本心療内科学会誌 23(別冊): 98, 2021.

分担研究課題名：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：高倉修²⁾、波多伴和²⁾、山下真²⁾、戸田健太²⁾、麻生千恵¹⁾、横山寛明¹⁾

所属施設：

1) 九州大学大学院医学研究院

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3例、通常治療(TAU)群2例に介入が開始された。現在、TAU介入待ちが1例で、参加者は次第に増加している。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易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、比較的継続的に研究参加希望者が得られている。

考察

申請者らは、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⁾、今回の研究でも比較的良好な治療経過が得られている印象である。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.

分担研究課題名：ED への CBT-E の指導法の研究

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⁾、出水玲奈¹⁾、石戸淳一¹⁾

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 週後 (T2)、40 週後 (T3)、80 週後 (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、9 例が本研究にエントリーしている。CBT-E 群は 5 例であり、1 例目は T3 終了、2 例目は T4 まで終了、5 例目はまもなく T2 が終了予定である。この 1 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。3、4 例目は、研究参加を保留している状態である。TAU 群は 4 例であり、1 例目は T3、2、3 例目とも T2、4 例目は T0 を終了している。

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.

Integrated analysis of the transcriptomes in PTSD patient blood and model mouse hippocampus identified the PDE4B gene, encoding phosphodiesterase 4B, a degrading enzyme of cyclic AMP, as the top gene commonly showing expression variation. Five of the 125 methylation sites were significantly correlated with both re-experiencing symptoms and PDE4B expression. Mediation analysis of the DNA methylation sites that were presumed to be enhancers revealed an association between DNA methylation at this site and PDE4B gene expression, resulting in the exacerbation of re-experiencing symptoms. As for the brain imaging study, we collected baseline data on 13 ED patients and longitudinal data on 6 patients who had been introduced to CBT by FY2021. 10 baseline data and 7 longitudinal data were collected for PTSD patients. Preliminary analysis showed significant improvement in PTSD symptoms. Preliminary

morphological brain imaging analysis also showed a subthreshold decrease in right hippocampal volume before and after treatment with memantine. Regarding treatment research, PE for PTSD is a treatment that involves talking about traumatic experiences for at least 30 minutes and is representative of trauma-focused treatment. Although it is always recommended as the first choice in international guidelines, there have been difficulties in its dissemination. Through this study, a manual for the safe implementation of PE is being developed, which will facilitate the teaching and dissemination of PE. In FY2021, we had to curtail recruitment due to the Covid-19 infection outbreak, but we conducted PE in 2 cases at NCNP, created a manual for instructors, and provided supervision to 4 persons. In the future, we need to consider conducting PE remotely. Regarding cognitive-behavioral therapy for eating disorders, 8 patients with bulimia nervosa (BN) were newly enrolled during the 2-year period from 2020 to 2021, 6 patients received CBT-E intervention, and 4 patients completed the 20-week program. In total, 19 patients were enrolled, 14 patients received CBT-E, 12 patients completed the program, 8 patients completed the program 20 weeks after completion, and 5 patients completed the program 60 weeks after completion. In FY2022, we would like to increase the number of cases and submit the results of the treatment study.