

201442067A

厚生労働科学研究委託費

難治性疾患克服研究事業

原発性リンパ浮腫ガイドライン改訂のための患者評価票の開発と

複合的理学療法評価に関する研究

平成 26 年度 委託業務成果報告書

業務主任者 齊藤 幸裕

平成 27 (2015) 年 3 月

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業による委託業務として、国立大学法人旭川医科大学が実施した平成26年度「原発性リンパ浮腫ガイドライン改訂のための患者評価票の開発と複合的理学療法評価に関する研究」の成果を取りまとめたものです。

目 次

I. 委託業務成果報告（総括） 原発性リンパ浮腫ガイドライン改訂のための患者評価票の開発と 複合的理学療法評価に関する研究 齊藤幸裕 （資料） 1. 研究実施計画書 2. 複合的理学療法の小規模試験（フィジビリティースタディー）の 実施手順書 3. 症例登録票 4. 症例報告書 5. QOL調査票 SF-36v2 Acute, Japanese 6. QOL調査票 EQ-5D-5L	-----	1
II. 学会等発表実績	-----	73
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	75
IV. 研究班会議議事録	-----	77

I. 委託業務成果報告（総括）

厚生労働科学研究委託費（難治性疾患克服研究事業）

委託業務成果報告（総括）

原発性リンパ浮腫ガイドライン改訂のための患者評価票の開発と
複合的理学療法評価に関する研究

業務主任者 齊藤 幸裕

外科学講座 循環・呼吸・腫瘍病態外科学分野 講師

研究要旨 【背景】原発性リンパ浮腫患者数はおよそ 3600 名であり、発症原因の多くは不明である。根治療法は未確立であり、姑息療法として複合的理学療法が行われるのみである。患者の身体的 QOL は著しく障害されている。【これまでの研究成果】2012 年に研究班の成果から原発性リンパ浮腫診断治療指針が作成され、日本脈管学会より無償配布された。同学会主導で 2013 年にリンパ浮腫診断治療指針として改訂された。【目的】本研究はガイドライン改訂を目指し以下の 2 点を目的とする。1) 浮腫の客観的評価と患者 QOL を総合的に判定できるリンパ浮腫治療効果評価票を作成し、その有効性を評価する。2) 作成された治療効果評価票を用いて、複合的理学療法の圧迫療法、リンパドレナージ、運動療法、スキンケアのベストミックスについて最適化された効率的なプログラムを構築する。最終的には十分なエビデンスレベルをもってガイドライン改訂を行い、複合的理学療法の位置づけ、ならびに標準治療に資するものかを明確化する。最終的には十分なエビデンスレベルをもってガイドライン改訂を行い、複合的理学療法の位置づけ、ならびに標準治療に資するものかを明確化する。【方法】本研究は関連 5 学会と共同で実施する。本年度は以下の 2 点を実施する。1, リンパ浮腫治療効果評価票の作成。2, 複合的理学療法の小規模臨床研究（フィジビリティースタディー）。【結果】1, リンパ浮腫治療効果評価票のひな形が作成された。今後最終的な様式を確定する。2, 小規模臨床試験が進行中である。【今後の予定】評価票を確定する。また小規模試験の結果から複合的理学療法の有効性を確認し、大規模試験の具体的な手順を確定する。これらを用いて大規模臨床試験を実施する。【今後の課題】以下の点が課題となる。1, 診断治療指針の診断基準並びに検査手順についてエビデンスを確保し、指針を改訂する。2, 改定されたエビデンスレベルの高い指針に基づき、患者登録制度（データベース）を確立し患者情報の蓄積を図る。

担当責任者

齊藤幸裕 旭川医科大学 講師

大橋靖雄 中央大学 教授

笹嶋唯博 旭川医科大学 名誉教授

辻 哲也 慶応義塾大学 准教授

重松 宏 国際医療福祉大学 教授

大田哲生 旭川医科大学 教授

A. 研究目的

1. 背景

原発性リンパ浮腫はリンパ流そのものの障害によって多くは四肢に発症する進行性の難治性浮腫である。平成 21 年-23 年度厚労科研難治性疾患克服研究事業で我々が全国調査をした結果、原発性リンパ浮腫患者数はおよそ 3600 名であった。発症原因は遺伝学的検索により遺伝子、染色体異常が明らかとなるものが 10%程度いるが多くは不明である。根治療法は未確立であり、悪化を予防するための姑息療法として複合的理学療法が行われるのみである。これを生涯に渡り施行する必要がある患者の身体的クオリティ・オブ・ライフ (QOL) は著しく障害されている。このような背景から原発性リンパ浮腫は難治性疾患に該当する。

2. これまでの研究成果

2012 年に研究班の成果から原発性リンパ浮腫診断治療指針が作成され、日本脈管学会より無償配布された。この著作権は継続的に改訂することを前提に同学会に委譲し、同学会主導で 2013 年にリンパ浮腫診断治療指針として改訂された。本研究活動により明らかとなった問題点は以下の通りである。

