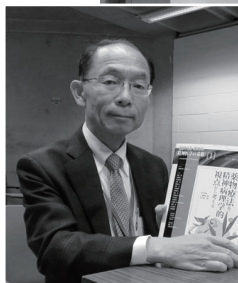


CINP 理事長 山脇成人氏に聞く

## CINP Thematic Meeting (Dublin, 2015) の現場から

2015年6月4日～6日、ダブリンで国際神経精神薬理学会 (CINP) のテーマ会議 (“Stress, inflammation and depression: focus on novel psychotropic drug targets”) が開催された。会議2日目、会場となった Trinity College でアジア人として初めて CINP 理事長 (President) に就任した山脇成人氏 (写真) に、CINP の活動や今後の精神医学の展望について聞いた。

(取材構成: 木本治+編集室)



### ▶▶ CINP の創設と意義

——国際神経精神薬理学会 (CINP) の成立と歴史、これまでの日本との関係などについてお聞かせください。

CINP はクロルプロマジンの発見に関わった精神科医と研究者らが中心となり 1957 年にスイスのチューリッヒで創設され、翌年の 1958 年に第 1 回大会がローマで開催されました。以後、2 年に一度のペースで世界大会 (World Congress) が欧米の開催地を中心に開かれてきました。アジアでは 1990 年に京都で開かれたのが最初ですが、2016 年はソウルで 7 月 3 日～5 日までの期間で開催されます。

精神科疾患に対する偏見は今でも少なからず存在しますが、クロルプロマジンが現れる以前は、精神疾患を薬物で治療するという考え方はほとんどありませんでした。精神科病院は人里離れた地域に置かれ、患者は鉄格子のある病棟に隔離されるという時代が長く続いたわけですが、クロルプロマジンの登場をきっかけに精神科薬物療法が本格的に始まりました。当時の精神科医療のイノベーションでした。CINP 創設

メンバーはそうした精神科治療の歴史を築いてきた人物たちです。

現在 CINP 全体の会員数は約 1000 名ですが、日本人の会員数は現在 60 名ほどです。アジアは人口が多く、したがって患者数も多いのですが、発展途上国が多いため経済的な状況などから、精神疾患に対する薬物治療は必ずしも十分に行われているわけではなく、日本は薬物療法が行われているアジア地域の数少ない国の一つであると認識されています。そうした点で、CINP としては早くから日本を重視してきたという歴史があります。

——先生はどのような経緯で CINP の President に就任されたのでしょうか。

CINP の President は立候補ではなく、nomination committee で推薦されることが前提となっています。私は以前からこの学会の理事や事務局長を引き受けていましたので、執行部のメンバーに旧知の人が少なくなかったことや、CINP における日本のプレゼンスが高かったことなどから、推薦されたのではないかと思います。アジア地域から選出された初めての

Presidentということになりますので、たいへん光栄であると同時に重積を感じているところです。

——たとえば、米国精神医学会（APA）の総会などと比較すると、専門性が高いとはいえ、CINPのWorld Congressのほうが日本人の先生方のご活躍が目立つようにも思えます。

APAはもちろん精神医学における最も重要な学会の1つですが、そうはいてもあくまでもアメリカの学会であるということ、それから以前は日本精神神経学会と会期が重なってしまうという問題もありました。APAの会議も情報ソースとしては重要ですが、参加者自体はそうした理由からあまり多くならないのではないかと思います。一方、CINPの参加者数をみると、日本人はアメリカ人に次いで第2位を占めています。ヨーロッパはEU全体を一まとめにすればかなり多くなりますが、国別にみると日本の参加者は多く、Japan Nightでは100人以上が集まることもあります。CINPの構成メンバーとしての日本人は、サイエンスのレベルも含めて非常に高い評価を得ています。ただ、言語の壁があることにより、オーラル発表などの場面で不利になりがちな点がやや残念ですね。

## ▶▶ Thematic Meetingについて

——今回のようなテーマ会議（Thematic Meeting）が2年に1回開かれるようになった背景についてお教えいただけますでしょうか。

2年に1度の世界大会だけでは、会議のある年のカレンダーに予定を入れるのをつい忘れてしまう、毎年会議があるように奇数年にも何かやったほうがいいという意見もあったようですが、世界大会のような大勢の参加者が集まる会議とは別に、ある程度テーマを絞った会議を奇数年に開催しようということになったようです。Thematic Meetingは

