

研究計画書

子宮内胎児発育不全の早産児における  
臍帯動脈の病理学的検討

Pathological analysis of umbilical artery with  
intrauterine growth restricted preterm infants

埼玉医科大学総合医療センター小児科

難波 文彦

Version. 1      2021年10月13日

Version. 2      2022年05月23日

# 研究計画書

## 1. 研究の名称

子宮内胎児発育不全の早産児における臍帯動脈の病理学的検討

Pathological analysis of umbilical artery with intrauterine growth restricted preterm infants

## 2. 研究組織について

研究実施機関

埼玉医科大学総合医療センター 小児科

研究責任者：小児科 医師 准教授 難波 文彦

研究実施者：小児科 医師 非常勤 坂谷 駿

研究実施者：小児科 医師 非常勤 藤本 健志

研究実施者：小児科 医師 助教 芳賀 光洋

研究実施者：小児科 医師 助教 宮原 直之

研究実施者：小児科 医師 教授 加部 一彦

## 3. 研究の背景・意義と目的

子宮内胎児発育不全 (intrauterine growth restriction: IUGR) は、成人期での心血管疾患の発症リスクを増加させることが指摘されている。その原因はいまだ明らかではないが、様々なものが考えられている。一つには、IUGR 児では、胎盤からの栄養や酸素供給が不十分となることで、酸化ストレスへの防御システムや動脈のエラスチン合成に悪影響を及ぼし、早期に動脈硬化や血栓形成、動脈のコンプライアンス低下につながるとされる。そのほか、出生後に栄養状態が改善することでの急速な成長や遺伝的要因、社会環境因子などが挙げられている。

IUGR と成人期の心血管疾患の発症に関連があるものの、動脈のコンプライアンス低下などの血管障害を示唆する所見が出生時から認められるのかは報告が少ない。IUGR の羊を用いた研究では、臍帯動脈と頸動脈はともにコンプライアンスが低下し、血管内のエラスチンの比率が細胞外基質中で低下していた。

本研究の目的は、ヒトの IUGR 児の臍帯動脈を病理学的に評価することで、出生時から血管障害の所見が認められるのかを評価することである。

## 4. 研究方法

### 4-1. 研究のデザイン

2015 年に、埼玉医科大学総合医療センター小児科新生児部門で出生した IUGR 児と、在胎期間をマッチングさせた appropriate for date (AFD) 児を対象とした、前向き単機関コホート研究を行う。

### 4-2. 予定研究対象者数

156 人。

#### 4-3. 統計解析の方法

離散型データについては頻度及び割合を算出する。また、連続型データについては記述統計量(平均値、標準偏差または中央値、四分位範囲)を算出する。パラメトリックデータにはt検定を、ノンパラメトリックデータには Mann-Whitney の U 検定を用いて解析を行い、*p* 値 0.05 未満を統計的に有意とみなした。

#### 4-4. 評価の項目及び方法

IUGR 児と AFD 児の臍帯動脈のパラフィン切片を用いる。血管全体の構造と細胞数の評価にはヘマトキシリンエオジン染色を行い、血管のエラスチンとコラーゲンの評価には Verhoeff-van Gieson 染色と第二高調波発生光 (High-resolution second-harmonic generation: SHG) イメージングを行い評価する。また、臍帯動脈の内径、壁厚等も評価する。

そのほか、在胎週数、出生体重、出生身長、性別、母体基礎疾患、母体喫煙歴などを評価する。

#### 5. 研究期間

研究期間：自機関の長の実施許可日～2025年3月31日

研究対象期間：2015年1月1日～2015年12月31日

#### 6. 予定症例数

156例 (IUGR 78例、AFD 78例)。

#### 7. 研究の実施場所

埼玉医科大学総合医療センター小児科。

#### 8. 被験者の選択基準・除外基準

選択基準：2015年1月から2015年12月までに、埼玉医科大学総合医療センター小児科新生児部門に入院した早産児(在胎22週以上、37週未満の児)

