

COVID-19 パンデミック後の45カ国における人工呼吸の臨床実践の評価の研究：人

工呼吸の世界的負担の統合的分析 (*GEMINI study*)

研究計画書

(観察研究)

研究代表者：Óscar Peñuelas M.D. P.h.D.

Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain.

CIBER de Enfermedades Respiratorias, Spain.

研究事務局：Intensive Care Unit, Hospital Universitario de Getafe,

Address: Carretera de Toledo, km 12.5, 28905, Getafe, Madrid, Spain

Tel: +34 916834982

Email address: openuelas@gmail.com

研究責任者：名古屋大学医学部附属病院・救急科・病院助教・春日井大介

日本国内研究事務局：名古屋大学医学部附属病院・救急科

名古屋市昭和区鶴舞町 65

電話：(052) 744-2659 FAX：(052) 744-2785

e-mail：dkasugai@med.nagoya-u.ac.jp

研究運営委員会(VENTILAGROUP):

Óscar Peñuelas (Hospital Universitario de Getafe, Spain); Fernando Frutos-Vivar (Hospital Universitario de Getafe, Spain); Alfonso Muriel (Hospital Universitario Ramón y Cajal, Spain); Jordi Mancebo ((Hospital Santa Creu i San Pau, Barcelona, Spain); Jean-Louis Vincent (Université Libre de Bruxelles, Belgium), Antonio Anzueto (UT Health San Antonio, Tx, USA); Andrés Esteban (Hospital Universitario de Getafe, Spain).

I 課題名

和文：COVID-19 パンデミック後の 45 カ国における人工呼吸の臨床実践の評価の研究：人工呼吸の世界的負担の統合的分析 (GEMINI study)

英文：Assessment of clinical practice of mechanical ventilation after COVID-19 pandemic among 55 countries: A systematic analysis for the Global Burden of Mechanical Ventilation (GEMINI study) 2022, from VENTILAGROUP.

II 研究組織

1 研究代表者（所属・職名・氏名）

Hospital Universitario de Getafe, Madrid, Spain. CIBER de Enfermedades Respiratorias, Spain. Óscar Peñuelas M.D. P.h.D.

2 研究責任者（所属・職名・氏名）

名古屋大学医学部附属病院・救急科・病院助教・春日井大介

3 研究分担者（所属・職名・氏名）

名古屋大学医学部附属病院 救急科・病院講師・後藤縁

4 共同研究者（所属・職名・氏名）

日本国内共同研究者は今後追加予定

京都大学大学院 山本良平

The Prince Charles Hospital 劉 啓文

他 海外 45 カ国より参加施設追加予定

VENTILAGROUP GROUP STEERING COMMITTEE: Óscar Peñuelas (Getafe University Hospital, Spain); Fernando Frutos-Vivar (Hospital University of Getafe, Spain); Alfonso Muriel (Ramón y Cajal University Hospital, Spain); Jordi Mancebo ((Hospital Santa Creu i San Pau, Barcelona, Spain); John Laffey (University of Galway, Ireland); Jean-Louis Vincent (Free University of Bruxelles, Belgium); Antonio Anzueto (UT Health St. Antonio, Tx, USA); Andrés Esteban (University Hospital of Getafe, Spain), Marco Restrepo (South Texas Veterans Health Care System, San Antonio, TX, USA).

III 研究等の概要

<研究の背景>

侵襲的人工呼吸 (IMV) は、重症急性呼吸不全 (ARF) における重症疾患管理の基本で生命維持に不可欠な治療管理の一つであり、集中治療室 (ICU) で広く使用されている。2002 年から 2010 年にかけて実施された疫学調査では、IMV 管理の発生率は人口 10 万人あたり 270~314 人であり (1、2)、今後も増加すると予想されている。ARF は、下気道感染症、慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の増悪、成人呼吸窮迫症候群 (ARDS)、うっ血性心不全 (CHF) など複数の疾患によって引き起こされ、ICU への入院の 60% を占め (3-6)、医療の複雑さと費用を増大させる。病院費用は 301 億から 543 億、年間費用は 270 億ドルを超えるとされる。2019 年、COPD は第 3 位の死因となり、世界の総死亡数の約 6% を占め、下気道感染症は依然として世界で最も死亡率の高い感染症として、2019 年の世界の第 4 位の死因となった (7、8)。

1998年から2016年の間に、VENTILAGROUPはIMVに関する4つの国際研究および観察研究を実施し、死亡率が1998年の34%から2016年の27%へと大幅に減少したことを明らかにし、改善は施設間の違いだけによるものではないことを示した(4,5, 9, 10)。これらの知見から、IMVの変遷を分析し、ICU死亡率の国ごとの異質性の分析に基づいて、無作為化試験の結果との整合性を評価することができた。これらの結果は、「リアルワールド」における機械的人工呼吸患者の通常のケアと転帰に関する最新のベンチマークとなり、機械的人工呼吸患者のICU死亡率が大幅に低下したことを初めて報告した。

