

臨床研究 「人工膵臓離脱時の適切な持続型インスリン投与量の検討」

実施計画書 第 1.0 版

研究責任者：岡山済生会総合病院

内科 田原 稔久

作成日：第 1.0 版 2021 年 8 月 2 日

(1) 研究の目的及び意義

糖尿病患者では、高血糖における白血球機能低下による術後の感染症、創傷治癒の遅れなどがみられるため、術前から術中、術後の血糖コントロールが重要である。厳格な血糖管理が術後の予後を改善した報告¹⁾(Leuven I study (van den Berghe G, et al (2001) N Engl J Med 345: 1359-1367)がある一方で、厳格な管理により低血糖が増加し、逆に死亡率が上昇したという報告²⁾(NICE-SUGAR trial (NICE-SUGAR Study Investigators (2012) N Engl J Med 367: 1108-1118)もあり、周術期は低血糖リスクを最小化しながら良好な血糖を保つ必要がある。

日機装社製の人工膵臓 STG-55 は、持続的に血糖値をモニタリングし、その変化に応じてインスリンやグルコースを自動で注入することにより血糖値を適正範囲に保つことを可能とした機器であり、周術期の血糖管理における有用性が報告されている³⁾。当院では周術期のインスリン必要量の増大が予想される症例において、手術当日の午前 8 時 30 分から手術翌日の午前 8 時 30 分まで人工膵臓を用いて血糖管理を行うことで、術中は低血糖なく厳格な血糖管理を達成できている。一方で術後人工膵臓離脱時に必要となる持続型インスリン量は定まっておらず、血糖コントロール不良となる例も散見される。本研究では、人工膵臓離脱時に投与した持続型インスリンの投与量と人工膵臓離脱後の血糖推移、内因性インスリン分泌能などの血糖管理指標、術式等を詳細に検討することにより、人工膵臓離脱時に投与する持続型インスリンの適正投与量(術後基礎インスリン補充指標, Postoperative Basal insulin Replacement index: PBR index)について検証する。

(2) 研究の科学的合理性の根拠

この研究によって得られた知見により、周術期の血糖管理において、人工膵臓離脱時に必要となる術後基礎インスリン補充指標(PBR index)を明示することは、今後の人工膵臓を用いた血糖管理の質の向上に寄与するものと予測される。

(3)方法

3-1)研究デザイン

本研究は当院単独の後ろ向きの観察研究として行う。

3-2)研究対象及び選定方針

2019年10月1日から2021年7月31日の間に当院外科にて人工膵臓を用いて肝切除術または膵切除術を施行された症例を対象とする。術前の糖尿病治療の内容、年齢は問わない。

<除外基準>

- ① 研究者が研究対象者として不適と判断した患者。
- ② 本研究へ不参加の申し出があった患者。

3-3)研究方法

上記の条件にあてはまる患者を研究対象者として登録し、手術前から手術後1か月間の下記の診療情報を診療録より取得する。これらは全て日常診療で実施される項目であり、追加の検査等を必要としない。

- ① 臨床所見（年齢、性別、身長、体重、BMI、病歴、治療薬）
- ② 血液所見（赤血球数、白血球数、Hb、AST、ALT、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、クレアチニン、T-Chol、TG、HDL-C、LDL-C、尿素窒素、Na、K、Ca、Cl、血糖値、HbA1c、グリコアルブミン、Cペプチド、インスリン(IRI)）
- ③ 病理学的所見（免疫組織学的所見）
- ④ 人工膵臓（IA値、IB値、IC値、インスリン注入率 mg/kg/min、グルコース注入率 mg/kg/min、インスリン積算量、血糖値）
- ⑤ 手術関連項目（術式、手術時間、出血量、手術関連合併症）
- ⑥ 手術翌日、人工膵臓離脱時に投与した持効型インスリン投与量
- ⑦ 手術翌日から翌々日の朝までの血糖値

3-4)中止基準及び中止時の対応

該当しない。

3-5) 評価

- ① 主要評価項目；人工膵臓離脱時の持効型インスリン投与量
- ② 副次評価項目；術後血糖推移、手術時間、出血量、術前の持効型インスリン投与量、血清Cペプチド値

(4) 研究対象となる治療等

全例で人工膵臓 STG-55（日機装）を使用する。

機器の詳細については以下の URL に示す。

<https://webmedical.nikkiso.co.jp/wp-content/uploads/2018/09/STG-55.pdf>

(5) 予定症例数及び根拠

約 50 例

2019 年 10 月～2021 年 7 月まで 1 か月あたり約 1～2 例の人工膵臓使用実績があり、研究期間内に実施可能な数として設定した。

(6) 研究期間

岡山済生会総合病院 倫理審査委員会承認日～ 2022 年 3 月 31 日

(7) インフォームド・コンセントを受ける手続き

本研究は、後ろ向きに過去の症例を調査するため全ての対象者に直接同意を得ることが困難である。よって、委員会にて承認の得られた実施計画書を当院ホームページ上 (http://www.okayamasaiseikai.or.jp/examination/clinical_research/) に掲載し情報公開を行い、広く研究についての情報を周知する。2019 年 10 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日の間に研究対象者本人あるいはその代理人（配偶者、父母、兄弟姉妹、子、孫、祖父母、親族等）から本研究の対象となることを希望しない旨の申し出があった場合は、直ちに当該研究対象者の試料等及び診療情報を解析対象から除外し、本研究に使用しないこととする。

(8) 代諾者からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

該当しない。

(9) インフォームド・アセントを得る手続き

該当しない。

(10) データの集計方法、解析方法

解析ソフト SPSS を用いて、評価項目をもとに収集情報の平均値、標準偏差の算出、相関係数の算出を行う。2 群間の比較は Mann-Whitney U test、t 検定、カイ 2 乗検定もしくは Fisher の直接確率法を用いて行う。p<0.05 を統計学的有意差ありと判断する。