文字どおりテーマを絞って行う会議ですから、本会議に比べてごく小さな会場で開催することになっています。過去にはgenetics、polypharmacyなどがテーマとして取り上げられてきましたが、今回は炎症、免疫が取り上げられることになりました（Stress, inflammation and depression: focus on novel psychotropic drug targets）。この会議の参加者は、私費や自分の研究費で参加していますので、今回も参加者は300名ほどですが、ほぼ全員がほとんどのセッションに出席し、ディスカッションも非常に活発に行われています。会場も大学の教室を使っていることもあり、参加者は学会の本来あるべき姿を目のあたりにすることができるでしょう。今回の会議への日本からの参加者は10数名くらいであると思います。

——今回のテーマが選ばれた理由をお聞かせください。

以前は、炎症や免疫が精神疾患と関係があるとはあまり考えられていませんでした。しかし、最近の癌研究から得られた遺伝子やエピジェネティックスの知見、感染症研究から明らかになった免疫機能や自己免疫疾患に関する知見、さらに脳科学の進歩などが相俟って、免疫や炎症の異常が神経系にも起こり得ること、これらの知見が精神の病気にも関与している可能性があるのではないかと考えられ、最近の理解の一つの潮流を形成しています。たとえば、うつ病が治りにくいのは、慢性的な炎症が原因ではないかといった考え方です。その一方、中枢神経系の新薬開発は近年停滞状況にあり、新しい薬の開発に役立つ治療標的を模索する方向として、炎症や免疫のメカニズムの探究が非常に重要なテーマとして追究されはじめています。今回のテーマはそうした背景から選定されることになりました。

たとえば、昨日のRon Duman氏（USA）に

よる Keynote Lecture “Neuroinflammation and neurodegeneration” は、神経炎症と神経変性に関する最新研究の Overview であり、NLR3P に代表される自己炎症性疾患に関わる遺伝子の変異が、様々な精神疾患の発症にも関与していることを紹介した貴重な講演だったと思います。また、さきほど発表された Martin Walter 氏 (Germany) の講演 “Functional, metabolic and immune biomarkers as targets for antidepressant development” は、脳の炎症関連物質を画像診断 (functional MRI) で特定・評価するという画期的な研究であり、うつ病の診断や治療の新しいアプローチに寄与する期待が持てる発表でありました。そのほかの講演、ポスター演題も免疫の観点から精神疾患を捉えなおそうという野心的な研究が数多く発表されています。

——演題の多くがハイレベルな基礎研究からなっている印象を受けます。これから参加しようという臨床医の先生方にはやや敷居が高いといったことはないでしょうか。

さきほども触れましたが、中枢領域の新薬開発はかなり行き詰っており、特に抗うつ薬は SSRI、SNRI 以降、三環系抗うつ薬を凌ぐ抗うつ効果を示す薬剤は登場していません。グローバルにも日本でも臨床試験の失敗が続いている状態です。こうした危機感を背景に、最近東京で複数の内外の製薬企業にお集まりいただき、CINP CNS Drug Innovation Summit (2015) という会を持ちました。新しい抗うつ薬の開発が進まない理由の 1 つは、本来、heterogenous なうつ病を DSM のような操作的診断で十把一絡げに捉えているからであるというのが私の見解であり、CINP もこの考えを共有しています。脳科学がここまで進歩し、脳の異常部位と精神疾患の症状との特定がかなり現実的になりつつあることに加えて、エピジェネティックス研究などで原因に基づく

うつ病の診断・分類、治療効果測定 (マーカー) などそれほど遠くない将来の実現が期待されているのが現実です。セロトニンが増加する、減少するといったことだけに目を向けていては、明らかに次の選択肢はなくなってしまいます。今回は確かに高度な内容の発表ばかりでしたが、基礎研究・臨床研究の最新知見を参加者どうしが共有し、議論しあうことによって、さらなる進歩につなげたいという期待が、我々にはありました。ですから、確かに敷居は高いかもしれませんが、CINP としてはこういうテーマに積極的に関心をもってくれる精神科医の参加に大いに期待しているのです。

——新薬開発に関連した CINP の危機感についてもう少しお聞かせいただけますか。

この危機感はずでに私が理事長を引き受けるかなり前からありました。製薬企業はお互いビジネス上の競争をしていますから、失敗した治験や臨床試験の情報を公開することに抵抗を示しますが、そのような情報共有の欠如が、結果的には無駄な投資を生んでいるともいえるのです。そのようなりスクを回避するために、最近では pre-competitive collaboration (前競争的協働) という概念が提唱され、欧米ではコンソーシアムの設立など、製薬企業同士の競争前共同研究が活発に行われるようになりました。DSM のような症状のみに依存した診断では、抗うつ薬の有効性を現在以上に高めることは困難であることに誰もが気づき始めており、新しい診断基準やバイオマーカーが成立する、共通の土俵作りのための研究が試みられています。ですから、今後は企業間の壁を越えて、失敗した試験のデータも開示して、それがなぜ失敗したのかということを追究することが、無駄な投資を回避することにもなりますし、同時に新しい機序の薬剤の開発にもつながるのでは

