

出國報告（出國類別：進修）

臨床麻醉實效研究  
(outcome research)及圍術期醫學

服務機關：台中榮民總醫院麻醉部

姓名職稱：徐煥主治醫師

派赴國家：美國

出國期間：112年11月29日至113年12月16日

報告日期：114年1月9日

## 摘要

克里夫蘭診所為世界排名前三名醫院，實效研究部門為全美最大的臨床麻醉研究機構。進修期間參與了一項關於術後持續生命徵象監測對術後併發症影響的大型研究，預計收案 850 位病人。這讓我參與招募病患、隨機分組、後續追蹤訪視到數據登錄完整過程。也參與了一項新藥 Phase 1 的臨床試驗，在這個過程中，學習了如何與跨部門的團隊合作確保臨床研究流程的順利進行。

臨床研究之外，撰寫了一篇新藥的 editorial 並發表。這篇文章討論了新藥物在麻醉的應用，探討藥理學中的藥物動力學與藥物反應曲線對實驗結果的影響。這段進修經歷讓我對臨床研究的運作有了深入了解。希望能將這些經驗分享給科部內的同仁，推動本科部的研究與強化病患安全管理。

**關鍵字：**實效研究、outcome research、臨床研究

# 目 次

一、 目的.....	1
二、 過程.....	1
三、 心得.....	5
四、 建議事項.....	6
五、 附錄.....	7

## 一、 目的

克里夫蘭診所為全世界排名前三名之醫院，在 2024 年 Newsweek 針對全世界醫院的排名位列第二，其中的心血管中心是最知名的，在最近的 30 年皆排名全球第一。是世界上第一個開始做心臟冠狀血管攝影及冠狀動脈 revascularization 的醫院。在全球有 23 間分院，除美國外，在多倫多、倫敦及阿布達比皆有分院。期宗旨為” To Act As a Unit” ，希望每一位醫護人員都能獨立的完成各自該完成的任務同時又有卓越的團隊合作能力，就像軍隊中的 unit 一樣。這個宗旨也深深地影響這間醫院。

其臨床麻醉實效研究(outcome research)為全美最大的臨床麻醉研究機構，可參加跨科部及跨國大型研究收案和實驗設計，同時參與開刀房實務。該機構為實效研究協會(outcome research consortium)的總部，該協會在 20 個國家有 150 名研究人員，常執行麻醉領域最大的臨床隨機試驗，平均每三天發表一篇論文，包含數十篇發表於 NEJM 或 Lancet 上的文章。該機構宗旨為「利用簡單或低風險的介入方式去極大的改善手術結果及術後病患的恢復」。進修過程中會參與臨床研究實務訓練、定期教學會議及大型學習研討會，包含每周的臨床研究方法學指導。同時也有機會自己進行相關研究設計及論文撰寫。

雖以臨床研究為主，但過程中會進開刀房或是病房收集資料。克里夫蘭診所在全美國心臟學領域排名第一，有機會近距離觀察並學習相關圍術期醫學。個人目前為中榮麻醉部病患安全與品質管理負責人，期待訓練後能強化病人品質與安全相關研究，提升圍術期麻醉品質，並與國際卓越中心的經驗連結，發表相關論文。

## 二、 過程

### (一) 進修過程：

於 2023/11/29 完成報到後，幾日內便完成克里夫蘭診所對臨床研究要求之課程及認證(CITI course certificate)。平日工作主要為協助目前已經進行的大型隨機分配試驗研究收案，包含詢問病患是否願意加入試驗及後續訪視和數據的追

蹤。

部門的 director 為 Dr. Sessler，副 director 則為 Dr. Turan。Dr. Sessler 是麻醉臨床研究非常有名的學者，是全世界發表臨床研究文章最多以及被引用數最多的麻醉醫師之一(H Index:120)，同時生涯申請到的研究資助已經超過一億美金。曾經擔任過麻醉前三名期刊 Anesthesiology 的 editor 超過 9 年的時間，生涯發表超過兩千篇論文，也有多篇的 NEJM, Lancet, JAMA 文章發表。雖然是國際知名的學者，也常常應邀在許多重大國際會議發表演說，但本人非常客氣友善，即使公務繁忙，也常常願意撥空跟每位 fellow 聊遇到的問題及生涯的規畫，是一位非常令人尊敬的學者。Dr. Turan 目前是麻醉前幾名期刊的 editor，目前已有超過 250 篇論文發表，擔任許多重要論文的編輯及審稿者。

