

研究に関するお知らせ

1. 研究課題名

レミエール症候群における抗菌薬と抗凝固薬の併用療法の効果：個別患者データを用いた系統的レビューとメタアナリシス

2. はじめに

私達の研究グループでは、京都民医連あすかい病院倫理委員会の倫理委員会の審査を受け、研究機関の長の許可を受けて以下にご説明する研究を共同研究施設とともに行います。この研究への参加を希望されない場合には、下記のお問い合わせ先にお申し出ください。お申し出になられても、いかなる不利益も受けることはございませんので、ご安心ください。未成年者の方や現在ご自身で研究参加の判断が難しいと考えられる方においては、家族や親族等からの研究不参加のお申し出やお問い合わせに対してもご対応いたします。

3. 研究目的・方法

レミエール症候群は、内頸静脈の敗血症性血栓性静脈炎と *Fusobacterium necrophorum* による菌血症によって特徴付けられる致命的な感染症です。健康な小児及び若年成人において、扁桃腺炎や扁桃周囲膿瘍から稀にレミエール症候群を生じることが知られています。レミエール症候群の主な合併症は、内頸静脈の敗血症性血栓の血行性播種による敗血症性肺塞栓症です。さらに、敗血症性血栓は頭蓋内静脈（海綿静脈洞など）に拡大することがあり、長期的な後遺症として脳神経麻痺等を引き起こす可能性があります。

レミエール症候群に対し早期かつ適切な抗菌薬投与は最も確立した治療法ですが、抗凝固薬を抗菌薬と併用するべきかどうかについては専門家でも意見が分かれています。最近報告されたレミエール症候群のメタアナリシス及びコホート研究でも抗凝固薬の有効性については一貫した結論は出ていません。その理由のひとつにレミエール症候群の診断時期と抗菌薬、抗凝固薬開始のタイミングのばらつきがあります。これらを考慮すると、レミエール症候群における抗凝固療法の敗血症性血栓の範囲、敗血症性肺塞栓症の予防、および生存率の向上に対する効果を更に評価する必要があると考えられます。

したがって、本研究ではレミエール症候群の患者の個別データを用いたメタアナリシスを行い、抗菌薬と抗凝固薬の併用が頸静脈敗血症性血栓と敗血症性肺塞栓の新出及び拡散の予防、さらに死亡率に与える影響を評価したいと考えています。

4. 研究期間

施設長許可日～西暦 2025 年 3 月 31 日

5. 研究の対象となる方・対象となる方の予測されるリスクおよび経済的負担

2000 年 1 月 1 日から 2023 年 8 月 31 日の間にレミエール症候群と診断され、症例報告またはコホート研究として論文報告がなされている方。すでにある情報を用いさせていた

だくために、この期間に該当する方を対象としております。すでに診療に用いられた情報を用いて、新たに情報を得ることはありませんので、対象となられる方に健康被害のリスクや利益はありません。対象となる方の経済的な負担は一切ありません。また、この研究に参加されることによる謝礼もありません。

6. ご協力頂く内容

上記の対象期間中に報告された症例報告またはコホート研究、と著者への問い合わせから、

1. 人口統計学的特徴：年齢、性別、国籍、人種
2. 基準となる臨床的特徴：ICD-10 を用いて分類された凝固障害を含む合併症、レミエール症候群の既往歴、原発感染部位、抗菌薬使用歴、治療開始時の重症度（敗血性ショックやICU入院の記述）、播種性血管内凝固症候群（DIC）の診断、治療開始前の重大な出血（例：内頸動脈血栓からの敗血性塞栓症による出血性梗塞等）
3. 基準となる検査および画像データ：細菌培養の結果、初期の頭頸部血栓（内頸静脈、頭蓋内静脈、鎖骨下静脈、腕頭静脈、頸部/頭部動脈）、敗血症性塞栓症および播種（多発性肺炎、敗血性肺塞栓症、膿胸、肺膿瘍、敗血性脳塞栓症、脳膿瘍、硬膜外膿瘍、敗血性関節炎、敗血性脊椎椎体炎、腸腰筋膿瘍、および筋肉内膿瘍[例：腸腰筋膿瘍]）
4. 介入：抗菌薬と抗凝固薬の開始と期間、抗凝固薬の使用、および手術処置
5. アウトカム：レミエール症候群の診断後30日以内の頸静脈血栓の拡大または新出、敗血性肺塞栓症の新出、退院までの重大な出血イベント、レミエール症候群の診断後30日以内の生存率と死因、敗血症性肺塞栓症以外の新たな播種性敗血症合併、および退院時の神経学的、整形外科的、および機能的合併症の情報を完全に名前、診療施設が分かる情報を除去して研究に使用させていただきます。使用に際しては、文部科学省・厚生労働省が定めた倫理指針に則って個人情報と厳重に保護し、研究結果の発表に際しても、個人が特定されない形で行います。

