

第 50 回日本児童青年精神医学会総会（2009/9/30－10/2）

《会長講演》

自閉症の薬物療法—その変遷と問題点—

京都市児童福祉センター

門 眞一郎

はじめに

この講演を故小澤勲先生の霊に捧げたいと思います。本学会は 1969 年に学会改革委員会を発足させて改革に取り組みましたが、小澤先生はその学会改革委員会の委員長として御尽力されました。惜しくも昨年(2008 年)の 11 月 19 日に黄泉の客とされました。

学会改革の詳細については当時の学会誌を是非ご覧いただきたいのですが、第 11 巻(1970)の冒頭には第 10 回総会の報告文が掲載されています。そこには、「第 10 回総会はプログラムを変更し、2 日間とも討論集会として開催された。討論集会は児童精神医学会の存立基盤を問い、今後の児童精神科医療、福祉、教育など広範囲な領域における本質的問題提起と討論がなされるという画期的なものとなった。日本児童精神医学会はここに第 2 の誕生をみたのである」とあります。

しかし、その前年にすでに小澤先生は、学会誌に次のように記しておられます。「今後、自閉症研究に限らず、学会を発展させていく道の一つは、徹底した討議であり、そこから生まれる建設的な論争であるように思える。学会をそのような場にしたいし、他の学会のように〈お祭り〉にはしたくない」と(小澤, 1969)。

今回このような演題で会長講演をしようと思いたち、そしてこの後の特別連続講演を京都大学大学院の福島雅典教授にお願いした理由は、New England Journal of Medicine の編集長を務めていたマーシャ・エンジェルの「ビッグファーマ」という本を読んだことにあります。この本の日本語版の巻頭に福島教授が序文を寄せておられます。その中の一節に次のような箇所があります。「わが国において薬害は後をたたく繰り返され、悲しむべきことにいずれも科学的不正という人災により被害が拡大したものである。科学者の不誠実な行為が果てしない退廃と荒涼を社会にもたらすことを我々は十分に経験してきた。歴史から学ぶことができない者に、未来はない。」まさに、今総会を歴史に学ぶ場としたいと思いましたが、ぜひとも福島先生(現在は先端医療振興財団臨床研究情報センター長)に特別講演をお願いしたいと思った次第です。

我が国の自閉症治療薬の歴史

ここでは、主に 1978 年から 1994 年までの間に登場した自閉症治療薬を取り上げます。しか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、主張されたりした以下の薬物の登場と退場を振り返ってみます。

1978 年 ペントキシフィリン(商品名トレンタール)

1980 年 ホパンテン酸カルシウム(商品名ホパテ)

1981 年 ピモザイド(商品名オーラップ)

1984 年 5HTP, L-DOPA

1989年 テトラヒドロバイオプテリン

1994年 テトラヒドロバイオプテリン再登場

ペントキシフィリン（商品名トレンタール）

これは、脳梗塞後遺症や脳出血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・睡眠障害の改善に適応するとされた薬です。1977年からヘキスト社が製造販売し、世界約100カ国で使用されました。しかし、1999年中央薬事審議会で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りました。

この薬が自閉症に効果があるという報告を十亀（1978）が本学会誌に寄せています。自閉症状を、一連の発達性失語、失行、失認症状にもとづくとする仮説のもとに、脳梗塞や脳出血の後遺症である後天性の失語、失行、失認症状とのアナロジーとして考えたのでしょうか。そこには論理の飛躍があり、現在ならさしずめエビデンスに基づいていないと批判されることでしょう。「pentoxifylline(Trental)は... 脳栓塞に用いられる薬物」で「自閉症の症状の顕著な改善」をもたらした。「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」としながらも、「しかし、ここで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癒を論ずることができぬのは当然である」と慎重な書き方はされています。

ところでペントキシフィリンが登場してきた当時の興味深い記録が、仙台市の宮千代加藤内科医院のホームページ (http://www.geocities.jp/m_kato_clinic/bokegusuri-01.html) に掲載されています。

