

<研究の名称>

小児心臓外科患者における術中人工心肺中の酸素供給量と術後腎傷害との関連

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 手術部 職名：助教 氏名：清水 一好

【本学における研究分担者】

所属： 岡山大学病院 臨床工学センター 職名：臨床工学技士
氏名：高 寛

所属： 岡山大学病院 臨床工学センター 職名：臨床工学技士
氏名：堂口 琢磨

所属： 岡山大学病院 臨床工学センター 職名：臨床工学技士
氏名：宮本 綾子

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 小児麻酔科 職名：助教 氏名：金澤 伴幸

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 手術部 助教 清水 一好

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

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。

近年、CPB 中の酸素供給量を保ち CSA-AKI を予防する試みが注目を浴びている。しかし、CPB 中の酸素供給量が不安定となり、また酸素需要量の大きい小児患者を対象としたエビデンスは乏しい。そこで本研究は、CPB 中の酸素供給量と術後腎傷害との関連性を評価する。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

この研究によって、心臓外科患者における腎傷害の予防や、人工心肺中の管理の助けになることが予想され、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

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(1, 2)。

CPB 中は、腎をはじめとした臓器灌流を保つために、それぞれの患者に適したポンプ流量を保つことがガイドラインで推奨されている(3)。また、輸血を避けるために CPB 中は血液が希釈されることが一般的であるが、血液の希釈は酸素運搬能力を低下させる。過度な血液希釈と術後腎機能低下との関連性が報告 ((4)されて以来、CSA-AKI 予防のためには、CPB のポンプ流量と酸素飽和度、ヘモグロビン値 (+酸素分圧) を併せて考慮し、酸素需要 (DO₂) を最適化するという Goal-directed perfusion (GDP) が近年注目を浴びている。実際、成人の開心術患者において、CSA-AKI に対する Goal-directed perfusion (GDP) の有用性は、複数の臨床研究で示されてきた(5-7)。

CSA-AKI は成人だけでなく小児においても問題となっており、その発生率は診断基準や患者層によっても異なるが 24-86%と報告され(8)、AKI 患者の死亡率は有意に高い(9)。小児では循環血液量に対する CPB 回路のプライミング容量が相対的に大きく、血液希釈の影響は大きい。また、異常血管が発達した患児においては、術野の視野を確保するためにポンプ流量を下げることもあり、成人よりも CPB 中の DO₂ が低下している可能性がある。しかし、小児心臓外科患者における GDP の有用性に関する報告は非常に限られており、CSA-AKI を予防するための CPB 中の最適な DO₂ は不明である。

そこで本研究では、CPB 中に血液が希釈されやすく、ポンプ流量が不安定になり

やすい小児の心臓血管手術を施行された患者を対象に、CPB中のDO₂と術後腎傷害との関連性を評価する。

References

1. Krawczeski CD. Cardiopulmonary Bypass and AKI: AKI Is Bad, So Let's Get Beyond the Diagnosis. *Front Pediatr.* 2019;7:492.
2. Bellomo R, Auricchio S, Fabbri A, D'Onofrio A, Katz N, McCullough PA, et al. The pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury (CSA-AKI). *Int J Artif Organs.* 2008;31(2):166-78.
3. Baker RA, Bronson SL, Dickinson TA, Fitzgerald DC, Likosky DS, Mellas NB, et al. Report from AmSECT's International Consortium for Evidence-Based Perfusion: American Society of Extracorporeal Technology Standards and Guidelines for Perfusion Practice: 2013. *J Extra Corpor Technol.* 2013;45(3):156-66.
4. Ranucci M, Pavesi M, Mazza E, Bertucci C, Frigiola A, Menicanti L, et al. Risk factors for renal dysfunction after coronary surgery: the role of cardiopulmonary bypass technique. *Perfusion.* 1994;9(5):319-26.
5. Ranucci M, Romitti F, Isgro G, Cotza M, Brozzi S, Boncilli A, et al. Oxygen delivery during cardiopulmonary bypass and acute renal failure after coronary operations. *Ann Thorac Surg.* 2005;80(6):2213-20.
6. de Somer F, Mulholland JW, Bryan MR, Aloisio T, Van Nooten GJ, Ranucci M. O₂ delivery and CO₂ production during cardiopulmonary bypass as determinants of acute kidney injury: time for a goal-directed perfusion management? *Crit Care.* 2011;15(4):R192.
7. Ranucci M, Johnson I, Willcox T, Baker RA, Boer C, Baumann A, et al. Goal-directed perfusion to reduce acute kidney injury: A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156(5):1918-27 e2.
8. Kimura S, Iwasaki T, Shimizu K, Kanazawa T, Kawase H, Shioji N, et al. Hyperchloremia Is Not an Independent Risk Factor for Postoperative Acute Kidney Injury in Pediatric Cardiac Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2019;33(7):1939-45.
9. Reagor JA, Clingan S, Gao Z, Morales DLS, Tweddell JS, Bryant R, et al. Higher Flow on Cardiopulmonary Bypass in Pediatrics Is Associated With a Lower Incidence of Acute Kidney Injury. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;32(4):1015-20.

