

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 Neuropsychopharm acol.	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 卷 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 卷 3 号	235- 246	2006

第 100 回日本精神神経学会総会

教育講演

統合失調症の客観的診断と生物学的基盤

小島 卓也

精神神経学雑誌第 106 巻第 9 号別刷

平成 16 年 9 月 25 日発行

PSYCHIATRIA ET NEUROLOGIA JAPONICA

Annus 106, Numerus 9, 2004

第100回日本精神神経学会総会

教育講演

統合失調症の客観的診断と生物学的基盤

小島 卓也 (日本大学医学部精神神経科学教室)

はじめに

統合失調症の診断は、精神医学的面接によって把握された幻覚、妄想、纏まらない行動と感情や意欲の障害などの組み合わせから行われ、この症状があれば統合失調症と診断できるという単一の精神症状は存在しない。国際診断基準では評価者間で最も一致する症状の組み合わせと条件を見だし、人格障害、知能障害、身体疾患、適応状態などもあわせて記載する多軸診断である。どの国でも、どこの施設でも同じように診断できるという面では大きな進歩であるが、病態、成因に関する視点は乏しく、様々な異種なものが混在する結果になっている。例えば治療で寛解し極めて経過がよいもの、家族性に発症しているもの、幻覚・妄想や感情の障害が持続し長期の入院生活を要するものなど予後の異なるものが混在しているが、それらについて病態・成因的な視点からの記述はない。また、臨床遺伝学的にみて統合失調症の70~85%は発症に何らかの遺伝的要因が関与しているといわれ、多因子ではあるが遺伝的素因を有するという点ではまとまった一群の存在が推定され、残りの群は素因の関与が乏しい群と考えられる。これらの点の考慮はなく診断基準によって診断された統合失調症には病態的・成因的に異なる種々の統合失調症が混在することになる^{17,33)}。一方、統合失調症の特有な病態を客観的な方法で抽出しようという試みが行われてきた。すなわち事象関連電位、追跡眼球運動、アンチサッケイド、

探索眼球運動、Continuous Performance Test などである。これらの検査では患者本人だけでなく、その家族にも異常が認められ、この障害は統合失調症になりやすい素因(脆弱性素因)を表していると考えられる。これらの障害は情報処理の障害、認知機能の障害として把握されるようになった。これらの認知機能障害は一方では統合失調症の発症に関する因子として遺伝学的研究の指標に、他方では臨床場面での診断あるいは評価の方法として利用される可能性がある。また、臨床精神病理学の領域において注目されてきたプレコックス感(Rümke)²⁵⁾や対人反応の障害(立津)³⁴⁾は現在も日常診療の中で用いられ、統合失調症の基本的障害を表すものと考えられており、これらが上記の方法で検出された認知機能障害と密接に関連することが推測される。

本研究は、操作的診断基準と認知機能障害との間を埋めながら統合失調症の実態に迫り、客観的な診断方法を提示した。

1. 探索眼球運動検査の方法について^{2,3,13)}

対象になるものを明確に見るためには、網膜上の中心窩に像を結ばせる必要があり、注視点の動き、すなわち眼球運動が生じる。それを調べることによりどのように認知しようとしているかを明らかに出来る(認知機能)。「後で描いてもらうのでよく見てください」と教示し、眼前に横S字型の標的図を提示し、15秒間の注視点の動きを

注視点記録装置で記録・解析する(記銘課題)。記銘課題時には、注視点の運動数、移動距離を計測する。これは被験者の外界に対する関与の仕方を表している。次に標的図と一部異なった図を提示し、その異同を聞いた(比較照合課題)後「他に違いはありませんか」と念押し質問をする(念押し課題)。「ありません」と答えた後の5秒間の注視点の動きをスコア化したのが反応的探索スコアである。自己の行動を吟味・確認する動きで、自己監視機能(チェック機能)を反映している。

統合失調症では記銘課題時の注視点の運動数が健常者よりも少なく、移動する範囲も狭いことがわかった。また、比較照合・念押し課題時の反応的探索スコアは様々な非統合失調症患者に比べて、統合失調症患者で有意に低値を示し、統合失調症に特異的な指標と考えられた。

2. 視覚性認知機能障害の抽出^{10,17,18,20,21,26,27)}

統合失調症の認知機能障害の背景には、能動性、自発性の障害ともいえるべき特徴があるが、これまでそれを客観的に抽出する方法が見あたらなかった。探索眼球運動によって能動性と密接に関連する独特の認知機能障害が抽出された。ナイサー¹⁹⁾は知覚についての能動性の重要性を述べている。「対象を見るときに漠然と見ているのではなく、すでにどのように見るかの図式(構え)があつてそれに従って探索が行われ、得られた情報から図式を修正し、それに従ってまた探索が行われる。このような循環の中で知覚が生じる」という。知覚における図式(構え)は能動性、主体性と密接に関連している。種々の条件で探索眼球運動検査を行ったところ以下の4つの特徴が抽出された⁶⁾。1) 外界に対する積極的な関与の減退、2) 条件が変化しても外界に対する関与の仕方が変化せず、3) 自分の行動を吟味・確認する動き(自己監視機能)が乏しい、4) 全体的把握が乏しく、部分にこだわる、などである。これらは、統合失調症患者が周囲との関わりの中で示す特徴を示したもので、精神病理で指摘されている共通感覚の乏し

さ、自己の主体性の障害と類似した病態を示している。統合失調症の生物学的研究ではワーキングメモリーの障害、記憶の障害、体制化の障害など種々の障害およびそれと関連した脳の局在的障害が論じられている。しかし、統合失調症の障害はできるだけ統合的に捉えていくことも必要になる。なぜなら、分析的に把握しようとする統合失調症の特徴が消えてしまうからである。木を見ているうちに森が見えなくなってしまうことと似ている。統合失調症では言語的障害に注目すれば左半球、非言語的障害に注目すれば右半球、やや複雑な判断課題を与えれば前頭葉などというように、それぞれの課題に応じて障害がみられ、それに対応する脳の部位の形態的・機能的変化が認められる。統合失調症の障害を考える場合これらの部位の寄せ集めではなく、これらを統合するような機能の障害を考える必要がある。その点で探索眼球運動は統合的な把握ができる数少ない指標といえよう。

