

氏名	劉 啓文 <sup>りゅう けいぶん</sup>
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 780 号
学位授与年月日	令和 元年 12 月 5 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	ICU における早期離床プロトコールの導入に関する研究
論文審査委員	(委員長) 教授 布 宮 伸 (委員) 教授 味 村 俊 樹 教授 小 池 創 一

## 論文内容の要旨

### 1 研究目的

ICU 重症疾患の生存後も、身体機能障害、認知機能障害、メンタルヘルス障害などの機能障害 : Post Intensive Care Syndrome (PICS) を呈し、社会復帰できない患者が増加している。PICS の対策として、Intensive Care Unit (ICU) 入室後早期から理学的リハビリテーションを中心とした早期離床を行うことが各種ガイドラインで推奨されている。

しかし、早期離床に関する研究は、専門離床チームを有し、通常ケアとして早期離床を行い、早期離床の文化が形成されている海外からの報告が中心で、早期離床文化のない日本で行う早期離床の安全性や有効性に関する報告は皆無であった。日本の現状にあった早期離床のロールモデルを提示する必要がある。

本研究は、(I) 自施設の特徴に沿った早期離床プロトコールの開発プロセスを示し、その安全性を検証すること、および (II) プロトコール導入後、得られた臨床的・経済的効果の検討を行うこと、これら二つのプロセスにより日本で早期離床を推進するためのロールモデルを示すことが目的である。

### 2 研究方法

本研究は2つの研究から構成されている。まず、自施設 ICU の早期離床に対する障壁調査をもとにプロトコールの開発を行い、その安全性を評価した。次に、早期離床プロトコール導入後に得られた臨床的・経済的効果を検証した。

#### 【研究 I : 早期離床プロトコールの開発と安全性評価】

[研究 I -A : 自施設 ICU の障壁調査をもとにした前橋早期離床プロトコールの開発]

早期離床推進ワーキンググループ主導で、医師、看護師、理学療法士を対象とした ICU で早期離床を行う上での障壁を調査した。その後、ワーキンググループにより、障壁克服を考慮した前橋早期離床プロトコール/アルゴリズムを作成した。

【研究 I -B : 前橋早期離床プロトコールの安全性評価】

2015年6月から2016年6月までの1年間に、前橋赤十字病院 ICU に緊急入室した患者を対象とした。研究 I -A で作成した前橋早期離床プロトコール導入後の、有害事象が発生した回数、有害事象発生率を主要評価項目として前向き観察研究を行った。

【研究 II : 前橋早期離床プロトコールの効果検証】

前橋赤十字病院 ICU に緊急入室した患者を対象に、2014年1月から2015年5月をプロトコール導入前群(Group A)、2015年6月から2016年12月までをプロトコール導入後群(Group B) とし、院内死亡率と入院総医療費を主要評価項目として、後方視的に多変量解析を用いた前後比較を行った。

### 3 研究成果

【研究 I : 早期離床プロトコールの開発と安全性評価】

【研究 I -A : 自施設 ICU の障壁調査をもとにした前橋早期離床プロトコールの開発】

調査の結果、重症患者の不安定な循環呼吸動態、人工呼吸器などの医療デバイス、離床システムがなく多職種間での協力関係がないことなどが離床を妨げる障壁として高頻度に認められた。調査結果をもとに、3つのステップから成る前橋早期離床システムを作成した。(1) 入室時の自動リハビリテーションオーダー (2) 医師主導のアルゴリズムを用いた適切な患者評価と適度なりハビリテーション強度の選択、および多職種との情報共有とタイムスケジュールの調整 (3) 端坐位以上の離床強度の場合、医師、看護師、理学療法士の3名を基本チームとし離床介入を行う。医師の役割は、離床前後と離床介入中のリーダーシップ、循環呼吸動態とバイタルサインのモニタリング、医療デバイスの管理とした。

【研究 I -B : 前橋早期離床プロトコールの安全性評価】

232人が登録され、合計587回の離床介入が行われた。13回の有害事象を認め、有害事象発生率は2.2% (95%信頼区間 1.2-3.8%) であった。有害事象の内訳は、7回 (5回:極度の疲労、2回:腹痛の増悪)、起立性低血圧の症状が6件であった。全て安静で改善し、治療介入を要する重篤な有害事象の発生は1回も認めなかった。

