

ARMSのNIRSとERP

盛本 翼

キーワード：1. 精神病ハイリスク 2. 統合失調症 3. 近赤外スペクトロスコピイ
4. 事象関連電位 5. バイオマーカー

Key words：1. at risk mental state 2. schizophrenia 3. near-infrared spectroscopy
4. event related potential 5. biomarker

抄 録

近年、精神病ハイリスク者・ARMS (At Risk Mental State) を対象とした神経生理学的な知見が積み重ねられてきている。近赤外線スペクトロスコピイを用いた研究では、健常者と比較したARMSの前頭葉機能障害が繰り返し報告され、初発精神病患者や慢性期統合失調症患者との比較から、その病態解明への貢献が期待されている。事象関連電位に関する研究では、ARMSのうち、のちの精神病発症群と非発症群とを比較した検討がなされ、予後予測を含めたバイオマーカーとなる可能性がある。神経生理学的検査のもつ、安全で繰り返し測定できるという長所を生かし、縦断研究や大規模なスクリーニングなどに用いることで、広く精神疾患の早期診断・早期介入を実現できるかもしれない。

はじめに

現在のところ、精神病ハイリスク者・ARMS (At Risk Mental State：以下ARMS) の診断は、SIPOS/SOPS (Structured Interview for Prodromal Syndromes / The Scale of Prodromal Symptoms) やCAARMS (Comprehensive Assessment of ARMS) などを利用した、臨床症状のみによる評価である。一方で、近年ARMSを対象とした近赤外線スペクトロスコピイ (near-infrared spectroscopy：以下NIRS) や事象関連電位 (event related potential：以下ERP) などの、神経生理学的検査に関する知見が数多く積み重ねられてきており、その病態を反映する生物学的指標 (バイオマーカー) となることが期待されている。ここでは、それぞれの検査の測定原理も含めた基本事項を説明したうえで、統合失調症とARMSに関するこれまでの報告を紹介したい。

本論文の内容は第20回日本精神保健・予防学会学術集会以シンポジウム4として発表したものを中心にまとめた。

Near-infrared spectroscopy and event related potential in people with at risk mental state

Tsubasa Morimoto

奈良県立医科大学 精神医学講座、Department of Psychiatry, Nara Medical University School of Medicine

1. NIRS

1) NIRSとは

NIRSは、波長650～1000nmの近赤外光を用い、脳内のヘモグロビン（Hb）変化を多点で測定し、画像化する方法である。近赤外光の、生体組織をよく透過するがHbには吸収されるという性質を利用し、組織内の酸素化Hb（oxy-Hb）と脱酸素化Hb（deoxy-Hb）の濃度変化を経時的に観察する。照射プローブから照射された光は生体組織で散乱、吸収されながら伝播し、検出プローブに到達する（図1）が、Hbの酸素化状態により吸収係数の波長依存性が異なることを用いて、脳内のoxy-Hbとdeoxy-Hbについて連立方程式を解くことでそれらを算出している。生体計測では、複数の波長を用いてoxy-Hb、deoxy-Hb、両者の和である総Hbの濃度変化を求めるが、光路長を計測することは不可能であるため、得られる信号は濃度変化と光路長の積である（星, 2012）。このため、Hb濃度変化の大小をNIRSの振幅の大小から論ずることはできず、課題前の状態から、課題時の値を引き算することで、変化しない部分の情報を除外していることになる。NIRSで測定できる物質の濃度変化のなかで、oxy-Hb濃度が脳活動に伴う変化と相関が高いことが指摘されており（Strangman et al., 2002）、これを神経細胞活動の指標としている。

