

## 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<sup>1)</sup>、丹羽まどか<sup>1)</sup>、林明明<sup>1)</sup>、高村恒人<sup>1)</sup>、

小原千郷<sup>1)</sup>、船場美佐子<sup>1)</sup>、上田奈津貴<sup>1)</sup>、野原

伸展<sup>2)</sup>、佐藤康弘<sup>3)</sup>、高倉修<sup>5)</sup>、中谷有希<sup>7)</sup>、山

中結加里<sup>2)</sup>、松岡美樹子<sup>2)</sup>、山崎允宏<sup>2)</sup>、山口雄

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

- 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

トラウマ/PTSD レジストリ研究にはこれまでに PTSD 患者 123 名、トラウマ有り対照者 37 名、トラウマ無し対照者 129 名が参加し、ベースラインでの詳細な心理臨床的評価、認知機能・認知バイアス測定、バイオマーカー測定、DNA・RNA サンプルングを行った。PTSD についてのこのような多層・包括的なデータ・サンプルは世界的にも類例のない極めて有意義なものであり、このデータベース・バイオリソースを用いた分析・測定により PDE4, BDNF, IL-6, DHEA-S, progesterone 等を PTSD の候補分子として特定し、成果を論文等で発表してきた（参考文献 1-10 など）。とりわけ重要な成果として、PTSD 患者のトランスクリプトームと共同研究者・喜田聡教授らのグループが保有している PTSD モデルマウスのトランスクリプトームを統合的に解析することで、PDE4B 遺伝子が PTSD の再体験症状に関与することを見出した。さらに、PDE4B 遺伝子発現、DNA メチル化、PTSD 再体験症状の相互に有意な相関がみられ、媒介分析の結果から PDE4B 遺伝子発現と再体験症状の関連の背景に DNA メチル化が関

与している可能性が示唆された（論文投稿中）。介入研究については、PTSD に対するメマンチンのオープン臨床試験を完了し、RCT の被験者エントリーに着手している。メマンチン治療前後でのバイオマーカー測定により、progesterone の baseline 値が高いほど、また治療による低下が大きいほど、PTSD 症状、とりわけ再体験症状が大きく改善することが見出された。CBT 研究については、引き続きサンプル集積中である。

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う関連が見出された。

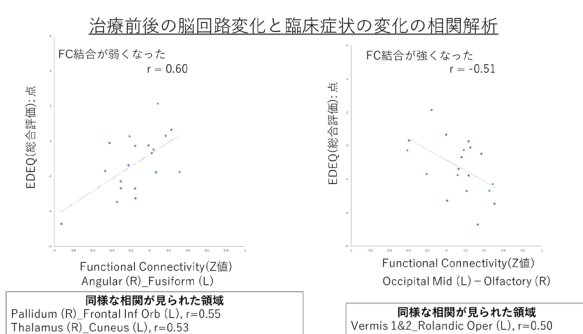
本研究プロジェクトにより PTSD の本態解明ならびに根治療法開発に資するエビデンスが得られた。引き続き本プロジェクトを継続・発展させることで病態解明と治療マーカー開発を相補的に推進することによって、PTSD や摂食障害に罹患した患者のより良い治療につなげることが最終目標である。

脳画像研究については令和 4 年 11 月末までに、分担施設と共同で ED 患者のベースライン 32 例、CBT 前後の縦断データ 14 例の収集を完了した。

	ベースライン	除外/ 中断	縦断
東北大学	11	0	4
東京大学	4	0	3
NCNP	11	3	6
九州大学	6	0	1
計	32	0	14

後の手続き（例：動機づけや CBT-E の心理教育）に改善の必要であることが見出された。

また本研究班外の千葉大、産業医科大学のデータとも合算し、CBT 前後で治療効果と有意に相関する脳回路が検出できた（下図）。



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、PE の面接、指導 (SV) 経験を踏まえて安全に PE を実施するためのマニュアルが作成され、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。

