

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 6 月 18 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K09547

研究課題名（和文）前立腺癌患者の高次脳機能に対する視線検出技術を用いた包括的機能評価

研究課題名（英文）Assessment of cognitive impairment using high-performance eye tracking technology in prostate cancer

研究代表者

中山 哲成（Nakayama, Akinori）

獨協医科大学・医学部・講師

研究者番号：40816112

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：前立腺癌に対して、新規抗アンドロゲン剤を含むホルモン療法や抗がん剤の開発は生存率に大きく貢献している。しかし、テストステロン低下は狭心症や動脈硬化、肥満、メタボリック症候群、認知症などさまざまな疾患の進展や発症予防に関与しているが、特に認知機能の低下は社会的に重要な問題となりうる。アンドロゲン除去療法の治療の前後、経過期間における視線の動きの障害（眼球運動の速度の低下、注視点の偏り、記憶タスクにおける障害など）の程度を定量化し、被検者の認知機能との相関を調べた。その結果、アンドロゲン除去療法3か月、6か月、12か月の経過において、視線計測による認知機能の低下は検出できなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺癌患者における認知症のリスクファクターとしては、高齢、内分泌療法の期間、アルコール摂取、喫煙、運動不足などがあるが、アンドロゲン除去療法によるこれらの背景因子の検討はなされていない。また、治療介入としては、これらのリスクファクターを減らすようなライフスタイルの改善と認知機能改善のための薬物療法が考えられるが、これまでの報告は極めて少ない。視線追跡装置による認知症の客観的・定量的な評価が、認知症初期段階から可能になれば、客観的なデータに基づいた投薬やリハビリテーションに繋がり、泌尿器科の医療の現場で革新的な変化を起こすことが期待される。

研究成果の概要（英文）：Developments in hormone therapy, including new anti-androgen drugs, and chemotherapy have significantly contributed to the survival rate of prostate cancer patients. However, lower testosterone levels are involved in the progression and prevention of various diseases such as angina, arteriosclerosis, obesity, metabolic syndrome, and dementia. In particular, cognitive decline is a socially significant issue. The extent of gaze movement disorders (such as decreased speed of eye movements, biased fixation points, and impairments in memory tasks) during and after androgen deprivation therapy was quantified and correlated with cognitive function in subjects. As a result, cognitive decline measured by gaze tracking could not be detected at 3, 6, and 12 months during androgen deprivation therapy.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：前立腺癌

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

高齢化、高ストレス社会の中で、生活習慣病、糖尿病、メタボリックシンドローム、認知症の発症増加が深刻化している。特に認知症は自覚症状がないまま進行しているため、日常的な健康管理や早期診断が最も重要な課題になっている。近年、加齢等によるテストステロンの低下が認知機能障害に関与していることが示されているが、マウスによる研究では、認知機能を司る海馬においてアンドロゲンの産生が認められ、同様に海馬にはアンドロゲン受容体が発現し、認知機能の維持に寄与する可能性が示されている(Hojo Y. et al: Endocrinology 150;5106-5112,2009)。逆に低テストステロンは中高年の心疾患や糖尿病のみならず、認知症の発症のリスク因子となる可能性があることが示唆されている。進行前立腺癌患者においては、アンドロゲンを遮断するアンドロゲン除去療法が行われるが、前立腺癌では高齢者が多いため、治療前にすでに認知機能が低下していることが推察される。また、アンドロゲン除去療法により、さらに認知機能は低下すると考えられるが、前立腺癌患者における高次中枢機能や認知機能を検討した報告は少ない。従来の代表的なスクリーニングツールである Mini Mental State Examination(MMSE)、改訂長谷川式簡易知能評価スケールなどは、高い信頼性と妥当性をもつ検査として多くの臨床現場で利用される一方、認知症の重症度が軽度あるいは初期の症例に対する感度が低く、治療経過のフォローとしての有用性は確立されていない。本研究では、視線検出技術を用いた低侵襲かつ簡便な高次脳機能障害診断技術を用い、前立腺癌患者のアンドロゲン遮断療法中における認知機能を初期段階から評価、治療介入の可能性を探索する着想に至った。

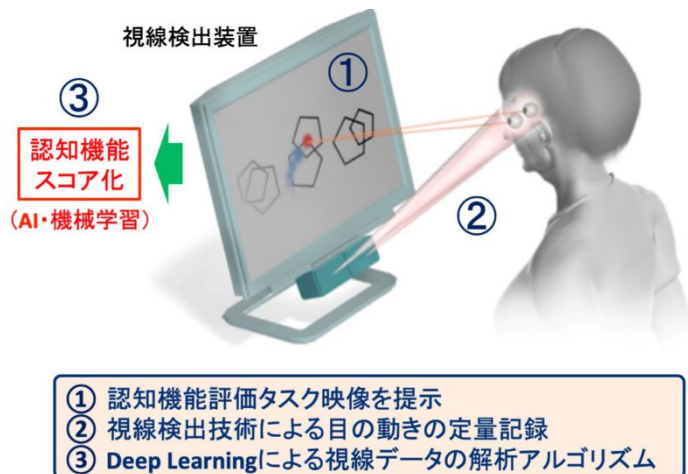
2. 研究の目的

アンドロゲン除去療法により、テストステロンが去勢レベルまで低下すると、さまざまな身体、精神機能が低下し、糖尿病や心血管疾患、認知症などを誘発する可能性が高まる。視線検出技術を用いた低侵襲かつ簡便な高次脳機能障害診断技術を用いて、約 3 分間で認知機能が客観的かつ定量的に評価可能になってきている。今回、認知機能を評価する本新規技術を活用し、アンドロゲン除去療法における高次脳機能への影響を経時的に解析し評価した。さらに各種リハビリテーションや薬剤の介入による認知機能低下の予防戦略立案を目指す。

