

課題名：

人工呼吸管理患者における抜管不成功の生理学的リスク因子の検討

**Predictors Of Successful Extubation in critically ill patients:
multicentre observational study (POSE study)**

研究計画書

0. 概要

項目	内容
目的	集中治療患者において、人工呼吸器離脱の手順および生理学的数値を調査し、抜管不成功のリスク因子を検討し、抜管成功の予測モデルを作成することである。
選択基準	経口気管挿管および人工呼吸管理を24時間以上行った成人症例のうち、現在本邦で推奨されている自発呼吸トライアルを施行した後に抜管した集中治療入室症例。
研究方法 (治療スケジュール等)	上記の対象症例につき、人工呼吸管理離脱24時間前からの全身状態、体液バランスを観察し、抜管時の呼吸状態を観察する。
予定参加者数	2500
実施予定期間	実施許可後から西暦2021年3月31日

1. 研究の目的及び意義

人工呼吸管理は、患者の生命を保つために必要不可欠な治療法である。全身状態および呼吸状態の改善が得られれば、人工呼吸からの離脱、つまり抜管が可能だが、現時点で明確な判断基準はない。抜管の不成功は患者の予後を悪化させるため、これまで抜管の基準については、様々な検討が行われてきた。しかし、集中治療患者では、特に多くの因子が呼吸状態に影響し、基準作成や臨床判断を困難にしている。われわれは、現行の標準的な手順に則り呼吸器離脱を行った症例を検討し、現時点で報告されており、かつ臨床的に重要で、簡便に計測可能な因子を元に、抜管成功・不成功の予測モデルを作成する。

2. 背景（研究の科学的合理性の根拠）

人工呼吸管理からの離脱、抜管は、患者の予後に関連している重要な課題である。抜管の不成功、つまり再挿管は死亡率を増加させるため、これまで人工呼吸管理からの離脱、抜管の指標について多くの観察・介入研究が行われてきた。現在、人工呼吸管理からの離脱が可能か否かについては、一般的に30 - 120 分間の T-piece もしくは Pressure support ventilation を用いた自発呼吸トライアル（Spontaneous Breathing Trial : SBT）が行われている。しかし、SBT を合格し、抜管された症例の中でも、依然として 10-20% が再挿管および人工呼吸管理の再開が必要となることが問題となっている。また、呼吸状態からみた抜管の指標として、呼吸数（回/分）/一回換気量（L）で定義される rapid shallow breathing index (RSBI) が105以下であることが広く用いられている。しかし、これらの生理学的数値は positive end-expiratory pressure (PEEP) や Pressure support (PS) 等の呼吸器設定の影響により、変動することが報告されている。さらに SBT の方法により抜管の可否の確率が異なり、測定時の呼吸器設定により、RSBI のカットオフ値が変動することが報告されている。

Table 1 SBT の手順

SBT を行う症例は、下記の全身状態を満たした症例とする。
<ul style="list-style-type: none"> ・ 酸素化が十分であること ・ 昇圧剤の使用は少量以下で血行動態が安定していること ・ 十分な吸気努力があること ・ 異常呼吸パターンを認めないこと ・ 呼吸以外の全身状態が安定していること
SBT 成功基準
<ul style="list-style-type: none"> ・ 呼吸数 < 30 回/分 ・ 開始前と比べて明らかな呼吸状態の低下がない ・ 心拍数 < 140bpm、新たな不整脈や心筋虚血の徴候を認めない ・ 過度の血圧上昇を認めない ・ 以下の呼吸促進の徴候を認めない (SBT 前の状態と比較する) <ol style="list-style-type: none"> 1. 呼吸補助筋の過剰な使用がない 2. シーソー呼吸 (奇異性呼吸) 3. 冷汗 4. 重度の呼吸困難感、不安感、不穏状態

三学会 (日本集中治療医学会、日本呼吸療法学会、日本クリティカルケア看護学会)

合同プロトコル準拠

集中治療領域においては、重篤な患者背景、多彩な人工呼吸管理の設定、集学的治療の影響から、実際の人工呼吸管理離脱時には、呼吸状態のみならず、全身の臓器障害や患者の既存疾患などが複雑に影響している。抜管不成功のリスク因子としては、これまでの検討から、以下のもの (Table 2) があげられているが、依然として判断に迷う症例も多い。

