

<研究の名称>

小児心臓手術における周術期クロールイオン濃度と術後腎不全との関連に関する後ろ向き研究

研究実施計画書

研究実施体制

【研究責任者】

所属： 岡山大学大学院医歯薬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

【本学における研究分担者】

所属： 岡山大学病院	周術期管理センター	職名：医員	氏名：木村 聡
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	集中治療部	職名：助教	氏名：川瀬 宏和
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	集中治療部	職名：医員	氏名：塩路 直弘
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： 岡山大学病院	小児麻酔科	職名：教授	氏名：岩崎 達雄

【研究事務局】

連絡先

岡山大学病院 周術期管理センター 医員 木村 聡

電話：086-235-7778

住所：〒700-8558 岡山市北区鹿田町二丁目5番1号

作成日 2018年3月12日

計画書案 第1版作成

1. 研究の目的及び意義

(1) 研究の背景及び目的

近年、クロールイオンへの注目度が高まり、重症患者における急性腎不全との関連性といった予後悪化との関連が示唆されている。小児心臓外科術後の術後急性腎不全の発生率は高く、人工心肺の使用や低体重といった危険因子がこれまで報告されているが、クロールイオンとの関連を調査した研究は殆どない。また、近年の医療機器の発展に伴い腎不全の診断に必要なクレアチニンが、血液ガス分析器やその他の簡易検査機器によりクロールイオンなどの電解質と同時に迅速に測定可能となった。一方で、筋肉量が少なくクレアチニンの正常値の異なる小児に対してその正確性や有用性、術後腎不全の診断に与える影響は不明である。

本研究では、小児心臓外科領域のクロールイオン濃度と術後腎不全を含めた患者予後を調べることを目的とする。また、血液ガス分析器によるクレアチニン測定の正確性や腎不全の診断に与える影響を調査する。この研究によって、小児心臓外科領域におけるクロールイオンの重要性や血液ガス分析器の有用性が明らかとなり、将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

2. 研究の科学的合理性の根拠

近年、クロールへの注目度が高まり、急性腎不全や予後との関連が示唆されている。くも膜下出血患者 1267 名において、高クロール血症は急性腎不全と死亡率と有意に関連した (Sadan O et al. Crit Care Med. 2017)。外傷患者 266 名では、高クロール血症を呈した患者の死亡率は有意に高値であった (Lee JY et al. Scand J Trauma Resusc Emerg Med. 2016)。また、445 名の集中治療患者において、時間荷重クロール濃度は急性腎不全発生率と有意な関係があった (Marttinen M et al. Acta Anaesthesiolo Scand. 2016)。

このようにクロールイオンは重症患者の死亡率や腎不全との関連性が示唆されている一方で、術後腎不全発生率が高い (Toda Y et al. J Intensive Care. 2017) といわれている小児心臓外科術後患者を対象とした報告は殆どない。また、近年の技術進歩により、血液ガス分析器や point-of-care machine による迅速な creatinine の測定が可能となったが、同患者群におけるその正確性や診断能力に関する報告も殆どない。本研究では、クロールイオンと腎不全を含めた予後に注目し、その関連性を調べるとともに、血液ガス分析器の正確性も評価する。

3. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

岡山大学病院において小児心臓手術を受ける患者のうち 16 歳未満の患者に対し、術後 48 時間以内に集中治療室において測定されたクロールイオンを含めた電解質の最大値・最小値・平均値を計算し、術後腎不全の発生率や集中治療室入室日数やカテコラミン使用日数などの患者予後との関連性を後ろ向きに検討する。また、血液ガス分析器と中央検査部とのクレアチニン測定値を比較し正確性を検討する

(2) 研究のデザイン

既存情報のみ用いる岡山大学単独の観察研究(侵襲なし)。なお、用いる既存情

報は岡大病院および岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の情報のみである。

(3) 研究対象者の選定方針

1) 選択基準

- ・2013年12月1日より2017年1月31日の期間
- ・岡山大学病院小児集中治療室に心臓外科術後入室した患者
- ・病期・病型・病態の規定：なし
- ・性別・年齢：16歳以下の男女

