



多科・多職種による周術期管理を受けた患者の術後長期経過に関する

2 施設共同前向き研究

(A-PERIO study : the Assessment in patient 's outcomes receiving PERIOperative managements by multi-departments and multi-disciplinary members)

研究代表者 : 佐藤 哲文

国立がん研究センター中央病院麻酔集中治療科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511 (内線 5822)

FAX : 03-3542-2166

E-mail : tesatoh@ncc.go.jp

研究事務局 : 松三 絢弥

国立がん研究センター中央病院麻酔集中治療科

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511 (内線 7097)

FAX : 03-3542-2166

E-mail : jmatsumi@ncc.go.jp

2019年11月18日 第1版

2020年2月10日 第1.1版

2020年2月26日 第1.2版

0. 目次

1. 研究の名称
2. 研究の実施体制
3. 研究の目的及び背景
4. 研究対象者の選定方針
5. 研究の期間及び方法
6. 研究の合理性の根拠
7. インフォームドコンセント
8. 個人情報等の取り扱い
9. 研究参加のリスク・ベネフィット
10. 資料・情報の保管及び廃棄の方法
11. 研究機関の長への報告内容及び方法
12. 研究に係る資金と利益相反に関する状況
13. 研究に関する情報公開の方法
14. 研究対象者及びその関係者からの相談等への対応
15. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
16. 侵襲を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応
17. 当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
18. 研究対象者に係る研究結果の取扱い
19. 委託する業務内容及び委託先の監督方法
20. 本研究において取得した試料及び情報の将来的な二次利用
21. 参考文献

1. 研究の名称

多科・多職種による周術期管理を受けた患者の術後長期経過に関する2施設共同前向き観察研究

The assessment in the patient's outcomes receiving perioperative managements by multi-departments and multi-disciplinary members : A-PERIO study

2. 研究の実施体制

(研究代表者)

国立がん研究センター中央病院 麻酔・集中治療科 佐藤哲文

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511 (内線 5822)

FAX : 03-3542-2166

E-mail : tesatoh@ncc.go.jp

(研究事務局)

国立がん研究センター中央病院 麻酔・集中治療科 松三絢弥

〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

TEL : 03-3542-2511 (内線 7097)

FAX : 03-3542-2166

E-mail : jmatsumi@ncc.go.jp

(研究関与組織)

国立がん研究センター中央病院 麻酔・集中治療科

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵外科

国立がん研究センター中央病院 患者サポートセンター

国立がん研究センター中央病院 骨軟部腫瘍・リハビリテーション科

国立がん研究センター中央病院 栄養管理室

岡山大学病院 麻酔・蘇生科

岡山大学病院 肝・胆・膵外科

岡山大学病院 周術期管理センター

岡山大学病院 総合リハビリテーション部・リハビリテーション科

(共同研究機関名・各施設の研究責任者名及び役割)

岡山大学病院 麻酔・蘇生科 森松博史

(個人情報管理担当者)

国立がん研究センター中央病院 麻酔・集中治療科 佐藤哲文

岡山大学病院 麻酔・蘇生科 森松博史

3. 研究の目的及び背景

(1) 目的

主な目的として、多科・多職種による組織的な周術期管理を受けた患者の膵頭十二指腸切除術後の生活の質(QoL)的経過を評価する。副次的な目的として、術後の生活の質に影響する因子の評価と、化学療法の有無および高齢者と非高齢者で術後の生活の質の比較を行う。

(2) 背景

疾患に対する治療の一つとして手術がある。手術の目的は、単なる疾病の除去や機能修正だけでなく、それによって日常生活を回復することにある。医学・技術の進歩によって、手術適応となる患者は今後も増加すると予測されるが、手術は侵襲による影響だけでなく入院生活自体でも患者の筋力は低下し、その後の生活の質を低下しうる。また、手術自体の侵襲に加えて、手術後に合併症が生じて生活の質が低下する場合もある。さらに、がんによって代表されるように手術対象となる疾患自体で衰弱している場合、術後に十分な生活の質を達成することはより困難となる。

さらに、我が国は超高齢者社会を迎えるが、高齢者は術前に多くの並存症を持ち生活強度の低い患者が多く、非高齢者と比較して手術に伴う生活の質を低下させるリスクは高いと予想される。また、膵癌では術前・術後化学療法が標準化されつつあり、化学療法の併用による生命予後改善効果は評価されているが、生活の質に与える影響について十分には評価されていない。

