

# 眼球運動課題を用いた注意欠如・ 多動症児の注意制御機能の検討

森田 麻登<sup>[1]</sup>, 松島 英介<sup>[2]</sup>

[1]植草学園大学保健医療学部, [2]東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

**要旨:**本研究は, ADHD18名, 統合失調症21名, 定型発達24名を対象に, 4種類の眼球運動課題(サッケード, アンチサッケード, SPEM, Flash-SPEM)を行い, ADHDの注意制御機能等の認知機能について検討した。サッケード課題およびアンチサッケード課題については, 視線を向けた方向の正答率と反応潜時を算出した。SPEM課題およびFlash-SPEM課題については, 眼球運動と指標のずれの程度をあらゆる定量的指標を算出した。サッケードおよびアンチサッケードの反応潜時は, 3つの群の間に有意差が認められなかったものの, ADHDのアンチサッケードの正答率が低下していた。また, ADHDは, 統合失調症と同程度, SPEMの追跡精度が低下していた。一方, Flash-SPEMにおいて, ADHDは注意障害が改善した。以上の結果から, ADHDは, 前頭葉機能障害を背景とした, 反射性の運動を抑制する機能障害および持続的注意の障害を有することが確認された。

**キーワード:**注意欠如・多動症, サッケード, 滑動性眼球運動, 注意, 前頭葉

## 1. 問題と目的

日常場面において, 相手の眼球の動きや瞳孔の拡大・縮小をみることで個人の感情や考えを知ることができると言われており, このような特徴から「目は心の窓」と呼ばれている。近年, 眼球の動きには様々な情報が含まれていることが実証的研究によって明らかになってきており, 心理学, 工学, 神経科学といった様々な分野において, 眼球運動の制御機構についてのモデル作成や検証, 行動との関連を検討した研究が数多く行われている。また, 機能的MRI (fMRI) やPETといった脳機能イメージングを用いた研究が飛躍的に進み, 課題遂行中の脳の働きが可視化できるようになったことから, 眼球運動に関連のある脳部位や機構に関する研究が可能になった。さらに, 眼球運動研究は単に視機能や視覚システムの神経機構の解明にとどまるのではなく, 高次の認知機能の解明や精神疾患の病因・病態

解明への応用可能性が期待されている(松浦他, 2004)。

ヒトの眼球運動は, 反射性眼球運動と随意運動性眼球運動に大別される(五味, 1994)。反射性眼球運動には, 頭の動きを補償する姿勢保持のための前庭動眼反射や外界の大きな動きに対して生じる姿勢保持に役立っている視機性眼球反応があり, どちらも前庭核と小脳の神経回路を共有することが知られている。一方, 代表的な随意運動性眼球運動の例として, サッケードと滑動性追跡眼球運動(smooth-pursuit eye movement: 以下SPEMとする)がある。サッケードは, ネコ, サル, ヒトなどで発達しており, 視野の周辺部に提示された視標をステップ状の速い眼の動きによって捉える眼球運動である。また, SPEMは, サルやヒトなど高等な哺乳類になって完成する眼球運動であり, 動いている対象の網膜への投影像を固定し, 視覚情報処理を最適化する役割を持っている(安西, 1994)。実際に遠くに

見える動くものを注視しようとするときには、まずサッケードが生じて視標を中心窩の近くにもっている。さらに SPEM を用いて視標を中心窩で捉えている。その際、SPEM にとっては位置情報に加えて速度情報も重要となってくる（安西，1994）。

眼球運動に関わる脳部位については、脳機能イメージングによる画像研究によって解明が進んでいる。サッケードの制御に関わる脳部位は、前頭眼野（FEF）、両側後頭葉視覚領（V1）、両側補足運動野（SMA）、両側頭頂眼野（PEF）であり、標的視標と反対方向の眼球運動を行うアンチサッケードの制御は、サッケードの制御に関わる部位に加えて、前頭前野（DLPFC）、視床（thalamus）、基底核（BG）、下頭頂小葉（IPL）が関与している（Matsuda et al., 2004）。また、SPEM の制御は、主に、前頭眼野（FEF）、頭頂眼野（PEF）、視覚運動視領野（MT/MST）、後帯状回（anterior cingulated gyrus）、小脳（cerebellum）が関わっており、それに加えて、補足眼野（SEF）、視床（thalamus）、前帯状回（anterior cingulated gyrus）も関与していることが知られている（Tanabe, Tregellas, Miller, Ross & Freedman, 2002）。

精神疾患と眼球運動障害との関連を扱った研究は盛んに行われており、その中でも特に統合失調症を対象にした報告が多い（松田・小島，2005；松田・松島，2005；高橋・小島・鈴木・松島・内山，2009）。たとえば、統合失調症者は健常対照者と比較して、アンチサッケード課題を行った場合、標的視標の方向に引きずられる反射性の誤りが多く、標的視標と反対側を見ることができたものであっても、反応潜時が延長することが報告されている（Fukushima et al., 1988; McDowell & Clementz, 1997）。また、統合失調症以外の精神疾患では、パーキンソン病（Leigh & Zee, 1999）や自閉症（Kemner, Verbaten, Cuperus, Camfferman & van Engeland, 1998）のサッケード異常が報告されている。さらに、統合失調症、双極性障害（Flechtner, Steinacher, Sauer & Mackert, 2002）、強迫性障害（Rosenberg et al., 1997）などの精神疾患で SPEM の異常がみられることが明らかになっている。しかも、本人のみならず患者の家族にも同じ傾

