

博士論文

統合失調症における眼球運動特徴と  
その認知社会的機能意義の検討

森田 健太郎

## 目次

目次 .....	2
<b>【略語集】</b> .....	5
0. 要旨 .....	6
1. 序文 .....	7
1.1. 統合失調症について .....	7
1.2. 統合失調症で見られる所見とその治療的意義 .....	7
1.3. 統合失調症と視覚認知の特徴 .....	9
1.4. 視覚における眼球運動の意義 .....	10
1.5. 統合失調症の眼球運動研究 .....	11
1.6. 統合失調症における眼球運動特徴と認知機能の階層的関係 .....	16
1.7. 本研究の目的 .....	17
2. 方法 .....	20
2.1. 研究 1 .....	20
2.1.1. 研究参加者 .....	20
2.1.2. 臨床特徴 .....	22
2.1.3. 眼球運動の計測 .....	22
2.1.4. 眼球運動課題 .....	24

2.1.5.	眼球運動データのクオリティ・チェック .....	28
2.1.6.	認知機能指標 .....	28
2.1.7.	社会機能指標 .....	30
2.1.8.	統計解析 .....	30
2.2.	研究 2 .....	32
2.2.1.	研究参加者 .....	32
2.2.2.	臨床特徴 .....	37
2.2.3.	眼球運動の計測 .....	37
2.2.4.	眼球運動課題 .....	38
2.2.5.	社会機能 .....	38
2.2.6.	統計解析 .....	39
3.	結果 .....	40
3.1.	研究 1 .....	40
3.1.1.	臨床特徴 .....	40
3.1.2.	眼球運動指標の群間比較 .....	40
3.1.3.	認知機能指標の群間比較 .....	43
3.1.4.	社会機能指標の群間比較 .....	43
3.1.5.	眼球運動指標と認知機能指標の相関と相関の群間比較 .....	46

3.1.6.	眼球運動指標と認知機能指標の相関に対する交絡因子の影響 ...	53
3.1.7.	眼球運動指標と社会機能指標の相関 .....	56
3.1.8.	眼球運動指標、認知機能指標、社会機能指標の媒介分析 .....	59
3.2.	研究 2 .....	63
3.2.1.	臨床特徴 .....	63
3.2.2.	眼球運動指標の群間比較 .....	65
3.2.3.	社会機能指標の群間比較 .....	65
3.2.4.	眼球運動指標と社会機能指標の相関 .....	67
4.	考察 .....	70
4.1.	結果のまとめ .....	70
4.2.	眼球運動と認知機能の関連 .....	71
4.3.	探索眼球運動と社会機能の関連 .....	73
4.4.	統合失調症における眼球運動の認知社会的意義 .....	73
4.5.	本研究の限界 .....	75
5.	結語 .....	77
6.	参考文献 .....	78
7.	謝辞 .....	98



**【略語集】**

**95%CI** : 95%信頼区間 (95% Confidence interval)

**ANCOVA** : 共分散分析 (Analysis of Covariance)

**CP** : クロールプロマジン (Chlorpromazine)

**DOF** : 注視持続時間 (Duration of fixations)

**DSM-IV** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition

**HPG** : 水平位置ゲイン (Horizontal position gain)

**JART** : 日本語版 National Adult Reading Test (Japanese adult reading test)

**SCID-I** : The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders

**SPL** : スキャンパス長 (Scanpath length)

**PANSS** : 陽性・陰性症状尺度 (Positive and negative syndrome scale)

**WAIS-III** : 成人ウェクスラー知能検査改定第3版 (Wechsler Adult Intelligence Scale III)

**WAIS-R** : 改訂成人ウェクスラー知能検査 (Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised)

**WHO** : 世界保健機関 (World Health Organization)

## 0. 要旨

統合失調症の眼球運動特徴は古くから知られているが、認知機能や社会機能とどのように関連するかは不明であった。本研究では、国内 4 施設で集められた統合失調症当事者 187 名と健常対照者 526 名のデータを用いて検討した。その結果、眼球運動特徴の代表値である眼球運動スコアや視覚探索の指標であるスキャンパス長と、知覚統合の指標である行列推理の正相関を統合失調症群でのみ認めた。さらに、統合失調症群で眼球運動スコアと全労働時間の関連性も認め、知覚統合の媒介効果も認めた。統合失調症において、広い視覚探索などの効率的な眼球運動は、視覚情報を相互に関連付ける知覚統合を介して良好な社会機能に関連する可能性が示唆された。

## 1. 序文

### 1.1. 統合失調症について

統合失調症は、幻覚や妄想などをはじめ、様々な精神病理を生じる精神疾患であり[1, 2]、その症状は当事者や支援者[3]に大きな影響を与える。世界保健機関 (World Health Organization: WHO) による疾病負担の調査でも、生活障害の原因となる様々な疾患の中でも統合失調症の影響は大きいことが示された[4, 5]。また、本人や周囲の人のみならず、社会経済的負担も大きく[6]、日本で行われた調査でも、統合失調症に伴う医療経済的負担は2兆7700億円にのぼると推計された[7]。

統合失調症の治療において、現在も中心的な役割を果たす薬物療法は、精神症状を標的としたものがほとんどであり、当事者の社会生活を考える上では不十分である[2, 8, 9]。そのため、統合失調症において社会生活全体を見据えて、多岐にわたる介入点から治療戦略を検討する必要性が強調されている[10-12]。

### 1.2. 統合失調症でみられる所見とその治療的意義

これまで、様々な統合失調症の生物学的研究が行われ、健常対照者と比較して遺伝学的特徴やリスク因子[13-15]、脳画像や神経回路の特徴[16, 17]、神経生理学的特徴[18-20]、認知機能的特徴[21, 22]などの所見が知られるようになった。

健常対照者に比べて統合失調症でみられる検査所見と、社会機能など日常生活に係るアウトカムとの階層的関係についての検討も行われてきた。その代表例として、認知機能が挙げられる。統合失調症では処理速度、注意、ワーキングメモリー、社会認知、視覚認知[23-26]など様々な認知機能領域に障害が現れることが知られている。認知機能障害と統合失調症の社会機能の階層的関係が明らかとなり[26, 27]、認知機能障害も治療の標的となるようになった。しかし、認知機能障害は薬物療法への反応性が低く[28, 29]、認知機能に直接働きかけることで社会機能や生活機能の改善を目指す認知機能リハビリテーションなどの治療法も開発されるに至った[30-32]。

神経生理学的指標と社会機能の階層的関係を検討した研究も存在する。統合失調症のミスマッチ陰性電位の特徴は広く知られている[20, 33]。数は少ないながらも、統合失調症において、ミスマッチ陰性電位は日常生活に係るアウトカムとの関連が報告されており[34, 35]、ミスマッチ陰性電位という神経生理学的特徴が認知機能の特徴や社会機能の特徴と階層的な関係性にあることも示されている[36]。近年では、統合失調症でみられるこの階層的関係を応用し、ミスマッチ陰性電位を治療指標として、認知機能や社会機能への働きかけを行う試みも行われている[37, 38]。

### 1.3. 統合失調症と視覚認知の特徴

統合失調症では、聴覚系のみならず、視覚に関連した特徴も知られている [39, 40]。認知機能の水準では、知覚統合や視覚マスクングなどの視覚認知の異常が知られている [41]。視覚認知の異常も、社会機能との関連を検討されている認知機能の一つである。Green や Rassovsky は、共分散構造分析を用いた検討で、視覚認知 (マスクング課題など) が社会認知 (ジェスチャーや表情の理解など)、非機能的認知や自覚的陰性症状 (意欲発動性の低下、社会的興味の低下など) を介して社会機能 (社会的な役割能力) に影響を与える単一パスの階層的關係性を見出している [42, 43] (図 1)。これは、視覚認知を改善することが、社会認知、意欲・発動性や社会機能の改善につながると読み解くこともできる。

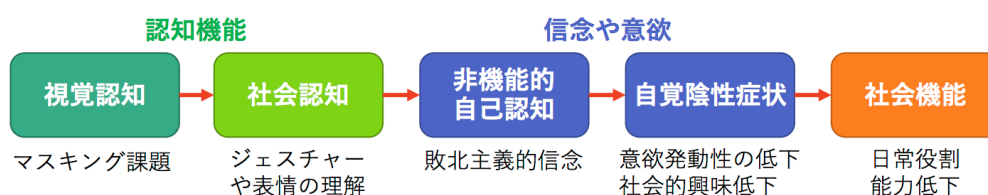


図 1. Green ら[42]のパス図 (一部改変)

視覚認知、自己認知や意欲・発動性、社会機能などの関連性について検討し、視覚認知から始まり、社会機能へ至る単一パスが最も統計学的に有意であった。

統合失調症の視覚認知の異常には、前頭葉[44, 45]、側頭・頭頂葉[46]、後頭葉[47, 48]など広範な領域が関連することが知られている。さらには、前頭葉から後頭葉にかけてのネットワーク異常と視覚認知異常の関連を示唆する報告もある[49-51]。しかし、統合失調症では脳病態のみならず、網膜にも異常があることが近年知られるようになり[52]、これも視覚認知の異常と関連する可能性が示唆されている[53]。このように、統合失調症の視覚認知異常には、脳内で行われる「トップダウン」な視覚情報処理と、視覚入力に基づく「ボトムアップ」成分とが複雑に関連していると考えられている。

#### 1.4. 視覚における眼球運動の意義

網膜の他にも、視覚入力にかかわる要素として眼球運動がある。ヒトの視力は眼の中心窩で最大となり、周辺視野になるにつれて低下する。そのため、対象物を適切に捉えるためには眼球運動が必要である[54]。随意的に発生する眼球運動として滑動性追跡眼球運動とサッケードが挙げられる。滑動性追跡眼球運動は、動く対象物に合わせて眼を動かし、像が「ブレる」ことを防ぐための眼球運動である。また、サッケードは、対象物を精確に捉えることができるように、最も視力の高い中心窩で像を結ぶための俊敏な眼球運動である。さらに、サッケードを連続して行う探索眼球運動は、空間の把握や視覚探索につながる。

随意的な眼球運動の重要な特徴は、「見たもの」に基づき、「次に見るもの」を決めるトップダウンの視覚情報処理過程が関わっている点である。例えば、絵を眺める探索眼球運動課題中に「自由にみるように」と指示した場合と「〇〇を探せ」と指示した場合で、眼球運動の軌跡は変わる[55]。つまり、眼球運動はボトムアップの視覚入力に関与すると同時に、トップダウンの視覚情報処理の影響を受けた「出力」でもある。

眼球運動の運動制御の基本的な神経基盤に関しては、様々な研究が行われており、わかっている部分が多い[56-60]。眼球運動の高次な視覚情報処理に関連した神経基盤についても、新しい知見が蓄積されている段階にある[54, 61-63]。また、脳活動のパターンから自由に写真を眺める間の眼球運動を「予測」する試み[64]や、視覚探索中の探索眼球運動の挙動を神経ネットワークモデルなどを用いて数理的に検討した研究などもある[65-69]。このような検討では、計測された眼球運動に基づいて、視覚入力に対して行われた視覚情報処理を推定することになる。

### 1.5. 統合失調症の眼球運動研究

眼球運動特徴は、ミスマッチ陰性電位の特徴と並んで知られる代表的な統合失調症の神経生理学的特徴である[20]。現代の精神医学的眼球運動研究は、

Holzman による統合失調症の滑動性追跡眼球運動特徴の再発見から始まった [70]。それ以来、サッケード制御に関連した眼球運動特徴や、探索眼球運動の特徴など、統合失調症で発見された眼球運動特徴は多岐にわたる。

統合失調症では、動くものを精確に眼で追う能力が低下する。これが統合失調症の滑動性追跡眼球運動の特徴として現れる [70-72]。この滑動性追跡眼球運動を計測する検査課題では、被験者は曲線などの軌跡で動く視標を眼だけで追うよう教示される。この間の眼球運動計測し、視標の動きと眼球位置の関係からいくつかの眼球運動視標を抽出する。図 2 には一般的な眼球運動をもつ健常対照者 1 名のデータ (図 2-A1、図 2-B1) と統合失調症の眼球運動特徴がみられる統合失調症当事者 (図 2-A2、図 2-B2) のデータを示す。滑動性追跡眼球運動課題では、健常対照者では滑らかに追跡できている (図 2-A1)。統合失調症当事者では視標の動きに比べて眼の動きが遅れてしまうため、追いつくために急峻で大きな眼球運動 (捕捉サッケード : 図 2-A2 拡大部分の黒矢印) が出現している。そのため、全体的に健常対照者に比べて図 2-A2 のプロットは鋸歯状になっている。統合失調症でみられる滑動性追跡眼球運動の特徴は、1000 人規模の多施設共同研究では投薬と無関係に出現することや、精神病症状を有する双極性障害群や統合失調感情障害群よりも統合失調症群において有意に精度が落ちることが示されている [73]。



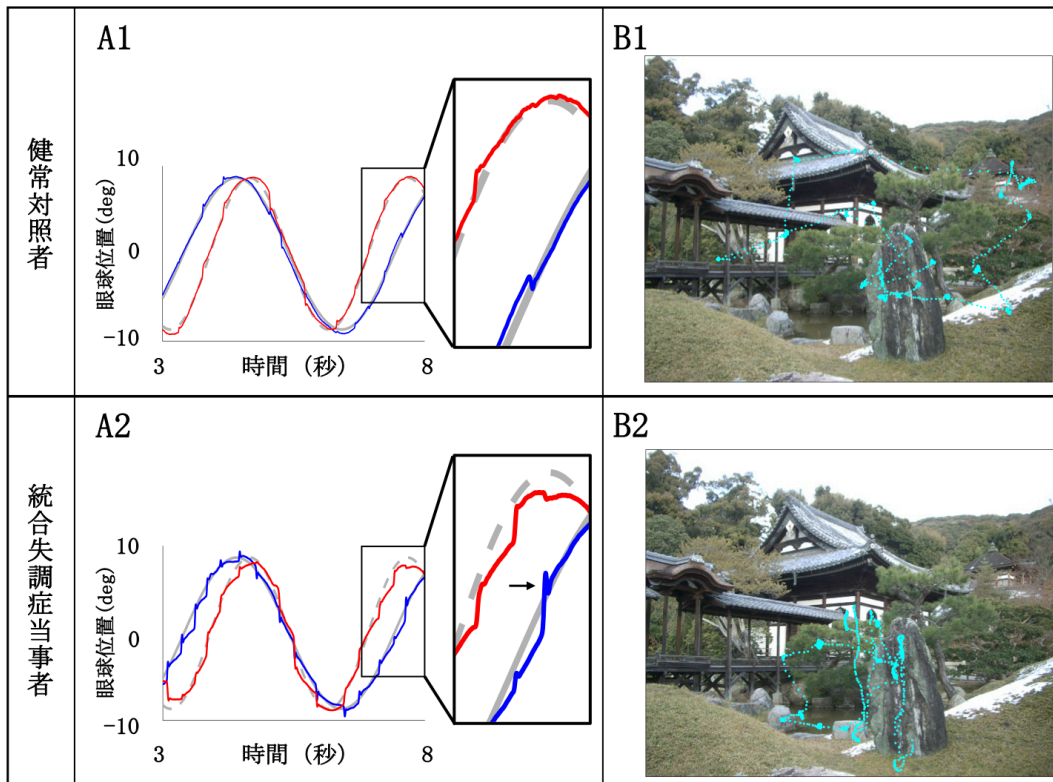


図 2. 統合失調症当事者と健常対照者のサンプルデータ

滑動性追跡眼球運動課題とフリービューイング課題施行中の統合失調症当事者 1 名、健常対照者 1 名のサンプルデータを呈示する。

A には滑動性追跡眼球運動課題施行中の健常対照者 (A1) と統合失調症当事者 (A2) のデータをそれぞれプロットした。標的視標と追跡している間の眼球位置の移動を経時的にプロットした (度数: deg)。標的視標の軌跡は灰色の線で示した (水平方向: 実線; 垂直方向: 点線)。その上に眼球位置のデータを重ねた (水平方向: 青; 垂直方向: 赤)。20 秒間の検査施行における 5 秒間のデータのみ呈示した。

B には、フリービューイング課題中の健常対照者 (B1) と統合失調症当事者 (B2) のデータをそれぞれプロットした。写真を 8 秒間呈示中の視線の動き (眼球位置) が青い点として表されている。

統合失調症では、環境を視覚的に探索する範囲が小さくなり、探索眼球運動の特徴が認められる。探索眼球運動を計測する課題の例として、写真を自由に眺めるフリービューイング課題がある。写真を呈示中の視線の動きをプロットすると、健常対照者（図 2-B1）では満遍なく画像を眺めているのに対して、統合失調症当事者では、視線の動きが写真の一部に限定されてしまうことがわかる（図 2-B2）。そのため、統合失調症当事者では視線の総移動距離にあたるスキャンパス長が健常対照者に比べて短縮する [74, 75]。探索眼球運動研究の中でも、Kojima や Matsushima らの研究は有名である。彼らは、参加者が教示に従い S 字の「標的図」を調べている間の探索眼球運動をもとに「反応的探索スコア」を開発した [76]。反応的探索スコアは臨床症状、認知機能や脳画像など様々な指標との関連が検討されている [77-80]。

随意的に眼球運動を「抑える」ことも統合失調症では困難になる。このような眼球運動特徴は、サッケード制御に関連した眼球運動課題、特にアンチサッケード課題でみられる [81]。この課題ではまず、画面の中心に注視点が示され、少ししてからサッケード刺激が呈示され、参加者はサッケード刺激と逆の方向をみるように指示される（図 3）。サッケード刺激が突然現れると参加者は自然と注意がひかれる。そのため、課題を達成するためには、参加者はサッケード刺激を無視し、正しい方向へ随意的に視線を動かす必要がある。大規模多施設共同研究

では、アンチサッケード課題のパフォーマンスは統合失調症当事者と健常対照者の効果量は 1.0 程度であることが知られている[82]。アンチサッケード課題のパフォーマンスの遺伝学的な基盤についても検討されている[83, 84]。Bensonらはアンチサッケード課題を元に注視課題（参加者はサッケード刺激を無視して、注視点を見続けるよう指示される）を開発した。この課題でも統合失調症当事者は健常対照者に比べ、サッケード刺激につられて注視が外れやすいため、結果的に注視の持続時間が短縮することが示された[85]。

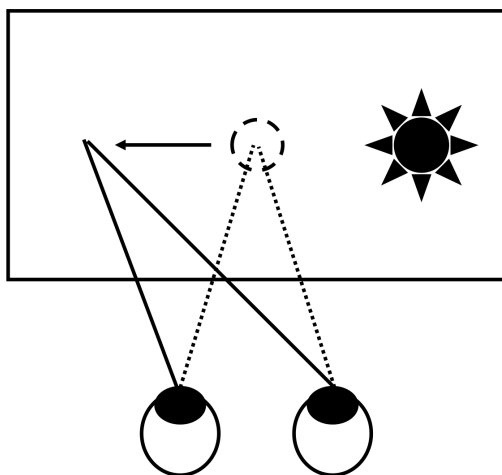


図 3. アンチサッケードの課題設計

参加者はまず、画面の真ん中に呈示される注視点（白丸）をみる。数秒後にサッケード刺激（黒星）が提示される。アンチサッケード課題では、参加者は、サッケード刺激と逆の方向をみるよう指示される。

## 1.6. 統合失調症における眼球運動特徴と認知機能の階層的関係

統合失調症では様々な眼球運動特徴がみられ、これをもちいて統合失調症の疾患判別を行う試みも行われてきた。Kojima らは前述の反応的探索スコアを用いて WHO での国際多施設共同研究や日本国内での大規模研究などを実施しており [86, 87]、Arolt や Benson は複数の眼球運動特徴を用いた疾患判別研究を行っている [85, 88]。筆者らも複数の眼球運動特徴の中から、最終的に 3 つの眼球運動特徴を用いて 82.5%の判別率を得ることができることを報告している [89, 90]。しかし、統合失調症でみられる眼球運動特徴は他の精神疾患でも認められることがあり [91-93]、必ずしも疾患特異的とは言えない。また、ドーパミン [94, 95] やアセチルコリン [96] などの神経伝達物質は眼球運動を制御とも関連し、眼球運動に対する抗精神病薬や抗コリン薬などの薬剤の影響に関してもまだ議論が残る [74, 97-99]。そのため、疾患病態を表すバイオマーカーとしてだけでなく、眼球運動を臨床で使用する方法論などの模索も重要である。

統合失調症において、視覚認知と眼球運動の関連性を検討した少数例の研究がいくつか存在する。統合失調症群と健常対照群で、符号課題 [100]、絵画完成課題 [101]、パターン認知課題 [102]、や動きの認知課題 [103] を遂行中の眼球運動指標に差があり、これが課題のパフォーマンス低下と関連していたことが示されている。さらに Kurachi [101] らは、課題に正答した統合失調症当事者に着

目した解析を行い、課題に正答した統合失調症当事者では、課題遂行中のスキヤンパス長（視線の総移動距離）などの眼球運動特徴が健常対照者と似ていることもわかった。このことから、統合失調症当事者の中でも、探索眼球運動に差があり、健常対照者に近い能力を持つ統合失調症当事者は、視覚認知課題を有利に進めることができると考えられる。そのため、統合失調症の眼球運動特徴は、治療介入点となる可能性を持ち合わせている。

#### 1.7. 本研究の目的

統合失調症において社会生活は重要な治療的アウトカムである。これまでに健常対照者と比べて統合失調症に特徴的な神経生理学的特徴、認知機能特徴、社会機能などの階層的関係が明らかとなっており、例えば聴覚系のミスマッチ陰性電位の特徴に関連して、このよう階層的関係性をもとに、新たな統合失調症の治療介入法開発がなされている。

統合失調症では、視覚に関連した特徴も知られており、統合失調症における視覚認知と社会機能の階層的関係が明らかになっている。視覚に関連した統合失調症の代表的な神経生理学的特徴として、眼球運動があり、統合失調症において眼球運動と視覚認知が関連することも知られている。そのため、統合失調症で、

神経生理学的特徴としての眼球運動、認知機能特徴としての視覚認知、日常生活にかかわる社会機能が階層的關係にあると考えられ、眼球運動特徴をターゲットとした治療介入法の開発などが期待される。

しかし、これまでに統合失調症の眼球運動特徴と認知機能、社会機能の階層的關係については調べられていない。また、視覚認知の中でも眼球運動と結びつきが強い要素があるかはまだ不明である。

そのため、本研究では統合失調症でみられる眼球運動特徴が、統合失調症で障害される視覚性の認知機能特徴や社会機能と特有な階層的な關係にあり、これは健常対照者と比較して統合失調症で特異的にみられると仮説を立て、この階層關係を検証することとした。研究は2段階で進めた。

研究1では、大阪大学医学部附属病院のデータベースの一部として取得された眼球運動データを使用した。先行研究[89, 90]で見出された3つの眼球運動指標（フリービューイング課題中のスキャンパス長、滑動性追跡眼球運動課題中の水平位置ゲイン、注視課題中の注視持続時間）とこれらから求められる眼球運動スコアに着目し、認知機能指標や社会機能指標との関連性を探索的に検討した。その中でも、統合失調症で特に強い関連性を認めた項目に着目して解析を進めた。

研究2では、多施設眼球運動研究の一環として日本国内4施設（大阪大学医

学部附属病院、東京大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院、九州大学  
病院) で収集されたデータを用いて、眼球運動指標と社会機能指標の関連につい  
て再現性を確認した。

