

眼球運動を用いたアルツハイマー型痴呆診断システムの開発

川上 裕子・史 学 敏・郭 怡・福 島 省吾・村上 宗司
川瀬 康裕・福本 一朗

眼球運動を用いたアルツハイマー型痴呆診断システムの開発

川上 裕子*・史 学 敏*・郭 怡*・福島省吾**・村上宗司**
川瀬 康裕***・福本一朗*

Development of the diagnostic system of Alzheimer-type dementia using eye movement

Yuko KAWAKAMI*, Xuemin SHI*, Yi GUO*, Shogo FUKUSHIMA**, Shuji MURAKAMI**, Yasuhiro KAWASE***
Ichiro FUKUMOTO*

Abstract : In the present study, we aimed at developing a simple evaluation system for Alzheimer-type dementia patients using eye movement, which focused on the vision cognitive impairment in Alzheimer-type dementia patients. It has been reported that there are some vision cognitive impairments e.g. smooth-pursuit, stereoscopic vision et al in Alzheimer-type dementia patients. In this study, we investigated horizontal conjugate eye movement between Alzheimer-type dementia patients and healthy elderly people and examined parameters with which Alzheimer-type dementia patients is discriminated from healthy elderly people. Horizontal conjugate eye movement was induced by a target which carries out horizontal movement. The set-up parameters are the latency, the ratio of velocity of smooth-pursuit, the average amplitude of saccades and the total amplitude of saccades. As a result, among the 2 groups, significant difference was acquired according to the average amplitude of saccades and the total amplitude of saccades ($P<0.01$). Therefore, it is suggested that the evaluation system using eye movement is useful for the distinction of Alzheimer-type dementia patients and healthy elderly people.

Key words : Alzheimer-type dementia, Smooth-pursuit movement, Saccadic eye movement

1.はじめに

アルツハイマー型痴呆は慢性進行性の神経変性疾患であり、記憶力障害を中心とする臨床症状と病理学的变化（老人斑、神経原纖維変化および神経細胞死）によって特徴付けられる。アルツハイマー型痴呆の進行に伴って、記憶力障害以外に言語機能や視空間認知機能などの認知機能障害も明らかとなってくる。早期発見であれば薬物療法やリハビリによる回復の見込みがあるが、死んだ神経細胞はもとへは戻らず、症状が進むと機能修復にも限度があるため回復はほとんど不可能となってくる^{[1][2][3]}。そのため早期治療を開始するうえで、早期診断に重要性が置かれている。臨床診断基準として記憶、思考、判断、推理、認知などの評価を取り入れたスクリーニングテストが考案されてきた。しかし、アルツハイマー型痴呆の初期段階における認知機能障害はきわめて軽微であり、これらの基準にしたがった早期診断には限界があり、早期発見を可能にするような客観性の高い診断方法の開発が望まれ

ている。

本研究は、アルツハイマー型痴呆患者における視空間認知機能の低下に着目し、眼球運動を用いたアルツハイマー型痴呆の診断評価システムの開発を目指すものである。眼球運動は単に視線を移動させるだけではなく、視覚を成立させる基礎であり、人間が外界を認識し行動を変容させる要因となっている^[4]。加齢による変化として、内眼筋による視力・遠近調節能力だけでなく外眼筋による眼球運動能力の低下が知られている^[5]。アルツハイマー型痴呆における眼球運動異常の研究はA. Jones (1983年)^[6]によって報告されて以来、連続追従運動能力 (1992, Zaccara)^[7]、立体視能力 (1995, Murakami)^[8]等視覚機能低下に関する報告がされている。私たちはこれらの報告を参考に眼球の滑動性追従運動を誘発する視標を用いて研究を行ってきた。本報においては、眼球の滑動性追従運動を要求される共同性水平眼球運動時のアルツハイマー型痴呆患者 (AD) と健常高齢者 (EC) との比較により、両者の判別に有用なパラメータの検討を行った結果を報告する。

原稿受付：平成14年5月24日

*長岡技術科学大学生物系

**松下電工株式会社

***(医)川瀬神経内科クリニック

平成14年5月11日 第41回日本エム・イー学会大会にて一部口頭発表

2. 実験

2.1 被験者

被験者の詳細については表1に示す。アルツハイマー型痴呆患者は神経内科医が、アルツハイマー型痴呆の診断基準であるNINCDS-ADRDA^[1]に基づいてprobable ADと診断された患者さんを対象とした。健常高齢者は、医師により痴呆でないと診断されている老人施設の入居者を対象とした。全ての被験者は眼に疾患はなく、要請された課題が理解できることを確認した。アルツハイマー型痴呆患者と健常高齢者の年齢に有意差はない。