向の眼球運動異常が生じるという報告が数多く存在し、特定の精神疾患に関連する trait marker として眼球運動課題の有用性が期待されている（Leigh & Zee, 1999; Tanabe et al., 2002; Mosconi et al., 2010）。

統合失調症者の脳機能について検討した研究によれば、前頭前野を含む皮質領域と大脳基底核の障害が報告されている（Hill et al., 2004）。Matsuda et al. (2004) は、統合失調症群と健常群に対して fMRI を用いて眼球運動課題遂行中の脳機能を測定したところ、統合失調症者では、サッケード課題とアンチサッケード課題の賦活の差が認められず、前頭前野を含めた皮質の広い領域と視床で強い賦活がみられた。この結果は、統合失調症者では健常者と比べて、前頭葉を中心に広い領域の過剰賦活が起きている可能性を示唆している（Matsuda et al., 2004；松田，2008）。このように統合失調症の眼球運動に現れる異常は、脳機能との関連から検討されることが多い。

統合失調症と同様に前頭葉の機能障害が想定されている精神疾患として、注意欠如・多動症（attention deficit / hyperactivity disorder；以下 ADHD とする）がある。米国精神医学会の『精神障害に関する診断と統計の手引き第 5 版』（以下 DSM-5 とする）によると、ADHD は「不注意」と「多動性・衝動性」の 2 つを主要症状とし、12 歳未満の発症、6 ヶ月以上持続していること、2 ヶ所以上の場面で観察されること、症状による社会面、学業面への著しい障害などを付帯条件としてあげられている。近年、発達障害の特性と脳機能の関連を明らかにしようとする研究が盛んに行われるようになってきている（榊原，2007）。脳機能イメージングを用いた研究によると、ADHD では定型発達と比べて、右前頭前野皮質、大脳基底核の尾状核と淡蒼球、小脳虫部が萎縮していることが示されており、中枢神経系の障害が想定されている（Castellanos et al., 1996）。神経心理学的観点によれば、ADHD の本質は実行機能の障害、特に運動制御の弱さ、つまり衝動性であるとする考え方が提唱されている（Barkley, 1997）。衝動性は、統合失調症や反社会的パーソナリティ等のさまざまな精神疾患に共通してみられる行動特徴のひとつであるが、ADHD で

は、将来の目標遂行のために目前の反応を抑制できない自己のコントロールの障害として観察される。前頭葉における行動抑制機能の障害と、それに関連する実行機能（注意の統制、行為の持続、および適切な計画性など）の問題が指摘されているが、衝動性行動の原因は未だ十分には明らかにされていない。

本研究では、ADHDで想定されている行動抑制機能の障害や注意障害が各種眼球運動課題にどのようにあらわれるのかを検討する目的で、統合失調症群、および定型発達群の2群を比較対象群として、ADHD群に眼球運動課題を行い、課題成績や指標を3群間で比較する。用いる眼球運動課題は、サッケート課題、アンチサッケート課題、SPEM課題、そして注視点に注意を喚起したSPEM（以下Flash-SPEMとする）課題である。眼球運動の記録には、電気生理学的手法のEOG法を用いる。サッケート課題とアンチサッケート課題は方向性の正答率と反応潜時を指標とし、SPEMとFlash-SPEM課題の分析には、先行研究を参考にした複数の定量的指標を用いる。

仮説は、以下の3点である。まず、①ADHDは前頭葉の障害が想定されていることから、前頭葉機能に関わりの大きいアンチサッケート課題における正答率がADHD群では低いと予測される。また、②SPEM課題において、ADHD群は統合失調症群と同程度に成績が低下することが予想される。さらに、③ADHDの注意機能の障害は、統合失調症とは質が異なっており、注意喚起による改善がみられると考えられるため、ADHD群のFlash-SPEM課題では成績が向上するであろう。

## 2. 方法

### 2.1 研究参加者

東京都内の小児・思春期の精神疾患を専門とする精神科病院に協力を依頼し、病院の入院患者に対して参加を呼びかけた。ADHD児18名（平均=9.67歳、SD=1.33歳、男性17名、女性1名）、統合失調症者21名（平均=15.71歳、SD=1.15歳、男性10名、女性11名）が参加した。これらに加えて、東京都内の小・中学校に通学する児童・生徒の定型発達児・者

24名（平均=11.46歳、SD=1.06歳、男性4名、女性20名）が参加した。統合失調症群およびADHD群の参加者は、担当医が臨床的に必要と判断した薬物を服用していたが、眼球運動に影響があることが知られている炭酸リチウムやベンゾジアゼピンなどの薬物は投与されていなかった。視力は正常かつ斜視でない者を対象とした。

### 2.2 倫理的配慮

本研究は、研究協力先の倫理委員会の承認を得て実施した。研究参加者の個人的情報はすべて匿名化・記号化してから分析を行い、個人の特長ができないように配慮を行った。研究参加者およびその保護者に対して、実験前に研究の趣旨を文書および口頭で説明し、実験への協力に同意した研究参加者のみ対象者とした。なお、その際、ADHD群、統合失調症群の児童については、本人や保護者に加え、主治医からも承諾を得た。