## 2. 方法

### 2.1. 研究 1

#### 2.1.1. 研究参加者

大阪大学医学部附属病院で 2013 年 3 月から 2015 年 5 月の間にリクルートされた参加者のデータを用いた。参加者は全員正常視力・正常矯正視力を有しており、眼疾患の既往はなかった。日本人であり、生物学的な親族関係がなく、非定型的頭痛、意識障害を伴う頭部外傷、てんかん、けいれん発作などの神経疾患の既往、その他、物質関連障害、精神発達遅滞、慢性肺疾患、慢性肝疾患、腎疾患、甲状腺疾患、活動性の悪性腫瘍、心血管系疾患など中枢神経系に影響を与える可能性のある神経学的・内科学的疾患の既往がある場合は除外された [89, 104-106]。統合失調症当事者は、2 名以上の熟練した精神科医が Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM-IV) に基づき、The Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I) 臨床版を利用して診断した。健常対照者は大阪大学近郊の掲示広告などを通じてリクルートされ、SCID-I 非患者版を用いて精神科医療サービスの利用歴や精神科薬物療法の既往がある場合は除外された。本研究は大阪大学研究倫理審査委員会の承認を得ており、リクルート機関にて文書によるインフォームド・コンセントを得た。除外基準に該当せず、研究参加に同意した参加者は統合失調症



当事者 129 名と健常対照者 267 名であった。このうち、眼球運動データが使用可能（具体的には、眼球運動データのクオリティチェックで使用可能と判断され、解析内で重複したデータが存在しない参加者のデータ）で認知機能指標・社会機能指標が揃っている統合失調症当事者 69 名と健常対照者 246 名のデータを解析に用いた。図 4 に解析に用いた参加者選択のフローをまとめた。

大阪大学医学部附属病院

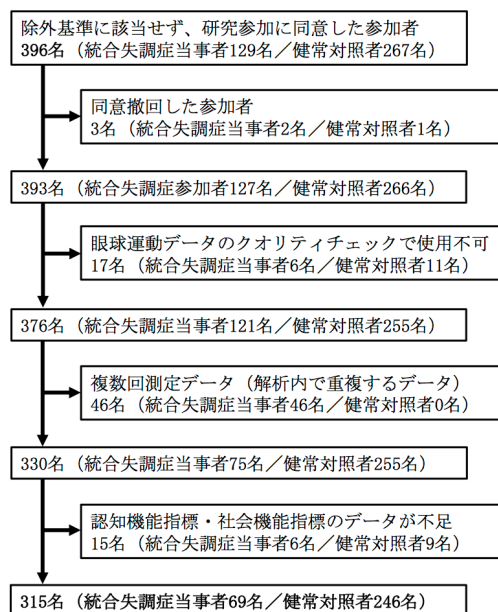


図 4. 大阪大学医学部附属病院（研究 1）の参加者選択のフローチャート

### 2.1.2. 臨床特徴

健常対照群と統合失調症群の参加者ともに年齢（歳）、性別、教育年数（年）を取得した。また、知的機能の簡易評価（統合失調症群の病前の知能指数の推定値）として、日本語版 National Adult Reading Test (Japanese adult reading test : JART) [107, 108] を元に計算される推定 IQ を算出した。

統合失調症群の参加者では、詳細な臨床情報として、発症年齢（歳）、罹病期間（年）、リクルート時点での抗精神病薬の内服量をクロールプロマジン（CP）換算量（mg/日）として取得した[109]。また、精神病症状は、陽性・陰性症状尺度（Positive and negative syndrome scale: PANSS）[110]により評価した。

### 2.1.3. 眼球運動の計測

EyeLink 1000 システム（SR Research, Ontario）を用いて、左眼の眼球位置を 1000Hz のサンプリングレートで計測した。眼球運動課題は、すべて MATLAB（version 2014b, MathWorks Inc., Natick, MA）と Psychtoolbox Extension[111]を用いて作成・実行され、視察距離 70cm に設置された 19 インチの液晶モニターに映し出された。研究装置は各施設で図 5 のように設置した。

眼球運動データ処理は先行文献に従って行った[89, 90]。



図 5. 眼球運動計測器の設置例

参加者の眼から視察距離 70cm に設置されたモニターに眼球運動課題を呈示した。課題中の眼球運動は手前の眼球運動計測器で測定した。

#### 2.1.4. 眼球運動課題

先行文献[89, 90]をもとに、3種類の眼球運動課題を実施し、そこから計算される3つの眼球運動指標に着目した。

空間の把握や視覚探索において重要な探索眼球運動を計測するため、フリービューイング課題を施行した(図6)。この課題では、参加者に20枚の写真をそれぞれ8秒間提示し、参加者の探索眼球運動を計測した。写真はオリジナルで用意しており、日用品、風景、食物、フラクタル模様、ノイズなどが含まれた(図7)。各写真提示中の視線の総移動距離を計算し、20枚の平均値として「スキャンパス長」を求めた。

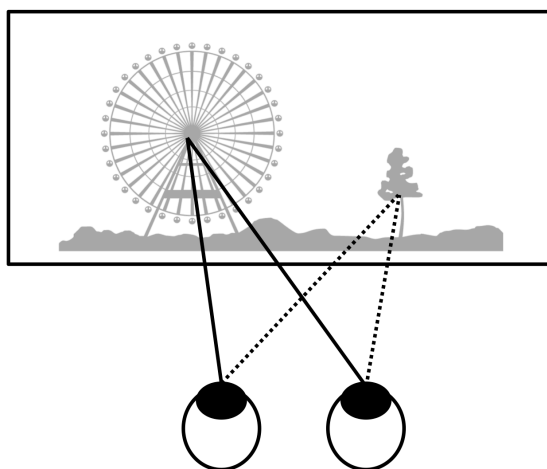


図 6. フリービューイング課題の課題設計

参加者には表示される写真を8秒間自由に眺めるように指示した。写真は連続して表示されたが、各写真の呈示前には画面の中央に注視点が表示され、写真呈示終了後には灰色の背景画面が表示された。

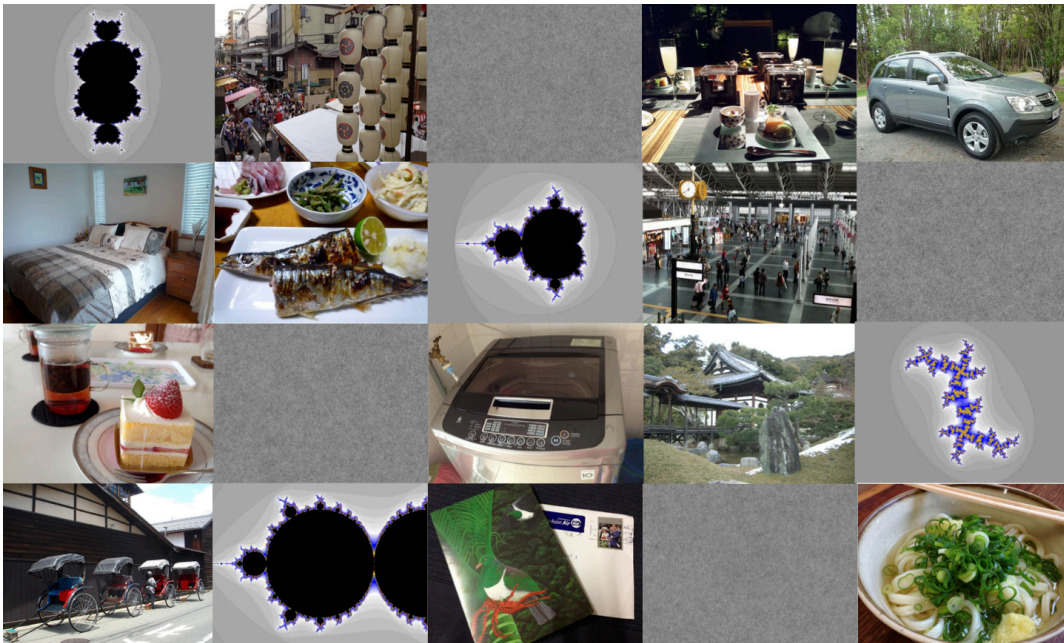


図 7. フリービューインク課題で用いた写真

オリジナルで準備した 20 枚の写真を呈示した。日用品、風景、食物、フラクタル模様、ノイズのカテゴリーからそれぞれ 4 枚の写真がランダムで表示された。

動く対象物に合わせて眼を動かし、像が「ブレる」ことを防ぐための眼球運動を計測するため、滑動性追跡眼球運動課題を実施した（図 8）。参加者は動く視標を頭を動かさずに眼だけで 20 秒間追跡し、その間の滑動性追跡眼球運動を計測した。リサージュ状の軌跡を視標は移動した。この課題では、水平方向の追跡の精度を表す「水平位置ゲイン」を求めた。課題は 2 回繰り返され、2 施行とも有効なデータが得られている場合は 2 施行の平均値を用いた。1 施行のみ使用可能な場合は、その施行のデータを用いて視標を水平位置ゲインを計算した。

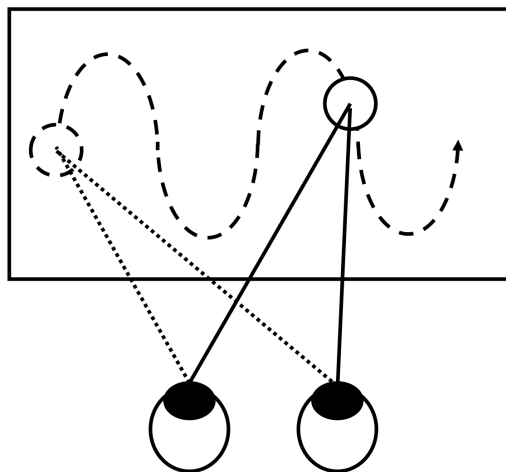


図 8. 滑動性追跡眼球運動課題の課題設計

参加者には標的視標（白丸）を眼だけでおいかけるよう指示した。視標はリサージュ状の軌道を動く。20 秒間の施行を合計 2 回行った。

サッケードを意識的に制御する能力をみるため、注視課題（図 9）を実施した。

この課題では、モニター中心の視標に 5 秒間注視を保つ課題を採用した。開始から数秒後に中心から左右いずれかに  $3.0^\circ$  離れた位置にサッケード刺激が出

現し、参加者にはこの刺激を無視し、中心の注視点を見続けるよう指示した。モニターの中心から眼をそらさずに見続けた時間を求め、4回（左右のサッケード刺激が2回ずつ）の施行の平均値を「注視持続時間」として算出した。

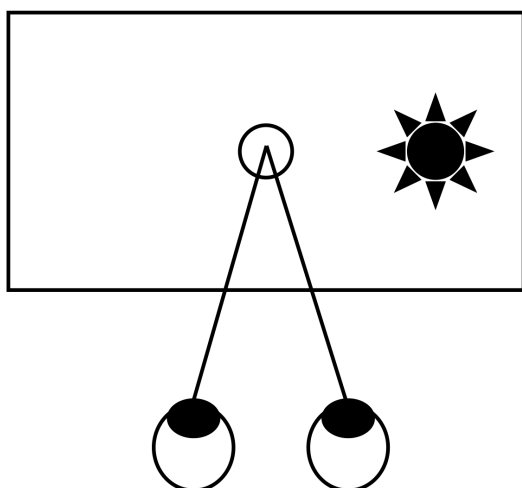


図 9. 注視課題の課題設計

参加者はまず、画面の真ん中に呈示される注視点（白丸）をみる。数秒後にサッケード刺激（黒星）が提示される。注視課題では、参加者はサッケード刺激を無視し、注視点を見続けるよう指示される。5秒間の施行を4回行った。

また、得られた3つの眼球運動指標をもとに、眼球運動スコア（y）を算出した。眼球運動スコアは統合失調症でみられる眼球運動病理の総合評価として、先行研究の結果をもとに算出された[90]。下記の数式を用いて算出した。

$$y=0.0312 \times \{ \text{SPL} \} + 5.614 \times \{ \text{HPG} \} + 0.000203 \times \{ \text{DOF} \} - 9.637$$

（SPL：スキャンパス長； HPG：水平位置ゲイン； DOF：注視持続時間）

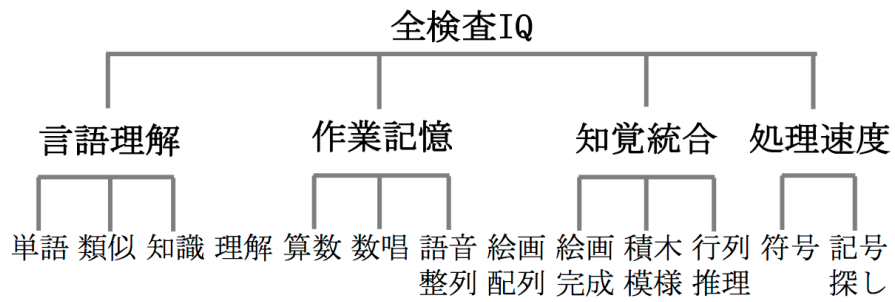
#### 2.1.5. 眼球運動データのクオリティ・チェック

測定した眼球運動データの品質はいくつかの観点から確認した。データ取得中の様子については、課題遂行中に頭が動きや課題遂行中の睡眠の有無などデータ取得に影響を与える要素を中心に記録した。取得したデータを解析する段階では、測定された眼球位置の精度や瞬きによるデータの欠損が多くないかなどを複数の指標を設定して確認した。

#### 2.1.6. 認知機能指標

知的機能の検査として使用される成人ウェクスラー知能検査改定第3版 (Wechsler Adult Intelligence Scale III : WAIS-III) を実施した。認知機能の指標として、WAIS-III の13の下位項目 (単語、類似、知識、理解、算数、数唱、語音整列、絵画配列、絵画完成、積木模様、行列推理、符号、記号探し) の年齢調整評価点、4つの群指数 (言語理解、知覚統合、作動記憶、処理速度)、また全検査IQを算出した (図10)。





<p>類似</p> <p>2つの言葉の共通点 どのように似ているか?</p> <p>りんご オレンジ カエル 樹木</p>	<p>行列推理</p> <table style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 50px;">▲</td> <td style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 50px;">●</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 50px;">▲</td> <td style="border: 1px solid black; width: 50px; height: 50px;">?</td> </tr> </table> <p style="text-align: center;">a      b      c</p> <table style="width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 30px;">▲</td> <td style="width: 30px;">■</td> <td style="width: 30px;">●</td> </tr> </table>	▲	●	▲	?	▲	■	●	<p>符号</p> <table style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">○</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">■</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">&lt;</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">Φ</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">1</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">2</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">3</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">4</td> </tr> </table> <table style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">■</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">○</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">Φ</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">○</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">Φ</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">&lt;</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">■</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">○</td> </tr> <tr> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">2</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">1</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">4</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">?</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">?</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">?</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">?</td> <td style="border: 1px solid black; width: 30px; height: 30px;">?</td> </tr> </table>	○	■	<	Φ	1	2	3	4	■	○	Φ	○	Φ	<	■	○	2	1	4	?	?	?	?	?
▲	●																																
▲	?																																
▲	■	●																															
○	■	<	Φ																														
1	2	3	4																														
■	○	Φ	○	Φ	<	■	○																										
2	1	4	?	?	?	?	?																										

図 10. WAIS-III の構造と課題例

WAIS-III には 13 の下位項目（単語、類似、知識、理解、算数、数唱、語音整列、絵画配列、絵画完成、積木模様、行列推理、符号、記号探し）があり、これらをもとに 4 つの群指数（言語理解、知覚統合、作動記憶、処理速度）と全検査 IQ が計算される。疑似課題例も呈示した。類似では、2 つの言葉の共通点を答える。行列推理では、枠内の情報を用いて、空白に当てはまるものを選択し答える。符号で、は制限時間内に記号と対応した数字を記入する。

### 2.1.7. 社会機能指標

社会機能の指標として社会機能評価によって算出される一週間あたりの全労働時間（時間／週）を算出した。社会機能評価は Modified Social Adjustment Scale の Work Outcome をもとに作成され[112-114]、国内多施設研究で用いられている。参加者が直近 3 ヶ月の間に賃金労働、家族のために行った家事、就学に伴う学業それぞれに費やした平均的な時間をインタビューし、一週間あたりの合計時間数を算出した。数値の分布をもとにヒストグラムを作成した。

### 2.1.8. 統計解析

統計解析には SPSS (version 24.0, IBM Corp., Armonk, NY) と MATLAB (version 2014b, MathWorks Inc., Natick, MA) を使用した。すべての統計解析において、有意水準は  $p < 0.05$  として設定し、多重比較補正には Bonferroni 補正を用いた。

統合失調症群と健常対照群の 2 群間で臨床特徴比較に際し、性別に関しては  $\chi^2$  検定を用い、それ以外は独立二群の t 検定を用いた。眼球運動指標、認知機能指標、社会機能指標の群間比較には t 検定に加えて、年齢、性別、推定 IQ、教育年数を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) を用いた。

眼球運動と認知機能の関連性について調べるため、眼球運動指標と認知機能指標（WAIS-III）間の Pearson の相関係数（R）を求めた。統合失調症群と健常対照群での相関の差の有無は Fisher の r-to-z 変換を用いて検定した。また、統合失調症群で有意な相関を認めた項目では、階層的重回帰分析を用いて、交絡因子を除いた関連性について検討した。相関解析で交絡因子となる臨床特徴を抽出したのち、階層的重回帰分析モデルの第 1 段階にこれらを入力した。階層的重回帰分析モデルの第 2 段階では眼球運動指標を入力し、従属変数である認知機能指標に対する説明力の増加が有意であったか検定した。

眼球運動と社会機能の関連性を検討するため、眼球運動指標と社会機能指標（全労働時間）間の Pearson の相関係数を求めた。また、相関の群間差についても Fisher の r-to-z 変換を用いて検定した。有意水準は  $p < 0.05$  として設定した。

さらに、眼球運動・認知機能・社会機能の相互の関係性を媒介分析で検討した。SPSS とフリーソフト PROCESS[115]を用いて、直接効果と間接効果を検討した。ブートストラップ法（リサンプリング 5,000 回）で 95%信頼区間（95%CI）を取得した。間接効果は、信頼区間に 0 を含まない場合に有意と判断した[116]。また、年齢、性別、推定 IQ、教育年数、精神症状（PANSS 合計か PANSS 陰性症状）を共変量としたモデルでも検討した。

## 2.2. 研究 2

### 2.2.1. 研究参加者

国内 4 施設（大阪大学医学部附属病院、東京大学医学部附属病院、名古屋大学医学部附属病院、九州大学病院）で 2015 年 7 月から 2018 年 8 月の間にリクルートされた統合失調症当事者 118 名、健常対照者 280 名のデータを解析に用いた。各施設の倫理委員会により承認された手続きに則り研究を進めた（東京大学の倫理審査番号:629）。参加者の研究参加に先立ち、文書によるインフォームド・コンセントを得た。各施設での組入基準・除外基準は以下に列挙する。

大阪大学医学部附属病院の施設の組入基準・除外基準は研究 1（上述）の通りである。除外基準に該当せず、研究参加に同意した参加者は統合失調症当事者 110 名、健常対照者 265 名であった。眼球運動データが使用可能で社会機能指標が揃っている統合失調症当事者 75 名と健常対照者 239 名のデータを解析に用いた。図 11 に解析に用いた参加者選択のフローをまとめた。このうち、統合失調症当事者 19 名は、異なる時期に EyeLink 1000 と EyeLink 1000 Plus の両方の実施しており、研究 1 と重複している。

大阪大学医学部附属病院

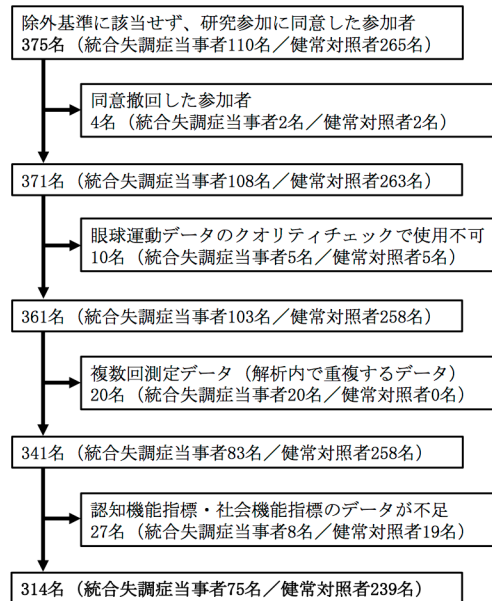


図 11. 大阪大学医学部附属病院（研究 2）の参加者選択のフローチャート

東京大学医学部附属病院の施設の組入基準・除外基準は以下の通りである。全参加者は正常視力・正常矯正視力を有していた。統合失調症の診断は SCID-I にしたがって熟練した精神科医によって診断された。健常対照者としてボランティアや職員がリクルートされ、SCID-I 非患者版を用いて、精神疾患のスクリーニングを行った。過去・現在の神経疾患や眼疾患、明らかな認知機能障害ないし 5 分以上の意識消失を伴う頭部外傷の既往、DSM-IV 基準を満たす広汎性発達障害、電気けいれん療法の既往、既往歴に基づき物質依存や物質乱用の既往のある参加者は研究対象から除外した。健常対照者ではさらに、本人自身ないし第 1 度

親族に精神疾患の既往がある場合は研究対象から除外した。除外基準に該当せず、研究参加に同意した参加者は統合失調症当事者 27 名、健常対照者 63 名であった。眼球運動データが使用可能で社会機能指標が揃っている統合失調症当事者 24 名と健常対照者 12 名のデータを解析に用いた。図 12 に解析に用いた参加者選択のフローをまとめた。

#### 東京大学医学部附属病院

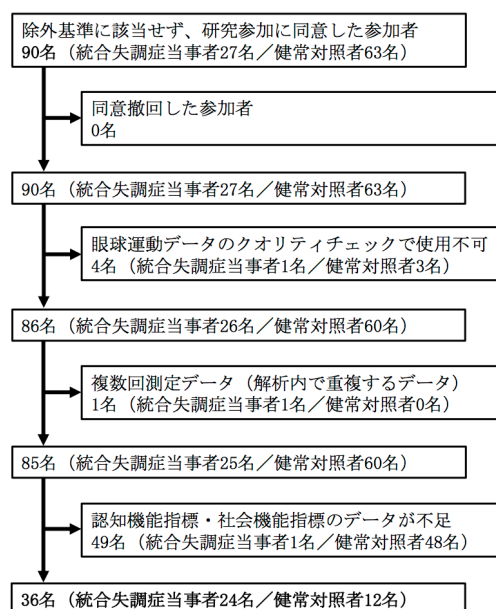


図 12. 東京大学医学部附属病院の参加者選択のフローチャート

名古屋大学医学部附属病院の施設の組入基準・除外基準は以下の通りである。全参加者は正常視力・正常矯正視力を有していた。眼疾患や中枢神経系に影響を与える身体疾患を有する場合に除外された。統合失調症当事者は名古屋大学病院及び関連病院でリクルートされ、診断は熟練した精神科医により DSM-IV 基準に基づいて行われた。健常対照者は SCID 非患者版を用いて評価され、現在・過去に精神科医療サービスの利用歴や精神科薬物療法の既往がある場合に除外された。除外基準に該当せず、研究参加に同意した参加者は統合失調症当事者 19 名、健常対照者 62 名であった。眼球運動データが使用可能で社会機能指標が揃っている統合失調症当事者 9 名と健常対照者 25 名のデータを解析に用いた。図 13 に解析に用いた参加者選択のフローをまとめた。

