

精神科臨床の課題解決をめざす人材の育成

尾崎 紀夫

精神科臨床において、「日々の臨床疑問の解決」とともに、「病因・病態を解明し、病因・病態に即した診断、治療・予防法の開発」をめざす研究の必要性は大きい。大学の精神医学講座は、精神科臨床の課題解決につながる研究を行う中で、課題解決をめざす人材を育成し、先進的かつ個別化された精神科医療を実践することを使命としている。研究を推進する人材育成にあたっては、当事者のニーズを優先させる臨床研究の重要性を確認した上で、以下の諸点に関する教育が必要である。①文献を批判的に吟味して、精神科臨床に関してわかっていること、わからないことを明確にし、研究の目的を定めること（社会的/科学的な価値）、②確立された科学的な理論と方法（統計解析法の適切性を含む）により、再現性と妥当性に富むデータを得ること（科学的な妥当性）、その上で、インフォームド・コンセントなどの倫理的配慮にも思いが至ること、研究志向性をもった人材の育成が、当事者、家族のニーズをかなえる研究成果には不可欠である。

<索引用語：臨床研究、患者のニーズ、大学院医学教育、医学倫理>

はじめに

——精神医学研究の必要性——

従来、医療計画の対象は4疾病(がん、脳卒中、急性心筋梗塞、糖尿病)であったが、2011年7月、精神疾患を加えて5疾病とすることが決定された。その背景には、精神疾患患者数の増加とともに、精神疾患が自殺や就学・就労困難など社会的な機能の低下を引き起こすなど、大きな社会的損失をもたらす重要疾患であるとの認識の高まりがある。

しかし、他の4疾病に比べ、精神疾患に関する医療は、診断・治療の両面において、当事者・家族の満足を得ているとはいえないのが現状である。例えば、治療薬に関する満足度が調査されており、うつ病、統合失調症、認知症に対する治療薬の満足度は、4疾病の治療薬と比して極めて低い²⁾。また、2011年に改定され、発達障害が対象

として位置づけられた障害者基本法には、発達障害に関して「医療の質を上げる（不必要な投薬を避け、適切な支援を提供する）体制の確立・整備が求められる」と記されており、この文言は、発達障害に関する診断が不十分で、その結果として適切な支援が得られていない現状を反映したものにほかならない。

精神科医療が、当事者・家族のニーズに応えることができていないという現状を踏まえ、第一に検討すべき課題は、「現在使用可能な診断・治療法を適切に活用し、当事者・家族のニーズに一步でも沿うことができる方策は何か」である。この課題の解決策、すなわち「日々の臨床疑問の解決」を具体化する研究の必要性は高い。

さらに、例えば、2012年8月に改定された自殺総合対策大綱にも、自殺者の多くが精神疾患に罹患している点に加えて、精神疾患の病態解明およ

び診断・治療技術の開発が、自殺の実態を明らかにして対策を立てる上で必要であることが記載された。精神疾患は、脳という極めて複雑で人において高度に進化を遂げた臓器に生じる疾患である。したがって、例えば精神症状を再現するモデル動物の作製や人の脳の状態を非侵襲的に検討することは困難で、精神疾患の病態解明は難度が高いがゆえに、先延ばしにされてきた。しかし、近年の脳科学とゲノム科学、情報科学などの進歩により、精神疾患の病態解明の機運は高まっている。

以上述べたように、精神科臨床において生じる、「日々の臨床疑問の解決」とともに、「病因・病態を解明し、病因・病態に即した診断、治療・予防法の開発」をめざす精神医学研究の必要性は高い。

大学の精神医学講座は、精神科臨床の課題解決につながる研究を行う中で、課題解決をめざす人材を育成し、先進的精神科医療を実践することを使命としている。本論では、当事者や家族の切実な要望をかなえる診断、治療、予防法を見出す研究に参画する人材を育てるために、大学院教育において何を重視すべきか、考えてみたい。

I. 臨床研究について NIMH で学んだこと

私が医学部を卒業した1982年当時、わが国の多くの精神医学講座ははまだ研究体制が整わず、私自身も大学院教育を受けていないが、その頃、研究倫理について語られることはほとんどなかったように思う。

