

探索眼球運動の神経機構

—反応的探索スコア類似課題遂行時の脳賦活部位の検討—

根本 安人 松田 哲也* 松浦 雅人** 本下 真衣***
大久保起延 大久保博美 鈴木 正泰 鹿中 紀子
松島 英介*** 小島 卓也

日本大学医学部精神医学講座

*玉川大学学術研究所脳活動イメージングセンター

**東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科生命機能情報解析学分野

***東京医科歯科大学大学院心療緩和医療学分野

日 大 医 学 雑 誌

第 63 卷 第 7,8 合併号

(2004 年 7 月 1 日発行)

原 著

探索眼球運動の神経機構

—反応的探索スコア類似課題遂行時の脳賦活部位の検討—

根本 安人 松田 哲也* 松浦 雅人** 本下 真衣***
 大久保起延 大久保博美 鈴木 正泰 鹿中 紀子
 松島 英介*** 小島 卓也

日本大学医学部精神医学講座

*玉川大学学術研究所脳活動イメージングセンター

**東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科生命機能情報解析学分野

***東京医科歯科大学大学院心療緩和医療学分野

**Neural Circuits of Eye Movements during Performance of the Visual
 Exploration Task, Which is Similar to the Responsive Search
 Score Task, in Schizophrenia Patients and Normal Subjects**

Yasundo NEMOTO, Tetsuya MATSUDA*, Masato MATSUURA**,
 Mai MOTOSHITA***, Tatsunobu OHKUBO, Hiromi OHKUBO, Masahiro SUZUKI,
 Noriko KANAKA, Eisuke MATSUSHIMA*** and Takuya KOJIMA

Department of Neuropsychiatry, Nihon University School of Medicine

**Brain Activity Imaging Center, Tamagawa University Research Institute*

***Section of Biofunctional Informatics, Graduate School of Allied Health Sciences, Tokyo Medical and Dental University*

****Section of Liaison Psychiatry and Palliative Medicine, Graduate School of Tokyo Medical and Dental University*

Abnormal exploratory eye movements have been studied as a biological marker for schizophrenia. Using fMRI, we investigated brain activations of 12 healthy and 8 schizophrenic subjects during performance of a visual exploration task that is similar to the responsive search score task to clarify the neural basis of the abnormal exploratory eye movement. Performance data, such as the number of eye movements, the reaction time, and the percentage of correct answers showed no significant differences between the two groups. Only the normal subjects showed activations at the bilateral thalamus and the left anterior medial frontal cortex during the visual exploration tasks. In contrast, only the schizophrenic subjects showed activations at the right anterior cingulate gyrus during the same tasks. The activation at the different locations between the two groups, the left anterior medial frontal cortex in normal subjects and the right anterior cingulate gyrus in schizophrenia subjects, was explained by the feature of the visual tasks. Hypoactivation at the bilateral thalamus supports a dysfunctional filtering theory of schizophrenia.

Key words: schizophrenia, exploratory eye movement, thalamus, anterior cingulate, medial frontal

統合失調症, 探索眼球運動, 視床, 前帯状回, 内側前頭葉

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2004; 63 (7, 8): 352-359)

要旨 Kojima らりは、標的図と一部異なった図を比較・照合させ、念押しの質問直後の注視点の動き(反応的探索スコア)を記録し、これが自己監視機能を反映し、統合失調症で特異的に低いことを見出した。本研究ではこの原法を機能的核磁気共鳴画像(fMRI)用に改変し、この課題遂行時における統合失調症群(8名)、健常

者群(12名)のfMRI脳賦活画像を比較した。健常者では前帯状回に隣接する左前内側前頭葉が両側視床とともに賦活され、前内側前頭葉-視床の回路網として機能していると考えられた。患者群でみられた右前帯状回の賦活は、前帯状回に存在する自己モニター機能を反映するが、視床の賦活はみられず、回路網としての機能障害が

本論文の要旨は、第32回日本臨床神経生理学学会・学術大会(2002年11月、福島)において発表されたものである。
 受付:2004年9月21日、受理:2004年10月7日

示唆された。

健常者群 (内側前頭葉) と患者群 (前帯状回) の脳賦活部位の差は課題の特徴に対する反応の違いと考えた。また、視床が統合失調症で賦活されなかったことは、視床フィルター障害仮説を支持した。

はじめに

統合失調症では脳に粗大な病変がみられず、明らかな神経病理学的所見を欠くが、脳神経回路の機能障害が多数報告され²⁾、前頭葉とりわけ前頭前野および側頭葉の機能障害を想定する研究者³⁾が増加している。一方、統合失調症患者やその近親者ではさまざまな眼球運動異常^{4,5)}が報告され、これらと関連した中枢神経回路異常の報告⁶⁾も見られる。Moriyaら⁷⁾は、統合失調症患者の眼前に横S字型図形を提示し、アイカメラを用いて注視点を記録したところ、健常人に比べて注視点の運動数が少なく移動距離も短いことを報告した。Kojimaら⁸⁾は図形の記銘、比較照合、念押し課題時の注視点の動きを調べ、「他に違いはありませんか」という念押し課題直後の注視点の動き、すなわち反応的探索スコアが統合失調症で特異的に低いことを見出した。これは年齢や抗精神病薬服用と関連せず⁹⁾、自己の行動を吟味・確認する自己監視機能を表すとともに、統合失調症患者の外界に対する積極的な態度 (心的構え) と対人反応を反映していると考察した。統合失調症の近親者でも同様の所見を認め¹⁰⁾、一卵性双生児でペア同士のスコアの相関が高いことから、統合失調症の遺伝的脆弱性を表していると考えられている¹¹⁾。また、このスコアの量的指標である反応的探索時の運動数を用いて連鎖解析を行い、22番染色体長腕の特定の領域で有意な連鎖を認め¹²⁾、このスコアが統合失調症の素因を反映することを裏付けている。

このような探索眼球運動の神経回路は、サッケードを制御する神経回路、および空間的注意や選択的注意の神経回路である前頭眼野—後部頭頂葉—前部帯状回路と共通することが知られている¹³⁾。最近のfMRIを用いた研究では、ペントン視覚記銘検査の図版を用いた探索眼球運動課題遂行時の脳賦活画像で、統合失調症において前頭—視床—線条体の神経回路の障害が指摘されている¹⁴⁻¹⁶⁾。

今回、我々は統合失調症に特徴的な反応的探索スコアの神経機構を明らかにするために、Kojimaらの用いた横S字課題をfMRI用に改変し、反応的探索スコア類似課題を作成した。そして、統合失調症群、健常者群がこの課題を遂行している際のfMRI脳賦活画像を抽出し検討した。

I. 対象ならびに方法

被験者は統合失調症患者8名 (平均34歳、男性4名、女性4名)、健常者12名 (平均30歳、男性5、女性7名)

Table 1 Background of subject

	schizophrenia	normal
number of subject	8	12
mean age (ys)	34.0 ± 11.3	34.7 ± 12.4
years of education (ys)	20.0 ± 2.0	21.8 ± 2.2
age of onset (ys)	28 ± 11.3	
equivalent doses of haloperidol (mg)	7.64 ± 5.0	

