

亜急性期帯状疱疹関連痛に対する一時的脊髄刺激療法の至適施行時期の検討 ：多機関共同前向き観察研究

研究計画書

研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究代表者】

研究機関の名称：岡山大学病院
所属：岡山大学病院 麻酔科蘇生科
職名：助教 氏名：荒川 恭佑

【本学における研究分担者】

所属：岡山大学学術研究院医歯薬学域 麻酔・蘇生学分野
職名：教授 氏名：森松 博史

【共同研究機関（参加予定機関）】

別紙 1 「共同研究機関（参加予定機関）リスト」参照

【研究事務局】

岡山大学病院 麻酔科蘇生科
住所：〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1
Tel：086-235-7330（直通）
E-mail：zap_scs_jimukyoku@okayama-u.ac.jp
職名：技術職員 氏名：山下 香織
職名：技術職員 氏名：中村 美香
職名：技術職員 氏名：宮中 桃子

作成日 2023 年 2 月 20 日
計画書案 第 1.0 版作成
研究計画書様式 2021 年 6 月版

1. 研究の目的及び意義

(1) 研究の背景及び目的

帯状疱疹に伴う痛みである帯状疱疹関連痛(ZAP: Zoster-associated pain)は10~20%で難治性の神経痛である帯状疱疹後神経痛(PHN: Postherpetic neuralgia)へ移行する。PHNはQOLを著しく低下させ日常生活に支障を来すが有効な治療に乏しいため、PHNへの移行予防が注目されている。帯状疱疹亜急性期のZAPに対する一時的脊髄刺激療法(tSCS: temporally Spinal Cord Stimulation)はPHN移行予防に有効との報告があり⁽¹⁾⁽²⁾注目されているが、高額で侵襲のある治療のため、至適施行時期や患者選択において診療医を悩ませている。

また脊髄刺激治療は機器の進化に伴い様々な刺激方法が出現している。近年特に注目されているのがAbbott社Burst DR[®]刺激であり、従来のtonic刺激より有効性が高い可能性があるとの報告がある⁽³⁾。ZAP患者に対するBurst DR[®]刺激によるtSCS治療効果についても期待がある。

一方で、tSCS治療を用いても治療効果を得られずPHNに移行する症例を経験する。PHN発症のリスク因子として、高齢・重度の痛み・重度の皮疹・免疫不全状態などが知られているが、脊髄MRIの異常信号を示唆する報告が1つだけある⁽⁴⁾。ZAP患者に認める脊髄MRI異常信号の頻度や治療予後との関連についてさらなる報告が待たれている。

本研究は、各研究機関の疼痛外来・ペインクリニック外来を受診する帯状疱疹発症後1~6か月の帯状疱疹亜急性期のZAP患者のうち内服治療や神経ブロック治療などの保存的治療に抵抗性でtSCS治療の適応がある患者を対象として、tSCS治療をAbbott社Burst DR[®]刺激を用いて治療する患者の前向き観察研究である。tSCS治療により痛みが改善する患者数の割合を発症からのtSCS治療までの時期で分けて比較することで、ZAP患者に対するtSCS治療の至適施行時期について明らかにすることが目的である。また、治療予後に影響する因子として、患者情報・痛み関連の評価・脊髄MRI所見などを検討する。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

研究成果により、ZAPに対するtSCS治療の至適施行時期や治療予後に影響する因子を明確にすることで、不必要な治療を減らし、適切な時期にtSCS治療を提供し、PHNに悩まされる患者を減らす可能性がある。

2. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

頸神経および胸神経領域帯状疱疹で発症後1か月~6か月(30日-180日)の帯状疱疹亜急性期ZAP患者のうち、最低2週間以上の保存的加療に抵抗性でtSCS治療の適応と判断した患者を登録する。tSCSによる治療はAbbott社の脊髄刺激リード・装置を使用し、10-14日間の脊髄刺激のうち7日間以上のBurst DR[®]刺激を施行した症例を解析対象とする。

患者情報は年齢・性別・罹患神経領域などの基本情報、糖尿病・免疫不全疾患・担癌患者の有無などの基礎疾患、tSCS治療前後での薬物治療・神経ブロック治療の治療実績、脊髄MRI所見の有無、アロディニア・知覚低下の有無など身体所見を問診やカルテより収集する。

