

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：34309

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24500627

研究課題名(和文) 系列物品使用行為の組織化メカニズムの探求 認知障害者の注視行動分析を通して

研究課題名(英文) Investigation of the underpinning mechanisms of sequential object use disorder: the analysis of fixation behavior of patients with cognitive impairment

研究代表者

小田桐 匡 (ODAGIRI, Masashi)

京都橘大学・健康科学部・助教

研究者番号：30388904

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：認知症の進行に伴い日常生活機能は障害される。本障害のメカニズム解明に向け、軽度認知障害者4名と早期アルツハイマー病患者4名(以下患者群)、健常群15名を対象に、一連の日常的な系列物品使用課題を実施し、エラー分析などの行動分析と視線計測装置を用いた注視行動分析を実施した。課題遂行能力、遂行時間、注視回数等において両群に差を認めなかったが、患者群の課題中の視線距離は有意に増加し、安静時と遂行時の眼球運動速度の分布構造が両群で異なっていた。今後更に対象者数を増やし検証していくが、患者群では一見自立する生活機能においても、認知機能変化を背景とした僅かな行動変化の存在が示唆される。

研究成果の概要(英文)：The functional abilities of patients with dementia gradually decrease with the progression of the disease. To show the underlying mechanisms of such disabilities, we recruited patients with mild cognitive impairment or early Alzheimer disease (n=8; control, n=15), and studied their behavioral error, eye-movement, and fixation behavior during naturalistic actions via performance-based assessment and eye-tracker. Although we found no significant differences between groups in terms of performance time, the number of errors, or fixations during tasks, the eye movement distance during tasks was much larger in patients compared with controls, and the distribution of eye movement velocity under resting and task conditions differed between the patients and controls. Such patients may exhibit subtle differences in the way they conduct superficially independent everyday activities due to cognitive functional decline, although a larger sample is necessary to confirm this possibility.

研究分野：神経心理学

キーワード：生活機能 失行 アイトラッキング 注視 生活関連動作 認知症 軽度認知障害 系列物品使用

1. 研究開始当初の背景

交通外傷や脳血管疾患、神経変性疾患など、様々な脳損傷の結果、知覚や運動など要素的な障害を認めず、また単一物品の使用さえ保持されているにもかかわらず、家事や炊事など系列的な物品使用がしばしば障害される(系列物品使用障害)。本障害は患者の生活自立を損なうのみならず、介護する家族のQOLにも大きく影響し、社会経済的な負担も増大する。したがって、本障害に対する適切な治療介入の開発が望まれる。そのためには、障害の詳細なメカニズムの解明が急がれる⁽¹⁾。

これまでの主たる研究焦点の一つは、障害の基礎にある神経心理学的障害を特定することであった⁽²⁾。すなわち、道具使用に関する手続き記憶や意味記憶、使用する道具の概念的知識、さらには行為のプランニング能力や注意など、様々な神経心理学的な障害の影響が研究されてきた。しかしながら、現実の動作場面と解離した机上検査の成績のみでは、実際の遂行能力を必ずしも反映しないという問題も提起されてきた⁽³⁾。そこで標準化された系列物品使用課題の開発を通して、行為の遂行能力や遂行時エラーのカテゴリ分析など、患者の動作遂行能力それ自体の研究が進められてきた⁽⁴⁾。これにより、様々な脳部位損傷患者における障害パターンの研究が進み、系列物品使用障害の認知モデルが提起されるようになってきた。しかしながら、異なる脳部位損傷および認知機能障害であっても、同じような行為のエラーを呈しうるとの報告もみられ、行為の結果のみならず、そこに至る過程の分析の重要性が認識されるようになった⁽⁵⁾。そのような経緯の中で、系列物品使用中の対象者の眼球運動や注視行動を直接記録し、分析することが、客観的なエラーメカニズム研究を可能にするとして近年注目されてるようになった^(5,6)。

対象者の眼球運動や注視行動の分析を通じて、これまで明らかにすることが出来なかった本障害の新たな特徴を解明することが出来る⁽⁶⁾。我々はこれまで、多系統萎縮症患者や頭部外傷患者の系列物品使用障害に対して、注視行動分析を行い、特徴的な注視行動パターンの変化について分析してきた。先行注視と呼ばれる注視行動はその中の1つである。先行注視とは、当座の物品操作には関係しないものの、後々の操作対象物品に対し、事前に注視行動を行うというものである。系列物品使用障害を有する多系統萎縮症患者では、この先行注視数が有意に減少していることを明らかにしてきた。そして健常群の場合、操作物品を空間的に移動させる割合が多くなるような物品使用課題では、先行注視の割合は有意に増加することが判明した。このことから、先行注視は、系列物品使用場面における空間的な参照点として機能していること、多系統萎縮症患者では、このような空

