

自閉症スペクトラム障害における神経生理学的研究 ——統合失調症との比較——

福島 順子

Junko Fukushima : Neurophysiological Studies in Autism Spectrum Disorders
——Comparison with Those in Schizophrenia——

統合失調症と自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder : ASD) は、社会性の障害という点では共通しており、両者とも heterogeneous な障害である。したがって、実際の臨床場面における成人例の場合、両者の鑑別診断が困難であることがある。神経生理学的検査においても、ASD と統合失調症に共通点やオーバーラップがあるかどうかを調べるために、機能的磁気共鳴脳画像 (fMRI) と眼球運動の両面から、両者の類似性と差異性について検討した。表情認知の fMRI においては、ASD では neutral, sad, happy の表情の際に健常対照群よりも賦活が低下していた部位は紡錘状回であったが、逆に angry の表情では、ASD では前頭葉ミラーニューロン領域の賦活の増加を示し、angry の表情に対する過敏性が示唆された。一方、統合失調症群では、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉の広い範囲にわたって賦活の低下が認められた。統合失調症群では、課題の正答率も健常対照群ばかりでなく ASD 群よりも有意に低下していたことから、表情認知、識別それ自体により重篤な障害がある可能性、あるいは検査自体に対する motivation や attention、薬剤などの影響も考えられる。ASD 成人例の眼球運動では、anti-saccade task のエラーは、全体での有意差はあったが、正常範囲の例が多く、健常対照群と比べて 2 SD 以上の例は 13 例中 5 例 (38%) であった。それに対して統合失調症群では、99 例中約 70% の患者にみられた。Smooth pursuit (水平方向のみの正弦波刺激) のゲイン (眼球速度/視標速度) は、ASD と健常対照群に有意差はなかったのに対して、統合失調症では 60~70% が有意に低下していた。今回の結果は、対象としたのが ASD 成人例であり症例数も少ないが、統合失調症の多数例と比べると、眼球運動異常のみられる患者の確率は低いように思われる。

<索引用語：自閉症スペクトラム障害，統合失調症，機能的磁気共鳴画像，眼球運動>

I. はじめに

自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder : ASD) は、一般人口での有病率が 0.6~0.7% であるのに対して、一卵性双生児では 60~90% であることから遺伝の関与が推定されている。しかし、特定の単一遺伝子ではなく、言語能力、共感性、社会的知能、固執性、視空間

能力などの複数の遺伝子の組み合わせによって、症状のばらつきや重症度の違いが生まれると考えられていることからスペクトラムを形成していると考えられている。ASD の研究は近年盛んになってきているが、脳の発達障害が想定されているにもかかわらず、その脳機能病態についてはいまだ明らかではない。今までの自閉症児についての

著者所属：北海道大学大学院保健科学研究院機能回復学分野脳機能画像学分野, Departments of Rehabilitation Sciences and Brain Imaging, Faculty of Health Sciences, Hokkaido University

編注：編集委員会からの依頼による総説論文である。

脳研究では、Casanova ら³⁾は、事故などで死亡した自閉症児と、定型発達児の脳皮質の組織学的所見を比較して、自閉症児ではミニコラム (minicolumn) の数が多く小型の細胞が多いと報告している。この原因として、生後起こる刈り込み (pruning) の障害が考えられている。また、細胞が多い反面、space が狭く、介在ニューロン間の距離が短いことも報告されている。自閉症の脳は、hyperspecific brain とも言われているが、Minschew and Williams²⁸⁾によると、皮質の各領野を結ぶ連合線維が、自閉症児では容積が多いが、脳梁や大脳から下行する線維には定型発達児との差がないと言われている。一方、成人の自閉性障害者では、側頭葉、前頭葉においては、健常群において年齢とともにみられる皮質の容量、厚さの減少が少ないという報告³⁴⁾がある一方で、灰白質の容量は同年齢の健常群と比較して島、前頭葉下部 (IFG)、頭頂葉下部 (IPL) で小さいという報告もある²⁰⁾。このように、これらの構造上の変化については、まだはっきりとした意見の一致をみていない。

一方、脳機能画像については、機能的磁気共鳴画像 (fMRI)、脳波、脳磁図、近赤外線による脳計測などの研究が行われている。表情認知の際の fMRI を用いた欧米からの報告は多数ある。Schultz らは顔の写真を見たときに、自閉症者では健常対照群と異なる部位が賦活されたと報告している³⁷⁾。Dalton ら⁵⁾は、ASD では顔の表情の識別結果と、扁桃核、紡錘状回など脳部位の賦活の程度が相関していたことを報告している。Deeley ら⁷⁾は自閉症群で、喜怒哀楽の表情では健常群と比較して、紡錘状回、視覚連合野での賦活が低下していたが、neutral な表情では差がなかったことを報告している。見知らぬ人の顔と家族の顔で、賦活が異なり、自閉症群では前者で紡錘状回の低下がみられたという³⁰⁾。一方、Dapretto ら⁶⁾は、顔の表情の識別には異常のない青年期 ASD 群において、44, 45 野の前頭葉ミラーニューロン領域の賦活の低下を報告している。

一方、統合失調症はその病態進行に応じて脳の

形態学的所見があることが最近報告されており^{19,29,45)}、その機能的メカニズムも明らかになりつつある^{1,39)}。統合失調症と ASD は、発症時期が異なっており症状も違うが、社会性の障害という点では共通するものがあり、しかも、両者とも heterogeneous な障害である。したがって、実際の臨床場面において、成人例での両者の鑑別診断は、ときに困難であることがある。例えば生育歴が明らかでない場合で、統合失調症の陽性症状の既往がなく、陰性症状はあるが自閉傾向があり、感情鈍麻などのいわゆる残遺症状が軽度である場合で、知能は高いが対人関係の困難性などの社会性の障害が前景に立っている場合などである。

また、Baron-Cohen らは、その幅広い表現型の程度を測定することを目的に「自閉症スペクトラム指数」(Autism-Spectrum Quotient: AQ) という尺度を開発し、Wakabayashi ら⁴⁴⁾はその日本語訳を発表している。彼らの標準化のための研究においては、健常社会人群の平均+標準偏差 (18.5±6.2 点)、健常大学生群 (21.7±6.4 点) に対して、自閉症、アスペルガー障害群では (37.9±5.3 点) であったという結果から 33 点をカットオフ点としている。Barneveld によると、統合失調症スペクトラムとして捉えた schizotypal 群でも AQ 値は高く、ASD 群とオーバーラップしていたことと、ASD 群でも陰性症状、陽性症状や解体症状が高かった例があることを報告している²⁾。このように、ASD と統合失調症の症状に、何らかの重複があることが疑われる。

