

氏名	たなか じゅん 田中 潤		
学位の種類	博士（医学）		
報告番号	乙第1788号		
学位授与の日付	令和1年10月3日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当（論文博士）		
学位論文題目	A study of risk factors for tracheostomy in patients with a cervical spinal cord injury （頸髄損傷患者における気管切開術の危険因子についての検討）		
論文審査委員	（主査） 福岡大学	教授	藤田 昌樹
	（副査） 福岡大学	教授	石倉 宏恭
	福岡大学	講師	末田 尚之

## 内容の要旨

### 【目的】

頸髄損傷患者では様々な原因で呼吸状態が安定せず、長期的な呼吸管理を必要とし、気管切開術が必要となるケースも少なくない。頸髄損傷患者の死亡原因として多いのは、泌尿器系と呼吸器系の合併症で、最近の報告では呼吸器系の合併症が死亡原因の1位であるとする報告が多い。頸髄損傷患者の急性期は、spinal shockの影響もあり特に呼吸状態が安定せず、一時的な呼吸器管理が必要となることが多い。呼吸状態が改善せず、20日以上 of 長期的な挿管管理が必要と予測される症例では、気管切開術を施行することが多く、呼吸器合併症に対し早期（<7日）に気管切開術を行うことで敗血症、呼吸器管理日数、ICU管理や入院期間日数を減らす等の有益性が報告されている。しかし、不必要な気管挿管・気管切開術は短期的にも長期的にも合併症のリスクを増大させる可能性があり、早期気管切開術の有益性が誇張されれば、不必要な気管挿管・気管切開術が施行されることが懸念される。そこで頸髄損傷患者における気管挿管・気管切開術の真の危険因子を予測することは重要であると考えた。

頸髄損傷患者において気管切開術が必要となる危険因子については様々な報告があり、高齢、完全麻痺（ASIA Impairment Scale A: 以下 AIS A）、神経学的麻痺レベル（Neurological Level of Injury: 以下 NLI）が高位、受傷前の全身状態・肺疾患の既往、外傷重症度評価（Injury Severity Score: 以下 ISS）が高値、喫煙歴、入院時努力性肺活量が低いことなどが報告されている。しかし、画像評価（X-R、CT、MRI）と気管切開術の関係を示した報告はこれまでなされていない。本研究の目的は画像評価を含めて頸髄損

傷患者における気管切開術の真の危険因子（予測因子）を検討することである。

#### 【対象と方法】

2005年1月1日から2012年12月31日の8年間で、総合せき損センター（飯塚市）にて入院加療を行った受傷後72時間以内の頸髄損傷患者199例（男性165名、女性34名、平均年齢61.9歳）を対象とした。全ての患者は入院時に、2人以上の医師と1人の理学療法士に診察され、神経学的評価を行った。また、入院時にX線写真・CTで骨折・脱臼の有無とMRIでcord damageの有無を評価され、不安定性があるような症例では手術（前方固定or後方固定or前方後方同時固定）を行った。また全ての患者で入院時に動脈血液ガス検査を施行した。

1) 年齢、2) 性別、3) 損傷レベルでの骨折・脱臼の有無、4) 麻痺（AIS）の程度、5) 神経学的麻痺高位（NLI）、6) 入院時MRIでの損傷高位、7) 入院時MRIでの血腫様変化（T2 low in high intensity area）の有無、8) 入院時血液ガス検査でのPaO<sub>2</sub>、9) 入院時血液ガス検査でのPaCO<sub>2</sub>、10) ISSの10項目について気管切開となった危険因子（予測因子）を、多変量ロジスティック回帰分析を用いて解析し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。統計分析はSAS Institute Inc.のJump11 statistical software packageを使用した。

