

治療抵抗性統合失調症とクロザピン，グルタミン酸仮説

中島 振一郎

統合失調症患者の約 20～35%が第一選択抗精神病薬に反応しない〔治療抵抗性統合失調症 (TRS)〕。グルタミン酸仮説は統合失調症のメカニズムを説明する重要な仮説である。TRS の共通の生物学的特性として、前帯状回のグルタミン酸作動性神経代謝産物濃度の増加が一貫して報告されている。しかし、TRS やクロザピン抵抗性の基盤となる病態生理を調べた研究はほとんどなく、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。今後の研究では、TRS の神経画像相関とクロザピンの作用機序を解明することが必要である。

＜索引用語：統合失調症，クロザピン，グルタミン酸，治療抵抗性，¹H-MRS＞

はじめに

統合失調症は、世界人口の約 1%が罹患している慢性疾患である。統合失調症は妄想、幻覚などの陽性症状と、感情鈍麻、自発性減退、社会的引きこもりなどの陰性症状、そして認知機能障害を呈する疾患である。統合失調症の治療は、ドパミン D₂受容体の阻害を作用機序とする抗精神病薬を用いた薬物療法が中心となっている。現在、統合失調症の主要な治療法は、ドパミン受容体拮抗作用を伴う抗精神病薬である。抗精神病薬の臨床効果は、統合失調症のドパミン仮説の基礎となっており、異常なドパミン作動性機能が統合失調症の病態生理に関与していると考えられている。しかし、多くの抗精神病薬は陽性症状のみに効き、陰性症状や認知機能障害には臨床的に有意な効果がない。また、統合失調症患者の約 20～35%が第一選択抗精神病薬に反応せず、したがって治療抵抗性統合失調症 (treatment-resistant schizophrenia : TRS) を有すると考えられている^{27,31)}。

クロザピン (clozapine : CLZ) は、TRS に対し、最も有効な抗精神病薬である。他の抗精神病

薬とは対照的に、CLZ はドパミン D₂受容体に対する親和性が低い。他の D₂受容体アンタゴニストが有効でない場合に CLZ が有効であるという事実も、TRS における CLZ の臨床効果が、他のメカニズムと関連している可能性を示唆している。さらに、^[18F]-DOPA 陽電子放出トポグラフィを用いた研究では、治療反応性統合失調症患者 (非 TRS 患者) と比較して、治療の前後で TRS 患者の線条体でのドパミン生成能力が低いことが示されている^{5,6,15)}。まとめると、これらの知見は、TRS の病態生理は、線条体ドパミン濃度の上昇と関連していない可能性があることを示唆している。

I. 統合失調症のグルタミン酸仮説

一方で、グルタミン酸 (glutamate : Glu) 仮説は統合失調症のメカニズムを説明する重要な仮説として数十年前から提唱されてきた^{19,22)}。フェンサイクリジン (PCP) やケタミンといった解離性麻酔薬は NMDA 受容体を阻害する。ケタミンを健常対照者 (healthy control : HC) に投与すると統合失調症様の症状を呈し、抗精神病薬を摂取し

ている慢性統合失調症患者でも症状が悪化した²⁷⁾。ケタミンで引き起こされた機能障害は glutamate negative modulator により改善するが、D₂受容体阻害薬は効果を示さなかった^{20,21)}。加えて、死後脳の解剖では NMDA 受容体の変化がみられ、遺伝研究では NMDA 受容体遺伝子の異常と統合失調症のリスクの相関が明らかにされた¹¹⁾。これらの研究結果が Glu 仮説の根拠となっている。

