

## ミラノ滞在記

吉池 卓也<sup>✉</sup>

Psychiatry and Clinical Psychobiology, Division of Neuroscience,  
Scientific Institute and University Vita-Salute San Raffaele, Milan, Italy  
滋賀医科大学 精神医学講座

## 1. イタリアの科学的インパクトと研究環境の不均衡

2017年4月から2年間、San Raffaele Scientific Instituteの精神医学部門に留学する機会に恵まれた。ミラノはイタリア北部ロンバルディア州の州都であり、人口約135万人を擁する。滞在を始めしばらくした頃に、この部門を主宰する Francesco Benedetti 博士が、イタリアは国家研究費が少ないうえ研究者が流出する国なのだと言交じりに嘆いたことがある。

ある国際比較によると、イタリア人研究者のうち約15%が国外に拠点を置いており、主な移民先は、米国、英国、独国、仏国である<sup>1</sup>。しかし、他の欧州諸国も同程度に国外研究者を擁す。ちなみに、日本と米国は移民研究者が最も少ない国に属する (The global diaspora: <https://www.nature.com/news/global-mobility-science-on-the-move-1.11602>)。別の国際比較では、その国の開放性と科学的インパクトの相関が示されている<sup>2</sup>。開放性は、研究者の流入、流出、出入り、国際共著の数から算出されている。これによると、他の欧州諸国と比較しイタリアの開放性は低い。にもかかわらず、イタリアは米国、英国、独国と同水準の高いインパクトをもつ (Open countries have impact: [https://www.nature.com/polopoly\\_fs/1.22754!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/550032a1.pdf](https://www.nature.com/polopoly_fs/1.22754!/menu/main/topColumns/topLeftColumn/pdf/550032a1.pdf))。

イタリアの国家研究開発費は、2008年以降に財政危機に一致し低下した<sup>3</sup>。100億ユーロから一時は2割近くの落ち込みがあった。ところが、この状況と不釣り合いにイタリアの科学的インパクトは過去10年にわたり上昇傾向を保ち、遂には米国、独国に次ぐ高水準に達している (Efficient science: <https://www.nature.com/articles/d41586-018-02223-7>)。2018年3月のイタリア総選挙を控え、政権交代に伴う研究環境の悪化が不安視される中で、この記事はイ

タリアのハイインパクトを happy paradox とし、科学基盤の行く末を悲観的に報じている。

イタリアの研究基盤の危うさはこのラボにも影を落としているようだった。Francescoによると、彼がディレクターに就任した2009年に研究所から与えられたのは、文字通りスペースだけだった。他方、診療(病院)と教育(大学)において十分な責務を負っていた。イタリアのインターンシップは、心理学修士や医学部卒業生の働きに対し無償を常としており、ラボの生産性を支える研修生の研究環境は過酷である。国内には博士課程の募集枠は限られ、私の滞在中にも何人かが他国でこれを獲得し、ラボを離れた。それ故に、このラボのパフォーマンスは強い印象を与える (<http://research.hsr.it/en/divisions/neuroscience/psychiatry-and-clinical-psychobiology/index.html>)。国内外から共同研究者が訪れ、ラボは活気づいていた。

## 2. 時間生物学的治療法の精神医学における到達点 : Antidepressant Chronotherapeutics

2018年5月にミュンヘン大学で The Role of Circadian Biology in Preventing and Treating Pathology が開催された。Anna Wirz-Justice 先生による基調講演があり、各分野のリーダーが一堂に会し、それぞれ10分間の口演を次々と行うという濃密なプログラムであったが、その意図は基礎と臨床の融合であった。チェアを務められた本間研一先生が精神科臨床を通じ概日メカニズムを解く必要性をいち早く見出されたことを知り、チューリッヒ大学 Steven Brown 先生の下で研鑽を積む佐藤美穂先生にお会いすることもできた。この会議で、Benedetti 医師の口演は聴衆に強い印象を与えたようだった。しばらく拍手が鳴り止まなかった。時間生物学の臨床応用の一つが antidepressant chronotherapeutics に結実したこ