- 1) 日本のみならず欧米にもエビデンスとなる研究成果が皆無である。
- 2) エビデンスを構築するための疾患特有な評価方法が未確立である。
- 3) 診断から治療に至るまで教育、診療体制が極めて未整備である。
- 4) 民間を含め小規模組織が独自の診療体制を進めているため中立的制度、学問的発展が阻害されている。

3. 本研究の目的

以上の情勢を鑑み、本研究では患者に及ぼす

直接的な影響が大きい、治療効果の評価方法の確立と、現在標準治療となっている複合的理学療法の評価を目的とする。具体的には、

- 1) 浮腫の客観的評価と患者 QOL を総合的に判定できるリンパ浮腫治療効果評価票を作成し、その有効性を評価する。
- 2) 作成された治療効果評価票を用いて、複合的理学療法の圧迫療法、リンパドレナージ、運動療法、スキンケアのベストミックスについて最適化された効率的なプログラムを構築する。最終的には十分なエビデンスレベルをもってガイドライン改訂を行い、複合的理学療法の位置づけ、ならびに標準治療に資するものかを明確化する。

本年度の目標は以下の 2 点である。

- 1) リンパ浮腫治療効果評価票の暫定版を作成する。
- 2) 複合的理学療法の評価のため、フィジビリティースタディーとして小規模臨床試験を実施する。

4. 国内外の状況、獨創性

リンパ浮腫について国内外からいくつかの指針が提案されているがエビデンスレベルは極めて低い。今回開発される評価票やプログラムが世界的な基準となることが期待され、極めて獨創的かつ画期的である。

5. 本研究からの直接的成果

原発性リンパ浮腫治療法の適切な評価により、複合的理学療法に対する客観的な評価が行われる。これによりエビデンスレベルの高い研究結果をガイドラインに反映させることができ、これまでに発表した診療ガイドラインの信頼性を向上させることができる。これにより我が国における原発性リンパ浮腫の治療を標準化、均てん化することが可能となるものと推測される。

6. 厚生労働行政の施策への活用

複合的理学療法に対する明確なエビデンスの構築から、教育制度の確立、診療体制の重点的整備分野が明確化され効率的な施策の実行が可能となる。なお本研究は日本脈管学会、日本血管外科学会、日本静脈学会、日本リンパ学会、日本フットケア学会のリンパ浮腫認定機構構成5学会と共同研究となったことにより、官学一体となったリンパ浮腫診療制度の構築が円滑に進むことが期待される。

B. 研究方法

1. 対象患者

次の選択基準および除外基準を満たす、リンパ浮腫の診断で複合的理学療法を必要とする患者で、インフォームド・コンセントを得られた患者を対象とする。リンパ浮腫の診断はリンパ浮腫診断治療指針（2013年版）に準じる。

1) 選択基準

- ① 原発性あるいは続発性リンパ浮腫で片側性下肢リンパ浮腫患者
- ② 過去3ヶ月内に集中的な複合的理学療法を受けていない患者
- ③ 登録時に20歳以上の男女

2) 除外基準

- ① リンパ浮腫以外あるいは複合要因が原因の浮腫患者
- ② 片側性下肢リンパ浮腫以外のもの（上肢や体幹のみのリンパ浮腫など）
- ③ 浮腫の評価が計測できないStage0の患者
- ④ 癌のリンパ系への直接浸潤により発症した浮腫の患者
- ⑤ 余命が1年以内と予測される患者

⑥ リンパ浮腫に関する医薬品及び医療機関の治験に参加しているか、あるいは1年以内に参加を予定している患者。

⑦ 複合的理学療法が禁忌と判断される患者

⑧ 患者の身体的・精神的あるいは生活環境等の状態から、データの継続的な収集が困難であると医師が判断した患者、また医師が不適切と判断した患者

2. 被験者への説明と同意

研究担当者は被験者から本研究への参加の同意を得るために用いる同意文書等を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。作成または改訂にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則および疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針を遵守する。

研究担当者は被験者に対して、倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で取得する。

同意文書は原本をカルテに保管し、その写しを被験者に渡すものとする。

本研究期間中に、被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報あるいは本研究に継続して参加するかどうかについて、被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合は、速やかに被験者に情報提供し、研究に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得ることとする。

