

< 研究の名称 >

集中治療室における筋力低下と筋超音波検査・筋バイオマーカーの有用性の評価

< 研究実施計画書 >

研究の実施体制

研究責任者

所属： 岡山大学病院 周術期管理センター 職名：医員 氏名：木村 聡

研究分担者

所属： 岡山大学病院 集中治療部 職名：助教 氏名：鈴木 聡

所属： 岡山大学病院 総合リハビリテーション部
職名：教授 氏名：千田 益生

所属： 岡山大学大学院医歯薬総合研究科生体制御科学専攻生体機能制御学講座
座麻酔・蘇生学分野
職名：教授 氏名：森松 博史

連絡先

岡山大学病院周術期管理センター 医員 木村 聡

電話：086-235-7778

住所：〒700-8558 岡山市北区鹿田町二丁目5番1号

作成日 平成28年11月23日 第1版

1. 研究の目的及び意義

研究の背景および目的

集中治療室（ICU）患者の筋力低下（ICUAW）に対して、既存の評価方法ではICU患者の多くは評価することが現実的に難しく、ICU患者の筋力低下の診断の遅れ

や患者予後の悪化を招いている可能性がある。筋超音波検査と筋バイオマーカーによる、ICU患者の筋力低下の早期診断や重症度判定、患者予後の予測といった、臨床利用への研究基盤を確立する。

意義および医学上の貢献

本研究により、筋超音波検査や筋バイオマーカーによる検査・診断の有用性が明らかになり、ICU患者さんの筋力低下を早期に診断できれば、早期の治療介入を行うことができる可能性があるという医学の発展に大きな貢献がある。

2. 研究の科学的合理性の根拠

集中治療室入室中の筋力低下は、退院後の生活の質や医療費にも影響を与える医療界全体の問題である。現在、電気生理学検査や筋生検がICUAWの標準的診断方法とされているが、侵襲的なことに加え検査時間やコストの面からも検査の敷居が高く、日々実際の臨床現場では省略されることが多い。一方ベッドサイドで施行されている徒手筋力テストは、安価で直接的な評価方法であるが、患者による検査への協力が必須である。多くのICU患者は、鎮静・意識障害・多発外傷などにより徒手筋力テストによるスコアリングが不可能であり、筋力低下の診断方法・重症度判定として限界がある。

筋疾患に対し、超音波検査を用いた筋の厚みやエコー輝度の測定や、クレアチン・クレアチンキナーゼ・血清カルシウム濃度といった筋バイオマーカーが、安価・簡易・侵襲の少ない検査として期待されている。しかし、ICU患者における筋力低下に対してこれらの検査を用いた研究は数少なく、有用性は確立されていない。

本研究では、筋超音波検査と筋バイオマーカーによる、ICU患者の筋力低下の早期診断や重症度判定、患者予後の予測といった有用性を評価検討する。この研究によりこれらの検査や研究基盤を確立するために行う。臨床的にICU患者が恩恵を受けるだけでなく、ICUAWの原因検索や予防法の発見、新たな治療戦略を目標とした研究へと発展させる予定である。

3. 方法および期間

(1) 概要

岡山大学病院集中治療室に入室する20歳以上の患者に対し、定期的に筋超音

波検査・筋バイオマーカーを測定し、電気生理学検査と比較し、ICUAW の新たな診断方法を提唱する、徒手筋力テストや握力計による実際の筋力と比較し、ICUAW の重症度との関連を調べる、ICU 退室・退院後の長期予後予測法としての有用性を検討する。

研究期間は平成29年3月の倫理委員会承認後から平成30年12月31日

(2) 研究の種類・デザイン

岡山大学単独・前向き介入研究（コホート研究）

(3) 研究対象者の選定方針

1) 選択基準

- ・平成29年4月1日から平成30年7月31日までの岡山大学病院ICU新規入室患者
- ・ICU滞在期間が4日以上を見込まれる患者
- ・病期・病型・病態の規定：なし
- ・性別・年齢：20歳以上の男女
- ・文書による被験者または代諾者の同意：あり

