

跡上 直 論文内容の要旨

主 論 文

Red blood cell size differential method for time-series detailed monitoring of anemic disorders with RBC size abnormalities in mean corpuscular volume (MCV) and/or red blood cell distribution width (RDW)

赤血球容積分類による赤血球粒度分布異常[赤血球平均容積(MCV)異常および赤血球容積分布幅(RDW)異常]を伴う貧血の線形的時系列グラフ分析法

跡上 直、Charles de Kerckhove、柳原 克紀、上平 憲

Cogent Medicine (2016), 3: 1251833 Published: 24 October 2016

<http://dx.doi.org/10.1080/2331205X.2016.1251833>

16 ページ

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
(主任指導教員：柳原 克紀 教授)

緒 言 赤血球容積分布幅(RDW)は、自動血球分析装置の血算により平均赤血球容積(MCV)と同時に計量され、赤血球大小不同の有無を判定するための赤血球サイズの不均一さを示す数的指標である。近年、循環器系疾患をはじめとする様々な領域の疾患において、死亡率および病態予後とRDW異常との有意な関係性を示す複数の統計学的研究報告がみられ、予後因子マーカーとしてのRDW異常の意義が注目されている。しかし、RDW値それ自体は半定量的な指標であり、RDWによる赤血球大小不同の経時的グラフ解析では線形性を期待することはできない。

対象と方法 そこで我々は自動血球分析装置より出力される赤血球粒度分布図を基に、赤血球容積により20fL毎にuMic(41~60fL)、Mic(61~80fL)、Nor(81~100fL)、Mac(101~120fL)、Meg(121~140fL)、oMeg(141~160fL)の6分画に区分し、各赤血球容積分画で算出したカウント比率を指標として赤血球大小不同を経時的にグラフ解析できるモニタリング法を考案した。同法では、カウント比率の値全てに対して角度変換による分散安定化変換を施し、比率の偶然誤差(random error)を標準化することで、原理的には時系列グラフ上の数値変化を線形的に解析することができる。まず、機器精度管理で毎日測定している標準コントロール血球のデータを用い、赤血球容積分類法のカウント比率の測定誤差とそれぞれの比率の差の計算で生じる誤差伝搬について評価し、精度(precision)と確度(accuracy)の観点から時系列分析における角度変換の必要性を検証した。次に、MCV値異常(大球性変化/小球性変化)と相関する赤

血球容積分類の各指標のカットオフ値をROC分析により求め、続いて各種の貧血症例において赤血球容積分類の指標と、ヘモグロビン、ヘマトクリット、MCV、RDW等の指標の経時変動の相互関連をグラフ上で視認し、貧血の病態解析のための血球容積モニタリング法の臨床的意義を確認した。

結 果 《赤血球容積分類の測定誤差》 同一の標準コントロール血球を複数回測定して得られるカウント比率の値のゆらぎは基本的に精度を反映すると仮定して、赤血球容積分類および白血球分類の各カウント比率の測定誤差のバラツキ方を検証した結果、カウント比率の精度のバラツキを最小化する分散安定化変換は無変換、角度変換、Logit変換のうちで角度変換が最適であることを確認した。次に、赤血球容積分類と白血球分類の測定誤差のグラフパターンを比較した結果より、カウント比率を計量する際に対象のゲーティング範囲を固定して微調整をしない赤血球容積分類では確度に小さな不規則変動が生じ、この確度の変動も精度の変動と同様に比率差の計算で誤差伝搬している特徴的所見が示された。《赤血球容積分類の各指標のカットオフ値》ROC解析にてMic, Nor, Mac分画の各カウント比率並びにMicとNorの比率差、MacとNorの比率差の各指標で大球性変化および小球性変化を判定するカットオフ値を求め、高いAUC値により高い感度と特異度が示された。《赤血球大小不同の時系列分析》 癌化学療法後、骨髄移植後、大動脈解離あるいは敗血症に合併したDIC/多臓器不全等の症例において、抗癌剤の有害事象や骨髄不全からの回復期あるいは急激な貧血増悪に対する骨髄の反応を示す大球性変化、または頻回輸血や赤血球破碎を反映して生じる小球性変化を、時系列グラフ上でその期間を視覚的に同定することができ、更に鉄欠乏性貧血やビタミンB12欠乏性貧血においては病態増悪の早期チェックあるいは治療効果を容易に判断できるモニタリング法としての有用性が示された。

考 察 測定の不確かさは全ての測定系に生じ、病態変化による真の数値変化の外に、測定原理的に避けられない偶然誤差による数値変動および測定エラーによる系統誤差の予測不能な数値変動が加味されている。この3種の変化要素が複雑に絡んだ状態で測定値は常に変動するため、真の数値変化の傾向を正しく評価する手順としては、測定原理から予測される誤差分布を元に数値スケールを標準化し、この標準化スケールの時系列グラフを用いて測定値相互の差分の変動を観察するなかで、常に確度の微変動にも配慮しておく必要がある。我々の赤血球容積分類法では、他の検査データと連動した変動を線形的にかつ視覚的に評価できるだけでなく、MCV/RDWによる従来法と違い小球性変化と大球性変化を独立的に同時評価できるという大きな利点がある。赤血球容積という重要な細胞属性を指標とする赤血球容積分類は、様々な疾患における赤血球供給と赤血球寿命のリバランスの過程を描出できるモニタリング法として、貧血の病態の解析手法の一つとしての活用が期待できる。

(備考) ※日本語に限る。2000字以内で記述。A4版。