一回換気量とプラトー圧の低減(11-14)、制限的輸液戦略(15)、浅鎮静下における自発呼吸トライアル(16, 17, 18)、非侵襲的呼吸補助の使用(19)などのいくつかの介入が、これまでに人工呼吸の臨床実践に影響を及ぼしている。これらの臨床試験の結果を取り入れることで、治療管理の簡素化、重症ARF患者に関する知識・管理の向上及び転帰改善に貢献したが、非臨床試験環境におけるの実臨床での採用の実態や効果は明らかになっていない。

高齢化、自然災害、生物学的脅威、紛争、不十分なプライマリーケア、よりリスクの高い医学的治療などの結果に対処するための重症患者の増大は、経済的制約のある時期に高い負担となることが課題である(21, 22)。人工呼吸の研究者は、これらの課題に対応するために国を超えて一般化できる予防と治療の両方の介入策を開発する必要がある、そのためには重症疾患の世界的負担と重症患者に利用可能な医療資源を研究する必要がある(23)。2019年12月以降、新型コロナウイルス症-19(COVID-19)はパンデミックにより世界中で4億8,000万人以上が罹患し、240万人以上が死亡した(24)。残念ながら、世界の患者数は増え続けており、多くの国が更なる感染の流行に直面しており、中には最初の感染の流行よりもさらに心配なものもある。医療システムは困難に直面している一方で、目覚ましい適応能力も見せている。これらの変化の中には人工呼吸管理方法として革新的なものもあり、パンデミック後の集中治療にも影響を与えると考えられる。パンデミック第一波の間、いくつかの国のレジストリはCOVID-19の重症患者の疫学に関する確実なデータを提供し、すぐに一般公開された(25)。COVID-19のパンデミックは、呼吸不全の不均一な性質を効果的に明らかにした。重症の病態及びその回復までの全貌を理解するためには、厳密なコホート研究が不可欠である。これらの臨床研究は、前臨床試験や臨床試験における研究の方向性を示す、トランスレーショナル・サイエンスの一環として重要な役割を担っている(26)。このコホート研究の重要な目的として、臨床的不均一性(サブ・フェノタイプ)のクラスターと治療反応性に関連する因子を特定・検証・改良すること、そのようなサブ・フェノタイプをサポートする迅速な診断を開発すること、生物学的不均一性の基礎的メカニズム及びその不均一性を生み出す潜在的原因を探ること、臨床試験の予後強調のために帰結リスクの高い集団を特定すること、臨床試験結果の選択性の低い集団への一般性を評価すること、前臨床モデルや臨床試験で試す新規介入方法を特定することが含まれる。重症患者の臨床的サブ・フェノタイプの同定や、人工呼吸の臨床的実践の分析において、将来の集中治療に重要な意味を持つ大幅な進歩がすでに達成されているものの、サブ・フェノタイプの臨床適用を通じた人工呼吸患者の精密医療の実現には多くの障壁を克服する必要がある。精密医療の実現を目指すためには、大規模な臨床研究と国際協力が必要である(27)。結論として、疾患を詳細に理解しより良い診断や治療法を開発するための臨床研究が必要である。

前述の治療戦略を実践していくことで、呼吸器疾病を持つ患者の健康に大きな影響を与え、経済的コストを削減し、世界の健康格差を拡大することができると考えられる。重傷病態の疾病負担を

軽減するためには世界的な取り組みが必要である。

一方、ICU生存者の長期追跡調査や臨床転帰から、身体的、認知的、心理的障害が長期化していることが明らかになっている(28-32)。長期転帰の測定は、患者を中心とした治療効果の全体像と試験における生残率の多様性を理解するために不可欠である。臨床試験の主要エンドポイントとして考慮するのに適した長期転帰は、顔面妥当性を保つために死亡の競合リスクを考慮する必要があり、これらの測定値が候補の介入によって修正できることを示唆する証拠によってサポートされるべきである(33)。

この研究は、世界の集中治療室(ICU)における人工呼吸開始の原因別推定値を一貫して比較可能にする取り組みであるGlobal Burden of Mechanical Ventilation Study(GBMV)の最初の解析となるものである。GEMINI 2022には45カ国の結果が含まれる予定である。継続的な質の向上により、新しいデータソース、新しい死因、手法の更新など、大きな変化が生じている。GEMINI 2022は、新たに利用可能となったデータセットを反映し、手法の改良や臨床実践の標準化を強化し、重症患者や人工呼吸の科学的理解の変化を反映する機会を提供するものである。ICON study 2014以来、我々の知る限り、記述的疫学レベルおよび傾向の包括的なアップデートは発表されていない。VENTILAGROUPによるGEMINI 2022の目的は、機械換気を必要とする重症患者の政策医療と重症患者の臨床転帰を改善しようとする公衆のために自由に利用できる、グローバルな公共の臨床ツールとして機能することである。

