

令和 3 年 6 月 10 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09371

研究課題名(和文)持続性知覚性姿勢誘発めまい(PPPD)の病巣同定：動物モデルの確立と橋渡し研究

研究課題名(英文) Pathophysiology of Persistent Postural Perceptual Dizziness (PPPD): from animal model to translational research

研究代表者

堀井 新 (Horii, Arata)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：30294060

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：持続性知覚性姿勢誘発めまい(PPPD)診断のための問診票(Niigata PPPD Questionnaire, NPQ)を作成し、その信頼性と妥当性を検討した。視覚誘発項目の9点をカットオフとするとPPPD診断の感度は82%、特異度は74%であった。NPQの質問項目を因子分析し、その結果からPPPD患者をクラスター解析したところPPPDには、視覚誘発優位タイプ、能動運動誘発優位タイプ、混合型の3つのサブタイプが存在することが判明した。また、SSRI/SNRI投与は比投与群と比べ、投薬開始6か月～12か月後には有意にNPQ, DHI, HADSが低下し、PPPDに有効な薬物と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性めまいの中でも最も頻度の高いPPPDであるが、診断基準に則った診断を行うためにはやや熟練が必要であった。しかし、本研究で作成したNPQ問診票を用いることによって、比較的高い確度でPPPDを診断できるようになり、PPPDの概念の浸透や診断に対して貢献した。また同問診票は、ドイツ語、フランス語、スペイン語等へ翻訳され、世界的にもPPPD診断に関して貢献している。また、薬物治療に関して、これまで対照群を使った研究の報告はなかったが、本研究で比投与群を対象として比較した結果、SSRI/SNRIのPPPDに対する有効性が確認され、PPPDの薬物治療のエビデンスが構築された。

研究成果の概要(英文)：Reliability and validity of Niigata PPPD Questionnaire (NPQ) were tested on chronic vestibular patients. Cut off point of 9 for visual stimulation factor showed sensitivity of 82% and specificity of 74% in diagnosing PPPD. Factor analysis followed by cluster analysis of responses to NPQ revealed that PPPD had three subtypes: visual-dominant subtype, active motion-dominant subtype, and mixed subtype. SSRI/SNRI showed significant long-term (6-12 months) decrease in scores of NPQ, DHI, and HADS in comparison with non-treated controls in the treatment of PPPD patients, suggesting that anti-depressants would be effective drugs for PPPD.

研究分野：めまい平衡医学

キーワード：持続性知覚性姿勢誘発めまい PPPD NPQ PPPD問診票 SSRI SNRI

1. 研究開始当初の背景

慢性めまいは急性めまいと異なり眼振や平衡異常などの所見に乏しく、ややもすると原因不明の「めまい症」判断され、明確にめまいを訴えるにもかかわらずそのまま放置される患者も多かった。2017年にBarany Societyから持続性知覚性姿勢誘発めまい(Persistent Postural-Perceptual Dizziness, PPPD)の診断基準が報告され、これまでめまい症とされてきた患者の少なくとも一部分はPPPDの診断基準を満たすことが分かりつつあった。

しかし、詳細な問診に基づくPPPDの診断は熟練を要するやや難解なものであり、めまい平衡医学の専門医にとってもPPPDの診断や概念の普及はなかなか進まない状況であった。

2. 研究の目的

本研究では、PPPDの診断を容易にするための問診票を作成しその信頼性と妥当性を検討し、SSRI/SNRIによる薬物治療の効果を検証することを目的とした。さらに、問診票の結果を解析することでPPPDにサブタイプがあるのかどうか検証し、サブタイプごとの特徴に基づいた個別化治療の可能性を提唱する。

当初は、PPPDの動物モデルを作成し、その病態や有効な治療の開発を行うことも目的としていた。

3. 研究の方法

(1) Niigata PPPD Questionnaire(NPQ)の開発と検証

PPPDの誘発要因である、立位・歩行、運動(能動あるいは受動)、視覚刺激の3因子それぞれ4項目総計12項目からなる問診票(NPQ)を作成した。PPPD患者および他のめまい疾患の患者それぞれ50名にNPQを施行し、問診票の信頼性をCronbach係数を用いて検討した。問診票の妥当性は、PPPD患者とコントロール患者の間で問診票の回答に差があるかどうかを検証した。

(2) PPPDのサブタイプの検証

PPPD患者108名のNPQの回答を因子分析し、その結果を用いてPPPD患者をクラスター解析することでPPPDのサブタイプを検討した。サブタイプ間で患者背景や平衡機能検査を比較することで、サブタイプの特性を解析した。

(3) PPPDに対するSSRI/SNRIの効果

PPPD患者にSSRIあるいはSNRIを投与し、6~12か月後のNPQ、DHI、HADSへの影響を検討した。対象として、副反応などにより内服治療を行わず経過観察した無投薬群においても同様の検討を行った。