一方、1990～1995年、アメリカの国立精神保健研究所（NIMH）に留学した際、教わったことをまとめたのが表1である。今なら、いずれも当たり前のことのように感じるが、当時、私にとっては初めてしっかりと意識されることばかりであった。NIMH 到着早々、所属先（Clinical Psychobiology Branch）の Chief, Dr. Wehr から、表1の1、すなわち、「関連する論文を読み、その内容をミーティングで話す」ことを求められた。私は、「早くプロジェクトに参加したい」と思っていただけに、肩すかしを食ったように感じた。

表1 臨床研究について NIMH で学んだこと

-
1. 研究をスタートする前に、論文を十分読む
 - 既知の事柄が何で、未知の部分が何かを知る
 - ・ 文献を批判的に吟味すること
 - PubMed の活用と文献のデータベース化
 2. 研究プロトコルを作る；研究デザインの重要性
 - どのような方法（統計手法を含む）をとれば、よいか
 - ・ サンプルサイズの推定に統計学的知識が必須
 - 他のスタッフと論議して実施可能性を検討
 - ・ 臨床研究は多くのスタッフの理解と協力が必要
 3. 研究プロトコルと説明書・同意書は倫理委員会の承認
 4. 研究成果は患者・家族に報告する
-

我々の大学院課程に入学した院生は、文献を読み、ある事柄について、どのような歴史的経緯を経て、どこまでわかっているか、すなわち「既知の事柄」を明確化する作業に従事してもらっている。既知の部分が明確になることによって、その周辺に未知の領域が浮き彫りにされ、研究目的が明らかになってくる（図1の①）。文献は批判的に吟味する中で、未知の部分がより明確になり、かつ今後の研究デザインの検討にも役立つ。

一方、不十分な知識で研究目的を設定すると、「既知の事柄」を未知の領域と誤って判断してしまい、やる必要のない無駄な研究を計画することになる（図1の②）。また、知識が不明瞭であると、何がわかっており、何がわかっていないかの区別がつかないので、研究目的が設定できない（図1の③）。

目的が明確になった上で、未知の部分を知るにはどのような方法（統計手法を含む）をとればよいのか、すなわち研究デザインを検討して、プロトコルを作成する（表1の2）。その際、再現性と妥当性に富むデータを得る方法を見出し、サンプルサイズについては統計的な観点から検討しておくことが求められる。

文献の内容がわかり批判的吟味ができる、さらに研究デザインを検討する、以上のプロセスには統計学的な知識が必須である。しかし、NIMH 留学当時の私は、統計学に関して全く無知であっ

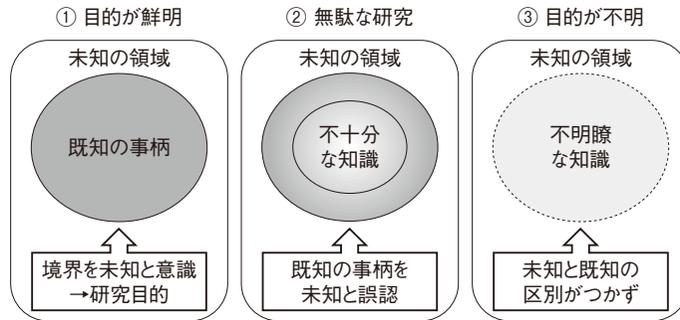


図1 既知の事柄を明確化することで、研究目的が鮮明になる

た。そこで、NIMH 内で実施されている、通年の統計学のコースをとることにした。さらに、NIMH 内には生物統計の専門家が在籍しており、気軽にコンサルトができる体制にあることを大変うらやましく思った。

現在、名古屋大学の場合、「先端医療・臨床研究支援センター」が作られ、生物統計の専門家が複数在籍し、生物統計のコースが実施されコンサルトも可能になっており、大学院生には統計学の重要性を説明し、受講とコンサルトを奨励している。

研究デザインが決まった後、研究実施の可能性に関する検討に入るが、臨床研究には対象のリクルート、データの収集、記録、解析と多くのスタッフがかわるため、実動するスタッフと協議して、研究プロトコルの具体的な部分を決める必要がある。

