

Video-oculography を用いた追跡眼球運動の定量的評価

氏名 藤井 博則

所属 山口大学大学院医学系研究科

情報解析医学系専攻 耳鼻咽喉科学分野

平成30年 10月

目次

1. 要旨	3
2. 研究の背景	4
3. 目的	5
4. 方法	5
5. 結果	8
6. 考察	9
7. 結語	12
8. 参考文献	13
9. 図表	16
10. 図表の説明	21

1. 要旨

【背景】追跡眼球運動 (SPEM) の異常は、中枢平衡障害における臨床所見である。近年 Video-oculography (VOG) を用いた SPEM の評価が臨床的に行われている。しかし、検査器具が高価かつ特殊であり日常臨床への応用は困難であり、また、衝動性パターンを決定するための評価基準の検討が不十分という問題点がある。

【方法】当院耳鼻咽喉科で、従来から行われている Electro-nystamography (ENG) と VOG の両方を同時に検査記録されている患者を後ろ向きに評価した。フリーソフトの ImageJ を使用して眼の動きを 2 値化した。これらのデータを統計分析に使用した。評価基準は、衝動性眼球運動の数、平均眼球運動速度、指標と眼球運動速度の差の平均、指標の波形と眼球運動の波形の位相とした。

【結果】正常群 (n = 6) と衝動性眼球運動群 (n = 6) を比較した。サッカード眼球運動の数、平均眼球運動速度、および目標と眼球運動速度との間の平均差において、正常群と衝動性眼球運動群との間の有意差が同定された。

【結論】VOG をもちいて衝動性眼球運動の定量的評価が可能であり、従来の ENG と比較し簡便で検査結果の評価も容易であった。

2. 研究の背景

追跡眼球運動の異常は中枢性平衡障害の臨床所見である。追跡眼球運動は中心窩上に対象の安定したイメージを維持するための運動であり、視覚野、内側側頭エリア、内側上側頭エリア(MST)、前頭眼野(FEF)、背外側橋核、小脳(片葉)、及び前庭神経核、動眼神経核などの多様なテント上、テント下の構造が含まれる[1-3]。追跡眼球運動の測定にはENG(electronystamography)を用いる方法とVOG(video-oculography)を用いる方法がある。ENGは電極を用い網膜角膜電位の差を利用し眼球運動を記録する方法である。VOGは赤外線CCDカメラを用いて瞳孔の位置の記録と角度の計算を行う方法である。ENGとVOGの検査を比較するとVOGが空間分解能、垂直成分の記録、記録のための準備などは優れているが、導入の費用についてはVOGが高額とされている[4]。VOGを用いた追跡眼球運動検査は実際に報告があり、頭部外傷や脳梗塞において疾患群と通常群の経過観察を行って定量化を行った検討[5-6]、多発性硬化症、パーキンソン病、コントロール群で比較検討した報告がある[7]。

3. 目的

私たちは新規のVOGシステムをフリーソフトウェアのImageJ (National Institutes of Health [NIH], Maryland, USA)を用いて構築した。このシステムを用いて市販されているコンピューターで追跡眼球運動の定量的評価を行い通常群と衝動性眼球運動群を評価することが目的である。

4. 方法

4. 1. 患者および対象

山口大学医学部耳鼻咽喉科を受診し、ENGとVOGを同時に記録された患者を対象とした。健常なパターンを有すると診断された患者と衝動性パターンと診断された患者を各6人を後ろ向きに評価した。群分けについては、従来から行われている方法であるENGによる記録でめまい臨床に携わる5人のコンセンサスを得ることで決定した。

4. 2. 倫理委員会

この研究は、山口大学医学部附属病院の治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会により承認された。

4. 3. 方法

4. 3. 1. 眼球運動の記録

検査は暗室で行われた。被験者は座って専用の顎台の上に頭を置いた。ENG記録装置と電極、50×50cm平面デバイス(永島医科器械、東京、日本)を用いた。刺激は正弦波を用いて行われた。指標の周波数は 0.25Hz で水平振幅は 30度であった。視覚目標の最高速度は 47.1 deg/sec であった。被験者の眼球運動は、ハーフミラー付きの赤外線CCDカメラ (ET60LW2、ニューオプト、神奈川、日本)で右目の眼球運動を 30Hz のサンプリングレートで記録した。撮影された目の動きの画像を画面分割ユニット (池上、日本)で画面上に記録した。ターゲットの映像は、ビデオカメラに送られ、画面分割ユニットの別のチャンネルに送られた。2つの情報をパーソナルコンピュータ (MacBook Pro、Apple、California、USA)を使用して、QuickTime Pro 7 (Apple、California、USA)を記録ソフトウェアとして使用した。毎秒 30フレームのサンプリングレートで画像を QuickTime Proを使用して取り込んだ。収集された瞳孔データを ImageJ で二値化し、瞳孔の中心座標を用いて解析した[8]。このシステムを用いた眼振の三次元解析の報告があるが[9,10]この研究は二次元の解析で行われた。

