

〈研究の名称〉

中心静脈圧波形の呼吸性変動の定量化と 人工呼吸器離脱失敗の予測能に関する研究

研究計画書

【研究責任者】

研究機関名：岡山大学病院

所属：集中治療部

職名：助教

氏名：岡原 修司

作成日：2024 年 06 月 16 日

版数：第 1.0 版

1. 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む）

本研究は以下の体制で実施する。

【研究責任者】

研究機関名：岡山大学病院

所属：集中治療部

職名：助教

氏名：岡原 修司

【本学における研究分担者】

別紙「研究者等リスト」参照。

2. 研究の目的及び意義

2. 1. 研究の背景及び目的

人工呼吸管理からの離脱において自発呼吸は必要不可欠であるが、過剰な自発呼吸が肺傷害を惹起することが近年の研究にて報告されている¹。そのため、人工呼吸器のウィーニングの過程において正確かつ汎用性の高い自発呼吸のモニタリングツールの必要性は高い。現状における標準的な指標として食道内圧が挙げられるが²、その測定には一定の経験と機器が必要であり、さらに測定が非連続的である問題点が存在する。そんな中、中心静脈圧は胸腔内圧との相関が示唆されており^{3,4}、その呼吸性変動が呼吸努力の指標となる可能性が指摘されている。中心静脈圧の測定は多くの施設で日常的に行われており、簡便かつ連続的な測定が可能であるが、現状では目視での評価が一般的で、定量化に基づいた有用性は科学的に実証されていない。その呼吸性変動の測定および評価方法が確立され、有用性が証明できれば、より多くの施設で重症患者の呼吸負荷モニタリングが可能となる。

本研究では、中心静脈圧の呼吸性変動と呼吸負荷との関連性を明らかにすることを目指す。当院集中治療室において人工呼吸離脱前に中心静脈圧のモニタリングを実施していた方を対象に、①中心静脈圧波形の呼吸性変動（ Δ CVP）の定量化、②人工呼吸器離脱前の Δ CVPが離脱の成否を予測するかどうかの検討を実施する。

2. 2. 予想される医学上の貢献及び意義

研究成果により、中心静脈圧波形の呼吸性変動の自動計算を実装できれば、より客観的な指標としての有用性を吟味することができ、人工呼吸管理において将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

3. 研究の方法及び期間

3. 1. 研究のデザイン

岡山大学単独・既存情報のみを用いる観察研究

3. 2. 研究方法

観察期間は2022年12月～2024年5月とし、当院集中治療室（総合診療棟4階ICUもしくは東3病棟ICU/CICU）にて48時間以上の人工呼吸管理を実施した症例のうち、上大静脈に中心静脈ライン（末梢留置型も含む）が留置され、中心静脈圧波形をモニタリングされた症例を対象に後ろ向きにデータを収集し検証する。

当施設の集中治療患者情報管理システムから対象症例の中心静脈圧波形データを抽出し、波形データの解析を行い、まず人工呼吸器離脱前の Δ CVPの定量化を行う。その後、 Δ CVPと人工呼吸器離脱失敗との関連性を評価し、従来成否の予測に使用されている呼吸回数や一回換気量と予測能の比較を行う。

3.3. 観察の対象となる治療方法

通常診療として集中治療室にて人工呼吸管理を受けた症例を観察の対象とする。

3.4. 観察及び検査項目（用いる試料・情報）とその実施方法

以下の項目について、診療録からの調査を実施する。これらはすべて通常診療で実施される項目であり、その頻度も通常診療の範囲内である。

- 1) 研究対象者の基本情報：年齢、性別、診断名、合併症
- 2) 胸部レントゲン & CT 画像（中心静脈ラインの位置確認）
- 3) 人工呼吸管理中および離脱テスト中の中心静脈圧波形（0.004 秒毎のデジタル情報）、呼吸回数、一回換気量、心拍数
- 4) 人工呼吸器離脱の有無とその成否（初回）、気管切開の有無、ICU 滞在日数、ICU 退室時の生存死亡

3.5. 個々の研究対象者における中止基準

3.5.1. 研究中止時の対応

研究責任者又は研究分担者は、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。

3.5.2. 中止基準

- ① 研究対象者から情報公開に対して、研究参加拒否の申し出があった場合
- ② 下記「3.6.2. 研究の中止」により本研究全体が中止された場合
- ③ 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

3.6. 研究の変更、中止、終了

3.6.1. 研究の変更

本研究の研究計画書や情報公開文書等の変更又は改訂を行う場合は、あらかじめ倫理審査委員会の承認を必要とする。

3.6.2. 研究の中止

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 倫理審査委員会により、研究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。
- ③ 倫理審査委員会により、停止又は中止の勧告あるいは指示があったとき。

また、研究の中止を決定した時は、遅滞なく倫理審査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。

3.6.3. 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審査委員会及び研究機関の長に提出する。

3.7. 予定する研究対象者数（目標症例数）

100 人

3.8. 研究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。1年間の48時間以上の人工呼吸症例が約130例あり、そのうち中心静脈ラインが挿入されている症例数として設定した。