脳画像の面で、ASD と統合失調症の異常所見の共通性を調べた報告はわずかであるが、オーバーラップがあるとする報告もみられる。ASD における MRI の Volumetry (VBM) を用いた Cheung らのメタアナリシスでは、15 編の報告のうち異常があるとする報告は、Waiter らの 1 編のみ⁴³⁾で、他の報告は、コントロール群と差がないというものであり、一方統合失調症では、10 編の報告のうち 2 編において灰白質の異常があり、残りは有意差がなかったという⁴⁾。彼らは、660 例 (308 例の ASD, 352 例の統合失調症) と 801

例のコントロール群のVBMを調べ、limbic-striate-thalamic circuitryにおいて、扁桃核、尾状核、前頭葉皮質では、統合失調症群とASD群で共通して有意なvolumeの低下があったと述べている⁴⁾。一方、fMRIを用いた研究では、Pinkhamらが両群に共通して、上側頭回、紡錘状回、前頭前野の領域が健常群と比較して、賦活の低下を示したと報告している³²⁾。著者らは、そのようなオーバーラップがみられるものかどうかを確認するために、fMRIと眼球運動の2点から、両者の類似性と差異性について検討した。

DSM-IVによるASDの診断基準の大きな3つの柱、①対人的相互反応の質的障害、②コミュニケーションの障害、③行動、興味、活動の反復的限定的様式の中で、対人関係における情緒的相互性の障害は、ASDに共通する中核症状として挙げられる。②の言語を用いたコミュニケーション障害が診断基準に含まれていないアスペルガー障害においても、不自然なアイ・コンタクト、表情や声の調子などから相手の感情を読み取るのが苦手、相手の気持ちや考えを察するのが苦手、相手の行動にどう応じたらよいかわからない、自分以外の視点で考えることができない、他人に対する関心が極度に乏しいなどが社会性の障害として特徴的であると考えられている。その基礎にあるのは、Baron-Cohenらの「心の理論」に示されているように、他者に対して感情移入をして他者の行動を推定することの困難性が指摘されているが、その原因の1つとしてASDの人は、他者の感情を推定する表情の認知に何らかの障害があるのではないかと考えられている。そこで、他者の感情を理解することにASDと統合失調症でどのような違いがあるのかについて、他者の表情認知の同じ課題を両群で用いて、賦活される脳部位に違いがあるかどうかをfMRIで比較検討することとした。

II. ASDのfMRI——統合失調症との比較——

本研究は厚生労働省の「臨床研究における倫理指針」に基づいて、北海道大学医学部倫理委員会

の承認を得ている。

対象は、13名の成人ASD群（女性8例）と15名の健常対照群である。診断の内訳は、自閉性障害1名、アスペルガー障害9名、PDD-NOS3名である。知的障害のある例はなく、平均IQは 100.3 ± 14.4 、自閉症スペクトラム指数(AQ値)は、ASD群では平均35.9点であり、健常対照群の平均16.9点よりも有意に高かった($p < 0.05$)。一方、統合失調症群は、男性7名、女性8名で平均年齢は 29.3 ± 6.1 歳の15名を対象とした。罹病期間は 7.8 ± 4.7 年、IQは 99.9 ± 9.1 、抗精神病薬はすべて非定型抗精神病薬で、chlorpromazine換算量で 759.3 ± 411.3 mg、PANSSは、totalの平均が 64.6 ± 15.1 であった。

方法は、十分な説明を行った後、書面にて同意を得た被験者に、GE社製全身用1.5 T scannerに仰臥位となってもらい、顔の表情の異なる視覚刺激を与えて、その間の脳賦活を測定した。視覚刺激は、脳情報通信総合研究所(ATR)で作成した俳優の顔写真の中から、怒り(angry)、悲しみ(sad)、喜び(happy)、無表情(neutral)の4つの表情を各20枚計80枚選んだ。その選択基準は、ATRの研究により健常人の70%以上が一致して判別可能なものとした。代表的な4種の表情の写真を図1に示す。

顔写真は、図1のように切り取り、背景を黒としてスライドプロジェクターでスクリーン上に投影し、ヘッドコイルにとりつけたミラーを使って被験者から見えるようにした。大きさは視角 $5^\circ \times 3^\circ$ であった。最初、暗い画面に白い十字の印の固視点が出現する。ついで、80枚の表情の写真のうちの1つがランダムな順序で1秒間提示され、続いて14秒間の十字が再び出現する。被験者には注意を集中して見てもらうために同じ表情が連続したときには、右の第2指でボタンを押してもらうようにした。同じ表情が連続する頻度は10%とした。撮像条件は、T2*-weighted gradient echo echo-planar imaging (EPI)で、FOV = 24×24 cm ; matrix = 64×64 ; slice

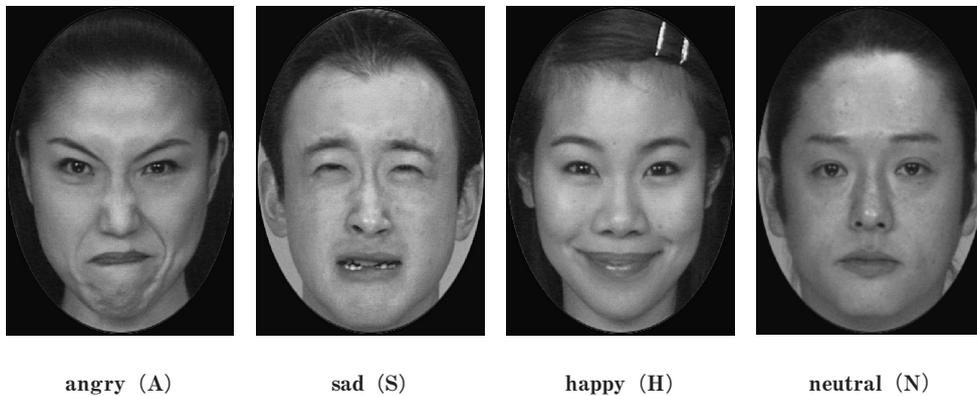


図1 視覚刺激の例 (ATR 製) (文献 11 より引用)
左から angry (A), sad (S), happy (H), neutral (N) の表情の各 1 例を示す。

thickness=4 mm ; inter slice gap=1 mm ; 22 axial slices, TR=2980 msec ; TE=40 msec ; flip angle=90°, 100 volumes per a session とした。