それは約30年前に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す。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4、5人が薬剤の効果を発表したそうです。ところが、赤血球の直径と同じ8ミクロンの直径の穴が多数開いたニクレポアフィルターという濾過膜で赤血球の浮遊液をろ過して、その濾過スピードへのペントキシフィリンの効果を見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、この医院の先生は疑義を表明したそうです。そして回答は、「赤血球はいくらか凝集しているものが含まれるので、8ミクロンでも変形性が濾過時間に反映されるだろう」というものだったそうです。質問はそこで打ち切られ、研究会は終わり、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と言います。

医学雑誌の広告には、赤血球が、その直径の3分の1くらいの細い毛細血管を細長く変形して流れて行く様子がカラーで描かれていました。その広告は私の記憶にも鮮明に残っています。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で見ることができます (<http://psychodoc.eek.jp/abare/gallery/>)。

学術誌の医薬品広告の査読

トレンタールの広告イラスト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ません。学術誌に掲載される医薬品広告の問題性について指摘し

ている人もいます。例えば、Cooperら(2003)は、「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、American Journal of Psychiatry も含む発行部数の多い学術誌 10 種（1999 年刊行分）を調べ、74 のユニークな科学的グラフを分析しています。その結果、36%に数値の歪曲を認めています。Cooperらは、編集委員会には広告の信憑性を保証する責任があるが、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ます。

ホパンテン酸カルシウム（商品名ホパテ）

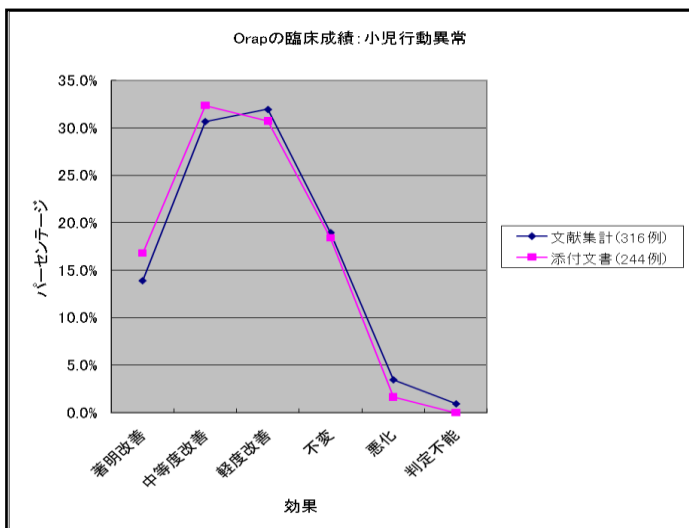
これは 1978 年に承認された薬で、その効能としては、「軽度精神発育遅滞・脳炎後遺症・脳性麻痺に伴う多動、注意力低下、言語障害、意欲低下の緩解」が謳われていますが、小児の場合の重要な基本的注意として、「重篤な肝障害があらわれることがある」、「意識障害を急激に呈することがある」、「投薬中は定期的に効果の判定を行い、副作用を勘案して、長期間漫然と投与しないこと」、「原則として精神療法や治療教育も併せて実施すること」といったことが添付文書に記載されており、さらに「精神活動性が増し、まれに多動の増強や反抗的になることもある。このような場合、減量等とともに、精神活動の増加を利用して望まれる条件づけを行い、発達を促す働きかけをすることが望ましい。親にもこの観点からの助言を必要とする」といささか首をかじげたくなることも書かれています。

この薬は、1989 年に厚生省により「劇薬」に指定され、使用は入院患者のみとされ、投与禁忌の対象は拡大され、使用中は定期検査と効果判定を繰り返し、使用全症例に情報収集が義務づけられるという異例の措置が取られたため、実質上使われなくなりました。

ピモザイド(商品名オーラップ)

これは 1974 年に統合失調症の治療薬として販売が開始され、1982 年には自閉症に關しての効能が追加されました。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」に効果があるということです。

