

**疲労現象により消失した後半規管型良性発作性頭位めまい症
の頭位変換眼振を復活させる方法の開発
実施計画書**

研究責任者

今井貴夫

ベルランド総合病院 めまい難聴センター

〒599-8247 大阪府堺市中区東山 500 番地の 3

TEL:072-234-2001 FAX:072-234-2003

E-mail:imaitakao@hotmail.com

2024 年 4 月 11 日 計画書案第 1 版作成

2024 年 5 月 14 日 計画書案第 2 版作成

1 研究の実施体制

1.1 研究代表者

ベルランド総合病院 めまい難聴センター センター長 今井貴夫

〒599-8247 大阪府堺市中区東山 500 番地の 3

TEL:072-234-2001 FAX:072-234-2003

1.2 研究分担者

ベルランド総合病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 部長 三上慎司

ベルランド総合病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医長 木村直幹

ベルランド総合病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 医長 中島 崇

1.3 研究実施場所

ベルランド総合病院 めまい難聴センター

〒599-8247 大阪府堺市中区東山 500 番地の 3

2 研究の目的及び意義

良性発作性頭位めまい症は内耳性めまいの中で最も頻度が高い疾患であり、その病態は耳石器から剥離した耳石が半規管内に迷入した半規管結石症である。耳石が後半規管内に迷入したものが後半規管型良性発作性頭位めまい症である。後半規管型良性発作性頭位めまい症は頭位変換眼振検査時に誘発される特異的な頭位変換眼振の観察により診断され、エプリー法と呼ばれる治療法が存在する(Hilton MP, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014)。エプリー法は患側により方法が異なる。後半規管型良性発作性頭位めまい症には強いめまいが起こるとその後しばらくはめまいが起こらず、頭位変換眼振検査にて病的眼振が誘発されない疲労現象と呼ばれる性質が存在する。よって、後半規管型良性発作性頭位めまい症患者の診察において、疲労現象が生じていると頭位変換眼振検査時の特異的な病的眼振が観察されないので診断をつけることができず、エプリー法を施行することもできない。当研究の目的は現存しない、疲労現象により消失した後半規管型良性発作性頭位めまい症の頭位変換眼振を復活させる方法を開発することである。この開発により、診察時に疲労現象が生じている患者に対しても診断できるようになるので、当研究の意義は後半規管型良性発作性頭位めまい症の診断率を向上させることにある。

3 研究の期間及び方法

3.1 試験期間

承認後～2024年11月30日

3.2 試験デザイン

シングルアームの前向き介入試験である。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。後半規管型良性発作性頭位めまい症と診断され、当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。

3.3 手順

1 問診にて以下の4項目を聞く。

- 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点以上の患者に対し当研究の説明を行う。同意が得られた患者の一次登録を行う。

2 赤外線 CCD フィレンツェルを患者に装着し Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査を行い、後半規管型良性発作性頭位めまい症と診断された患者を二次登録し、当研究の対象とする。それ以外の患者では当研究による介入を終了とし、通常の診療を行う。

3 再び、Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査を行い、疲労現象が生じていることを確認する。

4 10名の患者には引き続き、3度目の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査を行い、疲労現象が持続していることを確認する。

5 20名の患者には、座位にて、頭部を90度ほど前屈させ、患側方向へ回転させる。この際に眼振が誘発されるので、その眼振を記録、観察する。この眼振は数十秒で消失することが予想されるので、眼振が消失するまで前屈の頭位を維持させる。数十秒で消失しない場合は最大1分間維持させる。その後、3度目の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振を行う。なお、赤外線 CCD フィレンツェルの映像はすべて録画しておく。

6 当研究による介入を終了とし、エプリー法を行うなど、通常の後半規管型良性発作性頭位めまい症に対する診療を行う。

7 患者の氏名、ID、患側、性別、年齢、赤外線フィレンツェルの動画のファイル名を症例報告書に記載する。Dix-Hallpike 法により得られた頭位変換眼振の解析は診療時間終了後に行い、各頭位変換眼振の最大緩徐相速度を計測する。

8 感度分析として、院内の耳鼻科医3名と外部の業務委託契約を締結した耳鼻科医3名に対し、30名の患者の3度の Dix-Hallpike 法時の眼球運動動画を見せ、眼振が回復しているか否かの判定を行ってもらう。動画はベルランド総合病院内で見てもらい、また、眼球運動動画には眼しか写っていないので、患者の個人情報を守られる。

