

出國報告（出國類別：進修）

以臨床預後研究為基礎提升麻醉安全 與品質

(Clinical outcome-Based
Anesthesia Safety and Quality)

服務機關：國立臺灣大學醫學院附設醫院麻醉部

姓名職稱：洪明輝 / 主治醫師

派赴國家：美國厄亥俄州 克里夫蘭醫學中心

(Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio)

出國期間：2015年9月23日至2016年9月22日

報告日期：2016年11月21日

摘 要

醫療服務的安全與品質有諸多面向，然最終都需要回歸到是否改善病患的生命健康與是否促進生活功能品質的基礎進行評估。最近二十年來，臨床醫學越來越強調醫療照護的最終結果(end results)，亦即臨床預後(clinical outcomes)的重要性，同時以實證醫學(evidence-base medicine)為依歸。也因此，嚴謹的可信賴的臨床預後研究結果，才能提供真正的實證基礎，作為醫療照護處置的決策依據，落實在醫療品質的改善與安全的提升。

此次進修的單位為美國克里夫蘭醫學中心的預後研究部門(Department of Outcomes Research, Cleveland Clinic)，以 research fellow 的身份，接受該部門主任 Daniel Sessler 教授指導。該部門除了是 Outcomes Research Consortium 的行政中心，同時也是 Cleveland Clinic 麻醉學院下專責的麻醉領域臨床研究機構。進修期間主要參與一項跨國多中心的藥物臨床試驗(levosimendan, phase III clinical trial, NCT: NCT02025621)，瞭解熟悉藥廠贊助的多中心臨床試驗的協作模式，與實際收案追蹤的各項細節。另外，部門內開設有臨床研究的固定課程，還有每週例行的科部內所有進行中的臨床試驗進度報告，有許多實際討論、聆聽不同臨床研究的設計考量，彼此遭遇的困難與如何克服的方法，收穫匪淺。更重要的是透過此次機會能夠略窺 Outcomes Research Consortium 如何做為一個協作平台，與世界不同的國家臨床試驗主持人共同合作，並希望能透過這層關係，能夠加入這個協作平台，提升個人甚至臺灣麻醉醫

學界的臨床研究參與。

目 次

| | |
|---------------------------|---|
| 壹、 目的 | 1 |
| 貳、 過程 | 2 |
| 參、 心得及建議事項 | |
| 一、 開創臨床研究基礎課程 | 7 |
| 二、 臨床研究的討論與合作平台 | 7 |
| 三、 院內或院外的科際合作 | 8 |
| 四、 電子麻醉記錄系統與電子病歷的整合 | 9 |
| 肆、 結語 | 9 |

壹、目的

現代臨床麻醉雖已有長足的進步，然而麻醉相關的死亡率在美、日等先進國家約為 10 萬分之 1，在臺灣為 10 萬分之 17。再加上麻醉相關的併發症，這些數據顯示，臺灣的麻醉安全仍有進步努力的空間。

近年來，麻醉照護的領域不斷增加，從傳統開刀房的外科手術，到開刀房外的診間或檢查室裡的各種侵入與非侵入性的檢查或治療，均有麻醉的照護需求。同時間，患者族群變得複雜，從早產到百歲人瑞，各種複雜的潛在的內科疾病史，加之急性疼痛或慢性疼痛的壓力反應，讓手術患者（或麻醉患者）變成醫療照護中最龐大、最複雜與風險最高的一群患者。

麻醉醫師的角色因此變得更形重要，已不只是手術室裡開刀患者的守護者而已。世界的趨勢是整個手術前間醫療照護者(perioperative physician)。不單是手術前的風險評估，手術中的麻醉與生命徵象監測維持，都可能影響到患者短期與長期的併發症與死亡的風險。

精確地評估、預測到患者的風險，適當且關鍵的麻醉照護處置，關聯到患者長期的重要的臨床預後。而這些風險的評估、治療處置的成效與臨床預後、存活的關聯，都需要嚴謹的大規模的臨床試驗研究，才能提供作為實證醫學的基礎。

有鑒於此，許多先進國家的醫學中心麻醉部門均陸續設置專責的臨床研究單位，提供諮詢、訓練，甚至主導其中心內的臨床試驗。著重於重要臨床預後的臨床試驗常需要大樣本數的患者族群，需要多中心的協同合作。因此，除了醫學專

