

## 発達障害児と自発性瞬目

杉山 敏子

東北大学医学部保健学科 看護学専攻

### The Developmental Disorders and the Spontaneous Eyeblink

Toshiko SUGIYAMA

*Department of Nursing, Tohoku University School of Health Sciences*

Key words : Spontaneous Eyeblinks, Developmental Disorders, Dopaminergic Activity

The literatures dealing with the relationships between the spontaneous eyeblinks and the developmental disorders were reviewed from the standpoint of development. The developmental disorders treated here are schizophrenia, epileptic disorder, attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), fragile X syndrome, and autism. In the adult patients, a typical case for the decreased eyeblink rates is the Parkinsonism, which was marked from the beginning of study of spontaneous blinking and the the case of increased rates is the schizophrenic patients. However, the results in children are slightly different from those in adults. Five developmental disorders referred in the present study shows the unique eyeblink behaviors in each group. These specific eyeblink behaviors may result from two kinds of dopaminergic activities derived from two regions of brain, basal ganglion, and prefrontal lobe.

#### はじめに

瞬目は通常、随意性瞬目、反射性瞬目、自発性瞬目の3種に区別される<sup>1,2)</sup>。随意性瞬目は、字義通り、被験者の意図の関与が明確なときの瞬目を指し、反射性瞬目とは外的な反射誘発刺激が明確に特定できるときの瞬目をいう。随意的でもなく、外的な反射誘発刺激も特定できない瞬目である自発性瞬目(spontaneous eyeblinks)<sup>3)</sup>に対して、心理学や生理学の領域では、内因性瞬目(endogenous eyeblinks)の用語を使う研究者もいる。内因性瞬目の用語を使う場合には、外的刺激が特定できないばかりではなく、その瞬目の特性(瞬目率、波形、時間分布)や生起条件が認知過程や注

意過程などの心理学的変数と深く関わることを強調する立場からの研究と言える<sup>4,5)</sup>。この方面の見解は、1927年のPonder & Kennedy<sup>6)</sup>の研究をはじめ多くの研究が蓄積されてきた。一方、神経心理学の領域においては、近年、この内因性瞬目を中枢性ドパミン活性の生物学的指標として利用する可能性を検討することを目的とした研究が注目されている。

健常な成人の場合、平均瞬目率は1分間に20bpm(bpm: blinks per minute, 以後bpmとする)前後であると言われており、大きな個人差が特徴とされている<sup>4,6-8)</sup>。また、発達的な見地からは、健常な乳幼児から高齢者までの瞬目の発達について、Ponder & Kennedy<sup>6)</sup>やBentivoglioら<sup>9)</sup>

の記述もあるが、最も体系的にまとめられているのは Zametkin (1978) らの研究である。その報告によると、瞬目率は新生児期には2~3 bpm 程度であるが、発達に伴って徐々に増加し20歳でピークに達する。その後生涯その値を維持している<sup>10)</sup>。

一方、瞬目率と疾患の関連性については、瞬目率が増加する疾患と減少する疾患の一部は古くから注目されていたが<sup>6)</sup>、最も体系的に言及した研究として、Ostow & Ostow が1945年に精神疾患における瞬目の頻度について述べたもの<sup>11)</sup>が最初の報告であると考えられる。瞬目率が増加する疾患として代表的なものが統合失調症<sup>12,13)</sup>、トゥレット症候群<sup>14,15)</sup>、進行性核上性麻痺<sup>16)</sup>であり、逆に瞬目率が減少するのはパーキンソン氏病<sup>17)</sup>である。それらは、脳内のドパミン活性、あるいはドパミンレセプターの影響が瞬目率を通して疾病に関連する一つの要因として考えられてきた<sup>18-21)</sup>。動物実験においては、サルにアポモルフィンやそのほかのドパミン作動薬を投与することによって瞬目率は急速に増加し、スルピライドによって瞬目率は抑制される。また、パーキンソン氏病は黒質のドパミンが減少することによって生じることはよく知られていることであり、治療にはレボドパが使用されてきた。Karson らによれば、治療の際にディスクネジアが副作用として生じている患者の平均瞬目率は32 bpm と増加し、ディスクネジアを伴わない患者の場合の平均瞬目率は12 bpm であった。このようなディスクネジアの所見はドパミン活性の亢進に関連することが考えられる。また、統合失調症においては、抗精神病薬の投与によって瞬目率が30 bpm から24 bpm に減少していた。残念ながら脳内のドパミン活性については直接測定する方法が考えられていないため、現在においても、このような薬物投与によって変化する現象からドパミン活性の状態を推測するしかない状況である。