與 Dr. Turan 討論後，個人研究一開始將分為兩部分。一部分是收尋文獻，利用醫院資料庫撰寫回溯性研究題目。另一部份則是人工智能(Artificial Intelligence, AI)輔助正音電子聽診器(Airmod)用於腸音的判讀。Airmod 目前在克里夫蘭診所已有呼吸道相關研究進行中。其原理為利用類似心電圖貼片的方式放置於呼吸道附近，將呼吸聲音轉換成頻譜並由人工智能協助判讀，可準確的於患者出現呼吸困難時立即聽到並給予警訊。後續將進行相關研究的延伸，嘗試將正音電子聽診器用於術後腸音的判讀。文獻回顧指出，術後前三天腸音的變化，可能與後續發生腸阻塞相關。初期會先進行效度研究(validation study)，確認收集腸音後臨床判讀的準確性。

部門的研究宗旨是觀察並研究麻醉介入，以最 minimal invasive 的方式，是否能對病患的 outcome 產生重大影響。任何與臨床麻醉相關的都可以探討，包含麻醉監測儀器，藥物，溫毯，空氣清淨機等。目前在進行中的 randomized-controlled trials (RCTs)，約有 30 多個，可簡易分成大型試驗跟小型試驗。大型試驗通常幾百人到幾千人都有，目的是針對現在比較有爭議性的議題提出一個有信服力的結論，結果也會發表在最具有影響力的期刊上。部門內也有非常多的小型試驗，常常是跟世界各地的廠商合作，包含有新的監測儀器、藥物或是護理方式，大約收案的數量在 10-30 人之間。也因為這邊的研究繁多，科部內利用微軟的 sharepoint 在院內網路上分享研究的各類資訊，讓負責不同研究的 fellow 也可以

隨時查詢了解其他人的研究內容跟進度。

在這邊的日常工作是擔任臨床研究員(Clinical Fellow)，部門總共約 20 多人，麻醉主治醫師約 4-5 位，2 位行政人員。一年會收大約 10 到 15 個 fellow，由 chief fellow 統籌管理。除了平日的上下班之外，一個月會值 2-3 班，值班的時候必須睡醫院，一個月至少會有一個假日早上要到醫院幫忙臨床研究。這邊的研究是分工合作且同時確保任何時候都有代理人可以掌握進度。每個研究都會有一個主要負責人 (lead fellow)，2-4 個幫手(back-up fellow)；幫手除了在主要負責人不在此時可以持續研究進度，也可以分配不同的工作內容，特別是需要 double-blinded 的 RCT trial(雙盲試驗)，兩組間的 fellow 不會互相分享病患的資料確保雙盲試驗的可信度。

每天的工作除了回覆重要的 email 還有跟研究廠商或計畫主持人開會之外，最重要的部分就是臨床研究收案。研究收案流程可區分為五個部分，包含 screening, informed consent, randomization, follow-up 跟 discharge. 分別列舉如下：

1. **Screening**：利用 EPIC(院內醫療系統)尋找適合的 patient，在 excel 上建立 screening list，所有查看過的，不論是否 eligible 都要記錄。這邊規定很嚴格，醫療人員不行任意查看病患資料，有查看過的都要記錄起來備查。確定有適合的病患後，把病患來醫院的術前麻訪時間登錄到科內的行事曆(PACE Calendar)。科部內有一位專門負責跟病患解釋研究簽研究同意書的同仁就會根據當天的行事曆，在病患術前麻醉訪視結束後帶到房間內解釋臨床研究。
2. **Informed consent**：在獨立房間內跟病患解釋研究計畫，同意後簽立研究知情同意書(Informed Consent)。需要在手術或治療開始前至少一天以上進行，讓病患還有考慮的時間。一旦病患確定加入研究，利用 EPIC 建立電子同意書，同時將紙本交給行政人員查核備查；也要在 EPIC 上建立標記，確保所有內外科醫療團隊都知道病患有加入什麼研究，同時提供研究人員的聯絡方式。
3. **Randomization**：通常在手術或治療當天收案，收案時藉由 REDCap 隨機分組(先由統計團隊設計如何分組)，好處是可以避免人為影響，較具公信力。譬如說如果是用信封分組的方式，如果當天同時有兩、三位病患同時收案，但每個病患的條件背景不同，也許會因為先入為主的想法跟惻隱之心而改變分組；但

