

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 27 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590869

研究課題名(和文) 認知症患者のバランス障害メカニズムの解明

研究課題名(英文) Elucidation of the mechanism of imbalance in dementia patients

研究代表者

中馬越 清隆 (Nakamagoe, Kiyotaka)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：10436272

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病(AD)患者の易転倒傾向について、バランス障害、特に前庭を介する調節機構の観点から、その特徴を明らかにした。温度眼振検査を施行し、AD患者の転倒傾向とSR (suppression rate) (固視による温度眼振の抑制率)の間に有意な関連性が示された。SRはAD患者の転倒傾向の指標に有効であることが示された。ADでは末梢レベルではなく、大脳レベルの前庭系の調節機能が障害されることにより、バランス障害を来すと考えられた。

研究成果の概要(英文)：In patients with Alzheimer's disease (AD), we investigated balance impairment from the viewpoint of the vestibular regulation mechanism. To test the equilibrium function, we conducted a caloric nystagmus test. The SR is the suppression rate of vestibular nystagmus during the visual suppression (VS) test. The fact that the SR of patients who have a tendency to fall was significantly lower than in those who do not indicates that the SR is an effective indicator of the tendency to fall in AD patients. Impairment of VS in AD might arise from cerebral vestibular cortex impairment rather than comorbid peripheral vestibular disorders.

研究分野：神経眼科

キーワード：アルツハイマー病 前庭 眼球運動 visual suppression 転倒 バランス 前庭中枢 認知症

1. 研究開始当初の背景

認知症患者が転倒しやすい傾向にあることは日常診療上よく経験する。また、アルツハイマー病などの認知症を合併する高齢者は合併しない高齢者と比較して約6倍以上の転倒傾向があるという報告や(文献1)アルツハイマー病といった認知症患者では正常者と比較して有意にバランス障害が存在するとする報告もある(文献2)。アルツハイマー病では初期から頭頂葉障害により空間認知などの視覚異常や眼球運動障害を合併することが知られ(文献3)これらが転倒の原因の一つになると申請者は考える。認知症患者の骨折による生活の質の低下は、認知症の進行にも著しく悪影響を与えるため、骨折を防ぐための転倒予防が重要となる。疾患や老化等による運動機能低下に関してはリハビリテーションを含めこれまでも取り組みが行われているが、バランス障害の観点からの検討はこれまで十分になされていない。

2. 研究の目的

申請者らは認知症患者の転倒予防として、まずバランス障害メカニズムの解明を第一の目的とした。認知症患者のバランス障害において、前庭・小脳系システム障害や頭頂葉障害による視覚異常が鍵となると申請者は考えている。その根拠として、アルツハイマー病の前庭神経核や小脳で神経原線維変化などの病的な病理変化を認めた報告が挙げられる(文献4、5)。また、認知症患者の特殊型(前頭側頭葉変性症)の自験例では、前庭刺激眼振検査での固視抑制(vizual suppression)が障害され、視覚による前庭機能の調節機構の障害を認めている(文献6)。この症例では脳血流 SPECT 検査で前側頭葉障害のみならず頭頂葉障害を合併することが確認された。これは脳幹・小脳障害を認めない認知症患者においても、前庭機能の視性抑制機構に関連する頭頂葉などの皮質障害が原因で転倒傾向が出現する可能性を示唆している。また、視覚情報が減少する夜間の転倒傾向とこの調節機構の破綻が密接に関与するのではと申請者は推測する。言い換えれば、前庭刺激眼振における視性抑制検査は頭頂葉などの皮質機能の評価に役立ち、ひいては初期段階からの頭頂葉障害を特徴とするアルツハイマー型老年認知症など、認知症の早期診断に役立つと考える。

3. 研究の方法

今回の研究では、アルツハイマー病 12名(男性6名、女性6名、77.4±5.4歳)と非認知症高齢者群(コントロール群)12名(男性6名、女性6名、74.6±3.2歳)を対象とした。全ての被験者から筑波大学附属病院倫