さて、NIMH では研究プロトコルが完成したところで、それを一般向けにわかりやすく説明した文書と、研究参加のための同意書を作り、倫理委員会に提出して、承認を得た上で研究が開始できた。この研究倫理にかかわる部分について、次に考えてみたい。

II. What makes clinical research ethical?

昨今、医学研究倫理に関する問題が多々発生し、研究者に限らない広い層において議論の対象となっており、大学院教育において、研究倫理に関する教育は不可避である。しかし、NIMH 留学前、倫理委員会の存在すら知らなかった私は、臨

床研究開始前に、倫理委員会に出席して、承認を得ることが必要ということも、初めて知った。この倫理委員会では、研究プロトコル、すなわち目的と方法について議論が為され、委員が妥当性を承認することが第一歩であった。

表2は、NIH の生命倫理部門所属の研究者たちによる論文²⁾の主要点である。このうち、1. 社会的/科学的価値と、2. 科学的な妥当性という上位2つの項目こそ、前述した研究プロトコルの目的と方法の妥当性にほかならない。その上で、3~7の一般に研究倫理の要件として認識されている項目の検討に入ることになっている。

6のインフォームド・コンセントは、研究倫理において一般に強く求められるが、妥当性に富んだ研究の目的と方法が、当事者を含めた一般の人でも十分理解できるように説明され、その上で自発的な同意が得られることが必要である。

また、精神医学における研究倫理において留意すべき点として、「偏見の対象者や社会的弱者をリスクの高い研究に包含しない」という適正な被験者選択の項目も、十分考慮する必要がある。

以上を踏まえた研究倫理教育が、わが国の精神医学大学院でも求められる。

III. Democratizing Clinical Research

倫理委員会の承認が得られたプロトコルに則り、私もNIMHで臨床研究に参加してデータを当事者や健常コントロールからとる際、説明書・同意書を用いながら、研究プロトコルを説明し、

表2 臨床研究7つの倫理要件²⁾

倫理原則	詳細要件
1. 社会的/科学的な価値 (Social or scientific value)	健康や福祉の増進につながる治療・介入法あるいは理論を評価し、新たな知見を加えるもの
2. 科学的な妥当性 (Scientific validity)	確立された科学的な理論と方法(統計解析法の適切性を含む)により、再現性と妥当性に富むデータを得ることができる
3. 公正な被験者選択 (Fair subject selection)	偏見の対象者や社会的弱者をリスクの高い研究に包含しない。一方、富裕、社会的に地位の高いものだけを有益性の高い研究の対象にすることもしない
4. リスクベネフィットの適切性 (Favorable risk-benefit ratio)	リスクの最小化とベネフィットの最大化 被験者のリスクに見合う被験者/社会へのベネフィット
5. 第三者による審査 (Independent review)	当該研究と独立性を有する第三者による研究デザイン・対象・リスクベネフィットの評価
6. インフォームド・コンセント (Informed consent)	研究目的・方法・リスクベネフィット・代替法の十分な説明に基づく、十分な理解による自発的な同意
7. (候補者を含む)被験者の尊重 (Respect for potential and enrolled subjects)	同意撤回の自由、プライバシー保護 リスクベネフィットに関する新知見や研究結果の説明 継続的な被験者保護

上から順に検討

同意をとるようになった。さらに、毎年、研究の年間計画終了後、参加者に集まっていたが、成果を伝え、今後の研究の方向性について、当事者をまじえた会が開かれていた。この会にも実際に参加して、成果説明や参加者との討論に加わったが、これまた私には全く初めての体験であった。

2011年Nature誌に、“Democratizing Clinical Research”と題する文章¹⁴⁾が発表され、「研究の優先順位は民主的に決められないのがほとんど。例えば、治療薬の目標は、実際に薬を服用する患者の利益を考慮したものになっていない。その解決のため、患者の意見を入れた臨床研究を推進すべき」と指摘した上で、「統合失調症研究の優先事項：治療における10の不明点」が記載されていた(表3)。

10の解決すべき課題には、例えば、治療薬の副作用ないし身体的問題に関する4項目が含まれ、その1つ「抗精神病薬で惹起された性機能障害」に関する悩みは、実際、私自身、複数の患者から打ち明けられると同時に、「口頭では訴えにくい悩みだ」ということも言われた。それなら、「質問紙でよいものはないか」と思い、探してみたが、

