

試験計画書  
温泉療法と生活の質に関する検討  
－前向き観察研究－

試験責任者名 山崎 聡  
所属機関名 聖マリア病院 血液内科

版番号：第 1.6 版  
作成年月日：2024 年 12 月 9 日

# 目次

## 0. 概要

### 0.1 試験題目

### 0.2 目的 主な目的：温泉療養指示書の実態を把握する

副次目的：温泉療法指示書が、温泉療養により生活の質向上を促進するかどうかを検証する

### 0.3 対象（適格基準・除外基準）

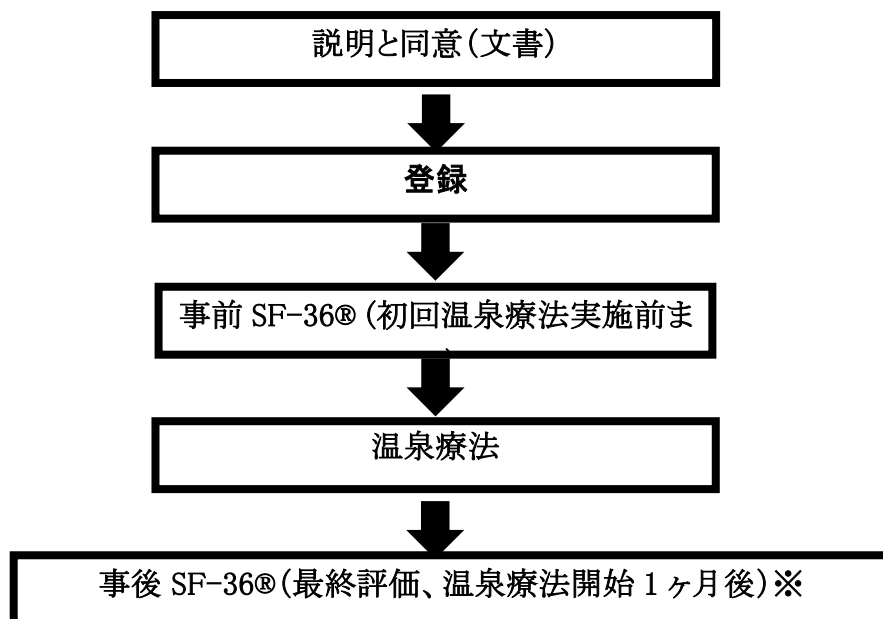
### 0.4 試験のデザイン

### 0.5 評価項目

### 0.6 目標登録症例数

### 0.7 試験期間

### 0.8 シェーマ



※前後 7 日を許容範囲とする

## 1. 試験題目

「温泉療法と生活の質に関する検討—前向き観察研究—」

## 2. 目的

主な目的：温泉療養指示書の実態を把握する

副次目的：温泉療法指示書が、温泉療養により生活の質向上を促進するかどうかを検証する

## 3. 背景と意義

65歳以上の大分県別府市民1万人以上に対するアンケートを実施し、高血圧の既往の少なさに夜間の温泉利用・うつの既往の少なさに毎日の温泉利用が関連していることを見出し論文公開した(1, 2)。また、夜間の温泉習慣は慢性ストレスによる睡眠障害の改善につながり高齢者の高血圧予防に有益となっている可能性がある。今回の発見は、温泉の有効な利用により高齢者の高血圧発症の抑制に役立つことが期待される。高血圧の既往の少なさと夜間の温泉利用の関連を証明するためには計画的な無作為比較試験の実施が必要である。検証のために膨大な費用や大規模な研究体制の確立が必要である。

