

Part 1

編集会議

「精神医学における科学的基盤」の構想

山脇成人（司会） 加藤忠史 大森哲郎 古川壽亮 神庭重信

山脇 今日は《精神医学の基盤》第2期の責任編集をご担当いただく先生方に、このシリーズの構成や編集方針についてご意見を伺って参りたいと思います。この企画では「精神医学の科学的基盤」という表題のもとに、3つの特集「科学的基盤」「仮説とその検証」「疫学と臨床試験」が挙げられているのですが、それぞれにtranslationalなつながりがありますから、どこかでこれらの明確な線引きを行うということは現実には難しい。3つの特集は、どこを切り口として精神医学の科学的基盤というテーマに入っていくか、そのアプローチの仕方の違いを示しているに過ぎないかもしれません。どこから入っても「精神医学の基盤」に通じるといった構成にできればよいのではないかと思います。今日はスタートの議論なので、まずは「こういう方向でいったらどうか」という、イメージをそれぞれの先生に伺うことから始めたいと思います。

精神医学における科学的基盤

山脇 加藤先生はこの「精神医学の科学的基盤」というタイトルからどのようなイメージを抱かれていますか。たとえば、今回の学会での発表や最近の研究動向から、これらの特集に結びつきそうなトピックスがあれば、少し挙げてみていただけますか。

加藤 精神医学は幅広い科学的基盤をもつ領域であるだけに、編集方針も幅広くとらえていかなければならないと思います。とりあえず念頭に浮かぶ章立てとしては、「精神医学の科学哲学」、「ゲノムと精神医学」、「神経病理学と精神医学」、「神経科学と精神医学」、「神経薬理学と精神医学」、「心理学と精神医学」、「統計学と精神医学」、「人類学と精神医学」、「計算神経科学と精神医学」といったテーマですね。

まだ十分に詰めているわけではありませんが、そういう様々な領域における「精神医学の基盤」を射程に、それぞれの領域に詳しい先生方、精神医学との接点をお持ちの先生方に論じていただけるとよいのではないかと考えています。「精神医学の科学哲学」に関して言うと、科学哲学においてPopper, K.R.が提起したような、ハードサイエンスではない部分の問題点、すなわち科学というもののあり方を考える視点から書いていただく論文を想定しています。

山脇 全体のイメージを出していただいたので、これらをもとにいろいろな切り口からのご意見をいただけるとよろしいかと思います。「ハードサイエンスでない部分」というのは、何となく想像はできるのですが、もう少し詳しく言うと、どんな内容を想定していますか。たとえば心理学や神経病理学といった部分を包含するような、あるいはもっと哲学寄りの議論をイメージしている？

加藤 精神医学がどこまでハードな、因果関係のある科学として成立し得るのか、という議論を取り挙げてみたいと考えました。

山脇 科学としての精神医学には限界がある。しかし、限界があるから追究しないというわけにはいかないというわけですね。これは現実には人間の営みの奥深い部分と関わらざるをえないでしょうから、哲学の部分にも入り込むことになると思いますが、そういうテーマを精神医学として掘り下げたディスカッションはあまりみられないですね。

大森 今回のシンポジウムで面白い発表が一つありました。村井俊哉先生（京大）がオーガナイズされたシンポジウムで、発表されたのは東大の若い先生でしたが、メカニズムの科学とプラグマティックな科学を対比して論じていらっしゃいました。（第114回日本精神神経学会学術集会〔2018〕におけるシンポジウム）。

加藤 榊原英輔先生（東大）ですね。私も榊原先生を念頭に置いて、「精神医学の科学哲学」のことを考えていました。榊原先生がどこかで精神医学の科学哲学のことを書いたのを読んで、この議論はおもしろいなと思ったことがありました。

大森 なかなか興味深い議論で、普通の科学でいうとまずメカニズムの追求が思い浮かぶ。しかし、プラグマティックな立場に立つと、ともかく役立てばいいのではないかといった発想が中心となる。たとえば気象学とか農学とか、予測

可能な事柄を扱う分野がそれに当たるといえます。そういうプラグマティックな、役立つことに主眼を置いた科学も存在する、といった議論だったと思います。

山脇 なるほど。科学をめぐる議論は、本来深みがあるはずなのに、なかなかそこまで入り込めないと思うことがしばしばありますが、そういう部分を含めて、もう一度深く議論してみるという意味では、そういった議論を展開していただけると面白いですね。

精神医学における仮説とその検証

山脇 大森先生には「精神医学における仮説とその検証」をご担当いただきますが、このテーマに関してはどのようにお考えですか。

大森 まだあまり明確なイメージはないのですが、仮説ということで思い浮かぶのは、たとえば、統合失調症でいえば、ドーパミン仮説や神経発達障害仮説といったレベルの仮説ですね。グルタミン仮説はどうなのかな。あるいはうつ病でいえば、古くはモノアミン仮説、最近では神経炎症、神経解剖に関する仮説も挙げられると思います。

