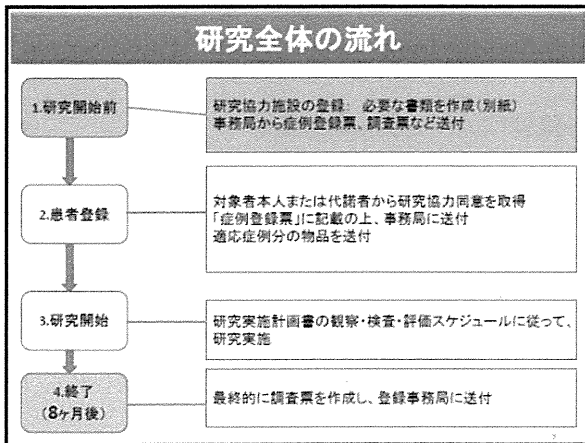




対象者

選択基準(誤嚥性肺炎発症の高リスク患者)

- 75歳以上
- 栄養状態不良: BMI18.5未満かつ血清Alb値3.5g/dl未満(1年以内のデータ)
- 食事: 経口摂取が可能、嚥下障害あり※

※お茶などの水分にとろみをつけている
※1回の食事に30分以上かかる どちらかに該当

除外基準

- 余命、予後が1年を超えないと考えられる
- 経管栄養を併用している
- 1か月以内に肺炎(疑いを含む)を発症している
- その他、研究責任者が不適切と判断

方法

被験者

介入群

口腔ケア
原則毎日、従来の口腔ケアに加えて、**口腔清拭用ウェットティッシュによる口腔清拭(ワイプ法)**

栄養管理
現在の食事に加え、**栄養補助食品2個(1個当たりエネルギー 約80kcal/日、タンパク質 約5-10g/日程度)**を追加(Oral Nutritional Supplements: ONS)

対照群
従来の口腔ケア
従来の栄養管理

観察・検査・評価スケジュール

調査項目	時期	登録時	調査開始時	2ヶ月目	4ヶ月目	6ヶ月目	8ヶ月目(最終終了)	中止時
適格性判断		○						
同意取得		○						
施設情報		○						
被験者背景		○						
口腔ケア			→					○
栄養管理			→					○
身体計測		○	○	○	○	○	○	○
血液学的検査及び生化学検査※		○					○	○
口腔内細菌数※		○		○			○	○
誤嚥性肺炎の発症			→					○
発症の有無			→					○
併存疾患の状態			→					○
その他の有害事象			→					○

※実施可能な施設のみ

評価項目

【主要評価項目】(一番調べたいこと)
肺炎発症率

【副次評価項目】
身体計測(体重、BMI、下腿周囲長など)
血液データ※
口腔内細菌数※

※実施可能な施設のみ

評価項目

・誤嚥性肺炎の発症について【必須】

- 調査開始～終了までに発生した肺炎の発症日、重症度、転帰、治療法を調査票に記載
- 「誤嚥性肺炎発症報告書」⇒を記載し、登録事務局へFAX

※誤嚥性肺炎の診断:
「施設の嚥下医師もしくは病院・診療所等での医師により肺炎と診断を受けたもの」

評価項目

発熱の有無【必須】

➢調査開始～終了時の 37.5℃以上の発熱
発症日、継続日数、治療法を記載

併存疾患の発症・増悪

➢COPD、慢性心不全、特に褥瘡等の発症・増悪
発症日、重症度、転帰、治療法を記載

有害事象の観察

➢調査開始～終了時に発症した有害事象
⇒ひとまず事務局に相談下さい

Confidential

13

記録票の記載項目

➢提供カロリー、喫食率の記載

指示カロリー、主食・副食の喫食率を記載

➢「付加食」欄は介入群のみ使用

ご施設使用のゼリー食などは副食に換算

➢口腔ケアの回数の記載

実施しない場合に×を記載

Confidential

14

研究実施期間

倫理委員会承認後～平成27年11月30日

(平成27年3月末日までに登録開始した症例)

ただし、目標症例数に達した時点、または肺炎発症について統計学的有意差が出た時点で終了する

Confidential

15

全体スケジュール

2013年		2014年		～	2015年		2016年		
11月	12月	1月	2月		11月	12月	1月	2月	3月
倫理審査委員会(全施設) 調査実施 集計・解析 報告書作成 倫理審査委員会(全施設) 全体説明会 倫文化・提言									

Confidential

16

研究実施の流れ(全体)

