

氏名	栗山 明 <small>くりやま あきら</small>
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 795号
学位授与年月日	令和 2年 12月 4日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第4条第3項該当
学位論文名	抜管前ステロイド投与の抜管後気道合併症に対する予防効果と副作用
論文審査委員	(委員長) 教授 金澤 丈治 (委員) 教授 守谷 俊 准教授 三重野 牧子

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

集中治療室 (ICU) で人工呼吸を行われ、気管内チューブを抜去された (以下、抜管と記す) 患者の一部は、喉頭浮腫が原因で再挿管を要する。再挿管は人工呼吸期間や ICU 滞在期間の延長、合併症の増加、医療費の増大に関連するため、抜管後喉頭浮腫を予防する必要がある。

挿管患者の抜管前にステロイドを全身投与することで (以下、抜管前ステロイドと記す)、抜管後喉頭浮腫と再挿管が予防できるかを検討すべく系統的レビューとメタ分析を行った (第一研究)。次に、抜管前ステロイドの副作用として高血糖に着目した観察研究を行った (第二研究)。

### 2 研究方法

#### (第一研究)

対象集団は気管挿管・人工呼吸を行われ、抜管を予定されている成人患者とし、介入は抜管前ステロイドとするランダム化比較試験 (RCT) を対象とした。PubMed、EMBASE、CENTRAL (Cochrane central register of controlled trials)、Wanfang Database, the China Academic Journal Network Publishing Database から該当する研究を検索した。2016年2月29日に最終文献検索を行った。

主アウトカムは抜管後喉頭浮腫、再挿管、有害事象とした。DerSimonian と Laird のランダム効果モデルを用いてデータを統合した。併合後の効果量をリスク比 (risk ratio) で表記した。

#### (第二研究)

市中の第三次救急医療機関4施設のICUにおいて過去起点コホート研究を実施した。2014年1月1日から2018年12月31日までの5年間に抜管前ステロイド (メチルプレドニゾン 20 mgを抜管予定時刻の12時間前から4時間毎と抜管直前の合計4回投与するレジメン) を投与された全患者を対象とした。

主アウトカムは臨床的に有意な血糖増加とし、抜管前ステロイド開始後24時間ないし72時間以内に確認された100 mg/dL以上の血糖増加と定義した。更に、臨床的に有意な血糖増加を呈した患者を、抜管前ステロイド投与から最大で7日間を追跡し、抜管前ステロイド開始直前の値を最初に下回った時期を記述した。臨床的に有意な血糖増加のリスク因子を多変量ロジスティック回帰分析にて求めた。リスク因子はオッズ比 (odds ratio: OR) と95% CIで表記した。

### 3 研究成果

#### (第一研究)

2,472名が関与した11件のRCTを本研究の対象とした。11件中6件の研究でカフリーク試験を実施され、試験抜管後喉頭浮腫のリスクが高い患者が対象になった。

コントロールに比して、抜管前ステロイドの投与は抜管後喉頭浮腫の有意な減少に関連した(RR 0.43; 95% CI, 0.29 to 0.66)。カフリーク試験を実施されたサブグループでは、コントロールに比して抜管前ステロイド投与は抜管後喉頭浮腫の有意な減少に関連したが(RR 0.34; 95% CI, 0.24 to 0.48)、カフリーク試験が実施されなかったサブグループではこの関連が見られなかった。

コントロールに比して、抜管前ステロイド投与は再挿管の有意な減少に関連した(RR 0.42; 95% CI, 0.25 to 0.71)。カフリーク試験を実施されたサブグループでは、コントロールに比して抜管前ステロイド投与は再挿管の有意な減少に関連したが(RR 0.35; 95% CI, 0.20 to 0.64)、カフリーク試験が実施されなかったサブグループではこの関連が見られなかった。

6件の研究で有害事象に関する報告がなされた。消化管出血や高血糖の発症はなかったが、メチルプレドニゾロンを投与された380名のうち1名が感染症(尿路感染症)を発症した。

#### (第二研究)

抜管前ステロイド投与開始後24時間以内に、247名中57名(23.1%)に臨床的に有意な血糖増加を認めた。臨床的に有意な血糖増加は基礎疾患の糖尿病のみに関連した(OR 2.65; 95% CI, 1.28 to 5.49)。

