

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 28 日現在

機関番号：82643

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860415

研究課題名(和文) 視覚からの高次機能評価法の検討

研究課題名(英文) Study of Evaluation Method for Cognitive Function by Using Functional Visual Acuity

## 研究代表者

福井 正樹 (Fukui, Masaki)

独立行政法人国立病院機構(東京医療センター臨床研究センター)・視覚研究部・研究員

研究者番号：30464978

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：ヒトが物を見る時、網膜上で像を結び、視神経で伝達される。その視覚情報が脳の視覚野で情報処理されて認識される(高次機能)。眼球や視神経の疾患への評価・検査は可能だが、高次機能の評価はできていない。そこで実用視力計による高次機能の評価の可能性を考えた。

実用視力計は1分間の連続視力の平均であり、日常の視力を表すと考えられるが、さまざまな要因に影響される。本研究では白内障術後患者の実用視力と、高次機能の評価として認知機能検査であるMini Mental State Examination(MMSE)の関連を調べた。結果、実用視力とMMSEは相関し、高次機能の評価に実用視力が有効な可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：When a human sees things, an image is created on the retina and is transmitted by the optic nerve. The visual information is recognized by processing in the visual cortex of the brain (the cognitive function). Evaluation and inspection of the eye and optic nerve disease is possible, but evaluation of the cognitive function is not possible. We thought of the evaluating the cognitive function by the functional visual acuity (FVA).

FVA is the average of the continuous visual acuity for one minute. It is considered to represent the visual acuity used for daily activities, and it is now known that the FVA is influenced by many factors. In this study, we investigated the association of FVA and the cognitive status test; Mini Mental State Examination (MMSE) in patients after cataract surgery. Our results showed that FVA and MMSE are statistically correlated, and there is a possibility to evaluate the cognitive function using FVA.

研究分野：医学・眼科学

キーワード：実用視力 高次機能 視覚

1. 研究開始当初の背景

ヒトが物を見る時、眼球光学系を光がとおり、網膜上で像を結ぶ。その視覚情報が視神経を通り大脳の視覚野に伝達され、そこで情報処理されて認識される。眼科において眼球や視神経の疾患への評価・検査は日常的に行うが、いわゆる大脳ブロードマンの 17 野の高次機能での処理能力を評価することはできていない。しかし、高齢化社会になった近年、軽度認知症の様に高次機能の低下を客観的に判断する方法がないか求められている。視覚に関する高次機能は臨床的には弱視の様にその発達障害があると視力が低下するように、病態的に視覚高次機能低下が存在することは理解されている。そこで我々は視覚高次機能の評価出来る方法として、実用視力が有用ではないかと考えた。通常眼科で測定する矯正視力は被験者の瞬間的な最大の視力を示しているため、日常での実用的な視力を表せていない<sup>1)</sup>。これは風で例えるなら最大瞬間風速となる。しかし、私たちの日常生活では常に最高矯正視力を活用できているわけではなく、いかに最高矯正視力に近い視力を短時間に出せるか、持続的に発揮できるかは高次機能に関係すると考えられる。高次機能と実用視力の相関が判明すれば、初期認知症患者の判定や近年問題になっている認知症自動車運転手<sup>2)</sup>の運転免許更新の際のスクリーニングなど多くの日常検査に応用が出来ると考えられる。

