

院外心停止後患者に対する水素ガス吸入療法の有効性の検討
に対するご協力をお願い

実施責任者 本間 康一郎

救急医学教室 講師

はじめに

この臨床研究の目的は、病院など医療機関以外の場所（院外）で心臓の鼓動が停まった（心停止）患者さんのうち、ペースメーカーのような医療機器の補助によらずに心臓の鼓動が回復（自己心拍）した方を対象に、新たな治療方法（水素ガス吸入療法）の有効性を検討することです。

あなた（以下、患者さん）は、これまでの診断で、今回の研究の対象者として定められた基準に該当すると考えられました。研究への参加についてご検討いただきたいので、これからその内容について説明させていただきます。

なおこの研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認および慶應義塾大学病院の許可を得て実施されます。

・ 代諾のお願いについて

この研究の内容に関する説明をお聞きいただき、質問や確認をしていただくこと、またそのうえで研究に参加するかしないかを自由な意思に基づいてご判断いただくことは、患者さんご本人にお願いすべきことです。しかし、現在のご病状ではそれは困難です。このため今回は、患者さんご本人に代わり、患者さんの意思を代弁し最善の利益を図る立場にあると考えられる方（代諾者）^{だいたく}に説明をさせていただき、患者さんの研究参加についてのお考えを確認させていただきます。代諾者のご同意がない場合、患者さんをこの研究の対象者とすることは決していたしません。この研究では、代諾者となっていただけの方の条件を下記のように定めています。

代諾者となっていたただける方（以下の(1)～(3)をすべて満たす方）

(1) 患者さんのもとに来院されている方

(2) 下記のいずれかに該当される方

1) 6親等内の血族（血のつながりのある方：お子さん、ご両親、ご兄弟姉妹など）

2) 配偶者（事実婚の事情にある方を含みます）

3) 3親等内の姻族（配偶者の方と血のつながりのある方）

(3) 患者さんとの生活の状況や各種のご関係から見て、患者さんの意思を代弁し、最善の利益を図る立場にあるとみなすことができる方。

- 先進医療について

この研究で行われる水素ガス吸入療法は、厚生労働大臣が定める「先進医療」制度に基づき、「第3項先進医療（先進医療B）」としての認定を受けて行われます。先進医療とは、健康保険が適用されず、保険診療の範囲内では実施できない先進的な医療の安全性や有効性を確かめ、将来的に健康保険が適用される医療として認めるかどうかの評価を行うための「評価療養」と位置づけられているものです。先進医療は、厚生労働省が定める一定の基準を満たす医療機関においてのみ実施されます。また、厚生労働省へ安全性や有効性についての定期的な報告が求められるなど、調査や研究として実施することを条件に保険診療との併用が認められているものです。より詳しい先進医療の説明については、厚生労働省が提供している下記の情報などをご参照ください。

- 先進医療の概要について（厚生労働省）

http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iryuuhoken/sensiniryoo/

1 研究目的

「心停止後症候群」について

心停止後症候群とは、心停止から自己心拍が再開したあとに生じる、極めて重篤な病態です。これまでの日本での治療成績は総務省消防庁のデータによれば、自己心拍が一旦回復しても、およそ半数の患者さんは24時間以内に心臓の機能が悪くなり、その日のうちに死亡されます。心臓の機能を維持することができても、その他の臓器にも障害が生じて、結果的には、約80%の患者さんが

搬送された医療機関で死亡してしまいます。さらに、いわゆる植物状態などの重い後遺症も加えると、回復できない患者さんは90%にもものぼります。このように心停止後症候群は、とても重篤な病態です。これに対して現在行われている治療は、できるだけ早期の適切な酸素投与、循環状態の安定化、心停止の原因であることの多い心筋梗塞の診断と治療（冠血行再建治療、この治療は必要がある場合に限り）、さらには脳神経の後遺症を軽減させるための体温管理療法（脳が障害を受けた際に脳の障害がそれ以上進行しないようにするため、冷水ブランケットや冷却装置を使って体の表面や血液を冷やし、一定期間体温を36℃以下にする治療法のこと、以前は低体温療法と呼ばれていました）などを組み合わせた集中治療です。これによって、生存率は20-30%になりますが、未だ満足の得られる治療成績ではありません。このため、新規治療法の開発が必要です。