古川 仮説ということであれば、甲状腺、バセドウ病、喘息などの性格特性に関する仮説などもありましたね。

神庭 リウマチ性格っていうのもある。

古川 心理学畑、精神医学畑的などところは仮説



になりやすいですね。学習無力感とか、あれも仮説ですよ。

山脇 学習無力感。実感としては、やってもやっても報われなければ、確かに無力になる。

加藤 ただそれがうつ“病”なのか、といえばそうはいえないと思います。確かに抑うつ感には関係しているような気がします。うつ病をそれで説明することはできないと思います。

古川 一般医学における仮説といえば、胃潰瘍のストレス仮説、アルツハイマー病の水銀濃度假説などが思い浮かびますが、一方、たとえばがんに関しては、あまり仮説はないようですね。

加藤 two hit theory みたいのはありますね。それからアルツハイマー病ではアミロイド仮説が今日でもいわれていることを考えると、ある程度証明されていても仮説と呼ばれることもあるようです。

山脇 長時間過労で自殺というサイクルについてはどうなのでしょう。もともと何らかの背景があつてのことだと思いますが。

神庭 ただ忙しくて疲れても、それだけではうつ病にならないと思います。「疲弊うつ」という言葉がありましたけれど、あれはたんなる過労ではないのです。疲れてなるのは bipolar じゃないでしょうか。

加藤 疲労しても bipolar にはならないんじゃないですか。

神庭 素質が bipolar の人は、軽躁のあとに一挙に来ることがある。

加藤 depression、それならありますね。

大森 双極性障害では、どんな仮説がありますか。

加藤 細胞内情報伝達仮説、イノシトール仮説、カルシウム仮説など、いろいろありますけど、どれも放っておかれたままだと思います(笑)。

大森 こういった特集で取り上げるレベルの仮説となると、案外選択が難しい。

加藤 ほんとうに main stream のものだけを掘り下げて取り上げたほうがいいですね。

大森 そうですね。それがどうやってできて、どう検証されたか、そして今それはどういう意

味をもつか、みたいなことが詳しく論じられると面白いと思います。

山脇 ただ単に仮説を羅列しただけといったことにはならないようにしたい。その仮説を精神医学の進歩のなかでどのように位置づけるか、あるいはどのような意義をもつのか、update された形でどこまで来ているのか、そういった議論が重要であると思います。

大森 その時代の先端にある仮説、昔なら病理学仮説もあったでしょうし、薬理学的なものも出てきて、次に遺伝子、あるいは画像が出てきて、それらがビッグデータを構成する。あえてさらに広げて考えるならば、「医学における仮説とその検証」といった、精神医学以前の問題、そもそも医学研究において仮説がどんな役割を果たしているか、といった視点も重要なのではないかと考えています。

《精神医学の基盤》[1]には「精神医学における仮説の構築と検証」というコラムがありますね。筆者は森田邦久先生(九大)という科学哲学の方ですが、このコラムでは精神医学のことがあまり出てこないの、こういう議論もう少し精神医学と関連付けて書いていただいてもいいかもしれません。

山脇 医学研究そのものにおける仮説、あるいはそのパラダイムシフト的な視点ですね。われわれは精神医学という枠内で考えているけれども、たとえばがんの研究者らと議論したら、「時代はもはやそんなところにはとどまっていない。今はこうですよ」といわれてしまうかもしれない。

加藤 「仮説・検証」というタイトルなのですが、私の考えでは、仮説・検証という網羅的解析というのが対極にあつて、とにかくオミックス解析的にすべてみて、そこで出てきた仮説を検証して、また再び網羅的解析をして、というループが必要であると思うのです。ただ、精神医学における仮説はオミックス解析ではほとんどサポートされていない。ゲノムでは少しサポートされているかもしれませんが。統合失調症ではドーパミン仮説がいろいろと検討され、

ようやく D2 受容体が 108 座位の中に入ってきたり、グルタミン酸関連でセリンラセマーゼが関係しているということが判ってきたりなど、若干サポートされている面も出てきてはいるのですが……。しかし、いま論じられている仮説は、結局は 1950 年代に偶然の薬の研究から出てきたようなものがほとんどで、オミックス解析から出てきた仮説で膾炙したものはほとんどないのですね。

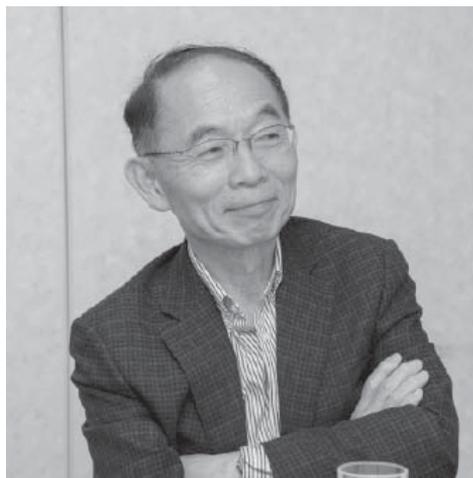
山脇 ただ、モノアミン仮説なども、ずっと提唱され続けてきましたが、事実であってもそれだけではどうにもならないという面があります。要するに次の段階に進むためのブレイクスルーが出てこない。そのあたりの問題はどのようなのでしょうか、網羅的解析の結果から、次につなげるという意味では。