このような情勢下において、健康寿命についての評価は十分でない。特に、多科・多職種による組織的な周術期管理は術後合併症減少や術後の生活の質向上が期待されているが、多科・多職種による組織的な周術期管理を受けた患者の長期経過については十分に評価されているとは言い難い。¹⁾本研究で多科・多職種による組織的な周術期管理を受けている患者の術後の生活の質や術後合併症発症率を調査することは、現状を把握するとともに、多科・多職種による組織的な周術期管理の質の向上や今後介入研究を計画する際の基礎データとなることが期待できる。

4. 研究対象者の選定方針

多科・多職種による組織的な周術期管理は主に資源的な面で、高侵襲手術を受ける患者のみに行われている。代表的な高侵襲手術として膵頭部がんや膵のう胞性腫瘍に対して行われる膵頭十二指腸切除術(pancreaticoduodenectomy: PD)がある。我が国で、PDの周術期合併症率は約40%とされ、致命的な合併症も起こりうる(致死性合併症発症率は全国平均4.5%との報告がある)²⁾ また、合併症を起こさない場合でも侵襲が強いため回復に時間を要する。³⁾ したがって、本研究の対象として選定した。他の高侵襲手術として食道悪性腫瘍手術や頭頸部悪性腫瘍手術があるが、食道がんでは患者状態や施設による術式の違い(開胸手術と胸腔鏡手術、開腹手術と腹腔鏡手術、側臥位と伏臥位、一期的手術と二期分割手術、など)があり、頭頸部悪性腫瘍手術では疾患による術式の違い(筋皮弁移植の有無、消化管再建の有無、骨再建の有無、など)があるため、侵襲が患者状態・疾患・施設によって一定しない。その点、PDは患者状態・施設・疾患による術式の違いが少ない。以上のことから、多科・多職種による周術期管理の有用性を評価する対象としてPDを受ける患者を選定した。

以下の適格基準を全て満たし、除外基準のいずれにも該当しない患者を登録適格例とする。

【適格基準】

- 1) 国立がん研究センター中央病院もしくは岡山大学病院においてPDを受ける患者
- 2) 20歳以上の患者
- 3) 多科・多職種による組織だった周術期管理を受けている患者
- 4) 本研究への参加に同意した患者