得られた画像は, Tarailach のアトラスに基づいた標準脳に当てはめて, 以下の解析を行った。まず, ①健常対照群と ASD 群において happy vs. neutral, sad vs. neutral, angry vs. neutral のように, happy, sad, angry から neutral を引いた各条件で個人データの解析を行い, 引き続き各条件で健常対照群と ASD 群の群間比較: two sample t-test, $p < 0.001$ (uncorrected), cluster size (k) > 10 で行った。ついで, ②健常対照群で表情刺激による皮質活動部位を求め, MarsBar を用いて左右紡錘状回, 左右ミラーニューロン (MN) 領域, 補足運動野, 前部帯状回, 左頭頂間溝, 右島の 8 か所の関心領域 (ROI) を設定した。 $p < 0.05$ (FWE corrected), cluster size (k) > 3 とした。③ ASD 群と健常対照群のうち性別と年齢をマッチさせた 13 名の間で皮質活動の差を, 各表情の偏回帰係数 (β 値) を用い, ROI 毎に群 (TD, ASD) \times 表情 (neutral, sad, angry, happy) の ANOVA を用いて解析した。2 群の比較には t-検定法を用いて $p < 0.05$ として解析した。④ ASD 群で ROI 毎に AQ 値と各表情の β 値の相関をスピアマンの順位相関係数を

用いて $p < 0.05$ として解析した。

同じ表情が続いたときにボタン押しをした場合の正答率であるが, 同じ表情が続いた場合は合わせて 80 回中 8 回あった。2 回続けて提示されたときに, ボタンを正しく押せた割合は, 健常対照群で中央値 8 (範囲 1) であったのに対して, ASD 群では中央値 7 (範囲 4) であり, 有意に ASD 群が低かった (Mann-Whitney の U 検定で $p < 0.05$)。一方, 誤答率, すなわち同じ表情でないにもかかわらず, ボタンを押してしまった回数は, ASD 群で平均 4.46 (標準偏差 5.88) に対して, 健常対照群では 2 ± 1.83 で, 両群間に有意差はなかった。一方, 統合失調症群では, 健常対照群および ASD 群と比較して有意に正答数が少なく, 有意に誤答数が多く, 無回答数は SC 群, ASD 群とも健常対照群と比較して有意に多かった。

得られた画像の統計処理を行った結果, ①の各表情から neutral を subtraction した場合には, ASD 群が健常対照群よりも有意に低下していた部位は, happy では中心前回, 下前頭回 (IFG) などであり, sad では帯状回中部, 紡錘状回, IFG, angry では, 上側頭回などであった。②関心領域 (Region of Interest : ROI) は, 左右紡錘状回 (37 野), 左右前頭葉ミラーニューロン領域 (6, 9 野), 左頭頂間溝 (7 野), 右島 (13 野),

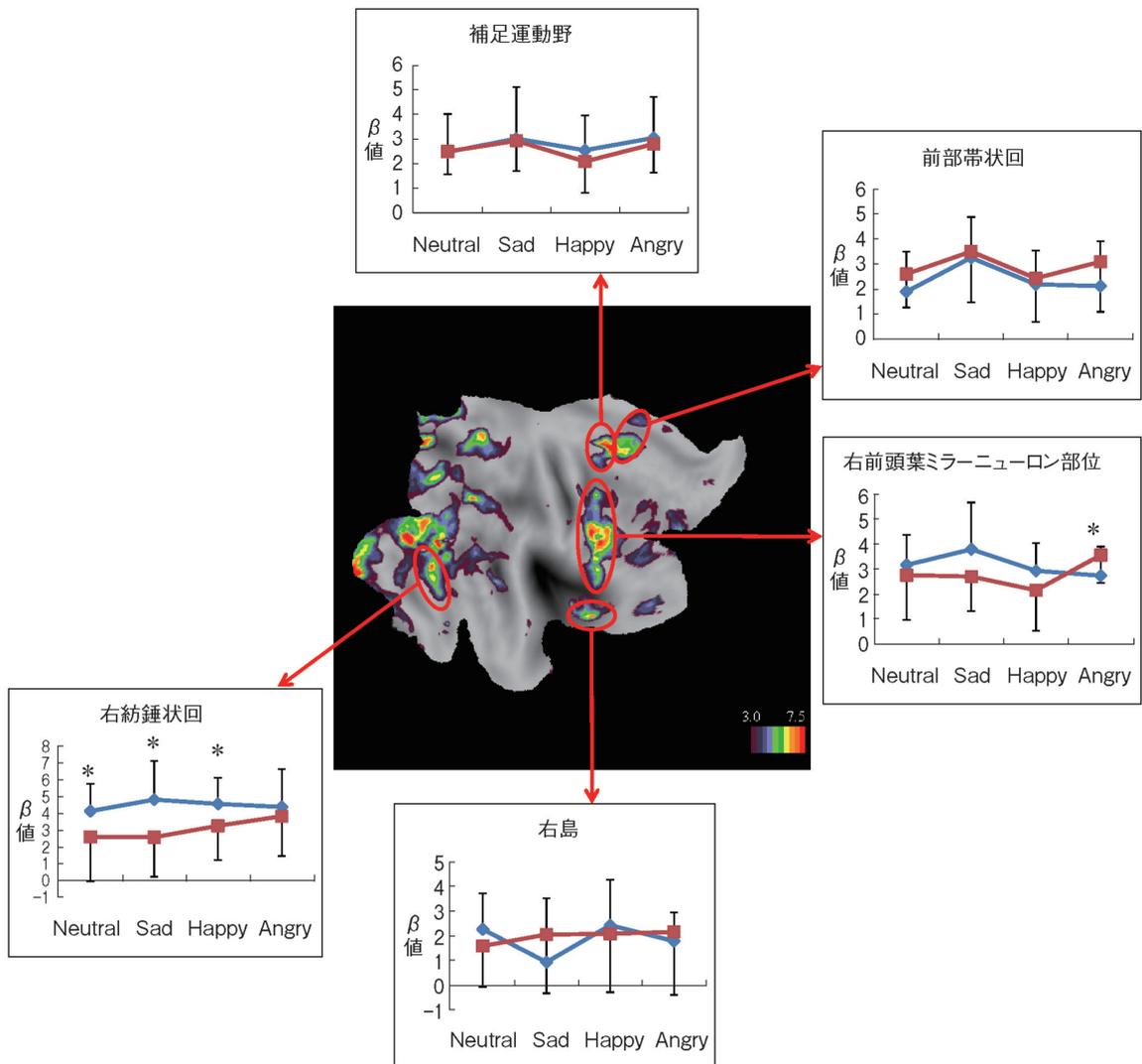


図2 右半球の関心領域 (ROI) における各表情に対する β 値を示す (文献11より引用) 黄色で塗りつぶした右前頭葉ミラーニューロン領域で表情に対する交互作用がみられた。赤：ASD群，青：健常対照群，*は、2群間で有意差のみられたもの。