TABLE 2. POTENTIAL RISK FACTORS FOR EXTUBATION FAILURE

Age > 65 yr or underlying chronic cardiorespiratory disease
Age, APACHE II at time of weaning, and acute respiratory failure of cardiac origin
Pneumonia as the reason for intubation, high rapid shallow breathing index (f/V _T), and positive fluid balance
Neurological patients
Rapid shallow breathing index (f/V _T) > 105, Pa _{O₂} /FiO ₂ < 200 mm Hg, Glasgow Coma Scale score < 8
Abundant endotracheal secretions, Glasgow Coma Scale score ≤ 10, Pco ₂ ≥ 44 mm Hg during spontaneous breathing trial
Peak expiratory flow ≤ 60 L/min and rapid shallow breathing index ≥ 100
Moderate or abundant endotracheal secretions, cough absent or weak, hemoglobin ≤ 10 g/dl
Increase in B-type natriuretic peptide during a spontaneous breathing trial
>4.5% reduction in central venous saturation 30 min after spontaneous breathing trial initiation

抜管不成功のリスク因子に関して検討した、これまでの報告のほとんどにおいて、多様な人工呼吸器設定が混在したデータが使用されている。各因子の関連を含めた抜管成功の予測モデルについては、これまでに単施設の後向き研究が報告されているのみで、生理学的指標についての多施設前向き研究は、現時点ではまだ報告されていない。われわれは、均一な呼吸器設定での SBT における生理学的数値測定を含めた抜管症例の調査により、抜管のリスク因子の新たな検討、抜管成功の予測モデルを作成が必要と考えた。これまでに報告されている抜管不成功のリスク因子 (Table 2) のうち、簡便かつ非侵襲的に収集可能で、かつ臨床的に有意義な下記 8 項目を用いて、抜管成功の予測モデルを作成する。

年齢>65

既存の心疾患もしくは心不全

既存の呼吸器疾患もしくは肺炎の発生

RSBI>105

抜管前 24 時間の体液バランス

動脈血酸素分圧 / 吸入酸素濃度 (PaO₂ / FiO₂) <200

意識レベル (Glasgow coma scale <8)

気管内吸引の回数

3. 対象（研究対象者の選定方針）

18 歳以上で、集中治療室（intensive care unit: ICU）入室前または入室後に経口気管挿管され、ICU 入室中に 24 時間以上の人工呼吸管理を行い、人工呼吸管理からの離脱・抜管を行った症例とする。そのうち、本邦で推奨されている標準的な手順で抜管を行った症例（Pressure support ventilation (PEEP 5cmH20, PS 5 cmH20) での 30 分間の SBT に成功し、カフフリークテスト陰性を確認した症例）を対象とする。

除外基準：

気管切開を行っている症例、治療を断念した症例や抜管後に再挿管を行わない症例、抜管時に体外循環を併用している症例、事故もしくは自己抜管した症例。抜管後、48 時間以内に死亡した症例。

4. 研究の方法

研究のデザイン：前向き観察研究。

予定研究対象者数：2500例

設定根拠：

8項目での2値ロジスティック回帰分析を行うため、80例の抜管失敗症例が必要となる。当院ICUでの抜管失敗率が約3%であり、2500例が必要と考える。

登録方法：データ集積管理システム（REDCap）を用いる。

観察・測定項目とその実施方法：

下記の項目 (Table 3) について、電子カルテより入手する

Table 3

- **患者背景**
 - 基本情報 (年齢、性別、身長、ICU 入室前 1 週間以内の体重、併存症)
 - 入院日、ICU 入室日
 - ICU 入室時の重症度スコア : APACHE (acute physiology and chronic health evaluation) score
 - 人工呼吸管理開始日時
 - 人工呼吸管理開始の原因
 - 慢性閉塞性肺疾患の既往
 - 心臓超音波検査結果 (左室駆出率)
 - 人工呼吸管理中の心血管イベントの有無
 - 人工呼吸管理中の肺炎の発生
 - 使用した人工呼吸器
- **抜管前 24 時間のデータ**
 - 24 時間の気管内吸引の回数
 - 発熱 (38 以上) の有無
 - 血液検査結果 (ヘモグロビン、白血球数、脳性ナトリウム利尿ペプチド)
 - 鎮静剤の使用の有無
 - 筋弛緩薬の使用の有無
 - ステロイド薬の全身投与の有無
 - 抜管前 24 時間の水分バランス
 - 抜管前 24 時間以内の体重

- **抜管について**
 - 抜管日時
 - 人工呼吸管理離脱の方法
 - SBT の試行回数
- **抜管時のデータ（最終の SBT から抜管直前までのデータ）**
 - 意識レベル（ Glasgow coma scale ）
 - 重症度（ sequential organ failure assessment: SOFA score ）
 - SBT 施行時の以下の情報を記録する
 - 人工呼吸器の設定
 - 人工呼吸器の画面からの呼吸回数・ tidal volume の測定
 - 経皮的動脈血酸素飽和度
 - SBT 開始 15 分後以降の動脈血ガス結果
 - 平均肺動脈圧、中心静脈圧
- **抜管後のデータ**
 - 抜管後 48 時間以内の非侵襲的陽圧換気療法（ non-invasive positive pressure ventilation ; NPPV ）もしくは鼻カニューラを使用した高流量酸素療法（ NHF : nasal high flow ）
 - 48 時間以内の再挿管の有無
 - 抜管から再挿管までの時間
 - 再挿管の理由
- **アウトカムデータ**
 - ICU 退室日時と生命状態
 - 退院日時と生命状態

