

**集中治療患者の発熱に対する解熱療法の多国間多施設ランダム化比較試験(第Ⅱb相)
(Fever and Antipyretic in Critically ill Evaluation
: phase II Randomized controlled trial)**

Protocol name: FACE II

Version: 004

Protocol date: 14/7/2011

簡易版

1. 研究の目的

本研究は、中枢神経障害を合併しない集中治療患者の発熱に対し、解熱療法を 39.6°Cで開始する方法と(発熱許容)と 38.0°Cで開始する方法(積極的解熱)が予後に与える影響を比較検討する多施設ランダム化比較試験である。

2. 研究の仮説

中枢神経障害を合併しない集中治療患者において、解熱療法を 39.6°Cで開始する方法(発熱許容)は、38.0°Cで開始する方法(積極的解熱)と比較してICU-free survival日数を増加させる。

3. 研究対象患者

3.1. 研究対象患者

本研究は、ICU治療を要し、深部体温38.0°C以上(表面温度37.5°C以上)の発熱を生じた成人患者を対象として行う。

補足(本研究における体温測定に関して)

過去の研究から、深部温度(膀胱温・血液温度・直腸温・食道温)の信頼性は高いため、上記4つの体温の値を可能な限り利用する。表面温度(鼓膜温・腋窩温)は、血液温度と比較して、低めの値となる事が報告されているため、プロトコール上の体温の閾値(研究対象・解熱療法開始時期)を0.5°C下げる)。データシートには、実測値を記入し、測定方法を記入する。

以下の条件を満たす患者を研究対象とする

- 1)20歳以上
- 2)ICU滞在日数が3日を超える事が予想される患者。(入室の翌々日まで滞在する事が予想される患者)
- 3)入室後3日間以内に、鎮痛目的にアセトアミノフェンあるいはNSAIDsを使用する可能性のない患者
- 4)ICU滞在中に継続あるいは4時間毎に、体温測定が可能な患者
- 5)ICUで深部体温(膀胱温・血液温度・直腸温・食道温)38.0°C以上、あるいは表面温度(鼓膜温・腋窩温度)37.5°C以上の発熱を生じた患者。

3.2. 除外患者

以下の患者は除外する

- 1)脳損傷(脳出血・脳梗塞・脳挫傷・中枢神経系感染症・心停止など)が存在する、あるいは疑いのある患者。
- 2)3日以内に鎮痛目的にアセトアミノフェンあるいはNSAIDsを使用する可能性のある患者
- 3)熱中症患者・悪性高熱・横紋筋融解症・甲状腺亢進症、あるいはその疾患群に準ずる患者
- 4)妊娠中の患者
- 5)24時間以内に死亡する確率が高いと考える患者

3.3. 必要患者数

FACE studyにより、集中治療患者の28日間中のICU-free survival日数は15.4 ± 9.6である。発熱許容により28日間中のICU-free survival日数が相対的に20%延長することをPower 0.08 αレベル0.05で検出するためには、310名のランダム化が必要となる。

4. 研究方法

4.1. インフォームドコンセントの必要性

FACE II trialは、介入試験であり、家族あるいは本人に文章で説明し、同意を取得する必要がある。参加ICUは各施設の倫理委員会に申請し承認を受ける必要がある。FACE II trialの実施は、日本集中治療医学会のホームページで公開する。

4.2. インフォームドコンセントのタイミング

発熱後24時間以内；38.0℃以上の発熱（鼓膜温・腋窩温であれば37.5℃以上）が生じて24時間以内に、本人あるいは家族に同意を得る。（同意取得までの解熱療法は、担当医師の判断に任せる）

4.3. インフォームドコンセントの書類

インフォームドコンセントに使用した書類は、各施設の研究責任者が保管し、コピーを同意した本人あるいは家族に手渡す。研究同意を得た事をカルテ内に記載する。

4.4. 研究参加後の研究から離脱

研究の如何なる時期においても、本人あるいは家族は、研究からの離脱を希望できる。離脱希望があれば、解熱療法は治療を行う担当医師にゆだねられる。

離脱希望があった際、集積した情報の使用と28日間のFollow upを行って良いかについて同意取得かどうか確認する。同意が得られれば、患者情報はIntension to treatにのっとり解析に使用される。情報使用に同意が得られない場合、当該患者は研究より除外される。