<研究の意義>

本研究は、人工呼吸管理の臨床実践と6ヵ月後の臨床アウトカムおよび機能回復に関する世界的な現状を明らかにし、重症患者の精密医療の推進に寄与すると期待される。

<研究の目的>

研究仮説：

- 主な仮説

1. COVID-19パンデミック時に、重症成人患者の人工呼吸の臨床実践に世界的な変化があり、患者の臨床転帰(6ヶ月後の死亡率と機能低下)に影響を及ぼした。
2. 重症患者の死亡率や人工呼吸管理方法への反応に関連する未知の臨床表現型があり、その表現系と関連して人工呼吸の臨床実践に世界的なばらつきがある。

- 第二の仮説

1. COVID-19パンデミック時の重症患者の人工呼吸管理における世界的変化は、COVID-19以外の人工呼吸患者の管理にも一般化し、これらの患者の臨床転帰を変化させた。

研究目的：

GEMINI試験は、COVID-19パンデミック後の人工呼吸の臨床実践を評価するためのデータを世界的に収集するものである。その目的は、重症患者の転帰を改善する「個別化モデル」の開発を可能にするデータを収集することである。本研究の目的は以下の通りである。

- 主な目的

1. COVID-19パンデミック後の人工呼吸を要する重症成人患者の臨床実践を評価すること。
2. 重症患者の予後改善に有用と推測される臨床表現型を特定すること。

- 副次的な目的

1. 過去の観察研究（1998年、2004年、2010年）で収集したデータと比較すること。
2. COVID-19パンデミック後に機械換気を必要とした重症成人患者における機械換気の臨床実践の変動と中期臨床転帰との関連性を分析すること。
3. 以下に関する具体的な二次分析
 - a. 非侵襲的呼吸補助（高流量鼻カニューレおよび非侵襲的換気）の失敗
 - b. ICU治療後の重症患者のフレイルの評価
 - c. 機械換気からの解放と抜管失敗
 - d. 急性呼吸窮迫症候群（ARDS）患者の人工呼吸管理
 - e. 機械的人工呼吸患者におけるせん妄/ICU-acquired weaknessの有病率
 - f. 気管切開の実施と気管切開された患者の転帰
 - g. 機械的人工呼吸患者の特定の集団の転帰：神経系疾患、慢性閉塞性肺疾患、急性腎不全

<研究の科学的合理性の根拠>

本国際研究は、人工呼吸管理の臨床実践と6ヵ月後の臨床アウトカムおよび機能回復に関する世界的な現状を明らかにし、重症患者の精密医療の推進に寄与すると期待されるため有益性が高い研究である。

<研究の対象>

- 1 症例登録期間：2022年10月1日～2022年10月31日
- 2 研究参加施設の要件

以下の条件を満たす集中治療室（内科系ICU、CCU、外科系ICU、神経ICU）

- ・6床以上のICU、またはIMVを必要とする入院患者が過去12ヶ月間で平均30%以上いるICU
- ・集中治療専門医または集中治療経験5年以上の医師がいるICU

3 研究対象者の選択基準

18歳以上の成人でICUに入室したもののうち、以下のいずれかに当てはまるもの

- ・12時間以上の侵襲的人工呼吸（気管内チューブ及び気管切開後を含む）を必要とするもの
- ・1時間以上非侵襲的呼吸補助(NIRS)（高流量酸素経鼻カニューレ[HFONC]、または非侵襲的換気(NIV) BIPAPまたはCPAP、鼻腔用マスク、ヘルメットまたは顔面用マスクを使用)を必要とするもの
- ・救急外来、手術室、を含む同一施設および/または異なる施設のICU以外で人工呼吸を開始し、転送されたもの

2 除外基準

- ・小児ICU・手術後麻酔回復室の患者
- ・18歳未満の患者
- ・選択的手術後に入院し、12時間以内の機械換気を必要とする患者
- ・挿管時間の記録がないまま参加ICUに移された患者、ICU入室時に気管切開を受けた患者
- ・ICUに24時間以上滞在しすでに組み入れられた後、研究期間中に再入院した患者

3 目標症例数

目標症例数：本学 10 例（多施設の場合）全体 4600 例

設定根拠：ICU 退室までの生存率が 25%であったのに対して、前回の研究では 28%であったことを検出する 90%の検出力を持つには、4,600 人の患者を登録する必要があると推定された。

4 取得する試料・情報

A. 人体から取得される試料

なし

B. 収集する情報等

既存情報

■診療目的で採取された既存情報

参加施設の特徴(病院の種別、ICUの種別、ICUのベッド数、ICU専従医の有無、ICU専属の理学療法士の有無、看護師：患者の比率)、患者背景(年齢、性別、身長、体重、入院日、ICU入室日、ICU入室日のSAPS3、在宅での非侵襲的人工呼吸器の使用、ICU入室前の非侵襲的呼吸補助療法、過去の気管切開、入室経路、併存疾患(インスリン依存性糖尿病、慢性腎不全、心不全 NYHA III/IV (虚血性心疾患、弁膜症、拡張型心筋症)、冠動脈疾患、心房細動、肝硬変、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、持続性喘息、脳血管障害、閉塞性睡眠時無呼吸症候群(OSA)、肺の間質性疾患、癌((固形癌、非転移性)、転移性癌、免疫抑制、血液がん(リンパ腫[ホジキン、非ホジキン]、白血病、多発性骨髄腫)、HIV感染症)、ICU入室時の身体機能(Barthel index, Clinical Frailty Scale[CFS])、

