

エプリー法の至適施行時間決定のための非盲検ランダム化比較試験

実施計画書

研究責任者

今井貴夫

大阪大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-15

TEL:06-6879-3951 FAX:06-6879-3959

E-mail: timai@ent.med.osaka-u.ac.jp

2016年12月15日 計画書案第1版作成

2016年12月15日 大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会 承認

目次

1	概要	5
2	目的	5
3	背景	5
4	対象	6
4.1	選択基準	6
4.2	除外基準	6
4.3	募集方法	6
5	方法	7
5.1	試験デザイン、治療法(介入)	7
5.2	手順(必要に応じて)	7
5.3	登録・割り付け	7
5.4	観察・検査項目	7
5.5	中止基準	8
6	有害事象報告	8
6.1	有害事象の定義	8
6.2	有害事象の報告	9
6.2.1	重篤な有害事象の報告手順	9
6.3	新たな安全性情報の報告	9
7	臨床試験実施期間	9
8	症例数及び設定根拠	9
9	評価項目	10
9.1	主要評価項目 (Primary endpoint)	10
9.2	副次的評価項目 (Secondary endpoint)	10
10	統計学的事項	10
10.1	解析対象集団	10

10.1.1	有効性解析対象集団	10
10.1.2	安全性解析対象集団	エラー! ブックマークが定義されていません。
10.2	症例・データの取扱い基準	10
10.2.1	安全性.....	10
10.2.2	欠測値.....	10
10.2.3	試験計画違反の取扱い	10
10.3	解析方法	10
10.3.1	背景因子	10
10.3.2	有効性評価.....	10
10.3.2.1	主要評価解析.....	エラー! ブックマークが定義されていません。
10.3.2.2	副次的解析	エラー! ブックマークが定義されていません。
10.3.3	安全性評価.....	10
10.3.4	中間解析(必要に応じて).....	エラー! ブックマークが定義されていません。
11	記録の収集および管理	10
12	倫理的事項	11
12.1	インフォームド・コンセント	11
12.2	個人情報の保護.....	12
12.3	臨床試験の公開(インフォームド・コンセントを省略する場合).....	エラー! ブックマークが定義されていません。
13	臨床試験費用	12
13.1	資金源および利益の衝突	12
13.2	臨床試験に関する費用.....	12
14	健康被害に対する補償	12
15	試料等の利用と保存.....	エラー! ブックマークが定義されていません。
16	臨床試験成果の公表.....	13
17	研究組織.....	13

18 文献..... 13

1 概要

良性発作性頭位めまい症（以下 BPPV）はめまいを主訴とする疾患で最も頻度の高い疾患である。Dix-Hallpike 法と呼ばれる頭位変換眼振検査にて病的眼振が観察されれば BPPV と診断され、この病的眼振の強さは BPPV の重症度に比例する。BPPV は自然寛解する疾患であるが、エプリー法と呼ばれる理学療法の一つである頭位治療により罹病期間が短縮できる。エプリー法は連続した 4 つの頭位の変化から構成される。各頭位の維持時間に関しては統一した見解がなく、日本めまい平衡医学会による BPPV ガイドラインでは「各頭位の維持時間などを施術者の工夫で変更されている」とある（日本めまい平衡医学会診断基準化委員会編. *Equilibrium Res* 68:218-225, 2009）。エプリー法に関する研究で最も用いられている各頭位の維持時間は 3 分である（Brandt T, editor. *Vertigo: its multisensory syndromes*; pp251-283, 1999）。しかし、エプリー法は施行中にめまい感が誘発される治療であるので、エプリー法に掛かる時間が短い方がよい。当臨床試験ではエプリー法での各頭位の維持時間を 1 分以下とした場合の治療効果が維持時間を 3 分以上とした場合と比べ同等かそれ以上であるのかを BPPV 患者に対し、エプリー法の各頭位の維持時間を 3 分以上にする群と 1 分以下の群にランダムにわけ、エプリー法施行後の頭位変換時の病的眼振の強さに差があるかどうかを確認する。