間的な参照活動が不十分なまま連続行為を遂行していることが示唆された。先行注視に加え、エラー場面における注視行動分析からも特徴的な注視行動パターンが認められた。そして直前および後々の操作対象に視線を向けられないという、これら2つの注視行動変化の基礎に、疾患の主病変である小脳と、その認知機能障害と考えられている順序処理障害⁽⁷⁾が関係していることを、神経心理検査の結果もふまえて考察した。

以上より、注視行動分析が、系列物品使用障害の客観的な行動評価にとどまらず、その認知的な基盤をはじめ、障害メカニズムの解明にとって重要なツールであることが検証された。しかし対象者の損傷脳部位が広範囲に及ぶと、様々な認知機能障害が混在し、結果として系列物品使用における特定脳部位の役割の検討が困難になる恐れがある。今回、研究対象を健忘タイプの軽度認知障害(MCI)および早期アルツハイマー病患者(早期AD)に限定した。

MCIおよび早期ADを対象とする第一の理由は、脳損傷の部位および範囲、病理、全般的認知機能水準の統制が比較的容易であるため、系列物品使用行為における特定の脳部位、認知機能の役割をより鮮明に理解することが可能⁽⁸⁾と考えたためである。MCIは、早期から記憶機能と共に遂行機能障害の存在が報告されており⁽⁹⁾、グループ研究を通じこれらの影響を具体的に分析することが期待出来る。

第二に、認知症進行に伴う生活機能障害の顕在化は、前述のような切実な問題を生じさせる。早い段階で生活機能上の微細な変化を明らかにし、早期からの予防的介入方法を開発することが必要である⁽¹⁾。MCIと早期ADに至る詳細な生活機能の解明を目的とする本研究は、そのような社会的ニーズに立脚した研究と位置づけることが出来る。

第三は、MCIの生活機能をめぐる問題がある⁽⁶⁾。MCIの現在の診断基準では、記憶などの特定の認知機能が同年齢の健常者と比べ明らかに低下している一方、生活機能それ自体は、一般的に概ね保持されているとされている。しかしながらこの点には議論がある。生活機能障害がわずかに存在するのみならず、認知症進行リスクとの関連性を主張する報告まで散見される。これらの報告に共通するのは、臨床家自身が実際に、MCIの生活機能を観察し評価しているという点であり、従来の患者本人の自己報告や質問紙法とは客観性が異なると言われている。厳密で鋭敏な検査を実施するなら、MCI本人には気付かない水準で微細な障害がすでに潜行していることが明らかになるかもしれない。生活機能に関わる見解の相違を克服していくために、より厳密な手段を用いて生活機能を評価することが重要で、注視行動分析はこのような問題を解決する最適手段の一つと言える。

2. 研究の目的

脳損傷患者の系列物品使用障害のメカニズムを解明する。本研究では、MCI、早期ADを対象とし、微細な生活機能変化の特徴とその基礎にある遂行機能障害や記憶障害の影響について明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 対象：京都大学医学部附属病院に通院するMCIおよび早期AD、患者群と性別、年齢、教育歴を統制した健常高齢者を対象とする。

(2) 装置

記録装置：系列物品使用課題および単純サッカー課題（後述）では、頭部装着型視線計測装置（nac, EMR-9, サンプリング周波数60Hz）を用いて対象者の眼球運動を記録した。眼球および視野映像の記録に加え、対象者の系列物品使用時の全身像、特に左右の手の動作を記録するため、対象者の両サイドに2台のハンディカムを設置した。視野および眼球映像と全身映像の同期化信号にはフラッシュ光を用いた。

分析装置：解析ソフト（dFactory, nac社）を用いて、眼球運動データをオフラインで解析した。視野映像と眼球運動のタイムラグ補正、眼球運動速度や注視回数（注視：直径0.1度の範囲内に1/15秒以上停留した場合と定義）など、各種眼球運動データの計算を行う。