II. プロトン核磁気共鳴分光法 (¹H-MRS) を用いた統合失調症の研究

近年、核磁気共鳴スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy : MRS) が多くの研究で脳疾患の病態解明に活用されている³⁵⁾。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。核磁気共鳴現象とは、強力な静磁場内で物質に電磁波を加えると原子核が励起状態となる現象である。励起した原子核から放出された信号を MR 機器で受信し、それをフーリエ変換すると周波数-信号強度曲線が得られる。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、MRS では信号を発した化学物質の種類を同定できる。また、周波数ごとのピークの値から化学物質を定量できる。MRS に用いられる原子核の核種は複数存在するが、本稿では現在臨床応用が進んでいるプロトン MRS (¹H-MRS) について説明する。Merritt, K. らは、統合失調症の患者において ¹H-MRS によって測定された Glu 作動性神経代謝産物濃度を調べるためにメタアナリシスを実施した²⁵⁾。このメタアナリシスの主要な目的は、統合失調症のハイリスク群、初回エピソード精神病患者群、慢性統合失調症患者群において脳内 Glu 作動性神経代謝産物を ¹H-MRS で測定したすべての症例対照研究のメタアナリシスを行うことであった。患者もしくはハイリスク群と HC 群の間で Glu 作動性神経代謝産物濃度が比較されているシングルボクセル ¹H-MRS 研究を選定し、1,686 名の患者と 1,451 名の HC のデータを含む 59 の論文が抽出された。変量

効果モデルと逆分散法を用いて、少なくとも 3 つの異なる研究から、各脳領域の Glu 作動性神経代謝産物濃度について別々に効果量を求めた。統合失調症患者の基底核における Glu 濃度と Glu+グルタミン (Glu+グルタミン : Glx) 濃度の上昇、および、内側側頭葉における Glx 濃度の上昇を認めた。サブグループ分析の結果、ハイリスク者における前頭前部の Glx の増加、初回エピソード精神病患者における基底核の Glx 濃度の上昇、および慢性統合失調症患者における前頭白質および内側側頭葉の Glx 濃度の増加を報告した。Glu 作動性神経代謝産物濃度の低下は、どの脳領域でも確認されなかった。また、Glu 作動性神経代謝産物の濃度は、患者の年齢や抗精神病薬の投与、疾患の重症度と有意に関連しなかった。これらの結果は、統合失調症がいくつかの脳領域にわたる Glu 作動性神経代謝産物の濃度の上昇と関連する可能性があることを示唆している。しかし、これらの所見が、高リスク状態、初発エピソード精神病、および慢性統合失調症を含む病期の段階を考慮したことは注目に値する。また、われわれは無投薬統合失調症患者の Glu 作動性神経代謝産物濃度に対するメタアナリシスを行い、無投薬患者と HC との間で、内側前頭皮質の Glx 濃度に有意差がないことを発見した¹³⁾。さらに、最近のメタアナリシスでは、統合失調症患者と HC の間で内側前頭皮質の Glx 濃度に差異がないことが指摘されている²⁵⁾。しかし、これらの研究では、前帯状皮質 (ACC) のなかのボクセルの詳細な位置〔すなわち、pregenual ACC (pgACC) または dorsal ACC (dACC)〕については考慮していない。統合失調症患者の ACC の Glu 作動性神経代謝産物濃度を調べたほとんどの研究で、pgACC の濃度が上昇し、dACC の濃度が低下したことが報告された¹⁴⁾。さらに、7T ¹H-MRS での最近の研究でも、初回エピソード精神病患者の dACC の Glu 濃度が低いことが報告されている³⁴⁾。したがって、異なる脳領域での Glu 作動性神経代謝産物濃度に不均一性がある可能性がある。

Ⅲ. プロトン核磁気共鳴分光法を用いた 治療抵抗性統合失調症の研究

以前の横断的¹H-MRS 研究では、HC および第一選択抗精神病薬に対する反応者（非 TRS 患者）と比較して、TRS 患者では ACC における Glu 濃度の上昇が認められた^{6,26)}。これらの結果は、Glu 作動性神経代謝産物濃度の亢進と TRS との関連性を示唆している。これらの¹H-MRS 研究における TRS の臨床的重症度は軽度から中程度の範囲であり、これは日常臨床でしばしば観察される TRS 患者の臨床像を反映していないことは注目に値する。さらに、これらの研究では、統合失調症の中核症状である認知機能障害については検討していない。重度の症状を有する TRS 患者の Glu 作動性機能障害をよりよく理解するには、さらなる研究が必要である。

