

〈術前 Stroke Volume Index 測定の意義〉

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 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

【本学における研究分担者】

所属	職名	氏名
岡山大学病院 集中治療部	助教	松崎 孝
岡山大学病院 集中治療部	医員	廣井 一正
岡山大学病院 集中治療部	医員	日笠 友起子
岡山大学病院 集中治療部	医員	清水 達彦

【研究事務局】

所属：岡山大学大学院医歯薬学総合研究科	麻酔・蘇生学分野
職名：非常勤研究員	氏名：門野友美
連絡先：086-235-7327	

作成日 2019年9月25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

従来術中の輸液管理は、血圧や心拍数、尿量、中心静脈圧を客観的指標として、麻酔科医師の経験に基づき施行されてきた。しかしながら近年 ERAS の概念が浸透して、絶飲食の短縮にともない術前の脱水を補正する必要性も見直され、術中過剰な輸液に伴う水分のバランスが、術後合併症との関連が報告されたこともあり¹⁾、術中輸液を適正に行う必要性が求められた。

我々の施設では肝胆膵領域における開腹膵頭十二指腸切除術において ERAS 管理の一つの取り組みとして、輸液プロトコルを作成して術中の輸液量を従来の輸液管理群と比較して減少し、術後合併症の軽減や病院滞在日数の減少に寄与することを報告した²⁾。輸液プロトコルを導入することで、術中の輸液量は平均 4569ml から 2139ml ($p < 0.001$) へ減少し、術後腎機能障害や血栓症の発生率増加などの有害事象なく安全に施行することが可能であった。その輸液プロトコルにおいて、動脈圧波形を利用した Stroke Volume Index (SVI) の絶対値 (35) を利用し、その SVI 絶対値が 30 を切る場合に輸液負荷を施行するプロトコルを使用した³⁾が、SVI 値のキャリブレーションの必要性や、SVI 絶対値を使用することの信頼性が以前の研究の制限としてあげられてきた³⁾。数年前より「LiDCOrapid V3」により指先と手首に機械を装着することにより、血圧や脈拍だけでなく SVI の測定も可能となり全身麻酔を施行していない起きた状態での非侵襲的な測定が可能となってきた。前回の研究では、動脈圧カテーテルをモニターするデバイスの挿入はほとんどの症例で、全身麻酔導入後に施行されてきたが、本研究において術前に SVI 値を測定することにより、実際に動脈圧カテーテルをモニターするデバイスの挿入後の値と比較検討を行う。

(2) 予想される医学上の貢献及び意義

術中の輸液管理を適切に行うことは、術後合併症の軽減（感染症の軽減や腸管浮腫の軽減から術後イレウスの減少、呼吸器合併症の減少）をもたらす臨床的アウトカムを改善する一つ的手段となりうる可能性が報告されている。術中の輸液管理は従来、麻酔専門医や指導医が、心拍数や血圧、中心静脈圧を指標とし、過去の臨床経験をもとに行われてきたが、新たなプロトコルを作成することで、“適切に”というあいまいな用語を具体的に誰もが管理できることが可能となり、教育的意義のみならず、臨床的アウトカムの改善につながる可能性が考慮される。輸液の指標は、メリットメディカル・ジャパン社の LiDCOrapid V3 を術前に使用して測定を行い、今後の輸液プロトコルの作成に生かしていく方針である。企業から資金を調達し、学会発表や論文の作成に使用する予定である。特許を取得する予定はないが、患者にとり術後合併症が軽減することで経済的な利益を生み出す可能性が考慮される。

2. 研究の科学的合理性の根拠

単施設で施行される軽微な侵襲を伴う前向き観察研究で、目的は当施設で施行された肝胆膵外科領域の開腹症例で、従来の輸液プロトコルの信頼性を検討する研究である。本研究の結果をもとに新たな輸液管理プロトコルの導入を考慮している。

本研究を行うことで、従来の術中輸液管理に伴う輸液過剰や輸液過少に伴う術後合併症を軽減する可能性が考慮されるとともに、プロトコル化された輸液法により、従来の輸液管理に関する不透明さを解決する手段として、麻酔科後輩医師への教育的な意義を有する可能性が予測された。

