新しい薬学をめざして 45,92-98（2016).

向精神薬を科学する―

「非定型」抗精神病薬の神話終焉と人薬（ひとぐすり）について（その2）

石田　悟

寄り道（3）～DSM第Ⅲ版の立役者，R.スピッツァーの「告白」

最終的に1980年に出版されたDSM第Ⅲ版は，急速に国際的に用いられるようになり，精神医学における「革命」（偉大なる変革）とまで呼ばれた。しかし，DSM第Ⅲ版誕生の立役者であるR.スピッツァーは2012年，CBCのインタビューのなかで「自らの仕事」を批判し，（DSMが）臨床現場での「診断インフレ」の促進や深刻な精神的な問題がないであろう人口の20～30％の医療化（Medicalization）をもたらし，「適切でない薬物の使用」につながったことを認める発言をしている（CBC News：Are we over diagnosing autism？ posted: Jan 27, 2012）。

スピッツァーの告白（懺悔）は，私に言わせれば「（30年以上もたった）今ごろになって何をか言わんや！」だが，「診断インフレ」の問題でいえば，DSM第Ⅳ版の作成委員長であり，「正常を救え～精神医学を混乱させるDSM-5への警告」（講談社）と「精神疾患診断のエッセンス～DSM-5の上手な使い方」（金剛出版）の著者であるアラン・フランセスが著書のなかで，DSM第Ⅳ版を厳格にあてはめると「今」よりもADHDの診断が3倍に，小児の双極性障碍が40倍に，自閉症は20倍に，成人の双極性障碍にいたっては2倍に増加することを指摘し，科学的根拠の非常に乏しい，緩い基準のDSMは多国籍製薬企業に大きく利用され，診断の大幅な増加と薬物の過剰投与につながっていると警告している。

それだけでなく，数例のセカンド・オピニオン事例の経験でしかないが，私は“誤診”にもつながっていると考えている。（拙論，「セカンド・オピニオン事例から学ぶ」，津軽保健精神神経科医報，vol 34，no 1，pp 12-22，2013 を参照）

一方，前述した「ソテリア・プロジェクト」問題でAPAとNIMHを「追放」されたモシャーも，「DSM（Ⅳ）は，精神医学が概して医学によって認められるように模造して作ったものであり，内部の者はそれが科学的というよりも政治的な書物であることを知っている…DSM（Ⅳ）はその最大の欠陥にもかかわらず権威ある書物となり，カネを生みだすベストセラーになった」と痛烈な批判を行っている。

Letter of Resignation from the American Psychiatric Association, December 4, 1998.
http://www.moshersoteria.com/articles/resignation-from-apa/

さらに，スピッツァーと一緒にDSM第Ⅲ版の作成と推進に深く関った「バリバリの生物学的精神医学者」で，「故障した脳」（紀伊国屋書店）の著者であるナンシー.アンドリアセンは，2007年の論文（DSM and the death of phenomenology in America； an example of unintended consequences. Schizophrenia Bulletin 33： 108-112, 2007）のなかで，①DSMではごく限られた数の症状しか含まれず，②患者の病歴や生活史を聞くことがなくなる非人間化作用をもたらし，③医師同士の一致度は高いが，その診断が実際の精神疾患に対してどの程

度合致したものであるかどうかという診断クライテリアの妥当性は非常に低い（DSMでは信頼性のために妥当性が犠牲にされた）とし，「直接目に見えるもの（症状）だけを頼りにする」DSM診断は，研究はもとより臨床に役立たないと述べている。論文を抄読して，彼女自身，「痛恨の念」にかられていたのだろうということと，スピッツァーとは違う科学者らしい「真摯さであり潔さ」を感じた。

寄り道（4）～DSMと「非人間化作用」

一昨年の医報（セカンド･オピニオン事例から学んだこと）で私は，DSMの弊害として，疾病の成因を度外視した「択一的診断法」による治療は，それぞれの症状群対応の“症状撲滅主義”に通じる網羅的・機械的な薬物療法と認知行動療法以外になくなること，したがって症状の背景にある患者の自己治癒努力(能力)や「回復」へのヒント，症状が持っている「生の困難さ」に対する意味なりメッセージ性などを患者と一緒に考えぬいたり，何とか理解しようとする姿勢（原因への手立てと手当て）をまったく必要とせず，結果として（薬物などで）症状は表面的に軽減するかもしれないが，患者は「いつも生乾きの服を着込んだ状態」で生きていかざるをえなくなることを述べた。