加藤 網羅的なデータはこの 20 年間にどんどん出てきてはいるのですが、そこから新しい仮説が生まれてこないという意味では行き詰まりを感じますね。先ほども触れましたが、POPPER と対極に位置するプラグマティズムの PEIRCE, C.S. が重視しているのがアブダクションで、これは世の中にあるデータの中から新たな仮説を生み出すときの、そのプロセスが重要だという考え方なのです。ですから、従来の仮説が存在しそれを検証するという研究自体はとりあえず存在する。精神疾患に関するオミックス解析も実際に行われている。しかし、網羅的な解析の中から新しい仮説を生み出すという部分が不足しているのではないかと。

大森 オミックス解析、基本的に仮説を前提としなくとも、研究は始められるが、そういう時代において仮説とその検証はどのような意味をもつのかといったことも問題ですね。

加藤 「オミックス時代の仮説・検証とは」というのも一つの重要な切り口になるかもしれません。

山脇 一般的な医学の中でみると、たとえばがんや生活習慣病も含めて、いろいろな領域で普通に行われている検証の仕方と比べると、精神医学の方法はかなり異質で、実態がわからない



山脇成人

ままということが多い。serendipity の世界もあって、こうやったら、次のステージに行くのではないかと、みたいな面もありますね。ゲノムや最近の脳科学の進歩などを考慮すると、精神医学はどのような段階にあるのだろうか。

加藤 実際のところはまだ医学に達していないと言わざるを得ないと思います。医学というのは、VIRCHOW, R.L.K. の細胞病理学から立ち上がってきたものだと思うのですが、その枠組みに精神医学はまだ達していない。細胞の病気として捉える段階に至っていない。そういう意味では、現状の精神医学において一番重要な役割を担っているのは、それこそ統計学や臨床試験のロジック、あるいは心理学レベルの科学ではないかと思っています。もちろん、神経科学には神経科学のロジックがあるわけですが、そのロジックが現代の精神医学に真に寄与しているとはまだ言えないのではないかと。

大森 私の考えでは、そもそも診断そのものが仮説といえば仮説なのですよ。KRAEPELIN が統合失調症と mood disorder に分けた。しかし、この両者に境界があるという考え方がある一方で、それはないという考え方もある。bipolar と unipolar も今 DSM などでは分ける動きが強

いですが、本当に分けられるのかどうか、実際のところはわからないですよ。

加藤 そういう意味では、最近のバイオタイプの考え方などはまさに、網羅的解析で診断分類からやり直そうという立場ですね。data-driven にやろうということですから。

大森 いずれにしても、いくつかの診断についても、仮説と検証のようなアプローチが必要なのではないかと思われま。

加藤 Kraepelin 仮説——統合失調症と気分障害は別の病気——も言われてみれば仮説なのですね。ただこれも最初は data-driven なのだと思います。多くの患者さんを診た結果として、分類されることになった。

山脇 経験的ではあるが data-driven ですね。ただ、データといっても整理されていない生のデータだけではいけませんから、本当の意味で研究に耐えられる均一なデータであったのだと思います。

加藤 RDoC (Research Domain Criteria) というのは、クレペリン仮説を捨てて data-driven に診断分類を考え直そうという主張であると思います。そのためにいったん診断をとっばらって、データをとって、それぞれの dimension で解析せよ、といった話ですから。

山脇 あれは最初は目から鱗が落ちる議論でした。INSEL, T.R. の話を初めて聞いた時は、これから精神医学は大きく変わるのではないかと思ったものでしたが、追い風は吹いてこなかったようです。あの動きはどこまで進んでいるのだろうか。まったく違う切り口なのかもしれないので、我々が知らない側面があるのかもしれないのですけれど、あの発想は止まっているようにみえてしまうという現実が、精神医学の現状を示しているような気がします。

加藤 ほんとうに止まってしまったのかどうかはわかりませんが、アメリカの精神科医のあいだでは評判が良くないということでした。基本的には、神経科学の人たちが仕事できる、精神医学を標的とした部分で助成金が得られるといった枠組みとして捉えられていたような気

がします。

山脇 APA では INSEL はかなり批判されていました。現場からみたら状況はもっとずっと複雑で、そんな単純なロジックでいけるわけがない、という批判にさらされていましたね。

加藤 結局、RDoC っていうのは、精神科医が百年かかって考えてきた仮説がすべて間違っていたかもしれないから、ゼロからやり直そうと言っているようなものですよ。「認知の研究や情動の研究といった基礎研究が精神医学の分類をやり直せる以上、いままでのやり方は認められない」というメッセージ。