主要評価項目は、術前に測定した SVI 値と実際に動脈圧測定カテーテルを挿入した後の SVI 値を比較検討することである。

副次評価項目は、術前に同時に測定可能である Cardiac Index (CI) や Stroke volume variation (SVV) の数値を、実際に動脈圧測定カテーテルを挿入した後の CI と SVV 値を比較検討する。術中の輸液管理は従来使用している輸液プロトコルを使用するが、モニターの中心静脈圧の変化や、動脈圧から測定を行う Stroke Volume Variation (SVV) 値や Pulse Pressure Variation (PPV) の変化を測定し、輸液反応性に関する信頼性の正確さを比較検討す

る。

3. 研究の方法及び期間

(1) 研究方法の概要

2019年12月1日～2020年5月31日の間に当院肝胆膵外科において開腹手術を受ける患者に、術前から同意を得た症例で、LiDCOrapid V3を使用して、術中輸液投与の指標であるStroke Volume Indexを15分間測定し、その平均値を、実際に動脈圧カテーテルをモニターするデバイスの挿入後の値と比較検討を行う。

(2) 研究のデザイン

既存情報と前向き情報を用いる岡山大学単独の軽微な侵襲を伴う前向き観察研究
なお、用いる既存情報は岡山大学病院および岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の情報のみである。

(3) 研究対象者の選定方針

1) 選択基準

- ① 2019年12月1日から2020年5月31日の間に肝胆膵外科で全身麻酔にて開腹手術を受ける患者（肝細胞癌、膵頭部癌、膵体尾部癌、胆管癌）
- ② 同意取得時の年齢が20歳以上80歳未満の患者
- ③ 入院患者

2) 除外基準

- ① 妊娠中または妊娠の可能性のある女性
- ② 同意が得られない症例
- ③ 研究責任者又は研究担当者が本試験の対象として不相当と判断した患者

(4) 予定する研究対象者数

10人

(5) 対象者数の設定根拠

本研究は軽微な侵襲を伴う前向き観察研究であり、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

術前に測定したSVI値と実際に全身麻酔導入後に動脈圧をモニターするデバイスの挿入後の値を比較検討

2) 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

術前に同時に測定可能であるCardiac Index (CI) やStroke volume variation (SVV)の数値を、実際に動脈圧測定カテーテルを挿入した後のCIとSVV値を比較検討する。術中の輸液管理は従来使用している輸液プロトコールを使用するが、モニターの中心静脈圧の変化や、動脈圧から測定を行うStroke Volume Variation (SVV)値やPulse Pressure Variation (PPV)の変化を測定し、輸液反応性に関する信頼性の正確さを比較検討。

(7) 統計解析方法

術前に測定したSVI値と実際に全身麻酔導入後に動脈圧をモニターするデバイスの挿入後の値を、t検定を用いて比較検討する。輸液前後のSVI値の変化をCVP値やPPV、SVVの変化を比較検討し、輸液負荷の反応性として信頼性があるかを比較検討する。中止・脱落

例，欠測値は取扱いを行わない。

(8) 観察の対象となる治療方法

術中輸液プロトコール

(9) 観察および検査項目（用いる情報）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，性別，BMI, ASA, 診断名, 手術名
- 2) 術中：輸液量、尿量、輸血の有無、出血量、手術時間、昇圧剤の使用有無、負荷前/負荷終了後の CVP/SVV/PPV/SVI 測定
- 3) 術後：集中治療室で輸液負荷の有無、昇圧剤の使用有無
- 4) 術後合併症：腎機能障害の発生、血栓症の発生有無、創感染の有無、呼吸器合併症、胆汁漏の有無

（前向き研究の記載例）観察，検査スケジュール

日程	術前	当日	ICU	退院時	退院後
同意取得	○				
検査項目	○	○			
データ収集時期		手術当日以降随時			追加調査時

(10) 研究対象者の研究参加予定期間

同意取得後から入院、退院後 2 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 予期せぬ不測の事態が発生した場合
- ③ 下記（13）により本研究全体が中止された場合
- ④ 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

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 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。

② 研究責任者が研究の中止が適当と判断した場合

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。

(1 4) 研究実施期間

倫理委員会承認後～2020年12月31日

(1 5) 他機関への情報の提供

資金提供元であるメリットメディカル・ジャパン株式会社に本研究結果を共有し、本研究をもとに術中輸液に関する介入が可能となることで、新たに前向き介入研究を立案する予定がある。その際は新たに研究実施計画書を作成し、別途倫理審査委員会の承認を受けてから使用する。その場合も個人を識別できるような情報がもれることはない。

