

課題名：集中治療患者における人工呼吸離脱に関連する因子の検討

研究実施計画書

2023 年 2 月 10 日作成 第 1.1 版

0 概要

項目	内容
目的	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。集中治療により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、つまり抜管が可能となる。一方で抜管の不成功は患者の予後を悪化させるため、適切な判断での実施が重要である。我々は、人工呼吸管理症例についての多施設観察研究により、過去に報告された生理学的8因子を用いた抜管アウトカムの予測モデルを作成した。しかし、集中治療患者は様々な原疾患・病態が異なっており、数多くの因子が複合的に抜管アウトカムに影響していると考えられる。本研究では、当院が代表施設である多施設観察研究の事後解析により、人工呼吸管理離脱に関連する因子を網羅的に探索する。
対象	「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」（観察研究倫理審査委員会承認番号：16526）で対象となった患者
予定参加者数	499
研究概要	当院集中治療室では当院を代表施設として、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を目的とした多施設観察研究を行った。2017年5月1日から2019年4月30日の間に、同研究において収集された既存情報を用いて、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症例についての患者背景や人工呼吸器離脱の手順、抜管時の呼吸状態および患者予後を観察する。事後解析により、人工呼吸管理離脱に関連する新たな因子を探索し、それらの患者予後に与える影響を検討する。
実施予定期間	研究機関の長の許可日～2024年 3月 31日

1 研究の実施体制

研究代表者

藤野裕士・大阪大学大学院医学系研究科 麻酔集中治療医学教室・教授

解析責任者

藤野裕士・大阪大学大学院医学系研究科 麻酔集中治療医学教室・教授

共同研究機関

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生学講座 小坂順子

取得された情報については、匿名化の上 REDCap を用いて共同研究機関である岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生学講座と共有する。

2 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。集中治療により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、つまり抜管が可能となる。一方で抜管の不成功は患者の予後を悪化させるため、適切な判断での実施が重要である。我々は、人工呼吸管理症例についての多施設観察研究により、過去に報告された生理学的 8 因子を用いた抜管アウトカムの予測モデルを作成した。しかし、集中治療患者は様々に原疾患・病態が異なっており、数多くの因子が複合的に抜管アウトカムに影響していると考えられる。本研究の目的は、当院が代表施設である多施設観察研究の事後解析により、人工呼吸管理離脱に関連する因子を網羅的に探索することであり、人工呼吸管理患者の予後改善への寄与を目指す。

3 背景(研究の科学的合理性の根拠)

- ・現在の標準治療と解明すべき問題点

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、再挿管 (人工呼吸管理の再開) 率は 10-20% で推移しており、直近数十年での明らかな再挿管率低下は得られていない。

- ・対象集団に本研究が有益であると考えた根拠

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複数の観察・介入研究が行われてきたが、単独で抜管後経過を確実に予測可能な因子は未だない。様々な原疾患の集中治療患者に対する多施設前向き観察研究の解析により、再挿管率の改善に至る予測因子の解明を行うことで、再挿管率の改善およびそれに続く患者予後改善が期待できる。

- ・国内外の先行する臨床・疫学研究の成績、論文、学会報告

人工呼吸を要する集中治療患者における、抜管成功に関わる予測因子はこれまでも複数報告されている。しかし、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おり、人工呼吸器設定に依存する患者の呼吸機能の評価が正確には行われていなかった。我々は、統一した人工呼吸器設定での離脱を行った症例に関する において、臨床的かつ文献的に重要で、実臨床で容易に取得可能な 8 予測因子 (年齢、

心疾患、呼吸器疾患、呼吸機能（呼吸数/一回換気量、酸素化能）、意識レベル、抜管前 24 時間の体液バランス・気管内吸引の回数)) を用いた予測モデルを報告した。

(Tanaka, A.; Kabata, D.; Hirao, O.; Kosaka, J.; Furushima, N.; Maki, Y.; Uchiyama, A.; Egi, M.; Shintani, A.; Morimatsu, H.; et al. Prediction Model of Extubation Outcomes in Critically Ill Patients: A Multicenter Prospective Cohort Study. Journal of clinical medicine 2022, 11, doi:10.3390/jcm11092520.) 同研究は、様々な患者背景の症例を含んだ多施設前向き観察研究であり、統一した人工呼吸器設定での離脱による大規模データの詳細な検討により、抜管成功に関わる予測因子の新規の、あるいは詳細な検討が必要である。

- ・未承認薬や保険適応外の薬剤を使用する場合は、その必要性

未承認薬や保険適応外の薬剤は使用しない

- ・科学的、社会的観点から研究の意義を記載

集中治療領域において、人工呼吸管理を要する患者は近年増加傾向となっている。適切な人工呼吸管理離脱は、患者予後の改善のみならず、治療期間の短縮・コスト軽減などのより有効な医療資源の活用が期待できる。

4 研究の方法

4.1 研究デザイン

後ろ向き観察研究

4.2 対象(研究対象者の選定方針)

「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」(観察研究倫理審査委員会承認番号: 16526) で対象となった患者に関し、収集されたデータ項目を使用する。

