

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：83903

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16914

研究課題名(和文) 耳石に対する骨代謝の影響—良性発作性頭位めまい症の新たな診断・分類法の開発

研究課題名(英文) Association between otoconia and bone turnover - New methods for diagnosis and classification of BPPV

研究代表者

中田 隆文 (Nakada, Takafumi)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・病院・外来研究員

研究者番号：00804048

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：良性発作性頭位めまい症(BPPV)は高齢者の主要なめまい疾患であり、発症に骨代謝障害が影響すると考えられている。高齢女性のBPPV患者では、10年内の骨粗鬆症性骨折発生率が20.4%であるのに対し、対照群では14.3%であった( $p=0.0069$ )。大腿骨骨折発生率は患者群で9.0%、疾患群では5.0%であった( $p=0.0202$ )。水平半規管型BPPVの亜型である半規管結石症(CA)とクブラ結石症(CU)の病態の差を骨代謝の観点から明らかにするため、めまい時の血中25水酸化ビタミンD濃度を比較した。CA群では13.2ng/mL、CU群では20.4ng/mLと差があった( $p=0.0014$ )。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本は世界一の高齢大国であり、高齢者の健康維持は重要な課題である。高齢者に最も多いめまい症である良性発作性頭位めまい症(BPPV)は、転倒外傷の原因となるが、そもそも骨代謝障害が発症に関係すると考えられている。本研究では、高齢女性のBPPV患者では10年内の骨折発生の危険性が有意に高いことを明らかにした。高齢者の骨折はADL低下に繋がる。BPPVを予防することがADLの低下を防ぐことに寄与しうることを示した。また骨代謝障害と関連する血中ビタミンD濃度が、BPPVの亜型で異なることを示した。病態解明や、診断、発症の予防に繋がる研究であり、今後健康長寿に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Benign paroxysmal positional vertigo (BPPV) is the most frequent diagnosis among especially in elderly people. Patients with BPPV can have vitamin D deficiency, which is a cause of abnormal bone turnover. The 10-year major osteoporotic fracture risk was 20.4% for BPPV patients and 14.3% for controls( $p=0.0069$ ). The 10-year hip fracture risk was 9.0% for BPPV patients and 5.0% for controls( $p=0.0202$ ). The frequency of BPPV increases with age, and it occurs among patients at high risk of fracture. Older adults with dizziness and vertigo should be evaluated for fracture risk. Moreover, we compared serum levels of vitamin D between canalolithiasis and cupulolithiasis of the horizontal canal. The mean 25(OH)D serum level in patients with canalolithiasis and cupulolithiasis was 13.2 and 20.4 ng/mL, respectively, and the difference was statistically significant ( $p=0.0014$ ). The results will contribute to explain the pathophysiological difference between them.

研究分野：めまい平衡医学

キーワード：良性発作性頭位めまい症 半規管結石症 クブラ結石症 ビタミンD 骨代謝

## 1. 研究開始当初の背景

高齢化率世界一の超高齢社会である日本において、健康長寿は重要な課題である。めまい、特に良性発作性頭位めまい症 (BPPV) は高齢者に多く、転倒の原因である。

また、めまい発作で救急外来を受診する患者は多いが、特に日常的にめまい疾患の診療を行わない医師にとっては診断が困難であることが多い。主要なめまい疾患である BPPV を正確に診断することは、的確な頭位治療を選択することを可能とし、それにより罹病期間を短縮することができる。

そもそも BPPV は骨代謝障害を背景にもつと考えられており、BPPV のめまい発作によって転倒した場合、骨折に至る危険性が高いと推測される。まずこのことについて検証する必要があると考えた。その上で骨代謝障害に関する BPPV の病態を把握することで新たな診断法を開発し、罹病期間の短縮に繋がりたいと考えた。これらの仮定で得られた臨床データから、予防法を確立することができれば、高齢者の BPPV 発作による転倒、それによる外傷を防ぐことができ、ひいては QOL の低下を防ぐことに繋がる重要な課題であると考えた。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、骨代謝障害の観点から BPPV の病態を明らかにすることで、BPPV の診断法を確立し、予防へ繋げることである。

まず BPPV 患者の骨代謝障害に関する背景を把握する必要がある。そのために、BPPV 患者が骨折のリスクが高いかどうかを骨折リスク評価法を用いて算出した。

また同時に、BPPV 患者の骨代謝に関する病態を把握するために、骨代謝に関与するビタミン D の測定を行った。得られたデータから、BPPV の亜型により骨代謝障害の程度に差がないかと評価した。さらに新たな診断指標となり得るかどうかを調べた。

