

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

氏 名 小川 実加

論 文 題 目


Higher FVIII:C measured by chromogenic substrate assay than
by one-stage assay is associated with silent hemophilic arthropathy

(凝固一段法より合成基質法で凝固第 VIII 因子活性が高い血友病 A 患者は、
無症候性血友病性関節症のリスクが高い)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

木 村 宏 

名古屋大学教授

委員

室 原 豊 明 


名古屋大学教授

委員

豊 岡 伸 哉 

名古屋大学教授

指導教授

清 井 仁 

論文審査の結果の要旨

別紙 1 - 2

血友病性関節症に関連する要因を調べるため、オンデマンド療法を受けていた血友病 A の成人患者を対象に、年齢、合成基質法 (CSA) および凝固一段法 (OSA) による FVIII 活性 (FVIII : C)、FVIII 抗原 (FVIII : Ag)、年間関節出血率 (AJBR)、血友病性関節症、原因となる変異遺伝子を評価した。15 人の患者が臨床的に明らかな関節出血の経験がなく、うち 5 人の患者に血友病性関節症を認めた。これら 5 人の患者はすべて、OSA よりも CSA で高い FVIII : C を示し、原因となる変異はすべて、FVIII 因子分子全体にわたって認められるミスセンス変異であった。OSA よりも CSA の方が FVIII : C が高い患者は血友病性関節症の無症候性発症のリスクがあることが示された。本研究に対し、以下の点を議論した。

1. CSA と OSA の測定結果は非常によく相関している。本研究では臨床症状と画像評価の解離を認める症例を対象としており、これらの症例では両測定法による結果の解離を認めた。臨床では両方の評価を行うが、今回のような症例ではさらに関節症をレントゲンで評価をし、進行している症例については補充療法を検討する。進行していない症例についても、より注意深く関節症を評価していく対象となる。
2. 血友病患者の予後は、血液凝固因子製剤による HIV や HCV などの感染症により規定されるという歴史的背景があった。近年、遺伝子組み換え製剤の開発と定期補充療法の確立により余命が延びている。一般男性の平均余命と遜色のない余命となってきたことにより、治療の方針・関節症の位置づけとしては、生活自立度や QOL を重視することが治療の中心となってきている。
3. 小児の場合には、定期補充療法の開始の基準がある程度決まっている。定期補充療法を行っておらず、関節症の進行していない状態で CSA と OSA 活性値に解離がある場合は、経過を慎重に観察し、定期補充療法による管理を検討するが、解離のみで定期補充療法を開始するということはない。ただし現在の臨床では、ほとんどの小児の症例に遺伝子検査が施行されることが多く、また感度の良い MRI の結果も併せて決定することになる。

本研究は、血友病 A 患者における血友病性関節症の無症候性発症のリスクを想定する上で、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士 (医学) の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第	号	氏 名	小川実加
試験担当者	主査	木村 宏	副査 ₁	室原豊明
	副査 ₂	豊岡伸哉	指導教授	清井 仁
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. CSAとOSAの相関について。今回の結果の臨床応用について 2. 血友病患者における関節症の臨床的な位置づけ、関節症と生命予後について 3. 検討結果の小児への応用について <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、血液・腫瘍内科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				

学力審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 乙 第	号	氏 名	小川実加
試験担当者	主査	木村 宏	副査 ₁	室原豊明
	副査 ₂	豊岡伸次	指導教授	清井 仁
(学力審査の結果の要旨)				
<p>名古屋大学学位規程第10条第3項に基づく学力審査を実施した結果、大学院医学系研究科博士課程を修了したものと同等以上の学力を有するものと学位審査委員合議の上判定した。</p>				