様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成　３０　年　　６　月　１５　日現在

機関番号：　１２１０２
研究種目：　基盤研究(C)（一般）
研究期間：　2014～2017
課題番号：　２６４６０９０１

研究課題名（和文）認知症患者のバランス障害に対する前庭刺激効果の解明および臨床応用

研究課題名（英文）The elucidation and clinical application of the effect of vestibular stimulation on the imbalance of dementia patients

研究代表者

中馬越　清隆（Nakamagoe, Kiyotaka）

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：１０４３６２７２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,800,000円

研究成果の概要（和文）：認知症を合併する高齢者はバランス障害をきたしやすい。原因の一つに大脳障害に由来する前庭機能異常が関与することを我々は先行研究で明らかにした。本研究では前庭代償を誘導し、つまり前庭刺激が大脳を賦活化することを利用し、バランス障害の進行を遅らせることを目的とした。アルツハイマー病患者で6ヵ月間2週間ごとの前庭刺激を反復し経過観察を実施した。観察期間に認知症は進行したが、転倒やふらつきを認めず、眼球運動検査からもバランス障害の進行を示す有意な結果を認めなかった。前庭刺激がアルツハイマー病のバランス障害の進行を遅らせる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Elderly people with dementia usually fall easily due to balance disorders. We reported that vestibular dysfunction due to cerebral cortex disorder could be related to balance disorders with Alzheimer's disease (AD). In this study, we attempted to induce vestibular compensation due to vestibular stimulation, which can activate the cerebrum, such as the vestibular cortex, with the intention of preventing the progress of balance disorders. We used an air caloric device to repeat vestibular stimulation in patients with AD every two weeks for six months. Their dementia symptoms progressed over the observation period; on the other hand, based on subjective symptoms and objective tests, such as electronystagmography and caloric testing, there was no meaningful indication that the balance disorder was progressing. The possibility that vestibular stimulation could delay the progression of balance disorders with AD was suggested from these results.

研究分野：　神経内科

キーワード：　認知症　バランス障害　転倒予防　前庭刺激　アルツハイマー病　エア・カロリック装置　温度眼振検査　電気眼振図検査

１．研究開始当初の背景

認知症を合併する高齢者は、合併しない高齢者と比較して約 6 倍の転倒・骨折の傾向があるとする報告がある（文献 1、2)。日常診療でよく認められるが、高齢者が骨折して長期入院や臥床状態になると、認知症の発症や進行に悪影響を及ぼすことが多く、ADL が急激に悪化してしまう。

一般的にはバランス障害は視覚、固有感覚、前庭などの障害で引き起こされる。我々は認知症を合併する神経変性疾患において、大脳障害由来と考えられる前庭機能異常をきたすことを明らかにした（文献 3、4)。この前庭機能異常は前庭刺激による温度眼振異常として捉えることができ、認知症のバランス障害を他覚的に検出することが可能である。

一方前庭は視覚や固有感覚とは異なり、障害に対する可塑性を持ち合わせていることが従来から知られている。この可塑性は前庭代償と呼ばれる。生理的加齢変化による前庭障害は、病理学的な変化を認めるにも関わらず、前庭代償により機能的に代償されることを我々は明らかにした（文献 5)。ここで認められる前庭代償では、前庭神経核や小脳片葉などの脳幹・小脳が重要な働きを担うと推察される。

また PET や function MRI 検査などの機能画像を用いた前庭系神経回路の賦活実験の研究から次のことが明らかとなっている：前庭刺激により前庭神経、前庭神経核や小脳片葉などの前庭動眼反射に関わる神経回路が賦活化されるのみではなく、これに加え頭頂葉から側頭葉の広範囲に大脳皮質が賦活化される（文献 6-8)。この領域には前庭中枢が散在的に存在すると考えられる。温度眼振検査で用いられる前庭刺激を、大脳障害による半側空間無視患者の治療に用いた報告がある。これによると、病変側の大脳を刺激する前庭刺激では症状の改善を認め、その逆の健側大脳を刺激する前庭刺激によって症状が悪化した（文献 9)。温度刺激を用いて外耳道経由で前庭を刺激した場合、優位に賦活化される大脳の左右側が明確であり、つまり、温度眼振における急速相の方向側の大脳が優位に刺激賦活化されることが判明している（文献 8)。