業之外，此類臨床試驗其行政管理與多中心甚至跨國之間的合作模式與經驗，也成為臨床試驗成功與否的重要關鍵。

目前臺灣尚未有醫學中心成立麻醉相關的專責臨床試驗研究單位。臺灣一方面有全民納保的健保資料庫雖為其一大特色，但系統性的麻醉相關資料建置則付之闕如。因此，學習、建立並統合臺灣各醫學中心的麻醉相關資訊，乃至各種麻醉風險因子、麻醉處置或手術期間監測或治療器材的臨床研究進行臨床預後的關聯分析，實為當務之急，並為我年輕一輩麻醉醫師的使命與責任。

貳、過程

此次很榮幸可以申請到位於美國厄亥俄州 Cleveland Clinic 的 Department of Outcomes Research 進修，以 research fellow 的身份在 Cleveland Clinic 學習。

Cleveland Clinic 總院區坐落在克里夫蘭市中心東南郊區，除總院區之外，在大克里夫蘭都會區亦有多家地區分院，是厄亥俄州東北區域最大規模的醫療院所。不僅如此，Cleveland Clinic 在美國那華達州、佛羅里達州以及阿拉伯聯合大公國的杜拜亦設有分院，可見其經營與觸角獨到特殊。Cleveland Clinic 多年來以心臟照護(heart care/cardiology and cardiac surgery)聞名於世，根據美國新聞與世界報導(US News & World Reports)每年度所做的醫院評比，在 2016 年度，Cleveland Clinic 已經連續 22 年在心臟照護專科全美排名第一。除

了心臟照護之外，Cleveland Clinic 在其他專科領域也一樣出類拔萃，泌尿科，骨科，腸胃科/腸胃外科，內分泌科等等，也均為全美排名前三名，無怪乎其最新的全醫院評比一路躍升為全美第二，僅次於 Mayo Clinic，更勝於大學醫院如麻州綜合醫院或約翰霍普金斯大學醫院等。

Cleveland Clinic 的成就有其歷史傳統。從最早期的 Dr. Mason Sones Jr. 在 1958 年發現冠狀動脈的攝影技術開始，其創新的研究風氣與整合式的醫療模式，即開始吸引世界各國充滿企圖的醫師與研究人員前來觀摩學習。來自阿根廷的心臟外科醫師 Dr. Rene Favaloro 即是最為典型的例子。他醉心於 Dr. Sones 新的冠狀動脈技術，鎮日鑽研這些影像，並且在 1967 年開創了世界第一次使用大隱靜脈橋接堵塞的冠狀動脈。如今，針對冠狀動脈心臟病的心導管檢查或治療（如氣囊擴張、支架置放、繞道手術），已是司空見慣的例行常規檢查或手術，拯救此類疾患無數。Cleveland Clinic 網羅各地學有專精的醫師與學者（曾在本院服務的泌尿科關士傑醫師即被 Cleveland Clinic 邀請，目前在 Cleveland Clinic 服務），同時也隨時有世界各地的臨床醫師或交流學者在此觀摩學習，外州或世界各地的患者也多有慕名前來求診手術者，在醫院的迴廊通道，不管是醫療人員或患者家屬，就像在大型的國際機場，各色人種川流不息。

我所在的部門也是如此。Outcomes Research 隸屬在 Cleveland Clinic 麻醉學院之下，進行以 perioperative medicine 為主要目標的相關臨床研究；此外，這個部門也是 Dr. Sessler 和 Dr. Kurz 從 1990 始建立 Outcomes Research

Consortium 這個獨立的研究機構的行政中心。Outcomes Research Consortium 的主要目的在評估麻醉照護中的醫療處置項目（尤其是相對成本不高的項目，例如氧氣分率的高低，體溫的變化等），對於最終臨床預後的影響，提供作為實證醫學的基礎。一如其組織的宗旨所言，” providing the evidence for evidence-based medicine”。其最有名的例子即是手術期間的體溫或給予氧氣的差異造成手術後傷口感染，心肌缺氧，肺部併發症等大規模的臨床預後研究，不但刊登在 NEJM 的知名期刊，更因此確認麻醉照顧中積極保持患者體溫的重要臨床意義。