抜管前ステロイド投与開始後72時間以内に、241名中73名(30.3%)に臨床的に有意な血糖増加を認めた。臨床的に有意な血糖増加は、60歳以上の年齢(OR 2.03; 95% CI, 1.02 to 4.04)と基礎疾患の糖尿病に関連した(OR 2.47; 95% CI, 1.23 to 4.96)。

臨床的に有意な血糖増加を呈した73名を3日(IQR, 2 to 4)追跡し、58名(79.5%)の血糖値が3日(IQR, 2 to 6)かけて、抜管前ステロイド投与直前の血糖値まで低下した。

## 4 考察

第一研究から、抜管前ステロイドは抜管後喉頭浮腫と再挿管を有意に予防することが示唆された。カフリーク試験を実施された(抜管後喉頭浮腫のリスクが高い)患者でのみ、抜管前ステロイド投与が抜管後喉頭浮腫と再挿管を優位に予防することが示唆された。

カフリーク試験で抜管後喉頭浮腫のリスクが高いと判定された患者を対象にしたいずれの研究でも、ほぼ同様の効果量を認め、統計学的異質性がなかった。カフリーク試験を実施した6件の研究で用いられたカフリーク試験の方法は様々であったが、いずれの方法や閾値でもカフリーク試験は同程度に抜管後喉頭浮腫を推測できる可能性が推察される。

一方、本研究では抜管前ステロイドによる有害事象を十分に検討することができなかった。対象となった11件中6件の研究のみが有害事象について言及し、いずれも有害事象がほぼないと報告していた。

2017年にAmerican Thoracic SocietyとAmerican College of Chest Physiciansから発刊されたガイドラインでは、カフリーク試験をfailureした患者に対して抜管前ステロイドを投与することが推奨された。このガイドラインでは、抜管前ステロイドの有害事象は少ないと見積もられていた。しかし、実臨床では、抜管前ステロイドを投与した後に顕著な血糖増加を認め、時に血糖降下薬での治療を行う、もしくは強化することがあり、第二研究を行った。

第二研究から、抜管後ステロイド投与後の 72 時間以内に、100 mg/dL 以上の血糖増加で定義される臨床的に有意な血糖増加は約 30%で見られた。臨床的に有意な血糖増加を認めた患者の約 80%で血糖値はベースラインまで戻ったが、抜管前ステロイド投与から 3 日 (IQR, 2 to 6) かかった。抜管前ステロイドの投与後に、治療介入が必要な血糖増加は存在し、遷延することが示唆された。血糖増加の著しい患者に対して、抜管前ステロイド投与後から少なくとも 3 日は血糖をフォローする必要がある。

糖尿病は臨床的に有意な血糖増加の有意なリスク因子となった。抜管前ステロイドの血糖が高いほど、統計学的に有意ではないが OR が増加する傾向がみられた。抜管前ステロイド投与 72 時間以内においてのみ、60 歳以上の年齢は臨床的に有意な血糖増加のリスク因子となった。本研究のサンプルサイズが小さかったため、抜管前ステロイド投与前の高血糖と年齢が、臨床的に有意な血糖増加のリスク因子にならなかった可能性がある。基礎疾患の糖尿病のみならず、抜管前ステロイド投与前の血糖や年齢もリスクになる可能性を考慮し、血糖をモニターする必要がある。

## 5 結論

抜管前ステロイドは抜管後喉頭浮腫と再挿管を予防することが示唆された。抜管後喉頭浮腫のリスクが高い患者にのみ、その予防効果が見られたことから、待期的に抜管する患者の喉頭浮腫のリスクをカフリーク試験で検査する必要がある。抜管前ステロイドによる臨床的に有意な血糖増加が約 30%の患者に見られ、3 日遷延した。抜管前ステロイドを投与した患者では血糖値をフォローする必要がある。