評価項目の詳細な定義については以下の通りとした。過伸展損傷に伴う椎体前面の裂離骨折や棘突起骨折、MRIでの骨挫傷変化など、不安定性がなく手術が必要でないものは骨傷・脱臼なしと判断し評価した。また、NLIは正常な運動・感覚機能が残存している再尾側の髄節レベルとした。MRI検査でのT2 low in high intensity areaを認める症例は脊髄内に血腫様変化があると定義し、MRI画像での損傷高位の判断は血腫様変化（T2 low in high intensity）がある場合はそのレベルを、ない場合はT2 high intensity areaの広がりを中心の髄節レベルとした。年齢、入院時PaO<sub>2</sub>、入院時PaCO<sub>2</sub>、ISSは連続変数で評価した。麻痺の程度（AIS）、NLI、MRIでの損傷高位の3項目はROC曲線でカットオフ値を求め、それぞれ、AIS $\geq$ A、NLI $\geq$ C4、MRIでの損傷高位 $\geq$ C3/4とし評価・検討した。

#### 【結果】

気管切開術を施行した症例は23例/199例であり、頸髄損傷患者の11.6%であった。単変量解析では年齢、ISS、骨折・脱臼の存在、AIS A、NLI $\geq$ C4、MRI上での血腫様変化の存在の6項目で有意差を認めた。多変量解析ではさらにNLI $\geq$ C4（ $P=0.0058$ 、OR=9.681）、MRI上での血腫様変化の存在（ $P=0.0212$ 、OR=3.941）の2項目で有意差を認めた。NLI $\geq$ C4かつMRI上での血腫様変化を認めた症例は30例でそのうち17例（56.7%）で気管切開術が必要であった。

## 【結論】

入院時の完全麻痺（AIS A）が気管切開術の危険因子とする報告は多く存在するが、急性期においては spinal shock が影響している可能性がある。今回の研究でも入院時 AIS A の患者の 12.1% で最終経過観察時は AIS A 以外に改善していた。このことは spinal shock の影響で真の完全麻痺（AIS A）ではない症例が完全麻痺と誤って診断される可能性を示唆している。これと比較し MRI 上の血腫様変化は脊髄の高度損傷を表しており、spinal shock には全く影響されない。つまり、脊髄損傷患者における気管切開術の必要性を示唆する重要な指標となりうる。このことから NLI $\geq$ C4 かつ MRI 上での血腫様変化を認める症例は呼吸機能が悪化する可能性が高く、早期の気管切開術を検討する必要がある。

## 審査の結果の要旨

本論文は頸髄損傷患者における気管切開術が必要となる危険（予測）因子に着目した臨床研究である。頸髄損傷患者においては様々な要因で呼吸状態が安定せず、気管挿管・気管切開術が必要となることがある。頸髄損傷患者の気管切開術が必要となる危険（予測）因子については様々な報告があるが、画像評価と気管切開術の関係を示した報告はこれまでになかった。本研究は画像評価を含めた初めての研究であり、その結果、神経学的麻痺高位（NLI: Neurological Level of Injury） $\geq$ C4、MRI での血腫様変化（hematoma-like changes）の存在の 2 項目で有意差を認めた。上記 2 項目は統計学的にも独立した指標であり、頸髄損傷患者における気管切開術の必要性を示唆する重要な指標になると考えられた。本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、審査委員との質疑応答は以下の通りである。

### 1. 斬新さ

頸髄損傷患者における気管切開術が必要となる危険（予測）因子に関しては様々な報告があるが、画像評価と気管切開術の関係を示した報告はこれまでになかった。本研究では X-R・CT での骨折・脱臼の有無、MRI での損傷高位、MRI での血腫様変化の 3 つの画像評価的指標を初めて検討した報告であり、新規性を認める。

### 2. 重要性

頸髄損傷患者では呼吸器合併症に対し早期（ $<7$  日）に気管切開術を行うことで敗血症、呼吸器管理日数、ICU 管理や入院期間日数を減らす等の有益性が報告されている。しかし、