山脇 そうですね。ところがそれほど単純なものではないということで現場の反発を招いた。でも、どこかでこういう切り口やアプローチもとっていかなければならない。限界をふまえながらも、可能な限り実態に近づく仕組みをつくらないといけないというメッセージでもある。

加藤 今日、いくらビッグデータ時代だからといって、データを集めていけば精神医学の正しい分類に到達できるかといったら、決してそのようなことはあり得ません。第一、そんなことでわかるのであれば、もう遙か昔にわかっていると思います。

古川 西暦 2000 年ごろは遺伝学とニューロイメージングが花形でしたが、いまはどうなっているのでしょうか。それ以前は生化学の時代もありました。方法はいろいろと示されてきたが、なかなか決定的なものがないまま今日に至っているような気がするのです。いまはニューロイメージング、遺伝学に代わるようなツールはないのでしょうか。ビッグデータというのが、ひよっとしたらその次に来るものなのかもしれません。

山脇 それぞれの領域のなかにそれなりの真実があるのですが、それだけでは回答が得られない。だからこそ、複数の真実を組み合わせるビッグデータ化することによって、何かを抽出できるのではないだろうかと考えられるのですが、そのデータを収集する仕組みそのものに問題がある。

加藤 僕はゲノムと画像がブレイクスルーにつながらないのは、いずれも細胞レベルではないからだと思うのですね。病気っていうのは細胞レベルで起きていることなのですが、臨床でできることはゲノムと画像しかない。そのギャップが大きいのではないかと。

山脇 細胞の機能可視化みたいなことはできないですからね。

加藤 精神医学がこれほど目に見えない病気であるのは、脳というものが頭蓋骨の中であってバイオプシーもできないっていう、ほんとに技術的な制約があるからなのですね。実際は細胞に目に見える病変が存在するに違いないと僕は思っています。病変がある病気と、単なる悩みのレベルが、面接をしてもなかなか区別ができないという点が最大の困難なのですが、少なくとも細胞レベルの病態があるものとそうでないものはどこかで分けなければなりません。

山脇 ニューロイメージングのような手法では無理だということですね。

加藤 イメージングから原因が解明できた病気は存在しないと思います。やっぱり、物（もの）がないとだめなんですよ。

大森 iPSはどうですか。

加藤 iPSを用いても、それで解決できるということにはならないと思います。cultureできるとしても、いまのところ1年未満ですから、胎児の脳までしかいかないわけです。胎児の脳で精神疾患が発生するかといえば発症はしないと思うのですよね。ですから、iPSとかオルガノイドでできることには、ある程度限界があると思います。そこで、POPPER的な科学論ではできないっていうときに、PEARCE的な考え方では、一つのことでも100%こうであるという、物理みたいなロジックを組むことができないサイエンスの領域がある。しかし、限りなく、知見を積み重ねていって100%とは言えないまでもぎりぎり「おそらくこうだろう」というところまでは辿り着けるのではないかと。そういうタイプのサイエンスもあっていいのではないかと、ということだと思うのですね。

山脇 仮説というテーマで特集を組むと、どうしても一つ一つの仮説の羅列になりがちだから、どこかでいま言われたような大きな視点で問題提起することが必要なのだと思います。一つ一つの仮説をみれば、実は10年前とあまり変わっていないのかもしれない。

加藤 10年以上も前に石郷岡先生が『精神疾患100の仮説』という本を編集されていましたね。非常にインパクトのあるタイトルでした。「100もあるのか!？」と。確かに数えあげて行けば、仮説は沢山ある。たとえば統合失調症の仮説って、本当に山ほどあるわけで、「何を言ってもOK」みたいなことになってしまうのです。しかし、何でもかんでも仮説にして構わないかといえば、もちろんそんなことはなく、山脇先生も述べられたように、それでは次の一歩に進めることができない。きちんと検証を行って、違うのであれば違うことをはっきりさせて、その上で次に進まなければならないのですが、現状の精神医学をみていると仮説はたくさん登場するが、必ずしも検証はされずに、そのまま放置されているものが多いように思えますね。いつのまにかうやむやになってしまう。

山脇 確かに検証して消していくという作業はあまり行われていないですね。

大森 取りあげる仮説としては一応バイオリジカルなものに限ったほうがいいのでしょうか。

加藤 いや、そのようなことはないと思います。

大森 たとえば統合失調症であれば、いろいろな心理社会的な仮説、schizophrenogenic mother 仮説みたいなものも入れますか。

山脇 構成としてはどのようにイメージされていますか？

大森 たとえば、薬理学・生理学時代にできた仮説としては、先ほども挙げましたが、ドーパミン仮説とかモノアミン仮説とかが代表的ですよ。それから、ゲノム時代といってもいいかもしれませんが、遺伝子・画像の時代になって伸びてきた仮説、神経発達障害仮説はたぶん画像研究なども加わっていると思います。