3.4 登録・割り付け

登録センターはデータマネージメント責任者の中島崇により運営される。症例報告書に記載し、中島崇に連絡後、登録が行われる。

3.5 観察・検査項目

各頭位変換眼振の最大緩徐相速度の大きさを計測する。当研究の primary outcome measure は{(3度目の頭位変換眼振の最大緩徐相速度)/(1度目の頭位変換眼振の最大緩徐相速度)}の値である。

3.6 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。

- ・患者より同意の撤回があった場合
- ・Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査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
- ・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

4 研究対象者の選定方針

以下の選定基準を全て満たし、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 選定基準

めまいを主訴にベルランド総合病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科 めまい難聴センターを受診し、後半規管型良性発作性頭位めまい症と診断された 20 歳～90 歳の症例で、当研究への参加の同意が得られた患者

4.2 除外基準

- ・頸部もしくは腰部に疾患を有し、頭位変換眼振検査が施行できない症例
- ・妊婦
- ・その他、担当医師が本研究への参加を不相当と判断した患者

5 研究の科学的合理性の根拠

本研究では後半規管型良性発作性頭位めまい症症例にて、疲労現象により消失した頭位変換眼振を復活させる方法を開発するために Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査時の眼振のデータを前向き研究で収集する。

目標症例数の設定根拠を以下に説明する。後半規管型良性発作性頭位めまい症において、2回目の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振の最大緩徐相速度の、1回目のそれに対する比は疲労現象の効果の強さを反映し、その比が小さければ疲労現象の効果が強いことを意味する。3回目の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振の最大緩徐相速度の、1回目のそれに対する比、すなわち、 $\{(3 \text{ 回目の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査時の頭位変換眼振の最大緩徐相速度}) / (1 \text{ 回目の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査時の頭位変換眼振の最大緩徐相速度})\}$ の値(主要評価項目、primary outcome measure、以下 POM と表現する)は疲労現象からの回復の度合いを反映し、その比が大きければ疲労現象の効果が減弱し頭位変換眼振が回復していることを意味する。我々の以前の研究での、エプリー法を 15 分ほど掛けて行った後の 2 回目の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査時の頭位変換眼振の最大緩徐相速度の、1 回目のそれに対する比、すなわち、 $\{(2 \text{ 回目の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査時の頭位変換眼振の最大緩徐相速度}) / (1 \text{ 回目の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査時の頭位変換眼振の最大緩徐相速度})\}$

法による頭位変換眼振検査時の頭位変換眼振の最大緩徐相速度}の値は 0.54 であった (Imai T et al. Front Neurol 2019)。この値を使用し、疲労現象により消失した後半規管型良性発作性頭位めまい症の頭位変換眼振の回復がなかった場合、POM は 0.54 以下になるとした。POM が 0.70 以上のとき、頭位変換眼振の回復がありと判断するようにした。よって POM の値が 0.54 より 0.16 (0.70-0.54) 以上大きい時、疲労現象により消失した後半規管型良性発作性頭位めまい症の頭位変換眼振の回復がありとみなせるよう症例数を設定した。

主要評価項目: {(3 回目の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査時の頭位変換眼振の最大緩徐相速度)/(1 回目の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査時の頭位変換眼振の最大緩徐相速度)}の値 (primary outcome measure、POM)

主要な解析方法: 平均値の検定

検出すべき差 d : 疲労現象により消失した後半規管型良性発作性頭位めまい症の頭位変換眼振の回復がある場合の POM を 0.70 として、0.16 (0.70-0.54)

ばらつき的大小さ σ : POM の標準偏差 0.25

第一種の過誤 α : 両側 5%

検出力: $1 - \beta$: 80%

$$n = \frac{\sigma^2 \{Z_{(\alpha/2)} + Z_{\beta}\}^2}{d^2}$$
$$\sigma = 0.25, \quad d = 0.16$$

より、 $n=19.2$ となるので、20 症例を目標とする。

また、コントロール群として、別の 10 名の患者には 2 度目に Dix-Hallpike 法の後、直ちに 3 度目の Dix-Hallpike 法を行う。よって、合計 30 症例を目標とする。