早期気管切開術の有益性が誇張されることにより、不必要な気管挿管・気管切開術が施行されることが懸念される。本研究は脊椎・脊髄損傷の専門病院である総合せき損センターにおける気管切開術の危険（予測）因子を示した報告である。総合せき損センターでは多発外傷患者は受け入れておらず、純粋な意味での頸髄損傷患者における気管切開術の必要性を示した報告といえる。実際に他の報告と比較し、頸髄損傷患者における気管切開率は11.6%と低い結果であり、本研究で有意差を認めた神経学的麻痺高位（NLI: Neurological Level of Injury） $\geq$ C4、MRIでの血腫様変化（hematoma-like changes）の存在の2項目は統計学的にも独立した指標であり、頸髄損傷患者における気管切開術の必要性を示唆する重要な指標である。以上からも本論文の臨床的重要性は極めて高いと考える。

### 3. 研究方法の正確性

症例は2005年1月から2012年12月の8年間で、総合せき損センター（飯塚市）にて入院加療を行った受傷後72時間以内の頸髄損傷患者199例を対象としている。全ての患者は入院時に、2人以上の医師と1人以上の理学療法士で診察し、神経学的評価を行っている。また、入院時にX線写真・CTで骨折・脱臼の有無を、MRIでcord damageの有無を評価されており、正確に評価されたカルテ・画像データから情報を収集しており、その正確性は高いと考える。統計学的検討も、まずは単変量解析で有意差を認める指標を抽出し、多変量解析でそれらをさらに検討しており、有意差を認めた2項目は統計学的にも独立した指標といえ、その正確性は高いと考える。

### 4. 表現の明確さ

明瞭な英文で簡潔に表記されており、論旨も的確である。本論文は脊椎・脊髄外科で最も権威ある専門誌であるSpineに受理されている。整形外科的用語や、放射線学的用語も適切に使用されており表現は明確である。

### 5. 主な質疑応答

Q: この研究は2016年で、現在は2019年である。最近の傾向として頸髄損傷患者における気管切開術の適応は変わってきていないか。また、本研究を踏まえての気管切開術の適応はどう考えるか。

A: 早期気管切開術の有益性に関する報告は多い。最近の報告でも、呼吸器合併症を減らす、ICU入室期間・入院期間を減らすといった有益性を述べた報告があり、早期気管切開術に関して異論はない。ただし、他の報告では気管切開術施行率が20~80%と高いといっ

た事実もあり、不必要な気管切開術が施行されている可能性もある。頸髄損傷患者における気管切開術の適応に関しては一定の見解は得られていないのが現状といえる。本研究は整形専門病院である総合せき損センターでの研究で、より頸髄損傷患者に特化した研究といえ、本研究での有意差を認めた2項目は頸髄損傷患者での気管切開術を施行する上で重要な指標となる。

Q: 疫学的に多発外傷を伴わない頸髄損傷患者の割合はどれくらいか。

A: 日本での頸髄損傷患者の疫学の研究でも、多発外傷患者は含まれており、実際の割合はわからない。

Q: 麻痺の程度 (AIS) , 神経学的麻痺高位 (NLI) , MRI での損傷高位を決める際の ROC 曲線の目的変数は何をおいているのか。

A: 気管切開術の有無を目的変数として検討し、上記3項目のカットオフ値を算出している。また10項目の検討項目を単変量解析でまずは解析し、有意差が出た項目をさらに多変量解析している。

Q: MRI での血腫様変化の画像は誰が見てもわかるものなのか。

A: MRI での血腫様変化がある場合は誰がみても判断できる。ただし、脱臼骨折等で脊髄の圧迫が強く脊柱管前後径がほとんど消失している場合は判断が難しいと考える。

Q: MRI 撮影時に鎮静をかける症例の割合はどの程度か。

A: 本研究において、鎮静の有無の検討は行っておらず、割合はわからない。ただし報告者の総合せき損センターでの経験では、ほぼすべての患者で鎮静なしでMRI撮影を行っていた。