同研究において、年齢は18歳以上に制限されている。

予定症例数及びその設定根拠

予定症例数: 全体 499 例

予定症例数の設定根拠:

本研究は、「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」で収集された情報を用いる。データ利用可能な登録症例は 499 例である。

4.3 観察・調査項目

「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」で対象となった患者に関し、収集されたデータ項目を使用する。データ項目は、患者背景（年齢、性別、身長、体重、既往歴の有無、重症度スコア、人工呼吸開始の原因など）、抜管

前データ（血液検査結果、人工呼吸器設定および呼吸機能、当薬剤、気管吸引回数、水分バランスなど）、抜管データ（抜管日時、抜管後48時間以内の再挿管・非侵襲的呼吸補助の有無など）、患者予後（ICU在室日数、在院日数、人工呼吸期間、ICU退室時・退院時死亡など）などである。

取得された情報については、匿名化の上REDCapを用いて共同研究機関である岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生学講座と共有する。氏名やカルテ番号の個人情報とは共有しないが、研究に必要な年齢、性別、併存症については、共有する。

4.4 評価項目

主要評価項目：抜管後48時間以内の再挿管

副次評価項目：抜管後48時間以内の非侵襲的呼吸補助、患者予後（ICU在室日数、在院日数、人工呼吸期間、ICU退室時・退院時死亡など）

主要評価項目・副次評価項目について、二群比較および多変量解析等にて検討し、関連するリスク因子を探索する。また、場合によりpropensity score matching法などを用いて患者背景を調整したデータの使用や患者背景などによるサブグループ解析も行う。

5 研究期間

研究機関の長の許可日 ～2024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

本研究は既存情報のみを用いた研究のため、研究の実施について、以下の情報を、研究対象者等に公開して、研究対象者等が参加することを拒否できるようにする。情報の公開は実施施設のホームページにて行う。

- ①試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む）
- ②利用し、または提供する試料・情報の項目
- ③試料・情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名
- ④提供する試料・情報の取得の方法
- ⑤提供する試料・情報を用いる研究に係る研究責任者（多機関共同研究にあつては、研究代表者）の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称
- ⑥利用する者の範囲
- ⑦試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
- ⑧ 研究対象者等の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨
- ⑨ ⑧の研究対象者等の求めを受け付ける方法

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 個人情報等の取扱い(加工する場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名加工情報を作成する場合にはその旨を含む。)

本研究で収集する研究対象者の個人情報を含むデータは、「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」(観察研究倫理審査委員会承認番号: 16526)にて収集されたものである。電子カルテから情報を収集する際に氏名・住所等の個人情報を削除して、研究用の識別コードを付与し、研究対象者を識別するための表を作成した。研究対象者を識別するための表は自機関で個人情報管理責任者が厳重に保管する。情報の受渡しについては匿名化された情報のみを取り扱う。

安全管理措置

物理的安全管理(データ管理PCは研究室内の保管庫にて鍵をかけて保管、記録媒体の持ち出し禁止等、盗難等・漏えい等の防止、個人データの削除及び機器、電子媒体等の廃棄)、技術的安全管理(データ管理PCへのアクセス制御、外部からの不正アクセス等の防止に対して不正ソフトウェア対策)、組織的安全管理(個人情報の取扱いの制限と権限を研究責任者と研究分担者に限定する)、人的安全管理(定期的に教育を受ける)を行う。取得された情報については、匿名化の上REDCapを用いて共同研究機関である岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生学講座と共有する。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、併存症などについては、共有する。

9 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

本研究は後ろ向き観察研究であり、患者の負担となる医療行為はない。

10 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 情報の保管及び廃棄の方法

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し、適切に廃棄する

試料の保管及び廃棄の方法

本研究では試料を取り扱わないため記載省略。

試料・情報の授受に関する記録の作成・保管

「試料・情報の提供に関する記録」を作成する方法

必要事項が記載された「研究計画書」を保管する

「試料・情報の提供に関する記録」を保管する方法

提供元の機関においては、当該試料・情報の提供をした日から3年を経過した日までの期間、提供先の機関においては、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日までの期間保管する。

当該試料・情報の提供を行う者によって適切な手続がとられていること等を確認する方法

口頭で申告を受ける方法、あるいはホームページで確認する方法

11 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場合がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

二次利用は行わない。

12 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
- ・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

13 研究の資金源等

本研究の実施にあたり、研究費は取得しない。

14 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（当院および共同研究機関）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

研究成果は、研究対象者を特定できないようにした上で、学会や学術雑誌等で公表する。

16 研究により得られた結果等の取扱い

本人の希望に応じて、口頭、文書にて説明する。

17 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及び相談 窓口(遺伝カウンセリングを含む。)

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、研究代表者に相談し、措置を講じる。

18 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

19 侵襲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

20 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

21 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

該当しないため記載省略

22 研究に関する業務の一部を委託する場合の業務内容及び委託先の監督方法

該当しないため記載省略

23 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

モニタリング

該当しないため記載省略

監査

該当しないため記載省略

24 研究計画書の承認(多機関共同研究の場合)

大阪大学医学部附属病院の倫理審査委員会で一括審査を行い、承認を得る。