

201446014A

厚生労働科学研究委託費

障害者対策総合研究開発事業

(委託業務題目)

ノイズ様前庭電気刺激を利用した末梢前庭障害患者に対する  
バランス障害改善機器の開発

平成26年度 委託業務成果報告書

業務主任者 岩 崎 真 一

平成27 (2015) 年 3月

本報告書は、厚生労働省の障害者対策総合研究開発事業による委託業務として、岩崎真一が実施した平成26年度「ノイズ様前庭電気刺激を利用した末梢前庭障害患者に対するバランス障害改善機器の開発」の成果を取りまとめたものです。

## 目 次

### I. 委託業務成果報告（総括）

ノイズ様前庭電気刺激を利用した末梢前庭障害患者に対するバランス障害改善機器の開発

----- 1

### II. 自主臨床試験プロトコル

----- 7

### III. 電氣的安全性試験成績書

----- 26

### IV. 学会等発表実績

----- 29

### V. 研究成果の刊行物・別刷

----- 30

厚生労働科学研究委託費 (障害者対策総合研究開発事業 (長寿・障害総合研究事業  
(感覚器障害分野) )  
委託業務成果報告

(委託業務題目) ノイズ様前庭電気刺激を利用した末梢前庭障害患者に対するバランス障害  
改善機器の開発

業務主任者 岩崎真一 東京大学医学部耳鼻咽喉科准教授

### 研究要旨

経皮的ノイズ様前庭電気刺激 (ノイズ GVS) は、耳後部に貼付した電極より直流電流を流すことで前庭神経を刺激する方法で、以前より前庭機能検査に使用されてきた。近年、微弱な入力信号に対する非線形の応答がノイズ様の相動的な刺激を与えることによって増強されるという確率共振現象が注目されており、ノイズ GVS による刺激がパーキンソン病や多系統萎縮症などの変性疾患における自律神経反射やパフォーマンスの向上に有効であることが示されている (Yamamoto et al. *Ann Neurol* 2005)。

我々は、先行研究において、ノイズGVSが体平衡に及ぼす影響を、健常者と両側前庭障害患者に対して検討を行っており (Iwasaki et al. *Neurology* 2014)、ノイズGVSで30秒間刺激を行うと、刺激が無い時と比較して、健常者の76% (21名中16名) および、両側前庭障害患者の91% (11名中10名) においても、体平衡機能の有意な改善を認めることを確認している。本研究では、確率共振を前庭神経に応用し、ノイズ様GVSによって末梢前庭障害によるめまい・平衡障害に対する新たな治療法の開発を目的とする。

今年度の研究では、①ノイズ様 GVS の歩行に対する影響の検討として、健常者に対して、0~700 $\mu$ A の様々な強度のノイズ様 GVS を与えた状態で 10m歩行させ、歩行分析機によって、歩行の速度、周期、動揺の程度についての解析を行うとともに、②ノイズ様 GVS 長期刺激の体平衡に及ぼす検討として、ノイズ様 GVS30 分刺激と 3 時間刺激を行い、刺激中および刺激後の持ち越し効果をみるクロスオーバー試験をデザインし、試験を行った。

①の試験では、健常成人 10 名に対して検討を行い、7 名において、歩行速とおよび歩行周期の改善を認めた。②の試験では、日本品質保証機構・安全電磁センターによる前庭電気刺激装置の安全性に関する承認 (2014 年 12 月 1 日)、上記臨床試験に関する臨床試験審査委員会の承認を得て (2014 年 12 月 24 日 : P2014052-11Y)、2015 年 1 月 7 日より、臨床試験を開始し、3 月 26 日に終了する予定となっている。

## A. 研究目的

半規管と耳石器で構成される末梢前庭は、頭部の動きを検知し、身体のバランスの維持に重要な役割を果たしており、この機能が傷害されると、めまいや平衡障害を生じる。一側の前庭障害では、リハビリテーションなどによる前庭代償の促進が平衡機能の改善に有効であるが、両側の前庭障害には有効な治療は現時点で存在せず、新たな治療の開発が待たれている。

経皮的ノイズ前庭電気刺激（ノイズ GVS）は、耳後部に貼付した電極より直流電流を流すことで前庭神経を刺激する方法で、以前より前庭機能検査に使用されてきた。近年、微弱な入力信号に対する非線形の応答がノイズ様の相動的な刺激を与えることによって増強されるという確率共振現象が注目されており、ノイズ GVS による刺激がパーキンソン病や多系統萎縮症などの変性疾患における自律神経反射やパフォーマンスの向上に有効であることが示されている（Yamamoto et al. *Ann Neurol* 2005）。

我々は、先行研究において、ノイズ GVS が体平衡に及ぼす影響を、健常者と両側前庭障害患者に対して検討を行った（Iwasaki et al. *Neurology* 2014; 資料 2）。この研究では、ノイズ GVS で 30 秒間刺激を行うと、刺激が無い時と比較して、健常者の 76% (21 名中 16 名) において、体平衡機能の有意な改善を認め（動揺速度、外周面積、RMS 値

(root mean square: 重心動揺速度の実効値) が、それぞれ 18%, 38%, 20%改善;  $p < 0.01$ )、両側前庭障害患者の 91% (11 名中 10 名) においても、体平衡機能の有意な改善を認めることを確認している（動揺速度、外周面積、RMS 値が、それぞれ 29%, 46%, 22%改善;  $p < 0.01$ )。