補足運動野 (6野), 前部帯状回 (24, 32野) であった。これらのROIについて、両群の β 値を統計検定した結果を右半球について、図2に示す。右紡錘状回では、neutral, sad, happyにおいて、ASD群が健常対照群よりも有意な賦活の低下を認めた。また、右前頭葉ミラーニューロン領域において、表情との間で交互作用がみられ、angryでは、ASD群のほうで有意に賦活が高かった。

左半球では、有意差がみられた部位はなかった。

AQ値との相関があったROIの部位は、右前頭葉ミラーニューロン領域で、有意な負の相関があった。すなわち、neutralでは、相関係数 $r=0.68$ ($p=0.04$), happyでは、 $r=0.79$ ($p=0.01$)であった。他の領域には有意の相関はみられなかった。

ASDにおける顔の表情の識別について、健常

対照群と比較して fMRI による賦活の低下などの違いがあったという報告が多くみられるが^{5,7)}、本研究においても、neutral, sad, happy の表情で、右紡錘状回において、ASD 群と健常対照群の 2 群間の有意差を認めた。紡錘状回については、色情報の処理、顔と身体の認知、単語認知、数字認知、抽象化などの機能があると考えられているが、特に紡錘状回顔領域 (fusiform face area: FFA) は、相貌認知に関与すると言われている。Schultz らは、fMRI を用いて自閉症群を検討したところ、物体の識別ではなく顔の識別課題において、自閉症群は右下側頭回においてはコントロール群よりも有意に高い活動がみられ、右紡錘状回においてはコントロール群よりも低い活動がみられたことを報告しており³⁷⁾、本研究の結果と一致する。表情の特異性を出すために、sad, happy, angry から neutral を subtraction したデータにおいては、sad のみにおいて、2 群間の有意差が認められた。他の表情で、この方法で有意差がみられなかった理由は、neutral な表情の写真においても、表情識別のための脳活動が要求されたため、subtraction を行うことによって消えてしまった可能性が考えられる。したがって、ROI を用いて neutral を含めた解析を行った結果、表情識別に関して、この領域の賦活に有意差がみられたものと考えられる。

Iacoboni ら¹⁸⁾によるとミラーニューロンシステムは、後部ミラーニューロン領域として下部頭頂葉 (IPL)、前頭葉ミラーニューロン領域として、腹側運動前野 (ventral PMC)、前頭葉下部 (IFG) が該当すると言われている。ミラーニューロンとは、1 つの同じニューロンが自分の動作のときにも、相手が行う動作をみるときにも、同じように発火するという Rizzolatti ら³⁶⁾の報告に基づいて言われている現象である。Iacoboni と Dapretto ら¹⁸⁾が自閉症スペクトラムの思春期例で報告したように、相手の表情をみたときに、相手の感情を直感的に類推することに関与していると考えられる。

私どもの研究においても IFG を中心とする右

前頭葉ミラーニューロン領域で、有意な賦活の差がみられたため、この領域の機能の障害が、表情認知に関与すると考えられる。ミラーニューロン領域は、今回の場合、相手の表情の動きを直感的に認知することにおいて重要で、これが ASD 群の対人関係の困難性と関連していることが推定される。また、angry において、ASD 群の方で賦活が増大していた理由は完全には明らかではないが、今回対象とした成人 ASD 者では、angry の表情に対して過剰な反応がみられた可能性があると思われる。

AQ 値に関する今回の研究では、ASD 群では平均 35.9 点で、健常対照群の平均は 16.9 点であったが、ASD (24 点から 43 点)、健常群 (9 点から 30 点) というように集団としては重複がみられた。したがって、今回の研究の対象者は、それぞれ均一な集団ではなかったということになる。これは、ASD の定義から考えて、不均一な集団となってしまうこと、ヒトを対象とした社会的・コミュニケーション尺度を調べる研究としての個人差は必然のことと思われる。本研究では、それでもなお右前頭葉ミラーニューロン領域において neutral, happy において有意な相関がみられたことは、これらの領域が AQ 値における社会的スキル、注意の切り替え、細部への注意、コミュニケーション、想像力などと関連していることを示していると考えられる。

一方、統合失調症群では、皮質全体の非常に広い範囲にわたって主効果を認め、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉の広い範囲にわたって 17 個の脳領域が同定された。これらの領域を ROI として、下位検定を行った。その結果、統合失調症群では脳の広い範囲にわたって、健常対照群、ASD 群との比較で、有意に賦活が減弱している部位が同定された。健常対照群との比較では視床で賦活の亢進を認めた。

統合失調症群での顔表情課題における賦活の低下は、扁桃体の障害とそれに起因する各領域への feedback の欠如によるものとの説があるが、今回の研究では扁桃体との関連は明らかにはされな

かった^{27,32)}。以上をまとめると、高機能 ASD の成人例では、angry 以外の happy, sad, neutral な表情で、紡錘状回と右前頭葉ミラーニューロン領域の賦活が低下し、逆に angry の表情では、賦活が亢進していた。それに対して統合失調症群では、後頭葉をはじめ、前頭葉、側頭葉、頭頂葉の広い領域において賦活の低下がみられ、今回の結果では、ASD 群よりも賦活が低下した部位が多く、表情の認知の正答率も低かったため、表情認知がより重篤な障害であるか、あるいは motivation, attention, 抗精神病薬の関与が推定される。

III. 眼球運動の神経機構

一方、眼球運動は運動系で最も研究の進んだ領域である。その理由は、眼球運動には重量、慣性の関与が少なく、6 対の外眼筋が相反性に収縮、弛緩することにより回転するため、脳の神経系の支配が直接に反映されやすいので、四肢の運動に比して解釈が容易であるためと言われている。人間の中心窩は視角約 2° で非常に狭く、そこからわずかに数度ズレが生じるだけで視力は極端に低下する²⁵⁾。そのため視覚情報を正確に取り込むためには、眼球運動を行って空間内で意味のある種々の視覚対象を両眼の中心窩に結像させ、捕らえられた網膜像がブレないで保持されなければならない。眼球運動には、①衝動性眼球運動 (saccadic eye movements, 以下 saccade)、②滑動性追跡眼球運動 (smooth pursuit eye movements, 以下 smooth pursuit)、③前庭性眼球運動 (vestibulo-ocular reflex)、④視運動性眼球運動 (opto-kinetic eye movements)、⑤輻輳性眼球運動 (vergence eye movements) がある²¹⁾。

