

<研究の名称>

食道癌手術後の早期抜管戦略と術後短期成績との関連

研究計画書

【研究責任者】

研究機関名：岡山大学病院

所属：集中治療部

職名：助教

氏名：岡原 修司

作成日：2023 年 11 月 16 日

版数：第 1.0 版

1. 研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む）

本研究は以下の体制で実施する。

【研究責任者】

研究機関名：岡山大学病院

所属：集中治療部

職名：助教

氏名：岡原 修司

【本学における研究分担者】

別紙「研究者等リスト」参照。

2. 研究の目的及び意義

2. 1. 研究の背景及び目的

食道癌患者への根治手術は高侵襲であり、鏡視下手術の導入などで低侵襲化が進んでいるにも関わらず、術後合併症の発症率は30%と高く、その発症は在院日数の延長や予後に大きく影響するとされている。外科手術後の合併症予防と早期回復を目的としたアプローチに Enhanced recovery after surgery (ERAS)があり、食道癌患者においてもその有効性が確認されている¹⁾。術前管理から早期栄養開始、早期リハビリテーションなど多岐に渡るが、その一つとして術後早期の人工呼吸器離脱（＝早期抜管戦略）が挙げられる³⁾。早期抜管戦略の安全性はシステマティックレビューにて示唆されているが²⁾、食道癌手術後の有効性は明らかではなく、食道癌手術はその侵襲度と手術時間の長さから、手術翌日に人工呼吸器離脱を実施する場合が多かった。しかしながら、手術手技や麻酔管理の進歩とERASの観点から、当院では2021年4月より可能な症例に対しては当日の人工呼吸器離脱を実施している。

本研究の目的は当院で開始した食道癌手術後の早期抜管戦略の短期予後への影響を検証することである。今回、我々は食道癌に対して一期的根治術を実施した症例を対象として、早期抜管戦略が従来の戦略（当日は鎮静・人工呼吸管理、翌日に抜管）と比較して、術後合併症の回避や術後の早期離床および在院日数への影響を明らかにすることを目的とする。

2. 2. 予想される医学上の貢献及び意義

研究成果により、当院での早期抜管戦略の短期予後への影響を明らかにすることができ、最終的には食道癌の周術期管理の向上に貢献できる可能性がある。

3. 研究の方法及び期間

3. 1. 研究のデザイン

岡山大学単独・既存情報のみを用いる観察研究

3. 2. 研究方法

観察期間は2018年9月～2023年8月とし、早期抜管の取り組みが開始される前（2018年9月～2021年3月）に食道癌手術を施行した症例（従来群）と取り組み開始後（2021年4月～2023年8月）に手術を施行した症例を後ろ向きにデータを収集し検証する。

2021年4月以降の症例で実際に当日抜管を実施した症例（早期抜管群）を抽出し、傾向スコアマッチングを使用して、従来群から背景因子を合わせた対照群を選出し、調整した2群間での臨床転帰を比較する。また多変量解析にて早期抜管が術後合併症の回避に寄与するかどうかにも検討する。

3.3. 観察の対象となる治療方法

現在通常診療として実施している食道癌術後の早期抜管戦略を観察の対象とする。

3.4. 観察及び検査項目（用いる試料・情報）とその実施方法

以下の項目について、診療録からの調査を実施する。これらはすべて通常診療で実施される項目であり、その頻度も通常診療の範囲内である。

- 1) 術前～術中項目：年齢、性別、診断名、合併症、Body Mass Index、併存疾患スコア（Charlson Comorbidity Index: CCI）、癌の Stage・分類、麻酔のリスク（American Society of Anesthesiologists Physical Status: ASA-PS）、術前呼吸機能、胸部レントゲン & CT、心臓超音波検査、血液検査結果（赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、白血球数、血小板数、クレアチニン、BUN、Cr、Na、K、アルブミン、ビリルビン、血糖、乳酸値、PT、APTT）、身体機能、術前フレイル（Clinical frailty scale）、術前の日常生活の制限（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Scale: ECOG-PS）、手術時間、出血量、頸部郭清やロボット手術など手術内容
- 2) 術後転帰：術後合併症（Clavien-Dindo 分類）の有無、再挿管・気管切開の有無、輸液量、鎮静薬の使用量、カテコラミンの有無、反回神経麻痺の有無、せん妄発症、離床達成状況（端座位、歩行開始日）、ICU 退室時の身体機能スコア、ICU 滞在日数、在院日数、退院時 ADL (Barthel Index: BI)

