

視線データの臨床的位置づけの確定と神経発達症臨床への展開

土屋賢治

浜松医科大学 子どものこころの発達研究センター

【研究の背景】

Gazefinder は、視線を通じて子どもの社会的注意を定量する自動視線計測システムである (Fujioka et al., 2020)。Gazefinder を用いて計測・抽出する指標「ヒトの顔への注視」「目への注視」は神経発達症 (NDDs)、特に自閉スペクトラム症 (ASD) との関連が知られているが (Tsuchiya et al., 2021)、これらの指標が NDDs のどのような表現型や発達水準、機能水準と関連しているのか明らかではない。

【目的】

本研究は、Gazefinder によって測定可能な「ヒトの顔への注視」などの社会的注意の指標が、発達臨床においてどのような解釈可能性をもつかを明らかにする。

具体的には、700 名超の 6 歳児に対する Gazefinder を用いた視線の自動計測を行い、得られた視線データと臨床変数との関連を探索する。臨床変数として、NDDs の表現型や発達特性を反映する①ASD 症状、②注意欠如・多動症 (ADHD) 症状、③発達および機能水準の 3 種を利用し、Gazefinder 計測時および Gazefinder 計測から 3 年後の 2 度にわたり計測する。

【方法】

対象者 申請者が 2007 年に設営した既存の研究プラットフォーム、浜松母と子の出生コホート研究 (Takagai et al., 2016) に新生児期から参加し、9 歳まで追跡が継続かつデータのクリーニングが完了した 841 名のうち、6 歳で Gazefinder による計測が完了した 742 名を対象とした。

視線計測 6 歳にて計測した。Gazefinder は報告者が JVC ケンウッド社と共同で開発した自動視線計測装置である (図 1)。被験者を視線計測部の前方 60 cm にすわらせ、モニターに写される動画を 2 分間注視させて、「顔への注視」「ヒトに対する選好的注視」「Biological motion に対する注視」課題に対応した動画提示中の関心領域への視線の滞留時間を自動的に計測した。なお、提示する動画の安全性については十分な検証を完了している (土屋賢治 et al., 2015)。

臨床変数の計測 6 歳において ASD 診断および症状を自閉症診断観察尺度 (ADOS-G) にて計測する。9 歳において ASD 症状を社会性応答尺度第 2 版 (SRS-2) にて計測する。そのスコアは、社会コミュニケーション [SC] 症状と限局した興味及び反復的行動 [RRB] 症状に分けて集計する。6、9 歳において ADHD 症状を ADHD 評価尺度 (ADHD-RS) にて計測する。そのスコアは、不注意 [IA] 症状および多動衝動性 [HY] 症状に分けて集計する。6、9 歳において発達/機能水準をヴァインランド適応行動尺度第 2 版 (VABS-II) にて計測する。そのスコアは、コミュニケーション [COM] 機能、日常生活 [DLS] 機能、社

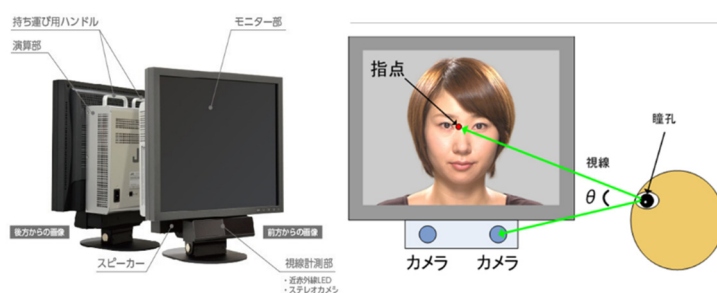


図 1. Gazefinder の構成と原理

会化〔SOC〕機能に分けて集計する。これらの計測は、被験者の保護者を情報提供者として対面で行う。評価者はそれぞれの評価尺度に関するトレーニングを受け、評価者間信頼性を確立している。各尺度の臨床的な意義を比較するために、各尺度の上位約 15 パーセンタイル、約 50 パーセンタイルに閾値を設定し、0 を参照値とする 3 段階の変数として扱う(0, 1, 2)。ただし、平均値を中心に標準化が完了している VABS-II については、上位 15 パーセンタイル、下位 15 パーセンタイルに閾値を設定し、1 を参照値とする 3 段階の変数として扱う。

