様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

# 科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　元 年　６ 月 １８ 日現在

機関番号：１７１０２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2015～2018
課題番号：１５Ｋ０８９２０

研究課題名（和文）神経性やせ症の入院治療ランダム化試験とバイオマーカーとしてのmiRNAの応用

研究課題名（英文）Randomized trial of impatient treatment for patients with anorexia nervosa and application of miRNA as a biomarker

研究代表者
高倉　修（Takakura, Shu）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：４０５３２８５９

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,400,000円

研究成果の概要（和文）：　本研究では我が国における神経性やせ症に対する標準的入院治療を確立することを主な目標とした。研究開始前より行なっていたCBT-E(enhanced cognitive behavioral therapy)開発者による症例指導を継続し、3名が終了した。また、従来治療との比較を行うためにCBT-Eの技法を取り入れた入院治療の新たに開発した。これまで21例に施行し、1例は現在も入院治療中である。15例は退院後も体重の低下はなく、従来治療と遜色ない比較的良好な経過が得られた。入院期間は従来も短縮する傾向で、医療経済的効果も期待される。バイオマーカーとしてのマイクロRNAについても研究継続中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義
　ANは身体的にも重症である事からも、心身医学分野において心身両面で有効な標準的治療法の開発は早急に取り組むべき課題であると考えられる。
　本研究によりANに対して有効性を示す治療法が我が国ににおいて確立され、摂食障害治療拠点整備においても重要な役割を示す事が考えられる。

研究成果の概要（英文）：　The main goal of the study was to establish a standard inpatient therapy for patients with anorexia nervosa in Japan. The case supervision by one of the CBT-E (enhanced cognitive behavioral therapy) developers, which had been conducted before the beginning of the study, was continued, and 3 therapists finished the supervision.
　We have developed a new inpatient therapy incorporated with the CBT-E technique to compare with conventional treatment. Twenty-one cases were finished the new impatient therapy, and 1 case is still in the treatment. Fifteen patients had prognosis without loss of body weight after discharge, and a relatively good course comparable to conventional treatment was obtained. The duration of hospitalization tended to be shortened, and a medical economic effect was also expected. Research on microRNA as a biomarker is still ongoing.

研究分野：心身医学

キーワード：神経性やせ症　CBT-E　入院治療　マイクロRNA

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９、ＣＫ－１９（共通）

1.　研究開始当初の背景

摂食障害(ED)は精神疾患の中で死亡率が高い。とりわけ神経性やせ症(AN)は身体的・心理的に極めて重症であり、治療には内科的病態理解はもとより、心理面の病態理解が必要不可欠である。ED の生涯罹患率は 5%とされ(Treasure J et al, 2010)、先進国となった本邦でも増加していると言われている。こうした中、本邦でも摂食障害治療拠点の設立の動きが始まり、社会問題としての位置づけが明確となっている。しかしながら、本邦においては本疾患に対する標準的治療法が存在しないという問題があり、その確立は急務である。九州大学心療内科には年間平均 120 名以上の新患 ED 患者が受診している。研究担当者は長年、ED 患者に対して心療内科の中で専門的治療を展開してきた。とりわけ重症 AN 患者に対しての入院治療「行動制限を用いた認知行動療法」を一貫して行い、その有効性や治療上生じる内科的問題点と対処等について国内外の学会や論文で報告してきた。そのため、様々な施設において同治療が導入されている現状がある。九州大学心療内科で「行動制限を用いた認知行動療法」を行った AN 患者の平均 6.3 年における Global Clinical Score(GCS)を用いた予後は excellent と much improved を合わせると 71.4%と世界的に有効であると評価された治療法に匹敵するかそれ以上の効果がある事が示唆されている。しかしながら、約 3 割は治療後も症状が残存するか予後不良であるという課題もあった。

２．研究の目的

本研究では、本邦における神経性やせ症(AN)に対する標準的な入院治療法の確立することを主たる目的とする。さらに、治療予後と治療反応性の検討をマイクロ RNA(miRNA)プロファイルの観点から検討し、新規の生物学的指標(バイオマーカー)を確立する。具体的には、AN 入院患者を行動療法的枠組みの中で体重を上げながら心の動きを扱う(「行動制限を用いた認知行動療法」)従来治療群と世界的にエビデンスが確立されつつある CBT-E(Enhanced Cognitive Behavioral Therapy)の手法を入院に組み入れた群にランダムに振り分け前向きに調査する。

３．研究の方法

1. CBT-E の手法を取り入れた新規治療法を開発する。
2. 実行可能性を検証する。
3. ランダム化比較試験を行う。

＜サンプルサイズ＞ ●従来群： 20 例　●CBT-E 群： 20 例

＜対象＞

●適格基準

(1)九州大学病院心療内科初診又は受診中で入院治療が必要な AN 患者。

(2)BMI 11 kg/㎡以上かつ DSM-5 で AN と診断された者。

(3)年齢と性別：15 歳以上の女性。

●除外基準

(1)BMI 11kg/㎡未満の患者。

(2)低血糖等による意識障害、運動障害など、身体的に重篤な患者。

(3)統合失調症等の精神障害を合併している患者。

(4)自殺念慮のある患者。自傷行為を繰り返す患者。

(5)アルコールあるいは薬物依存者。

(6)担当医師が不適当と判断した患者。

＜評価項目＞

主要評価項目：BMI

副評価項目：EDI-2(摂食障害病理の評価)、EDE-Q (摂食障害病理の評価)、State-Trait Anxiety Inventory(STAI: 不安の評価)、The Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale(CES-D: うつ状態の評価)、 miRNA プロファイル(入院時、退院 12 ヶ月後のみ)