①の saccade は興味ある視覚対象に急速に眼球運動を行い、それを固視する運動である。② smooth pursuit は、中心窩から少しでも視覚対象のブレが起こるとその速度が刺激となって、視標の速度に眼球速度を合わせて動かすという運動である。いずれも外眼筋の収縮、弛緩をそれぞれの脳神経核の運動ニューロンが適切に行うことに

よって可能となるが、その運動をコントロールする大脳皮質の関与があるため、眼球運動研究は種々の疾患の脳機能を調べるためばかりではなく、認知、行動さらに注意、記憶、予測、報酬に対する期待などの高次機能を調べる手段としても近年用いられるようになっていく。

大脳皮質の限局性病変の患者の報告では、Middle Temporal Visual Area (MT, V5) の障害では、障害された視野の刺激に対しては反応できず、Medial Superior Temporal Visual Area (MST) の障害では、smooth pursuit が同側への視標の動きに対して障害される³⁸⁾。頭頂葉の障害では、視覚誘導性 saccade の潜時が特に反対側で延長することが報告されている²⁴⁾。一方、前頭葉の眼球運動関連領域には、前頭眼野 (frontal eye fields: FEF)、補足眼野 (supplementary eye field: SEF)、背側前頭前野 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) がある。ヒトでの慢性的なこの領域の障害では、記憶による saccade や anti-saccade のときに、視標に対する saccade の抑制困難や正しくできたときにも潜時の延長がみられる⁸⁾。また、smooth pursuit も障害側への視標に対するゲインが低下する³⁵⁾。SEF はより高次の機能をもっていて FEF へ投射し、その障害では記憶による頭部眼球運動で、外乱がおこると場所が不正確になることや、視標の方向を急に変えようとまく反応できないことなどが知られている^{13,17,31)}。一方、DLPFC の障害では、予測を要求される saccade や記憶による saccade が困難になる working memory の障害が知られている¹²⁾。

IV. 統合失調症の眼球運動

統合失調症における smooth pursuit の障害は古くから知られ、Holzman らが正弦波状に動く視標の追跡が smooth ではなく階段状になるということを報告して以来、この所見は多くの研究によって確認されている¹⁶⁾。この異常が統合失調症の家族にもみられることや、schizotypal personality disorder と関連していたことも報告されて

いるが、遺伝子との関係はいまだ明らかではない。

一方、saccade系の障害については、dysmetria（眼球位置が視標位置に対して大きすぎたり小さすぎたりする）がみられたという少数の報告を除いて、視標に対する視覚誘導性saccadeでは異常がみられないという報告が大勢を占める。著者らは、統合失調症患者において、視覚誘導性saccadeには障害がないにもかかわらず、anti-saccade taskと記憶誘導性saccade taskにおいて、視標に対する反射性saccadeの抑制困難、正しくできたときにも潜時が延長し、速度が低下することを報告し⁸⁾、この所見は多くの研究によって確認されている。しかもこの異常を呈した患者において前頭葉の萎縮がみられたことと、前頭眼野、補足眼野、前頭前野を含む領域の限局性の前頭葉障害患者において同様の所見が得られていること、前頭眼野、補足眼野は前述のようにsaccadeの随意性制御に重要であるが、smooth pursuitに応答するニューロンも近年報告されていることから考えて^{9,10)}、anti-saccadeとsmooth pursuitの両者の異常がみられることは、統合失調症患者の眼球運動障害には、前頭葉の眼球運動領域の障害が関与することを示唆する。

V. ASDの眼球運動

ASDの研究にとっての眼球運動の利点は、①動物実験や神経疾患患者での所見を利用できる、②正常発達についてのデータがある、③認知を調べる検査よりも複雑でなく、被験者が理解しやすい、④定量的な解析ができることである⁴⁰⁾。ASDにおける眼球運動障害の報告は多くはなく、衝動性眼球運動系(saccade)については、視覚誘導性saccade(提示された視標を見る)の課題において、saccadeの振幅の正確さが自閉症群では低下していること、anti-saccadeの課題で反射性saccadeの抑制が困難であることや、記憶によるsaccadeにおいて高機能自閉症群では、反射性saccadeの抑制困難と潜時の延長などである⁴¹⁾。滑動性追跡眼球運動の報告は少ないが、眼球速度の低下の報告がある⁴²⁾。そこで、著者ら

は、ASDについて、saccade系とsmooth pursuit系の両者を同一被験者について検討した。本研究は厚生労働省の「臨床研究における倫理指針」に基づいて、北海道大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

対象と方法：ASD群は、20～35歳(平均27.5歳)の知能低下のない高機能自閉症者6名、アスペルガー症候群7名の計13名と年齢をマッチさせた健常者13名(21～35歳、平均27.7歳)を対象とした。いずれも知的発達遅滞には該当しない例である。ASDの診断は、小児精神科専門医によって、生育歴を詳細に聴取し、幼少期にDSM-IVの基準を満たしている例とした。

方法は、赤外線吸光度を利用した眼球運動記録装置(DC～30 Hz, -30 DB/octave; 竹井機器製TKK 2930)を用い、水平および垂直方向の眼球運動をき目から導出した。コンピューターディスプレイの63 cm前に前額部と下顎を固定して座らせ、検出器のついたゴーグルをかけて、ディスプレイ上に提示される視標を指示に従って頭部を動かさずに見るように指示した。

随意的衝動性眼球運動を調べる検査として、①視覚誘導性saccade、②anti-saccade、③記憶誘導性saccadeを、また滑動性眼球運動を調べる目的で、④正弦波刺激のsmooth pursuitと⑤step-ramp刺激によるsmooth pursuitの眼球運動課題を行った。視覚誘導性saccadeでは、0.2°のスポットが中心固視点に3～6秒間点灯し、それが消えると同時に左右5°、10°、15°のいずれかの点に点灯すると、それを見るように指示した。それぞれの振幅について10回ずつ計30回行った。②anti-saccadeでは、①と同様に視標が提示されるが、視標に対して目を動かさず、中心から等距離の反対方向の点を見るように指示した。これも各々の振幅について10回ずつ計30回行った。③記憶誘導性saccadeでは、中心固視点が3～6秒間点灯している間に、左右5°、10°、15°のいずれかの点に視標が250 msec点灯するが、そちらへ目を動かさずに固視を続け、中心固視点が消えてから先ほど点灯した場所を見るように指示した。

