

博士論文

精神病発症ハイリスク者におけるミスマッチ陰性電位を用いた

寛解と神経認知機能の予測に関する検討

藤岡真生

博士論文

題目 精神病発症ハイリスク者におけるミスマッチ陰性電位を用いた

寛解と神経認知機能の予測に関する検討

所属 東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻博士課程

指導教員 笠井清登

申請者 藤岡真生

目次

略語一覧.....	5
0 要旨.....	7
1 序文.....	8
1.1 統合失調症.....	8
1.2 統合失調症の前駆期と早期支援.....	10
1.3 精神病発症ハイリスク基準.....	12
1.4 精神病発症ハイリスクから統合失調症への移行率.....	16
1.5 精神病発症ハイリスクの予後.....	17
1.6 精神病発症ハイリスクの予後予測.....	19
1.7 事象関連電位とミスマッチ陰性電位.....	20
1.8 ミスマッチ陰性電位の神経回路.....	23
1.9 統合失調症の MMN 振幅減衰.....	24
1.10 統合失調症の早期段階における MMN.....	25
1.11 MMN 以外の予後予測指標.....	26
1.12 本研究の目的.....	28

2 方法.....	30
2.1 実験参加者.....	30
2.2 臨床指標.....	33
2.2.1 機能レベルの評価.....	34
2.2.2 陽性症状の評価.....	35
2.2.3 神経認知機能の評価.....	35
2.2.4 寛解の定義.....	36
2.3 刺激条件と提示手順.....	37
2.4 脳波記録と脳波解析.....	38
2.5 統計解析.....	39
3 結果.....	44
3.1 ベースラインでの人口統計学的データ、臨床指標と MMN.....	44
3.2 臨床指標の縦断的な変化.....	52
3.3 MMN 振幅と予後の関係.....	56
4 考察.....	69
4.1 精神病発症ハイリスクにおける臨床指標.....	69

4.1.1 ベースラインの臨床指標.....	69
4.1.2 臨床指標の縦断的な変化.....	71
4.2 duration MMN による将来の寛解の予測	72
4.3 frequency MMN による将来の神経認知機能の予測.....	76
4.4 duration MMN と frequency MMN の神経回路の違いと予後予測との関係	78
4.5 今後の展望.....	82
4.6 本研究の限界.....	85
5 結論.....	86
6 謝辞.....	87
7 引用文献.....	89

略語一覧

AUC	area under the curve (曲線下面積)
BACS	the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (統合失調症認知機能簡易評価尺度)
CAARMS	the Comprehensive Assessment of At Risk Mental States (アットリスク精神状態の包括的評価)
COGDIS	the high-risk criterion Cognitive Disturbances
DUI	duration of untreated illness
DUP	duration of untreated psychosis (精神病未治療期間)
DUPP	duration of untreated prodromal psychosis
GAF	the Global Assessment of Functioning (機能の全体的評定)
IN-STEP	the Integrative Neuroimaging Studies in Schizophrenia Targeting for Early Intervention and Prevention
IQ	intelligence quotient (知能指数)
JART	Japanese Adult Reading Test (日本語版 National Adult Reading Test)
MMN	mismatch negativity (ミスマッチ陰性電位)
MRI	magnetic resonance imaging (核磁気共鳴画像法)
NMDA	N-Methyl-D-aspartate (N-メチル-D-アスパラギン酸)

PANSS	the Positive and Negative Syndrome Scale (陽性・陰性症状評価尺度)
ROC	Receiver Operating Characteristic
SIPS	the Structured Interview for Prodromal Syndrome (前駆症状に対する構造化面接)
SOFAS	the Social and Occupational Functioning Assessment Scale (社会的職業的機能評価尺度)
SOPS	the Scale of Prodromal Symptoms (前駆症状評価スケール)

0 要旨

統合失調症の推定的前駆期でもある精神病発症ハイリスクの多くは統合失調症へ移行しないが、その場合でも症状的・機能的な予後は必ずしもよくない。精神病発症ハイリスクの予後を予測できればより効果的な支援につながるため、予後予測指標の候補であるミスマッチ陰性電位（mismatch negativity, MMN）が精神病発症ハイリスクの症状的・機能的寛解や、機能レベルと関係が強い神経認知機能を予測するかを縦断的に調べた。結果、持続時間を逸脱させ得られる duration MMN が寛解を、周波数を逸脱させ得られる frequency MMN が神経認知機能をそれぞれ予測し、いずれも有望な予後予測指標と考えられた。

1 序文

1.1 統合失調症

統合失調症は急性期における幻覚・妄想・解体といった精神病症状と、慢性期における感情鈍麻、意欲低下、発語の貧困、自閉などの陰性症状によって特徴づけられる精神疾患である。主に10歳代後半から30歳代半ば頃までの間に発症し、生涯有病率は0.7%[1]と少なくない数の若者が罹患する。

統合失調症のように精神病症状を主徴とする病態は精神病性障害と呼ばれる。精神病性障害は、①身体疾患に関連する精神病性障害、②精神作用物質の使用による精神病性障害、③身体的基盤が明らかでない精神病性障害に大別され、統合失調症は身体的基盤が明らかでない精神病性障害に含まれる[2]。身体的基盤が明らかでない精神病性障害にはほかに、統合失調感情障害や妄想性障害などがある。

統合失調症は精神病症状が持続した状態である精神病状態（psychosis）を発現して発症し、精神病状態の初回発現を初回エピソード精神病（first-episode psychosis）と呼ぶ。統合失調症以外の精神病性障害も精神病状態を呈するが、精神病性の特徴を伴う気分障害のように、精神病性障害以外にも精神病状態を呈する疾患は存在す

る。統合失調症の診断には、経過や症状から鑑別を要するこれらの疾患を除外する必要がある。

精神病症状は抗精神病薬によく反応し、統合失調症の病期は急性期の初回エピソードから慢性期に至る。慢性期であっても精神病状態が再燃するリスクや精神病症状の残遺、不安・抑うつといった疾患非特異的な症状のため、抗精神病薬を含む向精神薬の継続的な服薬が必要であることが多い。慢性期には陰性症状が目立つほか、認知機能障害も持続しやすい。認知機能障害は、記憶・ワーキングメモリー・注意・情報処理速度・遂行機能などの領域における神経認知機能だけでなく、表情知覚・社会知覚の障害、結論への飛躍、原因帰属バイアス、心の理論に関する障害といった社会的認知機能の低下[3]も含まれる。精神疾患は多くの場合、機能障害（functional impairment）すなわちセルフケアを含む生活行為や、家事や仕事、学業、余暇といった活動、対人関係や家庭での役割、社会参加など、生活のなかの社会的・職業的領域における制限を生じる[4]。この機能的な帰結は疾患（症状）の重症度とは別々に評価されることが多く、心理的・社会的・職業的な機能を包括して扱うこともあれば、社会的側面や職業的（役割的）側面に限定して評価する場合もある。いずれの場合も種々の領域における生活場面での適応度を本論文では「機能

レベル」と表した。統合失調症では認知機能障害が機能レベルに関係するといわれており、認知機能障害は精神病症状や陰性症状とともに、統合失調症の重要な治療ターゲットであるものの、薬物療法に対する反応は乏しい。

1.2 統合失調症の前駆期と早期支援

統合失調症は精神病状態の発現後に診断されるが、精神病状態の初回発現以前にも様々な精神症状がみられることが古くからよく知られていた。この症状は前駆症状と呼ばれ、不安、過敏性、抑うつ気分、意欲の減退など疾患特異的でないものを中心だが、発症に近い段階になると、猜疑心や知覚変容、妄想気分といった閾値下の精神病症状（陽性症状）や、精神病状態ほどは持続しない一過性の精神病症状を呈することもある[5]。またこの時期には、人づきあいを避ける、学校や仕事を休むなどの機能レベルの低下を示すことも多い。このような統合失調症発症前の、精神病水準に至らない様々な症状や機能低下を呈する時期を前駆期と呼ぶ。

統合失調症では、精神病状態の発現から初回治療までの期間である精神病未治療期間（duration of untreated psychosis, DUP）が短いと予後がよいことが知られている。発症後半年から2年程度の予後を調べたふたつのメタ解析では、陽性症状や陰性症状に加え、心理的・社会的・職業的な機能レベルを包括する全般的な機能レベ

ルが、DUP が短いほどよかった[6, 7]。これらの研究に限らず、全般的な機能レベルは機能の全体的評定（the Global Assessment of Functioning, GAF）[8]や、その前身である全体的評価尺度（the Global Assessment Scale, GAS）[9]で測定されることが多い。平均追跡期間 8 年のメタ解析でも、DUP が長いほど陽性症状や陰性症状が重篤であり、全般的な機能レベルや社会的・職業的な機能レベルが低下すると示されている[10]。社会的・職業的な機能レベルを測定する尺度はいくつかあるが、このメタ解析では GAF から派生した社会的職業的機能評価尺度（the Social and Occupational Functioning Assessment Scale, SOFAS）[8]を用いた研究が多かった。さらに感情障害を除いた初回エピソード精神病患者（そのうち約 9 割が統合失調症と診断）を対象としたコホート研究によれば、DUP に前駆期を含めた未治療期間（duration of untreated illness, DUI）の長さが、初回評価後 4 年から 8 年の全般的な機能レベル（GAF スコア）の改善を予測した[11]。このように統合失調症治療では早期発見・早期介入が重要だが、前述のとおり前駆期における症状の多くは疾患非特異的であるため、精神病状態の初回発現以前にこの病期を同定することは難しい。そのため 1990 年代後半から 2000 年代はじめにかけて、近い将来の精神病発症を前

方視的に予測する、精神病発症ハイリスク（ultra-high risk for psychosis, UHR）という基準が提唱された[12, 13]。

1.3 精神病発症ハイリスク基準

現在代表的に用いられている精神病発症ハイリスクの操作的診断基準は、オーストラリアのアットリスク精神状態の包括的評価（the Comprehensive Assessment of At Risk Mental States, CAARMS）[14]と、これを一部改変したアメリカの前駆症状に対する構造化面接（the Structured Interview for Prodromal Syndrome, SIPS）[15]である。

精神病状態を満たすための精神病症状の持続期間が異なるなど細かな違いはあるものの（CAARMS では1週以上、SIPS では1か月以上）、いずれの基準においても①短期間の間歇的な精神病症状、②微弱な陽性症状、③遺伝的なリスクと機能低下のいずれかを満たせば、近い将来精神病を発症するリスクが高い状態である精神病発症ハイリスクであるとみなされる。SIPS では現在と過去の精神病状態の基準を満たさないケースに対して精神病発症ハイリスク基準のどれに該当するかを検討する。SIPS における精神病発症ハイリスク基準と精神病状態の基準を表1に示した。

表 1 前駆症状に対する構造化面接 (the Structured Interview for Prodromal Syndrome, SIPS) における精神病発症ハイリスク基準と精神病状態の基準 (文献[16] 31 ページの表を引用し一部改変)

短期間の間歇的な精神病症状 (1 から 4 のすべてを満たす)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 明らかな精神病の閾値を超えた、奇異で不自然な内容の思考、猜疑心、誇大性、知覚の異常、まとまりのない発話のいずれかの症状を認める 2. これらの症状は最近 3 か月以内に出現している 3. これらの症状は 1 か月間に少なくとも 1 回、1 日に少なくとも数分間出現する 4. 精神病状態の基準を満たさない
微弱な陽性症状 (1 から 4 のすべてを満たす)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 明らかな精神病の閾値を超えない、奇異で不自然な内容の思考、猜疑心、誇大性、知覚の異常、まとまりのない発話のいずれかの症状を認める 2. これらの症状は最近 1 年以内に出現あるいは悪化している 3. これらの症状は最近 1 か月間で少なくとも週に 1 回の割合で出現する 4. 精神病状態の基準を満たさない
遺伝的なリスクと機能低下 (1 から 3 のすべてを満たす)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 精神病性障害の罹患歴をもつ第一親等家族がいる、または本人が失調型パーソナリティ障害の基準を満たす 2. 最近 1 年以内に GAF における明らかな機能低下を認める 3. 精神病状態の基準を満たさない
精神病状態	<ol style="list-style-type: none"> 1. 明らかな精神病の閾値を超えた、奇異で不自然な内容の思

- (1 を満たしかつ
2 または 3 を満た
す)
- 考、猜疑心、誇大性、知覚の異常、まとまりのない発話
のいずれかの症状を認める
2. 症状は滅裂であり、危険である
 3. これらの症状は最近 1 か月に週に 4 回以上、1 日に平均 1 時間以上出現する
-

短期間の間歇的な精神病症状と微弱な陽性症状の基準に示される「明らかな精神病の閾値」の判断には、SIPSに含まれる前駆症状評価スケール（the Scale of Prodromal Symptoms, SOPS）が用いられる。SOPSは症状の重症度のスケールであり、奇異で不自然な内容の思考、猜疑心、誇大性、知覚の異常、まとまりのない発話といった陽性症状を点数化する。「明らかな精神病の閾値を超える」とはこのSOPSの点数が「重度かつ精神病的」の水準であることを意味し、「明らかな精神病の閾値を超えない」陽性症状は「中等度から重度だが精神病的ではない」水準にこの点数がとどまるものである。「重度かつ精神病的」水準と「重度だが精神病的ではない」水準の差は確信度の有無で説明できる。「重度かつ精神病的」水準は、奇異で不自然な内容の思考、猜疑心、誇大性においては「少なくとも間歇的に存在する（疑念のない）妄想的確信」があり（反証や他人の意見などで疑いをもつことができず）、「思考や感情、人間関係や行動などに持続的な影響を及ぼしている」状態である[15, 16]。知覚の異常における「重度かつ精神病的」水準も、「それを現実かどうか疑うこともできなく」なるものであり、まとまりのない発話（コミュニケーション）においては、会話の脱線や中断が「促しによっても修正することができ」なくなる。なお表1の「遺伝的なリスクと機能低下」の「GAFにおける明らか

な機能低下」とは、操作的には「過去1か月の間のGAFスコアが最近1年間の最高レベルに比べて30%以上低下している」場合を指し、全般的な機能レベルの低下を意味する。

思考促迫や現実感の喪失といった患者によって報告される微細な症状である「基底症状」を精神病発症ハイリスク基準に加えたものを前駆状態として前方視的に前駆期を同定しようとする試みもある[17]。CAARMSやSIPSといった複数の基準を対象としたメタ解析によれば、前述の3つの精神病発症ハイリスク基準のうち、最も多かったのが微弱な陽性症状を呈す群で、全体の85%を占めていた[18]。短期間の間歇的な精神病症状を呈す群と遺伝的なリスクと機能低下を示す群の割合はそれぞれ10%と5%で、短期間の間歇的な精神病症状を呈す群の精神病状態への移行率は、微弱な陽性症状を呈す群の移行率よりも有意に高かった。

1.4 精神病発症ハイリスクから統合失調症への移行率

精神病発症ハイリスク基準が導入された頃、最初の1年間の精神病状態への移行率は40-50%だったが[12, 13]、近年の移行率は1年後に22%、3年後に32%と導入時期よりも低下している[19]。この背景としては以下の4つの可能性が指摘されている[20]。①精神病発症ハイリスク者への治療による精神病発症の予防や遅延、②精

精神病発症ハイリスク者がより早期に発見されることで精神病の発症が遅れているように見えるリードタイム・バイアス、③早期発見サービスが広く知られた結果、臨床的には問題にならないが精神病のリスクを除外するために専門家へ紹介される「偽陽性者」が増えたことによる希釈効果、④強迫性障害や自閉スペクトラム症、解離性障害、境界性パーソナリティ障害、不安と抑うつといった、精神病様症状を呈する他の精神疾患が併存することによる効果、である。

メタ解析によれば精神病発症ハイリスクから移行した精神病状態の診断は、統合失調症、統合失調症様障害、統合失調感情障害から成る統合失調症スペクトラム障害が73%、精神病性の特徴を伴う気分障害が11%、その他の精神病が16%であり、統合失調症単独では精神病状態全体の59%を占めていた[21]。このように、精神病発症ハイリスク者の精神病状態や統合失調症への移行リスクは一般人口と比べれば十分に高いものの、その多くはこれらに移行しない。

1.5 精神病発症ハイリスクの予後

精神病状態や統合失調症へ移行しない者が精神病発症ハイリスクの多くを占めるが、その予後が必ずしもよくないことが近年明らかになっている。Simonらのメタ解析では、精神病発症ハイリスク者のうち、2年間で精神病発症ハイリスク基準を

満たさなくなった、すなわち SIPS/SOPS など で測定される陽性症状の項目がいずれも軽度以下の水準になった者の割合は 35%（精神病を発症しなかった者のうちの 46%）であった[20]。精神病発症ハイリスク基準を満たさなくなることを「症状的な寛解」と以下では表す。精神病発症ハイリスク基準あるいは the high-risk criterion Cognitive Disturbances（COGDIS）と呼ばれる特定の基底症状基準[22]を満たした個人を 6 年間追跡した研究では、やはり精神病発症ハイリスクから症状的に寛解した者の割合は参加者の 41% だった[23]。さらに長期の追跡として、Beck らは精神病発症ハイリスク者を最大 16 年フォローアップした。この研究では、ハイリスク基準を構成する陽性症状すべてが軽度以下の状態が 12 か月続いた「寛解者」（この論文での定義）の割合は 10 年間の累積で 51% であり、以降は増加しなかった[24]。これらの研究結果をまとめると、精神病発症ハイリスクのうち症状的に寛解する者の割合は年単位に少しずつ増えるものの、それでも約半数にとどまるようだ。