3. 探索眼球運動に対する人種、文化の影響

人種や文化の影響を見るために北京、カサブランカ、モントリオール、ミュンヘン、プラハ、札幌、東京のWHOセンターで共同研究を行った⁸⁾。統合失調症(167名)、気分障害(144名)、健常対照者(154名)について調べたところ、反応的探索スコアは全施設で同様な結果が得られた。すなわち統合失調症の値がうつ病患者と健常者の値より有意に低く、うつ病患者と健常者の間には有意な差が得られなかった。このことは反応的探索スコアが各施設の条件の違いや文化や人種の影響を受けない強固な指標であることを示していた。

4. ハイリスク群の探索眼球運動

以下のようなハイリスク群で探索眼球運動の反応的探索スコアに異常が認められた⁵⁾。1) 統合失調症患者の同胞では健常であっても対照健常者よりも低値をしめした²⁹⁾。2) 統合失調症を家族歴に持つ気分障害患者では、それらを持たない気分障害患者よりも有意に低値を示した³⁰⁾。3) 統

合失調症の一卵性双生児の反応的探索スコアはペア同士で高い相関が得られた^{7,12}。4) 多発家系の統合失調症では統合失調症患者が多いほど反応的探索スコアは低値を示した¹⁷。以上の結果からハイリスク群では反応的探索スコアが低値を示し、このスコアが統合失調症の脆弱性素因を反映することを裏付けていた。

5. 探索眼球運動を用いた連鎖解析

臨床診断では異種性があることから、脆弱性素因を反映する探索眼球運動の反応的探索スコア、実際は反応的探索時の運動数を用いて罹患同胞対法によって連鎖解析を行った。その結果、5q14.1, 6p23, 16q22-24, 17q25.3, 22q11.2 で連鎖の可能性が示唆された。22q について dense mapping を行った後の Lod Score は 4.63 であった³²。そこで 22q について詳しく検討したところ 22q11.23-q12.1 で 2 ヶ所、22q12.3 領域で 2 ヶ所有意な関連が得られた⁴。サンプル数を増やして検討しているところである。その他これに関連した遺伝子解析を行っている^{30,31,36}。

6. 反応的探索スコアの生理学的変化^{14,15,16}

反応的探索スコアと類似の課題を与え、fMRI を記録したところ、統合失調症患者では両側視床の低賦活を認めた^{22,23,24}。眼球運動の中核機構は回路網が形成されており、注意の中核回路網とも重なり合っている。後頭領、頭頂眼野、前頭眼野、補足眼野、背外側前頭前野、基底核、上丘、黒質、視床などが回路網を形成している。その中で視床は情報が収束し、情報を大脳皮質に伝搬するだけでなく、情報を調節する作用もあることがわかってきており、自己監視にもっとも相応しい重要な部位ということが出来る。

7. 反応的探索スコアと形態的变化

反応的探索スコアについて統合失調症と統合失調型障害を対象に健常者と比較した。これらの MRI を記録して反応的探索スコアとの関連を調べた(倉知ら^{4,9})。右頭頂眼野、右前頭眼野、右

下前頭回の体積と反応的探索スコアが有意な相関を示していた。これらの領域は眼球運動中枢であり、下前頭回は記憶の統合的な把握と関連している。反応的探索スコアの形態学的変化では特に右側の眼球運動および注意の中核でもある皮質を中心にした回路が関連し、生理学的変化では皮質下の基底核—視床—皮質の回路が関連していた。いずれにしても眼球運動・注意の中核回路の中でも重要な構成回路であり、反応的探索スコアの生理学的、形態学的基盤が明らかになってきている。

8. 統合失調症と非統合失調症の判別^{11,28}

様々の統合失調症と種々の非統合失調症について探索眼球運動を用いて判別分析を行ったところ、まず変数選択で記銘課題時の運動数、念押し課題時の反応的探索スコアが選ばれた。これらを用いて得られた判別式に個々の数値を代入し判別を行った。統合失調症を非統合失調症から統合失調症として判別する割合(感受性)は約 75%、非統合失調症を非統合失調症として判別する割合(特異性)は約 81% であった。その他対象を変えて判別分析を行うと、70~78% の感受性、80~86% の特異性が得られた⁴。感受性は中核型統合失調症(家族性統合失調症、陰性症状をもつ孤発性統合失調症)がどの程度含まれているかによって決まることがわかった。また反応的探索スコアの異常が約 70% の統合失調症患者に認められ、この障害が多くの患者に共通して認められ、統合失調症に特異的な所見であることがわかった。これらを総合して検討した結果、反応的探索スコアを中心にした探索眼球運動を用いた診断装置を開発することにした。

ま と め

統合失調症の認知機能障害は「外界に対する能動的な関与の減退と自己監視機能の障害」にまとめられ、これらは生理学的、形態学的、遺伝学的基盤をもち、大部分の統合失調症に認められ、中核的統合失調症の診断に役立つものと考えられる。

謝辞：本研究をともしして頂いた下記のご共同研究者に深謝する。

安藤克巳，安藤晴延，太田克也，大久保起延，大久保博美，大倉勇史，大林 滋，鹿中紀子，諏訪 浩，竹林 宏，泰羅雅登，高橋 栄，田辺英一，中島一憲，根本安人，萩原正道，松浦雅人，松田哲也，松島英介，本下真衣，守屋裕文，屋良一夫，Yu Shun-Ying.

