

## <研究の名称>

開腹肝胆膵領域手術における硬膜外間欠投与法と硬膜外持続投与法の検討

## 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	小野 大輔
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	講師	賀来 隆治

作成日 2020年2月10日

計画書案 第1版作成

## 1. 研究の目的及び意義

### (1) 研究の背景及び目的

肝胆膵領域の開腹手術における術後鎮痛方法として、神経ブロックによる硬膜外鎮痛は静脈内オピオイド法と比較して術直後の Numerous Rating Scale (NRS) を低下させる優れた方法として知られている(1, 2, 3)。硬膜外鎮痛方法は持続投与と間欠投与の方法が知られているが、無痛分娩においては間欠投与の方が、持続投与と比較して神経障害の頻度や鎮痛に関する満足度の点で優れていることが報告されているが、開腹手術において報告はない(4)。その要因として持続投与は時間経過とともに薬液の広がり狭くなる可能性が指摘されている。本邦において間欠投与専用のポンプ(CADD ポンプ Solis)が使用可能となり、当院において”開腹肝切除における至適投与量の研究”というテーマで、研究が施行され1時間当たり3mlの投与量が至適であるという結論が導かれた(4)。本研究において、肝胆膵領域において、1時間あたり3mlの硬膜外間欠投与が従来の持続投与(4ml/hr)と比較して術後鎮痛方法として優れているかを後ろ向きに鎮痛効果に関して比較検討する。研究資金は企業からの資金を用いて本研究を行い、術後鎮痛の術後合併症などのアウトカムにどのように影響するかを検証することで、将来的に開腹手術を受ける患者において、すぐれた質の術後鎮痛方法を提供できる可能性が考慮される。

### (2) 予想される医学上の貢献及び意義

本研究の目的が達成されると、現在肝胆膵領域の開腹手術の術中・術後鎮痛において、硬膜外鎮痛法は日常的に使用され、術後鎮痛として有用であることが証明されている。しかし、硬膜外鎮痛法には持続投与が一般的で、薬液広がり不良に伴う鎮痛効果の減弱が生じる可能性がある。硬膜外鎮痛法の3mlという少ない投与量で間欠投与が有効であることが証明されれば、より安全で簡便な術後鎮痛を実現することができ、肝胆膵領域の開腹手術をうける患者の負担軽減および医療コストの削減につながる。

## 2. 研究の科学的合理性の根拠

単施設で施行される侵襲を伴わない後方視的観察研究で、目的は当施設で施行された肝胆膵領域の開腹手術の術中・術後鎮痛において、硬膜外間欠投与鎮痛法は日常的に使用され、術後鎮痛として有用であることが証明される。肝胆膵外科だけでなく他科の手術への適応拡大が見込まれ、高度侵襲を受ける術後患者の鎮痛の質を向上することで、合併症の軽減や在院日数の短縮につながる可能性が示唆される。

主要評価項目は、術後回診時の鎮痛効果調査で、副次評価項目はPCAに関するデータ、NRSデータ(術後6時間・術後回診時・術後24時間・術後48時間・術後72時間)、他の鎮痛補助薬使用有無、副作用有無(嘔気・嘔吐/下肢のしびれ/血圧低下)、離床・経口摂取のタイミング、鎮痛に対する満足度、術後合併症、病院滞在日数とする。

## 3. 研究の方法及び期間

### (1) 研究方法の概要

開腹肝胆膵領域手術におけるに対して硬膜外麻酔を受ける20歳以上の患者を対象とし、術後鎮痛としての硬膜外間欠投与による鎮痛法が従来の持続投与法と比較してどちらが有効であることを証明する。

### (2) 研究のデザイン

既存情報のみ用いる岡山大学単独の観察研究(侵襲なし)  
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 2018年5月1日から2019年5月31日の間に肝胆膵外科で開腹手術を受けた患者127名
- ② 同意取得時の年齢が20歳以上80歳以下の患者

#### 2) 除外基準

- ① 妊娠中または妊娠の可能性がある女性
- ③ 再手術症例
- ④ 腹腔鏡手術症例
- ⑤ 硬膜外困難の患者
- ⑥ 硬膜外ブロックが不成功
- ⑦ PCAが使用できない患者
- ⑧ 術後挿管のままICU
- ⑨ 局所麻酔薬にアレルギー

### (4) 予定する研究対象者数

127人

### (5) 対象者数の設定根拠

本研究は既存情報のみを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

術後回診時の鎮痛効果:安静時のNRS

#### 2) 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

PCAに関するデータ、NRSデータ（術後6時間・術後回診時・術後24時間・術後48時間・術後72時間）、他の鎮痛補助薬使用有無、副作用有無（嘔気・嘔吐/下肢のしびれ/血圧低下）、離床・経口摂取のタイミング、鎮痛に対する満足度、術後合併症、病院滞在日数

### (7) 統計解析方法

中央値は平均値±四分位で表示。Continuous variables: mean ±SD, またはmedians (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> interquartile range)。Categorical variablesはn(%)と表示。2群間の比較はStudent's t-test及びMann-Whitney U testで分析を行う。統計ソフトはJMPを用いて解析を行う。

### (8) 観察の対象となる治療方法

該当なし

### (9) 観察および検査項目（用いる情報）とその実施方法

#### 1) 患者基本情報：年齢，性別，診断名，手術名

#### 2) 手術情報、術中の麻酔方法や麻酔薬使用に関する情報

3) 術後に関する情報：PCAに関するデータ、NRSデータ（術後6時間・術後回診時・術後24時間・術後48時間・術後72時間）、他の鎮痛補助薬使用有無、副作用有無（嘔気・嘔吐

/下肢のしびれ/血圧低下)、離床・経口摂取のタイミング、鎮痛に対する満足度、術後合併症、病院滞在日数

(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、あらかじめ臨床研究審査専門委員会(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。

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

2020年4月開催の倫理委員会承認後～2021年5月31日

(15) 他機関への情報の提供

該当なし

## 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。研究期間を通して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。

対応表を作成する理由：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。

## 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. 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、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
- 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、スミスメディカル・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。

## 1 0. 公的データベースへの登録

治療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

研究結果・成果は海外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。

## 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)

研究分担者：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

## 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

該当なし

## 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

## 1 8. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

該当なし

## 1 9. 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

## 2 0. 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

## 2 1. 委託業務内容及び委託先の監督方法

該当なし

## 2 2. 本研究で得られた情報を将来の研究に用いる可能性

保存した情報を用いて新たな研究を行う際は、倫理委員会にて承認を得る。

## 2 3. 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

## 2 4. 参考資料・文献リスト

1. Allen S, DeRoche A, Adams L, Slocum KV, Clark CJ, Fino NF, Shen P. Effect of epidural compared to patient-controlled intravenous analgesia on outcomes for patients undergoing liver resection for neoplastic disease. *J Surg Oncol.* 2017 Mar;115(4):402-406.
2. Clarke H, Chandy T, Srinivas C, Ladak S, Okubo N, Mitsakakis N, Holtzman S, Grant D, McCluskey SA, Katz J. Epidural analgesia provides better pain management after live liver donation: a retrospective study. *Liver Transpl.* 2011 Mar;17(3):315-23.
3. Fassoulaki A, Chassiakos D, Melemini A. Intermittent epidural vs continuous wound infusion of ropivacaine for acute and chronic pain control after hysterectomy or myomectomy: a randomized controlled trial. *Pain Med.* 2014 Sep;15(9):1603-8.
4. George RB, Allen TK, Habib AS. Intermittent epidural bolus compared with continuous epidural infusions for labor analgesia: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg.* 2013 Jan;116(1):133-44.