

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：32610

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17046

研究課題名（和文）視線解析を用いた認知症の診断方法の開発

研究課題名（英文）Development of diagnostic procedures for dementia by eye tracking

研究代表者

徳重 真一（Tokushige, Shin-ichi）

杏林大学・医学部・助教

研究者番号：30814561

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 700,000 円

研究成果の概要（和文）：視線解析が認知症の診断に有用かどうかを検証するため、アルツハイマー病患者および健常高齢者を対象として、視覚記憶課題および視覚探索課題を施行し、その眼球運動を記録した。結果として、アルツハイマー病患者では健常者と比較して、図形の重要な部分を見ない、目標物を探索する際に長時間を要する、探索中の瞳孔径が拡大しない、といった特徴があることが判明した。これらの結果から、視線解析がアルツハイマー病の診断に有用であることを示すことができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の結果から、アルツハイマー病の診断方法の一つとして視線解析という新たな手法を利用することが有用であることが分かった。現在、高齢化社会の到来によって認知症の患者数が増加し、特にアルツハイマー病はその中でも最大の患者数を占めているが、アルツハイマー病の治療成績を上げるためには早期診断が必要とされ、その方法が問題となっている。本研究の成果は、この早期診断を実現することに貢献するものであり、ひいてはアルツハイマー病の治療成績の改善にも寄与する可能性がある。

研究成果の概要（英文）：In order to verify whether gaze analysis is useful for the diagnosis of dementia, we asked Alzheimer's disease patients and healthy volunteers to undergo a visual memory task and a visual search task, and recorded their eye movements. As a result, compared with healthy volunteers, Alzheimer's disease patients were characterized by not seeing important parts of figures, taking longer time to search for objects, and not showing dilatation of the pupils during searching. These results show that gaze analysis is useful for the diagnosis of Alzheimer's disease.

研究分野：視線解析

キーワード：視線解析 認知症 アルツハイマー病 瞳孔面積

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会を迎えた現在、認知症の患者数が増加し、その治療法が問題となっている。中でも我が国の認知症の中で最も多くを占めるのがアルツハイマー病であり、既存のコリンエステラーゼ阻害薬に加え、アミロイド ワクチン療法など様々な新規の治療法が研究されつつある。しかし、アルツハイマー病は認知機能の低下が進行してから治療開始しても十分な効果が得られないことが分かっており、いかに早期に診断をつけるかが治療成績に直結する重要な問題となっている。

アルツハイマー病の診断に用いられる一般的な臨床検査といえば、MMSE などの高次機能検査や、頭部 MRI、脳血流 SPECT といった画像検査があるが、これらの検査ではある程度進行した状態にならないと診断は不可能である。より進んだ検査として、髄液アミロイド 蛋白の測定や、脳のアミロイドイメージングなどがあり、比較的早期の診断が可能であるが、これらはごく限られた施設でしか実施できず、日常診療で広く実施可能な検査とは言い難い。

今回我々はアルツハイマー病の早期診断を可能にする手段として眼球運動に着目した。ヒトが物を見るとき、その視線の移動パターンに脳の高次機能が反映されることが知られている。例えばアルツハイマー病患者では対象の重要な部分に注目しなくなる傾向があるなど、視線の挙動に異常を来しうることが近年明らかになってきた。このことはアルツハイマー病の早期診断を実現するうえで重要な手がかりとなる可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、視線解析を認知症の診断に役立てることができるかどうかを検証することにある。その目的のため、健常高齢者とアルツハイマー病患者に図形記憶課題および視覚探索課題を実施させ、課題施行中の眼球運動パターンを比較した。

3. 研究の方法

アルツハイマー病患者および健常高齢者を対象とし、以下の 2 種類の実験課題を実施した。

(1) 視覚記憶課題：アルツハイマー病患者 16 名 (79.1 ± 7.9 歳, MMSE 17.7 ± 5.3)、健常者 16 名 (79.4 ± 4.6 歳, MMSE 26.9 ± 2.4) が対象。図 1A に示したような図形を 10 秒間だけ見て記憶し、記憶を頼りに紙に同じ図形を描く課題を行い、視線の動きをビデオ式アイトラッキング装置で記録した。

(2) 視覚探索課題：アルツハイマー病患者 12 名 (78.7 ± 7.9 歳, MMSE 19.3 ± 3.3)、健常者 16 名 (79.4 ± 4.6 歳, MMSE 26.9 ± 2.4) が対象。画面に表示された多数の Landolt 環の中から特定の向き (serial search 課題) または色 (pop out 課題) の環を探す課題を行い、視線の動きをビデオ式アイトラッキング装置で記録した。なお serial search 課題では、探索中の瞳孔面積の変化も同時に記録した。