(11) 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負担とリスクを最小化する対策

11-1) 負担及びリスク

研究対象者の既存の診療情報を用いる研究であり、新たな試料及び情報の取得に伴う身体的不利益は生じない。そのため、本研究に起因する健康被害の発生はない。また、経済的・時間的負担も発生しない。

11-2) 利益

研究対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来、医療の進歩に貢献できる。なお、研究対象者への謝金の提供は行わない。

(12) 有害事象への対応、補償の有無

本研究は日常診療を行った研究対象者からの情報を利用するものである。また、情報の採取に侵襲性を有していない。従って本研究に伴う研究対象者への有害事象は発生しないと考えられるため、対応策及び補償は準備しない。

(13) 研究対象者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

該当しない。

(14) 個人情報の取り扱い

研究者は「ヘルシンキ宣言」及び「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守する。また、

研究対象者のプライバシーおよび個人情報の保護に十分配慮する。研究で得られたデータは本研究の目的以外には使用しない。

診療情報の取得、解析の際には、患者氏名、生年月日、カルテ番号、住所、電話番号は消去し、代替する症例番号を割り当て連結可能匿名化してどの研究対象者が直ちに判別できないよう加工した状態で行う。症例番号と氏名・カルテ ID を連結する対応表ファイルにはパスワードを設定し漏洩しないように研究責任者の責任の下、厳重に管理する。

(15)記録の保管

本研究により得られた情報は、研究の中止あるいは終了後 5 年を経過した日、または研究結果が最終公表された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日まで保管する。保管については、研究責任者の責任の下、施錠できる部屋、パスワードをかけたパソコン及びファイル等にて適切に行う。保管期間終了後は復元できない形でデータの削除を行う。電子情報は完全に削除し、紙資料はシュレッダー等にて裁断し廃棄する。

また、本研究の実施に関わる文書（申請書控え、結果通知書、同意書、研究ノート等）についても上記と同様に保管し、保管期間終了後は復元できない形で破棄する。

(16)研究の資金源、利益相反

本研究にて発生する経費はない。また、報告すべき企業等との利益相反の問題はない。また、別途提出する研究責任者の利益相反状況申告書により院長及び倫理審査委員会の承認を受けることで研究実施についての公平性を保つ。

(17)研究情報、結果の公開

研究対象者より希望があった場合には他の研究対象者の個人情報及び知的財産の保護に支障がない範囲で、この研究の計画及び方法に関する資料を提供する。研究終了後には学会、論文投稿にて結果の公表を行う予定である。なお、その際にも研究対象者を特定できる情報は公開しない。この研究における個人情報の開示は、研究対象者が希望した場合にのみ行う。

(18)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

該当しない。

(19) 委託業務内容及び委託先

該当しない。

(20) 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

本研究で得られた情報を別研究にて利用することが有益であると研究責任者が判断した場合は、研究情報を二次利用する可能性がある。その際には改めて研究計画書を作成し、倫理審査委員会の承認を受ける。

(21) モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

該当しない。

(22) 研究の変更、実施状況報告、中止、終了

変更時：本研究の計画書や説明文書の変更を行う際は、あらかじめ院長及び倫理審査委員会に申請を行い、承認を得る。

終了時：研究の終了時には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

中止時：予定症例数の確保が困難な際と判断した際、院長又は倫理審査委員会より中止の指示があった際には、研究責任者は研究の中止、中断を検討する。中止、中断を決定した際には院長及び倫理審査委員会に報告書を提出する。

(研究期間が1年を超える場合は以下も記載)

実施状況報告：1年ごとに実施状況報告を院長及び倫理審査委員会に提出し、継続審査をうける。

(23) 他機関への試料・情報の提供、又は授受

該当しない。

(24) 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ない。

(25) 研究実施体制

実施場所：岡山済生会総合病院及び岡山済生会外来センター病院、内科

責任者：岡山済生会総合病院 内科 田原 稔久

分担者：岡山済生会総合病院 内科 中塔 辰明

岡山済生会総合病院 内科 利根 淳仁

岡山済生会総合病院 内科 勅使川原 早苗

岡山済生会総合病院 内科 金藤 光博

岡山済生会総合病院 内科 下村 泰之

岡山済生会総合病院 内科 渡邊 聡子

岡山済生会総合病院 内科 今井 佑輔

岡山済生会総合病院 内科 國方 友里亜

岡山済生会総合病院 内科 三嶋 麻揮

岡山済生会総合病院 内科 高橋 北斗

岡山済生会総合病院 外科 児島 亨

岡山済生会総合病院 外科 仁熊 健文

研究事務局：岡山済生会総合病院 内科 田原 稔久

tel (大代表) (086)-252-2211

(26) 相談等への対応

以下にて、研究対象者及びその関係者からの相談を受け付ける。

岡山済生会総合病院

〒700-8511 岡山市北区国体町2番25号

内科 田原 稔久 tel : (大代表) (086)-252-2211

(27) 参考資料

- (1) Leuven I study (van den Berghe G, et al (2001) N Engl J Med 345: 1359-1367
- (2) NICE-SUGAR trial (NICE-SUGAR Study Investigators (2012) N Engl J Med 367: 1108-1118
- (3) Takehiro O, Isao N, Hiromichi M, Koichi Y, Tomoaki Y, Kazuhiro H (2009) Effect of intensive Insulin therapy using a closed-loop glycemic control system in hepatic resection patients. Diabetes Care, 32: 1425-1427