* ± SD

であった (Table 1)。被験者には文書と口頭で、研究の内容を説明し、書面で同意を得た。また本研究は日本大学医学部倫理委員会の承認を得た。

課題は小島らの横S字を用いた探索眼球運動課題を部分的に改変し、視覚的教示を用いてかつ繰り返し実験を行えるようにした。1課題は、「記銘」、「遅延」、「照合」、「回答」から構成され、15回繰り返し行った。被験者に慣れを与えず、タスクへの注意を維持するために探索眼球運動課題の反応的探索スコアに相当する「念押し」を15回中10回のみに加えた (Fig. 1)。

fMRI撮像前に、小島らが開発した統合失調症診断装置 (nac社製) を用いて、本課題遂行時の眼球運動数、反応時間、正答率を計測した。なお行動データの統計解析にはSPSS 9.0を用い、2群間の比較にはT-testを用いた。

課題構成ならびに時間

- ① 課題番号が提示され中心固視 (6秒)
- ② 「次に出てくる課題を覚えてください」 (4秒)
- ③ 提示されたS字図版の記銘 (10秒)
- ④ 「今の絵とこれから出てくる絵に違いがあるかみてください」 (4秒)
- ⑤ 「□の部分で違いはありますか」 (6秒)
6つの区画から構成される横S字図版の中で、黄色線で囲まれた1区画について第一照合課題を行う。
- ⑥ 「ボタンを押してください」 (6秒)
正否確認のボタン押しを行う。
- ⑦ 「他の部分で違いありますか」 (6秒)
黄色線枠外にあたる残り5区画の図版全体について照合をするよう求められる。
- ⑧ 「ボタンを押してください」 (6秒)
正否確認のボタン押しを行う。
- ⑨ 「本当にその答えでいいですか」 (6秒)
- ⑩ 「ボタンを押してください」 (6秒)
正否確認のボタン押しを行う。

fMRI撮像中の課題の遂行度については、正否確認のボタン押しにより正解率、反応時間を計測した。

fMRI撮像はEcho planner Imaging (EPI) 法で行い、撮像条件は repetition time (TR) = 2000 ms, echo time (TE) =

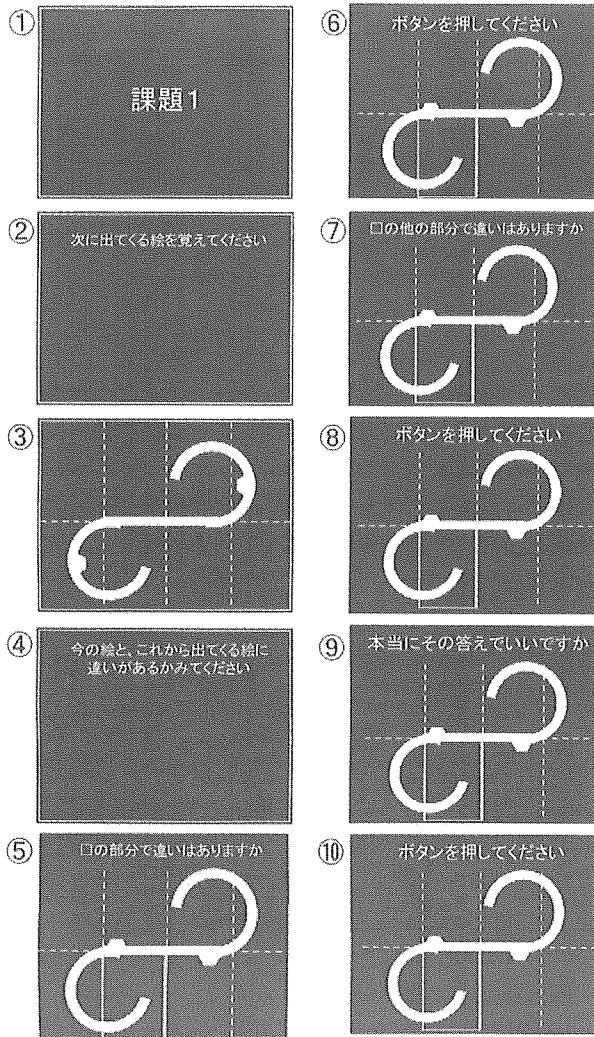


Fig. 1 Visual exploration task for fMRI similar to the responsive search score task.

50 ms, flip angle (FA) = 90 deg, field of view (FOV) = 192 mm, Matrix = 64 × 64 とし, AC-PC line に平行な角度でスライス厚 6 mm の計 20 枚のマルチスライスを撮像し, ほぼ全脳を観察した.

MRI データの解析には SPM2 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) を使用し, 前処理と統計解析を行った. 前処理は動きの補正のため, 各画像をセッション最初のスキンの画像に位置合わせ (realign) をし, 次に全スキンの平均画像を SPM2 のテンプレート EPI 画像に標準化 (normalize) させるパラメータを求め, そのパラメータを使用し全画像の標準化を行い, 最後に標準化した画像を 3 次元 Gaussian フィルター (FWHM 8 mm) による平滑化 (smoothing) を行った. 統計解析は血行動態反応関数 (hemodynamic response function: HRF) を convolve した box-car 関数によって, 一般線形モデルに基づく統計的推定を行った. 統計的推定の際には, 低周波成分を取り除くための high-pass フィルター, および自己相関除去のための AR1 による low-pass フィルターを用いた. 賦活画像は「念押し」中, なお集団解析には Random effect analysis を用いた.

II. 結 果

1) 患者背景

患者背景は Table 1 に示す.

2) 反応的探索スコア類似課題の行動データについて (Table 2)

眼球運動数について, 統合失調症群と健常者群を比べると, 平均値で患者群の方が若干少ないが, 統計的な有意差は認めなかった. 反応時間については, 統合失調症群と健常者群に統計的な有意差は認めなかった. 正解率

Table 2 Behavioral data of numbers of eye movement, a percentage of correct answers, reaction time

	schizophrenia	normal	
numbers of eye movement	7.67	10.12	ns
a percentage of correct answers (%)	77.77	83.33	ns
reaction time (ms)	1429.67	1597.62	ns

ns: not significant (t-test)

Table 3 Brain activated regions during exploration eye movement in normal subject and schizophrenia

subject	brain region	coordinate			T-value
		x	y	z	
normal	thalamus	2	-12	0	4.69
		-2	-14	0	3.65
	frontal lobe	-6	60	16	4.29
schizophrenia	anterior cingulate	10	46	2	4.34

x, y, z, are given in the coordinates relative to the template from the MNI. MNI is Montrial Normal Image to be used as MRI template image.

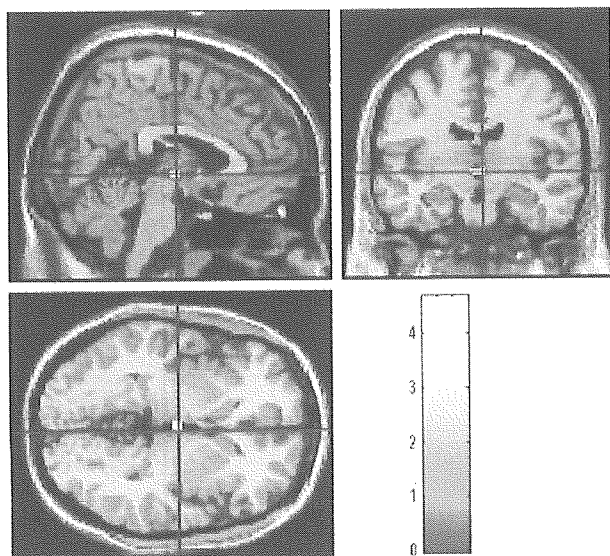


Fig. 2a Brain activated regions during the visual exploration tasks in normal subjects. Statistical parametric maps, the voxels were superimposed on the MRI template from MNI (Montreal Neurological Institute)*. Height threshold at $p < 0.001$, uncorrected multiple comparison.

