

人工呼吸療法に関する疫学研究

*Epidemiologic study of **M**echanical **V**entilation **P**ractices in Japan*
: MVP investigation



研究代表者： 齋藤伸行
日本医科大学千葉北総病院 救命救急センター
共同研究者： 讚井將満
自治医科大学さいたま医療センター 麻酔科・集中治療部
我妻ゆき子
筑波大学 医学医療系臨床試験・臨床疫学研究室

研究事務局：
〒270-1694 千葉県印西市鎌苅 1715
日本医科大学千葉北総病院 救命救急センター 医局
TEL:0476-99-1111 (内線 2253) FAX:0467-99-1904 nobu99@nms.ac.jp

データセンター：
同上

Ver.1.5 作成 12/17/2014

1. 本研究について

本研究の名称は「人工呼吸療法に関する疫学研究」であり、本邦における人工呼吸療法の現状を明らかにするための横断的研究である。また、本研究は日本集中治療学会臨床研究委委員会の承認を受けて実施される全国規模の多施設共同研究である。

2. 研究組織について

2.1 研究組織

研究代表者

齋藤 伸行 日本医科大学千葉北総病院 救命救急センター

共同研究者

讚井将満 自治医科大学さいたま医療センター 麻酔科・集中治療部

我妻ゆき子 筑波大学 医学医療系臨床試験・臨床疫学研究室

2.2 研究参加施設

本研究参加施設による臨床研究組織を **MVP investigators** と称する。

本研究に参加する施設においては施設研究責任者と個人情報管理者をデータセンターに登録する。必要があれば、研究分担者もデータセンターに登録する。

2.3 研究事務局

〒270-1694

千葉県印西市鎌苅 1715

日本医科大学千葉北総病院 救命救急センター 医局

TEL:0476-99-1111 (内線 2253)

FAX:0467-99-1904

2.4 データセンター：

同上

3. 研究の背景と意義

1990年代以降、欧米では人工呼吸とウィーニングに関する大規模な国際調査が実施されており(1-3)、その臨床的実践の変化も報告されている(4)。具体的な変化としては、1回換気量の減少と自発呼吸トライアル(SBT)の実施率増加が顕著であり、急性期人工呼吸における2大エビデンス(5-8)に関する項目であった。しかし、本邦においてこのような基礎的な調査は現在まで行われていないのが現状であり、どの人工呼吸モードが多く使用されているかすら不明である。

急性呼吸窮迫症候群(ARDS)に対する初期人工呼吸モードは、アシスト・コントロール(A/C)に代表される調節換気モードを用いるのが原則とされている。一般に急性呼吸不全では、過大な呼吸仕事量により呼吸筋の酸素消費量が著明に増加し、進行性の呼吸筋疲労に直面する。このような状況で調節換気を行うのは、十分に呼吸筋を休ませ、呼吸筋の酸素消費量を減らして他の重要臓器へ十分量の酸素を供給するためと説明されている(9)。実際に、米国のARDS networkによる2008年の報告では、2005年時点で、ARDSの初期モードとして80%以上の症例で従量式のA/Cが用いられ、同期式間欠的強制換気±圧支持(SIMV±PS)、従量式のA/C(PCV)を合わせると、90%程度に調節換気モードが用いられていることがわかった(10)(図1)。また、少し古い2000年の報告では、北米、南米、スペイン、ポルトガルの412のICUにおける術後患者を含む一日調査(66%の患者が急性呼吸不全)でも、A/Cが47%、SIMV±PSが31%、従量式の調節換気が7%、PSVが15%であった(11)。さらに、急性呼吸不全ばかりでなく、術後を含む55か所の内科系・外科系ICU患者を対象とした2009年の豪州・ニュージーランドの一日調査(80%の患者が急性呼吸不全)では、従量式のSIMV+PSが41%、従量式の調節換気(SIMV、A/C、BIPAPを含む)が17%であり、残り41%はPSVが占めた(12)。このように各国、地域によって違いはあるが、急性期には調節換気を用いるのが標準的であることが示唆される。一方、日本集中治療教育研究会が2012年に実施したアンケート調査(272名：内訳は医師50%、看護師30%、臨床工学技士20%)によるとARDS患者に対する初期人工呼吸モードとして、最も頻用されていたのはSIMV(PC)+PS(31%)であった(図2)。この調査は実際の症例ではなく、使用状況を問うただけなので国際間比較することは難しいが、本邦における人工呼吸療法の実践は他国と若干異なる可能性はある。人工呼吸療法以外の敗血症治療でも、本邦と諸外国との国際的差異は指摘されており(13)、本当に異なる実践を行っているのかもしれない。