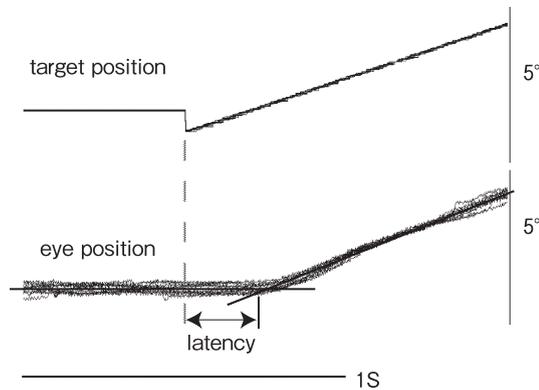


図3 RashbassのStep-ramp刺激によるsmooth pursuitの対照群の1例
眼球位置のトレースを重ね合わせ、潜時を測定した。

これもそれぞれの振幅について10回ずつ計30回行った。正弦波刺激のsmooth pursuitでは、0.2°のスポットを0.2 Hzの正弦波状に、水平、垂直にそれぞれ10°の振幅で動く視標を1分間追跡させた。ディスプレイ上にランダムドットを背景として視標を提示した場合と均一の背景の場合の両者を行った。Step-ramp smooth pursuitは、Rashbassの方法に従い、3°逆方向へのstepをした後、5°/secの等速で振幅10°、右または左へ動く視標をそれぞれ10回ずつ追跡させた。

眼球位置の較正を行った後、それぞれについて途中休憩を入れながら上記の順序で行った。眼球位置、視標位置はNational Instrument社製のNB-MIO-16 x AD boardを用いてAD変換し、Macintosh Computerでoff-line解析を行った。②anti-saccade、③記憶誘導性saccadeにおいては、視標を見てはいけないのに見てしまい、その後反対方向を見た場合を、エラーとした。①視覚誘導性saccade、②anti-saccade、③記憶誘導性saccadeにおいて正しくできたものについては、潜時、振幅を測定した。saccadeの振幅を視標の振幅で割ったものを、正確さ(accuracy)とした。また、眼球位置を(DC~50 Hz, -24 dB/octave)の微分回路と、low pass filter(30 Hz, -6 dB/octave)にてアナログ微分して

眼球速度を求めた。saccadeについては微分時間9 msecで求めた眼球速度と振幅から振幅に対する最高速度であるmain sequenceを調べた。

一方、smooth pursuit系については、④正弦波刺激のsmooth pursuitでは、微分時間33 msecで眼球速度波形を求め、重畳、平均し、正弦波をあてはめて、眼球速度/視標速度を利用(ゲイン)として求めた。また、上下の非対称性を調べる目的で、上下別々に速度波形の最高速度を計測し、その平均値を求めた。⑤Step-ramp刺激によるsmooth pursuit課題では、3°だけpursuitと反対側にstepした後、5°/secの等速で視標が動き、被験者はそれを追跡するように指示された。図3に示すようなこの視標の提示の方法は、最初のstepに対する反応時間のために、catch up saccadeがおこりにくいので、Rashbassにより1961年に始められてから潜時を求めるために広く使われている³³⁾。左右ランダムに出現させ、1回ずつ潜時と最高速度を計測し、その平均値を求めた。統計検定は、Mann-Whitney U testを用い、また相関をみるためにlinear regressionを用い、その有意差の検定にはt-検定を使用した。危険率5%以下を有意とした。

その結果をまとめると、

- ①視覚誘導性saccade：潜時、正確さ、最高速度のいずれにおいてもASD群と健常対照群の間に有意差はなかった。
- ②anti-saccade：視標の方向を見てしまい、その後正しい方向へsaccadeをする、というエラーが、ASD群では平均37.3±28.6%、健常群13.8±14.1%と有意にASD群で多くみられた。しかし、健常群の平均値の2SDを超える例は13例中5例であった。潜時、正確さ、最高速度においては、ASD群と健常対照群の間に有意差はなかった。
- ③記憶によるsaccade：潜時、正確さには、ASD群と健常対照群の間に有意差はなかったが、最高速度を振幅に対してプロットすると、ASD群では振幅が大きい場合、最高速度が低下していた。

④正弦波刺激の smooth pursuit : 眼球速度/視標速度により表されるゲインは、水平に関しては、両群の間に有意差がなかった。しかし、上向き方向への smooth pursuit では、ASD 群が有意にゲインの低下を示していたが、下向き方向への smooth pursuit では有意の差はなかった。

⑤Step-ramp 刺激による水平 smooth pursuit : 潜時は ASD 群で 255.5 ± 96.1 ms であり、健常群の 181 ± 24.9 ms に比べて有意に延長していた。ゲインには両群間で有意差はなかった。

以上の結果から、anti-saccade task で反射性 saccade の抑制困難が多くみられた例があり、この所見は Manoach ら、Goldberg ら、Luna らの報告と一致する^{14,23,26}。Saccade 系での振幅の正確さは健常群とは有意差がなかった。おそらく今回の症例が成人例で、視線を合わせることなどの訓練がある程度なされていたため、視標を捉えることが容易であった可能性が考えられる。Smooth pursuit (step-ramp) pursuit の潜時が延長して、下方への smooth pursuit の速度が低下していた。水平の ramp 刺激で Takarae らは、closed loop gain が ASD 群で低下していたと報告しているが、本研究での症例では有意差はなかった。垂直 pursuit においては、上向き方向の pursuit において ASD 群では有意なゲインの低下が認められたが、下向き方向への pursuit、水平 (左右) 方向の pursuit では、ASD 群と健常群の間に有意差はなかった。

Anti-saccade task では、一度視標の方向を見ても、反対方向へ saccade を行ったもののみをエラーとした。なぜならば、視標の方向への saccade だけのエラーは、課題を理解していなくて、anti-saccade なものにもかかわらず、視覚誘導性 saccade を行った可能性を除外できないからである。視標の方向へ saccade を行ってしまうのは、反射性 saccade の抑制困難である。すべての saccade は、上丘の制御により橋および中脳網様体にあるバーストニューロンが外眼筋の運動ニューロンを駆動して起こる。前頭眼野は上丘とともに、バーストニューロンに投射し sac-

cade を引き起こす。前頭眼野の障害は、一過性の反対側注視麻痺を引き起こすが、すぐに回復する。しかし、記憶による saccade は長く障害される¹⁵。また、補足眼野と前頭前野は、anti-saccade と記憶による saccade に関与することが報告されている¹²。これらの前頭葉眼球運動関連領域は、視覚による saccade よりも anti-saccade や記憶による saccade において、より重要な関与をしていると考えられる。したがって、今回 ASD 群において、saccade 系と pursuit 系に異常のある例は、両者に共通する障害領域として前頭葉眼球運動関連領域が最も考えられる。

