

研究プロトコール Protocol for the clinical study UMIN000023412

(自主臨床研究 『“非閉鎖・非固着性被覆材による湿潤療法” (ラップ療法および変法) の有効性 – ステージ III/IV の褥瘡に対するランダム化比較試験 –』 の実験計画書より抜粋)

【研究目的】

ラップ療法原法・および変法による「非閉鎖・湿潤療法」の、ステージIII/IVの褥瘡に対する有効性と安全性を示すため、治療ガイドラインに準拠した標準治療を対照としたランダム化比較研究を行う。

【対象患者および適格性の基準】

適格となるのは、(1) 対象患者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ (3) 除外基準のいずれにも該当しない場合である。

(1) 対象患者

水口病院へ入院中、または介護老人保健施設スキナヴィラ水口・介護老人保健施設スキナヴィラ甲賀・特別養護老人ホーム兆生園へ入所中の、褥瘡を有する20歳以上の患者を対象とする。

(2) 選択基準

- ・褥瘡の重症度は、ステージIIIまたはIV (NPUAP分類¹⁾ による)。
- ・褥瘡の表面積は4cm²以上、80cm²以下 [PSST²⁾ のサイズカテゴリーの2以上、4以下]
- ・黄色期の褥瘡 [PSSTの壊死組織の量カテゴリーの4または5]
- ・同時に複数の褥瘡があった場合には、最も重症の1つをエントリーする。
- ・本研究への参加にあたり十分な説明を受けた後、十分な理解の上、本人または家族の自由意思による文書同意が得られた20歳以上の患者

(3) 除外基準

- ・NPUAPステージIまたはIIの褥瘡。
- ・表面積が4cm²未満、または80cm²を超える褥瘡。及び赤色期の褥瘡。
- ・動脈閉塞などの血流障害や、皮膚癌などによる皮膚潰瘍。
- ・免疫抑制剤・抗がん剤の投与、放射線治療を受けている患者。
- ・HbA1cが10%以上の患者。
- ・その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した患者。

※その他の全身状態の悪さ、身体合併症は除外要因としない。

(4) 代諾者による同意が必要な被験者とその理由

対象患者の多くは精神疾患・認知症疾患を有しているため、本人による理解や同意が得られない場合、代諾者による同意を得る。代諾者は、被験者の意思および利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、被験者の家族構成等を勘案し、以下の者とする：被験者の配偶者。父母。成人した同胞、子、孫。その他同居の親族又はそれらの親近者に準ずると考えられる者。

【研究の方法】

(1) 研究の種類・デザイン

12週間の、オープン、既存治療対照、ランダム化、並行群間比較、検証的臨床試験。

(2) 処置方法について

(a)非閉鎖・湿潤療法

ラップ療法原法：先行研究³⁾ に準ずる。被覆材の交換は1日2～3回を基本とする。

変法：食品用ラップの代わりに、メロリンガーゼその他の非固着性被覆材を用いる。

(b)対照となる標準治療

ガイドライン^{4,5)} に準拠して行う。ポリウレタン・ハイドロコロイド・アルギン酸ドレッシング・ハイドロゲルなどを用いた閉鎖療法を行う。被覆材は週2回の交換を基本とし、状態に応じて対応する。治療方法の決定は担当医師（高橋）が行う。

(3) 観察および検査項目とその実施方法

(a) 以下の項目について、観察および検査を実施し、そのデータを本研究に利用する。これらはすべて日常診療で実施される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。

- ・ 患者情報：年齢、性別、基礎となる精神疾患の診断名、身体合併症、褥瘡の部位
- ・ エントリー時点でのブレイデンスケール⁶⁾、Hb、Alb、BMI。
- ・ 褥瘡の表面積、および PSST。それぞれ、登録後、最初の木曜日を 0 週目とし、12 週まで 1 週ごとに評価する。表面積は、創部に定規を当てて撮影したデジタルカメラによる写真とコンピュータソフト Leaf Area Counter Plus を用いて算出する。評価者（横田）は、治療の割り付けを知らされない。PSST は高橋・中栄が評価する（マスク化されない）。
- ・ 観察期間は 12 週間とするが、褥瘡が治癒した時点、患者が退院した時点で観察終了とする。最低の観察期間は 1 週間とし、観察期間がそれ未満だった場合、データは解析に加えない。

(b) 予期される有害事象

最も重篤な有害は、局所感染からの敗血症である。これが生じた際には、抗生物質の全身投与を開始するとともに全身管理を厳重に行う。皮膚切開などの局所への外科治療も適宜実施する