1960年代に、子どもの精神的な発達についての関心が高まるにつれて、精神医学における子供の分類体系を整備しようという気運が起こってきた。1978年以降、国際疾病分類第9版(ICD-9)の

中に小児のほとんどの精神障害をカバーした初めての精神障害の分類の体系が整備され、その後、1980年に完成したアメリカ精神医学会による「診断と統計マニュアル第三版」(DSM-III)では「通常、幼児期、小児期または青年期に明確になる障害」の大項目が設けられ、発達期に固有な障害のあることを明確にさせた<sup>22)</sup>。そのことに対応するように発達障害と自発性瞬目に関連する研究がおこなわれるようになってきた。そこで、本稿では、特に発達障害と瞬目との関係について焦点を絞って文献的な考察を行う。

### 1. 統合失調症、注意欠陥多動性障害 (attention deficit/hyperactivity disorder, 以後 ADHD とする) の自発性瞬目率

瞬目率と脳内のドパミン活性との間には特異な関係があるとして多くの検証がなされてきたが、瞬目の発現が様々な要因に敏感に影響を受けることや、他の神経伝達物質が関与していることなどから、報告により結果が異なり、まだ明確な結論は出されていない。したがって自発性瞬目の有用性に関してはまだ十分に検討の余地が残されているのが現状である。しかし、現段階では、生体の中枢性のドパミン活性を直接にかつ簡便に測定することは容易ではないため、自発性瞬目率はそのドパミン活性を間接的に推測する非侵襲的な測定ツールとして多くの臨床的活用が試みられている。

小児の統合失調症は、発達障害とは別の診断分類ではあるが、瞬目研究としては欠かせない分野であるため最初に触れておきたい。

Caplan らは、情報処理の様式や注意資源の配分の特徴などを記述できるとして開発した、“Story Game” という同一の課題を、統合失調症患者<sup>23)</sup>、ADHD 患者<sup>24)</sup>、複雑部分発作障害患者<sup>25)</sup> 群に実施し、その特徴を比較検討した。“Story Game” は、聴く、会話する、言葉を思い出す、という3つのセクションの課題で構成されている。能動的な注意を要する聴覚的注意に関する課題は瞬目率を減少させ、運動系の関与や内的注意を要求する会話や記憶課題は瞬目率を増加させることが知られて

いる<sup>9)</sup>。つまり、課題への対処の仕方によって瞬目率の増減が期待されるのである。Caplanらは、統合失調症患者 30名(男性25名, 女性5名, 年齢 $10.3 \pm 1.53$ 歳), 統合失調症型性格児13名(男性9名, 女性4名, 年齢 $9.5 \pm 1.37$ 歳), 健常児52名(男性43名, 女性9名,  $9.3 \pm 2.39$ 歳)を被験者として、課題に対する瞬目数について、抗精神病薬を内服している被験者と内服していない被験者に分けて測定した。それぞれの瞬目率の結果はTable 1に示す通りである。この結果では、第1に、小児の瞬目率は成人とは異なり、患児の瞬目率は健常児のものよりも低い(成人の統合失調症群は高頻度の瞬目率が特徴であることが良く知られている)こと、第2に、抗精神病薬を内服している患児の瞬目率が内服していない患児よりも有意に高いこと、第3に、課題の違いに対する瞬目率の変化の仕方は患児と健常児との間に差はなかった。すなわち両群とも聴覚課題に対して最も瞬目率が低く、記憶課題に対しては最も瞬目率が高い反応を示していた、ことなどが注目される<sup>23)</sup>。

一方、ADHDはドパミンをはじめとするモノアミン系の関与が強く示唆され<sup>26)</sup>、またメチルフェニデートが70-80%の罹患児で効果的であることが明らかになっている。さらに、前頭葉損傷患者がADHDによく似た症状を呈すること、神経心理学的な所見から注意機能が前頭葉に関係すると示唆されていることから、ADHDの病態に前頭葉

