



難治性精神疾患のプレシジョン・メディシン

中島 振一郎

精神疾患による苦痛や負担を軽減すべく、さまざまな治療が行われるが、既存の治療が奏効しない場合がある。特に複数の特定の薬剤を十分期間・十分量投与しても改善しない精神疾患は難治性精神疾患と定義されている。これらは現在治療の標的とされている病態生理とは異なった機序をもち、同じ症状を呈する症候群として診断がつけられていると推測される。本稿では、統合失調症とうつ病に焦点をあて、既存の病態仮説と、技術の発展に伴い新たに提唱された仮説、および新規薬剤治療とニューロモジュレーション治療を紹介する。難治性疾患の治療を進展させるにあたり、生物学的かつ臨床的な異質性と生物学的併存性を認識しつつ、病態を解明していくことが必要である。このために、国際的にデータを共有してサンプル数を拡大し、人工知能や機械学習を用いてビッグデータを解析し、新たなフェノタイプを探索しようとするバイオタイピング研究が進められている。

索引用語

統合失調症，うつ病，ディープ・フェノタイピング

はじめに

精神科診療を行っていくうえで、薬物治療・心理療法が奏効しない難治性精神疾患は重大な課題である。一般的に精神疾患に罹患することで精神的、社会的、経済的な機能が低下することが多いとされており、難治性であるという事実は、その期間を増長させるため患者のQOLが大きく損なわれることになる。また、難治性患者のほうが非難治性患者より年間の医療費が有意に高いことが報告されており⁵⁷⁾、医療経済的にも大きな負担となっている。

このように、患者、医療者、国家のどの立場からでも難治性精神疾患は負担となっており、解決すべき問題である。そのために、難治性精神疾患の病態解明と、治療の最適化、

現在の治療に代わる新規の治療の開発といったことが国内外で進められている。そして、このような潮流の障壁となっているのが精神疾患の臨床的かつ生物学的な異質性と併存性の問題である。本稿では、統合失調症とうつ病に焦点をあて、難治性疾患の疫学と病態、治療開発の現状を概論し、その後、自験例を交えて、異質性と併存性の解明に取り組むディープ・フェノタイピング研究について理念を紹介する。

1. 難治性統合失調症の疫学と病態

統合失調症とは、幻覚や妄想などの陽性症状、意欲低下や社会的引きこもりなどの陰性症状、認知機能障害に特徴づけられる精神疾患である⁵³⁾。世界の人口の1%が罹患し

著者所属：慶應義塾大学医学部精神神経科学教室

編 注：本特集は第119回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに齋藤正範（帝京大学医学部附属溝口病院精神神経科）を代表として企画された。

doi：10.57369/pnj.24-098

ていると言われており、最近のメタアナリシスによるとやや男性が多いと示されている⁴⁶⁾。統合失調症は慢性疾患であり、罹患することによって社会的孤立や職業的な問題を抱えることが多い⁸⁾。日常生活においても食生活の乱れ、体重増加、喫煙、違法薬物使用の併存が健常者 (healthy control : HC) よりも高頻度にみられ、平均寿命を 13~15 年縮めると言われている³⁴⁾。また、自殺率も 5% と高い数字となっている³⁵⁾。

統合失調症の治療は、抗精神病薬を継続的に投与することが一般的である^{2,65)}。抗精神病薬は、1950 年代にクロロプロマジンが幻覚や妄想といった精神症状を改善させることが発見されたことに端を発し、多くの抗精神病薬が開発された⁵⁾。いずれもドパミン D₂受容体拮抗薬あるいはドパミン D₂受容体部分作動薬と呼ばれ、ドパミン D₂受容体遮断作用をもっている⁹³⁾。これらの薬物は陽性症状に対して最も有効で、陰性症状や認知機能障害に対しては最小限の効果しかない²⁹⁾。

統合失調症の機序として、ドパミン仮説が広く定説とされている。ドパミン神経系は、中脳辺縁系、中脳皮質系、黒質線条体系、下垂体漏斗系の 4 つの回路があるが、統合失調症においては、黒質線条体における前シナプスのドパミン神経の機能が亢進し、ドパミン放出が増加し、シナプス後部のドパミン D₂受容体が過剰に刺激されて陽性症状が生じると推定されている^{14,55,56)}。これは、抗精神病薬がすべてドパミン D₂受容体遮断作用をもつ⁸¹⁾という事実や、アンフェタミンが HC においてドパミンの放出を引き起こし⁴³⁾、統合失調症患者の症状に似た所見を出現させることもこの仮説を支持する^{11,27)}。加えて、ポジトロン断層法 (positron emission tomography : PET) または単一光子放射断層撮影 (single photon emission computed tomography : SPECT) を用いた研究のメタアナリシスで、統合失調症患者は HC と比較して線条体でのドパミンの合成と放出が亢進していたこともドパミン仮説を支持する^{33,36,71)}。

抗精神病薬を使用して黒質線条体系のドパミンの過剰な伝達を阻害し、陽性症状が改善する患者は数多くいるが³⁶⁰⁾、なかには治療が奏効しない患者も一定数いる。2 剤以上の抗精神病薬を十分な量、十分な期間用いても症状が消退しない統合失調症は難治性統合失調症 (treatment resistant-schizophrenia : TRS) と定義され³⁷⁾、TRS は統合失調症の 30% を占める^{10,47)}。TRS の薬物治療としてはクロザピン (clozapine : CLZ) が唯一有効とされている。CLZ の作用機序は解明されておらず、他の抗精神病薬とは

