

5. 研究方法

5.1. 研究デザイン

5.1.1. デザイン

多施設共同前向きコホート研究

5.1.2. 目標症例数

本研究の目標症例数は高頻度栄養モニタリング実施施設群 30 例、平均的栄養モニタリング実施施設群 30 例とする。施設別の目標症例数は設けない。

5.1.3. 目標症例数の設定根拠

本研究は探索的検討であり、統計学的な例数設計は行わない。研究実施期間を鑑み、実施可能例数として設定した。

5.1.4. 症例の登録

本研究に係る倫理委員会の承認後、研究代表医師等は対象患者を選定の上、「登録用紙」に必要事項を記入し、登録事務局に FAX または Email にて送付する。登録事務局は、登録用紙の記載内容を確認したのち、当該症例を本研究に登録する。登録事務局は、登録用紙の記載内容に基づき、本臨床研究への登録の適否を確認する。

<症例が適格の場合>

登録事務局は適格の旨を「症例登録確認票」に記入し、研究代表医師等に FAX または Email にて返送する。

<症例が不適格の場合>

登録事務局は不適格の旨および理由を「症例登録確認票」に記入し、研究代表医師等に FAX または Email にて返送する。

登録事務局：岩手医科大学 脳神経外科学講座（担当：畑山可奈恵）

受付時間： 月～金 9：00～17：00（祝祭日を除く）

TEL：019-651-5111 FAX：019-625-8799 E-mail：khata@iwate-med.ac.jp

5.2. コホートの設定

本研究では、以下のコホートを設定し、前向きに観察・評価を行う。なお、本研究における栄養モニタリングとは、管理栄養士が対象患者の臨床的栄養評価（アセスメント）を実施し、その評価結果に基づき患者の適切な栄養投与量・投与形態等を検討の上、検討した内容を医師または看護師に伝えることとする。なお、栄養モニタリングを実施した際は診療録等に記録するものとする。

5.2.1. 高頻度栄養モニタリング実施施設群

入院期間中、栄養管理のモニタリングを週 1 回の頻度で行っている施設における対象患者。

続いてマーク地点から 1cm 離れた下方の皮膚を、脂肪層と筋肉を分離するように上腕に対して平行につまみあげ、アディポメーター（アボットジャパン）を用いてその厚さを計測し TSF とする。AC、TSF はそれぞれ 2 回計測し、その平均値を用いる。AMC は以下の式から算出する。

$$\text{AMC}(\text{cm}) = \text{AC}(\text{cm}) - 0.314 \times \text{TSF}(\text{mm})$$

<握力>

実施医療機関の握力計を用い、利き手ではない方、または麻痺のない方の腕で計測する。測定は 2 回実施し、高い方の数値を症例報告書へ記入する。

5.3.5. 身体活動度、自立度評価

入院日、入院 1 ヶ月目、2 ヶ月目、3 カ月目および退院日における機能的自立度評価 (FIM) を症例報告書に記載する。

5.3.6. 入院期間中の肺炎発症

入院中、以下の基準を満たしたものを肺炎発症として集計し、症例報告書に記載する。

- 1) 胸部 X 線または胸部 CT 上で肺胞性陰影（浸潤影）を認める
- 2) 37.5℃ 以上の発熱、CRP の異常高値、末梢白血球数 9000/ μL 以上の増加、喀痰など気道症状のいずれか 2 つ以上が存在する場合

6. 有効性・安全性評価

6.1. 主要評価項目

入院期間中の栄養状態（入院中の BMI、Alb、TP、総リンパ球数）の変化量

6.2. 副次評価項目

1. 身体指標の変化量
2. 入院期間中の FIM 利得および効率（総得点、運動項目、認知項目）
3. 入院期間中の肺炎発生率

7. 有害事象

7.1. 有害事象の定義

研究実施中に生じるあらゆる好ましくない、あるいは意図しない兆候（臨床検査値の異常変動を含む）、病状又は病気を有害事象と定義する。なお、本研究との因果関係の有無は問わない。