データ収集項目

	術前～術中	術後	退院時
項目	年齢、性別、BMI 診断名 合併症 併存疾患スコア (CCI) 癌の Stage・分類 麻酔のリスク (ASA-PS) 術前呼吸機能 胸部レントゲン&CT 心臓超音波検査 血液検査結果 身体機能 術前フレイル (Clinical frailty scale) 術前の日常生活の制限 (ECOG-PS) 手術時間 出血量 手術内容	術後合併症 (Clavien-Dindo 分類) 再挿管の有無 気管切開の有無 輸液量 鎮静薬の使用量 カテコラミンの有無 反回神経麻痺の有無 せん妄発症 離床達成状況 (端座位、歩行開始日) ICU 退室時の身体機能スコア ICU 滞在日数	在院日数 退院時 ADL (BI)

3.5. 個々の研究対象者における中止基準

3.5.1. 研究中止時の対応

研究責任者又は研究分担者は、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。

3.5.2. 中止基準

- ①研究対象者から情報公開に対して、研究参加拒否の申し出があった場合
- ②下記「3.6.2. 研究の中止」により本研究全体が中止された場合
- ③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

3.6. 研究の変更、中止、終了

3.6.1. 研究の変更

本研究の研究計画書や情報公開文書等の変更又は改訂を行う場合は、あらかじめ倫理審査委員会の承認を必要とする。

3.6.2. 研究の中止

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 倫理審査委員会により、研究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。
- ③ 倫理審査委員会により、停止又は中止の勧告あるいは指示があったとき。

また、研究の中止を決定した時は、遅滞なく倫理審査委員会及び研究機関の長にその理由とともに文書で報告する。

3.6.3. 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倫理審査委員会及び研究機関の長に提出する。

3.7. 予定する研究対象者数（目標症例数）

450人（1年間の食道癌に対する一期的根治術：90名×5年）

3.8. 研究対象者数の設定根拠

主要評価項目である術後合併症は食道癌術後患者において30%程度に認められると報告されており、それを15%に減らすと仮定してサンプルサイズを計算した結果、各群それぞれ130例必要となり、早期抜管戦略開始後の当日抜管症例の割合が6割程度であるため、それを満たすために5年間で450名の研究を設定した。

3.9. 評価の項目及び方法

3.9.1. 主要評価項目／主要エンドポイント／主要アウトカム

Clavien-Dindo分類に基づく主要術後合併症（以下のものを含む）

- ・ 呼吸器合併症（肺炎、無気肺・喀痰排出障害、気管瘻・気管支瘻、肺瘻、胸水、乳び胸）
- ・ 感染性合併症（創部感染、縫合不全、敗血症）
- ・ 血栓性合併症（心筋梗塞、脳卒中、肺塞栓、深部静脈血栓）

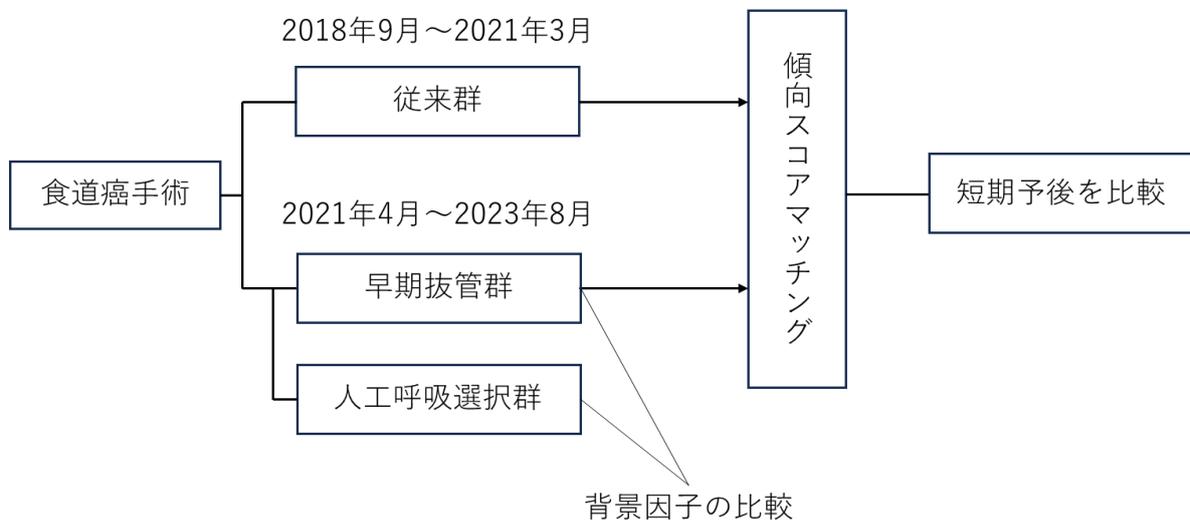
3.9.2. 副次的評価項目／副次エンドポイント／副次アウトカム

- ・ 離床達成状況（座位開始日、歩行開始日、ICU退室時の離床スコア Intensive care unit mobility scale: IMS)

