

博士論文

論文題目 脊髄小脳変性症における視覚探索課題・視覚記憶
課題を用いた視線解析に関する研究

氏名 松田 俊一

目次

要旨 : p. 4

序文 : p. 5~15

Part I 視覚探索課題を用いた脊髄小脳変性症における視線解析

I - i 目的 : p. 16~19

I - ii 方法 : p. 19~38

I - iii 結果 : p. 38~84

I - iv 考察 : p. 84~93

Part II 視覚記憶課題を用いた脊髄小脳変性症における視線解析

II - i 目的 : p. 94~95

II - ii 方法 : p. 95~110

II - iii 結果 : p. 111~134

II - iv 考察 : p. 134~146

結論：p. 147～148

謝辞：p. 149

引用文献：p. 150～161

要旨

小脳疾患患者では視覚認知障害が存在し、その機序は小脳と大脳の機能連絡障害や、眼球運動障害によると考えられているが、その際の視線については未知の部分が多い。視覚認知課題時の視線異常を解明するため、複雑さの異なる視覚探索課題と視覚記憶課題を脊髄小脳変性症（SCA）患者で行い、視線を視線解析装置で測定した。SCA 患者では複雑な課題で視覚探索障害、単純、複雑な図形に対し視覚記憶障害を認めた。視線解析の結果、SCA 患者ではサッカード測定異常による注視精度低下と、固視障害からなる視線異常を認め、視線を多く動かす課題の障害と関連していることが分かった。更に、視線異常と関連の小さい障害も一部あることも分かった。

序文

はじめに

小脳は四肢の協調運動 [1-3] に関わり、その障害により、運動分解 (decomposition)、運動測定障害 (dysmetria) などの運動失調を呈することはよく知られている。また、眼球運動も制御していることも知られており、小脳疾患患者ではサッカード障害および固視障害などの眼球運動障害も観察される [4]。

近年、小脳疾患患者が認知機能障害を呈することが報告されるようになった。特に、視覚認知障害を生じるとする報告が散見される。視覚認知障害は、具体的には視覚記憶障害 [5, 6]、視覚探索障害 [7, 8]、読字障害 [8]、図形の複写障害 [5] など広い範囲に及ぶ。興味深いことに、小脳疾患患者では実際に存在する視覚認知障害を自覚していないとの報告もあり [8]、小脳疾患患者における視覚認知障害は臨床的に見落とされている可能性がある。

小脳と大脳の機能的連絡

このような小脳疾患患者が認知機能障害を呈する機序は完全に明らかにされていないが、一般には小脳と大脳の機能的連絡の障害が重要な機序の一つと

して考えられている。小脳と大脳、とりわけ前頭葉は解剖学的・生理学的に密接な機能的連絡があることが知られ、その障害により、遂行機能障害、意欲低下、注意障害などの前頭葉機能障害が生じるとされている[5, 9]。具体的には、大脳皮質の感覚野、高次運動野、連合野を含む広範囲の領域から、小脳皮質の広い範囲に投射する神経線維があり、小脳入力系と呼ばれる。一方、小脳出力系として、小脳皮質から視床核を介して、運動野、前頭連合野等の大脳皮質への投射が存在する[9, 10]。小脳半球外側部は大脳皮質の運動野外側部、運動前野、前頭前野に投射しており、小脳中間部は大脳皮質の全運動野に投射するとされる[9]。このような小脳と大脳の機能的連絡の障害により、小脳疾患患者では、認知や思考の障害がみられると考えられている。

小脳障害によって引き起こされる眼球運動障害

われわれは日常景色、物体、図形、画像などの外界の情報を、衝動性眼球運動（サッカード）と固視の繰り返しにより得ている。小脳障害によって眼球運動障害が生じることが知られていることから、これが視覚認知障害に影響を与えている可能性がある。例えば、たくさんの刺激図形があるような画像を見てその中から目的とする図形を一つ探し出すような場合に、それぞれの刺激図形に対して順次眼球運動をしながら、視覚的に処理していくような視覚探索を考

えてみる。小脳障害では視線の方向が視標位置に対して大きすぎたり小さすぎたりするサッカード測定障害 (saccadic dysmetria) が生じる。小脳虫部の障害によってサッカード測定過小が生じ[11, 12]、小脳室頂核の障害で同側へのサッカード測定過大、反対側へのサッカード測定過小をひきおこすことが知られている[13-16]。このようなサッカード測定障害は注視の精度を低下させ、視覚認知障害の原因の1つとなりうると推測される。視覚探索の場合、眼球運動が障害されていて、自分の意図したところをしっかりと正確に見ることができなければ、上で述べたような逐次的な視覚情報処理がうまくいかないことになる。

また小脳疾患では固視の障害が生じることも知られている。いったん視線がある図形にむけた後、固視を保つことができずに視線が動いてしまうことも、視覚情報処理の妨げになりうる。前庭からの入力アンバランスや、注視維持機構である脳幹の前庭神経核、Cajal 間質核、舌下神経前位核、前庭小脳などの障害で固視障害が生じ、眼球が不随意に動き、補正のために眼振が発生する。片葉小節など古小脳障害でも眼振が生じる[17-19]。また視覚のフィードバックが関与する小脳虫部、室頂核の障害により、square-wave jerk (矩形波眼球運動) が起こることが知られている。この眼球運動の振幅はほとんどが 1deg 程度であり、固視点から離れて約 200ms で元の位置に戻る一組の異常眼球運動である[20, 21]。サッカード測定障害ばかりでなく、このような固視障害、眼振、

square-wave jerk もまた、網膜像のぶれをひきおこし、視覚処理に影響を与え
うると考えられる。

小脳疾患患者における視覚探索障害・視覚記憶障害とその際の視線

小脳疾患患者において認められる視覚認知障害のうち、本研究で検討した視
覚探索障害・視覚記憶障害の先行研究について述べる。

Alexandre らは脊髄小脳変性症である SCA1、SCA3、Friedreich ataxia に対し
て、視覚誘発サッカード課題、視覚探索課題（ポップアウト視覚探索課題、逐
次的視覚探索課題）、読字課題を用いて、視線解析を行った[8]。サッカード測
定障害は特に中心窩で正確に対象物を捉える必要のある逐次的視覚探索課題や、
読字課題に影響を与え、正常者に比較して小脳疾患患者での成績が低下してい
た。このことからサッカード測定異常が文字の認識や眼球運動を要する視覚探
索課題に大きな影響を与える可能性が示唆された。驚くべきことに、このよ
うな読字の障害、視覚探索の能力低下は検査すると非常に顕著なものであるに
もかかわらず、自覚している患者が少なかった。

Machner らは小脳梗塞患者における視覚探索課題を行わせ、視線解析による検
討をおこない、Alexandre らとは異なる考察をしている[7]。小脳梗塞患者では
健常人に比して視覚探索時間が遅延していたが、サッカード測定障害は視覚探

索時間の延長には比較的寄与が少ないとした。むしろ一度見た視標をもう一度見るという「繰り返し注視」の増加が探索時間の延長に大きく寄与していることがわかった。「繰り返し注視」が起きる理由は、何らかの理由で一回目に同じ視標を見たときに十分な視覚情報処理が行われなかったということの意味する。また視標に対する視覚記憶障害も原因となりうると考えられた。

Suenaga らは[6]、視覚記憶を検討し、SCA6 患者で Wechsler Memory Scale-Revised[22]の下位項目である視覚性対連合課題で成績低下を認めた。視覚性対連合課題の成績低下は、ICARS スコア[23-25]との相関を認めなかったが、これと SPECT における前頭前野での血流低下が相関したことから、大脳と小脳の機能連絡を介した主に前頭葉機能の障害を反映していると考えた[26]。ただしこの研究では視線は記録されていない。

視線の動きが異なる視覚認知課題

小脳疾患患者における視覚認知課題時の視線をより詳細に検討する為に、要する視線の動きが異なるような視覚認知課題を作成する必要があると考えた。

我々は外界の視覚情報を集める為に、サッカードと固視を繰り返し、視線（中心視野を向ける方向）の移動を頻繁に行っている[27-29]。また、外界の視覚情報を探索する際に、主に 2 種類の視覚注意機序を用いていることが知られてい

る。1つはボトムアップ型の視覚注意機序であり、もう1つはトップダウン型の視覚注意機序である。周りの視覚刺激から際立っていて目立つ視覚刺激に対しては、自動的に注意がひきつけられ、無意識に、受動的に視線が向けられる。これをボトムアップ型の視覚注意機序[30]と呼ぶ。この場合、必ずしも中心視野を目立つ視覚刺激に向けなくても、周辺視野でも視覚認知が可能である。一方、周りから際立っておらず、周囲の視覚刺激と似通った特徴をもっていたり、周囲から区別するのに組み合わせさせた複数の特徴の違いを判断しなければならないような、複雑な視覚刺激に対しては、意識的に、能動的に視線を向けないと視線情報を得ることができない。これをトップダウン型の視覚注意機序[31, 32]と呼ぶ。この場合、視覚認知のためには、解像度の高い中心視野で視覚刺激を捉える必要がある。

これらをふまえて、2種類の視覚認知課題「視覚探索課題」、「視覚記憶課題」を作成した。視覚探索課題というのは、たくさんの刺激図形（妨害刺激、distractor）の中に混ざっている、目的とする刺激（目標刺激、target）を探し出すものである。その課題として、妨害刺激から目立って異なる目標刺激を探索するボトムアップ型の視覚注意機序を主に用いて、視線をあまり動かす必要のない課題と、似通った妨害刺激から目標刺激を探索し、トップダウン型の視覚注意機序を主に用いて、視線を多く動かす必要のある課題を用いた。後者

の視覚記憶課題においても、構成要素が少ない単純な図形を記憶し、必ずしも中心視野での視覚認知を必要とせず、視線をあまり動かす必要のないボトムアップ型の視覚注意機序を主に用いる課題と、構成要素が多い複雑な図形を記憶し、視線を多く動かして、中心視野での視覚認知が必須であるトップダウン型の視覚注意機序を主に用いる課題を用いた。

これらの視線の動きが異なると考えられる視覚認知課題を行っている際の視線を視線解析装置で記録し、検討した。

本研究の対象とした SCA6、SCA31 の臨床的特徴

本研究では小脳障害のみの影響をみるために、純粋小脳失調症を呈する脊髄小脳変性症である SCA6 および SCA31 の患者を対象とした。SCA6、SCA31 は脊髄小脳変性症の中でも、臨床的に純粋小脳失調症を呈し、病理組織学的にも小脳に病変が限局している常染色体優性遺伝性皮質性小脳萎縮症である。SCA6 患者は小脳失調性歩行、四肢の運動失調、小脳性構音障害、注視眼振など、ほぼ純粋な小脳失調症を呈する。頭位変換時のめまい感、動揺視などの症状を伴うことがある。経過は緩徐進行性である。病理組織学的にも小脳皮質に限局した強い変性を呈する [33]。SCA31 患者の多くは体幹失調による歩行障害で、他は構音障害で発症し、やはり純粋小脳失調を呈する [34]。病理組織学的にも小脳皮質

の変性のみを示す小脳皮質変性症である[35]。SCA6 および SCA31 を臨床的に鑑別することは、一般に困難とされ、主に遺伝子検査により鑑別される。SCA6 は第 19 染色体に存在する電位依存性 P/Q 型カルシウムチャネルの $\alpha 1A$ サブユニット CACNA1A 遺伝子内の CAG リピート配列の異常伸長が原因である[36, 37]。SCA31 は 2009 年に遺伝子変異が同定され、16 番染色体長腕 16q22.1 の BEAN 遺伝子および TK2 遺伝子の共有するイントロンに (TGGAA)_n リピート配列が挿入されていることがその病態に関与していることが判明している[38]。

小脳疾患患者では眼球運動異常を呈することを述べたが、脊髄小脳変性症においても眼球運動異常が見られる。常染色体優性遺伝性皮質性小脳萎縮症ではサッカード測定障害、注視眼振、下眼瞼向きの眼振を呈する[39-41]。眼振は微細（約 3 度以下）であり、全方向に高率に出現する[20, 40]。また Square-wave jerk も見られる[18]。

本研究で用いた視線解析装置

本研究で用いた視線解析装置（The EyeLink 1000 system（SR Research, Mississauga, Ontario, Canada）（図 0-1）は角膜の曲率中心と眼球の回転中心が異なる解剖学的特徴を利用する角膜反射法を使用している。眼球へ近赤外線

の点光源を照射して角膜表面における角膜反射像と瞳孔の相対的な位置関係を

CCD (charge coupled device) カメラで撮像する。視線が変化すると、この相対的な位置関係が変わるため、視線の位置を計算することができる。

本研究の視線解析法で検討している視線の位置とは、中心視野で見ている位置を表している。中心視野で見ている範囲は視線の方向を中心として 5deg 程度であり、その中でも解像度が最も高い領域は 1-2deg 程度である[20]。

眼球運動には衝動性眼球運動（サッカード）のほかに、滑動性眼球運動がある。滑動性眼球運動はゆっくりと移動する物体を見るときに生じるため、移動する対象がない視線解析法では滑動性眼球運動は生じない。視線解析法では固視点からサッカードが発生し、次の固視点へ移るという現象が、繰り返し、容易に観察される。サッカードの速度は最高 500deg/s 程度にもなり、サッカード中に視覚情報を得ることはできない。視線解析装置では頭部を固定しており、前庭眼反射による代償性眼球運動も生じない。

本研究の視線解析装置ではモニターに図形を提示しており、輻輳性眼球運動も生じない。本研究で用いた視線解析装置では計測された眼球運動記録を用いて眼球運動速度、眼球運動加速度の条件をもとにサッカードが認識される。この装置を用いることで、逐次、中心視野で見ている位置、サッカード振幅、速度、加速度、注視時間などの眼球運動のパラメータを自動的に記録することができる。

視線解析法は従来、電極の繋がったコンタクトレンズ(search coil)を眼球に装着して記録する必要があるなどかなり侵襲性の高い検査であったが、近年装置の改良が進み、簡便に視線の記録が可能となった。このため、健常人のみならず、様々な患者への応用が進み、統合失調症[42-44]、自閉症[45]、パーキンソン病[46]、アルツハイマー病[47]などに応用が可能となっており、病態機序の解明に役立っている。しかしながら、小脳疾患における検討はこれまで十分にはなされてこなかった。

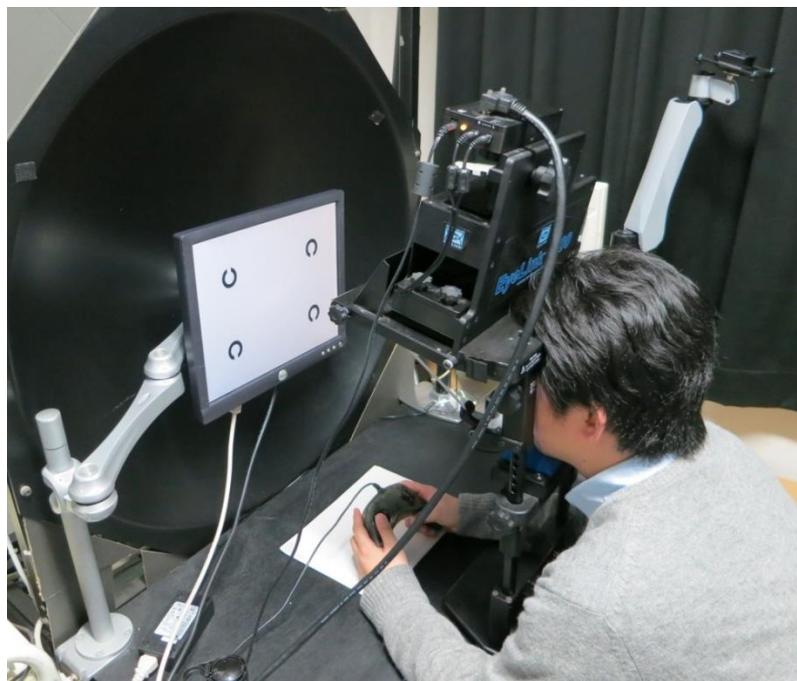


図 0-1：視線解析装置

視線解析装置を用いて被験者が実際に課題を行っている時の様子

本研究の目的

小脳疾患患者において視覚認知障害が生じることが知られている。一方で、視覚認知課題時の視線については未知の部分が多い。本研究ではこれまで明らかにされていない小脳疾患患者における視覚認知課題時の視線異常を解明する為に、視覚記憶課題および視覚探索課題を、純粹小脳失調症を呈する脊髄小脳変性症（SCA6、SCA31）の患者に対して、最新の視線解析装置を用いて行った。

本論文は 2 つの部分からなり、Part I では視覚探索課題、Part II では視覚記憶課題を用いた視線解析による検討を行った。

Part I

視覚探索課題を用いた脊髄小脳変性症における視線解析

I- i 目的

序文では小脳疾患患者は視覚探索障害を呈することを述べた。一方、小脳疾患、特に純粋小脳失調症を呈する脊髄小脳変性症患者の視覚探索障害における視線解析を含めた検討はこれまでほとんどない。

Part I では小脳疾患の視覚探索時における視線解析の検討をおこなった。視覚探索課題とは多くの妨害刺激 (distractor) の中から目標刺激 (target) を探索する課題である。

視線の動きが異なると考えられるボトムアップ型の視覚注意機序、トップダウン型の視覚注意機序を用いる 2 種類の視覚探索課題時の視線について検討した。

ボトムアップ型の視覚注意機序として、目標刺激、妨害刺激が色や傾きなど視覚が目立った基本的特徴のうち 1 つだけで区別される特徴探索 (feature search) の課題を用いた[30]。例えば、黒色の妨害刺激の中に一つだけ赤い目標刺激が含まれている場合、あるいは縦方向の線分の中に横方向の線分 (目標刺激) が一つだけ含まれている場合などである。このような課題では、ターゲッ

トが他の視覚刺激から浮き上がって (pop out) 目立つため、注意はほぼ自動的にターゲットに引き付けられる[30, 31]。このような課題では、探索時間が視野内の刺激の総数に関わらずにほぼ一定になる。また結果でも示すように、pop out 課題では目標刺激を眼球運動を使いながら探索する必要がなく、視線を動かす必要があまりない。そのためボトムアップ型の視覚探索課題は pop out 課題とも呼ばれる。

これに対してトップダウン型の視覚注意機序として、目標刺激と妨害刺激が似通っている、あるいは区別しにくい視覚探索課題を用いた[31, 32]。このような課題では、典型的には目標刺激と妨害刺激が複数の特徴で区別される結合探索 (conjunction search) が用いられる。例えば緑色の横棒、赤色の縦棒などが妨害刺激として含まれる刺激図形の中に、緑色の縦棒の図形が一個だけあり、これを探し出す場合である。このような課題では、目標刺激がまわりの妨害刺激から浮き上がって目立つということがないため、各視覚刺激に順次空間解像度の高い中心視野、傍中心視野を能動的に向けながら一つ一つ、あるいは数個の刺激を順次視覚的に処理しながら、ターゲットを探しださなければならない。このような逐次的処理が行われるため、刺激総数の増加に伴って探索時間が増大し、探索中に視線を多く動かす必要がある[48]。そのためトップダウン型注意機序は、逐次的探索課題 (serial search) とも呼ばれる。

本研究で用いた視覚探索課題

視覚探索課題を行う上で、トップダウン型の視覚情報処理のように、空間的注意を視覚刺激のさまざまな場所に順番に向けていくことは眼球運動と必ずしも一対一に対応するものではないことが知られている[48, 49]。しかし、高解像度の視覚探索を必要とする課題では、ある程度対応関係があることが知られている[50]。そこで本研究では同じ向きを向いたランドルト環の中から一つだけ異なる方向を向いたランドルト環を探し出す課題を、トップダウン型視覚探索課題あるいは serial search 課題として用いた。ランドルト環の方向の識別は視力検査にも一般的に用いられるが、方向の違いのみを検出することは似通った特徴の中から違いを識別することに分類される。このような特徴をしっかりと認知するためには、注意の領域を狭めて空間解像度の高い精細な視覚情報処理を行わなければならない。ランドルト環の大きさを小さくすることにより、視覚処理に必要な空間解像度が中心視野のレベルに近くなるように設定すれば、一度に処理できる視覚的な注意の範囲を十分小さくすることができ、ほぼ視覚的な注意を動かすことと、視線の動きとが似た意義をもつようにすることができる[50]。このような視覚探索課題では探索中に眼球運動をして視線を動かすことが必要となることから、より眼球運動障害の影響をうけることが想定される。

他方、目立つ視覚刺激を有する図形を見出すような課題では、ほとんど視線を動かす必要がない[51]。本研究では、同じ色のランドルト環の中から一つだけ異なる色のランドルト環を探し出す課題（目標刺激は赤色、妨害刺激は黒色）を、ボトムアップ型視覚探索課題あるいは pop out 課題として用いた。

このような要する視線の動きが異なり、性質の違う視覚探索課題を小脳疾患患者に行わせ、その際の視線の動きを視線解析装置を用いて解析することによって、視線の異常を検討した。

I - ii 方法

対象

18人の健常人（視力 0.1-1.2、年齢 43-80歳、男性11名・女性7名、Mini-Mental State Examination (MMSE) (26-30) [52]、遺伝子診断された18人の純粋小脳型のSCA患者（視力 0.1-1.2、年齢 43-84歳、SCA6 11名・SCA31 7名、MMSE 25-30、ICARS 5-73、罹病期間 3-28年）を対象とした。両群の視力、年齢、MMSEスコアに有意差を認めなかった（Mann-Whitney U test）。

	健常人群 (n = 18)	SCA6/SCA31 患者群 (n = 18)	p値
性別(男/女)	11/7	8/10	
診断(SCA6/SCA31)		11/7	
ICARS:中央値(範囲)		58.5(5-73)	
罹病期間(年):平均値(標準偏差)		13.9 (9.7)	
視力:中央値(範囲)	0.6 (0.1-12)	0.5 (0.1-12)	0.475 n.s.
検査時年齢(歳):平均値(標準偏差)	64.6 (11.1)	64.1 (12.0)	0.912 n.s.
Mini-Mental State Examination 中央値(範囲)	29 (26-30)	29 (25-30)	0.485 n.s.

表 I-1 : SCA 患者群、健常人群の特徴

n. s. : not significant

全ての被験者から同意を取得し、東京大学医学部倫理委員会から承認された
プロトコルに従い検査を行った (受付番号 : 2411-2)。

眼球運動の記録

視線解析装置として The EyeLink 1000 system (SR Research, Mississauga, Ontario, Canada) を使用した (図 I-1)。視線の動きは、左眼より記録した。フレーム周波数は 1000Hz で誤差は 0.5deg 以内である。モニターは Dell E173FPb を使用し、リフレッシュレートは 60Hz で被験者からモニターまでの距離は 50cm

とし、モニターのサイズは縦 30deg、横 38deg である（モニター上の 0.85cm が視野角の約 1deg に対応）。被験者は実験に先立って、モニター上の 9 ポイントの位置を注視し校正調整を行い、最大空間誤差が 1deg 以内、平均誤差が 0.5deg 以内の場合に有効とした。この装置では注視点からサッカードが発生し、次の注視点へ移るといった現象が繰り返し記録される。

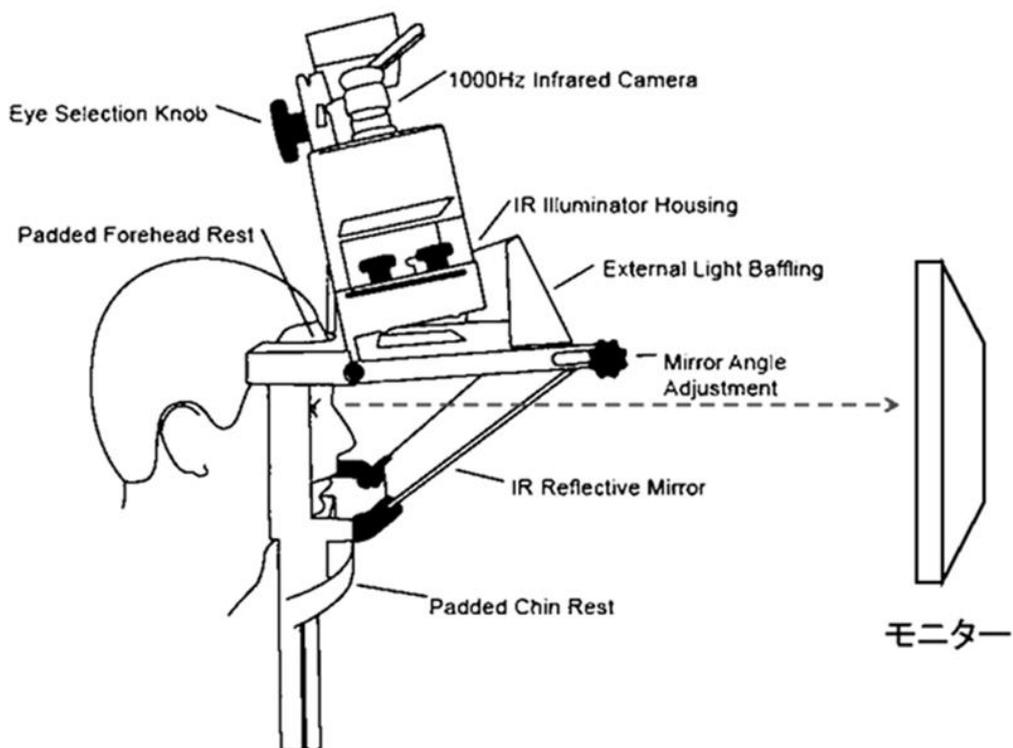


図 I-1：視線解析装置の模式図

本研究で用いた視線解析装置である The EyeLink 1000 system (SR Research, Mississauga, Ontario, Canada) の模式図を示す。赤外線による角膜反射を用いた方法である。

実験課題

実験課題は Experiment Builder version 1.5.58 (SR Research, Mississauga,

Ontario, Canada)を用いて作成した。

複数の妨害刺激の中から 1 つの目標刺激を探索する視覚探索課題として、serial 探索課題と pop-out 探索課題の 2 種類を用いた。また画面中心に呈示される 1 つの刺激を識別し、反応する識別課題として方向識別課題、色識別課題、単純反応課題の 3 種類を行った。前 2 つの課題は眼球運動を伴わない状態で基本的な視覚処理をみる課題であり、眼球運動を用いる視覚探索課題に対するコントロールとなっている。また、運動反応自体の速さをみるため画像呈示に対して単純にボタンを押す課題（単純反応課題）も行った。

呈示刺激はすべて同一形状のランドルト環類（以下ランドルト環）で半径 (R) は 1.8deg、色は 2 色（赤、黒色）のいずれかで、切れ目の方向は 2 方向（上、下方向）のいずれかである。幅は 0.65deg、切れ目（ギャップ）は 0.9deg とした。

全ての課題において被験者が画面の中心を見ると課題が始まり、被験者が指示に従ってボタンを押すと課題が終了する。画面の呈示からボタン押しまでの時間を探索時間・反応時間として計測した。

視覚探索課題（図 I-2A）

serial 探索課題と pop-out 探索課題の 2 つの課題を実施した。

serial 探索課題では被験者の前方にあるモニター上に、黒色のランドルト環が複数（4 個または 48 個）現れる。妨害刺激のランドルト環の切れ目は全て下を向いているが、1 つだけある目標刺激のランドルト環は切れ目が上向きになっている。被験者には提示された複数の妨害刺激から、できるだけ早く正確に目標刺激を探してもらい、目標刺激を探索できたら、目標刺激を注視した状態でボタンを押すように指示した。

pop-out 探索課題では被験者の前方にあるモニター上に、切れ目が全て下向きのランドルト環が複数（4 個または 48 個）現れる。妨害刺激のランドルト環は黒色だが、その中に一つだけ赤色のランドルト環（目標刺激）がある。被験者には提示された複数の妨害刺激からできるだけ早く、正確に目標刺激を探してもらい、目標刺激を探索できたら、目標刺激を注視した状態でボタンを押すように指示した。

両課題とも被験者が目標刺激を発見して、ボタンを押すと課題が終了する。ボタンを押した時点での注視位置が目標刺激中心から半径 $2R$ の円内に位置している時に正答とした（中心視野で見ている範囲は 5deg 程度 [20] とされており、概ね中心視野に対応する範囲として正答目標関心領域の半径を $2R$ (3.6deg) と設定した)。serial 探索課題、pop-out 探索課題はそれぞれ 10 施行からなり、4 個のランドルト環の呈示刺激では目標刺激の位置は無作為に 4 カ所の中から一

箇所を選んで設定し、48 個のランドルト環の呈示刺激では無作為に 1 カ所設定した (図 I-3)。

識別課題 (図 I-2B)

方向識別課題、色識別課題、単純反応課題の 3 種類の課題を実施した。

方向識別課題では黒色のランドルト環 (切れ目が上向きまたは下向きのものいずれか) がモニターの中心に現れる。切れ目が下向きの時はボタンを押さないうで検者の指示があるまでボタンを押すのを待ってもらい、切れ目が上向きの時はできるだけ早くボタンを押すように指示した。被験者が、切れ目が上向きの時にボタンを押し、切れ目が下向きの時に検者の指示があるまでボタンを押さなかった場合に正答とした。10 施行からなり、切れ目が上向き、下向きは 5 施行ずつあり、無作為に設定した。

色識別課題では切れ目が上向きで、ランドルト環 (赤色または黒色のいずれか) がモニターの中心に現れる。黒色の時はボタンを押さないうで検者の指示があるまでボタンを押すのを待ってもらい、赤色の時はできるだけ早くボタンを押すように指示した。被験者が、呈示刺激が赤色の時にボタンを押し、黒色の時に検者の指示があるまでボタンを押さなかった場合に正答とした。10 施行からなり、赤色、黒色とも 5 施行ずつあり、無作為に設定した (図 I-4)。

方向識別課題、色識別課題は眼球運動を使わない状態で、視線の方向に呈示されたランドルト環の切れ目の方向や色を判断する課題である。いずれの課題についても視覚刺激が呈示されてから、ボタン押しがおきるまでの反応時間を調べた。

単純反応課題では常に切れ目が上向きの黒色のランドルト環がモニター上に現れるので、このランドルト環が現れたらできるだけ早くボタンを押すように指示した（10 施行）。この課題は、主に単純な運動の速さを調べるコントロール課題である。

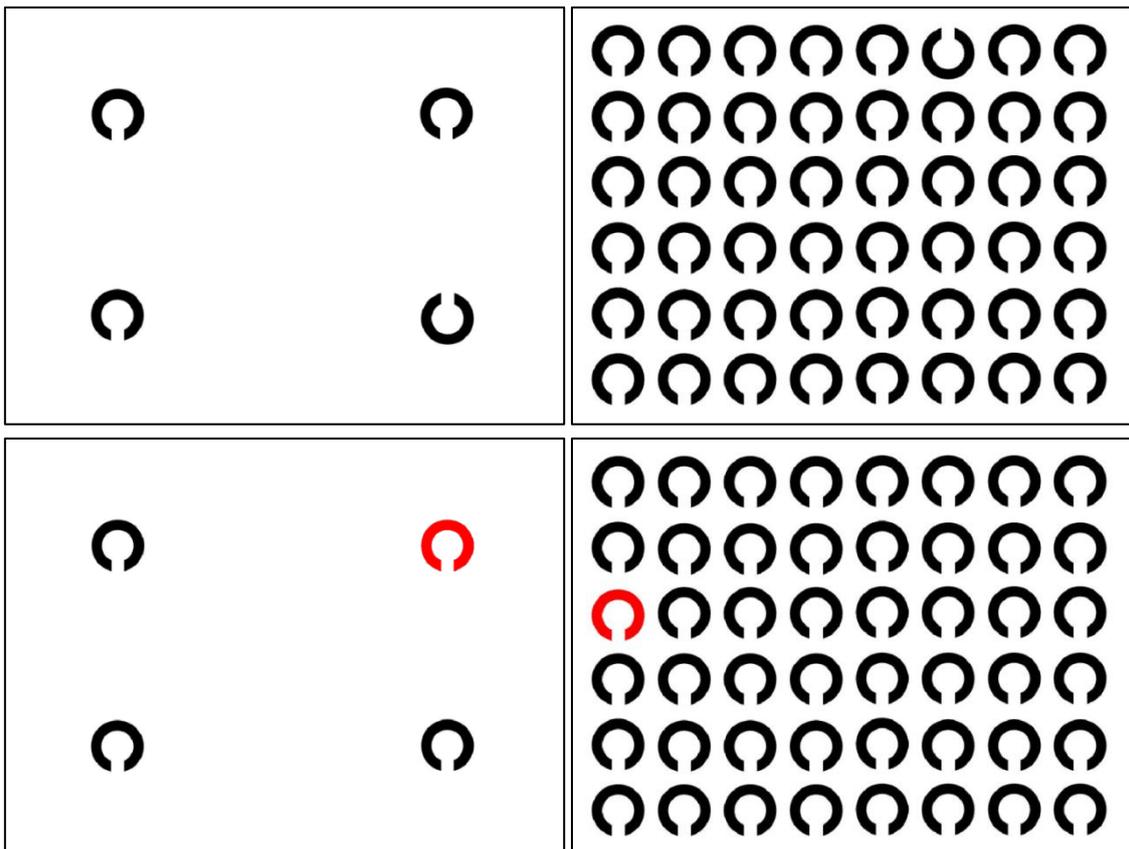


図 I-2A : 視覚探索課題

serial 探索課題、pop-out 探索課題で呈示した図。目標刺激は常に 1 個、妨害刺激数はそれぞれ 3 個、47 個の 2 種類。上段は serial 探索課題を示しており、黒色の複数の切れ目が下向きの妨害刺激の中から同じ黒色の切れ目が上向きの目標刺激を探索する課題である。下段は pop-out 探索課題を示しており、黒色の複数の切れ目が下向きの妨害刺激の中から赤色の切れ目が下向きの目標刺激を探索する課題である。

4 呈示刺激探索課題 (2 X 2) では垂直方向の刺激中心間距離は 12.8deg、水平方向の刺激中心間距離は 20.7deg、呈示画面中心から各々の刺激中心までの距離 12.2deg。目標刺激は 4 つの場所のいずれかに無作為に配置した。

48 呈示刺激探索課題 (8 X 6) では隣り合った垂直方向、水平方向の刺激中心間距離は 4.5deg。目標刺激位置は 10 種類で無作為に配置した (図 I-3)。

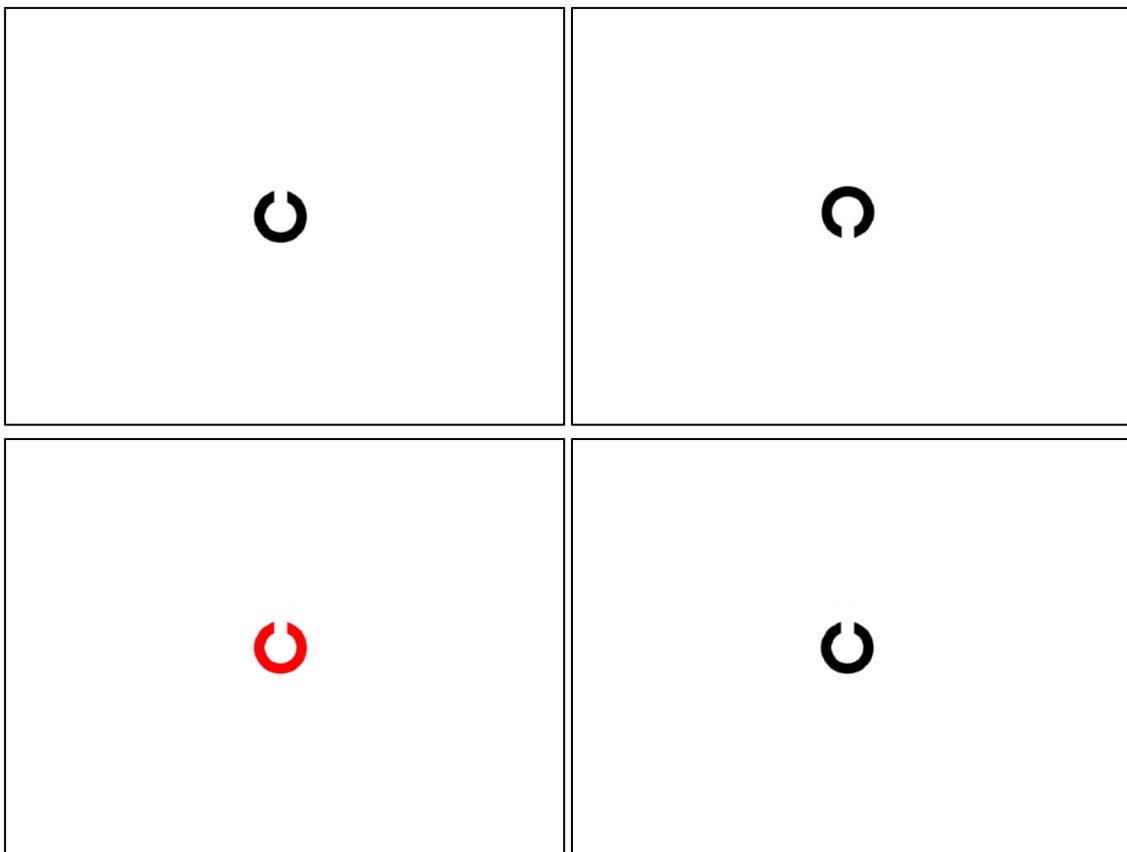


図 I-2B : 識別課題

識別課題で呈示した図。画面の中心にランドルト環が 1 個呈示される。上段の方向識別課題は、画面中心の呈示刺激の切れ目が上向きの場合にボタンをできるだけ早く押す課題。下段の色識別課題は、画面中心の呈示刺激が赤色の場合にボタンをできるだけ早く押す課題。

