

自閉症だというだけで 薬を出すものではない

Shinichiro Kado
門 眞 一 郎
児童精神科医

はじめに

自閉症の子どもへの支援は、医療ではなく、まず教育なのだ。二次的な精神医学的問題に対しては薬も選択肢の一つにはなるだろう。しかし、自閉症の診断をつけてすぐ「薬を飲め」というのは、あまりに乱暴な診療である。

原因も、したがって原因療法も見つかっていないので、脳に関する新たな検査法が発明されると、早速自閉症にも使って、論文の一つでも書いてやろうと考える輩が決まって出てくる。しかし華々しく登場したのに、後が続かず、いつの間にか忘れられるということが繰り返されてきた。古くは、気脳写（単純X線撮影では脳室は写らないので、脳脊髄液を一部抜いて空気を注入し脳室に移動させて、脳室を撮影する方法。ひどい頭痛に見舞われる）、CTスキャン（無用な放射線被曝について筆者は批判論文を書いた）、デキサメ

サゾン抑制試験（副腎皮質ホルモン剤デキサメサゾンを経口投与して、視床下部・下垂体・副腎皮質系の機能を調べる検査。同日に何度も採血されるという苦痛。治療的に興味があるかのような欺瞞的説明で同意を取ったことの批判論文を筆者は書いた）。

その後も、新しく検査法が開発されるたびに、片端から自閉症の子どもに使われてきた。それらが自閉症の子どもの利益や学問の進歩をどれほどもたらしたのか。はなはだ疑問である。追試に失敗してもネガティブデータは論文にはなりにくいし、発表されることも少ない。結局、最初に出た論文だけが引用され続け、業績となる。早い者勝ち、やった者勝ちの世界だ。その後、役に立たないことがわかって、不思議なことに責任は問われない。

薬も同様だ。自閉症の二次的な問題の治療薬ではなく、根本的な治療薬という触れ込みで華々しく登場してきた薬は一つや二つではない。そしてそれらがいつ

の間に消えていく。自信たっぷりに宣伝していた輩は、なんら責任を問われない。

自閉症治療薬の栄枯盛衰

これまでに登場した自閉症治療薬をすべて組上に上げたいところだが、さすがに紙幅が許さないので、ここでは、四つ紹介したい。いずれも、自閉症の随伴症状あるいは二次症状に対する対症療法薬ではなく、自閉症の基本症状に効果があると期待されたり、主張されたりした薬物である。

①ペントキシフィリン（商品名：トレンタール）一九七八年

これは、脳梗塞や脳出血の後遺症に伴う慢性脳循環障害による頭痛・頭重・めまい・しびれ感・睡眠障害の改善に効果があるとされた薬であるが、一九九九年に中央薬事審議会でも有用性が認められず、日本国内では医薬品として認められなくなった。

自閉症の研究と実践でかつては名を馳せた十亀史郎（一九七八年）が、この薬は自閉症に効果があると報告した。自閉症状を、発達性失語、失行、失認症状に基づくとする仮説のもとに、脳梗塞や脳出血の後遺症としての後天性の失語、失行、失認症状とのアナロジーで考えたのであるが、そこには論理の飛躍がある。彼は、「自閉症状を本質的に規定する発達の要因をぬきに、薬効のみでその症状の治療を論ずることができぬのは当然である」とまっとうなことを書きなが

ら、しかし「言語理解のみならず、同一性保持の症状の改善に対しても有効であり、その他、人間関係、自己像にかかわる多面的な要因の改善により、もはや、その子どもを自閉症と呼ぶことさえできぬほどに変化させる場合がある」とまで書けば、自閉症の治療を幻想する者が出るのも無理はない。当時、十亀のいた三重県津市まで、未明に京都から車を飛ばして通院した親はひとりや二人ではなかった。

ところで、ペントキシフィリンが登場してきた当時、仙台市のあるホテルで開催されたペントキシフィリンの研究会でのことである。ペントキシフィリンは赤血球を変形させ、狭くなった血管を通過しやすくし、脳の血液循環を改善するというふれこみで、学者四、五人が薬剤の効果を発表したそうである。ところが、赤血球の直径と同じハミクロンの直径の穴が多数開いたニユクレポアフィルターという濾過膜で赤血球の浮遊液を濾過して、その濾過スビードへのペントキシフィリンの効果を見えるというものだったため、「この実験システムでは赤血球の変形性など反映するわけではない」と、仙台市の宮千代加藤内科医院 (http://www.geocities.jp/m_kato_clinic/) の先生は質問したそう。その回答は、「赤血球はいくらか凝集しているものが含まれるので、ハミクロンでも変形性が濾過時間に反映されるだろう」というもので、質疑応答もそこで打ち切られ、研究会は終わったという。実にお粗末な理屈だが、その後ペントキシフィリンは大々的に宣伝され、売り出された。