名古屋大学医学部附属病院

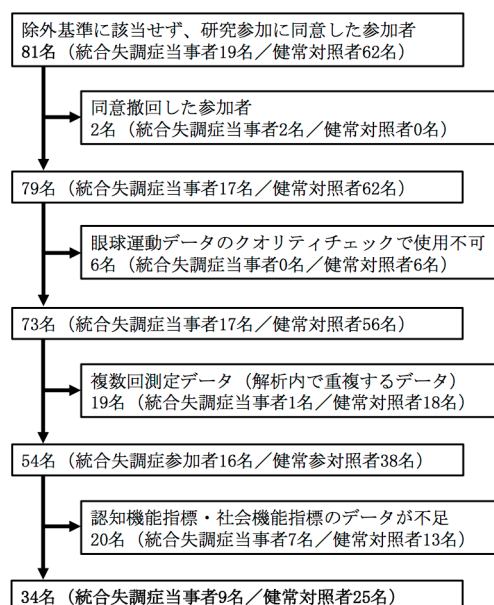


図 13. 名古屋大学医学部附属病院の参加者選択のフローチャート

九州大学病院の施設の組入基準・除外基準は以下の通りである。参加者は全員日本人で、身体的に健康であり正常視力・正常矯正視力を有していた。神経疾患や重大な頭部外傷、電気けいれん療法、5年以内のアルコールや薬物乱用、アルコール・薬物依存、眼疾患の既往がある場合は除外された。統合失調症当事者は全員九州大学病院でリクルートされ、少なくとも2名の熟練した精神科医によってSCID-Iと診療録をも用いてDSM-IVに基づく診断がなされた。健常対照者はSCID-I非患者版を用いてスクリーニングされ、自身ないし第1度親族に精神疾患を有する場合は研究対象から除外された。除外基準に該当せず、研究参加に同意した参加者は統合失調症当事者49名、健常対照者20名であった。眼球運動データが使用可能で社会機能指標が揃っている統合失調症当事者10名と健常対照者4名のデータを解析に用いた。図14に解析に用いた参加者選択のフローをまとめた。



## 九州大学病院

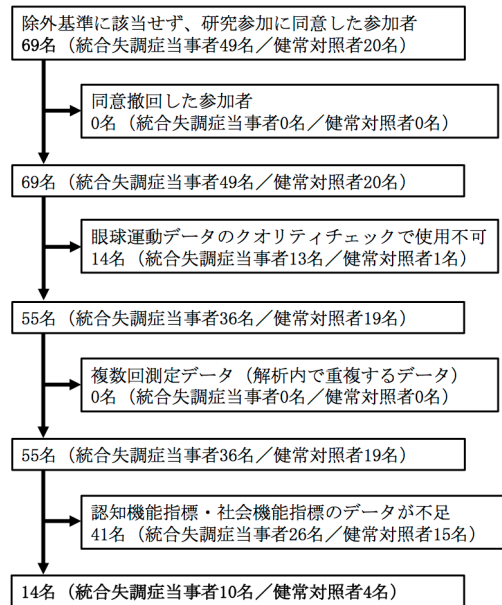


図 14. 九州大学病院病棟の参加者選択のフローチャート

### 2.2.2. 臨床特徴

全施設で健常対照群と統合失調症群の参加者の年齢（歳）、性別、教育年数（年）と推定 IQ を算出した。

### 2.2.3. 眼球運動の計測

眼球運動は、EyeLink 1000 Plus システム（SR Research, Ontario）でサンプリング周波数 1000Hz で計測された。EyeLink 1000 Plus と周辺機器を含めた機器の設置、眼球運動データ取得方法、眼球運動データのクオリティチェック（詳

細は2.1.5.参照)などは4施設すべてで統一したプロトコルに従って行われた。

#### 2.2.4. 眼球運動課題

眼球運動課題は、研究1と同様にフリービューイング課題と滑動性追跡眼球運動課題と注視課題を実施し、それぞれから眼球運動指標としてスキャンパス長、水平位置ゲイン、注視持続時間を抽出した。

EyeLink 1000 Plus では眼球運動指標の分布が異なるため、3つの眼球運動指標を用いた判別分析の結果をもとに新たに眼球運動スコア (y) を算出した。

$$y=0.0250 \times \{ \text{SPL} \} + 13.004 \times \{ \text{HPG} \} + 0.000253 \times \{ \text{DOF} \} - 16.096$$

(SPL : スキャンパス長 ; HPG : 水平位置ゲイン ; DOF : 注視持続時間)

#### 2.2.5. 社会機能

研究1と同じ方法で、社会機能評価を用いて全労働時間(時間/週)を算出した。数値の分布をもとにヒストグラムを作成した。

#### 2.2.6. 統計解析

統計解析には SPSS (version 24.0, IBM Corp., Armonk, NY) と MATLAB (version 2014b, MathWorks Inc., Natick, MA) を使用した。有意水準は  $p < 0.05$  に設定した。2 群間の性別の差に関しては  $\chi^2$  検定を用い、その他の臨床特徴の比較には t 検定を用いた。眼球運動指標と社会機能指標の群間差の検討には t 検定と眼球運動指標と社会機能指標に関しては、年齢、性別、推定 IQ、教育年数を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) を用いた。研究 1 と同様に、眼球運動スコアと全労働時間の相関関係は Pearson 相関係数 (R) を求めた。相関の群間差は Fisher の r-to-z 変換で検定した。

### 3. 結果

#### 3.1. 研究 1

##### 3.1.1. 臨床特徴

本研究に参加した統合失調症当事者 69 名、健常対照者 246 名の臨床特徴とその群間比較の結果を表 1 に示した。統合失調症群では、年齢が健常対照群より有意に高く、教育年数と推定 IQ は有意に低かった。

##### 3.1.2. 眼球運動指標の群間比較

4 つの眼球運動指標の結果を表 2 に示した。すべての指標に関して、統合失調症群で低く、Bonferroni 補正の閾値 ( $p < 0.05 / 4$ ) においても有意であった。このうち、眼球運動スコアで最も大きな差を認めたが ( $p = 9.66 \times 10^{-32}$ )、構成する 3 つの眼球運動指標のうち、スキャンパス長の群間差 ( $p = 1.00 \times 10^{-23}$ ) が他 2 つの指標より大きかった。臨床特徴で調整した ANCOVA でも同様の傾向であった。

表 1 参加者の臨床特徴 (研究 1)

	統合失調症当事者		健常対照者		統計量		
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	Cohen's d	t値	p値
年齢 (歳)	36.6	12.9	28.8	11.6	0.66	-4.8	<u><math>2.34 \times 10^{-6}</math></u> *
性別 (男性/女性)	38/31		140/106			0.07	$7.85 \times 10^{-1}$
教育年数 (年)	14.0	2.3	15.0	1.8	-0.54	3.4	<u><math>9.66 \times 10^{-4}</math></u> *
推定IQ	101.7	10.1	110.1	6.1	-1.17	6.6	<u><math>3.51 \times 10^{-9}</math></u> *
発症年齢 (歳)	25.5	11.9			2.13		
罹病期間 (年)	11.0	9.7			1.13		
PANSS陽性症状	18.3	5.7			3.21		
PANSS陰性症状	20.0	5.5			3.59		
PANSS総合精神病理	42.3	10.8			3.88		
PANSS合計	80.7	21.0			3.80		
CP換算量 (mg/日)	616.5	540.9			1.13		

太字下線とアスタリスクは $p < 0.05$ で有意を示す。

表 2. 眼球運動指標の群間比較 (研究 1)

	統合失調症当事者		健常対照者		t検定		ANCOVA	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	t値	p値	F <sub>(1,309)</sub> 値	p値
眼球運動スコア	-1.32	1.19	0.45	0.93	13.1	<u>9.66×10<sup>-32</sup></u> **	103.0	<u>4.53×10<sup>-21</sup></u> **
スキャンパス長	78	26	115	25	10.9	<u>1.00×10<sup>-23</sup></u> **	71.2	<u>1.28×10<sup>-15</sup></u> **
水平位置ゲイン	0.99	0.11	1.1	0.07	5.6	<u>2.27×10<sup>-7</sup></u> **	29.4	<u>1.18×10<sup>-7</sup></u> **
注視持続時間	1457	1120	2290.3	1553	5.0	<u>1.71×10<sup>-6</sup></u> **	12.5	<u>4.79×10<sup>-4</sup></u> **

太字下線とアスタリスク2つはボンフェローニ補正の閾値 (p<0.05/4) で有意を示す。ANCOVAでは年齢、性別、教育年数、推定IQを共変量とした。

### 3.1.3. 認知機能指標の群間比較

統合失調症群では、WAIS-III の全検査 IQ、4 つの群指数、13 の下位項目すべてで Bonferroni 補正の閾値 ( $p < 0.05 / 18$ ) において有意に健常対照群より低かった (表 3)。全検査 IQ や 4 つの群指数を構成する下位項目のうち、符号で最も大きな差を認めた (t 検定 :  $p = 2.79 \times 10^{-23}$  ; ANCOVA :  $p = 5.23 \times 10^{-23}$ )。

### 3.1.4. 社会機能指標の群間比較

全労働時間の分布を図 15 に、測定値と群間差の結果を表 4 に示した。全労働時間は統合失調症群で有意に健常対照群より低かった (t 検定 :  $p = 4.28 \times 10^{-17}$  ; ANCOVA :  $p = 1.20 \times 10^{-14}$ )。

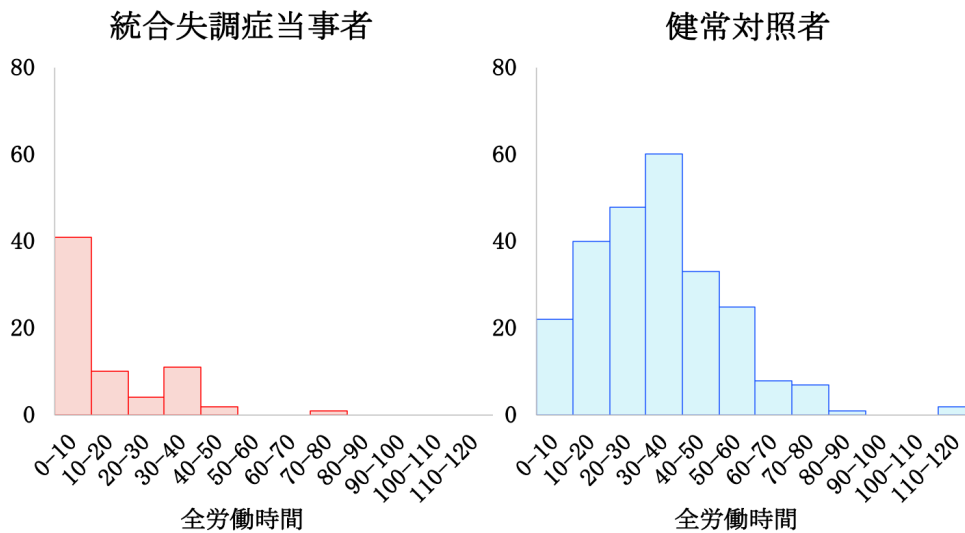


図 15. 全労働時間の分布 (研究 1)

表 3. 認知機能指標 (WAIS-III) の群間比較

	統合失調症当事者		健常対照者		t検定		ANCOVA	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	t値	p値	F <sub>(1,309)</sub> 値	p値
全検査IQ	89.4	17.6	116.5	10.2	12.2	<u>5.43×10<sup>-20</sup></u> **	130.9	<u>1.68×10<sup>-25</sup></u> **
言語理解	95.6	16.6	116.1	12.2	9.6	<u>2.48×10<sup>-15</sup></u> **	32.6	<u>2.64×10<sup>-8</sup></u> **
単語	9.0	3.3	13.9	2.8	12.2	<u>2.50×10<sup>-28</sup></u> **	41.9	<u>3.77×10<sup>-10</sup></u> **
類似	9.3	3.4	12.6	2.3	7.6	<u>3.54×10<sup>-11</sup></u> **	25.6	<u>7.09×10<sup>-7</sup></u> **
知識	9.3	3.2	12.1	2.5	6.7	<u>1.72×10<sup>-9</sup></u> **	5.3	<u>2.15×10<sup>-2</sup></u> *
理解	7.9	4.0	13.3	2.5	10.7	<u>2.27×10<sup>-17</sup></u> **	81.5	<u>1.91×10<sup>-17</sup></u> **
作動記憶	90.8	17.0	115.2	14.3	12.0	<u>1.94×10<sup>-27</sup></u> **	59.5	<u>1.73×10<sup>-13</sup></u> **
算数	8.2	3.1	13.6	2.7	13.0	<u>3.96×10<sup>-23</sup></u> **	103.6	<u>3.57×10<sup>-21</sup></u> **
数唱	9.8	3.5	11.8	2.9	5.0	<u>1.02×10<sup>-6</sup></u> **	2.2	1.39×10 <sup>-1</sup>
語音整列	7.9	2.9	12.4	3.2	10.5	<u>3.73×10<sup>-22</sup></u> **	52.2	<u>3.96×10<sup>-12</sup></u> **
知覚統合	89.7	17.7	109.7	12.5	8.8	<u>1.23×10<sup>-13</sup></u> **	56.3	<u>6.60×10<sup>-13</sup></u> **
絵画完成	8.2	3.2	10.6	2.7	5.5	<u>3.06×10<sup>-7</sup></u> **	23.9	<u>1.66×10<sup>-6</sup></u> **
積木模様	8.7	3.8	12.2	3.2	7.0	<u>3.11×10<sup>-10</sup></u> **	25.4	<u>8.06×10<sup>-7</sup></u> **
行列推理	8.3	3.6	12.1	2.5	8.1	<u>2.52×10<sup>-12</sup></u> **	49.4	<u>1.37×10<sup>-11</sup></u> **
絵画配列	8.2	4.4	10.8	3.0	4.6	<u>1.26×10<sup>-5</sup></u> **	8.8	<u>3.31×10<sup>-3</sup></u> *
処理速度	84.9	17.5	111.5	13.0	11.7	<u>7.60×10<sup>-20</sup></u> **	114.9	<u>5.23×10<sup>-23</sup></u> **
符号	7.0	3.4	12.2	2.9	12.5	<u>2.79×10<sup>-29</sup></u> **	91.4	<u>3.85×10<sup>-19</sup></u> **
記号探し	7.7	3.4	12.2	2.6	10.3	<u>6.05×10<sup>-17</sup></u> **	84.4	<u>6.07×10<sup>-18</sup></u> **

太字下線とアスタリスク2つはボンフェローニ補正の閾値 (p<0.05/18) で有意を示す。下線とアスタリスク1つはp<0.05 (多重比較補正なし) で有意を示す。ANCOVAでは年齢、性別、教育年数、推定IQを共変量とした。



表 4. 社会機能指標の群間比較 (研究 1)

	統合失調症当事者		健常対照者		t検定		ANCOVA	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	t値	p値	F <sub>(1,309)</sub> 値	p値
全労働時間	12.4	16.8	35.2	19.4	8.9	$4.28 \times 10^{-17} *$	65.8	$1.20 \times 10^{-14} *$

太字下線とアスタリスクはp<0.05で有意を示す。ANCOVAでは年齢、性別、教育年数、推定IQを共変量とした。

### 3.1.5. 眼球運動指標と認知機能指標の相関と相関の群間比較

統合失調症群と健常対照群の2群において、4つの眼球運動指標と18個の認知機能指標の相関関係について検討した。結果は表5から表8に分割して示した。保守的なBonferroniの多重比較補正を適応した( $p < 0.05 / 2 / 4 / 18$ )。統合失調群で、眼球運動スコアと行列推理の正相関 ( $R=0.44$   $p=1.78 \times 10^{-4}$ )、スキヤンパス長と知覚統合 ( $R=0.45$ 、 $p=1.11 \times 10^{-4}$ )・行列推理 ( $R=0.48$ 、 $p=2.66 \times 10^{-5}$ )・処理速度 ( $R=0.46$ 、 $p=7.87 \times 10^{-5}$ )・符号 ( $R=0.47$ 、 $p=5.46 \times 10^{-5}$ )の正相関を認めた。健常対照者では、眼球運動スコアと処理速度 ( $R=0.24$ 、 $p=1.77 \times 10^{-4}$ )の正相関のみが有意であった。

表 5. 眼球運動スコアと認知機能指標の相関

	統合失調症当事者		健常対照者		相関の群間差	
	相関係数	p値	相関係数	p値	z値	p値
全検査IQ	0.31	<u>1.01</u> ×10 <sup>-2</sup> *	0.14	<u>2.77</u> ×10 <sup>-2</sup> *	1.3	2.03×10 <sup>-1</sup>
言語理解	0.18	1.32×10 <sup>-1</sup>	0.12	6.46×10 <sup>-2</sup>	0.5	6.32×10 <sup>-1</sup>
単語	0.16	1.78×10 <sup>-1</sup>	0.12	6.11×10 <sup>-2</sup>	0.3	7.45×10 <sup>-1</sup>
類似	0.17	1.55×10 <sup>-1</sup>	0.07	2.65×10 <sup>-1</sup>	0.7	4.56×10 <sup>-1</sup>
知識	0.13	3.00×10 <sup>-1</sup>	0.10	1.11×10 <sup>-1</sup>	0.2	8.56×10 <sup>-1</sup>
理解	0.18	1.38×10 <sup>-1</sup>	0.08	1.90×10 <sup>-1</sup>	0.7	4.80×10 <sup>-1</sup>
作動記憶	0.20	9.59×10 <sup>-2</sup>	0.07	2.84×10 <sup>-1</sup>	1.0	3.26×10 <sup>-1</sup>
算数	0.21	8.84×10 <sup>-2</sup>	0.09	1.48×10 <sup>-1</sup>	0.8	4.00×10 <sup>-1</sup>
数唱	0.06	6.40×10 <sup>-1</sup>	0.08	1.90×10 <sup>-1</sup>	-0.2	8.47×10 <sup>-1</sup>
語音整理	0.24	<u>4.92</u> ×10 <sup>-2</sup> *	-0.02	8.10×10 <sup>-1</sup>	1.9	6.33×10 <sup>-2</sup>
知覚統合	0.40	<u>6.03</u> ×10 <sup>-4</sup> *	0.02	7.72×10 <sup>-1</sup>	2.9	<u>3.27</u> ×10 <sup>-3</sup> *
絵画完成	0.11	3.79×10 <sup>-1</sup>	0.10	1.28×10 <sup>-1</sup>	0.1	9.41×10 <sup>-1</sup>
積木模様	0.41	<u>4.68</u> ×10 <sup>-4</sup> *	-0.02	7.26×10 <sup>-1</sup>	3.3	<u>9.67</u> ×10 <sup>-4</sup> *
行列推理	0.44	<u>1.78</u> ×10 <sup>-4</sup> **	-0.03	6.62×10 <sup>-1</sup>	3.6	<u>3.54</u> ×10 <sup>-4</sup> **
絵画配列	0.19	1.19×10 <sup>-1</sup>	-0.01	9.00×10 <sup>-1</sup>	1.4	1.50×10 <sup>-1</sup>
処理速度	0.36	<u>2.20</u> ×10 <sup>-3</sup> *	0.24	<u>1.77</u> ×10 <sup>-4</sup> **	1.0	3.19×10 <sup>-1</sup>
符号	0.35	<u>2.96</u> ×10 <sup>-3</sup> *	0.18	<u>4.08</u> ×10 <sup>-3</sup> *	1.3	1.85×10 <sup>-1</sup>
記号探し	0.32	<u>7.56</u> ×10 <sup>-3</sup> *	0.23	<u>3.55</u> ×10 <sup>-4</sup> *	0.7	4.68×10 <sup>-1</sup>

太字下線とアスタリスク2つはボンフェローニ補正の閾値 (p<0.05/2/4/18) で有意を示す。

下線とアスタリスク1つはp<0.05 (多重比較補正なし) で有意を示す。

表 6. スキャンパス長と認知機能指標の相関

	統合失調症当事者		健常対照者		相関の群間差	
	相関係数	p値	相関係数	p値	z値	p値
全検査IQ	0.40	<u>7.11×10<sup>-4</sup></u> *	0.14	<u>2.69×10<sup>-2</sup></u>	2.0	<u>4.44×10<sup>-2</sup></u> *
言語理解	0.27	<u>2.36×10<sup>-2</sup></u> *	0.14	<u>3.41×10<sup>-2</sup></u> *	1.0	3.01×10 <sup>-1</sup>
単語	0.26	<u>2.79×10<sup>-2</sup></u> *	0.14	<u>2.99×10<sup>-2</sup></u> *	1.0	3.42×10 <sup>-1</sup>
類似	0.24	<u>4.70×10<sup>-2</sup></u> *	0.09	1.56×10 <sup>-1</sup> *	1.1	2.68×10 <sup>-1</sup>
知識	0.20	1.06×10 <sup>-1</sup>	0.12	6.71×10 <sup>-2</sup>	0.6	5.57×10 <sup>-1</sup>
理解	0.24	<u>4.48×10<sup>-2</sup></u> *	0.08	2.15×10 <sup>-1</sup>	1.2	2.27×10 <sup>-1</sup>
作動記憶	0.23	6.08×10 <sup>-2</sup>	0.03	6.63×10 <sup>-1</sup>	1.5	1.44×10 <sup>-1</sup>
算数	0.19	1.20×10 <sup>-1</sup>	0.10	1.22×10 <sup>-1</sup>	0.7	5.08×10 <sup>-1</sup>
数唱	0.12	3.12×10 <sup>-1</sup>	0.01	9.14×10 <sup>-1</sup>	0.8	3.98×10 <sup>-1</sup>
語音整列	0.26	<u>2.84×10<sup>-2</sup></u> *	-0.03	6.08×10 <sup>-1</sup>	2.2	<u>2.89×10<sup>-2</sup></u> *
知覚統合	0.45	<u>1.11×10<sup>-4</sup></u> **	0.04	5.84×10 <sup>-1</sup>	3.2	<u>1.26×10<sup>-3</sup></u> *
絵画完成	0.22	7.35×10 <sup>-2</sup>	0.12	7.18×10 <sup>-2</sup>	0.8	4.50×10 <sup>-1</sup>
積木模様	0.38	<u>1.40×10<sup>-3</sup></u> *	-0.02	7.03×10 <sup>-1</sup>	3.0	<u>2.41×10<sup>-3</sup></u> *
行列推理	0.48	<u>2.66×10<sup>-5</sup></u> **	-0.0001	9.99×10 <sup>-1</sup>	3.8	<u>1.48×10<sup>-4</sup></u> **
絵画配列	0.29	<u>1.70×10<sup>-2</sup></u> *	0.01	8.95×10 <sup>-1</sup>	2.1	<u>3.92×10<sup>-2</sup></u> *
処理速度	0.46	<u>7.87×10<sup>-5</sup></u> **	0.22	<u>6.11×10<sup>-4</sup></u> *	2.0	<u>4.91×10<sup>-2</sup></u> *
符号	0.47	<u>5.46×10<sup>-5</sup></u> **	0.15	<u>1.52×10<sup>-2</sup></u> *	2.5	<u>1.19×10<sup>-2</sup></u> *
記号探し	0.38	<u>1.20×10<sup>-3</sup></u> *	0.22	<u>4.81×10<sup>-4</sup></u> *	1.3	2.00×10 <sup>-1</sup>

