

二次性リンパ浮腫に対するリンパ管静脈吻合術の効果

—無作為化非盲検化比較試験—

研究計画書 (Version 1.0)

主任研究者 三原誠
JR 東京総合病院
リンパ外科・再建外科 医長
住所：東京都渋谷区代々木 2-1-3
電話番号(内線)：03-3320-2210 (5103)
E-mail アドレス：mihara.plasticsurgery@gmail.com

副主任研究者 原尚子
JR 東京総合病院
リンパ外科・再建外科 医長
住所：東京都渋谷区代々木 2-1-3
電話番号(内線)：03-3320-2210 (5104)
E-mail アドレス：hisakohara.prs@gmail.com

統計解析責任者 折笠秀樹
富山大学バイオ統計学・臨床疫学講座 教授
住所 富山県富山市杉谷 2630
電話番号 0764-34-2281
E-mail アドレス：horigasa@las.u-toyama.ac.jp

臨床試験実施予定期間：承認日から 2020 年 6 月 30 日まで

研究計画書変更履歴

2018 年 1 月 11 日 計画書 第 1 版作成

1. 試験の背景

リンパ浮腫には原発性リンパ浮腫（先天性、原因がはっきりしないもの）と二次性リンパ浮腫（手術や外傷によるもの）がある。リンパ管機能不全やリンパ管低形成などにより、リンパ液が皮下組織に貯留することにより、リンパ浮腫が発症する。全身的なリンパ管低形成がある場合、胸水や腹水となることもある。一般的には複合的理学療法と呼ばれる保存療法が行われる。

外科的治療としては、象皮様に変性した皮膚や線維化が進行した皮下組織の切除、脂肪吸引などが行われてきたが、JR 東京総合病院 リンパ外科・再建外科では、**supermicrosurgery** の技術を用いて、リンパ管静脈吻合術(LVA)を積極的に行っている。国際的には血管付きリンパ節移植の方がより多く行われており、これは血管付きリンパ節移植の方が手術手技的に容易であることが主な要因と思われる。一方で血管付きリンパ節移植は、術後にリンパ節採取部に新規のリンパ浮腫が生じる可能性があり、すでに学会、論文などで症例報告が行われている。

われわれの行っている LVA は、局所麻酔下に施行可能であり、術後に他部位にリンパ浮腫が生じる危険性もない、低侵襲な手術であるが、主に日本で発達した手術であり、医学的なエビデンスが少ないのが現状である。国際的にみても、LVA に関する無作為化比較試験は行われていない。

2. 試験の目的と必要性

本研究は、LVA と複合的理学療法についての無作為化比較試験である。

JR 東京総合病院リンパ外科・再建外科を受診した患者を対象に、LVA と複合的理学療法を無作為に割り付け、6 か月間観察することで、リンパ浮腫の改善、悪化について評価・比較する。

現在、リンパ浮腫に対する LVA の効果が報告されており、この研究により大きな臨床効果が得られることが十分に期待できる。

本研究により、現在標準治療とされている複合的理学療法と比較して、より有効な治療法の開発に資するものと考えられる。

3. 試験製品の概要

(1)試験製品情報

特になし。

(2)予期される有害反応

特になし。

4. 対象患者

(1)選択基準

- 1)JR 東京総合病院 リンパ外科・再建外科を受診した患者
- 2)リンパシンチグラフィで二次性下肢リンパ浮腫と診断された患者
- 3)すでに 3 ヶ月以上保存療法を行っている患者
- 4)問診に答える能力があると判断される患者
- 5)本試験の参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、患者本人の自由意思による文書同意

