

## 「小児心臓手術後の予防的 high-flow nasal cannula と呼吸器合併症の発生頻度」 研究実施計画書

### 1 . 研究の名称

小児心臓手術後の予防的 high-flow nasal cannula と呼吸器合併症の発生頻度

### 2 . 研究の実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

#### 【研究責任者】

所属： 岡山大学病院 集中治療部 職名：医員 氏名：塩路 直弘

#### 【研究分担者】

所属： 岡山大学病院 集中治療部 職名：助教 氏名：金澤 伴幸  
所属： 岡山大学病院 小児麻酔科 職名：教授 氏名：岩崎 達雄  
所属： 岡山大学病院 手術部 職名：助教 氏名：清水 一好  
所属： 岡山大学病院 麻酔科蘇生科 職名：助教 氏名：末盛 智彦  
所属： 岡山大学病院 麻酔科蘇生科 職名：助教 氏名：杉本 健太郎  
所属： 岡山大学病院 麻酔科蘇生科 職名：医員 氏名：黒江 泰利  
所属： 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科生体制御科学専攻  
生体機能制御学講座麻酔・蘇生学分野 職名：教授 氏名：森松 博史

#### 【連絡先】

所属：岡山大学病院 集中治療部

職名：医員 氏名：塩路 直弘

電話番号； 086-235-7778 PHS：8073

e-mail：snaohiro116@gmail.com

### 3 . 研究の目的・意義・背景

High-flow nasal cannula (以下HFNC) は加温、加湿することで経鼻的に高流量の混合ガス投与を可能とした新しい呼吸補助デバイスである。患者の吸気流速より高流量の混合ガスを投与することで正確な吸入酸素濃度設定や軽度呼吸陽圧効果、死腔ガスの洗い流し効果がもたらされる。(1) 近年、広く臨床使用され新生児でも従来の非侵襲的陽圧呼吸と同等の効果が示されている。(2) 成人では術後早期にHFNCを装着することで再挿管率が低下することを示した多施設ランダム化比較試験が報告された。(3) しかし、小児心臓手術後のHFNCに関する報告は少なく、特にHFNCの呼吸器合併症の予防効果に焦点をあてた研究はない。本研究は小児心臓手術後、抜管直後にHFNC装着し呼吸器合併症（呼吸不全、無気肺）の発生頻度を測定する。

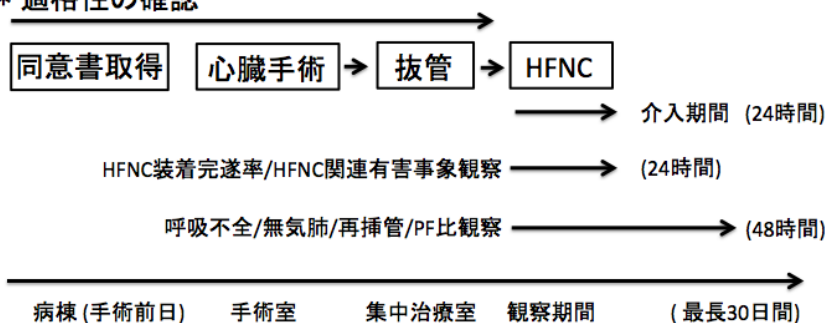
### 4 . 研究の方法（研究のデザイン、予定研究対象者数及びその設定根拠、統計解析の方法、評価の項目及び方法等）、期間

#### (1) 研究の種類・デザイン

- ・1群前向き介入研究

(2) 研究のアウトライン (研究のフローチャート参照)

**\* 適格性の確認**



(3) 研究対象者の研究参加予定期間

- ・全期間 最短24時間、最長30日間
- ・観察期間 最短24時間、最長30日間
- ・実施期間 最短0時間、最長24時間

(4) 侵襲の内容

HFNCの設定 (流量 2 L / kg / min、加湿 100 %、加温 37 °C) 24時間装着  
SpO<sub>2</sub> 94%以上を目標に酸素濃度 (FIO<sub>2</sub>) を調節する。高流量による患者の不快感が強い場合は流量を1 L / kg / minに下げる。流量が1L /kg /minでも不快感が強い場合はさらに流量を下げる、あるいは従来の酸素療法に変更する。