対照的にドパミン D₂受容体に対する親和性が低いにもかかわらず、難治性の陽性症状に有効性を示す⁴⁸⁾。また、PET 研究で抗精神病薬によるドパミン D₂受容体の占拠率が 95% 以上であっても、臨床的改善がみられなかった TRS 患者において、高用量でもドパミン D₂受容体の占拠率が 80% にしか届かない CLZ 治療で精神症状が改善していた^{77,82,83)}。加えて、TRS 患者と非 TRS 患者または HC のドパミン合成能を比較した PET 研究においても、TRS 患者では非 TRS 患者や HC と比べてドパミン合成能が低い、または同程度であることが複数の論文で示されている^{15,44,50)}。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ドパミン濃度が低い⁷²⁾。これらの事実から、統合失調症にはドパミン仮説以外の病態仮説がある可能性が示唆される。その候補として挙げられるのがグルタミン酸 (glutamate : Glu) 仮説である。

Glu 仮説は統合失調症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⁵²⁾。Glu は海馬において N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-methyl-D-aspartate : 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、錐体細胞を抑制する。この NMDA 受容体への入力障害され、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統合失調症の陽性症状、陰性症状、認知機能障害が起きるという仮説である^{18,26)}。この仮説は NMDA 受容体拮抗薬の使用により、陽性症状と陰性症状の両方を含む統合失調症様の精神病症状が発現し、抗精神病薬を投薬されている慢性統合失調症患者でも症状が増悪したことに由来する。なお、ケタミンで引き起こされた精神病症状は glutamate negative modulator により改善するが、抗精神病薬には反応しなかった^{45,52,61,64,70)}。

近年、技術が発展し、プロトン磁気共鳴分光法 (proton magnetic resonance spectroscopy : ¹H-MRS) を用いて脳内の特定部位における神経伝達物質の濃度を測定できるようになった。この ¹H-MRS を用いた先行研究の個別データに基づく最近のメタアナリシスでは、統合失調症患者では、内側前頭前皮質 (medial prefrontal cortex : mPFC) および前帯状皮質 (anterior cingulate cortex : ACC) の Glu 作動性代謝物レベルが、HC と比較して低いことが報告されている⁵⁹⁾。Nakahara, T. らは、精神病リスクの高い人、初回精神病患者、統合失調症患者を含む統合失調症スペクトラム障害に関する ¹H-MRS 研究のメタアナリシスを行った⁶³⁾。134 の研究が組み込まれ、統合失調症スペクトラム障害の患者 7,993 名と 8,744 名の HC を解析した結

果、統合失調症患者では HC と比較して、大脳基底核の Glu および Glx (Glu+グルタミン)、視床の Glu、側頭葉白質の Glx レベルが高かった。TRS 群では背側前帯状皮質 (dorsal anterior cingulate cortex : dACC) の Glx と Glu レベルが上昇していたが、難治性でない統合失調症群では dACC の Glu レベルが低下していた。

CLZ が無効の TRS 患者を超難治性統合失調症 (ultra resistant schizophrenia : URS) と呼ぶが、URS 患者と TRS 患者、non-TRS 患者、HC を比較した ¹H-MRS 研究では、URS 患者の dACC における Glx レベルが HC よりも高かったことが示された⁴¹⁾。初回精神病患者の治療反応に焦点をあてた前向き研究では、mPFC と ACC の治療前の Glu 代謝物レベルが高いことが、症状の寛解を達成する可能性が低いことと関連していることが指摘されている¹⁷⁾。これらの所見から、統合失調症患者では、大脳基底核や海馬、視床の Glu 濃度の異常が病態に関与しており、mPFC と dACC の Glx レベルが TRS の潜在的予測因子である可能性が示された。

TRS に対する CLZ の作用はわかっていないが、TRS を支える病態生理については、いくつかの研究から重要な知見が得られている。動物実験では、CLZ を mPFC に局所投与すると、NMDA 受容体拮抗薬である MK801 によって誘導される Glu 放出が抑制されることが報告された²²⁾。この所見は、CLZ が異常な Glu 作動性活性の正常化を介して TRS に有効である可能性を示唆している。グリシン調節部位は CLZ が NMDA 受容体を活性化するようにグリシンまたは D-セリンで占められることから⁸⁹⁾、グリシンまたは D-セリン濃度の低下は NMDA 受容体の機能不全を介して TRS の病態生理を誘発する可能性がある⁸⁹⁾。CLZ は、培養アストロサイトと脳脊髄液減少症における L-Glu と D-セリン放出を用量依存的に増加させ、NMDA 受容体のアップレギュレーションを引き起こしたが、ハロペリドールでは NMDA 受容体のアップレギュレーションは起こらなかった⁸⁴⁾。臨床研究では、TRS 患者では CLZ 投与開始前に D-セリン濃度が HC と比較して低下しており、CLZ 投与後に両群間の差が消失したことが報告されている。さらに、CLZ 投与は TRS 患者の血漿グリシン濃度を上昇させた⁹²⁾。また、D-セリンまたはグリシンの投与は、非 CLZ 系抗精神病薬を服用している TRS 患者の症状を改善したが⁸⁵⁾、CLZ を服用している TRS 患者の症状は改善しなかったことから、CLZ は糖調節部位を介して NMDA 受容体系にアゴニスト作用を有することが示唆された^{19,86)}。

II. 統合失調症の治療開発の現状

TRS の治療として、CLZ 以外の薬物療法は現在のところ承認されていないが、臨床試験中の新規薬剤は存在する。その 1 つが、ザノメリン-トロスピウム (xanomeline-trospium : KarXT) である。KarXT は、抗コリン剤であるトロスピウム (trospium) と、ムスカリン受容体アゴニストであるザノメリン (xanomeline) の組み合わせで構成されている。ザノメリンは、ドパミン D₂ 受容体をブロックしない M₁ および M₄ 優先的ムスカリン受容体アゴニストである⁴²⁾。一方、トロスピウムはザノメリンが引き起こす副作用を軽減する役割をもっている。