取り掛かりとして、2021年12月から2022年11月まで九州大学病院別府病院 内科に入院され、独歩可能、入院治療の影響が少ない時期に3日以上温泉入浴を利用された患者の温泉入浴の前日朝と翌日朝の血圧の変化を後方視的に確認した。2021年12月から2022年11月まで九州大学病院別府病院 内科に入院された65歳以上の患者240人中、独歩可能、入院治療の影響が少ない時期に3日以上温泉入浴を利用された患者さんの温泉入浴の前日朝と翌日朝の血圧の変化が確認できた99人を解析した。患者を入浴時間で3群、昼(12時から13時)、午後(13時から19時)、夜(19時から20時)に分類した。3群の患者はそれぞれ昼が26人、午後が52人、夜が21人だった。平均年齢は昼が72歳、午後が79歳、夜が78歳と午前中の年齢が若かった。昼23%、午後56%、夜71%が女性だった。収縮期血圧及び拡張期血圧ともに温泉入浴の前日朝と翌日朝の血圧が昼と午後と比較し、夜間の温泉利用のみが有意差をもって低下していることが確認できた(3)。

本態性高血圧症は高血圧症の90%を占めている。血圧上昇の原因は生活習慣(睡眠、食事、運動、ストレス、アルコール、喫煙など)がほとんどである。高血圧治療の目的は心血管疾患と腎臓疾患の予防である。日本高血圧学会「高血圧治療ガイドライン」では、生活習慣の是正+薬物療法+運動療法が推奨されている。高血圧治療者の内、WHO基準140/90mmHg以下の降圧目標に達しているのは男性50%、女性58%に過ぎないとしている。高血圧症は生活習慣病の1つであり、生活習慣の是正により降圧効果があることが知られている。生活習慣の是正のみで目標とする降圧効果が得られることは少ないものの薬物の減量は期待できる。

夜間の温泉入浴に関するモバイルアプリと紙アンケートの使用割合を前向きに評価した。別府市14施設のボランティア1116人(モバイルアプリ562人、紙アンケート556人)が参加した。65歳以上の回答者477名中474名(99.3%)が紙アンケートを使用した。65歳以上の回答者の温泉利用後の収縮期及び拡張期血圧の低下割合は65歳未満の回答者よりも有意に大きかった( $p < 0.001$ )。年齢65歳以上、投薬中の高血圧、不整脈、鬱病、塩化物泉の利用が夜間の温泉入浴前後の血圧低下割合と独立して有意な関連が認められた( $p < 0.001$ ) (4)。65歳以上の夜間の温泉利用者の睡眠の質と心理社会的状況を検討する臨床第II相試験の結果が期待される。以上の背景をもとに、本態性高血圧症患者において、認容性・有用性のある「高血圧の温泉療法プログラム」を確立する目的で臨床第II相試験を実施した。少数例のパイロット的な検討では

あるが、温泉の有効な利用により高血圧発症の抑制に有効な睡眠の質向上を促進することが確認できた (Yamasaki et al. in submission)。その際、SF-36®※の精神的健康がプログラム導入後、時間経過で改善していることが観察された。

※SF-36® (MOS 36-Item Short-Form Health Survey) は、健康関連 QOL (quality of life) を測定するための尺度で、国際的に普及している。SF-36®は、36 項目の質問から構成されており、身体機能、日常役割機能 (身体)、体の痛み、全体的健康感、活力、社会生活機能、日常役割機能 (精神)、心の健康の 8 つの下位尺度を測定する。下位尺度は 100 点満点でスコア化され、スコアが高いほど QOL が高いことを意味する。また、8 つの下位尺度をもとに、2 つのサマリースコア、「身体的健康」と「精神的健康」を算出することもできる。

SF-36®は、対象者の状態を問わず包括的に QOL を計る包括的尺度であるため、異なる疾病患者間での比較や、健康といわれる方々の健康関連 QOL の測定と比較が可能となっている。また、短時間で回答が可能であるため、治療やケアのアウトカム評価、一般住民の健康調査などのさまざまな目的において使用することができる。

## 4. 試験対象者の選択

### 4.1. 適格基準

以下の基準をすべて満たす症例を本試験の対象とする。

- (1) 温泉療養指示書を発行されたもの
- (2) 本試験計画について十分に理解し、本人による同意が可能なもの
- (3) 質問票に回答の意思があるもの
- (4) 同意取得時における年齢が満 18 歳以上

