

図3 アンチサッケードの実例

統合失調症患者の失敗例を示す。上段がEOG，中段(CL)が注視点，下段(LL)が左側のLEDである。矢印がアンチサッケードである。左側のLEDが点灯した後，被検者は点灯した方向と同側を見てしまっている（文献3より）

チサッケード障害とCTスキャンとの関係を見ると，アンチサッケードの障害がみられる統合失調症患者では，障害のない患者に対してより高率な割合で前頭葉の萎縮が認められた^{3,4)}。これらの結果により，福島らはアンチサッケードの障害は統合失調症の前頭葉機能異常⁶⁾と関連していると述べている。最近では，アンチサッケード施行時の機能的磁気共鳴画像(fMRI)を記録した研究がある²³⁾。また，統合失調症の家族でも障害を認めたという報告があり，統合失調症の素因を反映すると考えられるが，否定する報告もある²²⁾。そして，アンチサッケードと事象関連電位の1つのP50を組み合わせて連鎖解析し，22染色体で連鎖がみつかったという報告もある²⁸⁾。

5 探索眼球運動

探索眼球運動検査はMoriyaとKojimaら²⁶⁾によって開発された。彼らは手製のアイカメラ装置を作成し，統合失調症患者に横S字型の図や絵図を見せているときの注視点の動きを記録したところ，健常者に比較して注視点の動きが少なく，動く範囲も狭いことを見つけた。その後Kojimaら¹³⁾は横S字型の標的図と一部異なった図を提示し，比較照合課題を施行中およびその後の念押し課題時の注視点の動きを調べ，念押し課題時の注視点の動き(反応的探索スコア)が，統合失調症で特徴

的に低値であることを報告した。検査の概略を示す。

静かな暗い部屋で被検者を椅子に座らせて，頭部にnac-VIII型アイマークレコーダ(赤外線を角膜にあて，角膜上にできる赤外線像を検出することにより眼球の位置を計測する装置)を装着させる。頭自体の動きによる誤差を防止するために，被検者の顎を顎台にのせ，固定する。スライドプロジェクタを用い，150 cm前方に置かれた100 cm四方のスクリーン上に，横S字図形を幅90 cm×高さ75 cm(水平視角度33°，垂直視角度27.5°)になるように呈示する。そして，この図形を被検者が見ている際の注視点の動きを，アイマークレコーダを通してビデオテープに記録する。検査は図4の3種類(a, b, c)の刺激を用いて以下の手順で行う。

(1)「まず始めに，スクリーン上にある図形を映しますので，自由に見てください」と指示し，標的図(図4-a)を15秒間呈示する。

(2)「次にこれから見ていただく図形を後で描いてもらいますので，そのつもりで見てください」と指示し，再度標的図を15秒間呈示する。

(3) この標的図をスクリーンから消して，思い出させながら紙に描かせる。

(4) (i)「次にまた図形を映しますが，今度は先ほど絵を描いていただいた時に見ていた図形と，これから見ていただく図形が同じか，違うか，後

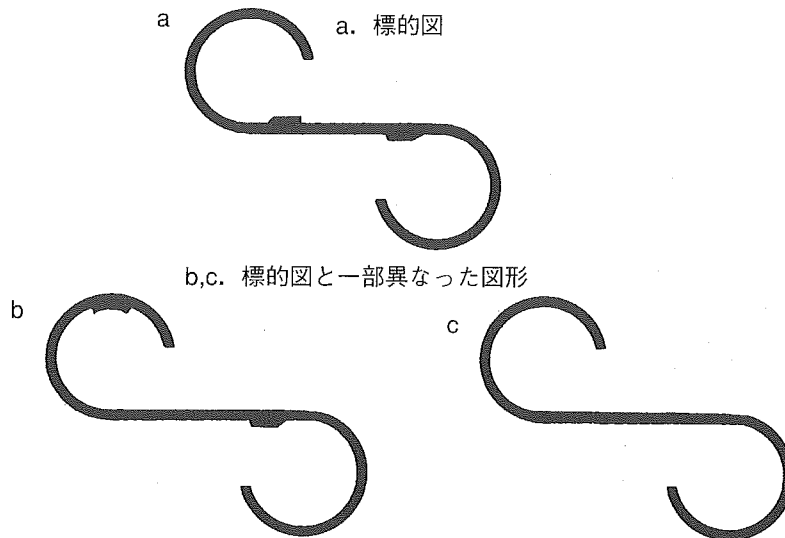


図4 探索眼球運動検査に用いる刺激図形

最初に標的図(a)を呈示し、次に標的図と一部異なった図(b,c)を含めた3枚の図を1枚ずつ順に呈示して比較・照合課題を施行する。

で質問しますのでそのつもりで見てください」と指示し、標的図と突起の位置が一部異なった図(図4-b)を15秒間呈示する。

(ii) 呈示し終わった直後に、そのまま図(図4-b)を見せながら標的図との異同を質問する。さらに、被検者が「違う」と答えた場合は、どこが違うか質問する(ここまでが再認にあたる)。

(iii) 質問に対する答えが出つくした後で、引き続いてこの図(図4-b)を見せながら「他に違いがありませんか?」と念押しの質問をする。そこで被検者が標的図との違いを指摘した場合には、その後でさらに「他に違いはありませんか?」と尋ね直し、被検者が「ありません」または「わかりません」と答えるまで続ける。

(5) 標的図と同じ図を呈示し、(4)の(i)～(iii)と同じ課題を施行する。

(6) 標的図から2つ突起をなくした図(図4-c)を呈示し、(4)の(i)～(iii)と同じ課題を施行する。

(7) 「最後に図形を映しますが、今度はこれから見ていただく図形をまた描いてもらいますから、そのつもりで見てください」と指示し、標的図と同じ図を15秒間呈示する。

(8) この標的図をスクリーンから消し、思い出させながら最初とは別の紙に描かせる。

(2), (3), (7), (8) は記銘課題, (4), (5), (6) は

比較照合課題および念押し課題である。

上記のように施行された検査のビデオ記録をもとに注視点の動きを専用のソフトウェアで半自動的に解析する。現在では非接触性アイカメラを用いた探索眼球運動の自動解析装置を開発し(統合失調症診断装置)、臨床応用している²⁰⁾。

以下に、解析する指標とその詳細を列記する^{7,38)}。

1) 記銘課題時の要素的指標(検査順序(2)の際の記録を解析)

(i) 運動数: 注視点の個数。

(ii) 総移動距離: それぞれの注視点間の距離を測定して、個々の移動距離を求め、それらを総加算したもの(単位はcm)。

2) 比較照合課題後の念押し課題時の指標(検査順序(4), (6)の際に最後の念押しの質問をした直後の5秒間の注視点の動きを解析)

(i) 要素的指標

① 反応的探索時の運動数(検査手順(4), (6)の(iii))の5秒間の注視点の個数。

② 反応的探索時の総移動距離(検査手順(4), (6)の(iii))の5秒間の注視点間の距離を測定して、個々の移動距離を求め、それらを総加算したもの(単位はcm)。

(ii) スコア指標

① 反応的探索スコア(検査順序(4), (6)の際の

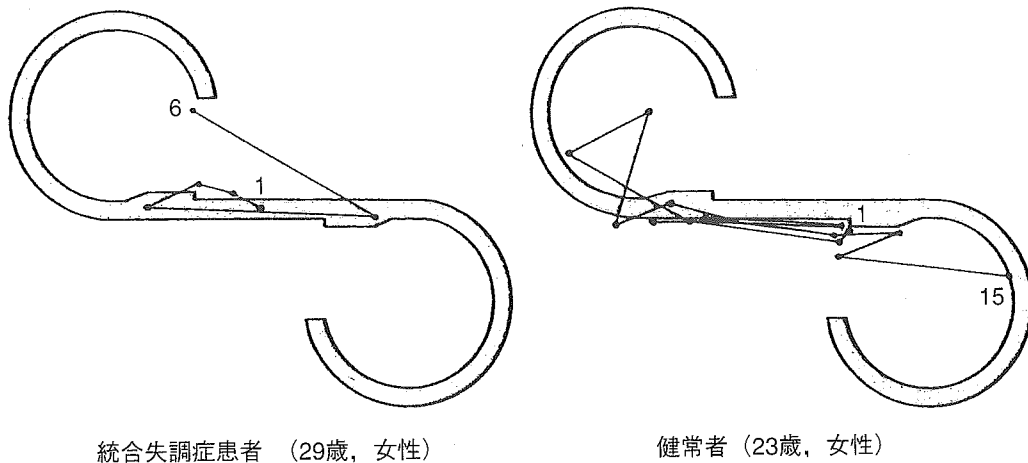


図5 記銘課題時の探索眼球運動の実例

記銘課題15秒の内の最初の5秒間の記録である。図中の数字は始点と終点を表す。左側の統合失調症患者では注視点の動きが少なく、動く範囲も狭い。右側の健常者では注視点の動きが多く、動く範囲も広い。(文献38より)