文 献

- 1) 萩原正道，松島英介，太田克也ほか：精神分裂病の探索眼球運動と遺伝負因との関係。第21回日本生物学的精神医学会抄録，仙台，1999
- 2) Kojima T, Matsushima E, Iwama H, Ando H, Moriya H, Ando K, Takahashi R, Shimazono Y: Visual perception process in amphetamine psychotics and schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 22: 768-777, 1986
- 3) Kojima T, Matsushima E, Nakajima K, Shirai-shi H, Ando K, Ando H, Shimazono Y: Eye movement in acute, chronic and remitted schizophrenics. *Biol Psychiat* 27: 975-989, 1990
- 4) 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
- 5) 小島卓也，松島英介：精神分裂病のハイリスク群と脆弱性——探索眼球運動による検討——。脳と精神の医学，10: 153-156, 1999
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Kojima T, Matsushima E, Toru M, Shen Y, Moussaoui D, Yamashita Y, Hippus H, Nair NPV, Prilipko L: Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia—A WHO multi-center study. *Schizophr Res* 52: 203-213, 2001
- 9) 倉知正佳ほか：反応的探索スコアの形態学的変化。4. より引用
- 10) Matsushima E, Kojima T, Ohbayashi S: Exploratory eye movements in schizophrenic patients and patients with frontal lobe lesions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscience* 241: 210-214, 1992
- 11) Matsushima E, Kojima T, Ohbayashi S, Ando H, Ando K, Shimazono Y: Exploratory eye movements dysfunction in patients with schizophrenia; Possibility as a discriminator for schizophrenia. *Journal of Psychiatry Research* 32: 289-295, 1998
- 12) 松島英介，小島卓也ほか：精神分裂病患者の探索眼球運動——卵性双生児間の比較。第18回日本生物学的精神医学会抄録，大阪，1996
- 13) Moriya H, Ando K, Kojima T, Shimazono Y, Ogiwara R, Jimbo K, Ushikubo T: Eye movements during perception of pictures in chronic schizophrenics. *Folia Psychiat Neurol Jpn* 26: 189-199, 1972
- 14) Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Atsumi Y, Tamaki M, Takahashi K, Matsushima E, Kojima T: Influence of arousal level for functional magnetic resonance imaging (fMRI) study: Simultaneous recording of fMRI and electroencephalogram. *Psychiatry Clin Neurosci* 56, 289-290, 2002
- 15) Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, Ohkubo H, Matsushima E, Inoue K, Taira M, Kojima T: Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades: cortical and subcortical networks *Psychiatry Research: Neuroimaging* (in press)
- 16) 松浦雅人，松田哲也，大久保起延，大久保博美，小島卓也，泰羅雅登：精神分裂病の眼球運動異常と機能的MRI。臨床脳波 43: 767-773, 2001
- 17) Mikami T, Naruse N, Fukura Y, Ohkubo H, Ohkubo T, Matsuura M, Moriya H, Nishikawa T, Kojima T: Vulnerability to schizophrenia in methamphetamine psychosis—using exploratory eye movements. *Psychiatry Clin Neurosci* 57; 433-400, 2003
- 18) Nakamura M, Matsushima E, Ohta K, Ando K, Kojima T: Relationship between attention and arousal level in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 57: 472-477, 2003
- 19) ナイサー，U：認知の構図（古崎 敬，村瀬 旻訳：Cognition and Reality by Ulric Neisser）。サイエンス社，東京，1978
- 20) Ohbayashi S, Matsushima E, Okubo Y, Ohkura T, Kojima T, Kakuma T: Relationship between exploratory eye movements and clinical course in schizophrenic patients: *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*

251: 211-216, 2001

21) Obayashi S, Matsushima E, Ando H, Ando K, Kojima T: Exploratory eye movement during the Benton Visual Retention Test: characteristics of visual behavior in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 57: 409-415, 2003

22) 大久保起延, 小島卓也, 松田哲也, 大久保博美, 松浦雅人, 芹沢秀和, 松島英介, 泰羅雅登: 眼球運動課題遂行時の局所脳血流——fMRI を用いて. *脳と精神の医学* 12 (2): 119-125, 2001

23) 大久保起延, 松浦雅人, 松田哲也, 大久保博美, 根本安人, 鹿中紀子, 松島英介, 泰羅雅登, 小島卓也: 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

24) 大久保起延, 大久保博美, 松浦雅人, 松田哲也, 根本安人, 鹿中紀子, 松島英介, 泰羅雅登, 小島卓也: 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

25) Rümke HC: Die klinische differenzierung innerhalb der Gruppe der Schizophrenien. *Nervenarzt* 26: 49-53, 1958

26) 島藺安雄監修, 安藤克己, 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

27) 諏訪 浩, 松島英介, 小島卓也, 森 克己, 桜田美寿寿, 守屋裕文, 宮坂松衛: アイマーク・レコーダーを用いた精神分裂病の視覚性認知障害に関する研究. *精神医学* 29: 697-704, 1991

28) 高橋 栄: 精神生理学的検査を用いた精神分裂病患者と非分裂病患者の判別の試み. *日大医学雑誌*, 54: 785-804, 1995

29) Takahashi S, Tanabe E, Yara K, Matsuura M, Matsushima E, Kojima T: Exploratory eye movements in schizophrenic patients and their siblings. *Psychiatry*

Research (in press)

30) Takahashi S, Cui Y-H, Kojima T, Han Y-H, Kamioka M, Yu S-Y, Matsuura M, Matsushima E, Wilcox M, Arinami T, Shen Y-C, Faraone SV, Tsuang MT: Family-based association study of markers on chromosome 22 in schizophrenia using African-American, European-American and Chinese families. *Am J Med Genet* 120B: 11-17, 2003

31) Takahashi S, Cui Y-H, Kojima T, Han Y-H, Yu S-Y, Tanabe E, Yara K, Matsuura M, Matsushima E, Nakayama J, Arinami T, Shen Y-C, Faraone SV, Tsuang MT: Family-based association study of the NOTCH 4 gene in schizophrenia using Japanese and Chinese families. *Biol Psychiatry* 54: 29-135, 2003

32) Takahashi S, Otsuki T, Tanabe E, Yara K, Kamioka M, Matsushima E, Matsuura M, Arinami T, Kojima T: Significant linkage to chromosome 22q for exploratory eye movement dysfunction in schizophrenia. *Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 123B: 27-32, 2003

33) 田辺英一, 高橋 栄, 屋良一夫, 小島卓也: 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

34) 立津政順: 私の分裂病. *臨床精神医学*, 10: 1309-1321, 1981

35) 屋良一夫, 高橋 栄, 田辺英一, 小島卓也: 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

36) Yu S, Takahashi S, Arinami T, Ohkubo T, Nemoto Y, Tanabe E, Fukura Y, Matsuura M, Han Y, Zhou R, Shen Y, Matsushima E, Kojima T: Mutation screening and association study of beta-adrenagic receptor kinase 2 gene in schizophrenia families. *Psychiatry Research* 125: 95-104, 2004