### 4.2. 除外基準

以下のいずれかに該当する症例は本試験に組み入れないこととする。

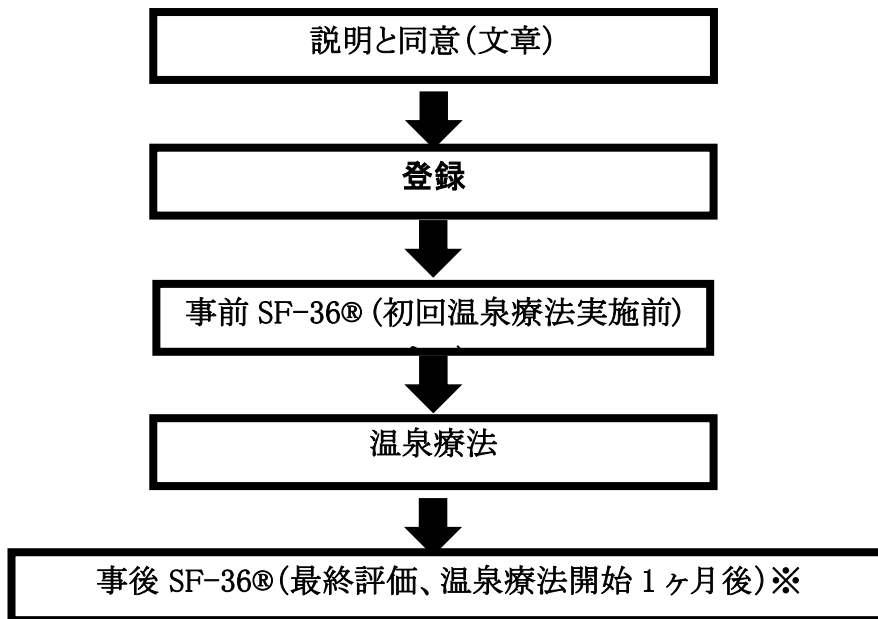
- (1) コントロール不良の高血圧 (収縮期血圧 > 160mmHg)
- (2) 6 か月以内の急性心筋梗塞あるいは深部静脈血栓症や肺塞栓症の既往がある。
- (3) 活動性で進行期の重複癌 (同時性重複癌及び無病期間が 5 年以内の異時性重複癌。ただし、局所治療により治癒と判断された子宮頸部、胃、大腸における Carcinoma in situ 相当の病変は活動性の重複癌に含めない) を有する。
- (4) 認知症など、同意能力が欠如している。
- (5) その他、試験責任者または分担者が本試験に参加することが不相当と判断する。

### 4.3. 中止基準

同意の撤回があった場合

## 5. 試験の方法

### 5.1. 概要



※前後 7 日を許容範囲とする

#### 観察スケジュール

- 1) 登録時 登録後から初回の温泉療法開始までに SF-36®を実施
- 2) 最終効果判定時 温泉療法開始より 1 か月後 に二回目の SF-36®を実施  
前後 7 日は許容する  
増悪または再発、および死亡のイベントがあった場合は、随時報告を行う。

〔取得する情報〕 年齢、性別、匿名化された温泉療養指示書、SF-36®：同意取得後、1 カ月後（最終効果判定）

#### 観察研究

試験対象者登録期間：2025 年 4 月 1 日～2026 年 3 月 31 日まで

総研究期間：2025 年 4 月 1 日～2026 年 12 月 31 日まで

### 5.2. 登録の方法

試験についての説明を行った後に、試験対象者が試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加について依頼する。対象者本人が試験に参加することに同意した場合、付表の同意書を用い、説明した医師名、説明を受け同意した氏名、同意を得た日付を記載し、医師対象者各々が署名する。同意文書は二部コピーし、一部は対象者本人に手渡し、一部は施設の研究責任者が保管する。原本はカルテに保管する。