太字下線とアスタリスク2つはボンフェローニ補正の閾値 (p<0.05/2/4/18) で有意を示す。

下線とアスタリスク1つはp<0.05 (多重比較補正なし) で有意を示す。

表 7. 水平位置ゲインと認知機能指標の相関

	統合失調症当事者		健常対照者		相関の群間差	
	相関係数	p値	相関係数	p値	z値	p値
全検査IQ	0.16	$1.98 \times 10^{-1}$	-0.01	$8.17 \times 10^{-1}$	1.2	$2.12 \times 10^{-1}$
言語理解	0.09	$4.41 \times 10^{-1}$	0.03	$6.10 \times 10^{-1}$	0.4	$6.55 \times 10^{-1}$
単語	0.04	$7.60 \times 10^{-1}$	0.02	$7.92 \times 10^{-1}$	0.1	$8.83 \times 10^{-1}$
類似	0.15	$2.26 \times 10^{-1}$	0.03	$5.86 \times 10^{-1}$	0.8	$4.12 \times 10^{-1}$
知識	0.05	$6.65 \times 10^{-1}$	0.001	$9.86 \times 10^{-1}$	0.4	$7.08 \times 10^{-1}$
理解	0.12	$3.35 \times 10^{-1}$	-0.02	$8.09 \times 10^{-1}$	1.0	$3.35 \times 10^{-1}$
作動記憶	0.11	$3.60 \times 10^{-1}$	-0.02	$7.78 \times 10^{-1}$	0.9	$3.47 \times 10^{-1}$
算数	0.16	$2.00 \times 10^{-1}$	-0.05	$4.28 \times 10^{-1}$	1.5	$1.34 \times 10^{-1}$
数唱	-0.01	$9.08 \times 10^{-1}$	0.08	$2.05 \times 10^{-1}$	-0.7	$4.92 \times 10^{-1}$
語音整列	0.13	$2.88 \times 10^{-1}$	-0.08	$2.03 \times 10^{-1}$	1.5	$1.26 \times 10^{-1}$
知覚統合	0.23	$5.38 \times 10^{-2}$	-0.09	$1.38 \times 10^{-1}$	2.4	<u><math>1.65 \times 10^{-2}</math></u> *
絵画完成	0.01	$9.63 \times 10^{-1}$	-0.07	$2.91 \times 10^{-1}$	0.5	$5.98 \times 10^{-1}$
積木模様	0.29	<u><math>1.50 \times 10^{-2}</math></u> *	-0.07	$2.57 \times 10^{-1}$	2.7	<u><math>7.17 \times 10^{-3}</math></u> *
行列推理	0.25	<u><math>4.20 \times 10^{-2}</math></u> *	-0.06	$3.30 \times 10^{-1}$	2.3	<u><math>2.41 \times 10^{-2}</math></u> *
絵画配列	0.07	$5.86 \times 10^{-1}$	-0.03	$6.92 \times 10^{-1}$	0.7	$5.06 \times 10^{-1}$
処理速度	0.13	$2.70 \times 10^{-1}$	0.03	$6.38 \times 10^{-1}$	0.8	$4.48 \times 10^{-1}$
符号	0.13	$3.00 \times 10^{-1}$	0.07	$2.76 \times 10^{-1}$	0.4	$6.78 \times 10^{-1}$
記号探し	0.12	$3.17 \times 10^{-1}$	-0.02	$7.65 \times 10^{-1}$	1.0	$3.06 \times 10^{-1}$

太字下線とアスタリスク2つはボンフェローニ補正の閾値 ( $p < 0.05/2/4/18$ ) で有意を示す。

下線とアスタリスク1つは $p < 0.05$  (多重比較補正なし) で有意を示す。

表 8. 注視持続時間と認知機能指標の相関

	統合失調症当事者		健常対照者		相関の群間差	
	相関係数	p値	相関係数	p値	z値	p値
全検査IQ	-0.23	$5.50 \times 10^{-2}$	0.09	$1.77 \times 10^{-1}$	-2.3	$2.00 \times 10^{-2}$ *
言語理解	-0.27	<u><math>2.62 \times 10^{-2}</math></u> *	-0.02	$7.22 \times 10^{-1}$	-1.8	$7.00 \times 10^{-2}$
単語	-0.18	$1.31 \times 10^{-1}$	-0.01	$9.11 \times 10^{-1}$	-1.3	$1.98 \times 10^{-1}$
類似	-0.35	<u><math>3.02 \times 10^{-3}</math></u> *	-0.05	$3.96 \times 10^{-1}$	-2.3	<u><math>2.40 \times 10^{-2}</math></u> *
知識	-0.18	$1.40 \times 10^{-1}$ *	0.01	$8.46 \times 10^{-1}$	-1.4	$1.62 \times 10^{-1}$
理解	-0.24	<u><math>4.60 \times 10^{-2}</math></u> *	0.07	$2.60 \times 10^{-1}$	-2.3	<u><math>2.19 \times 10^{-2}</math></u> *
作動記憶	-0.06	$6.50 \times 10^{-1}$	0.16	<u><math>1.45 \times 10^{-2}</math></u> *	-1.5	$1.26 \times 10^{-1}$
算数	-0.02	$8.79 \times 10^{-1}$	0.09	$1.47 \times 10^{-1}$	-0.8	$4.21 \times 10^{-1}$
数唱	-0.10	$4.19 \times 10^{-1}$	0.13	<u><math>3.95 \times 10^{-2}</math></u> *	-1.7	$9.56 \times 10^{-2}$
語音整理	-0.05	$6.85 \times 10^{-1}$	0.13	<u><math>3.50 \times 10^{-2}</math></u> *	-1.3	$1.83 \times 10^{-1}$
知覚統合	-0.13	$3.03 \times 10^{-1}$	0.08	$1.86 \times 10^{-1}$	-1.5	$1.28 \times 10^{-1}$
絵画完成	-0.22	$6.87 \times 10^{-2}$	0.09	$1.69 \times 10^{-1}$	-2.3	<u><math>2.44 \times 10^{-2}</math></u> *
積木模様	0.003	$9.82 \times 10^{-1}$	0.08	$1.99 \times 10^{-1}$	-0.6	$5.67 \times 10^{-1}$
行列推理	-0.10	$3.92 \times 10^{-1}$	-0.01	$9.22 \times 10^{-1}$	-0.7	$4.77 \times 10^{-1}$
絵画配列	-0.21	$8.68 \times 10^{-2}$	-0.01	$8.36 \times 10^{-1}$	-1.4	$1.55 \times 10^{-1}$
処理速度	-0.09	$4.44 \times 10^{-1}$	0.13	<u><math>4.11 \times 10^{-2}</math></u> *	-1.6	$1.05 \times 10^{-1}$
符号	-0.16	$2.03 \times 10^{-1}$	0.07	$2.44 \times 10^{-1}$	-1.7	$9.62 \times 10^{-2}$
記号探し	-0.02	$8.57 \times 10^{-1}$	0.15	<u><math>1.99 \times 10^{-2}</math></u> *	-1.2	$2.16 \times 10^{-1}$

太字下線とアスタリスク2つはボンフェローニ補正の閾値 ( $p < 0.05/2/4/18$ ) で有意を示す。

下線とアスタリスク1つは $p < 0.05$  (多重比較補正なし) で有意を示す。

上記6つの相関のうち、Fisherのr-to-z変換を用いた検討で統合失調症群と健常対照群で相関に多重比較補正の閾値 ( $p < 0.05 / 4 / 18$ ) で有意な差を認めしたのは眼球運動スコアと行列推理の相関 ( $z = 3.6$ ,  $p = 3.54 \times 10^{-4}$ )、スキャンパス長と行列推理の相関 ( $z = 3.8$ ,  $p = 1.48 \times 10^{-4}$ ) のみで、いずれも統合失調症群で強かった。散布図を図16と図17に提示した。

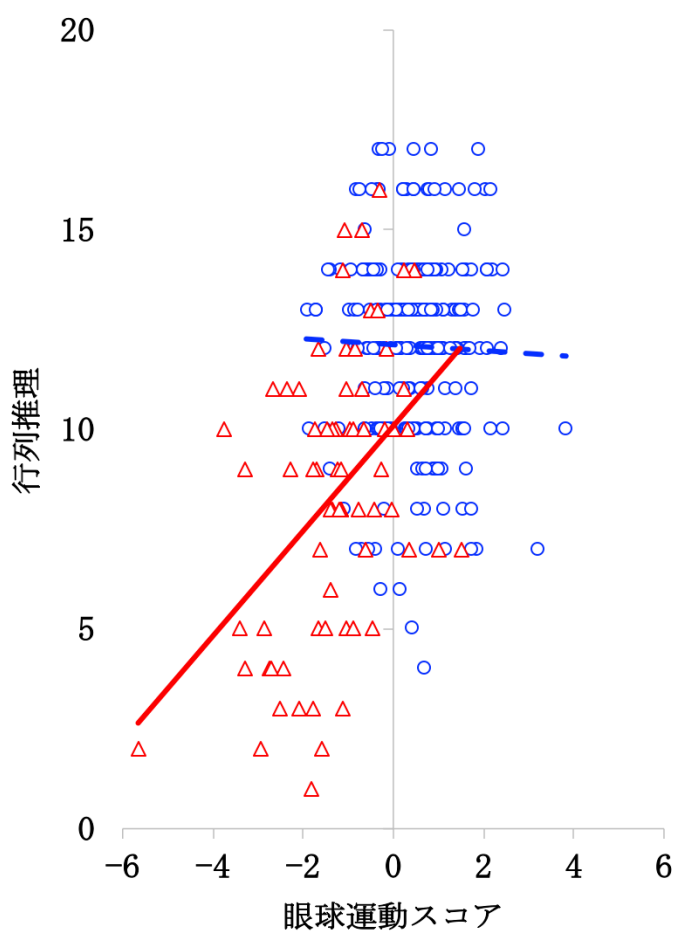


図 16. 眼球運動スコアと行列推理の関連性

赤の三角は統合失調症当時者、青の丸は健常対照者を示す。各参加者群内でボンフェローニ補正の閾値で有意な相関を認めた場合は、実線で示している。

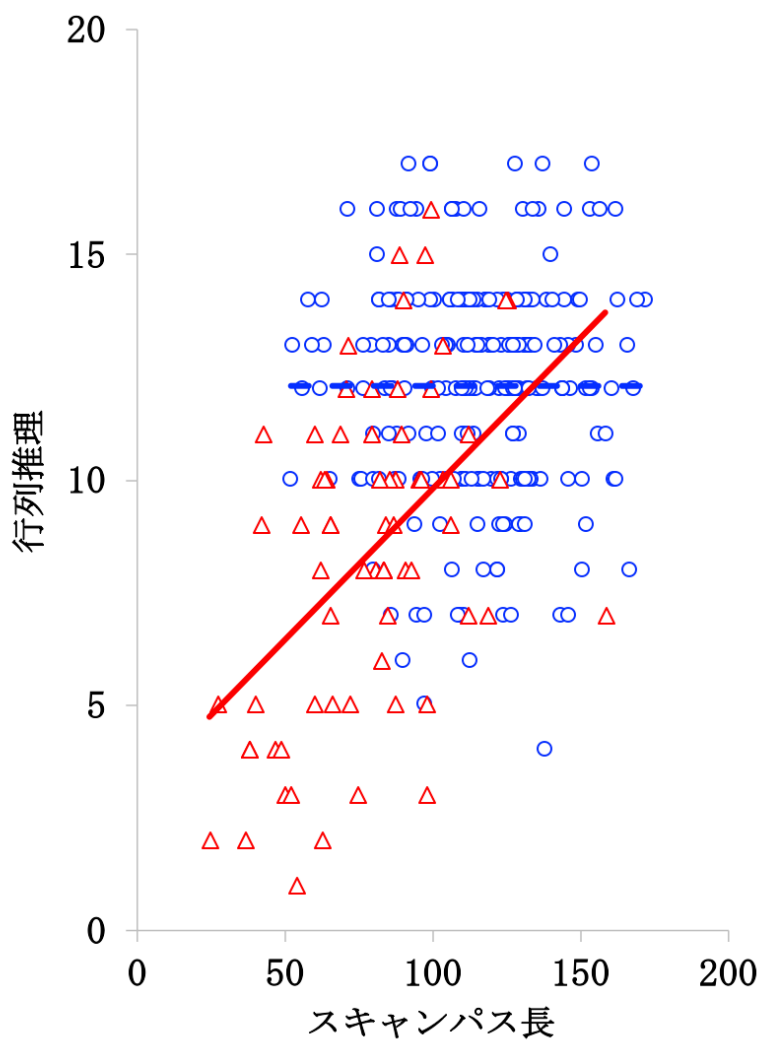


図 17. スキャンパス長と行列推理の関連性

赤の三角は統合失調症当事者、青の丸は健常対照者を示す。各参加者群内でボンフェローニ補正の閾値で有意な相関を認めた場合は、実線で示している。



### 3.1.6. 眼球運動指標と認知機能指標の相関に対する交絡因子の影響

眼球運動スコア・スキャンパス長と行列推理の関連性にかかわる交絡因子の検討を行った。統合失調症群において、眼球運動スコア、スキャンパス長、行列推理と年齢、性別、教育年数、推定 IQ、発症年齢、罹病期間、精神症状（PANSS の陽性症状・陰性症状・総合精神病理・合計）、内服薬の CP 換算量の相関を検討した（表 9）。

次に、関連性を認めた推定 IQ、精神症状、CP 換算量を交絡因子として階層的重回帰分析モデルに第一段階で独立変数として入力し、眼球運動指標（眼球運動スコア、スキャンパス長）を第二段階で入力することで、眼球運動指標が有意に行列推理の説明力を増加させるか検討した。精神症状間の共線性の影響を防ぐため、PANSS 合計のみを用いたモデルと、眼球運動指標・認知機能指標のどちらとも強い相関を示した PANSS 陰性症状を用いたモデルを使用した。

階層的重回帰分析の結果、行列推理に対して眼球運動スコアは PANSS 合計を用いたモデル ( $\Delta R^2=0.12$ 、 $\Delta F_{(4,64)}=11.38$ 、 $p=1.26 \times 10^{-3}$ 、標準化  $\beta=0.40$ )、PANSS 陰性症状を用いたモデル ( $\Delta R^2=0.10$ 、 $\Delta F_{(4,64)}=9.28$ 、 $p=3.37 \times 10^{-3}$ 、標準化  $\beta=0.36$ ) いずれでも有意に  $R^2$  を変化させた。また、スキャンパス長も行列推理に対して有意に説明力を増加した (PANSS 合計を用いたモデル： $\Delta R^2=0.15$ 、 $\Delta F_{(4,64)}=14.53$ 、 $p=3.12 \times 10^{-4}$ 、標準化  $\beta=0.42$ ；PANSS 陰性症状を用いたモデル： $\Delta R^2=0.12$ 、 $\Delta$

$F_{(4,64)}=11.88$ 、 $p=1.01 \times 10^{-3}$ 、標準化  $\beta=0.39$ )。

表 9. 眼球運動スコア、スキャンパス長、行列推理と臨床特徴の相関

	眼球運動スコア		スキャンパス長		行列推理	
	相関係数	p値	相関係数	p値	相関係数	p値
年齢	-0.10	$3.93 \times 10^{-1}$	-0.02	$8.40 \times 10^{-1}$	0.19	$1.14 \times 10^{-1}$
性別	0.075	$5.40 \times 10^{-1}$	-0.01	$9.43 \times 10^{-1}$	0.00	$9.88 \times 10^{-1}$
教育年数	0.12	$3.41 \times 10^{-1}$	0.15	$2.06 \times 10^{-1}$	0.23	$5.31 \times 10^{-2}$
推定IQ	0.14	$2.44 \times 10^{-1}$	0.15	$2.30 \times 10^{-1}$	0.33	<u><math>5.27 \times 10^{-3}</math></u> *
発症年齢	-0.11	$3.85 \times 10^{-1}$	0.04	$7.33 \times 10^{-1}$	0.23	$5.46 \times 10^{-2}$
罹病期間	-0.01	$9.44 \times 10^{-1}$	-0.09	$4.87 \times 10^{-1}$	-0.03	$7.97 \times 10^{-1}$
PANSS陽性症状	-0.27	<u><math>2.74 \times 10^{-2}</math></u> *	-0.24	<u><math>4.51 \times 10^{-2}</math></u> *	-0.26	<u><math>2.92 \times 10^{-2}</math></u> *
PANSS陰性症状	-0.40	<u><math>6.59 \times 10^{-4}</math></u> *	-0.41	<u><math>4.45 \times 10^{-4}</math></u> *	-0.43	<u><math>1.94 \times 10^{-4}</math></u> *
PANSS総合精神病理	-0.31	<u><math>9.09 \times 10^{-3}</math></u> *	-0.31	<u><math>1.08 \times 10^{-2}</math></u> *	-0.37	<u><math>1.67 \times 10^{-3}</math></u> *
PANSS合計	-0.34	<u><math>4.61 \times 10^{-3}</math></u> *	-0.33	<u><math>5.57 \times 10^{-3}</math></u> *	-0.38	<u><math>1.45 \times 10^{-3}</math></u> *
CP換算量	-0.38	<u><math>1.25 \times 10^{-3}</math></u> *	-0.28	<u><math>1.91 \times 10^{-2}</math></u> *	-0.03	$7.83 \times 10^{-1}$

太字下線とアスタリスクは $p < 0.05$ で有意を示す。

### 3.1.7. 眼球運動指標と社会機能指標の相関

眼球運動指標と全労働時間の相関の結果を表 10 に示した。弱いものの、有意な相関を統合失調症群でのみ認めた。眼球運動スコアと全労働時間の相関 ( $R=0.29$ ,  $p=1.45 \times 10^{-2}$ ) と、水平位置ゲインと全労働時間の相関 ( $R=0.24$ ,  $p=4.32 \times 10^{-2}$ ) を認めたが、健常対照者と有意な群間差を認めたのは、眼球運動スコアと全労働時間の相関のみであった ( $z=2.8$ ,  $p=4.75 \times 10^{-3}$ )。散布図を図 18 に示した。

統合失調症群では全労働時間が 0 時間/週となっている参加者が多かった(統合失調症当事者の 43%が 0 時間/週であった)。そのため、全労働時間 0 時間/週の参加者を除外した状態で眼球運動スコアと全労働時間の相関も検討した。その結果でも統合失調症群では有意な正相関 ( $R=0.35$ ,  $p=2.82 \times 10^{-2}$ ) を認め、健常対照者では相関を認めなかった ( $R=-0.09$ ,  $p=1.59 \times 10^{-1}$ )。

表 10. 眼球運動指標と全労働時間の相関（研究 1）

	統合失調症当事者		健常対照者		相関の群間差	
	相関係数	p値	相関係数	p値	z値	p値
眼球運動スコア	0.29	<u><math>1.45 \times 10^{-2}</math></u> *	-0.09	$1.62 \times 10^{-1}$	2.8	<u><math>4.75 \times 10^{-3}</math></u> *
スキャンパス長	0.22	$6.58 \times 10^{-2}$	-0.08	$1.94 \times 10^{-1}$	2.2	<u><math>2.56 \times 10^{-2}</math></u> *
水平位置ゲイン	0.24	<u><math>4.30 \times 10^{-2}</math></u> *	-0.01	$8.52 \times 10^{-1}$	1.9	$5.97 \times 10^{-2}$
注視持続時間	0.07	$5.65 \times 10^{-1}$	-0.05	$4.74 \times 10^{-1}$	0.8	$4.01 \times 10^{-1}$

太字下線とアスタリスクは $p < 0.05$ で有意を示す。

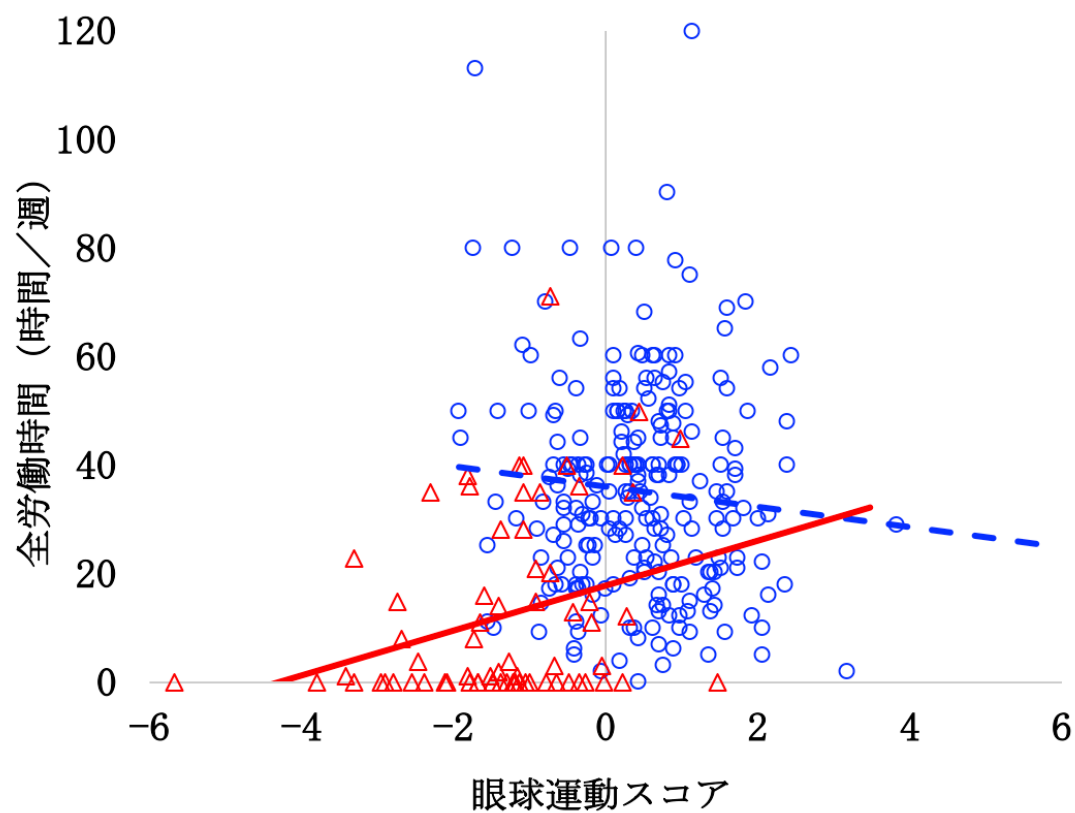


図 18. 眼球運動スコアと全労働時間の関連性 (研究 1)

赤の三角は統合失調症当事者、青の丸は健常対照者を示す。各参加者群内で有意な相関を認めた場合は、実線で示している。

### 3.1.8. 眼球運動指標、認知機能指標、社会機能指標の媒介分析

これまでの結果をもとに、統合失調症群において、眼球運動スコアと全労働時間の関連に対する認知機能の媒介効果の検討を行った。まず、一般的な認知機能の媒介効果を検討するため、全検査 IQ を媒介変数として、眼球運動スコア（独立変数）と全労働時間（従属変数）の媒介分析を行った。その結果、全検査 IQ を介した間接効果 ( $a_0b_0$ ) は有意ではなかった (図 19 :  $a_0b_0=1.18$  ; 95%CI[-0.03, 3.12])。次に、4 つの群指数を媒介変数として入力した媒介分析を行った結果、知覚統合を介したパス ( $a_3b_3$ ) のみが有効な間接効果を示した (図 20 :  $a_3b_3=1.82$  ; 95%CI[0.14, 4.16])。間接効果の結果は、表 11 に示した (未調整モデル)。同様な傾向は年齢、性別、推定 IQ、教育年数、PANSS 合計 (調整モデル A) ないし PANSS 陰性症状 (調整モデル B) を共変量とした検討でも同様に知覚統合のみが、有効な間接効果を示した (表 11)。