Normal subjects showed the activations at the bilateral thalamus during the visual exploration task. However schizophrenia did not show the activation at thalamus.

*the Montreal Neurological Institute (MNI) template created from 152 brains in Talairach coordinates¹⁴⁾.

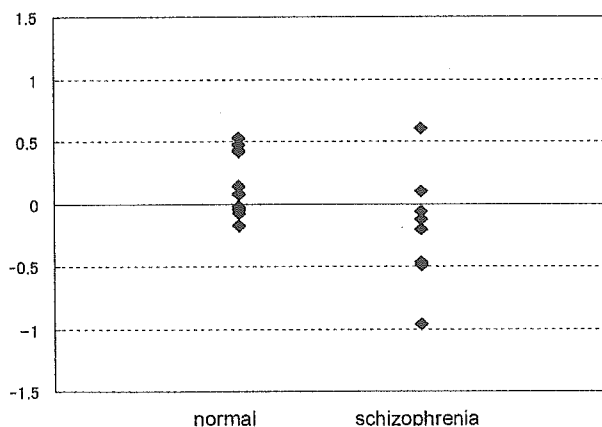


Fig. 2b The maximum MRI signal values at the left thalamus during the visual exploration task.

Individual differences in the schizophrenia are bigger than that in the normal subjects.

については、健常者群、統合失調症群ともに80パーセント前後であり、両群に統計的有意差は認めなかった。

3) 反応的探索スコア類似課題遂行時脳賦活画像について

画像における賦活部位と統計値を Table 3 に示す。健常者では、両側視床の賦活が見られた (Fig. 2-a)¹⁷⁾ が統合失調症患者では賦活は認められなかった。Fig. 2 に反応的探索スコア類似課題遂行時の視床における MRI 最

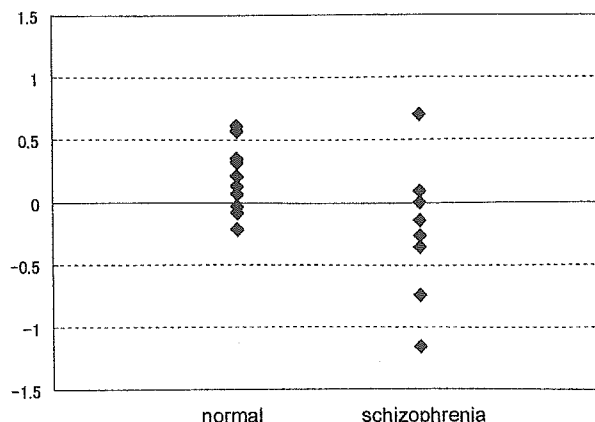


Fig. 2c The maximum MRI signal values at the right thalamus during the visual exploration task.

Individual differences in schizophrenia are bigger than that in normal subjects.

大信号値を示す。統合失調症患者では個人間のばらつきが大きく左視床 (Fig. 2-b) 右視床 (Fig. 2-c) ともに健常者では統合失調症よりも高値を示したが有意ではなかった。また、健常者では左前内側前頭葉の賦活を認めたが統合失調症患者では賦活は認められなかった (Fig. 3-a)。また同部位の MRI 最大信号値は健常者では統合失調症よりも有意に高値を示した (Fig. 3-b)。左前内側前頭葉においても統合失調症では個人間のばらつきが大きかった。統合失調症患者群に右前部帯状回の賦活が見られた (Fig. 4-a)。また同部位の MRI 最大信号値は統合失調症で健常者よりも高値を示した (Fig. 4-b)。

III. 考 察

1) 反応的探索スコア類似課題遂行時の眼球運動数、反応時間、正答率について

反応的探索スコア類似課題遂行時の眼球運動数、反応時間、正答率については、統合失調症群、健常者群の間で有意差を認めなかった。これは課題の難易度が両群に対し、同程度の負荷であったということができる。後述するが、今回の課題は従来の反応的探索スコア課題に比べて目的がはっきりし、自発的というよりもやや強制された課題になっている。課題の難易度が、両群に対し同程度であったにもかかわらず、群平均脳賦活画像に差がみられた。これは、統合失調症と健常者の間で、認知過程における反応的探索眼球運動の神経回路基盤に相違がある可能性を示すものである。

2) 反応的探索スコア類似課題遂行時の fMRI 所見について

これまで統合失調症の重要な指標である反応的探索スコアの生理学的基盤については十分な研究が行われてこなかった。それはこの課題が自発的な吟味・確認を誘発する微妙な課題のためである。今回反応的探索スコア類似課題においては、健常者では両側の視床が賦活された



Fig. 3a The left anterior medial frontal cortex is activated in normal subjects. We used the same method of Fig. 1a. Normal subjects showed the activations at the left anterior medial frontal cortex during the visual exploration task. However schizophrenia did not show the activation at left anterior medial frontal cortex.

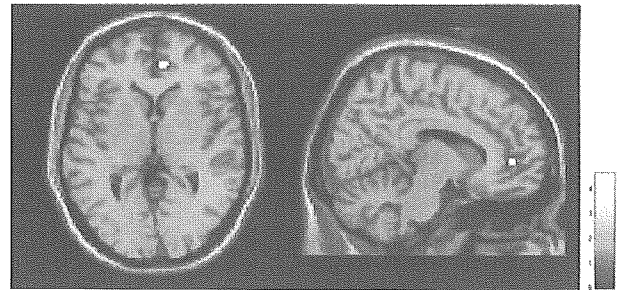


Fig. 4a The right anterior cingulate is activated in schizophrenia. We used the same method of Fig. 1a. Schizophrenia showed the activations at the right anterior cingulate during the visual exploration tasks. However normal subjects did not show the activation at right anterior cingulate.

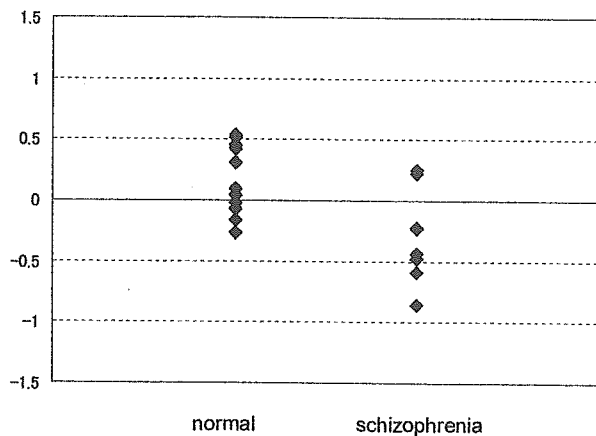


Fig. 3b The maximum MRI signal values at the left anterior medial frontal cortex during the visual exploration task. Individual differences in the schizophrenia are bigger than that in the normal subjects.