各機関に配布する、電子化した温泉療養指示書の QR コードを発行し入力することで、匿名化された温泉療養指示書（匿名番号、場所、時間を付記）が、株式会社ネオマーケティングより研究責任者へ通知される。

### 5.3. 割付の方法

本試験は前向き観察研究であり、割付は行わない。

#### 5.4. 試験薬の投与方法又は試験機器の使用方法

温泉療養指示書を医師から処方され、温泉利用型健康増進施設で医師の指示に基付き治療のため温泉療法※を行った場合及び指定運動療法施設で医師の処方に基付き運動療法を実施する。

##### ※温泉療法

温泉療法とは、温泉療法医が温泉・気候・物理療養を指導することである。温泉療法医は、日本温泉気候物理医学会の教育研修会を全課程修了し、入会年より3年後に認定を受けた医師である。認定後も5年ごとに更新が必要で、5単位が必要である。

温泉療法医は、温泉利用型健康増進施設を利用する際に温泉療養指示書を作成する。温泉療養指示書には、温泉を利用することで治療効果が期待できると診断した内容や、入浴方法、食事・運動療法などのプログラムが記載されている。

温泉利用型健康増進施設では、温泉利用指導者資格を持ったスタッフが医師の指示書に従って入浴指導や安全管理、応急処置、生活指導などを行う。温泉療法そのものは保険適用されていないが、温泉治療のために温泉利用型健康増進施設を利用する場合は医療費控除の対象となる。

#### 6. スケジュールと試験期間

##### 観察スケジュール

1) 登録時 登録後から初回の温泉療法開始までに SF-36®を実施

※受診時に記載依頼しその場で調査票回収。2回目の SF-36®を対象者に手交し1か月後（前後7日）の記載を依頼する。

2) 最終効果判定時 温泉療法開始より1か月後に2回目の SF-36®を実施

※対象者が所得税控除のための証明書を受け取りの来院時に、記載済みの SF-36®を回収する。

前後7日は許容する

増悪または再発、および死亡のイベントがあった場合は、随時報告を行う。

〔取得する情報〕 年齢、性別、匿名化された温泉療養指示書、SF-36®：同意取得後、1か月後（最終効果判定）

〔試験のデザイン〕 前向き観察研究

試験対象者登録期間：2025年4月1日～2026年3月31日まで

総研究期間：2025年4月1日～2026年12月31日まで

#### 7. 試験実施後の対応

後治療についての規定はない。

#### 8. 評価項目

主要評価項目として、温泉療養指示書の実態を把握する

副次評価項目として、温泉療法指示書が、温泉療養により生活の質向上を促進するかどうかを検証する(SF-36®の精神的健康はじめ8項目の温泉療法後の変化を確認する)。温泉療法の内容の違いによるSF-36®の結果を検討する。  
加えて、温泉療養指示書の改善を検証する。

## 9. 試験対象者にとっての経済的負担あるいは謝礼等

本試験は一定の条件の下、施設利用料が所得税法第73条に規定される医療費控除の対象となる。なお、自己負担分が発生する場合には試験対象者が負担をする。謝礼はない。

## 10. 予期される利益と不利益

### 10.1. 本試験により予期される利益

本試験に参加することにより直接受ける利益はない。温泉療法による生活の見直しをすることで睡眠(夜間の温泉利用)、食事、運動、ストレス、アルコール、喫煙などの生活習慣の見直しをめざす。この試験により温泉利用の意義が明らかになる可能性がある。すべて温泉法が定めた適応内で行う。

### 10.2. 本試験により予期される不利益

#### 10.2.1 侵襲等の負担の内容

本試験に参加することにより時間的負担(アンケートの所要時間)がある。アンケートの回答時間・最長で10分程度と予想している。

#### 10.2.2. 起こりうる副作用等

温泉療法による副作用として、温泉入浴に伴う副作用の発現がみられることが予想される。温泉療法は温泉利用型健康増進施設にて施行する。温泉の「禁忌症」、「入浴又は飲用上の注意」及び「適応症」については昭和29年に厚生省、昭和57年に「禁忌症」等の改訂を環境省が行っている。詳細は環境庁ホームページの記載に従う。

