

課題名：エプリー法時に維持時間が不要な頭位を決定するための
非盲検ランダム化比較試験

研究実施計画書

1. 概要

項目	内容
目的	後半規管型 BPPV にはエプリー法と呼ばれる頭位治療が存在する。エプリー法は連続した 4 つの頭位の移動から構成される。エプリー法中の全ての頭位で維持時間を設けると維持時間を全く設けなかった場合と比べ、即時効果が悪いことが我々の以前の研究でわかっており、当研究ではエプリー法の第 1 から第 4 のどの頭位で 10 分維持した時に最も即時効果に悪影響を及ぼしているのかを明らかにすることを目的とする。
主要評価項目	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。エプリー法中の頭位維持時間を第 1 頭位で 10 分維持する群、第 3 頭位で 10 分維持する群、第 4 頭位で 10 分維持する群の 3 つのグループで比較する。
副次評価項目	第一頭位で 10 分維持した群で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
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。
研究方法 (治療スケジュール等)	1 本臨床試験の同意を得る。 2 患者の一次登録を行う。 3 Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査を行う。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、二次登録を行い、ブロック法による無作為化を用いた、エプリー法中に第 1, 3, 4 のどの頭位で 10 分維持するかの割付けを行い、そこから割り付けに従ったエプリー法に移る。 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 5において病的な頭位変換眼振が観察された場合、十分な治療効果が得られていないので、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は一番広く用いられて

	いる、各頭位の維持時間を 3 分間にしたエプリー法を行う。第一頭位で 10 分維持した群で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。この時に十分な治療効果が得られていない場合、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は一番広く用いられている、各頭位の維持時間を 3 分間にしたエプリー法を行う。 7 患者の氏名、ID、患側、性別、年齢、エプリー法中のどの頭位で 10 分維持した群か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。
予定参加者数	51 例
実施予定期間	研究機関長の許可日～2022 年 12 月末日

2. 研究の目的及び意義

後半規管型 BPPV にはエプリー法と呼ばれる頭位治療が存在する。エプリー法は連続した 4 つの頭位の移動から構成される。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)。しかし、エプリー法中の全ての頭位で維持時間を設けると維持時間を全く設けなかった場合と比べ、即時効果が悪いことが我々の以前の研究でわかっており、第 2 頭位はもともと時間をかけない方法がエプリー法の基本的な方法であるため後半規管型 BPPV 患者に対し、エプリー法の間に第 1 頭位で 10 分間維持する群、第 3 頭位で 10 分間維持する群、第 4 頭位で 10 分間維持する群の 3 群に分けて、その 3 つの群を比較してエプリー法施行後の即時効果を観察する。その結果、エプリー法中の時間をかけるべきではない頭位を決定する。当研究ではエプリー法の第 1 から第 4 のどの頭位で 10 分維持した時に最も即時効果に悪影響を及ぼしているのかを明らかにすることを目的とする。

3. 背景（研究の科学的合理性の根拠）

当臨床試験は後半規管型 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)。後半規管型 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改変されている」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）。我々の以前の研究において、エプリー法中の全ての頭位で維持時間を設けると維持時間を全く設けなかった場合と比べ、即時効果が悪いことが示されている。すなわち、第一から第四のいずれかの頭位で維持時間を設けることはエプリー法の即時効果に悪影響を与えている。この悪影響を与えている頭位を明らかにすれば、エプリー法の各頭位で一律に維持時間を設けるのではなく、不要なところでは維持時間をなしにできるので、エプリー法にかかる時間を短縮することができる。エプリー法の施行時間が短縮できれば、それはエプリー法を施行する医師、エプリー法を受ける患者の両者にとって有益なことである。

4. 対象（研究対象者の選定方針）

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点を加算し、④に対し「はい」であれば1点を減算し、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まず、一次登録する。一次登録後、Dix-Hallpike 法により、後半規管型 BPPV と診断された患者を二次登録し、当研究の対象とする。

