

論文審査の結果の要旨

松村 峻氏（川越キャンパス小児科学）の学位審査委員会は委員全員が出席し、令和2年4月27日（月）に日高キャンパス国際医療センターで開催された。本研究の指導教員の増谷 聡准教授がオブザーバーとして出席された。はじめに申請書類により資格条件が満たされている事が確認された。

学位申請論文のタイトルは「Prevalence of short stature and growth hormone deficiency and factors associated with short stature in patients after Fontan surgery」であり、Circulation Report 誌に2020年2月20日付けで受理され掲載予定である。本研究は診療情報を後方視的に調査した臨床研究であり、埼玉医科大学総合医療センターと北里大学病院の共同研究で、両施設の倫理委員会の審査並びに承認を得て実施されている。

本研究では、フォローアップ中の Fontan 術後患者連続 47 例について術前、術後 1 年、直近での身長、血行動態データ、血液検査データを低身長群と非低身長群、更に成長ホルモン分泌不全(GHD)による低身長群と GHD 以外の低身長群で比較した。身長については日本人の性別、年齢別のデータベースを用いて Standard deviation (SD)値に変換し-2SD 以下を低身長と定義した。さらに低身長の有病率を一般、フォロー四徴症(TOF)、Fontan 術後患者で比較した。結果として Fontan 術後患者の 38%で低身長を認め、一般の有病率 2.3%に比べて優位に高く、TOF 患者の 16.7%より高い傾向を認めた。Fontan 術後低身長群では術後 1 年での心臓カテーテル検査における CVP 値が優位に高値であり、術後 1 年から直近までの身長変化(Δ SD)は CVP 値と優位な負の相関を示した。また血液検査では低身長群で優位に血漿レニン活性が高くアンギオテンシン変換酵素値は低かった。低身長群のうち 28%が GHD と診断され一般の GHD 有病率の 0.01%より高く、GHD による低身長群で優位に低い身長を示したが血行動態および血液検査データに有意差を認めなかった。以上より Fontan 術後患者でより多く低身長を呈する事が明らかとなり、Fontan 循環の特性であるうっ血や体液貯留が下垂体機能に影響を及ぼし、低身長を呈する可能性があるとの結論を得ている。

学位審査委員会では申請論文の内容に沿って口頭発表が行われ、その後質疑応答が行われた。審査委員による質疑の概要は以下の通りである。

1. 本研究において Δ SD と Fontan 術後カテーテル検査における血行動態を示す数値との間で多変量解析、linear regression analysis を行ったとしているが、その手法が適切であったかどうか、その他の使用された統計解析の正当性について質問があった。
2. レニン活性を測定しているが、心不全治療薬を服用している患者におけるレニン活性を測定する意味と信頼度について質問があった。
3. 低身長を来す trigger を見つけると論文の Introduction に記載されているが、今回の研究において trigger は見つけられたのかどうか質問があった。
4. Methods においては主観性を除いて記載するべきではないかとの指摘があった。
5. Fontan 術後の低身長については誰もが関係性があると考えるのではないか。なぜこれまでこれに関する研究がなかったのかについて意見を求められた。
6. 低身長の基準を-2SD として研究を行っているが、実際には-2.5SD 以下の患者に対してのみ GHD の検査が行われている現状から、本研究での低身長や GHD の有病率については信頼性に疑問が生じるが、これについてどう考えているか意見を求められた。
7. Most recent の身長を Δ SD の endpoint に設定しているが、症例により術後からの経過時間が大きく異なる事になるがこれについて意見を求められた。

8. Δ SD の始点を術直後ではなく術後一年目とした理由について質問があった。
9. CVP が高値であることが低身長の原因として挙げられたが、その他の栄養状態の指標などを要因として解析しなかった理由について意見を求められた。
10. これまでに GHD と CVP 高値の関係を示す研究があったかについて質問があった。
11. Failed Fontan で心臓移植の適応になる症例が今後増えてくると考えられているが、今回の研究の結果がその適応判断として使用できる指標となり得るか意見を求められた。
12. Fontan 術後の合目的な CVP 値について質問があった。
13. 比較対象群としてファロー四徴症を選択した理由について意見を求められた。
14. 今後この研究を発展させていくプランについて質問があった。

各委員からの質疑に対して申請者はそれぞれ適切な回答をされ、申請者自らが本研究の実施、結果の解析および論文作成に深く関与していることが確認された。申請者の学識、態度、人格は本学の学位授与に相応しいものであり、学位審査委員会は全員一致で適格と判断した。