2. 研究の目的

これまで私たちは実用視力計を用いて日常生活により近い視力測定ができることを示してきた。実用視力計はハードディスク、モニター、ジョイスティックの 3 つの構造により構成されており、被験者はモニターに表示された Landolt 環に応じてジョイスティックを動かし、回答する仕組みになっている。回答が正解の場合には視標マークが小さくなり、不正解または無回答の場合には視標マークが大きくなる。実際の検査では本機種を用いて手動検眼により最高矯正視力を測定し、この視力値をスタート視力として完全矯正下で実用視力の測定を開始する。視標マークが表示される時間(視標表示時間)は 1~5 秒が選択できる。経験的に 2 秒で測定を行っていることが多い<sup>1)</sup>。しかし、その根拠はないため、自動車運転を想定とした視標表示時間を何秒とするかは今回検討を要する。検査結果は表とグラフで表示され、検査時間内の測定視力の平均を実用視力、また検査時間内の最高視力、最低視力の情報が得られる。当初、実用視力は眼表面涙液変化に伴う、矯正視力と日常での実用的な視力に解離があることが示されてきた<sup>3)~8)</sup>が、他の眼疾患でも矯正視力と実用視力が解離することが示され始めている<sup>9)~12)</sup>。実用視力の測定の特徴を考えると、視力・判断力・集中力など運転時に必要な要素が多く入っている。視力が落ちれば当然実用視力も

下がるが、認知症などで判断力や集中力が低下しても実用視力は下がってくる。

3. 研究の方法

軽度認知症の被験者として国立病院機構東京医療センター精神科もしくは慶應義塾大学病院精神神経科で初期アルツハイマー病と診断された患者で本研究に協力してもらえらる患者で矯正視力 1.2 が出ている者を対象に実用視力測定(矯正視力を含む)を行う。国立病院機構東京医療センター眼科で白内障手術を受けた中で矯正視力が 1.2 出ている正常者との比較を行う。判定には実用視力(実用視力測定期間の視力の平均)を用いる。また、これ以外に認知機能の評価として Mini Mental State Examination(MMSE)、既報で実用視力の低下が認められる可能性のあるドライアイ、白内障・後発白内障などのコントラスト感度低下をきたす疾患、眼底疾患の評価としてシルマー試験、涙液層破壊時間(BUT)、角結膜生体染色スコア、コントラスト感度、散瞳下顕微鏡検査、眼底検査、OCT(光干渉断層計)検査、波面センサーおよび PSF アナライザーを行う。

これらが年齢・性別に有意な差がないことを確認したうえで、認知症患者、正常者間での統計的比較を行う。

4. 研究成果

まず、本研究中に被験者のリクルート機関が変わったことにより、認知症患者のリクルートが進まず、白内障術後の認知症を指摘されたことのない正常者での検討になった。そのため、いわゆるコントラスト感度の低下をきたし、実用視力の下がりやすい白内障を除外した白内障術後 1 ヶ月以降で矯正視力 1.2 出た症例を対象に MMSE と実用視力、その他に年齢、視力維持率(VMR)、瞬目回数、高次収差(HOA, 瞳孔径 4mm および 6mm)、シルマー値、涙液層破壊時間、網膜神経線維層厚との関連を回帰分析した。

vs MMSE	p	r2 (adjusted)
Blink	0.000794	0.4851
BUT	0.2691	0.01797
FVA logMAR	0.04529	0.1793
HOA 4mm	0.008419	0.3206
HOA 6mm	0.002524	0.4095
RNFL-T	0.7108	-0.08422
Shirmer	0.2254	0.03353
VMR	0.2368	0.02916
age	0.1736	0.05706
応答時間	0.7958	-0.05792

表 1.MMSE と各項目の線形相関

集まった症例は 16 例 28 眼、うち矯正視力 1.2 であったものを対象とし、14 例 23 眼(72.7±5.3 歳、男性 7 眼、女性 16 眼、右眼

13 眼、左眼 10 眼)を解析した。

認知機能を示す MMSE では 26 2 眼、27 3 眼、28 5 眼、29 5 眼、30 8 眼であった。統計ソフト R により、実用視力、年齢、視力維持率 (VMR)、瞬目回数、高次収差 (HOA、瞳孔径 4mm および 6mm)、シルマー値、涙液層破壊時間、網膜神経線維層厚を回帰分析を行った。結果は瞬目回数、実用視力、高次収差瞳孔径 4mm、6mm が  $p < 0.05$  であり、有意に相関した (表 1)。