データ解析

注視分布図 (図 I-4)

呈示図形に対する注視時間、視線の分布を検討する為に作成した。SR Research Data Viewer version 1.3.137 を用いて、2次元のガウス分布をそれぞれの注視点に対して適用し、注視分布図を作成した。注視時間が下位 5%の注視は省略した。視覚探索課題で呈示された画像上への、注視の位置の分布、注視した時間を色の分布、変化で表しており、赤色、黄色、緑色の順にその位置での注視時間が長いことを示す。各々の被験者群の平均を用いて作成した。

眼球運動軌跡図 (図 I-5A、5B、5C、5D)

課題中の視線の動きのパターンを視覚的にはっきりわかるようにするため、眼球運動軌跡図を作成した。さらに、各時点での課題開始から終了までの間の注視位置から目標刺激への距離 (deg)、速度 (deg/s) を計算し、その経時的変化をプロットした。

パラメータの定義

課題への反応に関するパラメータを以下のように定義した。

視覚探索課題・識別課題において課題が画面に呈示されてから被験者がボタ

ンを押して課題が終了するまでの時間を探索時間・反応時間と定義した。それぞれの課題における正答について前項で定義したが、正答した課題数の全体課題数に対する割合を課題正答率と定義した。

視覚探索課題において横軸に呈示刺激数、縦軸に探索時間をプロットして（探索時間線形回帰分析）直線回帰を行い、勾配、切片を算出した。勾配は 1 呈示刺激あたりの視覚処理時間（ms/item）、切片は呈示刺激数が 0 の場合の探索時間（ms）に相当する。

眼球運動に関するパラメータを以下のように定義した。

視線解析装置より得られた記録より、眼球運動速度が 22deg/s 以上あるいは眼球運動加速度が 3800deg/s² 以上の条件を満たした部分を衝動性眼球運動（サッカード）として取り出し、解析した。

視覚探索課題時の合計のサッカード回数（回）、注視している時間（ms）の平均、平均のサッカード振幅（deg）をそれぞれ合計サッカード回数、平均注視時間、平均サッカード振幅と定義した。

SCA 患者群ではサッカード測定障害の為に、サッカード振幅のばらつきが大きくなることが予想され、その程度を評価するために視覚探索課題時のサッカード振幅の標準偏差（Standard Deviation : SD）（deg）を求め、サッカード振幅のばらつきとして定義した。

SCA 患者群では注視時に、眼振が生じてしまい、急速な眼球運動のみならず（眼振急速相）、緩徐な視線の drift（眼振緩徐相）も生じることが予想される。高い空間分解能で視覚処理を行うためには視覚対象が網膜上で約 5deg/s 以下に静止している必要があり [53-55]、注視時に視覚処理を障害しうる 5deg/s 以上の眼球運動がどの程度生じているかを調べるために、合計注視時間のうち、眼球運動速度が 5deg/s 以上となっている時間の比率を求め、固視障害比率と定義した。

この他にも小脳疾患では固視の不良の原因として、眼振急速相、Square-wave jerk などを認める。SCA 患者群に見られる眼振急速相は 3deg 以内[40]が多く、Square-wave jerk は 1deg 程度である[20]ことからこれらの異常眼球運動の割合を調べるために合計サッカード回数に対するサッカード振幅が 1deg、3deg 以下となっているサッカード回数の比率を求め、それぞれ小振幅サッカード比率（1deg 以下、3deg 以下）と定義した。この小振幅サッカード（1deg 以下）の中には、視線が正確に注視したい図形に達せず、サッカードを行ったのち位置を修正する修正サッカードも含まれる[7]。

4 呈示刺激の探索課題において、モニターの中心を注視した後、課題を開始し、最初に生じたサッカードは特に pop-out 探索課題において、視覚刺激に対するより基本的な眼球運動であると考えられる。この特徴を解析する為、最初のサ

サッカーの平均振幅(deg)、振幅の標準偏差(SD)(deg)、潜時(ms)をそれぞれ平均第一サッカー振幅、第一サッカー振幅のばらつき、第一サッカー潜時と定義した。

またこの最初のサッカーがどの程度正確にターゲットを認識して行われているかを調べるため、全課題数に対する最初のサッカーの方向が目標刺激の方向と同一である(上方向を0度とし、時計回りに90度ずつ領域を4等分し、同じ領域に入る場合に同一の方向とした)課題の割合を第一サッカー方向正答率と定義した。

課題中に視線が提示された各図形(目標刺激、妨害刺激)をどの程度正確にとらえているかを解析する為に、各刺激図形のまわりに関心領域を設定し、SCA患者群、健常人群でこの関心領域内にどの程度の注視がなされているかを検討した。

中心視野は視線の方向を中心に5deg程度の範囲と考えられているが、その中でも解像度が最も高い領域は1-2deg程度[20]とされている。4呈示刺激のserial探索課題において中心視野範囲内で段階的に1個の目標刺激、3個の妨害刺激の中心から呈示刺激半径をRとして、半径R、2R、3Rの3種類の円領域に関心領域(R、2R、3R)を設定した(図I-3)。上でのべたように、中心視野の大きさが2R程度に相当することから関心領域の大きさを2Rとしたが、より

大きい (3R) あるいは小さい (R) 関心領域でも同じ結果がえられるかを検討した。48 呈示刺激の serial 探索課題では呈示刺激中心から半径 1.5R の円は隣接する呈示刺激にほぼ接し、それ以上の大きな円領域は隣接する呈示刺激に重なるため、中心視野範囲内で段階的に目標刺激、妨害刺激の中心から半径 R、1.5R の 2 種類の円領域を関心領域 (R、1.5R) に設定した (図 I-3)。48 呈示刺激の serial 探索課題では関心領域として 1 つは目標刺激位置周辺、9 つは他施行の目標刺激の位置周辺の合計 10 個の周辺に設定した (図 I-3)。

SCA 患者群ではサッカード測定障害の為に、呈示刺激周囲の関心領域へ正確に注視できないことが予想され、その程度を調べる為に、関心領域内に滞留するサッカード回数を求め、関心領域内の注視回数と定義し、合計サッカード回数に対する比率を関心領域内の注視回数比率と定義した。

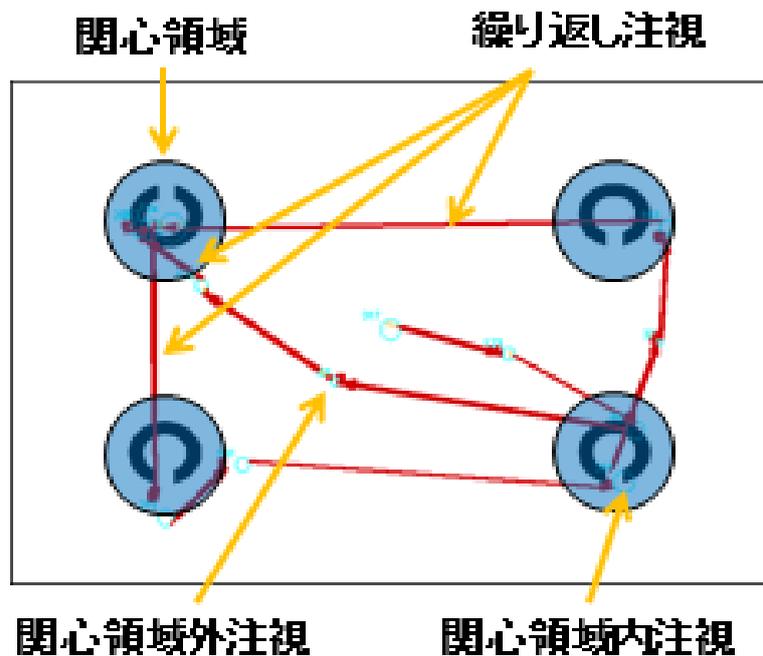
次に、SCA 患者群の視覚探索において呈示刺激を「繰り返し注視」する現象がどの程度存在するのかを調べる為に、関心領域内から外に出た後に再び関心領域内に戻る注視回数を求め、繰り返し注視回数と定義した。

視線の位置がどの程度、呈示刺激に近づいたらそれを呈示刺激として認識できているかを検討するために、呈示刺激が識別できるために近づかなければならない注視点から呈示刺激までの距離 (呈示刺激の識別可能距離) を以下のように定義した。

正答した視覚探索課題 1 試行において注視点から目標刺激、妨害刺激各々に対して最も近づいた最小の距離 (deg) を求め、呈示刺激の識別可能距離と定義した。4 呈示刺激の serial 探索課題では注視点から目標刺激、妨害刺激各々への最小距離を求めた。48 呈示刺激の serial 探索課題ではどの妨害刺激への注視か判断不可能な為、目標刺激のみへの最小距離を求めた。

できるだけ早く、正確に目標刺激を探した時点で探索完了のボタンを押すように指示したので、正答した課題における呈示刺激への最小距離が、呈示刺激を識別可能な限界の距離になっていると考えられる。

SCA患者



健常人



図 I -3 : 関心領域解析

前 2 つは 4 呈示刺激の serial 探索課題における SCA 患者、健常人の眼球運動軌跡例を示す。青丸は注視点を示し、大きさは注視時間に比例している。青丸を結ぶ赤線は注視点から注視点へのサッカードを示している。呈示刺激周囲に関心領域を 3 種類（呈示刺激半径を R として、呈示刺激中心から半径 R 、 $2R$ 、 $3R$ の円領域）設定した。後 2 つは 48 呈示刺激の serial 探索課題における SCA 患者、健常人の眼球運動軌跡例を示す。10 施行の課題それぞれの目標刺激の位置に 2 種類の関心領域（呈示刺激半径を R として、呈示刺激中心から半径 R 、 $1.5R$ の円領域）を設定した。

統計学的分析

SPSS software package (version 19.0; SPSS Inc., Chicago, IL) を用いて行った。

視覚探索課題の遂行に関する解析

視覚探索課題正答率、探索時間が各群で、要する眼球運動の回数と関連する呈示刺激数で差があるか、また課題の種類で差があるかを調べるために、反復測定による三元配置分散分析（被験者内因子：視覚探索課題の種類（serial 探索課題、pop-out 探索課題）、呈示刺激数（4 個、48 個）、被験者間因子：被験者の種類（SCA 患者、健常人）を行った。さらに、2つの視覚探索課題について個別に、反復測定による二元配置分散分析（被験者内因子：呈示刺激数、被験者間因子：被験者の種類）を行った。

交互作用が有意であるものについては、下位検定として t 検定を行った（以下、交互作用が有意である場合の下位検定については同様に t 検定を行った）。

また、各々の呈示刺激で、各々の被験者群において探索課題の種類によって正答率、探索時間が異なるか t 検定を行った。

つぎに、ボタン押しまでの探索時間が呈示刺激の数が増えるにしたがってどのように増えるかを見るため、線形回帰を行った（横軸に呈示刺激数、縦軸に視覚探索時間をプロットして勾配、切片を求めて解析した）。

探索時間線形回帰分析の勾配、切片が課題の種類によって、各群でどのように異なるかを調べるために、反復測定による二元配置分散分析（被験者内因子：視覚探索課題の種類、被験者間因子：被験者の種類）を行った。

識別課題の反応時間、正答率が課題の種類によって、各群でどのように異なるかをみるため、識別課題の反応時間、識別課題正答率について反復測定による二元配置分散分析（被験者内因子：課題の種類、被験者間因子：被験者の種類）を行った。

方向識別課題、色識別課題の反応時間から単純反応課題の反応時間を差し引いた値について反復測定による二元配置分散分析（被験者内因子：課題の種類、被験者間因子：被験者の種類）を行った。

眼球運動のパラメータに関する解析

探索時間線形回帰分析の勾配、切片が両被験者群の間で有意差を認めた serial 探索課題において、眼球運動パラメータ（合計サッカード回数、平均注視時間、平均サッカード振幅、サッカード振幅のばらつき、固視障害比率、小振幅サッカード比率）が各群で、呈示刺激数で差があるかを調べるために、反復測定による二元配置分散分析（被験者内因子：呈示刺激数、被験者間因子：被験者の種類）を行った。

4 呈示刺激の視覚探索課題の最初のサッカードのパラメータ（平均第一サッカード振幅、第一サッカード振幅のばらつき、第一サッカード潜時、第一サッカード方向正答率）が、各群で課題の種類によってどのように異なるかを調べる

ために、反復測定による二元配置分散分析（被験者内因子：視覚探索課題の種類、被験者間因子：被験者の種類）を行った。

関心領域に関するパラメータに関して以下のように統計学的分析を行った。

serial 探索課題において、関心領域内の注視回数比率、関心領域内の注視回数、繰り返し注視回数が各群で、関心領域の大きさによってどのように異なっているかをみるため、反復測定による二元配置分散分析（被験者内因子：関心領域の種類（半径 R、2R、3R：4 呈示刺激、半径 R、1.5R：48 呈示刺激）、被験者間因子：被験者の種類）を行った。

呈示刺激の識別可能距離に関しても以下のように統計学的分析を行った。

serial 探索課題において呈示刺激の識別可能距離が各群で呈示刺激数によってどのように異なっているかを調べるために、反復測定による二元配置分散分析（被験者内因子：呈示刺激数、被験者間因子：被験者の種類）を行った。次に 4 呈示刺激の serial 探索課題において呈示刺激の識別可能距離が各群で、呈示刺激の種類によってどのように異なっているかをみるため、反復測定による二元配置分散分析（被験者内因子：呈示刺激の種類（目標刺激、妨害刺激）、被験者間因子：被験者の種類）を行った。

最後にパラメータ間の相関解析を以下のように行った。

serial 探索課題の行動結果が、基本的な眼球運動と関連しているかどうかを

調べた。すなわち、serial 探索課題でのサッカード回数、注視時間（サッカード回数、注視時間の積として探索時間を求められる）が、より基本的な眼球運動のパラメータ（サッカード測定障害と潜時の遅延を反映する 4 呈示刺激の pop-out 探索課題の第一サッカードの振幅の標準偏差と潜時）との間に関連があるかどうか相関を解析した。

つぎに、serial 探索課題の呈示刺激の近くに注視することが、サッカード測定障害、正答率と関係があるかどうか調べた。すなわち、serial 探索課題の呈示刺激の近傍に位置する注視回数の比率と、サッカード測定障害（4 呈示刺激の pop-out 探索課題における第一サッカードの振幅の標準偏差）、正答率との間に関連があるかどうか相関を解析した。

以上の解析において必要に応じて多重比較の補正として Bonferroni の補正を行った。分散分析において球面性の仮定が棄却された場合には Greenhouse-Geisser の補正を行った。全ての解析において有意水準は 0.05 に設定した。

I-iii 結果

注視分布図

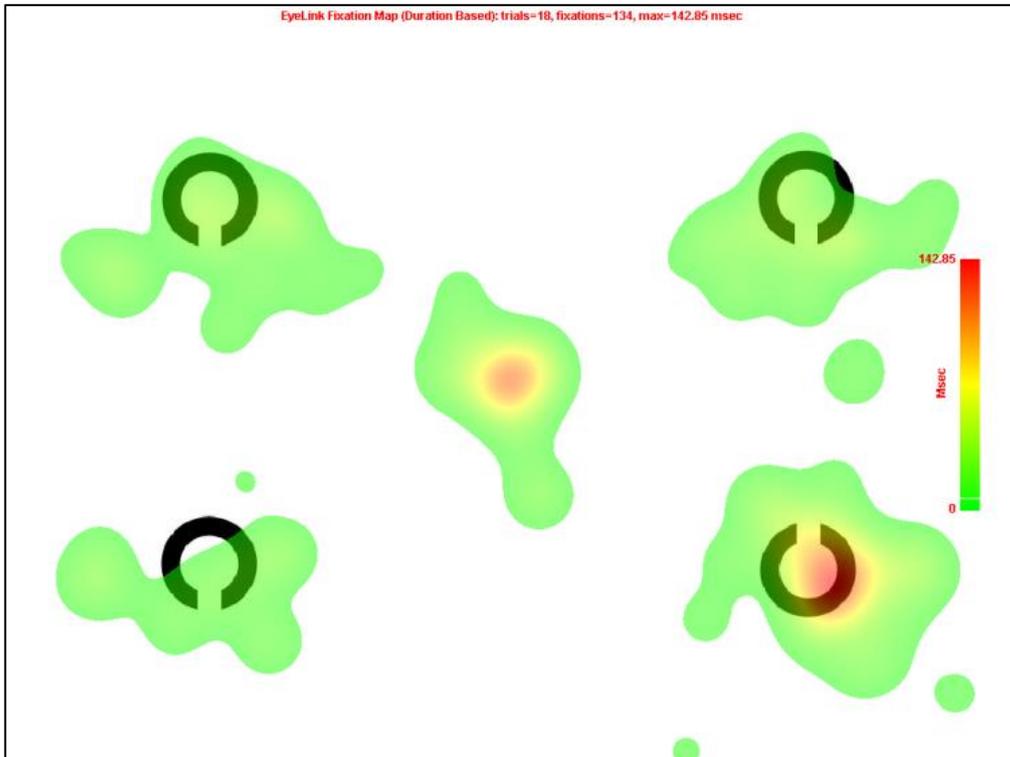
図 I-4A, B は課題施行中の被験者の注視分布を示す。いずれの図においても、画面中心点を見るのが視覚探索課題開始の条件である為、全ての課題で呈示

画面中心にまず注視部位が見られた。

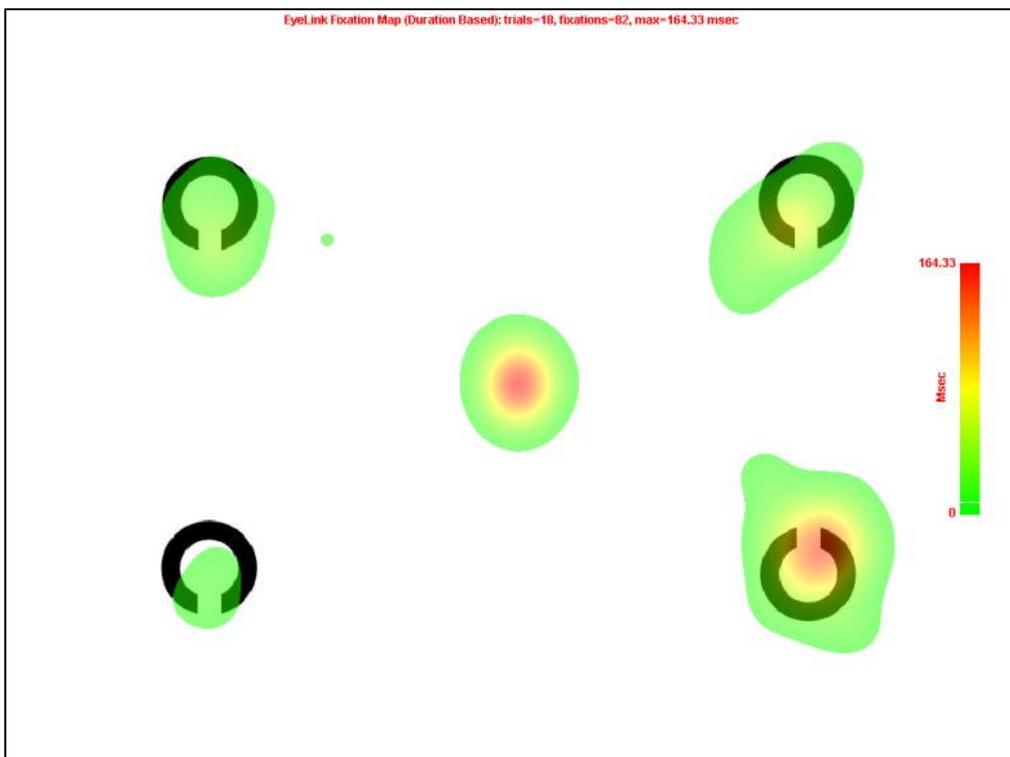
図 I-4A に示すように serial 探索課題において 4 呈示刺激では両被験者群ともそれぞれの目標、妨害刺激周囲に注視が分布しているが、SCA 患者群では健常人群と比較し、目標刺激、妨害刺激周囲それぞれで拡大していた。呈示刺激から離れた部位の注視も見られ、探索時間全体も延長していた。48 呈示刺激では SCA 患者群でより広い範囲を注視し、呈示刺激から離れた部位の注視も多い。全体注視時間も延長していた。

図 I-4B に示すように pop-out 探索課題では、両被験者群とも視線は初め中心の固視点にあるが、その後 1-2 個のサッカードでターゲットに到達することが殆どであった。SCA 患者群では注視が目標刺激周囲のより広い領域に分布し、目標刺激周囲から画面中心方向に注視分布が広がっていた。

A. serial 探索課題 (4 呈示刺激)

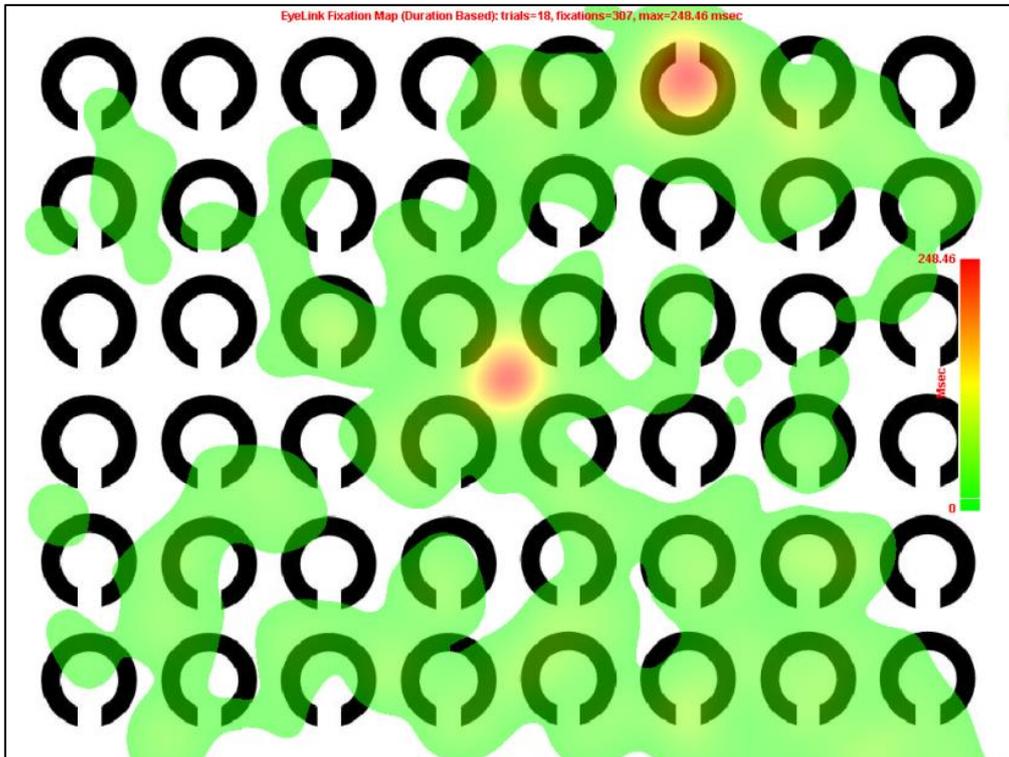


SCA 患者群

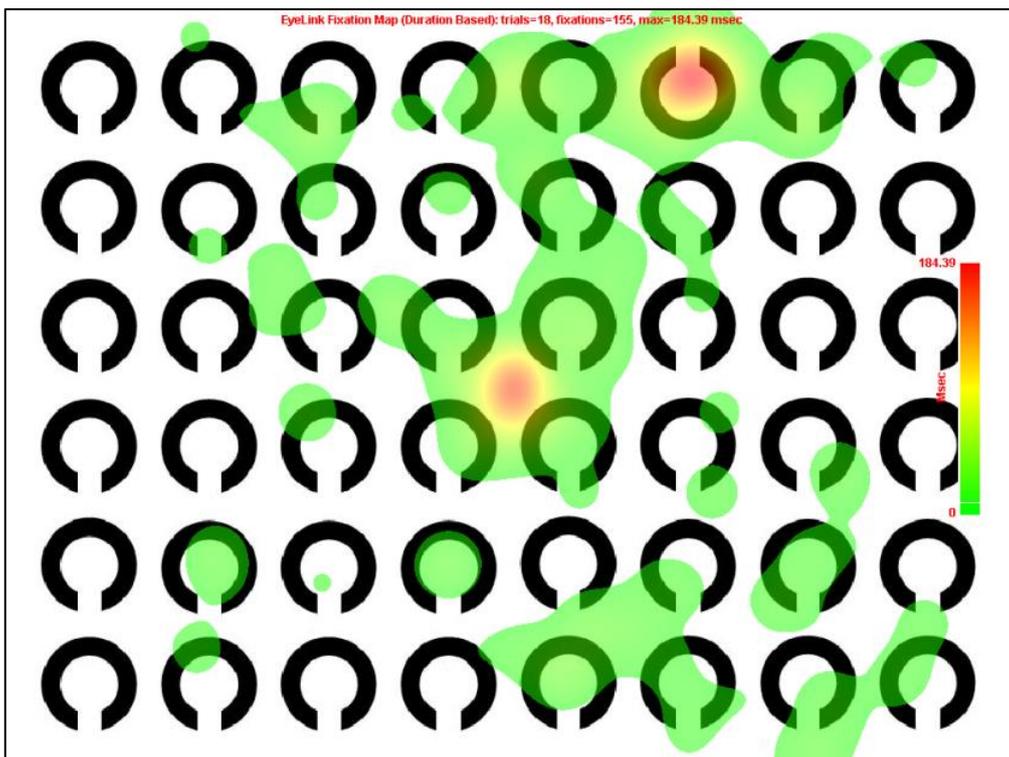


健常人群

A. serial 探索課題 (48 呈示刺激)

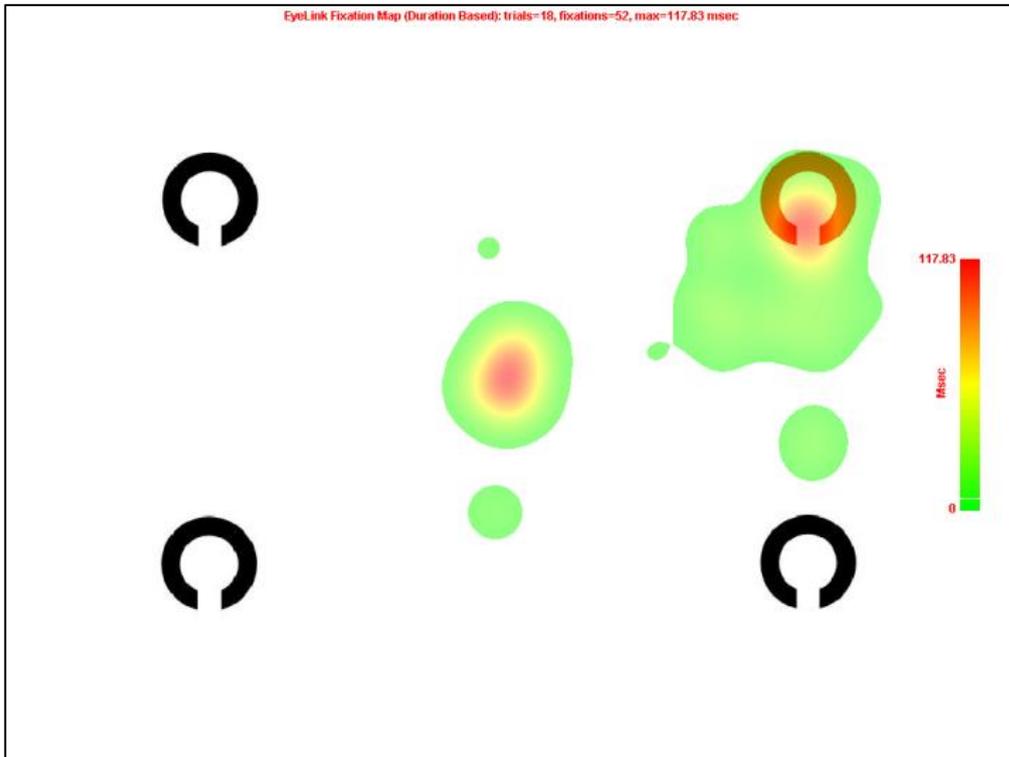


SCA 患者群

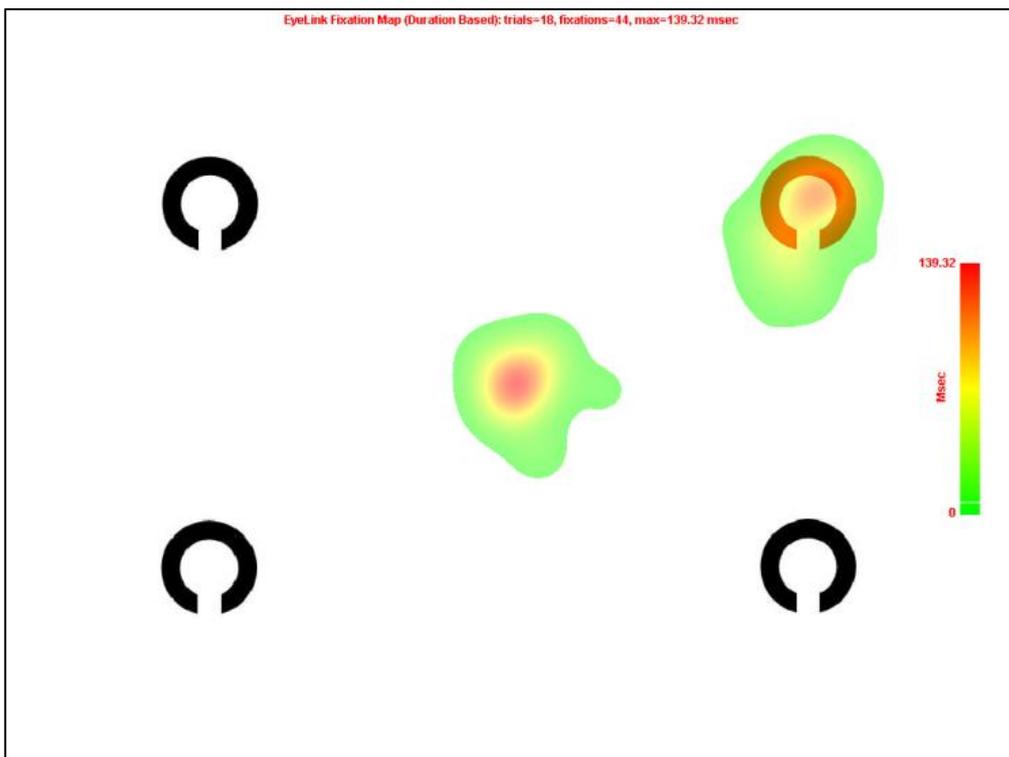


健常人群

B. pop-out 探索課題 (4 呈示刺激)

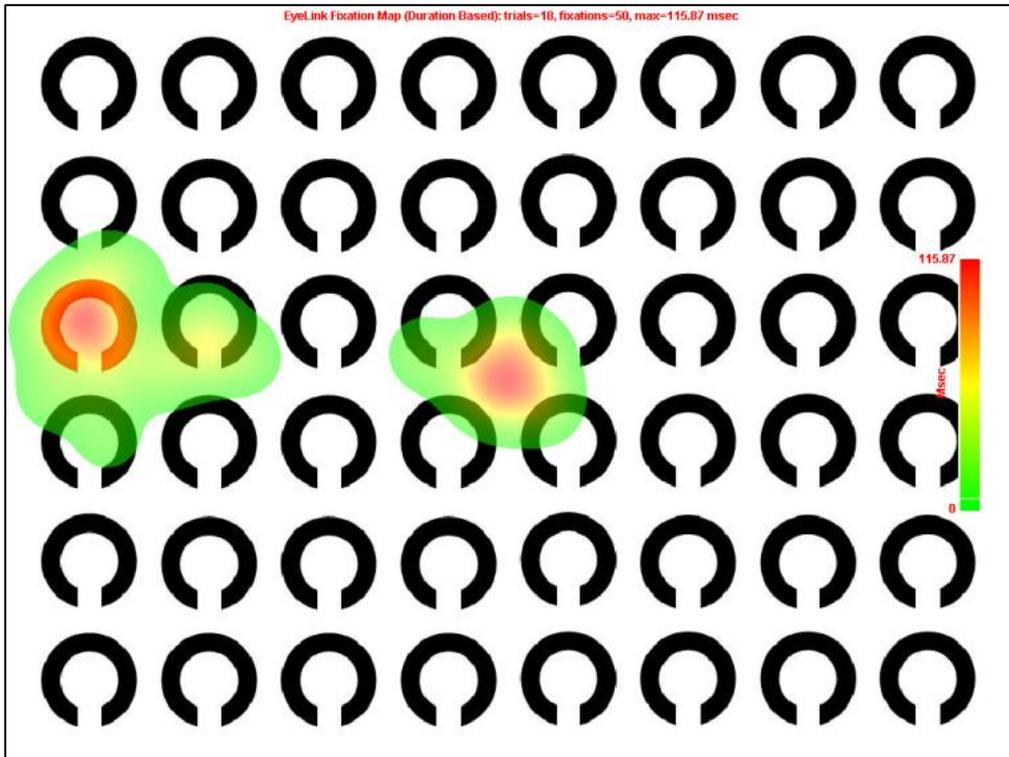


SCA 患者群

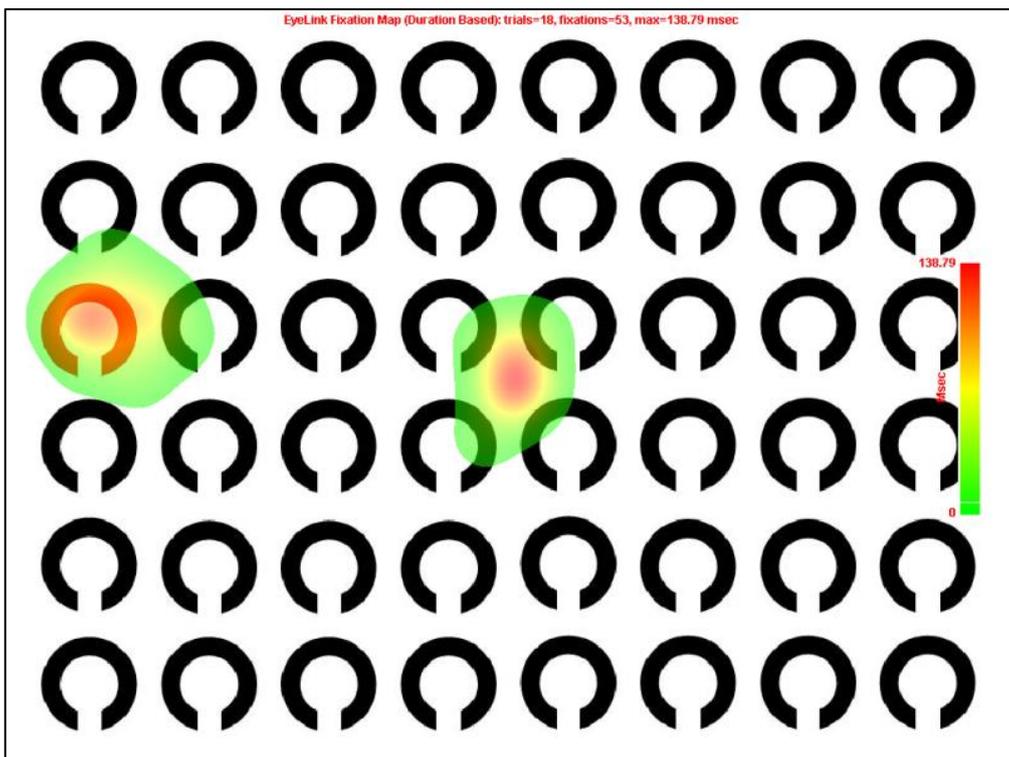


健常人群

B. pop-out 探索課題 (48 呈示刺激)



SCA 患者群



健常人群

図 I-4：注視分布図

呈示刺激 4、48 個の視覚探索課題開始から終了までの SCA 患者群、健常人群における注視分布図を示している。図 (A) は serial 探索課題を示し、(B) は pop-out 探索課題を示す。それぞれの図で上段は SCA 患者 18 名、下段は健常人 18 名の視線解析結果の平均から作成した注視分布図。SCA 患者群では注視分布が呈示刺激周囲に拡大している。赤色、黄色、緑色の順に注視時間が長くなっている。右側のカラーバーに色に対応する注視時間を記載した。