表3 Democratizing Clinical Research——統合失調症研究の優先事項：治療における10の不明点——¹⁴⁾

1. 治療効果が不十分な患者に対しどうすればよいか？
2. 再発のサインを自覚できるようになるにはどのようにすればよいか？
3. 重篤な患者には強制的な外来治療を実施すべきか？
4. 抗精神病薬で起こる性機能障害にどのように対応すべきか？
5. 患者の障害者雇用は、QOL、自尊心、長期的な雇用の観点、ならびに疾患の予後に関して有益か？
6. 抗精神病薬の副作用が、効果にまさることはないか？
7. 精神病症状を呈している際、外来治療より入院治療は有用か？
8. 患者の身体的健康をチェックすることの臨床的意義は？
9. 急性期のデイホスピタル、積極的アウトリーチチーム、入院治療、危機介入、外来治療がもたらす臨床的・社会的有益性は？
10. 患者の体重増加を軽減する介入法は何か？

例えば、海外で開発されたUKU副作用評価尺度の性機能評価項目は表現が直截で、日本人には抵抗感も強いのではと感じた。そこで、当時大学院生であった菊池先生と、患者が答えやすい新規性機能質問紙(NSFQ:Nagoya Sexual Function

Questionnaire) を作成し⁸⁾, 日本人統合失調症患者が性機能障害を高率に合併することを明確化した⁹⁾.

このような「日々の臨床疑問の解決」を目標として, 大学院生とともに研究し, 例えば「向精神薬は車の運転にどのような影響を与えるのか」といった疑問^{6,15,18)}, 「妊産婦のうつ病は, どの時期にどの程度の頻度で起こり, どのような変化が起こり, リスクは何か」といった疑問^{3,4,5,12,17)}への回答を公表している.

10の解決すべき課題の第一番目に挙げられた課題は, 「治療抵抗性」の問題であるが, この点に関して, 最初うつ病と間違われていた統合失調症の息子さんをおもちのお母さんから, 「祖母の世話を手伝ってくれるが, 元の元気な息子には戻らない. 本を読むと, 『発症後の数年のうちに, きちんとした治療を受けるのが大切だ』と書いてある. 息子のようなことが起こらないように, 診断検査法を早く開発してください」との願いを伺った. また, 統合失調症の患者からは, 「母親は『病気のことを祖母に話しても理解してくれないから, 話しても仕方ない』と言うが, 自分としては, 自分の病気のことを, 祖母も含め皆にきちんと説明し, 理解してもらいたい. でも, この病気がどうして起こるのか, うまく説明できない. この病気のことをはっきりさせ, 自分が説明できるようにしてほしい」とも言われた.

精神疾患の診断法や根本的治療の開発のためには, 病因・病態を明らかにすることが必要である. さらに, 誤解や偏見を生み出す1つの要因として, 病因・病態が不明であることが考えられるが, その克服に病因・病態解明が果たした役割が大きいことは, ハンセン病や結核の例をみれば明らかである. 我々も大学院生とともに, 病因・病態解明をめざして, ゲノム解析^{1,10,11,13,16,19,23,24)}, 脳組織の解析²²⁾, 画像解析^{7,20)}を進めている.

おわりに

大学院生が在籍中に達成すべき目標として, 研究活動を通じて, 文献の検索と批判的吟味, 研究

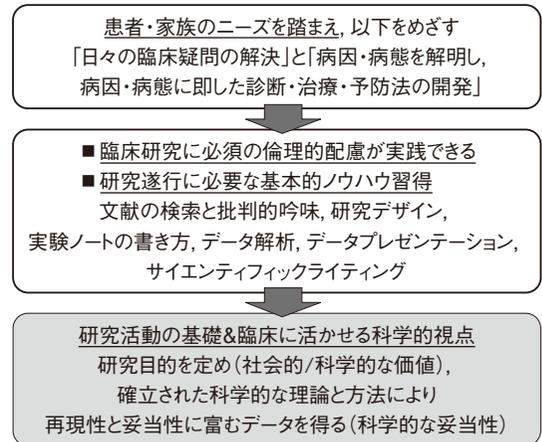


図2 大学院教育の基本方針

デザイン, 実験ノートの書き方, データ解析, データプレゼンテーション, サイエнтиフィックライティングといった研究遂行に必要な基本的ノウハウを身につけ, 今後の研究活動の基礎を作るにとどまることなく, 臨床にも活かせる科学的視点を身につけることが挙げられる(図2). したがって, 将来, どのような精神医学の途に進むにしろ, 大学院教育を受けることは有意義である.

