

研究計画書

1. 研究内容

平成26年2月18日

(1) 意義・目的

酸素は生体の恒常性維持に不可欠であるため、低酸素血症は臓器障害を惹起し、重篤であれば死に至る。人工呼吸の大きな役割は、酸素を生体に供給することであり、人工呼吸により重症患者の救命率は大幅に改善した。しかし、高濃度酸素投与は、肺障害、間質性肺線維症、無気肺、急性気管支炎、好中球の活性化などを惹起する可能性があり予後悪化に関連する可能性が示唆されている。また、酸素投与は心拍出量を低下させ、フリーラジカルを産生させることが知られており、hyperoxia（高酸素血症）の有害作用がCOPD患者の急性増悪時、心停止後 およびICU患者で相次いで報告されている。上記の如く高濃度酸素投与や高酸素血症の有害性を示唆する研究が存在するものの、多くの集中治療医は酸素化が保たれているのであれば、FiO₂ 0.4あるいは0.6以下は有害でないと考えている。現在のところ、2つの目標PaO₂の有効性・有害性を検討したRCTは存在しないため目標PaO₂によって予後が変わるかどうか不明である。現在、本邦における人工呼吸患者に対する酸素投与方法に関する疫学情報はほとんど存在しないため、本邦における人工呼吸中における酸素投与に関する現状や予後との関係に関する検討は行われていない。

また、人工呼吸の重要な役割の一つとして、CO₂の調節により酸塩基平衡の維持を行うことが挙げられる。現在は、二酸化炭素濃度の上昇を許容した低用量換気が推奨されているが、集中治療患者は多臓器不全により代謝性アシドーシスを有することも多く、酸塩基平衡の管理が容易でないことも多い。酸塩基平衡に関する研究は多くは一施設の後ろ向き研究であり、人工呼吸方法に関する情報を伴ったものは存在しない。

上記の如く、人工呼吸患者における酸素療法および酸塩基平衡は、患者管理上重要であるが、本邦における人工呼吸患者に対する酸素投与方法あるいは酸素療法に関する多施設疫学情報は存在しない。

本研究は神戸大学医学部附属病院集中治療部を研究代表機関とする多施設共同研究である。本研究の目的は、人工呼吸器設定と血液ガス分析および酸塩基平衡に関する情報を集積し、人工呼吸を要する集中治療患者における現在の人工呼吸法、酸素療法および酸塩基平衡に関する現状を明らかにし、患者予後との関係を検討することにある。

本研究の遂行により、本邦の人工呼吸患者における酸素療法および酸塩基平衡に関する実態を明らかにし、酸素療法および酸塩基平衡が患者予後に与える影響を明らかにできる。

(2) 方法

研究のデザイン：前向き観察研究

試料等について

種類（および量）：カルテから得られる患者情報、人工呼吸器設定、通常に測定される血液ガス分析器の結果、日常的に測定される生化学情報

尚、人工呼吸器設定は、医療者によって適宜設定する。本研究は純粋な観察研究であり、人工呼吸器設定に介入は行わない。

1) 患者基礎情報；

年齢、性別、身長、ICU入室理由、人工呼吸を要する理由、慢性疾患合併の有無、ICU入室28日目の患者状態、ICU滞在中の人工呼吸期間、ICU滞在中の腎代替療法の施行期間、患者重症度スコア（APACHE II）

2) 人工呼吸設定に関する情報と血液ガスデータ

PEEP, PIP(ピーク圧), 分時換気量, 呼吸回数, FIO₂, PH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃, B.E., Hb, SaO₂, Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺, Lactate（人工呼吸開始後8日間・一日3回分（6-10・14-18・22-2時）

3) アルブミン値（人工呼吸開始後8日間・一日1回分）

血液ガス分析は一般的に少なくとも4-8時間毎に測定されており、その日常診療における情報を使用する。アルブミン値も日常的に測定される数値を利用する。本研究のために特別な採血および検査は必要としない。

採取（収集）方法：日常診療から得られる情報をカルテから収集。

方法：日常診療から得られる情報をカルテから収集。

神戸大学医学部附属病院集中治療室および本研究参加医療機関にて集積した情報により、以下の解析を行う予定である。

- 1) 現在の人工呼吸器設定の疫学的探索。モード・PEEP・一回換気量・FIO₂・最大吸気圧などの人工呼吸器設定がどのように設定されているかを記述統計する。
- 2) 酸素療法に関する疫学的探索；患者PaO₂がどのレベルで管理されているかを記述統計する。また、PEEPあるいはFIO₂がどのPaO₂で変更されているかを検討することで、参加患者におけるPaO₂の管理範囲を推測する。
- 3) PaO₂ および FIO₂ の設定変更閾値によって患者群を層別化し、各患者層で予後に有意差があるか検討する。
- 4) 血液ガス分析およびアルブミンの値を用いて酸塩基平衡の変化を記述統計する。
- 5) 酸塩基異常の存在する患者群と存在しない患者群に分けて、予後に有意差があるかどうか検討する。
- 6) 酸塩基平衡異常をきたす各因子（乳酸値・Na・Clなど）に着目し、これらの変化と患者予後との関係を検討する。