眼球運動軌跡

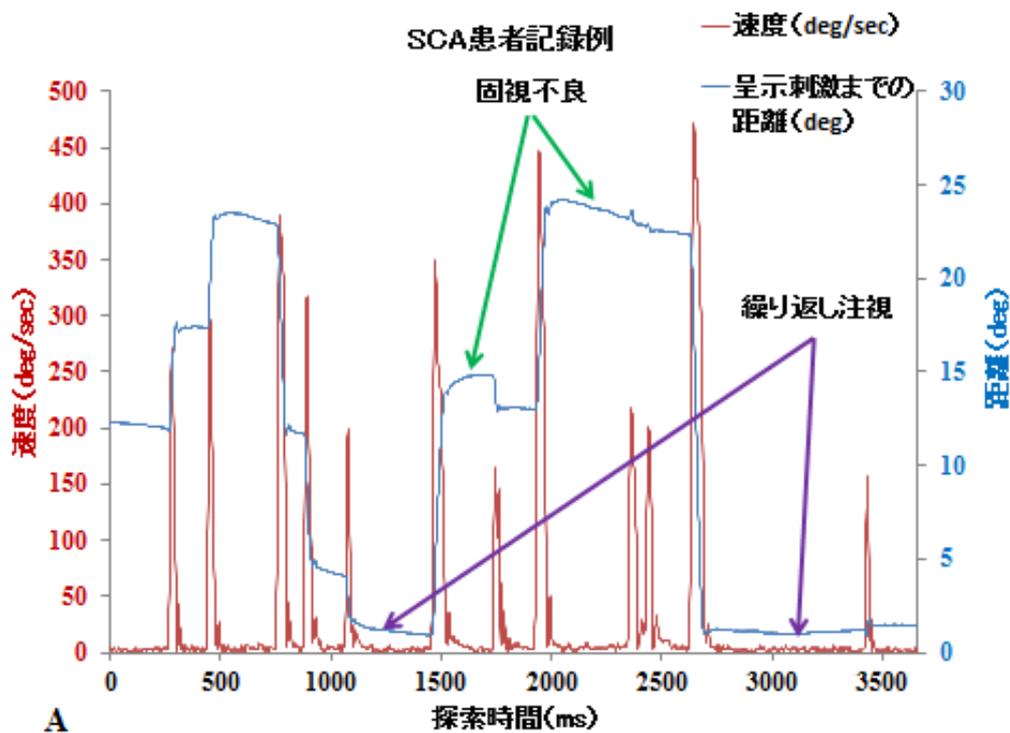
探索課題を施行している際の眼球運動の軌跡をより詳細に検討した。両被験者群における serial 探索課題での課題開始から終了までの注視点の位置の記録例を図 I-3 に示す。また注視点から目標刺激までの時間毎の距離、眼球運動速度の記録例を図 I-5 に示す。

図 I-3 に示すように serial 探索課題においては、視線は呈示刺激を順次みていくような眼球運動が認められた。

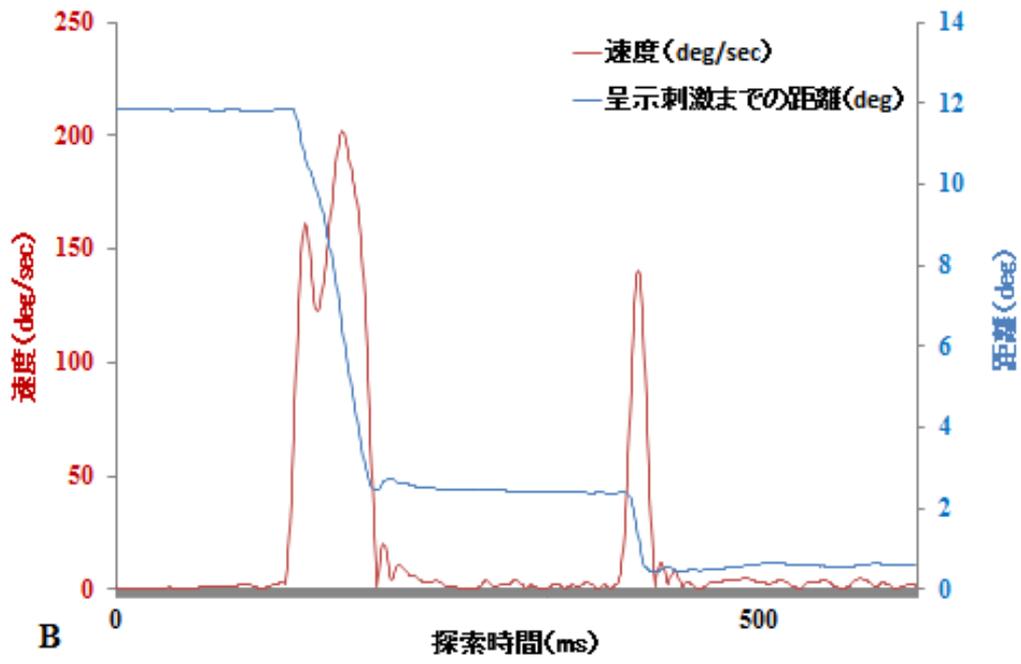
健常人は呈示刺激に近い位置を注視し、一度注視した視標の近傍の領域をもう一度注視することはなかった。SCA 患者は視標から離れた位置を注視し（関心領域外注視）、一度注視した領域をもう一度注視する現象が見られた（繰り返し注視）。

図 I-5 に示すように SCA 患者では注視位置が目標刺激に近づいた後に、いったん離れて、再び目標刺激に近づく現象が観察された（繰り返し注視）。また注視時に眼球が十分停止せずに緩徐な速度で動いていることが分かった（視線の

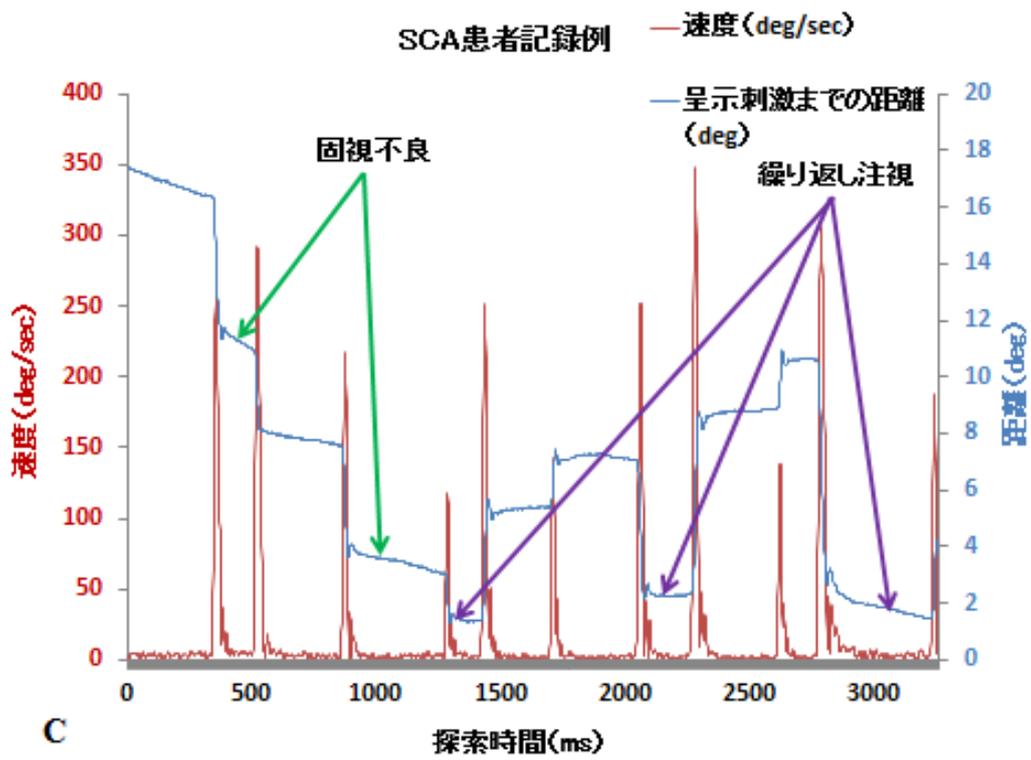
drift による固視不良) (図 5A、5C)。このような視線の drift は観察上、大部分が眼振の緩徐相に相当すると考えられた。一方、健常人では注視位置が目標刺激に最初に近づいた時点で反応しており、注視時に眼球はほぼ停止していた (図 5B、5D)。



健常人記録例



SCA患者記録例



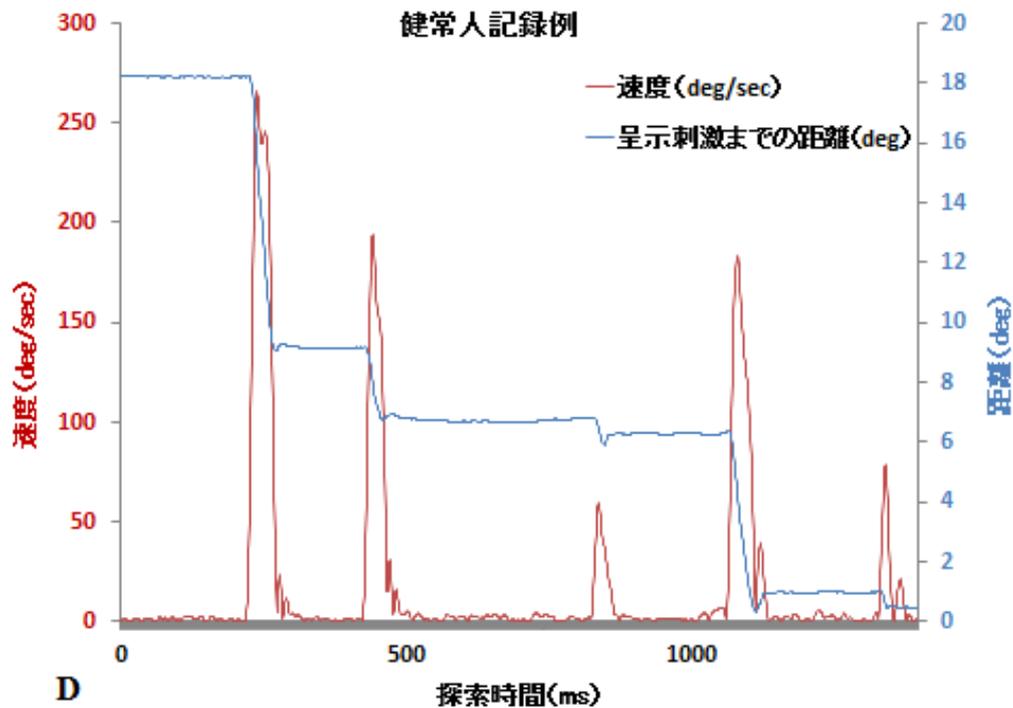


図 I-5：眼球運動軌跡図（注視点から目標刺激までへの距離と眼球運動速度）

serial 探索課題において課題開始から終了までの注視点から目標刺激までの時間毎の距離、眼球運動速度を示す。青い線が各時点での注視点から目標刺激までの距離を、赤い線は各時点での視線の移動速度を表わす。鋭いピークがサッカードに相当する。Aは4呈示刺激の serial 探索課題における SCA 患者の記録例を示す。Bは4呈示刺激の serial 探索課題における健常人の記録例を示す。Cは48呈示刺激の serial 探索課題における SCA 患者の記録例を示す。Dは48呈示刺激の serial 探索課題における健常人の記録例を示す。繰り返し注視、固視不良を示す箇所をそれぞれ紫色、緑色の矢印で示す。

serial 探索課題、pop-out 探索課題の成績

視覚探索に要する時間（探索時間）

まず、探索課題の探索時間が、探索課題、被験者群、呈示刺激数によってどのように異なるか検討した。

反復測定による三元配置分散分析の結果からは、視覚探索課題の主効果 ($F(1,$

34) = 62.372, $p < 0.001$)、呈示刺激数の主効果 ($F(1, 34) = 46.194$, $p < 0.001$)、被験者群の主効果 ($F(1, 34) = 10.910$, $p = 0.002$) が有意であった。さらに交互作用については視覚探索課題と呈示刺激数と被験者群の間 ($F(1, 34) = 5.029$, $p = 0.032$)、視覚探索課題と呈示刺激数の間 ($F(1, 34) = 41.747$, $p < 0.001$)、視覚探索課題と被験者群の間 ($F(1, 34) = 9.398$, $p = 0.004$)、呈示刺激数と被験者群の間 ($F(1, 34) = 5.550$, $p = 0.024$) の交互作用が有意であった。

視覚探索課題と呈示刺激数と被験者群の間に有意な交互作用を認めたことから、探索課題、呈示刺激数、被験者群に対する探索時間の変化のパターンが異なることが示された。即ち、呈示刺激数の増加とともに serial 探索課題では探索時間が増加したのに対し、pop-out 探索課題では探索時間の増加があまり見られなかった (図 I-6)。即ち、serial 探索課題では各視覚刺激が逐次的に処理されるのに対し、pop-out 探索課題では多くの視覚刺激が同時並行的に処理されていると考えられた。また図 I-6 に示すように両被験者群において serial 探索課題では pop-out 探索課題よりも探索時間が大幅に大きかった。

それぞれの探索課題における探索時間の被験者群、呈示刺激数に対する変化パターンを統計学的に検討するため、両探索課題に個別に反復測定による二元配置分散分析を行った。

serial 探索課題

反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示刺激数の間に有意な交互作用を認めた ($F(1, 34) = 5.293, p = 0.028$)。下位検定の結果、呈示刺激数 4 個 ($p = 0.006$)、呈示刺激数 48 個 ($p = 0.010$) とともに視覚探索時間が SCA 患者群では健常人群と比較して有意に大きかった。

交互作用が有意であったことから、serial 探索課題では呈示刺激数の増加に伴い SCA 患者群でより探索時間が増加していたことが分かる。また全ての呈示刺激数で SCA 患者群で探索時間がより大きいことが示された (図 I-6A)。このことは即ち、serial 探索課題では呈示刺激数が増加するとその分、多くの視線を動かし、視線異常の影響も大きくなることを示すと考えられた。

pop-out 探索課題

反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示刺激数の間に有意な交互作用を認めず ($F(1, 34) = 3.256, p = 0.080$)、呈示刺激数の主効果 ($F(1, 34) = 28.370, p < 0.001$)、被験者群の主効果 ($F(1, 34) = 4.334, p = 0.045$) が有意であった。

以上から、pop-out 探索課題でも SCA 患者群で探索時間が有意に大きく、呈示刺激数が増加すると探索時間は両群で有意に大きくなることが示されたが (図

I-6B)、serial 探索課題と比べると、それぞれの差はごくわずかだった。

探索課題の間の比較

各々の呈示刺激数について、各々の被験者群において探索課題の種類によって探索時間が異なるか下位検定として t 検定を行った。

呈示刺激数 4 個の場合、SCA 患者群 ($p < 0.001$)、健常人群 ($p < 0.001$) ともに、視覚探索時間が、serial 探索課題では pop-out 探索課題と比較して有意に大きかった。また呈示刺激数 48 個の場合も、SCA 患者群 ($p < 0.001$)、健常人群 ($p < 0.001$) ともに、視覚探索時間が、serial 探索課題では pop-out 探索課題と比較して有意に大きかった。

全ての呈示刺激において、両被験者群で serial 探索課題では pop-out 探索課題より探索時間が大きいことが分かった。

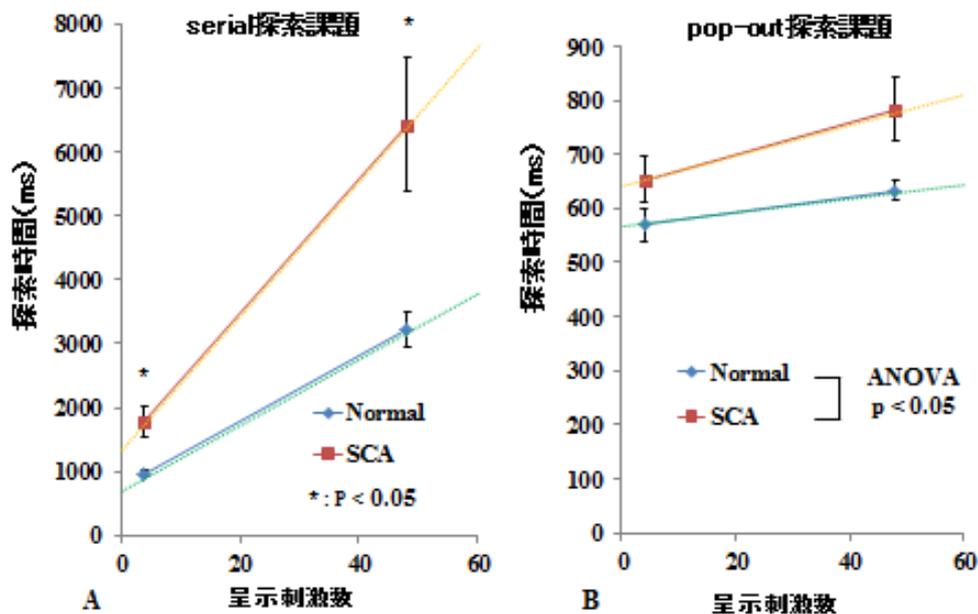


図 I -6：視覚探索課題探索時間

両被験者群の serial 探索課題 (A)、pop-out 探索課題 (B) における視覚探索時間の平均を示す。青色のグラフは正常人群、赤色のグラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。オレンジ色の点線、緑色の点線はそれぞれ SCA 患者群、健常人群における視覚探索時間の線形回帰分析結果を示す。この直線から勾配、切片を求めた。

勾配、切片（視覚探索時間の線形回帰分析）

視覚探索時間の線形回帰分析における（図 I -6）、勾配、切片を求め、探索課題の種類、被験者群によってどのように異なるか検討した。

勾配

反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と視覚探索課題の間に有

意な交互作用を認めた ($F(1, 34) = 5.029, p = 0.032$)。下位検定の結果、serial 探索課題 ($p = 0.033$) において有意に、SCA 患者群の勾配が健常人群より大きかったが、pop-out 探索課題 ($p = 0.082$) においては有意差を認めなかった。また、SCA 患者群 ($p < 0.001$)、健常人群 ($p < 0.001$) とともに、勾配が、serial 探索課題では pop-out 探索課題と比較して有意に大きかった。

勾配は、serial 探索課題で SCA 患者群でより大きいですが、pop-out 探索課題ではほぼ 0 に近く、両被験者群で有意差がないことが示された (図 I-7A)。

切片

反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と視覚探索課題の間に有意な交互作用を認めた ($F(1, 34) = 4.117, p = 0.050$)。下位検定の結果、serial 探索課題 ($p = 0.033$) において、SCA 患者群の切片が健常人より有意に大きかったが、pop-out 探索課題 ($p = 0.153$) においては両群で有意差を認めなかった。また SCA 患者群 ($p < 0.001$)、健常人群 ($p < 0.001$) とともに、切片が、serial 探索課題では pop-out 探索課題と比較して有意に大きかった。

切片は serial 探索課題では SCA 患者群でより大きいですが、pop-out 探索課題では両被験者群で有意差がないことが示された (図 I-7B)。

以上から、両被験者群で serial 探索課題では pop-out 探索課題より勾配、切

片とも大きいことが分かった。一方、pop-out 探索課題においては両被験者群で勾配、切片とも有意差を認めなかった。即ち、SCA 患者群では複数の対象に対して逐次的に処理する視覚探索の効率が障害されていることが示された。

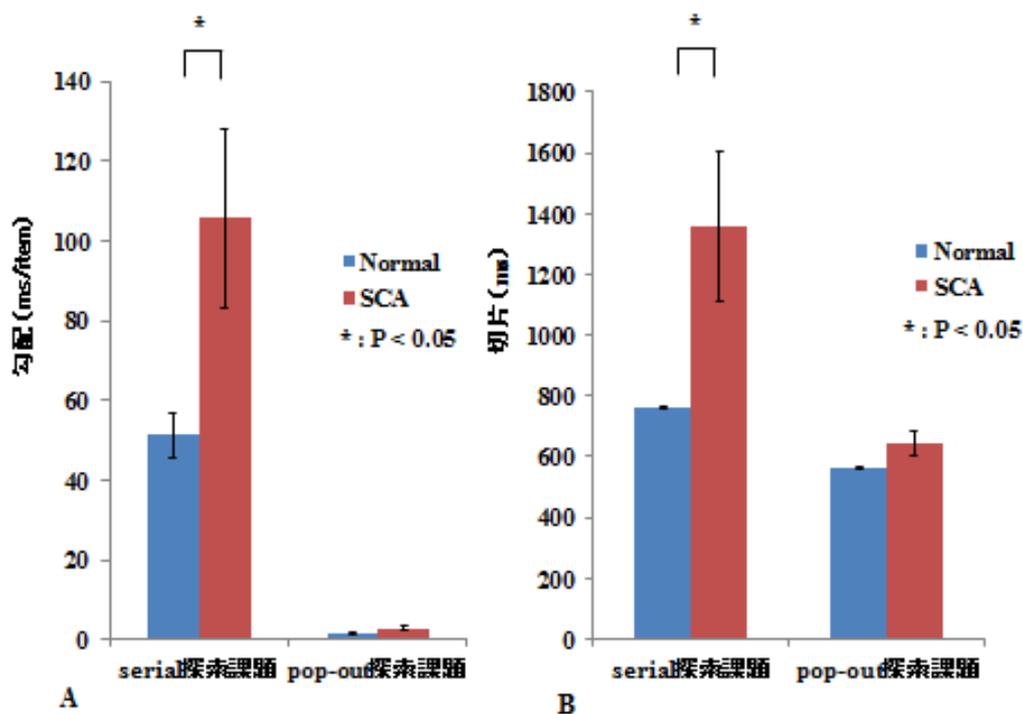


図 I-7：視覚探索時間線形回帰分析によって求められた勾配、切片
 両被験者群の serial 探索課題、pop-out 探索課題における勾配 (A)、切片 (B) の平均を示す。青色のグラフは正常人群、赤色のグラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。

視覚探索課題正答率

まず、探索課題の正答率が、探索課題、被験者群、呈示刺激数によってどのように異なるか検討した。

反復測定による三元配置分散分析の結果からは、呈示刺激数の主効果 (F (1,

34) = 7.839, $p = 0.008$)、視覚探索課題の主効果 ($F(1, 34) = 17.141, p < 0.001$)、被験者群の主効果 ($F(1, 34) = 7.844, p = 0.008$) が有意であった。さらに交互作用については視覚探索課題と呈示刺激数と被験者群の間 ($F(1, 34) = 9.091, p = 0.005$)、視覚探索課題と呈示刺激数の間 ($F(1, 34) = 7.839, p = 0.008$)、視覚探索課題と被験者群の間 ($F(1, 34) = 7.844, p = 0.008$)、呈示刺激数と被験者群の間 ($F(1, 34) = 9.091, p = 0.005$) の交互作用が有意であった。これらの交互作用が有意であることから、さらに、それぞれの探索課題の正答率の被験者群、呈示刺激数に対する変化パターンをより詳しく検討する為、両探索課題に個別に反復測定による二元配置分散分析を行った。

serial 探索課題

反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示刺激数の間に有意な交互作用を認め ($F(1, 34) = 9.091, p = 0.005$)、下位検定の結果、視覚探索課題正答率は SCA 患者群では健常人群と比較して呈示刺激数 4 個 ($p = 0.005$) では有意に大きかったが、呈示刺激数 48 個 ($p = 0.171$) では有意差を認めなかった。

以上から serial 探索課題の正答率は SCA 患者群で、特に 4 呈示刺激において有意に低下していることが示された (図 I-8A)。

pop-out 探索課題

反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示刺激数の間に有意な交互作用を認めず ($F(1, 34) = 0.764, p = 0.388$)、呈示刺激数の主効果 ($F(1, 34) = 3.056, p = 0.089$)、被験者群の主効果 ($F(1, 34) = 0.571, p = 0.455$) は有意でなかった。

以上から pop-out 探索課題において両被験者群とも正答率は高率で有意差がなく、呈示刺激数によっても変化しないことが示された (図 I-8B)。

探索課題の間の比較

各々の呈示刺激数で、各々の被験者群において探索課題の種類によって正答率が異なるか、下位検定として t 検定を行った。

下位検定の結果 (SCA 患者群 ($p = 0.002 : 4$ 呈示刺激)、健常人群 ($p = 0.056 : 4$ 呈示刺激)、SCA 患者群 ($p = 0.017 : 48$ 呈示刺激)、健常人群 ($p = 0.055 : 48$ 呈示刺激)) から、正答率が特に SCA 患者群において serial 探索課題では pop-out 探索課題と比較して低かった。

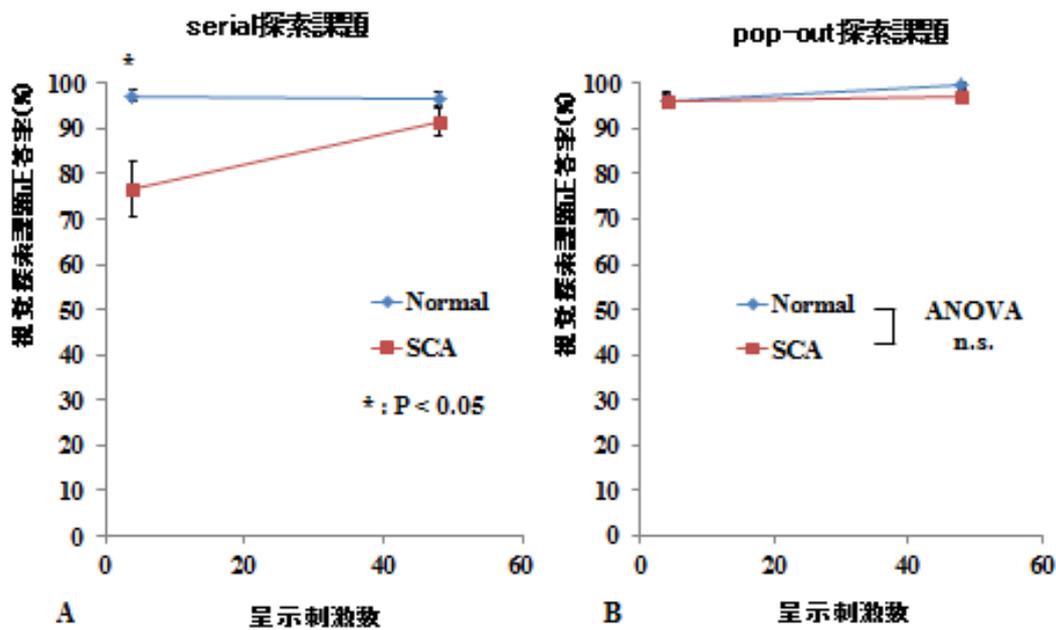


図 I -8 : 視覚探索課題正答率

両被験者群の serial 探索課題 (A)、pop-out 探索課題 (B) における正答率の平均を示す。青色のグラフは正常人群、赤色のグラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。n. s. : not significant。

識別課題反応時間

眼球運動を要さない識別課題の反応時間が、課題の種類、被験者群でどのように異なるか検討した。

反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と課題の間に有意な交互作用を認めず ($F(1.609, 54.713) = 0.536, p = 0.550$)、課題 ($F(1.609, 54.713) = 101.878, p < 0.001$)、被験者群 ($F(1, 34) = 8.060, p = 0.008$) の有意な主効果を認めた。

以上から SCA 患者群では健常人群より識別課題の反応時間が有意に延長して

いていることが示された。反応時間は方向識別課題、色識別課題、単純反応課題の順に大きかった (図 I-9)。

つぎに、方向識別課題、色識別課題の反応時間から単純反応課題の反応時間を差し引くことで、単純なボタン押しの時間を除いた基本的な視覚情報を処理する時間について検討した。

反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と課題の間に有意な交互作用を認めず ($F(1, 34.000) = 0.567, p = 0.457$)、課題 ($F(1, 34.000) = 34.405, p < 0.001$) の有意な主効果を認めたが、被験者群 ($F(1, 34) = 0.514, p = 0.478$) に有意な主効果を認めなかった。

以上から呈示刺激の切れ目方向、色を識別する基本的な視覚情報処理の時間は、各々SCA患者群で健常者に比較してごく軽度延長していたが、両群で有意差がないことが示された (図 I-9)。即ち、同じ呈示刺激の切れ目の方向を識別するのに要する時間は、視線の動かす必要のある serial 視覚探索課題では、SCA患者群で延長していたが (図 I-6A)、視線を動かす必要のない識別課題では、SCA患者群では健常人群と同程度に保たれていることが示された。このことは視線を動かすことが、serial 探索課題の探索時間の延長に影響を与えていることを示唆している。

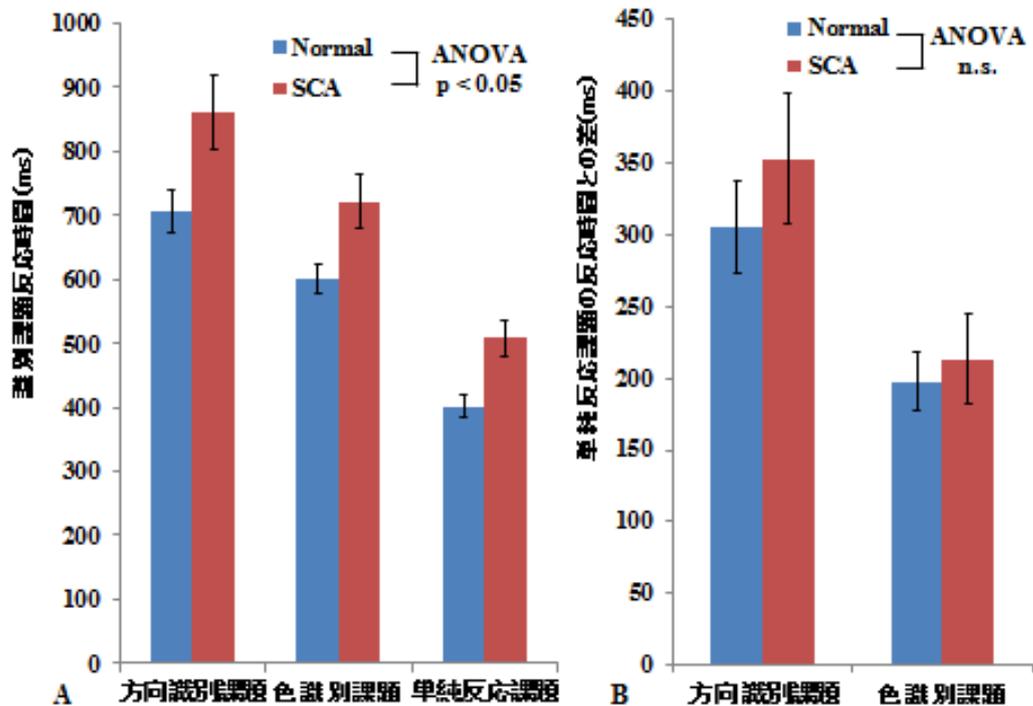


図 I-9：識別課題反応時間

両被験者群の識別課題反応時間 (A)、方向識別課題、色識別課題の反応時間と単純反応時間との差 (B) を示す。青色のグラフは正常人群、赤色のグラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。n. s. : not significant.