日本大学精神神経科学教室における生物学的研究

小島 卓也 多田 幸司

脳と精神の医学 15巻3号別刷

日本生物学的精神医学会

特集2：生物学的精神医学研究の現状と展望（3）

335-340

日本大学精神神経科学教室における生物学的研究

小島 卓也* 多田 幸司*

Key words : exploratory eye movement, schizophrenia, endophenotypic marker, classification of schizophrenia, serotonin, hippocampal CA, pyramial neuron

1. はじめに

当教室においては、ヒトを対象にした統合失調症に関する精神生理学的、画像診断的、分子遺伝学的研究と不安や抑うつに関するラットを使った薬理学的研究が行われている。それぞれについて紹介をしたい。

2. 統合失調症の客観的診断とその基盤に関する研究

1. 統合失調症研究についての基本的考え方

統合失調症の診断は心理学的面接によって把握された幻覚、妄想、自我障害その他の症状の組み合わせによってなされ、これがあれば診断できるという単一の症状はなく、さまざまな異種な統合失調症の集まりであるという考え方が主流になっている。一方、Rümke²⁸⁾は統合失調症患者を目の前にしたときに医師が感じる違和感を「プレコックス感」として診断に重要な特徴として指摘し、立津⁴⁰⁾は「対人反応の異常」を他の疾患と鑑別する上での重要な所見であると述べた。日常精

神科医が患者を前にして統合失調症の診断基準を用いる前に、あらかじめ「プレコックス感」の有無を感じていることが多く、これらは臨床において隠れた重要な情報になっている。このような実情を考えれば、「プレコックス感」「対人反応の異常」などの所見は、1) 単一の所見で統合失調症者を診断できる可能性、2) 統合失調症の認知機能の重要な障害を反映している可能性を示している。一方、統合失調症患者の特徴を客観的に抽出する試みとして精神生理学的研究が行われてきた。すなわち、追跡眼球運動、アンチサッケイド、探索眼球運動、閉眼時眼球運動、P 50, P 300, Continuous Performance Test (CPT)、反応時間などである。これらは多くの統合失調症患者で異常がみられるだけでなく、その健康な家族でも異常が認められ、素因を反映する指標であることがわかってきた。このことは、70~80%の統合失調症の発症に遺伝的要因が関与しているという臨床遺伝学的な報告と一致しており、素因の重要性が示唆される。また、最近の分子遺伝学的研究では臨床診断を指標にするのではなく、これらのマーカー (endophenotype) を用いて研究す

Biological Psychiatry in Department of Neuropsychiatry, Nihon University School of Medicine

* 日本大学医学部精神神経科学教室 [〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1] Takuya Kojima, Koji Tada : Department of Psychiatry, Nihon University School of Medicine. 30-1, Kamimachi, Ohyaguchi, Itabashi-ku, Tokyo 173-8610, Japan

【小島卓也 E-mail : kojima@med.nihon-u.ac.jp】

ることの重要性が指摘されており、現在の国際診断基準が素因をはじめとする成因的な情報を考慮していない問題点を示している。筆者らは臨床において隠れた重要な情報、「プレコックス感」「対人反応の異常」などの中にこそ統合失調症の病態解明の鍵があると考え、これを精神生理学的方法によって客観的に抽出し、統合失調症研究を進めている。

2. 統合失調症の視覚性認知機能障害

ものを見るときに予測や期待をもって見ようとする。すなわちある種の構えをもって自然に眼を動かし情報を得ようとする。そしてその情報で構えを修正し、また探索する。このような循環の中で知覚が起こるといふ (Neisser²²)。この構えは注意や能動性をもって対象に向かう態度と言い換えることができるが、注視点記録装置 (アイカメラ) を用いて外界に対する統合失調症の構えの特徴を調べた。その結果構えの特徴として、イ) 外界に対する積極性が乏しい、ロ) 指示などが加わり条件が変わっても構えが変わりにくい、ハ) 自己の行動を吟味・確認する (自己監視機能) ことが乏しい、ニ) 全体を見ようとせず部分に拘泥するの四つの特徴が抽出された³⁻⁶⁾⁹⁾¹⁵⁾²⁴⁾²⁹⁾³⁰⁾。このように統合失調症患者は外界に対する関与の仕方に特徴があり、統合失調症の認知機能障害の基盤をなしていると考えられる。またこの障害が「プレコックス感」「対人反応の障害」として我々精神科医に知覚されると推測される。

3. 探索眼球運動、追跡眼球運動と閉瞼時眼球運動の関係¹²⁾

探索眼球運動が外界に対する積極的構え、その中で反応的探索スコアは自己監視機能および対人反応を反映し、追跡眼球運動は不随意的注意、閉瞼時眼球運動は覚醒水準を反映するといわれている。統合失調症患者に3種類の眼球運動を記録したところ、反応的探索スコアは追跡眼球運動および閉瞼時眼球運動と相関していた。自己監視機能および対人反応がよいものほど、不随意的注意の障害が少なく、緊張が持続することなくくつろいだ状態になれることを示していた。

4. 統合失調症に視覚性認知機能障害はどの程度まで共通しているか

どの程度の数の統合失調症にこの障害が共通しているかを調べるために、四つの特徴をあらゆる指標を用いて国際診断基準による統合失調症とさまざまな非統合失調症について判別分析を行ったところ反応的探索スコアと注視点の運動数が選出され、統合失調症の約75%を統合失調症として判別 (感受性) し、約80%のさまざまな非統合失調症と健常者を非統合失調症として判別 (特異性) した⁷⁾¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁸⁾²⁹⁾。この際対象となる統合失調症に中核型統合失調症 (ある程度の陰性症状を認める統合失調症) がどの程度含まれているかによって感受性がかわってくるのがわかった。他の精神生理学的指標では判別結果の報告がなく探索眼球運動 (反応的探索スコア) が最も判別力が大きいと考えられる³³⁾³⁵⁾。

