報告番号	香大医博甲第 725号

様式１０７

学位論文審査の結果の要旨

令和　元　年　9　月　2　日

審査委員	主　査	門脇　則光　印		
	副主査	窪田　良次　印		
	副主査	日下　隆　印		
願出者	専攻	分子情報制御医学	部門	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			
学位論文の審査結果	(合格)　・　不合格　（該当するものを○で囲むこと。）			

〔 要 旨 〕

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。MDSの診断は形態検査に依存する部分が多く、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おり、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。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人の患者を対象に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項目とそれぞれのカットオフ値を設定し、2項目以上満たした場合にELN criteria index陽性と判断した。ELN criteria indexes ≥2でのMDS診断の感度と特異度はぞれぞれ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，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。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．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。

本研究に対する学位論文審査は令和元年8月29日に行われた。
以下に示す様々な質疑応答が行われ、それぞれの質問に対して適切な回答が得られた。

1）（門田先生）ＥＬＮ基準のフローサイトは４項目と７項目があるとおっしゃっていましたが、どちらが一般的に使用されているのでしょうか、また、国内でされている施設はどのくらいあるのでしょうか。

回答：７項目を使用することで感度は上がるとの報告がありますが、特異度は下がる、また、多施設で検討した場合は、各施設の一致率が下がるとのことで、多施設で安定して測定できるとのことで４項目がＮＣＣＮ、ＥＬＮの各種ガイドラインで使用されています。また、国内では、１部の施設で使用されている以外は、使用されていないのが現状です。これは、今回の結果のように感度に問題があるといわれています。

2）（窪田先生）フローサイトの各項目がＭＤＳの病型によって具体的にどのように変化していくのか。また、ＩＣＵＳの症例で、ＥＬＮが陽性になった例がその後の経過でＭＤＳに進行した症例はありますか。

回答：ＭＤＳの各病型が進行するに従って陽性率が上がっていく傾向にありました。これは、おそらく、ＭＤＳの病期が進行すると、特に高悪性度といった白血病に近い病態では芽球が増加していきます。それに伴い、全有核細胞に占める CD34 陽性細胞数、CD34 陽性細胞のうち未熟Ｂ細胞数が少ないといった項目が該当する例が多いように思われます。

3）（日下先生）今回使用したフローサイト検査は診断基準での位置づけは、どのようになっているのでしょうか。

回答：日本、ＮＣＣＮ、ＥＬＮの各種ガイドラインでＭＤＳ診断におけるフローサイトの有用性が記載されていますが、補助診断に位置づけられており、その結果のみでは、ＭＤＳと診断できないとされています。

4）（門脇先生）今回、検討した内容で１番アピールできる臨床的有用のあるポイントはなんでしょうか。

回答：最後の結語に示したように ICUS と診断された症例で、ＥＬＮ ＭＤＳ基準のフローサイトで陽性になった症例数は４例と少ないですが、そのうち、ＭＤＳに進行した例があり、リスクの高い症例をスクリーニングするといった点で有用性がある可能性があると考えています。

本論文は骨髄異形成症候群の診断におけるフローサイトメトリーの有用性に関して、ICUSのうち、MDSに進行するリスクの高い症例をスクリーニングするといった観点で意義があり、遺伝子変異との関連が明確にできれば、さらに有用性が期待でき、学術的価値が高い。本学位審査により、本論文は医学博士の学位に十分値するものと判定した。

掲載誌名	Acta Haematologica	第　巻，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

（備考）要旨は，１，５００字以内にまとめてください。