

応機展開の精神医学とその底流

——目の前の患者さんに最善の医療を提供し、
将来さらに良い医療が提供できるように努力する——

伊豫 雅臣 Masaomi Iyo

第 119 回日本精神神経学会学術総会会長
千葉大学大学院医学研究院精神医学
千葉大学社会精神保健教育研究センター

著者は、学生実習で統合失調症患者に出会い、また、放射線医学総合研究所（千葉市）で脳画像研究に触れ、「21 世紀は医学も医療も精神科の時代」と考えて 1984 年に精神科医になりました。1985 年から放射線医学総合研究所の研究生となり、PET による脳内神経伝達に関する研究を開始しました。その頃、「宇都宮病院事件」をきっかけに『精神衛生法』が『精神保健法』に改正（1987 年）され、その前年に国立精神・神経センター精神保健研究所（市川市）が編成されました。著者はそこで放射線医学総合研究所と併任しながら覚せい剤精神病を中心に研究を行いました。その後、勤めた浜松医科大学でも研究の一部を継続させていただき、2000 年に千葉大学医学部精神医学講座に移りました。教室は 1960 年代の医局闘争の影響で研究体制が脆弱だったため、臨床に直結した認知行動療法の導入や、治療ガイドラインの作成、精神疾患の血中バイオマーカー研究を進めました。この頃、『少年法』の改正や『医療観察法』の施行があり、千葉大学にこどものこころ診療部と社会精神保健教育研究センターが設置されました。2008 年に千葉県東総地区が精神医療崩壊に陥り、診療所設置や地域移行の促進、通信技術を用いた再発予防研究を行いました。2009 年に本邦でクロザピンが漸く上市され、千葉県での普及をめざした医療連携を組織し、国の難治性精神疾患地域連携体制整備事業のモデルとなりました。2010 年には社会保障審議会に参加する機会を得ました。精神病院の長期入院が解消されないなか、治療抵抗性統合失調症研究に重点を移し、ドパミン過感受性精神病などの研究を推進し、啓発活動も行ってきました。東日本大震災や新型コロナウイルス感染症の流行で災害精神医学、東京オリンピックではアスリートの精神保健が注目され、それらにも対応しています。精神医療は社会の変化に大きな影響を受け、精神科医は対応に迫られます。一方で、精神医学の発展には継続的な研究も必要でしょう。幸いにも「目の前の患者さんに最善の医療を提供し、将来さらに良い医療が提供できるように努力する」という理念のもと、社会の変化に対応しながら、精神疾患に関する臨床や研究、教育、精神医療体制の構築を行う機会を得ました。

索引用語

ポジトロン CT, 認知行動療法, 医療崩壊, 地域精神医療, ドパミン過感受性精神病

はじめに

最近 40 年間に、統合失調症の治療薬としては第二世代抗精神病薬が登場するとともに、治療抵抗性統合失調症にはクロザピンが登場して治療転帰も改善しました。また、うつ病の治療薬としては、副作用の多い三環系抗うつ薬がセロトニン再取り込み阻害薬やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬などに取って代わられてきていますが、自殺者数は 1998 年から 14 年間もの間、3 万人を超えていました。一方で、治療抵抗性うつ病が双極性障害と判断される可能性が指摘され、さらに双極性障害のうつ病相への単剤での抗うつ薬治療は否定的となり、うつ病治療が大きく変化しました。また、認知行動療法は 1990 年代後半から一気に世界に広がりました。しかしながら、精神疾患の生物学的な病因の解明は不十分です。ところで、精神疾患は行動にも影響することから、社会にインパクトを与える事件や精神病院での長期入院に関連する問題などによって精神医療体制の変化が必要となります。さらに、社会全体の大きな変化や出来事は人々の精神的な不調を引き起こします。精神科医はこのような時代とともに変化する精神医療ニーズにあわせ一人ひとりの患者に対応するとともに、より良い精神医療体制の構築という形でも関与してきています。本稿では最近 40 年間に著者が経験してきた研究や精神医療体制の構築を中心に記述しました。

著者は、医学部 5 年生であった 1982 年の精神科外来実習で、初発の妄想型統合失調症患者の予診をとり、精神医学に興味をもちました。また、1983 年夏に千葉市内にある放射線医学総合研究所に 6 年生数人で、磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) を見学する機会を得ましたが、当時はまだ千葉大学医学部附属病院にも MRI は入っておらず、その解像度の高さに驚愕しました。さらに、精神科実習で児玉和宏先生が精神疾患におけるフルオロデオキシグルコース (fluoro-deoxyglucose : FDG) の脳 PET 画像を見せてくださり、脳機能も画像化できることに胸が躍りました。