✉ yoshiike@belle.shiga-med.ac.jp

とを物語っていた。

**Chronotherapeutics** は、生物リズムに影響する環境刺激への曝露を制御することにより精神障害を治療する介入技法と定義される<sup>4</sup>。1950年代に気分障害患者において確認された、急性断眠がもたらす即時抗うつ効果<sup>5</sup>は、リチウム、セロトニン系抗うつ薬、高照度光照射の併用、もしくは断眠に続く睡眠相前進操作により増強・維持されることが、1980年代以降に明らかにされた<sup>6-9</sup>。これら一連の発見が **antidepressant chronotherapeutics** の臨床的実用性の確立につながった。**Benedetti** 医師はそのプロトコル最適化<sup>10-11</sup> 及び治療反応メカニズムの解明<sup>12-15</sup> に多大な貢献を果たした人物と位置付けられる。

さらに歴史をひも解くと、18世紀末にはすでに **chronotherapeutics** に通じる臨床的推奨が、精神障害の人道的治疗を開拓したことで知られるフローレンス出身の医師、**Vincenzo Chiarugi** によりなされていた。彼はうつ状態や躁状態にある患者のケアにおいて光曝露・遮断を実践していたのだ<sup>16-17</sup> (図1)。精神障害患者を鎖から解放したとして広く知られる **Philippe Pinel** が、パリで精神医療に人道的手法を導入したのが1793年である。まさに同時代に隣接する二つの国で精神医療の近代化が遂行されたのだが、時間生物学的治療法はイタリアにおけるこの改革の流れの中で生まれていた。精神障害は、これを患う個人の体験とその病態が相互に強く影響することが避けられないという性質を持つ。障害の本態を知るうえで不要な心理的反応を制御することは極めて重要な意味を持つ。

### 3. Chronotherapeutics の展開

イタリア滞在中に、光が網膜から視交叉上核を経ず情動に影響する経路が相次いで明らかにされ<sup>18-19</sup>、光と情動の関連は新たな局面を迎えている。光療法の抗うつ効果は1980年代に季節性うつ病において見出された<sup>20</sup>。朝の光照射による概日位相変位は、最も明確な抗うつ効果指標であり<sup>21</sup>、これは視交叉上核に依存的と考えられてきた。しかし、うつ病の多くを占める非季節性うつ病における作用機序を包括的に説明することは困難であった。他方、光が睡眠構造や時計遺伝子発現への影響と独立に、海馬依存的学习やうつ様行動に影響することがげつ菌類で明らかにされていた<sup>22</sup>。

2014年11月、**chronotherapeutics** の現場を一目見たいと思い、私は初めて **Benedetti** ラボを訪ねた。正午付近の高照度光照射がヒトの情動記憶に影響するという前臨床的知見<sup>23</sup> を日本時間生物学会学術大会で発表し、日本を発った。ミラノに到着した夜に、思いがけずポスター賞の知らせを頂戴した。この滞在中に彼に受賞を伝えたところ、急遽同大学神経科学系ジャーナルクラブで発表の機会を頂き、臨床応用へ向けた共同作業が始まった。この流れは留学の後押しとなった。この留学では、予備的な臨床試験のデザインを彼のスーパーバイズの下に行い、恐怖条件づけを精神病理学的特徴とする精神障害において、安全性の再学習を促す手段として光療法の臨床的有用性を検討することとなった。留学を終える頃、**Christian Cajochen** 先生のご厚意により、**Centre for Chronobiology, Psychiatric Hospital of the University of Basel** を訪ね、このテーマで口演をさせて頂いた。