私は精神医療はもともと，「(患者も私たちも）同じ世界を生きる人間同士～一つの類存在」（K. Marx著，経済学・哲学手稿より）であり，「人が人を良くする世界」と考えるのだが，DSMはそうした精神医療が大切にしてきた中核の部分を骨抜きにし，精神医療における「古き，良き折衷主義（あれか・これかではなく，あれも・これもの視点)」という“伝統”すら投げすてたと思うのだが，どうであろうか。

1980年代，およびそれ以降の米国精神医学界の動き

1980年代は「非定型」薬の“神話”が，APAと多国籍製薬企業，NIMH，そして全米精神障碍者連盟（National Alliance for the Mentally Ill，以下，NAMIと略す）の「四者連合」（および民間保険会社）により強力に推進された時代であった。

APA内部の覇権争いに勝利した生物学的精神医学派は，80年代に入ると広報部，出版部（このなかには精神医学の教科書や論文作成における“検閲委員会”もあった）などを矢継ぎ早に設立し，（医学教育面での）内部統制を図るとともに，マスメディアを巻き込んで「医学モデル」の普及に向けた活動を活発化させるなど，「大国主義の道」を歩み始めた。

この時点で，精神分析学，力動精神医学，社会精神医学などは精神医学の「教科書」から消えることとなった。80年代初頭，APAと多国籍製薬企業にとって幸いだったことは，NAMIの全面的な協力を得たことであった。1979年に設立されたNAMIは，現在では22万人以上の会員を要し，精神障碍者の権利擁護団体として強い影響力（経済的基盤と政治的発言力）を持つとともに，個別的就労支援方式（IPS）や包括型地域生活支援（ACT）プログラムの普及，スティグマ克服運動など全米をリードする草の根の団体である。

彼らの協力が得られたのは，NAMIがその創設にあたり，「統合失調症の原因は，自分の子どもと絆を結べない，冷淡で，思いやりがなく，子ども以外のことで頭がいっぱいな母親」（フ

リーダ・フロム＝ライヒマンのSchizophrenogenic mother）にあるとしたフロイト派の理論とは違うイデオロギーを切に求めていたことがあった（ウィタカーによる前著，第Ⅳ部，妄想の解明，第13章，イデオロギーの台頭，p 415より）。

そうした折に出会ったAPA（と多国籍製薬企業）による「精神疾患の生物学的モデル」は，精神障碍者を抱える親たちにとって非常に理解しやすく，受け入れやすいものであった。NAMIはAPAの路線に諸手を挙げて賛同し，ここに「四者連合」による患者（および家族）にとっての失われた20年が始まる。

その戦術は実にシンプルで，多国籍製薬企業が「裏」でAPAとNAMIに資金提供をし，向精神薬の新薬が市場化されると，60年代に科学的実証性がないとして批判され“塩漬け状態でお蔵入り”していた「亡霊（諸仮説）」を復活させ（精神疾患は脳のChemical imbalanceにより生じるとする仮説など），「表」でAPAと生物学的精神医学者が学問的な正当性を与え，それをNIMHが国の機関として追認し，NAMIは多国籍製薬企業から提供された資金で作成した（APAの筋書きどおりの）資料を会員に送付するというものであった。

同時に多国籍製薬企業は，マスメディアを介して（著名な生物学的精神医学者をアナウンスに仕立て）彼らの考え方を社会に「信じ込ませる戦略（日本でも最近，TVコマーシャルに登場する「もしかしたらそれは鬱かもしれない」などの疾病誘導広告）」を展開した。

