

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03084

研究課題名（和文）持続性知覚性姿勢誘発めまい：病態に基づく診断検査バッテリーと感覚代行治療の開発

研究課題名（英文）PPPD: diagnostic test batteries and novel treatment strategy based on pathophysiology

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） 13,800,000円

研究成果の概要（和文）：PPPDの病態に関し、安静時機能的MRIを用いた研究では、視覚・体性感覚への再重み付けがみられ、視覚・体性感覚過敏から視覚刺激や体動に伴う体性感覚刺激でめまいが増悪すると考えられた。視覚刺激負荷重心動揺検査や頭部傾斜自覚的視性垂直位検査では、それぞれ視覚過敏や頸筋の深部感覚過敏が検出された。フォースプレート検査では、復元力の強い姿勢制御がみられた。視覚刺激後注視検査では、視覚刺激後注視の安定性が低下しており、視覚刺激で誘発されためまいの遷延化に関連すると思われた。さらに、聴覚を用いた感覚代行や、ニューロフィードバックを併用した股関節戦略による姿勢制御など、新規治療開発に関する研究を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

持続性知覚性姿勢誘発めまいは、慢性めまいの約40%を占める高頻度の疾患である。よって、PPPDの病態の解明と新規治療法の開発は、PPPDに悩む多くの患者の福音となる。診断に関して、これまでその多くを問診に頼ってきたが、視覚刺激重心動揺検査や、頭部傾斜自覚的視性垂直位検査など、客観的にPPPDのを捉えることで、その診断がより容易になることに貢献した。また、従来の治療法は病態に沿ったものではなかったため、治療効果の低い患者の存在が問題であった。今回、視覚過敏や体性感覚過敏の修正のための聴覚を用いた感覚代行治療や、股関節戦略を利用した姿勢制御など、治療に関する新たな展開に貢献した。

研究成果の概要（英文）：In this project I investigated pathophysiology of PPPD through neuroimaging, postural analysis, and hypersensitivity to visual and somatosensory information. The head roll-tilt subjective visual vertical test and gaze stability test after exposure to moving visual stimuli detect the characteristic features of PPPD, that is, somatosensory- and visually-dependent spatial orientation, respectively. Therefore, these tests could be used as diagnostic tools for PPPD. Neuroimaging studies suggest shifts in interactions among visuo-vestibular, sensorimotor, and emotional networks, where visual inputs dominate over vestibular inputs. Postural control also shifts, leading to the stiffening of the lower body. To treat PPPD, we developed sensory substitution methods to fix the sensory reweighting to somatosensory and visual information. Also, we proposed hip rather than strategy for standing in combination with neurofeedback back.

研究分野：耳鼻咽喉科学

キーワード：めまい 視覚 体性感覚 前庭 検査

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

持続性知覚性姿勢誘発めまい (Persistent Postural- Perceptual Dizziness, PPPD) は、2018年に WHO の国際疾病分類 ICD-11 に新規収載された慢性めまい疾患である。慢性めまいの約40%を占め、体動や視覚刺激で誘発されたのち長期持続するという特徴を持つ。症候学的な診断基準は策定されたものの病態は未解明であり、特異的な検査所見、真に有用な治療法の報告はなかった。

2. 研究の目的

本研究では脳機能画像研究者や工学部の技術開発者と協働し、functional MRI (fMRI)、視覚刺激下重心動揺検査、視覚刺激後注視検査、揺れ再現検査、頸部傾斜負荷自覚的垂直位検査、フォースプレート検査、3D 立体音響を用いた感覚代行装置を新規に開発あるいは臨床応用し、PPPD の病態を解明したうえで、これまで不十分であった診断に有用な特異的検査と病態に基づいた新規治療法を提案する。これにより、これまで診断のつかなかっためまい症や治療抵抗性の慢性めまい疾患と PPPD の関係を明らかとし、難治性慢性めまい疾患の新たな治療への道を切り開くことを目的とした。

3. 研究の方法

PPPD の病態

脳機能画像(安静時機能的 MRI)から見た PPPD の感覚再重み付けとして、安静時の脳機能結合を健常者、PPPD で比較し、さらに PPPD 患者に視覚刺激を与える前後で脳機能結合を比較した。

PPPD における体性感覚過敏を、頭部傾斜自覚的視性垂直位検査を用いて検討した。対象は PPPD を含む慢性めまい患者とし、疾患ごとに比較検討した。

PPPD における視覚過敏とめまい誘発に関し、視覚刺激負荷重心動揺検査および視覚刺激後注視検査を用いて検討した。視覚刺激には、3種のめまいを誘発する刺激を用い、その前後で重心動揺ならびに注視点固視機能を PPPD を含む慢性めまい疾患で比較した。