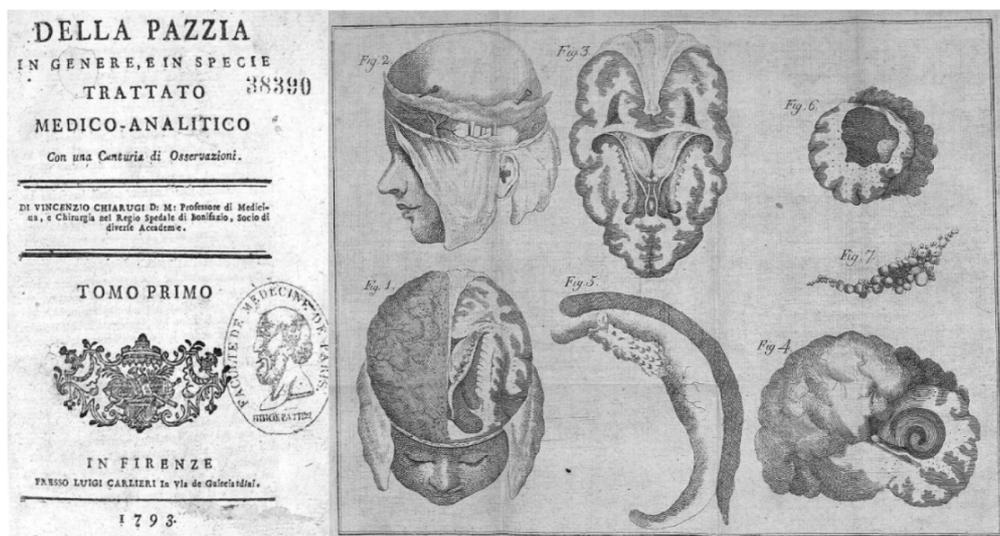


図1 Chiarugiの先駆性を示す3巻にわたる著書『Della Pazzia in genere e in specie (On Insanity and Its Classification)』は1793~1794年にフローレンスで出版された。彼は精神障害の病因を脳に求めた。



図2 美術教師及び芸術家であり双極性障害を患う Elisabetta Ferrario が主治医 Benedetti へ贈った陶芸作品。左は創造的な脳、右は創造性が低下した脳。



写真1 ラボのクリスマスディナー。左から3番目が Benedetti 博士。



写真2 マッジョーレ湖畔、ベルジラーテで同僚のヨットレース観戦。湖水の透明度に驚嘆した。

もう一つ知りたいことがあった。先述の antidepressant chronotherapeutics のうち、覚醒療法（反復性断眠）に光療法・リチウムを併用するプロトコルは、最もよく検討されており、双極性障害抑うつエピソードの第一選択療法として San Raffaele 病院に定着している。ケタミン（NMDA 受容体拮抗薬）に次ぐ即効性がその特徴である。概日振動変化が双極性障害の病態及び治療の鍵になるのであれば、初回断眠中に重要な概日変化が生じるだろうと考えた。概日指標として短時間知覚<sup>24</sup>を用い、治療に伴い生じる時間知覚の概日変動を追った。初回断眠を含む治療初期 24 時間で内的時間が加速するほど治療転帰は良好であった。

#### 4. イタリアと日本の距離：精神障害の普遍性と地域性

留学の終盤、精神医学領域で影響力のある学術誌にイタリアの精神医療が取り上げられた<sup>25</sup>。2018年はイタリアの精神医療にパラダイムシフトをもたらした法律の制定40周年に当たる年だった。これを機に、臨床家としての役割を重んじるBenedetti医師(図2)が、イタリアの財産としてこの歴史を大切にしていることを知った。

まず、比較的近年の国際比較によると、何らかの精神障害の生涯有病率は、イタリア26%、日本24%と似通っており、精神障害の普遍性が窺える<sup>26</sup>。おそらくこの改革が精神障害の予防に役割を持つわけではない。次に、この改革の主導者Franco Basagliaが精神障害を脳の疾患と想定しなかったことは誤りであると言わなければならない。しかし、この40年間にイタリアの精神医療現場で起きた事柄は、精神障害もしくはヒトの認知・行動の可変性を明確に示唆する<sup>27</sup> (<https://www.who.int/bulletin/volumes/96/11/18-216002/en/>)。

入院ケアから在宅ケアへの移行に伴い、精神病床数が減少したのは周知の通りである(図3)。印象的なのは、自殺率は国際的に低い水準を維持したまま、強制入院が半数以下に減少していることである。さらに近年、新たな法律の下で在宅ケアコミュニティを受け皿として組織し、司法精神病院を閉鎖するという、やはり国際的にユニークな改革が遂行された<sup>28</sup>。イタ

リアは入院ケア自体を否定しているのではなく、ここでは総合病院精神科(もしくは刑務所内精神科)にその機能を局在化していることが特徴といえる。こうしたリハビリテーションのあり方を問うイタリアの姿勢は、受刑者と社会の接点においても表現されていることが、映画『塙の中のジュリアス・シーザー Cesare deve morire』から読み取れる。