(5) 侵襲に用いる器材

HFNC: Optiflow; Fisher and Paykel Healthcare Ltd, Auckland, New Zealand

(6) 併用薬 (療法) 等に関する規定

併用薬、併用療法は設定しない。

(7) 休止 (休薬) の方法

休止 (休薬) の設定はしない。

(8) 研究対象者指導情報

集中治療室で直接患者に指導し装着する。

(9) 症例登録、割付方法

研究責任者あるいは研究分担者は、

- 1) 文書による同意を取得する。
- 2) 研究責任者が保管する被験者識別コードリストに、同意取得日および研究対象者と被験者識別コードを対応させるために必要な事項を記載する。
- 3) 被験者識別コードを用いた症例登録書を、研究事務局に提出する。
- 4) 適格性の確認を受け、被験者登録番号と割付けられた酸素療法の方法が記載された登録確認書を受領する。
- 5) 同意撤回、中止、脱落等が生じた時は、速やかに報告する。

(10) 研究終了後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

(11) 他の機関等の試料・情報の利用

他の機関等の資料・情報は利用しない。

## 5. 観察および検査項目

### スケジュール表

項目	前観察期	介入期間	後観察期間
時期		24時間	ICU退室まで (最長30日間)
同意取得	○		
研究対象者背景の確認 <sup>a</sup>	○		
介入期間		→	
呼吸不全 <sup>b</sup> /無気肺 <sup>c</sup> /PF比 <sup>d</sup> /再挿管観察		→	→ 48時間
ICU滞在日数観察		→	→
HFNC関連有害事象観察 <sup>e</sup>		→	(24時間)

○印は研究開始前に行う項目

- a: 研究対象者背景とは、年齢・性別・既往症・合併症など研究対象者の医療における特徴のこと。  
 b: 呼吸不全は通常の診療の範囲内の血液ガス分析検査で評価する。  
 c: 無気肺は通常の診療の範囲内のレントゲンを放射線科医が読影して診断する。  
 d: PF比は通常の診療の範囲内の血液ガス分析検査で評価する。  
 e: 有害事象は、鼻の潰瘍、気胸、胃膨隆などHFNCの使用に関係するものこと。

## 6. 評価項目

### (1) 主要評価項目 (Primary endpoint)

- ・ 抜管後48時間呼吸器合併症\*

定義: ①呼吸不全②無気肺

1日目あるいは2日目に①あるいは②を満たした症例の発生率

注釈)

HFNC装着日を0日目とし、通常診療で評価する1日目の朝6-8時、2日目の朝6-8時のデータを使用する

①あるいは②が発生した場合は通常の診療と同様、重症度に応じて再評価をし、Non-invasive ventilation  
 あるいは再挿管(人工呼吸)を行う

#### 【呼吸不全の定義】

1. 呼吸数の増加
  2. 低酸素:  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  あるいは  $\text{SaO}_2 < 90\%$  ( $\text{FiO}_2 > 0.5$ の条件)
  3. 換気不全:  $\text{pH} < 7.35$  かつ  $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$
  4. 混合性: 2かつ3を満たす
- 臨床医がベッドサイドで評価する

#### 【無気肺の定義】

レントゲンを放射線科医が読影して評価する

### (2) 副次的評価項目 (Secondary end-point)

- ・ 抜管後48時間再挿管率\*
- ・ HFNC装着完遂率\* 定義: HFNCを24時間装着できた症例の割合  
 HFNCの中断基準: ① 患者の拒否・不快感により流量 1L / kg / min未滿、中止  
 ② 治療のステップアップ (Non-invasive ventilation\*, 再挿管)  
 ③ 有害事象 (鼻の潰瘍、気胸、胃の膨隆)
- ・ ICU滞在日数\*
- ・ PF比の推移\*
- ・ HFNC関連有害事象\*

