

氏名（本籍）	松石 雄二郎		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第	9955	号
学位授与年月	令和 3 年 3 月 25 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	小児集中治療における疼痛・不穏・せん妄マネジメント		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	高田 英俊
副査	筑波大学准教授	博士（医学）	笹原 信一郎
副査	筑波大学講師	博士（医学）	山下 創一郎
副査	筑波大学教授	博士（看護学）	竹熊カツマタ麻子

論文の内容の要旨

松石雄二郎 氏の博士学位論文は、小児集中治療（PICU）における疼痛・不穏・せん妄の国内向けのアセスメントツールを確立し、基礎疾患による鎮静剤効果の特徴を明らかにし、その病態に関連するパラメーターを同定することによって、小児集中治療における疼痛・不穏・せん妄への管理法を確立し臨床応用しようとする研究である。第一章から第五章にわかれ、章ごとに 5 つの関連する研究内容について記載されている。その要旨は以下の通りである。

第一章において著者は、PICU での疼痛アセスメントツールとして Face, Legs, Activity, Cry, Consolability (FLACC) scale の日本語版を作成し、その妥当性・信頼性を評価している。小児は発達程度や人工呼吸、鎮静剤の影響によって、疼痛を訴えにくいいため、疼痛を客観的にアセスメントする方法の開発は重要なテーマであり、研究内容の価値は高い。FLACC scale の和訳は多職種で逆翻訳法を用いて行うなど適切な手続きをとっている点も評価できる。解析の結果、高い妥当性・信頼性が確認され、著者はこのアセスメントツールの高い有用性を明確にした。

第二章は、著者らが 2017 年に作成・報告した小児せん妄のアセスメントツールである Preschool Confusion Assessment Method for the ICU (psCAM-ICU) 日本語版の、妥当性・信頼性を評価した研究である。著者らは精神科医師の協力を得て、精神科医用に作成されている Vanderbilt Assessment for Delirium in Infants and Children (VADIC) を用いたせん妄の評価結果と、psCAM-ICU を用いた評価結果とを比較することで、psCAM-ICU を用いたせん妄の評価の妥当性を明らかにした。評価者間での一致率も高いことから、この評価法の信頼性が高いことを著者らは示している。

第三章において著者は、薬剤離脱症状と小児せん妄を同時に測定できる Sophia Observation withdrawal Symptoms-Paediatric Delirium scale (SOS-PD) の日本語版を作成し、その妥当性・信頼性を検討している。著者は、この日本語版評価法を作成する際にも逆翻訳法を採用し、その妥当性・信頼性の評価においては精神科医の協力のもとに診断データを得た上で、詳細な統計学的解析を行っている。その結果、SOS-PD による評価結果は精神科医による DSM-5 を用いた診断と一致率が高く、複数の評価者間での一致率も高いことから、高い妥当性・信頼性が確認されている。SOS-PD の特徴は、患者家族も SOS-PD を用いて患者のせん妄の評価を行う事ができる点にあるが、実際に患者家族も日本語版 SOS-PD を用いて、患者のせん妄の評価を正しくできることを著者は明らかにした。

第四章で著者は、21 トリソミー（ダウン症）児におけるベンゾジアゼピン系鎮静剤の効果について解析している。21 トリソミーは1000 人あたり約1.5 人の発生率と報告されており最も頻度の高い染色体異常であるが、先天性心疾患を発症しやすいため小児期に心臓手術を受ける機会が多く、術後には長期間の鎮静を要する事も少なくない。近年21 トリソミーマウスモデルにおいて、脳の海馬CA1 領域のGABA 受容体の変性が認められ、GABA_A 受容体に作用するベンゾジアゼピンの効果が減弱しているという報告を基に、著者は本研究を行った。鎮静状態の評価にはState Behavioral Scale (SBS)を用いている。手術侵襲の程度に分けて評価した結果、MDZ での鎮静の場合、21 トリソミー患者では21 トリソミーではない患者と比較してMDZ 投与量が有意に多いことを著者は明らかにし、21 トリソミー患者ではベンゾジアゼピン系鎮静剤の効果が減弱していることを確認した。

第五章で著者は、小児のせん妄および意識状態と、神経逸脱物質であるNeuron specific enolase (NSE) との関連を検討している。せん妄の客観的パラメーターを同定できれば、せん妄の病態の解明に役立つことが期待でき、小児救急医療におけるせん妄の評価にも応用可能である。著者は、成人の脳血管障害患者の血清中のNSE 濃度が上昇することを参考に、せん妄を呈している小児患者における血清NSE 濃度を測定し解析を行っている。その結果、血中のNSE 濃度が上昇するほど、正常からせん妄へ、せん妄から昏睡を呈する傾向がある事を確認し、血清NSE 値がせん妄及び意識状態と関連することを明らかにした。

これら5つの研究では、できるだけ客観的なデータを得るための工夫がなされており、適切な統計方法が用いられている。また、各解析結果には適切にLimitation が記載され、引用文献も適切に選択されている。なお、本学位論文の第一章、第二章、第四章の研究内容は、著者らが英文論文として投稿し既に受理・出版されたものを適切な手続きをとって再利用して作成されている。

審査の結果の要旨

(批評)

松石氏らは、PICUにおける疼痛・不穏・せん妄のマネジメントの向上を目的として、妥当性・信頼性の高い評価方法を国内向けに作成し、これらの状態を示す血中パラメーターを同定し、さらに鎮静剤の効果に影響する因子を明らかにした。これらの研究成果は、PICUでの患者の管理に実際に役立つ新しい知見を多く含むとともに、その病態にせまる医学的価値の高い研究である。

令和2年12月22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、最終試験をおこなった。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。