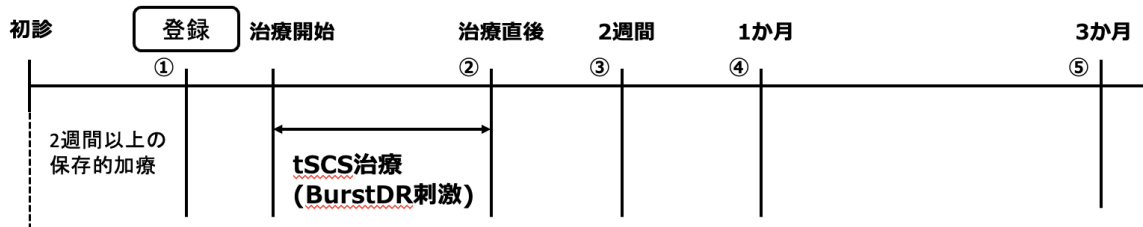
痛みの評価はVAS(Visual Analogue Scale)値を使用し、登録時①・tSCS治療直後②・治療後2週間目③・治療後1か月目④・治療後3か月目⑤の5点で施行する。痛みに関連する評価はHADS(Hospital Anxiety and Depression Scale)・PCS(Pain Catastrophizing Scale)・EQ-5D(EuroQOL-5 Dimension)を用いて、登録時と治療後3か月目の2点で施行する。

主要評価としては登録時①と比較してtSCS治療3か月後⑤にVAS値 \leq 50%の低下が得られ

た症例を EF (Effective)、効果の乏しかった症例を NE (Not Effective) として 2 群に分けて評価する。至適施行時期は治療開始時期によって早期治療群 (ET: Early Treatment 群) ・ 晩期治療群 (LT: Late Treatment 群) に分けて EF 群と NE 群の Odd 比が最大となる時期を検討する。

副次評価としては VAS 値 ≤ 20 を著効とした著効率の検討、tSCS 治療前後での HADS ・ PCS ・ EQ-5D 値の推移の検討、患者情報と治療効果に関係する因子を脊髄 MRI 所見を含めて解析、tSCS 治療に伴う合併症の発生数などを予定している。

【研究概要】



(2) 研究のデザイン

岡山大学主管 ・ 多機関共同 ・ 前向き観察研究

(3) 研究対象者の選定方針

下記の選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない研究対象者を研究登録適格例とする。

1) 選択基準

- ① 研究機関の長の許可日から 2024 年 6 月 30 日の間に、帯状疱疹関連痛 (ZAP) にて各研究機関の疼痛外来 ・ ペインクリニック外来を受診した患者
- ② 頸神経または胸神経領域の帯状疱疹で外来初診から 2 週間以上の保存的治療に抵抗性 (VAS 値 ≥ 50 mm) の発症後 1-6 か月 (30-180 日) の ZAP 患者
- ③ tSCS 治療適応と研究責任者または研究分担者が判断した患者
- ④ 自由意思による研究参加の同意を本人から文書で取得可能な患者
- ⑤ 同意取得時の年齢が 18 歳以上 85 歳未満の患者

2) 除外基準

- ① 妊娠中または妊娠の可能性のある女性
- ② ZAP 以外の疼痛疾患が、ZAP に対する痛みの評価に影響を及ぼすと研究責任者または研究分担者が判断した患者
- ③ その他、研究責任者または研究分担者が研究対象者として不相当と判断した患者

(4) 予定する研究対象者数

全体で 60 症例

(5) 対象者数の設定根拠

帯状疱疹発症後 tSCS 治療までの時間経過が長期となったケース (無効例) の VAS 値 ≥ 50 mm の割合が 70%、tSCS 治療を早期に実施した場合は (VAS 値 ≥ 50 mm 割合が 60%程度低下すると

仮定すると) VAS 値 \geq 50mm 割合が 28%となり、検出力を 80%、 $\alpha=0.05$ とすると、サンプル数は合計で 52 名であると算出される。観察期間中の脱落も想定し、60 名を研究対象者として設定する。

(6) 評価の項目及び方法

1) 主要評価項目

治療前後 VAS 値 \geq 50%以上低下の割合：治療前の VAS 値と治療後 3 か月目の VAS 値を比較し VAS 値 \geq 50%の低下を認める場合を治療効果あり (EF)、VAS 値 $<$ 50%の低下であった場合は治療効果不良 (NE) とする。tSCS 治療開始時期によって ET 群と LT 群の 2 群に分けて Odd 比が最大となる時期を検討する。

- ・比較①：ET 群 1-2 か月 (30-60 日) / LT 群 2-6 か月 (61-180 日)
- ・比較②：ET 群 1-3 か月 (30-90 日) / LT 群 3-6 か月 (91-180 日)
- ・比較③：ET 群 1-4 か月 (30-120 日) / LT 群 4-6 か月 (121-180 日)
- ・比較④：ET 群 1-5 か月 (30-150 日) / LT 群 5-6 か月 (151-180 日)