米国では、2023 年に統合失調症患者における KarXT の有効性と安全性を評価した第Ⅲ相臨床試験 (EMERGENT-2) まで実施されている⁴⁹⁾。EMERGENT-2 は、5 週間の入院期間のなかで、18~65 歳の統合失調症診断を受けた患者が参加し、被験者はランダムに KarXT またはプラセボに割りあてられ、結果は陽性・陰性症状評価尺度 (Positive and Negative Syndrome Scale : PANSS) のスコアの変化に設定された。252 名の患者がランダムに割りあてられ、KarXT 群はプラセボ群と比較して、5 週目の PANSS 総スコアが 9.6 ポイント低下した [95% 信頼区間 (confidence interval : CI) -13.9~-5.2]。副作用としては便秘、胃不快感、頭痛、嘔気、嘔吐、高血圧、めまいが最も一般的だった。これらの結果は、ムスカリン受容体に作用する新しいクラスの抗精神病薬としての KarXT の可能性を示唆している。

TAAR1 (trace amine-associated receptor 1) アゴニストも近年臨床研究が進められている新規治療薬候補の 1 つである¹⁾。TAAR1 とは、脳内の神経伝達物質のバランスに関与する受容体であり、TAAR1 アゴニストは、この受容体を活性化することによって、ドパミン、セロトニン、ノルアドレナリンなどの神経伝達物質の放出を調節する⁷⁵⁾。この事実は動物実験と、TAAR1 を標的とするさまざまな選択的薬物の開発によって示され、TAAR1 アゴニストが精神障害の治療に役立つ可能性が示唆された。TAAR1 と統合失調症治療との関係性は、TAAR1 活性化によって線条体のドパミン作動性シグナルが減少し、PFC の Glu 作動性シグナルが増強されることから、TAAR1 は統合失調症で観察されるドパミン作動性亢進と Glu 作動性低下の治療のための魅力的な標的となると考えられている。臨床試験

では、TAAR1 作動薬 SEP-363856（ウロタロント）が統合失調症の急性増悪患者を対象とした4週間の無作為化二重盲検プラセボ対照第II相試験において、プラセボに対する有効性を示した^{1,12)}。さらに、ウロタロントは現在の抗精神病薬でみられる錐体外路系、代謝性、その他の副作用の発現率が非常に低いことが示された。この化合物は現在、第III相試験まで進んでいる³²⁾。一方で、代謝不良による極端な濃度上昇のために第I相試験で中止となったTAAR1 部分作動薬も存在する²⁰⁾。このように、有効性のばらつきや予期しない副作用が出現する原因として、ヒトとげっ歯類のTAAR1 に対するTAAR1 アゴニストの結合親和性の違いの調査が不十分であることが考えられ、ヒトへの応用のためにさらに最適化する必要がある。

III. 難治性うつ病の疫学

うつ病とは、抑うつ気分もしくは興味や喜びの喪失が一定期間以上続き、日常生活に支障をきたす疾患のことである。現在、すべての年齢層を合わせて2億6,400万人以上が罹患している¹⁶⁾。うつ病性障害は発症年齢が若いことが多く⁷⁹⁾、それに伴う医療・社会的負担は甚大である²³⁾。初回うつ病エピソード後の生涯における再発は特に問題であり、75～90%と推定されている²⁵⁾。うつ病の治療には選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI）や、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor：SNRI）が広く用いられている。

これらが開発され広く使用されるようになった背景にはうつ病の病態にセロトニンやノルアドレナリン、ドパミンといったモノアミン系がかかわっているとするモノアミン仮説があるが、この仮説は、最初に抗うつ薬として使用されたイミプラミンが強いノルアドレナリン再取り込み阻害作用をもち合わせていること^{24,76)}や、一部の三環系抗うつ薬はセロトニン再取り込み阻害作用をもつこと⁷³⁾などを契機に動物実験が進められて確立されていったものである。

うつ病の薬物療法の奏効率については、これまでに大規模な臨床試験がいくつか行われている。2006年に実施されたSequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression（STAR*D）試験では、4回の抗うつ薬治療（14ヵ月以内）後の累積寛解率は67%であり、大うつ病患者の10～20%は2年以上にわたって有意に症状が残っていた⁷⁴⁾。これは、同じ診断をもつ人々のなかに多様な症状、

発症年齢、リスクファクター、合併症が存在しており、多様な病態および成因があり、それらが複雑に絡み合っていることを示しているからだと考えられている。

一般的に、2剤以上の抗うつ薬を十分期間、十分量使用しても寛解が得られないうつ病は、難治性うつ病（treatment resistant depression：TRD）と定義されている⁶⁾。TRDの治療としては、診断の見直しや薬剤や心理療法による増強療法や電気けいれん療法（electroconvulsive therapy：ECT）などが現在行われているが⁹⁰⁾、本稿では承認されている治療については触れず、未承認の治療を中心に触れていく。

IV. うつ病の治療開発の現状

ケタミンは、TRDに対する治療選択肢として広く研究されているNMDA受容体拮抗薬であり、速効性抗うつ薬と考えられている。より最近のエビデンスでは、ケタミンの抗うつ作用は、NMDA受容体作用の下流にある α -アミノ-3-ヒドロキシ-5-メチル-4-イソオキサゾールプロピオン酸（ α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid：AMPA）受容体への作用によるものが少なくとも一部であるとされている⁹⁴⁾。ケタミンの治療実績は、複数の二重盲検ランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）やメタアナリシスに裏付けられている。2023年に報告された403名のTRD患者に対するケタミンとECTを比較した二重盲検RCTでは、治療前後の抑うつ症状スコアの自己記入式簡易抑うつ症状尺度（Quick Inventory of Depressive Symptomatology Self Report：QIDS-SR）を比較し評価した治療効果は、ケタミン群では195名中108名（55.4%）に、ECT群では170名中70名（41.2%）に認められ、ケタミンはECTと同等の治療効果があると示された³⁾。ケタミンによる副作用は悪心、頭痛と血圧高値であった。治療期間に新たに自殺念慮を訴えた人は、ケタミン群で195名中4名、ECT群で170名中2名で、行動化した例はいずれもなかった。278名（ケタミン群141名、ECT群137名）を対象とした5件のRCTの系統的レビューとメタアナリシスでは、治療後1週間の抑うつ状態の評価において、ECTはケタミンより優れていることが示された〔標準化平均差（standardized mean difference：SMD）-0.45, 95%CI -0.75～-0.14〕。また、治療反応率、寛解率でもECTが優れていた⁵⁸⁾。ケタミンはECTに変わる治療となることが期待されるが、ケタミンと