記録を解析：比較照合課題後の念押し課題時）：標的図と一部異なった図(図4-b, c)を呈示し、標的図と違うか、またどの部位が違うかを質問し、答えが出つくした後で「他に違いはありませんか?」と念押しの質問をした時(検査手順(4), (6)の(iii))の5秒間に図6に示したように注視点が及んだ領域数の合計。

図6に反応的探索スコアおよび反応的探索時の運動数の実例を示す。現在までの研究で、統合失調症患者では、健常者に比べて、①記銘課題時において、運動数が少なく、総移動距離が短いこと、②比較照合課題後の念押し課題時の反応的探索スコアが低値を示すことがわかっている^{14,15,19)}。

特に、反応的探索スコアの異常は他の精神神経疾患^{18,35)}(気分障害患者^{43,44)}、覚醒剤精神病患者²⁷⁾、側頭葉てんかん患者、前頭葉損傷患者²⁴⁾、パーキンソン病患者)では認められず^{18,35)}、統合失調症に特異的であると考えられている。また、反応的探索スコアが検者と被検者のやりとりの中で記録され、自動的に自己の答えを確認する行動を表していることから、このスコアが低いことは立津⁴²⁾が統合失調症患者で指摘している「打てば響くような対人反応の乏しさ」と関連していることが示唆される。このことは、対人反応のよい覚醒剤精神病患者が幻覚、妄想があるにもかかわらず高スコアを示すことから裏づけられる。言い換えれば、精神科医が診断の際に感じている「統

合失調症らしさ」³¹⁾を客観化、数量化しているものと考えられる。一方、探索眼球運動を用い、種々の条件で検査を行った結果^{17,30,36)}、①外界に対する積極的な構えが乏しい(記銘課題の運動数の低値など)、②条件が変化してもそれに応じた構えの変化がみられない(後で描いてもらうのでよく見るようになどの指示に反応しない)、③自己の行動を吟味確認する機能(自己監視機能)が乏しい(反応的探索スコア)、④全体を見ずに部分にこだわるという4つの特徴が抽出されており、認知機能障害の特徴を表している。さらに、これまでの探索眼球運動を用いた統合失調症の家族研究や双生児研究から¹⁶⁾、反応的探索スコアは素因依存的な指標(trait maker)^{18,35)}であることがわかっている。

また、最近の研究では探索眼球運動を指標とした統合失調症の連鎖解析で、反応的探索時の運動数を指標にして22番染色体長腕の特定の領域において連鎖が認められた^{39,40)}。また、反応的探索時の運動数を含む指標で統合失調症、うつ病患者、健常者を判別したところ、反応的探索スコア、反応的探索時の運動数を含む指標で高い判別率が得られ、反応的探索スコアの量的指標である反応的探索時の眼球運動数も判別に重要であることがわかった⁷⁾。

比較照合課題後の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、約

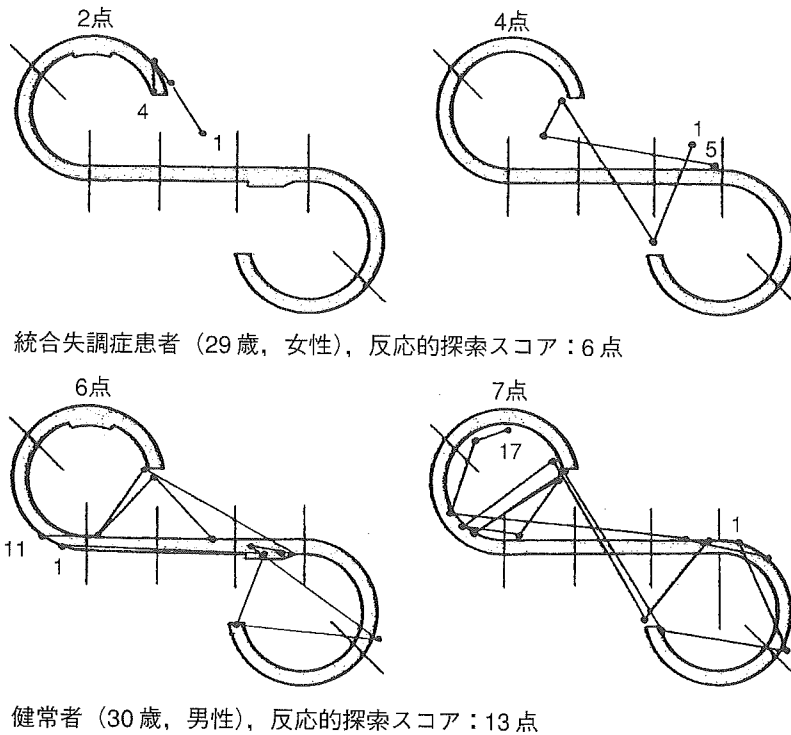


図6 念押し課題時の注視点の動き (反応的探索スコアと反応的探索時の運動数)

「他に違いはありませんか」と念押しの質問をした際の5秒間の注視点の動きをスコア化した。図のように分けた7領域のうち注視点が及んだ領域数を反応的探索スコアとする。標的図と一部異なった図2枚について計測する。合計14点が満点となる。図中の数字は始点と終点である。上段の統合失調症患者では、質問に対して「ありません」と答えながら、反応的な注視点の動きが少ない。スコアは2点と4点で合計6点と低い値である。反応的探索時の運動数は4個と5個で9個となる。これに対して下段の健常者では「違いはありません」と答えながら、図形を再度確認するような注視点の動きがみられる。スコアは合計13点と高い。反応的探索時の運動数も11個と17個の合計28個と多い。(文献38より)

75%の感受性と約80%の特異性で統合失調症を非統合失調症から判別し^{25,37)}、これらを用いて統合失調症の補助診断装置の開発が行われている²⁰⁾。

6 おわりに

開眼時には視覚情報を処理するためには最も鮮明な像が得られる中心窩に像を結ばなければならず、この目的のために眼球運動が生じる。したがって眼球運動の解析は視覚情報の処理の仕方、視覚的認知機能の様態を明らかにできる。一方、閉眼すれば覚醒水準を抽出することができる。これらの指標によって統合失調症の病態を多面的・統合的に描出でき、臨床応用が期待される。

文献

- 1) Arolt V, Lencer R, Nolte A et al : Eye tracking dysfunction is a putative phenotypic susceptibility marker of schizophrenia and maps to a locus on chromosome 6p in families with multiple occurrence of the disease. *Am J Med Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 67 : 564-579, 1996
- 2) Diefendorf AR, Doge R : An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain* 31 : 451-489, 1908
- 3) Fukushima J, Fukushima K, Chiba Tanaka S et al : Disturbance of voluntary control of saccadic eye movements of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 23 : 670-677, 1988a
- 4) Fukushima J, Fukushima K, Chiba T et al : Voluntary control of saccades in schizophrenics. *EEG J* 70 : 117-118, 1988b

