

## <研究の名称>

# 小児肝移植における乳児群と非乳児群での術後重度合併症の発生に関する後方視的検討 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 麻酔科蘇生科	医員	片山 明

作成日 2022年 10月 20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

一般的に小児の外科手術では、患児が小さければ小さいほど術後合併症が上昇する傾向がある。さらに肝移植においては術前の肝不全の状態を表す PELD (Pediatric End-Liver Disease)スコアにおいても1歳未満であればスコアが加算されるなど患児が小さいほど状態が悪いとされている<sup>1,2)</sup>。一方で、肝移植ではグラフト体重比は至適範囲はあるが、基本的には大きいほど術後の肝機能を含めた回復は早く、グラフト機能の立ち上がりは良好であるとされている<sup>3)</sup>。そこで今回小児肝移植において1歳未満の患児と1歳以上の患児の術後経過を比較することを目的に、当院での小児の肝移植において、乳児群(1歳未満)と非乳児群(1歳以上15歳未満)の2群に分け、術後の重度合併症の発生頻度とそれに関わる因子を後方視的に検討した。術後の重度合併症にはClavien-Dindo分類を用いて、クラスⅢ以上を重度合併症とした。

## (2) 予想される医学上の貢献及び意義

本研究を行うことで、小児肝移植において術前に待機できる患児であれば待機した方が良いのか、それともできるだけ早期に肝移植を行なった方が良いのかについて方針を定める上での一助となることが想定される。より良い術後経過のための至適な手術介入の時期を検討することを目的とする。

# 2. 研究の科学的合理性の根拠

単施設で施行される侵襲を伴わない後方視的観察研究で、目的は肝移植術を受ける小児患者の中でも、1歳未満の乳児群と1歳以上15歳未満の非乳児群を比較して、術後経過を追うことでこの2群間で術後経過に差があるかを観察することである。小児手術一般では患児が小さい方が術後合併症が多いことが示唆されているが、肝移植特有のグラフト体重比の有利性は患児が小さい方にあり、それらを勘案して実際には乳児群と非乳児群のどちらが術後経過が良いかを後方視的に研究する。

術後合併症の指標となる、Clavien-Dindo分類を用い、クラスⅢ以上を重度合併症として定義し、術後30日以内のC-DⅢ以上の発生を主要評価項目とした。

副次評価項目を、ビリルビン、AST、ALT、PT%、腹水、SOFAスコアの術後1日目から7日目までの推移とした。

# 3. 研究の方法及び期間

## (1) 研究方法の概要

当院における小児の肝移植症例を電子カルテと麻酔記録を用いて周術期の患者情報を後ろ向きに収集し、それらを乳児群と非乳児群に分けて検討を行う。

## (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

- ① 2009年9月1日から2020年11月30日の間に当院で肝移植術を受けた15歳以下の小児患者

### 2) 除外基準

- ① 過去に肝移植術を受けたことのある患者

(4) 予定する研究対象者数

約 50 人

(5) 対象者数の設定根拠

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として設定した。

(6) 評価の項目及び方法

1) 主要評価項目

肝移植術後 30 日までの C-D 分類クラスⅢの発生

2) 副次的評価項目

C-D 分類クラスⅢ発生に関連する因子の検討

術後の肝機能に関連するパラメーター(ビリルビン、AST、ALT、PT%、腹水)と SOFA スコアの術後 1 日目から 7 日目までの推移

(7) 統計解析方法

術前・術中データは非正規分布しており、平均値と四分位範囲で表示。2 群間の比較には Wilcoxon の符号順位検定を行い、カテゴリカル変数は数と割合で表示し、2 群間の比較には Pearson のカイ 2 乗検定を用いる。多変量解析はロジスティック回帰分析を行う。統計ソフトは STATA または JMP を用いて解析を行う。

(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, 診断名, 手術名, PELD スコア, 術前血液生化学検査

2) 手術情報、術中の麻酔方法や輸液または輸血に関する情報

3) 術後に関する情報: 術後 Clavien-Dindo 分類に該当する合併症の有無、血液生化学検査(術後 1 日目から 7 日目まで)、酸素化、腹水、血圧、中枢神経評価、尿量(術後 1 日目から 7 日目まで)、術後 SOFA スコア, ICU・病院滞在日数

(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 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

研究機関の長の許可日～2024年12月31日

### (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

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ことにより情報公開を行うこととする。

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。研究期間を通して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。

## 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の終了後5年間、施錠可能な場所（麻酔科内）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、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。

## 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る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、資金提供は受けない。また、本研究の研究担当者は、「岡山大学医療系部局臨床研究における利益相反マネジメント委員会内規」の規定に従って、利益相反マネジメント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

治療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

研究結果・成果は海外における関連の学会に発表し、論文化による公開をめざす。

### 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

相談窓口の責任者氏名・所属・職名・連絡先 以下の相談窓口にて対応する（夜間・祝祭日を除く）

相談窓口責任者氏名：片山 明

所属：岡山大学病院 麻酔科蘇生科

職名：医員

連絡先：086-235-7778（平日9：00-17：00まで）

### 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  
未成年者が代諾者の拒否機会を設ける必要がある研究対象者である。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  
親権者又は未成年後見人
- (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が必要な理由  
本研究は15歳以下の小児患者を、乳児群と非乳児群に分けて術後の合併症の発生とそれに関連する因子を検討する研究である。そのため、当該者を研究対象者とした。

### 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、代諾者に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

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。

### 2 1. 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

保存した情報を用いて新たな研究を行う際は、倫理委員会にて承認を得る。

### 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

1. Suk KH, Nam-Joon Y, Kwangpyo H, et. Al. Risk Factors Affecting Outcomes in Pediatric Liver Transplantation: A Real-World Single-Center Experience. *Ann Transplant*, 2021; 26: e929145.
2. Yang SC, Huang CJ, Chen CL, et. Al. Living donor liver transplantation with body-weight more or less than 10 kilograms. *World J Gastroenterol* 2015 June 21; 21(23): 7248-53.
3. Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, et. Al. Long-Term Outcomes of Pediatric Living Donor Liver Transplantation in Japan: An Analysis of More Than 2200 Cases Listed in the Registry of the Japanese Liver Transplantation Society. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 1830-9.