#### 5. イタリアに垣間見る日本

芸術文化に対する日本の影響は身近なところで感じられた。同僚の多くは私より一回り以上若かった。イタリアではタトゥーが自己表現以外の意味を持つことは基本的にないという。ラボのある研修生は宮崎駿作品の熱烈なファンであり、『トトロ』のキャラクターのタトゥーを入れていた。彼は自分の気質について、仲間から「おたく」と呼ばれていると説明してくれた。別の同僚の友人は、映画『リング』に心酔し、長い黒髪で顔を覆う、メインキャラクターの真似が得意だった。抹茶と中国茶が趣味の同僚もいた。抹茶キットを持ち込んだ私に、逆にお茶を点ててくれた。ラボには村上春樹の小説が何冊も置かれていた。

Francescoはホンダ車に乗り、シチズンの時計を身に着けていた。日本製品の正確性や安定性が有難いのだという。ある休み明けに芥川龍之介の小説が素晴らしかったと話してくれた。彼は同大学で教鞭を執り、精神医学や心理学の講義を広く担当している。それは

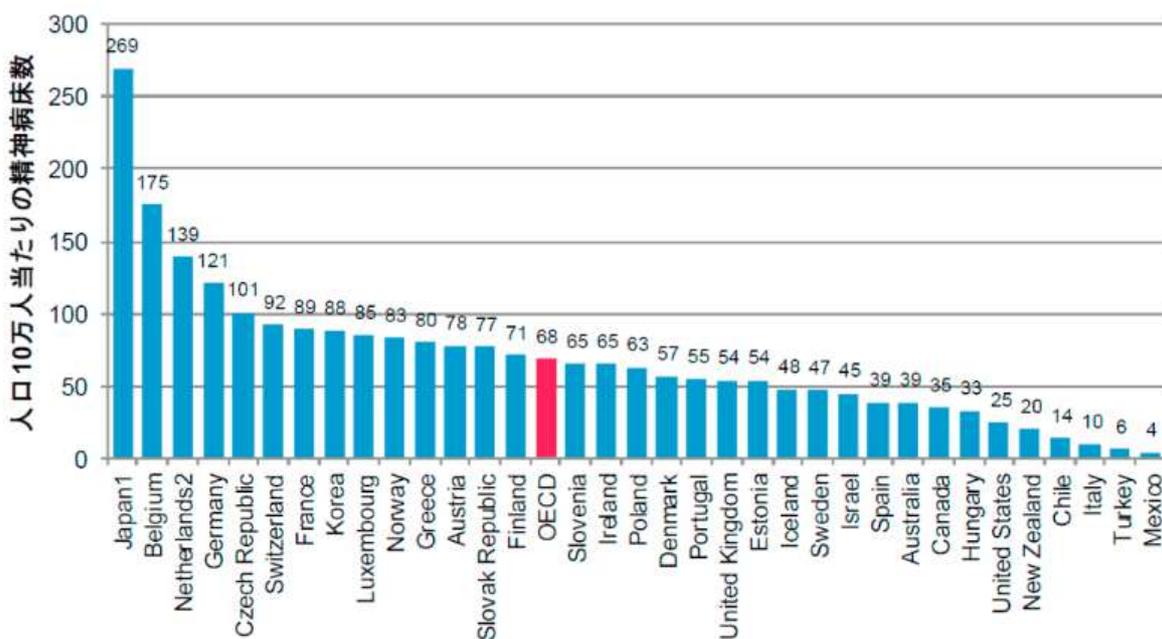


図3 OECDによる精神病床数の国際比較(2011年または至近年)。イタリアは精神病床数が最も少ないグループに属し、日本は最も多い。イタリアには病院と形態が異なる地域住宅施設に46床(10万人当たり)が用意されている。これを考慮しても日本の約5分の1にとどまる。

精神障害の最も深刻な転帰の一つである自殺に関する講義が始まる。そこではイスラム過激派の行動原理などと共に、武士の精神性や行動指針を記した『葉隠』という書物が大战中に特別攻撃隊の心理教育に誤用された経緯が紹介される。「花は桜木、人は武士」と彼が空で言うので驚いた。この書物から七息思案という心得を学んだと言っていた。意思決定の速やかさに関する考え方だが、これはむしろ彼に元来備わる性質のようだった。