5. 認知機能障害と脆弱性素因

統合失調症の同胞、親について探索眼球運動を記録したところ⁸⁾³⁴⁾、対象健常者に比べて反応的探索スコアが低く、一度の親族に統合失調症がいるうつ病患者では親族に統合失調症がいないうつ病患者に比べてこのスコアが低いことがわかった⁴¹⁾。また一卵性双生児でペア同士の反応的探索スコアが近似していること¹⁰⁾、症状のある急性期と症状が消退した時期のスコアが変わらないことから²³⁾このスコアは統合失調症の症状ではなく素因を反映することがわかった⁸⁾²⁰⁾。

6. 視覚性認知障害を用いた統合失調症の連鎖解析

統合失調症という臨床診断のかわりに、反応的探索スコア (反応的探索時の運動数) を用いて連鎖解析を行ったところ、22番、6番、9番、16番の染色体で連鎖の可能性が認められ、とくに探索眼球運動の基盤になる遺伝子が22番染色体にあることを突き止めた³⁸⁾。その後22番染色体では5遺伝子の多型において探索眼球運動との関連が示唆された。感受性遺伝子の同定を試みている³⁶⁾³⁷⁾⁴²⁾。

7. 眼球運動課題時の中枢神経回路網の研究

統合失調症の視覚性認知機能障害が特徴的であることから、この課題に類似した課題を施行中の局所脳血流の状態を調べれば統合失調症の中枢神経回路網の異常を知ることができると考え、機能的核磁気共鳴映像装置 functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) を用いて種々の検査を行っている¹⁶⁾¹⁷⁾¹⁹⁾²⁵⁾。アンチサクケイド課題、探索眼球運動課題で視床の低賦活を認めた²⁶⁾²⁷⁾。皮質の賦活については課題によって低賦活、過剰賦活を認めた。また追跡眼球運動課題と注意喚起追跡眼球運動課題（フラッシュの数を数えさせる）では、健常者では右半球の眼球運動中枢が賦活されるが、統合失調症では賦活が低下していた。眼球運動の中枢と注意の中枢が重なっていることがわかってきているが、統合失調症では視床を含めた眼球運動中枢の不均衡がみとめられ、とくに視床が重要な役割を果たしている可能性が高まっている。反応的探索スコアにより近い課題で fMRI 検査を行っているところである。

8. 反応的探索スコアを用いた臨床分類

診断基準を用いて診断される統合失調症に異種性があることが推測される。そこで、素因を反映し、遺伝学的、生理学的基盤をもち、約70%の統合失調症に異常を認める反応的探索スコアを用いて、統合失調症を分類すると、家族性統合失調症、陰性症状をもつ孤発性統合失調症において反応的探索スコアが低くこれらは中核型統合失調症に分類され、寛解型統合失調症、遅発型統合失調症³⁹⁾、急性精神病の遷延型（非定型精神病）¹⁾などはこのスコアが高く、辺縁型統合失調症に分類された¹⁰⁾。今後は成因的視点に基づいた分類が必要になってくるだろう。

9. 統合失調症診断装置の開発と臨床応用

以上の研究結果から、探索眼球運動を用いて簡便に測定、診断できる装置を試作した。検査、計測、診断が自動的にでき、検査開始から約10分間で診断できる装置を開発し、特許申請した。これを用いて幅広く臨床応用するため、データペー

スをつくる目的で、国内の多数の施設と共同研究を行っている。

3. 海馬におけるセロトニンの役割についての薬理学的研究

薬理研究班では、無麻酔、無拘束下のラット海馬 CA1 領域における海馬錐体細胞の単一ニューロンの発火活動を、可動性の細胞外電極を用いて記録し、セロトニン (5-HT) 作動薬、抗うつ薬、5-HT 拮抗薬などの影響や不安状況における発火頻度の変化について調べてきた。海馬錐体細胞は麻酔下では、発火活動が極端に低下するため、発火活動を調べるためには無麻酔、無拘束下で実験を行う必要がある。しかし、この方法は技術的な煩雑さ、困難さがあることから薬理学的研究方法としては海外の施設でもほとんど行われていない。

これまでに、抗不安作用のある 5-HT_{1A} 作動薬および³¹⁾、抗うつ作用、抗不安作用を併せ持つ選択的 5-HT 再吸収阻害薬 (SSRI) が無麻酔、無拘束下で海馬 CA1 領域の錐体細胞の発火頻度を減少させること。また、PCPA による 5-HT の枯渇および選択的 5-HT_{1A} 拮抗薬 WAY 100635 が海馬錐体細胞の発火頻度を増加させることを見出し²⁾、覚醒-安静時には内因性の 5-HT は海馬錐体細胞を抑制していることを報告した。さらに、恐怖刺激で条件付けされたすくみ行動中に、海馬錐体細胞の発火頻度が減少すること、この抑制作用が 5-HT_{1A} 受容体を介したものであることを見出し内因性の 5-HT は海馬錐体細胞の発火活動をストレス下でさらに抑制し細胞保護的に働くことなどを見出してきた³²⁾。

また、海馬には 5-HT_{1A} 受容体およびグルココルチコイド (GC) 受容体が密に分布し、5-HT 系神経伝達と GC 受容体-視床下部-下垂体-副腎 (HPA-axis) 系は相互に関与し合っている。5-HT 神経系の機能低下が示唆されるうつ病では血中のコルチゾール値がしばしば増加し、デキサメサゾンによるコルチゾールの抑制が欠落していることが知られている。また、ラットではコルチコステロン投与によって海馬 5-HT_{1A} 受容体を介した神経伝達が低下することが明らかにされてい

る。これらの先行研究をふまえ、海馬における5-HTの役割を探る研究の一環として、ストレスホルモンであるコルチコステロンの急性投与が5-HT_{1A}受容体作動薬およびSSRIの海馬錐体細胞の発火抑制作用に及ぼす影響を調べた。その結果、コルチコステロンの急性投与が5-HT系薬剤の海馬錐体細胞の発火抑制作用を阻害することを見出した。このことはストレスホルモンが神経保護作用に働く5-HTの働きを減弱させることを示唆している。現在、ストレスホルモンの海馬の機能に与える影響について行動薬理学的実験を進めている。

4. おわりに

当教室は臨床教室であり、臨床と関連づけながら研究をすすめている。統合失調症に関する研究は診断や臨床分類に関する貢献を視野に入れ、実験薬理学的研究では不安や抑うつ病態、薬物療法に対する寄与を考えている。

