

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：32713

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K09331

研究課題名(和文)めまいリハビリテーションへの応用を目的とした前庭動眼反射の可塑性の検討

研究課題名(英文) abcdefghoj

研究代表者

肥塚 泉 (KOIZUKA, IZUMI)

聖マリアンナ医科大学・医学部・教授

研究者番号：10211228

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：平面スクリーンに白黒ストライプを投射して、視覚前庭矛盾刺激を与えながら偏垂直軸回転刺激(OVAR)条件下で回転刺激を20分間与え(視覚前庭矛盾刺激による可塑性の誘導)、耳石器動眼反射(otolith ocular reflex: OOR)の利得に及ぼす影響について検討を加えた。回転刺激は、同方向視覚刺激(1刺激)または、逆方向視覚刺激(×2刺激)の二つの条件とした。1刺激後においては、視覚前庭矛盾刺激によりOORの利得は減少し、さらにtilt suppressionによりOORの利得はさらに減少したため、刺激前後で利得が有意に減少したと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

平衡機能障害患者に対しては、前庭リハビリテーションが有用であることは広く知られている。今回の研究結果は、前庭リハビリテーションを施行するにあたり、ScORに適した刺激を用いるのかOORに適した刺激を用いるのか、障害部位によって選択することがリハビリテーションの効果をより高めることに有用と考えられる。また、頭部に傾斜が加わることでtilt suppressionが生じOORに影響を及ぼすことが示された。前庭リハビリテーションを施行する際は、tilt suppressionの存在を考慮して手技を選択することで、更なる効果を得ることが可能になると考える。

研究成果の概要(英文)：Vestibulo-ocular reflexes comprise the semicircular-ocular reflex and the otolith-ocular reflex. When the subject's lateral semicircular canal is positioned horizontal to the ground and earth vertical axis rotation (EVAR) is applied, the lateral semicircular canal is stimulated by rotational acceleration, resulting in eye movements caused by the ScOR. In contrast, with off-vertical axis rotation (OVAR), the direction of gravitational acceleration changes continuously during rotation, which simultaneously stimulates the otolith organ. The resultant eye movements are caused by both the ScOR and the OOR.

In the present study, we applied conflicting visual vestibular stimulation (-1 stimulation, ×2 stimulation) using a flat screen under OVAR conditions and compared the VOR gain before and after stimulation. No significant change in the VOR gain was observed before and after ×2 stimulation; however, a significant decrease in the VOR gain was observed after -1 stimulation.

研究分野：めまい

キーワード：体性感覚刺激 可塑性 刺激モダリティ 半規管動眼反射 耳石器動眼反射 垂直軸回転刺激 偏垂直軸回転刺激 tilt suppression

1. 研究開始当初の背景

平衡(バランス)の維持には前庭器を受容器とする平衡覚のみならず視覚情報、体性感覚・深部知覚情報が用いられている(図1)。各感覚器からの情報は、脳幹や小脳などで構成される中枢積分器で統合処理され、各入力に応じた適切な出力が計算されている。この出力はいわゆる下肢の抗重力筋群、外眼筋などの効果器に送られ、立ち直り反射や眼球運動などで、平衡の維持が行なわれている。メニエール病や前庭神経炎、めまいを伴う突発性難聴などの末梢性めまい疾患によって生じた前庭動眼系・前庭脊髄系の左右アンバランスによる平衡障害は、時間経過とともに軽快する。この回復過程は前庭代償(vestibular compensation)と呼ばれ、障害された内耳や前庭神経の機能が回復しなくても、中枢神経系の可塑性(plasticity)によって達成されると考えられている(Alvarez JC, et al: Aging and the human vestibular nuclei: morphometric analysis. Mech Ageing Dev 114: 149-172, 2000)。この前庭代償の発現にも中枢積分器が強く関与している。

