

令和 2 年 6 月 7 日現在

機関番号：34605

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K13081

研究課題名(和文)脳卒中後のPusher現象の病態解明と直流前庭電気刺激の効果検証

研究課題名(英文) Investigation of the clinical condition of pusher behavior after stroke and the effect of galvanic vestibular stimulation

研究代表者

中村 潤二 (Nakamura, Junji)

畿央大学・健康科学部・研究員

研究者番号：30793723

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、Pusher現象(PB)と前庭脊髄路の関連性や、直流前庭電気刺激(GVS)の即時的な影響を検証することを目的とした。また本研究を実施するにあたり、前庭脊髄路機能の評価方法の確立やPBの検査に用いられる主観的身体的垂直(SPV)の特性について調査した。その結果、H反射を応用した前庭脊髄路機能評価の高い再現性や妥当性を示した。SPVの特性では、測定時の座面からの体性感覚入力が強く影響していることを示した。またPBを呈する脳卒中患者では、前庭脊髄路機能の異常が疑われる症例が存在した。また、PBへのGVSによって即時的な改善がみられる症例があり、PBに対する一介入手段となる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、直流前庭電気刺激(GVS)を用いた前庭脊髄路機能評価の妥当性、再現性を明らかにし、PBの検査で用いられるSPVの測定特性を明らかにすることができた。これらは、国内外初の知見であり、前庭脊髄路機能評価の臨床応用やPBの病態を明らかにする上で、その意義は大きい。PBにおいて前庭脊髄路機能の異常やGVSによるPBの即時的改善が一部の症例でみられた。これらはPBの病態解明および治療手段の開発のために重要な知見であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study were to investigate the relationship between the Pushing Behavior(PB) and the vestibulospinal tract, and the immediate effect of the GVS on the PB. In addition, we also investigated the reliability and validity of the assessment for vestibulospinal tract function using the H-reflex, and the characteristics of subjective postural vertical(SPV) used for assessment of PB. The assessment of vestibulospinal tract function showed sufficient reliability and validity in healthy subjects. The characteristics of SPV showed that the somatosensory information from the seat plays an important role. In PB patients, there were cases in which abnormal vestibulospinal tract function was suspected. In some cases, GVS caused immediate improvement of the PB. It was suggested that GVS could be an intervention tool for PB.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：Pusher現象 脳卒中 リハビリテーション 電気刺激 前庭機能 前庭脊髄路

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

脳卒中後に生じる Pusher 現象(Pushing behavior: PB)は、座位や立位で麻痺側に倒れてしまう姿勢調節障害であり、日常生活活動に与える影響が大きい障害である。PB は、垂直を知覚する垂直定位機能のうち、身体的な垂直定位である主観的身体的垂直(Subjective Postural Vertical: SPV)が偏移していたとの報告があり、垂直定位機能の障害によって生じる可能性が報告されている。PB は姿勢調節障害であるが、前庭脊髄反射のような姿勢制御に関与する前庭脊髄路の機能異常の観点から検討した報告はなかった。姿勢制御に重要な前庭脊髄反射は、外力を受けると反射的に四肢の筋緊張を調整し、姿勢を平衡に保つというものである。そのため、損傷される大脳半球と同側の伸筋群が過剰な伸展活動を来す PB では、前庭脊髄路機能の異常を来し、姿勢反射に影響している可能性があるのではないかと考えた。PB の病態を姿勢反射機構の障害という観点から検討した報告は、国内外に存在しない。

前庭脊髄路機能の評価には、脊髄の興奮性の神経生理学的評価に用いられる H 波の計測を応用した方法がある。H 波を誘発する直前に、両側の乳様突起からの経皮的な電気刺激によって前庭器官を刺激することのできる直流前庭電気刺激(Galvanic vestibular stimulation: GVS)を行い、H 反射を測定し、H 波の変化の程度を比較することで、前庭脊髄路の影響を評価するというものである。