7.2. 有害事象の程度

7.2.1. 重篤度

以下の基準により、重篤度を判定する。

重篤：下記の1)～6)に該当する場合

非重篤：下記の1)～6)のいずれにも該当しない場合

- 1) 死亡に至るもの
- 2) 生命を脅かすもの
その事象が起こった際に被験者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。
- 3) 治療のために入院、もしくは入院・加療期間の延長が必要なもの
検査を行うための入院又はその期間の延長は含まれない。
- 4) 永続的、もしくは顕著な障害・機能不全に陥るもの
日常生活に支障を来す程度の機能不全の疾病又は異常
- 5) 先天異常を来すもの、又は後世代における先天性の疾病又は異常
- 6) その他、被験者を危機にさらしたり、1)～5)の結果に至らぬように処置を必要とする場合などで、医学的、科学的に重篤と判断されるもの。例えば、集中治療を必要とする気管支痙攣、血液障害などが挙げられる。

7.2.2. 転帰

以下の6分類で判定し、死亡の場合は死亡日、死因及びコメント、軽快、未回復及び不明の場合には確認日、回復の場合には回復日を記載する。

- 1) 回復：有害事象が消失又は発現前の状態に復帰した
- 2) 軽快：有害事象の程度が発現当時に比して軽快した
- 3) 未回復：有害事象が回復していない
- 4) 回復したが後遺症あり：有害事象は回復したが後遺症が残った
- 5) 死亡
- 6) 不明：何らかの理由で追跡調査を一度も出来なかった場合等

7.2.3 症例報告書への記載

研究担当医師等は、発現したすべての有害事象について、以下の項目を症例報告書に記載する。

- 1) 事象名
- 2) 発現日
- 3) 重篤度（最も重い時期の程度とする）
- 4) 転帰日および転帰内容
- 5) 処置または治療の有無（あり、の場合はその内容を併記する）

8. 被験者毎の中止基準と手順

8.1. 臨床研究の中止基準

- (1) 安全性に対する配慮
安全性確保の観点から、研究代表医師等が中止すべきと判断した場合
- (2) 研究対象としての不適
選択基準に合致しないこと、除外基準に該当することが本研究への登録後に判明した場合
- (3) 研究実施中に他院・他科への転院・転科等により当該患者が研究代表医師等の管理下を離れた場合（ただし、胃瘻造設等のための転院・転科で、短期間ののちに研究代表医師等の管理下に戻ることが明らかな場合は除く）

8.2. 中止手順

研究代表医師等は、8.1. 臨床研究の中止基準に合致した場合には、当該患者の研究を中止し、中止年月日、中止理由及び中止後の処置・経過を症例報告書に記入する。

研究中止後は代替治療等の適切な処置を実施し、安全性に対する配慮から中止した場合は、適切な処置をおこなうとともに臨床的に問題がない状態に回復するまで経過観察をおこなう。

9. 記録文書の取り扱い

9.1. 症例報告書の作成及び報告

患者毎の研究終了後、研究代表医師等は当該患者の症例報告書を速やかに作成し、記名・捺印又は署名する。看護師、栄養士等は医学的判断を伴わない項目について原資料等から転記できる。症例報告書の作成後、研究代表医師等は患者個人を特定する情報（氏名、カルテ番号、イニシャル等）が記載されていないことを確認した上で、症例報告書を研究事務局宛に郵送する。

9.2. 記録文書の保存

症例報告書は研究事務局にて施錠下に保存する。保存期間は本研究に係る最終の学会報告もしくは論文報告から5年間とする。患者から受領した同意書は研究実施施設において施錠下に保存する。保存期間は本研究に係る最終の学会報告もしくは論文報告から5年間とする。

10. 統計解析

10.1. 症例の取り扱い

症例の取り扱いは以下の基準に従う。

- (1) 登録例：登録した全ての症例
- (2) 適格例：選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触していない症例
- (3) 不適格例：試験開始前に選択基準を満たしていないことが明らかとなった症例
- (4) 完全例：適格例のうち、規定の管理が実施されたと判断され、安全性及び有効性が判定できる症例
- (5) 不完全例：適格例のうち以下の症例は不完全例とする。
 - ① 8.1. 中止基準によって研究を中止した症例は“中止例”とする。
 - ② 8.1. 中止基準によらずに規定の管理が実施されなかった症例は“脱落例”とする
 - ③ 何らかの理由によって開始後、各種検査・評価が行われなかった症例は“観測不備例”とする。