精神病発症ハイリスク者の転帰は、症状的だけでなく機能的にも良好とはいえない。精神病状態へ移行しなかった服薬歴のない精神病発症ハイリスク者 111 人の自然経過を縦断的に調べた研究では、SOFAS から派生し社会的機能レベルと役割機能（職業的機能）レベルを別々に評価する Global Functioning: Social Scale と Global

Functioning: Role Scale[25]によってそれぞれ測定されたベースラインの社会的機能レベルや役割機能レベルは2年間の経過で改善を示したものの、それでも健常群よりも有意に低い水準だった[26]。精神病発症ハイリスク基準または COGDIS を満たした個人を6年間フォローアップした縦断研究では、半数以上の参加者において、GAF スコアの信頼性を向上させた modified GAF スコア[27]で示された全般的な機能レベルが低かった[28]。先に挙げた Beck らの論文は、初期に精神病へ移行しなかった精神病発症ハイリスク者を8年間追跡したところ、60人中51人は精神病発症ハイリスク基準から寛解していたが、そのうち約半数の25人が社会的機能レベルが低いままだったと報告している[24]。同研究の社会的機能レベルは、SOFASの社会的機能のコンポーネントに基づき開発された個人的・社会的機能遂行度尺度（the Personal and Social Performance Scale, PSP）[29]で測定された。このように、精神病発症ハイリスク者の予後は、精神病発症の有無にかかわらず症状的にも機能的にもよいとはいえない。

1.6 精神病発症ハイリスクの予後予測

これまで精神病発症ハイリスクへの早期支援は、統合失調症の発症遅延や発症予防に主眼が置かれてきた。ところが前述のとおり、精神病や統合失調症を発症しな

い場合でも精神病発症ハイリスク者の転帰は必ずしも良好とはいえないことが明らかになってきている。このことは、精神病を発症する可能性が高い個人だけでなく、将来の転帰不良が予測される者に対しても重点的な支援が必要であることを意味する。また同時に、将来の寛解が予測される個人への不必要な治療やスティグマ化は避けなければならない。このふたつを解決するためには、精神病発症ハイリスク者の症状的・機能的転帰を、精神病発症の有無にかかわらず予測する指標の開発が求められる。その候補のひとつとして、事象関連電位の一成分であるミスマッチ陰性電位が挙げられる。

1.7 事象関連電位とミスマッチ陰性電位

事象関連電位（event-related potential, ERP）は、光刺激や音刺激といった客観的に定義できる事象に時間的に関連して生じる脳電位である。主に頭皮上脳波を用いて測定されるが、このとき事象関連電位は、背景脳波と呼ばれる、事象とは無関係に生じる持続的・自発的な脳電位に重なって記録される。事象関連電位の振幅はこの背景脳波の振幅と比べると小さいため、1 試行ごとに観察することは難しい。そのため事象関連電位の波形は、多数の試行で得られた脳波データを事象の生起時点にそろえて加算平均することで背景脳波を相殺して求めることが多い。

事象関連電位は、刺激の種類や刺激提示条件、実験操作によって変化する、時間的・空間的に異なる複数の成分が重畳し形成される。聴覚刺激に対する事象関連電位のうち、刺激提示後約 100 ms 以降の成分が、大脳皮質における認知処理を担う神経活動を反映すると考えられている。

聴覚刺激に対する事象関連電位を求める際によく使われるのが聴覚オドボール・パラダイムである。聴覚オドボール・パラダイムは、繰り返される標準刺激のなかに、音の持続時間や周波数といった刺激条件を変えた逸脱刺激を低頻度に混入させる。この低頻度の逸脱刺激が提示された際にボタン押しや出現回数のカウントなどの課題を行うこともあるが、課題を行わず聴覚刺激を無視した場合でも、逸脱刺激を提示した際、事象の生起時点から 100~250 ms の潜時で、前頭部から中心部優位に陰性波が出現する。これがミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity, MMN) である。MMN の波形は、逸脱刺激によって惹起された事象関連電位波形から、標準刺激によって惹起された事象関連電位波形を減算して求める (図 1)。

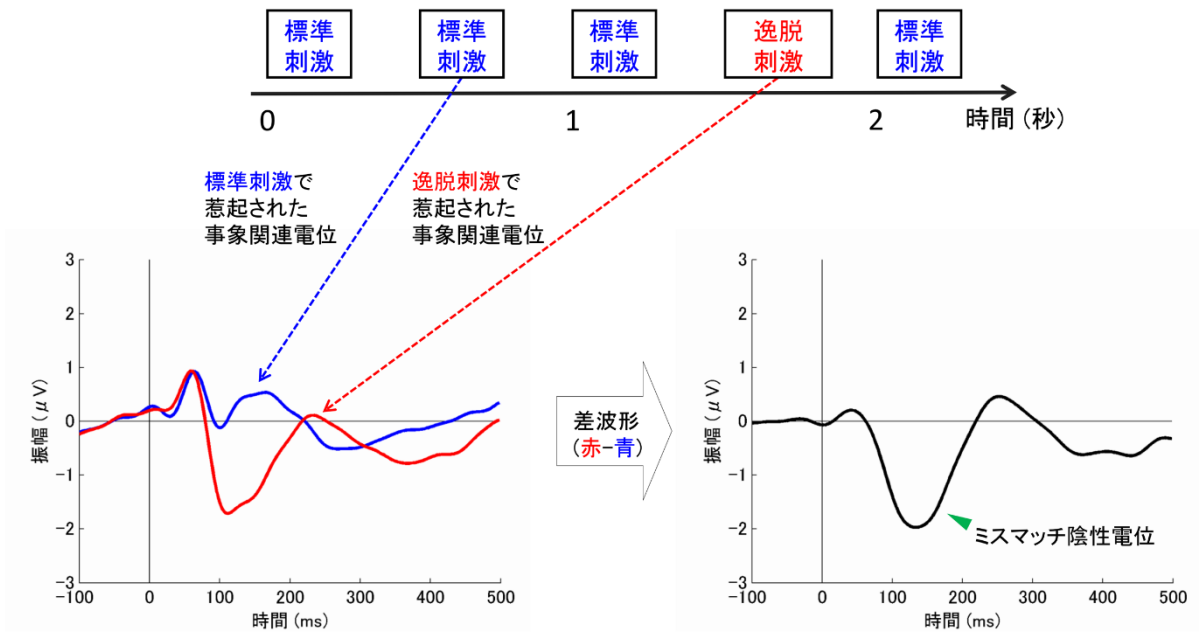


図1 ミスマッチ陰性電位 (mismatch negativity, MMN)

1.8 ミスマッチ陰性電位の神経回路

MMN は 1978 年に Näätänen らにより初めて報告された[30]。聴覚刺激を無視した場合だけでなく睡眠中でも惹起されることから[31]、MMN は脳の自動的な聴覚変化検出機構を反映していると考えられた。それを裏付けるように MMN の発生源が両側の上側頭平面の聴覚皮質にあるというエビデンスが脳波や脳磁図、皮質脳波などの研究から得られ[32–36]、さらに聴覚皮質の活動に加えて前頭葉が関与するという報告も続いた[35, 37–39]。両者の関係については、側頭葉-前頭葉間の時間的な関連性の報告[40]、一次聴覚皮質、両側上側頭回、右下前頭回から成る 3 階層のモデル化の提示が行われ[41, 42]、最近では頭皮上脳波の皮質生成源同士の位相同期を調べることで、眼窩前頭皮質、下前頭回、上側頭回の相互作用が示された[43]。このように MMN 生成には階層性の神経回路が関わっていることが明らかになりつつある。MMN は測定の際に刺激に対する注意を要さないことから、ヒト以外の霊長類やげっ歯類でも共通に計測できる指標であるため、動物を用いた研究によってさらなる神経基盤の解明が期待される[44]。

1.9 統合失調症の MMN 振幅減衰

1991年にオーストラリアの Shelly らが統合失調症で MMN 振幅が減衰していることを報告[45]して以来これを裏付ける報告が続き、メタ解析でも示されている[46, 47]。このうち、Erickson らによるより最近のメタ解析での統合失調症全体の効果量は 0.95 である[46]。MMN 振幅減衰は双極性障害でも報告されているが、その効果量は 0.37 と統合失調症に比べれば低く、MMN 振幅減衰は精神疾患のなかでは統合失調症に比較的特異的にみられる所見といえる[46]。

MMN 振幅減衰の病態生理として考えられているのが、グルタミン酸受容体のひとつである N-メチル-D-アスパラギン酸 (N-Methyl-D-aspartate, NMDA) 受容体機能の低下である。統合失調症の病態生理は未だ十分に解明されてはいないが、NMDA 受容体拮抗薬であるフェンサイクリジン[48, 49]やケタミン[50]が、統合失調症の陽性症状や陰性症状、認知機能障害と類似した症状を引き起こすことが知られ、NMDA 受容体を介した神経伝達の内因性機能障害が統合失調症の病因に寄与しているという、グルタミン酸機能低下仮説が提唱されはじめた。そのような背景のなか、1996年に Javitt らは、サルにフェンサイクリジンや MK-801、CGS-19755 といった NMDA 受容体拮抗薬を投与することで MMN 振幅が減衰することを示し[51]、

ヒトにおいてもケタミンが MMN 振幅を減衰させることが報告された[52]。ケタミンによる MMN 振幅減衰はメタ解析でも確かめられており[53]、MMN は統合失調症における NMDA 受容体機能を反映する指標と考えられている。

さらに統合失調症患者における MMN 振幅減衰は、遂行機能[54]やワーキングメモリー[55, 56]、注意と情報処理速度[56]といった神経認知機能の障害と関連し、また、全般的な機能レベルの指標である GAF スコアの低下[57–59]や、社会的機能レベルの指標である SOFAS スコアの低下[60]とも関連することが示されている。

Thomas が 1,415 人の統合失調症と統合失調感情障害の患者について、MMN をはじめとする早期聴覚情報処理と神経認知機能、陰性症状、機能レベルの関係を構造方程式モデリングを用いて調べたところ、早期聴覚情報処理は神経認知機能を介して陰性症状と機能レベルに影響していた[61]。

1.10 統合失調症の早期段階における MMN

統合失調症における MMN 振幅減衰は、逸脱刺激の種類によっても異なることが報告されている。統合失調症の MMN 研究では、音の持続時間を変化させた duration MMN と音の周波数（高さ）を変化させた frequency MMN がよく用いられている。

慢性期の統合失調症における duration MMN と frequency MMN の効果量は、前者が

0.94、後者が 0.72 と、duration MMN が frequency MMN を上回っている[46]。

Duration MMN と frequency MMN の差は、統合失調症早期段階でも認められる。慢性期統合失調症における MMN 振幅の効果量が 0.81 であるのに対し、初回エピソード統合失調症では 0.42 と、早期段階では MMN 振幅減衰は軽度にとどまるが[46]、この初回エピソード統合失調症を対象にした別のメタ解析でも、duration MMN

0.47、frequency MMN <0.04 と、有意な効果量の差を認めた[62]。この逸脱刺激の種類による差は精神病発症ハイリスクでも認められる。初回エピソード統合失調症、精神病発症ハイリスク、健常対照の 3 群を比較した我々のグループの先行研究でも、duration MMN 振幅は初回エピソード統合失調症、精神病発症ハイリスクで健常対照と比べ減衰していたのに対し、frequency MMN 振幅は 3 群で差がなかった[63]。また、duration MMN は精神病発症ハイリスクから精神病状態への移行を予測するが frequency MMN は予測しないこともメタ解析で示されている[64]。

1.11 MMN 以外の予後予測指標

精神病発症ハイリスクでは精神病状態や統合失調症へ移行しなくても必ずしも転帰がよくないことから、精神病や統合失調症の発症に関わりなく、症状的・機能的な予後を予測する指標の開発が求められている。その指標は治療法開発のためにも

病態生理の解明につながるものであることが望ましく、その目的にかなうのが、動物とヒトとの異種間において共通の技術・手法により計測が可能な「トランスレータブル脳指標」(translatable brain markers)である[65]。さらにその脳指標が統合失調症に特異的であり、かつ背景となる病態生理の解明が進んでいけば、動物とヒトの双方向の研究は早期介入のための効果的な分子標的の同定も行いやすいだろう。

前述のとおり MMN 振幅減衰はその病態生理が解明されつつあり、精神疾患のなかでは統合失調症に比較的特異的であるなど、これらの条件を MMN は満たしている。MMN は実際、ヒト以外の霊長類での測定も行われているほか[44]、D-セリンなど、MMN に影響する治療薬候補が、研究段階であるが開発されつつある[66]。

Duration MMN は精神病発症ハイリスクから精神病状態への移行を予測するだけでなく、将来の症状的かつ機能的な改善を予測することが報告されているが[67]、MMN 以外にもいくつかの指標が精神病発症ハイリスクの予後を予測している。たとえば MMN と同様にオドボール・パラダイム下で測定する事象関連電位の一成分である P300 が精神病発症ハイリスクの将来の症状的な寛解[68]や陰性症状と一般症状の改善[69]を予測したという報告がある。この P300 振幅は統合失調症で減衰し、その効果量は -0.85 と MMN に並び大きい[70]、双極性障害[71]や自閉スペクトラ

ム症[72]といった他の精神疾患でも比較的高い効果量（双極性障害 -0.60 ；自閉スペクトラム症 -0.51 ）がメタ解析で報告されており、疾患特異的とはいえない。また P300 の測定には刺激に対する注意が必要であるため、動物での測定は MMN ほど容易ではない。画像検査では核磁気共鳴画像法（magnetic resonance imaging, MRI）による予後予測の報告が複数あり、いずれも将来の症状的または機能的な予後が悪い精神病発症ハイリスクでは、ベースラインの皮質体積が複数の領域にわたり小さかった[28, 73, 74]。ただし灰白質体積の減少は予後予測の指標としては有用だが、MMN 振幅減衰とは異なり治療に対する反応は期待しにくい。これらの点を踏まえて本研究では MMN に注目した。

1.12 本研究の目的

MMN による精神病発症ハイリスクの精神病発症の有無を問わない予後予測はこれまで 1 件だけ報告がある。Kim らは 48 人の精神病発症ハイリスクを縦断的に最長 6 年間追跡し、このうち 17 人が、精神病を発症せず、全般的な機能レベルの障害と陽性症状双方が軽度以下を意味する寛解を達成した[67]。この将来の寛解をベースラインの duration MMN 振幅が予測することがロジスティック回帰分析により明らかになった。さらにベースラインの duration MMN 振幅が大きいほど、フォローアップ

期間中に SOPS 陽性症状が改善し、GAF スコアも改善することが重回帰分析によって示された。このように duration MMN は精神病発症ハイリスクの症状的・機能的な予後を予測するが、音の強さや周波数といった別の種類の逸脱刺激を用いて MMN による精神病発症ハイリスクの予後を縦断的に調べた研究の報告はない。前述のとおり duration MMN と frequency MMN は、精神病や統合失調症の発症早期段階から特性が異なっており、かつ、横断研究において精神病発症ハイリスクで全般的な機能レベルとの関連が異なることから[56]、精神病発症ハイリスクの予後予測について、duration MMN と frequency MMN の双方について検討することは有意義だと考えられる。さらに MMN による予後予測の検証の際、症状的・機能的な予後に加えて、統合失調症では機能的転帰に強く影響する神経認知機能についても[61]、予後として調べることは重要と考えた。そのため本研究は、duration MMN と frequency MMN の双方が将来の機能的・症状的な寛解を予測するか、また、神経認知機能についても予測するか調べることを目的とした。

2 方法

2.1 実験参加者

東京大学医学部附属病院精神神経科では 2008 年 7 月から、精神病早期段階の病態生理解明や生物学的指標の探索を目標として、精神病発症ハイリスク・初回エピソード精神病・慢性期統合失調症を対象に、MRI・近赤外線スペクトロスコピー・脳波（事象関連電位）・神経心理検査など複数のモダリティを用いた縦断研究プロジェクト、IN-STEP（the Integrative Neuroimaging Studies in Schizophrenia Targeting for Early Intervention and Prevention）を行ってきた[75]。本研究はその一環として行われた。IN-STEP では登録時、3 か月後、6 か月後、12 か月後、18 か月後、24 か月後、36 か月後を目処に評価を受ける。タイミング毎に行う検査は異なり、また実験参加者の状態によっては予定された検査のうちすべてを行えない場合もある。

IN-STEP には 2015 年 2 月までに精神病発症ハイリスク者が 53 人登録された。このなかで 43 人が脳波検査を受けたが、そのうち初回の評価時に脳波検査を受けたのは 39 人だった。さらに初回の脳波検査時から 180 日以上経過した後にフォローアップを行った者が 29 人おり、ベースラインといずれかのフォローアップ時点で本研究において必要となるすべての臨床指標（後述する機能レベル、陽性症状、神経認知

機能と精神病発症の有無) を取得できた 24 人の精神病発症ハイリスク者と、18 人の健常対照が参加した。180 日以上フォローアップできなかった精神病発症ハイリスク者 10 人のうち、6 人は連絡が不通となり経過を終えず、残る 4 人を追跡できなかった理由の記録はなかった。IN-STEP に登録された患者の多くは東京大学医学部附属病院に通院していたが、一部の患者は関連するクリニックに通院しており、その者たちのカルテ等原資料を参照することはできなかった。180 日以上フォローアップできなかった 10 人のうちでは 7 人が他院に通院しており臨床経過はわからなかった。東京大学医学部附属病院に通院していた 3 人はいずれも診察を中断しており、最終受診日のカルテを見ても病状が軽快・安定しているとは言いがたかった。本研究に参加した 42 人中 41 人は、過去に我々の事象関連電位研究に参加している [56, 63, 76, 77]。

