

## <研究の名称>

妊娠高血圧症候群の母体より出生した児の3歳までの身体発育の調査  
—SGA児の発育への影響因子の検討—

## 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	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 小児医科学	教授	塚原 宏一
岡山大学病院 小児医科学	助教	吉本 順子
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 小児急性疾患学 講座	准教授	鷺尾 洋介
岡山大学病院 周産母子センター	医員	岡村 朋香
岡山大学病院 周産母子センター	医員	森本 大作
岡山大学病院 産科婦人科学	講師	早田 桂
岡山大学病院 産科婦人科学	助教	衛藤 英理子
岡山大学病院 産科婦人科学	助教	光井 崇
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	大学院生	江口 武志
岡山大学病院 周産母子センター	医員	谷 和祐
岡山大学病院 産科婦人科学	助教	牧 尉太
岡山大学病院 周産母子センター	医員	大平 安希子
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	大学院生	三島 桜子

#### 【研究事務局】

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
産科・婦人科学  
助教 光井 崇  
岡山市北区鹿田町 2-5-1  
Tel: 086-235-7320, Fax 086-225-9570

#### 【共同研究機関(参加予定施設)】

中国・四国地方の周産母子センターに予備調査を行い、研究参加の同意、各施設の倫理審査委

員会の承認が得られた施設を共同研究機関とする。各施設の責任者は、データの集計と個人情報の管理について責任を持つ。

作成日 2020年7月27日

計画書案 第1.2版作成

## 1. 研究の目的及び意義

### (1) 研究の背景及び目的

妊娠高血圧症候群は全妊娠の3~5%に発症するとされており、母体や新生児の罹病率や死亡率に關与する疾患である。妊娠高血圧症候群は子宮胎盤循環不全に伴う胎児期の血流障害により子宮内胎児発育不全の原因となる。特に子宮内胎児発育不全が重篤であり、出生時の体重及び身長がともに在胎週数相当の10パーセントイル未満の状態をsmall-for gestational age; SGAと呼ぶ。SGAで出生した児は、その約10%が2歳までにcatch-upせず、小児期を通じて低身長のまま成長していき、SGA性低身長症となる。SGA性低身長症は、成人の低身長の約20%を占めると報告されており、近年では低身長という身体的なハンディキャップのみならず、学童期のいじめや劣等感などの心理的および社会的な側面からも問題提起がなされている疾患である。SGAの原因は多岐にわたるが、出生した児がcatch-upできないリスクに関しては、出生時の身長や32週未満の早産などがこれまでに報告されている。妊娠高血圧症候群は子宮胎盤循環不全に伴う胎児期の血流障害により子宮内胎児発育不全やSGAの原因となるが、妊娠高血圧症候群の中でも特に34週未満に発症する早発型妊娠高血圧腎症は在胎週数を延長することが困難な症例も多く、子宮内胎児発育不全も重篤となりやすいため、従来報告されているよりもSGA性低身長症の発症リスクが高いのではないかと推測される。しかし、これまでに母体の疾患別によるSGA児の身体発育調査やSGA性低身長症の発症率の報告はない。

従って、妊娠高血圧症候群を発症した妊婦より出生したSGA児の3歳までの身体発育調査を行うことによって、SGA性低身長症の発症率や危険因子の検討を行う。

また、子宮内胎児発育不全にて出生した児は、将来的に肥満、生活習慣病を発症する頻度が高いことが報告されているが、妊娠高血圧症候群の母体から子宮内胎児発育不全で出生した児やSGA児の乳幼児期のbody mass index; BMIや肥満有病率なども未だ不明である。

従って、妊娠高血圧症候群を発症した妊婦より出生した児の3歳までのBMIや肥満有病率も調査を行う。

### (2) 予想される医学上の貢献及び意義

妊娠高血圧症候群を発症した母体より出生したSGA児のSGA性低身長症の発症率を明らかとし、そのリスク因子を検討することによって、発症率を減少させることを目標としている。

## 2. 研究の科学的合理性の根拠

単一施設の検討では、症例が少なく検討には限界があることから、多施設共同研究によって多くの症例を集め詳細な検討、解析を行うことにより設定した研究目的の達成が可能と考えられる。

## 3. 研究の方法及び期間

### (1) 研究方法の概要

妊娠高血圧症候群を発症した妊婦より出生した児の新生児期, 乳幼児期の3歳までの身体発育調査を行うことによって, SGA 性低身長や小児肥満などの発症率や危険因子の検討を行う。

