

博士論文

統合失調症の早期段階におけるミスマッチ陰性電位と
認知機能・全般的社会適応レベルの検討

越山 太輔

【目次】

0.	要旨	5
1.	序文	6
1.1.	統合失調症でみられる症状と疫学	6
1.2.	統合失調症でみられる認知・社会機能障害	7
1.3.	統合失調症における臨床病期	8
1.4.	統合失調症における早期段階	8
1.5.	統合失調症における臨床病期に関連した生物学的指標の重要性	10
1.6.	ミスマッチ陰性電位 (MMN)	12
1.6.1.	MMN	12
1.6.2.	統合失調症でみられる MMN の異常	14
1.6.3.	統合失調症における早期段階の MMN の異常	16
1.6.4.	統合失調症における MMN と認知機能・社会適応レベルの関連	17
1.6.5.	統合失調症における MMN と認知機能・社会適応レベルとの階層的 関連性	18
1.7.	本研究の目的	19
2.	方法	21
2.1.	被験者	21
2.2.	全般的社会適応レベル評価	26

2.3.	認知機能評価	26
2.4.	脳波課題および脳波測定	26
2.5.	脳波データ解析	27
2.6.	統計解析	29
3.	結果	31
3.1.	被験者の特徴	31
3.2.	全般的社会適応レベル評価	31
3.3.	認知機能評価	31
3.4.	MMN	33
3.5.	MMN と認知機能・全般的社会適応レベルの関連	34
3.6.	構造方程式モデリング	38
4.	考察	42
4.1.	統合失調症における早期段階の MMN	42
4.2.	dMMN と全般的社会適応レベルの相関	44
4.3.	fMMN と認知機能の相関	46
4.4.	dMMN と fMMN の性質の違い	46
4.5.	本研究の限界	48
5.	結論	50
6.	謝辞	51

7. 引用文献 ····· 52

0. 要旨

聴覚性ミスマッチ陰性電位 (MMN) は統合失調症の早期段階において、有用な生物学的指標の候補の一つである。MMNには逸脱刺激の音の長さを変えて得られる duration MMN (dMMN) と、音の高さを変えて得られる frequency MMN (fMMN) が存在する。本研究では統合失調症の早期段階におけるdMMN・fMMNと認知機能・全般的社会適応レベルとの関連を検討し、dMMNが発症後早期統合失調症と精神病ハイリスクで全般的社会適応レベルに直接影響を与えることが明らかにされた。よってdMMNは統合失調症の発症前からの病的過程もしくは発達異常を反映し、全般的社会適応レベルに影響を与えていると考えられた。

1. 序文

1.1. 統合失調症でみられる症状と疫学

統合失調症は、幻聴や妄想等の陽性症状、意欲低下や感情の平板化等の陰性症状、言語性記憶や遂行機能等の認知機能低下がみられる精神疾患である (van Os and Kapur, 2009)。生涯有病率は約 0.8 %で男女差はなく、多くが思春期に発症する (Hafner and an der Heiden, 1997)。その予後は、社会適応が良好な群が約 3 割、中等度の症状が持続する群が約 3 割、再発・寛解を繰り返すために入退院を繰り返す群が約 4 割であり、慢性進行性に経過する疾患である (van Os and Kapur, 2009)。全世界での疾患負担 (the global burden of disease) の指標である障害調整生存年数 (disability-adjusted life-years; DALYs) の算出に要する各疾患の障害係数 (disability weights) では、一般身体疾患を含む 220 の疾患のなかで統合失調症の急性期の障害係数がもっとも大きい (Salomon et al., 2012)。よって、統合失調症を若年期に発症しその後の人生を送る方々の負担は非常に大きい。しかし、その病態のほとんどは未解明で、現在の薬物療法等の治療効果は限定的である。陽性症状は比較的薬物療法に対する反応が良いものの、陰性症状および認知機能は難治であり、予後に大きく影響する (Aquila and Citrome, 2015; Iwata et al., 2015; Kaneko and Keshavan, 2012; Nielsen et al., 2015)。よって、統合失調症の病態の解明とそれに基づく新たな治療法の開発が喫緊の課題となっている。

1.2. 統合失調症でみられる認知・社会機能障害

統合失調症をもつ方々は、その症状から社会生活に多くの困難を抱えている。症状のなかでも認知機能障害は日常生活に大きな影響を与えており、遂行機能、注意、記憶、処理速度等さまざまな機能低下がみられる (Dickinson et al., 2007; Saykin et al., 1991; Saykin et al., 1994)。さらに Green らは、統合失調症による社会認知能力について、心の理論 (他者の意図や考えを推し測る能力)、社会的知覚 (人間関係における自身の役割の自覚や社会的文脈の把握力)、社会的知識もしくは社会的スキーマ (社会生活で自身が期待される行動についての自覚)、帰因バイアス (事物の原因を、状況や他者もしくは自身に帰すことができる能力)、感情処理 (感情を知覚し用いる能力) 等に障害があることを報告した (Green et al., 2008)。これらの社会認知能力もまた統合失調症の社会機能に大きく影響し、日常生活能力の低下をきたしている (Green et al., 2018)。さらに Green らは統合失調症における認知機能低下と社会適応レベルとの関連について調べ、言語性記憶のスコアが最も幅広く社会機能と相関すること、注意は社会的問題解決の能力と相関すること、遂行能力は地域での社会生活能力と相関すること、陰性症状は社会的問題解決の能力と相関することを示した (Green, 1996; Green et al., 2000)。したがって統合失調症をもつ人々は社会生活に大きな困難をきたしており、認知機能障害がその最も重要な要因であると考えられる。

1.3. 統合失調症における臨床病期

多くの場合、統合失調症は思春期における発症の前段階と考えられる前駆期を経て発症する。前駆期では、不安、緊張感、抑うつ症状等の非特異的精神症状が出現し、これらが軽快せず次第に学校や職場等の社会での問題が明らかとなってくる (Tandon et al., 2009; Insel, 2010)。そして幻覚・妄想等の陽性症状を示して発症し、徐々に意欲の低下等の陰性症状を示し、認知機能低下が顕著になり、統合失調症の慢性期に移行していく (Tandon et al., 2009)。これまでは、この初回の統合失調症エピソードもしくは慢性期において医療者の支援が開始されることが多かった。

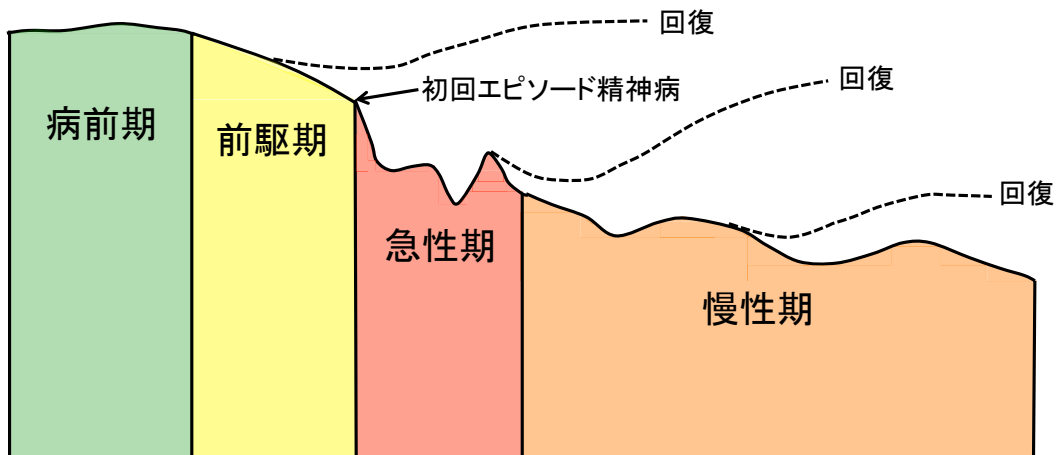


図1 統合失調症における臨床病期

1.4. 統合失調症における早期段階

統合失調症では、より早期の段階から支援を開始することが予後の改善に重要であるという先行研究の知見がある。特に統合失調症発症後5年間は、後の予後に影響す

る臨界期に当たることが示されており、治療の重要性が高い (Crumlish et al., 2009; Birchwood et al., 1998)。さらに精神病未治療期間が短いほど将来の精神症状や社会適応レベルの予後が良いというメタ解析の結果も報告されている (Perkins et al., 2005; Marshall et al., 2005)。そのような観点から、前駆期という後方視的な捉え方で統合失調症発症後に症例を振り返るのではなく、精神病ハイリスク (Ultra-high risk, UHR) という概念により、積極的に早期支援を開始する試みが広がってきている (McGorry et al., 2014; Marshall et al., 2005; Owen et al., 2016; van Os and Kapur, 2009; Perkins et al., 2005)。

UHR の診断基準としては、前駆症状に対する構造化面接である **Structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS)** がよく知られており、日本語版も存在する (Kobayashi et al., 2007; Miller et al., 1999)。SIPS では UHR は 1. 微弱な陽性症状 (attenuated psychotic syndrome, APS)、2. 短期間の間歇的精神病状態 (brief intermittent psychotic syndrome, BIPS)、3. 遺伝的リスクと機能低下 (genetic risk and deterioration syndrome, GRDS)として定義される。微弱な陽性症状は、過去の1年以内に、閾値以下の微弱な精神病症状が始まったか悪化したケースであり、短期間の間歇的精神病状態は、過去の3ヶ月間に精神病状態を体験したけれどもその体験が短期間であったか、稀であったことによって現在精神病症状の診断基準に満たない状態とされる。遺伝的リスクと機能低下は過去の1年以内に、機能の全体的評定尺度 (**Global Assessment of Functioning, GAF**) によって評価された全般的社会適応レベルが30%以上低下してお

り、かつ第1度親族に精神病の既往があるという家族歴を満たすか、精神障害の診断と統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV) によって、本人が統合失調型パーソナリティ障害と診断される場合と定義されている。UHR群のうち、6ヶ月間経過中に18%、1年間に22%、2年間に29%、3年間に36%が統合失調症を発症することがメタ解析の結果で知られている (Fusar-Poli et al., 2012)。

1.5. 統合失調症における臨床病期に関連した生物学的指標の重要性

早期支援をすすめるためには、統合失調症早期段階の病態解明と、それに基づく治療開発が課題である。精神疾患の病態を反映する実用可能な生物学的指標は現状では乏しい。よって統合失調症早期の病態を反映する神経生理学的指標を確立することができれば、その指標をターゲットとした、病態の解明もしくは新規の治療法の開発に向けた基礎科学的なアプローチや臨床的アプローチが可能になる。そのような指標には、統合失調症の臨床症状と関連があり、かつ生物学的基盤の解明に役立つことが求められる。

統合失調症を対象とした多くの生物学的研究がこれまでに行われ、有用な生物学的指標を検討するなかで中間表現型 (エンドフェノタイプともいう) という概念が生まれた。中間表現型は、もともと遺伝学的な研究領域における表現型として概念が確立された。統合失調症や双極性障害等の精神障害においては、遺伝的要因が強く疑わ

れ、リスク遺伝子や原因遺伝子の存在を想定して研究が進んだものの、統合失調症や双極性障害等の疾患そのものを表現型とした場合に、遺伝学的研究との結果が一致しなかった。これを受けて、疾患そのものではなく、遺伝子と疾患という表現型の「中間」に存在する表現型を疾患研究のターゲットにするという考えが生まれ、中間表現型として定義された (Hashimoto, 2016)。統合失調症の中間表現型としては、脳神経画像異常、神経生理学的異常、認知機能障害等がある。脳神経画像検査法の一つである磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging, MRI) を用いて明らかにされた統合失調症での代表的な異常所見として、内側側頭葉構造物 (扁桃核、海馬、海馬傍回)、上側頭回、頭頂葉、皮質下構造物 (小脳、大脳基底核、脳梁、視床) 等の体積減少がある (Okada et al., 2016; Shenton et al., 2001)。認知機能障害については先に述べた通りである。さらに統合失調症の神経生理学的異常には、プレパルス・インヒビション (prepulse inhibition: PPI) の異常や、脳波検査法により測定される P300、ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity, MMN) などの事象関連電位、ガンマ帯域聴性定常反応 (auditory steady-state response: ASSR) の異常所見等が挙げられる (Keshavan et al., 2008)。

これらの指標の中で、MMN はモデル動物を用いた実験がこれまでに多数行われ、生物学的基盤の解明が進みつつある指標であり (Gil-da-Costa et al., 2013; Light and Näätänen, 2013)、かつ認知機能障害や社会機能障害といった臨床的に重要な側面との関連も慢性期の統合失調症で繰り返し報告されている数少ない指標であるため

(Light and Braff, 2005; Thomas et al., 2017)、統合失調症早期の病態の研究を進めるうえで、有力な神経生理学的指標候補になり得ると考えられる。

1.6. ミスマッチ陰性電位 (MMN)

