

氏 名	小堀 伸一郎
<p>論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと) Coexisting infectious diseases on admission as risk factor of mechanical ventilation in patients with Guillain-Barré syndrome (ギラン・バレー症候群における人工呼吸器装着リスク因子としての入院時併存感染症)</p> <p>論文要旨</p> <p>目的：人工呼吸器装着はギラン・バレー症候群患者において予後不良因子である。ギラン・バレー症候群における人工呼吸器装着予測因子に関する論文は散見されるが、人工呼吸器装着リスク因子として入院時併存感染症に着目した先行研究は少ない。本研究の目的は、ギラン・バレー症候群患者における入院時併存感染症と人工呼吸器装着との関連性につき検証することである。</p> <p>方法：DPC データベースを用い、入院契機病名・医療資源病名がともにギラン・バレー症候群 (ICD-10 コード G610 により同定) であった入院患者 5375 例を抽出した。この 5375 例から、ギラン・バレー症候群類縁疾患(フィッシャー症候群・ビッカースタッフ型脳幹脳炎) 1,132 例、および入院初日に人工呼吸器装着となった 111 例を除外し、最終的に 4132 例を解析対象とした。入院時併存感染症については、感染症および寄生虫症 (ICD-10 コード A00.0-B99.9 により同定) のうち解析対象症例において有病率 $\geq 0.1\%$ を満たす 13 疾患をまず選択し、このうち人工呼吸器装着群と非装着群との χ^2 二乗検定による比較検討で人工呼吸器装着と関連 (P value < 0.2) を示した 4 疾患 (サイトメガロウイルス感染症、部位不明の細菌感染症、単純ヘルペスウイルス感染症、敗血症) を解析選択とした。入院時併存感染症と人工呼吸器装着との関連性の検証を目的として多変量ロジスティック回帰分析を施行し、その共変量としては、年齢、性、病院タイプ、救急車による搬送、先行論文で指摘のある人工呼吸器装着リスク因子 (球麻痺、顔面麻痺、自律神経障害、呼吸器疾患)、そして、解析対象感染症とした 4 疾患 (サイトメガロウイルス感染症、部位不明の細菌感染症、単純ヘルペスウイルス感染症、敗血症) を投入した。本研究は人工呼吸器装着をアウトカムとしており感染症以外の呼吸器疾患の併存が及ぼす影響を制御するために、解析は呼吸器疾患の併存あり群と併存なし群で層化して実施した。本研究の実施に係る倫理的配慮については東京医科歯科大学の倫理委員会において審査を受け、承認を得た。</p> <p>結果：解析対象入院患者 4132 例中、281 例が人工呼吸器装着を要していた。人工呼吸器装着群と非装着群との χ^2 二乗検定による比較検討では、60 歳以上、救急車搬送、呼吸器疾患、球麻痺、サイトメガロウイルス感染症、部位不明の細菌感染症、敗血症、単純ヘルペスウイルス感染症の割合が人工呼吸器装着群で有意に高かった。多変量ロジスティック回帰分析では、入院時併存感染症と呼吸器疾患が人工呼吸器装着と有意関連を認め、呼吸器疾患非併存群における多変量ロジスティック回帰分析では、サイトメガロウイルス感染症(オッズ比;8.81, 95% 信頼区間;2.34—33.1)と単純ヘルペスウイルス感染症(オッズ比;4.83; 95%信頼区間;1.16—20.1)が、人工呼吸器装着と有意関連を認めた。</p> <p>考察：先行研究においてサイトメガロウイルスおよび単純ヘルペスウイルス感染症は、ギラン・バレー症候群の先行感染症である可能性が予てより指摘されている。これらの感染症については呼吸関連神経の脱髄・横隔膜麻痺を併発することも報告されており、この機序が人工呼吸器装着リスク増加に影響している可能性が考えられる。</p> <p>結論：ギラン・バレー症候群入院患者において入院時併存サイトメガロウイルス感染症と単純ヘルペスウイルス感染症は人工呼吸器装着の予測因子である。これらの入院時併存感染症の存在を把握する事により、起こりうるリスクを早期予見し、迅速かつ適切な対応が可能となり、予後改善に役立つ可能性がある。</p>	