また、同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けないものとする。

3. 研究の構成

本研究は以下の3つの研究から成り立つ。

1) 疫学研究：リンパ浮腫治療効果評価表の開発

2) 臨床研究：複合的理学療法の小規模試験（フイジビリティースタディー）

3) 臨床研究：複合的理学療法の大規模試験患者には上記全てについて説明し、同意が得られた全て、あるいは一部について登録する。

本年度は1)の一部および2)について実施する。以下にこれについて具体的方法を記載する。

4. 疫学研究：リンパ浮腫治療効果評価表の開発の方法（平成26年度分）

作成手順の概要を図1に示す。

1) 医療者が回答する治療効果の客観的指標（「浮腫患肢の周径計測」「蜂窩織炎の発症頻度」など）に、患者が回答する主観的な指標（「身体的QOL」など）を加え、総合的に判断できるような評価票を開発する。作業は以下の手順で進める。

2) 研究班により、評価票で測定する概念（評価対象となる内容）を設定する。

研究班、共同研究5学会、実施機関となる研究協力者等の意見、及び関連のある既存の指標や文献から評価票に含める項目を集め、評価票の形式（回答方法や選択肢など）も決め

る。さらに、場合によっては、患者会（「あすなる会」「アスパラの会」など）に協力を依頼し、日常診療上で客観的な評価が困難な事項（「皮膚の張り」「重苦しさ」など）について評価票の項目作成に反映するためのアンケートを実施する。

3) 集められた項目を分類し、内容を検討して取捨選択する。残った項目でパイロット版原案を作成する。

4) パイロット版原案の理解しやすさ、回答しやすさ等、評価指標としての見た目の適切さや内容の適切さを、患者5-10名を対象として面接調査で評価する。評価結果を基に必要な修正や改変を加え、パイロット版を作成する。

本評価票の作成についてはリンパ浮腫診療の標準的指標として普及することを目指すため、日常診療で簡便かつ適切に利用可能なものとする（紙媒体、電子媒体）。

5. 臨床研究：複合的理学療法の小規模試験（フイジビリティースタディー）の方法（平成26年度分）

参考資料として、1. 研究実施計画書、2. 複合的理学療法の小規模試験（フイジビリティースタディー）の実施手順書、3. 症例登録票、4. 症例報告書、5. QOL調査票 SF-36v2 Acute, Japanese、6. QOL調査票 EQ-5D-5L、を添付する。

1) 研究デザイン：非盲検ランダム化並行群間比較試験

2) 研究のアウトライン：図2に本研究の概要を示す。

3) 被験者の研究参加予定期間：全期間：4週間（集中治療期間1週間、維持療法期間3あるいは4週間、観察期全期間）

図1. リンパ浮腫治療効果評価票の作成手順

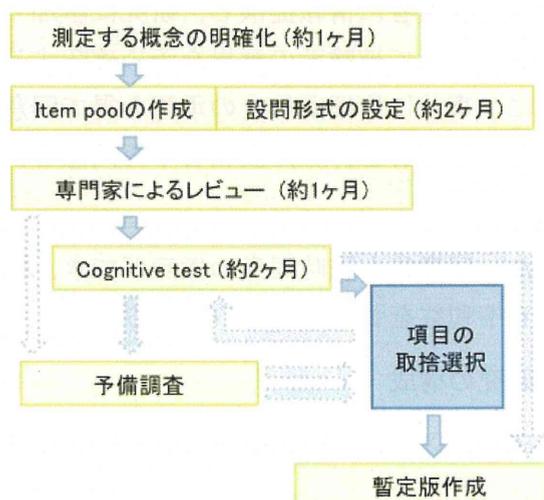
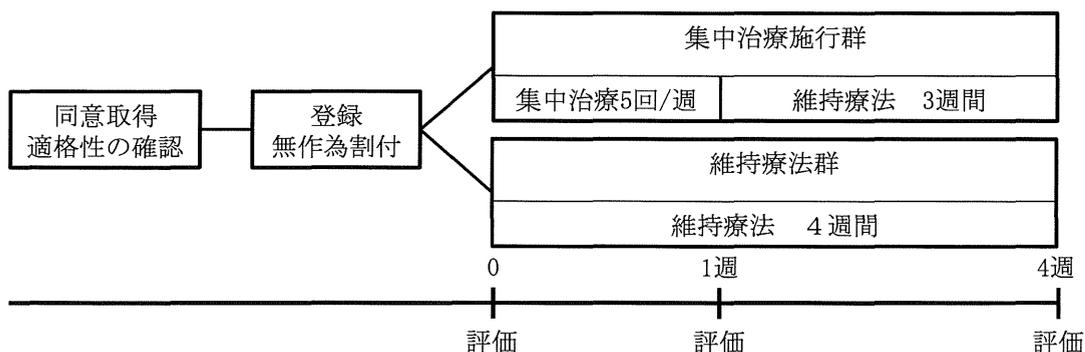


図2. 小規模試験の概要



4) 実施方法：患者を無作為に以下の2群に割り付け比較検討する。

① 集中治療施行群：以下のプログラムをセラピストの指導のもと、継続して1週間内に5回施行する。

スキんケア、用手的リンパドレナージ、弾性包帯による圧迫療法、圧迫下における運動療法、集中治療期間1週間の圧迫療法は自宅でも弾性包帯とする。この後、維持期としてセルフリンパドレナージ、弾性着衣の装着、圧迫下における運動療法を自宅で毎日3週間施行してもらう。