ECTをどのように使い分けるかは今後検討すべき課題である。

シロシピンは、精神展開剤に分類されるトリプタミン系アルカロイドであり、マジックマッシュルームと呼ばれるキノコから単離された天然化合物である⁶⁹⁾。シロシピンは主に5-HT_{2A}受容体作動薬として作用する。シロシピンの正確な作用機序は完全には解明されていないが、シロシピンの抗うつ作用は、5-HT_{2A}受容体作用に関連した下流のプロセスによって媒介されると提唱されている⁵⁴⁾。うつ病に対するシロシピンの臨床研究が進められており、TRDにおける抗うつ効果は認められている。12名のTRD患者を対象とした英国のオープン試験では、シロシピン投与1週間後にはQIDS-SR総点が平均19.2点から7.4点に改善し、その効果は6ヵ月後まで維持されていた⁷⁾。この研究では、一過性の不安や軽度の頻脈が頻繁にみられたものの、物質の忍容性は比較的良好であった。TRDを含むうつ病患者596名を組み入れた、シロシピン投与群と対照群を比較したメタアナリシスでは、両群のSMDが-0.78 [95% CI: (-1.06, -0.51), $P < 0.00001$]と有意な差を認め、シロシピンの有効性が示された³⁰⁾。その効果は12ヵ月間の観察研究から、1年間持続しうることが言われている²⁸⁾。一般的な副作用として、嘔気、血圧上昇、頭痛、倦怠感、不安などを認めたが、いずれの試験においても重篤な副作用は認めなかった³⁰⁾。シロシピン支援心理療法における心理療法の意味づけ、シロシピンのTRDへの治療効果の機序など、今後、検討されていくことが期待される。

反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation: rTMS) は左背外側前頭前皮質 (DLPFC) を標的とした非侵襲的な脳刺激法で、抗うつ作用が認められている。本邦では、1剤以上の抗うつ薬による十分な薬物療法によっても期待される治療効果が認められない、あるいは不耐性のため抗うつ薬を十分量使用できない中等症以上の成人 (18歳以上) のうつ病に適応がある⁶⁶⁾。rTMSでは、頭皮の表層に設置した磁気コイルに電流を流し、頭皮、頭蓋骨、髄膜を通過する高強度磁場を発生させて神経組織を興奮させる³¹⁾。同じ脳部位で高周波の興奮を繰り返すと、長期増強^{39,67)}として知られる過程を経てシナプスが強化され、機能的結合性が変化する³⁹⁾。中核的な抑うつ症状に対するrTMSのメカニズムは、左DLPFCから前帯状皮質膝下部への間接的な抑制性機能的結合を介して部分的に媒介されると仮定されている^{21,51,68,78)}。rTMSのより効率的な形態として、間欠的θバースト刺激 (intermittent the-

ta burst stimulation: iTBS) が米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) で承認されており、これはrTMS治療セッションの時間を37分から3分へと大幅に短縮し³⁸⁾、同等の抗うつ反応をもたらすことができる⁴⁾。iTBSで治療を行ったRCTでは、患者の32%に寛解が、49%に反応がみられた⁴⁾。複数のニューロモジュレーション治療を行った113件の臨床試験を組み込んだメタアナリシスでは、iTBSがシャム刺激と比較して有効性が示されている⁶²⁾。さらに、治療時間を短縮する試みもされている。現在、FDAで承認されている治療プロトコルは、600iTBSパルスの刺激セッションを6週間毎日行うことになっているが、スタンフォード大学では、連続5日間1日あたり10回のiTBSセッション (1セッションあたり1,800パルス、セッション間隔は50分) を、各参加者の左DLPFCの領域に行う独自のiTBS治療プロトコルを作成した⁹¹⁾。この効果と安全性を評価したオープンラベル試験⁹⁾では、治療を受けることができた21名中19名が寛解基準を満たした。また、1ヵ月が経過したのちも70%の患者において治療反応が残存した。寛解を得るまでにかかった平均日数は2.30日 (標準偏差1.13; ~23) で、重篤な副作用も認められなかった。

V. ディープ・フェノタイピング研究の理念

上述のように、TRSやTRDに対し、多様な薬物治療が開発されているが、将来、心理療法を含め、これらの治療を、どのような対象にどのようなステージで行っていくべきかは今後の検討が必要であり、精神疾患に対するプレジジョン・メディシンの研究と実装化が求められている。

精神疾患の病態仮説は、既存の治療薬の機序から発想を得て提唱されてきた。しかし、TRSとTRDを代表とする難治性精神疾患は、それらの仮説とは異なる病態をもちながら同じ診断名がつけられるような症状を呈しているのではないかと予想される。したがって、各疾患の病態を解明していくことが、今後の難治性精神疾患の理解および治療につながると考えられる。病態解明をしていくうえで、生物学的異質性と生物学的併存性に取り組むことが特に重要である。

生物学的異質性は、1つの診断のなかに多様な病態があることをいい、上記の例でいくと統合失調症のなかに線条体のドパミン濃度の上昇が陽性症状の原因となっている患者のほかに、ドパミンは正常値だが、dACCとmPFCの