また PB に対する治療には、視覚的な垂直情報を提示する治療が臨床的に用いられるが、通常の運動療法と比較して、差がみられなかったことが報告されており、病態メカニズムに立脚した治療方法を検討する必要がある。PB が前庭脊髄路の異常が関与しているのであれば、適切な前庭感覚入力を行い、前庭脊髄反射を誘発することにより、PB が軽減するのではないかと考えた。そこで、我々は、GVS を PB に対する新たな治療手段として適用することに着想し、PB を呈する 2 症例に対して、GVS を行った後に、運動療法を行うことで、PB が軽減したことを報告した。しかし、症例数が乏しく、GVS による改善のメカニズムも明らかではないため、症例数を蓄積し、GVS による効果や、その適応、改善のメカニズムを検証する必要があると考えた。

### 2. 研究の目的

本研究の第一目的は、PB と前庭脊髄路との関連について検証することとした。第二目的として経皮上から前庭系を刺激可能な GVS を治療手段として適用し、影響を検証することとした。

### 3. 研究の方法

本研究を実施するにあたり、前庭脊髄路機能の評価方法を確立する必要が生じたため、研究 1、2 において H 波計測を応用した前庭脊髄路機能の評価の妥当性や再現性を調査した。また研究 3 において、PB の垂直定位障害の検査に用いられる SPV はどのような感覚情報に基づく検査なのか不明な点もあり、PB の病態を考えるために、SPV の測定特性について調査した。そして研究 4 において PB を呈する脳卒中患者の前庭脊髄路機能を調査した。研究 5 において PB 患者に対する GVS の即時的影響を調査した。尚、これらの研究はヘルシンキ宣言を遵守し、実施にあたっては、畿央大学または西大和リハビリテーション病院倫理委員会の承認を得て実施した。

#### 研究 1. GVS および皮膚刺激の刺激強度がヒラメ筋 H 反射に与える影響

##### (1) 対象

健康成人 17 名(23.5 ± 4.2 歳、男性 12 名)

##### (2) 方法

各対象者に対して 1mA、2mA、3mA の GVS、3mA の皮膚刺激を無作為な順序で条件刺激として与え、条件刺激によるヒラメ筋 H 波振幅および、促通の程度の差について検証した。条件刺激によるヒラメ筋 H 波促通の程度は、各条件刺激を与えた際のヒラメ筋 H 波振幅を条件刺激を与えない際のヒラメ筋 H 振幅で除して算出した。条件刺激によるヒラメ筋 H 波の促通の程度が 1 よりも大きい場合は、条件刺激によってヒラメ筋 H 波が促通されたことを示す。統計解析は反復測定一元配置分散分析を行い、Bonferroni 補正による多重比較検定を行った。有意水準は 5%とした。

#### 研究 2. GVS を用いた前庭脊髄路機能評価の左右差、再現性および立位姿勢制御との関連

##### (1) 対象

健康成人 15 名(28.3 ± 2.6 歳、男性 12 名)

##### (2) 方法

セッション間再現性および左右差を調査するために、各対象者において左右のヒラメ筋 H 波の計測を 2 セッション、合計 4 試行実施した。研究 1 の結果を踏まえ、3mA の GVS を条件刺激として与え、条件刺激によるヒラメ筋 H 波の促通の程度を計測した。条件刺激によるヒラメ筋 H 波促通の程度は、各条件刺激を与えた際のヒラメ筋 H 波振幅を条件刺激を与えない際のヒラメ筋 H 振幅で除して算出した。また、前庭脊髄路機能と立位姿勢制御との関連を調査するために、立位姿勢制御の計測を行った。

##### (3) 立位姿勢制御の計測

全対象者において、4 条件での重心動揺計の計測を無作為の順序で実施した。条件は、開眼立位、閉眼立位、フォームラバー開眼立位、フォームラバー閉眼立位とした。重心動揺計

測は 30 秒間とした。重心動揺計のサンプリング周波数は 1000Hz とし、足圧中心(center of pressure: COP)の平均内外側位置を計測した。