これら 4 項目を入れて重回帰分析を行ったところ、いずれの項目も  $p > 0.1$  となり、有意な相関とは言えなくなった。ここで多重共線性の可能性を考え、各項目間での相関を検討した。まず、HOA 4mm と 6mm は瞳孔径の差であるため、相関が強いと考えられ、実際に相関係数 0.8289 と強い相関があった (図 1.)。

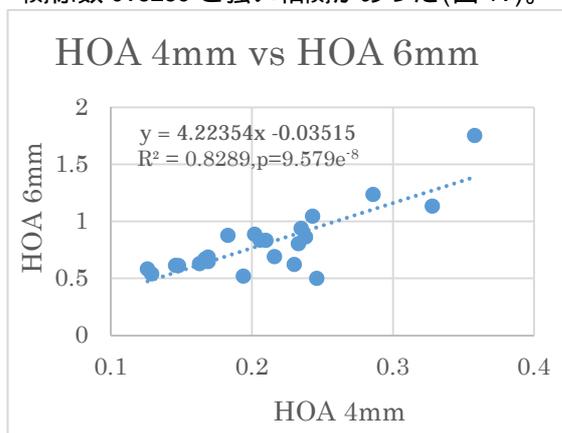


図 1.項目間の相関例 ; HOA 4mm vs 6mm

その他、実用視力と HOA 4mm、6mm、瞬目回数間にも、HOA および瞬目回数間にも相関を認め、これら 4 項目は多重共線性の関係にあり、MMSE と相関すると考えられた。

この結果をふまえると MMSE、実用視力、HOA、瞬目回数の各間に相関があるといえる。HOA が強いと瞬目が多くなるのは臨床的に納得のいくところと思われる。また、HOA が強いと実用視力が低くなるのも臨床的に理解可能である。その他の項目で実用視力と相関のある項目がなかったこと、今回の目的である MMSE が実用視力に相関したことは興味深い結果と言える (図 2)。

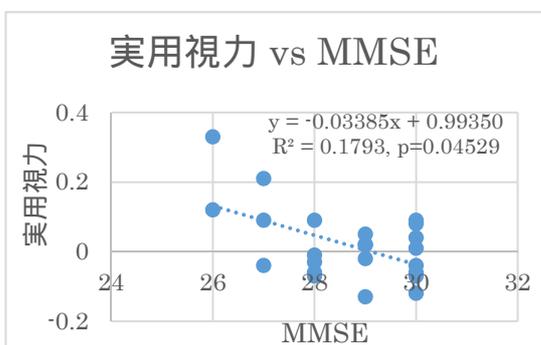


図 2. 実用視力と MMSE の結果

さて、この結果が今後、実際にアルツハイマー病患者でもあてはまるのかという疑問が残る。また、今回の MMSE 低値が実用視力を悪くする原因が視機能にあるのか、あるいは視機能で判断されたあとの運動機能の低下に伴うものかも疑問に残る。今後の課題として引き続き高次機能と視覚の関連性を探求したい。

<引用文献>

- 1) Kaido M, Dogru M, et al. Cornea. 2007;26:S29-35.
- 2) 上村直人, 谷勝良子ら. 老年精神医学雑誌. 2009.04;20(4);421-435
- 3) Eiko Goto, Yukiko Yagi, et al. Am J Ophthalmol. 2002 Feb;133(2):181-6.
- 4) Eiko Goto, Yukiko Yagi, et al. Am J Ophthalmol. 2003 May;135(5):704-5.
- 5) Reiko Ishida, Takahashi Kojima, et al. Am J Ophthalmol. 2005 Feb;139(2):253-8.
- 6) Minako Kaido, Murat Dogru, et al. Am J Ophthalmol. 2006 Dec;142(6):917-22.
- 7) Misaaki Ishioka, Naoko Kato, et al. Acta Ophthalmol. 2009 Aug;87(5):574-5.
- 8) Minako Kaido, Reiko Ishida, et al. Jpn J Ophthalmol. 2011 Sep;55(5):451-9.
- 9) Mari Tanka, Yoji Takano, et al. J Cataract Refract Surg. 2004 Nov;30(11):2311-5.
- 10) Takefumi Yamaguchi, Kazuno Negishi, et al. J Refract Surg. 2009 May;25(5):410-5.
- 11) Tais Hitomi Wakamatsu, Takefumi Yamaguchi, et al. J Cataract Refract Surg. 2011 Feb;37(2):258-64.
- 12) Takefumi Yamaguchi Kazuno Negishi, et al. Curr Opin Ophthalmol. 2011 Jan;22(1):31-6.

