

特集 2 精神疾患治療におけるニューロモジュレーションの現状と開発の動向**3. 治療抵抗性統合失調症の ¹H-MRS 研究**

垂水 良介*, 中島振一郎*

抄録: 統合失調症 (SZ) では、病態生理としてドパミン (DA) 仮説が提唱され、この仮説に基づいて創薬がされてきた。約 3 割の SZ 患者は DAD2 受容体遮断薬に反応せず、治療抵抗性統合失調症 (TRS) とされる。TRS の病態を DA 仮説で説明するには限界があり、包括的な新しい仮説としてグルタミン酸 (Glu) 仮説が提唱されてきた。近年プロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー (¹H-MRS) を用いて脳の局在で Glu 系神経代謝物の濃度が異なることが報告されており、Glu 神経系の異常が示唆されている。Glu 仮説の観点から TRS の病態解明や新たな治療薬の開発が期待される。

日本生物学的精神医学会誌 33 (2) : 77-81, 2022

Key words : schizophrenia, antipsychotics, dopamine hypothesis, glutamate hypothesis, treatment resistance

はじめに

近年、脳内の化学物質が測定できるプロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー (proton magnetic resonance spectroscopy : ¹H-MRS) が多くの研究で脳疾患の病態解明に活用されている。¹H-MRS は核磁気共鳴現象を利用して、生体内の化学物質を非侵襲的に測定する技術である。臨床応用は進んでおり、脳神経内科・外科領域で腫瘍性病変や虚血性病変に対する評価が行われているが精神科での臨床応用はほとんどない。¹H-MRS では脳内の関心領域の分子構造や環境によって原子核の共鳴周波数が異なるため、¹H-MRS では信号を発した化学物質の種類を同定できる。原子核軌道電子の量の違いを定量し、得られる周波数の異なりをケミカルシフトという。代表的な物質としては、グルタミン酸 (Glu) やグルタミン (Gln) は N-アセチルアスパラギン酸 (N-acetylaspartate : NAA)、コリン (Cho)、クレアチン (Cr) などがあり、Glu と Gln は、脳内に存在するアミノ酸、NAA は神経細胞、Cho は細胞膜、Cr は膠細胞を反映していると言われている。ここで脳内の活動の多くは、Glu 作動性ニューロンによるものであり、神経伝達物質としての役割を Glu が担っ

ている一方で、Glu の全量と神経伝達の関連性は十分な報告がない。

1. 統合失調症の病態を説明するドパミン仮説

統合失調症 (SZ) では、線条体における前シナプスのドパミン (DA) 機能亢進が幻覚や妄想などの陽性症状に関係し、大脳皮質の DA 機能低下が意欲低下や感情鈍麻、無為自閉などの陰性症状に関係している。病態生理として DA 仮説が提唱され、SZ の症状が DA 神経系の異常に関連するという仮説である³⁾。これは抗精神病薬がすべて DAD2/3 受容体遮断作用を持つ¹⁵⁾ことが重要な役割を果たしている。また、アンフェタミンが健常者 (HC) において DA の放出を引き起こし^{19, 29, 30)}、SZ 患者の症状に似た所見を出現させ^{2, 12, 19)}、SZ 患者の症状を増悪させる^{1, 31)}こともこの仮説を支持する²²⁾。近年、技術の進歩により MRI で黒質のニューロメラニンを測定することにより DA の活動を間接的に測定することができるようになった。SZ のニューロメラニンの蓄積を調べ、HC と比較した研究をまとめたメタアナリシスでは、死後脳研究 2 報、MRI 研究 5 報の計 7 報が該当し、全体で SMD = 0.33、MRI 研究に

Proton magnetic resonance spectroscopy studies in patients with severe treatment-resistant schizophrenia

*慶應義塾大学医学部精神・神経科 (〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35) Ryosuke Tarumi, Shinichiro Nakajima : Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan

【垂水 良介 E-mail : ryosuke1114@gmail.com】

【中島振一郎 E-mail : shinichiro.l.nakajima@gmail.com】

絞ると $SMD = 0.37$ と、HC と比較して SZ のニューロメラニン濃度に亢進を認めており、DA 仮説の一部を支持している⁴⁰⁾。

SZ において、線条体の前シナプスの DA 機能亢進が陽性症状をもたらしている一方、大脳皮質における DA 機能低下が認知機能障害や陰性症状をもたらしており、脳の部位によって過活動と低活動が混在しているというのが現代の DA 仮説であり¹⁴⁾、以上の知見が根拠になっている。