## 論文審査の結果の要旨

本学位論文は、抜管前ステロイド投与の有用性を系統的レビューのメタ解析で検討した第一研究と抜管前ステロイド投与の副作用を検討するため血糖値に注目して後方視的コホート研究を行った第二研究で構成されている。第一研究では 2,472 名が関与した 11 件のランダム化比較試験を本研究の対象としており、コントロールに比して、抜管前ステロイドの投与は抜管後喉頭浮腫を有意に減少したことを証明した。更に、カフリーク試験の実施の有無によるサブグループ解析では、コントロールに比してカフリーク試験が実施された群では抜管前ステロイド投与により抜管後喉頭浮腫は有意に減少したが、カフリーク試験が実施されなかった群ではこの関連が見られなかったことを明らかにしている。また、第二研究では、抜管前ステロイド投与により血糖値の変動に関して抜管前ステロイド投与開始後 24 時間ないし 72 時間以内の血糖値が得られた 247 名と 241 名の血糖値を調査し、抜管前ステロイド投与開始後 24 時間以内に 247 名中 57 名 (23.1%) に臨床的に有意な血糖増加を認め、臨床的に有意な血糖増加は基礎疾患の糖尿病のみに関連することを明らかにした。また、投与開始後 72 時間以内に、241 名中 73 名 (30.3%) に臨床的に有意な血糖増加を認め、この血糖増加は 60 歳以上の年齢と基礎疾患の糖尿病に関連することを示している。これらの結果は、カフリーク試験による症例の層別化により適応症例を限局化できる可能性を示唆しており、更に、日常臨床における抜管前ステロイドの投与の意義や生じ得る副作用を数値的に明らかにするなど学問的意義に富んだものと判断した。また、これまで同様の研究は行わ

れておらず新規性は十分であり，第一研究から生じた疑問を第二研究で解明するなど学問的探究心および独創性にも優れている。更に，個人で 247 例もの症例を精査したことは称賛に値する。用語の使用法や臨床的立場から追加が望ましいデータなどはあるものの，この研究内容自体は高く評価すべきものであり，本学医学博士論文審査合格に値するという結論で審査員全員の意見が一致した。

## 試問の結果の要旨

学位審査会は 2020 年 10 月 27 日午後 6 時より医学部教育・研究棟 1 階 大教室 1 を中心に行われ，申請者の栗山 明氏および守谷委員は遠隔での参加となった。まず，栗山氏より自己紹介に引き続き研究内容に関するスライドによるプレゼンテーションが行われた。続いて，審査委員から以下のような質問および指摘がなされた。

三重野牧子委員

<論文要旨>

1. 第一研究の図 2，図 3 は要旨の中で参照先がない。
2. I2 は I<sup>2</sup> と記載すべきである。
3. 第一研究の結果の記載全般でリスク比の推定値はメタアナリシスで併合した併合リスク比であることを記載すべき。

<本文>

1. 「Cochrane の Q 統計」は「Cochrane の Q 統計量」と記載すべき。
2. Random sequence generation の和訳は「割付の順序」ではなく「ランダム配列の生成」などが適切。
3. 抜管前ステロイド投与前 3 日以内の血糖最高値に対するサブグループ設定の閾値の根拠および、それぞれのグループの症例数を補足すべき。共変量として解析に用いた変数は、対象者の属性の表に提示すると良い。
4. 第二研究にて統計解析を行ったロジスティック回帰モデルの当てはまりおよび、共変量の交互作用の検討結果も、結果で言及した方が良い。

守谷 俊委員

1. 履歴書の卒業年に誤りがある。
2. 地域密着型の表現は再考の要あり。また，3 次医療機関の表現は，第三次救急医療機関が望ましい。
3. 考察の部分で「・・・，抜管は気管挿管以上に危険な処置であり，・・・」の表現は誤解を招く恐れがあり，「抜管による合併症は気道閉塞などの生命に直結する・・・」の様な文章が望ましい。
4. 第一研究において，全ての研究において緊急気管挿管であったのか？ 気管挿管の際に使用した器具や気管挿管を行ったのは誰なのかについて追記が望ましい。

5. 考察で抜管前に血糖値をどのようにコントロールすべきかを追記したほうが良い.

金澤丈治委員長

1. 第一研究で、抜管後の反回神経麻痺などの声門の形態的变化について記載した研究があったならば内容を追記すべき
2. 第一研究でカフリーク試験を行わなかった群の方が、抜管成功率が高いなどの臨床的なデータがあれば追記すべき.
3. 第一研究で、挿管に期間、挿管チューブの口径について観察している研究があれば内容を追記すべき
4. 第二研究での図4の記載を工夫すべき
5. 第二研究で年齢や抜管前血糖の単変量解析の結果についても言及すべき.

これを受け審査委員会では栗山氏はその場で答えられる範囲で丁寧な考察を行い即答可能な事項に関しては適切な回答を行った. 検討すべき問題点を再確認した後, 栗山氏は委員からの質問に真摯に回答するかたちで論文の改訂を申し出た. 2020年11月4日に提出された改訂版では質問や修正が要求された全ての点に関して丁寧な修正がなされていることが確認できた. 以上の結果により全ての審査委員が学位論文としての適格性を確認した.