一年が経過した頃に、自宅に同僚を招いた。ビザ取得は彼女の働きなしには困難であったし、日々細やかなサポートをしてくれた別の同僚にも感謝していた。といっても、彼女たちが主菜（ビステッカ）とデザート（ティラミス）をふるまってくれ、どちらも素晴らしかった。その後、ビステッカを再現してみたが、本場フローレンス出身の彼女の焼き加減には近づけなかった。文化交流ということで、私は前菜と主菜の一皿目に鯛の昆布締めと鯛めしを用意した。実は初作の昆布締めを歓迎してくれ、米を日常的に食す彼女たちもお焦げが好きなことを知り、親近感を抱いたのを憶えている。

## 6. ビザ取得

イタリアでは法改正が頻繁に行われるらしく、今後とも状況が変わる可能性がある。それでも、もし情報が必要な方がいらしたら、何かしらお伝えできることがあると思う。必要な手続きが明文化されておらず、少なくとも近年は取得可能な場合でも長期間を要すると聞く。留学研究者も変化し続ける移民政策の影響を免れない。かつては必ずしも必要なかった研究施設との雇用契約が、現在ではビザ取得の前提となった。志望する研究施設が当該自治体に対し研究許可（Nulla Osta）を申請できるかは予め決まっている。申請要件を満たすが、事務職員に経験がなく、先の見えないやり取りを余儀なくされる場合もある。

私の場合、新法律下で初の案件と説明された。秘書を持たない Francesco がこの件で奔走してくれた末、「誰もやり方を知らない。法律が新しいからだ。」と驚いていた。冗談のような本当の話であった。同大学を含めイタリア各地で活躍する日本人留学研究者が形成するコミュニティと接点が得られ、実質的な助言を頂き最終段階を通過することができた。感謝に堪えない。指南書が乏しい中『The ヨーロッパ医学留学』は有用であった。

## 7. おわりに

振り返ると2年前、ミラノに到着するや盗難に遭い商売道具（PC）をあっさりと奪われた。彼らはハンティングが上手い。狼狽えた私の被害届を、大家の息子は進んで手伝うと言ってくれた。翌日、彼があまりに時間通りにやって来たので驚いた。シャイでワーカホリックなイタリア人にも少なからず会ったし、陽気とはいえ同僚はそれぞれにストレスを抱えていた。滞在中に、留学経験のある日本の友人が観光がてらラボを訪ねてくれた。ボスの居室が他の部屋とボーダーレスであることに驚いていた。ラボでは縦横に頻繁にコミュニケーションが図られていたことは印象的である（写真1）。同僚は勿論、日本からイタリアに移住した友人たちもイタリアの自然の美しさを称賛しており、観光下手な私もわずかな経験からこれに賛同したい（写真2）。イタリアの良さを知り、日本の良さを再認識する時間となった。

Benedetti博士が私からのダイレクトメールにオープンマインドで応じて下さったのが事の始まりである。滋賀医科大学の山田尚登先生、栗山健一先生には長期の留学を容認して頂いた。私は3人目の日本人としてこのラボに滞在した。前任の鈴木正泰先生には数々の助言を頂いた。北島剛司先生には研究内容に関する示唆を頂いた。駒田陽子先生、吉川朋子先生には貴重な執筆の機会を与えて頂いた。皆様に深く感謝を申し上げ、ミラノ滞在の報告とさせて頂きたい。

## 参考文献

1. Van Noorden, R. Global mobility: Science on the move. *Nature* **490**, 326-329 (2012).
2. Wagner, C.S. & Jonkers, K. Open countries have strong science. *Nature*. **550**, 32-33 (2017).
3. Abbott, A. Italian election leaves science out in the cold. *Nature*. **554**, 411-412 (2018).
4. Benedetti, F. & Colombo, C. Sleep deprivation in mood disorders. *Neuropsychobiology* **64**, 141-151 (2011).
5. Schulte, W. Sequelae of sleep deprivation. *Medizinische Klinik (Munich)* **54**, 969-973 (1959).
6. Baxter, L.R. Jr. *et al.* Prolongation of the antidepressant response to partial sleep deprivation by lithium. *Psychiatry Res.* **19**, 17-23 (1986).
7. Wu, J.C. & Bunney, W.E. The biological basis of an antidepressant response to sleep