Q: 気管切開の処置自体が頸髄損傷患者での呼吸器合併症の悪化に関与しているのか。

A: 気管切開術自体が頸髄損傷の増悪、また頸髄損傷患者における呼吸器合併症に関与しているとは考えていない。

Q: 気管切開術後の口腔ケア等が肺炎や呼吸器疾患のさらなる悪化を防ぐことにつながるのではないかと。

A: 総合せき損センター自体が整形外科の単科病院で、呼吸器内科医師は週に1日だけ来ているのが現状である。口腔ケア等に注意しながら呼吸管理を行うことは重要と考えられるので、今後意識しながら呼吸管理を行っていきたい。

Q: 気管切開術を行うかどうかの判断 (適応) が客観性に乏しいと考えられることをどうとらえるか。

A: 本研究において、厳密な気管切開術の適応がないことは、ご指摘の通りである。ただし、他の報告と比較すると本研究での気管切開術の施行率はかなり低く(本研究: 11.6%, 他の報告: 20-80%)、その観点からも必要性が低い気管切開術をむやみに施行していないと考える。ただし、厳密な適応を決めた上で気管切開術を施行しているわけではなく、この研究の limitation といえる。

Q: 論文中では 15 例が呼吸器からの weaning ができたと書いてあるが、スライドでは 12 例で気管切開部の閉鎖ができたと発表されていた。どちらかが違うのではないか。

A: スライドでは気管切開部の閉鎖は 23 例中 12 例であったと発表した。最終経過観察時、23 例中 1 例は死亡し、7 例は人工呼吸器管理が必要であった。残りの 15 例は人工呼吸器からの離脱が可能であったが、そのうち 3 例は排痰処置等のために tracheal collar が必要であり、気管切開部の閉鎖は行っていない。スライドで発表したように気管切開部の閉鎖できたのは 12 例だが、人工呼吸器からの離脱が可能であったのは 15 例であり、論文内容と発表内容に齟齬はないと考える。

Q: 頸髄損傷患者での呼吸器離脱がどのような患者で可能かを研究すべきではないか。

A: 本研究の結果を踏まえて、現在、追加研究として、総合せき損センターでは呼吸器離脱の可否を左右する因子の研究を行っている。その結果、 $NL \geq C3$ 、入院時努力性肺活量  $\leq 400\text{ml}$  といったことが呼吸器離脱困難となる予測因子と推察された。まだ論文にはなっていないが、今後詳細をまとめて論文として発表する予定である。

Q: MRI での損傷高位と神経学的麻痺領域 (NLI) の 2 項目を評価項目に入れているが、どう違うのか。

A: 重篤な脊髄損傷では麻痺が上行することもあり、損傷高位よりも NLI が高位となることがある。MRI での損傷高位と NLI は実際違うことも临床上多々あり、2 つの項目は別のものとして評価・検討した。その結果、より臨床的意義が高い NLI の項目で有意差が出現した。

Q: 検討項目として、血液ガス分析での PaO<sub>2</sub> よりも PF 比の方がより有用と考えるがどうか。

A: 検討項目としての血液ガス分析は入院時(搬送時)のものを使用している。搬送時に酸素投与を行われている症例も多いが、実際の酸素投与量は搬送前の病院や搬送時の救急隊により様々で詳細がわからないこともあり、本研究での検討では搬送時の血液ガス分析での PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> を検討項目としてあげている。ただし、実際に挿管処置・気管切開術を行う際は、直近での血液ガス分析を参考に行うので PF 比の算出も可能であり、PF 比も含めて挿管処置・気管切開術を施行するかの参考にしている。

Q: 脊髄損傷における MRI 画像での血腫様変化を論じる際、抗凝固薬の内服等も検討したほうがより有用と考えるがどうか。

A: 血腫様変化に抗凝固薬の内服が関与している可能性は十分考えられる。今後の研究では抗凝固薬の内服も検討項目に追加していきたい。

以上の質疑を中心に活発な討議が行われ、申請者は適切に回答した。

以上の審査の結果、本論文は、頸髄損傷患者における気管切開術の必要性を示唆する重要な指標（神経学的麻痺高 $\geq$ C4, MRI での血腫様変化）を示した研究であり、内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、および質疑応答の結果を踏まえ、審査員で討議の結果、学位論文に値すると評価された。