表1 被験者

	人数 (F/M)	年齢 (year)	HDS-R (point)	MMSE (point)
AD	6 (6/0)	79 ± 3.8	17.0 ± 5.9	22.6 ± 3.3
EC	9 (8/1)	80 ± 6.6	28.2 ± 1.8	28.2 ± 1.9

AD：アルツハイマー型痴呆患者

EC：健常高齢者

HDS-R：改定長谷川式簡易知能評価スケール

MMSE：Folstein 簡易精神機能検査

2.2 計測システム

計測に用いた装置の概要を図1に示す。

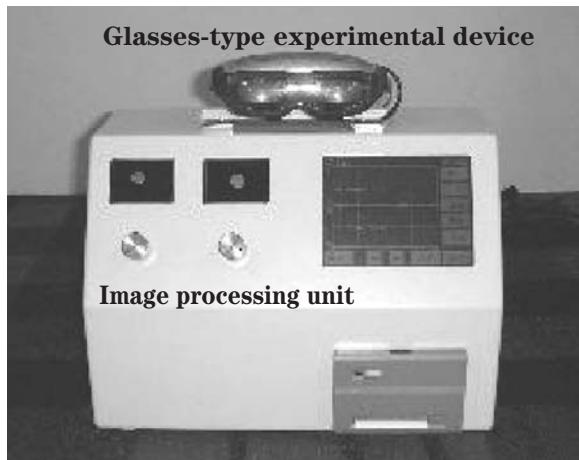


図1 計測装置

計測システムは眼鏡型計測器、画像処理機で構成されている。眼鏡型計測器について画面に、視標の映像が提示される。被験者には、眼鏡型計測器を装着してもらい、画面左右から出てくる視標を眼で追いかけるように指示した。計測システムの各構成要素及び提示視標は以下の通りである。

眼鏡型計測器

眼鏡型計測器は、内蔵されているCCDカメラにより両眼の画像を撮像し、同時に視標を提示することが可能である。被験者の負担を軽減させることを目的とし軽量に設計されている。また、暗所でも撮像できるよう、内部に赤外線発光ダイオードを備えている。

画像処理機

画像処理機では、眼鏡型計測器で得られる両眼の映像から瞳孔径および瞳孔位置をリアルタイムに処理して算出する。瞳孔画像内の瞳孔部分は、閾値を適当な値に設定した二値化処理より抽出可能である。また装置の主画面には操作のタッチパネルがあり、視標と眼球運動の軌跡がリアルタイムに表示される^[9]。サンプリング周波数は60Hz。視標移動開始時をサンプリング開始、視標移動終了時をサンプリング終了とする。

提示視標

視標形状、視標移動、平均視標角速度をそれぞれ次のように設定した。

視標形状：黒色背景上に白字で×印

視標移動：ランダムに左右方向へ水平移動

平均視標角速度：5.7、11.5、17.3、23.2、28.8 deg/sec

各平均視標角速度 × 3回の合計15回を1試行とし、用いるデータは2試行目のものである。また予測運動を避ける目的で、各試行開始時に画面中心に視標を映している。

2.3 解析方法

2.3.1 サッケード運動検出方法

サッケード運動検出方法の概念は図2に示す。まず眼球位置から眼球角速度を算出した。眼球角速度は各視標角速度で設定した閾値と比較し、眼球角速度と設定閾値の交点T₁、T₂を求める。次に眼球角加速度を算出し、T₁より前、T₂より後の眼球角加速度を設定した閾値と比較し、眼球角加速度と設定閾値の交点T_B、T_Eを求める。T_Bをサッケード運動開始、T_Eをサッケード運動終了とし、T_B～T_E間をサッケード運動持続時間とした^[10]。

2.3.2 パラメータ

計測結果の例を図3に示す。グラフは被験者が視標追跡を行う際の眼球運動の様子を表す。まず、視標認識するまで瞳孔中心位置は停滞する。この反応時間を潜時とした。視標追跡開始後、眼球運動には滑動性追従運動とサッケード運動が現れる。滑動性追従運動は、動く視標を中心窓固視に保ちながら追跡する滑らかな