精神病発症ハイリスク者は東京大学医学部附属病院精神神経科の外来または入院患者からリクルートされた。健常対照は東京都内の複数の大学から広告を通じてリクルートされた。両群の包含基準と除外基準を表 2 に示した。

表 2 本研究の包含基準と除外基準

精神病発症ハイリスクの包含基準

- ① 12 歳から 30 歳
- ② IN-STEP への登録時に抗精神病薬の服薬期間が累計 16 週以下
- ③ 精神病発症ハイリスク基準を満たす^a

健常対照群の包含基準

- ① 12 歳から 40 歳
- ② 精神疾患の既往歴がない^b
- ③ I 軸精神障害と診断された第 1 親等以内の家族がない^c

すべての実験参加者の除外基準

- ① 神経疾患
- ② 5 分以上の意識障害を伴う頭部外傷歴
- ③ 電気けいれん療法の受療歴
- ④ 知的障害^d
- ⑤ 過去のアルコールや物質の使用障害や依存
- ⑥ 聴力障害^e

^a 前駆症状に対する構造化面接 (the Structured Interview for Prodromal Syndrome, SIPS) [15, 78]で確認。^b 精神疾患簡易構造化面接法 (the Japanese version of the Mini International Neuropsychiatric Interview, M.I.N.I. [79]) で確認。^c 精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版解説改訂版 (the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision, DSM-IV-TR [8]) で確認。^d 知能指数 70 未満であることを日本語版 National Adult Reading Test (Japanese Adult Reading Test, JART) [80, 81]を用いて推定。^e 両耳の聴力を音圧レベル 30 dB, トーン周波数 1,000 Hz および音圧レベル 40 dB, トーン周波数 4,000 Hz で測定することで確認。

すべての実験参加者から書面によるインフォームド・コンセントを研究登録前に取得した。参加者が20歳未満の場合、書面によるインフォームド・アセントを実験参加者から、インフォームド・コンセントを参加者の親からそれぞれ取得した。本研究は東京大学大学院医学系研究科・医学部倫理委員会により承認を受け実施された（審査番号 629, 2226）。

2.2 臨床指標

本研究では、精神病発症ハイリスクと健常対照のすべての実験参加者にベースライン（Time 1）での脳波測定を行い、同時期に機能レベルと神経認知機能の評価も行った。精神病発症ハイリスクではベースラインに陽性症状も評価し、さらにベースラインから180日以上経過した後、機能レベル、陽性症状、神経認知機能のすべてと精神病への移行の有無を同時期に評価した（Time 2）。なお機能レベル、陽性症状、神経認知機能すべての評価を複数回行った者は、そのなかの最も新しい時点をTime 2として採用した。機能レベル、陽性症状、神経認知機能の具体的な評価方法と、そこから定義した寛解基準については後述する。両群とも日本語版 National Adult Reading Test（Japanese Adult Reading Test, JART） [80, 81]を用いて知能指数（intelligence quotient, IQ）を推定した。精神病発症ハイリスク者では、処方された

抗精神病薬用量をクロルプロマジン量へ等価換算し[82]、最初の前駆症状の出現から初回受診までの期間である DUPP (duration of untreated prodromal psychosis) を調べた。精神病発症ハイリスク 24 人中 10 人が Time 2 でも脳波測定を行った。

2.2.1 機能レベルの評価

機能レベルの評価には、GAF を用いた。GAF は 1 点から 100 点までの 100 段階で、心理的、社会的、職業的な機能レベルを総合的に評価する尺度であり、点数が高いほど全般的な機能レベルが高い。

GAF スコアの決定は構造化面接によらないため、別々の評価者が測定した場合、評価者間の信頼性が低下する可能性がある。IN-STEP ではデータ評価の質をコントロールするために、ビデオインタビューを用いて、GAF スコアの採点を年に 1 回以上確認したほか、ビデオインタビューで評価者が提供した GAF スコアの評価者間信頼性を算出し、その結果に基づいてフィードバックを行い、評価の質を維持するよう努めた[75]。

2.2.2 陽性症状の評価

陽性症状は SIPS に含まれる SOPS の陽性症状評価項目で評価した。SOPS 陽性症状は、①不自然な内容の思考/妄想、②猜疑心/被害念慮、③誇大性、④知覚の異常/幻覚、⑤まとまりのないコミュニケーションの 5 項目から成り、それぞれ 0 点から 6 点まで 7 段階で点数化される。0 点が最も症状が軽く「認められない」。6 点が最も重く「重度かつ精神病的」である。5 項目の総合得点（0 点から 30 点まで）を陽性症状の評価として用いた。SIPS では現在あるいは過去の精神病状態を満たす場合は精神病発症ハイリスク基準に該当しないため、経過のなかで精神病を発症した精神病発症ハイリスク者については、Time 2 での SOPS による陽性症状の評価は行っていない。

2.2.3 神経認知機能の評価

神経認知機能は統合失調症の認知機能評価尺度である BACS（the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, 統合失調症認知機能簡易評価尺度）日本語版を用いて評価した[83, 84]。BACS は、①言語性記憶と学習、②ワーキングメモリー、③運動機能、④言語流暢性、⑤注意と情報処理速度、⑥遂行機能の 6 つの項目から成り、各項目を別々の課題によって評価する。実施する課題はそれぞれ、①言語性記憶課

題、②数字順列課題、③トークン運動課題、④文字流暢性課題と意味（カテゴリー）流暢性課題、⑤符号課題、⑥ロンドン塔検査である。いずれの項目も点数は当該年代・性別健常者の平均値と標準偏差を用いて z スコア化され[85]、全項目の平均点を「総合得点」として求める。

2.2.4 寛解の定義

精神病発症ハイリスクからの寛解は GAF スコアと SOPS 陽性症状を用いて評価した。具体的には、①Time 2 時点で精神病を発症していない精神病発症ハイリスク者のうち、②GAF スコアが 61 点以上であり、③SOPS 陽性症状の 5 項目すべてが 2 点以下である者を「寛解」とみなした。この定義は先行研究[67, 86]に準ずるが、下記の理由から機能的・症状的な寛解基準としても妥当と考える。

まず GAF スコアにおいて、70 から 61 点は「いくつかの軽い症状がある、または社会的、職業的、または学校の機能にいくらかの困難はあるが、全体的には機能はかなり良好であって、有意義な対人関係もかなりある」状態であるのに対し、60 点から 51 点が「中等度の症状、または、社会的、職業的、または学校の機能における中等度の困難」がある状態である[8]。このことから、61 点と 60 点の間の線引きは機能障害が軽度以下と中等度以上を分けるものである。次に SOPS 陽性症状は、2

点が軽度、3点が中等度であり、精神病発症ハイリスク基準のうち「微弱な陽性症状」は、この項目のいずれかが3から5点である場合に該当する。そのため、SOPS陽性症状のすべての項目が2点以下であることは、精神病発症ハイリスク基準からの症状的な寛解を意味する。

2.3 刺激条件と提示手順

持続時間と周波数を逸脱させた2種類のオドボール・パラダイムを採用した。いずれも総刺激試行数は2,000回で、90%（1,800試行）を標準刺激が、10%（200試行）を逸脱刺激が占めた。持続時間を逸脱させた duration MMN では、標準刺激のトーンは周波数 1,000 Hz、持続時間 50 ms で、逸脱刺激のトーンは周波数 1,000 Hz、持続時間 100 ms とした。周波数を逸脱させた frequency MMN では、標準刺激のトーンはやはり周波数 1,000 Hz、持続時間 50 ms で、逸脱刺激のトーンは周波数 1,200 Hz、持続時間 50 ms とした。2つのパラダイムの施行順は参加者毎にカウンターバランスをとった。聴覚パラメータはいずれも、音圧レベル 80 dB、立ち上がり/立ち下がり時間 1 ms、刺激呈示時間間隔（stimulus-onset asynchrony, SOA；刺激提示から次の刺激提示までの間隔）500 ms とした。すべての刺激はイヤホンを通して両側の

外耳道から提示され、その間、実験参加者は椅子に座り無音のアニメーションを見ていた。

2.4 脳波記録と脳波解析

脳波測定は 64-channel Geodesic EEG System (Electrical Geodesics Inc., Eugene, OR) を用いた。電極は頭蓋頂 (vertex) を基準電極とし、各電極のインピーダンスは 50 k Ω 未満に設定した。サンプリングレートは 500 Hz、アナログフィルタのバンドパスは 0.1–100 Hz に設定した。

データの解析にはオープンソースの脳波解析用ツールボックスである EEGLAB を用いた[87]。脳波信号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をかけた。刺激提示の 100 ms 前から 500 ms 後まで、600 ms ごとのエポックに脳波データを分割した。刺激提示 100 ms 前から刺激提示時までの平均振幅を振幅から減算することで、ベースライン補正を行った。独立成分分析により瞬目アーチファクトを補正した。いずれかの電極で振幅が 100 μ V を超す場合、そのエポックは除外した。標準刺激提示時と逸脱刺激提示時の事象関連電位波形は、全施行のデータを加算平均し求めた。MMN 波形は、逸脱刺激提示時の事象関連電位から、標準刺激提示時の事象関連電位波形を減算することで求めた。Duration MMN 振

幅は刺激提示後 135 ms から 205 ms までの平均電位を、frequency MMN 振幅は刺激提示後 100 ms から 200 ms までの平均電位を、過去の我々のグループの報告に合わせて算出した[56, 63, 76, 77]。MMN 振幅の解析には、MMN 振幅が最大であった、前頭中心部正中に位置する FCz 電極とその周辺の 6 電極 (Geodesic Sensor Net (GSN) 番号は、3, 4, 5, 8, 9, 55, 58) を合わせた 7 電極の平均電位を用いた。

2.5 統計解析

統計解析には、IBM® Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) Statistics version 25 (IBM Corp., New York, USA) を用いた。Time 1 の精神病発症ハイリスクと健常対照における人口統計学的データと GAF スコア、BACS スコアの比較を、カテゴリー変数はカイ 2 乗検定を、連続変数は Student の t 検定を用いて行った。分散が等しくない場合は、Student の t 検定ではなく Welch の t 検定を用いた。精神病発症ハイリスク者については、縦断的な変化を評価するため、Time 1 と Time 2 の臨床指標を、対応のある t 検定を用いて比較した。

IN-STEP 登録時に脳波検査を行った精神病発症ハイリスク者 39 人のうち、本研究で縦断的に経過を確認した精神病発症ハイリスク者は 24 人である。追跡できなかった 10 人の IN-STEP 登録者の病状の経過は不明だが、病状が悪化し研究に参加でき

なくなった可能性もあれば、軽快し治療が不要となったため研究参加を取りやめた者もいるかもしれない。追跡はしていたが臨床指標を十分にとれなかった5人についても同様に考えられる。追跡可能であることが精神病発症ハイリスク全体のなかで偏った一群の選出につながっている可能性は否定できないことから、これを検証するため、フォローアップした24人とフォローアップしなかった残る15人のベースラインの人口統計学的データと臨床指標、MMN振幅を比較した。

MMN振幅と精神病発症ハイリスクからの寛解・非寛解との関係を調べるため、精神病発症ハイリスクからの寛解群（以下、寛解群）と精神病発症ハイリスクからの非寛解群（以下、非寛解群）とで、ベースラインのMMN振幅を比較した。また両群のベースラインの人口統計学的データや該当するハイリスク基準、臨床指標も比較した。この際、寛解群の人数が少なく、非寛解群との分布に偏りがあることから、カテゴリ変数にはFisherの正確確率検定を、連続変数にはMann-WhitneyのU検定を用いた。さらに寛解の有無に対するMMN振幅の予測能力を調べるためにReceiver Operating Characteristic analysis（ROC解析）を行った。寛解・非寛解の予測に際してMMN振幅がとりうるカットオフ値に対する感度と特異度を求め、x軸を「1-特異度」、y軸を感度としたグラフがROC曲線である。ROC解析とはこの

ROC 曲線の曲線下面積 (area under the curve, AUC) を求め、MMN 振幅を予測能の指標とする解析方法である[88]。AUC が 1 であれば完全な正確度 (accuracy) を有し、0.5 は偶然の結果を意味する。AUC が 0.9 以上であれば高い正確度、0.9 から 0.7 は中等度の正確度、0.7 以下は低い正確度と判断する。Duration MMN 振幅と frequency MMN 振幅双方について AUC を求めた。またそれぞれの MMN 振幅について寛解と非寛解のカットオフ値を求めた。カットオフ値を求める方法は 2 種類あり、ひとつが曲線のプロット面上の左上隅の点 (感度 100%、特異度 100%の予測能を示す点) からの距離が最短になる点を求める方法で、もうひとつが「感度+特異度-1」 (Youden index) の和が最大になる点を求める方法である。両者をそれぞれの MMN について調べた。ROC 解析には、R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトウェアである EZR on R commander ver 1.41 を用いた[89]。

精神病発症ハイリスクと健常対照、寛解群と非寛解群の MMN を比較する際、各群の実験参加者の MMN 振幅を平均した総加算平均波形を描出した。さらに各群の MMN 振幅の頭皮上の分布を確認するために MMN 波形ごとのピーク潜時のトポグラフィを示した。解析に用いた 7 つの電極は、他の電極と区別するためトポグラフ

ィに白い円として図示した。また MMN 振幅の分布を示すため群ごとの MMN の平均振幅と標準誤差を図示した。

ベースラインの MMN 振幅が寛解だけでなく将来の神経認知機能を予測するかを調べるために、ステップワイズ法による重回帰分析を行った。独立変数には、ベースラインの duration MMN 振幅と frequency MMN 振幅、性別、ベースラインの年齢、推定 IQ、ベースラインの GAF スコアと SOPS 陽性症状、フォローアップ期間、抗精神病薬使用を採用し、従属変数には BACS の各項目の得点と総合得点を採用した。先行研究において、精神病発症ハイリスクにおける全般的な神経認知機能の改善が陽性症状の改善と関連しており[90]、処理速度や視覚的学習と記憶といった神経認知機能の改善と社会的機能レベルの改善が関連している[91]。精神病発症ハイリスクで抗精神病薬が神経認知機能に与える効果は明らかではないが、本研究で大部分の抗精神病薬服薬者が服用している第 2 世代抗精神病薬が統合失調症では神経認知機能を改善することは報告されている[92]。精神病発症ハイリスクにおける一般知能と神経認知機能の関係を調べた報告は少ないが、一般知能は神経認知機能の様々なドメインとともに精神病発症ハイリスクにおいて健常対照と比べ低下し、後に精神病状態へ移行した精神病発症ハイリスクにおいて、移行しなかったハ

イリスクよりも低下していることから、両者の関係は否定できない[93]。これらの理由から重回帰分析における独立変数として、MMN や年齢や性別といった一般的な人口統計学的データに加えて推定 IQ、ベースラインの GAF スコアと SOPS 陽性症状、抗精神病薬使用を採用した。抗精神病薬使用量は正規分布しなかったため、使用の有無を変数として用いた。フォローアップ期間は本研究で統制されておらず、予後に影響している可能性があるため独立変数として採用した。DUI が予後に影響することから DUPP を独立変数に含めるのが望ましかったが、2 人の精神病発症ハイリスク者でデータを得られなかったため採用しなかった。これらの独立変数が寛解の基準となった機能的な予後や症状的な予後についても予測するかどうか調べるため、Time 2 の GAF スコアと SOPS 陽性症状を従属変数とした重回帰分析も行った。P < 0.05 を統計学的有意と判断した。

3 結果

3.1 ベースラインでの人口統計学的データ、臨床指標と MMN

ベースライン (Time 1) の人口統計学的データと臨床指標を表 3 に示した。GAF スコアは精神病発症ハイリスクと健常対照で有意に差があった ($t_{28.9} = -20.46, p < 0.001$)。

精神病発症ハイリスク者 24 人が精神病発症ハイリスク基準のうち、「短期間の間歇的な精神病症状」「微弱な陽性症状」「遺伝的なリスクと機能低下」のいずれに当てはまるかを調べたところ、短期間の間歇的な精神病症状単独が 2 人 (8%)、微弱な陽性症状単独が 16 人 (67%)、遺伝的なリスクと機能低下単独が 1 人 (4%)、微弱な陽性症状 + 遺伝的なリスクと機能低下が 5 人 (21%) だった。精神病発症ハイリスク者はいずれもベースライン時点で寛解基準は満たさなかった。

