

論文審査の結果の要旨

Influence of perinatal low-dose acetylsalicylic acid therapy on fetal hemodynamics evaluated by determining the acceleration time/ejection time ratio in the ductus arteriosus

妊娠中の低用量アセチルサリチル酸（アスピリン）療法が胎児血行動態へ及ぼす影響
-胎児動脈管血流の Acceleration time/ejection time 比を用いた検証

日本医科大学大学院医学研究科 女性生殖発達病態学分野
研究生 宮崎 美和

The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research-2017 掲載予定

低用量アセチルサリチル酸（ASA,アスピリン）は抗血小板作用を有し、冠動脈系疾患、脳血管系疾患を予防する目的で処方されている。周産期においては、血栓性素因を有する妊婦に対する抗血栓療法として低用量アスピリン（LDA）療法が広く行われている。一方 ASA は、妊娠後期に投与された場合、胎児動脈管の早期閉鎖が懸念されることから、本邦では出産予定日より 12 週以内（妊娠 28 週以降）の投与は禁忌とされている。本研究では、超音波パルスドップラー法にて胎児動脈管の血流波形を測定し、acceleration time/ejection time ratio(At/Et 比)を計測・算出し、LDA 療法の胎児動脈管への影響を検証した。方法：当院で LDA（81mg もしくは 100mg/日内服）を施行した単胎妊婦 65 人（妊娠 20～35 週における 170 測定、LDA 群）、健康な単胎妊婦 106 人（同 185 測定、対照群）を無作為に選出し、インフォームドコンセントの下、超音波ドップラー法にて胎児動脈管の血流波形を測定した。At/Et 比、pulsatility index(PI)、及び収縮期最高血流速度 peak velocity (PV) を測定・算出し LDA 群 vs 対照群で比較解析を行った。LDA 療法は着床期より開始し、妊娠成立後、35 週 6 日まで継続した。結果：平均 PI 値は LDA 群、対照群の両群において妊娠週数による有意な変化を示さなかった。平均 PV は LDA 群、対照群の両群において上昇傾向を示した（LDA 群： $r=0.39$ 、対照群： $r=0.31$ ）。胎児動脈管の平均 At/Et 比も同様に、妊娠週数に伴い有意な上昇を示した(LDA 群： $r=0.54$ 、対照群： $r=0.35$)。また、各妊娠週数において、平均 At/Et 比、平均 PI 値、平均 PV に有意差を認めなかった。考察：LDA の薬理作用上懸念される胎児動脈管への影響を直接的に評価した報告は存在しなかったが、今回申請者らは超音波パルスドップラー法によって胎児動脈管の血行動態に影響しない事を初めて直接的に証明した。

第二次審査では、1) At/Et 比の血管径の指標としての意義、2) 出生後の予後への影響、3) 28 週で中止した症例との比較、4) LDA の動脈管より遠位側への影響、5) LDA の胎児への移行などについて質疑応答がなされ、的確な回答が得られた。

本論文は、LDA の安全性を示す論拠を提供する重要な知見であり、学位論文として十分価値のあるものと認定した。