4. 3. 2. 眼球運動解析

30度刺激のキャリブレーションの位置座標で、右を注視している座標の平均を右30度と設定、左を注視している座標を左30度と設定し位置座標から眼球の角度座標に変換する係数を求めた。指標も同様に係数を求めた。その係数を用いて、追跡眼球運動検査の眼球運動と視標の位置座標を角度に変換した。角度に変換したのちに視標が0に最も近い値となる時間から瞬目などのアーチファクトのない一波形 4秒間、1200フレームを解析した。現在の位置座標と 0.03秒後の位置座標の差を 0.03で除法することで速度を求めた。

4. 3. 3. 評価項目と計算式

評価項目として 1) 衝動性眼球運動の数、2) 眼球運動速度の平均、3) 視標速度と眼球運動速度の差の平均、4) 視標速度と眼球運動速度の位相差について検討した。

1. 衝動性眼球運動の数

眼球運動速度が 80 deg/sec 以上かつ1~2 フレーム (0.067sec) 以内の眼球運動を衝動性眼球運動としてカウントした。3フレーム以上の部位は除外した。これは以前の報告に基づいて決定した[11]。

2. 眼球運動速度の平均

眼球運動速度が 80 deg/sec 以上の点を除いた眼球運動速度の評価を行った。全 1199 点から 80 deg/sec 以上の点を除いた速度の値の絶対値を全て加算し、その個

数で除法した。

3. 視標と眼球運動速度の差の平均

2と同様、眼球運動速度が 80 deg/sec 以上の点を除いた、指標の速度と眼球運動の速度の差の絶対値の平均を求めた。0.3 sec ごとで指標の速度から眼球運動の速度を減法し差を求めた。各々の数値の絶対値を加算し対象となった点の数で除法することで平均の速度を求めた。

4. 位相差

眼球運動波形と視標の波形を平行移動して重ね合わせた際に眼球運動の位置の差が最小となる時間を位相差とした。平行移動する際は今回の解析に用いた波形の前後1波形ずつを用いて差が最小となる部位を検討した。

5. 結果

6人の通常群とSaccadic 群の患者にわけた。通常群の年齢は56.3歳(中央値58歳、最小38歳、最大76歳)でSaccadic群は50.6歳(中央値55.5歳、最小値13、最大値69)であった。saccadic の症例の原病は、脊髄小脳変性症、片側半規管麻痺、進行性核上性麻痺、脳幹腫瘍術後、多発性硬化症、キアリ奇形であった。

Saccadicの個数は 3.6 ± 1.2 （中央値3.5、最小値2、最大値6）であり、saccadic群は 9.7 ± 1.4 （中央値9.5、最小値7、最大値13）であった。

眼球運動速度の平均は通常群で 27.6 ± 1.6 deg/sec（中央値 27.2 deg/sec、最小値24.5 deg/sec、最大値31.0 deg/ sec）であり、saccadic群では 19.3 ± 2.5 deg/sec（中央値 19.0 deg/sec、最小値15.5 deg/sec、最大値23.2 deg/ sec）であった。

指標と眼球運動の差は通常群で 8.4 ± 1.2 deg/sec（中央値 7.9 deg/sec、最小値6.4 deg/sec、最大値11.0 deg/ sec）でありsaccadic群は 17.9 ± 3.0 deg/sec（中央値 17.1 deg/sec、最小値6.4 deg/sec、最大値12.1 deg/ sec）であった。

位相差については通常群で 2.3 ± 0.75 frame でありsaccadic pattern groupで 3.2 ± 2.5 frame であった。(table 1).

