

# 前白血病状態に関する臨床的研究

才 一 編

## 本邦における前白血病状態例の臨床的検討

岡山大学医学部才2内科教室 (主任: 平木 潔教授)

高 橋 功

(昭和49年9月6日受稿)

### 目 次

I. 緒 言	(5) 再生不良性貧血様前白血病状態例の血液所見の検討
II. 研究対象並びに方法	(6) 再生不良性貧血様前白血病状態例の白血病診断時血液所見の検討
III. 研究成績	
(1) 前白血病状態の種類と頻度	
(2) 前白血病状態例の性別並びに年齢構成	IV. 考 案
(3) 前白血病状態例の臨床経過	V. 結 語
(4) 前白血病状態例の白血病診断時病型	

### I. 緒 言

臨床上前白血病が確認されるまでに何等かの血液異常が存在するのであろうか。存在するとすればどの様な血液異常なのであろうか。又それ等の病態、前白血病状態 preleukemic stage, はすべての白血病に認められるものなのであろうか。等々前白血病状態については今尚臨床論議されているところである。

1953年 Block<sup>1)</sup>が "Preleukemic acute human leukemia" と題して12症例の臨床例を報告して以来、いくつかの前白血病状態に関する臨床例が報告されるようになり、その中には再生不良性貧血(以下、再不貧と略す)類似の血液所見を呈したもの<sup>2)-7)</sup>、pernicious anemia<sup>8) 9)</sup>、sideroblastic anemia<sup>10) 11)</sup>、paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)<sup>12) 13)</sup>等々に相当する血液所見を呈し、末期に白血病々像が確認されるに至った例等があり、前白血病状態はその臨床像、血液学的所見上多様性を示す点が注目されている。<sup>14)</sup>特にその中でも再不貧類似の血液所見を呈した前白血病状態(再不貧様前白血病状態)については実験白血病、病理学分野から注目され、多くの興味ある問題が指摘されているが、現在まで

臨床的には未だ体系的な報告はみられないようである。

現在まで私達の教室でも再不貧の診断のもとに加療中遂には白血病々像を呈するに至った症例<sup>15) 16)</sup>又一方再不貧に酷似した骨髓低形成像を伴い、白血病細胞も極めて低率か又欠如する"非定型的白血病"例を数例経験し報告したが<sup>17)</sup>再不貧一再不貧様前白血病状態—白血病の臨床的関連を明確にする事はいわゆる再不貧の病態把握の仕方、白血病初発病態、白血病類縁疾患等々の把握に際し示唆するところ大と思われる。

今回著者は以上の様な観点にたち、前白血病状態、特に再不貧様前白血病状態の臨床的、血液学的特徴を検討するとともに、いわゆる再不貧、白血病の両端から本病態に approach する事によって本病態の臨床的位置づけを明確にせんとした。まず本編では前白血病状態に関する本邦報告例の臨床的検討を行いたい。

### II. 研究対象並びに方法

昭和27年より同47年末までに本邦において報告された前白血病状態例<sup>18) -68)</sup>56例、自験例6例の計62例を対象とした。資料の集積に際しては医学中央雑

誌を用い、「前白血病状態」とは臨床上白血病が確認される迄に認められる血液異常という定義<sup>6)</sup>に従った。尚今回被爆者例、先天的血液疾患例は除外した。

III. 研究成績

(1) 前白血病状態の種類と頻度

前白血病状態例として集積し得た62例を一括するとTab. 1に示すごとくである。その種類、病像は多

Table 1. Preleukemic Cases in Japan (1952-1971)

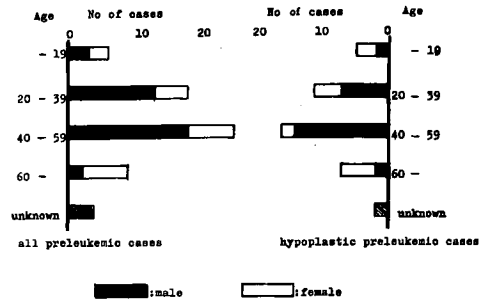
Preleukemic Case	No. of Cases
Hypoplastic anemia	41
Pernicious anemia-Hypoplastic anemia	1
Pernicious anemia	2
Refractory normoblastic anemia	1
Hyperchromic megaloblastic anemia	2
Achrestic anemia	1
Sideroblastic anemia	1
Polycythemia	2
Polycythemia-Myelofibrosis	1
Myelofibrosis	3
Banti's syndrome	2
Anemia and agranulocytosis	2
Leukocytosis and hypogammaglobulinemia	1
Anemia	2
Total	62

様性を示す事がうかがわれる。その中でも白血病と診断される前に再不貧と診断されていたものが62例中41例、66.1%と最も高率であり、その他悪性貧血(3例)、achrestic anemia(1例)、sideroblastic anemia(1例)、refractory normoblastic anemia(1例)、hyperchromic megaloblastic anemia(2例)、多血症(3例)、Banti氏病(2例)、骨髓線維症(3例)、顆粒球減少症(2例)等々と診断された例が報告されている。又前白血病状態とし2疾患の病態を経時的に示したものとして悪性貧血→再不貧→白血病1例、多血症→骨髓線維症→白血病1例が認められた。

(2) 前白血病状態例の性別並びに年齢構成

対象例の性別、年齢構成を一括するとFig. 1に示すごとくで、不明例4例をのぞく58例中男性36例、女性22例と若干男性に多い傾向が示された。その年齢構成では40才並びに50才代の報告例が他の年齢9