摂食障害の認知行動療法については、令和 2～4 年度の 3 年間で神経性過食症 (BN) 患者 15 例を新規登録し、12 例に CBT-E 介入実施、7 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、20 例を登録、18 例に CBT-E 実施し、13 例でプログラムを終了、10 例で終了後 20 週間後、7 例で終了後 60 週間後のアウトカム評価を行った。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

分担研究課題名：**統括、PTSD への CBT 指導**

主任研究者：金 吉晴<sup>1)</sup>

研究協力者：成田 恵<sup>1)</sup>、丹羽 まどか<sup>1)</sup>、林 明明<sup>1)</sup>

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。しかし 2020 年の厚生労働省の患者調査に依れば受診患者は 7000 人であり、orphan 患者のレベルである。受診者が少ない理由は、簡便で有効な治療法の提供が難しいことも一因と考えられる。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 感染による行動制限が続いており、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 6 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改定を行った。

## 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、改定されたことによって 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 および摂食障害に対する CBT の効果は国際的に多くのエビデンスによって示されている。さらにメマンチンは PTSD の新規治療法となり得ることが我々の検討により示唆されている。PTSD に対する新規治療薬の研究は欧米を中心に盛んに行われているが、その多くは必ずしも PTSD の病態に即したのではなく、結果的に未だパロキセチン・セルトラリンに次ぐ有望な治療薬は見出されていない。それに対してメマンチンは、PTSD モデルマウスにおいて海馬神経新生亢進作用による顕著な恐怖記憶忘却促進効果が示されており、PTSD の中核病態を標的とした薬剤である。PTSD、摂食障害に関するバイオマーカー研究・遺伝子解析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乏しい。本研究では、メマンチンや CBT の治療研究を実施し、それと並行してトラウマ/PTSD レジストリ研究として心理臨床評価、バイオマーカー測定、遺伝子解析、発現解析を実施する。それによって PTSD・摂食障害の病態に基づいた治療効果予測・サロゲートマーカーの開発を目指す。

## 方法

PTSD に対するメマンチンの有効性を検討するオープン臨床試験を完了し、得られた効果量に基づいて RCT を計画、開始する。並行して、PTSD・摂食障害の患者群と健常対照群を比較するデザインで、詳細な心理臨床的評価、認知実験、バイ

オマーカー測定、DNA・RNA サンプリングを行う。網羅的遺伝子発現解析・DNA メチル化解析により、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分子、免疫・炎症系分子、認知機能に関連する分子、各疾患との関連が示されている分子に着目し、PTSD に対するメマンチン治療や各疾患に対する CBT の効果予測マーカー・治療効果サロゲートマーカーとしての有用性を検討する。

## 結果

トラウマ/PTSD レジストリ研究にはこれまでに PTSD 患者 123 名、トラウマ有り対照者 37 名、トラウマ無し対照者 129 名が参加し、ベースラインでの詳細な心理臨床的評価、認知機能・認知バイアス測定、バイオマーカー測定、DNA・RNA サンプリングを行った。PTSD についてのこのような多層・包括的なデータ・サンプルは世界的にも類例のない極めて有意義なものであり、このデータベース・バイオリソースを用いた分析・測定により PDE4, BDNF, IL-6, DHEA-S, progesterone 等を PTSD の候補分子として特定し、成果を論文等で発表してきた（参考文献 1-10 など）。とりわけ重要な成果として、PTSD 患者のトランスクリプトームと共同研究者・喜田聡教授らのグループが保有している PTSD モデルマウスのトランスクリプトームを統合的に解析することで、PDE4B 遺伝子が PTSD の再体験症状に関与することを見出した。さらに、PDE4B 遺伝子発現、DNA メチル化、PTSD 再体験症状の相互に有意な相関がみられ、媒介分析の結果から PDE4B 遺伝子発現と再体験症状の関連の背景に DNA メチル化が関与している可能性が示唆された（論文投稿中）。介入研究については、PTSD に対するメマンチンのオープン臨床試験を完了し、RCT の被験者エントリーに着手している。メマンチン治療前後でのバ

