

令和 6 年 5 月 31 日

## 審 査 申 請 書

高島市病院事業

人権推進・倫理委員会委員長 様

申 請 者

所 属 高島市民病院 循環器内科

職 名 科長

氏 名 谷 口 晋 

所 属 高島市民病院 精神科・神経科

職 名 医師

氏 名 村 上 慎 吾 

次のとおり、高島市病院事業人権推進・倫理委員会における審査を申請します。

|         |                                                                                      |
|---------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 審 査 対 象 | 視点反応・眼球運動のデジタルフェノタイプと認知機能との<br>関連解析                                                  |
| 課 題 名   | 診療で得られた情報等の利用                                                                        |
| 研究責任者   | 京都大学医学部附属病院 眼科 特定講師 三宅正裕                                                             |
| 分担研究者   | 京都大学医学部附属病院 眼科 教授 辻川明孝<br>脳神経内科 准教授 葛谷聡<br>病院講師 江川斎宏<br>特定助教 上田紗希帆<br>精神科神経科 教授 村井俊哉 |

|     |                                                                                                                                       |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | <p>国際高等学院データ科学イノベーション教育研究センター</p> <p>教授 田村 寛</p>                                                                                      |
| 備 考 | <p>本研究計画は、京都大学大学院医学研究科・医学部および医学部附属病院の「医の倫理審査委員会」の審査を受け、研究機関の長の許可を受けて実施されるものです。</p> <p>研究機関名：京都大学医学部附属病院 眼科</p> <p>研究責任者：特定講師 三宅正裕</p> |

# 視点反応・眼球運動のデジタルフェノタイプと 認知機能との関連解析

2021 年 10 月 第 1 版

# 研究実施計画書

## 1. 研究の名称

視点反応・眼球運動のデジタルフェノタイプと認知機能との関連解析  
Eye movement and cognitive function

## 2. 研究の背景

我々ヒトは外界から得る情報の83%を視覚から得るとされる。視覚には大きく分けて視力と視野の評価軸があり、実際に視覚障害の判定においても視力障害と視野障害は別に評価される。視野障害を引き起こす疾患で主要な疾患には緑内障があり、本邦の失明原因の第1位となっている<sup>1</sup>。

視野の評価には静的視野検査と動的視野検査の2種類の検査が存在し、特に前者のゴールドスタンダードはハンフリー自動視野計による検査で、他にも自動視野計は存在するがそれらは学術論文で使用されることはほとんどない。既存の静的自動視野計はいずれも据え置き型で、高価な医療機器を使用する必要があり、実質的に医療機関以外での実施は不可能である。このような中、我々は、視野欠損部位に提示された視標に対する反応が一瞬遅れる事を利用した新規の視野計測デバイスを開発し<sup>2</sup>、改良した(別添資料:「視線分析型視野型 ゲイズ アナライジングペリメーターGAP」参照)」。このデバイスは、ヘッドマウントディスプレイを用いて、次々に視標を提示すると共に高精度のアイトラッキングで視線の動きを掌握し、視野欠損部位を同定する。5-10分程度で終了し、侵襲もない非常に簡便な検査である。

我々は、健常者日本人を対象として実施しているながはまスタディにおいてこの機器を使用する中で、視野欠損のない人においても視線の動きや反応に大きなばらつきがあることを発見し、中間解析からは、このばらつきは年齢・性別・学歴で補正してもなお認知機能と強い相関を認めることが判明した( $P<0.001$ ) (論文投稿へ向けてデータ解析中)。

## 3. 研究の目的および意義

本研究の目的は、視点反応・眼球運動と、認知症や軽度認知障害(MCI)、認知機能障害との関連を評価する事である。

本研究の結果、視点反応・眼球運動から認知症やMCI、認知機能障害のスクリーニングが短時間で行えるようになれば、眼科受診時や、高齢者の運転免許更新時に視野検査を行う際などに同時にスクリーニングを行うことができ、認知症の早期発見・早期治療に繋がる可能性がある。