＜評価時期＞入院時：退院時：退院 6 ヶ月後：退院 12 ヶ月後

４．研究成果

CBT-E の技法を取り入れた新規入院治療を開発し、実行可能となった。

研究開始前より行なっていた CBT-E に関するケーススパービジョンを継続し、3 名がスキルを習得した。

これまでに 21 名の AN 患者に対し、CBT-E の技法を取り入れた新規治療を施行した。15 名は退位退院後も BMI は低下せず、摂食障害病理の改善がみられ、従来治療とも遜色ない結果が現時点では得られている。また、入院期間も従来と比較して減少するという副次的効果も得られた。

マイクロ RNA については現在も研究進行中である。

## ５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計 4 件）

1. Shu Takakura, Hiroaki Yokoyama, Chie Suzuyama, Keita Tatsushima, Makoto Yamashita, Motoharu Gondou, Chihiro Morita, Tomokazu Hata, Masato Takii, Keisuke Kawai, Nobuyuki Sudo, Three cases of appendicitis with anorexia nervosa under inpatient care, Journal of Eating Disorders; 3, 2015、査読あり
2. 髙倉修、鈴山千恵、山下真、波夛伴和、須藤信行、ストレス関連疾患としての摂食障害　病態と治療、心身医学; 57, 2017、査読なし
3. 松原栄子、河合啓介、上久美子、黒木絵里、田崎朋子、山下真、髙倉修、菊武恵子、貴船美保、須藤信行、摂食障害患者への心療内科病棟での看護師のかかわり、心身医学; 57、2017、査読あり
4. 髙倉 修、摂食障害の時間的変遷—長期経過の中で心身に何が起こるのか—、精神科治療学; 33, 2018、査読あり

〔学会発表〕（計 12 件）

1. Shu Takakura, Hiroaki Yokoyama, Chie Suzuyama, Keita Tatsushima, Makoto Yamashita, Chihiro Morita, Tomokazu Hata, Masato Takii, Keisuke Kawai, and Nobuyuki Sudo, Appendicitis with Anorexia Nervosa under Weight Gain, World Congress on Psychosomatic Medicine, 2015
2. 髙倉修、ストレス関連疾患としての摂食障害-病態と治療、第 57 回日本心身医学会総会、2015
3. 髙倉修、鈴山千恵、山下真、波夛伴和、須藤信行、神経性やせ症の罹病期間による病態の検討、第 58 回日本心身医学会総会、2017
4. 髙倉修、外来 CBT-E に関するエビデンス、第 58 回日本心身医学会総会、2017
5. 髙倉修、「行動制限を用いた認知行動療法」の実際と今後の展開、第 21 回日本摂食障害学会総会・学術集会、2017
6. 竹中友美、松原栄子、鈴山千恵、黒木絵里、上久美子、菊武恵子、波夛智一、髙倉修、須藤信行、摂食障害を合併した 1 型糖尿病に対する看護師のかかわり方の工夫、第 21 回日本摂食障害学会総会・学術集会、2017
7. 髙倉修、摂食障害治療支援センターの歩みと新たな展開、第 57 回日本心身医学会九州地方会、2018
8. 髙倉修、実践!CBT-E の実際とアート、第 22 回日本摂食障害学会総会・学術集会、2018
9. 麻生千恵、藤井悠子、足立友理、西 雅美、戸田健太、山下 真、波夛伴和、髙倉修、須藤信行、若年発症の神経性やせ症に対する治療の工夫、第 22 回日本摂食障害学会総会・学術集会、2018
10. 戸田健太、波夛伴和、麻生千恵、穴井学、山下 真、髙倉修、須藤信行、様々な身体合併症を呈した神経性やせ症の一治療例、第 22 回日本摂食障害学会総会・学術集会、2018
11. 山下真、藤本晃嗣、戸田健太、麻生千恵、波夛伴和、髙倉修、須藤信行、長年の家族葛藤の解消により回復が得られた神経性やせ症の一例、第 22 回日本摂食障害学会総会・学術集会、2018
12. 戸田健太、波夛伴和、麻生千恵、穴井学、山下 真、髙倉修、須藤信行、身体管理を通じた病態理解の共有が治療意欲向上につながった神経性やせ症の一例、第 58 回日本心身医学会九州地方会、2019

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

## ６．研究組織

(1)研究分担者
研究分担者氏名：河合　啓介

ローマ字氏名：Kawai Keisuke

所属研究機関名：国立国際医療研究センター

部局名：心療内科

職名：科長
研究者番号（8 桁）：80325521

(2)研究協力者
研究協力者氏名：
ローマ字氏名：

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。