

自主臨床研究

集中治療室における敗血症診断

研 究 実 施 計 画 書

研究代表者 北海道大学病院

先進急性期医療センター 丸藤 哲

	作成日
2016年12月28日 計画書案 第1 版作成	
2017年3月2日 計画書案 第1.1版作成	

1. 研究の背景

感染症が疑われる患者の初期診療において、患者の初期情報からその患者が全身性の反応を生じ生命の危機が生じうるのか、すなわち敗血症と診断しうるかどうか、この 20 年間に様々な取り組みがなされてきた。1992 年に敗血症は感染に起因する全身性炎症反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) と定義された (1)。この定義は 2001 年に開催された敗血症に深い関わりを持つ 5 学会合同会議でも踏襲され今日まで使用されてきている (2)。しかし、SIRS が感染性/非感染性生体侵襲に対する非特異的反応 (自然免疫炎症反応) のため、敗血症診断における特異性の低さが問題となり、2016 年初頭に SIRS を除外し Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) スコアを組み入れた新しい敗血症の定義および診断基準が提唱された (3)。

敗血症は、感染に対する生体反応不全が引き起こす危機的臓器機能障害、と新しく定義され、臓器機能障害は SOFA スコア ≥ 2 と定義された。これに基づき感染症が疑われ SOFA スコアが 2 以上に急激に上昇した場合 (以下 SOFA ≥ 2 と記載) に敗血症と診断される。SOFA スコアは公表後二十数年を経て世界各国の集中治療室 (ICU) で幅広く使用されている臓器障害のモニタリングシステムである。しかし、SOFA スコアは救急初療室、病室で使用するには煩雑であり、集中治療に従事していない医師・看護師にとっては非常になじみの薄いシステムである。このため、ICU 以外で使用する敗血症を疑う指標として quick SOFA (qSOFA) スコアが提案された (4)。敗血症の新定義および qSOFA スコアは公表前段階からその是非をめぐり多くの議論があり、公表論文では controversies and limitations の記載に 1 頁が割かれている。新定義および診断基準から SIRS が除外されたが、controversies and limitations の中で「The task force wishes to stress that SIRS criteria may still remain useful for the identification of infection」の一文からその混乱が窺われる。また、SOFA スコア閾値の妥当性への疑問、SOFA スコアと qSOFA スコアの各項目の閾値に相違があり統一されていない問題点も指摘されている。このように、いまなお敗血症の新定義・診断基準と qSOFA スコアは世界中で大きな議論を巻き起こしている。

新定義と qSOFA スコアの最大の問題点は両者が後ろ向き検討で提案され、前向き研究で検証が実施されていないことである。そこで、本研究は集中治療室 (ICU) に入室した患者を対象にして、感染症を疑った時点での情報に基づき「敗血症の新診断基準が旧診断基準よりも敗血症診断特性が良く、qSOFA スコアが SIRS スコアよりも感染症疑い患者の予後予測に優れる」と言う仮説の証明を前向き検討で行うこと、SOFA スコア項目の閾値の妥当性見当、を目的とした。

2. 研究の目的

- 1) 集中治療室で敗血症が疑われた患者の SIRS および qSOFA による予後予測能力 (病院死亡) の比較検討。
- 2) SIRS および qSOFA の敗血症診断特性の比較
- 3) SOFA スコアの閾値見直し (凝固スコア-DIC、循環スコア)

3. 研究対象者及び適格性の基準

(1) 対象者のうち、(2) 選択基準をすべて満たし、かつ (3) 除外基準のいずれにも該当しない場合を適格とする。

(1) 対象者

北海道大学病院先進急性期医療センター集中治療室 (ICU) 入院中の感染症疑いの者を対

象とする。

(2) 選択基準

- ①同意取得時において年齢が16歳以上の者
- ②救急科担当医が感染症を疑い、感染症治療薬投与もしくは指示、微生物学的検索もしくは指示、感染源検索の画像検査もしくは指示を行った者
- ③本研究の参加について拒否しない者

(3) 除外基準

- ①研究責任者が研究対象者として不適当と判断した者
- ②2回目以降の感染症、あるいは感染再燃した者
- ③診断時に積極的治療の対象ではないと判断した者

(4) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

本研究では未成年および有効なインフォームド・コンセントを与えることが困難であると考えられる研究対象者を対象に加える。本研究の対象疾患の特性から、このような研究対象者を対象に加えなければ研究自体の遂行が困難であると判断されるためである。

尚、代諾者としては、研究対象者の家族構成等を勘案して、研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする。

研究対象者の配偶者、父母、成人の子、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族又はそれらの近親者に準ずると考えられる者

4. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

前向き観察研究
研究対象者から取得した診療情報を用いる
侵襲を伴わない

(2) 研究対象者から取得する試料の種類とその採取方法

該当なし

(3) 観察及び測定項目とその実施方法

以下の項目について調査を行い、そのデータを本研究に利用する。これらはすべて日常診療で実施される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。

- ①研究施設情報：病床数、ICU 病床数、年間救急受診数、年間救急車受け入れ数、年間救急科入院数、常勤救急医数、救急科専門医数
- ②研究対象者基本情報：年齢、性別、身長、体重、共存症、既往歴、治療内容、受診日、28 日・病院転帰
- ③生理的情報：意識レベル（Glasgow Coma Scale）、血圧、呼吸数、心拍数、体温、尿量
- ④血液学的検査：白血球数、Ht、血小板数
- ⑤血液凝固学的検査：フィブリノゲン、プロトロンビン時間、APTT、FDP (Dダイマー)
- ⑥血液生化学的検査：総ビリルビン、クレアチニン、Na、K
- ⑦血液ガス：FIO₂, pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻, BE, lactate、血糖
- ⑧感染情報：感染部位、起炎菌
- ⑨各種スコア：APACHE IIスコア、qSOFAスコア、SOFAスコア、SIRSスコア、DICスコア

*スケジュール表

	調査 開始前	調査期間 (入院期間)					退院時
		開始時	1 日	2 日	3 日	28 日	
Day	-	1	2	3	4	28	
施設情報 対象者背景		○					
生理的情報		○	○	○	○		
血液学的検査		○	○	○	○		
凝固学的検査		○			○		
生化学的検査		○	○	○	○		
血液ガス		○	○	○	○		
感染情報		○					
各種スコア (APACHEII は Day1 のみ、DIC スコアは Day1,4)		○	○	○	○		
転帰						○	○

- (4) 研究対象者の研究参加予定期間
各研究対象者は同意後、退院時まで参加する。

- (5) 症例登録
研究責任者又は研究分担者（以下、研究担当者）は、研究対象者に対して研究対象者識別コードを付与し、適格性を確認の上症例登録を行う。この際研究責任者が保管する研究対象者識別コードリストに必要な事項を記載する。

5. 予想される利益及び不利益（負担及びリスク）

- (1) 予想される利益
本研究では日常診療において情報の提供を受ける研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。
- (2) 予想される負担及びリスク
本研究は侵襲を伴わない日常診療情報の提供を受ける研究である。このため研究対象者の症状や治療経過に影響を与えない。
- (3) 利益及び不利益の総合的評価と不利益に対する対策
本研究は研究対象者に利益および不利益（負担・リスク）のいずれも生じない。しかし、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性があり、総合的に評価すると予想される利益の比率が高いと思われる。

6. 評価項目（エンドポイント）

- (1) 主要評価項目
集中治療室で敗血症が疑われた患者のSIRSおよびqSOFA による予後予測能力（病院死亡）の比較
- (2) 副次的評価項目
①同上28日死亡の比較
②qSOFAとSIRSスコアの敗血症診断特性の比較
③qSOFAとSIRSスコアで診断された症例のventilator free day, ICU free dayの比較

7. 個々の研究対象者における中止基準及び実施後の対応

(1) 研究中止時の対応

研究担当者は、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。その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

(2) 中止基準

- ① 研究対象者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

(3) 研究実施後の対応

本研究実施後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

8. 個々の研究対象者における検査結果の取扱い

該当なし。

9. 有害事象発生時の研究対象者への対応

該当なし。

10. 研究実施計画書等の承認・変更、改訂

研究責任者は、予め臨床研究計画書等を研究機関の長へ提出し、研究の実施に関して自主臨床研究審査委員会（以下、審査委員会）の承認及び研究機関の長の許可を得る。また、研究実施計画書等の変更又は改訂を行う場合は、速やかに定められた作業手順に従って研究機関の長に改訂版を提出し、審査委員会の承認及び研究機関の長の許可を得る。

11. 研究の変更、中止・中断、終了

(1) 研究の中止、中断

研究担当者は、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 予定症例数又は予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。
- ③ 審査委員会により、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、審査委員会により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、研究の中止又は中断を決定した時は、速やかに研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。