文 献

- 1) 深津尚史, 深津栄子, 関根建夫, 他 (2001) 非定型精神病の探索眼球運動所見. 精神医学 43 : 1297-1304
- 2) Kasamo K, Suzuki T, Tada K, et al (2001) Endogenous 5-HT tonically inhibits spontaneous firing activity of dorsal hippocampus CA1 pyramidal neurons through stimulation of 5-HT_{1A} receptors in quiet awake rat : in vivo electrophysiological evidence. Neuropsychopharmacol 24 : 143-151
- 3) Kojima T, Matsushima E, Iwama H, et al (1986) Visual perception process in amphetamine psychotics and schizophrenics. Psychopharmacol Bull 22 : 768-777
- 4) Kojima T, Potkin S, Kharazmi H, et al (1989) Limited eye movements in chronic schizophrenic patients. Psychiat Res 28 : 307-314
- 5) Kojima T, Matsushima E, Nakajima K, et al (1990) Eye movement in acute, chronic and remitted schizophrenics. Biol Psychiat 27 : 975-989
- 6) Kojima T, Matsushima E, Ando K, et al (1992) Exploratory eye movements and neuropsychological tests in schizophrenic patients. Schizophrenia Bulletin 18 : 85-94.
- 7) 小島卓也, 松島英介, 太田克也, 他 (1994) 眼球運動による精神分裂病の診断. 精神医学レビュー別巻, 12-18
- 8) 小島卓也, 松島英介 (1999) 精神分裂病のハイリスク群と脆弱性—探索眼球運動による検討—. 脳と精神の医学, 10 : 153-156
- 9) 小島卓也, 松島英介 (2000) 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. 精神神経誌 102 : 445-458
- 10) Kojima T, Matsushima E, Ando K (2000) Eyes and the mind - Psychophysiological approach to psychiatric disorders through visual and ocular functions, Japan Scientific Societies Press and Karger, Tokyo
- 11) Kojima T, Matsushima E, Toru M, et al (2001) Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia -A WHO multi-center study. Schizophr Res 52 : 203-213
- 12) Kojima T, Matsushima E, Nakajima K, et al (in press) Eye movements in schizophrenia -Relationships among eye movements under closed-eye, pursuit, and exploratory conditions., Psychiatry Research
- 13) Matsushima E, Kojima T, Ohbayashi S (1992) Exploratory eye movements in schizophrenic patients and patients with frontal lobe lesions. Eur Arch Psychiatry Clin Neuroscience 241 : 210-214
- 14) Matsushima E, Kojima T, Ohbayashi S, et al (1998) Exploratory eye movements dysfunction in patients with schizophrenia ; Possibility as a discriminator for schizophrenia. Journal of Psychiatry Research 32 : 289-295
- 15) Moriya H, Ando K, Kojima T, et al (1972) Eye movements during perception of pictures in chronic schizophrenics. Folia Psychiatr Neurol Jpn 26 : 189-199
- 16) Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T, et al (2002) Influence of arousal level for func-

- tional magnetic resonance imaging (fMRI) study : simultaneous recording of fMRI and electroencephalogram. *Psychiatry Clin Neurosci* 56, 289-290
- 17) Matsuda T, Matsuura M, et al (in press) Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades : cortical and subcortical networks *Psychiatry Research : Neuroimaging*
- 18) Matsukawa Y, Takahashi S, Aoki M, et al (2002) Patients with systemic lupus erythematosus show a normal responsive search score in exploratory eye movement analysis : comparison with schizophrenia. *Ann Rheum Dis* 61 : 7484-750
- 19) 松浦雅人, 松田哲也, 大久保起延, 他 (2001) 精神分裂病の眼球運動異常と機能的MRI. *臨床脳波* 43 : 767-773
- 20) Mikami T, Naruse N, Fukura Y, et al (2003) Vulnerability to schizophrenia in methamphetamine psychosis -using exploratory eye movements. *Psychiatry Clin Neurosci* 57 ; 433-400
- 21) Nakamura M, Matsushima E, Ohta K, et al (2003) Relationship between attention and arousal level in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 57 : 472-477
- 22) ナイサーU : 認知の構図 (古崎 敬, 村瀬 訳 : Cognition and Reality). サイエンス社, 東京 1978
- 23) Obayashi S., Matsushima E, Okubo Y, et al (2001) Relationship between exploratory eye movements and clinical course in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 251 : 211-216
- 24) Obayashi S, Matsushima E, Ando H, et al (2003) Exploratory eye movement during the Benton Visual Retention Test : characteristics of visual behavior in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 57 : 409-415
- 25) 大久保起延, 小島卓也, 松田哲也, 他 (2001) 眼球運動課題遂行時の局所脳血流-fMRIを用いて. *脳と精神の医学* 12 (2) : 119-125
- 26) 大久保起延, 松浦雅人, 松田哲也, 他 (2003) 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
- 27) 大久保起延, 大久保博美, 松浦雅人, 他 (2003) 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
- 28) Rümke HC (1958) Die klinische differenzierung innerhalb der Gruppe der Schizophrenien. *Nervenarzt* 29 : 49-53
- 29) 島藺安雄監修, 安藤克巳, 安藤晴延, 小島卓也編集 (1991) 眼とこころ-眼球運動による精神疾患へのアプローチ 創造出版, 東京
- 30) 諏訪 浩, 松島英介, 小島卓也, 他 (1991) アイマーク・レコーダーを用いた精神分裂病の視覚性認知障害に関する研究. *精神医学* 33 : 697-704
- 31) Tada K, Kasamo K, Ueda N, et al (1999) Anxiolytic 5-hydroxytryptamine 1A agonists suppress firing activity of dorsal hippocampus CA1 pyramidal neurons through a post-synaptic mechanism : single-unit study in unanesthetized, unrestrained rats. *J Pharamcol Exp Ther* 288 : 843-848
- 32) Tada, et al (2004) Endogenous 5-HT inhibits firing activity of hippocampal CA1 pyramidal neurons during conditioned fear stress-induced freezing behavior through stimulating 5-HT_{1A} receptors. *Hippocampus* 14 : 143-147
- 33) 高橋 栄 (1995) 精神生理学的検査を用いた精神分裂病患者と非分裂病患者の判別の試み. *日大医学雑誌*, 54 : 785-804
- 34) Takahashi S, Tanabe E, Yara K, et al (in press) Exploratory eye movements in schizophrenic patients and their siblings. : *Psychiatry Research*
- 35) Takahashi S, Tanabe E, Sakai T, et al (in press) T. The relationship between exploratory eye movements, P 300, and reaction time in schizophrenia. *Psychiatry Research*
- 36) Takahashi S, Cui Y-H, Kojima T, et al (2003) Family-based association study of markers on chromosome 22 in schizophrenia using African-American, European-American