### 2.3 要因計画

参加者群（ADHD・統合失調症・定型発達）の1要因計画。事後検定には、Scheffe法（5%）を用いた。

### 2.4 刺激材料

眼球運動課題には、サッケート課題、アンチサッケート課題、SPEM課題、Flash-SPEM課題の4種類を用いた。

サッケート課題では、まず視野内のスクリーン中央に視角度1度の注視点（白色の球）が点灯する。その後、500～1,500msの刺激間隔（ISI）で左右10度の位置にランダムに点灯する標的視標（白色の球）をできるだけ正確に眼で追うことを参加者に求めた。

アンチサッケート課題では、まず視野の中央に視角度1度の注視点（白色の球）が点灯する。その後、500～1,500msのISIで左右10度の位置にランダムに点灯する視標とは左右反対方向の位置に眼を動かすことを参加者に求めた（例：左に視標がある場合には、右を見る）。

SPEM課題では、周期0.5Hzのサイン波状に移動する標的視標（白色の球）をできるだけ正確に目で



追うように参加者に求めた。

Flash-SPEM 課題では、中心部分が白色と黒色に点滅しながら0.5Hzのサイン波状に移動する標的視標（白色の球）をできるだけ正確に眼で追いながら、点滅回数を発声せずにカウントするように参加者に求めた。

## 2.5 装置

本研究では、客観的かつ定量的に眼球運動を記録する方法として、眼球の角膜と網膜の間の電位差の変動を増幅して記録する EOG (electro-oculogram) 法という電気生理学的手法を用いた（眼球の角膜側は正、網膜側は負の電位が帯電しており、眼窩周辺に電極を貼付することにより、眼球変移による電位変化を検出可能である。そのため EOG 法は眼球電図法とも呼ばれる）。EOG 法は、眼鏡やコンタクトレンズなどを利用していても記録が可能であり、軽量、簡便な利用方法、また研究参加者への負担が少ない利点がある。

EOG 法として眼球電位を測定する目的で脳波計 MP150 (BIOPAC Systems 社) を使用した。呈示刺激は、刺激呈示用のパーソナルコンピューターに National Instruments 社製の DA コンバータを通し、アナログ電圧に変換した後、脳波計に入力した。電極は BIOPAC Systems 社製銀塩化銀皿電極 EL254S (直径7.2 mm) を使用した。本研究のデータとして用いる水平方向の動きに関する眼電位を測定するため、参加者の両外眼角の側方約 1 cm の位置に電極を貼付した。また、瞬目が EOG の波形に影響を及ぼすことから、瞬目検出の目的で垂直方向の眼電位を測定するため、参加者の右眼側の眉上縁と眼窩下縁下方約 1 cm の部位に電極を貼付した。サンプリング周波数を 250Hz とし、外部からのノイズ除去のため、ハイパスフィルタとローパスフィルタをそれぞれ 10Hz と 500Hz に設定した。

## 2.6 手続き

刺激呈示はラップトップコンピュータから生成された刺激を眼鏡型スクリーン（アイトレック：オリンパス社製）に投射した。

まず、課題で用いられる視標に慣れるため、参加者は中央の視標を約 10 秒間以上注視することを求

められた。その後、これから行う 4 つの眼球運動課題について口頭と文章で説明を受けた。課題について十分理解したことが確認された後、サッケード課題、アンチサッケード課題、SPEM 課題、Flash-SPEM 課題の順番で行った。すべての参加者に対して、同じ課題の順序で検査を行った。

サッケード課題、SPEM 課題では「視標の動きに合わせて、目の動きのみで正確に視標を追うようにしてください。そして、できるだけ瞬きをしないようにしてください」と指示した。アンチサッケード課題では「先ほどの課題（サッケード課題）と同様に視標が左右に移動しますが、今度はその反対、左ならば右、右ならば左を見るよう、できるだけ正確に目を移動させてください」と指示した。Flash-SPEM 課題では、「視標の動きに合わせて、目の動きのみで正確に視標を追うようにしてください。視標の中が点滅しますので、それを口に出さずに心の中で何回点滅したのか数えてください。そして、できるだけ瞬きをしないようにしてください」と指示した。

各課題を開始する前、眼球の動きと記録波形の関係を明らかにするためにそれぞれキャリブレーション（較正）を行った。また、各課題の試行間に約 1 分間以上目を閉じて休憩をとり、参加者の準備ができ次第、次の課題を行うことで安静かつ覚醒した状態で課題を遂行できるように配慮した。さらに、眠気や睡眠が課題に影響を与えることを避けるため、参加者が十分に覚醒していることを確認してから検査を開始した。

EOG 記録は、練習試行から開始し、キャリブレーション、休憩時間、課題が終了するまですべてを通じて行った。参加者一人の平均記録時間は開始から終了まで約 60 分であった。

## 2.7 各種眼球運動課題の分析と定量的指標値

サッケード課題、アンチサッケード課題の解析は、方向性・抑制性を視察判定し、反応潜時については日本大学精神神経科学教室で開発した自動解析ソフトを用いて算出した。なお、解析ソフトの設定は、サッケード・アンチサッケードともに振幅を 0.04V 以上かつ角度 40° のものを反応とし、500msec 以上のものは除外した。

表1 サッケード課題とアンチサッケード課題の統計解析結果

	ADHD		統合失調症		定型発達		p
	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	
<i>Saccade</i> 課題							
成功率 (%)	99.44	2.36	99.52	2.18	100.00	0.00	n.s.
潜時 (ms)	256.44	57.80	228.97	40.46	231.91	34.03	n.s.
<i>Anti-saccade</i> 課題							
成功率 (%)	45.56	29.75	63.81	27.11	66.67	16.06	<.05
潜時 (ms)	340.71	66.37	333.85	333.85	327.69	25.58	n.s.