（高橋、ないし非常勤外科・内科医師）。軽微な有害事象として、局所の皮膚反応（悪臭、ふやけ、かぶれ）を想定している。

（4） 試験のアウトライン

- ・ 患者が登録されたら割付け責任者（中田）に報告する。割付け責任者は登録センターである南草津けやきクリニックへ連絡する。登録センターでは乱数表を用いた単純ランダム化による治療の割付けを行い、責任者へ連絡する。責任者は治療チーム（高橋、中栄）に結果を連絡する。
- ・ 主要評価項目は、創面積のベースラインからの変化、副次的評価項目はPSSTスコアのベースラインからの変化、有害事象の発生率、治療コスト、処置回数とする。
- ・ 治療が割り付けに関わらず、水口病院の褥瘡対策委員会のガイドラインに従って、除圧マットレス、体位交換、栄養補給など、危険因子の除外・軽減のための介入を行う。

【予想される利益および不利益】

（1） 予想される利益

本研究によって被験者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

（2） 予想される不利益

本研究は通常行っている診療行為に関する研究であり、検査項目や頻度も日常診療と同等であることから、本研究に参加することによる不利益は生じないと考える。

【評価項目】

（1） 主要評価項目

褥瘡の表面積の縮小[cm²] を、ベースラインからの変化値で評価する。まず12週を通しての変化を、反復測定分散分析により検定する。さらに、4週目、8週目、12週目における比較を、対応のない検定（ボンフェローニ法で多重比較の補正を行う）にて行う。

（2） 副次的評価項目

- ・ PSSTスコアのベースラインからの変化を、4週目、8週目、12週目において比較する。増悪により数値が負の値となった場合は「0」と見なす。マン-ホイットニーのU検定（ボンフェローニ法で補正）を行う。
- ・ 有害事象（全身感染、局所感染、局所皮膚症状、過剰肉芽、褥瘡の悪化）の発生率。フィッシャーの直接確率検定を行う。

- ・治療コスト。被覆材の他、手袋、ガーゼ、生理食塩水、吸収パッドを含める（対応のないt検定）。
- ・処置を行った回数（対応のないt検定）。

【個々の被験者における中止基準】

(1) 研究中止時の対応

研究責任者は、以下の理由で個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験者についての研究を中止する。その際は、中止の理由を被験者に説明する。また、中止後の被験者の治療については、被験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

- ・被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ・登後に適格性を満足しないことが判明した場合
- ・有害事象により研究の継続が困難な場合
- ・著しくコンプライアンス不良の場合（すぐに被覆材をはがしてしまうなど）
- ・本研究全体が中止された場合
- ・その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

【研究の中止・中断、終了】

(1) 研究の中止、中断

研究担当者は、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。

- ・被験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。
- ・予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。

研究責任者は、倫理委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止し、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

(2) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を病院長に提出する。

【研究実施期間】

平成28年8月1日～平成33年7月31日

【目標症例数とその設定根拠および統計解析方法】

(1) 目標症例数とその設定根拠

- ・ 目標症例数：150例
- ・ 設定根拠：先行研究³⁾ 及び現在投稿中のRCTの結果を参考に、12週目の創面積の差を $6.0 \pm 10.0\text{cm}^2$ （平均 \pm 標準偏差）と見積もり、 α 過誤率0.0167（検定の多重性を考慮、系全体の α レベルは0.05）、 β 過誤率0.20で対応のない検定（両側）を行うとき、要求される患者数は各群59.1である。脱落や割り付けの偏りを想定し、目標症例数を150とした。

(2) 統計解析方法

上述の通り。データ処理はITT法による。脱落・欠測値はLOCF法により処理をする。

【被験者の人権に対する配慮および個人情報の保護の方法】

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言」を遵守して実施する。得られたデータは、個人を特定できないよう試験登録番号で管理される。

【同意取得方法】

研究担当者は、倫理委員会で承認の得られた同意説明文書を被験者（代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ）に渡し、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。

研究担当者は、被験者の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、被験者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るときは、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、事前に審査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。

【記録の保存と研究結果の公表】

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、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、同意書、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、研究の中止または終了後5年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

【研究実施体制】

本研究は以下の体制で実施する。

- ◎高橋 淳（一般社団法人水口病院精神科）；患者の治療、評価、データ処理、論文執筆
- 中栄 加陽子（同上）；同意の取得、患者の治療、評価、データ処理

中田 怜那（同上）；患者の割付け、データ処理

宮川 正治（医療法人南草津けやきクリニック精神科）；データ処理、論文執筆補助

横田 修（医療法人社団きのこエスポアール病院精神科）；データ処理、論文執筆補助

【References / 参考資料・文献リスト】

[1] National Pressure Ulcer Advisory Panel, European Pressure Ulcer Advisory Panel and Pan Pacific Pressure Injury Alliance. Prevention and Treatment of Pressure Ulcers: clinical practice guideline. National Pressure Ulcer Advisory Panel, Washington DC, 2014.

[2] Bates-Jansen, BM, Vredevoe DL, Brecht ML. Validity and reliability of the Pressure Sore Status Tool. Decubitus 1992;5:20-28.