作為 research fellow，我主要被分配的負責工作是以 study coordinator 的角色參與一個強心藥物 levosimendan 在心臟收縮分率不良的患者進行心臟手術時的效益試驗。該藥物是一種新型態的強心劑，主要機轉是增加心肌細胞對體內鈣離子的敏感度(calcium sensitizer)，因而增加心臟收縮功能，其他諸如 dobutamine，epinephrine 這類的強心劑則都是增加心肌細胞內的鈣離子濃度來增加心臟收縮功能。Levosimendan 這個藥物雖然在歐洲國家已經有上市 15 年以上（臺灣也在 3 年前引入），但很有趣的是在美國因為沒有通過 FDA 的審核，一直未能上市。因此這個臨床試驗基本上是一個藥廠(Tenax Therapeutics, Inc.)為尋求上市許可的多中心、雙盲、隨機分配，安慰劑對照的第三期臨床試驗，同時間，在 FDA 的特殊許可輔導下，只需一個有正面結果的臨床試驗，即可核准上市（一般藥物至少需要兩個臨床試驗的結果支持）。

由於是 sponsor-initiated 的 clinical trial，藥廠可以說是投注了相當

大的資源，再加上收集資料繁瑣，病人病情複雜，個人再這個試驗上花費相當多的時間與精力。從每日手術排成篩選符合納入與排除條件的患者，安排抽血及心臟超音波等檢查，然後在麻醉醫師誘導後完成麻醉準備之前將病患隨機分配妥適，到藥局取得藥物，手術期間待在手術室內隨時依據 hemodynamics 的變化調整藥物劑量。手術結束後也須每日追蹤病患變化，查報有無 adverse event 或 study event 給 PI 知道，當然依據 protocol 需抽血分析的資料收集不可少，例如頭 48 小時需每 12 小時進行 cardiac markers 檢驗還有 EKG，都是嚴厲的挑戰。大部分時候，有兩次的採血都會落在半夜的時段，即使電腦系統開了醫囑，加護病房的護理師有時候會漏掉，那就變成了 protocol deviation 事件，通報記錄事小，反而是這個 case 如果因此變成無法納入最後分析的案例數，那就等於做白工了。

正因為這個 study 的特殊性，尤其我們 site 的收案速度快，和同在 Cleveland 的 University Hospital 兩家醫院即可能佔去了所有患者的 15%，大家都預測最終 Cleveland 的兩個 site 必是 FDA 最終選擇稽核的地方。因此，從藥廠來的稽核，還有科部內相應配合的關注，參與這個研究可以說是壓力重大。但也如此，我得有機會扎扎實實地學習到一個嚴謹的臨床試驗的所有繁瑣細節。包括和也參與這個研究的其他同事如何協同有效率的分工，重組流程確保我們都在 protocol 規定的時間收集到我們需要的資料，和 PI 定期的 meeting 追蹤收納患者的臨床資料，還有資料的輸入與歸檔備查，ADR 的通報等

等。

除了這個主要負責的 clinical trial 之外，其他的 research fellow 也分配有不同的臨床試驗，當然大家也有分組，各自 backup 以應付不時之需。因此也需要支援，有參與不同臨床試驗的機會。比方說有一個簡單的心電圖 study (Vectraplex ECG，利用 EKG 分析的訊號獲得一個 CEB 值 [cardiac electrical biomarker]，目的在檢測這個 CEB 值可否預測術後的 myocardial injury。另外一個針對術後止痛的研究利用 Sotera Visi mobile 隨身攜帶式的連續心電圖、血壓、血氧監測，需要早晚去更換電池。這些也是 study 的重複的簡單的瑣事，有時候做了幾次就覺得無趣，想說這麼低階的事情，不就是助理在做的事情，但這就是 study 的必然需要，轉換一個想法，當做去追蹤病人，在換電池，或做心電圖的時候和病人聊聊天，練習英文，也是一種學習。

除了這些臨床試驗，也有根據電子病歷/電子麻醉記錄系統的 registry analysis 或是其他已經完成的大型的 trial 資料結果去進行的 secondary analysis 的研究。主任會根據大家的興趣，分配適合的題目，讓大家有機會實作練習計劃書的撰寫與論文的寫作。比較特別的是，Outcomes Research 強調分工與合作，強大的統計組同事，只有溝通討論確認我們的想法，他們就可以接手負責整個統計的部分，不只資料的處理與 table results 的輸出，包括了計劃書或最終 manuscript 的統計方法部分寫作，這樣子的團隊真是讓人驚豔。

參、心得與建議事項

一、開設臨床研究基礎課程

為了讓科部內的臨床研究潛能能更進一步發芽茁壯，籌設開立一個完整的臨床研究基礎課程必不可少。這個常設性的課程可以涵括在住院醫師的教育訓練當中，並且每年度重複施行。課程的內容應包括臨床研究的目的與什麼是有意義的臨床研究問題、臨床研究的不同方法與優劣點、臨床研究的倫理規範與注意事項，計劃書的撰寫與 IRB 的流程、常見基本的統計檢定方式，投稿論文的書寫、同儕審核與發表的流程，學會發表的海報或簡報技巧，文獻的搜尋與評讀，統合分析的方法等等。