4. 研究成果

(1) Niigata PPPD Questionnaire(NPQ)の開発と検証

NPQのCronbach係数はトータルスコアで0.91、立位歩行項目で0.88、運動項目で0.75、視覚項目で0.83であった。運動項目以外がすべて0.8以上と高い信頼性が確認できた。運動項目には能動運動と受動項目が含まれており、患者間で能動あるいは受動運動への感受性に差があるために運動項目の係数がやや低めに出たと考えられた。NPQのトータルおよび各項目は、PPPD患者において他のめまい疾患のコントロール群と比べ有意に高値であり、NPQ問診票の妥当性が確認された。ROC曲線を解析した結果、視覚項目のAUCが最も広く0.83であった。視覚刺激9点をカットオフ値とした場合、PPPD診断の感度、特異度はそれぞれ82%、74%であった。

(2) PPPDのサブタイプの検証

PPPD患者のNPQを因子分析した結果、問診項目には、視覚誘発、能動運動誘発、受動運動・立位、の3つの因子が存在することが判明した。この3つの因子を用いてNPQ患者のクラスター解析を行った結果、PPPDは視覚誘発優位型、能動運動優位型、混合型の3つのサブタイプに分類され、それぞれ全体の45%、19%、36%を占めた。サブタイプ間の比較では、能動運動優位型は視覚誘発優位型に比べ有意に高齢であった。視覚誘発優位型で重心動揺の視覚依存(ラバーロンベルグ率)が高くなるなどが予想されたが、その他の一般平衡機能検査やHADS問診票、先行疾患などには差を認めなかった。検査感度が低いことが要因と考察された。

サブタイプごとの個別化治療、例えば、視覚誘発優位型には慣れ=habituationを主体とした前庭リハビリテーションが有効かどうかなど、今後の検討課題と考えられた。

(3) PPPDに対するSSRI/SNRIの効果

SSRI 投与により、治療前と比べ DHI は 6 か月、12 か月後では有意に低下していた。同様に、HADS と NPQ はそれぞれ 6 か月、12 か月後および 1, 3, 6, 12 か月後に有意な低下を認めた。SNRI では、DHI, HADS, NPQ に対して、3, 6 か月後、3, 6 か月後、および 6 か月後に有意な効果を認めた。無投薬群では 3 か月後の NPQ にのみ有意な効果を認めたが、それ以外、特に 6, 12 か月の長期経過後においてはいずれの指標にも有意な効果を認めなかった。以上から、SSRI/SNRI は PPPD に対して長期にわたって有意な効果を認める薬物と判定された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計13件（うち査読付論文 4件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 堀井 新	4. 巻 123
2. 論文標題 持続性知覚性姿勢誘発めまい(PPPD)の診断と治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日耳鼻	6. 最初と最後の頁 170-172
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 堀井 新	4. 巻 113
2. 論文標題 論説：PPPDの診断と治療について	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 耳鼻臨	6. 最初と最後の頁 205-213
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Yagi C, Morita Y, Kitazawa M, Nonomura Y, Yamagishi T, Ohshima S, Izumi S, Takahashi K, Horii A	4. 巻 40
2. 論文標題 A validated questionnaire to assess the severity of persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): The Niigata PPPD Questionnaire (NPQ)	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Otology and Neurotology	6. 最初と最後の頁 e747-e752
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAO.0000000000002325	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 堀井新	4. 巻 565
2. 論文標題 「学術」新たな慢性めまい疾患について：持続性知覚性姿勢誘発めまい (PPPD)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 新潟市医師会報	6. 最初と最後の頁 2-5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 堀井新	4. 巻 214
2. 論文標題 “めまい”診断の落とし穴 - 落ちないための心得 - 持続性知覚性姿勢誘発めまい(PPPD)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 ENTONI	6. 最初と最後の頁 60-67
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 Yagi Chihiro, Morita Yuka, Kitazawa Meiko, Yamagishi Tatsuya, Ohshima Shinsuke, Izumi Shuji, Takahashi Kuniyuki, Horii Arata	4. 巻 12
2. 論文標題 Subtypes of Persistent Postural-Perceptual Dizziness	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	6. 最初と最後の頁 652366
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.652366	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 八木千裕、森田由香、北澤明子、山岸達矢、大島伸介、泉 修司、高橋邦行、堀井 新	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 持続性知覚性姿勢誘発めまい(Persistent Postural- Perceptual Dizziness, PPPD)に対する抗うつ薬の効果について	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日耳鼻	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 堀井 新	4. 巻 244
2. 論文標題 BPPV, PPPDが疑われる場合の問診のポイント II. 診断精度を上げる問診のポイント 特集：耳鼻咽喉科の問診のポイント - どこまで診断に近づけるか	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ENTONI	6. 最初と最後の頁 63-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 八木千裕、堀井 新	4. 巻 79
2. 論文標題 総説 持続性知覚性姿勢誘発めまいの最新知見	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Equilibrium Res	6. 最初と最後の頁 62-70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 堀井 新	4. 巻 37
2. 論文標題 トピックス 持続性知覚性姿勢誘発めまい 頭痛・めまい - すぐに役立つ鑑別診断と根拠に基づいた治療	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Medical Practice	6. 最初と最後の頁 582-584
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 堀井 新	4. 巻 37
2. 論文標題 特集：最新知識からめまいを診る 3. 症例から見るめまい診療 6) めまい症	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 37-40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 八木千裕、堀井 新	4. 巻 127
2. 論文標題 特集：頭痛・めまい・しびれ・疼痛 慢性化のメカニズムと治療 慢性めまいにおける大脳皮質変化	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 臨床雑誌 内科	6. 最初と最後の頁 1265-1268
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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 堀井 新	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 専攻医トレーニング講座：慢性めまいの鑑別診断	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日耳鼻	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
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16件 (うち招待講演 9件 / うち国際学会 9件)

