

<研究の名称>

体外式膜型人工肺装着中の溶血マーカーとしての血中カルボキシヘモグロビン濃度

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          | 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          | 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： | 岡山大学大学院医歯薬総合研究科 | 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 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9月1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

体外式膜型人工肺（extracorporeal membrane oxygenation: ECMO）は、循環不全や呼吸不全に対して有用かつ最終的な治療法として集中治療室で用いられているが、主な合併症の一つとして体外循環による血液の機械的損傷による溶血が問題となる。ECMO 使用中の溶血の早期発見は早期介入という観点からは非常に重要であるが、ベッドサイドで測定可能な、簡便かつ迅速な検査は存在しない。

本研究は、溶血により産生された内因性一酸化炭素とヘモグロビンが結合したカルボキシヘモグロビンの、溶血のマーカーとしての有用性を評価する。具体的には、①ECMO 装着前後を含めた血中カルボキシヘモグロビン濃度の現状調査、②血中カルボキシヘモグロビン濃度と現行の溶血マーカーの関連性の調査、③高カルボキシヘモグロビン血症と術後患者予後との関連性の調査を行う。本研究は、近年注目を浴びている ECMO 管理の最適化に寄与することが期待される。

## 2. 研究の科学的合理性の根拠

ECMO は、循環不全や呼吸不全に対する切り札として用いられている装置であるが、その使用中の主な合併症の一つとして溶血が挙げられる。これは、血流の乱流や微小血栓、回路内陰圧によるキャビテーションと呼ばれる現象などを介して赤血球が損傷するためと言われており、腎臓などの臓器不全や凝固障害、死亡率と関連することが示されている。

カルボキシヘモグロビンは、外因性の一酸化炭素がヘモグロビンと結合した際に産生されるため、一酸化炭素中毒の際に計測されるマーカーとしてよく知られている。一方で、ヘムオキシゲナーゼによるヘモグロビンの正常な生体内での分解によってもカルボキシヘモグロビンが産生されることがわかっており、例えば新生児溶血の指標となり得ることが報告されている。そのため、理論的には、カルボキシヘモグロビンが ECMO 使用中の溶血を発見する上で、有用なマーカーである可能性がある。

そこで本研究は、研究課題の核心をなす学術的な「問い」として、「ECMO 装着中の溶血のマーカーとしてカルボキシヘモグロビンが有用であるのか」を設定し、特に溶血のリスクが高い小児患者を対象として研究を行う。

## 3. 研究の方法及び期間

### (1) 研究方法の概要

岡山大学病院の集中治療室に入室した患者で、ECMO の補助が必要となる患者を対象に研究を行う。ECMO 装着前後の血中カルボキシヘモグロビン濃度の推移や、ECMO の条件との関連性、その他の溶血マーカーとの関連性、そして患者予後との関連性を前向きに評価する。

### (2) 研究のデザイン

介入のない単施設の前向き観察研究。

### (3) 研究対象者の選定方針

#### 1) 選択基準

- ・倫理審査委員会承認後より2023年6月30日の期間
- ・集中治療室に入室した患者
- ・ECMOを要した患者
- ・病期・病型・病態の規定：なし
- ・性別・年齢の規定：なし
- ・文書による被験者の同意：あり

#### 2) 除外基準

- ・上記選択基準に合わない者
- ・研究期間中の2回目以降のECMO装着患者

### (4) 予定する研究対象者数

32人

### (5) 対象者数の設定根拠

上記研究期間に本施設でECMOを装着されるであろう患者数が40人と見込まれ、そのうち8割が研究に同意すると見込まれるため。

### (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

血中遊離ヘモグロビン値を基にした溶血群と非溶血群における血中カルボキシヘモグロビン濃度

#### 2) 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

- ・ECMOの条件と血中カルボキシヘモグロビン濃度の関連性
- ・血中カルボキシヘモグロビン濃度と血中遊離ヘモグロビン値以外の溶血マーカーとの関連
- ・血中カルボキシヘモグロビン濃度と患者予後との関連：患者予後として腎不全、人工呼吸期間、ECMO装着期間、死亡率を設定する。