「水素ガス吸入療法」について

水素ガス吸入療法とは、呼吸を助けるために使われている酸素に、微量の水素ガス（1.3~4%）を混ぜて吸入していただく治療法です。私たちは心停止後症候群の新たな治療法の開発を目指して、これまでに動物実験で死亡率や脳神経の後遺症を少なくする効果があることを示しています。また、この基礎研究の結果を受けて、人に対しても「院外心停止蘇生後患者に対する水素ガス吸入療法の有効性と安全性の検討」という研究を行い、5名の心停止後患者さんに実際に水素ガス吸入療法を受けていただいています。しかし、院外心停止後患者さんに対して水素ガス吸入療法が有効なのかどうかはまだわかっていません。

この研究の目的

この研究は、患者さんのご病状に対して現時点で最善と考えられる標準治療（前述のとおりですが、適切な酸素投与、早期の循環状態の安定化、早期の心筋梗塞の診断と治療（この治療は必要がある場合にかぎります）、および体温管理療法）と、この標準治療に水素ガス吸入療法を追加した試験治療の治療効果を「無作為化2群比較臨床試験」という方法で比較します（この方法に関する説明は、後述の「3.研究方法」で行います）。治療効果は患者さんの死亡率や脳神経の後遺症をもって判定します。この研究の目的は、水素ガス吸入療法が治療効果を高めるような有効性を示すかどうかを検証することです。

なお当院における、この研究の実施責任者は、本間 康一郎（救急科・講師）です。

2 研究協力の任意性と撤回の自由

この研究に参加されるかどうかは、代諾者の自由な意思でお決め下さい。研究への協力に同意なされず、研究に参加しない場合には、従来の標準治療である酸素吸入・血圧管理・体温管理療法、および急性心筋梗塞の治療（この治療は必要がある場合に限り）を含んだ集中治療を行います。また、研究の参加に同意して、ご参加いただいていた場合であっても、いつでも研究への参加をとりやめることができます。研究の参加に同意されない場合や途中で同意を撤回された場合でも、患者さんには一切の不利益はありませんし、その後の治療に影響はありません。また、同意を撤回された場合には、それ以降のデータの使用や研究目的でのカルテ閲覧は行いません。

代諾により研究に参加されたのち、患者さんご本人の意識が回復した際には、その時点で患者さんご本人から、以後の研究参加に関する追加の同意を得ることにしています。

3 研究方法・協力事項

実施期間：平成 28 年 12 月 1 日～平成 32 年 2 月 29 日

この研究にご参加いただける方の条件（選択基準）、および選択基準を満たす場合であってもご参加いただけない場合の条件（除外基準）は以下のとおりです。

選択基準：

- 1.年齢 20 歳以上，80 歳以下の方。
- 2.院外または救急外来で自己心拍が再開した方。
- 3.推定心原性心停止の方（心停止の原因として心臓病が疑われる方）。
- 4.自己心拍再開から 20 分後も Glasgow Coma Scale
(GCS：意識のレベルを判定する方法)が 8 未満の方（意識の回復が悪い方）。
- 5.収縮期血圧が 80mmHg 以上（輸液および昇圧薬の投与は問わない）の方。
- 6.代諾者から文書で同意を得ている方。

7.自己心拍再開から6時間未満に研究用ガスを投与できる方.

除外基準：

- 1.心停止になる前の脳機能状態が不良な方。(CPC 3,4：脳の障害により日常生活に介助を必要とする方, 高度の記憶力障害, 植物状態の方.)
- 2.家族が救命のための治療を希望していない方.
- 3.心停止の原因が縊頸(首吊り), 外傷, 脳卒中(脳出血・クモ膜下出血・脳梗塞), 急性大動脈解離, 末期癌, 急性中毒の方.
- 4.重症の呼吸不全がある方(吸入酸素濃度50%投与下でSpO₂ 94%未満).
- 5.妊婦.
- 6.経皮的心肺補助装置(PCPS)が使用されている方.
- 7.医師が本試験の対象として不相当と判断した方.

