

<研究の名称>

小児心臓手術における術中脳組織酸素飽和度と予後との関連に関する多施設後ろ向き研究

研究実施計画書

研究実施体制

【研究責任者】

所属： 岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）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	麻酔科蘇生科	職名：助教	氏名：木村 聡
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	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

【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7月15日

計画書案 第1版作成

【共同研究機関（参加予定機関）】

福岡市立こども病院における研究責任者

所属：福岡市立こども病院 麻酔科 職名：スタッフ 氏名：泉 薫

1. 研究の目的及び意義

(1) 研究の背景及び目的

近赤外線分光法 (Near-infrared spectroscopy: NIRS) を用いた脳組織酸素飽和度 (rSO₂) は、脳血流の指標となるだけでなく、酸素の需要供給バランスを表すモニターとして、近年小児心臓外科の周術期管理において注目されている。周術期 rSO₂ の低下と様々な臨床的予後悪化が示されている一方で、麻酔中の変化と予後との関連を評価した研究は少ない。

本研究では、小児心臓外科患者の術中 rSO₂ 値と術後予後を調べることを目的とする。この研究によって、術中の rSO₂ をモニタリングすることの重要性や、異常値をきたした際の警告となる可能性があり、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

先天性心疾患患者では、酸素の供給を最適化することが管理上非常に重要である。酸素の需要供給バランスの指標として、混合血酸素飽和度が有名であるが、単心室循環など心内シャントのある患者ではその正確な測定は難しい。そのため、先天性心疾患のある患者では、需要供給バランスの指標として中心静脈血酸素飽和度で代用することが多い。しかし、直接測定するためには毎回採血する必要があり、簡便さに欠け、頻回採血による失血、貧血といった副作用も問題となる。また、中心静脈の酸素飽和度を持続的に測定するオキシメトリー付きの中心静脈カテーテルも存在するが、太いカテーテル外径や血栓形成といったデメリットのため、広くは普及していない。

近赤外線分光法 (Near-infrared spectroscopy: NIRS) を用いた脳組織酸素飽和度 (rSO₂) は、経皮的に脳組織の酸素飽和度を測定することができる非侵襲的なモニターである。静脈血の酸素飽和度を主にモニタリングすることから、中心静脈血酸素飽和度の代わりとして使用できる可能性があり、その関連性について示されてきた (Marimón GA, et al. J Crit Care. 2012) (Ranucci M, et al. Paediatr Anaesth. 2008)。また、小児心臓外科患者の術後の rSO₂ 低下が、術後急性腎不全、集中治療室滞在日数、人工呼吸器期間、術後合併症と関連することが示されてきた (Flechet M, et al. Crit Care Explor. 2019) (Flechet M, et al. Pediatr Crit Care Med. 2018) (Vida VL, et al. Can J Cardiol. 2016)。さらに、rSO₂ で測定する脳動脈血と静脈血の割合は一定でないことから、rSO₂ よりも動脈血酸素飽和度を考慮し静脈血酸素飽和度を推定することで、より有用性が高まるとの報告もある (Rescoe E, et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017)。

術後の rSO₂ と予後との関連性を示した研究は多い一方で、手術中・麻酔中の rSO₂ 値やその変化と予後との関連を評価した研究は少ない。また、ほぼ全ての研究において、動脈血酸素飽和度は考慮されていない。麻酔中は麻酔薬や手術侵襲、手術手技によって血行動態が不安定になりやすく、迅速に酸素需要供給バランスを維持することは非常に重要である。そこで本研究は、麻酔中の一分毎の rSO₂ と動脈血酸素飽和度の経時的データを後ろ向きに解析し、予後との関連を調べることを目的とする。

3. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

岡山大学病院・福岡市立こども病院において小児心臓手術を受けた患者のうち1歳未満の患者に対し、麻酔中の脳組織酸素飽和度の絶対値、低下時間、変動を計算し、術後合併症（緊急開胸、心停止、ECMO装着、死亡）や腎不全の発生率、集中治療室滞在日数や心血管作動薬との関連性を後ろ向きに検討する。

(2) 研究のデザイン

岡山大学主管・多施設共同・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8月31日の期間
- ・人工心肺を使用した開心術
- ・術後集中治療室に入室した患者
- ・病期・病型・病態の規定：なし
- ・性別・年齢：1歳未満の男女

2) 除外基準

- ・術中より ECMO を装着した患者
- ・開胸のまま PICU

(4) 予定する研究対象者数

2施設 300人（岡山大学病院 150人、福岡市立こども病院 150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

（出血以外の）緊急開胸、心停止、ECMO装着、死亡、いずれかの合同アウトカム。

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。

- ・急性腎不全
- ・循環作動薬スコア（ $VIS = \text{dopamine dose } (\mu\text{g/kg/min}) + \text{dobutamine dose } (\mu\text{g/kg/min}) + 100 \times \text{epinephrine dose } (\mu\text{g/kg/min}) + 10 \times \text{milrinone dose } (\mu\text{g/kg/min}) + 10\,000 \times \text{vasopressin dose } (\text{unit/kg/min}) + 100 \times \text{norepinephrine dose } (\mu\text{g/kg/min})$ ）
- ・集中治療室滞在日数
- ・病院滞在日数

- ・人工呼吸期間

(7) 統計解析方法

麻酔中の rSO₂ の平均値、低下と時間の程度を表す面積 (intensity * duration of rSO₂ less than the cutoff (30, 40, 50, 60))、変動 (variability) を、人工心肺前・中・後で分けて計算する。動脈血酸素飽和度から計算した推定静脈血酸素飽和度についても、同様の解析を行う。

主要評価項目の有無で 2 群にわけ、患者背景について t-test または Wilcoxon rank sum test、Fisher exact test または chi-square test を用いて比較する。また、rSO₂ や変動との関連を、t-test または Wilcoxon rank sum test を用いて比較する。

それぞれのアウトカムに対する ROC 曲線を描き、rSO₂ や変動の有効なカットオフを見つける。また、患者背景をモデルに投入した回帰分析を用い、これらの数字がアウトカムの独立危険因子であるか否かの評価を行う。

施設により rSO₂ 計測器が異なると予想されるため、それぞれに対しサブグループ解析を行う。また、それぞれの機器の動静脈血比率を用いて (計算上の) 脳静脈血酸素飽和度を推測し、上記と同様の解析を行う。

チアノーゼ性心疾患・非チアノーゼ性心疾患、姑息術・根治術により、それらの関係性が異なる可能性があるため、それぞれに対しサブグループ解析を行う。

術中の乳酸最大値について、それぞれのアウトカムに対する ROC 曲線を描き、ROC 曲線下面積を上記の結果と比較する。

(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, pCO₂, HCO₃, Lactate, SaO₂, SvO₂ など]、クレアチニン、ヘモグロビン

3) 術中データ

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

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

倫理委員会承認後から 2022 年 6 月 30 日

(1 5) 他機関への情報の提供

個人を特定できる情報は提供しないが、解析に必要なデータや解析結果は共同研究施設間で共有する可能性がある。

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・同意は取得しない。

(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、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。

- 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

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。

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

2 4. 参考資料・文献リスト

なし