学位論文審査結果要旨

氏 名	小堀 伸一郎			
論文審査委員	主査 所属	生体情報系	生理情報部門	矢寺 和博
	副査 所属	環境・産業生態系	保健・疫学部門	堀江 正知
		障害機構系	病態機構部門	齋藤 光正
		系	部門	
		系	部門	

論文題目

Coexisting infectious diseases on admission as risk factor of mechanical ventilation in patients with Guillain-Barré syndrome
 (ギラン・バレー症候群における人工呼吸器装着リスク因子としての入院時並存感染症)

学位論文審査結果要旨

【背景】

ギラン・バレー (Guillain-Barré) 症候群は急性及び多発性の根神経炎であり、主に運動神経が障害されて四肢の脱力などを生じる症候群であり、重症の場合は中枢神経障害性の呼吸不全等をきたし、一時的に人工呼吸管理を要する。本邦では特定疾患に認定された指定難病である。また、年間の発病率は 10 万人当たり 1~2 人程度とされる稀な疾患である。さらに、ギラン・バレー症候群の発症には先行・並存感染症の重要性が従来から指摘されているが、人工呼吸器装着との関連性に着目した先行研究は少ない。

DPC (Diagnosis Procedure Combination) は、本邦独自の全国統一形式の患者臨床情報+診療行為の電子データセットであり、診断名 (ICD-10) と行われた医療行為の組み合わせにより患者を分類するシステムで、入院医療費の 1 日あたり包括支払い制度 (PDPS; Per-Diem Payment System) とリンクされる。2010 年時点で、日本の 1,648 の急性期病院うち 980 (全急性期病院の約 67%、約 493 万の入院サマリーデータ) の DPC データベースが使用可能である。

本研究では、ギラン・バレー症候群の予後不良因子として知られる人工呼吸器装着について、並存感染症や他の臨床情報との関連性について、DPC データを用いて解析した。

【方法】

2010 年から 2012 年の DPC データを用いて、ギラン・バレー症候群 (ICD-10 G610) 5,375 例を抽出し、ギラン・バレー症候群類縁疾患 (Fisher 症候群と Bickerstaff 型脳幹脳炎) 1,132 例及び入院初日に人工呼吸器装着を行った 111 例を除外した 4,132 例を対象として、入院時並存感染症や臨床背景因子について解析した。

【結果】

解析対象となった 4,132 例中、281 例が人工呼吸器装着をしており、その危険因子としては、60 歳以上、救急車搬送、呼吸器疾患の並存、球麻痺、サイトメガロウイルス感染症、単純ヘルペスウイルス感染症、敗血症などが挙げられた。多変量ロジスティック回帰分析では、入院時並存感染症と呼吸器疾患の並存が人工呼吸器装着と有意な関連性を示し、さらに呼吸器疾患非並存群においては、サイトメガロウイルス感染症 (OR 8.81, 95%CI 2.34-33.1) と単純ヘルペスウイルス感染症 (OR4.83, 95%CI 1.16-20.1) が人工呼吸器装着と有意に関連した。

【結語】

以前からギラン・バレー症候群の先行感染症として知られていたサイトメガロウイルス感染症と単純ヘルペスウイルス感染症は呼吸関連神経の脱髄による横隔膜麻痺を併発する可能性が指摘されていたが、DPC データを用いた大規模な本研究では人工呼吸器装着の危険因子としても抽出された。

【審査結果】

本申請論文は、まず本邦における実地臨床における膨大なデータである DPC データを用いることで、希少疾患やその病態の解明につながることを示した。また、ギラン・バレー症候群における人工呼吸器装着の危険因子についての新たな知見を詳細に明らかとしており、本症候群における呼吸管理や感染症管理におけるより効果的な診断や管理法の発展に繋がる重要な知見を示したものである。よって、本学の学位論文として適格であると判断した。

