氏　　名	齋藤　伸行
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第　8261　号
学位授与年月	平成　29 年　3 月　24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	Clinical research on the efficacy of medical devices in the area of emergency and critical care medicine（救急医学および集中治療医学領域における医療機器の有効性に関する臨床研究）

主　　査	筑波大学教授	医学博士	柳　健一
副　　査	筑波大学准教授	博士（医学）	坂本　裕昭
副　　査	筑波大学講師	博士（医学）	三好　浩稔
副　　査	筑波大学講師	博士（医学）	下條　信威

論文の内容の要旨

齋藤伸行氏の博士学位論文は、救急医学及び集中治療医学領域において、重症患者に使用しているものの、有効性のエビデンスに乏しい医療機器について臨床上の有用性を評価したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）

著者は救急医学及び集中治療医学領域において、重症患者に使用しているものの、有効性のエビデンスに乏しい医療機器について評価することを目的とし、2 つの研究を行っている。また、評価のための臨床研究の妥当性についても検討している。

研究 1：出血性ショックを呈した重症外傷患者に対する蘇生的大動脈遮断バルーンの安全性と実現可能性について

（**背景**）

著者は本研究の背景について以下のように述べている。出血性ショックを呈し瀕死の状態では、一時的止血法として開胸大動脈遮断術を行い、ダメージコントロール手術へ繋げることが試みられている。しかし、この手技は極めて侵襲的であり、仮に止血に成功できたとしても合併症は避けられない。この代替策として本邦では大腿動脈から大動脈遮断バルーン（REBOA）を挿入するデバイスが開発され、すでに臨床応用されてきた。しかし、この治療手技の安全性や治療効果に関するデータは、症例報告にとどまっていた。そこで、本研究では、REBOA に関する安全性と実現可能性に関する後ろ向き調査を行っている。

（対象・方法）
著者は 2007 年 1 月から 2013 年 12 月までの 7 年間に日本医科大学千葉北総病院救命救急センターに入院した 5230 人中、出血性ショックを呈し、蘇生のために REBOA を選択した 24 人を対象としている。REBOA には日本製のデバイス（MERA, 泉工医科工業）を採用している。外傷に伴う出血性ショックに対しては、必ず REBOA とともに根治的止血術を実施している。対象患者を 24 時間以上の生存の有無により 2 群に分けて比較している。
（結果）
著者は対象患者の年齢の中央値は 59 歳、ISS は 47 であった。全患者が鈍的外傷で、24 時間以上生存率は 58.3%であったとしている。REBOA により収縮血圧は有意な上昇が得られていたとしている。24 時間以上の生存できた患者では、結果として血管損傷や多臓器不全が発生していたとしている。しかし、事前に予測されたよりも多くの患者が救命できていたとしている。
（考察）
著者は本研究の結果、出血性ショックを呈した瀕死の患者において一時的な止血を目的として、REBOA を使用することは妥当であったことが明らかとなったとしている。しかしながら、REBOA を使用した後は、虚血再灌流障害による多臓器不全やカテーテル留置による下肢虚血などの合併症が発生することも明らかとなったとしている。
（結語）
著者は大動脈閉塞バルーンは、出血性ショックを呈した重症外傷患者の蘇生において、根治的止血術とともに使用することで有効性が発揮されることが確認されたとしている。使用に際しては、蘇生後に重篤な合併症が発生する危険性があることを十分に留意すべきであると述べている。

研究 2：グラム陰性桿菌感染症に起因する敗血症性ショックに対するエンドトキシン吸着療法の有効性について
（背景）
著者は本研究の背景について以下のように述べている。重症敗血症/敗血症性ショックは、院内死亡率は 30-50%にも及び、特にその中でグラム陰性桿菌（GNR）は起因菌の 40%を占めている。GNR の菌体成分であるエンドトキシンを吸着するポリミキシン B 固定化線維充填カラム（polymyxin B-immoblized fiber colum:PMX）は本邦で開発され、現在、腹腔内感染症に対して広く使用されている。しかし、PMX に関する明確なエビデンスは依然としてない。本研究で著者は PMX を用いたエンドトキシン吸着療法（PMXHP）の有効性を明らかにすることを目的に後ろ向き多施設研究を実施した。著者は本研究の研究仮説はグラム陰性桿菌により敗血症性ショックを呈した患者において、広域抗菌薬投与と感染巣コントロールを行った後に PMXHP 療法を追加することで 28 日後の死亡率が改善していたこととしている。
（方法）
①著者は上述の仮説を証明するため、全国の 3 次医療施設を中心に後ろ向き症例登録を行っている。②症例登録終了の後、比例ハザードモデルを用いて年齢、患者重症度、リスク調整を行い、PMXHP の有無による 28 日後時点での死亡の差を証明するとしている。本研究は、UMIN000012748 へ登録したとしている。
（結果）
著者は結果について以下のように述べている。11 施設の参加が得られ、PMXHP を実施した 134 例（PMXHP 群）と実施しなかった 279 例（対照群）が登録された。全対象患者の平均年齢は 72.4 歳、治療開始時点の平均 SOFA スコアは 9.9 であった。感染部位としては、腹腔内 38%、肺 18.9%、尿路 32.2%であった。全患者の 3 分の 2 が菌血症を呈していた。両群間の治療開始後 28 日時点の死亡率には差を認めなかった(hazard ratio = 0.878; 95%信頼区間, 0.61- 1.24, P = 0.46)。また、サブ解析では PMXHP と相互関係が明らかな背景因子も認められなかった。
（結語）
著者はグラム陰性桿菌感染症に対して PMXHP を追加して行うことの有効性は認められなかったと述べている。
（考察）
著者は本論文では、救急医学及び集中治療医学領域で使用されている医療機器について、その有

効性評価のための二つの臨床研究を行ったとしている。対象となった医療機器に応じて、適切な臨床研究のデザインを選択することで、現実的な状況下での医療機器評価を行うことができたと述べている。医療機器では、その製品性能だけではなく、その機器を用いた治療方法全体の有効性が求められているが、救急・集中治療領域では侵襲的な治療や処置に用いられる医療機器であるもかかわらず、有効性が曖昧であるものが存在していると述べている。医療機器は、医薬品と異なり品目数が多く、承認過程が大きく異なっているため、市販されていても、臨床的有効性が適切に検証されていないことがあるとしている。今回実施した研究結果から、有効性に懸念がある医療機器については、積極的に再評価していくべきであると述べている。このような研究を実行するためには、小規模な臨床研究にも対応したプラットフォームの開発が不可欠であり、支援体制の拡充が望まれるとしている。

審査の結果の要旨

（**批評**）

救急医学及び集中治療医学領域において、重症患者に使用しているものの、有効性のエビデンスに乏しい２つの医療機器について、その臨床的有用性を評価している。はじめに出血性ショックに対する大動脈遮断バルーン（REBOA）の有用性については、単施設の観察研究として、対象患者を24時間以上の生存の有無により2群に分けて比較によりその有用性を示唆する結果を得ている。次に敗血症性ショックにおけるポリミキシン B 固定化線維充填カラムによるエンドトキシン吸着療法の有用性については、多施設観察研究の手法により、本治療の実施群と対照群の生存率を比較した結果、有用性は認められないと結論している。本研究により提示された医療機器の臨床的有用性を検討するための観察研究の手法は、無作為化比較試験の実施が困難な環境において取りうる有効な研究手法であり、救命救急の現場において治療法を選択する上で重要な情報を与えるものと評価できる。

平成２８年１２月２７日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。