② 維持療法群：自宅で毎日セルフリンパドレナージ、弾性着衣の装着、圧迫下における運動療法を4週間施行する。

実施手順の詳細については「複合的理学療法の小規模試験（フィジビリティースタディー）の実施手順書」を参照のこと。

5) 併用薬・併用療法に関する規定

① 併用禁止薬・併用禁止療法

(ア) リンパ管静脈吻合術や脂肪吸引術などの外科的治療

(イ) リンパ球動注療法

(ウ) 本試験以外のリンパ浮腫に関する治験薬、治験療法

② 併用制限薬・併用制限療法

(ア) 利尿薬

(イ) リンパ浮腫患肢への湿布（注；軟膏など他の外用薬は制限しない）

6) 登録、割付

① 登録

担当医師は、対象患者が登録の選択基準(4.1)に該当し、除外基準(4.2)に該当しないことを確認し、「症例登録票」をすべて記入の上、JCRSUデータセンターへFAX送信する。

JCRSUデータセンター(NPO日本臨床研究支援ユニット内)

FAX：03-5297-6259 電話：03-5297-6258

受付時間：平日10時-17時（祝祭日、土曜・日曜、年末年始は受け付けない）

JCRSUデータセンターは、受領した登録票に基づき患者の適格性を確認し、登録する。

(ア) 登録票の記載が不十分な場合は、登録されない。

(イ) 登録日は一連の登録手続きが完了した日とし、登録確認書に記載される。データセンターに登録票をFAXした時点では「登録」とはならない。

(ウ) データの研究利用の拒否を含む同意撤回があった場合を除き、一度登録された患者は、登録取り消し（データベースから抹消）

されない。重複登録の場合は、初回の登録情報（登録番号）を採用する。

(エ) 誤登録・重複登録が判明した場合、担当医師は速やかにデータセンターに連絡する。

② ランダム割付と割付調整因子

JCRSU データセンターは以下を割付調整因子とする最小化法の動的割付により、被験者のプロトコル治療をランダム割付する。割付のアルゴリズムは生物統計解析責任者が決定する。

(ア) 施設（各施設）

(イ) リンパ浮腫病期分類

③ 登録確認と試験開始報告

JCRSU データセンターは、登録票に記載された担当医師および FAX 番号宛に「登録確認書（適格の場合は割付結果を含む）」を FAX 送信する。

担当医師は、必ず登録が完了している（登録番号が発行されている）ことを確認した上で、プロトコル治療を開始する。

7) 研究終了後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は被験者に対し最も適切と考える医療を提供する。

8) 評価項目

① 主要評価項目 リンパ浮腫を有する下肢の容積の変化（下肢の周径及び高さの計測値を用いた円錐台法による容積算出）

② 副次的評価項目 QOL 評価(SF-36, Euroqol), 有害事象の発生の有無

9) 観察・検査項目および実施スケジュール

① 観察・検査項目

(ア) 患者背景：性別，生年月日，既往歴（全身疾患，リンパ浮腫患肢含む），合併症，家族歴，生活歴（喫煙，アルコール），前治療歴

（転院歴，手術歴含む），アレルギーの有無，蜂窩織炎の回数

(イ) 国際リンパ学会によるリンパ浮腫病期分類

(ウ) リンパ浮腫治療効果評価票における重症度スコア

(エ) 身体所見：身長，体重，血圧，脈拍，体温，下肢の周囲径，BMI，体脂肪率

(オ) 画像診断：超音波検査

(カ) 蜂窩織炎の発生の有無

(キ) QOL 調査：SF-36, Euroqol

(ク) 有害事象

② 実施スケジュール

項目	時期		
	登録時	1W	4W
同意取得	○		
理学療法		← ○ →	
患者背景	○		
病期分類	○	○	○
身体所見	○	○	○
画像診断	○	○	○
蜂窩織炎の有無	○	○	○
QOL 調査	○	○	○
有害事象		← ○ →	

○：実施

※ 各受診日は±3日を許容範囲とする

6. 被験者における中止基準

以下のような場合には研究を中止する。

1) 被験者より同意の撤回があった場合

- 2) 被験者より治療の変更・中止の申し出があった場合
- 3) 被験者が来院しなくなった場合
- 4) 選択基準から逸脱,あるいは除外基準に抵触することが判明した場合
- 5) 侵襲的治療法および他の治験への参加が判明した場合
- 6) 蜂窩織炎の発生により治療変更の必要がある場合
- 7) 有害事象の発現により,研究継続が困難と判断される場合
- 8) 原疾患または合併症の悪化が認められ,研究継続が困難と判断される場合
- 9) 研究実施計画書からの逸脱により研究継続が困難と判断される場合
- 10) 本研究全体が中止された場合
- 11) その他の理由により,担当医師が研究継続を困難と判断した場合