著者は、精神疾患の多くが病因不明で、治療法もまだ開発途上であることから、21 世紀は医学も医療も精神科の時代、そして脳画像研究は精神医学の未来を拓くと思いました。そこで、放射線医学総合研究所に研究で来ておられた千葉大学医学部精神科の佐藤甫夫助教授 (第 6 代教授) に

精神科に入って画像研究をしたいと話したところ、「いいよ、やらせてあげる」とお答えいただき、精神科に入ることに決めました。

1984 年 3 月に医学部を卒業し、6 月に精神科の研修医になりました。1969 年に結成された千葉大学精神神経科医師連合はその当時、医局講座制の解体と研究や学位拒否を主張しており、残念ながら千葉大学の精神科は人員も少なく、ほとんど研究ができる環境ではありませんでした。しかし、佐藤甫夫助教授や佐藤壹三教授の紹介で、1985 年 7 月に放射線医学総合研究所の研究生になり、陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography : PET) 研究に参加することができるようになりました。放射線医学総合研究所では当時、九州大学薬学部の大学院生で国内留学していた橋本謙二先生に会い、その後長く交流をもつことができました。

ところで、栃木県の精神病院で起きた職員の入院患者に対する暴行が 1984 年にマスコミで大きく取り上げられ、これをきっかけに『精神衛生法』は 1987 年に『精神保健法』に改正されました。その前年には、千葉縣市川市にあった国立精神衛生研究所は国立国府台病院、国立神経研究所は国立武蔵療養所と合併して、1986 年 10 月 1 日に国立精神・神経センター精神保健研究所となりました。著者は民間病院に勤務していましたが福井進先生に誘っていただき、新設された薬物依存研究部に研究員として着任することになり、放射線医学総合研究所の研究員も併任することになりました。

放射線医学総合研究所では PET による脳内アセチルコリンエステラーゼ (acetylcholinesterase : AChE) 活性測定の開発や覚せい剤精神病¹¹⁾、統合失調症の研究に携わりました。AChE 活性の測定は、放射線医学総合研究所の入江俊章先生を中心に、福土清先生や千葉大学脳神経内科の篠遠仁先生、脳神経外科の難波宏樹先生たちとトレーサ開発から臨床まで行い、アルツハイマー病で同活性が低下していることを『Lancet』に報告しました¹²⁾。ドパミン D₂ 受容体やドパミン D₁ 受容体測定には基盤づくりから参加することができ^{10,61)}、前日本医科大学教授の大久保善朗先生が『Nature』に前頭前野の D₁ 受容体密度の低下を発表されました⁴³⁾。

また、1997 年 1 月から静岡県浜松医科大学精神神経医学教室の森則夫教授のもとで助教授を務める機会をいただきました。浜松市には光検出器では世界をリードする浜松ホトニクス社があり、PET センターも有していました。

PET センターには塚田秀夫先生がおられました。塚田先生が放射線医学総合研究所に国内留学しているときから親交をもっておりました。そのおかげもあり、PET 研究を継続することができました。そして、浜松医科大学精神科の関根吉統先生や松永勉先生たちと覚せい剤精神病におけるドパミントランスポーター (dopamine transporter : DAT) に関する研究を行うことができ、覚せい剤使用によって DAT 密度が低下し、シナプス間隙にドパミンが停留してドパミン神経伝達が過剰となり精神病状態が生じることが示唆されました^{46,47)}。これについて、酸化ストレスによる蛋白変性に伴う DAT 密度の低下と考察しました⁴⁶⁾。

2000 年 6 月 1 日に千葉大学医学部精神医学講座の教授に就任しました。佐藤甫夫前教授が 1988 年に千葉大学精神神経科医師連合を凍結させ、大学での研究や研修機能の修復をめざされました。そのおかげで著者が着任したときには将来有望な医師が育ってきておりましたが、実験室はごみの山となっており、大変厳しい状況でした。また、千葉県内の精神医療はさまざまなグループに分かれている状態でした。そこで、「目の前の患者さんに最善の医療を提供し、将来さらに良い医療が提供できるように努力する」を理念とし、千葉大学精神科と千葉県の精神医療を発展させることを目標としました。

