

学位論文の要旨

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)

September, 2022
(2022年9月)

Yosuke Kudo
工藤洋祐

Department of Neurology and Stroke Medicine
Yokohama City University Graduate School of Medicine
横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学・脳卒中医学
(Doctoral Supervisor : Fumiaki Tanaka, Professor)
(指導教員: 田中章景教授)

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)
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117442>

要旨

【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 (Pijoan 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。

引用文献

Behrmann M, Ghiselli-Crippa T, Dimatteo I. (2001-2002), Impaired initiation but not execution of contralesional saccades in hemispatial neglect. *Behav Neurol*, 13, 39-60.

Dowiasch S, Marx S, Einhäuser W, Bremmer F. (2015), Effects of aging on eye movements in the real world. *Front Hum Neurosci*, 9, 46. doi: 10.3389

Heilman KM, Valenstein E. (1979), Mechanisms underlying hemispatial neglect. *Ann Neurol*, 5, 166-70.

Johkura K, Kawabata Y, Amano Y, Kudo Y, Murata H, Kirimura S, Funabiki K. (2015), Bedside evaluation of smooth pursuit eye movements in acute sensory stroke patients. *J Neurol Sci*, 348, 269-71.

Johnston JL, Sharpe JA, Morrow MJ. (1992), Paresis of contralateral smooth pursuit and normal vestibular smooth eye movements after unilateral brainstem lesions. *Ann Neurol*, 31, 495-502.

Leigh RJ, Zee DS. (2015) *The Neurology of Eye Movements. 5th Ed*, NY: Oxford University Press, New York.

Pi Joan AP, Steinhauer EG, Torres AZ, Borràs RMM, Sánchez-Benavides G, Escobar GG, Enríquez CP, Gómez-González A, Ois A, Rodríguez-Campello A, Cuadrado-Godía E, Jiménez-Conde J, Peña-Casanova J, Roquer J. (2018), Underdiagnosis of Unilateral Spatial Neglect in Stroke Unit. *Acta Neurol Scand*, 138, 441-6.

Takahashi K, Tanaka O, Kudo Y, Sugawara E, Johkura K. (2019), Adduction-Abduction Asymmetry in Saccades During Video-Oculographic Monocular Recording: A Word of Caution. *Neuroophthalmology*, 43, 284-8.

Walle KM, Nordvik JE, Becker F, Espeseth T, SneveMH, Laeng B. (2019), Unilateral

neglect post stroke: Eye movement frequencies indicate directional hypokinesia while fixation distributions suggest compensational mechanism. *Brain Behav*, 9, e01170.

Wilson B, Cockburn J, Halligan P. (1987), Development of a behavioral test of visuospatial neglect. *Arch Phys Med Rehabil*, 68, 98-102.

論文目録

I 主論文

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

Kudo Y, Takahashi K, Sugawara E, Nakamizo T, Kuroki M, Higashiyama Y, Tanaka F, Johkura K: Journal of Neurological Science.425,117442, 2021. doi: 10.1016

II 副論文

なし

III 参考論文

1 Azure Lunulae and Leukoencephalopathy in Wilson Disease.

Hori H, Kudo Y, Kuroiwa Y, Tanaka F.: Intern Med.60(9);1479.2021

2 Downbeat Nystagmus Associated With Wall-Eyed Bilateral Internuclear Ophthalmoplegia in Paramedian Pontine Tegmentum Infarction.

Kudo Y, Takahashi K, Johkura K.: J Neuroophthalmol. 2022. doi: 10.1097/WNO.0000000000001502.

3 "Positional" upbeat nystagmus in medullary lesions.

Johkura K, Kudo Y, Takahashi K. Acta Neurol Belg. 2022. doi: 10.1007/s13760-022-01882-8

4 Cerebral perfusion changes in chronic dizziness: A single-photon emission computed tomography study.

Johkura K, Takahashi K, Kudo Y, Soma T, Asakawa S, Hasegawa N, Imamichi S, Kurihara K. eNeurologicalSci.25:100367.2021

5 Effects of uncomfortable care and histamine H₂-antagonists on delirium in acute stroke: A propensity score analysis.

Nakamizo T, Kanda T, Kudo Y, Sugawara E, Hashimoto E, Okazaki A, Usuda M, Nagai T, Hara H, Johkura K.: J Neurol Sci.420:117251.2021

6 Development of a clinical score, PANDA, to predict delirium in stroke care unit. Nakamizo T, Kanda T, Kudo Y, Sugawara E, Hashimoto E, Okazaki A, Usuda M, Nagai T, Hara H, Johkura K. *J Neurol Sci.*415:116956.2021