侵襲的人工呼吸の主な理由：

- 1) 慢性呼吸不全に対する急性呼吸不全：a. COPDの急性増悪、b. 喘息の急性増悪、c. 肥満性低換気症候群(OHS)、d. その他の慢性呼吸器疾患
- 2) 急性呼吸不全：a. 急性呼吸窮迫症候群(ARDS)、b. COVID-19関連ARDS、c. 術後(緊急・予定)、d. うっ血性心不全、e. 心原性ショック、f. 誤嚥、g. 肺炎、h. 敗血症、i. 多発性外傷、j. 心停止、k. その他
- 3) 昏睡：a. 代謝性、b. 薬物過量内服/毒物摂取、c. 脳卒中、d. 頭蓋内出血(脳内出血、くも膜下出血)、e. 外傷性脳損傷(開放型又は閉鎖型)
- 4) 急性神経・筋疾患

NIRSの開始理由：

- 1) 高二酸化炭素血症(COPD急性増悪、OHS、喘息の増悪、その他の慢性呼吸器疾患)
- 2) 低酸素血症(ARDS、COVID-19肺炎、術後、うっ血性心不全、誤嚥、肺炎、敗血症、多発外傷、その他)
- 3) 急性神経筋疾患

Do not intubate orderの有無、NIRSのタイプ(HFONC, NIV[CPAP・BiPAP, 口鼻マスク・顔マスク・鼻マスク・ヘルメット])、NIRSの条件(IPAP/pressure support, EPAP/PEEP, 呼吸回数, 一回換気量, 心拍数, 平均動脈圧, RASS, FiO2, 動脈血液ガス)、NIRS中の鎮静・鎮痛薬

気管挿管日、動脈血ガス (pH、PaCO₂、PaO₂、FiO₂、SpO₂)、臨床所見(Glasgow Coma Scale、平均動脈圧、心拍数、呼吸数、体温)、RASS、呼吸器のモード(アシストコントロール、プレッシャーサポート、SIMV、SIMV-PS、PCV、コントロールボリュームレギュレーテッドプレッシャー(CVRP)、PSV、PAV、NAVA、ASV)、呼吸器設定(呼吸回数、一回換気量、ピーク圧、プラトー圧、PEEP)、持続鎮静薬の使用量(一日総量:ミダゾラム、プロポフォール、デクスメデトミジン)、持続鎮痛薬の使用量(1日総量:モルヒネ、フェンタニル、レミフェンタニル)、神経筋弛緩の使用、経管栄養、経静脈栄養、人工呼吸管理中のイベント(バロトラウマ、VAP、敗血症、ARDS、ICU-AW) SOFA スコア、輸液バランス、腎代替療法の施行、尿量、肺リクルートメント手技の実施(CPAP、PEEPの増量、プレッシャーコントロール、Extended sigh、その他)、食道内圧、経肺圧(吸気終末・呼吸終末・I:E比)、PO.1、難治性低酸素血症に対するレスキュー療法(VV-ECMO、NO吸入、腹臥位)

侵襲的人工呼吸からの離脱トライアルの開始日、離脱トライアルの方法(SBT、段階的な漸減)、初回の離脱トライアルの失敗及びその理由(呼吸仕事量の増大・低酸素血症・呼吸性アシドーシス・意識レベルの低下・循環動態、その他)、初回抜管日、抜管の種別(計画的・計画外)、再挿管の有無とその理由(上記道閉塞・分泌物・呼吸仕事量の増加・心不全・意識障害)、再挿管回避のためのNIRSの利用の有無と開始日・終了日・NRSの種類(HFONC・NIV・併用)・利用目的(予防的・治療的)

臨床アウトカム:気管切開の有無と施行日・施行方法(経皮的・外科的)、退院時転帰、ICU退室日、ICU退室時転帰、退院日、ICU退室前の気管カニューレの抜去、積極的治療の中止(Withhold/Withdraw)の決定、6ヶ月死亡、6ヶ月CFS