ベースラインでは精神病発症ハイリスク者 24 人中 12 人が抗精神病薬を服用しており、うち 1 人を除く全員が第 2 世代抗精神病薬を服用していた。

表 3. ベースライン (Time 1) での実験参加者の人口統計学的データと臨床指標

	精神病発症ハイ	健常対照	統計学的検定	
	リスク (N = 24)	(N = 18)		
性別 (男性/女性) ^a	12/12	10/8	$\chi^2 = 0.13, df = 1$	$p = 0.721$
年齢 ^b	20.4 (3.7) 14–28	21.9 (3.6) 16–30	$t_{40} = -1.29$	$p = 0.204$
教育年数 ^b	12.7 (2.6)	13.8 (2.5)	$t_{40} = -1.35$	$p = 0.186$
推定 IQ ^b	105.9 (8.8)	107.1 (9.1)	$t_{40} = -0.43$	$p = 0.667$
GAF スコア ^c	47.1 (9.4)	88.8 (3.0)	$t_{28.9} = -20.46$	$p < 0.001^{***}$
BACS 得点 (z スコア)				
総合得点 ^{c, d}	-0.28 (0.91)	0.03 (0.53)	$t_{37.8} = -1.41$	$p = 0.167$
言語性記憶と学習 ^b	-0.33 (1.20)	-0.10 (0.93)	$t_{40} = -0.68$	$p = 0.502$
ワーキングメモリー ^b	-0.33 (1.20)	0.27 (0.86)	$t_{40} = -1.79$	$p = 0.081$
運動機能 ^{b, d}	-0.77 (1.56)	0.36 (1.23)	$t_{39} = -0.91$	$p = 0.367$
言語流暢性 ^b	0.00 (1.48)	0.20 (1.45)	$t_{40} = -0.44$	$p = 0.661$
注意と情報処理速度 ^b	-0.08 (1.18)	0.35 (0.67)	$t_{40} = -1.40$	$p = 0.169$
遂行機能 ^b	-0.20 (1.26)	0.10 (0.63)	$t_{40} = -0.91$	$p = 0.366$

性別と年齢の範囲 (年齢の下段) を除くすべての値は平均値 (標準偏差) である。
 ***は有意水準 0.001 での統計学的有意を表す。略語: IQ, intelligence quotient (知能指数) ; GAF, the Global Assessment of Functioning (機能の全体的評定尺度) ;
 BACS, the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (統合失調症認知機能簡易評価尺度)。使用した検定は、^a カイ 2 乗検定、^b Student の t 検定、^c Welch の t 検定。
^d 健常対照の 1 名が運動機能項目を欠いていた。

図 2 に、精神病発症ハイリスクと健常対照の、ベースラインにおける duration MMN と frequency MMN の総加算平均波形とトポグラフィ、平均振幅を示した。頭皮上の電位分布は MMN として矛盾せず、解析に用いた 7 電極の周辺に最大電位を認めた。ベースラインの duration MMN 振幅は精神病発症ハイリスクで健常対照と比べて有意に減衰していたが ($t_{40} = 3.13, p = 0.003$)、frequency MMN 振幅は両群で差がなかった (表 4)。

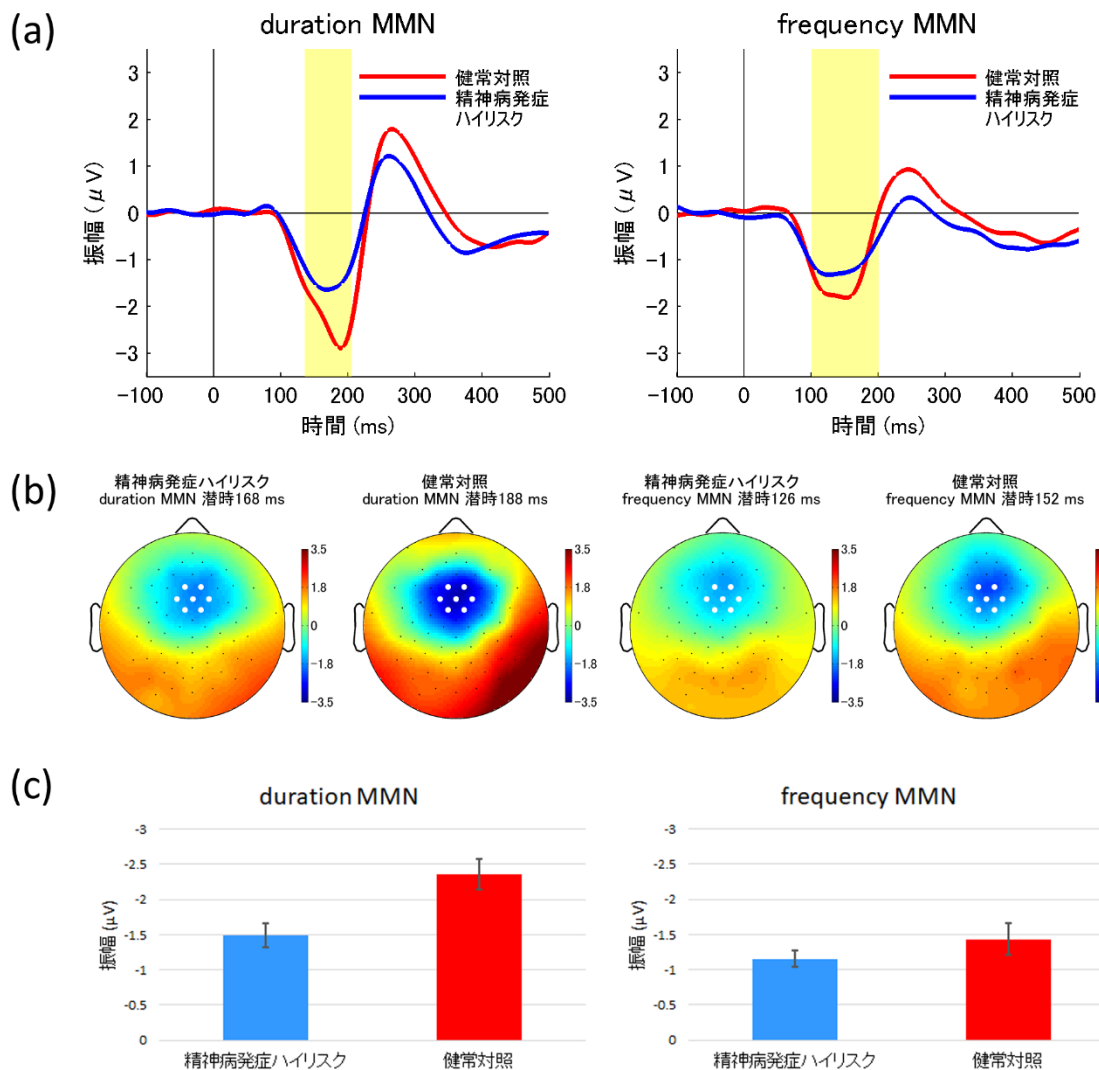


図 2 (a) ベースライン (Time 1) での、精神病発症ハイリスク (青線) と健常対照 (赤線) における、duration MMN (左側) と frequency MMN (右側) の、前頭中心部電極 (FCz) 周辺 7 電極における総加算平均波形を示した。有意水準 0.01 レベルで、duration MMN 振幅に群間差を認めた。

(b) 精神病発症ハイリスクと健常対照のピーク潜時における duration MMN (左側) と frequency MMN (右側) のトポグラフィを示した。ピーク潜時はそれぞれ、168 ms (duration MMN, 精神病発症ハイリスク), 188 ms (duration MMN, 健常対照), 126 ms (frequency MMN, 精神病発症ハイリスク), 152 ms (frequency MMN, 健常対照)。カラーバーは振幅を、白い円は FCz 電極周囲の 7 電極を表している。

(c) 精神病発症ハイリスクと健常対照の duration MMN (左側) と frequency MMN (右側) の平均振幅を示した。エラーバーは標準誤差を表している。

略語：MMN, mismatch negativity (ミスマッチ陰性電位)。

表 4 精神病発症ハイリスクと健常対照のベースラインにおける MMN 振幅

	精神病発症ハイ リスク(N = 24)	健常対照 (N = 18)	統計学的検定
Duration MMN 振幅 (μV) ^a	-1.49 (0.85)	-2.36 (0.94)	$t_{40} = 3.13$ $p = 0.003^{**}$
Frequency MMN 振幅 (μV) ^b	-1.15 (0.57)	-1.43 (0.95)	$t_{26.0} = 1.10$ $p = 0.283$

値は平均値（標準偏差）である。使用した検定は、^aStudent の t 検定、^bWelch の t 検定。略語：MMN, mismatch negativity（ミスマッチ陰性電位）。

表 5 に、Time 2 まで縦断的にフォローアップした精神病発症ハイリスク者とフォローアップしなかった精神病発症ハイリスク者の人口統計学的データと臨床指標、MMN 振幅を示した。いずれも群間差を認めなかった。

表5 精神病発症ハイリスク-フォローアップ群と精神病発症ハイリスク-非フォローアップ群の人口統計学的データと臨床指標、MMN 振幅

	フォロー	非フォロー	統計学的検定	
	アップ群	アップ群		
	(N = 24)	(N = 15)		
性別 (男性/女性) ^a	12/12	10/5	$\chi^2 = 1.04, df = 1$	p = 0.307
年齢 ^b	20.4 (3.7) 14-28	20.9 (4.2) 16-28	$t_{37} = -0.35$	p = 0.728
教育年数 ^b	12.7 (2.6)	13.0 (2.9)	$t_{37} = -0.33$	p = 0.742
推定 IQ ^b	105.9 (8.8)	104.0 (6.6)	$t_{37} = 0.70$	p = 0.486
DUPP (日) ^{c,d}	308.7 (473.8)	527.6 (696.8)	$t_{20.7} = -1.03$	p = 0.314
GAF スコア ^b	47.1 (9.4)	47.2 (10.8)	$t_{37} = -0.04$	p = 0.972
SOPS 陽性症状 ^b	10.9 (3.9)	9.0 (3.6)	$t_{37} = 0.87$	p = 0.391
BACS 得点 (z スコア) ^e				
総合得点 ^b	-0.28 (0.91)	-0.50 (0.70)	$t_{35} = 0.74$	p = 0.466
言語性記憶と学習 ^b	-0.33 (1.20)	-1.01 (1.21)	$t_{35} = 1.64$	p = 0.110
ワーキングメモリー ^b	-0.33 (1.20)	-0.15 (1.02)	$t_{35} = -0.46$	p = 0.647
運動機能 ^b	-0.77 (1.56)	-0.80 (1.20)	$t_{35} = 0.05$	p = 0.960
言語流暢性 ^c	0.00 (1.48)	-0.31 (0.75)	$t_{34.9} = 0.84$	p = 0.407
注意と情報処理速度 ^b	-0.08 (1.18)	-0.54 (1.06)	$t_{35} = 1.16$	p = 0.253
遂行機能 ^b	-0.20 (1.26)	-0.20 (1.13)	$t_{35} = 0.005$	p = 0.996
抗精神病薬 (mg/日) ^{c,f}	113.6 (148.7)	255.1 (429.8)	$t_{16.1} = -1.23$	p = 0.236

Duration MMN 振幅 (μV) ^b	-1.49 (0.85)	-1.97 (0.71)	$t_{37} = 1.83$	$p = 0.075$
Frequency MMN 振幅 (μV) ^b	-1.15 (0.57)	-0.97 (0.80)	$t_{37} = -0.84$	$p = 0.409$

性別と年齢の範囲（年齢の下段）を除くすべての値は平均値（標準偏差）である。
略語：IQ, intelligence quotient（知能指数）；DUPP, duration of untreated prodromal psychosis；GAF, the Global Assessment of Functioning（機能の全体的評定尺度）；SOPS, the Scale of Prodromal Symptoms（前駆症状評価スケール）；BACS, the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia（統合失調症認知機能簡易評価尺度）。使用した検定は、^a カイ 2 乗検定、^b Student の t 検定、^c Welch の t 検定。^d フォローアップ群の 2 名と非フォローアップ群の 1 名が DUPP データを欠いていた。^e 非フォローアップ群の 2 名が BACS データを欠いていた。^f クロルプロマジン量へ等価換算した用量。

3.2 臨床指標の縦断的な変化

表 6 に、精神病発症ハイリスクの臨床指標の縦断的な変化を示した。フォローアップ日数は、平均 604、標準偏差 297、範囲は 185-1,133 だった。精神病発症ハイリスク者 24 人中 3 人（男性 2 人、女性 1 人）がフォローアップ期間中に精神病を発症した。精神疾患の診断・統計マニュアル第 4 版解説改訂版（the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision, DSM-IV-TR）[8]による診断はいずれも統合失調症だった。3 人のベースラインの精神病発症ハイリスク基準は、1 人が短期間の間歇的な精神病症状単独、1 人が微弱な陽性症状単独、1 人が微弱な陽性症状 + 遺伝的なリスクと機能低下で、それぞれの発症までの日数はベースラインから 432 日、936 日、84 日だった。精神病発症者（3 人）と非発症者（21 人）における短期間の間歇的な精神病症状、微弱な陽性症状、遺伝的なリスクと機能低下の占める割合に差はなかった（Fisher の正確確率検定で短期間の間歇的な精神病症状 $p = 0.239$ ；微弱な陽性症状 $p = 0.343$ ；遺伝的なリスクと機能低下 $p = 0.597$ ）。

精神病発症者を含めても精神病発症ハイリスクの GAF スコアは経時的に改善した（平均値：47.1 から 55.5, $p = 0.004$ ）。さらに、精神病を発症しなかった精神病発症

ハイリスクの SOPS 陽性症状も改善していた（平均値：9.4 から 5.2, $p < 0.001$ ）。精神病発症ハイリスクのうち Time 2 時点で 6 人が寛解基準を満たした。初めて寛解基準を満たした日数はベースラインから 136 日、150 日、362 日、807 日、815 日、1056 日だった。BACS 得点は、言語性記憶では改善したが（平均値：-0.33 から 0.25, $p = 0.002$ ）、総合得点とほかの項目は改善しなかった。抗精神病薬の服薬者は Time 1 で 12 人、Time 2 では 13 人だった。Time 2 でも 1 人を除く全員が第 2 世代抗精神病薬を服用していた。Time 1 と Time 2 で、抗精神病薬のクロルプロマジン換算量に差はなかった。

Time 2 でも脳波を測定した 10 人の MMN 振幅の変化を図 3 に示した。10 人のうち 2 人は精神病を発症し、2 人は寛解基準を満たしていた。

表 6 精神病発症ハイリスクの臨床指標の縦断的な変化

	Time 1	Time 2	統計学的検定	
GAF スコア ^a	47.1 (9.4)	55.5 (12.4)	$t_{23} = -3.15$	$p = 0.004^{**}$
SOPS 陽性症状 ^{a, b}	9.4 (3.6)	5.2 (2.9)	$t_{20} = 4.68$	$p < 0.001^{***}$
BACS 得点 (z スコア)				
総合得点 ^a	-0.28 (0.91)	-0.09 (0.71)	$t_{23} = -1.63$	$p = 0.117$
言語性記憶と学習 ^a	-0.33 (1.20)	0.25 (0.95)	$t_{23} = -3.54$	$p = 0.002^{**}$
ワーキングメモリー ^a	-0.33 (1.20)	-0.24 (1.10)	$t_{23} = -0.45$	$p = 0.655$
運動機能 ^a	-0.77 (1.56)	-0.60 (1.18)	$t_{23} = -0.62$	$p = 0.543$
言語流暢性 ^a	0.00 (1.48)	-0.25 (1.20)	$t_{23} = 1.29$	$p = 0.211$
注意と情報処理速度 ^a	-0.08 (1.18)	0.01 (1.23)	$t_{23} = -0.43$	$p = 0.671$
遂行機能 ^a	-0.20 (1.26)	0.29 (0.99)	$t_{23} = -1.63$	$p = 0.116$
抗精神病薬 (mg/日) ^{a, c}	113.6 (146.7)	204.6 (359.1)	$t_{23} = -1.32$	$p = 0.199$

すべての値は平均値（標準偏差）である。**は有意水準 0.01、***は有意水準 0.001 での統計学的有意を表す。略語：GAF, the Global Assessment of Functioning（機能の全体的評定尺度）；SOPS, the Scale of Prodromal Symptoms（前駆症状評価スケール）；BACS, the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia（統合失調症認知機能簡易評価尺度）。^a 対応のある t 検定で検定した。^b 精神病へ移行した 3 人を除く。^c クロルプロマジン量へ等価換算した用量。

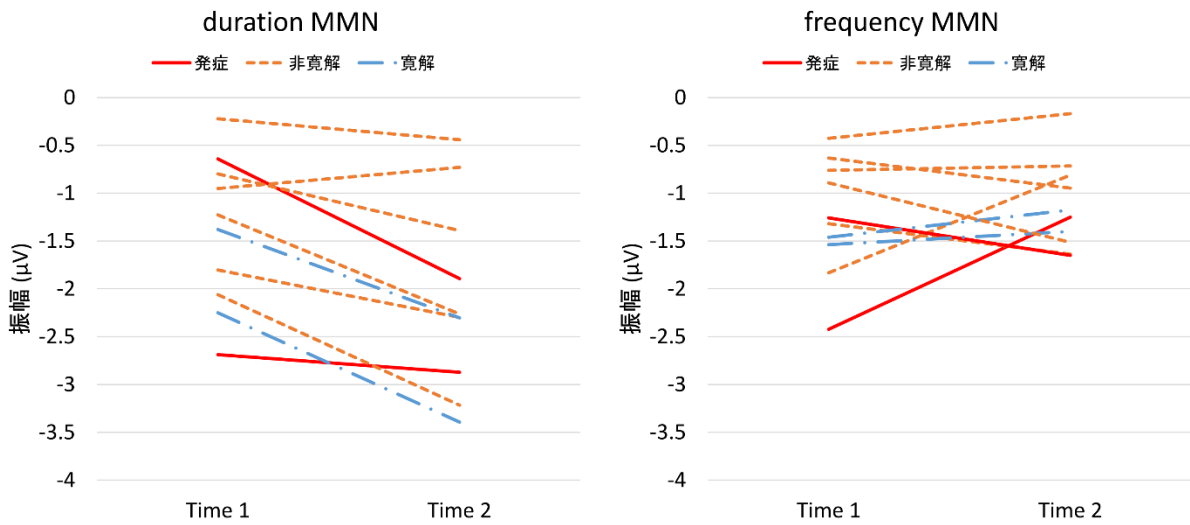


図 3 MMN 振幅の縦断的变化。Time 2 の MMN データがある精神病発症ハイリスク者 10 人における Time 1 と Time 2 の MMN 振幅を示した（左：duration MMN、右：frequency MMN）。Time 2 時点で精神病を発症（赤の実線）が 2 人、発症を除く非寛解（オレンジの点線）が 6 人、寛解（水色の鎖線）が 2 人だった。略語：MMN, mismatch negativity（ミスマッチ陰性電位）。