PPPD における揺れ内部感覚の増幅を揺れ再現検査を用いて検討した。揺れ再現検査では、閉眼時の揺れと、それを開眼で再現したときの揺れの比を取り、PPPD を含む慢性めまい疾患で比較した。

PPPD の姿勢制御をフォースプレートを用いて検討した。フォースプレートは、重心の変位と加速度を同時に実測できる装置で、体性感覚過敏による立ち直り反射の増強を調査した。

PPPD の治療

PPPD の3大治療である、薬物治療、前庭リハビリテーション、認知行動療法の有効性を比較した。

また、新規治療として聴覚を用いた感覚代行により、視覚・体性感覚依存が軽減するかどうか、健常者を用いてパイロットスタディーを行った。

4. 研究成果

PPPD の病態

1. 脳機能画像(安静時機能的 MRI)から見た PPPD の感覚再重み付け (sensory reweighting)8) PPPD では前庭野 - 視覚野の機能的結合(functional connectivity, FC)の減弱と体性感覚野 - 視覚野の FC の増強を認め、視覚・体性感覚への感覚再重み付け(sensory reweighting)が起こっている。また、視覚による空間認知に働く海馬傍回と、空間認知に中心的な役割を果たす下頭頂小葉の FC も増強しており、視覚に依存した空間認知が行われている。これらの変化がトップダウンに作用し、PPPD 患者では以下に述べるような視覚・体性感覚過敏を生じ、視覚刺激や体動に伴う体性感覚刺激によりめまいが増悪すると考えられる。

2. PPPD における体性感覚過敏：頭部傾斜自覚的視性垂直位検査による検討

PPPD 患者では、頭部傾斜のない通常の自覚的視性垂直位や末梢耳石器機能 (cVEMP, oVEMP) は正常であるにもかかわらず、頭部傾斜自覚的視性垂直位検査における HTPG(head tilt perception gain)がほかの慢性めまい患者より高値であることから、頸部深部感覚の過敏が示唆される。そのため、体動による深部感覚刺激でめまいが誘発されると考えられる。HTPG を用いて PPPD を診断するための ROC 曲線を作成すると、AUC は 0.764 であり比較的良好な正確度が得られた。しかし、HTPG は SSRI/SNRI による薬物治療の前後で差はなく、これらの薬物は深部感覚過敏に対しては作用しないと考えられた。今後、HTPG の低下を指標とすることで、PPPD の病態に作用する根本治療の開発が期待される。

3. PPPD における視覚過敏とめまい誘発：視覚刺激負荷重心動揺検査および視覚刺激後注視検査による検討

視覚刺激によるめまい誘発は、PPPD 診断における NPQ 質問項目の各誘発因子の中で最も AUC が広いこと、NPQ 各質問項目の因子分析において最も寄与率が高いこと、PPPD のサブグループの中

で視覚刺激優位型が最多であること、などから、PPPDの臨床症状を最も特徴づける因子である。PPPDでは、視覚刺激を負荷すると開眼時と比べ重心動揺の外周面積が増加し、視覚過敏が存在することが示唆された。また、視覚刺激後しばらくの間、健常者、一側前庭障害患者と比べ、PPPD患者では有意に注視が不安定化していた。注視の不安定化は、年齢や不安の影響によるものではなく、また、視覚刺激後に遷延していたこと、視覚刺激によるめまいの誘発と相関を示したことから、視覚刺激で誘発されためまい遷延化のメカニズムと関連すると考えられた。

4. PPPDにおける揺れ内部感覚の増幅：揺れ再現検査による検討

PPPDでは、揺れに伴う視覚・体性感覚入力が中枢で処理される際に、感覚再重み付け(sensory reweighting)の結果、揺れによる内部感覚が増幅されている可能性が考えられる。揺れ再現検査は、閉眼時における自己の揺れを開眼条件で重心動揺計上にて再現させる検査である。一側前庭障害では、重心動揺面積は再現条件と閉眼条件で差がなかったが、PPPDでは再現条件において閉眼条件より有意に大きかった。このことから、PPPDでは自己の揺れを実際より増幅して知覚していることが示された。PPPDの診断あるいは治療効果の判定には、実際の揺れだけでなく、揺れによる内部感覚の増幅、すなわち、揺れ再現時の重心動揺も評価すべきと考えられた。

