

学位論文の内容の要旨

専攻	分子情報制御医学	部門 (平成27年度以前入学者のみ記入)	病態制御医学
学籍番号	12D737	氏名	竹内彰浩
論文題目	Diagnostic Value of Flow Cytometry Standardized Using the European LeukemiaNet for Myelodysplastic Syndrome		

(論文要旨)

【はじめに】

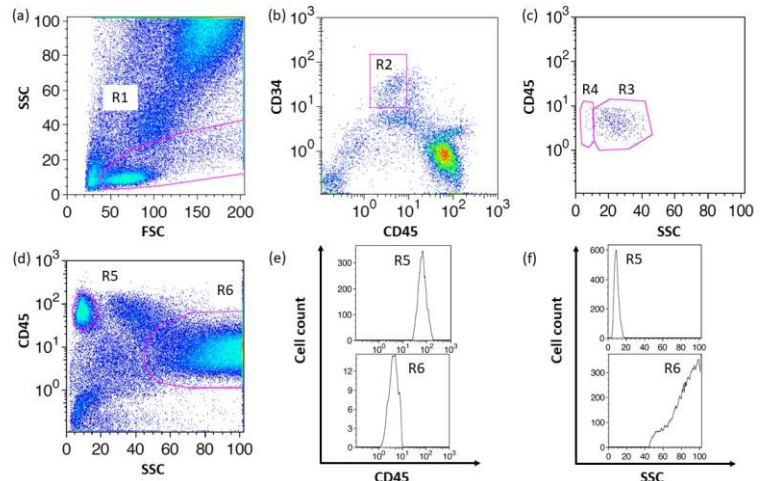
骨髄異形成症候群(MDS)は形態学的異形成と染色体異常に特徴づけられた不均一な血液疾患である。しかしながら、MDSの異形成の判定はいくらか主観的なものであり、更にはしばしば経験するMDS特有の所見に欠く症例においては診断に苦慮することも少なくない。MDS特有の染色体異常を伴わない、異形成も軽微な idiopathic cytopenia with undetermined significance (ICUS) という概念も定義されている。ICUSの一部はMDSの前段階ではないかと考えられており、これらの疾患に対して、長年にわたり客観的な診断ツールの開発が期待されてきた。MDSは多様な病態を示す不均一な疾患集団であり、flow cytometry (FCM)の有用性は乏しいとされてきたが、近年European Leukemia Net基準細胞表面マーカー(ELN criteria index)のMDS診断・予後予測に対しての有用性が報告されている。今回、血球減少を認める患者において、ELN criteria indexのICUS/MDS診断の有用性を検討した。

【対象と方法】

2012年から2015年にかけて当院で血球減少の精査目的に骨髄穿刺を実施した253人の患者を後方視的に抽出した。解析は染色体検査(G-banding)、FCMを用いたELN基準の代表的な4項目(図1)：①全有核細胞に占めるCD34陽性骨髄芽球比率(図1a)、②全CD34陽性細胞に占める未熟B細胞比率(図1b)、③CD34陽性骨髄芽球とリンパ球のCD45発現量の比(図1e)、④顆粒球系細胞とリンパ球の平均的側方散乱光(SSC)値の比(図1f)を抽出して行った。

■ 図1

①CD34陽性骨髄芽球比率 $\geq 2.0\%$ 、②CD34陽性未熟B細胞比率 $\leq 5.0\%$ 、③CD34陽性骨髄芽球とリンパ球とのCD45発現量の比 ≤ 4.0 or ≥ 7.5 、④顆粒球系細胞とリンパ球とのSSC値の比 ≤ 6.0 をcut offとし、2項目以上満たした場合にELN criteria index陽性と判断した。各症例の最終診断は2人以上の血液内科専門医により診断した。ICUSは①骨髄芽球5%未満、②1~3系統の異形成が10%未満、③MDS特有の染色体異常を認めない持続性の血球減少症とした。