行動コーディングシステム（DKH社）は、定性観察を行う目的で使用した。各対象者の対象物品毎の注視回数の抽出を行う。

(3) 実施課題および実施手続き：対象者は、以下の2つのセッションに参加する。

神経心理検査：系列物品使用に関連する各種神経心理検査^(2, 10)を実施した（計約2時間）。全般的認知機能、記憶、遂行機能、高次運動機能、注意、高次視知覚などの検査が含まれる。各検査成績点が統計データとなる。

行動検査：単純サッカー課題と系列物品使用課題を実施し、その時の眼球運動を記録した。各課題および各試行に先立ち、キャリブレーションを行い、眼球運動の正確な記録に留意した。またいずれの場合においても、実験前には練習課題を設け、装置装着下での課題遂行に慣れることと、課題遂行の一連の手続きについて理解できるようにした。

単純サッカー課題：基本的な眼球運動（サッカー）の障害の確認を目的に、パソコンを用いた単純サッカー課題を実施した。顎台にて対象者の顎を固定し、モニタ中央の固視点を注視させた。対象者は左右ランダムに提示されるド

ット刺激に向けてサッカーを行うよう指示した。固視点が刺激提示直前に消失する場合（標準条件）と刺激提示後も持続提示される場合（持続条件）の2条件で実施した。

各試行の固視点からドット刺激に向けた最初のサッカーを抽出し、それらの平均値（平均サッカー距離）を統計データとした。

系列物品使用課題：4種の日常的な系列物品使用課題（お茶や珈琲を入れる、手紙を作成する、蝋燭に火を灯す）を3試行ずつ実施させた。物品の配置は3パターン用意し、被験者間で一致させた。机上には2種の課題（お茶と珈琲、手紙と蝋燭）で使用する物品を一度に配置した。したがって、一方の課題を行う時には、もう一方の課題で使用する物品は誤選択肢となる。各試行前は閉眼にて待機させ、衝立を前方に置き、操作物品の配置を事前に特定出来ないようにした。また開始前には、実施課題の目的を口頭にて伝えるとともに、対象者に閉眼下で復唱させ、課題内容の理解を確認した。課題は速やかに実施するよう伝え、エラーは修正可能とし、最後まで遂行するよう指示した。開眼の合図とともに、衝立を外し、対象者が安静状態にて自由に机上を観察出来るようにした（10秒）。開始の合図とともに課題を遂行させ、課題終了の合図にはフラッシュ光のボタンを押させた。全課題終了後、各課題の親近性、習慣、難易度等についてポイント評価した。眼球運動は安静時と課題遂行時（開始の合図～終了の合図）に記録した。

統計データは、課題遂行中に生じさせたエラー数、系列物品使用課題の目標達成度（各課題の目標を、達成1点、未達成0点で評価した全課題の平均値）、課題遂行時間を算出した。注視行動分析では、全般的な視覚探索傾向の把握を目的とし、課題遂行時および安静時の眼球運動速度および注視回数（全注視回数、誤選択肢への注視回数）を統計データとした。

(4) 統計解析：当初はMCI群、早期AD群、健常者群を各20名リクルートする予定であった。しかしながら、患者群の対象者リクルートに時間がかかり、十分な研究対象者数を集めることが出来なかった（MCI群4名、AD群4名）。そこで、データの分布構造を観察する以外の統計解析は、MCI群とAD群を軽度認知機能低下群（mild cognitive decline: MCD）として一括し、健常者群と比較した。

まず各群の人口学データの比較を実施し、次に各種神経心理検査成績および、眼球運動データ、系列物品使用課題の目標達成度やエラー数等について群間差を検討した。

系列物品使用時の眼球運動および注視行動データは安静時と遂行時の変化についても検討する。

系列物品使用能力と神経心理検査, 眼球運動および注視行動データ間の相関分析も実施する。

4. 研究成果

(1) 人口学のおよび臨床的特徴

全般的認知機能低下のみ MCD 群で有意に低下していた(表1)。

(2) 神経心理検査の成績

群間差が有意であった神経心理検査の成績を以下に示す(表2)。記憶(ADAS-cog, WMS-R 論理記憶課題), 遂行機能(流暢性検査)に加え, 高次視知覚(視覚識別課題), 道具の意味記憶(使用法に関する知識)においても低下を認めた。

(3) 単純サッカード課題と眼球運動データ

単純サッカード課題のいずれの条件においても, 平均サッカード距離の有意な群間差は認められなかった(標準条件: $t(17) = 1.094$, $p = .289$; 持続条件: $t(17) = 1.086$, $p = .295$)。

