

<研究の名称>

小児心臓外科患者における周術期神経筋遮断薬の使用実態と予後との関連性に関する  
単施設後ろ向き研究

研究実施計画書

研究実施体制

【研究責任者】

所属： 岡山大学病院 麻酔科蘇生科 職名：助教 氏名：木村 聡

【本学における研究分担者】

所属： 岡山大学病院 小児麻酔科 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：松岡 義和  
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 小児麻酔科 職名：教授 氏名：岩崎 達雄  
所属： 岡山大学病院 麻酔科蘇生科 職名：教授 氏名：森松 博史

【研究事務局】

連絡先

岡山大学病院 麻酔科蘇生科 助教 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 2021年11月15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

神経筋遮断薬（筋弛緩薬）は、手術室や集中治療室において必要不可欠な薬剤である。その目的は多岐にわたり、気管挿管やそれに伴う合併症予防、人工呼吸器との同調性、外科的視野の改善、人工呼吸器関連肺外傷の予防などが挙げられる。小児心臓外科領域においては、以上の目的に加え、不整脈発生予防や代謝率低下、鎮静補助目的にも投与されることが多い。しかし、小児におけるモニタリングの難しさも合わせ、その投与実態はあまり評価されていない。そのため、その合併症や適正使用についての評価もなされていない現状がある。

そこで本研究では、小児心臓外科患者の周術期における神経筋遮断薬の投与実態について評価する。この研究によって、小児心臓外科患者における神経筋遮断薬の使用量や投与期間、予後との関連性について明らかとなり、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

神経筋遮断薬（筋弛緩薬）は、手術室では気管挿管やその合併症の減少、良好な外科的視野の確保といった目的で使用されている（Fisher DM. *Br J Anaesth.* 1999）。また、近年ではその適応は手術室にとどまらず、集中治療室においても人工呼吸器との同調性や胸壁コンプライアンスの上昇、肺外傷予防のために使用されている（Slutsky AS. *N Engl J Med.* 2010）。

先天性心疾患患者では、全身酸素需要供給バランスを適切に保つことが非常に重要である。特に、開心術後の低心拍出量症候群は、未だ小児心臓外科術後患者の重大な合併症であることから、酸素供給の減少しやすい単心室・並列循環や心臓手術後には、代謝と酸素需要を抑える必要があると考えられている。筋収縮は代謝の亢進により全身性の酸素需要を上昇させるため、酸素需要を低下させる目的で、先天性心疾患術後は神経筋遮断薬を使用することがある。また、刺激による咳反射や啼泣は肺血管抵抗を増加させるため、循環虚脱や肺高血圧緊急症といった致命的な合併症を引き起こすことがあるため、血行動態の不安定な患者では鎮静薬・鎮痛薬に加え、神経筋遮断薬を投与することがある（Bernier ML, et al. *Crit Care Explor.* 2019）（Ishi K, et al. *Kyobu Geka.* 1986）。

このように神経筋遮断薬は周術期管理に必要な薬剤であるが、合併症のない薬剤ではない。神経筋遮断薬の残存や不完全な拮抗は、抜管後の嚥下機能の低下や呼吸器合併症を増加させる（Hunter JM. *Br J Anaesth.* 2017）。また、神経筋遮断薬の長期投与は筋力低下を引き起こし、人工呼吸器期間の延長（De Jonghe B, et al. *Crit Care Med.* 2007）（Needham CJ, et al. *Can J Anaesth.* 2012）、集中治療室滞在日数や病院滞在日数の増加、死亡率上昇と関連する（Vender JS, et al. *Crit Care Med.* 2004）（Deem S, et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003）（Griffiths RD, et al. *Crit Care Med.* 2010）。

成人においては、このような合併症を予防するため、筋弛緩の深度をモニタリングしながら必要十分量の神経筋遮断薬を用いることが推奨されている（Murray MJ, et al. *Crit Care Med.* 2002）。しかし、小児、特に新生児や乳児においてはそのモニタリングの信頼性に乏しい。そのため、小児に対しては臨床医の判断で

盲目的に神経筋遮断薬が投与されている可能性があるが、その現状を調べた研究は殆ど存在せず、小児における神経筋遮断薬の使用に関して早急に調査する必要がある。そこで本研究では、小児心臓外科術後患者を対象に、神経筋遮断薬の投与実態を調査する。また、投与量や投与期間と患者予後との関連性も評価する。