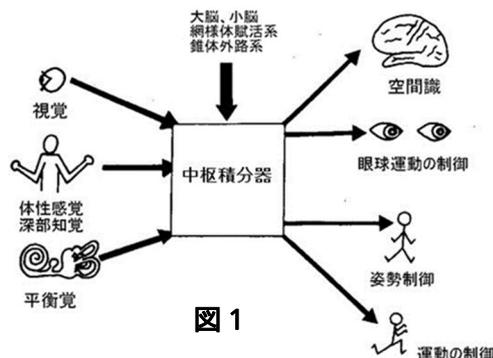


図1

1998年にNASAが行ったニューロラブ計画では、前庭系に関する様々な実験が行われた。肥塚はこの計画に、米国マウントサイナイ大学神経科、バーナード・コーエン教授の共同研究者として参加し、空間識形成に関する実験を担当した。スペースシャトル・コロンビア上に偏中心性回転刺激装置を搭載し、被験者の両耳方向および体幹長軸方向に直線加速度を付加した際の傾斜感覚および眼球運動について検討を加えた。微小重力環境下で直線加速度を付加した場合、回転刺激中は遠心力により生じた直線加速度のみとなるので傾斜感覚は生じず、両耳方向および体幹長軸方向に、体全体が動き続ける移動感覚が生じるはずであった。ところが被験者全員(4名)が、移動感覚ではなく、地上でこれを行った場合と同様、傾斜感覚を自覚した。(肥塚泉, Equilibrium Res 61, 180-182, 2002, Clement G, et al, Exp Brain Res 138, 410-418, 2001)。また眼球運動についても、地上でこれを行った場合と同様、眼球反対回旋(Ocular Counter Rolling: OCR)が解発された(Moore ST, et al, Exp Brain Res 137, 323-325, 2001)。微小重力環境下では耳石器からの情報は欠落するものの、偏中心回転刺激中、被験者の背面や体幹側面に加わる、回転椅子との“ずれ”や“圧迫”によって生じる体性感覚情報を積極的に活用して、空間識の形成ならびに代償性眼球運動の様式を決定している可能性が示された。前庭機能障害患者の体幹の揺れが、指先(特に人差し指)を固定面に軽く接触させることで劇的に改善することが報告されている(Dickstein R, et al, J Neurol Neurosurg Psychiatry 74, 620-626, 2003, Krishnamoorthy V, et al, Exp Brain Res 147, 71-79, 2002)。また、体幹に直線加速度を加えて内臓移動を起こすと(内臓移動による体性感覚刺激)前庭神経核が発火することを、私どもの教室員であった新谷らは報告した(Jian BJ et al, Exp Brain Res 144, 247-257, 2002)。

我々は、体性感覚刺激が半規管動眼反射(senircular canal ocular reflex: ScOR)ならびに耳石器動眼反射(otolith ocular reflex: OOR)の可塑性に及ぼす影響について検討を加えた。図2に示すような電磁式の体性感覚刺激装置を作製した。この装置は、被験者の上腕外側に“コの字型”アームの先に設置した圧力子を軽く接触させた後、これ全体を電磁石の力で被験者の両肩方向に動かし、上腕外側に交互に疼痛を与えない程度の圧刺激を、回転椅子の動きに同期して加えることが可能である。この装置を用いて、体性感覚同方向(回転椅子の回転方向に対して)刺激、体性感覚逆方向刺激、体性感覚刺激を与えない状態の3つの条件で、ScORの機能評価が可能な垂直軸回転刺激(Earth Vertical Axis Rotation: EVAR)(図3a)および、ScORとOORの機能評価が可能な偏垂直軸回転刺激(off-vertical axis rotation: OVAR)(図3b)を行った。体性感覚刺激を加えながら回転刺激を連続して加えると、ScORの利得は低下、OORの利得は増加するという結果を得た(三上公志、他、Equilibrium Research 68: 28-33, 2009、宮本康裕、他、Equilibrium Research, 69: 437-444, 2010)。外側半規管が感受しているのは回転加速度、耳石器が感受しているのは直線加速度である。我々が用いた体性感覚刺激は被験者の左右方向に、直線的に与えられている。つまり、ScORに対しては“抑制的”、OORに対しては“促進的”な影響を与える可能性が示唆された。そこで、平成24年度科学研究費補助金(基盤研究(C))では、円形スクリーンに白黒ストライプを照射した状態で(図4a)OVARを行った。刺激後、ScORのみに可塑的な変化を認めた。この実験において視覚刺激は円形スクリーンに白黒ストライプを照射し