研究方法：

この研究は、以下の手順に従って行われます。

① 標準的集中治療の実施

この研究へのご参加について、代諾者の方から文書(同意書)により同意を頂いた患者さん全員に、現在、国際的に推奨された標準的な治療を、当救急科であらかじめ定めた手順に則って行います。

② 体温管理療法の実施

続いて、同じく全ての患者さんに、当救急科であらかじめ定めた基準に応じて体温管理療法を施行します。これは国際的に推奨されている、現状で最も進んだ治療法です。

③ 研究用ガスの吸入(自己心拍再開後6時間以内に開始し、18時間継続)

研究用のガスを吸入していただくか否かにかかわらず、すべての患者さんには酸素の吸入をしていただきます。これは呼吸を助けるために必ず行う治療の一環です。

研究にご参加いただく場合には、研究用ガス(水素添加酸素または通常酸素のいずれか)を吸入していただきます。研究用ガスの吸入は、集中治療室へ入室された後に開始し、18時間続

けます。研究用ガスの吸入以外は、すべて通常通りの治療を行います。また万が一、研究用ガスの吸入による何らかの医学的な悪影響が出現したと考えられる場合には、直ちに研究用ガスの吸入を中止し、適切に対応致します。

なお、患者さんが水素添加酸素と通常酸素のどちらの研究用ガスを吸入されるかは、無作為に1：1の割合で決定されます（これを無作為化と呼んでいます）。また、患者さん（代諾者）および治療にあたる医療従事者のいずれにも、水素が含まれているかどうかはわかりません（2重盲検法と呼ばれています）。これは、水素添加酸素の効果（有効性、安全性）を比較する時に、担当医や患者さん（代諾者）の先入観が入らないようにして、客観的で科学的に正しく評価するための方法です。この方法は、新たな治療法などの利点・欠点を評価するうえで最も適切とされており、世界中で様々な研究に用いられています。

なお、医療上の緊急事態が発生し、患者さんに緊急治療をするために水素添加酸素と通常酸素のいずれの研究用ガスを吸入されているかの情報が必要となった場合には、速やかに担当医師にその情報が通知される方法が準備されていますのでご安心下さい。

④ 血液・尿サンプルの採取、分析

研究へ参加された時点から、研究用ガス吸入を終える18時間後までの間、通常診療の範囲内で行われる採血とは別に、研究用に数mL～約10mL、6回の採血を行い、研究計画書に従って分析します。採血は治療上必要とされる動脈カテーテルから行いますので、追加して針を刺すことはありません。また、尿約10mlを計5回採取させていただきます。尿の採取は通常の診療で使用している膀胱内留置カテーテルから行いますので患者さんに何ら苦痛はありません。

⑤ 診療記録の閲覧と研究用データの収集

心停止後症候群の治療に関連して行われる各種画像検査の結果など、診療記録（カルテ情報）を、研究目的で閲覧させていただき、その一部をデータとして集めます。

⑥ 退院・転院後の追加調査

当院を退院または転院された後に、患者さんのご病状や健康状態などを電話でお尋ねすることがあります。

患者さんをお願いする協力事項

研究計画書に定められた内容に従い、患者さんには以下のご協力をお願いいたします。

- 1) 国際的に推奨され、現時点で最善と考えられている心停止後症候群の標準的集中治療（上記①および②）をお受けいただき、これらに関連した検査を受けていただくこと
- 2) 研究用ガス（水素添加酸素または通常酸素）を、所定の時間（18時間）吸入していただくこと
- 3) 血液・尿サンプルをご提供いただくこと
- 4) 診療記録の閲覧、および一部のデータを研究目的で収集し検討することにご了解いただくこと
- 5) 当院を退院または転院された後に、患者さんのご病状や健康状態について電話でお尋ねすること

<スケジュール一覧>

	同意	救急外来	投与開始前	吸入 (18時間)	吸入開始 18時間後	吸入開始 24時間後	吸入開始 48時間後	吸入開始 72時間後	14日目	30日目	90日目	中止時
研究用ガス				←→								
氏名（イニシャル）	○											
生年月日	○											
年齢	○											
性別	○											
病歴	○											
救急搬送経過	○											
治療内容と状態	○	○	○		○	○	○	○	○	○	○	○
使用している薬の内容			○		○	○	○	○				○
血圧			○		○	○	○	○				○
脈拍			○		○	○	○	○				○
呼吸の状態			○		○	○	○	○				○
人工呼吸器の設定内容			○		○	○	○	○				○
心電図												
胸部レントゲン												
頭部CT												
脳波												
採血												
		診療に必要な検査をするときにあわせて、研究用の採血を加えます										
採尿												
		診療に必要な検査をするときにあわせて、研究用の検尿を加えます										