の障害が強く関与していると推察される<sup>27)</sup>。この種の知見を背景にして、CaplanらはADHD児の自発性瞬目率についても測定を行った。被験者はADHD児28名(男性22名, 女性6名, 年齢 $11.2 \pm 2.96$ 歳), 健常児47名(男性34名, 女性13名, 年齢 $9.3 \pm 2.03$ 歳), 統合失調症の場合と同様、薬物療法している患児と、していない患児にわけ、“Story Game”を課題に瞬目率を測定した。その結果、薬物療法されていないADHD患児の瞬目率は健常児と同様な値を示し、有意な差は認められなかった。反対に、メチルフェニデートなどの薬物を内服している患児の瞬目率は健常児よりも高い値が示された。また、ADHD患児の瞬目率の特徴は、薬物療法の有無にかかわらず、課題の違いに対する瞬目率の変動が極めて小さいことを示すことである(Table 2)<sup>24)</sup>。これらの結果は上述した前頭葉が担当する行動の制御・実行機能の機能不全を示す結果と考えられる。

Jacobsenらも統合失調症患者とADHD患児との瞬目率の比較を行っている。被験者は、統合失調症患者17名(男性10名, 女性7名, 年齢 $14.5 \pm 1.8$ 歳), ADHD患児18名(男性16名, 女性1名, 年齢 $12.4 \pm 2.2$ 歳), 健常児22名(男性16名, 女性6名, 年齢 $13.5 \pm 2.2$ 歳)であった。ここでの瞬目数の測定は、本実験の主たる目的である眼球運動検出のための課題遂行中の雑音である瞬目を除く作業中に副次的に行われた。その結果、統

**Table 1.** Mean Blink Rate by Diagnosis/Neuroleptic Status and Condition (Caplan, et al., 1994<sup>23)</sup>)

Diagnosis/ neuroleptic status	N	Condition					
		Listening		Conversation		Recall	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Normal	53	10.4	8.20	14.0	7.44	19.7	10.61
Schizophrenic							
Off	14	5.7	3.40	9.2	6.80	10.4	5.95
On	16	9.0	5.99	15.0	7.54	16.7	9.77
Schizotypal							
Off	8	7.2	4.80	8.5	4.4	9.5	3.51
On	5	11.1	9.34	10.59	6.96	12.6	6.31

**Table 2.** Mean Blink Rate in ADHD and Normal Subjects  
(Caplan, et al., 1996<sup>24)</sup>)

Diagnosis/ neuroleptic status	Condition						
	N	Listening		Conversation		Recall	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Normal	47	9.8	7.72	14.1	8.04	20.1	10.78
ADHD							
Off	21	10.4	7.85	12.8	6.00	14.8	9.09
On	8	19.0	11.79	18.6	9.22	21.6	14.91

合失調症患児の瞬目率は  $15.1 \pm 16.5$  bpm (17 名中クロザピンを内服している患児は 9 名), ADHD 患児の瞬目率は  $3.4 \pm 3.7$  bpm, 健常児は  $3.9 \pm 4.4$  bpm であった。年齢を要因としての共分散分析では主効果が認められ, 多重比較では統合失調症患児の瞬目率は ADHD 患児, 健常児よりも有意に高値を示していた<sup>28)</sup>。成人の場合, 抗精神病薬を内服していない, 急性期にある統合失調症患者の瞬目率は減少し, 慢性期に移行した患者の瞬目率は健常な成人と比較して瞬目率が高いこと<sup>29)</sup>, また, 通常, 成人の統合失調症患者の場合, 抗精神病薬の内服によって瞬目率は減少することを先行研究では示している<sup>30)</sup>。以上のように, Caplan らの結果では抗精神病薬を内服していなければ, 統合失調症では健常児よりも瞬目率は低く, ADHD では健常児と同程度の瞬目率である, という結論になる。この結果で興味深いことは, 課題に対しての反応性である。統合失調症では課題に対して差別的な瞬目行動が見られたのに対して, ADHD では課題の種類によって対処法を変化させるような柔軟な反応性に乏しく, 極めて平板な反応に終始する傾向が見られた。その意味するところは, 統合失調症の場合には前頭葉機能は保たれているのに対して, ADHD の場合には前頭葉機能が障害されている可能性が推測されるということである。