また、人工呼吸からの離脱過程であるウィーニングは、人工呼吸期間の半分を占めているとされ(1)、自発呼吸トライアルなど様々な臨床研究が実施されているが、この過程についても本邦の疫学的報告はない。最近では、人工呼吸からの離脱の過程についての新たな分類(Europe consensus classification for weaning:ECCW)が世界の5学会(ERS、ATS、ESICM、SCCM、SRLF)合同タスクフォースにより2007年に発表さ

れている (14) (表 1)。ECCW は、SBT の成功までの回数とウィーニング (主に、抜管) に要する時間をもとに 3 段階に分かれている。ECCW をもとに実施された欧州における 3 つの多施設研究では、離脱が円滑に行われる Simple weaning は 50%前後であり、それ以外の患者では一度以上の SBT 失敗を経験していた (15 - 17) (表 2)。ウィーニング失敗は、ICU 死亡率上昇や ICU 滞在期間延長と関連していると結論付けられ、特に Weaning 開始から一週間以上たっても成功できない Prolonged weaning は Simple weaning と比較して死亡率が有意に上昇することが示された(17)。この結果から少なくともウィーニング開始後一週間以内の成功が重要であることが示されている。一方、これらの報告ではウィーニング失敗に関連因子についても解析は行われているものの (表 3)、人工呼吸中の鎮静薬、鎮痛薬や合併症 (筋力低下など) の影響やプロトコルの有無などについての詳細な検討までは行われておらず、すべての臨床的疑問が解決されている訳ではない。

このよう背景から、今回我々は本邦における人工呼吸療法の実態を把握することを目的に横断的研究を計画した。本研究により本邦における人工呼吸療法およびその周辺事情を知ることができ、人工呼吸療法の実態を定義することが可能となる。さらに、既存の国際的データとの比較、または国内施設間の比較も可能となる。そして、引き続き前向き観察研究や介入研究の仮説を作る材料になり得る。