4 予想される利益および不利益

(1) 予想される利益

この研究にご参加いただくことで予想される直接的な利益はありません。無作為化（吸入していただく酸素に水素ガスがふくまれているかどうか分からない）の結果、試験治療群（研究用ガスとして水素添加酸素を吸入していただく群）となった場合には、水素ガスの抗酸化効果、抗炎症効果、循環動態安定化効果などにより、心停止後症候群によるご病状の悪化が軽減される可能性が考えられます。しかし、その効果の有無や程度は、まだ証明されていないので、あらかじめ予想される利益ということではできません。

また、この研究により水素ガス吸入療法の有効性が明らかとなった場合、将来的に同じ病気の患者さんの治療成績が改善される可能性があります。これは今回研究にご参加いただく患者さんご自身の利益とはいえません。

(2) 予想される不利益

この研究に参加された場合、全体の半数の方に研究目的で水素ガス吸入療法を受けていただくこととなります。私たちがこれまでに行った実験動物での研究や、この研究に先行して行った少数（5名）の心停止後症候群の患者さんを対象とした臨床研究では、水素ガス吸入療法を行うことによる明らかな悪影響や副作用などは認められませんでした。しかし、院外心停止後の患者さんに水素ガス吸入療法を行うこの研究で、従来知られていない悪影響や副作用などが発生する可能性が全くないとは言い切れません。

そのような未知の可能性以外、この研究にご参加いただくことで予想される不利益は、研究に参加されず通常の診療を受けられる場合と比較し、特にはないものと考えられます。

なお、この研究の水素ガス吸入療法で用いられる水素はごく低い濃度(2.0%)のため、通常の診療で用いられる純酸素と比較し、特に可燃性が増すということはありません。また水素添加酸素は、米国海軍においてダイバーの潜水病予防に使用されていますが、悪影響についての報告はされていません。

(3) 健康被害に対する補償について

この研究への参加が原因で、万が一健康上の被害が生じた場合には、適切かつ迅速に必要な医療処置を行います。またこの研究では、水素ガス吸入療法の実施が原因で死亡や重篤な後遺障害などの深刻な健康被害が生じた場合に備えて、臨床研究保険に加入しており、万が一そのような事態が生じた際は保険の範囲内で補償をさせていただきます。

ただし、この研究の対象疾患である心停止後症候群は極めて重篤な病態であり、水素ガス吸入療法の実施とは無関係に、患者さんには死亡を含めた様々な臨床的な異常やご病状の変化が予測されますことを、あらかじめぜひご承知おきください。

5 個人情報の保護

この研究は、「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」を遵守し、患者さんの個人情報の取り扱いに細心の注意をはらいながら実施されます。

研究目的で収集するサンプルやデータは、「氏名」、「生年月日」、「住所」、「電話番号」、および他の情報と組み合わせることにより個人特定の可能性をもつ「患者番号（カルテ番号）」などの個人情報をすべて削除して匿名化し、代わりに患者さん個人と一切無関係なこの研究専用の個人識別番号（被験者番号）を付して取り扱います。また個人情報と被験者番号の関係を記録した表（連結表）は、個人情報管理者により厳重に施錠管理されます。

また特殊な検査項目の測定のため、採血した血液の一部は外部の測定機関に郵送されますが、その際も個人情報はすべて削除され、匿名化されて被験者番号のみを付した状態で送られます。

なおこの研究では、準拠する倫理指針の規定に基づき、研究の実施状況の確認（モニタリング）や研究の質の保証（監査）のため、また倫理性に関する確認のため、患者さんの秘密が保たれることを前提に、研究者以外の第三者（モニタリング・監査従事者、倫理審査委員会）が、必要な範囲内において患者さんに関する試料・情報を閲覧する必要があることをあらかじめご了承下さい。