この 24 年近くの千葉大学精神科の運営で、研究については医局の皆さんとともに千葉大学精神科として 357 報の英語論文を発表してきました。この研究を推進するために、まず吉富製薬東京研究所におられた橋本謙二先生に講師・助教授として着任いただきました。Translational な研究を進めようと話し合い、統合失調症における血清中 D-serin の低下⁶⁾やうつ病⁴⁹⁾、摂食障害³⁶⁾における血清中脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF) 濃度の低下など、血中バイオマーカー研究が進められました。また、浜松医科大時代の課題である、覚せい剤精神病患者における DAT 密度の低下については、橋本謙二先生の指導もあり、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (glutathione S-transferase : GST) の非活性型、または低活性型の遺伝子多型を有する人では精神病になりやすいことが明らかとなり^{8,9)}、オッズ比 2.25 でした。また、N-アセチルシステインに DAT 密度減少の予防効果があることが明らかとなりました^{5,7)}。

2000 年頃、国際的に注目を集め始めていた認知行動療法を千葉大学精神科の主たる精神療法として導入することとし、医局員と翻訳して『認知行動療法の科学と実践』⁴⁾を

出版するとともに専門外来を開始しました。その後、清水栄司先生や中里道子先生のご尽力があり、千葉大学は認知行動療法の発展普及のリーダー的な役割を担うことができ、2009 年には清水先生と共催で日本認知療法学会を千葉市幕張で主催する機会を得ました。清水先生は認知行動生理学の教授となり、子どものこころの発達教育研究センター長および附属病院認知行動療法センター長として認知行動療法の研究および臨床を牽引しております。

1990 年代半ばから、国際的に Evidence-Based Medicine やガイドラインが注目されるようになっており、精神科領域でも影響を受けておりました。当時、最も若手の助手であった渡邊博幸先生が統合失調症の薬物療法アルゴリズムを作成し、全国的に高い評価を得ることができました⁶²⁾。また、千葉県の精神科医と協力して、『統合失調症の薬物療法コンセンサス』²⁾を出版しました。着任時より、精神障害者であっても現在必要とする入院治療が身体科である場合には、極力精神科での入院ではなく、専門診療科への入院として精神科リエゾンを活発に行うという方針としました。当初、他科の医師やスタッフと当科医師との間で軋轢が生じることもありましたが、徐々に多くの方々の理解を得てきていると思います。

1997 年に起きた神戸連続児童殺傷事件を背景として、2000 年に『少年法』が改正され、刑事処分の可能年齢が「16 歳以上」から「14 歳以上」となりました。また、2001 年 6 月に大阪教育大学附属池田小学校事件が起き、重大な他害行為を行った精神障害者に対する適切な審判と治療体制の整備に関する機運が高まり、2005 年にいわゆる『医療観察法』が施行されました。これらの法律の施行に呼応して精神医療も対応していくことになりました。千葉大学には文部科学省により 2003 年に医学部附属病院にこどものこころ診療部、2005 年に社会精神保健教育研究センターが設置されました。なお、『医療観察法』の施行には椎名明大先生が厚生労働省に出向し、大きく貢献しました。また、社会精神保健教育研究センターには司法精神医学の若きリーダーである五十嵐禎人先生に教授として着任していただきました。

一方で、2000 年代後半は医療崩壊が社会問題化しました。そして、千葉県においても 2008 年に東総地区の銚子市立総合病院の休止、国保旭中央病院での精神保健指定医が複数退職という医療崩壊の危機が生じました。そこで、銚子市には民間の診療所を設置し、日本精神科病院協会元理事長の仙波恒雄先生に院長に着任していただきました。

旭中央病院に関しては当教室の講師で医局長であった渡邊博幸先生が出向し、長期入院患者の多くでは生活支援が中心であるため、大幅な病床削減と地域での精神医療の提供と生活支援の体制構築を行いました。この試みは本邦での退院促進のモデルの1つとして取り上げられました¹⁾。また、再発・再入院予防に関しては通信技術を用いたプログラムの研究を行い、小松英樹先生が報告しました³¹⁾。

上記のような千葉県での対応をしているころ、厚生労働省の科学研究費補助金の「こころの健康科学研究事業」で「精神医療の質的実態把握と最適化に関する総合研究」(2007～2009年度)の代表を務める機会を得ました。その研究班のなかで松原三郎先生が「精神病床の利用状況調査」を実施し、長期入院となっている主な理由としては、退院先がないことと難治性の精神症状の2つであることがはっきりしました。そこで、前者については病院と地域を結びながら退院支援を行う精神保健福祉士などの相談員を充実することが重要であることを提言しました。