1.研究開始前

来施設登録(施設概要調査票)
登録事務局より研究に必要な書式を受領

2.患者登録

・登録票に記入し、登録事務局にFAXで送信
・登録事務局より登録結果をFAXで受信
・登録例数に従い、必要な物品を送付・受領
※原則として患者本人または代諾者より同意取得後、登録票を送付してください。

3.研究開始

研究実施計画書の観察・検査・評価スケジュールに従って、研究実施

4.終了(8ヶ月後)

調査票を作成し、登録事務局に送付

Confidential

17

1. 研究開始前(施設登録、承認)

施設登録

研究開始に先立ち「施設概要調査票」を記載し、登録事務局にFAXにて送付する

倫理委員会承認

試験開始前に、各施設の倫理委員会もしくは「NPO法人臨床研究の倫理を考える会」の承認をお願いする

必要備品の発送・受領

※介入群施設のみ
介入研究に必要な口腔清拭用ウェットティッシュ、栄養補助食品を登録事務局より発送、備品を受取る

Confidential

18

2. 症例登録

候補症例の選択

選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも抵触しない被験者を選択する

同意取得

被験者・代諾者に、同意説明文書を使用して説明し、同意を文書で得る

被験者登録

「登録票」を記載し、登録事務局にFAXにて送付する

Confidential

2. 症例登録の実際

登録票受取

登録事務局より適格の判断が出た症例の試験を開始する。開始日は事務局が指定する日とし指定日に開始できない場合は指定日より3日以内に開始する。

研究開始

12

3. 研究開始

開始時記載

患者情報、患者背景、内服薬、食事摂取状況、口腔ケア実施状況など現在の状況を記載下さい
(症例登録票の記載内容に合わせて下さい)

Confidential

13

栄養摂取状況・体温

Confidential

14

栄養摂取状況(毎食事)

栄養摂取状況記載

提供カロリー、喫食率を記載
・ごはん、主菜・副菜の提供カロリーをそれぞれ記載
・喫食率は目視にてパーセントで記載

Confidential

15

3. 研究実施～4. 終了まで

2ヶ月毎検査(2、4、6ヶ月後)

身体計測、ピンチ力※(4ヶ月目には、口腔内細菌数※)
※測定可能な施設のみ

8ヶ月後(終了時)検査

身体計測、ピンチ力※、血液検査※、口腔内細菌数※
※測定可能な施設のみ

症例報告書の提出

症例報告書を完成させ、登録事務局へ郵送する。

Confidential

16

有害事象発生時の対応(実施計画書 P.10)

【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。

【有害事象の重篤度】

- 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

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

4) 永続的、もしくは顕著な障害・機能不全に陥るもの

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)の結果に至る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。

【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のうち、本研究との因果関係が否定できないもの、及び因果関係を問わず重篤な有害事象、以下の項目を症例報告書に記載する。

- 事象、発現日、重篤度(最も重い時期の程度とする)、転帰日および転帰内容、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)、本研究との因果関係(因果関係の判定根拠について可能な限り記載する)

22

実際の記載方法(有害事象欄)

有害事象名	
発生日	20 年 月 日
発現日	20 年 月 日
転帰	☐ 消失 ☐ 軽快 ☐ 完全回復 ☐ 治癒したまま経過あり ☐ 死亡 ☐ その他
重篤度	☐ 軽微 ☐ 中等度 ☐ 重篤
内容	☐ あり ☐ なし
有害事象に対する処置または治療	
本研究との関連性	☐ 関連なし ☐ 関連あり
関連性判定根拠	☐ おそらく関連性あり ☐ 関連あるかもしれない

有害事象が発現した場合は、調査票の有害事象欄に記入してください。有害事象の定義、各判定基準は、実施計画書P10-11に記載してあります。

23

中止基準と手順(実施計画書 P.12)

【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. 被験者または代諾者の申し出

本研究への登録後に当該患者、または当該患者が意思表示困難な状況下においては代諾者が、研究の中止を希望した場合

3. 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

4. 研究実施中に他施設への転院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、検査入院等による短期の一時的な転院・転科はこの限りではない。)

【中止手順】

- 研究責任者等は、上記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。

⇒中止時、速やかに登録事務局に御連絡をお願いします

27

健康被害等に対する補償の有無(実施計画書P.14)

【補償】

- 本研究で特別に実施する介入は、口腔ケアおよび栄養管理の強化であり、医薬品の投与や手術・処置等を伴うものではない。従って、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、被験者への謝礼は設けない。**