２．研究の目的

前庭刺激によって病態失認や感覚障害など、視覚とは無関係な症状の改善が報告されているが、認知症に関連した前庭刺激効果についての研究はこれまで報告がない。我々はバランス障害を合併した認知症患者に対し、大脳前庭領域を温度眼振誘発による前庭刺激を用いて賦活化し、バランス障害に対する治療効果を研究する。

前庭刺激方法として、安全性が担保されている検査用エア・カロリック装置を使用し、冷風や温風で外耳道から前庭を刺激する手法を用いる。臥床状態で施行するため転倒のリスクがなく、非侵襲的に定期的に実施することが可能である。末梢前庭系を介して前庭中枢のある大脳の前庭関連領域を刺激し、前庭系神経回路の機能向上を狙うのが目的である。実際の効果判定には歩行や ADL の改善度を含めての評価が必要であるが、前庭刺激で誘発される温度眼振の変化や推移を検討することで、同時に効果を予測することが可能である。

今回の研究で臨床応用を念頭に、認知症のバランス障害に対し、前庭機能改善に伴う ADL についても評価し、前庭刺激が認知症のリハビリテーションに有効かについて検討する。有効性が示されれば最終的に前庭刺激を取り入れた感覚、運動リハビリテーションプログラムを検討する。

３．研究の方法

筑波大学附属病院神経内科を定期的に受診中の認知症あるいは現病歴より認知症が疑われる患者で、慢性中耳炎や前庭疾患の既往がなく、本人かつ家族の同意をえられた患者を対象者とする。対象は 3 年間で合計 30 名を目標とした。全ての被験者から筑波大学附属病院倫理委員会規則に則り、インフォームドコンセントを得た。

アルツハイマー病の診断は 2011 年の診断ガイドラインに基づいて確定した（文献 10)。

対象者の眼球運動を電気眼振計にて測定し、併せて温度眼振検査を実施する。結果は温度眼振の最大緩徐相速度、visual suppression の抑制率のパラメータを用い、専用の解析ソフトウェアで解析及び検討した。

外耳道の両側を冷風刺激で交互に施行する。この前庭刺激を検査後から隔週のペースで施行し、刺激開始から 6 か月目に ADL 評価、バランス評価、高次機能検査、追従眼球運動や温度眼振を評価した。6 ヶ月後の認知症進行とバランス障害の変化を各パラメータで群間比較検討した。

バランス評価として足踏み検査を施行した。足踏み検査は前庭脊髄反射系の平衡機能検査の１つである。半径１メートルの円の中心に対象者を閉眼下で立たせ両手を前方へ伸ばした状態のまま 50 回足踏みをさせ、足踏み角度と移動距離から偏倚を評価した。

また電気眼振図検査下で追従眼球運動や温度眼振検査を実施し、他覚的に前庭バランス障害を評価するための温度眼振の緩徐相速度や視覚による前庭眼振の抑制効果の変化と追従眼球運動の代償性サッカードを用いて 6 ヶ月の変化を追跡した。

視覚による前庭眼振の抑制効果を抑制率（SR）%で表し、SR は{(VS 前緩徐相速度－VS 中緩徐相速度)/VS 前緩徐相速度}×100 の式を用いて算出した。視覚による前庭眼振の抑制効果は小脳・脳幹及び大脳の中枢神経の障害に影響を受けるため、SR は中枢神経障害由来の前庭機能を評価する指標となる。

