

学位授与番号：乙 3 1 9 6 号

氏 名：小林 秀嗣

学位の種類：博士（医学）

学位授与日付：平成 29 年 9 月 13 日

学位論文名：

**The Impact of Ventilator-Associated Events in Critically Ill Patients with Prolonged Mechanical Ventilation.**

学位論文名（翻訳）：

（長期人工呼吸患者における人工呼吸器関連事象による患者予後への影響に関する 検討 -後方視的コホート研究-）

学位審査委員長：教授 森川利昭

学位審査委員：教授 松島雅人 教授 桑野和善

# 論文要旨

論文提出者名	小林 秀嗣	指導教授名	上園 晶一
<p>主論文</p> <p><b>The Impact of Ventilator-Associated Events in Critically Ill Patients with Prolonged Mechanical Ventilation.</b></p> <p>(長期人工呼吸患者における人工呼吸器関連事象による患者予後への影響に関する検討 -後方視的コホート研究-)</p> <p>Hidetsugu Kobayashi, Shigehiko Uchino, Masanori Takinami, Shoichi Uezono. <i>Respiratory Care</i>. 2017; in press</p> <p>要旨</p> <p>[緒言] 従来の人工呼吸器関連肺炎(Ventilator-associated pneumonia, VAP)に代わるサーベイランス指標として人工呼吸器関連事象 (Ventilator-associated event, VAE)という概念が近年提唱され、VAEはVAC (Ventilator-associated condition)、IVAC (infection-related Ventilator-associated complication)、PVAP (possible VAP)の3つに分類される。先行研究でVAEは人工呼吸患者の不良予後との関連が報告されているが、診断に必要な4日以上の人工呼吸期間を満たしていない患者を含んだ検討が多く見られる。本研究は、対象を4日以上的人工呼吸患者に限定し、サーベイランス指標としてVAEがVAPより妥当であるか検証することを目的とした。</p> <p>[方法] 本研究は単施設後方視的コホート研究である。対象は2010年1月1日から2013年12月31日の間にICUに入室し、4日以上的人工呼吸を受けた18歳以上の患者である。主要評価項目は院内死亡とし、Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。VAC、IVAC、VAPの患者背景や予後指標に対しては、非VAE/VAPを対照とした一対比較を3群各々で評価した。</p> <p>[結果] 対象は404例で、全ての患者の転帰を追跡することができた。VACは54例、IVACは23例、VAPは20例であった。IVACは有意に院内死亡と関連し (hazard ratio, HR: 2.42, 95% confidence interval, CI: 1.39- 4.20, p=0.002)、VACでは統計学的有意差は認めなかったもののIVACと同様の傾向がみられた (HR: 1.45, 95% CI: 0.97- 2.18, P = 0.07)。一方、VAPでは院内死亡との関連を認めなかった (HR: 1.08, 95% CI: 0.44- 2.66, P = 0.87)。</p> <p>[結語] 長期人工呼吸が必要な重症患者においてIVACは院内死亡との関連を認めたが、VAPは関連していなかった。人工呼吸患者管理において、IVACは新しいサーベイランス指標として有用な可能性が示唆された。</p>			

## 学位論文審査の結果の要旨

小林秀嗣氏の学位請求論文は主論文 1 編 1 冊よりなり、主論文は 「 The Impact of Ventilator-Associated Events in Critically Ill Patients with Prolonged Mechanical Ventilation. (長期人工呼吸患者における人工呼吸器関連事象による患者予後への影響に関する検討 -後方視的コホート研究-) 」 と題するもので、英文誌 Respiratory Care (accepted in 1, May 2017, in press) 発表されたもので、8月20日現在ウェブでの閲覧が可能である。同誌の2016年のIFは1.733である。指導教授は麻酔科学講座上園晶一教授である。以下にこの論文に基づく thesis の要旨と論文審査委員会の結果を報告する。

集中治療室における人工呼吸器関連事象は今なお予後不良因子である。

従来人工呼吸器関連事象の診断基準に用いられてきた人工呼吸器関連肺炎 (Ventilator-Associated Pneumonia, 以下 VAP) は、診断基準に主観的な判断因子が含まれることなどから客観性に欠けるとされてきた。

アメリカ疾病予防管理センター (以下 CDC) から 2013 年新しい診断基準が提唱された。この診断基準では人工呼吸器関連事象 (Ventilation-associated Event、以下 VAE) という概念が導入され、3つの段階に分類されている。すなわち酸素化の悪化のみを認める人工呼吸器関連状態 (Ventilator-associated Condition 以下 VAC)、その中で感染兆候を認める感染関連性人工呼吸器関連合併症 (Infection-related Ventilator-associated Complication 以下 IVAC)、さらにそのうち感染症の原因が肺炎と考えられる人工呼吸器関連肺炎可能性例 (possible VAP, 以下 PVAP) である。本診断基準を満たすためには4日以上的人工呼吸期間が必須であるが、本診断基準の評価に関するこれまでの報告は、この点で不十分であった。

小林氏は慈恵医大附属病院 ICU で人工呼吸器管理を行った 2504 例から本条件を満たす 404 例について VAE と VAP の患者への影響を比較検討した。VAE については VAC 54 例と IVAC 23 例が抽出され検討した。VAP は 21 例あった。IVAC は有意に院内死亡と関連し、VAC は有意差ではないものの院内死亡率が高かった。一方従来の VAP については、VAE と重複する症例は 4 例にとどまったほか、全人工呼吸管理患者の死亡率を下回るなど、重症度との関連がみられなかった。以上から IVAC に代表される VAE の診断基準は従来の VAP の診断基準より有用性が高いと結論した。

口答試問による学位審査は平成 29 年 7 月 28 日、松島雅人教授、桑野和善教授 出席のもと公開で行われた。小林氏による発表に引き続き、以下のような質疑が行われた。

従来定義されていた VAP 基準は主観的項目が多いというが、レントゲンは本当に主観的項目とってよいか？

慈恵での VAP サーベイランスはどのようにおこなわれているか？

従来の VAP では院内死亡との関連がないという結論になったが、いくつかの先行研究とは異なる結果だった。どんな考察ができるか？

VAE を発症した患者の中には術後患者も多かったようだが、どんな疾患か？

VAE は VAC, IVAC, PVAP に分類されるとのことだが、そのうち PVAP を検討できなかったのが検査方式の違いのためということだが、もう少し詳しく説明できるか？

従来の人工呼吸 2 日間の症例で評価した報告と比較して、今回の 4 日間という本来の人工呼吸期間症例を用いた研究において、結果にどのような相違があるか？

以上の質問に対し小林氏は自験例のデータや文献データにより適切に回答し、有益な議論が行われた。

その後、松島、桑野両教授と慎重審議の結果、人工呼吸器関連事象に対する新しい診断基準である VAE を、正しい診断条件に基づいて評価した本論文は、これからの ICU における呼吸管理上有益であり、学位申請論文として十分価値があるものと認めた次第である。

ご審議のほどお願い申し上げます。