## 7. データの集計および統計解析方法

- ・ データの収集・集計

本研究のデータは電子カルテからの情報を使用する。基礎データとして月齢、体重、性別、RACHS-1スコア、人工心肺の有無、抜管前人工呼吸時間、手術の種類、合併症などを記録する。HFNC装着完遂率はHFNC開始24時間の時点で評価する。無気肺は抜管前、1日後、2日後に放射線科医に読影を依頼する。呼吸不全は血液ガス検査でHFNC装着後1日目、2日目に評価する。PF比は血液ガス検査で評価する。統計解析について、ICU滞在日数、PF比、連続変数はシャピロ・ウィルク検定で正規分布か否かを検定する。正規分布の場合は平均値と標

準偏差で、非正規分布の場合は中央値と四分位点で表現する。呼吸器合併症、抜管後48時間再挿管率、HFNC装着完遂率、HFNC関連有害事象は頻度で表現する。50症例集積時点で中間解析を行う。

## 8. 目標症例数および設定根拠

本研究は探索的研究であるため統計的な目標症例数の設定は行わない。1年間に集積可能な症例数として100症例を目標とする。

## 9. 研究実施期間

平成29年4月1日から平成30年3月31日（登録締切 平成30年2月28日）

注意1：1症例目の同意取得から最終症例の最終観察日までを含む期間

## 10. 研究対象者の設定方針

### (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) 同意取得時において4歳以下の患者
- 2) 先天性心疾患に対して人工心肺を使用した心臓手術を行う患者
- 3) 代諾者による文書同意が得られた患者

### (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) 気管チューブが事故により(固定不十分など)抜けてしまった患者
  - 2) チアノーゼ性心疾患を有する患者
  - 3) 気道に問題があり気管切開を有する患者
  - 4) 顔面奇形の患者
  - 5) その他、研究責任者、研究分担者が研究対象者として不相当と判断した患者
- 1)～5) 有効性評価への影響および安全性への配慮のため

## 11. 研究の背景および科学的合理性の根拠（研究の合理性・妥当性）

本研究は、小児心臓手術後、HFNCの使用と無気肺、呼吸不全の発生頻度を検討する。過去に小児心臓手術後にHFNCを予防的に使用した研究はない。本研究でHFNCの予防的に使用した状態での呼吸器合併症の発生頻度が判明すると、将来に比較対照群を設定した介入研究を行う際のサンプルサイズの計算に有用なデータとなる。HFNCの予防的使用が可能になれば、呼吸器合併症を減少させることができる可能性がある。

## 12. インフォームド・コンセントを受ける手続

本研究は代諾者による文書同意を得ることとしている。手続きの手順は「20.代諾者からのインフォームド・コンセントを受ける場合の手順」に記載する。

## 13. 個人情報等の取扱い（匿名化の方法を含む）

本研究に係るすべての研究者は、「ヘルシンキ宣言」および「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

研究実施に係る試料等を取扱う際は、研究対象者の個人情報とは関係ない被験者コードを付与して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。研究の結果を公表する際は、研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料等を使用しない。

## 14. 研究対象者に生じる負担、予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

### (1) 予想される利益

本研究へ参加することによる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。

### (2) 予想される不利益（副作用）

研究に使用されるHFNCの副作用は鼻の潰瘍、気胸、胃膨隆がある。鼻の潰瘍はHFNCの使用が長期間でなければ問題にならない。また気胸は頻度が低く、直接の因果関係は証明されていない。また、酸素と空気の混合ガスと飲み込むと胃が膨隆する可能性があるが一時的である。岡山大学病院では過去の合併症の発生頻度はゼロである

(3) 有害事象発生時の研究対象者への対応

研究担当者は、有害事象を認めたときは、直ちに適切な処置を行うとともに、診療録ならびに症例報告書に記載する。また、有害事象に対する治療が必要となった場合には、研究対象者にその旨を伝える。