(4) 系列物品使用課題成績

エラー数は有意傾向にとどまった。目標達成度, 課題遂行時間に有意な群間差を認めなかった(表3)。

表1. 人口学のおよび臨床的特徴

	p	MCD群 (n=8)		健常群 (n=15)	
		mean	SD	mean	SD
性別(%女性)	0.229	50		33.3	
年齢	0.231	73.6	7.4	77.7	4.7
教育歴	0.423	12.8	2.4	11.9	2.3
利き手(エジンバラ利き手テスト)	0.658	60	74.3	92	9.4
MMSE	0.002**	24.5	3	28	1.6
抑うつ尺度(ベック抑うつ質問票)	0.476	9.8	6.9	7.3	4.5

Note. MMSE: Mini Mental State Examination. **: $p < .01$

表2. 神経心理検査の結果

	p	MCD群 (n=8)		健常群 (n=15)	
		mean	SD	mean	SD
ADAS-cog	0.001**	13.2	6.3	5	1.5
WMS-R 論理記憶課題 即時再生	0**	8.1	4.4	21.7	6.3
WMS-R 論理記憶課題 遅延再生	0**	1.8	2.1	17.8	7.2
流暢性検査 動物	0.002**	12	4.3	18	2.5
視覚識別課題	0.019*	17.6	1.6	19.1	0.7
使用法に関する知識	0.023*	18.1	2.1	19.5	0.7

Note. ADAS-cog: Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale. WMS-R: Wechsler Memory Scale - Revised. **: $p < .01$, *: $p < .05$

表3. 系列物品使用課題成績と眼球運動データ

	p	軽度認知機能低下群		健常群	
		n=8		n=15	
		mean	SD	mean	SD
エラー回数	0.07	8.4	9	3.1	3.2
課題達成率(%)	0.72	87.5	19.4	90.6	13.3
遂行時間(s)	0.24	82.3	21	71.7	19.6
平均注視回数	0.1	2	0.3	1.8	0.3
誤選択肢への注視回数	0.32	4.5	4.9	2.9	2.8
平均眼球運動速度(deg/s)	0.04*	21.7	3.6	18.5	3.4

*: $p < .05$

系列物品使用課題時の眼球運動データ

課題遂行時における平均注視回数および, 誤選択肢への注視回数には, 有意な差を認めなかった(表3)。

課題遂行時の各対象者の眼球運動速度の分布構造を観察したところ, MCD 群では, 健常群の対象者に多く認められるような, 相対的に高速度な成分(>150 deg/s)と低速度な成分(0-149 deg/s)の二峰性分布構造を示すことが少ない印象であった(図1)。

そこで, 眼球運動の高速度成分について, 条件(安静時と遂行時)と被験者間要因の二元配置分散分析を実施したところ, 条件の主効果($F(1,21)=104.80$, $p<0.01$)と交互作用($F(1,21)=4.98$, $p<0.05$)を認めた(図2)。しかしながら, 系列物品使用課題の遂行成績との間に有意な相関を認めなかった(エラー数: $r = -0.27$, $p = 0.52$; 目標達成度: $r = 0.10$, $p = 0.81$)。

他方, 課題遂行中の平均眼球運動速度は MCD 群で有意に高かった(表3)。健常群, MCI 群, 早期 AD 群における平均眼球運動速度の傾向は図3の通りである。しかしながら平均