解析 6、9 歳における 4 種 12 バージョンの動画から計測された視線データ(動画が提示されている時間に対する関心領域への視線の滞留時間の割合であり、0~1 の連続変数)と臨床変数との関連を、多変量解析(多項ロジスティック回帰)により検討する。共変量として、視線および臨床変数に影響を与えることが分かっている「年齢」「性別」「母親の教育歴」をモデルに加えた。以下の多変量解析の結果はいずれも年齢、性別、母親の教育歴を統制したものである。統計ソフトには Stata 18 を使用した。

【結 果】

対象者の特徴 742 名の対象者(視線計測時の平均年齢 6.1±0.1 歳、女性 366 名〔49%〕)のうち、視線を計測できなかった児はいなかったが、データ取得率が 50%を下回る児が 11 名(1%)いた。先行研究ではデータ取得率が 50%であると、臨床診断の予測精度が大幅に低下することが示されていたため(土屋賢治 et al., 2015)、今回の解析ではこの知見に従い解析から除外した。

6 歳の ASD、ADHD 症状との関連(表 1: 矢印) 「顔への注視」課題においては、①静止画面の口領域への注視時間が長いと、ASD 症状のうち RRB 症状と ADHD 症状〔IA、HY〕が重篤であった。②口動画画面の目領域および口領域への注視時間が長いと、ASD 症状のうち RRB 症状が重篤であった。③静止画面全体への注視時間が短いと、ADHD 症状〔IA、HY〕が重篤であった。「ヒトに対する選好的注視」課題においては、①B、C、D、窓画 A、窓画 B 画面全体への注視時間が短いと ASD 症状〔SC、RRB〕が重篤であった。また、D、窓画 A 画面全体への注視時間が短いと、ADHD 症状〔IA、HY〕が重篤であった。②B、C 画面のヒト領域への注視時間が短いと ADHD 症状のうち IA 症状が重篤であった。D 画面のモノ領域への注視時間が長いと、ADHD 症状のうち HY 症状が重篤であった。「Biological motion に対する注視」課題において症状と関連する指標は得られなかった。

6 歳の発達/機能水準との関連(表 1: 矢印) 「顔への注視」課題においては、静止画面および話掛画面の目領域への注視時間が長いと SOC 機能が低い水準にあった。また、話掛画面および口動画画面全体への注視時間が長いと SOC 機能が低い水準にあった。「ヒトに対する選好的注視」課題においては、①窓画 A、窓画 B 画面のヒト領域への注視時間が長いと COM 機能が低い水準に、また B 画面のモノ領域への注視時間が長いと COM 機能が低い水準にあった。②B 画面のモノ領域への注視時間が長いと DLS 機能が低い水準に、また、窓画 B 画面のヒト領域への注視時間が長いと DLS 機能が低い水準にあった。③A、窓画 A、窓画 B 画面のヒト領域への注視時間が長いと SOC 機能が低い水準にあった。「Biological motion に対する注視」課題においては、A 画面における正立像への注視時間が長いと、すべての領域(COM、DLS、SOC)の機能の水準が高く、B 画面における正立像への注視時間が長いと、SOC 機能の水準が高かった。

9 歳の ASD、ADHD 症状との関連および発達/機能水準との関連(表 1: 黄色マーカー) 6 歳の Gazefinder 計測において 6 歳の臨床変数(ASD 症状、ADHD 症状、発達/機能水準)と関連が示された指標(表中の矢印)のいくつかは、その 3 年後に再計測した臨床変数とも一貫した関連を示した。6 歳、9 歳において一貫した関連が示されたのは、①「顔への注視」課題～静止画面の口領域への注視時間と RRB 症状、IA 症状、HY 症状との関連、②「ヒトに対する選好的注視」課題～D 画面全体および窓画 B 画面ヒト領域への注視時間と HY 症状との関連、③「顔への注視」課題～静止画面の目領域への注視時間と SOC 機能との関連、④「ヒトに対する選好的注視」課題～A、B、窓画 A、窓画 B 画面のヒトまたはモノ領域への注視時間と COM、DLS、SOC 機能との関連、⑤「Biological motion に対する注視」課題～A、B 画面の正立像への注視時間と COM、DLS、SOC 機能との関連であった。