3. 研究の方法

認知機能を評価する映像は幾何学模様や人物が映し出され、被験者がどこを見ているかを評価することで記憶力や注意力、空間認知機能を評価できるように設計されている。個別症例の検査方法としては、視線検出用赤外線カメラが搭載されたモニターに映し出される映像を数分間被験者に眺めてもらい、その間の視線の動きを定量的に追跡する。映像は幾何学模様や人物などが映し出され、被験者がどこを見ているかを評価することで記憶力や注意力、空間認知機能を評価した。視線検出カメラは赤外線によって被験者の瞳孔の位置をモニターしており、被験者の頭部の固定などは一切必要ない。視線検出用カメラは赤外線によって被験者の瞳孔の位置をモニターしており、マウス操作やタイピングなどができない高齢者に対しても簡便に認知機能が評価できる。担癌患者、特に、化学療法を施行された担癌患者のケモブレインの症状としては、集中力および同時処理能力の低下、最近の出来事に関する記憶力の低下、課題遂行力の低下、思考速度の低下、明瞭な思考力の低下があり、本研究では、これら症状に焦点を当てた。アンドロゲン除去療法を施行する前立腺癌患者を対象として、認知機能を視線検出技術にて点数化し評価した。年齢は 50 歳以上を対象とし、獨協医科大学埼玉医療センター泌尿器科外来通院患者を対象とし、倫理委員会の承認(承認番号: 2004)を得た。しかし、検

査の性質上、視力に著しい障害を持つ方は対象としていない。認知機能は、アンドロゲン除去療法前、3 か月、6 か月、12 か月後に評価した。



眺めるだけの認知機能検査

4．研究成果

視線検出技術を利用し、眼球運動や認知機能を評価するための映像を見ている間の被験者の視線の動きを定量的に評価することで、低侵襲かつ簡便な高次脳機能障害の診断法が確立されている。前立腺癌に対して、ホルモン療法を行われた患者を対象に19例がエントリーされた。平均年齢77.8歳(68から84歳)、1例試験の継続を拒否された。18例中13例が去勢とアンチアンドロゲン剤を併用したMAB(maximum androgen blockade)が施行され、5例はLH-RHアナログ製剤単独を使用されていた。リンパ節転移症例が1例、骨転移症例が1例であり、16例は局所前立腺癌であるが、高齢のためアンドロゲン除去療法を選択されていた。18例中14例がなんらかの併存疾患(高血圧症、糖尿病、心不全、肺気腫、高脂血症、粘膜天疱瘡、僧帽弁閉鎖不全、顔面神経麻痺、心房細動など)や既往症(直腸、大腸癌術後、心筋梗塞など)が存在した。治療前のPSA(前立腺特異抗原:Prostate specific antigen)値の中央値は13.01ng/ml(4.9-81.6)、治療後6月では0.13ng/ml(0.031-10.98)まで低下した。治療前のテストステロンの中央値は4.23ng/ml(0.19-12.7)、治療後6月では0.081ng/ml(0.025-0.2)まで低下した。アンドロゲン除去療法の治療の前後、経過期間における視線の動きの障害(眼球運動の速度の低下、注視点の偏り、記憶タスクにおける障害など)の程度を定量化し、被験者の認知機能との相関などを調べた。その結果、視線計測による遅延再生試行(Delayed Recall)は、アンドロゲン除去療法前、3か月、6か月、12か月後それぞれ66.6、82.4、67.3、61.8、71.8であった。ワーキングメモリーに関しては、アンドロゲン除去療法前、3か月、6か月、12か月後それぞれ49.3、54.5、61.6、54.8、53.7であった。判断能力はアンドロゲン除去療法前、3か月、6か月、12か月後それぞれ39.3、50.0、58.3、54.2、57.8であった。視空間機能(Visuospatial Function)は、アンドロゲン除去療法前、3か月、6か月、12か月後それぞれ48.5、55.6、57.1、52.5、58.0であった。視線計測トータルでは、アンドロゲン除去療法前、3か月、6か月、12か月後それぞれ50.1、60.5、61.1、55.9、60.4であった。いずれもアンドロゲン除去療法3か月、6か月、12か月の経過において、視線計測による統計学的有意な認知機能の低下

は検出できなかった。その理由として、視線追跡に使う映像パターンが単一であり、機能評価を経時的に行う際にパターンを学習した可能性が示唆される。

今後、さらなる研究により開発、検証される新しい視線追跡装置の診断法の有用性が示されれば、高次脳機能障害に対応できる専門医が不在でかつ頭部MRIや脳血流SPECTなどの高度な診断機器が整っていない一般病院や診療所においても、簡便に高次脳機能障害の鑑別診断が可能になることが期待される。さらには、前立腺癌治療を行っている医療施設において、アンドロゲン除去療法により進行が予想される認知機能低下に対して、より客観的で定量的なデータに基づいた新しい診断・治療介入が可能になる。これまで認知症薬(コリンエステラーゼ阻害薬)や抗パーキンソン病薬等の薬効評価(副作用の評価も含め)は医師の主観的な判断に依存したものであったが、本法による客観的・定量的な認知機能の評価が可能になれば、客観的なデータに基づいた投薬に繋がり、泌尿器科のみならず高次脳機能障害医療の現場で革新的な変化を起こすことが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	井手 久満 (Ide Hisamitsu) (00301383)	順天堂大学・医学部・特任教授 (32203)	
研究分担者	武田 朱公 (Takeda Shuko) (50784708)	大阪大学・大学院医学系研究科・寄附講座准教授 (14401)	

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