2) 除外規準：

- ・上記選択基準に合わない者
- ・妊婦
- ・BMI>35 kg/m²
- ・片麻痺、四肢麻痺
- ・下肢切断患者
- ・原発性・二次性神経疾患・筋疾患患者
- ・金属アレルギー
- ・ICU入室前に3ヶ月以上の入院患者
- ・広範囲熱傷
- ・その他定期的な筋超音波検査や電気生理学検査の施行困難が予想される患者

(4) 予定する研究対象者数

60症例

(5) 対象者数の設定根拠

本研究は研究期間内での実施可能数として設定した。

(6) 評価の項目及び方法

1) 主要評価項目

・筋超音波検査と電気生理学検査の比較

それぞれ同時期に測定した筋超音波検査を現時点で ICUAW の標準的確定診断方法である電気生理学検査と比較することによって、ICUAW 診断の感度・特異度が判明する。それらを用いて ROC 曲線下面積を求める。

2) 副次的評価項目

・筋バイオマーカーと電気生理学検査の比較

それぞれ同時期に測定した筋バイオマーカーを電気生理学検査と比較し、ICUAW 診断の感度・特異度、ROC 曲線下面積を求める。

・筋超音波検査と徒手筋力テスト・筋力測定の比較

筋超音波検査による筋の定量的評価と実際の筋力は相関するとの報告もあるが、別の病態であるとの報告もある。両者の検査結果を経時的に相関係数を用いて比較する。また実際の筋力とも相関係数を用いて比較する。

・筋超音波検査・筋バイオマーカーの経時的変化

筋超音波検査と筋バイオマーカーを経時的に追跡することによって、ICU 入室中にどのように筋量が増加しているか、グラフで示すとともに患者の基準値と比較し有意差を計算する。

・ICUAW の独立危険因子

ICU 滞在中に電気生理学検査により ICUAW と診断された患者群と、ICUAW のない患者群に分け、患者の年齢、性別、基礎疾患、炎症反応、ICU 入室理由、術式、麻酔方法、人工呼吸器の有無や設定、筋弛緩薬・ステロイド・抗生剤などの薬剤投与、リハビリテーションなどを比較する。多変量解析を行い、ICUAW の独立危険因子を明らかにする。

(7) データの集積および統計解析方法

- ・研究責任者もしくは研究分担者が、研究対象者背景・血液検査のデータを集積してエクセルファイルに記載する。電気生理学検査・筋超音波検査・徒手筋力テスト・筋力測定の各検査において、各患者に対し、同一検査者が評価

シートに記載後、同ファイルに保存する。

- ・ 電気生理学検査との比較では、感度・特異度から ROC 曲線下面積を用いて ICUAW に対する筋超音波検査と筋バイオマーカーの診断方法としての有効性を吟味する。筋超音波検査と実際の筋力との比較では、Pearson の相関係数を用いる。経時変化に関しては Mann-whitney 検定を用いて ICU 入室前の基準値と比較する。ICUAW の有無で 2 群に分類し、それぞれの項目について Mann-whitney 検定を用いて比較する。p<0.2 の因子のみを集めて多変量解析を施行し、ICUAW の独立危険因子を明らかにする。

(8) 観察の対象となる治療方法

該当しない

(9) 観察および検査項目

(1) 研究対象者背景：患者識別コード、性別、年齢、予定・緊急の別、身長、体重、合併症、既往歴、現病歴、機械換気の種類・期間、ステロイドや筋弛緩薬の使用、その他ICUにおける治療、炎症反応

(2) 電気生理学検査：神経伝導検査と筋電図検査を施行する。その煩雑性からICU領域では省略されることが多いが、入院・外来では日常的に施行されている検査である。

(3) 筋超音波検査：左右上腕二頭筋・大腿四頭筋に対し、エコー輝度、筋の厚さ、断面積を評価する。血管系の評価に対して ICU で日常的に施行されている非侵襲的な検査であり、本研究では筋評価に対して用いる。