(3) 評価項目

主要評価項目

- ・ 患者PaO₂に対するFIO₂の設定方法およびその予後との関係
- ・ 酸塩基平衡異常における成因の検討およびその予後との関係

副評価項目

- ・ 人工呼吸モード・設定の疫学情報（平均一回換気量）
- ・ 酸塩基平衡に影響を与える乳酸値クリアランスおよび主たる強イオンであるNa⁺、Cl⁻の疫学情報と予後との関係

患者予後として、ICU入室後28日死亡・ICU入室後28日間のICU free daysおよびICU入室後28日間の人工呼吸free daysを使用する。

また、ICU入室理由・人工呼吸を要した理由・ARDSの有無などでサブ解析を行う。

★本研究におけるICU入室後28日間のICU free survival daysは、ICU入室後28日間のうち、ICU外で生存した期間をいう。ICU滞在期間では短期に死亡した患者では短めになる可能性もあり、患者予後の指標になりにくいいため、現在ICU患者を対象とした研究では推奨されているOutcomeである。（例；ICU入室5日目に退室し、その後生存退院した患者；ICU入室期間5日間・ICU free survival days 23日間；ICU入室5日目に死亡した患者；ICU入室期間5日間・ICU free survival days 0日間）

(4) 予想される医学上の貢献

本邦の人工呼吸患者における酸素療法および酸塩基平衡に関する実態を明らかにし、酸素療法および酸塩基平衡が患者予後に与える影響を明らかにできる。本研究結果により、今後の介入試験によって検証が妥当な仮説が提示できるか否かの検証を行うことが可能となり、必要であればPower解析を行うことができる。本研究は、人工呼吸患者を対象とした適切な患者管理を検証する研究を構築するうえで必須の情報源になるとと思われる。

(5) 期間

総研究期間：神戸大学大学院医学研究科長承認年月日から平成26年12月27日まで。

登録期間：神戸大学大学院医学研究科長承認年月日から平成26年11月30日まで。

観察期間：登録完了時から1ヶ月間（最終症例：平成26年12月27日まで。）

※神戸大学大学院医学研究科長承認後に日本集中治療学会CTG委員会に申請し、全国の集中治療認定施設に参加公募を行い、各参加施設の倫理委員会承認後より開始する。

予定では、平成26年4月にCTG委員会で承認後に公募を開始し、平成26年9月に研究を開始する。

公募およびCTG委員会開催時期によって、研究期間が変更される可能性があるが、その際には改めて連絡し修正する。

(6) 公開予定データベース

(7) 公開できない場合、その理由

本研究は侵襲性を伴う介入研究に該当しないため、データベース公開は行わない。

2. 研究対象

(1) 対象者

平成26年9月1日から平成26年11月30日の期間中に神戸大学医学部附属病院集中治療室および本研究参加医療機関にて、48時間以上人工呼吸を要する20歳以上の集中治療患者

(2) 選定（適格）基準

以下の基準を全てみたす者とする。

- ・ 集中治療室で気管切開を要する集中治療患者
- ・ 20歳以上（年齢の上限は設けない）

(3) 除外基準

- ・ ECMOを要する患者
- ・ 短時間で死亡する可能性が極めて高い患者
- ・ 本研究に臨床データを用いることについて対象者（および代諾者）から取り止めの申し出があった者

(4) 症例数及びその根拠

（症例数）全体で600名の症例集積を目標とし、当院ではその内30名の集積を目標とする。当院集中治療室で48時間以上人工呼吸を要する患者は月あたり約15名存在するため、目標症例数の達成は可能と考える。

（根拠）過去の研究よりICUで48時間以上人工呼吸を要した患者の死亡率は、約22%である。PaO₂が100以上の場合、約半数の患者でPaO₂を60–80 mmHgで許容していると仮定する。600名の患者情報集積により、PaO₂を60–80 mmHgで許容することが7%の絶対死亡率上昇に關与するか否かを、80%のPowerで検討することができる。