28

研究費用、謝礼について

介入時に必要な口腔清拭用ウェットティッシュと栄養補助食品は、事務局より介入症例数に合わせて提供します。症例追加が発生した場合は、その都度発送します。

謝礼として1例につき5,000円を終了時にお支払い致します。

29

登録事務局の連絡先

- ・藤田保健衛生大学 外科・緩和医療学講座
(担当:大原寛之)
- ・窓口対応時間
月～金 9:00～17:00(祝祭日を除く)
TEL:059-252-1555 FAX:059-252-1383

※症例登録票は、FAXにて、送信をお願い致します。
(窓口対応時間外のFAX送信は可ですが、登録事務局からの返信が遅くなる場合もあります。)

30

- 24 -

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合事業

口腔ケアと栄養管理による誤嚥性肺炎の予防に関する研究
(H25-循環器等（生習）--一般-006)

研究実施計画書

Ver. 1.0

作成日：平成 25 年 10 月 16 日
初版作成日：平成 25 年 7 月 28 日

目次

1.	本研究の背景・目的	1
2.	倫理	2
2.1.	倫理委員会	2
2.2.	被験者者の同意	2
2.2.1	同意説明文書の作成	2
2.2.2	同意取得方法	2
2.2.3	説明文書・同意文書の内容	2
2.2.4	同意取得に関する留意事項	3
2.3.	研究対象者のプライバシー保護	4
3.	研究の目的	4
4.	研究対象者の選定	4
4.1.	対象者	4
4.2.	選択基準	4
4.3.	除外基準	5
5.	研究デザイン・方法	5
5.1.	研究デザイン	5
5.1.1.	目標症例数	5
5.1.2.	目標症例数の設定根拠	5
5.1.3.	症例の登録	5
5.2.	研究手順	5
5.3.	介入方法	6
5.4.	観察・検査・評価項目	7
5.4.1.	被験者毎の観察・検査・評価スケジュール	7
5.4.2.	施設情報	8
5.4.3.	被験者背景	8
5.4.4.	身体計測	8
5.4.5.	血液学的検査及び生化学検査	8
5.4.6.	口腔内細菌数	8
5.4.7.	誤嚥性肺炎の発症	8
5.4.8.	発熱の有無	9
5.4.9.	併存疾患の発症・増悪	9
5.4.10.	有害事象の観察	10
6.	有効性・安全性評価	10
6.1.	主要評価項目	10
6.2.	副次評価項目	10
7.	有害事象	10
7.1.	有害事象の定義	10

7.2.	有害事象の程度.....	10
7.2.1.	重篤度.....	10
7.2.2.	転帰.....	11
7.2.3.	因果関係.....	11
7.2.4.	症例報告書への記載.....	11
8.	被験者毎の中止基準と手順	12
8.1.	研究の中止基準.....	12
8.2.	中止手順.....	12
9.	記録文書の取り扱い	12
10.	統計解析	12
10.1.	症例の取り扱い.....	12
10.2.	解析対象集団.....	13
10.3.	統計解析方法.....	13
10.3.1.	データの取り扱い.....	13
11.	臨床研究倫理審査委員会への報告義務	13
11.1.	重篤な有害事象が発生した場合の連絡・処置.....	13
11.2.	研究実施計画書の変更を行う場合.....	13
11.3.	研究を終了もしくは中止する場合.....	14
11.3.1.	研究の終了.....	14
11.3.2.	研究の中止.....	14
12.	健康被害等に対する補償の有無	14
13.	研究資金および利益の衝突	14
14.	研究実施期間	14
15.	研究実施体制	14
15.1.	研究実施施設.....	14
15.2.	研究実施者.....	14
15.3.	解析実施者.....	15
16.	引用文献	15

1. 本研究の背景・目的

肺炎は罹患率・死亡率ともに高い疾患であり、平成 23 年度の死因統計では脳血管疾患を抜き第 3 位になった。また、高齢者の肺炎の多くが誤嚥性肺炎であることが指摘されているが、誤嚥性肺炎について患者発生数や発症割合、死亡者数などの綿密な実態把握は行われていない。

誤嚥性肺炎は、嚥下障害により口腔内細菌を唾液や時に食物と一緒に誤嚥することにより発症するとされている。近年は医療－介護関連肺炎（NHCAP:nursing-and healthcare-associated pneumonia）に占める誤嚥性肺炎の割合は、市中肺炎（CAP:community-acquired pneumonia）における割合に比して明らかに高いとされている。平成 23 年度の国立長寿医療研究センターの調査¹⁾によると、医療・介護療養病床、施設における摂食嚥下障害者は 4 割を超えており、我が国の高齢化の現状から、誤嚥性肺炎は今後ますます増加することが懸念される。