図 1.ARDS に対する初期人工呼吸療法の歴史的変遷

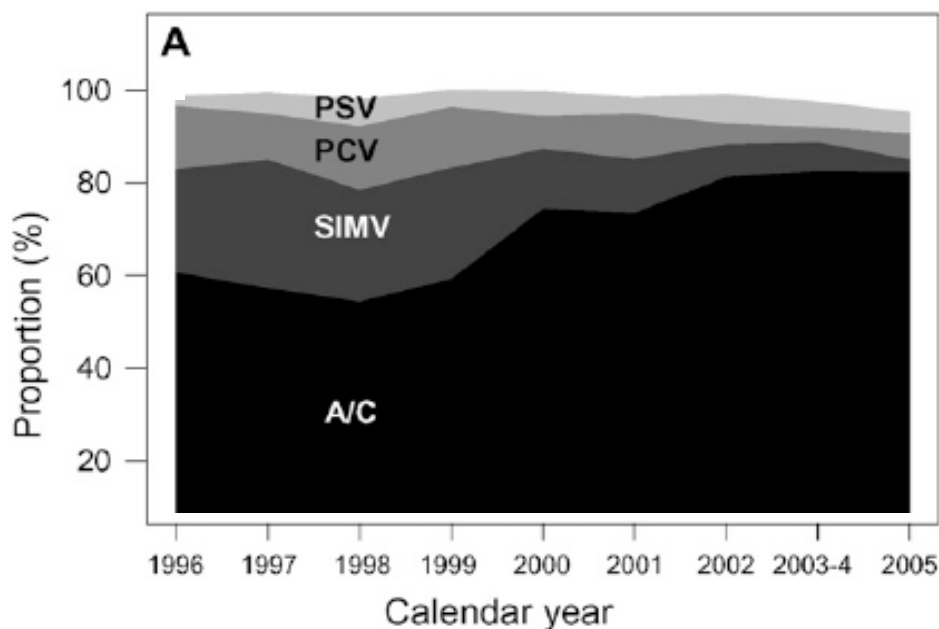


図 2. 日本集中治療教育研究会によるアンケート調査結果

ARDS患者に対する初期人工呼吸器モードとして、最も頻用するのは どのモードですか？

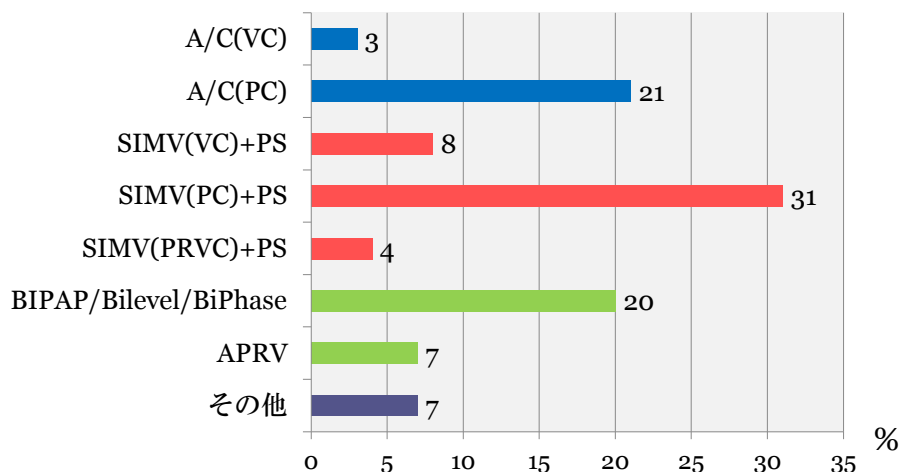


表 1. European Consensus classification for weaning (ECCW)

class	category	定義
1	Simple weaning	初回の weaning トライで抜管成功できた患者
2	Difficult weaning	初回の weaning トライに失敗した後、SBT 3 回以内しくは 1 週間以内に成功できた患者
3	Prolonged weaning	初回 weaning から SBT3 回以上もしくは、1 週間を超えた患者

表 2. ECCW による新しい weaning category に関する多施設研究: 区分結果

Categories	Simple	Difficult	Prolonged	Outcome
G.C. Funk ら Eur Respir J, 2010;35:88-94.	152 (59%)	68 (26%)	37 (14%)	ICU 死亡率↑ ICU 滞在日数↑ 在院日数↑
Sellares J ら ICM 2011;37:755-84	81 (45%)	67 (37%)	33 (18%)	死亡率↑ ICU 滞在日数↑ 在院日数↑
Penuelas O ら AJRCCM 2011;184:430-7.	1502 (55%)	1058 (39%)	154 (6%)	ICU 死亡率↑ ICU 滞在日数↑

表 3.ECCW による新しい weaning category に関する多施設研究:危険因子解析

Papers	Difficult/Prolonged weaning に関する因子	死亡に関する因子
G.C. Funk ら Eur Respir J, 2010;35:88-94.	人工呼吸理由：呼吸器疾患	在院死亡： Weaning category (Prolonged)、年齢
Sellares J ら ICM 2011;37:755-84	慢性肺疾患 SBT 時の PaCO ₂ (>54mmHg)↑, HR (≥105bpm) ↑	90 日死亡：Prolonged weaning SBT 時の高二酸化炭素血症 再挿管
Penuelas O ら AJRCCM 2011;184:430-7.	SAPS II, 人工呼吸理由 (慢性肺疾患, 神経筋疾患, 肺炎), 初回 SBT までの人工呼吸期間と PEEP 値	ICU 死亡：Prolonged weaning