【除外基準】

- 1) 評価に用いるツールが使用できないと研究者が判断した患者
- 2) その他、研究者が不相当と判断した患者

5. 研究の期間及び方法

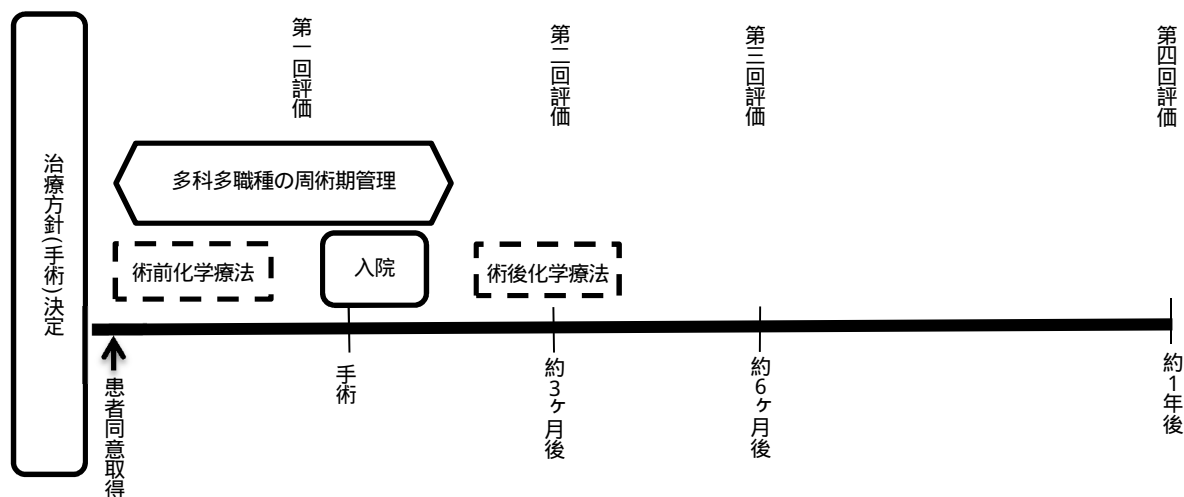
(1) 研究の期間

研究許可日の翌月から3年：うち、患者登録1年、データ収集1年4ヶ月、解析8ヶ月

(2) 研究のデザイン

無対照前向き観察研究

(3) 研究のアウトライン



(4) 予定する研究対象者数

PD に関して日常生活強度など本研究で評価する項目についての十分な情報に乏しいことが本研究を計画した理由の一つであり、至適対象者数の計算は困難である。また、本研究は介入・侵襲のない前向き観察研究であり、患者への影響は最小限だと考えらえる。以上より、対象者数ではなく期間で設定する方針とし、患者組込期間を1年に設定する。

なお、直近1年の国立がん研究センター中央病院および岡山大学病院でのPD 施行数から鑑み、対象者数の上限を150例、下限を100例と設定し、上限に達した場合は1年に満たなくても研究を終了し、下限に達さない場合は1年を超えても達するまで研究期間を延長する。

(5) 研究の対象とする医薬品・医療機器、治療法等の情報や使用方法など

該当しない。

(6) 観察及び検査項目

1) 患者情報

- ・ 患者背景：年齢、性別、等
- ・ 術前情報：American Society of Anesthesiologists physical status(ASA-PS)、呼吸機能、チャールソン並存疾患指数(Charlson Comorbidity Index: CCI)、術前化学療法、等
- ・ 術中情報：麻酔法、手術時間、出血量、術中輸液・輸血量、術中輸液バランス、など
- ・ 術後情報：確定病名・病期、入院期間、術後 28 日合併症(JCOG 術後合併症規準 [Clavien-Dindo 分類])、術後化学療法、等

2) 測定項目

全てのデータは、匿名とするが、研究番号を振って診療情報と連結が可能な状態で取得する。

1. EuroQOL 5 dimensions(EQ-5D)⁴⁾：見込み所要時間 5 分
5 項目からなる 5 段階選択式回答法と患者の健康状態の自己評価で構成されており、QoL の数値的評価を可能とする。原本は欧州で作成されたが、日本人用に改変した日本語版を使用する。⁴⁾
2. Geriatric 8 (G8)⁵⁾：見込み所要時間 3 分
高齢者の身体機能、薬剤、栄養、気分を評価するスクリーニングツールである。対象に多くの高齢者を含むことが予測され、既存の高齢者評価ツールを基準としたスクリーニングツールの評価において高感度かつ許容内の特異度であり、有用性が高いと判断した。
3. 手段的日常生活活動(IADL)尺度⁶⁾：見込み所要時間 3 分
身体機能を評価するツールで、ADL が低下の前段階で日常生活障害を評価できる。⁷⁾
4. 居住状況：見込み所要時間 1 分
社会生活状況を評価する指標である。
5. Japanese version of Montreal Cognitive Assessment(MoCA-J)⁸⁾：見込み所要時間 8 分
認知機能のスクリーニングツールで、軽度認知障害の検出に優れている。⁹⁾
6. 握力：見込み所要時間 2 分

Friedらによるフレイルの評価基準¹⁰⁾の一つである筋力の簡便な評価法である。

7. 6分間歩行テスト(6mWT) : 見込み所要時間 8分

患者に6分内で可能な限り速く歩行してもらい、その距離を測定し、運動耐容能を評価する。腹部大手術後の合併症発症の予見因子となるとの報告がある。¹¹⁾

なお、医師(外来診察医など)が「テスト施行は転倒など危険性が高い」と判断した場合、当該回での本テストは施行しない。

8. 高精度体成分分析装置(In-Body™) : 見込み所要時間 3分

水分量、筋肉・脂肪量を測定し、サルコペニア評価に有用との報告がある。¹²⁾

9. 腸腰筋体積インデックス(total psoas area index: TPAI)

筋肉量の客観的評価で、CTから算出する。¹³⁾PD術後合併症と関連しているとの報告がある。¹⁴⁾なお、通常臨床で評価期間内にCTを撮影した場合のみ評価し、研究目的でのCT撮影は行わない。