### (7) 統計解析方法

血中遊離ヘモグロビン値を基に、患者をECMO中の溶血あり群と溶血なし群に分類する。二群において血中カルボキシヘモグロビン濃度（ECMO中の最大値、または遊離ヘモグロビン値の最大値と同時に測定した対応した血中カルボキシヘモグロビン濃度）をt-testまたはWilcoxon testを用いて比較する。また、血中カルボキシヘモグロビンと血中遊離ヘモグロビン値を同時に測定することで、両者の相関を評価し、 $\kappa$ 係数を用いて遊離ヘモグロビン値を用いた溶血の診断との一致度を評価する。また、その他の溶血のマーカーである血中のビリルビン値、網状赤血球、末梢血塗抹標本結果との関連性も評価する。

ECMO装着前・中・後の血中カルボキシヘモグロビン濃度の推移をグラフで表し、ECMOとの関連性を視覚的に評価する。また、ECMO装着前・中・後それぞれのタイミングでの平均（または最大）血中カルボキシヘモグロビン濃度を、対応

のあるデータとして統計学的に解析する。

ECMOの種類（VV-ECMO vs. VA-ECMO）、カニューレの挿入方法（Central ECMO vs. Peripheral ECMO）、血液流量や送脱血管の回路内圧、カニューレの本数とサイズといった溶血の危険因子と血中カルボキシヘモグロビン濃度を比較検討する。具体的には、これら危険因子によって群分けし、上記の血中カルボキシヘモグロビン濃度の推移をグラフで表し、経時的繰り返し測定データとして解析する。

血中カルボキシヘモグロビン濃度と腎不全、人工呼吸期間、ECMO装着期間、死亡率との関連性を評価する。また、回帰分析を用いてアウトカムに対し予測モデルを作成し、本マーカーの寄与度も評価する。

#### (8) 観察の対象となる治療方法

通常診療として実施する呼吸循環補助、腎代替療法を観察する。具体的には、人工呼吸期間やカテコラミンサポート、腎代替療法の設定値や期間を観察する。

#### (9) 観察および検査項目（用いる試料・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：血液ガス分析データ[電解質やカルボキシヘモグロビン、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、遊離ヘモグロビン

#### 3) 術中データ

本症例の多くは小児心臓外科術後患者と予想される。そのため、以下の術中データも収集する。

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) 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

#### 5) ECMOの設定

ECMOの種類（VV-ECMO vs. VA-ECMO）、カニューレの挿入方法（Central ECMO vs. Peripheral ECMO）、回転数、流量、脱血圧、送血圧、カニューレサイズ、回路交換日時・回数

スケジュール表

|             |   | EC<br>MO<br>装着<br>前 | EC<br>MO<br>装着<br>時※<br>1 | EC<br>MO<br>Day<br>1 | EC<br>MO<br>Day<br>2 | EC<br>MO<br>Day<br>3 | ・<br>・<br>・<br>※2 | EC<br>MO<br>離脱<br>時※<br>3 | EC<br>MO<br>離脱<br>後<br>Day<br>1 | EC<br>MO<br>離脱<br>後<br>Day<br>2 |
|-------------|---|---------------------|---------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 同意取得        |   |                     | ○                         |                      |                      |                      |                   |                           |                                 |                                 |
| 研究目的<br>の検査 | - | -                   | -                         | -                    | -                    | -                    | -                 | -                         | -                               | -                               |

|       |            |     |   |   |   |   |   |   |   |   |
|-------|------------|-----|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 標準的検査 | 血中遊離ヘモグロビン | △※5 | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |
| 日常診療  | 血液検査※4     | ○   | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ | ○ |

- ※1. ECMO 装着から 6 時間以内
- ※2. ECMO 離脱から 6 時間以内
- ※3. ECMO 装着中は、毎日上記の標準検査と血液検査を施行する
- ※4. 血中カルボキシヘモグロビン濃度などの血液ガス分析を含む
- ※5. 緊急で ECMO を装着する場合は同意書取得が ECMO 装着後になる可能性がある。

(10) 研究対象者の研究参加予定期間

ECMO 離脱後 2 日もしくは死亡のいずれか早い日を研究終了日とする。ECMO 装着時（または後）に研究同意を取得する。

(11) 研究参加者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

本研究終了後は、この研究で得られた成果も含めて、研究責任者は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

(12) 研究参加の中止基準

1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者は、次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該研究対象者についての研究を中止する。

その際は、必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また、中止後の研究対象者の治療については、研究対象者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

2) 中止基準

- ① 研究対象者から同意の撤回があった場合
- ② 下記（13）により本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究責任者が研究の中止が適当と判断した場合