滑動性眼球運動の検査として、水平方向に0.2 Hz、20°で正弦波状に動く指標を被検者に眼球で追跡させた。健常者では指標の動きに合わせ、滑らかに指標を追跡することができるが、追従眼球運動が障害された患者では代償性サッケードが出現する。指標に眼球運動が追いつけない場合、焦点を結像する中心窩から指標がずれを生じる。中心窩に指標の焦点を戻そうとするために起こる急速眼球運動（サッケード）のことを代償性サッケードと呼び、頻度が高いほど追従眼球運動のシステム障害の程度が大きいことを意味する。追従眼球運動の障害の程度を評価するため、代償性Saccadeの振幅(°)、平均速度(°/sec)、最大速度(°/sec)、頻度(回数/10 sec)を調べた。

データは統計解析ソフト（SPSS static 19 IBM）を用いた。各パラメータについてStudentのt検定を行い、有意水準を5%として統計学的に有意差を判定した。

４．研究成果

認知症患者のバランス障害をエア・カロリックによる前庭刺激によって進行予防を計ろうとする臨床研究はこれまでに報告がなく、初めての試みである。

アルツハイマー病患者の同意を得られた方で前庭刺激を施行した。その内、刺激前後の半年で簡易高次機能評価スケールMini-Mental State Examination (MMSE)にて進行を確認できた患者で解析を行なった。

刺激前後の MMSE は有意差を認め高次機能障害の進行が確認された。

刺激前後の足踏み検査の偏倚角度は偏倚角度縮小の傾向があったが有意差は認めなかった。

前庭刺激検査においては、誘発された前庭眼振の緩徐相速度の平均は有意差を認めなかった。両側 SR 平均値は刺激前後で有意差は認めなかった。誘発された前庭眼振の持続時間は刺激前後で比較すると持続時間の延長傾向を認めたが有意差は認めなかった。

次に追従眼球運動に関して、刺激前後のゲインと潜時はそれぞれ有意差を認めなかった。追従眼球運動の代償性サッケードの解析では刺激前後の平均振幅、平均速度、平均最大速度、平均頻度はそれぞれで有意差はなかった。

（結論）前庭刺激伝後では種々の眼球運動や前庭機能のパラメータの明らかな差を認めなったことから、前庭刺激によりアルツハイマー病のバランス障害の進行を抑制する可能性が考えられた。よって前庭刺激によるアルツハイマー病における前庭や追従眼球調節の中枢神経回路障害の進行抑制効果が期待された。

今回の limitation として、観察期間が 6ヶ月と短期間であり、対象者およびその家族において通院の負担が予想以上に重く、症例数や刺激期間を伸ばせなかった、症例数が十分に得られず、認知症の進行度での群分けが困難であったことが挙げられる。今後認知症の進行が明らかな半年以上の期間でバランス障害を観察することで、前庭刺激の有効性を示せる可能性は示唆された。

＜引用文献＞

① Buchner DM, Larson EB.Falls and fractures in patients with Alzheimer-type dementia.
JAMA 1987;257:1492-1495.

② Leandri M, Cammisuli S, Cammarata S, Baratto L, Campbell J, Simonini M, Tabaton M.Balance features in Alzheimer's disease and amnestic mild cognitive impairment.
J Alzheimers Dis 2009;16:113-120.

③ Nakamagoe K, Kadono K, Koganezawa T, Takiguchi M, Terada M, Yamamoto F, Moriyama T, Yanagiha K, Nohara S, Tozaka N, Miyake Z, Aizawa S, Furusho K, Tamaoka A.Vestibular Impairment in Frontotemporal Dementia Syndrome.Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2016;6:194-204.

④ Nakamagoe K, Fujimiya S, Koganezawa T, Kadono K, Shimizu K, Fujizuka N, Takiguchi S, Ueno T, Monzen T, Tamaoka A.Vestibular Function Impairment in Alzheimer's Disease.J Alzheimers Dis 2015;47:185-196.

⑤ 中馬越清隆、角野 虎太郎、小金澤 禎史、藤宮 克、藤塚 捺、 清水 彩音、森山 哲也、玉岡 晃：非認知症高齢者の前庭機能に対する生理的加齢の影響. 臨床神経学 2015、第55巻、263.

⑥ Friberg L, Olsen TS, Roland P-E, Paulson O-B, Lassen N-A: Focal increase of blood flow in the cerebral cortex of man during vestibular stimulation. Brain 1985;108:609-623.

