

氏名(本籍)	佐藤 祐二 (茨城県)		
学位の種類	博士(医学)		
学位記番号	博乙第1,126号		
学位授与年月日	平成7年10月31日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	医学研究科		
学位論文題目	骨髓異形成症候群と再生不良性貧血の鑑別		
主査	筑波大学教授	医学博士	渡邊 照 男
副査	筑波大学教授	薬学博士	下 條 信 弘
副査	筑波大学教授	医学博士	中 井 利 昭
副査	筑波大学教授	医学博士	三 輪 正 直
副査	筑波大学教授	医学博士	村 上 正 孝

論 文 の 要 旨

(目的)

骨髓異形成症候群(Myelodysplastic syndrome; MDS)および再生不良性貧血(Aplastic anemia; AA)の骨髓所見を詳細に検討することにより両疾患群の骨髓所見上の差異を明確にし、さらに骨髓標本から得られる指標により両者を鑑別するためのスコアリングシステムを作成し、その有用性を検討する。

(対象及び方法)

1978年から1993年12月までの15年間に筑波大学病院血液内科及び関連病院において初診時にMDSと診断された症例の中で、refractory anemia with ringed sideroblasts(RARS), refractory anemia with excess of blasts(RAEB), refractory anemia with excess of blasts in transformation(RAEB-T), chronic myelomonocytic leukemia(CMML)の4病型と、refractory anemia(RA)症例の中で骨髓細胞に染色体異常を有するか、もしくは初診時に形態異常が認められ、半年以上の経過後に形態異常の持続が確認された症例の合計64例(男性34例, 女性30例)をMDS群とし、AA症例の中で鉄代謝でerythron transferrin uptake(ETU)が低下を示した症例30例をAA群として研究の対象とした。尚、stage IIまでの未治療悪性リンパ腫例、合併症のない未治療特発性血小板減少性紫斑病例、正常人ボランティアの計114例(男性63例, 女性51例)を対照群とした。

これらの3群について骨髓標本を画像解析装置(Spicca Image command 5098: 日本アピオニクス)を使用して200倍の拡大率で1視野あたりの造血組織百分率を算出し、5視野の平均を骨髓cellularityとした。また、同一標本内の造血組織の分布のばらつきを母変異計数(coefficient of variation; CV)を用いて比較した。また、骨髓cellularityを造血組織容量の全身的指標であるETUと比較した。形態異常については胸骨穿刺塗沫標本にWright染色を施し、赤芽球系・顆粒球系細胞を500個、巨核球を20個観察し、形態異常の出現頻度とその内容を比較検討した。さらに、胸骨骨髓穿刺液で骨髓有核細胞1万個あたりの巨核球数を巨核球指数として比較した。胸骨骨髓穿刺塗沫Wright染色標本上で20個の組織球を観察し、血球貧食を示す組織球の数を貧食指数とした。骨髓cellularity, CV, 骨髓造血細胞形態異常(系統別および項目別), 巨核球指数, 貧食指数から構成された6種類のパラメーターを使用して、MDSとAAの鑑別のためのスコアリングシステムを作成した。

(結果及び考察)

1. 骨髓造血組織面積百分率について、CVは胸骨・腸骨骨髓の両者でAAがMDSおよび対照群に比し有意の高値を示し、同一骨髓標本内での造血組織の分布がAAではMDSおよび対照群に比してより不均一であることが示された。
2. AA症例の46.7%に形態異常を認めたが、赤芽球系単独でしかも核に関する異常が主体で、2系統以上に及ぶ異常は3.3%にすぎなかった。MDS症例では複数の血球系統に形態異常を認める症例が65.6%と高率であった。
3. 巨核球指数はAAがMDSおよび対照群に対して有意に低値であった。
4. 貪食指数はAAがMDSに対して有意に高値であった。
5. 作成したスコアリングシステムにより、感度82.4%、特異度100%の高い精度でMDSの判定が可能であった。

審 査 の 要 旨

MDSは造血幹細胞レベルで発生した異常クローンの増殖に基づく疾患と考えられており、末梢血では血球減少を示すが、骨髓は正ないし過形成を呈し(無効造血)、また、骨髓造血細胞に形態異常を認めることを特徴とする。MDSと鑑別を要する疾患としてAAがあり、この2つの疾患では予後・治療方針が異なることから、早期に両者を鑑別することが重要である。しかしながら、AA症例の一部では骨髓標本が低形成を示さないことがあり、また、AAでも高頻度に形態異常が存在することより、現在使用されているMDSおよびAAの診断基準では両者の鑑別は必ずしも容易ではない。

本研究では、骨髓標本から得られる種々のパラメーターを詳細に検討し、MDSとAAでは骨髓造血組織の分布、形態異常の内容、骨髓有核細胞数に対する巨核球比率、骨髓における組織球による血球貪食の程度に相違があることを見いだしている。これらの相違はそれぞれ単独ではMDSとAAの鑑別に有効ではないが、得られた6つのパラメーターを組み合わせて作成したスコアリングシステムを用いると、初診時の骨髓標本所見のみから感度82.4%、特異度100%でMDSとAAとを客観的に鑑別することが出来た。このスコアリングシステムの特徴は一般の施設で、(本研究で使用した画像解析の代わりにpoint counting法を用いると)特別な施設を必要とせず、骨髓所見のみから早期の鑑別が出来る点にあり、今後の改良により実地臨床への応用が期待できる。

よって、著者は博士(医学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。