- 5) Fukushima J, Fukushima K, Morita N et al : Further analysis of the control of voluntary saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 28 : 943-958, 1990
- 6) Fukushima J, Fukushima K, Miyasaka K et al : Voluntary saccadic eye movement in patients with frontal cortical lesions and parkinsonian patients in comparison with that in schizophrenics. *Biol Psychiatry* 36 : 21-30, 1994
- 7) 福良洋一, 田邊英一, 屋良一夫ほか : 探索眼球運動を用いた統合失調症患者と非統合失調症患者の判別. *日大医学雑誌* 63 : 216-222, 2004
- 8) Holzman PS, Proctor LR, Hughes DW : Eye tracking patterns in schizophrenia. *Science* 18 : 179-181, 1973
- 9) Holzman PS, Proctor LR, Levy DL et al : Eye-tracking dysfunctions in schizophrenic patients and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 31 : 143-151, 1974
- 10) Holzman PS, Soloman C, Levin S et al : Pursuit eye movement dysfunctions in schizophrenia; Family evidence for specificity. *Arch Gen Psychiatry* 41 : 136-139, 1984
- 11) Holzman PS, Kringlen E, Levy DL et al : Smooth pursuit eye movement in twins discordant for schizophrenia. *J Psychiatry Research* 14 : 111-120, 1978
- 12) 小島卓也 : 内因性うつ病患者の閉瞼時眼球運動に関する研究—慢性分裂病患者, 神経症患者, 正常者との対比—. *精神誌* 74 : 511-535, 1972
- 13) Kojima T, Matsushima E, Iwama H et al : Visual perception process in amphetamine psychotics and schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 22 : 768-777, 1986
- 14) Kojima T, Matsushima E, Nakajima K et al : Eye movement in acute, chronic and remitted schizophrenics. *Biol Psychiat* 27 : 975-989, 1990
- 15) Kojima T, Matsushima E, Ando K et al : Exploratory eye movements and neuropsychological tests in schizophrenic patients. *Schizophrenia Bulletin* 18 : 85-94, 1992
- 16) 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
- 17) 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. *精神誌* 102 : 445-458, 2000
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 小島卓也 : 統合失調症の客観的診断と生物学的基盤. *精神誌* 106 : 1175-1179, 2004
- 21) Levy DL, Holzman PS, Matthyse S et al : Eye tracking dysfunction and schizophrenia; A critical perspective. *Schizophr Bull* 19 : 461-536, 1993
- 22) Levy DL, O'Driscoll G, Matthyse S et al : Antisaccade performance in biological relatives of schizophrenia patients; a meta-analysis. *Schizophr Res* 71 : 113-125, 2004
- 23) Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo H et al : Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades; cortical and subcortical networks. *Psychiatry Res* 131 : 147-155, 2004
- 24) 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
- 25) Matsushima E, Kojima T, Ohbayashi S et al : Exploratory eye movements dysfunction in patients with schizophrenia; Possibility as a discriminator for schizophrenia. *J Psychiatry Research* 32 : 289-295, 1998
- 26) 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
- 27) Mikami T, Naruse N, Fukura Y et al : Vulnerability to schizophrenia in methamphetamine psychosis —using exploratory eye movements. *Psychiatry Clin Neurosci* 57 : 433-400, 2003
- 28) Myles-Worsley M, Coon H, McDowell J et al : Linkage of a composite inhibitory phenotype to a chromosome 22q locus in eight Utah families. *Am J Med Genet* 15 : 544-550, 1999
- 29) Nakamura M, Matsushima E, Ohta K et al : Relationship between attention and arousal level in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 57 : 472-477, 2003
- 30) Ohbayashi 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
- 31) Rümke HC : Die klinische differenzierung innerhalb der Gruppe der Schizophrenien. *Nervenarzt* 29 : 49-53, 1958
- 32) Sereno AB, Holzman PS : Antisaccades and smooth pursuit eye movement in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 37 : 394-401, 1995
- 33) Shimazono Y, Ando K, Sakamoto S et al : Eye movements of waking subjects with closed eyes; A comparison between normals and chronic schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 13 : 537-543, 1965
- 34) 島藺安雄, 安藤克巳, 坂本信義ほか : 覚醒・閉眼時の眼球運動—正常者と陳旧分裂病患者の比較—. *精神医学* 6 : 919-926, 1964
- 35) 島藺安雄監修, 安藤克巳, 安藤晴延, 小島卓也編 : 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
- 36) 諏訪 浩, 松島英介, 小島卓也ほか : 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, 1991
- 37) 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
- 38) 高橋 栄, 小島卓也 : VI生理学的検査 C眼球運動. 松下正明編 : 臨床精神医学講座 16巻, 精神医学的検査法と検査法. 中山書店, 東京, pp252-261, 1999
- 39) Takahashi S, Cui Y-H, Kojima T et al : 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
- 40) 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
- 41) Thaker GK, Ross DE, Cassady SL et al : Saccadic eye movement abnormalities in relatives of patients with schizophrenia. *Schizophr Res* 45 : 235-244, 2000
- 42) 立津政順 : 私の分裂病. *臨床精神医学* 10 : 1309-1321, 1981
- 43) 豊田 堯 : 注視点記録装置を用いた内因性うつ病患者の開眼時眼球運動の研究. *精神誌* 80 : 617-645, 1978
- 44) 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

*

*

*

探索眼球運動を用いた統合失調症患者と
非統合失調症患者の判別

福良 洋一 田邊 英一 屋良 一夫 大久保博美
 高橋 栄 小島 卓也
 日本大学医学部精神神経科学講座

日 大 医 学 雜 誌

第 63 卷 第 5 号

(2004 年 5 月 1 日発行)

原 著

探索眼球運動を用いた統合失調症患者と 非統合失調症患者の判別

福良 洋一 田邊 英一 屋良 一夫 大久保博美
高橋 栄 小島 卓也
日本大学医学部精神神経科学講座

Discrimination Between Schizophrenic and Non-schizophrenic Groups Using Exploratory Eye Movement

Yoichi FUKURA, Eiichi TANABE, Kazuo YARA, Hiromi OHKUBO,
Sakae TAKAHASHI and Takuya KOJIMA

Department of Neuropsychiatry, Nihon University School of Medicine

Exploratory eye movement was recorded in 30 schizophrenics, 30 mood disorders, and 30 normal controls. The 5 parameters were measured: 1) number of eye fixations (N); 2) total eye scanning length (TESL); 3) responsive search score (RSS); 4) number of eye fixations in responsive search (NEFRS); 5) total eye scanning length in responsive search (TESLRS). The stepwise regression analysis indicated 3 parameters, RSS, NEFRS and TESL, as the best subset of differential predictor variables between schizophrenic and non-schizophrenic (mood disorder and normal control) groups. Furthermore, a discriminant analysis test on the 3 parameters; RSS, NEFRS and TESL, yielded a sensitivity of 83.3% and a specificity of 93.3%.

Key words: schizophrenia, exploratory eye movement, discriminant analysis, responsive search score, number of eye fixations in responsive search

統合失調症, 探索眼球運動, 判別分析, 反応的探索スコア, 反応的探索時の運動数

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2004; 63 (5): 216-222)

要旨 統合失調症患者 30 名, 気分障害患者 30 名と健常者 30 名に探索眼球運動検査を施行し, 判別分析を試みた。探索眼球運動の方法は小島らの方法に従い, 運動数, 総移動距離, 反応的探索スコア, 反応的探索時の運動数, 反応的探索時の総移動距離を測定した。変数選択の結果, 統合失調症と非統合失調症を判別するのに有効な変数として, 反応的探索スコア, 反応的探索時の運動数, 総移動距離がこの順で選ばれた。この 3 変数で判別分析を行った結果, 感受性 83.3%, 特異性 93.3% で統合失調症と非統合失調症を判別することができた。量的指標である反応的探索時の運動数は, 今後の統合失調症の連鎖解析の指標として有望であると考えられた。

はじめに

統合失調症の発症機序についていまだ確立した見解はないが, 遺伝的要因と環境的要因が複雑に絡み合い関与

しあっているという考え方が一般的である。すなわち, 表現型としての統合失調症は遺伝的な要因(素因)に何らかの環境要因の負荷が加わって発症すると考えられる。生物学的素因マーカーの研究は, こうした見地から統合失調症の病因を解明するうえで重要である。松島¹⁾は, 統合失調症の生物学的素因マーカーの候補について触れ, その中で探索眼球運動の重要性について強調している。探索眼球運動は Kojima²⁾らにより開発された開眼時眼球運動の一つである。対象となる被検者が幾何学図形を見ている際の注視点の動きをアイカメラを用いて定量的に調べる方法であり, 統合失調症患者の対人反応の障害を反映していると言われている。現在までの研究で, 統合失調症患者では, 健常者に比べて, 1) 記銘課題時において, 図形を見ている際の注視点の動きが少なく, 動く範囲も狭いこと, 2) 比較照合課題時における, 念押しの質問に対する反応的な注視点の動きをスコア化したもの

本論文の要旨は, 第 24 回生物学的精神医学会(2002 年 4 月, 大宮)において発表されたものである。
受付: 2004 年 7 月 9 日, 受理: 2004 年 7 月 22 日

(反応的探索スコア) が低値を示すこと、がわかっている³⁾。また、探索眼球運動を指標とした統合失調症の連鎖解析では、念押しの質問に対する反応的な注視点の数(反応的探索時の運動数)を指標にして22番染色体長腕において連鎖が認められている⁴⁾。

本研究では、これまで判別に用いられなかった反応的探索時の運動数を含めた探索眼球運動の5つの指標を用いて統合失調症、気分障害、健常者の判別分析を行い、統合失調症の診断に有用な指標を抽出するとともに、これらの指標を用いることで、どの程度まで統合失調症の客観的な診断が可能になるのかを検討した。

I. 対象ならびに方法

今回の検査の対象は、日本大学板橋病院精神科に通院もしくは入院中の統合失調症患者30名(42.1 ± 12.6歳)と第一度親族に統合失調症の家族歴を持たない気分障害患者30名(42.9 ± 16.6歳)および健常者30名(42.8 ± 11.7歳)の計90名であった。統合失調症および気分障害の診断はDSM-4⁵⁾の診断基準に基づき行った。