6 研究計画書等の開示・研究に関する情報公開の方法

この研究に参加された患者さん（代諾者）が、研究計画書や研究の方法に関する資料の開示を希望される場合、他の患者さんの個人情報の保護や研究の独創性の保護に支障がない範囲内で、それ

らをお示ししますので、希望される場合は研究者へお申し出ください。なお患者さん（代諾者）以外の方からの開示の請求には応じかねますので、あらかじめご了承ください。

またこの研究の概要は、臨床試験登録システム（UMIN-CTR）に登録されており、下記のウェブサイトでご覧いただくことができます。

・UMIN 臨床試験登録システム【UMIN 試験 ID: UMIN000019820】

<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>

7 協力者本人の結果の開示

患者さんのご病状に関わる医療上の情報については、通常の診療の場合と同様に、担当医師が随時ご説明します。また患者さんの安全性確保や研究への参加の意思に影響を与えるような新たな情報が得られた場合には、すみやかにお伝えします。

一方、研究目的で行う血液や尿の分析結果については、患者さんの診断や治療に直接的に関係する場合を除き、原則として患者さん（代諾者）には開示いたしません。

8 研究成果の公表

この研究から得られた結果が、学会発表や医学雑誌への論文投稿などにより公表されることがありますが、その際は患者さん個人のお名前など個人情報は一切公表しない形で行い、それらが外部へ漏れることがないよう細心の注意を払います。

9 研究から生じる知的財産権の帰属

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があります、その権利は研究グループに帰属し、患者さん（代諾者）には帰属いたしません。

10 研究終了後の試料取扱の方針

患者さんからご提供いただいたサンプル（血液、尿）は、研究の終了を報告した日から5年、または研究成果の最終の報告日から3年の、いずれか遅い方の時点ですべて廃棄いたします。廃棄の際は、識別用に記載された被験者番号を消去するなど、個人情報が漏れいすることのないよう最善

の配慮をいたします。

なお、この研究でご提供いただいたサンプル（血液、尿）や各種のデータを、この研究の実施以外の目的で利用することは予定していません。

11 費用負担および利益相反に関する事項

この研究は先進医療制度のもとで実施されます。そのため水素ガス吸入療法以外の医療費については通常の保険診療と同様に、健康保険による給付分（通常7割）が「保険外併用療養費」として支給され、残る分（通常3割）が患者さんの自己負担となります。

一方、水素ガス吸入療法の研究を目的とした研究用ガス（水素添加酸素または酸素）は、水素ガスの製造販売業者である大陽日酸株式会社から無償で提供されます。また通常診療以外の治療および特殊な血液・尿の検査にかかる費用は、同じく大陽日酸株式会社が負担します。

したがって、患者さんの費用負担が通常の診療より増えることはなく、患者さんが加入しておられる健康保険の種類に応じた自己負担分（原則3割）のみをご負担いただくこととなります。

12 問い合わせ先

この研究について、わからないことがあれば、以下の担当医師にお尋ねください。

慶應義塾大学病院 救急科

電話番号 03-3225-1323（直通）

実施責任者 本間 康一郎

この研究に関する質問について、担当医師などに尋ねにくいことや、この研究に関係する医師に直接尋ねたいことがある場合には、次の連絡先にご連絡いただいてもかまいません。

【HYBRID Study 事務局】 （慶應義塾大学医学部救急医学教室内）

電話番号 03-3225-1323（直通）

担当者 多村 知剛

慶應義塾大学病院 患者サポートセンターを利用することもできます。

【患者サポートセンター】 <http://www.hosp.keio.ac.jp/annai/shinryo/patient-support/>

電話番号 03-5363-3638

担当者 三村 将（責任者）

受付時間 月～土（休診日を除く）8:40～16:30

時間外・夜間等で緊急の場合の電話番号 03-3353-1211

なお、倫理委員会の情報は以下のとおりです。

名称：慶應義塾大学医学部倫理委員会

種類：学校法人が設置した倫理委員会

設置者の名称：学校法人慶應義塾 理事長 清家 篤

所在地：東京都新宿区信濃町 35

資料閲覧について：倫理委員会に関する資料の一部は、以下のホームページにも掲載されています。

<https://www.ccr.med.keio.ac.jp/rinri/top.php>