

総 説

これまでの研究のご紹介とこれからの抱負

鈴木 健 文

山梨大学医学部精神神経医学・臨床倫理学講座

要 旨：これまで筆者は、主に統合失調症に対する薬物療法の最適化、統合失調症の評価に関する研究を行ってきたが、“臨床に役立つことなら何でもやってみよう”をモットーに活動してきている。長年精神科単科病院の1勤務医として仕事をする傍ら、精神疾患を対象とした幅広い調査・研究に積極的に関与してきた。そうした活動へのモチベーションは、精神疾患に対する治療結果を改善させることにある。本稿ではこれまでの仕事に関して簡単に概説し、山梨大学医学部精神神経科学教室・臨床倫理学講座における、今後の抱負について述べる。

キーワード 統合失調症、薬物療法、最適化、評価

はじめに

これまで筆者は、主に統合失調症に対する薬物療法の最適化、統合失調症の評価に関する研究に従事してきた。これらに関しては後に概説する。しかしながら関心領域はこれらの項目にとどまることなく、“臨床に役立つことなら何でもやってみよう”をモットーに活動してきている。トロント大学への2年間の留学期間を除き、東京都三鷹市にある公益財団法人井之頭病院にて、1勤務医として仕事をする傍ら、慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室に所属し、精神疾患を対象とした幅広い調査・研究に積極的に関与してきた。そうした活動へのモチベーションは、精神疾患に対する治療結果を改善させることにある。本稿ではこれまでの仕事に関して簡単に概説し、2017年11月より赴任した、ここ山梨大学医学部精神神経医学・臨床倫理学講座において、今後なすべきことについての展望を提示したい。

統合失調症に対する薬物療法の最適化

統合失調症治療においては抗精神病薬による薬物療法が極めて重要な役割を果たすが、我が国では根拠に乏しい、抗精神病薬多種併用・大量療法が長年行われてきた。著者らはこうした治療法を早くから問題視し、高用量の抗精神病薬の減量研究¹⁾、複数の抗精神病薬を主剤にまとめる単剤化研究²⁾などを発表し、そうした治療法が多くの場合不必要であることを報告してきた³⁾。さらに、煩雑な服薬レジメンはアドヒアランスの面で問題となるため、向精神薬の就寝前1回投与にまとめる研究を発表し⁴⁾、ユーザーフレンドリーな処方に関心している⁵⁾。また症状が目立つ統合失調症例に対して、抗精神病薬単剤治療を順次施行していくアルゴリズム研究⁶⁾、それに引き続き3剤すべてに反応しない症例に対する抗精神病薬併用療法の有効性の検討を報告した⁷⁾。

本邦においては、一部の治療抵抗例に有効なクロザピンが使用しにくい状況下において、治療困難例に対するバルプロ酸による増強療法の有用性に関する報告もしている⁸⁾。また、抗精

精神病薬による維持療法が一般的ではある（抗精神病薬中断は明らかに再発のリスクを増加させる）なか、ごく例外的に服薬中断が適応される症例に関して考察した⁹⁾。こうした一連の研究の実証として、ある男性閉鎖病棟における薬物療法の最適化に関する報告をするに至っている¹⁰⁾。結果は概して、統合失調症に対する抗精神病薬多種併用・大量療法はほとんどの場合必要なく、そうした治療法は例外的であるべき、との考えを支持するものであった。こうした知見は、抗精神病薬治療に伴う厄介な副作用を考慮すると極めて重要である。

2009年から2年間、トロント大学精神科、Centre for Addiction and Mental Health (CAMH)にてclinical fellowとして赴任し、スーパーバイザー指導の下、実際の診察や処方を行い、画像撮影時の待機医師としての役割を担った。ここでは抗精神病薬による中枢ドパミン遮断に関するpositron emission tomography (PET)を利用した研究や¹¹⁾、抗精神病薬に対する感受性が高い高齢統合失調症において、抗精神病薬減量前後でのPETデータを検討することにより、こうした症例における至適治療域は若年者より低いことを明らかにした重要な試験¹²⁾に貢献することができた（この問題に関するレビューは¹³⁾参照）。加えて、抗精神病薬や抗うつ薬治療によるいわゆるearly response（治療効果はかつて想定されていたよりも早期に、週単位で認めること）が指摘されてきているなか、治療抵抗性統合失調症においてですら、抗精神病薬による治療反応は比較的早期に認められることを示した¹⁴⁾。

統合失調症の評価について

精神科的治療を組み立てるには、的確な“診立て”が必要になる。また重症度判定などにしばしば評価尺度が使用される。さらに、治療抵抗性などの用語は、定義に依存する。著者らはこうした問題にも積極的に取り組んできた。従来の統合失調研究では、精神症状評価

