29-2

# 心身症・摂食障害の治療プログラムと臨床マーカーの検証

［主任研究者］安藤　哲也
国立研究開発法人　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　ストレス研究室　室長

## 総括研究報告

### Ⅰ. 研究目的

摂食障害（ED）および過敏性腸症候群（IBS）はいずれも有病率が高く、国民の負担が非常に大きい疾患である。また、診断・評価、病態解明や治療法の開発には心身医学的なアプローチが必要な疾患である。海外では、ED や IBS に対する認知行動療法（CBT）の有効性が報告されているが、わが国では研究がほとんどなく、ED や IBS 治療法として普及していない。また、ED や IBS に特異的な臨床マーカーは見つかっていない。

申請者らはこれまでに ED に関して、CBT-E の効果研究の多施設共同研究体制と指導者養成、ED 情報ポータルサイト開設を行った。また、IBS の認知行動療法（CBT-IBS)のフィージビリティー研究を終了し、プロトコルの改善を行った。

1. 摂食障害（ED）の認知行動療法改良版（CBT-E）の効果を検証する、
2. 過敏性腸症候群（IBS）のビデオ教材を併用した内部感覚暴露を用いた認知行動療法（CBT-IE）の効果を検証する、
3. ED および IBS の臨床マーカーを検討する、

ことを目的とした。

### Ⅱ. 研究組織

**主任研究者**

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

**分担研究者**

関口　敦：NCNP, NIMH 行動医学研究部
菊地裕絵：国立国際医療研究センター(NCGM) 病院心療内科
福土　審：東北大学大学院医学系研究科行動医学分野・東北大学病院心療内科
須藤信行：九州大学大学院医学研究院心身医学
吉内一浩：東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
河合啓介　NCGM 国府台病院心療内科

**研究協力者（順不同）**

小原千郷、河西ひとみ、船場美佐子、菅原彩子、
高村恒人：NCNP, NIMH 行動医学研究部
富田吉敏：NCNP 病院総合内科部心療内科
有賀　元：NCNP 病院総合内科部消化器内科
藤井　靖：明星大学心理学部
木村真弓、倉科志穂、北島智子：NCGM 病院心療内科
村椿智彦、相澤祐一、田中由佳里、鹿野理子：東北大学大学院医学系研究科行動医学分野
西村尭幸：東北大学病院臨床研修センター
遠藤由香、田村太作、佐藤康弘、庄司知隆、山口雄平：東北大学病院心療内科
金澤　素：東北大学大学院医学系研究科行動医学分野・東北大学病院心療内科
髙倉　修、波夛伴和：九州大学病院心療内科
吉原一文、権藤元治：九州大学大学院医学研究院心身医学
山崎允宏、宮本せら紀：東京大学大学院医学系

研究科ストレス防御・心身医学
堀江武、大谷真、松岡美樹子：東京大学医学部附属病院心療内科
田村奈穂、庄子雅康：NCGM 国府台病院心療内科

**Ⅲ．研究成果**

**A：CBT-E の効果検証（安藤、吉内、福土、須藤、河合）**

摂食障害（ED）の認知行動療法改良版（CBT-E）の効果を多施設共同無作為化比較試験（RCT）で検証するための研究体制を構築した（NCNP、東北大学、東京大学、NCGM 国府台病院、九州大学）。CBT-E 実施者の養成のため開発者のひとりイェール大学の Zafra Cooper 教授によるスーパービジョンを17名の治療者に実施した。ED の評価面接である Eating Disorder Examination（EDE）の日本語版を原著者の許可を得て作成し、さらに実施者養成を行った。「摂食障害に対する認知行動療法 CBT-E 簡易マニュアル」を作成し、これを用いた「神経性過食症に対する認知行動療法」が平成 30 年 4 月保険収載された。CBT-E と通常治療（TAU）の有効性を比較する研究計画「神経性過食症に対する認知行動療法の無作為比較試験」を作成した。並行、無作為化、対象はDSM-5の神経性過食症、介入はCBT-E 20 セッション、焦点版、主要評価項目は神経性過食症の寛解である。倫理委員会の承認を受け、臨床研究登録を行った（UMIN000031625）。プロトコル論文が欧文誌に受理された。エントリーが開始された。2020 年 3 月時点で 10 例が組み入れられた。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」が計 6 回開催され、計 439 名が受講した。

以上のように、本研究により CBT-E の有効性の多施設共同 RCT による科学的検証が開始された。本研究班が作成したマニュアルに従った神経性過食症の認知行動療法が ED の治療法としては初めて保険収載された。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した。

**B： IBS の CBT-IE の効果検証（安藤、福土、吉内、河合、菊地）**

ビデオ教材と対面セッションを併用したハイブリッド型の CBT-IE-w/vid プログラムのフィージビリティーを単群のオープン試験で検討した。IBS の重症度、腹部への不安、IBS 特異的 QOL が介入終了時に有意に改善し（P<0.01）、その効果は 6 ヶ月後まで維持された。IBS の重症度の効果量（Hedges'g）は -1.01～-1.09、脱落率は 12.5%と高い効果量と低い脱落率を示し、対面セッションのみの CBT-IE プログラムに比べ対面セッション時間は約 40%減少した。

CBT-IE-w/vid プログラムを TAU に加えた場合と TAU を比較する RCT の研究体制を構築した（NCNP、東北大学、東京大学、NCGM 国府台病院、NCGM 病院）。研究計画「過敏性腸症候群に対するビデオ教材を併用した認知行動療法プログラムのランダム化比較研究」を作成した。対象は Rome Ⅳ の IBS、主要評価項目は IBS 症状の重症度である。倫理委員会の承認を受け、UMIN に臨床研究登録した（UMIN000030620）。プロトコル論文が欧文誌に受理された。被験者のリクルート、エントリーが開始され 2020 年 3 月時点で 22 例が組み入れられた。

以上のように、本研究によりビデオ教材を併用した CBT-IE の実施可能性が示され、対面のみの CBT-IE と同程度の有効性でセッション時間を大幅に短縮できることが示された。また、我が国で初めて IBS の CBT の多施設共同 RCT による科学的な有効性の検証が開始された。

**C：ED および IBS の臨床マーカーの検討**

**脳画像の検討（関口）**

ED 患者および IBS 患者を対象とし、横断的脳画像研究では、認知的特徴や心理指標、行動指標ごとに特異的な脳内情報処理や脳神経回路ダイナミクスの異常を特定し、診断マーカーとして活用すること、CBT-E/CBT-IE 介入研究における縦断的脳画像評価では、CBT-E、CBT-IE の治療マーカー、治療反応性を予測するマーカーを特定し難治化の予測、治療適応の判定に活用することとした。共同研究機関との

協議により撮像シーケンスおよび収集する心理尺度、認知尺度を確定した。ED に関しては、本研究開発チームの枠組みを超えた国内連携体制を構築し、ED 患者 187 例、健常対象 220 例の脳 MRI 画像既存データカタログを作成した。IBS 患者に関しては、CBT-IE 前後の縦断研究を継続し、NCNP において 13 例の患者群を対象として MRI 検査を実施しており、令和元年度末までに 5 例の治療介入前の検査を実施済みである。予備的な解析において、IBS の重症度スコアと内部感覚との関連が指摘されている右前島皮質の灰白質量との正相関が認められた。本研究により ED および IBS の脳画像研究の共同研究体制が構築できた。今後、縦断データの収集により治療反応性予測を反映する脳画像バイオマーカーの特定が期待される。

**ED の多面的評価法の検証（吉内）**

ED を中心とした食行動異常を呈する疾患では、単なる食行動の異常だけではなく、心理社会的側面、生物学的側面など多面的な評価とそれに基づく治療法が必要である。本研究では、日常生活下における多面的な評価法である ecological momentary assessment （EMA）の手法を補完するとともに、EMA でも実施可能な Body Checking Questionnaire（BCQ）、Family Coping Questionnaire for Eating Disorders （FCQ-ED）の各日本語版を原著者の許可を得て作成し、さらに信頼性、妥当性の検討を行った。BCQ は ED 患者 100 名、健常者 155 名を対象にした確認的、探索的因子分析の結果、17 項目 3 因子（特定の体の部位、儀式的な体形確認、比較因子分析）が明らかになった。α 係数は 0.85-0.91 であり、各下位尺度とも既存の質問紙 Body Shape Questionnaire （BSQ）との有意な正の相関を示し、ED 患者では健常者より有意に高得点であった。FCQ-ED の検討は 109 名の患者の家族 150 名を対象に確認的、探索的因子分析を行い、4 因子構造（体重測定への反応、過食への反応、非排出行動への反応、排出行動への反応）がわかり、α 係数は 0.68～0.85、4 つの下位尺度は、POMS との有意な相関がみられた。BCQ、FCQ-ED は項目反応理論を用いた CAT に用いることができ、より信頼性の高い評価が可能となると考えられる。

**IBS の臨床的マーカーの検証（福土）**

IBS の臨床的マーカーとして、IBS 症状とともに、自律神経反応と脳波の有用性を検証した。IBS 患者 156 名ならびに健常者 31 名を対象に、バロスタットによる大腸伸展刺激負荷および食事刺激に対する心拍変動(heart rate variability: HRV)の変化分析した。また、15 名の健常者と 15 名の IBS 患者を対象に、マインドフルネス瞑想に対する脳波の変化を IBS 症状の変化とともに計測した。その結果、大腸伸展刺激および食後の観察記の HRV の low frequency component/high frequency component（LF/HF)比の反応が IBS 群と健常者では異なること、瞑想後の脳波周波数成分が IBS 群と健常群で異なることがわかった。IBS の臨床的マーカーとして HRV と脳波周波数成分の可能性が示された。

**IBS の多面的評価法の検証（菊地）**

IBS の評価は、患者の自己報告による評価（patient reported outcome, PRO）が中心であり、PRO に伴う recall bias を避けるために日常生活下で携帯型コンピュータを用いて記録を行う computerized EMA（cEMA）が有用である。一方、IBS は、心理社会的側面を含めた多面的な病態評価が重要である。本研究では、ストレスの客観指標の探索とコンピュータ適応型の質問票 (computerized adaptive testing, CAT）の導入を行うことを目的とした。その結果、連続的・非侵襲的に測定可能な客観的指標である身体活動度を用いてストレス因子の評価が可能となる可能性があること、また CAT を導入することで、入力負担の軽減が可能であり、また reactivity の予防にも寄与できる可能性が明らかとなった。