意が得られた患者。

6)患者が未成年者の場合、5)に加え、患者保護者も十分な理解の上、文書による同意が得られる場合。

(2)除外基準

以下の基準に抵触する患者は本試験に組み入れないこととする。

- 1)術後経過観察期間が6ヶ月未満の患者
- 2)心不全、腎不全などによる浮腫が合併している患者
- 3)試験分担医師が不相当と判断した症例

[設定根拠] 1)有効性評価への影響

5. 被験者に対し同意を得る方法

研究倫理委員会で承認の得られた説明文書・同意文書を患者に渡し、以下に列挙する内容について、文書及び口頭による十分な説明を行い、患者の自由意思による同意を文書で得る。

被験患者が未成年の場合には、親権者を代諾者とし、代諾者にも同様に説明を行い、同意を得る。患者の同意に影響を及ぼすと考えられるよう有効性や安全性等の情報が得られた時や、患者さん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た時は、速やかに患者に情報提供し、試験等に参加するか否かについて患者の意思を予め確認するとともに、事前に研究倫理委員会の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、患者の再同意を得る。

- 1)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)この試験に参加しない場合の、他の治療法
- 8)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
- 9)この試験への参加は、患者さんの自由意思によること
- 10)この試験に関する情報は、随時連絡すること
- 11)この試験を中止する場合があること
- 12)この試験に参加した場合、カルテ等が試験中、あるいは試験終了後に調査される場合があること
- 13)この試験結果が公表される場合でも、参加患者の身元が明らかになることはないこと
- 14)この試験への参加に同意された場合に守ってもらう事項
- 15)試験参加にともなう費用負担について
- 16)知的財産権と利益相反について
- 17)担当医師
- 18)この試験に関する相談窓口

6. 試験の方法

1)試験のデザイン

本研究は無作為化非盲検化比較試験として実施する。

2)試験のアウトライン

①外来にて説明文書を用いて患者に説明を行い、同意を得る。周径測定、問診、臨床写真撮影、リンパシンチ撮影を行う。必要に応じて、採血、下肢静脈エコーなどを行う。

②割り付け表に基づいて、LVA 群、保存療法群に割り付ける。

③保存療法群に割り付けられた場合、圧迫療法指導、セルフリンパドレナージの指導などの複合的理学療法を行う。6ヶ月後、結果の判定として、周径測定、問診、臨床写真撮影を行う。

④LVA 群に割り付けられた場合、LVA を受ける。術後は、術前と同様の保存療法を継続する。術後6ヶ月で結果の判定として周径測定、問診、臨床写真撮影を行う。

⑤同意説明、割り付け、LVA 群の手術については JR 東京総合病院で実施し、その他問診・検査・治療等については JR 東京総合病院、ベテル南新宿診療所、医療法人三原内科で実施された通常診療により得られた既存情報を使用する。