これらの実験課題で得られた視線のデータを解析し、含まれる衝動性眼球運動 (サッカード) の振幅や回数、注視範囲の面積などのパラメータをアルツハイマー病患者と健常者で比較した。さらに、両群で有意差がついた項目があれば、ROC 解析によって感度および特異度を計算した。

4. 研究成果

(1) 視覚記憶課題における視線解析

アルツハイマー病患者では健常者に比べて、記憶に基づいて図形を再現する際の正確さが低い傾向にあった。また、注視範囲の広さやサッカードの振幅には有意な差はなかったものの、図形に含まれる重要な個所を何個見たかをカウントすると、その個数はアルツハイマー病患者で有意に少ない傾向にあった (図 1B)。この「重要な個所をいくつ見るか」という個数によってアルツハイマー病患者と健常者を分けると、感度 100%、特異度 53.8% で両者を鑑別することが可能であった (図 1C)。

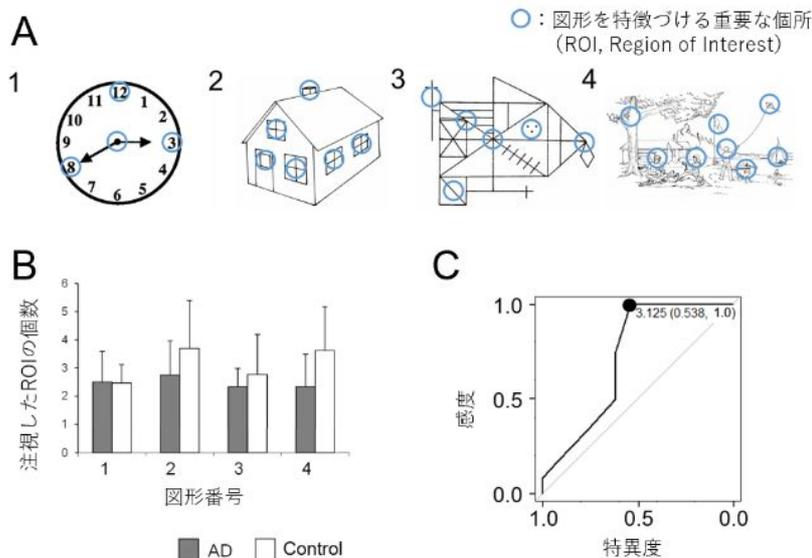


図 1. 視覚記憶課題の概要。(A)実験に使用した図形, 青い○は図形を特徴づける箇所 (ROI) で、被験者には見えない。(B)図形の中で注視した ROI の個数の比較(アルツハイマー病患者(AD) vs 健常者(Control))、(C)注視した ROI の個数で両群を分ける際の ROC 曲線。

(2) 視覚探索課題における視線解析

特定の方向を持つ Landolt 環を探索する serial search 課題では、アルツハイマー病患者では健常者に比べ、目標を見つけるのに要する時間は有意に長く、多数のサッカードが必要な傾向があった(図 2A)。一方、単位時間あたりのサッカードの回数やサッカードの振幅には有意差はなかった。

特定の色を持つ Landolt 環を探索する pop out 課題では、上記の項目には有意差はなかった。

Serial search 課題施行中の瞳孔径については、健常者では Landolt 環の個数が増えると瞳孔面積が拡大する傾向があったのに対し、アルツハイマー病患者ではこうした変化がみられなかった。瞳孔面積比の拡大率によって両群を分けると、感度 50%, 特異度 100%で鑑別することが可能であった(図 2B)。

