



Title	Differential diagnosis of chronic myeloid leukemia by measurement of CD16 antigen density on peripheral neutrophils
Author(s)	兜森, 修
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42772
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	兜森修
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第15884号
学位授与年月日	平成13年2月28日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Differential diagnosis of chronic myeloid leukemia by measurement of CD16 antigen density on peripheral neutrophils (末梢血好中球のCD16抗原密度測定による慢性骨髓性白血病の鑑別診断)
論文審査委員	(主査) 教授 金倉 譲
	(副査) 教授 網野 信行 教授 青笹 克之

論文内容の要旨

[目的]

慢性骨髓増殖症候群には慢性骨髓性白血病(CML)、真性多血症(PV)、本態性血小板血症(ET)などが含まれ、現在その鑑別にはLeukocyte alkaline phosphatase(LAP)染色が用いられている。しかし、LAP染色は操作が煩雑なうえに時間のかかる主観的な検査法であり、これにかわる客観的な検査法の開発が望まれている。近年、フローサイトメーターの発達により、白血球の膜抗原解析が容易にできるようになってきた。そこで、CMLにおいて好中球貪食能が低下していることから、貪食に関する好中球IgG-FcレセプターⅢ(CD16)発現密度を測定することより、慢性骨髓増殖症候群におけるCMLの鑑別について検討した。

[方法]

慢性骨髓増殖症候群31例[CML13例、PV7例、ET11例]、細菌感染症30例、好中球增多症(炎症性疾患)15例、ならびに健常人25例のEDTA-2K添加末梢血を検体として用いた。

検体を1%牛血清アルブミン添加磷酸緩衝生理食塩水(pH7.2)で2回洗浄した後、その100μLにFITC標識CD16モノクローナル抗体10μLを加えて10分間、室温にて反応させた。次に、赤血球の溶血と白血球の固定をFACS lysing solutionで実施した後、フローサイトメーター(FACScan)で好中球CD16抗原密度を測定した。好中球CD16抗原密度は蛍光強度の平均チャンネル数として求めた。

好中球分画に含まれる中毒性顆粒保有好中球の比率は、塗抹標本をMay-Giemsa染色した後、好中球を500個計数して求めた。

好中球のアルカリホスファターゼ活性(LAP活性)は塗抹標本を白血球アルカリホスファターゼ染色キットを用いて、固定、染色し、100個の好中球を朝長法で判定し、活性指数を求めた。

[成績]

細菌感染症において中毒性顆粒保有好中球と好中球CD16抗原密度が逆相関($n=30, r=-0.67, P<0.05$)することを認めた。従って、貪食能の低下が報告されている中毒性顆粒保有好中球において好中球CD16抗原密度が低下しており、好中球の貪食能の低下がCD16抗原密度の低下によることが示唆された。

次に、慢性骨髓増殖症候群における、好中球CD16抗原密度を測定した。健常人の好中球CD16抗原密度(656.6±238.0)に比し、炎症性好中球增多症(671.5±288.1)、PV(552.6±99.9)、ET(671.5±411.5)では有意差はなく、

CML (240.4 ± 134.8)において好中球 CD16抗原密度は有意に低下していた ($P < 0.001$)。CML 以外の全ての疾患群および健常人では好中球 CD16抗原密度が300以上であったが、CML の13例中10例では好中球 CD16抗原密度が300以下となった。好中球 CD16抗原密度300をカットオフ値にすると、CML の診断感度は76.9%、特異度は100%であった。

次に、CML における好中球 CD16抗原密度の低下は、好中球分画に含まれる幼若細胞の増加による可能性を除外するため、幼若細胞を含む全血と比重遠心法で分離した成熟好中球分画において CD16抗原密度を測定して比較した。しかし、両者には差がなく、CML の成熟好中球の CD16抗原密度が低下していることが明らかとなった。また、従来の細胞化学的鑑別法である LAP 活性を測定したところ、好中球 CD16抗原密度の場合と同様に13例中10例が低値を示した。ところが、LAP 活性と好中球 CD16抗原密度の関係について CML と PV において検討したところ相関は認められなかった。

[総括]

1. 慢性骨髄増殖症候群のなかで、好中球 CD16抗原密度が CML においてのみ低下していた。
2. 好中球 CD16抗原密度測定のカットオフ値を300とした場合、慢性骨髄増殖症候群における CML の診断感度は 76.9%、特異度は100%と良好であり、その感度、特異度は LAP 活性と同様であった。
3. 客観的で迅速かつ正確に測定できる好中球 CD16抗原密度測定は、慢性骨髄増殖症候群における CML の鑑別診断に有用である。

論文審査の結果の要旨

慢性骨髄性白血病（CML）の鑑別診断に頻用されている細胞化学的検査法である好中球アルカリホスファターゼ活性染色法は、操作が煩雑なうえ時間のかかるきわめて主観的な検査法である。従って、これにかわる客観的な検査法の開発が望まれている。本研究では、白血球增多疾患の中で CML の好中球貪食能が著明に低下していることより、貪食能に関与する好中球 IgG-Fc レセプターⅢ（CD16）が、CML の鑑別診断に使用できる可能性について検討を行った。フローサイトメーターを用いて、末梢血好中球 CD16抗原発現密度を解析した結果、健常成人、好中球增多症、慢性骨髄増殖症候群の中の真性多血症、本態性血小板血症に比較して CML の好中球 CD16抗原密度は有意に低下していた。さらに、健常成人、好中球增多症、真性多血症、本態性血小板血症の好中球 CD16抗原密度は300以上であったが、CML の13例中10例では好中球 CD16抗原密度が300以下であった。そこで、この好中球 CD16抗原密度300をカットオフ値にすると、CML の診断感度は76.9%、特異度は100%であった。従って、この好中球 CD16抗原密度測定は客観的で迅速かつ正確に測定できる慢性骨髄増殖症候群における CML の鑑別診断に有用であることがわかった。このように、本研究は、従来の定性的かつ煩雑な CML の鑑別診断法にかわる、新しい定量的かつ簡便な方法を開発した点で、臨床検査診断学上極めて優れた研究であるといえる。したがって学位授与に値するものと認める。