②ピモザイド(商品名:オーラップ) 一九八一年

これは一九七四年に統合失調症の治療薬として販売が開始され、一九八二年には自閉症に関しての効能が追加された。すなわち、「小児の自閉性障害、精神遅滞に伴う、動き・情動・意欲・対人関係等にみられる異常行動、睡眠・食事・排泄・言語等にみられる病的症状、常同症等がみられる精神症状」に効果があるとされた。ということは、自閉症の二次症状だけでなく中核症状にも効果があるということである。

オーラップは現在でも使用可能である。それどころか、わが国で自閉症が適応症として認められている唯一の抗精神病薬である。しかし、疑問に思うことがある。添付文書の「効能・効果」の項には、小児の行動異常の臨床成績のデータが記載されている。ところが出典が明らかではない。製薬会社に問い合わせると、添付文書のデータはいくつかの報告データを集計したものだったことだった！ところが、元の文献を提供してもらって集計してみると、添付文書の数値とは一致しない。添付文書の数値と文献の集計から得た数値とを比較したところ、添付文書のデータのほうが、改善の割合は高く、悪化の割合は低かった。データが操作され、結果が歪曲された可能性がある。

③5HTP(セロトニン前駆体)とL-DOPA(ドーパミン前駆体) 一九八四年

一九八四年、成瀬浩は自閉症をセロトニンやカテコールアミンの不足によるとする仮説を立て、その不足

を解消するためにセロトニンやドーパミンの前駆物質である5HTPやL-DOPAを投与するという研究を行った。二重盲検法による評価は発表されていないが、「著しく奏効した患者は多数存在している」と述べている。しかし発表論文では「著しく改善」が四例中三例、「改善」が四例中一例と好成績であった」とあり、合わせてもわずか四例である。「三つ以上は多数」ということであろうか。

他方、共同研究グループの松林武之らは、一九八八年に二〇例について報告したが、三段階改善と二段階改善はなく、一段階改善がわずかに二例、半段階(一)改善が一三例だった。先の成瀬の報告とは著しく対照的な結果であった。しかし不思議なことに、前駆体療法(5HTP、L-DOPA)の報告は、その後まったく聞かれなくなった。「多くの有効例がみられ、悪化例がみられなかったことは、5HTP・L-DOPA療法が自閉症に対する強力な治療手段になりうる」とまで書かれながら、なぜ報告が続かなかったのか。おそらく次の薬物に関心が移ったからであろう。

④テトラハイドロバイオプテリン(BH₄) 一九八九年

一九八九年、成瀬浩らは「新しい薬物療法の開発」と称して、セロトニンやドーパミンの生合成の補酵素であるBH₄の治験に方向転換した。「セロトニンやドーパミンを増やすための前駆物質(5HTP、L-DOPA)の使用は、少量でも過剰投与になりやすく、

そのためかえって症状悪化や副作用を示す例も少なくない」ので、あっさり前駆体から補酵素に鞍替えしたようだ。ぬけぬけとよくも言えたものである。しかも、前年には、別の研究者ではあるが同じ研究グループに属する松林武之らが「多くの有効例がみられ、悪化例がみられなかった」と報告しているにもかかわらず。

そして鞍替えしたBH₄については、自閉症の原因療法だとマスコミが報道したため、親の期待が一気に高まり、高い参加費を取る説明会まで開かれた。しかし、BH₄はその後どうなったのか。なぜかまったく話題に上らなくなったのである。

バイオプテリン (BH₄) 再登場す！

ところが、それから五年後の一九九四年六月二五日、突然BH₄は再登場したのである。NHKテレビのプライムイレブンという番組で『自閉症への挑戦―心の窓を開け翔君―』と題して報道された。その中で、『BH₄を自閉症児一二〇人に投与して、四〇％に効果』があったとの杏林大学成瀬教授（当時）の報告が報道された。しかし、番組の中ではそれが具体的にどういう効果なのかは語られずじまいだった。

ところが、ところが、である！ そのわずか一カ月後の一九九四年七月に、驚くべき報告がサンフランシスコで開催された国際児童青年精神医学会で行われたのである。長崎大学中根允文教授（当時）による演題発表「テトラハイドロバイオプテリンと幼児自閉症」

である（実際は代読発表だった）。私はこの発表を聞きたくて、わざわざサンフランシスコまで飛んだ。その内容は、「いくつかの機関でBH₄の共同治療試験を実施したが、特に効果は認められなかった」というものであった。私は啞然とした。