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15歳未満の患者に対し、CPB中のDO₂と術後腎傷害との関連性を調査する。また、酸素の需要供給バランスの不均衡の結果として、乳酸値、心停止や心臓マッサージといった Major Adverse Events (MAEs)、カテコラミン使用量についてデータを収集し、CPB中のDO₂との関連性を後ろ向きに評価する。

(2) 研究のデザイン

(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：15歳未満の男女

2) 除外基準

- ・上記に該当しない患者
- ・術前に腎傷害を有する患者

(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

術後48時間以内の腎傷害発生頻度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。

・循環作動薬スコア (VIS = dopamine dose (µg/kg/min) + dobutamine dose (µg/kg/min) + 100 × epinephrine dose (µg/kg/min) + 10 × milrinone dose (µg/kg/min) + 10 000 × vasopressin dose (unit/kg/min) + 100 × norepinephrine dose (µg/kg/min))

- ・ICU滞在日数と病院滞在日数
- ・MAEs
- ・乳酸値
- ・患者転帰

(7) 統計解析方法

ExposureとしてCPB中のDO₂を設定する。成人を対象としたこれまでの研究から、CPB中の最低値や平均値、ある値を下回った程度と時間が重要であるとの報告があるため、それぞれについてデータを収集する。しかし、この「ある値」に関しては小児の先行研究がないため、人為的にカットオフを設定し、それぞれ解析する。CPB中のDO₂に関しては以下の式を用いる。

$$\text{DO}_2 (\text{mL}/\text{min}/\text{m}^2) = \text{ポンプ流量} (\text{L}/\text{min}) * [(\text{Hb} (\text{g}/\text{dL}) * 1.36 * \text{SaO}_2 (\%)) + (\text{PaO}_2 (\text{mmHg}) * 0.003) * 10 / \text{体表面積} (\text{m}^2)]$$

小児におけるCPB中の最適なDO₂を推測するため、CSA-AKIに対するROC曲

線を描き、Youden's index を用いてカットオフを決定する。

交絡因子と考えられる因子、すなわち年齢や術式を用いて多変量解析を行う。体温管理による Effect modification が存在する可能性があり、interaction term を用いて解析する。

二次評価項目に対しても、上記と同様に関係性を評価する。

(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, pCO₂, HCO₃, Lactate, SaO₂, SvO₂ など]、クレアチニン、ヘモグロビン、カルボキシヘモグロビン濃度、遊離ヘモグロビン値

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、ポンプ流量、送脱血管のサイズや本数、低体温時間、循環停止時間、大動脈クランプ時間、左房ベント時間・流量、最大送血管先端圧、輸血量・保存時間

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、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。

(1 4) 研究実施期間

承認後から 2023 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。

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倫理委員会及び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 研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況
- 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ようと考えられるものを得た場合
- 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 重篤な有害事象が発生した場合
- ⑥ 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。

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 研究対象者の父母、兄姉、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

研究対象者のアセント確認は困難であるため、代諾者から拒否機会を設けた情報公開を行う。

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。

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