最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第　　号		学位申請者	折田　有史
審査委員	主査	橋口　照人	学位	博士（医学）
	副査	井上　博雅	副査	井本　浩
	副査	上村　裕一	副査	吉満　誠

主査および副査の５名は、令和元年 11 月 25 日、学位申請者 折田　有史 君の論文審査を行い、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。

質問１）D-dimer と年齢は相関するのか。年齢ごとに cutoff 値を設定すべきでないか。

（回答）D-dimer と年齢の相関はあるといわれている。一般成人では高齢になると年齢ごとの cutoff 値を設定しているが、妊娠可能年齢でその様な対応はしておらず、妊婦に対しては必要ないと考える。

質問２）本研究の限界および PTE を想定した場合の母集団の設定についてどのように考えるか。

（回答）cutoff 値設定のため、理想的には全例に下肢超音波検査を行うことが望ましい。本研究では先行文献を参考に D-dimer 1.5 μg/mL 未満で無症状の妊婦を DVT 無しとして下肢超音波検査を省略することは問題無いと判断した。妊娠中の PTE の発症頻度は 0.02％で、10,000 人程度の規模で研究すれば PTE 予防目的の DVT の cutoff 値の設定の効果まで検討できると考える。

質問３）PTE 発症例から後方視的に検討する手段はないか。

（回答）PTE 発症前の検査値がないため、cutoff 値を設定する目的にデザインを組むことは難しいと考えるが、発症のリスク因子について検討は可能と考える。

質問４）cutoff 値を設定することでどの程度検査の無駄が省けるのか。

（回答）本研究対象患者 278 例のうち約 100 例に下肢超音波検査の省略が可能となる。

質問５）PPH の定義は何か。術後出血についても検討がなされたか。

（回答）単胎帝王切開の場合 1,000mL 以上の出血と定義される。術後出血に関しては検討していない。

質問６）双胎の場合に出血が増える要因はどの様に説明されるか。

（回答）単胎に比較し子宮血流が多く、子宮容量も大きく過進展しているため弛緩出血を来しやすい。

質問７）DVT の治療（ヘパリン療法）が今回の研究に影響した可能性はないか。

（回答）術中出血量は増加しなかった。PTE の発症を低下させた可能性以外に影響は考えにくい。

質問８）hospitalization とは具体的に何を意味するのか。薬物療法が影響しているのか、それとも安静が影響しているのか。

（回答）本妊娠中に７日以上の入院点滴を要した症例を意味し、薬物療法の有害事象というよりは安静の影響が大きい考える。

質問９）麻酔法による影響はないか。

（回答）全例 combined spinal-epidural anesthesia であり、麻酔法による結果への影響はないと考える。

質問１０）Well's score、modified Well's criteria とはどのようなものか。

（回答）VTE の鑑別目的に行われるもので症状の有無、悪性疾患の有無などのリスク背景、心拍数などを点数化し、事前確率から確定診断の必要性を評価するスコアである。

最終試験の結果の要旨

質問１１）妊娠によりD-dimerが上昇することは分かったが健常女性との差はあるのか。

（回答）一般成人女性の基準値は1.0μg/mL未満であり、妊娠により上昇する。

質問１２）海外の報告をそのまま引用できるのか。国内でも地域差がある可能性はあるのか。

（回答）人種差に加え検査法による結果の差も大きい。このため、cutoff 値設定については検査法・施設ごとに検討することが推奨されている。地域ごとの気候・生活習慣によっても差がありうる。

質問１３）術後の血栓予防は全例に行ったのか。

（回答）全例に行った。

質問１４）抗リン脂質抗体症候群（antiphospholipid syndrome: APS）を除外しているが全例に対して抗リン脂質抗体、プロテインS（PS）、プロテインC（PC）、アントトロンビン（AT）を測定するのか。

（回答）全例に対するスクリーニングは行っていない。今回の除外症例は妊娠前にAPSと診断されていたケースである。DVT症例にAPS、PS・PC低下症、AT欠乏症はないことは確認した。

質問１５）選択帝王切開が結果に対するバイアスを含んでいる可能性があるか。

（回答）既往帝王切開や胎位異常が選択帝王切開の主な適応であり、選択バイアスとはなりにくい。緊急帝王切開などにこのcutoff値を適応しない方が良いかもしれない。

質問１６）今回は末梢のDVTであったが部位によってPTE発症のリスクは異なるか。

（回答）中枢に近いほど発症のリスクは高いといえる。

質問１７）切迫早産の入院適応は何か。切迫早産の病態より安静がDVTのリスクを上げたのか。

（回答）頸管長短縮を伴い子宮収縮が頻回にある症例や出血のある症例が切迫早産の入院適応である。切迫早産となる病因より安静がリスクであったと考えている。

質問１８）YEARS アルゴリズムなどの活用についてはどうか。事前確率ごとに検討するのはどうか。

（回答）2019年にPTEに対するYEARSアルゴリズムの産科での有用性に関する報告があった。DVTについても事前確率に応じてD-dimerのcutoff値を設定することは有意義であると考える。本研究においても検討してみたが切迫早産による入院以外に有意な相関が無くscore化できなかった。

質問１９）他の凝固因子は上昇するのになぜ第XIII因子だけが上昇しないのか。

（回答）他の凝固因子はセリンプロテアーゼだが第XIII因子はトランスグルタミナーゼであるため、止血のために増加させる必要がないのかもしれない。

質問２０）D-dimerの上昇と出血の増加をどのように説明するか。D-dimerとフィブリノーゲンの相関はあるのか。

（回答）D-dimer の上昇は小さな血栓形成を反映していると考える。凝固の場として子宮・胎盤（絨毛間腔）が想定される。双胎でD-dimerが上昇するのも子宮容量・胎盤重量が単体に比して大きいためと思われる。このため、凝固因子が軽度であっても低下していることから出血量が増加すると考察した。D-dimerの上昇にフィブリノーゲンの低下を伴う症例では出血が増加する報告もある。

質問２１）発表スライドの中のプロテインS、プロテインCの妊娠による変化は逆ではないか。

（回答）指摘いただいた通りプロテインSが妊娠中に低下し、プロテインCはほぼ変わらないというのが一般的でプロテインS活性は40％程度になる。

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。