加藤 WEINBERGER らの双子の研究が最初だった



大森哲郎

かもしれません。

大森 そういう時代の方法論と絡めた形にして、代表的な仮説を取り上げることも可能ですね。

加藤 ゲノム時代に生まれた仮説って、どのようなものなのでしょう。

大森 いろいろなものがあつたと思います。

山脇 ウイルス感染仮説というのもあった。

加藤 トキソプラズマ仮説とか。僕らにもレトロトランスポゾン仮説があつた。でも仮説と呼んだことはなかったですね。それこそ data-driven です。仮説と呼んでしまうと、なんとなく嘘っぽい気がしてしまうのですね、僕は。

大森 しかし仮説が提唱され、それを検証するプロセスの中で、進歩するということもありますよね。

加藤 ですから、仮説というよりはむしろ、検証に焦点を当てていただきたいと思ってしまうのですね。仮説・検証としか言いようがないのかもしれませんが、そこにはデータのような概念を加える必要があるのかもしれません。データがあり、仮説があり、そして検証がある、と。仮説と検証だけでは成り立たないのではないのでしょうか。

山脇 概念だけの仮説、空論から始めたのでは土台がないことになる。

加藤 仮説を生み出したデータは何であつたのか。検証の結果はどうだったかという両脇を攻める必要があると思います。

山脇 そういう意味で、仮説のコアになるデータとしては何があつて、その後の検証では何が明らかになり、反証のデータは出なかつたのか、これから先まだ検証の必要があるか、あるいは行き詰つたのではないか、というようなレビューの存在が重要ですね。

大森 「仮説の形成とその検証」というアプローチになるかもしれません。

加藤 いいですね。仮説の形成、生成といつてもいいかもしれませんね。たとえば、ドーパミン仮説の形成に至つたエビデンスって、SEEMANらの抗精神病薬のD2阻害力価と用量の関係でしたね。ただ、あの考え方は、クロザピンが出たときにはもはや崩れてしまつてはいませんか。相関はあるのだろうか。

古川 この仮説は Carlsson によって証明されましたね。モノアミン仮説というのはどこから出てきたのでしょうか。

大森 モノアミン仮説はセロトニンとノルアドレナリン。どちらが誰の仮説だつたかな。

加藤 イミプラミンの取り込み阻害作用の発見ですよね。これらの仮説の形成の元になつたエビデンス自体はまったく否定されていないわけですね。元のエビデンス自体は確かで、その仮説が提唱されたが、証明はまだされたわけではない。これは証明ができないということなのでしょう。

山脇 そういうことではないと思います。もともとそれだけですべて説明がつくということではなくて、ある切り口からみたらどうもモノアミンの異常が基盤にはあるようだということから、レセプターの仮説が出てきたり、さらにはまたサイトカイン説が出てきたり、といったことになるのですね。

加藤 つねに明確な結論が出ないままに次の段階に行つてしまうので、結局、あの仮説はどう

なったのだろうかということになる。そう考えてくると、結局はよくわからない。

山脇 その問題点というか、仮説が消えていくプロセスを知るための評価系みたいなものはないのだろうか。

加藤 仮説が消えたことをはっきりさせることは難しいですね。論文の著者があとから「あれは間違いだった」とはなかなか言いませんから。論文を書いた研究者が本当にそれを信じているかどうかをみる指標は、その研究者が発表した研究をその後も継続して行っているかどうかだと思います。本人が「間違っていた」と判断すれば、その研究が継続されることはあり得ません。

古川 心理学の分野でもそういう流行りすたりがあるだけで、何が正しいかわからずに移っていくのだ、ということをして1970年ぐらいにE MEEHL, P.E. という心理学者が指摘していました。

加藤 その仮説がどうなったのか、あとから文献を調べてもまったく分からないことがあるのですね。たとえば、フェニルエチルアミンが精神疾患に関係していそうだとすると、いかにも脳内の覚醒剤的な物質だから関係がありそうだということになって、ポジティブなデータがいろいろと報告されるのですけれども、一定期間がすぎるとあまり報告がみられなくなる。一体どうなったのが全然わからないのです。双極性障害でいうと、「ソディウム - リチウム対向輸送」という考え方があって、赤血球のイオン輸送を調べていくと異常に差があるということで、いろいろな研究者がたくさんの論文を発表しました。しかしそれもあるときを境にふーっと消えてしまった。これがその後どうなったのか、いまだによくわからないのですね。事情通の研究者が、あれはこうなったといった報告をしてくれればまだいいのですが、結局、よくわからないままに終わってしまう。