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

文書を用いて説明・同意を取得する。

(2) 同意取得の具体的方法

研究担当医師は説明書および研究計画書を用いて、研究の目的、意義、概要、測定方法について患者に十分な説明を行い、研究への参加同意が得られた場合承諾書に署名を頂く。手続きには同意説明書および同意書を用いる。

上記説明書には(1)研究協力の任意性と撤回の自由、(2)研究計画(3)診療情報提供者にもたらされる利益および不利益(4)個人情報保護及び研究成果の公表(5)研究から生じる知的財産権の帰属(6)費用負担に関する事項(研究資金源の情報を含む)(7)研究責任医師の氏名・連絡先を明示する。

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、生年月日などの研究対象者を特定できる情報を含めないようにする。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。

研究の中止または研究の終了後5年経過後に、氏名、生年月日などの個人を特定出来る情報を削除する。

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

(1) 研究対象者に生じる負担

本研究は日常診療による観察研究であるが、術前にStroke Volume Index測定を実施するため診察時間が通常の診療より15分程度延長する。

(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るが、Stroke Volume Index測定に伴う指の違和感など発生する可能性が考慮される。

(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。

7. 情報の保管及び廃棄の方法

(1) 本研究で得られた情報

本研究で収集した情報は、研究の中止または研究の終了後5年間、施錠可能な場所（東3ICU控室）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、委員会にて承認を得る。保管期間終了後は、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。

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、研究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られらるるものを得た場合
- 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，メリットメディカル・ジャパン株式会社から資金提供を受けて実施する。また本試験に使用する研究機器は、メリットメディカル・ジャパン株式会社から無償提供を受けている。

本研究の研究担当者は、「岡山大学医療系部局臨床研究における利益相反マネジメント委員会内規」の規定に従って、利益相反マネジメント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。

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

研究結果・成果は国内におけるペイン関連の学会に発表し、論文化による公開をめざす。公開する際には統計的な処理を行い、研究対象者を特定できる個人情報などは開示しない。個人を特定できる情報を削除しているため、研究対象者個人に結果開示は行わない。

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

下記相談窓口にて対応する。

相談窓口の責任者氏名・所属・職名・連絡先(平日昼間・平日夜間・祝祭日の時間帯別)

責任者：松崎 孝・集中治療部・助教

平日昼間：086-235-7778

平日夜間・祝祭日の時間帯:086-235-7778

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

該当なし

14. 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

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

本研究で実施する LiDCOrapid V3 による測定はメリットメディカル・ジャパン株式会社の研究資金で賄う。研究に参加することによる研究対象者の費用負担は発生しない。研究参加への謝礼はない。

17. 重篤な有害事象が発生した際の対応

本研究は観察研究であり、日常診療を行って研究対象者の診療情報を利用するものである。また、LiDCOrapid V3 による測定は術前外来でフィンガーカフを手の指にはめて行うため、軽微な侵襲しか伴わない。従って、本研究に伴う研究対象者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

18. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は観察研究であり、術前外来でフィンガーカフを手の指にはめて測定を行うため、軽微な侵襲しか伴わない。このため、研究による健康被害の発生は原則としてないものと考えており、特別な補償は設けない。

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

本研究は観察研究であり、研究実施後も通常診療内の医療行為を継続する。

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. 本研究で得られた情報を将来の研究に用いる可能性

本研究の結果をもとに、術中輸液に関する介入が可能となることで、前向き観察研究につながる可能性がある。その際は新たに研究実施計画書を作成し、別途倫理審査委員会の承認を受けてから使用する。その場合も個人を識別できるような情報がもれることはない。

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

1. Ripollés J, Espinosa A, Martínez-Hurtado E, Abad-Gurumeta A, Casans-Francés R, Fernández-Pérez C, López-Timoneda F, Calvo-Vecino JM; EAR Group (Evidence Anesthesia Review Group). Intraoperative goal directed hemodynamic therapy in noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Anesthesiol.* 2016 Sep-Oct;66(5):513-28.
2. Takagi K, Yoshida R, Yagi T, Umeda Y, Nobuoka D, Kuise T, Hinotsu S, Matsusaki T, Morimatsu H, Eguchi J, Wada J, Senda M, Fujiwara T. Effect of an enhanced recovery after surgery protocol in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2019 Feb;38(1):174-181
3. Foss NB, Kehlet H. Perioperative haemodynamics and vasoconstriction: time for reconsideration? *Br J Anaesth.* 2019 Aug;123(2):100-103.