一方, 本邦の精神医学研究体制は, 以前に比べれば整備されつつあるが, 一層急速に研究規模の拡大と質の向上を図っている欧米と比較すると, いまだ立ち遅れが目立っている. 欧米の政府は, 精神疾患の社会的損失を認識し, その対策として精神科医療とともに精神医学研究に重きを置いている. わが国も, 精神医学研究の重要性が広く認識され, 当事者の協力と臨床医の理解を得て, 多様な臨床データや画像データなどを含む多様な表現型と, ゲノムや脳組織などを収集し, 多様な研究者の共働によって解析する研究体制の構築が必要である.

人材の育成と研究体制の構築という両輪がそろわなければならないことが, 真の研究推進には必須であることを, 我々, 教える立場, 関連諸学会の役職に就いているものは十分自覚し, よりよい研究体制を提供することを責務として, 研究意欲のある人をサポートすべきであろう.

当事者や家族の切実な要望をかなえる診断、治療、予防法を見出す研究に参画する人材を育てるにはどのような方策があり得るのか、今後もさらなる検討を続け、実践し、成果につなげたいと願っている。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Aleksic, B., Kushima, I., Ito, Y., et al. : Genetic association study of KREMEN1 and DKK1 and schizophrenia in a Japanese population. *Schizophr Res*, 118 (1-3) ; 113-117, 2010
- 2) Emanuel, E. J., Wendler, D., Grady, C. : What makes clinical research ethical? *JAMA*, 283 (20) ; 2701-2711, 2000
- 3) Furumura, K., Koide, T., Okada, T., et al. : Prospective study on the association between harm avoidance and postpartum depressive state in a maternal cohort of Japanese women. *PLoS One*, 7 (4) ; e34725, 2012
- 4) Hayakawa, N., Koide, T., Okada, T., et al. : The postpartum depressive state in relation to perceived rearing : a prospective cohort study. *PLoS One*, 7 (11) ; e50220, 2012
- 5) Ishikawa, N., Goto, S., Murase, S., et al. : Prospective study of maternal depressive symptomatology among Japanese women. *J Psychosom Res*, 71 (4) ; 264-269, 2011
- 6) Iwamoto, K., Takahashi, M., Nakamura, Y., et al. : The effects of acute treatment with paroxetine, amitriptyline, and placebo on driving performance and cognitive function in healthy Japanese subjects : a double-blind crossover trial. *Hum Psychopharmacol*, 23 (5) ; 399-407, 2008
- 7) Katayama, H., Kohmura, K., Tanaka, S., et al. : Social insecurity in relation to orbitofrontal activity in patients with eating disorders : a near-infrared spectroscopy study. *BMC Psychiatry*, 14 (1) ; 173, 2014
- 8) Kikuchi, T., Iwamoto, K., Sasada, K., et al. : Reliability and validity of a new sexual function questionnaire (Nagoya Sexual Function Questionnaire) for schizophrenic patients taking antipsychotics. *Hum Psychopharmacol*, 26 ; 300-306, 2011
- 9) Kikuchi, T., Iwamoto, K., Sasada, K., et al. : Sexual dysfunction and hyperprolactinemia in Japanese schizophrenic patients taking antipsychotics. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 37 (1) ; 26-32, 2012
- 10) Kimura, H., Tsuboi, D., Wang, C., et al. : Identification of rare, single-nucleotide mutations in NDE1 and their contributions to schizophrenia susceptibility. *Schizophr Bull*, 41 ; 744-753, 2015
- 11) Koide, T., Banno, M., Aleksic, B., et al. : Common variants in MAGI2 gene are associated with increased risk for cognitive impairment in schizophrenic patients. *PLoS One*, 7 (5) ; e36836, 2012
- 12) Kubota, C., Okada, T., Aleksic, B., et al. : Factor structure of the Japanese version of the edinburgh postnatal depression scale in the postpartum period. *PLoS One*, 9 (8) ; e103941, 2014
- 13) Kushima, I., Nakamura, Y., Aleksic, B., et al. : Resequencing and association analysis of the KALRN and EPHB1 genes and their contribution to schizophrenia susceptibility. *Schizophr Bull*, 38 (3) ; 552-560, 2012
- 14) Lloyd, K., White, J. : Democratizing clinical research. *Nature*, 474 (7351) ; 277-278, 2011
- 15) Miyata, A., Iwamoto, K., Kawano, N., et al. : The effects of acute treatment with ramelteon, triazolam, and placebo on driving performance, cognitive function, and equilibrium function in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 232 ; 2127-2137, 2015
- 16) Nakamura, Y., Ito, Y., Aleksic, B., et al. : Influence of HTR2A polymorphisms and parental rearing on personality traits in healthy Japanese subjects. *J Hum Genet*, 55 (12) ; 838-841, 2010
- 17) Ohoka, H., Koide, T., Goto, S., et al. : Effects of maternal depressive symptomatology during pregnancy and the postpartum period on infant-mother attachment. *Psychiatry Clin Neurosci*, 68 (8) ; 631-639, 2014
- 18) Sasada, K., Iwamoto, K., Kawano, N., et al. : Effects of repeated dosing with mirtazapine, trazodone, or placebo on driving performance and cognitive function in healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*, 28 (3) ; 281-286, 2013
- 19) Shiino, T., Koide, T., Kushima, I., et al. : Common variants in bcl9 gene and schizophrenia in a Japanese population : Association study, meta-analysis and cognitive function analysis. *Journal of Medical Biochemistry*,