1.6.1. MMN

事象関連電位 (event-related potential) は、外的な刺激や、知覚・思考・認知等の内的事象に時間的に関連して生じる脳の一過性の電位変動である。MMN の測定には、聴覚オッドボール課題を使うことが多い。オッドボール課題では、同じ長さと同じ高さの音 (標準刺激) を繰り返し聞くなかで、長さや高さが異なる音 (逸脱刺激) をランダムに混入させる。測定のあいだ被験者には、刺激音に対する注意を逸らすために、無音の映像を鑑賞させるなどする。標準刺激で生じる事象関連電位と逸脱刺激で生じる事象関連電位では波形が違い、この差波形が MMN である (図 2)。MMN は刺激後 100~200 ms 前後に前頭から中心部に優位に出現する陰性の電位である。MMN にはいくつかの種類があり、なかでも標準刺激から持続時間を逸脱させた、つまり音の長さを変えた逸脱刺激を用いて測定する duration MMN (dMMN)、また標準刺激から周波数を逸脱させた、つまり音の高さを変えた逸脱刺激を用いて測定する frequency MMN (fMMN) が広く研究に使われている。

MMN は、感覚刺激に対する前注意的 (pre-attentive) な検出過程を反映する事象関連電位として、1978 年にフィンランドの Näätänen らによってはじめて報告された

(Näätänen et al., 1978)。当初は注意との関連で議論されることが多かったが、次第に関連した研究が進み、MMN のメカニズムの説明を試みる新たなモデルが近年報告されている。そのひとつとして、Phillips らは健常者での脳磁図によりベイズモデルを用いた研究で、MMN が反映する神経ネットワークとして、両側の一次聴覚野、上側頭回、背外側前頭前野を含めた前頭側頭ネットワークについて示した (Phillips et al., 2015)。そのモデルでは、前頭葉への予期入力 (expectancy input) が重要な役割を担い、脳は外界からの感覚入力をもとに内的処理を経て、予測を立て、さらなる外界からの感覚入力をもとに予測誤差 (prediction error) を検出し、それをもとにまた予測を立てるといった処理を連続して行っており (predictive coding)、MMN はその predictive coding を反映する指標であるとされる。

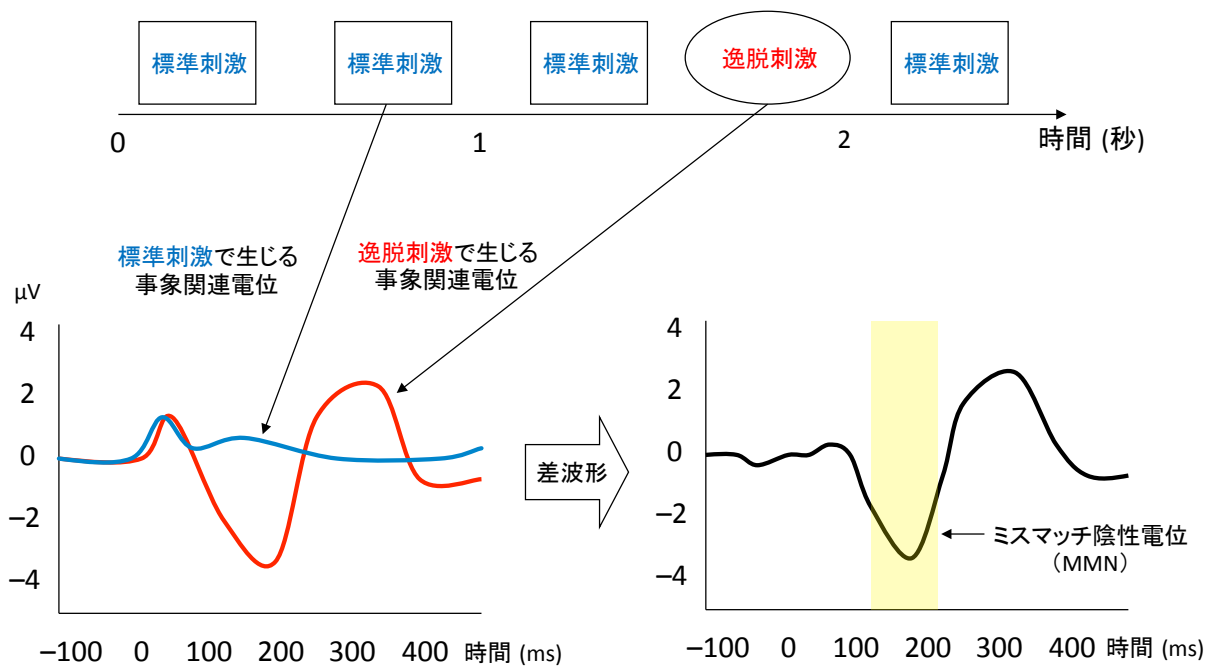


図2 ミスマッチ陰性電位 (MMN)

1.6.2. 統合失調症でみられる MMN の異常

統合失調症患者において注意の障害がみられることから、オーストラリアの Shelly らのグループは、意識を向けた注意が、意識を向けない注意の障害にも関連すると考え、統合失調症を対象に、感覚刺激に対する前注意的な検出過程を反映する MMN を測定し、統合失調症において MMN 振幅が低下していることを 1991 年に世界ではじめて報告した (Shelly et al. 1991)。その後、1990 年代から 2000 年代にかけて同様の報告が徐々に集まり (Catts et al., 1995; Javitt et al., 1993)、本邦からも Kasai らが統合失調症における dMMN の低下を報告した (Kasai et al., 1999)。その後、これらの初期の研究をまとめたメタ解析が 2005 年にはじめて報告され、健常者と比較した統合失調症における MMN 振幅の低下は、dMMN で effect size (Cohen's d) は 1.01 であり、fMMN で effect size は 0.47 であるとされた (Umbricht and Krljes, 2005)。近年の Erickson らのメタ解析の報告では、統合失調症慢性期の患者群における dMMN 低下の effect size は 0.94 であり、fMMN の effect size 0.72 よりも大きいとされている (Erickson et al., 2016)。

統合失調症における MMN 振幅低下の effect size の大きさは、多くの神経生理学的指標のなかでも最も大きいものの一つである。さらに、双極性障害にも MMN 振幅の低下はみられるものの effect size は 0.37 程度であり、他の神経生理学的指標と比べ、精神疾患の中で統合失調症に特異的な異常所見であると言える (Erickson et al., 2016)。P300 の異常も effect size の大きさでは MMN に引けを取らないが、統合失調症以外の

双極性障害や外傷後ストレス障害 (posttraumatic stress disorder: PTSD) 等の精神疾患でも異常が報告されており、特異性という点では劣る (Araki et al., 2005; Light et al., 2012; O'Donnell et al., 2004)。さらに PPI やガンマ帯域 ASSR は effect size の大きさが小～中程度であり、さらにガンマ帯域 ASSR は双極性障害や自閉症スペクトラム障害等でも異常がみられ、疾患特異性が低い (Edgar et al., 2016; Isomura et al., 2016; Light et al., 2012; Thuné et al., 2016)。

また統合失調症では、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体機能が低下しているという仮説が知られており、健常者への NMDA 受容体拮抗薬であるケタミンの投与により統合失調症様症状の陽性症状、陰性症状、認知機能障害が出現することが知られている (Coyle, 2006; Javitt, 2007; Kantrowitz and Javitt, 2010)。さらにケタミンの投与により MMN 振幅が低下することも知られており、MMN は NMDA 受容体機能を反映する指標としても注目されている (Javitt et al., 1996; Umbrecht et al., 2000)。

MMN の発生源は脳波や脳磁図による電位源推定や、functional MRI・皮質脳波等によって調べられ、主な発生源としてヘシュル回や上側頭回等の聴覚皮質が報告されている (Yamasue et al., 2004; Youn et al., 2003)。Salisbury らは、精神科で初回の入院治療を受けた統合失調症患者で、MMN 振幅の低下とヘシュル回の灰白質体積減少が相関すること、さらに 1.5 年間の縦断的計測で MMN 振幅の経時的低下とヘシュル回の灰白質体積の経時的減少が相関したことを報告している (Salisbury et al., 2007)。側頭葉以外に前頭葉も MMN の発生源として関与することが報告されており (Opitz et al.,

2002)、統合失調症患者の MMN 振幅低下が、ヘシュル回だけでなく前頭葉の灰白質体積減少と関連したという研究もある (Rasser et al., 2011)。聴覚皮質や前頭葉に加えて、帯状回を統合失調症における MMN 低下の電位源として推定した報告もある (Rissling et al., 2014; Takahashi et al., 2013)。近年は、MMN の発生源は単一の領域ではなく、複数の領域が関与するマクロ回路である可能性が示されている (Garrido et al., 2008)。Dima らは聴覚野、上側頭回、下前頭回のネットワークを dynamic causal modeling で検討し、統合失調症患者で複数の脳部位から構成されるネットワークに障害があることを報告した (Dima et al., 2012)。これらの研究により、MMN は聴覚皮質の活動だけでなく、より広範囲の神経ネットワークの活動を反映することが明らかにされつつある。

1.6.3. 統合失調症における早期段階の MMN の異常

先行研究により、dMMN 振幅は初回エピソード統合失調症患者および UHR 群で有意に低下がみられる一方で、fMMN 振幅は初回エピソード統合失調症患者および UHR 群で有意な振幅の低下がみられないと報告されている (Nagai et al., 2013a; Nagai et al., 2013b)。近年報告されたメタ解析でも初回エピソード統合失調症患者で dMMN 振幅に低下はみられるものの、fMMN 振幅は低下していないことが示されている (Haigh et al., 2017)。よって、dMMN は統合失調症発症前の UHR の段階からすでに振幅が低下しており、一方で fMMN は統合失調症の発症前後では振幅の低下がみられ

ないことから、dMMN と fMMN では統合失調症の臨床病期において振幅が低下する時期が異なることがこれまでに明らかになっている。

1.6.4. 統合失調症における MMN と認知機能・社会適応レベルの関連

これまでの先行研究により MMN は統合失調症において認知機能や社会適応レベルと関連することが示されている。慢性期統合失調症において、dMMN が小さいほど遂行機能、社会認知、日常生活機能、全般的社会適応レベルに低下がみられることが明らかになっている (Friedman et al., 2012; Jahshan et al., 2012; Kawakubo and Kasai, 2006; Kiang et al., 2007; Kim et al., 2014; Lee et al., 2014; Light and Braff, 2005; Toyomaki et al., 2008; Wynn et al., 2010)。

そして発症後早期統合失調症では、dMMN 振幅が小さいほどワーキングメモリーが低下していることや、dMMN 振幅と fMMN 振幅が小さいほど病前推定 IQ が低いことが明らかになっている (Kaur et al., 2011; Salisbury et al., 2017)。さらに UHR では、dMMN 振幅が小さいほど社会適応レベルが低く、fMMN 振幅が小さいほど認知機能の処理速度が低いことも知られている (Carrion et al., 2015)。しかしながらこれまでのところ、dMMN、fMMN、認知機能、社会適応レベルについて統合失調症の早期段階で包括的に調査した研究は存在しない。

1.6.5 統合失調症における MMN と認知機能・社会適応レベルとの階層的関連性

さらに近年の慢性期統合失調症患者の先行研究において、dMMN の振幅が小さいほど認知機能障害が重く、認知機能障害が重いほど社会適応レベルが悪いという階層的な関連があることが示された (Thomas et al., 2017)。Thomas ら (2017) は構造方程式モデリングを用いて上記の結果を示した。構造方程式モデリングとは、重回帰分析や因子分析などの多変量解析を応用した統計解析手法であり、複数の構成概念や観測変数間の関係を検討することができる手法である。構成概念は直接観察できないため、潜在変数として設定される。構造方程式モデリングでは、これらの複数の潜在変数および観測変数との関係をパス図として矢印を用いて設定し、因果関係を検討する。その際には矢印で結ばれた変数間にはパス係数として関係の強さが示される。そしてそのモデル全体の適合度が算出され統計的にそのモデルが成立し得るか否かが判断される。この構造方程式モデリングを用いて、Thomas ら (2017) は dMMN、P300、reorienting negativity 等の事象関連電位の観測変数から構成される early auditory information processing という神経心理指標としての潜在変数が、認知機能を介して社会適応レベルに影響することを慢性期統合失調症患者 1415 名の大規模サンプルにより示している。なお、early auditory information processing という神経心理指標としての潜在変数への寄与は、dMMN、P300、reorienting negativity の観測変数のうち、dMMN が最も大きいと示されている。

1.7. 本研究の目的

Thomas ら (2017) が示した、慢性期統合失調症患者において dMMN の振幅が小さいほど認知機能障害が重く、認知機能障害が重いほど社会適応レベルが悪いという階層的な関連が、統合失調症の早期段階でも存在するという仮説を検証することが本研究の目的である。すでに統合失調症の早期段階で MMN の異常がみられることは先行研究で明らかにされており、早期段階の病態を反映する生物学的指標として病態解明および治療法開発に有用である可能性がある。しかしながら統合失調症早期段階における MMN・認知機能・社会適応レベルの関係は十分に明らかになっていない。さらに dMMN と fMMN は早期段階で振幅が低下する時期が異なるため、認知機能・社会適応レベルとの関係も異なるかもしれない。よって、本研究では統合失調症早期段階において MMN と認知機能・社会適応レベルとの階層的な関連を調べ、さらに dMMN と fMMN で認知機能・社会適応レベルとの関係が異なる可能性があるため、それぞれで関連を調べることにした。つまり、初回エピソード統合失調症および UHR で低下がみられる dMMN は、統合失調症発症前から dMMN の振幅が小さいほど認知機能障害が重く、認知機能障害が重いほど社会適応レベルが悪いという階層的な関連があることが想定され、一方で発症後早期統合失調症および UHR で fMMN は低下がみられないことから、fMMN は認知機能障害および社会適応レベルとの関連性が、dMMN とは異なる可能性がある。本研究によって統合失調症の早期段階で、dMMN および fMMN の認知機能・社会適応レベルとの関連が示され、その性質が明らかにされるこ