- ・ ICU 滞在中のせん妄の有無
- ・ 輸液量（術後翌日）
- ・ カテコラミン使用の有無
- ・ 再挿管の有無
- ・ 気管切開の有無
- ・ ICU 滞在日数
- ・ 在院日数

3. 1 0. 統計解析方法

- ・ 背景因子は記述統計量として、連続変数では平均値・標準偏差（又は、中央値・四分位範囲）を算出する。カテゴリ変数では度数と割合を算出する。
- ・ まず 2021 年 4 月から 2023 年 8 月の症例において、実際に当日抜管を実施した症例（早期抜管群）と当日抜管を実施できなかった症例（人工呼吸選択群）の背景因子を比較する。
- ・ 次に早期抜管群のみを選出し、傾向スコアマッチングを使用して、2021 年 3 月以前の症例から背景因子を合わせた対照群を選出し、調整した 2 群間での臨床転帰を比較する。調整因子については、前述の解析の結果を参考にしつつ、臨床的に重要である年齢、性別、BMI、ASA-PS、癌 Stage、手術時間、出血量、頸部郭清やロボット手術の有無などを用いる予定である。調整された 2 群間で臨床転帰を連続変数は t 検定もしくは Mann-Whitney U 検定を、カテゴリ変数は Fisher の正確検定もしくはカイ 2 乗検定を使用して比較を行う。
- ・ また感度分析として、5 年間の全症例を対象として、多変量解析にて術後合併症のリスク因子を探索する。



3. 1 1. 研究実施期間

研究機関の長の許可日～2025 年 3 月 31 日

4. 研究対象者の選定方針

以下の選択基準の全てを満たし、除外基準のいずれにも該当しない者を組み入れる。

4. 1. 選択基準

- ① 2018 年 9 月 1 日から 2023 年 8 月 31 日の間に当院にて食道癌に対して一期的根治術（胸腔鏡補助下）を受け、集中治療室に入室した患者

- ② 治療開始時に年齢が 18 歳以上の患者

4. 2. 除外基準

- ① 手術途中で開胸手術に移行した症例

5. 研究の科学的合理性の根拠

本研究は当院で実施している食道癌術後の早期抜管戦略の評価を行うものであり、取り組み前後での転帰を背景因子の調整をした上で比較することは妥当であると考えられる。術後経過において重要である術後合併症を主要評価項目として設定し、既存の研究から照らし合わせても、十分な症例数を確保できている。

6. インフォームド・コンセントを受ける手続き

6. 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。

6. 2. 同意取得の具体的方法

本研究は、人体から取得された情報を用いる研究である。研究対象者から改めて同意を受けることが困難であり、学術研究機関が学術研究目的で実施する研究であるため、研究に用いられる情報の利用目的を含む当該研究についての情報を研究対象者(代諾者が必要な場合は代諾者を含む、以下同じ)に通知し、又は公開し、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者が拒否できる機会を保障する。そのため、本研究では、倫理審査委員会で承認の得られた文書を岡山大学病院のホームページに掲載することにより、情報公開を行うこととする。

通知又は公開内容については、別紙「情報公開文書」を参照のこと。

7. 個人情報等の取扱いと加工の方法

7. 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」、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」ならびに「個人情報保護法」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(研究対象者識別番号)を付して管理し、研究対象者の秘密保護に十分配慮する。

また、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。

7. 2. 個人情報の加工方法

研究対象者には研究対象者識別番号を割振り、氏名等直ちに個人を特定できる情報と研究対象者識別番号との対応表を作成する。元データからは、氏名等直ちに個人を特定できる情報を削除し、本研究目的に沿ってデータ集積及び解析等に用いる。研究期間を通して対応表ファイルは別紙で作成し、電子媒体の場合はパスワードをかけて、漏洩しないように厳重に保管する。

7. 3. 他機関との試料・情報の授受(各機関における個人情報の管理方法を含む)

該当しない。

8. 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

8. 1. 研究対象者に生じる負担

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、研究対象者に負担は生じない。

8. 2. 予測されるリスク（副作用を含む）

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、研究対象者に予測されるリスクは生じない。

8. 3. 予測される利益

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、研究対象者に直接の利益は生じない。

8. 4. 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

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、特段の対策は講じない。

9. 試料・情報等の保管及び廃棄の方法

9. 1. 本研究で収集した試料・情報

本研究で収集した情報は、研究の中止又は研究終了後5年が経過した日までの間施錠可能な場所（岡山大学病院麻酔科蘇生科医局）で保管する。保管する情報からは氏名、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。

