



急性一酸化炭素中毒レジストリ- Carbon monoxide Poisoning in Japan (COP-J) study

研究代表者 : 鶴田 良介

山口大学大学院医学系研究科 救急・総合診療医学分野

〒755-8505 山口県宇部市南小串1丁目1番1号

TEL : 0836-22-2343

FAX : 036-22-2344

E-mail : tsurutar@po.cc.yamaguchi-u.ac.jp

2015年7月6日 計画書 Ver.1 作成

2015年7月22日 山口大学医学部附属病院治験及び人を対象とする医学系研究等審査委員会承認

目次

1. 研究の背景と目的	- 2 -
2. 対象患者	- 2 -
3. 研究の方法	- 2 -
4. 観察・検査項目とスケジュール	- 3 -
5. 有害事象の評価・報告	- 4 -
6. 研究を実施することにより期待される利益及び予想される不利益	- 4 -
7. 研究の終了、中止、中断	- 4 -
8. 目標症例数と研究期間	- 5 -
9. エンドポイントの定義	- 5 -
10. 統計的事項	- 5 -
11. 倫理的事項	- 5 -
12. 研究の費用負担	- 6 -
13. 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間	- 6 -
14. 研究の進捗状況の報告	- 7 -
15. 研究成果の帰属と結果の公表	- 7 -
16. 研究組織	- 7 -
17. 参考資料・文献リスト	- 8 -

1. 研究の背景と目的

1.1 研究の背景

急性一酸化炭素 (carbon monoxide, CO) 中毒の予後は、急性期の低酸素血症による障害と亜急性～慢性期における間歇型の発症により規定される。CO中毒間歇型は急性CO中毒の症状が改善したのち、2～40日(多くは1週間～1ヶ月)の無症状期を経て失見当識、記銘力障害、失禁、失行、人格変化などの多彩な精神神経症状を呈するものをいう。また、急性CO中毒急性期を過ぎても意識障害が遷延するものを遷延型という¹⁾。

CO中毒間歇型の発症予防に高気圧酸素(hyperbaric oxygen, HBO)治療の有用性が認められたWeaverらの報告²⁾以後、急性CO中毒に対して多くの施設でHBO治療が施行されている。しかしながら、その後のRCTではHBO治療の優位性が示されておらず³⁾、現状では急性CO中毒に対するHBO治療は明確なコンセンサスを得られていない。従って、現在の我が国の急性CO中毒の急性期治療は、HBO治療装置の有無によって施設ごとに内容が異なるのが現状である。

そのため、急性CO中毒に対する急性期治療の現状とその効果を把握するために、多施設共同前向き観察研究としてCO中毒患者のレジストリーを行う必要があると考えられる。

1.2 研究の目的と必要性

本研究の目的は、急性CO中毒患者に対する急性期治療の現状を把握し、HBO治療の有無によりCO中毒間歇型の発症率および間歇型の改善率に違いがあるかを明らかにする。これにより、急性CO中毒の急性期治療としてのHBO治療の有用性が明らかになることが期待される。

2. 対象患者

急性CO中毒患者で以下の選択基準のすべてを満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を対象とする。

2.1. 選択基準

以下の基準を全て満たす患者を対象とする。

- 1) 一酸化炭素の曝露が疑われる患者(年齢・性別は問わない)
- 2) 経過中に頭痛、嘔気、意識障害等の症状が出現した、もしくは、カルボキシルヘモグロビン(CO_{Hb})濃度10%以上の患者

2.2. 除外基準

以下のいずれかに抵触する患者は本研究に組み入れないこととする。

- 1) 患者もしくは患者家族より本研究に参加しない旨の申し出があった場合
- 2) 研究責任(分担)医師が被験者として不相当と判断した患者

3. 研究の方法

3.1 研究の種類・デザイン

介入を伴わない前向き研究(前向き観察研究)