2) 副次的評価項目

- ・著効率：3 か月後に VAS 値 \leq 20mm となった場合を著効と定義し、ET 群、LT 群で著効率を比較①-④の時期でそれぞれ検討する
- ・HADS / PCS score：EF 群と NE 群で治療前のスコアに差があるか検証する
- ・EQ-5D score：ET 群と LT 群で治療前後のスコアに差があるか検証する
- ・脊髄 MRI 異常信号：tSCS 治療前 MRI 施行患者で異常信号を伴う割合・治療効果への影響を検証する
- ・tSCS 治療に伴う合併症：治療手技に伴う合併症の発生率を調べる

(7) 統計解析方法

主要評価項目である治療前後での VAS 値 \geq 50%以上低下の割合は ET 群・LT 群に分けて、Fisher の正確検定でオッズ比を算出する。ET 群と LT 群に分ける時期の中で最もオッズ比が大きくなる時期を算出する。副次的評価項目の著効率も同様に算出する。HADS/PCS は治療前のスコアに違いがあるか EF 群と NE 群の 2 群に分けて、正規性の検定を Kolmogorov-Smirnov 検定を用いて行い、正規性がある場合は t 検定を、正規性がない場合は Mann-Whitney U 検定を用いて検証する。EQ-5D は治療前後でスコアに差があるか、正規性の検定を Kolmogorov-Smirnov 検定を用いて行い、正規性がある場合は paired t 検定を、正規性がない場合は Wilcoxon 順位和検定を用いて検証する。脊髄 MRI 異常信号については MRI 撮像症例のみで検証し、治療効果への影響の検証は Fisher の正確検定を用いてオッズ比を算出する。tSCS 治療に伴う合併症は集計のみで統計解析は行わない。

サンプルサイズは中止・脱落例も考慮して算出しているため、中止・脱落例は除外する。また欠損値も除外して算出する。

(8) 観察の対象となる治療方法

通常診療として実施する一時的脊髄刺激療法 (tSCS 治療) を観察の対象とする。tSCS 治療を 10-14 日間、Abbott 社 Burst DR[®]刺激を 7 日間以上施行した症例を解析対象とする。

(9) 観察および検査項目（用いる情報）とその実施方法

以下の項目について、観察および検査を実施し、また、アンケートへの回答を依頼し、そのデータを本研究に利用する。

1) 患者情報

- ・年齢、性別、疼痛部位（頸椎 C 領域/胸椎 Th 領域）
- ・アロディニア・知覚低下の評価
- ・糖尿病・免疫不全・担癌の有無
- ・帯状疱疹の罹病期間：30～180 日
- ・脊髄 MRI の有無
- ・tSCS 治療前後の薬物治療・神経ブロック治療等の保存的治療実績
- ・tSCS 治療に伴う合併症の有無

2) アンケート：VAS 値、HADS / PCS / EQ-5D score

アンケートは別紙参照

【スケジュール表】

項目	登録時	tSCS 治療後			
		直後	2 週間後	1 か月後	3 か月後
同意取得	○				
患者情報	■	■	■	■	■
VAS	●	●	●	●	●
HADS/PCS/EQ-5D	●				●

○ 研究責任（分担）者が実施。（登録前）

■ 医療者（医師、看護師）が収集。

● アンケート用紙にて収集。

(10) 研究対象者の研究参加予定期間

各研究対象者は同意後、tSCS 治療期間を経て、約 3 か月の観察期間に参加する。

(11) 研究参加者に対する研究終了（観察期間終了）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、研究責任者は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

(12) 研究参加の中止基準

1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。

その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

2) 中止基準

- ① 研究対象者から同意の撤回があった場合
- ② 研究対象者の全身状態が著しく悪化し、アンケートへの回答が困難と判断された場合
- ③ 下記（13）により本研究全体が中止された場合
- ④ その他の理由により、研究責任者が研究の中止が適当と判断した場合

（13）研究の変更、中断・中止、終了

1) 研究の変更

本研究の研究計画書や説明文書等の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ臨床研究審査専門委員会（以下、委員会）の承認を必要とする。

2) 研究の中断・中止

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

- ① 研究対象者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- ② 委員会により、研究計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。研究責任者は、委員会により停止又は中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

また、研究の中断または中止を決定した時は、遅滞なく委員会及び研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。

3) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は遅滞なく研究終了報告書を委員会及び研究機関の長に提出する。