2) 除外基準

なし

(4) 予定する研究対象者数

500人

(5) 対象者数の設定根拠

本研究は既存情報のみ用いる観察研究であり、研究期間内での実施可能数として設定した。

(6) 評価の項目及び方法

1) 主要評価項目／主要エンドポイント／主要アウトカム

術後腎不全の発生を調査し、術後48時間以内のクロール・ナトリウム濃度と関連性を比較する。

2) 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

集中治療室における以下の項目を副次的評価項目として設定する。

- ・死亡
- ・心停止
- ・ECMO/VAD装着
- ・人工呼吸器使用日数
- ・腹膜透析使用
- ・NO使用
- ・不整脈
- ・循環作動薬使用日数

また、中央検査部と血液ガス分析器両者によるクレアチニンの測定値を比較する。

(7) 統計解析方法

該当なし

(8) 観察の対象となる治療方法

該当なし

(9) 観察および検査項目（用いる情報）とその実施方法

1) 研究対象者背景：患者識別コード、性別、年齢、身長、体重、予定・緊急の別、手術名と分類（Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery）、人工心肺使用の有無、合併症、重症度（Pediatric index of mortality）、既往歴、現病歴、機械換気の種類・期間、その他ICUにおける治療（ECMO/VAD、腹膜透析、NO）

2) 血液検査：血液ガス分析データ[電解質（クロール、ナトリウム、カリウム、

カルシウムイオン) や pH, HCO₃, Lactate など]、クレアチニン

(1 0) 研究対象者の研究参加予定期間

該当なし

(1 1) 研究参加者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当なし

(1 2) 研究参加の中止基準

1) 研究中止時の対応

該当なし

2) 中止基準

該当なし

(1 3) 研究の変更，中断・中止，終了

1) 研究の変更

本研究の研究実施計画書や同意説明文書等の変更または改訂を行う場合は，あらかじめ研究倫理審査専門委員会（以下，委員会）の承認を必要とする。

2) 研究の中断・中止

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。

委員会により，研究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。研究責任者は，委員会により停止又は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。

また，研究の中断または中止を決定した時は，遅滞なく病院長及び研究科長にその理由とともに文書で報告する。

3) 研究の終了

研究の終了時には，研究責任者は遅滞なく研究終了報告書を病院長及び研究科長に提出する。

(1 4) 研究実施期間

倫理委員会承認後から 2018 年 11 月 30 日

(1 5) 他機関への情報の提供

該当なし

4. インフォームド・コンセントを受ける手続き

(1) 手続き方法

研究について拒否機会を設けた情報公開を行う。

(2) 同意取得の具体的方法

本研究は，倫理指針の「人体から取得された試料を用いない研究」に該当し，研究者等は，必ずしも研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを要しないが，インフォームド・コンセントを受けない場合には，研究に用いられる情報の利用目的を含む当該研究についての情報を研究対象者等に通知し，又は公開し，研究が実施又は継続されることについて，研究対象者が拒否できる機会を保障する。そのた

め、本研究では、委員会で承認の得られた文書を岡山大学病院ホームページに掲載、さらに院内に掲示することにより、情報公開を行うこととする。

情報公開文書については、別紙参照のこと。

当院入院時に患者情報の承諾を得ており、追加での説明や同意書取得は施行しない。ただし、研究中、掲示板・インターネットで研究の内容を掲示し該当者が研究参加を望まない場合はいつでも参加を拒否できるようにする。患者、もしくは患者家族が参加拒否を希望した場合は、研究責任者もしくは研究分担者に電話等で連絡して頂くようにする。

5. 個人情報等の取扱いと匿名化の方法

(1) 個人情報の取扱い

本研究に係わ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。

研究実施に係る情報を取扱う際は、研究独自の番号を付して管理し、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、氏名、生年月日などの直ちに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情報を使用しない。