3.3 MMN 振幅と予後の関係

図 4 に、精神病発症ハイリスク-寛解群と精神病発症ハイリスク-非寛解群の、ベースラインにおける duration MMN と frequency MMN の総加算平均波形とトポグラフィ、平均振幅を示した。頭皮上の電位分布は MMN として矛盾せず、解析に用いた 7 電極の周辺に最大電位を認めた。ベースラインの duration MMN 振幅は、精神病発症ハイリスク-寛解群 (n = 6) で、精神病発症ハイリスク-非寛解群 (n = 18) よりも有意に高かった ($p = 0.039$) が、ベースラインの frequency MMN 振幅は、両群で差がなかった ($p = 0.096$) (表 7)。

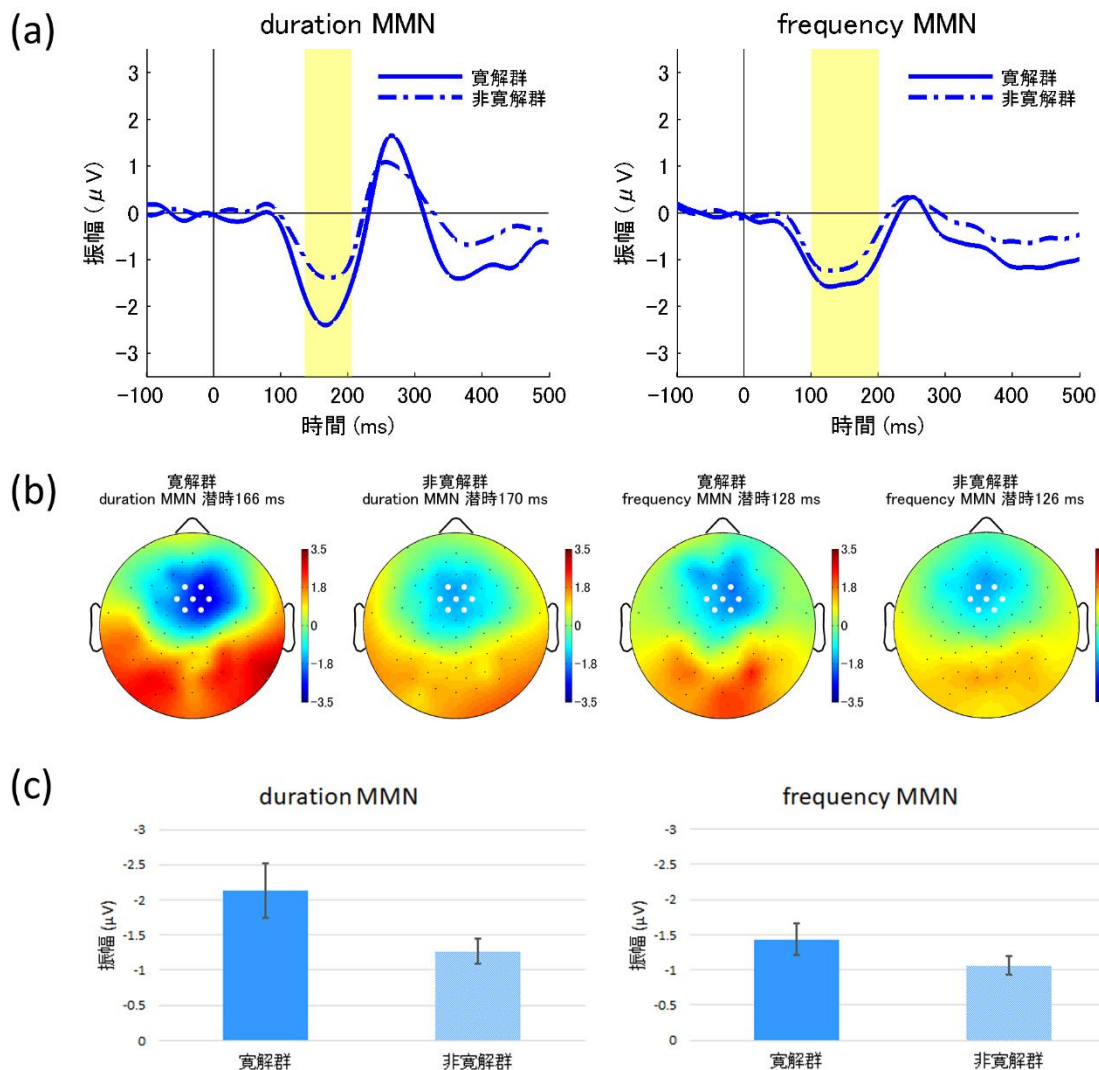


図 4 (a) ベースライン (Time 1) での、精神病発症ハイリスク-寛解群 (Time 2 で寛解した; $N=6$; 青い実線) と精神病発症ハイリスク-非寛解群 (Time 2 で寛解しなかった; $N=18$; 青い鎖線) における、duration MMN (左側) と frequency MMN (右側) の、前頭中心部電極 (FCz) 周辺 7 電極における総加算平均波形を示した。有意水準 0.05 レベルで、duration MMN 振幅に寛解群と非寛解群との群間差を認めた。

(b) 精神病発症ハイリスク-寛解群と精神病発症ハイリスク-非寛解群のピーク潜時における duration MMN (左側) と frequency MMN (右側) のトポグラフィを示した。ピーク潜時はそれぞれ、166 ms (duration MMN, 寛解群), 170 ms (duration MMN, 非寛解群), 128 ms (frequency MMN, 寛解群), 126 ms (frequency MMN, 非寛解群)。カラーバーは振幅を、白い円は FCz 電極周囲の 7 電極を表している。

(c) 精神病発症ハイリスク-寛解群と精神病発症ハイリスク-非寛解群の duration MMN（左側）と frequency MMN（右側）の平均振幅を示した。エラーバーは標準誤差を表している。

略語：MMN, mismatch negativity（ミスマッチ陰性電位）。

表 7 精神病発症ハイリスク-寛解群と精神病発症ハイリスク-非寛解群のベースラインの MMN 振幅

	寛解群 (N = 6)	非寛解群 (N = 18)	統計学的検定
Duration MMN 振幅 (μV) ^a	-2.13 (0.94)	-1.27 (0.73)	$U_{6,18} = 23.0$ $p = 0.039^*$
Frequency MMN 振幅 (μV) ^a	-1.43 (0.55)	-1.06 (0.56)	$U_{6,18} = 29.0$ $p = 0.096$

値は平均値（標準偏差）である。*は有意水準 0.05 での統計学的有意を表す。使用した検定は、^aMann-Whitney の U 検定。略語：MMN, mismatch negativity（ミスマッチ陰性電位）。

ROC 解析を行ったところ、duration MMN 振幅の AUC (曲線下面積) は 0.787 (95%信頼区間 0.585 - 0.989)、frequency MMN 振幅の AUC は 0.731 (95%信頼区間 0.520 - 0.943) であった。図 5 にそれぞれの ROC 曲線を示した。Duration MMN 振幅のカットオフ値は、左上隅から最短の点では $-1.38\mu\text{V}$ (感度 83.3%、特異度 61.1%)、Youden index が最大となる点では $-1.27\mu\text{V}$ (感度 100%、特異度 55.6%) だった。Frequency MMN 振幅のカットオフ値は、左上隅から最短の点、Youden index が最大となる点のいずれも $-1.15\mu\text{V}$ (感度 83.3%、特異度 66.7%) だった。

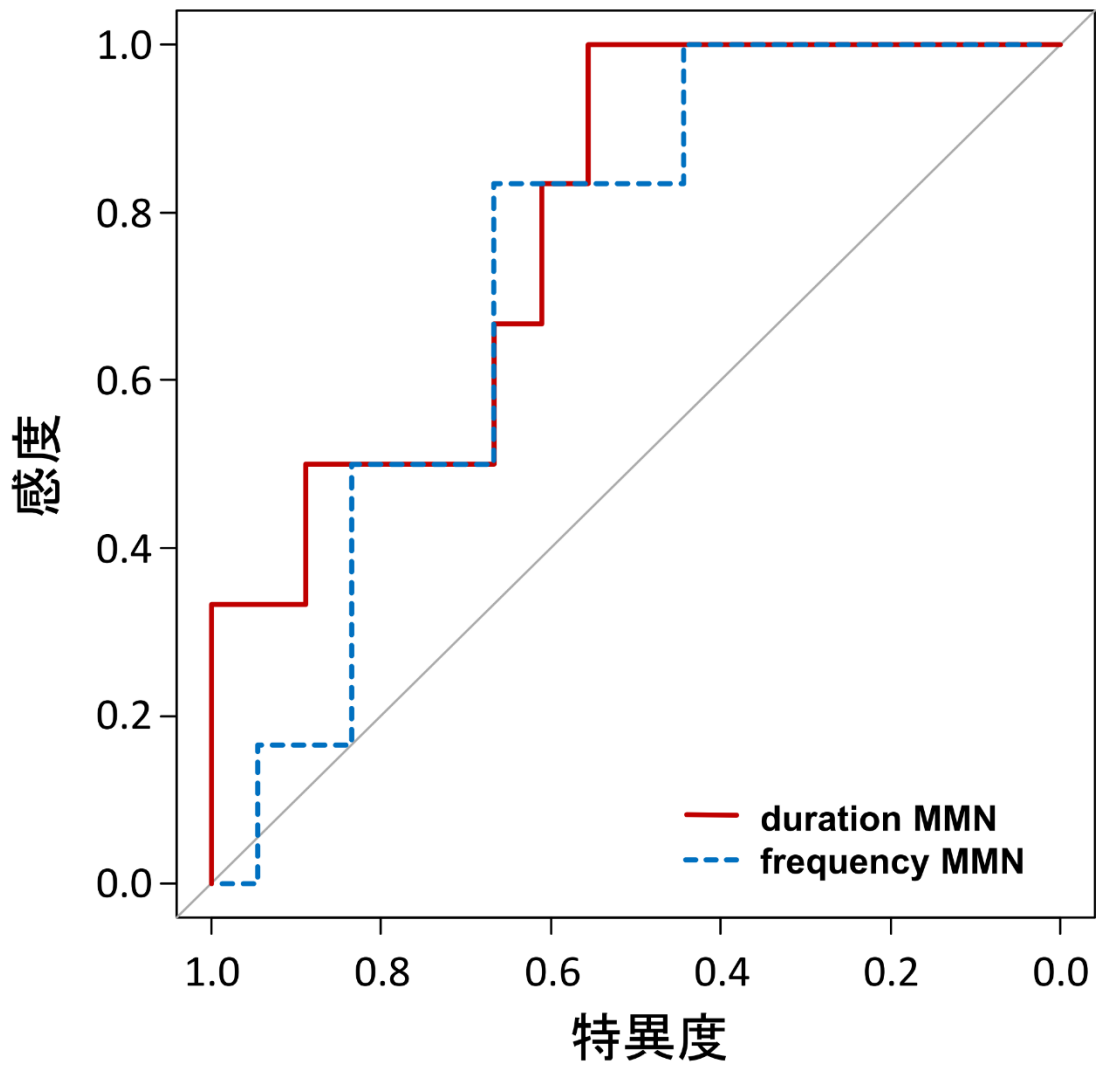


図 5 duration MMN 振幅（赤の実線）と frequency MMN 振幅（青の破線）の寛解に対する ROC（Receiver Operating Characteristic）曲線。略語：MMN, mismatch negativity（ミスマッチ陰性電位）。

表 8 に寛解群と非寛解群の、ベースラインでの人口統計学的データと臨床指標、MMN 振幅を示した。精神病発症ハイリスク基準のうち、短期間の間歇的な精神病症状、微弱な陽性症状、遺伝的なリスクと機能低下のいずれも群による頻度の差はなかった。GAF スコア、SOPS 陽性症状、BACS 得点、抗精神病薬のクロルプロマジン換算量に群間差はなかった。寛解群は非寛解群と比べて、フォローアップ期間が長く、ベースラインでの平均年齢が若く、ベースラインの教育年数が少なかった。

表 8 精神病発症ハイリスクの寛解群と非寛解群におけるベースラインの人口統計学的データと臨床指標

	寛解群 (N = 6)	非寛解群 (N = 18)	統計学的検定	
性別 (男性/女性) ^a	3/3	9/9	p = 1.000	
精神病発症ハイリスク基準				
短期間の間歇的な精神病症状 ^a	0	2	p = 0.554	
微弱な陽性症状 ^{a,c}	5	16	p = 0.597	
遺伝的なリスクと機能低下 ^{a,c}	3	3	p = 0.139	
フォローアップ日数 ^b	899.5 (179.7)	505.8 (263.1)	U _{6,18} = 12.0	p = 0.005**
年齢 ^b	17.7 (2.9)	21.3 (3.5)	U _{6,18} = 22.0	p = 0.031*
教育年数 ^b	10.8 (2.6)	13.3 (2.3)	U _{6,18} = 23.5	p = 0.040*
推定 IQ ^b	101.3 (9.2)	107.4 (8.4)	U _{6,18} = 30.5	p = 0.114
DUPP (日) ^{b,d}	312.3 (437.9)	307.4 (500.3)	U _{6,16} = 44.0	p = 0.768
GAF スコア ^b	50.8 (6.3)	45.8 (10.0)	U _{6,18} = 32.5	p = 0.150
SOPS 陽性症状 ^b	8.7 (3.7)	10.6 (4.0)	U _{6,18} = 39.5	p = 0.330
BACS 得点 (z スコア)				
総合得点 ^b	0.10 (0.83)	-0.41 (0.92)	U _{6,18} = 33.0	p = 0.162
言語性記憶と学習 ^b	0.08 (0.87)	-0.46 (1.28)	U _{6,18} = 42.0	p = 0.423
ワーキングメモリー ^b	-0.51 (1.26)	-0.27 (1.22)	U _{6,18} = 51.5	p = 0.867
運動機能 ^b	-0.21 (1.55)	-0.96 (1.56)	U _{6,18} = 36.5	p = 0.243

言語流暢性 ^b	0.56 (1.86)	-0.19 (1.34)	U _{6,18} = 43.0	p = 0.463
注意と情報処理速度 ^b	0.40 (1.04)	-0.24 (1.21)	U _{6,18} = 35.0	p = 0.205
遂行機能 ^b	0.27 (0.68)	-0.36 (1.38)	U _{6,18} = 36.0	p = 0.228
抗精神病薬 (mg/日) ^{b,e}	66.7 (108.0)	129.3 (157.0)	U _{6,18} = 42.0	p = 0.390

性別を除くすべての値は平均値（標準偏差）である。*は有意水準 0.05、**は有意水準 0.01 での統計学的有意を表す。略語：IQ, intelligence quotient（知能指数）；DUPP, duration of untreated prodromal psychosis；GAF, the Global Assessment of Functioning（機能の全体的評定尺度）；SOPS, the Scale of Prodromal Symptoms（前駆症状評価スケール）；BACS, the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia（統合失調症認知機能簡易評価尺度）；MMN, mismatch negativity（ミスマッチ陰性電位）。^aFisher の正確確率検定、^bMann-Whitney の U 検定で検定した。^c寛解で 2 人が、非寛解で 3 人が「微弱な陽性症状」と「遺伝的なリスクと機能低下」双方の基準を満たす。^d非寛解群のうち 2 人が DUPP データを欠いていた。^eクロルプロマジン量へ等価換算した用量。

重回帰分析により、ベースライン（Time 1）の SOPS 陽性症状と frequency MMN 振幅が、フォローアップ時点（Time 2）の BACS の「注意と情報処理速度」項目の得点を予測することが明らかになった（ $F_{2,21} = 4.98, R^2 = 0.32, p = 0.017$ ）。MMN 振幅は「注意と情報処理速度」以外の総合得点を含めた BACS 項目を予測しなかった。BACS 総合得点・ワーキングメモリー・言語流暢性は、いずれもベースライン GAF スコアのみが予測した（BACS 総合得点： $F_{1,22} = 6.78, R^2 = 0.24, p = 0.016$ ；ワーキングメモリー： $F_{1,22} = 6.80, R^2 = 0.24, p = 0.016$ ；言語流暢性： $F_{1,22} = 6.36, R^2 = 0.19, p = 0.019$ ）。BACS 運動機能はベースライン年齢のみが予測した（ $F_{1,22} = 7.54, R^2 = 0.26, p = 0.012$ ）。BACS 言語性記憶と学習・遂行機能を従属変数とした場合有意なモデルは得られなかった。Time 2 GAF スコアや Time 2 SOPS 陽性症状を従属変数とした場合も有意なモデルを得られなかった。有意なモデルが得られた重回帰分析の結果の詳細を表 9 に示した。図 6 に、ベースライン（Time 1）の frequency MMN 振幅と、ベースラインの SOPS 陽性症状で調整した、フォローアップ時点（Time 2）での BACS 「注意と情報処理速度」項目の得点との関連を示した。

