

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 工藤 洋祐
横浜市立大学 大学院医学研究科 医科学専攻
神経内科学・脳卒中医学

審査員

主査 横浜市立大学大学院医学研究科 眼科学 教授 水木 信久
副査 横浜市立大学附属病院 遺伝子診療科 准教授 宮武 聡子
副査 横浜市立大学大学院医学研究科 脳神経外科学 講師 清水信行

博士の学位論文審査結果の要旨

Bedside video-oculographic evaluation of eye movements in acute supratentorial stroke patients: a potential biomarker for hemispatial neglect

(テント上病変を有する急性期脳卒中患者におけるベッドサイドでのビデオ眼振計による定量的眼球運動評価：潜在的半側空間無視のバイオマーカー)

【序論（背景と目的）】

半側空間無視は、大脳半球病変の反対側の空間情報を知覚して認知したり、反応したり、その方向を向いたりすることの障害と定義される (Heilman et al., 1979) . 半側空間無視は脳卒中患者の機能的予後に大きく影響するため、リハビリテーションの重要なターゲットとなる。しかし、これまで急性期脳卒中患者の半側空間無視は過小評価されてきた (Pijon et al., 2018) .

半側空間無視は、従来 Behavioural inattention test (BIT) (Wilson et al., 2018) に代表される検査バッテリーで評価されてきた。しかしながら、こうした従来の検査バッテリーは煩雑で施行に時間を要するため、急性期脳卒中患者に対してルーティン検査として行うのは困難であった。また、仮にすべて検査ができたとしても、総得点での評価では、軽微で潜在的な半側空間無視を検出できない可能性がある。従って、急性期脳卒中患者の半側空間無視に対する簡便で鋭敏なスクリーニングツールの確立は、患者評価とリハビリにおいて解決すべき重要な課題となっている。

眼球運動は空間認知および注意の転導と強く関連する (Behrmann et al., 2001-2002) ため、その定量的解析は、半側空間無視の有効なスクリーニングツールとなる可能性がある (Walle et al., 2019) . しかしながら、これまで、眼球運動の計測には、頻回のキャリブレーションを要する電気眼振計が用いられていたため、急性期脳卒中患者に実施することは困難であった。近年我々は、より簡便に眼球運動計測が可能なビデオ眼振計を応用して、ベッドサイドで臥床患者に対しても使用可能な眼球運動測定装置を開発した。そこで、本研究では、ビデオ眼振計による眼球運動評価を急性期脳卒中患者の半側空間無視の実用的なバイオマーカーとして確立することを目的とした。

【方法と対象】

テント上に生じた急性期脳卒中患者の眼球運動を計測し、BIT との関連を検討した。対象としての急性期脳卒中患者は、2015 年 6 月～2016 年 9 月に入院した急性期脳卒中患者 843 例 (脳梗塞 : 647 例, 脳出血 : 196 例) のうち、大脳片側病変を有する SCU 入院中の急

性期脳卒中患者で、急性期（発症 14 日以内）中に同意が取得でき、眼球運動検査と臨床的評価を完遂できた 47 例である。脳卒中の既往歴、中等度以上の意識障害や明らかな視野・視力・眼球運動障害がある患者は除外した。測定する眼球運動は saccade と smooth pursuit で、患者に仰臥位のままハーフミラー付き CCD カメラ内蔵 Frenzel 眼鏡を装着し、ビデオ眼振計を用いて記録した。視標はレーザーポインターで天井に投射した。Saccade は latency, peak velocity, amplitude を、smooth pursuit は gain（眼球運動の角速度/視標の角速度）を測定した。脳卒中の重症度として National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) を評価し、半側空間無視の標準的評価としては、BIT 検査を施行した。また、研究にあたっては実施施設である横浜市立脳卒中・神経脊椎センター倫理委員会で承認を得た (No. 141502901) 上で、症例ごとに書面で同意書を取得した。