3.9. 評価の項目及び方法

3.9.1. 主要評価項目／主要エンドポイント／主要アウトカム

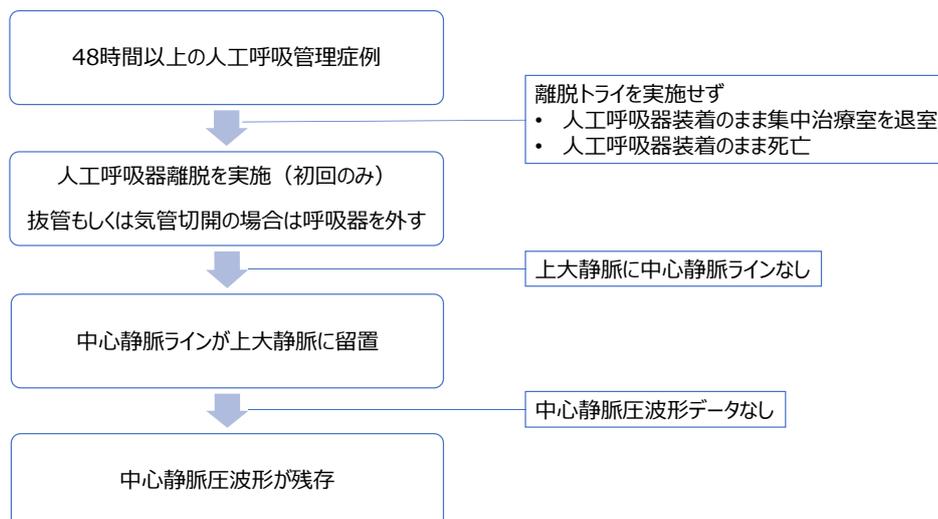
中心静脈圧波形より定量化された呼吸性変動 (mmHg)

3.9.2. 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

人工呼吸器離脱失敗 (48時間以内の再挿管および再装着)

3.10. 統計解析方法

- 患者背景因子は記述統計量として、連続変数では平均値・標準偏差 (又は、中央値・四分位範囲) を算出する。カテゴリ変数では度数と割合を算出する。
- まず当施設の集中治療患者情報管理システムから抽出された中心静脈圧波形データは 0.004 秒毎のデジタル数値であり、波形の再構成と分離および解析が可能である。波形データに対してはフーリエ変換やウェーブレット変換、バンドパスフィルターによる波形分離、移動平均をもとにした波形解析を実施し、最終的に呼吸性変動の振幅 (= Δ CVP) の定量化を行う。
- 本研究では人工呼吸器離脱前の自発呼吸試験時の中心静脈圧波形の解析を行い、 Δ CVP と人工呼吸器離脱失敗との関連性を調査する。中心静脈圧波形データが残っていない症例については研究対象者から除外する。
- 人工呼吸器離脱失敗に対して、人工呼吸器離脱前の Δ CVP と呼吸回数、一回換気量、心拍数、Rapid Shallow Breathing Index の感度及び特異度 (95%信頼区間を含む) を算出する。併せて、取得された症例における陽性的中値・陰性的中値も算出する。診断能を ROC 曲線で評価し、最適となるカットオフ点については Youden's index を用いて決定する。



3.11. 研究実施期間

研究機関の長の許可日～2025年12月31日

4. 研究対象者の選定方針

以下の選択基準の全てを満たし、除外基準のいずれにも該当しない者を組み入れる。

4.1. 選択基準

- ① 2022年12月1日から2024年5月31日の間に当院集中治療室にて48時間以上の人工呼吸管理を実施した患者
- ② 治療開始時に年齢が18歳以上の患者

4.2. 除外基準

- ① 人工呼吸器離脱を実施せずに集中治療室を退室もしくは死亡に至った症例
- ② 抜管時に上大静脈に中心静脈ラインが留置されていない症例
- ③ データベースに中心静脈圧波形データが残っていない症例

5. 研究の科学的合理性の根拠

本研究は集中治療患者情報管理システム内に保存されている中心静脈圧波形データは0.004秒毎であり、波形解析が行う上で十分な時間分解能である。また波形解析の技術を用いることで、臨床での目視測定と比較してより客観的な定量化ができ、再現性の点で妥当である。

6. インフォームド・コンセントを受ける手続き

6.1. 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。

6.2. 同意取得の具体的方法

本研究は、人体から取得された情報を用いる研究である。研究対象者から改めて同意を受けることが困難であり、学術研究機関が学術研究目的で実施する研究であるため、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(代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ)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、倫理審査委員会で承認の得られた文書を岡山大学病院のホームページに掲載することにより、情報公開を行うこととする。

通知又は公開内容については、別紙「情報公開文書」を参照のこと。

7. 個人情報等の取扱いと加工の方法

7.1. 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」、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」ならびに「個人情報保護法」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(研究対象者識別番号)を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。

