

<研究の名称>

非心臓手術における術中体液バランスと異なる KDIGO 定義を用いて診断される術後急性腎障害との関係性についての検討

研究実施計画書

研究実施体制

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
岡山大学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

作成日 2021 年 5 月 19 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

術後急性腎障害は病院滞在日数や死亡率を増加させる周術期の重篤な合併症であり、患者の最終的な転帰に直接関係する^{1,2}。そのため術後急性腎障害発生の予測、早期診断は非常に重要である。術中の体液バランスは急性腎障害の危険因子の一つとされており、過剰な輸液療法によって体液バランスが過剰となり間質性浮腫が生じると、臓器障害や予後不良につながる³とされている³。心臓手術における術中体液バランスと術後急性腎障害については多くの論文があるが^{4,5}、非心臓手術における術中体液バランスと術後急性腎障害の関係についてはほとんど知られていない⁶。現在、急性腎障害の診断には血清クレアチニン値と尿量の両方を使用する2012年に発表されたKDIGOガイドラインで定義された診断基準が一般的に用いられている。しかし、この中で尿量の詳細な算出方法についての具体的な記載はされておらず⁷、術後急性腎障害についての論文でもその解釈は様々である。

そこで、KDIGO定義の様々な解釈の違いにより診断された術後急性腎障害と術中体液バランスの関係を検討し、患者背景や手術術式など術後急性腎障害に関連すると考えられる原因因子に違いがあるかどうかについても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

様々な解釈のKDIGO定義で診断された術後急性腎障害と術中の水分バランスの間に存在する関係性が明らかになれば、麻酔中に我々麻酔科医が行う水分バランスの管理の質が向上すると考えられる。また、急性腎障害の発生率を減少させることができれば、周術期合併症の発生率が低下し患者の負担や医療費の削減につながると考えられる。

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、全身麻酔下に非心臓手術を受ける患者の麻酔中の水分バランスと術後の急性腎障害発生との関係性を主要評価項目として調査を行う。当院で全身麻酔下に手術を受ける患者の麻酔中の輸液量や輸血量、尿量などの水分出納は確実に麻酔カルテに記録され、体液バランスも自動的に計算される。また、術後の全身管理目的に集中治療室に入室した患者であれば、必ず定期的に血清クレアチニン値と時間あたりの尿量を測定されており、様々な解釈による急性腎障害の定義による急性腎障害発生を診断することができる⁸と考える。当院では全身麻酔下に非心臓手術を受け術後集中治療室へ入室する患者が1年間に約800人程度おられるため、研究期間中に研究を終えることが可能であると考えている。

3. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

岡山大学病院手術室で2時間以上の非心臓手術を施行され、術後集中治療室に入室した、20歳以上の患者を対象として、異なるKDIGO定義の解釈に従って診断された術後急性腎障害発生と術中の体液バランスの関係性を検討する。

(2) 研究のデザイン

既存情報のみ用いる岡山大学病院単独の後ろ向き観察研究(侵襲なし)。

(3) 研究対象者の選定方針

1) 選択基準

以下の選択基準の全てを満たし、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」に示す)の方法にてインフォームド・コンセントを実施し、同意を得られた者あるいは拒否の申し出の無かった者を組み入れる。

2019 年 1 月 1 日から 2019 年 12 月 31 日の間に、岡山大学病院で 2 時間以上の非心臓手術を施行され、術後集中治療室へ入室した 20 歳以上の患者

2) 除外基準

以下の除外基準を 1 項目以上満たす場合は除外する。

- ① 患者本人から不参加の申し出があった場合
- ② 泌尿器科、産科手術を施行された患者
- ③ 移植手術を施行された患者
- ④ 手術中に造影剤を使用された患者
- ⑤ 再手術を施行された患者
- ⑥ 慢性腎障害を有する患者、術前から透析を施行されている患者
- ⑦ 研究に必要な情報が欠損している患者

(4) 予定する研究対象者数

約 800 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／主要エンドポイント／主要アウトカム

術中の体液バランスと異なる解釈による KDIGO 定義で診断された急性腎障害発生率の関係

2) 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

異なる解釈による KDIGO 定義で診断された術後急性腎障害発生と、術前患者因子、術中体液バランス管理との関係

異なる解釈による KDIGO 定義で診断された急性腎障害発生患者の腎機能の回復および予後の相違点

(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, Logistic regression と Receiver Operating Characteristic 曲線も使用する。統計ソフトは STATA 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

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。

- 1) 患者基本情報：年齢、性別、診断名、身長、体重、合併症、術前使用薬の情報
- 2) 血液検査：術前・術後 1～7 日目の血液・生化学・凝固検査値、血液ガス分析値
- 3) 手術中の情報：手術術式、麻酔方法、体液管理に関する情報（輸液の種類と使用量、血液製剤の種類と使用量、出血量、尿量）、バイタルサインデータ、使用薬剤
- 4) ICU 入室中の情報：APACHE II スコア、SOFA スコア、術後 48 時間のバイタルサインデー

タ、尿量、利尿剤や血管収縮薬使用の有無と使用量

- 5) 術後1年間の患者予後・腎機能に関する情報：術後1年以内の死亡率と生存期間、集中治療室滞在期間、腎代替療法導入・離脱率、その他の術後合併症発生有無など

(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

ホームページで公開する。

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・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

本研究で収集した情報は、研究の中止または研究の終了後 5 年間、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。保管している情報を他の研究に用いる場合は、委員会にて承認を得る。保管期間終了後は、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。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、その他、データ修正履歴、研究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 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、利益相反はなく、その点を利益相反マネジメント委員会に申告する。

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

研究結果は、論文発表および学会発表で公開する。

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

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）

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

該当しない。

14. 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。

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

該当しない。

16. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

該当しない。

17. 重篤な有害事象が発生した際の対応

該当しない。

18. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

該当しない。

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. Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. Am J Kidney Dis. 2018 Jul;72(1):136-148.
2. Gumbert SD, Kork F, Jackson ML, Vanga N, Ghebremichael SJ, Wang CY, Eltzschig HK. Perioperative Acute Kidney Injury. Anesthesiology. 2020 Jan;132(1):180-204.
3. Prowle JR, Echeverri JE, Ligabo EV, Ronco C, Bellomo R. Fluid balance and acute kidney injury. Nat Rev Nephrol. 2010 Feb;6(2):107-15.
4. Smith BB, Mauermann WJ, Yalamuri SM, Frank RD, Gurrieri C, Arghami A, Smith MM. Intraoperative Fluid Balance and Perioperative Outcomes After Aortic Valve Surgery. Ann Thorac Surg. 2020 Oct;110(4):1286-1293.
5. Kuo G, Chen SW, Lee CC, Chen JJ, Fan PC, Wang SY, Tian YC, Chang CH. Latent Trajectories of Fluid Balance Are Associated With Outcomes in Cardiac and Aortic Surgery. Ann Thorac Surg. 2020 May;109(5):1343-1349.
6. Nishimoto M, Murashima M, Kokubu M, Matsui M, Eriguchi M, Samejima KI, Akai Y, Tsuruya K. Positive association between intra-operative fluid balance and post-operative acute kidney injury in non-cardiac surgery: the NARA-AKI cohort study. J Nephrol. 2020 Jun;33(3):561-568.
7. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract. 2012;120(4):c179-84.