2 目的

BPPV にはエプリー法と呼ばれる理学療法が存在する。エプリー法は連続した 4 つの頭位の変化から構成される。この各頭位の維持時間には統一した見解がなく、各施術者によって異なるのが現状である。エプリー法に関する研究で最も用いられている各頭位間の維持時間は 3 分である（Brandt T, editor. *Vertigo: its multisensory syndromes*; pp251-283, 1999）。当研究ではエプリー法の各頭位の維持時間が 1 分でも 3 分の場合と同等、もしくはそれ以上の効果が得られるかどうかを検討することを目的とする。

3 背景

当臨床試験は BPPV 症例を対象とする。BPPV はめまいを主訴とする疾患において最多を占める疾患である（宇野敦彦、他. *日耳鼻* 104:9-16, 2001）。BPPV に対してはエプリー法と呼ばれる理学療法が存在し、エプリー法を施行することにより、BPPV の罹病期間を短縮できる（北島尚治、他. *Equilibrium Res* 63:28-33, 2004、Sekine K, et al. *Otolaryngol Head Neck Surg* 135:529-533, 2006）。エプリー法は連続した 4 つの頭位の変化から構成される。この各頭位の維持時間には統一した見解がなく、日本めまい平衡医学会編集の BPPV 診療ガイドラインには「各頭位の維持時間などを施術者の工夫で変更されている」とある（日本めまい平衡医学会診断基準化委員会編. *Equilibrium Res* 68:218-225, 2009）。エプリー法に関する研究で最も使われている各頭位の維持時間は 3 分である（Brandt T, editor. *Vertigo: its multisensory syndromes*; pp251-283, 1999）。しかし、各頭位の維持時間が 3 分である場合の治療効果が一番高いのか、また、それより短い時間では 3 分の場合に比べ治療効果が劣るのか、ということは研究されていない。エプリー法施行中に患者はめまいを感じるため、3 分より短い各頭位の維持時間で 3 分と同等、もしくはそれ以上の治療効果が認められるのであれば、治療時間が短縮でき、治療中のめまい感を減らすことができるので、患者に対するメリットは大きく、また、医師にとっても BPPV 患者に対す

る治療に要する時間が短縮でき、診療時間が短縮できるので有益である。

4 対象

エプリー法は後半規管型 BPPV に対し、適応があるので、後半規管型 BPPV 患者が対象となる。後半規管型 BPPV は Dix-Hallpike 法と呼ばれる頭位変換眼振検査にて BPPV に特異的な頭位変換眼振が観察されれば診断され、その病的眼振の強さは BPPV の重症度に比例する。よって、当研究は Dix-Hallpike 法による病的眼振の観察により後半規管型 BPPV と診断された患者が対象となるのであるが、エプリー法の第一番目の頭位変換は Dix-Hallpike 法での検査時と全く同じ動きであるので、通常の診療では Dix-Hallpike 法で BPPV の病的な頭位変換眼振が観察された場合、そのまま引き続き、エプリー法の第二番目の頭位変換を行う。すなわち、Dix-Hallpike 法から連続してエプリー法を行うのである。よって Dix-Hallpike 法を行い、BPPV と診断してから、当研究の同意をとると、エプリー法を第一頭位終了後に中断してしまうことになる。我々は以下の 4 つの問診の結果より BPPV が感度 8 割、特異度 7 割で診断できることを発表している (Imai T, et al. Acta Otolaryngol 136:283-288, 2016)。

- ① めまいの性状は回転性めまいですか？
 - ② 寝返りでめまいが誘発されますか？
 - ③ めまいの持続時間は 5 分以内ですか？
 - ④ もともと一側の難聴がある、もしくは今回のめまいに難聴、耳鳴、耳閉感のいずれかを伴いますか？
- ①、②に対し「はい」であれば 1 点、③に対し「はい」であれば 2 点を加点し、④に対し「はい」であれば 1 点を減点し、合計点を求め、この合計点を Bscore と呼び、Bscore が 2 点以上のときは BPPV の病的眼振が 8 割以上の確率で観察される。よって、Bscore が 2 点以上の患者を BPPV と考え、当研究の説明を行う。