# 摂食障害と過敏性腸症候群の治療プログラムの検証と

# プログラム実施者養成方法の検討

［分担研究者］安藤　哲也
所属先　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

研究要旨

摂食障害（ED）の認知行動療法改良版（CBT-E）の効果を検証するため、神経性過食症の多施設共同無作為化比較試験を計画、開始した。2020 年 3 月時点で介入開始は NCNP で 3 例、全施設で計 10 例である。また、CBT-E の実施者養成のためのスーパービジョンを 17 名に実施し 13 名がトレーニングを完遂した。「摂食障害に対する認知行動療法 CBT-E 簡易マニュアル」に従った神経性過食症の認知行動療法が保険収載され、本研究で養成した CBT-E 実施者を講師として CBT-E 研修会が 6 回開催された。

過敏性腸症候群（IBS）に対するビデオ教材を併用し内部感覚暴露を用いた認知行動療法（CBT-IE）のフィージビリティー研究において 16 例に実施、14 例で完遂、介入後 IBS の重症度、腹部への不安、IBS 特異的 QOL は有意に改善し（P<0.01）し、またビデオ教材に併用により対面面接の時間を 40％削減した。同プログラムを用いた IBS に対する.施設共同無作為化比較試験を計画、開始した。2020 年 3 月時点でエントリーは NCNP で 16 例、全施設で計 22 例である。

## Ⅰ. 研究目的

摂食障害（ED）および過敏性腸症候群（IBS）はいずれも有病率が高く、国民の負担が非常に大きい疾患である。また、診断・評価、病態解明や治療法の開発には心身医学的なアプローチが必要な疾患である。申請者らはこれまでに ED に関して、CBT-E の効果研究の多施設共同研究体制と指導者養成、ED 情報ポータルサイト開設を行った。また、IBS の認知行動療法（CBT-IBS)のフィージビリティー研究を終了し、プロトコル改善した。本研究では

1. 摂食障害（ED）の認知行動療法改良版（CBT-E）の効果を検証する。
2. 過敏性腸症候群（IBS）のビデオ教材を併用した認知行動療法の効果を検証する。
3. CBT-E のわが国における研修・教育システムについて検討する。

### 1.　CBT-E の効果検証

## Ⅱ. 方法

RCT の研究体制を構築した。主幹 NCNP、介入実施機関は NCNP、東北大学、東京大学、九州大学、NCGM 国府台病院の 5 施設、統計解析、データマネジメント、モニタリングを TMC が担当とした。

介入実施者およびアウトカム評価者を養成した。CBT-E 開発者のひとり Zafra Cooper 教授によるスーパービジョン（SV）により実施者を養成し、SV 修了者がさらに CBT 実施者を養成した。ED の標準的な評価面接である Eating Disorder Examination (EDE)の日本語版を作成し、実施者を養成した。研究計画を共同研究機関と協議し作成した。介入者のために「摂食障害に対する認知行動療法 CBT-E 簡易マニュアル」を作成した。TMC の臨床支援システムによる登録、割り付け、データ授受の設定、CRF 作成を行った。中央・施設モニタリングの項目、方法を決定した

## Ⅲ. 結果

17 名にケーススーパービジョンを実施し、13 名が 2 例 1 年間の条件を満たして、終了証を得た。

「摂食障害に対する認知行動療法 CBT-E 簡易マニュアル」を用いた「神経性過食症に対

する認知行動療法」が平成 30 年 4 月保険収載された。

研究計画「神経性過食症に対する認知行動療法の無作為比較試験」が NCNP および全介入実施機関の倫理委員会で承認された。対象は DSM-5 神経性過食症、対象者数 140（試験群 CBT-E 70、対照群 TAU　70、alpha=0.05, beta 0.8）とし、評価者盲検、無作為化、パラレル比較である。主要評価項目を介入修了時の寛解の有無とした。UMIN に臨床研究登録（UMIN000031625）した。

プロトコル論文「Effectiveness of enhanced cognitive behavior therapy for bulimia nervosa in Japan: a randomized controlled trial protocol」が BPSM 誌に受理された。

エントリーが開始された。年時点で NCNP 例、全体で　例で介入開始した。

### Ⅳ．考察

本研究により CBT-E の有効性の多施設共同 RC による科学的検証が開始された。本研究班が作成したマニュアルもとにした「神経性過食症の認知行動療法」が ED の治療法としては初めて保険収載された。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した。

## 2. ビデオ教材を併用した CBT-IE の効果検証

### Ⅱ．方法

ビデオ教材と対面セッションを併用した CBT-IE プログラム（CBT-IE-w/vid）のフィージビリティーを前後比較で検討した。RCT の研究体制を構築した。主幹機関は NCNP、介入実施機関は NCNP と東北大学、東京大学、NCGM センター病院、国府台病院の 5 施設、統計解析、データマネジメント、モニタリングを TMC が担当とした。介入実施者研修を実施し介入者を養成した。共同研究施設とのウェブ会議で協議し研究計画書を作成した。TMC の臨床支援システムによる登録、割り付け、データ授受の設定、CRF 作成を行った。中央・施設モニタリングの項目、方法を決定した

### Ⅲ．結果

フィージビリティー研究で 16 例に介入し 14 例で完遂、ITT 解析で IBS の重症度、腹部への不安、IBS 特異的 QOL は介入終了時に有意に改善し（P<0.01）、その効果は 6 ヶ月後まで維持された。IBS の重症度の効果量（Hedges’g）は -1.01～ -1.09、脱落率は 12.5%と高い効果量と低い脱落率を示し、対面セッションのみの CBT-IE プログラムに比較して、対面セッション時間は約 40% 減少した。研究計画「過敏性腸症候群に対するビデオ教材を併用した認知行動療法プログラムのランダム化比較研究」を作成、対象は Rome IV の IBS 群、主要評価項目は IBS 症状の重症度、対象者数は 120（試験群 CBT-IE ＋ TAU　60、対照群　TAU　60、alpha=0.05, beta 0.8）とし、評価者盲検、無作為化、パラレル比較である。UMIN に臨床研究登録した（UMIN000031625）。研究計画が全ての介入実施機関の倫理委員会に承認された。研究計画「過敏性腸症候群に対するビデオ教材を併用した認知行動療法プログラムのランダム化比較研究」が NCNP および全介入実施機関の倫理委員会で承認された。対象は DSM-5 神経性過食症、対象者数 140（試験群 CBT-E 70、対照群 TAU　70、alpha=0.05, beta 0.8）とし、評価者盲検、無作為化、パラレル比較である。主要評価項目を介入修了時の寛解の有無とした。UMIN に臨床研究登録し（UMIN000031625）された。プロトコル論文「Cognitive behavioral therapy with interoceptive exposure and complementary video materials for irritable bowel syndrome (IBS): protocol for a multicenter randomized controlled trial in Japan」が BPSM 誌に受理された。被験者のリクルート、エントリーが開始され 2020 年 3 月時点で、組み入れは NCNP で 16 例、共同研究施設全体で計 22 例である。

### Ⅳ．考察

ビデオ教材を併用した CBT-IE の効果検証の実施可能性が示され、前後比較では対面のみの CBT-IE と同程度の有効性でセッション時間を

大幅に短縮できることが示された。また、我が国で初めての IBS の CBT の多施設共同 RCT による科学的な有効性の検証が開始された。

**3. CBT-E の研修・教育システムの検討**

Ⅱ．方法

海外での CBT-E のワークショップ、web-based training について情報収集を行い、開発者の許可を得て研修マテリアルを翻訳、作成した。

本研究で養成した CBT-E 実施者が日本心身医学会、日本心療内科学会、日本摂食障害学会合同ワーキンググループメンバーおよび講師として研修およびマテリアルを開発、実施した。

Ⅲ．結果

神経性過食症に対する認知行動療法(CBT-E)研修会が計 6 回開催され（第 1 回 2018 年 7 月 29 日東京大学 97 名、第 2 回 2018 年 9 月 23 日東邦大学 114 名、第 3 回 2019 月 2 月 3 日九州大学 51 名、第 4 回 2019 年 8 月 4 日 NCNP59 名、第 5 回 2019 年 9 月 29 日大阪市立大学 80 名、第 6 回 2020 年 2 月 23 日東北大学 38 名）、計 439 名が受講した。

Ⅴ．結論

本研究により神経性過食症および過敏性腸症候群に対する多施設共同無作為化比較試験が開始された。神経性過食症の認知行動療法が保険収載され、我が国におけるエビデンスに基づく治療法の普及に貢献した。

**研究協力者（分担研究者を除く）**

有賀　元 : NCNP センター病院総合内科部消化器内科

富田吉敏 : NCNP センター病院総合内科心療内科部

小原千郷 : NCNP 精神保健研究所行動医学研究部

河西ひとみ : NCNP 精神保健研究所行動医学研究部

船場美佐子 : NCNP 精神保健研究所行動医学研究部

菅原彩子 : NCNP 精神保健研究所行動医学研究部

藤井　靖 : 明星大学心理学部

**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 A, 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）Kawanishi H, Sekiguchi A, Funaba M, Fujii Y, Yoshiuchi K, Kikuchi H, Kawai K, Maruo K, Sugawara N, Hatano K, Shoji T, Yamazaki T, Toda K, Murakami M, Shoji M, Ohara C, Tomita Y, Fukudo S, Ando T. Cognitive behavioral therapy with interoceptive exposure and complementary video materials for irritable bowel syndrome (IBS): protocol for a multicenter randomized controlled trial in Japan. BioPsychoSocial Medicine. 2019.

3）Fairburn CG. Cognitive Behaviour Threrapy and Eating Disorders.　New York: Guilford Press; 2008.

4) Craske MG, Wolitzky-Taylor KB, Labus J,　et al. A cognitive-behavioral treatment for irritable bowel syndrome using interoceptive exposure to visceral sensations. Behav Res Ther. 2011;49:413–21.

5) Fairburn CG, Allen E, Bailey-Straebler S et al. Scaling up psychological treatments: a countrywide test of the online training of therapists. J Med Internet Res 2017; 19(6): e 214.