しかし、不可解なことに、日本にはその報告は伝わらず、学会発表のわずか一カ月前には、親にとっても期待を抱かせる放送をしたNHKも、知らん顔であった。治療が終わった後も、一日に八〇〇〇円あるいはそれ以上の値段で使っている医者がいるという噂も流れていた。

それ以降、BH₄の話題はふつつり途絶えてしまった。この問題を五年前の日本児童青年医学会で講演した時に、念のためにMEDLINEで検索してみたところ、一篇だけ論文が見つかった。Fennellらの一九九七年の報告で、髄液中のBH₄が比較的低下している六人の自閉症児を対象に、三ヶ月間BH₄を経口投与した実験である。髄液中のBH₄は投与後に増加し、六人全員に社会性と言語において何らかの改善がみられたと言う。このたび、再びMEDLINEで検索してみた。なんと、Klainmanらが二〇一三年に論文を書いているではないか！ 無作為化比較試験（RCT）でプラセボ（偽薬）との比較を行っている。要約の結論には、自閉症スペクトラムの症状を軽減する効果が期待できると書かれているが、中身を読むと、とても期待できる内容ではない。

その後の自閉症治療薬

自閉症の中核症状に効果がある薬がまだ見つからな
いたために、いろんな薬が次々に試される。国外では、
自閉症では高い血中セロトニン濃度を、フェンフルラ
ミンが下げるとして使われたが、無作為化比較試験で
は効果は証明されなかった。セクレチンの静脈注射も
行われた。Horvathらは一九九八年に、少数例の研究
で「奇跡的な結果」だったと報告したが、プラセボを
対照薬とした無作為化比較試験で効果は認められな
かった。また、キレート剤も話題になった。二〇〇四年
に、TBSテレビの『自閉症の原因は水銀?』という
番組で、水銀を体外に排出するキレート剤治療が報道
されて騒がれたが、その根拠仮説の水銀原因説が本田
秀夫医師により否定された。

最近話題になっている薬は、脳下垂体ホルモンのオ
キシトシンであろう。昨年末に東京大学大学院の山末
英典らの研究を『自閉症の新たな治療につながる可能
性——世界初オキシトシン点鼻剤による対人コミュニ
ケーション障害の改善を実証』と銘打った広報発表が
あった。私には、「風が吹けば桶屋が儲かる」を髣髴
とさせる仮説のように思えるのだが、天下の東大の研
究発表なので、自閉症の子どもをもつ保護者は期待を
膨らませている。しかし、今年、オーストラリアの
Daddsらは、ネガティブな結果を報告している。ネガ
ティブなデータの発表はとても貴重である。ところで
、オキシトシンはAmazonで買(い)うことができるよう

だ。オキシトシン・エクセレレーター(〇・五オン
ス)が六二九〇円で購入できる(二〇一四年七月末日
現在)。そこには、「人と人の絆を強め、友情関係を持
続させ、見知らぬ人同士の間にも信頼関係を生み出す
サポートをします」とある。さすがに、「自閉症に効
果あり!」とは書かれていないが、使っている人がい
るかもしれない。

コストパフォーマンスについて

世界医師会の「ヒトを対象とする医学研究の倫理的
原則」、いわゆるヘルシンキ宣言は、何度も修正が加
えられてきているが、二〇〇八年ソウル修正版(三二
項)には、「新しい治療行為の利益、リスク、負担お
よび有効性は、現在最善と証明されている治療行為と
比較考慮されなければならない」という条項が加わっ
た。新薬の開発にあたっては、プラセボ(偽薬)との
比較試験だけではなく、既存の最も有効な薬との比較
試験も行わなければならないことだ。

わが国では適応外使用ということになるが、抗精神
病薬のリスペリドンやアリピプラゾールなども自閉症
の二次症状によく使われている。これらの添付文書
を見てみよう。「臨床成績」に関して「主要文献」リス
トが掲載されている。しかしこれらの文献は、プラセ
ボとの比較研究がほとんどである。わずかに既存薬と
の比較を行った研究論文もあるが、既存薬と効果に差
がないというものばかりである(例えば、リスペリド
ンは既存薬のハロペリドールと比較して改善率に差が

なかった。

効果や副作用の点で既存薬との間に有意差がなければ、値段の高い新薬を使うことはなからう（この「有意差」という用語も曲者で、正しい意味を知ってか知らずか、誤用されることが多い）。しかし、新薬が出ると皆さん使いたがるのだ。私は研修医の一年間を京大精神科評議会で過ごしたが、当時、京大精神科で新薬を採用するためには、製薬会社から文献をすべて取り寄せて検討しなければならないというルールであった。それは当時助手をしていた川合仁先生（編集部注：小誌第三号にご執筆）のお考えのようであった。