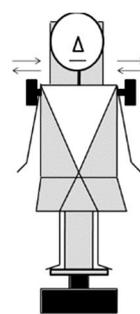


図2

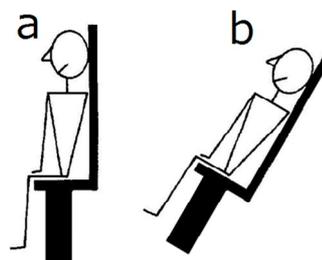


図3

たものを用いた。つまり視覚刺激は、“回転刺激”と認識された結果、ScOR のみに可塑的变化が生じ、視覚刺激においてもモダリティー依存があると考察した。平成 27 年度科学研究費補助金(基盤研究(C))では平面スクリーンに白黒ストライプを照射した状態(図 4b)で EVAR を行った。利得には変化を認めず、視覚刺激が“直線刺激”と認識された結果、ScOR に可塑的变化が生じなかったと考察した(四戸達也、他:平面スクリーンを用いた視覚刺激が前庭動眼反射に及ぼす影響 .耳鼻臨 2020; 113: 197-201)。

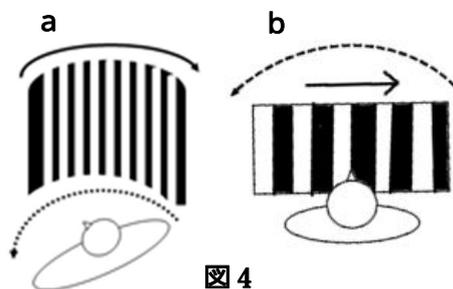


図 4

2. 研究の目的

“直線的”な視覚刺激が、OOR に可塑性を引き起こすかどうかについて検討を加える。

3. 研究の方法

これまでに神経耳科学的な症状を呈したことがない 22~38 歳(平均 26.9 歳)の健常成人 26 名(男性 17 名、女性 9 名)を対象とした。回転刺激には、聖マリアンナ医科大学に設置してある回転椅子(KN-VAR 1000, 永島医科器械社製)を用いた。眼球運動の記録には赤外線眼球運動記録装置(2D VOG-Video-Oculography, version 3.2, Senso-Motric Instruments)を用いた。水平眼球運動について解析を行った。眼球および椅子の速度波形に対して、高速フーリエ変換(Fast Fourier Transformation: FFT)により周波数を特定し、眼球運動波形の絶対値と椅子の速度波形の絶対値の比より前庭動眼反射(vestibulo ocular reflex: VOR)の利得を求めた。なお FFT は、ハニング窓により切り出されたデータに対して行われ、切り出し窓長 512 点、窓のシフト幅 30 点(0.5 秒)とした。これらの解析にはオリジナルコンピューターソフト(FNG-1004S, 第一医科器械社製)を用いた。統計には、エクセル統計 statcel 4(オーエムエス出版)を用いた。対応のある t 検定を用いて刺激前後における VOR の利得の変化を比較した。P<0.05 を有意差ありとした。

平面スクリーンに白黒ストライプを投射して(図 4b)視覚前庭矛盾刺激を与えながら OVAR 条件下で回転刺激を 20 分間与え、OVAR 条件下における OOR の利得に及ぼす影響について検討を加えた。回転刺激は、同方向視覚刺激(-1 刺激)または、逆方向視覚刺激(x 2 刺激)の二つの条件とした。