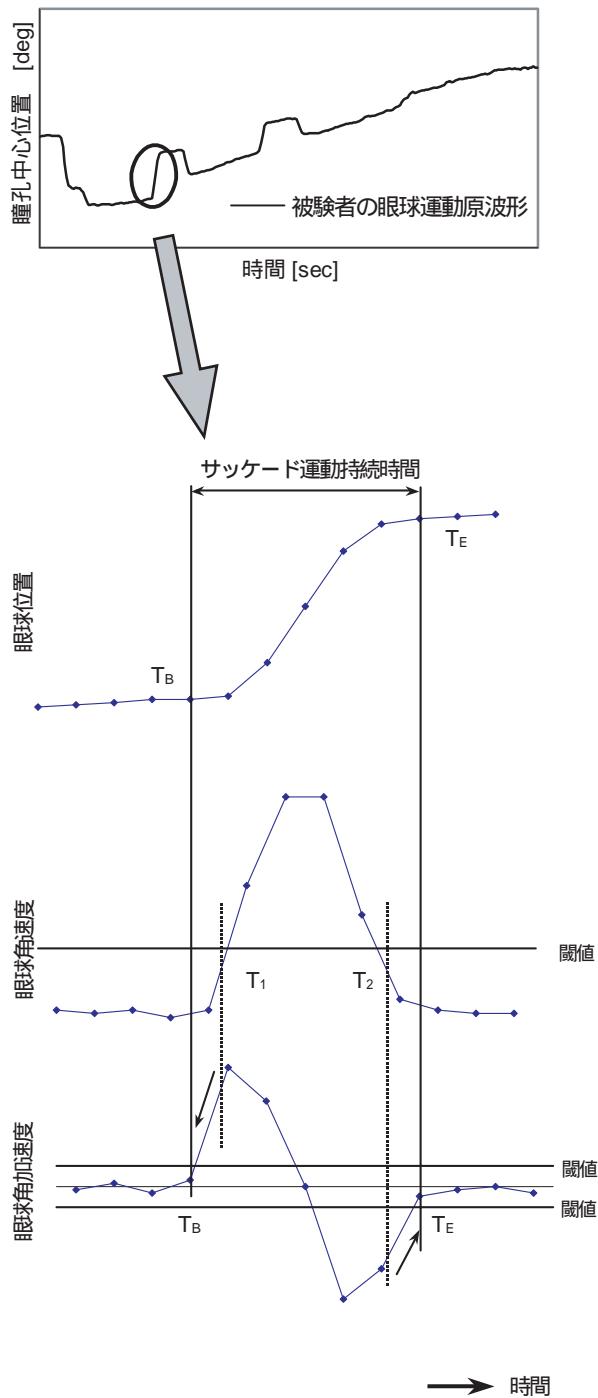


図2 サッケード運動検出方法概念図

共同性眼球運動で、動く視標と等しい角速度を示す。サッケード運動は、視野内にある注視点に対してすばやい動きで中心窓固視を得るための共同性眼球運動である^[9]。

以下のパラメータを設定し解析を行った(図4)

- (1) 潜時 [sec] : 視標認識までの遅れ時間
- (2) 滑動性追従角速度比 [%] :
- (滑動性追従角速度 / 平均視標角速度) × 100
- (3) サッケード運動振幅平均 [deg] :
- 1 サッケード運動当たりの振幅、
サッケード振幅合計 / サッケード運動数
- (4) サッケード運動振幅合計 [deg] :
- 全視標角速度のサッケード運動の振幅合計

全てのパラメータは各視標角速度で算出した。事前解析で、設定視標角速度による各パラメータ値の変化を検討する目的でAUC比較を行った。その結果、全てのパラメータにおいて有意な差は得られなかった。この結果を踏まえ、本報は各視標角速度で得られた値を平均したものを用いた。