(4) 研究計画書等の変更

臨床研究を安全に実施する上で必要な情報を収集し、検討する。また、新たな安全性情報等が得られた場合、必要に応じて研究計画書および同意説明文書を変更する。研究計画書や同意説明文書の変更または改訂を行う場合は、あらかじめ、倫理審査委員会の承認を必要とする。

(5) 個々の研究対象者における中止基準

【研究中止時の対応】

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研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象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研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

【中止基準】

- ① 研究対象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 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合

15. 試料・情報の保管及び破棄の方法（保管期間を含む）

本研究に関する情報は岡山大学病院東ICU控え室の施錠可能な場所に保存する。情報は連結可能匿名化しパソコンデータで保存する。保存期間は研究の中止または研究終了後5年間として、廃棄する際は、紙媒体(資料)はシュレッダーで裁断し、パソコンデータは完全に消去する。

16. 研究期間の長への報告内容及び方法

研究責任者は以下について文書により研究機関の長に報告する。なお、①については、年1回の報告を行い、②から⑥の項目は、適宜報告し、⑦については研究終了時に報告するものとする。

- ① 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況
- ② 研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合
- ③ 研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合
- ④ 研究が終了(停止・中止)した場合
- ⑤ 重篤な有害事象が発生した場合
- ⑥ 研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合
- ⑦ 試料・情報の保存に関する報告書

17. 研究の資金源、研究期間の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究等の研究に係る利益相反に関する状況

本研究は特別に追加費用が発生しないため、資金源はなく通常の診療費用の範囲内で行う。また、本研究の研究担当者は、「岡山大学病院における臨床研究に係る利益相反マネジメント内規」の規定に従って、利益相反審査委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

18. 研究に関する情報公開の方法（研究計画の登録および研究結果の公表）

本研究は、国立大学附属病院長会議(UMIN)が設置している公開データベースに登録する。また、本研究で得られた結果は、集中治療医学会で発表し、集中治療医学領域の専門学術誌で論文として公表する予定である。いずれの場合においても公表する結果は数値データだけとし、研究対象者の個人情報は一切公表しない。

19. 研究対象者等からの相談等への対応

相談窓口の設置する

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

岡山大学病院 集中治療部

研究責任者・職名：医員 氏名：塩路直弘

研究分担者：職名：助教 氏名：金澤伴幸  
連絡先：  
麻酔科医局 086-235-7778（平日8：30～17：00）  
総合診療4階ICU 086-235-7733（夜間・休日）

## 20. 代諾者等からのインフォームド・コンセントを受ける場合の手順

本研究では未成年者が対象である。尚、代諾者としては、研究対象者の家族構成等を勘案して、研究対象者の意思および利益を代弁できると考えられる者を選択することを基本とし、以下の者とする親権者又は未成年後見人、研究対象者の父母、祖父母、同居の親族又はそれらの親近者に準ずると考えられる者とする。

臨床研究審査専門委員会で承認の得られた説明文書・同意文書を代諾者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、代諾者の自由意思による同意を文書で得る。代諾者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られたときや代諾者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときは、速やかに代諾者に情報提供し、研究等に参加するか否かについて代諾者の意思を予め確認するとともに、事前に臨床研究審査専門委員会の承認を得て説明文書・同意文書等の改訂を行い、代諾者の再同意を得る。

同意説明文書には、以下の内容を含むものとする。

- ① 当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- ② 研究機関の名称及び研究責任者の氏名
- ③ 研究の目的及び意義
- ④ 研究の方法（研究対象者から習得された試料・情報の利用目的を含む。）及び期間
- ⑤ 研究対象者として選定された理由
- ⑥ 研究に参加する事により生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ⑦ 研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨
- ⑧ 研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な扱いを受けない旨
- ⑨ 研究に関する情報公開の方法
- ⑩ 研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑪ 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）
- ⑫ 試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬ 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭ 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑮ 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- ⑯ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項
- ⑰ 通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
- ⑱ 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に関する補償の有無及びその内容
- ⑲ 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- ⑳ 知的財産権、所有権の帰属先

