

論文審査の要旨	
筆頭著者（学位申請者）氏名	長江 千愛
主論文の題目 および 掲載誌・審査委員	題 目 A Cohort Study of the Usefulness of Primary Prophylaxis in Patients with Severe Haemophilia A（重症血友病 A 患者に対する一次定期補充療法の有用性に関するコホート研究）
	掲載誌 International Journal of Hematology 2016; 104: 208-215
	主査 三浦 偉久男
	副査 信岡 祐彦
	副査 仁木 久照
[論文の要旨・価値] 血友病 A は第Ⅷ因子が先天的に欠乏するために、さまざまな出血症状を反復する疾患である。血友病の重症度は凝固因子活性の値により重症<1%・中等症 1～4%・軽症 5～40%に分類される。凝固因子を補充する方法には、出血時に凝固因子製剤を輸注する「オンデマンド療法」と非出血時に定期的に補充する「定期補充療法」がある。2 歳未満かつ臨床的に明らかな関節内出血後すぐに定期的補充を開始する場合を一次定期補充療法と呼ぶ。北欧では 1990 年代から重症血友病の標準療法は一次定期補充療法であったのに対し、本邦ではオンデマンド療法が中心であった。申請者らは 1999 年に他施設に先駆けて一次補充療法を導入した。本研究は、一次補充療法を導入し 5 年以上経過した重症血友病 A の 15 症例を対象とし、輸注記録表とカルテ記載をもとに一次定期補充療法の効果・安全性・課題を検討した（聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会承認番号 2982）。遺伝子組換え第Ⅷ因子製剤（25～40 単位/kg/回）を週 3 回あるいは隔日投与した。年間出血回数（annualized bleeding ratio: ABR）は、オンデマンド治療群では関節出血 4.89・総出血 17.69（Joint Outcome Study, 2007）であるのに対し、一次補充療法ではそれぞれ 0.49・2.0 と減少していた（$p<0.01$）。血友病関節症を X 線写真と MRI で評価したが、発症した例はなかった。インヒビターのできる症例が増加しないかと懸念されたが、インヒビターが検出されたのは 2 例（13%）のみで一般の出現率 30%よりむしろ低かった。患者家族へのアンケート調査により、患者の ADL が改善し患者・家族の QOL は向上しており、一次補充療法に対する満足度は高かった。本研究によりオンデマンド療法より一次補充療法の方が優れていることが示されたが、一次定期補充療法でも小学校高学年になるとクラブ活動が活発になり外傷性出血が見られたことから、凝固因子のトラフ値を各患者の活動量に合わせる工夫をすることが今後の課題であると指摘した。本研究は今後の血友病診療の指針を与えるもので、臨床的に価値ある論文である。	
[審査概要] 申請者は PowerPoint を用い 20 分間発表し、その後 30 分間の質疑応答が行われた。発表はわかりやすく明快で、種々の質問にも真摯な態度で適格に応答することができた。	
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] 申請者は血友病に関する十分な専門知識と経験をもっており、今後も自主的に研究を進めていくことができることが示された。参考文献に含まれる血友病関連の代表的な論文を和訳してもらい、十分な英語読解能力を持つことを確認することができた。申請者は、更なる発展を期待することができ学位授与に値すると判定された。	