- 28 日生存率

統計解析の方法：統計は統計ソフトRを用い、大阪市立大学 医学研究科 医療統計学講座が行う。順序アウトカム(抜管の失敗、 抜管の成功, NPPV/NHFの使用)を利用して順序ロジスティック回帰モデルを行い、リスク因子の評価を行う。2値ロジスティック回帰分析を用いて、純再分類改善度 (Net Reclassification Improvement: NRI) と統合判別改善度 (Integrated Discrimination Improvement: IDI) を算出し、予測モデルを作成する。

5. 研究期間

実施許可後から西暦2021年3月31日

6. インフォームド・コンセントを受ける手続等

本研究は観察研究であり、インフォームド・コンセントを省略して行う。研究開始前に以下の情報を、原則、研究対象者のいる診療科のホームページ上で公開し、研究対象者が参加することを拒否できるようにする。

研究概要(対象・目的・方法)、研究の開示、個人情報の扱い、研究機関名、研究責任者名、相談窓口、研究対象者に研究への参加を拒否する権利を与える方法

また、共同研究機関においても、同様にホームページ上に情報公開を行う。

7. 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

該当しないため記載省略

8. インフォームド・アセントを得る場合の手続

該当しないため記載省略

9. 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む）

各施設の担当者がREDCapに入力し、連結可能匿名化を行う。

研究対象者のデータから氏名等の個人情報を削り、代わりに新しく番号をつけて匿名化を行う。研究対象者との番号を結びつける対応表は外部に漏れないように各施設で厳重に管理する。氏名やカルテ番号の個人情報は共有しないが、研究に必要な年齢、性別、並存症については、共有する。すべての情報については、パスワードでロックされたパソコン、データベースを用い、研究担当者のみが管理する。

10. 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

現行のガイドラインに準じた通常治療に基づく観察研究であり、研究対象者にリスクはない。

11. 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

本研究では、通常診療で得られた情報のみを使用し、新規に採取する試料はない。すべての情報については、パスワードでロックされたパソコン、データベースを用い、研究担当者のみが管理する。個人情報を含む情報については、ネットワークから切り離されたパソコンで保管される。研究終了報告日から5年又は研究結果の最終公表日から3年又は論文等の発表から10年のいずれか遅い日まで保管する。また、情報を廃棄する場合はシュレッダー

にかけるなどして、復元不可能な方法で廃棄する。

12. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から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られる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

本研究で得られた情報は、本研究における共同研究機関に提供する可能性がある。個人情報の提供は行わない。また、情報を将来の研究で使用する場合には、各研究ごとに、適切な倫理審査を受ける。

13. 研究機関の長への報告内容及び方法

研究者等は当該研究機関のルールに則り、以下の報告を行う。

- ・ 本研究の進捗状況
- ・ 重篤な有害事象
- ・ 研究計画書からの逸脱
- ・ 研究計画書の変更
- ・ 研究終了の報告

14. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況

研究機関の研究責任者、研究者が本研究に関わる利益相反に関して申告が必要な場合、当該研究者が所属する各研究機関が設置した利益相反審査委員会等の審査及び承認を受けるものとする。

15. 研究に関する情報公開の方法

本研究の概要は、国立大学附属病院長会議が設置している公開データベース（UMIN-CTR）および米国での臨床研究データベース(Clinical Trials gov.) に、本研究の実施に先立って登録され、公開される。また、研究の進捗を適宜更新し、研究の終了についても遅延なく報告する。

16. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

研究対象者等及びその関係者から相談等があった場合は、原則、当該研究対象者の医療機関の研究者等が対応する。対応に苦慮することがある場合には、研究代表者または研究事務局に相談し、措置を講じる。

17. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
該当しないため記載省略

18. 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生
した際の対応
該当しないため記載省略

19. 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償
の有無及びその内容
該当しないため記載省略

20. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴
等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る
研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い

該当しないため記載省略

21. モニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順

該当しないため記載省略

22. 研究の実施体制

研究代表者

大阪大学大学院医学系研究科 麻酔集中治療医学講座 藤野裕士

研究事務局

大阪大学大学院医学系研究科 麻酔集中治療医学講座

事務局責任者：田中愛子

解析責任者

大阪市立大学 医学研究科 医療統計学講座 新谷歩

実施医療機関及び研究責任者

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生学講座 森松博史

大阪府立急性期・総合医療センター 麻酔科 平尾収

23. 研究計画書の承認

各施設の倫理審査委員会で審査を行う。