Glu 濃度の低下がみられる患者と dACC に Glu 濃度の上昇がみられる患者などが存在していることが挙げられる⁶³⁾。

生物学的併存性は、異なる疾患同士で重複する生物学的性質を持ち合わせていることをいう。例えば、統合失調症と双極性障害はともに神経細胞の活動にかかわる複数の遺伝子を共通にもっていることがわかっている^{13,87)}。また、この2つの疾患に限らず、あらゆる精神疾患において1つの向精神薬が疾患非特異的に奏効することも生物学的併存性を支持するものである。これらの研究が進むことにより、疾患の病態を理解できるようになるだけでなく、患者のリスク評価や各患者群に最適な治療を提供したり、診断分類自体の見直しができるようになると考えられる。

今後取り組むべき課題として、現在治療ターゲットとされていない症状へのアプローチも必要である。例えば、統合失調症であれば陽性症状が中心であるが、認知機能障害、陰性症状、自殺性など、治療選択肢が限られているものがあり、広義の難治性と考えられる。統合失調症では、陰性症状や認知機能障害が陽性症状よりも社会機能障害への寄与度が高い。世界的な TRS の概念のコンセンサスをまとめている Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) 委員会はこういった症状に基づく診断基準も提唱している³⁷⁾。

精神疾患の病態を把握するために多様なアプローチの研究が進められているが、患者数が小規模にとどまることが研究制約として表記されることが多い。国内外で大規模なデータ解析研究が複数行われており、これらは世界各国の脳研究プロジェクトを協調・統合し、脳の構造、機能、発達、および障害に関する深い理解をめざす取り組みであり、異なる国々の主要な脳研究プロジェクトが連携し、資源、データ、研究手法を共有するという特徴がある。この膨大なデータから生理学的、生化学的、行動的、環境的など、多次元のデータソースから個々の情報を集め、人工知能や機械学習を用いて疾患の新たなフェノタイプやバイオタイプを探索する試みがされている。これをディープ・フェノタイプ研究と呼ぶ。ディープ・フェノタイプ研究の利点は膨大なデータを扱い、解析が困難な多次元の要素を解析できることであり、今まで辿り着かなかったフェノタイプを打ち出すことができる可能性を秘めている。

ディープ・フェノタイプ研究・データに対して数理モデルを用いた研究は黎明期にあり、統合失調症の神経画像研究では嚆矢となった自験例を紹介する。ディープ・フェノタイプ研究の例として、われわれのグループは統合失

調症患者 110 名 (non-TRS = 46 名, TRS = 64 名) と HC 52 名の頭部 MRI を用いて、皮質厚に焦点をあてて解析した。non-TRS と TRS の患者は 65% と 78% の精度で HC から分類され、曲線化面積 (area under the curve : AUC) は 0.69 と 0.85 ($P = 0.014$ および < 0.001) であった。左側頭平面と左前部島/下前頭回は、non-TRS と TRS の両方の分類に寄与した。左錐体上回は non-TRS にのみ、右上側頭溝と右外側眼窩前頭皮質は TRS にのみ寄与した。TRS と non-TRS は皮質レベルで一部共通の特徴を共有するが、右上側頭溝と右外側眼窩前頭皮質で差別化できることがわかった⁴⁰⁾。また、Subtype and Stage Inference (SuStaIn) を用いた国際多施設研究⁸⁰⁾では、統合失調症の難治性や CLZ 治療と、脳構造変化の疾患進行パターンとの関連が見いだされた。177 名の統合失調症患者の脳形態 MRI から、データ駆動型の機械学習モデルを用いて脳形態変化の疾患進行パターンを解析したところ、皮質下構造の萎縮が先行するタイプ、皮質厚の菲薄化が先行するタイプ、淡蒼球の肥大に皮質厚の菲薄化が続くタイプの3つに分類された。難治性は病期ステージの進行度と有意に関連していた。統合失調症の新たな病期進行サブタイプとステージ分類を明らかにし、難治性との臨床的関連を見いだした。

このようにして得られたバイオタイプからさらに病態生理研究を進めることができる。Tsugawa, S. らは構造コバリアンスネットワークという手法を用いて、先に挙げた TRS の脳構造指標の相関が強いことを示した。このことは島や下側頭回、眼窩部を中心とするネットワークの結合性の上昇が難治性に関係することを示唆している⁸⁸⁾。各バイオタイプに対して病態の解明をしていくことで、新規治療法の開発が可能となり、バイオタイプを構成するバイオマーカーの中で診療面で簡易に利用可能なものを用いたクローズド・ループ治療も可能となると想定される。

おわりに

精神疾患は病態理解が進んでいない領域である一方、技術の進歩もあり、研究面でも治療開発の面でも発展が著しい領域である。病態を生物学的異質性、生物学的併存性の観点から解明し、バイオタイプ・フェノタイプに基づいて患者群を細分化し、それぞれに合った適切な治療を選択していくことが望まれる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