識別課題正答率

眼球運動を要さない識別課題の正答率が、課題の種類、被験者群でどのように異なるか検討した。

反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と課題の間に有意な交互作用を認めず ($F(1, 34) = 0.107, p = 0.746$)、課題 ($F(1, 34) = 0.426, p = 0.518$)、被験者群 ($F(1, 34) = 0.095, p = 0.760$) の有意な主効果を認めなかった。

以上から両識別課題において両被験者群の正答率に有意差がなく、識別課題の種類によって正答率に変化がないことが示された（図 I-10）。即ち、特に視線を動かす必要のない識別課題では、視線を動かす必要のある視覚探索課題とは異なり（図 I-8）、SCA 患者群では健常人群同様に正答率が高率で保たれていることが示された。このことは視線を動かすことが、serial 探索課題の正答率の低下に影響を与えていることを示唆している。

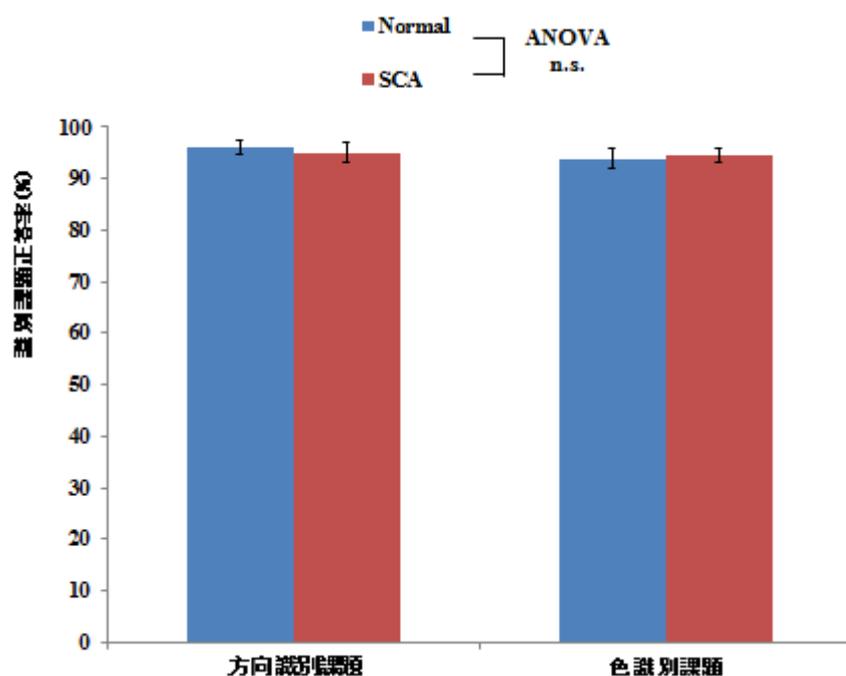


図 I-10：識別課題正答率

両被験者群の識別課題の平均正答率を示す。青色のグラフは正常人群、赤色のグラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。n. s.： not significant。

視線探索課題施行中の眼球運動パラメータ

SCA 患者群において serial 探索課題の探索時間が大幅に増加し、正答率の低

下を認めた原因を、視線解析のパラメータを用いて検討した。

まず、探索時間はほぼサッカード回数と平均注視時間の積で求められる為、SCA 患者群の serial 探索課題の探索時間の延長が、サッカード回数の増加と、注視時間の増加のどちらによって引き起こされているかを検討した。

合計サッカード回数 (serial 探索課題)

反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示刺激数の間に有意な交互作用を認めた ($F(1, 34) = 4.679, p = 0.038$)。下位検定の結果、4 呈示刺激 (SCA 患者群 6.1 ± 3.2 回、健常人群 3.3 ± 0.7 回：数値は平均±標準偏差の形で表す、以下同様に記載) ($p = 0.002$)、48 呈示刺激 (SCA 患者群 21.6 ± 13.9 回、健常人群 11.5 ± 4.4 回) ($p = 0.007$) とも合計サッカード回数が SCA 患者群では健常人群と比較して有意に大きかった。それぞれの呈示刺激数の serial 探索課題におけるサッカード回数は SCA 患者群で概ね健常人群の 2 倍であった。

以上から SCA 患者群では、serial 探索課題に要するサッカード回数が大幅に多く、呈示刺激が増加するとより増加することが示された (図 I-11A)。

平均注視時間 (serial 探索課題)

反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示刺激数の間に有意な交互作用を認めず ($F(1, 34) = 0.726, p = 0.400$)、呈示刺激数 ($F(1, 34) = 62.206, p < 0.001$) に有意差を認めたが、被験者群 ($F(1, 34) = 2.289, p = 0.139$) に有意差を認めなかった (SCA 患者群 $194.4 \pm 31.2\text{ms}$ 、健常人群 $184.0 \pm 23.7\text{ms}$: 4 呈示刺激、SCA 患者群 $231.8 \pm 40.0\text{ms}$ 、健常人群 $214.1 \pm 21.4\text{ms}$: 48 呈示刺激)。

以上から、呈示刺激が増加すると両被験者群とも注視時間が増加するが、注視時間は両被験者群で有意差がないことが示された (図 I-11B)。

合計サッカード回数、平均注視時間の検討から、SCA 患者群の serial 探索課題の探索時間の延長は、主にサッカード回数の増加によって引き起こされていることが示された。

サッカード回数の増加は、画面にある各呈示刺激を十分に注視することができないために、視覚情報処理が妨げられていることによる可能性がある。各呈示刺激の注視が妨げられる理由として、小脳疾患ではサッカード測定障害、固視の障害、小振幅の異常眼球運動 (眼振急速相、Square-wave jerk、修正サッカード) が生じることが知られているが、SCA 患者群で実際にこれらの眼球運動異常がどの程度生じているかについて検討した。

サッカード振幅及びばらつき（標準偏差）

サッカード振幅に関する反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示刺激数の間に有意な交互作用を認めず ($F(1, 34) = 0.914, p = 0.346$)、呈示刺激数 ($F(1, 34) = 200.825, p < 0.001$)、被験者群 ($F(1, 34) = 6.705, p = 0.014$) に有意差を認めた。

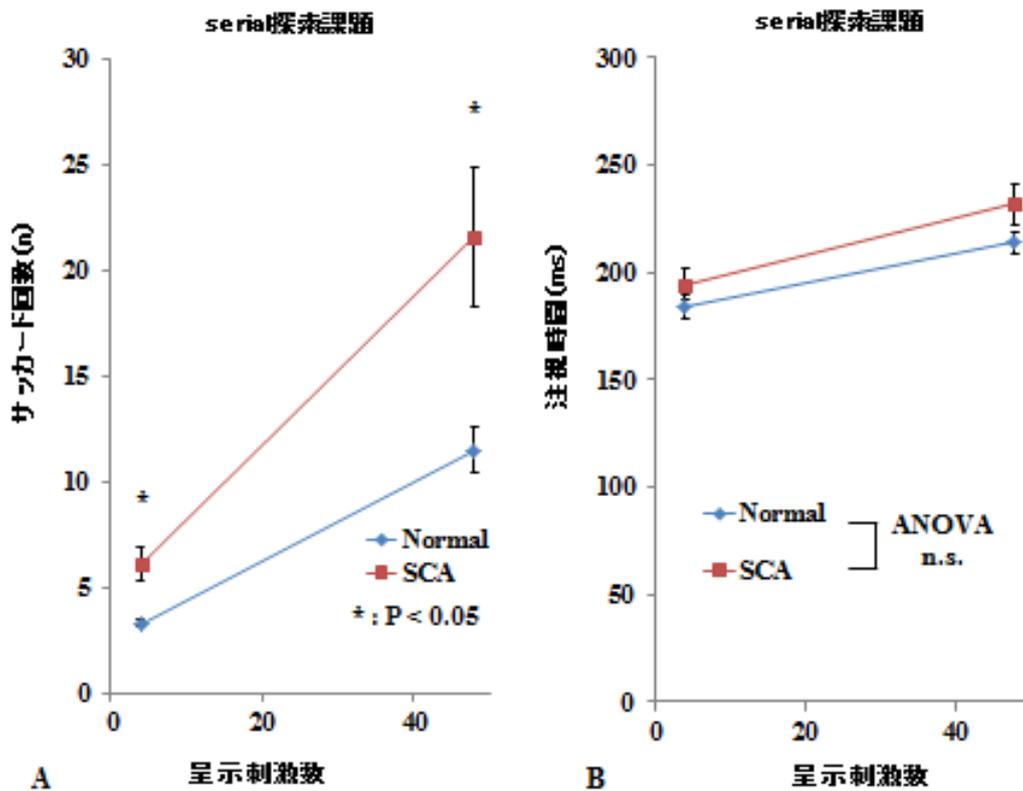
以上から、serial 探索課題においてサッカード振幅は SCA 患者群で有意に小さく、呈示刺激数増加に伴い両被験者群で減少することが示された (図 I-11C)。

サッカード振幅のばらつきに関する反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示刺激数の間に有意な交互作用を認めた ($F(1, 34) = 14.349, p = 0.001$)。下位検定の結果、サッカード振幅のばらつきは SCA 患者群では健常人群と比較して 4 呈示刺激 ($p < 0.001$) で有意に大きく、48 呈示刺激 ($p = 0.292$) では有意差を認めなかった。

以上から、serial 探索課題において SCA 患者群ではサッカードの振幅はより小さかった。他方、振幅のばらつきは 4 呈示刺激では健常者に比較して有意に大きかったが、48 呈示刺激では両被験者群で有意差を認めなくなることが示された (図 I-11D)。

48 呈示刺激の課題におけるサッカード振幅のばらつきは SCA 患者群で健常人群より小さかった。このことは、図 I-4 で観察したように、SCA 群で注視分布が

よりばらついているという観察と一見矛盾すると思われる。その理由として視覚探索課題では、両被験者群でサッカードの回数自体が異なる為、単純に振幅の平均、ばらつきを比較できないことが考えられた。そこで、サッカード測定障害については、この後、より基本的な眼球運動に対応する 4 呈示刺激の、特に pop-out 探索課題の最初のサッカードを用いて検討する (図 I-19)。



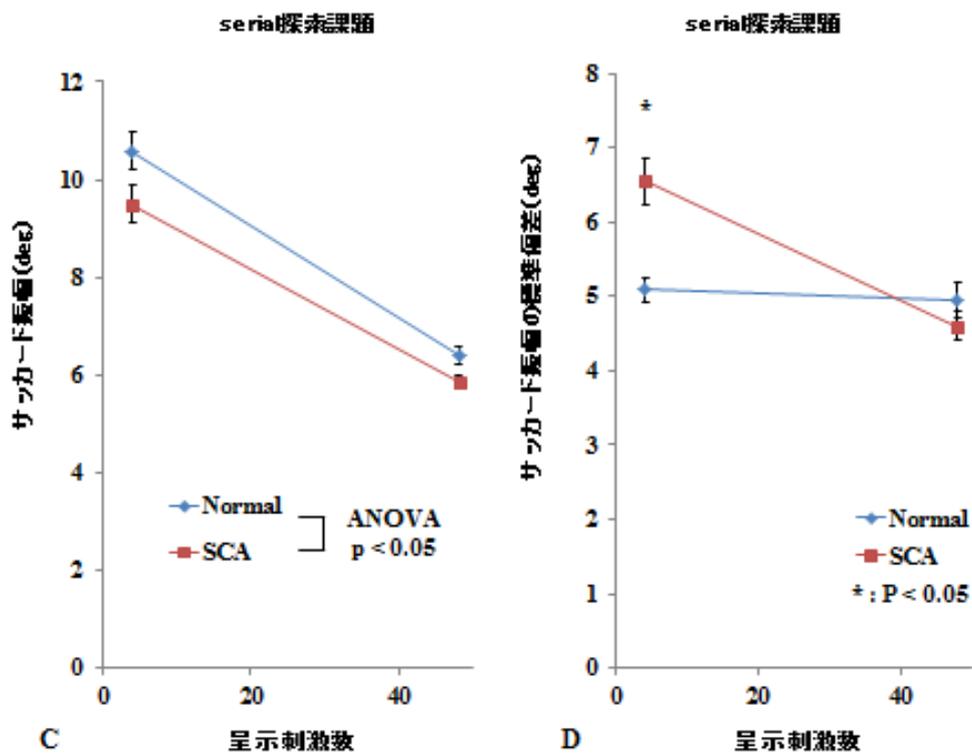


図 I-11：眼球運動パラメータの結果

両被験者群の serial 探索課題での平均サッカード回数(A)、平均注視時間(B)、平均サッカード振幅(C)、サッカード振幅の標準偏差(D)を示す。青色のグラフは正常人群、赤色のグラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。n. s. : not significant。

固視障害比率 (serial 探索課題)

図 I-5 で示したように、SCA 患者群では注視時に視線が動いていることが分かった。そこで、注視時に視覚処理を障害しうる 5deg/s 以上の眼球運動がどの程度生じているかを調べた。結果の冒頭で述べたように、このような視線の drift はほぼ眼振の緩徐相に相当すると考えられた。

反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示刺激数の間に有意

な交互作用を認めた ($F(1, 34) = 7.484, p = 0.010$)。下位検定の結果、固視障害比率は SCA 患者群では健常人群と比較して 4 呈示刺激 ($p = 0.003$)、48 呈示刺激 ($p = 0.027$) でともに有意に大きかった。SCA 患者群では固視が障害されている時間は、サッカードを除いた全注視時間の実に 40% (4 呈示刺激)、30% (48 呈示刺激) に及んでいることがわかった。これに対して健常人群では、固視が障害されている時間は、いずれの呈示刺激数でも 20%程度であった。

以上から、全ての呈示刺激で SCA 患者群の固視障害比率が有意に大きいことが示された (図 I-12)。即ち、SCA 患者群では固視を維持できないことで、視覚認知が障害されていることが分かった。

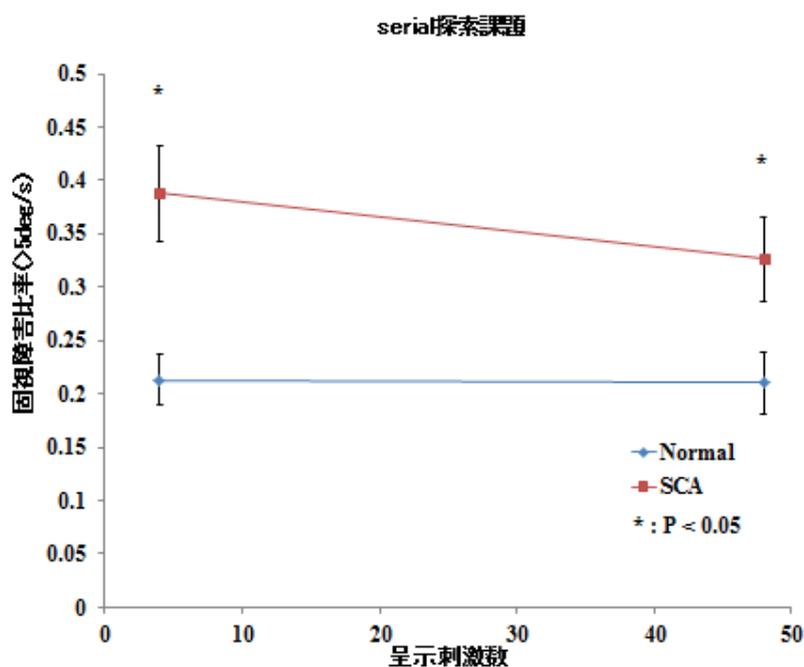


図 I-12 : 固視障害比率 (serial 探索課題)

両被験者群の serial 探索課題での平均固視障害比率 (5deg/s 以上) を示す。青色のグラフは正常人群、赤色のグラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。

小振幅サッカード比率 (serial 探索課題)

小振幅の眼球運動 (サッカード) である眼振急速相 (3deg 以内)、Square-wave jerk (1deg 以内)、修正サッカード (1deg 以内) が、全体のサッカードのうちどの比率を占めているか検討した。

3deg 以内のサッカードの割合について、反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示刺激数の間に有意な交互作用を認めず ($F(1, 34) = 1.698$, $p = 0.201$)、呈示刺激数の主効果 ($F(1, 34) = 17.572$, $p < 0.001$)、被験者群の主効果 ($F(1, 34) = 4.805$, $p = 0.035$) が有意であった。

1deg 以内のサッカードの割合について反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示刺激数の間に有意な交互作用を認めた ($F(1, 34) = 8.160$, $p = 0.007$)。下位検定の結果、小振幅サッカード比率は SCA 患者群では健常人群と比較して呈示刺激数 4 個 ($p = 0.002$) で有意に小さく、呈示刺激数 48 個 ($p = 0.751$) で有意差を認めなかった。

以上から serial 探索課題において 3deg 以内の小振幅サッカード比率は SCA 患者群で健常人群より有意に大きく、1deg 以内の小振幅サッカード比率は 4 呈示刺激で SCA 患者群は健常人群より有意に小さく、48 呈示刺激では両被験者群で有意差を認めないことが示された (図 I-13)。しかしいずれにしても、全体のサッカード数の比率からすると、修正サッカード、Square-wave jerk (1deg

以内)、眼振急速相 (3deg 以内) がサッカード回数増加へ寄与する比率は小さいことが分かった。

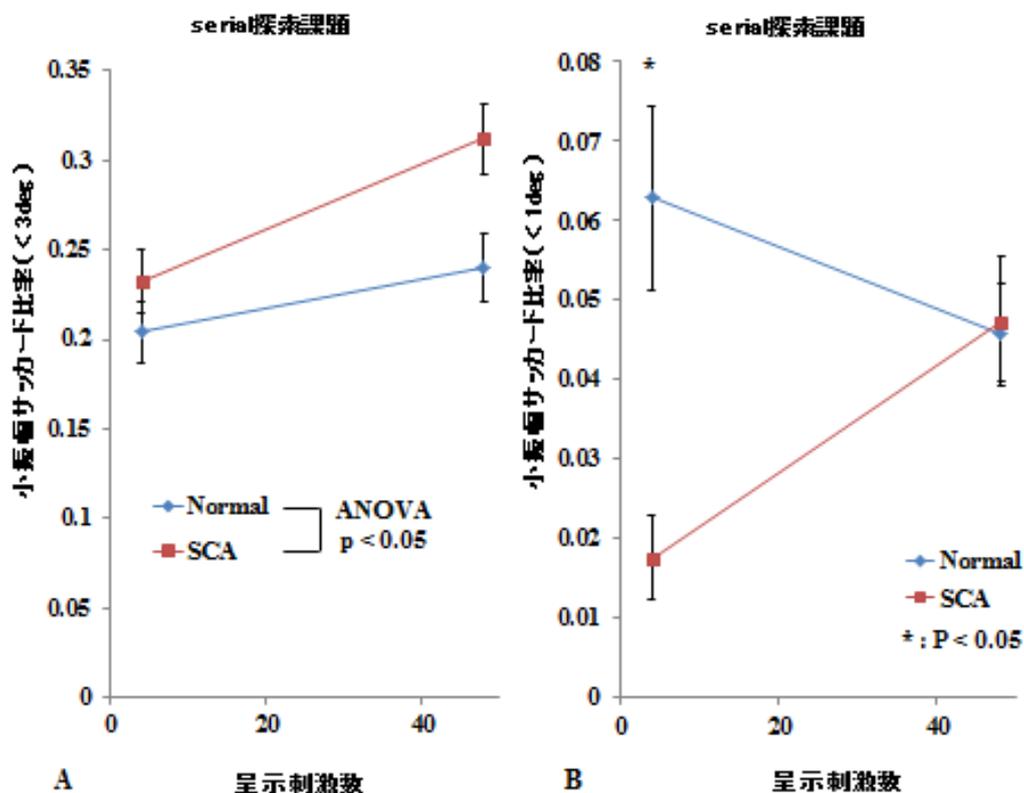


図 I-13 : 小振幅サッカード比率 (serial 探索課題)

両被験者群の serial 探索課題での小振幅サッカード比率 (3deg 以下) (A)、(1deg 以下) (B) を示す。青色のグラフは正常人群、赤色のグラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。

つぎに、図 I-3、図 I-5 で示したように、呈示刺激を繰り返し注視すること
もサッカード回数増加の原因の一つとなっていると考えられる。この回数につ
いても検討した。

繰り返し注視回数

設定した関心領域内でどの程度繰り返し注視が見られるのかを調べ、両被験者群で比較した。

4 呈示刺激の serial 探索課題において関心領域に対する繰り返し注視回数は反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と関心領域の間に有意な交互作用を認め ($F(1.145, 38.925) = 5.080, p = 0.026$)、下位検定の結果、繰り返し注視回数は SCA 患者群では健常人群と比較して全ての関心領域 (R、2R、3R) ($p = 0.015, p = 0.021, p = 0.016$) で有意に大きかった。

48 呈示刺激の serial 探索課題において関心領域に対する繰り返し注視回数は反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と関心領域の間に有意な交互作用を認め ($F(1.000, 34.000) = 12.354, p = 0.001$)、下位検定の結果、繰り返し注視回数は SCA 患者群では健常人群と比較して全ての関心領域 (R、1.5R) ($p = 0.003, p = 0.002$) で有意に大きかった。

以上から serial 探索課題において繰り返し注視回数は SCA 患者群で有意に多いことが示されたが、サッカード回数の増加に占める割合は小さかった。

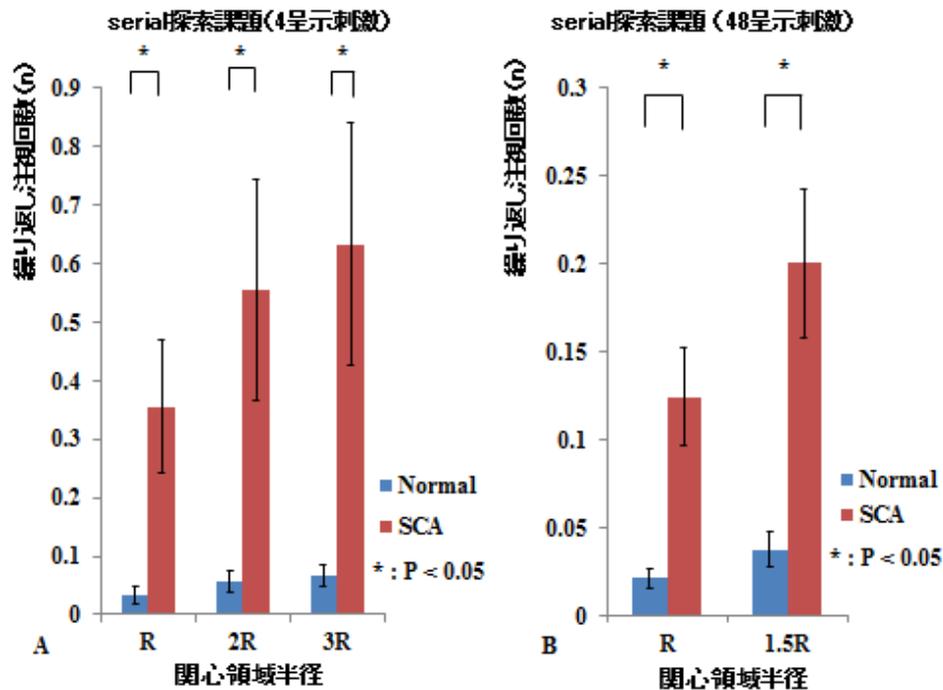


図 I-14：合計繰り返し注視回数（serial 探索課題）

4 呈示刺激（A）、48 呈示刺激（B）の serial 探索課題における課題 1 施行あたりの関心領域に対する繰り返し注視回数を示す。青色のグラフは正常人群、赤色のグラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。

SCA 患者群で serial 探索課題に要するサッカード回数が増加している原因

ここまでの検討で、serial 探索課題の探索時間延長の主な原因は、サッカード回数の増加であることが分かったが、なぜ SCA 患者群で探索に要するサッカード回数が増加しているのであろうか。小振幅の眼球運動である眼振急速相（3deg 以内）、Square-wave jerk（1deg 以内）、修正サッカード（1deg 以内）のサッカード回数増加に対する寄与は小さいことは前項で示した。また、呈示刺激に対する繰り返し注視回数も SCA 患者群で増加していたが、サッカード回数の増加に占める割合は小さいことが分かった（図 I-14）。

ここで、図 I-3、図 I-4 で示すように SCA 患者群では呈示刺激の近くに、注視できなかったことから、呈示刺激を識別できない範囲に注視してしまうことが、主要なサッカード回数増加の原因ではないかと考えられる。

そこで、視覚探索において、呈示刺激を識別する為にどの程度視線を近づける必要があるか（識別可能距離）を検討することが必要と考えた。

次の項では、まず 4 呈示刺激の探索課題の画面中心注視時に呈示刺激の識別が可能かどうか、被験者群、探索課題の種類によって異なるかどうかを検討した。

4 呈示刺激の探索課題における第一サッカードの方向の正答率

第一サッカード方向正答率について反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と視覚探索課題の種類間に有意な交互作用を認めず ($F(1, 34) = 0.250, p = 0.620$)、視覚探索課題の主効果 ($F(1, 34) = 267.797, p < 0.001$) は有意であったが、被験者群の主効果 ($F(1, 34) = 0.857, p = 0.361$) は有意でなかった (SCA 患者群 $21.1 \pm 10.5\%$ 、健常人群 $26.1 \pm 12.5\%$: serial 探索課題、SCA 患者群 $86.7 \pm 19.4\%$ 、健常人群 $87.8 \pm 15.5\%$: pop-out 探索課題)。

以上から 4 呈示刺激の pop-out 探索課題では画面中心注視時に、両被験者群とも目標刺激方向をほぼ正確に認識できていたが、serial 探索課題では両被験

者群とも認識できず、4つの呈示刺激に対して無作為に動いていることを示していた（図 I-15）。

即ち4呈示刺激の serial 探索課題については、画面中心注視時には各呈示刺激を十分に認識できていなかったことになる。即ち識別距離は、画面の中心点から各呈示刺激までの距離よりは小さい。それに対し、4呈示刺激の pop-out 探索課題については、画面中心注視時でも各呈示刺激を十分に認識できていたことになる。即ち識別距離は、画面の中心点から各呈示刺激までの距離よりは大きい。

次の項では、serial 探索課題における呈示刺激の識別可能距離を両被験者群で調べた上で、この距離の範囲内にある注視回数について調べた。

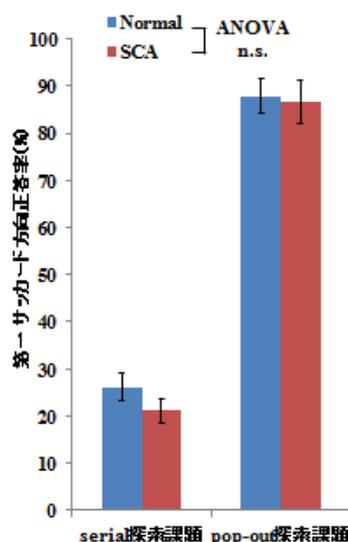


図 I-15：第一サッカードの方向正答率（4呈示刺激）

両被験者群の4呈示刺激の serial 探索課題、pop-out 探索課題での第一サッカード振幅の方向正答率の平均 (D) を示す。青色のグラフは正常人群、赤色のグラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。n. s.： not significant。

serial 探索課題における呈示刺激の識別可能距離

4、48 呈示刺激の serial 探索課題における目標刺激に対する呈示刺激の識別可能距離は反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示刺激数の間に有意な交互作用を認めず ($F(1, 34) = 0.147, p = 0.703$)、呈示刺激数の主効果 ($F(1, 34) = 2.307, p = 0.138$)、被験者群の主効果 ($F(1, 34) = 0.465, p = 0.500$) は有意でなかった。

4 呈示刺激の serial 探索課題において目標刺激、妨害刺激に対する呈示刺激の識別可能距離は反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示刺激の種類間に有意な交互作用を認めず ($F(1, 34) = 1.239, p = 0.273$)、呈示刺激の種類の主効果 ($F(1, 34) = 46.904, p < 0.001$) は有意であったが、被験者群の主効果 ($F(1, 34) = 2.520, p = 0.122$) は有意でなかった。

4 呈示刺激の serial 探索課題における目標刺激への呈示刺激の識別可能距離は (SCA 患者群 $0.81 \pm 0.47\text{deg}$ 、健常人群 $0.71 \pm 0.34\text{deg}$)、4 呈示刺激の serial 探索課題における妨害刺激への呈示刺激の識別可能距離は (SCA 患者群 $1.48 \pm 0.48\text{deg}$ 、健常人群 $1.19 \pm 0.40\text{deg}$)、48 呈示刺激の serial 探索課題における目標刺激への呈示刺激の識別可能距離は (SCA 患者群 $0.69 \pm 0.30\text{deg}$ 、健常人群 $0.64 \pm 0.32\text{deg}$) であった。

以上から serial 探索課題における呈示刺激への識別可能な距離は両被験者群

で有意差を認めず、ほぼ呈示刺激のランドルト環の半径(R)内であった。探索で
きた目標刺激を注視した状態で、ボタンを押すように指示をしたため、目標刺
激のほうが妨害刺激よりも呈示刺激の識別可能距離がやや小さくなったと考
えられる。

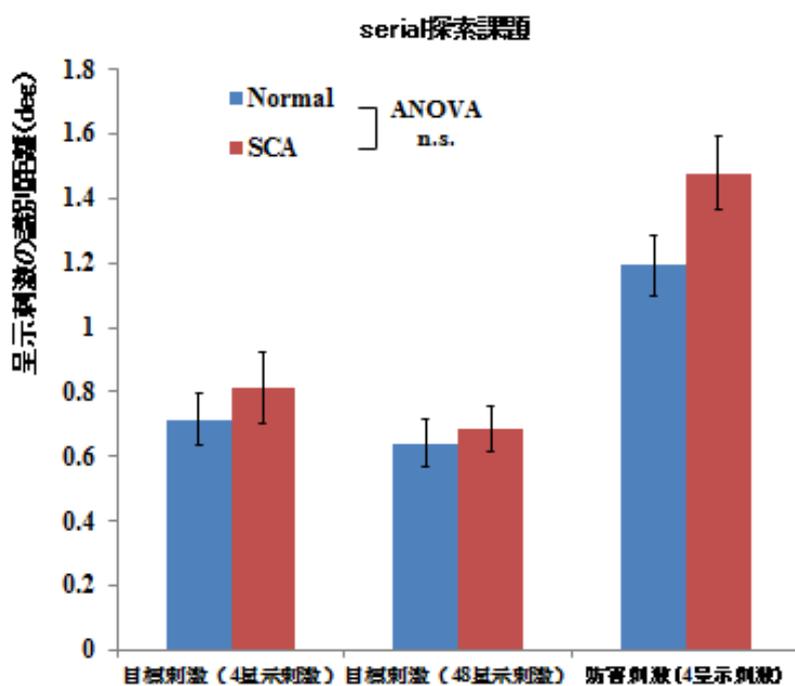


図 I-16 : 呈示刺激の呈示刺激の識別可能距離 (serial 探索課題)

両被験者群の serial 探索課題における目標、妨害刺激の呈示刺激の識別可能
距離を示す。青色のグラフは正常人群、赤色のグラフは SCA 患者群を表す。エ
ラーバーは標準誤差を示す。n. s. : not significant。

関心領域内の注視回数比率と注視回数 (serial 探索課題)

4 呈示刺激の serial 探索課題において関心領域内に存在する注視回数の比率は反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と関心領域の間に有意な交互作用を認め ($F(1.299, 44.161) = 5.358, p = 0.018$)、下位検定の結果、関心領域内の注視回数比率は SCA 患者群では健常人群と比較して関心領域 (R、2R、3R) ($p < 0.001, p < 0.001, p < 0.001$) で有意差を認めた。関心領域半径が大きくなるにつれて SCA 患者群でより関心領域内の注視回数の比率が大きくなったことが交互作用の原因である (図 I-17A)。

4 呈示刺激の serial 探索課題において関心領域内に存在する注視回数自体は反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と関心領域の間に有意な交互作用を認め ($F(1.162, 39.515) = 17.271, p < 0.001$)、下位検定の結果、関心領域内の注視回数は SCA 患者群では健常人群と比較して関心領域 (R、2R) (SCA 患者群 1.8 ± 0.7 回 : 健常人群 2.0 ± 0.6 回、SCA 患者群 3.3 ± 1.3 回 : 健常人群 2.8 ± 0.6 回) ($p = 0.368, p = 0.155$) で有意差を認めず、関心領域 (3R) (SCA 患者群 4.2 ± 1.7 回 : 健常人群 3.0 ± 0.6 回) ($p = 0.011$) で有意に大きかった。関心領域半径が大きくなるにつれて SCA 患者群では健常人群よりも関心領域内の注視回数がより大きくなったことが交互作用の原因である (図 I-18A)。

48 呈示刺激 serial 探索課題において関心領域内に存在する注視回数の比率は反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と関心領域の間に有意な交互作用を認めず ($F(1, 34.000) = 0.624, p = 0.435$)、関心領域の主効果 ($F(1, 34.000) = , p < 0.001$)、被験者群の主効果 ($F(1, 34) = 5.978, p = 0.020$) は有意であった (図 I-17B)。

48 呈示刺激 serial 探索課題において関心領域内に存在する注視回数自体は反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と関心領域の間に有意な交互作用を認め ($F(1, 34.000) = 8.782, p = 0.006$)、下位検定の結果、関心領域内の注視回数は SCA 患者群では健常人群と比較して関心領域 (R) (SCA 患者群 3.2 ± 1.1 回 : 健常人群 2.6 ± 0.8 回) ($p = 0.070$) で有意差を認めず、関心領域 (1.5R) (SCA 患者群 5.7 ± 2.6 回 : 健常人群 3.8 ± 1.2 回) ($p = 0.010$) で有意に大きかった。関心領域半径が大きくなるにつれて SCA 患者群では健常人群よりも関心領域内の注視回数がより大きくなったことが交互作用の原因である (図 I-18B)。

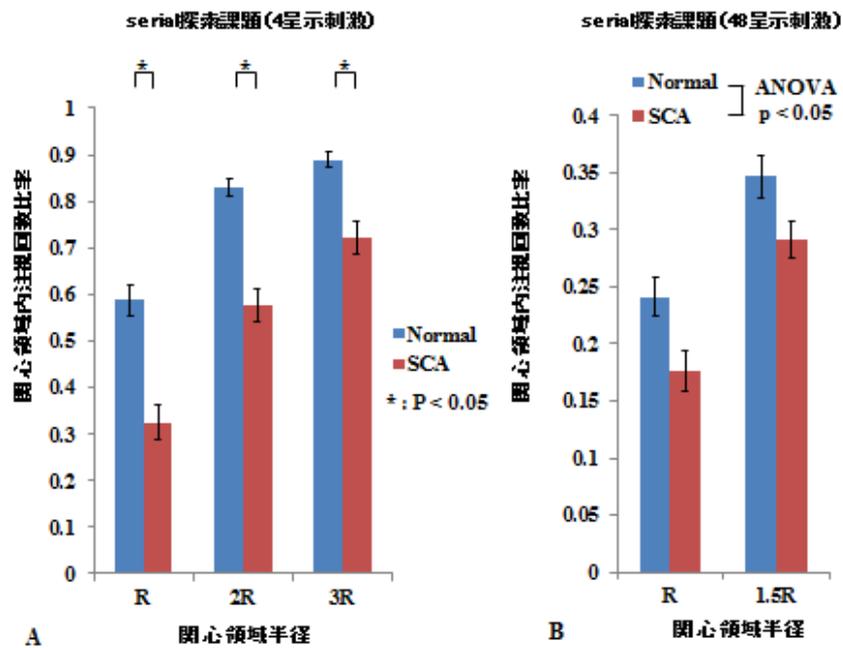


図 I -17：関心領域内の注視回数比率（serial 探索課題）

4 呈示刺激 (A)、48 呈示刺激 (B) の serial 探索課題における関心領域内の注視回数比率を示す。青色のグラフは正常人群、赤色のグラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。

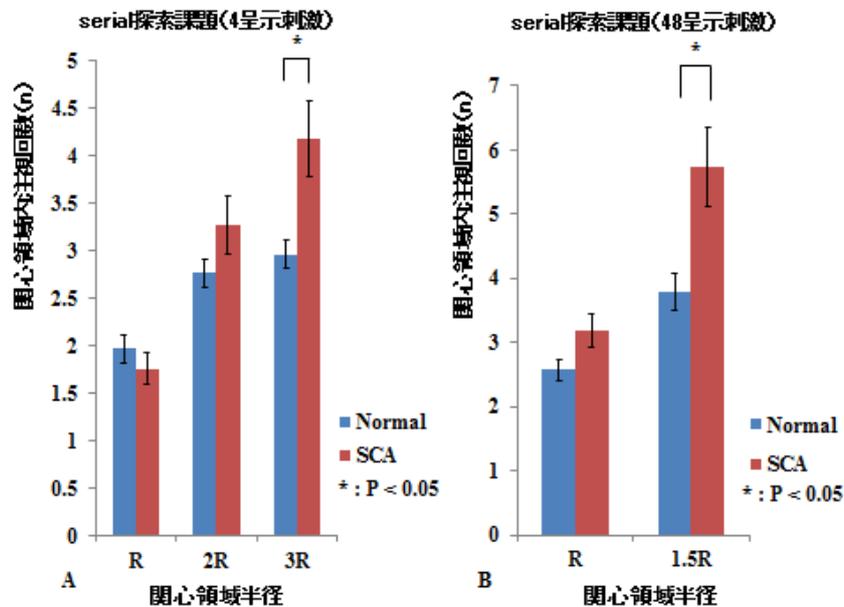


図 I -18：関心領域内合計注視回数（serial 探索課題）

4 呈示刺激 (A)、48 呈示刺激 (B) の serial 探索課題における課題 1 施行あたりの関心領域内の注視回数を示す。青色のグラフは正常人群、赤色のグラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。

以上をまとめると、SCA 患者群では呈示刺激を識別できる範囲の注視の回数の比率が小さく、呈示刺激を識別できない範囲にはより多く注視していることが分かった。視覚探索に要した注視回数のうち、呈示刺激を識別できる範囲の注視回数は両被験者群で差がなかったが、呈示刺激を十分に識別できない範囲に、SCA 患者群では多くの注視がみられた。4 呈示刺激の serial 探索課題に要した合計のサッカード回数は SCA 患者群で 6 回程度、健常人群で 3 回程度(図 I-11)であったが、健常人群では関心領域半径 2R の領域内にほとんどの注視が位置していたのに対し、SCA 患者群では関心領域半径 3R の領域外にもさらに 2 個程度の注視が存在していたことが分かる(図 I-18A)。

したがって、SCA 患者群において serial 探索課題で探索に要するサッカード回数が増加している主要な原因は、呈示刺激を十分に識別できない範囲に多くの注視をしてしまうことであることが分かった。

ここまで、SCA 患者群で serial 探索課題の探索時間が延長し、正答率が低下していたことについて検討してきた。つぎに、これらとサッカードの異常との関連について検討する。その為にまず、SCA 患者群におけるサッカードの異常(サッカード測定障害、潜時の異常)について調べた。

探索課題中のサッカードの平均、ばらつきについてはこれまで検討したが、

探索時間、探索方法の影響を受けていると考えられた。これらの影響をうけない、視覚刺激に対するより基本的な眼球運動を調べる為に、4 呈示刺激の探索課題、特に pop-out 探索課題における最初（第一）のサッカードを解析した。即ち、この振幅、振幅のばらつき、潜時を解析することで、SCA 患者群の眼球運動異常（サッカード測定障害、サッカード潜時の異常）について検討した。

サッカード測定障害・潜時の異常

それぞれのパラメータについての反復測定による二元配置分散分析の結果を以下に示す。

平均第一サッカード振幅については、被験者群と視覚探索課題の間に有意な交互作用を認め ($F(1, 34) = 5.780, p = 0.022$)、下位検定の結果、平均第一サッカード振幅は SCA 患者群では健常人群と比較して serial 探索課題 ($p < 0.001$) において有意に小さかったが、pop-out 探索課題 ($p = 0.146$) においては有意差を認めなかった。

第一サッカード振幅のばらつきについては被験者群と視覚探索課題の間に有意な交互作用を認めず ($F(1, 34) = 1.013, p = 0.321$)、視覚探索課題の主効果 ($F(1, 34) = 0.033, p = 0.857$) は有意でなかったが、被験者群の主効果 ($F(1, 34) = 5.769, p = 0.022$) は有意であった。

第一サッカード潜時については被験者群と視覚探索課題の間に有意な交互作用を認めず ($F(1, 34) = 0.371, p = 0.546$)、視覚探索課題の主効果 ($F(1, 34) = 9.225, p = 0.005$) は有意であったが、被験者群の主効果 ($F(1, 34) = 3.207, p = 0.082$) は有意でなかった。

これらの結果から SCA 患者群では視覚刺激に対する基本的なサッカードの振幅が小さく、ばらつきが大きいことが示され、サッカード測定障害のうち、特にサッカード測定過小が生じていることが示された。またその潜時の遅れは軽度で有意差がないことが分かった (図 I-19A、B、C)。