氏 名

林 克英

論文題目 (欧文の場合、和訳を付すこと)

Pacing from the Right Ventricular Septum and Development of New Atrial Fibrillation in Paced Patients with Atrioventricular Block and Preserved Left Ventricular Function

正常心機能の房室ブロック症例に対する右室中隔ペースングの新規心房細動発症に及ぼす影響

論文要旨

【目的】植込み型ペースメーカーは、徐脈性不整脈に対する確立された治療法であり、心房・心室を順次ペースングできるデュアルチャンバーペースメーカー (PM) が一般的である。従来、心室リードの留置部位については、右室心尖部 (RVA) がリード留置手技が容易で安定がよいという理由で選択されてきた。しかし大規模臨床試験により、RVA ペースングは左室機能低下及び左室構造的変化をもたらし、心房細動 (AF) 及び心不全発症を引き起こすことが明らかとなった。このため、RVA ペースングの代替ペースング部位として、右室中隔 (RVS) ペースングが選択されてきたが、これまで RVS ペースングの長期予後については明らかとなっていない。本研究では、心室ペースングが必要となる房室ブロック症例において RVS ペースングの長期経過観察を行い、RVS ペースングと AF や心不全を含めた心血管イベント発症との関係、イベント発症を生じた患者の臨床的特徴を検討した。






【方法】当院で心室リードが RVS に留置されたデュアルチャンバーPM 治療を受けた房室ブロック症例 171 名の内、正常心機能を有し、AF 既往がなく、PM 植込み後 3 カ月間 AF を認めなかった 123 名を対象に、臨床背景、累積心房及び心室ペースング率 (cumul%AP, cumul%VP)、新規 AF 及び心血管イベント (心不全入院、脳梗塞発症、心血管死) 発症を後ろ向きに調査した。

【結果】中央値 4.0 年 (25%-75%値:2.3-6.3 年) のフォローアップ期間で、新規 AF は 30 名 (24%) に発症した。また、新規 AF 発症の臨床因子を検討した多変量解析では、cumul%VP が新規 AF 発症の独立危険因子であり ($P = 0.01$)、cumul%VP で対象患者を分類した Kaplan-Meier 生存曲線では、cumul%VP > 90% の患者で、それ未満の患者に比し AF 発症率が有意に高かった ($P = 0.01$)。更に、心血管イベント発症の独立危険因子は、年齢 ($P = 0.001$)、新規 AF 発症 ($P = 0.003$)、ペースング後 QRS 幅 ($P = 0.005$) であり、且つペースング後 QRS 幅が 155 msec. 以上の患者で、それ未満の患者と比較して心血管イベント発生率が有意に高かった ($P = 0.03$)。

【考察】RVA ペースングでは、刺激伝導系から離れた部位であるため、ペースング部位近傍の心室筋が興奮した後、筋伝導を介した心室内伝導となり、右室興奮が左室興奮に先行する心室間同期不全のみならず、左室収縮の同期不全をもたらす。代替となる RVS ペースングは、刺激伝導系のより上方でペースングを行うことで、生理的な左室興奮伝播を温存しようとするものである。しかし本研究結果より、RVA ペースングと同様に RVS ペースングであっても、約 1/4 の症例で新規 AF 発症をもたらすことがわかった。これは、リード留置部位によらず、右室ペースングを行うことにより、生理的な左室興奮伝播を維持できずに左心機能に悪影響をもたらすためと考えられる。一方で、ペースング後 QRS 幅が狭い症例の方が左室収縮は良好な同期性を示すことが報告されてきた。本研究結果でも、狭いペースング後 QRS 幅の症例で、心血管イベント発症率が低下することが明らかとなった。これはより生理的な状態に近い左室興奮伝播様式が得られるため、至適心室リード留置部位の指標と考えられた。

