

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：22701

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2021

課題番号：17K18709

研究課題名(和文)モーフィング課題を用いたLewy小体型認知症の病態解明

研究課題名(英文)Clarifying the pathology of Dementia with Lewy Bodies using Morphing Task

研究代表者

岡本 光生 (OKAMOTO, Mitsuo)

横浜市立大学・医学研究科・共同研究員

研究者番号：10784168

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：Lewy小体型認知症(DLB)の幻視のメカニズムと表情認知の神経基盤を解明するため、モーフィングという映像作成技術を用いた新しい心理検査を開発した。DLBやパーキンソン病、アルツハイマー型認知症の患者に開発した課題を実施し、得られた結果から顔への見えやすさと判断の曖昧さを連続変数のパラメータとして算出した。結果では、DLBでは他疾患に比べて提示された画像を顔と判断しやすく、また判断が曖昧な傾向が認められた。症例数不足のため、得られたパラメータを脳機能画像と組み合わせて解析することはできなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳機能画像で得られるパラメータは連続変数だが、既存の神経心理検査で得られる結果の多くは離散変数であり、組み合わせて解析することが困難であった。本研究では新しい心理検査を開発することで、顔認知の偏向性と判断の曖昧さについて連続変数のパラメータを得ることができた。今後既存の神経心理検査や脳機能画像と組み合わせてより精密な解析が行える可能性が示された。また本課題がDLBの診断や鑑別に有用である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：To investigate neural basis of visual hallucinations and facial recognition of Dementia with Lewy Body (DLB), we developed a new task using imaging technique called "Morphing". We performed the task to patients with DLB, and Parkinson's disease (PD), and Alzheimer's disease (AD), calculated parameters of bias of facial recognition and ambiguity of judgement as a continuous variable. As a results, patients with DLB tended to be more likely to judge visual stimuli as faces and to be more ambiguous than patients with PD and AD. Due to the insufficient number of cases, we could not analyze the parameters in combination with functional brain images.

研究分野：神経内科学

キーワード：Lewy小体型認知症 神経心理検査

1. 研究開始当初の背景

Lewy 小体型認知症(DLB)は進行性の認知機能障害を中心的特徴として、幻視・パーキンソンニズム・認知機能の変動を中核的特徴とする疾患概念である。DLB では「子供が遊んでいる」といったような、人物や動物などの具体的な内容の複雑性幻視を有することが多いのが特徴で^{[1][2][3]}、また幻視を伴う DLB 患者では伴わない患者に比べて視知覚障害が重度とされており^{[4][5][6]}、幻視の発現には視知覚障害が関連することが示唆されていた。DLB 患者ではカーテンが人に見える、壁のシミが虫に見えると行った錯視もみられることがあり、不明瞭あるいは意味のない視覚対象から明瞭で具体的な錯視像が作り出されるという複雑錯視の一つであるパレイドリアとの類似性が指摘されるようになった。DLB のパレイドリアと幻視の間に無意味な視覚情報に意味を見いだすという共通した心理メカニズムが存在するという仮説が実験的に検討され、パレイドリアが DLB と AD の鑑別に有効であることが示された^[7]。このように疾患鑑別および幻視の症状を評価することが可能になったことで今後神経基盤の解明が期待されていた。

また MRI ハードウェアと解析手法の技術的進歩により、DTI を用いた解剖学的神経結合の検討や安静時 fMRI を用いた機能的神経結合の検討は脳機能画像のトピックになっていた。

2. 研究の目的

脳機能画像で得られるパラメータは連続変数だが、既存の神経心理検査で得られる結果の多くは離散変数であり、組み合わせる解析することが統計学的に困難であった。よって本研究では「人物や動物などの幻視を伴いやすい DLB 患者では、別の画像に人の顔を混ぜたものを提示した場合に、パレイドリアと同様の神経基盤により人の顔の要素が少なくてもその画像を人と判別しやすいのではないか」という仮説を立て、モーフィングという映像作成技術を用いて人の顔から別の画像に段階的に変化する画像を被験者に提示して、顔に見えるかどうかを判別させる課題を開発した。顔の要素がどの程度混ざると人の顔と判断されるかについて得られた結果を統計的に解析することで、顔への見えやすさと判別の曖昧さを連続変数のパラメータとして定量化した。

得られたパラメータを既存の心理神経検査と比較することでパラメータの妥当性を評価し、脳機能画像と組み合わせるより精度の高い解析を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