3) 測定時期

患者にとっての見込み所要時間は各回約30分である。

第1回評価

術前(術前化学療法がある場合は最終薬剤投与以後)の外来受診時にEQ-5D-5L、G8、IADL尺度、居住状況、MoCA-J、握力、6MWT、In-Body、TPAIを測定する。

第2回評価

術後10週経過後16週未満(約3ヶ月後)の外来受診時にEQ-5D-5L、G8、IADL尺度、MoCA-J、握力、6MWT、In-Body、TPAIを測定する。

第3回評価

術後22週経過後30週未満(約6ヶ月後)の外来受診時にEQ-5D-5L、G8、IADL尺度、MoCA-J、握力、6MWT、In-Body、TPAIを測定する。

第4回評価

術後40週経過後56週未満(約12ヶ月後)の外来受診時にEQ-5D-5L、G8、IADL尺度、居住状況、MoCA-J、握力、6MWT、In-Body、TPAIを測定する。

<スケジュール>

	第1回	第2回	第3回	第4回
患者背景				
術前情報				
術中情報				
術後情報				
EQ-5D				
G8				
IADL 尺度				
居住状況				
MoCA-J				
握力				
6MWT				
In-Body				
TPAI				

- * については、医療者(医師、看護師)が収集する。
- * については、患者が自記したものをを用いる。
- * については、医療者(医師、看護師、理学療法士、言語療法士)が患者に確認しながら収集する。
- * については、医療者(医師、看護師、理学療法士、言語療法士、栄養師)が立ち会って測定する。
- * については、期間内に CT 撮影を行なった場合のみ医療者(医師)が計測する。

(7) 評価項目及び評価方法

PD が完遂されなかった患者(根治手術適応外と判断された場合、腓骨部切除などに術式変更された場合等)はその時点で対象から除外し、以後の全測定を行わない。また、測定中止が妥当と研究者が判断した場合には該当回の当該項目の測定は行わない。

なお、患者組込を行ったのちに測定の中途終了(PD 未完遂、等)や未測定項目(研究者判断や患者による測定中止、測定時期の外来受診がない、等)があった場合は、その旨および理由を収集する。

- primary endpoint : 各測定時期における各項目の記述統計量

本研究は術後 QoL 評価が目的であり各項目の記述統計量を primary endpoint に選定した。

総合的な QoL 評価として EQ-5D を測定する。また、相当数の高齢者が含まれると予想されるため総合的評価に G8 も測定する。術後 QoL に影響する因子として、認知能・サルコペニア・社会的状況の把握を予定する。具体的には、認知能の評価に MoCA-J を測定する。サルコペニアについて筋肉量の評価として TPAI・In-Body、筋力の評価として握力、身体能力の評価として 6 分間歩行テスト・IADL を測定する。社会的状況を居住状況で評価する。

- secondary endpoints : 術後合併症発症率

多科・多職種による周術期管理は術後合併症減少に寄与することが期待されるため、術後合併症発症率を測定する。さらに、術後 QoL に影響を与える因子について探索的な分析を行う。加えて、化学療法施行あり・なしの 2 群間および高齢者(65 歳以上)・非高齢者(65 歳未満)の 2 群間で術後 QoL に関してそれぞれ比較を行う。

(8) 統計解析方法

主要な統計解析として、各測定時期での各項目の記述統計量を求める。

副次的な統計解析として、術後合併症発症に関する記述統計量を求める。さらに、各患者情報と全評価項目の相関を相関分析(Pearson 相関係数、Spearman 相関係数)で評価する。加えて、化学療法施行あり・なしおよび高齢者(65 歳以上)・非高齢者(65 歳未満)で全評価時の全てのスコアおよび変化率について Wilcoxon 順位和検定・chi square test を用いて比較する。

(9) 研究実施に伴う遺伝カウンセリングの必要性和有無

なし

6. 研究の科学的合理性の根拠

がんに対する手術は根治性が期待できる一方、その侵襲・合併症や入院生活により QoL が低下し、術前と同じレベルの日常生活を送ることが困難となりうる。多科・多職種による組織的な周術期管理は QoL 低下を抑えることが目的の一つであるが、高侵襲がん手術後の QoL についての知見は乏しい。術後 QoL の現状把握および今後の研究計画立案の基礎データとなることが期待できる本研究を施行する合理性は高いと考える。