（14）研究実施期間

研究機関の長の許可日～2025年12月31日

（登録締切日：2024年6月30日）

（15）他機関との情報の授受（各機関における個人情報の管理方法を含む）

本研究においては、各研究機関（別紙「共同研究機関リスト」を参照）から岡山大学病院に、本研究計画書で定めた情報の提供を受ける。情報の授受においては、個人を特定できる情報を含まないように管理する。各機関における個人情報の管理方法は各機関の規定に従う。情報の提供の記録作成に代わり、本研究計画書に以下を定め計画書の写しを保管する。

①提供・登録する情報の項目	本研究計画書「2.（9）観察及び検査項目（用いる情報）とその実施方法」に定めた項目
②提供の時期	本研究計画書に定める研究実施期間中
③情報の提供方法	各研究機関で個人を特定できる情報を削除してWEB上のデータ集積管理システムである REDCap を使用して収集する。

3. 研究の科学的合理性の根拠

本研究は ZAP 患者に対する tSCS 治療の至適施行時期を検証する前向き観察研究である。主

要評価項目は治療前と治療後 3 か月目での VAS 値 \geq 50%以上の低下を治療有効 (EF 群) とし、どの時期までに治療を施行する場合が有効性が高いかを検証する。研究体制では本研究の共同研究機関の診療医は ZAP 診療および tSCS 治療に習熟したものであるため、治療内容に大きな差異が生じず、有効性の検証に施設間のバイアスは生じにくい。また共同研究機関での直近 1 年間での ZAP に対する tSCS 治療は合計で約 90 症例であり、除外症例を考慮してもサンプルサイズの 60 症例を約 1 年で達成することが可能と考えられる。

4. インフォームド・コンセントに関する手続き

(1) 手続き方法

研究対象者本人に文書を用いて説明・同意を取得する。

(2) 同意取得の具体的方法

研究責任者または研究分担者は、委員会で承認の得られた説明文書を用いて十分な説明を行い、研究対象者の自由意思による同意を文書で取得する。研究責任者は、研究対象者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象者の同意に影響を及ぼすような研究計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者の意思を予め確認するとともに、事前に委員会の承認を得て説明文書等の改訂を行い、研究対象者の再同意を得ることとする。

説明文書については、別紙参照のこと。

5. 個人情報等の取扱いと加工の方法

(1) 個人情報の取扱い

本研究に係わるすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」ならびに「個人情報保護法」を遵守して実施する。

研究実施に係る情報を取扱う際は、研究独自の番号を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。情報を研究事務局等の関連機関に送付する場合はこの番号を使用し、研究対象者の氏名、生年月日などの情報が院外に漏れないよう十分配慮する。また、研究の結果を公表する際は、氏名、生年月日などの研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の情報を使用しない。

(2) 個人情報の加工方法

研究対象者には研究用 ID を割振り、氏名と研究用 ID との対応表を作成する。データの収集時には、氏名は含めず、研究用 ID のみで管理する。研究期間を通して対応表は、漏洩しないように厳重に保管する。共同研究機関からの情報移動の際は研究用 ID のみを使用する。

対応表を作成する理由：各研究機関において REDCap への入力情報が正確であることの検証を行う際に原資料（カルテ等）と照合するため。研究対象者が同意取得後に研究への参加を拒否した際に参加者の情報を特定できるようにするため。また、研究終了後も論文作成やデータ確認を行う事が想定されるため。

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、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

(1) 研究対象者に生じる負担

本研究は観察研究であるが、アンケートへの回答（最大 5 回、毎回 5 分程度）のための負担が生じる。

(2) 予測されるリスク

日常診療以上のリスクは生じないと考える。

(3) 予測される利益

本研究は観察研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。

(4) 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

検査項目や頻度、また実施するアンケートは日常診療と同等であると考ええる。

7. 情報等の保管及び廃棄の方法

(1) 本研究で収集した情報

本研究で収集した情報は、研究の中止または研究終了後 5 年が経過した日までの間施設可能な場所（岡山大学 麻酔・蘇生学教室）で保管する。また、各共同研究機関は、共同研究機関で収集した情報を各共同研究機関の規定に従って保管・管理する。

(保管が必要な理由：研究終了後も論文作成やデータ確認を行う事が想定されるため。)

保管期間終了後は、個人情報に十分注意して、情報はコンピュータから完全抹消し、紙媒体(資料)はシュレッダーにて裁断し廃棄する。

(2) 研究に用いられる情報に係る資料

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、委員会及び研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、同意書、その他、データ修正履歴など研究に用いられる情報の裏付けとなる資料または記録等）を、研究の中止または研究終了後 5 年が経過した日までの間施設可能な場所で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。

8. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は以下について文書により委員会及び研究機関の長に報告する。なお、①については、年 1 回の報告を行い、②以降の項目は、適宜報告するものとする。