4. 研究の目的

- 1) 使用されている人工呼吸設定モード、換気に関する観察値を明らかにする。
- 2) 人工呼吸設定に影響を与える可能性のある背景因子を明らかにすること。
- 3) 人工呼吸からの離脱方法について明らかにすること。

5. 研究の方法と評価指標

5.1 方法：横断的研究

5.2 介入：なし

5.3 対象患者：データ収集日に参加施設に在室し、人工呼吸器管理を行っているすべての患者（データ収集日の午前0時に入室していた患者を対象とする）

5.4 データ収集：患者データ収集は各施設3日間とし、午前8時の時点のデータを収集する。ただし、データ収集を行う日はそれぞれ14日以上の間隔を空けることとし、平日でかつすべて異なる曜日となるようにする。同一患者が含まれる場合は、本研究では除外とする。

5.5 評価指標

主に以下の項目を評価指標として、患者登録票へ記載入力する。（詳細については、患者登録票を参照）

- ① 患者の治療時期
- ② 患者基本情報
- ③ 人工呼吸開始の理由
- ④ 気道確保の経路
- ⑤ 併用療法（昇圧薬、筋弛緩薬、腹臥位療法、体外循環、ストレス潰瘍予防、経管栄養、経静脈栄養、カフ上付き気管チューブ）
- ⑥ 人工呼吸器機種、設定モード、換気様式、観察値
- ⑦ 人工呼吸器からの離脱方針の有無、離脱方法
- ⑧ 使用鎮静薬、鎮痛薬の種類
- ⑨ DVT 予防策

詳細な入力項目については、データシートを参照していただきたい。

6. 目標症例数及び研究期間

6.1 目標症例数

目標症例数は、500 例とする。日本の ICU における人工呼吸療法の実態を反映させるため、できる限り多くの施設数、症例数を収集することを目標とする。

6.2 目標症例数の算出

厚生労働省の平成 20 年医療施設（静態・動態）調査委・病院報告に基づくと国内には 6087 床の ICU 病床が存在する。病床利用率 80%として、10%の ICU から回答が得られるとすると約 1500 症例となる。人工呼吸療法実施率を 30%と仮定すると 500 症例が対象となる。

6.3 研究予定期間

対象者登録期間：倫理委員会で承認された月の翌月から 6 カ月間とする。

6.4 研究の終了：

研究終了日は、2015年9月30日とする。調査の終了原則として目標症例数が登録され、全ての症例についての評価が終了するまで調査を継続する。主任研究者は規定された症例数の登録が完了した時点で、症例登録を中止する。なお、実施医療機関で本臨床研究が終了した場合、研究責任医師は当該医療機関の規定に基づき、本臨床研究結果の概略及び終了した旨を医療機関の長および倫理委員会に報告する。

7. 参加施設と施設登録

7.1 参加施設基準

研究に参加可能な施設は以下の基準を満たす施設とする。

- 1) 日本国内で救命救急センターと認定された施設
- 2) 救命救急集中治療加算あるいは特定集中治療医加算を有する集中治療室のある施設
- 3) 上記を満たさない施設でも、地域基幹病院として年間 60 人以上の人工呼吸管理を集中治療部門で行っている施設

7.2 施設の研究参加申請

研究に参加を希望する施設は研究事務局（日本医科大学千葉北総病院救命救急センター 医局：nobu99@nms.ac.jp）にメールで参加の意向を伝える。

7.3 倫理委員会の申請

参加を希望する施設は、速やかに当該施設の倫理委員会に研究の申請を行う。

7.4 施設登録

参加施設の研究責任者は、当該施設の倫理審査委員会での承認が得られた後、「施設登録票」に必要な事項を記入の上、当該施設倫理審査委員会による「倫理審査委員会承認通知書」のコピーと併せ、研究事務局にメールまたは FAX で送付する。