(1)モーフィング課題

Abrosoft FantaMorph 5.0 というモーフィング画像作成ソフトを用いて、人の顔と電車の画像のモーフィング画像を作成した。人の顔写真は The Japanese Female Facial Expression (JAFPE) Database から選別し、電車の画像は著作権フリーの写真を使用した。それぞれの画像はモーフィングしやすいようにガウス差分フィルターをかけてから輪郭を抽出した。作成したモーフィング画像から、顔の成分が 5~95%含まれるものを 5%ごとに抽出して視覚刺激とした(図 1)。

実験では、はじめに顔の割合が 5・10・90・95%含まれるものをテスト刺激として提示し、人の顔と電車を正しく判断できるかどうかを確認した。そして本実験では、顔の割合が 25~75%含まれるものをランダムに提示し、提示された画像が人の顔と電車のどちらに見えるかを強制選択課題として判断させた(図 2)。視覚刺激の提示にはフリーソフトである Psychopy を使用した。

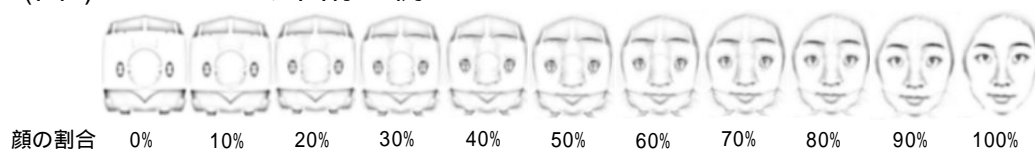
得られた結果を曲線推定が可能な統計ソフトである Graphpad Prism を用いてグラフにプロットし、シグモイド関数である Boltzmann 関数を用いて曲線推定し、Top と Bottom の中間となる x 軸のポイント(X_{50})と曲線の傾き(slope)を算出した。

X_{50} を顔への見えやすさ、slope を判断の曖昧さのパラメータと仮定し(図 3)、MMSE、FAB、ノイズパレイドリアテスト(NPT)、RBDSQ-J と比較する予定だったが症例数不足で行えなかった。

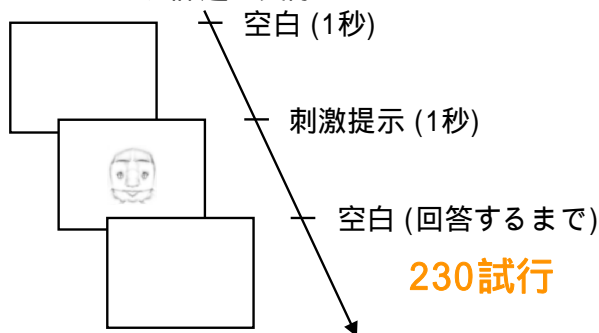
(2)MRI 画像解析による神経基盤の検討

3.0 テスラ MRI による voxel-based morphometry を用いた脳容積定量解析、DTI、安静時 fMRI を用いた脳機能結合解析を行うことで、モーフィング課題で得られた、幻視およびパレイドリアの起こりやすさを反映していると考えられる X_{50} と総合的な視知覚機能を反映すると思われる slope に関連する大脳ネットワークを解明していく予定だったが、症例不足により画像解析は行えなかった。

