

<研究の名称>

小児心臓手術における、術中 plasma free hemoglobin と術後腎障害の関係

研究実施計画書

研究実施体制

本研究は以下の体制で実施する。

【研究責任者】

研究機関の名称	岡山大学
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

【本学における研究分担者】

所属	職名	氏名
岡山大学病院 集中治療部	助教	金澤 伴幸
岡山大学病院 小児麻酔科	教授	岩崎 達雄
岡山大学病院 手術部	助教	清水 一好

【外部解析もしくは測定機関】

なし

作成日 2018年9月5日
計画書案 第2版作成

1. 研究の目的及び意義

(1) 研究の背景及び目的

① 研究の学術的背景

心臓手術後において急性腎障害(Acute Kidney Injury:AKI)はよく見られる合併症であり、成人心臓手術後では30%以上にもなるという報告がある¹⁾。また、当院において行った研究では、64.6%の患者が術後AKIの基準を満たしていた²⁾。心臓手術後AKIの原因の一つにPlasma Free Hemoglobin(PFH)がある。人工心肺のポンプの回転数や回路の陰圧の強さなどによる血液の溶血がPFH産生の要因であり、成人心臓手術後AKI発症患者では、非発症患者に比べ人工心肺終了時のPFHが2倍に及ぶとの報告がある。しかし、小児心臓手術においては、PFHと術後AKIの関連を調べた研究はない。

小児心臓手術においてPFHと術後AKIの発症に関連があることがわかれば、AKIを発症するPFHの限界値を求めることができる。AKI発症のPFHの限界値がわかれば、PFHが限界値を超えないよう人工心肺の回転数や回路の陰圧を回避することによりAKI発症を減らすことができるかもしれない。

② 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか

現在、人工心肺開始後定期的に測定しているPFHと術後AKIに関連があるかどうかを調べ、関連があるとすれば最大値、平均値、時間経過などどの値と関連するかを検討する。また、術後AKIを発症するPFHの限界値を明らかにする。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

当院で行なった過去の研究の結果から小児心臓手術後は成人心臓手術に比べ術後AKIの発症率が高い。本研究により術後AKIの主要な発症因子であるPFHと術後AKIの関連が明らかになれば、今後、術後AKIを減らすための治療を明らかにすることができるかもしれない。

2. 研究の科学的合理性の根拠

術後AKIとPFHの関連を調べるため、最大値、平均値、時間経過を考慮した値など様々なPFHの値と術後AKIとの関連を調べる解析を行う計画をした。

当院ではすでに小児心臓手術において人工心肺開始後定期的にPFHの測定を行なっているため測定に関する問題はない。また、本研究に置ける研究分担者は、小児心臓手術の周術期管理に常時携わっており、また小児麻酔・集中治療の研究・発表を行なっているため研究体制に問題はない。

また本研究は、登録患者200人を予定しているが、当院では毎年300名を超える小児心臓手術を行なっているため、3年間で200名の患者登録予定で研究遂行に問題はないと考える。研究遂行に遅れを生じた場合には適宜報告し、研究期間の延長を申し出る。

3. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

岡山大学病院で人工心肺下に小児心臓手術を受ける4歳以下の患者200名に対し、人工心肺確立直後から30分おきにPFHを測定する(一回につき1ml、7-11回)。また、各

患者が術後3日以内にAKIを発症したかどうかを調べ、PFHとの関連を調べる。両者に
関連があれば、術後AKI発症のPFHの域値を求める。

(2) 研究のデザイン

岡山大学単独・前向き観察研究

(3) 研究対象者の選定方針

1) 選択基準

- ① 2018年7月の岡山大学病院倫理委員会の承認後、岡山大学病院で人工心肺下に小児心臓手術を受ける患者。
- ② 自由意思による研究参加の同意を両親及び親権者・後見人から文書で取得可能な患者
- ③ 同意取得時の年齢が4歳以下の患者

2) 除外基準

- ① 術前に腎障害のある症例

(4) 予定する研究対象者数

200人

(5) 対象者数の設定根拠

PFHの域値が単独で術後AKIの発症と関連するかどうかをLogistic Regression Analysisで多変量解析を行うための独立因子を年齢、手術の重症度(RACHS1)、人工心肺時間、ハプトグロビン使用の有無とする。独立因子1つに対しAKI症例が10症例必要であり、AKI発生率が30%、脱落率10%とすると200症例必要である。

(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

AKI発症(術後1-3日目)

AKIの定義:pRIFLE criteria, KDIGO

2) 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

腹膜透析の導入

(7) 統計解析方法

PFHの最大値と術後AKIの発症をカイニ乗検定で解析。関連があればReceiver Operating Curveを作成し、術後AKIと関連するPFHの域値を求める。

PFHの域値が単独で術後AKIの発症と関連するかどうかをLogistic Regression Analysisで多変量解析を行う。独立因子は年齢、手術の重症度(RACHS1)、人工心肺時間、ハプトグロビン使用の有無とする。

