

研究計画書（市立釧路総合病院）

作成年月日：2019年3月28日（第1版）

1. 研究テーマ（研究課題）

偶発性低体温症に対する体外式膜型人工肺 (ECMO) の有用性についての多施設共同前向き観察研究

2. 実施体制（所属） 日本救急医学会主導
市立釧路総合病院 麻酔科・救急科
研究責任者 旭川医科大学救急医学講座
研究分担者 旭川医科大学救急医学講座
<共同研究機関>
北海道大学病院 先進急性期医療センター

氏名
其田 一
高氏修平
藤田 智
早川峰司

3. 研究目的・意義

偶発性低体温症は重症例では死亡にいたる重篤な疾患である。しかし本邦での偶発性低体温症に対する多施設研究は少ない。一方、海外では近年、高度偶発性低体温症に対して体外式膜型人工肺 (Extracorporeal membrane oxygenation; ECMO) を推奨する報告¹⁾がなされているものの、いずれも単施設後ろ向き研究であり²⁾³⁾⁴⁾、大規模な多施設研究は行われていない。さらに低体温時に起こるとされる凝固障害の実態については未解明である。本研究では重症例が多く発生すると予想される北日本を中心とする多施設前向き共同研究により、高度偶発性低体温症に対する ECMO とそれ以外の治療についての予後を比較検討し、治療適応や予後因子、ECMO 開始までの時間、および凝固障害を含めた合併症について明らかにすることを目指す。これらの結果は救急医療資源の効率的な使用、救急医療の地域格差を解決する研究へとつながることが期待できる。

4. 研究方法および期間

- (1) 研究の種類・デザイン 多施設前向き観察研究
(2) 対象と方法

①研究対象：倫理委員会承認～2022年3月31日までに、救急外来を受診した18歳以上の偶発性低体温患者(深部体温 32°C 以下)

除外基準：体温未測定、18歳未満、救急外来未受診、研究参加への同意が得られない患者
および救命処置が施されなかった患者（明らかな死体徴候あり）

②目標症例数とその設定根拠

全体の目標数は70例。

【設定根拠】

先行研究2, 3, 4において、高度偶発性低体温症に対するECMO群の生存率は50%と推定した。これ対して非ECMO群（その他の治療群）の生存率を15%とし、検出力0.8、有意水準 α 0.05で計算すると、本研究の主要評価項目に関して有意な結果を得るためのサンプルサイズは各群33症例、合計66症例となる。途中脱落例を勘案してECMO症例35例、非ECMO症例35例が本研究に必要な症例数と見込まれる。

③統計解析方法

統計解析方法として、2群間の検定はMann-Whitney U test（両側検定）、カイ二乗検定、Fisher

正確確率検定を使用する。Kaplan-Meier法による生存曲線解析を行い、Log-rank testで有意差検定を行う。

④観察および測定項目：

以下の項目について患者診療録から調査・収集を行う。

- ・院外調査項目：性別、年齢、日常生活動作（発症前）、居住環境、基礎疾患、内服薬、アルコール有無、発生日時、外気温、発生場所（屋内・屋外）、原因、来院までの時間経過、来院手段（直接外来受診、救急車、ヘリ）

- ・院内調査項目：

バイタルサイン（体温、血圧、心拍数、Glasgow Coma Scaleスコア）、血液検査結果（末梢血、生化学、肝腎機能、凝固線溶系、動脈血ガス分析）、CT画像（筋肉量測定）、心電図波形（洞調律、心房細動、心室細動、無脈性電気活動、心静止）、心肺蘇生法（Cardiopulmonary Resuscitation; CPR）の有無（機械式CPRの有無、CPR時間）、復温治療手段（加温輸液、ブランケット、胃管温水洗浄、膀胱温水洗浄、人工透析、ECMO）、気管挿管の有無、カテコラミン使用日数、重症度スコア（SOFAスコア、DICスコア）、輸血の有無、復温までの時間、ECMO導入までの時間経過、ECMO施行時間、ECMO離脱率、合併症発生率（出血、肺炎、下肢虚血、臍炎、腎不全）、ICU滞在日数、28日・病院転帰

