

<研究の名称>

人工呼吸中の鎮静強度と ICU 退室 3 か月後の 精神機能の関連；後ろ向き観察研究

The association between sedation intensity and psychological outcomes after 3 months ICU discharge in critically ill patients receiving mechanical ventilation; a retrospective observational study.

研究実施計画書

研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究責任者】

研究機関の名称	岡山大学
岡山大学大学院医歯薬総合研究科	教授 森松 博史
生体制御科学専攻生体機能制御学講座	
麻酔・蘇生学分野	

【本学における研究分担者】

所属	職名	氏名
岡山大学病院 看護部	看護師長	岩谷 美貴子
岡山大学病院 手術部	助教	清水 一好
岡山大学大学院保健学研究科 看護学分野	教授	森本 美智子

計画書 第 1.0 版作成（作成日 2020 年 12 月 10 日）

1. 研究の目的及び意義

(1) 研究の背景及び目的

集中治療医学の発展は、救命率の向上に寄与してきた。一方で、集中治療室 (intensive care unit; ICU) での治療後の患者の 55% が心的外傷後ストレス障害 (post traumatic stress disorder; PTSD)、不安、抑うつ、いずれかの精神機能障害を抱え、QOL の低下をもたらすことが明らかになってきた¹。この ICU 退室後の精神機能障害は、集中治療後症候群 (Post Intensive Care Syndrome; PICS) の要素の一つで、ハイリスク対象の早期特定、予防的介入および ICU 退室後の介入モデルの開発が重要な課題となっている²。予防的介入を考える上では、ICU における修正可能なリスク因子を捉えることが必要不可欠である。

ICU において人工呼吸中の鎮静は、患者の苦痛や不安、人工呼吸中のストレスの軽減、不穏に伴う有害事象の予防を目的として行われる。過度な鎮静は、人工呼吸期間や ICU 入室期間の延長につながる弊害から、浅い鎮静管理が推奨されている³。浅い鎮静管理は、人工呼吸中においてもリハビリテーションを推進することができ、せん妄の予防、人工呼吸期間の短縮につながるメリットがある。一方で、患者は、認知機能が維持されている中で物言わぬ患者扱いをされ、人間性を脅かされている指摘もある⁴。つまり、ICU における人工呼吸中の浅い鎮静管理は、ICU 入室中の短期的なメリットおよび ICU 退室後の身体、認知機能に対し効果をもたらす一方で、PTSD や不安、抑うつといった精神機能に影響を及ぼす可能性がある。しかし、人工呼吸中の鎮静深度が ICU 退室後の精神機能障害に与える影響についての検討は十分とはいえない⁵。

鎮静深度については、そのデータの取り扱いに関する方法論的課題が指摘されている⁶。鎮静深度は、信頼性、妥当性のある鎮静スケールが用いられるが、浅い鎮静の明確な定義がないこと、一日に複数回測定され、変動かつ相殺するデータであり、その取り扱いが、鎮静深度と ICU 退室後の機能状態の関連を不明瞭にしかねない⁶。この課題に対し、鎮静深度を Sedation Index と Agitation Index を用いて検討し、Sedation Index が容量依存的に気管チューブ抜管の遅延やせん妄、ICU 退室 180 日後の死亡を予測することが示された⁶。しかし、ICU 退室後の精神機能に与える影響については検討されていない。近年の深刻な ICU 退室後の精神機能障害の課題を考えると、鎮静深度が与える精神機能への影響の検討が必要である。しかしながら、ICU 退室患者のデータ収集は容易ではなく、Sedation Index, Agitation Index に関する本邦のデータも存在しない。患者への負担と脱落によるバイアスを考慮し、まず既存データの二次利用を行って検討する。

本研究は、ICU に 48 時間以上在室し、人工呼吸療法を行った患者を対象とした「集中治療の心理的影響とその関連要因に関する研究」に参加された方のデータ及びカルテデータを用いて、Sedation Index ならびに Agitation Index で示す人工呼吸中の鎮静強度と ICU 退室 3 か月後の精神機能の関連を明らかにすることを目的とした。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

