

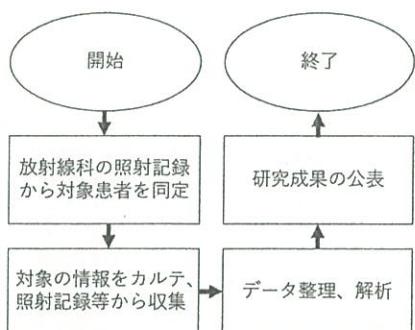
## 0 研究の概要

0.1 試験課題名 ケロイド・肥厚性瘢痕に対する手術+術後放射線治療前後のトラニラスト内服の効果についての後方視的観察研究

0.2 試験の目的 ケロイド・肥厚性瘢痕に対する手術+術後放射線治療前後のトラニラスト内服の有効性や、最適な内服期間を探索する。

0.3 試験デザイン 後方視的観察研究

0.4 フローチャート



0.5 選択除外基準

選択基準 2006年10月1日から2018年10月31日までの期間に、ケロイド・肥厚性瘢痕に対する術後放射線治療を沖縄県立南部医療センター・こども医療センターで受けた患者

除外基準 ①病院ホームページ上でオプトアウトを実施し、本人または代理人から参加拒否の申し出があった場合

0.6 評価項目 主要評価項目：術後放射線治療後の再発率

副次的評価項目：トラニラスト、放射線治療による有害事象

0.7 試験方法 対象症例の情報をカルテ、照射録から収集、整理し、統計解析を行う。

0.8 目標症例数及び試験期間

目標症例数 71人/96例（上記の選択基準に合致する症例数）

試験期間 臨床研究倫理審査委員会承認日～2021年3月31日

## 1. 研究の背景

ケロイド・肥厚性瘢痕は良性疾患で且つ若年者に多いため、放射線治療の晚期有害事象が問題となり、通常は他の保存的療法に抵抗性を示す難治性ケロイドが術後放射線治療の適応となる。ケロイド・肥厚性瘢痕に対しては、外科的切除と術後放射線治療の組み合わせが最も奏効率が高いとされ、切除術単独例の術後再発率 75-100%に対し、術後放射線治療例では 10-20%程度と報告されている（1）。術後放射線治療例での予後因子として発症部位との関連が指摘されており、耳垂部などは再発が少なく、皮膚に張力がかかる部位については再発しやすいとされている（1, 2）。放射線治療のレジメンとしては経験的に 15Gy/3 分割で治療されることが多く（3, 4）、再発率が少ない耳垂部では 10Gy/2 分割や、再発率の高い前胸部中央では 20Gy/4 分割などのレジメンが用いられている（1, 2）。

トラニラストは肥満細胞の脱顆粒現象を抑制し、ヒスタミンなどのケミカルメディエーターの遊離を抑制する（5）。線維芽細胞のコラーゲン産生抑制作用や、血管内皮細胞の増殖抑制作用を有し（6）、ランダム化比較試験において、ケロイド・肥厚性瘢痕の症状改善の効果が認められており（7-9）、日本や韓国ではケロイドの治療薬として承認されている（10）。

手術+術後放射線治療とトラニラストの併用療法についてのエビデンスは極めて少なく、適切なトラニラストの内服期間や、どのような症例でトラニラスト内服を併用すべきかについても知られていない。

本研究では、当院でケロイド・肥厚性瘢痕に対する手術+術後放射線治療を受けた症例を後方視的に検討し、トラニラスト併用の有無やその期間による治療成績の差を解析する。

## 2. 研究の目的及び意義

- ・ケロイド・肥厚性瘢痕に対する手術+術後放射線治療とトラニラスト併用療法が必要または不要な患者の選択に有用な情報となる可能性がある。
- ・手術+術後放射線治療とトラニラスト併用療法において、適切なトラニラスト内服期間を同定できれば、診療に有用である。