理委員会規則に則り、インフォームドコンセントを得た。アルツハイマー病群とコントロール群の平均年齢に有意差は認めなかった。アルツハイマー病の診断は2011年の診断ガイドラインに基づいて確定した。アルツハイマー病群の簡易認知症スケール MMSE (Mini-Mental State Examination) の平均値は19.8点/30点満点で、全例が少なくとも進行性のエピソード記憶障害と海馬委縮を認めた。コントロール群の MMSE 平均値は28.3点だった。

認知症患者の前庭機能を評価するため、電気眼振計を用いて眼球運動異常を調査し、さらに前庭刺激検査を実施した。前庭刺激検査にはエア・カロリック装置を使用した。エア・カロリックを用いる利点として、正確に一定の刺激を与えられるため刺激の定量化が可能となること、従来の水注入によるカロリック検査と比較して患者さんへの負担が少ないことが挙げられる。これにより比較的簡便に前庭刺激検査を施行することが可能となる。Visual suppression (VS) test における眼球運動を電気眼振計に記録した。VS test は、前庭刺激で誘発された眼振が固視努力により、どれくらい減弱、抑制(固視抑制)されるかをみる検査である。誘発された眼振のパラメータとして、振幅(急速相および緩徐相)、平均速度(急速相および緩徐相)を計測した。固視抑制の障害を SR (suppression rate)(固視による眼振の抑制率)で評価した。また、認知症の程度を評価し病変を抽出する目的で、神経心理検査、画像検査(脳 MRI 及び脳血流 SPECT 検査)を施行した。これらの結果を併せて前庭機能との関係を調査した。

4. 研究成果

認知症患者の前庭機能評価に温度眼振検査を用いる臨床研究はこれまでに報告がなく、初期の皮質機能障害を前庭機能検査結果から評価する初めての試みである(文献7)。

温度眼振検査結果から、アルツハイマー病患者の転倒傾向と SR の間に有意な関連性が示された。SR はアルツハイマー病患者の転倒傾向の指標に有効であることが示された。SR と構成障害の間にも有意な関連性がみられた。SPECT 画像検査結果から構成障害に関与する領域である、頭頂葉の血流低下を認めた。

一方 VS test 前の急速相と緩徐相それぞれの振幅および平均速度は全て有意差が認められず、末梢は比較的保たれることが推測された。つまりアルツハイマー病では末梢レベルではなく、大脳レベルの前庭系の調節機能が障害されることにより、固視抑制を来しバランス障害につながる特徴が明らかになっ

た

本研究の結果と過去の下頭頂小葉の障害で固視抑制障害をきたす報告(文献8)から、前庭皮質に含まれる下頭頂小葉障害によるアルツハイマー病での固視抑制障害のメカニズム仮説を提唱した(文献7)。

今回の成果を踏まえ、アルツハイマー病における前庭障害の進行を防ぐためのリハビリテーションを将来的に提案したい。具体的にはカロリック前庭刺激を治療として応用し、大脳レベルの前庭調節機構を賦活化することでバランス障害対策につなげたい。この転倒予防への取り組みは大脳賦活により認知症の進行予防にも重要となるかもしれない。

<引用文献>

Buchner DM、Larson EB、Falls and fractures in patients with Alzheimer-type dementia, JAMA, 257, 1987, 1492 - 1495

Leandri M et al、Balance features in Alzheimer's disease and Amnesic mild cognitive impairment, J Alzheimers Dis, 16, 2009, 113 - 120

Mendez KF et al、Disorders of visual system in Alzheimer's disease, Journal of Clinical Neuro-ophthalmology, 10, 1990, 62 - 69

Ransmayr G et al、Neurofibrillary tangles without cell loss in the lateral vestibular nucleus of patients with Alzheimer's disease, Neuroscience Letters, 177, 1994, 11 - 14

Baloyannis SJ et al、Synaptic alterations in the vestibulocerebellar system in Alzheimer's disease-A Golgi and electron microscope study, Acta Otolaryngol, 120, 2000, 247 - 250