この結果でMann-WhitneyのU 検定を行った。Saccadicの個数、眼球運動速度の平均、眼球運動速度と視標速度の平均の項目で有意差を認めた。(fig 1.2.3)

6. 考察

視標追跡検査はENG、もしくはVOGによる波形を検査者が判断してnormal pattern, saccadic pattern とする方法が主である。この方法の欠点として、人間による主観的な

判断であるため定性的評価となり、評価者により結果が異なる可能性がある。一方、定量的評価は数値化されるので検査に対する結果はどの場合でも同様の物となる。今回の検討の結果、専門医による判断で normal と saccadic に分けられた群の間で定量的評価で有意な差を認めた。この結果は検査結果を定量化することにより、従来から行われている定性的評価と同等の基準で normal pattern と saccadic pattern を客観的に区別することが可能であることを示唆している。加えて、定量的評価の利点として検査結果の程度を数値化することが可能という点がある。同じ saccadic pattern であっても、一波形中の衝動性眼球運動の個数や速度の平均や位相差などの数値で、検査結果の程度を把握することが可能である。検査結果と病態の間に相関があれば、視標追跡検査で疾患の進行度を判断することができる。定性的評価では波形の判断のみであり厳密な検査結果の程度の把握は困難である。

SPEM の定量的分析を行うには通常、専門的な機器が必要である。これらの機械は購入することが可能であり、公開された研究ではそれらを用いて報告されている[12]。しかし、日常診療で用いるには特殊で高価であり現実的でない。一方、本法は市販の赤外線 CCD カメラと PC を用いておこなっている。当方法は、市販の機器やフリーソフトやソフトウェアを用いて行っており、実際の臨床でも用いることが可能である。本法の

費用対効果は容易に日常臨床に応用できると考える。当方法の限界として、視標と眼球運動を1秒間に 30 枚の画像を評価することが挙げられる。急速眼球運動の評価には1秒間に 250～500 枚の画像の評価が必要とされている[13,14]。本研究では急速眼球運動が生じる時間を避けて SPEM の評価を基準を設定した。その結果、群間で有意な差が得られ 30Hz で動作するシステムであっても SPEM の評価は可能であることが示唆された。

今回検討した評価項目では衝動性眼球運動の数、眼球運動速度の平均、視標速度と眼球運動速度の差の平均で2群の間で統計学的に有意差を認めた。衝動性眼球運動の数に関しては ENG 所見で saccadic pattern と診断された群で数が多い傾向にあった。しかし、定量的な評価では normal pattern 症例でも微小な衝動性眼球運動を認めた。ENG では評価できない微小な saccade が normal pattern 症例の眼球運動の中にある可能性もあると思われる。この原因としては、随意的な眼球運動の混入や心因性のものが考えられる。眼球運動速度の平均については saccadic pattern 症例では、衝動性眼球運動を除いた平均の速さは低下している傾向にあった。小脳機能の低下が視標を追従する機能を低下させていると考えられた。視標速度と眼球運動速度の差の平均では saccadic pattern 症例で差が大きくなった。これは速度差が大き

なると衝動性眼球運動が出現し差を補うという結果を反映したものと考えた。位相差について今回の検討では差を認めなかった。差を認めなかった理由として位相に関しては個々の症例でばらつきが大きく、また年齢などの他の因子で修飾されている可能性も考えた。本検討の限界の 1 つは、従来の CCD カメラを使用するプロトコルであると考えられる。この研究で超高速カメラを使用した場合、眼球運動の迅速な評価とより精密な解析、多くの評価項目の設定が可能と考える。一方、日常臨床への応用という点では本検討で用いた器具が安価に導入でき利点もあるといえる。

7. 結語

VOG を用いた追跡眼球運動の評価は、非侵襲的で容易に脳幹、および小脳の機能の評価することができる。特に変性疾患については、画像検査よりも鋭敏に異常を検出できるため、特にスクリーニングとして有用ではないかと考える。しかし問題点として、VOG を追跡眼球運動検査に応用するには特殊装置が必要であること、検査基準の定量化がなされてなく絶対的な基準がないことがある。今回の検討で、これらの問題の解決が可能な、市販の機器を用いた定量的な追跡眼球運動検査が可能であることを示唆した。

8. 参考文献

- [1] Strupp M, Kremmyda O, Adamczyk C. Central ocular motor disorders, including gaze palsy and nystagmus. *J Neurol.* 2014; 261 Suppl 2:542-558.
- [2] Robinson DA. The mechanics of human smooth pursuit eye movement. *J Phys.* 1965; 180(3):569-591.
- [3] Leigh RJ, Zee DS. The neurology of eye movements: Smooth pursuit and visual fixation. 4th Ed. Oxford University Press; 2006.
- [4] McCaslin DL. Electronystamography and Videoculography. Plural publishing; 2012.
- [5] Cifu DX, Wares JR, Hoke KW, et al. Differential eye movements in mild traumatic brain injury versus normal controls. *J Head Trauma Rehabil.* 2015; 30:21-28.
- [6]. Johkura, K, Kawabata Y, Amano Y, et al. Bedside evaluation of smooth pursuit eye movements in acute sensory stroke patients. *J Neurol Sci.* 2015; 348(1-2): 269-271.
- [7] Pinkhardt EH, Kassubek J, Sussmuth S, et al. Comparison of smooth pursuit eye movement deficits in multiple system atrophy and Parkinson's disease. *J Neurol.*

2009; 256:1438-1446.

