

<研究の名称>

最新超音波技術を用いた妊娠による生理学的変化の解明と合併症のリスク評価

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：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御科学専攻 病態機構学講座 産科婦人科学分野	職名：教授 氏名：増山 寿

【本学における研究分担者】

所属	職名	氏名
岡山大学病院 周産母子センター	講師	早田 桂
岡山大学病院 産科婦人科	助教	衛藤 英理子
岡山大学病院 産科婦人科	助教	玉田 祥子
岡山大学病院 産科婦人科	医員	光井 崇
岡山大学病院 周産母子センター	医員	牧 尉太

作成日 2017年9月29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

超音波機器の性能向上、技術発展は目まぐるしく、当院産科婦人科にも胎児エコーのための新機種が導入されている。我々は従来より妊婦健診の中で胎児精査を行ってきたが、大学病院という性質上ハイリスク妊婦を扱うことが多く、より高度かつ専門的に周産期管理することが求められている。本研究では、当院で周産期管理を行う妊婦を対象として、超音波検査により①切迫流早産症例における子宮頸管の粘性、②胎児心疾患症例における胎児心臓 2D トラッキングと 4D プローブでの画像収集、③胎児奇形、胎盤異常症例における 3D 画像から切り出した C 面曲面の作成、④前置胎盤の血液貯留層を容積として測定する Voxel カウントを行う。以上のデータより①切迫流早産などの妊娠合併症とその程度により分娩時期が予測できるか、②胎児心機能が評価できるか、③胎児異常や胎盤機能が評価できるか、④前置胎盤の分娩時出血量が予測できるかをエンドポイントとする。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

研究成果により周産期分野における新知見を開拓できる可能性があり、日本の医療の将来に大きく貢献できると考える。

2. 研究の科学的合理性の根拠

多機能を有した超音波装置を用いる予定であるため評価項目は多いが、各項目に対する目的は妥当である。①粘性のある物質は横波の速度が周波数ごとに変化する物理現象が発生する。粘弾性に相関のある指標を装置内で算出し、画像としてマッピングされるとともに数値での表記も可能となる。この指標により、組織の性状を客観的に評価することが可能となる。②2次元の B モード画像の組織のスペックルパターン（模様）をとらえて、組織の動きを追跡する仕組みにより、心筋の収縮機能評価を行える可能性がある。4D プローブではリアルタイムで 3 次元画像の構築が可能である。③4D プローブにおいて収集された三次元データから任意の 2 次元の断面を切り出す。平面だけでなく任意の曲面（C 面）も構築できるため、より詳細な形態評価が可能である。④表示領域のボクセル値（立体のピクセルの個数）より、その体積を算出する。

当院では年間約 350 例の分娩があるが、妊娠初期から分娩まで当院で管理を行う妊婦は約 250 例程度と推定され、対象者数は約 3 年間で 750 名と設定した。超音波装置は既存のものを使用し、本研究に必要な専用プローブを設置するだけで研究は開始可能である。研究責任者および分担者は全員が本研究内容を熟知しており、助産師、看護師を含めたスタッフの協力体制も得られているため体制は整っている。以上より、本計画で本研究の目的を達成出来る。

3. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

岡山大学病院産科外来に通院中または産婦人科病棟に入院中の妊婦に対して超音波検査を行い、経時的にデータを蓄積する。①切迫流早産の評価は妊娠 20 週前後から経時的に行う必要がある。②胎児心機能評価は胎児心疾患が診断されやすい妊娠 20 週以降、適宜行う必要がある。③その他の胎児奇形、胎盤異常などは診断時より行う必要があるが、診断可能時期は疾患により様々である。④前置胎盤症例の血液貯留層は妊娠 30 週以降で顕著になってくるため、妊娠後期に経時的に行う必要がある。得られたデータを専門家と共に解析していく。

(2) 研究のデザイン

岡山大学単独・前向き観察研究

(3) 研究対象者の選定方針

1) 選択基準

対象期間：倫理委員会承認後～2021年3月31日に当院で妊婦健診を受ける妊婦

研究機関：倫理委員会承認後～2022年3月31日

2) 除外基準

妊娠中に転院となった妊婦

(4) 予定する研究対象者数

750人

(5) 対象者数の設定根拠

本研究は日常診療下の観察研究であり、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

子宮頸管の粘性から切迫早産のリスクが予測できるか

2Dトラッキングと4Dプローブでの収集画像から胎児心筋の動きを評価できるか

3Dデータから得たC面曲面から胎児奇形が評価できるか

Voxelカウントから前置胎盤の貯留層の容積が測定できるか

2) 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

子宮頸管の粘性から分娩時期が予測できるか

2Dトラッキングと4Dプローブでの収集画像から胎児心不全の診断ができるか

3Dデータから得たC面曲面から胎盤の形態が描出できるか

Voxelカウントから前置胎盤の帝王切開時出血量が予測できるか

(7) 統計解析方法

t検定、散布図による回帰分析を行う。ROC解析でカットオフ値を定める。中止・脱落例、欠測値は解析から除外する。

(8) 観察の対象となる治療方法

該当しない

(9) 観察および検査項目（用いる試料・情報）とその実施方法

以下の項目について、観察および検査を実施し、そのデータを本研究に利用する。これらはすべて日常診療で実施される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。