TRS 患者の 40~70%が CLZ に反応しないことも報告されている¹⁶⁾。この一群は超治療抵抗性統合失調症（ultra-resistant schizophrenia: URS）を有すると考えられ、この臨床反応の差は、URS と CLZ 反応性統合失調症（以下、非 URS）との間で病態生理学的メカニズムが異なる可能性があることを示唆する。1つの先行研究が、URS 患者、非 URS 患者、第一選択抗精神病薬反応者（非 TRS）、および HC の間で、Glu および Glx の濃度を比較している⁹⁾。この研究では、背外側前頭前皮質（DLPFC）における Glx 濃度は、非 TRS 患者よりも URS 患者で低かったが、被殻の Glx 濃度は、URS 患者のほうが非 URS 患者および非 TRS 患者よりも高かった。しかし、この研究では、患者が CLZ 以外にも抗精神病薬を服薬している状態で、URS と非 URS を区別した。さらに、症候の重症度の状態効果を最小限にするために、URS および非 URS の両方で、軽症の患者を含めた。さらに、この研究では、CLZ 治療前の過去の治療の失敗は考慮していないため、患者は副作用または以前の投薬に対する不耐性のために CLZ を開始した可能性がある。したがって、軽症 URS 患者が CLZ または抗精神病薬の追加により治療効果を認めているかどうかは不明であった。

Glu 作動性神経代謝異常と TRS との関係をさらに明らかにするために、われわれは、2つの研究を行った。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 dACC と背側尾状核の Glx 濃度を調べた³²⁾。以前の研究のほとんどは、TRS 患者の ACC における異常な Glu 作動性神経代謝産物濃度を示唆しているため、dACC を関心領域として選択した。背側尾状核のドーパミン作動性機能の増加と精神病症状との関係を示唆する先行研究に基づいて²⁴⁾、背側尾状核を選択した。統合失調症患者のシナプス前ドーパミン機能の HC に比して最も顕著な増加が報告されている連合線条体の機能的区分を代表して、尾状核ボクセルを尾状核の背部に配置した。また、特に、TRS のより厳しい基準を採用することにより¹²⁾、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、異常な dACC 機能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^{3,7,23,28,33)}。2つ目の研究では、CLZ 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¹⁴⁾。より具体的には、①URS、②非 URS、および③非 TRS の3つの群に分けた。さらに、非 CLZ 抗精神病薬に対する治療抵抗性を確立するために、既存のガイドラインを利用した。この研究の主な目的は、尾状核、dACC および 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 群間で比較することであった。

すべての参加者は、8チャンネルヘッドコイルを備えた 3T GE ディスカバリー MR750 スキャナーで撮像した。参加者はまた、三次元 IR で作成した T1 強調磁気共鳴イメージング（MRI）撮像を行った。¹H-MRS は point-resolved spectroscopy [PRESS, TE=35 ms, TR=2000 ms, スペクトル幅=5,000 Hz, 4,096 データ点, 128 回の水抑制, 16 回の水非抑制, 8 回の励起 (NEX)] を用いて撮像した。シミングは、ボクセルからの抑制されていない水信号で測定された半値全幅 (FWHM) ≤12 Hz を条件に行われた。¹H-MRS ボ