NAMIはその強い影響力を背景に，政府に対しNIMHの「精神疾患の生物学的モデル」に対する研究助成費の増額や精神障碍の処遇に関するさまざまな政策化を求める働きかけを行った。80年代半ばから検討が行われ，1990年に米上院で決議された「脳の10年」政策（Decade of the Brain～1990年代の10年間にわたり脳の研究を推進し，多くの困難な脳神経系の病気の克服のため，行政機関は協力せよという趣旨の決議で，当時のジョージ・ブッシュ大統領が署名）には，NAMIの力が大きく働いたとされている。

そして，この決議が成立するであろうことを事前に知っていた多国籍製薬企業は，こぞって中枢神経関連部門への大規模な投資を行った。四者の「阿吽の呼吸」がまさにピタリと合った時代であった。

最初の「非定型」薬であるリスペリドン（商品名；リスパダール，ヤンセン社）は，こうした時代背景のなかで産声をあげた。認可にあたり米国食品医薬品局（FDA）に提出された資料を精査していた審査官は，リスペリドンと従来の「標準的」な抗精神病薬・ハロペリドール（商品名；セレネース）との有効性，安全性に関するデータに注目した。

ヤンセン社の治験デザインでは，リスペリドンが臨床用量であるのに対し，対照薬のハロペリドールは12mgという，いわば急性期用量との比較となっていた。つまり，最初からリスペリドンに都合の良い結果が出るように「仕組まれたデザイン」であった。高用量のハロペリドール群では治験期間中の脱落例が多く，安全性という点でリスペリドンに「有利な結果」が出ることは明らかであった。

当時，予算の多くを多国籍製薬企業などに依存していたFDAとしては，2つの薬の意味ある比較はこの治験デザインでは不可能であることを指摘しつつも，（効果がほぼ同等であったことから）その認可にあたり，リスペリドンが安全性や有効性においてハロペリドールその他の

「定型」薬よりも優れているという印象を与える広告，宣伝表示を禁じる枠組みをはめるのが精一杯であった（日本で言えば，「医薬品，医療機器等の品質，有効性及び安全性の確保等に関する法律」―もとの薬事法―の 誇大広告の禁止条項にあたる）。

しかし，FDAの指摘は，あくまでもヤンセン社との間のことであり，すでにヤンセン社を含めた多国籍製薬企業に取り込まれていた生物学的精神医学者たちやNIMHから多国籍製薬企業に「天下り」した医学者らの口を封じることはできなかった。彼らは各医学専門誌に論文（「科学」の言葉）という形で（もしくは学術講演会というスタイルで），リスペリドンは統合失調症の陽性症状はもとより陰性症状にも有効であり，入院期間の短縮や患者の社会適応能力が改善する効果があり，重大な副作用もほとんど見られないなど，ヤンセン社の「期待」に添う報告を展開した。

これらの論文や講演内容は大量にコピーされ，ヤンセン社により臨床医やNAMIの会員に届けられた。1996年にイーライリリー社が二番目の「非定型」薬・オランザピン（商品名；ジプレキサ）を発売するが，治験デザインはリスペリドンと「全く同じ手法（ハロペリドールが確実に不利になるデザイン）」であった（というよりもヤンセン社の手法は，イーライリリー社がSSRIのプロザックを販売するにあたり不利な条件を有利にするために用いた方法をそっくり真似たものであり，オランザピン以降の「非定型」薬も同様の治験デザインに拠っている）。

ドパミンD2受容体その他を遮断することから「抗精神病効果」は持っていたが，オランザピンの「安全性」については治験の段階（第Ⅲ相試験）から危惧され，指摘もされていた。治験期間中に20名の患者が死亡し，2／3の患者が最後まで治験を続けることができなかった。

理由は，深刻な生命を脅かす（入院を必要とする）有害事象（強い眠気，肥満，食欲亢進，アカシジア，パーキンソン病様症状，筋緊張異常，便秘，頻脈，高血圧，糖尿病，プロラクチン血症，乳汁分泌，白血球減少など）の発現であった（この点でいえば，日本での市場化にあたってイーライリリー社はオランザピンが糖尿病を含む血糖動態に与える影響を知っていたにもかかわらず，事が大きくなるまでの間，ひた隠しにしていた！～石田）。