7. 研究参加について

研究への参加を希望されない場合、その方の情報を研究における解析に利用することはありません。研究に参加される場合でもされない場合でも、患者さん個人を特定できるような情報が外部に漏れることはありません。

8. 試料・情報の二次利用、外部への試料・情報の提供

本研究で収集した試料・情報は、同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いる可能性があります。他の研究への二次利用する際は、新たな研究計画について倫理審査委員会で承認された後に行います。また、ホームページ上で、研究の目的を含む研究実施の情報を公開し、研究対象者が拒否できる機会を保障します。研究データの提供は、特定の関係者以外がアクセスできない状態で行います。匿名化対応表は、該当する患者さんが診療を受けた研究責任者が保管・管理します。研究のデータは、厚生労働省、独立行

政法人医薬品医療機器総合機構 などの国の評価機関と共有する場合があります。その場合も個人の特定ができない状態で共有します。なお、資料は研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は研究結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間とし、保管期間を過ぎると、破棄されます。

9. 試料・情報の管理について責任者

京都民医連あすかい病院内科 片岡裕貴

10. 研究組織

研究代表機関：

京都民医連あすかい病院内科 片岡裕貴

共同研究機関： 京都大学大学院医学系研究科社会健康医学系専攻医療疫学分野

島根大学医学部附属病院 リハビリテーション部

倉敷成人病センター リハビリテーション部

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科疫学講座

藤田保健衛生大学医学部リハビリテーション医学

臨床研究・ピアサポートグループ (SRWS-PSG)

11. 利益相反について

本研究は自己資金にて行われます。本研究に関する研究全体及び研究者個人として申告すべき利益相反の状態はありません。

12. 研究計画書等の入手・閲覧方法・手続き等

あなたのご希望により、この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性確保に支障がない範囲で、この研究の計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。閲覧を希望される方は、追って公開するホームページなどの情報をご確認ください。

13. 個人情報の開示に係る手続きについて

本研究で収集させて頂いたご自身の情報を各医療機関の規定に則った形でご覧頂くことも出来ます。ご希望される方は、レミエール症候群 のために受診した医療機関にお申し出ください。

14. 当院の研究責任者・本研究全体の研究代表者

京都民医連あすかい病院内科 片岡裕貴

15. お問い合わせ先

京都民医連あすかい病院内科 片岡裕貴

(Tel) 075-701-6111

(E-mail) youkiti@gmail.com

Notice Regarding Research

1. Research Topic

The Effect of Combined Antibiotic and Anticoagulant Therapy in Lemierre's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis Using Individual Patient Data

2. Introduction

Our research group, after undergoing ethical review by the Ethics Committee of Kyoto Min-Iren Asukai Hospital and receiving permission from the head of the research institution, will conduct the research described below in collaboration with other research facilities. If you do not wish to participate in this research, please contact the inquiry point below. Even if you opt out, rest assured that you will not suffer any disadvantages. For minors or those who find it difficult to decide on their own whether to participate in the research, we will also respond to requests for non-participation in the research or inquiries from family members or relatives.

3. Research Purpose & Method

Lemierre's syndrome is a lethal infection characterized by septic thrombophlebitis of the internal jugular vein and bacteremia caused by *Fusobacterium necrophorum*. It is known to occasionally occur in healthy children and young adults from tonsillitis or peritonsillar abscess. The main complication of Lemierre's syndrome is septic pulmonary embolism due to hematogenous spread of septic thrombus in the internal jugular vein. Furthermore, septic thrombus can extend to intracranial veins (such as the cavernous sinus), potentially causing long-term sequelae such as cranial nerve paralysis.

Early and appropriate antibiotic administration is the most established treatment for Lemierre's syndrome, but experts are divided on whether to combine anticoagulants with antibiotics. Recent meta-analyses and cohort studies of Lemierre's syndrome have not reached a consistent conclusion on the effectiveness of anticoagulants. One reason for this is the variability in the timing of diagnosis of Lemierre's syndrome and the initiation of antibiotics and anticoagulants. Considering these factors, it is thought necessary to further evaluate the effect of anticoagulant therapy in Lemierre's syndrome on the range of septic thrombus, prevention of septic pulmonary embolism, and improvement in survival rate.

Therefore, in this study, we plan to conduct a meta-analysis using individual patient data from patients with Lemierre's syndrome to evaluate the impact of combined antibiotic and anticoagulant therapy on the prevention of new and spreading jugular venous septic thrombosis and septic pulmonary embolism, as well as on mortality.

4. Research Period

From the date of approval by the institution of review board to March 31, 2025.