山脇 どこかで仮説の形成過程についても取り上げる必要がある。

加藤 「仮説の一生」と捉えれば、「仮説が真実になりました」という一生もある。一方で、



古川壽亮

説は間違いでした」という一生もある。一方で、生きているのか死んだのかがうやむやなこともある。

古川 さきほど加藤先生が、現在の精神医学は医学ではないとおっしゃりましたが、では逆に、たとえば、どんなふうであれば、精神医学は医学だといえるとお考えですか。

加藤 それは癌の医学みたいなものではないでしょうか。two hit theory みたいなものがあって、変異ができて、それが増えていく。そして実際にそれが同定されて、この変異ならこの酵素が活性化しているはずだから、こちらの酵素が効くはずだといって、開発してみたら確かに効いている。で、ゲノムをみて薬を選んで使えばいいんだということになり、実際にどんどん死亡率が下がってきた、と。罹患率が減ってきて、病気がなくなれば、それでもうOK。結核とか天然痘の歴史をみてもそこまでいく可能性はありますよね。感染症モデルというのが医学としては一番はっきりしている。そもそも感染症に仮説なんてないですよ。

山脇 原因物質の除去という考え方は確かにあると思いますが、精神医学では原因を取り除くということ自体が成り立つことなのかどうか。

古川 ただ、それは医学のごく一部のことなのではないでしょうか。たとえば糖尿病なども同じように考えられますか？

加藤 どうなのでしょう。たとえば「インスリン仮説」などと呼ばれることがあるのでしょうか。

大森 仮説がこんなにあるのは精神科だけではないですか。ほかの領域ではあまり聞いたことがありません。

山脇 仮説はどの領域でもあると思います。抗がん剤であっても、ある遺伝子の変異にはあるタイプの薬物が効く。エビデンスからこれが効くのではないかということで、いろいろとやってみて効く効かないをみることはありますね。モノアミン仮説みたいな漠然としたものではなくて、もう少し具体的な作業仮説があって、それを検証して結論を導こうという意味での仮説。もの見方が曖昧なところで、仮説が登場してくるのではないか。

加藤 本来、仮説は研究のごく一部で登場することなのですね。ですから、仮説というのは検証して証明されればそれで構いません。仮説としての役割は果たし終えるはずなのです。精神医学の領域では、役割を果たして、事実になった仮説っていうのはどのくらいあるのでしょうか。

古川 “social origins of depression” といって、要はソーシャルサポートが弱いと罹患しやすいという説が、うつ病に関してはありましたね。非常に大雑把な仮説で、molecular な領域ではありませんけれども。

加藤 それも仮説だったんですね。

古川 当初は仮説でした。彼らは一生懸命ソーシャルサポートを測定する方法を考案して、それを証明した。

神庭 lifelong な見方ですね。今だけじゃなくて発症に遡って、いろいろなエピソードや養育体験とかも含めて検討した。

加藤 今、そういう仮説が言われていないのは、証明されたからなのですね。

大森 成因論に関する仮説とは別に、疾患分類

も仮説として取り上げられるものがありますね。bipolar と unipolar これらを同一とみるか、あるいは区別すべきかというのも重要な仮説です。

加藤 bipolar も仮説ですか！？。

大森 unipolar とのつながりがどのくらいあるかという意味で、現在の分類は仮説と捉えるべきですね。

神庭 bipolar II を独立させたのはほんとうによかったと思うのですが、根拠としてはあまり強力なものはないですね。

加藤 なるほど。先ほど挙げた KRAEPELIN 仮説、「気分障害と統合失調症に分ける」みたいな分類なのではないでしょうか。

古川 ところで、糖尿病の1型と2型は仮説ではないのですか。

加藤 あれは仮説ではないと思います。

神庭 遺伝子レベルでは1型はかなりはっきりしているが、2型は遺伝子的には多因子で、環境との相互作用であると考えられていますね。

古川 しかし実際は、1型のほうが heritability は低く、2型のほうが高いですね。

神庭 そうです。ただ高いのだけれども、遺伝子が同定できない missing heritability の問題がある。

古川 同定ができないのです。統合失調症と一緒にです。

大森 そうすると、将来的には2型がさらに亜型分類される可能性もありますか？

加藤 ただ、治療が可能になってしまえば、原因についてはあまり追究しなくてもいいか、ということにならないですか。

古川 うつ病も糖尿病くらいまで治れば、仮説はあまり注目されなくなるかもしれません。

精神医学における疫学と臨床試験

山脇 ではここからは、古川先生に精神医学の基盤としての「疫学と臨床試験」について、どのようなイメージを抱いていらっしゃるかお聞きしてみたいと思います。

古川 この企画を最初に伺ったときは、ここ10～15年日本でも疫学研究や臨床試験が多く行われるようになってきたので、その代表例を集めてレビューするというをまず考えました。

基本的な章立てとしては、精神科疫学研究として、たとえば八丈島研究（八丈島における精神障害の疫学のおよび社会精神医学的研究）、川上先生が行われたWorld Mental Health Japan Surveyの関連、それから現在東京近郊で進められている研究、また最近のコホート研究、ある程度大規模に行われている臨床試験、日本で初めてプラセボに対する優位性を示したミルタザピンの試験、プラセボ対照試験の導入について、たとえばPMDAの関係者にどういう経緯で日本の精神科でプラセボ対照試験を求めるようになったのか書いてもらう。あるいは、日本の代表的な研究のレビューに加え、直接それに関与した人たちに、どういう苦労をされたかといったことも含めて公表していただけると、読み物としても面白いのではないかと思います。