2. DA 仮説の限界と Glu 仮説

SZ のすべてを DA 仮説だけで説明するのは難しい。SZ のうち 2 割、治療低抗性統合失調症 (treatment-resistant schizophrenia : TRS) の 7 割は発症時から薬物療法に治療抵抗性である²⁸⁾。TRS において前シナプスの DA は非 TRS よりも低下しており^{5, 13)}、治療前の DA 合成能は非 TRS よりも TRS のほうが低い²⁰⁾ 可能性がある。死後脳研究においても非 TRS よりも TRS のほうがシナプスの DA が低い³⁷⁾。また、Vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT2) 阻害薬であるテトラベナジンは前シナプスの DA を減少させる作用があるが、TRS 患者においてプラセボに比べて有意な効果はなく、これは TRS において前シナプスの DA 機能が亢進していないことを示唆している³⁶⁾。TRS に有効であり保険適用のあるクロザピンは DAD2 受容体遮断作用が小さい²²⁾。

以上の知見から、TRS の病態生理は、DA 神経系との関与の低い SZ のサブタイプの存在が示唆されている。そこで浮上するのが DA 神経系よりも上流にある Glu 神経系の異常で説明する Glu 仮説である。Glu は N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体に作用してパルブアルブミン介在ニューロンを活性化し、海馬の錐体細胞を抑制する^{9, 11)}。この Glu の入力障害され、錐体細胞の脱抑制が起こり、側坐核、扁桃核、前頭前皮質を介してそれぞれ SZ の陽性症状、陰性症状、認知機能障害が起きるといふ仮説である^{9, 11)}。この仮説の根拠となるのは、NMDA 受容体アンタゴニストであるケタミンやフェンシクリジンが HC において SZ 様の陽性症状、陰性症状、認知機能障害を引き起こし^{21, 25)}、抗精神病薬服薬中の SZ 患者の陽性症状、陰性症状、認知機能障害を悪化させる²⁷⁾ という研究や NMDA 受容体アンタゴニストによって生じる精神症状は Glu の negative modulator により改善したが²⁴⁾、D2 受容体アンタゴニストは改善されなかった²³⁾ という研究

などである。また、SZ の生体研究における NMDA 受容体の利用率の低下³⁵⁾、死後脳の解剖での NMDA 受容体の変化が認められ、遺伝研究においても NMDA 受容体遺伝子の異常と SZ のリスクの相関が明らかにされた¹⁴⁾。

中原ら³³⁾ は、¹H-MRS を用いて Glu, Gln, Glx (グルタミン酸+グルタミン)、GABA の 4 つの代謝物濃度を比較した SZ 研究のメタアナリシスを行い、各脳領域に網羅的にまとめた³³⁾。合計 134 本が抽出され、サブグループ解析で各病期や治療反応性による違いを検証し、メタ回帰分析を用いて抗精神病薬や ¹H-MRS の測定手法の影響についても検討した。大脳基底核における Glu および Glx 濃度が SZ 群で健常者と比較して上昇していた。この Glu 系代謝物濃度の上昇は、SZ ハイリスク群や初回エピソード精神病 (first-episode psychotic : FEP) 群で強くみられ、慢性期の SZ 群では効果が減少していた。メタ回帰分析でも患者群の年齢や抗精神病薬の使用率が上がるほど効果が小さくなることが示され、抗精神病薬の使用に伴って大脳基底核における Glu 系代謝物の異常が正常化されることが考えられた。また、ほかにも Midcingulate cortex における GABA 濃度低下や、未治療患者における海馬 Glx の上昇なども認めており、Glu 神経系・GABA 神経系のインバランスが SZ の病態に関与する可能性が示唆された。