- 1) Achtyes, E. D., Hopkins, S. C., Dedic, N., et al. : Ulotaront : review of preliminary evidence for the efficacy and safety of a TAAR₁ agonist in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 273 (7) ; 1543-1556, 2023
- 2) American Psychiatric Association : The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, 3rd ed. American Psychiatric Publishing, Washington, D. C., 2020
- 3) Anand, A., Mathew, S. J., Sanacora, G., et al. : Ketamine versus ECT for nonpsychotic treatment-resistant major depression. *N Engl J Med*, 388 (25) ; 2315-2325, 2023
- 4) Blumberger, D. M., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., et al. : Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D) : a randomised non-inferiority trial. *Lancet*, 391 (10131) ; 1683-1692, 2018
- 5) Boyd-Kimball, D., Gonczy, K., Lewis, B., et al. : Classics in chemical neuroscience : chlorpromazine. *ACS Chem Neurosci*, 10 (1) ; 79-88, 2019
- 6) Brown, S., Rittenbach, K., Cheung, S., et al. : Current and common definitions of treatment-resistant depression : findings from a systematic review and qualitative interviews. *Can J Psychiatry*, 64 (6) ; 380-387, 2019
- 7) Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., et al. : Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression : an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*, 3 (7) ; 619-627, 2016
- 8) Charlson, F. J., Ferrari, A. J., Santomauro, D. F., et al. : Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia : findings from the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr Bull*, 44 (6) ; 1195-1203, 2018
- 9) Cole, E. J., Stimpson, K. H., Bentzley, B. S., et al. : Stanford Accelerated Intelligent Neuromodulation Therapy for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry*, 177 (8) ; 716-726, 2020
- 10) Conley, R. R., Kelly, D. L. : Management of treatment resistance in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 50 (11) ; 898-911, 2001
- 11) Connell, P. H. : Amphetamine psychosis. *Br Med J*, 1 (5018) ; 582, 1957
- 12) Correll, C. U., Koblán, K. S., Hopkins, S. C., et al. : Safety and effectiveness of SEP-363856 in schizophrenia : results of a 6-month, open-label extension study. *CNS Spectr*, 26 (2) ; 148-149, 2021
- 13) Craddock, N., Sklar, P. : Genetics of bipolar disorder. *Lancet*, 381 (9878) ; 1654-1662, 2013
- 14) Cumming, P., Abi-Dargham, A., Gründer, G. : Molecular imaging of schizophrenia : neurochemical findings in a heterogeneous and evolving disorder. *Behav Brain Res*, 398 ; 113004, 2021
- 15) 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
- 16) Doukani, A., Cerga Pashoja, A., Fanaj, N., et al. : Organizational readiness for implementing an internet-based cognitive behavioral therapy intervention for depression across Community Mental Health Services in Albania and Kosovo : directed qualitative content analysis. *JMIR Form Res*, 5 (11) ; e29280, 2021
- 17) 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
- 18) Elert, E. : Aetiology : searching for schizophrenia's roots. *Nature*, 508 (7494) ; S2-3, 2014
- 19) Evins, A. E., Fitzgerald, S. M., Wine, L., et al. : Placebo-controlled trial of glycine added to clozapine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 157 (5) ; 826-828, 2000
- 20) Fowler, S., Kletzl, H., Finel, M., et al. : A UGT2B10 splicing polymorphism common in african populations may greatly increase drug exposure. *J Pharmacol Exp Ther*, 352 (2) ; 358-367, 2015
- 21) Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., et al. : Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biol Psychiatry*, 72 (7) ; 595-603, 2012
- 22) Fukuyama, K., Kato, R., Murata, M., et al. : Clozapine normalizes a glutamatergic transmission abnormality induced by an impaired NMDA receptor in the thalamocortical pathway via the activation of a group III metabotropic glutamate receptor. *Biomolecules*, 9 (6) ; 234, 2019
- 23) GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators : Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*, 392 (10159) ; 1789-1858, 2018
- 24) Glowinski, J., Axelrod, J. : Inhibition of uptake of tritiated-noradrenaline in the intact rat brain by imipramine and structurally related compounds. *Nature*, 204 ; 1318-1319, 1964
- 25) Gotlib, I. H., Goodman, S. H., Humphreys, K. L. : Studying the intergenerational transmission of risk for depression : current status and future directions. *Curr Dir Psychol Sci*, 29 (2) ; 174-179, 2020
- 26) Grace, A. A. : Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci*, 17 (8) ; 524-532, 2016
- 27) Griffith, J. D., Cavanaugh, J., Held, J., et al. : Dextroamphetamine. Evaluation of psychomimetic properties in man. *Arch Gen Psychiatry*, 26 (2) ; 97-100, 1972
- 28) Gukasyan, N., Davis, A. K., Barrett, F. S., et al. : Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder : prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol*, 36 (2) ; 151-158, 2022
- 29) Haddad, P. M., Correll, C. U. : The acute efficacy of antipsychotics in schizophrenia : a review of recent meta-analyses. *Ther Adv Psychopharmacol*, 8 (11) ; 303-318, 2018
- 30) Haikazian, S., Chen-Li, D. C. J., Johnson, D. E., et al. : Psilocybin-assisted therapy for depression : a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*, 329 ; 115531, 2023
- 31) Hallett, M. : Transcranial magnetic stimulation and the human