クセルを左背部尾状部 (連合線条体) (ボクセルサイズ=7.5 mL), 両側 dACC (ボクセルサイズ=9.0 mL), および左 DLPFC (ボクセルサイズ=13.5 mL) に配置した。水抑制スペクトルは, LCMoel を用いて分析した。代謝産物濃度は, LCMoel によって提供される, TE (=35 ms) に一致するフィールドの適切な基礎セットで推定した。次に, 各代謝産物のピーク面積を抑制されていない水信号のピーク面積に正規化することにより, 代謝産物濃度を施設単位で表した。本研究では, 主要関心対象の神経代謝産物は Glx とした。SD 値% が 20% 以上の場合, その後の分析から除外した。FSL の FIRST ツールを用いて T1 強調 MRI を灰白質 (gray matter : GM), 白質 (white matter : WM), 脳脊髄液 (cerebrospinal fluid : CSF) に分割した。「Gannet」(<http://www.gabamrs.com>) を用いて, 分割した T1 強調画像上のボクセルサイズおよび位置のマスクを作成した。スキャナー内の空間座標を利用して, 関心領域 (ROI) における CSF の一部について神経代謝産物濃度の補正を行った。

主要な統計解析として Glx 濃度の群間差を調べた。最初に, Glx 濃度を, 分散分析 (ANOVA) を用いて群間で比較した。次に, 年齢, ボクセル脳組織内の GM 比 [GM/(GM+WM)], および群間で有意に異なるスペクトル品質値を制御して, 共分散の分析を行った。喫煙状況およびクロロプロマジン換算 1 日用量を個別に制御しながら, ANOVA を使用して患者群についてのさらなる分析を行った。

1 つ目の研究には, TRS 患者 29 名, 非 TRS 患者 33 名, HC 33 名の計 95 名が参加した。その結果, 群間で dACC の Glx 濃度に有意な差が生じた。dACC の Glx 濃度は, HC 群よりも TRS 患者群で高く, 患者群間または非 TRS 患者群と HC 群の間で有意差はなかった。尾状核においても Glx 濃度の群間差はなかった。dACC と尾状核の両方で, TRS 患者と非 TRS 患者の両群または患者群全体で, Glx 濃度は陽性・陰性症状評価尺度総点またはサブスケール得点¹⁷⁾, Repeatable Battery

for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) 総点またはサブスケール得点²⁹⁾, または Executive Interview 得点と関連しなかった³⁰⁾。

2 つ目の研究には, URS 患者 26 名, 非 URS 患者 27 名, 非 TRS 患者 21 名, HC 26 名の計 100 名が参加した¹⁴⁾。群間で dACC の Glx 濃度に有意差が生じる傾向があり, GM 比を制御した後で有意になった。尾状核および DLPFC において, Glx 濃度の群間差はなかった。精神病症状と Glu 作動性神経代謝産物濃度との関係を検討すると, 患者サンプル全体において, Glx 濃度は, 陽性・陰性症状評価尺度総点またはサブスケール得点とは関連しなかった。本研究は, 有症状の URS 患者群, 非 URS 患者群, および非 TRS 患者群, ならびに HC 群の尾状核, dACC, および DLPFC における Glx 濃度を比較した最初の¹H-MRS 研究である。

われわれの知る限り, 6 つの前向き研究が統合失調症の ACC の Glu 作動性神経代謝産物濃度に対する抗精神病薬の効果を調べており, その結果は一貫していない。3 件の研究では Glu 作動性神経代謝産物濃度の減少が報告され^{4,8,10)}, 1 件では増加が報告され¹⁾, 2 件の研究では変化がみられなかった^{2,18)}。しかし, これらの研究のなかで, 統合失調症の非治療患者の dACC Glx 濃度に対する抗精神病薬の効果を前向きに調べたのは 2 つだけであり, リスペリドンまたはアリピプラゾールによる 6 週間の治療後に Glx 濃度の変化は認められなかった^{2,18)}。これらの研究は, 統合失調症患者の抗精神病薬投与が dACC Glx 濃度に直接影響を与えないことを示唆している。

