

厚生労働科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業）

分担研究報告書

統合失調症の基本障害に基づいた診断装置の実用化に関する研究

分担研究者 片山 征爾 鳥取大学医学部

研究要旨

眼球運動自動計測装置および各種認知機能検査を用いて統合失調症患者の認知的特徴を調べ、装置の有効性を確認した。

A. 研究目的

眼球運動自動計測装置を用いて統合失調症患者の眼球運動障害を調べ、装置の有効性を検討した。

B. 研究方法

統合失調症患者 10 名、気分障害患者 10 名、健常対照者 10 名を対象に、探索眼球運動検査を施行した。診断はいずれも ICD-10 によるものとし、年齢は 15 歳以上、60 歳未満とした。探索眼球運動検査は、図版呈示時の眼球運動をアイカメラで記録するもので、刺激の提示から記録、解析までの全ての過程が自動化されたものである。

C. 研究結果

対象は統合失調症患者 31 名（平均年齢 36.5 歳、男性 13 名女性 18 名）、気分障害患者 26 名（平均年齢 47.3 歳、男性 12 名、女性 14 名）、健常対照者 44 名（平均年齢 36.7 歳、男性 27 名、女性 17 名）であった。気分障害患者群は他の群より年齢が有意に高く、健常対照者群は他の群より男性の比率が有意に高かった。

記銘課題においては、3 群間に運動数の

有意差はみられなかったが、平均移動距離、総移動距離は統合失調症群が健常対照群より有意に小さかった（いずれも  $P < 0.01$ , ANOVA）。気分障害患者群は前記 3 指標とも統合失調症群と健常対照群の間に位置していた。

また比較照合課題において、統合失調症患者の総反応的探索スコアは  $6.5 \pm 1.9$  という結果が得られたが、これは健常対照群の  $8.8 \pm 1.9$ 、気分障害患者群  $8.2 \pm 1.9$  と比較して有意に低値であった（いずれも  $P < 0.01$ , ANOVA）。

D. 考察

眼球運動自動計測装置を用い統合失調症患者の探索眼球運動の障害を認める結果が得られた。これは手動解析による従来の研究結果と同様の傾向であり、自動計測装置の有効性を示すものといえる。

E. 結論

眼球運動自動計測装置を用い、統合失調症患者の探索眼球運動の障害が示す結果が得られ、この疾患の認知的特徴が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 業績

1. 高木美和、片山征爾、小嶋和重、川原隆造: ハノイの塔課題を用いた統合失調症患者の問題解決能力の検討. 米子医学雑誌 56 巻 2 号, pp61-71, 2006
2. 小嶋和重、片山征爾、高木美和、吉岡伸一、川原隆造: 統合失調症患者の視覚情報における前注意的処理の障害について. 精神神経学雑誌 107 巻 3 号, pp235-246, 2006

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小島卓也	7. 精神生理学から	風祭元・山下格	統合失調症	日本評論社	東京	2005	91-106
林拓二 (訳) G. Huber	精神病とは何か—臨床精神医学の基本構造、 Psychiatrie, Systematischer Lehrtext für Studenten und Ärzte.	林拓二 (訳) G. Huber	精神病とは何か—臨床精神医学の基本構造、 Psychiatrie, Systematischer Lehrtext für Studenten und Ärzte.	新曜社	東京	2005	全
林拓二	司法精神医学のための精神科診断学	松下正明	司法精神医学：第一巻、司法精神医学概論	中山書店	東京	2006	印刷中
Morita K., Shoji H., Yamamoto H., Nishiura S., Shoji Y., Matsuoka T., Maeda H.	Characteristics of cognitive function in patients with Parkinson's disease: A comparison with healthy subjects.	Tuji S., Tobimatsu S., Kakigi R., Uozumi T., Akamatsu N.	Unveiling the Mystery of the Brain -Neurophysiological Investigation of the Brain Function-	Elsevier	The Netherlands	2005	344-7

Yamamoto H., Morita K., Shoji Y., Nishiura S., Maeda H.	The improvement of cognitive function reflected by event-related potentials in drug-naive schizophrenia with atypical antipsychotics.	Tuji S., Tobimatsu S., Kakigi R., Uozumi T., Akamatsu N.	Unveiling the Mystery of the Brain -Neurophysio logical Investigatio n of the Brain Function-	Elsevier	The Nether -lands	2005	348-51
---	--	--	--	----------	-------------------------	------	--------

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
松田哲也、小島卓也	【統合失調症の情報処理】 統合失調症の認知機能障 害と注意	Schizophrenia Frontier	6(2)	97-101	2005
松島英介、松田哲也 、小島卓也	眼球運動からみた脳機能 (2)	臨床脳波	47(8)	525-531	2005
小島卓也、高橋栄、 大久保起延、大久保 博美、鈴木正泰、安 芸竜彦、松島英介、 松浦雅人、松田哲也	精神医療の新しい潮流ー 内科心療のために・統合失 調症の新しい診断装置の 開発	総合臨床	Vol. 54, No. 12	3034-3037	2005
松島英介・小島卓也	統合失調症の認知障害と 眼球運動異常	臨床脳波	47巻9号	568-572	2005
Tsunoda M., Kawasaki Y., Matsui M., Tonoya Y., Hagino H., Suzuki M., Seto H., Kurachi M.	Relationship between exploratory eye movements and brain morphology in schizophrenia spectrum patients: voxel-based morphometry of three-dimensional magnetic resonance imaging.	European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience	255	104-110	2005