(4) 統計解析

各セッションでの促通の程度の再現性の検討には、級内相関係数 (Intraclass correlation coefficient: ICC)、Bland-Altman 分析を実施した。各セッションの促通の程度の左右差には、対応のある t 検定を行った。立位姿勢制御との関連を調査するために、Pearson の積率相関係数を用いて第 1 セッションの促通の程度の左右比と各条件の COP の内外側位置の関係を調査した。また各条件の COP の内外側の偏移方向と促通の程度の優位側との一致度をカッパ係数を用いて分析した。いずれも有意水準は 5%とした。

研究 3. SPV 測定における体性感覚、前庭感覚の役割

(1) 対象

健康成人 15 名(28.3±2.6 歳、男性 9 名)

(2) 方法

図 1 のような前額面で回転する椅子を用いて、SPV を測定した。測定は 4 条件を無作為に実施した。測定条件は、体性感覚情報を変調させるために座面にフォームラバーを設置して測定する体性感覚条件、前庭感覚情報を変調させるために、測定中に感覚閾値以下の強度の GVS を実施しながら測定する前庭感覚条件、先述の 2 条件を合わせた体性感覚 + 前庭感覚条件と通常の計測とした。SPV の測定は、各条件で 6 試行を行い、偏移方向を示す平均値と誤差の程度を示す絶対値を算出した。統計解析は反復測定一元配置分散分析を行い、Bonferroni 補正による多重比較検定を行った。有意水準は 5%とした。



図 1. SPV の測定

研究 4. PB 現象と前庭脊髄路の関連性の検証

(1) 対象

PB を呈する脳卒中患者(PB 群)3 名、PB を呈さない脳卒中患者(コントロール群)3 名

(2) 方法

各群で、GVS を用いた前庭脊髄路機能評価を実施した。PB の有無は、Scale for contraversive pushing(SCP)を用いて、各下位項目で 0 点以上の者を PB ありと判定した。前庭脊髄路機能評価は研究 1, 2 の結果を参考に、3mA の GVS を条件刺激として与え、条件刺激によるヒラメ筋 H 波の促通の程度を麻痺側と非麻痺側で計測した。条件刺激によるヒラメ筋 H 波促通の程度は、各条件刺激を与えた際のヒラメ筋 H 波振幅を条件刺激を与えない際のヒラメ筋 H 振幅で除して算出した。

研究 5. PB 現象に対する GVS の即時的影響の検証

(1) 対象

PB を呈する脳卒中患者 4 名

(2) 方法

研究には、Randomized sham-controlled crossover trial を用いた。対象を最初に GVS を実施し、その後に sham 刺激を行う GVS-Sham 群、その逆の順番で行う Sham-GVS 群に無作為に割り付けた。各刺激間は 48 時間以上とした。

(3) GVS

GVS には多機能型電気刺激装置(Chattanooga Intellect Advanced Combo、DJO Global、Vista、CA、USA)を用いた。GVS の電極配置は、先行研究に基づき、Pusher 現象により傾斜する方向と反対側への姿勢傾斜を誘導する麻痺側乳様突起を陰極、非麻痺側乳様突起を陽極とした。刺激強度は、刺激を覚えない体性感覚閾値下とし、最大 2.0mA とした。刺激は座位で 20 分間行った。Sham 刺激は、GVS と同様の電極配置、時間、肢位で実施し、刺激強度は 0mA で電子操作音のみとした。

(4) 評価

GVS 前後、sham 刺激前後に Pusher 現象の評価、前庭脊髄路の神経生理学的評価を実施する。Pusher 現象の評価には、SCP、Burke lateroplulsion scale(BLS)を用いた。

#### 4. 研究成果

##### 研究 1.

1mA, 2mA, 3mA の GVS、3mA の皮膚刺激のいずれの条件刺激を与えた際にも、条件刺激を与えない際と比較してヒラメ筋 H 波の振幅の値が大きくなったが、3mA の GVS を与えた際は、3mA の皮膚刺激を与えた際と比較して、ヒラメ筋 H 波の振幅および促通の程度が大きくなった(図 2 a, b)。この結果は、GVS によるヒラメ筋 H 波の促通は、皮膚刺激のみでなく、前庭系の刺激に伴う変化であることを示した。また前庭脊髄路機能評価として、GVS 後のヒラメ筋 H 波促通の程度を評価する際には、3mA 以上の刺激強度が適していることを示した。