Egerton, A. らは, 治療前の pgACC の Glu 濃度が高いほど, 4 週間で寛解する可能性が低く, 抗精神病薬治療後の pgACC の Glu 濃度の低下は治療応答に関連しないことを報告した⁸⁾。同様に, 以前の横断¹H-MRS 研究では, TRS 患者では, HC または治療に反応した患者と比較して, pgACC の Glu 作動性神経代謝産物濃度が高いことが報告されている^{6,26)}。これらの知見は, dACC の Glx 濃度が HC よりも URS 患者で高かったというわれわれの結果と一致している。まとめると, われわれ

の研究の結果は、より高い濃度の Glu 作動性神経代謝産物が、CLZ 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の 1 つであることを示唆している。

Goldstein, M. E. らはわれわれの 2 つ目の研究と同様の群における被殻と DLPFC の Glx 濃度を比較し⁹⁾、われわれの研究では尾状核、ACC、DLPFC を調べた¹⁴⁾。Goldstein らは、URS 患者は DLPFC の Glx 濃度が非 TRS 患者よりも低かったと報告している。この知見と一貫し、われわれのデータは、UTR 患者の DLPFC において、非 TRS 患者よりも数値的に低い Glu 濃度を示した。一方、われわれは、尾状核における Glx 濃度の群の間の違いを観察しなかったが、Goldstein らは、URS および非 TRS の患者は、非 URS 患者よりも被殻の Glx 濃度が低かったことを示した。この不一致は、①われわれは背側尾状核にボクセルをおき、Goldstein らは被殻においたこと、②われわれは症状のある URS を組み入れたが、Goldstein らは、軽度の URS 患者を組み入れたこと、に起因する可能性がある。著しい症状重症度の違いにもかかわらず、URS、非 URS および非 TRS 群の間で、いずれの部位においても Glx 濃度に有意差はなかった。これはまた、症候性の患者群と非症候性の患者群との比較でも同様であった。さらに、症状重症度と Glx 濃度との間のいかなる関連もなかった。ゆえに、尾状核、dACC および DLPFC における¹H-MRS で測定された Glx 濃度は、症状の重症度と関連しているようではなかった。これらの知見と同様に、最近のメタアナリシスでは、統合失調症患者の Glu 作動性マーカーと症状の重症度との間に有意な相関は認められなかった^{14,25)}。しかし、本研究では、組み入れ基準の結果として、中程度の症状の重症度の患者はいなかったことに留意すべきである。患者集団において、Glx 濃度と症状の重症度との間の関連性を明らかにするためには、より広い範囲の症状の重症度およびより敏感な臨床尺度を必要とする可能性がある。

また、われわれの両研究にはいくつかの限界が

ある。第一に、¹H-MRS は、Glu 作動性神経代謝産物の神経伝達物質または小胞および代謝プールを区別することができない。第二に、予定通り、100 名の対象を含めることができたが、各グループ内のサンプルサイズは依然として小さくなる可能性がある。第三に、神経化学物質濃度は CSF 比で補正したが、この研究では緩和効果は考慮しなかった。第四に、治療の反応性と抵抗性は、横断デザインによる評価時点での症状の重症度に基づいて決定し、症状の重症度に対する抗精神病薬の効果を前方視的に調べなかった。最後に、この研究の横断デザインの性質のために、われわれは、Glx 濃度と抗精神病薬摂取との間の因果関係を決定することができなかった。この問題に取り組むためには、抗精神病薬投与前後の TRS 患者の Glx 濃度の測定を可能にする前向き研究が必要である。

おわりに

統合失調症において ACC の Glx 濃度が高いことは、CLZ 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、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。今後の研究では、TRS/URS の神経画像相関と CLZ の作用機序を解明することが必要である。