Suzuki M., Zhou S.-Y., Takahashi T., Hagino H., Kawasaki Y., Niu L., Matsui M., Seto H., Kurachi M.	Differential contributions of prefrontal and temporolimbic pathology to mechanisms of psychosis.	Brain	128	2109-2122	2005
Suzuki M., Hagino H., Nohara S., Zhou S.-Y., Kawasaki Y., Takahashi T., Matsui M., Seto H., Ono T., Kurachi M.	Male-specific volume expansion of the human hippocampus during adolescence.	Cerebral Cortex	15	187-193	2005
Suzuki M., Nohara S., Hagino H., Takahashi T., Kawasaki Y., Yamashita I., Watanabe N., Seto H., Kurachi M.	Prefrontal abnormalities in patients with simple schizophrenia: structural and functional brain imaging studies in five cases.	Psychiatry Research Neuroimaging	140	157-171	2005
Sumiyoshi C., Sumiyoshi T., Nohara S., Yamashita I., Matsui M., Kurachi M., Niwa S.	Disorganization of semantic memory underlies alogia in schizophrenia: an analysis of verbal fluency performance in Japanese subjects.	Schizophrenia Research	74	91-100	2005
Suzuki M., Zhou S.-Y., Hagino H., Niu L., Takahashi T., Kawasaki Y., Matsui M., Seto H., Ono T., Kurachi M.	Morphological brain changes associated with Schneider's first rank symptoms in schizophrenia: a MRI study.	Psychological Medicine	35	549-560	2005

Takahashi T., Suzuki M., Zhou S.-Y., Hagino H., Tanino R., Kawasaki Y., Nohara S., Yamashita I., Seto H., Kurachi M.	Volumetric MRI study of the short and long insular cortices in schizophrenia spectrum disorders.	Psychiatry Research Neuroimaging	138	209-220	2005
Matsuoka T., Sumiyoshi T., Tanaka K., Tsunoda M., Uehara T., Itoh H., Kurachi M.	NC-1900, an arginine-vasopressin analogue, ameliorates social behavior deficits and hyperlocomotion in MK-801-treated rats: Therapeutic implications for schizophrenia.	Brain Research	1053	131-136	2005
Sumiyoshi T., Seeman P., Uehara T., Itoh H., Tsunoda M., Kurachi M.	Increased proportion of high-affinity dopamine-D2 receptors in rats with excitotoxic damage of the entorhinal cortex.	Molecular Brain Research	140	116-119	2005
Uehara T., Sumiyoshi T., Matsuoka T., Tanaka K., Tsunoda M., Itoh H., Kurachi M.	Enhancement of lactate metabolism in the basolateral amygdala by physical and psychological stress: Role of benzodiazepine receptors.	Brain Research	1065	86-91	2005
Zhou S.-Y., Suzuki M., Hagino H., Takahashi T., Kawasaki Y., Matsui M., Seto H., Kurachi M.	Volumetric analysis of sulci/gyri-defined in vivo frontal lobe regions in schizophrenia: Precentral gyrus, cingulate gyrus, and prefrontal region.	Psychiatry Research Neuroimaging	139	127-139	2005

倉知正佳	統合失調症の病態形成:側頭-前頭 2 段階発症仮説.	臨床精神薬理	8	1309-1323	2005
高橋 努, 倉知正佳	ゲノム研究に役立つ高次脳機能テストバッテリー:脳構造画像 (統合失調症)	分子精神医学	5	101-105	2005
松井三枝, 倉知正佳	統合失調症の高次脳機能障害.	Annual Review 神経 2005		325-332	2005
Fukui H., Murai T., Fukuyama H., Hayashi T., Hanakawa T.	Functional activity related to risk anticipation during performance of the Iowa Gambling Task.	Neuroimage	24	253-9	2005
Sakagami Y., Yamamoto K., Sugiura S., Inokuchi K., Hayashi T., Kato, N.	Essential roles of Homer-1a in homeostatic regulation of pyramidal cell excitability: a possible link to clinical benefits of electroconvulsive shock.	Eur J Neurosci	21	3229-3239	2005
林拓二	急性一過性精神病性障害 (非定型精神病)、新精神科治療ガイドライン	精神科治療学	20 巻 (増刊)	112-113	2005
林拓二	非定型精神病	臨床研修プラクティス	2	24	2005
林拓二	今、非定型精神病をどう考える	最新精神医学	11	119-123	2006
林拓二	高齢者の妄想性障害と痛み—とくに皮膚寄生虫妄想	老年精神医学雑誌	印刷中		2006
松島英介・松田哲也	眼球運動からみた脳機能 (1)	臨床脳波	47 巻 7 号	453-463	2005
森田喜一郎	統合失調症者の高次脳機能の特徴-健常者との比較検討-	久留米医学会雑誌	68 (7)	221-30	2005

本岡大道、近間浩史 森田喜一郎、小鳥居 望、前田正治、内野 俊郎、内村直尚、本 間五郎、堀川周一、 向笠広和、前田久雄	慢性統合失調症を対象と した haloperidol から risperidone への switching について - PANSS, DIEPSS, QOL26 に よる検討-	臨床精神薬理	8 (8)	1257-63	2005
石井洋平、森田喜一 郎、西浦佐知子、岡 村尚昌、牧田 潔、 倉掛交次、津田 彰	陽性・陰性感情負荷が探索 眼球運動に及ぼす影響	久留米医学会雑誌	68 ; 5・6	159-67	2005
川辺千津子、中山広 宣、森田喜一郎、五 十君啓泰、土井 亮 、前田久雄	母子を提示図とした比較 照合課題における統合失 調症患者の探索眼球運動 の特徴	臨床脳波	in press		2006
井上雅之、森田喜一 郎、西浦佐知子、小 路純央、土井 亮、 安陪等思、前田久雄	fMRI による急性期及び回 復期の統合失調症におけ る表情認知の研究	脳と精神の医学	in press		2006
Takano A., Suhara T., Yasuno F., Suzuki K., Takahashi H., Morimoto T., Lee YJ., Kusuhara H., Sugiyama Y., Okubo Y.	The antipsychotic sultopride is overdosed - a PET study of drug-induced receptor occupancy in comparison with sulpiride	. Int J Neuropsychopharmacol.	17	1-7	2005
Takahashi H., Yahata N., Koeda M., Takano A., Asai K., Suhara T., Okubo Y.	Effects of dopaminergic and serotonergic manipulation on emotional processing: a pharmacological fMRI study.	Neuroimage	27	991-1001	2005