本研究で、Sedation Index, Agitation Index で算出した鎮静強度と ICU 退室 3 か月後の精神機能障害との関連が明らかになれば、ICU における鎮静管理が ICU で修正可能な因子になり得る仮説および、ICU 退室 3 か月後の精神機能障害を予測する鎮静強度の仮説を得ることができる。そして、多施設前向き観察研究で検証するための貴重な基礎的データを獲得できる。これは、生命予後のみならず患者視点の機能予後も含めて、適正な鎮静深度を判断する臨床上有益な根拠を得ることにつながる。

2. 研究の科学的合理性の根拠

本研究は、ICU に入室し人工呼吸中の鎮静管理が ICU 退室後の精神機能に及ぼす影響を明らかにしようとする仮説生成研究である。本邦においては、未だ ICU 退室時の PICS のスクリーニングが定着していないこと、follow up 外来等の ICU 退室後のケアシステムも確立されて

いないことから、ICU 退室後の精神機能のデータ収集は容易ではない。また、「集中治療の心理的影響とその関連要因に関する研究」において鎮静レベルは測定しているが、当初想定されなかったより詳細なデータの取り扱いにより鎮静強度が ICU 退室後の予後に与える影響について昨今の研究で検討されてきている。したがって、鎮静強度と ICU 退室後の精神機能の関連を明らかにすることは、先行研究の目的の一環で付随する研究に位置付けられるものと考えた。また、実行可能性および対象者の負担を考慮すると「集中治療の心理的影響とその関連要因に関する研究」のデータを利用した後ろ向き観察研究が妥当なデザインであると考えた。ICU 退室後の精神機能の測定は、世界的に標準化された尺度を用いていること、鎮静強度については、これまでの方法論的限界に対する打開方法を採用することから妥当であると考えた。ICU の鎮静管理が PICS に与える影響については、ガイドラインで言及されているが、実証に至っていない指摘から、仮説生成研究を既存データで検討した後に多施設前向き観察研究で検証することが倫理的と考え、本研究においては単独で行うことを計画した。研究メンバーはこれまでの同領域で調査研究を行ってきており、本研究を実施できると考えている。

3. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

ICU に 48 時間以上在室し、人工呼吸療法を行った成人患者を対象に、人工呼吸中の鎮静管理が ICU 退室 3 か月後の精神機能に影響を及ぼすか否かを後ろ向き観察研究で検討する。ICU 退室 3 か月後の精神機能は、世界的に標準的に用いられている尺度である IES-R (Impact of Event Scale-Revised) および HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) で評価した先行研究データを活用する。人工呼吸中の鎮静管理は、信頼性、妥当性が確認され臨床導入されている Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) データを診療録から抽出し、Sedation Index と Agitation Index を算出し、多変量解析を用いて検討する。

(2) 研究のデザイン

既存情報のみ用いる岡山大学病院単独の後ろ向き観察研究(侵襲なし)

2011-2013 年に行った「集中治療の心理的影響とその関連要因に関する研究」データの二次利用を含む

根拠：鎮静強度と精神機能に関する先行研究が存在しないこと、Sedation Index, Agitation Index に関する本邦のデータは存在しないこと、本邦においては、follow up 外来等の ICU 退室後のケアシステムが確立されていないことから、ICU 退室後のデータ収集は容易ではない。患者への負担と脱落も考慮し、まず既存データの二次利用を行う。

(3) 研究対象者の選定方針

2011 年 8 月 15 日～2013 年 7 月 23 日の間に一施設の二つの general ICU に 48 時間以上滞在し、挿管、人工呼吸療法を行った成人患者を対象とした「集中治療の心理的影響とその関連要因に関する研究」の調査完了者 141 名

1) 選択基準

- ① 「集中治療の心理的影響とその関連要因に関する研究」において ICU 退室 3 か月後の調査に協力した者
- ② 情報公開により本研究への参加拒否の申し出のなかった者

なお、先行研究は、以下の選択基準をすべて満たし、除外基準に 1 項目でも該当した場合は除外している。

1) 選択基準

- ① 年齢が 20 歳以上 85 歳以下の者
- ② 研究への参加に同意が得られた者

- ③ 主治医が研究に参加できる心身状態にあると判断した者（強度な混乱や、視力障害、聴力障害などの身体機能に伴うコミュニケーション障害がない）

2) 除外基準

- ① 中枢神経障害患者またはその既往
- ② 入室時に精神疾患と診断されている
- ③ 大量服薬や自傷患者
- ④ 臓器移植後患者
- ⑤ 熱傷患者
- ⑥ 心肺蘇生術を行った患者
- ⑦ 人工呼吸器を装着したまま ICU を退室した患者
- ⑧ ICU から直接転院した患者