32 (4) ; 351-357, 2013

20) Takahashi, M., Iwamoto, K., Fukatsu, H., et al. : White matter microstructure of the cingulum and cerebellar peduncle is related to sustained attention and working memory : a diffusion tensor imaging study. *Neurosci Lett*, 477 (2) ; 72-76, 2010

21) 滝沢 治, 岩倉恵美子 : アンメット・メディカル・ニーズに対する医薬品の承認・開発状況. 医薬産業政策研究所政策研ニュース, No. 38 ; 36-39, 2013

22) Torii, Y., Iritani, S., Sekiguchi, H., et al. : Effects of aging on the morphologies of Heschl's gyrus and the

superior temporal gyrus in schizophrenia : A postmortem study. *Schizophr Res*, 134 (2-3) ; 137-142, 2012

23) Wang, C., Koide, T., Kimura, H., et al. : Novel rare variants in F-box protein 45 (FBXO45) in schizophrenia. *Schizophr Res*, 157 (1-3) ; 149-156, 2014

24) Xing, J., Wang, C., Kimura, H., et al. : Resequencing and association analysis of PTPRA, a possible susceptibility gene for schizophrenia and autism spectrum disorders. *PLoS One*, 9 (11) ; e112531, 2014

Development of Human Resources to Solve Psychiatric Issues

Norio OZAKI

Department of Psychiatry, Nagoya University Graduate School of Medicine

Psychiatric research is important to answer daily clinical questions, clarify the etiopathology, and develop diagnostic methods and treatments based on the etiopathology. Therefore, the goal of departments of psychiatry in universities is to train the next generation of leaders in psychiatry who can promote innovative and personalized care for patients.

In terms of the development of research-oriented human resources, it is necessary to emphasize the importance of prioritizing patients' demands and education regarding the following points : 1) After the critical appraisal of papers, we have to elucidate what we know and what we do not know to clearly determine the purpose of research (Social or scientific value). 2) We have to use accepted methods, including statistical techniques, to produce reliable and valid data (Scientific validity). In addition, we should introduce ethical considerations into clinical research, including informed consent.

The development of research-oriented human resources is indispensable for future research focused on the needs of psychiatric patients and their families.

< Author's abstract >

< **Keywords** : clinical research, patients' demands, medical education for postgraduates, medical ethics >