# 心身症・摂食障害の脳画像の検討

［分担研究者］関口　敦
国立精神・神経医療研究センター　精神保健研究所

研究要旨
　摂食障害（ED）患者および過敏性腸症候群（IBS）患者を対象とし、認知的特徴や心理指標、行動指標ごとに特異的な脳内情報処理や脳神経回路ダイナミクスの異常が存在するとの仮説を立て、脳画像研究の手法を用いて検証する。
　更に、主任研究者が計画している治療研究（ED に対する CBT-E、IBS に対する CBT-IE）において、治療介入前後に同様の脳画像評価を行い、異常が特定された神経回路の修復の有無を検証することで、これら神経回路の異常や変化が、治療反応性を予測するマーカーおよび治療マーカーとして活用し得るか否かを検証する。
　研究期間内で収集可能な画像データのみを用いた解析で検証が難しい場合は、研究チーム内で過去に収集した既存の ED および IBS の画像データベースを活用し、横断的解析の補助データとして用いることも視野に入れ、学術的に価値のあるデータベースの構築を目指す。

## Ⅰ. 研究目的

　摂食障害（ED）および過敏性腸症候群（IBS）の治療には、心身医学的なアプローチが有効であり、診断、評価、病態解明などに脳画像研究の手法を活用できる。脳画像を用いることで、従来疾患と異なる枠組みでの研究が容易になっており、疾患横断的に共通する神経基盤（Goodkind 2015）や、疾患のサブタイプによる特徴の抽出（Drysdale 2017）などが実証されている。また、治療反応性を予測するバイオマーカー（van Rooij 2015）として活用も試みられている。
　本研究では、ED 患者および IBS 患者を対象とし、『認知的特徴や心理指標、行動指標ごとに特異的な脳内情報処理や脳神経回路ダイナミクスの異常が存在する』との仮説を立て、脳画像研究の手法を用いて検証する。
　具体的には、横断的な症例-対照研究として,ED/IBS と健常対照群に対して心理･行動指標および脳画像を収集し上記仮説を検証する。更に、主任研究者が計画している治療研究（ED に対する CBT-E、IBS に対する CBT-IE）において、治療介入前後に同様の脳画像評価を行い、異常が特定された神経回路の修復の有無を検証することで、これら神経回路の異常や変化が、治療反応性を予測するマーカーおよび治療マーカーとして活用し得るか否かを検証する。

## Ⅱ. 方法

### ED/IBS の横断的脳画像研究

　ED・IBS の認知的特徴や心理指標、行動指標ごとに特異的な脳内情報処理や脳神経回路ダイナミクスの異常を特定し、診断マーカーとして活用する。
　具体的には、ED/IBS に対して、多施設共同で横断的に共通プロトコールによる脳画像（T1 強調像、拡散強調像、安静時脳活動など）および認知心理機能評価を行う。ED に関しては、実施中の東北大学、九州大学との多施設共同研究のプロトコールと共通のものを用いる。認知的特徴や心理指標、行動指標ごとに特異的な脳構造・脳機能変化を重回帰分析により、診断マーカーを特定する。

**CBT-E/CBT-IE 介入研究における縦断的脳画像評価**

CBT-E、CBT-IE の治療マーカー、治療反応性を予測するマーカーを特定し、難治化の予測、治療適応の判定に活用する。

2 年目に治療プログラム（CBT-E/CBT-IE）が導入された際に、介入群と対照群に対して、介入前、介入終了後（3 か月）において、横断研究と同様の脳画像・認知心理機能評価を行う。上記の横断的研究で特定された診断マーカーが治療により改善するか否かを検証する。更に、治療予後を予測しうる介入前の特性を検証し、治療反応性予測のマーカーとして特定する。

**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クエンスを用い、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。

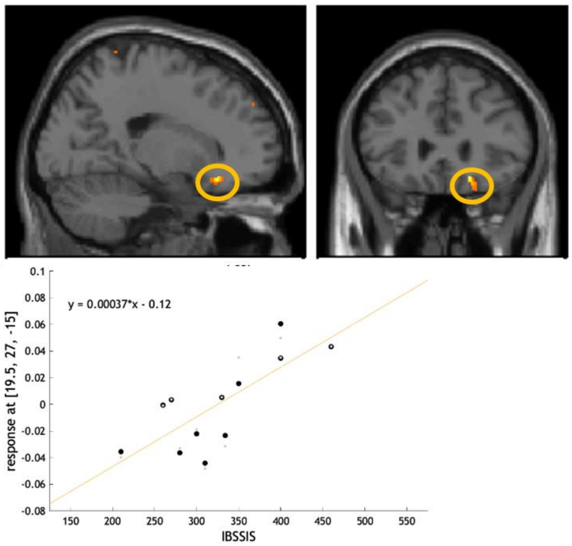
## Ⅲ 結果

各研究分担施設の担当者と定期的な打ち合わせを実施し、撮像シーケンスおよび収集する心理尺度、認知尺度について協議を重ね、収集するデータセットを確定した。

ED 患者の脳画像データに関しては、治療研究の進捗状況および共同研究期間で MRI 撮像ができる施設が限られている現状を鑑み、治療研究に参加していない ED 患者のデータの脳画像データベースの構築を優先することとした。本研究チームの枠組みを超えた国内連携体制を構築し、東北大学、千葉大学、京都大学、産業医科大学、九州大学において摂食障害の脳 MRI 画像既存データのカタログを作成し、解析研究へと移行する方針とした。2020 年 3 月時点で、共同研究者内で ED 患者 187 例、健常対象 220 例のデータカタログを作成した。

IBS 患者に関しては、従来通り治療前後の縦断研究を継続し、NCNP において 13 例の患者群を対象として MRI 検査を実施しており、令和元年度末までに 5 例の治療介入前の検査を実施済みである。予備的な解析において、IBS の重症度スコアと右前島皮質の灰白質量との正相関が認められた（図 1）。

（図 1）IBS 重症度と右前島皮質の灰白質量




## Ⅳ. 考察

本分担研究の第一の成果は、本研究課題を通じて、各施設の脳画像研究者との連携を密に持つことができ、今後の ED および IBS の脳画像研究の共同研究体制が構築できたことである。

IBS 患者のデータ解析では、ベースラインデータのみであるが内部感覚との関連が指摘されている右前島皮質との正相関が認められている。今後も引き続き縦断データを収集し治療

反応性予測を反映する脳画像バイオマーカーの特定が見込まれる。

続いて、ED の脳画像研究の今後の方向性であるが、継続的なデータ収集を行いつつも、既存のデータベースを活用する方略を確立する必要がある。ED の脳画像データベースは世界的にも構築されておらず、随一の規模を誇るデータ収集ができている。今後の展開として、既存データベースで収集している認知的特徴や心理・行動指標を軸とした、治療研究と脳画像データの関連解析を検討している。具体的には、既存データベースの認知心理指標の中で、治療研究で変化が認められる指標と関連する項目を特定し、特定された認知心理指標と関連する脳構造・脳機能変化を抽出することにより、治療と関連した脳回路異常を推定できるのではないかと考えている。

## V. 結語

結語として、今後の ED 及び IBS 方向性について言及する。ED 患者に関しては、データを集約し、データの QC を行い、解析研究へと展開する予定である。多施設において ED への認知行動療法前後に脳 MRI 画像を含めたバイオマーカーを収集する計画へと展開する。IBS に関しては、研究課題終了後も継続的にデータ収集を続ける必要があると考えている。NCNP での縦断研究を継続し、20 例の縦断データ収集を目指し、治療反応性予測マーカーの特定を目指していく。

## 研究協力者

佐藤康弘：東北大学　大学院医学系研究科
庄司知隆：東北大学　大学院医学系研究科
吉原一文 : 九州大学大学院医学研究院心身医学
高倉修：九州大学大学院医学研究院心身医学
権藤元治 : 九州大学大学院医学研究院心身医学
菅原彩子、河西ひとみ、船場美佐子、高村恒人：国立精神･神経医療研究センター　精神保健研究所

## 【参考文献】

1. Goodkind M, et al. Identification of a common neurobiological substrate for mental illness. JAMA psychiatry. 2015;72(4):305-15.
2. Drysdale AT, et al. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. Nature medicine. 2017;23(1):28-38.
3. van Rooij SJ, et al. Predicting Treatment Outcome in PTSD: A Longitudinal Functional MRI Study on Trauma-Unrelated Emotional Processing. Neuropsychopharmacology. 2016;41(4):1156-65.

# 過敏性腸症候群の臨床的マーカーの検証

［分担研究者］福土　審
所属先　（東北大学大学院医学系研究科行動医学分野・東北大学病院心療内科）

研究要旨

過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome: IBS)の臨床的マーカーを同定し、その有用性を検証することには大きな臨床的意義がある。本研究の目的は、臨床的マーカーとして、IBS 症状とともに、自律神経内分泌反応と脳波の有用性を検証することである。合わせて、認知行動療法の効果を証明するため、症例を組み入れた。方法は、IBS 患者ならびに健常者を対象に、刺激負荷あるいは治療介入時の自律神経内分泌反応と脳波を IBS 症状の変化とともに計測した。結果は、心拍変動ならびに脳波周波数成分が有意に健常者とは異なっていた。認知行動療法の臨床研究では著明改善例が見られた。IBS の臨床的マーカーとしての心拍変動ならびに脳波周波数成分は臨床的有用性が高い。認知行動療法時の臨床的マーカー変動を包含した IBS の更なる研究が今後期待される。

## I. 研究目的

過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome; IBS)は、機能性消化管障害の概念を形成する源流になった症候群である [1]。IBS は環境からの刺激によって発症・増悪し、消化管運動異常と内臓知覚過敏で特徴づけられる脳腸相関の病態生理を有する [2]。IBS の腸内細菌には変容が見られ、変容した腸内細菌は、粘膜透過性を亢進させ、Treg、Th2、肥満細胞、好酸球などを活性化して粘膜炎症を惹起させる [3]。また、中枢での病態も明らかになりつつあり、われわれは、IBS 患者では、ストレス処理時には前頭前野の活性化が見られないことを発見した [4]。

IBS の臨床的マーカーを決定するためには、治療によって症状とともに改善する所見を同定する必要がある。IBS は難治化すると心理療法の適応となる [1]。心理療法の中でも認知行動療法 cognitive behavior therapy (CBT)は IBS に効果的であり [1]、特に内部感覚暴露 interoceptive exposure (IE)を伴わせた CBT-IE の期待が高まっている [5]。更に、マインドフルネスは、支持的治療と比較して、治療後、治療 3 か月後の IBS 重症度がより改善する [6]。われわれは、IBS 患者には、健常者と比べ、脳波 α-power 減衰と β-power 増強があることを一早く報告した [7]。corticotropin-releasing hormone 拮抗薬を投与すると、大腸運動亢進と消化器症状の発現が抑制され [8]、脳波の α-power 減衰と β-power 増強も正常化する [9]。一方、マインドフルネス瞑想が健常者において、安静時の α-power と θ-power を増強することが報告されている [10]。