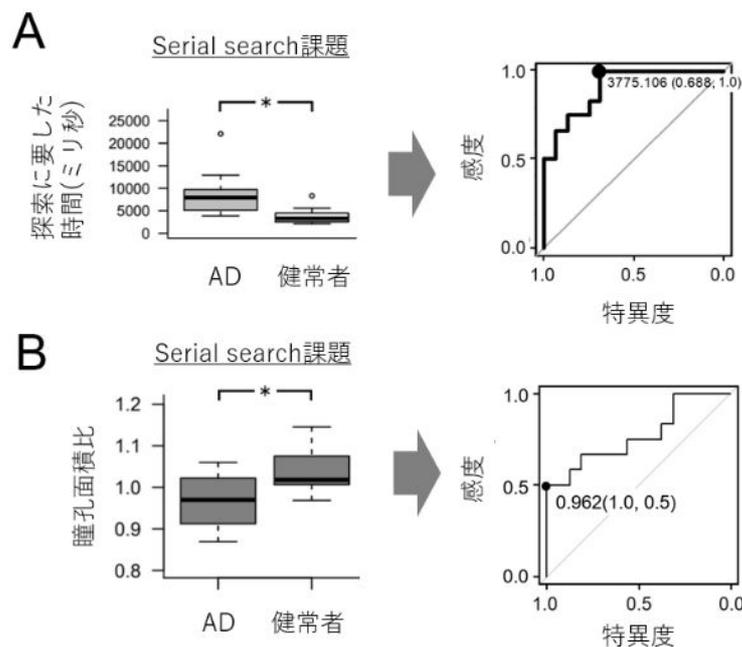


図 2. 視覚探索課題の結果の概要。(A)Serial search 課題で探索に要した時間の比較(アルツハイマー病患者(AD) vs 健常者)およびその ROC 解析。AD 患者では探索に長時間を要した。(B)探索中の瞳孔面積比の比較(アルツハイマー病患者(AD) vs 健常者)およびその ROC 解析。ここで瞳孔面積比は実験開始時からの相対値を用いている。AD 患者では瞳孔径の拡大がみられなかった。

上記の 2 つの実験結果から、視線解析がアルツハイマー病の診断に役立つことが示された。

視覚記憶課題では感度が 100%と高いのに対して特異度は 53.8%と低いことから、健康診断などにおけるスクリーニングの用途が適している。視覚探索課題における探索時間も同様に、感度が 100%と高いのに対して特異度は 68.8%と低いことから、スクリーニング目的の使用がふさわしい。一方で視覚探索課題の瞳孔面積は感度が 50%と低い一方で特異度が 100%と高いことから、スクリーニングではなく診断確定のための用途に向いていると考えられる。これらを組み合わせることで、アルツハイマー病の早期診断に繋げ、最終的には治療成績の改善につなげていけるかどうかを検証することが今後の課題である。

本研究の結果は、以下の論文に掲載された。

Tokushige SI, Matsumoto H, Matsuda SI, Inomata-Terada S, Kotsuki N, Hamada M, Tsuji S, Ugawa Y, Terao Y. **Early detection of cognitive decline in Alzheimer's disease using eye tracking.** Front Aging Neurosci. 15:1123456, 2023.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Shin-Ichi Tokushige, Shunichi Matsuda, Satomi Inomata-Terada, Masashi Hamada, Yoshikazu Ugawa, Shoji Tsuji, Yasuo Terao	4. 巻 132
2. 論文標題 Premature saccades: A detailed physiological analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Clinical Neurophysiology	6. 最初と最後の頁 63-76
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.clinph.2020.09.026	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shin-Ichi Tokushige, Hideyuki Matsumoto, Shunichi Matsuda, Satomi Inomata-Terada, Naoki Kotsuki, Masashi Hamada, Shoji Tsuji, Yoshikazu Ugawa, Yasuo Terao	4. 巻 15
2. 論文標題 Early detection of cognitive decline in Alzheimer's disease using eye tracking	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Aging Neuroscience	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fnagi.2023.1123456.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 徳重真一、松田俊一、大山彦光、下泰司、梅村淳、濱田雅、宇川義一、辻省次、服部信孝、寺尾安生
2. 発表標題 脳深部刺激療法がsaccadeの加減速時間に及ぼす影響
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳重真一、松田俊一、大山彦光、下泰司、梅村淳、濱田雅、宇川義一、辻省次、服部信孝、寺尾安生
2. 発表標題 視床下核に対する脳深部刺激療法はsaccadeの加減速時間を短縮する
3. 学会等名 第51回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳重真一, 松田俊一, 寺田さとみ, 濱田雅, 宇川義一, 辻省次, 寺尾安生
2. 発表標題 Video-oculographyを利用したpremature saccade の特徴の解析
3. 学会等名 第49回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳重真一, 寺田さとみ, 濱田雅, 辻省次, 宇川義一, 寺尾安生
2. 発表標題 アルツハイマー病患者における視覚探索中の瞳孔径変化
3. 学会等名 第52回日本臨床神経生理学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 徳重真一, 寺田さとみ, 濱田雅, 辻省次, 宇川義一, 寺尾安生
2. 発表標題 アルツハイマー病のバイオマーカー としての瞳孔面積変化
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------