とは、より良い予後のための早期支援法の確立にとって重要な一歩である。

2. 方法

2.1. 被験者

被験者は、発症後早期統合失調症 (recent-onset schizophrenia, ROSZ) 26 名 (男性 14 名、女性 12 名)、UHR 30 名 (男性 15 名、女性 15 名)、健常対照者 (healthy Control, HC) 20 名 (男性 10 名、女性 10 名) である (表 1)。これらの被験者のうち、35 名が以前に報告した研究に含まれている (Koshiyama et al. 2017)。ROSZ および UHR の被験者は東京大学病院精神神経科の入院病棟もしくは外来においてリクルートされた。ROSZ および UHR の被験者の多くは、東京大学病院精神神経科における統合失調症早期段階の専門外来である「こころのリスク外来」で診療を受けた。健常被験者は東京大学周辺の大学においての広告によりリクルートされた。被験者の参加基準および除外基準を表 2 に示した。それぞれの被験者には本研究参加前に十分に説明を行い、書面により参加の同意を得た。本研究は、東京大学医学部倫理委員会において承認されている (No. 629、2226)。

「こころのリスク外来」は、UHR・ROSZ を対象に、早期に適切な支援を提供する場として運営されている。精神科医師、臨床心理士、精神保健福祉士等の多職種で運営され、専任の医師 3 名が対応する。本人、家族、主治医、学校関係者等から広く受診相談を受け付けており、ホームページ (<http://plaza.umin.ac.jp/arms-ut/>) 上での専用相談フォームという形式でアクセスの利便性と受診機会の向上を図っている。相談内容を「こころのリスク外来」の構成員による支援者会議で検討し、早期支援が必要な

ケースに対して同外来の受診を案内する。2008年9月から2014年12月までの期間に寄せられた相談内容を集計した結果、相談件数は294件(本人の性別: 男性147名、女性147名)であり、本人の年齢層は15~19歳が122名(41%)、20~24歳が73名(25%)、10~14歳が27名(9%)で、高校から大学・専門学校に通う10歳代後半の年代が相談件数の最多を占めた。相談者は本人が87名(30%)、家族が191名(65%)、医療機関が10名(3%)で家族からの相談が過半数であった。メール受診相談のうち、「こころのリスク外来」を受診したのは133名(45%)で、そのうちUHR・ROSZの診断基準を満たしたのは35名(26%)であった。SIPSでUHR(19名、14%)に該当したケースのうち、79%が微弱な陽性症状を示すAPSS、11%が遺伝的リスクと機能低下を有するGRDS、5%が短期間の間歇的精神病状態を示すBIPSの基準を満たし、APSSと同時にGRDSの基準を満たしたケースが5%であった。DSM-IVにより統合失調症と診断され、持続した精神病症状(幻覚や妄想等)が過去60ヶ月未満であるROSZに該当するケースは16名(12%)であった。それ以外のケースは、統合失調症慢性期、気分障害、神経症、発達障害などであった。

病前推定IQはJapanese version of National Adult Reading Testを用いて推定した(Matsuoka and Kim, 2006)。ROSZとUHRの被験者の臨床症状は、陽性・陰性症状評価尺度(Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS)により評価した(Kay et al., 1987)。24人のROSZの被験者および16人のUHRの被験者は抗精神病薬を服用しており、抗精神病薬の服薬量はクロルプロマジン換算量として評価した(Inada and

Inagaki, 2015).

表 1 被験者の特徴

	ROSZ	UHR	HC	検定
被験者数 (男性/女性) ^a	26 (14/12)	30 (15/15)	20 (10/10)	$\chi^2 = 0.10, df = 2, p = 0.95$
年齢 ^b	23.9 (6.4)	20.8 (4.0)	23.0 (5.0)	$F_{2,73} = 2.70, p = 0.07$
教育年数 ^b	13.1 (2.7)	13.0 (2.6)	14.7 (3.0)	$F_{2,73} = 2.49, p = 0.09$
病前推定 IQ ^b	104 (9.5)	105 (8.7)	108 (8.9)	$F_{2,73} = 1.10, p = 0.34$
罹病期間 (週)	40.1 (39.6)			
未治療期間 (週)	22.3 (33.2)			
PANSS ^c				
Positive (陽性症状)	15.6 (5.0)	14.1 (3.6)		$t_{54} = 1.29, p = 0.20$
Negative (陰性症状)	18.2 (6.9)	17.2 (5.3)		$t_{54} = 0.63, p = 0.53$
General (総合精神病理)	35.0 (9.3)	35.5 (7.7)		$t_{54} = -0.20, p = 0.84$
Total (総合点)	69.4 (17.9)	66.8 (14.2)		$t_{54} = 0.59, p = 0.56$
抗精神病薬服薬量 (mg/day) ^c	466 (355)	107 (148)		$t_{32.5} = 4.81, p < 0.001$

被験者数以外のすべての値は平均値 (標準偏差) である。^a χ^2 検定、^b one-way analysis of variance (ANOVA)、^c t 検定を用いて解析した。 $p < 0.05$ を有意水準として設定した。下線は有意を表す。ROSZ, recent-onset schizophrenia (発症後早期統合失調症); UHR, ultra-high risk (精神病ハイリスク); HC, healthy control (健常者); IQ, intelligence quotient; PANSS, positive and negative syndrome scale (陽性・陰性症状評価尺度)

表 2 被験者の参加基準および除外基準

参加基準

ROSZ

・精神障害の診断と統計マニュアル (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV) により統合失調症と診断される

- ・ 15–40 歳
- ・ 持続した精神病症状が過去 60 ヶ月未満である

UHR

- ・ Structured Interview for Prodromal Symptoms (SIPS) により UHR に該当する
- ・ 15–30 歳
- ・ 抗精神病薬による治療歴が 16 週未満である

HC

- ・ 15–40 歳
- ・ 第 1 度親族に DSM-IV の I 軸診断の家族歴がない

除外基準 (すべての群)

- ・ 神経疾患
- ・ 5 分以上の意識障害を伴う頭部外傷
- ・ 電気痙攣療法の既往
- ・ IQ 70 未満
- ・ 物質乱用および依存
- ・ Audiometer による聴力機能検査 (左右両耳で 1000 Hz、30 dB および 4000 Hz、40dB sound pressure level) における聴覚異常

ROSZ, recent-onset schizophrenia (発症後早期統合失調症); UHR, ultra-high risk (精神病ハイリスク); HC, healthy control (健常者); IQ, intelligence quotient

2.2. 全般的社会適応レベル評価

機能の全体的評定尺度 (Global Assessment of Functioning scale, GAF) の分割版を用いて全般的社会適応レベルを症状領域 (Global Assessment of Functioning-Symptom, GAF-S)、社会機能領域 (Global Assessment of Functioning-Functioning, GAF-F) に分けて評価した (Eguchi et al., 2015; Pedersen et al., 2007)。GAF は 0 点から 100 点までの間で全般的社会適応レベルを評価するスケールであり、点数が高いほど機能が高いことを意味する。

2.3. 認知機能評価

統合失調症認知機能簡易評価尺度 (Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, BACS) の日本語版 (BACS-J) を用いて認知機能を評価した (Kaneda et al., 2007; Keefe et al., 2004)。BACS-J は、言語性記憶と学習・ワーキングメモリー・運動機能・言語流暢性・注意と情報処理速度・遂行機能の 6 つの下位項目により構成されている。BACS-J は、統合失調症における認知機能低下の評価に特化して作成された認知機能評価スケールで、妥当性についてすでに検証されており、本邦の統合失調症研究で広く用いられている。

2.4. 脳波課題および脳波測定

dMMN の誘発には、2 種類の音刺激 (計 2000 回) による聴覚オッドボール課題を

用いた。dMMN を測定する課題の音刺激には標準刺激 (1000 Hz, 50 ms ; 全刺激の 90 %) と、逸脱刺激 (1000 Hz, 100 ms ; 全刺激の 10 %) を使用し、両者がランダムな順に提示された。また fMMN の誘発にも 2 種類の音刺激 (計 2000 回) による聴覚オッドボール課題を用いた。fMMN を測定する課題の音刺激には標準刺激 (1000 Hz, 50 ms ; 全刺激の 90 %) と、逸脱刺激 (1200 Hz, 50 ms ; 全刺激の 10 %) を使用し、両者がランダムな順に提示された。すべての刺激音は 80 dB、1 ms rise/fall time、刺激間隔は 500 ms とした。オッドボール課題はカウンターバランスをとり、dMMN・fMMN の順に測定をおこなう被験者と、fMMN・dMMN の順に測定をおこなう被験者が交互になるようにした。刺激音はイヤホンを通じて両耳に提示され、その間被験者は無音の映画を鑑賞した。

脳波データは 64-channel Geodesic EEG System (Electrical Geodesics Inc, Eugene, OR) を用いて測定した。頭骨頂 vertex を基準電極とし、各電極のインピーダンスは 50 k Ω 未満に保ち、サンプリング率を 500 Hz、アナログフィルターのバンドパスを 0.1 – 100 Hz として設定し、測定を行った。

2.5. 脳波データ解析

脳波データは EEGLAB を用いて解析した (Delorme and Makeig, 2004)。脳波の連続データは、平均電極を基準としたデータに変換し、0.1 – 20 Hz のデジタルフィルターをかけ、刺激提示前 100 ms から刺激提示後 500 ms の長さでセグメンテーションの処

理を行った。刺激提示前の基準線の平均値を用いて基準線修正を行った。独立成分分析を用いて瞬目波形を修正した。 $\pm 100\mu\text{V}$ を超える波形を含むエポックは除外した。加算平均した後に逸脱刺激に対する事象関連電位波形から標準刺激に対する事象関連電位波形の差分をとり MMN を算出した。

MMN 振幅が最大であった FCz 周囲の 7 電極の平均を統計解析に用いた (図 3)。先行研究に従い、dMMN 振幅は刺激後 135 から 205 ms の平均電位として算出し (Light and Braff, 2005; Michie et al., 2002)、fMMN 振幅は刺激後 100 から 200 ms の平均電位として算出した (Hirayasu et al., 1998; Salisbury et al., 2002)。

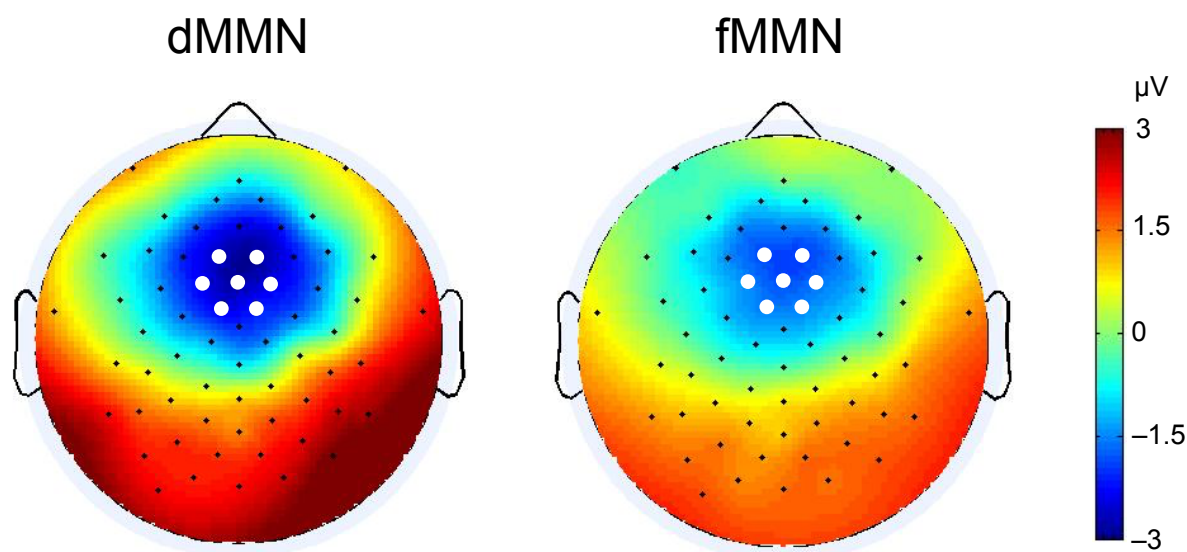


図 3 MMN 解析に用いた FCz 周囲の 7 電極 (白丸)。健常者の dMMN のトポグラフィ (左) と fMMN のトポグラフィ (右)。

2.6. 統計解析

統計解析については SPSS (ver. 23.0.0.0, IBM Corp., Armonk, NY) と Amos (version 24.0.0.0, IBM Corp., Armonk, NY) を使用した。被験者間 (ROSZ, UHR, HC) のデモグラフィックデータの比較のため、 χ^2 検定、one-way analysis of variance (ANOVA)、独立 t 検定を用いた。Post hoc 検定にはボンフェローニ補正を用いた。

ROSZ および UHR 群においてそれぞれ MMN 振幅と GAF スコア間について Pearson の相関係数 (r) を算出した。さらに ROSZ、UHR、HC 群においてそれぞれ MMN 振幅と BACS-J スコア間について Pearson の相関係数 (r) を算出した。加えて、抗精神病薬の影響を考慮するため、抗精神病薬服薬量が MMN 振幅、GAF スコア、BACS-J スコアと相関した場合には、抗精神病薬服薬量を共変量とした偏相関解析を実施することにした。