Note. SD=standard deviation; n.s.=not significant.

p values refer to comparison of ADHD vs schizophrenics vs controls.

SPEM 課題と Flash-SPEM 課題の解析には、日本大学精神神経科学教室で開発された定量解析ソフトを用いて、記録したデータから root mean square error (以下 RMSE とする) と gain を算出した (図1)。

$$RMSE = \sqrt{\left(\frac{1}{n}\sum((X-Y)^2)\right)} \quad (1)$$

$$gain = \frac{1}{n}\sum\left(\frac{y}{x}\right) \quad (2)$$

図1 RMSE と gain の計算式

x は刺激波形の位置もしくは速度, y は眼球運動波形の位置もしくは速度

なお, RMSE と gain は, 速度と位置について算出し, RMSE の速度は VRMSE, 位置は PRMSE, gain の速度は Vgain, 位置は Pgain とした。また, SPEM に混入した衝動成分について, 補償性サッケード, および侵入性サッケードに分類し, 個数を算出した。RMSE とは眼球運動波形と視標 (刺激) 波形の差の平方根をとったものであり, 高 RMSE は視標の追跡が不良なことを示す。gain とは眼球運動の波形と視標 (刺激) 波形の比率のことであり, 1 に近いほど良好であることを示す。

### 3. 結果

#### 3.1 サッケード課題・アンチサッケード課題の分析結果

各課題の成功率の平均値と標準偏差を表1に示し

た。3群間 (ADHD 群, 統合失調症群, 定型発達群) でサッケード課題とアンチサッケード課題の正答率や反応潜時が異なるかどうかを検討するために, 1 要因の分散分析を行った。

分散分析の結果, サッケード課題は3群間の正答率はほぼ100%であり, 有意差はみられなかった ( $F(2,60)=0.63, n.s.$ )。また, サッケード課題の平均反応潜時は228～257msの範囲にあり, 3群間で有意差がみられなかった ( $F(2,60)=2.25, n.s.$ )。

一方, アンチサッケード課題の正答率は, ADHD 群は45.56%, 統合失調症群は63.81%, 定型発達群は66.67%であり, 群間の差は5%水準で有意であった ( $F(2,60)=4.31, p<.05$ )。多重比較を行ったところ, ADHD 群は, 統合失調症群と定型発達群と較べて有意に正答率が低かった。そこで, その誤回答の内容について確認してみたところ, そのすべてが視標方向を見てしまうタイプの誤りであった。また, アンチサッケード課題の反応潜時は平均327～341msの範囲にあり, 3群間で有意差はみられなかった ( $F(2,60)=0.46, n.s.$ )。

#### 3.2 SPEM 課題の分析結果

参加者群 (ADHD 群, 統合失調症群, 定型発達群) を独立変数, SPEM の各定量的指標を従属変数とした分散分析を行った。その結果, VRMSE と PRMSE とともに有意な群間差がみられた (VRMSE :  $F(2,60)=9.25, PRMSE : F(2,60)=6.80$ , ともに  $p<.01$ )。そこで, 多重比較を行ったところ VRMSE, PRMSE とともに ADHD 群 = 統合失調症群 > 定型発達群という結果が得られた (表2)。

また、Vgain と Pgain とともに有意な群間差がみられた (Vgain :  $F(2,60)=4.69, p<.05$ , Pgain :  $F(2,60)=5.60, p<.01$ )。そこで、多重比較を行ったところ、Vgain と Pgain とともに統合失調症群の値が定型発達群の値より有意に低かった。

次に参加者群 (ADHD 群, 統合失調症群, 定型発達群) を独立変数, SPEM 中の混入衝動成分 (補償性サッケード個数, 侵入性サッケード個数) を従属変数とした分散分析を行った。その結果, 補償性サッケード個数, 侵入性サッケード個数ともに有意な群間差がみられた (補償性サッケード個数 :  $F(2,60)=8.44, p<.01$ , 侵入性サッケード個数 :  $F(2,60)=4.91, p<.05$ )。多重比較を行ったところ, 補償性サッケード個数, 侵入性サッケード個数ともに AD/HD 群が定型発達群より有意に多かった。

### 3.3 Flash-SPEM 課題の分析結果

参加者群 (ADHD 群, 統合失調症群, 定型発達群) を独立変数, Flash-SPEM の各定量的指標を従属変数とした分散分析を行った。

その結果, VRMSE と PRMSE とともに有意な群間差がみられた (VRMSE :  $F(2,60)=8.45$ , PRMSE :  $F(2,60)=6.73$ , とともに  $p<.01$ )。多重比較を行ったと