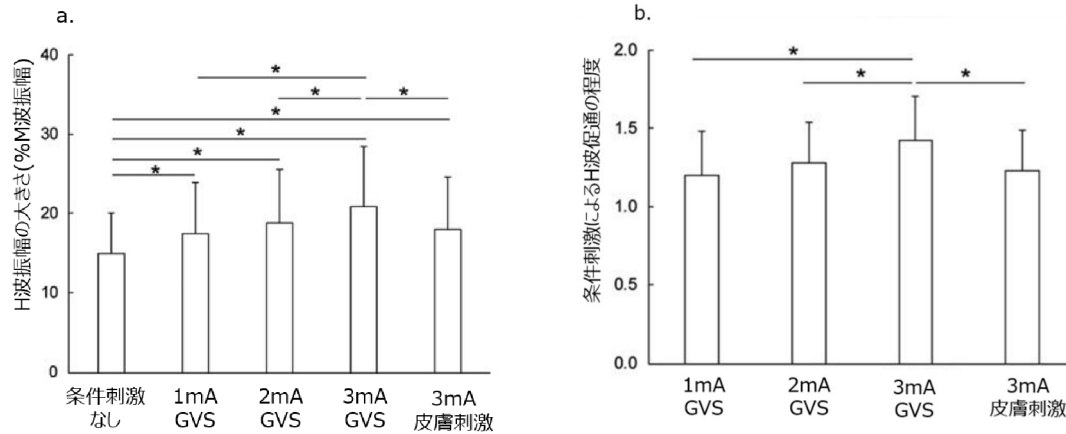


図 2. 条件刺激の各条件におけるヒラメ筋 H 波の平均振幅(a)と促通の程度(b)の差

- a. いずれの条件刺激を与えた際も条件刺激を与えない際と比較して、ヒラメ筋 H 波が大きくなった。3mA の GVS を条件刺激として与えた際、他の刺激条件と比較してヒラメ筋 H 波振幅が大きかった。1mA GVS と 2 mA GVS の間には条件刺激後のヒラメ筋 H 波振幅に差はなかった。
- b. 3mA の GVS を与えた際、1mA, 2, mA の GVS, 3mA の皮膚刺激と比較して、ヒラメ筋 H 波促通の程度が大きかった。

\*  $p < 0.05$  (one-way repeated measures ANOVA, post hoc test)

##### 研究 2.

前庭脊髄路機能評価のセッション間再現性に関して、ICC は左側 0.82(95%信頼区間: 0.48-0.94)、右側は 0.71(95%信頼区間: 0.16-0.90)であり、高い再現性を示した。また系統的誤差はみられなかった。促通の程度の左右差に関して、1 セッション目(左側  $1.14 \pm 0.06$ 、右側  $1.17 \pm 0.8$ ;  $p=0.14$ )、2 セッション目(左側  $1.14 \pm 0.06$ 、右側  $1.16 \pm 0.05$ ;  $p=0.25$ )ともに差はみられなかった。促通の程度の左右比と COP の内外側位置は閉眼フォームラバー立位条件に中等度の正の相関がみられた(図 3)。開眼立位( $r = -0.01$ ,  $p = 0.96$ )、閉眼立位( $r = -0.02$ ,  $p = 0.94$ )、開眼フォームラバー立位( $r = 0.25$ ,  $p = 0.37$ )条件には有意な相関がなかった。また促通の優位側と、COP の内外側偏移方向は閉眼フォームラバー立位条件にのみ有意に一致していた( $r = 0.7$ ,  $p=0.004$ )。開眼立位( $r = 0.3$ ,  $p=0.18$ )、閉眼立位( $r = 0.2$ ,  $p=0.31$ )、開眼フォームラバー立位( $r = 0.03$ ,  $p=0.87$ )は有意な一致がみられなかった。以上から、健常者における前庭脊髄路機能評価の再現性は良好であり、統計学的に有意な左右差はみられなかった。また、前庭脊髄路機能と、閉眼フォームラバー上という前庭感覚による制御の寄与が高いと考えられる立位条件との関連がみられ、本法の妥当性が明らかになり、臨床応用において重要な知見であると考えられる。

