



Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士 (医学)
報告番号	甲第1672号
学位記番号	第1189号
氏名	鈴木 鮎子
授与年月日	平成31年3月25日
学位論文の題名	<p>Establishing a New Screening System for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease with Mental Rotation Tasks that Evaluate Visuospatial Function</p> <p>(視空間認知機能を評価する Mental rotation 課題による軽度認知障害、アルツハイマー病の新たなスクリーニング法の確立)</p> <p>Journal of Alzheimer's Disease, vol. 61, no. 4, pp. 1653-1665, 2018</p>
論文審査担当者	主査： 明智 龍男 副査： 道川 誠, 松川 則之

論 文 内 容 の 要 旨

背景：高齢化社会により、アルツハイマー病（Alzheimer's disease : AD）の前駆状態である軽度認知障害（mild cognitive impairment : MCI）の診断の必要性が高まっている。早期より視空間認知機能障害を来すが、従来の視空間認知機能検査において、健常者と MCI 患者を区別する明確な基準は確立していない。

Mental rotation 課題は視空間認知機能を評価する課題である。課題遂行中の眼球運動に関して、AD 患者の固視点は課題の図形から逸脱した部分に多く散在し、動きは乱雑で非統制的である。一方、健常高齢者の固視点は図形上に集中し、動きは統制的であることが報告されている。しかし、定量的評価はされておらず、認知症のスクリーニング検査へ応用できるか検討されていない。

目的：軽度の視空間認知機能障害を検出できるよう、様々な種類の mental rotation 課題を作成した。さらに課題遂行中の眼球運動を定量的に評価し、MCI 患者のスクリーニング検査として有用であるか検討した。

方法：対象は健常高齢群（年齢 75.3 ± 6.8 ）、MCI 群（ 76.5 ± 5.5 ）、AD 群（ 78.2 ± 5.0 ）、各群 15 例である。幾何学図形またはアルファベット文字からなる参照画像と同じ図形（ 0° 課題）、もしくは回転させた図形（ 90° 課題、 180° 課題）を 4 つの選択肢から解答させた。正誤判定、反応時間の計測に加え、視線解析装置により眼球運動を記録し、3 群間で比較検討した。さらに視覚探索戦略を定量的に評価するため、画面を 4 つの領域（参照画像、正答選択肢画像、誤答選択肢画像、空白部分）に分けて固視数を計測し、誤答選択肢画像内の固視数の平均値を正答選択肢画像内の固視数で除することで得られる run count ratio (RC ratio) というパラメーターを導入した。MCI 患者と健常高齢者の鑑別のため、receiver operating characteristics (ROC) 解析により RC ratio のカットオフ値を検討した。

結果：AD 群は健常高齢群と比較して 90° 、 180° 課題で有意に正答率が低く、すべての課題で反応時間が長かった。一方、MCI 群はいずれのパラメーターも他の 2 群と比較して有意な差を認めなかった。RC ratio に関して、 0° 課題は 3 群間で有意な差を認めなかったが、 90° 、 180° 課題は健常高齢群より MCI 群、AD 群で有意に高値であった。さらに、 180° 課題の RC ratio のカットオフ値を 0.47 に設定すると、感度 80%、特異度 80% で MCI 患者と健常高齢者を鑑別することが可能であった。

考察：本研究において、我々の作成した mental rotation 課題を遂行中の眼球運動データから得られる RC ratio により、MCI 患者と健常高齢者を高い感度で鑑別できる点が重要である。RC ratio = 1 とは、単位面積あたりの固視数が正答選択肢領域内と誤答選択肢領域内とで同程度であることを示している。RC ratio が高ければ高い程、注意がより誤答選択肢へ偏っていることを意味し、視覚探索戦略の効率性が低いと判断できる。本研究では、 90° 、 180° 課題の RC ratio において、MCI 群、AD 群は健常高齢群より有意に高値であり、効率性が低いと考えられた。

では、なぜ MCI 群、AD 群は視覚探索戦略の効率性が低下するのか。本課題における脳内の情報処理過程は、①参照画像の知覚、②参照画像の位置、方向の同定、③回転操作、④回転イメージの記憶、⑤回転イメージと 4 つの選択肢画像との比較、⑥解答の選択、⑦口頭での解答の 7 段階に分けられる。RC ratio はこのうち主に第 3~5 段階の処理過程を反映して

おり、MCI 群、AD 群では同段階の機能低下を来していると考えられた。すなわち、MCI 群、AD 群は、回転操作能力の低下、回転イメージの記憶力の低下、有効視野の狭小化を来しているため、視覚探索戦略の効率性が低下すると考えられた。一方、正答率、反応時間は全処理過程を反映する指標であり、MCI 群は他の 2 群と比較して有意な差を認めなかった。これは第 3～5 段階以外の処理過程で差が代償された可能性があり、したがって MCI 患者と健常高齢者の鑑別には、180° 課題の RC ratio が有用な指標と考えられた。