- ・退院後調査項目：神経学的評価、合併症

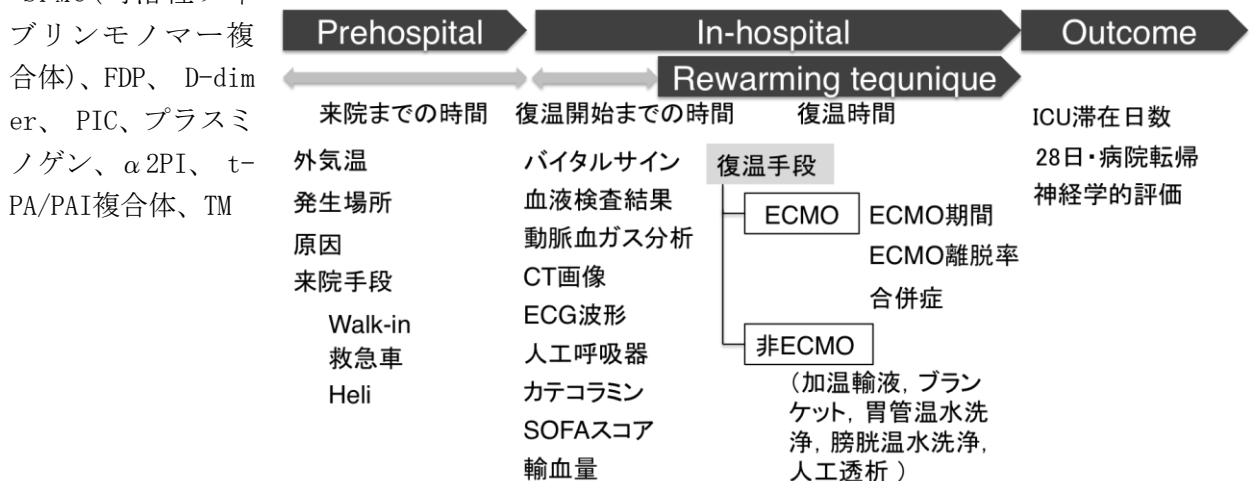
※血液凝固異常についての測定：

研究対象症例のうち、深部体温32℃以下の患者を測定対象とする。

凝固系異常は測定する機器の温度による影響を受けやすい。このため真に凝固系異常が存在するの否かの評価は困難であることが予想される。

本研究では救急外来受診時に診療の一環として患者から得た血液の残余検体を収集し、この検体を匿名化したうえで北海道大学病院先進急性期医療センターに送付する。同施設にて凝固線溶に関わる検査を実施することを計画する。

- ・測定項目：血小板凝集検査、TAT（トロンビンアンチトロンビン複合体）、SF（可溶性フィブリン）、SFMC（可溶性フィブリンモノマー複合体）、FDP、D-dimer、PIC、プラスミノーゲン、α2PI、t-PA/PAI複合体、TM



⑤評価項目：

1) 主要評価項目：

高度偶発性低体温症に対するECMO群と非ECMO群（その他の治療群）の予後

2) 副次的評価項目

高度偶発性低体温症に対するECMO群、非ECMO群のICU滞在期間、28日死亡率
合併症（凝固異常、出血性合併症、肺炎、膵炎、下肢虚血、腎不全）発生率
ECMO導入までの時間、機械式CPRの有無、施行時間、ECMO離脱率
偶発性低体温患者の凝固線溶系測定

(3) 研究期間

倫理委員会承認日～2023年3月31日

5. 研究の科学的合理性の根拠

本邦では心肺蘇生の領域において世界をリードする形で体外循環式心肺蘇生法 (Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation; ECPR) に取り組んできた背景があり、この技術を偶発性低体温症に応用することで、世界に先駆けて偶発性低体温症に対する ECMO のエビデンスを明らかにすることが期待できる。特に北日本を中心とした地域では気候条件から高度低体温症の発生が多いことが予想され、多施設前向き研究を行うことの意義は非常に大きい。

また低体温症ではこれまでの研究から、凝固障害が起こることが報告されている。しかしながら、これまで低体温症時に起こる凝固障害の詳細なメカニズムの検討はなされていない。本研究では実際に検体を集め、凝固線溶に関わる因子を測定する。仮に偶発性低体温症の際の凝固障害メカニズムが明らかにできれば、ECMO 導入時にはノンヘパリンで開始することが妥当ということを科学的に明らかにできる可能性がある。日本救急医学会熱中症に関する委員会において低体温症の疫学調査が予定されているが、特定の治療法の評価や凝固障害メカニズムの検討を行うには本研究計画が別途必要である。

さらに、高度偶発性低体温症に対する ECMO 導入までの時間について検討することで、仮に ECMO をすぐに開始できない地域においても、機械的 CPR を行いつつ、ドクターヘリなどの搬送により ECMO を導入することの妥当性を明らかにできる可能性がある。これらの視点は最終的に、地理的条件ならびに医療資源が限られる地方都市における救急医療の地域格差を解消する研究につながる可能性があり、その意義は大きいことが予想される。