誤嚥性肺炎の予防には、口腔ケア、摂食・嚥下訓練、食後の座位保持及び栄養改善等が重要な要素と考えられ、すでに低栄養状態が高齢者の肺炎のリスクになること²⁾や、口腔ケア介入により要介護高齢者の肺炎の発症を予防したとの報告がある³⁾。一方、安易な口腔ケアにより口腔内内容物の肺への流引を惹起し、かえってリスクを高めるとの指摘もある。

長期入所施設における誤嚥性肺炎について患者発生数や平成 23 年度厚生労働科研費事業「要介護高齢者の経口摂取に関する縦断調査」では経口摂取維持相当の入所者で 1 年後には約 68%が摂食嚥下機能の悪化を認め、1 年間での誤嚥性肺炎の発症率は 14.7%に達していた⁴⁾。また介護保険施設における肺炎発症実態の検討においても、2614 名の対象患者について 6 か月の観察期間中の肺炎発症は 5.92%であった⁵⁾。これらの報告に於いては誤嚥性肺炎のリスクファクターとして低栄養、低アルブミン血症、脳血管障害や神経筋疾患の有無が挙げられ、栄養管理の重要性が示唆されている。さらに高齢施設から ICU に搬入された患者の口腔内細菌の調査では、プラーク内細菌と肺炎起炎菌との相関がみられ、特にグラム陰性桿菌の増加が認められたという報告⁶⁾もあり、口腔内環境に対して定期的な口腔ケアが有効である可能性が示唆されている。しかしながら、誤嚥性肺炎の高リスク患者に対して、栄養管理と口腔ケアの介入効果を前向きに検討した報告は少ない。

上記のことを踏まえ、本研究では、栄養管理および口腔ケア介入の併用による予防効果を検証することを目的とする。即ち、医療モデルを設定し、長期療養型病床・介護施設に入所している被験者を対象に、摂食・嚥下機能評価と栄養アセスメントを行い、口腔ケアのレベル、嚥下機能、栄養状態などの誤嚥性肺炎の高リスク群に対して、栄養管理（栄養形態・摂食指導を含む）、および質の高い口腔ケアの併用介入による発症予防効果を前向き RCT にて評価する。本研究終了後にその内容を広く啓発し、全国の誤嚥性

肺炎の発症をできるだけ減少させることを最終目標とする。

本事業は 3 年計画で行い、1 年目前半に調査及び介入試験計画の固定や実施法の教育・指導を行い 1 年目後半から 3 年目前半にかけて多施設において介入による発症予防効果の検証を行う。最終年度には介入研究から得られたエビデンスに基づく予防マニュアルを作成し、口腔ケアと栄養管理に関連した種々のガイドラインに加えられるように提言する予定である。

2. 倫理

本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、および「臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 425 号)」を遵守して行う。

2.1. 倫理委員会

本研究は実施に先立ち、実施の適否について、倫理的及び科学的妥当性の観点から研究実施施設の倫理委員会等にて審査を受け、承認されたうえで実施される。

2.2. 被験者の同意

2.2.1 同意説明文書の作成

研究代表医師は、被験者から臨床研究への参加の同意を得るために用いる同意説明文書を作成し、倫理審査委員会に提出、承認を得る。

2.2.2 同意取得方法

臨床研究に先立ち、倫理委員会で承認が得られた説明文書、同意文書を被験者もしくは被験者代諾人に渡し、文書及び口頭による説明を行い、被験者もしくは被験者代諾人の自由意思による同意を文書で得る。

2.2.3 説明文書・同意文書の内容

- (1) 本研究への参加は任意であること
- (2) 本研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと
- (3) 被験者又は代諾者等は、自らが与えた同意について、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること
- (4) 被験者として選定された理由
- (5) 本研究の意義、目的、方法及び期間
- (6) 研究者等の氏名及び職名
- (7) 本研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う不快な状態、本研究終了後の対応
- (8) 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者の個人情報保護や本研究の独創

性の確保に支障がない範囲内で、本研究計画及び研究に係る資料を入手又は閲覧することができること

- (9) 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、本研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること
- (10) 本研究の成果により知的財産権等が生み出された場合の帰属先
- (11) 被験者を特定できないようにした上で、本研究の成果が公表される可能性があること
- (12) 本研究に係る資金源、起こりうる利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
- (13) 本研究に伴う補償の有無（本研究に伴う補償がある場合にあっては、当該補償の内容を含む。）
- (14) 問い合わせ・苦情等の窓口の連絡先等に関する情報