<https://www.env.go.jp/nature/onsen/docs/kyokucho.pdf>

---

## 温泉の一般的禁忌症(浴用)

---

- 急性疾患(特に熱のある場合)
- 活動性の結核
- 悪性腫瘍
- 重い心臓病
- 呼吸不全
- 腎不全
- 出血性疾患
- 高度の貧血
- その他一般に病勢進行中の疾患
- 妊娠中(特に初期と末期)

本試験は温泉法の範囲内で行われる。入浴による溺水、ショック、低血圧、運動中の心血管疾患の発症、転倒による外傷骨折等の発症の可能性がある。本試験の実施により試験対象者に対して健康被害が生じた場合は、通常の診療と同様に健康保険を用いて温泉療養指示書を処方した医療機関または紹介先において責任を持って治療を行う。

## 11. 有害事象が発生した際の対応

重篤な有害事象の定義：

- 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
- 6) 上記1) 2) 3) のように、即座に生命を脅かしたり、死や入院には至らなくとも、被験者を重大な危機にさらしたり、上記1) ～5) のような結果に至らないための処置を必要としたもの。

### 11.1. 有害事象発生時の試験対象者への対応

有害事象を認めたときは、試験責任者または分担者は直ちに適切な処置を行うとともに、診療録等に記載する。また、温泉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、試験対象者にその旨を伝える。

### 11.2. 重篤な有害事象の報告

11.1. に該当する際の報告の手順は下記のとおりである。

- ①試験責任者等は、重篤な有害事象の発生を知った場合、別途定める「重篤な有害事象が発生した際に実施すべき事項に関する手順書」に従い、試験対象者等への説明等、必要な措置を講じるとともに、速やかに試験責任者に報告する。
- ②試験責任者は、重篤な有害事象の発生を知った場合、速やかに必要な措置を講じ、適切な対応を図るとともに、当該重篤な有害事象や研究の継続について研究倫理審査委員会に意見を聴いた上で、その旨を研究機関の長に報告する。また、速やかに当該試験の実施に携わる試験対象者等に対して、当該有害事象の発生に係る情報を共有する。
- ③試験責任者は、重篤な有害事象の発生を知った場合、速やかに当該試験を実施する共同試験機関の試験責任者と当該有害事象の発生に係る情報を共有する。

## 12. 試験対象者に対する健康被害発生時の対応と補償等

本試験で実施する治療法はいずれも現在の温泉法で適応が認められており、試験にかかる施設利用料の費用は所得税法第73条に規定される医療費控除の対象となる。これらの治療によって健康被害が生じた場合の特別な補償の制度はないが、病院で誠意をもって治療にあたる。治療費は保険を使用した場合の一般診療での対処に準じて行われる。

## 13 個々の試験対象者における中止基準と試験中止時等の対応

### 13.1. 個々の試験対象者における中止基準

試験責任者または試験分担者は、次に挙げる理由で本試験の継続が不可能と判断した場合、当該試験対象者についての試験を中止する。その際、必要に応じて中止の理由を試験対象者に説明する。また、中止後の試験対象者の治療については、試験対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

- ・試験対象者から試験参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合。
- ・試験責任者または試験分担者が試験の中止が適当と判断した場合。
- ・副作用など好ましくない事象により中止とされた場合。
- ・試験計画全体が中止とされた場合。

### 13.2 試験の中止・中断、終了

研究倫理審査委員会が試験を中止するよう決定した場合、試験全体を中止する。

## 14 目標症例数とその設定根拠、及び統計解析方法

### 14.1. 目標症例数とその設定根拠

目標症例数 38 例

予定症例数の設定根拠：本試験の主要評価項目は、温泉療養指示書の実態を把握することであり、症例設定の根拠としては副次評価項目である温泉療法導入後の SF-36®の精神的健康の改善とする。