Jacobsen らの研究では, 統合失調症児の瞬目率は健常児よりも高く, ADHD 患児の瞬目率は健常児よりも低い, という結果で, 成人の傾向と近似することを示している。2つの研究結果の違いの由来については, 第1に, 被験者の年齢の問題が

考えられる。我々の発達的な研究のデータから示唆されることは<sup>8)</sup>, この時期の瞬目率は急速に変化する時期に相当し, 1歳異なるだけでも大きな差が生じる可能性があるからである。第2に, 課題が全く異なっていることである。Caplan らの場合には能動的注意を要する聴覚課題, 運動系の関与や内的注意を要する会話や記憶課題を課したのに対して, Jacobsen らは円滑追跡眼球運動課題中の瞬目率を測定している。課題条件が異なると結果に影響を及ぼす可能性があるため, 課題の選択には注意を要する。第3に, 個人差の問題である。結果から見てわかるように, 自発性瞬目の個人差は大変大きく, そもそも平均値が小さい値を示す小児期においても, 標準偏差値が平均値を上回ることがたびたび現れる。第4に, それぞれの治療薬の内服の既往の有無が影響していることが考えられる<sup>31)</sup>。

## 2. 自閉症の自発性瞬目率

ドパミンは, 運動・認知機能やホルモン分泌に関与する神経伝達物質であることが知られているが, 実際自閉症ではドパミン受容体拮抗薬である抗精神病薬が, 攻撃性, 多動, 自傷行為などに対し臨床効果があることが知られている。また, 自閉症では血中セロトニンが高値であることから, セロトニン, ドパミン等のモノアミンの異常が想定されている<sup>32)</sup>。Goldberg らは, 自閉症児 15 名 (男性 10 名, 女性 5 名, 年齢  $9 \pm 3$  歳), 精神遅滞児 34 名 (男性 18 名, 女性 16 名, 年齢  $8 \pm 3$  歳), 健常児 52 名 (男性 32 名, 女性 20 名, 年齢  $9 \pm 2$  歳)

を対象に瞬目数を測定した。その結果、自閉症児の瞬目率は  $13 \pm 8$  bpm, 精神遅滞児  $4 \pm 3$  bpm, 健常児  $6 \pm 3$  bpm であった。一元配置分散分析において有意に差があり, 多重比較ではすべての組み合わせにおいて有意差が認められた。また, 80% の自閉症児は健常児の平均値よりも高い瞬目率を示し, 88% の精神遅滞児は健常児の平均値に比較して低い瞬目率を示していた<sup>32)</sup>。

### 3. 遺伝子疾患の自発性瞬目

近年の遺伝子診断技術の進歩に伴い, 遺伝子異常に伴う疾患と瞬目率に関する報告も見られるようになった。脆弱性 X 症候群は, 遺伝子を原因とする精神遅滞として知られ, 自閉症や ADHD と合併することが多い。Roberts らは, 脆弱性 X 症候群を伴う小児の瞬目の発達, 健常な少年たちと異なるのかどうかについて検討している。被験者は脆弱性 X 症候群の少年たち 31 名 (年齢  $6.01 \pm 1.68$  歳), 健常児 31 名 (年齢  $6.02 \pm 1.72$  歳) であった。それぞれの被験者に, 能動的課題として認知課題を, 受動的課題としてビデオ視聴という視覚課題が課せられた。その結果, 脆弱性 X 症候群の小児は受動的課題に対して瞬目率は  $12.74 \pm 5.37$  bpm, 能動的課題には  $8.35 \pm 3.98$  bpm である一方, 健常児の場合, 受動的課題に対して

は  $6.85 \pm 1.73$  bpm, 能動的課題に対して  $7.12 \pm 3.52$  bpm であった。分散分析では受動的な課題で脆弱性 X 症候群の瞬目率が有意に高かったが, 能動的課題では有意な差はなかった。また, 脆弱性 X 症候群では受動的課題での瞬目率が有意に高かったが, 健常児の場合には受動的能動的課題に有意な差はなかった。つまり, 脆弱性 X 症候群の小児は健常児よりも瞬目率は高く, 課題に対して瞬目率は変動しやすいという解釈の難しい結果を示した<sup>34)</sup>。