総合的な QoL 評価として EQ-5D を測定する。また、相当数の高齢者が含まれると予想されるため総合的評価に G8 も測定する。術後 QoL に影響する因子として、認知能・サルコペニア・社会的状況の把握を予定する。具体的には、認知能の評価に MoCA-J を測定する。サルコペニアについて筋肉量の評価として TPAI・In-Body、筋力の評価として握力、身体能力の評価として 6 分間歩行テスト・IADL を測定する。社会的状況を居住状況で評価する。

7. インフォームド・コンセント

本研究は、介入を行わず人体から取得された試料を用いないが、要配慮個人情報を取得して研究を実施するため、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」の第 12 の 1 (1)イ () に従い、研究対象者から適切な同意を受ける。具体的には、研究の概要を説明した文書 (別紙) を試験用紙とともに配布し、研究者が内容の概略を口頭で説明し、協力への同意に関するチェックボックスへの記入がされたことをもって適切な同意が取得されたものとする。研究の概要を説明した文書は治療方針(手術)決定時に患者へ渡して、周術期管理センターで回収する。その際、対象者には写しを渡し、原本は研究者が適切に保管する。

8. 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）

（1）匿名化の方法及び安全管理措置

研究対象者には研究用番号を付し匿名化を行う。研究用番号と個人識別情報(氏名)を結ぶ対応表は各施設の研究責任者が管理し、匿名化した状態のデータのみを収集する。研究責任者は外部とは独立し、パスワードを設定したパーソナルコンピュータでデータを管理し、コンピュータをセキュリティーの厳重な部屋に保管することにより、情報の漏洩に対する安全策を講じる。また、対応表は外部には提供することはない。また、研究結果の報告、発表に関しては個人を特定される形では公表しない。

（2）試料・情報の提供に関する記録の作成及び保存

本研究計画における試料・情報の提供に関する記録の作成方法は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンス」の第8(1)の5に従う。具体的には、記録事項（提供先・提供元の機関名及び研究責任者氏名、提供する試料・情報の項目、当該試料・情報取得の経緯）を本研究計画書に記載し、提供先機関で少なくとも研究終了後5年間研究計画書を保存することをもって当該記録に関する義務を果たすこととする（提供元機関の保存義務は提供先機関で代行する）。

9. 研究参加のリスク・ベネフィット

（1）研究対象者に生じる負担と予想されるリスク、それらを最小化する方法

本研究は通常診療で来院した時に評価するため受診回数の増加はない。各スコアの評価に要する時間は1回あたり総計30分程度であり、術前・術後に外来受診する外科・内科外来や外来検査の待ち時間を有効活用することで患者の時間的負担は最小化できると思われる。また、評価内容も平易であることから、本研究実施に伴って研究対象者に直接与える身体的・精神的不利益は基本的にはないとする。しかし、本研究を行う際には質問紙の内容や面接調査の状況によっては、

ストレスを感じる可能性があることを念頭に、研究対象者の身体的・心理的状态について十分な配慮を行う。

(2) 予想される利益と負担・リスクを踏まえた総合評価

本研究へ参加した場合に研究対象者は周術期の身体的・精神的な状況の客観的評価を受ける。その結果によっては、主治医など医療者による何らかの医療的介入(例えば、認知障害への医学的介入など)や社会的支援(例えば、居住状態と生活活動性の乖離に対する medical social worker の介入など)を行う契機を得ることができる可能性がある。また、研究成果により周術期管理の向上および効率化が期待され、社会的利益は非常に高いと見込まれる。一方、研究対象者の負担・リスクは基本的に無いか非常に小さいと考えられる。したがって、予想される利益は負担・リスクを十分に上回ると考える。

10. 試料・情報(研究に用いられる情報に係る資料を含む。)の保管及び廃棄の方法

本研究に関する試料及び情報等は各施設の定める手順書に従って保管する。参加施設における本研究に関する試料・情報等の保管期限は研究終了報告書提出日から5年、あるいは、本研究に関連したあらゆる論文の公表日から3年のいずれか遅い日までとし、期限を過ぎた後も出来るだけ長期に保管することが推奨される。保管期間経過後、本研究に関する試料および情報を廃棄する場合は、匿名化したのち廃棄する。