データセンターは施設登録を行い、「施設登録完了連絡書」を施設研究責任者にメールまたは FAX で送付するとともに、症例登録票を送付する。

8.参加施設における研究の方法

8.1 施設情報の登録

データシートへ施設情報を記載し、データセンターへ送付する。データセンターでは施設情報を確認の後、登録される。

8.2 症例登録

患者登録票へ患者情報を記入し、データセンターへ送付する。データセンターで患者情報を確認の後、登録される。

8.3 症例登録時の注意事項

8.3.1 患者の匿名化

各施設で得られた研究データは、施設内で連結可能匿名化し、パスワードを設定した Excel ファイルに保管する。データセンターは匿名化された後の情報のみを扱う。

8.4.2 匿名化の対応表

匿名化の対応表は各施設の研究責任者がパスワードを設定したファイルに記録し、USB メモリに保存して鍵のかかるキャビネットに保管する。各施設の倫理委員会で同意書が必要と判断された施設においては、同意書も同様に鍵の掛かるキャビネットに保管する。匿名化の対応表は、データセンターより研究終了の報告があるまで、各施設の研究責任者が安全に保管し、研究終了の報告後に廃棄する。

8.4.3 登録データの質

登録データの質を担保するため、研究代表者が各施設と綿密に情報共有を行う。さらに、登録データの整合性と適合性を確認するため、登録終了後に任意の施設の登録症例の 10%を無作為に抽出し登録データの確認を行う。また、不適切データについては、適宜