[8] Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nat Methods*. 2012; 9:671-675.

[9] Tsutsumi T, Ikeda T, Fukuoka Y, et al. Time course of the recovery of three-dimensional eye position in patients with acute cerebellitis. *Auris Nasus Larynx*. 2012; 39:540-543.

[10] Tsutsumi T, Ikeda T, Fukuoka Y, et al. Optokinetic stimulation can break Listing's law without induction of eye movement. *Auris Nasus Larynx*. 2013; 40:343-347.

[11] DiCesare CA, Kiefer AW, Nalepka P, et al. Quantification and analysis of saccadic and smooth pursuit eye movements and fixations to detect oculomotor deficits. *Behav Res Methods*. 2017; 49(1): 258-266.

[12] Hainline C, Rizzo JR, Hudson TE, et al. Capturing saccades in multiple sclerosis with a digitized test of rapid number naming. *J Neurol*. 2017; 264(5): 989-998.

[13] Rizzo JR, Hudson TE, Dai W, et al. Rapid number naming in chronic

concussion: eye movements in the King-Devick test. *Ann Clin Transl Neurol.* 2016; 3(10): 801-811.

[14] Moss HE, McCluskey L, Elman L. Cross-sectional evaluation of clinical neuro-ophthalmic abnormalities in an amyotrophic lateral sclerosis population. *J Neurol Sci.* 2012; 314(1-2): 97-101.

[15] Hironori Fujii, Makoto Hashimoto, Kazuma Sugahara, et al. Quantitative analysis of smooth pursuit eye movement using video-oculography. *Archive of otolaryngology and rhinology.* 2018; 4(1): 030-034

9. 図表

Table 1

	sex	age	the number of saccade	the mean of velocity (deg/sec)	the mean of the difference (deg/sec)	the phase difference (Frame)
N1	F	13	4	27.2	7.0	1
N2	M	62	2	24.5	10.9	3
N3	F	50	3	31.0	7.7	3
N4	F	61	3	29.2	6.4	1
N5	M	49	4	27.3	8.1	3
N6	F	69	6	26.7	10.1	3
S1	F	41	10	21.5	12.1	0
S2	F	76	7	15.5	22.0	7
S3	M	67	10	15.6	16.2	1
S4	M	38	13	17.5	23.1	1
S5	F	58	9	23.2	17.2	8
S6	M	58	9	22.4	16.9	2