2.2.4 同意取得に関する留意事項

- (1) 研究担当医師等は、本研究への参加又は参加の継続に関し、被験者に強制、又は不当な影響を及ぼしてはならない。
- (2) 同意取得に際して被験者に提供される情報には、被験者に権利を放棄させるかそれを疑わせる語句、又は研究担当医師等および実施医療機関、研究代表者の法的責任を免除するかそれを疑わせる語句が含まれていてはならない。
- (3) 口頭及び文書による説明には、被験者が理解可能で、可能な限り非専門的な言葉が用いられていなければならない。
- (4) 研究担当医師等は、同意を得る前に、被験者が質問をする機会と、本研究に参加するか否かを判断するのに十分な時間を与えなければならない。その際、研究担当医師等は、すべての質問に対して被験者が満足するように答えなければならない。
- (5) 同意能力を欠く等により被験者本人より同意を得ることが困難な場合には、研究代表医師等は、被験者の代諾者に本研究の内容等を同意説明文書を用いて十分説明し、本研究への参加について文書による同意を得なければならない。この場合、同意に関する記録とともに代諾者と被験者本人との関係を示す記録を残さなければならない。なお、代諾者とは、被験者本人に代わって同意することが正当なものと認められる者として、被験者の配偶者、後見人、その他の保護者およびこれらに準じる者として両者の生活の実質や精神的共同関係からみて、被験者本人の最善の利益を図りうる者とする。また、研究代表医師等は、この場合であっても、被験者本人の理解力に応じて説明を行い、可能であれば被験者本人からも同意文書への署名と日付の記入を得なければならない。

2.3. 研究対象者のプライバシー保護

被験者の選定にあたり、研究代表医師等は、人権保護の観点並びに選択基準及び除外基準に基づき、被験者の健康状態、症状、年齢、性別、同意能力、研究代表医師等との依存関係、他の臨床研究への参加の有無等を考慮の上、臨床研究に参加を求めることについて慎重に検討する。

研究代表医師等は、症例報告書の作成、臨床研究の実施に係る原資料及び被験者の同意文書等に基づいた臨床成績の公表に関しては、被験者の氏名や疾患等のプライバシー保護に十分配慮する。

本研究に係る資料の廃棄にあたっては、外部記憶装置に保存された個人データは全て消去し、記録文書やメモ類は全てシュレッダーで粉碎処理する。

3. 研究の目的

本研究は、口腔ケア後に最終清拭の実践および支持的栄養管理の有用性を検討するものである。誤嚥性肺炎の高リスク群は、既報などから得られたリスク因子に基づく。介入群と非介入群での誤嚥性肺炎の発症率、各種評価項目について解析し、誤嚥性肺炎の予防に資する提言あるいはマニュアルの作成を最終的な目的とする。

4. 研究対象者の選定

4.1. 対象者

研究実施施設において 2013 年 12 月から 2015 年 5 月末日までの間に入院・入所している被験者のうち、選択基準を全て満たし除外基準のいずれにも抵触しない被験者を対象とする。

4.2. 選択基準

研究責任者は、下記の基準をすべて満たすものを選択する。

- (1) 同意取得時の年齢が 75 歳以上^{※1}の被験者。
- (2) 栄養状態が不良と判断できる被験者。すなわち、BMI18.5 未満^{※2}かつ血清 Alb 値 3.5g/dl 未満^{※3}（登録時から起算して直近 1 年以内のデータ）である被験者。
- (3) 食事としての経口摂取が可能で、嚥下障害を認める被験者（以下のいずれかに該当する被験者*）
 - *お茶などの水分にとろみをつけている
 - *1 回の食事に 30 分以上を費やす^{※4}
- (4) 文書にて研究者本人または家族から同意が得られる被験者

誤嚥性肺炎発症の高リスク群となる根拠

※1：長期入所施設の平均年齢および加齢による誤嚥性肺炎発症リスクの報告⁷⁾による

※2：BMI と誤嚥性肺炎発症リスクの菊谷らの報告⁵⁾による

※3：桑澤らの低 A1b 血症と肺炎発症の報告⁸⁾ などによる

※4：葛谷らの報告による⁴⁾

4.3. 除外基準

以下の基準に抵触する研究対象者は除外する

- (1) 余命予後が1年を超えないと考えられる被験者
- (2) 経管栄養を併用している被験者
- (3) 1か月以内に肺炎(疑いを含む)を発症している被験者
- (4) その他、研究責任者が不適切と判断した被験者