統合失調症患者は全症例が抗精神病薬の投与を受けていた。なお、あらかじめ被検者全員に検査目的と主旨を説明し、書面にて同意を得たうえで本検査を施行した。

1. 探索眼球運動検査の方法

探索眼球運動検査の方法は従来の小島らの方法に従った。

以下に本検査の詳細を示す。

(a) 検査方法

静かな暗い部屋で被検者を椅子に座らせて、頭部にnac-VIII型アイマークレコーダを装着させた。頭自体の動きによる誤差を防止するために、被検者の顎を顎台にのせ、固定した。スライドプロジェクタを用い、150cm前方に置かれた100cm四方のスクリーン上に、横S字図形を幅90cm × 高さ75cm(水平視角度33°、垂直視角度27.5°)になるように呈示した。そして、この図形を被検者が見ている際の注視点の動きを、アイマークレコーダを通してビデオテープに記録した。本検査に用いた3種類の図形をFig. 1に示す。

(b) 検査順序

Fig. 1の3種類の刺激図形(a, b, c)を用いて以下の手順で検査を行った。

(1) 「まず始めに、スクリーン上にある図形を映しますので、自由に見てください。」と指示し、標的図(Fig. 1a)を15秒間呈示する。

(2) 「次にこれから見ていただく図形を後で描いてもらいますので、そのつもりで見ていてください。」と指示し、再度標的図を15秒間呈示する。

(3) この標的図をスクリーンから消して、思い出させながら紙に描かせる。

(4) (i) 「次にまた図形を映しますが、今度は先程絵を

描いていただいた時に見ていた図形と、これから見ていただく図形が同じか、違うか、後で質問しますのでそのつもりで見てください。」と指示し、標的図と突起の位置が一部異なった図(Fig. 1b)を15秒間呈示する。

(ii) 呈示し終わった直後に、そのまま図(Fig. 1b)を見せながら標的図との異同を質問する。さらに、被検者が「違う」と答えた場合は、どこが違うか質問する(こままでが再認にあたる.)。

(iii) 質問に対する答えが出尽くした後で、引き続きこの図(Fig. 1b)を見せながら「他に違いがありませんか?」と念押しの質問をする。そこで被検者が標的図との違いを指摘した場合には、その後でさらに「他に違いはありませんか?」と尋ね直し、被検者が「ありません」または「わかりません」と答えるまで続ける。

(5) 標的図と同じ図を呈示し、(4)の(i)~(iii)と同じ課題を施行する。

(6) 標的図から2つ突起をなくした図(Fig. 1c)を呈示し、(4)の(i)~(iii)と同じ課題を施行する。

(7) 「最後に図形を映しますが、今度はこれから見ていただく図形をまた描いてもらいますから、そのつもりで見てください。」と指示し、標的図と同じ図を15秒間呈示する。

(8) この標的図をスクリーンから消し、思い出させながら最初とは別の紙に描かせる。(2), (3), (7), (8)は記銘課題、(4), (5), (6)は比較照合課題である。

(c) 測定値

上記のように施行された検査のビデオ記録をもとに注視点の動きを解析し、記銘課題時の運動数、総移動距離と反応的探索時の運動数、総移動距離および反応的探索スコアを計測した。解析には岩間らが開発したもの¹⁰⁾に日本大学医学部精神神経科学教室の高橋が改良を加えた眼球運動解析プログラムを使用した。これらの詳細を以下に列記する。

1) 記銘課題時の要素的指標(検査順序(2)の際の記録を解析)

(i) 運動数(Number of Eye Fixation: NEF): 注視点の個数。

(ii) 総移動距離(Total Eye Scanning Length: TESL): それぞれの注視点間の距離を測定して、個々の移動距離を求め、それらを総加算したもの(単位はcm)。

2) 比較照合課題時の要素的指標(検査順序(4), (6)の際に最後の念押しの質問をした直後の5秒間の注視点の動きを解析)

(i) 反応的探索時の運動数(Number of Eye Fixations in Responsive Search: NEFRS)(検査手順(4), (6)の(iii))の5秒間の注視点の個数。

(ii) 反応的探索時の総移動距離(Total Eye Scanning Length in Responsive Search: TESLRS)(検査手順(4), (6)の(iii))の5秒間の注視点間の距離を測定して、個々の

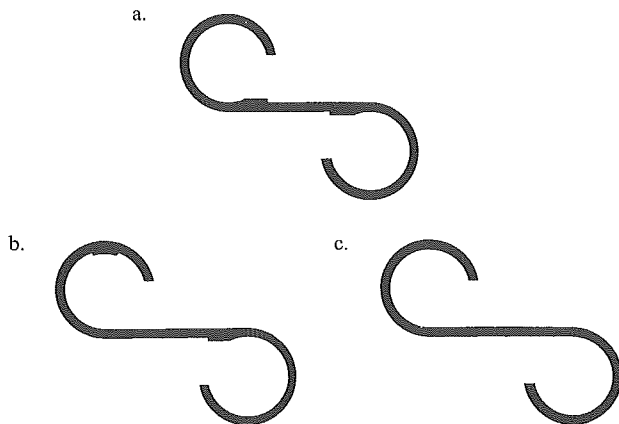


Fig. 1 The top figure (a) is the original and the two bottom figures (b, c) are slightly different from the original.

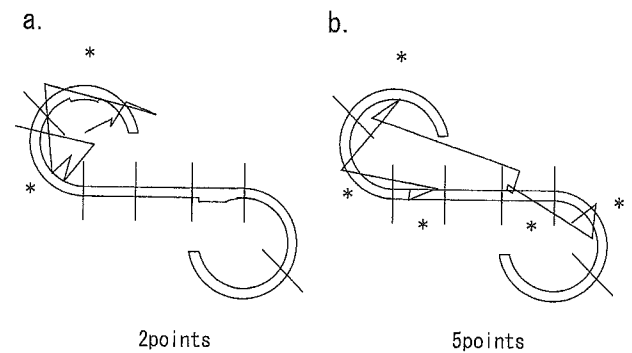


Fig. 2 Example for RSS.
RSS = 2 + 5 = 7

Table 1 Values of N, TESL, RSS, NEFRS, TESLRS in three groups of schizophrenia, mood disorder, and normal control

Groups	schizophrenia	mood disorder	normal control
N	24.17 ± 7.54	32.53 ± 6.98**	36.60 ± 5.57**
TESL	337.92 ± 168.08	558.35 ± 156.54**	671.91 ± 168.11**
RSS	7.03 ± 2.19	10.27 ± 1.74**	10.73 ± 1.60**
NEFRS	20.90 ± 5.43	27.77 ± 3.69**	28.70 ± 2.97**
TESLRS	354.06 ± 172.73	557.10 ± 129.20**	632.92 ± 134.95**

N: number of eye fixations, TESL: total eye scanning length, RSS: responsive search scores, NEFRS: number of eye fixations in responsive search, TESLRS: total eye scanning length in responsive search.

There were significant differences between schizophrenia and the other groups for all parameters (N, TESL, RSS, NEFRS, TESLRS).

**p < 0.01 vs schizophrenia

移動距離を求め、それらを総加算したもの(単位はcm)。

3) 反応的探索スコア (Responsive Search Score: RSS) (検査順序 (4), (6) の際の記録を解析: 比較照合課題時): 標的図と一部異なった図 (Fig. 1b, c) を呈示し、標的図と違うか、またどの部位が違うかを質問し、答えが出尽くした後で「他に違いはありませんか?」と念押し質問をした時 (検査手順 (4), (6) の (iii)) の 5 秒間に Fig. 2 に示したように注視点が及んだ領域数の合計を反応的探索スコアとした。

2. 家族歴

気分障害患者、統合失調症患者の家族歴については、診察時の面接により患者本人または最も身近な家族から聴取し、第1度親族に明らかな精神疾患がある者を家族歴ありとした。精神疾患患者である第1度親族に対しては、詳細な情報を得るため家族に面接を施行、正確な診断および状態を把握するため、できる限りその主治医に直接診断の確認を行った。健常者に対しては、面接または質問紙により家族歴の聴取を行った。

3. 統計検定

今回の研究の統計学的な分析には、以下に述べる手法

を用いた。

(1) D 群, S 群, N 群における探索眼球運動の結果の比較には、分散分析 (analysis of variance: ANOVA) と多重比較 (multiple comparison) を用いた。診断カテゴリーを要因 (3 水準: D 群, S 群, N 群) とした一元配置の分散分析 (one-way ANOVA) によって要因全体の主効果 (main effect) の検定を行った。その後、Turkey-Kramer test を用いた多重比較によって各水準における平均値の差の検定を行った。

(2) 判別のための変数選択および分裂病と非分裂病の判別分析

以下に述べる統計学的手法を用いてデータを多変量処理した。

1) 両群の診断的判別に有効な指標を予測するための多変量一般線形モデルの推定および検定。

今回は、重回帰分析・変数増減法を用いた変数選択を行った。データの解析は、コンピュータの統計処理プログラムによるサブセットモデルの自動適合を利用し、さらに、自動選択された変数のうち統計学的に意味のないものは削除した。