ないかと考えています。

## ▶▶ DSM による診断と脳科学の進歩

——先ほどの CINP 向精神薬サミットは、企業と研究者とが連携するユニークな会だったようですが、これは日本では初めての会議だったのですね。

日本では初めての開催でした。今後は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）や日本版 NIH といわれる日本医療研究開発機構（AMED）にも入っていただき、創薬イノベーションの仕掛け作りに CINP として関与してゆきたいと考えています。

——一方では、精神科医の評価尺度は、DSM や ICD のような操作的基準が重用されているのが実態です。臨床的な判断には主観的な面もあって診断の一致率が低いことがしばしば問題視されているようですが、こういう操作診断については CINP としても批判的な立場に立っていると考えてよろしいのでしょうか。

もちろんそのとおりです。症状による分類では本質的な診断も、疾患の heterogeneity も捉えることはできません。現在の DSM に依存し続けてきた問題については、米国立精神保健研究所（NIMH）の Tom Insel らも批判してきました。もっとも主観的という意味では、DSM 以前はさらにもっと直観的・経験的にそれぞれが勝手に診断していたのですから、その意味では操作的診断による標準化という DSM が果たした貢献は否定することはできません。ただ、それが有益であったのは、サイエンティフィックな根拠に基づくうつ病の heterogeneity の証拠や分類が不可能で、SSRI や SNRI の有効性が一定のレベルで満足されていた頃のことです。時代的には DSM-III の頃から DSM-IV くらいまででしょうか。しかし、漫然と SSRI を投与することに対する精神科批判が起こり始めている現在、やはり客観的な診断法の開発を抜きに次のステージへ進むことはできません。

広島大学では現在精神科クリニックの先生方の協力を得て、未治療のうつ病の患者さんの同意の下、脳画像と血液のデータを提供していただき、さまざまな心理検査のデータを200例近く集めています。現在、蓄積したデータを解析しているところであり、いくつかのパターンの症状や脳の異常の組み合わせで起こるうつ病のパターン分類を試みています。我々の研究は、まだ最終的な解析には至っておらず、結論を言うことはできませんが、現実問題として DSM 的な診断だけでは診断そのものが立ち行かなくなっていることは事実です。いま行われている会議でも、免疫という切り口から、うつ病はどのようなタイプに分けられるのか、それに対してどういう薬剤が効果を持ち得るのかを動物モデルで示した発表がたくさんありました。これが新しい1つの方向性なのではないでしょうか。炎症についても、炎症そのものに関する研究はすでに数多く蓄積されていますから、精神疾患と炎症との関連について新しい知見が見つければ、あるいはすでに存在している抗炎症剤候補物質のなかから抗うつ薬として有効なものが見つかるかもしれません。CINP としては、そうしたことを実現するための呼びかけを行い、横の連携をとりながら各国のデータや方法を共有し、グローバルなレベルでの研究を進める際のルールづくりの提案を行っています。

## ▶▶ 精神科診療におけるアナログ的要素

——これまでのお話は、生物学的な知見が蓄積され、客観的な診断基準の確立への機運が高まりつつある一方で、従来の操作的診断に依存した精神科診療では社会からの批判にも耐えきれなくなっているという現状もあるかと思うのですが、しかし精神科は医学のなかでも特異的な性質があり、身体疾患とは異なるアナログ的な側面は他科に比べて残らざるを得ないようにも思います。

精神科診療からアナログ的な要素をなくす

ことはできませんし、むしろこれから必要であると思っています。私が広島大学で始めたがん患者の心のケアは、がん医療があまりにも検査や数値に依存しすぎたために「人間を見る」という姿勢を忘れてしまったのではないかという問題意識から始めたものです。サイコオンコロジーは緩和医療と結びついて広く注目を浴びるようになりましたが、人間には言うまでもなくデジタルでは割り切れない部分があります。しかし割り切れない部分だけを重視し、それ以上の努力をせずに現状維持のままでよいといった判断は許される時代ではありません。どこまでがわかり、どこからがわからないかということを明確にしながら、人間の奥深さというものも受け入れていかなければなりません。精神科の場合、いままでは原因をつきとめて分類するということを怠ってきた、というよりも、これまでは科学の進歩がこころのメカニズムを解明するには不十分で、精神疾患の病態解明や分類ができなかったために、科学的な診断・治療という側面とアナログ的な側面が混同されてきたといえるように思います。