### 21. インフォームド・アセントを得る手続き（説明事項、説明方法含む）

小学校入学以前の未成年が対象のためインフォームド・アセントは取得しない。

### 22. 緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況での研究に関する要件の全てを満たしていることを確認するための手順

本研究では該当しない。

### 23. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼があればその内容

本研究は、通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる患者の費用負担は発生しない。

### 24. 重篤な有害事象が発生した際の対応

研究責任者は、重篤な有害事象（不具合）が発生した場合は、必要な処置を行うとともに様式第9号により

研究機関の長へ報告し、当該研究の実施に携わる研究者に対して、当該有害事象の情報を共有する。重篤な有害事象又は不具合とは、以下のいずれかに該当するものをいう。

- ① 死に至るもの
- ② 生命を脅かすもの
- ③ 治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④ 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤ 子孫に先天異常を来すもの

予測できない重篤な有害事象の場合であり、因果関係が否定できない場合は、様式第9号により研究機関の長、当該研究の実施に係る研究者等へ報告するとともに、研究機関の長を通じて厚生労働省へ報告し、対応状況・結果を公表する。

予測できない重篤な有害事象：重篤な有害事象のうち、研究計画書、同意説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものをいう。

## 25. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究への参加に起因して、万が一、研究対象者に健康被害が生じた場合に、補償等はない。研究対象者に健康被害が発生した場合は、適切な処置を講じ研究対象者の保険診療内で検査や治療等、必要な処置を行う。

## 26. 実施計画書からの逸脱の報告

研究責任者または研究分担者は、研究実施計画書からの逸脱があった場合は、逸脱事項をその理由とともに全て記録し、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い報告する。

## 27. 研究の終了、中止、中断

### (1) 研究の終了

研究の終了時には、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。

### (2) 研究の中止、中断

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) 侵襲または介入に使用する器材の品質、安全性、有効性に関する重大な情報が得られたとき。
- 2) 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。
- 3) 予定症例数または予定期間に達する前に、(中間解析等により)試験の目的が達成されたとき。
- 4) 臨床研究審査専門委員会により、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。
  - ・臨床研究審査専門委員会により、中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。
  - ・研究の中止または中断を決定した時は、速やかに研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。

## 28. 研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

本研究の介入期間終了後でも臨時的にHFNCが必要と判断された症例に関しては通常どおりのHFNCによる治療を行う。継続の必要性は通常の診療どおり医師が判断する。

## 29. 研究対象者の健康、遺伝的特徴に関する重要な知見が得られる可能性がある場合の研究結果(偶発的所見を含む)の取扱い(研究結果の開示の方針、開示の方法等)

本研究では該当しない。

## 30. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法

本研究では該当しない。

## 31. 本研究で得られた試料・情報を将来の研究に用いる可能性

研究で得られた情報は、原則として本研究のために使用され、研究の終了について報告された日から5年までの期間、匿名化したまま保管する。将来、新たな研究が計画され、本研究で得られた情報を医学研究に用いる場合には、改めて研究計画書を提出し、研究倫理審査専門委員会又は臨床研究審査専門委員会の承認を受け、研究対象者または代諾者等の同意を得るか、または、情報公開により研究対象者となることを拒否できる機会を設ける。

### 3 2. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

軽微な侵襲のため該当しない。

### 3 3. 知的財産権、所有権の帰属先

特許権等が発生する可能性、研究の完成によって得られる経済的利益は無い。

### 3 4. 参考資料・文献リスト

- 1) Milési C, Boubal M, Jacquot A, Baleine J, Durand S, Odena MP, Cambonie G. High-flow nasal cannula: recommendations for daily practice in pediatrics. *Ann Intensive Care*. 2014 Sep 30;4:29.
- 2) Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, Andersen CC, Cartwright DW, Pritchard MA, Donath SM, Davis PG. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *N Engl J Med*. 2013 Oct 10; 369(15):1425-33
- 3) Hernández G, Vaquero C, González P, Subira C, Frutos-Vivar F, Rialp G, La borda C, Colinas L, Cuenca R, Fernández R. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Mar 15.