(2) 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を研究機関の長に提出する。

12. 研究実施期間

研究参加委員会施設実施許可日～2019年3月31日（登録締切日：2019年3月31日）

13. 目標症例数とその設定根拠及び統計解析方法

(1) 目標症例数とその設定根拠

300例（本院で20例）

【設定根拠】

日本救急医学会Sepsis registry検討委員会で実施した先行研究において、Sepsis-1&2（旧敗血症診断基準で診断）あるいはSepsis-3（新敗血症診断基準で診断）の症例であったSIRS陰性症例の死亡率が12.5%、Sepsis-1&2 or Sepsis-3のSIRS陽性症例の死亡率が28.8%であったことを用いて、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を $\alpha 0.05$ 、検出力0.9で算出すると両群併せて252症例となる。本研究の対象患者のうち約2割の症例がSepsis-1&2 or Sepsis-3を満たさないものと予測すると、研究に必要な目標症例数は300症例と見込まれる。

(2) 統計解析方法

二群間の検定は、正規分布数値はStudent's t-test（両側検定）、非正規分布数値はMann-Whitney's U-test（両側検定）を使用する。測定結果は、正規分布数値は平均値±標準偏差で示し、非正規分布値は中央値（第1四分位数・第3四分位数）で表示する。比率の検定には、Pearsonカイ二乗検定あるいはFisherの直接確率法を使用する。多項目間検定は繰り返しのある二元配置分散分析、あるいは要因による一元配置分散分析を施行し、有意差を認めた場合にはpost hoc testを予定する。従属および独立変数間の関連はロジスティック回帰分析（強制投入法あるいはロジスティック法）で検討し、結果はOdds比と95%信頼区間で提示する。Kaplan-Meier法で生存曲線解析を行い、有意差をLog Rank testで検定する。中止・脱落例は解析に使用せず、欠損値はそのまま使用する。

14. 研究対象者の人権に対する配慮

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2013年10月修正）」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）を遵守して実施する。

15. 個人情報の取り扱い

研究実施に係る情報を取扱う際は、予め研究対象者の個人情報とは無関係の番号を付して連結可能匿名化として管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。匿名化対応表は、研究責任者が厳重に保管するよう監督する。また、研究責任者等が本研究で得られた情報を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含めないようにする。

16. 同意取得方法

本研究は人体から採取した試料を用いないことから、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号）より、必ずしもインフォームド・コンセントの取得を必要としないため、当該手続きを省略する。

研究の目的を含む研究の実施についての情報を北海道大学病院ホームページに掲載することで研究対象者に拒否をする機会を与える。その情報公開用文書は、審査委員会で承認の得たものを使用する。公開する内容は、以下を含むものとする。

①研究の概要

- ②研究機関の名称並びに研究機関の長及び研究責任者名
- ③研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨（他の研究対象者等の個人情報及び知的財産の保護等に支障が無い範囲に限られる旨を含む）並びにその入手・閲覧の方法
- ④個人情報の開示に係る手続き
- ⑤個人情報の利用目的の通知、個人情報の取り扱い方法（当該研究対象者を識別することができる個人情報等について、情報の提供を行う機関外の者への提供を停止することができる旨を含む）
- ⑥問い合わせ・苦情等の相談窓口（連絡先）

17. 研究対象者の健康被害への対応と補償

本研究は日常診療を行いつつ研究対象者から情報の提供を受けてそれを利用するものである。従って、本研究に伴う研究対象者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。この点を研究対象者に説明し、理解を得ることとする。

18. 研究機関の長への報告内容及び方法

- (1) 研究の進捗状況について
研究責任者は、少なくとも年1回、研究の進捗状況を研究機関の長に文書で報告する。
- (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等の情報を得た場合
研究責任者は、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られとされるものを得た場合には、遅滞なく、研究機関の長に対して報告する。
- (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等の情報を得た場合
研究担当者は、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には、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告する。
- (4) 研究終了の報告
研究責任者は、研究を終了したときは、11.(2)に準じてその旨及び研究の結果概要を文書により遅滞なく研究機関の長に報告する。
- (5) 研究に用いる情報等の管理状況
研究責任者は研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料（以下、情報等）の保管について、20.(1)(2)に従って必要な管理を行い、管理状況について研究機関の長へ報告する。

19. 研究対象者の費用負担

本研究で用いる医薬品及び実施する検査は日常診療内で行われるため、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。

20. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

- (1) 試料の保管及び廃棄の方法
該当せず。
- (2) 情報等の保管及び廃棄の方法
研究責任者は、定められた保管方法に従って研究担当者が情報等を正確なものにするよう指導し、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。
本研究で得られた情報等は、先進急性期医療センター内の施錠可能な部長室内に保管する。

研究責任者は、研究に用いられる情報等（病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、実施計画書、同意説明文書、匿名化対応表、署名済み同意書、症例報告書等の控え、原資料、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類又は記録等を含む）については、可能な限り長期間保管し、少なくとも、研究の終了について報告された日から3年が経過した日までの期間、適切に保管する。また、連結可能匿名化された情報について、本院が対応表を保有する場合には、対応表の保管についても同様とする。その他の研究においては、研究実施計画書に定められた期間、適切に保管されるよう必要な監督を行う。