(8) 観察の対象となる治療方法

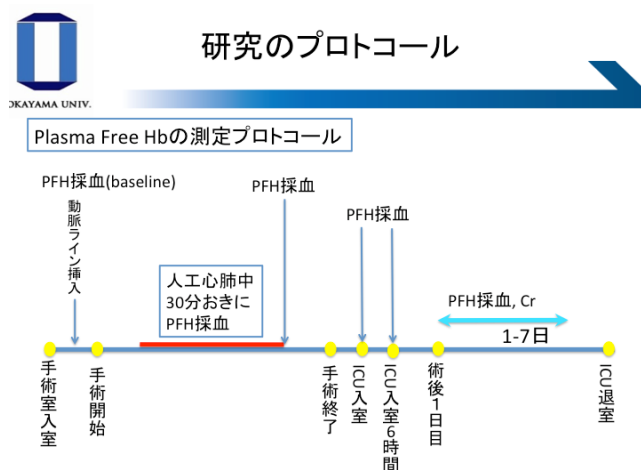
腹膜透析

(9) 観察および検査項目（用いる試料・情報）とその実施方法

以下の項目について、観察および検査を実施し、そのデータを本研究に利用する。1) - 5) は日常診療で実施される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。

- 1) 患者基本情報：年齢、性別、診断名、身長、体重
- 2) 呼吸・循環のバイタルサイン（電子麻酔記録）
- 3) 人工心肺関連情報
(人工心肺時間、人工心肺流量、回路圧、Modified Ultrafiltration)
- 4) Plasma Free Hemoglobin、ハプトグロビン
- 5) 尿量、輸血量

(前向き研究のスケジュール)



(10) 研究対象者の研究参加予定期間

各研究対象者は同意取得後、ICU退室までの観察期間に参加する。

(11) 研究参加者に対する研究終了（観察期間終了）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。

(12) 研究参加の中止基準

1) 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。

2) 中止基準

- ① 研究対象者から同意の撤回があった場合

- ② PFHの測定ができなかった場合
- ③ 下記(13)により本研究全体が中止された場合
- ④ その他の理由により、研究責任者が研究の中止が適当と判断した場合

(13) 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。

- ① PFHの測定ができないことが続いた場合。
- ② 研究対象者の組み入れが困難で、予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- ③ 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。

(14) 研究実施期間

2018年7月倫理委員会承認後～2023年1月31日（研究対象者登録締切日：2022年1月31日）

(15) 他機関への試料・情報の提供

本研究で使用した個人情報を含む生体試料・情報は、他機関へは一切提供しない。

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

文書を用いて説明・同意を取得する

(2) 同意取得の具体的方法

対象となる患者が紹介された時点で、麻酔科外来で研究分担者から文書を用いて説明・同意の取得を行う。

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。

研究実施に係る試料・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。また、研究の結果を公表する際は、氏名、生年月日などの研究対象者を特定できる情報を含まないようにする。研究の目的以外に、研究で得られた研究対象者の試料・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 を割振る。元データからは、氏名を削除し、研究に用いる。研究期間を通して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。

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

(1) 研究対象者に生じる負担

Plasam free hemoglobin は、現在人工心肺中に定期的に測定しているが、研究用に増量採決を行う必要がある。1回 1ml、7-11 回のためこの採血により貧血などを起こす可能性はすくない。

(2) 予測されるリスク

採血による貧血

(3) 予測される利益

本研究により患者が受ける利益はない。術中の plasma free hemoglobin と術後腎障害の関係が証明されれば、今後の研究により利益を生み出す可能性がある。

(4) 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

本研究によって患者が負う負担やリスクは少ないが、測定ミスなどが起こらないよう留意する。

7. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

(1) 本研究で得られた試料・情報

本研究で収集した試料・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総合診療棟 ICU 医師控え室で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。保管している試料・情報を他の研究の用いる場合は、委員会にて承認を得る。保管期間終了後は試料・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。

具体的な廃棄の方法：その後は、個人情報に十分注意して、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。

(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、同意書、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設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られらるるものを得た場合
- 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

本研究は、ラジオメーター社から直接経費：785,160円（消費税込み）、間接経費：78,840円（消費税込み）、合計 864,000円（消費税込み）

の資金提供を受けそれを元に研究遂行する。利益相反に関しては、利益相反マネジメント委員会に申告し承認を得る。

10. 公的データベースへの登録

なし

11. 研究結果の発表・公開

本研究の研究結果・成果は国内および国際学会で発表する。また結果を論文発表する予定である。

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

本研究における相談窓口は電話対応とし連絡先は以下とする。

責任者氏名 金澤伴幸
所属・職名 岡山大学病院 集中治療部
連絡先
平日昼間 086-235-7778
平日夜間 086-235-7778
祝祭日 086-235-7778

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

小児（4歳以下）が代諾者による同意が必要な研究対象者である。研究対象者に正しく研究内容を説明しても、研究対象者が合理的な判断を行うことは難しいと考えられる。

(2) 代諾者等の選定方針

親権者又は未成年後見人

(3) 代諾者等への説明事項

別紙「説明文書」を参照のこと。

(4) 当該者を研究対象者とする必要がある理由

小児患者を対象とする研究であるため、未成年者を研究対象とする事が必須である。

14. インフォームド・アセントを受ける場合の手続き

該当せず

15. 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

該当せず

16. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

＜経済的負担に関する文＞

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研究対象者の費用負担は発生しない。

＜謝礼がある場合の文＞

本研究に参加することによる謝礼金はありません。

17. 重篤な有害事象が発生した際の対応

該当なし

18. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究では、患者が新たに健康被害を受ける可能性はない。

19. 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

研究対象者への研究実施後においては、通常の保険診療を実施する。

20. 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

21. 委託業務内容及び委託先の監督方法

該当なし

22. 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

本研究で得られた結果をもとに新しい研究を行う可能性がある。その際、本研究で得られた試料・情報を使用する場合には新たに倫理委員会に申請を行う。

23. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

該当しない

24. 参考資料・文献リスト

- 1) O' Neal et al. Critical Care (2016) 20:187
- 2) Free Radic Biol Med. 2011;50(11):1480-7.