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) Aoyama, N., Théberge, J., Drost, D. J., et al. : Grey matter and social functioning correlates of glutamatergic metabolite loss in schizophrenia. *Br J Psychiatry*, 198 (6) : 448-456, 2011
- 2) Bojesen, K. B., Ebdrup, B. H., Jessen, K., et al. : Treatment response after 6 and 26 weeks is related to baseline glutamate and GABA levels in antipsychotic-naïve patients with psychosis. *Psychol Med*, 1-12, 2019 (Epub ahead of print)
- 3) Bush, G., Shin, L. M., Holmes, J., et al. : The Multi-Source Interference Task : validation study with

fMRI in individual subjects. *Mol Psychiatry*, 8 (1) ; 60-70, 2003

4) de la Fuente-Sandoval, C., Reyes-Madriral, F., Mao, X., et al. : Prefrontal and striatal gamma-aminobutyric acid levels and the effect of antipsychotic treatment in first-episode psychosis patients. *Biol Psychiatry*, 83 (6) ; 475-483, 2018

5) Demjaha, A., Murray, R. M., McGuire, P. K., et al. : Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 169 (11) ; 1203-1210, 2012

6) Demjaha, A., Egerton, A., Murray, R. M., et al. : Antipsychotic treatment resistance in schizophrenia associated with elevated glutamate levels but normal dopamine function. *Biol Psychiatry*, 75 (5) ; e11-13, 2014

7) Drevets, W. C., Raichle, M. E. : Suppression of regional cerebral blood during emotional versus higher cognitive implications for interactions between emotion and cognition. *Cognition and Emotion*, 12 (3) ; 353-385, 1998

8) Egerton, A., Broberg, B. V., Van Haren, N., et al. : 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 (11) ; 2145-2155, 2018

9) Goldstein, M. E., Anderson, V. M., Pillai, A., et al. : Glutamatergic neurometabolites in clozapine-responsive and -resistant schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 18 (6) ; pyu 117, 2015

10) Goto, N., Yoshimura, R., Kakeda, S., et al. : Six-month treatment with atypical antipsychotic drugs decreased frontal-lobe levels of glutamate plus glutamine in early-stage first-episode schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 8 ; 119-122, 2012

11) Howes, O., McCutcheon, R., Stone, J. : Glutamate and dopamine in schizophrenia : an update for the 21st century. *J Psychopharmacol*, 29 (2) ; 97-115, 2015

12) Howes, O. D., 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

13) Iwata, Y., Nakajima, S., Plitman, E., et al. : Neuro-metabolite levels in antipsychotic-naïve/free patients

with schizophrenia : a systematic review and meta-analysis of ¹H-MRS studies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 86 ; 340-352, 2018

14) Iwata, Y., Nakajima, S., Plitman, E., et al. : Glutamatergic neurometabolite levels in patients with ultra-treatment-resistant schizophrenia : a cross-sectional 3T proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*, 85 (7) ; 596-605, 2019

15) Jauhar, S., Veronese, M., Nour, M. M., et al. : The effects of antipsychotic treatment on presynaptic dopamine synthesis capacity in first-episode psychosis : a positron emission tomography study. *Biol Psychiatry*, 85 (1) ; 79-87, 2019

16) Kane, J. M., Honigfeld, G., Singer, J., et al. : Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic : results of a US multicenter trial. *Psychopharmacology*, 99 ; S60-63, 1989

17) Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A. : The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*, 13 (2) ; 261-276, 1987

18) Kraguljac, N. V., Morgan, C. J., Reid, M. A., et al. : A longitudinal magnetic resonance spectroscopy study investigating effects of risperidone in the anterior cingulate cortex and hippocampus in schizophrenia. *Schizophr Res*, 210 ; 239-244, 2019

19) Krystal, J. H., Karper, L. P., Seibyl, J. P., et al. : Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry*, 51 (3) ; 199-214, 1994

20) Krystal, J. H., D'Souza, D. C., Karper, L. P., et al. : Interactive effects of subanesthetic ketamine and haloperidol in healthy humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 145 (2) ; 193-204, 1999

21) Krystal, J. H., Abi-Saab, W., Perry, E., et al. : 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 (Berl)*, 179 (1) ; 303-309, 2005