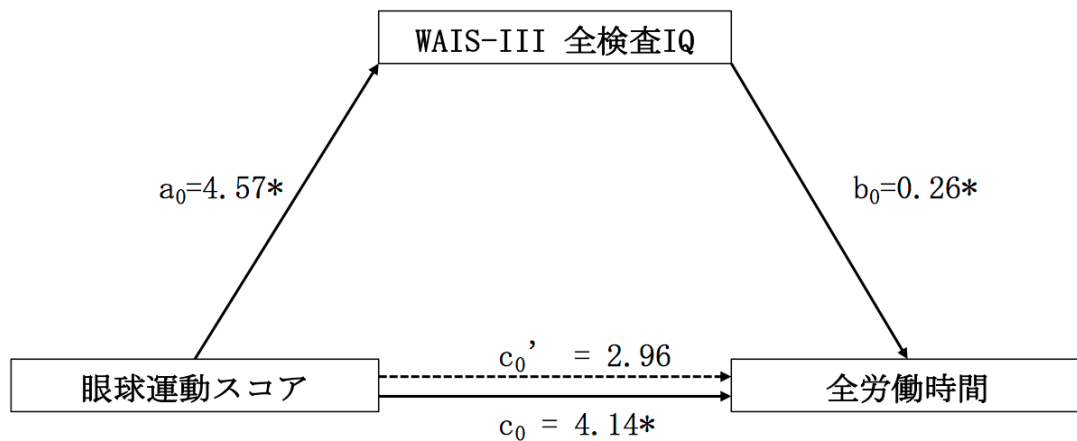


図 19. WAIS-III 全検査 IQ を媒介変数とした全労働時間の媒介モデル

眼球運動の全労働時間に対する総合効果 ( $c_0$ )、眼球運動の全労働時間に対する直接効果 ( $c_0'$ )、眼球運動の WAIS-III 全検査 IQ に対する直接効果 ( $a_0$ )、WAIS-III 全検査 IQ の全労働時間に対する直接効果 ( $b_0$ ) について、それぞれ非標準化係数を示した。実線の矢印とアスタリスクは  $p < 0.05$  の閾値において有意な関連を示す。本モデルでの間接効果 ( $a_0b_0$ ) は有効ではなかった ( $a_0b_0 = 1.18$ ; 95%CI[-0.03, 3.12])。



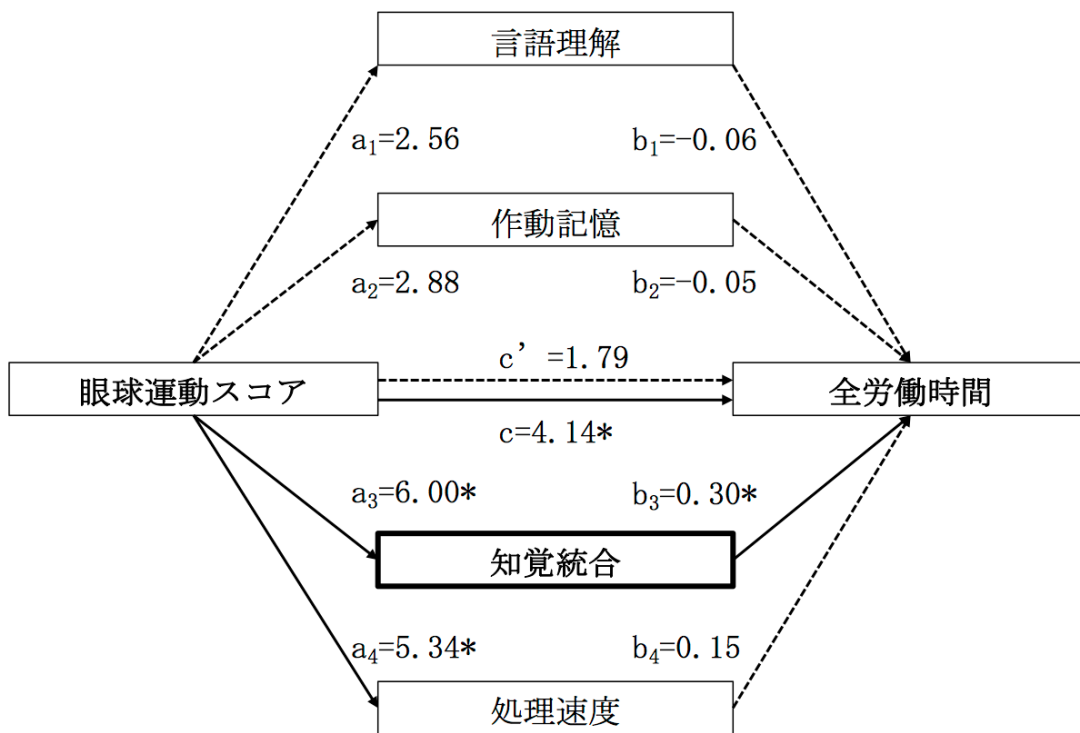


図 20. WAIS-III の各群指数を媒介変数とした全労働時間の媒介モデル

眼球運動の全労働時間に対する総合効果 (c)、眼球運動の全労働時間に対する直接効果 (c')、眼球運動の各群指数に対する直接効果 (a<sub>1-4</sub>)、各群指数の全労働時間に対する直接効果 (b<sub>1-4</sub>) について、それぞれ非標準化係数を示した。実線の矢印とアスタリスクは  $p < 0.05$  の閾値において有意な関連を示す。本モデルでは、知覚統合を介した間接効果 (a<sub>3</sub>b<sub>3</sub>) のみ有効であった (a<sub>3</sub>b<sub>3</sub>=1.82; 95%CI[0.14, 4.16])。

表 11. 媒介分析の間接効果と 95%信頼区間

媒介変数	未調整モデル		調整モデルA		調整モデルB	
	間接効果 ( $a_{0-4}b_{0-4}$ )	95% CI	間接効果 ( $a_{0-4}b_{0-4}$ )	95% CI	間接効果 ( $a_{0-4}b_{0-4}$ )	95% CI
全検査IQ	1.18	[-0.03, 0.74]	0.06	[-0.76, 1.04]	0.01	[-0.72, 0.89]
並行媒介モデル						
言語理解	-0.16	[-1.32, 0.74]	-0.28	[-1.27, 0.38]	-0.23	[-1.36, 0.55]
作動記憶	-0.13	[-1.49, 0.78]	-0.15	[-0.92, 0.32]	-0.11	[-0.82, 0.31]
知覚統合	1.82	<b>[ 0.14, 4.16 ]</b>	1.20	<b>[ 0.03, 3.47 ]</b>	1.18	<b>[ 0.02, 3.41 ]</b>
処理速度	0.83	[-0.57, 2.64]	-0.14	[-1.29, 0.88]	-0.12	[-1.13, 0.83]

調整モデルAでは共変量として年齢、性別、推定IQ、教育年数、PANSS合計を用いている。

調整モデルBでは共変量として年齢、性別、推定IQ、教育年数、PANSS陰性症状を用いている。

## 3.2. 研究 2

### 3.2.1. 臨床特徴

国内 4 施設で統合失調症当事者 118 名、健常対照者 280 名の参加者からデータを収集した。研究 2 の臨床特徴は表 12 に示した。当群では研究 1 と異なり、年齢に二群間の差は認めなかったが、教育年数、推定 IQ は有意に統合失調症群で低かった。

表 12. 参加者の臨床特徴 (研究 2)

	統合失調症当事者		健常対照者		統計量		
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	Cohen's d	t値	p値
年齢 (歳)	34.9	11.9	35.8	16.4	-0.06	0.6	$5.48 \times 10^{-1}$
性別 (男性/女性)		56/62		147/133		0.8	$3.58 \times 10^{-1}$
教育年数 (年)	13.6	2.5	<sup>†1</sup> 14.9	2.1	-0.58	4.9	<b><math>2.38 \times 10^{-6}</math></b> *
推定IQ	102.6	10.2	<sup>†2</sup> 108.5	7.0	<sup>†3</sup> -0.73	5.7	<b><math>4.94 \times 10^{-8}</math></b> *

太字下線とアスタリスクは $p < 0.05$ で有意を示す。†1: 参加者=117; †2: 参加者=117; †3: 参加者=277

### 3.2.2. 眼球運動指標の群間比較

研究 2 における眼球運動指標の結果は表 13 に示した。Bonferroni 補正 ( $p < 0.05 / 4$ ) の閾値において、すべての眼球運動指標は統合失調症で有意に低かった。研究 1 と同様に、眼球運動スコアを構成する 3 つの眼球運動指標のうち、スキヤンパス長で最も大きな差 (t 検定 :  $p = 2.91 \times 10^{-21}$  ; ANCOVA :  $p = 5.09 \times 10^{-18}$ ) を認めた。

### 3.2.3. 社会機能指標の群間比較

研究 2 における、全労働時間の分布を図 21 に、測定値と群間差の結果を表 14 に示した。統合失調症当事者の全労働時間は健常対照者より有意に低かった ( $p = 1.41 \times 10^{-41}$  ; ANCOVA :  $p = 1.48 \times 10^{-36}$ )。

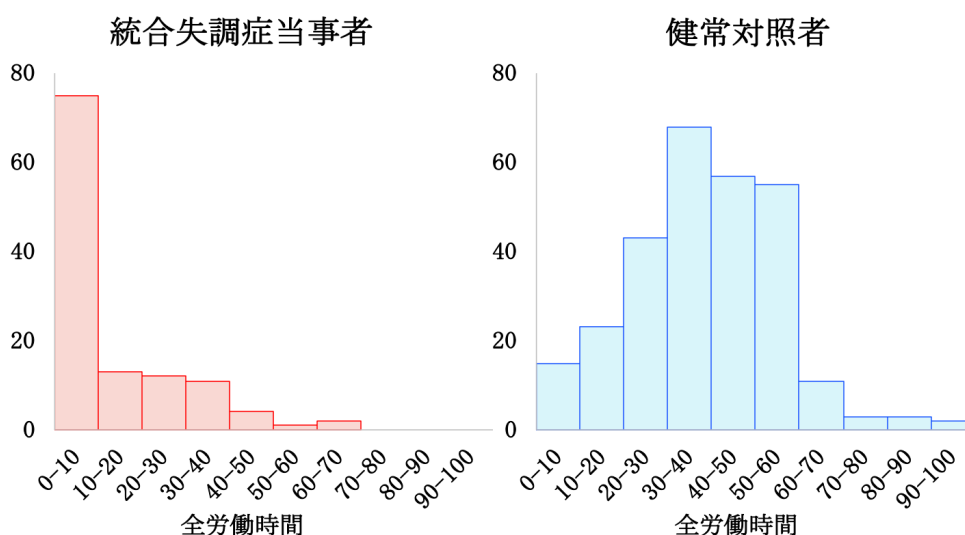


図 21. 全労働時間の分布 (研究 2)

表 13. 眼球運動指標の群間比較 (研究 2)

	統合失調症当事者		健常対照者		t検定		ANCOVA	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	t値	p値	F <sub>(1,387)</sub> 値	p値
眼球運動スコア	-0.93	1.14	0.41	1.01	-	-	113.9	<u>1.76×10<sup>-23</sup></u> **
スキャンパス長	80.7	27.8	111.9	28.6	10.0	<u>2.91×10<sup>-21</sup></u> **	82.7	<u>5.09×10<sup>-18</sup></u> **
水平位置ゲイン	0.98	0.05	1.01	0.04	5.9	<u>8.73×10<sup>-9</sup></u> **	27.8	<u>2.21×10<sup>-7</sup></u> **
注視持続時間	1561	1214	2324	1475	5.4	<u>1.80×10<sup>-7</sup></u> **	22.0	<u>3.78×10<sup>-6</sup></u> **

太字下線とアスタリスク2つはボンフェローニ補正の閾値 (p<0.05/4) で有意を示す。ANCOVAでは年齢、性別、教育年数、推定IQを共変量とした。

表 14. 社会機能指標の群間比較 (研究 2)

	統合失調症当事者		健常対照者		t検定		ANCOVA	
	平均	標準偏差	平均	標準偏差	t値	p値	F <sub>(1,387)</sub> 値	p値
全労働時間 (時間/週)	12.1	16.4	40.0	16.8	15.2	<u>1.47×10<sup>-41</sup></u> *	197.6	<u>1.48×10<sup>-36</sup></u> *

太字下線とアスタリスク1つはp<0.05で有意を示す。ANCOVAでは年齢、性別、教育年数、推定IQを共変量とした。

#### 3.2.4. 眼球運動指標と社会機能指標の相関

研究 2 のデータにおける眼球運動指標と全労働時間の相関解析の結果を表 15 に示した。統合失調症群における眼球運動スコアと全労働時間の間でのみ弱い相関関係を認めた ( $R=0.19$ ,  $p=3.47 \times 10^{-2}$ )。このデータセットでは、眼球運動スコアと全労働時間の相関に群間の差は認められなかった ( $z=1.2$ ,  $p=2.24 \times 10^{-1}$ )。散布図を図 22 に示した。

研究 1 と同様に全労働時間 0 時間／週の参加者を除いて相関を検討した結果、統合失調症群で正相関 ( $R=0.27$ ,  $p=1.47 \times 10^{-2}$ ) を認め、健常対照群では相関関係は認めなかった ( $R=0.06$ ,  $p=3.32 \times 10^{-1}$ )。

表 15. 眼球運動指標と全労働時間の相関（研究 2）

	統合失調症当事者		健常対照者		相関の群間差	
	相関係数	p値	相関係数	p値	z値	p値
眼球運動スコア	0.19	<u><math>3.47 \times 10^{-2}</math></u> *	0.06	$2.99 \times 10^{-1}$	1.2	$2.24 \times 10^{-1}$
スキャンパス長	0.15	$1.13 \times 10^{-1}$	0.01	$8.12 \times 10^{-1}$	1.2	$2.29 \times 10^{-1}$
水平位置ゲイン	0.15	$9.72 \times 10^{-2}$	0.04	$4.84 \times 10^{-1}$	1.0	$3.10 \times 10^{-1}$
注視持続時間	0.05	$6.27 \times 10^{-1}$	0.08	$1.65 \times 10^{-1}$	-0.3	$7.30 \times 10^{-1}$

太字下線とアスタリスクは $p < 0.05$ で有意を示す。



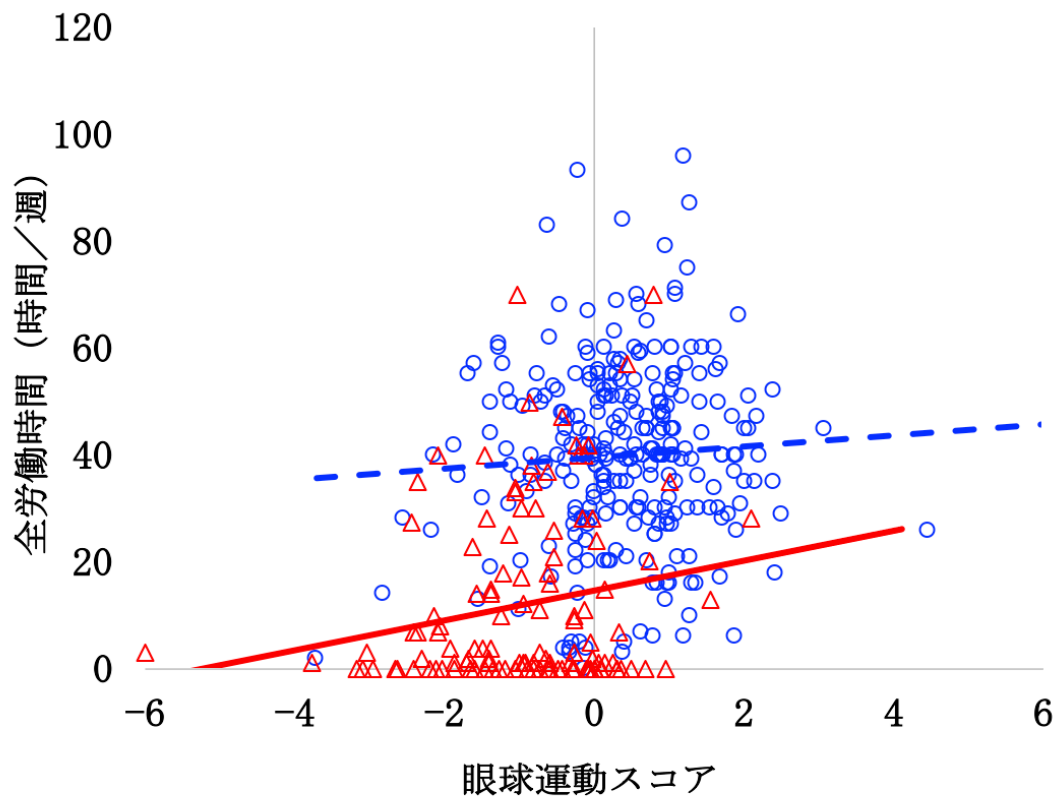


図 22. 眼球運動スコアと全労働時間の関連性 (研究 2)

赤の三角は統合失調症当事者、青の丸は健常対照者を示す。各参加者群内で有意な相関を認めた場合は、実線で示している。

## 4. 考察

### 4.1. 結果のまとめ

本研究では、統合失調症における眼球運動と認知機能や社会機能の関連について検討した。統合失調症群では、眼球運動スコアと行列推理の正相関を認め、フリービューイング課題中の視線の総移動距離にあたるスキャンパス長と4つの認知機能指標（知覚統合・行列推理・処理速度・符号）との正相関を認めた。健常対照群では、眼球運動スコアと処理速度の正相関を認めた。このうち、眼球運動スコア・スキャンパス長と行列推理の相関の強さに関してのみ、群間差がみられ、有意に統合失調症群で強かった。これらは精神症状や薬剤などの交絡因子の影響を考慮しても有意な関連性であった。また、統合失調症群において、眼球運動スコアと社会機能指標である全労働時間の正相関を認めた。弱い相関であったが、この結果は多施設共同研究の結果（研究2）でも再現された。さらに、統合失調症群において、眼球運動スコアと全労働時間の関連に対する認知機能の媒介効果を調べた結果、知覚統合のみが有効な媒介効果をもつことが示された。

## 4.2. 眼球運動と認知機能の関連

本研究で眼球運動指標と相関を認めた認知機能指標は知覚統合、行列推理、処理速度、符号の4つのみであった。これらはいずれも、視覚認知を要する認知機能指標であった。

眼球運動スコアに関して、統合失調症群では行列推理との正相関を、健常対照群では処理速度との正相関を認めたが、有意な群間差を認めたのは統合失調症群における眼球運動スコアと行列推理の相関のみであった。眼球運動スコアは、水平位置ゲイン、注視持続時間、スキャンパス長から構成される統合失調症でみられる眼球運動特徴の代表値である。本研究では、水平位置ゲインや注視持続時間と有意に相関する認知機能指標は認められなかったが、スキャンパス長といくつかの指標の間に有意な相関を認めた。眼球運動スコア作成において、最も重みが大い指標はスキャンパス長であり、眼球運動スコアでみられた行列推理や処理速度との相関は、スキャンパス長とこれら認知機能指標との相関を特に反映したものと考えられる。

眼球運動スコアを構成する3つの眼球運動指標のうち、統合失調症群でスキャンパス長と認知機能指標との相関が目立った。スキャンパス長は視覚探索の広さを表す探索眼球運動の指標である。短いスキャンパス長は、少ない注視数やサッケード数を意味しており、視覚探索の範囲が制限されていることを表す。そ

のため、短いスキャンパス長を示す参加者では課題遂行に必要な情報を十分に収集できていない可能性がある。

スキャンパス長と符号の正相関は統合失調症群でのみ有意であったが、健常対照群に比して有意に強い相関ではなかった。処理速度を測る指標である符号の低下は、統合失調症でみられる代表的な認知機能障害の一つとして知られ[23]、本研究でも、認知機能指標として群間差が最も大きいものであった。しかし、眼球運動との関連性に群間差はみられないため、統合失調症群でみられた符号の得点低下には、探索眼球運動以外の要素（例えば、視覚運動協調や空間記憶）も影響していることが考えられる[117]。

本研究の主要な結果は統合失調症群で認めたスキャンパス長と行列推理や知覚統合の関連性であった。行列推理は、視覚情報処理と演繹的推論を測る Raven' s Progressive Matrices 課題を元に作成された WAIS-III の検査課題である[118]。行列推理とともに知覚統合の群指数を構成する積木模様と絵画完成とスキャンパス長の相関は本研究では認められなかった。しかし、先行研究では、統合失調症において積木模様[119]や絵画完成[101]と探索眼球運動の関連が示唆されており、知覚統合と探索眼球運動には強い関連があると考えられる。知覚統合は、視覚情報を収集し、それらを相互に関連付ける視覚認知の一つであり、統合失調症でよくみられる認知機能障害の一つである[25, 41, 120]。また、知覚

統合は、統合失調症の社会認知との関連が示されている[121, 122]。Green ら[42]も視覚認知から社会認知を介して社会機能へ至るパスモデルを報告しており、統合失調症の社会生活における視覚系の重要性について改めて確認できた。

#### 4.3. 探索眼球運動と社会機能の関連

これまで、眼球運動指標と全労働時間などの社会機能指標との関連性を直接検討した報告はない。本研究の結果で、統合失調症群で認めた眼球運動スコアと全労働時間の相関関係は弱かったものの、独立した 2 つのデータセットで確認することができたため、意義があるものと考えた。統合失調症において、眼球運動と社会認知の関連性について検討した報告は散見される。表情認知課題ではスキャンパス長が短くなることが知られている[123, 124]ほか、社会的な場面において必要な推論や共感と探索眼球運動の関連を認めた報告もある[103, 125]。

#### 4.4. 統合失調症における眼球運動の認知社会的意義

統合失調症では、視覚入力のボトムアップ成分に従う視覚認知課題よりも、トップダウンの視覚情報処理を動員する必要がある視覚認知課題の方が遂行が難しくなるという特徴がある[126]。知覚統合の課題は、視覚認知課題の中でも、トップダウン成分がしめる割合が大きいことが知られている[41, 127, 128]。

眼球運動は、視覚探索における「戦略」などのトップダウンの視覚情報処理の出力として考えることができる。視覚探索において、広く視野を探索する「ambient mode」戦略と狭い範囲を集中して探索する「focal mode」戦略が存在することが知られている[129, 130]。統合失調症では、視覚探索において focal mode の戦略を用いることが多く、それが結果としてスキャンパス長の短縮につながるという報告がある[75]。また、統合失調症では、課題によらず、同じような視覚探索戦略を行ってしまう傾向があると言われている[102, 131]。そのため、スキャンパス長が長い統合失調症当事者では、何らかの形でトップダウンの情報処理を強化することによって、focal mode の戦略からより効率的な視覚探索戦略へ切り替えることができしており、これがトップダウンの視覚情報処理を要する知覚統合のような視覚認知課題を遂行するため有利に働いている可能性がある。

さらに、本研究で得られた媒介分析の結果と合わせ、統合失調症において、このような効率的な眼球運動が、トップダウンの情報処理を要する視覚認知機能介して、良好な社会機能と関連すると考えられる。

探索眼球運動など一部の眼球運動は、成長とともに変化することが知られており[132]、また、強化学習によって効率が改善するとの報告も存在する[133]。これは、眼球運動の背景にある視覚情報処理をトップダウン的に強化させるこ

とができる可能性を示しており、例えば、眼球運動の「トレーニング」などが統合失調症の視覚認知に良好な効果をもたらすかもしれない。

探索眼球運動データを用いた視覚探索の数理モデル作成においても、トップダウンの情報処理をどのように規定するかが重要な要素になると言われている [66, 67, 134]。統合失調症当事者ごとに眼球運動を測定し、視覚探索モデル作成することで、視覚認知やその先の社会機能につながる個別化された、「眼球運動トレーニングプログラム」開発などが将来的な展望として考えられる。