Nakamagoe K, Fujimiya S, Koganezawa T, Kadono K, Shimizu K, Fujizuka N, Tamaoka A, Study of vestibular dysfunction in frontotemporal lobar degeneration, J Neurol Sci, 333, 2013, e313

Nakamagoe K, Fujimiya S, Koganezawa T, Kadono K, Shimizu K, Fujizuka N, Takiguchi S, Ueno T, Monzen T, Tamaoka A, Vestibular function impairment in Alzheimer's disease, J Alzheimers Dis, in press, 2015

Takemori S, Ono M, Maeda T, Cerebral contribution to the visual suppression of vestibular nystagmus, Arch Otolaryngol, 105, 1979, 579 - 581

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に

は下線)

[雑誌論文](計16件)

Kiyotaka Nakamagoe, Suguru Fujimiya, Tadachika Koganezawa, Kotarou Kadono, Kotone Shimizu, Natsu Fujizuka, Shino Takiguchi, Tomoyuki Ueno, Tatsuya Monzen, Akira Tamaoka, Vestibular function impairment in Alzheimer's disease, Journal of Alzheimer's Disease, in press, 2015, 査読有

Takashi Hosaka, Kiyotaka Nakamagoe, Yukitoshi Takahashi, Naomi Mamada, Akira Tamaoka, Opsoclonus associated with autoantibodies to glutamate receptors 2, Neurological Sciences, in press, 2015, 査読有

DOI: 10.1007/s10072-015-2264-4

Kiyotaka Nakamagoe, Suguru Fujimiya, Tadachika Koganezawa, Kotone Shimizu, Natsu Fujizuka, Akira Tamaoka, Study of vestibular dysfunction in frontotemporal lobar degeneration, Journal of the Neurological Sciences, 333, 2013, e313, 査読有

Kiyotaka Nakamagoe, Natsu Fujizuka, Tadachika Koganezawa, Tetsuto Yamaguchi, Akira Tamaoka, Downbeat nystagmus associated with damage to the medial longitudinal fasciculus of the pons: a vestibular balance control mechanism via the lower brainstem paramedian tract neurons, Journal of the Neurological Sciences, 328, 2013, 98 - 101, 査読有

DOI: 10.1016/j.jns.2013.02.017

Kiyotaka Nakamagoe, Natsu Fujizuka, Tadachika Koganezawa, Kotone Shimizu, Shino Takiguchi, Tadahi Horaguchi, Kazuhiro Ishii, Akira Tamaoka, Residual central nervous system damage due to organoarsenic poisoning, Neurotoxicology, 37, 2013, 33 - 38, 査読有

DOI: 10.1016/j.ntt.2013.02.007

[学会発表](計8件)

中馬越清隆、アルツハイマー病におけるバランス機能の検討について、第55回日本神経学会学術大会、2014年5月21日、福岡国際会議場、福岡

中馬越清隆、非認知症高齢者の前庭機能に対する生理的加齢の影響、第54回日本神経学会学術大会、2013年5月30日、国際フォーラム、東京

Kiyotaka Nakamagoe, Study of Vestibular Dysfunction in Frontotemporal lobar degeneration, XXI World Congress of Neurology, 2013年9月23日、Messe Wien

Exhibition & Congress Center、Viena、
Austria

中馬越清隆、前頭側頭葉変性症における前
庭機能障害の検討、第 53 回日本神経学会学
術大会、2012 年 5 月 24 日、国際フォーラム、
東京

6 . 研究組織

(1)研究代表者

中馬越 清隆 (NAKAKAGOE, Kiyotaka)

筑波大学・医学医療系・講師

研究者番号：10436272

(2)研究分担者

小金澤 禎史 (KOGANEZAWA, Tadachika)

筑波大学・医学医療系・助教

研究者番号：80431691

玉岡 晃 (TAMAOKA, Akira)

筑波大学・医学医療系・教授

研究者番号：50192183