HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	妊娠中の血小板機能の変化と母体循環の変化についての病態生理学的研究［論文内容及び審査の要旨］
Author(s)	馬詰, 武
Description	配架番号：2280
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第12539号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/65989
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Takeshi_Umazume_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　馬詰　武

主査　　教授　豊嶋　崇徳
審査担当者　副査　　教授　水上　尚典
副査　　教授　丸藤　哲
副査　　教授　松居　喜郎

学 位 論 文 題 名

妊娠中の血小板機能の変化と母体循環の変化についての病態生理学的研究
(Pathophysiological Changes in Platelet Function and Morphofunctional Cardiac Changes in Pregnant Women)

平成29年2月1日（水）17時40分から18時40分まで、医学部中研究等5階において申請者の学位論文審査が行われた。冒頭、申請者は第一部で妊娠中の心形態・機能の変化を心エコー検査とバイオマーカーから評価し、妊娠後期でなく産後早期にもっとも容量負荷が増加すること、妊娠中の心形態・機能の異常をスクリーニングするのにBNPのみならずTroponinⅠも有用であること、また第二部で妊娠中の血小板機能は妊娠初期に抑制され、双胎では妊娠初期に抑制された血小板機能が中期には抑制が解除されること等発表した。

発表後、副査松居教授から1)本研究は主に生理学的変化を探求したものであるがどこから病的な変化なのか、本研究と周産期心筋症にはやや隔たりがあるのではないか、2)心エコー指標等の妊娠経過に伴う変化の検定に用いた統計手法についての質問があった。これらに対し1)周産期心筋症はまれな疾患であるために発症に先行する所見が解明されていない。今回の研究で報告した周産期心筋症発症前から観察できた症例が唯一の報告であり、この症例を参考にして病的異常を推察した。そして周産期心筋症の危険因子とされているHDPと双胎妊娠について研究し、その特徴を解明することで、病的異常の定義の参考とした。また、妊娠中の心エコー指標、バイオマーカーの基準値すらなかったため本研究で基準値を策定し、その95% tile以上あるいは5% tile以下を異常所見とした。本研究の目的は周産期の母体心不全発症リスクの評価法とし、周産期心筋症のリスク評価を目的とするのは今後の課題とした。2)妊娠初期のデータに対する各妊娠時期のデータをpost hoc Tukey-Kramer methodで検定した。と回答した。

副査丸藤教授から1)HDPから周産期心筋症を発症することはあるのか、2)正常妊婦でも後期に拡張が低下し、HDPでも低下するが周産期心筋症の本質は収縮障害でなく拡張障害なのではないか、3）心形態・機能の異常を診断する精度はBNP、TroponinⅠと同様に推定糸球体濾過量でも良好な結果が得られているが、実臨床では推定糸球体濾過量だけでも十分なマーカーになるのでは

ないか、4)これらのバイオマーカーを独立変数に、心形態・機能の異常の有無を従属変数にしたロジスティック回帰分析を行っているか、5)血小板凝集能検査では検査前に何らかの血小板刺激を行っているのかという質問があった。これらに対し1)周産期心筋症の約半分がHDPを合併している、2)正常妊婦は後期に拡張障害が起きるのではなく妊娠初期・中期に弛緩能が亢進している可能性がある、3)推定糸球体濾過量を第一のスクリーニングマーカーとし、さらにBNP、Troponin Iの評価を加味するのが臨床的には良いと考える、4)ロジスティック回帰分析は行っていない、5)クエン酸ナトリウム採血管中では自然に血小板凝集がおきるので血小板刺激は行っていない、と回答した。

副査水上教授からの本研究で得られた新しい知見と今後の展望についての質問があった。これに対して、新知見として一つ目に最も容量負荷が大きくなるのは妊娠後期でなく産後早期である、二つ目にHDPではCentral fluid shiftが生じている、三つ目に心形態・機能の評価にBNPに加えて、Troponin Iや推定糸球体濾過量がバイオマーカーとなり得る、四つ目にバイオマーカーと心エコー指標の関係性を明らかにしたことで、これまで臨床所見のみに頼らざるをえなかった周産期の心不全高リスク群のスクリーニングにバイオマーカーを用いることができるようになると回答した。そして、将来的に心血管イベントのリスクが上昇するとされるHDPで、産後にアンジオテンシン分解酵素阻害薬を投与する介入試験でその有効性を調べ、また周産期の心血管イベントのリスクのスクリーニングシステムを完成させたいと考えていると回答した。

最後に主査の豊嶋教授から、1)心エコー検査は研究者本人が実施したものなのか、2)血小板凝集塊数と経時的血小板減少数の相関関係で回帰直線から外れるデータには検査時の手順等の違いが反映されているのではないかという質問があった。これに対し、1)心エコー検査は心エコー室でトレーニングを受けた後にすべて自分で実施した、2)研究に使用した血液はすべて自分で採取しているので手技的なものを含む検査手順の違いが結果に影響した可能性はないと回答した。

本論文は、妊娠中の心形態・機能の変化を網羅的に解明し、基準値を策定し、異常のスクリーニング方法を提起したこと、妊娠中の血小板機能を解明した点において高く評価される。審査員一同はこれらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。