本研究では統合失調症の早期段階において、MMN が認知機能を介して全般的社会適応レベルに影響するという階層的な関連性の有無を明らかにするため、構造方程式モデリングを用いて検討した。構造方程式モデリングの解析には、MMN 振幅と有意に相関した GAF スコアおよび BACS-J スコアを観測変数として用いた。本研究では ROSZ や UHR のサンプルは比較的稀少で被験者数が限られることが想定され、構造方程式モデリングで設定できる変数の数が制限されるために、潜在変数は設定しなかった。また同様に被験者数が限られることが想定されるために、はじめから ROSZ 群と UHR 群で別々にモデルを作成せず、両群を足し合わせてモデルを作成し、多母

集団解析で検討を行うことにした。その後に ROSZ 群と UHR 群を別々に解析して、両群の差異を調べ、差異が見られるパス係数に等値制約を置いたモデルと置かないモデルを作成して、モデル適合度を比べることで、これら両群を別の群として扱うべきかどうかを検討した。モデル適合度の指標には、goodness of fit index (GFI)、root-mean-square error of approximation (RMSEA) および Akaike information criterion (AIC) を使用した (Akaike, 1974; McDonald, 1989)。すべての統計解析の有意水準については $p < 0.05$ に設定した。

3. 結果

3.1. 被験者の特徴

被験者の特徴については表 1 に示した。ROSZ 群、UHR 群、HC 群間で性別 ($\chi^2 = 0.10$, $df = 2$, $p = 0.95$)、年齢 ($F_{2,73} = 2.70$, $p = 0.07$)、教育年数 ($F_{2,73} = 2.49$, $p = 0.09$)、病前推定 IQ ($F_{2,73} = 1.10$, $p = 0.34$) に有意な差はみられなかった。ROSZ 群の罹病期間は平均 40.1 週 (標準偏差 39.6 週)、未治療期間は平均 22.3 週 (標準偏差 33.2 週) であった。ROSZ 群と UHR 群の間で PANSS スコアには有意差はみられなかった。抗精神病薬量は ROSZ 群で平均 466mg (標準偏差 355mg)、UHR 群で平均 107mg (標準偏差 148mg) であり、ROSZ 群の方が、有意に服薬量が多かった ($t_{32.5} = 4.81$, $p < 0.001$)。

3.2. 全般的社会適応レベル評価

全般的社会適応レベル評価の結果は表 3 に示した。ROSZ 群と UHR 群との間で GAF-S スコア、GAF-F スコアでともに有意差がみられ、いずれも ROSZ 群の方が UHR 群よりもスコアが低く、重症であった。

3.3. 認知機能評価

認知機能評価の結果は表 3 に示した。ROSZ 群、UHR 群、HC 群との間ですべての BACS-J スコア (総合得点・言語性記憶と学習・ワーキングメモリー・運動機能・言語流暢性課題・注意と情報処理速度・遂行機能) で有意差がみられた。Post hoc 解析

では、UHR 群と比較して ROSZ 群で、総合得点 ($p < 0.001$)、ワーキングメモリー ($p = 0.02$)、運動機能 ($p = 0.008$)、注意と情報速度 ($p < 0.001$) が有意に低下していた。

さらに HC 群と比較して ROSZ 群で、総合得点 ($p < 0.001$)、言語性記憶と学習 ($p = 0.001$)、ワーキングメモリー ($p < 0.001$)、運動機能 ($p < 0.001$)、言語流暢性課題 ($p = 0.005$)、注意と情報速度 ($p < 0.001$)、遂行機能 ($p = 0.03$) が有意に低下していた。また HC 群と比較して UHR 群で、総合得点 ($p = 0.03$)、注意と情報速度 ($p = 0.04$) が有意に低下していた。

表 3 認知機能および全般的社会適応レベルスコアの群間比較

	ROSZ	UHR	HC	検定
GAF-S ^a	41 (13)	51 (10)		$t_{54} = -3.32, p = 0.002$
GAF-F ^a	44 (10)	52 (11)		$t_{54} = -2.98, p = 0.004$
BACS-J (z スコア) ^b				
総合得点	-1.26 (0.70)	-0.43 (0.84)	0.13 (0.57)	$F_{2,73} = 21.25, p = 0.001$
言語性記憶と学習	-1.27 (1.17)	-0.57 (1.19)	0.03 (0.89)	$F_{2,73} = 7.89, p = 0.001$
ワーキングメモリー	-0.96 (0.98)	-0.19 (1.21)	0.38 (0.87)	$F_{2,73} = 9.41, p < 0.001$
運動機能	-2.08 (1.40)	-0.93 (1.46)	-0.40 (1.24)	$F_{2,73} = 9.20, p < 0.001$
言語流暢性課題	-0.96 (1.06)	-0.29 (1.27)	0.19 (1.22)	$F_{2,73} = 5.47, p = 0.006$
注意と情報処理速度	-1.42 (0.71)	-0.35 (1.15)	0.37 (0.93)	$F_{2,73} = 20.44, p < 0.001$
遂行機能	-0.87 (1.75)	-0.26 (1.17)	0.20 (0.86)	$F_{2,73} = 3.71, p = 0.03$

すべての値は平均値 (標準偏差) である。^a t 検定、^b one-way analysis of variance (ANOVA) を用いて統計解析を行った。下線は有意 ($p < 0.05$) を示す。ROSZ, recent-onset schizophrenia (発症後早期統合失調症); UHR, ultra-high risk (精神病ハイリスク); HC, healthy control (健常者); GAF-S, Global Assessment of Functioning-Symptom (機能の全体的評定尺度・症状領域); GAF-F, Global Assessment of Functioning-Functioning (機能の全体的評定尺度・社会機能領域); BACS-J, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: validation of the Japanese version (統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版)

3.4. MMN

MMN の総平均加算波形は図 4 に示した。dMMN は ROSZ 群、UHR 群、HC 群の 3 群間で有意差がみられた (表 4)。Post hoc 解析では HC 群に比べて ROSZ 群の方が有意に dMMN 振幅が低下しており ($p = 0.01$)、HC 群に比べて UHR 群の方が dMMN 振幅が低下する傾向にあった ($p = 0.09$)。ROSZ 群と UHR 群の間 ($p = 0.64$) に有意な差はみられなかった。fMMN では ROSZ 群、UHR 群、HC 群の 3 群間に有意な差はみられなかった。

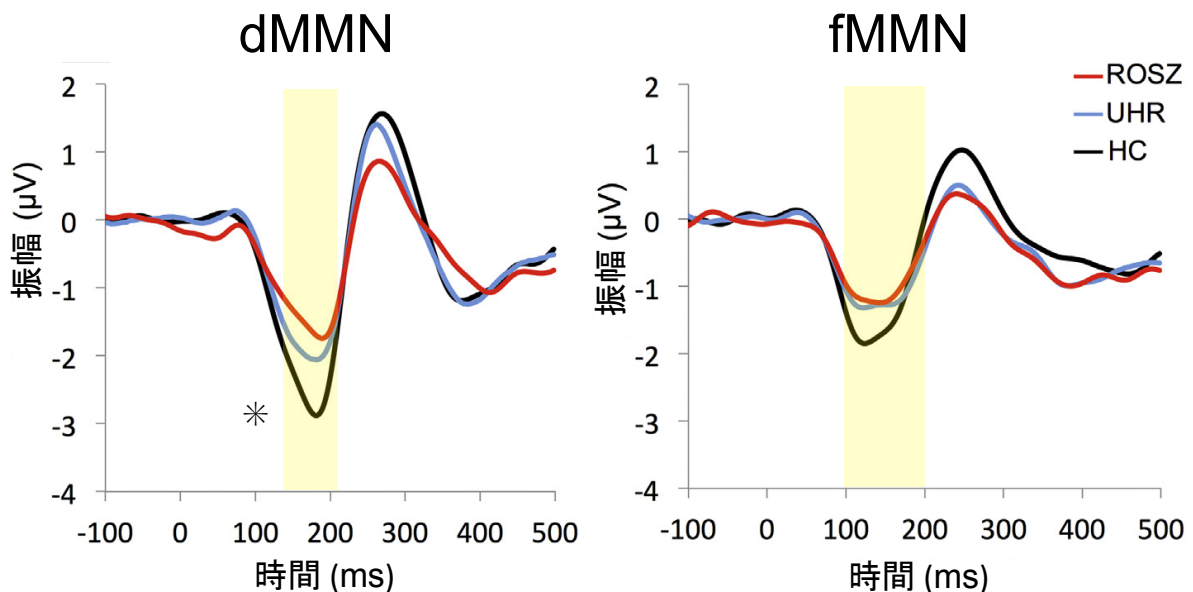


図 4 dMMN (左) と fMMN (右) の総平均加算波形。dMMN 振幅は刺激後 135 から 205 ms (黄色地) の平均電位として算出し、fMMN 振幅は刺激後 100 から 200 ms (黄色地) の平均電位として算出した。赤線は ROSZ、青線は UHR、黒線は HC を示す。アスタリスクは one-way analysis of variance (ANOVA)での群間比較で差が有意 ($p < 0.05$) であることを示す。ROSZ, recent-onset schizophrenia (発症後早期統合失調症); UHR, ultra-high risk (精神病ハイリスク); HC, healthy control (健常者)

表 4 MMN の群間比較の結果

	ROSZ	UHR	HC	検定
dMMN (μV)	-1.36 (0.80)	-1.65 (0.83)	-2.22 (1.06)	$F_{2,73} = 5.46, p = 0.006$
fMMN (μV)	-0.92 (0.62)	-1.05 (0.65)	-1.27 (0.79)	$F_{2,73} = 1.49, p = 0.23$

すべての値は平均値 (標準偏差) で示した。one-way analysis of variance (ANOVA)を用いて差を検定した。有意水準を $p < 0.05$ として設定した。下線は有意を表す。ROSZ, recent-onset schizophrenia (発症後早期統合失調症); UHR, ultra-high risk (精神病ハイリスク); HC, healthy control (健常者)

3.5. MMN と認知機能・全般的社会適応レベルの関連

MMN と認知機能・全般的社会適応レベルの相関解析の結果を表 5、図 5 に示した。

dMMN 振幅は、ROSZ 群において GAF-S スコア ($r = -0.42, p = 0.03$) および GAF-F スコア ($r = -0.45, p = 0.02$) と有意に相関した。dMMN 振幅は、UHR 群においては GAF-F スコア ($r = -0.37, p = 0.046$) と有意に相関したが、GAF-S スコア ($r = -0.19, p = 0.33$) とは有意な相関はみられなかった。fMMN 振幅は、ROSZ 群において BACS-J スコアのワーキングメモリー ($r = -0.57, p = 0.002$) および注意と情報速度 ($r = -0.41, p = 0.04$) と有意に相関した。fMMN 振幅は、UHR 群においては BACS-J スコアとの間に有意な相関は見られなかった。また dMMN および fMMN とともに HC 群においては BACS-J スコアとの間に有意な相関はみられなかった。

ROSZ 群において、抗精神病薬量と dMMN ($r = 0.47, p = 0.02$)、fMMN ($r = 0.44, p = 0.02$)、ワーキングメモリー ($r = -0.59, p = 0.001$) が有意に相関した。よって抗精神病薬量を共変量とした偏相関解析を行ったところ、ROSZ 群における dMMN と GAF-S スコアの相関 ($r = -0.46, p = 0.02$)、dMMN と GAF-F スコアの相関 ($r = -0.49, p = 0.01$)、

fMMN とワーキングメモリーの相関 ($r = -0.43, p = 0.03$) はいずれも有意性が保たれた。ROSZ 群における fMMN と注意と情報速度の相関は、抗精神病薬量を共変量とした偏相関解析において有意傾向であった ($r = -0.34, p = 0.09$)。

表5 MMN と認知機能・全般的社会適応レベルの関連

	ROSZ				UHR				HC			
	dMMN		fMMN		dMMN		fMMN		dMMN		fMMN	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
GAF-S	-0.42	<u>0.03</u>	-0.23	0.26	-0.19	0.33	-0.14	0.45				
GAF-F	-0.45	<u>0.02</u>	-0.23	0.25	-0.37	<u>0.05</u>	-0.18	0.34				
BACS-J (z スコア)												
総合得点	-0.10	0.64	-0.24	0.25	-0.06	0.75	-0.18	0.35	-0.21	0.38	-0.16	0.50
言語性記憶と学習	0.12	0.55	0.17	0.41	0.16	0.40	-0.07	0.71	0.09	0.71	0.18	0.46
ワーキングメモリー	-0.14	0.5	-0.57	<u>0.002</u>	0.11	0.56	0.09	0.65	-0.37	0.11	-0.13	0.59
運動機能	-0.24	0.24	-0.09	0.66	-0.15	0.44	-0.32	0.09	-0.08	0.74	-0.18	0.44
言語流暢性課題	0.09	0.65	-0.14	0.51	0.03	0.88	-0.14	0.47	-0.13	0.57	-0.28	0.23
注意と情報速度	-0.25	0.22	-0.41	<u>0.04</u>	-0.18	0.35	-0.19	0.31	-0.31	0.18	-0.12	0.61
遂行機能	<0.01	0.99	-0.03	0.87	-0.21	0.26	-0.05	0.81	0.10	0.68	0.11	0.66