10.2. 解析対象集団

登録例のうち、完全例（PPS）を主要評価項目の解析対象集団とする。PPS の条件は以下の通り。

- 1) 入院期間中の栄養モニタリング実施頻度が、高頻度栄養モニタリング実施施設群においては週1回、平均的栄養モニタリング実施施設群においては月1回の頻度で行われた患者
- 2) 入院日に加え、1ヶ月目以降の観察・検査・評価データがあるもの

10.3. 統計解析方法

10.3.1. データの取り扱い

症例報告書の回収後、データを集計し、計数値は記述統計量を算出する。欠測値のデータの補完は行わない。

6.1. 主要評価項目については、本研究の解析対象集団における入院期間中の各指標の変化量の平均値について、両コホート群間でt検定による比較を行う（有意水準0.05）。6.2. 副次評価項目については、両コホート群間の記述統計量の比較を、適宜統計学的手法を用いて行う。

11. 臨床研究倫理審査委員会への報告義務

11.1. 重篤な有害事象が発生した場合の連絡・処置

研究代表医師は、因果関係に関わらず、重篤な有害事象が発生した場合、発現後又は発現を知り得てからできるだけ速やかに当該実施医療機関の長および倫理委員会へ文書にて報告する。

11.2. 研究実施計画書の変更を行う場合

本研究中に実施計画書の変更の必要が生じた場合、研究担当医師は変更内容を決定し、速やかに変更内容とその理由を研究代表医師に報告する。

実施計画書の重大な変更が行われる場合には、研究代表医師等は実施医療機関の長および臨床研究倫理審査委員会に文書にて報告する。

11.3. 研究を終了もしくは中止する場合

11.3.1. 研究の終了

研究担当医師は、最終の患者に対する調査が終了した後、研究代表医師に終了した旨を報告する。研究代表医師は、実施医療機関の長および倫理審査委員会に臨床研究が終了した旨を文書にて報告する。

11.3.2. 研究の中止

研究代表医師は、本研究の中止又は中断を決定した場合、速やかにその旨およびその理由を実施医療機関の長および倫理審査委員会に文書にて報告する。

12. 健康被害等に対する補償の有無

本研究は介入を伴わない観察研究であることに加え、人体から採取された試料を用いない（血液データは既存資料から転記する）コホート研究であり、観察する記録は侵襲を伴わない評価・測定のみであることから、本研究の実施によって特別の危険が発生する可能性はきわめて低いと考える。

そのため、本研究における特別の補償はない。また、調査への協力について、患者への謝礼は設けない。

13. 研究資金および利益の衝突

本研究の研究資金は、平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）から拠出する。

本研究の計画・実施・報告において、本研究の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「起こり得る利益の衝突」は存在しないことを研究主幹施設の利益相反マネジメント委員会で確認する。

14. 研究実施期間

本研究の実施期間は、研究審査委員会承認後1年間とするが、目標症例数に達した時点で終了する。

15. 研究実施体制

15.1. 研究実施施設

研究主幹施設：医療法人社団 輝生会 初台リハビリテーション病院
高頻度栄養モニタリング実施施設：医療法人社団 輝生会 初台リハビリテーション病院
高頻度栄養モニタリング実施施設：社団法人 是真会 長崎リハビリテーション病院
平均的栄養モニタリング実施施設：医療法人 溪仁会 札幌西丸山病院
平均的栄養モニタリング実施施設：医療法人財団 尚温会 伊予病院
平均的栄養モニタリング実施施設：社会福祉法人 こうほうえん 錦海リハビリテーション病院

15.2. 研究実施者

研究代表者：菅原英和（初台リハビリテーション病院 診療部長）
研究分担者：伊東由美子（長崎リハビリテーション病院 副院長）
研究分担者：橋本茂樹（札幌西丸山病院 主任診療部長）
研究分担者：藤田正明（伊予病院 院長）
研究分担者：角田 賢（錦海リハビリテーション病院 副院長）