Yasuno F., Suhara T., Okubo Y., Ichimiya T., Takano A., Sudo Y., Inoue M.	Abnormal effective connectivity of dopamine D2 receptor binding in schizophrenia.	Psychiatry Res.	138	197-2007	2005
Koeda M., Takahashi H., Yahata N., Asai K., Okubo Y., Tanaka H.	An fMRI study: cerebral laterality for lexical-semantic processing and human voice perception	Am J Neuroradiolgy	in press		2006
Koeda M., Takahashi H., Yahata N., Matsuura M., Asai K., Okubo Y., Tanaka H.	Language Processing and Human Voice Perception in Schizophrenia: An fMRI study.	Biol Psychiatry	in press		2006
高木美和、片山征爾、 小嶋和重、川原隆造	ハノイの塔課題を用いた統合失調症患者の問題解決能力の検討	米子医学雑誌	56巻2号	61-71	2006
小嶋和重、片山征爾、 高木美和、吉岡伸一、 川原隆造	統合失調症患者の視覚情報における前注意的処理の障害について	精神神経学雑誌	107巻 3号	235-246	2006

綜合臨牀 第54卷第12号

(平成17年12月1日発行 別刷)

## 統合失調症の新しい診断装置の開発

*Development of new clinical instrument for discriminating schizophrenia  
from non-schizophrenia*

小島 卓也

*KOJIMA Takuya*

高橋 栄

*TAKAHASHI Sakae*

大久保起延

*OKUBO Tatsunobu*

大久保博美

*OKUBO Hiromi*

鈴木 正泰

*SUZUKI Masahiro*

安藝 竜彦

*AKI Tatsuhiko*

松島 英介

*MATSUSHIMA Eisuke*

松浦 雅人

*MATSUURA Masato*

松田 哲也

*MATSUDA Tetsuya*

永 井 書 店

## 統合失調症の新しい診断装置の開発

*Development of new clinical instrument for discriminating schizophrenia from non-schizophrenia*

小島 卓也\*<sup>1</sup> 高橋 栄\*<sup>2</sup> 大久保起延\*<sup>2</sup>  
 KOJIMA Takuya TAKAHASHI Sakae OKUBO Tatsunobu

大久保博美\*<sup>2</sup> 鈴木 正泰 安藝 竜彦  
 OKUBO Hiromi SUZUKI Masahiro AKI Tatsuhiko

松島 英介\*<sup>3</sup> 松浦 雅人\*<sup>4</sup> 松田 哲也\*<sup>5</sup>  
 MATSUSHIMA Eisuke MATSUURA Masato MATSUDA Tetsuya

特集

### 精神医療の新しい潮流—内科診療のために

Key words 統合失調症 探索眼球運動 反応的探索スコア 診断装置

統合失調症の診断は面接によって把握した幻覚・妄想等の症状の組み合わせが一定の基準を満たすこと、薬物の影響や粗大な器質性変化を除外できること、によって行う。これがあれば統合失調症が疑われるという単一の症状はないので、症状の組み合わせで診断している。すなわち、糖尿病の高血糖、本態性高血圧症の高血圧のように疾患を特徴づけるような客観的な指標は診断に用いられていない。この診断には成因的にさまざまな異種性が存在することが予想されている。したがって、臨床診断を用いて遺伝子解析を行ってもまとまった結果が得られにくく、最近では統合失調症の特徴を有し、素因を反映する指標を中間表現型として用いることが多くなってきた。そこで一歩進めて、臨床的、生物学的に統合失調症の特徴を抽出できる指標を用いて診断装置を開発してきた。本論文では概略を説明したい。

#### I. 統合失調症の臨床と眼球運動

統合失調症では臨床場面において、医師や医療スタッフの話しかけに対する反応の乏しさなどが、対人反応の障害として、また統合失調症らしさ(プレコックス感)として指摘されている。その際に表情や視線、眼の動きに特徴があることがわかっている。そこで筆者等はこの眼の動きを解析研究することで統合失調症の本態に迫ることがで

きないかと考えてきた。視覚的に対象物をはっきり認識し把握するためには、網膜上の小さな中心窩に対象物の像を結ばせる必要があり、そのために眼の動きが生じる。したがって眼球運動を分析することにより患者が視覚的情報をどのように受け取り認識しようとしているかが明らかになる。言い換えれば視覚性認知機能の様態を知ることになる。統合失調症の眼球運動の研究には左右に動く指標を追跡する追跡眼球運動、眼前に点灯する指標の反対側の位置を注視させる動き(アンチサッケイド)、一定の指示に従って眼前の図を見る際の探索眼球運動などがあり、いずれにおいても統合失調症で障害されていることがわかってお

日本大学医学部精神神経科学教室 \*<sup>1</sup>教授 \*<sup>2</sup>講師 \*<sup>3</sup>東京医科歯科大学大学院医学総合研究科心療・緩和医療学分野 助教授 \*<sup>4</sup>同大学院 保健衛生学研究科生命機能情報解析学 教授 \*<sup>5</sup>玉川大学学術研究所脳活動イメージングセンター 講師

り、眼球運動の重要性を物語っている。この中で最も臨床場面に近い条件の眼球運動である探索眼球運動を用いて、統合失調症の診断に役立てることを試みた。

## II. 探索眼球運動による統合失調症の特徴抽出<sup>1)3)4)8)13)</sup>

探索眼球運動の記録手順を記す。横S字型の標的図を「後で描いてもらいますのでよく見てください」と指示を与えて、提示する。15秒間の注視点の動きをアイカメラで記録する。これは記録課題時の注視点の運動数、移動距離として記録される。統合失調症では運動数が少なく、移動距離が短い。外界に対する積極的な態度・構えが乏しいことを示す。次に標的図と一部異なった図を提示し、図を見ながら眼前にはない標的図との異同を質問する。答えが出尽くしたところで「ほかに違いがありませんか」と念押しを質問をする。「ありません」と答えた直後の5秒間の注視点の動きを記録する。図との関係を見るために、注視点が図のいくつの領域に及んでいるかを調べスコア化する。健常者は「ありません」といった後も自分の行動を吟味・確認するように注視点は広範囲に動いたが、統合失調症ではその動きがきわめて乏しく両者でもっとも大きな差が見られた。2枚の図についてのスコアを合計したのが反応的探索スコアである<sup>1)13)</sup>。このスコアは自己の行動を監視するという意味で自己監視機能を反映すると考えられる<sup>3)</sup>。この他、「自由に見てください」という指示の後に、「後で描いてもらうのでよく見てください」というように条件を変えると健常者では有意に運動数が多く、移動距離が伸びるが、統合失調症患者では有意な変化がみられなかった。すなわち条件の変化に健常者は敏感に反応するが、統合失調症では有意な変化がみられない<sup>5)8)</sup>。また、健常者は刺激図の全体を見てから細部をみるという順序で見ることが多いが、統合失調症患者では図の一部にこだわり全体を見ていないことが多