1. 発表者名 Horii A
2. 発表標題 Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD): Diagnostic criteria and recent advances
3. 学会等名 VAI virtual global summit 2: Update on vestibular science (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Horii A
2. 発表標題 Persistent Postural-Perceptual Dizziness
3. 学会等名 VAI global virtual summit: An update on vestibular system (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Arata Horii
2. 発表標題 Lecture 11 Persistent postural- perceptual dizziness
3. 学会等名 Vertigo Academy International: Virtual Global Summit: Update on vestibular system (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Arata Horii
2. 発表標題 Lecture 17: Persistent Postural- Perceptual Dizziness: Diagnostic criteria and recent advances
3. 学会等名 Vertigo Academy International: Virtual Global Summit-2: Update on vestibular science (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yagi C, Morita Y, Kitazawa M, Takahashi K, Wada Y, Kitahara T, Horii A
2. 発表標題 Head roll-tilt subjective visual vertical test in the diagnosis of persistent postural- perceptual dizziness.
3. 学会等名 The 56th Annual Virtual Spring Meeting for American Neurotology Society (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀井 新
2. 発表標題 教育セミナー1 浮動性めまいをどうみるか
3. 学会等名 第79回日本めまい平衡医学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 堀井 新
2. 発表標題 1. ICD-11に収載された慢性めまい疾患Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) について
3. 学会等名 日耳鼻三重県地方部会学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 C. Yagi, Y. Morita, T. Yamagishi, S. Ohshima, S. Izumi, K. Takahashi, A. Horii
2. 発表標題 Validated Questionnaire to Measure the Severity of Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD).
3. 学会等名 54th Annual Spring Meeting for American Neurotology Society. (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀井 新
2. 発表標題 持続性知覚性姿勢誘発めまい(PPPD)診断のための問診票の開発とサブクラスの検討.
3. 学会等名 日耳鼻総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀井 新
2. 発表標題 教育講演. 慢性めまい疾患の分類と診断.
3. 学会等名 第78回日本めまい平衡医学会総会. (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 A. Horii
2. 発表標題 Symposium. Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD): ICD-11 cited chronic vestibular syndrome.
3. 学会等名 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology Head and Neck Surgery (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 C. Yagi, Y. Morita, S. Ohshima, K. Takahashi, A. Horii.
2. 発表標題 9. Development of a validated questionnaire for Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD) and investigation of the subtypes of PPPD.
3. 学会等名 15th Japan-Taiwan Conference on Otolaryngology Head and Neck Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木千裕、森田由香、北澤明子、山岸達矢、大島伸介、泉 修司、高橋邦行、堀井 新
2. 発表標題 6. 持続性知覚性姿勢誘発めまい(PPPD)におけるサブクラスの検討
3. 学会等名 第78回日本めまい平衡医学会総会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 八木千裕、森田由香、野々村頼子、北澤明子、山岸達矢、大島伸介、泉修司、高橋邦行、堀井新
2. 発表標題 持続性知覚性姿勢誘発めまい(Persistent-Postural-Perceptual Dizziness, PPPD)診断のための問診票の開発と信頼性・妥当性の検討
3. 学会等名 第77回日本めまい平衡医学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堀井新
2. 発表標題 持続性知覚性姿勢誘発めまい診断のための問診票とサブグループ
3. 学会等名 第17回姿勢と歩行研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Arata Horii
2. 発表標題 Validation and reliability of questionnaire for Persistent Postural-Perceptual Dizziness (PPPD): The Niigata PPPD Questionnaire (NPQ)
3. 学会等名 IVth Vertigo Academy International (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

めまい問診票 https://www.med.niigata-u.ac.jp/oto/

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------