15.3. 解析実施者

弘前大学保健学研究科 准教授 対馬栄輝

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業
＜高齢脳卒中患者をモデルとした栄養管理と摂食機能訓練に関するアルゴリズムの開発、
および経口摂取状態の改善効果の検証＞

経管栄養を要する脳卒中患者を対象とした 栄養投与経路および投与栄養剤の形状の違い による影響の検討

研究実施計画書 ver.1.0

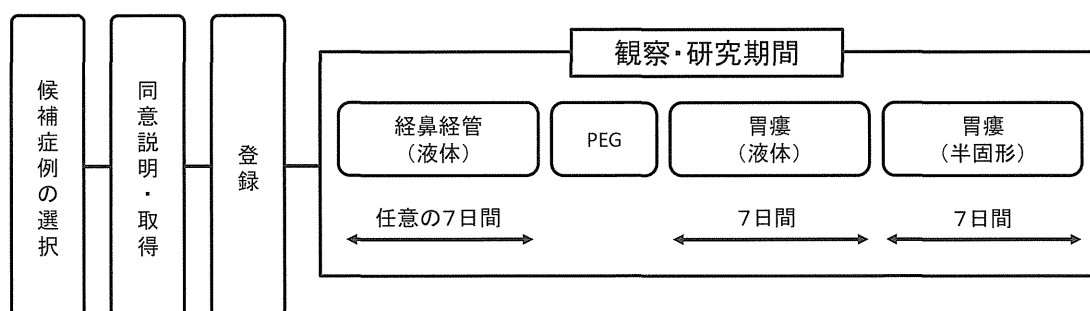
一般社団法人 回復期リハビリテーション病棟協会

作成日：2013年11月7日
初版作成日：2013年11月7日

研究実施計画書の要約

臨床研究の目的

本研究の目的は、脳卒中患者の適切な栄養・リハビリテーション管理のアルゴリズム立案に資するデータを得ることである。胃瘻造設を予定しており現に液体の経腸栄養剤による経鼻経管栄養が実施されている脳卒中患者を対象として、胃瘻造設後に液体栄養剤、次いで半固形化栄養剤の投与を行い、投与経路別の比較および投与栄養剤の形状別の比較を行う。投与経路別の比較として、患者の苦痛、投与栄養剤の形状別の比較として、栄養剤投与にかかる時間、栄養剤投与に伴う嘔吐、下痢の発現数、および患者の苦痛を評価する。本研究のシエーマを下記に示す。



有効性評価1: 経鼻経管⇔胃瘻
患者の苦痛、有害事象
有効性評価2: 胃瘻半固形⇔胃瘻液体
栄養剤投与にかかる時間、患者の苦痛、嘔吐・下痢の回数、有害事象

研究デザイン

多施設共同前後比較研究

対象患者

脳卒中後遺症のリハビリテーション目的で回復期リハビリテーション病棟に入院している患者のうち、以下の選択基準を全て満たし、かつ除外基準に該当しない症例を連続登録する。

選択基準

1. 経口のみでは十分な栄養摂取が不可（7割以上を経管栄養に依存）であり、現に液体経腸栄養剤による経鼻経管栄養を実施している患者
2. PEGによる胃瘻造設を予定している患者
3. 同意取得時の年齢が65歳以上の患者
4. 本人または代諾者より自由意思による文書同意が得られた患者

除外基準

1. 間欠的チューブ栄養を行っている患者
2. 糖尿病、腎機能不全等の合併症により特別食（治療食）に相当する栄養管理を要する患者
3. 炎症性腸疾患、短腸症候群等により消化管機能が著しく低下している患者
4. その他、医師が不相当と判断した方

研究方法

本研究では、はじめに胃瘻造設までの間、経鼻経管栄養での最低7日間の観察を行い、胃ろう造設の後、原則として2日目～5日目の間に、瘻孔部の感染など安全性に影響がないことを確認してから液体経腸栄養剤の投与を開始する。徐々に投与量を増量し、一日の投与エネルギーを十分に投与できるようになってから7日間維持し、その後に経腸栄養剤の形状を半固形状に変更し、同様に7日間維持し、研究期間を終了する。本研究では以下のスケジュールに従って観察・評価を行うものとする。