3. Glu 仮説に関する ¹H-MRS 研究

近年の神経イメージング研究において、Glu 系神経代謝物の上昇が抗精神病薬に対する治療抵抗性と関係している可能性が示されており^{4, 7, 8, 10, 32, 38)}、特に前帯状皮質 (anterior cingulate cortex : ACC) における Glu 代謝物の上昇は抗精神病薬投与後に寛解に至らなかった FEP の患者⁸⁾ や TRS 患者^{4, 32)} において多く報告されている。また治療によって同部位の Glx が低下する報告がある^{26, 33)}。本稿では、筆者らの行った 2 つの研究について紹介する。1 つ目の研究では、重度の症候性の TRS 患者、非 TRS 患者、および HC における背部 ACC (dACC) と背側尾状核の Glx 濃度を調べた³⁹⁾。特に、TRS のより厳しい基準を採用することにより¹⁶⁾、以前の研究の症状を超える症状のレベルを示した TRS の患者を組み入れた。また、dACC 機能の異常が認知機能障害と関連していることが示唆されていることから、本研究では認知機能障害についても検討した。この研究には TRS 患者 29 人、非 TRS 患者 33 人、

表 ¹H-MRS 研究のまとめ

| 著者 | 対象 | 部位 | 結果 |
|-----------------------------|---------------------------|---------|-------------------|
| ¹ H-MRS 研究のメタ解析 | | | |
| Merritt et al. | SZ vs HC | 基底核 | Glx : SZ > HC |
| Tsugawa et al. | SZ vs HC | 基底核 | Glx : SZ > HC |
| TRS の ¹ H-MRS 研究 | | | |
| Demjaha et al. | TRS vs 非 TRS vs HC | 膝前部 ACC | Glu : TRS > HC |
| Mouchlianitis et al. | TRS vs 非 TRS | 膝前部 ACC | Glu : TRS > 非 TRS |
| Goldstein et al. | TRS vs 非 TRS vs HC | 膝前部 ACC | Glx : n.s. |
| Iwata et al. | URS vs TRS vs 非 TRS vs HC | 背部 ACC | Glx : URS > HC |
| Tarumi et al. | TRS vs 非 TRS vs HC | 背部 ACC | Glx : TRS > HC |

¹H-MRS : 核磁気共鳴スペクトロスコピー, SZ : 統合失調症, HC : 健常者
TRS : 治療抵抗性統合失調症, ACC : 前帯状皮質, Glx : Glu + グルタミン

HC33 人の計 95 人が参加した。dACC の Glx 濃度は、HC よりも TRS の患者で高く、患者群間または非 TRS 群と HC 群の間で有意差はなかった。尾状核において Glx 濃度の群間差はなかった。dACC と尾状核の両方で、Glx 濃度は症状の重症度や認知機能障害と関連しなかった。2 つ目の研究では、クロザピン単独療法を受けている TRS 患者で、症状を有する患者および有さない患者の両方を組み入れた¹⁷⁾。より具体的には、①クロザピンにも抵抗性の超治療抵抗性統合失調症 (ultra-treatment-resistant schizophrenia : URS)、②クロザピン反応性統合失調症 (非 URS)、および③非 TRS の 3 つの群に分けた。この研究の主な目的は、尾状核、dACC および背外側前頭前野 (DLPFC) における Glu 作動性神経代謝産物濃度を患者群および HC 間で比較することであり、URS 患者 26 人、非 URS 患者 27 人、非 TRS 患者 21 人、HC 26 人の計 100 人が参加した。dACC の Glx 濃度は、HC よりも URS 患者で高く、患者群間で有意差を認めなかった。尾状核および DLPFC において、Glx 濃度の群間差はなかった。また、精神病症状と Glu 作動性神経代謝産物濃度とは関連しなかった。

以上の研究結果は、SZ において ACC の Glx 濃度が高いことは、クロザピンを含む抗精神病薬に対する治療抵抗性の共通の生物学的特性であることを示唆している。TRS や URS の基盤となる病態生理を調べた研究はほとんどなく³⁴⁾、現在までにこれらの疾患の頑強な神経画像相関は見いだされていない。一方、抗精神病薬により Glu 系神経代謝物が減少している可能性も唱えられているが現在のところ結果は一貫していない⁶⁾。また、Glu 系神経代謝物の低下があっても治療効果と関係していない可能性もある⁷⁾。さらに、Glu 修飾薬の開発は積極的に行われてきたが、これらが認知機能障害に対して有効で