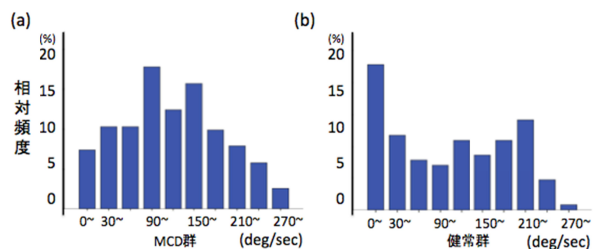


図1. 課題遂行時の眼球運動速度分布の典型例

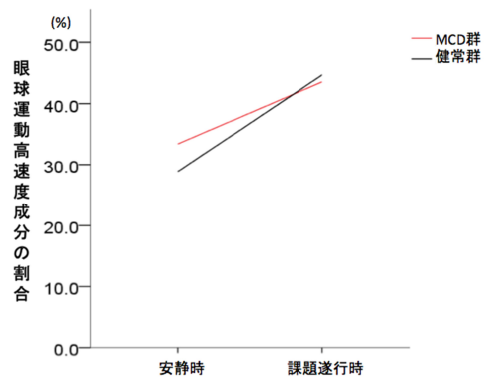


図2. 安静時および遂行時の眼球運動高速度成分の割合

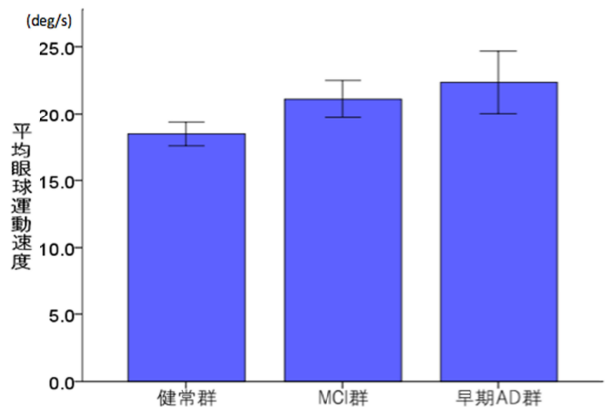


図3. 課題遂行中の平均眼球運動速度の傾向

* エラーバーは1標準誤差

眼球運動速度は、一部の神経心理検査と有意な相関を示す（例えば、視空間的ワーキングメモリ： $r=0.73$, $p<0.05$ ；言語性ワーキングメモリ： $r=0.72$, $p<0.05$ ）一方で、系列物品使用課題の成績とは、有意な相関を示さなかった（エラー数： $r=0.11$, $p=0.79$ ；目標達成度： $r=-0.12$, $p=0.79$ ）。

MCD 群の系列物品使用課題時のエラー数は、平均注視回数（課題遂行中の全注視回数/遂行時間, $r=0.81$, $p<0.05$ ）、道具の意味記憶課題（使用法に関する知識, $r=-0.78$, $p<0.05$ ）と有意な相関を示した。

考 察

MCD 群の系列物品使用課題におけるエラー数は、有意傾向にとどまった。先行研究で既に報告されているように、MCI の生活機能障害が微細なものであるため、十分な対象者数のもとでさらに検討することが必要であると考えられる。

しかしながら MCD 群の眼球運動は、系列物品使用課題遂行時に、特徴的な変化を示した。平均眼球運動速度が MCD 群で有意に高く、しかし遂行時間には差を認めなかったため、患者群は健常群以上に視線移動が生じていたことになる。また、全注視回数のみならず、誤選択肢への注視回数においても差を認めなかったことから、視線移動はとくに関連物品に向けられていたことが示唆される。したがって MCD 群は、健常群と同様に誤選択肢となる物品への視線を抑制しながら課題を遂行する一方で、健常群以上に何度も関連物品を探索していたといえる。このことから、早期の認知機能低下の段階では、外界探索課程は前頭葉機能の低下に伴う外界刺激への反応性の亢進⁽¹¹⁾によってまだ影響されていないことを示唆する。他方、MCD 群の課題遂行能力は物品の使用法に関わる意味記憶成績と相関を示したので、注視行動のこのような傾向は、道具の使用法などを含む行為の意味記憶が、遂行段階において効率的に使用されていないことを反映しているのかもしれない。このような解釈は、MCI の生活機能障害パターンが、行為の意味記憶の成績と相関を示した先行研究とも一致している⁽¹²⁾。

さらに今回の分析では、安静時と課題遂行時の眼球運動速度の分布構造の違いが明らかになった。健常群は、安静時はそれほど高速度での探索活動を行わない（全体の 3 割程度）が、遂行時には割合を増加させて課題を遂行していることがわかった。しかし MCD 群では、そのような速度分布の変化が小さかった。図 2 に示すように、この速度成分の割合の違いは、安静時で明瞭であった。安静時から遂行時に至る条件変化に応じた眼球運動調整が十分ではないのかもしれない。