## 4. 研究対象者の選定方針

### 1) セッティング

京都大学医学部附属病院の患者のうち、脳神経内科または精神科神経科の外来通院中または入院患者、白内障術後で眼科外来通院中または入院中の患者



## 2) 適格基準

### <認知機能低下患者群>

#### 選択基準:

- ① 京都大学脳神経内科、精神神経科の入院・外来患者のうち認知機能障害が疑われるもの
- ② DSM-5 診断基準(2013)に基づき、脳神経内科または精神科専門医が MCI または軽度認知症の範囲 (FAST 分類 2 から 4 に相当) と診断したもの<sup>3</sup>
- ③ 年齢が 50 歳以上 89 歳以下であること、性別は問わない。
- ④ 研究対象者の視力、精神状態は神経心理検査を受けるのに支障がないこと
- ⑤ 説明に対して本人または同意能力に障害がある場合は代諾者の同意が得られたもの

#### 除外基準:

- ① 認知機能障害が中等度以上 (FAST 分類 5 以上) で眼科検査の指示に従えないもの<sup>3</sup>
- ② 明らかに視機能に異常があるもの
- ③ 閉所恐怖症の疑いがあるもの

### <コントロール群>

#### 選択基準:

- ① 京都大学眼科を受診している白内障術後の患者、京都大学脳神経内科の入院・外来患者のうち担当医の判断で認知機能障害が疑われない患者
- ② 年齢が 50 歳以上 89 歳以下であること、性別は問わない。
- ③ 過去ならびに現在において、本人や情報提供者 (家族や親しい知人) により記憶障害の事実が示されたことがなく、かつ認知機能、日常生活動作全般が保たれていることが質問票 (添付) により確認されていること
- ④ MMSE-J が 28 点以上であること<sup>4</sup>
- ⑤ 精神症状 (うつ、妄想、幻覚など) で病院や医院を受診していないこと
- ⑥ 認知症や認知機能低下の疑いで病院や医院を受診していないこと

#### 除外基準:

- ① 明らかに視機能に異常があるもの
- ② 閉所恐怖症の疑いがあるもの

## 3) 予定研究対象者数及びその設定根拠 (統計学的な根拠によらずに研究対象者数を設定する場合を含む)

本研究は検証的試験ではないため、統計学的根拠ではなく、症例登録可能性に基づいて研究対象者数を設定する。認知機能異常のある症例は 1 週間 2 名 × 5 年間 = 520 名、認知機能異常のない症例も 1 週間 2 名 × 5 年間 = 520 名とする。解析結果に応じて対象症例数を増加させる可能性があり、その際は研究計画の変更申請を行う。

## 5. 研究の方法及び研究の科学的合理性の根拠

### 1) デザイン

本研究は、単群の、侵襲・医行為を伴わない介入研究である。同一患者が通常診療において取得した認知機能検査結果等を用いる。

本研究では研究対象者に対して診断や治療介入を行わないため、医行為を伴わない。従って、臨床研究法第2条に定義される「臨床研究」には該当しない。医学系指針に基づくと、本研究は、侵襲を伴わない介入研究に該当する。