NIRSは機能的核磁気共鳴画像法（functional magnetic resonance imaging：以下fMRI）やポジトロン断層撮影法（positron emission tomography：PET）など、他の脳機能画像検査と比較して、①非侵襲的で安全性が高い、②時間分解能が高い、③拘束性がなく、自由な姿勢で繰り返し行える、④操作が簡単で小型で移動可能、といった長所がある一方で、①求められるのは相対的な変化のみ（安静時の状態は評価できない）、②空間分解能が低い、③脳深部の測定ができない、④脳以外の関与を除外できない、といった短所がある。このような点を考慮すると、前頭葉賦活反応性研究におけるNIRSの使用は、①前頭葉表面、すなわち前頭前野の背外側部や腹外側部および眼窩面の先端を中心とした領域の、②種々の課題や刺激を用いた賦活反応性について、③量的な変化のみでなく経時的特徴をとらえる、ことに適しているといえる。

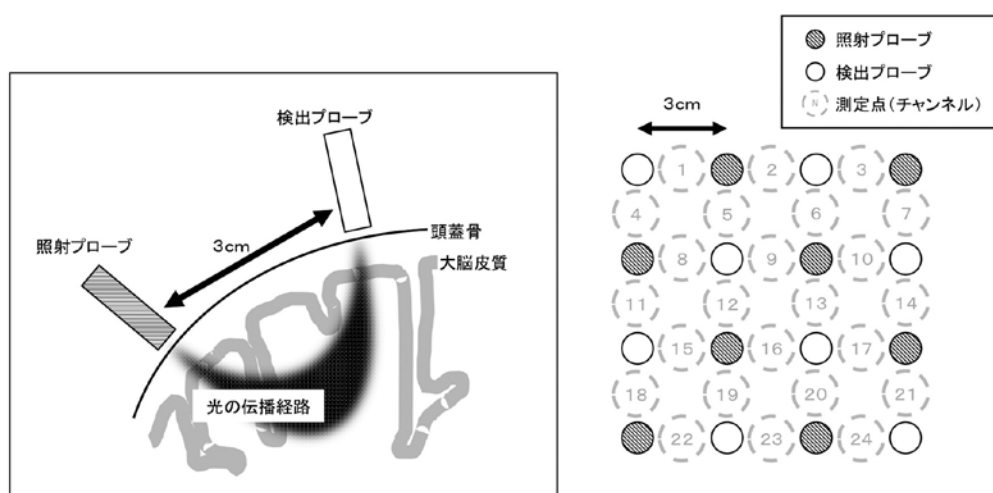


図1 NIRSにおける光経路の模式図およびプローブと測定点の関係

2) 統合失調症とNIRS

統合失調症患者を対象としたNIRS研究では、健常群と比較した前頭葉の賦活反応性の低下が繰り返し報告されている (Okada et al., 1994; Ehliis et al., 2007; Pu et al., 2013; Suto et al., 2004)。

Takizawaらは、52チャンネルのNIRSを用いて、統合失調症群 (55名) と健常対照群 (70名) で語流暢性課題中のHb変化を比較検討し、統合失調症群における課題中のoxy-Hb変化の優位な減衰と、oxy-Hb変化と機能の全体的評定 (global assessment of functioning : 以下GAF) 尺度の正の相関を示した (Takizawa et al., 2008)。NIRSにおけるoxy-Hb変化とGAF尺度との相関関係については、その後も同様の結果が複数報告されている (Koike et al., 2016; Kinou et al., 2013)。Itakuraらの研究では、統合失調症群における背外側前頭前野と前頭極皮質のoxy-Hb変化と、社会機能転帰評価尺度 (the Specific Levels of Functioning Scale : SLOF) のコンポジットスコアとの間の正の相関関係も報告された (Itakura et al., 2017)。これらの報告から、NIRSによる統合失調症患者の前頭葉の血液動態反応を測定することで、その社会機能障害が客観的に評価できる可能性が示唆される。