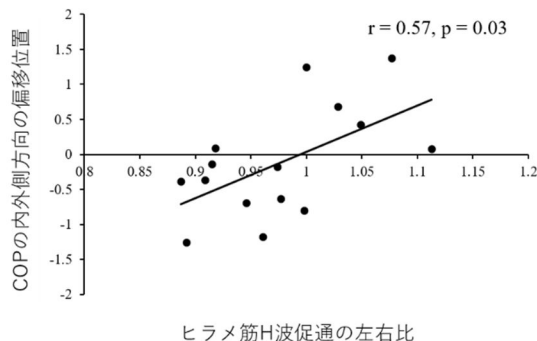


図 3. フォームラバー閉眼立位における COP の側方偏移位置とヒラメ筋 H 波促通の左右比の関係

COP 内外側位置が + は左に偏移していることを示す。左右比が 1 以上は、左足の方が H 波促進の程度が大きいことを示す。フォームラバー上での閉眼立位の際の COP の偏移が大きい者程、その方向の GVS によるヒラメ筋 H 波の促進が大きい関係がみられた。

### 研究 3.

前庭感覚を変調させた際には、SPV の誤差や偏移の変化が生じなかったが、座面の体性感覚を変調させた際には、SPV の誤差が増大し、両感覚を変調させた際には体性感覚単独を変調させた際と同程度の誤差が生じた(図 4.a)。また、体性感覚単独を変調させた際には、SPV の偏移方向は、変化がなかったが、両感覚を変調させた際には、通常計測と反対方向への偏移が生じた(図 4.b)。これらの結果は、SPV は殿部からの体性感覚に基づいて判断している可能性があり、体性感覚が変調した状態では、前庭感覚の変調の影響を受けることを示した。SPV の偏移が生じるとされる PB の病態解明の一助となると考えられる。

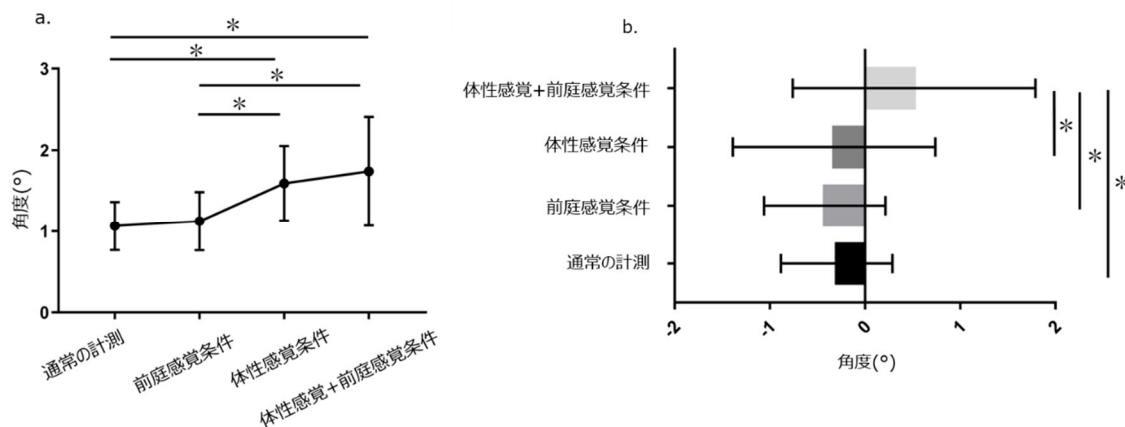


図 4 各条件における SPV の偏移方向(a)と誤差(b)の程度

a. 通常の計測や前庭感覚を変調させた時と比較して、体性感覚を変調させた時や体性感覚と前庭感覚の両者を変調させた際に、誤差が増大した。

b. 通常の計測と比較して、体性感覚と前庭感覚を変調させた際に、偏移方向が変化した。

\*  $p < 0.05$  (one-way repeated measures ANOVA, post hoc test)