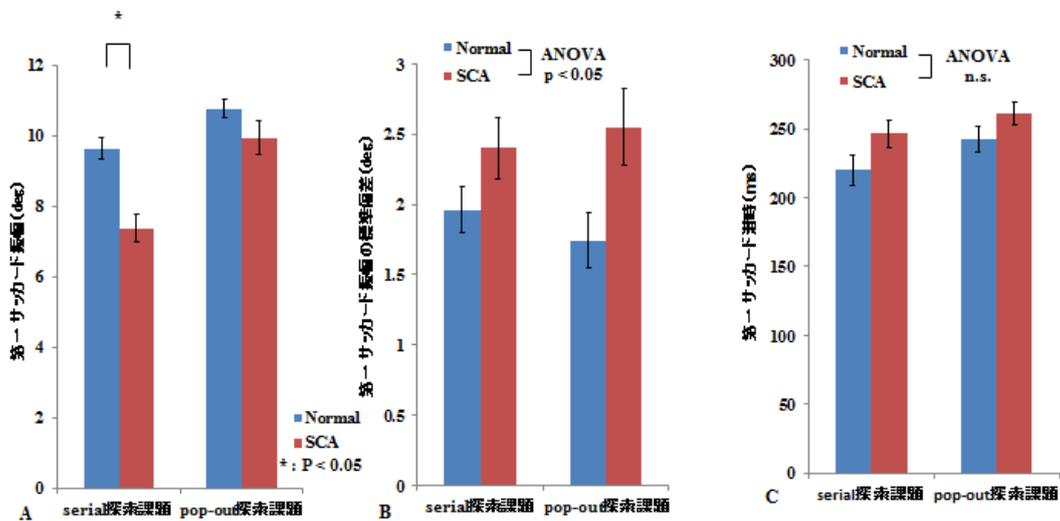


図 I-19 (A) (B) (C) : 第一サッカード振幅の平均、標準偏差、潜時 (4 呈示刺激)

両被験者群の 4 呈示刺激の serial 探索課題、pop-out 探索課題での第一サッカード振幅の平均 (A)、標準偏差 (B)、第一サッカード潜時の平均 (C) を示す。青色のグラフは正常人群、赤色のグラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。n. s. : not significant。

このように、SCA 患者群ではサッカード測定障害を主としたサッカードの異常を認めることが示された。次に、このサッカードの異常が、SCA 患者群での serial 探索課題の探索時間遅延、正答率低下にどのように影響を与えているかについて検討した。

SCA 患者群における serial 探索課題の探索遅延と視線解析パラメータとの関連

serial 探索課題では SCA 患者群で探索時間の延長（サッカード回数の大幅な増加、軽度の注視時間増加）を認めた（図 I-6、11）。この結果と視線解析パラメータの異常（サッカードの測定障害、潜時の遅延）との間に関連があるかどうかを解析した。

4、48 呈示刺激の serial 探索課題においてサッカード回数は、4 呈示刺激の pop-out 探索課題における第一サッカードの振幅の標準偏差との間に正の相関（ $r = 0.395$, $p = 0.017$: 4 呈示刺激、 $r = 0.395$, $p = 0.017$: 48 呈示刺激）、注視時間は第一サッカードの潜時と正の相関（ $r = 0.533$, $p = 0.001$: 4 呈示刺激、 $r = 0.294$, $p = 0.082$: 48 呈示刺激）を認めた。

以上から serial 探索課題において視覚探索に要するサッカード回数の増加はサッカード測定障害と関連し、注視時間はサッカードの潜時の延長と関連することが示された。即ち、サッカード測定障害によって、呈示刺激を認識できな

い範囲に多く注視してしまうことが、サッカード回数増加に影響していると考えられる。また、サッカード開始までにかかる時間が延長することは、その分注視時間が延長すると考えられる。視覚探索時間は概ねサッカード回数と注視時間の積で求めることができるので、探索時間延長にそれぞれが寄与していることが示された。

サッカード測定障害と serial 探索課題の呈示刺激への注視精度、正答率との 関連

serial 探索課題では SCA 患者群で呈示刺激から離れた位置をみていた (図 I-17、18)。この結果とサッカードの測定障害との間に関連があるかどうか相関を解析した。

表 I-2、図 I-20 に示すように serial 探索課題において呈示刺激の近辺に設定した関心領域内に存在する注視回数の比率が、4 呈示刺激の pop-out 探索課題における第一サッカードの振幅のばらつきと、負の相関を認めた。以上からサッカード測定障害が呈示刺激の近く、特に呈示刺激を認識できる範囲 (関心領域半径 R) を注視できないことに影響を与えていることが示された。

また、serial 探索課題では SCA 患者群で正答率の低下を認めた (図 I-8)。この結果と呈示刺激の近くを見られないこととの間に関連があるかどうか相関を

解析した。serial 探索課題の正答率は、呈示刺激の近傍に位置する注視回数
 比率（関心領域半径 R）と正の相関（ $r = 0.609$, $p < 0.001$: 4 呈示刺激、 $r = 0.367$,
 $p = 0.028$: 48 呈示刺激）（図 I-21）を認めた。即ち、呈示刺激の近くに注視で
 きないことが視覚探索の正答率の低下と関連していることが示された。

以上の相関解析の結果から、serial 探索課題においてサッカード測定障害に
 よって、呈示刺激を認識できない範囲に多くの注視をしてしまうことがサッカ
 ード数の増加を引きおこし、主に探索時間の延長と関連する一方で、正答率低
 下にも関連していることが示された。

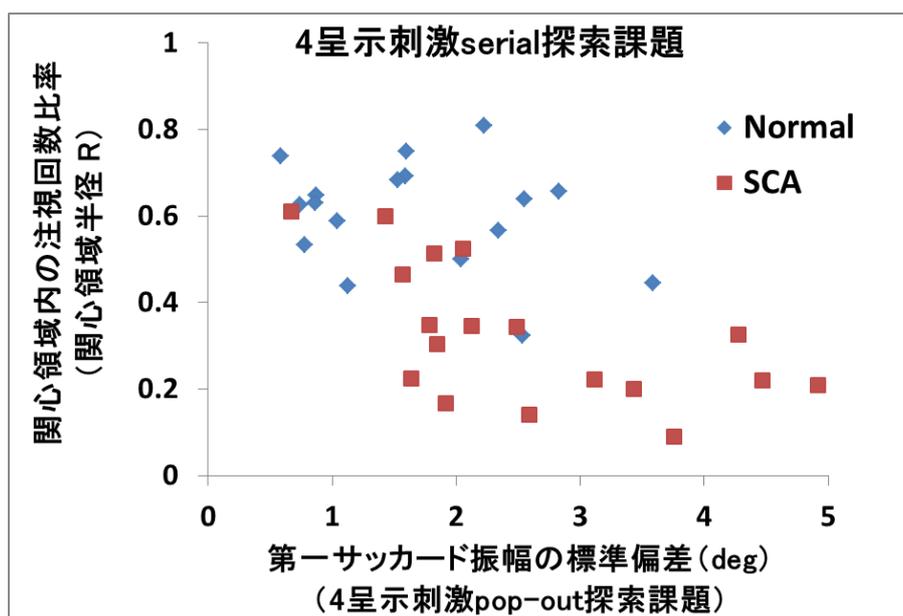


図 I-20 : 4 呈示刺激 serial 探索課題における、両被験者群の散布図

縦軸は関心領域内の注視回数比率（関心領域半径 R）、横軸はサッカード測定
 障害を表す第一サッカード振幅の標準偏差（4 呈示刺激 pop-out 探索課題）で、
 それぞれの値の間に有意な相関を認めた。青色の点は正常人群、赤色の点は SCA
 患者群を表す。

			pop-out探索課題
			4呈示刺激
			第一サッカード振幅の標準偏差
serial探索課題 4呈示刺激	関心領域半径R	Pearson の相関係数	-0.601
	注視回数の比率	有意確率	0.000
	関心領域半径2R	Pearson の相関係数	-0.675
	注視回数の比率	有意確率	0.000
	関心領域半径3R	Pearson の相関係数	-0.734
	注視回数の比率	有意確率	0.000

			pop-out探索課題
			4呈示刺激
			第一サッカード振幅の標準偏差
serial探索課題 48呈示刺激	関心領域半径R	Pearson の相関係数	-0.385
	注視回数の比率	有意確率	0.020
	関心領域半径1.5R	Pearson の相関係数	-0.347
	注視回数の比率	有意確率	0.038

表 I -2 : serial 探索課題の呈示刺激周囲の注視の割合と、サッカード測定障害を表す第一サッカード振幅の標準偏差 (4 呈示刺激 pop-out 探索課題) との相関解析結果

SCA 患者群、健常人群における Pearson の相関係数、有意確率を示している。5% 水準で有意な相関係数は太字、下線で記載した。

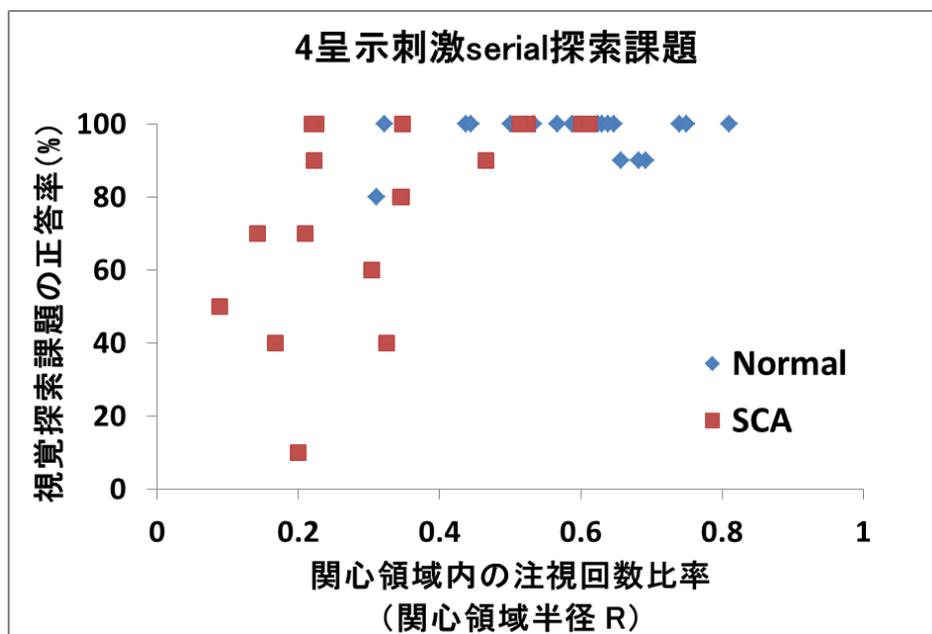


図 I -21

4 呈示刺激 serial 探索課題における、SCA 患者群、健常人群の散布図。縦軸は、視覚探索課題の正答率 (%)、横軸は関心領域内の注視回数比率 (関心領域半径 R) で、それぞれの値の間に有意な相関を認めた。青色の点は正常人群、赤色の点は SCA 患者群を表す。

I-iv 考察

本研究は純粋小脳失調症を呈する SCA6、SCA31 患者に対して視覚探索課題の際の視線の検討を行った初めての研究である。

SCA 患者群における視覚探索課題の障害 (行動結果による検討)

両被験者群において serial 探索課題では呈示刺激数が増加すると探索時間は大きく増加したが、pop-out 探索課題では大きく変化しなかった (図 I -6)。従って serial 探索課題は各呈示刺激を逐次的に処理するトップダウン型の視覚注意過程で処理されるのに対し、pop-out 探索課題では多くの呈示刺激が同時並行的にボトムアップ型の視覚注意過程を用いて処理されていることが確認された。

SCA 患者群では serial 探索課題の探索時間が延長、正答率の低下がみられた一方、pop-out 探索課題では探索時間、正答率とも保たれていた (図 I -6、I -8)。serial 探索課題では、呈示刺激数が増加するほど探索時間が増加するとともに、SCA 患者群と健常者群の差も大きくなった。

一方コントロールとして行った、眼球運動を要さない識別課題においては 1 個のランドルト環の切れ目方向、色を識別するのに必要な時間は SCA 患者群で軽度増加しているのみだった (図 I-9)。また呈示刺激に対して単純にボタン押しをする単純反応時間も SCA 患者群でごくわずかに長かったが、識別課題の反応時間から単純反応時間を差し引くと、両被験者群で反応時間の差はごく軽度となり有意差を認めなくなった。また、正答率も有意差を認めなかった (図 I-9、10)。このことは呈示画像に対して単純にボタン押しすること (単純反応時間) は SCA 患者群で健常者群に比較してやや遅いが、呈示刺激の方向や色を識別する基本的な視覚処理自体は精度、要する時間とも比較的保たれていたことを示す。

先行視覚探索研究[48]では縦軸に探索時間、横軸に呈示刺激数をプロットして、探索時間関数の線形回帰直線から勾配、切片を求めて解析を行っている。勾配は呈示刺激 1 個あたりに必要な探索時間に相当すると考えられる。これまでの先行研究から、勾配は serial 探索課題では限られた範囲を詳細に意識的に処理する過程[48]、pop-out 探索課題では主として対象を自動的に処理する過程[30, 31]を反映するとされている。これに対し切片は呈示刺激数 0 の探索時間を表し、基本的な視覚情報処理をしてボタンを押すまでに要する時間に相当すると考えられる。

同様の解析を行うと、本研究でも serial 探索課題では、勾配、切片は SCA 患者群で健常人群と比較して有意に大きかった (図 I-7)。勾配が大きいことから、呈示刺激 1 個あたりに必要な探索時間が大きいこと、すなわち視線探索の効率が悪いことが示唆される。そのため serial 探索課題では呈示刺激数が増加するとともに、ますます SCA 患者群と健常人群との探索時間の差が大きくなった。切片は上記で述べた基本的視覚処理の速さに、単純反応時間を加えたものに相当すると考えられるが、両群における勾配の差に比較すれば、切片の両群での差は小さかった。全体的に SCA 患者群で健常人群との探索時間の差は、殆どこの勾配の部分で説明でき、切片の部分の寄与は少ないと考えられた (図 I-6A)。

これに対し、pop-out 探索課題では勾配、切片とも両被験者群で有意差を認めなかった (図 I-7)。即ち、この課題では視覚探索の効率、基本的な視覚情報処理過程に大きく差がなかったことがわかる。

以上の結果をまとめると pop-out 探索課題のように、提示された視覚刺激を自動的に視覚処理する過程は両被験者群で同程度に機能しているが、serial 探索課題のように注意を限られた範囲の対象に向けて選択的、逐次的に視覚処理する過程は SCA 患者群で障害されることが示された。その一方で、いずれの課題においても、眼球運動を行わない状況で (コントロール課題) 視覚刺激を処理するのに必要な基本的視覚処理時間、精度は両群で大きな差がないことがわ

かった。

SCA 患者において視覚探索課題中にみられた眼球運動異常

pop-out 探索課題では、ターゲットへの最初のサッカード振幅のばらつきが SCA 患者群で有意に大きかった。これは、SCA 患者における眼球運動課題の先行研究と同様に、サッカード測定障害を反映する結果と考えられた[39-41, 56] (図 I-19)。即ち SCA 患者は呈示刺激に対して正確に視線を向けられず、注視の精度が低下していることを意味する。

サッカード測定障害のみならず、注視した部位への固視も障害されていた。まず SCA 患者群では、視覚探索中の注視時にしばしば眼振緩徐相によると考えられる緩徐な視線の drift を認めた (図 I-5)。高い空間分解能で視覚処理を行うためには視覚対象が網膜上で約 5deg/s 以下に静止している必要がある[53-55]。注視時に 5deg/s 以上の眼球運動が生じている時間の全体注視時間に対する割合は SCA 患者群で有意に多かった (図 I-12)。

一方、小脳疾患患者ではサッカードの精度が障害され、指標に対する測定過大、測定過小を修正するために局所的な 1deg 以下の小振幅の修正サッカードが生じることが知られている[7]。また視覚探索時に SCA 患者群では Square-wave jerk 等の異常眼球運動が認められ、これらも固視不良に寄与する可能性が考え

られた。修正サッカードや Square-wave jerk の多くは 1deg 程度である [7, 20]、1deg 以内の振幅の眼球運動の回数の比率は SCA 患者群で課題の一部において小さかった。これらの結果から、視覚探索課題において SCA 患者群で認められる修正サッカード、Square-wave jerk の寄与は大きくないと考えられた。また SCA 患者群において眼振急速相がサッカード回数増加に寄与している可能性も考えたが、その割合も軽度であることが分かった (図 I-13)。

SCA 患者群における serial 探索課題中の視線の異常

serial 探索に要する時間は、サッカード自体にかかるごく短い時間を除けば、ほぼ注視時間とサッカード回数の積として求めることができる。serial 探索課題では SCA 患者群のサッカード回数は大幅に増加していたが (図 I-11A)、注視時間は軽度の増加 (図 I-11B) を認めるのみで、健常群との有意差を認めなかった。従って、特にサッカード回数増加が SCA 患者群の serial 探索遅延の主要な原因となっていたと考えられる。

serial 探索課題の注視分布図をみると、SCA 患者群では呈示刺激の周辺に注視範囲が広がっており、健常人群に比較して呈示刺激から離れた部位を注視していることが分かった (図 I-4)。注視分布の内訳をみてみると、SCA 患者群では呈示刺激が十分認識できる範囲 (識別範囲) にある注視の割合は健常人群よ

り少ない一方、逆にこの範囲外に多くの注視をしていた（図 I-17、図 I-18）。このことがサッカード回数の増加に大きく寄与していると考えられた。また相関解析の結果から、SCA 患者群では、サッカード測定障害によって呈示刺激を正確に識別できる範囲外に多くの注視をしてしまうことが、合計サッカード回数の増加の原因となっていることが示された（図 I-18、図 I-20、表 I-2）。即ち、SCA 患者群のサッカードの精度が健常人群よりも悪いため、視線が呈示刺激に近い位置を注視できないために、呈示刺激を十分認識することができない。また同じことが正答率低下にも関連していることが示された（図 I-21）。そのため、被験者は視線をより視覚刺激に近づけようとしてさらにサッカードを行う必要が生じる。妨害刺激についても、視線が刺激図形に十分近づかないために、十分精度の高い注視ができず、その結果として余分にサッカードを行わなくてはならず、眼球運動の数が増加してしまうのだと考えられる。

ここで問題となるのは、呈示刺激を十分に認識できる「有効視野」の範囲が、両被験者群で差があるかどうかである。結果（図 I-16）で示したように serial 探索課題における呈示刺激への識別可能な距離は両被験者群で有意差を認めず、ほぼ呈示刺激のランドルト環の半径内であった。また中心視野を視線の中心から 5deg 程度[20]とした場合、serial 探索課題において呈示刺激を正しく識別するのに必要な注視位置は、少なくとも呈示刺激の中心から中心視野の範囲内に

あると推定される。従って上記のような注視分布の変化がみられた理由を、「有効視野」の範囲の違いに求めることはできない。

その他にサッカード回数の増加に寄与しうる現象として、「繰り返し注視」がある。繰り返し注視は serial 探索課題において SCA 患者群では注視位置が目標刺激に近づいた後に、離れて再び目標刺激に近づくものである (図 I-5)。繰り返し注視回数は SCA 患者群で有意に多いことが示されたが、この繰り返し注視の合計サッカード回数に対する割合は大きくなかった (図 I-14)。Machner は小脳梗塞患者の視覚探索が遅延する原因の一つとして、呈示刺激への繰り返し注視の増加を重視しているが [7]、本研究ではその寄与は大きくないと考えた。

以上の結果をまとめると、serial 探索課題で SCA 患者群の探索に要するサッカード回数が増加している原因は主にサッカード測定障害によって呈示刺激から離れた部位への注視が増加することであると考えられた。この他に、呈示刺激への繰り返し注視、眼振急速相も一部関与している可能性があるが、その寄与は少ないと考えられた。

探索時間への寄与の大きさはともかく、上記の繰り返し注視は非常に小脳疾患に特徴的な現象であるため、ここで少し考察を加える。繰り返し注視とは、いったん視線が視覚刺激に近づいた後に、もう一度繰り返し同じ視覚刺激に注視を行うものである。サッカード測定障害によって視線が十分に呈示刺激に近

づかなかった場合に繰り返し注視が起きているのだとすれば、呈示刺激を正確に識別できない為に、再び、注視をしていると考えることができるが(図 I-14)、ここでいう繰り返し注視の場合は、十分視覚処理ができるはずの認識範囲に視線がいったん入っているため、本来ならもう一度繰り返して注視する必要がないからである(図 I-14)。この現象が起きる原因として、小脳疾患患者群では視覚記憶障害[6](本研究 Part II 参照)が報告されているため、一度呈示刺激を注視していても、そのときの視覚記憶が失われてしまう可能性、呈示刺激の近傍を注視していても、その視覚刺激に対して十分注意を向けられなかったために十分な視覚情報処理が行われなかった可能性などが考えられる。従って繰り返し注視は、視覚記憶障害、視覚注意障害と関連している可能性がある[7]。

結論

以上より SCA 患者群において視覚探索課題で認めた視線異常は主にサッカード測定障害による視線の精度の低下と眼振緩徐相による固視障害であった。視線を呈示刺激に近づけ、視線を多く動かして視覚刺激を逐次的に探索、処理する serial 探索課題が特に障害されていた。この探索時間の延長、正答率の低下は、主にサッカード測定障害の為に、注視位置が呈示刺激にうまく近づけないためと考えられた。また固視を維持できないことで視覚認知が障害されていた。

繰り返し注視の増加、呈示図形の軽度の識別障害など、視線の異常と関連が小さい障害も見られたが、視覚探索障害への寄与は小さかった。

本研究の限界

本研究の視線解析の結果、視線の異常として視線の精度の低下と、視線を固定することの障害が主に認められた。固視障害はその動きの特徴から主に眼振の緩徐相からなり、視線の精度低下は、SCA 患者群で認められるサッカード測定異常から主に生じていると考えられる。序文で述べたように、サル、ヒト、神経疾患の患者の先行研究により、小脳障害によってサッカード測定障害、固視障害が生じること、その際の責任神経回路が明らかになっている。しかし、一方で、視線の位置と、注意を向ける位置は一致する為[57, 58]、視線の位置から完全に眼球運動と、高次機能を完全に分離することはできないという限界があり、小脳障害と関連した大脳障害の影響を完全に除くことはできないと考えられる。

本研究の serial 探索課題の特徴、探索方法について検討する。視線解析の結果から、serial 探索課題において、両被験者群で眼球運動を用いて逐次的に探索が行われ、呈示刺激を識別する為に必要な視線と呈示刺激の距離は両群で同様であることを上述した。被験者によって探索する方向、順番が異なる可能性

はあるが、目標刺激を様々な位置に無作為に選んでいる為、目標刺激に達するのに必要な注視回数への影響は小さいと考えられる。また、serial 探索課題において呈示刺激数が大きくなった場合、課題自体の負荷が大きくなり、結果に影響を与えた可能性があるが、これまで、先行研究で呈示刺激数を増加させた逐次的探索課題は多く用いられ、本研究の serial 探索課題も同様に作成しており、呈示刺激数に伴う変化を限界はあるが、評価できたと考えられる。

また、小脳障害によって運動学習障害を生じることが知られている [59, 60]。本研究では複数の課題を行った為に、課題自体への慣れ等、完全に学習効果の影響を取り除くことは困難だが、本研究で用いた課題は 1 種類につき 10 施行で少なく、目標刺激が無作為に、様々な位置に設定してある為に、運動学習の課題への影響は小さいと考えられる。

Part II

視覚記憶課題を用いた脊髄小脳変性症における視線解析

II-i 目的

序文では小脳疾患で視覚記憶障害がみられることを述べた。SCA 患者における視覚記憶障害の先行研究では視線解析は行われていない[6, 26]。小脳疾患患者における視覚記憶課題時の視線を検討した報告はこれまでほとんどなく、視覚記憶課題時の視線異常を明らかにすることを目的とした。

本研究で用いた視覚記憶課題

Part I では、小脳疾患患者では視線をあまり動かさないでボトムアップ型の視覚注意機序を用いる課題（pop-out 探索課題）よりも、視線を多く動かしてトップダウン型の視覚注意機序を用いる課題（serial 探索課題）で障害が目立つことを示した。そこで、構成する要素が少ない単純な図形を記憶する課題と、構成する要素が多い複雑な図形を記憶する課題を用いた。前者は中心視野での視覚認知を必要とせず、あまり視線を動かす必要のない、ボトムアップ型の視覚注意機序を主に用いる課題である。これに対し、後者は中心視野での視覚認知が必須で、視線を多く動かす必要のある、トップダウン型の視覚注意機序を

主に用いる課題であると考えられる。

Part II では、純粹小脳失調症を呈する SCA6、SCA31 患者で、複雑さが異なり、要する視線の動きが違う視覚記憶課題を行わせ、その際の視線を検討した。

II-ii 方法

対象

19人の健常人(視力 0.1-1.5、年齢 42-80歳、男性12名・女性7名、Mini-Mental State Examination (MMSE) [52] 26-30)、遺伝子診断された19人のSCA患者(視力 0.1-1.2、年齢 43-84歳、SCA6 12名・SCA31 7名、MMSE 25-30、ICARS 5-73、罹病期間 3-28年)を対象とした。両群の視力、年齢、MMSEスコアに有意差を認めなかった(Mann-Whitney U test) (表II-1)。

	健常人群 (n = 19)	SCA6/SCA31 患者群 (n = 19)	p値
性別(男/女)	12/7	9/10	
診断(SCA6/SCA31)		12/7	
ICARS:中央値(範囲)		55 (5-73)	
罹病期間(年):平均値(標準偏差)		13.4 (9.7)	
視力:中央値(範囲)	0.7 (0.1-15)	0.5 (0.1-12)	0.349 n.s.
検査時年齢(歳):平均値(標準偏差)	63.4 (11.9)	64.5 (11.8)	1.000 n.s.
Mini-Mental Sate Examination 中央値(範囲)	29 (26-30)	29 (25-30)	0.276 n.s.

表 II-1 : SCA 患者群、健常人群の特徴

略語は ns = not significant

全ての被験者から同意を取得し、東京大学医学部倫理委員会から承認されたプロトコルに従い検査を行った (受付番号: 2411-2)。

眼球運動の記録

Part I と同じ装置を用いた

実験課題

実験課題は Experiment Builder version 1.5.58 (SR Research, Mississauga,

Ontario, Canada) を用いて作成し、モニター上に提示した。

視覚記憶課題

被験者の視線が画面の中心点に位置した状態で、検者がボタンを押すと、課題が開始された。10 秒間モニターに呈示される図形をできるだけ正確に記憶するように被験者に指示した。図形が消えた後に、被験者に被験者の前面にある机の上に置かれた A4 サイズの紙面に記憶させた図形を再生させた。図形は 6 種類あり（図 II-1）、それぞれ同様の手順で課題を行った。

視覚記憶課題で呈示される 6 種類の図形は様々な心理検査のコピー課題を使用した（図 II-1）。要素、構成が異なり、簡単なものからより複雑なものを含んでおり、図形番号が大きくなる程、構成要素が増加し複雑になった。図形（1）は単純な 2 次元の図形、図形（2）、（3）はより複雑な遠近法で描かれた立体図形、図形（4）は 2 次元の交差する図形、図形（5）、（6）は多くの構成要素を持つ複雑な図形である。

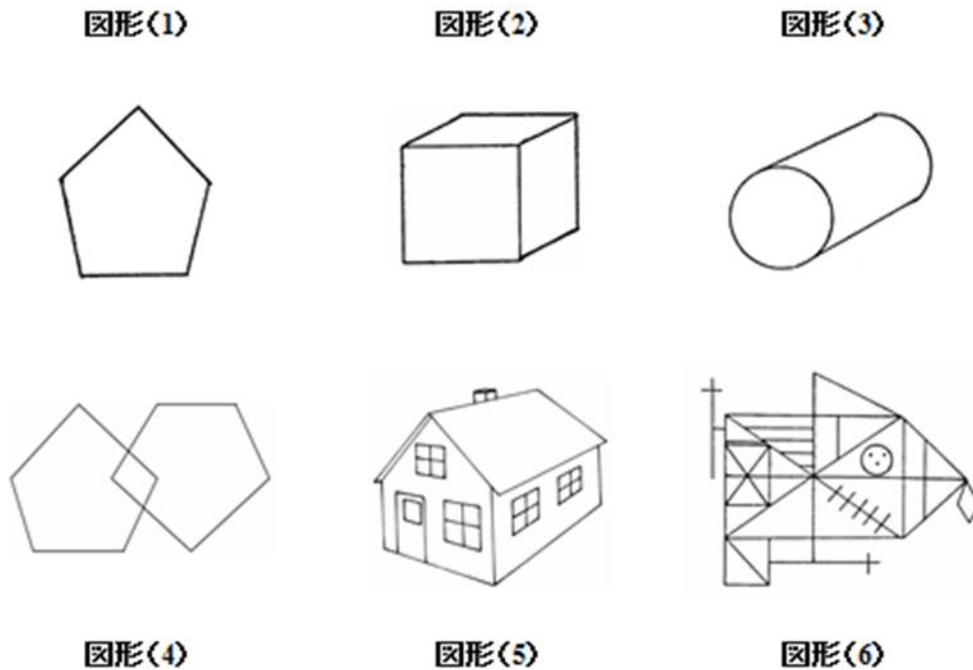


図 II-1：視覚記憶課題呈示図形

図形 (1)：五角形、図形 (2)：立方体、図形 (3)：円柱、図形 (1)～(3) (the Birmingham Object Recognition Battery) [61]、図形 (4)：2つの重なった五角形 (MMSE) [52]、図形 (5)：家 (the Western Aphasia Battery : WAB 失語症検査) [62]、図形 (6)：レイの複雑図形 [63, 64]

視覚記憶課題の成績の採点法

SCA 患者群と健常人群における視覚記憶課題の成績を客観的に比較するため、図形記憶課題成績を図形 (1)、(2)、(3)、(5) に関しては WAB 失語症検査の採点法、図形 (4) に関しては MMSE の採点法、図形 (6) に関してはレイの複雑図形の採点法を参考に以下のように定義した。

図形 (1)：閉じた五角形には 2 点、5 本の線には 1 点を与える。2 点満点

図形 (2) : 遠近法と形が正しければ 5 点、不適當な角度に対してそれぞれ 1 点を減ずる。9 本の線があれば 1 点を与える。5 点満点。

図形 (3) : 遠近法と形が正しければ 5 点、不適當な角度に対してそれぞれ 1 点を減ずる。5 点満点。

図形 (4) : 2 つの五角形が重なっていて、重なっている部分が四角形になっている場合に 1 点、閉じた五角形が 1 つで 1 点、2 つで 2 点。3 点満点。

図形 (5) : 遠近法が完全なら 5 点、遠近法ができていないなら 1 点を減ずる。細部が欠けている場合は 1 点を減ずる。おおよその形ができている場合は 2 点を与える。5 点満点。

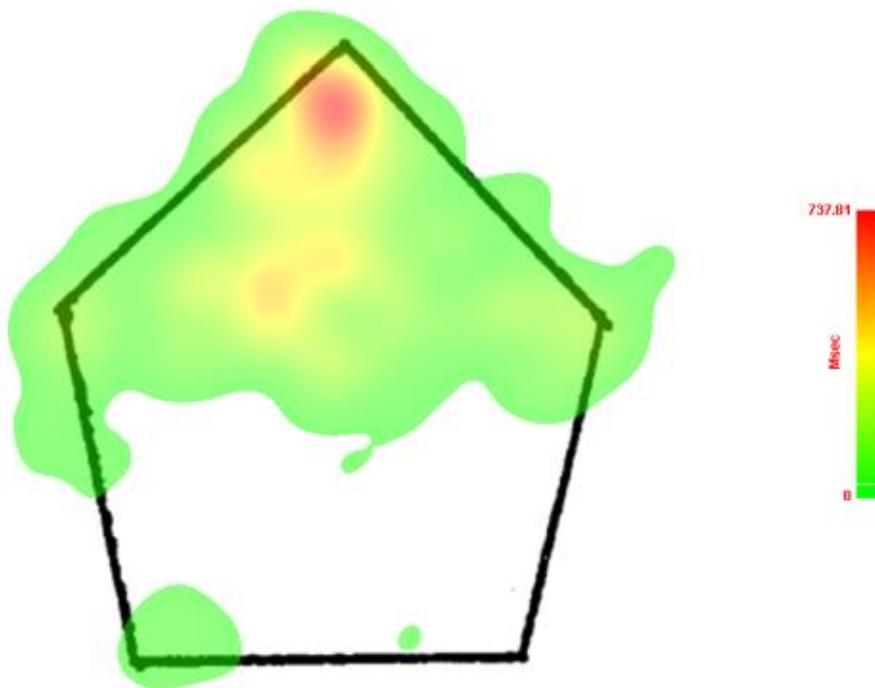
図形 (6) : レイの複雑図形の採点法と同様[63, 64]。18 の各構成要素の正確さと全体の中での相対位置をそれぞれ採点して合計する。正確な構成要素の配置が適切な場合に 2 点、不完全な場合に 1 点、不完全、ゆがんでいるが認識可能な構成要素の配置が適切な場合に 1 点、不完全な場合に 0.5 点、構成要素が欠落していたり、認識不能な場合には 0 点とし、それぞれ合計する。36 点満点。

データ解析

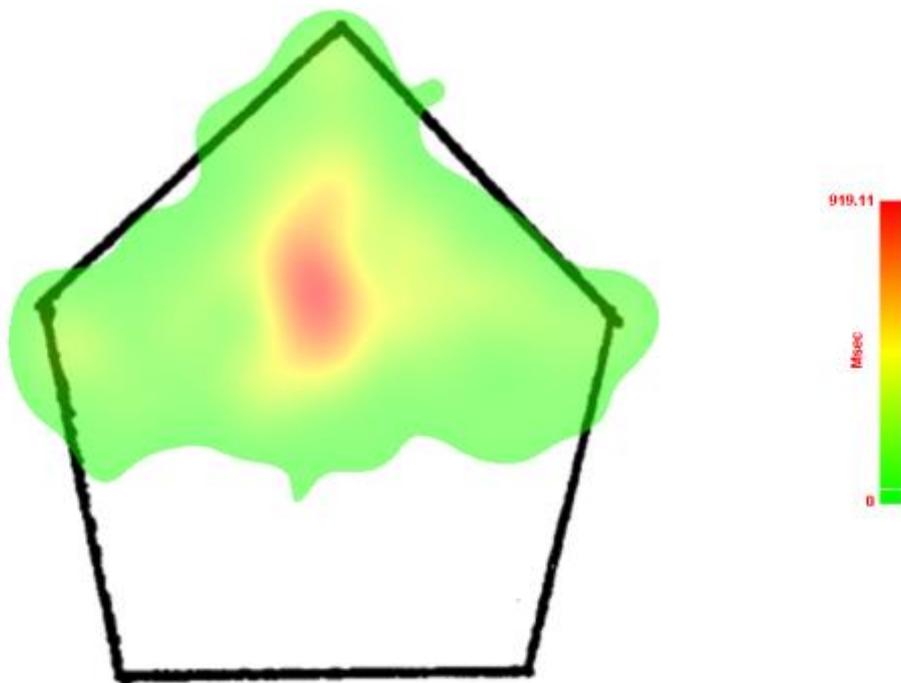
注視分布図 (図 II-2)

注視分布図は Part I と同様に作成した。

図形 (1)