【結果】

急性期脳卒中 47 例の内訳は、脳出血 15 例、アテローム血栓性脳梗塞 18 例、心原性脳塞栓 7 例、ラクナ梗塞 5 例、その他の脳梗塞 2 例であり、年齢中央値 72 歳、NIHSS 中央値 5 点、右病変 26 例、左病変 21 例であった。

BIT の成績は、総得点で cut-off 値 (131/146 点) 以下となった患者は 47 例中 8 例 (17%) のみであったが、下位項目が 1 つでも cut-off 値以下となった患者は 20 例 (43%) 存在した。BIT 総得点は右病変群で左病変群より低い傾向だが、統計学的には有意な差ではなかった。下位項目においては線分二等分試験のみが右病変群で有意に得点が低かった。

全症例の検討において、健側向き saccade の latency, peak velocity, amplitude, 患側向き smooth pursuit gain はそれぞれ対側に比して障害されていた (それぞれ $p = 0.08, 0.02, 0.04, 0.02$)。こうした眼球運動の方向選択的障害は、BIT の総得点と有意に相関していた (相関係数はそれぞれ $-0.53, 0.48, 0.51, 0.39$)。これらの相関は、眼球運動に影響を与え得る年齢や脳卒中重症度 (NIHSS) を考慮に入れた追加解析でも有意であった。

眼球運動が潜在的な半側空間無視の予測因子となるかを評価した ROC 曲線では、健側向き saccade の latency, peak velocity, amplitude および患側向き smooth pursuit gain の AUC 値はそれぞれ 0.76, 0.79, 0.83, 0.67 であった。

【考察】

半側空間無視と眼球運動の方向選択的障害の関連は、慢性期脳卒中患者では検討されてきたが (Walle, et al., 2019), 急性期脳卒中患者での検討は行われていない。本研究は、臥床状態でも測定可能であるビデオ眼振計の利便性を生かして、テント上病変を有す

る急性期脳卒中患者において、半側空間無視と眼球運動の関係を明らかにした初報告である。

テント上病変を有する急性期脳卒中患者において、健側向き saccade と患側向き smooth pursuit は、対側より障害されており、その方向選択的障害は、BIT と有意に相関していた。眼球運動の各変数は加齢により低下し (Dowiasch, et al., 2015) , 脳卒中の重症度によっても障害される (Leigh, et al., 2015) ことが知られており、本研究でも同様の傾向が認められた。そのため、BIT 総得点と年齢および脳卒中の重症度 (NIHSS) を独立変数として考慮に入れた解析を追加して行ったが、健側向き saccade, 患側向き smooth pursuit とともに、BIT 総得点との相関は有意であった。

今回は、眼球運動評価項目である各変数が、臨床的に検出できる明らかな半側空間無視ばかりでなく、潜在的な半側空間無視を含め、感度の高い半側空間無視の予測因子となり得るかを評価するために、BIT の各下位項目のいずれかが cut-off 値以下になっている患者を、全て半側空間無視の検討に含めた。こうした観点からいえば、我々の用いたビデオ眼振計の計測システムは、臨床的に明らかな半側空間無視患者だけでなく、潜在的な半側空間無視患者をも検出するツールとして有用と考えられる。

今回、仰臥位で測定可能なベッドサイド検査機器を用い、急性期テント上脳卒中患者の眼球運動を計測したところ、健側向き saccade や患側向き smooth pursuit の障害が存在し、しかもその方向選択的障害が、BIT の成績とよく相関していることが新規の知見として明らかになった。本検討により、ベッドサイドでの眼球運動の定量的評価が、実用的で鋭敏な半側空間無視のバイオマーカーになる可能性が強く示唆された。

学位論文の審査にあたり上記の論文要旨説明の後に、以下の質疑応答が行われた。

水木主査から以下の質問があった。

- 1) 大脳のどこの病変が眼球運動、半側空間無視に強く影響していると考えているか？
- 2) 本装置の今後の研究展開はどのように考えているのか？
- 3) 申請者が本研究に直接の関与した部分はどこであるのか？