7. 有害事象への対応

1) 有害事象発生時の対応

研究担当者は,有害事象を認めたときは,被験者に対して直ちに適切な処置を行うとともに,経過を診療録等に記載する。また,有害事象に対する治療が必要となった場合は被験者にその旨を伝える。

2) 重篤な有害事象の報告

研究担当者は,重篤な有害事象の発生を認めたとときは,前項(1)に掲げる事項を行うとともに,速やかに学長に報告する。

3) 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のあるもの

- ② 治療のために入院または入院期間の延長が必要となるもの
- ③ 障害または障害につながるおそれのあるもの
- ④ ①～③に掲げる症例に準じて重篤であるもの
- ⑤ 後世代における先天性の疾病または異常

8. 研究実施期間

平成26年8月1日～平成27年3月31日

(症例登録期間:複合的理学療法の小規模試験
平成27年2月28日まで)

9. 目標症例数および統計解析

① 目標症例数と設定根拠:複合的理学療法の小規模試験 合計50例(各群25例)

② データ収集,管理

(ア) データモニタリング

試験が安全に,かつ試験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ことを目的として,データモニタリング委員会を研究班組織に設置する。

(イ) 症例報告書(CRF)の提出

本試験のデータ収集は紙CRFを用いて行う。

試験責任(分担)医師は,本試験に登録されたすべての被験者を対象とし,試験完了まで試験の進捗にあわせてデータセンターにデータを提出する。

(ウ) データマネジメント

NPO 日本臨床研究支援ユニットにデータセンターを設置する。データセンターは提出されないデータの督促,提出されたデータの精査と問い合わせ,問い合わせ結果に基づくデータ修正,データベース管理を行う。またデータセンターは入力されたデータをもとにモニタリング用の

資料を作成し、統計解析用データセットを作成し、データモニタリング委員会に提出する。

10. 参加施設および代表責任者

- 1) 旭川医科大学 齊藤幸裕
- 2) 手稲溪仁会病院 小林範子
- 3) 東北大学 古澤義人
- 4) 国際医療福祉大学 重松宏
- 5) 慶応義塾大学 辻哲也
- 6) 千葉県がんセンター 秋田新介
- 7) 徳島大学 北川哲也

C. 研究結果

1. リンパ浮腫治療効果評価表の開発

本開発研究の成果物については、知的財産権が確定するまで公開しない。従って結果報告は概要となることを予め記載する。

測定する概念として、1. 医療者が計測、聴取する客観的指標、2. 患者が申告する症状、QOL、活動性などの指標、の2点を分離して測定し効果判定基準とすることを確認した。この原則に基づき、12の医療者の項目、25の患者の項目がitem poolとして抽出された。質問形式としては医療者に対しては、実数、もしくは3段階評価で記載してもらい、患者側には5段階評価で回答してもらうことにした。これらを選別し患者には10の質問に回答してもらうことにする。また治療効果の基準を定めるため初回時には詳細な内容の初回時評価票を別途作成し、患者の基礎データの聴取とその後の治療効果についての基準日を設定することにした。現在、専門家においてレビューがなされており、暫定版が作成される予定となっている。

2. 複合的理学療法の小規模試験（フィジビリティースタディー）

1) 参加施設と倫理審査

旭川医科大学において平成26年7月22日に倫理審査委員会で本研究の承認が得られた。これを母体として各参加施設で倫理審査をスタートした。当初研究計画では小規模臨床研究参加施設として10施設に内諾を頂いていた。しかし4施設が施設体制の不備、及び倫理審査の対応が困難とのことで辞退し、平成26年11月に2施設を追加した。これらのうち平成27年1月末に1施設が倫理審査が間に合わないという理由から脱落し、その時点ではすでに施設の追加は不可能であった。最終的に方法の10. 参加施設および代表責任者に記載した7施設が参加することになった。1施設あたり5例の登録を予定したため最大35名の登録となった。

2) 研究の進捗

平成27年2月末で患者の登録は終了した。最終的に27例の登録となった。現在患者の観察期間であり3月末で小規模試験が終了する。これまで有害事象の報告はなく、順調に試験が進んでいるものと推測する。試験全体で患者登録数が当初目標数に対し54%と低率であるが、進捗として概ねマイルストーンを達成している。

D. 考察

本研究は平成21年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「原発性リンパ浮腫の患者動向と診療の実態把握のための研究」および平成22-23年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「原発性リンパ浮腫全国調査を基礎とした治療指針の作成研究」(研究代表者 旭川医科大学 笹嶋唯博)を基盤としており、この研究で明らかになった問題点を解決するための研究である。まず極めて深刻である問題点は、原発性リンパ浮腫の診療に関して診断から治療に至るまでの全ての過程において、十分なエビデンスが存在せず未整備な状況