⑦ Brandt T, Bartenstein P, Janek A, Dieterich M: Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction: visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. Brain 1998;121:1749-1758.

⑧ Naito Y, Tateya I, Hirano S, Inoue M, Funabiki K, Toyoda H, Ueno M, Ishizu K, Nagahama Y, Fukuyama H, Ito J.Cortical correlates of vestibulo-ocular reflex modulation: a PET study. Brain 2003;126:1562-1578.

⑨ Rubens AB. Caloric stimulation and unilateral visual neglect. Neurology

1985;35:1019-1024.

⑩ McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH (2011) The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimer's Dement 2011;7:263-269.

５．主な発表論文等
（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 15 件）

① Nakamagoe K, Yanagiha H, Miyake Z, Kondo Y, Hiyama T, Ishii I, Kaji Y, Oshika T, Sumida T, Tamaoka A. Monocular Oculomotor Nerve Disorder Manifesting as Cranial Neuropathy in Systemic Lupus Erythematosus: A Case Report. Intern Med., 査読有, 2018, in press

② Nakamagoe K, Tozaka N, Nohara S, Kawakami R, Yamada S, Koganezawa T, Tamaoka A. Upbeat nystagmus is a useful sign in the regional diagnosis of trigeminal nerve disorder with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord.,査読有, 19 巻, 2018,59-61
DOI: 10.1016/j.msard.2017.11.008

③ Nakamagoe K, Tozaka N, Nohara S, Kawakami R, Yamada S, Koganezawa T, Tamaoka A. Abnormal saccadic intrusions without visual fixation in Alzheimer's disease. J Neurol Sci., 査読有,381 巻,2017,368:764.
DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.2157

④ Hosaka T, Nakamagoe K, Tamaoka A. Hemolytic Uremic Syndrome-associated Encephalopathy Successfully Treated with Corticosteroids. Intern Med., 査読有, 56,2017,2937-2941
DOI:10.2169/internalmedicine.8341-16

⑤ Nakamagoe K, Nohara S, Takahashi Y, Takiguchi M, Kawakami R, Koganezawa T, Tamaoka A. The Successful Application of Plasmapheresis in the Treatment of a Patient with Opsoclonus and Autoantibodies to Glutamate Receptor δ 2. Intern Med., 査読有, 56 巻,2017,2773-2778
DOI: 10.2169/internalmedicine.6771-15

⑥ Nakamagoe K, Moriyama T, Maruyama H, Yokosawa M, Hara T, Tanaka S, Fujimoto M, Tamaoka A. Polymyalgia rheumatica in a melanoma patient due to nivolumab treatment. J Cancer Res Clin Oncol.,査読有, 143 巻,2017,1357-1358
DOI:10.1007/s00432-017-2410-x

⑦ Terada M, Nakamagoe K, Obara N, Ogawa S, Sakamoto N, Sato T, Nohara S, Chiba S, Tamaoka A. Chronic Graft-versus-host Disease Presenting with Multiple Punctate Intracranial Lesions on Contrast-enhanced Magnetic Resonance Imaging. Intern Med., 査読有, 56 巻, 2017,363-368
DOI: 10.2169/internalmedicine.56.7329

⑧遠坂 直希、 中馬越 清隆、冨所 康志、石井 賢二、樋口 真人、島田 斉、須原 哲也、玉岡 晃：Posterior cortical atrophy(PCA)を呈し分子イメージングや脳脊髄液バイオマーカーにより Alzheimer 病と診断した 63 歳例. 臨床神経学、査読無、57 巻、2017、329

⑨ Yamamoto F, Nakamagoe K, Yamada K, Ishii A, Furuta J, Yamaguchi S, Tamaoka A. A case of very-long-chain acyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency with novel compound heterozygous mutations. J Neurol Sci.,査読有,368 巻,2016,368:165-167.
DOI: 10.1016/j.jns.2016.07.007