VI. ASD の fMRI および眼球運動障害

——統合失調症との比較——

以上のすべての所見をまとめると、表情認知の fMRI においては、ASD で紡錘状回、前頭葉ミラーニューロン領域において、健常対照群と比較して賦活の異常がみられた。Neutral, sad, happy の表情の際に賦活が低下していた部位は紡錘状回であったが、逆に angry の表情では、ASD では賦活の増加を示し、angry の表情に対する過敏性が示唆された。一方、統合失調症群では、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉の広い範囲にわたって賦活の低下が認められた。課題の正答率も統合失調症群では、健常対照群ばかりではなく ASD 群よりも有意に低下していたことから、表情認知、識別それ自体に障害がある可能性、あるいは検査自体に対する motivation や attention、薬剤などの影響も考えられる。

また、眼球運動では、ASD 成人例で、anti-saccade task のエラー (視標を見てしまう) は、平均すると健常対照群よりも多かったが、正常範囲も多く、健常対照群と比べて 2 SD 以上多かった例は 13 例中 5 例 (38%) であった。それに対して統合失調症群では、著者らの 99 例の検査では約 70% の患者にみられた。Smooth pursuit (水平方向のみの正弦波刺激) のゲインは、著者らの実験では ASD と健常対照群に有意差はなく、2 SD 以上低下していた例はなかった。それに対

して統合失調症では、著者らの研究では60~70%、Holzmanによるメタアナリシスでも40~80%と報告されている¹⁶⁾。ASD成人例では、症例数が少ないが統合失調症についての多数例の研究による異常に比べると、眼球運動異常のみられる患者の確率は低いように思われる。その理由は、motivation, attentionの問題もあるが、視覚誘導性saccadeには異常がないことから、それらの要因よりも統合失調症患者における前頭葉皮質を中心とする脳の器質的な障害の関与が大ききように思われる。

ただし、今回対象としたASDはすべて成人例であり、小児や19歳以下の青年期例は、含まれていない。fMRIは、ASDの小児例では測定困難であり、現在、青年期例について検討中である。眼球運動は、ASDの小児例では協力度に問題があるため、青年期例での検討が必要と思われる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本学脳機能画像学分野 宮本環特任准教授、医学研究科精神医学分野 久住一郎准教授、橋本直樹助教、豊巻淳人特任助教に深謝する。本研究は、平成18~21年度文科省科学研究費補助金・特定領域研究「統合脳」および平成21~22年度新学術研究「顔認知」および精神・神経疾患研究開発費22-6「発達障害の診断および治療法開発に関する臨床研究」による補助を受けた。

文 献

- 1) Anticevic, A., Repovs, G., Corlett, P.R., et al.: Negative and nonemotional interference with visual working memory in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 70; 1159-1168, 2011
- 2) Barneveld, P.S., Pieterse, J., de Sonneville, L., et al.: Overlap of autistic and schizotypal traits in adolescents with autism spectrum disorders. *Schizophrenia Res*, 126; 231-236, 2011
- 3) Casanova, M.F., van Kooten, I.A., Switala, A. E., et al.: Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol*, 112; 287-303, 2006
- 4) Cheung, C., Yu, K., Fung, G., et al.: Autistic disorders and schizophrenia: related or remote? An anatomical likelihood estimation. *PLoS One*, 5; 1-8,

2010

- 5) Dalton, K.M., Nacewicz, B.M., Johnstone, T., et al.: Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nat Neurosci*, 8; 519-526, 2005
- 6) Dapretto, M., Davies, M.S., Pfeifer, J.H., et al.: Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*, 9; 28-30, 2006
- 7) Deeley, Q., Daly, E.M., Surguladze, S., et al.: An event related functional magnetic resonance imaging study of facial emotion processing in Asperger syndrome. *Biol Psychiatry*, 62; 207-217, 2007
- 8) Fukushima, J., Fukushima, K., Chiba, T., et al.: Disturbances of voluntary control of saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 23; 670-677, 1988
- 9) Fukushima, J., Akao, T., Shichinohe, N., et al.: Neuronal activity in the caudal frontal eye fields of monkeys during memory-based smooth pursuit eye movements: comparison with the supplementary eye fields. *Cereb Cortex*, 21; 1910-1924, 2011
- 10) Fukushima, K., Sato, T., Fukushima, J., et al.: Activity of smooth pursuit-related neurons in the monkey periarculate cortex during pursuit and passive whole body rotation. *J Neurophysiol*, 83; 563-587, 2000
- 11) 福島順子: 社会性障害における形態的・機能的な病態: fMRIを用いた検索. *日本生物学的精神医学会誌*, 22; 21-27, 2011
- 12) Funahashi, S., Chafee, M.V., Goldman-Rakic, P. S.: Prefrontal neuronal activity in rhesus monkeys performing a delayed anti-saccade task. *Nature*, 365; 753-756, 1993
- 13) Gaymard, B., Rivaud, S., Pierrot-Deseilligny, C.: Role of the left and right supplementary motor areas in memory-guided saccades sequences. *Ann Neurol*, 34; 404-406, 1993
- 14) Goldberg, M.C., Lasker, A.G., Zee, D.S., et al.: Deficits in the initiation of eye movements in the absence of a visual target in adolescents with high functioning autism. *Neuropsychologia*, 40; 2039-2049, 2002
- 15) Goldberg, M.E., Eggers, H., Gouras, P.: The oculomotor system. *The principles of Neural Sciences*, 4th ed. Elsevier, New York, p. 792-795, 2000
- 16) Holzman, P.S., Proctor, L.R., Hughes, D.W.:

Eye-tracking patterns in schizophrenia. *Science*, 181; 179-81, 1973

17) Husain, M., Parton, A., Hodgson, T.L., et al.: Self-control during response conflict by human supplementary eye field. *Nat Neurosci*, 6; 117-118, 2003

18) Iacoboni, M., Dapretto, M.: The mirror neuron system and the consequences of its dysfunction, *Nat Rev Neurosci*, 7; 942-951, 2006

19) Kasai, K., Shenton, M.E., Salisbury, D.F., et al.: Progressive decrease of left Heschl gyrus and planum temporale gray matter volume in first-episode schizophrenia. A longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*, 60; 766-775, 2003

20) Kosaka, H., Omori, M., Munesue, T., et al.: Smaller insula and inferior frontal volumes in young adults with pervasive developmental disorders. *Neuroimage*, 50; 1357-1363, 2010

21) Leigh, R.J., Zee, D.S.: *The Neurology of Eye Movements*, 3rd ed. Oxford University Press, New York, p. 4-197, 1999

22) Levin, S., Luebke, A., Zee, D.S., et al.: Smooth pursuit eye movements in schizophrenics. Quantitative measurements with the search-coil technique. *J Psychiatr Res*, 22; 195-206, 1988