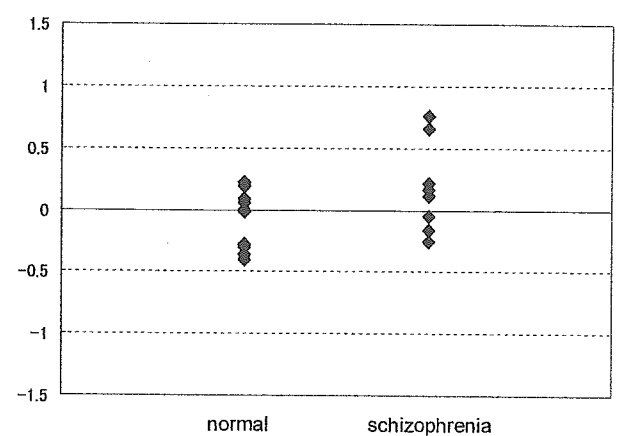


Fig. 4b The maximum values at the right anterior cingulate cortex during visual exploration tasks. Schizophrenia showed higher activation than normal subjects.

が、統合失調症の群平均画像では視床の有意な賦活が見られなかった。われわれは、眼球運動課題のうちのアンチサッケード課題やベントン図形比較照合課題でも、統合失調症群では視床が賦活されないことを報告した¹⁴⁻¹⁶。特に後者では反応的探索スコアと類似した課題であり、吟味・確認課題(反応的探索スコア)の直前の比較照合課題の所見で、視床が賦活されなかった。アンチサッケード課題では筆者ら以外にも統合失調症で視床の低賦活が報告されている^{6,18}。反応的探索スコア類似課題、比較照合課題、アンチサッケード課題で共通することは、視覚情報処理に際して不必要なサッケードを抑制し、合目的な随意的サッケードを生じさせていることである。今回の視床の所見は統合失調症の抑制機能・制御機能の障害を反映していると考えられる。統合失調症には視床の機能障害があり、過剰な入力に皮質に到達するために、合目的な行動ができなくなるという説がある¹⁹。また Carlsson&Carlsson²⁰は視床のフィルター機能は線条体複合からの抑制的な支配を受けており、それ

が弱まると、フィルター機能が低下し、過剰な感覚入力に不適切に大脳皮質に伝達され精神病エピソードが生じるとした。いずれにしてもこれらの眼球運動課題、とくに今回の反応的探索スコア類似課題の所見は統合失調症の視床フィルター仮説に矛盾しない結果と考えられた。

統合失調症の個々の例についてみると、健常者と同様の賦活が見られる例と、賦活の低い例とが存在していた。fMRI検査で、統合失調症は健常者に比べてBOLD信号変化の個体差が大きいことは、すでに1996年に Weinberger²¹が指摘している。その後も視覚刺激²²、運動課題²³、ワーキングメモリー課題^{24,25}など、さまざまな課題で統合失調症の賦活量の個体差が大きいこと、群平均画像では賦活所見が得られないことが確認されている。したがって今後は統合失調症全体ではなく、しかるべき亜型ごとに検討する必要があるように思われる。

また、健常者では前帯状回の膝前部に近接した前内側前頭葉が賦活された。この部位は「視覚的な複雑な局面の変化に対応し、主体的に判断する機能」があると報告されており²⁶、主体的な企画機能に関与する²⁷という。

前頭葉と皮質下の3つの回路網の一つを形成し、これが傷害されるとアパシー (apathy) の症状が出現するともいわれている²⁸⁾。また、いろいろな場合に後述する注意や自己モニタリング機能が存在する前帯状回と回路網を形成することが多い。今回の課題では標的図と目の前の図との異同の質問を繰り返し聞いた後、「本当にその答えでいいですか」という確認作業を促す具体的な質問が行われている。ここで比較照合課題から自己モニタリング課題への局面の変化がおり、主体的確認作業に入っている。従来の反応的探索スコアの場合の「比較的自然的に誘発された自己モニタリング」よりも強い局面の変化が生じそれに対して前内側前頭葉が賦活されたのではないかと考えられる。また左前内側前頭葉は、単に視覚的な探索を行っているときは活動があまりみられないが、視覚的探索時に形や動き、色といった次元を変える必要がある場合に活動が強くなると報告されている²⁶⁾。健常者は「本当にその答えでいいですか」という確認作業時に、前回は行った照合時の答えにあまりとらわれないことなくさまざまな次元で再探索を行っている可能性があると考えられる。

左前内側前頭葉は両側視床との回路網が形成されていたことも注目され、内側前頭葉(帯状回)一視床の回路網は眼球運動および注意の回路網の一部としても機能していることが知られており、反応的探索スコア類似課題におけるこの回路の重要性が示唆される。特に、本課題において健常者に視床後部 (posterior thalamus) の賦活が認められたが、この部位は前頭葉内側部とネットワークを形成し、視覚刺激に対する注意集中に関連する処理を行っている^{29,30)}。また視床後部の損傷により注意集中を伴う視覚刺激に対する反応時間の遅れがみとめられることも報告されている³¹⁾。視床は背外側前頭前野・腹外側前頭前野とのネットワークも存在する³²⁾。今回は念押し時のみの賦活画像(念押し時に特異的に賦活上昇を示す部位)を求めたので背外側前頭前野・腹外側前頭前野の賦活は認められなかったが、図形の記銘時からワーキングメモリーを働かす必要があるため十分にこれらの部位の賦活もあると思われる。つまり念押し時には、記憶との再照合ならびに探索活動に伴う注意転導の機能が働くと考えられる。健常者はこの前頭一視床ネットワークを十分に活用し再探索活動を起こしていると考えられるが、統合失調症患者ではこれらの機能が十分に機能しないために、これまでの探索眼球運動課題での結果が示すように眼球運動を使った再探索ができないのではないかと思われる。

一方、統合失調症患者では右前部帯状回が有意に賦活された。反応的探索スコアは標的図版と一部異なった図版との異同に反応し、自らの判断が正しかったかどうかを確認する作業である。前部帯状回には自分の行動をモニターし、誤りをチェックして訂正するエラー処理機能

があるといわれている³³⁾。統合失調症には自己モニタリング機能に障害があるとされ³⁴⁾ているが、今回統合失調症ではこの部位が単独で賦活された。このことは、統合失調症では自己のモニタリング機能は働いているが、主として単独で働き、視床との十分な連携のもとに機能しているとはいえず、自己モニタリングの統合的機能が損なわれていると考えられる。