- brain. *Nature*, 406 (6792) ; 147-150, 2000
- 32) Heffernan, M. L. R., Herman, L. W., Brown, S., et al. : Ulotaront : a TAAR1 agonist for the treatment of schizophrenia. *ACS Med Chem Lett*, 13 (1) ; 92-98, 2022
 - 33) Hietala, J., Syvälahti, E., Vuorio, K., et al. : Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naïve schizophrenic patients. *Lancet*, 346 (8983) ; 1130-1131, 1995
 - 34) Hjorthøj, C., Stürup, A. E., McGrath, J. J., et al. : Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*, 4 (4) ; 295-301, 2017
 - 35) Hor, K., Taylor, M. : Suicide and schizophrenia : a systematic review of rates and risk factors. *J Psychopharmacol*, 24 (4 Suppl) ; 81-90, 2010
 - 36) Howes, O. D., Williams, M., Ibrahim, K., et al. : Midbrain dopamine function in schizophrenia and depression : a post-mortem and positron emission tomographic imaging study. *Brain*, 136 (Pt 11) ; 3242-3251, 2013
 - 37) 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
 - 38) Huang, Y. Z., Rothwell, J. C. : The effect of short-duration bursts of high-frequency, low-intensity transcranial magnetic stimulation on the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*, 115 (5) ; 1069-1075, 2004
 - 39) Huerta, P. T., Volpe, B. T. : Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. *J Neuroeng Rehabil*, 6 ; 7, 2009
 - 40) Itahashi, T., Noda, Y., Iwata, Y., et al. : Dimensional distribution of cortical abnormality across antipsychotics treatment-resistant and responsive schizophrenia. *Neuroimage Clin*, 32 ; 102852, 2021
 - 41) 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
 - 42) Janicak, P. G., Marder, S. R., Tandon, R., et al. : Schizophrenia : Recent Advances in Diagnosis and Treatment. Springer Science & Business, Berlin, 2014
 - 43) Janowsky, D. S., Risch, C. : Amphetamine psychosis and psychotic symptoms. *Psychopharmacology (Berl)*, 65 (1) ; 73-77, 1979
 - 44) Jauhar, S., Veronese, M., Nour, M. M., et al. : Determinants of treatment response in first-episode psychosis : an ¹⁸F-DOPA PET study. *Mol Psychiatry*, 24 (10) ; 1502-1512, 2019
 - 45) Javitt, D. C. : Glutamate and schizophrenia : phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors, and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol*, 78 ; 69-108, 2007
 - 46) Jongsma, H. E., Turner, C., Kirkbride, J. B., et al. : International incidence of psychotic disorders, 2002-17 : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*, 4 (5) ; e229-e244, 2019
 - 47) Kane, J. M., Meltzer, H. Y., Carson, W. H. Jr., et al. : Aripiprazole for treatment-resistant schizophrenia : results of a multicenter, randomized, double-blind, comparison study versus perphenazine. *J Clin Psychiatry*, 68 (2) ; 213-223, 2007
 - 48) Kapur, S., Seeman, P. : Antipsychotic agents differ in how fast they come off the dopamine D2 receptors. Implications for atypical antipsychotic action. *J Psychiatry Neurosci*, 25 (2) ; 161-166, 2000
 - 49) Kaul, I., Sawchak, S., Correll, C. U., et al. : Efficacy and safety of the muscarinic receptor agonist KarXT (xanomeline-trospium) in schizophrenia (EMERGENT-2) in the USA : results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase 3 trial. *Lancet*, 403 (10422) ; 160-170, 2024
 - 50) Kim, E., Howes, O. D., Veronese, M., et al. : Presynaptic dopamine capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia taking clozapine : an [¹⁸F]-DOPA PET study. *Neuropsychopharmacology*, 42 (4) ; 941-950, 2017
 - 51) Kito, S., Hasegawa, T., Takamiya, A., et al. : Transcranial magnetic stimulation modulates resting EEG functional connectivity between the left dorsolateral prefrontal cortex and limbic regions in medicated patients with treatment-resistant depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 29 (2) ; 155-159, 2017
 - 52) 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
 - 53) Liddle, P. F. : The symptoms of chronic schizophrenia. A re-examination of the positive-negative dichotomy. *Br J Psychiatry*, 151 ; 145-151, 1987
 - 54) Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., et al. : The therapeutic potential of psilocybin. *Molecules*, 26 (10) ; 2948, 2021
 - 55) Maia, T. V., Frank, M. J. : An integrative perspective on the role of dopamine in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 81 (1) ; 52-66, 2017
 - 56) 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
 - 57) McIntyre, R. S., Alsuwaidan, M., Baune, B. T., et al. : Treatment-resistant depression : definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*, 22 (3) ; 394-412, 2023
 - 58) Menon, V., Varadharajan, N., Faheem, A., et al. : Ketamine vs electroconvulsive therapy for major depressive episode : a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 80 (6) ; 639-642, 2023
 - 59) Merritt, K., McGuire, P. K., Egerton, A., et al. : Association of age, antipsychotic medication, and symptom severity in schizophrenia with proton magnetic resonance spectroscopy brain glutamate level : a mega-analysis of individual participant-level data. *JAMA Psychiatry*, 78 (6) ; 667-681, 2021
 - 60) Miyamoto, S., Duncan, G. E., Marx, C. E., et al. : Treatments for schizophrenia : a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry*, 10 (1) ; 79-104, 2005
 - 61) Morgan, C. J. A., Curran, H. V. : Acute and chronic effects of ket-

