

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

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	----- 10
Ⅲ． 電气的安全性試験成績書-	----- 29
Ⅳ．学会等発表実績	----- 32
Ⅴ．研究成果の刊行物・別刷	----- 33

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、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 μ 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、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。

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。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の開発を目的として、ノイズ GVS が歩行に対して及ぼす影響についての検討と、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

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, 10, 200, 300, 500, 700, 1000 μA 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。

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

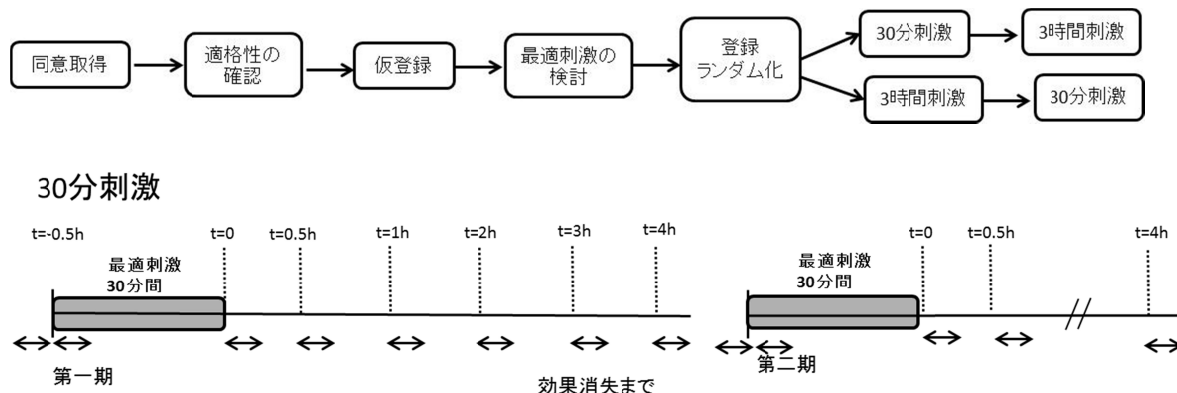
象とした、クロスオーバー試験。

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。

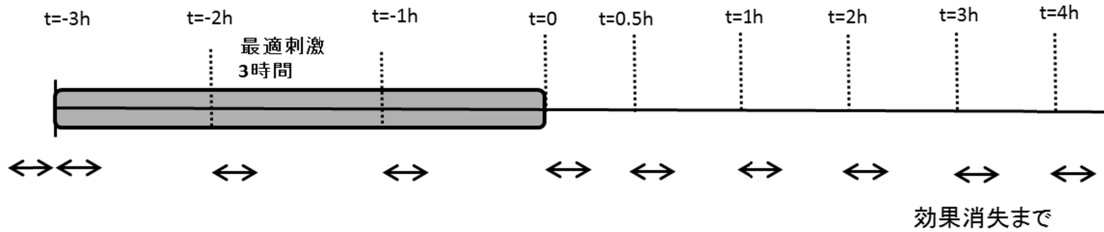
登録された被験者は、30 分刺激による持ち越し効果と反復刺激の効果を評価した後、3 時間刺激の持ち越し効果を評価する群、また、その逆の順番で持ち越し効果と反復刺激の効果(30 分刺激のみ)を評価する群の 2 群にランダム割り付けされる。なお、1 回目の評価の後、2 回目の評価までに 7 日以上の間隔を空けることとする。

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

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。

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、山岨達也

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

学 会 等 発 表 実 績

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」
 機関名 東京大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科

1. 学会等における口頭・ポスター発表

発表した成果（発表題目、口頭・ポスター発表の別）	発表者氏名	発表した場所 （学会等名）	発表 した 時期	国 内・ 外の 別
高齢者のめまい：診断と治療（口演）	岩崎真一	長崎 長崎めまい講演会	2014 年7 月 23 日	国内
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	岩崎真一、狩野章太郎、鴨頭輝、木下淳、藤本千里、山嶋達也	日本耳科学会総会	2014 年 10 月 16 日	国内
Clinical usefulness of ocular vestibular evoked myogenic potentials (oVEMPs) and cervical vestibular evoked myogenic potentials (cVEMPs)	岩崎真一	横浜 Joint meeting of Japan Society for Equilibrium	2014 年	国内

		Research and The Korean Balance Society	11 月7 日	
2 . 学会誌・雑誌等における論文掲載				
掲載した論文（発表題目）	発表者氏名	発表した場所 （学会誌・雑誌等 名）	発表 した 時期	国 内・ 外 の 別
Dizziness and imbalance in the elderly: Age-related decline in the vestibular system.	Iwasaki S, Yamasoba T	Aging Dis	2015 年 2 月	国外
Idiopathic latent vestibulopathy: a clinical entity as a cause of chronic postural instability.	Fujimoto C, Yamasoba T, Iwasaki S	Eur Arch Otorhinolaryngol	2015 年 1 月	国外
Clinical characteristics of patients with abnormal ocular/cervical vestibular evoked myogenic potentials in the presence of normal caloric responses.	Iwasaki, S, Fujimoto C, Kinoshita M, Kamogashira T, Egami N, Yamasoba T	Ann Otol Rhinol Laryngol	2014 年 12 月	国外
The effect of aging on the center-of-pressure power spectrum in foam posturography.	Fujimoto C, Egami N, Demura S, Yamasoba T, Iwasaki S	Neurosci Lett	2015 年 3 月	国外