としてPositive and Negative Syndrome Scale (PANSS)、錐体外路症状評価としてAbnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)、Barnes Akathisia Rating Scale (BARS)、Simpson Angus Scale (SAS)をセットで評定することが多かった¹⁵⁾。しかしながら前評価には1時間はかかり、多忙な臨床下で行うのは現実的ではない。そこで、統合失調症マネジメントにおいて欠かせない側面を考察の上¹⁶⁾、症状に基づく諸問題および概括的社会機能を幅広く簡便に評定するスケールを開発した¹⁷⁾。さらに、正確な評価はいかなる医療的介入において必須であるが、高い評価者間の一致率が得られているにもかかわらず、評価者間のバラツキ（測定誤差）が問題となるという点を指摘した¹⁸⁾。

治療抵抗性統合失調症（treatment resistant schizophrenia: TRS）は、複数の抗精神病薬による十分期間にわたる治療に反応しないことで定義されることが多かったが、今までその定義に関する明確なコンセンサスはなく、試験間の結果を比較する上での大きな障害となっていた。そこで筆者らはこの問題を包括的にレビューし¹⁹⁾、暫定的なTRSおよび治療反応のコンセンサスを発表した²⁰⁾。2017年に提唱されたTRSおよび治療反応の定義には著者らの提案も一部反映され、全世界的expert panelの中にacademia外ながら入ることができた²¹⁾。また、統合失調治療においてはいわゆる陽性症状が主たる治療のターゲットとされてきたが、治療が奏功するためには他の様々な側面も考慮する必要がある。こうしたなか、評価尺度間の関連の検討²²⁾、さらには社会機能に注目した層別化分類²³⁾、などを発表している。

その他の仕事

本邦では依然クロザピンが使用できる施設が限られている（本来ニーズの高い多くの精神科単科病院では使用できない）現状を勘案し、TRSのマネジメントは重要な課題である。この薬剤に関する治療反応性を予測する因

子に関して検討し²⁴⁾、またその代替として考慮される可能性のある時効性抗精神病薬 (long acting injectable antipsychotics : LAIs) についても考察を展開している²⁵⁾。その他、慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室、精神薬理研究室における中心的 collaborator として多岐にわたる調査・研究に貢献してきており、対象疾患、関心領域は統合失調症にとどまらない。詳細は割愛するが、興味のある方は学内データベースにある、過去の研究歴をご参照されたい。

今後への抱負

これまで主に統合失調症に関する報告が多かったのは、ただ単に自分の置かれたフィールドにそうした症例が多かったことの裏打ちである。あらゆる精神疾患は興味深く、更に良い診断・治療法が必要である。2017年11月より山梨大学医学部精神神経医学・臨床倫理学講座に赴任し、目の当たりにする症例にいくらかの変化はあった。が元来オールラウンダー志向でもあり、“臨床に役立つことなら何でもやってみよう”というスタンスに変化はない。今後は柔軟にフィールドにおけるニーズを的確に掴み、臨床はもちろん、研究、教育を進めていきたい。活気があり生産性の高い教室を構築していくことは急務であり、県内、国内、海外のネットワークを大切にしていきたい。

一連の活動を通して研究をより発展させ、精神疾患に対する既存の薬物療法を最適化し、また精神疾患の病態生理に近づき、より良い診断・治療法を進展させていくことに少しでも貢献していきたい。得体のしれないものを排除しがちなのが“human nature”なのかもしれないが、“知らないことに基づく偏見を払拭する”ことに寄与できたら幸いである。最後に、この場を借りて慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室の八木剛平先生、三村将先生、渡邊衛一郎先生、田中謙二先生、内田裕之先生をはじめとする諸先生方、とりわけ精神薬理研究室のメンバーに謝辞を述べたい。

参考文献

- 1) Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, *et al.*: Reducing the dose of antipsychotic medications for those who had been treated with high-dose antipsychotic polypharmacy: an open study of dose reduction for chronic schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol*, 18(6): 323–329, 2003.
- 2) Suzuki T, Uchida H, Tanaka KF, *et al.*: Revising polypharmacy to a single antipsychotic regimen for patients with chronic schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 7(2): 133–142, 2004.
- 3) Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, *et al.*: A clinical case series of switching from antipsychotic polypharmacy to monotherapy with a second-generation agent on patients with chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 28(2): 361–369, 2004.
- 4) Suzuki T, Uchida H, Takeuchi H, *et al.*: Simplifying psychotropic medication regimen into a single night dosage and reducing the dose for patients with chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 181(3): 566–575, 2005.
- 5) Suzuki T, Uchida H, Takeuchi H, *et al.*: A review on schizophrenia and relapse - A quest for user-friendly psychopharmacotherapy. *Hum Psychopharmacol*, 29(5): 414–426, 2014.
- 6) Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, *et al.*: How effective is it to sequentially switch among Olanzapine, Quetiapine and Risperidone? -A randomized, open-label study of algorithm-based antipsychotic treatment to patients with symptomatic schizophrenia in the real-world clinical setting. *Psychopharmacology (Berl)*, 195(2): 285–295, 2007.
- 7) Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, *et al.*: Effectiveness of antipsychotic polypharmacy for patients with treatment refractory schizophrenia. -An open-label trial of olanzapine plus risperidone for those who failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone-. *Hum Psychopharmacol*, 23(6): 455–463, 2008. doi: 10.1002/hup.959.
- 8) Suzuki T, Uchida H, Takeuchi H, *et al.*: Augmentation of atypical antipsychotics with valproic acid. An open-label study for most difficult patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol*, 24(8): 628–638, 2009. doi: 10.1002/hup.1073.
- 9) Suzuki T, Uchida H: Successful withdrawal from antipsychotic treatment in elderly male inpatients with schizophrenia-Description of four cases and review of the literature. *Psychiatry Res*, 220(1-2): 152–157, 2014. doi: 10.1016/j.psychres.2014.08.024.
- 10) Suzuki T, Uchida H, Takeuchi H, *et al.*: Optimization of psychopharmacotherapy for schizophre-