### 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た患者のうち18歳未満の患者に対し、手術室および集中治療室での神経筋遮断薬の投与実態（使用薬剤、投与量、投与期間）について調査する。また、神経筋遮断薬と併用している鎮静薬や鎮痛剤の投与実態、鎮静レベルの評価についても情報収集する。患者予後として、人工呼吸器期間や抜管後の再挿管の有無、呼吸器合併症についてデータを収集し、神経筋遮断薬の投与との関連性を後ろ向きに評価する。

#### (2) 研究のデザイン

岡山大学（単施設）後ろ向き観察研究

#### (3) 研究対象者の選定方針

##### 1) 選択基準

- ・2018年5月1日より2021年9月30日の期間
- ・心臓血管外科で心臓または血管の手術を施行された患者
- ・術後集中治療室に入室
- ・病期・病型・病態の規定：なし
- ・性別・年齢：18歳未満の男女

##### 2) 除外基準

- ・上記に該当しない患者

#### (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

神経筋遮断薬の薬剤や投与量、投与期間についての実態を主要評価項目とする。

##### 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。

- ・集中治療室滞在日数
- ・病院滞在日数
- ・人工呼吸期間
- ・再挿管の有無
- ・鎮静剤、鎮痛剤の併用投与
- ・急性腎不全
- ・循環作動薬スコア (VIS = dopamine dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) + dobutamine dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) +  $100 \times$  epinephrine dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) +  $10 \times$  milrinone dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) +  $10\,000 \times$  vasopressin dose (unit/kg/min) +  $100 \times$  norepinephrine dose ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ))

#### (7) 統計解析方法

主要評価項目に関しては、神経筋遮断薬の種類や投与量、投与速度、投与期間について、平均と標準偏差（または中央値と四分位）で評価する。また、年齢別や手術別のサブグループに分け、それらの違いを統計学的に解析する。

神経筋遮断薬の投与量と、鎮痛・鎮静剤の投与量との関連性を評価する。また、鎮静レベルの評価を行なっている場合は、そのスコアとの関連性を評価する。

神経筋遮断薬の総投与量や投与期間と、上記副次評価項目との関連性を評価する。データ収集できる範囲で、患者背景や術式、重症度といった交絡因子を回帰分析を用いて調整し、関係性を評価する。

#### (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-1)、重症度 (Pediatric index of mortality 2)、既往歴、現病歴

2) 血液検査（術中・術後）：血液ガス分析データ[電解質や pH, pCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, Lactate, SaO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub> など]、クレアチニン、ヘモグロビン

##### 3) 術中データ

神経筋遮断薬・鎮痛剤・鎮静剤の種類と投与量、手術時間、麻酔時間、体温、心拍数、血圧、中心静脈圧、経皮的動脈血酸素飽和度、人工心肺時間、低体温時間、循環停止時間、大動脈クランプ時間

##### 4) 術後経過

神経筋遮断薬・鎮痛剤・鎮静剤の種類と投与量、患者転帰、ECMO、腎代替療法、NO 吸入、人工呼吸期間、ICU 滞在日数、病院滞在日数、循環作動薬スコア

#### (10) 研究対象者の研究参加予定期間

該当なし

#### (11) 研究参加者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当なし

#### (12) 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情報公開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、遅滞なく研究機関の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研究機関の長に提出する。

### (1 4) 研究実施期間

2021年12月の倫理委員会承認後から2022年12月31日を目標にデータを抽出・解析する。

### (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

文書を用いた説明・同意は取得せず、以下のように情報公開を行う。

### (2) 同意取得の具体的方法

本研究では既存の情報のみを用い、追加での説明や同意書取得は施行しないが、研究について拒否機会を設けた情報公開を行う。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「人を対象とする生命科学・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、および用いられる情報に係る資料

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集中治療室（・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。保管している情報を他の研究に用いる場合は、倫理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。

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。

## 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適宜報告する。また、必要に応じて年一回の実施状況を報告する。

- ① 研究が終了(停止・中止)した場合
- ② 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。また、本研究の資金源はない。

### 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、研究対象者の個人情報は一切公表しない。

## 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

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

## 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

乳幼児及び死者が研究対象者で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

- ① (研究対象者が未成年者である場合) 親権者又は未成年後見人
- ② 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。

### (4) 当該者を研究対象者とすることが必要な理由

小児に好発する疾患に関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。

## 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

本研究は通常業務で得られたデータを使用するため、将来の研究で同様のデータを使用することはありうる。本研究で得られた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。

## 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