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。

本研究で収集した情報を電子的に保管する場合は、全てのファイルにパスワードを設定し、不正ソフトウェア対策ならびに外部からの不正アクセス防止について適切な対策を講じる。

また、対応表は病院情報システム外で保管しない。症例報告書（格納したPC等を含む）と同一の場所に保管しないなど、適切な管理・漏洩防止に最大限努める。

保管期間後は、個人情報に十分注意して、情報について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。

9. 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、倫理審査委員会及び研究機関の長からの通知文書、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又は記録等）を、研究の中止又は研究終了後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。

10. 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倫理審査委員会及び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（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

1 1. 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

本研究の実施に際しては特段の費用を要しないため特定の研究資金は用いない。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。

1 2. 研究に関する情報公開の方法

本研究は、UMIN 臨床試験登録システム (UMIN-CTR) に登録する。また、本研究で得られた結果は、関連学会で発表し、集中治療医学、外科学領域等の専門学術誌で論文として公表する予定である。いずれの場合においても公表する結果は統計的な処理を行ったものだけとする。

1 3. 研究により得られた結果等の取扱い

本研究で行なう解析の結果はあくまでも研究として行い、臨床検査としての意義や精度が保証されているものではないので、原則、研究対象者本人に解析の結果は説明しないこととする。

1 4. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応（遺伝カウンセリングを含む）の体制及び相談窓口

本研究における研究対象者からの相談等には以下の相談窓口を設置し、対応する。

所属：岡山大学病院 集中治療部

職名：助教

氏名：岡原修司

連絡先電話番号：086-235-7778（平日 9 時～17 時）

1 5. 代諾者等からのインフォームド・コンセントを受ける場合の手続き

1 5. 1. 代諾者による同意が必要な研究対象者とその理由

死者が代諾者に拒否機会を設ける必要がある研究対象者である。研究対象者から拒否をすることが不可能であるため。

1 5. 2. 代諾者等の選定方針

①研究対象者の配偶者、父母、兄弟姉妹、子・孫、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。）

②研究対象者の代理人（代理権を付与された任意後見人を含む。）

1 5. 3. 代諾者等への説明事項

説明事項については、別紙「情報公開文書」を参照のこと。

1 5. 4. 代諾者等への同意取得の方法又は説明方法

「6. インフォームド・コンセントを受ける手続き」に従って、代諾者から研究参加について拒否機会を設ける。

1 5. 5. 当該者を研究対象者とする必要がある理由

食道癌術後の症例において重篤な合併症などによる死亡症例を含めた検討を行うことで生存バイアスを回

避する必要があるため。

16. インフォームド・アセントを得る場合の手続き

該当しない。

17. 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

該当しない。

18. 研究対象者等への経済的負担又は謝礼

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、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。本研究に参加することによる謝礼はない。

19. 重篤な有害事象等が発生した際の対応

該当しない。

20. 健康被害に対する補償の有無及びその内容

本研究は、既存情報のみを用いる観察研究であり、研究対象者に対する侵襲を伴わないため、健康被害の発生は想定されない。

21. 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

該当しない。

22. 委託業務内容及び委託先の監督方法

委託がない。

23. 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、同意を受ける時点において想定される内容並びに実施される研究及び提供先となる研究機関に関する情報を研究対象者等が確認する方法

「6. インフォームド・コンセントを受ける手続き」で拒否機会を設けた情報公開を行う手続きとしているため、該当しない。

24. モニタリング及び監査の実施体制及び実施手順

該当しない。

25. 知的財産権、所有権の帰属先

この研究から成果が得られ、知的財産権などが生じる可能性があるが、その権利は岡山大学に帰属する。

26. 参考資料・文献リスト

1) Low DE, Allum W, De Manzoni G, Ferri L, Immanuel A, Kuppusamy M, Law S, Lindblad M, Maynard N, Neal J, Pramesh CS, Scott M, Mark Smithers B, Addor V, Ljungqvist O. Guidelines for

Perioperative Care in Esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World J Surg.* 2019 Feb;43(2):299-330.

- 2) Serafim MCA, Orlandini MF, Dadrino LN, Tavares G, Tristão LS, Dos Santos CL, Pinheiro Filho JEL, Bernardo WM, Tustumi F. Is early extubation after esophagectomy safe? A systematic review and meta-analysis. *J Surg Oncol.* 2022 Jul;126(1):68-75.
- 3) Imai T, Abe T, Uemura N, Yoshida K, Shimizu Y. Immediate extubation after esophagectomy with three-field lymphadenectomy enables early ambulation in patients with thoracic esophageal cancer. *Esophagus.* 2018 Jul;15(3):165-172.