本研究では、以下の仮説を検証した。研究 1. IBS 患者では健常者とは異なる自律神経内分泌反応が存在し、その変動が IBS 症状の変動と関連する。研究 2. マインドフルネス瞑想により IBS における脳波の正常化と消化器症状が改善する。合わせて、IBS に対する CBT-IE の効果を証明すべく、無作為化比較臨床試験 randomized controlled trial (RCT)の症例を組み入れた。

## II. 方法

研究 1. Rome III 基準により診断した IBS 患者 156 名(男性 25 名、女性 131 名、混合型 56 名、下痢型 55 名、便秘型 32 名、分類不能型 13 名)と年齢、性別を合致させた健常者 31 名を対照群とした。大腸内視鏡下にバロスタットバッグ付き大腸内圧カテーテルを下行結腸に挿入し、バッグ遠位 2 個と近位 2 個に装着したセンサーを用いて大腸内圧を測定記録した。内臓知

覚閾値を測定した後、バロスタットにindividual operating pressure (IOP)を負荷して大腸の容量変化を測定した。安静計測の後、IOP+ 20 mmHgの大腸伸展刺激、回復、食事刺激、食後観察を実施した。同時に胸部誘導により心電図を計測し、CardioPro 2.0 (Thought Technology)によって心拍変動(heart rate variability: HRV)を分析した。IBS症状の重症度をIBS-Severity Index (IBS-SI or IBS-Severity Scoring System: IBS-SSS)、IBSに関係する疾患特異的QOLをIBS-quality of life (IBS-QOL)、全身症状・心理傾向をBrief Symptom Inventory (BSI)にて測定した。統計はSPSS v24.0を用いて解析した。

研究 2. 対象は右利き男性の健常者 15 名（median [min-max]、22 [20-25]歳）とIBS 15名（22 [20-27]歳）である。生理検査室にて順応期10分（安静閉眼）、瞑想期10分（呼吸瞑想）、回復期10分（安静閉眼）の脳波（Fp1/2，Fz，Cz，Pz）を測定した。脳波は周波数解析によりδ，θ，α1，α2，β1，β2，γのpower%を評価した。また，各期の前後に唾液アミラーゼ、腹部症状（0：全くない～10：非常に強い）：腹部不快、腹部膨満、腹痛、便意）、気分（0：全くない～10 : 非常に強い）: 不安、眠気、Profile of Mood States II-Brief、Toronto Mindfulness Scaleを測定した。瞑想効果は、各群におけるベースラインからの各指標の変化量を一般化推定方程式（群×条件）より検討した。

RCT. 研究計画[5]にのっとり、IBS患者5例を組み入れた。

## Ⅲ 結果

研究 1. 結果は、IBS群は対照群に比較して有意に高いIBS-SI、低いIBS-QOL、高いBSIを示した。IBS群の各時期のHRVは対照群と有意差がなかった。但し、HRVのlow frequency component/high frequency component (LF/HF)比は対照群が安静期から大腸伸展刺激期と食後観察期に上昇するのに対してIBS群では有意にその反応に乏しかった(群間 x 時期交互作用 $p = 0.027$)。IBS群、対照群ともに年齢に対してHF%が有意に負の相関、LF/HFに正の相関を示した。大腸内圧から計算した大腸運動係数(motility index: MI)は、IBS群において食後のHF%が有意な負の相関($rho = -0.231$, $P = 0.006$)、食後のLF/HFが有意な正の相関($rho = 0.229$, $P = 0.006$)を示したが対照群では相関しなかった[12]。

研究 2. ベースラインの腹部症状は全ての項目においてIBS群で有意に高値であり（$p < 0.05$）、唾液アミラーゼ、気分、マインドフル状態、脳波において両群に有意な差は認められなかった。脳波のα1-power変化はFz、Cz、Pzで有意な交互作用を認め（$p < 0.005$）、健常群において回復期の値は瞑想期に比べ有意に増加した（$p < 0.05$）。β1-power変化は、Fp1において有意な条件の効果を認めた（$p = 0.026$）。β2変化は、Fp1/2、Fz、Cz、Pzにおいて有意な条件の効果を認め（$p < 0.05$）、回復期の値は瞑想期に比べ有意に低下した（$p < 0.05$）。またPzでは有意な交互作用を認め（$p = 0.011$）、健常群でこの傾向が特に顕著であった（$p < 0.001$）。腹部不快感の変化は有意な交互作用を認め（$p = 0.007$）、IBS群は健常群と比べ瞑想後と回復期後の得点が有意に低下した（$p < 0.05$）。便意は有意な交互作用を認め（$p = 0.003$）、IBS群は瞑想後の得点が順応期後に比べて有意に低下した（$p = 0.016$）。マインドフル状態の変化は、体験への関心および脱中心化ともに有意な条件の効果を認め（$p < 0.001$）、瞑想後に有意に増加した（$p < 0.05$）。

RCT. CBT-IE群3例、通常治療群2例を組み入れた。CBT-IE群1例が著明改善を示した。

## Ⅳ. 考察

研究1により、内臓知覚、大腸運動、症状の定量的尺度に加え、大腸伸展刺激時もしくは食後期におけるHRVで評価した自律神経応答もIBSのバイオマーカーになる可能性が示された[12]。IBSのバイオマーカーには生体での計測が必要な消化管機能、自律神経機能、脳機能の他

に粘膜透過性、血液、尿、糞便、生検組織などの検体由来の候補物質が挙げられる。この中では HRV にて評価した自律神経応答は最も計測が容易である [2]。その発展が期待され、今後の展開も有望である。研究 2 の仮説は支持され、IBS は健常者と脳波 power%の変動が健常者とは異なることが示唆された。IBS では簡易マインドフルネス瞑想により、腹部症状にも改善を認めた。今回解析した脳波は周波数解析のみであり、γ-oscillation などの細かな分析を実施していない。IBS の例数増加と脳波の詳細な分析が必要である。また、IBS の病態生理を正常化するには、単回の瞑想では効果が弱く、継続した瞑想実践が必要になることが考えられる [6]。更に IBS に対する CBT-IE の効果検証 [5] のための患者組み入れが順調に進んでいる。

IBS のバイオマーカーには生体での計測が必要な消化管機能、自律神経機能、脳機能の他に粘膜透過性、血液、尿、糞便、生検組織などの検体由来の候補物質が挙げられる [3]。脳波にて評価する中枢神経応答は計測が容易であり、どの生理的状況下で計測すれば最も健常者や他疾患との違いを描出できるか、その検証が期待され、今後の展開が有望である。

IBS の症状形成に関する消化管運動、消化管知覚過敏ならびに中枢機能については世界的に注目される成果が得られている [11-16]。また、わが国の IBS の新たな診断治療ガイドラインを日本消化器病学会から作成委員長として策定し、平成 27 年 1 月にこのガイドラインを英文で公刊したが [1]、現在これを改訂する途上にある。われわれは、Rome III 基準の日本語版大規模研究用の機能モジュールの開発には既に成功し [13]、Rome IV 基準の日本語版大規模研究用の機能モジュールにも改訂した。また、IBS とその関連疾患の治療法も格段に進歩させた [16]。これらを駆使した IBS の臨床的マーカーの同定が望まれる。

## V. 結語

IBS の臨床的マーカーとしての心拍変動ならびに脳波周波数成分は臨床的有用性が高いと示唆された。

### 研究協力者

村椿智彦：東北大学大学院医学系研究科行動医学分野
西村尭幸：東北大学病院臨床研修センター
相澤祐一：東北大学大学院医学系研究科行動医学分野
田中由佳里：東北大学大学院医学系研究科行動医学分野
鹿野理子：東北大学大学院医学系研究科行動医学分野
遠藤由香：東北大学病院心療内科
田村太作：東北大学病院心療内科
佐藤康弘：東北大学病院心療内科
庄司知隆：東北大学病院心療内科
山口雄平：東北大学病院心療内科
金澤素：東北大学大学院医学系研究科行動医学分野・東北大学病院心療内科

### 参考文献

1) Fukudo S, Kaneko H, Akiho H, Inamori M, Endo Y, Okumura T, Kanazawa M, Kamiya T, Sato K, Chiba T, Furuta K, Yamato S, Arakawa T, Fujiyama Y, Azuma T, Fujimoto K, Mine T, Miura S, Kinoshita Y, Sugano K, Shimosegawa T. Evidence-based clinical practice guidelines for irritable bowel syndrome. **J Gastroenterol** 50: 11-30, 2015.

2) Fukudo S. IBS: Autonomic dysregulation in IBS. **Nature Reviews Gastroenterol Hepatol** 10: 569-571, 2013.

3) Enck P, Aziz Q, Barbara G, Farmer A, Fukudo S, Mayer E, Niesler B, Quigley E, Rajilic-Stojanović M, Schemann M, Schwille-Kiuntke J, Simren M, Zipfel S, Spiller R. Irritable bowel syndrome (IBS). **Nature Reviews Disease Primers** 2: 16014, 2016.

4) Aizawa E, Sato Y, Kochiyama T, Saito N,

Izumiyama M, Morishita J, Kanazawa M, Shima K, Mushiake H, Hongo M, Fukudo S. Altered cognitive function of prefrontal cortex during error feedback in patients with irritable bowel syndrome, based on fMRI and dynamic causal modeling. **Gastroenterology** 143: 1188-1198, 2012.

5) Kawanishi H, Sekiguchi A, Funaba M, Fujii Y, Yoshiuchi K, Kikuchi H, Kawai K, Maruo K, Sugawara N, Hatano K, Shoji T, Yamazaki T, Toda K, Murakami M, Shoji M, Ohara C, Tomita Y, Fukudo S, Ando T. Cognitive behavioral therapy with interoceptive exposure and complementary video materials for irritable bowel syndrome (IBS): protocol for a multicenter randomized controlled trial in Japan. **Biopsychosoc Med** 13: 14, 2019.