・上記情報等の収集期間 2022年10月1日～ 2023年 5月 31日

・情報等の保管場所

名古屋大学医学部附属病院及び共同研究施設

Hospital Universitario de Getafe

<研究期間>

実施承認日～ 2026年 3月 31日

<研究方法>

1. 症例登録:症例登録期間(2022年10月1日～2022年10月31日)に名古屋大学医学部附属病院及び共同研究施設に入室した症例に対して選択基準を満たし除外基準を満たさない患者を対象として、患者もしくは代諾者から適切な同意を取得し、記録する。
2. 既存情報の収集:Hospital Universitario de Getafeによって安全性と機密性の国際的な法的要件に準拠して作成されたWeb上の症例登録フォームを用いて、別稿の既存情報を収集・登録を行う。
3. 退院後6ヶ月後フォローアップ:6ヶ月後のアウトカム(生存・CFS)について確認する。
4. データの収集が完了後、対応表は破棄して匿名化を行う。

5. 統計解析：バイナリ（数と割合）および連続（平均と標準偏差（SD）および中央値と四分位範囲（IQR））変数の要約に記述統計を使用する。Kolmogorov-Smirnov 検定を用い、連続変数の正規性の仮定から有意な逸脱があるかどうかを検証するためにヒストグラムと分位-分位プロットを調べる。連続変数の比較には Student の t 検定または Mann Whitney U 検定を用い、カテゴリ変数にはカイ二乗検定を用いる。臨床転帰の差は、二次転帰の場合はイェーツ連続性補正による 95%CI を用いた絶対差 (AD)、連続転帰の場合はブートストラップした 95%CI を用いた中央値 (IQR) で表現する。P 値は、混合モデルの枠組みを用いて病院内の ICU のクラスタリングについて調整し、Holmes-Bonferroni 法を用いて多重検定を補正する。分布が歪んでいる連続的なアウトカムは対数変換する。残差は正規性の仮定が満たされていることを確認するために評価する。ロジットリンク関数を用いたロジスティックモデルにより、ベースライン特性および ICU 入室と臨床転帰および特定の人工呼吸戦略の使用と併存疾患および虚弱に関連した合併症との間に発現した因子を同定する。クラスタリングは、病院レベルのランダム効果を含める。すなわち、患者変数（年齢、基礎虚弱、IMV 期間、修正臓器不全評価 (SOFA) 呼吸スコア、主要診断）、患者・部位変数（スクリーニング、病院タイプ、病院の収益状況、IMV 補助、地域）、患者・部位・施術者変数（モデル 3）を含むロジットリンクによる従来の多階層ロジスティックモデルを作成する。一方、ICU 死亡率、6 ヶ月死亡率、抜管成功または人工呼吸器サポートの延長を主な副次的アウトカムとして、臨床的サブフェノタイプを予測するために、機械学習の異なるモデルを開発する。調整されたモデルは、ブートストラップによる内部検証を行い、最終的に感度分析として対象患者のグローバルコホートの 30%を用いて外部検証を行った後、弁別 (C 統計量) およびキャリブレーション (キャリブレーションの傾きおよび大規模なキャリブレーション) に基づく変数の最適バランスを有するものとなる。回帰分析における欠損変数 (例えば、ICU 入室時の SAPS 3 スコア、SOFA スコア) は、ランダムに欠損すると仮定する。これらの変数は連鎖式による多重代入で代入する。統計的有意性を示すために、両側 P 値 < .05 を考慮する。一対の比較には最小有意差検定を用いる。院内死亡は、患者、病院、国の 3 水準からなる多段階ロジスティック回帰を用いて分析する。固定効果 (関連性の尺度) の結果は、オッズ比 (OR) とその 95%CI、80%区間 OR として示す。ランダム効果 (変動の尺度) の尺度としては、分散とその SE、分散の比例変化、OR の中央値 (MOR) などを示す。データの処理と解析は、Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid, Spain) の Statistics department で、Getafe University Hospital (Madrid, Spain) の集中治療科と共同で行われる予定である。解析には Stata Software 16.0 (StataCorp LP, College Station, Texas) を使用する

<研究に参加した場合と参加しなかった場合の違い>

カルテ情報の取得及び共同研究機関への供与を行う

<共同研究機関>

日本国内の症例登録施設：別記 (今後追加予定)

倫理審査：日本国内の共同研究施設においては名古屋大学での中央一括倫理審査を実施する。

研究運営委員

The Prince Charles Hospital 劉啓文：役割：研究コーディネーター

京都大学大学院 山本良平：役割：共同研究施設の希望するサブ解析支援

VENTILAGROUP GROUP STEERING COMMITTEE: Óscar Peñuelas (Getafe University Hospital, Spain); Fernando Frutos-Vivar (Hospital University of Getafe, Spain); Alfonso Muriel (Ramón y Cajal University Hospital, Spain); Jordi Mancebo ((Hospital Santa Creu i San Pau, Barcelona, Spain); John Laffey (University of Galway, Ireland); Jean-Louis Vincent (Free University of Bruxelles, Belgium); Antonio Anzueto (UT Health St. Antonio, Tx, USA); Andrés Esteban (University Hospital of Getafe, Spain), Marco Restrepo (South Texas Veterans Health Care System, San Antonio, TX, USA).