それは臨床医としてはきわめてまっとうな考え方であると思う。既存薬と比較して差がなければ、患者さんに高額な出費をさせることは道義的ではない。コストパフォーマンスの高い薬を採用すべきである。効果に有意差がなくても、値段には有意差がある。たいていの医者は、診察料や薬代を患者さんに直接請求することなどしないから、その額が実際にどれほどかについては鈍感である。

さらに、新薬を売り出す時、よく副作用は既存薬に比べて少ないと言われる。しかし、たいてい市場に出て時間が経過すると、副作用の報告は確実に増えていく。副作用は発売時点ではあくまで暫定的な話だ。そのことにも医者は無頓着だ。

販売戦略に簡単に乗るな

私が勤務している診療所では、製薬会社社員は医師

とは直接接触しないし、医局に来ることもない（そもそも私の勤務する診療所の精神科医は診察に忙しくて、医局にいる暇はない）。新薬のパンフレットは、薬局から間接的に回って来るだけだが、この種のパンフレットは視覚効果抜群のものばかりである。

前述のトレンタール（ペントキシフィリン）が売り出された頃、医学雑誌の広告には、赤血球の直径の三分の一くらいの細い毛細血管を、赤血球が細長く変形して流れて行く様子がカラーで鮮やかに描かれていた（写真ではない）。当時の広告イラストは、『精神科薬広告図像集』というウェブサイト（<http://psychodoc.cek.jp/abare/gallery>）で見ることができ、このような広告は科学的事実を歪曲したもの、あるいは単に願望を絵にしたものであったかもしれない。

学術誌に掲載される医薬品広告の問題性について、Cooperらは（二〇〇三年）、「医薬品広告の中の科学的なグラフの量と質」と題する論文の中で、発行部数の多い精神医学の学術誌一〇種（一九九九年刊行分）を調べ、七四のユニークな科学的グラフを分析した結果、三六％に数値の歪曲があることを指摘している。

Cooperらは、広告の信憑性を保証する責任は編集委員会にあるにもかかわらず、歪曲を発見する査読は行われていないという問題点を指摘している。もっともな指摘である。

さらに、数値の歪曲の問題だけではない。たとえ数値は正しくても、その使い方、とくにグラフの作り方によっては効果を錯覚してしまうかもしれない。グラ

フの視覚的效果によつては、結果を針小棒大なものにすることができる。例えばAD/H Dの薬だが、ストラテラ（アトモキセチン）の宣伝パンフレットに使われているグラフは、縦軸の目盛りを操作することにより、薬の効果を視覚的に大きく見せるものになっている。しかも、既存薬コンサータ（メチルフェニデート）との比較ではなく、プラセボとの比較である。

宣伝パンフレットはいかんともしがたいが、学術誌の広告は編集委員会がしっかり査読すべきである。

さいごに

以上、自閉症治療薬に関してだけでも、いくつもの薬が登場し、そしていつの間にか退場していった。そのことについて、研究者や製薬会社はどう考えているのだろうか。売れなくなったら、ただそれだけのことなのか。そして何よりも、それを患者に処方し買わせた張本人（医師）の責任は決して軽くはないはずである。

【文献】

・ Cooper, R. J. et al (2003), The quantity and quality of scientific graphs in pharmaceutical advertisements. *J. General Internal Medicine*, 18, 294-297.

・ Dadds, M. R. et al (2014) Nasal oxytocin for social deficits in childhood autism: A randomized controlled trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44, 521-531.

・ Fernell, E. et al (1997) Possible effects of tetrahydropterin treatment in six children with autism-clinical and positron emission tomography data: a pilot study. *Developmental Medicine and Child Neurology* 39: 313-318.

・ Horvath, K. et al (1998) Improved social and language skills after secretin administration in patients with autistic spectrum disorders. *J Assoc Acad Minor Phys*, 9, 9-15.

・ Kaiman, C. et al (2013) Tetrahydropterin as a treatment for autism spectrum disorders: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 23, 320-8.

・ 松林武之ら「小児自閉症に対するMonoamine療法を試み」『小児の保健』一五巻、一二二—一九ページ、一九八八年

・ 成瀬浩「先天性代謝異常による精神遅滞」『臨床精神医学』一三巻、六五—六六三ページ、一九八四年

・ 成瀬浩ら「小児自閉症の芳香族アミノ酸・モノアミン代謝の変化と新しい薬物療法の開発」『脳と発達』二二巻、一八一—一八九ページ、一九八九年

・ 十亀史郎「行動異常および自閉症状に対するPentoxifylineの使用経験について」『児童青年精神医学とその近接領域』一九巻、一三七—一四四ページ、一九七八年