

## 臨床試験に関する決定通知書

別府病院  
免疫・血液・代謝内科  
山崎 聡 殿

九州大学病院  
病院長 中村 雅史 公印省略

貴殿から申請のあった臨床試験について、下記のとおり決定したので通知します。申請者には以下の事項を確認のうえ、適正に当該研究課題を実施いただくようお願いいたします。

### 記

|        |  |
|--------|--|
| 許可番号   | 202302   |
| 課題名    | 夜間の温泉利用と睡眠の質に関する検討   |
| 審査事項   | <input checked="" type="checkbox"/> 臨床試験の実施の適否<br><input type="checkbox"/> 臨床試験の継続の適否<br><input type="checkbox"/> 実施計画書の変更<br><input type="checkbox"/> 重篤な有害事象<br><input type="checkbox"/> 逸脱に関する事項<br><input type="checkbox"/> 継続審査<br><input type="checkbox"/> その他 ( ) |
| 決定事項   | <input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 不承認  |
| 研究責任者  | 九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科 山崎 聡   |
| 研究予定期間 | 承認日～2024年 12月 31日まで  |
| 予定症例数  | 45名  |

試験計画書  
夜間の温泉利用と睡眠の質に関する検討  
－臨床第II相試験－

試験責任者名 山崎 聡  
所属機関名 九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科

版番号：第1.2版  
作成年月日：2023年5月9日

## 目次

### 0. 概要

0.1 試験題目

0.2 目的 高血圧発症の抑制に有効な夜間の温泉利用により有効な睡眠の質向上を促進する診療プログラムを検証することである。

0.3 対象(適格基準・除外基準)

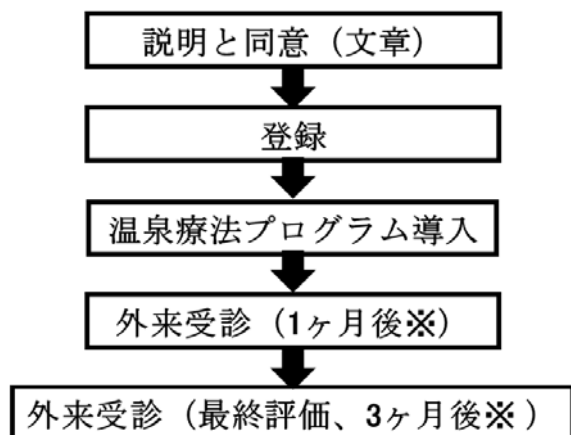
0.4 試験のデザイン

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

「夜間の温泉利用と睡眠の質に関する検討—臨床第II相試験—」

## 2. 目的

高血圧発症の抑制に有効な夜間の温泉利用により有効な睡眠の質向上を促進する診療プログラムを検証する。

## 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。先のアンケート調査では既往歴の不整脈、脳卒中、痛風、糖尿病、脂質異常症及び腎機能障害が高血圧発症のリスク因子だった。慢性肝炎の既往が高血圧の少なさに関与していることが分かった。高血圧及びアンケート調査で高血圧との関与が検出された疾患について3群での違いは脳卒中と慢性肝炎に罹患された患者が午前群のみだった。ロジスティック回帰分析で女性と不整脈に罹患している患者が夜間の温泉利用が高く、高血圧に罹患している患者の夜間の温泉利用が低いことが確認できた。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。

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。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期待されているが前向きな検討は皆無である。

以上の背景をもとに、今回我々は、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相試験を計画した。

## 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) 高血圧症を指摘された方の内、本態性高血圧症(二次性を除外)と診断された方

- (2) 本研究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) 用紙またはアプリケーションでの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。

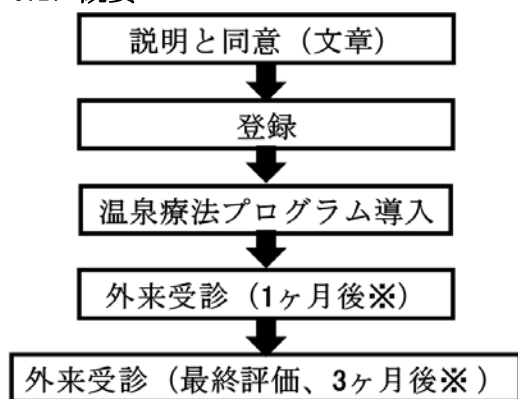
- (1) コントロール不良の高血圧(収縮期血圧>160mmHg)
- (2) 6 か月以内の急性心筋梗塞あるいは深部静脈血栓症や肺塞栓症の既往がある。
- (3) 活動性で進行期の重複癌 (同時性重複癌及び無病期間が 5 年以内の異時性重複癌。ただし、局所治療により治癒と判断された子宮頸部、胃、大腸における Carcinoma in situ 相当の病変は活動性の重複癌に含めない) を有する。
- (4) 認知症など、同意能力が欠如している。
- (5) その他、試験責任医師または分担医師が本試験に参加することが不相当と判断する。

#### 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

介入研究 (単施設オープンラベルシングルアーム第 II 相試験)

被験者登録期間: 研究許可日～2024年3月31日まで

総研究期間: 研究許可日～2024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、患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。患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患者名、同意を得た日付を記載し、医師患者各々が署名する。同意文書は二部コピーし、一部は患者本人に手渡し、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。

#### 5.3. 割付の方法

本試験は単施設オープンラベルシングルアーム第 II 相試験であり、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

高血圧の温泉療法プログラム (入院 1 泊 2 日～3 泊 4 日まで)

6:30 起床

7:00 血圧測定

8:00 朝食  
9:00 運動療法（歩行 2～4Km/30～60分、またはリハビリ指導）  
10:00 栄養指導  
12:00 昼食  
13:00 運動療法（歩行 2～4Km/30～60分、またはリハビリ指導）  
15:00 薬物指導  
18:00 夕食  
19:00 温泉療法（10～15分の入浴、前後で血圧測定）  
21:00 就寝