我々は、既存の刺激装置を用いて、30 秒間のノイズ GVS が患者の体平衡機能を有意に改善することを見出しているが、30 秒を超える長時間の刺激が、体平衡の改善に有効かどうかは必ずしも明らかではない。また、30 秒間のノイズ GVS の実験において、刺激終了後も GVS の刺激が残存する持ち越し効果があることを確認している。

そこで末梢前庭障害によるめまい・平衡障害に対する新たな治療法として確立するためには、ノイズ GVS が歩行などの日常動作に対して及ぼす影響について、検討するとともに、ノイズ GVS の長期刺激の効果について検討する必要がある。

本年度の研究では、確率共振を前庭神経に応用し、ノイズ様 GVS によって末梢前庭障害によるめまい・平衡障害に対する新たな治療法を開発を目的として、①ノイズ GVS が歩行に対して及ぼす影響についての検討と、②長時間のノイズ GVS によるバランス障害改善の持ち越し効果、反復効果と安全性についての探索的研究を行った。

## B. 研究方法

### ①ノイズGVSが歩行に対して及ぼす影響についての検討

健康成人および前庭障害患者に対して、0, 50, 100, 200, 300, 500, 700, 1000  $\mu\text{A}$ の強度(peak to peak)のノイズGVSで刺激を行った状態で、10 m 歩行させ、歩行速度、歩行周期、身体動揺について検討を行う。刺激には、携帯型前庭電気刺激装置を使用し、刺激波形はホワイトノイズとした。歩行の解析には、歩行分析計 (MG-1100S, 三菱ケミカル社製) を使用する。この装置は、腰につけた3次元の加速度センサーによって、歩行時のリズムやふらつき、歩行動作の力強さなどの解析を行うことが可能である。

### ②長時間のノイズGVSによるバランス障害改善の持ち越し効果、反復効果と安全性についての探索的研究

耳疾患の既往のない健康成人 30 名を対

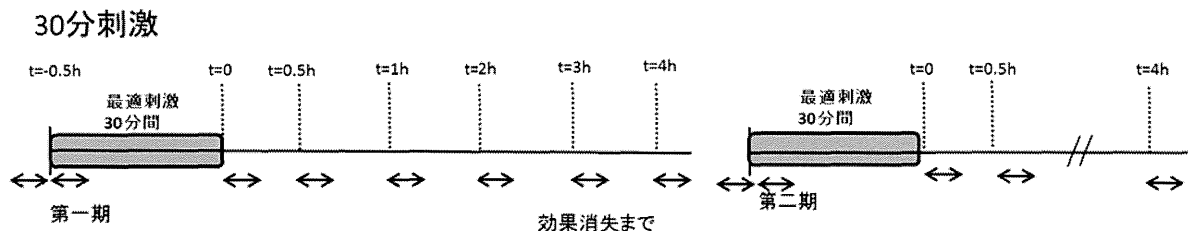
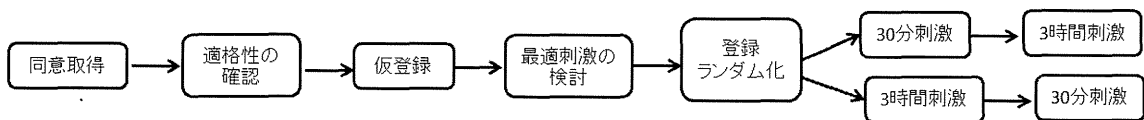
象とした、クロスオーバー試験。

適格性が確認された被験者のうち、ノイズ様 GVS で体平衡機能が改善される、最適刺激が存在する被験者のみを登録する。

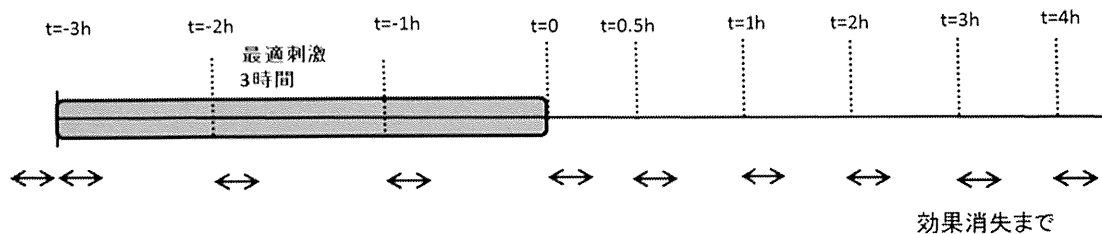
登録された被験者は、30 分刺激による持ち越し効果と反復刺激の効果を評価した後、3 時間刺激の持ち越し効果を評価する群、また、その逆の順番で持ち越し効果と反復刺激の効果 (30 分刺激のみ) を評価する群の 2 群にランダム割り付けされる。なお、1 回目の評価の後、2 回目の評価までに 7 日以上の間隔を空けることとする。

被験者毎に定まった最適刺激の電流を 30 分間あるいは 3 時間持続的に流し、刺激中および刺激後に上記の如く、重心動揺計 (アニマ社製、Gravicorder G-5500 型) を用いて身体のバランスを測定する。重心動揺は総軌跡長、外周面積、RMS 値の 3 つのパラメータにより評価される。