5. 研究の方法

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。

手順

- 1 本臨床試験の同意を得る。
- 2 患者の一次登録を行う。一次登録は <http://yuu0924.starfree.jp/index.php> にアクセスし、ホームページ上で行う。

The screenshot shows a web browser window with the address bar displaying 'yuu0924.starfree.jp/index.php'. The page title is 'epley法選択用 web page'. Below the title, there is a section titled '手順:' (Procedure) with the following steps:

- 1.患者より研究の同意を得る
- 2.下のテキストボックスに患者IDを入力
- 3.下の2つのボタンのうち、どちらかをクリックできる状態にしておく
- 4.頭位変換眼振検査施行
- 5.診断確定した場合には「診断確定」(同意者リストに加えた上で、サンプル患者数を1増やしてepley法の型を表示する)のボタンを押す
診断確定しなかった場合には「診断不定」(同意者リストに加えるのみで、サンプル患者数は増やさない)のボタンを押す
- 6.前者ではepley法の型(A,B,C)が表示されるためそのまま施行し、後者ではそのまま終了する

Below the steps, there is a text input field labeled '患者ID' and two buttons: '診断確定' and '診断不定'.

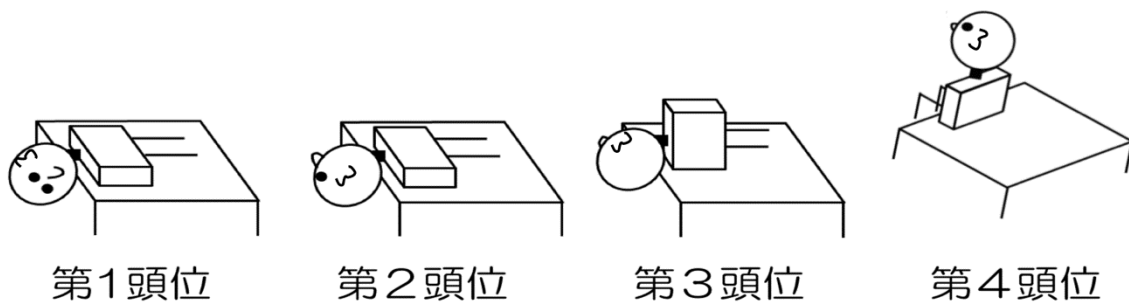
At the bottom, there is a note: ※誤った操作を確定してしまった場合には、サーバ管理者(上野)までご連絡ください。

- 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。BPPVの病的眼振が観察された場合、<http://yuu0924.starfree.jp/index.php>にて患者の二次登録を行う。エプリー法中に第1, 3, 4のどの頭位で10分維持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。



- 4 二次登録された場合、そこからエプリー法に移る。エプリー法中のどの頭位で10分維持するのかは割り付けに従う。



グループA：第1頭位で10分維持し、他の頭位は1分以内で行う。

グループB：第3頭位で10分維持し、他の頭位は1分以内で行う。

グループC：第4頭位で10分維持し、他の頭位は1分以内で行う。

- 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。頭位変換眼振の減弱がみられなかった場合、エプリー法による治療効果が得られていないので、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は一番広く用いられている、各頭位の維持時間を3分間にしたエプリー法を行う。

- 6 Group Aの症例には、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は一番広く用いられている、各頭位の維持時間を3分間にしたエプリー法を行う。
- 7 患者の氏名、ID、患側、性別、年齢、エプリー法中のどの頭位で10分維持した群か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。

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。

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。全症例でエプリー法後の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。

症例数及び設定根拠

予定症例数： 当院 51 例

予定症例数の設定根拠： 我々の以前の研究では各頭位の維持時間が三分である場合、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0.521、維持時間を設けなかった場合は0.170であり、標準偏差 σ は0.320であった。よって今回の研究で三つのグループの内、一番治療成績がよいものはその比率が0.521、一番悪いものは0.170であると予想される。以前の研究ではエプリー