## (2) 研究のデザイン

岡山大学主管・多施設共同・後向き観察研究

## (3) 研究対象者の選定方針

中国・四国地方の周産母子センターに予備調査を行い, 研究参加の同意, 各施設の倫理審査委員会の承認が得られた場合, 各施設での7年間(2009年1月-2015年12月)の妊娠高血圧症候群を発症した妊婦より出生した児の新生児期, 乳幼児期の3歳までの身体発育調査を調査する。

### 1) 選択基準

① 2009年1月1日から2015年12月31日の間に妊娠高血圧症候群を発症した妊婦及びその出生児

### 2) 除外基準

- ① 多胎妊娠
- ② 染色体異常を有する新生児
- ③ 公開された情報から本研究に対して不参加の申し出があった患者。
- ④ 研究参加の同意が得られなかった施設の患者。

選択基準の全てを満たす患者, 但し, 除外基準の1項目以上を満たす場合は除外する。

## (4) 予定する研究対象者数

全体で約1800人(内訳: 岡山大学 200人, 他施設 1600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

妊娠高血圧症候群を発症した妊婦より出生した児の新生児期, 乳幼児期の3歳までの身体発育調査を行うことによる SGA 性低身長の発症率及び危険因子の検討

### 2) 副次的評価項目/副次エンドポイント/副次アウトカム

- 1) 出生児の3歳時点での肥満有病率及び BMI などの体格の異常
- 2) 出生児の性差による身体発育の相違
- 3) 気管支喘息, 気管支炎, 肺炎, 胃腸炎 などの疾患の有無

## (7) 統計解析方法

Mann-Whitney U 検定、 $\chi^2$  検定など

欠測値のある症例の扱いに関しては、除外症例とはせず、欠測値として取り扱う。

## (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

母体情報：

年齢, 既往歴, 既往妊娠歴, 家族歴, 妊娠前 BMI, 妊娠中の体重増加, 発症週数, 病型, 合併症, 分娩週数, 高血圧症の合併の有無, 血液検査データ等

出生児情報：

出生時体重, 身長, BMI, 出生 1 ヶ月後の体重, 身長, BMI, 出生 3 ヶ月後の体重, 身長, BMI, 出生 6 ヶ月後の体重, 身長, BMI, 1 歳, 1 歳半, 2, 3 歳時の体重, 身長, BMI, 母乳栄養と人工栄養の投与期間, 血液検査データ, 気管支喘息, 気管支炎, 肺炎, 胃腸炎などの疾患の有無等

## (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

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 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

2019年の倫理委員会承認後～2022年12月31日

## (15) 他機関への試料・情報の提供

該当しない

## 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

ホームページで公開する。

## 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) 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。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。

拒否機会期限終了後には、対応表ファイルを完全削除する。

当初、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、当初は対応表を作成する。

## 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. 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、研究の中止または研究終了後5年が経過した日までの間施設可能な場所（臨床研究棟6階 産科・婦人科医局）で保存し、その後は個人情報に十分注意して廃棄する。保管する資料・情報からは氏名、生年月日などの直ちに個人を特定できる情報を削除し保管する。

### (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、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5年が経過した日までの間施設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
- 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、資金は用いない。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。

## 11. 研究結果の発表・公開

研究担当者は、本研究の成果を学術論文や関連学会等において発表することにより公表する。

## 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

相談等を受付ける相談窓口を設置する。

相談窓口

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  
光井 崇  
岡山市北区鹿田町 2-5-1  
Tel: 086-235-7320, Fax 086-225-9570 (平日昼間)

## 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

未就学児（0歳～3歳）が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

研究対象者の父母，祖父母，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) 代諾者等への説明事項

別紙「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

妊娠高血圧症候群の母体より出生した児の出生児から3歳までの発育を調査するため、未就学児を研究対象とする事が必須である。

## 1 4. インフォームド・アセントを受ける場合の手続き

該当なし

## 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



## **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**

該当なし

## **21. 委託業務内容及び委託先の監督方法**

該当なし

## **22. 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**

研究対象者から取得された既存情報について、将来、妊娠高血圧症候群に関する研究に用いられる可能性がある。新たな研究に用いる場合は倫理審査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**

なし