### ・試験のアウトライン



## 3時間刺激



### C. 研究結果

#### ①ノイズGVSが歩行に対して及ぼす影響についての検討

現在健常成人10名に対して検討を行い、7名において、歩行速度および歩行周期の有意な改善を認めている。

#### ②長時間のノイズGVSによるバランス障害改善の持ち越し効果、反復効果と安全性についての探索的研究

現時点で、日本品質保証機構・安全電磁センターによる前庭電気刺激装置の安全性に関する承認（2014年12月1日）、上記臨床試験に関する臨床試験審査委員会の承認を得て（2014年12月24日：P2014052-11Y）、2015年1月7日より、臨床試験を開始しており、3月26日終了予定となっている。

目標症例数の30名については、文京区シルバー人材センターより既に登録済みであり、現在順調に進められている。

### D. 考察

ノイズ様GVSの歩行に関する研究については、健常者10名の解析を行っており、

概ね予定通りである。

ノイズ様GVSの長期刺激については、臨床研究の品質管理体制の構築ならびに、統計専門家の観点からの試験計画立案の目的で、当院の研究支援センターにデータマネジメントならびに統計解析の業務を委託した。試験計画の立案、被験者の募集に若干時間を要したが、2015年1月初旬に臨床試験を開始した。なお、本試験は3月下旬に終了予定である。今後は、今回の臨床試験結果から、刺激の安全性、持ち越し効果、反復効果について検討をした上で、両側末梢前庭障害患者に最適な刺激を与えるプロトコルを作成し、臨床試験を実施する予定である。

ノイズ様GVSの歩行に対する影響については、これまでに検討した報告は過去になく、新たな知見といえる。ノイズ様GVSの持ち越し効果、反復効果についても、過去に報告はなされておらず、結果が得られれば、新たな知見となり得る。

高齢者のめまい・平衡障害の約40%は末梢前庭障害に起因し、転倒・骨折のリスクは3倍になることが知られている。ノイズ様GVSによる平衡障害の治療が実用化されれば、両側前庭障害患者のみならず、高齢者のめまいの改善および転倒予防に有効な治療となり、医療費の削減が期待される。

## E. 結論

ノイズ様前庭電気刺激の歩行への影響に関しては、順調に進められており、健常者においては期待されたデータが得られている。

ノイズ様前庭電気刺激の長期刺激の検討については、健常者における安全性および持ち越し効果・反復効果について検討する臨床試験の承認がようやく得られ、現在臨床試験を進めている段階である。

## F. 健康危険情報

現時点でノイズGVSによる痛みや不快、転倒などの有害事象の報告はない。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Iwasaki S, Yamasoba T. Dizziness and imbalance in the elderly: Age-related decline in the vestibular system. *Aging Dis* 6: 38-47, 2015

Fujimoto C, Yamasoba T, Iwasaki S. Idiopathic latent vestibulopathy: a clinical entity as a cause of chronic postural instability. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 272: 43-49, 2015

Iwasaki S, Fujimoto C, Kinoshita M, Kamogashira T, Egami N, Yamasoba T. Clinical characteristics of patients with abnormal ocular/cervical vestibular evoked

myogenic potentials in the presence of normal caloric responses. *Ann Otol Rhinol Laryngol* (in press)

Fujimoto C, Egami N, Demura S, Yamasoba T, Iwasaki S. The effect of aging on the center-of-pressure power spectrum in foam posturography. *Neurosci Lett* 585: 92-97, 2015

### 2. 学会発表

岩崎真一、狩野章太郎、鴨頭輝、木下淳、藤本千里、山嵜達也

経皮的ノイズ前庭電気刺激が前庭誘発眼筋電位 (oVEMP) に及ぼす影響

第 24 回日本耳科学会総会 2014 年 10 月 16 日 新潟

Iwasaki S. Clinical usefulness of ocular vestibular evoked myogenic potentials (oVEMPs) and cervical vestibular evoked myogenic potentials (cVEMPs)

Joint meeting of Japan Society for Equilibrium Research and The Korean Balance Society 2014 年 11 月 7 日 横浜

岩崎真一. 高齢者のめまいとその対策  
第 16 回 山形めまい研究会 2014 年 6 月 19 日 山形

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし



2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

自主臨床試験実施計画書

試験課題名：「長時間の経皮的ノイズ前庭電気刺激によるバランス障害改善の持ち越し効果、  
反復効果と安全性の探索的研究」

試験責任医師：岩崎 真一

東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科

東京都文京区本郷7-3-1

Tel: 03-5800-8665 Fax: 03-3814-9486

Mail: [iwashin-tky@umin.ac.jp](mailto:iwashin-tky@umin.ac.jp)

緊急連絡先：東京大学医学部附属病院耳鼻咽喉科

岩崎 真一

Tel: -3-5800-8665

PHS: 37653

臨床試験実施予定期間：承認後2016年3月31日まで

作成日・承認日・改訂日：2014年12月3日 計画書第1版作成

## 1. 試験の背景

半規管と耳石器で構成される末梢前庭は、頭部の動きを検知し、身体のバランスの維持に重要な役割を果たしており、この機能が傷害されると、めまいや平衡障害を生じる。一側の前庭障害では、リハビリテーションなどによる前庭代償の促進が平衡機能の改善に有効であるが、両側の前庭障害には有効な治療は現時点で存在せず、新たな治療の開発が待たれている。