一方で、難治性精神疾患に関しては、本邦でもクロザピンの治験が行われることとなり、その際に無顆粒球症対策ができることが重要とされていました。実際、当科で無顆粒球症が発生した際、血液内科の協力で無事回復させることができ、クロザピン承認に大きく近づいたと感じました。そして2009年に米国に遅れること19年目に、漸く本邦にもクロザピンが上市されました。しかし、血液内科や循環器内科、糖尿病内科との連携体制の構築の難しさや、副作用への懸念からなかなか普及しませんでした。そこで千葉県での普及をめざした医療連携体制を組織し、「千葉クロザピンサターンプロジェクト」を開始し、国の難治性精神疾患地域連携体制整備事業のモデルとなりました。

著者個人としては統合失調症研究が重要なテーマの1つでした。統合失調症は異種性が高いと考えられることから、病因や病態解明のためにはより均質化した治療抵抗性統合失調症について下位分類を行うことが重要と考え、治療抵抗性統合失調症の病因や病態解明、治療法開発に関する研究に重点を移しました。この研究には金原信久先生をはじめ多くの先生方にご協力をいただいております。

さて、本邦は抗精神病薬の多剤大量投与が長年行われてきていたことから、ドパミン過感受性精神病(dopamine supersensitivity psychosis: DSP)が統合失調症の難治化、退院阻害の因子と考え、DSPの病態や予防法、治療法の研究を進めました^{3,13～19,22～30,33～35,37～42,50～56,58,59)}。この研究では金原信久先生が大きく貢献しています。近年では治療

抵抗性統合失調症の2つの亜型の1つがDSPであると国際的に考えられるようになってきています^{20,32)}。また、橋本佐先生や木村敦史先生たちが中心となり、難治性うつ病によくみられるフラッシュバック様の侵入思考・侵入イメージを心理的苦悩と捉えて研究を進めています。特に双極の傾向が強いとそのような苦悩も強いことを報告しています^{21,44,45)}。

近年、さまざまな分野から精神医学に関するニーズが高まってきています。総合病院では精神科リエゾンがなくてはならないものになってきています。産業保健では精神保健の重要性がますます高まっています。教育分野でも子どもたちの精神保健に加えて、教員の精神保健ケアニーズが非常に高まっています。さらに、2011年の東日本大震災で災害精神医学の重要性が認識され、千葉大学でも新津富央先生を中心として宮城県東松島市の被災者支援を行いました。全国的には災害派遣精神医療チーム(disaster psychiatric assistance team: DPAT)が構成され、すでに多くの現場に出動しています。新型コロナウイルス感染症の流行でも精神的支援の重要性が強調されましたが、横浜港に停泊していたクルーズ船ダイヤモンド・プリンセス号のコロナ患者への対応にもDPATが千葉大学/千葉県からも出動しました。また、このような大流行の背景の1つとしてスーパースプレッダーの存在が注目されていました。われわれは本邦およびスペイン、英国を対象としたWebアンケート調査を行い、スーパースプレッダーについて認知行動療法的な分析を行い、報告しました⁴⁸⁾。また、アスリートに関しても国際オリンピック委員会がトップアスリートのメンタルヘルスケアを促進し、スポーツ組織はメンタルヘルスケア体制をもつことを強く推奨するようになっていきます。このような注目のなか、われわれもコロナ禍における高校生アスリートのメンタルヘルスとレジリエンスに関する報告⁶⁰⁾やメンタルトレーニングに関する翻訳などを行っています⁵⁷⁾。今後さらに多分野からの精神医学の知識や精神医療のニーズが高まってくると考えられます。

おわりに

精神医療は社会の変化に大きな影響を受け、精神科医は個人への医療提供に加えて医療提供体制の変化にも対応に迫られることを経験してきました。目の前の患者に最善の医療を提供し、将来さらに良い医療が提供できるよう、日本精神神経学会が中心となり、精神医学・精神医療が発展