過去の研究（「高血圧の温泉療法プログラム」臨床第 II 相試験、Yamasaki et al. in submission）から SF-36®の精神的健康スコアの標準偏差を 10 点と推定し、臨床的に意味のある最小の差を 5 点と設定、1 群の前後で平均を比較、有意水準を両側 5%、検出力 80%で計算した結果、必要症例数は 34 例となった。脱落率を 10%と見込み、最終的な目標症例数を各群 38 例とした。

### 14.2. 統計解析方法

SF-36®について、経時的な推移を記述する。

統計解析は、R のグラフィカルユーザーインターフェイスである EZR（自治医科大学さいたま医療センター、埼玉県、<http://www.jichi.ac.jp/saitama-sct/SaitamaHP.files/statmedEN.html>）[Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013; 48: 452-458.]を使用して行う。（The R Foundation for Statistical Computing、バージョン 4.2.2、[www.r-project.org](http://www.r-project.org)）および統計関数を追加するために設計された R コマンド어의修正バージョン（バージョン 2.8-0）。

## 15. 倫理的事項

### 15.1. 試験対象者に対する倫理的配慮

本試験に関与する全ての者は「ヘルシンキ宣言」（2013 年・第 64 回世界医師会フォルタレザ総会改訂版）及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」（令和 3 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）に従う。

### 15.2. インフォームド・コンセント等の取得

本試験の開始にあたっては、試験対象者に対し、試験の内容等の説明事項について十分説明した上で、本試験への参加について、自由意思による同意を文書で得る。

## 16. 個人情報等の取扱い

本試験はプライバシーを保護するため、個人を容易に特定できる情報（氏名、住所など）を症例データとして取得せず、参加施設から試験代表医師/試験事務局及び統計解析担当者へは知らされない。登録患者の同定・照合は、登録時に発行される温泉療養指示書の匿名化データを用いて行われる。研究の結果が公表される場合にも研究対象者の身元のプライバシー保護に配慮する。

株式会社ネオマーケティングで電子化された温泉療養指示書に記入された情報が、プラットフォーム上に保存される。株式会社ネオマーケティングで取得された情報を匿名化し、聖マリア病院血液内科に提供する。情報収集は株式会社ネオマーケティングで開発された ASP 調査を使用する。

匿名 SF-36®は電子化された温泉療養指示書に入力後、同意取得後と 1 カ月後（最終効果判定）の 2 回分を聖マリア病院血液内科へ着払い封筒に入れて試験責任者または試験分担者が郵送する。各施設での対応表は不要である。

PC と記憶媒体（ハードディスク、USB メモリなど）に保存されたデータセットは暗号化し、パスワードを設定して第三者がファイルを利用できないようにする。データセット中には個人を容易に特定できる情報（氏名、住所など）は保存しない。個人情報管理者は山崎 聡とする。

## 17. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

情報については、試験終了後 10 年または論文発表後 5 年間のいずれか遅い日まで保管する。

## 18. 試料・情報の二次利用について

本試験で得られた情報を別の試験に二次利用する可能性について、試験対象者から文書同意を取得の上、改めてその試験計画を研究倫理審査委員会において承認を受けた上で利用する。

## 19. 研究機関の長への報告

- 1) 試験の倫理的妥当性・科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって試験の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合には、研究倫理審査委員会事務局に報告するとともに、遅滞なく研究機関の長に報告し、必要に応じて、試験を停止し、若しくは中止し、又は試験計画書を変更する。
- 2) 試験の実施の適正性若しくは試験結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、研究倫理審査委員会事務局に報告するとともに、速やかに研究機関の長に報告する。また、必要に応じて、試験を停止し、若しくは中止し、又は試験計画書を変更する。
- 3) 試験開始後 1 年毎の進捗状況、及び、終了時（停止もしくは中止、又は変更の場合を含む）には、研究倫理審査委員会事務局に報告するとともに、研究機関の長にその旨及び概要を報告する。
- 4) その他、試験実施に伴う重篤な有害事象が発生した場合には、当該状況について研究倫理審査委員会事務局に報告するとともに、研究機関の長に報告する（上記「11. 有害事象が発生した際の対応」項に当該内容を記載）。

