

氏名（本籍） ^{ひろせ}廣瀬 ^{ただし}匡（佐賀県）

学位の種類 博士（医学）

学位授与番号 甲第 688 号

学位授与日付 令和2年3月12日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 クームス陽性自己免疫性溶血性貧血と悪性腫瘍に関する後方視的検討

審査委員 教授 宮本 修 教授 北中 明 教授 山内 明

論文の内容の要旨・論文審査の結果の報告

自己免疫性溶血性貧血（AIHA）は赤血球膜の自己抗体産生による溶血によって貧血を来す疾患群であり、その半数は自己免疫疾患やリンパ系腫瘍などの悪性腫瘍に随伴して発症することが知られている。このうち固形がんもまれではあるが続発性 AIHA の基礎疾患として報告されており、腫瘍随伴症候群として知られている。しかし、その頻度や病態についてはよく分かっていない。そこで本学位研究では、附属病院および協力施設において1995年1月1日～2016年5月31日までの間に AIHA と診断された100症例を対象として、悪性腫瘍の合併頻度と診断時期について後方視的検討を行った。年齢中央値は69歳で、男性46人、女性54人、病型は温式 AIHA 74例、寒冷凝集素症（CAD）6例、混合型4例、分類不能16例であった。全100例中、52例が悪性腫瘍を合併しており、このうち造血器腫瘍39例、固形がん22例、造血器腫瘍と固形がん両方を合併していた例が9例あり、固形がんの合併もまれではないことが明らかとなった。AIHA と悪性腫瘍診断日との関係では、AIHA 診断前後6ヶ月の間に悪性腫瘍と診断される症例が最も多かった。また、AIHA 病型別では CAD 群の全例が悪性腫瘍を合併しており、特に固形がんの合併が有意に多かった。さらに、先行研究との関連から固形がんとの関連では band 3 が共通抗原となっている可能性が考察された。

本研究は、稀少疾患である AIHA を100症例集めて詳細な解析を行い、その結果 AIHA 発症前後で悪性腫瘍を合併する可能性が極めて高いことや固形がんの発症もまれではないことを初めて示した臨床的に価値の高い研究であり、その内容は最新の AIHA 診療の参照ガイドにも引用されている。本論文は科学的および論理的に記述され、結果の解釈も適切であり学位論文として十分に価値の高いものであると考えられた。

学位審査会（最終試験）の結果の要旨

最初に学位申請者から AIHA の発症機序と分類について説明があり、本研究の目的と方法が説明された。その後、今回検討した AIHA の 100 症例についての病型分類、それぞれの病型における造血器腫瘍および固形がんの割合、AIHA と悪性腫瘍との診断時期の関連等のデータが示され、最後に、得られた結果から導き出される結論と考察及び今後の展望が説明された。さらに、固形がんにおける band 3 タンパク発現が AIHA 発症のメカニズムの一つである可能性を示唆する文献データが示された。学位申請者のプレゼンテーションの後、各審査委員との質疑応答が行われた。CAD と感染症との関連、AIHA 患者の固形がん早期発見のための適切な検査手法、AIHA と同時発症悪性腫瘍の種類解析、造血器腫瘍と固形腫瘍合併率の男女差の指摘、AIHA 先行症例で固形がんの割合が多い理由、band 3 以外の抗原が存在する可能性、AIHA 発症の前後十年以上離れている悪性腫瘍発症例の取り扱い、小児 AIHA における悪性腫瘍合併の可能性、など多彩な質問がなされた。これらの質問に対して申請者はこれまで得られている先行研究の結果も踏まえながら的確に回答し、申請者本人が主体となって行った研究であり、研究倫理及び当該領域に関する十分な知識を有していることを示した。これらによって、本研究成果が今後の AIHA 患者治療に対して大いに有用であることが理解された。審査会において、本研究の学術的重要性、研究手法の妥当性と応用性、結果の解析・洞察、いずれも学位研究として十分な水準に達しており、今後さらなる研究の発展が望めると考えられた。審査委員による合議の結果、本申請者の学位審査を合格と判定した。