していくことを祈念します。

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) 青木 勉：旭モデル—旭中央病院神経精神科・児童精神科における地域精神保健医療福祉—。精神経誌, 117 (7) ; 538-543, 2015
- 2) 千葉統合失調症治療研究会監, 伊豫雅臣編著, 稲田俊也, 渡邊博幸編：精神科臨床医による統合失調症の薬物療法コンセンサス。じほう, 東京, 2006
- 3) Chouinard, G., Samaha, A. N., Chouinard, V. A., et al. : Antipsychotic-induced dopamine supersensitivity psychosis : pharmacology, criteria, and therapy. *Psychother Psychosom*, 86 (4) ; 189-219, 2017
- 4) Clark, D. M., Fairburn, C. G. : 認知行動療法の科学と実践 (伊豫雅臣監訳)。星和書店, 東京, 2003
- 5) Fukami, G., Hashimoto, K., Koike, K., et al. : Effect of antioxidant N-acetyl-L-cysteine on behavioral changes and neurotoxicity in rats after administration of methamphetamine. *Brain Res*, 1061 (1) ; 90-95, 2004
- 6) Hashimoto, K., Fukushima, T., Shimizu, E., et al. : Decreased serum levels of D-serine in patients with schizophrenia : evidence in support of the N-methyl-D-aspartate receptor hypofunction hypothesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 60 (6) ; 572-576, 2003
- 7) Hashimoto, K., Tsukada, H., Nishiyama, S., et al. : Protective effects of N-acetyl-L-cysteine on the reduction of dopamine transporters in the striatum of monkeys treated with methamphetamine. *Neuropsychopharmacology*, 29 (11) ; 2018-2023, 2004
- 8) Hashimoto, T., Hashimoto, K., Matsuzawa, D., et al. : A functional glutathione S-transferase P1 gene polymorphism is associated with methamphetamine-induced psychosis in Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 135B (1) ; 5-9, 2005
- 9) Hashimoto, T., Hashimoto, K., Miyatake, R., et al. : Association study between polymorphisms in glutathione-related genes and methamphetamine use disorder in a Japanese population. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 147B (7) ; 1040-1046, 2008
- 10) 伊豫雅臣, 山崎統四郎, 福田 寛ほか：加齢に伴うヒト線条体 D2 ドーパミン受容体結合能の低下—ポジトロン・エミッション・トモグラフィーによる測定—。核医学, 26 (2) ; 213-220, 1989
- 11) Iyo, M., Nishio, M., Itoh, T., et al. : Dopamine D2 and serotonin S2 receptors in susceptibility to methamphetamine psychosis detected by positron emission tomography. *Psychiatry Res*, 50 (4) ; 217-231, 1993
- 12) Iyo, M., Namba, H., Fukushi, K., et al. : Measurement of acetylcholinesterase by positron emission tomography in the brains of healthy controls and patients with Alzheimer's disease. *Lancet*, 349 (9068) ; 1805-1809, 1997
- 13) Iyo, M., Tadokoro, S., Kanahara, N., et al. : Optimal extent of dopamine D2 receptor occupancy by antipsychotics for treatment of dopamine supersensitivity psychosis and late-onset psychosis. *J Clin Psychopharmacol*, 33 (3) ; 398-404, 2013
- 14) Kanahara, N., Hirabayashi, M., Mamada, T., et al. : Combination therapy of electroconvulsive therapy and aripiprazole for dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr Res*, 202 ; 398-400, 2018
- 15) Kanahara, N., Yoshimura, K., Nakamura, M., et al. : Metabolism of risperidone by CYP2D6 and the presence of drug-induced dopamine supersensitivity psychosis in patients with schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 34 (3) ; 124-130, 2019
- 16) Kanahara, N., Takase, M., Sasaki, T., et al. : The effectiveness of very slow switching to aripiprazole in schizophrenia patients with dopamine supersensitivity psychosis : a case series from an open study. *Int Clin Psychopharmacol*, 35 (6) ; 338-344, 2020
- 17) Kanahara, N., Kimura, H., Oda, Y., et al. : Recent discussions on dopamine supersensitivity psychosis : eight points to consider when diagnosing treatment-resistant schizophrenia. *Curr Neuropharmacol*, 19 (12) ; 2214-2226, 2021
- 18) Kanahara, N., Yamanaka, H., Shiko, Y., et al. : The effects of cumulative antipsychotic dose on brain structures in patients with schizophrenia : observational study of multiple CT scans over a long-term clinical course. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 319 ; 111422, 2022
- 19) Kanahara, N., Kimura, H., Kinoshita, T., et al. : Efficacy of asenapine in drug-resistant psychotic patients with dopamine supersensitivity psychosis : two cases. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 21 (1) ; 197-201, 2023
- 20) Kane, J. M., Agid, O., Baldwin, M. L., et al. : Clinical guidance on the identification and management of treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 80 (2) ; 18com12123, 2019
- 21) Kimura, A., Hashimoto, T., Niitsu, T., et al. : Presence of psychological distress symptoms associated with onset-related life events in patients with treatment-refractory depression. *J Affect Disord*, 175 ; 303-309, 2015
- 22) Kimura, H., Kanahara, N., Watanabe, H., et al. : Potential treatment strategy of risperidone in long-acting injectable form for schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr Res*, 145 (1-3) ; 130-131, 2013
- 23) Kimura, H., Kanahara, N., Komatsu, N., et al. : A prospective comparative study of risperidone long-acting injectable for treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis. *Schizophr Res*, 155 (1-3) ; 52-58, 2014
- 24) Kimura, H., Kanahara, N., Sasaki, T., et al. : Risperidone long-acting injectable in the treatment of treatment-resistant schizophrenia with dopamine supersensitivity psychosis : results of a 2-year prospective study, including an additional 1-year follow-up. *J Psychopharmacol*, 30 (8) ; 795-802, 2016
- 25) Kimura, H., Kanahara, N., Iyo, M. : Rationale and neurobiological effects of treatment with antipsychotics in patients with chronic schizophrenia considering dopamine supersensitivity. *Behav Brain Res*, 403 ; 113126, 2021
- 26) Kimura, M., Oda, Y., Oishi, K., et al. : Effects of repeated electroconvulsive shocks on dopamine supersensitivity psychosis model