## 20. 試験の品質管理・品質保証

### 20.1. データの収集およびデータマネジメント

本試験の開始に先立ち、データベースの作成からデータ固定までのデータの収集および管理方法に関する計画書を作成する。試験開始後は計画書に従い、データの収集および管理を実施する。

## 20.2. モニタリング

本研究ではモニタリングは施行しない。

## 20.3. 監査

本研究では監査は施行しない。

## 21. 試験対象者等及びその関係者からの相談等への対応

担当者：聖マリア病院 血液内科

山崎 聡

連絡先：〔TEL〕 0942-35-3322

〔FAX〕 0942-34-3115

E-mail：yamas009@gmail.com, sa-yamasaki@st-mary-med.or.jp

## 22. 個々の試験対象者における試験結果の取扱い

研究結果についての説明は行わない。

## 23. 試験成果の発表方法

学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定である。

## 24. 試験者等の利益相反に関する状況

本研究に関する利益相反はない。研究試験倫理審査委員会で承認された上で、本試験計画が実施される。

## 25. 特許権等の知的財産権について

本試験の成果に係る特許権等の知的財産権は、聖マリア病院に帰属する。

## 26. 試験の実施体制（統計解析、委託機関、モニタリング、監査等も含む）

### 26.1 試験代表者

聖マリア病院 血液内科

山崎 聡

電話：0942-35-3322

E-mail：yamas009@gmail.com, sa-yamasaki@st-mary-med.or.jp

データマネジメント実施機関： 聖マリア病院 血液内科

統計解析責任者： 聖マリア病院 血液内科 山崎 聡

### 26.2 試験参加施設・医師

一般社団法人 日本温泉気候物理医学会 温泉療法医・温泉療法専門医

**温泉療法医**：正しい温泉・気候・物理療養指導を行えるよう教育研修会全課程を修了し、日本温泉気候物理医学会入会年より3年を経て、認定を受けた医師を指します。

**温泉療法専門医**：温泉療法専門医は、療法医より上位の資格となります。温泉療法医認定より2年以上を経て（最短で学会会員歴5年以上）、専門医試験に合格した上で専門医取得条件を満たして認定を受けた医師を指します。

<https://www.onki.jp/doctor/about/>

詳細リストは、日本温泉気候物理医学会ホームページ内の以下で公開されております。

[https://www.onki.jp/doctor/doctor\\_intro/](https://www.onki.jp/doctor/doctor_intro/)

## 27. その他：試験に関する情報公開（ホームページ）

UMIN 臨床試験登録システム URL <https://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm> に本試験の概要（試験の称、目的、方法、実施体制、試験対象者の選定方針等）を公開する。試験の進捗に応じて適宜更新を行い、試験終了時には遅滞なく本試験の結果の公開を行う。

## 28. 参考資料・文献リスト

1. **Yamasaki S**, Tokunou T, Maeda T, Horiuchi T. Hot spring bathing is associated with a lower prevalence of hypertension among Japanese older adults: a cross-sectional study in Beppu. *Sci Rep.* 2022;12:19462.
2. **Yamasaki S**, Maeda T, Horiuchi T. Association between habitual hot spring bathing and depression in Japanese older adults: A retrospective study in Beppu. *Complementary Therapies in Medicine.* 2023;72:102909.
3. **Yamasaki S**, Tokunou T, Maeda T, Horiuchi T. Night-Time Hot Spring Bathing Is Associated with a Lower Systolic Blood Pressure among Japanese Older Adults: A Single-Institution Retrospective Cohort Study. *Geriatrics (Basel).* 2023;9(1):2.
4. **Yamasaki S**, Kashiwado Y, Maeda T, Horiuchi T. Night-time hot spring bathing is associated with improved blood pressure control: A mobile application and paper questionnaire study. *PLoS One.* 2024;19(11):e0299023.