4. 研究成果

-1 刺激では、OVAR 条件下での OOR の利得は刺激前後で有意に減少した(図 5)。x 2 刺激では、いずれの条件下においても OOR の利得の変化を認めなかった。OOR に対して、平面スクリーンに投影された視覚刺激は直線刺激と知覚され合目的な刺激であると考えられる。そのため、x 2 刺激後では OOR の利得は増加し、-1 刺激後では OOR の利得は減少すると予測される。さらに OVAR 条件下では x 2 刺激、-1 刺激いずれの刺激後においても tilt suppression が加わるため、OOR の利得は減少すると予測される。今回用いた視覚前庭矛盾刺激と tilt suppression の両者が刺激後に加わるため、x 2 刺激後では視覚前庭矛盾刺激により OOR の利得は増加したが、tilt suppression により OOR の利得は減少し、両者の変化が打ち消しあったため x 2 刺激前後において有意な変化を認めなかったと考えられた。-1 刺激後においては、視覚前庭矛盾刺激により OOR の利得は減少し、さらに tilt suppression により OOR の利得はさらに減少したため、刺激前後で利得が有意に減少したと考えられた。

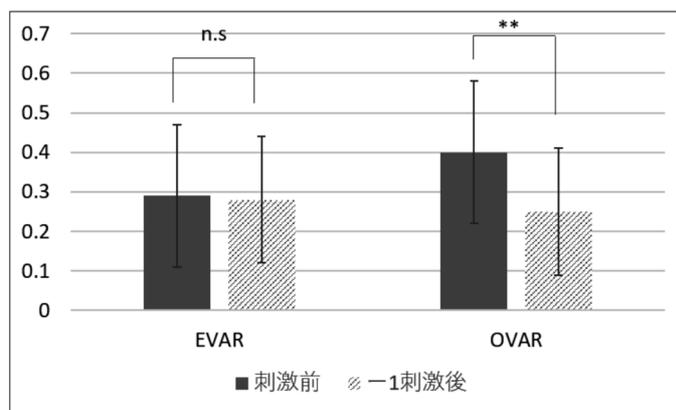


図 5

**p<0.05

平衡機能障害患者に対しては、前庭リハビリテーションが有用であることは広く知られている。今回の研究結果は、前庭リハビリテーションを施行するにあたり、ScOR に適した刺激を用いるのか OOR に適した刺激を用いるのか障害の部位によって選択することがリハビリテーションの効果をより高めることに有用と考えられる。また、頭部の傾斜が知覚されることで tilt suppression を生じ OOR に影響を及ぼすことが示された。(望月文博、他:偏垂直軸回転(off-vertical axis rotation:OVAR)条件下における平面スクリーンを用いた視覚刺激が半規管-動眼反射および耳石-動眼反射におよぼす影響 . Equil Research 2020; 79: 164-170)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 13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 北島明美, 肥塚泉	4. 巻 79
2. 論文標題 前庭動眼反射に対する指先接触および咬合刺激入力の影響	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Equilibrium Research	6. 最初と最後の頁 244・250
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 望月文博, 宮本康裕, 笹野恭之, 荒井光太郎, 西本寛志, 四戸達也, 稲垣太朗, 大原章裕, 鈴木 香, 三上公志, 小森 学, 肥塚泉	4. 巻 79
2. 論文標題 偏垂直軸回転 (off-vertical axis rotation:OVAR) 条件下における平面スクリーンを用いた視覚刺激が半規管-動眼反射および耳石-動眼反射におよぼす影響	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Equilibrium Research	6. 最初と最後の頁 164・170
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 鈴木香, 宮本康裕, 笹野恭之, 荒井光太郎, 西本寛志, 四戸達也, 大原章裕, 稲垣太朗, 望月文博, 三上公志, 谷口雄一郎, 肥塚泉	4. 巻 63
2. 論文標題 高齢者の慢性めまいに対する前庭リハビリテーションの効果	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科展望	6. 最初と最後の頁 59・65
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 望月文博, 宮本康裕, 笹野恭之, 荒井光太郎, 西本寛志, 四戸達也, 稲垣太朗, 大原章裕, 鈴木香, 三上公志, 谷口雄一郎, 肥塚泉	4. 巻 印刷中
2. 論文標題 偏垂直軸回転 (off-vertical axis rotation:OVAR) 条件下における平面スクリーンを用いた視覚刺激が半規管-動眼反射および耳石-動眼反射におよぼす影響	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Equil Res	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 肥塚泉	4. 巻 37
2. 論文標題 平衡感覚をつくる感覚力	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 CLINICAL NEUROSCIENCE	6. 最初と最後の頁 1531-1536
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 肥塚泉	4. 巻 63
2. 論文標題 めまいのリハビリテーション	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ドクターサロン	6. 最初と最後の頁 33-37
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 肥塚泉	4. 巻 112
2. 論文標題 めまいのリハビリテーション	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科臨床	6. 最初と最後の頁 779-785
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 肥塚泉	4. 巻 112
2. 論文標題 良性発作性頭位めまい症	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 救急・当直マニュアル増刊号	6. 最初と最後の頁 260-264