	登録時	経鼻		PEG	液体		半固形	
		任意の1日目	7日目		維持期1日目	維持期7日目	維持期1日目	維持期7日目
適格性判断	●							
同意取得・登録	●							
患者の苦痛			●			●		●
栄養剤投与時間			●			●		●
嘔吐・下痢の評価		←→			←→			
有害事象の観察		←→						

評価項目

- (1) 主要評価項目
 - 患者の苦痛
 - 栄養剤投与にかかる時間
- (2) 副次評価項目
 - 有害事象の発現回数
 - 患者の苦痛
 - 嘔吐・下痢の発現回数

目標症例数

本研究全体の目標症例数は30例とする。施設別の目標症例数は設けない。

研究実施期間

本研究の実施期間は、研究審査委員会承認後6カ月とするが、目標症例数に達した時点で終了する。

目次

1. 緒言	103
1.1. 研究の背景	103
1.2. 患者に与える可能性のある利益と危険の要約	103
2. 倫理	105
2.1. 臨床研究審査委員会	105
2.2. 患者の同意	105
2.2.1. 同意説明文書の作成	105
2.2.2. 同意説明文書に記載すべき内容	105
2.2.3. インフォームド・コンセント取得に関する留意事項	105
2.3. 患者のプライバシーの保護	106
3. 臨床研究の目的、シエーマ	107
4. 対象患者の選定	108
4.1. 対象患者	108
4.2. 選択基準	108
4.3. 除外基準	108
5. 研究方法	109
5.1. 研究デザイン	109
5.1.1. デザイン	109
5.1.2. 目標症例数	109
5.1.3. 目標症例数の設定根拠	109
5.1.4. 症例の登録	109
5.2. 栄養管理方法	109
5.2.1. 投与スケジュール	109
5.2.2. 登録から胃瘻造設まで	109
5.2.3. 胃瘻造設から経腸栄養投与開始まで	109
5.2.4. 胃瘻からの経腸栄養投与開始以降	109
5.2.4.1. 液体投与期間	109
5.2.4.2. 半固形投与期間	110
5.3. 観察・検査・評価項目	110
5.3.1. 被験者毎の観察・検査・評価スケジュール	110
5.3.2. 患者背景	110
5.3.3. 患者の苦痛	111
5.3.4. 栄養剤投与時間	111
5.3.5. 嘔吐・下痢の評価	111
5.3.6. 有害事象の観察	111
6. 有効性・安全性評価	112
6.1. 主要評価項目	112
6.1.1. 経鼻経管時と胃瘻時の比較	112

6.1.2. 半固形化栄養時と液体栄養時の比較	112
6.2. 副次評価項目	112
6.2.1. 経鼻経管時と胃瘻時の比較	112
6.2.2. 半固形化栄養時と液体栄養時の比較	112
7. 有害事象	113
7.1. 有害事象の定義	113
7.2. 有害事象の程度	113
7.2.1. 重篤度	113
7.2.2. 転帰	113
7.2.3. 因果関係	113
7.2.4. 症例報告書への記載	114
8. 被験者毎の中止基準と手順	115
8.1. 臨床研究の中止基準	115
8.2. 中止手順	115
9. 記録文書の取り扱い	116
9.1. 症例報告書の作成及び報告	116
9.2. 記録文書の保存	116
10. 統計解析	117
10.1. 症例の取り扱い	117
10.2. 解析対象集団	117
10.3. 統計解析方法	117
10.3.1. データの取り扱い	117
11. 臨床研究倫理審査委員会への報告義務	118
11.1. 重篤な有害事象が発生した場合の連絡・処置	118
11.2. 研究実施計画書の変更を行う場合	118
11.3. 研究を終了もしくは中止する場合	118
11.3.1. 研究の終了	118
11.3.2. 研究の中止	118
12. 健康被害等に対する補償の有無	119
13. 研究資金および利益の衝突	120
14. 研究実施期間	121
15. 研究実施体制	122
15.1. 研究主幹	122
15.2. 研究実施施設	122
15.3. 研究実施者	122
15.4. 解析実施者	122