→1ヶ月後の中間効果判定、3か月後の最終効果判定

※歩行は、理学療法士の指導の下「九州大学病院別府病院ウォーキングコース」を使用する。

## 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目的の入院当日までに実施
  - 2) 中間効果判定時 温泉療法目的の入院日より1ヶ月後、前後7日は許容する
  - 3) 最終効果判定時 温泉療法目的の入院日より3か月後、前後7日は許容する
- それ以外は、随時来院時（1～3か月隔）に検査を行い、経過観察を行う。  
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、既往疾患（含降圧薬服用の有無、最終の降圧薬服用）、温泉利用前後の血圧・時間、SF-36+睡眠評価（ピッツバーグ睡眠質問票, PSQI）：同意取得後、入院、1・3か月後（最終効果判定）

〔試験のデザイン〕介入研究（単施設オープンラベルシングルアーム第II相試験）

被験者登録期間：研究許可日～2024年3月31日まで

総研究期間：研究許可日～2024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、入院後の睡眠評価（ピッツバーグ睡眠質問票, PSQI）改善を検証する。

副次評価項目として、SF-36・PSQIの変化を確認する。

加えて、「高血圧の温泉療法プログラム」の問題点を検討する。

## 9. 試験対象者にとっての経済的負担あるいは謝礼等

本研究は保険診療の範囲内で行われる。なお、保険診療について医療費の自己負担分が発生する場合には被験者が負担をする。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

本研究に参加することにより直接受ける利益はない。入院による生活の見直しすることで睡眠（夜間の

温泉利用)、食事(管理栄養士による指導)、運動(理学療法士による指導)、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。医師、看護師、薬剤師による現行内服薬の見直しを行う。この研究により温泉利用の意義が明らかになる可能性がある。すべて厚生労働省が定めた保険適応内で行う。

## 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

本研究に参加することにより時間的負担(血圧測定や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

プログラム導入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。プログラム導入は入院加療による。当院で温泉入浴する場合は、入院病棟のナースステーションに常備している温泉入浴許可に記載が必要である。患者用温泉には血圧計と電話が完備されており、常時血圧の測定と病棟への連絡が可能である。入院患者が入浴している際は病棟看護師が確認しており、帰棟が遅い場合は入浴施設へ確認するようにしている。

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/kyokuchou.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)

本研究は保険診療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。本研究の実施により被験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実施医療機関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

有害事象を認めるときは、試験担当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、試験薬の投与又は試験機器の使用を中止した場合や、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

有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するもの重篤な有害事象とする。

- 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。

なお、報告の手順は下記のとおりである。

- ①試験者等は、重篤な有害事象の発生を知った場合、別途定める「人を対象とする生命科学・医学系研究における安全性情報の取扱いに関する手順書」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医療保険で本態性高血圧症の患者さんに対して適応が認められており、試験にかかる一切の費用は医療保険制度に添って請求と支払がなされる。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。

- ・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

臨床試験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 45 名

目標症例数の設定根拠は 14. 2. に記載している。

### 14.2. 統計解析方法

予定症例数の設定根拠: 本試験の主要評価項目は入院後の睡眠評価 (ピッツバーグ睡眠質問票, PSQI) 改善である。閾値奏効割合を 15%、期待奏効割合を 25% に設定し二項分布を仮定した正確法により片側  $\alpha$  エラー 0.05 で検定する事を想定すると、統計学的検出力 80% で検出するには 40 例が必要となる。10% 程度の除外・脱落例を考慮し、目標症例数を 45 例とした。

## 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、対象となる患者に対し、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

PC と記憶媒体 (ハードディスク、USB メモリーなど) 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 3 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。症例の識別は番号や記号によって行い、それらと個人を第 3 者が容易に特定できる情報 (氏名、住所など) との対応表は施錠可能なロッカーなどに保管する。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倫理審査委員会において承認を受けた上で利用する。

## 19. 試験機関の長への報告

- 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、臨床試験倫理審査委員会事務局に報告するとともに、遅滞なく試験機関の長に報告し、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、臨床試験倫理審査委員会事務局に報告するとともに、速やかに試験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、臨床試験倫理審査委員会事務局に報告するとともに、試験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、当該状況について臨床試験倫理審査委

員会事務局に報告するとともに、試験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

本研究は単一施設研究であり、モニタリングは施行しない。

### 20.3. 監査

本研究は単一施設研究であり、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：九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科 講師  
山崎 聡

連絡先：〔TEL〕 0977-27-1640（内線 4001）

〔FAX〕 0977-27-1641

E-mail: [yamasaki.satoshi.668@m.kyushu-u.ac.jp](mailto:yamasaki.satoshi.668@m.kyushu-u.ac.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。利益相反マネジメント委員会と臨床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九州大学に帰属する。

## 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

九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科 講師  
山崎 聡

### 26.2. 試験責任者及び試験分担者等

試験責任者・事務局：九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科 講師 山崎 聡

試験実施担当者：九州大学病院別府病院 循環器・老年病内科 助教 秋山雄介

九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科 医員 柏戸佑介

電話:0977-27-1640 (内線 4001)

E-mail:[yamasaki.satoshi.668@m.kyushu-u.ac.jp](mailto:yamasaki.satoshi.668@m.kyushu-u.ac.jp)

データマネジメント実施機関: 九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科

統計解析責任者: 九州大学病院別府病院 免疫・血液・代謝内科 講師 山崎 聡

## 27. その他:試験に関する情報公開(ホームページ)

九州大学病院別府病院 URL: <https://www.beppu.kyushu-u.ac.jp/>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.