表 9 重回帰分析の結果

従属変数 (Time 2)	独立変数 (Time 1)	β	標準化 β	統計学的検定	
BACS 総合得点	GAF スコア	0.037 (0.014)	0.485	t = 2.60	p = 0.016*
BACS ワーキングメモリー	GAF スコア	0.057 (0.022)	0.486	t = 2.61	p = 0.016*
BACS 運動機能	年齢	-0.161 (0.059)	-0.505	t = -2.75	p = 0.012*
BACS 言語流暢性	GAF スコア	0.061 (0.024)	0.474	t = 2.53	p = 0.019*
BACS 注意と情報処理速度	SOPS 陽性症状	0.132 (0.056)	0.420	t = 2.33	p = 0.030*
	Frequency MMN 振幅	-0.851 (0.390)	-0.392	t = -2.18	p = 0.041*

β の括弧内は標準誤差。*は有意水準 0.05 での統計学的有意を表す。略語：BACS, the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia（統合失調症認知機能簡易評価尺度）；GAF, the Global Assessment of Functioning（機能の全体的評定尺度）；SOPS, the Scale of Prodromal Symptoms（前駆症状評価スケール）；MMN, mismatch negativity（ミスマッチ陰性電位）。

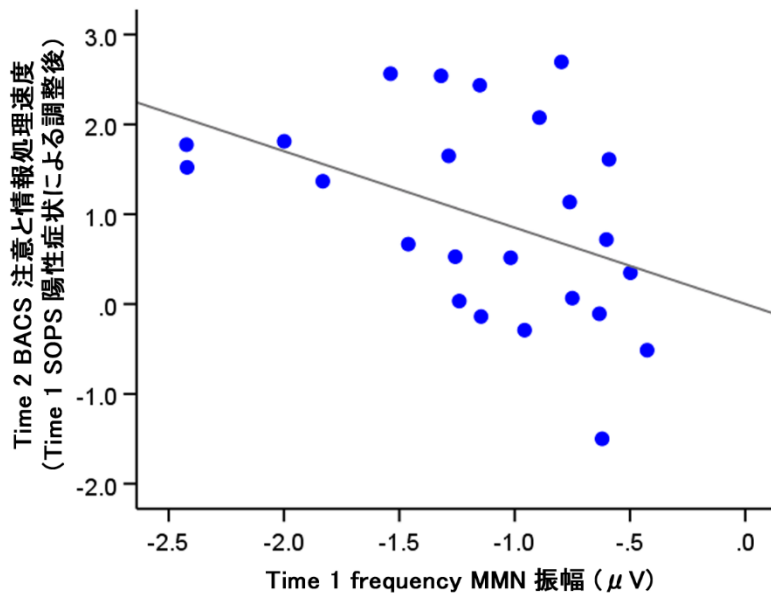


図6 精神病発症ハイリスクの、Time 1における frequency MMN 振幅と、Time 1 の SOPS 陽性症状で調整した Time 2 の BACS 「注意と情報処理速度」項目得点 (z スコア) との相関関係。略語：MMN, mismatch negativity (ミスマッチ陰性電位)；SOPS, the Scale of Prodromal Symptoms (前駆症状評価スケール)；BACS, the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (統合失調症認知機能簡易評価尺度)。

BACS 総合得点・ワーキングメモリー・言語流暢性をベースラインの GAF スコアが予測したが、この結果はベースラインの GAF スコアとベースラインの BACS 各項目得点との相関に基づく疑似相関である可能性があるため、ベースラインにおけるこれらの BACS 各項目得点を制御変数としてベースラインの GAF スコアとフォローアップ時点の対応する BACS 項目得点との偏相関を調べた。その結果、いずれも有意な相関を認めなかった（BACS 総合得点： $r = 0.171, p = 0.436$ ；BACS ワーキングメモリー： $r = 0.296, p = 0.170$ ；BACS 言語流暢性： $r = 0.217, p = 0.320$ ；それぞれ Time 1 の指標を制御変数とした Time 2 の指標と Time 1 GAF スコアとの偏相関。 r はピアソンの積率相関係数を表す）。

4 考察

本研究は、ベースラインの duration MMN 振幅と frequency MMN 振幅が精神病発症ハイリスク者の予後を精神病発症の有無にかかわらず予測するかを評価した。精神病発症ハイリスクのなかで後に寛解に至った者は、寛解しなかった者と比べてベースラインの duration MMN 振幅が有意に大きく、ROC 解析によれば duration MMN の寛解に対する予測性は中等度の正確度を有していた。さらに重回帰分析によって、ベースラインの frequency MMN 振幅がフォローアップ時点での BACS「注意と情報処理速度」項目の得点を予測することが明らかになった。我々の知る限り、本研究は frequency MMN が精神病発症ハイリスクの予後を予測できることを報告した最初の研究である。

4.1 精神病発症ハイリスクにおける臨床指標

4.1.1 ベースラインの臨床指標

健常対照と比べて精神病発症ハイリスクでは、有意に GAF スコアが低かったが、BACS の各項目の得点は両群で差がなかった。これまでも精神病発症ハイリスクの全般的な機能レベルや社会的・役割（職業的）機能レベルが低下しているという報告はあり[26, 94]、メタ解析によれば健常対照と比べた精神病発症ハイリスクにお

ける全般的な機能レベルを中心とした機能レベルの効果量はおよそ3である[95]。

一方別のメタ解析によれば、神経認知機能も様々なドメインで低下しているが、その効果量はせいぜい0.5程度だった[93]。本研究でも精神病発症ハイリスク・健常対照間の、神経認知機能障害の効果量は0.14から0.79 (Cohen's *d*) であり、機能レベルの低下は神経認知機能障害よりも臨床症状に起因している可能性が考えられた。

実際に、精神病発症ハイリスクでは陽性症状と陰性症状の改善がそれぞれ社会的機能レベルと役割機能レベルの改善に寄与していたという報告や[91]、気分障害、不安障害、強迫性障害といった非精神病性の併存障害の持続や再発が、追跡6年後における全般的な機能レベルの悪化と関連していたという報告がある[96]。一方、神経認知機能が精神病発症ハイリスクにおける将来の全般的な機能レベル[97]や社会的機能レベル、役割機能レベル[98]を予測することが報告されている。薬物療法や精神療法を含む通常の治療は臨床症状を改善することができるが、神経認知機能の改善は乏しいため、神経認知機能の障害が精神病発症ハイリスク者の機能改善を制限しているのかもしれない。

4.1.2 臨床指標の縦断的な変化

本研究では精神病発症ハイリスクにおいて GAF スコアと SOPS 陽性症状は、平均 20 か月間の追跡期間の間にいずれも改善した。この結果は先行研究の結果と一致する [26, 67, 86, 99]。一方で神経認知機能は言語性記憶のみが縦断的に改善した。精神病発症ハイリスクの神経認知機能の縦断的な経過を調べた研究は多くないが、精神病発症ハイリスク者 35 人を 8.3 か月間の追跡した Niendam らの研究では、神経認知機能の処理速度、視覚性記憶と学習、言語性記憶と学習、運動速度のドメインがベースラインから有意に改善した [91]。このうち言語性記憶と学習が最も改善し、その変化量は z スコアで平均約 0.55 の改善と、本研究と同程度だった。同研究では運動速度はフィンガータッピングテストで測定し、処理速度は符号課題・トレイルメーカーテスト・言語流暢性課題の組み合わせを用いているため、これらの結果を比較するのは難しい。このように本研究での臨床指標の縦断的な経過は、全般的な機能レベル、陽性症状、神経認知機能いずれも先行研究と矛盾しない結果だった。

Time 2 に脳波測定を行った 10 人のうち、精神病を発症していた者は 2 人いた。

この 2 人について duration MMN 振幅はいずれも増加し、frequency MMN 振幅は 1 人が増加、1 人が減衰していた。精神病発症時に精神病発症ハイリスクの MMN 振幅

が変化するかについて複数の報告はあるが、いずれも精神病状態への移行者が少なく結論は出ていない[100, 101]。本研究では Time 2 の MMN が得られた 10 人についてサンプルサイズが小さいため統計学的な検定を行わなかったが、精神病発症と MMN 振幅の変化の検証に加え、寛解を含む機能レベルや陽性症状、神経認知機能の縦断的な変化と MMN 振幅の変化との関係などをより大きなサンプルサイズで検証することが今後の課題となるだろう。

4.2 duration MMN による将来の寛解の予測

精神病発症ハイリスクからの非寛解群と比べて寛解群では、ベースラインの duration MMN 振幅は大きかったが、frequency MMN 振幅に差はなかった。この結果は、duration MMN が精神病発症ハイリスクにおいて寛解を予測することを示しており、かつ ROC 解析の結果からその予測性の正確度は中等度だった。Duration MMN が精神病発症ハイリスク者の将来の寛解を予測したという過去の報告と一致する結果であり[67]、MMN による精神病発症ハイリスク者の予後予測が逸脱刺激の種類に依存していることも示している。

Duration MMN 振幅は統合失調症で減衰しているが、本研究を含むいくつかの研究では、精神病発症ハイリスクにおいて duration MMN 振幅は健常対照と比べて減衰し

ていた[56, 102, 103]。またこれまで横断研究において、統合失調症[56, 59]や精神病発症ハイリスク[56, 102]で duration MMN と機能レベルとの関連が報告されている。

この背景に、duration MMN の基盤となる神経回路が精神病発症ハイリスクで障害されている可能性があり、この障害が現在の機能レベルや将来の寛解へ影響を及ぼすのかもしれない。実際に Kim らは、精神病発症ハイリスクにおける右前頭皮質での duration MMN の電流源密度の減少と側頭皮質-前頭皮質間の機能的な接続不良を報告している[103]。Duration MMN の神経回路と現在の機能レベルや将来の寛解との関係については「4.4 duration MMN と frequency MMN の神経回路の違いと予後予測との関係」において frequency MMN との違いに言及しつつ考察した。

Duration MMN 振幅が寛解を予測するという結果について、寛解群と非寛解群でベースラインの年齢や教育年数、フォローアップ期間が異なっていたため、解釈には注意が必要である。まず年齢は精神病発症ハイリスク全体で duration MMN 振幅と相関せず ($r = 0.308, p = 0.143$)、精神病発症ハイリスクを 20 歳未満 ($N = 11$) と 20 歳以上 ($N = 13$) に分けて検証しても両者の相関を認めなかった (20 歳未満: $r = 0.368, p = 0.266$; 20 歳以上: $r = -0.146, p = 0.633$)。これらの結果から、年齢によるバイアスは限定的と考えられた。思春期の参加者が多いことから年齢と関連が強い

教育年数についても同様にバイアスは少ないと考えた（ベースライン年齢と教育年数の精神病発症ハイリスク全体での相関： $r=0.916, p<0.001$ ）。フォローアップ期間は、寛解群が非寛解群よりも有意に長かったが、寛解した6人のうち3人がベースラインから1年以内に寛解しており、残る3人はベースラインの2年後から3年後の間に初めて寛解していた。精神病を発症していない非寛解者のうち、フォローアップ期間が1年未満の者は5人、1年以上2年未満の者は6人おり、この参加者たちをより長くフォローアップすることで寛解する者の割合が増える可能性がある。

同じく duration MMN が将来の寛解を予測した Kim らの報告とは異なり、本研究では重回帰分析の結果、MMN 振幅は将来の GAF スコアも SOPS 陽性症状も予測しなかった。Kim らの研究で duration MMN が予測したのは GAF スコアや SOPS 陽性症状の変化量だったが、変化量を従属変数とした重回帰分析を行っても、やはり MMN 振幅はどちらも予測しなかった。この差は同研究と本研究とのフォローアップ期間の差が関係しているかもしれない。本研究の平均フォローアップ期間が 604 日だったのに対し、Kim らの研究のフォローアップ日数は平均 1089 日と 1 年以上の差があった。フォローアップ期間中、我々の研究では GAF スコアは平均で 8.4 改善

したのに対し、Kim らの研究では 10.1 とさらなる改善を認めていた。本研究でも追跡後 2 年から 3 年の間に寛解した者および発症した者がいたことから、フォローアップ期間が延びることで全般的な機能レベルが変化し、duration MMN による予測が可能になる可能性はある。実際、Addington らの報告によれば精神病を発症しなかった精神病発症ハイリスクを 2.5 年間追跡したところ、全般的な機能レベルは追跡開始から 1 年間で大幅に改善するが、その次の 1 年でも有意に改善していた[26]。さらに 2 年から 3 年の間に GAF スコアが改善することも別の縦断研究で示されている[99]。これらの結果は、本研究においてさらなる長期間の追跡を行った場合、GAF スコアが変化する可能性を支持すると考えられた。

MMN 振幅が SOPS 陽性症状を予測しなかったことについてもフォローアップ期間が影響しているかもしれない。前述の Addington らの報告では、減弱した陽性症状は追跡開始後 1 年から 2 年の間に変化はないものの[26]、de Wit らの報告によれば、追跡開始後 2 年から 6 年の間に、減弱した陽性症状は精神病発症ハイリスクを満たさなくなった群では大きく変化しないが、依然ハイリスク基準を満たすか精神病を発症した群では顕著に悪化している[23]。これに加えて、本研究において寛解・非寛解の予測には精神病を発症した 3 人を含んでいるが、重回帰分析を用いた

SOPS 陽性症状の予測には、発症後の SOPS 陽性症状を記録していないためこの 3 人は含まれていない。この標本の差が、本研究と先行研究の差につながった可能性もある。

4.3 frequency MMN による将来の神経認知機能の予測

精神病発症ハイリスクではベースラインの陽性症状とともに frequency MMN の振幅が将来の注意に関する神経認知機能を予測することがわかった。精神病発症ハイリスク者の frequency MMN 振幅は、群としては減衰していなかったが、frequency MMN 振幅の個人間の差が将来の神経認知機能に影響を与えている可能性がある。

統合失調症では、MMN 減衰によって示されるような初期の聴覚情報処理の障害が神経認知障害に影響を与え、その結果、その後の機能的転帰が悪化する可能性がある[61]。けれどもこれまでの横断研究では、精神病発症ハイリスクにおける MMN と神経認知機能との関係についての知見は一貫していなかった。Higuchi らは、精神病発症ハイリスクにおける duration MMN と言語流暢性との相関を報告している[104]。Carrión らは、精神病発症ハイリスクと健常対照全体で frequency MMN と処理速度が相関していることを報告した[102]。我々のグループの以前の横断的研究では、duration MMN または frequency MMN のいずれも、精神病発症ハイリスクにおけ

る神経認知機能との有意な相関は示されず[56]、本研究でも、ベースラインでの BACS 各項目と MMN 振幅の相関は認められなかった。これらの知見から、frequency MMN は将来の神経認知機能と関連するが、現在の神経認知機能とは関連していない可能性が考えられた。

一方、今回 frequency MMN と関連があることがわかった注意の神経認知領域が、将来の機能を予測することが示されている。Sawada らは、精神病へ移行しなかった精神病発症ハイリスクにおいて、BACS の「注意と情報処理速度」項目の得点が将来の modified GAF スコアを予測することを報告した[97]。BACS の「注意と情報処理速度」項目は、符号課題により測定されるが、これに似た digit symbol-coding subtests とトレイルメイキングテストで示される処理速度が、将来の社会的機能レベルを予測することを示した報告もある[98]。これらの結果から、frequency MMN は、神経認知機能を介して機能的予後に影響を与える可能性が示唆される。しかし、サンプルサイズが小さいことから、たとえば構造方程式モデルを用いて、神経認知機能を介した将来の機能的予後への frequency MMN の影響を検討することはできなかった。これを明らかにするためには、さらなる研究が必要である。Frequency MMN の背景となる神経回路と神経認知機能の関係については、「4.4 duration MMN

と frequency MMN の神経回路の違いと予後予測との関係」において、duration MMN との違いに言及しながら考察した。

4.4 duration MMN と frequency MMN の神経回路の違いと予後予測との関係

Duration MMN は寛解を予測し、frequency MMN は予測しなかった。また frequency MMN は神経認知機能を予測したが、duration MMN は予測しなかった。このように逸脱刺激の違いによって MMN と予後予測との関係が異なること背景には、duration MMN と frequency MMN の発生に関わる神経回路の差があるのかもしれない。

Duration MMN と frequency MMN の神経基盤の違いについてはまだはっきりした結論は出ていないが、duration MMN の発生には frequency MMN の発生と比べてより広範囲のネットワークが関与している可能性がある。Molholm らは機能的 MRI を用いて聴覚皮質の内外で MMN の活性化領域の差を持続時間の変化検出時（duration MMN に対応）と周波数の変化検出時（frequency MMN に対応）において検証した [105]。すると持続時間の変化検出では周波数の変化検出よりも活性化する領域が広範囲であることに加え、前頭葉と頭頂葉での活性化は、周波数の変化時では右半球に偏っていたのに対し、持続時間の変化時では左半球に偏るか両側性であった。Lee

らの安静時機能的 MRI を用いた研究でも、frequency MMN の生成に関連したネットワークが主に聴覚領域に局在するのに対し、duration MMN に関連したネットワークはより広範囲に広がっていた[106]。さらに Philips らはベイズモデルを用いて皮質発生源間の接続性を検討し、duration MMN に最適な皮質発生源同士の接続パターンは両側前頭前野へのトップダウンの入力を必要とするが、frequency MMN ではしないことを報告している[107]。