(4) 徒手筋力テスト・筋力測定：徒手筋力テストは、Medical Research Council sum score に従い 60 点満点で評価する。

(5) 血液検査：WBC, PCT, CRP, CPK, 電解質 (Na, K, Cl, Ca, Mg), 血糖。

スケジュール表

項目	ICU入室 前 or 入 室日	ICU 3日目	ICU 5日目	ICU 7日目 1	ICU 10日目 1
同意取得					
研究 目的 の検 査	筋超音波 検査				
標準 的検 査	徒手筋力 テスト・筋 力測定 ²				
	電気生理 学検査 ²		(4-6日 目)		(9-11日 目)
日常 診療	血液検査				

1. 退室がICU入室6日目以前の場合は、7,10日目の検査は行わない。
2. 徒手筋力テストと筋電図検査に関しては、従命可能の時のみ施行する。
3. ICU入室4-6日目に徒手筋力テストと筋電図検査が施行できない場合には、施行可能となった時点で検査し、同日に超音波検査と血液検査・尿検査も施行する。
4. 退室がICU入室4日以前の場合は、退室時に電気生理学検査・筋超音波検査・徒手筋力テストを行う。

(10) 参加予定期間

ICU退室もしくはICU滞在11日目のいずれか早い日を研究終了日とする。最短で4日間、最長で11日間の研究期間であり、研究開始時より全て観察期間である。

(11) 研究終了後の対応

結果は患者とその家族が希望する場合には開示する。また、得られた結果をもとに、学会などで発表し論文化する。またインターネットでも結果を公開する。

(12) 研究参加の中止基準

1) 研究責任者または研究分担者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。

その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

2) 中止基準

研究対象者から同意の撤回があった場合

下記(13)により本研究全体が中止された場合

その他の理由により、研究責任者が研究の中止が適当と判断した場合

(13) 研究の変更、中断・中止、終了

1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書等の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ研究倫理審査専門委員会（以下、委員会）の承認を必要とする。

2) 研究の中断・中止

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

1. 研究対象者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。

2. 委員会により、研究実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。研究責任者は、委員会により停止又は中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。

また、研究の中断または中止を決定した時は、遅滞なく病院長及び研究科長にその理由とともに文書で報告する。

3) 研究の終了

* 研究終了の定義については、倫理委員会ホームページの資料もご参照下さい。研究の終了時には、研究責任者は遅滞なく研究終了報告書を病院長及び研究科長に提出する。

(14) 研究実施期間

2017年3月の倫理委員会承認後から2018年12月31日まで（研究対象者登録締切日：2018年7月31日）

(15) 他機関への試料・情報の提供

他機関への試料・情報の提供は行わない。

4. インフォームド・コンセントを受ける手続き

(1) 手続き方法

文書を用いて説明・同意を取得する

(2) 同意取得の具体的方法

ICU入室前もしくは入室時に説明書と共に研究内容を説明し、同意書を取得する。研究中、掲示板・インターネットで研究の内容を掲示し該当者が研究参加を望まない場合はいつでも同意を撤回できるようにする。患者、もしくは患者家族が同意撤回を希望した場合は、研究責任者もしくは研究分担者に電話等で連絡して頂くようにする。

5. 個人情報等の取り扱いと匿名化の方法

(1) 個人情報の取り扱い

本研究に係わるすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

研究実施に係る試料・情報を取扱う際は、研究対象者の個人情報とは無関係の番号を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料・情報を使用しない。

(2) 匿名化の方法

取得した試料・情報等は、研究期間を通して連結可能匿名化の状態での管理・保管する。研究対象者には研究用IDを割振り、氏名と研究用IDとの対応表を作成する。元データからは、氏名を削除し、研究に用いる。対応表ファイルはパスワードをかけ、漏洩しないように厳重に保管する。

連結不可能匿名化としない理由：本研究で得られるデータは貴重であり、今後の研究の基盤になりうる。後ろ向き研究や長期予後との関連といった将来の研究材料となる可能性があり、連結可能匿名化とする。

6. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益，これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

(1) 研究対象者に生じる負担・予想されるリスク

本研究は日常診療では省略されることの多い筋超音波検査と電気生理学検査を同時に施行する。筋超音波検査は非侵襲的な検査である。電気生理学検査は採血程度の痛みを伴い血管迷走神経反射のリスクがあるが、頻度は低い。これらは全て、研究対象者の症状や治療経過に影響を与えないものと考えられる。