加藤 特集の構成がかなり具体的にイメージできますね。

古川 大規模な臨床研究というのは、実は地を這うような苦労話が多いと思うのです。日本と海外、たとえばイギリスやアメリカとの大きな違いは、そういう地を這うような苦労話がなかなかシェアされないという点にあります。そのために、みんなが一からやらなければならないので、非常に難しいことが繰り返されているのです。しかし、身近にそういう情報があれば、こういうところに気を配る必要がある、とかどこに勘所があるかといった、関与している人たちにとって益するところが多いのではないかと。そういう意味で公にして差し支えない範囲での現場の苦労話。たとえば、50%しかリクルートできなくて、ダメ出しされた結果、一からやり直さざるを得なくなったとか、そんな苦労話も面白いのではないかと思います。

加藤 確かに経験がシェアされないという問

題は大きいですね。習い始めたばかりだと「プラセボリードインというのがあるのか。これさえやればうまくいくはずだ」などと考えがちですが、それで結果的にうまくいかなかったということも確かに多いと思います。

古川 そういう失敗談をシェアすることが、この「精神医学の基盤」で期待されることかどうかはわかりませんが、それをまとめておくとおもしろいかな、とは思っています。

神庭 実際に臨床試験にかかわった先生たちの生の声はおもしろいでしょうね。

古川 ミルタザピンはプラセボ対照で優位性が示された画期的な試験でしたが、この試験に関する苦労話などにはとても興味がありますね。

神庭 プラセボが入るようになってから、臨床試験のエントリーが非常に難しくなってきたわけですが、そこで問題になってきた問題の一例として、軽症のうつ病の人がエントリーのときにどんどんinflationを起こして入ってきて、結局いくつもの試験が失敗したということがありましたね。

古川 日本では10本ほど行われていますが、そのうち4～5本が失敗に終わりました。ただ、これは世界的な平均と変わらないと思います。

神庭 そこで問題になるのは、軽症のうつ病には抗うつ薬が効かないということだと思うのです。そのことは臨床試験をやっていた人たちは実はみんなわかっていた。エントリーには、重い人を入れなければならないのに、なかなか入ってこなかったために、inflationを起こした患者が組み入れられることになった。結局、軽症群、中等、重症群で分けてみると、プラセボとの差がはっきりと出てくるのは軽症を除いた群だったのですが、それはメタ解析で出されなくても、臨床試験の現場にいた人たちは肌で感じていたことなのですね。

古川 その部分については異論があって、実はbaseline severityは影響しないのですね。つい最近、僕らも発表したばかりなのですが、baseline severityの影響を論じたFOURNIERらの論文（FOURNIER JC et al. Antidepressant drug



加藤忠史

effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. JAMA 2010 Jan 6;303(1):47-53) の結論は間違っているのです (FURUKAWA TA et al: Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data meta-analysis. Acta Psychiatr Scand. 2018 137:450-458)。統合失調症には baseline severity の影響はあるが、うつ病では影響がありません。

加藤 severity が低くても効くということですか。

古川 大うつ病である限りは効く、ということです。大うつ病である限りは severity が低くても高くても HAM-D の評価は同等です。このことは実は僕らが初めてではなく、最初にそれを指摘したのは FOURNIER らだったのですが、その前の Kirsh らの検討は、study レベルのメタアナリシスなので、まったく正しくなかった。次の FOURNIER らの JAMA の論文は、きちんと個人データを用いたので、一見正しいのですが、ところがその後 3 本個人データメタアナリシスが出て、すべてが大うつ病に関してはベースラインの影響はないということが示された。もう一つ別のメタアナリシスが出ていて、その報告で

も小うつ病では確かに効かないのですね。

加藤 大うつ病の診断自体に inflation が起きることはないですか。

古川 それはあるでしょうね。

加藤 組み入れ基準のギリギリのところピークがあるということもありますよね。

古川 それは確かにあるのですが、実は日本のデュロキセチンの試験では、ベースラインで重症度を測って、そして 1 週間経ってから試験を開始したのですが、この 1 週間の間にベースラインの HAM-D が 18 点か 20 点くらいで組み入れたのに 10 点くらいまで下がっている人がいたのです。しかしそこでもう一遍 threshold を設けることはせずに、10 点くらいの人もそこに入れているのです。それでも試験ではプラセボに対して有意差を示した。ですから、大うつ病であれば、低くても大丈夫。FOURNIER らの報告がなぜ嘘なのかといえば、診断基準を満たさない小うつ病を対象とした試験を組み入れてたからなのです。