小児が対象ではないが, Holsen はプラダー・ウィリー症候群と瞬目率の関係について記述している。プラダー・ウィリー症候群は染色体 15 番の異常があり, 軽度の知的障害と関連する。症状としては, 肥満, 過食さらに強迫神経症が特徴である。大脳基底核から前頭前野へのドパミン経路の投射は強迫神経症に関係していると考えられている。この報告は瞬目率と強迫神経症の関連性を検証し, さらにドパミンレベルと強迫神経症の関連性を検討しようとするものである。被験者はプラダー・ウィリー症候群を伴う 16 名 (男性 6 名, 女性 10 名, 年齢 12-40 歳) で, 課題は 10 分間ディズニーのアニメを見ること。その結果, プラダー・ウィリー症候群を伴う被験者の瞬目率は  $18.66 \pm 9.64$  bpm, 知能障害を伴う被験者の瞬目率は

Table 3. Mean Rate of Epileptic and Normal Subjects by Condition (Caplan, et al., 1998<sup>25)</sup>)

Diagnosis/ neuroleptic status	Condition						
	N	Listening		Conversation		Recall	
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
Normal	61	9.5	7.19	13.9	7.48	19.7	10.41
CSPD	30	8.1	4.99	10.8	6.89	14.6	10.17
Seizure control							
Yes	8	9.4	5.02	11.2	5.98	16.1	7.07
No	22	7.6	5.02	8.7	5.93	14.1	11.18
EEG							
Left focal	7	4.6	3.19	5.3	3.63	6.1	5.69
Right focal	10	11.5	4.07	15.6	6.34	19.1	9.76
Bilateral	2	10.1	7.46	17.4	1.94	26.7	16.94
No findings	11	6.9	4.79	8.7	5.93	13.7	8.05

11.44±6.99 bpmであったが、t検定で有意な差が認められた。そのことから、プラダー・ウィリー症候群の中枢性ドパミンレベルは、知能障害を伴う被験者よりも高いことを示唆するとしている<sup>35)</sup>。

#### 4. 複雑部分発作障害の自発性瞬目

複雑部分発作や左頭頂葉に病巣がある小児に統合失調症様の症状が生じることがある。Caplanらは、左頭頂葉に病巣がある場合とその他の場合、けいれん発作が薬物によって瞬目率がどのように変化するかを検証した。被験者は、複雑部分発作をもつ患児30名(男性20名, 女性10名, 年齢10.9±2.30), 健常児61名(男性45名, 女性16名, 年齢9.7±2.15)で、課題は統合失調症, ADHDで用いたと同じ“Story Game”が用いられた<sup>25)</sup>。結果の概要をTable 3に示す。この結果の中でもラティラリティについての結果は興味深いものであるが、報告の中にはこのような現象がなぜ現れるのかについての考察はされておらず、現象の記述にとどまっている。小児と成人のてんかんと瞬目率との関係については、Tadaらが後頭葉てんかんを伴う成人の場合に瞬目率が減少する報告を行っているが<sup>36)</sup>、この現象についてもまだ研究が少なく、原因を特定できるまでには至っていない。

#### ま と め

中枢性ドパミンやそのレセプターが自発性瞬目の生起に大きい影響があることは、パーキンソン氏病や統合失調症の病態像から推測されることであった<sup>37)</sup>。現実にはその事実がなかなか検証されずに現在にいたっているが、遺伝子研究や画像診断技術の進歩から、あるいは動物実験での検証から、ADHDとワーキングメモリ障害との関係性、前頭連合野とドパミンとの関係性、前頭連合野とADHDの関連性など、瞬目に関する周辺の知識の集積がなされてきた。

ドパミンは、大脳基底核に分類される黒質緻密部ならびに副側被蓋野に存在するドパミン細胞で生成され、その軸索を通して大脳基底核の他の核群ならびに大脳皮質に送られる。中でも大脳基底

核群にはドパミンが高濃度で分布している。黒質緻密部にあるドパミン細胞の欠損により大脳基底核にドパミンの欠乏が生じ、その結果パーキンソン氏病を発症することはよく知られている。ADHDもメチルフェニデートの経口投与による行動の大幅な改善がかなりの高い確率・患者で認められることから示唆されるように、脳内ドパミン量の低下が大きな要因の一つと考えられるようになってきた<sup>38)</sup>。しかし、ADHDとパーキンソン氏病の病態は一致するわけではなく、ADHDの行動パターンの原因は前頭連合野のドパミン量の変化によりワーキングメモリの障害や実行機能障害が生じることが考えられる。それらのことを総合して推論すると、自発性瞬目は2系統のドパミンの制御を受けることが考えられる。第1には大脳基底核のドパミン量、第2には前頭連合野あるいはその他の脳の部位におけるドパミン量にそれぞれ関連する制御である。一概にドパミンに関連する病態といっても、障害されている部位やドパミン量によって瞬目行動の仕方は変化することになる。

