



Title	骨髓異形成症候群の早期診断における末梢血血小板を用いたスクリーニング法の確立に関する研究
Author(s)	榎谷, 亮太
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/72300
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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

論文内容の要旨

氏 名 （ 梶 谷 亮 太 ）

論文題名

骨髄異形成症候群の早期診断における末梢血血小板を用いたスクリーニング法の確立に関する研究

論文内容の要旨

骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes : MDS）は骨髄中の造血幹細胞に由来する異常クローンにより後天的に造血障害を来し、汎血球減少や血球異形成を生じる症候群である。MDS患者の骨髄および末梢血には異形成を伴う血球が出現することが知られているが、血球の形態異常は塗抹標本の検鏡者の力量や主観により判断されるため客観性に乏しく、MDSの早期発見には熟練を要する。特に経験の浅い検鏡者の場合、異常細胞を見逃す可能性も考えられるため、知識や経験に左右されない客観的な数値などによってMDSを見逃さないようにする工夫が重要である。また、MDSは高齢者に多く発症する疾患であるが、MDSを疑った場合には診断のため侵襲の強い骨髄検査を施行しなければならない、患者負担が大きいため、末梢血などを用いた侵襲が少なく精度の高いスクリーニング法が望まれる。

本研究では、MDS患者の末梢血塗抹標本にて高頻度かつ特異的に散見される、巨大でアズール顆粒が脱顆粒した血小板に着目をして、自動血球分析装置にて測定される血小板パラメータであり、血小板の大きさを反映する平均血小板容積（mean platelet volume : MPV）、血小板分布幅（platelet distribution width : PDW）および、血小板の内部成分濃度を反映する平均血小板成分濃度（mean platelet component : MPC）を用いてMDSの客観的なスクリーニングマーカーを構築できるか検証した。

まず、オールインワン蛍光顕微鏡 BZ-X710（Keyence, Osaka, Japan）および付随のソフトウェアを用いてMPVと血小板の最大長径および、メイグリュンワルド・ギムザ染色で血小板アズール顆粒の染色性とMPCの関連を検証した結果、MPVおよびMPCは血小板の形態を客観的に反映していた。

次に、MDS検体（n=57）と対照検体（n=1305）のMPV、PDWおよびMPCを比較した結果、MDS検体のMPVはmean 12.0 fL と対照検体のmean 8.1 fL に比べ有意（ $p<0.001$ ）に高値であった。PDWは、mean 60.4% と対照検体のmean 54.9% に比べ有意（ $p<0.001$ ）に高値であった。MPCはmean 23.1 g/dL と対照検体のmean 27.0 g/dL に比べ有意（ $p<0.001$ ）に低下していた。

そこでMPV、PDW、MPC を用いてMDSに検出のためのカットオフ値を決定木分析法にて算出したところ、最も簡便で効率よくMDSを検出できたMPC 25.3 mg/dL 未満かつMPV 10.1 fL 以上と設定した場合の感度：78.9%、特異度：99.9%、陽性的中率：97.8%、陰性的中率：99.1%だった。このカットオフ値を使用した場合、血小板に異常をきたす他の血液疾患である再生不良性貧血、骨髄増殖性疾患、特発性血小板減少性紫斑病、先天性巨大血小板減少症との鑑別も良好だった。

さらに、電子顕微鏡による観察により、MDSで出現する巨大で脱顆粒した血小板は、内部構造である開放小官系（open canalicular system : OCS）が増大して α 顆粒が減少している可能性が示唆された。

以上より、MDSに特異的な形態異常を有する末梢血血小板の情報はMDSの早期診断において客観的で簡便なスクリーニングに有用となり得ることが示唆された。

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (梶 谷 亮 太)			
論文審査担当者	(職) 氏 名		
	主 査	教授	渡 邊 幹 夫
	副 査	教授	尾 路 祐 介
	副 査	教授	辻 川 元 一

論文審査の結果の要旨

骨髄異形成症候群 (myelodysplastic syndromes : MDS) は骨髄および末梢血に異形成を伴う血球が出現する疾患であるが、異形成、つまり血球形態異常の程度は検鏡者の主観により判断されるため客観性に乏しい。また、MDSは高齢者に多い疾患であるが、MDSの早期診断には侵襲の強い骨髄検査を施行しなければならず、侵襲の少ないスクリーニング法が望まれる。

本論文は、MDS患者の末梢血塗抹標本にて高頻度かつ特異的に散見される、巨大でアズール顆粒が脱顆粒した染色性の薄い血小板に着目をし、自動血球分析装置にて測定される血小板パラメータである平均血小板容積 (mean platelet volume : MPV) および平均血小板成分濃度 (mean platelet component : MPC) がMDSの客観的なスクリーニングマーカーとして有用であるか検証した。

MPVおよびMPCが血小板の形態を反映しているか光学顕微鏡にて最大長径および染色性を確認した結果、MPVが大きくなるにつれて最大長径の大きな血小板が出現しており、MPCが小さくなるにつれてアズール顆粒が脱顆粒した染色性の薄い血小板が出現していた。MPVとMPCを用いてMDS検出のためのカットオフ値を決定木分析法にてMPC 25.3mg/dL未満かつMPV 10.1fL以上と設定した場合、感度：78.9%、特異度：99.9%、陽性的中率：97.8%、陰性的中率：99.1%だった。このカットオフ値を用いた場合、血小板に異常を来す他の血液疾患である、特発性血小板減少性紫斑病、再生不良性貧血、骨髄増殖性腫瘍、先天性巨大血小板減少症との鑑別は良好だった。さらに、電子顕微鏡による観察により、MDSで出現する巨大でアズール顆粒が脱顆粒した染色性の薄い血小板、内部構造の開放小管系が増大してα顆粒が減少していることが示唆された。

本論文で申請者の考案した手法は、MDSの早期診断において客観的で簡便かつ低コストに行えるスクリーニング法であり、MDSに特異的な形態異常を有する末梢血血小板の情報をを用いたことに独創性がある。特異性や効率性の点からきわめて優れた方法と評価される。博士学位に値すると認められる。