6. インフォームドコンセントを受ける手続き

診療の一環として患者から得た血液の残余検体を収集し、研究を行うが、本研究のような救急の現場においては『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成26年12月22日、平成29年2月28日一部改正）の中の第5章第12-6の「研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取扱い」が適応となる。また同章項目7(1)のインフォームド・コンセントの手続等の簡略化に合致する。したがって本研究では同項目7(2)で示されたとおり、当該臨床研究の目的を含む研究の実施についての情報を通知・公開し研究対象者が拒否できる機会を保証する方法（オプトアウト）を選択し、倫理委員会で承認の得られた文書を旭川医科大学病院ホームページおよび日本救急医学会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。

7. 個人情報等の取扱い（匿名化する場合その方法）

調査により得られたデータを取扱う際は、対象者の個人情報保護に十分配慮する。特定の個人を識別することができないよう、対象患者に研究用の符号もしくは番号を付与し対応表を作成する。対応表は自施設の救急医学講座内のアクセス制限のある PC で厳重に管理する。

他施設との試料・情報の授受に関する記録として、本研究計画書を保存する。(提供を行う機関：情報提供から 3 年、提供を受ける機関：研究終了から 5 年)

8. 対象者に生じる負担並びに予想されるリスクと利益（負担を最小化する対策）

(1) 予想される利益（効果）

本研究へ参加することにより対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により偶発性低体温症に対する ECMO 治療適応を明らかにすることで、将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

(2) 予想される不利益

本研究は観察研究であるため、対象者に予想される不利益はない。

9. 試料・情報の保管および廃棄の方法

(1) 情報の授受の記録

共同研究機関と情報の授受を行う場合は、情報の授受の記録（提供先の研究機関の名称、提供先の研究機関の研究責任者の氏名、提供元の機関の名称等、提供元の機関の研究責任者の名称等、情報の項目、情報の取得の経緯等の記録）について、本研究計画書をもって記録の代用とし、(2) に従い保管する。

提供元の機関の保管の義務を提供先の機関が代行して実施する。

(2)

研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、学長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書または記録等）を、研究発表後 5 年が経過した日までの間保存し、その後廃棄する。

(3) 試料・情報等の保管期間

電子データは研究発表後 5 年、検体は研究終了後破棄します。

(4) 試料・情報等の保管方法（漏えい、混交、盗難、紛失等の防止対策）

研究責任者は本研究で得られた試料・情報は、「旭川医科大学 人を対象とする医学系研究に関する試料・情報の利用及び学外機関への提供に係る業務手順書」に従って厳重に保管し、情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行う。

(5) 保管期間または研究終了後に廃棄する場合はその処理の方法

研究データは研究発表後 5 年間保管する救急医学講座の PC へパスワードをかけて保管。

検体は匿名化のまま焼却もしくは、オートクレーブ後に処分。

検体は医療廃棄物容器に入れ、専門業者に委託廃棄する。

(6) 情報等の二次利用について

本研究で得られた研究対象者の情報等は、本研究目的以外に使用しない。

10. 研究機関の長への報告内容及び方法

進捗状況は年に一度、院長宛てに実施状況報告書を文書で提出する。

研究終了時には速やかに終了報告書を院長宛てに文書で提出する。

11. 資金源・利益相反に関する状況

本研究は、日本救急医学会主導研究の研究費により実施されるものであり、本研究の研究者は、市立釧路総合病院倫理委員会に利益相反に関する必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

12. 研究に関する情報公開の方法

本研究成果は日本救急医学会総会などの学術集会での発表や学術雑誌への論文発表を通して発表される。

13. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

説明文書(又は情報公開文書)へ連絡先を明記し対象者からの相談に対応する。また他の参加者の個人情報や研究全体に支障となる事項以外は情報提供する。

その他

研究実施体制：

本研究は日本救急医学会学会主導研究「偶発性低体温症における体外式膜型人工肺 (ECMO) の有用性についての多施設共同前向き観察研究特別委員会」として、以下の体制で実施する。

北海道大学病院先進急性期医療センター 早川峰司が研究統括、旭川医科大学救急医学講座 藤田智が全体指揮を行う。上記委員会の研究事務局は旭川医科大学救急医学講座 高氏修平が担当する。北海道大学病院の EDC (Electronic Data Capture) system を利用し、独自のデータ入力システムを構築し症例のデータ集積と管理を行う。データ入力は web 上で公募した研究参加施設の担当者が直接行う。集積されたデータは上記委員会により解析を行う。

引用・参考文献

1. Paal P, et al. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2016;24(1):111.
2. Ruttmann E, et al. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2007;134(3):594-600.
3. Morita S, et al. Critical care medicine. 2011;39(5):1064-8.
4. Kosinski S, et al. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2017;25(1):46.