5. 研究デザイン・方法

5.1. 研究デザイン

多施設共同ブロックランダム化群間比較試験：規定の口腔ケア・栄養管理の介入群（以下、介入群）vs 従来の口腔ケア・栄養管理の実施群（以下、対照群）

中央登録方式にて、研究実施施設単位で介入群と対照群に割り付け（ブロックランダム割付）を行う。

5.1.1. 目標症例数

本研究全体の目標症例数は両群合計で240例とする。研究実施施設ごとの目標症例は20症例ずつとする。

5.1.2. 目標症例数の設定根拠

松崎らの報告によると高リスク群の誤嚥性肺炎の発症率が1年で約48%に達している。高リスク群に対して、口腔ケア・栄養管理を実施した場合に、発症率を半減させることが可能であると考えられる。実施可能な症例数と、統計学的見地から設定した。

5.1.3. 症例の登録

本研究への参加同意取得後、研究責任者等は「登録用紙」に必要事項を記入し、登録事務局にFax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、本研究への登録の「適否」を判断した上で、当該症例を本研究に登録するとともに、研究責任者等に登録適否をFaxにて返送する。

なお当該被験者の研究開始日は、登録事務局がFaxにて返送してから1週間後または研究責任者の希望日とする。

登録事務局：藤田保健衛生大学 外科・緩和医療学講座（担当：大原寛之）

受付時間： 月～金 9:00～17:00（祝祭日を除く）

電話：059-252-1555 FAX：059-252-1383

5.2. 研究手順

- (1) 研究実施施設の研究責任者は、研究開始に先立ち施設情報を「施設情報調査票」に記載の上、登録事務局に郵送もしくはFAXにて送付する。登録事務局は、研究実施

施設における最初の症例登録に先立ち、研究施設を介入群、対照群にランダムに割り付け、施設の割り付け結果を実施施設の研究責任者に伝える。

- (2) 研究実施施設の研究責任者等は、被験者のうち、選択・除外基準に適合した被験者を抽出し、原則として対象者本人から同意を取得の上、被験者の登録を行う。（症例の登録については 5.1.3 症例の登録 を参照）
- (3) 次項に述べる研究スケジュールに従い、全施設において開始時の採血を実施する。
- (4) 規定のスケジュールに従い観察・評価を行うとともに、施設毎の割付けに従い、登録された被験者に対して介入ないしは従来管理を各 8 か月間行う。

5.3. 介入方法

(1) 口腔ケア

介入期間中、原則として毎日、従来施設職員（看護師等）にて行われている口腔ケアもしくは下記の口腔ケア方法に加えて、口腔清拭用ウェットティッシュによる口腔清拭を行い、口腔内細菌の除去を図る。