く、図の特徴に引きずられることがわかった<sup>10)</sup>。これは対象に対して見ようとする積極的な態度(図式や構え)の貧弱さを反映するものと考えられる。以上をまとめると、①外界に対する積極的な態度が乏しい、②条件の変化に対応して構えが変化しない、③自己監視機能が乏しい、④全体的な見方ができず一部にこだわるという、4つの特徴が抽出された<sup>3)</sup>。これらの探索眼球運動の結果は日常臨床場面で見られる統合失調症患者の行動特徴と一致し、眼球運動は数量化して抽出できるところに大きな特徴がある。

## III. 探索眼球運動の指標の特徴

上記の4つの特徴を示す探索眼球運動のうちどれが最も基本的かということになる。人種や文化の異なる世界の7施設(北京、プラハ、モントリオール、モロッコ、ミュンヘン、札幌、東京のWHO協力施設)で統合失調症、うつ病、健常者の探索眼球運動を調べた<sup>9)</sup>。全体で見ると統合失調症ではうつ病患者、健常者に比較して記録課題時の運動数が有意に少なかったが、施設によるばらつきがあった。一方、比較照合・念押し課題時の反応的探索スコアは統合失調症でうつ病患者、健常者と有意差があり、うつ病患者と健常者で有意差がなかった。それだけでなく全施設で上記の結果が確認され、同様の結果が得られ、施設ごとに差がなかった。このことは反応的探索スコア、すなわち自分の行動を吟味確認する自己監視機能の障害が文化や人種の影響が全くなく、統合失調症に特有で安定した指標であることを示している。

## IV. 探索眼球運動と素因および遺伝子

自己監視機能を反映する反応的探索スコアが統合失調症に特徴的であることがわかったが、大林ら<sup>9)</sup>の研究で精神症状が改善しても変わらず、経過で変化が乏しいことがわかった。そこで素因を反映していることが予想されハイリスクの患者で

検討した。統合失調症の健常な同胞でもスコアが低く<sup>4)</sup>、うつ病患者でも家系に統合失調症があるとスコアが低かった<sup>16)</sup>(屋良ら)。統合失調症の一卵性双生児では、一致例、不一致例ともペア同士のスコアが近似していた<sup>4)</sup>。これらの結果から、高橋ら<sup>14)</sup>は探索眼球運動を指標にして統合失調症の連鎖解析を行い、22番染色体長腕のマーカーにおいてRODスコア4.0以上の値が得られ有意な連鎖を認めている。現在この領域および近傍の複数の遺伝子について詳しく調べている。

## V. 探索眼球運動の生理学的背景

眼球運動の中枢機構は網膜、外側膝状体、後頭葉、頭頂眼野、前頭眼野、補足眼野、背外側前頭前野、淡蒼球、黒質、視床、上丘などが関与する神経回路網が形成されることがわかっている。この回路は注意の回路網とも重なっている。大久保ら<sup>11)12)</sup>は機能的な面から、反応的探索スコアにはどのような回路が関与し統合失調症で障害されているかについて機能的磁気共鳴画像(fMRI)を用いて調べた。ベントン視覚記銘図版を用いて反応的探索スコアと類似した課題を提示して調べたところ、統合失調症では両側の視床において健常者よりも賦活が低いことがわかった。倉知ら<sup>6)</sup>は形態学的な面から検索し、統合失調症、統合失調型障害と健常者のMRIを調べ、反応的探索スコアとの関連を調べたところ、右側頭頂眼野、右側前頭眼野、右側下前頭回の体積とこのスコアが相関していた。このように探索眼球運動とくに反応的探索スコアの生理学的基盤がわかってきている。

## VI. 眼球運動を用いた診断装置の開発

以上のように統合失調症の眼球運動障害(探索眼球運動)は、一方で臨床的観察と密接に関連し、他方では生物学的基盤が明らかになってきた。統合失調症(急性、慢性、寛解)とうつ病、神経症、覚醒剤精神病、アルコール依存症、前頭葉損傷患者などを対象に探索眼球運動を用いて統合失調症、非統合失調症の判別分析をしたところ、比較照合・念押し課題時の反応的探索スコアと記銘課題時の注視点の運動数を用いて、統合失調症の約75%を統合失調症と判別し、非統合失調症の約80%を非統合失調症と判別した<sup>7)13)</sup>。反応的探索スコアは素因を強く反映し、注視点の運動数は重症度などの状態像と素因の両方を反映する。この判別分析には反応的探索スコアの役割がより大きいことがわかっている。国際診断基準などで統合失調症と臨床診断されても、さまざまな成因的な異種性が存在すると考えられる。本装置は素因を中心にした成因的分類診断装置ということができよう。家族性統合失調症、統合失調症一卵性双生児の一致例、陰性症状を持つ孤発性統合失調症などで反応的探索スコアが低く、遅発統合失調症(40歳以降に発症)<sup>15)</sup>、寛解統合失調症、非定型精神病などはスコアが高い。臨床的にみると、前者が中核統合失調症、後者が辺縁統合失調症と位置づけることができる。したがって、本装置によれば臨床診断による統合失調症のうち約75%が中核群(統合失調症と診断)、約25%が辺縁群(非統合失調症と診断)になるのではないかと考える。このような背景に基づいて、簡便で臨床に使いやすい統合失調症診断装置を開発している<sup>2)</sup>。現在、統合失調症、気分障害、健常者など約1,000名の対象者を目標に臨床試験を行っている。