また、最近では、統合失調症の病態解明に向けたNIRS研究も積極的に行われている。Chouらは、52チャンネルのNIRSを用いて、統合失調症群 (109名) と健常対照群 (106名) で語流暢性課題中の血液動態反応を評価し、両群における年齢と前頭側頭領域の皮質活動の有意な相関を認めた (すなわち、加齢により皮質活動が低下していた)。一方で、年齢回帰勾配は両群で有意差を認めなかった (すなわち、統合失調症群においても、加齢による皮質活動の減衰は健常対照群と類似していた) ことから、統合失調症患者における皮質活動の低下は、発症前後の比較的限られた期間に生じている可能性が示唆された (Chou et al., 2015)。

3) ARMSとNIRS

ARMSを対象とした研究が多角的にすすめられているなか、近年ではその認知機能障害の存在が明らかになってきている。メタ解析では、全般的な知能や実行機能、言語性・視覚性記憶、言語流暢性、注意、ワーキングメモリー、社会認知機能において、ARMSが健常者と比較して有意に低いことが報告され (Fusar-Poli et al., 2012a) ているが、これらの認知機能の多くを前頭葉領域が司っている。また、MRI研究においても、ARMSの健常者と比較した両側前頭葉領域の灰白質体積の減少 (Mechelli et al., 2011) や、fMRIでの左下前頭回、両側中・上前頭回における低活動が報告 (Fusar-Poli et al., 2012b) されており、ARMSにおける前頭葉機能の評価が臨床的に極めて重要であることがわかる。

Koikeらは、52チャンネルNIRSを用いてARMS群 (22名) と初回エピソード精神病群 (27名)、慢性期統合失調症群 (38名)、健常対照群 (30名) の4群で語流暢性課題中のoxy-Hb変化を比較検討した。結果、両側腹外側前頭前皮質、前部側頭皮質、前頭極部前頭前皮質においては、臨床病期早期から後期まで同程度にoxy-Hb変化が低値であり、両側背外側前頭前皮質および右側腹外側前頭前皮質においては臨床病期の進行に沿ってoxy-Hb変化が低値となること報告した (Koike et al., 2011)。太田らは、24チャンネルのNIRSを用いてARMS群 (10名) と健常対照群 (10名) の2群でStroop課題遂行時のoxy-Hb変化を測定し比較した。結果、前頭極と眼窩前頭皮質においてARMS群のoxy-Hb変化が有意に低値であり、機能低下を反映していると考えられた (太田ら, 2016)。統合失調症患者におけるNIRS研究では、課題内容によっては健常者と同様の反応を示すといった報告 (Watanabe and Kato, 2004)、すなわち前頭葉賦活反応性の低下が課題依存的であることを示した報告があるが、上述の両者の研究では語流暢性課題とStroop課題という異なった賦活課題であるにも関わらず、類似した結果が示されており、ARMSにおける前頭葉機能障害が、再現性をもって示されたといえる。

早期診断・早期介入の実現に向けて、ARMSのバイオマーカーの登場が期待されているが、NIRSはその候補の一つである。最近の研究でKoikeらは、前述の研究とは別のARMS群(47名)と初回エピソード精神病群(30名)、慢性期統合失調症群(34名)、健常対照群(33名)の4群の、語流暢性課題中のoxy-Hb変化を比較検討し、判別分析を行った。結果、重心値を用いた判別分析を行ったところ、ARMS群の73.5%、初回エピソード精神病群の90.0%がベースラインと12カ月後のフォローアップ時点で一貫して精神病スペクトラムに分類され、ARMS群および初回エピソード精神病群で一貫して大うつ病障害に分類されたものはいなかった。また、のちにARMSから精神病に移行した6例のうち4例が一貫して精神病スペクトラムに分類された(Koike et al., 2017)と報告している。

2. ERP

1) ERPとは

音や画像などの感覚刺激の入力や、指の曲げ伸ばしのような運動に対して、脳波上生じる一過性の電位変動をERPとよぶ。ERPは刺激に関連した情報処理によって発生するが、外界からの刺激に対する受動的・外因的な反応のみならず、被験者の知覚や注意、記憶、あるいは情緒的反応などの内因的な認知過程も反映すると考えられている。