ここで内側前頭葉と前帯状回の差、および左右差について考えてみたい。健常者では左(前頭葉内側)が賦活され、統合失調症では右(右前帯状回)が賦活された。反応的探索スコアは標的図との異同を質問した後、何げなく「他に違いはありませんか」と質問する。健常者は自発的に自分の行動をチェックし確認する。統合失調症患者ではその確認が乏しい。何げない質問から、自発的な自己確認という反応が生じている。これに対して今回の課題は、fMRI 課題ということから、同じ課題を繰り返しているため、「本当にその答えでいいですか」という確認作業を促す目的のはっきりした具体的な質問になっている。「明瞭な目的を持つ、確認作業の繰り返し」と「何げなく確認を促す少数回」の課題という差がある。前者は強制された確認作業で、後者は自発的な自己確認ということもいえる。一般に弱い刺激で自発性を引き出す課題では統合失調症と健常者の間に差が目立つが、具体的に強い課題になると両者の間に差が小さくなる。眼球運動で差が見られなかったこともこの課題が具体的に強制的な課題であったことを裏付けている。統合失調症の反応的探索スコアは右頭頂眼野、右前頭眼野、右前頭回領域の体積と相関がみられ³⁵⁾、右半球と関連がみられている。形態と機能という違いはあるが、今回統合失調症で右前帯状回が賦活されていることは、これまでの右半球との関連という結果と同じ方向といえる。しかし、健常者で左前頭葉内側が賦活された。この違いは、反応的探索スコア課題と違い図の形、方向の違いのバリエーションが多いこと、さらに照合時に枠で囲まれた部分のみとそれ以外の部分といった空間的注意の方向性があることなどにより、念押し時に様々な次元で再探索する必要があるため健常者は左前頭葉内側の賦活が見られたのではないかと思われる。逆に、統合失調症ではこれまでの我々の研究からみられる特徴と同様に一度気にした部位または次元から離れることができなため、次元を変えた再探索ができなく賦活が見られなかったのではないかと思われる。また今回の課題は自発的というよりもやや強制された課題であること、具体的で目的性、論理性が明確であることによって、前帯状回よりもより前方の前頭葉内側でしかも左側が賦活されたと考えられる。より自然に、自発的な自己モニタリングを促す課題であれば健常者も右前帯状回が賦活されたのかもしれない。統合失調症では左右の機能分化が不明確であるという報告も多い³⁶⁾。健常者が課題の特徴に微妙に反応するのに対

して統合失調症ではその変化に適応していない結果と考えるのが妥当であろう。

反応的探索スコアは統合失調症の約70%で低値を示し⁹⁾、統合失調症と非統合失調症の判別指標としては最も重要で、統合失調症の基本的障害を表し、かつ自己監視機能を表すと考えられている。この機能の生理学的背景をそのまま抽出することは難しいが、類似した課題の際のfMRIを調べることにより、反応的探索スコアの生理学的基盤として視床—前頭葉内側(前帯状回)の回路網が明らかになったことは重要である。今後前頭葉内側(前帯状回)—視床と他の部位との関係、左右差の問題、亜型ごとの検討などを行う必要がある。

結 語

統合失調症患者8名、健常者12名を対象にして、反応的探索スコア類似課題遂行時のfMRI脳賦活画像を比較した。撮像前に行った同じ課題負荷時の検査で眼球運動数、反応時間、正答率については、統合失調症群、健常者群間で有意差を認めなかった。

本課題の賦活画像で、健常者群では両側視床の賦活と左前内側前頭葉の賦活を認め、複雑な局面変化での主体的判断や自己監視機能と関連した前内側前頭葉(前帯状回)—両側視床の回路網の存在が推測され、患者群では右前帯状回の賦活を認めたが視床の賦活がなく、健常者のような回路網の形成に乏しかった。健常者の左前内側前頭葉と統合失調症の右前帯状回という賦活部位の差は課題の特徴によって説明された。統合失調症の視床の低賦活は視床フィルター障害仮説を支持する結果であった。

謝辞 本研究遂行に当たり泰羅雅登教授(日本大学総合研究所)のご協力を頂いたことに深謝する。また本研究は「厚生労働省・神経疾患委託費(14-公-1)」, 厚生労働科学研究費(13-こころ-016)の研究費の一部を用いて行われた。

文 献

- 1) Kojima T, Matsushima E, Iwama H, et al. Visual perception process in amphetamine psychotics and schizophrenics. *Psychopharmacol Bull* 1986; **22**: 768-777.
- 2) Kurachi M. Pathogenesis of schizophrenia: Part I. Symptomatology, cognitive characteristics and brain morphology. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; **57**: 3-8.
- 3) Kurachi M. Pathogenesis of schizophrenia: Part II. Temporal-frontal two-step hypothesis. *Psychiatry Clin Neurosci* 2003; **57**: 9-16.
- 4) Fukushima J, Fukushima K, Chiba Tanaka S, et al. Disturbance of voluntary control of saccadic eye movements of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1988a; **23**: 670-677.
- 5) Holzman PS, Proctor LR, Levy DL, et al. Eye-tracking dysfunctions in schizophrenic patients and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 1974; **31**: 143-151.
- 6) McDowell JE, Brown GG, Paulus M, et al. Neural correlates of refixation saccades and antisaccades in normal and schizophrenia subjects. *Biol Psychiatry* 2002; **51**: 216-223.
- 7) Moriya H, Ando K, Kojima T, et al. Eye movements during perception of pictures in chronic schizophrenia. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1972; **26**: 189-199.
- 8) Kojima T, Matsushima E, Ohta K, et al. Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia—a WHO multicenter study. *Schizophr Res* 2001; **52**: 203-213.
- 9) 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*. 2000; **102**: 445-458.
- 10) 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*, 1999; **10**: 153-156.
- 11) 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.
- 12) 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* 2003; **120B**: 11-17.
- 13) 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* 2004; **131**: 147-155.
- 14) 大久保起延, 小島卓也, 松田哲也, 他. 眼球運動課題遂行時の局所血流—fMRIを用いて. *脳と精神の医学*, 2001; **12**: 119-125.
- 15) 大久保起延, 大久保博美, 松田哲也, 他. Functional MRIによる精神分裂病における眼球運動の研究. *脳の科学*, 2001; **23**: 767-774.
- 16) 松浦雅人, 松田哲也, 大久保起延, 他. 精神分裂病の眼球運動異常と機能的MRI. *臨床脳波*, 2001; **43**: 767-773.
- 17) Talairach J, Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. Thieme, New York, NY. 1988.
- 18) Remaekers M, Jansma JM, Cahn W, et al. Neuronal substrate of the saccadic inhibition deficit in schizophrenia investigated with 3-dimensional event-related functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry* 2002; **59**: 313-320.
- 19) Menon V, Anagnoson RT, Glover GH, et al. Functional magnetic resonance imaging evidence for disrupted basal ganglia function in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; **158**: 649-649.
- 20) Carlsson M, Carlsson A. Schizophrenia: a subcortical neurotransmitter imbalance syndrome? *Schizophr Bull* 1990; **16**: 425-432.
- 21) Weinberger DR, Matty V, Callicott J, et al. fMRI applications in schizophrenia research. *Neuroimage* 1996; **4**: 118-126.
- 22) Barch DM, Mathews JR, Buckner RL, et al. Hemodynamic responses in visual, motor, and somatosensory cortices in schizophrenia. *Neuroimage* 2003; **20**: 1884-1893.
- 23) Schroder J, Essing M, Baudendistl K, et al. Motor dysfunction and sensorimotor cortex activation changes in schizophrenia: A study with functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 1999; **9**: 81-87.
- 24) Manoach DS, Gollub RL, Benson ES, et al. Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol Psychiatry* 2000; **48**: 99-109.
- 25) Manoach DS, Halpern EF, Kramer TS, et al. Test-retest reli-