(2) 予想される利益

本研究は研究対象者に直接の利益は生じない。

(3) 総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

研究対象者への負担・リスクは筋超音波検査・電気生理学検査である。これらの検査を施行する際には研究対象者の体調をよく確認し、不調であれば検査を中止する。

7. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

(1) 本研究で得られた試料・情報

試料の保管は岡山大学病院東3階ICU控え室に保管する。資料は研究終了後5年間保管する。データ情報は研究に使用するコンピューターに保存し、紙媒体は麻酔・蘇生科が管理する部屋に保管する。その後は、個人情報に十分注意して、情報はコンピューターから専用ソフトを用いて完全抹消し、紙媒体(資料)はシュレッダーにて裁断し廃棄する。

保管が必要な理由：研究終了後も論文作成やデータ確認を行う事が想定されるため。将来の研究に用いる場合は、改めて倫理委員会に申請する。

(2) 研究に用いられる情報に関わる資料

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、病院長・研究科長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、同意書、その他、データ修正履歴、実験ノートなど研究に用いられる情報の裏付けとなる資料または記録等）を、研究の中止または研究終了後5年が経過した日までの間施錠可能な場所で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。

8. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究責任者は以下について文書により研究機関の長に報告する。なお、については、年1回の報告を行い、からの項目は、適宜報告し、については研究終了時に報告するものとする。

研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況

研究の実施の適正性若しくは研究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

研究が終了(停止・中止)した場合

研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合

試料・情報の保存に関する報告書

9. 研究の資金源、研究期間の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究等の研究に係る利益相反に関する状況

通常の保険診療で行われる検査以外の項目については、申請中の文部科学省科学研究費を用いる予定である。また、本研究の研究担当者は、「岡山大学病院における臨床研究に係る利益相反マネジメント内規」の規定に従って、利益相反審査委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

10. 公的データベースへの登録

UMINに登録している。登録番号はR000030249。

11. 研究に関する情報公開の方法

結果は患者とその家族が希望する場合には開示する。また、得られた結果をもとに、集中治療領域の学会などで発表し、同領域の専門学術誌に論文化する。

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、
研究対象者の個人情報は一切公表しない。

12. 研究対象者等からの相談等への対応

連絡先：岡山大学麻酔科蘇生科

住所：岡山市北区鹿田町 2・5・1

電話番号：086-235-7778

に連絡して頂くと、相談等に対応する。

研究責任者 木村聡

13. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

本研究では有効なインフォームド・コンセントを与えることが困難であると考えられる被験者を対象に加える。本研究の対象疾患の特性から、このような患者も重要な研究対象者であるからである。尚、代諾者としては、研究対象者の家族構成等を勘案して、研究対象者の意思および利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。研究対象者の配偶者、父母、成人の子、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親近者に準ずると考えられる者、後見人とする。

14. インフォームド・アセントを受ける場合の手続き

該当しない

15. 緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況での研究に関する要件の全てを満たしていることについて判断する方法

本研究では、その研究対象患者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている場合がある。上記のように研究対象者への負担やリスクが最小限であることから、代諾者又は代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができる場合には研究対象に含め、できない場合には除外する。

16. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

本研究で実施する検査等の中で、筋バイオマーカー測定は研究責任者の研究費で賄う。それ以外は通常の保険診療内で行われるか、研究責任者もしくは分担

者が無償で行う検査であるため、研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。

17. 重篤な有害事象が発生した際の対応
該当しない

18. 健康被害に対する補償の有無及びその内容
研究の為に追加される検査は非侵襲的な検査と考えられ、本研究に伴う研究対象者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

19. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
研究対象者への研究実施後においては、通常の保険診療を実施する。

20. 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い
該当しない

21. 委託業務内容及び委託先の監督方法
該当しない。

22. 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性
本研究により筋超音波検査と筋バイオマーカーを用いてICUにおける筋力低下を評価しその有用性を検討した後に、これらの検査値に対する治療効果を判定する介入研究を行うことを想定しており、本研究に使用した患者情報を使用する可能性がある。

モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順
本研究では該当しない