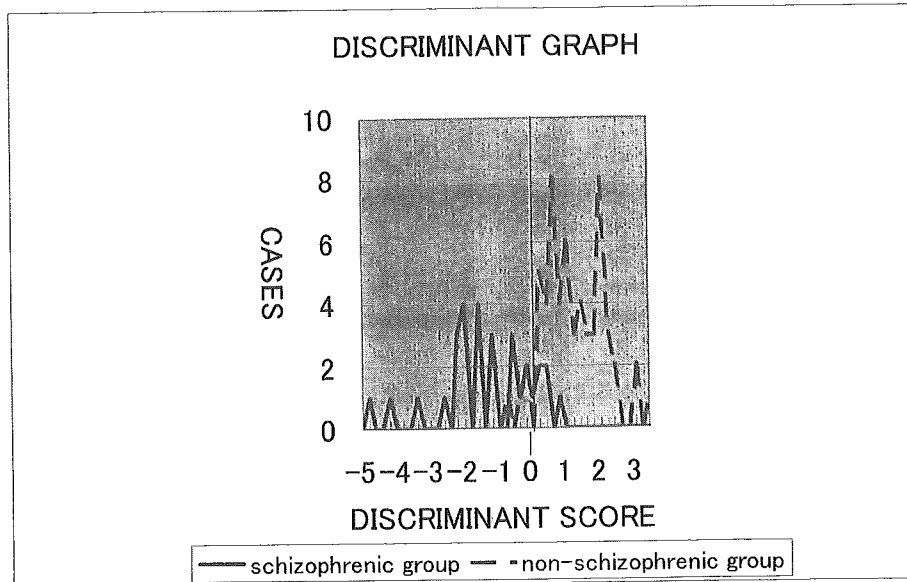


Fig. 3 Discriminant Graph.

hitting ratio of discrimination: 90.0% sensitivity: 83.3% specificity: 93.3% linear discriminant function
 $y = 0.111 \times \text{NEFRS} + 0.255 \times \text{RSS} + 0.003 \times \text{TESL} - 6.576$

The stepwise regression analysis indicated 3 parameters; RSS, NEFRS and TESL, as the best subset of differential predictor variables between schizophrenic and non-schizophrenic groups. Furthermore, a discriminant analysis test on the 3 parameters; RSS, NEFRS and TESL, yielded a sensitivity of 83.3% and a specificity of 93.3%.

2) 1) で選択された指標を用いて、両群を判別するためのモデルの推定および検定。

判別分析を施行し、その結果得られた線形判別関数により統合失調症と非統合失調症の診断的判別を行った。

II. 結 果

1. 指標の群間比較

Table. 1 に運動数 (N), 総移動距離 (TESL), 反応的探索スコア (RSS), 反応的探索時の運動数 (NEFRS), 反応的探索時の総移動距離 (TESLRS) のそれぞれ平均値および標準偏差を示した。

1) 記銘課題時の要素的指標

運動数 (N) においても総移動距離 (TESL) においても、統合失調症患者では気分障害患者および健常者より有意に低値を示した ($p < 0.01$) が、気分障害患者と健常者の間には有意差は認められなかった。

2) 反応的探索スコア (RSS)

Fig. 2 に反応的探索スコア (RSS) を算出するための 5 秒間における注視点の動きの実例を示す。図に示すように刺激図形を 7 領域に分割し、注視点が 1 回でも停留すれば 1 点のスコアを与えた。標的図と一部異なった 2 つの図 (Fig. 1b, c) について解析し、両スコアをあわせて 14 点満点となる。

統合失調症患者では気分障害患者および健常者より有意に低値を示した ($p < 0.01$) が、気分障害患者と健常者の間には有意差を認めなかった。

3) 反応的探索時の要素的指標

反応的探索時の運動数 (NEFRS) においても反応的探索時の総移動距離 (TESLRS) においても、統合失調症患者では気分障害患者および健常者より有意に低値を示した ($p < 0.01$) が、気分障害患者と健常者の間に有意差を認めなかった。

2. 判別分析

(a) 変数選択

符号化した診断カテゴリーを従属変数、探索眼球運動検査の 5 指標を独立変数とし、重回帰分析・変数増減法を用いた変数選択を行った。図に選択された予測変数と、その線形回帰モデルを示す。2 群間の判別誤差を最小にする変数として反応的探索スコア、反応的探索時の運動数、総移動距離の 3 指標が選択された。

(b) 判別分析

診断カテゴリー (統合失調症, 非統合失調症) を従属変数、選択された 3 指標を独立変数とし、2 群間の判別分析を施行した。その結果、Fig. 3 に示すような線形判別関数が得られた。この式に各対象の検査結果を代入することによって、判別得点が求められる。この得点の符号が正なら非統合失調症群 (気分障害患者と健常者)、負なら統合失調症群 (統合失調症患者) と判定される。

推定結果が実際の診断とどの程度一致しているかを表した判別グラフを Fig. 3 に示した。グラフは縦軸に症例数、横軸に階級幅 0.2 で区切った判別得点の階級値をとった。境界点 (0) より左側 (符号: 負 [-]) なら統合失

調症、右側(符号:正【+】)なら非統合失調症と判別される。青線の折れ線グラフが統合失調症群、赤線の折れ線グラフが非統合失調症群を表わす。統合失調症患者の判別得点は $-4.8 \sim 0.33$ の間にあり、平均値は -1.45 であった。それに対し、非統合失調症者の判別得点は $-1 \sim 3.31$ の間にあり、平均値は 1.08 であった。統合失調症患者が非統合失調症と誤判別された例は5例、非統合失調症者が統合失調症と誤判別された例は4例であり、誤判別された者は計9例にとどまった。この結果より全体的な判別率を算出すると90.0%という高い値が得られた。

また、今回の結果では30例中25例の統合失調症患者を統合失調症群と判別することができ、感受性は83.3%であった。さらに、60例中56例の気分障害患者と健常者を非統合失調症群と判別することができ、特異性に関しても93.3%と高い値が得られた。

III. 考 察

1. 探索眼球運動

1) 記銘課題時(要素的指標)

記銘課題時の注視点の動きを表わす要素的指標(運動数、総移動距離)に関しては、統合失調症患者は気分障害患者および健常者に比べて有意に少ない値を示した。この結果は従来の報告とほぼ一致している。統合失調症患者の運動数が少なく総移動距離が短いことは守屋(1979)⁸⁾によって報告され、その後も多くの追試によって証明されている³⁾。

健常者と気分障害患者の間には有意な差は認められなかった。これまで気分障害患者の要素的指標については、寛解期は健常者と差がなく、病相期で健常者より少ないと報告^{3,9)}されている。対象とした気分障害患者には寛解期および病相期の患者が混在していることが、今回の結果に影響していると考えられた。運動数と総移動距離の異常は他の精神神経疾患、すなわち覚醒剤精神病患者¹⁰⁾、側頭葉てんかん患者(左側焦点)¹¹⁾、右側前頭葉損傷患者¹²⁾などにも同様の異常が指摘されており、素因のみでなく状態依存性の指標だとされている。

2) 反応的探索スコア

反応的探索スコアに関しても、統合失調症患者では気分障害患者および健常者より有意に低値を示した。気分障害患者と健常者の間には差が認められなかった。このことは従来の報告と一致している。統合失調症患者の反応的探索スコアが低値を示すことは小島²⁾によって報告され、多くの追試によって確認されている³⁾。気分障害患者の反応的探索スコアに関しては、桜田³⁾によると、病相期、寛解期ともに健常者に近い値を示し、慢性統合失調症患者よりも有意に高い値を示すと報告されている。

松島¹³⁾は、反応的探索スコアが慢性統合失調症患者だけでなく、急性、寛解統合失調症患者においても健常

者に対し有意に低い値を示し、経過や病像が異なっても統合失調症患者ではいずれも健常者との間に差が認められると報告している。また、他の精神神経疾患、すなわち気分障害患者、覚醒剤精神病患者¹⁰⁾、側頭葉てんかん患者¹¹⁾、前頭葉損傷患者¹²⁾、パーキンソン病患者³⁾の反応的探索スコアは、統合失調症患者のそれに対して有意に高く、健常者の値とほぼ等しいという所見が得られている。さらに、小島ら¹⁴⁾は、統合失調症患者の親の反応的探索スコアの値が、健常者に比べて有意に低いことを報告している。上記の結果を総合すると、反応的探索スコアは統合失調症に特徴的で、素因依存的な指標(trait maker)であると考えられる。