分担研究者へ問い合わせる。

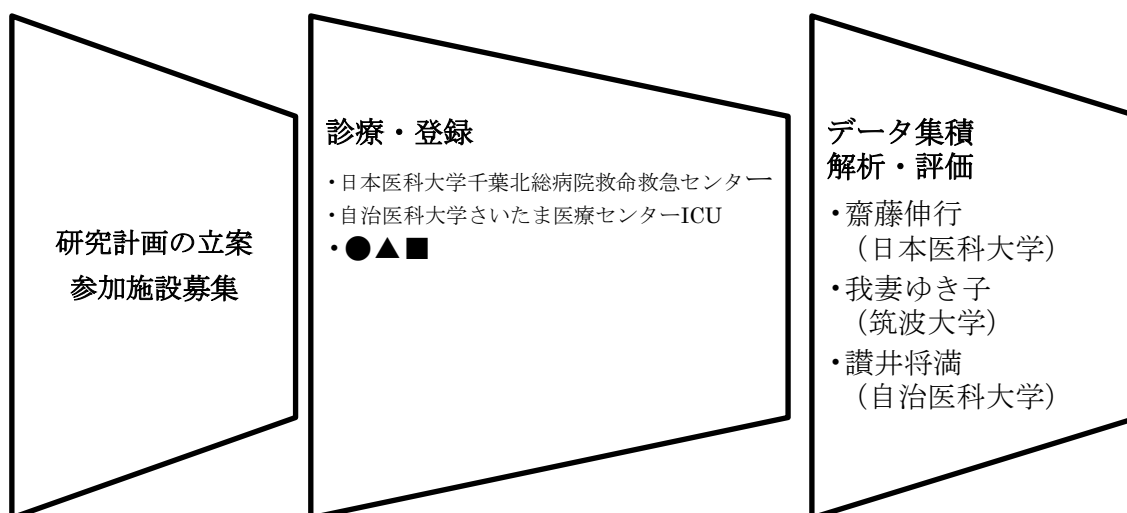
9. データ解析

データ解析は主に研究代表者が行い、その結果を生物統計の専門家により検証する。

10. 研究参加施設と研究体制

本研究参加施設による臨床研究組織を MVP study group と称する。

研究参加予定施設は、以下に図示した。における、分担内容は未定である。



11. 倫理的事項

11.1 人権の保護及び法令等の遵守への基本的対応

①本研究は次の宣言・倫理指針及び関連法規を遵守し実施される。

ヘルシンキ宣言・疫学研究に関する倫理指針・医療介護関係事業者における個人情報の適切な取り扱いのためのガイドライン・臨床研究のための統計学的原則

②診療録、検査データ、症例報告書及びそれに準ずる書類・データは当該施設において厳重に保管する。これらの記録等は監査請求があれば開示されるが、その秘密は保持される。本研究に携わるすべての者に守秘義務があり個人情報保護のための努力を最大限払うことが原則である。

③本研究の目的についての情報公開は、UMIN Clinical Trials Registry(UMIN-CTR)で行う。

11.2 研究参加者の利益、不利益

研究参加者にとっての直接的な利益及び不利益はない。

本研究で行う検査や治療は通常に患者へ施行しているもので、通常の診療の枠を超えて特殊な検査や治療をするものではない。

11.3 個人情報の保護

11.3.1 個人情報の取り扱い

診療録、検査データ、症例報告書およびそれに準ずる書類・データは当該施設において厳重に保管する。これらの記録等は監査請求があれば開示されるが、その秘密は保持される。またこれらの記録等は必要に応じて検索できるように保存する義務がある。本調査に携わるすべての者には守秘義務があり個人情報保護のために最大限の努力を払うことが原則である。本研究は「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」を遵守し、患者個人情報の取り扱いに細心の注意をはらい実施される。患者データを含む電子ファイルは、研究責任者および個人情報管理者が、パスワードをかけた電子ファイルで保管し、データ送信時には暗号化通信、または親展で郵送する。匿名化の対応表は、各施設の研究責任者が施設内で厳重に管理し、研究参加者に危険や不利益が及ばないようにする。

11.3.2 各施設の個人情報管理者

各施設における個人情報の保護は、原則として研究責任者と個人情報管理者が担当する。

11.3.3 個人情報に関する相談窓口

研究参加者の個人情報の開示等の請求、苦情および問い合わせ先は、参加施設の研究責任者の他各医療機関の定めた相談窓口とする。

11.3.4 個人個人情報および個人データの取扱者の範囲

データの取り扱いは、研究責任者および個人情報管理者に限定する。

11.3.5 個人情報および個人データの保管と研究終了後に廃棄する場合はその処理の方法

データ入力したパソコンは学外に持ち出すことなく、厳重に保管する。研究後はデータを全て消去する。

11.3.6 資料または個人情報の漏洩に対する対応

個人情報が漏洩・紛失あるいは滅失が起こった場合、研究責任者は、速やかに該当する患者・家族等に、文書、ならびに必要に応じて電話で、その旨を通知する。また、研究

責任者から研究機関の長への報告も併せて行い、原因の調査・分析にあたり再発予防策を講じる。研究機関の長は、個人情報の漏洩、紛失あるいは滅失の及ぼす社会的影響を考慮し、必要に応じて、患者等の個人情報の漏洩、紛失、滅失の事実等を所管官庁に届け出て、公表する。

11.4 資料の保存および使用方法

研究代表者、施設研究責任者及びデータセンターは、当該臨床研究の実施に係る記録(文書および電子記録)を研究終了後 5 年間保存する。保存すべき記録は、次の通りである。

記録の種類	研究代表者	施設研究責任者	研究事務局
研究実施計画書	○	○ (写)	○ (写)
倫理審査委員会承認通知書		○	○ (写)
施設登録完了連絡書		○	○ (写)
施設登録票		○	○ (写)
症例登録表		○	○ (写)
研究終了連絡票	○ (写)	○ (写)	○
最終報告書 (論文)	○	○ (写)	○ (写)