開始に先立ち、歯科衛生士による施設職員への指導を行う。

・口腔ケアの方法

1. 口腔内観察

プラークや食物残渣の付着状況、粘膜の発赤などを観察する。

2. 歯面清掃

①歯ブラシやスポンジブラシにジェルをつけ清掃する。

②1つの場所を小さく振動させて1本1本磨く。

③歯の裏側など磨き残しがないよう、歯と歯茎の境目を意識しながら丁寧に磨く。

3. 粘膜清掃

スポンジブラシにジェルをつけて、口腔前庭、口蓋面などの粘膜表面を奥から手前に清掃する。

4. 舌清掃

①歯ブラシにジェルをつけて、奥から手前に清掃する。

②歯ブラシを嚙んでしまう方には、スポンジブラシを利用する。

5. 清拭

口腔清拭用ウェットティッシュを用いて清拭する。

6. ジェルをスポンジブラシで口腔内全体に塗布する。

(2) 栄養管理方法

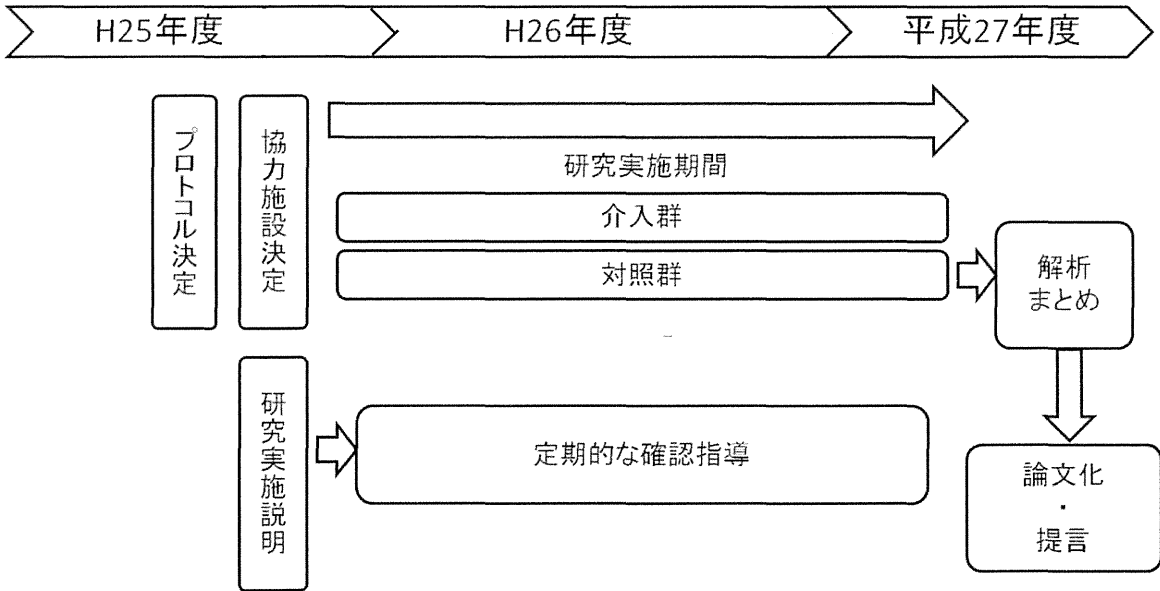
提供されている現在の食事に加え、栄養補助食品 2 個（1 個当たりエネルギー約 80－100kcal/日、タンパク質 約 5－10g/日程度）を追加する。使用する栄養補助食品は事務局より介入症例数に合わせて提供する。

5.4. 観察・検査・評価項目

5.4.1. 被験者毎の観察・検査・評価スケジュール

時期 調査項目	登録時	調査開始時	2 か月毎	最終終了
適格性判断	○			
同意取得	○			
施設情報	○			
被験者背景	○			
身体計測		○	○	○
血液学的検査及び生化学検査		○		○
口腔内細菌数※		○	○	○
誤嚥性肺炎の発症		→		
発熱の有無		→		
併存疾患の状態		→		
その他の有害事象		→		

※実施可能な施設のみ



5.4.2. 施設情報

施設種類、病床数・入所定員数、歯科医師・歯科衛生士の人数と回診頻度、管理栄養士の有無、下記加算算定の有無

- ・栄養サポートチーム加算
- ・栄養マネジメント加算
- ・経口移行加算
- ・経口維持加算
- ・口腔機能維持管理加算
- ・口腔機能維持管理体制加算

5.4.3. 被験者背景

年齢、性別、身長、体重、原疾患、ADL(Barthel Index) (別表1)、アルブミン、併存疾患、肺炎既往、肺炎球菌ワクチン接種の有無、提供されている食種(形態、エネルギー量)、経管栄養の既往、内服薬

5.4.4. 喫食量

喫食量を毎食チェックし、主食・副食ごとに100分率で記載する。栄養補助食品については喫食個数を記載する。

※提供食を80%以上(1週間の平均として)、栄養補助食品を最低7個/週以上摂取可能な場合、栄養介入ができていると判断する。

5.4.5. 身体計測

身長は登録時のみ測定し、体重、上腕三頭筋皮下脂肪厚(TSF)、上腕周囲長(AC)、下腿周囲長(CC)は調査開始時、2か月毎、終了時に測定する。

※実施可能な施設では、ピンチ力計にてのピンチ力測定を行う。

5.4.6. 血液学的検査及び生化学検査

ヘモグロビン、総リンパ球数、総タンパク質、アルブミン、総コレステロール、中性脂肪、BUN、クレアチニン、コリンエステラーゼ、トランスサイレチンなどを調査開始時、終了時に測定する。

※実施可能な施設では、唾液中sIgAを測定する。

5.4.7. 口腔内細菌数(実施可能な施設のみ)