両側末梢前庭障害患者（以下、「患者」）の平衡障害に対する治療の一つとして、人工前庭が開発されつつある。この治療は、内耳の3つの半規管内に刺激電極を挿入し、頭部の位置情報を電気信号に変換することによって体動時の平衡障害の軽減を図る治療法である。しかしながらこの治療には、外科的侵襲を伴うことや、埋め込みによって難聴や更なる前庭障害を生じる危険性があり、より安全な治療の開発が望まれる。

経皮的ノイズ前庭電気刺激（ノイズ GVS）は、耳後部に貼付した電極より直流電流を流すことで前庭神経を刺激する方法で、以前より前庭機能検査に使用されてきた。近年、微弱な入力信号に対する非線形の応答がノイズ様の相動的な刺激を与えることによって増強されるという確率共振現象が注目されており（図1、図2）、ノイズ GVS による刺激がパーキンソン病や多系統萎縮症などの変性疾患における自律神経反射やパフォーマンスの向上に有効であることが示されている（Yamamoto et al. *Ann Neurol* 2005；資料1）。



図1. 確率共振現象では、適切な大きさのノイズがシグナルとともにシステムに入ることによって、出力が増強される。

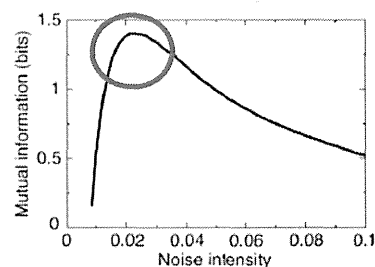


図2. 弱いノイズを与えると徐々に出力が増大し、さらに増強すると出力は減少する。

我々は、先行研究において、ノイズ GVS が体平衡に及ぼす影響を、健常者と両側前庭障害患者に対して検討を行った（Iwasaki et al. *Neurology* 2014；資料2）。この研究では、ノイズ GVS で30秒間刺激を行うと、刺激が無い時と比較して、健常者の76%（21名中16名）において、体平衡機能の有意な改善を認め（動揺速度、外周面積、RMS値（root mean square: 重心動揺速度の実効値）が、それぞれ18%, 38%, 20%改善； $p < 0.01$ ）、両側前庭障害患者の91%（11名中10名）においても、体平衡機能の有意な改善を認めることを確認している（動揺速度、外周面積、RMS値が、それぞれ29%, 46%, 22%改善； $p < 0.01$ ）（図3）。

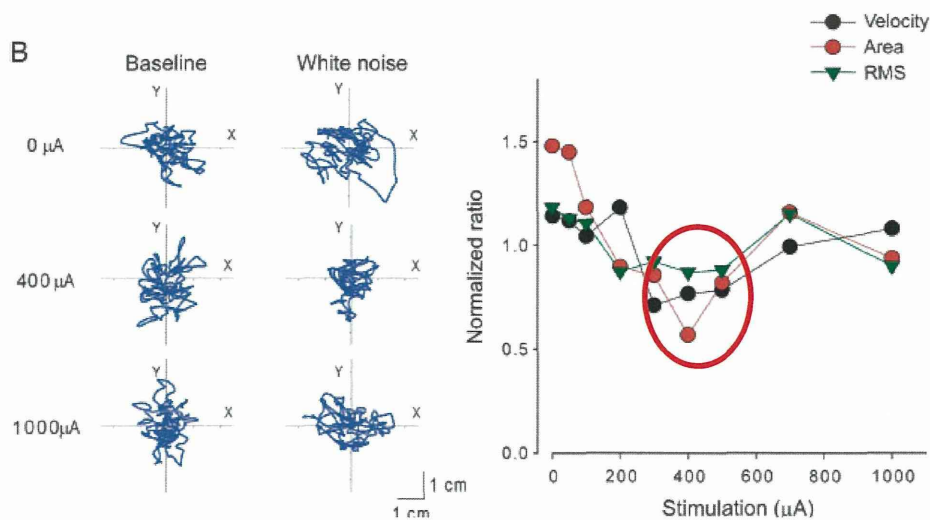


図3. 両側前庭障害症例（ミトコンドリア脳筋症：36歳女性）におけるノイズGVSの効果。400 $\mu$ Aの刺激を与えると、身体の動揺が有意に減少し、動揺速度（velocity）、外周面積(Area)、RMS値とも刺激無し（0 $\mu$ A）に較べて、大きく改善している（Iwasaki et al. 2014）。

上記の如く、我々は、既存の刺激装置を用いて、30秒間のノイズGVSが患者の体平衡機能を有意に改善することを見出しているが、30秒を超える長時間の刺激が、体平衡の改善に有効かどうかは必ずしも明らかではない。また、30秒間のノイズGVSの実験において、刺激終了後もGVSの刺激が残存する持ち越し効果があることを確認している。

そこで末梢前庭障害によるめまい・平衡障害に対する新たな治療法として確立するためには、)と反復刺激の効果について検討し、ノイズGVSの最適な刺激プロトコルを探索する必要がある。