23) Luna, B., Doll, S.K., Hegedus, S.J., et al.: Maturation of executive function in autism. *Biol Psychiatry*, 6; 474-481, 2007

24) Lynch, J.C., Tian, J.R.: Cortico-cortical networks and cortico-subcortical loops for the higher control of eye movements. *Prog Brain Res*, 151; 461-501, 2006

25) 真島秀信: 生理学, 第18版. 文光堂, 東京, p. 251, 1986

26) Manoach, D.S., Lindgren, K.A., Barton, J.J.S.: Deficient saccadic inhibition in Asperger's disorder and the social-emotional processing disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 75; 1719-1726, 2004

27) Marwick, K., Hall, J.: Social cognition in schizophrenia: a review of face processing. *Br Med Bull*, 88; 43-58, 2008

28) Minshew, N.J., Williams, D.L.: The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol*, 64; 945-950, 2007

29) Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P.D., et

al.: Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *Lancet*, 361; 281-288, 2003

30) Pierce, K., Redcay, E.: Fusiform function in children with autism spectrum disorder is a matter of "who". *Biol Psychiatry*, 64; 552-560, 2008

31) Pierrot-Deseilligny, C., Muri, R.M., Rivaud-Pechoux, S., et al.: Cortical control of spatial memory in humans: the visuoculomotor model. *Ann Neurol*, 52; 10-19, 2002

32) Pinkham, A.E., Hopfinger, J.B., Pelphrey, K.A.: Neural bases for impaired social cognition in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Schizophr Res*, 99; 164-175, 2008

33) Rashbass, C.: The relationship between saccadic and smooth pursuit tracking eye movements. *J Physiol*, 159; 326-338, 1961

34) Raznahan, A., Toro, R., Daly, E., et al.: Cortical anatomy in autism spectrum disorder: an in vivo MRI study on the effect of age. *Cereb Cortex*, 20; 1332-1340, 2010

35) Rivaud, S., Muri, R.M., Gaymard, B., et al.: Eye movement disorders after frontal eye field lesions in humans. *Exp Brain Res*, 102; 110-120, 1994

36) Rizzolatti, G., Fabbri-Destro, M.: The mirror system and its role in social cognition. *Curr Opin Neurobiol*, 18; 179-184, 2008

37) Schultz, R.T., Grelotti, D.J., Klin, A., et al.: The role of the fusiform face area in social cognition: implications for the pathobiology of autism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358; 415-427, 2003

38) Shipp, S., Dejong, B.M., Zihl, J., et al.: The brain activity related to residual motion vision in a patient with bilateral lesions of V5. *Brain*, 117; 1023-1038, 1994

39) Suto, T., Fukuda, M., Ito, M., et al.: Multi-channel near-infrared spectroscopy in depression and schizophrenia: cognitive brain activation study. *Biol Psychiatry*, 55; 501-511, 2004

40) Sweeney, J.A., Takarae, Y., Macmillan, C., et al.: Eye movements in neurodevelopmental disorders. *Curr Opin Neurol*, 17; 37-42, 2004

41) Takarae, Y., Minshew, N.J., Luna, B., et al.: Oculomotor abnormalities parallel cerebellar histopath-

ology in autism. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 75; 1359-1361, 2004

42) Takarae, Y., Minshew, N.J., Luna, B., et al.: Pursuit eye movement deficits in autism. *Brain*, 127; 2584-2594, 2004

43) Waiter, G.D., Williams, J.H., Murray, A.D., et al.: A voxel-based investigation of brain structure in male adolescents with autistic spectrum disorder. *Neuroimage*, 22; 619-625, 2004

44) Wakabayashi, A., Tojo, Y., Baron-Cohen, S., et al.: The Autism-Spectrum Quotient (AQ) Japanese version: evidence from high-functioning clinical group and normal adults. *Shinrigaku Kenkyu*, 75; 78-84, 2004

45) Yung, A.R., Phillips L.J., Hok Pan Yuen, et al.: Psychosis prediction: 12-month follow up of a high-risk ("prodromal") group. *Schizophr Res*, 60; 21-32, 2003

Neurophysiological Studies in Autism Spectrum Disorders —Comparison with Those in Schizophrenia—

Junko FUKUSHIMA

Departments of Rehabilitation Sciences and Brain Imaging, Faculty of Health Sciences, Hokkaido University

There have been reports that autism spectrum disorders (ASD) share common symptoms with schizophrenia. Several imaging studies showed the overlap of the impaired brain circuit in ASD and schizophrenia. Accordingly, differential diagnoses between adult ASD and schizophrenia without positive symptoms are sometimes difficult. We examined whether they show common results in functional MRI studies involving viewing photos of different facial expressions, such as angry, happy, sad, and neutral faces. We also examined oculomotor tasks that consist of saccadic and smooth pursuit eye movements in the two groups of patients.

In fMRI studies, 15 schizophrenia patients (8 females) and 15 ASD patients (9 females) who met the criteria for DSM-IV participated. For the typically developed (TD) control group, 15 subjects (6 females) with no history of neurological or psychiatric disorders were recruited from the community. There was no significant difference in ages and sex ratios among these three groups. ANOVA comparison indicated that the ASD group showed significantly reduced activity in the right fusiform gyrus (FG) on viewing sad, happy, and neutral expressions but higher activity in the right mirror neuron system in the frontal cortex during viewing an angry expression. These results suggest a disturbance of the FG for face recognition and an excessive reaction to angry faces in ASD subjects. On the other hand, schizophrenics showed significantly reduced activation in widespread cortical areas, including the frontal, parietal, temporal, and occipital cortex, in comparison with TD and ASD individuals.

We also examined voluntary control of saccadic and smooth pursuit eye movements in 13 adult subjects aged 20-35 with ASD (5 females) and compared the results with the performance of 13 TDs. Saccadic and smooth pursuit eye movements were recorded using an infrared system. Compared with TDs, 38% of the ASD subjects showed higher error rates in the anti-saccade task. However, in horizontal sinusoidal smooth pursuit, they showed normal gains. On the other hand, about 70% of 99 schizophrenics showed abnormalities in the anti-saccade tasks. In the smooth pursuit task, 60-70% of schizophrenics showed a lower gain than controls.

In this study, although all of the ASD subjects were adults and the number examined was relatively small, their abnormalities in fMRI and eye movement tasks were milder than those of schizophrenics.

<Author's abstract>

<**Key words**: autism spectrum disorders (ASD), schizophrenia, functional magnetic resonance imaging (fMRI), saccadic and smooth pursuit eye movements>