オーラップは現在でも使用可能ですが、疑問に思われることがあります。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ます。ところが出典が明らかではありません。私の職場の薬局を通じて照会してもらったところ、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でした。ところが、元になった文献を提供してもらって集計したところ、添付文書の数値とは一致しないのです。添付文書の数値と文献の集計から得た数値とを



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ます。ところが出典が明らかではありません。私の職場の薬局を通じて照会してもらったところ、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でした。ところが、元になった文献を提供してもらって集計したところ、添付文書の数値とは一致しないのです。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方が、効果が著名改善と中等度改善の割合は高く、悪化の割合は低いということが分かりました（図参照）。データが操作され結果が歪曲された可能性があります。

5HTP（セロトニン前駆体）とL-DOPA（ドーパミン前駆体）

成瀬（1984）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-ドーパを投与する研究を行いました。二重遮蔽法による評価は発表されていませんが、「著しく奏効した患者は多数存在している」と述べています。しかし発表論文では「《著しく改善》が4例中3例、《改善》が4例中1例と好成績であった」とすいぶん少数例の報告となっています。

しかし共同研究グループの松林ら（1988）の20例の報告によると、先の成瀬の報告とは著しく対照的な結果となっています。すなわち、3段階改善と2段階改善はなく、1段階改善がわずかに2例、半段階（！）改善が13例であったことです。

不思議なことに、前駆体療法（5HTP, L-DOPA）の報告は、その後まったく登場しなくなりました。「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」としながら、なぜなのでしょう。5HTP と L-DOPA の併用療法を提唱していた頃は、「副作用はないといえる」、「副作用も少なく、安全な薬物療法であると考えられる」と期待を抱かせる書き方をしておきながら、なぜその後まったく報告しなくなったのでしょうか。次の薬物に関心が移ったためではないかと思われます。

テトラヒドロバイオプテリン（BH4）

成瀬ら（1989）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ました。「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」ことがわかったとして、あっさり前駆体から補酵素に鞍替えしたのです。前年には、別の研究者ではありますが同じ研究グループに属する松林らが「多くの有効例がみられ、悪化例がみられなかった」と報告したこととの整合性はどうなるのでしょうか。「セロトニンやドーパミンの合成に関与する酵素活性を増加させる治療の方が論理的には、より好ましい」と書かれていますが、果たしてそうでしょうか。前駆体にしても論理だけで言うなら同じようなものです。

しかし、このBH4は自閉症の原因療法となる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のです。しかし、BH4はその後どうなったのでしょうか。なぜかまったく話題に上らなくなったのです。

バイオプテリン再登場

ところがそれから5年後の1994年6月25日（土）夜11時に、突然BH4は再登場したのです。NHKテレビのプライムイレブンという番組で「自閉症への挑戦一心の窓を開け翔君」という題名で報道されました。その中で、「テトラヒドロバイオプテリンと

いう薬を自閉症児 120 人に投与して、40%に効果」があったとの杏林大学成瀬教授（当時）の報告が報道されました。しかし、番組の中ではそれが具体的にどのような効果なのかは語られずじまいでした。

ところがそのわずか1カ月後の1994年7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あったのです。長崎大学中根允文教授（当時）による演題発表「テトラヒドロバイオプテリンと幼児自閉症」でした（実際は代読発表）。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」と言うものでした。

不思議なことに日本にその報告は伝わらず、1ヶ月前にとっても期待を抱かせる放送をしたNHKも知らん顔としか思えない結果に終わりました。試験が終わった後も、1日に8千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布していました。