——薬物療法は1980年代前半までは必ずしも精神科の主流ではなかったと思います。精神薬理学がまだ十分に進歩していなかったという事情もありますが、長く続いた学生運動や闘争を背景とした反精神医学や力動的精神医学が精神科医療に大きな影響を与えた時代がありました。

私は年代的に大学紛争を知らない世代なのですが、人権や医局講座制の問題とイデオロギー闘争がごちゃまぜになって精神医学が批判されていたと理解しています。残念なことに、その結果、精神医学の研究は大きな遅れをとり、先進国に大きく水をあけられてしまいました。研究を行う力はあるのに研究することができなかった時代が30年くらい続いたのではないのでしょうか。

ある意味で空白の時間でした。ただ、私たちの拠点は広島でしたから、あまり中央の動きにはとらわれず、むしろ海外に目を向けることのほうが多かったように思います。その結果、グローバルなレベルで今何が起きているのか、何がどのように評価されているのかということにストレートに向き合うことができました。精神医学にはつねに言葉の問題がつきまとうため、客観的なデータだけではどうしても対処しきれない側面があります。言葉というどうしても越えがたいバリア、わが国の精神医学はその言葉のバリアで鎖国化し、それによって守られてきた部分があるのです。しかし、それはもう許されない時代なのですね。というのも、いまでは誰もが一定の情報を手にいれることができますから、インテリジェンスの高い患者さんたちは最新の情報を必ず知識として備えています。ですから、たとえば国際会議参加のハードルが高いからといって参加を躊躇する精神科医がもし大多数であったとしたら、精神科医が患者さんから相手にされなくなっても仕方がないことであるというべきでしょう。情報だけならば、誰もが簡単にアクセスできる時代なのですから。

——このインタビュー記事が収載される《精神医学の基盤》[2]では「うつ病治療の倫理と論理」を特集のテーマにしています。最近、うつ病診療に対して、過剰診断あるいは過剰投与が問題視されることが多く、精神科医療に対する批判が高まっています。このような風潮に対してはどのように感じていらっしゃいますか。

そういった風潮が広まるのは、適正な診断に基づく適正な治療が行われていないからなのです。そういう問題がこれらの争点の根底にあって、そこに薬物をどう使うべきなのかという問題がかぶさっているために、反薬物療法のような論調が目立ってしまうのですが、薬物の使用自体が悪いのではなく、適

切な人に適切な薬が使われていないというところに問題があると考えべきです。

DSM が登場する前から、昔の先生方は丁重な問診をもとに診断をされていたように思います。木村・笠原分類などはいまでも有名ですね。ところが、DSM で一気にマニュアル的診断が一般化し、いくつかの症状が揃っていれば診断できるという、いわば底の浅い診断が許されるようになってしまった。そしてとにかく、うつなら SSRI をという風潮ができあがってしまいました。長い臨床経験から生まれた日本の精神医学の奥深い分類は、精緻な診察の結果生まれた分類ですから、もちろん脳科学に基づいたものではありませんが、それでもとても日本人に適した診断分類だったともいえるわけです。それが短期間のうちに一挙にアメリカナイズされてしまいました。現在の薬物療法批判が生まれた背景にはそういう問題もあるのではないのでしょうか。

ただ一方では、いまの時代に求められているのは、一部の権威者が新しい分類を作るのではなく、誰かがみても客観的な、疑問の余地のない分類法の確立です。大御所の先生による分類法が大きな役割を果たした時代も確かにあったのですが、それは診断の根拠となるような科学的知見が何もなかったからです。現在は、時代も代わり、現在の精神疾患研究には、脳科学の基礎研究者が多く関与し、脳のさまざまな解析が可能になりました。まだ知識は十分ではないし、最先端の情報を理解することは簡単ではありませんが、精神科の日々の臨床における診断と治療とは無関係とはいえない状況を迎えているように思います。

## ▶▶ CINP 理事長としてのメッセージ

——先生がアジアからの初めての CINP 理事長に就任されたことは同じ日本人としてたいへん誇らしいことであります。CINP 理事長としてのお立場から、今後の若い精神科医に対して何かメッセージをいただ