ころ, VRMSE, PRMSE とともに ADHD 群 = 統合失調症群 > 定型発達群という結果が得られた (表 2)。

また, Vgain と Pgain とともに有意な群間差はみられなかった (Vgain :  $F(2,60)=1.04$ , Pgain :  $F(2,60)=0.11$ , とともに *n.s.*)。

次に参加者群 (ADHD 群, 統合失調症群, 定型発達群) を独立変数, Flash-SPEM 中の混入衝動成分 (補償性サッケード個数, 侵入性サッケード個数) を従属変数とした分散分析を行った。

その結果, 補償性サッケード個数のみで有意な群間差がみられた ( $F(2,60)=6.28, p<.01$ )。多重比較を行ったところ, ADHD 群が定型発達群より有意に多かった。なお, 侵入性サッケード個数は有意な群間差はみられなかった ( $F(2,60)=2.16, n.s.$ )。

## 4. 考察

本研究は, ADHD 群と定型発達群および統合失調症群の 2 群の対照群に対して, EOG 記録法を用いて, 4 種類の眼球運動課題を試行した。各課題の指標と眼球運動のずれを表す各種定量的指標を算出し, 3 群間で比較することにより, ADHD 群の認知機能の特徴を明らかにすることを目的として行わ

表 2 追跡眼球運動課題と注意喚起追跡眼球運動課題の統計解析結果

	ADHD		統合失調症		定型発達		<i>p</i>
	平均値	SD	平均値	SD	平均値	SD	
<i>SPEM</i> 課題							
VRMSE	12.87	3.58	11.65	2.61	9.59	1.10	<.01
PRMSE	2.56	1.06	2.35	1.00	1.66	0.40	<.01
Vgain	0.69	0.14	0.66	0.22	0.80	0.10	<.05
Pgain	0.84	0.16	0.81	0.18	0.94	0.05	<.01
補償性 saccade	39.28	28.77	25.48	11.86	16.54	9.45	<.01
侵入性 saccade	13.44	11.07	9.67	8.83	5.33	4.90	<.05
<i>Flash-SPEM</i> 課題							
VRMSE	10.89	2.77	9.94	1.75	8.52	0.96	<.01
PRMSE	1.65	0.48	1.75	0.62	1.27	0.25	<.01
Vgain	0.89	0.14	0.84	0.12	0.87	0.06	<i>n.s.</i>
Pgain	0.93	0.12	0.92	0.13	0.92	0.06	<i>n.s.</i>
補償性 saccade	24.78	31.10	16.38	10.44	5.00	7.12	<.01
侵入性 saccade	2.06	2.46	1.86	4.81	0.29	0.55	<i>n.s.</i>

Note. SD=standard deviation; *n.s.*=not significant.

*p* values refer to comparison of ADHD vs schizophrenics vs controls.



れた。実験の結果、サッケード課題での反応潜時や正答率に3群間で有意差はみられず、アンチサッケード課題では、反応潜時には有意差がみられなかったものの、正答率においては3群間で有意差がみられ、ADHD群の成績が著しく低下していた。さらに、SPEM課題とFlash-SPEM課題においては、統合失調症群とADHD群において定型発達群とは異なった特徴が認められた。

#### 4.1 サッケード課題, アンチサッケード課題

まず、サッケード課題の反応潜時は一般的に200ms前後であるといわれていることから(安西, 1994)、今回の3群の結果はその範囲内にあり、妥当であったと考えられる。また、サッケード課題の潜時や正答率は群間で有意差がみられなかったことから、統合失調症群とADHD群であっても、視標反応に対する方向に眼球を起動する神経機構や視野方向への空間的注意を担う頭頂連合野などの脳部位の機能は障害されていないことが示唆された。一方、アンチサッケード課題の正答率については、Feifel, Farber, Clementz, Perry & Anllo-Vento (2004)の報告と同様にADHD群は視標につられて反応したことによる成績の低下が認められた。この結果から、ADHD患者は、反対側の視野に注意を向けるときに活動する前頭連合野の機能不全と刺激に対する反射性眼球運動の抑制機能が障害されていることが想定された。なお、先行研究(Fukushima et al., 1988; McDowell & Clementz, 1997)で報告されている統合失調症者が示すアンチサッケード課題における反応潜時の延長や方向性のエラーについては、本研究では確認されなかった。その理由として、本研究では児童青年期の参加者を対象としており、先行研究などで児童期の眼球運動は成人と比べて反射抑制が十分でないなど未成熟であることが報告されていることから、定型発達群と統合失調症群が示す反射性のエラー数増加に顕著な差が存在していなかったと考えられる。このことから、ADHD群は反射抑制の障害の程度は顕著であったと思われる。以上のことから、ADHD群には、反応抑制の機能を担っているDLPFCを中心とした前頭葉の機能障害が存在していることが示唆された。