そのような状況が自閉症児の親たちには納得がいかず、1996年に日本自閉症協会京都府支部（現在の京都府自閉症協会）が本学会に質問状をだしました。すなわち、1）BH4は自閉症に効果があるのかないのか？ 2）効果がある場合、それはどのような効果か？（どのような症状がどの程度よくなるのか？） 3）治療試験後も高い値段（¥8,000以上）で投与することは許されることなのか？ 許されないなら、実態を調査の上、事態改善のための処置をとってほしいというものでした。それに対する本学会からの回答は、1）最終的な二重盲検法によって有効性は証明されなかった。成瀬教授、中根教授とも、この結果については意外という印象を表明している。2人ともこの薬物の有効性について、今もかなり確信をもっているようだ。2人とも最終試験が薬剤の投与量を固定したデザインで実施されたことに強い疑問を表明している。2人とも、最終結果から早急な結論を導き出すことはできず、更なる検討が必要としている。しかし、製薬会社が開発を中止したため、それは現在困難だ。2）BH4の試験が終了した現在、BH4を使用することは不可能であるし倫理的に許されない、と成瀬教授、中根会員は言っている。正規のルートでは、BH4を自閉症に治療薬として使用することはわが国では不可能である。もしBH4が現在も自閉症に使用されているとしたら、何らかの形で外国から試薬として輸入されたBH4が使われているのかも知れないが、実情把握は困難であるというものでした。

それ以降、BH4の話題はふつつり途絶えてしまったのです。この度、念のためにMEDLINEで検索したところ、1篇だけ論文が見つかりました。Fernellら(1997)によるもので、髄液中のBH4が比較的低下している6人の自閉症児を対象に、3ヶ月間BH4を経口投与した実験です。髄液中のBH4は投与後に増加し、6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のこと。このことについてのその後の報告は見当たりません。

その他

その後、国外では、フェンフルラミンが血中セロトニン濃度を下げるとして使われましたが、RCTでは効果は証明されませんでした。セクレチンの静脈注射も行われました。Horvathら(1998)は、少数例の研究で「奇跡的な結果」だったと報告しましたが、プラセボを対照薬とした無作為化比較試験(RCT)で効果は認められませんでした(Sandler et al., 1999; Williams et al., 2005)。

また、キレート剤も話題になりました。2004年3月14日、TBSテレビの報道特集「自閉症の原因は水銀？」という番組で、キレート剤治療が報道されましたが、これについては、自閉症児者を家族に持つ医師・歯科医師の会（AFD）（会長：市川宏伸）がインターネットに批判的見解を公開しました（<http://homepage3.nifty.com/afd/>）。

責任はいずこに？

以上のようにいくつもの薬が登場し、そしていつの間にか退場していきました。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でしょうか。売れなくなったら、ただそれだけのことなののでしょうか。それを患者に処方し買わせた張本人（医師）には責任はないのでしょうか。

自閉症の対症療法薬

現在のところ、自閉症の根本治療薬は存在しませんが、対症療法として有効性がRCT（無作為化比較試験）で認められているものはあります。抗精神病薬ハロペリドールとリスパリドンがそうです。

リスパリドンに関しては、Chavez（2006）がMEDLINE/PubMedを用いてRCT文献を検索し、4篇について検討しています。興奮、攻撃性、多動性、常同性に有効でかつ安全であるが、自閉症の中核症状（対人交流とコミュニケーション）には効果がないと結論しています（このChavez論文には、第3著者のReyがJanssen Pharmaceuticalsのコンサルタントであるという利益相反の開示がされています。ヤンセンファーマは商品名リスパダールを販売しています）。

SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）に関しては、RCTはまだほとんどありませんが、臨床ではよく使われだしました。Kolevzonら（2006）はMEDLINE/PubMed（1966-July 2005）によってRCT論文を3篇見出しました。しかし児童青年対象はHollanderら（2004）の1篇しかなく、この文献では45ケースを対象に、Fluoxetineをプラセボと比較したもので、反復行動の有意な減少を報告しています。副作用としては興奮が指摘されています。

製薬会社との関係

3年前の本学会総会の理事長報告の中で、当時の牛島理事長は、「企業との関係は、きちんとしたルールに基づくべきで、その慎重な検討を重ねていきたい」とおっしゃいました。その後この問題はどのように検討されたのでしょうか。製薬会社は患者さんのために薬を作っているものであり、患者さんの利益を第一に考えているはずだという完全性善説を信じることができないことは、歴史を紐解けば容易に分かることですし、それは必ずしも過去の話とは限らないということは厚生労働省すら認識していることです。