## 2. 試験の目的と必要性

本試験は、健常人を対象にして、携帯型前庭電気刺激装置（以下、「刺激装置」）によって経皮的に与える微弱なノイズGVSの長期刺激の安全性と、刺激終了後の持ち越し効果、反復刺激の効果について検討することを主目的とする。

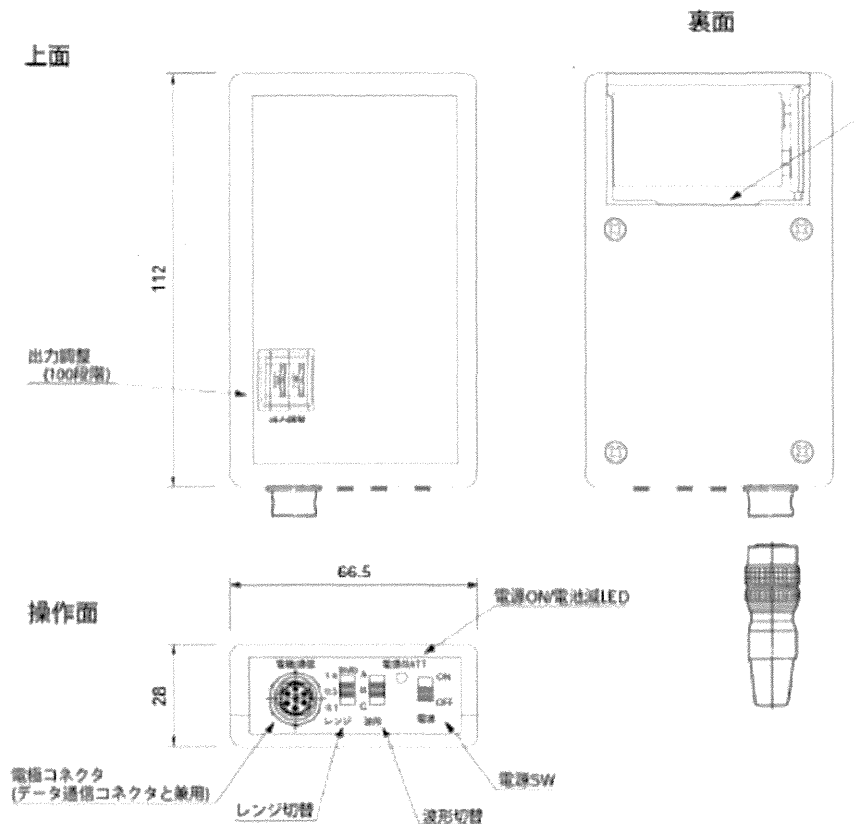
我々は、先行研究において、30秒間のノイズGVSが健常人および末梢前庭障害患者の体平衡機能を有意に改善し、刺激終了後もノイズGVSの効果が残存する持ち越し効果の存在を確認している（Iwasaki et al. 2014）が、ノイズGVSを末梢前庭障害によるめまい・平衡障害に対する新たな治療法として確立するためには、30秒を超える長時間のノイズGVSの体平衡改善の効果の検討に加えて、持ち越し効果と反復刺激の効果について検討し、ノイズGVSの最適な刺激プロトコルを探索する必要がある。

### 3. 試験機器の概要

- (1) 試験機器名：携帯型前庭電流刺激装置（図4）
- (2) 製造業者：アニマ社（日本）
- (3) 類別、一般的名称、クラス分類：器具器械 12 理学診療用器具、新規、クラス II
- (4) 承認されている使用目的、効能効果：薬事未承認。耳後部に貼付した表面電極より微弱な電流を流し、前庭神経を刺激することによって、健常者および前庭障害患者の体平衡機能の改善を目指す。
- (5) 形状・仕様

#### 1) 形状および構造

本品は、大きさ 112 x 66.5 x 26 mm の A B S 樹脂製の刺激装置と導線から成る。



#### 2) 原理、仕様、性能、使用方法等

耳後部の皮膚に表面電極（販売名：ディスポ電極 F ビトロード、届出番号：13B1X00206000189、製造販売業者：日本光電株式会社）を貼付し、導線を通じて本品に接続して電気刺激を行う。

刺激装置は、単三電池 2 本で 48 時間駆動され、予め書き込んだデジタルデータを D A 変換

器と電圧電流回路により出力する。

- 電流制御：振幅強度 (P to P)  $\pm 1.0$  mA (人体抵抗 5~30 k $\Omega$ ),
- 電流発生感覚(1 スパン長)：20 Hz (300 s)。
- 重量 刺激装置本体 190 g (単三アルカリ電池 2 本を含む、電極は除く)。

