氏名（本籍）	大内　玲　（静岡県）
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	博甲第　9642　号
学位授与年月	令和　2　年　5　月　31　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 患者における体液バランス過多と急性脳機能障害に関する研究
主　査	筑波大学教授　博士（医学）　前野　哲博
副　査	筑波大学准教授　博士（医学）　齋藤　知栄
副　査	筑波大学准教授　博士（医学）　新開　泰弘
副　査	筑波大学講師　博士（医学）　山下　創一郎

論文の内容の要旨

大内玲氏の博士学位論文は、ICU 患者における体液バランス過多と急性脳機能障害の関連について検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

【目的】

ICU 重症患者において退室後の後遺症を見据えた管理は重要である。中でも、急性脳機能障害は重症患者に起こる多臓器障害の一形態、つまり、脳における機能障害と考えられており、ICU 重症患者に高率に発症し、死亡率の上昇、認知機能障害など、予後不良との関連が指摘されている。しかし、確立された治療法、予防法がなく、一つでも多くのリスク因子を抽出することは重要である。著者は、ICU 重症患者の体液バランス過負荷に着目し、体液バランスと急性脳機能障害（せん妄/昏睡）の関連を示すことを目的とした研究を行っている。

【対象と方法】

著者は、後方視的観察研究を実施している。2015 年 4 月から 2017 年 3 月までに筑波大学附属病院 ICU に入室した患者において 48 時間以上の人工呼吸管理を有し、かつ 7 日間以上滞在した患者を対象に、体液バランス過負荷と急性脳機能障害の関連を検討している。

著者は、背景データ、重症度、鎮静剤の使用、体液バランス関連データ、せん妄・昏睡に関するデータを収集している。体液バランス過負荷については、入室初日の体重増加が基準体重の 10%以上増加した状態と定義されている。

著者は、本研究におけるプライマリーアウトカムを、せん妄・昏睡を急性の脳機能障害と定義し、関連性を検討している。統計解析については、順序ロジスティック回帰分析を用い、急性脳機能障害（せん妄 /昏睡）との関連性を示す指標としてオッズ比を求めている。多変量解析における共変量には、本研究の検討項目である体液バランス過負荷の有無、臨床的に意義のある項目である重症度、性別、各種鎮静剤を含めている。

【結果】
著者は、適格基準を満たした 118 名を対象として解析を行っている。その結果、47 名中 40%に体液バランス過負荷が生じていた。体液バランス過負荷群では、重症度が有意に高く（19[16-26] vs 23[20-29], p=0.017）、3 日目までの累積水分バランスが有意に多かった（3238[281-6530] vs 7886[4106-10631], P < 0.001）。せん妄発症率に有意差は認められないものの、せん妄昏睡日数は有意に長かった（4[1-5] vs 6[3-7], P = 0.002）。
また著者は、先行研究より関連すると考えられる交絡因子を共変量として多変量解析モデルを作成している。解析の結果、著者は、体液バランス過負荷の有無（調整オッズ比 2.33, 95%信頼区間 1.15-4.71, P = 0.019）、生理学的重症度（調整オッズ比 1.08, 95%信頼区間 1.03-1.14, P = 0.001）、ミダゾラムの使用（調整オッズ比 3.98, 95%信頼区間 1.75-9.04, P = 0.001）、プロポフォール投与量（調整オッズ比 1.06, 95%信頼区間 1.02-1.09, P = 0.001）、フェンタニル使用量（調整オッズ比 0.96, 95%信頼区間 0.93-0.99, P = 0.021）は有意にせん妄昏睡日数と関連していたことを明らかにしている。

【考察】
著者は、体液バランス過負荷と急性脳機能障害（せん妄/昏睡）の関連を示している。重症度や鎮静剤の使用と急性脳機能障害との関連はすでに指摘されているが、それらの既知の交絡因子で補正してもなお、体液バランス過負荷は急性脳機能障害の独立した危険因子として抽出されている。著者は、体液バランスが過剰の状態では、組織の浮腫を引き起こし、臓器障害へと発展することを示し、そのため、体液バランス過負荷において、急性脳機能障害を惹起しうることを示唆している。

【結論】
著者は、本研究において、ICU 重症患者における体液バランス過負荷と急性の脳機能障害の遷延との関連性を示した。さらに著者は、重症度や鎮静剤の使用だけでなく、体液バランス状態を認識し、重症患者のせん妄/昏睡管理を行う必要があることを明らかにしている。

審査の結果の要旨

（批評）
本研究は、ICU 重症患者における患者アウトカムと関連する因子として、体液バランス過負荷に注目した独創的な研究である。先行研究で、重症度や鎮静剤の使用と急性脳機能障害との関連はすでに指摘されているが、本研究において、それらの既知の交絡因子で補正してもなお、体液バランス過負荷は急性脳機能障害の独立した危険因子であることを示した本研究の成果は、今後の集中治療領域において非常に有用な知見をもたらすものである。
令和２年３月１２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。