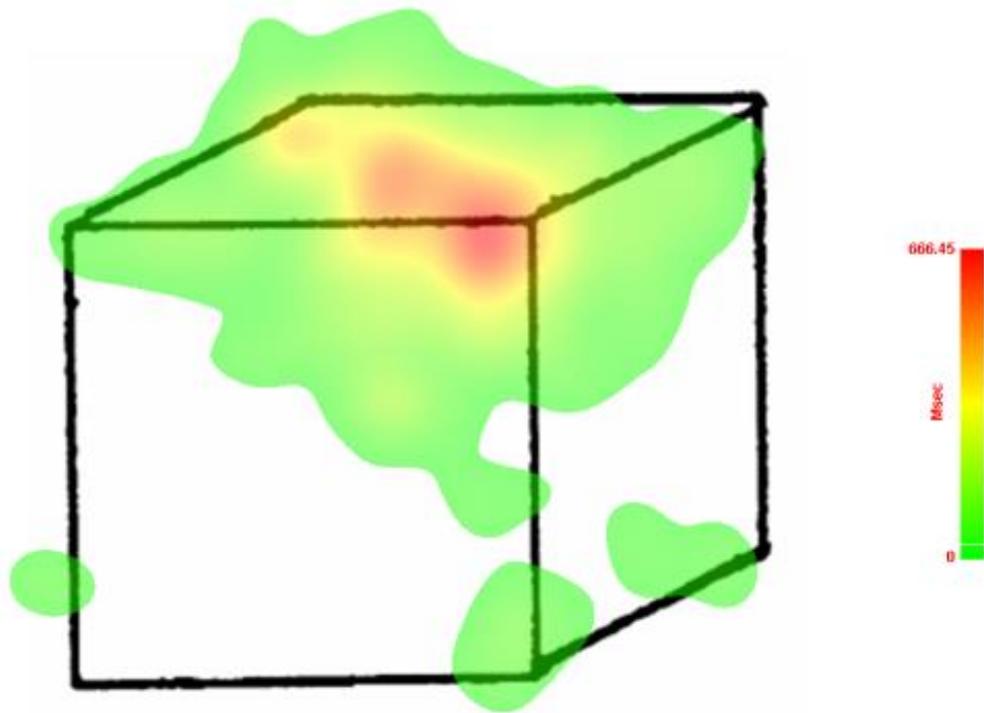


SCA 患者群

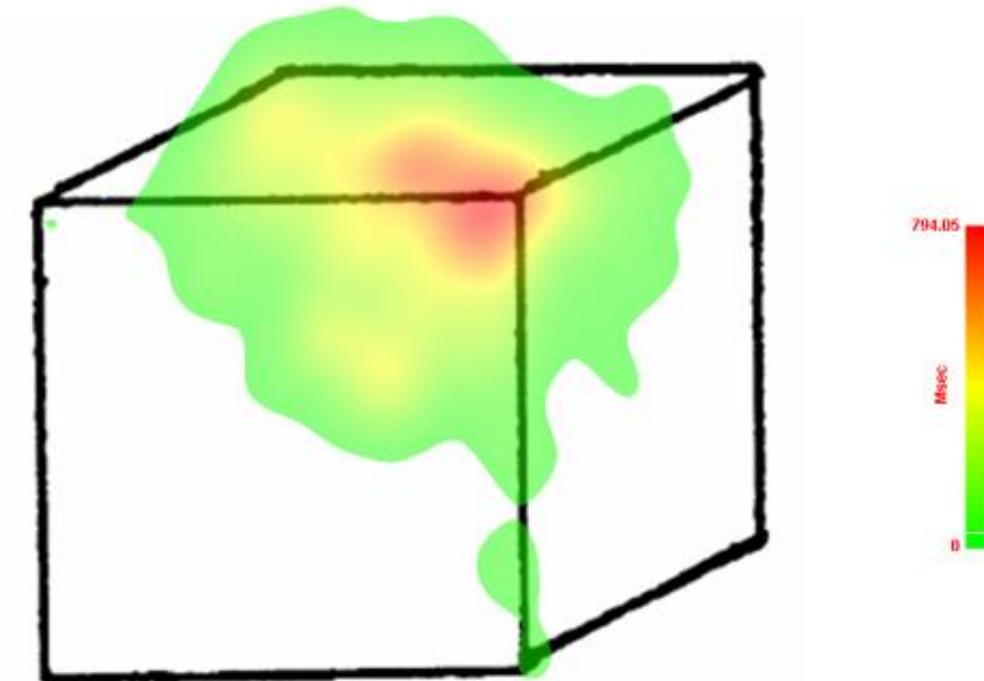


健常人群

図形 (2)

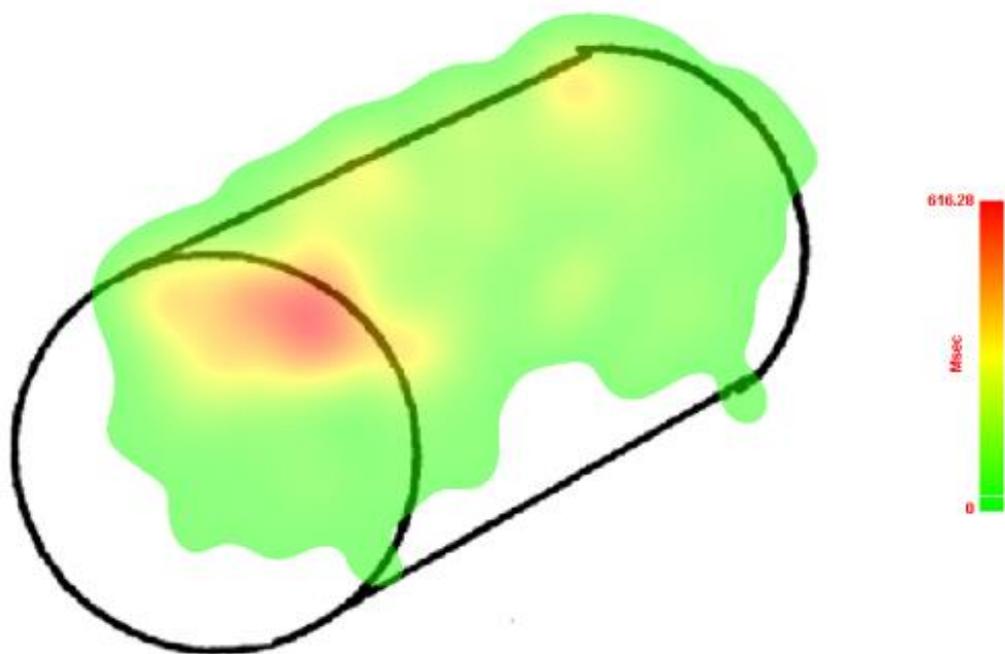


SCA 患者群

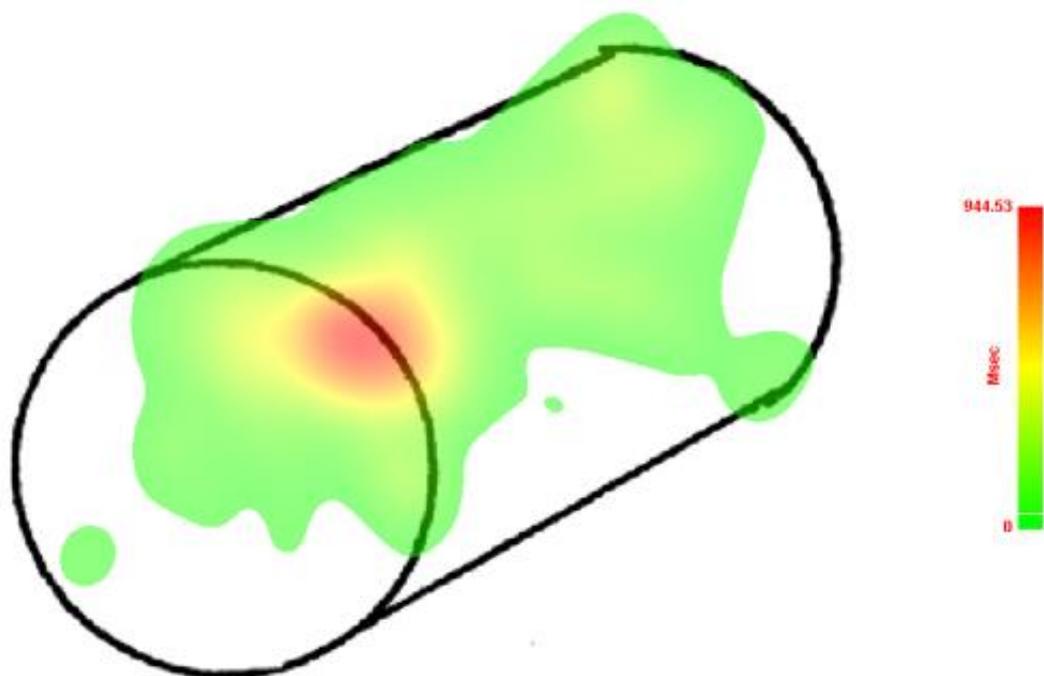


健常人群

図形 (3)

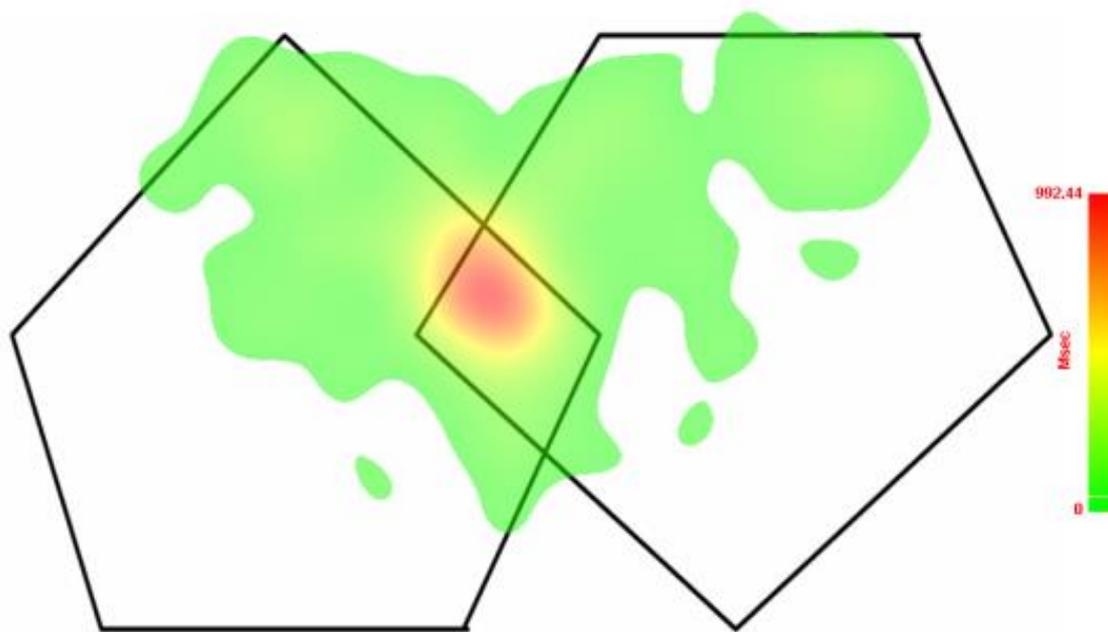


SCA 患者群

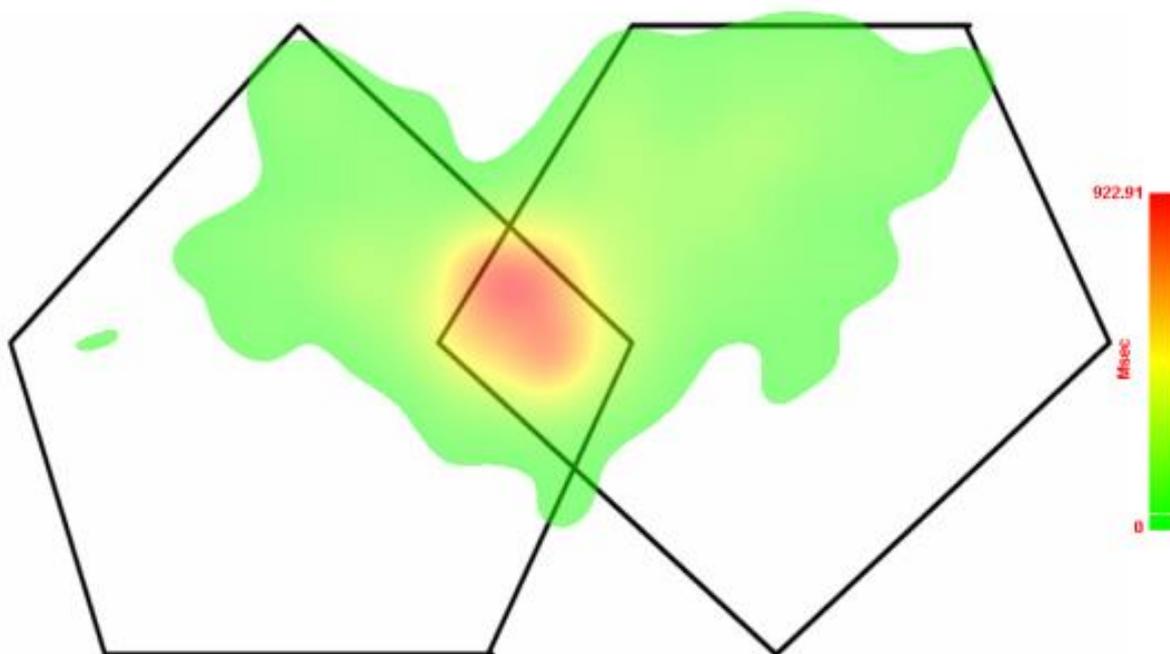


健常人群

図形 (4)

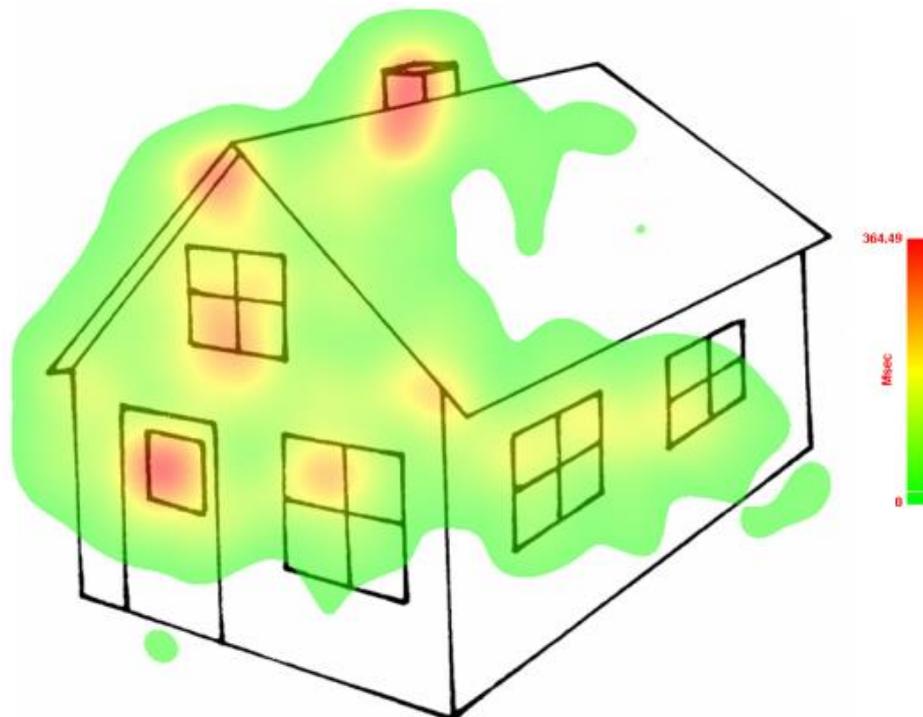


SCA 患者群

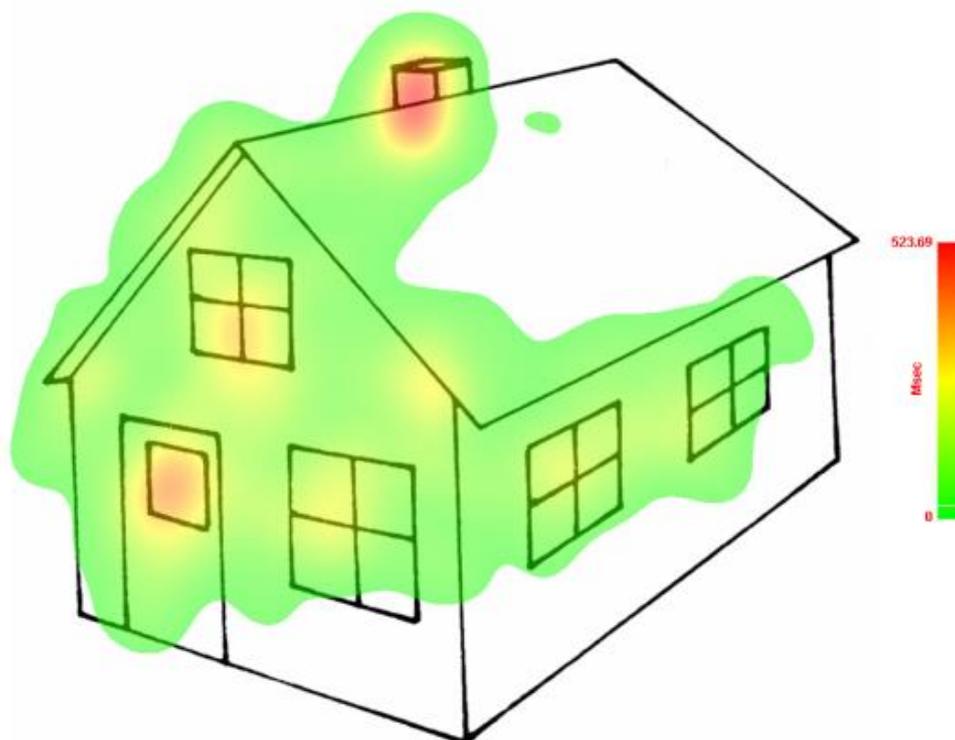


健常人群

図形 (5)

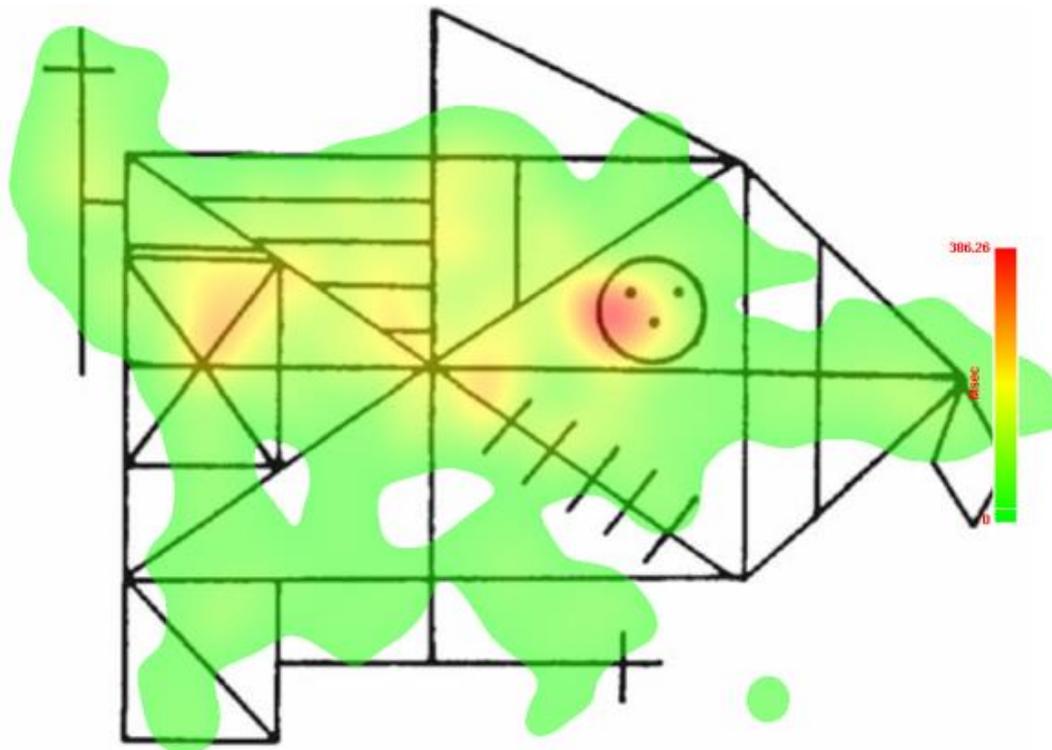


SCA 患者群

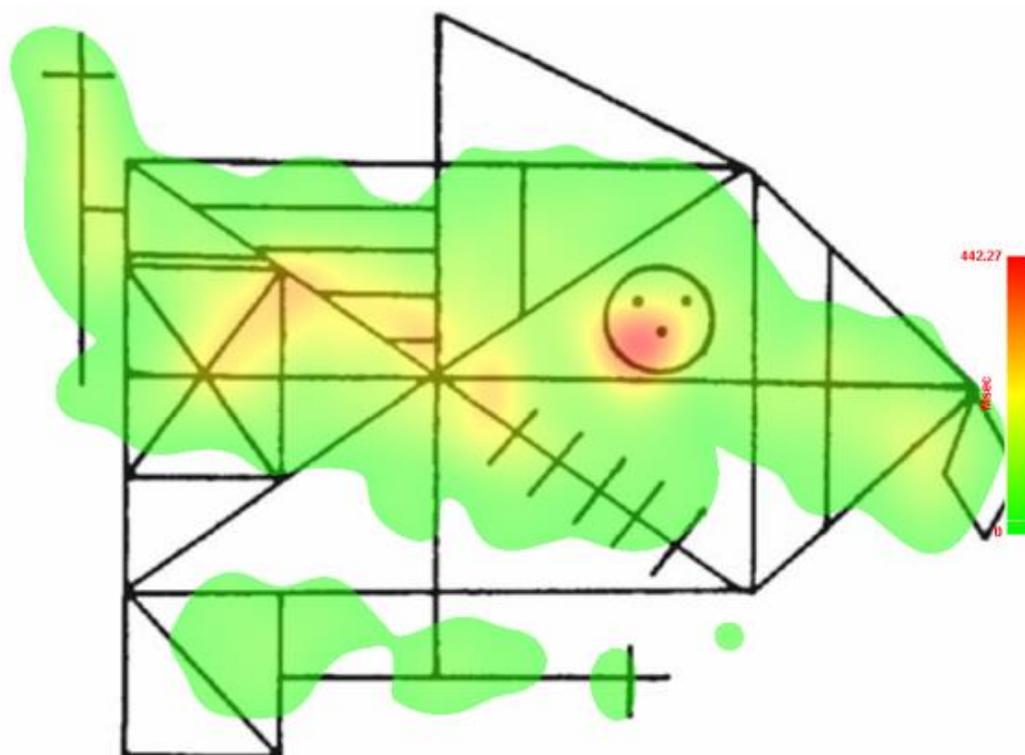


健常人群

図形 (6)



SCA 患者群



健全人群

図 II-2：呈示図形と注視分布図

SCA 患者 19 名、健常人 19 名の視線解析結果の平均から作成した注視分布図。注視時間、注視位置の分布を色の変化、分布で表しており、赤色、黄色、緑色の順にその位置での注視時間が長いことを示す。右側のカラーバーに色に対応する注視時間を記載した。

解析に用いたパラメータの定義

図形が呈示されている 10 秒間の合計のサッカード回数（回）を合計サッカード回数、図形が呈示されている 10 秒間の平均の注視時間（ms）を平均注視時間、図形が呈示されている 10 秒間の平均のサッカード振幅（deg）、サッカード振幅の標準偏差（SD）（deg）をそれぞれ平均サッカード振幅、サッカード振幅のばらつきと定義した。

SCA 患者群では注視時に眼振緩徐相など緩徐な眼球の drift が生じることが知られている。高い空間分解能で視覚認知する為には、対象物の網膜上での動きが 5deg/s 以内である必要があるとされる [53-55]。固視中に 5deg/s 以上の速度の眼球運動がみられた場合には視覚認知が十分に行われないと考えられ、呈示図形を注視している時間全体に対する、眼球運動速度が 5deg/s 以上となっている時間の比率を固視障害比率と定義した。

SCA6 患者群に見られる眼振は 3deg 以内 [40] が多く、Square-wave jerk は 1deg 程度であることが知られている [20]。これらの異常眼球運動の割合を調べるた

めに合計サッカード回数に対するサッカード振幅が 1deg、3deg 以下となっているサッカード回数の比率を求め、それぞれ小振幅サッカード比率（1deg 以下、3deg 以下）と定義した。

両被験者群が図形のある一定の範囲内を注視している時間を比較する為に、図形が呈示されている 10 秒間に、設定した関心領域内に滞留する合計注視時間を求め関心領域内の停留時間と定義した。

両被験者群において、呈示画像を注視している範囲を比較する為に、図形が呈示されている 10 秒間の全ての注視点の外周、即ち最も外側の注視点を直線で結んだ図形の面積を求め、これをモニターの背景画面の面積に対する割合（％）

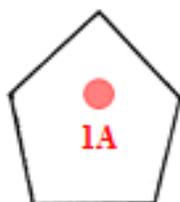
（Adobe Photoshop Elements 2.0 (Adobe Systems Inc., San Jose, CA) のヒストグラム分析機能にて算出）として表したものを注視面積（図 II-6）と定義した。

各々の呈示図形における関心領域の定義（図 II-3）

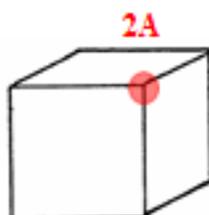
呈示された画像の上で、各被験者がとくに長い時間注視をする部位は比較的限られており、両群で共通していた（図 II-2）。両被験者群において注視分布図で赤色を示す長く注視している部位を関心領域として設定した（1A、2A、3A、4A、5A、6A）。また、図形（5）～（6）では構成要素が複数あり、注視している

部位は複数に分布していた。これらの構成要素を関心領域とした（5B～F、6B～H）。さらに関心領域を注視している時間について検討を行った。

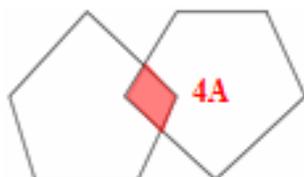
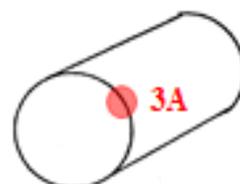
図形(1)



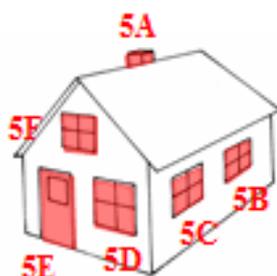
図形(2)



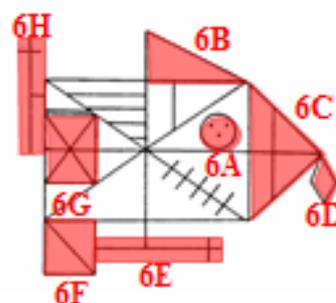
図形(3)



図形(4)



図形(5)



図形(6)

II-3：関心領域の定義

それぞれの呈示図形で設定した関心領域を示す。

図形(1)(A)：五角形の上部の三角形の底辺の中点を中心とした半径 2.6deg の円領域、図形(2)(A)：立方体の最前面の頂点を中心とした半径 2.6deg の円領域、図形(3)(A)：円柱の最前面の円の右上 45deg の円上の点を中心とした半径 2.6deg の円領域、図形(4)(A)：2つの五角形が交差している領域、図形(5)(A)：家の煙突全体の領域、図形(5)(B)：家の右側の壁の右側の窓、図形(5)(C)：家の右側の壁の左側の窓、図形(5)(D)：家の前側の壁の右側の窓、図形(5)(E)：家のドア全体の領域、図形(5)(F)：家の前側の壁の上側の窓、図形(6)(A)：円領域、図形(6)(B)：上端の三角形の領域、図形(6)(C)：右端の三角形の領域、図形(6)(D)：右端の菱形全体の領域、図形(6)(E)：下端の十字全体を囲む長方形の領域、図形(6)(F)：下端の正方形の領域、図形(6)(G)：中央長方形内の左端の長方形の領域、図形(6)(H)：左端の十字全体を囲む長方形の領域

各々の呈示図形における関心領域の採点法

各図形全体の視覚記憶の成績の採点法は上で述べたが、この他に定義した各々の関心領域に含まれる図形の一部がどのくらい正確に再生されるかを調べるため、図形 (5) ~ (6) では各関心領域についての部分点を計算した。図形 (1) ~ (4) では関心領域が対応すると考えられる呈示図形全体に対して、図形 (5) ~ (6) では関心領域の要素に対して完全に描画できれば 2 点、全く描画されていなければ 0 点、その中間であれば 1 点を与え、関心領域の図形記憶成績と定義した。

統計学的分析

SPSS software package (version 19.0; SPSS Inc., Chicago, IL) を用いて行った。

視覚記憶課題成績、関心領域の図形記憶成績、視線解析パラメータ（合計サッカード回数、平均注視時間、平均サッカード振幅、サッカード振幅のばらつき、固視障害比率、小振幅サッカード比率、関心領域内の停留時間、注視面積）が SCA 患者群、健常人群で差があるかを調べるために、反復測定による二元配置分散分析（被験者内因子：呈示図形の種類（6 種類の図形）あるいは関心領域の種類、被験者間因子：被験者の種類（SCA 患者、健常人））を行った。分散分析

において球面性の仮定が棄却された場合には Greenhouse-Geisser の補正を行った。交互作用が有意であるものについては、どの呈示図形において SCA 患者と健常人が異なっているかを検定するため下位検定を行った (t 検定)。また必要に応じて多重比較の補正として Bonferroni の補正を行った。

つぎに、両被験者群においてサッカード振幅とサッカード振幅の標準偏差との相関を解析した。また、両被験者群において合計サッカード回数、平均注視時間、サッカード振幅のうち、どのパラメータがどの程度、注視面積に寄与しているかを調べるために、両被験者群に対して重回帰分析を行った。注視面積を従属変数、合計サッカード回数、平均注視時間、サッカード振幅を予測変数とした。 R^2 は決定係数、 β は標準化係数、 p は有意確率を示している。

つぎに、両被験者群で視覚記憶課題成績がどの視線解析パラメータ (注視面積、合計サッカード回数、平均注視時間、サッカード振幅、サッカード振幅の標準偏差、固視障害比率) と相関があるかそれぞれ解析した。また、関心領域の図形記憶成績と関心領域内の停留時間との相関を解析した。さらに、視覚記憶課題成績、関心領域の図形記憶成績と運動失調症状 (ICARS スコア) との相関を解析した。

全ての解析において有意水準は 0.05 に設定した。

II-iii 結果

視覚記憶課題の行動結果

まず、視覚記憶課題の行動結果が両被験者群で差があるか検討した。

視覚記憶課題の描画図例

描画図例（図 II-4）に示すように SCA 患者群では、健常人群と比較して図形（1）、図形（2）、図形（3）において、形、角度、遠近法、線が閉じていない等の部分的な間違いが見られた。また図形（4）においては、健常人群ではあまり見られないような、交差部の形状の間違い、五角形の形状、方向の間違いが見られた。SCA 患者群で、図形（5）においては構成要素の欠損、形状、配置、遠近法の間違いが多く見られ、図形（6）においては構成要素の欠損、形状、配置の間違いがより顕著であった。

このように、SCA 患者群では図形（5）、（6）のような構成要素の多い図形において、構成要素の欠損、形状、配置の間違いが特に目立った。一方、図形（1）～（3）のような構成要素の少ない図形に対しては、部分的な間違いが散見された。特に図形（4）のような、構成要素は少ないが、2つの図形が組み合わさった図形に対して、健常人群では見られないタイプの再生の間違いが見られたことが特徴的であった。

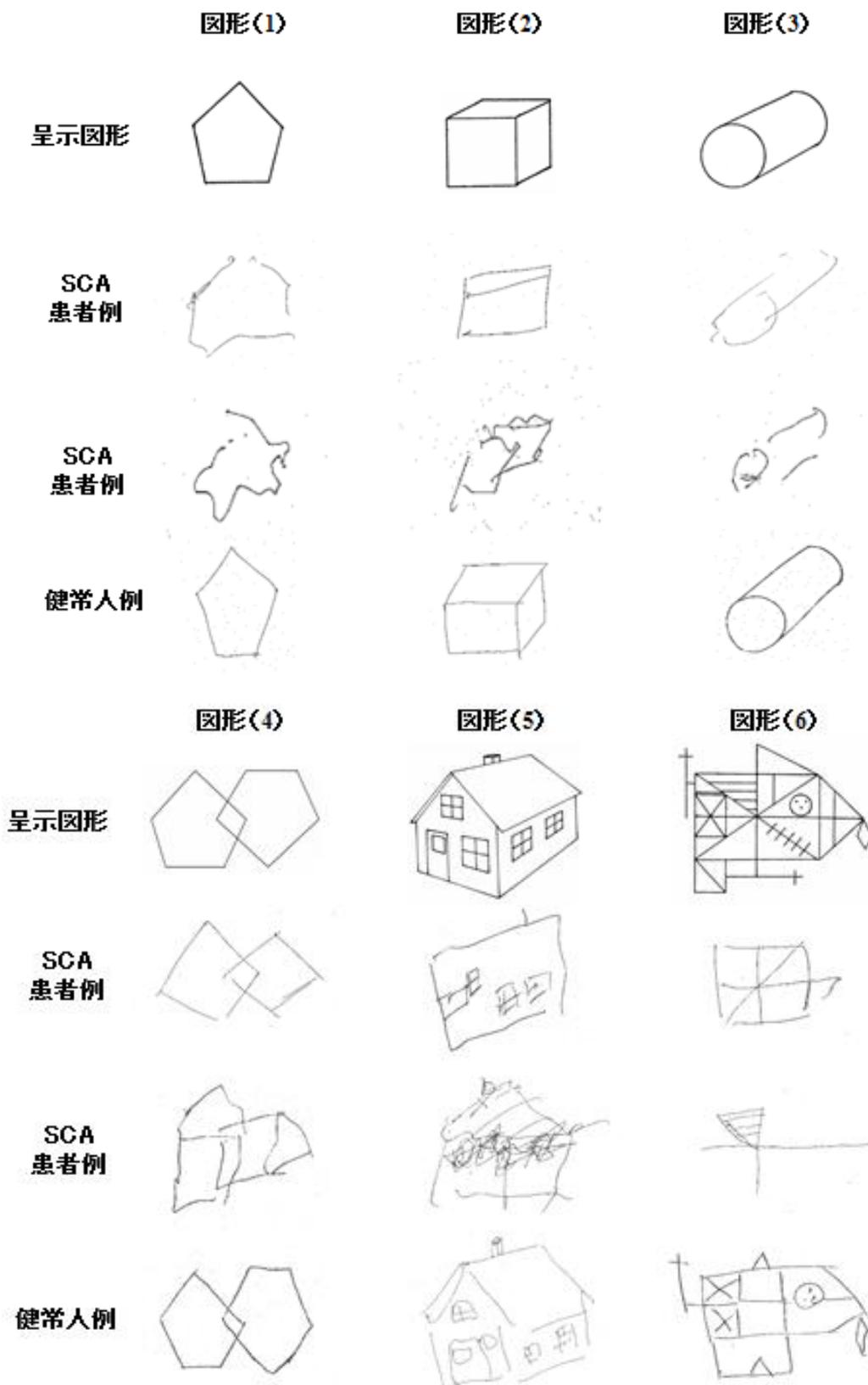


図 II-4：視覚記憶課題の描画図例

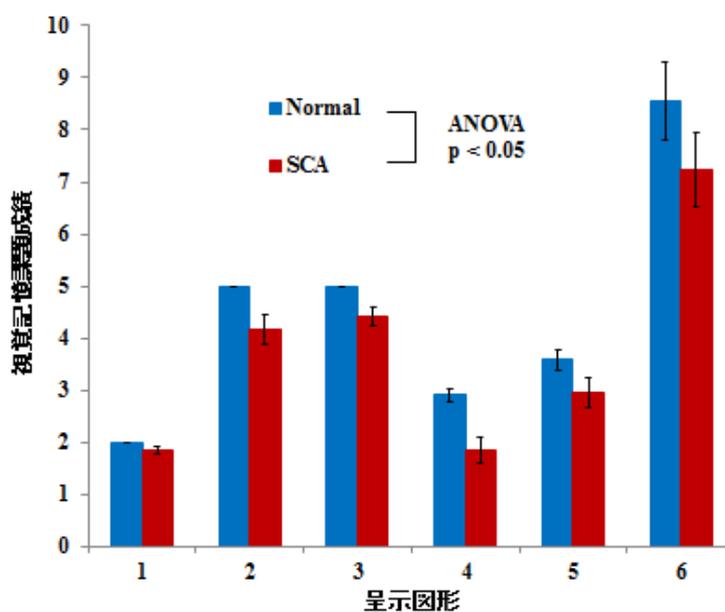
SCA 患者群、健常人群の視覚記憶課題の描画図例を示す。

視覚記憶課題成績

つぎに、記憶、再生された図形を採点して両被験者群で比較すると、図Ⅱ-5に示すようにどの図形についても、SCA群では正常者に比較して成績が悪かった。

統計的には、反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示図形の間には有意な交互作用を認めず ($F(1.435, 51.652) = 0.784, p = 0.423$)、呈示図形の主効果 ($F(1.435, 51.652) = 90.429, p < 0.001$)、被験者群の主効果 ($F(1, 36) = 8.658, p = 0.006$) が有意であった。

以上から SCA 患者群は健常人群と比較して有意に図形記憶成績が悪いことが示された。点数の内訳を見ると、図形 (1) ~ (4) は易しく、健常人群ではほぼ正答していたのに対し、SCA 患者群では一部、誤答が含まれていた。図形 (4) では SCA 患者群で誤答が目立った。図形 (5)、(6) では両被験者群とも低成績であったが、SCA 患者群はより低成績であった。



図Ⅱ-5：視覚記憶課題成績

それぞれの呈示図形の平均視覚記憶課題成績を示す。青色の棒グラフは正常人群、赤色の棒グラフはSCA患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。それぞれの呈示図形の採点法における満点は2点（図形（1））、5点（図形（2））、5点（図形（3））、3点（図形（4））、5点（図形（5））、36点（図形（6））である。