上記質問に対し以下の回答があった。

- 1) 慢性期の検討や生理学的研究ですでに報告のあるように、前頭眼野や側頭町長接合部の直接障害の症例ではそもそも注視麻痺となるケースもある。ただし、直接的な皮質障害

がなくても、一時視覚野から前頭眼野への連絡線維，saccadeであれば前頭眼野から内方膝部を経て下行するといわれる連絡線維を含む病変など、かなり多様な病巣で影響がでうと考えている。今回の検討のみで、新規に見いだせた責任病巣というのではない。

また、検査の性質上、完全な注視麻痺で眼球が駆動できない症例では、左右 15 度較正ができないため、正確な検査ができない。そのため極端に眼球運動が悪くなっている症例は検討に含めておらず、一応眼球を駆動できるけど遅くなっている症例が対象であるという検討方法による限界もあると考える。

2) 急性期だけでなく、慢性期の経過までフォローアップして、予後との関連を見ていく必要があると考えている。回復期まで併設している当院であれば、経時的なフォローアップも可能であるため、今後の課題としたい。また、特に障害の強かった症例の MRI での病巣の重ね合わせによる責任病巣の抽出もできれば合わせて行いたい。また、眼球運動課題をリハビリテーションツールとして応用した報告もあるため、最終的には検査機器としてだけではなく、リハビリテーションツールにも応用できれば良いと考えている。

3) 研究デザイン、患者の同意取得、臨床データの測定、収集、統計解析、論文作成は謝辞に述べた先生方の助言をうけながら発表者自身で実施した。

宮武副査より以下の質問があった

- 1) ビデオ眼振計の測定は検者を選ぶ測定機器なのか？
- 2) 3 分間の検査で被検者の集中力などは影響するのか？
- 3) 急性期の現場での実践性はどこまであるのか？
- 4) 右病変群のほうが、BIT の成績にばらつきがあり、成績の悪い患者が多かったようであるが、病変の左右差は半側空間無視や眼球運動に影響を与える因子になっていないか？
- 5) 大脳のどこの病変が、半側空間無視と眼球運動に強く影響していると考えているか、身体中心性や対象中心性の無視は責任病巣が異なるとされているようだが、今回の検討では関連が見出せているのか？
- 6) 眼球運動検査の定量値で悪い患者は、確かに臨床的に無視の傾向があり、リハビリ適応と判定できるのか、偽陽性となる要素などはないのか？
- 7) 今後、本装置を使用してどのような研究を実施できると考えているか？

上記質問に対し以下の回答があった。

- 1) 検査者の技術はあまり関係せず、被検者の協力さええられれば、安定して行える。較正、測定までの一連がセットされているため、今回の測定過大なら saccade 3 分間、smooth pursuit 30 秒の課題を連続して行っても 10 分程度で終了する。
- 2) 覚醒レベル、集中力の影響はある。急性期の患者を対象としているので、検査中に覚醒レベルが低下（入眠してしまう）患者もあり、その場合はデータが得られない。可能な範囲で臥位安静、暗所として実施するが、覚醒を保てるよう、適宜声掛けなどを行っていた。
- 3) 本研究も発症同日ではないが、SCU 入院中の急性期に行っており、検査機器は病室へ持ち運び可能なので、急性期現場での実用性はあると考えている。
- 4) 病変の左右を独立変数とした多変量解析も行ったが、大きな影響がなく、モデルのフィット係数も低下した。病変の左右より空間無視の程度自体が、眼球運動に相関していると考えている。
- 5) 病変毎の比較検討（病変部位として大脳皮質領域と深部白質領域、支配血管としての前大脳動脈領域と中大脳動脈領域）も行ったが、一定の傾向は見いだせなかった。BIT の下位項目と眼球運動変数それぞれの関連なども検討したが、症例数の少なさなどから有意な関連は導けなかった。そのため、論文では BIT 総点と眼球運動変数との関連、大脳病変の左右と眼球運動変数の関連のみに言及している。責任病巣や眼球運動の要素との関連を明らかにするためには今後症例数を追加した検討や、眼球障害の強い症例の MRI を用いた責任病巣解析が必要と考えている。
- 6) 実際に眼球運動定量値が悪かった患者の機能予後をフォローできてはいないので正確にはわからない。眼球運動変数が両側性に低下している患者は、非特異的なダメージを反映していると思われ、低値であれば無視を反映しているとは言えなくなってしまう。片側性の障害、saccade であれば健側向き、smooth pursuit であれば患側向きに障害されることが見いだせれば、ある程度、潜在的な無視の患者を抽出できていると思われる。健側患側比などのデータから解析することも当初は試みたが、どうしても両側性に障害されている患者の影響で、結果が修飾されてしまい、きれいな結果がでなかったため、純粋な変数を検討の対象とした経緯がある。
- 7) 指摘のあった慢性期の経過までフォローアップして、予後との関連を見ていく必要があると考えている。小脳病変と脳幹病変の検討はすでに実施しており、小脳病変では失調症状と臨床的重症度と smooth pursuit の関連が見出されている。また、画像診断では偽陰性となる脳幹病変症例も定量値で低下を見出せる利点を生かして診断ツールとして行けると考えている。