6) Gaylord SA, Palsson OS, Garland EL, Faurot KR, Coble RS, Mann JD, Frey W, Leniek K, Whitehead WE. Mindfulness training reduces the severity of irritable bowel syndrome in women: results of a randomized controlled trial. **Am J Gastroenterol** 106: 1678-1688, 2011.

7) Fukudo S, Nomura T, Muranaka M, Taguchi F. Brain-gut response to stress and cholinergic stimulation in irritable bowel syndrome. **J Clin Gastroenterol** 17: 133-141, 1993.

8) Sagami Y, Shimada Y, Tayama J, Nomura T, Satake M, Endo Y, Shoji T, Karahashi K, Hongo M, Fukudo S. Effect of a corticotropin releasing hormone receptor antagonist on colonic sensory and motor function in patients with irritable bowel syndrome. **Gut** 53: 958-964, 2004.

9) Tayama J, Sagami Y, Shimada Y, Hongo M, Fukudo S. Effect of alpha-helical CRH on quantitative electroencephalogram in patients with irritable bowel syndrome. **Neurogastroenterol Motil** 19: 471-483, 2007.

10) Lee DJ, Kulubya E, Goldin P, Goodarzi A, Girgis F. Review of the Neural Oscillations Underlying Meditation. **Front Neurosci** 12: 178, 2018.

11) Tanaka Y, Kanazawa M, Kano M, Morishita J, Hamaguchi T, Van Oudenhove L, Ly HG, Dupont P, Tack J, Yamaguchi T, Yanai K, Tashiro M, Fukudo S. Differential activation in amygdala and plasma noradrenaline during colorectal distention by administration of corticotropin-releasing hormone between healthy individuals and patients with irritable bowel syndrome. **PLoS One** 11: e0157347, 2016.

12) Tanaka Y, Kanazawa M, Palsson OS, Van Tilburg MA, Gangarosa LM, Fukudo S, Drossman DA, Whitehead WE. Increased postprandial colonic motility and autonomic nervous system activity in patients with irritable bowel syndrome: a prospective study. **J Neurogastroenterol Motil** 24: 1-9, 2018.

13) Kanazawa M, Nakajima S, Oshima T, Whitehead WE, Sperber AD, Palsson OS, Drossman DA, Miwa H, Fukudo S. Validity and reliability of the Japanese version of the Rome III Diagnostic Questionnaire for irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. **J Neurogastroenterol Motil** 21: 537-544, 2015.

14) Kano M, Muratsubaki T, Van Oudenhove L, Morishita J, Yoshizawa M, Kono K, Yagihashi M, Tanaka Y, Mugikura S, Dupont P, Ly HG, Takase K, Kanazawa M, Fukudo S. Altered brain and gut responses to corticotropin-releasing hormone (CRH) in patients with irritable bowel syndrome. **Scientific Report** 7: 12425, 2017.

15) Kano M, Dupont P, Aziz Q, Fukudo S. Understanding neurogastroenterology from neuroimaging perspective: A comprehensive review of functional and structural brain imaging in functional gastrointestinal disorders. **J Neurogastroenterol Motil** 24 (4): 512-527, 2018.

16) Fukudo S, Kaku K. Future possibility of mizagliflozin on functional constipation and/or irritable bowel syndrome with constipation. **Gastroenterology** 157: 898-899, 2019.

# 過敏性腸症候群の日常生活下での多面的評価法の検証

［分担研究者］菊地　裕絵
国立研究開発法人　国立国際医療研究センター病院　心療内科

研究要旨
過敏性腸症候群（IBS）の評価は、患者の自己報告による評価（patient reported outcome, PRO）が中心であり、PRO に伴う recall bias を避けるために日常生活下で携帯型コンピュータを用いて記録を行う computerized ecological momentary assessment （cEMA）法が有用であることが期待される。一方、IBS は、心理社会的側面を含めた多面的な病態評価が重要である。これらを可能にするために、分担研究者らはこれまでに、日常生活下での IBS の多面的評価法として EMA を中心とした測定プロトコルを開発した。しかしながら EMA については reactivity の存在、長期間実施したときの入力の負担、情報の不連続性などの懸念点も指摘されてきた。本研究では、これらの懸念点を解決するための方策としてストレスの客観指標の探索と computerized adaptive testing（CAT）の導入を行うことを目的とした。その結果、連続的・非侵襲的に測定可能な客観的指標である身体活動度を用いてストレス因子の評価が可能となる可能性があること、また CAT を導入することで、入力負担の軽減が可能であり、また reactivity の予防にも寄与できる可能性が明らかとなった。

## Ⅰ. 研究目的

過敏性腸症候群（IBS）の評価は、腹痛や腹部不快感などについての患者の自己報告による評価（patient reported outcome, PRO）が中心である。PRO の評価はこれまで診察時の想起によって行うことが多く、recall bias が避けられないことが指摘されており、日常生活下で携帯型コンピュータを用いて随時記録を行うことでバイアスを避け生態学的妥当性を最大化する computerized ecological momentary assessment （cEMA）法が有用であることが期待される。また、IBS は、心身症の病態を取る（発症や経過に心理社会的因子が関連する）ことが多いことから、心理社会的側面を含めた多面的な病態評価が重要である。これらを踏まえ、分担研究者らは、日常生活下での IBS の多面的評価法として、これまでに開発した EMA 用ストレス評価尺度に IBS に関連する評価項目を合わせ、EMA を中心とした測定プロトコルを開発した。

一方、EMA は生態学的妥当性の高さがメリットではあるが、いくつかの懸念点も指摘されてきた。一つ目は reactivity の存在である。EMA では短期間に反復して評価記録（質問項目への回答）を行うため、繰り返し回答することが回答の内容に影響する可能性が否定できない。当初、疼痛に対する EMA に関しての検討では reactivity の存在を否定する報告が多かった[1]が、疼痛以外の領域では reactivity の存在を指摘する報告[2]も近年見られている。二つ目は、被験者の入力の負担である。研究で一般に行われるように、1 日数回の入力を 2 週間程度実施するのであれば、負担感が問題になることは少ないと考えられる。しかし、日常臨床への応用を含め長期間にわたって実施するのであれば入力の負担が問題になる可能性がある。三つ目は、EMA における記録の不連続性である。EMA では recall bias を避けるためその瞬間の状態について評価記録を行う。それにより入力時点の状態は把握することができるが、入力と入力の間の状態の推移については情報が得られないことになる。

以上の背景を踏まえ、本研究では、これらの

懸念点を解決するためにストレスの客観指標の探索とコンピュータ適合型問診（computerized adaptive testing, CAT）の導入を行うことを目的とした。

## Ⅱ．方法

研究１：EMA によるストレス評価尺度と身体活動度の局所統計量の関連

20 歳以上の健常群及び心療内科患者群を対象に、1 週間スマートフォンを携帯してもらい、起床時・就寝時・アラーム時（2 日目までは約 2 時間おき、3 日目以降は約 4 時間おき）・強いストレスを自覚した時に、EMA 用ストレス評価尺度を含む複数の項目について回答を入力してもらった。また、非利き手の手首にアクチグラフを装着し、毎分の身体活動度を測定した。

先行研究[3] にならい、EMA 記録が行われた時刻の前後 30 分間の 1 時間について平均および歪度を算出し、マルチレベル解析により、EMA 用ストレス評価尺度の各尺度（ストレッサー:心理的負担、ストレッサー:対人的ストレス、ストレス反応）との個人内関連について検討した。

研究 2:EMA によるストレス評価尺度に対する CAT 導入と CAT シミュレーション

20 歳以上の心療内科患者群および健常群を対象として、心療内科患者群は自己記入式質問紙によって、健常群はウェブ質問紙によって調査を実施した。調査項目は基本情報のほか、回答時のストレスの自覚の有無と、EMA 用質問項目であるストレス因子（4 件法）14 項目・ソーシャルサポート（2 件法）8 項目・ストレス反応（4 件法）56 項目である。項目反応理論（多母集団モデル；ストレス因子とストレス反応は多段階反応モデル、ソーシャルサポートは 2PL モデル）を適用し、項目特性である困難度と識別力を算出し、困難度が著しく低いまたは高い項目、識別力が低い項目を除外した。さらに、困難度および識別力が患者群および健常群で有意に異なる項目も除外した。このように不適切な項目を除外し、EMA 用ストレス評価尺度を作成したが、今回の研究ではこのうちストレス反応について、不適切な項目除外後の 39 項目で解析した際の項目パラメータを利用し、最終的に尺度に採用した 21 項目を用いて、catR（R パッケージ）を用いてシミュレーションを行った。

## Ⅲ．結果

研究１：EMA によるストレス評価尺度と身体活動度の局所統計量の関連

健常群 10 名（うち女性 9 名、年齢中央値 43 歳）および患者群 8 名（うち女性 7 名、年齢中央値 39 歳）で入力・記録されたデータを対象に解析を行った。EMA 記録回数を表 1 に示す。

**表 1.EMA 記録回数の内訳**

| EMA記録回数<br>（18名×7日間合計） | |
|---|---|
| −起床時 | 139 |
| −就寝時 | 142 |
| −アラーム時 | 679 |
| −ストレス自覚時 | 53 |
| 合計 | 1013 |

心理的負担と身体活動度の局所平均は有意な正の関連を、また対人的ストレスと局所歪度は有意な正の関連を認めた。ストレス反応については、局所平均および局所歪度を含むモデルで、null model より当てはまりの良いものはなく、これらの局所統計量との有意な関連は認めないものと考えられた。

表 2. ストレス因子と身体活動度の局所統計量

**a)**

| | 心理的負担 | |
|---|---|---|
| | 推定値 | F値およびp 値 |
| 切片 | 3.2<br>(1.8) | |
| 局所平均の効果<br>(固定効果) | 0.023<br>(0.004) | $F(1,686) = 28.20$<br>$p < 0.0001$ |
| 局所歪度の効果<br>(変量効果) | 0.18<br>(0.39) | $F(1,686) = 0.21$<br>$p = 0.65$ |

**b)**

| | 対人的ストレス | |
|---|---|---|
| | 推定値 | F値およびp 値 |
| 切片 | 0.80<br>(0.51) | |
| 局所平均の効果<br>(変量効果) | 0.0020<br>(0.0021) | $F(1,685) = 0.87$<br>$p = 0.35$ |
| 局所歪度の効果<br>(固定効果) | 0.29<br>(0.12) | $F(1,685) = 5.84$<br>$p = 0.02$ |