上記の結果を表 1 にまとめた。

【考 察】

この探索的研究からえられた知見は次のように整理される。小児(6~9歳)において、1) Gazefinder「顔への注視」課題から得られる指標は、ASD 症状とともに ADHD 症状を反映し、3年後の症状とも関連する。しかし、それ以外の課題から得られる指標は、一貫した関連を示しているとは言いがたい。2) Gazefinder「顔への注視」課題、「ヒトに対する選好的注視」課題、「Biological motion に対する注視」課題から得られる指標の一部は、発達/機能水準をよく反映し、3年後の発達/機能水準とも関連する。

報告者は、昨年6歳の小児において「顔への注視」課題の話掛画面における目領域と口領域に焦点を絞り、ASD 症状との関連を検討した。その結果、目領域への注視時間の長さは ASD 症状の重篤度と関連し、口領域への注視時間の長さは、社会化機能の障害程度と関連することを明らかにした(Mori et al., 2023)。今回の報告では、話掛画面における同一の知見を再現することはできなかったが、静止画面における目領域と口領域の注視時間がそれぞれ症状と発達/機能水準と別個に関連することが明らかになったという意味で、一貫性がある。さらに、先行研究では検討されなかった ADHD 症状との関連が、口領域への注視時間という指標においてみられたことは注目に値する。

近年の神経発達症の理解においては、ASD や ADHD は独立した疾患とは考えられない。それぞれ境界が不鮮明な診断概念であり、結果としてそれぞれのスペクトラムが重なり合うので、診断の確定した ASD 児・者であっても程度の差こそあれ ADHD 症状や行動特性を示すことはむしろ当然とみられている(Lord et al., 2022; Posner, Polanczyk, & Sonuga-Barke, 2020)。これまでの Gazefinder をはじめとする視線計測指標と ASD 診断との関連は、報告者の検討をはじめとしてクリアカットな結果が得られたこともあるが(Fujioka et al., 2020; Tsuchiya et al., 2021)、結果の再現性が十分担保されておらず、臨床応用には至っていない。実際、報告者らが中心となって進めた先行研究は ASD 診断や ASD 症状に焦点を絞らず、ADHD 症状をはじめとするさまざまな行動特性や、発達・機能水準などへの考慮を十分に行わなかった。ここではたまたま、特定の視線計測指標と ASD 症状との関連を見出したわけだが、実際には ASD 症状との関連ではなく、その裏に隠れて計測されていなかった ADHD 症状や、発達遅延、生活機能障害などとの関連を見ていた可能性がある。実際に、今回の報告でも、「顔への注視」課題の静止画面における口領域への注視が ASD 症状と ADHD 症状の双方に関連していた。このような可能性を踏まえて Gazefinder の臨床的位置づけをクリアにする必要がある。

		ASD症状		ADHD症状		発達/機能水準			
		SC	RRB	IA	HY	COM	DLS	SOC	
「顔への注視」課題									
画面	領域								
静止1	全体				↓↓				
	目							↑	
	口		↑↑	↑	↑↑				
静止2	全体			↓↓	↓				
	目								
	口			↑	↑				
話掛	全体							↑↑	
	目							↑	
	口								
口動	全体							↑↑	
	目		↑						
	口		↑						
「ヒトに対する選好的注視」課題									
画面	領域								
A	全体							↑	
	ヒト								
	モノ								
B	全体	↓↓	↓↓						
	ヒト			↓					
	モノ					↑	↑		
C	全体	↓↓	↓		↓				
	ヒト			↓					
	モノ								
D	全体		↓↓		↓↓				
	ヒト								
	モノ				↑				
窓画A	全体	↓↓	↓↓	↓↓	↓				
	ヒト					↑	↑		
	モノ								
窓画B	全体	↓↓	↓↓						
	ヒト				↓	↑↑	↑	↑	
	モノ								
「Biological motionに対する注視」									
画面	領域								
A	全体								
	正立					↑↑	↑↑	↑↑	
	倒立								
B	全体								
	正立							↑↑	
	倒立								
↑	その領域への注視が長いと、対応する症状・機能水準が高く(強く)なる								
↓	その領域への注視が長いと、対応する症状・機能水準が低く(弱く)なる								
↑↑	その領域への注視が長いと、対応する症状・機能水準が高く(強く)なり、用量反応関係がみられる								
↓↓	その領域への注視が長いと、対応する症状・機能水準が低く(弱く)なり、用量反応関係がみられる								
	6歳における注視と、9歳における症状・機能水準との関連がみられる								
	SC: 社会コミュニケーション症状, RRB: 限局された興味と反復行動								
	IA: 不注意症状, HY: 多動衝動性症状, COM: コミュニケーション機能								
	DLS: 日常生活機能, SOC: 社会化機能								