本学の役割：日本国内における研究コーディネーター及び症例登録を行う。

<外部委託>

外部委託は予定しない。

IV 研究の実施場所

名古屋大学医学部附属病院及び共同研究機関の集中治療室

V 実施に際しての倫理的配慮について

V - 1 <インフォームド・コンセントについて>

説明者の氏名：各施設の研究責任者及び研究分担者

説明の方法

文書を用いる。

説明の内容と同意の記録を作成する。

適切な同意を取得する

同意を取得しない。

理由：

同意撤回のための情報公開の有無

オプトアウトについての資料(別記)を公開する。

同意取得時には特定できない研究

研究対象者から収集した情報による匿名化されたデータセットを用いて、人工呼吸患者の管理に関連した将来の様々なサブ解析に用いられる可能性がある。

V - 2 <個人情報の取り扱いについて>

1 個人情報保護の具体的方法

「匿名化」を行い、個人情報を保護する（対応表を作成する）

「匿名化」を行い、個人情報を保護する（対応表を作成しない）

その他（具体的に： ）

対応表を作成し匿名化を行う。対応表は外部に漏れないように厳重に保管する。書面は施錠できる棚に保管し、データを保管するパソコンやUSBにはパスワードロックをかけ管理するが、全ての症例のフォローアップ期間が終了しデータ固定後、対応表は削除する。

2 個人情報管理者が必要な場合

個人情報管理者の設定の必要なし

個人情報管理者の設定の必要あり

個人情報管理者

所属・職名・氏名：名古屋大学医学部附属病院・救急科・病院助教・春日井大介

資格：医師

個人情報管理補助者

所属・職名・氏名：名古屋大学医学部附属病院 救急科・病院講師・後藤縁

資格：医師

V - 3 <同意の撤回>

研究参加拒否の機会を与えるための資料を掲載し、研究参加拒否の申し出があった研究対象者のデータは削除し、直ちに破棄する。ただし、匿名化が完了した後はデータからの削除は困難である。

V - 4 <対象者が未成年又は成人でも十分な判断力がないと考えられる場合への対処方法>

A 下記特例を対象にしない。

B 未成年者

C 十分な判断力がない成年者

D 意識のない成年者

E 病名に対する配慮が必要な成年者

F その他（ ）

具体的な対処方法：研究参加拒否の機会を与えるための資料を掲載する。

V - 5 <研究結果に関する情報公開の方法>

1 研究対象者らへの開示について

研究結果に関して個別の開示は行わない。個人の検査結果等の開示については、通常の診療の手順に従う。

2 研究結果の社会への公表について

研究成果は学会発表、学術雑誌などで公表される。

V - 6 <謝礼・手当>

謝礼や手当ではない。

V - 7 <費用負担>

既存情報のみを扱う観察研究であり研究対象者に費用負担は発生しない。

VI 既存試料・情報の利用

VI - 1 関連する試料・情報の収集と提供について

あり なし

利用するものの概略：別項(4取得する試料・情報 B. 収集する情報等)を参照

VI - 2 人体から取得された試料の使用について

人体から取得された試料を用いない

VI - 3 研究に使用する情報について

1 使用に関する同意の有無

取得している。

過去に取得していないが新たに同意を得る。

過去に取得していないし、新たに同意を得ない。

VI - 4 所属機関外からの既存試料・情報の収集の有無

なし

あり

ありの場合

既存試料・情報の受領に関する記録

① 提供元及び提供先の機関の名称

提供元 Hospital Universitario de Getafe

提供先 日本国内の共同研究機関（別稿参照）

② 提供元及び提供先機関の研究責任者の氏名

提供元 Hospital Universitario de Getafe, Óscar Peñuelas

提供先 日本国内の共同研究機関の各研究責任者（別稿参照）

③ 試料・情報の項目：既存情報(別項(4取得する試料・情報 B. 収集する情報等)を参照)

④ 試料・情報の取得の経緯：本研究に際して収集し最終的に匿名化したデータセット

⑤ (インフォームド・コンセントを取得しない場合) 対応表の保管方法

研究情報を公開する。

VI - 5 所属機関外への試料・情報の提供の有無

なし

あり

ありの場合

同意を取得する。(文書)

同意を取得する。(口頭同意+記録)

- 同意を取得しない。(同意取得が困難) 提供機関の長が提供について把握
 - 匿名化されているもの(特定の個人を識別することができないものに限る)
 - 匿名加工情報又は非識別加工情報(個人情報保護法に定められた方法によって加工されたものに限る)
 - 学術研究の用に供するなど特段の理由があり、研究対象者に公開し、匿名化されているものであること
- 同意を取得しない。(同意取得が困難) 倫理委員会の意見を聴いたうえで提供機関の長が許可
 - 研究情報を公開する。
 - 提供者が拒否する機会を保障する。