1) 患者基本情報：年齢、既往歴、既往妊娠歴、家族歴、非妊娠時体重、非妊娠時BMI、妊娠中の体重増加、分娩週数、胎盤重量、児体重、児身長、アプガースコアなど

2) 超音波検査：胎児推定体重、胎盤長径・短径、臍帯動脈血流、中大脳動脈血流、子宮動

脈血流，子宮頸管粘性，子宮頸管長，胎児心臓 2D トラッキング及び 4D プローブでの収集画像，胎児・胎盤などの 3D データから得た曲面 C 面，前置胎盤などにおける Voxel カウント

3) 妊婦健診での尿検査、初期・中期・後期検査

(10) 研究対象者の研究参加予定期間

各研究対象者は同意後，分娩に至るまで約 40 週間の観察期間に参加する。

(11) 研究参加者に対する研究終了（観察期間終了）後の対応

本研究終了後は，この研究で得られた成果も含めて，研究責任者は研究対象者に対し最も適切と考える医療を提供する。

(12) 研究参加の中止基準

1) 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者は，次に挙げる理由で個々の研究対象者について研究継続が不可能と判断した場合には，当該研究対象者についての研究を中止する。

その際は，必要に応じて中止の理由を研究対象者に説明する。また，中止後の研究対象者の治療については，研究対象者の不利益とならないよう，誠意を持って対応する。

2) 中止基準

- ① 研究対象者から同意の撤回があった場合
- ② 下記（13）により本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により，研究責任者が研究の中止が適当と判断した場合

(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同意説明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

- 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，遅滞なく病院長及び研究科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病院長及び研究科長に提出する。

(14) 研究実施期間

2017年11月倫理委員会承認後～2022年3月31日（研究対象者登録締切日：2021年3月31日）

（15）他機関への試料・情報の提供

提供を行わない。

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

研究について説明文書を用いて説明し、口頭で同意を得る。

（2）同意取得の具体的方法

妊婦健診で受診された際に、研究責任者もしくは研究分担者が口頭で説明し同意を得る。

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、研究対象者の個人情報とは無関係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、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

取得した情報等は、研究期間を通して対応表を保持した状態で管理・保管する。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。

連結不可能匿名化としない理由：情報追加があった場合に連結が必要となるため。

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

（1）研究対象者に生じる負担

本研究は通常の妊婦健診の超音波計測の際に、追加測定を行うが、測定にかかる時間は各項目5分程度であるため、母児ともに超音波による影響はなく、本研究の対象者となることによる負担は生じないと考えられる。

（2）予測されるリスク

本研究は日常診療による観察研究であり、検査や頻度も日常診療と同等である。本研究に参加することによるリスクは生じないと考えられる。

(3) 予測される利益

本研究は日常診療による観察研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。

(4) 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

研究対象者への負担・リスクは超音波検査時のみである。超音波検査時には、研究対象者の体調をよく確認し、不調であれば、検査を中止する。

7. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

(1) 本研究で得られた試料・情報

本研究で収集した情報は、研究終了後 20 年間保管する。

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、病院長・研究科長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、同意書、その他、データ修正履歴、実験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 20 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 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

本研究は、研究責任者が所属する診療科の研究費で実施する。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

介入研究ではないため登録していない。

1 1. 研究結果の発表・公開

論文発表、学会発表、教室ホームページをもって研究結果を発表、公開する。

1 2. 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

相談窓口を設置する。

相談窓口の責任者：岡山大学病院 産科・婦人科 助教 玉田祥子

連絡先 平日 9：00～17：00 産科婦人科外来：086-235-7938

1 3. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

本研究は、妊娠中に行われるスクリーニング検査の中で行われるため、研究に参加することによる追加の費用負担は発生しない。

研究参加による謝礼は発生しない。

1 4. 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

保存した資料を別の目的に使用する際は、本学倫理委員会に改めて申請し承認を得る。

保存した資料を別の目的に使用する際に新たに被験者の同意を得る。