あるという明確な根拠はない¹⁸⁾。今後の研究は、TRS/URS の神経画像相関やクロザピンの作用機序を解明することが必要である。

本論文に関連し開示すべき利益相反はありません。記載した筆者らの研究に関してすべて倫理的配慮を行っている。

文 献

- 1) Angrist B, Rotrosen J and Gershon S (1980) Differential effects of amphetamine and neuroleptics on negative vs. positive symptoms in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 72 : 17-19.
- 2) Connell PH (1957) Amphetamine Psychosis. *By Med J*, 1 : 582.
- 3) Davis KL, Kahn RS, Ko G, et al (1991) Dopamine in schizophrenia : a review and reconceptualization. *Am J Psychiatry*, 148 : 1474-1486.
- 4) Demjaha A, Egerton A, Murray RM, et al (2014) Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biol Psychiatry*, 75 : e11-13.
- 5) Demjaha A, Murray RM, McGuire PK, et al (2012) Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 169 : 1203-1210.
- 6) Egerton A, Bhachu A, Merritt K, et al (2017) Effects of antipsychotic administration on brain glutamate in schizophrenia : A systematic review of Longitudinal ¹H-MRS Studies. *Front Psychiatry*, 8 : 66.
- 7) Egerton A, Broberg BV, van Haren N, et al (2018) Response to initial antipsychotic treatment in first episode psychosis is related to anterior cingulate glutamate levels : a multicentre ¹H-MRS study (OPTiMiSE) . *Mol Psychiatry*, 23 : 2145-2155.

- 8) Egerton A, Brugger S, Raffin M, et al (2012) Anterior cingulate glutamate levels related to clinical status following treatment in first-episode schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 37 : 2515-2521.
- 9) Elert E (2014) Aetiology : Searching for schizophrenia's roots. *Nature*, 508 : S2-3.
- 10) Goldstein ME, Anderson VM, Pillai A, et al (2015) Glutamatergic neurometabolites in clozapine-responsive and -resistant schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 18 : pyu117.
- 11) Grace AA (2016) Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci*, 17 : 524-532.
- 12) Griffith JD, Cavanaugh J, Held J, et al (1972) Dextroamphetamine. Evaluation of psychomimetic properties in man. *Arch Gen Psychiatry*, 26 : 97-100.
- 13) Howes O, Egerton A, Demjaha A, et al (2013) The enduring centrality of dopamine in the pathophysiology of schizophrenia : In vivo evidence from the prodrome to the first psychotic episode. Elsevier Inc.
- 14) Howes O, McCutcheon R and Stone J (2015) Glutamate and dopamine in schizophrenia : an update for the 21st century. *J Psychopharmacol*, 29 : 97-115.
- 15) Howes OD, Egerlon A, Allan V, et al (2009) Mechanisms underlying psychosis and antipsychotic treatment response in schizophrenia : insights from PET and SPECT imaging. *Curr Pharm Des*, 15 : 2550-2559.
- 16) Howes OD, McCutcheon R, Agid O, et al (2017) Treatment-resistant schizophrenia : Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on diagnosis and terminology. *Am J Psychiatry*, 174 : 216-229.
- 17) Iwata Y, Nakajima S, Plitman E, et al (2019) Glutamatergic neurometabolite levels in patients with ultra-treatment-resistant schizophrenia : A Cross-Sectional 3T Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *Biol Psychiatry*, 85 : 596-605.
- 18) Iwata Y, Nakajima S, Suzuki T, et al (2015) Effects of glutamate positive modulators on cognitive deficits in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials. *Mol Psychiatry*, 20 : 1151-1160.
- 19) Janowsky DS and Risch C (1979) Amphetamine psychosis and psychotic symptoms. *Psychopharmacology (Berl)* 65, 73-77.
- 20) Jauhar S, Veronese M, Nour MM, et al (2019) Determinants of treatment response in first-episode psychosis : an ¹⁸F-DOPA PET study. *Mol Psychiatry*, 24 : 1502-1512.
- 21) Javitt DC and Zukin SR (1991) Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 148 : 1301-1308.
- 22) Kaar SJ, Natesan S, McCutcheon R, et al (2020) Antipsychotics : Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*, 172 : 107704.
- 23) Krystal JH and D'Souza DC (2011) Comment on "ketamine has equal affinity for NMDA receptors and the high-affinity state of the dopamine D (2) receptor". *Biol Psychiatry*, 50 : 555.
- 24) Krystal JH, Abi-Saab W, Perry E, et al (2005) Preliminary evidence of attenuation of the disruptive effects of the NMDA glutamate receptor antagonist, ketamine, on working memory by pretreatment with the group II metabotropic glutamate receptor agonist, LY354740, in healthy human subjects. *Psychopharmacology* 179, 303-309.
- 25) Krystal JH, Kaper LP, Seibyl JP, et al (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*, 51 : 199-214.
- 26) Kubota M, Moriguchi S, Takahata K, et al (2020) Treatment effects on neurometabolite levels in schizophrenia : A systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *Schizophr Res*, 222 : 122-132.
- 27) Lahti AC, Koffel B, LaPorte D, et al (1995) Subanesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 13 : 9-19.
- 28) Lally J, Ajnakina O, Di Fort M, et al (2016) Two distinct patterns of treatment resistance : clinical predictors of treatment resistance in first-episode schizophrenia spectrum psychoses. *Psychol Med*, 46 : 3231-3240.
- 29) Laruelle M, Abi-Dargham A, van Dyck CH, et al (1995) SPECT imaging of striatal dopamine release after amphetamine challenge. *J Nucl Med*, 36 : 1182-1190.
- 30) Leyton M, Boileau I, Benkelfat C, et al (2022) Amphetamine-induced increases in extracellular dopa-