ERPは持続的・自発的に生じている背景脳波に重なって生じるが、背景脳波よりも振幅が小さいため、1施行ごとに観察するのは困難である。そこで、多数の施行で得られた脳波データを特定の刺激(事象)の開始時点にそろえて加算平均するという方法を用いる。この加算平均法により、事象とは無関係に生じる背景脳波が相殺され、検討したい事象に関連した電位を抽出することができる(入戸野, 2005)。

ERPには、①非侵襲的で安全、②時間分解能が高く、時間軸に沿った複数の情報が入手できる、③移動可能で実験室外での測定ができる、④被験者の注意や行動反応を要求しなくても記録できる、⑤被験者の主観評価を含めずに課題を行える、といった長所がある。一方で、①加算平均を行うため、1回のみの事象については検討できない(ただし、多数の施行でデータが得られたのちに、遡って検討することはできる)、②空間分解能が低い、③参加者の動作(まばたきや体動)を制限する必要がある、④振幅の個人差が大きいため、群間比較をする場合は多くのサンプルが必要になる、といった短所がある。

ERPの具体的な測定には、オドボールパラダイムがよく用いられる。オドボールパラダイムとは、2種類以上の感覚刺激を、出現頻度を変えて提示する手続きである。オドボールとは“変わり者”の意味であり、すなわち逸脱刺激のことである。多くの場合、低頻度の刺激(例えば“ポツ”という低い音に混じって時々出現する“ピツ”という高い音)が出現する回数を数えさせたり、出現のたびにボタン押しをさせたりする。図2に典型的なオドボール課題の逸脱刺激中に計測された脳波を示した。ERPを構成する波のうち、陰性方向(図では上向き)の波を“N (negative) ”、陽性方向(図では下向き)の波を“P (positive) ”とよび、番号をつけるか、標準的な頂点の潜時(ms単位)をつけて区別する。例えば、図2Aのような複数回の施行を加算平均すると、標準刺激では事象から200ms後に、逸脱刺激では300ms後に下向きの波が集中しているのが分かる。この逸脱刺激から300ms後に生じる陽性波を、P300(図2B矢印)と呼んでいる。

統合失調症やARMSについて、これまでに数多くのERP研究がなされているが、ここでは、そのうち代表的なミスマッチ陰性電位(Mismatch negativity: 以下MMN)とP300について紹介する。