以上より、当研究はめまいを主訴に大阪大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科を受診し、問診にて Bscore が 2 点以上の患者のうち、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

4.1 選択基準

参加について、本人から文書で同意が得られている 20 歳以上 95 歳以下の患者。

4.2 除外基準

- ・ 頸椎、腰椎異常の既往、可能性がある場合
- ・ 重篤な心疾患を有する患者
- ・ 妊婦及び妊娠している可能性のある婦人

4.3 募集方法

対象となる患者に対し、当臨床試験の説明をし、参加をお願いする。

5 方法

5.1 試験デザイン

めまいを主訴に受診された方に通常の一般的な問診や検査（重心動揺検査、シェロング検査、カロリック検査など）を行う。必要に応じMRIなどの画像検査も行う。頭位・頭位変換眼振検査はめまいを症状とするメニエール病、BPPVなどの疾患に対する診療において保険で認められた通常の検査である。問診にてBscoreが2点以上で、臨床試験の除外基準に当てはまらない場合、当臨床試験に関し説明し、同意を得る。問診データや、重心動揺検査、シェロング検査、カロリック検査、MRI検査等のデータを利用することがある。

5.2 手順

- 1 本臨床試験の同意を得る。
- 2 エプリー法中の各頭位の維持時間を1分以下にするか、3分以上にするかの割付けには、ブロック法による無作為化を用いる。
- 3 Dix-Hallpike法による頭位変換眼振検査を行う。この頭位変換眼振検査の際、眼振の観察、記録にMicromedical Technologies社製のRealEyesを用いる。この時、BPPVの病的な頭位変換眼振が観察されなかった場合、エプリー法の適応とならないので、当研究の対象にはならないことを説明し、引き続き、通常の診療を行う。
- 4 Dix-Hallpike法にてBPPVの頭位変換眼振が観察された場合、そこからエプリー法に移る。エプリー法中の各頭位の維持時間は割りに従う。
- 5 エプリー法施行後、再び、Dix-Hallpike法による頭位変換眼振の観察、記録を行い、エプリー法の効果を確認する。エプリー法の効果が得られている場合は病的眼振の強さが減少する。
- 6 頭位の維持時間が1分以内に割り当てられた症例は、エプリー法の効果が持続していることを確認するため、エプリー法後のDix-Hallpike法による検査から30分後に再度、Dix-Hallpike法による検査を行う。この時にBPPVの病的な頭位変換眼振が観察された場合はエプリー法の効果が消失していることになるので、その旨を患者に説明し、再度、エプリー法による治療を希望された場合には、頭位の維持時間が3分以上のエプリー法を行う。
- 7 患者の氏名、ID、患側、性別、年齢、エプリー法中の各頭位の維持時間を症例報告書に記載する。エプリー法前後のDix-Hallpike法により得られた病的眼振の解析は診療時間終了後に行う。
- 8 以後の診療に関しては通常のBPPV患者に対する診療と同じことを行う。

5.3 登録・割り付け

登録センターはデータマネジメント責任者の佐藤崇により運営される。症例報告書に記載し、佐藤崇に連絡後、登録が行われる。割り付けはブロック法にて行われ、佐藤崇が行う。

5.4 観察・検査項目

治療後に頭位変換眼振緩徐相速度が治療前と比較し減少していればエプリー法による治療効果

が得られたということになるので治療効果の判定に治療前後の頭位変換眼振緩徐相速度の比を用いる。エプリー法施行前の Dix-Hallpike 法時に記録した頭位変換眼振および、エプリー後に施行した Dix-Hallpike 法時に記録した頭位変換眼振を解析し、最大眼振緩徐相速度を解析する。維持時間が 1 分以内の症例ではエプリー法後の 30 分後の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振の最大眼振緩徐相速度も解析する。