#### 4.5. 本研究の限界

本研究にはいくつかの限界が存在する。まず、本研究は横断研究であり、眼球運動が認知機能や社会機能にどのように影響を与えていくかについてはさらに縦断研究などでの検討が必要である。参加者リクルートはすべて大学病院で行われており、民間病院やクリニックなどにくらべて偏った当事者層の結果を見ている可能性がある。また、本研究では、統合失調症当事者と健常対照者のみで比較を行っており、所見の疾患特異性については検討を続けてゆく必要がある。WAIS-III の認知機能指標としての限界も考えられる。WAIS-III は網羅的に認知機能を捉えるために有用ではあるが、WAIS-III の項目のみで十分に影響を検討

できない空間記憶や意欲などの要素が存在し[135, 136]、これらが本研究の結果に  
関与している可能性はある。また、抗精神病薬などの薬物の影響は否定できな  
い。眼球運動に対する薬剤の影響にはまだ賛否がある[98, 137, 138]。本研究では、  
行列推理に対する眼球運動スコアやスキャンパス長の影響は、現在内服中の抗  
精神病薬内服量の影響よりも大きいことが示された。しかし、抗精神病薬の累積  
使用の影響、錐体外路症状の影響、抗コリン薬の影響など[97]、これまでも眼  
球運動との関連が指摘されている要素については、今回のデータでは検討でき  
ない。



## 5. 結語

本研究では、統合失調症の眼球運動と認知機能、社会機能の関連性について検討した報告である。統合失調症当事者で、眼球運動スコアやそれを構成する指標の1つであるスキャンパス長が WAIS-III で測定される知覚統合の指標である行列推理と正の相関関係を認めた。これらの相関関係は健常対照者より有意に強く、精神症状や内服抗精神病薬量などの交絡因子とは独立したものであった。また、統合失調症当事者では眼球運動スコアと全労働時間で表される社会機能が相関することも 2 つの独立したデータセットで確認された。さらに、この関係性は知覚統合によって媒介されていることが示された。本研究の結果から、統合失調症において広い範囲の視覚探索などの効率的な眼球運動は、視覚情報の収集と相互関連付けにかかわる知覚統合の機能を介して、良好な社会機能につながっている可能性が示唆された。

## 6. 参考文献

1. Tandon, R.; Keshavan, M. S. M.; Nasrallah, H. H. a Schizophrenia,“just the facts”: What we know in 2008: Part 1: Overview. *Schizophr. Res.* **2008**, *100*, 4–19, doi:10.1016/j.schres.2008.01.022.
2. Owen, M. J.; Sawa, A.; Mortensen, P. B. Schizophrenia. *Lancet* **2016**, *388*, 86–97, doi:10.1016/S0140-6736(15)01121-6.
3. Caqueo-Úrizar, A.; Gutiérrez-Maldonado, J.; Miranda-Castillo, C. Quality of life in caregivers of patients with schizophrenia: A literature review. *Health Qual. Life Outcomes* 2009.
4. Salomon, J. A.; Vos, T.; Hogan, D. R.; Gagnon, M.; Naghavi, M.; Mokdad, A.; Begum, N.; Shah, R.; Karyana, M.; Kosen, S.; Farje, M. R.; Moncada, G.; Dutta, A.; Sazawal, S.; Dyer, A.; Seiler, J.; Aboyans, V.; Baker, L.; Baxter, A.; Benjamin, E. J.; Bhalla, K.; Abdulhak, A. Bin; Blyth, F.; Bourne, R.; Braithwaite, T.; Brooks, P.; Brugha, T. S.; Bryan-Hancock, C.; Buchbinder, R.; Burney, P.; Calabria, B.; Chen, H.; Chugh, S. S.; Cooley, R.; Criqui, M. H.; Cross, M.; Dabhadkar, K. C.; Dahodwala, N.; Davis, A.; Degenhardt, L.; Díaz-Torné, C.; Dorsey, E. R.; Driscoll, T.; Edmond, K.; Elbaz, A.; Ezzati, M.; Feigin, V.; Ferri, C. P.; Flaxman, A. D.; Flood, L.; Fransen, M.; Fuse, K.; Gabbe, B. J.; Gillum, R. F.; Haagsma, J.; Harrison, J. E.; Havmoeller, R.; Hay, R. J.; Hel-Baqui, A.; Hoek, H. W.; Hoffman, H.; Hogeland, E.; Hoy, D.; Jarvis, D.; Karthikeyan, G.; Knowlton, L. M.; Lathlean, T.; Leasher, J. L.; Lim, S. S.; Lipshultz, S. E.; Lopez, A. D.; Lozano, R.; Lyons, R.; Malekzadeh, R.; Marcenes, W.; March, L.; Margolis, D. J.; McGill, N.; McGrath, J.; Mensah, G. A.; Meyer, A. C.; Michaud, C.; Moran, A.; Mori, R.; Murdoch, M. E.; Naldi, L.; Newton, C. R.; Norman, R.; Omer, S. B.; Osborne, R.; Pearce, N.; Perez-Ruiz, F.; Perico, N.; Pesudovs, K.; Phillips, D.; Pourmalek, F.; Prince, M.; Rehm, J. T.; Remuzzi, G.; Richardson, K.; Room, R.; Saha, S.; Sampson, U.; Sanchez-Riera, L.; Segui-Gomez, M.; Shahraz, S.; Shibuya, K.; Singh, D.; Sliwa, K.; Smith, E.; Soerjomataram, I.; Steiner, T.; Stolk, W. A.; Stovner, L. J.; Sudfeld, C.; Taylor, H. R.; Tleyjeh, I. M.; Van Der Werf, M. J.; Watson, W. L.; Weatherall, D. J.; Weintraub, R.; Weisskopf, M. G.; Whiteford, H.; Wilkinson, J. D.; Woolf, A. D.; Zheng, Z. J.; Murray, C. J. L. L. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: Disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* **2012**, *380*, 2129–2143, doi:10.1016/S0140-6736(12)61680-8.
5. Charlson, F. J.; Ferrari, A. J.; Santomauro, D. F.; Diminic, S.;

Stockings, E.; Scott, J. G.; McGrath, J. J.; Whiteford, H. A. Global Epidemiology and Burden of Schizophrenia: Findings From the Global Burden of Disease Study 2016. *Schizophr. Bull.* **2018**, *44*, 1195–1203, doi:10.1093/schbul/sby058.

6. Chong, H. Y.; Teoh, S. L.; Wu, D. B. C.; Kotirum, S.; Chiou, C. F.; Chaiyakunapruk, N. Global economic burden of schizophrenia: A systematic review. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2016**, *12*, 357–373, doi:10.2147/NDT.S96649.

7. Sado, M.; Inagaki, A.; Koreki, A.; Knapp, M.; Kissane, L. A.; Mimura, M.; Yoshimura, K. The cost of schizophrenia in Japan. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **2013**, *9*, 787–798, doi:10.2147/NDT.S41632.

8. Millan, M. J.; Andrieux, A.; Bartzokis, G.; Cadenhead, K.; Dazzan, P.; Fusar-Poli, P.; Gallinat, J.; Giedd, J.; Grayson, D. R.; Heinrichs, M.; Kahn, R.; Krebs, M. O.; Leboyer, M.; Lewis, D.; Marin, O.; Marin, P.; Meyer-Lindenberg, A.; McGorry, P.; McGuire, P.; Owen, M. J.; Patterson, P.; Sawa, A.; Spedding, M.; Uhlhaas, P.; Vaccarino, F.; Wahlestedt, C.; Weinberger, D. Altering the course of schizophrenia: Progress and perspectives. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2016**, *15*, 485–515, doi:10.1038/nrd.2016.28.

9. Gaebel, W.; Zielasek, J. Schizophrenia in 2020: Trends in diagnosis and therapy. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **2015**, *69*, 661–673, doi:10.1111/pcn.12322.

10. National Institute of Health and Clinical Excellence Psychosis and schizophrenia in adults. *NICE Guidel. treatment Manag.* **2014**, 1–684, doi:10.1002/14651858.CD010823.pub2.Copyright.

11. Bhugra, D.; Tasman, A.; Pathare, S.; Priebe, S.; Smith, S.; Torous, J.; Arbuckle, M. R.; Langford, A.; Alarcón, R. D.; Chiu, H. F. K.; First, M. B.; Kay, J.; Sunkel, C.; Thapar, A.; Udomratn, P.; Baingana, F. K.; Kestel, D.; Ng, R. M. K.; Patel, A.; Picker, L. De; McKenzie, K. J.; Moussaoui, D.; Muijen, M.; Bartlett, P.; Davison, S.; Exworthy, T.; Loza, N.; Rose, D.; Torales, J.; Brown, M.; Christensen, H.; Firth, J.; Keshavan, M.; Li, A.; Onnela, J.-P.; Wykes, T.; Elkholy, H.; Kalra, G.; Lovett, K. F.; Travis, M. J.; Ventriglio, A. The WPA-Lancet Psychiatry Commission on the Future of Psychiatry. *The Lancet Psychiatry* **2017**, *4*, 775–818, doi:10.1016/S2215-0366(17)30333-4.

12. Galderisi, S.; Rucci, P.; Kirkpatrick, B.; Mucci, A.; Gibertoni, D.; Rocca, P.; Rossi, A.; Bertolino, A.; Strauss, G. P.; Aguglia, E.; Bellomo, A.; Murri, M. B.; Bucci, P.; Carpiniello, B.; Comparelli, A.; Cuomo, A.; De Berardis, D.; Dell’Osso, L.; Di Fabio, F.; Gelao, B.; Marchesi, C.; Monteleone, P.; Montemagni, C.; Orsenigo, G.; Pacitti, F.; Roncone, R.; Santonastaso, P.;

Siracusano, A.; Vignapiano, A.; Vita, A.; Zeppegno, P.; Maj, M.; Dell'Osso, L.; Di Fabio, F.; Gelao, B.; Marchesi, C.; Monteleone, P.; Montemagni, C.; Orsenigo, G.; Pacitti, F.; Roncone, R.; Santonastaso, P.; Siracusano, A.; Vignapiano, A.; Vita, A.; Zeppegno, P.; Maj, M. Interplay among psychopathologic variables, personal resources, context-related factors, and real-life functioning in individuals with schizophrenia a network analysis. *JAMA Psychiatry* **2018**, *75*, 396–404, doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.4607.

13. Ripke, S.; Neale, B. M.; Corvin, A.; Walters, J. T. R. R.; Farh, K.-H. H.; Holmans, P. a.; Lee, P.; Bulik-Sullivan, B.; Collier, D. a.; Huang, H.; Pers, T. H.; Agartz, I.; Agerbo, E.; Albus, M.; Alexander, M.; Amin, F.; Bacanu, S. A.; Begemann, M.; Belliveau, R. A.; Bene, J.; Bergen, S. E.; Bevilacqua, E.; Bigdeli, T. B.; Black, D. W.; Bruggeman, R.; Buccola, N. G.; Buckner, R. L.; Byerley, W.; Cahn, W.; Cai, G.; Champion, D.; Cantor, R. M.; Carr, V. J.; Carrera, N.; Catts, S. V.; Chambert, K. D.; Chan, R. C. K. K.; Chen, R. Y. L. L.; Chen, E. Y. H. H.; Cheng, W.; Cheung, E. F. C. C.; Chong, S. A.; Cloninger, C. R.; Cohen, D.; Cohen, N.; Cormican, P.; Craddock, N.; Crowley, J. J.; Curtis, D.; Davidson, M.; Davis, K. L.; Degenhardt, F.; Del Favero, J.; Demontis, D.; Dikeos, D.; Dinan, T.; Djurovic, S.; Donohoe, G.; Drapeau, E.; Duan, J.; Dudbridge, F.; Durmishi, N.; Eichhammer, P.; Eriksson, J.; Escott-Price, V.; Essioux, L.; Fanous, A. H.; Farrell, M. S.; Frank, J.; Franke, L.; Freedman, R.; Freimer, N. B.; Friedl, M.; Friedman, J. I.; Fromer, M.; Genovese, G.; Georgieva, L.; Giegling, I.; Giusti-Rodríguez, P.; Godard, S.; Goldstein, J. I.; Golimbet, V.; Gopal, S.; Gratten, J.; de Haan, L.; Hammer, C.; Hamshere, M. L.; Hansen, M.; Hansen, T.; Haroutunian, V.; Hartmann, A. M.; Henskens, F. a.; Herms, S.; Hirschhorn, J. N.; Hoffmann, P.; Hofman, A.; Hollegaard, M. V.; Hougaard, D. M.; Ikeda, M.; Joa, I.; Julià, A.; Kahn, R. S.; Kalaydjieva, L.; Karachanak-Yankova, S.; Karjalainen, J.; Kavanagh, D.; Keller, M. C.; Kennedy, J. L.; Khrunin, A.; Kim, Y.; Klovins, J.; Knowles, J. a.; Konte, B.; Kucinskas, V.; Kucinskiene, Z. A.; Kuzelova-Ptackova, H.; Kähler, A. K.; Laurent, C.; Keong, J. L. C.; Lee, S. H.; Legge, S. E.; Lerer, B.; Li, M.; Li, T.; Liang, K.-Y. Y.; Lieberman, J.; Limborska, S.; Loughland, C. M.; Lubinski, J.; Lönngqvist, J.; Macek, M.; Magnusson, P. K. E. E.; Maher, B. S.; Maier, W.; Mallet, J.; Marsal, S.; Mattheisen, M.; Mattingsdal, M.; McCarley, R. W.; McDonald, C.; McIntosh, A. M.; Meier, S.; Meijer, C. J.; Meleg, B.; Melle, I.; Meshulam-Gately, R. I.; Metspalu, A.; Michie, P. T.; Milani, L.; Milanova, V.; Mokrab, Y.; Morris, D. W.; Mors, O.; Murphy, K. C.; Murray, R. M.; Myin-Germeys, I.; Müller-Myhsok, B.; Nelis, M.; Nenadic, I.; Nertney, D. a.; Nestadt, G.; Nicodemus, K. K.; Nikitina-Zake, L.; Nisenbaum, L.;

Nordin, A.; O'Callaghan, E.; O'Dushlaine, C.; O'Neill, F. A.; Oh, S.-Y. Y.;  
Olincy, A.; Olsen, L.; Van Os, J.; Pantelis, C.; Papadimitriou, G. N.; Papiol, S.;  
Parkhomenko, E.; Pato, M. T.; Paunio, T.; Pejovic-Milovancevic, M.; Perkins, D.  
O.; Pietiläinen, O.; Pimm, J.; Pocklington, A. J.; Powell, J.; Price, A.; Pulver, A.  
E.; Purcell, S. M.; Queded, D.; Rasmussen, H. B.; Reichenberg, A.; Reimers, M.  
A.; Richards, A. L.; Roffman, J. L.; Roussos, P.; Ruderfer, D. M.; Salomaa, V.;  
Sanders, A. R.; Schall, U.; Schubert, C. R.; Schulze, T. G.; Schwab, S. G.;  
Scolnick, E. M.; Scott, R. J.; Seidman, L. J.; Shi, J.; Sigurdsson, E.; Silagadze,  
T.; Silverman, J. M.; Sim, K.; Slominsky, P.; Smoller, J. W.; So, H.-C. C.;  
Spencer, C. a. C. A.; Stahl, E. a.; Stefansson, H.; Steinberg, S.; Stogmann, E.;  
Straub, R. E.; Strengman, E.; Strohmaier, J.; Stroup, T. S.; Subramaniam, M.;  
Suvisaari, J.; Svrakic, D. M.; Szatkiewicz, J. P.; Söderman, E.; Thirumalai, S.;  
Toncheva, D.; Tosato, S.; Veijola, J.; Waddington, J.; Walsh, D.; Wang, D.;  
Wang, Q.; Webb, B. T.; Weiser, M.; Wildenauer, D. B.; Williams, N. M.;  
Williams, S.; Witt, S. H.; Wolen, A. R.; Wong, E. H. M. M.; Wormley, B. K.; Xi,  
H. S.; Zai, C. C.; Zheng, X.; Zimprich, F.; Wray, N. R.; Stefansson, K.; Visscher,  
P. M.; Adolfsson, R.; Andreassen, O. A.; Blackwood, D. H. R. R.; Bramon, E.;  
Buxbaum, J. D.; Børghlum, A. D.; Cichon, S.; Darvasi, A.; Domenici, E.;  
Ehrenreich, H.; Esko, T.; Gejman, P. V.; Gill, M.; Gurling, H.; Hultman, C. M.;  
Iwata, N.; Jablensky, A. V.; Jönsson, E. G.; Kendler, K. S.; Kirov, G.; Knight, J.;  
Lencz, T.; Levinson, D. F.; Li, Q. S.; Liu, J.; Malhotra, A. K.; McCarroll, S. A.;  
McQuillin, A.; Moran, J. L.; Mortensen, P. B.; Mowry, B. J.; Nöthen, M. M.;  
Ophoff, R. a.; Owen, M. J.; Palotie, A.; Pato, C. N.; Petryshen, T. L.; Posthuma,  
D.; Rietschel, M.; Riley, B. P.; Rujescu, D.; Sham, P. C.; Sklar, P.; St Clair, D.;  
Weinberger, D. R.; Wendland, J. R.; Werge, T.; Daly, M. J.; Sullivan, P. F.;  
O'Donovan, M. C.; Belliveau Jr, R. a.; Bene, J.; Bergen, S. E.; Bevilacqua, E.;  
Bigdeli, T. B.; Black, D. W.; Bruggeman, R.; Buccola, N. G.; Buckner, R. L.;  
Byerley, W.; Cahn, W.; Cai, G.; Campion, D.; Cantor, R. M.; Carr, V. J.; Carrera,  
N.; Catts, S. V.; Chambert, K. D.; Chan, R. C. K. K.; Chen, R. Y. L. L.; Chen, E.  
Y. H. H.; Cheng, W.; Cheung, E. F. C. C.; Ann Chong, S.; Robert Cloninger, C.;  
Cohen, D.; Cohen, N.; Cormican, P.; Craddock, N.; Crowley, J. J.; Curtis, D.;  
Davidson, M.; Davis, K. L.; Degenhardt, F.; Del Favero, J.; Demontis, D.;  
Dikeos, D.; Dinan, T.; Djurovic, S.; Donohoe, G.; Drapeau, E.; Duan, J.;  
Dudbridge, F.; Durmishi, N.; Eichhammer, P.; Eriksson, J.; Escott-Price, V.;  
Essioux, L.; Fanous, A. H.; Farrell, M. S.; Frank, J.; Franke, L.; Freedman, R.;  
Freimer, N. B.; Friedl, M.; Friedman, J. I.; Fromer, M.; Genovese, G.; Georgieva,  
L.; Giegling, I.; Giusti-Rodríguez, P.; Godard, S.; Goldstein, J. I.; Golimbet, V.;

Gopal, S.; Gratten, J.; de Haan, L.; Hammer, C.; Hamshere, M. L.; Hansen, M.; Hansen, T.; Haroutunian, V.; Hartmann, A. M.; Henskens, F. a.; Herms, S.; Hirschhorn, J. N.; Hoffmann, P.; Hofman, A.; Hollegaard, M. V.; Hougaard, D. M.; Ikeda, M.; Joa, I.; Julià, A.; Kahn, R. S.; Kalaydjieva, L.; Karachanak-Yankova, S.; Karjalainen, J.; Kavanagh, D.; Keller, M. C.; Kennedy, J. L.; Khrunin, A.; Kim, Y.; Klovins, J.; Knowles, J. a.; Konte, B.; Kucinskas, V.; Ausrele Kucinskiene, Z.; Kuzelova-Ptackova, H.; Kähler, A. K.; Laurent, C.; Lee Chee Keong, J.; Hong Lee, S.; Legge, S. E.; Lerer, B.; Li, M.; Li, T.; Liang, K.-Y. Y.; Lieberman, J.; Limborska, S.; Loughland, C. M.; Lubinski, J.; Lönnqvist, J.; Macek Jr, M.; Magnusson, P. K. E. E.; Maher, B. S.; Maier, W.; Mallet, J.; Marsal, S.; Mattheisen, M.; Mattingsdal, M.; McCarley, R. W.; McDonald, C.; McIntosh, A. M.; Meier, S.; Meijer, C. J.; Melegh, B.; Melle, I.; Meshulam-Gately, R. I.; Metspalu, A.; Michie, P. T.; Milani, L.; Milanova, V.; Mokrab, Y.; Morris, D. W.; Mors, O.; Murphy, K. C.; Murray, R. M.; Myin-Germeys, I.; Müller-Myhsok, B.; Nelis, M.; Nenadic, I.; Nertney, D. a.; Nestadt, G.; Nicodemus, K. K.; Nikitina-Zake, L.; Nisenbaum, L.; Nordin, A.; O'Callaghan, E.; O'Dushlaine, C.; O'Neill, F. A.; Oh, S.-Y. Y.; Olincy, A.; Olsen, L.; Van Os, J.; Endophenotypes International Consortium, P.; Pantelis, C.; Papadimitriou, G. N.; Papiol, S.; Parkhomenko, E.; Pato, M. T.; Paunio, T.; Pejovic-Milovancevic, M.; Perkins, D. O.; Pietiläinen, O.; Pimm, J.; Pocklington, A. J.; Powell, J.; Price, A.; Pulver, A. E.; Purcell, S. M.; Quedsted, D.; Rasmussen, H. B.; Reichenberg, A.; Reimers, M. A.; Richards, A. L.; Roffman, J. L.; Roussos, P.; Ruderfer, D. M.; Salomaa, V.; Sanders, A. R.; Schall, U.; Schubert, C. R.; Schulze, T. G.; Schwab, S. G.; Scolnick, E. M.; Scott, R. J.; Seidman, L. J.; Shi, J.; Sigurdsson, E.; Silagadze, T.; Silverman, J. M.; Sim, K.; Slominsky, P.; Smoller, J. W.; So, H.-C. C.; Spencer, C. a. C. A.; Stahl, E. a.; Stefansson, H.; Steinberg, S.; Stogmann, E.; Straub, R. E.; Strengman, E.; Strohmaier, J.; Scott Stroup, T.; Subramaniam, M.; Suvisaari, J.; Svrakic, D. M.; Szatkiewicz, J. P.; Söderman, E.; Thirumalai, S.; Toncheva, D.; Tosato, S.; Veijola, J.; Waddington, J.; Walsh, D.; Wang, D.; Wang, Q.; Webb, B. T.; Weiser, M.; Wildenauer, D. B.; Williams, N. M.; Williams, S.; Witt, S. H.; Wolen, A. R.; Wong, E. H. M. M.; Wormley, B. K.; Simon Xi, H.; Zai, C. C.; Zheng, X.; Zimprich, F.; Wray, N. R.; Stefansson, K.; Visscher, P. M.; Trust Case-Control Consortium, W.; Adolfsson, R.; Andreassen, O. A.; Blackwood, D. H. R. R.; Bramon, E.; Buxbaum, J. D.; Børglum, A. D.; Cichon, S.; Darvasi, A.; Domenici, E.; Ehrenreich, H.; Esko, T.; Gejman, P. V.; Gill, M.; Gurling, H.; Hultman, C. M.; Iwata, N.; Jablensky, A. V.; Jönsson, E. G.; Kendler, K. S.; Kirov, G.; Knight, J.; Lencz, T.; Levinson, D.

F.; Li, Q. S.; Liu, J.; Malhotra, A. K.; McCarroll, S. A.; McQuillin, A.; Moran, J. L.; Mortensen, P. B.; Mowry, B. J.; Nöthen, M. M.; Ophoff, R. a.; Owen, M. J.; Palotie, A.; Pato, C. N.; Petryshen, T. L.; Posthuma, D.; Rietschel, M.; Riley, B. P.; Rujescu, D.; Sham, P. C.; Sklar, P.; St Clair, D.; Weinberger, D. R.; Wendland, J. R.; Werge, T.; Daly, M. J.; Sullivan, P. F.; O'Donovan, M. C. Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* **2014**, *511*, 421–427, doi:10.1038/nature13595.