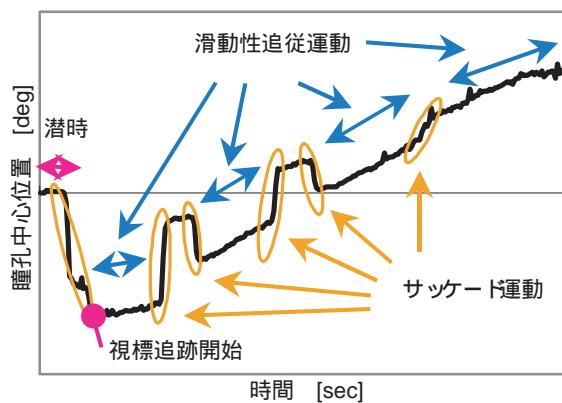


図3 計測結果の例

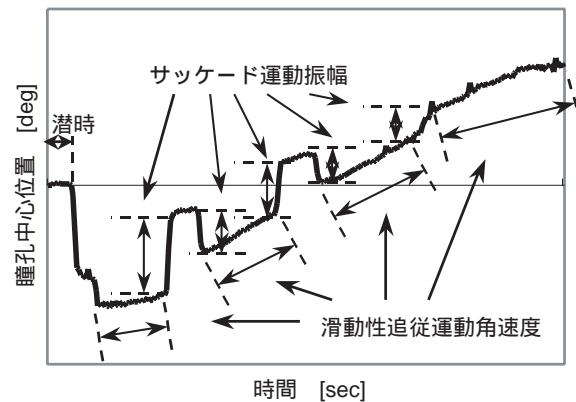


図4 設定パラメータ

アルツハイマー型痴呆患者と健常高齢者との検定にはノンパラメトリック検定（Mann-WhitneyのU検定法）を用いた。全て $P<0.05$ を有意とした。

2.3.3 判別分析

アルツハイマー型痴呆患者と健常高齢者の判別分析にはマハラノビスの距離を用いた。共同性水平眼球運動全体に基づいて判別を行うため、設定した4つのパラメータ全てを用いて判別分析を行った。

3. 結 果

3.1 計測結果

潜時、滑動性追従角速度比ではアルツハイマー型痴呆患者と健常高齢者に有意な差は得られなかった（潜時 [sec] : AD 0.3 ± 0.05 、EC 0.29 ± 0.08 、滑動性追従角速度比 [%] : AD 62.2 ± 16.5 、EC 65.6 ± 15.0 ）。サッ

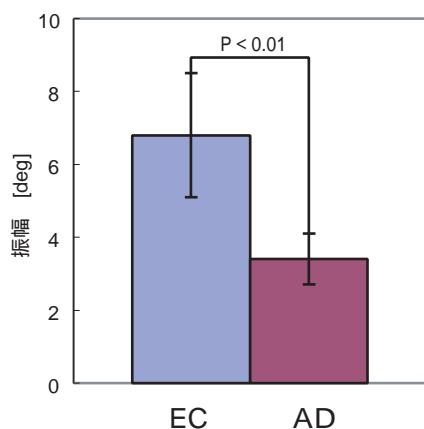


図5 サッケード運動振幅平均

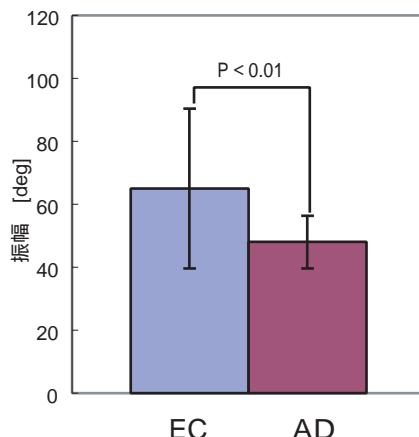


図6 サッケード運動振幅合計

ケード運動振幅平均（図5）とサッケード振幅合計（図6）に有意な差が得られた（サッケード運動振幅平均 [deg] : AD 3.4 ± 0.7 、EC 6.4 ± 1.7 、サッケード運動振幅合計 [deg] : AD 48 ± 8.4 、EC 65 ± 25.4 ）。

表2 判別分析結果

		判別結果		合計	判別率
		AD	EC		
実際の群	AD	6	0	6	80%
	EC	3	6	9	
合計		9	6	15	

3.2 判別分析結果

結果を表2に示す。全体判別率80%と高い判別率が得られた（アルツハイマー型痴呆判別：6 / 6、健常高齢者判別：9 / 6）。

4. 考 察

本研究では、共同性水平眼球運動時のアルツハイマー型痴呆患者と健常高齢者との眼球運動を比較し、両者の判別に有用なパラメータの検討を行った。

サッケード運動振幅、サッケード運動振幅合計においてアルツハイマー型痴呆患者と健常高齢者間に有意な差が得られたことはアルツハイマー型痴呆患者の視空間認知機能の低下が原因と考えられ、サッケード運動に着目したパラメータの有用性が示された。しかし、潜時や滑動性追従角速度比において有意差が得られなかつたことは、サッケード運動以外の眼球運動に着目したパラメータの再検討の必要がある。また、このことを踏まえ今後は、滑動性追従運動に着目したパラメータの検討、今回用いたパラメータとHDS-R、MMSEとの相関を検定し痴呆の重症度評価の検討、装置及び視標条件（画面幅、視標角速度、視標形状）の検討が必要と考えられる。