3.2 研究のアウトライン

多施設共同前向き観察研究として、急性CO中毒患者の登録を行う。来院時所見および急性期治療の登録を行い、その予後評価として間歇型の発症および遷延型の改善を調べる。HBO治療の有無により2群にわけ、間歇型の発症率および遷延型の改善率を解析する。なお、間歇型の発症の有無はCO曝露2か月後にチェックし、遷延型の改善の有無は、急性期治療による症状の改善の有無を評価する。患者の登録はWeb上での登録とする。

3.3 個々の被験者に関する中止基準

研究責任者または研究分担者は、次に挙げる理由で個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験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被験者に説明する。また、中止後の被験者の治療については、被験者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

- 1)被験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)登録後に適格性を満足しないことが判明した場合
- 3)研究全体が中止された場合
- 4)その他の理由により、医師が研究を中止することが適当と判断した場合

3.4 被験者の研究参加予定期間

研究参加予定期間:2か月間

曝露2か月後に間歇型発症の有無を確認する。

遷延型は曝露7日後、2か月後に症状の改善の有無を確認する。

4. 観察・検査項目とスケジュール

患者データはUMINインターネット医学研究コーディネーティングセンター(INDICE)のweb登録システムを用いて、登録を行う。

- (1)患者背景:年齢、性別、喫煙歴
- (2)来院・入院の情報:来院日、ICU入室期間、ベッド上安静期間、入院期間
- (3)環境要因:CO中毒の原因、種別(自殺/事故)、曝露環境(屋内、屋外、車内)、推定曝露時間、曝露から来院までの推定経過時間
- (4)患者所見
 - (4-1)現場所見:意識レベル、COHb濃度、意識消失の有無
 - (4-2)来院時所見:意識レベル(JCS, GCS)、血圧、心拍数、呼吸回数、体温
 - (4-3)来院時動脈血ガス分析:pH、PaO₂、PaCO₂、HCO₃⁻、BE、Lac、SaO₂、COHb濃度、メトヘモグロビン濃度、ヘマトクリット、吸入酸素濃度(もしくは酸素投与量及び投与方法)

(4-4)来院時検査所見(検査をした場合のみ):炎症所見(WBC、CRP)、心筋傷害(CK-MB、H-FABP、トロポニンT、ECG)、画像所見(CT/MRI)

(5)治療

(5-1)HBO治療:最初の24時間のHBO治療について治療圧力、時間、回数を記録する。また、来院2-7日目のHBO治療についても治療圧力、時間、回数を記録する。

(5-2)大気圧下での酸素(NBO)治療:酸素投与方法、酸素投与期間、人工呼吸管理の有無、期間、FIO2について記録する。

(6)予後

(6-1)間歇型の発症:曝露2か月後までに日常生活に支障をきたすような認知機能障害が生じた場合に間歇型発症と定義する。曝露2か月後までに(認知機能障害をきたして)受診がなければ、曝露2か月後に電話で確認することで評価することとする。外来受診で確認でもよい。もし、間歇型の発症が疑われれば、ウェクスラー成人知能検査(WAIS)、ミニメンタルステート検査(MMSE)、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)、Trail Making Test、Story recall test等を用いて確定診断を得ることが望ましい。また、曝露2か月後に明らかな認知機能障害を認めない場合、頭痛、嘔気、倦怠感、耳鳴りなどの症状がないかも確認する。

(6-2)遷延型の改善の有無:曝露24時間後以降に意識障害が遷延する症例を遷延型と診断する。遷延型は退院(転院)時もしくは曝露2か月後に症状の改善の有無を確認する。確認時期は退院時、転院時、もしくは曝露2か月後の最も短いものとする。