FDAの審査官は，リスペリドンと違い多受容体作用型抗精神病薬（Multi-Acting Receptor Targeted Antipsychotics～MARTA型薬剤／鎮静型）であるオランザピンは，これまで知られていないような重症度の高い有害事象が起こっても不思議ではないと警告したが，イーライリリー社はヤンセン社同様，（どこ吹く風と）生物学的精神医学者とNAMIを大動員し，前述したプロザックの市販に向けて培った情報操作と隠蔽工作により，オランザピンは入院生活から患者を完全に解放し，統合失調症の長期的障碍に終止符をうつ「画期的な“夢の薬”」と宣伝し，“神話”をいっそう一般のなかに浸透させていった。

その後，クエチアピン（商品名；セロクエル，アステラス製薬）ほかの「非定型」薬が次々に市販され，表面的には“光輝く時代”を迎えることになった（約20年間）。しかし，「非定型」薬の“神話”終焉に向けた胎動は「この光輝きはじめたとき」から始まっていたと考えている。

なぜなら，「非定型」薬の“神話”は生理活性物質としての類まれな優秀さから生まれたものではなく（治験段階における「定型」薬との有用性比較では非劣性の評価），多国籍製薬企

業のマーケティング戦略の産物にすぎず，いわば物質をより完全な存在に変える“賢者の石”を創ろうとした神秘主義と結びついた「錬金術」を駆使して生まれてきた代物だったからである。

“神話”の多くは「声の文化」により生まれ，「文字の文化」で死んだと言われるが，「非定型」薬“神話”の終焉は，「新しい薬に本当に効果があるのなら，回復がもっと進み精神疾患の流行も減少してしかるべきでは？」とする「疑問の声」に始まり，「科学の言葉（大規模比較試験ほか）」により進むこととなる。

寄り道（5）～製薬企業による家族会の取り込み

リスパダールの他銘柄医薬品（ジェネリック医薬品）が出る1年ほど前に，青森県が主催し，ヤンセン社が後援する「精神障碍者家族会総会」で講演する機会があった。私の話の後に，東京から参加した当事者とその家族からの「訴え」が企画されていた。当事者の青年は父親に支えられながら登壇し，緊張した震える声で統合失調症になってしまった不幸はあったが，今は「良い薬」にめぐりあい，この通り元気になることができました，と精一杯述べた。

しかし「訴え」はそこで終わらず，来年以降にリスパダールのゾロ品が出ると聞いているが，薬を研究している人の話（薬学研究者・薬剤師）によると先発品のリスパダールとゾロ品とでは，主剤は同じでも，賦形剤などの違いから血中動態が違っていたり，吸収にバラツキがでる可能性があるとも聞いているので，そのことがとても不安で心配です，と述べていた。

私はヤンセン社が用意したであろうシナリオに沿った彼らの話を聞いていて，とても哀しくなった（そして薬を扱う一人として，その場に居ること自体が恥ずかしいという気持ちにもなった）。と同時に，製薬企業の「狡猾さとおぞましさ」を垣間見た思いであった。

以後，私は製薬企業が後援，ないしは協賛する「家族会・当事者会」への講演依頼は全て断ることにしたが，多国籍製薬企業による（あの手・この手の“見えざる手”で当事者や家族会はもとより，市場性確保のためには何でも最大限に利用する）グローバリゼーションの“歪み”を私自身，強く意識することができた体験であった。

“神話”の終焉とその背景

90年代後半から2000年代初頭にかけて，多国籍製薬企業は憂鬱な時代を迎えた。

第一は，「非定型」薬の特許権存続期間（特許請願日から20年）と製造承認日からの実質特許期間（米国は平均で12.69年／日本は10.76年）が切れ，他銘柄医薬品（ジェネリック医薬品）の市場化により収益性が大幅に落ち込むことが確実だからである。

2012年の医療統計によると，日・米・欧の三極で抗精神病薬の売り上げが前年度比で13.3%減少（3兆8704億円）しているが，その理由は特許切れによるものである。多国籍製薬企業はこうした事態を乗りきるため，うつ病や双極性障碍，発達障碍などといった統合失調症以外の「適応症拡大」に向け動きだすとともに，“禁じ手”である「適応外使用」を医薬情報提供活動（MR）を通して臨床医に浸透させようとした。