## 文 献

- 1) Kojima T, Matsushima E, Nakajima K, et al: Eye movement in acute, chronic and remitted schizophrenics. *Biol Psychiat* 27:975-989, 1990.
- 2) 小島卓也: 統合失調症の客観的診断法の確立と分子遺伝学的基盤に関する研究。こころの健康科

- 学研究事業平成13-15年度統合失調症研究報告書, 2004.
- 3) 小島卓也, 松島英介: 精神分裂病における認知機能障害—探索眼球運動による解析. 精神経誌 102: 445-458, 2000.
  - 4) Kojima T, Matsushima E, Ando K: Eyes and the mind - Psychophysiological approach to psychiatric disorders through visual and ocular functions, Japan Scientific Societies Press and Karger, Tokyo, 2000.
  - 5) Kojima T, Matsushima E, Toru M, et al: Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia - A WHO multi-center study. Schizophr Res 52: 203-213, 2001.
  - 6) 倉知正佳ほか: 反応的探索スコアの形態学的変化. 2. より引用.
  - 7) Matsushima E, Kojima T, Ohbayashi S, et al: Exploratory eye movements dysfunction in patients with schizophrenia; Possibility as a discriminator for schizophrenia. Journal of Psychiatry Research 32: 289-295, 1998.
  - 8) Moriya H, Ando K, Kojima T, et al: Eye movements during perception of pictures in chronic schizophrenics. Folia Psychiat Neurol Jpn 26: 189-199, 1972.
  - 9) Obayashi S, Matsushima E, Okubo Y, et al: Relationship between exploratory eye movements and clinical course in schizophrenic patients: Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 251: 211-216, 2001.
  - 10) Obayashi S, Matsushima E, Ando H, et al: Exploratory eye movement during the Benton Visual Retention Test: characteristics of visual behavior in schizophrenia. Psychiatry and Clinical Neurosciences 57: 409-415, 2003.
  - 11) 大久保起延, 松浦雅人, 松田哲也ほか: 探索眼球運動の神経機構—fMRIを用いた健常者と統合失調症患者の賦活部位の検討: 臨床脳波 45(4): 227-233, 2003.
  - 12) 大久保起延, 大久保博美, 松浦雅人ほか: 探索眼球運動の神経機構—fMRIを用いた統合失調症の賦活と課題成績・精神症状との関連. 精神医学 45(12): 1285-1290, 2003.
  - 13) 島薮安雄監修, 安藤克巳, 安藤晴延, 小島卓也編集: 眼とところ—眼球運動による精神疾患へのアプローチ—創造出版, 東京, 1991.
  - 14) Takahashi S, Otsuki T, Tanabe E, et al: Significant linkage to chromosome 22q for exploratory eye movement dysfunction in schizophrenia. Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genetics) 123B: 27-32, 2003.
  - 15) 田辺英一, 高橋 栄, 屋良一夫ほか: 精神分裂病の異種性に関する研究—探索眼球運動を用いた, 遅発分裂病と若年発症分裂病の相違—日大医学雑誌 56, 580-590, 1997.
  - 16) 屋良一夫, 高橋 栄, 田辺英一ほか: 気分障害患者における精神分裂病素因の抽出—探索眼球運動を用いて—. 日大医学雑誌 58: 499-508, 1999.

## 眼球運動からみた脳機能（2）

*Approach to brain function through eye movements (2)*

松島 英介      松田 哲也\*      小島 卓也\*\*  
*MATSUSHIMA Eisuke      MATSUDA Tetsuya      KOJIMA Takuya*

永 井 書 店

## 入門講座

## 眼球運動からみた脳機能 (2)

Approach to brain function through eye movements (2)

松島 英介      松田 哲也\*      小島 卓也\*\*  
 MATSUSHIMA Eisuke      MATSUDA Tetsuya      KOJIMA Takuya

探索眼球運動は、日常場面でもっとも自然に見られる眼の動きであり、こうした視覚的行動を観察することで、脳機能を客観的に捉えようとする試みがなされてきた。なかでも、横S字型図形を用いた探索眼球運動は、統合失調症に特異的な認知障害を示す有力な指標であるとともに、統合失調症に関する脆弱性素因を反映している指標であることがわかった。この探索眼球運動課題を遂行しているときの脳機能をfMRIによって検討したところ、健常者では両側視床の賦活がみられたが、統合失調症患者ではみられず、統合失調症では視床を中心とした神経回路網の障害が想定できることが示唆された。

**KEY WORDS** ■ 探索眼球運動、認知障害、統合失調症、脆弱性素因、視床

## はじめに

「眼は心の窓」といわれているが、これは眼(を中心とした表情)や眼の動きが、その人の感情や意志、思考などを反映していることを示すものである。眼の動きを調べることによって、文字通りこうした心の働き、すなわち脳機能を客観的に捉えようとしたのが探索眼球運動(Exploratory Eye Movement: EEM)の検査で、これまで多くの報告がなされてきた。Yarbus<sup>1)</sup>は健常被検者が絵図を見るとき目の動きには周期性があることを見出し、またどの周期でも視線は絵図の最も重要な部分を見ていることや、ほぼ規則的な経路をたどることを報告している。またNorton

とStark<sup>2)</sup>は、図1のようにパウル・クレーの描いた老人の横顔を見せたときの健常被検者の眼の動きを観察し、視線は曲線とか角のような情報量の多い部分に集まりやすいことや、一定の順序で部分から部分へ走査する傾向のあることを報告している。

## 精神疾患患者の探索眼球運動

こうした研究を背景に、探索眼球運動を用いて精神疾患患者の認知機能を調べようとする試みがおこなわれてきた。Moriyaら<sup>3)</sup>は慢性の統合失調症患者が刺激図版を見ているときの眼の動きをアイマーク・レコーダーによって記録し、健常者のそれと比較した。慢性の統合失調症患者を対象

