

## 最終試験の結果の要旨

報告番号	総研第 721 号	学位申請者	下野 謙慎
審査委員	主査	橋口 照人	学位 博士 (医学・歯学・学術)
	副査	郡山 千早	副査 家人 里志
	副査	松永 明	副査 堀内 正久

主査および副査の5名は、令和 5年 12月 22日、学位申請者 下野 謙慎君に面接し、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) 受傷時間は本人から聴取したのか？本人が会話不能の症例は除外となったのか。

(回答) 本人の意識がない場合でも目撃者の情報や消防の覚知時間などをもとに受傷時間を推定した。

質問 2) 病院搬入までの時間は凝固線溶動態に影響はなかったのか。その解析は行ったのか。

(回答) 研究では実は搬入時と受傷 6 時間後の採血に加え受傷後 3 時間の採血もしていたが、搬入時と受傷 3 時間でそこまでの変動なく、欠損値もあったため搬入後 3 時間の項目は搬入時の採血と統合し解析した。

質問 3) 凝固線溶異常が起きやすい背景や基礎疾患はあるのか。

(回答) 今回の研究では予後不良例のほうで年齢が高い傾向にあり、高齢者では凝固線溶異常が起きやすいものと考えている。そして抗凝固薬内服中の症例も 3 例あった。こういった症例は凝固線溶異常が起きやすい背景にあると考えられるが、症例数が少なく解析には至らなかった。

質問 4) 今回の研究で示された DAMPs が凝固障害や炎症反応発現につながるといった考えは普及しているのか。

(回答) 考え方は普及してきているが、外傷での臨床データはあまりなく今回の経時的データは希少と考える。

質問 5) 手術も侵襲となるが、DAMPs が放出されたり凝固線溶異常は起きたりしているのか。

(回答) 侵襲の大きな開胸手術や開腹手術では組織損傷からの DAMPs が放出されており、凝固線溶に影響を及ぼしていると考えている。

質問 6) Table 1 の中にいくつか分析項目があるが、連続変数のものもあればカテゴリ変数のものもある。検定はカテゴリ変数に対してはマン・ホイットニーの U 検定でなく Fisher 直接確率検定の方が正確ではないか。

(回答) 変数については意識していなかった。ご指摘のとおりと思われる。

質問 7) 組織壊死について、内因性の疾患や熱傷などではどうか。

(回答) 熱傷でも皮膚や皮下の組織損傷から DAMPs は放出されると推測される。

質問 8) 到着時の心肺停止の患者は含まれているのか。

(回答) 到着時心肺停止の患者は、含まれていない。

質問 9) ヒストン H3 は一般診療で採血可能な測定項目なのか。

(回答) 一般には測定困難で、シノテストという会社に依頼し解析を行った。

質問 10) 抗凝固薬を使用している患者で、輸血以外の抗凝固薬に対しての加療や抗 DIC 加療はあったのか。

(回答) 抗凝固薬の中和という観点ではワーファリン内服患者の 1 例にビタミン K (ケイツー®) を投与している。他には中和薬は投与していない。さらに抗 DIC 療法は行っていない。

質問 11) ISS 30 点 (中央値) はどの程度の外傷なのか。

(回答) 多くは多発外傷で、バイタルも不安定になる可能性があり観血的動脈圧ラインなどを留置して、

## 最終試験の結果の要旨

救急病棟や集中治療室で管理をするような重篤な患者である。

質問 12) 外傷の重症度である ISS と予後は相関しないのか。ヒストンのほうが予後に相関するのか。ヒストンと ISS は相関しないのか。

(回答) 一般的に多発外傷で重症度が高くなるほど ISS は高くなる傾向にあるが、今回の研究では予後と ISS は相関を認めず、ヒストンのほうに因連が認められた。ヒストンと ISS は解析したが因連は認められなかった。

質問 13) ヒストン上昇に伴い PAI-1 が増加することによって、どのような機序で予後不良につながるのか。

(回答) PAI-1 が上昇することで、線溶抑制により虚血や血栓増大などで臓器障害につながると考えている。

質問 14) 死亡退院されるまでの時間経過はどれくらいか。

(回答) 1例のみ数ヶ月後に死亡退院となったが、それ以外は数日での死亡退院となっている。

質問 15) 死亡退院された方は、頭部外傷が主だが脳損傷には特別な凝固線溶異常が関わっているのか。

(回答) 以前より頭部外傷は出血しやすいと言われており、今回の研究での解析で頭部外傷とその他の外傷で分けて解析したが、特に頭部外傷に特異的な凝固線溶異常は認められなかった。

質問 16) 倫理的な点で配慮したところはどこいったところか。

(回答) 説明し同意をいただいた方に、採血する際に毎回の針での侵襲を避けるために、観血的動脈圧ラインから研究用採血を行った。

質問 17) 同意を得た 31 例のうち、本人らと代諾者からの同意はどれくらいの割合か。

(回答) 半分程度は代諾者から行った。本人の意識が回復した場合は覚醒後に本人にも説明し了承いただいた。

質問 18) 低体温になると凝固異常に影響がでるが今回低体温の患者はいたか。

(回答) 搬入時明らかな低体温症 (36 度以下) の患者はいなかった。

質問 19) TAT/PIC などは複合体だが、測定はどのような原理か。

(回答) 鹿児島市立病院にて STACIA<sup>®</sup> という全自動検査システムを用いて、TAT/PIC を測定している。TAT の測定原理としてはトロンビンの抗体とアンチトロンビンの抗体の 2 種類に抗体を用いて測定している。

質問 20) 外傷で骨折の程度はどのくらいか。

(回答) 骨折は頭部や胸部の肋骨や四肢の骨折など、ほぼ全ての症例で何らかの骨折を伴っていた。その骨折はヒストン上昇につながった可能性はあると考えている。骨折の有無による DAMPs の放出の違いは研究できていない。

質問 21)  $\alpha 2$ -PI との輸血の因連を詳しく説明してください。

(回答) 輸血なしの症例は 9 例で、 $\alpha 2$ -PI が高値の症例は輸血投与量が低く、 $\alpha 2$ -PI が低値の症例は輸血が多く必要であった。

質問 22) 一般的な凝固に続いての線溶と、今回の外傷において線溶との違いは何か。

(回答) 重症外傷では、ショックが続く低酸素によりカテコラミンが血管内皮から放出され、その刺激により tPA が放出され線溶亢進するとされており、そこが一般的な凝固に続いての線溶と異なると思う。

質問 23) DAMPs は多くの場合陰性荷電で内因系の凝固系を活性化する。外傷による凝固活性化に加え、こういった内因系の凝固活性化が凝固異常につながっているのではないか。

(回答) DAMPs は多くの場合陰性荷電で内因系凝固系を活性化すると考えられ得るが、ヒストンは陽性荷電とされており、複雑な凝固異常につながっていると思う。

質問 24) ヒストン H3 の増加が PAI-1 の増加に関わっているのか。

(回答) 今回の研究ではヒストン H3 が増加して、少し後に PAI-1 が上昇しており、解析でも因連性が認められ、ヒストン H3 の増加が PAI-1 の上昇に関わっていると考えている。

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。