下線は有意 ($p < 0.05$) を示す。ROSZ, recent-onset schizophrenia (発症後早期統合失調症); UHR, ultra-high risk (精神病ハイリスク); HC, healthy control (健常者); GAF-S, Global Assessment of Functioning-Symptom; GAF-F, Global Assessment of Functioning-Functioning ; BACS-J, Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia

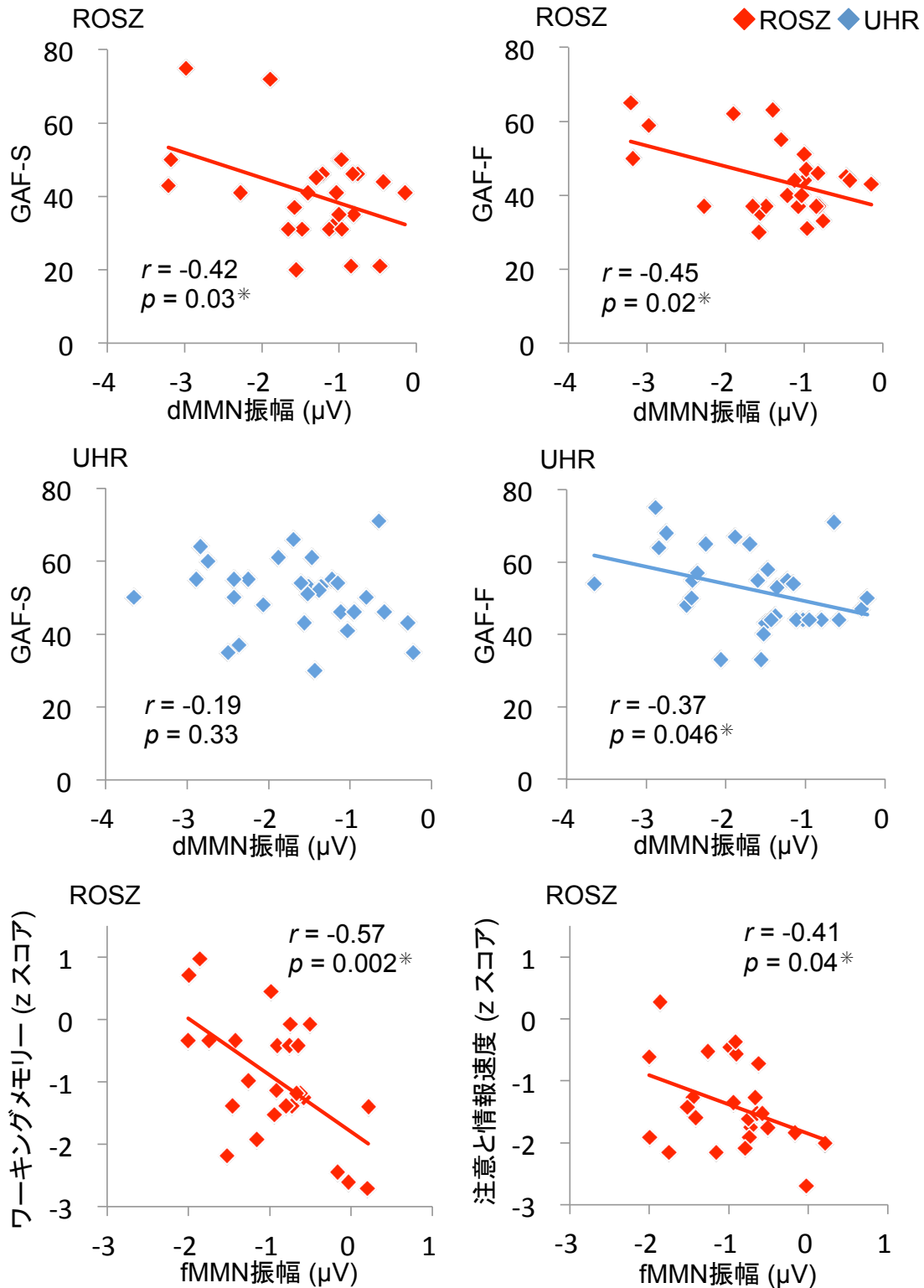


図5 MMN 振幅と GAF および BACS スコアとの相関。赤は ROSZ 群、青は UHR 群を示す。アスタリスクは有意 ($p < 0.05$) を示す。ROSZ, recent-onset schizophrenia (発症後早期統合失調症); UHR, ultra-high risk (精神病ハイリスク); GAF-S, Global Assessment of Functioning-Symptom (機能の全体的評定尺度・症状領域); GAF-F, Global Assessment of Functioning-Functioning (機能の全体的評定尺度・社会機能領域)

3.6. 構造方程式モデリング

相関解析結果にもとづき、dMMN、fMMN、ワーキングメモリー、注意と情報速度、GAF-F の関係性を調べるため、ROSZ 群と UHR 群を足し合わせた群で多母集団解析を行った。注意と情報速度を含めたモデルは ROSZ・UHR 群には適合しなかったが、dMMN、fMMN、ワーキングメモリー、GAF-F を含めたモデルはよく適合した。図 6 に示したモデルのなかでモデル 1 がもっとも良く ROSZ・UHR 群に適合し (GFI = 0.99; RMSEA < 0.001; AIC = 37.19)、その他のモデルは適合しなかった (RMSEA > 0.1)。

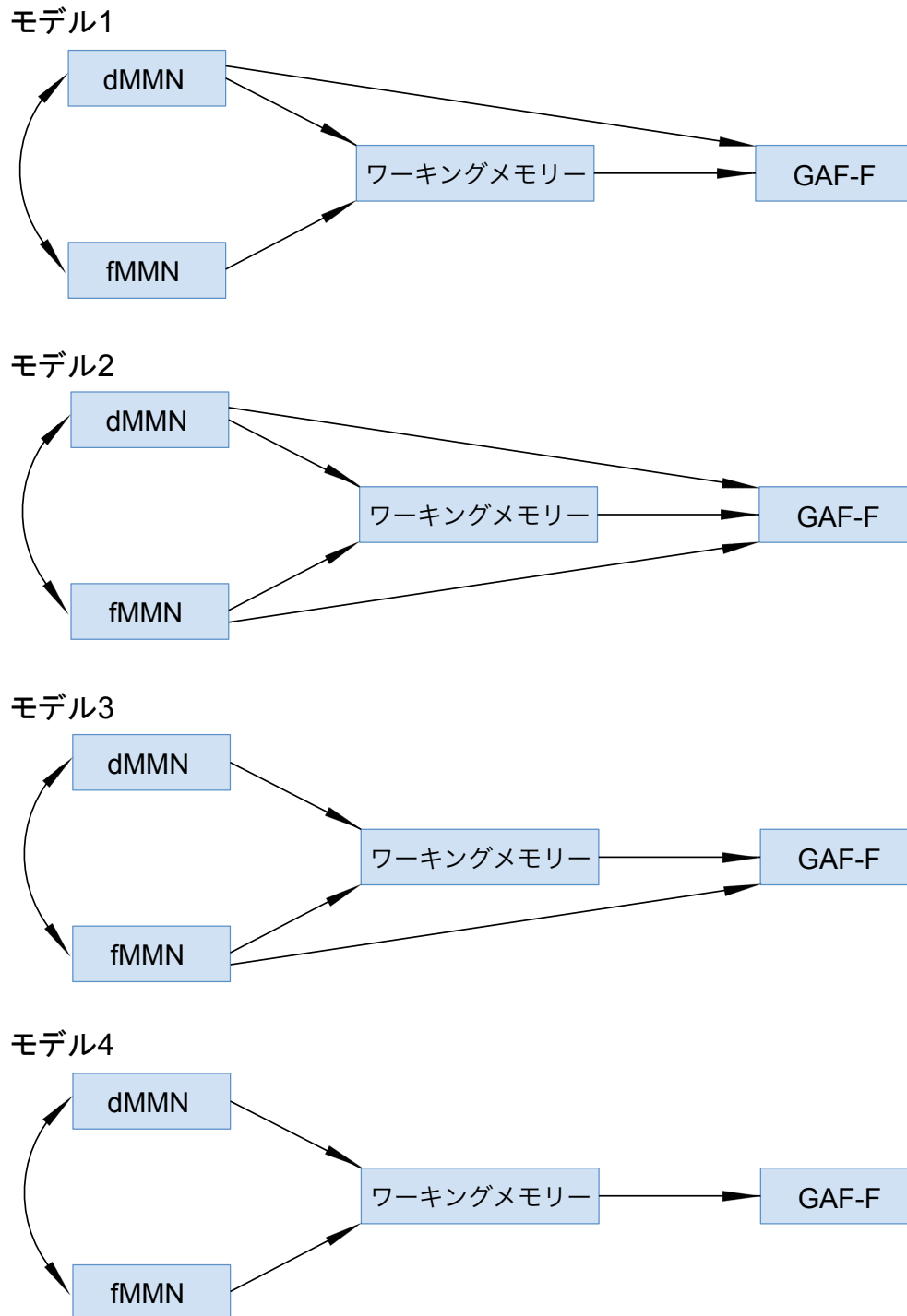


図6 フルモデルと代替モデルのパスダイアグラム。GAF-F, Global Assessment of Functioning-Functioning (機能の全体的評価尺度・社会機能領域)

次にモデル 1 を用いて ROSZ 群と UHR 群のパラメーター間の差異を検討し、fMMN からワーキングメモリーへのパス係数とワーキングメモリーから GAF-F へのパス係数に 2 群間で有意な差がみられた。そのため ROSZ・UHR 群においてモデル 1 を用いてこれら 2 つのパスについて等値制約を置き多母集団解析を行った。すると制約を置かないモデルの方 (GFI = 0.99; RMSEA < 0.001; AIC = 37.19) が制約を置いたモデル (GFI = 0.86; RMSEA = 0.22; AIC = 50.08) よりもモデル適合度が良好であった。よって ROSZ 群と UHR 群は dMMN、fMMN、ワーキングメモリー、GAF-F の関係性において異なる集団であり、ROSZ 群と UHR 群で分けて解析を行った。ROSZ 群におけるモデル 1 の結果 (GFI = 0.98; RMSEA < 0.001; AIC = 18.93) と UHR 群におけるモデル 1 の結果 (GFI = 1.00; RMSEA < 0.001; AIC = 18.25) を図 7 に示した。これらのモデルは、dMMN 振幅が ROSZ 群 ($\beta = -0.48, p = 0.006$) および UHR 群 ($\beta = -0.43, p = 0.002$) において GAF-F スコアに直接影響を与えることを示しており、また一方で fMMN 振幅が ROSZ 群においてのみワーキングメモリーに影響を与え ($\beta = -0.69, p < 0.001$)、UHR 群においてのみワーキングメモリーが GAF-F スコアに影響を与えることを示している ($\beta = 0.56, p < 0.001$)。

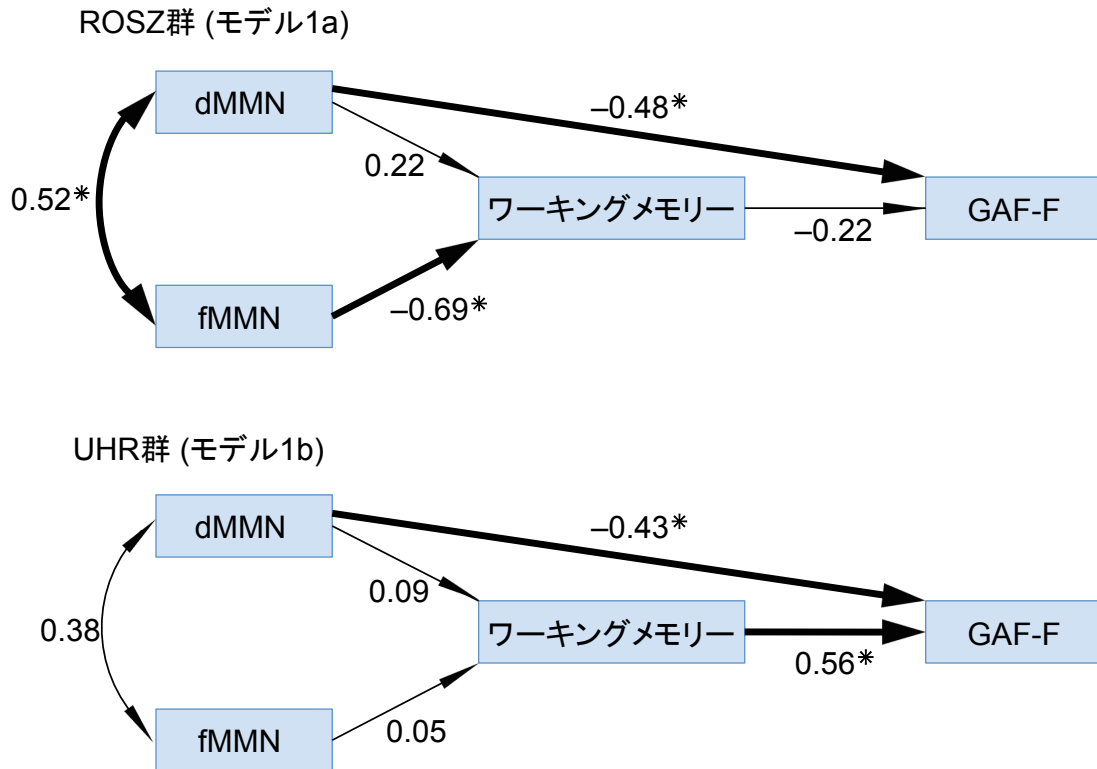


図7 最も適合度が高いモデルにおける ROSZ 群および UHR 群での dMMN、fMMN、ワーキングメモリー、GAF-F の関係性を示したパス解析図。アスタリスクおよび太線は統計学的有意 ($p < 0.05$) を示す。GAF-F, Global Assessment of Functioning-Functioning (機能の全体的評価尺度・社会機能領域)