⑩ Mamada N, Nakamagoe K, Shioya A, Furuta J, Sakai N, Ishii A, Tamaoka A. Adult-onset Krabbe disease presenting as acute hemiparesis and progressive demyelination detected by diffusion-weighted imaging. J Neurol Sci.,査読有, 367 巻,2016,326-328.
DOI: 10.1016/j.jns.2016.06.026

⑪ Nakamagoe K, Kadono K, Koganezawa T, Takiguchi M, Terada M, Yamamoto F, Moriyama T, Yanagiha K, Nohara S, Tozaka N, Miyake Z, Aizawa S, Furusho K, Tamaoka A. Vestibular Impairment in Frontotemporal Dementia Syndrome. Dement Geriatr Cogn Dis Extra.,査読有, 6 巻,2016,194-204
DOI: 10.1159/000445870

⑫寺田 真、中馬越 清隆、玉岡 晃：Primary angitis of the central nervous system が疑われた若年性脳梗塞の 1 例. 日本内科学雑誌、査読有、104 巻、2015、1160-1166

⑬中馬越 清隆：ミトコンドリア病 序論：神経眼科、査読無、3 巻、2014、415-416

⑭山本 詞子、中馬越 清隆、石井 亜紀子、山田 健治、山口 清次、玉岡 晃：反復する運動後の筋痛により診断に至った骨格筋型極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症の成人例. 日本内科学雑誌、査読有、104 巻、2015、2381-2385

⑮中馬越清隆、角野 虎太郎、小金澤 禎史、藤宮 克、藤塚 捺、 清水 彩音、森山 哲也、玉岡 晃：非認知症高齢者の前庭機能に対する生理的加齢の影響. 臨床神経学 2015、査読無、55 巻、263

〔学会発表〕（計４件）
① Nakamagoe K, Tozaka N, Nohara S, Kawakami R, Yamada S, Koganezawa T, Tamaoka A. Abnormal saccadic intrusions without visual fixation in Alzheimer's disease. The XXIII World Congress of Neurology Conference（京都、2017 年）

② 中馬越清隆、瀧口 真央、小金澤 禎史、角野 虎太郎、藤宮 克、藤塚 捺、清水 彩音、瀧口 詩乃、玉岡 晃：アルツハイマー病における滑動性眼球運動. 第 57 回日本神経学会学術大会（神戸、2016 年）

③ 中馬越清隆、角野 虎太郎、小金澤 禎史、藤宮 克、藤塚 捺、清水 彩音、森山 哲也、玉岡 晃：アルツハイマー病の経過における前庭機能異常. 第 56 回日本神経学会学術大会（新潟、2015 年）

④ 中馬越清隆、藤宮 克、小金澤 禎史、藤塚 捺、清水 彩音、上野 友之、門前 達哉、玉岡 晃：アルツハイマー病におけるバランス機能の検討について. 第 55 回日本神経学会学術大会（福岡、2014 年）

〔図書〕（計 3 件）
① 中馬越清隆：臨床医・RI 技師のための脳 SPECT パーフェクトガイド：２章疾患別：SPECT の特徴と使い方、編集；玉岡 晃他、分担執筆；アルツハイマー病、2018、101-108、メディカ出版

② 中馬越清隆：臨床医・RI 技師のための脳 SPECT パーフェクトガイド：２章疾患別：SPECT の特徴と使い方、編集；玉岡 晃他、分担執筆；ハンチントン病、2018、193-197、メディカ出版

③中馬越 清隆：神経症候群(第 2 版)-その他の神経疾患を含めて- 脊髄・脊椎疾患、髄液動態異常 Brown-Sequard 症候群(解説/特集)、2014、日本臨床、139-143

６．研究組織
(1)研究代表者
中馬越清隆（NAKAMAGOE, Kiyotaka）
筑波大学・医学医療系・講師
研究者番号：10436272

(2)研究分担者
小金澤 禎史（KOGANEZAWA, Tadachika）
筑波大学・医学医療系・助教
研究者番号： 80431691

玉岡 晃（TAMAOKA, Akira）
筑波大学・医学医療系・教授
研究者番号： 50192183