6 インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究実施に先立ち、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、本研究の参加について自由意思による同意を文書で得る。

- ① 研究への参加は任意であること
- ② 研究への参加に同意しなくても不利益な対応を受けないこと
- ③ 研究への参加に同意した後も、不利益を受けることなく撤回することができること
- ④ 対象患者として選定された理由
- ⑤ 研究の意義、目的、方法及び期間
- ⑥ 研究者等の氏名及び職名
- ⑦ 研究への参加により期待される利益、起こり得る危険、不快な状態、研究終了後の対応
- ⑧ 研究に関する資料の入手または閲覧
- ⑨ 個人情報の取り扱い、研究結果を他の医療機関へ提供する可能性
- ⑩ 知的財産権の帰属
- ⑪ 研究成果の公表
- ⑫ 研究の資金源、起こり得る利害の衝突

- ⑬ 試料等の利用と保存
- ⑭ 研究に関する問い合わせ、連絡先
- ⑮ 補償の有無

7 個人情報の取扱い

研究対象者のデータから氏名等の特定の個人を識別することができることとなる記述等を削り、代わりに新しく符号をつけて匿名化を行う。研究対象者とこの符号を結びつける対応表を作成し、個人情報管理者は外部の漏れないように厳重に保管する。本研究で得られたデータを当該医療機関外へ提供するには、対応表は提供せず、符号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わない。

8 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

8.1 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

通常の後半規管型良性発作性頭位めまい症に対する診療時にはDix-Hallpike法による頭位変換眼振検査を2回行う。しかし、当研究では3回行うので、1回分余分に行うことになり、それが研究対象者に生じる負担となる。しかし、Dix-Hallpike法による頭位変換眼振検査は後半規管型良性発作性頭位めまい症の診療において不可欠な検査であり、その安全性は既に示されているので、負担は極めて軽微と考えられる。

通常、後半規管型良性発作性頭位めまい症において、診察時、疲労現象が生じていた場合、Dix-Hallpike法による頭位変換眼振検査にて病的眼振が誘発されないため、診断がつかず、その結果、エプリー法による治療を受けることができない。しかし、当研究に参加した場合、疲労現象が生じているときでも頭位変換眼振が誘発されるため、正確な診断のもと、エプリー法を行うことができるので、研究対象者にとっては利益になる。

8.2 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

3回目のDix-Hallpike法による頭位変換眼振検査は数分以内に終わるので、時間的には負担にはならない。この際、めまいが誘発される可能性がある。しかし、後半規管型良性発作性頭位めまい症はもともとめまい症状がある疾患であり、3回目のDix-Hallpike法による頭位変換眼振検査時に誘発されるめまい症状は疾患によるめまい症状よりは小さい。また、検査時にめまい症状が誘発された場合は後半規管型良性発作性頭位めまい症が続いていることを意味するため、その後、通常の診療として標準治療であるエプリー法を行うので、患者にとってはむしろ利益になると考えられる。

9 試料・情報の保管および廃棄の方法

研究で得られた頭位変換眼振画は当研究専用のハードディスクに記録し、そのハードディスクは、ベルランド総合病院のめまい難聴センターにて厳重に10年間保管する。研究終了後の取り扱いについて

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。そのハードディスクを廃棄する場合は物理的にそれを破壊し、廃棄する。

10 研究機関の長への報告内容及び方法

10.1 重篤な有害事象の定義

重篤な有害事象とは、本試験実施中に生じたあらゆる好ましくないできごとのうち、以下のいずれかのもをいう(a～f)

a. 死亡にいたるもの

b. 生命を脅かすもの

生命を脅かす有害事象とは、事象が起こった際にその反応により被験者が死の危険にさらされていたという意味である。その事象が重症なものであったならば死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。

c. 治療のため入院が必要なもの

以下のいずれかの要件を満たす入院は重篤な有害事象とはみなさない。

・時間未満の病院滞在(入院とはみなさない)

・事前に予定されていた入院(試験開始前に予定されていた手術によるものなど)

・有害事象とは関連のない入院(例:一時療養目的入院 など) 等

ただし、入院中に行われる侵襲的治療は、医学的に重大とみなされることがあり重篤な有害事象として報告すべきかを臨床的根拠に基づいて判断する。

d. 永続的もしくは重大な障害・機能不全に陥るもの

e. 先天異常を来すもの

f. その他、研究責任者又は研究分担者により、医学的に重大な為、重篤な有害事象と判断されたもの

不具合

不具合とは医療機器が破損、作動不良等広く具合のよくないために健康被害が発生したものを指す。

【重症度の判定】

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

10.2 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 72 時間以内に、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。