イオマーカー測定により、progesterone の baseline 値が高いほど、また治療による低下が大きいほど、PTSD 症状、とりわけ再体験症状が大きく改善することが見出された。CBT 研究については、引き続きサンプル集積中である。

## 考察

本研究により PTSD の病因・病態に重要な役割を担うと考えられる複数の分子が同定され、とりわけ PDE4B 遺伝子は PTSD の中核的病態に関与する可能性が示された。Progesterone は恐怖記憶への関与が先行研究において示されていることから、メマンチンの効果メカニズムを反映した効果予測マーカー・サロゲートマーカーとなる可能性が考えられる。オープン試験で得られたメマンチンの PTSD に対する効果が RCT で検証された場合、新規 PTSD 治療薬の最有力候補になり得る。さらに、本 RCT の前後で実施する遺伝子発現解析やバイオマーカー解析、脳画像解析によって、メマンチンの効果メカニズムを探索するとともに、治療効果を予測・反映するバイオマーカーの同定を試みる。これらの検討により、PTSD の病態に基づいた新規治療法が確立されるものと期待される。

## 結論

本研究プロジェクトにより PTSD の本態解明ならびに根治療法開発に資するエビデンスが得られた。引き続き本プロジェクトを継続・発展させることで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 や摂食障害に罹患した患者のより良い治療につなげることが最終目標である。

## 参考文献

1) Kakehi R, Hori H, Yoshida F, et al.

Hypothalamic-pituitary-adrenal axis and renin-angiotensin-aldosterone system in adulthood PTSD and childhood maltreatment history. *Front Psychiatry* 2023; 13: 967779.

2) Hori H, Izawa S, Yoshida F, et al. Association of childhood maltreatment history with salivary interleukin-6 diurnal patterns and C-reactive protein in healthy adults. *Brain Behav Immun* 2022; 101: 377-382.

3) Nakajima M, Hori H, Itoh M, et al. Validation of childhood trauma questionnaire-short form in Japanese clinical and nonclinical adults. *Psychiatry Res Commun* 2022; 2: 100065.

4) 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.

5) 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.

6) 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.

7) 堀 弘明. PTSD の統合的理解を目指した心理学的・生物学的研究. *トラウマティック・ストレス* 2022; 20: 11-19.

8) 堀 弘明, 金 吉晴. 認知と炎症に着目した PTSD の遺伝学的検討. *日本生物学的精神医学会誌* 2022; 33 : 10-15.

9) 堀 弘明. うつ病の発症におけるストレスの役割. *日本生物学的精神医学会誌* 2022; 33 : 148-154.

10) 堀 弘明. 複雑性 PTSD の神経生物学. 精神療法 2021; 47: 463-472.



## 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<sup>1)</sup>

研究協力者：高村恒人<sup>1)</sup>、小原千郷<sup>1)</sup>、船場美佐子<sup>1)</sup>、上田奈津貴<sup>1)</sup>

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

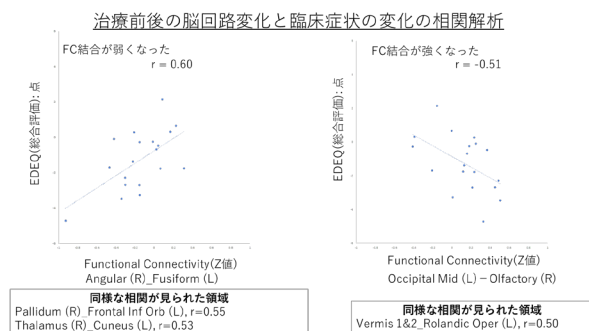
令和 4 年 11 月末までに、分担施設と共同で ED 患者のベースライン 32 例、CBT 前後の縦断データ 14 例の収集を完了した。