4. 考察

本研究は統合失調症早期段階における dMMN・fMMN と全般的社会適応レベル・認知機能との階層的な関連について検討した最初の研究報告である。dMMN 振幅は、健常者と比べて ROSZ 群で低下しており、ROSZ 群および UHR 群において dMMN 振幅が小さいほど全般的社会適応レベルが低いという有意な相関を示した。一方で fMMN 振幅は、3 群間 (ROSZ 群、UHR 群、HC 群) で有意差なく、ROSZ 群においてのみ fMMN 振幅が小さいほどワーキングメモリーが障害されているという有意な相関を示した。これらの相関解析の結果は、服薬量を考慮してもほぼ同様の結果が保たれた。さらに構造方程式モデリングにより、MMN の振幅が認知機能を介して社会適応レベルに影響するという階層的な関連があるとする事前の予想に反して、dMMN の振幅低下は ROSZ 群と UHR 群に共通して社会適応レベルに直接影響し、一方で fMMN の振幅低下は ROSZ 群においてのみワーキングメモリーに影響することが示された。そして、統合失調症早期段階において dMMN と fMMN が認知機能および社会適応レベルと異なる関連性をもつことが示された。

4.1. 統合失調症における早期段階の MMN

dMMN 振幅が ROSZ 群で HC 群に比べて低下しているという本研究の結果は、多くの先行研究の結果に一致しており (Atkinson et al., 2012; Koshiyama et al., 2017; Nagai et al., 2013a; Perez et al., 2014; Solis-Vivanco et al., 2014)、先行のメタ解析の結果

とも一致している (Haigh et al., 2017)。一方で本研究では、dMMN 振幅は UHR 群で HC 群に比べて低下する傾向にあるという結果であった。一部の先行研究では dMMN 振幅が UHR 群で有意に低下することを示している一方で (Atkinson et al., 2012; Carrion et al., 2015; Jahshan et al., 2012; Koshiyama et al., 2017; Nagai et al., 2013a; Perez et al., 2014; Shaikh et al., 2012; Shin et al., 2009; Solis-Vivanco et al., 2014)、別の先行研究では dMMN 振幅が UHR 群で有意な低下がないことを示している (Atkinson et al., 2017; Bodatsch et al., 2011; Higuchi et al., 2013)。これらの差異は研究参加者の社会適応レベルの差異によって生じている可能性がある。本研究結果で示されたように、dMMN は社会適応レベルと相関するため、社会適応レベルが高い UHR 群は dMMN 振幅も大きいため、健常者との間に有意な差がみられなかった可能性がある。実際に、Atkinson ら (2017) の先行研究では UHR 群の GAF は平均 55.5 (標準偏差 12.2) であり、本研究の UHR の研究参加者 (GAF-S 平均 51、標準偏差 10; GAF-F 平均 52、標準偏差 11) より社会適応レベルが高かった。また dMMN 振幅が ROSZ 群と UHR 群との間で有意な差異がないという結果は先行研究の結果に一致するものであり (Koshiyama et al., 2017; Nagai et al., 2013a; Solis-Vivanco et al., 2014)、本研究の UHR の参加者の約半数が抗精神病薬を内服していることから、本研究の UHR の参加者は比較的重症な症状で、より ROSZ 群に近い群を捉えていることを反映しているのかもしれない。よってこれらの結果からは、dMMN 振幅の低下が、統合失調症の発症前から存在することを示しており、dMMN が統合失調症の trait marker となり得ることが

示唆される。

fMMN 振幅が 3 群間 (ROSZ 群、UHR 群、HC 群) で有意な差がないという本研究の結果は、多くの先行研究の結果に一致しており (Bodatsch et al., 2011; Brockhaus-Dumke et al., 2005; Javitt et al., 2000; Koshiyama et al., 2017; Nagai et al., 2013a; Salisbury et al., 2002; Todd et al., 2008; Umbricht et al., 2006)、特に ROSZ 群と HC 群に差異がないことはメタ解析でも示されている (Haigh et al., 2017)。一方で、統合失調症の慢性期においては fMMN が低下していることがメタ解析で示されている (Erickson et al., 2016; Umbricht and Krljes, 2005)。よってこれらの結果と本研究の結果から統合失調症早期段階では fMMN 振幅は低下しておらず、fMMN 振幅は統合失調症発症後に低下すると考えられた。以上の結果は、先行研究により既知の知見であり、本研究でその所見が再現された。

4.2. dMMN と全般的社会適応レベルの相関

dMMN 振幅が ROSZ 群および UHR 群の統合失調症の早期段階において GAF-F スコアにより評価された全般的社会適応レベルと関連することを示した本研究の結果は初めての報告であり、慢性期の統合失調症患者を対象とした先行研究結果に一致している (Jahshan et al., 2012; Kiang et al., 2007; Kim et al., 2014; Lee et al., 2014; Light and Braff, 2005)。しかし統合失調症早期段階における先行研究の結果は一貫していない。一部の先行研究では、ROSZ 群および UHR 群において dMMN は GAF スコアと相関

はみられなかったと報告しているが (Jahshan et al., 2012; Shin et al., 2009)、一方で別の研究では UHR 群において dMMN が社会適応レベルと相関するという結果を報告している (Carrion et al., 2015)。Jahshan ら (2012) および Shin ら (2009) の結果と本研究結果との差異は用いた GAF のバージョンの違いによる可能性がある。本研究では分割版 GAF (GAF-S と GAF-F) を社会適応レベルの評価に用いた。しかしながら Jahshan ら (2012) および Shin ら (2009) の先行研究では GAF-S と GAF-F のうちスコアが低い方のスコアを GAF スコアとして採用している。したがって急性エピソードにおける重症な精神症状 (GAF-S スコアの低下) が dMMN と GAF-F の関連をマスクした可能性があると考えられる。実際に、Carrion ら (2015) の先行研究は、GAF スコアではなく、Global Functioning: Social and Global Functioning: Role (Cornblatt et al., 2007) という社会機能領域に特化した評価したスケールを用いて、UHR 群において dMMN が社会適応レベルと相関するという本研究に一致した結果を報告しており、Jahshan ら (2012) および Shin ら (2009) のように精神症状によって dMMN と GAF-F の関連がマスクされるという影響を回避できていると考えられる。加えて Shin ら (2009) の UHR 群での dMMN が GAF スコアと相関がみられなかったという報告においては、対象の UHR の診断基準に Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States (CAARMS; Yung et al., 2005) という本研究とは異なる基準を用いており、さらに社会適応レベルの障害が本研究の UHR の研究参加者 (GAF-S 平均 51、標準偏差 10; GAF-F 平均 52、標準偏差 11) よりやや軽度で (GAF 平均 54、標準偏差 7.4)、GAF の標準偏

差も小さい。そして UHR の研究参加者人数が 16 名で、本研究の約半分であり、測定方法は脳波でなく、脳磁図で測定されている。よって、対象の選別の差異、社会適応レベルの障害程度の差異、サンプルサイズの大きさ、測定方法の差異が本研究との結果の違いに影響している可能性がある。

4.3. fMMN と認知機能の相関

fMMN 振幅が ROSZ 群においてワーキングメモリーと関連したという本研究の結果は、これまでに類似の報告は乏しく、新規性がある報告である。また UHR 群で fMMN とワーキングメモリーが相関しなかったという報告があり、これらの結果は本研究結果に一致している (Brockhaus-Dumke et al., 2005; Carrion et al., 2015)。Brockhaus-Dumke ら (2005) の先行研究では UHR 43 名、Carrion ら (2015) の先行研究では UHR 34 名が参加しており、本研究とほぼ同程度のサンプルサイズである。

4.4 dMMN と fMMN の性質の違い

構造方程式モデリングにより MMN がワーキングメモリーや全般的社会適応レベルに与える影響は逸脱刺激の種類と臨床病期によって異なることが本研究により初めて明らかになった。特に dMMN 振幅が統合失調症の発症前から全般的社会適応レベルに影響するという所見は、dMMN が統合失調症発症前から存在する病的過程を反映している可能性がある。また本研究結果は、慢性期統合失調症患者での先行研究

の結果から想定された、dMMN が認知機能を介して社会適応レベルに影響するという仮説には反する結果となった (Thomas et al., 2017)。統合失調症の発症後早期段階に比べて慢性期統合失調症患者では、MMN の障害が重く (Erickson et al., 2016)、さらに認知機能および全般的社会適応レベルの障害も重いことが (Ropcke et al., 2005)、これらの結果の差異に影響しているのかもしれない。つまり、MMN、認知機能、全般的社会適応レベルが病期の進行と共に悪化していく中でその関係性が変化していく可能性があり、その検証には今後の縦断研究が必要である。なお Thomas ら (2017) の研究では dMMN についてのみ調べられており、fMMN については調べられておらず、本研究において fMMN 振幅は ROSZ 群においてのみワーキングメモリーに影響し、またワーキングメモリーが UHR 群においてのみ全般的社会適応レベルに影響することが明らかにされた。ワーキングメモリーは ROSZ 群で低下しており、UHR 群では低下していなかった。従って fMMN は ROSZ 群において障害されているワーキングメモリーと関連がみられ、UHR 群においてはワーキングメモリーが障害されておらず、関連がみられなかった可能性がある。これらの所見から、ROSZ 群でみられた fMMN とワーキングメモリーの相関は、統合失調症発症後に生じた病的過程を反映している可能性があると考えられる。

dMMN と fMMN の性質の違いは、反映する神経ネットワークの差異に由来する可能性がある。Lee らは MMN と安静時機能的 MRI のネットワークとの関連を調べた研究で、統合失調症の MMN 振幅の低下には、Auditory/somatomotor network、Ventral

attention network、Default networks が関与しているとしている (Lee et al., 2017)。そして dMMN と fMMN の両方が Auditory/somatomotor network には関与するが、dMMN のみが Ventral attention network に関与していることを明らかにしている。Ventral attention network は saliency (感覚刺激が注意を誘引する特性) を持つ刺激の情報処理に関与すると考えられている。つまりこのモデルに従えば、dMMN の統合失調症における低下は、saliency を持つ刺激の情報処理の変化を反映していると考えられ、そのような変化が全般的社会適応レベル低下に影響している可能性がある。

4.5. 本研究の限界

本研究の限界について 3 点述べる。まず第 1 に本研究結果における服薬の影響は完全には除外することはできない。主な相関結果は抗精神病薬服薬量を考慮した偏相関解析においてその有意性は保たれたが、確定的な結論には未服薬被験者での検討が必要である。第 2 に本研究は横断研究であり、MMN が認知機能および全般的社会適応レベルに因果関係を有するかは明らかにできず、将来の縦断研究による解明が期待される。第 3 に本研究の UHR 群の多くは大学病院の外来受診を経て SIPS で評価され、UHR に該当すると判断された群であり、約半数は既に抗精神病薬を服薬している。よって、本研究の被験者である UHR 群は、統合失調症の前駆期で UHR 相当だが未受診で SIPS により評価されていない群を含む母集団として想定される群の中で、より症状が進行した群を捉えており、発症後早期統合失調症群に近い群である可能性が

ある。つまりサンプリングバイアスがある可能性があり、本研究で示された UHR 群の結果を、想定される母集団を代表する結果として捉えることには限界がある。

5. 結論

dMMN は ROSZ 群および UHR 群において全般的社会適応レベルに直接影響し、fMMN は ROSZ 群においてのみワーキングメモリーに影響することが本研究で示された。これらの所見は、dMMN が統合失調症発症前から存在する病的過程を反映し、全般的社会適応レベルに影響したことを示している。一方で、fMMN は統合失調症発症後に生じた病的過程を反映し、ワーキングメモリーの障害に影響したと考えられる。よって dMMN は、統合失調症の早期段階で社会適応レベルを改善する早期支援法の開発において、有用な神経生理学的指標になり得ることが明らかにされた。

6. 謝辞

精神疾患の理解と診断・治療の発展のためにご協力いただいた研究協力者の方々に深く感謝いたします。

本研究の共同研究者であり、研究成果に多大なご支援・ご指導を頂いた指導教員である笠井清登先生をはじめ、切原賢治先生、多田真理子先生、永井達哉先生、藤岡真生先生、小池進介先生、管心先生、荒木剛先生に厚く御礼申し上げます。

また本研究において多大なるご指導・ご協力をいただいた、臼井香様、東京大学医学部附属病院精神神経科職員の皆様に心より御礼申し上げます。

本論文の一部には、平成 30 年 5 月発行の *Schizophrenia Research* 誌、195 巻、378～384 頁に掲載された、原著論文「Association between mismatch negativity and global functioning is specific to duration deviance in early stages of psychosis」([https://www.schres-journal.com/article/S0920-9964\(17\)30607-2/fulltext](https://www.schres-journal.com/article/S0920-9964(17)30607-2/fulltext)) の内容が含まれており、同論文の著作権は Elsevier 社に帰属します。Elsevier 社は掲載された論文内容を博士論文に含めることを許可しており、同社の寛大なご配慮に深謝いたします。

7. 引用文献

Akaike, H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 19: 716-723. 1974.