また重篤な有害事象の発生を知った時点から 7 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。

10.3 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研究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。新たな安全性情報等には製薬会社からの情報、医学論文等からの情報、緊急安全性情報等を含む。

11 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、研究者などの研究に係る利益相反に関する状況

11.1 研究の資金源

本研究は科研費(基盤研究 C、23K08941)の資金提供を受けて実施するものである。

11.2 研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者などの研究に係る利益相反に関する状況

「ベルランド総合病院 めまい難聴センター」に開示すべき利益相反はない。

「ベルランド総合病院 耳鼻咽喉科・頭頸部外科」に開示すべき利益相反はない。

今井貴夫に開示すべき利益相反はない。

三上慎司に開示すべき利益相反はない。

木村直幹に開示すべき利益相反はない。

中島 崇に開示すべき利益相反はない。

12 研究に関する情報公開の方法

本研究の結果は、しかるべき学会に発表し、論文として報告する。

13 研究対象者など及びその関係者からの相談等への対応

以下の連絡先で対応するようにする。

連絡先: ベルランド総合病院 めまい難聴センター 今井貴夫

Tel: 072-234-2001

14 評価項目

14.1 主要評価項目 (Primary endpoint)

{(3 回目の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査時の頭位変換眼振の最大緩徐相速度)/(1 回目の Dix-Hallpike 法による頭位変換眼振検査時の頭位変換眼振の最大緩徐相速度)} の値

14.2 副次的評価項目 (Secondary endpoint)

全ての頭位変換眼振の最大緩徐相速度の値

副次的評価項目は Friedman 検定により検定する。

15 倫理的事項

本研究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、本研究を実施する。

- ・ヘルシンキ宣言
- ・臨床研究に関する倫理指針

15.1 インフォームド・コンセント

本研究実施に先立ち、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、本研究の参加について自由意思による同意を文書で得る。

- ⑯ 研究への参加は任意であること
- ⑰ 研究への参加に同意しなくても不利益な対応を受けないこと
- ⑱ 研究への参加に同意した後も、不利益を受けることなく撤回することができること
- ⑲ 対象患者として選定された理由
- ⑳ 研究の意義、目的、方法及び期間
- 21 研究者等の氏名及び職名
- 22 研究への参加により期待される利益、起こり得る危険、不快な状態、研究終了後の対応
- 23 研究に関する資料の入手または閲覧
- 24 個人情報取り扱い、研究結果を他の医療機関へ提供する可能性
- 25 知的財産権の帰属
- 26 研究成果の公表
- 27 研究の資金源、起こり得る利害の衝突
- 28 試料等の利用と保存
- 29 研究に関する問い合わせ、連絡先
- 30 補償の有無

15.2 個人情報の保護

研究対象者のデータや検体から氏名等の特定の個人を識別することができることとなる記述等を削り、代わりに新しく符号をつけて匿名化を行う。研究対象者との符号を結びつける対応表は作成しない。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、符号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。

16 研究費用

16.1 資金源および利益の衝突

本研究は科研費の資金提供を受けて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。

16.2 研究に関する費用

本研究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。

17 健康被害に対する補償

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。

18 試料等の利用と保存

研究で得られた眼球運動動画は、耳鼻咽喉科・頭頸部外科学にて厳重に10年間保管する。研究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。

19 研究成果の公表

本研究の結果は、しかるべき学会に発表し、論文として報告する。

20 文献

Hilton MP, Pinder DK.. The Epley (canalith repositioning) manoeuvre for benign paroxysmal positional vertigo. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Dec 8;(12):CD003162. doi: 10.1002/14651858.CD003162.pub3.
Imai T, Okumura T, Sato T, Takeda N, Ohta Y, Okazaki S, Inohara H. Effects of Interval Time of the Epley Maneuver on Immediate Reduction of Positional Nystagmus: A Randomized, Controlled, Non-blinded Clinical Trial. *Front Neurol.* 2019 Apr 4;10:304. doi: 10.3389/fneur.2019.00304.