#### 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 5 件)

Masaki Fukui, Masakazu Yamada, Yoko Akune, Chika Shigeyasu, Kazuo Tsubota, Fluorophotometric Analysis of the Ocular Surface Glycocalyx in Soft Contact Lens Wearers., Current eye research, 査読有, Vol.41, 2016, pp.9-14, doi: 10.3109/02713683.2014.999948.

Masaki Fukui, Yoko Ogawa, Shigeto Shimmura, Shin Hatou, Yoshiyuki Ichihashi, Saori Yaguchi, Masatoshi Hirayama, Tetsuya Kawakita, Kazuo Tsubota, Possible involvement of epithelial-mesenchymal transition in fibrosis associated with IgG4-related Mikulicz's disease., Mod Rheumatol, 査読有, Vol.25, 2015, pp.737-743, doi:

10.3109/14397595.2014.1002968.

福井正樹、角膜移植後の Phakic IOL、あたらしい眼科、査読無、Vol.32、2015、pp.669-670

<http://www.atagan.jp/article/20150514.htm>

福井正樹、My boom 32、あたらしい眼科、査読無、Vol.31、2014、pp.1355-1356、

<http://www.atagan.jp/article/20140931.htm>

福井正樹、KeraKlear 人工角膜、あたらしい眼科、査読無、Vol.31、2014、pp.219-220、

<http://www.atagan.jp/article/20140212.htm>

〔学会発表〕(計6件)

福井正樹、小川葉子、向井慎、安里輝、鴨居瑞加、坪田一男、眼慢性移植片対宿主病における VAMP8 の発現の検討、角膜カンファレンス、2016/2/19、軽井沢プリンスホテルウエスト(長野)

福井正樹、小川 葉子、レザ ダナ、キム ステラ、ビクター ペレッツ、立松 由佳子、山根 みお、小川 護、西條 裕美子、鴨居 瑞加、坪田 一男、眼慢性移植片対宿主病の国際診断基準の感度と特異度の検討、日本臨床眼科学会、2015/10/25、名古屋国際会議場(愛知)

福井正樹、井手武、市橋慶之、三木恵美子、川北哲也、福本光樹、坪田一男、戸田郁子、再発するアベリノ角膜ジストロフィに対して KeraKlear 人工角膜移植術を行った1例、角膜カンファレンス、2015/2/12、高知市文化プラザかるぼーと(高知)

福井正樹、井手武、市橋慶之、三木恵美子、川北哲也、福本光樹、坪田一男、戸田郁子、当院で経験した人工角膜 KeraKlear 移植の2例、日本臨床眼科学会、2014/10/1、神戸ポートピアホテル・神戸国際展示場(兵庫)

福井正樹、重安千花、阿久根陽子、家久一光、杉田あかね、玉置惣一郎、山田昌和、SCL 装用者のレンズ素材による眼表面ムチンの変化、日本コンタクトレンズ学会、2014/7/1、東京国際フォーラム(東京)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

福井 正樹 (FUKUI, Masaki)

国立病院機構東京医療センター・感覚器セ

ンター 研究員

研究者番号：30464978