- and Chinese families. *Am J Med Genet* 120 B : 11-17
- 37) Takahashi S, Cui Y-H, Kojima T, et al (2003) Family-based association study of the NOTCH 4 gene in schizophrenia using Japanese and Chinese families. *Biol Psychiatry* 54 : 29-135.
- 38) Takahashi S, Otsuki T, Tanabe E, et al (2003) Significant linkage to chromosome 22 q for exploratory eye movement dysfunction in schizophrenia. *Am J Med Genet Part B (Neuropsychiatric Genetics)* 123 B : 27-32
- 39) 田辺英一, 高橋 栄, 屋良一夫, 他 (1997) 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.
- 40) 立津政順 (1981) 私の分裂病. *臨床精神医学*, 10 : 1309-1321
- 41) 屋良一夫, 高橋 栄, 田辺英一, 他 (1999) 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
- 42) Yu S, Takahashi S, Arinami T, et al (2004) Mutation screening and association study of beta-adrenagic receptor kinase 2 gene in schizophrenia families. *Psychiatry Reseach* 125 : 95-104

眼球運動

小島 卓也・福良 洋一・高橋 栄

臨床精神医学 2004 年増刊号 別刷

アークメディア

VI 生理機能検査

6. 眼球運動

小島 卓也・福良 洋一・高橋 栄

Key words: eye movement, smooth pursuit eye movement, closed eye eye movement, anti-saccade, exploratory eye movement

1 はじめに

眼球運動は事象関連電位などとともに、精神生理学的な指標の代表とされている。眼球運動にはさまざまなものがあり、眼を閉じているときの閉眼時眼球運動、眼を開いているときの開眼時眼球運動に分けられる。開眼時の眼球運動には、振り子状に動く指標を見る際の追跡眼球運動、素早く動く指標を見る際の反射性サッケード、指標と対称の位置を見るアンチサッケード、提示された図を指示に従って自発的に見る際の注視点の動き（探索眼球運動）などである。これらの眼球運動は視覚性認知機能を反映し、特に統合失調症で異常が認められている。本稿においてはこれらの眼球運動の検査法の概要と臨床的意味についてふれてみたい。

2 閉眼時眼球運動

眼を閉じているときにも眼球は動いている。島藪と安藤克巳ら³⁴⁾は、眼球の動きの速度と大きさが精神状態、特に緊張や眠気などの覚醒水準と関連することを報告した。

閉眼時眼球運動 (closed eye eye movement; CEEM) は、防音の部屋で安楽椅子に座らせ、脳波計で眼球電図 (electrooculogram; EOG) を用いて記録する。電極は両眼角の外方に装着し水平方向の動きを記録し、右または左の上眼瞼および下眼瞼の上・下方に電極を装着して上下方向の眼球

運動を記録する。眼球運動の遅い成分の波形の歪みを最小限にするために、3.0の長時定数を用いる。最初に左右10度ずつの光点を見させてキャリブレーションを行う。閉眼させて記録開始後15分間の水平方向の眼球運動を記録し、15分後に刺激を与えてその反応をみる。水平方向の眼球運動を判定し、上下方向の眼球運動はまばたきなどの動きのチェックに用いる。個々の眼球運動は、島藪ら³⁴⁾の基準に従い視察的に解析する。記録紙上、基線から頂点までの立ちあがり時間が250 msec未満の速い眼球運動をR (rapid eye movement) 群、250 msec以上の遅い動きをS (slow eye movement) 群とする。さらに振幅から、R群のうち視覚度で1°以上3°未満をrタイプ、3°以上をRタイプと分類し、S群のうち1°以上3°未満をsタイプ、3°以上をSタイプと分類する。

データの解析は、記録開始後5分間と、10～15分までの各5分間のうち、それぞれ視察的に最も平均的と思われる1分間について計測する。前者を「検査開始時」、後者を「安静時」記録とする。15分後に刺激を与えた場合は、刺激直前と比べて「刺激後の反応」を評価する。それぞれについて4タイプの眼球運動の出現個数を計測する。

図1に閉眼時眼球運動の実例を示す。

島藪ら³⁴⁾、Shimazonoら³³⁾は、健常者では閉眼し、安静にしていると、はじめはRタイプの動きが多く、その後Rタイプが減ってrタイプが中心になり、10分経過した頃 (安静時) にはrタイ

Eye movement and schizophrenia

KOJIMA Takuya, FUKURA Yoichi and TAKAHASHI Sakae

日本大学医学部精神神経科学教室 [〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町30-1]

統合失調症患者 (33歳, 男性)

EOG (H)

健常者 (41歳, 男性)

EOG (H)

図1 閉眼時眼球運動の実例

EOG (H) は水平方向の眼球を表す。統合失調症では、小さく速い動きrタイプが繰り返し出現し、健常者では小さな遅い動きsタイプが出現している。(文献38より)

プも少なくなり、かわってsタイプの眼球運動が多くなっていく。さらに眠気が出現してくるとSタイプがみられるようになると報告した。さらに、統合失調症患者では、安静状態でもrおよびRタイプの眼球運動が頻繁に出現し、sおよびSタイプの動きは出現しにくいことを初めて観察し報告した。小島¹²⁾は、健常者に反復音刺激を与え慣れの状態を観察した。音刺激に対してはじめはRタイプが多く出現するが、すぐに慣れてs, Sタイプの眼球運動が出現するが、統合失調症では刺激に慣れにくく、R, rタイプの動きが減少しにくく、s, Sタイプが出現しにくいことを観察した。