REDCap 是輸入病歷號後按下分組鍵，是不能再做更改的。

4. **Follow-up**：建立並使用紙本 CRF(case report form)，項目包含研究所需的資料，像是問卷或是臨床評估，方便後續追蹤登錄。如果是 double-blinded RCT，要交代不同人 follow-up，還有就是下班前須妥善交班給值班 fellow。
5. **Discharge**：當病患出院或是已經達成需追蹤的天數，則將病患從研究中移出，包含更新醫療系統上的註記。更新 excel 檔案，同時登錄 screening, CRF 至 REDCap 系統上，方便後續統計團隊直接從 REDCap 上抓取資料進行統計。

## (二) 參與研究收案的具體過程：

二月底開始負責目前科部內最大的研究專案”COSMOS Full trial”，內容是聚焦於手術後持續的生命徵象監測，觀察這個做法是否會降低病患的術後併發症。在做正式 Full trial 之前，這個部門已經完成了先期試驗(Pilot study)。Pilot 1 trial 收案 100 位病患，決定適當的警報範圍，避免過多的警報讓臨床人員疲於奔命。Pilot 2 trial 收案 150 位病患，內容與正式 full trial 大致相同，確定 full trial 需要收案的病人數量。這個研究光是前期試驗就已經收了 250 名病患，並刊登在麻醉前五名的期刊，預計正式 Full trial 要收集 850 位病患。到 11 月底，我已經協助收案 165 位病患，平均每周需收案 5-7 位病患，算是一個工作量蠻大的試驗。

不知是幸與不幸，七月過後因組織的改組及搬家到休士頓，導致 fellow 數量減少至原本的三分之一，負責的業務也大增。七月過後，同時擔任四個研究的 lead fellow，其中一個為新藥的 Phase I trial，協助其完成 SIV(site-initiate visiting)。SIV 指的是在通過 IRB 審查後到正式收病患之前，試驗的贊助方會到現場跟每個單位確認流程，包含到臨床研究病房(Clinical Research Unit, CRU)、藥局跟我們部門確定各個步驟的可行性。過程中不論是哪個研究，都需要大量的協同合作，包括跟同事、護理師、跨部門團隊、研究主持人、贊助廠商、統計團隊之間，需要透過 email 以及視訊會議不斷的進行溝通及調整，學到了不少的寶貴經驗。

### (三) 個人學習與成果:

有達成初期的階段進度，包含完成撰寫自己感興趣的一篇 retrospective trial 及一篇 prospective RCT trial 的 protocol；可惜因機構改組，原本的兩位 director 決定搬遷部門至 UT Health(休士頓)。有一位克里夫蘭診所的麻醉科醫師 Dr. Komatsu 願意繼續幫忙接續研究，但後續進度較無法掌握。

除此之外，與同事合作發表一篇文章於 Breast Cancer(IF:4, Q1)，位列第三作者。也積極參與各個醫學會的活動，努力的拓展個人見聞，順利於全球最大的美國麻醉醫學會(ASA)跟美國術後加速恢復學會(ASER)發表海報並完成英文演說。因為大多數的時間都在病房處理臨床研究，沒有多餘的時間進開刀房學習臨床麻醉，於是利用自己的一個禮拜假期前往西雅圖華盛頓大學醫學中心麻醉部參訪，與楊醫師及當地的麻醉醫師討論交換想法，了解目前神經麻醉的趨勢及作法。楊醫師學識淵源且為人非常熱情友善，在這一週我看到了很多我們台灣在神經麻醉中的不足跟可以借鏡的地方。