結語：早期より障害される視空間認知機能に注目し、新たな **mental rotation** 課題を作成した。さらに、RC ratio というパラメーターにより視覚探索戦略を定量的に評価し、健常高齢者と MCI 患者で異なることを客観的に示し、両群を高い感度で鑑別できる評価法を確立した。今後、この評価法を実際の診療に活用することが望まれる。

論文審査の結果の要旨

【背景】急速に高齢化が進む我が国において、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) を始めとする認知症対策が早急に解決されるべく社会問題の一つである。これまでにアミロイド病理が存在するものの認知機能が保たれる一群の存在が明らかにされた (認知予備能)。また、脳血管障害対策、知的活動の維持、有酸素運動などにより認知機能が維持される可能性が疫学的に明らかになった。これらのことから、軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) の診断と早期介入の必要性が高まっている。AD 患者では早期より視空間認知機能障害が示されているが、従来の視空間認知機能検査において、健常者と MCI 患者を区別する明確な基準は確立していない。

一方、Mental rotation は視空間認知機能を評価する課題である。課題遂行中の眼球運動に関して、AD 患者の固視点は課題の図形から逸脱した部分に多く散在し、動きは乱雑で非統制的であることが報告された。しかし、定量的評価はされておらず、認知症のスクリーニングにおける Mental rotation 課題の有用性についても検討されていない。

【目的】軽度の視空間認知機能障害を検出に有効な mental rotation 課題を作成する。さらに課題遂行中の眼球運動を定量的評価し、MCI 患者スクリーニング検査としての有用性について検証する。

【方法】対象は健常高齢者 (年齢 75.3 ± 6.8)、健忘型 MCI 患者 (76.5 ± 5.5)、AD 患者 (78.2 ± 5.0)、各群 15 例である。幾何学図形またはアルファベット文字からなる参照画像と同じ図形 (0° 課題)、もしくは回転させた図形 (90° 課題、 180° 課題) を 4 つの選択肢から解答させた。正誤判定、反応時間の計測に加え、視線解析装置により眼球運動を記録し、3 群間で比較検討した。さらに視覚探索戦略を定量的に評価するため、画面を 4 つの領域 (参照画像、正答選択肢画像、誤答選択肢画像、空白部分) に分けて固視数を計測し、誤答選択肢画像内の固視数を正答選択肢画像内の固視数で除することで得られる run count ratio (RC ratio) をパラメーターとして導入した。MCI 患者と健常高齢者の鑑別のため、receiver operating characteristics (ROC) 解析により RC ratio のカットオフ値を検討した。

【結果】AD 患者は健常高齢者と比較して 90° 、 180° 課題で有意に正答率が低く、すべての課題で反応時間が長かった。一方、MCI 患者はいずれのパラメーターも他の 2 群と比較して有意な差を認めなかった。 0° 課題の RC ratio は全被験者で 1 未満であり、3 群間で有意な差を認めなかった。健常高齢者の RC ratio は、いずれの課題も有意な差を認めなかった。一方、MCI 患者、AD 患者の 90° 、 180° 課題の RC ratio は、 0° 課題の RC ratio より有意に高値であった。さらに、 180° 課題の RC ratio のカットオフ値を 0.47 に設定すると、感度 80%、特異度 80% で MCI 患者と健常高齢者を鑑別することが可能であった。

【考察】今回の結果から、MCI 患者と健常高齢者の鑑別には、 180° 課題の RC ratio が有用な指標であった。RC ratio = 1 とは、単位面積あたりの固視数が正答選択肢領域内と誤答選択肢領域内とで同程度であることを示し、RC ratio が高ければ高い程、注意がより誤答選択肢へ偏っていることを意味する。本課題解決は①参照画像の知覚、②参照画像の位置、方向の同定、③回転操作、④回転イメージの記憶、⑤回転イメージと 4 つの選択肢画像との比較、⑥解答の選択、⑦口頭での解答の 7 段階に分けられる。RC ratio はこのうち主に第 3~5 段階の脳内処理過程を反映し、MCI 患者、AD 患者では同段階の機能低下が存在することが推測された。

【審査結果】申請者による約 20 分のプレゼンテーションの後に、まず主査の明智教授より実臨床における MCI 診断方法、今回視空間認知に焦点を当てた理由、Mental Rotation 課題を用いた理由、RC ratio を解析に利用した理由など研究デザイン・結果の意味付けなど 9 項目の質問、第一副査の道川教授よりアルツハイマー病病理を基盤とする MCI の診断基準、今回用いた mental rotation 障害の責任病巣、視空間以外の感覚機能と認知機能との関連性など 10 項目の質問、最後に第二副査の松川から実臨床における症候学による認知症診断、臨床レベルにおける背景病理診断の現状、本研究の今後の展開など 3 項目を質問した。いずれの質問に対しても、明確な回答が得られ、本研究内容およびアルツハイマー病を中心とした認知症診療・研究について十分理解しているものと考えられた。本研究は、視空間認知機能に焦点をあて、今後の臨床応用が期待される新たな客観的診断法を開発したものであり、臨床的に重要な研究と考えられる。よって、本申請者は博士 (医学) の学位授与に値すると判定した。

論文審査担当者 主査 明智 龍男

副査 道川 誠 松川 則之