

最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 594 号	学位申請者	中 弁護
審査委員	主査	橋口 照人	学位
	副査	石塚 賢治	副査
	副査	西尾 善彦	副査
			博士 (医学)
			堀内 正久
			中原 真由美

主査および副査の5名は、令和3年1月8日、学位申請者 中 弁護 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。

質問1) ROTEM、Multiplate はどれくらいの頻度で使用されているのか。

(回答) 日本あるいは世界でどれくらいの頻度で使用されているかの報告は確認できなかったが、ROTEM は欧米にて、また Multiplate は欧州にて使用される機会が多い。研究の分野では、日本でも両者とも使用される施設は増えてきている。

質問2) T-TAS は血小板機能と同じく凝固機能も評価するのか。

(回答) T-TAS 測定はチップ内の血液流速を変化させることで、血栓を構成する成分に違いが生じる。流速を速くすると血小板主体の血栓が生じ、遅くするとフィブリン主体の血栓が生じる。よって、流速を変えることによって一次止血機構あるいは二次止血機構の評価を行うことが可能となる。

質問3) T-TAS チップの流路の位置によって血栓の生じやすさは異なるのか。

(回答) チップを免疫染色した観察では、流路内の血液流入付近やチップ中間より後部に血栓が形成されることが確認されたが、一般的には流路において血液が流入する近辺から凝集が起きると推測されるため、その近辺から血栓は形成されやすいと考えられる。

質問4) 血小板製剤の機能に違いが生じるのはなぜか。

(回答) 献血者の血小板自体に元々血小板機能の差があることに加え、血小板製剤を精製し患者に投与するまでに、保存液を添加する過程やその後の保存方法、投与する前に振盪する過程があり、それらによって血小板機能に違いが生じると考えられる。

質問5) ICU にて血小板輸血の基準が設けられているのか。

(回答) 当 ICU では基本的に、出血症状がない場合は2万/ μ L 以下、出血症状がある場合は5万/ μ L 以下で輸血することを基準としている。

質問6) 血小板製剤の T-TAS での測定方法はどのようにしているのか。

(回答) 血小板製剤には本来の全血と異なり、凝固因子等が含まれる血漿成分が欠けているため、血小板製剤に標準血漿を1:1の割合になるように混合させ、その検体を T-TAS で測定を行った。

質問7) 新規チップを作成するに至った経緯は何か。

(回答) 血小板数や血小板機能が低下している検体が流路内を血栓閉塞させやすくさせるためには、物理的にその容積を減らすことで問題解決できるのではないかと考え作成するに至った。

質問8) 容積が同じであれば、チップの深度ではなく幅を変えても同様の結果が得られるのか。

(回答) T-TAS のチップはチップの上面に組織因子やコラーゲンを塗布したカバーガラスを接着させており血液がその部位を通過するときに流路内の血栓形成が生じるように設計されている。そのため、深度を変えず幅を狭くす

最終試験の結果の要旨

ることで容積を小さくしたとしても、組織因子・コラーゲンと接した血液が血栓閉塞するための縦軸方向への血栓形成は、従来のチップとほぼ同じ条件になることが推測されるため、同体積であっても、深度を浅くしたチップと幅を小さくしたチップでは同様の結果にはならない可能性がある。

質問 9) T-TAS の occlusion time の解析は適切か。

(回答) 改めてノンパラメトリックな手法での再検定を行い、有意差があることを確認できた。

質問 1 0) Fig. 3 の T-TAS の前後で改善度に差が生じているのは元々の数値の違いによるものではないのか。

(回答) ご指摘の通り、出血群はそもそも輸血前の T-TAS の数値が低値であるためその後の上昇率は高くなっている可能性はある。ただ、その出血群の中の T-TAS の数値が低値な症例の中でも改善度に差が生じているのは、血小板製剤の機能の差も関連している可能性がある。

質問 1 1) FFP 輸血は T-TAS の改善度に関係するののか。

(回答) 今回の研究では T-TAS のチップ内を流れる血液の流速を速くすることにより血小板主体の血栓形成能の評価を行なったが、その血栓にはフィブリノーゲンも含まれることが免疫染色によって確認された。よって、FFP 輸血も T-TAS の改善度に関連した可能性があると考えられるが、FFP 輸血の投与量や投与速度などを設定した更なる研究による考察が必要である。

質問 1 2) T-TAS 測定の際に注意すべきことは何か。

(回答) T-TAS 操作は全自動ではないため手動による手技が必要であり、測定する際の分注操作は、安定した測定を行うために訓練が必要であると思われる。

質問 1 3) T-TAS の測定時間は 30 分を要するののか。

(回答) T-TAS の波形は経時的に作成され、その作成される様子はリアルタイムで確認することができる。また、健常人であれば約 5-6 分で血栓閉塞が起きるため、血小板機能の評価として、その値を基準に正常なのか低下しているのかを判断できるため、必ずしも 30 分を要することはないと考える。

質問 1 4) COVID-19 患者の凝固能評価において T-TAS は有用か。

(回答) T-TAS は主に血小板機能評価に用いられており、凝固能評価に対しては従来の PT/APTT/FDP/D ダイマーといった凝固能検査や ROTEM などの従来の検査が有用と考える。

質問 1 5) Table 1、症例 7 は DIC を発症していたか。また、血小板輸血後も T-TAS が低値なのはなぜか。

(回答) 症例 7 は敗血症患者で、敗血症性 DIC を合併していた。血小板輸血後も T-TAS 値が低値であったのは、敗血症の病勢が強く血栓傾向となり血小板消費が亢進していた患者の病態に影響されている可能性が高い。

質問 1 6) 症例 2 の背景はどうであったか。

(回答) SLE 患者で血漿交換中、ステロイドパルス後の後療法中の患者であった。血小板数は比較的保たれていたが、中心静脈カテーテルを留置する前の予防投与として、血小板輸血が行われた。

質問 1 7) Table 2 で ROTEM EXTEM clotting time に有意差があるが、どのように解釈するか。

(回答) 両群間において有意差があることから、出血症状と外因系の凝固開始時間は関連があると解釈される。それは、凝固開始時間が延長すると出血傾向になりやすいということであり、有意差があるという結果は妥当であると考ええる。

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。