匿名化対応表は、研究終了時に施設研究責任者により破棄される

11.5 研究参加者の同意

本研究は、日常診療で生じる情報のみを利用した観察研究であり、個人情報の移転も伴わないため、研究参加に伴う特別なリスクや負担は存在しない。また、ICU内で一般的に行われている診療に関する情報を解析する観察研究であり、研究参加により特定の介入が行われることはない。

以上のことから、本研究においては、研究の目的や意義等を含む情報を公開することにより、同意を省略できる(「疫学研究に関する倫理指針」の第3.1(2)②の規定に準拠)。情報公開に関しては、研究への参加拒否情報を含む院内掲示、もしくは学会報告、論文発表により行う。なお、院内掲示については、「臨床研究についてのお知らせ」を参照とする。

12. 研究結果の帰属と発表

本研究の結果は MVP investigators に帰属する。本研究は人工呼吸療法の実態調査であり、国内および国外の、集中治療、救急、呼吸器、人工呼吸療法などに関係する学会で発表し、これらのいずれかの領域の学術誌に論文として公表する。いずれの場合においても公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、被験者の個人情報はもとより、

個別の参加施設の情報も一切公表しない。

13. 研究費について

本研究に関する費用は、企業、団体へ広く募集する予定である。また、公的研究費も申請する予定である。

14. 利益相反について

本研究は、企業や団体との利害関係を生じる恐れがある。利害の衝突によって研究の透明性や信頼性が損なわれるような状況は生じないように開示を行う。また、関係する企業や団体は、研究結果に一切関与しないことを確約する。必要に応じて利益相反に関する専門家と相談し、研究の独立性を維持する。なお、研究者は本研究の実施にあたり各施設の利益相反管理規程を遵守し、利益相反管理委員会に手続きを行っている。

15. 参考文献

- 1) Esteban A, Alia I, Ibanez J, Benito S, Tobin MJ. Modes of mechanical ventilation and weaning. A national survey of Spanish hospitals. The Spanish lung failure collaborative group. *Chest* 1994; 106:1188-1193.
- 2) Esteban A, Anzueto A, Alia I, Gordo F, Apezteguia C, Palizas F et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1450-1458.
- 3) Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287:345-355.
- 4) Esteban A, Ferguson N, Meade M, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L et al. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:170-177.
- 5) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-8.
- 6) Esteban A, Frutos F, Tobin MJ, et al. A comparison of four methods of weaning patients from mechanical ventilation. Spanish Lung Failure Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995;332:345-50.
- 7) Esteban A, Alia I, Tobin MJ, et al. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation.

- Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:512-8.
- 8) Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996;335:1864-9.
 - 9) Pinsky MR. Cardiovascular issues in respiratory care. *Chest* 2005;128:592S-7S.
 - 10) Checkley W, Brower R, Korpak A, Thompson BT. Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1215-22.
 - 11) Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1450-8.
 - 12) Rose L, Presneill JJ, Johnston L, Nelson S, Cade JF. Ventilation and weaning practices in Australia and New Zealand. *Anaesth Intensive Care* 2009;37:99-107.
 - 13) John A Kellum, Shigehiko U. International Differences in the Treatment of Sepsis. *JAMA*,2009;301:2496-2497.
 - 14) Boles JM, J. Bion, A. Connors M, et al. Weaning from mechanical ventilation. *Eur Respir J* 2007; 29: 1033–56.
 - 15) Funk GC, Anders S, Breyer MK, et al. Incidence and outcome of weaning from mechanical ventilation according to new categories. *Eur Respir J* 2010; 35: 88–94.
 - 16) Sellares J, Ferrer M, Cano E, et al. Predictors of prolonged weaning and survival during ventilator weaning in a respiratory ICU. *Intensive Care Med* 2011;37:775–84.
 - 17) Penuelas O, Frutos-Vivar F, Fernandez C, et al. Characteristics and Outcomes of Ventilated Patients According to Time to Liberation from Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184: 430–37.
 - 18) ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307:2526-33.