健常者では刺激や場面に反応し、緊張するが(R群の出現・増加)、すぐに慣れて(sタイプ, Sタイプの出現)覚醒水準が「緊張—くつろぎ—緊張」というように柔軟に変動する。一方、統合失調症患者では、環境や刺激に対して柔軟な覚醒水準の変動がみられず、比較的高い覚醒水準が持続する状態が(R群が持続, S群が出現しにくい)続くと考えられる。統合失調症の認知障害の背景には、このような覚醒水準の障害、いわゆる過覚醒状態²⁹⁾が認められる。

3 追跡眼球運動

追跡眼球運動(滑動性追跡眼球運動 smooth pursuit eye movement; SPEM)についてはDiefendorfとDodge²⁾が1908年に早発性痴呆患者(統合失調症患者)で記録し、麻痺性痴呆患者、躁うつ病患者、てんかん患者、健常者に比較して拙劣であることを観察した。その後Holzmanら⁸⁾が1973年

に彼らの結果を確認し、次々に研究を発表して以来多くの研究が行われている^{9~11,21,32)}。現在、追跡眼球運動の検査はHolzmanらの方法に準じたものが報告されている。ここではHolzmanらの追跡眼球運動の方法をまず紹介する。

検査装置は、infrared reflected light system(虹彩と強膜の赤外線吸光度の差から眼球の位置を計測する装置)が接続されたコンピュータからなる。コンピュータには追跡眼球運動検査のためのソフトウェアがインストールされている。このソフトウェアによって、刺激の呈示および眼球運動の検出と記録が自動的に行われる。刺激は、被検者の眼前のCRT上に、0.4 Hzで左右10°(計20°)に単振動する光点として表示される。刺激呈示時間は30秒である。この標的を追跡している際の水平方向の眼球運動をinfrared reflected light systemで記録する。

記録されたデータは、解析用としてコンピュータ上に保存される。ソフトウェアを用いて自動的に解析し、滑動性追跡眼球運動に混在する衝動性眼球運動(saccadic eye movement; SEM)が検出され、同時に平均ゲインなども算出される。さらに、この衝動成分は、① catch up saccades (CUS), ② backup saccades (BUS), ③ square-wave jerks (SWJ), ④ anticipatory saccades (AS)などに分類される。

一般的にはinfrared reflected light systemではなく、脳波計によるEOGを用いて追跡眼球運動を記録する場合もある。時定数は1.5ないし3.0とすることが多い。筆者らは時定数3.0を用いて記録している。

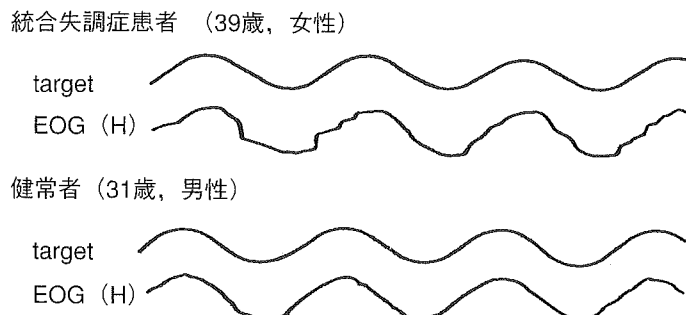


図2 追跡眼球運動の実例

Target: 左右に振り子状に動く光点指標。EOG (H): 水平方向の眼球運動。統合失調症患者では衝動成分が混入し、拙劣な追跡波形を示すが、健常者では滑らかな追跡波形を示す。(文献38より)

図2に追跡眼球運動の検査結果の実例を示す。

追跡眼球運動障害 (eye tracking dysfunction; ETD) 率は統合失調症全体では77.8%^{8,9)}, 躁うつ病16.7~22%, 非精神病0~21%, 健常者8.3~12.1%⁸⁻¹⁰⁾である。その後Holzmanら⁹⁾は統合失調症者の家族の追跡眼球運動を調べ、統合失調症者の家族の44~50%に追跡眼球運動の障害を認め、非統合失調症者の家族の4.8~10.5%との間に有意差があることを報告し、追跡眼球運動障害が統合失調症の素因を反映すると考えた。また、第6染色体短腕 (現在、統合失調症の病因領域として注目されている場所の1つ) と追跡眼球運動障害の連鎖が発見され¹⁾, この障害が統合失調症の遺伝要因と関係している可能性が示唆された。

4 アンチサッケード

1988年に福島ら³⁾は、統合失調症にアンチサッケード (anti-saccade) の障害が認められることを報告した。福島らの方法について述べる。

被検者を暗室内で椅子に座らせ、課題を施行している際のEOGを脳波計によって記録する [最近では、EOGではなくinfrared system (原理はHolzmanらのものとほぼ同じ) を使用することも多い]。アンチサッケード課題は、被検者の眼前に設置した3つの発光ダイオード (light-emitting diode; LED) を用いる。LEDは横方向に直線状で等間隔におかれ、まず中央のLEDを注視点とする。左右のLEDは、注視点より12°の等間隔で設

置する。

はじめに注視点が数秒間点灯する。次に、注視点が消えると同時に左右どちらかのLEDが数ミリ秒点灯する。被検者は、点灯したターゲットではなく、その反対側の同じ位置をみるように目を動かさなければならない。この課題を試行している際のEOGデータとLEDシグナルをサーマルアレイで再生しながらデータレコーダに保存する。また、これと同時に、AD変換してコンピュータ内にも保存する。

コンピュータディスプレイ上に再生された眼球運動とLEDの状態をもとにし、試行の誤り (ターゲット側に目を動かした試行)、サッケードの潜時などを視察的に測定する。試行の誤りに関しては、コンピュータディスプレイ上でタイムスケールを大きくして再生し、視察判定の正確性を向上させている。また、潜時の解析の際には、ディスプレイ上で眼球運動を拡大して表示し、カーソルをあてて計測している。

図3にアンチサッケードの検査結果の実例を示す。統合失調症患者では点灯した指標と同じ方向を見るという誤りが多い。

福島らは、アンチサッケード課題において、統合失調症患者では試行時のエラーが多いこと、サッケードの潜時が延長していることを報告した³⁻⁵⁾。また、Thakarら⁴⁾も同様の報告をしている。さらに、福島ら^{4,6)}は、これらの異常が躁うつ病、神経症およびParkinson病では認められないことも報告している。また、統合失調症のアン