- ability of a functional MRI working memory paradigm in normal and schizophrenic subjects. *Am J Psychiatry* 2001; **158**: 955-958.
- 26) Cummings JL. Anatomic and Behavioral Aspects of Frontal-Suborbital Circuits. *Ann NY Acad of Sci* 1995; **15**; **769**: 1-13.
- 27) Koechlin E, Corrado G, Pietrini P, et al. Dissociating the role of the medial and lateral anterior prefrontal cortex in human planning. *Proc Natl Aca Sciu U.S.A* 2000; **97** (13): 7651-7656.
- 28) Weidner R, Pollmann S, Müller HJ, et al. Top-down Controlled Visual Dimension Weighting: An Event-related fMRI Study. *Cerebral Cortex* 2002; **12** (3): 318-328.
- 29) Petersen SE, Robinson DL, Keys W. Pulvinar nuclei of the behaving rhesus monkey: visual responses and their modulation. *J Neurophysiol* 1985; **54**: 867-886.
- 30) Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE. Selective and divided attention during visual discrimination of shape, color and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *J Neurosci* 1991; **11**: 2383-2402.
- 31) Rafal RD, Posner MI. Deficit in human visual spatial attention following thalamus lesions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; **84**: 7349-7353.
- 32) Schlösser R, Gesierich T, Kaufmann B, Vucurevic G, Hunsche S, Gawehn J and Stoeter P. Altered effective connectivity during working memory performance in schizophrenia: a study with fMRI and structural equation modeling. *NeuroImage* 2003; **19**: 751-763.
- 33) Niki H, Watanabe M. Prefrontal and cingulate unit activity during timing behavior in the monkey. *Brain Res* 1979; **171**: 213-214.
- 34) Frith CR, Done DJ. Towards a neuropsychology of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1988; **153**: 437-443.
- 35) 倉知正佳. 統合失調症の形態学的な基盤に関する研究. 小島卓也編 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. 平成 13~15 年度報告書, 2004; p. 3.
- 36) 安藤晴延. 分裂病患者の視覚認知機能における半球間差異. 眼とこころ—眼球運動による精神疾患へのアプローチ (島菌安雄監修, 安藤克巳, 安藤晴延, 小島卓也編). 創造出版, 東京, 1991; 343-354.

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* ¹ KOJIMA Takuya	高橋 栄* ² TAKAHASHI Sakae	大久保起延* ² OKUBO Tatsunobu
大久保博美* ² OKUBO Hiromi	鈴木 正泰 SUZUKI Masahiro	安藝 竜彦 AKI Tatsuhiko
松島 英介* ³ MATSUSHIMA Eisuke	松浦 雅人* ⁴ MATSUURA Masato	松田 哲也* ⁵ 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て、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 *¹教授 *²講師 *³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 *⁴同大学院 保健衛生学研究科生命機能情報解析学 教授 *⁵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¹⁾³⁾⁴⁾⁸⁾¹³⁾

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¹⁾¹³⁾。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³⁾。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⁵⁾⁸⁾。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¹⁰⁾。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³⁾。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⁵⁾。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⁹⁾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⁴⁾、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¹⁰⁾(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⁴⁾。これらの結果から、高橋ら¹⁴⁾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ルにおいて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¹¹⁾¹²⁾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⁶⁾は形態学的面から検索し、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、一方で臨牀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⁷⁾¹³⁾。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)¹⁵⁾、寛解統合失調症、非定型精神病などはスコアが高い。臨牀的にみると、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²⁾。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) 島菌安雄監修, 安藤克巳, 安藤晴延, 小島卓也編集: 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, 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.

統合失調症の認知障害と眼球運動異常

Cognitive dysfunction and abnormal eye movements in schizophrenia

松島 英介 小島 卓也*
MATSUSHIMA Eisuke KOJIMA Takuya

永 井 書 店

脳波・筋電図の臨床

統合失調症の認知障害と眼球運動異常

Cognitive dysfunction and abnormal eye movements in schizophrenia

松島 英介 小島 卓也*

MATSUSHIMA Eisuke KOJIMA Takuja

統合失調症の発症に至る過程で、認知障害が重要な位置を占めることが再認識されてきた。なかでも閉瞼時眼球運動、アンチサッケード、追跡眼球運動、探索眼球運動などの眼球運動は、統合失調症に特徴的な異常が見い出され、また多くは脆弱性素因を反映していることが示唆されている。今後、こうした眼球運動を中間表現型として利用することによって、統合失調症の疾患遺伝子の発見につながる可能性が期待される。

KEY WORDS

統合失調症、認知障害、眼球運動、脆弱性素因、中間表現型

統合失調症における認知障害の位置づけ

認知機能とは、単に外界の刺激を知覚することだけでなく、その刺激を情報として評価・判断するための思考、得られた情報の記憶、情報と相互に影響し合う感情、またこれらの背景にあって全体の機能を支える覚醒水準や注意、さらにはこうした全過程の実行や制御などをも含む幅広い機能を指す。統合失調症患者にこのような認知機能の障害が見られることは古くから指摘されていたが、最近では統合失調症の発症に至る過程で、認知障害が重要な位置を占めることが再認識されてきた。例えば、Andreasen¹⁾は図1に示すような統合失調症の発症における病態モデルを提唱している。すなわち、統合失調症の成因は遺伝要因、環

境要因、心理社会的要因など多要因が考えられるが、これらが出産後から思春期にかけての神経発達に影響を与え、その結果として神経細胞間の結合・伝達の機能的、解剖学的障害を来たすようになり、そこで一定の基本的な認知過程の障害が生じる。さらに、臨床的にもはっきりわかるような認知過程の障害へと発展し、やがては統合失調症の精神症状を来たすようになるという。このモデルのなかで特筆すべきは、臨床的に認められるような認知過程の障害や精神症状ではなく、その基底により成因レベルに近い認知障害があることを挙げている点で、こうした障害を発見することこそが統合失調症の基本的な病態を把握する上で意味があることと思われる。

東京医科歯科大学大学院心療・緩和医療学分野 助教授 *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

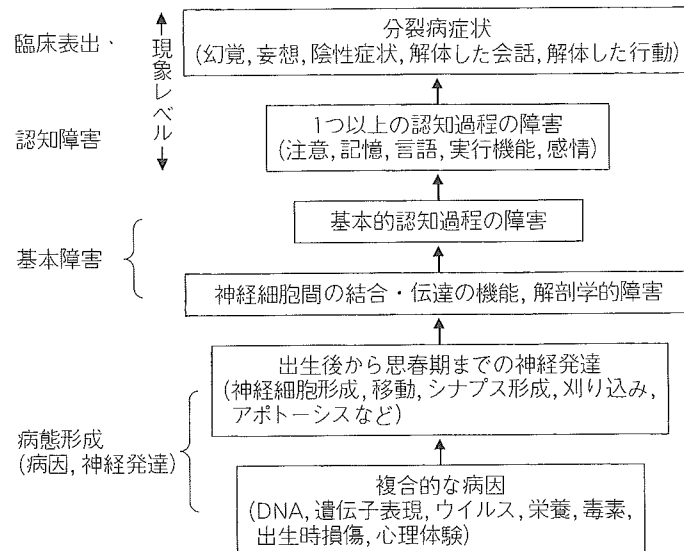


図1 Andreasenによる統合失調症の病態モデル
松岡洋夫と松本和紀¹⁾の図を引用

統合失調症の眼球運動

認知機能の障害を客観的に評価するための手段として、眼球運動はとくに統合失調症患者について盛んに研究されてきた。その主なものには、①閉瞼時眼球運動、②アンチサッケード、③追跡眼球運動、④探索眼球運動、の4つがある。