- rats. *Schizophr Res*, 228 ; 1-6, 2021
- 27) Kimura, M., Oda, Y., Kimura, H., et al. : Reduction of dopamine and glycogen synthase kinase-3 signaling in rat striatum after continuous administration of haloperidol. *Pharmacol Biochem Behav*, 202 ; 173114, 2021
 - 28) Kimura, M., Oda, Y., Hirose, Y., et al. : Upregulation of heat-shock protein HSP-70 and glutamate transporter-1/glutamine synthetase in the striatum and hippocampus in haloperidol-induced dopamine-supersensitivity-state rats. *Pharmacol Biochem Behav*, 211 ; 173288, 2021
 - 29) Kobayashi, R., Oda, Y., Hayatsu, R., et al. : Successful rechallenge with paliperidone after clozapine treatment for a patient with dopamine supersensitivity psychosis. *SAGE Open Med Case Rep*, 8 ; 2050313X20929561, 2020
 - 30) Kogure, M., Kanahara, N., Kimura, M., et al. : Long-term treatment with long-acting injectable antipsychotic in schizophrenia patients with and without dopamine supersensitivity psychosis : a 6-year retrospective comparative study. *J Clin Psychopharmacol*, 42 (4) ; 357-364, 2022
 - 31) Komatsu, H., Sekine, Y., Okamura, N., et al. : Effectiveness of Information Technology Aided Relapse Prevention Programme in Schizophrenia excluding the effect of user adherence ; A randomized controlled trial. *Schizophr Res*, 150 (1) ; 240-244, 2013
 - 32) Lally, J., Ajnakina, O., Di Forti, M., et al. : Two distinct patterns of treatment resistance : clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol Med*, 46 (15) ; 3231-3240, 2016
 - 33) Masumo, Y., Kanahara, N., Kogure, M., et al. : Dopamine supersensitivity psychosis and delay of clozapine treatment in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 38 (2) ; 102-109, 2023
 - 34) Nakata, Y., Kanahara, N., Iyo, M. : Dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia : concepts and implications in clinical practice. *J Psychopharmacol*, 31 (12) ; 1511-1518, 2017
 - 35) Nakata, Y., Kanahara, N., Kimura, H., et al. : Efficacy of clozapine on dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 32 (3) ; 169-173, 2017
 - 36) Nakazato, M., Hashimoto, K., Shimizu, E., et al. : Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in female patients with eating disorders. *Biol Psychiatry*, 54 (4) ; 485-490, 2003
 - 37) Niitsu, T., Hata, T., Nishimoto, M., et al. : A randomized-controlled trial of blonanserin and olanzapine as adjunct to antipsychotics in the treatment of patients with schizophrenia and dopamine supersensitivity psychosis : the ROADS study. *Asian J Psychiatr*, 53 ; 102369, 2020
 - 38) Oda, Y., Kanahara, N., Iyo, M. : Alterations of dopamine D2 receptors and related receptor-interacting proteins in schizophrenia : the pivotal position of dopamine supersensitivity psychosis in treatment-resistant schizophrenia. *Int J Mol Sci*, 16 (12) ; 30144-30163, 2015
 - 39) Oda, Y., Tadokoro, S., Takase, M., et al. : G protein-coupled receptor kinase 6/ β -arrestin 2 system in a rat model of dopamine supersensitivity psychosis. *J Psychopharmacol*, 29 (12) ; 1308-1313, 2015
 - 40) Oda, Y., Kanahara, N., Kimura, H., et al. : Genetic association between G protein-coupled receptor kinase 6/ β -arrestin 2 and dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 11 ; 1845-1851, 2015
 - 41) Oda, Y., Fujita, Y., Oishi, K., et al. : Alterations in glutamatergic signaling in the brain of dopamine supersensitivity psychosis and non-supersensitivity psychosis model rats. *Psychopharmacology (Berl)*, 234 (20) ; 3027-3036, 2017
 - 42) Oishi, K., Kanahara, N., Takase, M., et al. : Vulnerable combinations of functional dopaminergic polymorphisms to late-onset treatment resistant schizophrenia. *PLoS One*, 13 (11) ; e0207133, 2018
 - 43) Okubo, Y., Suhara, T., Suzuki, K., et al. : Decreased prefrontal dopamine D1 receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature*, 385 (6617) ; 634-636, 1997
 - 44) Sato, A., Hashimoto, T., Kimura, A., et al. : Psychological distress symptoms associated with life events in patients with bipolar disorder : a cross-sectional study. *Front Psychiatry*, 9 ; 200, 2018
 - 45) Seki, R., Hashimoto, T., Tanaka, M., et al. : Identification of psychological features and development of an assessment tool for event-related psychological distress after experiencing non-traumatic stressful events. *PLoS One*, 16 (3) ; e0249126, 2021
 - 46) Sekine, Y., Minabe, Y., Ouchi, Y., et al. : Association of dopamine transporter loss in the orbitofrontal and dorsolateral prefrontal cortices with methamphetamine-related psychiatric symptoms. *Am J Psychiatry*, 160 (9) ; 1699-1701, 2003
 - 47) Sekine, Y., Ouchi, Y., Takei, N., et al. : Brain serotonin transporter density and aggression in abstinent methamphetamine abusers. *Arch Gen Psychiatry*, 63 (1) ; 90-100, 2006
 - 48) Shiina, A., Niitsu, T., Kobori, O., et al. : Perception of and anxiety about COVID-19 infection and risk behaviors for spreading infection : an international comparison. *Ann Gen Psychiatry*, 20 (1) ; 13, 2021
 - 49) Shimizu, E., Hashimoto, K., Okamura, N., et al. : Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants. *Biol Psychiatry*, 54 (1) ; 70-75, 2003
 - 50) Suzuki, T., Kanahara, N., Yamanaka, H., et al. : Dopamine supersensitivity psychosis as a pivotal factor in treatment-resistant schizophrenia. *Psychiatry Res*, 227 (2-3) ; 278-282, 2015
 - 51) Tachibana, M., Niitsu, T., Watanabe, M., et al. : Effectiveness of blonanserin for patients with drug treatment-resistant schizophrenia and dopamine supersensitivity : a retrospective analysis. *Asian J Psychiatr*, 24 ; 28-32, 2016
 - 52) Tadokoro, S., Okamura, N., Sekine, Y., et al. : Chronic treatment with aripiprazole prevents development of dopamine supersensitivity and potentially supersensitivity psychosis. *Schizophr Bull*, 38 (5) ; 1012-1020, 2012
 - 53) Tadokoro, S., Nonomura, N., Kanahara, N., et al. : Reduction of severity of recurrent psychotic episode by sustained treatment with aripiprazole in a schizophrenic patient with dopamine supersensitivity : a case report. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 15 (1) ; 79-81, 2017
 - 54) Takase, M., Kanahara, N., Oda, Y., et al. : Dopamine supersensitivity psychosis and dopamine partial agonist : a retrospective