#### 4.2 SPEM 課題

ADHD群ではSPEMの波形に混入する衝動性眼球運動の数が多く、gainはやや低い値を示していたものの、定型発達群との間に有意な差がみられずある程度保たれていたと考えられる。一方、統合失調症群では衝動性眼球運動の数はADHD群に比べ少なかったものの、gainは低下していた。この統合失調症群が示したgainの低下は、先行研究の結果とも一致するものであった(Clementz, Iacono & Grove, 1996)。このようにSPEMのgainに異常があったことから、SPEMのgainが何を示し、それはどのようにして決まるか、その神経機構は何かについて理解する必要がある。現在、gainの神経機構については、前頭眼野から基底核などを含んだ広範囲に及ぶことが明らかとなっている(福島・山野辺・新明・福島, 2001; Tanaka & Lisberger, 2001)。今回用いたgainは、刺激波形(視標速度と視標位置)に対する、smoothに追跡した眼球運動成分の速度と位置の比によって算出されている。gainとRMSEとは、同じものをみている場合もある一方、また、異なるものをみているとも考えられており(Clementz et al., 1996)、明確に区別することは難しい。SPEMを誘発する視覚成分は主に網膜上の視標速度であり、それを脳が眼球速度に変換し視標追跡をすることから、速度の比として表わされる。視標を追跡することについては速いサッケードによっても可能であるが、これは、異なる神経機構によるので、今回の分析ではサッケード成分を除いてSPEMの速度のみを出すために、微分するという操作を行った。つまり、gainが低いということは、視標の速度に合わせて脳が眼球運動の速度成分を出せないことを意味している。こうした場合、遅い速度を補正するため、眼球はサッケードという別の機構を用いて視標追跡することになる。要するに、gain低下の理由はこの変換機構の問題もあることに加えて、運動自体の問題があるとも考えられる。今回明らかにされた結果と先行研究を総合すると、統合失調症群では前頭眼野や基底核を含む広範な部分の機能の異常により、適切な視標追従速度が出せなかった可能性が示唆される。ただし、gainの低下は、課題中に研究参加者が課題を行っていない

かった場合にもみられるため、課題遂行の成績に加えて、課題試行中の行動観察や課題後の内省報告を確認する必要がある。

RMSE は主に視標の位置成分と眼球運動の位置成分を比較し、エラーをすべて調べるという方法による定量的指標である。RMSE の結果をみると、定型発達群に比べて ADHD 群、統合失調症群の 2 群は RMSE が高いことが明らかとなった。統合失調症群の結果は、先行研究の結果と同様であったが (Clementz et al., 1996; Iacono & Lykken, 1979)、新たに本研究により ADHD 群においても追跡精度が悪いことが明らかとなった。このことは、ADHD 群の実験課題に対する注意力や意欲の低下が原因としてあった可能性が示唆される。なぜならば、動機づけが低く課題を遂行していなければ、視標とのずれは大きくなり、RMSE が高くなるからである。このことから、課題を指示どおりに行わなかったことと、課題に失敗したことを明確に区別する必要がある、本研究においても課題への動機づけの高さについて検討することが重要であったと思われるが、この点についての検討を行っていないため、区別することができなかった。

さらに本研究では、点滅により注意を喚起した Flash-SPEM において、ADHD の侵入性サッケードが改善していることが明らかとなった。補償性サッケードは、眼球運動のずれを視標に合わせて正確に補正しようとする機能を持ち、上記で説明した gain 低下を補うために生じるサッケードを意味するものである。健常対照者でも疲労時や注意集中困難時には、SPEM 遂行中に大小様々なサッケードが不規則に混入すると報告されており (松浦, 2003)、本研究の結果も短期間に生じた注意欠陥を自ら直そうとする軽度な注意障害によるもので、その異常性は低いと解釈できる。一方、侵入性のサッケードは視標の追跡に集中できず、あちこち視標以外の方向を見てしまう現象を表していると考えられ、視標から自ら離れていく異常性の高いものであると解釈できる。侵入性サッケードは物体に対する注意の障害、つまり長期間での注意の障害と考えられており、補償性サッケードとは対照的である。統合失調症者では、侵入性サッケードと補償性サッケードが SPEM に混入することが報告されている

が (山野, 1995)、本研究では確認されなかった。その一方で、ADHD 群は SPEM における補償性サッケードと侵入性サッケードの混入数が多く、統合失調症群と比較して注意の制御障害が存在することが示唆された。

今回、先行研究における統合失調症群の SPEM における侵入性サッケードと補償性サッケード混入数の増加が確認できなかった理由として、対象となった年齢が異なっていたことが挙げられる。山野 (1995) は統合失調症者の意欲・発動性の低下、注意障害、幻覚、妄想などの精神症状と追跡眼球運動の障害との関連を指摘しており、成人の統合失調症の追跡眼球運動は、幻聴や実際の外部刺激に容易に影響を受けやすい。一方、本研究の統合失調症群は、青年期にある若年者であり、成人の統合失調症者と比べると、病状が固まっていなかった、もしくは病態が異なっていた可能性が考えられる。また、ADHD 群では、他の 2 群と比べてより注意機能のそのものの障害が著しいため、侵入性と補償性のサッケード成分混入がみられたと考えられる。ただし、臨床場面の支援によって ADHD 者の注意障害の回復が認められるように、flash による外部からの注意喚起により、注意機能が回復して課題に集中できたと解釈することが可能である。つまり、ADHD 者の示した注意障害は、外部からの働きかけにより改善可能であり、統合失調症の注意障害とは異なっていることがうかがわれた。さらに、ADHD 者は持続的注意検査 (Continuous Performance Test: CPT) の成績が不良であることが報告されており (山田他, 2010)、今回の結果も持続的注意 (sustained attention) の機能障害を反映している可能性が示唆される。持続的注意とは、比較的長時間にわたって、内的・外的情報によるかく乱を抑制し、特定の感覚様式における刺激の微妙な変化に注意を集中させる働きのことである。Wilkins, Shallice & McCarthy (1987) は、右前頭皮質を損傷した患者に経時的に行われる単調な信号検出課題を課し、右前頭葉皮質と持続的注意の関係を示唆しており、本研究の結果を総合すると、ADHD 者では、統合失調症者や健常対照者と比べて、右側の前頭葉皮質における機能不全が存在している可能性が考えられる。