## 3. 研究対象者の選定および適格性の基準

研究対象者のうち、選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

### 1) 選択基準

2006 年 10 月 1 日から 2018 年 10 月 31 日までの期間に、ケロイド・肥厚性瘢痕に

対する術後放射線治療を沖縄県立南部医療センター・こども医療センターで受けた患者。

## 2) 除外基準

- ①オプトアウトを実施し、本人または代理人から参加拒否の申し出があった場合。

## 3) 目標症例数

上記の選択基準に合致する 71 人/96 例から除外基準に該当する症例を除外する。

## 4. 研究の方法

- 1) 研究のデザイン 後方視的観察研究を行う。

- 2) 研究実施期間 臨床研究倫理審査委員会承認日～2021年3月31日まで

## 3) 観察・検査・調査項目及びスケジュール等

対象症例のカルテ、放射線照射録から下記の内容を収集する。放射線科への紹介時点から可能な限り最新の記録まで追跡して収集する。放射線治療後に他院のみでフォローアップされていた場合は、各病院に承認を得て対象症例の情報（再発/有害事象に関する情報のみ）を収集する。

- ① 基本情報：年齢、性別、既往歴、常用薬、外来受診時の血圧、肉体労働やスポーツなど生活習慣上の悪化因子の有無。
- ② ケロイド・肥厚性瘢痕についての情報：部位、形状、周囲発赤浸潤の有無、長径、短径、体積、CT 値（平均値/中央値/ヒストグラムの尖度や歪度など）、家族性の有無、単発/多発の有無、発症年齢、発症原因、疼痛や搔痒などの症状の有無。
- ③ 放射線治療の内容：レジメン（処方線量/分割回数）、エネルギー、手術から照射開始までの期間（照射開始日）。
- ④ 放射線治療以外の治療内容：放射線治療前後の副腎皮質ホルモン剤や各種外用剤、内服薬、安静・固定療法、圧迫療法などの有無と期間。手術日。それらによる有害事象の有無。
- ⑤ 放射線治療の有害事象、治療効果等：急性期皮膚炎の有無とその程度、再発の有無と再発があればその時期、放射線治療開始日から最終評価日までの期間、晚期有害事象の有無とその程度。再発時の追加治療の有無とその内容。

\*急性期有害事象は CTCAE v4.0、晚期有害事象は RTOG/EORTC を用いて評価する。

## 5. アウトカムデータの評価

- 1) 術後放射線治療の成績（再発率）を評価する。

- 2) 有害事象の頻度や詳細を評価する。
- 3) リザベン内服の有無、または内服期間による再発率の差を評価する。

## 6. 統計的事項

研究結果の統計学的解析には JMP または SPSS を用い、不連続変数に対しては  $\chi^2$  検定または Fisher の正確検定を、連続変数に関しては Student の t 検定を行う。P 値 <0.05 をもって統計学的に有意と判定する。

## 7. 倫理的事項

### 1) 遵守すべき諸規定

本研究は「ヘルシンキ宣言（2013 年 10 月修正）」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成 26 年文部科省・厚生労働省告示第 3 号）を遵守して実施する。

### 2) インフォームド・コンセント

本研究では当院（沖縄県立南部医療センター・こども医療センター）ホームページ上でオプトアウトを行い、対象者及びその家族等から参加拒否があった場合には対象から除外する。

オプトアウトで公開する情報には以下の内容を含むものとする。

- 研究の概要
- 研究責任者の職名、氏名
- 研究計画書及び研究の方法に関する資料入手または閲覧できる旨（他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障がない範囲内に限られる旨を含む）ならびにその入手、閲覧方法
- 個人情報の開示に関わる手続き
- 個人情報の利用目的の通知、個人情報の取り扱い方法
- 研究対象等及び関係者からの相談への対応に関する情報

## 8. 被験者の個人情報の取り扱い

調査により得られた被験者の情報を扱う際は、個人情報とは関係のない符号または番号を付して匿名化し、研究責任者または分担者が適切に管理する。匿名化に用いる対応表は研究責任者または分担者が適切に施錠管理する。論文作成時、また学会発表時に個人が特定できる情報は一切用いない。

## 9. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

本研究において採取した試料・データ等は少なくとも本研究の終了報告から 5 年を経過した日または本研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過したいずれ

か遅い日までの期間、施錠可能な場所で研究責任者または分担者が適切に保管する。対応表を保管する場合も同様に保管する。廃棄する際は、匿名化し個人情報に十分注意して行う。対象者及びその家族等から参加拒否または同意撤回があった場合には、対象患者に関する試料・データはすみやかに廃棄する。