- nia in a male, locked, non-acute unit serving for persistently ill patients over one year. *Psychiatry Res.* 228(1): 26–30, 2015. doi: 10.1016/j.psychres.2015.03.019.
- 11) Suzuki T, Graff-Guerrero A, Uchida H, *et al.*: Dopamine D(2/3) occupancy of ziprasidone across a day: a within-subject PET study. *Psychopharmacology (Berl)*, 228(1): 43–51, 2013. doi: 10.1007/s00213-013-3012-1.
 - 12) Graff-Guerrero A, Rajji TK, Mulsant BH, *et al.*: Evaluation of Antipsychotic Dose Reduction in Late-Life Schizophrenia: A Prospective Dopamine D2/3 Receptor Occupancy Study. *JAMA Psychiatry.* 72(9): 927–934, 2015. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2015.0891.
 - 13) Suzuki T, Remington G, Uchida H, *et al.*: Management of schizophrenia in late-life with antipsychotic medications: A qualitative review. *Drugs Aging*, 28(12): 961–980, 2011. doi: 10.2165/11595830-000000000-00000.
 - 14) Suzuki T, Remington G, Arenovich T, *et al.*: Time course of improvement with antipsychotic medication in treatment-resistant schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 199(4): 275–280, 2011. doi: 10.1192/bjp.bp.110.083907.
 - 15) Suzuki T: Which rating scales are regarded as 'the standard' in clinical trials for schizophrenia? A critical review. *Psychopharmacol Bull*, 44(1): 18–31, 2011.
 - 16) Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, *et al.*: Treatment target in schizophrenia: A critical review and a clinical suggestion. *Psychopharmacol Bull*, 41(4): 80–102, 2008.
 - 17) Suzuki T, Uchida H, Nomura K, *et al.*: Novel Rating Scales for Schizophrenia – Targeted Inventory on Problems in Schizophrenia (TIP-Sz) and Functional Assessment for Comprehensive Treatment of Schizophrenia (FACT-Sz). *Schizophr Res*, 106(2-3): 328–336, 2008. doi: 10.1016/j.schres.2008.08.013.
 - 18) Suzuki T, Takeuchi H, Nakajima S, *et al.*: Magnitude of rater differences in assessment scales for schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*, 30(5): 607–611, 2010. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181f0bae1.
 - 19) Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, *et al.*: Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review. *Schizophr Res*, 133(1-3): 54–62, 2011. doi: 10.1016/j.schres.2011.09.016.
 - 20) Suzuki T, Remington G, Mulsant BH, *et al.*: Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics: a review and recommendation. *Psychiatry Res*, 197(1-2): 1–6, 2012. doi: 10.1016/j.psychres.2012.02.013.
 - 21) Howes OD, McCutcheon R, Agid O, *et al.*: Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*, 174(3): 216–229, 2017. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503.
 - 22) Suzuki T, Uchida H, Sakurai H, *et al.*: Relationships between global assessment of functioning and other rating scales in clinical trials for schizophrenia. *Psychiatry Res*, 227(2-3): 265–269, 2015. doi: 10.1016/j.psychres.2015.02.024.
 - 23) Suzuki T: Subtyping Schizophrenia by Social Functioning - a Pragmatic Proposal for Clinics and Research. *Psychiatr Q*, 89(3): 533–538, 2018. doi: 10.1007/s11126-017-9558-z.
 - 24) Suzuki T, Uchida H, Watanabe K, Kashima H: Factors associated with response to clozapine in schizophrenia: A review. *Psychopharmacol Bull*, 44(1): 32–60, 2011.
 - 25) Suzuki T: A further consideration on long-acting injectable versus oral antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a narrative review and critical appraisal. *Expert Opin Drug Deliv*, 13(2): 253–264, 2016. doi: 10.1517/17425247.2016.1115479.