視線解析による検討

SCA患者群で図形記憶課題の成績が悪いことを示したが、その際の視線異常について、視線解析装置によって得られる視線分布、視線解析パラメータを用いて検討した。

図形記憶課題時の注視面積

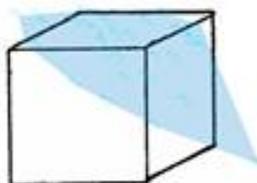
まず、呈示図形に対して、どのように視線が向けられているかを検討した。視線解析の記録例（図Ⅱ-6）を見ると、全ての呈示図形でSCA患者では健常人よりも注視位置の分布が拡大していることが分かる。また、健常人と比べてSCA患者において図形（5）、（6）では注視点が構成要素の周囲に拡大し、ずれた位置にあることが分かる。このように、SCA患者では呈示図形、その構成要素に対して向けられる視線の分布が周囲に拡大することで、一定範囲の図形、構成要素内の合計の注視時間は減少していることが予想される。

图形(1)

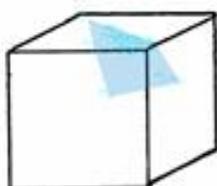
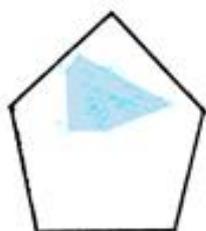
图形(2)

图形(3)

SCA
患者例



正常人例

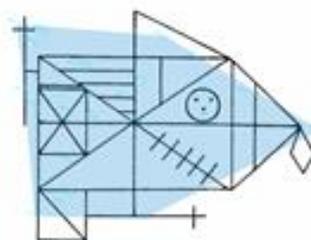
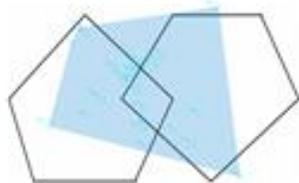


图形(4)

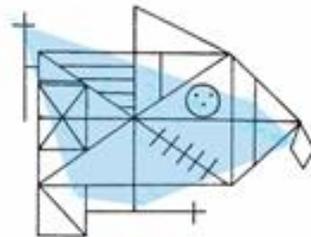
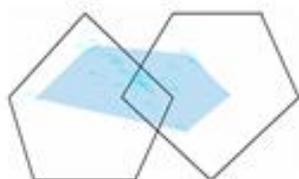
图形(5)

图形(6)

SCA
患者例



正常人例



図Ⅱ-6：注視面積

青丸は注視点を表し、青丸の大きさは注視時間に比例している。上段は SCA 患者、下段は健常人の結果例を示す。

注視面積

つぎに、実際に両被験者群で注視面積を求めて、比較、検討した。図Ⅱ-7 に示すように全ての呈示図形で SCA 患者では健常人よりも注視位置の分布が拡大していた。

統計的には、反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示図形の間には有意な交互作用を認めず ($F(3.318, 119.444) = 1.264, p = 0.290$)、呈示図形の主効果 ($F(3.318, 119.444) = 33.294, p < 0.001$)、被験者群の主効果 ($F(1, 36) = 4.442, p = 0.042$) が有意であった。

以上から SCA 患者群では、健常者に比較して有意に呈示図形に対する注視の範囲が広がっていることが示された。図形番号が大きくなる（構成要素が増加し呈示図形が複雑になる）程、注視面積は両被験者群で大きくなった。

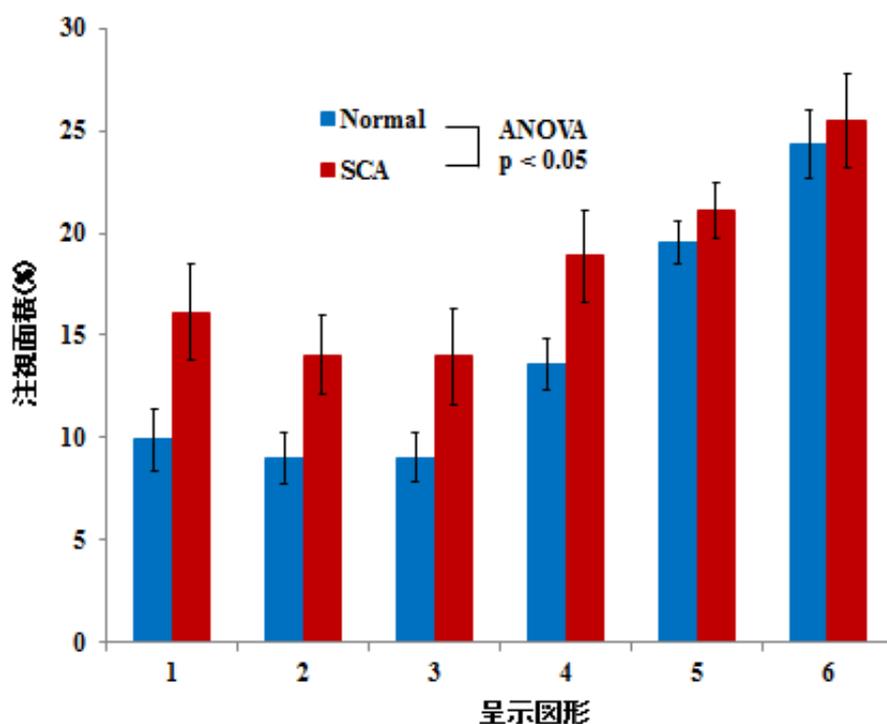


図 II-7：注視面積

両被験者群のそれぞれの呈示図形における平均注視面積を示す。青色の棒グラフは正常人群、赤色の棒グラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。

図形記憶課題時の眼球運動パラメータ

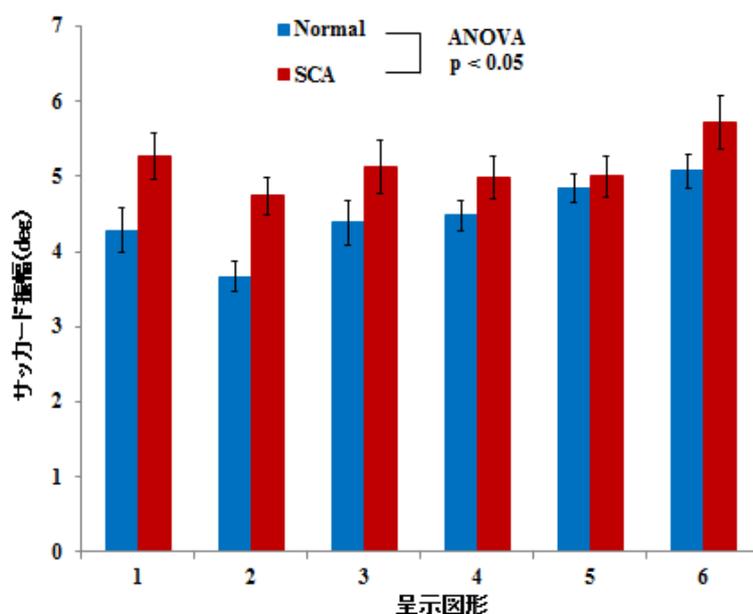
SCA 患者群では、呈示図形に対する視線の分布範囲が広がっていることが分かった。このような注視分布の変化をもたらす原因を調べる為に、図形記憶課題施行時の視線解析パラメータ（サッカードの振幅、振幅のばらつき、回数、注視時間）を解析した。

平均サッカード振幅

図Ⅱ-8 に示すように全ての呈示図形で SCA 患者群では健常人群よりも平均サッカード振幅が大きかった。

統計的には、反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示図形の間には有意な交互作用を認めず ($F(2, 280, 82.085) = 1.539, p = 0.218$)、呈示図形の主効果 ($F(2, 280, 82.085) = 4.562, p = 0.010$)、被験者群の主効果 ($F(1, 36) = 5.159, p = 0.029$) が有意であった。

以上から SCA 患者群では有意に図形記憶課題時のサッカード振幅が大きいことが示された。両被験者群のサッカード振幅は呈示図形が複雑になるにつれて大きくなっていった。



図Ⅱ-8：サッカード振幅

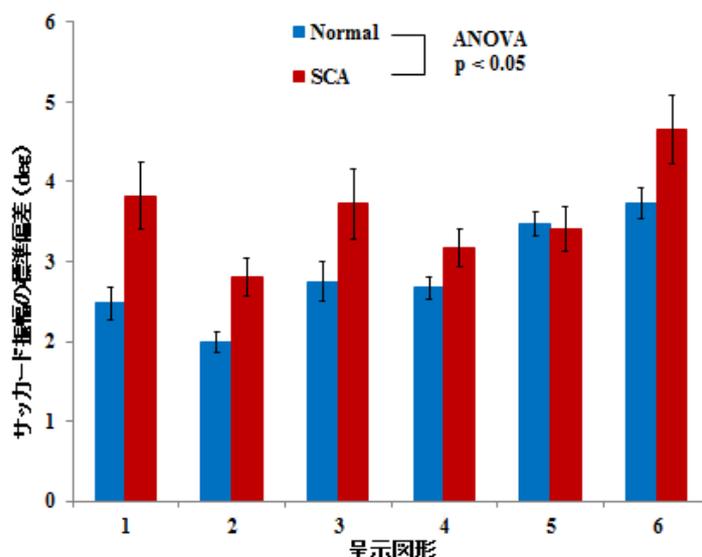
両被験者群のそれぞれの呈示図形における平均サッカード振幅を示す。青色の棒グラフは正常人群、赤色の棒グラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。

サッカード振幅のばらつき

図Ⅱ-9 に示すように SCA 患者群では健常人群よりもほとんどの図形でサッカード振幅の標準偏差が大きかった。

統計的には、反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示図形の間には有意な交互作用を認めず ($F(3, 730, 134.276) = 2.248, p = 0.072$)、呈示図形の主効果 ($F(3, 730, 134.276) = 13.400, p < 0.001$)、被験者群の主効果 ($F(1, 36) = 7.298, p = 0.010$) が有意であった。

以上から SCA 患者群では有意に図形記憶課題時のサッカードのばらつきが大きくなっていることが示された。両被験者群で図形が複雑になる程、サッカードのばらつきが大きくなっていた。



図Ⅱ-9：サッカード振幅のばらつき

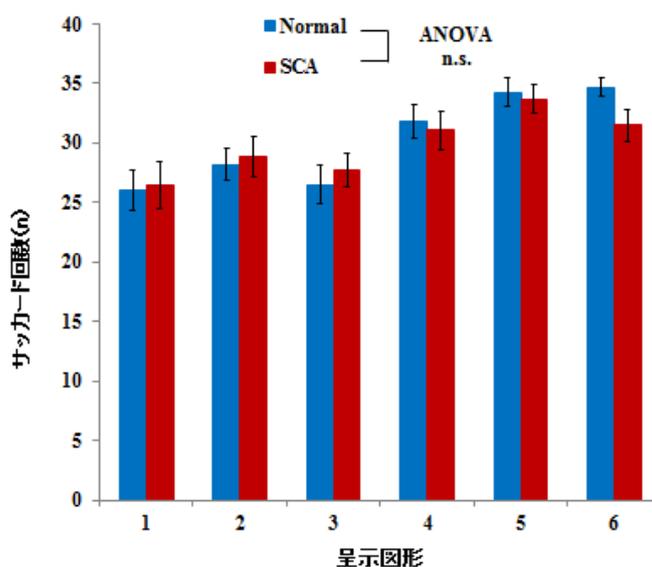
両被験者群のそれぞれの呈示図形におけるサッカード振幅の標準偏差を示す。青色の棒グラフは正常人群、赤色の棒グラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。

サッカード回数

図Ⅱ-10 に示すように全ての呈示図形において両被験者群でサッカード回数に大きな差を認めなかった。

統計的には、反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示図形の間には有意な交互作用を認めず ($F(3.040, 109.445) = 1.211, p = 0.309$)、呈示図形の主効果 ($F(3.040, 109.445) = 20.061, p < 0.001$) は有意であったが、被験者群の主効果 ($F(1, 36) = 0.047, p = 0.829$) は有意でなかった。

以上から呈示図形が複雑になる程、両被験者群で図形記憶時の合計サッカード回数は大きくなったが、両被験者群の間で合計サッカード回数の有意差を認めないことが示された。



図Ⅱ-10：サッカード回数

両被験者群のそれぞれの呈示図形におけるサッカード回数の平均を示す。青色の棒グラフは正常人群、赤色の棒グラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。略語は ns = not significant。

注視時間

図 II-11 に示すように全ての呈示図形で両被験者群の間に平均注視時間の差が見られなかった。

統計的には、反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示図形の間には有意な交互作用を認めず ($F(1.971, 70.950) = 1.135, p = 0.327$)、呈示図形の主効果 ($F(1.971, 70.950) = 14.016, p < 0.001$) は有意であったが、被験者群の主効果 ($F(1, 36) = 0.676, p = 0.417$) は有意でなかった。

以上から両被験者群で図形が複雑になる程、注視時間は小さくなったが、両被験者群で図形記憶課題時の注視時間には有意差がないことが示された。

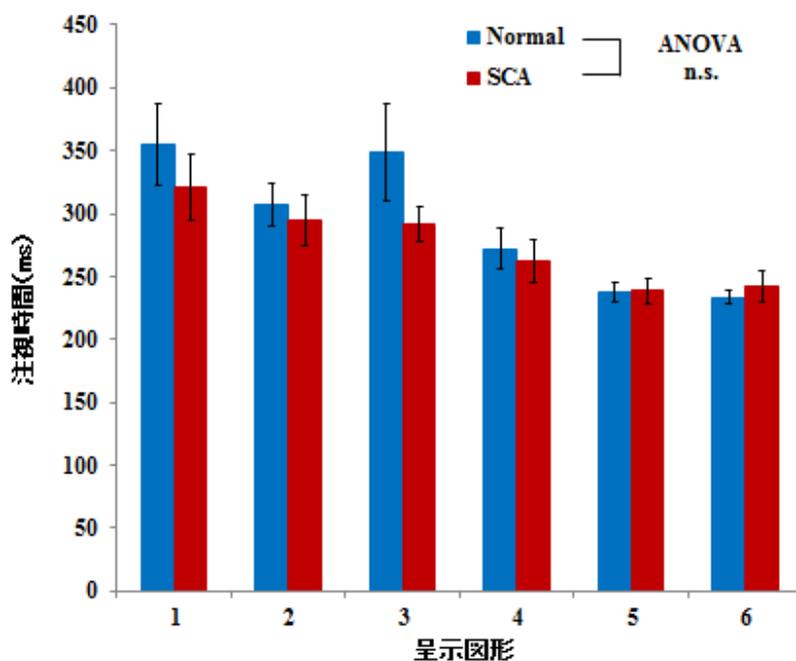


図 II-11：注視時間

両被験者群のそれぞれの呈示図形における平均注視時間を示す。青色の棒グラフは正常人群、赤色の棒グラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。略語は ns = not significant。

このように、図形記憶課題時に、SCA 患者群ではサッカード振幅、及び振幅のばらつきの増加を認め、サッカード回数、注視時間は健常人群と同様であった。

これらのことから、注視面積の増加が SCA 患者群のサッカード測定過大（視線の方向が視標位置に対して大きすぎる）[56]によって生じている可能性が考えられた。

注視面積に最も寄与する要因

このことをさらに詳しく調べるために、両被験者群に対して、サッカード振幅の標準偏差と平均サッカード振幅の相関解析を行うと、両者の間に有意な相関を認めた（表Ⅱ-2）。このことは、特に SCA 患者群において、サッカード振幅のばらつきが大きいほど、サッカード振幅が大きくなっていることを示している。即ち、サッカード測定過大（視線の方向が視標位置に対して大きすぎる）が生じていることが分かった。

つぎに、合計サッカード回数、サッカード振幅、平均注視時間のどれが、どの程度、注視面積に寄与しているかを調べる目的で、両群に対して重回帰分析を行った。両被験者群で多くの呈示図形においてサッカード振幅が注視面積増加に寄与していた（表Ⅱ-3）。即ち、SCA 患者群ではサッカード測定障害によって、サッカード振幅が大きくなる方向に注視の位置がばらつき（サッカード測

定過大)、呈示図形に対して注視の範囲が広がっていると考えられる。

			サッカード振幅	
			SCA患者群	健常人群
サッカード振幅 の標準偏差	図1	相関係数	0.835	0.655
		有意確率	0.000	0.002
	図2	相関係数	0.573	0.698
		有意確率	0.010	0.001
	図3	相関係数	0.902	0.606
		有意確率	0.000	0.006
	図4	相関係数	0.746	0.568
		有意確率	0.000	0.011
	図5	相関係数	0.855	0.370
		有意確率	0.000	0.119
	図6	相関係数	0.738	0.787
		有意確率	0.000	0.000

表 II-2

SCA 患者群、健常人群それぞれにおけるサッカード振幅とサッカード振幅の標準偏差の相関を示す。Pearson の相関係数、有意確率を示している。5% 水準で有意な場合太字、下線で記載した。

SCA患者群	図1		図2		図3		図4		図5		図6	
	R ² =0.504	p=0.013	R ² =0.432	p=0.033	R ² =0.417	p=0.040	R ² =0.767	p=0.000	R ² =0.735	p=0.000	R ² =0.460	p=0.023
	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β
サッカード回数(n)	0.148	0.636	0.115	0.755	0.073	0.982	0.011	0.482	0.258	0.286	0.973	0.007
注視時間(ms)	0.766	-0.124	0.690	0.185	0.520	0.309	0.465	-0.124	0.609	-0.122	0.182	-0.300
サッカード振幅(deg)	0.186	0.267	0.223	0.252	0.108	0.462	0.000	0.692	0.000	0.853	0.004	0.647

健常人群	図1		図2		図3		図4		図5		図6	
	R ² =0.716	p=0.000	R ² =0.672	p=0.001	R ² =0.461	p=0.023	R ² =0.602	p=0.003	R ² =0.240	p=0.236	R ² =0.288	p=0.155
	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β	p	β
サッカード回数(n)	0.064	0.760	0.489	0.349	0.360	0.481	0.735	0.217	0.112	1.020	0.235	-0.653
注視時間(ms)	0.703	0.147	0.778	-0.148	0.997	0.002	0.857	-0.122	0.289	0.662	0.132	-0.834
サッカード振幅(deg)	0.010	0.421	0.007	0.533	0.022	0.506	0.010	0.586	0.290	0.263	0.330	0.245

表 II-3

SCA 患者群、健常人群それぞれに対して行った重回帰分析結果を示す。上段は SCA 患者群、下段は健常人群の結果を示す。注視面積を従属変数、合計サッカード回数、平均サッカード振幅、平均注視時間を予測変数とした。R² は決定係数、β は標準化係数、p は有意確率を示し、5% 水準で有意な場合太字、下線、太字で記載した。

眼球運動異常の検討

眼球運動が視覚認知を妨げると考えられる大きな原因として固視の障害があ

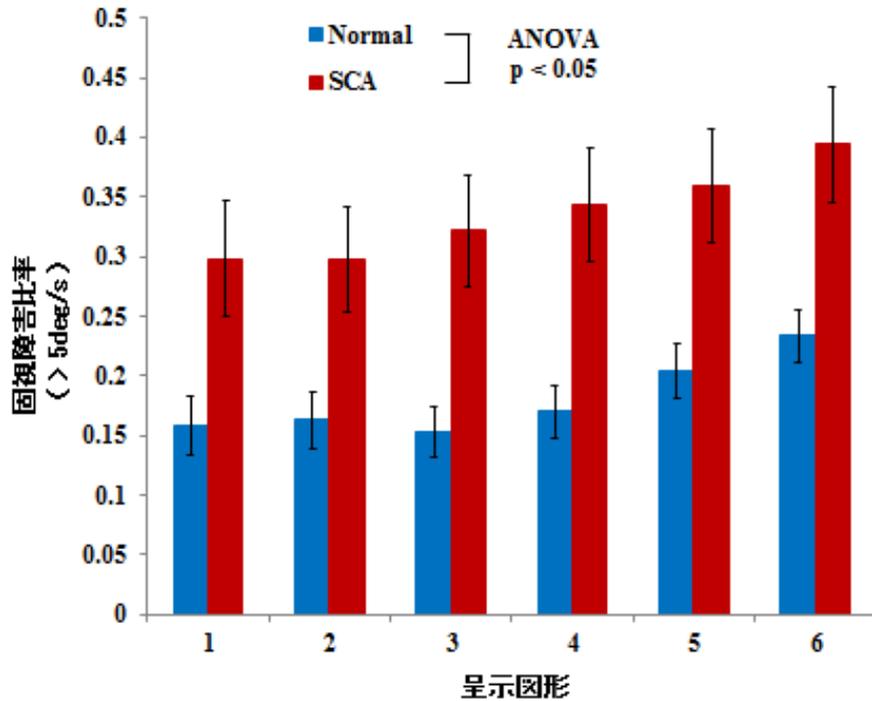
る。また SCA 患者群では異常眼球運動である眼振（急速相・緩徐相）、Square-wave jerk、修正サッカードが生じることが知られている。これらの程度を検討し、SCA 患者群、健常人群で比較した。

固視障害比率

図 II-12 に示すように全ての呈示図形で SCA 患者群では健常人群よりも主に眼振緩徐相からなる固視障害の比率が大きかった。

統計的には、反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示図形の間には有意な交互作用を認めず ($F(2, 708, 97.471) = 0.558, p = 0.627$)、呈示図形の主効果 ($F(2, 708, 97.471) = 10.905, p < 0.001$)、被験者群の主効果 ($F(1, 36) = 9.471, p = 0.004$) が有意であった。

以上から両被験者群で図形が複雑になる程、固視障害比率が大きくなっていった。呈示図形の複雑さに関わらず SCA 患者群では有意に固視障害比率が大きくなっており、SCA 患者群では注視時に、健常人群より固視が不十分であり、視覚の認知が障害されていると考えられた。



図Ⅱ-12：固視障害比率

両被験者群のそれぞれの呈示図形における平均固視障害比率（5deg/s 以上）を示す。青色の棒グラフは正常人群、赤色の棒グラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。

小振幅サッカード比率

3deg 以下の小振幅サッカード比率（図Ⅱ-13 左）について、反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示図形間に有意な交互作用を認めず（ $F(3.707, 133.451) = 1.451, p = 0.224$ ）、呈示図形の主効果（ $F(3.707, 133.451) = 2.004, p = 0.103$ ）、被験者群の主効果（ $F(1, 36) = 2.145, p = 0.152$ ）も有意でなかった。

また 1deg 以下の小振幅サッカード比率（図Ⅱ-13 下）についても、反復測定

による二元配置分散分析の結果、被験者群と呈示図形間に有意な交互作用を認めず ($F(3, 428, 123.400) = 1.121, p = 0.347$)、呈示図形の主効果 ($F(3, 428, 123.400) = 2.478, p = 0.056$)、被験者群の主効果 ($F(1, 36) = 1.335, p = 0.255$) は有意でなかった。

以上から両被験者群の間に 3deg、1deg 以下の小振幅サッカード比率の有意差を認めず、両被験者群において呈示図形によって変化を認めないことが示された。即ち少なくとも、眼振急速相 (3deg 以下)、Square-wave jerk (1deg 以下)、修正サッカード (1deg 以下) の回数が合計サッカード回数に占める割合は小さいと考えられた。

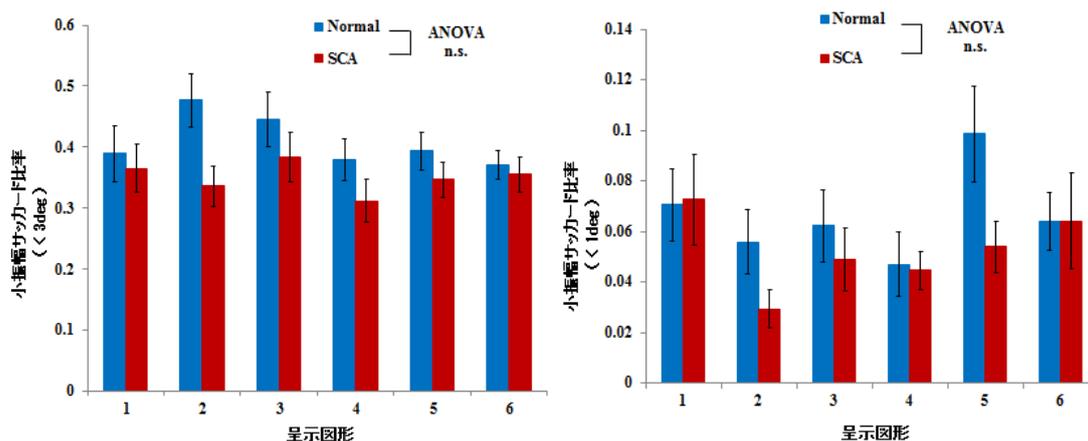


図 II-13 : 小振幅サッカード比率

両被験者群のそれぞれの呈示図形における小振幅サッカード比率 (3deg 以下 : 左図)、(1deg 以下 : 右図) の平均を示す。青色の棒グラフは正常人群、赤色の棒グラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。略語は ns = not significant。

関心領域に関する解析

設定した関心領域への注視時間、関心領域に対応する図形の記憶成績に両被験者群で差があるか検討した。また、それぞれの間の相関も解析した。

関心領域内の停留時間

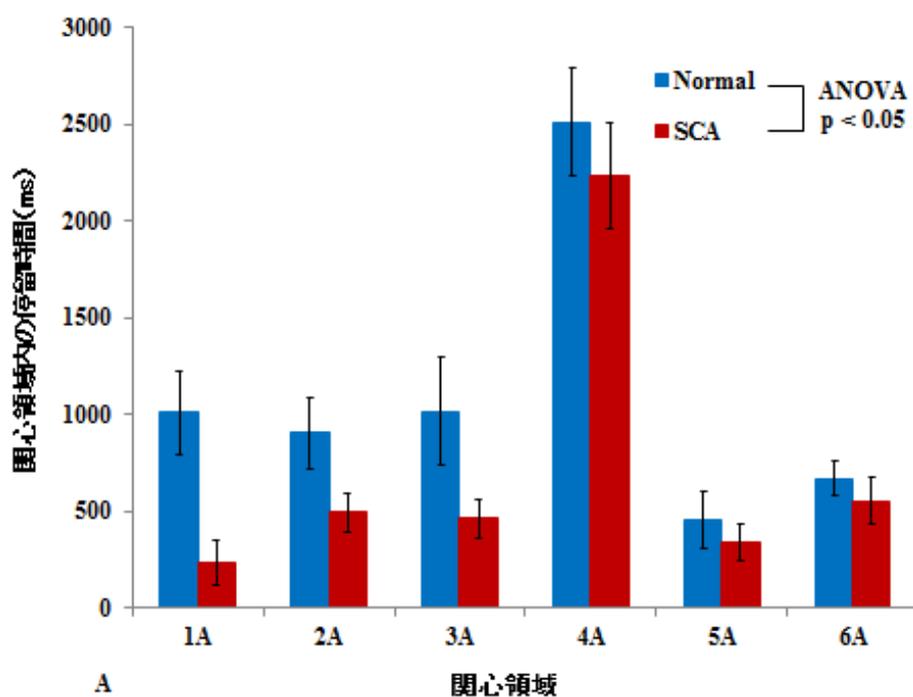
図Ⅱ-14A に示すように両被験者群で長く注視している部位に設定した関心領域で SCA 患者群では健常人群よりも視線が関心領域に滞留する時間が小さかった。統計的には、反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と関心領域の間に有意な交互作用を認めず ($F(3.344, 120.366) = 1.095, p = 0.357$)、関心領域の主効果 ($F(3.344, 120.366) = 34.290, p < 0.001$)、被験者群の主効果 ($F(1, 36) = 7.596, p = 0.009$) は有意であった。

図形 (5) の構成要素に設定した関心領域内の停留時間について、統計的には、反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と関心領域の間に有意な交互作用を認めず ($F(3.602, 129.665) = 0.201, p = 0.924$)、関心領域の主効果 ($F(3.602, 129.665) = 10.429, p < 0.001$) は有意であったが、被験者群の主効果 ($F(1, 36) = 2.080, p = 0.158$) は有意でなかった。

図形 (6) の構成要素に設定した関心領域内の停留時間について、統計的には、反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と関心領域の間に有意な交

相互作用を認めず ($F(3.859, 138.926) = 0.771, p = 0.542$)、関心領域の主効果 ($F(3.859, 138.926) = 26.842, p < 0.001$)、被験者群の主効果 ($F(1, 36) = 6.729, p = 0.014$) は有意であった。

以上から SCA 患者群では、視線が関心領域内に滞留する時間が短くなっていることが示された。サッカード測定障害によって呈示図形への注視範囲が広がることを示したが (表 II-2、表 II-3)、このことは即ち、図形内部への注視時間が減少することを意味しており、サッカード測定障害によって、関心領域内の滞留時間が減少していると考えられる。



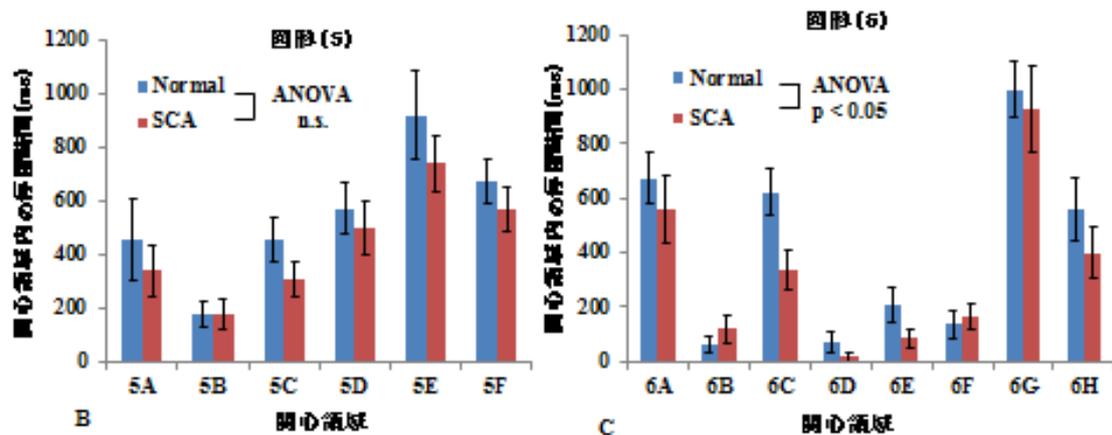


図 II-14：関心領域内の停留時間

それぞれの呈示図形において、両被験者群で長く注視している部位（A）、図形（5）の構成要素（B）、図形（6）の構成要素（C）に設定した関心領域内の停留時間の平均を示す。青色の棒グラフは正常人群、赤色の棒グラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。

関心領域の図形記憶成績

図 II-15A に示すように両被験者群で長く注視している部位に設定した関心領域において SCA 患者群では健常人群よりも関心領域の図形記憶成績が低かった。

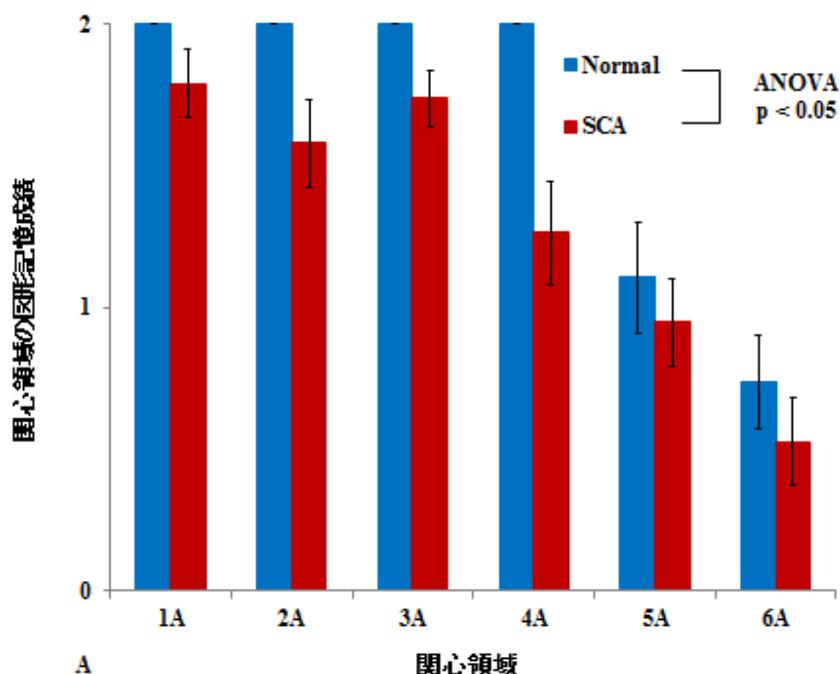
統計的には、反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と関心領域の間に有意な交互作用を認めず ($F(3, 244, 116.790) = 1.550, p = 0.202$)、関心領域の主効果 ($F(3, 244, 116.790) = 35.867, p < 0.001$)、被験者群の主効果 ($F(1, 36) = 12.544, p = 0.001$) は有意であった。

図形（5）の構成要素に設定した関心領域の図形記憶成績について、統計的には、反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と関心領域の間に有意な交互作用を認めず ($F(2, 832, 101.950) = 0.215, p = 0.876$)、関心領域の主

効果 ($F(2.832, 101.950) = 15.476, p < 0.001$) は有意であったが、被験者群の主効果 ($F(1, 36) = 1.053, p = 0.312$) は有意でなかった。

図形 (6) の構成要素に設定した関心領域の図形記憶成績について、統計的には、反復測定による二元配置分散分析の結果、被験者群と関心領域の間に有意な交互作用を認めず ($F(4.569, 164.471) = 1.246, p = 0.292$)、関心領域の主効果 ($F(4.569, 164.471) = 17.453, p < 0.001$) は有意であったが、被験者群の主効果 ($F(1, 36) = 3.558, p = 0.067$) は有意でなかった。

以上から関心領域の図形記憶成績は両被験者群で、複数の関心領域を設定した複雑な図形ほど低いが、全体的に SCA 患者群では関心領域の図形記憶成績が低くなっていることが示された。



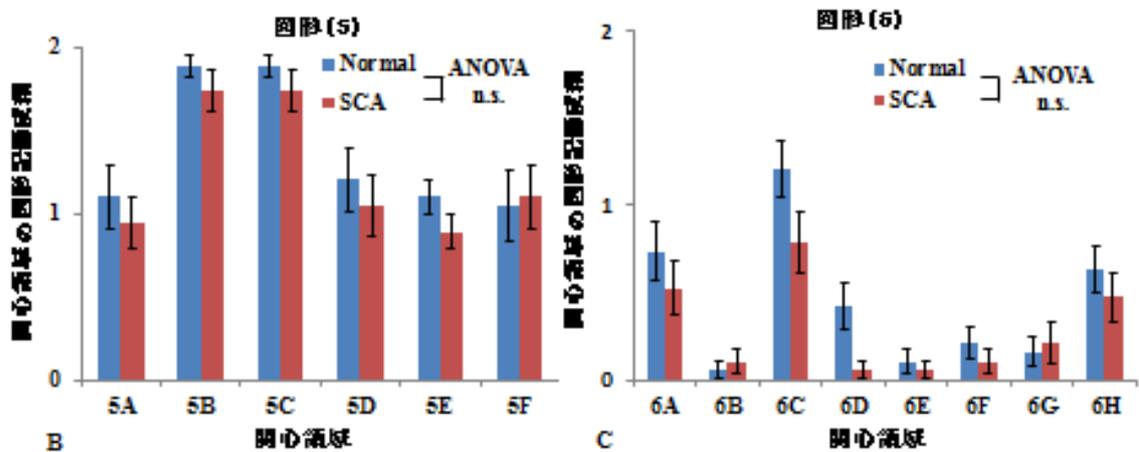


図 II-15 : 関心領域の図形記憶成績

それぞれの呈示図形において、両被験者群で長く注視している部位 (A)、図形 (5) の構成要素 (B)、図形 (6) の構成要素 (C) に設定した関心領域の図形記憶成績の平均を示す。全ての関心領域において図形記憶成績の満点は 2 点。青色の棒グラフは正常人群、赤色の棒グラフは SCA 患者群を表す。エラーバーは標準誤差を示す。

視線解析パラメータと視覚記憶課題成績との関係

表 II-4 に示すように、両被験者群において視覚記憶課題成績と直接の相関を示す視線解析パラメータはなかった。視覚記憶課題成績、視線解析パラメータは、それぞれ視覚記憶課題における、合計の成績、眼球運動の平均を反映している為、特に複雑な図形において、直接の相関を示さなかったと考えられる。そこで、次により詳細に検討する為に、図形の構成要素の視覚記憶成績と、その構成要素への注視時間との間の相関を解析した。

