

〈小児心臓手術における人工心肺離脱後低血圧と術後急性腎障害の関連〉

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	職名	氏名
岡山大学病院 小児麻酔科	助教	金澤伴幸

作成日 2022年10月21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

小児における心臓手術術後の急性腎障害 (cardiac surgery associated acute kidney injury: CS-AKI) は一般的であり¹⁾, 人工呼吸管理の長期化や ICU 入室期間の延長, 死亡率の増加に関連するが報告されている²⁾. CS-AKI 発症危険因子として, 低年齢, 人工心肺時間^{1), 2)}, RACHS-1 スコア, 大動脈遮断時間, 深部低体温²⁾などが知られている. 成人では, 術中低血圧が CS-AKI 発症の危険因子として報告されているが³⁾, 小児における術中低血圧と CS-AKI の関係に注目した研究は少ない. 本研究では, 人工心肺使用下における小児心臓手術を受けた患者を対象とし, 小児における人工心肺離脱後の低血圧と CS-AKI 発症の関連と, CS-AKI 発症率を低下させるための術中血圧管理の指標となる低血圧暴露時間, 低血圧の最大持続時間を明らかにすることを目的とする.

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

小児における CS-AKI は人工呼吸管理の長期化や ICU 入室期間の延長, 死亡率の増加に関連することが示唆されている. 本研究により, 術中の人工心肺離脱後の低血圧と CS-AKI の関連が明らかになれば, 今後, CS-AKI の発症リスクを低下させるための術中血圧管理の指標となり, 小児心臓手術術後の長期予後改善につながる可能性がある.

2. 研究の科学的合理性の根拠

小児心臓手術における人工心肺離脱後の低血圧と CS-AKI 発症の関連を調べるため, 低血圧暴露時間, 低血圧の最大持続時間などの値と CS-AKI との関連を調べる解析を行うことを計画した. 本研究は既存情報のみを用いる観察研究であり, 研究期間内での実施可能数である. また, 本研究責任者は, 小児心臓手術の周術期に常時携わっており, 小児麻酔・集中治療の研究・発表を行なっているため研究体制に問題はない.

3. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

岡山大学病院で人工心肺下に小児心臓手術を受けた患者 364 人を対象とし, カルテより後方視的に情報収集し, 患者の術後 3 日以内の AKI 発症率を調べ, 人工心肺離脱後の平均動脈血圧の低血圧暴露時間, 低血圧の最大持続時間との関連性を解析する.

(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山大学病院の情報のみである.

(3) 研究対象者の選定方針

1) 選択基準

2018 年 1 月 1 日から 2020 年 12 月 31 日の間に岡山大学病院で人工心肺下に小児心臓手術を受けた患者 364 人

18 歳未満

2) 除外基準

データ欠損のある患者

(4) 予定する研究対象者数

364 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

CS-AKI/

2) 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

死亡, ECMO, 心停止, 再開胸 (外科的要因除く), ICU 滞在日数, 人工呼吸器時間

(7) 統計解析方法

患者を新生児 (生後 1 ヶ月未満), 乳児 (生後 1 ヶ月から 12 ヶ月), 小児 (1 歳以上) の 3 群にわけ, それぞれの群において平均動脈血圧 {< 30, < 35, < 40 (新生児), < 40, < 45, < 50 (乳児), < 45, < 50, < 55 (小児)} と術後 CS-AKI との関係性を回帰モデルで解析する. 平均動脈血圧は, 設定した値の総暴露時間および最大持続時間について解析する. 平均動脈血圧と術後 CS-AKI に関連があった場合, CS-AKI が発生する低血圧暴露時間の閾値を ROC 曲線から算出する. また, 低血圧が CS-AKI と単独に関連しているか解析するために, すでに CS-AKI との関連がわかっている年齢, 人工心肺時間, 大動脈遮断時間, 低体温, 外科的重症度スコア (RACHS-1 スコア) を用いて多変量解析を行う.

(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) 患者基本情報: 年齢, 性別, 身長, 体重, 人工心肺時間, 大動脈遮断時間, 診断名, 手術術式, 深部低体温, 術後腹膜透析の有無, RACHS-1 スコア
- 2) 血液検査 (クレアチニン: 術前, 術直後 ICU 入室時, 術後 1 日目, 2 日目, 3 日目)
- 3) 術中バイタル (平均動脈血圧)

(10) 研究対象者の研究参加予定期間

該当しない

(11) 研究参加者に対する研究終了 (観察期間終了) 後の対応

該当しない

(12) 研究参加の中止基準

1) 研究中止時の対応

該当しない

2) 中止基準

該当しない

(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, あらかじめ臨床研究審査専門委員会 (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。

- ① 研究対象者の組み入れが困難で, 予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。

② 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

倫理委員会承認後～2024年12月31日

(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

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

本研究は、倫理指針の「人体から取得された試料を用いない研究」に該当し、研究者等は、必ずしも研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、インフォームド・コンセントを受けない場合には、研究に用いられる情報の利用目的を含む当該研究についての情報を研究対象者等に通知し、又は公開し、研究が実施又は継続されることについて、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病院ホームページに掲載する。情報公開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。

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、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設可能な場所（中央診療棟3階麻酔科研究資料保存室）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、委員会にて承認を得る。保管期間終了後は、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。

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。

(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、倫理委員会及び研究機関の長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、その他、データ修正履歴、研究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設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 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

本研究は、資金提供はない。また、利益相反はなく、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

後ろ向き研究であるため登録はしていない

11. 研究結果の発表・公開

本研究の研究結果・成果は国内または国際学会で発表する。また結果を論文発表する予定である。

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

本研究における相談窓口は電話対応とし連絡先は以下とする。

責任者氏名：金澤 伴幸

所属・職名：岡山大学病院 小児麻酔科 助教

連絡先 金澤 伴幸

平日・祝祭日（平日：8時30分～17時30分） 電話：086-235-7778

ファックス：086-235-6984

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

本研究では拒否機会を設けた情報公開を行う。対象者が未成年者及び死亡患者のため、代諾者による参加拒否が必要である。

これらの研究対象者に正しく研究内容を説明する機会がない、もしくは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

小児患者を対象とした研究のため、未成年者、死亡患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

研究対象者のアセント確認は困難であるため、代諾者の拒否機会を設ける。

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

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

本研究で得られた結果をもとに新しい研究を行う可能性がある。その際、本研究で得られた情報を使用する場合は新たに倫理委員会に申請を行う。

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) Simon Li, et al. Crit Care Med. 2011 June ; 39(6): 1493-1499.
- 2) Maite Augusta Gil-Ruiz Gil-Esparza, et al. Pediatr Nephrol (2014) 29:1265-1272.
- 3) Thijs C D Rettig, et al. Cardiothorac Vasc Anesth. 2017 Apr;31(2):522-528.