### 2) 方法

本医療機器による視点の連続的な座標の計測を実施し、結果を取得する。加えて、以下3)で示す当該患者のデータを診療録より取得し、解析を行う。

なお、感染防止対策として、機器は使用後にアルコール消毒を行う。

### 3) 観察・検査・調査・報告項目とスケジュール

#### ① 測定項目、測定方法、測定者または測定機関

##### <認知機能低下患者群>

京都大学医学部附属病院において、眼科担当者が本医療機器による5-10分程度の視点の連続的な座標の計測を実施し、結果を取得する。加えて、当該患者が通常診療で取得したデータ(年齢、性別、各認知機能検査(MMSE-J、TMT-J、WMS-Rの論理的記憶、ADAS-Jcogなど)、画像検査結果、脳波検査結果、血液・尿検査結果、身体検査所見、病歴等)および当院医の倫理委員会で将来の研究二次利用を含む承認(※)を得て、当院脳神経内科研究室で測定された髄液アルツハイマー病バイオマーカー(A $\beta$ 、タウ)の結果やMCI-screen(あたまの健康チェック)の結果を診療録より取得し、解析を行う。なお、認知機能検査についてはMMSE-Jを必須とし、各認知機能検査は本医療機器による計測実施日の前後3ヶ月以内に行われた結果を解析に用いる。

(※)

R1725-1 早期アルツハイマー病における髄液バイオマーカーと漢字能力の検討  
C1435-8 Parkinson 病及び Alzheimer 病ディメンジョンを対象とした包括的神経画像研究(通称: PADNI: Parkinson's and Alzheimer's disease Dimensional Neuroimaging Initiative)

##### <コントロール群>

京都大学医学部附属病院において、該当候補患者の質問票<sup>5,6</sup>、MMSE-Jを順次行い、選択基準を満たせば本医療機器による5-10分程度の計測を実施し、結果を取得する。質問票、MMSE-Jの選択基準を満たさない場合はその時点でエントリーから外す。

#### ② 測定スケジュール

同意を取得した後、本医療機器による計測を実施する。

認知機能低下群、コントロール群の認知機能検査、問診票の実施時期は、診断時または以後の受診時の診察時とする。

#### 4) 解析の概要

取得された視点の連続的な座標データから、fixation の時間、回数, saccade の速度、方向、時間等をパラメータ化し、MCI・認知症患者・正常対照の各群間等で、それらのパラメータを比較し、判別モデルを作成する。

- ① 主要評価項目 認知機能と視線の動きとの関連
- ② 主な解析の方法 機械学習

#### 6. 研究期間

##### 1) 研究対象者登録期間

倫理審査承認日から 5 年間

5 年毎に計画見直しも含めた期間延長の申請をする

##### 2) 研究対象者観察期間

当院に通院している間は追跡を行う。

##### 3) 研究実施期間

倫理審査承認日から 5 年間

但し、5 年毎に計画見直しも含めた期間延長の申請をする

#### 7. インフォームド・コンセント(以下、「IC」)を受ける手順

本研究は、新たに試料・情報を取得して研究を実施する研究であり、侵襲を伴わないが介入を行う。別添の説明文書に基づき説明を行い、書面で同意を得た者のみに実施する。同意文書は、求めに応じて控えを研究対象者に交付した上、当該文書をスキャンして電子カルテ内に保管し、それを原本として半永久的に保管する。

研究計画の変更に伴って新たな侵襲が加わる、研究対象者に不利益が及ぶ場合等は改めて IC を受ける。

研究への参加について、研究対象者本人、代諾者(親族またはそれに類する者であって、研究対象者の意思及び利益を最大限に確保できる者。)から文書によるインフォームド・コンセントを得る。ただし、研究対象者本人の同意能力に問題がないと主治医が判断した場合は、代諾者の同意は必須ではない。

#### 8. 個人情報等の取扱い

##### 1) 試料等の匿名化の時期と方法

データを取得後、安全管理措置として匿名化(対応表を作成する)を行う。

##### 2) 対応表の管理方法

対応表は眼科・脳神経内科・精神神経科の研究室のロックのかかるコンピュータで保管する。

##### 3) 匿名加工情報又は非識別加工情報作成の時期と方法

本研究では、非識別加工情報は作成しない。

##### 4) 個人情報を含むデータの取り扱い者の範囲

京都大学内の分担研究者及び協力者

##### 5) 同意撤回後のデータの取り扱いについて

同意撤回後は、当該研究対象者の情報はその後の解析等に用いない。ただし、

同意撤回の意思が表明された時点で既に解析用データが固定されている場合についてはその限りでない。

6) 共同研究において保有または利用する個人情報等の項目と安全管理措置及び留意事項

視点反応・眼球運動に係るデータ、年齢、性別、認知機能、画像検査結果、採血等検査結果、身体検査所見、病歴等について、ファインデックス社にもデータを共有する。これに当たっては、患者 ID 等個人を特定できる情報を全て削除することで匿名化した上で提供する。

9. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益・総合的評価・対策

1) 負担・リスク

計測準備及び計測に要する 10 分強の拘束時間が患者の負担となるが、その他の負担は生じない。また、リスクは想定されない。

2) 利益

研究対象者に直接の利益はない。間接的に、医学の発展に貢献することが出来る。

3) 負担・リスクと利益の総合的評価

研究対象者に利益はないが、負担もほとんどないため、倫理的に許容されると考えられる。

4) 負担・リスクを最小化する対策

可能な限り測定を短時間で済ますことができるようにする。

10. 健康被害に対する補償の有無

本研究は侵襲を伴わないため臨床研究保険などには加入しない。機器を使用する際に擦過傷などが偶発的に生じる可能性は否定できないが、極めて軽微な事象であるため補償は行わず、通常の保険診療を提供することで対応する。

11. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

1) 試料・情報等の保管期間

論文発表後 10 年とする。

2) 試料・情報等の保管方法(漏えい、混交、盗難、紛失等の防止対策)

個人を特定できる情報を全て研究用 ID に置き換えた上で、ロックのかかるコンピュータにより解析する。

3) 研究終了後に廃棄する場合はその処理の方法

データは破棄しない。保管期間が過ぎた後は対応表を破棄する。

4) 他の研究機関に試料・情報を提供する場合及び提供を受ける場合は研究に用いられる試料・情報の提供に関する記録

他機関への情報の提供について、提供日、研究機関の名称、研究責任者の氏名、情報の項目など授受の記録を作成し、本研究で収集した情報同様に保管、管理する。

12. 試料・情報の二次利用および他研究機関への提供の可能性

本研究で収集した試料・情報は、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性がある。二次利用および他研究機関へ提供する際は、新たな

研究計画について倫理審査委員会で承認された後に行う。また、ホームページ上でオプトアウトを行い、研究対象者が拒否できる機会を保障する。

13. 研究機関の長への報告内容及び方法

- ・ 研究の倫理的妥当性や科学的合理性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに安全性情報に関する報告を行う。
- ・ 研究実施の適正性や研究結果の信頼性を損なう事実もしくは情報、または損なうおそれのある情報を得た場合は、速やかに不適合等報告書を提出する。
- ・ 年次報告は介入研究および侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴う観察研究においては毎年必要であるが、それ以外の研究においては1回/3年以上とする。中止・終了報告は適宜行う。
- ・ 侵襲(軽微を除く)を伴う介入研究においては、成果の学会発表や論文をPDFで電子申請システムに添付する。また、成果の最終の公表を報告する。

14. 研究の資金・利益相反

本研究は、日本医療研究開発機構からの公的資金により実施する。

企業等からの資金提供は受けないが、ファインデックス社より視線誘導型自動視野測定プログラムによる測定に際して、機器の無償貸与、無償にて労務提供(検査員の派遣)を受ける場合がある。

『臨床研究の実施にあたり、利益相反については、「京都大学利益相反ポリシー」「京都大学利益相反マネジメント規程」に従い、「京都大学臨床研究利益相反審査委員会」において適切に審査する。