法にかかるトータルの時間は 15 分ほどあったが、今回は 10 分ほどであったので、一番悪いものと一番よいものの比率の差は以前に比べ 9 割になると予想し、検出すべき差 d を $(0.521-0.170) \times 0.9$ より 0.316 とし、第一種の過誤 α を両側 5%、検出力 $1 - \beta$ を 80% に設定し、

$$n = \frac{2 \cdot 0.320^2 (1.960 + 0.842)^2}{0.316^2} = 16.1$$

より、1 群 17 例、計 51 例とした。

主要評価項目：エプリー法前後の Dix-Hallpike 法時の頭位変換眼振最大緩徐相速度比

主要な解析方法：t 検定

グループ間の差： $(0.521-0.170) \times 0.9=0.316$

各グループ間のばらつき σ ：0.320

第一種の過誤 α ：両側 5%

検出力： $1 - \beta$ ：80%

評価項目

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。

エプリー法中の頭位維持時間を第 1 頭位で 10 分維持する群、第 3 頭位で 10 分維持する群、第 4 頭位で 10 分維持する群の 3 つのグループで比較する。

副次的評価項目 (Secondary endpoint)

Group A で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。

有効性解析対象集団

本臨床試験に参加し、後半規管型 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。

統計

3 群に対し分散分析 (ANOVA) を用いて検定する。

有意差があった場合は post-hoc テストとして Tukey 検定を行う予定である。

6. 研究期間

研究期間長の許可後～2022 年 12 月 31 日。

7. インフォームド・コンセントを受ける手続等

文書によりインフォームド・コンセントを受ける場合

本研究実施に先立ち、倫理審査委員会の承認が得られた説明文書を研究対象者に渡し、本研究の参加について自由意思による同意を文書で得る。説明文書に記載すべき事項は以下のとおりとする。

- 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研究対象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、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）
- 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
- ⑱モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

8. 個人情報等の取扱い

研究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、代わりに識別コードを付し、匿名化を行なう。対応表は、当施設の個人情報管理者が、施錠された書庫にて厳重に保管する。本研究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、連結されない形の匿名化されたデータのみを提供する。学会や論文等で研究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。

9. 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、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

通常のBPPVの診療の範囲内で行うので、患者に予測される利益はない。

リスクに関しては、頭位を維持する時に10分間姿勢を保持するのが難しい場合や実施途中に腰痛や頸部痛などを生じた場合は速やかに担当者に伝え、試験を中止可能な旨を事前に説明する。

10. 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

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。

11. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究者等は大阪大学医学部附属病院のルールに則り、以下の報告を行う。

- ・本研究の進捗状況
- ・重篤な有害事象
- ・研究計画書からの逸脱
- ・研究計画書の変更
- ・研究終了の報告

12. 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

本研究は資金提供を受けずに実施するものである。本研究に関して、起こり得る利害の衝突や開示すべき利益相反はない。

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。

13. 研究に関する情報公開の方法

本研究の概要は、国立大学附属病院長会議が設置している公開データベース（UMIN-CTR）に、本研究の実施に先立って登録され、公開される。また、研究の進捗を適宜更新し、研究の終了についても遅延なく報告する。

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者から相談等があった場合は、原則、大阪大学医学部附属病院の研究者等が対応する。対応に苦慮することがある場合には、研究代表者または研究事務局に相談し、措置を講じる。

15. 重篤な有害事象が発生した際の対応

1) 重篤な有害事象の定義

有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの

2) 重篤な有害事象の対応

研究者等は、侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、大阪大学医学部附属病院の手順書等に従い、研究対象者等への説明等、必要な措置を講じるとともに、速やかに研究責任者に報告しなければならない。

16. 当該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

本研究の実施に伴い、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。

17. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

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。）

モニターは、最新の研究計画書及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施されていること、研究責任者又は研究者等から報告されたデータなど

が正確かつ完全であることを確認するためにモニタリングを実施する。

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。

18. 研究の実施体制

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

データ解析

大阪大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医員 奥村 朋子

研究事務局

大阪大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 講師 今井 貴夫

解析責任者

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

データセンター

大阪大学大学院医学系研究科 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 助教 佐藤 崇

実施医療機関及び研究責任者

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