

Glutamatergic Neurometabolite Levels in Patients With Ultra-Treatment-Resistant Schizophrenia: A Cross-Sectional 3T Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study

岩田祐輔^{1,2,3,4}、中島振一郎^{1,4}、Eric Plitman^{1,5}、Fernando Caravaggio^{1,2}、Julia Kim^{1,5}、Parita Shah^{1,5}、Wanna Mar¹、Sofia Chavez^{1,2}、Vincenzo De Luca^{2,3,6}、三村將⁴、Gary Remington^{2,5,6,7}、Philip Gerretsen^{1,2,3,5,6}、Ariel Graff-Guerrero^{1,2,3,5,6}

1 Research Imaging Centre, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada

2 Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

3 Geriatric Mental Health Division, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada

4 慶應義塾大学医学部 精神・神経科学教室

5 Institute of Medical Science, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

6 Campbell Institute Research Program, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada

7 Schizophrenia Division, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Ontario, Canada

[Biological Psychiatry 2019 Apr 1;85(7):596-605]

現在の統合失調症の薬物療法の中心は抗ドパミン作用を持つ抗精神病薬である。しかし、統合失調症患者の3割はこれらドパミン受容体拮抗薬に反応しない。治療抵抗例に最も有効な抗精神病薬はクロザピンだが、クロザピンのドパミン受容体拮抗作用は他の抗精神病薬に比較し低い。また、ポジトロン断層法を使用した研究で治療抵抗例の線条体ドパミン合成能が治療反応例に比較し低いことが報告されている。つまり、治療抵抗例はドパミン以外の病態を含んでいる可能性がある。

新たな統合失調症の病態仮説としてグルタミン酸仮説がある。近年、非クロザピン抗精神病薬治療抵抗例で前帯状回のグルタミン酸濃度が治療反応例に比較し高いことが報告されており、治療抵抗例はドパミンよりグルタミン酸神経伝達の異常がある可能性が示唆されている。しかし、クロザピンにも反応しない超治療抵抗例の脳内グルタミン酸濃度は今まで検討されていない。本研究の目的は超治療抵抗例、クロザピン反応例、非クロザピン反応例、健常者の4群の脳内グルタミン酸濃度の違いを検討することである。

磁気共鳴スペクトロスコピー(point-resolved spectroscopy[PRESS法], echo time=35ms)を使用し線条体(尾状核)、前帯状回、背外側前頭前皮質のグルタミン酸とGlx(グルタミン酸+グルタミン)濃度を測定し、分散分析で群間比較した。治療抵抗の定義は国際ガイドライン(TRRIP guideline, 2016)を使用した。治療反応の定義はクロザピン、非クロザピン共に陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale)の陽性症状下位7項目すべてが3(軽度)以下、かつ臨床全般印象・重症度スコア(Clinical Global Impression severity Scale)が3(軽度)以下であることとした。

超治療抵抗例26名、クロザピン反応例27名、非クロザピン反応例21名、健常者26名の計100名が解析に含まれた。分散分析で前帯状回のGlx濃度に群間で差が認められた($F_{3,96}=2.93$, $p=0.038$)、グルタミン酸濃度は群間で差はなかった。事後解析で超治療抵抗例の前帯状回Glx濃度が健常者に比較し高いことが明らかになった(21.92 ± 3.14 vs. 20.06 ± 2.06 , $p=0.034$)。尾状核、背外側前頭前皮質では群間でグルタミン酸、Glx濃度の差はなかった。

本研究はクロザピンにも反応しない超治療抵抗例で前帯状回グルタミン酸濃度が高いことを明らかにした。過去の研究では非クロザピン抗精神病薬治療抵抗例で前帯状回グルタミン酸濃度が高いことが報告されている。前帯状回でグルタミン酸濃度が高いことは非クロザピン抗精神病薬だけではなくクロザピンを含めた治療抵抗例に共通した生物学的特徴である可能性がある。