- amine upon human memory : a review. *Psychopharmacology* (Berl), 188 (4) ; 408-424, 2006
- 62) Mutz, J., Vipulanathan, V., Carter, B., et al. : Comparative efficacy and acceptability of non-surgical brain stimulation for the acute treatment of major depressive episodes in adults : systematic review and network meta-analysis. *BMJ*, 364 ; 11079, 2019
 - 63) Nakahara, T., Tsugawa, S., Noda, Y., et al. : Glutamatergic and GABAergic metabolite levels in schizophrenia-spectrum disorders : a meta-analysis of ¹H-magnetic resonance spectroscopy studies. *Mol Psychiatry*, 27 (1) ; 744-757, 2022
 - 64) Neill, J. C., Barnes, S., Cook, S., et al. : Animal models of cognitive dysfunction and negative symptoms of schizophrenia : focus on NMDA receptor antagonism. *Pharmacol Ther*, 128 (3) ; 419-432, 2010
 - 65) 日本神経精神薬理学会, 日本臨床精神神経薬理学会編 : 統合失調症薬物治療ガイドライン2022 (https://www.jsnp-org.jp/csrinfo/03_2.html/) (参照 2024-06-11)
 - 66) 日本精神神経学会 : 反復経頭蓋磁気刺激装置適正使用指針 令和6年4月(改訂) (https://www.jspn.or.jp/uploads/uploads/files/activity/Guidelines_for_appropriate_use_of_rTMS_202309.pdf) (参照 2024-06-11)
 - 67) Ogiue-Ikeda, M., Kawato, S., Ueno, S. : The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on long-term potentiation in rat hippocampus depends on stimulus intensity. *Brain Res*, 993 (1-2) ; 222-226, 2003
 - 68) Padmanabhan, J. L., Cooke, D., Joutsa, J., et al. : A human depression circuit derived from focal brain lesions. *Biol Psychiatry*, 86 (10) ; 749-758, 2019
 - 69) Passie, T., Seifert, J., Schneider, U., et al. : The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol*, 7 (4) ; 357-364, 2002
 - 70) Patton, M. H., Bizup, B. T., Grace, A. A. : The infralimbic cortex bidirectionally modulates mesolimbic dopamine neuron activity via distinct neural pathways. *J Neurosci*, 33 (43) ; 16865-16873, 2013
 - 71) Reith, J., Benkelfat, C., Sherwin, A., et al. : Elevated dopa decarboxylase activity in living brain of patients with psychosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91 (24) ; 11651-11654, 1994
 - 72) Roberts, R. C., Roche, J. K., Conley, R. R., et al. : Dopaminergic synapses in the caudate of subjects with schizophrenia : relationship to treatment response. *Synapse*, 63 (6) ; 520-530, 2009
 - 73) Ross, S. B., Renyi, A. L. : Inhibition of the uptake of tritiated 5-hydroxytryptamine in brain tissue. *Eur J Pharmacol*, 7 (3) ; 270-277, 1969
 - 74) Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., et al. : Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps : a STAR*D report. *Am J Psychiatry*, 163 (11) ; 1905-1917, 2006
 - 75) Rutigliano, G., Accorroni, A., Zucchi, R. : The case for TAAR₁ as a modulator of central nervous system function. *Front Pharmacol*, 8 ; 987, 2017
 - 76) Schildkraut, J. J. : The catecholamine hypothesis of affective disorders : a review of supporting evidence. 1965. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 7 (4) ; 524-533 ; discussion 523-524, 1995
 - 77) Seeman, P., Corbett, R., Van Tol, H. H. : Atypical neuroleptics have low affinity for dopamine D2 receptors or are selective for D4 receptors. *Neuropsychopharmacology*, 16 (2) ; 93-110 ; discussion 111-135, 1997
 - 78) Singh, A., Erwin-Grabner, T., Sutcliffe, G., et al. : Intermittent theta burst stimulation at personalized targets reduces the functional connectivity of the default mode network in healthy subjects. *bioRxiv*, May 24, 646265, 2019 (doi : <https://doi.org/10.1101/646265>)
 - 79) Solmi, M., Radua, J., Olivola, M., et al. : Age at onset of mental disorders worldwide : large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry*, 27 (1) ; 281-295, 2022
 - 80) Sone, D., Young, A., Shinagawa, S., et al. : Disease progression patterns of brain morphology in schizophrenia : more progressed stages in treatment resistance. *Schizophr Bull*, 50 (2) ; 393-402, 2024
 - 81) Stone, J. M., Davis, J. M., Leucht, S., et al. : Cortical dopamine D2/D3 receptors are a common site of action for antipsychotic drugs—an original patient data meta-analysis of the SPECT and PET in vivo receptor imaging literature. *Schizophr Bull*, 35 (4) ; 789-797, 2009
 - 82) Suhara, T., Okauchi, T., Sudo, Y., et al. : Clozapine can induce high dopamine D(2) receptor occupancy in vivo. *Psychopharmacology* (Berl), 160 (1) ; 107-112, 2002
 - 83) Takano, A., Suhara, T., Kusumi, I., et al. : Time course of dopamine D2 receptor occupancy by clozapine with medium and high plasma concentrations. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 30 (1) ; 75-81, 2006
 - 84) Tanahashi, S., Yamamura, S., Nakagawa, M., et al. : Clozapine, but not haloperidol, enhances glial D-serine and L-glutamate release in rat frontal cortex and primary cultured astrocytes. *Br J Pharmacol*, 165 (5) ; 1543-1555, 2012
 - 85) Tsai, G., Yang, P., Chung, L. C., et al. : D-serine added to antipsychotics for the treatment of schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 44 (11) ; 1081-1089, 1998
 - 86) Tsai, G. E., Yang, P., Chung, L. C., et al. : D-serine added to clozapine for the treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 156 (11) ; 1822-1825, 1999
 - 87) Tsuang, M. T., Winokur, G., Crowe, R. R. : Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression and surgical conditions. *Br J Psychiatry*, 137 ; 497-504, 1980
 - 88) Tsugawa, S., Honda, S., Noda, Y., et al. : Associations between structural covariance network and antipsychotic treatment response in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 50 (2) ; 382-392, 2024
 - 89) Uno, Y., Coyle, J. T. : Glutamate hypothesis in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73 (5) ; 204-215, 2019
 - 90) Voineskos, D., Daskalakis, Z. J., Blumberger, D. M. : Management of treatment-resistant depression : challenges and strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 16 ; 221-234, 2020
 - 91) Williams, N. R., Sudheimer, K. D., Bentzley, B. S., et al. : High-dose spaced theta-burst TMS as a rapid-acting antidepressant in highly refractory depression. *Brain*, 141 (3) ; e18, 2018
 - 92) Yamamori, H., Hashimoto, R., Fujita, Y., et al. : Changes in plasma D-serine, L-serine, and glycine levels in treatment-resistant schizophrenia before and after clozapine treatment. *Neurosci*

Precision Medicine for Difficult-to-Treat Illness in Psychiatry

Shinichiro NAKAJIMA

Department of Neuropsychiatry, Keio University School of Medicine

To alleviate the distress and burden caused by psychiatric disorders, various treatments are implemented, but there are cases where existing treatments do not work. Psychiatric disorders that do not improve even after administering multiple specific medications in sufficient durations and doses are defined as treatment-resistant psychiatric disorders. It is hypothesized that these have mechanisms different from the pathophysiology targeted by current treatments and are diagnosed as syndromes presenting the same symptoms. This paper focuses on schizophrenia and depression, introducing existing pathophysiological hypotheses, newly proposed hypotheses following advances in technology, and novel pharmacological and neuromodulation treatments. Advancing the treatment of treatment-resistant disorders requires understanding the biological and clinical heterogeneity and biological coexistence while elucidating the pathophysiology. To this end, international data sharing is being promoted to expand sample sizes, and biotyping studies are advancing using artificial intelligence and machine learning to analyze big data and explore new phenotypes.

Author's abstract

Keywords schizophrenia, depression, deep phenotyping