【研究 II : 前橋早期離床プロトコールの効果検証】

Group A に204名、Group B に187名の患者が登録された。Charlson Comorbidity Index およびコルチコステロイド使用率は Group B で高かったが、その他の背景因子に有意差は認められなかった。院内死亡率は24% (Group A) から11% (Group B) へ低下し (調整 p 値 < 0.01)、前橋早期離床プロトコール導入が院内死亡率の低下と有意に相関していた (調整 p 値 < 0.01)。入院総医療費は29220ドルから22706ドルに減少し (調整 p 値 < 0.01)、患者一人につき5167ドル (95%信頼区間: 1069-8304ドル)、27%の減少であった。プロトコール導入前は、入院総医療費は有意差のない上昇傾向にあり (p 値=0.08)、導入直後より有意に減少 (p 値=0.02)、その後有意に持続的な減少を認めた (p 値=0.02)。

#### 4 考察

[医師が主導する前橋早期離床プロトコルの高い安全性と離床文化の推進]

多くの早期離床に対する障壁とその対処法が報告されてきたが、全てに対応することは困難である。そこで、実際に ICU の早期離床に関わるスタッフを対象に、障壁を調査することで、自施設で早期離床を推進する際の最も克服すべき障壁を効率よく抽出することができると考えた。前橋早期離床プロトコルは、集中治療科医のもつ臨床能力と多職種と協働する管理能力を組み入れていることを特徴としている。結果、離床専門チームが主導する海外の離床（有害事象発生率：2.6%）と変わらぬ安全性で早期離床を行うことができた。本研究結果は、早期離床専門チームや専門家が存在せず、早期離床を通常ケアとして行っていない ICU で早期離床システムを考案し推進する際のロールモデルとなる可能性がある。

[早期離床プロトコルを ICU に導入することの臨牀的・経済的効果]

本研究は、前後比較研究であり、両群の比較可能性を最大限高めるため、文献上死亡率に影響を与えうる因子を説明変数とし多変量解析を行ったが、前橋早期離床プロトコルの導入は院内死亡率減少および入院総医療費減少に有意に相関していた。いくつかの先行研究では全身性炎症における保護作用や、抗炎症性効果が早期離床にあることが指摘されており、早期離床と院内死亡率改善の因果関係を検討するために多施設ランダム化研究が必要である。また、費用対効果を検討した先行研究では、2時点または3時点での前後比較が中心であり、早期離床の経時的な経済的効果を検証したのは本研究が初である。本研究結果は、早期離床文化のない ICU で、自施設の障壁をもとに作成した早期離床プロトコルがアウトカム改善と相関することを示し、日本における早期離床推進に寄与すると考えられる。

#### 5 結論

自施設 ICU の早期離床に対する障壁調査をもとに前橋早期離床プロトコルを開発した。医師主導という特徴をもつ前橋早期離床プロトコルに基づいた離床は、重篤な有害事象の発生なく、海外の離床と変わらない安全性で行うことができた。前橋早期離床プロトコル導入後、院内死亡率の低下や入院総医療費の減少が観察され、プロトコル導入は院内死亡率低下と有意に相関していた。プロトコル導入直後から入院総医療費の有意な減少が認められ、効果は持続的であった。今後、前橋早期離床プロトコルの外的妥当性および早期離床とアウトカムの更なる因果関係の検討のために、多施設前向きランダム化研究が必要である。

### 論文審査の結果の要旨

集中治療領域で近年注目されている「集中治療後症候群（post-intensive care syndrome, PICS）」に対する介入策として、集中治療開始直後の早期からリハビリテーションを行うことが、さまざまなガイドラインで推奨されている。しかし、これらの推奨は以前から早期離床の文化が形成されている海外からの研究結果が根拠となっており、我が国における早期リハビリ

テーションの安全性や効果については、これまで報告はなかった。

本研究は上記問題点に着目し、我が国の現状にあった早期リハビリテーションのロールモデルを示すことを目的に、中規模第一線市中病院における重症患者に対する早期リハビリテーションを導入・促進するにあたっての問題点を探りながら、医師主導ながらも多職種によるチームを形成した上でプロトコルを作成し、その効果を検証したものであり、我が国における集中治療領域での早期リハビリテーションの促進の観点からも、極めて有意義な研究である。

すでに本研究の骨子は *Journal of Intensive Care* 誌に掲載され、また *Critical Care Medicine* 誌に受理されていることから、研究内容そのものには大きな論点はなく、学位論文本文の記載様式について若干の修正を求めたところではあるが、その修正も適切に行われたことが確認されたため、審査員全員一致で、博士論文に相応しいと評価した。

### 試問の結果の要旨

申請者の研究内容の発表は、具体的かつ論理的であり、審査員からの質問に対しても真摯に対応し、淀みない適切な回答が行われたと評価した。また、関連の質疑応答から、自身の救急・集中治療医としてのあり方等についても、一定の見識があることが窺える内容であった。さらに、多忙な日常臨床の中、論文の修正に対しても迅速に対応した能力も評価に値する。

申請者の研究姿勢、関連領域に対する知識等も総合的に勘案し、審査員一同、申請者は医学博士としての資格に達していると判定した。