

〈研究の名称〉

全身麻酔中の呼気終末二酸化炭素分圧と術後せん妄発生率の関係、後ろ向き観察研究

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

所属：岡山大学学術研究院医歯薬学域生体制御科学専攻生体機能制御学講座麻酔・蘇生学分野

職名：教授

氏名：森松 博史

【本学における研究分担者】

「研究者等リスト」参照。

作成日 2022年6月21日

計画書案 第1版作成

1. 研究の目的及び意義

(1) 研究の背景及び目的

術後せん妄はしばしばみられ、その存在が合併症発生の増加や在院日数の延長、死亡率の上昇をもたらす場合もあるとされている¹⁾。術後せん妄の要因は、疾患それ自体や手術侵襲や痛み、点滴や生体モニターの装着を含め慣れない入院環境など多岐にわたる。一方、手術中の二酸化炭素は多くの場合、自発呼吸はないために設定した分時換気量で調整される。生体内での二酸化炭素による作用は多く、脳に関しては、高二酸化炭素血症では脳血流が増加し、低二酸化炭素血症では減少する。脳血流がせん妄の発生率に与える影響は現在のところ明らかになっていない。

本研究では、全身麻酔下に手術を受け、術後集中治療室に入室した患者を対象とし、後ろ向きに人工呼吸中の呼気終末二酸化炭素分圧 (EtCO₂) の値を収集する。術後、集中治療室において評価されたせん妄の診断を EtCO₂ の値によって分けた群間比較を行うことで、手術中の二酸化炭素の値と術後せん妄の発生率の関係性を明らかにすることを目的とする。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

研究成果により、全身麻酔中の二酸化炭素管理とせん妄の発生の関連を解明することができれば、重症度の高い患者やせん妄発生の可能性の高い患者において全身麻酔中の適切な二酸化炭素管理が明らかになる。今回の研究で得られた結果からせん妄の発生を軽減することができれば患者予後の改善や医療コストの削減につながる事が予測される。

2. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

岡山大学病院において全身麻酔を受け、術後集中治療室に入室した成人患者を対象とし、電子カルテ上から全身麻酔中の呼吸管理として呼気終末二酸化炭素分圧の値を収集し、術後集中治療室において評価されたせん妄の発生率との関連性を後ろ向きに検討する。

(2) 研究のデザイン

既存情報のみ用いる岡山大学単独の後ろ向き観察研究(侵襲なし)
なお、用いる既存情報は岡山大学病院の情報のみである。

(3) 研究対象者の選定方針

1) 選択基準

- ① 2018年6月1日から2021年12月31日の間に当院で全身麻酔を受け、術後に集中治療室に入室した患者
- ② 性別・年齢：18歳以上の男女

2) 除外基準

- ① 特別な二酸化炭素管理を要する患者(脳神経外科手術、体外循環装置を使用)
- ② 手術室外で全身麻酔を受けた患者
- ③ 集中治療室でせん妄の評価を行っていない患者

選択基準の全てを満たす患者、但し、除外基準の1項目以上を満たす場合は除外する。

(4) 予定する研究対象者数

約3000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、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／主要エンドポイント／主要アウトカム

術後せん妄の発生率

集中治療室において術後せん妄の発生を Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) を用いて評価する。

2) 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

- ・死亡
- ・人工呼吸器使用日数
- ・ICU、病院滞在日数
- ・術中脳波データ
- ・局所脳酸素飽和度
- ・せん妄治療薬の使用

(7) 統計解析方法

全身麻酔中の EtCO₂ に関するパラメーター（最低値、最高値、平均値、中央値、EtCO₂ が一定の値以上となる時間や EtCO₂ 時間曲線下面積）の低値の群と高値の群においてせん妄の発生をカイ 2 乗検定で比較する。またプロペンシティスコアマッチング後の評価や、各パラメーターと術後せん妄の発生の関連について多変量解析を行う。