MMN を含む、標準刺激と逸脱刺激の違いによる三相の事象関連電位差分複合体 (MMN, P3a, RON: re-orienting negativity) の発生源を調べるため、Rissling らは持続時間を逸脱させた聴覚オドボール・パラダイム施行時の頭皮上脳波データに対し独立成分分析を行った。得られた独立成分をクラスタリングしたところ、右上側頭皮質、右下前頭皮質、腹側中帯状皮質、背側中帯状皮質、前帯状皮質、内側眼窩前頭皮質のクラスターがこの三相応答に関与していた[108]。右上側頭皮質と前帯状皮質の発生源は統合失調症患者、健常対照双方の MMN に同等に寄与していたが、右下前頭皮質、腹側中帯状皮質、背側中帯状皮質、内側眼窩前頭皮質の MMN ピーク振幅は統合失調症患者で減衰していた。この結果は、duration MMN の発生源が側頭葉と前頭葉を含む広範囲に広がっており、統合失調症において MMN 振幅減衰に関与

しているのは側頭葉の発生源よりも前頭葉の発生源であることを示唆している。さらに統合失調症患者でそれぞれの発生源における MMN 振幅と UPSA (the UCSD Performance-Based Skills Assessment ; ロールプレイによって日常生活技能を測定するバッテリー[109]) で測定される日常生活機能や神経認知機能の相関を調べたところ、右上側頭回の MMN 振幅が日常生活機能と、右下前頭皮質の MMN 振幅が聴覚性注意、ワーキングメモリー、言語性 IQ とそれぞれ有意な関連を認めた。この結果から、MMN の複数の発生源は、機能レベルや神経認知機能にそれぞれ異なる程度に寄与している可能性がある。frequency MMN の発生源について独立成分クラスタリングを行った研究としては、健常者を対象に右耳だけに音を提示したオドボール・パラダイムを用いた MacLean らの報告がある[110]。この研究では両側下前頭回、右上側頭回、上前頭回、左中側頭回、右中心前回のクラスターが MMN に寄与していた。Risling らの duration MMN の研究と直接比較できるものではないが、duration MMN と frequency MMN の神経回路の差を示唆するように両研究における MMN 発生源の分布は異なっていた。ここからは推測にすぎないが、frequency MMN に特有の発生源の障害が注意と情報処理速度の低下に部分的に寄与しており、注意と情報処理速度へ寄与する他の原因が介入により取り除かれることで、ベースライ

ンの MMN が将来の注意と情報処理速度を予測するのかもしれない。Risling らの研究では統合失調症患者における GAF スコアとそれぞれの発生源の MMN 振幅との関係も調べているが、これは有意ではなかった。GAF で測定される全般的な機能レベルは日常生活機能だけでなく、陰性症状や陽性症状、神経認知機能などが複雑に関与していると考えられることから、それぞれの発生源における MMN 振幅との関係は生じにくいかもしれない。より広範なネットワークが関与している duration MMN が frequency MMN に比べてこの複合的な指標である GAF スコアを反映しやすく、結果的に将来の寛解を予測するのは理解しやすい話である。これらを明らかにするには、独立成分分析や脳内の電流源の分布を推定する電流原密度推定法[103]などで duration MMN と frequency MMN それぞれの発生源を推定し、これと臨床指標との関係を調べるだけでなく、ふたつの MMN の神経回路の違いを動物実験やヒト皮質脳波研究で直接的に測定することで実証し、さらには精神病発症ハイリスクにおける全般的な機能レベルと症状や神経認知機能のより詳細な関係を明らかにすることが必要になるだろう。

4.5 今後の展望

本研究では duration MMN と frequency MMN 双方が精神病発症ハイリスクの予後
を予測したが、予後不良が予測されるハイリスク者に対してどのような治療介入を
行うべきかは重要な課題である。

本研究では寛解群、非寛解群におけるベースラインの抗精神病薬の投与量に群間
差はなかった。寛解群ではベースラインで4人が抗精神病薬を服用しておらず、服
薬していた残る2人についても、1人はフォローアップ時点で服薬をやめており、1
人は服薬量が変わっていなかった。非寛解群の抗精神病薬の投与量の平均値はベー
スラインで 129.3 ± 157.0 mg、フォローアップ時点で 264.5 ± 397.7 mg と統計学
的な有意差はないものの増加していた。この結果から抗精神病薬の寛解に対する影
響は限定的と考えられた。この結果は、精神病症状（陽性症状）には有効だが、機
能レベルに影響すると考えられる陰性症状や神経認知機能障害への有効性は乏しい
という抗精神病薬の性質によって説明できる。実際、精神病発症ハイリスクにおけ
る認知行動療法などの心理的介入や抗精神病薬などの薬理的介入は、精神病発症の
予防には有効だが、全般的な機能レベルの改善をもたらさないことがメタ解析によ
って示されている[111]。社会的機能レベルに対する介入として、認知行動療法、オ

メガ3脂肪酸、認知機能リハビリテーションなどが行われているが、いずれもメタ解析で有意な効果を示していない[112]。また抗精神病薬の社会的機能レベルへの影響については有効であるという報告と効果がないという報告が混在しており結論は出ていない[112]。メタ解析では精神病発症ハイリスクの神経認知機能へ抗精神病薬は影響しないと報告されている[93]。このように精神病の発症以外の予後に対する従来の治療の効果は限定的と考えられる。一方、NMDA 受容体のグリシン調節部位に選択的に作用し、同受容体の活性化に必須のコアゴニストとして機能する D-セリンが精神病発症ハイリスクの陰性症状を改善したという報告がある[113]。D-セリンは統合失調症で血中濃度が低下しており、D-セリンと抗精神病薬の併用療法は、プラセボと抗精神病薬の併用と比べて統合失調症の陽性症状と陰性症状を有意に改善することがメタ解析で示されているなど、統合失調症の新規治療薬として有望な候補である[114]。この D-セリンを統合失調症に投与したところ、統合失調症の精神状態を全般的に把握する指標である陽性・陰性症状評価尺度（the Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS[115]）総合得点に加え frequency MMN 振幅がプラセボ投与群に比べて有意に増加し、さらに最終測定時の frequency MMN 振幅は PANSS 総合得点の変化量と相関していたという報告が最近行われている[66]。MMN は再検査信頼

性が高く測定値に再現性が高い指標であることから[116]、MMN 振幅の増加は MMN 発生に関わる神経基盤の改善を示唆する所見と考えられる。D-セリンのような MMN の異常を改善しうる治療薬は精神病発症ハイリスクの予後が改善する可能性があるため、今後の開発が期待される。

精神病発症ハイリスクの予後に関わる病態生理を明らかにし、予後予測の精度をさらに高めることも今後の重要な課題である。本研究では duration MMN と frequency MMN という異なる病態生理が想定される検査を用いたことで、精神病発症ハイリスクの詳細な予後予測が可能になったが、脳波（事象関連電位）以外のモダリティの検査を併用することで、さらなる病態生理の解明につながる可能性がある。我々は精神病発症ハイリスクや統合失調症の早期段階の実験参加者に対し、脳波（事象関連電位）だけでなく MRI・近赤外線スペクトロスコピー・神経心理検査といった複数のモダリティでの測定を行っており、現在これらの指標と将来の転帰との関係を比較する研究が進められている。病態生理の解明は予後予測精度の向上だけでなく、さらなる治療法の開発へもつながるだろう。

4.6 本研究の限界

本研究にはいくつか限界がある。第一に本研究は観察研究であるため向精神薬の服薬量が調整できなかった。また実験参加者によってフォローアップ期間も異なっている。実験参加者ごとのフォローアップ期間や服薬量の違いがバイアスとなり結果に影響を与えた可能性がある。ただし服薬量については、MMN に対する向精神薬の影響は不明な点が多いものの[117]、抗精神病薬やベンゾジアゼピン系薬剤が MMN に影響を及ぼさなかったと報告されている[118, 119]。第二に、比較的フォローアップ期間が短い実験参加者がいる。フォローアップ期間は平均して約 20 か月だったが、24 人の精神病発症ハイリスク者のうち 6 人はフォローアップ期間が 1 年未満だった。この 6 人の精神病発症ハイリスク者のフォローを続けた場合、予後が変わる可能性はある。最後に本研究ではフォローアップ時点の MMN データを解析しなかった。24 人の精神病発症ハイリスク者のうち 10 人はフォローアップ時点での MMN データがあったものの、解析に十分なサンプルサイズではなかった。より大きなサンプルサイズでベースラインとフォローアップ時点双方で MMN データが得られれば、MMN と臨床指標との縦断的な関連の、より包括的な理解につながるだろう。

5 結論

本研究では精神病発症ハイリスクにおける duration MMN と frequency MMN と将来の寛解や神経認知機能といった予後との関係を調べた。その結果、duration MMN 振幅が将来の寛解を予測し、frequency MMN 振幅が精神病発症ハイリスクの神経認知機能を予測した。このことから duration MMN と frequency MMN の双方とも精神病発症ハイリスク者の予後を予測する有望な指標であることが示唆された。MMN による精神病発症ハイリスクの予後予測は、予後不良が予測される者への重点的な支援や、良好な転帰が予測される者に対するスティグマ化の回避など、精神病発症ハイリスク者への適切な早期支援へとつながる可能性がある。

6 謝辞

東京大学医学部附属病院精神神経科の IN-STEP 計画に関わり、本研究を推進しサポートしてくれたスタッフの皆さんに感謝します。また、研究に参加していただいた皆さんにも感謝を申し上げます。

本研究の共同研究者であり、研究成果に多大なご支援とご指導をいただいた指導教官である笠井清登先生をはじめ、切原賢治先生、越山太輔先生、多田真理子先生、永井達哉先生、白井香様、森田進先生、川上慎太郎先生、森田健太郎先生、里村嘉弘先生、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。本研究のデザインは笠井先生の発案の元、小池先生からご助言をいただき、執筆者、切原先生、越山先生、多田先生、白井様、荒木先生、笠井先生の間でディスカッションを経て決定されました。執筆者はこのほか、過去に IN-STEP 計画に登録され脳波検査および神経心理検査に参加した実験参加者のデータを解析し、得られた結果を共同研究者とともに解釈しました。

本論文には令和 2 年 8 月 3 日に発行された *Frontiers in Psychiatry* 誌、11 巻、記事番号 770 に掲載された原著論文「Mismatch negativity predicts remission and neurocognitive function in individuals at ultra-high risk for psychosis」 (Mao Fujioka,

Kenji Kiriwara, Daisuke Koshiyama, Mariko Tada, Tatsuya Nagai, Kaori Usui, Susumu Morita, Shintaro Kawakami, Kentaro Morita, Yoshihiro Satomura, Shinsuke Koike, Motomu Suga, Tsuyoshi Araki, and Kiyoto Kasai; DOI: 10.3389/fpsy.2020.00770) の内容が含まれております。同論文の著作権は原著者に帰属し、原著者と出典のクレジットの元、博士論文としての使用は認められております。

7 引用文献

1. McGrath J, Saha S, Chant D & Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol. Rev.* **30**, 67–76 (2008).
2. 福島貴子, 針間博彦. 精神病性障害. 脳科学辞典 <https://bsd.neuroinf.jp/wiki/精神病性障害> (2014) doi:10.14931/bsd.4581.
3. Ikebuchi E, Nakagome K, Ikezawa S, Miura S, Yamasaki S, *et al.* Social cognition of schizophrenia: bridging gap between brain science and psychosocial intervention. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* **114**, 489–507 (in Japanese) (2012).
4. Ustün B & Kennedy C. What is ‘functional impairment’? Disentangling disability from clinical significance. *World Psychiatry* **8**, 82–5 (2009).
5. Yung AR, McGorry PD, McFarlane CA, Jackson HJ, Patton GC, *et al.* Monitoring and care of young people at incipient risk of psychosis. *Schizophr. Bull.* **22**, 283–303 (1996).
6. Perkins DO, Gu H, Boteva K & Lieberman JA. Relationship between duration of untreated psychosis and outcome in first-episode schizophrenia: a critical review and meta-analysis. *Am. J. Psychiatry* **162**, 1785–804 (2005).
7. Marshall M, Lewis S, Lockwood A, Drake R, Jones P, *et al.* Association between duration of untreated psychosis and outcome in cohorts of first-episode patients. *Arch. Gen. Psychiatry* **62**, 975–83 (2005).
8. American Psychiatric Association (著), 高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸 (訳). *DSM-IV-TR 精神疾患の診断・統計マニュアル 新訂版*. (医学書院, 2004).

9. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL & Cohen J. The Global Assessment Scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch. Gen. Psychiatry* **33**, 766–71 (1976).
10. Penttilä M, Jääskeläinen E, Hirvonen N, Isohanni M & Miettunen J. Duration of untreated psychosis as predictor of long-term outcome in schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* **205**, 88–94 (2014).
11. Crumlish N, Whitty P, Clarke M, Browne S, Kamali M, *et al.* Beyond the critical period: longitudinal study of 8-year outcome in first-episode non-affective psychosis. *Br. J. Psychiatry* **194**, 18–24 (2009).
12. Yung AR, Phillips LJ, Yuen HP, Francey SM, McFarlane CA, *et al.* Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk (‘prodromal’) group. *Schizophr. Res.* **60**, 21–32 (2003).
13. Miller TJ, McGlashan TH, Rosen JL, Cadenhead K, Cannon T, *et al.* Prodromal assessment with the structured interview for prodromal syndromes and the scale of prodromal symptoms: predictive validity, interrater reliability, and training to reliability. *Schizophr. Bull.* **29**, 703–15 (2003).
14. Yung AR, Yuen HP, McGorry PD, Phillips LJ, Kelly D, *et al.* Mapping the onset of psychosis: the Comprehensive Assessment of At-Risk Mental States. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* **39**, 964–71 (2005).
15. Miller TJ, McGlashan TH, Woods SW, Stein K, Driesen N, *et al.* Symptom assessment in schizophrenic prodromal states. *Psychiatr. Q.* **70**, 273–87 (1999).

16. McGlashan TH, Walsh BC, Woods SW (著), 水野雅文 (監訳), 小林啓之 (訳). サイコーシス・リスクシンドローム—精神病の早期診断実践ハンドブック. (医学書院, 2011).
17. Ruhrmann S, Schultze-Lutter F & Klosterkötter J. Early detection and intervention in the initial prodromal phase of schizophrenia. *Pharmacopsychiatry* **36 Suppl 3**, S162-7 (2003).
18. Fusar-Poli P, Cappucciati M, Borgwardt S, Woods SW, Addington J, *et al.* Heterogeneity of psychosis risk within individuals at clinical high risk: a meta-analytical stratification. *JAMA Psychiatry* **73**, 113–20 (2016).
19. Fusar-Poli P, Bonoldi I, Yung AR, Borgwardt S, Kempton MJ, *et al.* Predicting psychosis: meta-analysis of transition outcomes in individuals at high clinical risk. *Arch. Gen. Psychiatry* **69**, 220–9 (2012).
20. Simon AE, Borgwardt S, Riecher-Rössler A, Velthorst E, de Haan L, *et al.* Moving beyond transition outcomes: meta-analysis of remission rates in individuals at high clinical risk for psychosis. *Psychiatry Res.* **209**, 266–72 (2013).
21. Fusar-Poli P, Bechdolf A, Taylor MJ, Bonoldi I, Carpenter WT, *et al.* At risk for schizophrenic or affective psychoses? A meta-analysis of DSM/ICD diagnostic outcomes in individuals at high clinical risk. *Schizophr. Bull.* **39**, 923–32 (2013).
22. Schultze-Lutter F, Klosterkötter J, Picker H, Steinmeyer EM & Ruhrmann S. Predicting first-episode psychosis by basic symptom criteria. *Clin. Neuropsychiatry J. Treat. Eval.* **4**, 11–22 (2007).

23. de Wit S, Schothorst PF, Oranje B, Ziermans TB, Durston S, *et al.* Adolescents at ultra-high risk for psychosis: long-term outcome of individuals who recover from their at-risk state. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **24**, 865–73 (2014).
24. Beck K, Studerus E, Andreou C, Egloff L, Leanza L, *et al.* Clinical and functional ultra-long-term outcome of patients with a clinical high risk (CHR) for psychosis. *Eur. Psychiatry* **62**, 30–7 (2019).
25. Cornblatt BA, Auther AM, Niendam T, Smith CW, Zinberg J, *et al.* Preliminary findings for two new measures of social and role functioning in the prodromal phase of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **33**, 688–702 (2007).
26. Addington J, Cornblatt BA, Cadenhead KS, Cannon TD, McGlashan TH, *et al.* At clinical high risk for psychosis: outcome for nonconverters. *Am. J. Psychiatry* **168**, 800–5 (2011).
27. Hall RCW. Global Assessment of Functioning. A modified scale. *Psychosomatics* **36**, 267–75 (1995).
28. de Wit S, Wierenga LM, Oranje B, Ziermans TB, Schothorst PF, *et al.* Brain development in adolescents at ultra-high risk for psychosis: longitudinal changes related to resilience. *NeuroImage. Clin.* **12**, 542–9 (2016).
29. Morosini PL, Magliano L, Brambilla L, Ugolini S & Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr. Scand.* **101**, 323–9 (2000).
30. Näätänen R, Gaillard AWK & Mäntysalo S. Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta Psychol. (Amst).* **42**, 313–29 (1978).

