

<研究の名称>

小児の全身麻酔下における Patient State index と呼気 終末セボフルラン濃度の関連性：単施設後ろ向き研究

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：岡山大学学術研究院医歯薬学域 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 集中治療部 職名：医員 氏名：清水 達彦

所属：岡山大学病院 小児麻酔科 職名：助教 氏名：金澤 伴幸

【研究事務局】

岡山大学病院 麻酔科蘇生科 研究事務局担当 清水 達彦

住所：〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

電話番号：086-235-7778（平日 9:00～17:00）

作成日 2022年3月9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

全身麻酔中の重大な合併症のひとつに術中覚醒があるが、小児における術中覚醒の発生率は、成人の 4-8 倍¹⁾で最大 0.8%²⁾にもなると報告されている。また、吸入麻酔薬セボフルランが術後の覚醒時興奮のリスクを増大させる可能性も指摘されており³⁾、適切な麻酔深度を維持するために脳波モニタリングの重要性が示唆されている。小児の脳波モニタリングには、以前より Bispectral index (BIS) が用いられてきたが、脳波パターンの異なる成人用アルゴリズムが採用されていることもあり、その信頼性については以前より議論のあるところである⁴⁻⁶⁾。

近年、小児用アルゴリズムを採用した小児用 Sedline[®] (Masimo 株式会社) が発売され、鎮静深度を数値化した Patient State index (PSi) が使用されてきているが、吸入麻酔下での鎮静深度と PSi の関連性については報告されていない。

そこで今回、全身麻酔中の小児を対象に吸入麻酔薬セボフルランの呼気終末濃度と PSi の関連性について明らかにするために後方視的に調査する。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

この研究により、全身麻酔中の小児におけるセボフルラン呼気終末濃度と PSi の関連性が明らかになれば、より安全に小児麻酔を行えるようになる可能性がある。

2. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

2020 年 10 月から 2021 年 8 月の間に、岡山大学病院において小児用 Sedline[®]による脳波モニタリング下に全身麻酔を受けた 1~12 歳の患児を対象に、セボフルラン呼気終末濃度と PSi の関連性について後ろ向きに検討する。

(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の情報のみである。

(3) 研究対象者の選定方針

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を研究対象者とする。

a) 選択基準

- ① 2020 年 10 月から 2021 年 8 月の間に、岡山大学病院において小児用 Sedline[®]による脳波モニタリング下に全身麻酔を受けた 1~12 歳の患児

b) 除外基準

- ① 脳神経外科、耳鼻咽喉科、口腔外科手術の患児
- ② 全静脈麻酔による全身麻酔を受けた患児
- ③ 中枢神経疾患のある患児

(4) 予定する研究対象者数

100 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

セボフルラン呼気終末濃度と PSi の関連性

2) 副次的評価項目

セボフルランによる全身麻酔において PSi に影響を与える因子

(7) 統計解析方法

麻酔記録よりセボフルラン呼気終末濃度と、それに対応する PSi 値を 1 分毎に収集する。Sedline[®]機器本体の起動・再起動に伴うアーチファクトや術中心停止などの重大な合併症発生後のデータは除外した上で、全症例のデータを散布図にプロットして Pearson の積率相関係数または Spearman の順位相関係数を算出する。

次に、各症例においてセボフルラン呼気終末濃度帯（0-0.5%, 0.6-1.0%, 1.1-1.5%, 1.6-2.0%, 2.1-2.5%, 2.6-3.0%, 3.1-3.5%, 3.6-4.0%, 4.1-4.5%）毎に PSi の中央値を算出し、各濃度帯毎の PSi 中央値について Wilcoxon 順位和検定を用いて比較する。

月齢、前投薬の有無、術中ミダゾラム使用の有無、術中レミフェンタニル使用の有無、チアノーゼの有無により、セボフルラン呼気終末濃度と PSi 値の関係性が異なる可能性があるため、それぞれサブグループ解析を行う。患者背景について t 検定または Wilcoxon 順位和検定、 χ^2 検定を用いて比較し、各セボフルラン呼気終末濃度帯における PSi 中央値については t-test または Wilcoxon 順位和検定を用いて比較する。

有意水準は 0.05 とし、欠損値についてはペアワイズ除去法を用いる。

(8) 観察の対象となる治療方法

通常診療として実施する吸入麻酔薬セボフルランによる全身麻酔を観察の対象とする。

(9) 観察および検査項目（用いる情報）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) 研究対象者背景：性別、月齢、身長、体重、診療科、病名、術式、既往歴、現病歴、常用薬
- 2) 術前情報：経皮的酸素飽和度 (SpO₂)、前投薬の有無・投与薬剤・投与量
- 3) 術中データ：麻酔法、手術時間、麻酔時間、呼気終末セボフルラン濃度、PSi、スペクトル端周波数 95% (Spectral Edge Frequency 95%: SEF95)
- 4) 術後経過：患者転帰、術中覚醒の有無