廃棄する際は、匿名化し個人情報に注意して行う。

(3) 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、本研究のサブグループ解析および新敗血症診断基準で診断された敗血症患者特性解析の研究に用いる可能性がある。その場合には、別途研究対象者に説明した上で実施する。

21. 研究に関する情報公開の方法及び研究結果の公表

研究責任者は、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN-CTR）に当該研究の概要をその実施に先立って登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新する。研究を終了したときは、遅滞なく、当該研究の結果を登録する。また、結果を公表する際は、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究担当者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で行う。研究担当者は、本研究の成果を関連学会等において発表することにより公表する。

22. 研究資金及び利益相反

本研究は、研究責任者が所属する日本救急医学会の研究費で実施する。また、利益相反審査の取り扱いは、各施設の規定に従って実施する。北海道大学病院の研究担当者は、「北海道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」の規定にしたがって、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。

23. 研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究代表者】

北海道大学病院 先進急性期医療センター 部長 丸藤 哲
札幌市北区北 14 条西 5 丁目

【研究事務局】

日本救急医学会 代表理事 行岡 哲男
東京都文京区本郷3-3-12

【データマネジメント実施施設】

防衛医科大学校 防衛医学研究センター外傷研究部門、病院救急部 齋藤大蔵（責任者）

【統計解析責任者】

亀田総合病院救命救急科 白石 淳（責任者）

【参加施設】

1. 北海道大学病院先進急性期医療センター 丸藤 哲
2. 筑波メディカルセンター病院救急診療科 阿部 智一
3. 帝京大学医学部救急医学 池田 弘人
4. 地域医療機能推進機構中京病院統括診療部救命救急センター 上山 昌史
5. 北九州市立八幡病院 外科/消化器・肝臓病センター 岡本 好司

- 6.大阪大学医学部附属病院高度救命救急センター 小倉 裕司
 - 7.東北大学大学院医学系研究科外科病態学講座救急医学分野 久志本 成樹
 - 8.兵庫医科大学救急・災害医学 小谷 穰治
 - 9.防衛医科大学校防衛医学研究センター外傷研究部門、同大病院救急部 齋藤 大蔵
 - 10.佐賀大学医学部救急医学 阪本 雄一郎
 - 11.川崎医科大学救急医学 椎野 泰和
 - 12.大阪府泉州救命救急センター 水島 靖明
 - 13.東京医科歯科大学医歯学総合研究科救急災害医学分野 大友 康裕
 - 14.会津中央病院救命救急センター 白石 振一郎
 - 15.川崎市立川崎病院救命救急センター 田熊 清継
 - 16.順天堂大学救急・災害医学 射場敏明
 - 17.杏林大学医学部救急医学 樽井 武彦
 - 18.山口大学医学部附属病院先進救急医療センター 鶴田 良介
 - 19.千葉大学大学院医学研究院救急集中治療医学 中田 孝明
 - 20.香川大医学部附属病院救命救急センター 一二三 亨
 - 21.慶應義塾大学医学部救急医学 佐々木 淳一
 - 22.慶應義塾大学医学部総合診療教育センター 藤島 清太郎
 - 23.大阪府立急性期・総合医療センター高度救命救急センター 藤見 聡
 - 24.日本医科大学高度救命救急センター 増野 智彦
 - 25.産業医科大学救急医学講座 真弓 俊彦
 - 26.愛知医科大学附属病院高度救命救急センター 武山 直志
 - 27.久留米大学高度救命救急センター 山下 典雄
 - 28.亀田総合病院救命救急科 白石 淳
 - 29.国立国際医療研究センター病院 救急科 萩原 章嘉
- *上記委員会施設で研究を開始し、その後研究参加施設を公募予定。

【本院における実施体制】

＜研究責任者＞

丸藤 哲 北海道大学病院先進急性期医療センター 部長

*研究分担者・協力者については様式 A-2 自主臨床研究分担者・協力者リスト」を参照

＜連絡先＞

先進急性期医療センター	医局 011-706-7377(直通)
同	ICU 011-706-5997(直通)
同	ER 011-706-5736(直通)

＜相談窓口＞

丸藤 哲 011-706-7377 (直通)

24. 参考資料・文献リスト

1. Bone RC, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definition for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992; 20:864-874.
2. Levy MM, et al. International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med 2003; 29:530-538.
3. Singer M, et al. The third International Consensus Definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:801-810.
4. Seymour C, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis. For the third international consensus definition for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016;315:762-774.