加藤 そんな臨床試験があるんですか。

古川 あるんです。小うつ病に抗うつ薬が効くかどうかは調べないとわからないということで、実際に検討された試験がいくつかあります。

加藤 そうだったのですね。

神庭 ところで古川先生のナラティブに関する考え方の立ち位置はどういうものですか。

古川 企画書の趣旨には書かれていますが、そういう意味では私の提案は科学としての精神医学が成立するための要件とか、ナラティブに関する考え方というのは想定していません。エビデンスを作ることと、エビデンスを利用することまでを含めればいいのではないかと、いう考え方なのです。実際、臨床試験でいうようなエビデンスを作るということは、日本の精神医学はこれまでほとんど行ってこなかった。ところが、ここ 10～15 年日本でもそうしたエビデンスが出てくるようになったので、それをサマライズして、次の世代のエビデンスメーカーへの道しるべとなるような構成にできれば

いいのではないかと考えています。日本でエビデンスを作るという研究がどういう発想で、どうのご苦労をされて進められているのか、そういった記録を残しておく必要があると感じています。

神庭 古川先生の『エビデンス精神科医療』が出版されたのは2000年でしたね。

古川 あの本の第2版の話が出たときは、それほどエビデンスは変わってないということだったのですが、それも今から10年ぐらい前のことで、その後たいぶ進んではいるのですが、あれだけ網羅的に書くのはいまとなってはしんどいですね。

加藤 あの当時、エビデンス精神医学という言葉自体に、ある意味で違和感がありましたね。当時は精神医学とエビデンスはミスマッチで、エビデンスがなかった時代ですから、先生の本はすごくインパクトがあった。

山脇 今は、まったくそんなことはなくなりましたね。

加藤 今日では、むしろ逆にあまりインパクトはないかもしれません。

古川 日本の疫学研究では、1970年ごろの統合失調症だとIPSS (International Pilot Study of Schizophrenia) が重要な研究でしたね。長崎大学グループの研究。中根允文先生がかかわられたと思います。WHOが主体となった研究で、要は基本的に統合失調症は各国で頻度に差がないということを示したものでした。少し古すぎるかもしれませんが、統合失調症ではあまりしっかりした疫学的研究はないのですね。

加藤 そういえば、川上先生らの研究でも、psychosisは対象に入っていないですね。統合失調症の疫学というのは、基本的に方法論が違うものなのではないでしょうか。

古川 川上先生たちがやっているような、全家庭のサンプルをとろうとすると、あまりに頻度が低すぎるのですね。

加藤 頻度が低いからできないということですか。

古川 そうですね。それにもかかわらず同定し



神庭重信

ようと思えば、質問を多く追加しなければなりません。

加藤 ということは、bipolarの疫学研究も無理ということになりますか。

古川 難しいと思います。bipolarも研究はほとんどないですよ。

加藤 川上先生の研究でも一応データは載っていますが、非常に少ないですね。

神庭 アメリカの半分以下ですよ。統合失調症の調査の難しさの背景には、偏見があったのですね。偏見があったから、質問そのものができなかった。

古川 IPSSでは長崎のグループが長崎県下の2~3の地域で調査したのですが、あれはある意味で、画期的な研究でした。

加藤 どうやってスクリーニングしたのでしょうか。

古川 これは一般人口調査ではなく、地域の精神科病院を受診した初発の統合失調症患者が対象だったのだと思います。統合失調症とうつ病では、なぜ同じ一般地域の疫学調査なのにやり方が違うかということ、統合失調症は発症すれば病院へ来るのに対し、うつ病は発症しても来るとは限らない。統合失調症は来院するというこ

とで、地域の発症率を調査することができたのですね。

加藤 なるほど。ただ、その後は行われていないとすると、その研究は貴重ですよ。ただ、1970年代だと、家のどこかに隠しておくということもあったかもしれない、座敷牢みたいなところに。

古川 つい数か月前も一人見つかりましたね。

大森 約 1000 人を調査した Dunedin 研究では、統合失調症は 37 人もいるのです。3.7% ですから非常に高いです。かなり徹底的に調べていますので、正確なはずなのですが、少し多すぎますよね。

神庭 デンマークなどでは悉皆調査が行われて

いますね。

古川 あれは国民の登録制なのでできるのです。そしてなおかつ、かつ日本のようにカルテ病名だけではなく、診断名がどれくらい正しいかということ再度調査しているので、診断名についてもある程度確証をもつことができます。その点で IPSS の調査は少し状況が違うと思います。

加藤 そのあたりの苦労話はぜひお聞きしたいですね。見開きのコラムで書いていただだけでもいいと思いますが。

古川 そうですね。回顧的な事柄でもいいかもしれません。

《精神医学の基盤》[第 2 期]

総合テーマ 精神医学における科学的基盤

総監修 山脇成人／神庭重信

《精神医学の基盤》第 2 期 [4] ～ [6]

[4] 精神医学の科学的基盤

責任編集 加藤忠史 (発売中)

[5] 精神医学における仮説の形成と検証

責任編集 大森哲郎 (2012 年 4 月発行)

[6] 精神科領域の疫学と臨床試験

責任編集 古川壽亮／川上憲人 (続刊、準備中)