また、Neisser¹⁵⁾によれば、個体は外界に対するとき、まず外界に対するスキーマ(構え)をもっており、それに従って探索が行われ知覚が生じるという。反応的探索スコアが、目の前の図形を見せながらそれを先に呈示した図形イメージと比較させた後で、「他に違いはありませんか?」と念押しの質問をした際の眼球運動であることを考えれば、統合失調症患者における反応的探索スコアの低値は、自分の行動を吟味・確認する構えの障害を示していると考えられる。

3) 反応的探索時の要素的指標

比較照合課題時の注視点の動きを表わす要素的指標(反応的探索時の運動数、反応的探索時の総移動距離)に関しても、統合失調症患者は気分障害患者および健常者に比べて有意に少ない値を示した。気分障害患者と健常者の間には差が認められなかった。

反応的探索時の運動数については、22番染色体長腕Xマーカーとの連鎖が既に報告されている⁴⁾。今回の研究で、統合失調症患者の反応的探索時の運動数が気分障害患者および健常者に比べて有意に低値を示したことから、反応的探索時の運動数は統合失調症に特徴的で、素因依存的な指標(trait maker)であることが示唆される。

統合失調症患者において反応的探索時の要素的指標が低値を示すことは、反応的探索スコアの場合と同様に、自分の行動を吟味・確認する構えの障害を示していると考えられる。

2. 変数選択と判別分析

(a) 診断的判別に最適な変数選択

今回、統合失調症と非統合失調症の判別に有効な変数を選択した結果、3つの指標が選ばれた。

これらの指標の標準判別関数係数の大きさより、統合失調症と非統合失調症の診断的判別には、1) 反応的探索スコア、2) 反応的探索時の運動数、3) 総移動距離(記銘課題時)の順で重要であることがわかった。

これまで、統合失調症を非統合失調症から判別することを試みた研究はいくつかみられる。OhtaとKojimaら¹⁶⁾は探索眼球運動検査を用いた判別分析を施行し、判別に最適な指標として1) 反応的探索スコア、2) 運動数

がこの順で選ばれたと報告している。また、Nakajima と Kojima ら¹⁷⁾は探索眼球運動と閉眼時眼球運動¹⁸⁾、追跡眼球運動¹⁹⁾を用いて判別分析を行い、統合失調症と非統合失調症の判別に有効な変数として、1) 反応的探索スコア、2) 小さな遅い閉眼時眼球運動の順に選択されたと報告している。さらに、高橋と小島ら²⁰⁾は探索眼球運動、P300、反応時間を用いて判別分析を行い、統合失調症と非統合失調症の判別に有効な変数として、1) 反応的探索スコア、2) 単純反応時間、3) 再認時の探索スコア、4) P300 潜時の順に選択されたと報告している。いずれの報告においても反応的探索スコアが第1に選択されており、これは今回の結果とも一致する。

これまでの探索眼球運動を用いた判別研究においては、反応的探索時の要素的指標は指標として組み入れられていなかった。今回、反応的探索時の要素的指標を初めて指標として組み入れて判別分析を行ったが、反応的探索時の運動数が反応的探索スコアに次いで判別に有用な指標として選択された。標準判別関数係数の大きさにおいて、反応的探索時の運動数(0.459)と反応的探索スコア(0.474)に大きな差はなかった。また、上述したように、反応的探索時の運動数を指標にした22番染色体長腕において連鎖が認められた⁴⁾。以上より、反応的探索時の運動数は、反応的探索スコアの特徴を有する量的指標として、また遺伝的要因を反映する指標として判別に有効であると考えられた。

(b) 統合失調症と非統合失調症の判別分析

今回、1) 反応的探索スコア、2) 反応的探索時の運動数、3) 総移動距離を判別のためのサブセットとし、統合失調症と非統合失調症(気分障害、健常者)の判別分析を行った。その結果、判別率: 90.0%、感受性: 83.3%、特異性 93.3%という非常に高い確率で判別できた。

前述した Ohta と Kojima ら¹⁶⁾の探索眼球運動のみを用いた判別分析においては、感受性 75.0%、特異性 81.0%の確率で判別できたと報告されているが、今回の結果は、感受性、特異性のいずれにおいてもより良好であった。これは、今回の研究において初めて指標として組み入れられた反応的探索時の運動数が、統合失調症、非統合失調症の判別に有効であったためと考えられる。

3. 統合失調症患者における薬物の影響

今回の研究では、統合失調症患者は全症例が抗精神病薬の投与を受けていた。しかし、抗精神病薬の服用量と探索眼球運動の指標との間に相関がないことが従来の研究で繰り返し示されており^{3, 20~22)}、今回の探索眼球運動検査の結果は抗精神病薬の影響によるものではないと考えられる。

結 語

1) 統合失調症患者 30 例、気分障害患者 30 例、健常

者 30 例に探索眼球運動検査を施行した。

2) 記名課題時の要素的指標、反応的探索スコア、反応的探索時の要素的指標のいずれにおいても、統合失調症患者では気分障害患者および健常者より有意に低値を示し、気分障害患者と健常者の間には有意差は認められなかった。

3) これらの各指標のうち、統合失調症と非統合失調症の判別に有用な変数として、反応的探索スコア、反応的探索時の運動数、総移動距離がこの順で選択された。

4) 上記の指標を用いて、統合失調症と非統合失調症の判別分析を施行した。その結果、判別率 90.0%、感受性 83.3%、特異性 93.3%という高い確率で判別することができた。

5) 上記の結果より、統合失調症の診断的判別には反応的探索スコアとともに反応的探索時の運動数が重要であることがわかった。量的指標である反応的探索時の運動数は、今後の統合失調症の連鎖解析の指標としても有望であると考えられた。

文 献

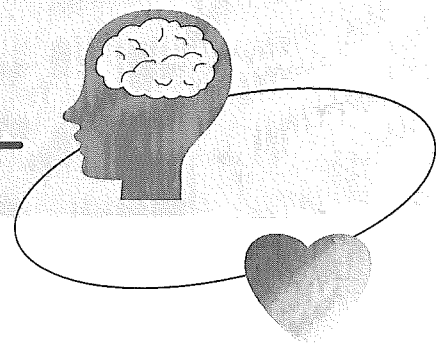
- 1) 松島英介. 精神分裂病の生物学的、遺伝的マーカーは存在するか? 精神科治療学, 1997; **12** (6): 645-665.
- 2) Kojima T, Matsushima E, Ando K, et al. Exploratory eye movements and neuropsychological tests in schizophrenic patients. *Schizophr Bull* 1992; **18**: 85-94.
- 3) 島藪安雄監修, 安藤克巳, 安藤晴延, 小島卓也編. 眼と心—眼球運動による精神疾患へのアプローチ. 創造印刷, 東京 (1991)
- 4) Takahashi S, Tadao A, Kojima T, et al. Significant linkage to chromosome 22q for exploratory eye movement dysfunction in schizophrenia. *Am J Med Genet (Neuropsychiat Genet)* 2003; PartB, **123B**: 27-32.
- 5) 高橋三郎, 大野 裕, 染矢俊幸, 訳. DSM-IV 精神疾患の分類と診断の手引. 医学書院, 東京 (1995)
- 6) Hamilton A. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1960; **23**: 56-62.
- 7) 山田 寛, 増井寛治, 菊本弘次, 訳. Kay SR, Opler (PANSS) マニュアル. 星和書店, 東京 (1991)
- 8) 守屋裕文. 注視点記録装置を用いた慢性分裂病患者とその家族の開眼時眼球運動の研究. 精神経誌, 1979; **81**: 523-558.
- 9) 豊田 堯. 注視点記録装置を用いた内因性うつ病患者の開眼時眼球運動の研究. 精神経誌, 1978; **80**: 617-645.
- 10) Kojima T, Matsushima E, Iwama H, et al. Visual perception process in amphetamine psychosis and schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1986; **22**: 768-773.
- 11) Nakajima K, Kojima T, Matsushima E, et al. Eye movements in patients with temporal lobe epilepsy—Comparison with schizophrenics and normal controls. *Jpn J Psychiat Neurol* 1988; **42**: 632-634.
- 12) Matsushima E, Kojima T, Obayashi S, et al. Exploratory eye movements in schizophrenic patients and patients with frontal lobe lesions. *Eur Arch Psychiat Clin Neurosci* 1992; **241**: 210-214.
- 13) 松島英介. 精神分裂病患者の開眼時眼球運動—急性分裂病患者, 慢性分裂病患者と分裂病寛解の比較. 精神経誌, 1998; **90**: 89-110.

