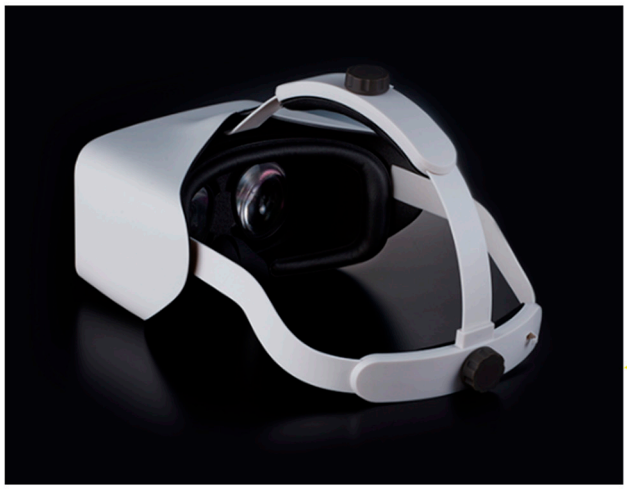
208　視点反応速度を用いた認知機能の客観的評価法の開発	三宅　正裕

【目的】視線分析型自動視野計は、視野障害のある部位とない部位で、出現した視標に反応するまでの時間が異なることを応用した視野障害評価機器である。我々は、京都大学附属ゲノム医学センターが主導する大規模ゲノムコホートであるながはまスタディにおいて本機器を使用する中で、平均的な視点反応速度に個人差があることを発見した。本研究では、我々の開発した機器で計測される視点反応速度を新たなバイオマーカーとして活用し、客観的なデータから認知機能障害を予測するアルゴリズムを構築することで、認知機能を短時間で簡便にかつ客観的に評価できるようになることを目的とする。

【方法】ながはまスタディで取得された本機器のデータのうち、最も単純化された指標である平均視点反応速度を用いて MoCA-J のスコアを予測するモデルの構築を行った。全データをランダムに 4 : 1 で学習データとテストデータに分割し、学習データセットで構築したモデルをテストデータセットで検証するという作業を 100 回試行し、それぞれの評価指標の平均値を最終的な評価指標として採用した。モデルは線形回帰とランダムフォレストを検討した。評価指標として平均絶対誤差（mean absolute error : MSE）と相関係数を用いた。解析には統計ソフト R（ver 4）を用いた。

【結果】ランダムフォレストよりも線形回帰による予測モデルの予測精度が上回った。線形回帰による予測モデルでは、prior knowledge に基づく予測モデルで、平均絶対誤差は 2.36（95％信頼区間 2.16～2.56）、相関係数は 0.43（95％信頼区間 0.35～0.52）であった。ステップワイズ法によって変数選択を行った場合の予測モデルでは、平均絶対誤差は 2.36（95％信頼区間 2.16～2.56）、相関係数は 0.43（95％信頼区間 0.33～0.53）であった。最も単純な指標で一定の予測精度が得られているため、今後使用するパラメータを精緻化することで更なる精度向上が期待される。

FINDEX 社と共同開発した視線分析型自動視野計





208. 視点反応速度を用いた認知機能の客観的評価法の開発

三宅　正裕

京都大学 医学部附属病院 眼科

Key words：視線分析型自動視野計，視点反応速度，認知機能

緒　言

視覚と認知機能との関連はかねてより指摘されてきた［1〜5］。例えば、視力が著しく低下した状態において、しばしばそこにあるはずのない人や動物の幻覚が見えることが知られており、シャルル・ボネ症候群と呼ばれている。また、白内障手術を実施して視力が回復するに伴って認知症が改善したという報告も多数存在する。このように、視機能は認知機能の重要なマーカーとなる可能性を秘めている。しかし、通常の視力検査などの視機能検査では、その精度の問題から認知機能の微妙な変化を反映すことが難しく、認知機能の厳密な評価には向かない。そこで我々は、我々が開発している視線分析型自動視野計による精密な視機能評価によって認知機能障害を検出する手法を考案した。

視野検査は、ゴールドマン視野計に代表される動的視野検査と、ハンフリー自動視野計に代表される静的視野検査に大別されるが、我々の開発した視線分析型自動視野計は、視野障害のある部位とない部位で、出現した視標に反応するまでの時間が異なることを応用した、新たな機序による自動視野計である。我々は、京都大学附属ゲノム医学センターが主導する大規模ゲノムコホートであるながはまスタディにおいて本機器による測定を実施する中で、視野障害が認められない症例であっても平均的な視点反応速度に個人差があることを発見した。そこで、ながはまスタディで得られたデータを用いて認知機能と視点反応速度の相関について予備的な検討を行ったところ、標準的な認知機能検査であるMMSE、及び、軽度認知障害（MCI）を鋭敏に検出するMoCA-Jのいずれのスコアも視点反応速度と有意な相関を認めることを発見した。