Table 1

Fig 1

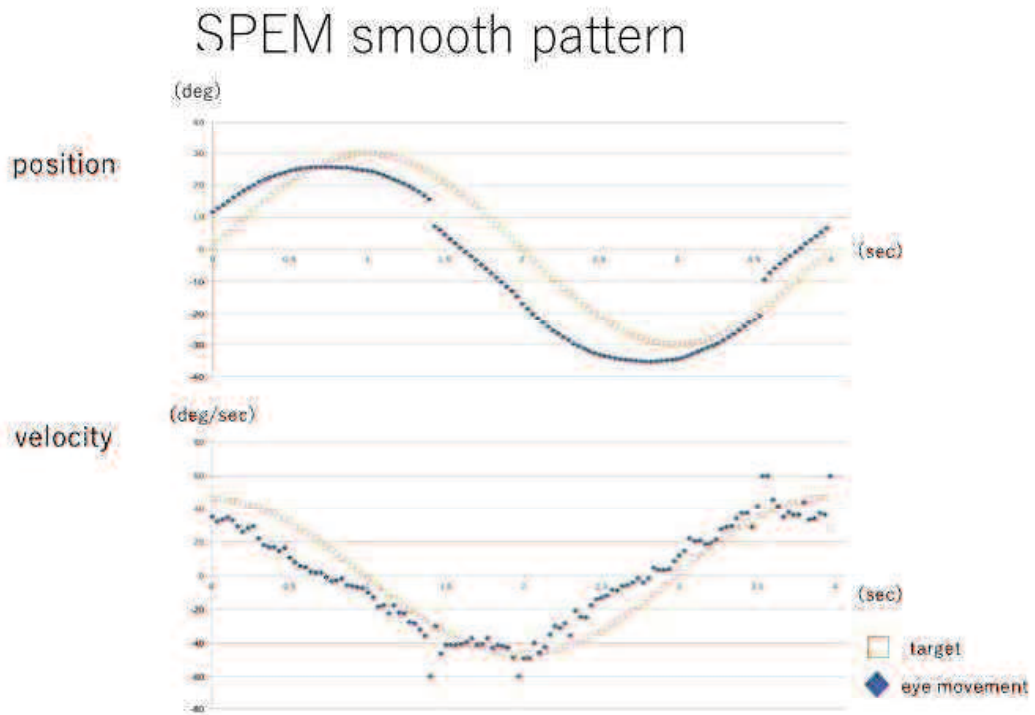


Figure1

Fig 2

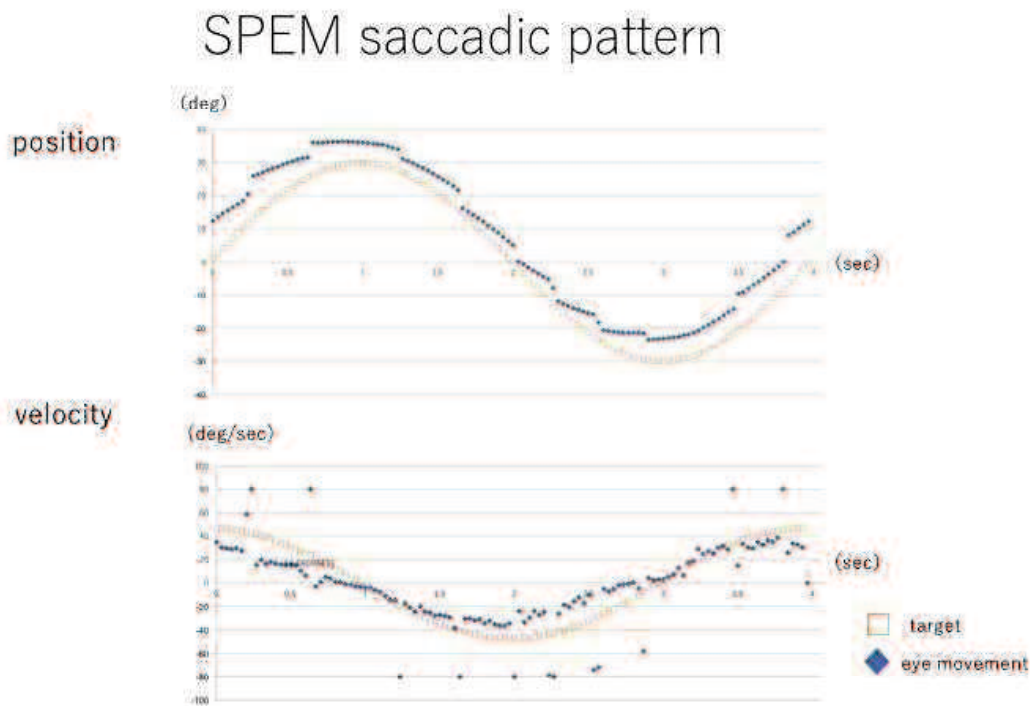


Figure2

Fig 3a

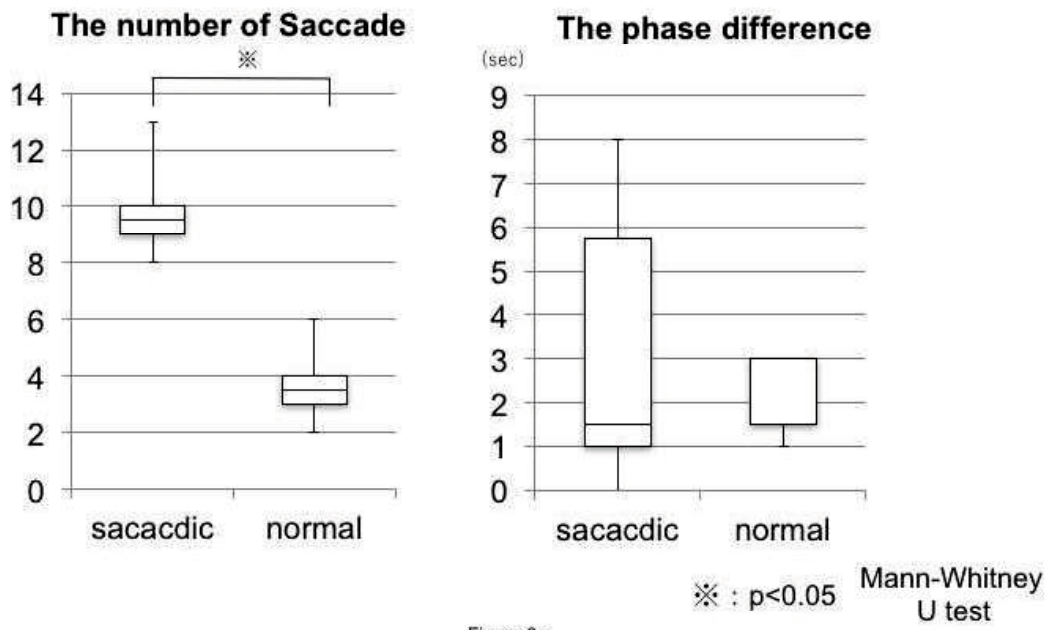


Figure 3a

Fig 3b

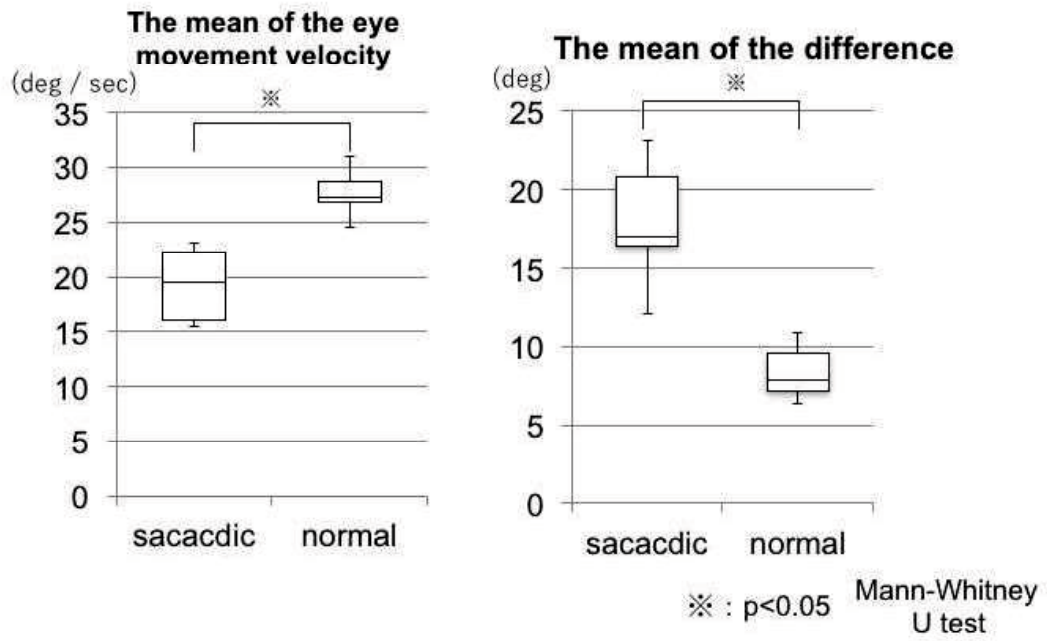


Figure 3b

10. 図表の説明

Table.1. 通常群 (n = 6) および saccadic 群 (n = 6) の結果を示す。N1～N6 は通常群の結果であり、S1～S6 は saccadic 群の結果である。

Fig.1. ENG を用いて通常群に分類された 1 例の VOG による解析を提示した。縦軸は時間 (秒) 横軸は角度を示す。平滑な眼球運動を再構成可能であった。[15]

Fig. 2. ENG を用いて saccadic 群に分類された 1 例の VOG による解析を提示した。縦軸は時間 (秒) 横軸は角度を示す。階段状の眼球運動が再構成可能であった。[15]

Fig. 3. 衝動性眼球運動と位相差を 3a。視覚運動速度と眼球運動速度、それぞれの眼球運動速度の差の平均を図 3b に示す。衝動性眼球運動の数、平均眼球運動速度、および視標と眼球運動の差の平均では通常群と saccadic pattern 群とで有意差を認めた。[15]