起床時および朝食後2時間の口腔内細菌数を調査開始時、2か月毎、最終終了時に測定する。

・口腔ケア前に綿棒を用いて歯肉・頬粘膜移行部を擦過し、細菌カウンタ(Panasonic社製)にて測定する⁹⁾。

5.4.8. 誤嚥性肺炎の発症

調査開始時から最終終了時まで発生した肺炎について発症日、重症度、転帰、治療法を調査表に記載する。

誤嚥性肺炎は、施設の嘱託医師もしくは病院・診療所等での医師により肺炎と診断を受けたものとする。

・誤嚥性肺炎の診療診断基準（参考）

分類	診断基準
確実症例	A. 明らかな誤嚥が直接確認され、それに引き続き肺炎を発症した症例 B. 肺炎例で気道より誤嚥内容が吸引等で確認された症例 肺炎の診断は、次の①、②を満たす症例とする ①胸部 X 線または胸部 CT 上で肺泡性陰影（浸潤影）を認める ②37.5℃以上の発熱、CRP の異常高値、末梢白血球数 9,000/ μ l 以上の増加、 喀痰など気道症例のいずれか 2 つ以上存在する場合
ほぼ確実症例	A. 臨床的に飲食に伴ってむせなどの嚥下障害を反復して認め、上記①および②の肺炎の診断基準を満たす症例 B. I の A または B に該当する症例で肺炎の診断基準のいずれか一方のみを満たす症例
疑い症例	A. 臨床的に誤嚥や嚥下機能障害の可能性を持つ以下の基礎病態ないし疾患を有し、肺炎の診断基準①または②を満たす症例 a. 陳旧性ないし急性の脳血管障害 b. 嚥下障害をきたしうる変性神経疾患または神経筋疾患 c. 意識障害や高度の痴呆 d. 嘔吐や逆流性食道炎をきたしうる消化器疾患（胃切除後も含む） e. 口腔咽頭、縦隔腫瘍およびその術後、気管食道瘻 f. 気管切開 g. 経鼻管による経管栄養 h. その他の嚥下障害をきたす基礎疾患

平成 8 年長寿科学総合研究事業「嚥下性肺疾患の診断と治療に関する研究班」

5.4.9. 発熱の有無

調査開始時から最終終了時まで 37.5℃以上の発熱を確認した場合は、発症日、継続日数、治療法を調査表に記載する。

5. 4. 10. 併存疾患の発症・増悪

COPD、慢性心不全、褥瘡等の疾患が発症・増悪した場合は、発症日、重症度、転帰、治療法を調査表に記載する。

5. 4. 11. 有害事象の観察

調査開始時から最終終了時まで発症した有害事象のうち、本研究との因果関係が否定できないもの、及び因果関係を問わず重篤な有害事象について、症状、発症日、消失日、転帰、程度、処置、調査との因果関係について判断し調査表に記載する。

6. 有効性・安全性評価

6. 1. 主要評価項目

肺炎発症率

6. 2. 副次評価項目

身体計測（体重、BMI、下腿周囲長）、ピンチ力※

血液データ

口腔内細菌数※

sIgA※

※：測定可能な施設のみ実施

併存疾患の状態

（COPD、慢性心不全、褥瘡など）

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できなかった場合等

7.2.3 因果関係

被験者の状態、本研究の実施と発症の時間的關係等を勘案し、本研究との因果關係を下記の 4 段階で判定し、判定理由を症例報告書に記載する。

- (1) 関連あり：本研究との明確な関連がある場合
- (2) おそらく関連あり：本研究との明確な関連は特定できないが、本研究以外の要因が否定できる場合
- (3) 関連あるかもしれない：本研究以外の要因が推定されるが、本研究による可能性も除外できない場合
- (4) 関連なし：有害事象の原因が本研究以外に特定できる場合

7.2.4 症例報告書への記載

研究担当医師等は、発現した有害事象のうち、本研究との因果關係が否定できないもの、及び因果關係を問わず重篤な有害事象、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）
- 6) 本研究との因果關係（因果關係の判定根拠について可能な限り記載する）

8. 被験者毎の中止基準と手順

8.1. 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) 被験者または代諾者の申し出

本研究への登録後に当該被験者、または当該被験者が意思表示が困難な状況下においては代諾者が、研究の中止を希望した場合

(3) 研究対象としての不適

選択基準に合致したいこと、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

(4) 研究実施中に他施設へ転院等により当該被験者が研究代表医師等の管理下を離れた場合（ただし、検査入院等による短期の一時的な転院・転科はこの限りではない）

8.2. 中止手順

研究代表医師等は、8.1 研究の中止基準に合致した場合には当該被験者の研究を中止し、中止年月日、中止理由及び中止後の処置・経過を調査表に記入する。

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、適切な処置を行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行う。

9. 記録文書の取り扱い

データ収集、および入力時には連結データとして管理し、データベース作成時に分離データとする。

情報を提供した研究分担者および研究協力者個人が特定できないように配慮し、被験者データも個人が特定できない範囲内での提供を求める。個々のデータについては、藤田保健衛生大学内および研究協力者の所属施設内で管理、解析する。

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：登録例のうち、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：登録例のうち、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。
 - ①8. 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。
 - ②8. 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) 登録例のうち、選択基準を満たし、かつ除外基準に抵触していない症例
- 2) 主要評価項目の測定値が定められた時期にもれなく測定されている症例

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のうち、各群の介入期間・従来管理実施期間ごとに肺炎発症率を算出し、各群間の比較を行う（有意水準 0. 05）。6. 2. 副次評価項目については、各評価項目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

研究実施施設の研究責任者は、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。