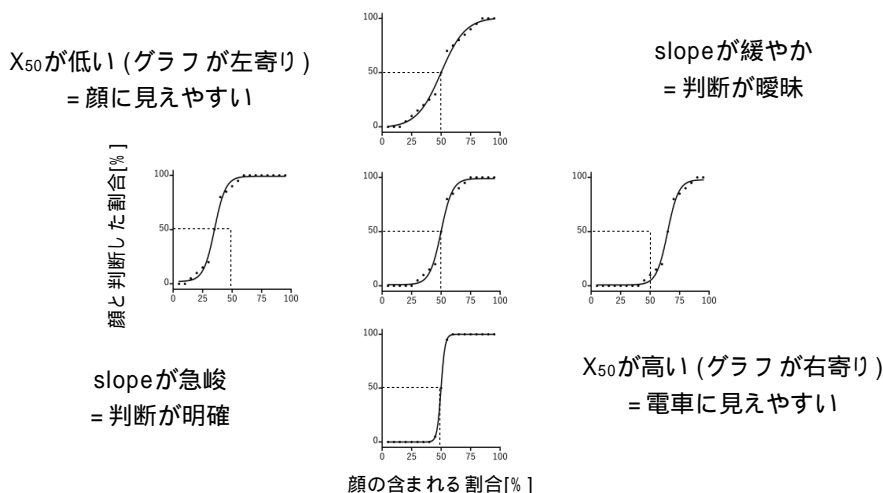
(図1) モーフィング画像の例



(図2) モーフィング課題の実際



(図3) X_{50} と slope に対する仮説



4. 研究成果

(1) モーフィング課題

・対象

臨床診断基準に基づいて診断された、Lewy 小体型認知症 (probable DLB)、パーキンソン病 (probable PD)、アルツハイマー型認知症 (probable AD) の症例をそれぞれ 30 例、年齢・性別・教育歴をあわせた健常者 30 例を目標としたが、想定より課題を遂行できる症例が少なく、また 2020 年度・2021 年度は新型コロナウイルス感染症の感染拡大の影響で被験者の募集ができなかったため、最終的に心理検査を遂行できたのは DLB 7 例、PD 13 例、AD 5 例だった。

・結果

X_{50} は DLB 群が 52.03 ± 9.17 、PD 群が 56.30 ± 5.58 、AD 群が 56.71 ± 5.52 で、DLB 群がほかの 2 群に比べてやや低い傾向が認められたが、有意差は認められなかった。slope は DLB 群が 9.03 ± 7.03 、PD 群が 5.37 ± 1.92 、AD 群が 5.99 ± 1.7 で、DLB 群がほかの 2 群に比べて高い傾向が認められたが、有意差は認められなかった (図 4)。

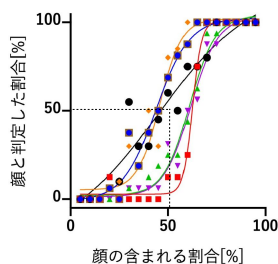
有意差は認められなかったが、他疾患と比較して DLB で X_{50} が低い傾向であったことから X_{50} が DLB の幻視の発現に関連している可能性が考えられた。また slope も DLB で他疾患に比べて高い傾向にあり、DLB での判断の曖昧さが視知覚障害に関連している可能性が考えられた。

・結論

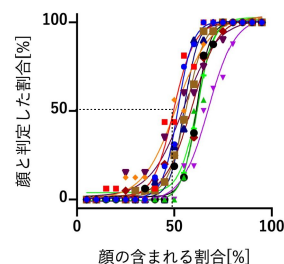
モーフィング課題を用いることで、顔認知の偏向性と判断の曖昧さを定量化することができた。今回は症例数不足で脳機能画像解析を行うことができなかったが、組み合わせることで幻視の発現メカニズムや視知覚機能障害の神経基盤の解明につながる可能性

(図4) モーフィング課題の結果

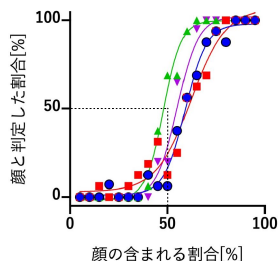
DLB: $X_{50} = 52.03 \pm 9.17$



PD: $X_{50} = 56.30 \pm 5.58$



AD: $X_{50} = 56.71 \pm 5.52$



があると考えられた。

<引用文献>

1. McKeith, et al., Consensus guideline for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop, *Neurology*. 1996 Nov; 47(5): 1113-24.
2. Nagahama, et al., Classification of psychotic symptom in dementia with Lewy bodies, *Am J Geriatr Psychiatry*. 2007 Nov; 15(11): 961-7.
3. Ballard et al., A detailed phenomenological comparison of complex visual hallucinations in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease, *Int Psychogeriatr*. 1997 Dec; 9(4): 381-8.
4. Mori et al., Visuoperceptual impairment in dementia with Lewy bodies, *Arch Neurol*. 2000 Apr; 57(4): 489-93.
5. Cagnin et al., Clinical and cognitive correlates of visual hallucinations in dementia with Lewy bodies, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 May; 84(5): 505-10.
6. Simard et al., Visuospatial impairment in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a process analysis approach, *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 May; 18(5): 387-91.
7. Uchiyama et al., Pareidolias: complex visual illusion in dementia with Lewy bodies, *Brain*. 2012 Aug; 135(Pt 8): 2458-69.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡本光生
2. 発表標題 モーフィング課題を用いた神経変性疾患の視覚認知に関する予備実験
3. 学会等名 第59回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2018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
---------	---------