## 10. 試料・情報の二次利用

倫理審査委員会が承認した場合に限り、個人識別とリンクしない形でデータを二次利用する可能性があることをオプトアウトで説明する。

## 11. 安全性について

本研究は通常の診療範囲内で得られた情報を用いて行う後方視的観察研究であり、被験者に対する介入は一切行わないため、本研究に起因する健康被害が発生することはない。

## 12. 研究費とその由来

本研究にかかる費用は論文掲載費やコピー代などで、ごく少額が予想される。琉球大学医学部付属病院放射線科の運営交付金からこれを拠出する。

## 13. 研究資金および利益相反

本研究において外部からの資金提供者は存在しないが、新たに資金提供者が現れた場合には沖縄県立南部医療センター・こども医療センターの倫理審査委員会に必要事項を申告し、その審議と承認を得るものとする。

## 14. 研究機関長への報告内容及び方法

以下の場合は病院長に報告する。研究終了時など緊急を要さない場合には事務担当者への連絡を介して報告する。

- 1) 研究の進捗状況（必要時適宜）
- 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等の情報を得た場合。
- 3) 研究実施の適正性若しくは研究結果の信頼性を損なう事実等の情報を得た場合。
- 4) 研究を終了・中止した場合。

## 15. 研究実施体制

### 15.1 研究責任者：

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 放射線科 医師 前本均

連絡先：098-888-0123（内線 2167）、maemotohitoshi2@gmail.com

### 15.2 研究分担者：

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 放射線科 副部長 伊良波史朗

連絡先：098-888-0123（内線 2084）、[si4@at.au-hikari.ne.jp](mailto:si4@at.au-hikari.ne.jp)

## 16. 試験登録および研究結果の公表

研究結果は関連学会で発表し、英語論文の形式で公表する。

## 17. 参考資料・文献リスト

1. Ogawa R, Miyashita T, Hyakusoku H, et al. Postoperative radiation protocol for keloids and hypertrophic scars: statistical analysis of 370 sites followed for over 18 months. *Ann Plast Surg.* 2007;59(6):688-91.
2. Ragoowansi R, Cornes PG, Moss AL, et al. Treatment of keloids by surgical excision and immediate postoperative single-fraction radiotherapy. *Plast Reconstr Surg.* 2003;111(6):1853-9.
3. Borok TL, Bray M, Sinclair I, et al. Role of ionizing irradiation for 393 keloids. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15(4):865-70.
4. Leer JW, van Houtte P, Davelaar J. Indications and treatment schedules for irradiation of benign diseases: a survey. *Radiother Oncol.* 1998;48(3):249-57.
5. Suzawa H, Kikuchi S, Ichikawa K, et al. Inhibitory action of tranilast, an anti-allergic drug, on the release of cytokines and PGE2 from human monocytes-macrophages. *Jpn J Pharmacol.* 1992 Oct;60(2):85-90.
6. Yamada H, Tajima S, Nishikawa T, et al. Tranilast, a selective inhibitor of collagen synthesis in human skin fibroblasts. *J Biochem.* 1994 Oct;116(4):892-7.
7. トランニラスト研究班. ケロイドおよび肥厚性瘢痕に対するトランニラストの臨床評価—ヘパリン類似物質軟膏を対象薬とした二重盲検比較試験一. *西日本皮膚科* 54:554-571; 1992.
8. 難波雄哉, 大浦武彦, 添田修吾 ほか. ケロイドおよび肥厚性瘢痕に対するトランニラストの臨床評価—二重盲検比較試験による至適容量の検討一. *熱傷* 18:38-53; 1992.
9. 藤野豊美, 中嶋英雄, 花岡一雄. トランニラストによる瘢痕ケロイド・肥厚性瘢痕の術後再発防止効果の検討—二重盲検試験クロスオーバー法による—. *臨床と研究* 69: 903-13; 1992.
10. Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, et al. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: a useful guide. *Burns.* 2014 Nov;40(7):1255-66. doi: 10.1016/j.burns.2014.02.011. Epub 2014 Apr 24.

## ケロイド・肥厚性瘢痕に対する手術+術後放射線治療前後のトラニラスト内服の効果についての後方視的観察研究

研究代表者：沖縄県立南部医療センター・こども医療センター 放射線科 医師  
前本均

### 1. 研究の対象

2006年10月1日から2018年10月31日までの期間に、ケロイド・肥厚性瘢痕に対する術後放射線治療を沖縄県立南部医療センター・こども医療センターで受けられた方を対象としています。

### ○ 2. 研究の目的と意義

ケロイド・肥厚性瘢痕の治療法は様々ありますが、手術+放射線治療の組み合わせが最も有効性が高いとされています。しかし、手術+放射線治療でも再発率は10-20%程度あるといわれています。再発のリスクが高いと思われる場合などには、トラニラスト（リザベン）の内服が併用されることがあります。トラニラストも単独でケロイド・肥厚性瘢痕の治療薬として、有効性が証明されています。

