



# HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	機械的陽圧換気(人工呼吸)に関連する呼吸器有害事象の防止に関する研究 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	中橋, 奨
Description	配架番号 : 1703
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	乙第7155号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/86142">https://hdl.handle.net/2115/86142</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	doctoral thesis
File Information	NAKASHI_Susumu_review.pdf, 審査の要旨



## 学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 中橋 奨

主査 教授 生駒 一憲  
審査担当者 副査 教授 今野 哲  
副査 准教授 神山 俊哉

### 学位論文題名

機械的陽圧換気(人工呼吸)に関連する呼吸器有害事象の防止に関する研究  
(Studies on the prevention measures against mechanical-ventilation-associated adverse consequences)

人工呼吸器使用に起因する合併症 (VAE) は予後に悪影響を及ぼす。これは医原性側面を有する為、予防が重要であるが予防策は未整備である。VAE の中でも薬物治療が未確立の VALI/ARDS の対策法は一層緊要である。申請者は、ICU の人工呼吸患者データベースを用いた網羅的リスク因子解析と因果推論モデルより、低い駆動圧での人工呼吸管理、適切な体液/輸液管理、早期リハビリテーション/physiotherapy 実践が VAE 予防に重要である事を同定した。また、ARDS 家兎肺を用いた in vivo real time imaging 実験より、prone position によって VALI/ARD の肺好中球性炎症進展を遅延できる可能性を報告した。

審査にあたり、まず副査の今野教授から、肺合併症の包括的な扱いに対する議論はないかとの質問があった。この質問に対し申請者は、議論の存在は確かだが利点も有すると回答した。次に、第 5 章の単施設データによる欠点についてと、統計モデルに投入する項目選定基準についての質問があった。前者に対して申請者は、バイアスは完全に否定できない上、原著及び学位論文では limitation として記述し、多施設共同研究を現在実施中であると回答した。後者に対しては、多施設共同研究への探索的性格を内包した解析である故、関連項目を網羅的に投入したと回答した。更に、第 5 章検討 I・ii については、網羅的リスク因子解析から早期リハビリテーション/physiotherapy のみが最終抽出されたのかと質問がなされた。申請者は、因果推論モデルより得た結果であると回答した。次に、prone position の酸素化改善機序及び伸展刺激-炎症進行の連関について質問がなされた。申請者は、前者に対しては V/Q マッチングを、後者に対しては次の点を回答した：肺胞上皮細胞等に対する伸展刺激は用量依存的に炎症反応を惹起する。事前に炎症がある場合はその閾値は下がる。一方不均質な肺への伸展刺激は、肺胞拡張が同調性を欠いている為より非生理的な応力へと変換する。しかし終局的な分子メカニズムは今後の課題であるとした。続いて、prone position の臨床適用と安全な実践法の普及について質問がなされた。申請者は、重症 ARDS 且つ CT 画像が背側優位の morphological pattern が適用例だと回答した。普及については関連学会を通じた啓蒙活動を視野に入れていると回答した。

次に副査の神山准教授より、prone position の肺均質化機序及び循環動態への影響について質問があった。申請者は、前者については両姿勢における腹/背側肺に対する superimposed pressure の相違点を回答し、後者については肺胞再開通を起因とする右心負荷軽減作用によって循環動態の安定化が図られると回答した。続いて、ヒトは supine position が生理的姿勢と考え得る故、効果は限定的ではと質問があった。申請者は、姿勢による含気特性・VALI 炎症の差は、腹/背側肺における解剖学的形状や質量自体の相異が第一義的に関係していると回答した。次いで、prone position の炎症遅延効果 (第 6 章-図 14) の解釈について質問があった。申請者は、対照群との群間差は有意差を得なかった統計学的結果に基づく解釈であると回答し、次の 2 点を補足した：prone position では微減と見える

理由は単純な **initial depression** である可能性、及び測定時点を延長した場合に対照群が最低値となる可能性がある」と回答した。更に、ARDS に合併した新たな VALI/ARDS (第 5 章-図 5) の判断法についてと、傾向スコアによる背景調整後の症例数 (第 5 章-表 8) について質問があった。申請者は前者に対し、初期治療により一旦呼吸機能の安定化が得られるも、その後に増悪・再燃した ARDS をもって判断したと回答した。後者に対しては、マッチング法を用いた調整の場合にはマッチング症例数が問題となるが、IPTW 法では全数を有効利用出来ると回答した。

最後に主査の生駒教授より、早期リハビリテーション/physiotherapy 介入群と対照群との大きな症例数差について質問がなされた。申請者は、利用のデータベースがやや古い時期のものである事の影響、つまり当時は現在程に ICU における当該介入法は注目されず、その重要性に対する認識の低さ故、介入件数は急伸せず、両群間の症例数差に繋がったと回答した。次に、家兎肺モデルにて得られた **prone position** の効果結果のヒトへの適合について質問がなされた。申請者は、他の動物肺モデルの問題点 (マウス/ラット肺は腹-背側径が短長でこの間の重力格差が小さい点、ブタ肺は肺胞間側副路の欠損が、同法の生理学的効果発現を変化させる可能性) を述べ、家兎肺はこれらの懸念が払拭できる点、及びヒト肺と近似のコンプライアンスを有する特長点より、結果の親和性は高いと回答した。

この論文は、人工呼吸患者の呼吸器合併症対策の整備に繋がる因子を明解にした点、更に VALI/ARDS の好中球性炎症に対する **prone position** の効果を明らかにした点において高く評価され、今後の前向き介入研究への基盤となる事、延いては集中治療における呼吸管理の向上への貢献が期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、申請者が博士 (医学) の学位を受けるに十分な資格を有するものと判定した。