7 Changes in right-to-left cardiac shunting by continuous positive airway pressure: A word of caution.

Tanaka O, Amano Y, Uchida A, Moriya K, Takahashi K, Nara N, Kudo Y, Johkura K. : *J Neurol Sci.*413:116765.2020

8 Adduction-Abduction Asymmetry in Saccades During Video-Oculographic Monocular Recording: A Word of Caution.

Takahashi K, Tanaka O, Kudo Y, Sugawara E, Johkura K. : *Neuroophthalmology.*43(5); 284-288.2019

9 Pitfall of Light Transmission Aggregometry-Based Assessment of Platelet Function in Acute Ischemic Stroke Patients.

Sugawara E, Shimizu M, Yamamoto M, Kudo Y, Tanaka F, Johkura K. : *J Stroke Cerebrovasc Dis.*29(1):104496.2020

10 Differential diagnosis of apogeotropic positional nystagmus in the emergency room.

Johkura K, Kudo Y, Sugawara E. : *J Neurol Sci.*400:180-181.2019

11 Effects of stimulus conditions on vestibular evoked myogenic potentials in healthy subjects.

Takahashi K, Tanaka O, Kudo Y, Sugawara E, Johkura K. : *Acta Otolaryngol.*139(6):500-504.2019

12 Influence of Platelet Aggregate Formation in Blood Samples on Light Transmission Aggregometry Results.

Sugawara E, Shimizu M, Yamamoto M, Kudo Y, Tanaka F, Johkura K. : J Stroke Cerebrovasc Dis. 28(4):1001-1006. 2019

13 An attempt to treat ocular flutter and opsoclonus by cerebellar magnetic stimulation.

Kudo Y, Sugawara E, Takahashi K, Tanaka F, Johkura K. : J Neurol Sci. 395:119-120. 2018

14 Effects of cerebellar magnetic stimulation on chronic post-lateral medullary infarction dizziness: A proof-of-principle cohort study.

Johkura K, Kudo Y, Sugawara E, Watanabe K, Nakamizo T, Yamamoto M, Amari K, Takahashi K, Tanaka O. : J Neurol Sci. 392:56-62. 2018

15 Comparative study of ipsilesional and contralesional repetitive transcranial magnetic stimulations for acute infarction.

Watanabe K, Kudo Y, Sugawara E, Nakamizo T, Amari K, Takahashi K, Tanaka O, Endo M, Hayakawa Y, Johkura K. : J Neurol Sci. 384:10-14. 2018

16 Spontaneous, headshaking, and positional nystagmus in post-lateral medullary infarction dizziness.

Amari K, Kudo Y, Watanabe K, Yamamoto M, Takahashi K, Tanaka O, Johkura K. : J Neurol Sci. 368:249-53. 2016

17 Relationship between cortex and pulvinar abnormalities on diffusion-weighted imaging in status epilepticus.

Nakae Y, Kudo Y, Yamamoto R, Dobashi Y, Kawabata Y, Ikeda S, Yokoyama M, Higashiyama Y, Doi H, Johkura K, Tanaka F. : J Neurol. 263(1):127-32. 2016

18 Gaze palsy and exotropia in internuclear ophthalmoplegia.

Johkura K, Kudo Y, Amano Y, Kikyo H, Imazeki R, Amari K, Yamamoto M. : J Neurol Sci. 353(1-2):158-60. 2015

19 Isolated unilateral oculomotor paresis in pure midbrain stroke.

Amano Y, Kudo Y, Kikyo H, Imazeki R, Yamamoto M, Amari K, Tanaka F, Johkura K. : J Neurol Sci. 351(1-2):191-195. 2015

20 Bedside evaluation of smooth pursuit eye movements in acute sensory stroke patients.

Johkura K, Kawabata Y, Amano Y, Kudo Y, Murata H, Kirimura S, Funabiki K. : J Neurol Sci. 348(1-2):269-71. 2015

21 Vestibular examinations in apogeotropic positional nystagmus caused by cerebellar tumor.

Johkura K, Kudo Y, Amano Y, Takahashi K. : Neurol Sci. 36(6):1051-2. 2015

22 Wrong-way deviation:contralateral conjugate eye deviation in acute supratentorial stroke.

Johkura K, Nakae Y, Yamamoto R, Mitomi M, Kudo Y. : J Neurol Sci. 308(1-2):165-7. 2011

23 Cilostazol versus aspirin therapy in patients with chronic dizziness after ischemic stroke.

Johkura K, Yoshida TN, Kudo Y, Nakae Y, Momoo T, Kuroiwa Y. : Clin Neurol Neurosurg. 114(7):876-80. 2012