○研究参加者が受ける検査・研究等を中止する基準：同意撤回の希望があった場合。蜂窩織炎が月2回以上かつ3ヶ月以上継続して発生する場合。

3)被験者の試験参加予定期間

試験参加の同意取得時から観察終了まで、約50週間を見込む。

実際の介入期間としては、保存療法群は24週間である。LVA 群は検査および手術実施までの待機期間が24週間程度あり、手術実施後の観察期間は24週間である。

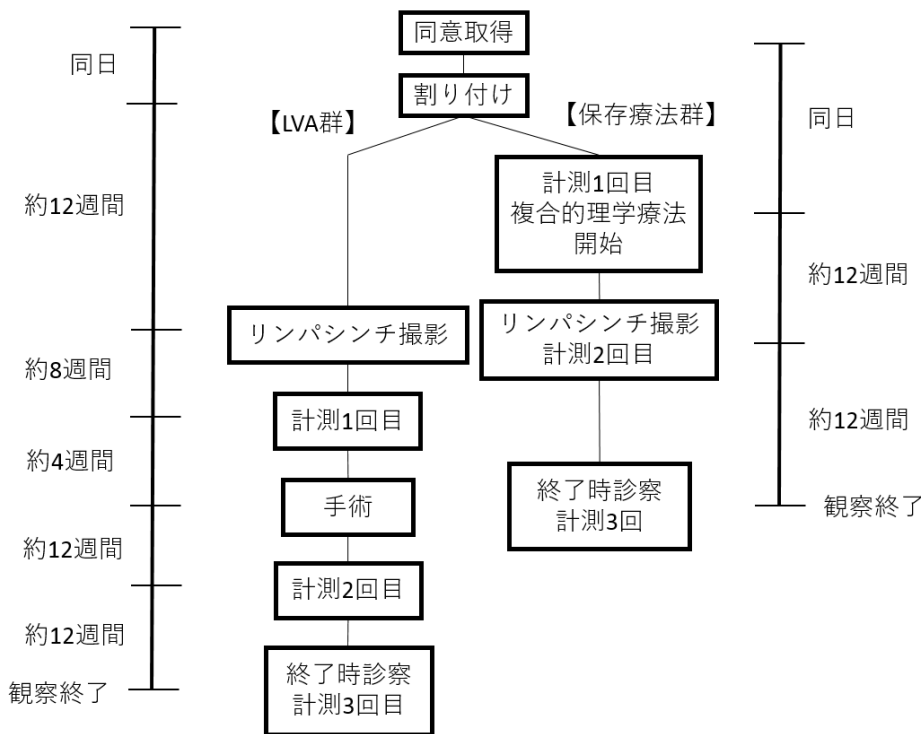
4)ベースライン時観察・測定項目

年齢、性別、病歴、原因疾患、蜂窩織炎回数・痛みなどの自覚症状について問診、患肢周径測定、皮下組織硬度測定、身長、体重、国際リンパ学会(ISL)のリンパ浮腫重症度分類、リンパシンチグラフィによる重症度分類、ICG 検査による重症度分類、他疾患の鑑別のために必要な諸検査（血液検査、胸部レントゲン、下肢静脈エコー、病理評価（リンパ管、脂肪、皮膚）など）。

5)無作為割り付けの方法

ブロック化無作為割り付けに基づき、1:1の割合で統計解析責任者が割り付け表を事前に作成する。そして薬剤部治験事務局が厳格にこの表を管理する。なお、ブロックサイズは事前に定めるが、プロトコルには明記しないこととする。

<研究の流れ図>



7. 評価項目

・主要評価項目

蜂窩織炎の回数の変化量で評価を行う。LVA 群では介入開始前 24 週間と介入開始後 24 週間の蜂窩織炎の回数を比較する。保存療法群では、割り付け日前 24 週間と割り付け日後 24 週間の蜂窩織炎の回数を比較する。蜂窩織炎は、患肢に発赤、熱感などの炎症所見があり、38.5 度以上の発熱があったものと定義する。

・副次評価項目

以下の項目を、計測 1 回目、計測 2 回目、計測 3 回目のタイミングで測定する。

① 患肢の周径

膝上 20cm、膝上 10cm、膝関節、膝下 10cm、足関節、足背の 6 カ所でテープを用いて測定し、以下の公式に基づいて変化率を計算する。測定は、手術や研究プロトコル作成に関わっていない看護師または理学療法士が行うことでブラインド化する。

$$\text{変化率 (\%)} = (\text{術後の周径の和} - \text{術前の周径の和}) / \text{術前の周径の和} \times 100$$

② 痛み、違和感（自覚症状）

visual analogue scale(VAS)を用いて記録する。

③ 皮下組織硬度

3 種類の異なる硬さのウレタンスポンジ（八幡ねじ株式会社、日本）を用い、これと患肢の皮膚、皮下組織の硬さを触診で比較する。下腿遠位内側・外側、下腿近位内側・外側、大腿遠位内側・外側、大腿近位内側・外側に分けて評価を行う。それぞれのスポンジには硬度に応じて 2, 4, 6 の番号がついて