例えば、製薬会社から大学医学部や薬学部の教授への利益供与という実態があります。昨年（2008年）の1月23日付け朝日新聞朝刊によると、タミフルの副作用を国の補助金で研究していた大学教授が、タミフルの輸入販売元の製薬会社から多額の寄付金を受けていたことが明らかになり、厚生労働省が全国調査を行いました。調査は無作為抽出した43の大学医学部・薬学部の教授215人を対象に2007年8月に行われ、91人から回答

がありました。その結果、医学部教授の91%、薬学部教授の44%が2006年度に「奨学寄付金」として1回当たり平均約60万円を受領しており、医学部教授の3割余は年間寄付金総額1千万円以上を受け取っており、1人は3千万円以上受け取っていたことが明らかになりました。厚生労働省は翌2008年1月22日に、公的研究の中立性を確保するために、監視委員会を各大学に設置するよう求める方針を決めました。

さらに、製薬会社は治験データを捏造することが今でもあるのです。本年(2009年)3月25日付け朝日新聞朝刊によると、アルブミン製剤の試験データを差し替えて承認を受けていた田辺三菱製薬は、承認を取り下げ、製品を自主回収したとのことでした。データの捏造や改竄は、決して過去の話ではないのです。しかも、厚生労働省が2007年に「研究活動の不正行為への対応に関する指針」(2007.4.1)を出していたにもかかわらずなのです(経済産業省も2007.12.26に同様の指針を発表しています)。

また、データの捏造改竄まで行かなくても、製薬会社が関与する論文にはバイアスがかかりうるということもこれまでさんざん指摘されてきたことです(Tramèr et al., 1997; Bekelman et al., 2003; Lexchin et al., 2003; Perlis et al., 2005)。つまり、製薬企業が研究のスポンサーになっている場合、企業に有利な結論になりやすいのです。例えば、Perlisら(2005)の調査によると、162のRCTのうち、ポジティブな結果を報告したものは、利益相反を開示した試験ではそうでないものよりも4.9倍も多かったのです。

一般に、利益相反がなくても、ネガティブな研究結果はポジティブなものよりも発表されにくいので、製薬企業がスポンサーになっている場合はなおさらネガティブな結果は公表されにくいでしょう。

研究報告のバイアス

Chopra (2003)は、製薬企業から研究者に報償金や顧問料が払われるという利益相反がある場合、研究結果にバイアスがかかりやすくなると指摘し、バイアスがかかる理由をいくつかあげています。すなわち、新薬を有効な既存薬とではなく、プラセボと比較して有意差が出れば、たとえ既存薬より効果が劣っていても新薬であるがゆえに既存薬よりも優れているような錯覚を覚えさせることができるでしょう。また好ましくない結果が出た場合、スポンサーがその公表をやめさせることがあります。さらに治験データの解析と解釈のやり方について、製薬会社と研究者との間で意見が分かると、報告にバイアスが生じやすくなります。

Smith (2005)は、「医学雑誌は製薬企業のマーケティング部門の延長である」と題する論文で、問題点を以下のように列挙しています。すなわち、「自社の薬を、効果の劣ることが分かっている治療法と比較する臨床試験を実施する」、「自社の薬を、用量を極めて少量に設定した競争相手の薬と、臨床試験で比較する」、「自社の薬を、用量を極めて多量に設定した競争相手の薬と、臨床試験で比較する(自社の薬の毒性をより低く見せる)」、「競争相手の薬との差異を示すには不十分な、規模の極めて小さい臨床試験を実施する」、「臨床試験のエンドポイントを多数設定し、都合の良い結果が得られたエンドポイントを選択して出版する」、「多施設臨床試験を行い、都合の良い結果の得られたサブグループの結果だけを選択して公表する」、「印象の強い方法で結果を提示する」、「好都合な結果のサブグループだけを選択する」などです。先に触れたオーラップの添付文書の臨床成績も、好都合