[3] Takahashi J, Yokota O, Fujisawa Y, Sasaki K, Ishizu H, Aoki T, Okawa M. An evaluation of polyvinylidene film dressing for treatment of pressure ulcers in older people. J Wound Care 2006; 15: 449-450, 452-454

[5] Guideline for prevention and management of pressure ulcers, Fourth edition. Jpn J PU 2015;17:487-557.

[6] Bergstrom N, Braden BJ, Laguzza A, Holman V. The Braden Scale for predicting pressure sore risk. Nurs Res 1987;36:205-210.

研究責任者：高橋 淳

Protocol for the clinical study UMIN000023412

Inclusion / exclusion criteria

Patients who were 20 years or older and had stage III or IV pressure ulcers according to the NPUAP Pressure Ulcer Staging System were considered for inclusion in this study. Eligible participants had pressure ulcers ranging from 4 to 80 cm² (PSST score of 2–4 for size), and at least 50% of the surface area was covered by necrotic tissue (PSST score of 4–5 for necrotic tissue amount). The wound covered by black eschar was included after surgical removal. When patients had multiple wounds, the largest wound was included. Participants were excluded for the following reasons: the skin ulcer was attributable to other causes, such as peripheral arterial occlusive disease or skin cancer; poorly controlled diabetes (HbA1c >10.0% measured at the time of registration); or treatment with cytotoxic agents or immunosuppressants.

The baseline parameters included age, sex, mental disorders, systemic diseases (including infectious diseases, diabetes, and malignancy), hemoglobin level, body mass index, serum albumin level, Braden Scale score, location and surface area of the wound, and PSST score. After obtaining these baseline characteristics, simple randomization was performed to allocate the consenting participants to the test dressing group or control group in a 1:1 ratio using a random number table created by Excel 2010 for Windows. A researcher independent of the treatment team was responsible for randomization.

Intervention

Procedure for semi-occlusive dressing (SOD) treatment

The plastic wrap dressing or low-adherent absorbent wound dressing were used for SOD treatment. The low-adherent absorbent wound dressing was the first choice of treatment. If it could not be used, the plastic wrap dressing was used. SOD treatment did not require the type of dressing material to be changed based on the wound condition and could be implemented in the same manner from wound development to healing.

After cleansing with saline solution, the wound was covered with the dressing material. To allow loose adherence to the wound, non-woven or plastic tape with weak adhesive strength were used. Necrotic tissue was removed by autolytic debridement. Dressings were changed 2–4 times per day

while foul odor and large amounts of yellow exudate were observed. When the amount of exudate decreased, changing the dressings once or twice daily was sufficient. If excess exudate flowed from the wound, an absorbent pad was placed over the dressing.

Procedure for occlusive dressing (OD) treatment

After cleansing with saline solution, the wound was treated with the polyurethane foam, hydrocolloid, and calcium sodium alginate dressing. Infected wounds were treated with the silver-impregnated dressing or alginate dressing. One physician decided which dressing to use depending on the depth of the wound, nature and volume of exudate, and presence of wound infection. The frequency of dressing changes was determined based on the amount of exudate. If the exudate was controlled, then the dressing was changed 2–3 times per week. For wounds with excess exudate or infection, the dressing was changed once or twice daily.

Common procedures

No disinfectants such as iodine or topical antibiotics were used. Systemic antibiotics were administered to treat cellulitis or sepsis. Surgical debridement and/or skin incision were performed for wounds with extensive necrosis, advanced cellulitis, and large abscesses. Calcium sodium alginate dressings were occasionally used to manage bleeding after surgical procedures. Depending on the risk level indicated by the Braden Scale, prevention protocols were implemented by a trial-independent pressure ulcer prevention and management committee.

Outcome measures

The primary outcome measure was the absolute surface area reduction (SAR) observed when the baseline surface area was compared with the surface area after treatment ($SAR = \text{baseline surface area} - \text{actual surface area}$). Surface area measurements were performed as follows; a ruler was placed

vertically on the wound and photographed using a digital camera. Using these images and Leaf Area Counter Plus software, the same investigator who was unaware of treatment allocation measured the surface area at baseline and every week. The difference in the SAR values of both groups during the study period was evaluated using a repeated measures analysis of variance to investigate the effect of treatment and time course. Additionally, SAR values at 4, 8, and 12 weeks resulting from both treatments were compared.

The secondary outcomes included PSST score reductions at 4, 8, and 12 weeks (PSST score reduction = baseline PSST score – actual PSST score). A physician and nurse who were aware of treatment allocation examined the wound together and recorded PSST scores for all wounds at baseline and every week. Additionally, the incidence of adverse events, material cost, and frequency of dressing changes were compared.

Responsible for research: Jun Takahashi