

論文審査の要旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	山田 龍治
主論文の題目 および 掲載・審査委員	題 目：膀胱癌に対する開腹膀胱全摘除術における周術期静脈血栓塞栓症の検討
	掲載誌：日本泌尿器科学会雑誌 2025；116（印刷中）
	主査 鈴木 直
	副査 井上 莊一郎 副査 佐々木 憲一
〔論文の要旨・価値〕膀胱全摘除術を受けた膀胱癌患者における静脈血栓塞栓症（VTE）の発生率は1.3-23.2%と高く、泌尿器科癌における重要な周術期合併症の一つとされている。特に、開腹膀胱全摘除術（open radical cystectomy: ORC）は、海外のガイドラインにおいて最もVTEリスクが高い術式と認識されている。しかしながら、本邦における膀胱癌における周術期VTEに関する検討は十分とはいえない。そこで、著者等は、ORCを受けた患者における周術期のVTE発症率と危険因子について解析した。2020年4月から2023年10月までに膀胱癌の診断にて著者等の診療科ORCを受けた症例は60例であった。そのうち臨床試験に参加した3例を除外した57例を対象とした。全例でORC前1ヶ月以内にDダイマー（DD）を測定しており、DDが高値（0.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上）であった症例には全例下肢静脈超音波検査を施行した。術後はORC翌日、離床前に下肢静脈超音波検査を施行し、下肢静脈超音波検査にて膝窩静脈よりも中枢に血栓を認めた際は、肺血栓塞栓症（PE）除外目的に造影CTを施行した。VTE発症有無における患者背景の比較にはカイ2乗検定およびFisherの正確確率検定、Mann-WhitneyのU検定を用いて、$p<0.05$を統計学的有意差ありと判断した。なお本研究は聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会の承認を受けている。解析の結果、57例のうち、術前にVTEを認めたのは13例（22.8%）であった。そのうちPEは4例（7.0%）であった。一方、術前にVTEを認めなかった44例のうち、術直後新規にVTEを7例（15.9%）に認め、経過中にさらに4例（9.1%）に認めた。なお、術前後ともに致死性的となった症例はなかった。術前VTEを認めた群は認めなかった群と比較して、術前補助化学療法（NAC）を2コース以上施行した症例（$p=0.024$）および女性（$p=0.002$）の割合が高かった。NACを施行した群の33.3%に周術期VTEを認め、術前DDは術前VTEを認めた症例（$p=0.003$）あるいは術後新規にVTEを認めた症例（$p=0.032$）のいずれにおいても高かった。今回の検討では術前および術後新規VTEのいずれも女性に多く認めた。エストロゲンは凝固因子の合成を促進し、抗凝固因子であるアンチトロンビンとプロテインSの活性を低下させる等により止血傾向に働くとされ、本邦でのVTEの大規模な検討においても女性の方がVTEの頻度が高いことが示されている。一方で、多くの研究で癌患者におけるVTE発生率に有意な性差はないことが示されており、ORC施行症例を対象とした過去の報告でも女性がリスク因子のひとつであると立証した報告は存在しない。癌患者におけるDDのカットオフ値に関しては諸家により検討がされているが、泌尿器科癌においては定まったものはない。Cancer-VTE Registryでは、癌診断時のDD値が高いほどフォロー中のVTEイベントの発生率が高いことが示され、本研究でも術前DD高値と術前および術後VTEの新規発生に関連を認めた。本研究の結果、ORC症例においてNAC施行の有無と術前のVTE発症に関連があることが示された。早期介入によって致死的な症例を認められず、以上の結果、VTEリスクが高いORC予定の膀胱癌患者に対する周術期のVTEスクリーニングは有用であることが示唆されたことから、本研究成果は、医学的に大変価値が高い論文であると思われる。	
〔審査概要〕教育棟5階セミナー室1において主査、副査2名、陪席6名のもと審査が行われた。まず申請者による約20分間のプレゼンテーションが行われ、良くデザインされたスライドを用いた分かりやすい的確な発表が行われた。約40分の質疑では、VTE予防プロトコルに関する詳細な議論が行われ、術前後のDDカットオフ値設定の根拠、術前DDとVTEの重症度との関連、遠位型DVTを有する患者に対する治療の必要性、そしてVTE治療における使用薬剤等に関して深い討論が展開され、申請者は全体的確に真摯に回答した。大規模な臨床研究でないと多変量解析による独立した危険因子の抽出が難しいが、VTE予防における薬剤の必要性の再検討や適応症例の抽出、DDカットオフ値設定等、本研究の今後の展望が述べられた。	
最終試験結果の要旨	
〔研究能力・専門的学識・外国語（英語）試験等の評価〕申請者は、研究の背景や要点、将来の展望に併せて、本研究の限界に関しても真摯にかつ明確に発表していた。外国語試験は本学位申請論文の参考となる本領域のASCOガイドライン（Journal of Clinical Oncology 誌掲載論文）の一部を課題として行った結果、読解力はあると評価した。申請者は十分な専門知識と研究遂行能力を持ち、その人柄を含め、学位授与に値する素晴らしい人物であると判断した。	