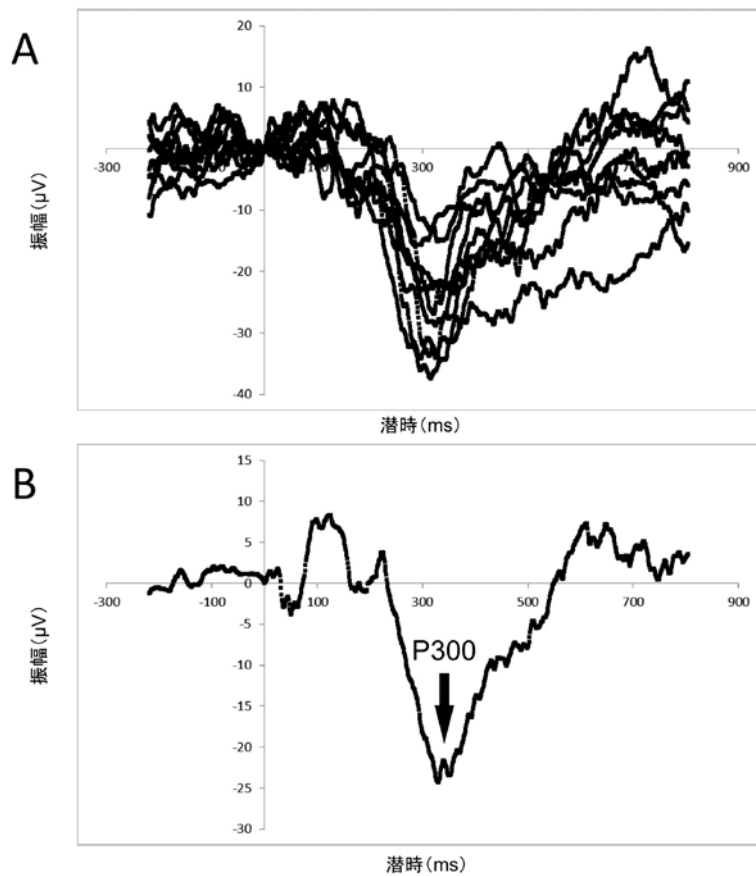


図2 逸脱刺激によって測定されたERP

2) 統合失調症とMMN

ERPの一つにNäätänenらが発見したMMNがある。MMNとは、逸脱刺激で得られた波形から、標準刺激で得られた波形を引き算したときに、潜時100-200msで生じる陰性電位である。逸脱刺激は、音の高さ・周波数(frequency)や持続時間(duration)を変化させるものが代表的であり、生じたMMNをそれぞれ周波数MMN (fMMN)、持続時間MMN (dMMN)と呼んでいる。

MMNは刺激に注意を向けていない条件下、すなわち、刺激を意識しなくとも測定可能であり、自動的な前注意過程を反映するといわれている。これらの能力は生存競争の中で非常に重要であったと推定される。たとえば、食事など何か他のことをしているときに、危険動物の接近などによる注意していない音の変化があれば、MMNに反映される脳探知機能は敏感に検知する(矢部ら, 2010)。

統合失調症においては、Shelleyらが初めて聴覚刺激に対するdMMNの振幅が有意に減衰することを報告し(Shelley et al., 1991)、その後も再現性を持って報告されてきた。メタ解析におけるeffect sizeも0.99と大きく(Umbricht and Krljes, 2005)、脳機能的画像と組み合わせた縦断的な研究では、一部の脳灰白室容積減少と相関する(Salisbury et al., 2007)ことが知られており、統合失調症の病状の進行を反映すると考えられる(福田, 2009)。

MMN発生 of 生化学については、NMDA受容体アンタゴニスト(ヒトではケタミン、動物モデルではMK801)の投与によって、MMNの振幅の低下がみられたとする報告が存在し、NMDA受容体との強

い関係性が示されている (Rosburg and Kreitschmann-Andermahr, 2016)。

3) 統合失調症と P300

上述の P300 は、被験者が注意を向けた逸脱刺激に対して生じる陽性波である。ワーキングメモリの更新や、異なる刺激に対して注意を向けるといった高次の認知処理の指標と考えられている (平河ら, 2016)。統合失調症においては、聴覚性 P300 の振幅低下と潜時延長が繰り返し報告されており、メタ解析でもその effect size は 0.85 と大きい (Bramon et al., 2004)。また、同様の結果は統合失調症の血縁者にもみられることから、生物学的な指標となることが期待されている (Reinhart et al., 2011; 前川ら, 2008; 平河ら, 2016)。

4) ARMS と ERP

ARMS においても、これまでに統合失調症と同様に MMN の振幅低下が繰り返し報告されており (Atkinson et al., 2012; Shaikh et al., 2012)、近年では、MMN がバイオマーカーとなる可能性を示唆した研究もみられる。

Higuchi らは、ARMS 群 (17 名) と統合失調症群 (31 名)、健常対照群 (20 名) における、聴覚性オドボール課題を用いた MMN を比較検討した。結果、ARMS 群のうち、のちに統合失調症を発症した 4 例では、健常対照群と比較してベースライン時の dMMN の振幅が有意に低下していたが、非発症例ではその有意差を認めなかったことを報告した (Higuchi et al., 2013)。また、Perez VB らは、ARMS のうち fMMN と dMMN が共に異常を示した症例においては、精神病発症までの期間を有意に予測できることを報告した (Perez et al., 2014)。メタ解析でも、MMN が ARMS の精神病発症の脆弱性を反映することが支持されている (Bodatsch et al., 2015)。