本報告で設定した全てのパラメータを用いて判別分析を行った。その結果80%の高い判別率が得られたことは、これらがアルツハイマー型痴呆患者と健常高齢者との判別に有用であることが示されたと言える。

5. 結 論

本研究では、アルツハイマー型痴呆患者と健常高齢者の共同性水平眼球運動を比較した。その結果、以下の結論が得られた。

- (1) サッケード運動振幅平均、サッケード運動振幅合計においてアルツハイマー型痴呆患者が健常高齢者に比べ有意に小さい値を得られた ($P < 0.01$)
- (2) 設定した4つのパラメータで高い判別率(80%)が示されこれらの有用性が示唆された。

謝 辞

本研究の遂行に際し、ご協力いただきました川瀬神経内科クリニックの患者さん方に感謝します。また、計測にご協力いただきましたケアハウス西長岡廣川清喜センター長並びに入居者の皆様に感謝いたします。

文 献

- [1] 監修厚生省保険医療局精神保健課 “老人性痴呆疾患診断・治療マニュアル” 信学論, December, 1993.
- [2] 株式会社学習研究社 “最新科学論シリーズ最新脳科学” June, 1997
- [3] 井原康夫 “アルツハイマー病の新しい展開” 株式会社羊土社 May, 1999
- [4] 松永勝也 “瞳孔運動の心理学” ナカニシヤ出版, 1990
- [5] 川人光男 “認知科学4運動” 岩波講座, 1994
- [6] Jones, A., R.p. Friendland, B. Koss, L. Stark and B.A. Thompkins-Ober (1983) Saccadic intrusions in Alzheimer-type dementia. J. Neurol., 229: 189-194
- [7] G. Zaccara, P.F. Gangemi, G.C. Muscas, et al "Smooth-pursuit eye movements: alterations in Alzheimer's disease", Journal of the Neurological Sciences, No.112, pp81-89, 1992
- [8] S. Murakami, M. Fuji, et al "Stereopsis in Alzheimer's disease: Measuring binocular eye movement"
- [9] 村上宗司, 鈴木健之, 中島了司, 史学敏, 郭怡, 内山尚志, 福本一郎, “瞳孔対光反応および眼球運動計測向け軽量型機器開発とそのアルツハイマー型痴呆症検査への応用” 第16回生体・生理工学シンポジウム論文集, pp.17-18.
- [10] Angelo Buizza and Paola Avanzini (1983) Computer analysis of smooth pursuit eye movements. In: R. Groner, C. Menz and D.F. Fisher (Eds.), Eye Movements and Psychological Function: International Views, Lawrence Erlbaum Assoc., London, pp. 7-18
- [11] 大山正, 森孝行, 苅阪良二, 牧野達郎他 “講座 心理学 第4巻 知覚” 財団法人東京大学出版会 April, 1977
- [12] 史学敏, 郭怡, 福島省吾, 内山尚志, 福本一郎 “対フラッシュ光縮瞳反射を用いた新しいアルツハイマー型痴呆簡易検査システム” 医用電子と生体工学 Vol. 39 No.2, pp102-108, 2001
- [13] 郭怡, 内山尚志, 長谷川明弘, 史学敏, 中川弥栄子, 田中政春, 福本一郎: 「晴明穴への電気刺激療法を用いた老人性痴呆リハビリの試み」, 信学技報MBE2000-53-66, Vol.100, No.330, pp23-30, 2000.

[14] Xuemin Shi, Yi Guo, Hisashi Uchiyama and Ichiro Fukumoto: "A Study for a new Diagnostic and Rehabilitation method for Dementia Using miosis by Light-Reflex", APBME2000 (Asia-Pacific Congress on Biomedical Engineering), 2000.

[15] Yi Guo, Hisashi Uchiyama, Akihiro Hasugawa, Xuemin Shi, Yaeiko Nakagawa, Masaharu Tanaka, Ichiro Fukumoto "A study of rehabilitationmethod of senile dementia with electrical stimulation" APBME2000 (Asia-Pacific Congress on Biomedical Engineering), 2000.