### 4.3 本研究のまとめと今後の課題

本研究では、ADHDを対象にして、EOG法により各種眼球運動課題を記録した際に示した特徴について、統合失調症群や定型発達群と比較検討を行った。その結果、これまで指摘されてきたADHDの反射性運動の抑制機能障害や持続的注意の障害が眼球運動課題を用いた場合においても認められ、ADHDの前頭葉機能障害仮説を支持する結果となった。

しかしながら、4種類の眼球運動課題のうちサッケードやアンチサッケードの機能については比較的解明が進んでいるものの、SPEMの各種定量的指標と脳機能との関連については十分に解明されていないことが本研究の課題である。眼球運動のずれを示す定量的指標は、多様な理由によって生じていると考えられており、ひとつの定量的指標から脳のどの部位・経路に障害が存在しているのかを具体的に特定することは容易ではない。一方でSPEMの主要経路については明らかになっているため、今後、いずれの経路の障害が、どのRMSEの定量的指標と対応するかを詳細に検討し、決定していくことが期待される。その際、RMSEの増加は脳のどの部位・経路の異常で説明可能かという仮説を立て、検証するという手順で研究が進められていく必要があるだろう。現段階でRMSEやgainといったSPEMの定量的指標を共通に説明できるのは、前頭眼野であると思われるが、大脳基底核と視床がSPEMにどのように関わるか十分明らかとなっていないため、このような機能的関連については、脳機能イメージングや計算論的神経科学のシミュレーションといった最先端の手法を用いて詳細に検討していくことが望まれる。また、これら眼球運動に関する定量的指標は、研究参加者本人の課題に対する動機づけ（課題を行おうとする姿勢）と課題の失敗（やろうとしたのにできなかったという失敗）を区別することが難しいという問題を抱えており、今後は課題に対する動機づけが眼球運動課題の成績に及ぼす影響について検討していく必要がある。

### 謝辞

本論文を作成するにあたり、東京医科歯科大学の松島英介先生、玉川大学の松田哲也先生に格別のご指導を賜りました。また、大阪人間科学大学の鈴木国威先生、中部学院大学の渡辺伸子先生をはじめ、多くの先生方から貴重なご意見を頂きました。そして、本研究にご協力くださった皆様に心から感謝申し上げます。

### 引用文献

- 甘利俊一（監修）、田中啓治（編集）（2008）. 認識と行動の脳科学 東京大学出版会
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition*. Washington D. C.: American Psychiatric Publishing.
- 安西祐一郎（1994）. 岩波講座認知科学9注意と意識岩波書店
- Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: Constructing a unifying theory of AD/HD. *Psychological Bulletin*, 121, 65-94.
- Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., Hamburger, S. D., Vaituzis, A. C., Dickstein, D. P., Sarfatti, S. E., Vauss, Y. C., Snell, J. W., Lange, N., Kaysen, D., Krain, A. L., Ritchie, G. F., Rajapakse, J. C., & Rapoport, J. L. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. *Archives of General Psychiatry*, 53, 607-616.
- Clementz, B. A., Iacono, W. G., & Grove, W. M. (1996). The construct validity of Root-Mean Square Error for Quantifying Smooth-pursuit eye tracking abnormalities in schizophrenia. *Biological psychiatry*, 39, 448-450.
- Feifel, D., Farber, R. H., Clementz, B. A., Perry, W., & Anllo-Vento, L. (2004). Inhibitory deficits in ocular motor behavior in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biological Psychiatry*, 56, 333-339.
- Flehtner, K. M., Steinacher, B., Sauer, R., & Mackert, A. (2002). A smooth pursuit eye movements of patients with schizophrenia and affective disorder during clinical treatment. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 252, 49-53.
- Fukushima, J., Fukushima, K., Chiba, K., Tanaka, S., Yamashita, I., & Kato, M. (1988). Disturbances of voluntary control of saccadic eye movements in