Aquila, R., Citrome, L. Cognitive impairment in schizophrenia: the great unmet need. *CNS Spectr*. 20 Suppl 1: 35-39; quiz 40. 2015.

Araki, T., Kasai, K., Yamasue, H., Kato, N., Kudo, N., Ohtani, T., Nakagome, K., Kirihara, K., Yamada, H., Abe, O., Iwanami, A. Association between lower P300 amplitude and smaller anterior cingulate cortex volume in patients with posttraumatic stress disorder: a study of victims of Tokyo subway sarin attack. *Neuroimage* 25, 43-50. 2005.

Atkinson, R.J., Fulham, W.R., Michie, P.T., Ward, P.B., Todd, J., Stain, H., Langdon, R., Thienel, R., Paulik, G., Cooper, G., Schall, U. Electrophysiological, cognitive and clinical profiles of at-risk mental state: The longitudinal Minds in Transition (MinT) study. *PLoS One* 12, e0171657. 2017.

Atkinson, R.J., Michie, P.T., Schall, U. Duration mismatch negativity and P3a in first-episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis. *Biol Psychiatry*. 71: 98-104. 2012.

Bodatsch, M., Ruhrmann, S., Wagner, M., Muller, R., Schultze-Lutter, F., Frommann, I., Brinkmeyer, J., Gaebel, W., Maier, W., Klosterkötter, J., Brockhaus-Dumke, A.

- Prediction of psychosis by mismatch negativity. *Biol Psychiatry*. 69: 959-966. 2011.
- Birchwood M, Todd P, Jackson C. Early intervention in psychosis. The critical period hypothesis. *Br J Psychiatry Suppl*. 172: 53-59. 1998.
- Brockhaus-Dumke, A., Tendolkar, I., Pukrop, R., Schultze-Lutter, F., Klosterkötter, J., Ruhrmann, S. Impaired mismatch negativity generation in prodromal subjects and patients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 73: 297-310. 2005.
- Carrion, R.E., Cornblatt, B.A., McLaughlin, D., Chang, J., Auther, A.M., Olsen, R.H., Javitt, D.C. Contributions of early cortical processing and reading ability to functional status in individuals at clinical high risk for psychosis. *Schizophr Res*. 164: 1-7. 2015.
- Catts, S.V., Shelley, A.M., Ward, P.B., Liebert, B., McConaghy, N., Andrews, S., Michie, P.T. Brain potential evidence for an auditory sensory memory deficit in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 152: 213-219. 1995.
- Cornblatt, B.A., Auther, A.M., Niendam, T., Smith, C.W., Zinberg, J., Bearden, C.E., Cannon, T.D. Preliminary findings for two new measures of social and role functioning in the prodromal phase of schizophrenia. *Schizophr Bull* 33, 688-702. 2007.
- Coyle, J.T. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis. *Cell Mol Neurobiol*. 26: 365-384. 2006.
- Crumlish N, Whitty P, Clarke M, Browne S, Kamali M, Gervin M, McTigue O, Kinsella A,

- Waddington JL, Larkin C, O'Callaghan E. Beyond the critical period: longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis. *Br J Psychiatry*. 194: 18-24. 2009.
- Delorme, A., Makeig, S. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*. 134: 9-21. 2004.
- Dickinson, D., Bellack, A.S., Gold, J.M. Social/communication skills, cognition, and vocational functioning in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 33: 1213-1220. 2007.
- Dima, D., Frangou, S., Burge, L., Braeutigam, S., James, A.C. Abnormal intrinsic and extrinsic connectivity within the magnetic mismatch negativity brain network in schizophrenia: a preliminary study. *Schizophr Res* 135, 23-27. 2012.
- Edgar, J.C., Fisk, C.L.t., Liu, S., Pandey, J., Herrington, J.D., Schultz, R.T., Roberts, T.P. Translating adult electrophysiology findings to younger patient populations: difficulty measuring 40-Hz auditory steady-state responses in typically developing children and children with autism spectrum disorder. *Dev Neurosci* 38, 1-14. 2016.
- Eguchi, S., Koike, S., Suga, M., Takizawa, R., Kasai, K. Psychological symptom and social functioning subscales of the modified Global Assessment of Functioning scale: reliability and validity of the Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci*. 69: 126-127. 2015.

- Erickson, M.A., Ruffle, A., Gold, J.M. A meta-analysis of mismatch negativity in schizophrenia: from clinical risk to disease specificity and progression. *Biol Psychiatry*. 79: 980-987. 2016.
- Friedman, T., Sehatpour, P., Dias, E., Perrin, M., Javitt, D.C. Differential relationships of mismatch negativity and visual p1 deficits to premorbid characteristics and functional outcome in schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 71: 521-529. 2012.
- Fusar-Poli, P., Bonoldi, I., Yung, A.R., Borgwardt, S., Kempton, M.J., Valmaggia, L., Barale, F., Caverzasi, E., McGuire, P. Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch Gen Psychiatry*. 69: 220-229. 2012.
- Garrido, M.I., Friston, K.J., Kiebel, S.J., Stephan, K.E., Baldeweg, T., Kilner, J.M. The functional anatomy of the MMN: a DCM study of the roving paradigm. *Neuroimage* 42, 936-944. 2008.
- Gil-da-Costa, R., Stoner, G.R., Fung, R., Albright, T.D. Nonhuman primate model of schizophrenia using a noninvasive EEG method. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110, 15425-15430. 2013.
- Green, M.F. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*. 153: 321-330. 1996.
- Green, M.F., Horan, W.P., Lee, J., McCleery, A., Reddy, L.F., Wynn, J.K. Social

disconnection in schizophrenia and the general community. *Schizophr Bull.* 44: 242-249. 2018.

Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mintz, J. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? *Schizophr Bull.* 26: 119-136. 2000.

Green, M.F., Penn, D.L., Bentall, R., Carpenter, W.T., Gaebel, W., Gur, R.C., Kring, A.M., Park, S., Silverstein, S.M., Heinssen, R. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull.* 34: 1211-1220. 2008.

Hafner, H., an der Heiden, W. Epidemiology of schizophrenia. *Can J Psychiatry.* 42: 139-151. 1997.

Haigh, S.M., Coffman, B.A., Salisbury, D.F. Mismatch negativity in first-episode schizophrenia: a meta-analysis. *Clin EEG Neurosci.* 48: 3-10. 2017.

Hashimoto, R. Intermediate phenotype studies in psychiatric disorder. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi* 36, 1-7. 2016. (In Japanese)

Higuchi, Y., Sumiyoshi, T., Seo, T., Miyanishi, T., Kawasaki, Y., Suzuki, M. Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PLoS One* 8, e54080. 2013.

Hirayasu, Y., Potts, G.F., O'Donnell, B.F., Kwon, J.S., Arakaki, H., Akdag, S.J., Levitt, J.J.,

- Shenton, M.E., McCarley, R.W. Auditory mismatch negativity in schizophrenia: topographic evaluation with a high-density recording montage. *Am J Psychiatry*. 155: 1281-1284. 1998.
- Inada, T., Inagaki, A. Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci*. 69: 440-447. 2015.
- Insel TR. Rethinking schizophrenia. *Nature*. 468: 187-193. 2010.
- Isomura, S., Onitsuka, T., Tsuchimoto, R., Nakamura, I., Hirano, S., Oda, Y., Oribe, N., Hirano, Y., Ueno, T., Kanba, S. Differentiation between major depressive disorder and bipolar disorder by auditory steady-state responses. *J Affect Disord* 190, 800-806. 2016.
- Iwata, Y., Nakajima, S., Suzuki, T., Keefe, R.S., Plitman, E., Chung, J.K., Caravaggio, F., Mimura, M., Graff-Guerrero, A., Uchida, H. 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. 2015.
- Jahshan, C., Cadenhead, K.S., Rissling, A.J., Kiriwara, K., Braff, D.L., Light, G.A. Automatic sensory information processing abnormalities across the illness course of schizophrenia. *Psychol Med*. 42: 85-97. 2012.
- Javitt, D.C. Glutamate and schizophrenia: phencyclidine, N-methyl-D-aspartate receptors,

and dopamine-glutamate interactions. *Int Rev Neurobiol.* 78: 69-108. 2007.

Javitt, D.C., Doneshka, P., Zylberman, I., Ritter, W., Vaughan, H.G., Jr. Impairment of early cortical processing in schizophrenia: an event-related potential confirmation study. *Biol Psychiatry.* 33: 513-519. 1993.

Javitt, D.C., Shelley, A.M., Silipo, G., Lieberman, J.A. Deficits in auditory and visual context-dependent processing in schizophrenia: defining the pattern. *Arch Gen Psychiatry.* 57: 1131-1137. 2000.

Javitt, D.C., Steinschneider, M., Schroeder, C.E., Arezzo, J.C. Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 93: 11962-11967. 1996.

Kaneda, Y., Sumiyoshi, T., Keefe, R., Ishimoto, Y., Numata, S., Ohmori, T. Brief assessment of cognition in schizophrenia: validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin Neurosci.* 61: 602-609. 2007.

Kaneko, Y., Keshavan, M. Cognitive remediation in schizophrenia. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 10: 125-135. 2012.

Kantrowitz, J.T., Javitt, D.C. N-methyl-d-aspartate (NMDA) receptor dysfunction or dysregulation: the final common pathway on the road to schizophrenia? *Brain Res Bull.* 83: 108-121. 2010.

Kasai, K., Okazawa, K., Nakagome, K., Hiramatsu, K., Hata, A., Fukuda, M., Honda, M., Miyauchi, M., Matsushita, M. Mismatch negativity and N2b attenuation as an indicator for dysfunction of the preattentive and controlled processing for deviance detection in schizophrenia: a topographic event-related potential study. *Schizophr Res* 35, 141-156. 1999.

Kaur, M., Battisti, R.A., Ward, P.B., Ahmed, A., Hickie, I.B., Hermens, D.F. MMN/P3a deficits in first episode psychosis: comparing schizophrenia-spectrum and affective-spectrum subgroups. *Schizophr Res.* 130: 203-209. 2011.

Kawakubo, Y., Kasai, K. Support for an association between mismatch negativity and social functioning in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 30: 1367-1368. 2006.

Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull.* 13: 261-276. 1987.

Keefe, R.S., Goldberg, T.E., Harvey, P.D., Gold, J.M., Poe, M.P., Coughenour, L. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr Res.* 68: 283-297. 2004.

Keshavan, M.S., Tandon, R., Boutros, N.N., Nasrallah, H.A. Schizophrenia, "just the facts": what we know in 2008 Part 3: neurobiology. *Schizophr Res* 106, 89-107. 2008.

Kiang, M., Light, G.A., Prugh, J., Coulson, S., Braff, D.L., Kutas, M. Cognitive,

neurophysiological, and functional correlates of proverb interpretation abnormalities in schizophrenia. *J Int Neuropsychol Soc.* 13: 653-663. 2007.

Kim, M., Kim, S.N., Lee, S., Byun, M.S., Shin, K.S., Park, H.Y., Jang, J.H., Kwon, J.S. Impaired mismatch negativity is associated with current functional status rather than genetic vulnerability to schizophrenia. *Psychiatry Res.* 222: 100-106. 2014.

Kobayashi H., Nozaki S., Mizuno M. Reliability of the structured interview for prodromal syndromes Japanese version (SIPS-J). *Jpn Bull Soc Psychiat.* 15: 168–174. 2007. (In Japanese)

Koshiyama, D., Kirihara, K., Tada, M., Nagai, T., Koike, S., Suga, M., Araki, T., Kasai, K. Duration and frequency mismatch negativity shows no progressive reduction in early stages of psychosis. *Schizophr Res.* 190: 32-38. 2017.

Lee, M., Sehatpour, P., Hoptman, M.J., Lakatos, P., Dias, E.C., Kantrowitz, J.T., Martinez, A.M., Javitt, D.C. Neural mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 22: 1585-1593. 2017.

Lee, S.H., Sung, K., Lee, K.S., Moon, E., Kim, C.G. Mismatch negativity is a stronger indicator of functional outcomes than neurocognition or theory of mind in patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 48: 213-219. 2014.