#### 予期される不具合

電気刺激に非常に敏感な場合、電気刺激による痛みを生じる可能性がある。

前庭神経が非常に敏感な場合、めまいや吐き気、頭痛などの症状や、起立・歩行中に転倒する可能性がある。

アレルギー体質の場合、耳後部に貼付した表面電極に対して、じんましんや皮膚炎を生じる可能性がある。

電気刺激装置の不具合により、電気刺激が中断したり、プログラムした値よりも過小あるいは過大な電流が流れたりする可能性がある。

#### 4. 対象

##### (1) 選択基準；

年齢は50歳以上、70歳以下の健常者とする。性別は問わない。

インフォームドコンセントにより文書同意を得られた、めまい、難聴、耳疾患の既往のない健常者。

スクリーニングは、責任医師あるいは分担医師が問診にて行う。

##### (2) 除外基準

以下のいずれかに抵触する者は本試験に組み入れないこととする。

- 1) 脳動脈クリップやペースメーカーなど体内に金属を有する
- 2) 整形外科的疾患を有する
- 3) 心疾患を有する
- 4) 自力歩行が出来ない
- 5) 悪性腫瘍を有する
- 6) 安定剤や抗うつ剤を内服している
- 7) 試験前日22時以降に飲酒した者
- 8) その他、試験責任(分担)医師が被験者として不相当と判断した者

上記 1) ~5) は、試験を安全に遂行するため、6)、7) は、試験の結果に影響を及ぼす可能性を排除する目的で設定した。

#### 5. 被験者に説明し、同意を得る方法

- 臨床試験審査委員会で承認の得られた説明文書に基づいて文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で得る。
- 被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや、

被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに被験者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に臨床試験審査委員会の承認を得て説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得る。

#### <説明事項>

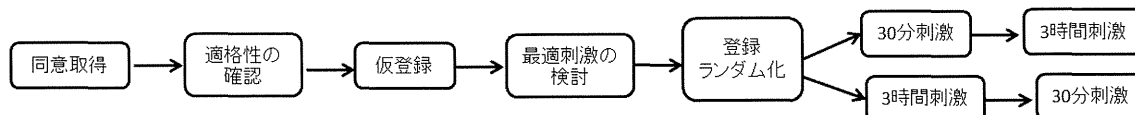
1. はじめに：自主臨床試験について
2. この試験の目的
3. この試験の方法
4. この試験の予定参加期間
5. この試験への予定参加人数
6. この試験への参加により予想される効果と起こるかもしれない副作用
7. この試験中に、あなたの健康に被害が生じた場合について
8. この試験への参加は、研究参加者の方の自由意思によること
9. この試験に関する情報は、随時ご連絡すること
10. この試験を中止させていただく場合があること
11. この試験の記録が調査される場合があること
12. この試験結果が公表される場合でも、あなたの身元が明らかになることはないこと
13. この試験への参加に同意された場合に守っていただくこと
14. あなたの費用負担について
15. 知的財産権と利益相反について
16. 担当医師
17. 相談窓口

## 6. 試験の方法

### (1) 試験の種類・デザイン

クロスオーバー試験、探索的臨床試験

### (2) 試験のアウトライン



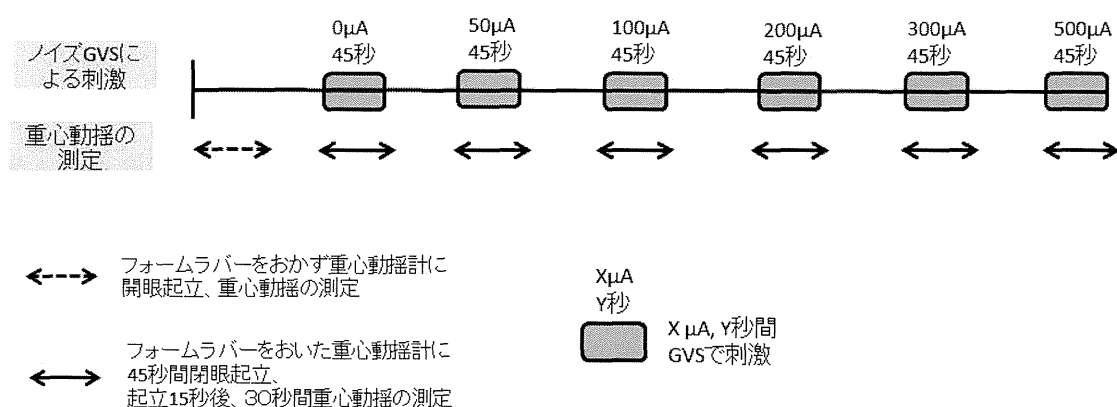
同意取得され、適格性が確認された被験者を仮登録し、最適刺激の検討において、最適刺

激が存在した被験者のみが登録となる。なお、最適刺激が存在しない被験者はこの時点で終了となる。

登録された被験者は、30分刺激による持ち越し効果と反復刺激の効果を評価した後、3時間刺激の持ち越し効果を評価する群、また、その逆の順番で持ち越し効果と反復刺激の効果（30分刺激のみ）を評価する群の2群にランダム割り付けされる。なお、1回目の評価の後、2回目の評価までに7日以上の間隔を空けることとする。