5. 有害事象の評価・報告

本研究は介入を伴わない前向き観察研究であり、本研究による新たな侵襲はなく、研究に伴う有害事象の発生の可能性はない。

6. 研究を実施することにより期待される利益及び予想される不利益

6.1. 研究に参加することによる利益

本研究は介入を伴わない前向き観察研究であり、研究に参加することで被験者に直接的な利益はない。しかし、将来的に治療法が改善し、利益を受ける可能性がある。

6.2. 研究に参加することによる不利益

本研究は介入を伴わない前向き観察研究であり、研究に参加することで被験者に直接的な不利益はない。

7. 研究の終了、中止、中断

7.1. 研究の終了

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

7.2. 研究の中止、中断

各施設の研究責任者は、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) 被験者のリクルートが困難で予定症例を達成することが到底困難であると判断されたとき。
- 2) 予定症例数また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) 各参加施設の倫理審査委員会から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。

8. 目標症例数と研究期間

8.1. 目標症例数と設定根拠

目標症例数: 400例

設定根拠: 主要評価項目をHBO治療の有無による間歇型の発症率とし、過去の報告²⁻⁹⁾から間歇型の発症率をNBO群20%、HBO群10%とし、NBO治療群:HBO治療群を1:1と仮定したときに必要な症例数をパワー解析で算出した。

8.2. 研究期間

研究期間: 2015年10月1日から2019年3月31日

登録期間: 2015年10月1日から2018年9月30日

9. エンドポイントの定義

主要評価項目 (Primary endpoint): 間歇型の発症率

副次的評価項目 (Secondary endpoint): 遷延型の改善率

10. 統計的事項

記述疫学: 急性CO中毒の急性期治療について実態を明らかにする。

分析疫学: HBO治療効果は、転帰を群間(HBO治療の有無で分ける)で比較もしくは多変量解析を用いて評価する。統計学的解析を施行する場合は、両側検定、有意水準を0.05とする。なお、使用ソフトウェアはSPSS Ver.16.0などを用いる。

11. 倫理的事項

11.1. 遵守すべき諸規則

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言(最新版)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12月22日)に従って本研究を実施する。

11.2. 実施計画書等の変更

実施計画書の変更を行う場合はあらかじめ各参加施設の倫理審査委員会の承認を必要とする。

11.3 説明と同意(インフォームド・コンセント)

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の第12 1 (1) イ(イ)②「新たに試料・情報を取得して研究を実施しようとする場合で侵襲を伴わず、介入を行わず、人体から採取された試料等を用いない場合」に該当し、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しないが、当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開し、研究が実施されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を提供するため、山口大学医学部附属病院と山口大学大学院医学系研究科救急・総合診療医学分野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。参加施設の情報公開については、各々の施設の基準に準ずることとする。

11.4 個人情報保護

各参加施設の研究責任者は被験者の個人情報とは無関係の番号を付して、対応表を作成し、連結可能匿名化を行い被験者の秘密保護に十分配慮する。対応表は各参加施設で管理し、参加施設外に提供は行わない。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含めないようにする。

11.5 倫理審査委員会の承認

本研究は参加施設の倫理審査委員会の承認を得たうえで実施する。

12. 研究の費用負担

12.1 資金源及び財政上の関係

本研究は山口大学大学院医学系研究科救急・総合診療医学講座の運営交付金を用いて実施する。

本研究の計画・実施・報告において、研究の結果及び結果の解釈に影響を及ぼすような「起こりえる利益の衝突」は存在しない。また、研究の実施が被験者の権利・利益をそこねることはない。

12.2. 被験者の費用負担

本研究は介入を伴わない前向き観察研究であるため、被験者の費用負担はない。

12.3. 健康被害に対する補償

本研究は介入を伴わない前向き観察研究であり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。

13. 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間

13.1. 試料等の保存等について

各施設の研究責任者は、研究等の実施に係わる必須文書を施設内で適切に保存し、研究論文発表後5年に紙媒体に関してはシュレッダーで裁断し廃棄する。其他媒体に関しては適切な方法で廃棄する。