前述した実験からわかるように、瞬目研究は、実験的研究でも臨床的研究でも、再現性の低さに苦しめられている。同一の疾患群で調べても、報告ごとに結果が異なることがしばしば見られる。その理由は、課題の違いや個人差の問題、年齢、性別、など多くの要因に強く影響を受けることにあると考えられる。今後、非侵襲的に中枢性ドパミンの状態を測定するための安定した信頼性の高いツールとして自発性瞬目を利用するためには、測定条件の統一や、個人差のタイプなどを検討し、一定の判断基準を確定する作業が必要であろう。

#### 文 献

- 1) Hart, M.: The eyelids, Chapter 1, in M. Hart, Adler's Physiology of the Eye, 9th Ed., Mosby Co., St. Louis, 1992, p. 1-17
- 2) Hall, A.J.: The origin and purpose of blinking, Br. J. Ophthalmol., **29**, 445-467, 1945
- 3) 福田恭介: まばたきの分類と役割, 田多英興, 山田富美雄, 福田恭介編, まばたきの心理学, 北大路書房, 京都, 1991, p. 2-7

- 4) Stern, J.A., Walrath, L.C., Goldstein, R.: The endogeneous eyeblink, *Psychophysiology*, **21**, 22-33, 1984
- 5) Stern, J.A.: Blink and you'll miss it, *Human Factors Society Visual Performance Technical Group Newsletter*, **12**, 14-15, 1990
- 6) Ponder, E., Kennedy, W.P.: On the act of blinking, *Q. J. Exp. Physiol.*, **18**, 89-110, 1928
- 7) 田多英興, 杉山敏子: 内因性瞬目の変異の大きさと被験者群間比較, *東北学院大学教養学部論集*, **144**, 1-14, 2006
- 8) 杉山敏子, 田多英興: 成人における内因性瞬目の年齢差と性差, *生理心理*, **25**, 2007 (in press)
- 9) Bentivoglio, A.R., Bressman, S.B., Cassetta, E., Carretta, D., Tonali, P., Albanese, A.: Analysis of blink rate patterns in normal subjects, *Mov. Disord.*, **12**, 1028-1034, 1997
- 10) Zametkin, A.J., Stevens, J.R., Pittman, R.: Ontogeny of spontaneous blinking and of habituation of the blink reflex, *Ann. Neurol.*, **5**, 453-457, 1979
- 11) Ostow, M. and Ostow, M.: The frequency of blinking in mental illness, *J. Nerv. Ment. Dis.*, **102**, 294-301, 1945
- 12) Stevens, J.R.: Disturbances of ocular movements and blinking in schizophrenia, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **41**, 1024-1030, 1978
- 13) Karson, C.N., Dykman, R.A., Paige, S.R.: Blink rates in schizophrenia, *Schizophr. Bull.*, **16**, 345-354, 1990
- 14) Tulen, J.H.M., Azzolini, M., de Vries, J.A., Groeneveld, W.H., Passchier, J. van de Wetering, B.J.M.: Quantitative study of spontaneous eye blinks and eye tics in Gilles de la Tourette's syndrome, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **67**, 800-802, 2006
- 15) Karson, C.N., Kaufmann, C.A., Shapiro, A.K., Shapiro, E.: Eye-blink rate on Tourette's syndrome, *J. Nerv. Ment. Dis.*, **173**, 566-569, 1985
- 16) Karson, C.N., Burns, R.S., LeWitt, P.A., Foster, N.L., Newman, R.P.: Blink rates and disorders of movement, *Neurology*, **34**, 677-678, 1984
- 17) Karson, C.N., LeWitt, P.A., Calne, D.B., Wyatt, R.J.: Blink rates in parkinsonism, *Ann. Neurol.*, **12**, 580-583, 1982
- 18) Karson, C.N., Berman, K.F., LeWitt, P.A., Burns, R.S., Newman, R.P., Wyatt, R.J.: Blink rates: neuropharmacological and clinical evidence of dopaminergic control, *Psychopharmacol Bull.*, **19**, 620-622, 1983
- 19) Mueser, K.T., Dysken, M.W., Sussman, S., Lyons, J.S., Davis, J.M.: Development of tolerance to neuroleptic-induced decreases in blink rate, *Biol. Psychiatry*, **19**, 617-621, 1984
- 20) Berrios, G.E., Canagasabay, A.F.B.: Depression, eye blink rate, psychomotor retardation, and electroconvulsive therapy-enhanced dopamine receptor sensitivity, *Convulsive Therapy*, **6**, 224-230, 1990
- 21) Wang, M., Vijayraghavan, S., Goldman-Rakic, P.S.: Selective D2 receptor actions on the functional circuitry of working memory, *Science*, **303**, 853-856, 2004
- 22) 太田昌孝: 発達障害をどうとらえるか, 太田昌孝編, *発達障害*, 日本評論社, 2006, p.1-17
- 23) Caplan, R. and Guthrie, D.: Blink rate in childhood schizophrenia spectrum disorder, *Biol. Psychiatry*, **35**, 228-234, 1994
- 24) Caplan, R., Guthrie, D., Komo, S.: Blink rate in children with Attention-deficit-hyperactivity disorder, *Biol. Psychiatry*, **39**, 1032-1038, 1996
- 25) Caplan, R., Guthrie, D., Komo, S., Shields, W.D.: Blink rate in pediatric complex partial seizure disorder, *J. Child Psychol. Psychiatry*, **39**, 1145-1152, 1998
- 26) McCracken, J.T.: A two-part model of stimulant action on Attention-Deficit Hyperactivity Disorder in children, *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.*, **3**, 201-209, 1991
- 27) 桑原 齊, 金生由紀子, 加藤進昌: 発達障害の生物学的研究の現状と我が国における研究の方向性, *脳と精神の医学*, **17**, 341-351, 2006
- 28) Jacobsen, L.K., Hommer, D.W., Hong, W.L., Castellanos, F.X., Frazier, J.A., Giedd, J.N., Rapoport, J.L.: Blink rate in childhood-onset schizophrenia: comparison with normal and Attention-Deficit Hyperactivity Disorder controls, *Biol. Psychiatry*, **40**, 1222-1229, 1996
- 29) Stevens, J.R.: Disturbances of ocular movements and blinking in schizophrenia, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **41**, 1024-1030, 1978
- 30) Karson, C.N., Freed, W.J., Kleinman, J.E., Bigelow, L.B., Wyatt, R.J.: Neuroleptics