5.5 中止基準

下記事項が認められた場合には、担当医師の判断により本臨床試験への参加を中止し、必要な検査を行い有効性・安全性の評価を行う。

- ・Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査にて BPPV と診断されなかった場合
- ・患者より同意の撤回があった場合
- ・エプリー法中にめまい以外の頸部痛、感覚障害、意識障害などの症状が発生した場合
- ・登録後に選択・除外基準違反が判明した場合
- ・有害事象により試験の中止が妥当であると判断した場合
- ・その他、担当医師が、試験の継続が困難と判断した場合

6 有害事象報告

6.1 有害事象の定義

有害事象とは自主臨床研究の開始後に臨床試験対象者に生じたあらゆる好ましくない若しくは意図しない徴候(臨床検査値の異常変動も含む)、症状、または病気のことであり、必ずしも当該臨床試験との因果関係の有無は問わない。自主臨床研究実施中に既存の疾患、症状、徴候(併存症などを指し、原病は含まない)が増悪した場合も含む。

有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置、治療を行うとともに、カルテに記録し、症例報告書により報告を行う。

重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、有害事象のうち、死亡に至るもの、生命を脅かすもの、治療のため入院若しくは入院・加療期間の延長が必要なもの、永続的若しくは重大な障害・機能不全に陥るもの、先天異常を来すものを言う。ただし、病勢の進行または新病変の出現による場合は重篤な有害事象として取り扱わない。明確に判断出来ない場合はこの限りではない。

個々の有害事象について、次の基準により重症度を判定する。ただし、当該事象の臨床的な重要性を考慮する。

- ・軽度 : 日常活動に支障を生じない
- ・中等度 : 日常活動に支障はあるが可能
- ・高度 : 日常活動が困難である

【重篤度判定】

個々の有害事象について「2. 重篤な有害事象の定義」に従い、重篤度を判定する。

- ・重篤
- ・非重篤

6.2 有害事象の報告

- ・有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置、治療を行うとともに、カルテに記録し、症例報告書により報告を行う。
- ・重篤な有害事象を認めたときは、適切な処置、治療を行うとともに、直ちに「重篤な有害事象に関する報告書」に所定事項を記入し、病院長に報告する。

6.2.1 重篤な有害事象の報告手順

研究責任者は、重篤な有害事象の発生を知った時点から 1 週間以内に、病院長および関連部門に口頭または電話で報告し、その時点までに把握できている情報を記載して、直接または FAX または電子メールで提出する。(一次報告)(様式がある場合は様式番号を記載)

また重篤な有害事象の発生を知った時点から 20 日以内に「重篤な有害事象に関する報告書」を作成し、病院長および関連部門に提出する。

6.3 新たな安全性情報の報告

研究責任者は、研究対象者の安全又は当該臨床試験の実施に悪影響を及ぼす可能性のある重大な新たな安全性に関する情報を入手した場合は、文書により病院長へ報告する。

7 臨床試験実施期間

倫理審査委員会承認後～2019 年 12 月 31 日。

8 症例数及び設定根拠

予定症例数:①当院 40 例 ②全体 40 例

予定症例数の設定根拠:我々の先行研究では維持時間が 3 分以上である場合、エプリー法後の Dix-Hallpike 法時の頭位変換眼振の最大緩徐相速度のエプリー法前の Dix-Hallpike 法時の頭位変換眼振の最大緩徐相速度に対する比率は 0.7 であり、1 分以下である場合は 0.3 であり、標準偏差 σ は 0.45 であり、1 分以下の方が効果的であった。よって検出すべき差 d を 0.7-0.3 より 0.4 とし、第一種の過誤 α を両側 5%、検出力 $1-\beta$ を 80% に設定し、

$$n = \frac{2 \cdot 0.45^2 (1.960 + 0.842)^2}{0.4^2}$$

より、1 群 20 例、計 40 例とした。

主要評価項目:エプリー法前後の病的な頭位変換眼振最大緩徐相速度の比

主要な解析方法:t検定

グループ間の差: $0.7 - 0.3 = 0.4$

各グループ間のばらつき σ : 0.4

第一種の過誤 α : 両側5%

検出力: $1 - \beta$: 80%

9 評価項目

9.1 主要評価項目 (Primary endpoint)