	ベースライン	除外/ 中断	縦断
東北大学	11	0	4
東京大学	4	0	3
NCNP	11	3	6
九州大学	6	0	1
計	32	0	14

なお、開発費の枠外ではあるが、千葉大、産業医科大学のデータと合算することにより摂食障害患者 20 例のデータ（下図）を用いた予備的解析を実施している。

fMRI Data		病型			質問紙	
Female	年齢	AP	AR	BN	EDEQ(収集数)	
千葉	6	36.0	2	0	4	5
九州	1	23.0	0	0	1	1
産業医科	3	44.6	0	2	1	3
東大	1	28.0	0	0	1	1
NCNP	9	36.1	0	0	9	9
	20	33.5	2	2	16	19
			20			

CBT 前後で治療効果と有意に相関する脳回路が検出できている（下図）。



PTSD 患者に関しては、令和 4 年度までに、縦断データ 11 例を収集した。11 例収集時点での予備的解析結果であるが、PTSD 症状は有意な改善を認めた。

	ベースライン (n=11)	投与後 (n=11)	P 値 (paired t-test)
年齢(全例女性)	35.5±5.9	-	-
<b>PDS: 合計</b>	<b>34.4±8.6</b>	<b>19.1±12.5</b>	0.006 *
再体験	10.1±3.8	4.3±4.5	0.001 *
回避	14.8±3.7	8.0±5.3	0.005 *
過覚醒	9.5±2.9	6.8±4.6	0.116
<b>IESR: 合計</b>	<b>52.9±15.7</b>	<b>29.4±24.9</b>	0.003 *
再体験	19.7±8.7	9.5±9.1	0.001 *
回避	18.1±9.7	11.4±10.4	0.055
過覚醒	15.1±4.5	8.5±7.8	0.007 *

\* $p < 0.05$ , paired t-test

## 考察

ED データは開発費の枠組みを超えて分担者の関口が代表を務めている AMED 国際脳の支援を受けた多施設共同で収集しており、20 例の縦断データの解析ができた。今後、データ収集を進める中で、病型を揃えた解析に発展させることを目指している。

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。脳画像解析は昨年度治療前 11 例、治療後 7 例の予備的な解析を行っているが、有意な結果は得られていない。今後、20 例以上のデータ収集が完了した時点で、次回の予備的な解析を行う計画としている。メマンチンの作用機序からは、海馬を基軸とした回路の変化が治療効果と関連して認められることを期待している。

## 結論

今後も、継続的に治療前後の縦断データ収集を行い、最低 20 例以上の例数を収集することによりロバストな結果が得られることを期待している。

## 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, Murrugh 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<sup>1)2)</sup>

研究協力者：吉内一浩<sup>3)</sup>、福土 審<sup>4)</sup>、須藤信行<sup>5)</sup>、河合啓介<sup>6)</sup>、野原伸展<sup>7)</sup>、佐藤康弘<sup>8)</sup>、高倉 修<sup>9)</sup>、中谷有希<sup>6)</sup>、小川眞太郎<sup>1)</sup>、船場美佐子<sup>1)2)</sup>

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

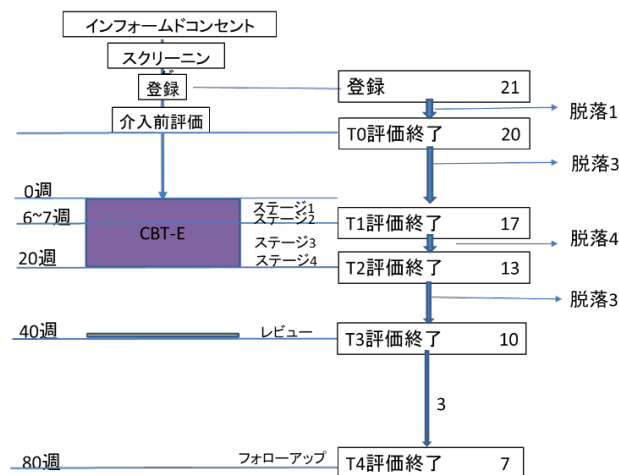
- 1) CBT-E 共同研究施設を統括し、介入研究を管理する。NCNP および共同研究施設のワーキンググループの会議を行う。
- 2) CBT-E 実施者を教育育成するとともに、CBT-E 介入の質を担保するため、CBT-E 実施者を直接指導することに加えて、2 週間に 1 回程度の CBT-E 開発者によるグループスーパービジョン (SV) を実施する。
- 3) 摂食障害の症状評価、特に EDE 面接者の育成