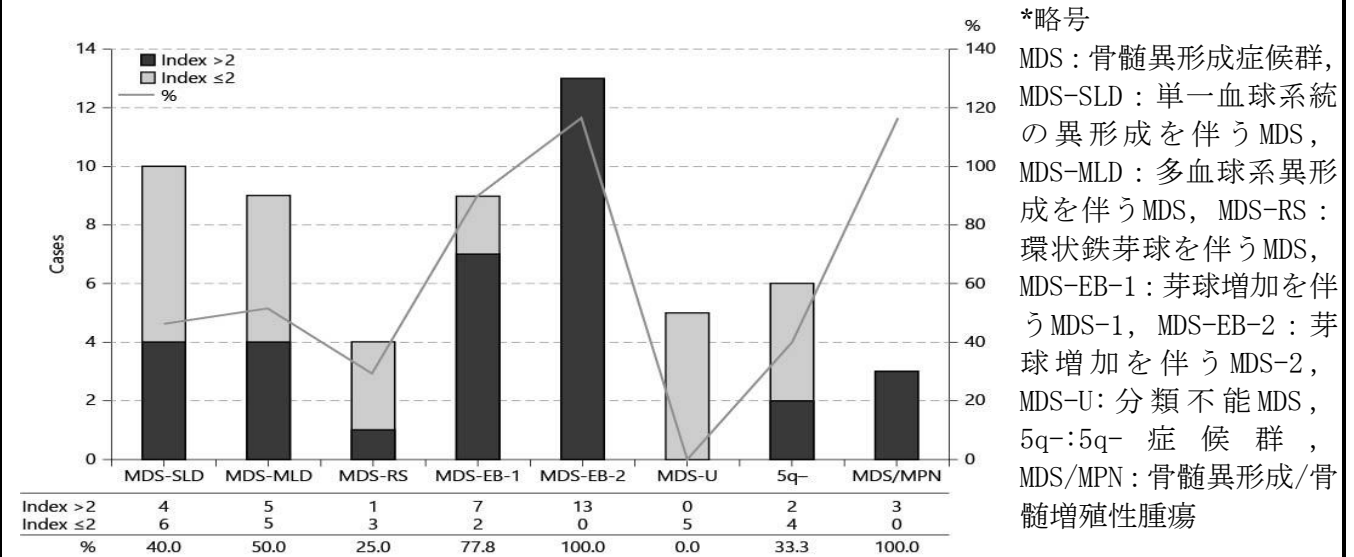
【結果】

当院に血球減少の原因精査に当院で骨髄検査を実施した253例(女性117例、男性136例)を解析した。症例の年齢中央値は66歳(1~92歳)で、そのうちMDS 60例(女性24例、年齢中央値69歳、範囲30~91歳)、ICUS 16例(女性8例、年齢中央値75歳、範囲54~88歳)であった。MDSのサブタイプはWHO分類2017に基づいた診断で、MDS with single-lineage dysplasia (MDS-SLD, n = 10), MDS with multi-lineage dysplasia (MDS-MLD, n = 10), MDS with ringed sideroblasts (MDS-RS, n = 4), MDS with excess blasts-1 (MDS-EB-1, n = 9), MDS with excess blasts-2 (MDS-EB-2, n = 13), MDS unclassified (MDS-U, n = 5), 5q- syndrome (n = 6), MDS/myeloproliferative neoplasms (MDS/MPN, n = 3)であった。ELN criteria index ≥ 2 であったのは、MDS 35/60 (58.3%) ICUS 4/16 (25.0%)、MDSサブタイプでは、MDS-SLD 4/10 (40.0%)、MDS-MLD 5/10 (50.0%)、MDS-RS 1/4 (25.5%)、MDS-EB-1 7/9 (77.8%)、MDS-EB-2 13/13 (100.0%)、MDS-U 0/5 (0.0%)、5q- syndrome 2/6 (33.3%)、MDS/MPN 3/3 (100.0%)であった(図2)。

【結果(つづき)】

ELN criteria indexes ≥ 2 でのMDS診断の感度と特異度はそれぞれ58.3% (35/60)と83.1% (147/177)であった。また同様に本indexesでのICUS診断の感度と特異度はそれぞれ25.0% (4/16)と83.1% (147/177)であった。ELN criteria indexを用いたMDSのICUS診断のための感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率を示した(表1)。ELN criteria indexはMDSの病型進行に伴い陽性率の上昇傾向を認めたが、ICUSや低悪性度MDSの陽性率は低く(表1, 図2)、それらに対する診断的有用性については明らかにすることはできなかった。

■図2 MDS、MDS/MPNの各病型におけるELN criteria index陽性 (index ≥ 2)の割合



【考察】

ICUSは血球減少症の包括的疾患概念であり非クローン性疾患も含まれること、またICUS/低悪性度MDSはモノクローナルな腫瘍細胞の割合が高悪性度MDSと比較し少ないため、高悪性度MDSと比較すればモノクローナルな異常を検出しがたいことが考えられる。Ogataらの報告によると、低悪性度MDSに対して本研究で使用したELN criteria indexの4項目を用いた場合と7項目を用いた場合で陽性率はそれぞれ30.8%、65.4%と報告されている。4項目を用いた本研究において、陽性率は25.0~50.0%と過去の報告と同程度~やや下回る程度であり(図2)、7項目を用いることによりICUSや低悪性度MDSに対する診断の精度が上がる可能性があるが、非MDS疾患においてもELN criteria index陽性例が認められていることから、低形成性MDSとの鑑別困難な再生不良性貧血、MDSからの進展がしばしば認められる急性骨髄性白血病、MDS類似の異形成を伴うMDS/MPN等との識別が重要となってくる。これは検査特性(感度や特異度)とも関連しており、細胞遺伝学的かつ分子生物学的な研究結果からは、ICUSのうちMDSに進展するのは25%とされることから、ICUSが雑多な病態の集合であることを考えると、よりリスクの高い症例をスクリーニングするという点でのELN criteria indexの有用性が利用できると考えられる。

■表1 MDS、ICUSにおけるELN criteria indexの感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率

	感度 Sensitivity	特異度 Specificity	陽性的中率 PPV	陰性的中率 NPV
MDS, % (n)	58.3 (35/60)	83.1 (147/177)	54.7 (35/64)	85.0 (147/173)
ICUS, % (n)	25.0 (4/16)	83.1 (147/177)	11.8 (4/34)	92.5 (147/159)

ELN, European LeukemiaNet; MDS, myelodysplastic syndrome; ICUS, idiopathic cytopenia of undetermined significance; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value.

掲載誌名	Acta Haematologica			第 卷, 第 号
(公表予定) 掲載年月	2019年5月24日掲載受理	出版社(等)名	KARGER	
Peer Review	有		無	

(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。