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 肥塚 泉	4. 巻 78 (1)
2. 論文標題 上眼瞼向き眼振を認めたClinically isolated syndromeの一例	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Equilibrium Research	6. 最初と最後の頁 23-29
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 肥塚 泉	4. 巻 77 (4)
2. 論文標題 めまいリハビリテーションのエビデンスと神経構造	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Equilibrium Research	6. 最初と最後の頁 288-297
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 肥塚 泉	4. 巻 95 (7)
2. 論文標題 【めまい・耳鳴りの診療のポイント】めまい診療の実際 良性発作性頭位めまい症	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 臨床と研究	6. 最初と最後の頁 726-730
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 肥塚 泉	4. 巻 121 (6)
2. 論文標題 アンチエイジングへの挑戦 平衡学	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本耳鼻咽喉科学会会報	6. 最初と最後の頁 753-760
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 肥塚 泉	4. 巻 147特別
2. 論文標題 【わかりやすい感覚器疾患】感覚器症候のみかた 感覚・平衡 めまい	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 日本医師会雑誌	6. 最初と最後の頁 106-107
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 肥塚 泉	4. 巻 34(7)
2. 論文標題 【耳の検査のコツとピットフォール】平衡機能検査 直立検査と重心動揺検査	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JOHNS	6. 最初と最後の頁 871-873
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3件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 肥塚泉
2. 発表標題 超高齢社会におけるめまいと平衡障害への対応
3. 学会等名 第120回日本耳鼻咽喉科学会総会・学術講演会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 肥塚 泉
2. 発表標題 めまいのリハビリテーション
3. 学会等名 第49回平衡機能検査技術者講習会 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Izumi Koizuka
2. 発表標題 Topical diagnostics of Vestibular Neuritis
3. 学会等名 1st International Advanced Scientific Symposium Future of BALANCE (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計9件

1. 著者名 肥塚泉	4. 発行年 2020年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 2
3. 書名 JOHNS	

1. 著者名 肥塚泉	4. 発行年 2020年
2. 出版社 PHP	5. 総ページ数 13
3. 書名 PHPからだスマイル	

1. 著者名 肥塚 泉	4. 発行年 2019年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1088
3. 書名 めまい治療薬 Pocket Drugs	

1. 著者名 肥塚 泉	4. 発行年 2018年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 198
3. 書名 「イラスト」めまいの検査 改訂第3版	

1. 著者名 肥塚 泉	4. 発行年 2018年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 736
3. 書名 今日の耳鼻咽喉科・頭頸部外科治療指針第4版	

1. 著者名 肥塚 泉	4. 発行年 2018年
2. 出版社 日本医師会雑誌	5. 総ページ数 364
3. 書名 感覚器症候のみかた 感覚・平衡	

1. 著者名 肥塚 泉	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 1320
3. 書名 治療薬UP-TO-DATE2019	

1. 著者名 肥塚 泉	4. 発行年 2018年
2. 出版社 大道学館	5. 総ページ数 845
3. 書名 臨床と研究	

1. 著者名 肥塚 泉	4. 発行年 2018年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 126
3. 書名 JOHNS	

〔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
研究分担者	三上 公志 (MIKAMI KOUSHI) (20434409)	聖マリアンナ医科大学・医学部・助教 (32713)	
研究分担者	宮本 康裕 (MIYAMOTO YASUHIRO) (70367340)	聖マリアンナ医科大学・医学部・講師 (32713)	

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