- ①～⑥は、精神機能障害ハイリスクのため設定した
⑦⑧は追跡困難による脱落リスクが高いため設定した

(4) 予定する研究対象者数

141 人

(5) 対象者数の設定根拠

本研究は既存情報のみを用いる観察研究であり、先行研究（前向きコホート研究）で得られた利用可能な全数を設定した。

(6) 評価の項目及び方法

1) 主要エンドポイント

人工呼吸中の鎮静強度（Sedation Index）と ICU 退室 3 か月後の精神機能障害の関連

Sedation Index : RASS マイナススコアの総和/評価回数

精神機能障害 : IES-R ≥ 25 or HADS-不安 (HADS-A) ≥ 8 or HADS-抑うつ (HADS-D) ≥ 8

2) 副次エンドポイント

・人工呼吸中の鎮静強度（Agitation Index）と ICU 退室 3 か月後の精神機能障害の関連

Agitation Index : RASS プラススコアの総和/評価回数

・Sedation Index と各 IES-R, HADS-A, HADS-D 得点の関連

・Agitation Index と各 IES-R, HADS-A, HADS-D 得点の関連

(7) 統計解析方法

1) Sedation Index と ICU 退室 3 か月後の精神機能の関連

従属変数を IES-R ≥ 25 or HADS-A ≥ 8 or HADS-D ≥ 8

独立変数を Sedation Index としたロジスティック回帰分析

交絡は、サンプルサイズを考慮し、年齢、性別、NRS（numerical rating scale）、Agitation Index, せん妄（CAM-ICU 陽性）の有無とする。

2) Agitation Index と ICU 退室 3 か月後の精神機能の関連

従属変数を IES-R ≥ 25 or HADS-A ≥ 8 or HADS-D ≥ 8

独立変数を Agitation Index としたロジスティック回帰分析

交絡は、サンプルサイズを考慮し、年齢、性別、NRS, Sedation Index, せん妄（CAM-ICU 陽性）の有無とする。

3) 感度分析

① 人工呼吸期間が 24 時間以上の対象者と 24 時間未満の対象者に分けて解析する。

② アウトカム各変数（IES-R, HADS-A, HADS-D）を連続変数として取り扱い解析する。

③人工呼吸中の鎮静強度と ICU 退室 1-2 週間後の不安・抑うつとの関連を解析する等.

(8) 観察の対象となる治療方法

該当なし

(9) 観察および検査項目（用いる情報）とその実施方法

- 1) 先行研究「集中治療の心理的影響とその関連要因に関する研究」のデータベースから抽出する項目
 - ① 患者基本情報：年齢，性別，診断名
 - ② ICU 関連変数：ICU 入室理由，緊急/予定入室，手術あり/なし，ICU 滞在日数，人工呼吸期間，鎮静剤の種類，麻薬使用の有無
 - ③ ICU 退室 1~2 週間後の精神機能：不安（HADS-A），抑うつ（HADS-D）
 - ④ ICU 退室 3 か月後の精神機能：PTSD 関連症状（IES-R），不安（HADS-A），抑うつ（HADS-D）
- 2) 診療録から抽出する項目
 - ① 患者基本情報：体重
 - ② ICU 関連変数：ICU 入室期間中の RASS（最大 28 日まで），APACHE II，SOFA（sequential organ failure assessment）スコア，疼痛（NRS/CPOT），せん妄（CAM-ICU）

(10) 研究対象者の研究参加予定期間

該当しない

(11) 研究参加者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当しない

(12) 研究参加の中止基準

1) 研究中止時の対応

該当しない

2) 中止基準

該当しない

(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，あらかじめ臨床研究審査専門委員会（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

始期：倫理委員会承認後

終期：2022年3月31日

(15) 他機関への情報の提供

該当なし

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

研究について拒否機会を設けた情報公開を行う。

(2) 同意取得の具体的方法

ホームページで公開する。

5. 個人情報等の取扱いと匿名化の方法

(1) 個人情報の取扱い

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。

研究実施に係る情報を取扱う際は、研究独自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、氏名、生年月日などの直ちに研究対象者を特定できる情報を含めないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の情報を使用しない。