東京医科歯科大学大学院心療・緩和医療学分野 助教授 \*玉川大学学術研究所脳科学研究施設脳活動イメージング部門 講師  
 \*\*日本大学医学部精神神経科学教室 教授

Address/MATSUSHIMA E: Section of Liaison Psychiatry and Palliative Medicine, Graduate School of Tokyo Medical and Dental University, TOKYO 113-8519



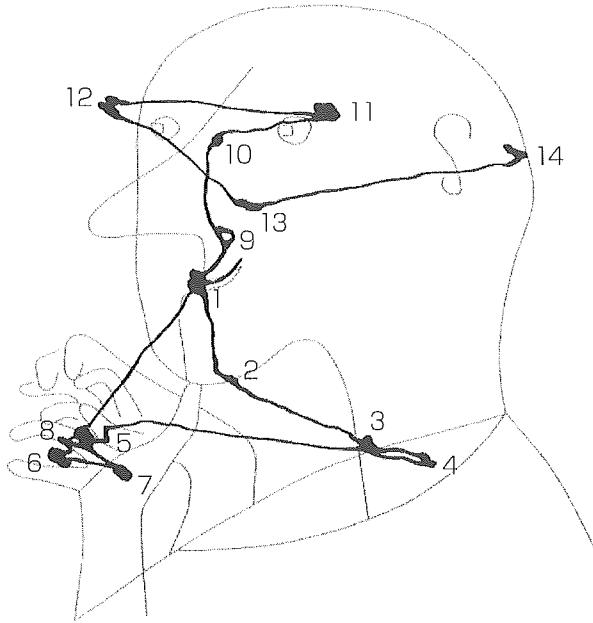


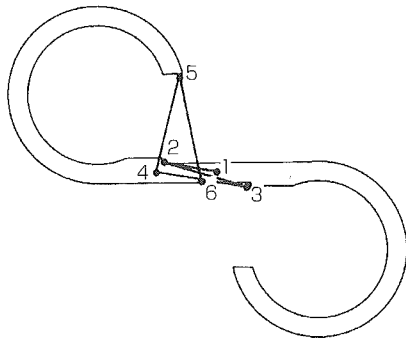
図1 パウル・クレーの「老人の線図」を初めて見た健常被検者の探索眼球運動<sup>2)</sup>  
図中の数字は20秒間見ている間の注視点の順序を示す。

として選んだのは、慢性統合失調症患者の行動特性を遊びの場面で観察した浜田の研究<sup>4)</sup>などによる。すなわち、患者に「かくれんぼう」をさせると、鬼から丸見えのところ隠れたり、いつも決まって同じところに隠れたりする。鬼は鬼で、丸見えの人に気づかずにほかのところを探したり、一度狙いをつけた人だけをいつまでも追いかける。このように患者は周囲の空間をまるで見ていないかのような行動をとるからである。また、簡単な図版の方が結果を解析しやすいことから、刺激図版として横S字型図形が選択された。この検査のうち、「あとで描いてもらいますから、よく見てください」と教示して、この横S字型図形の標的図を覚えながら見ているとき（記銘課題）の探索眼球運動の実例を図2に示す。図のように、右に示した健常者は図形の隅々まで探索するような注視点の動きが見られるが、左に示した慢性統合失調症患者では注視点の運動数が少なく、また、ひとつひとつの移動距離も短くて全体的に注視点の動く範囲が狭い。こうした探索眼球運動の違いを反映するかのように、覚えた図をあとで描いてもらうと注視点の動きが活発な健常者は比較的正確な

絵を再生したが、注視点の動きが乏しい患者では絵が不正確で拙劣であった。このような注視点の偏り、すなわち視覚的行動の偏りと、図の再生に示される視覚性認知機能の障害との関係についてさらに詳しく検討するために、小島ら<sup>5)</sup>は記銘課題に追加する課題を工夫した。すなわち、標的図とは一部異なった図2枚を別々に提示し、それぞれについて被検者に標的図を思い出して目の前の図と比較し、違いを答えてもらった（照合課題）。この課題で注目したのは、照合している際の注視点の動きよりもむしろ、被検者が挙げた違いのほかにさらに違いがないかを「ほかに違いはありませんか」と念押しした際の反動的な注視点の動き（『反動的探索スコア』としてスコア化）である。図3のように、右に示した健常者は「(これ以上)違いはありません」と答えながらも、目の前の図をもう一度探索するような注視点の動きが見られるが、慢性統合失調症患者ではこうした注視点の動きが乏しく、探索眼球運動に記銘課題よりもさらにはっきりとした差が認められた。これらは、慢性統合失調症では時間的・空間的な注意の拡がり乏しいことを表し、またとくに『反動的探索スコア』はNeisser<sup>6)</sup>が「予期図式」と呼んでいるような、情報を選択的に受け入れ、新たな探索行動へと方向付けていく積極的な準備状態が十分でないことを表しているという意味づけられる。その後、この慢性統合失調症で見られた探索眼球運動の特徴は、急性、寛解統合失調症患者でもみられることがわかり、統合失調症に共通した所見であることがわかった<sup>7)</sup>。そこで、この所見が統合失調症に特異的なものなのかどうかを検討するために、横S字型図形を用いた探索眼球運動により、統合失調症と他の精神疾患（うつ病、不安障害、覚醒剤精神病、アルコール精神病、側頭葉てんかん、前頭葉損傷）および健常対照を含む非統合失調症との判別を試みた<sup>8)</sup>。その結果、反動的探索スコアを中心とした変数選択がなされ、それによって約75%の感受性と約80%の特異性で統合失調症を判別することができ、探索眼球運動が統合失調症に疾患特異性を有することがわかった。

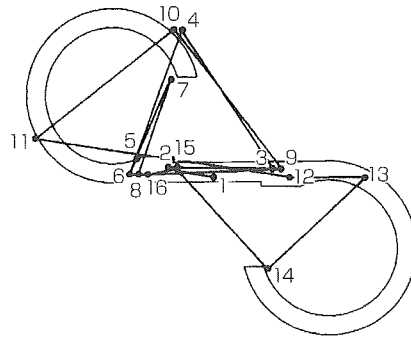
(初めの5秒間)