- 14) 小島卓也, 高橋 栄, 田辺英一, 他. 精神分裂病患者家族の眼球運動. 厚生省精神・神経疾患研究委託費精神分裂病の発症および病態生理に関する基礎的・臨床的研究. 平成7年度研究報告書: 1996; 5-8.
- 15) Neisser U. Cognition and reality. 古崎 敬, 村瀬曼(訳). 認知の構図. サイエンス社, 東京(1987)
- 16) Ohta K, Kojima T, Matsushima E, et al. Discrimination analysis between schizophrenic patients and nonschizophrenic patients by eye movements. *Jpn J Psychiat Neurol* 1988; **42**: 677.
- 17) Nakajima K, Kojima T, Matsushima E, et al. Eye movement as a marker for schizophrenia. 1990; Abstract of 17 th Congress of CINP 237.
- 18) Shimazono Y, Ando K, Sakamoto S, et al. Eye movements of waking subjects with closed eyes: A comparison between normals and chronic schizophrenics. *Arch Gen Psychiat* 1965; **13**: 537-543.
- 19) Holzman Philip S, Proctor LR, Hughes DW. Eye tracking patterns in schizophrenia. *Science* 1973; **181**: 179-181.
- 20) 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者の判別に試み. 日大医誌, 1995; **54**: 785-804.
- 21) 田辺英一, 高橋 栄, 小島卓也, 他. 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—. 日大医誌, 1997; **56**: 580-590.
- 22) Obayashi S, Matsushima E, Okubo Y, et al. Relationship between exploratory eye movements and clinical course in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001; **251**: 211-216.

分子精神医学

別刷

発行：株式会社 先端医学社
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8 浜町花長ビル



統合失調症 (探索眼球運動・追跡眼球運動)

小島卓也*

探索眼球運動と追跡眼球運動についての研究の経過について説明し、統合失調症患者および非統合失調症患者の異常率、健常な同胞や親などの異常から素因マーカーであることを述べる。そして臨床診断のかわりにこれらの指標を用いた連鎖解析の結果、また中枢神経回路の異常との関連、endophenotypic marker としての特徴などについて述べ、今後これらを用いた研究の方向性などについても触れる。

KEY WORDS : 追跡眼球運動, 探索眼球運動, 素因マーカー, endophenotypic marker, 連鎖解析

▶▶▶ はじめに

統合失調症のゲノム研究が盛んにおこなわれてきたが、いまだ感受性遺伝子の同定はなされていない。その原因のひとつに、臨床診断が複数の異なる統合失調症を包含するということが考えられる。これを超えるためには成因的に限定された統合失調症を抽出する必要がある。臨床診断の代わりに神経生理学的、生物化学的、内分泌的、神経解剖的、認知的、神経心理学的、神経画像などの指標を用いて連鎖解析をおこなう新しい方法が考えられるようになってきた。これらの指標は統合失調症と非統合失調症を区別するのに役立つ。生物学的マ-

ーカーといわれるが、親から子供に伝わる遺伝的素因を反映するものであれば、endophenotypic marker とよばれる。統合失調症に関する endophenotypic marker としては現在のところ追跡眼球運動、アンチサケード(指標と反対の位置を注視する課題)、探索眼球運動、P 50、P 300 などの神経生理学的、精神生理学的指標が注目されているが、ここでは探索眼球運動と追跡眼球運動について説明したい。

▶▶▶ 1. 探索眼球運動

1) 統合失調症の臨床における特徴

統合失調症の診断は症状の組み合わせによってな

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。1941年ごろ、Rümke¹⁾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²⁾は統合失調症の「対人反応の異常」をほかの疾患と鑑別するうえでの重要な所見であると述べた(1961)。精神科医が患者を前にして、あらかじめ「プレコックス感」の有無を感じてその後に診断基準を用いることが多く、これらは臨床において隠れた重要な情報になっている。長年にわたって臨床のなかに生きつづけているこの現象を客観的に抽出することが診断にとって重要であると考え、探索眼球運動の研究がおこなわれてきた。

2) 統合失調症の視覚性認知機能障害

ものを見るときには何らかの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。そして得られた情報で構えを修正し、また眼を動かし探索する。このような循環のなかで知覚が起こるといふ³⁾。この構えは能動性や注意をもって対象に向かう態度としかえることができるが、注視点記録装置(アイカメラ)を用いて統合失調症患者の外界に対する構えの特徴を調べた。その結果、統合失調症の構えの特徴として①外界に対する積極性が乏しい、②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、③自己の行動を吟味・確認する(自己監視機能)ことが乏しい、④全体を見ようとせず部分に拘泥する、の4つの特徴が抽出された⁴⁻¹⁵⁾。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、これが統合失調症の認知機能障害を形成し、ひいては幻覚や妄想を惹起させる基盤をなすものと考えられる。またこの障害が「プレコックス感」「対人反応の障害」として、われわれ精神科医に感得されると考える。

3) 統合失調症に視覚性認知機能障害はどの程度共通しているか

上記の4つの特徴をあらゆる探索眼球運動の指標を用いて、国際診断基準DSM-IVによる統合失調症60名(急性、慢性、寛解型統合失調症)とさまざまな非統合

失調症140名(うつ病、覚せい剤精神病¹⁶⁾、アルコール精神病、神経症、前頭葉障害¹⁷⁾、側頭葉てんかん、健常者)についてA群とB群にわけてA群について判別分析をおこなったところ、変数選択で反応的探索スコアと注視点の運動数が選出され、判別式が得られた。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⁹⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。この判別式をB群に適用し、ほぼ同じ判別結果が得られ判別式の妥当性が検証された。その後の研究によって、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変わってくるのがわかった。また約75~80%の統合失調症は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研究結果とも一致するものであった。ほかの精神生理学的指標では単独での判別結果の報告がなく、探索眼球運動(反応的探索スコア:反応的探索時の運動数)が最も判別力が大きいと考えられる²⁰⁾²¹⁾。

4) 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⁹⁾²²⁾²³⁾、対照健常者にくらべて反応的探索スコアが低く、第一度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²⁴⁾。統合失調症患者で、第一度親族に統合失調症患者が多いほどこのスコアが低いこともわかった。さらに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た⁹⁾。また、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²⁵⁾から、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。

5) 視覚性認知機能障害を用いた統合失調症の連鎖解析

探索眼球運動とくに反応的探索スコアが統合失調症の素因を反映していることから、統合失調症という臨床診断のかわりに、反応的探索スコアを用いて連鎖解析をおこなったところ、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²⁶⁾。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^{27)~29)}。

6) 眼球運動の中樞神経回路網の研究

統合失調症の探索眼球運動、すなわち視覚性認知機能障害が特徴的であることから、これ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、統合失調症の中樞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おこなっている³⁰⁾³¹⁾。アンチサッカー課題、探索眼球運動課題で健常者にくらべて視床の低賦活を認めた³²⁾³³⁾。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、後者の課題で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³¹⁾。眼球運動の中樞と注意の中樞が重なっていることから、統合失調症では視床を含めた眼球運動および注意中枢の不均衡が認められ、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^{32)~34)}。

7) 反応的探索スコアを用いた臨床分類と診断装置の作成

診断基準を用いて診断される統合失調症に、さまざまな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で反応的探索スコアが低く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³⁵⁾、急性精神病の遷延型 (非定型精神病)³⁶⁾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。以上の研究結果から、探索眼球運動を用いて中核型の統合失調症を簡便に診断できる装置を作成し、特許申請した。これを用いて幅広く臨床応用するため、データベースをつくる目的で、国内の多数の施設と共同研究をおこなっ

ている。

▶▶▶ 2. 追跡眼球運動

1) 追跡眼球運動異常の特徴

動いている振り子を見ると、ゆっくり滑らかに左右に動く追跡眼球運動が生じるが、Diefendorf と Dodge³⁷⁾ は、早発性痴呆ではこの滑らかな動きが拙劣になることを観察し報告した。しかし彼らの研究は65年間注目されることはなかった。Holzman ら³⁸⁾は眼電位図を用いて、統合失調症や統合失調感情障害患者では躁うつ病患者、性格障害患者、健常者にくらべて追跡眼球運動に衝動性成分が載るなどの拙劣な眼球運動パターンが多いことを報告し、彼らの仕事を再確認した。さらに精力的な研究を開始し、追跡眼球運動障害 (eye tracking dysfunction: ETD) 率は統合失調症全体で77.8%、躁うつ病で16.7~22%、非精神病0~22%、健常者8.3~12.1%であることを明らかにした³⁹⁾⁴⁰⁾。しかしETDは統合失調症だけでなく、パーキンソン病、多発硬化、脳幹障害などでもみられ、リチウム、バルビツレートなどの薬物投与でも生じ、特異性という面ではやや物足りない面がある。