更重要的是與 Dr. Sessler 合作撰寫了一篇 editorial 發表於 Journal of Clinical Anesthesia (IF:5, Q1, 麻醉 6/64)。過程中了解到 editorial 流程是採用邀稿的形式，需要在該領域具有一定知名度才有機會被邀請。因為題目跟新的藥物相關，學習到很多藥理方面的特性，像是 pharmacokinetic/dynamic 的差異，也對 dose-response curve 有更深的認知。

### 三、心得

過程中除了學習之外，也會遇到許多困難需要克服，其中最重要的我覺得是語言。特別是我去的地方是臨床研究，需要不斷的跟同事還有醫護人員溝通，雖然基本的會話沒有問題，但是在一些視訊會議要溝通很多研究細項的時候還是會略感吃力，感覺英文永遠都是不夠用的，需要持續加強努力。

除了學術上，更重要的是建立跟其他國家醫師的人脈，了解各國文化。除了認識醫院裡面的麻醉科醫師和統計團隊，也與教授 Dr. Sessler 持續有聯絡外，Fellow 有來自各國的醫師，包含德國、中國、土耳其、巴西、哥倫比亞、中東國家

(阿拉伯、約旦、敘利亞)，這些很多都是我之前沒有遇過的。聽他們分享各種文化上的差異是蠻有趣的一件事，也期許自己不要成為井底之蛙，只從自己的角度去看事情，而是能從更多的面向來思考。

#### 四、建議事項

- (一) 在科部內有額外負責教學或行政的醫師，可以每周有一到兩天教學時數或行政時數，不用負擔臨床工作，並且同樣領全薪。進修的這一年，去到了兩個不同的醫院克里夫蘭診所醫院跟西雅圖華盛頓大學醫學中心，兩間醫院規模跟病患的流程上都有些不同。但相同的是他們麻醉部都會有人是可以只做臨床或只做研究的，也有一些是做臨床跟教學，他們都會尊重你付出的，給予你額外的薪水或時間。譬如說當你負責科內教學的部分，就會讓你一周上只需三或四天班，另外一天是準備教學，一樣領全薪。如果教學的那一天也願意出來上臨床，那就是額外的薪水。這樣才能達到真的同工同酬，畢竟研究跟教學都是需要花費很多下班以後的時間跟心力，也能更正面的確保教學跟研究品質。
- (二) 建置麻醉部專屬的統計團隊，由臨床主治醫師跟統計專家組成。在克里夫蘭臨床麻醉實效研究中心，他們有專屬的統計團隊直接在科部的旁邊，隨時都可以過去請益統計的問題。希望有機會有能在科部內有專屬的統計團隊，協助回答問題跟建置資料庫。或許能考慮由 3 名麻醉主治醫師加上 1 位統計專家組成專屬麻醉部的統計團隊，才能更有效的運用科部資源。
- (三) 在 eHIS 上必需及時註記病患是否有加入研究，研究項目以及研究結束的時間。在克里夫蘭診所醫院，每個收案的病患在病歷系統基本資料首頁都會標註是否已加入研究，點進去之後可以知道研究的項目跟負責人，方便臨床團隊知道有問題的時候找誰處理。他們不希望一位病患加入太多的研究項目而互相干擾，甚至讓病患權益被剝奪，它們甚至有規定一位病患住院期間因為研究而被抽血的 cc 數上限。
- (四) 使用 REDCap 系統收案，方便統計團隊整理資料以及增加研究可信度。  
REDCap 是相當強大的系統，可以配合研究的需求由統計團隊建置合適的項目，

也可以隨時監控臨床的收案情形。在研究一開始的時候就有統計團隊介入，可以減少研究中後期才發現錯誤產生的機會，同時裏頭建置的隨機分配功能，一旦病患分組後就不能再做改變，可以減少人為干擾及增加研究可信度。

在這一年很感謝院長跟長官們的支持，才有機會去美國克里夫蘭診所學習。感謝院長出國前的提醒，除了研究工作，更重要的是跟那邊的醫療同仁維持良好關係。這一年體會到人脈跟人際關係在美國跟在台灣一樣重要，只要有認識的人願意推薦或認識，他們其實都是很願意給機會的。也謝謝部長的推薦跟支持，才有機會前往美國進修，這些過程都是很珍貴的回憶跟人生體驗，也期許自己回到台中榮總後能將在美國看到學到的東西應用在工作上。