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、4 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、4 年度 17 回実施し 7 名が新規に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 2~4 年度の 3 年間で神経性過食症 (BN) 患者 15 例を新規登録し、12 例に CBT-E 介入実施、7 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、20 例を登録、18 例に CBT-E 実施し、13 例でプログラムを終了、10 例で終了後 20 週間後、7 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なリクルートや介入が難しかった。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）  
に改善の必要であった。

## 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<sup>1)</sup> 研究協力者：野原伸展<sup>1)</sup>、山中結加里<sup>1)</sup>、松岡美樹子<sup>1)</sup>、山崎允宏<sup>1)</sup>

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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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)<sup>3)</sup> 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<sup>4)</sup> や精神分析<sup>5)</sup> 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<sup>6)</sup>。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、金沢大学) 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

2023 年 3 月末時点で、本施設では CBT-E 群 4 名、TAU 群 8 名のデータを収集した。収集したデータは全て主任研究機関に提出し、他の施設のデータとマージされた上で、各施設で解析が行われる予定である。

### 考察

分担施設で集められたデータを対象に解析が進められる方針となっている。当施設では DTI 画像についての解析を進めている。

### 結論

多施設共同研究という枠組みで研究を実施できたことで、193 名分のデータを解析対象として用意することができた。治療法 (CBT-

E/TAU) ・病型と DTI 画像との関連、相違について解析を行い、治療反応性のバイオマーカーを探索、その結果を報告する予定である。

## 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に関する研究

分担研究者：福土 審<sup>1)</sup>

研究協力者：佐藤康弘<sup>1)</sup>、遠藤由香<sup>1)</sup>、庄司知隆<sup>1)</sup>、田村太作<sup>1)</sup>、山口雄平<sup>1)</sup>、馬上峻哉<sup>1)</sup>、後藤漢<sup>1)</sup>、阿部麻衣<sup>1)</sup>、山田晶子<sup>2)</sup>、村椿智彦<sup>2)</sup>、金澤素<sup>1,2)</sup>

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・増悪する身体疾患である。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 患者を対象にした。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、2013 年 6 月から 2019 年 6 月までに当科を初診した回避制限性食物摂取症状(ARFID)患者 17 例、機能性ディスペプシア(FD)患者 51 例を対象とした。初診時の年齢、body mass index (BMI)、Self-rating Depression Scale (SDS)、State-trait Anxiety Inventory (STAI)、Toronto Alexithymia Scale (TAS-20)、Minnesota Multiphasic Personality inventory (MMPI)の値を比較した。

更に、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

CBT-E 群は 4 名で内、割付後の脱落 1 名だった。TAU 群は 4 名で内、割付後の脱落 1 例、ベースライン評価後の脱落 2 例となっている。

ARFID 群は FD 群と比較して年齢と BMI が有意に低かった。SDS 尺度は ARFID 群が有意に高く、STAI の状態不安尺度、特性不安尺度が共に ARFID 群で有意に高かった。TAS-20 も ARFID 群で有意に高値であり、下位尺度の感情の同定困難と感情の言語化困難も有意に高値であった。一方、外的思考に関しては両群間に差を認めなかった。

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、試験を実施することが可能であった。適切に内容に取り組んだ症例においては症状の改善が得られており、効果的と考えられる。尚、試験計画を英国の方法に沿わせる必要があるため、短期間に頻回受診を患者に求める様式になっており、途中脱落が多かった。CBT-Eをわが国の実臨床に適合させる新たな工夫を要する。