9. 中止基準

- 1)被験者から試験参加辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- 2)登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 3)有害事象により試験の継続が困難になった場合
- 4)試験全体が中止された場合
- 5)医師が試験を中止することが適当と判断した場合

尚、有害事象により中止となった場合は、可能な限り原状に回復するまでフォローする。

10.有害事象発生時の取扱

(1)有害事象発生時の被験者への対応

試験責任医師または試験分担医師は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、カルテならびに症例報告書に齟齬なく記載する。また、保存療法を中止した場合や、有害事象に対する治療が必要となった場合には、被験者にその旨を伝える。

(2)重篤な有害事象の報告

重篤な有害事象の定義

- 1)死亡または死亡につながるおそれ
- 2)治療のための入院または入院期間の延長
- 3)障害または障害につながるおそれ
- 4)1)～3)に準じて重篤

・試験責任医師は重篤な有害事象の発生を認めた時は、速やかに病院長に報告する。報告は知り得た後速やかに第一報(緊急報告)を行い、後日、第二報(詳細報告)とする。

・試験責任医師は、侵襲性を有するものにおいて、臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が発生した場合には、速やかに研究倫理委員会に報告するとともに、病院長による厚生労働大臣への報告ならびに公表について協力する。

・市販後の薬剤等においては、厚生労働省の医薬品等安全性情報報告制度により、厚生労働省に報告する。

11.実施計画書からの逸脱の取扱い

・試験責任医師または試験分担医師は、研究倫理委員会の事前の審査に基づく病院長の承認を得る前に試験実施計画書からの逸脱あるいは変更を行わない。

・試験責任医師または試験分担医師は、やむを得ない理由により研究倫理委員会の手前の承認を得る前に、試験計画書からの逸脱または変更を行うことができる。その際には、試験責任医師または試験分担医師は、逸脱または変更の内容及び理由並びに試験実施計画書の改訂が必要であればその案を速やかに研究倫理委員会に提出し、研究倫理委員会および病院長の承認を得るものとする。

・試験責任医師または試験分担医師は、試験実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録する。

・試験責任医師または試験分担医師は、当該臨床研究について、臨床研究に関する倫理指針に適合して

いないことを知った場合には、速やかに病院長に報告し、必要な対応をした上で、その他の状況・結果についての病院長による厚生労働大臣等への報告・公表に協力する。

12. 試験の終了、中止、中断

(1) 試験の終了

試験の終了時、試験責任医師は速やかに試験終了報告書を病院長に提出する。

(2) 試験の中止、中断

- ・ 試験責任医師は以下の事項に該当する場合は試験実施継続の可否を検討する。
 - 1) 複合的理学療法、LVA の安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
 - 2) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
 - 3) 予定症例数または予定期間に達する前に試験の目的が達成されたとき。
 - 4) IRB により、実施計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断されたとき。
- ・ IRB により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、試験を中止する。
- ・ 試験の中止または中断を決定した時は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

13. 試験実施期間

研究倫理委員会承認後病院長許可日から 2020 年 6 月 30 日（登録締切 2019 年 6 月 30 日）

14. データの集計および統計解析方法

本試験は ITT 解析を原則とするが、同意撤回およびベースライン値以外のデータが全く取られていない症例は解析除外とする。

(1) 背景の群間比較

ベースライン値（年齢、性別、原因疾患、蜂窩織炎回数・痛みなどの自覚症状、患肢周径、皮下組織硬度、身長、体重、国際リンパ学会(ISL)のリンパ浮腫重症度分類、リンパシンチグラフィによる重症度分類、ICG 検査による重症度分類）について、2 群間で偏りに関する検定を行う。数値データについては t 検定および Wilcoxon 検定、文字データについては χ^2 検定および Fisher's exact 検定を実施する。