- survey of failure of switching to aripiprazole in schizophrenia. *J Psychopharmacol*, 29 (4) ; 383-389, 2015
- 55) Takase, M., Kanahara, N., Oda, Y., et al. : The impacts of dopamine D2 receptor polymorphism and antipsychotic dosage on dopamine supersensitivity psychosis in schizophrenia. *Schizophr Res*, 190 ; 182-183, 2017
- 56) Takase, M., Kimura, H., Kanahara, N., et al. : Plasma monoamines change under dopamine supersensitivity psychosis in patients with schizophrenia : a comparison with first-episode psychosis. *J Psychopharmacol*, 34 (5) ; 540-547, 2020
- 57) Wolff, R. : ハーバード卒・元メジャーメンタルコーチが明かすメンタルトレーニングの奥義—パフォーマンスを上達させる実証済のテクニック— (伊豫雅臣, 矢野郁明, 赤沼暁彦訳). ベースボール・マガジン社, 東京, 2021
- 58) Yamanaka, H., Kanahara, N., Suzuki, T., et al. : Impact of dopamine supersensitivity psychosis in treatment-resistant schizophrenia : an analysis of multi-factors predicting long-term prognosis. *Schizophr Res*, 170 (2-3) ; 252-258, 2016
- 59) Yamasaki, F., Kanahara, N., Nakata, Y., et al. : Can brexpiprazole be switched safely in patients with schizophrenia and dopamine supersensitivity psychosis? A retrospective analysis in a real-world clinical practice. *J Psychopharmacol*, 37 (10) ; 992-1002, 2023
- 60) Yano, F., Nakata, Y., Niitsu, T., et al. : Japanese youth athletes' mental health and psychological resilience during the COVID-19 pandemic : a cross-sectional study. *Sports Psychiatry*, 71-79, 2024
- 61) 米澤久司, 伊豫雅臣, 伊藤高司ほか : ヒト前頭葉における 11C-N-methylpiperone の結合能の加齢による変化. *核医学*, 28 (1) ; 63-69, 1991
- 62) 渡邊博幸 : 千葉大学精神科統合失調症薬物治療手順 2007—エビデンスに基づく治療アルゴリズムはユーザーの役に立つのか?—. *臨床薬理*, 39 (5) ; 225-230, 2008