22) Lahti, A. C., Koffel, B., LaPorte, D., et al. : Sub-anesthetic doses of ketamine stimulate psychosis in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 13 (1) ; 9-19,

1995

23) Mayberg, H. S., Liotti, M., Brannan, S. K., et al. : Reciprocal limbic-cortical function and negative mood : converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry*, 156 (5) ; 675-682, 1999

24) McCutcheon, R., Beck, K., Jauhar, S., et al. : Defining the locus of dopaminergic dysfunction in schizophrenia : a meta-analysis and test of the mesolimbic hypothesis. *Schizophr Bull*, 44 (6) ; 1301-1311, 2018

25) Merritt, K., Egerton, A., Kempton, M. J., et al. : Nature of glutamate alterations in schizophrenia : a meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *JAMA Psychiatry*, 73 (7) ; 665-674, 2016

26) Mouchlianitis, E., Bloomfield, M. A., Law, V., et al. : Treatment-resistant schizophrenia patients show elevated anterior cingulate cortex glutamate compared to treatment-responsive. *Schizophr Bull*, 42 (3) ; 744-752, 2016

27) Poels, E. M., Kegeles, L. S., Kantrowitz, J. T., et al. : Imaging glutamate in schizophrenia : review of findings and implications for drug discovery. *Mol Psychiatry*, 19 (1) ; 20-29, 2014

28) Raichle, M. E., Fiez, J. A., Videen, T. O., et al. : Practice-related changes in human brain functional anatomy during nonmotor learning. *Cereb Cortex*, 4 (1) ; 8-26, 1994

29) Randolph, C., Tierney, M. C., Mohr, E., et al. : The

Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status (RBANS) : preliminary clinical validity. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20 (3) ; 310-319, 1998

30) Royall, D. R., Mahurin, R. K., Gray, K. F. : Bedside assessment of executive cognitive impairment : the executive interview. *J Am Geriatr Soc*, 40 (12) ; 1221-1226, 1992

31) Suzuki, T., Remington, G., Mulsant, B. H., et al. : Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics : a review. *Schizophr Res*, 133 (1-3) ; 54-62, 2011

32) Tarumi, R., Tsugawa, S., Noda, Y., et al. : Levels of glutamatergic neurometabolites in patients with severe treatment-resistant schizophrenia : a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Neuropsychopharmacology*, 45 (4) ; 632-640, 2020

33) Vogt, B. A. : Midcingulate cortex : structure, connections, homologies, functions and diseases. *J Chem Neuroanat*, 74 ; 28-46, 2016

34) Wang, A. M., Pradhan, S., Coughlin, J. M., et al. : Assessing brain metabolism with 7-T proton magnetic resonance spectroscopy in patients with first-episode psychosis. *JAMA Psychiatry*, 76 (3) ; 314-323, 2019

35) Wijtenburg, S. A., Yang, S., Fischer, B. A., et al. : In vivo assessment of neurotransmitters and modulators with magnetic resonance spectroscopy : application to schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev*, 51 ; 276-295, 2015

Treatment-resistant Schizophrenia, Clozapine, and Glutamate Hypothesis

Shinichiro NAKAJIMA

Department of Neuropsychiatry, School of Medicine, Keio University

About 20–35% of schizophrenia patients do not respond to first-line antipsychotics (treatment-resistant schizophrenia : TRS). The glutamate hypothesis is an important hypothesis that explains the pathophysiology of schizophrenia. As a common biological property of TRS, increased levels of glutamatergic neurometabolites in the anterior cingulate have been consistently reported. However, few studies have examined the pathophysiology underlying TRS and clozapine resistance, and to date no robust neuroimaging correlates for these conditions have been found. Future studies need to elucidate the neuroimaging correlates of TRS and the mechanism of action of clozapine.

< Author's abstract >

< **Keywords** : schizophrenia, clozapine, glutamate, treatment resistance, ^1H -MRS >