(2) 主要評価項目の群間比較

蜂窩織炎の回数の変化量について、2 群間で平均値の t 検定を実施する。

(3) 副次評価項目の群間比較

患肢周径の変化量、自覚症状の VAS 値（計測 1 回目と 3 回目の比較）について t 検定および Wilcoxon 検定を実施する。また、皮下組織硬度の変化量については Wilcoxon 検定を実施する。

(4) 途中中止例の群間比較

χ^2 検定および Fisher's exact 検定を実施する。

(5) 有害事象頻度の群間比較

χ^2 検定および Fisher's exact 検定を実施する。

15. 目標症例数および設定根拠

既存データ（引用文献 1）から、蜂窩織炎の発現回数は手術群で 0.59 回/年から 0.074 回/年に減少す

る(0.516回/年の減少)と想定した。また、対照群では0.116回/年の減少と想定した。また、蜂窩織炎の発現回数の個人差を表す標準偏差は0.65回と想定した。このとき、Unpaired t-testをする前提で両側5%水準で統計学的に有意な結論を得るために必要な症例は1群57例と算出された(検出力90%)。そこで、目標症例数は1群60例、合計120例と設定した。

16. 被験者の人権および安全性・不利益に対する配慮

(1)人権への配慮(個人情報保護)

試験実施に係る生データ類及び同意文書等を取扱う際は、被験者の秘密保護に十分配慮する。

試験責任医師又は試験分担医師は、予め被験者の個人情報とは無関係の番号を付して匿名化を行う。試験責任医師、試験分担医師は、登録時の症例登録番号と患者氏名及び電子カルテIDとを照合することができる「対応表」(被験者識別コードリスト)を作成しデータを管理する。

試験の結果を公表する際には被験者を特定できる情報を含まないようにする。

被験者のデータは、原則この試験の目的以外には使用しない。ただし、被験者から新たに計画・実施される研究のために使用することに同意を取得したデータのみ、新たに計画された研究を研究倫理委員会において審議し、承認され、病院長の許可が得られた場合に限り使用することができる。

(2)安全性・不利益への配慮

- ・有害事象発生時には速やかに適切な診察・処置を行う。
- ・試験中も複合的理学療法、LVAについての情報収集・検討を継続する。また、必要に応じて研究計画の変更も検討する。

17. 患者の費用負担

通常の保険診療の範囲内で費用負担が生じる。通常の保険診療範囲を超えた費用負担は発生しない。

18. 健康被害の補償および保険への加入

(1)健康被害の補償

健康被害が発生した場合には、通常の保険診療の範囲で対応する。本試験は保険収載されている従前行われてきた診断、治療の範疇のため、臨床研究保険には加入しない。

(2)賠償保険への加入

保険診療の範囲内にて診療を実施する。そのため、試験担当者は医師賠償保険に加入する。

19. GCP 及びヘルシンキ宣言への対応

本試験は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省告示第3号、平成29年2月改正)およびヘルシンキ宣言(2013年改訂)を遵守して実施する。

20. 記録の保存

資料、解析情報、画像データは試験責任医師である三原誠がJR東京総合病院医局のLANにつながれていないパスワードロックのかかるパソコンに保管する。紙ベースのものは三原誠がJR東京総合病

院内の鍵がかかるロッカーに保管する。

これらの資料とデータは研究終了後 5 年間の保存の後に破棄するが、被験者から長期保管の同意が得られた場合は、研究終了 5 年間以降も一定期間 (5 年間) 保管する。画像データについては保存媒体を物理的に破壊し、再生不能な状態にして破棄する。

ベテル南新宿診療所、医療法人三原内科から既存情報の提供を受ける場合は、ベテル南新宿診療所、医療法人三原内科の機関の長に「他の研究機関への既存試料・情報の提供に関する届出書」を提出の上、ベテル南新宿診療所、医療法人三原内科においても被験者に口頭同意を得、その結果を各診療録に記録する。各情報は診療情報提供書の中に記載されているものを研究に使用する。