また、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。

7.2. 個人情報の加工方法

研究対象者には研究対象者識別番号を割振り、氏名等直ちに個人を特定できる情報と研究対象者識別番号と

の対応表を作成する。元データからは、氏名等直ちに個人を特定できる情報を削除し、本研究目的に沿ってデータ集積及び解析等に用いる。研究期間を通して対応表ファイルは別紙で作成し、電子媒体の場合はパスワードをかけて、漏洩しないように厳重に保管する。

7.3. 他機関との試料・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。

8. 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

8.1. 研究対象者に生じる負担

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、研究対象者に負担は生じない。

8.2. 予測されるリスク（副作用を含む）

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、研究対象者に予測されるリスクは生じない。

8.3. 予測される利益

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。

8.4. 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、既存情報のみを用いる観察研究であり、特段の対策は講じない。

9. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

9.1. 本研究で収集した試料・情報

本研究で収集した情報は、研究の中止又は研究終了後5年が経過した日までの間施設可能な場所（岡山大学病院麻酔科蘇生科医局）で保管する。保管する情報からは氏名、生年月日などの直ちに個人を特定できる情報を削除し保管する。

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。

本研究で収集した情報を電子的に保管する場合は、全てのファイルにパスワードを設定し、不正ソフトウェア対策ならびに外部からの不正アクセス防止について適切な対策を講じる。

また、対応表は病院情報システム外で保管しない。症例報告書（格納したPC等を含む）と同一の場所に保管しないなど、適切な管理・漏洩防止に最大限努める。

保管期間後は、個人情報に十分注意して、情報について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。

9.2. 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、倫理審査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、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又は記録等）を、研究の中止又は研究終了後5年が経過した日までの間施設可能な場所で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。

10. 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審査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研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況
- 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(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

1 1. 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

本研究は科学研究費助成事業（課題番号：22K16627）の助成で実施する、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。

1 2. 研究に関する情報公開の方法

本研究は、UMIN 臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に登録する。また、本研究で得られた結果は、関連学会で発表し、集中治療医学、救急医学等の専門学術誌で論文として公表する予定である。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する。

1 3. 研究により得られた結果等の取扱い

本研究で行な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、研究対象者本人に解析の結果は説明しないこととする。

1 4. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応（遺伝カウンセリングを含む）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 集中治療部

職名：助教

氏名：岡原修司

連絡先電話番号：086-235-7778（平日9時～17時）

1 5. 代諾者等からのインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

1 5. 1. 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

死者が代諾者に拒否機会を設ける必要がある研究対象者である。研究対象者から拒否をすることが不可能であるため。

1 5. 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。）

1 5. 3. 代諾者等への説明事項

説明事項については、別紙「情報公開文書」を参照のこと。

15.4. 代諾者等への同意取得の方法又は説明方法

「6. インフォームド・コンセントを受ける手続き」に従って、代諾者から研究参加について拒否機会を設ける。

15.5. 当該者を研究対象者とする必要がある理由

人工呼吸管理が必要な症例は重症例が多い傾向にあり、死亡症例を含めた検討を行うことで生存バイアスを回避する必要があるため。

16. インフォームド・アセントを得る場合の手続き

該当しない。

17. 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。

18. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、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。本研究に参加することによる謝礼はない。

19. 重篤な有害事象等が発生した際の対応

該当しない。

20. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、研究対象者に対する侵襲を伴わないため、健康被害の発生は想定されない。

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。

22. 委託業務内容及び委託先の監督方法

委託がない。

23. 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、同意を受ける時点において想定される内容並びに実施される研究及び提供先となる研究機関に関する情報を研究対象者等が確認する方法

「6. インフォームド・コンセントを受ける手続き」で拒否機会を設けた情報公開を行う手続きとしているため、該当しない。

24. 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。

25. 知的財産権、所有権の帰属先

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があるが、その権利は岡山大学に帰属する。

26. 参考資料・文献リスト

1. Esnault P, Cardinale M, Hraiech S, et al. High Respiratory Drive and Excessive Respiratory Efforts Predict Relapse of Respiratory Failure in Critically Ill Patients with COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. Oct 15 2020;202(8):1173-1178. doi:10.1164/rccm.202005-1582LE
2. Tonelli R, Fantini R, Tabbi L, et al. Early Inspiratory Effort Assessment by Esophageal Manometry Predicts Noninvasive Ventilation Outcome in De Novo Respiratory Failure. A Pilot Study. *Am J Respir Crit Care Med*. Aug 15 2020;202(4):558-567. doi:10.1164/rccm.201912-2512OC
3. Colombo J, Spinelli E, Grasselli G, Pesenti AM, Protti A. Detection of strong inspiratory efforts from the analysis of central venous pressure swings: a preliminary clinical study. *Minerva Anesthesiol*. Dec 2020;86(12):1296-1304. doi:10.23736/s0375-9393.20.14323-2
4. Okuda N, Kyogoku M, Inata Y, et al. Estimation of change in pleural pressure in assisted and unassisted spontaneous breathing pediatric patients using fluctuation of central venous pressure: A preliminary study. *PloS one*. 2021;16(3):e0247360. doi:10.1371/journal.pone.0247360