14. Fusar-Poli, P. Predicting Psychosis. *Arch. Gen. Psychiatry* **2012**, *69*, 220, doi:10.1001/archgenpsychiatry.2011.1472.

15. Radua, J.; Ramella-Cravaro, V.; Ioannidis, J. P. A.; Reichenberg, A.; Phiphophthasane, N.; Amir, T.; Yenn Thoo, H.; Oliver, D.; Davies, C.; Morgan, C.; McGuire, P.; Murray, R. M.; Fusar-Poli, P. What causes psychosis? An umbrella review of risk and protective factors. *World Psychiatry* **2018**, *17*, 49–66, doi:10.1002/wps.20490.

16. van Erp, T. G.; Walton, E.; Hibar, D. P.; Schmaal, L.; Jiang, W.; Glahn, D. C.; Pearlson, G. D.; Yao, N.; Fukunaga, M.; Hashimoto, R.; Okada, N.; Yamamori, H.; Bustillo, J. R.; Clark, V. P.; Agartz, I.; Mueller, B. A.; Cahn, W.; de Zwarte, S. M.; Hulshoff Pol, H. E.; Kahn, R. S.; Ophoff, R. A.; van Haren, N. E.; Andreassen, O. A.; Dale, A. M.; Doan, N. T.; Gurholt, T. P.; Hartberg, C. B.; Haukvik, U. K.; Jørgensen, K. N.; Lagerberg, T. V.; Melle, I.; Westlye, L. T.; Gruber, O.; Kraemer, B.; Richter, A.; Zilles, D.; Calhoun, V. D.; Crespo-Facorro, B.; Roiz-Santiañez, R.; Tordesillas-Gutiérrez, D.; Loughland, C.; Carr, V. J.; Catts, S.; Croypley, V. L.; Fullerton, J. M.; Green, M. J.; Henskens, F. A.; Jablensky, A.; Lenroot, R. K.; Mowry, B. J.; Michie, P. T.; Pantelis, C.; Quidé, Y.; Schall, U.; Scott, R. J.; Cairns, M. J.; Seal, M.; Tooney, P. A.; Rasser, P. E.; Cooper, G.; Shannon Weickert, C.; Weickert, T. W.; Morris, D. W.; Hong, E.; Kochunov, P.; Beard, L. M.; Gur, R. E.; Gur, R. C.; Satterthwaite, T. D.; Wolf, D. H.; Belger, A.; Brown, G. G.; Ford, J. M.; Macciardi, F.; Mathalon, D. H.; O'Leary, D. S.; Potkin, S. G.; Preda, A.; Voyvodic, J.; Lim, K. O.; McEwen, S.; Yang, F.; Tan, Y.; Tan, S.; Wang, Z.; Fan, F.; Chen, J.; Xiang, H.; Tang, S.; Guo, H.; Wan, P.; Wei, D.; Bockholt, H. J.; Ehrlich, S.; Wolthuisen, R. P.; King, M. D.; Shoemaker, J. M.; Sponheim, S. R.; De Haan, L.; Koenders, L.; Machielsen, M. W.; van Amelsvoort, T.; Veltman, D. J.; Assogna, F.; Banaj, N.; de Rossi, P.; Iorio, M.; Piras, F.; Spalletta, G.; McKenna, P. J.; Pomarol-Clotet, E.; Salvador, R.; Corvin, A.; Donohoe, G.; Kelly, S.; Whelan, C. D.; Dickie, E. W.; Rotenberg, D.; Voineskos, A. N.; Ciufolini, S.; Radua, J.; Dazzan, P.; Murray, R.; Reis Marques, T.; Simmons, A.; Borgwardt, S.; Egloff, L.; Harrisberger, F.; Riecher-

Rössler, A.; Smieskova, R.; Alpert, K. I.; Wang, L.; Jönsson, E. G.; Koops, S.; Sommer, I. E.; Bertolino, A.; Bonvino, A.; Di Giorgio, A.; Neilson, E.; Mayer, A. R.; Stephen, J. M.; Kwon, J. S.; Yun, J.-Y.; Cannon, D. M.; McDonald, C.; Lebedeva, I.; Tomyshev, A. S.; Akhadov, T.; Kaleda, V.; Fatouros-Bergman, H.; Flyckt, L.; Busatto, G. F.; Rosa, P. G.; Serpa, M. H.; Zanetti, M. V.; Hoschl, C.; Skoch, A.; Spaniel, F.; Tomecek, D.; Hagenaars, S. P.; McIntosh, A. M.; Whalley, H. C.; Lawrie, S. M.; Knöchel, C.; Oertel-Knöchel, V.; Stäblein, M.; Howells, F. M.; Stein, D. J.; Temmingh, H. S.; Uhlmann, A.; Lopez-Jaramillo, C.; Dima, D.; McMahon, A.; Faskowitz, J. I.; Gutman, B. A.; Jahanshad, N.; Thompson, P. M.; Turner, J. A.; Farde, L.; Flyckt, L.; Engberg, G.; Erhardt, S.; Fatouros-Bergman, H.; Cervenka, S.; Schwieler, L.; Piehl, F.; Agartz, I.; Collste, K.; Victorsson, P.; Malmqvist, A.; Hedberg, M.; Orhan, F. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biol. Psychiatry* **2018**, *84*, 644–654, doi:10.1016/j.biopsych.2018.04.023.

17. Okada, N.; Fukunaga, M.; Yamashita, F.; Koshiyama, D.; Yamamori, H.; Ohi, K.; Yasuda, Y.; Fujimoto, M.; Watanabe, Y.; Yahata, N.; Nemoto, K.; Hibar, D. P.; van Erp, T. G. M.; Fujino, H.; Isobe, M.; Isomura, S.; Natsubori, T.; Narita, H.; Hashimoto, N.; Miyata, J.; Koike, S.; Takahashi, T.; Yamasue, H.; Matsuo, K.; Onitsuka, T.; Iidaka, T.; Kawasaki, Y.; Yoshimura, R.; Watanabe, Y.; Suzuki, M.; Turner, J. A.; Takeda, M.; Thompson, P. M.; Ozaki, N.; Kasai, K.; Hashimoto, R. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol. Psychiatry* **2016**, *21*, 1460–1466, doi:10.1038/mp.2015.209.

18. Greenwood, T. A.; Swerdlow, N. R.; Gur, R. C. R. E. R. C. R. E.; Cadenhead, K. S.; Calkins, M. E.; Dobie, D. J.; Freedman, R.; Green, M. F.; Gur, R. C. R. E. R. C. R. E.; Lazzeroni, L. C.; Nuechterlein, K. H.; Olincy, A.; Radant, A. D.; Ray, A.; Schork, N. J.; Seidman, L. J.; Siever, L. J.; Silverman, J. M.; Stone, W. S.; Sugar, C. A.; Tsuang, D. W.; Tsuang, M. T.; Turetsky, B. I.; Light, G. a; Braff, D. L. Genome-Wide Linkage Analyses of 12 Endophenotypes for Schizophrenia From the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **2013**, *170*, 521–532, doi:10.1176/appi.ajp.2012.12020186.

19. Tamminga, C. A.; Ivleva, E. I.; Keshavan, M. S.; Pearlson, G. D.; Clementz, B. A.; Witte, B.; Morris, D. W.; Bishop, J.; Thaker, G. K.; Sweeney, J. A. Clinical Phenotypes of Psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *Am. J. Psychiatry* **2013**, *170*, 1263–1274, doi:10.1176/appi.ajp.2013.12101339.



20. Light, G. A.; Swerdlow, N. R.; Rissling, A. J.; Radant, A.; Sugar, C. A.; Sprock, J.; Pela, M.; Geyer, M. A.; Braff, D. L. Characterization of neurophysiologic and neurocognitive biomarkers for use in genomic and clinical outcome studies of schizophrenia. *PLoS One* **2012**, *7*, doi:10.1371/journal.pone.0039434.
21. Fujino, J.; Takahashi, H.; Miyata, J.; Sugihara, G.; Kubota, M.; Sasamoto, A.; Fujiwara, H.; Aso, T.; Fukuyama, H.; Murai, T. Impaired empathic abilities and reduced white matter integrity in schizophrenia. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **2014**, *48*, 117–123, doi:10.1016/j.pnpbp.2013.09.018.
22. Heinrichs, R. W.; Zakzanis, K. K. Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* **1998**, *12*, 426–445, doi:10.1037/0894-4105.12.3.426.
23. Dickinson, D.; Ramsey, M. E.; Gold, J. M. Overlooking the Obvious. *Arch. Gen. Psychiatry* **2007**, *64*, 532–542, doi:10.1109/TEWS.1966.4322609.
24. Nuechterlein, K. H.; Barch, D. M.; Gold, J. M.; Goldberg, T. E.; Green, M. F.; Heaton, R. K. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. In *Schizophrenia Research*; 2004.
25. Uhlhaas, P. J.; Silverstein, S. M. Perceptual Organization in Schizophrenia Spectrum Disorders: Empirical Research and Theoretical Implications. *Psychol. Bull.* **2005**, *131*, 618–632, doi:10.1037/0033-2909.131.4.618.
26. Green, M. F.; Kern, R. S.; Heaton, R. K. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: Implications for MATRICS. *Schizophr. Res.* **2004**, *72*, 41–51, doi:10.1016/j.schres.2004.09.009.
27. Green, M. F.; Nuechterlein, K. H. Should Schizophrenia Be Treated as a Neurocognitive Disorder? *Schizophr. Bull.* **1999**, *25*, 309–319, doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a033380.
28. Keefe, R. S. E.; Bilder, R. M.; Davis, S. M.; Harvey, P. D.; Palmer, B. W.; Gold, J. M.; Meltzer, H. Y.; Green, M. F.; Capuano, G.; Stroup, T. S.; McEvoy, J. P.; Swartz, M. S.; Rosenheck, R. A.; Perkins, D. O.; Davis, C. E.; Hsiao, J. K.; Lieberman, J. A.; Investigators, C.; Neurocognitive Working, G. Neurocognitive effects of antipsychotic medications in patients with chronic schizophrenia in the CATIE Trial. *Arch Gen Psychiatry* **2007**, *64*, 633–647, doi:10.1001/archpsyc.64.6.633.
29. Insel, T. R. Rethinking schizophrenia. *Nature* **2010**, *468*, 187–193, doi:10.1038/nature09552.

30. Wykes, T.; Huddy, V.; Cellard, C.; McGurk, S. R.; Czobor, P. A. Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Methodology and Effect Sizes. *Am. J. Psychiatry* **2011**, *168*, 472–485, doi:10.1176/appi.ajp.2010.10060855.
31. Revell, E. R.; Neill, J. C.; Harte, M.; Khan, Z.; Drake, R. J. A systematic review and meta-analysis of cognitive remediation in early schizophrenia. *Schizophr. Res.* **2015**, *168*, 213–222, doi:10.1016/j.schres.2015.08.017.
32. Morin, L.; Franck, N. Rehabilitation interventions to promote recovery from schizophrenia: A systematic review. *Front. Psychiatry* **2017**, *8*, doi:10.3389/fpsy.2017.00100.
33. Umbricht, D.; Krljes, S. Mismatch negativity in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr. Res.* **2005**, *76*, 1–23, doi:10.1016/j.schres.2004.12.002.
34. Kawakubo, Y.; Kasai, K. Support for an association between mismatch negativity and social functioning in schizophrenia. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* **2006**, *30*, 1367–1368, doi:10.1016/j.pnpbp.2006.03.003.
35. Light, G. A.; Braff, D. L. Stability of mismatch negativity deficits and their relationship to functional impairments in chronic schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **2005**, *162*, 1741–1743, doi:10.1176/appi.ajp.162.9.1741.
36. Thomas, M. L.; Green, M. F.; Helleman, G.; Sugar, C. A.; Tarasenko, M.; Calkins, M. E.; Greenwood, T. A.; Gur, R. E.; Gur, R. C.; Lazzeroni, L. C.; Nuechterlein, K. H.; Radant, A. D.; Seidman, L. J.; Shiluk, A. L.; Siever, L. J.; Silverman, J. M.; Sprock, J.; Stone, W. S.; Swerdlow, N. R.; Tsuang, D. W.; Tsuang, M. T.; Turetsky, B. I.; Braff, D. L.; Light, G. A.; DL, B.; BI, T.; RM, B.; S, K.; RW, H.; KT, M.; MF, G.; MF, G.; M, B.; S, M.; AJ, R.; M, F.; M, F.; S, V.; M, T.; MS, B.; KE, H.; DI, L.; Y, K.; GA, L.; GA, L.; GA, L.; AJ, R.; GA, L.; BI, T.; S, L.; R, N.; D, U.; A, B.; GA, L.; AJ, R.; R, N.; AJ, R.; H, T.; MI, G.; T, B.; C, K.; DF, H.; JK, W.; DH, M.; NR, S.; M, T.; PM, G.; RE, G.; GP, S.; CH, L.; SJ, S.; R, V.; Y, R.; MJ, S.; MB, F.; NR, S.; DC, D.; WS, S.; JM, G.; J, L.; RC, G.; TM, M.; RC, G.; RC, G.; JJ, B.; SL, S.; SH, G.; EC, M.; LT, H.; HC, K.; NV, M.; GA, L.; VB, P.; DA, S.; E, G.; WD, S. Modeling Deficits From Early Auditory Information Processing to Psychosocial Functioning in Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* **2016**, *165*, 27–37, doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.2980.
37. Perez, V. B.; Tarasenko, M.; Miyakoshi, M.; Pianka, S. T.; Makeig, S. D.; Braff, D. L.; Swerdlow, N. R.; Light, G. A. Mismatch Negativity is a

Sensitive and Predictive Biomarker of Perceptual Learning During Auditory Cognitive Training in Schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **2017**, *42*, 2206–2213, doi:10.1038/npp.2017.25.

38. Hochberger, W. C.; Joshi, Y. B.; Thomas, M. L.; Zhang, W.; Bismark, A. W.; Treichler, E. B. H.; Tarasenko, M.; Nungaray, J.; Sprock, J.; Cardoso, L.; Swerdlow, N.; Light, G. A. Neurophysiologic measures of target engagement predict response to auditory-based cognitive training in treatment refractory schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **2019**, *44*, 606–612, doi:10.1038/s41386-018-0256-9.

39. Silverstein, S.; Keane, B. P.; Blake, R.; Giersch, A.; Green, M.; Kéri, S. *Frontiers in Psychology*. 2015,.

40. Silverstein, S. M.; Keane, B. P. Vision science and schizophrenia research: Toward a re-view of the disorder editors' introduction to special section. *Schizophr. Bull.* **2011**, *37*, 681–689, doi:10.1093/schbul/sbr053.

41. Silverstein, S. M.; Keane, B. P. Perceptual organization impairment in schizophrenia and associated brain mechanisms: Review of research from 2005 to 2010. *Schizophr. Bull.* **2011**, *37*, 690–699, doi:10.1093/schbul/sbr052.

42. Green, M. F.; Helleman, G.; Horan, W. P.; Lee, J.; Wynn, J. K. From Perception to Functional Outcome in Schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **2012**, *69*, 1216, doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.652.

43. Rassovsky, Y.; Horan, W. P.; Lee, J.; Sergi, M. J.; Green, M. F. Pathways between early visual processing and functional outcome in schizophrenia. *Psychol. Med.* **2011**, *41*, 487–497, doi:10.1017/S0033291710001054.

44. Dima, D.; Roiser, J. P.; Dietrich, D. E.; Bonnemann, C.; Lanfermann, H.; Emrich, H. M.; Dillo, W. Understanding why patients with schizophrenia do not perceive the hollow-mask illusion using dynamic causal modelling. *Neuroimage* **2009**, *46*, 1180–1186, doi:10.1016/j.neuroimage.2009.03.033.

45. SILVERSTEIN, S. M.; BERTEN, S.; ESSEX, B.; KOVÁCS, I.; SUSMARAS, T.; LITTLE, D. M. AN fMRI EXAMINATION OF VISUAL INTEGRATION IN SCHIZOPHRENIA. *J. Integr. Neurosci.* **2009**, *08*, 175–202, doi:10.1142/S0219635209002113.

46. Silverstein, S. M.; Berten, S.; Essex, B.; All, S. D.; Kasi, R.; Little, D. M. Perceptual organization and visual search processes during target detection task performance in schizophrenia, as revealed by fMRI. *Neuropsychologia* **2010**, *48*, 2886–2893, doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.05.030.

47. Green, M. F.; Lee, J.; Cohen, M. S.; Engel, S. A. S. A.; Korb, A. S.;

Nuechterlein, K. H.; Wynn, J. K.; Glahn, D. C. Functional neuroanatomy of visual masking deficits in schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **2009**, *66*, 1295–1303, doi:10.1001/archgenpsychiatry.2009.132 [pii].

48. Butler, P. D.; Abeles, I. Y.; Silverstein, S. M.; Dias, E. C.; Weiskopf, N. G.; Calderone, D. J.; Sehatpour, P. An event-related potential examination of contour integration deficits in schizophrenia. *Front. Psychol.* **2013**, *4*, 1–12, doi:10.3389/fpsyg.2013.00132.

49. Martinez, A.; Hillyard, S. A.; Dias, E. C.; Hagler, D. J.; Butler, P. D.; Guilfoyle, D. N.; Jalbrzikowski, M.; Silipo, G.; Javitt, D. C. Magnocellular Pathway Impairment in Schizophrenia: Evidence from Functional Magnetic Resonance Imaging. *J. Neurosci.* **2008**, *28*, 7492–7500, doi:10.1523/JNEUROSCI.1852-08.2008.

50. Sehatpour, P.; Dias, E. C.; Butler, P. D.; Revheim, N.; Guilfoyle, D. N.; Foxe, J. J.; Javitt, D. C. Impaired visual object processing across an occipital-frontal-hippocampal brain network in schizophrenia: An integrated neuroimaging study. *Arch. Gen. Psychiatry* **2010**, *67*, 772–782, doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.85.

51. Lencer, R.; Yao, L.; Reilly, J. L.; Keedy, S. K.; McDowell, J. E.; Keshavan, M. S.; Pearlson, G. D.; Tamminga, C. A.; Gershon, E. S.; Clementz, B. A.; Lui, S.; Sweeney, J. A. Alterations in intrinsic fronto-thalamo-parietal connectivity are associated with cognitive control deficits in psychotic disorders. *Hum. Brain Mapp.* **2018**, 163–174, doi:10.1002/hbm.24362.

52. Samani, N. N.; Proudlock, F. A.; Siram, V.; Suraweera, C.; Hutchinson, C.; Nelson, C. P.; Al-Uzri, M.; Gottlob, I. Retinal Layer Abnormalities as Biomarkers of Schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **2018**, *44*, 876–885, doi:10.1093/schbul/sbx130.

53. Silverstein, S. M.; Rosen, R. Schizophrenia and the eye. *Schizophr. Res. Cogn.* **2015**, *2*, 46–55, doi:10.1016/j.scog.2015.03.004.

54. Gegenfurtner, K. R. The Interaction Between Vision and Eye Movements. *Perception* **2016**, 1–25, doi:10.1177/0301006616657097.

55. Yarbus, A. L.; Haigh, B. *Eye movements and vision*; Riggs, L. A., Ed.; Plenum Press: New York, 1967;

56. Goldberg, M. E.; Walker, M. F. The Control of Gaze. In *Principles of Neural Science, 5th ed*; 2012; pp. 894–916 ISBN 0838577016.

57. Lencer, R.; Trillenberg, P. Neurophysiology and neuroanatomy of smooth pursuit in humans. *Brain Cogn.* **2008**, *68*, 219–228, doi:10.1016/j.bandc.2008.08.013.

58. McDowell, J. E.; Dyckman, K. A.; Austin, B. P.; Clementz, B. A. Neurophysiology and neuroanatomy of reflexive and volitional saccades: Evidence from studies of humans. *Brain Cogn.* **2008**, *68*, 255–270, doi:10.1016/j.bandc.2008.08.016.
59. Munoz, D. P.; Everling, S. Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat. Rev. Neurosci.* **2004**, *5*, 218–228, doi:10.1038/nrn1345.
60. Pierrot-Deseilligny, C.; Milea, D.; Müri, R. M. Eye movement control by the cerebral cortex. *Curr Opin Neurol* **2004**, *17*, 17–25, doi:10.1097/01.wco.0000113942.12823.e0.
61. Mirpour, K.; Bolandnazar, Z.; Bisley, J. W. Neurons in FEF keep track of items that have been previously fixated in free viewing visual search. *J. Neurosci.* **2019**, 1767–18, doi:10.1523/JNEUROSCI.1767-18.2018.
62. Jarvstad, A.; Gilchrist, I. D. Cognitive control of saccadic selection and inhibition from within the core cortical saccadic network. *J. Neurosci.* **2019**, 1419–18, doi:10.1523/JNEUROSCI.1419-18.2018.
63. Schutz, A. C.; Braun, D. I.; Gegenfurtner, K. R.; Schütz, A. C.; Braun, D. I.; Gegenfurtner, K. R. Eye movements and perception: A selective review. *J. Vis.* **2011**, *11*, 1–30, doi:10.1167/11.5.9.
64. O’Connell, T. P.; Chun, M. M. Predicting eye movement patterns from fMRI responses to natural scenes. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, 5159, doi:10.1038/s41467-018-07471-9.
65. Adams, R. A.; Perrinet, L. U.; Friston, K. Smooth Pursuit and Visual Occlusion: Active Inference and Oculomotor Control in Schizophrenia. *PLoS One* **2012**, *7*, doi:10.1371/journal.pone.0047502.
66. Zhang, M.; Feng, J.; Ma, K. T.; Lim, J. H.; Zhao, Q.; Kreiman, G. Finding any Waldo with zero-shot invariant and efficient visual search. *Nat. Commun.* **2018**, *9*, doi:10.1038/s41467-018-06217-x.
67. Ito, J.; Yamane, Y.; Suzuki, M.; Maldonado, P.; Fujita, I.; Tamura, H.; Grn, S. Switch from ambient to focal processing mode explains the dynamics of free viewing eye movements. *Sci. Rep.* **2017**, *7*, 1–14, doi:10.1038/s41598-017-01076-w.
68. Le Meur, O.; Liu, Z. Saccadic model of eye movements for free-viewing condition. *Vision Res.* **2015**, *116*, 152–164, doi:10.1016/j.visres.2014.12.026.
69. Hoppe, D.; Rothkopf, C. A. Multi-step planning of eye movements in visual search. *Sci. Rep.* **2019**, *9*, 144, doi:10.1038/s41598-018-37536-0.