各種データは Microsoft Excel で作成されたフォームに入力し、パスワードロックのかかるファイル形式のデータとしてメールに添付し統計解析責任者である 富山大学バイオ統計学・臨床疫学講座 折笠秀樹へ送る。識別番号と被験者の対応表は送らない。

21. 研究計画の登録および研究結果の公表

- ・被験者登録を開始する前に、試験計画の内容を UMIN の公開登録システムに登録する。
- ・結果の公表は、論文の執筆と関連学会での発表で行う。

22. 研究組織

(氏名)	(所属機関)	(診療科)	(職名)	(連絡先)
主任研究者				
三原誠	JR 東京総合病院	リンパ外科・再建外科	医長	03-3320-2210 (5103)
副主任研究者				
原尚子	JR 東京総合病院	リンパ外科・再建外科	医長	03-3320-2210 (5103)
既存試料の提供				
ベテル南新宿診療所				
医療法人三原内科				
統計解析責任者				
折笠秀樹	富山大学バイオ統計学・臨床疫学講座		教授	0764-34-2281
相談窓口担当				
三原誠	JR 東京総合病院	リンパ外科・再建外科	医長	03-3320-2210 (5103)
原尚子	JR 東京総合病院	リンパ外科・再建外科	医長	03-3320-2210 (5103)

23. 研究資金および利益相反

本試験に関して開示すべき利益相反は存在しない。また、試験の実施が被験者の権利・利益を損ねることが無いように配慮する。

24. 実施計画書等の変更

実施計画書や説明文書・同意文書の変更(改訂)を行う場合は、予め研究倫理委員会に諮るものとする。

25. 参考文献

- 1 . Mihara M, Hara H, Furniss D, et al. Lymphaticovenular anastomosis to prevent cellulitis associated with lymphoedema. *Br J Surg*. 2014 Oct;101(11):1391-6.
- 2 . Hara H, Mihara M, Seki Y, et al. Comparison of indocyanine green lymphographic findings with the conditions of collecting lymphatic vessels of limbs in patients with lymphedema. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Dec;132(6):1612-8.
- 3 . Maegawa J, Hosono M, Tomoeda H, et al. Net effect of lymphaticovenous anastomosis on volume reduction of peripheral lymphoedema after complex decongestive physiotherapy. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012 May;43(5):602-8
- 4 . Koshima I, Nanba Y, Tsutsui T, et al. Minimal invasive lymphaticovenular anastomosis under local anesthesia for leg lymphedema: is it effective for stage III and IV? *Ann Plast Surg*. 2004 Sep;53(3):261-6.
- 5 . Teerachaisakul M, Ekataksin W, Durongwatana S, et al. Risk factors for cellulitis in patients with lymphedema: a case-controlled study. *Lymphology*. 2013 Sep;46(3):150-6.
- 6 . Jullien P, Somé Jd, Brantus P, et al. Efficacy of home-based lymphoedema management in reducing acute attacks in subjects with lymphatic filariasis in Burkina Faso. *Acta Trop*. 2011 Sep;120 Suppl 1:S55-61.
- 7 . Keeley VL. Lymphoedema and cellulitis: chicken or egg? *Br J Dermatol*. 2008 Jun;158(6):1175-6.
- 8 . Földi E, Sauerwald A, Hennig B. Effect of complex decongestive physiotherapy on gene expression for the inflammatory response in peripheral lymphedema. *Lymphology*. 2000 Mar;33(1):19-23.
- 9 . Kim SI, Lim MC, Lee JS, et al. Impact of lower limb lymphedema on quality of life in gynecologic cancer survivors after pelvic lymph node dissection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Sep;192:31-6.
- 10 . Multi-site Lymphaticovenular Bypass using supermicrosurgery technique for Lymphedema Management in lower lymphedema cases
Mihara M, Hara H, Tange S, HP Zhou, Kawahara M, Shimizu Y, Murai N
Plast Reconstr Surg. 2016 July.