

<研究の名称>

小児心臓外科患者における心筋保護液と術後電解質・臓器障害との関連

研究計画書

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 医療技術部（臨床工学部門） 職名：臨床工学技士
氏名：高 寛

所属： 岡山大学病院 医療技術部（臨床工学部門） 職名：臨床工学技士
氏名：堂口 琢磨

所属： 岡山大学病院 医療技術部（臨床工学部門） 職名：臨床工学技士
氏名：宮本 綾子

所属： 岡山大学病院 医療情報部 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

心筋保護液は、人工心肺（Cardiopulmonary bypass: CPB）を用いる開心術の心筋保護を目的として使用されるが、その電解質組成は心筋保護液によって様々である。近年、当院では新たな心筋保護液を採用したが、その電解質組成は従来のものと比較し大きく異なる。そこで本研究は、心筋保護液の種類が術後電解質異常や臓器障害に与える影響を評価する。

(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術後電解質異常や臓器障害の予防の助けになることが予想され、より良い心筋保護液を開発するという意味において、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

心筋保護液は、人工心肺（Cardiopulmonary bypass: CPB）を用いる開心術において心筋保護に重要な役割を果たす。電解質は重要な構成要素の一つであるが、その濃度は心筋保護液によって様々である。

近年、ナトリウムイオンに代表される強陽イオンとクロールイオンに代表される強陰イオンの差（SID）に注目が集まっており、輸液内 SID や血清中の SID が急性腎傷害 Cardiac surgery-associated acute kidney injury: CSA-AKI）や死亡といった患者予後と関連するという研究が、集中治療領域で増えている（Kimura S, et al. Crit Care Explor. 2020 Nov 24;2(12):e0247）。

多くの心筋保護液が、心筋保護という観点から修正を繰り返されてきたが、ナトリウム濃度やカリウム濃度には着目されても、心筋保護液中のクロールイオンや SID には注目されていない。近年、当院では新たな心筋保護液を採用（修正 del Nido 心筋保護液）したが、そのクロールイオンと SID は、これまでの当院で使用してきた心筋保護液と大きく異なる。そのため、新たに採用した心筋保護液が術後電解質や腎臓を代表とした患者予後に影響を与える可能性がある。

そこで本研究では、修正 del Nido 心筋保護液の採用前後の患者を対象に、心筋保護液が術後の電解質や SID、臓器障害に与える影響を評価する。

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、心筋保護液と術後電解質濃度との関連性を調査する。また、臓器障害の指標として、腎機能や心機能、呼吸機能に関わるデータを収集し、心筋保護液との関連性を後ろ向きに評価する。

(2) 研究のデザイン

岡山大学（単施設）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

- ・該当なし

(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時間以内の電解質（ナトリウムイオン、クロールイオン、SID）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（ $VIS = \text{dopamine dose } (\mu\text{g/kg/min}) + \text{dobutamine dose } (\mu\text{g/kg/min}) + 100 \times \text{epinephrine dose } (\mu\text{g/kg/min}) + 10 \times \text{milrinone dose } (\mu\text{g/kg/min}) + 10\,000 \times \text{vasopressin dose } (\text{unit/kg/min}) + 100 \times \text{norepinephrine dose } (\mu\text{g/kg/min})$ ）

・ICU滞在日数と病院滞在日数
・Major Adverse Events：心停止、胸骨圧迫、体外式膜型人工肺の使用、致死的不整脈

- ・乳酸値
- ・心筋マーカー：BNP、CK-MB、トロポニン
- ・患者転帰

(7) 統計解析方法

Exposureとして修正del Nido心筋保護液を設定する。従来的心筋保護液の使用と患者背景が異なる可能性があるため、propensity scoreを計算し、マッチングを行い患者背景を揃える。その後、上記に設定した一次評価項目・二次評価項目について両群で比較を行う。

(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) 研究対象者背景：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, The Society of Thoracic Surgeons-European Association for Cardio-Thoracic Surgery sore）、重症度（Pediatric index of mortality 2）、既往歴、現病歴

2) 血液検査（術前・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、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、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

研究機関の長の許可日から 2024 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加工の方法

(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) 個人情報の加工方法

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、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

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 清水一好

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

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、兄弟、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。また、死者が対象となる場合もあることも同様である。

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、代諾者から拒否機会を設けた情報公開を行う。

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。

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。

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