得られた臨床データの内、BPPV 発症に最も影響しているものを抽出し、予防法確立への基盤を形成することを目的としていた。

## 3. 研究の方法

### (1) BPPV 患者の骨代謝障害に関する背景の検証

BPPV と診断した高齢女性 BPPV 患者 40 名と、めまいの経験がない 40 名を対象群とした。BPPV の診断はめまい平衡医学会認定めまい相談医が行った。患者群、対象群それぞれの 10 年内の骨折発生危険度を、WHO が開発した FRAX というアルゴリズムを用いて算出し、比較した。統計解析には Statistical Analysis System (SAS) version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。

### (2) 半規管結石症とクブラ結石症の病態の差の解明

水平半規管型半規管結石症と診断した 20 名と、水平半規管型クブラ結石症と診断した 15 名について、めまい発作時の血中 25 水酸化ビタミン D 濃度を測定し、比較した。診断はめまい平衡医学会認定めまい相談医が行った。統計解析には Statistical Analysis System (SAS) version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いた。

## 4. 研究成果

(1) 10 年内の主要骨粗鬆症性骨折の発生率は、BPPV 患者群 (平均 72.4±8.6 歳) で 20.4%±12.1%、対象群 (平均 71.2±6.3 歳) で 14.3%±6.5% であった。また 10 年内の大腿骨骨折の発生率は、BPPV 患者群で 9.0%±9.8%、対象群で 5.0%±3.9% であった。主要骨粗鬆症性骨折、大腿骨骨折の発生率とも、BPPV 患者群で有意に高かった ( $p=0.0069$ ,  $p=0.0202$ )。一般線形モデルで年齢を調整しても同様に、主要骨粗鬆症性骨折、大腿骨骨折の発生率とも BPPV 患者群で有意に高かった ( $p=0.0007$ ,  $p=0.0092$ )。

BPPV の高齢女性患者は骨折発生の危険度が高いことが明らかとなった。BPPV 発症に骨代謝障害が関与していることが示唆され、患者群に対し骨折の予防に関する早期介入を行うことで、BPPV の発症を予防できる可能性があると考えた。さらにこのことで、将来の骨折発症のリスクをも減らすことができる可能性があると考えた。

(2) 平均の血中 25 水酸化ビタミン D 濃度は、半規管結石症患者群で 13.2±1.4 ng/mL、クブラ結石症患者群で 20.4±1.6 ng/mL であった。両群間の濃度差は有意であり ( $p=0.0014$ )。一般線形モデルで年齢と性で調整しても有意であった ( $p=0.0351$ )。また、ビタミン D 欠乏症の基準は血中 25 水酸化ビタミン D 濃度 20 ng/mL 未満であり、半規管結石症患者の 90%、クブラ結石症患者の 33% がビタミン D 欠乏症の基準を満たした ( $p=0.0005$ )。

半規管結石症とクブラ結石症では病態が異なり、半規管結石症の発生にはビタミン D 欠乏がより強く関連していると考えられた。さらに、めまい発作時の血中 25 水酸化ビタミン D 濃度の測定が、半規管結石症とクブラ結石症の鑑別に有用となることが示唆された。