認知機能障害のスクリーニング検査として現在一般に用いられているのは、上述のMMSEやMoCA-J等の点数式の検査である。しかしこれらはいずれも検査に10〜15分を要する上、主観的検査であり、更に、検査自体がやや煩雑で検査結果が検者にも依存するといった制限がある。認知機能障害の中でも、認知症の前駆病変と考えられているMCIは治療によって認知症への進行を防ぐことができると考えられており、早期発見が重要と考えられているが、このような問題のため、現状では広くスクリーニングすることが難しい。我々は、我々の開発した機器で計測される視点反応速度を新たなバイオマーカーとして活用し、客観的なデータから認知機能障害を予測するアルゴリズムを構築することで、認知機能を短時間で簡便にかつ客観的に評価できるようになることを目的として、機器の改良、データ取得、更には認知機能予測アルゴリズムの構築を行った。

方　法

1. ながはまスタディでのデータ取得及び整理

ながはまスタディは、京都大学と滋賀県長浜市が協力して2008年から実施している地域住民コホートで、約10,000人を追跡している。2018年からは第3期調査が実施されており、2020年も調査を行う予定で調整を進めた。

また、これまでにながはまスタディで取得したデータの整理を行った。計測した時期等によって測定条件やアルゴリズムが異なるため、全てのデータを同等に使用することは出来ない。従って、全てのデータで共通して使用可能な指標として、各人に対して平均視点反応速度（視標が提示されてから当該視標を認識して眼球が当該方向へ移動し始めるまでの時間（ms））を算出した。

2. 視線分析型自動視野計の改良

京都大学医学部附属病院において、ハンフリー自動視野計による視野検査を実施する患者から同意を得て、本機器による測定を実施した。この際のデータを基にして視線分析型自動視野計のアルゴリズムの改良を行ったほか、ハードウェアのアップデートも行った。

3. 認知機能予測アルゴリズムの構築

データの整理が完了した人のデータを用いて、軽微な認知機能異常を検出するのに向いた MoCA-J のスコアを予測するモデルの構築を行った。これに当たっては、全データをランダムに 4：1 で学習データとテストデータに分割し、学習データセットで構築したモデルをテストデータセットで検証するという作業を 100 回試行し、それぞれの評価指標の平均値を最終的な評価指標として採用した。モデルは線形回帰とランダムフォレストを検討した。評価指標として平均絶対誤差（mean absolute error：MSE）と相関係数を用いた。解析には統計ソフト R（ver 4）を用いた。

1）線形回帰による予測モデル

まず、prior knowledge に基づいて、平均視点反応速度（ms）、平均視点反応速度の二乗項（ms^2）、教育歴（年）、年齢（歳）、年齢の二乗項（$歳^2$）を変数として選択した。次に、平均視点反応速度、教育歴、性別、視点反応速度の標準偏差、視点反応速度の 25 パーセンタイル値、視点反応速度の 75 パーセンタイル値を変数として投入し、赤池情報量規準に基づくステップワイズ法で変数選択を行った。

2）ランダムフォレストによる予測モデル

Prior knowledge に基づいて、平均視点反応速度（ms）、平均視点反応速度の二乗項（ms^2）、教育歴（年）、年齢（歳）、年齢の二乗項（$歳^2$）を変数として選択した。R package として randomForest を用いた。決定木の数は 200、500、1,000 で検討した。

結　果

1. ながはまスタディでのデータ取得及び整理

ながはまスタディの 2020 年調査についても鋭意調整を進めており、データ取得可能な準備を整えていたが、コロナウイルスのパンデミックのために最終的に 2020 年はながはまスタディの調査自体が中止となったため、ながはまコホートでの新たなデータ取得は出来ていない。

これまでデータ取得された 4,449 人のうち、2,555 人のデータ整理を行った。

2. 視線分析型自動視野計の改良

ハードウェアの開発に成功した。これまではヘッドマウントディスプレイとしてFOVE社のものを使用していたが、現在は FINDEX 社が自社開発した機器（GAP2）を用いている。これによりアイトラッキングの精度が向上したほか、画像取得のフレームレートの向上によりより微小な眼球の運動を捉えることが可能となった。具体的には以下の表の通りである。

表 1. 従来型のデバイス（Fove 版）と改良型のデバイス（GAP2）のスペックの差

		Fove版	GAP2
ハードウェア	輝度	300asb	10000asb
	アイカメラFPS (アイトラッキングFPS)	120fps(60fps前後)	240fps(70～80fpsに制限)
	重量	0.6kg	0.4kg

輝度を大幅に向上させ、標準的な視野計であるハンフリー自動視野計と同等の輝度を実現した。これによりハンフリー自動視野計と同様の低感度域の評価が可能となった。アイトラッキングも最大 240 fps と向上し、重量は 400 g と軽量化した。比較表には記載していないが、旧来の測定原理を用いたヘッドマウント型自動視野計アイモ®の重量が 1.2 kg であることを考えると非常に軽量であることが分かる。