P300 についても、ARMS の精神病移行例と非移行例に対する検討がなされている。van Tricht は、ARMS 群 (61 名) と健常対照群 (28 名) について ERP を評価し、精神病に移行した例では、非移行例や健常対照群と比較して、P300 の振幅が有意に低下していることを報告した (van Tricht et al., 2010)。ARMS の症状や予後を関連付けた研究もなされており、Kim らは、ARMS の ERP を 6 カ月ごとに 2 年間フォローアップし、P300 の振幅が SOPS の陰性症状と総合病理尺度の改善を予測したと報告している (Kim et al., 2015)。

ただ、これまでのところ、選別を受けていない集団 (つまり健常者を含めた一般人口) を ERP でスクリーニングした研究は存在しない (Näätänen et al., 2016) ため、現時点ではハイリスク群に対して MMN や P300 を適切な複数の時点で記録し、各々のベースラインからの変化を評価することが重要と考えられる。

おわりに

ARMS と統合失調症を対象とした、NIRS や ERP を用いた研究をまとめた。多くの研究結果から、今後これらが精神病の早期病態のバイオマーカーとなる可能性が示唆されている。神経生理学的検査は、侵襲性がなく安全で、繰り返し測定できるという長所をもつ。早期診断や早期支援は児童・ユース期を対象とすることが多いため、これらの特徴が大きなアドバンテージとなる。例えば、自ら医療機関を訪れる援助希求者の縦断的研究のみならず、将来的には、大規模なスクリーニングに NIRS や ERP による評価を加えることが、適切な早期介入の一助となるかもしれない。

なお、本稿に関連して、開示すべき利益相反はない。

【文 献】

- 1) Atkinson RJ, Michie PT, Schall U : Duration mismatch negativity and P3a in first episode psychosis and individuals at ultra-high risk of psychosis. *Biol Psychiatry* 71 (2) : 98-104, 2012.
- 2) Bodatsch M, Brockhaus-Dumke A, Klosterkötter J, Ruhrmann S : Forecasting psychosis by event-related potentials-systematic review and specific meta-analysis. *Biol Psychiatry* 77 (11) : 951-958, 2015.
- 3) Bramon E, Rabe-Hesketh S, Sham P, Murray RM, Frangou S : Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophr Res* 70 (2-3) : 315-329, 2004.
- 4) Chou PH, Koike S, Nishimura Y, Satomura Y, Kinoshita A, Takizawa R, Kasai K : Similar age-related decline in cortical activity over frontotemporal regions in schizophrenia : a multichannel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Bull* 41 (1) : 268-79, 2015.
- 5) Ehlis AC, Herrmann MJ, Plichta MM, Fallgatter AJ : Cortical activation during two verbal fluency tasks in schizophrenic patients and healthy controls as assessed by multi-channel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Res* 156 (1) : 1-13, 2007.
- 6) 福田正人 : 臨床神経生理から見た統合失調症の病態生理. *脳* 21 12 (2) : 200-206, 2009.
- 7) Fusar-Poli P, Deste G, Smieskova R, Barlati S, Yung AR, Howes O, Stieglitz RD, Vita A, McGuire P, Borgwardt S : Cognitive functioning in prodromal psychosis : a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 69 (6) : 562-571, 2012a.
- 8) Fusar-Poli P, Radua J, McGuire P, Borgwardt S : Neuroanatomical maps of psychosis onset : voxel-wise meta-analysis of antipsychotic-naïve VBM studies. *Schizophr Bull* 38 (6) : 1297-1307, 2012b.
- 9) 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 (1) : e54080, 2013.
- 10) 樋口悠子, 住吉太幹 : 神経整理検査(ERP). 福田正人(監修) : 精神疾患の脳画像ケースカンファレンス 診断と治療へのアプローチ. pp142-158, 中山出版, 2014.
- 11) 平河則明, 平野羊嗣, 鬼塚俊明 : 特集 統合失調症はどこへ行くのか(2) 神経生理学からみた統合失調症. *臨床精神医学* 45 (9) : 1123-1131, 2016.
- 12) 星詳子 : 神経科学における近赤外線スペクトロスコピーの最新知識. *脳神経外科速報* 22 (4) : 441-447, 2012.
- 13) Itakura M, Pu S, Ohdachi H, Matsumura H, Yokoyama K, Nagata I, Iwata M, Kaneko K : Association between social functioning and prefrontal cortex function during a verbal fluency task in schizophrenia : A near-infrared spectroscopic study. *Psychiatry Clin Neurosci Jun* 28. doi : 10.1111/pcn.12548, 2017 [Epub ahead of print]
- 14) 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 (2-3) : 138-44, 2015.
- 15) Kinou M, Takizawa R, Marumo K, Kawasaki S, Kawakubo Y, Fukuda M, Kasai K : Differential spatiotemporal characteristics of the prefrontal hemodynamic response and their association with functional impairment in schizophrenia and major depression. *Schizophr Res* 150 (2-3) : 459-467,

