

## [課程—2]

### 審査の結果の要旨

氏名 浅野 大樹

本研究では、フローサイトメトリーにより測定された骨髄細胞の集団全体の細胞表面マーカー・前方散乱光 (FSC)・側方散乱光 (SSC) の信号強度の分布から、適応的パーティションニング法を用いて信号強度の密度分布を推定した。推定された正常群の密度分布とそれぞれの疾患患者の密度分布の差異を検定尤度比統計量によって定量化し解析することで、骨髄異形成症候群の亜分類を行うことを試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 検定尤度比統計量を CD34 と FSC または SSC、CD41a と FSC または SSC の組み合わせで得られる 4 種類の 2 次元データから算出すると、検定尤度比統計量が明らかに高値な群とそうでない群に分けられることが示された (境界値を 0.5 とした)。検定尤度比統計量が高値な群 (0.5 より大きい群)、低値な群 (0.5 以下の群) の 2 群に分類をしてそれぞれの群の差異に関して解析を行った。

2. 分類された 2 群に関して 5 年間の生存曲線の差の検定を行ったところ、一般化 Wilcoxon 検定でふたつの生存曲線に統計学的有意差が認められた ( $p=0.0431$ )。Log-rank 検定では統計学的有意差は認められなかった ( $p=0.0945$ )。このことは 2 群間で早期の死亡に差が有る事を示しているものと捉えられる。無白血病生存に関する生存曲線の差の検定では、一般化 Wilcoxon 検定、log-rank 検定ともに統計学的有意差は認められなかった (それぞれ  $p=0.207$ ,  $p=0.22$ )。

3. Cox の比例ハザードモデルによる単変量・多変量解析では、年齢・性別・染色体核型のリスク分類・計算により得られた 4 つの検定尤度比統計量に関して検定を行った。死亡をイベントとした場合の単変量解析に於いて年齢、染色体核型、X 軸 : SSC Y 軸 : CD34 とした場合の信号強度の分布に関する検定尤度比統計量 (LR(SSC, CD34)、X 軸 : SSC Y 軸 : CD41a とした場合の信号強度の分布に関する検定尤度比統計量 (LR(SSC, CD41a) が有意な因子として同定された (年齢 :  $p=0.01214$ , 染色体核型 :  $p=0.00249$ , LR(SSC, CD34) :  $p=0.02969$ , LR(SSC, CD41a) :  $p=0.02209$ )。多変量解析では年齢、染色体核型が有意な因子として同定された (年齢 :  $p=0.01049$ , 染色体核型 :  $p=0.00054$ )。白血化をイベントとした場合の単変量解析では、年齢、芽球の割合 (%)、染色体核型が有意な因子として同定された (年齢 :  $p=0.01303$ , 芽球の割合 :  $p=0.01481$ , 染色体核型 :  $p=0.00036$ )。多変量解析に於いても年齢、芽球の割合 (%)、染色体核型が有意な因子として同定された (年齢 :

p=0.00008081, 芽球の割合 : p=0.00008663, 染色体核型 : p=0.0001389)。

4. 検定尤度比統計量による分類と従来の臨床診断・予後予測モデルによる分類・染色体核型に基づくリスク分類の間に相関が有るかを Fisher の正確検定にて検定を行った (FAB 分類 : p=0.1827, WHO 分類 : p=0.3471, IPSS : p=0.3515, WPSS : p=0.6092, 染色体核型に基づくリスク分類 : p=0.6501)。これらの結果から、従来の臨床的分類・予後予測や染色体核型に基づくリスク分類と本研究で用いた検定尤度比統計量に基づく分類は独立していることが示された。また骨髄細胞中の芽球の割合に関しても、本研究で用いた分類が芽球の割合とは独立した分類であることが示された (Mann-Whitney U 検定 : p=0.5386)。

5. 正常群全体から得られた信号強度の密度分布を検定尤度比統計量に基づいて分類されたふたつの群に属する症例 1 例ごとの密度分布と比較すると、CD34、CD41a の信号強度が予後不良の群では強い傾向があり、予後良好の群では弱い傾向が認められた。また、FSC の信号強度は予後不良群で弱く、予後良好群で強い傾向が認められた。従来より CD34、CD41a の発現に関しては MDS の症例に於いて亢進していることが知られているが、本研究では MDS の各症例に関してその信号強度の差異を正常例と比較して定量化することで MDS の症例間で差異を比較可能とし、定量化した数値を基に予後不良群を分けることができたという点で、従来の方法とは異なる新しい分類手法であると考えられる。

以上、本論文は MDS の症例に関して正常群と各 MDS 症例の信号強度の差異を定量化することで新たな予後予測方法を示すことができたと考えられ、これまでの臨床診断・予後予測モデルとは独立したものであることを示したことから学位の授与に値するものと考えられる。