5. ランダム化

無作為化は、各施設に割りつけられたIDとパスワードでインターネット上のサーバーにアクセスすることで行う。割り付けは、各参加施設に置いて、発熱許容群と積極解熱群が1:1の割合となるように行う。

5. 解熱療法の方法

5.1. 各群の解熱療法

発熱許容

1 発熱許容群では、深部体温が39.6℃以上で解熱療法（解熱薬投与・クーリング）を開始する。解熱療法開始後に、深部体温が39.0未満となれば解熱療法を中止する。（鼓膜温・腋下温度を使用する場合、39.1℃以上で解熱療法を開始し、38.5未満となれば、解熱療法を中止する。）

積極的解熱

積極的解熱群では、深部体温が38.0℃以上で解熱療法（解熱薬投与・クーリング）を開始し、深部体温が37.5℃未満となれば解熱療法を中止する。（鼓膜温・腋下温度を使用する場合、37.5以上で解熱療法を開始する。）

5.2. ランダム化された解熱療法の終了

ランダム化された解熱療法は、ランダム化後28日目まで、あるいはICUからの退室まで、いずれか早い方が訪れた際に終了する。

ICU退室後の解熱療法は担当医師の判断にゆだねる。もし、ランダム化28日以内に再入室した場合、ランダム化された方の解熱療法を行う。

患者本人あるいは家族から研究の中止を求められた場合、あるいは医療者が研究の継続を望ましくないと考えた場合、以降の解熱療法は、担当医の判断にゆだねる。この際、研究を終了しなければならない理由を記録する。この後の解熱療法は担当医の判断にゆだねる。患者に情報集積とFollow upの同意を得られれば、患者情報は集積され、Intension to treat analysisで解析する。

6. データ集積項目

6.1. 患者基礎情報;

年齢

性別

体重

ICU入室理由

APACHE IIスコア

入室前のCreおよびT.Bil値

6.2. 体温/脈拍データ(28日間)

体温・脈拍(4時間毎)

体温測定の方法(膀胱温・直腸温・鼓膜温など)

6.3. 解熱療法(28日間)

種類/量/投与時間(NSAIDs・アセトアミノフェン・冷却輸液・その他)

各日のクーリング時間

9.4. その他のデータ(28日間)

Cre, T.Bil, CK値

ステロイド使用の有無 (yes or No)

ECMOの有無 (yes or No)

昇圧薬の使用の有無 (yes or No)

腎代替療法の有無(慢性透析を要する患者に対する維持透析は除く) (yes or No)

陽圧換気による呼吸補助の有無 (yes or No)

抗生剤使用の有無 (yes or No)

9.5 敗血症の有無(28日間)

1; 感染の疑い (yes or No)

2; SIRS項目

・最大呼吸回数

・WBC

6.7. 患者予後

ICU滞在日数

病院滞在日数

28日死亡

7. データ解析方法

10.1. 一次評価項目

ランダム化後28日間のICU-free survive day.

7.2. 二次評価項目

Primary outcomeは、病棟のBed blockによる影響をうけるためSecondary outcomeとして、集中治療を要する日数at 28 day after randomizationを設定する。

集中治療を要する日数at 28 day after randomizationは、

ランダム化後28日間中で、

1) 昇圧薬あるいはIABP/ECMOの有無

2) 腎代替療法の有無（慢性透析を要する患者に対する維持透析は除く）

3) 陽圧換気による呼吸補助の有無

を要した日数を指す。

両群間の体温の指標

8. Data解析

全ての解析は、Intension to treatで行わう。両群間の比較は、Students t test, Chi square d と the Mann-Whitney U testを使用して行う。Odds比は、多変量解析を使用して行う。生存解析はKaplan MeierとCox's proportional hazards regression analysisを用いて行う。

＝計画的 Subgroup 解析＝

敗血症患者 vs. 非敗血症患者

術後患者 vs. 非術後患者