■既存試料・情報の提供に関する記録

- ① 提供元及び提供先の機関の名称：

提供元：日本国内の共同研究機関（別稿参照）

提供先：Hospital Universitario de Getafe

- ② 提供元及び提供先機関の研究責任者の氏名：

提供元：日本国内の共同研究機関の研究責任者（別稿参照）

提供先：Hospital Universitario de Getafe, Óscar Peñuelas

- ③ 試料・情報の項目：既存情報(別項(4)取得する試料・情報 B. 収集する情報等)を参照)

- ④ 試料・情報の取得の経緯：本研究に際して収集し、フォローアップ期間終了後に匿名化したもの

- ⑤ (インフォームド・コンセントを取得しない場合) 対応表の保管方法

VII 期待される研究成果あるいは予測される利益

期待される研究成果：

研究対象者が得られると期待される利益について：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。

VIII 予測される危険と不利益とそれに対する配慮・補償

VIII - 1 <研究等によって対象者に生じる危険と不快に対する具体的配慮>

本研究参加に際して対象者に生じる危険と不快はない。

VIII - 2 <研究対象者に健康被害が生じた場合の補償の有無及び具体的な措置>

対象者に健康被害が生じることはないため予定しない。

IX 研究終了後の試料・情報の取扱い

- あらかじめ定めた時期に廃棄する。

廃棄の時期：

廃棄の方法：

- 研究対象者の同意を得て、保管する。
- ア 試料等の名称：匿名化された研究データセット
- イ 試料等の保管場所：Hospital Universitario de Getafe
- ウ 試料等の保管責任者：Óscar Peñuelas
- エ 研究対象者等から得た同意の内容：匿名化した状態で保管し将来の研究に利用する。
- オ 保管期間：無期限
- カ 使用方法：匿名化されたデータセットとしてサブ解析に使用する。

廃棄までの保管期間における匿名化の方法

「匿名化」を行い、個人情報保護する（対応表を作成する）

「匿名化」を行い、個人情報保護する（対応表を作成しない）

個々の患者において、臨床情報の収集段階では識別情報と個別の研究 ID が関連づけられた状態で情報収集が行われるが、観察期間が終了し全データの検証後、全ての識別情報を破棄し、研究 ID のみで管理を行うことで匿名化する。試験終了後、データベースは偶発的または不正な開示やアクセスを避けるために安全に保管され、データ管理に関するすべての手続きはデータ保護に関する EU 指令 95/46/EC に準拠して運用される。

その他（具体的に： _____)

バンクへの提供の有無

あり

なし

未定

X モニタリング・監査

1 モニタリング

行う 行わない

モニタリング担当者：Fernando Frutos-Vivar, Óscar Peñuelas, Alfonso Muriel

2 監査

行う 行わない

監査担当者：

X I 研究の資金源・利益相反に関する状況

1 研究の資金源（

運営費交付金

科学研究費（文部科学省）

課題番号： 課題名：

科学研究費（厚生労働省）

課題番号： 課題名：

その他公的研究費

奨学寄附金

研究助成金

共同研究費

受託研究費

アカデミア提案型臨床研究費

その他

2 利益相反

本研究に際して利益相反はない。

X II 研究対象者等およびその関係者からの相談等への対応

研究対象者等およびその関係者からの相談は研究事務局にて適切に対応する。

X III 備考

X IV 参考文献

1. Wunsch H, Linde-Zwirble WT, Angus DC, Hartman ME, Milbrandt EB, Kahn JM. The epidemiology of mechanical ventilation use in the United States. *Crit Care Med* 2010;38(10):1947-1953.
2. Carson SS, Cox CE, Holmes GM, Howard A, Carey TS. The changing epidemiology of mechanical ventilation: a population-based study. *J Intensive Care Med* 2006; 21(3):173-182.
3. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353(16): 1685-1693.
4. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abaira V, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188(2):220-30.
5. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, *et al.*; VENTILA Group. Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:170–177.
6. Stefan MS, Shieh MS, Pekow PS, Rothberg MB, Steingrub JS, Lagu T, Lindenauer PK. Epidemiology and outcomes of acute respiratory failure in the United States, 2001 to 2009: a national survey. *J Hosp Med* 2013; 8(2):76-82.
7. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; 396 (10258):1204-1222.
8. Wunsch H, Wagner J, Herlim M, Chong DH, Kramer AA, Halpern SD. ICU occupancy and mechanical ventilator use in the United States. *Crit Care Med*. 2013;41(12):2712-2719.

9. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al; Mechanical Ventilation International Study Group. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 2002; 287(3):345-55.
10. Peñuelas O, Muriel A, Abaira V, Frutos-Vivar F, Mancebo J, Raymondos K, et al. Inter-country variability over time in the mortality of mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med* 2020; 46(3):444-453.
11. Vincent JL, Sakr Y, Ranieri VM. Epidemiology and outcome of acute respiratory failure in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2003;31(4 Suppl): S296–S299.
12. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308.
13. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 2007; 369:1553–1564.
14. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VG, Espósito DC, de Oliveira Prado Pasqualucci M, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:1651–1659.
15. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564–2575.
16. Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, Burke HL, Smith AC, Kelly PT, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *N Engl J Med* 1996;335:1864–1869.
17. Esteban A, Alía I, Tobin MJ, Gil A, Gordo F, Vallverdú I, et al.; Spanish Lung Failure Collaborative Group. Effect of spontaneous breathing trial duration on outcome of attempts to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:512–518.
18. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:126–134.
19. Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998;339:429–435.
20. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333:817–822.
21. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet* 2010; 376(9749):1339-46.
22. Cartin-Ceba R, Kojicic M, Li G, Kor DJ, Poulose J, Hrasevich V, et al. Epidemiology of critical care syndromes, organ failures, and life-support interventions in a suburban US community. *Chest* 2011; 140(6):1447-1455.
23. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J, et al; ICON investigators. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations

- (ICON) audit. *Lancet Respir Med* 2014; 2(5):380-6.
24. Johns Hopkins University of Medicine Coronavirus Resource Center. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University of Medicine Coronavirus Resource Center. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed 30 March 2022.
25. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region. Italy *JAMA* 2020; 323(16):1574–81.
26. Reddy K, Sinha P, O’Kane CM, Gordon AC, Calfee CS, McAuley DF. Subphenotypes in critical care: translation into clinical practice. *Lancet Respir Med* 2020; 8(6):631-643.
27. Shah FA, Meyer NJ, Angus DC, Awdish R, Azoulay É, Calfee CS, et al. A Research Agenda for Precision Medicine in Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome: An Official American Thoracic Society Research Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2021; 204(8):891-901.
28. Needham DM, Davidson J, Cohen H, *et al.* Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 2012; 40:502–9.
29. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, *et al.* Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl Med* 2011; 364:1293–304.
30. Van Aerde N, Meersseman P, Debaveye Y, *et al.* Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: a prospective, observational study. *Intensive Care Med* 2020; 46:1184–93.
31. Hodgson CL, Udy AA, Bailey M, *et al.* The impact of disability in survivors of critical illness. *Intensive Care Med* 2017; 43:992–1001.
32. Needham DM, Sepulveda KA, Dinglas VD, Chessare CM, Aronson Friedman L, Bingham Iii CO, et al. Core outcome measures for clinical research in acute respiratory failure survivors: an international modified Delphi consensus study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196(9):1122–30.
33. Higgins AM, Neto AS, Bailey M, Barrett J, Bellomo R, Cooper DJ, et al. Predictors of death and new disability after critical illness: a multicentre prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2021; 47(7):772–81.

受付番号 26644

2022年 10月 3日

審査結果通知書

研究代表者

医学部附属病院 救急科

病院助教 春日井 大介 殿

名古屋大学大学院医学系研究科・

医学部附属病院生命倫理審査委員会

委員長 石井 晃【公印省略】

審査依頼のあった件について審査結果を下記のとおり通知します。

記

課題名	COVID-19パンデミック後の人工呼吸の臨床実践の評価の国際多施設研究：人工呼吸の世界的負担の統合的分析（GEMINI study）
研究責任者	別紙一覧参照
審査事項	<input type="checkbox"/> 新規申請 <input checked="" type="checkbox"/> 変更・追加申請
審査した専門審査委員会	<input checked="" type="checkbox"/> 観察研究専門審査委員会 <input type="checkbox"/> ゲノム解析研究専門審査委員会 <input type="checkbox"/> 介入研究専門審査委員会
審査結果	<input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 不承認 <input type="checkbox"/> 継続審査 <input type="checkbox"/> 承認の取消し <input type="checkbox"/> 却下
「承認」以外の 場合の理由	
審査の過程における 委員会からの意見等	1. 承認としますが、委員より以下の意見がありました。このことについて、申請書類の修正を行う場合は、倫理審査委員会へ変更審査を依頼してください。 (1) 研究者等は、適宜継続して教育・研修を受講する必要があります。少なくとも年に1回程度は教育・研修を受けていただくことが望ましいと考えます。
備考	名古屋大学大学院医学系研究科・医学部附属病院生命倫理審査委員会中央一括審査対象の従たる研究機関（別紙）を含む。

受付番号	26644
------	-------

共同研究機関一覧（別紙）

No.	研究機関名	研究責任者	
		所属	氏名
1	JA 広島総合病院	救急・集中治療科	櫻谷 正明
2	京都府立医科大学附属病院	救急医療学教室	松山 匡
3	佐賀大学医学部附属病院	高度救命救急センター	松岡 綾華
4	地方独立行政法人東京都立病院 機構 東京都立墨東病院	集中治療科	加茂 徹郎
5	広島大学大学院	医系科学研究科 救急集中治療医学	志馬 伸朗
6	東北大学	集中治療部	紺野 大輔
7	筑波記念病院	救急科	阿部 智一
8	防衛医科大学校	精神科学講座	寺山 毅郎
9	福井県立病院	救命救急センター	狩野 謙一
10	小牧市民病院	救急集中治療科	尾崎 将之