(8) 観察の対象となる治療方法

通常診療として実施する全身麻酔中の呼吸管理を観察の対象とする。

(9) 観察および検査項目（用いる情報）とその実施方法

以下の項目について、後ろ向きに調査を実施する。これらはすべて日常の全身麻酔、および集中治療室入室患者において検査、記録される項目である。

1) 患者基本情報：年齢、性別、身長、体重、診断名、既往歴、術前身体状態 (American Society of Anesthesiologists physical status)、認知機能障害の既往、飲酒、せん妄発生リスクを高める薬剤の使用、

2) 術中データ：術式、予定・緊急の別、手術時間、人工呼吸時間、バイタルサイン、EtCO₂、吸入酸素濃度、麻酔方法、呼気終末吸入麻酔薬濃度、脳波データ、局所脳酸素飽和度、血液ガスデータ

3) 術後データ：Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (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情報公開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、遅滞なく倫理委員会及び研究機関の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倫理委員会及び研究機関の長に提出する。

(14) 研究実施期間

倫理審査委員会承認後～2024年12月31日を目標にデータを抽出・解析する。

(15) 他機関との情報の授受（各機関における個人情報の管理方法を含む）

該当しない

3. 研究の科学的合理性の根拠

本研究は集中治療室退室後の患者の診療記録を用いた後ろ向きかつ侵襲を伴わないものであり、目的は全身麻酔中の二酸化炭素と術後にせん妄の発生率の関係性を明らかにすることである。主要評価項目をせん妄の発生とし、集中治療室でせん妄の評価ツールであるCAM-ICUを用いて評価する。本研究の結果により、手術中の二酸化炭素の管理と術後せん妄の発生率の関係性が明らかになれば、術後せん妄の減少につながり、合併症発生の低下や入院日数の減少、医療コスト軽減につながる可能性が示唆される。

4. インフォームド・コンセントに関する手続き

(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

本研究は、倫理指針の「人体から取得された試料を用いない研究」に該当し、研究者等は、必ずしも研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、インフォームド・コンセントを受けない場合には、研究に用いられる情報の利用目的を含む当該研究についての情報を研究対象者等に通知し、又は公開し、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。そのため、本研究では、委員会で承認の得られた文書を用いて岡山大学病院ホームページに掲載することで情報公開を行うことと

する。

情報公開文書については、別紙参照のこと。

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「人を対象とする生命科学・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。

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、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錠可能な場所（東 3 集中治療室控室）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、倫理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、倫理委員会及び研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、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倫理委員会及び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

本研究に資金は用いない。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

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、成果は関連する学会に発表し、論文化による公開を目指す。

12. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応の体制及び相談窓口

本研究における研究対象者からの相談等には以下の相談窓口を設置し、対応する。

所属:岡山大学病院 麻酔科蘇生科

職名: 医員

氏名: 成谷俊輝

連絡先電話番号: 086-235-7778 (平日 9時～17時)

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

認知機能に障害のある対象者が代諾者による同意が必要な研究対象者である。研究対象者に正しく研究内容を説明しても、研究対象者が合理的な判断を行うことは難しいと考えられる。

死者が代諾者による同意が必要な研究対象者である。研究対象者から同意を得ることが不可能であるため。

(2) 代諾者等の選定方針

① 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。)

② 研究対象者の代理人(代理権を付与された任意後見人を含む。)

(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

全身麻酔を受け、手術後に集中治療室に入室した患者のうち除外項目を満たさない患者の全例調査であり死亡例を含めた検討が必要である。

1 4. インフォームド・アセントを受ける場合の手続き

該当しない

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

該当しない

1 6. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

該当しない

1 7. 重篤な有害事象が発生した際の対応

該当しない

1 8. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

該当しない

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

該当しない

2 0. 研究により得られた結果等の取扱い(研究結果の説明の方針、説明の方法等)

本研究で行う解析の結果はあくまでも研究として行い、臨床検査としての意義や精度が保証されているものではないので、原則、本研究に参加した患者本人に検査や解析の結果は説明しないこととする。

2 1. 委託業務内容及び委託先の監督方法

該当しない

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

本研究で得られた情報を将来新たな研究に用いる際は、改めて倫理委員会の承認を得る。

2 3. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

該当しない

2 4. 参考資料・文献リスト

1)Zhaosheng Jin, Jie Hu, Daqing Ma, et al. Postoperative delirium : perioperative assessment, risk reduction, and management. 2020(4):492-504