

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第	号	学位申請者	五代 幸平
審査委員	主査	佐藤 雅美	学位	博士 (医学)
	副査	井上 博雅	副査	井本 浩
	副査	垣花 泰之	副査	桑木 共之
<p>主査および副査の5名は、平成30年6月19日、学位申請者 五代 幸平 君に面接し、学位申請論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のような質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。</p> <p>質問1) Carryover effect の検定法はどのようにするのか？ (回答) 薬剤①投与後の測定値と薬剤②投与後の測定値の和の平均値を群間で比較することで Carryover effect の有無を検定できる。</p> <p>質問2) 手術操作による肺動脈結紮の影響はないのか？ (回答) 手術操作により肺動脈が結紮された場合、シャントが減少し酸素化が改善してしまう。そのため、本研究では全ての症例で介入終了まで肺動脈の結紮が行われていないことを確認している。</p> <p>質問3) 肺の虚脱の程度によって結果に差が出るのではないのか？ (回答) 手術操作が支障なく行われている場合に完全虚脱と判断した。手術操作に支障を来した場合は、虚脱不十分と判断する予定であったがそのような症例はなかった。</p> <p>質問4) 本研究で実際に Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction: HPV は起こっているのか？ (回答) HPV が起こっていないと仮定すると、シャント率は40%となり PaO₂は60 mmHg以下の低酸素血症を来すと計算される。本研究ではそのような低酸素血症は認めなかったため、実際に HPV が起こっていたと考えられる。</p> <p>質問5) 片肺換気においてフェニレフリンが換気側肺よりも虚脱肺の血管をより収縮させなければ、酸素化の改善はないと考えられるがそのような知見はあるのか？ (回答) これまでにそのような知見はない。</p> <p>質問6) フェニレフリンの投与速度 15μg/分は適正だったのか？ (回答) フェニレフリンの投与により平均血圧が94mmHgと増加している。これ以上の投与速度では高血圧となり、出血などの合併症が増加すると考えられるため、投与速度は適正だったと考えられる。</p> <p>質問7) 吸入酸素濃度 100%で PaO₂ 150-200mmHg は低すぎるのではないのか？ (回答) 片肺換気中のデータであり、シャント率が20-30%と考えられるため妥当な値であると考えられる。</p> <p>質問8) フェニレフリンによる肺血管収縮が起こっていれば、肺血管を流れる血液の速度が遅くなるためにガス交換の時間が長くなり、酸素化は良くなるのではないのか？ (回答) 肺を通過する総血液量は減少しないため、肺血管収縮が起こると逆に血流速度は速くなると考えられる。</p> <p>質問9) HPV の機序はどのように考えられているのか？ (回答) まず肺動脈平滑筋はミトコンドリアで低酸素を感知し、細胞膜の K チャネルを抑制する。それにより Ca チャネルが活性化することで細胞内 Ca が増加し、肺血管収縮が起きると考えられている。</p>				

最終試験の結果の要旨

質問 1 0) フェニレフリンが HPV を増強する機序はどのように考えられているのか？

(回答) HPV によって収縮した肺血管を、アドレナリン α_1 受容体を介してさらに収縮させることで HPV を増強させると考えられている。

質問 1 1) 研究開始時にはフェニレフリンに HPV 増強効果があると予想していたのか？

(回答) これまでにフェニレフリンの酸素化改善効果は臨床研究 1 報と症例報告 2 例で報告されており、HPV 増強効果があると予想していた。

質問 1 2) HPV が二相性の反応であり、時期効果が予想されたのであればクロスオーバーではなくパラレル試験にした方が良かったのではないかと？

(回答) 片肺換気における PaO₂ は個人差が大きいことからパラレル試験にすると必要症例数が大幅に増えてしまうため、クロスオーバー試験を用いた。

質問 1 3) 動物実験でフェニレフリンによるシャント率の変化を調べた先行研究はあるのか？

(回答) そのような先行研究はない。

質問 1 4) 他のカテコラミンでの HPV 増強効果をみた動物実験はあるのか？

(回答) 他のカテコラミンを用いて心拍出量を増加させると混合静脈血酸素分圧は増加するが、シャント率も増加するため酸素化は悪化することが報告されている。

質問 1 5) 吸入酸素濃度の影響はないのか？

(回答) HPV は肺動脈酸素分圧が 25-50mmHg の時に最も増強されるため、吸入酸素濃度を影響した可能性は十分にある。

質問 1 6) 研究の患者では酸素化が良かったためにフェニレフリンの効果がなかったのではないかと？

(回答) 本研究では低酸素血症を来した患者はいなかったため、その可能性はあると考えられる。

質問 1 7) 症例報告ではフェニレフリンにより酸素化が改善しているが、本研究ではなぜ改善しなかったのか？

(回答) 症例報告では虚脱肺にも酸素が投与されていたため、HPV が減弱していたためにフェニレフリンにより肺血管収縮が起こったと考えられる。本研究では完全虚脱であったために HPV が最大限に生じており、それ以上の血管収縮が起こらなかったと考えられる。

質問 1 8) 側臥位に比べて仰臥位では片肺換気中の低酸素が起きやすいのか？

(回答) 側臥位では重力の影響で虚脱肺の血流が減少するが、仰臥位では重力の影響がなくなるので低酸素となりやすい。実際にそのように報告されている。

質問 1 9) 休業期間の設定は適切だったのか？

(回答) 休業期間は半減期の 5 倍とすることが推奨されている。フェニレフリンの昇圧作用の半減期は 2-3 分であり、薬剤投与時間の 30 分を考慮すると 10 分という休業期間は適切であると考えられる。

質問 2 0) end-tidal carbon dioxide: ETCO₂ にフェニレフリン投与で変化はあったのか。その機序はなにか？

(回答) フェニレフリン投与によって、ETCO₂ は 1.3mmHg 増加している。この機序はフェニレフリンにより前負荷が増加し、心拍出量が増加したために ETCO₂ が増加したと考えられる。

質問 2 1) 喫煙歴のある患者では、フェニレフリンの酸素化改善効果があったのではないかと？

(回答) 喫煙歴のある患者のみで解析したが、酸素化改善効果はなかった。

質問 2 2) もともとシャントのある患者や血管拡張薬を投与されている患者では、効果があるのではないかと？

(回答) 本研究ではシャントのある患者や血管拡張薬投与患者はいなかったが、効果がある可能性はある。

以上の結果から、5名の審査委員は申請者が大学院博士課程修了者としての学力・識見を有しているものと認め、博士(医学)の学位を与えるに足る資格を有するものと認定した。