最適刺激は以下の要領により検討する。

● 最適刺激の検討



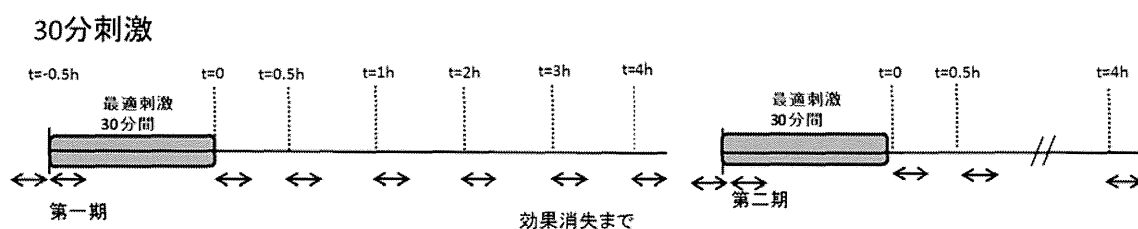
フォームラバーを置かない重心動揺計に開眼起立した状態で重心動揺（7章（1）参照）を30秒間測定する。

次に、フォームラバーを置いた重心動揺計に電流を流さない状態（0 $\mu$ A、刺激なし）で45秒間閉眼起立し、起立15秒後から30秒間重心動揺を測定する。測定後、重心動揺計から降り2分の間隔を空けた後、50、100、200、300、500 $\mu$ Aの電流を流した際の重心動揺を上記と同様の方法で30秒間測定する。

5つの強度の刺激のうち、フォームラバーを置き電流を流さない状態で測定した重心動揺と比較して最も改善がみられた強度の電流を最適刺激と定義する（7章（1）参照）。

以下に、30分刺激、3時間刺激のタイムラインを図示する。

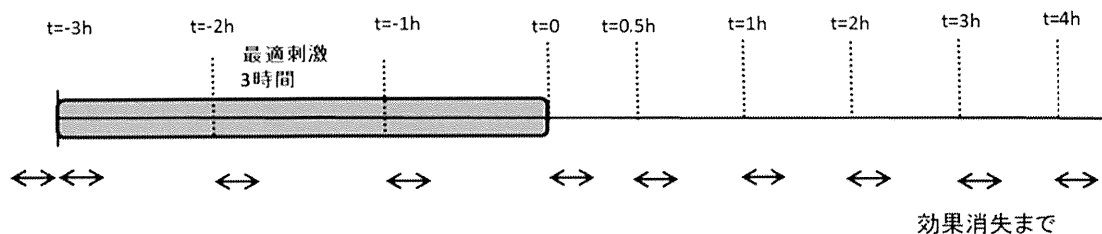
● 30分刺激





- 3 時間刺激

### 3時間刺激



被験者毎に定まった最適刺激の電流を 30 分間あるいは 3 時間持続的に流す。30 分刺激、3 時間の刺激前、刺激中、刺激後にはフォームラバーを置いた重心動揺計に 45 秒間閉眼起立し、起立 15 秒後から 30 秒間重心動揺を測定する。測定するタイミングは刺激直前、刺激直後、30 分刺激の場合は、刺激開始 30 分後、3 時間刺激の場合は、刺激開始 1 時間後、2 時間後、3 時間後に測定を行う。また、30 分刺激、3 時間刺激のいずれにおいても、刺激 30 分後、1 時間後、2 時間後、3 時間後、4 時間後の最大 6 回、刺激の残存効果が消失するまで計測を行う。

なお、反復効果を検討する（副次的な）目的で、30 分刺激には残存効果消失後、再度 30 分刺激を行い、第一期と動揺のタイミングで重心動揺を測定する。

また、刺激中は、歩行などに制限はなく、病院内において自由に行動していただく。

重心動揺の記録は、耳鼻咽喉科外来にて行う。

(3) 被験者の試験参加予定期間：1 日 5～8 時間程度、1 週間

(4) 試験機器の形状、仕様

図 4 の通りである。

(5) 症例登録、割付の方法

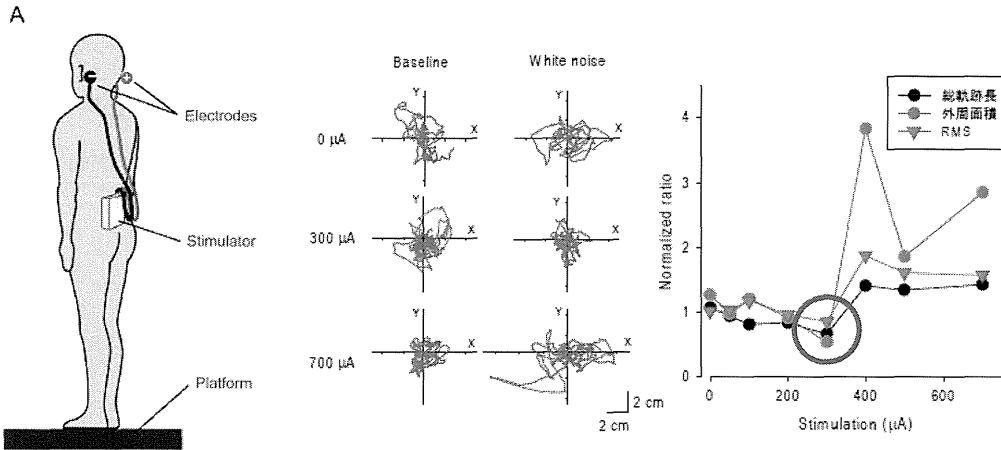
被験者は募集会社を通じて集め、仮登録された被験者のうち、最適刺激が存在する被験者を本登録する。Web でブロックランダム化により 2 群に割り付ける。