- ① 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況
- ② 研究の倫理的妥当性若しくは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研究の継続に影響を与えられらるるものを得た場合
- ③ 研究の実施の適正性若しくは研究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
- ④ 研究が終了(停止・中止)した場合
- ⑤ 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合

9. 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、岡山大学 麻酔・蘇生学教室の奨学寄附金で実施する。本研究の研究担当者は、利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があるが、その権利は岡山大学に帰属する。研究対象者には帰属しない。また、この研究によって、企業からの寄付などの経済的利益を得る可能性がある。この利益は岡山大学に帰属し、個人には帰属しない。

10. 公的データベースへの登録

UMIN（大学病院医療情報ネットワーク）に登録する予定である。

11. 研究結果の発表・公開

本研究の成果は論文発表及び学会発表により公開する予定である。

12. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応の体制及び相談窓口

本研究における研究対象者からの相談等には以下の相談窓口を設置し、対応する。

所属：岡山大学病院 麻酔科蘇生科

職名：助教

氏名：荒川 恭佑

連絡先電話番号：086-235-7330（平日 9 時～17 時）

086-235-7778（土日祝日夜間）

13. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

本研究は、認知機能に障害のある者は研究対象者に含めないため、本項は該当しない。

14. インフォームド・アセントを受ける場合の手続き

本研究は、18 歳未満の者は研究対象者に含めないため、本項は該当しない。

15. 緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況での研究に関する要件の全てを満たしていることについて判断する方法

本研究は、診療情報を用いた観察研究であるため、本項は該当しない。

16. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

本研究は、通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる患者の費用負担は発生しない。また、本研究に参加することによる謝礼はない。

17. 重篤な有害事象が発生した際の対応

本研究は、診療情報を用いた観察研究であるため、本項は該当しない。

18. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は観察研究であり、日常診療を行って研究対象者の情報を利用するものである。

また、情報の採取に侵襲性を有していない。従って、本研究に伴う研究対象者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

19. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

研究対象者への研究実施後においては、通常の保険診療を実施する。

20. 研究により得られた結果等の取扱い(研究結果の説明の方針、説明の方法等)

本研究で行なう検査や解析の結果はあくまでも研究として行い、臨床検査としての意義や精度が保証されているものではないので、原則、本研究に参加した患者本人に検査や解析の結果は説明しないこととする。研究参加の同意取得の際に、「説明しない」旨を説明し、同意を得ておく。

21. 委託業務内容及び委託先の監督方法

該当なし。

22. 本研究で得られた情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた情報を将来新たな研究に用いる際は、改めて倫理委員会の承認を得る。

23. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究は、侵襲及び介入を伴わない観察研究であるため、本項は該当しない。

24. 参考資料・文献リスト

- (1) Dao-song Dong et al. Efficacy of Short-Term Spinal Cord Stimulation in Acute/Subacute Zoster-Related Pain: A Retrospective Study. Pain Physician 2017; 20: E633-E645
- (2) Masako Iseki et al. Efficacy of Limited-Duration Spinal Cord Stimulation for Subacute Postherpetic Neuralgia. Annals Academy of Medicine 2009; 38:1004-6
- (3) Timothy Deer et al. Success Using Neuromodulation With BURST (SUNBURST) Study: Results From a Prospective, Randomized Controlled Trial Using a Novel Burst Waveform. Neuromodulation. 2018 Jan; 21(1): 56-66
- (4) M. Haanpaa et al. CSF and MRI findings in patients with acute herpes zoster. Neurology 1998; 51: 1405-1411

別紙 1 : 【共同研究機関（参加予定機関）リスト】

研究機関の名称	研究責任者氏名	本研究における役割
獨協医科大学病院	篠崎 未緒	データ収集
埼玉協同病院	畔柳 綾	データ収集
慶應義塾大学病院	小杉 志都子	データ収集
順天堂大学医学部附属 順天堂東京江東高齢者医療センター	山口 敬介	データ収集
東京慈恵会医科大学附属病院	大岩 彩乃	データ収集
NTT 東日本関東病院	中川 雅之	研究計画補助 データ収集
昭和大学病院附属東病院	小林 玲音	データ収集
岐阜大学医学部附属病院	田辺 久美子	データ収集
兵庫医科大学病院	高雄 由美子	データ収集
福岡大学病院	平井 規雅	データ収集
朝倉健生病院	矢鳴 智明	データ収集
潤和会記念病院	立山 真吾	研究計画補助 データ収集
前原総合医療病院	田代 章悟	データ収集
鹿児島大学病院	萩原 信太郎	データ収集