5. PPPDの姿勢制御：フォースプレートを用いた検討

一般的な重心動揺計は、鉛直の1方向の力を計測できるセンサを内蔵し、鉛直方向の力と前後・左右の2軸まわりの力のモーメントを出力するが、我々は、鉛直、前後方向、左右方向の3軸方向の力を計測できるセンサを内蔵し、3軸方向の力と3軸まわりのモーメントを出力するフォースプレートを開発した(11)。フォースプレート検査では、入力(重心変位)に対する出力(重心加速度)をプロットしその傾きから、立ち直りの復元力を測定することができる。PPPDは矢状面の復元の傾きが健常者に比べ有意に急であり、矢状面の変位(入力)に対し大きな加速度(出力)の立ち直りが起こっていること、すなわち復元力の強い姿勢制御であることが示された。その一方、出力(重心加速度)の標準偏差は健常者と有意差なく、姿勢制御における復元力の強さは、出力そのものが大きいのではなく、入力を過大に感知している可能性、すなわち体性感覚過敏によることが示唆された。このような特徴は前顔面では見られず、PPPDでは矢状面の揺れに関する体性感覚過敏が特徴的と考えられた。

PPPDの治療

前庭リハビリテーション

PPPDでは、体動や視覚刺激、立位・歩行などで症状が増悪する。これらは、前庭リハにおける訓練内容そのものであり、リハによる症状誘発は避けられない。そのため自験例では、リハに対する恐怖感、あるいは実際行った時の症状誘発のためリハを導入できる症例の割合は、一側前庭障害と比べ低かった。SSRIや抗不安薬が投与されている例では、比較的導入可能であった割合が高く、薬物治療により不安を軽減した上でリハ導入することが成功のポイントと考えられた。ただし、リハ導入できた症例についても、DHIやNPQの改善度は一側前庭障害に比べ乏しく、既報と異なる結果であった。前庭機能低下を伴う例では前庭リハを勧めて良いと考えられるが、比較的強い副障害と有効性の低さから、PPPD全例に一律に導入することには問題があると考えられる。

認知行動療法

認知行動療法(CBT)は、病態を複数の要因から成る悪循環としてとらえ、認知(思考)と行動を変容することで悪循環を軽減し、症状を緩和させる精神療法と定義される。めまいに対しては、現時点では限られた施設でのみ行われているが、PPPDの病態には既存・併存の不安や抑うつが大きく関わっていること、視覚・体性感覚情報の認知の歪みがあること、病態の維持に回避行動が関与していることなどから、有効性の期待できる治療法である。われわれは、認知行動モデルおよび恐怖回避モデルを使用した1回50分、計6回からなるCBTプログラムを作成し、DHI、HADS-A、HADS-D、NPQへの効果を指標として、認知行動療法の有効性を薬物療法と比較した。その結果、両治療とも治療前に比べ治療後にいずれの指標もすべて有意に改善したが、DHIおよびHADS-Aに対するHedge's gの効果量は、認知行動療法の方が高かった。認知行動療法は副障害もなく薬物治療と少なくとも同等の有効性を持つ有望な治療法ではあるが、実施可能施設が限られることなどが問題である。

感覚代行

ワイヤレスイヤホン(Airpods pro®)を介した聴覚を利用した感覚代行装置を開発した。この装置を用いると、健常者において視覚刺激で誘発される重心動揺の増大を抑制できるという予備的な結果も得られており、PPPD患者への応用を含め、さらなる発展に注力したい。

論文成果

Yagi C, Morita Y, Kitazawa M et al: A validated questionnaire to assess the severity of persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): The Niigata PPPD Questionnaire (NPQ). *Otol Neurotol* 2019; 40: e747-e752.

Kitazawa M, Morita Y, Yagi C et al: Test batteries and the diagnostic algorithm for chronic vestibular syndromes. *Front Neurol* 2021; 12: 768718.

Yagi C, Morita Y, Kitazawa M et al: Subtypes of persistent postural-perceptual dizziness. *Front Neurol*

2021; 12: 652366.

Yagi C, Morita Y, Yamagishi T et al: Changes in functional connectivity among vestibulo-visuo-somatosensory and spatial cognitive cortical areas in persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Resting-state fMRI studies before and after visual stimulation. *Front Neurol* 2023;14: 1215004.

Yagi C, Morita Y, Kitazawa M et al: Head roll-tilt subjective visual vertical test in the diagnosis of persistent postural-perceptual dizziness. *Otol Neurotol* 2021; 42: e1618-e1624.

Yagi C, Morita Y, Yamagishi T et al: Gaze instability after exposure to moving visual stimuli in patients with persistent postural- perceptual dizziness. *Front Hum Neurosci* 2022; 16: 1056556.

Yagi C, Kimura A, Horii A. Persistent postural- perceptual dizziness: a functional neuro-otologic disorder. *Auris Nasu Larynx* 51: 588-598, 2024

八木千裕、森田由香、北澤明子ら. 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. *日耳鼻* 2021; 124: 998-1004.