13.2. 試料等の二次利用について

本研究で得られた試料等について二次利用する際は、研究代表者の所属する施設の倫理審査委員会の承認を得

て実施する。

13.3.データの登録について

本研究で収集した情報は、UMINインターネット医学研究データセンター（INDICE）のWeb登録システムを用いて登録を行う。

14. 研究の進捗状況の報告

本研究の進捗状況は各参加施設の規定に応じて倫理審査委員会に報告する。

研究を終了したときは、研究機関の長にその旨及び結果の概要を文書により報告する。

15. 研究成果の帰属と結果の公表

本研究で得られた知的財産権の帰属先は本研究グループである。

本研究の結果は研究代表者が研究を終了した2020年頃に投稿論文として公表する。

16. 研究組織

1)研究代表者

山口大学大学院医学系研究科 救急・総合診療医学 教授 鶴田 良介

2)研究事務局

山口大学大学院医学系研究科 救急・総合診療医学 助教 藤田 基

3)統計担当者

山口大学大学院医学系研究科 保健学系学域医学 病態検査学分野 教授 市原 清志

4)参加施設

別紙参照

5)研究対象者等及びその関係者からの相談等の対応

研究責任者は研究対象者等または、関係者からの本研究に関する相談に対して回答するために相談窓口を設置する。

各参加施設における相談窓口は各々の施設における研究担当者が兼ねるが、全体のとりまとめとして連絡窓口を下記のとおりとす。

COP-J studyグループ事務局(連絡窓口)

藤田 基

山口大学大学院医学系研究科 救急・総合診療医学分野

山口大学医学部附属病院 先進救急医療センター

〒755-8505

山口県宇部市南小串一丁目1番1号

TEL: 0836-22-2343

FAX: 0836-22-2344

E-mail: motoki99@yamaguchi-u.ac.jp

17. 参考資料・文献リスト

- 1) 藤田基、鶴田良介: 一酸化炭素中毒間歇型の病態と予防. 日集中医誌 2013;20:373-9.
- 2) Weaver LK, Hopkins RO, Chan KJ, Churchill S, Elliott CG, Clemmer TP, Orme JF Jr, Thomas FO, Morris AH: Hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning. N Engl J Med 2002;347:1057-67.
- 3) Annane D, Chadda K, Gajdos P, Jars-Guinestre MC, Chevret S, Raphael JC: Hyperbaric oxygen therapy for acute domestic carbon monoxide poisoning: two randomized controlled trials. Intensive Care Med 2011;37:486-92.
- 4) Raphael J-C, Elkharrat D, Jars-Guinestre M-C, et al. Trial of normobaric and hyperbaric oxygen for acute carbon monoxide intoxication. Lancet 1989;2:414-9.
- 5) Thom SR, Taber RL, Mendiguren II, et al. Delayed neurological sequelae after carbon monoxide poisoning: prevention by treatment with hyperbaric oxygen. Ann Emerg Med 1995;25:474-80.
- 6) Mathieu D, Wattel F, Mathieu-Nolf M, et al. Randomized prospective study comparing the effect of HBO versus 12 hours NBO in non comatose CO poisoned patients: results of the interim analysis. Undersea Hyperb Med 1996;23 Suppl:7-8.
- 7) Scheinkestel CD, Bailey M, Myles PS, et al. Hyperbaric or normobaric oxygen for acute carbon monoxide poisoning: a randomized controlled clinical trial. Med J Aust 1999;170:203-10.
- 8) Pepe G, Castelli M, Nazerian P, et al. Delayed neuropsychological sequelae after carbon monoxide poisoning: predictive risk factors in the Emergency Department. Scand J Trauma Resusc Emerg Med 2011;19:16.
- 9) 藤田 基, 古賀 靖卓, 中原 貴志, 戸谷 昌樹, 宮内 崇, 金子 唯, 金田 浩太郎, 河村 宜克, 小田 泰崇, 鶴田 良介: 当院における過去10年間の一酸化炭素中毒患者の治療法の選択と予後. 日臨救医誌 2014; 17: 663-9.