- 2013.
- 16) Koike S, Takizawa R, Nishimura Y, Takano Y, Takayanagi Y, Kinou M, Araki T, Harima H, Fukuda M, Okazaki Y, Kasai K : Different hemodynamic response patterns in the prefrontal cortical sub-regions according to the clinical stages of psychosis. *Schizophr Res* 132 (1) : 54-61, 2011.
 - 17) Koike S, Satomura Y, Kawasaki S, Nishimura Y, Takano Y, Iwashiro N, Kinoshita A, Nagai T, Natsubori T, Tada M, Ichikawa E, Takizawa R, Kasai K : Association between rostral prefrontal cortical activity and functional outcome in first-episode psychosis : A longitudinal functional near-infrared spectroscopy study. *Schizophr. Res* 170 (2-3) : 304-310, 2016.
 - 18) Koike S, Satomura Y, Kawasaki S, Nishimura Y, Kinoshita A, Sakurada H, Yamagishi M, Ichikawa E, Matsuoka J, Okada N, Takizawa R, Kasai K : Application of functional near infrared spectroscopy as supplementary examination for diagnosis of clinical stages of psychosis spectrum. *Psychiatry Clin Neurosci* 10. doi : 10.1111/pcn.12551, 2017 [Epub ahead of print]
 - 19) 前川敏彦, 鬼塚俊明, 神庭重信 : 【精神疾患の臨床神経生理学的研究の最新知見】双極性障害の臨床神経生理学的研究. *臨床精神医学* 37 (10) : 1295-1302, 2008.
 - 20) Mechelli A, Riecher-Rössler A, Meisenzahl EM, Tognin S, Wood SJ, Borgwardt SJ, Koutsouleris N, Yung AR, Stone JM, Phillips LJ, McGorry PD, Valli I, Velakoulis D, Woolley J, Pantelis C, McGuire P : Neuroanatomical abnormalities that predate the onset of psychosis : a multicenter study. *Arch Gen Psychiatry* 68 (5) : 489-95, 2011.
 - 21) Näätänen R, Todd J, Schall U : Mismatch negativity (MMN) as biomarker predicting psychosis in clinically at-risk individuals. *Biol Psychol* 116 : 36-40, 2016.
 - 22) 入戸野宏 : 心理学のための事象関連電位ガイドブック. 北大路書房, 2005.
 - 23) Okada F, Tokumitsu Y, Hoshi Y, Tamura M : Impaired interhemispheric integration in brain oxygenation and hemodynamics in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 244 (1) : 17-25, 1994.
 - 24) 太田豊作, 飯田順三, 山室和彦, 岡崎康輔, 盛本翼, 上田昇太郎, 中西葉子, 岸本直子, 岸本年史 : 精神病発症危機状態 (at risk mental state) における近赤外線スペクトロスコピー (NIRS). *最新精神医学* 21 (3) : 235-240, 2016.
 - 25) Perez VB, Woods SW, Roach BJ, Ford JM, McGlashan TH, Srihari VH, Mathalon DH : Automatic auditory processing deficits in schizophrenia and clinical high-risk patients : Forecasting psychosis risk with mismatch negativity. *Biol Psychiatry* 75 : 459-469, 2014.
 - 26) Pu S, Nakagome K, Yamada T, Itakura M, Satake T, Ishida H, Nagata I, Kaneko K : Association between cognitive insight and prefrontal function during a cognitive task in schizophrenia : A multichannel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr. Res* 150 (1) : 81-87, 2013.
 - 27) Reinhart RM, Mathalon DH, Roach BJ, Ford JM : Relationships between pre-stimulus γ power and subsequent P300 and reaction time breakdown in schizophrenia. *Int J Psychophysiol* 79 (1) : 16-24, 2011.
 - 28) 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.