エプリー法前後の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振の最大緩徐相速度の比

9.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

安全性。エプリー法中の各頭位の維持時間が 1 分の群のエプリー法施行後 30 分後の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振の最大緩徐相速度。エプリー法中の各頭位で誘発される病的眼振の性状。

10 統計学的事項

10.1 解析対象集団

有効性解析対象集団

本臨床試験に参加し、BPPV と診断され、エプリー法前後に Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査にて解析可能な頭位変換眼振が記録できた症例。

10.2 症例・データの取扱い基準

10.2.1 安全性

有害事象については、検査当日に生じたものを解析する。

10.2.2 欠測値

各観察時期の値の欠測値は補完しない。

10.2.3 試験計画違反の取扱い

試験計画違反のあったデータは全て破棄する。

10.3 解析方法

10.3.1 背景因子

性別、年齢、患側。

10.3.2 有効性評価

エプリー法において各頭位の維持時間が 3 分以上の群と 1 分以下のエプリー法前後の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振の最大緩徐相速度の比の差を検討。

10.3.3 安全性評価

すべての有害事象を表示し、重篤な有害事象は別途集計する。なお、因果関係にかかわらず、すべての有害事象についての解析も行う。

11 記録の収集および管理

本臨床試験で用いる記録用紙と提出期限は以下のとおりである。

症例報告書（症例数をクリアした1週間以内、もしくは臨床試験期間終了後、1週間以内。）

モニタリング

試験が安全に、かつ実施計画書に従って実施されているか、データが正確に収集されているかを確認する目的で、定期モニタリングが行われる。本試験におけるモニタリングは中央モニタリングのみとし、データセンターが集積される症例報告書の記入データに基づき行う。

モニタリングの項目

- 1)集積達成状況
- 2)適格性
- 3)試験治療/終了状況
- 4)重篤な有害事象
- 5)有害事象
- 6)実施計画書逸脱
- 7)その他、試験の進捗や安全性に関する問題点

中央モニタリングは大阪大学医学部附属病院耳鼻咽喉科・頭頸部外科の佐藤崇が担当する。

12 倫理的事項

本臨床試験に関与するすべての者は、「ヘルシンキ宣言」および「臨床研究に関する倫理指針」に従って、本臨床試験を実施する。

- ・ヘルシンキ宣言(2013年修正版)
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

12.1 インフォームド・コンセント

本臨床試験実施に先立ち、担当医師は倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を対象患者に渡し、下記事項を説明したうえで、本臨床試験の参加について自由意思による同意を文書で得る。

- ① 研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- ② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- ③ 研究の目的及び意義
- ④ 研究の方法（研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む）及び期間
- ⑤ 対象患者として選定された理由
- ⑥ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ⑦ 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
- ⑧ 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨ 研究に関する情報公開の方法
- ⑩ 研究対象者等の求めに応じて、研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧で

きる旨並びにその入手又は閲覧の方法

- ⑪ 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む）
- ⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑮ 研究対象者等への経済的負担又は謝礼について
- ⑯ 他の治療方法等に関する事項
- ⑰ 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
- ⑱ 研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
- ⑲ 研究対象者から取得された試料・情報について、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

