氏　　名	五味　志津子
学位の種類	博士（　ヒューマン・ケア科学　）
学位記番号	博甲第　9591 号
学位授与年月	令和 2 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	ICU に入室した敗血症患者の急性期における経過と転帰に関する検討

主　　査	筑波大学教授	医学博士	水上　勝義
副　　査	筑波大学助教	博士（ﾋｭｰﾏﾝ･ｹｱ科学）	岡本　紀子
副　　査	筑波大学准教授	医学博士	柳　　久子
副　　査	筑波大学講師	博士（医学）	下條　信威

論文の内容の要旨

五味志津子氏の博士論文は、重大な疾病である敗血症に対して、予後に関連する要因を検討し予後の改善につながる知見を提唱したものである。その要旨は以下のとおりである。

（目的）

著者はまず先行研究を概観した。その結果、敗血症の全身性炎症による筋力低下が生活の質や死亡率に影響することから、運動機能の低下予防が必要であることを述べている。しかしながら、運動機能低下に影響する離床について開始の目安が明らかでないことや、敗血症患者でしばしばみられ運動機能障害や認知機能障害の原因となるせん妄が離床とどのような関連があるかが課題であることを指摘している。また敗血症は高率に臓器障害を併発し、臓器障害は敗血症の予後をさらに悪化することから、臓器障害の予防ならびに早期診断が必要であることを述べている。さらにタンパク異化亢進による栄養状態の悪化は、エネルギーの枯渇や炎症による異化作用を助長する可能性があること、栄養状態の悪化は、肝臓や呼吸器系などの臓器障害に繋がる可能性があることが報告されていることを述べているが、栄養状態と臓器障害の関連や、敗血症に好発し多臓器障害を生じる播種性血管内凝固症候群（DIC）の発症に関連する早期の指標については検討課題であることを指摘している。

これらの課題を検討し、敗血症の患者の予後を改善すべく離床前の全身管理に必要な要因を明らかにすることを本研究の目的としている。

（対象と方法）

著者は本論を 4 つの研究で構成している。対象はいずれも A 大学附属病院 ICU に入室し 18 歳以上で敗血症の新基準である sepsis 3 を満たした患者である。年齢、性別、併存疾患、BMI、血液検査所見、ICU 入室後の重症度を示す APACHEⅡscore、臓器障害の程度を示す SOFA score、ICU

滞在期間、挿管期間、ICU 死亡率などの情報を収集した。研究１は、安全な離床の開始可能予測因子について臨床データを用いて多角的に分析した。研究２では、ICU 入室 24 時間以降のせん妄の経過を 4 時間ごとに収集し、敗血症患者に発症するせん妄と関連する臨床事項を分析した。研究３では、ICU 入室 24 時間以内の栄養状態の指標（BMI、CONUT score）と敗血症の予後との関連について分析した。研究４では、敗血症の DIC 発症に関わる早期因子を抽出することを目的に、臨床データを用いて多角的に分析した。

（結果と考察）

研究１では、初回離床 48 時間前、24 時間前に離床失敗群で鎮静度が深いことを示した。また、失敗群では、入室時に上昇を認めなかった体温が離床開始前に上昇する傾向が示され、体重は入室時より初回離床前までに失敗群は成功群に比べてより増加を示し、また動脈血酸素飽和度が、失敗群では入室時に比して低値を示していた。以上から、著者は、離床失敗群は離床成功群より身体状況が重症であり、また離床までに覚醒が十分確保できなかった可能性を考察している。

研究 2 では、ICU 入室後せん妄を認めた患者は 92.7％であり、ICU 滞在期間が長いことを示した。また、3 日以内の離床で退室時のせん妄は減少していることから離床が退室までのせん妄の期間に関連している可能性や、離床がサーカディアンリズムを整える１つの要因であった可能性について言及している。

研究３では、ICU 入室 24 時間以内に中等度以上の栄養障害を認めた患者は、対象者 176 名のうち 147 名であった。入院前までにタンパク異化亢進による低栄養状態をきたしたと考察している。また栄養障害者は臓器障害の程度が強いことや、ICU 死亡の最も高いリスク要因であることを示し、敗血症初期の栄養状態が転帰予測の一助として使用できる可能性について言及している。

研究４では、120 時間以内に DIC を発症した患者は、重症度や臓器障害の程度が強いこと、ICU 滞在期間や挿管期間が長いこと、ICU 入室 24 時間以内の DIC 発症群は、血小板数の減少と凝固系指標の延長を示すことなどを報告している。また ICU 入室 24 時間以内の DIC 発症に対して、重症度（APACHEⅡscore） 25 以上、血小板数 9.7 万以下、プロトロンビン時間国際標準化比（PT-INR）1.5 以上の延長の３つの組み合わせが高い予測能を示していることを報告している。

（結論）

以上の結果から、臓器障害を伴う敗血症にとって離床が重要なこと、早期離床によりせん妄の期間が短くなること、転帰予測には敗血症初期の栄養状態が有用なこと、また重篤な合併症である DIC の発症予測に重症度(APACHEⅡscore)、血小板数、PT-INR の組み合わせが有用なことを結論とした。

審査の結果の要旨

（批評）

敗血症は、死亡につながる重篤な疾患であり、敗血症の予後改善は重要な臨床的課題である。著者は、一連の研究を通して敗血症の予後改善に早期離床や栄養状態の改善が有用なこと、また予後を悪化させる DIC の発症予測に有用な臨床的指標を示した。これらは敗血症の予後改善に貢献しうる研究成果であり、学術的かつ臨床的に意義ある研究と評価できる。

令和 2 年 1 月 15 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（ヒューマン・ケア科学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。