## 7. 評価項目

(1) 重心動揺

Normalized Ratio

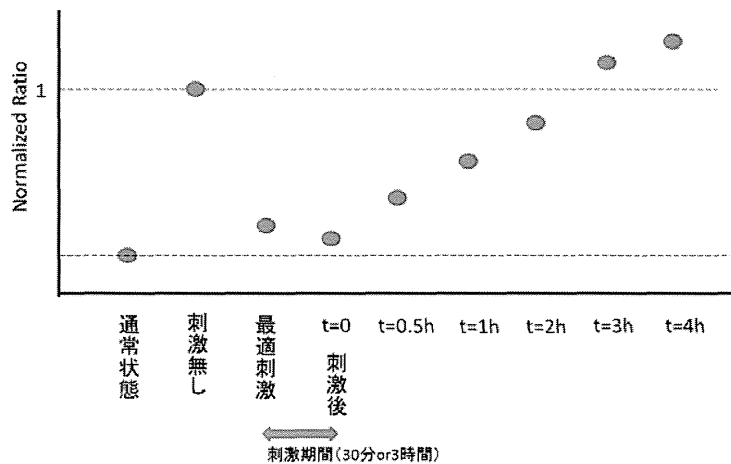
重心動揺は重心動揺計（アニマ社製、Gravicorder G-5500 型）を用いて測定する。重心動揺は総軌跡長、外周面積、RMS 値の3つのパラメータにより評価される。総軌跡長は長いほど、外周面積、RMS は大きいほど、よりふらついている状態を表す。



GVS 刺激下に、重心動揺計(platform)上で、身体のバランスを計測している図。

健常成人（46 歳男性）において、GVS が身体のバランスに与える影響。300 $\mu$ A の刺激でバランスが改善している。

先行研究に倣い（資料 3）、フォームラバーを置き、刺激無し状態で測定されたパラメータの値で基準化し、測定時点毎の Normalized Ratio（以下、NR）、「NR=刺激中あるいは刺激後の値/刺激無し時の値」を求める。刺激により重心動揺が改善している場合、NR は 1 を下回る。なお、重心動揺のパラメータの NR の推移のイメージ図を図示する。



- ・ 最適刺激

電流を流さない状態で測定した重心動揺と比べて、3つのパラメータ全てが改善している（すなわち、NR<1）電流のうち、総軌跡長が最も短くなった電流の強さを最適刺激とする。

(2) 有効性に関する評価項目

- ・ 主要評価項目

残存効果が消失するまでの時間を主要評価項目とする。

3つのパラメータ全てのNRが0.95を超えた測定時点を残存効果の消失時間とする。

なお、30分あるいは3時間の持続刺激直後の測定時点を（上記図のt=0）生存時間解析の原点とする。

- ・ 副次評価項目

Visual Analog Scale (VAS) により主観的なふらつきを重心動揺評価時点ごとに評価する。

反復刺激効果を30分刺激の1回目と2回目の残存効果消失までの時間で評価する。

(3) 安全性評価

(1) 安全性評価項目として、有害事象の発生を評価する。GVS刺激を使用した被験者に生じたあらゆる好ましくない医療上の出来事を「有害事象」といい、有害事象のうちGVS刺激との因果関係が否定できないものを「副作用」という。

(2) 被験者に有害事象が発現した場合、被験者の安全性の確保及び報告等について試験責任医師は直ちに適切な措置を講ずるとともに、試験開始直前の状態もしくは正常に回復するまで追跡調査し、その結果を記録する。

(3) 試験責任医師は、発現した有害事象について以下の項目について記録する。

- ① GVS刺激との因果関係（GVS刺激との因果関係がない、GVS刺激との因果関係が否定できない）
- ② 時期（発現日時、転帰日時）
- ③ 重症度（高度、中等度、軽度）
- ④ 重篤性（重篤、重篤でない）
- ⑤ GVS刺激の中止の有無
- ⑥ 処置の有無
- ⑦ 有害事象の転帰（回復、軽快、不変、悪化、死亡、不明）

8. 観察および検査項目

- (1) 被験者背景：ID 番号、被験者イニシャル、性別、生年月日、人種、身長、体重、既往歴、内服薬。
- (2) 自覚症状、他覚所見の確認：問診等により確認する。
- (3) 重心動揺検査：総軌跡長、外周面積、RMS の3つのパラメータを測定する。
- (4) Visual analog scale (VAS)：被験者が主観的なふらつきの程度を紙 CRF の VAS スケールに記入する。
- (5) 有害事象と副作用の確認：内容、発現時期・消失時期、程度、処置、転機、重篤性評価、検査機器との関連を記載する。必要があれば追跡調査する。程度については、1)軽度：無処置で試験継続可能な状態、2)中等度：何らかの処置により試験継続可能な状態、3) 重度：試験を中止あるいは中止すべき状態、と定義し、該当する場合は速やかに報告する。

スケジュール表（最適刺激の検討）

項目	GVS 刺激前	GVS 刺激直前	GVS 刺激											
			刺激強度(μA)											
			0		50		100		200		300		500	
時期	30~60分前	3分前	45秒	2分	45秒	2分	45秒	2分	45秒	2分	45秒	2分	45秒	
同意取得	○													
背景の確認	○													
自覚症状・他覚所見	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	