2) 追跡眼球運動と統合失調症の素因

さらに Holzman ら³⁹⁾⁴⁰⁾は統合失調症の家族の追跡眼球運動を調べ、統合失調症の家族の44~50%にETDを認め、非統合失調症の家族の4.8~10.5%、健常者の8.3%と比較して有意に差があり、ETDが統合失調症の素因を反映すると報告した。さらに統合失調症の一卵性双生児の不一致例でETDありなしと統合失調症か否かの一致率が0.77、二卵性双生児では0.39であったと報告した⁴¹⁾。これらの結果からETDが遺伝的素因を反映していると論じている^{40)~42)}。一方、Litman ら⁴³⁾は統合失調症の一卵性双生児について数量的な指標を用いて調べた。不一致群の健常者の量的指標は不一致群の統合失調症のそれよりも有意に良く、対照健常者と差がなかったことから、追跡眼球運動の遺伝的素因に疑問を呈している。

追跡眼球運動課題施行中の脳代謝をfMRIで記録し、追跡眼球運動の中樞神経回路を明らかにしようとした研

究がある。それによると、前頭・側頭回路の障害（低賦活）だけでなく海馬の過剰賦活を認め、抑制機能の減少を表していると報告している⁴⁴⁾。

3) 追跡眼球運動を用いた分子遺伝学的研究

一方、追跡眼球運動を用いた分子遺伝学的研究がおこなわれている。Arolt⁴⁵⁾らは統合失調症が多発している8家系62人の追跡眼球運動を記録し、ETDをマーカーにして6番染色体短腕に注目して連鎖解析をおこない、2ヵ所でポジティブな結果を得ている。さらにその他の染色体との連鎖についても報告している⁴⁶⁾。Rybakowskiら⁴⁷⁾は追跡眼球運動課題中および注視課題中に生じる眼球運動の数の程度を指標にして、統合失調症の候補遺伝子との関連研究をおこなった。眼球運動障害の程度とドパミン3受容体(D3)遺伝子のSer9Gly多型とのあいだに相関がみられた。その結果Serの対立遺伝子が眼球運動障害と関連していることがわかった。同様の方法を用いて男性の統合失調症患者で、catechol-O-methyl-transferase (COMT) 遺伝子のVal158Met多型と眼球運動障害の強さとのあいだに関連を認めた⁴⁸⁾。ドパミンを酵素的に減衰させることを決めるMetの対立遺伝子の存在が、眼球運動障害を弱めることと関連していた。さらにリン脂質代謝の重要な酵素であるホスホリパーゼA2 (PLA2) について検討した。A2/A2 genotypeの頻度が多いほど眼球運動障害の程度は強いという結果であった⁴⁹⁾。このように追跡眼球運動障害が連鎖解析や関連研究に用いられている。

▶▶▶ おわりに

探索眼球運動は臨床との関連が深く、今後診断に応用される可能性があり、追跡眼球運動は世界中で研究がおこなわれて、素因マーカーとしての有用性が確認されている。また探索眼球運動の反応的探索スコアと追跡眼球運動の衝動成分の個数とのあいだに逆相関があることもわかっている¹¹⁾。本稿では述べなかったが、アンチサッカーは抑制機能を反映するものとしてP50などとともに連鎖解析に用いられている。今後、統合失調症のゲノム研究には探索眼球運動や追跡眼球運動、アンチサッカーなどのendophenotypic markerを単独で、ある

いはこれらのいくつかを組み合わせて用いられるものと考えられる。これら3つの指標がいずれも眼球運動に関連する指標であることは、統合失調症の病態解明にとって示唆的であるといえよう。

文 献

- 1) Rümke HC: Die klinische differenzierung innerhalb der Gruppe der Schizophrenien. *Nervenarzt* **29**: 49-53, 1958
- 2) 立津政順: 私の分裂病. *臨床精神医学* **10**: 1309-1321, 1981
- 3) ナイサーU: 認知の構図 (古崎敬, 村瀬旻訳: Cognition and Reality). サイエンス社, 東京, 1978
- 4) Kojima T, Matsushima E, Iwama H *et al*: Visual perception process in amphetamine psychosis and schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* **22**: 768-773, 1986
- 5) Kojima T, Potkin S, Kharazmi H *et al*: Limited eye movements in chronic schizophrenic patients. *Psychiatry Res* **28**: 307-314, 1989
- 6) Kojima T, Matsushima E, Nakajima K *et al*: Eye movements in acute, chronic, and remitted schizophrenics. *Biol Psychiatry* **27**: 975-989, 1990
- 7) Kojima T, Matsushima E, Ando K *et al*: Exploratory eye movements and neuropsychological tests in schizophrenic patients. *Schizophr Bull* **18**: 85-94, 1992
- 8) 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. *精神誌* **102**: 445-458, 2000
- 9) 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
- 10) 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
- 11) Kojima T, Matsushima E, Nakajima K *et al*: Eye movements in schizophrenia—relationships among eye movements under closed-eye, pursuit, and exploratory conditions. *Psychiatry Res*, in press
- 12) Moriya H, Ando K, Kojima T *et al*: Eye movements during perception of pictures in chronic schizophrenia. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* **26**: 189-199, 1972
- 13) Nakamura M, Matsushima E, Ohta K *et al*: Relationship between attention and arousal level in

- schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* **57**:472-477, 2003
- 14) Obayashi S, Matsushima E, Ando H *et al* : Exploratory eye movement during the Benton Visual Retention Test : characteristics of visual behavior in schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci* **57** : 409-415, 2003
 - 15) 諏訪浩, 松島英介, 小島卓也ほか : 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, 1991
 - 16) Mikami T, Naruse N, Fukura Y *et al* : Determining vulnerability to schizophrenia in methamphetamine psychosis—using exploratory eye movements. *Psychiatry Clin Neurosci* **57** : 433-440, 2003
 - 17) Matsushima E, Kojima T, Ohbayashi S *et al* : Exploratory eye movements in schizophrenic patients and patients with frontal lobe lesions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **241** : 210-214, 1992
 - 18) Matsushima E, Kojima T, Obayashi S *et al* : Exploratory eye movements dysfunctions in patients with schizophrenia : possibility as a discriminator for schizophrenia. *J Psychiatr Res* **32** : 289-295, 1998
 - 19) 島菌安雄監修 : 眼とこころ—眼球運動による精神疾患へのアプローチ—. 安藤克巳, 安藤晴延, 小島卓也編, 創造出版, 東京, 1991
 - 20) 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
 - 21) Takahashi S, Tanabe E, Sakai T *et al* : The relationship between exploratory eye movements, P 300, and reaction time in schizophrenia. *Psychiatry Res*, in press
 - 22) 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
 - 23) Takahashi S, Tanabe E, Yara K *et al* : Exploratory eye movements in schizophrenic patients and their siblings. *Psychiatry Res*, in press
 - 24) 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
 - 25) Obayashi S, Matsushima E, Okubo Y : Relationship between exploratory eye movements and clinical course in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **251** : 211-216, 2001
 - 26) Takahashi S, Otsuki T, Tanabe E *et al* : Significant linkage to chromosome 22q for exploratory eye movement dysfunction in schizophrenia. *Am J Med Genet* **123 B** : 27-32, 2003
 - 27) Takahashi S, Cui YH, Kojima T *et al* : 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, 2003
 - 28) Takahashi S, Cui YH, Kojima T *et al* : Family-based association study of the NOTCH 4 gene in schizophrenia using Japanese and Chinese families. *Biol Psychiatry* **54** : 129-135, 2003
 - 29) Yu S, Takahashi S, Arinami T *et al* : Mutation screening and association study of beta-adrenagic receptor kinase 2 gene in schizophrenia families. *Psychiatry Res* **125** : 95-104, 2004
 - 30) Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T *et al* : Influence of arousal level for functional magnetic resonance imaging (fMRI) study : simultaneous recording of fMRI and electroencephalogram. *Psychiatry Clin Neurosci* **56** : 289-290, 2002
 - 31) 松浦雅人, 松田哲也, 大久保起延ほか : 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
 - 32) 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** : 227-233, 2003
 - 33) 大久保起延, 大久保博美, 松浦雅人 : 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** : 1285-1290, 2003
 - 34) Matsuda T, Matsuura M, Ohkubo T *et al* : Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades : cortical and subcortical networks. *Psychiatry Res : Neuroimaging*, in press
 - 35) 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
 - 36) 深津尚史, 深津栄子, 関根建夫ほか : 非定型精神病の探索眼球運動所見. *精神医学* **43** : 1297-1304, 2001
 - 37) Diefendorf AR, Dodge R : An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain* **31** : 451-489, 1908
 - 38) Holzman PS, Proctor LR, Hughes DW : Eye-tracking patterns in schizophrenia. *Science* **181** : 179-181, 1973
 - 39) Holzman PS, Proctor LR, Levy DL *et al* : Eye-tracking dysfunctions in schizophrenic patients and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* **31** : 143-151, 1974
 - 40) Holzman PS, Soloman CM, Levin S *et al* : Pursuit eye movement dysfunctions in schizophrenia. Fam-