15. 研究に関する情報公開の方法

UMIN への登録を予定する。

16. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究課題ごとの相談窓口

京都大学医学部附属病院 眼科 特定講師 三宅正裕

(Tel) 075-751-3727 (E-mail) miyakem@kuhp.kyoto-u.ac.jp

京都大学の相談窓口

京都大学医学部附属病院 臨床研究相談窓口

(Tel) 075-751-4748 (E-mail) ctsodan@kuhp.kyoto-u.ac.jp

17. 研究対象者等の経済的負担または謝礼

研究対象者に経済的負担は生じない。謝礼も支払わない。

18. 研究対象者に係る研究結果(偶発的所見を含む)の取扱い

本研究で実施する視野測定により通常診療で得られる情報以上の情報が得られることは想定されないため、原則として本研究における検査結果は研究対象者には通知しない。研究対象者が研究の結果より得られた利用可能な最善の予防、診断及び治療が受けられるように努める

## 19. モニタリング・監査

本研究は侵襲(軽微な侵襲を除く)を伴わない介入研究であるため、モニタリング・監査は実施しない。

## 20. 研究の実施体制(研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む)

### 1) 研究責任者の氏名、所属、職位等

京都大学医学部附属病院 眼科 特定講師 三宅正裕

### 2) 共同研究者・研究協力者の氏名、所属、職位

<共同研究者>

京都大学医学部附属病院 眼科 教授 辻川明孝  
 京都大学医学部附属病院 脳神経内科 准教授 葛谷聡  
 京都大学医学部附属病院 脳神経内科 病院講師 江川斎宏  
 京都大学医学部附属病院 脳神経内科 特定助教 上田紗希帆  
 京都大学医学部附属病院 精神科神経科 教授 村井俊哉  
 京都大学医学部附属病院 眼科 大学院生 中野絵梨  
 京都大学医学部附属病院 眼科 大学院生 森 雄貴  
 京都大学医学部附属病院 眼科 教務補佐員 安藤佐和子  
 京都大学医学部附属病院 眼科 派遣職員 友田時江  
 国際高等学院データ科学イノベーション教育研究センター 教授 田村寛  
 株式会社ファインデックス 代表取締役社長 相原輝夫

<役割>

|       |                                      |          |            |                |
|-------|--------------------------------------|----------|------------|----------------|
| 辻川明孝  | 医学研究科 医学専攻 感覚運動系外科学講座 眼科学            | 教授       | 60552900   | 研究分担医師         |
| 葛谷聡   | 医学研究科 医学専攻 脳病態生理学講座 臨床神経学            | 准教授      | 60574562   | 研究分担医師         |
| 江川斎宏  | 医学部附属病院 脳神経内科                        | 助教       | 60768601   | 研究分担医師         |
| 村井俊哉  | 医学研究科 医学専攻 脳病態生理学講座 精神医学             | 教授       | 58806010   | 研究分担医師         |
| 中野絵梨  | 医学研究科 医学専攻                           | 博士課程(四年) | 0660307051 | 統計データ・マネジメント   |
| 森雄貴   | 医学研究科 医学専攻                           | 博士課程(四年) | 0660319741 | 統計データ・マネジメント   |
| 安藤佐和子 | 医学部附属病院 眼科                           | 教務補佐員    | 11443099   | データ・マネジメント CRC |
| 田村寛   | 国際高等学院附属データ科学イノベーション教育研究センター；医学部附属病院 | 教授       | 60556132   | 研究分担医師         |
| 上田紗希帆 | 医学部附属病院 脳神経内科                        | 特定助教     | 56868075   | 研究分担医師         |
| 友田時江  | 医学部附属病院 眼科                           | 派遣職員     | H0210253   | その他(患者誘導その他)   |

相原は機器の提供及び改良を行う

友田は患者誘導や患者同意取得の補助を行う。

<研究協力者>

株式会社ファインデックス 事業戦略室 浦上 悟  
株式会社ファインデックス 事業戦略室 根岸 法人  
株式会社ファインデックス システム開発部 山田 憲誉  
株式会社ファインデックス 佐藤 真美  
株式会社ファインデックス 佐竹 純子  
機器の改良及び本機器による計測を実施する