1. 閉瞼時眼球運動 (Closed-eye Eye Movement : CEM)

瞼を閉じているときに、両眼外眦の電極から導出した電位を脳波計によって記録する (Electrooculography : EOG 眼電位図) と、一般に健常者では検査を開始した頃は不安や緊張がみられ、記録には大きく速いRタイプの眼球運動が出現しているが、経過とともに徐々に小さな速いrタイプの眼球運動に変わり、さらにくつろいでくると小さな遅いsタイプの眼球運動にとって替わられる。一瀬ら²⁾は健常者の脳波を4段階の覚醒水準に分け、これらと閉瞼時眼球運動との関係を調べて、この眼球運動が覚醒水準を敏感に反映することを明らかにした。

Shimazonoら³⁾は慢性統合失調症患者の安静覚醒時の閉瞼時眼球運動を記録し、統合失調症患

者では健常者に比べrタイプの眼球運動が頻繁に出現し、sタイプの眼球運動が出現しにくいことを報告した。その後、うつ病患者でも安静時にはrタイプの眼球運動が多く出現することから、小島⁴⁾は慢性統合失調症患者、うつ病患者、健常者に単調な音刺激を反復して与えたときの閉瞼時眼球運動を記録し、うつ病患者と健常者では経過とともにrタイプの眼球運動が減り、sタイプの眼球運動が増えるのに対して、統合失調症患者ではrタイプの眼球運動の減少がみられず、sタイプの眼球運動もほとんど出現してこないことを報告している。これらの所見は統合失調症患者における覚醒水準の変動の乏しさを示唆するものであり、場に対する慣れ (habituation) が生じにくいことを表していると考えられる。

2. アンチサッケード (Antisaccade)

眼前のある位置に点滅した視標と反対の方向を首を動かさずに見るよう指示したとき、両眼外眦の電極から導出した電位を脳波計によって記録する (Electrooculography : EOG) か、あるいは、両眼球からの赤外線反射光を記録する (Infrared Reflection Oculography) と、一般に健常者は視標を見ることを抑えて、逆方向の位置を見ようとする衝動性眼球運動が生じる。

Fukushima ら⁵⁾ や McDowell と Clemenz⁶⁾ は、統合失調症患者では視標にひきずられて見てしまうというアンチサッケードエラーが多く、また正しく対側を見た場合でも、反応潜時が延長し、振幅が低下して、ピーク速度が減少していることを報告した。その後、反応潜時の延長は非特異的な所見であるが、アンチサッケードエラーは統合失調症患者に特異的に多く、その第一度親族でも認められることがわかった⁶⁾⁷⁾。このアンチサッケードエラーが多い例では、視覚誘導性サッケードの gap 条件（固視視標が消灯した後に数ミリ秒の間隔をおいて標的視標を点灯させる）で、極めて潜時の短いエクスプレスサッケードが多く出現しており、これには前頭葉が関係した反射性サッケードの抑制障害があることが想定されている⁸⁾。

3. 滑動性追跡眼球運動 (Smooth Pursuit Eye Movement : SPEM)

振り子のようにゆっくりと左右に単振動を繰り返す視標を首を動かさずに追視させたとき、アンチサッケードと同じ方法によって水平方向の眼球運動を記録すると、一般に健常者ではその眼球運動が視標に応じて滑らかな正弦曲線を描く。

Diefendorf と Dodge⁹⁾ は、早発性痴呆（統合失調症）患者の追跡眼球運動を記録して、躁うつ病患者、麻痺性痴呆（進行麻痺）患者、てんかん患者、健常者のそれと比べると、統合失調症患者ではその眼球運動が拙劣であることを初めて報告し、これは統合失調症患者が外界の刺激を適切に評価できないことによるものであると結論づけた。その後 Holzman ら¹⁰⁾ は、統合失調症患者や失調感情障害患者では躁うつ病患者や人格障害者、健常者に比べて、滑動性成分に衝動性成分が混入するような異常な追跡眼球運動のパターンが特異的に多くみられることを指摘した。一方、Shagass ら¹¹⁾ は振り子に小さな数字をつけて、追跡中にこの数字を読むよう指示したところ、追跡眼球運動の障害が改善することを見出し、拙劣な眼球運動パターンと注意機能との関係を論じた。これに対し、再び Holzman ら¹²⁾ は追跡眼球運動の障

害には2つのタイプがあり、大きい振幅の衝動性成分が混入するタイプⅠは注意の欠如などが原因であるが、小さな振幅の衝動性成分が規則的に重畳するタイプⅡは随意的には制御しがたい不随意的注意の障害によるものであることを想定した。

さらに Holzman ら¹³⁾ は、統合失調症の初発例の53～65%、慢性統合失調症患者の86%に追跡眼球運動の障害がみられるばかりでなく、統合失調症の第一度親族の44～50%においても同じような障害が認められることを報告し、これらの眼球運動の障害が統合失調症に対する脆弱性素因を反映する指標として役立つのではないかと考察した。また、一連の統合失調症の双生児研究¹⁴⁾¹⁶⁾ において、Holzman らは統合失調症における不一致例の一卵性および二卵性双生児の追跡眼球運動を検索したところ、一卵性では眼球運動の障害の一致率が高く、二卵性ではその一致率が低いことがわかり、追跡眼球運動に関係した遺伝的な要因が統合失調症に対する脆弱性にも関係しているかもしれないと結論づけている。

4. 探索眼球運動 (Exploratory Eye Movement : EEM)

眼前に横S字型図形を提示し、図形を覚えながら見ているとき（記銘課題）の注視点を、赤外線を用いて瞳孔中心に対する角膜反射の位置を測定（瞳孔/角膜反射法）するアイマーク・レコーダーで記録すると、健常者では図形の隅々まで満遍なく見るような探索眼球運動がみられる。

Moriya ら¹⁷⁾ は、健常者と比べ統合失調症患者の記銘課題時の注視点の運動数が少なく、その移動距離が短いことを報告し、さらにその患者の健常親でも同じような傾向がみられたことから、こうした探索眼球運動が統合失調症の素因と関係していることを見出した¹⁸⁾。Kojima ら¹⁹⁾ は記銘課題に加えて、標的図とは一部異なった図を提示し、標的図と比較照合させた（照合課題）あと、「ほかに違いはありませんか」と念押しの質問をしたときの反動的な注視点の動きを反動的探索スコアとして評価すると、統合失調症患者では病期を問