70. Holzman, P. S.; Proctor, L. R.; Hughes, D. W. Eye-tracking patterns in schizophrenia. *Science* **1973**, *181*, 179–81.
71. Levin, S.; Luebke, A.; Zee, D. S.; Hain, T. C.; Robinson, D. A.; Holzman, P. S. Smooth pursuit eye movements in schizophrenics: Quantitative measurements with the search-coil technique. *J. Psychiatr. Res.* **1988**, *22*, 195–206, doi:10.1016/0022-3956(88)90005-2.
72. O’Driscoll, G. A.; Callahan, B. L. Smooth pursuit in schizophrenia: A meta-analytic review of research since 1993. *Brain Cogn.* **2008**, *68*, 359–370, doi:10.1016/j.bandc.2008.08.023.
73. Lencer, R.; Sprenger, A.; Reilly, J. L.; McDowell, J. E.; Rubin, L. H.; Badner, J. A.; Keshavan, M. S.; Pearlson, G. D.; Tamminga, C. A.; Gershon, E. S.; Clementz, B. A.; Sweeney, J. A. Pursuit eye movements as an intermediate phenotype across psychotic disorders: Evidence from the B-SNIP study. *Schizophr. Res.* **2015**, *169*, 326–333, doi:10.1016/j.schres.2015.09.032.
74. Beedie, S. A.; St.Clair, D. M.; Benson, P. J. Atypical scanpaths in schizophrenia: Evidence of a trait- or state-dependent phenomenon? *J. Psychiatry Neurosci.* **2011**, *36*, 150–164, doi:10.1503/jpn.090169.
75. Sprenger, A.; Friedrich, M.; Nagel, M.; Schmidt, C. S.; Moritz, S.; Lencer, R. Advanced analysis of free visual exploration patterns in schizophrenia. *Front. Psychol.* **2013**, *4*, 737, doi:10.3389/fpsyg.2013.00737.
76. Kojima, T.; Matsushima, E.; Nakajima, K.; Shiraishi, H.; Ando, K.; Ando, H.; Shimazono, Y. Eye movements in acute, chronic, and remitted schizophrenics. *Biol. Psychiatry* **1990**, *27*, 975–989, doi:10.1016/0006-3223(90)90035-Z.
77. Matsushima, E.; Kojima, T.; Ohta, K.; Obayashi, S.; Nakajima, K.; Kakuma, T.; Ando, H.; Ando, K.; Toru, M. Exploratory eye movement dysfunction in patients with schizophrenia: Possibility as a discriminator for schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* **1998**, *32*, 289–295, doi:10.1016/S0022-3956(98)00019-3.
78. Qiu, L.; Tian, L.; Pan, C.; Zhu, R.; Liu, Q.; Yan, J.; Zhao, Q.; Yuan, H.; Han, Y.; Yue, W.; Yan, H.; Zhang, D. Neuroanatomical circuitry associated with exploratory eye movement in schizophrenia: A voxel-based morphometric study. *PLoS One* **2011**, *6*, doi:10.1371/journal.pone.0025805.
79. Suzuki, M.; Takahashi, S.; Matsushima, E.; Tsunoda, M.; Kurachi, M.; Okada, T.; Hayashi, T.; Ishii, Y.; Morita, K.; Maeda, H.; Katayama, S.; Otsuka, T.; Hirayasu, Y.; Sekine, M.; Okubo, Y.; Motoshita, M.; Ohta, K.; Uchiyama, M.; Kojima, T. Relationships between exploratory eye movement dysfunction

and clinical symptoms in schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **2012**, *66*, 187–194, doi:10.1111/j.1440-1819.2011.02314.x.

80. Takahashi, S.; Tanabe, E.; Yara, K.; Matsuura, M.; Matsushima, E.; Kojima, T. Impairment of exploratory eye movement in schizophrenia patients and their siblings. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **2008**, *62*, 487–493, doi:10.1111/j.1440-1819.2008.01840.x.

81. Fukushima, J.; Fukushima, K.; Chiba, T.; Tanaka, S.; Yamashita, I.; Kato, M. Disturbances of voluntary control of saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biol. Psychiatry* **1988**, *23*, 670–677, doi:10.1016/0006-3223(88)90050-9.

82. Radant, A. D.; Dobie, D. J.; Calkins, M. E.; Olincy, A.; Braff, D. L.; Cadenhead, K. S.; Freedman, R.; Green, M. F.; Greenwood, T. A.; Gur, R. E.; Gur, R. C.; Light, G. A.; Meichle, S. P.; Millard, S. P.; Mintz, J.; Nuechterlein, K. H.; Schork, N. J.; Seidman, L. J.; Siever, L. J.; Silverman, J. M.; Stone, W. S.; Swerdlow, N. R.; Tsuang, M. T.; Turetsky, B. I.; Tsuang, D. W. Antisaccade performance in schizophrenia patients, their first-degree biological relatives, and community comparison subjects: Data from the COGS study. *Psychophysiology* **2010**, *19*, 389–399, doi:10.1111/j.1469-8986.2010.01004.x.

83. Greenwood, T. A.; Braff, D. L.; Light, G. A.; Cadenhead, K. S.; Calkins, M. E.; Dobie, D. J.; Freedman, R.; Green, M. F.; Gur, R. E.; Gur, R. C.; Mintz, J.; Nuechterlein, K. H.; Olincy, A.; Radant, A. D.; Seidman, L. J.; Siever, L. J.; Silverman, J. M.; Stone, W. S.; Swerdlow, N. R.; Tsuang, D. W.; Tsuang, M. T.; Turetsky, B. I.; Schork, N. J. Initial heritability analyses of endophenotypic measures for schizophrenia: the consortium on the genetics of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* **2007**, *64*, 1242–1250, doi:10.1001/archpsyc.64.11.1242.

84. Greenwood, T. A.; Lazzeroni, L. C.; Murray, S. S.; Cadenhead, K. S.; Calkins, M. E.; Dobie, D. J.; Green, M. F.; Gur, R. E.; Gur, R. C.; Hardiman, G.; Kelsoe, J. R.; Leonard, S.; Light, G. A.; Nuechterlein, K. H.; Olincy, A.; Radant, A. D.; Schork, N. J.; Seidman, L. J.; Siever, L. J.; Silverman, J. M.; Stone, W. S.; Swerdlow, N. R.; Tsuang, D. W.; Tsuang, M. T.; Turetsky, B. I.; Freedman, R.; Braff, D. L. Analysis of 94 Candidate Genes and 12 Endophenotypes for Schizophrenia From the Consortium on the Genetics of Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* **2011**, *168*, 930–946, doi:10.1176/appi.ajp.2011.10050723.

85. Benson, P. J.; Beedie, S. A.; Shephard, E.; Giegling, I.; Rujescu, D.; St. Clair, D. Simple viewing tests can detect eye movement abnormalities that distinguish schizophrenia cases from controls with exceptional accuracy. *Biol.*

*Psychiatry* **2012**, *72*, 716–724, doi:10.1016/j.biopsych.2012.04.019.

86. Kojima, T.; Matsushima, E.; Ohta, K.; Toru, M.; Han, Y. H.; Shen, Y. C.; Moussaoui, D.; David, I.; Sato, K.; Yamashita, I.; Kathmann, N.; Hippus, H.; Thavundayil, J. X.; Lal, S.; Vasavan Nair, N. P.; Potkin, S. G.; Prilipko, L. Stability of exploratory eye movements as a marker of schizophrenia--a WHO multi-center study. World Health Organization. *Schizophr. Res.* **2001**, *52*, 203–213, doi:10.1016/S0920-9964(00)00181-X.

87. Suzuki, M.; Takahashi, S.; Matsushima, E.; Tsunoda, M.; Kurachi, M.; Okada, T.; Hayashi, T.; Ishii, Y.; Morita, K.; Maeda, H.; Katayama, S.; Kawahara, R.; Otsuka, T.; Hirayasu, Y.; Sekine, M.; Okubo, Y.; Motoshita, M.; Ohta, K.; Uchiyama, M.; Kojima, T. Exploratory eye movement dysfunction as a discriminator for schizophrenia: A large sample study using a newly developed digital computerized system. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2009**, *259*, 186–194, doi:10.1007/s00406-008-0850-7.

88. Arolt, V.; Teichert, H. M.; Steege, D.; Lencer, R.; Heide, W. Distinguishing schizophrenic patients from healthy controls by quantitative measurement of eye movement parameters. *Biol Psychiatry* **1998**, *44*, 448–58  
ST–Distinguishing schizophrenic patients, doi:S0006-3223(97)00479-4 [pii] ET - 1998/10/20.

89. Miura, K.; Hashimoto, R.; Fujimoto, M.; Yamamori, H.; Yasuda, Y.; Ohi, K.; Umeda-Yano, S.; Fukunaga, M.; Iwase, M.; Takeda, M. An integrated eye movement score as a neurophysiological marker of schizophrenia. *Schizophr. Res.* **2014**, *160*, 228–229, doi:10.1016/j.schres.2014.10.023.

90. Morita, K.; Miura, K.; Fujimoto, M.; Yamamori, H.; Yasuda, Y.; Iwase, M.; Kasai, K.; Hashimoto, R. Eye movement as a biomarker of schizophrenia: Using an integrated eye movement score. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **2017**, *71*, 104–114, doi:10.1111/pcn.12460.

91. Carvalho, N.; Laurent, E.; Noiret, N.; Chopard, G.; Haffen, E.; Bennabi, D.; Vandell, P. Eye movement in unipolar and bipolar depression: A systematic review of the literature. *Front. Psychol.* **2015**, *6*, doi:10.3389/fpsyg.2015.01809.

92. Bestelmeyer, P. E. G.; Tatler, B. W.; Phillips, L. H.; Fraser, G.; Benson, P. J.; St.Clair, D. Global visual scanning abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Res.* **2006**, *87*, 212–222, doi:10.1016/j.schres.2006.06.015.

93. Lencer, R.; Mills, L. J.; Alliey-Rodriguez, N.; Shafee, R.; Lee, A. M.; Reilly, J. L.; Sprenger, A.; McDowell, J. E.; McCarroll, S. A.; Keshavan, M. S.;



Pearlson, G. D.; Tamminga, C. A.; Clementz, B. A.; Gershon, E. S.; Sweeney, J. A.; Bishop, J. R. Genome-wide association studies of smooth pursuit and antisaccade eye movements in psychotic disorders: findings from the B-SNIP study. *Transl. Psychiatry* **2017**, *7*, e1249, doi:10.1038/tp.2017.210.

94. Kawagoe, R.; Takikawa, Y.; Hikosaka, O. Reward-predicting activity of dopamine and caudate neurons--a possible mechanism of motivational control of saccadic eye movement. *J. Neurophysiol.* **2004**, *91*, 1013–1024, doi:10.1152/jn.00721.2003.

95. Sawaguchi, T.; Goldman-Rakic, P. S. The role of D1-dopamine receptor in working memory: local injections of dopamine antagonists into the prefrontal cortex of rhesus monkeys performing an oculomotor delayed-response task. *J. Neurophysiol.* **1994**, *71*, 515–528, doi:10.1152/jn.1994.71.2.515.

96. Kobayashi, Y.; Saito, Y.; Isa, T. Facilitation of saccade initiation by brainstem cholinergic system. *Brain Dev.* **2001**, *23*, 24–27, doi:10.1016/S0387-7604(01)00330-8.

97. Reilly, J. L.; Lencer, R.; Bishop, J. R.; Keedy, S.; Sweeney, J. A. Pharmacological treatment effects on eye movement control. *Brain Cogn.* **2008**, *68*, 415–435, doi:10.1016/j.bandc.2008.08.026.

98. Hori, Y.; Fukuzako, H.; Sugimoto, Y.; Takigawa, M. Eye movements during the Rorschach test in schizophrenia. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **2002**, *56*, 409–418, doi:10.1046/j.1440-1819.2002.01030.x.

99. Zanelli, J.; Simon, H.; Rabe-Hesketh, S.; Walshe, M.; McDonald, C.; Murray, R. M.; MacCabe, J. H. Eye tracking in schizophrenia: Does the antisaccade task measure anything that the smooth pursuit task does not? *Psychiatry Res.* **2005**, *136*, 181–188, doi:10.1016/j.psychres.2004.12.008.

100. Elahipanah, A.; Christensen, B. K.; Reingold, E. M. What can eye movements tell us about Symbol Digit substitution by patients with schizophrenia? *Schizophr. Res.* **2011**, *127*, 137–143, doi:10.1016/j.schres.2010.11.018.

101. Kurachi, M.; Matsui, M. M.; Kiba, K.; Suzuki, M.; Tsunoda, M.; Yamaguchi, N. Limited visual search on the WAIS picture completion test in patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* **1994**, *12*, 75–80, doi:10.1016/0920-9964(94)90086-8.

102. Landgraf, S.; Amado, I.; Purkhart, R.; Ries, J.; Olié, J. P.; van der Meer, E. Visuo-spatial cognition in schizophrenia: Confirmation of a preference for local information processing. *Schizophr. Res.* **2011**, *127*, 163–170, doi:10.1016/j.schres.2010.11.027.

103. Matsumoto, Y.; Takahashi, H.; Murai, T.; Takahashi, H. Visual processing and social cognition in schizophrenia: Relationships among eye movements, biological motion perception, and empathy. *Neurosci. Res.* **2015**, *90*, 95–100, doi:10.1016/j.neures.2014.10.011.
104. Ohi, K.; Hashimoto, R.; Ikeda, M.; Yamamori, H.; Yasuda, Y.; Fujimoto, M.; Umeda-Yano, S.; Fukunaga, M.; Fujino, H.; Watanabe, Y.; Iwase, M.; Kazui, H.; Iwata, N.; Weinberger, D. R.; Takeda, M. Glutamate Networks Implicate Cognitive Impairments in Schizophrenia: Genome-Wide Association Studies of 52 Cognitive Phenotypes. *Schizophr. Bull.* **2015**, *41*, 909–918, doi:10.1093/schbul/sbu171.
105. Sumiyoshi, C.; Fujino, H.; Sumiyoshi, T.; Yasuda, Y.; Yamamori, H.; Ohi, K.; Fujimoto, M.; Takeda, M.; Hashimoto, R. Usefulness of the Wechsler Intelligence Scale short form for assessing functional outcomes in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* **2016**, *245*, 371–378, doi:10.1016/j.psychres.2016.08.018.
106. Koshiyama, D.; Fukunaga, M.; Okada, N.; Yamashita, F.; Yamamori, H.; Yasuda, Y.; Fujimoto, M.; Ohi, K.; Fujino, H.; Watanabe, Y.; Kasai, K.; Hashimoto, R. Subcortical association with memory performance in schizophrenia: a structural magnetic resonance imaging study. *Transl. Psychiatry* **2018**, *8*, 20, doi:10.1038/s41398-017-0069-3.
107. 松岡 恵子, 金 吉晴, 廣 尚典香月 菜々子 日本語版 National Adult Reading Test (JART) の作成. *精神医学* **2002**, *44*, 503–511.
108. Matsuoka, K.; Uno, M.; Kasai, K.; Koyama, K.; Kim, Y. Estimation of premorbid IQ in individuals with Alzheimer's disease using Japanese ideographic script (Kanji) compound words: Japanese version of National Adult Reading Test. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **2006**, *60*, 332–339, doi:10.1111/j.1440-1819.2006.01510.x.
109. Inada, T.; Inagaki, A. Psychotropic dose equivalence in Japan. *Psychiatry Clin. Neurosci.* **2015**, *69*, 440–447, doi:10.1111/pcn.12275.
110. Kay, S. R.; Fiszbein, A.; Opler, L. A. The Positive and Negative Syndrome Scale for schizophrenia. *Schizophr Bull.* **1987**, *13*, 261–276, doi:10.1093/schbul/13.2.261.
111. Brainard, D. H. The Psychophysics Toolbox. *Spat. Vis.* **1997**, *10*, 433–436, doi:10.1163/156856897X00357.
112. Sumiyoshi, C.; Sumiyoshi, T. Functional Outcome in Patients With Schizophrenia: The Concept and Measurement. *Act. Nerv. Super. (Praha)*. **2015**, *57*, 1–11, doi:10.1007/BF03379619.

113. Sumiyoshi, C.; Harvey, P. D.; Takaki, M.; Okahisa, Y.; Sato, T.; Sora, I.; Nuechterlein, K. H.; Subotnik, K. L.; Sumiyoshi, T. Factors predicting work outcome in Japanese patients with schizophrenia: role of multiple functioning levels. *Schizophr. Res. Cogn.* **2015**, *2*, 105–112, doi:10.1016/j.scog.2015.07.003.
114. Sumiyoshi, C.; Fujino, H.; Yamamori, H.; Kudo, N.; Azechi, H.; Fujimoto, M.; Yasuda, Y.; Ohi, K.; Sumiyoshi, T.; Hashimoto, R. Predicting work outcome in patients with schizophrenia: Influence of IQ decline. *Schizophr. Res.* **2018**, *201*, 172–179, doi:10.1016/j.schres.2018.05.042.
115. Hayes, A. F. *Introduction to mediation, moderation, and conditional process analysis: A regression-based approach Second Edition*; 2017; ISBN 9781462534654.
116. Preacher, K. J.; Hayes, A. F. Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behav. Res. Methods* **2008**, *40*, 879–891, doi:10.3758/BRM.40.3.879.
117. Knowles, E. E. M.; Weiser, M.; David, A. S.; Glahn, D. C.; Davidson, M.; Reichenberg, A. The Puzzle of Processing Speed, Memory, and Executive Function Impairments in Schizophrenia: Fitting the Pieces Together. *Biol. Psychiatry* **2015**, *78*, 786–793, doi:10.1016/j.biopsych.2015.01.018.
118. Raven, J. C.; Raven, J. C.; Court, J. *Manual for Raven's progressive matrices and vocabulary scales*; 1998; ISBN 9781856390460.
119. Kojima, T.; Matsushima, E.; Ando, K.; Ando, H.; Sakurada, M.; Ohta, K.; Moriya, H.; Shimazono, Y. Exploratory eye movements and neuropsychological tests in schizophrenic patients. *Schizophr. Bull.* **1992**, *18*, 85–94, doi:10.1093/schbul/18.1.85.
120. Pantou, K. R.; Badcock, D. R.; Badcock, J. C. A Metaanalysis of Perceptual Organization in Schizophrenia, Schizotypy, and Other High-Risk Groups Based on Variants of the Embedded Figures Task. *Front. Psychol.* **2016**, *7*, 1–11, doi:10.3389/fpsyg.2016.00237.
121. Schenkel, L. S.; Spaulding, W. D.; Silverstein, S. M. Poor premorbid social functioning and theory of mind deficit in schizophrenia: Evidence of reduced context processing? *J. Psychiatr. Res.* **2005**, *39*, 499–508, doi:10.1016/j.jpsychires.2005.01.001.
122. Uhlhaas, P. J.; Phillips, W. A.; Schenkel, L. S.; Silverstein, S. M. Theory of mind and perceptual context-processing in schizophrenia. *Cogn. Neuropsychiatry* **2006**, *11*, 416–436, doi:10.1080/13546800444000272.
123. Loughland, C. M.; Williams, L. M.; Gordon, E. Visual scanpaths to positive and negative facial emotions in an outpatient schizophrenia sample.

- Schizophr. Res.* **2002**, *55*, 159–170, doi:10.1016/S0920-9964(01)00186-4.
124. Loughland, C. M.; Williams, L. M.; Gordon, E. Schizophrenia and affective disorder show different visual scanning behavior for faces: A trait versus state-based distinction? *Biol. Psychiatry* **2002**, *52*, 338–348, doi:10.1016/S0006-3223(02)01356-2.
125. Roux, P.; Brunet-Gouet, E.; Passerieux, C.; Ramus, F. Eye-tracking reveals a slowdown of social context processing during intention attribution in patients with schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci.* **2016**, *41*, E13–E21, doi:10.1503/jpn.150045.
126. Gold, J. M.; Fuller, R. L.; Robinson, B. M.; Braun, E. L.; Luck, S. J. Impaired top-down control of visual search in schizophrenia. *Schizophr. Res.* **2007**, *94*, 148–155, doi:10.1016/j.schres.2007.04.023.
127. Carr, V. J.; Dewis, S. a; Lewin, T. J. Preattentive visual search and perceptual grouping in schizophrenia. *Psychiatry Res.* **1998**, *79*, 151–62, doi:10.1016/S0165-1781(98)00035-3.
128. Van Assche, M.; Giersch, A. Visual organization processes in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* **2011**, *37*, 394–404, doi:10.1093/schbul/sbp084.
129. Velichkovsky, B. M.; Rothert, A.; Kopf, M.; Dornhöfer, S. M.; Joos, M. Towards an express-diagnostics for level of processing and hazard perception. *Transp. Res. Part F Traffic Psychol. Behav.* **2002**, *5*, 145–156, doi:10.1016/S1369-8478(02)00013-X.
130. Unema, P. J. A.; Pannasch, S.; Joos, M.; Velichkovsky, B. M. Time course of information processing during scene perception: The relationship between saccade amplitude and fixation duration. *Vis. cogn.* **2005**, *12*, 473–494, doi:10.1080/13506280444000409.
131. Landgraf, S.; Amado, I.; Brucks, M.; Krueger, F.; Krebs, M. O.; Van Der Meer, E. Inflexible information acquisition strategies mediate visuo-spatial reasoning in stabilized schizophrenia patients. *World J. Biol. Psychiatry* **2011**, *12*, 608–619, doi:10.3109/15622975.2010.544329.
132. Ólafsdóttir, I. M.; Gestsdóttir, S.; Kristjánsson, Á. Visual foraging and executive functions: A developmental perspective. *Acta Psychol. (Amst)*. **2019**, *193*, 203–213, doi:10.1016/j.actpsy.2019.01.005.
133. Paeye, C.; Schütz, A. C.; Gegenfurtner, K. R. Visual reinforcement shapes eye movements in visual search. *J. Vis.* **2016**, *16*, 15, doi:10.1167/16.10.15.
134. Miconi, T.; Grooms, L.; Kreiman, G. There's waldo a normalization model of visual search predicts single-trial human fixations in an object search

task. *Cereb. Cortex* **2016**, *26*, 3064–3082, doi:10.1093/cercor/bhv129.

135. Tulskey, D.; Saklofske, D.; Zhu, J. Revising a standard: An evaluation of the origin and development of the WAIS-III. *Clin. Interpret. WAIS-III WMS-III* **2003**, 43–92.

136. Kaufman, A. S.; Lichtenberger, E. O. *Essentials of WAIS-III Assessment*; John Wiley & Sons Inc: New York, 1999;

137. Beedie, S. A.; Benson, P. J.; Giegling, I.; Rujescu, D.; St. Clair, D. M. Smooth pursuit and visual scanpaths: Independence of two candidate oculomotor risk markers for schizophrenia. *World J. Biol. Psychiatry* **2012**, *13*, 200–210, doi:10.3109/15622975.2011.566628.

138. Obayashi, S.; Matsushima, E.; Okubo, Y.; Ohkura, T.; Kojima, T.; Kakuma, T. Relationship between exploratory eye movements and clinical course in schizophrenic patients. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* **2001**, *251*, 211–216, doi:10.1007/s004060170029.

## 7. 謝辞

精神疾患研究の理解と診断・治療の発展のため、ご協力いただいた研究参加者の方々に、心より深謝致します。

本研究の共同研究者であり、研究成果に多大なご支援・ご指導を頂いた三浦健一郎先生、岡田直大先生、越山太輔先生、池田学先生、藤本美智子先生、山森英長先生、安田由華先生、岩瀬真生先生、工藤紀子先生、畦地裕統先生、尾崎紀夫先生、宍戸恵美子先生、椎野智子先生、鬼塚俊明先生、平野羊嗣先生、高橋潤一先生、橋本亮太先生、笠井清登先生に、この場を借りて御礼申し上げます。

また本研究において多大なるご指導・ご協力をいただいた、江口聡様、太田和佐様、岡田朱紀子様、松本励子様、東京大学医学部附属病院精神神経科職員の皆様に心より御礼申し上げます。

本論文の一部は、平成 30 年 12 月 *Schizophrenia Research* 誌 202 巻 420-422 頁に掲載された、*Abnormalities of eye movement are associated with work hours in schizophrenia* の内容を含んでおり、同論文の著作権は Elsevier 社に帰属します。なお、Elsevier 社はのポリシーでは、掲載された論文を博士論文に含めることを許可しており、掲載された論文の内容を博士論文に含められたことを同社に感謝いたします。