ARFIDが概念化されたことにより、心療内科で診療する頻度が高いFDや過敏性腸症候群(IBS)などの腸脳相関病(DGBI)と摂食障害の連続性ならびに併存例の多さが明確になって来た。摂食障害もDGBIもいずれも食物摂取信号と心理社会的ストレスが症状の増悪因子であるという共通性を持つ。われわれの以前の機能的磁気共鳴画像(fMRI)研究においても、行動選択に迷う課題を负荷した時の脳の反応において、前頭前野の活性化の不全がIBSにおいても神経性やせ症においても見出されている。今回の研究により、FDよりもARFIDのほうがうつ、不安、失感情症の程度が重いことが判明した。今後、摂食障害におけるDGBIの役割を解明し、DGBIから摂食障害に移行、重症化しないようにさせる工夫が必要になる。

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。

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た。

## 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. Fukudo S, Kano M, Sato Y, Muratsubaki T, Kanazawa M, Tashiro M, Yanai K. Histamine neuroimaging in stress-related disorders. *Curr Top Behav Neurosci* 59: 113-130, 2022.
2. 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.
3. 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* 168: 32-40, 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(解説). *日本臨床内科医会誌* 36:33-37, 2021.
5. 佐藤康弘, 福土審. 編者 森川暢, 大武陽一, 酒井清裕. 総合診療×心療内科 心身症の

一歩進んだ診かた 摂食障害 心療内科医の  
視点. pp197-203, 2021.

6. 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.
7. 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.
8. 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: 521-531, 2020.
9. 佐藤 康弘, 福土 審. 摂食障害. 日本臨床内科医会・日本心療内科学会 心療内科における内科学的発展プロジェクトワーキンググループ編. かかりつけ医に必要な心療内科の知識. インテルナ出版, 東京, pp135-142, 2022. 総ページ数 151, ISBN 978-4-900637-60-3
10. 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.
11. 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.
12. 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.

## 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<sup>1) 2)</sup>

研究協力者：高倉修<sup>2)</sup>、波多伴和<sup>2)</sup>、権藤元治<sup>2)</sup>、戸田健太<sup>1)</sup>、麻生千恵<sup>1)</sup>、横山寛明<sup>1)</sup>

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

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

1. 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(国立精神・神経医療研究センター、九州大学、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)。
2. CBT-Eを含むCBT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. 九州大学病院では6例のBN患者が参加し、ランダムに治療が割り振られた。CBT-E群3例、通常治療(TAU)群3例に対して既に介

入済みである(全施設で39症例参加)。

2. CBT実施患者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、12例の研究参加者が得られた。
3. 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)。
4. 今後、結果解析が行われる予定である。

## 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、摂食障害全国支援センターや治療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、参加者が増え、介入まで進んでいる。

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)、わが国のBN患者に対する有効性については今回の研究結果が待たれる。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が重要である。

## 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. *Eat Weight Disord.* 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.

## 業績

1. Yamashita M, Kawai K, Toda K, Aso C, Suematsu T, Yokoyama H, Hata T, Takakura S, Sudo N. Cardiopulmonary exercise testing for patients with anorexia nervosa: a case-control study. *Eat Weight Disord* 27(8), 2022
- Yoshiuchi K, Yamada H, Takakura S, Isobe M, Maruyama K, Nagata T. Assessment and Treatment of Eating Disorders. *J Nutr Sci Vitaminol* 68, 2022
2. Takakura S, Toda K, Yamashita M, Kitajima T, Suematsu T, Yokoyama H, Asou SC, Hata T, Sudo N, Potential impact of the COVID-19 pandemic on Japanese patients with eating disorders-a cross sectional study, *Biopsychosoc Med* 16, 2022
3. Hamatani S, Hirano Y, Sugawara A, Isobe M, Kodama N, Yoshihara K, Moriguchi Y, Ando T, Endo Y, Takahashi J, Nohara N, Takamura T, Hori H, Noda T, Tose K, Watanabe K, Adachi H, Gondo M, Takakura S, Fukudo S, Shimizu E, Yoshiuchi K, Sato Y, Sekiguchi A, Eating Disorder Neuroimaging Initiative(EDNI): a multicentre prospective cohort study protocol for elucidating the neural effects of cognitive-behavioural therapy for eating disorders, *BMJ* 11, 2021
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, 2020

5. Hiraide M, Horie T, Takakura S, Hata T, Sudo N, Yoshiuchi K, Psychometric properties of the fear of food measure in Japanese woman, *Eat Weight Disord* 26, 2020.