31. Sallinen M, Kaartinen J & Lyytinen H. Is the appearance of mismatch negativity during stage 2 sleep related to the elicitation of K-complex? *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **91**, 140–8 (1994).
32. Hari R, Hämäläinen M, Ilmoniemi R, Kaukoranta E, Reinikainen K, *et al.* Responses of the primary auditory cortex to pitch changes in a sequence of tone pips: neuromagnetic recordings in man. *Neurosci. Lett.* **50**, 127–32 (1984).
33. Halgren E, Baudena P, Clarke JM, Heit G, Liégeois C, *et al.* Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **94**, 191–220 (1995).
34. Alho K. Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes. *Ear Hear.* **16**, 38–51 (1995).
35. Giard MH, Perrin F, Pernier J & Bouchet P. Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study. *Psychophysiology* **27**, 627–40 (1990).
36. Scherg M, Vajsar J & Picton TW. A source analysis of the late human auditory evoked potentials. *J. Cogn. Neurosci.* **1**, 336–55 (1989).
37. Opitz B, Rinne T, Mecklinger A, von Cramon DY & Schröger E. Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *Neuroimage* **15**, 167–74 (2002).
38. Liasis A, Towell A, Alho K & Boyd S. Intracranial identification of an electric frontal-cortex response to auditory stimulus change: a case study. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* **11**, 227–33 (2001).

39. Rosburg T, Trautner P, Dietl T, Korzyukov OA, Boutros NN, *et al.* Subdural recordings of the mismatch negativity (MMN) in patients with focal epilepsy. *Brain* **128**, 819–28 (2005).
40. Rinne T, Alho K, Ilmoniemi RJ, Virtanen J & Näätänen R. Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. *Neuroimage* **12**, 14–9 (2000).
41. Garrido MI, Kilner JM, Kiebel SJ, Stephan KE & Friston KJ. Dynamic causal modelling of evoked potentials: a reproducibility study. *Neuroimage* **36**, 571–80 (2007).
42. Garrido MI, Friston KJ, Kiebel SJ, Stephan KE, Baldeweg T, *et al.* The functional anatomy of the MMN: a DCM study of the roving paradigm. *Neuroimage* **42**, 936–44 (2008).
43. MacLean SE & Ward LM. Temporo-frontal phase synchronization supports hierarchical network for mismatch negativity. *Clin. Neurophysiol.* **125**, 1604–17 (2014).
44. Tada M, Kirihaara K, Mizutani S, Uka T, Kunii N, *et al.* Mismatch negativity (MMN) as a tool for translational investigations into early psychosis: a review. *Int. J. Psychophysiol.* **145**, 5–14 (2019).
45. Shelley AM, Ward PB, Catts S V., Michie PT, Andrews S, *et al.* Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* **30**, 1059–62 (1991).
46. Erickson MA, Ruffle A & Gold JM. A meta-analysis of mismatch negativity in schizophrenia: from clinical risk to disease specificity and progression. *Biol. Psychiatry* **79**, 980–7 (2016).

47. Umbricht D & Krljes S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* **76**, 1–23 (2005).
48. Javitt DC & Zukin SR. Recent advances in the phencyclidine model of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **148**, 1301–8 (1991).
49. Domino EF & Luby ED. Phencyclidine/schizophrenia: one view toward the past, the other to the future. *Schizophr. Bull.* **38**, 914–9 (2012).
50. Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, *et al.* Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiatry* **51**, 199–214 (1994).
51. Javitt DC, Steinschneider M, Schroeder CE & Arezzo JC. 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**, 11962–7 (1996).
52. Umbricht D, Schmid L, Koller R, Vollenweider FX, Hell D, *et al.* 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**, 1139–47 (2000).
53. Rosburg T & Kreitschmann-Andermahr I. The effects of ketamine on the mismatch negativity (MMN) in humans - A meta-analysis. *Clin. Neurophysiol.* **127**, 1387–1394 (2016).
54. Toyomaki A, Kusumi I, Matsuyama T, Kako Y, Ito K, *et al.* Tone duration mismatch negativity deficits predict impairment of executive function in schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **32**, 95–9 (2008).

55. Miyanishi T, Sumiyoshi T, Higuchi Y, Seo T & Suzuki M. LORETA current source density for duration mismatch negativity and neuropsychological assessment in early schizophrenia. *PLoS One* **8**, e61152 (2013).
56. Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Fujioka M, *et al.* Association between mismatch negativity and global functioning is specific to duration deviance in early stages of psychosis. *Schizophr. Res.* **195**, 378–84 (2018).
57. Light GA & Braff DL. Stability of mismatch negativity deficits and their relationship to functional impairments in chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **162**, 1741–3 (2005).
58. Kawakubo Y & Kasai K. Support for an association between mismatch negativity and social functioning in schizophrenia. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **30**, 1367–8 (2006).
59. Kim M, Kim SN, Lee S, Byun MS, Shin KS, *et al.* Impaired mismatch negativity is associated with current functional status rather than genetic vulnerability to schizophrenia. *Psychiatry Res.* **222**, 100–6 (2014).
60. Rasser PE, Schall U, Todd J, Michie PT, Ward PB, *et al.* Gray matter deficits, mismatch negativity, and outcomes in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **37**, 131–40 (2011).
61. Thomas ML, Green MF, Helleman G, Sugar CA, Tarasenko M, *et al.* Modeling deficits from early auditory information processing to psychosocial functioning in schizophrenia. *JAMA psychiatry* **74**, 37–46 (2017).
62. Haigh SM, Coffman BA & Salisbury DF. Mismatch negativity in first-episode schizophrenia: a meta-analysis. *Clin. EEG Neurosci.* **48**, 3–10 (2017).

63. Nagai T, Tada M, Kirihara K, Yahata N, Hashimoto R, *et al.* Auditory mismatch negativity and P3a in response to duration and frequency changes in the early stages of psychosis. *Schizophr. Res.* **150**, 547–54 (2013).
64. Bodatsch M, Brockhaus-Dumke A, Klosterkötter J & Ruhrmann S. Forecasting psychosis by event-related potentials-systematic review and specific meta-analysis. *Biol. Psychiatry* **77**, 951–8 (2015).
65. Okano H, Miyawaki A & Kasai K. Brain/MINDS: brain-mapping project in Japan. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **370**, 20140310 (2015).
66. Kantrowitz JT, Epstein ML, Lee M, Lehrfeld N, Nolan KA, *et al.* Improvement in mismatch negativity generation during d-serine treatment in schizophrenia: correlation with symptoms. *Schizophr. Res.* **191**, 70–9 (2018).
67. Kim M, Lee TH, Yoon YB, Lee TY & Kwon JS. Predicting remission in subjects at clinical high risk for psychosis using mismatch negativity. *Schizophr. Bull.* **44**, 575–83 (2018).
68. Tang Y, Wang J, Zhang T, Xu L, Qian Z, *et al.* P300 as an index of transition to psychosis and of remission: data from a clinical high risk for psychosis study and review of literature. *Schizophr. Res.* **226**, 74–83 (2020).
69. Kim M, Lee TY, Lee S, Kim SN & Kwon JS. Auditory P300 as a predictor of short-term prognosis in subjects at clinical high risk for psychosis. *Schizophr. Res.* **165**, 138–44 (2015).
70. Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM & Frangou S. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **70**, 315–29 (2004).

71. Wada M, Kurose S, Miyazaki T, Nakajima S, Masuda F, *et al.* The P300 event-related potential in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J. Affect. Disord.* **256**, 234–49 (2019).
72. Cui T, Wang PP, Liu S & Zhang X. P300 amplitude and latency in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* **26**, 177–90 (2017).
73. Cropley VL, Lin A, Nelson B, Reniers RLEP, Yung AR, *et al.* Baseline grey matter volume of non-transitioned ‘ultra high risk’ for psychosis individuals with and without attenuated psychotic symptoms at long-term follow-up. *Schizophr. Res.* **173**, 152–8 (2016).
74. Chung Y, Allswede D, Addington J, Bearden CE, Cadenhead K, *et al.* Cortical abnormalities in youth at clinical high-risk for psychosis: findings from the NAPLS2 cohort. *NeuroImage. Clin.* **23**, 101862 (2019).
75. Koike S, Takano Y, Iwashiro N, Satomura Y, Suga M, *et al.* A multimodal approach to investigate biomarkers for psychosis in a clinical setting: the integrative neuroimaging studies in schizophrenia targeting for early intervention and prevention (IN-STEP) project. *Schizophr. Res.* **143**, 116–24 (2013).
76. Nagai T, Kirihara K, Tada M, Koshiyama D, Koike S, *et al.* Reduced mismatch negativity is associated with increased plasma level of glutamate in first-episode psychosis. *Sci. Rep.* **7**, 2258 (2017).
77. Koshiyama D, Kirihara K, Tada M, Nagai T, Koike S, *et al.* Duration and frequency mismatch negativity shows no progressive reduction in early stages of psychosis. *Schizophr. Res.* **190**, 32–8 (2017).

78. Kobayashi H, Nozaki S & Mizuno M. Reliability of the structured interview for prodromal syndromes Japanese version (SIPS-J). *JPN Bull Soc Psychiat* **15**, 168-74 (in Japanese) (2007).
79. Otsubo T, Tanaka K, Koda R, Shinoda J, Sano N, *et al.* Reliability and validity of Japanese version of the Mini-International Neuropsychiatric Interview. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **59**, 517–26 (2005).
80. Matsuoka K, Uno M, Kasai K, Koyama K & Kim Y. Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer’s disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words: Japanese version of National Adult Reading Test. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **60**, 332–9 (2006).
81. 松岡恵子, 金吉晴. 知的機能の簡易評価 *Japanese Adult Reading Test (JART)* . (新興医学出版社, 2006).
82. Inada T & Inagaki A. Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **69**, 440–7 (2015).
83. Keefe RSE, Goldberg TE, Harvey PD, Gold JM, Poe MP, *et al.* The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophr. Res.* **68**, 283–97 (2004).
84. Kaneda Y, Sumiyoshi T, Keefe R, Ishimoto Y, Numata S, *et al.* Brief assessment of cognition in schizophrenia: validation of the Japanese version. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **61**, 602–9 (2007).
85. 兼田康宏, 住吉太幹, 中込和幸, 池澤聰, 大森哲郎, 他. 統合失調症認知機能簡易評価尺度日本語版 (BACS-J) 標準化の試み. *精神医学* **55**, 167–75 (2013).

86. Lee TY, Kim SN, Correll CU, Byun MS, Kim E, *et al.* Symptomatic and functional remission of subjects at clinical high risk for psychosis: a 2-year naturalistic observational study. *Schizophr. Res.* **156**, 266–71 (2014).
87. 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).
88. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr.* **96**, 644–7 (2007).
89. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* **48**, 452–8 (2013).
90. Jahshan C, Heaton RK, Golshan S & Cadenhead KS. Course of neurocognitive deficits in the prodrome and first episode of schizophrenia. *Neuropsychology* **24**, 109–20 (2010).
91. Niendam TA, Bearden CE, Zinberg J, Johnson JK, O’Brien M, *et al.* The course of neurocognition and social functioning in individuals at ultra high risk for psychosis. *Schizophr. Bull.* **33**, 772–81 (2007).
92. Woodward ND, Purdon SE, Meltzer HY & Zald DH. A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **8**, 457–72 (2005).
93. Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R, Barlati S, Yung AR, *et al.* Cognitive functioning in prodromal psychosis: a meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* **69**, 562–71 (2012).
94. Carrión RE, Goldberg TE, McLaughlin D, Auther AM, Correll CU, *et al.* Impact of neurocognition on social and role functioning in individuals at clinical high risk for psychosis. *Am. J. Psychiatry* **168**, 806–13 (2011).

95. Fusar-Poli P, Rocchetti M, Sardella A, Avila A, Brandizzi M, *et al.* Disorder, not just state of risk: meta-analysis of functioning and quality of life in people at high risk of psychosis. *Br. J. Psychiatry* **207**, 198–206 (2015).
96. Rutigliano G, Valmaggia L, Landi P, Frascarelli M, Cappucciati M, *et al.* Persistence or recurrence of non-psychotic comorbid mental disorders associated with 6-year poor functional outcomes in patients at ultra high risk for psychosis. *J. Affect. Disord.* **203**, 101–10 (2016).
97. Sawada K, Kanehara A, Sakakibara E, Eguchi S, Tada M, *et al.* Identifying neurocognitive markers for outcome prediction of global functioning in individuals with first-episode and ultra-high-risk for psychosis. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **71**, 318–27 (2017).
98. Carrión RE, McLaughlin D, Goldberg TE, Auther AM, Olsen RH, *et al.* Prediction of functional outcome in individuals at clinical high risk for psychosis. *JAMA psychiatry* **70**, 1133–42 (2013).
99. Velthorst E, Nieman DH, Klaassen RMC, Becker HE, Dingemans PM, *et al.* Three-year course of clinical symptomatology in young people at ultra high risk for transition to psychosis. *Acta Psychiatr. Scand.* **123**, 36–42 (2011).
100. Atkinson RJ, Fulham WR, Michie PT, Ward PB, Todd J, *et al.* Electrophysiological, cognitive and clinical profiles of at-risk mental state: the longitudinal Minds in Transition (MinT) study. *PLoS One* **12**, e0171657 (2017).
101. Lavoie S, Jack BN, Griffiths O, Ando A, Amminger P, *et al.* Impaired mismatch negativity to frequency deviants in individuals at ultra-high risk for psychosis, and preliminary evidence for further impairment with transition to psychosis. *Schizophr. Res.* **191**, 95–100 (2018).

102. Carrión RE, Cornblatt BA, McLaughlin D, Chang J, Auther AM, *et al.* 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).
103. Kim M, Cho KIK, Yoon YB, Lee TY & Kwon JS. Aberrant temporal behavior of mismatch negativity generators in schizophrenia patients and subjects at clinical high risk for psychosis. *Clin. Neurophysiol.* **128**, 331–9 (2017).
104. Higuchi Y, Sumiyoshi T, Seo T, Miyanishi T, Kawasaki Y, *et al.* Mismatch negativity and cognitive performance for the prediction of psychosis in subjects with at-risk mental state. *PLoS One* **8**, e54080 (2013).
105. Molholm S, Martinez A, Ritter W, Javitt DC & Foxe JJ. The neural circuitry of pre-attentive auditory change-detection: an fMRI study of pitch and duration mismatch negativity generators. *Cereb. Cortex* **15**, 545–51 (2005).
106. Lee M, Sehatpour P, Hoptman MJ, Lakatos P, Dias EC, *et al.* Neural mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia. *Mol. Psychiatry* **22**, 1585–93 (2017).
107. Phillips HN, Blenkmann A, Hughes LE, Bekinschtein TA & Rowe JB. Hierarchical organization of frontotemporal networks for the prediction of stimuli across multiple dimensions. *J. Neurosci.* **35**, 9255–64 (2015).
108. Rissling AJ, Miyakoshi M, Sugar CA, Braff DL, Makeig S, *et al.* Cortical substrates and functional correlates of auditory deviance processing deficits in schizophrenia. *NeuroImage. Clin.* **6**, 424–37 (2014).
109. Patterson TL, Goldman S, McKibbin CL, Hughs T & Jeste D V. UCSD Performance-Based Skills Assessment: development of a new measure of everyday functioning for severely mentally ill adults. *Schizophr. Bull.* **27**, 235–45 (2001).

110. MacLean SE, Blundon EG & Ward LM. Brain regional networks active during the mismatch negativity vary with paradigm. *Neuropsychologia* **75**, 242–51 (2015).
111. Schmidt SJ, Schultze-Lutter F, Schimmelmann BG, Maric NP, Salokangas RKR, *et al.* EPA guidance on the early intervention in clinical high risk states of psychoses. *Eur. Psychiatry* **30**, 388–404 (2015).
112. Devoe DJ, Farris MS, Townes P & Addington J. Interventions and social functioning in youth at risk of psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Early Interv. Psychiatry* **13**, 169–80 (2019).
113. Kantrowitz JT, Woods SW, Petkova E, Cornblatt B, Corcoran CM, *et al.* D-serine for the treatment of negative symptoms in individuals at clinical high risk of schizophrenia: a pilot, double-blind, placebo-controlled, randomised parallel group mechanistic proof-of-concept trial. *The lancet. Psychiatry* **2**, 403–12 (2015).
114. Cho S-E, Na K-S, Cho S-J & Kang SG. Low d-serine levels in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci. Lett.* **634**, 42–51 (2016).
115. Kay SR, Fiszbein A & Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **13**, 261–76 (1987).
116. Light GA, Swerdlow NR, Rissling AJ, Radant A, Sugar CA, *et al.* Characterization of neurophysiologic and neurocognitive biomarkers for use in genomic and clinical outcome studies of schizophrenia. *PLoS One* **7**, e39434 (2012).
117. Garrido MI, Kilner JM, Stephan KE & Friston KJ. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin. Neurophysiol.* **120**, 453–63 (2009).
118. Rissling AJ, Braff DL, Swerdlow NR, Helleman G, Rassovsky Y, *et al.* Disentangling early sensory information processing deficits in schizophrenia. *Clin. Neurophysiol.* **123**, 1942–9 (2012).

119. Kasai K, Yamada H, Kamio S, Nakagome K, Iwanami A, *et al.* Do high or low doses of anxiolytics and hypnotics affect mismatch negativity in schizophrenic subjects? An EEG and MEG study. *Clin. Neurophysiol.* **113**, 141–50 (2002).