(2) 匿名化の方法

研究対象者には研究用 ID を割振り、氏名と研究用 ID との対応表を作成する。元データからは、氏名を削除し、研究に用いる。対応表ファイルはパスワードをかけ、漏洩しないように厳重に保管する。拒否機会期限終了後には、対応表ファイルを完全削除する。

当初、対応表を作成する理由：研究対象者の意思を確認する目的で、情報公開を行い、拒否機会を設ける。この際に、拒否した研究参加者の情報を特定できるようにするため、当初は対応表を作成する。

6. 研究対象者に生じる負担並びに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

既存情報のみを用いる観察研究の為、研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益は生じない。

7. 情報の保管及び廃棄の方法

(1) 本研究で得られた情報

本研究で収集した情報は、研究の中止または研究終了後 5 年が経過した日までの間施設可能な場所（東 ICU 麻酔科控え室）で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。情報はコンピュータから専用ソフトを用いて完全抹消し、紙媒体(資料)はシュレッダーにて裁断し廃棄する。保管している情報を他の研究の用いる場合は、委員会にて承認を得る。保管期間終了後は情報を廃棄する。

保管が必要な理由：研究終了後も論文作成やデータ確認を行う事が想定されるため。

(2) 研究に用いられる情報に係る資料

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、病院長・研究科長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、その他、データ修正履歴、実験ノートなど研究に用いられる情報の裏付けとなる資料または記録等）を、研究の中止また

は研究終了後 5 年が経過した日までの間施錠可能な場所で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。

8. 研究機関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以降の項目は、適宜報告するものとする。

- ① 研究の進捗状況
- 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 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

9. 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

本研究に資金は用いない。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。

10. 公的データベースへの登録

介入研究ではないため登録していない。

11. 研究結果の発表・公開

結果は患者とその家族が希望する場合には開示する。また、得られた結果をもとに、小児集中治療領域の学会などで発表し、同領域の専門学術誌に論文化する。いずれの場合においても公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとし、研究対象者の氏名、生年月日などの個人を直ちに特定できる情報は一切公表しない。

12. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応方法

連絡先：岡山大学麻酔科蘇生科
住所：岡山市北区鹿田町 2-5-1
電話番号：086-235-7778
に連絡して頂くと、相談等に対応する。
研究責任者 木村聡

13. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

(1) 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

中学生等の義務教育課程を未修了の 16 歳未満の未成年者、死者が代諾者による同意が必要な研究対象者である。

(2) 代諾者等の選定方針

- ① 親権者又は未成年後見人
- ② 研究対象者の配偶者，父母，兄弟姉妹，子・孫，祖父母，同居の親族又はそれら近親者に準ずると考えられる者（未成年者を除く。）
- ③ 研究対象者の代理人（代理権を付与された任意後見人を含む。）

(3) 代諾者等への説明事項

別紙「情報公開文書」を参照のこと。代諾者に向けて、拒否機会を設けた情報公開を行う。

(4) 当該者を研究対象者とする必要がある理由

小児心臓外科領域のクロールイオン濃度と術後腎不全を含めた患者予後を調べる研究であるため、未成年者、死者を研究対象とする事が必須である。

1 4. インフォームド・アセントを受ける場合の手続き

該当なし

1 5. 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について判断する方法

該当なし

1 6. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

該当なし

1 7. 重篤な有害事象が発生した際の対応

該当なし

1 8. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

該当なし

1 9. 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

該当なし

2 0. 研究実施に伴う重要な知見が得られる場合に関する研究結果の取扱い

該当なし

2 1. 委託業務内容及び委託先の監督方法

該当しない

2 2. 本研究で得られた情報を将来の研究に用いる可能性

本研究で得られた情報を，将来の研究のために用いる可能性がある。情報を用いて，新たな研究を行う場合は，倫理委員会の承認を得る。

2 3. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

該当なし