1. 緒言

1.1. 研究の背景

超高齢社会を迎えたわが国において、脳卒中をはじめとする各種疾患により嚥下機能が低下し、経口摂取が困難な患者に対して長期にわたり栄養管理を施行する際に、経皮内視鏡的胃瘻造設術（percutaneous endoscopic gastrostomy；以下 PEG）はその簡便性や有用性により近年急激に普及してきた。Park らは、脳卒中の発症後 1 カ月程度での PEG 造設群では経鼻栄養群より栄養状態、生命予後が良好であると報告し、これを基に脳卒中ガイドライン 2009 および静脈経腸栄養ガイドラインでは、発症 1 か月程度を目安に、それ以降も経口摂取困難な状況が継続することが予想される際に胃瘻での栄養管理が勧められている。

一方で、我々が回復期リハビリテーション病棟（以下、回復期リハ病棟）を持つ病院 25 施設で実施した、回復期リハ病棟入院時に経管栄養を必要とする脳卒中回復期入院患者の栄養管理状況および摂食・嚥下訓練の後ろ向き実態調査（集計対象 645 例）の結果では、急性期病院の入院期間の中央値は 40 日を超えていたにもかかわらず、急性期病院入院中に胃瘻が造設された患者は 18% に留まり、回復期リハ病棟入院時の栄養投与方法は経鼻経管栄養が約 70% を占めていた。また、回復期リハ病棟入院中に胃瘻が造設された患者も 19% いたものの、回復期リハ病棟入院日から胃瘻造設日までの中央値は 58 日、脳卒中発症日からは 105 日が経過しており、経口摂取困難な患者に対する栄養管理方法の「終着地」として胃瘻が造設されているケースが少なくない現状が示唆された。

胃瘻カテーテルは経鼻カテーテルに比してその口径が太いため、胃食道逆流や下痢などの対策として有用性が期待されている半固形化栄養剤の投与が容易である。しかしながら、脳卒中患者における半固形化栄養剤の投与に関する研究報告は少なく、前述の静脈経腸栄養ガイドラインではその使用を推奨できる根拠はないとされ、脳卒中ガイドラインにおいても栄養剤の形状の選択や適応に関する具体的な指針は示されていない。

胃瘻からの栄養投与は、咽頭にカテーテルが留置されることがないため、摂食嚥下訓練がし易いという利点がある。こうした利点を活かし、胃瘻からの半固形化栄養剤を行いつつ積極的な摂食嚥下訓練を実施することで、栄養状態の改善や摂食嚥下機能の改善が達成できれば、患者・介護者の QOL 向上および在宅医療への円滑な移行が期待できる。そこで今回、脳卒中患者における適切な栄養・リハビリテーション管理のアルゴリズム立案に資するデータをを得ることを目的として、以下の研究を実施することとした。

本研究では、胃瘻造設を予定しており現に液体の経腸栄養剤による経鼻経管栄養が実施されている脳卒中患者を対象として、胃瘻造設後に液体栄養剤、次いで半固形化栄養剤の投与を行い、投与経路別の比較および投与栄養剤の形状別の比較を行う。投与経路別の比較として、患者の苦痛、投与栄養剤の形状別の比較として、栄養剤投与にかかる時間、栄養剤投与に伴う嘔吐、下痢の発現数、および患者の苦痛を評価する。

本研究は、平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 長寿科学総合研究事業「高齢脳卒中患者をモデルとした栄養管理と摂食機能訓練に関するアルゴリズムの開発、および経口摂取状態の改善効果の検証」（研究代表者 小川彰）の一環として実施される。

1.2 患者に与える可能性のある利益と危険の要約

(1) 本研究の実施により期待される利益

当該患者の特段の利益は無いが、将来的に脳卒中患者の適切な栄養管理方法の確

立に資する有用な知見に繋がる事が期待される。

(2) 本研究の実施により起こりうる危険性

本研究で特別に実施する介入は、既に広く実施されている半固形化栄養剤の投与を行うこと、および侵襲を伴わない観察・評価のみであり、本研究の実施によって特別の危険が発生する可能性はきわめて低いと考える。