6. Ohara C, Seiguchi A, Takakura S, Endo Y, Tamura N, Kikuchi H, Murao 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* 13, 2020

## 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<sup>1)</sup>

研究協力者：中谷有希<sup>1)</sup>、小島夕佳<sup>1)</sup>、田村奈穂<sup>1)</sup>、出水 玲奈<sup>1)</sup>、石戸淳一<sup>1)</sup>

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。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) 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。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洗拡大を鑑み、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、うち 2 例は終了、2 例は保留、1 例は T3 を終了した。TAU 群は 4 例 であり、うち 1 例は終了、2 例は保留、1 例は T3 を終了した。保留例の中には、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たことで、来院に繋がらなかった事例が含まれている。期限が終了するまで保留例・中断例の再開を試みている。

さらに、本研究等で養成した CBT-E 実施者を講師として、2022 年 11 月 13 日に「神経性過食症に対する認知行動療法(CBT-E)研修会 (第 9 回目: 第 22 回日本認知療法・認知行動療法学会ワ

ークショップ)を開催し、計81名が参加した。さらに、2023年4月2日に「神経性過食症に対する認知行動療法(CBT-E)研修会(第10回目)も同様に開催し、計50名が参加した。

## 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

なし

## **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.

The Trauma/PTSD Registry Study has thus far included 123 PTSD patients, 37 traumatized controls, and 129 trauma-free controls, and has included detailed baseline psychoclinical assessments, measures of cognitive function and cognitive biases, biomarker measures, and DNA and RNA sampling PTSD. The analysis and measurement using this database/bioresource identified PDE4, BDNF, IL-6, DHEA-S, progesterone, etc. as candidate molecules for PTSD, and the results have been published in a paper (see reference). The results have been published in papers (e.g., Refs. 1-10). As a particularly important result, we found that the PDE4B gene is involved in the re-experiencing symptoms of PTSD by integrative analysis of the transcriptome of PTSD patients and the transcriptome of PTSD model mice owned by the group of Prof. Satoshi Kida, a co-researcher of the project. Furthermore, there was a significant correlation

between PDE4B gene expression, DNA methylation, and PTSD re-experiencing symptoms, and the results of the mediation analysis suggested that DNA methylation may be involved behind the association between PDE4B gene expression and re-experiencing symptoms (paper under submission). Regarding intervention studies, we have completed an open clinical trial of memantine for PTSD and have begun subject entry for an RCT. The CBT study continues to collect samples.

Integrated analysis of the transcriptomes of PTSD patient blood and mouse hippocampus models identified the PDE4B gene, encoding phosphodiesterase 4B, a degrading enzyme of cyclic AMP, as the top gene commonly exhibiting 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 identified as possible enhancers revealed an association between DNA methylation at this site and PDE4B gene expression, resulting in worsening of re-experiencing symptoms.

This research project has provided evidence that contributes to the elucidation of the nature of PTSD and to the development of curative therapies. The ultimate goal is to continue and develop this project to promote the complementary elucidation of the pathophysiology and development of therapeutic markers, which will lead to better treatment of patients affected by PTSD and eating disorders.

We also detected brain circuits significantly correlated with treatment effects before and after CBT. Although prolonged exposure therapy for PTSD has always been recommended as the first choice in international guidelines, its dissemination has been limited due to technical difficulties. For cognitive-behavioral treatment of eating disorders, the need for procedural improvements to prevent dropout before and after treatment initiation was found.