手術+放射線治療、トラニラストはそれぞれ単独で有効性が証明されていますが、併用療法の有効性についてはよくわかつていません。

どのような場合に併用した方が良いのか、またトラニラストの内服をどれくらいの期間続けると効果があるのか、この研究により明らかにしたいと考えています。

### ○ 3. 研究の方法

対象となる方の過去のカルテや放射線治療の記録を参照し、データを集計して解析します。この研究により患者さんに新たな負担は発生しません。具体的には下記の情報を収集致します。研究機関は沖縄県立南部医療センター・こども医療センターの倫理審査委員会から承認を得た日より2021年3月31日までになります。

- ① 基本情報：年齢、性別、既往歴、常用薬、外来受診時の血圧、肉体労働やスポーツなど生活習慣上の悪化因子の有無。
- ② ケロイド・肥厚性瘢痕についての情報：部位、形状、周囲発赤浸潤の有無、長径、短径、体積、CT値(平均値/中央値/ヒストグラムの尖度や歪度など)、家族性の有無、単発/多発の有無、発症年齢、発症原因、疼痛や搔痒などの症状の有無。

- ③ 放射線治療の内容：レジメン（処方線量/分割回数）、エネルギー、手術から照射開始までの期間（照射開始日）。
- ④ 放射線治療以外の治療内容：放射線治療前後の副腎皮質ホルモン剤や各種外用剤、内服薬、安静・固定療法、圧迫療法などの有無。それらによる有害事象の有無。手術日。
- ⑤ 放射線治療の有害事象、治療効果等：急性期皮膚炎の有無とその程度、再発の有無と再発があればその時期、放射線治療開始日から最終評価日までの期間、晚期有害事象の有無とその程度。再発時の追加治療の有無とその内容。

#### 4. 個人情報の保護について

当院より提供する個人情報は、個人がわからないように匿名化して用います。国が定めた倫理指針（「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」）に則り、研究結果を発表する時にも個人が特定されない形で行います。また、提供した情報の詳細に関しては、当院にて施錠管理します。当院での管理責任者は放射線科前本均になります。

#### 5. 個人情報の開示について

本研究で収集した患者様の個人情報は、厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき、対象患者様ご本人または代理人の方に対して以下の手続きで開示致します。

受付窓口：沖縄県立南部医療センター・こども医療センター（お問合せ電話 098-888-0123、内線番号 2167（放射線科 前本均））

\*まずはお電話で患者様が研究対象に該当しているかお問合せ下さい。

受付方法：当院への来訪のみ（来訪が困難な場合はお問い合わせ時にご相談ください）

申込者の範囲：ご本人様、法定代理人、任意代理人（原則として確認できる書類のご提示をお願いします）

手数料：開示に関する手数料は無料です。

開示内容：本研究において対象患者様に関して収集した全データ

開示方法：沖縄県立南部医療センター・こども医療センターでの閲覧。写しをお持ち帰りになることもできます。

#### 6. その他のお問い合わせについて

本研究についてのご質問等がありましたら、下記の連絡先までお問い合わせください。

ご希望があれば、他の研究対象者の個人情報や知的財産保護に支障がない範囲内で、研究計画書および関連資料を閲覧することができますのでお申し出ください。

また、情報が本研究に用いられることについてご本人様もしくは代理人の方にご了承頂けない場合には研究対象から除外致しますので、下記の連絡先までお申し出ください。その場合にもご本人様もしくは代理人の方に不利益が生じることはありません。ただし申し出があった場合でも、研究結果の公表後など研究対象から除外できない場合がありますのでご了承頂けますようお願い申し上げます。

本研究で収集したデータを他の研究に使用する場合には、新たな研究として改めて倫理審査を受け、本研究同様に研究内容を沖縄県立南部医療センター・こども医療センターのホームページ上で公表致します。

#### 7. この研究についてのお問い合わせ先

本研究に関して、ご質問や参加拒否の申し出がありましたら、以下までご連絡ください。

〒901-1193 沖縄県島尻郡南風原町字新川 118-1

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター（代表：098-888-0123）

研究責任者 放射線科 医師 前本均

研究分担者 放射線科 副部長 伊良波史朗