SCA患者群		注視面積	サッカー回数	注視時間	サッカー振幅	サッカー振幅の標準偏差	固視障害比率	
視覚記憶課題成績	図1	相関係数	0.194	0.176	-0.172	0.165	0.297	-0.258
		有意確率	0.425	0.470	0.482	0.500	0.217	0.287
	図2	相関係数	0.161	0.190	0.062	0.284	0.188	-0.349
		有意確率	0.510	0.435	0.800	0.238	0.440	0.143
	図3	相関係数	0.142	0.301	-0.223	-0.133	-0.115	0.119
		有意確率	0.561	0.210	0.359	0.586	0.638	0.628
	図4	相関係数	-0.202	0.145	0.117	-0.449	-0.221	-0.154
		有意確率	0.406	0.554	0.632	0.054	0.362	0.528
	図5	相関係数	-0.140	0.292	-0.305	-0.147	-0.119	-0.096
		有意確率	0.567	0.224	0.204	0.549	0.628	0.697
	図6	相関係数	0.034	-0.119	-0.278	-0.076	0.016	0.191
		有意確率	0.889	0.628	0.250	0.756	0.949	0.434
健常人群		注視面積	サッカー回数	注視時間	サッカー振幅	サッカー振幅の標準偏差	固視障害比率	
視覚記憶課題成績	図1	相関係数
		有意確率
	図2	相関係数
		有意確率
	図3	相関係数
		有意確率
	図4	相関係数	-0.220	-0.267	0.249	0.117	0.141	-0.406
		有意確率	0.366	0.268	0.304	0.635	0.566	0.084
	図5	相関係数	-0.175	-0.326	0.329	-0.217	-0.278	-0.024
		有意確率	0.474	0.173	0.170	0.371	0.249	0.922
	図6	相関係数	0.463	0.076	-0.136	-0.388	-0.286	-0.166
		有意確率	0.046	0.756	0.579	0.101	0.234	0.497

表 II-4

SCA 患者群、健常人群それぞれにおける注視面積、合計サッカー回数、平均注視時間、平均サッカー振幅、サッカー振幅の標準偏差、固視障害比率と視覚記憶課題の成績の相関を示す。上段は SCA 患者群、下段は健常人群の結果を示す。Pearson の相関係数、有意確率を示している。記載のない項目は変数が定数であるため、相関係数を計算できない項目である。

関心領域への注視時間と関心領域の視覚記憶との関係

関心領域内の停留時間と関心領域の図形記憶の成績の相関を調べた。

表 II-5 に示すように現実に存在しない複雑な図形（図形（6））については、両被験者群において各関心領域の図形記憶成績と関心領域内の停留時間との間に相関を認めた（関心領域 6A：SCA 患者群）（ $r = 0.676$, $p = 0.001$ ）、（関心領域 6B：SCA 患者群）（ $r = 0.828$, $p < 0.001$ ）、（関心領域 6D：健常人群）（ $r = 0.639$,

p = 0.003)、(関心領域 6D : SCA 患者群) (r = 1.000, p < 0.001)、(関心領域 6F : 健常人群) (r = 0.524, p = 0.021)、(関心領域 6H : 健常人群) (r = 0.515, p = 0.024)。

以上から、SCA 患者群では 6A、6B、6D において、健常人群では 6D、6F、6H において関心領域への合計滞留時間と視覚記憶成績に相関がみられ、複雑な図形 (6) の構成要素の視覚記憶成績はその部位への注視時間と相関を認めることが示された。一方、単純な図形の視覚記憶成績はその部位への注視時間と相関を認めなかった。

関心領域	関心領域		関心領域内の滞留時間	
			健常人群	SCA患者群
関心領域 図形記憶 成績	1A	相関係数		0.181
		有意確率		0.458
	2A	相関係数		-0.128
		有意確率		0.602
	3A	相関係数		0.232
		有意確率		0.339
	4A	相関係数		0.123
		有意確率		0.615
	5A	相関係数	0.379	0.334
		有意確率	0.110	0.163
	5B	相関係数	0.300	0.131
		有意確率	0.212	0.592
	5C	相関係数	0.322	0.115
		有意確率	0.178	0.638
	5D	相関係数	-0.087	0.248
		有意確率	0.723	0.306
	5E	相関係数	0.153	0.268
		有意確率	0.532	0.267
	5F	相関係数	0.172	-0.026
		有意確率	0.482	0.916
	6A	相関係数	-0.067	0.676
		有意確率	0.785	0.001
	6B	相関係数	-0.113	0.828
		有意確率	0.645	0.000
6C	相関係数	0.318	-0.176	
	有意確率	0.185	0.471	
6D	相関係数	0.639	1.000	
	有意確率	0.003	0.000	
6E	相関係数	0.419	0.257	
	有意確率	0.074	0.289	
6F	相関係数	0.524	0.070	
	有意確率	0.021	0.775	
6G	相関係数	0.017	-0.113	
	有意確率	0.946	0.644	
6H	相関係数	0.515	0.424	
	有意確率	0.024	0.071	

表 II-5

SCA 患者群、健常人群それぞれにおける関心領域内の停留時間と関心領域の図形記憶成績の相関を示す。Pearson の相関係数、有意確率を示している。記載のない項目は変数が定数であるため、相関係数を計算できない項目である。5%水準で有意な相関係数は太字、下線で記載した。

運動失調症状（ICARS スコア）と図形記憶の成績との関係

表 II-6 に示すように、SCA 患者群において ICARS スコアと視覚記憶課題成績、関心領域の図形記憶成績との間に相関は見られなかった。従って、ICARS スコアに反映される運動失調の程度は視覚記憶に大きな影響を与えていないことが示された。

SCA患者群		視覚記憶課題成績									
		図1	図2	図3	図4	図5	図6				
ICARS	相関係数	-0.330	-0.287	-0.251	-0.286	-0.376	-0.118				
	有意確率	0.167	0.233	0.301	0.236	0.113	0.630				
SCA患者群		関心領域の図形記憶成績									
		1A	2A	3A	4A	5A	5B	5C	6A	6B	6C
ICARS	相関係数	-0.322	-0.400	-0.175	-0.307	-0.323	-0.021	-0.143	-0.122	0.302	0.175
	有意確率	0.179	0.090	0.474	0.202	0.177	0.932	0.558	0.618	0.209	0.474

表 II-6

SCA 患者群における視覚記憶課題成績、関心領域の図形記憶成績と運動失調症状（ICARS スコア）との相関を示す。Spearman の相関係数、有意確率を示している。

II-iv 考察

本研究は純粋小脳失調症を呈する SCA6、SCA31 患者に対して視覚記憶課題の際の視線の検討を行った初めての研究である。

SCA 患者群において視覚記憶課題中にみられた眼球運動異常

まず、SCA 患者群において視覚記憶課題中にみられた眼球運動異常について検討した。

サッカード測定障害

SCA 6 患者を含む常染色体優性遺伝性皮質性小脳萎縮症ではサッカード測定障害を呈することが知られている [37, 41, 56]。本研究の視覚記憶課題においても SCA 患者群でサッカード振幅のばらつきが大きく、サッカード振幅の平均は健常者より大きくなっていった (図 II-8, 9)。本研究の視覚記憶課題施行時に、SCA 患者群でサッカード測定障害のうちサッカード測定過大が優位となったことが、振幅の平均が大きくなった原因と考えられた (表 II-2)。SCA 患者では、記憶誘導性サッカード (memory guided saccade : MGS) (記憶した目標刺激の位置に随意的に眼を動かす課題) でサッカード振幅が測定過大 (hypermetria)、視覚誘導性サッカード (visually guided saccade : VGS) (目標刺激の呈示に応じて眼を動かす課題) でサッカード振幅が測定過小 (hypometria) になることが報告されている [56]。また本研究で用いた視覚記憶課題時のサッカード振幅が、MGS のサッカード振幅と相関することが示されており [65]、MGS の結果は、本研究の視覚記憶課題時のサッカード振幅が測定過大となったことと合致する。

後ほど述べるようにサッカード振幅が過大となり、ばらつきも増加したことが視覚記憶課題中の注視分布の拡大の原因となり、各部位の注視精度の低下にもつながったと考えられた（表Ⅱ-2、3）。

眼球運動の drift

視覚記憶課題において画像を注視している時間全体のうち眼球運動速度が 5deg/s 以上になっている時間の割合は SCA 患者群で 30-40%程度と健常人群のほぼ 2 倍で（図Ⅱ-12）、有意に大きかった。眼球運動の記録をみると、これらの多くは比較的ゆっくりした動き（drift）で、眼振の緩徐相を反映していると考えられた。5deg/s 以上で眼球が動くとき網膜像がぶれて対象物の視覚処理が妨げられることが知られている[53-55]。従って、緩徐な眼球の drift によって、SCA 患者群では注視時に十分に呈示図形の各部分しっかり注視することができず、対象物の視覚処理が妨げられる原因となることが示唆された。

小振幅サッカード

小脳疾患患者ではサッカードの精度が障害され、視標に対する測定過大、測定過小を修正するために、最初のサッカードが行われた後、局所的な 1deg 以下の小振幅の修正サッカードが続いて生じることが知られている[7]。また前述し

たように、Square-wave jerk もしばしば認められる。これら 2 つは、上で述べた眼球の drift と同様、小脳疾患患者における固視の障害の原因となることが知られている。

SCA6 で生じる眼振の振幅は微細で 3deg 以下[40]、Square-wave jerk は 1deg 程度であることが知られている[20]。そこで両群の被験者が課題施行中に行った全サッカードのうち、1deg 以下、3deg 以下の小振幅サッカードの割合を比較した。その結果、1deg 以下、3deg 以下の小振幅サッカードの割合は両被験者群で有意差がなかった。従って、本研究で用いた視覚記憶課題に関する限り、眼振急速相、修正サッカード、Square-wave jerk の固視の障害への寄与は少ないと考えられた。

SCA 患者群における視線の分布の拡大

注視面積は両被験者群で図形が複雑になるにつれて大きくなったが、図形の複雑度に関係なく健常人群より SCA 患者群で有意に大きかった (図 II-7)。注視部位の内訳については、関心領域外の注視が増す一方、関心領域内の停留時間は健常人群より SCA 患者群で有意に小さかったことから、注視精度が低下していることがわかった (図 II-14)。

SCA 患者群で注視面積の拡大がどのようにして起こるのかを調べるため、注視

面積に関する重回帰分析（表Ⅱ-3）を行ったところ、SCA患者群における注視面積の拡大にはサッカード振幅の増加の寄与が最も大きいことが示された。また、サッカード振幅とサッカード振幅のばらつきの間には正の相関を認め、SCA患者群ではサッカード測定過大が生じていることが分かった（表Ⅱ-2）。従ってSCA患者群において呈示図形に対するサッカード測定障害（主として hypermetria）による振幅のばらつきがあるために、注視面積が拡大し、関心領域内部の滞留注視時間が減少したと考えられた。

同様の視覚記憶課題をパーキンソン病で行った先行研究では、注視面積の縮小がみられ、その原因はこの疾患で特徴的にみられるサッカード振幅の減少（hypometria）によると考えられた[65]・[46]。SCA患者群では、これと反対に注視面積の拡大がみられ、その原因はサッカード測定障害、主としてサッカード振幅の過大（hypermetria）によると考えられた。

単純・複雑な呈示図形における視線の分布の違い

本研究で用いた視覚記憶課題のうち、比較的単純な図では注視分布図（図Ⅱ-2：図形（1）～図形（4））に示されるように最も注視している部位は両被験者群でほぼ似たような単一の分布を示していた。注視部位の分布も複雑な図形に比較すると狭く（図Ⅱ-7）、視覚記憶時に視線を多く動かしていないことが分か

った (図Ⅱ-10)。

これに対し、図形を構成している要素の多い複雑な図形を記憶する場合は、単純な図形を記憶する場合に比較して、視線を多く動かしていることがわかった (図Ⅱ-2 : 図形 (5) ~ 図形 (6)、図Ⅱ-10)。これに伴って注視面積も両被験者群で図形が複雑になるにつれて大きくなった (図Ⅱ-7)。

複雑さの異なる視覚記憶課題の成績

複雑な図形と単純な図形では、視覚記憶課題施行中に行われる視線の動きが異なるため、異なる視覚情報処理が行われている可能性がある。Part I の視覚探索課題では、SCA 患者群では多く視線を動かす必要のある視覚探索課題のほうが、必要としない課題よりも障害されやすいと考えられた。同様のパターンが視覚記憶課題についても成り立つならば、SCA 患者群では、記憶のために多く視線を動かす必要のある複雑な図形の記憶が主として障害され、多く視線を動かす必要のない単純な図形の記憶はあまり障害されないはずである。

実際には SCA6 患者群で視覚記憶障害を認めた先行研究と同様に、SCA 患者群は健常者と比較して、有意に視覚記憶課題における再生の成績が低下していたが、これは図形の複雑さによらないことがわかった (図Ⅱ-4、図Ⅱ-5) [6]。このことから単純な図形と複雑な図形については、視覚記憶に要する視線を動か

す回数が異なるため、別々に考察していくことが必要であると考えた。

構成要素数が少ない単純な図形の視覚記憶時の視線異常

単純な図形に設定した関心領域 1A、2A、3A、4A（図Ⅱ-3）に視線が滞留した時間は、SCA 患者群で健常者群に比較して短かったが（図Ⅱ-14）、各々の視覚記憶成績低下はそれぞれ対応する関心領域に滞留する合計注視時間と関連しなかった（表Ⅱ-5）。このことから、単純な図形の視覚記憶には、サッカード測定障害による視線のばらつきによって引き起こされる関心領域への滞留注視時間の減少と関連がないことが推測される。

形状を一塊として認識できるような明瞭な単純な図形を記憶する場合は、被験者は視線を多く動かす必要はなく、ボトムアップ型の視覚注意機序を主に要する図形記憶では、それほど視線の精度の低下と図形記憶成績の間に関連が見られないことが分かった。

誤りの内訳をみると、図形（1）-（3）において SCA 患者群では、変形、角度、遠近法、線が閉じていない等の部分的な間違いが見られた（図Ⅱ-4）。また図形

（4）においても、SCA 患者群で交差部の形状の間違い、五角形の形状、方向の間違いが見られ、成績の低下がより目立った（図Ⅱ-4）。再生された図形は立体認知の障害を示唆しており、小脳疾患患者が視空間障害を呈するとした既報告

とも合致すると考えられる[5]。小脳との機能連絡は前頭葉の他にも、頭頂葉との間にも知られており、関連が考えられる[66-71]。また、これまで報告されている小脳と前頭葉の機能連絡を介した前頭葉機能障害によって視覚記憶障害が生じている可能性もある[6, 26]。

構成要素数が多い複雑な図形の視覚記憶時の視線異常

構成要素が多い図形 (5)、(6) のような複雑な図形を記憶する場合には、被験者が多くの眼球運動を用いて図形の各部分を注視しており、このような視線の動きが図形を記憶する上でとりわけ重要であると考えられた。これらの図の注視分布図 (図 II-2) で示されるように両被験者群ともよく注視している部位は両被験者群で概ね似ているが、単純な図形の場合と比較すると、複数の構成要素に分散して見られた。さらに、SCA 患者群では 6A、6B、6D において、健常人群では 6D、6F、6H において関心領域への合計滞留時間と記憶成績に相関がみられたことが特徴的であった (表 II-5)。従って、図形要素への注視精度低下がその要素の視覚記憶障害と関連していることが分かった。

SCA 患者群において図形 (5)、(6) の構成要素に設定した関心領域の視覚記憶成績の低下が認められたが (図 II-15)、これらの図形の再生の誤りの内訳をみると、図形 (5) においては構成要素の欠損、形状、配置、遠近法の間違いが多

く見られ、図形 (6) においては構成要素の欠損、形状、配置の間違いがより顕著であった (図 II-4)。これらの誤りは、図形の構成要素を十分に注視していないことによると考えられた。

日常生活では我々は外界からの視覚情報を集める為に注視の移動を繰り返している [27-29]。こうした注視パターン、対象に対する注視時間が視覚対象の知覚、記憶に影響を与えることが知られており、これらの変化が視覚認知の障害を引き起こしうる。例えば、Chapman らは、被験者に様々な要素を含む画像を見て記憶させた後、画像を消した後に、呈示された図形を思い出すように求めた [72]。被験者は一定時間 (800ms) 以上注視した要素については思い出せたが、ある時間間隔以下しか注視しなかった要素については思い出せなかった。

関心領域への注視時間結果が示すように (図 II-14)、多くの要素を有する複雑な図形では、図形呈示の制限時間 (10 秒) 内では、それぞれの要素あたりに配分できる注視時間が短い。図形 (5)、(6) では図形再生を完全にできた被験者は両群でほとんど存在しなかったことから (図 II-4、5)、全ての要素に視覚記憶に十分な注視時間を配分することはできない状況であったことが示唆される。このような状況では各々の要素への注視時間は限界にまで短縮されていると考えられる。逆にある構成要素の注視に時間をかけすぎると、他の構成要素に向ける時間がなくなってしまう。各々の要素への注視時間の減少は要素視覚記憶

に大きい影響を与えるために、両被験者群において図形（6）の関心領域への注視時間の低下と関心領域の記憶成績低下に相関がみられたと考えられる。同時に SCA 患者群におけるサッカード測定障害による関心領域内の停留時間減少が関心領域の図形記憶成績低下に関連していると考えられる。

形状を一塊として認識できない、構成要素が多い複雑な図形において、各々の構成要素に正確な注視をして図形を記憶する場合、つまりトップダウン型視覚注意機序を主に要する図形記憶において、視線の精度の低下と図形記憶成績の間に関連が見られることが分かった。

単純な図形・複雑な図形を記憶する際の視線分布の違いの原因

単純な図形と複雑な図形との間で、どうしてこのように視線の動きが少なかったり多かったりするののかという原因は、本研究のデータからははっきりと断定できないが、本研究の結果から推測することは可能である。

単純な図形に関しては、視覚記憶課題で用いた単純な図形は五角形、五角形の組み合わせ、円柱などであり、例えば“反対の向きをむいた五角形の組み合わせ”などのように言語化してしまえば、視線を用いて仔細に図形の様々な部位を注視しなくても図形を“視覚的”ではなく“言語的”に記憶することができてしまった可能性がある。

これに対して図形（6）のような複雑な図形では、記憶すべき情報を言語化することが難しい。図形の詳細を記憶するには、複雑な図形の各部位に中心視野を向けて確実に個々の部位を記憶するという作業が必要であったと思われる。

図形（5）もやや複雑な図形であるが、単純な図形である図形（1）～（4）と図形（6）の中間的な性質をもっていた。各々の構成要素は現実中存在するものであるため言語化可能（煙突、扉、窓など）で、あるカテゴリーに属するものとして、個別の要素をそれほど注意して見なくても視覚記憶できると考えられる。このため、図形（5）は図形（6）ほど、各々の要素への注視時間の低下が、それぞれの要素の視覚記憶の低下に関連しなかったと考えられる。

SCA 患者群における視覚記憶障害と運動失調症状との関連

また、SCA6 患者群における視覚記憶障害に関する先行研究[6, 26]と同様に、視覚記憶成績の低下と主に運動失調を反映する ICARS スコアは相関を認めなかった（表Ⅱ-6）。したがって、小脳障害による運動失調は、視覚記憶障害全体にはさほど関与していないことを示唆している。

結論

小脳疾患患者において、サッカード測定障害、固視障害等の眼球運動異常が

生じることは知られていたが、視覚記憶課題時の視線がどのようになるのかはこれまで不明であった。視線解析結果から、視覚記憶課題時には視覚探索課題時と同様に、SCA 患者群で主にサッカード測定障害による視線の精度の低下、眼振の緩徐相による固視障害からなる視線異常を認めることが分かった。さらに、サッカード測定過大によって呈示図形に対する注視の分布が拡大し、各構成要素への注視時間の合計が減少していることが分かった。

構成要素の少ない単純な図形に対しては、両群とも同様の部位を、視線をあまり動かさずに注視する一方、構成要素の多い複雑な図形を見る際には、両群とも視線を頻繁に動かしながら図形を記憶していた。視線を多く動かす必要のある複雑な図形の記憶成績と、視線の精度の低下との間に関連があることが分かった。一方、視線異常との関連が小さいと考えられる単純な図形の記憶再生でも、SCA 群で図形の方法、重なり方、立体構成の間違いなどが認められ、視覚記憶障害、視空間障害の関与もあると考えられた。

本研究の限界

本研究の限界の一つとして SCA 患者群が呈する上肢の運動失調が、図形描画の正確性に対し影響を与える可能性があることである。そのため図形を再生して描く際に線がゆれてしまい、部分的に図形再生の成績低下につながった可能

性がある。しかし本研究で用いた図形のうち SCA 患者群において図形 (2)、(3) で遠近法の間違い、図形 (4) では図形の方法、交差に関する間違い、図形 (5)、(6) では構成要素の欠損が見られ、これらの所見は運動失調症状では説明困難と考えられる(図 II-4)。

結論

小脳疾患患者において、サッカード測定障害、固視障害等の眼球運動異常が生じ、視覚認知障害が生じることはこれまで知られていたが、本研究では純粋小脳失調症を呈する SCA6、SCA31 患者における視覚認知課題の際の視線異常を初めて明らかにした。すなわち、視線解析の結果から、視覚探索課題・視覚記憶課題いずれでも、SCA 患者群では主にサッカード測定障害による視線の精度の低下と眼振緩徐相による固視障害からなる視線異常が生じていることが分かった。特に視覚記憶課題時に主にサッカード測定過大により各呈示図形に対する注視の分布が拡大し、呈示図形の各部分への注視時間の合計が減少していることが分かった。

また、SCA 患者群の固視障害が視覚認知を障害する程度にまで達していることを明らかにした。更に SCA 患者群では複雑な課題で視覚探索障害、単純、複雑な図形に対し視覚記憶障害を認め、視線を多く動かさない単純な課題よりも、視線を多く動かす複雑な課題の障害が目立ち、主にサッカード測定障害による視線の精度の低下が、視線を多く動かす課題の成績低下と関連していることが分かった。一方で、視線異常と関連の小さい障害も一部あることも分かった。視覚探索課題では、SCA 患者群で、繰り返し注視の増加、眼球運動を用いないコン

トロールの視覚識別課題では軽度の障害（反応時間の遅延）を認めた。また視覚記憶課題では、単純な図形でも図形の方角、重なり方、立体構成の間違いなどの誤りがみられ、いずれも視線の異常とは関連が小さいと考えられた。前頭葉の障害により視覚注意障害、視覚記憶障害[73, 74]、頭頂葉の障害により視空間認知障害[5] が出現することが示されており、小脳と前頭葉[26]、頭頂葉[66-71]との機能連絡障害が一因となっている可能性を考えた。

謝辞

本研究を遂行するに当たりご指導を賜りました、東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学教室の辻省次教授、福島県立医科大学医学部神経内科学講座の宇川義一教授、東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学教室の寺尾安生講師、花島律子先生、日本赤十字社医療センターの松本英之先生、瀬川小児神経学クリニックの福田秀樹先生、東北文化学園大学医療福祉学部リハビリテーション学科理学療法学専攻の古林俊晃教授に深謝いたします。

更に東京大学大学院医学系研究科脳神経医学専攻神経内科学教室の後藤順准教授、山本知孝先生、市川弥生子先生、高橋祐二先生、石浦浩之先生、寺田さとみ先生、濱田雅先生、弓削田晃弘先生、代田悠一郎先生、大南伸也先生、堤涼介先生、清水崇宏先生、田中信行先生にご協力、ご助言をいただき、考察を深めることができました。この場を借りて、御礼申し上げます。

引用文献

1. Flourens MJP. Recherches expérimentales sur les propriétés et les fonctions du système nerveux dans les animaux vertébrés. Paris: Crevot (1824).
2. Luciani L, Il cerveletto. Nuovi studi di fisiologia normale e patologica. R. Istituto di studi superiori pratici e di perfezionamento (1891).
3. Holmes G. A form of familial degeneration of the cerebellum. Brain 30, 466-488 (1907).
4. Robinson FR, Fuchs AF. The role of the cerebellum in voluntary eye movements. Annu Rev Neurosci 24, 981-1004 (2001).
5. Schmahmann JD and Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. Brain 121, 561-579 (1998).
6. Suenaga M, Kawai Y, Watanabe H, Atsuta N, Ito M, Tanaka F, Katsuno M, Fukatsu H, Naganawa S, Sobue G. Cognitive impairment in spinocerebellar ataxia type 6. Neurol Neurosurg Psychiatry 79, 496-499 (2008).
7. Machner B, Sprenger A, Kömpf D, Heide W. Cerebellar infarction affects

- visual search. *Neuroreport* 16, 1507-1511 (2005).
8. Alexandre MF, Rivaud-Péchoux S, Challe G, Durr A and Gaymard B. Functional Consequences of Oculomotor Disorders in Hereditary Cerebellar Ataxias. *Cerebellum* 12, 396-405 (2013).
 9. Ramnani N. The primate cortico-cerebellar system: Anatomy and function. *Nat Rev Neurosci* 7, 511-522 (2006).
 10. Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J Neurosci* 23, 8432-8444 (2003).
 11. Takagi M, Zee DS, Tamara RJ. Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: saccades. *J Neurophysiol* 80, 1911-1931 (1998).
 12. Barash S, Melikyan A, Sivakov A, Zhang M, Glickstein M, Thier P. Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. *J Neurosci* 19, 10931-10939 (1999).
 13. Vilis T, Hore J. Characteristics of saccadic dysmetria in monkeys during reversible lesions of medial cerebellar nuclei. *J Neurophysiol* 46, 828-838 (1981).
 14. Noda H, Murakami S, Yamada J, Tamaki T, Aso T. Saccadic eye movements

- evoked by microstimulation of the fastigial nucleus of macaque monkeys. J Neurophysiol 60, 1036-1052 (1988).
15. Waespe W, Wichmann W. Oculomotor disturbances during visual-vestibular interaction in Wallenberg' s lateral medullary syndrome. Brain 113, 821-846 (1990).
 16. Robinson FR, Straube A, Fuchs AF. Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. II. Effects of muscimol inactivation. J Neurophysiol 70, 1741-1758 (1993).
 17. Cogan DG. Neurology of the ocular muscles. Springfield, IL: Charles C Thomas (1948).
 18. Holmes G. Clinical symptoms of cerebellar disease and their interpretation. The Croonian lectures III. Lancet 2, 59-65 (1922).
 19. Ciuffreda KJ, Tannen B. Eye movement basics for the clinician. St. Louis: Mosby (1995).
 20. Leigh RJ, Zee DS. The neurology of eye movements. Oxford University Press, Oxford (2006).
 21. Suzuki Y, Kase M, Hashimoto M, Ohtsuka K. Leaky neural integration observed in square-wave jerks. Jpn J Ophthalmol 47, 535-536 (2003).

22. Wechsler D. Memory Scale-revised. San Antonio, Psychological Corporation (1981).
23. Storey E, Tuck K, Hester R, Hughes A, and Churchyard A. Inter-rater reliability of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS). *Mov Disord* 19, 190-192 (2004).
24. Schoch B, Regel JP, Frings M, Gerwig M, Maschke M, Neuhäuser M, Timmann D. Reliability and validity of ICARS in focal cerebellar lesions. *Mov Disord* 22, 2162-2169 (2007).
25. Schmitz-Hubsch, T, Tezenas du Montcel S, Baliko L, Boesch S, Bonato S, Fancellu R, Giunti P, Globas C, Kang JS, Kremer B, Mariotti C, Melegh B, Rakowicz M, Rola R, Romano S, Schöls L, Szymanski S, van de Warrenburg BP, Zdzienicka E, Dürr A, Klockgether T. Reliability and validity of the International Cooperative Ataxia Rating Scale: a study in 156 spinocerebellar ataxiapatients. *Mov Disord* 21, 699-704 (2006).
26. Kawai Y, Suenaga M, Watanabe H, Ito M, Kato K, Kato T, Ito K, Tanaka F, Sobue G. Prefrontal hypoperfusion and cognitive dysfunction correlates in spinocerebellar ataxia type 6. *J Neurol Sci* 271, 68-74 (2008).

27. Land MF. Predictable eye-head coordination during driving. *Nature* 359, 318 – 320 (1992).
28. Land M, Horwood J. Which parts of the road guide steering? *Nature* 377, 339-340 (1995).
29. Land MF, Lee DN. Where we look when we steer. *Nature* 369, 742-744 (1994).
30. Nothdurft HC. The role of features in preattentive vision: comparison of orientation, motion and color cues. *Vision Res* 33, 1937-1958 (1993).
31. Duncan J, Humphreys GW. Visual search and stimulus similarity. *Psychol Rev* 96, 433-458 (1989).
32. Treisman A. Search, similarity, and integration of features between and within dimensions. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 17, 652-676 (1991).
33. 小堺有史、伊東大介. SCA6. *Clinical Neuroscience* 27, 57-59 (2009).
34. 石川欽也. 脊髄小脳失調症 31 型 (SCA31). *最新医学* 43, 1089-1095 (2012).
35. Ishikawa K, Mizusawa H. The chromosome 16q-linked autosomal dominant cerebellar ataxia (16q-ADCA*): A newly identified degenerative ataxia in Japan showing peculiar morphological changes of the Purkinje cell. *Neuropathology* 30, 490-494 (2010).
36. Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P, Ashizawa T, Stockton DW, Amos C, Dobyns

- WB, Subramony SH, Zoghbi HY, Lee CC. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channel. *Nat Genet* 15, 62–69 (1997).
37. Ishikawa K, Tanaka H, Saito M, Ohkoshi N, Fujita T, Yoshizawa K, Ikeuchi T, Watanabe M, Hayashi A, Takiyama Y, Nishizawa M, Nakano I, Matsubayashi K, Miwa M, Shoji S, Kanazawa I, Tsuji S, Mizusawa H. Japanese families with autosomal dominant pure cerebellar ataxia map to chromosome 19p13.1–p13.2 and are strongly associated with mild CAG expansions in the spinocerebellar ataxia type 6 gene in chromosome 19p13.1. *Am J Hum Genet* 61, 336–346 (1997).
38. Sato N, Amino T, Kobayashi K, Asakawa S, Ishiguro T, Tsunemi T, Takahashi M, Matsuura T, Flanigan KM, Iwasaki S, Ishino F, Saito Y, Murayama S, Yoshida M, Hashizume Y, Takahashi Y, Tsuji S, Shimizu N, Toda T, Ishikawa K, Mizusawa H. Spinocerebellar ataxia type 31 is associated with “inserted” pentanucleotide repeats containing (TGGAA) n. *Am J Hum Genet* 85, 544–557 (2009).
39. Yabe I, Sasaki H, Takeichi N, Takei A, Hamada T, Fukushima K, Tashiro K. Positional vertigo and macroscopic downbeat positioning nystagmus

- in spinocerebellar ataxia type 6 (SCA6). *J Neurol* 250, 440-443 (2003).
40. Gomez CM, Thompson RM, Gammack JT, Perlman SL, Dobyns WB, Truwit CL, Zee DS, Clark HB, Anderson JH. Spinocerebellar Ataxia Type 6: Gaze-Evoked and Vertical Nystagmus, Purkinje Cell Degeneration, and Variable Age of Onset. *Ann Neurol* 42, 933-950 (1997).
41. Zee DS, Yee RD, Cogan DG, Robinson DA, Engel WK. Ocular motor abnormalities in hereditary cerebellar ataxia. *Brain* 99, 207-234 (1976).
42. Moriya H, Ando K, Kojima T, Shimazono Y, Ogiwara R. Eye movements during perception of pictures in chronic schizophrenia. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 26, 189-199 (1972).
43. Matsushima E, Kojima T, Ohta K, Obayashi S, Nakajima K, Kakuma T, Ando H, Ando K, Toru M. Exploratory eye movement dysfunctions in patients with schizophrenia: possibility as a discriminator for schizophrenia. *J Psychiatr Res* 32, 289-295 (1998).
44. 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* 62, 487-493 (2008).

45. Pelphrey KA, Sasson NJ, Reznick JS, Paul G, Goldman BD, Piven J. Visual scanning of faces in autism. *J Autism Dev Disord* 32, 249-261 (2002).
46. Matsumoto H, Terao Y, Furubayashi T, Yugeta A, Fukuda H, Emoto M, Hanajima R, Ugawa Y. Small saccades restrict visual scanning area in Parkinson's disease. *Mov Disord* 26, 1619-1626 (2011).
47. Mosimann UP, Felblinger J, Ballinari P, Hess CW, Müri RM. Visual exploration behaviour during clock reading in Alzheimer's disease. *Brain* 127, 431-438 (2004).
48. Treisman AM, Gelade G. A feature-integration theory of attention. *Cogn Psychol* 12, 97-136 (1980).
49. Treisman A. Perceptual grouping and attention in visual search for features and for objects. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 8, 194-214(1982).
50. Motter BC, Belky EJ. The Zone of Focal Attention During Active Visual Search. *Vision Res* 38, 1007-1022 (1998).
51. Terao Y, Andersson NE, Flanagan JR, Johansson RS. Engagement of gaze in capturing targets for future sequential. *J Neurophysiol* 88, 1716-1725 (2002).

52. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state." A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189-198 (1975).
53. Burr DC, Ross J. Contrast sensitivity at high velocities. *Vision Res* 22, 479-484 (1982).
54. Carpenter RHS. The visual origins of ocular mobility. In Carpenter RHS (ed). *Eye Movements 8*. MacMillan Press, London, 1-10 (1991).
55. Jacobs RJ. Visual resolution and contour interaction in the fovea and periphery. *Vision Res* 19, 1187-1195 (1979).
56. Terao Y, Fukuda H, Ugawa Y, Yugeta A, Tsuji S, Nomura Y, Segawa M. Saccade abnormalities in neurological disorders. *Clinical Neurophysiology* 118, e196 (2007).
57. Findlay JM, Gilchrist ID. *Eye guidance and visual search*. Elsevier Science, Amsterdam, the Netherlands (1998).
58. Remington RW. Attention and saccadic eye movements. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 6, 726-744 (1980).
59. Hikosaka O, Nakahara H, Rand MK, Sakai K, Lu X, Nakamura K, Miyachi S, Doya K. Parallel neural networks for learning sequential procedures.

- Trends Neurosci 22, 464-471 (1999).
60. Martin TA, Keating JG, Goodkin HP, Bastian AJ, Thach WT. Throwing while looking through prisms. I. Focal olivocerebellar lesions impair adaptation. Brain 119 (Pt 4), 1183-1198 (1996).
 61. Riddoch MJ, Humphreys GW. Birmingham Object Recognition Battery. Lawrence Erlbaum Associates, Inc, Hove, UK (1993).
 62. Kertesz A. The Western Aphasia Battery. Grune and Stratton, Inc, New York (1982).
 63. Rey A. L' examen psychologique dans les cas d' encephalopathie traumatique, Psychological examination in cases of traumatic encephalopathy. Archives de Psychologie 28, 286-340 (1941).
 64. Osterrieth PA. Le test de copie d' une figure complex: contribution a l' e ^ tude de la perception et de la memoire, The test of copying a complex figure: a contribution to the study of perception and memory. Archives de Psychologie 30, 286-356 (1944).
 65. Matsumoto H, Terao Y, Furubayashi T, Yugeta A, Fukuda H, Emoto M, Hanajima R, Ugawa Y. Basal ganglia dysfunction reduces saccade amplitude during visual scanning in Parkinson' s disease. Basal Ganglia

- 2, 73-78 (2012).
66. Brodal P. The corticopontine projection in the rhesus monkey. Origin and principles of organization. *Brain* 101, 251-283 (1978).
67. Glickstein M, May JG, Mercier BE. Corticopontine projection in the macaque: the distribution of labelled cortical cells after large injections of horseradish peroxidase in the pontine nuclei. *J Comp Neurol* 235, 343-359 (1985).
68. May JG, Andersen RA. Different patterns of corticopontine projections from separate cortical fields within the inferior parietal lobule and dorsal prelunate gyrus of the macaque. *Exp Brain Res* 63, 265-278 (1986).
69. Schmammann JD, Pandya DN. Anatomical investigation of projections to the basis pontis from posterior parietal association cortices in rhesus monkey. *J Comp Neurol* 289:53-73 (1989).
70. Allen GI, Tsukahara N. Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev* 54, 957-1006 (1974).
71. Sasaki K, Oka H, Matsuda Y, Shimono T, Mizuno N. Electrophysiological studies of the projections from the parietal association area to the cerebellar cortex. *Exp Brain Res* 23, 91-102 (1975).

72. Chapman P. Remembering what we' ve seen: predicting recollective experience from eye movements when viewing everyday scenes. In Underwood G, editor. Cognitive processes in eye guidance. New York, Oxford University Press, 237-258 (2003).
73. McCarthy G, Puce A, Constable RT, Krystal JH, Gore JC, Goldman-Rakic P. Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. Cereb Cortex 6, 600-611 (1996).
74. Ungerleider LG, Courtney SM, Haxby JV. A neural system for human visual working memory. Proc Natl Acad Sci USA 95, 883-890 (1998).