【結論】RVS ペースングを行った正常心機能の房室ブロック症例では、新規 AF の発症は 24% に認め、心室ペースング率が高いほど発症が多くなることが明らかとなった。更に、高齢患者、新規 AF 発症症例もしくはペースング後 QRS 幅が広い症例 (特に 155 msec 以上) では、有意に心血管イベントの発症率が高くなることがわかった。本研究の結果から、RVS ペースングを行う症例では、ペースング後 QRS 幅を 155 msec. 未満となるように心室リード留置を試み、且つ可能な限り不必要な心室ペースングを避けることが推奨される。

学位論文審査結果要旨

氏 名	林 克英			
論文審査委員	主査 所属	生体情報 系	病態情報部門	川崎 貴士 
	副査 所属	障害機構 系	災害医学部門	原田 大 
		生体適応 系	生体構造部門	佐藤 寛晃 
		系	部門	
		系	部門	

論文題目

Pacing from the Right Ventricular Septum and Development of New Atrial Fibrillation in Paced Patients with Atrioventricular Block and Preserved Left Ventricular Function

(正常左室機能の房室ブロック症例における右室中隔ペーシングと新規心房細動発症)

学位論文審査結果要旨

徐脈性不整脈の治療法として植込み型ペースメーカ(PM)が知られている。心房・心室を順次ペーシングできるデュアルチャンバーPMが一般的であり、心室リードの留置部位は、右室心尖部(RVA)がリード留置手技の容易性と安定性で選択されてきた。しかし近年の大規模臨床試験では、RVA ペーシングは左室機能低下及び左室構造変化をもたらし、心房細動 (AF) 及び心不全発症を引き起こすことが報告されている。RVA ペーシングの代替ペーシング部位として、右室中隔(RVS)ペーシングが挙げられるが、RVS ペーシング長期予後への影響は明らかとなっていない。本研究は、RVS ペーシング患者の長期経過観察を行い、RVS ペーシングと AF や心不全を含めた心血管イベント発症との関係、イベント発症を生じた患者の臨床的特徴を検討した。

対象は、RVS に心室リードが留置されたデュアルチャンバーPM 治療を受けた房室ブロック 171 例のうち、左室機能が正常で AF の既往がなく、PM 植込み後 3 カ月間 AF を認めなかった 123 例である。新規 AF 及び心血管イベント (心不全入院、脳梗塞発症、心血管死) 発症を後ろ向きに調査し、発症の臨床背景因子を多変量解析により検討した。

結果は、中央値 4.0 年 (25%-75%値:2.3-6.3 年) のフォローアップ期間で、新規 AF は 30 名(24%) に発症した。臨床背景因子を検討した多変量解析では、新規 AF 発症の独立危険因子は、累積心室ペーシング率 (cumul%VP)(P=0.01)であり、cumul%VP>90%の患者で、それ未満の患者と比較して新規 AF 発症率が有意に高かった(P=0.01)。心血管イベント発症の独立危険因子は、年齢(P=0.001)、新規 AF 発症(P=0.003)、ペーシング後 QRS 幅(P=0.005)であり、ペーシング後 QRS 幅が 155 msec 以上の患者で、それ未満の患者と比較して心血管イベント発生率が有意に高かった(P=0.03)。

以上より、RVS ペーシングであっても、24%の症例で新規 AF 発症をもたらすことが示された。これは、右室ペーシングを行うことで生理的な左室興奮伝播を維持できずに左心機能に悪影響をもたらすためと考えられる。また、ペーシング後 QRS 幅が狭い症例が良好な左室収縮同期性を示すことが以前から報告されているが、本研究もペーシング後 QRS 幅の狭い症例で心血管イベント発症率が少ないことを明らかにした。QRS 幅が狭い症例は、生理的な状態に近い左室興奮伝播様式が得られるため、QRS 幅 155 msec 未満が至適心室リード留置部位の指標と考えられた。

本申請論文は、RVS ペーシングを行う症例では、ペーシング後 QRS 幅を 155 msec 未満となるように心室リード留置を試み、また、可能な限り不必要な心室ペーシングを避けることで新規 AF 発症、心血管イベントの発症を低下させる可能性を示し、今後の PM 治療に重要な知見を与えた。よって本学の学位論文として適格であると判断した。

平成28年12月26日