

臨床研究 「せん妄および呼吸困難に対して、鎮静処置が生命予後に及ぼす影響に関する検討」

実施計画書 第 1.0 版

研究責任者：岡山済生会総合病院

緩和ケア科 筒井 哲也

作成日：第 1.0 版 2021 年 11 月 16 日

(1) 研究の目的及び意義

『がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き 2018 年版（日本緩和医療学会編）』によると、苦痛緩和の鎮静処置は生命予後を短縮しないとされている。これは個別の事例に対してではなく、鎮静処置全体を統合した集団としての結論である。捕捉した限りにおいて、鎮静を必要とする症状に分類した上で、鎮静が生命予後に及ぼす影響を論じた文献は存在しない。「緩和すべき症状によって鎮静が生命予後に及ぼす影響は異なるのではないか」との疑問を検証したい。

本研究の意義は、臨床疑問に対する前例のない検証であること。そして仮にせん妄に対する鎮静に予後延長効果があると判明した場合、患者・家族に鎮静について説明する際に、従来の「苦痛症状緩和手段としての鎮静」だけでなく、予後に関してプラス材料の補足が可能となる。研究成果をそのままの形で臨床応用することが可能である。

(2) 研究の科学的合理性の根拠

臨床現場では、鎮静によりせん妄の過活動が緩和されれば、思ったより時間が長く続いている事例に出会う。また呼吸困難に対して鎮静処置を行うと、それまでの激しい呼吸が嘘のように収まり、短期間の内に終焉を迎える印象がある。「せん妄に対して鎮静を行うと生命予後を延長し、呼吸困難に対して行うと短縮するのではないか」との臨床疑問が研究を開始する根拠である。

(3) 方法

3-1) 研究デザイン

本研究は当院単独の後ろ向き観察研究として行う。

3-2) 研究対象及び選定方針

対象は岡山済生会総合病院緩和ケア病棟の単施設。2017 年 4 月から 2021 年 9 月までの 4 年 6 か月間に当病棟を死亡退院された患者を母集団として、これを研究対象とする。その中から苦痛緩和のための鎮

静実施例を抽出し、さらに緩和すべき主症状がせん妄であった例と呼吸困難であった例を選出して個別に検討する。

せん妄と呼吸困難の症状分類に関しては、鎮静開始時の緩和すべき主症状を選定対象とし、経過中に新たな症状が出現しても同一患者のダブルカウントはしない。なお、せん妄とは DSM-V の診断基準を満たし、かつ患者がその症状に困っており治療対象となる例とし、呼吸困難とは患者が耐え難い呼吸苦を自覚している例とする。鎮静処置の対象であるか否かは、病棟でその都度カンファレンスを開催して、適応を検討する。

鎮静の基準として、眠剤代替りの薬剤使用例、脳疾患に対する抗てんかん薬使用例を除き、オピオイド等による副次鎮静の意図的継続例も除外する。

3-3) 研究方法

使用するデータは全患者において入院期間。鎮静例においては、鎮静実施期間と後述 3-5) 項に記載した入院時 PPI 予測値（これを導くのに必要な情報は、Palliative Performance Scale (ADL、意識レベルの総合評価) の点数、経口摂取量、浮腫の有無、安静時呼吸困難の有無、せん妄の有無) を追加する。

鎮静に使用する薬剤は有効性、安全性を考慮してミダゾラムを第一選択とし、何らかの理由でミダゾラムが使用出来ない対象者については個々に検討する。鎮静様式（間欠的鎮静、持続的鎮静）、鎮静水準（調節鎮静、深い鎮静）は、病棟多職種カンファレンスにて検討し、それぞれの対象者に最適と考える手法で行う。投与経路は、間欠的鎮静例では点滴静脈注射を、持続的鎮静例では持続皮下注射を主とするが、ルート確保困難例等投与経路が限定される例もあり、臨機応変に対応する。

3-4) 中止基準及び中止時の対応

本研究はすでに死亡退院された患者のカルテ検索にて情報を得るため、研究開始以降は中途離脱はない。研究対象者から同意の撤回があった場合を離脱例と考え、本研究自体が中止になった場合を中止基準とする。

3-5) 評価

以下の 2 項目により、せん妄・呼吸困難に対して鎮静が生命予後に及ぼす影響を評価する。

①主要評価項目：せん妄に対して鎮静を行った群、呼吸困難に対して鎮静を行った群の二群において、入院時の PPI 予測（注）から推測される入院期間と実際の入院期間とを比較する。