- 29) Salisbury DF, Kuroki N, Kasai K, Shenton ME, McCarley RW : Progressive and interrelated functional and structural evidence of post-onset brain reduction in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 64 (5) : 521-529, 2007.
- 30) Shaikh MI, Valmaggia L, Broome MR, Dutt A, Lappin J, Day F, Woolley J, Tabraham P, Walshe M, Johns L, Fusar-Poli P, Howes O, Murray RM, McGuire P, Bramon E : Reduced mismatch negativity predates the onset of psychosis. *Schizophr Res* 134 (1) : 42-48, 2012.
- 31) Shelley AM, Ward PB, Catts SV, Michie PT, Andrews S, McConaghy N : Mismatch negativity : an index of preattentive processing deficit in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 30 (10) : 1059-1062, 1991.
- 32) Strangman G, Culver JP, Thompson JH, Boas DA : A quantitative comparison of simultaneous BOLD fMRI and NIRS recordings during functional brain activation. *Neuroimage* 17 (2) : 719-31, 2002.
- 33) Suto T, Fukuda M, Ito M, Uehara T, Mikuni M : Multichannel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia : Cognitive brain activation study. *Biol. Psychiatry* 55 (5) : 501-511, 2004.
- 34) Takizawa R, Kasai K, Kawakubo Y, Marumo K, Kawasaki S, Yamasue H, Fukuda M : Reduced frontopolar activation during verbal fluency task in schizophrenia : a multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr Res* 99 (1-3) : 250-262, 2008.
- 35) Umbricht D, Krljes S : Mismatch negativity in schizophrenia : a meta-analysis. *Schizophr Res* 76 (1) : 1-23, 2005.
- 36) van Tricht MJ, Nieman DH, Koelman JH, van der Meer JN, Bour LJ, de Haan L, Linszen DH : Reduced parietal P300 amplitude is associated with an increased risk for a first psychotic episode. *Biol Psychiatry* 68 (7) : 642-648, 2010.
- 37) Watanabe A, Kato T : Cerebrovascular response to cognitive tasks in patients with schizophrenia measured by near-infrared spectroscopy. *Schizophr Bull* 30 (2) : 435-44, 2004.
- 38) 矢部博興, 于楽, 野崎途也, 大島洋和, 志賀哲也, 沓沢有希子, 藤森春生, 河野創一, 板垣俊太郎, 後藤大介, 丹羽真一 : 持続長ミスマッチ陰性電位(MMN)の有用性. *臨床脳波* 52 (7) : 365-370, 2010.