- 3) 研究協力機関名 連絡先(研究実施の上で第三者機関が介在する場合)  
特になし
- 4) 情報の管理について責任を有する者の氏名・所属・職位  
京都大学医学部附属病院 眼科 特定講師 三宅正裕
- 5) 統計解析担当者、データマネジメント担当者、モニタリング担当者、(必要に応じて  
監査担当者)の氏名、所属、職位等  
統計解析担当者:  
京都大学医学部附属病院 眼科 大学院生 森 雄貴  
京都大学医学部附属病院 眼科 大学院生 中野絵梨  
データマネジメント担当者:  
京都大学医学部附属病院 眼科 大学院生 森 雄貴  
京都大学医学部附属病院 眼科 大学院生 中野絵梨

21. 評価対象の医薬品、医療機器(の概要)

医療機器(クラス1)を用いる。

概要と現時点の添付文書を添付する。

重量 400 グラムのヘッドマウントディスプレイ型の機器で、様々な視標を提示し、その間の目の動きを最大 240fps の精度でアイトラッキングすることができる。

22. 研究実施計画書の変更、及び改訂

2021 年 10 月 第 1 版作成

計画書の変更追加時には医の倫理委員会の審査を受ける。

23. 遵守すべき倫理指針

本研究は「ヘルシンキ宣言」と「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき実施する。

24. 研究成果の帰属

本研究成果は京都大学に帰属する。



## 25. 参考文献

1. Morizane Y, Morimoto N, Fujiwara A, Kawasaki R, Yamashita H, Ogura Y, Shiraga F. Incidence and causes of visual impairment in Japan: the first nation-wide complete enumeration survey of newly certified visually impaired individuals. *Jpn J Ophthalmol*. 2019 Jan;63(1):26-33. doi: 10.1007/s10384-018-0623-4. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30255397.
2. Nobuyuki Takahashi, Shozo Saeki, Minoru Kawahara, Hirohisa Aman, Eri Nakano, Yuki Mori, Masahiro Miyake, Hiroshi Tamura, Akitaka Tsujikawa, Novel scotoma detection method using time required for fixation to the random targets. *medRxiv* 2021.06.03.21258101; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.06.03.21258101>
3. Sclan SG, Reisberg B. Functional assessment staging (FAST) in Alzheimer's disease: reliability, validity, and ordinality. *Int Psychogeriatr*. 1992;4 Suppl 1:55-69. doi: 10.1017/s1041610292001157. PMID: 1504288.
4. 杉下 守弘, 腰塚 洋介, 須藤 慎治, 杉下 和行, 逸見 功, 唐澤 秀治, 猪原 匡史, 朝田 隆, 美原 盤、MMSE-J(精神状態短時間検査-日本版)原法の妥当性と信頼性、2018、認知神経科学 Vol.20、No.2、p91-110
5. Maki Y, Yamaguchi T, Yamaguchi H. Symptoms of Early Dementia-11 Questionnaire (SED-11Q): A Brief Informant-Operated Screening for Dementia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013 Apr 30;3(1):131-42. doi: 10.1159/000350460. PMID: 23687508; PMCID: PMC3656692.
6. Maki Y, Yamaguchi T, Yamaguchi H. Evaluation of Anosognosia in Alzheimer's Disease Using the Symptoms of Early Dementia-11 Questionnaire (SED-11Q). *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2013 Oct 8;3(1):351-9. doi: 10.1159/000355367. PMID: 24403907; PMCID: PMC3884202.

## 添付資料

- 1) 研究対象者登録票 ☐
- 2) 研究対象者への説明文書 ☒
- 3) 同意書 ☒
- 4) 研究の情報公開文書またはその概要 ☐
- 5) 患者自記式調査表 ☒
- 6) 被験治療薬および機器の概要書／添付文書 ☒
- 7) 共同研究機関／委託機関との契約書または覚書 ☐
- 8) 主たる研究者の所属機関における倫理承認 ☐