推定値は標準誤差とともに示す。
それぞれ、局所平均および局所歪度の効果を固定効果もしくは変量効果とした 4 つのモデルを解析し、両者を含まない null model も含めた中から、AIC を用いてより当てはまりの良いモデルを選択した。それぞれの効果について、個人差が大きい時は変量効果モデルの方が、個人差が小さい時は固定効果モデルの方が当てはまりが良くなると考えられる。

研究 2:EMA によるストレス評価尺度に対する CAT 導入 CAT シミュレーション

まず、スマートフォン上に共同研究者が開発した CAT を実施するアプリを導入し、試行したところ、実施可能であり、全 21 問を回答することなくスコアを推定可能であった(図 1)。


図 1. スマートフォン上での CAT の実施

catR でのシミュレーションは以下の 2 条件で実施した。

＜条件 1＞項目選択は MLWI(maximum likelihood weighted information criterion)法を用いて、1 項目を選択。終了基準は、推定誤差の標準偏差 0.3 未満とする。

＜条件 2＞項目選択は MLWI(maximum likelihood weighted information criterion)法を用いて、2 項目を候補として選択したうえでいずれかをランダムに選ぶ。終了基準は、推定誤差の標準偏差0.3未満もしくは15項目実施時点とする。

表 3. CAT シミュレーション結果

| | 条件 1<br>ランダム無 | 条件 2<br>ランダム有、<br>15 項目まで |
|---|---|---|
| 平均テスト長<br>(回答項目数) | 6.80 | 6.15 |
| 潜在特性推定値と真値の相関 | 0.964 | 0.965 |
| RMSE | 0.278 | 0.275 |
| バイアス | -0.042 | -0.045 |
| 最大曝露率 | 1 | 0.863 |
| 項目重複率 | 0.49 | 0.44 |

条件 1 でも平均テスト長は 6.8 項目と 21 項目よりも大幅に短縮可能であったが、一部の被験者において 21 項目すべてを実施しても推定誤差が基準未満とならなかった。また、1 項目目は同じ質問から始まり必ず回答することや、各質問の曝露率の分布からも、一部の項目が偏って実施される可能性が考えられた。そこで、項目選択においてランダム選択を取り入れ、また終了基準に項目数を導入した条件 2 で実施したところ、最大曝露率や項目重複率が条件 1 より改善し、また潜在特性の真値との相関など推定能を大きく損なうことなく評価が実施可能であった。

## Ⅳ. 考察

ストレス因子の各尺度と身体活動の局所統計量に有意な関連が認められ、ストレス因子に伴う行動パターンの変化を反映している可能性が示唆されるとともに、これらはストレス因子評価の代替指標の候補となりうると考えられた。今後入力負担の軽減・reactivity の回避および、EMA の不連続性を補う連続的な指標として用いられうることが期待される。行動パターンの変化に関する詳細な解釈を進めるとともにこれまで検討してきた心拍変動指標とあわせて、日常生活下でのストレスの客観的評価法を検討していく必要があると考えられる。

また、CAT のシミュレーションでは、通常 21 項目を実施する必要があるところ平均 6.18 項目に短縮可能であり入力負担軽減への寄与は大きいと考えられた。また、CAT を利用することにより同じ項目を繰り返し実施することも一部避けられる可能性があり、reactivity の回避にも寄与することが期待できる。今後は同一被験者が繰り返し入力を行う EMA として CAT を利用した場合のシミュレーションを行い問題点の有無を検討したうえで、実際に日常生活下調査に応用していく必要があると考えられる。

## Ⅴ. 結語

過敏性腸症候群の日常生活下での多面的評価法について、問題となる可能性がある reactivity や入力負担、情報の不連続性について解決法を検討した。連続的・非侵襲的に測定可能な客観的指標である身体活動度を用いてストレス因子の評価が可能となる可能性があること、また CAT を導入することで、入力負担の軽減が可能であり、また reactivity の予防にも寄与できる可能性が明らかとなった。

## 研究協力者

木村　真弓 : 国立研究開発法人　国立国際医療研究センター病院　心療内科
倉科　志穂 : 国立研究開発法人　国立国際医療研究センター病院　心療内科
北島　智子 : 国立研究開発法人　国立国際医療研究センター病院　心療内科

## 参考文献

1）Stone AA, et al. Intensive momentary reporting of pain with an electronic diary: reactivity, compliance, and patient satisfaction. Pain 104: 343–351, 2003
2）De Vuyst HJ, et al. Does repeatedly reporting positive or negative emotions in daily life have an impact on the level of emotional experiences and depressive symptoms over time? PlosOne 14: e0219121, 2019
3）Kim J, et al. Covariation of Depressive Mood and Spontaneous Physical Activity in Major Depressive Disorder: Toward Continuous Monitoring of Depressive Mood. IEEE JBHI 19:1347-1355, 2015

# 摂食障害の治療プログラムの開発

［分担研究者］須藤　信行
所属先　九州大学大学院医学研究院　心身医学

研究要旨

摂食障害(ED)は、先進国で増加傾向にあり、我が国も例外ではない。また、ED 患者の若年化や高齢化・遷延化が懸念されているが、治療サイドにおいても治療施設の不足や標準的治療法の未確立などの問題点を抱えている。ED は死亡率も高く、身体的・心理的に重症であることから、本邦において有効かつ簡便に使用することのできる治療法の開発が急務である。近年、ED に対する治療として強化版認知行動療法(CBT-E)の有効性を示す報告が多数なされるようになってきた。

本研究においては、日本人の ED 患者に適用可能な認知行動療法を開発することを目指す。多施設において治療を実施し、従来治療との比較を行うことで、その有効性を検証する。さらに、本治療に有効な患者群の同定も行う。

現在各施設で、神経性過食症患者に対して介入継続中である。

## Ⅰ. 研究目的

日本人の ED 患者に対して適用可能な認知行動療法の開発とその有効性を前向きに検証する。さらに本治療に有効な患者群を同定し、標準的治療法を確立することを目指す。

## Ⅱ. 方法

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、九州大学病院における他施設共同研究とする。

2. 対象者：18 歳以上で、DSM-5 の診断基準を満たす神経性過食症患者。

研究対象者数：140（試験治療群 70、対象治療群 70）

4. 試験治療群は 20 セッションの CBT-E(enhanced cognitive behavioral therapy)を施行。対象治療群は CBT-E の技法を用いない通常治療を施行。

5. 主要評価項目：

20 週における神経性過食症の緩解で、下記の 3 つの項目に同時に該当することの有無として定義される。

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、すなわち 3 回以下）である。

2. 自己評価が体型および体重の影響を過度に受けていない。

3. Body Mass Index（BMI）が 17.5kg/m$^2$ より大きい。

6. 副次評価項目

重要な副次評価項目：40 週において EDE における、過食・排出行動の頻度が過去 4 週間に平均週 1 回未満になることの達成の有無とする。

7. 評価時期

治療開始前、治療開始後 6 週、治療開始後 20 週、治療開始後 40 週、治療開始後 80 週。

8. 統計解析

## Ⅲ. 結果

・東北大学、国立・精神神経医療研究センター、東京大学、国立・国際医療研究センター、九州大学の全ての施設で倫理委員会の承認が得られた。

・月に 1 回各施設の代表者によるウェブ会議を行い、進捗を共有し、準備と微修正を行なった。

・平成 31 年 2 月 25 日より、研究参加者の募集を開始した。

・現在、各施設において、研究参加者に対して介入継続中およびデータ集積中である。

・治療者育成のための、開発者によるスーパービジョンも継続中である。
・プロトコール論文を作成(小原千郷ほか)、BioPsyhoSocial Medicine に掲載された。

## Ⅳ．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、次第に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。

## Ⅴ．結語

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。

## 研究協力者

髙倉　修：九州大学病院心療内科
波夛　伴和：九州大学病院心療内科

## 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, Arondomiszed 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.

# 摂食障害の多面的評価法ならびに効果的治療法の検証

［分担研究者］吉内　一浩
所属先　東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学

研究要旨
　摂食障害を中心とした食行動異常を呈する疾患では、単なる食行動の異常だけではなく、心理社会的側面、生物学的側面など多面的な評価とそれに基づく治療法が必要であるが、国内外を問わず、これまで十分な研究が行われていない。本研究では、摂食障害を中心とした食行動異常を呈する疾患に関して、日常生活下における多面的な評価法である Ecological Momentary Assessment (EMA)の手法を補完するとともに、EMA でも実施可能な BCQ、FCQ-ED の各日本語版の開発を行った。治療法の開発に関しては、多施設共同研究の枠組みで、近年効果が報告されている CBT-E の開発者の一人によるグループスーパービジョンを施行中であり、多施設共同研究による治療介入研究の準備中である。

## Ⅰ. 研究目的

近年、社会的問題となっている摂食障害を中心とした食行動異常を呈する疾患に関しては、多面的な評価を行うことが重要であるが、これまで十分な研究が行われてこなかった。本研究では、日常生活下における評価法である Ecological Momentary Assessment (EMA)[1] を補完するとともに、EMA でも実施可能であり、欧米では頻用されているにも関わらず、日本語版の開発が行われていなかった Body Checking Questionnaire （BCQ）[2]、Family Coping Questionnaire for Eating Disorders（FCQ-ED）[3] の各日本語版の開発を行うことを目的とした。

また、治療に関しては、いまだ本邦においてエビデンスレベルの高い治療法が存在しないが、近年欧米で有効性が報告されている enhanced CBT（CBT-E）を用いた多施設共同研究を実施する。まずは、標準的治療回数が少ない神経過食症（BN）を対象としたランダム化比較試験を行い、CBT-E の治療効果を検証することを目的とした。

## Ⅱ. 方法

（１）多面的評価法の開発

これまで、分担研究者らは、病態把握のために、加速度計やスマートフォンを使用して、日常生活下における症状・身体活動度などのデータ収集を行う研究を行ってきた[1]。また、スマートフォン用の食事記録ソフトウェアを開発し、この食事記録ソフトウェアで記録・自動計算された摂取エネルギー量が正確でありことも検証し、十分に正確であることが保証されている[4]。

しかし､欧米で開発された評価法である BCQ、FCQ-ED の日本語版が存在しなかったため、各日本語版の開発も行う。

・BCQ

まず、原版の著者に、日本語訳の開発の許諾を得た後、エキスパートによる順翻訳およびバイリンガルの専門家による逆翻訳を行い、日本語訳の訳を確定した。

対象は､16 歳以上の健常者および摂食障害患者であり、健常者は、インターネットの調査会社に登録している者とした。患者群は、東京大学医学部附属病院心療内科に通院中の摂食障害患者とした。