(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病院長及び研究科長に提出する。

## (1 4) 研究実施期間

倫理委員会承認後から 2023 年 12 月 31 日まで（研究対象者登録締切日：2023 年 6 月 30 日）

## (1 5) 他機関への試料・情報の授受

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

文書を用いて説明・同意を取得する

### (2) 同意取得の具体的方法

ECMOは緊急で必要となることが多いため、同意書はECMOが必要となった際、または装着後に説明書と共に研究内容を説明し、同意書を取得する。

研究責任者または研究分担者は、委員会で承認の得られた同意説明文書を用いて十分な説明を行い、研究対象者等（代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ）の自由意思による同意を文書で取得する。研究責任者は、研究対象者等の同意に影響を及ぼす情報が得られたときや、研究対象者等の同意に影響を及ぼすような研究実施計画等の変更が行われるときは、速やかに研究対象者等に情報提供し、研究に参加するか否かについて研究対象者等の意思を予め確認するとともに、事前に委員会の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、研究対象者等の再同意を得ることとする。

説明文書については、別紙参照のこと。

## 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。

## 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・予測されるリスク

本研究は日常診療で施行される検査を用いている。ECMOが装着されている患者は全例で動脈圧ラインを挿入されていることから、採血も容易で追加の侵襲は生じない。頻繁の採血により貧血となる可能性も否定できないが、これらは通常の診療の一環として行われるため、新たなリスクとならない。

### (2) 予想される利益

本研究は研究対象者に直接の利益は生じない。

### (3) 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

研究対象者への負担・リスクは、採血による貧血である。しかし、本研究の採血量や採血回数を考えると、臨床的に重大な貧血をきたすとは考えにくい。

## 7. 試料・情報の保管及び廃棄の方法

### (1) 本研究で得られた試料・情報

試料の保管は岡山大学病院東3階ICU控え室に保管する。資料は研究終了後5年間保管する。データ情報は研究に使用するコンピューターに保存し、紙媒体は麻酔・蘇生科が管理する部屋に保管する。その後は、個人情報に十分注意して、情報はコンピューター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。将来の研究に用いる場合は、改めて倫理委員会に申請する。

### (2) 研究に用いられる試料・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、同意書、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。

研究に用いた試料は計測されたのち通常診療の通り破棄する。

## 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から④以降の項目は、必要に応じて報告する。

- 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
- ③ 研究が終了(停止・中止)した場合
- ④ 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

通常の保険診療で行われる検査以外の項目については、文部科学省科学研究費を用いる予定である。また、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。

### 10. 公的データベースへの登録

UMINに登録している。登録番号はUMIN000046369。

### 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の体制及び相談窓口

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（平日9時～17時）  
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  
未成年者または認知機能に障害のある対象者が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。)

### 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

(ア) 研究対象者への説明事項

本症例の研究対象者は、病態として研究同意を本人から取得することができないと考えられる。そのため、上記のように代諾者による同意となりアセントも現実的でない。

(イ) 研究対象者への説明方法

本症例の研究対象者は、病態として研究同意を本人から取得することができないと

考えられる。そのため、上記のように代諾者による同意となりアセントも現実的でない。

#### 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

本研究では、その研究対象患者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている場合がある。上記のように研究対象者への負担やリスクが最小限であることから、代諾者又は代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができる場合には研究対象に含め、できない場合には除外する。

#### 16. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

本研究で実施する検査等の中で、血中遊離ヘモグロビン濃度の測定は研究責任者の研究費（文部科学省科学研究費）で賄う。それ以外は通常の保険診療内で行われるため、研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。研究参加による謝礼は発生しない。

#### 17. 重篤な有害事象が発生した際の対応

「岡山大学医療系部局における重篤な有害事象及び不具合発生時の標準業務手順書」に従って、重篤な有害事象への対応を行う。

#### 18. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

研究の為のみに追加される検査発生せず、本研究に伴う研究対象者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

#### 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

研究対象者への研究実施後においては、通常の保険診療を実施する。

#### 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)

研究で行なう検査や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検査や解析の結果は説明しないこととする。研究参加の同意取得の際に、「説明しない」旨を説明し、同意を得ておく。

#### 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

本研究により収集された血中カルボキシヘモグロビン濃度や血中遊離ヘモグロビン濃度は、日常診療でも用いられているデータであり、その他の臨床データも含め、今後の関連研究で使用する可能性がある。

#### 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

#### 24. 参考資料・文献リスト

なし