(M. S 43歳 男性)



慢性統合失調症患者  
運動数：5  
総移動距離：98.2cm  
平均移動距離：19.6cm

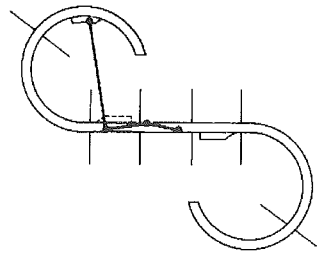
(T. H 38歳 女性)



健常対照者  
運動数：15  
総移動距離：419.0cm  
平均移動距離：27.9cm

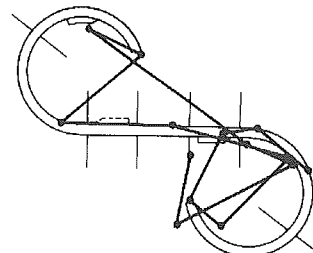
図2 記銘課題における探索眼球運動の実例  
横S字型の標的図を15秒間提示したうち、最初の5秒間の注視点を示す。

(M. S 43歳 男性)



慢性統合失調症患者  
総得点 5点

(T. H 38歳 女性)



健常対照者  
総得点 12点

図3 照合課題における探索眼球運動（反応的探索スコア）の実例  
上下の図は、標的図と一部異なった2枚の図を示す。それぞれ7つの領域に分け、「ほかに違いはありませんか」という質問後の5秒間に注視点が及んだ領域数を反応的探索スコアとしてスコア化した。

今後は、この探索眼球運動が臨床場面において統合失調症の中核群の診断をする際の補助として応用されることが期待されており、すでにナック・イメージテクノロジー社の協力により、診断装置

の普及版が開発され、全国レベルで妥当性の検討がおこなわれている<sup>9)</sup>。

次に、この反応的探索スコアを中心とした探索眼球運動が、統合失調症の脆弱性素因を示すもの

かどうかを検討するために、一連のハイリスク研究がおこなわれた。まず統合失調症患者とその健常親、患者と年齢を統制した若年健常者、親と年齢を統制した壮年健常者の4群で探索眼球運動を比較したところ、統合失調症患者の親の反応的探索スコアは壮年健常者や若年健常者よりも有意に低値を示した<sup>10)</sup>。また、統合失調症患者およびその健常同胞の探索眼球運動を健常対照者のそれと比較したところ、患者およびその同胞の反応的探索スコアは健常対照者よりも有意に低値を示した<sup>11)</sup>。このように、統合失調症の家族では、たとえ発症していなくても反応的探索スコアが健常対照者のそれよりも患者に近いことがわかり、この指標が統合失調症の脆弱性素因を表す可能性が示唆された。その後、これらの報告を裏付ける研究がおこなわれた。一卵性双生児では、健常双生児組、統合失調症の一致組、不一致組の3群の探索眼球運動を検討したところ、ペア同士の反応的探索スコアの相関が有意に高いことや、3群の間で

有意差があり、一致組の反応的探索スコアが一番低く、不一致組がこれに次ぎ、健常組がもっとも高値であった。これらの結果は、反応的探索スコアが統合失調症の素因を強く反映していると同時に、一致組のほうが不一致組よりも素因が強いことを表しており、この2群の統合失調症が異種である可能性を示唆している<sup>12)</sup>。また、統合失調症の多発家系の探索眼球運動については、統合失調症で第一度親族に統合失調症患者が1人いる患者、2人いる患者、3人いる患者の探索眼球運動を比較したところ、これら3群の反応的探索スコアには有意差があり、3人いる患者では1人いる患者よりも有意に低値であったと報告されている<sup>13)</sup>。さらに、気分障害の探索眼球運動では、第一度親族に統合失調症の患者がいる気分障害の患者は、気分障害の患者がいる気分障害の患者やこうした家族歴のない気分障害の患者に比べて、反応的探索スコアが統合失調症患者と同じように有意に低値であることがわかった<sup>14)</sup>。これら統合失調症の