・FCQ-ED

まず、原版の著者に、日本語訳の開発の許諾を得た後、エキスパートによる順翻訳およびバイリンガルの専門家による逆翻訳を行い、日本語訳の訳を確定した。

対象は、16 歳から 65 歳の患者の 20 歳以上の家族で、過去最低 9 カ月間患者と同居しており、持続してこの 3 カ月間暮らしているものであった。

・統計解析

BCQ、FCQ-ED ともに、まず原版と同じ因子構造を持っているかを確認的因子分析を用いて検証した。その結果、因子構造の当てはまりが悪い場合には、探索的因子分析を行い、日本語版の因子構造を決定した。また、信頼性の検証は、各因子の Cronbach の α 係数を算出した。妥当性の検証は、既存の質問紙（BCQ は、Body Shape Questionnaire（BSQ）と Eating Attitude Test 26（EAT-26）；FCQ-ED は POMS）との相関係数を算出して、併存的妥当性を検証した。

（２）治療法の開発

九州大学医学部心療内科、東北大学病院心療内科および主任研究者と、多施設共同研究の体制作りおよび実施に向けた話し合いを行い、多施設共同研究の枠組みによる神経性過食症を対象とした、CBT-E のランダム化比較試験を計画し、本学の倫理委員会の承認を得た。その過程で、CBT-E の開発者である Fairburn 教授との密に連絡を取り、プロトコルの作成が完了した。また、治療介入研究を行う際の治療者の教育者を育成するために Oxford 大学の Cooper 教授によるスーパービジョンを引き続き行った。

（３）倫理的配慮

いずれの研究も、当該施設における倫理委員会の承認を得たのち、被験者からも文書による説明を行なったのち、書面による同意を得た。

## Ⅲ．結果

（１）多面的評価法の開発

・BCQ

BCQ を 16 歳以上の摂食障害患者 100 名（年齢 32.9±12.5 歳）、健常者 155 名（年齢 38.9±11.8 歳）に実施した。確認的因子分析では、CFI = 0.845, RMSEA = 0.103 でありモデルの当てはまりは不十分であり、その後の探索的因子分析では、17 項目 3 つの下位尺度（特定の体の部位、儀式的な体形確認、比較）が明らかになった。3 つの下位項目の Cronbach の α 係数は 0.85-0.91 と十分に高く、信頼性が示された（表 1）。また、妥当性の検討として、BSQ、EAT-26 と相関解析を行い、EAT-26、EDI-2 いずれも全ての項目で有意な正の相関が認められた(表 1)。

表１．日本語版 BCQ の併存的妥当性

| | BCQ 合計得点 | 特定の体の部位に関する尺度 | 儀式的な体形確認に関する尺度 | 比較に関する尺度 |
|---|---|---|---|---|
| BSQ | 0.73* | 0.69* | 0.52* | 0.71* |
| EAT-26 | 0.45* | 0.35* | 0.33* | 0.51* |

* p<0.001

また、摂食障害患者と健常者との比較では、BCQ の合計点および比較に関して、有意に患者群で高得点が認められた。

表2. BCQ-J得点の群間比較

| | 健常者 (n=155) | 摂食障害 (n=100) | *p*値 |
|---|---|---|---|
| Total BCQ-J | 35.6±12.4 | 39.9±16.9 | 0.02 |
| 特定の体の部位 | 13.8±5.6 | 14.4±7.4 | 0.49 |
| 儀式的な体形確認 | 9.9±4.2 | 10.6±5.3 | 0.26 |
| 比較 | 11.9±4.1 | 15.0±5.9 | <0.001 |

・FCQ-ED

107 名の患者の家族 150 名が本研究に参加した（母親：91 名, 父親：34 名, 配偶者：14 名, 兄弟：7 名, その他： 4 名、平均年齢：51.1 ± 12.0）。原版の 5 つの下位尺度（強制、良好なコミュニケーション、馴れ合い、情報検索、回避）における信頼性は高いとは言えず(0.45 ≦ Cronbach のアルファ≦ 0.66) 、また確認的因子分析もモデルのあてはまりが悪かったため、日本語版 FCQ-ED 独自の因子構造を探索的因子分析を用いて検討した。その結果、4 因子構造（体重測定への反応、過食への反応、非排出行

動への反応、排出行動への反応）であることがわかり、信頼性も十分であった（0.68 ≦ Cronbach’s alphas≦ 0.85）。

また、FCQ-ED の 4 つの下位尺度は、家族が実施した POMS の下位尺度との有意な相関がみられた（表 3）。

表 3. 日本語版 FCQ-ED の併存的妥当性

| | 体重測定への反応 | 過食への反応 | 非排出行動への反応 | 排出行動への反応 |
|---|---|---|---|---|
| POMS-TA | 0.19 | n.s. | 0.29 | n.s. |
| POMS-D | n.s. | 0.18 | 0.27 | 0.17 |
| POMS-AH | n.s. | 0.17 | 0.22 | 0.17 |
| POMS-V | n.s. | n.s. | n.s. | -0.22 |
| POMS-F | n.s. | n.s. | 0.31 | n.s. |
| POMS-C | n.s. | n.s. | 0.35 | n.s. |

数値は全て $p < 0.05$

（2）治療法の開発

九州大学医学部心療内科、東北大学病院心療内科および主任研究者と、多施設共同研究の体制作りおよび実施に向けた話し合いを行った。その過程で、まずは、治療者の育成と治療の質の担保を確保するため、CBT-E の開発者の一人である Cooper 教授による、グループスーパービジョンの実施中である。

神経性過食症を対象とした多施設共同ランダム化比較試験に関しては、分担研究者の施設では、導入済み 2 名、除外 8 名という状況であった。

## Ⅳ. 考察

（1）に関しては、いずれの質問票も、十分は信頼性と妥当性を持つことが検証されたと考えられる。従って、これまで欧米で使用されていた評価法の日本語版が完成したため、多面的な評価を行うことが可能になったと考えられる。また、これらは、EMA の枠組みでも使用可能であり、今後は項目反応理論を用いたコンピュータ適応型の質問票として用いることも可能となり、より信頼性の高い評価が可能となると考えられる。

（2）に関しては、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[5]、進行中であるという意義は大きい。

## Ⅴ. 結語

摂食障害を中心とした食行動異常を呈する疾患の多面的な評価方法の開発を目的に、欧米で頻度が高く使用されているが、日本語版が存在しないものを中心に、日本語版の開発を実施した。今後は、さらに、日常生活下における評価法のブラッシュアップを行い、治療介入に役立てたい。

また、治療法の開発に関しては、多施設共同研究の枠組みで、わが国の医療制度に則した治療プログラムの開発を行いたい。

## 研究協力者

山崎允宏：東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
宮本せら紀：東京大学大学院医学系研究科ストレス防御・心身医学
堀江武：東京大学医学部附属病院心療内科
大谷真：東京大学医学部附属病院心療内科
松岡美樹子：東京大学医学部附属病院心療内科

## 参考文献

1) Kikuchi H, Yoshiuchi K, et al. Tension-type headache and physical activity: an actigraphic study. Cephalalgia 27:1236-1243, 2007.
2) Reas DL, et al. Development of the Body Checking Questionnaire: A self-report measure of body checking behaviors. Int J Eat Disord 31:324-333, 2002.
3) Fiorillo A, et al. Development and validation of the Family Copint Questionnaire for Eating

Disorders. Int J Eat Disord 48:298-304, 2015.
4） Fukuo W, Yoshiuchi K, et al. Development of a hand-held personal digital assistant-based food diary with food photographs for Japanese. J Am Diet Ass 109:1232-1236, 2009.
5) Ohara C, Yoshiuchi K, et al. Effectiveness of enhanced cognitive behavior therapy for bulimia nervosa in Japan: a randomized controlled trial protocol. BioPsychoSocial Medicine 14:2, 2020.

# 心身症・摂食障害の治療プログラムと臨床マーカーの検証

［分担研究者］河合　啓介
所属先　国立国際医療研究センター国府台病院　心療内科

研究要旨
摂食障害と過敏性腸症候群（IBS）の患者に対して、構造化された治療を多施設共同体制下で行いその有効性を検証する。神経性過食症患者（BN）では、認知行動療法改良版（CBT-E）20 セッションを行い、通常の治療（心理教育・支持的精神療法）と比較する。IBS 患者では、ビデオ教材(CBT-IE)を用いた認知行動療法による治療を行い、通常の治療（心理教育・支持的精神療法）と比較し、CBT-IE プロトコールの効果を検証する。国府台病院の副次評価項目として、気分に影響を与えると考えられているオキシトシン等を経時的に測定する。BN 群は研究期間中にエントリー数は 2 名でいずれも CBT-E 群に振り分けれられた。R2.3.31 日の段階で Stage3 であり、臨床経過は良好である。CBT-IE 群は 2 名の候補者がいたが、研究参加に至らなかった。

## Ⅰ．研究目的

神経性過食症（Bulimia nervosa: BN）は難治性疾患であり、種々の治療が各施設で個別に実施されている。しかしながら、本邦ではエビデンスに基づく有効な治療法が確立されていない。過敏性腸症候群（Irritable bowel syndrome: IBS）は薬物療法が一般消化器内科で施行されているが、心理的要因の強い症例ではその効果は不十分で、簡便な心理療法の開発は必要である。BN と IBS の患者に対して、構造化された治療を多施設共同体制下で行いその有効性を検証することがこの研究の目的である。

## Ⅱ．方法

BN：フェアバーン 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（CBT-E）20 セッションを行い、通常の治療（心理教育・支持的精神療法）を対象としてランダム化比較試験（Randomized Controlled Trial：RCT）にて治療効果を検討する。

IBS：IBS を対象に RCT により、ビデオ教材を用いた IBS の認知行動療法（CBT-IE)プロトコールの効果検証を実施する。

両疾患ともにプロトコール開始前と終了後に生物学的指標を測定する。

BN と IBS の副次評価項目(国府台病院)として

1. 治療開始時、終了時にオキシトシン（尿）とコルチゾール測定（唾液） を測定する。認知行動療法が信頼を基盤とする人間相互間活動に与える影響を評価する。

## Ⅲ．結果

CBT-E は研究期間中に 2 名がエントリー、両者とも CBT-E 群に振り分けれれた。現時点（R2.3 月 31 日）で Stage3 である。IBS については、2 名が研究参加を希望したが、1 名は待機期間中に症状が改善、もう1名は症状が中程度未満のためエントリーを中止した。