清水副査より以下の質問があった。

- 1) 眼球運動の saccade, smooth pursuit 以外のシステムも診断ツールとして利用することはできるのか？
- 2) 健常者の検討と脳卒中患者との年齢をマッチしての比較結果は検討しているのか？
- 3) 右病変, 左病変の特徴の差として今回見いだせたものはあったのか？
- 4) 本研究で事前の予測と異なる結果であったのはどの点か？

上記質問に対し以下の回答があった。

- 1) 視運動性眼振 (OKN) は指標提示の方法が異なる (視界全体を流れる格子模様の提示が必要) こと, 定量的データの算出がより煩雑であることなどから, 現時点では定量値の臨床視標としては用いていない。また前庭動眼反射 (VOR) に関しては, 基本的には脳幹反射である (大脳の制御はあるが) ため, 半側空間無視などを呈する大脳病変のとの直接の関連は議論しにくい。定量化しやすさから saccade, smooth pursuit を用いた。
- 2) 健常者は 66 名検討しているが, 若年層が多く, 脳卒中患者と年齢をマッチさせるため, 健常者を高齢者に限った検討を行うと, 健常者の人数が減ってしまうこと, また患者群にも健常者データと大きな差のない, 比較的正常値に近いデータの患者がある程度, 含まれていることから, 健常者と患者群 (健側, 患側とも) の比較では有意な差が見いだせなかったため, 論文には記載していない。
- 3) 今回の論旨 (健側向き saccade が半側空間無視の視標と連動する) こととは直接関連しないので, 論文中では大きく言及していないが, 眼球運動変数の左右比較では, 患側向き saccade amplitude が右病変では左より有意に低下していた。このことは慢性期病変の検討で右頭頂葉病変の患者では両側性に saccade が障害されるとの既報告と合致すると考えている。右大脳が両側性に空間認知に関与することとも関連すると思われる。
- 4) 右病変で健側向き saccade のパラメータに低下があった点, 両側性に障害される患者がある程度あった点は予測と異なっていたし, 興味ある結果であった。当初は, 健側・患側のデータはきれいに傾向が分かると考えていたため, 健側患側比を視標とする方針とされていたが, 両側障害の患者の影響を受け, 相関が導きにくくなったため, 健側向き, 患側向きそれぞれの元データを用いて検討する方針に変更した点であった。

各質問に関して的確な回答がなされていた。本研究では臥位で実施可能なよう工夫したビデオ眼振計を用いて, 急性期脳梗塞患者における眼球運動障害と潜在的な半側空間無視の

関連を明らかにした研究である。申請者は本研究において深い理解と洞察をもって研究を遂行し、新たな知見を明らかにした。以上から総合的に博士の学位授与に値すると判断された。