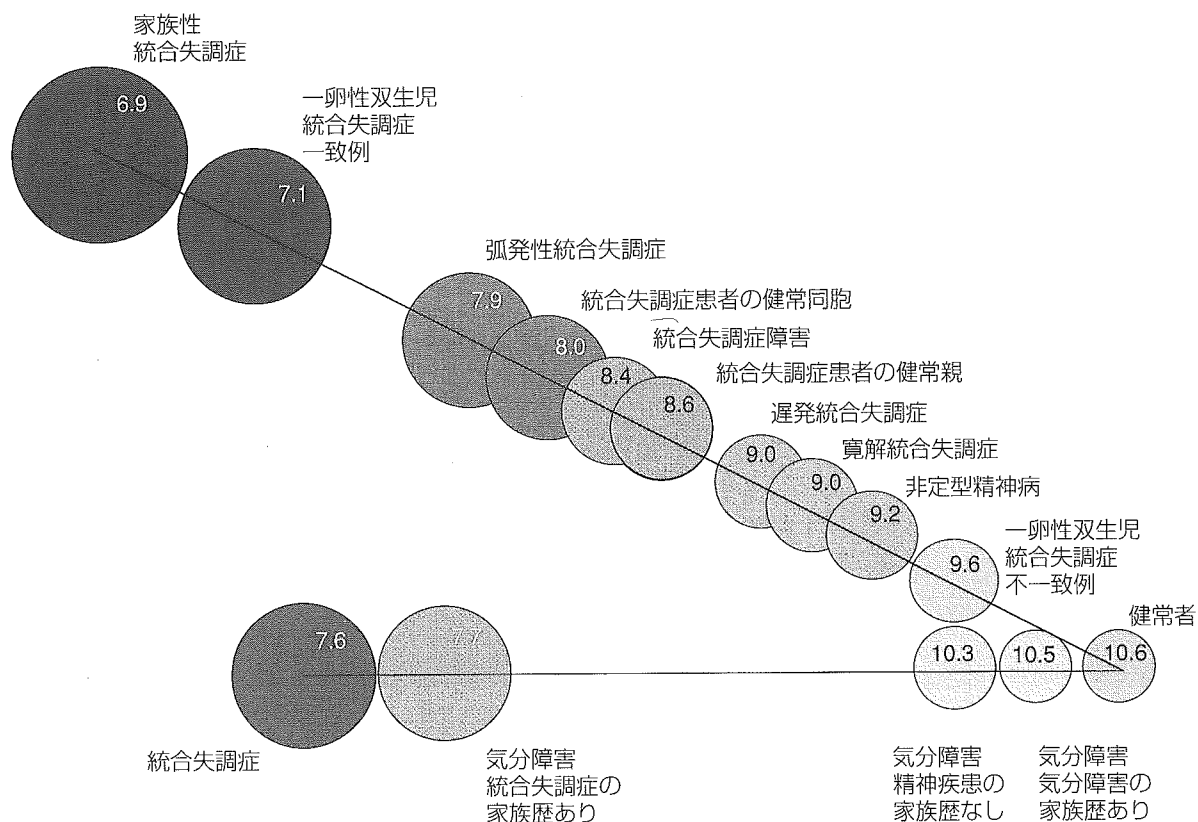


図4 反応的探索スコアによって表される統合失調症素因  
円内の数値は、反応的探索スコアのそれぞれの被検者群の平均値を示す。

ハイリスク研究から、横S字型図形を用いた探索眼球運動のなかでも反応的探索スコアが統合失調症の脆弱性素因を表す可能性が示唆された<sup>15)</sup>。なお、統合失調症の周辺群と考えられる遅発性統合失調症<sup>16)</sup>や非定型精神病<sup>17)</sup>、統合失調型障害<sup>18)</sup>の

患者では、反応的探索スコアは中核群と健常者との中間に位置していた。そこで、この反応的探索スコアについて各被検者群の平均値を並べたのが図4である。図のように、左にいくほど反応的探索スコアが低値を示すとともに、統合失調症の素

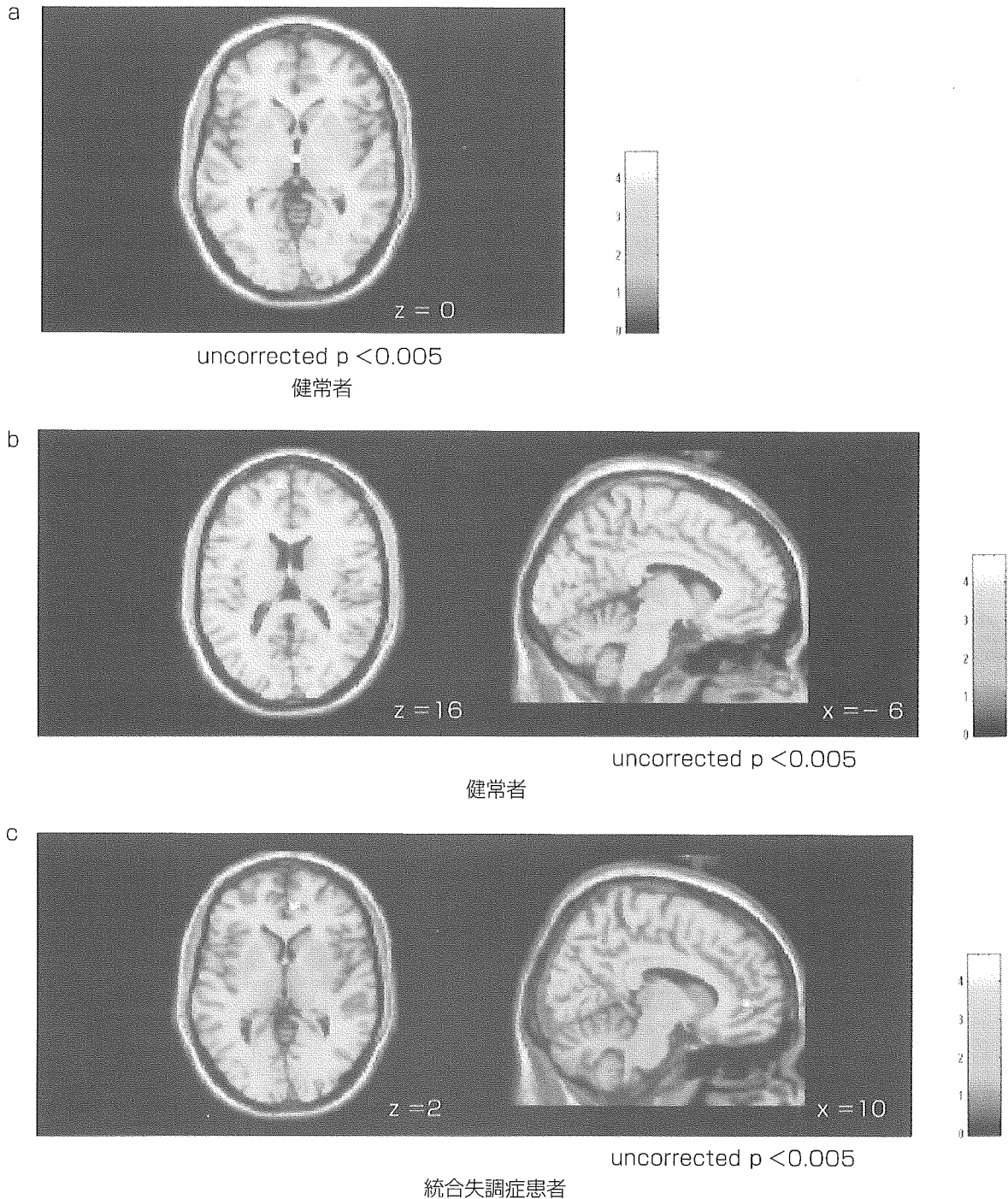


図5 照合課題に準じた課題における脳機能画像<sup>15)</sup>

- a. 健常者では両側視床の賦活がみられた。
- b. 健常者では左前内側前頭葉の賦活がみられた。
- c. 統合失調症患者では右前部帯状回の賦活がみられた。