な結果のサブグループに偏っているのかもしれませんが。

印象を強める発表の仕方

学術誌の医薬品広告にはグラフの数値に歪曲があるものが少なくないことをCooperら(2003)は指摘しましたが(調査対象の36%にも及んだ),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ません。グラフの視覚的效果によっては,結果を針小棒大なものにすることができます。例えば,ストラテラ(atomoxetine)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で薬の効果を視覚的には大きく見せるものになっています。しかも,既存薬コンサータ(methylphenidate)との比較ではなく,プラセボとの比較です。

ヘルシンキ宣言の2008年ソウル修正版には,「32.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」という条項が加わりました。プラセボとの比較ではなく,既存の最も有効な薬と比較しなければならないということです。

利益相反 (conflict of interest)

英米の学術誌での利益相反の開示 (disclosure) はいつから始まったのでしょうか。Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry の場合,2004年1号の投稿規定に《利益相反》の項目が初めて登場し,「著者は,利益相反と思われるかもしれない金銭的つながりや,その他のつながりを,認識し開示する責任を負う」と書かれています。現在はオンラインで投稿を受け付けており,ホームページに投稿規定が載っています。《利益相反と金銭的関係の開示》として,「本誌は,国際医学雑誌編集者委員会(ICMJE)の《利益相反》についての見解を支持する」と書かれています。国際医学雑誌編集者委員会は統一投稿規定(Uniform Requirements for Manuscripts)を設けており,その《利益相反》の項には,著者だけでなく査読者に関しても規定が設けられています(この統一投稿規定はhttp://www.icmje.org/ethical_4conflicts.htmlで読むことができ,またその翻訳は<http://www.toukougitei.net/i4aURM200710.html#IID>で読むことができます)。該当箇所を抜き出すと以下ようになります。

利益相反は,著者(またはその所属機関),査読者,または編集者が,その行動に不適切に影響する(偏向させる)財政的または個人的関係がある場合に存在する。利益相反の可能性は,その関係が自分の科学的判断に悪影響を及ぼすと本人が信じるか否かにかかわらず存在しうる。財政的関係(雇用,コンサルタント,株式所有権,謝礼金,有償鑑定のような)は,最も確認しやすい利益相反であり,雑誌,著者,及び科学自体の信頼性を損なう可能性が最も高い。

査読と掲載過程に関係する者はすべて,利益相反の可能性と見られるかも知れないすべての関係を開示しなければならない。原著論文よりも論説や総説論文の方がバイアスの発見は難しいと考えられるので,利害関係の開示はいっそう重要である。

個々の著者の関与に関連した潜在的利益相反

論文であれレターであれ,それを投稿する場合は,著者の研究を偏向させるか

も知れない財政的関係や個人的関係をすべて開示する責任がある。曖昧さを避けるため、著者は利益相反の可能性の有無を明記しなければならない。著者は、執筆の支援もしくはその他の支援を提供する人を特定し、この支援のための資金源を明らかにしなければならない。研究者は、研究参加者に対する利益相反の可能性を開示しなければならない、それを原稿の中で言明しなければならない。

他方、英国の Journal of Child Psychology and Psychiatry では、2006年7号の投稿規定に登場しています。現在の投稿規定には、

利益相反

JCPP に投稿するにあたっては、すべて利益を公表しなければならない。これには、その利益が金銭的なものであれ何であれ、論文の公刊により影響を受けるかもしれないような組織からの謝礼や助成金、そのような組織のためのコンサルタント、株式の所有権、あるいはなんでも組織との密接な関係を記載しなければならない。このことは著者全員に関係し、あらゆる利益相反について、投稿原稿の第1ページに掲載しなければならない。利益相反がない場合には、その旨も記載しなければならない。

この雑誌のウェブサイトでは、編集委員の利益相反開示リストを閲覧することもできます。

ところで、わが国ではどの程度利益相反の開示が行われているのでしょうか。少なくとも本学会では行われていません。厚生労働省は、『厚生労働科学研究における利益相反の管理に関する指針』を2008年3月31日付で公表しています。この指針では、利益相反とは「具体的には、外部との経済的な利益関係等によって、公的研究で必要とされる公正かつ適正な判断が損なわれる、又は損なわれるのではないかと第三者から懸念が表明されかねない事態」であり、経済的な利益関係とは「自分が所属し研究を実施する機関以外の機関との間で給与等を受け取るなどの関係」です。そして給与等とは「給与、コンサルタント料、謝金、産学連携活動に係る受け入れ、株式、知的所有権 etc」と説明されています。