12.2 個人情報の保護

- ・臨床試験に関するデータを取り扱う際は、患者の個人情報保護に最大限の努力を払う。
- ・症例報告書を作成する際には、個人を識別する情報の全部または一部を取り除き、代わりに**新しく番号をつけて匿名化を行う。研究対象者とこの番号を結び付ける対応表を作成し、この対応表は個人情報管理者 今井貴夫が、施錠された書庫にて厳重に保管する。**
- ・本臨床試験で得られたデータを当該医療機関外へ提供する際には、対応表は提供せず、**個人を識別する情報の全部を取り除いたデータのみ**を提供する。
- ・学会や論文等で臨床試験成果を発表する場合も、個人を特定できる情報を明らかにすることは決して行なわない。

13 臨床試験費用

13.1 資金源および利益の衝突

本臨床試験は大阪大学耳鼻咽喉科頭頸部外科教室の資金提供を受けて実施するものである。本臨床試験に関して、起こり得る利害の衝突や開示すべき利益相反はない。

13.2 臨床試験に関する費用

本臨床試験期間中の治療にかかる医療費は、観察・検査も含めて通常の診療の範囲内であり、健康保険制度でまかなわれる。

14 健康被害に対する補償

本臨床試験の実施に伴い、健康被害が生じた場合、研究担当医師は速やかに適切な治療、その他必要な措置を講じる。ただし、提供される治療には健康保険を適用し、金銭での補償は行わない。

15 情報の保管および破棄

臨床試験で得られた解析結果は耳鼻咽喉科頭頸部外科にて厳重に保管する。臨床試験終了後の取り扱いについて、患者には将来他の研究に利用する可能性を告げ、その場合の使用について同意を得られるか確認する。当研究から10年後には解析結果データをハードディスクから完全に消去する。

16 臨床試験成果の公表

本臨床試験の結果は、しかるべき学会に発表し、論文として報告する。学会発表および論文投稿に関しては、耳鼻咽喉科頭頸部外科教室により協議し、決定する。

17 研究組織

17.1 研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師 今井貴夫
〒565-0871 吹田市山田丘 2-2
TEL:06-6879-3951 FAX:06-6879-3959

17.2 臨床試験事務局

大阪大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科
事務局責任者：今井貴夫
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2
TEL:06-6879-3951 FAX:06-6879-3959

17.3 実施医療機関及び研究責任者

大阪大学医学部附属病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 研究責任者 今井貴夫

17.4 統計責任者

大学名 大阪大学大学院医学系研究科

所属 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名 今井貴夫

所在地：〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 TEL:06-6879-3951

実施計画書の作成支援（統計的事項）、統計解析計画書の作成、データの解析・集計などの試験の統計的事項に関わる業務を行う。

17.5 データマネジメント責任者

大学名 大阪大学大学院医学系研究科

所属 耳鼻咽喉科・頭頸部外科

氏名 佐藤崇

データベースが症例報告書の内容を正確に反映するように適正なデータ管理を行う。

18 文献

良性発作性頭位めまい症診療ガイドライン（医師用）. 日本めまい平衡医学会診断基準化委員会編. *Equilibrium Res* 68:218-225, 2009

Benign paroxysmal positioning vertigo. In: Brandt T, editor. *Vertigo: its multisensory syndromes*; 1999. Pp251-283

頭位変換療法後のBPPVの経過について. 北島尚治, 鈴木衛, 堀口利之, 市村彰英, 小川恭生, 清水重敬, 竹之内剛. *Equilibrium Res* 63:28-33, 2004

Natural history of benign paroxysmal positional vertigo and efficacy of Epley and Lempert maneuvers. Sekine K, Imai T, Sato G, Ito M, Takeda N. *Otolaryngol Head Neck Surg* 135:529-533, 2006

良性発作性頭位めまい症の臨床統計. 宇野敦彦, 森脇計博, 加藤崇, 長井美樹, 坂田義治. *日耳鼻* 104:9-16, 2001

New scoring system of an interview for the diagnosis of benign paroxysmal positional vertigo. Imai T, Higashi-Shingai K, Takimoto Y, Masumura C, Hattori K, Inohara H. *Acta Otolaryngol* 136:283-288, 2016