(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

(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。

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に提出する。

(14) 研究実施期間

倫理審査委員会承認後～2022年12月末日

(15) 他機関との情報の授受（各機関における個人情報の管理方法を含む）

該当なし

3. 研究の科学的合理性の根拠

小児において Sedline[®]による脳波モニタリングを用いた全身麻酔中の PSi と呼気終末セボフルラン濃度の関連性については報告されておらず、本研究において後ろ向きに調査することとした。当院では、麻酔記録において PSi・呼気級末セボフルラン濃度などのデータが1分毎に記録されているため、これらのデータを収集・解析することで研究の目的は達成される。また本研究を行うにあたり、当院麻酔科では小児心臓麻酔グループで集約的に麻酔を行い、定期的に研究および論文報告をおこなっているため、研究体制に問題はない。さらに当院では小児心臓手術症例をはじめ、年間約1000例の小児全身麻酔症例があり、Sedline[®]による脳波モニタリングの対象者が一部であることを考慮しても、研究期間内に目標を達成できると考えられる。

4. インフォームド・コンセントに関する手続き

(1) 手続き方法

当院入院時および全身麻酔の同意取得時に、患者情報収集の同意は得ており、追加での説明や同意書取得は施行せず、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

研究に用いられる情報の利用目的を含む本研究についての情報を研究対象者等に公開し、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大学院医歯薬学総合研究科麻酔・蘇生学講座のホームページ (<http://www.okadaimasui.com/jp/clinicalstudy/index.html>) に掲載し、情報公開を行うこととする。

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錠可能な場所（岡山大学 中央診療棟 3F 麻酔科蘇生科 研究書類保管室）で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。保管する情報からは氏名、生年月日などの直ちに個人を特定できる情報を削除し保管する。

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。

(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、研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、その他、データ修正履歴、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

本研究に資金源はない。また、利益相反もなく、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

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。

12. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応の体制及び相談窓口

本研究における研究対象者からの相談等には以下の相談窓口を設置し、対応する。

所属：集中治療部

職名：医員

氏名：清水 達彦

連絡先電話番号:086-235-7778 (平日 9時～17時)

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

本研究は、未成年者を対象としており、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ため、代諾者による同意を必要とする。

(2) 代諾者等の選定方針

研究対象者の父母、兄弟姉妹、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) 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. 研究により得られた結果等の取扱い(研究結果の説明の方針、説明の方法等)

本研究の実施に伴い、研究対象者等の健康や生命に関する重要な知見が得られる可能性はない。

2 1. 委託業務内容及び委託先の監督方法

該当なし

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

2 4. 参考資料・文献リスト

- 1) Davidson AJ, Huang GH, Czarnecki C, Gibson MA, Stewart SA, Jansen K, Stargatt R. Awareness during anesthesia in children: a prospective cohort study. *Anesth Analg*. 2005 Mar;100(3):653-661.

- 2) Malviya S, Galinkin JL, Bannister CF, Burke C, Zuk J, Popenhagen M, Brown S, Voepel-Lewis T. The incidence of intraoperative awareness in children: childhood awareness and recall evaluation. *Anesth Analg*. 2009 Nov;109(5):1421-7.
- 3) Costi D, Cyna AM, Ahmed S, Stephens K, Strickland P, Ellwood J, Larsson JN, Chooi C, Burgoyne LL, Middleton P. Effects of sevoflurane versus other general anaesthesia on emergence agitation in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 12;(9):CD007084.
- 4) Wodey E, Tirel O, Bansard JY, Terrier A, Chanavaz C, Harris R, Ecoffey C, Senhadji L. Impact of age on both BIS values and EEG bispectrum during anaesthesia with sevoflurane in children. *Br J Anaesth*. 2005 Jun;94(6):810-20.
- 5) Kim HS, Oh AY, Kim CS, Kim SD, Seo KS, Kim JH. Correlation of bispectral index with end-tidal sevoflurane concentration and age in infants and children. *Br J Anaesth*. 2005 Sep;95(3):362-6.
- 6) Rodriguez RA, Hall LE, Duggan S, Splinter WM. The bispectral index does not correlate with clinical signs of inhalational anesthesia during sevoflurane induction and arousal in children. *Can J Anaesth*. 2004 May;51(5):472-80.