が放置されていることである。リンパ浮腫診療においては保険収載がなされていないことを背景に、公的医療機関が十分な診療体制を整えていないため、民間医療機関が自由診療で患者を診てきた経緯がある。これがさらに私的で小規模な教育、認定制度を乱立させ、各種団体を巻き込むことで学術活動にも悪影響を与えるという負の連鎖を生み出しているということを描きたい。近年、学会主導によるリンパ浮腫診療の認定制度がやっと確立し、今後のリンパ浮腫診療における教育、認定制度改革が期待されるが、本研究に対しても日本脈管学会、日本血管外科学会、日本静脈学会、日本リンパ学会、日本フットケア学会から共同研究とすることを提案いただき、共同で実施することとなった。このような学術的背景は、研究を遂行し成果の学術的正当性を担保する上で極めて重要であると考えており、まずは各学会の御尽力に深謝申し上げます。また本研究はアカデミアおよび国公立医療機関を中心に施行することを考え、各施設の代表者には、そのような所属の先生にお願いしている。

本研究では患者の治療効果の評価および複合的理学療法の治療効果と方法を検討する内容である。診断、検査、治療と多くの課題があるが、慢性進行性の難治性疾患である原発性リンパ浮腫の悪化を食い止めることが、まずは患者にとって必要な事項と考え、本課題を優先的に取り組むこととした。リンパ浮腫はリンパ流が障害されることにより発症する浮腫であるが、その成因によって原発性（一次性）と続発性（二次性）に大別される。原発性リンパ浮腫は先天的要因によってリンパ輸送器官の形成不全を原因とするもので、近年の疾患分類では血管奇形の1病型と考えられる。これに対し続発性リンパ浮腫は、先進国では癌治療による合併症として多く発症し、途上国ではいまだフィラリア感染症によるリンパ管閉塞によって多く発症してい

る。現在リンパ管を再生しリンパ流そのものを正常に戻す医療手段が存在しないため、原発性であれ続発性であれ、その治療方法は姑息的で、貯留したリンパ液を可能な限り排出し圧迫によって貯留スペースを押しつぶすことに限定される。従って原発性、続発性リンパ浮腫ともに治療の中心は複合的理学療法ということになり、理論的にその治療効果は共通と考えられる。本研究ではそのような背景から、また原発性リンパ浮腫患者の希少性による試験成立の可否を検討し、原発性、続発性を問わず複合的理学療法の治療効果を検証することとした。

現在における研究の進捗は、患者評価票がやや遅れているが、これを利用するのは大規模臨床試験の際であるため実際の業務に対する影響はないと考えている。今後も丁寧な作業を続け、大規模臨床試験までに暫定版を完成させ、計量心理学的検討を行う予定である。また小規模臨床試験は患者経過観察中である。3月末に終了し4月以降に結果の集計、検討がなされる。本研究の位置づけはフィジビリティースタディーであり、あらゆる意味で大規模試験の検討材料としたい。患者登録数が諸般の事情により54%と低率であったことも反省材料であるが、この大きな原因はリンパ浮腫に関する臨床研究に参加するだけの倫理審査を含め体制が整っている施設が少ないことによる。大規模試験では早くから施設の選定及び倫理審査を開始し万全の準備をしたい。また小規模臨床試験から複合的理学療法の有効性が統計学的に推測可能となる。この数値を基に大規模試験において必要な患者数を改めて設定し直すことにしている。常識的に多施設臨床試験では1研究あたり複数年を要するが、本研究では2年間に大小2つの臨床試験を行うというチャレンジングな内容である。学会、アカデミアの協力によってこれを達成したいと考えている。

今後の課題であるが、治療に関しては近年形成外科を中心に施行されているリンパ管静脈吻合術の有効性を検討する必要がある。我々の前研究班で施行したアンケートから、有効、無効がおよそ50%にはっきり分離しており、また吻合部の2年開存率がおよそ40%との報告もある。有効例では効果が高い治療となりうるが全く無効な例も多くあり、その侵襲性を考慮すると適切な手術適応の確立が必要と考える。基本的には担当する形成外科領域で真摯な前向き試験が実施されることを期待したい。我々としては今後診断基準の見直し、診断に必要な検査などを検討し、検査から診断に至るまでのアルゴリズムを確立したいと考えている。これらをもって指針を適切に改訂し、リンパ浮腫診療の標準化、均てん化をはかり、さらなる普及、発展を期待したい。このような診療の背景を確立した後、学協会などの公的機関を主体とした患者登録制度（データベース事業）をスタートし、患者情報の蓄積と解析から、さらに有効で効率的な診療体制を構築していければと期待している。また我々は遺伝子治療によるリンパ浮腫の根治治療法の開発を行っているが、このような革新的医療技術の開発によってリンパ浮腫を真に克服することを目指していきたい。