BPPV 患者、特に半規管結石症患者はビタミン D 欠乏症である可能性が高いことが明らかとなった。BPPV 患者に対しては、積極的に骨粗鬆症、骨減少症のスクリーニングを行う必要があり、早期治療へ繋げることで将来の骨折発生や BPPV の再発を予防できる可能性があると考えられた。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Nakada T, Teranishi M, Sugiura S, Uchida Y, Naganawa S, Sone M	4. 巻 83
2. 論文標題 Imaging of endolymphatic hydrops on a vertigo attack of Meniere's disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nagoya Journal of Medical Science	6. 最初と最後の頁 209-216
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.18999/nagjms.83.1.209	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 -
1. 著者名 中島 務、中田 隆文、片山 直美、杉浦 彩子、内田 育恵、寺西 正明、吉田 忠雄	4. 巻 79
2. 論文標題 めまいを起こす危険因子の検討：八雲町住民健診から	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Equilibrium Research	6. 最初と最後の頁 156-163
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 清水笑子, サブレ森田さゆり, 伊藤恵里奈, 川村皓生, 吉原杏奈, 内田育恵, 鈴木宏和, 中田隆文, 杉浦彩子, 近藤和泉	4. 巻 63
2. 論文標題 補聴器外来受診高齢者におけるフレイルの実態	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Audiology Japan	6. 最初と最後の頁 122-129
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 Ogawa Takaki, Uchida Yasue, Nishita Yukiko, Tange Chikako, Sugiura Saiko, Ueda Hiromi, Nakada Takafumi, Suzuki Hirokazu, Otsuka Rei, Ando Fujiko, Shimokata Hiroshi	4. 巻 83
2. 論文標題 Hearing-impaired elderly people have smaller social networks: A population-based aging study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Archives of Gerontology and Geriatrics	6. 最初と最後の頁 75-80
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.archger.2019.03.004	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 内田育恵, 杉浦彩子, 中田隆文, 伊藤恵里奈, 吉原杏奈, 清水笑子, 近藤和泉, 中島務, 植田広海	4. 巻 62
2. 論文標題 もの忘れセンター受診高齢難聴者への補聴器6ヶ月貸出研究 - 認知機能の推移と語音弁別能に注目した解析 -	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Audiology Japan	6. 最初と最後の頁 142-149
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 Nakada Takafumi, Teranishi Masaaki, Ueda Yukio, Sone Michihiko	4. 巻 45
2. 論文標題 Fracture probability assessed using FRAX in elderly women with benign paroxysmal positional vertigo	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx	6. 最初と最後の頁 1173 ~ 1177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2018.05.002	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 Nakada Takafumi, Sugiura Saiko, Uchida Yasue, Suzuki Hirokazu, Teranishi Masaaki, Sone Michihiko	4. 巻 10
2. 論文標題 Difference in Serum Levels of Vitamin D Between Canalolithiasis and Cupulolithiasis of the Horizontal Semicircular Canal in Benign Paroxysmal Positional Vertigo	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Neurology	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) 10.3389/fneur.2019.00176	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 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 川村皓生, 中田隆文, 杉浦彩子, 内田育恵, 近藤和泉
2. 発表標題 バランスロボット練習と生活指導の併用により、めまい症状およびフレイル改善を認めた一症例の報告
3. 学会等名 第79回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 中田隆文, 杉浦彩子, 内田育恵, 寺西正明, 曾根三千彦
2. 発表標題 外側半規管半規管結石症, クブラ結石症の血中ビタミンD濃度の差について
3. 学会等名 第78回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島務, 中田隆文, 片山直美, 杉浦彩子, 内田育恵, 寺西正明, 吉田忠雄
2. 発表標題 めまいを起こす危険因子の検討: 八雲町住民健診から
3. 学会等名 第78回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片山直美, 中田隆文, 中島務, 杉本賢文, 中田誠一, 大竹宏直, 寺西正明, 曾根三千彦
2. 発表標題 男性7名, 女性5名の2005年から2010年の八雲町住民健診における重心動揺検査結果の変化
3. 学会等名 第78回日本めまい平衡医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川出 由佳, 内田 育恵, 杉浦 彩子, 中田 隆文, 伊藤 恵里奈, 吉原 杏奈, 清水 笑子, 鈴木 宏和, 近藤 和泉, 中島 務, 植田 広海
2. 発表標題 もの忘れセンター受診高齢難聴者の Mini-Mental State Examination (MMSE) 下位項目と聴力の関係
3. 学会等名 第64回日本聴覚医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清水 笑子, 伊藤 恵里奈, 吉原 杏奈, 杉浦 彩子, 内田 育恵, 鈴木 宏和, 中田 隆文, 近藤 和泉
2. 発表標題 補聴器導入前後でのフレイルの状態についての検討
3. 学会等名 第64回日本聴覚医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 内田 育恵, 杉浦 彩子, 中田 隆文, 川出 由佳, 伊藤 恵里奈, 吉原 杏奈, 清水 笑子, 鈴木 宏和, 近藤 和泉, 中島 務, 植田 広海
2. 発表標題 もの忘れセンター受診高齢難聴者の聴覚ハンディキャップ
3. 学会等名 第64回日本聴覚医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中田隆文, 寺西正明, 上田幸夫, 曾根三千彦
2. 発表標題 高齢女性のBPPV患者におけるFRAXを用いた骨折発生危険度の評価
3. 学会等名 第66回中部地方部会連合会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中田隆文, 寺西正明, 杉浦彩子, 内田育恵, 曾根三千彦
2. 発表標題 高齢女性のBPPV患者におけるFRAXを用いた骨折発生危険度の評価
3. 学会等名 第77回日本めまい平衡医学会総会・学術講演会
4. 発表年 2018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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------