しかし後者の戦術は，2007年に大塚製薬と提携していたブリストル・マイヤー社がアリピプ

ラゾール（商品名；エビリファイ）を「違法なマーケティング」により子どもと高齢認知症患者に使用したとして約5.15億ドルの罰金が課せられた。これを皮切りに，2009年にはイーライリリー社のオランザピンが体重増加などの有害事象の情報を報告せず，また常用量で死亡リスクを高める高齢者への睡眠薬としての利用（午後5時に5mgの投与）を勧めたとして約14億ドル，アストラゼネカ社のクエチアピンも5.2億ドル，ヤンセン社はリスペリドンによる体重増加と糖尿病とが相関するとしたデータ隠蔽などにより2012年に約20億ドルの支払い命令を受けるなど，多国籍製薬企業にとって社会的にも大きな「痛手」となった。

それとは別に，当時，多国籍製薬企業各社は中枢神経系用剤以外の自社の医薬品による（何らかの）損害賠償訴訟を抱えていたり，市場のなかでの生き残りをかけた他社との吸収・合併（M&A）のために膨大な資金を必要としていた。

第二は，収益を確保するには拡大再生産（新薬開発）しかないのだが，60年代の「仮説の山」を掘りつくした多国籍製薬企業は，次のヒットを狙えるほどの「魅力ある仮説の鉱脈」を見いだすことができず，また，開発には膨大な費用と年数がかかることから中枢神経系領域への投資意欲が減退していた（グラクソスミスクラインやファイザー，ブリストルマイヤー・スクイブ，サノフィーといった多国籍製薬企業は，2010年頃を境に中枢神経用剤部門の切り離しと他社への移譲，および神経科学研究施設の縮小ないしは閉鎖に踏みきっている～研究開発の中止～）。

第三は，画期的な“夢の薬”とされた「非定型」薬を含む新規向精神薬の登場があっても社会保障費全体が増大しつづけ，民間保険会社によるコントロールが強化され始めたことがある。

2011年6月23日号の「The New York Review of Books」でコラムニストのM.エンジェルが，精神医学者のIrving Kir s chの著書，「Emperor’s New Drugs ： Exploding the Antidepressant Myth」の紹介とともに，「精神障害のための追加保障所得（低賃金のため年金受給資格がない高齢者・全盲者・身体障害者への所得保障制度で日本の生活保護に類似=SSI）や社会保障身体障害保険（米国連邦政府が運営する社会保障の保険料によって賄われる身体障害者のための補償制度=SSDI）の受給資格がある人の数が，1987年から2007年の間におよそ2.5倍になり，184人に1人から76人に1人に増加している。子供の場合はさらに驚くべき増加である。同じく1987年から2007年までの20年間で，その数はなんと35倍に膨れ上がっている」とする記事（The Epidemic of Mental Illness ： Why?）を掲載している。

この記事からも分かるように，この頃，誰しもが「非定型」薬を含む新規向精神薬が（患者や家族を）「約束の地」にいざなうことがないこと(予後の改善が実証されなかったこと)，DSMは多国籍製薬企業にとって「病気創りのためのバイブル」に過ぎないことに気がつき始めていた。

一方，80年代から90年代にかけて築かれた強固な「四者連合」も，実態は多国籍製薬企業による資金提供により維持されたに過ぎず，“打ち出の小槌”であった「非定型」薬を含む新規向精神薬の収益性悪化という現実は，多国籍製薬企業の「四者連合」に対する影響力の後退をよぎなくさせ（金による支配が及ばなくなり），強固な結束を誇った四者連合の力動関係が相互にも，また個々の組織内部においても変化した。

そうした状況のもと（金の切れ目が縁の切れ目),「非定型」薬の“神話”の終焉は,「四者連合」の一角を担っていたNIMHの「Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness」報告（以下，CATIE studyと略す） から始まった。以下に，時系列にしたがい有用性と安全性評価に関する主な研究の概要について述べる。

（いしだ・さとる　藤代健生病院薬局）