

## 〈研究の名称〉

集中治療室における持続的腎代替療法開始前後の  
循環動態・体液バランスが患者予後に与える影響についての検討

## 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：岡山大学病院 麻酔科蘇生科

職名：助教

氏名：小坂 順子

#### 【本学における研究分担者】

所属	職名	氏名
岡山大学病大学院医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生学分野	大学院生	郭 豫晟
岡山大学病大学院医歯薬学総合研究科 麻酔・蘇生学分野	大学院生	付 静雯

作成日 2021年4月26日

計画書案 第1.0版作成

## 1. 研究の目的及び意義

### (1) 研究の背景及び目的

持続的血液濾過、持続的血液透析などの持続的腎代替療法は通常の血液透析と比較して溶質や体液の除去速度が緩徐であるため、血行動態不安定な患者でも使用でき、集中治療分野で頻用されている<sup>1</sup>。重症患者に対する輸液蘇生は循環動態の安定と腎灌流圧の維持のために必要な治療法であるが<sup>2</sup>、最近の研究では持続的腎代替療法を受けた患者で体液過剰は死亡リスクの上昇と関連することが明らかになっており<sup>3</sup>、間質液の蓄積は血管から細胞への酸素供給を阻害するため、腎虚血や多臓器不全を引き起こす可能性があるとして<sup>4</sup>。一方で、腎代替療法による除水と生存率の低下が関係するという論文もあり<sup>5</sup>、持続的腎代替療法を受ける患者において適切な体液バランス、体液コントロールの目標は定まっていない。

そこで我々は、集中治療室で持続的腎代替療法を施行された患者において腎代替療法施行前後の循環動態や水分バランスが患者の予後にどのように影響を与えるかについて検討することとした。

### (2) 予想される医学上の貢献及び意義

研究成果により持続的腎代替療法使用時に目標にすべき適切な体液バランスを示すことができ、それにより患者の予後を改善する可能性を示すことができる。また、持続的腎代替療法は合併症発生リスクと医療コストが高い治療法であり、持続的腎代替療法の適切な使用により患者の安全、満足度の向上および医療コストの削減につながると考える。

## 2. 研究の科学的合理性の根拠

本研究は単施設で施行される侵襲を伴わない後方視的観察研究で、持続的腎代替療法を受けた患者において腎代替療法や他の治療介入によって得られた水分バランスとその後の短期死亡率の関係性を主要評価項目として調査を行う。岡山大学病院集中治療室では持続的腎代替療法は頻繁に使用されており本研究に十分なデータを抽出できると考えている。

## 3. 研究の方法及び期間

### (1) 研究方法の概要

岡山大学病院集中治療室で持続的腎代替療法を受けた20歳以上の患者を対象として、持続的腎代替療法開始後72時間の総体液バランスについて、プラスバランス群（輸液・輸血量が尿量・除水量より多い）とマイナスバランス群（輸液・輸血量が尿量・除水量より少ない）に群分けし、循環動態や予後との関係を明らかにする。

### (2) 研究のデザイン

岡山大学単独の後ろ向き観察研究（用いる既存情報は岡山大学病院の情報のみ）

### (3) 研究対象者の選定方針

以下の選択基準を満たし、除外基準のいずれにも該当しない者に対し、後述（項4「インフォームド・コンセントを受ける手続き」）の方法にてインフォームド・コンセントを実施し、拒否の申し出の無かった者を組み入れる。

#### 1) 選択基準

2018年5月1日から2021年3月31日の間に岡山大学集中治療室で持続的腎代替

療法を受けた, 20歳以上の患者

## 2) 除外基準

- ① 患者本人から不参加の申し出があった場合
- ② 集中治療室入室後 72 時間以内に死亡した患者
- ③ 集中治療室入室後 72 時間以内に退室した患者
- ④ 3 か月以内に当院集中治療室に再入室した患者
- ⑤ 腎移植術を施行された患者
- ⑥ 持続的腎代替療法の情報が不完全な患者

## (4) 予定する研究対象者数

約 110 人

## (5) 対象者数の設定根拠

本研究は既存試料・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

持続的腎代替療法施行開始後の 28 日死亡率

### 2) 副次的評価項目

持続的腎代替療法施行開始後の集中治療室滞在時間, ICU free days, 腎代替療法離脱率, 28 日以内の腎代替療法施行期間, Dialysis free days

持続的腎代替療法の種類, 使用した濾過透析膜, 血液浄化量などの詳細

持続的腎代替療法施行開始前後の血圧コントロール, 体液マネージメントの詳細

## (7) 統計解析方法

中央値は平均値±四分位で表示。Continuous variables: mean ±SD, または medians (25th - 75th interquartile range)。Categorical variables は n(%)と表示。2 群間の比較は Student's t-test 及び Mann-Whitney U test で分析を行う。多変量解析は, 重回帰分析を用いて行う。生存分析は Kaplan-Meier method と COX 回帰統計を用いて行う。時系列の評価は, Two-way ANOVA もしくは一般化線形混合モデルを用いて評価する。ソフトは Stata 及び JMP, SPSS を用いて解析を行う。

## (8) 観察の対象となる治療方法

該当しない。

## (9) 観察および検査項目 (用いる試料・情報) とその実施方法

電子カルテより以下の項目について, 調査を実施する。これらはすべて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ことから既存情報にあたる。

