

**Levels of glutamatergic neurometabolites in patients with severe treatment-resistant schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study**

**重症治療抵抗性統合失調症患者における脳内グルタミン酸系神経代謝物濃度：プロトン核磁気共鳴分光法を用いた研究**

垂水良介<sup>1,2</sup>、津川幸子<sup>1</sup>、野田賀大<sup>1</sup>、Eric Plitman<sup>3,4</sup>、本多栞<sup>5</sup>、松下佳鈴<sup>6</sup>、Sofia Chavez<sup>7</sup>、澤田恭助<sup>1</sup>、和田真孝<sup>1</sup>、松井三枝<sup>8</sup>、藤井進也<sup>6</sup>、宮崎貴浩<sup>1</sup>、M. Mallar Chakravarty<sup>3,4,9</sup>、内田裕之<sup>1,7</sup>、Gary Remington<sup>7,10</sup>、Ariel Graff-Guerrero<sup>7,10</sup>、三村將<sup>1</sup>、中島振一郎<sup>1,7</sup>

1 慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室

2 駒木野病院

3 Cerebral Imaging Centre, Douglas Mental Health University Institute, McGill University, Montreal, QC, Canada

4 Department of Psychiatry, McGill University, Montreal, QC, Canada

5 慶應義塾大学 政策・メディア研究科

6 慶應義塾大学環境情報学部

7 Campbell Institute Research Program, Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, ON, Canada

8 金沢大学国際基幹教育院臨床認知科学研究室

9 Department of Biomedical Engineering, McGill University, Montreal, QC, Canada

10 Department of Psychiatry, University of Toronto, Toronto, ON, Canada

[Neuropsychopharmacology 2020 年・45・4・632-40]

〈背景・目的〉統合失調症患者の約30%が抗精神病薬に反応せず、治療抵抗性統合失調症 (treatment resistant schizophrenia: TRS) と見なされる。近年のプロトン核磁気共鳴分光法 (proton magnetic resonance spectroscopy: MRS) を用いた研究によると、グルタミン酸 (glutamate: Glu) 系神経代謝物の高値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いる。いくつかの研究により、特に前帯状皮質 (anterior cingulate cortex: ACC) における Glu 代謝物の高値は抗精神病薬投与後に寛解に至らなかった初回エピソード精神病患者や TRS 患者において報告されている。しかし、過去に報告されている TRS 患者の臨床的重症度は軽度～中等度であったため、日常診療で観察される TRS 患者の臨床像を反映していない。

本研究では、MRS を用いて (PRESS 法, TE=35ms), 重度の症候性の TRS 患者, 非 TRS 患者, 健常者 (healthy controls: HC) における背側前帯状皮質 (dorsal anterior cingulate cortex: dACC) と尾状核の Glu+グルタミン (Glx) 濃度を調べた。

〈方法〉TRS の基準は、抗精神病薬の最適治療を行ったにも関わらず、重度の陽性症状が存在することと定義された [すなわち陽性・陰性症状評価尺度 ((Positive and Negative Syndrome Scale: PANSS) 陽性症状2項目が5以上, または3項目が4以上]。より厳しい基準を採用することにより、以前の研究の重症度を超える症状を示した TRS 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。

〈結果〉本研究には TRS 患者 29 名 (PANSS=111.2±20.4), 非 TRS 患者 33 名 (PANSS=49.8±13.7), HC 33 名の計 95 名が参加した。dACC の Glx 濃度は、HC よりも TRS 患者で高値 (グループ効果:  $F[2, 76] = 4.74$ ,  $p=0.011$ ; TRS vs HC:  $p=0.012$ ) となり、患者群間または非 TRS 患者と HC 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。

〈考察〉以上の研究結果は、統合失調症において dACC の Glx 濃度の高値が、抗精神病薬に対する治療抵抗性に共通する生物学的特性であることを示唆している。TRS の基盤となる病態生理を検証した研究は少なく、本研究は先行研究を再現している。今後は、治療の反応性を予測するモダリティの開発に寄与することを臨床意義としている。