本学会の理事会・編集委員会への提案

ここで、本学会の理事会並びに編集委員会に提案したいことがあります。国際医学雑誌編集者委員会の《生医学雑誌への投稿のための統一規定》も考慮に入れて、学会誌の投稿規定を改善してはどうかということです。さらに、学会発表および学会誌への投稿のインフォームド・コンセントの在り方も改善すべきでしょう。発表に関する承諾は、原稿作成前だけでなく、脱稿後にも完成原稿を提示した上で取る必要があるのではないのでしょうか。

私は、本学会が製薬企業と絶縁しろと言いたいわけではありません。3年前の総会で、牛島理事長（当時）は「企業との関係は、きちんとしたルールに基づくべきで、その慎重な検討を重ねていきたい」と報告されました。それを理事会は実行してほしいというのが私の願いです。当の牛島元理事長は、現在は監事を務めておられるわけですから、ご自身の意思が実行されることを幸いにもご自身が監督する立場にいらっしゃるわけで、その責任を是非果たしていただきたいと思います。

誤解のないように明言しますが、私は薬物療法に反対しているわけではありません。ただ、有効性と安全性が正確に評価された情報がほしいだけです。その評価を個々の臨床医に任

せるのではなく、本学会の《薬物療法に関する委員会》の任務にしてほしいのです。さらに、《編集委員会》ともども《薬物療法に関する委員会》も委員は利益相反の開示をすべきだと思います。

排除から共生へ

故小澤勲先生は、かつて本学会誌に掲載された論文を「幼児自閉症論の再検討」として上梓されました（小澤，1974）。その巻末解説に次のような一文があります。

従来、「専門家」たちは障害児について語るにあまりに饒舌に過ぎ、障害児を障害児として措定し、排除する構造について語るにあまりに寡黙に過ぎた。その結果、学問的集積は障害児を異人種として語りつづけるものになり、彼らを共同体から切り捨てる道具の体系と化した。この意味において「学」が「障害児」をつくってきたという指摘に間違いはない。

だが、「学」は障害児を切り捨てる社会的力のイデオロギーにすぎないのであってみれば、自閉症と名づけ、その子どもを生活の場から排除することによって維持される秩序体制が解体され、症児に「自閉」を見、「わからぬ」とする意識の枠組み、あるいは感受性が解体されないかぎり、「幼児自閉症」はなくなるのだ。

かかる意味において、近時、学会において「幼児自閉症という診断はやめた方がいい」という発言がなされているが、このような発言は、単に診断をやめるという提言にとどまるうちは殆ど意味をもたない。何故なら、障害児を排除する構造が存在しつづけるうちは、ますます「わからない」存在として「幼児自閉症」は拡大再生産されるにちがいないからである。

しかし、この極めて先鋭的な見解は、自閉症を診断した後にほとんどと言ってよいほどなす術を持たなかった時代という背景に制約されたものです。その後まもなく私たちはTEACCHプログラムに出会い、その合理的かつ実効的な包括的な支援の在り方を知ったとき、自閉症の「診断」はもはや排除のお墨付きではなく、共生社会を目指す出発点となることを確信したのです。

そういう意味で、米国ノースカロライナ州のTEACCHプログラムやデラウェア州の自閉症プログラム（DAP）などとお会い《以前》と《以後》とでは状況に雲泥の差があると言えます。やっと、自閉症スペクトラムの人たちと私たちとが相互に歩み寄ることのできる道が拓けたのです。健全な人が障害のある人を排除する社会ではなく、差異を否定する社会から肯定する社会へ、異文化コミュニケーションという次元で真にノーマライゼーションを目指すことが可能となったと言えるでしょう。そういう意味で《診断》から《支援》に向かうことができ、《共生》への第一歩を踏み出すことができるのです。この総会では、共生社会を目指すことをメインテーマにかかげ、特別講演に社会倫理学者の川本隆史教授に特別講演をお願いしました。