（注）PPI とは palliative prognostic index の略。1999 年、森田らが考案した予後に関する指標。終末期癌患者において、評価時点から 3 週間後と 6 週間後の生存の可能性を予測する。評価は臨床所見（Palliative Performance Scale、経口摂取量、浮腫の有無、安静時呼吸困難の有無、せん妄の有無を、各々数値化して加算する）のみで血液検査や画像所見が不要なため、実践し易い。後に感度・特異度の追加検討がなされ本評価の妥当性が確認されている。緩和ケア領域で最も多く用いられている予後予測ツールである。

②副次評価項目：鎮静処置を行っていない群を対照群として、せん妄に対して鎮静を行った群、呼吸困難に対して鎮静を行った群の入院期間を比較する。

(4) 研究対象となる治療等

該当しない。

(5) 予定症例数及び根拠

当科では年間約 200 例の死亡退院があり、鎮静実施率は 6～8%を推移している。従って研究対象となる母集団は約 900 例、うち鎮静処置を行った例を約 60 例と予測する。せん妄、呼吸困難は鎮静処置を行う二大要因であり各々 20～30 例程度と推測する。

(6) 研究期間

2017 年 4 月から 2021 年 9 月までの 4 年 6 か月間を情報収集期間とし、その後約 1 年間をかけて集計・解析を行う。

(7) インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は過去の死亡退院例を後ろ向き調査するため、対象者に直接同意を得ることが出来ない。よって、委員会にて承認の得られた実施計画書を当院ホームページ上 (http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research/) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。倫理審査委員会承認日から 2022 年 6 月 30 日の間に研究対象者の代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該研究対象者の診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

(8) 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

該当しない。

(9) インフォームド・アセントを得る手続き

該当しない。

(10) データの集計方法、解析方法

鎮静実施期間の検定には Wilcoxon 検定を、入院日数には生存率曲線に Kaplan-Meier 法を用いて検定には Logrank 検定を用いる。いずれも $p < 0.05$ を統計学的有意差の判断基準とする。

(11) 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負担とリス

クを最小化する対策

11-1) 負担及びリスク

研究対象者の既存の診療情報を用いる研究であり、新たな試料及び情報の取得に伴う身体的不利益は生じない。そのため、本研究に起因する健康被害の発生はない。また、経済的・時間的負担も発生しない。

11-2) 利益

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により当院の医療の質が向上し、患者全体への利益につながりうる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

(12) 有害事象への対応、補償の有無

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また、情報の採取に侵襲性を有していない。従って本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため、対応策及び補償は準備しない。

(13) 研究対象者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当しない。

(14) 個人情報の取り扱い

研究者は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。また、研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。

情報の取得時点では、連結可能匿名化とするが、拒否機会期限終了後には、連結不可能匿名化とする。連結可能匿名化の方法は、研究対象者には登録番号を割振り、氏名と登録番号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。拒否機会期限終了後は対応表ファイルを完全削除する。

(15) 記録の保管

本研究により得られた情報および試料は、研究の中止あるいは終了後 5 年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。保管については、研究責任者の責任の下、施錠できる部屋、パスワードをかけたパソコン及びファイル等にて適切に行う。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。

また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、同意書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

(16) 研究の資金源、利益相反

本研究にて発生する経費はない。また、報告すべき企業等との利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

(17) 研究情報、結果の公開

研究対象者より希望があった場合には他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲で、この研究の計画及び方法に関する資料を提供する。研究終了後には学会発表、論文投稿にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

(18) 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

該当しない。

(19) 委託業務内容及び委託先

該当しない。

(20) 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

本研究で得られた情報を別研究にて利用することが有益であると研究責任者が判断した場合は、研究情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を受ける。

(21) モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

本研究ではモニタリング、監査は実施しない。

(22) 研究の変更、実施状況報告、中止、終了

変更時：本研究の計画書や説明文書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難な際と判断した際、院長又は倫理審査委員会より中止の指示があった際には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した際には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

(23) 他機関への試料・情報の提供、又は授受

該当しない。

(24) 公的データベースへの登録

介入研究ではないため、登録しない。

(25) 研究実施体制

実施場所：岡山済生会総合病院、緩和ケア病棟

責任者：岡山済生会総合病院、緩和ケア科、筒井哲也

上記責任者による単独研究である。

(26) 相談等への対応

以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会総合病院

〒700-8511 岡山市北区国体町2番25号

緩和ケア科・筒井哲也 Tel：086-252-2211（大代表）

(27) 参考資料

- ・がん患者の治療抵抗性の苦痛と鎮静に関する基本的な考え方の手引き(2018年版)、日本緩和医療学会編、金原出版、2018.9.25.初版
- ・Morita T, Tsunoda J, Inoue S, et al. The Palliative Prognostic Index: a scoring system for survival prediction of terminally ill cancer patients. Support Care Cancer, 1999, 7(3), 128-133