11. 研究機関の長への報告内容及び方法

各研究機関の研究責任者は、当該機関の定めるところに従い、自施設の研究機関の長に対して研究の進捗状況の報告を行う。ただし、研究を中止または終了した場合は、各研究機関の研究責

任者は速やかに研究機関の長に報告を行う。また、以下に示す状況に該当するものが発生した場合も同様に、速やかに報告を行う。

- ・ 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とされるものを得た場合
- ・ 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

12. 研究に係る資金と利益相反に関する状況

本研究は国立がん研究センター研究開発費(29-A-12、高齢がん患者の周術期管理と Patient Flow Management 最適化の研究、国立がん研究センター中央病院麻酔・集中治療科 佐藤哲文、平成 29 年度)を資金源とする。また、研究者の利益相反は、各施設で管理する。

13. 研究に関する情報公開の方法

本研究で得られた結果は学会で発表し、専門学術誌で論文として公表する予定である。

14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応

本研究の代表者は佐藤哲文である。国立がん研究センターにおいては下記相談窓口にて対応する。相談は原則として電話で行うこととし、研究代表者が責任をもって対応し、岡山大学病院における相談は岡山大学病院の規定に従って対応する。

(国立がん研究センターにおける相談窓口)

国立がん研究センター中央病院 麻酔・集中治療科

郵送先：〒104-0045 東京都中央区築地 5-1-1

電話：03-3542-2511（代）

研究責任者：佐藤 哲文

15. 研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

本研究参加に伴い、研究対象者に経済的負担は発生しない。また、謝礼も支払われない。

16. 侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応

本研究は侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴わない研究であり、重篤な有害事象の発生は想定されない。

17. 当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は研究対象者に対する侵襲（軽微な侵襲を除く）を伴わない研究であり、健康被害の発生は想定されないため、補償は無い。

18. 研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む）の取扱い

患者本人より本研究組織が有するプライバシーに関する情報の開示などを求められた場合の対応者は、原則として研究者とする。患者本人の希望があれば、本研究全体の成果のフィードバックを行うが、論文掲載の内容となることを説明する。研究成果のフィードバックおよび公表の際、研究対象者が特定されることは一切ないものとする。

19. 委託する業務内容及び委託先の監督方法

本研究では外部組織に委託する業務はない。

20. 本研究において取得した試料及び情報の将来的な二次利用

本研究で収集した試料・情報は、本研究の研究目的と相当の関連性のある別研究に将来的に利用する可能性又は共同研究機関である岡山大学病院麻酔・蘇生科に提供される可能性がある。このことについても、本研究の研究対象者に説明をする。実際に二次利用する研究を行う時には、倫理審査委員会に申請して適正な手続を踏んで行う。

21. 参考文献

- 1) 厚生労働省ホームページ 1)急性期分野
<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10801000-Iseikyoku-Soumuka/0000015574.pdf> 2019年9月1日最終 access
- 2) Aoki S, et al. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2017:243-251.
- 3) Sikder T, et al. World J Surg 2019:415-424.
- 4) 池田俊也、他。保健医療科学 2015: 47-55.
- 5) Decoster L. Ann Oncol. 2015: 288-300.
- 6) Lawton, MP, et al. Gerontologist 1969: 168-179.
- 7) 厚生労働省ホームページ 健康日本 21(総論) 総論参考資料
https://www.mhlw.go.jp/www1/topics/kenko21_11/s1.html 2019年9月1日最終 access
- 8) Nasreddine ZS, et al. J Am Geriatr Soc 2005: 695-699.
- 9) Fujiwara Y, et al. Geriatr Gerontol Int. 2010: 225-232.
- 10) Fried LP, et al. J Gerontol A Biol Sci 2001: 146-156.
- 11) Awdeh H, et al. World J Surg 2015: 1406-1412.

- 12) Kaido T, et al. Am J of Transplantation 2013: 1549-1556.
- 13) Sur MD, et al. Ann Surg Oncol 2015: 3897-3904.
- 14) Namm JP, et al. J Gastrointest Oncol 2017: 936-944.