

論文審査の要旨

報告番号	甲・㊦ 第 3018 号	氏名	永尾 康
論文審査担当者	主査 教授 井上 紳 副査 教授 代田 達夫 副査 教授 美島 健二		
<p>学位申請論文「Whole Blood Platelet Aggregation Test and Prediction of Hemostatic Difficulty After Tooth Extraction in Patients Receiving Antiplatelet Therapy」について、上記の主査 1 名・副査 2 名が個別に審査を行った。</p> <p>近年、冠動脈ステント施行例の増加や脳梗塞の再発予防などにより抗血小板療法(APT)を受ける患者は増加している。さらに一部の患者では抗血小板薬の二剤併用療法(DAPT)がおこなわれているが、APT 下の患者の抜歯を行う際、抜歯に先立っての抗血小板薬の中断は行っていない。しかし少数ながら抜歯後に出血が持続する例がある。APT 下の抜歯に際してどの程度に凝固能が抑制されているか、抜歯当日の凝固能評価テスト試験を行った。方法は全血使用によるインピーダンス法(multiplate)により、ASPI, ADP, TRAP 等を測定した。65 例の APT 施行患者のうち DAPT は 14 例であった。APT 非施行の 15 例を対照とした全例中 6 例が止血延長を示した。Aspirin に対する ASPI 値は特異度 86.4%と高かったが敏感度は 50%であった。これらのデータから ASPI テストは止血困難例の予測因子となり得ると考えられた。</p> <p>本論文の審査において、副査の代田委員、美島委員から多くの質問があり、その一部とそれらに対する解答を以下に示す。</p> <p>副査 代田委員の質問とそれらに対する回答：</p> <p>「抜歯対象となる歯の種類、歯周疾患の有無などの本研究結果への影響について述べよ」</p> <p>抜歯の対象となる歯の種類としては、前歯 25 本、小臼歯 34 本、大臼歯 30 本、智歯 12 本であった。歯周病の有無は歯の動揺度 (0~3)、炎症の有無は歯肉の腫脹 (0~2)、排膿の有無を因子として調べ、ロジスティック回帰分析を行い、いずれも止血困難の原因因子にはならなかったので本研究に影響は与えていないと考えた。</p> <p>「局所麻酔薬のエピネフリン含有の有無と止血困難例での局所麻酔薬の投与増の理由」</p> <p>局所麻酔薬はオーラ注®とシタネスト・オクタプレシんで、65 例中 61 例がオーラ注®, 4 例がシタネスト・オクタプレシンであった。そのため 61 例がエピネフリン、4 例がフェリプレシンを血管収縮薬として使用されていたが、所麻酔薬の投与量が多いと通常の 2.71 倍止血困難になりやすいとの結果が出た。投与量は総投与量を示しており、止血困難時に追加された場合も含まれているため、止血困難の原因因子とは考えにくいと思われる。</p>			

(主査が記載)

副査 美島委員の質問とそれらに対する回答：

「Aspirin 単独投与の際に ADPtest が低値に出る理由には何があるか」

Aspirin 単独投与患者の ADP 値は 60.03 ± 15.4 で全体の Aspirin 患者の数値 (55.2 ± 31.1) ほどではないが低値を示した。低値を示した理由の一つとして、患者の基礎疾患による薬の内服が考えられる。降圧薬、血糖降下薬、睡眠導入薬などの影響が考えられる。

「NSAIDs や P2Y12 阻害薬の疾患への使い分けはどのようになされているのか」

代表的な適応疾患としては、一過性脳虚血発作 (TIA)、脳梗塞、狭心症、心筋梗塞、閉塞性動脈硬化症などで、抗血小板療法の目的は、血栓症の進展防止、再発予防、血栓症の危険因子を有する患者での血栓症予防などである。脳梗塞急性期に対して推奨されているのは選択的トロンボキサン A2 合成阻害薬 (オザグレルナトリウム) やアスピリンの使用である。脳梗塞慢性期にはアスピリンやチエノピリジン系薬物は再梗塞の発生を有意に低減し、非心原性脳梗塞の再発予防に有効である。

両副査は、上記を含めた質問に対する回答が、いずれも満足のくものであることを確認した。

主査 井上委員の質問とそれらに対する回答：

「POCT 導入によるコスト増と抜歯手技の安全性の予見との関連について、実際の臨床に応用してコストに見合った有用性の有無について述べてよ」

アスピリン療法の場合、PFA (platelet function analyzer) -100 が最良のスクリーニングテストであるというレビューがあるが、抜歯後出血の関連性を検討した報告はない。インピーダンス法の全血凝集能検査は検査時間が掛かり、費用も高いという欠点があると言われている。Multiple®はインピーダンス法の全血凝集能検査であるが、検査自体は 10 分から 15 分で行えるので、POCT として問題ないと考える。

「日本人に多く見られるとされるアスピリン抵抗性の問題について、今回の POCT で見られる所見への影響について述べてよ」

アスピリン抵抗性の機序として、COX-1 の遺伝的変異や polymorphysm によりアスピリン感受性が低下しているとの報告がある。その他、アスピリン腸溶錠は同じ量の普通のアスピリン錠に比べ吸収が悪く薬効が低めであることが知られており、特に BMI の高い人ほどその傾向が強い。血小板の turn over が早くなる病態では新しい血小板が次々に供給されるため、アスピリンの薬効が総体的に悪くなり、特に糖尿病でその現象が知られている。薬の服薬を怠る、コンプライアンスの悪い患者がいるが、頻度として最も多いという報告もある。

主査 井上委員は、両副査の質問に対する回答の妥当性を確認するとともに、本論文の主張をさらに確認するために上記の質問を行ったところ、明確かつ適切な回答が得られた。

以上の審査結果から、本論文を博士(歯学)の学位授与に値するものと判断した。

(主査が記載)