- mine, drug wanting, and novelty seeking : a PET/[11C] raclopride study in healthy men. *Neuropsychopharmacology*, 27 : 1027-1035.
- 31) Lieberman JA, Kane JM and Alvir J (1987) Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*, 91 : 415-433.
- 32) Mouchlianitis E, Bloomfield MA, Law V, et al (2016) Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive. *Schizophr Bull*, 42 : 744-752.
- 33) Nakahara T, Tsugawa S, Noda Y, et al (2021) Glutamatergic and GABAergic metabolite levels in schizophrenia-spectrum disorders : A meta-analysis of ¹H-Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *Mol Psychiatry*, in press.
- 34) Nakajima S, Takeuchi H, Plitman E, et al (2015) Neuroimaging findings in treatment-resistant schizophrenia : A systematic review : Lack of neuroimaging correlates of treatment-resistant schizophrenia. *Schizophr Res*, 164 : 164-175.
- 35) Pilowsky LS, Bressan RA, Stone JM, et al (2006) First in vivo evidence of an NMDA receptor deficit in medication-free schizophrenic patients. *Mol Psychiatry*, 11 : 118-119.
- 36) Remington G, Kapur S, Foussias G, et al (2012) Tetrabenazine augmentation in treatment-resistant schizophrenia : a 12-week, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*, 32 : 95-99.
- 37) Roberts RC, Roche JK, Conley RR, et al (2009) Dopaminergic synapses in the caudate of subjects with schizophrenia : relationship to treatment response. *Synapse*, 63 : 520-530.
- 38) Szulc A, Konarzewska B, Galinska-Skok B, et al (2013) Proton magnetic resonance spectroscopy measures related to short-term symptomatic outcome in chronic schizophrenia. *Neurosci Lett*, 547 : 37-41.
- 39) Tarumi R, Tsugawa S, Noda Y, et al (2019) Levels of glutamatergic neurometabolites in patients with severe treatment-resistant schizophrenia : a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology*, 45 : 632-640.
- 40) Ueno F, Iwata Y, Nakajima S, et al (2021) Neuromelanin accumulation in patients with schizophrenia : A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*, in press.

■ ABSTRACT

Proton magnetic resonance spectroscopy studies in patients with severe treatment-resistant schizophrenia

Ryosuke Tarumi, Shinichiro Nakajima

Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine

The dopamine hypothesis has been proposed as the pathophysiology of schizophrenia (SZ), and drug discovery has been based on this hypothesis. About 30% of SZ patients do not respond to dopamine D2 receptor blockers and are considered to have treatment-resistant schizophrenia (TRS). The DA hypothesis has limitations in explaining the pathogenesis of TRS, and the glutamate (Glu) hypothesis has been proposed as a comprehensive new hypothesis. Recently, magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) has been used to measure the concentrations of Glu neurometabolites, suggesting abnormalities in the Glu nervous system in SZ. The Glu hypothesis is expected to clarify the pathogenesis of TRS and develop new therapeutic agents.

(Japanese Journal of Biological Psychiatry 33 (2) : 77-81, 2022)