Psychiatry in Response to Changes and Undercurrents in Society Providing the Best Medical Care Available and Future Improvements

Masaomi IYO

Department of Psychiatry, Graduate School of Medicine, Chiba University

Center for Forensic Mental Health, Chiba University

I became a psychiatrist in 1984 after encountering schizophrenic patients in clinical practice and being exposed to brain imaging research at the National Institute of Radiological Sciences (Chiba, Japan). I believe that the 21st century is the era of psychiatry in both medicine and medical research. In 1985, I became a research student at the National Institute of Radiological Sciences and started research on neurotransmission in the brain by PET. In 1987, the Mental Health Law was revised after the “Utsunomiya Hospital Incident”, and the National Institute of Mental Health, National Center of Neurology and Psychiatry (Ichikawa City) was organized where I was appointed. At the center, I conducted research on Alzheimer's disease, schizophrenia, and methamphetamine psychosis while concurrently serving as a researcher at the National Institute of Radiological Sciences. I also continued some of my work at Hamamatsu Medical School.

I assumed professor of the department of psychiatry, School of Medicine Chiba University in 2000. The research structure of the department was fragile due to a medical struggle that had persisted since 1969. We introduced cognitive-behavioral therapy directly related to clinical practice, developed treatment guidelines, and promoted research on blood biomarkers of

psychiatric disorders. In 2008, psychiatric treatment in the Toso area of Chiba prefecture collapsed. Therefore, we established clinics, promoted community transfers, and conducted research on relapse prevention using communication technology. In 2009, clozapine was finally launched in Japan, and we organized a medical collaboration to promote its use in Chiba Prefecture, which became a model for the government's regional collaboration project for intractable psychiatric disorders. Long-term hospitalization in psychiatric hospitals has not been eliminated, and we have shifted our focus to research on treatment-resistant schizophrenia, promoting research on dopamine supersensitivity psychosis and other disorders, as well as educational activities. Disaster psychiatry has been the focus of our department such as the response to the Great East Japan Earthquake and the corona virus pandemic. Moreover, athletes' mental health has been a focus due to the Tokyo Olympics. Psychiatry is greatly affected by changes in society, and psychiatrists are forced to respond. Continuous research is necessary for the development of psychiatry. Fortunately, under the philosophy of "providing the best possible medical care to the patients in front of us and striving to provide even better medical care in the future", we have the opportunity to conduct clinical practice, research, and education, and establish a psychiatric care system related to mental illness, while responding to changes in society.

Author's abstract

Keywords PET, cognitive behavioral therapy, medical disruption, community psychiatry, dopamine supersensitive psychosis