### 研究 4.

GVS によるヒラメ筋 H 波の促進の程度は PB 群では、麻痺側  $0.98 \pm 0.06$ 、非麻痺側  $0.98 \pm 0.08$  であった。コントロール群では麻痺側  $1.00 \pm 0.03$ 、非麻痺側  $1.25 \pm 0.23$  であった。PB 群では、麻痺側、非麻痺側共に GVS による促進の反応がみられなかった。PB を呈する脳卒中患者では、前庭脊髄路機能の異常が生じている可能性があるが、症例数が少なく継続的な調査が必要である。

### 研究 5.

GVS 実施後には、BLS は症例 1: 8 6、症例 2: 9 9、症例 3: 8 7、症例 4: 10 10、SCP は、症例 1: 2 2、症例 2: 4.5 4.5、症例 3: 2.15 2.15、症例 4: 6 6 であった。sham 刺激実施前後では、BLS、SCP ともに変化はみられなかった。GVS によって即時的に PB の軽減がみられる症例もあり、GVS は PB の一介入手段となる可能性があるが、症例数が少なく継続的な調査が必要である。

### 本研究の意義

本研究では、GVS を用いた前庭脊髄路機能評価の妥当性、再現性を明らかにするとともに、PB の垂直知覚を検査する SPV の測定特性を明らかにすることができた。これらは、国内外初の知見であり、前庭脊髄路機能評価の臨床応用や PB の病態を明らかにする上で、その意義は大きいと考えられる。PB における前庭脊髄路機能評価や GVS による介入効果の検証に関しては、症例数が乏しく、継続的な検証が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okada Y, Shiozaki T, Nakamura J, Azumi Y, Inazato M, Ono M, Kondo H, Sugitani M, Matsugi A.	4. 巻 5
2. 論文標題 Influence of the intensity of galvanic vestibular stimulation and cutaneous stimulation on the soleus H-reflex in healthy individuals.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Neuroreport	6. 最初と最後の頁 1135-1139
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/WNR.0000000000001086.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Junji Nakamura, Tomoyuki Shiozaki, Naohide Tsujimoto, Koki Ikuno, Yohei Okada, Koji Shomoto	4. 巻 1
2. 論文標題 Role of Somatosensory and/or Vestibular Sensory Information in Subjective Postural Vertical in Healthy Adults	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neuroscience Letters	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.neulet.2019.134598.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中村潤二, 辻本直秀, 藤井慎太郎, 塩崎智之, 生野公貴, 岡田 洋平, 庄本 康治
2. 発表標題 体性感覚情報や前庭感覚情報の変調 が主観的身体垂直に与える影響
3. 学会等名 第26回日本物理療学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村潤二, 辻本直秀, 藤井慎太郎, 塩崎智之, 生野公貴
2. 発表標題 座面からの体性感覚情報の違いが主観的身体垂直に及ぼす影響
3. 学会等名 第16回日本神経理学療法学会学術大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村潤二, 辻本直秀, 藤井慎太郎, 塩崎智之, 岡田洋平, 庄本康治
2. 発表標題 体性感覚情報や前庭感覚情報の変調が主観的身体垂直に与える影響
3. 学会等名 第1回リハビリテーションのための姿勢運動制御研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中村潤二, 塩崎智之, 田中宏明, 植田耕造, 生野公貴, 岡田洋平
2. 発表標題 直流前庭電気刺激を利用した前庭脊髄路の機能評価の再現性と左右差の検証
3. 学会等名 第17回日本神経理学療法学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中村潤二, 塩崎智之, 田中宏明, 植田耕造, 生野公貴, 岡田洋平, 庄本康治
2. 発表標題 直流前庭電気刺激を利用した前庭脊髄路の機能評価の左右差と利き足の影響の検証
3. 学会等名 第27回日本物理療法学会学会大会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考