- deprivation and relapse: Review and hypothesis. *Am. J. Psychiatry* **147**, 14-21 (1990).
8. Neumeister, A. *et al.* Kasper, S. Bright light therapy stabilizes the antidepressant effect of partial sleep deprivation. *Biol. Psychiatry* **39**, 16-21 (1996).
  9. Benedetti, F., Colombo, C., Barbini, B., Campori, E. & Smeraldi, E. Ongoing lithium treatment prevents relapse after total sleep deprivation. *J. Clin. Psychopharmacol.* **19**, 240-245 (1999).
  10. Benedetti, F. *et al.* Combined total sleep deprivation and light therapy in the treatment of drug-resistant bipolar depression: Acute response and long-term remission rates. *J. Clin. Psychiatry* **66**, 1535-1540 (2005).
  11. Benedetti, F. *et al.* Rapid treatment response of suicidal symptoms to lithium, sleep deprivation, and light therapy (chronotherapeutics) in drug-resistant bipolar depression. *J. Clin. Psychiatry* **75**, 133-140 (2014).
  12. Benedetti, F. *et al.* Influence of a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene on the effects of total sleep deprivation in bipolar depression. *Am. J. Psychiatry.* **156**, 1450-1452 (1999).
  13. Benedetti, F. *et al.* Antidepressant effects of light therapy combined with sleep deprivation are influenced by a functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene. *Biol. Psychiatry* **54**, 687-692 (2003).
  14. Benedetti, F. *et al.* Neural and genetic correlates of antidepressant response to sleep deprivation. *Arch. Gen. Psychiatry* **64**, 179-187 (2007).
  15. Benedetti, F. *et al.* Higher baseline proinflammatory cytokines mark poor antidepressant response in bipolar disorder. *J. Clin. Psychiatry* **78**, e986-e993 (2015).
  16. Chiarugi, V. *Della Pazzia in genere e in specie.* Florence (1793-1794).
  17. Benedetti, F., Barbini, B., Colombo, C., & Smeraldi, E. Chronotherapeutics in a psychiatric ward. *Sleep Med. Rev.* **11**, 509-522 (2007).
  18. Fernandez, D.C. *et al.* Light affects mood and learning through distinct retina-brain pathways. *Cell* **175**, 71-84 (2018).
  19. Huang, L. *et al.* A visual circuit related to habenula underlies the antidepressive effects of light therapy. *Neuron* (2019). doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.037.
  20. Lewy, A.J., Kern, H.A., Rosenthal N.E. & Wehr, T.A. Bright artificial light treatment of a manic-depressive patient with a seasonal mood cycle. *Am. J. Psychiatry* **139**, 1496-1498 (1982).
  21. Lewy, A.J., Sack, R.L., Miller, L.S. & Hoban, T.M. Antidepressant and circadian phase-shifting effects of light. *Science* **235**, 352-354 (1987).
  22. LeGates, T.A. *et al.* Aberrant light directly impairs mood and learning through melanopsin-expressing neurons. *Nature* **491**, 594-595 (2013).
  23. Yoshiike, T., Honma M., Yamada N., Kim Y. & Kuriyama K. Effects of bright light exposure on human fear conditioning, extinction, and associated prefrontal activation. *Physiol. Behav.* **194**, 268-276 (2018).
  24. Aschoff, J. Human perception of short and long time intervals: Its correlation with body temperature and the duration of wake time. *J. Biol. Rhythms* **13**, 437-442 (1998).
  25. Burns, T. Franco Basaglia: A revolutionary reformer ignored in Anglophone psychiatry. *The Lancet Psychiatry.* **6**, 19-21 (2018).
  26. Kessler, R.C. *et al.* Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of mental disorders in the World Health Organization's World Mental Health Survey Initiative. *World Psychiatry* **6**, 168-176 (2007).
  27. Barbui, C., Papola D. & Saraceno B. The Italian mental health-care reform: public health lessons. *Bull. World Health Organ.* **96**, 731-731A (2018).
  28. Di Lorito, C. *et al.* The closing of forensic psychiatric hospitals in Italy: Determinants, current status and future perspectives. A scoping review. *Int. J. Law Psychiatry* **55**, 54-63 (2017).