- schizophrenic patients. *Biological Psychiatry*, 23, 670-677.
- 福島順子, 山野辺貴信, 新明康弘, 福島菊郎 (2001). サル前頭眼野の化学的不活性化 - 精神分裂病患者の滑動性眼球運動障害に対する前頭眼野の関与 -, 脳と精神の医学, 12, 53-62.
- 五味裕章 (1994). 反射性眼球運動における小脳の役割と計算モデル *VISION*, 6, 153-160.
- Hill, K., Mann, L., Laws, K. R., Stephenson, C. M., Nimmo-Smith, I., & McKenna, P. J. (2004). Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110, 243-256.
- Iacono, W. G., & Lykken, D. T. (1979). The orienting response in schizophrenia: The importance of the nature of instructions delivered to subjects. *Schizophrenia Bulletin*, 5, 11-14.
- Kemner, C., Verbaten, M. N., Cuperus, J. M., Camfferman, G., & van Engeland, H. (1998). Abnormal saccadic eye movements in autistic children. *Journal Autism Developmental Disorder*, 28, 61-67.
- Kozub, S. A., & McDonnell, J. F. (2000). Exploring the relationship between cohesion and collective efficacy in rugby teams. *Journal of Sport Behavior*, 23, 120-129.
- Leigh, R. J., & Zee, D. S. (1999). *The Neurology of Eye Movements*, 3rd ed. Oxford University Press, Londn.
- 松田哲也・小島卓也 (2005). 前頭前野と眼球運動 *Clinical Neuroscience*, 23, 656-657.
- 松田哲也・松島英介 (2005). 眼球運動からみた脳機能 (1) 臨床脳波, 47, 453-463.
- 松田哲也 (2008). fMRI でみる心の世界—基礎と応用 *臨床精神医学*, 37, 745-749.
- Matsuda, T., Matsuura, M., Ohkubo, T., Ohkubo, H., Matsushima, E., Inoue, K., Taira, M., & Kojima, T. (2004). Functional MRI mapping of brain activation during visually guided saccades and antisaccades: cortical and subcortical networks. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 131, 147-155.
- 松浦雅人 (2003). 精神疾患の眼球運動異常 *脳の科学*, 25, 685-692.
- 松浦雅人・松田哲也・大久保起延・大久保博美・根本安人・松田玲子・鹿中紀子・小島卓也・福本麻衣・松島英介・泰羅雅登 (2004). 精神医療における脳イメージングの可能性. 統合失調症の眼球運動異常の機能的 MRI 研究 *精神神経学雑誌*, 106, 906-909.
- McDowell, J. E., & Clementz, B. A. (1997). The effects of fixation condition manipulations on antisaccade performance in schizophrenia: studies of diagnostic specificity. *Experimental Brain Research*, 115, 333-344.
- Mosconi, M.W., Kay, M., D' Cruz, A-M., Guter, S., Kapur, K., Macmillan, C., Stanford, L.D., & Sweeney, J.A. (2010). Neurobehavioral abnormalities in first-degree relatives of individuals with autism. *Archives of General Psychiatry*, 67, 830-840.
- Rosenberg, D. R., Averbach, D. H., O'Hearn, K. M., Seymour, A. B., Birmaher, B., & Sweeney, J. A. (1997). Oculomotor response inhibition abnormalities in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54, 831-838.
- 榊原洋一 (2007). 脳科学と発達障害—ここまでわかったそのメカニズム (シリーズ Cura) 中央法規出版
- 高橋 栄・小島卓也・鈴木正泰・松島英介・内山 真 (2009). 統合失調症の endophenotype としての探索 眼球運動 *精神神経学雑誌*, 111, 1469-1478.
- Tanabe, T., Tregellas, J., Miller, D., Ross, R. G., & Freedman, R. (2002). Brain activation during smooth-pursuit eye movements. *NeuroImage*, 17, 1315-1324.
- Tanaka, M., & Lisberger, S.G. (2001). Regulation of the gain of visually guided smooth-pursuit eye movements by frontal cortex. *Nature*, 409, 191-194.
- Wilkins, A.J., Shallice, T., & McCarthy, R. (1987). Frontal lesions and sustained attention. *Neuropsychologia*, 25, 359-65.
- 山田佐登留, 白木澤史子, 鈴木美穂, 大倉勇史, 市川宏伸, 松島英介 (2010). 注意欠陥多動性障害 (AD/HD) に対する薬物投与前後の持続的注意集中度検査 (Continuous Performance Test), 児童青年精神医学とその近接領域, 51, 509-519.
- 山野 茂 (1995). 精神分裂病における追跡眼球運動—サッケードの特徴とその意味— *脳波と筋電図*, 23, 342-350.

## Abstract

### Exploring the Mechanism of Attentional Control Dysfunction of Children with ADHD using Eye Movement Tasks

Asato Morita<sup>1)</sup>, Eisuke Matsushima<sup>2)</sup>

1) Faculty of Health Sciences, Uekusa Gakuen University

2) Section of Liaison Psychiatry and Palliative Medicine, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Tokyo Medical and Dental University

**Abstract:** In this study, we investigated the cognitive dysfunction of ADHD by conducting four types of eye movement tasks (saccade, anti-saccade, SPEM, Flash-SPEM) for people with ADHD. For the saccade task and the anti-saccade task, the correct rates for direction and reaction latency in which the subject turned his eyes were calculated. For SPEM tasks and Flash-SPEM tasks, quantitative indices representing the magnitude of eye movement were calculated. Latency of saccades and anti-saccades did not show any significant differences between the three groups, however the correct answer rate was low for ADHD anti-saccade. Also, the performance of SPEM of ADHD was as low as that of SPEM of schizophrenia. On the other hand, ADHD was improved with cautionary disturbance for Flash-SPEM tasks where attention is evoked. In summary of these results, it was found that ADHD is impaired in suppressing reflexive movement with the frontal lobe dysfunction in the background, and also has sustained attention disorders.

**Keywords:** attention deficit hyperactivity disorder, saccade, smooth pursuit eye movement, attention, frontal lobe