5. Subjects of the Research & Anticipated Risks and Economic Burden for the Subjects

Individuals diagnosed with Lemierre's syndrome between January 1, 2000, and August 31, 2023, and reported in case reports or cohort studies. We will use the information from these individuals, as we will be using existing information. Since we will be using information already used in medical treatment, there is no risk or benefit to the subjects. There is no economic burden on the subjects. There is also no compensation for participating in this research.

6. Content of Your Cooperation

From case reports or cohort studies reported during the above-mentioned period, and inquiries to authors, we will use the following information, completely removing identifiable information such as names and medical institutions for research. When using it, we will strictly protect personal information in accordance with the ethical guidelines set by the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology and the Ministry of Health, Labour and Welfare, and when announcing research results, we will do so in a form that does not identify individuals.

1. Demographic characteristics: Age, gender, nationality, race
2. Baseline clinical characteristics: Complications including coagulation disorders classified using ICD-10, history of Lemierre's syndrome, primary infection site, history of antibiotic use, severity at the start of treatment (description of septic shock or ICU admission), diagnosis of disseminated intravascular coagulation (DIC), significant bleeding before the start of treatment (e.g., hemorrhagic infarction due to septic embolism from internal carotid artery thrombus)
3. Baseline laboratory and imaging data: Results of bacterial culture, initial head and neck thrombosis (internal jugular vein, intracranial vein, subclavian vein, brachiocephalic vein, neck/head artery), septic embolism and dissemination (multiple pneumonia, septic pulmonary embolism, empyema, lung abscess, septic cerebral embolism, brain abscess, epidural abscess, septic arthritis, septic vertebral osteomyelitis, psoas abscess, and intramuscular abscess [e.g., psoas abscess])
4. Interventions: Start and duration of antibiotics and anticoagulants, use of anticoagulants, and surgical procedures
5. Outcomes: Expansion or new appearance of jugular vein thrombosis within 30 days after diagnosis of Lemierre's syndrome, new appearance of septic pulmonary embolism, major bleeding events until discharge, survival rate and cause of death within 30 days after diagnosis

of Lemierre's syndrome, new disseminated septicemia complications other than septic pulmonary embolism, and neurological, orthopedic, and functional complications at discharge.

7. About Participation in the Research

If you do not wish to participate in the research, your information will not be used for analysis in the research. Whether you participate in the research or not, information that can identify you as an individual will not be leaked externally.

8. Secondary Use of Samples/Information, Provision of Samples/Information to External Parties

The samples and information collected in this research may be used for unspecified future research at the time of obtaining consent. When used for secondary purposes in other research, it will be done after approval by the Ethics Review Committee for the new research plan. We will also disclose information about the implementation of the research, including the purpose of the research, on our website, and ensure that research subjects have the opportunity to refuse. The provision of research data will be done in a state where people other than specific stakeholders cannot access it. The anonymization correspondence table will be stored and managed by the research leader who treated the relevant patient. The research data may be shared with national evaluation agencies such as the Ministry of Health, Labour and Welfare and the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. In that case, it will be shared in a state where individuals cannot be identified. The materials will be stored for a period until the later of the date 5 years after the date of reporting the end of the research or the date 3 years after the date of reporting the final publication of the research results, and will be discarded after the storage period has passed.

9. Person in Charge of Managing Samples/Information

Yuki Kataoka, Department of Internal Medicine, Kyoto Min-iren Asukai Hospital

10. Research Organization

Lead Research Institution:

Yuki Kataoka, Department of Internal Medicine, Kyoto Min-iren Asukai Hospital

Collaborating Research Institutions: Department of Clinical, Graduate School of Medicine,
Kyoto University

Department of Rehabilitation, Shimane University Hospital

Department of Rehabilitation, Department, Kurashiki Adult Disease Center

Department of Epidemiology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical
Sciences, Okayama University

Department of Rehabilitation Medicine, Fujita Health University School of Medicine

Scientific Research Works Peer Support Group (SRWS-PSG)

11. Conflict of Interest

This research is self-funded.

12. How to Obtain/View Research Plan Documents, Procedures, etc.

Upon your request, within the range that does not hinder the protection of personal information of those who have participated in this research and the originality of this research, you can view the research plan and materials related to the research method. If you wish to view them, please check the information on the website to be announced later.

13. Procedure for Disclosure of Personal Information

You can also view the information about yourself that we have collected in this research in accordance with the regulations of each medical institution. If you wish, please contact the medical institution where you received treatment for Lemierre's syndrome.

14. Research Leader of Our Hospital & Overall Research Representative for This Research

Yuki Kataoka, Department of Internal Medicine, Kyoto Min-iren Asukai Hospital

15. Contact Information

Yuki Kataoka, Department of Internal Medicine, Kyoto Min-iren Asukai Hospital

(Tel) 075-701-6111

(E-mail) youkiti@gmail.com