- decrease blinking in schizophrenic subjects, *Biol. Psychiatry*, **16**, 679-682, 1981
- 31) Mackert, A., Flechtner, K-M., Woyth, C., Frick, K.: Increased blink rates in schizophrenics influences of neuroleptics and psychopathology, *Schizophr. Res.*, **4**, 41-47, 1991
- 32) 橋本俊顕: 自閉症の生物学的研究, 太田昌孝編, 発達障害, 日本評論社, 2006, p.79-94
- 33) Goldberg, T.E., Maltz, A., Bow, J.N., Karson, C.N., Leleszi, J.P.: Blink rate abnormalities in autistic and mentally retarded children: relationship to dopaminergic activity, *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, **26**, 336-338, 1987
- 34) Roberts, J.E., Symons, F.J., Johnson, A.-M., Hatton, D.D., Boccia, M.L.: Blink rate in boys with fragile X syndrome: preliminary evidence for altered dopamine function, *J. Intellect. Disabil. Res.*, **49**, 647-656, 2005
- 35) Holsen, L., Thompson, T.: Compulsive behavior and eye blink in Prader-Willi Syndrome: neurochemical implications, *Am. J. Ment. Retard.*, **109**, 197-207, 2004
- 36) Tada, H., Minakawa, M., Takenaka, Y., Sugiyama, T.: Endogenous eyeblinks in epilepsy, *Int. J. Psychophysiol.*, **54**, 128, 2004
- 37) Karson, C.N.: Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems, *Brain*, **106**, 643-653, 1983
- 38) 船橋新太郎: 注意欠陥/多動性障害と動物モデル, 霊長類研究, **22**, 85-96, 2006