姜 静愛、田中恒彦、八木千裕ら. 持続性知覚性姿勢誘発めまい患者 2 例に対する認知行動療法の実践. *Equilibrium Res* 2023; 82: 16-25.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 7件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Yagi Chihiro, Morita Yuka, Yamagishi Tatsuya, Ohshima Shinsuke, Izumi Shuji, Takahashi Kuniyuki, Itoh Kosuke, Suzuki Yuji, Igarashi Hironaka, Horii Arata | 4. 巻 16 |
| 2. 論文標題 Gaze instability after exposure to moving visual stimuli in patients with persistent postural-perceptual dizziness | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Frontiers in Human Neuroscience | 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/fnhum.2022.1056556 | 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 Kai Ryota, Takahashi Kuniyuki, Tainaka Kazuki, Iwakura Yuriko, Namba Hisaaki, Saito Nae, Sasaoka Toshikuni, Yamaguchi Shun, Nawa Hiroyuki, Horii Arata | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Cerebrocortical activation following unilateral labyrinthectomy in mice characterized by whole-brain clearing: implications for sensory reweighting | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Scientific Reports | 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) 10.1038/s41598-022-19678-4 | 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 Yagi C, Morita Y, Kitazawa M, Yamagishi T, Ohshima S, Izumi S, Takahashi K, Horii A | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Subtypes of persistent postural-perceptual dizziness. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Front Neurol | 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. eCollection 2021 | 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 Yagi C, Morita Y, Kitazawa M, Nonomura Y, Yamagishi T, Ohshima S, Izumi S, Takahashi K, Wada Y, Kitahara T, Horii A | 4. 巻 42 |
| 2. 論文標題 Head roll-tilt subjective visual vertical test in the diagnosis of persistent postural-perceptual dizziness. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Otol Neurotol | 6. 最初と最後の頁 e1618-e1624 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/MAO.0000000000003340 | 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 Kitazawa M, Morita Y, Yagi C, Takahashi K, Ohshima S, Yamagishi T, Izumi S, Koizuka I, Horii A | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Test batteries and the diagnostic algorithm for chronic vestibular syndromes. | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 Front Neurol | 6. 最初と最後の頁 768718 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.768718. eCollection 2021 | 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 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 124 |
| 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 998-1004 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3950/jjibi inkoka.124.998 | 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 Yagi Chihiro, Morita Yuka, Yamagishi Tatsuya, Ohshima Shinsuke, Izumi Shuji, Takahashi Kuniyuki, Watanabe Masaki, Itoh Kosuke, Suzuki Yuji, Igarashi Hironaka, Horii Arata | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Changes in functional connectivity among vestibulo-visuo-somatosensory and spatial cognitive cortical areas in persistent postural-perceptual dizziness: resting-state fMRI studies before and after visual stimulation | 5. 発行年 2023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.2023.1215004 | 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 Yagi Chihiro, Kimura Akira, Horii Arata | 4. 巻 51 |
| 2. 論文標題 Persistent postural-perceptual dizziness: A functional neuro-otologic disorder | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 Auris Nasus Larynx | 6. 最初と最後の頁 588 - 598 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.anl.2023.12.008 | 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3件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 堀井 新 |
| 2. 発表標題 シンポジウム12 加齢による感覚器・運動器障害と認知症：前庭系の関与 |
| 3. 学会等名 日耳鼻総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

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

| |
|---|
| 1. 発表者名 堀井 新 |
| 2. 発表標題 宿題報告 持続性知覚性姿勢誘発めまい(PPPD) 基礎と臨床 - |
| 3. 学会等名 第125回日耳鼻総会（招待講演） |
| 4. 発表年 2024年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 大森孝一、武田憲昭 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 中山書店 | 5. 総ページ数 388 |
| 3. 書名 めまい診療ハンドブック 最新の検査・鑑別診断と治療 | |

| | |
|-----------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 大森 孝一、野中 学、小島 博己 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 医学書院 | 5. 総ページ数 472 |
| 3. 書名 標準耳鼻咽喉科・頭頸部外科学 第4版 | |

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

| | | |
|---------------------------------|--------------------------|---------------|
| 産業財産権の名称 判定装置、判定方法及びプログラム | 発明者 堀井 新、八木千裕、和佐野浩一郎、 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、特開2023-165108 | 取得年 2023年 | 国内・外国の別 国内 |

〔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 | 五十嵐 博中 (Igarashi Hironaka) (20231128) | 新潟大学・脳研究所・教授 (13101) | |
| 研究分担者 | 和田森 直 (Wadamori Naoki) (60303179) | 長岡技術科学大学・工学研究科・助教 (13102) | |

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 |
|---------|---------|