表 1. Gazefinder から得られる視線計測指標と臨床変数(6歳, 9歳)との関連

点を絞らず、ADHD 症状をはじめとするさまざまな行動特性や、発達・機能水準などへの考慮を十分に行わなかった。ここではたまたま、特定の視線計測指標と ASD 症状との関連を見出したわけだが、実際には ASD 症状との関連ではなく、その裏に隠れて計測されていなかった ADHD 症状や、発達遅延、生活機能障害などとの関連を見ていた可能性がある。実際に、今回の報告でも、「顔への注視」課題の静止画面における口領域への注視が ASD 症状と ADHD 症状の双方に関連していた。このような可能性を踏まえて Gazefinder の臨床的位置づけをクリアにする必要がある。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

報告者は、浜松母と子の出生コホート研究を通じて Gazefinder の計測を縦断的に継続している。得られた視線データの一部は、ASD 症状や ADHD 症状、発達水準や機能水準と関連すること、さらに、3 年後の症状や水準とも関連することが示された。現時点では、Gazefinder の臨床応用について社会実装を検討するのは時期尚早であるが、Gazefinder が発達臨床において①症状、②機能を独立に計測しかつ予測する系を提供できるかもしれない。今後の創薬や心理学的介入の効果判定に簡便性および客観性をもたらす道筋を考えることもできるだろう。

【参考・引用文献】

- Fujioka, T., Tsuchiya, K.J., Saito, M., Hirano, Y., Matsuo, M., Kikuchi, M., . . . Kosaka, H. (2020). Developmental changes in attention to social information from childhood to adolescence in autism spectrum disorders: a comparative study. *Molecular Autism* 11:24.
- Lord, C., Charman, T., Havdahl, A., Carbone, P., Anagnostou, E., Boyd, B., . . . McCauley, J.B. (2022). The Lancet Commission on the future of care and clinical research in autism. *Lancet* 399:271-334.
- Mori, T., Tsuchiya, K.J., Harada, T., Nakayasu, C., Okumura, A., Nishimura, T., . . . Endo, M. (2023). Autism symptoms, functional impairments, and gaze fixation measured using an eye-tracker in 6-year-old children. *Frontiers in Psychiatry* 14:1250763.
- Posner, J., Polanczyk, G.V., & Sonuga-Barke, E. (2020). Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 395:450-462.
- Takagai, S., Tsuchiya, K.J., Itoh, H., Kanayama, N., Mori, N., Takei, N., & HBC Study Team. (2016). Cohort profile: Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC Study). *International Journal of Epidemiology* 45:333-342.
- Tsuchiya, K.J., Hakoshima, S., Hara, T., Ninomiya, M., Saito, M., Fujioka, T., . . . Katayama, T. (2021). Diagnosing autism spectrum disorder without expertise: A pilot study of 5- to 17-year-old individuals using gazefinder. *Frontiers in Neurology* 11:603085.
- 土屋賢治、服巻智子、和久田学、新村千江、首藤勝行、大須賀優子、. . . 片山泰一. (2015). Gazefinder (Ka-o-TV) を用いた自閉スペクトラム症の早期診断指標の開発～1 歳 6 カ月乳幼児健診における活用に向けて～. *脳* 21 18:67-77.