BN：治療プロトコールの概略
患者の条件は DSM-5 において神経性過食症と診断された 18 歳以上で、BMI 17.5 Kg/m2～40 Kg/m2 の者。介入としては試験治療（CBT-E）群と対象治療（通常治療、Treatment as usual , TAU）群に無作為割付を行う。CBT-E 群に対しては CBT-E を、TAU 群では BN になされてきた通常の治療を実施する。評価は介入開始前、介入開始 6 週間後、20 週後、40 週後、80 週後に実施する。

IBS：治療プロトコールの概略
患者の条件は RomeⅣ で IBS と診断された 16 歳

以上の患者。さらに今まで IBS の治療を受けたことがあり、スクリーニング時に中等症以上と診断された患者とした。治療についてはビデオ教材を用いたCBT-IEとTreatment as Usual（TAU）群に割り付けた。TAU の治療については薬物療法と生活習慣の 改善を主とし基本的には心身医学療法は実施しない。
CBT-E（No. 3044） CBT-IE（2466）に関する倫理委員会申請は承認を得ている

## Ⅳ．考察

CBT-E 症例の臨床経過は、2 名とも良好である。CBT-IE は、残念ながら本期間中に症例の開始が困難であった。

## Ⅴ．結語

過敏性腸症候群と神経性過食症患者に多施設共同で RCT を開始した。研究期間内に十分な症例数を確保できなかった。

## 研究協力者

名前 : 田村 奈穂 所属先 国立国際医療研究センター国府台病院 心療内科
名前 : 庄子 雅康 所属先 国立国際医療研究センター国府台病院 心療内科（令和元年 6 月 30 日で終了）

## 参考文献


1. Christopher G. Fairburn 切池信夫監訳 摂食障害の認知行動療法 医学書院 2010
2. Christopher G. Fairburn, Cognitive Behavior Therapy and Eating Disorders, Guilford Press, 2008
3. Kennedy T et al: Cognitive behaviour therapy in addition to antispasmodic treatment for irritable bowel syndrome in primary care: randomized controlled trial, BMJ, 2005
4. Craske MG et al: A cognitive-behavioral treatment for irritable bowel syndrome using interoceptive exposure to visceral sensations. Behaviour Research and Therapy. 49:413-421, 2011.

29-2

Activity Report of the National Research Group Organized by National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

**Verification of treatment programs and clinical markers for psychosomatic disorders and eating disorders.**

Tetsuya Ando, M.D., Ph.D. (Principal Investigator)
National Institute of Mental Health, NCNP

Eating disorders (ED) and irritable bowel syndrome (IBS) are very common and often intractable diseases which often require evaluation and treatment from bio-psycho-social views. Effectiveness of cognitive behavioral therapies (CBT) on ED and IBS has been reported. But, there are only a few studies about CBT on ED and IBS in Japan. We aimed to 1) test efficacy of the enhanced cognitive behavior therapy (CBT-E) (Fairburn et al) on ED, 2) examine efficacy of CBT for IBS using interoceptive exposure (CBT-IE) (Craske et al) with educational video, 3) verify possible clinical markers for ED and IBS such as brain image and autonomic function, and 4) develop multidimensional assessments for ED and IBS. These studies will contribute to introduce evidence-based psychological treatments for ED and IBS patients in Japan. Finding clinical markers will facilitate understanding underlining mechanisms of ED and IBS. Multi-dimensional assessments will enable biopsychosocial evaluation ED and IBS.

**Examining efficacy of CBT-E on eating disorders**

(Tetsuya Ando, Kazuhiro Yoshiuchi, Shin Fukudo, Nobuyuki Sudo, Keisuke Kawai)

Eating disorders (ED) are a disease with devastating physical, psychological and social consequences; however, standardized treatment has not yet been established in Japan. The aim of the study was to test efficacy of enhanced cognitive behavior therapy (CBT-E) in patients in Japan by randomized controlled study. We established a multicenter collaborating research group consisting NCNP, University of Tokyo, Tohoku University, Kyushu University and NCGM Kohnodai Hospital. We carried out training of CBT-E therapists with the cooperation of Prof. Zafra Cooper, Yale University. We developed Japanese version of the Eating Disorder Examination interview (EDE). We made ‘Brief Manual of Enhanced Cognitive Behavioral Therapy (CBT-E)’. CBT for bulimia nervosa using this brief CBT-E manual has been covered by national health insurance since April 2018. A research protocol ‘Randomized Control Trial of Cognitive Behavior Therapy for Bulimia Nervosa’ was approved by all ethical committees concerned and registered as a clinical research (UMIN000031625). This two-arm, parallel-group multicenter RCT would compare the effects of CBT-E with those of TAU. The study subject was DSM5 bulimia nervosa, the intervention was 20 sessions of focused form CBT-E. The primary outcome is the remission of BN at the end of treatment. Recruiting subjects was started. Ten patients had entered to this study by the end of March, 2020. On the other hand, the CBT-E workshop, in which CBT-E therapists of our research group were instructors, was held 6 times in 2 years. Total 439 participants were educated on CBT-E.

**Testing efficacy of CBT-IE for IBS**

(Tetsuya Ando, Shin Fukudo, Kazuhiro Yoshiuchi, Keisuke Kawai, Hiroe Kikuchi)

CBT is one of the therapeutic option for treatment-resistant IBS. However, there are few studies about the efficacy of CBT for IBS in Japan. In our previous study, we developed the Japanese version of CBT for IBS using CBT-IE and indicated feasibility and efficacy of CBT-IE. In addition, we improved the CBT-IE program with psychoeducational video materials (CBT-IE w/v) so that patients can prepare for the following face to face session. This hybrid program consisting of face to face sessions and video materials was expected to reduce the time and cost which both patients and therapists spend for the treatment. In this study, we conducted a single-arm open trial of CBT-IE w/v in Rome III IBS patients. The severity of IBS, anxiety to abdominal symptoms and IBS specific QOL significantly improved at the end of treatment, 3 month-, and 6 month-follow up comparing the base line. Time spent on a face-to-face session was reduced by 40% comparing the original program. Therefore, the hybrid CBT-IE w/v program was revealed feasible, effective and time saving. Alongside, we established a multicenter collaborating research group consisting NCNP, University of Tokyo, Tohoku University, NCGM hospital and NCGM Kohnodai Hospital. A study protocol ‘A randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for irritable bowel syndrome using complementary psychoeducational video’ was approved by ethical committees and registered as a clinical research (UMIN000030620). This two-arm, parallel-group multicenter RCT in Rome IV IBS patient would compare the effects of CBT-IE w/v plus TAU with those of TAU alone. Twenty two patients had entered to this study by the end of March, 2020.

**Brain image as clinical marker of ED/IBS** (Atsushi Sekiguchi)

The neural mechanisms specific to cognitive/psychological and behavioral features of ED and IBS, as well as predictive of the response to CBT were yet to be clarified. In the cross-sectional study of ED, we created data base of MRI images of 187 ED patients and 220 healthy controls. Concerning cross sectional study of IBS, we collected MRI images of 13 IBS patients. In a preliminary analysis, we found a positive correlation between IBS severity score and gray matter volume in right anterior insular cortex. We added base-line samples of 5 patients before CBT intervention. Through this study, a joint brain image research group for ED and IBS were established. Further collections of longitudinal samples will identify biomarker predictive of treatment responses.

**Development of clinical marker for IBS** (Shin Fukudo)

The usefulness of autonomic nerve response and EEG as clinical markers of IBS was verified along with IBS symptoms. We analyzed changes in heart rate variability (HRV) with respect to colorectal extension by a barostat,.and diet load in 156 IBS patients and 31 healthy subjects. In addition, we measured the changes in the EEG for 15 normal subjects and 15 IBS patients, as well as the changes in IBS symptoms, in response to mindfulness meditation. As a result, we found the difference in the response of the low frequency component/high frequency component (LF/HF) ratio of HRV to colonic extension and postprandial between the IBS group and healthy subjects. The EEG frequency component after meditation was also different in IBS group. The possibility of HRV and EEG frequency components as clinical markers of IBS was shown.

**Development of multi-dimensional evaluation by ecological momentary assessment (EMA) for ED** (Kazuhiro Yoshiuchi)

ED are multi-factorial disorders influenced by both psychosocial and biological factors. The aim was to develop a new method for evaluating multiple aspects in patients with ED. We previously developed Japanese versions of four questionnaires, EDE-Q, ED-QOL, clinical impairment assessment (CIA), and fear of food measures (FOFM). In this study, we developed Japanese versions of Body Checking Questionnaire （BCQ）、Family Coping Questionnaire for Eating Disorders （FCQ-ED）. Confirmatory factor analysis followed by exploratory factor analysis in 100 ED and 155 healthy subjects yielded BSQ-J consisting of 17 items, 3 subscales. The reliability (Cronbach’s alpha 0.85 – 0.91) and validity (positive correlation with BSQ and EAT-26, and higher scores in patients than in healthy subjects) of BCQ were confirmed. Confirmatory and exploratory factor analysis in 150 members of families with ED resulted in the Japanese version of FCQ-ED consisting 4 subscales. The reliability (alpha 0.68 – 0.85) and validity (positive correlation with POMS) of FCQ-ED were confirmed. Those developed questionnaires will be implemented in smart phones with EMA technique.

**Development of multi-dimensional ambulatory assessment of IBS** (Hiroe Kikuchi)

IBS is mainly evaluated by patient-reported outcome (PRO). To avoid recall bias associated with PRO, the computerized EMA (cEMA) will be useful. Multi-dimensional evaluation of pathological conditions is important for IBS. The investigators have developed a measurement protocol centered on EMA as a multidimensional evaluation method of IBS in daily life. However, concerns have been pointed out such as the presence of reactivity, the burden of input after long-term implementation, and discontinuity of information. The purpose of this study is to search objective indicators of stress and to introduce computerized adaptive testing (CAT). As a result, it is possible that stress factors can be evaluated using physical activity, which is an objective index that can be measured continuously and non-invasively, and the introduction of CAT reduces the input load.