作為奠定基礎的課程，目的在讓住院醫師甚至是年輕的主治醫師使其有系統性的臨床研究方法學上的認識，漸次了解如何評估文獻證據，如何釐清臨床上未有實證基礎的診斷或治療需求應如何試驗設計，臨床研究如何申請、執行與最終發表。作為年度的常設課程，使其能溫故知新，並且有助於臨床工作的回饋，適時地發掘臨床上未解決的需求(unmet need)，進行臨床研究的可能。

二、臨床研究的討論與合作平台

前述的臨床研究基礎課程就像大堂課，這個討論與合作的平台就是相輔的實習課的入口。透過一個常規的平台空間（可以是 LINE 的群組，或是 Facebook 的社團），增加臨床研究的討論與潛在合作的空間，活絡大家研究的動能。

成員可以是單一研究的小組員之間，可以是次專科（如胸腔麻醉），也可以

是整個科裡的可能共同合作研究。目的在提供一個平台，讓有研究想法的人可以提出來訓練自己的發表，同儕之間可以討論回饋修正，另外有興趣的人可以有機會和別人合作，在不同階段的人都能從這個平台中獲得學習與成長的空間，進而提昇整個科部的研究發表成績，並且期待落實在麻醉安全與品質的持續改善。

三、院內或院外的科際合作

我們必須加強與院內不同科際甚至院外麻醉科之間的合作。當我們關注臨床預後作為 perioperative medicine 的重要結果時，自然無法再侷限麻醉照護只是 intraoperative 幾個小時的事情而已。臺大醫院擁有的優勢是科別完整的綜合性的大學醫院，病人數與各項支援都是臺灣領先，除了基礎醫學，此外我們也有很好的不同學院資源（公衛、工學、資訊等）。透過這些優勢，我們應該積極地尋求院內合作的機會；當我們有好的研究構想時，自然比較有機會完成。

絕大部分的臨床預後研究，都需要相當數量的樣本；同時為了增加臨床預後研究結果的可類推性(generalizability)，未來的臨床預後研究，需要多中心的合作研究，才能更有效率地進行。類似 Outcomes Research Consortium 這樣的模式，是值得我們參考借鏡學習的地方。這方面，臺大麻醉部的優勢是我們歷年訓練的麻醉醫師分布全臺各地，這個地方可以就像個娘家，有機會可以整合有興趣的同門師兄弟、師學姊，透過協同的模式，從麻醉資料庫(anesthesia registry)的建立，到共同推動臨床試驗(clinical trial)的進行。小規模地從臺灣做起，我們也有機會和世界共同合作。

合作需要的領導、管理與紀律，會是相當大的挑戰。但我相信我們有機會可以從上述的同儕教育、互助信任分享的過程漸次建立起合作的關係。

四、電子麻醉記錄系統與電子病歷的整合

本院目前正在規劃建置電子麻醉記錄系統。Cleveland Clinic 使用電子麻醉記錄系統甚早，也因為這些大數據資料，完成了許多重要的臨床麻醉與預後關聯研究，triple low (low BP, low BIS, low MAC)與術後 30 天死亡率即是一例。根據這些研究，電子麻醉記錄系統可以輔助電子警示(alerting)或決策(decision-making)系統，更進一步進行臨床試驗，檢驗電子警示或決策系統可否增進臨床麻醉照護者的警覺與處置，進一步改善病人預後。本院幫忙規劃電子麻醉記錄系統的石博元和鄭孝良醫師今年度也前往 Cleveland Clinic 一週，學習他們的電子麻醉記錄系統功能，同時如何應用在臨床研究上。結合此類大資料的數據收集和病人的臨床預後，可以作為持續品質改善與安全提昇的基礎。

肆、結語

此次進修的最大目的在學習臨床試驗研究方法與相關統計知識，觀摩臨床試驗管理與多中心合作經營模式，並透過參與 Outcomes Research Consortium 這個組織，建立與國際頂尖麻醉相關臨床預後研究機構的合作關係。除了持續加強個人與該組織的聯繫與合作可能，亦期待貢獻所學，建立科部內臨床研究次級單位，提供住院醫師相關教育課程與科部內的相關研究支援；更進一步地，利用臺

大醫院的優勢，建立臺灣各醫學中心的麻醉相關臨床研究夥伴關係，共同提昇臺灣麻醉品質與安全。