除外基準：研究責任者が研究への組み入れを不適切と判断した者。

#### 9. 研究の科学的合理性の根拠

本研究の結果を受けて、IUGR 児に対して適切な介入を行うことで、成人期の心血管疾患発症を抑制することが期待されるため、学術的有用性が高いと考えられる。

#### 10. 被験者に理解を求め同意を得る方法

前向き研究ではあるが既存の試料を用いるため、被験者からインフォームド・コンセントは受けないが、研究の情報を公開し、研究対象者が拒否できる機会を保障する。

情報公開場所：埼玉医科大学総合医療センター研究倫理委員会ホームページ

URL：<http://www.kawagoe.saitama-med.ac.jp/chiken/hec/>

#### 11. 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取り扱い

研究対象者から除外する。

## 1 2. 個人情報の取扱いについて

- (1) 個人情報を入力したデータベースは、埼玉医科大学総合医療センター周産期南棟 2 階スタッフ室にある、ネットワークに繋がっていないパスワードのかかる PC 内に保管する。個人情報を含まない紙媒体の情報は、埼玉医科大学総合医療センター周産期南棟 2 階スタッフ室の施錠可能なロッカーにて保管する。解析した電子データは USB に記録し、埼玉医科大学総合医療センター周産期南棟 2 階スタッフ室の施錠可能なキャビネットにて保管する。当センターのみの単機関研究であるため、被験者個人を識別するための匿名化対応表は作成しない。
- (2) 本研究で取得する情報は医学的に大きな意義のある貴重な情報であるため、原則として可能な限り長期保存を行う。研究の終了報告がなされた日から 5 年を経過した日又は研究結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保存する。同意撤回等により情報を廃棄する際は、紙媒体の資料は、裁断サイズの小さいクロスカット等のシュレッターで裁断又は溶解処理等を行い、再現不可能な状態にした上で廃棄物管理規程に従って廃棄する。書き換え不可能な電子媒体の場合、物理的に破壊してデータ読み取りを不可能にした上で、廃棄物管理規程に従って適切に廃棄する。書き換え可能な電子媒体のデータの場合、物理的に破壊してデータ読み取りを不可能にするか、又はダミーデータを複数回上書きして元のデータを復元不可能な状態にした上で、同様に廃棄する。
- (3) 研究終了後、本研究で収集したデータは埼玉医科大学総合医療センター周産期南棟 2 階スタッフ室にて保管を継続する。保管される既存データを新たな研究に利用する場合は、新たな研究の研究計画書等を研究倫理委員会に付議し、承認を得てから利用する。また、その際はオプトアウトの手続きにより情報公開文書を作成し、被験者が研究参加を拒否する機会を保障する。他機関の研究者に既存データを提供する場合は、個人の識別ができないよう措置を行う。

## 1 3. 当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態

### 1 3-1. 予測される利益

本研究に参加することにより、直接的な利益は受けないことが予測される。一方で、研究成果が社会に還元されることで間接的に利益を受ける可能性がある。

### 1 3-2. 予測されるリスク

本研究は介入を行わないためリスクは想定していない。

## 1 4. 試料の取扱いについて

研究のために取得した試料は小児科研究室にて測定される。研究のために取得した情報は報告書に記載され、集積された後、解析される。解析されたデータは、同施設内の施錠可能な保管庫で研

究終了後 5 年間保管され、その後シュレッダーにかけられて完全に廃棄される。

#### 1 5. 病院長への報告内容及び方法

- ①研究責任者は、研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合であって、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には、遅滞なく、病院長に文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。
- ②研究責任者は、研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合には、速やかに病院長に文書にて報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更する。
- ③研究責任者は、研究計画書に定めるところにより、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を研究倫理委員会及び病院長に文書にて報告する。
- ④研究責任者は、研究を終了（中止の場合を含む。）したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく研究倫理委員会及び病院長に文書にて報告する。

#### 1 6. 利益相反について

本研究に関する研究全体及び研究者個人として申告すべき利益相反状態はない。

#### 1 7. 研究に関する情報の公開の方法

本研究の研究概要及び研究結果は、埼玉医科大学総合医療センター小児科ホームページに情報を掲載し、学会発表や論文として報告する予定である。

#### 1 8. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

相談、問い合わせは、以下の窓口にて受け付ける。

埼玉医科大学総合医療センター 小児科・准教授 難波 文彦

住所：〒350-8550 埼玉県川越市鴨田 1981

電話：049-228-3727（水曜日を除く平日 9 時～17 時）

メールアドレス：nambaf@saitama-med.ac.jp

#### 1 9. 費用負担及び謝礼について

本研究は研究費により行われるため、費用負担は発生しない。また、謝礼は発生しない。

#### 2 0. 健康被害や有害事象への対応

介入、侵襲を伴わない研究のため、該当しない。

#### 2 1. 期待される成果、医学上の貢献の予測について

本研究が、IUGR 児における心血管疾患発症のメカニズムを解明する一助となることで、新生児期から適切な介入を行い、成人期の心血管疾患発症を抑制させる可能性がある。

## 2.2. 知的財産権について

研究の結果として特許権などが生じる可能性があるが、その権利は学校法人埼玉医科大学に属し、被験者にはこの特許権は帰属しない。また、その特許権などをもとにして経済的利益が生じる可能性はあるが、被験者はこれについても権利がない。

## 2.3. 研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的発見も含む。）の取り扱い

本研究では研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性は著しく低い。

## 2.4. 研究に関する業務の一部を委託する場合には、業務内容及び委託先の監督方法 データ入力、解析等の委託は行わない。

## 2.5. 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

研究終了後、本研究で収集したデータは埼玉医科大学総合医療センター周産期南棟 2階スタッフ室にて保管を継続する。保管される既存データを新たな研究に利用する場合は、新たな研究の研究計画書等を研究倫理委員会に付議し、承認を得てから利用する。また、その際はオプトアウトの手続きにより情報公開文書を作成し、被験者が研究参加を拒否する機会を保障する。他機関の研究者に既存データを提供する場合は、個人の識別ができないよう措置を行う。

## 2.6. モニタリング及び監査の実施体制・実施手順

介入や侵襲を伴わない研究のため該当しない。

## 2.7. 教育・研修受講（e-learningも可）状況と研究期間中の受講予定について

研究実施者は全員、臨床研究教育サイト「ICR臨床研究入門」の「臨床研究の基礎知識講座」を過去1年以内に、APRINを過去5年以内に履修している。