

巻 頭 言

治療抵抗性精神疾患治療法の開発は精神科医療改革の柱の1つ

三國 雅彦 日本精神神経学会理事

Masahiko Mikuni

107回学術総会の特別講演を引き受けて下さっていたメルツァ教授は学会が昨年10月に延期となり、当日フィンランドでの講演のため来日できず、Skypeでヘルシンキ⇔東京を結んで、ご自身の統合失調症研究の長い旅を講演して下さいました。メルツァ先生の主要な業績は、錐体外路系の副作用が少なく、陽性症状にも陰性症状にも有効な抗精神病薬であったが、重篤な白血球減少症などによる死亡例の多発のため販売中止となったクロザピンを10年後に発掘し、徹底した血液モニタリングによって副作用を防止しつつ、いずれの抗精神病薬にも抵抗性の統合失調症に対する有用性を二重盲検試験で証明して、世界各国の治療抵抗性統合失調症患者に福音をもたらしたことである。基礎的な研究としてはクロザピンのセロトニン-2A受容体阻害という薬理学的特性に着目し、抗精神病薬におけるセロトニン受容体阻害とドパミン受容体阻害のバランスの重要性を明らかにして、非定型抗精神病薬時代を切り開く役割を果たされた。

2009年のランセットに、ティーホーネンらは11年間に死亡した統合失調症の服薬歴を調査し、各抗精神病薬の年間処方数で補正すると、定型・非定型抗精神病薬の単独処方例の中で、クロザピンの死亡リスクが一番低かったことを報告している。しかし、この報告に対し、モニタリングがしっかりしているクロザピンと他の抗精神病薬とを同列に比較するのはおかしいという批判が聞かれたが、他の抗精神病薬もきちんとモニタリングをすれば死亡リスクが下がることは明白である。わが国に導入されて2年半以上が経過し、その有効性ととも、投与患者のうち12%が重症化する前のモニタリングや臨床所見により投与中止となっている実態も明らかになっている。今後も一層慎重にこの療法を進めるとともに、各症例をデータベース化し、日本人にあった治療法として確立していきたい。

米国で承認されている反復経頭蓋磁気刺激療法

(rTMS)について、最近、ある報道機関が治療抵抗性うつ病治療法として紹介し、日本への導入の遅れを指摘した。しかし、この療法は左前頭部に当てたコイルに通電すると、そこに磁場が形成されるので、磁気刺激療法と呼ばれるが、実はその磁場に対して脳内に生じる渦電流が左前頭葉背外側部を刺激する治療法であり、rTMSは意識清明下での局所脳電気刺激法なのである。報道ではrTMSの導入の遅れのために治療抵抗性うつ病の治療ができていない印象を与える結果となったが、実際は修正型電気けいれん療法(mECT;修正型経頭蓋電気刺激療法)によって日々安全に治療されている。

rTMS療法は二重盲検試験を実施しても盲目性を担保できないという効果判定上の問題点がある。正真の刺激を受けた患者は脳にわずかな衝撃を感じるので、本当の刺激で治療されていると確信する割合が、偽刺激を受けている(コイルを頭蓋に対し角度をつけて当てるので、脳内に磁場が発生せず、衝撃もない)患者のそれよりはるかに高いことが報告されており、正真の刺激群にはプラセボ効果により多く介入する可能性がある。わが国で行われたパーキンソン病に対するrTMSの二重盲検試験でも、神経学的評価では本当の刺激の方が偽刺激に比して有意に改善効果を示したものの、自覚的な改善の評価は両群で有意差がなく、プラセボ効果が明確となった。したがって、拡大したうつ病診断が様々な要因による治療抵抗性うつ病を生みだしている現状と、客観的な補助評価法が確立していない現実に鑑みると、今後のmECTとrTMSの二重盲検比較試験で、rTMSの非劣性を証明し、mECTで出現しやすい記憶障害の発生の抑制を明確にした上で、rTMSを導入することが望ましいと考える。

科学的な調査研究の成果に基づいた治療抵抗性精神疾患治療法の開発を推進することによってわが国の精神科医療改革を目指したい。