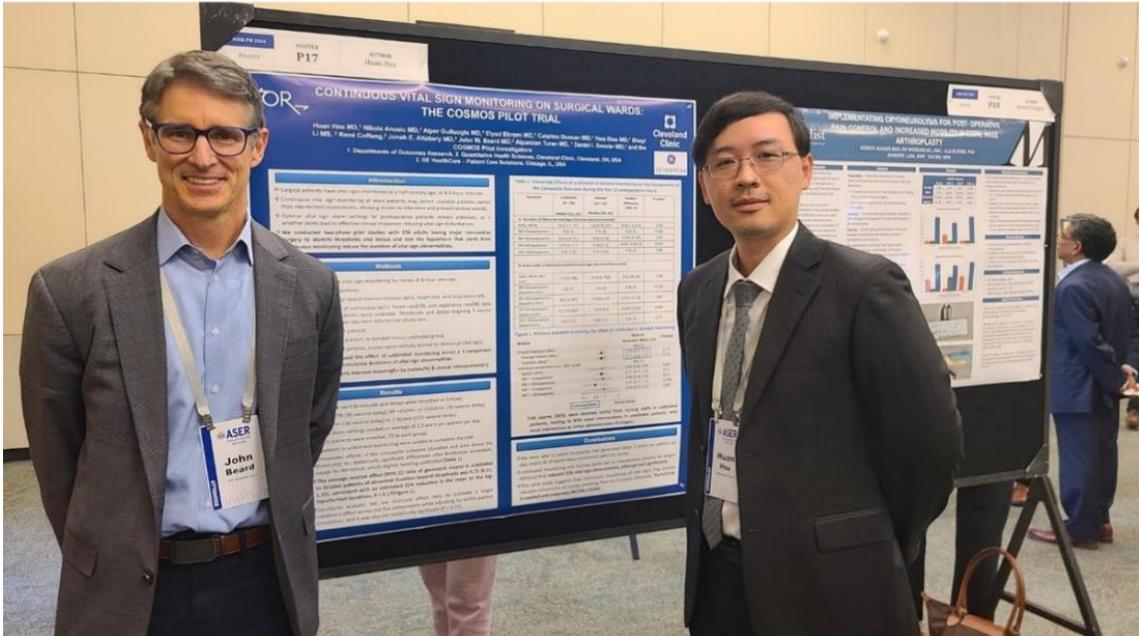
## 五、 附錄

相關學習照片

### 美國麻醉醫學會(ASA)發表海報



# 美國術後加速恢復學會(ASER)發表海報



與教授Dr. Sessler完成editorial發表於  
Journal of Clinical Anesthesia (IF:5, Q1, 麻醉6/64)



Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Journal of Clinical Anesthesia

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jclinane](https://www.elsevier.com/locate/jclinane)



## Editorial

### The dose matters!

**Propofol** (2,6-diisopropylphenol) is widely used for sedation and general anesthesia. It exerts its effects by inhibiting glutamate release, and therefore reducing glutamate binding to  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA<sub>A</sub>) receptors. Although recognized for its rapid onset and swift recovery, propofol causes side effects including injection pain, hypotension, respiratory depression, and propofol-related infusion syndrome. To mitigate such complications, alternative agents such as ciprofol have been developed. Ciprofol (HSK 3486), a novel derivative of

do. Nonetheless, the ED<sub>50</sub> of ciprofol for the elderly is 0.27 mg/kg [5], and currently the recommended dose for elderly patients is 0.3 mg/kg which is like that in younger patients [6]. In contrast, the dose-response curve for propofol becomes steeper and is left-shifted with advanced age, meaning that substantially lower concentrations are needed in older patients. For example, the sleep-inducing concentration of propofol in 75-year-olds is 1.2  $\mu$ g/ml whereas it is 1.8  $\mu$ g/ml for 50-year-old, corresponding to a 30% concentration reduction [7] as shown in Fig. 2.

Huan Hsu<sup>1</sup>, Daniel I Sessler<sup>2</sup>

與教授 Dr. Sessler 合照