(5) データ提供機関

神戸大学医学部附属病院および本研究参加医療機関

※他の参加医療機関について：集中治療学会CTG委員会にて公募後に最終決定する。CTG委員会に申請するためには、自施設での倫理委員会での承認が必須であるため、本医学倫理委員会での承認を先行する。参加研究機関が決定した際には、日本集中治療学会CTG委員会承認書と共に研究機関リストを提出する。

(6) データの収集方法

臨床データ：患者のカルテより収集する。（収集する具体的なデータについては上述の「1. (2) 方法」参照）

3. 研究機関の名称（共同研究機関含む）

神戸大学医学部附属病院集中治療部

4. 研究参加による利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態

（利益）本研究への参加に伴って、直接対象者に利益が生じることはないが、この研究の成果によっては、今後の医療および患者にとって適切な人工呼吸療法や酸塩基平衡管理の開発が期待できる。

（不利益）本研究では、対象者のカルテから臨床データを収集するのみであるため、対象者に不利益や危険性が生じることはない。

5. 研究終了後の対応

なし

6. 個人情報保護の方法（研究対象者を特定できる場合の取扱いを含む。）

提供を受けた個人識別情報を含む研究情報は、各機関の実施責任者（当院では江木盛時）が責任をもって連結可能匿名化する。

匿名化などの個人識別情報の管理は、他のコンピューターと切り離され、インターネットへの接続が不可能な専用のコンピューターを用いて行い、当該情報をコンピューターの外部記憶装置に保管して神戸大学大学院医学研究科外科系講座麻酔科学研究室において鍵のかかる保存庫に保管する。

本学が他機関よりデータの提供を受ける際には、データと個々の患者を識別するための対応表については、提供は受けない。

7. 試（資）料等の廃棄

本院の患者およびデータ提供機関より集積したデータは、研究期間中は連結可能匿名化した状態で神戸大学大学院医学研究科外科系講座麻酔科学研究室において厳重に保存する。

研究期間中に、患者（および代諾者）およびデータ提供機関より、データ提供について、取り止めの希望を受けた場合は、当該患者個人を特定できない状態で、データを廃棄する。

研究終了後については、患者個人を特定できない状態、かつ復元不可能な状態で速やかにデータを廃棄する。

8. 研究成果の公表

本研究の成果は、研究対象者およびその家族の氏名等個人情報が明らかにならないようにして、学会発表や学術雑誌等で公に発表することがある。

9. 研究に係る資金源

本研究は、日常診療で得られる情報を集積する研究であるため、実施に資金は必要ない。

10. 研究から生じる知的財産権の帰属

本研究結果の結果として特許権等が生じる場合は、その権利は神戸大学および本研究参加医療機関に帰属し、データ提供者には属さない。

11. 研究に伴う補償の有無（補償がある場合はその内容を含む。）

本研究は、対象者に侵襲性を伴う研究ではないため補償は該当しない。

12. その他

特になし

13. 同意を得る方法

本研究は、臨床データのみを用いる研究であり、人体から採取した試料等を用いる研究ではないため、対象者への説明および同意取得は行わないが、神戸大学大学院医学研究科外科系講座麻酔科学教室のオリジナルHP及び院内掲示を通じて本研究実施について情報公開を行うとともに、これにより、対象者（および代諾者）に当該臨床データの利用の撤回が可能となる機会を提供する。

※【代諾者を必要とする方を本研究の対象に含めることについて】

(1) 研究の重要性

集中治療患者では、呼吸不全やその他の臓器障害から患者の命を守るために人工呼吸が必要となることがある。しかし、集中治療患者に対する人工呼吸において、どの程度の酸素濃度を提供すべきか、あるいは酸塩基平衡異常に対してどのように対処すべきかは、未だ結論がでていない。人工呼吸を要する集中治療患者における酸素療法や酸塩基平衡に関する研究を行うためには、多くの患者の情報を集めた観察研究が必要となる。日本の複数の施設において、集中治療患者の情報と酸素療法および酸塩基の情報を併せて集積し、これらが予後に与える影響を検討する研究を実施する際には、代諾を必要とする重篤な患者を対象とすることが必要である。

(2) 研究対象者の参加が本研究の実施に必要な不可欠な理由及び代諾者等の選定方針

代諾者を必要とする患者を本研究の対象に含める理由： 患者が人工呼吸を48時間以上要する重篤な状態であるため。

代諾者の選定基準： 患者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者とする

研究実施責任者 神戸大学医学部附属病院数中治療部
助教
江木盛時

共同研究者 神戸大学大学院医学研究科 外科系講座 麻酔科学分野
教授
溝淵 知司