今後の分析では、定性観察をさらに進め、先行注視など様々な注視行動分析を実施していく予定である。このように、眼球運動や注視行動の全般的傾向のみならず、さらに詳

細な分析を継続することで、MCI 群や早期 AD 群の総合的な外界探索活動の特徴、系列物品使用行為の障害や特徴について明らかにすることが出来るものと考えている。

<引用文献>

- 1) Giovannetti T, Bettcher BM, Brennan L, Libron DJ, Kessler RK, Dweck K. Coffee with jelly or unbuttered toast: commissions and omissions are dissociable aspects of everyday action impairment in Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2008 Mar;22(2):235-45. PubMed PMID: 18331166. Epub 2008/03/12. eng.
- 2) De Renzi E, Lucchelli F. Ideational apraxia. *Brain*. 1988 Oct;111(5):1173-85. PubMed PMID: 3179688. eng.
- 3) Gilbert SJ, Burgess PW. Executive function. *Curr Biol*. 2008 Feb;18(3):R110-R4. PubMed PMID: ISI:000253233800011. English.
- 4) Schwartz MF, Segal M, Veramonti T, Ferraro M, Buxbaum LJ. The Naturalistic Action Test: A standardised assessment for everyday action impairment. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2002 Aug;12(4):311-39. PubMed PMID: ISI:000177391100002.
- 5) Schwartz MF. The cognitive neuropsychology of everyday action and planning. *Cognitive Neuropsychology*. 2006;23(1):202-21. PubMed PMID: ISI:000236348000010.
- 6) Seligman SC, Giovannetti T. The Potential Utility of Eye Movements in the Detection and Characterization of Everyday Functional Difficulties in Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychol Rev*. 2015 Apr 8:8. PubMed PMID: 25851239. Epub 2015/04/09 06:00. Eng.
- 7) Leggio MG, Tedesco AM, Chiricozzi FR, Clausi S, Orsini A, Molinari M. Cognitive sequencing impairment in patients with focal or atrophic cerebellar damage. *Brain*. 2008 May;131(Pt 5):1332-43. PubMed PMID: 18334535. Epub 2008/03/13. eng.
- 8) Iachini I, Iavarone A, Senese VP, Ruotolo F, Ruggiero G. Visuospatial memory in healthy elderly, AD and MCI: a review. *Current aging science*. 2009 Mar;2(1):43-59. PubMed PMID:

20021398. Epub 2009/12/22. eng.
- 9) Libon DJ, Xie SX, Eppig J, Wicas G, Lamar M, Lippa C, et al. The heterogeneity of mild cognitive impairment: a neuropsychological analysis. J Int Neuropsychol Soc. 2010 Jan;16(1):84-93. PubMed PMID: 19887015. Epub 2009/11/06. eng.
- 10) Fujimori M, Imamura T, Hirono N, Ishii K, Sasaki M, Mori E. Disturbances of spatial vision and object vision correlate differently with regional cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. Neuropsychologia. 2000;38(10):1356-61. PubMed PMID: 10869578. Epub 2000/06/28. eng.
- 11) Lhermitte F. 'Utilization behaviour' and its relation to lesions of the frontal lobes. Brain. 1983 1983 Jun;106 (Pt 2):237-55. PubMed PMID: 6850269. eng.
- 12) Giovannetti T, Bettcher BM, Brennan L, Libon DJ, Burke M, Duey K, et al. Characterization of everyday functioning in mild cognitive impairment: a direct assessment approach. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;25(4):359-65. PubMed PMID: 18340108. Epub 2008/03/15. eng.

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計2件)

小田桐 匡, 上田 敬太, 村井 俊哉, 大東 祥孝, 船橋 新太郎, 系列物品使用障害と注視行動分析: 第9回日本神経心理学会優秀論文賞を受賞して, 神経心理学, 査読無, 30巻, 2014, 3-10

小田桐 匡, 上田 敬太, 村井 俊哉, 大東 祥孝, 船橋 新太郎, 系列物品使用障害のメカニズムの探求-注視行動分析による検討から-, 神経心理学, 査読有, 28巻, 2012, 49-65

[学会発表](計2件)

Eye-movement tracking can reveal implicit and subtle changes in the IADLs of patients with mild cognitive decline, International convention of psychological science 2015,03,12-14, Amsterdam, Netherland

Investigation of the underpinning mechanisms of sequential object use disorder using eye-tracking, International neuropsychological

society 2014,07,09-11, mid-year meeting, Jersalem,Israel

6. 研究組織

(1)研究代表者

小田桐 匡 (ODAGIRI, Masashi)
京都橘大学・健康科学部・助教
研究者番号: 30388904

(2)研究分担者

上田 敬太 (UEDA, Keita)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号: 60573079

(3)連携研究者

村井 俊哉 (MURAI, Toshiya)
京都大学・医学研究科・教授
研究者番号: 30335286_