E. 結論

本年度ではガイドライン改訂を目指し1) リンパ浮腫治療効果評価票の作成, 2) フィジビリティースタディーとして小規模臨床試験を実施した。概ね順調に進行している。この成果を基に来年度は大規模臨床試験を実施し、エビデンスの確立を目指す。

(補足事項)

本研究において研究分担者は多施設臨床研究

の施設代表、及びデータマネジメント委員、生物統計、医学専門家として参画しており、個々の報告は代表者の報告書に包括される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Yukihiro Saito, Hironori Nakagami, Nobuyoshi Azuma, Ryuichi Morishita, Yasufumi Kaneda, and Tadahiro Sasajima: Therapeutic Lymphangiogenesis for Lymphedema by Gene Therapy of Hepatocyte Growth Factor Plasmid DNA. The 18th International Vascular Biology Meeting. Apr 2014, Kyoto, Japan.
- 2) 齊藤幸裕: 原発性リンパ浮腫診の現状と克服へ向けた遺伝子治療法の開発. 第6回日本下肢救済・足病学会学術集会, 札幌, 2014年6月.
- 3) 齊藤 幸裕: 肝細胞増殖因子を用いたリンパ浮腫に対する遺伝子治療法の開発. JAGT 20th Annual Meeting 2014, 東京, 2014年8月.
- 4) Yukihiro Saito, Tadahiro Sasajima: Japanese epidemiological survey of primary lymphedema and clinical trial of gene therapy to overcome. The 55th Annual Meeting of Japanese College of Angiology International Symposium. Oct 2014, Kurashiki, Japan.

3. その他

- 1) 齊藤幸裕：リンパ浮腫の複合的治療：EBMの視点も含めて. 第5回リンパ浮腫療法士教育セミナー, 東京, 2014年9月.
- 2) 齊藤幸裕：原発性リンパ浮腫 /小児科領域のリンパ管異常. 平成26年度 新・リンパ浮腫研修 Step2, 東京, 2014年10月.
- 3) 齊藤幸裕：弾性ストッキング・コンダクター旭川地区講習会, 旭川. 2014年11月.
- 4) 齊藤幸裕：リンパ浮腫総論, 原発性リンパ浮腫. 平成26年度リンパ浮腫医療従事者研修, 札幌, 旭川, 2015年2月.

H. 知的財産の出願・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

(資料)

1. 研究実施計画書

原発性リンパ浮腫ガイドライン改訂のための
患者評価票の開発と
複合的理学療法評価に関する研究
研究実施計画書

平成26年度厚生労働科学研究委託業務
(難治性疾患克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業))

研究責任者 研究班 研究代表者
旭川医科大学 外科学講座 循環・呼吸・腫瘍病態外科 血管外科
齊藤 幸裕

共同研究

日本脈管学会, 日本血管外科学会, 日本静脈学会
日本リンパ学会, 日本フットケア学会

作成年月日: 2014年 6月 26日 (第1.1版)
2014年 9月 12日 (第1.2版)
2014年 10月 9日 (第1.3版)
2015年 1月 9日 (第1.4版)

目 次

1. 研究の背景	1 5
2. 研究の目的	1 5
3. 本研究の意義	1 5
4. 対象患者	1 6
5. 被験者への説明と同意	1 6
6. 研究の方法	1 7
7. 評価項目	2 0
8. 観察・検査項目および実施スケジュール	2 1
9. 予想される利益および不利益	2 2
1 0. 被験者における中止基準	2 2
1 1. 有害事象への対応	2 3
1 2. 研究実施計画書等の変更	2 3
1 3. 研究の終了, 中止	2 3
1 4. 研究実施期間	2 3
1 5. 目標症例数と設定根拠および統計解析	2 3
1 6. データ収集, 管理	2 4
1 7. 倫理的事項	2 5
1 8. 健康被害に対する補償	2 5
1 9. 被験者の費用負担	2 5
2 0. 研究の資金源および利益相反	2 5
2 1. 記録の保存と研究結果の公表	2 5
2 2. 研究実施体制	2 5
2 3. 参考資料・文献リスト	2 6

1. 研究の背景¹⁾

平成 21 年-23 年度厚労科研難治性疾患克服研究事業で我々が全国調査をした結果、原発性リンパ浮腫患者数はおよそ 3600 名であった。発症原因は遺伝学的検索により遺伝子、染色体異常が明らかとなるものが 10%程度いるが多くは不明である。根治療法は未確立であり、悪化を予防するための姑息療法として複合的理学療法が行われるのみである。これを生涯に渡り施行する必要があり患者の身体的クオリティー・オブ・ライフ (QOL) は著しく障害されている。