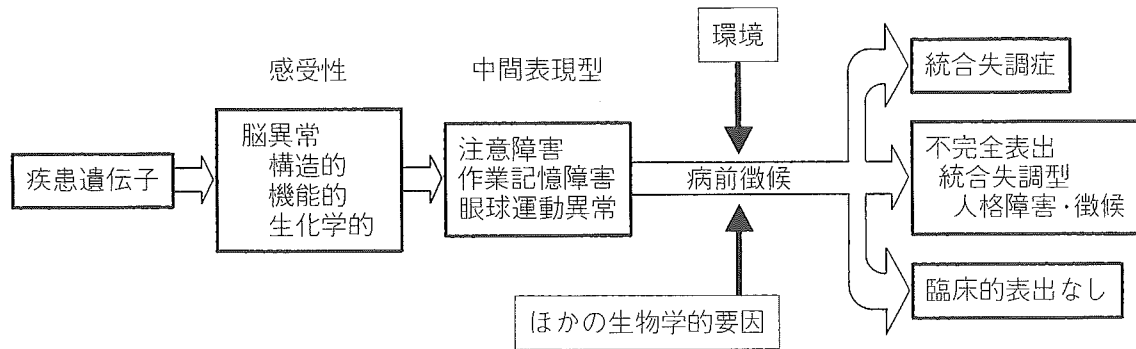


図2 統合失調症の神経発達モデル
Cornblatt BAとMalhotra AK²²⁾の図を改変

わず健常者に比べこのスコアが低いことを報告した。

その後、この統合失調症患者でみられた探索眼球運動の特徴は、うつ病患者をはじめ覚醒剤精神疾患患者、アルコール精神疾患患者、不安障害患者、側頭葉てんかん患者、前頭葉損傷患者など各種の精神神経疾患患者ではほとんど認められず、疾患特異性があるとともに、これらの探索眼球運動を用いて統合失調症を非統合失調症から約75%の感受性と約80%の特異性で判別できることがわかった²⁰⁾。また、探索眼球運動の中でも反応的探索スコアは、統合失調症の健常同胞や一卵性双生児、多発家系などの研究から、統合失調症の脆弱性素因を表す可能性が示唆された²¹⁾。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いる。

統合失調症における眼球運動と遺伝子解析

眼球運動は、いずれも統合失調症患者で特徴的な異常を認めるだけでなく、その多くは統合失調

症の脆弱性素因を反映していることが示唆された。最近、図2のように統合失調症の臨床診断、すなわち Phenotype (表現型) よりもさらに成因に近く、遺伝的に規定される程度の強い表現型として Endophenotype (中間表現型) という概念が用いられるようになり、その候補のひとつとして眼球運動が注目されている²²⁾。そして、こうした眼球運動をパラメータとして、統合失調症に関する連鎖解析がおこなわれている。

たとえば、追跡眼球運動が6p21.1上の DNA マーカー：D6S271および D6S282と連鎖しているという報告²³⁾や、事象関連電位 P50とアンチサッケードを組み合わせた指標が22q11.22上の DNA マーカー：D22S315と連鎖しているという報告²⁴⁾がある。さらに Takahashi ら²⁵⁾は、探索眼球運動のうちの反応的探索スコア時の運動数と22q11.21上の DNA マーカー：D22S429と D22S310の間の領域において連鎖を認めたと報告している。

このように、眼球運動を中間表現型として利用することによって、統合失調症の疾患遺伝子の発見につながる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Andreasen NC: A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. Arch Gen Psychiatry 56: 781-787, 1999 (松岡洋夫, 松本和紀: 精神分裂病の脆弱性とその臨床指標. 精神医学 43: 236-249, 2001より引用).
- 2) 一瀬邦弘, 小島卓也, 安藤晴延ほか: 覚醒水準の変動に伴う閉眼時眼球運動の性質. 精神医学 20: 537-544, 1978.
- 3) 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.
- 4) 小島卓也: 内因性うつ病患者の閉眼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

- 比一. 精神経誌 74 : 511-535, 1972.
- 5) Fukushima J, Morita N, Fukushima K et al : Voluntary control of saccadic eye movements in patients with schizophrenic and affective disorder. *J Psychiatr Res* 24 : 9-24, 1990.
 - 6) McDowell JE, Clemenz BA : The effects of fixation condition manipulations on antisaccade performance in schizophrenia : studies of diagnostic specificity. *Exp Brain Res* 115 : 333-344, 1997.
 - 7) Thaker GK, Cassady S, Adami H et al : Eye movements in spectrum personality disorders : comparison of community subjects and relatives of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 153 : 362-368, 1996.
 - 8) Fisher B, Biscaldi M, Gezeck S : On the development of voluntary and reflexive components in human saccade generation. *Brain Res* 754 : 285-297, 1997.
 - 9) Diefendorf AR, Dodge R : An experimental study of the ocular reactions of the insane from photographic records. *Brain* 31 : 451-489, 1908.
 - 10) Holzman PS, Proctor LR, Hughes DW : Eye-tracking patterns in schizophrenia. *Science* 181 : 179-181, 1973.
 - 11) Shagass C, Roemer RA, Amadeo M : Eye-tracking performance and engagement of attention. *Arch Gen Psychiatry* 33 : 121-125, 1976.
 - 12) Holzman PS, Levy DL, Proctor LR : Smooth pursuit eye movements, attention, and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 33 : 1415-1420, 1976.
 - 13) Holzman PS, Proctor LR, Levy DL et al : Eye-tracking dysfunctions in schizophrenic patients and their relatives. *Arch Gen Psychiatry* 31 : 143-151, 1974.
 - 14) Holzman PS, Kringlen E, Levy DL et al : Abnormal pursuit eye movement in schizophrenia : evidence for a genetic indicator. *Arch Gen Psychiatry* 34 : 802-805, 1977.
 - 15) Holzman PS, Kringlen E, Levy DL et al : Smooth pursuit eye movements in twin discordant for schizophrenia. *J Psychiatr Res* 14 : 111-120, 1978.
 - 16) Holzman PS, Kringlen E, Levy DL et al : Deviant eye tracking in twins discordant for psychosis. A replication. *Arch Gen Psychiatry* 37 : 627-631, 1980.
 - 17) Moriya H, Ando K, Kojima T et al : Eye movements during perception of pictures in chronic schizophrenia. *Folia Psychiatri Neurol Jpn* 26 : 189-199, 1972.
 - 18) 守屋裕文 : 注視点記録装置を用いた慢性分裂病とその家族の開眼時眼球運動の研究. *精神経誌* 21 : 721-734, 1979.
 - 19) Kojima T, Matsushima E, Nakajima K et al : Eye movement in acute, chronic and remitted schizophrenics. *Boil Psychiatry* 27 : 975-989, 1990.
 - 20) Matsushima E, Kojima T, Ohta K et al : Exploratory eye movement dysfunction in patients with schizophrenia. Possibility as a discriminator for schizophrenia. *J Psychiatr Res* 32 : 289-295, 1998.
 - 21) 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.
 - 22) Cornblatt BA, Malhotra AK : Impaired attention as an endophenotype for molecular genetic studies of schizophrenia. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 105 : 11-15, 2001.
 - 23) 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 Genet (Neuropsychiatr Genet)* 67 : 564-579, 1996.
 - 24) 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 (Neuropsychiatr Genet)* 88 : 544-550, 1999.
 - 25) Takahashi S, Ohtsuki T, Yu SY et al : Significant linkage to chromosome 22q for exploratory eye movement dysfunction in schizophrenia. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 123B : 27-32, 2003.