

<研究の名称>

血清クレアチニン濃度の測定頻度と小児心臓外科術後腎傷害の診断との関係と予後

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 医療情報部 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 麻酔科蘇生科 職名：医員 氏名：吉田 翼
所属： 岡山大学病院 集中治療部 職名：医員 氏名：佐倉 考信
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
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

【研究事務局】

連絡先

岡山大学病院 医療情報部 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 2022年8月12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

人工心肺 (Cardiopulmonary bypass: CPB) は、開心術中の呼吸・循環管理として使用されるが、心臓外科術後腎傷害 (Cardiac surgery-associated acute kidney injury: CSA-AKI) の原因の一つと考えられている。腎傷害は短期的な単一の臓器障害にとどまらず、長期予後にも関わる重大な合併症であるため、その予防は非常に大切である。

現在の AKI の診断基準に血清クレアチニン濃度が採用されていることが多いが、どの診断基準もその測定頻度については言及していない。しかし、血清クレアチニン濃度の測定頻度が低いことにより見逃されている AKI

(unrecognized AKI) の存在が示唆されている。そこで本研究は、unrecognized AKI の発生頻度と予後との関連、そして血清クレアチニン濃度の推移について評価する。

2. 研究の科学的合理性の根拠

心臓血管外科術後患者の合併症の一つに急性腎傷害 (Cardiac surgery-associated acute kidney injury: CSA-AKI) が挙げられる。CSA-AKI の原因は複数存在し、例えば抗生剤や利尿剤などの腎毒性のある内服薬の服用といった術前因子や、心原性・非心原性の低血圧といった周術期の因子などが関与する。特に、心臓血管外科の手術の成立に関わる非常に重要な装置である人工心肺 (Cardiopulmonary bypass: CPB) は CSA-AKI の主たる原因の一つであり、赤血球の人工心肺回路への接触とシェアストレスを介した細胞崩壊や遊離ヘモグロビンの放出、微小血栓、虚血再灌流傷害などの関与が提唱されている (Krawczeski CD et al. *Front Pediatr.* 2019 Nov 26;7:492) (Bellomo R et al. *Int J Artif Organs.* 2008 Feb;31(2):166-78.)。

AKI の診断には、世界的に用いられている基準が幾つか存在し、血清クレアチニン値と尿量により AKI を診断するものが多い。しかし、どのガイドラインや診断基準においても、血清クレアチニン濃度を測定するタイミングや頻度については言及されていない。我々は、血液ガス分析装置による血清クレアチニン値と中央検査室の血清クレアチニン値に強い相関と一致を認めたにも関わらず、血液ガス分析装置による血清クレアチニン値を用いた方が AKI の診断頻度が高く、その理由が血清クレアチニン値の頻回な測定により血清クレアチニン値の一時的な上昇を発見できることである可能性を示唆した (Kimura S, et al. *Health Sci Rep.* 2019 Nov 24;3(1):e143.)。しかし、この研究は、血清クレアチニン値の採血頻度と AKI の診断頻度を直接的に比較した研究ではなく、頻回の採血により初めて発見できる「unrecognized AKI」と臨床的予後との関連は評価していない。

そこで本研究は、小児心臓外科術後患者を対象に、「unrecognized AKI」の発生率と「unrecognized AKI」と予後との関連を評価し、また、術後血清クレアチニン値の推移も評価する。

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、unrecognized AKI の発生率を評価する。また、血清クレアチニン濃度の測定頻度によってグループ分けした unrecognized AKI と、中長期的腎機能や人工呼吸期間、心不全のバイオマーカーとの関連を後ろ向きに評価する。更に、術後の血清クレアチニン濃度の推移を、AKI 群と非 AKI 群に分けて評価する。

(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2022年5月31日の期間
- ・ 心臓血管外科でCPB使用下の心臓または血管の手術を施行された患者
- ・ 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
- ・ 術前・術後 48 時間以内の血清クレアチニン値のデータのない患者

(4) 予定する研究対象者数

400 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

術前から術後 30 日の血清クレアチニン値の変化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

以下の項目を副次的評価項目として設定する。

- ・ 術前から術後 180 日の血清クレアチニン値の変化
- ・ 人工呼吸期間
- ・ 脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）
- ・ 患者転帰

(7) 統計解析方法

術後 48 時間以内の血清クレアチニン濃度を全て用い、AKI の診断を行う。その中から、1 回の測定値のみ使用と、2 回の測定値のみ使用で、それぞれ AKI を診断できているか、すなわち、unrecognized AKI の発生率を調べる。

次に、それぞれの unrecognized AKI と非 AKI 群との間に、上記一時評価項目、二次評価項目の統計学的差があるかを調べる。

また、AKIのある群とない群に分け、術後48時間以内の血清クレアチニン濃度の推移をグラフにして視覚的に評価する。血清クレアチニン濃度は1時間毎のデータとして格納し、欠損値に関しては個々の患者の前後の値から予測した値を代入する。

(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、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, pCO₂, HCO₃, Lactate, SaO₂, SvO₂など]、クレアチニン

3) 術中データ

手術時間、麻酔時間、体温、心拍数、血圧、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、輸血量

4) 術後経過

患者転帰、BNP、腎代替療法、人工呼吸期間、ICU滞在日数、病院滞在日数、クレアチニン値

(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、遅滞なく倫理委員会及び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倫理委員会及び研究機関の長に提出する。

(14) 研究実施期間

承認後から 2023 年 12 月を目標にデータを抽出・解析する。

(15) 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、以下のように拒否機会を保障した情報公開を行う。

(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。

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倫理委員会及び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。

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

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

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

未成年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 研究対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、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 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。

14. 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

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

該当なし

16. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

該当なし

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

該当なし

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

該当なし

20. 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）

本研究で行なう解析の結果はあくまでも研究として行い、臨床検査としての意義や精度が保証されているものではないので、原則、本研究に参加した患者本人に解析の結果は説明しないこととする。

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。

23. 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