2012 年に研究班の成果から原発性リンパ浮腫診断治療指針が作成され、日本脈管学会より無償配布された。同学会主導で 2013 年にリンパ浮腫診断治療指針として改訂された。本研究活動により明らかとなった問題点は以下の通りである。

- ① 日本のみならず欧米にもエビデンスとなる研究成果が皆無である。
- ② エビデンスを構築するための疾患特有な評価方法が未確立である。
- ③ 診断から治療に至るまで教育、診療体制が極めて未整備である。
- ④ 民間を含め小規模組織が独自の診療体制を進めているため中立的制度、学問的發展が阻害されている。

2. 研究の目的

以上の情勢を鑑み、本研究では患者に影響が大きい治療効果の評価方法の確立と、現在標準治療となっている複合的理学療法の評価を目的とする。具体的には、

- ① 浮腫の客観的評価と患者 QOL を総合的に判定できるリンパ浮腫治療効果評価票を作成し、その有効性を評価する (1 年目)。
- ② 作成された治療効果評価票を用いて、複合的理学療法の圧迫療法、リンパドレナージ、運動療法、スキンケアのベストミックスについて最適化された効率的なプログラムを構築する (2 年目)。

最終的には十分なエビデンスレベルをもってガイドライン改訂を行い、複合的理学療法の位置づけ、ならびに標準治療に資するものかを明確化する。

3. 本研究の意義

リンパ浮腫について国内外からいくつかの指針が提案されているがエビデンスレベルは極めて低い。今回開発される評価票やプログラムが世界的な基準となることが期待され、極めて独創的かつ画期的である。

【本研究からの直接的成果】

原発性リンパ浮腫治療法の適切な評価により、複合的理学療法に対する客観的な評価が行われる。これによりエビデンスレベルの高い研究結果をガイドラインに反映させることができ、これまでに発表した診療ガイドラインの信頼性を向上させることができる。これにより我が国における原発性リンパ浮腫の治療を標準化、均てん化することが可能となるものと推測される。

【厚生労働行政の施策への活用】

複合的理学療法に対する明確なエビデンスの構築から、教育制度の確立、診療体制の重点的整備分野が明確化され効率的な施策の実行が可能となる。また現在根拠の無い治療法が氾濫している状況から無駄な診療報酬の請求がなされていることが予測される。エビデンスの高い治療法に対する適切な報酬を再配分することにより、費用対効果の高い診療体制が構築されることが期待

される。

【今後の展望】

治療効果評価票は普遍的な診断治療の判断基準となることを目指す。この開発により今後同じ基準による研究成果の評価が可能となり、将来的なエビデンスの構築が加速されることが期待される。また適切な治療によりリンパ浮腫の不可逆的な進展が予防されれば、現在開発されている遺伝子治療等による根治治療が将来可能となる可能性があり、患者にとって極めて有益である。

4. 対象患者

次の選択基準および除外基準を満たす、リンパ浮腫の診断で複合的理学療法を必要とする患者で、インフォームド・コンセントを得られた患者を対象とする。

(1) 選択基準

- ① 原発性あるいは続発性リンパ浮腫で片側性下肢リンパ浮腫患者
- ② 過去3ヶ月内に集中的な複合的理学療法を受けていない患者
- ③ 登録時に20歳以上の男女

(2) 除外基準

- ① リンパ浮腫以外あるいは複合要因が原因の浮腫患者
- ② 片側性下肢リンパ浮腫以外のもの（上肢や体幹のみのリンパ浮腫など）
- ③ 浮腫の評価が計測できないStage0の患者
- ④ 癌のリンパ系への直接浸潤により発症した浮腫の患者
- ⑤ 余命が1年以内と予測される患者
- ⑥ リンパ浮腫に関する医薬品及び医療機関の治験に参加しているか、あるいは1年以内に参加を予定している患者。
- ⑦ 複合的理学療法が禁忌と判断される患者
- ⑧ 患者の身体的・精神的あるいは生活環境等の状態から、データの継続的な収集が困難であると医師が判断した患者、また医師が不適切と判断した患者

5. 被験者への説明と同意

研究担当者は被験者から本研究への参加の同意を得るために用いる同意文書等を作成し、必要な場合にはこれを改訂する。作成または改訂にあたっては、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および疫学研究に関する倫理指針、臨床研究に関する倫理指針を遵守する。

研究担当者は被験者に対して、倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意思による同意を文書で取得する。

同意文書は原本をカルテに保管し、その写しを被験者に渡すものとする。

本研究期間中に、被験者の同意に関連し得る新たな重要な情報あるいは本研究に継続して参加するかどうかについて、被験者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合は、速やかに被験者に情報提供し、研究に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前に倫理委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者の再同意を得ることとする。

また、同意後も随時同意の撤回ができ、撤回による不利益を受けないものとする。