Light, G.A., Braff, D.L. Mismatch negativity deficits are associated with poor functioning in

- schizophrenia patients. *Arch Gen Psychiatry*. 62: 127-136. 2005.
- Light, G.A., Näätänen, R. Mismatch negativity is a breakthrough biomarker for understanding and treating psychotic disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110: 15175-15176. 2013.
- Light, G.A., Swerdlow, N.R., Rissling, A.J., Radant, A., Sugar, C.A., Sprock, J., Pela, M., Geyer, M.A., Braff, D.L. Characterization of neurophysiologic and neurocognitive biomarkers for use in genomic and clinical outcome studies of schizophrenia. *PLoS One*. 7: e39434. 2012.
- Marshall, M., Lewis, S., Lockwood, A., Drake, R., Jones, P., Croudace, T. Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients: a systematic review. *Arch Gen Psychiatry*. 62: 975-983. 2005.
- Matsuoka, K., Kim, Y. Japanese Adult Reading Test (JART). Shinkou-Igaku Publishers, Tokyo. 2006. (In Japanese)
- McDonald, R. An index of goodness-of-fit based on noncentrality. *Journal of Classification*. 6: 97-103. 1989.
- McGorry, P.D., Goldstone, S.D., Parker, A.G., Rickwood, D.J., Hickie, I.B. Cultures for mental health care of young people: an Australian blueprint for reform. *Lancet Psychiatry*. 1: 559-568. 2014.
- Michie, P.T., Innes-Brown, H., Todd, J., Jablensky, A.V. Duration mismatch negativity in

- biological relatives of patients with schizophrenia spectrum disorders. *Biol Psychiatry*. 52: 749-758. 2002.
- Miller, T.J., McGlashan, T.H., Woods, S.W., Stein, K., Driesen, N., Corcoran, C.M., Hoffman, R., Davidson, L. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr Q*. 70: 273-287. 1999.
- Näätänen, R., Gaillard, A.W., Mantysalo, S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol (Amst)* 42, 313-329. 1978.
- Nagai, T., Tada, M., Kirihara, K., Araki, T., Jinde, S., Kasai, K. Mismatch negativity as a "translatable" brain marker toward early intervention for psychosis: a review. *Front Psychiatry*. 4: 115. 2013a.
- Nagai, T., Tada, M., Kirihara, K., Yahata, N., Hashimoto, R., Araki, T., Kasai, K. Auditory mismatch negativity and P3a in response to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. *Schizophr Res*. 150: 547-554. 2013b.
- Nielsen, R.E., Levander, S., Kjaersdam Telleus, G., Jensen, S.O., Ostergaard Christensen, T., Leucht, S. Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia—a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatr Scand*. 131: 185-196. 2015.
- O'Donnell, B.F., Vohs, J.L., Hetrick, W.P., Carroll, C.A., Shekhar, A. Auditory event-related potential abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 53,

45-55. 2004.

Okada, N., Fukunaga, M., Yamashita, F., Koshiyama, D., Yamamori, H., Ohi, K., Yasuda, Y., Fujimoto, M., Watanabe, Y., Yahata, N., Nemoto, K., Hibar, D.P., van Erp, T.G., Fujino, H., Isobe, M., Isomura, S., Natsubori, T., Narita, H., Hashimoto, N., Miyata, J., Koike, S., Takahashi, T., Yamasue, H., Matsuo, K., Onitsuka, T., Iidaka, T., Kawasaki, Y., Yoshimura, R., Watanabe, Y., Suzuki, M., Turner, J.A., Takeda, M., Thompson, P.M., Ozaki, N., Kasai, K., Hashimoto, R. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 21, 1460-1466. 2016.

Opitz, B., Rinne, T., Mecklinger, A., von Cramon, D.Y., Schroger, E. Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *Neuroimage* 15, 167-174. 2002.

Owen, M.J., Sawa, A., Mortensen, P.B. Schizophrenia. *Lancet*. 388: 86-97. 2016.

Pedersen, G., Hagtvet, K.A., Karterud, S. Generalizability studies of the Global Assessment of Functioning-Split version. *Compr Psychiatry*. 48: 88-94. 2007.

Perez, V.B., Woods, S.W., Roach, B.J., Ford, J.M., McGlashan, T.H., Srihari, V.H., Mathalon, D.H. Automatic auditory processing deficits in schizophrenia and clinical high-risk patients: forecasting psychosis risk with mismatch negativity. *Biol Psychiatry*. 75: 459-469. 2014.

Perkins, D.O., Gu, H., Boteva, K., Lieberman, J.A. Relationship between duration of

- untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 162: 1785-1804. 2005.
- Phillips, H.N., Blenkman, A., Hughes, L.E., Bekinschtein, T.A., Rowe, J.B. Hierarchical organization of frontotemporal networks for the prediction of stimuli across multiple dimensions. *J Neurosci*. 35: 9255-9264. 2015.
- Rasser, P.E., Schall, U., Todd, J., Michie, P.T., Ward, P.B., Johnston, P., Helmbold, K., Case, V., Soyland, A., Tooney, P.A., Thompson, P.M. Gray matter deficits, mismatch negativity, and outcomes in schizophrenia. *Schizophr Bull* 37, 131-140. 2011.
- Risling, A.J., Miyakoshi, M., Sugar, C.A., Braff, D.L., Makeig, S., Light, G.A. Cortical substrates and functional correlates of auditory deviance processing deficits in schizophrenia. *Neuroimage Clin* 6, 424-437. 2014.
- Ropcke, B., Eggers, C. Early-onset schizophrenia: a 15-year follow-up. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 14, 341-350. 2005.
- Salisbury, D.F., Kuroki, N., Kasai, K., Shenton, M.E., McCarley, R.W. Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64, 521-529. 2007.
- Salisbury, D.F., Polizzotto, N.R., Nestor, P.G., Haigh, S.M., Koehler, J., McCarley, R.W. Pitch and duration mismatch negativity and premorbid intellect in the first hospitalized schizophrenia spectrum. *Schizophr Bull*. 43: 407-416. 2017.

Salisbury, D.F., Shenton, M.E., Griggs, C.B., Bonner-Jackson, A., McCarley, R.W. Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 59: 686-694. 2002.

Salomon, J.A., Vos, T., Hogan, D.R., Gagnon, M., Naghavi, M., Mokdad, A., Begum, N., Shah, R., Karyana, M., Kosen, S., Farje, M.R., Moncada, G., Dutta, A., Sazawal, S., Dyer, A., Seiler, J., Aboyans, V., Baker, L., Baxter, A., Benjamin, E.J., Bhalla, K., Bin Abdulhak, A., Blyth, F., Bourne, R., Braithwaite, T., Brooks, P., Brugha, T.S., Bryan-Hancock, C., Buchbinder, R., Burney, P., Calabria, B., Chen, H., Chugh, S.S., Cooley, R., Criqui, M.H., Cross, M., Dabhadkar, K.C., Dahodwala, N., Davis, A., Degenhardt, L., Diaz-Torne, C., Dorsey, E.R., Driscoll, T., Edmond, K., Elbaz, A., Ezzati, M., Feigin, V., Ferri, C.P., Flaxman, A.D., Flood, L., Fransen, M., Fuse, K., Gabbe, B.J., Gillum, R.F., Haagsma, J., Harrison, J.E., Havmoeller, R., Hay, R.J., Hel-Baqui, A., Hoek, H.W., Hoffman, H., Hogeland, E., Hoy, D., Jarvis, D., Karthikeyan, G., Knowlton, L.M., Lathlean, T., Leasher, J.L., Lim, S.S., Lipshultz, S.E., Lopez, A.D., Lozano, R., Lyons, R., Malekzadeh, R., Marcenes, W., March, L., Margolis, D.J., McGill, N., McGrath, J., Mensah, G.A., Meyer, A.C., Michaud, C., Moran, A., Mori, R., Murdoch, M.E., Naldi, L., Newton, C.R., Norman, R., Omer, S.B., Osborne, R., Pearce, N., Perez-Ruiz, F., Perico, N., Pesudovs, K., Phillips, D., Pourmalek, F., Prince, M., Rehm, J.T., Remuzzi, G., Richardson, K., Room, R., Saha,

S., Sampson, U., Sanchez-Riera, L., Segui-Gomez, M., Shahraz, S., Shibuya, K., Singh, D., Sliwa, K., Smith, E., Soerjomataram, I., Steiner, T., Stolk, W.A., Stovner, L.J., Sudfeld, C., Taylor, H.R., Tleyjeh, I.M., van der Werf, M.J., Watson, W.L., Weatherall, D.J., Weintraub, R., Weisskopf, M.G., Whiteford, H., Wilkinson, J.D., Woolf, A.D., Zheng, Z.J., Murray, C.J., Jonas, J.B. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the global burden of disease study 2010. *Lancet*. 380: 2129-2143. 2012.

Saykin, A.J., Gur, R.C., Gur, R.E., Mozley, P.D., Mozley, L.H., Resnick, S.M., Kester, D.B., Stafiniak, P. Neuropsychological function in schizophrenia. Selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry*. 48: 618-624. 1991.

Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., Kester, D.B., Mozley, L.H., Stafiniak, P., Gur, R.C. Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 51: 124-131. 1994.

Shaikh, M., Valmaggia, L., Broome, M.R., Dutt, A., Lappin, J., Day, F., Woolley, J., Tabraham, P., Walshe, M., Johns, L., Fusar-Poli, P., Howes, O., Murray, R.M., McGuire, P., Bramon, E. Reduced mismatch negativity predates the onset of psychosis. *Schizophr Res*. 134: 42-48. 2012.

Shelley, A.M., Ward, P.B., Catts, S.V., Michie, P.T., Andrews, S., McConaghy, N. Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol*

Psychiatry. 30: 1059-1062. 1991.

Shenton, M.E., Dickey, C.C., Frumin, M., McCarley, R.W. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 49, 1-52. 2001.

Shin, K.S., Kim, J.S., Kang, D.H., Koh, Y., Choi, J.S., O'Donnell, B.F., Chung, C.K., Kwon, J.S. Pre-attentive auditory processing in ultra-high-risk for schizophrenia with magnetoencephalography. *Biol Psychiatry*. 65: 1071-1078. 2009.

Solis-Vivanco, R., Mondragon-Maya, A., Leon-Ortiz, P., Rodriguez-Agudelo, Y., Cadenhead, K.S., de la Fuente-Sandoval, C. Mismatch negativity reduction in the left cortical regions in first-episode psychosis and in individuals at ultra high-risk for psychosis. *Schizophr Res*. 158: 58-63. 2014.

Takahashi, H., Rissling, A.J., Pascual-Marqui, R., Kirihara, K., Pela, M., Sprock, J., Braff, D.L., Light, G.A. Neural substrates of normal and impaired preattentive sensory discrimination in large cohorts of nonpsychiatric subjects and schizophrenia patients as indexed by MMN and P3a change detection responses. *Neuroimage* 66, 594-603. 2013.

Tandon, R., Nasrallah, H.A., Keshavan, M.S. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res*. 110: 1-23. 2009.

Thomas, M.L., Green, M.F., Helleman, G., Sugar, C.A., Tarasenko, M., Calkins, M.E., Greenwood, T.A., Gur, R.E., Gur, R.C., Lazzeroni, L.C., Nuechterlein, K.H., Radant,

A.D., Seidman, L.J., Shiluk, A.L., Siever, L.J., Silverman, J.M., Sprock, J., Stone, W.S., Swerdlow, N.R., Tsuang, D.W., Tsuang, M.T., Turetsky, B.I., Braff, D.L., Light, G.A. Modeling deficits from early auditory information processing to psychosocial functioning in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 74: 37-46. 2017.

Thuné, H., Recasens, M., Uhlhaas, P.J. The 40-Hz auditory steady-state response in patients with schizophrenia: a meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 73, 1145-1153. 2016.

Todd, J., Michie, P.T., Schall, U., Karayanidis, F., Yabe, H., Näätänen, R. Deviant matters: duration, frequency, and intensity deviants reveal different patterns of mismatch negativity reduction in early and late schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 63: 58-64. 2008.

Toyomaki, A., Kusumi, I., Matsuyama, T., Kako, Y., Ito, K., Koyama, T. Tone duration mismatch negativity deficits predict impairment of executive function in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 32: 95-99. 2008.

Umbricht, D., Krljes, S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res*. 76: 1-23. 2005.

Umbricht, D., Schmid, L., Koller, R., Vollenweider, F.X., Hell, D., Javitt, D.C. Ketamine-induced deficits in auditory and visual context-dependent processing in healthy volunteers: implications for models of cognitive deficits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 57: 1139-1147. 2000.

- Umbrecht, D.S., Bates, J.A., Lieberman, J.A., Kane, J.M., Javitt, D.C. Electrophysiological indices of automatic and controlled auditory information processing in first-episode, recent-onset and chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 59: 762-772. 2006.
- van Os, J., Kapur, S. Schizophrenia. *Lancet*. 374: 635-645. 2009.
- Wynn, J.K., Sugar, C., Horan, W.P., Kern, R., Green, M.F. Mismatch negativity, social cognition, and functioning in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry*. 67: 940-947. 2010.
- Yamasue, H., Yamada, H., Yumoto, M., Kamio, S., Kudo, N., Uetsuki, M., Abe, O., Fukuda, R., Aoki, S., Ohtomo, K., Iwanami, A., Kato, N., Kasai, K. Abnormal association between reduced magnetic mismatch field to speech sounds and smaller left planum temporale volume in schizophrenia. *Neuroimage* 22, 720-727. 2004.
- Youn, T., Park, H.J., Kim, J.J., Kim, M.S., Kwon, J.S. Altered hemispheric asymmetry and positive symptoms in schizophrenia: equivalent current dipole of auditory mismatch negativity. *Schizophr Res* 59, 253-260. 2003.
- Yung, A.R., Yuen, H.P., McGorry, P.D., Phillips, L.J., Kelly, D., Dell'Olio, M., Francey, S.M., Cosgrave, E.M., Killackey, E., Stanford, C., Godfrey, K., Buckby, J. Mapping the onset of psychosis: the comprehensive assessment of at-risk mental states. *Aust N Z J Psychiatry* 39, 964-971. 2005.