再び故小澤勲(1972)の言葉を引用したいと思います。

もし新しく到達し得たわたくしなりの視点に立った〈治療〉というものがあるとすれば、自己表現の道を確保し、自己の感受性を研ぎ澄ましながら、現実と闘い、症児とわれわれとがともに現実を切り拓く武器を、いかに闘いとっていくのかというところにしかあり得ません。

自閉症の人の自己表現の道を確保するために、つまりは異文化コミュニケーションの手段を確保するために、デラウェア自閉症プログラムの中で絵カード交換式コミュニケーション・システム（PECS）が開発されました。この総会ではその開発者の1人であるアンディ・ボンディ博士に特別講演をお願いしました。

この総会を機に、参加者の皆さまとともに共生社会への歩みをさらに一歩進めたいと思います。

文献

Angell, M. (2004) *The Truth About the Drug Companies: How They Deceive Us and What to Do About It*. Random House (ビッグ・ファーマー製薬会社の真実。篠原出版新社, 2005)

Bekelman, J.E., Li, Y., & Gross, C.P. (2003) Scope and Impact of Financial Conflicts of Interest in Biomedical Research: A Systematic Review. *JAMA*, 289, 454-465

Chavez, B., Chavez-Brown, M. & Rey, J.A. (2006) Role of risperidone in children with autism spectrum disorder. *Ann Pharmacother*, 40: 909-16.

Chopra, S.S. (2003) Industry Funding of Clinical Trials: Benefit or Bias? *JAMA*, 290:113-114.

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

Fernell, E. et al. (1997) Possible effects of tetrahydrobiopterin 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.

経済産業省 (2007) 研究活動の不正行為への対応に関する指針。

(<http://www.meti.go.jp/press/20071226002/20071226002.html>)

Kolevzon, A, Mathewson KA, and Hollander E. (2006) Selective serotonin reuptake inhibitors in autism: a review of efficacy and tolerability. *J Clin Psychiatry*. 67: 407-14.

厚生労働省 (2007) 研究活動の不正行為への対応に関する指針。

(<http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/k-fusei/fusei-taiou.html>)

厚生労働省 (2008) 国内大学における寄附金・契約金等の実態調査暫定集計：概要。

(<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/01/dl/s0122-2g.pdf>)

Lexchin, J., Bero, L.A., Djulbegovic, B., & Clark, O. (2003) Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *British Medical Journal*, 326, 1167-1170

松林武之ら (1988) 小児自閉症に対する Monoamine 療法の試み. *小児の保健*, 15 ;

112-119.

- 成瀬浩（1984）先天性代謝異常による精神遅滞. 臨床精神医学, 13 ; 651-663.
- 成瀬浩ら（1989）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, 21 ; 181-189.
- 小澤勲（1969）第9回総会に思う. 児精医誌, 10 ; 63.
- 小澤勲（1974）幼児自閉症論の再検討. ルガール社
- 小澤勲（1972）〈幼児自閉症論の再検討〉の自己批判的再検討. 児精医誌, 13 ; 54-63.
- Perlis RH, Perlis CS, Wu Y, Hwang C, Joseph M, Nierenberg AA. (2005) Industry sponsorship and financial conflict of interest in the reporting of clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry*. 162:1957-60.
- Sandler A.D. et al.,(1999) Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. *N Engl J Med*. Dec 9; 341:1801-6
- Smith,R.(2005) Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med*. May;2(5):e138.
- 十亀史郎（1978）行動異常および自閉症状に対する Pentoxifylline の使用経験について. 児精医誌, 19 ; 137 - 144.
- Tramèr,M.R. et al.(1997) Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ*. Sep. 13; 315(7109): 635-640.
- Williams K.W. et al.,(2005) Intravenous secretin for autism spectrum disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 20:CD003495. Review.

（児童青年精神医学とその近接領域, 51 巻 3 号, 189-199 頁, 2010）