けますでしょうか。

精神科医としての私のキャリアはいろいろな意味で幸運の連続でした。大学紛争に巻き込まれない世代だったこともあり、若くして教授になる機会を得ましたし、広島という地にいたことから、国際化という考え方にあまり抵抗がありませんでした。36 歳で教授に就任した際、私が力を入れ始めたのはリエゾン精神医学と脳科学でした。前者に関しては、他科にもきちんと通じる共通言語をもつ精神科にならないと診療科としての地位があがらないと考え、がん患者の精神医学的ケアをリエゾン精神医学として展開しました。今ではがん患者の精神的ケアは当たり前のように行われるようになりましたが、当時はあまり行われていませんでした。私自身がそうしてきたことなのですが、いま自分がやりたいことを大切にし、自分が出会った人びととの関係を大切にしたいと思っています。CINP のような学会に参加するときも、国籍や国境に関係なく、やはり出会った人々とのつながりを大切にしたいと思っています。

だからといって、大上段に「グローバル人間になれ！」などというつもりはありません。大切なことは、たとえ十分に言葉が通じなくても、同じ興味や目的を持っている人々とのあいだでは自然に伝わるものがあるということをつねに意識しておくことです。一緒に何かをやりたいという希望をもったら、相手が非常に有名な人だからとか、英語ができないからといって、遠慮することはありません。本当に力のある人ほど懐は広いものです。人間関係によって人の可能性は広がりますし、そこには人種や国境は関係ありません。私たちの世代はそうしたチャンスを若い次世代のために積極的に作っていくということが重要な仕事のひとつであると考えています。

本年 5 月に CINP 抗精神病薬サミットを日

本で開催したのも、そうした場でいろんな人びとが出会い、次の世代がそれを引き継いでいくという仕掛けつくりと体制づくりをしたかったからです。「素直にあるがまま」に自分が行うべきことを、言葉の壁や国境の壁に捉われずに、コミュニケーションを重ねるなかで生まれる新たな事実と感動の共有。その感動をぜひ自分自身で感じ取っていただきたい。若い精神科医の人たちにはそういう姿勢で臨床・研究に励んでいただきたいと思っています。

——「素直にあるがままに」はたいへん共鳴できるお言葉ですが、患者さんに対しても同様の態度で接していच्छるのでしょうか。

なかにはどうしても治せない患者さんがいるのです。しかし、治せないのは自分のせいではない、として保身に走ることは決して望ましいことではありません。なぜ、この治療が効かないのか、と考えながら患者さんと一緒に治していくのだという関係を築き、チャレンジを共有することが大切なのではないかと私は考えています。難治性の精神疾患は奥が深く、いろいろと難しい面があるのですが、治らない人とつきあっていくためには、素直であるがままに、「どうしても治らないのはなぜなのだろうか、あなたが感じていることをそのまま言ってみてください」と患者に問いかけてみる。そういうやりとりのなかで次のステップを考えていくということですね。要は、大切なことは「わからないことはわからない」と素直にいえるかどうかかなのだと思います。教授になってまだ日が浅かった頃ですが、教授が「わからない」などという言葉をつかってはいけませんよ、と苦言を呈されたことがありました。今までの精神医学は、わからないことをどう分類するかということに真正面から向き合わず、たとえばうつ病ならうつ病を一まとめに括って丸呑みにしてき

ました。このうつ病とあのうつ病はどう違うのか、そこからはじめない限り次のステップに進むことはできません。

——患者さんの利益を考えても、特に若い世代の先生方には、ぜひ CINP の活動に参加していただきたいものですね。

CINP としても次世代の若い先生方との共同研究や活動の場としても位置づけたいと考えています。来年のソウル大会には、自分なりのテーマを決め、これを勉強したい、こういう研究者とディスカッションしてみよう、といった気持ちをもってぜひ出席していただきたいと願っています。今の若い精神科医は、我々の時代とは違い情報に飢えていませんから、どうしてもインターネットネット検索で得られた知識で簡単にすませてしまいがちです。しかしネット検索をしているだけなら、結果的には患者とまったく同じレベルなのですね。患者さんかなり専門的なことまで調べてきます。自分の病気のことですから非常に真剣です。ですから、精神科医として数ある情報のなかで自分はこう考える、このように計画を組み立てる、そのなかで生じた疑問を解決するための議論を展開する。そういう力をつける場として、ぜひとも第 30 回という記念すべき CINP ソウル世界大会〈[www.cinp2016.com](http://www.cinp2016.com)〉に多くの若手精神科医・研究者に参加してもらいたいと願っています。

[このインタビューは 2015 年 6 月 5 日 Trinity College にて行われました。]