- 1) 患者基本情報: 年齢, 性別, 集中治療室入室時の診断名, 体重, 既往歴, 併存症 (高血圧, 糖尿病, 腎機能障害) の状況, BMI
- 2) 持続的腎代替療法開始前の情報: SOFA スコア, APACHE II スコア, 呼吸管理の状況, バイタルサインデータ (脈拍, 血圧, 尿量), 薬剤使用量 (利尿剤, 血管収縮薬), 血液検査所見 (白血球数, 赤血球数, 血小板数, ヘモグロビン値, ヘマトクリット値, ナトリウム, カリウム, 尿素窒素, クレアチニン, eGFR, AST/ALT, ビリルビン, CRP, プロカルシトニン), 血液ガス分析データ (pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, BE,

HCO<sub>3</sub>, Lac, Glu, Na, K, Cl, Ca)

- 3) 持続的腎代替療法72時間の情報：液体投与量（輸液，輸血の種類と投与量，飲水・食事摂取量），体液排液量（尿量，除水，出血，便，その他胸水・腹水などのドレーン排液），持続的腎代替療法のデータ（施行時間，除水量，濾過透析膜の種類，CHD /CHDFなどの方式，濾液量，血流速度，透析液量），薬品使用量（利尿剤，血管収縮薬），バイタルサインデータ（脈拍，血圧，尿量）
- 4) 持続的腎代替療法開始後28日以内の予後に関する情報：28日以内の死亡率と生存期間，集中治療室滞在期間，ICU free days，腎代替療法離脱率，28日以内の腎代替療法施行期間，Dialysis free days

#### (10) 研究対象者の研究参加予定期間

該当しない。

#### (11) 研究参加者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当しない。

#### (12) 研究参加の中止基準

##### 1) 研究中止時の対応

該当しない。

##### 2) 中止基準

該当しない。

#### (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，あらかじめ臨床研究審査専門委員会（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，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実施継続の可否を検討する。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

倫理委員会承認後～2023年3月31日

#### (15) 他機関への試料・情報の授受（各機関における個人情報の管理方法を含む）

該当しない。

## 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

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麻酔科蘇生科ホームページに掲載することにより、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。

## 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。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めないようにする。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・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試料・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

### (1) 研究対象者に生じる負担

本研究は日常診療による観察研究であり、検査項目や頻度も日常診療と同等である。本研究に参加することによる負担やリスクは生じないと考えられる。

### (2) 予測されるリスク

本研究は日常診療による観察研究であり、検査項目や頻度も日常診療と同等である。本研究に参加することによる負担やリスクは生じないと考えられる。

### (3) 予測される利益

本研究は日常診療による観察研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。

### (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

本研究は日常診療による観察研究であり、検査項目や頻度も日常診療と同等のため、特段の対策は講じない。

## 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錠可能な場所（臨床研究棟3階 麻酔・蘇生学教室 臨床研究事務局内の鍵付きキャビネット）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。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

## 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、資金提供は受けない。また、本研究の研究担当者は、「岡山大学医療系部局臨床研究における利益相反マネジメント委員会内規」の規定に従って、利益相反マネジメント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

研究結果・成果は日本国内・海外における集中治療関連の学会に発表し、論文化による公開をめざす。

## 1 2. 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

以下の相談窓口にて平日に対応する（夜間・祝祭日を除く）。

相談窓口 責任者氏名：小坂 順子

所属：岡山大学病院 麻酔科蘇生科

職名：助教

連絡先：086-235-7778（平日：9時00分～17時00分）

## 1 3. 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

該当しない。

(2) 代諾者等の選定方針

該当しない。

(3) 代諾者等への説明事項

該当しない。

(4) 当該者を研究対象者とすることが必要な理由

該当しない。

## 1 4. インフォームド・アセントを受ける場合の手続き

該当しない。

## 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

該当しない。

## 1 6. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

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。

## 1 7. 重篤な有害事象が発生した際の対応

該当しない。

## 1 8. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は観察研究であり、日常診療を行って研究対象者の試料・情報を利用するものである。

また、試料・情報の採取に侵襲性を有していない。従って、本研究に伴う研究対象者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

## 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

該当しない。

## 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

該当しない。

## 21. 委託業務内容及び委託先の監督方法

該当しない。

## 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

本研究で得られた試料・情報を将来新たな研究に用いる際は、改めて倫理委員会の承認を得る。

## 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) Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009 Aug;76(4):422-7. doi: 10.1038/ki.2009.159.
- 2) Jhee JH, Lee HA, Kim S, Kee YK, Lee JE, Lee S, Kim SJ, Kang DH, Choi KB, Oh HJ, Ryu DR. The interactive effects of input and output on managing fluid balance in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy. *Crit Care.* 2019 Oct 29;23(1):329. doi: 10.1186/s13054-019-2633-0.
- 3) Naorungroj T, Neto AS, Zwakman-Hessels L, Yanase F, Eastwood G, Bellomo R. Hourly Fluid Balance in Patients Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purif.* 2020;49(1-2):93-101. doi: 10.1159/000503771. Epub 2019 Dec 17.
- 4) Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(2):107-15.
- 5) Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, Blackwood B, Fan E. Conservative fluid management or dereuscitation for patients with sepsis or acute respiratory



distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2017;43(2):155-70.