3. 認知機能予測アルゴリズムの構築

MoCA-J のスコアを予測するモデルの構築において、線形回帰による予測モデルとランダムフォレストによる予測を行った。

1）線形回帰による予測モデル

線形回帰による予測モデルでは、prior knowledge に基づく予測モデルで、平均絶対誤差は 2.36（95%信頼区間 2.16～2.56）、相関係数は 0.43（95%信頼区間 0.35～0.52）であった。ステップワイズ法によって変数選択を行った場合の予測モデルでは、平均絶対誤差は 2.36（95%信頼区間 2.16～2.56）、相関係数は 0.43（95%信頼区間 0.33～0.53）であった。

2）ランダムフォレストによる予測モデル

決定木が 100 の場合、平均絶対誤差は 2.40（95%信頼区間 2.17～2.62）、相関係数は 0.39（95%信頼区間 0.29～0.49）であった。決定木が 200 の場合、平均絶対誤差は 2.39（95%信頼区間 2.19～2.59）、相関係数は 0.41（95%信頼区間 0.31～0.50）であった。決定木が 500 の場合、平均絶対誤差は 2.38（95%信頼区間 2.17～2.59）、相関係数は 0.40（95%信頼区間 0.31～0.50）であった。決定木が 1,000 の場合、平均絶対誤差は 2.35（95%信頼区間 2.13～2.57）、相関係数は 0.41（95%信頼区間 0.31～0.51）であった。

考　察

コロナウイルス感染症パンデミックの猛威に晒され、予定していたコホートでのデータ取得は出来なかった。しかし、本研究期間中にハードウェアのバージョンアップが完了し、小型・軽量化に加えてアイトラッキング精度が大幅に向上した。アイトラッキング精度の向上は、より精緻な眼球運動の評価に繋がり、今後より詳細な解析が可能となることが期待される。特に、固視微動のうちのマイクロサッケードを検出出来るようになれば、認知機能の予測に貢献すると考えられ、引き続き情報収集を行いたい。

既に取得しているデータを整理して、最も単純な指標である平均視点反応速度で認知機能スコアの予測を試みたところ、認知機能のスコアである MoCA-J と相関係数 0.43 と強くはないが良好な相関がみられ、平均絶対誤差 2.36 とまずまずの予測性能が得られた。これはもっとも単純化された指標を用いた場合の数値であるため、今後詳細なアイトラッキングデータを活用してサッケード、ゲイン、視線移動ベクトル、マイクロサッケードなどを組み合わせることで予測性能の向上が強く期待される結果であった。

共同研究者・謝辞

本研究は、株式会社 FINDEX との共同研究である。ながはまスタディグループ及びながはまゼロ次クラブの協力に感謝申し上げます。

文　献

1） Wilcockson TDW, Mardanbegi D, Xia B, Taylor S, Sawyer P, Gellersen HW, Leroi I, Killick R, Crawford TJ. Abnormalities of saccadic eye movements in dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Aging (Albany NY). 2019 Aug 2;11(15):5389-5398. doi: 10.18632/aging.102118. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31375642; PMCID: PMC6710064.

2） Boxer AL, Garbutt S, Seeley WW, Jafari A, Heuer HW, Mirsky J, Hellmuth J, Trojanowski JQ, Huang E, DeArmond S, Neuhaus J, Miller BL. Saccade abnormalities in autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease. Arch Neurol. 2012 Apr;69(4):509-17. doi: 10.1001/archneurol.2011.1021. PMID: 22491196; PMCID: PMC3423186.

3) Fletcher WA, Sharpe JA. Saccadic eye movement dysfunction in Alzheimer's disease. Ann Neurol. 1986 Oct;20(4):464-71. doi: 10.1002/ana.410200405. PMID: 3789662.

4) Yang Q, Wang T, Su N, Liu Y, Xiao S, Kapoula Z. Long latency and high variability in accuracy-speed of prosaccades in Alzheimer's disease at mild to moderate stage. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2011 Jan;1(1):318-29. doi: 10.1159/000333080. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22203824; PMCID: PMC3246280.

5) Pavisic IM, Firth NC, Parsons S, Rego DM, Shakespeare TJ, Yong KXX, Slattery CF, Paterson RW, Foulkes AJM, Macpherson K, Carton AM, Alexander DC, Shawe-Taylor J, Fox NC, Schott JM, Crutch SJ, Primativo S. Eyetracking Metrics in Young Onset Alzheimer's Disease: A Window into Cognitive Visual Functions. Front Neurol. 2017 Aug 7;8:377. doi: 10.3389/fneur.2017.00377. PMID: 28824534; PMCID: PMC5545969.