(2) 匿名化の方法

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。

拒否機会期限終了後には、対応表ファイルを完全削除する。

当初、対応表を作成する理由：研究対象者の意思を確認する目的で、情報公開を行い、拒否機会を設ける。この際に、拒否した研究参加者の情報を特定できるようにするため、当初は対応表を作成する。

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

既存情報のみを用いる観察研究の為、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は生じない。

7. 情報の保管及び廃棄の方法

(1) 本研究で得られた情報

本研究で収集した情報は、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設可能な場所（新医療研究開発センタープロジェクト管理室内）で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。保管している情報を他の研究に用いる場合は、委員会にて承認を得る。保管期間終了後は、個人情報に十分注意して、情報はコンピュータ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。

（２）研究に用いられる情報に係る資料

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、研究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、①については、年 1 回の報告を行い、②以降の項目は、適宜報告するものとする。

- ① 研究の進捗状況
- ② 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性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であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- ③ 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
- ④ 研究が終了(停止・中止)した場合
- ⑤ 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

9. 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

本研究は、研究分担者である岩谷美貴子が代表者である中西睦子看護学先端的研究基金研究助成金で実施する。また、利益相反はなく、その点を利益相反マネジメント委員会に申告する。

10. 公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録していない。

11. 研究結果の発表・公開

研究結果は、論文発表および学会発表で公開する。公開する際には被験者を特定できる個人情報などは開示しない。対応表を廃棄するため、被験者個人には結果開示は行わない。

12. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応方法

以下の相談窓口にて、平日 9：00～17：00 に間で対応する。

相談窓口の責任者

所属：岡山大学病院 看護部/新医療研究開発センター

職名：看護師長

氏名：岩谷美貴子

連絡先：086-235-7994

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

（１）代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

既存情報（先行研究）は、集中治療後の患者の縦断調査であったことから、死亡例が含まれている可能性が考えられるため（代諾者による拒否意思表示を可能にするため）。

(2) 代諾者等の選定方針

研究対象者の配偶者，父母，兄弟姉妹，子・孫，祖父母，同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者（未成年者を除く．）

(3) 代諾者等への説明事項

別紙「情報公開文書」を参照のこと．

(4) 当該者を研究対象者とする必要がある理由

本研究が集中治療を行った患者を対象とし，ICU 入室中の鎮静管理と ICU 退室後の精神機能の関連を検討する仮説生成研究のため（可能な範囲で対象者の負担を最小化するため）．

1 4. インフォームド・アセントを受ける場合の手続き

該当なし

1 5. 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

該当なし

1 6. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

該当なし

1 7. 重篤な有害事象が発生した際の対応

該当なし

1 8. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

該当なし

1 9. 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

該当なし

2 0. 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

該当なし

2 1. 委託業務内容及び委託先の監督方法

委託先なし

2 2. 本研究で得られた情報を将来の研究に用いる可能性

保管している情報を他の研究に用いる場合は，本学倫理員会に改めて申請して承認を得る．その旨を情報公開文書に記載する．

2 3. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

該当なし

2 4. 参考資料・文献リスト

1. Hatch R, Young D, Barber V, et al. Anxiety, depression and post traumatic stress disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study. Crit Care 2018;22:310.
2. Elliott D, Davidson JE, Harvey MA, et al. Exploring the scope of post-intensive care syndrome therapy and care: engagement of non-critical care providers and survivors in a second stakeholders meeting. Crit Care Med 2014;42:2518-26.

3. 日本集中治療医学会 J-PAD ガイドライン作成委員会. 日本版・集中治療室における成人重症患者に対する痛み・不 穏・せん妄管理のための臨床ガイドライン. 日集中医誌 2014;21:539-79.
4. 野口綾子, 井上智子 : Light sedation (浅い鎮静) 中の ICU 人工呼吸器装着患者の体験. 日本クリティカルケア看会誌 2016;12:39-48.
5. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. Crit Care Med. 2018;46(9):e825-e873.
6. Shehabi, Y, Bellomo R, Kadiman S, et al. Sedation intensity in the first 48 hours of mechanical ventilation and 180-day mortality: a multinational prospective longitudinal cohort study. Crit Care Med 2018;46:850-59.