Fig. 1 Sex and age distribution in 62 cases of leukemia with preleukemic stage



白血病状態例について検討すると不明例2例をのぞく39例中男性25例、女性14例と男性に多い傾向であり、年齢構成でも全対象例におけると略々類似の傾向が示された。

(3) 前白血病状態例の臨床経過

Tab. 2, 3は前白血病状態の期間と白血病診断

Table 2. Duration of Preleukemic Stage

Duration	No. of Preleukemic Cases	No. of Hypoplastic Preleukemic Cases
< 1 M	1	0
1 M ≤ < 3 M	4	3
3 M ≤ < 6 M	7	3
6 M ≤ < 9 M	7	6
9 M ≤ < 1 Y	4	4
1 Y ≤ < 2 Y	9	6
2 Y ≤ < 3 Y	7	3
3 Y ≤ < 4 Y	2	1
4 Y ≤ < 5 Y	5	4
5 Y ≤	2	2
Unknown	14	9

M : month Y : year

Table 3. Survivals of Cases with Preleukemic Stage from Diagnosis of Leukemia

Survival	No. of Preleukemic Cases	No. of Hypoplastic Preleukemic Cases
≤ 1 M	15	10
1 M < ≤ 3 M	14	10
3 M < ≤ 6 M	5	2
6 M < ≤ 9 M	3	3
Unknown	25	16

M : month

から死亡するまでの期間を一括したものである。まず前白血病状態の期間をみるにその期間は様でないが、1年以上の例が不明例14例をのぞく48例中25例と約半数に相当し、4年以上経過した例がその中7例であった。一方白血病と診断されてからの生存期間の明らかな37例においては3ヶ月以内に死亡した例が29例、78.3%、その中15例は1ヶ月以内に死亡したものであった。同様の事を再不貧様前白血病状態例について検討すると不明例9例をのぞく32例、中16例、50%は1年以上再不貧様前白血病状態を示したものであり、その中6例は4年以上の例であった。又白血病と診断されてからの期間は不明例16例をのぞく25例中20例、80%が3ヶ月以内の死亡例であった。

#### (4) 前白血病状態例の白血病診断時病型

Table 4. Types of 62 Cases of Leukemia with Preleukemic Stage

Types of Leukemia	No. of Cases
<u>Acute leukemia</u>	
Acute myelocytic leukemia	31 (22)
Acute lymphocytic leukemia	5 (3)
Erythroleukemia	2 (2)
Monocytic leukemia	7 (5)
Unknown	6 (5)
<u>Chronic leukemia</u>	
Chronic myelocytic leukemia	6 (0)
Chronic lymphocytic leukemia	0 (0)
<u>Unknown</u>	5 (4)

( ) : cases with hypoplastic preleukemic stage

62例の白血病診断時病型は Tab. 4 に示すごとくである。不明例5例をのぞく57例中急性白血病51例、慢性白血病6例で、急性白血病51例のうちわけは急性骨髄性白血病31例、単球性白血病7例、急性リンパ球性白血病5例、急性赤白血病2例、病型不明6例で、慢性白血病6例はすべて慢性骨髄性白血病であった。特に再不貧様前白血病状態例について検討すると不明例4例をのぞく37例は全例急性白血病(急性骨髄性白血病22例、単球性白血病5例、急性リンパ球性白血病3例、急性赤白血病2例、病型不明5例)で、再不貧様前白血病状態を呈しつつ、その後慢性白血病と診断されたものは1例も認められなかった。以上の事から前白血病状態と急性白血病、特に再不貧様前白血病状態と急性骨髄性白血病との関連が注目させられた。

#### (5) 再不貧様前白血病状態例の血液所見の検討

Table 5. Hematological Atypical Findings in 16 Cases with Hypoplastic Preleukemic Stage before Diagnosis of Leukemia

Hematological Findings	No. of Cases
<u>Peripheral blood</u>	
Monocytosis	1 (6.3%)
Reticulocytosis	6 (37.5%)
Plasmocyte (+)	1 (6.3%)
Immature cell of granulocyte series (+)	2 (12.5%)
Erythroblast (+)	11 (68.8%)
Undifferentiated cell (+)	3 (18.8%)
<u>Bone marrow</u>	
Relative erythroid hyperplasia	13 (81.3%)
Slight increase of myeloblast	11 (68.8%)
Left shift of granulocyte series	3 (18.8%)
Monocytosis	1 (6.3%)
Plasmocytosis	1 (6.3%)
Undifferentiated cell (+)	4 (25.0%)

Tab. 5 は再不貧様前白血病状態例について白血病と診断される以前に注目された血液所見を一括したものである。すなわちこれ等の症例においては再不貧と診断されながらも末梢血での単球増多、網赤血球増多、形質細胞の出現、赤芽球の出現、幼若細胞の出現、不明幼若細胞の出現等が注目され、骨髄では赤芽球系細胞増多、軽度の骨髄芽球増多、顆粒球系左方推移、単球増多、形質細胞の増多、不明幼若細胞の出現等が注目されている。

Tab. 5 は同時に血液所見の詳細な16例について各所見の頻度を示しているが骨髄における赤芽球系細胞増多(81.3%)、骨髄芽球軽度増多(68.8%)、末梢血への赤芽球出現(68.8%)等がより高率に認められる。尚前二者の併存せる例は16例中10例、62.5%であった。

#### (6) 再不貧様前白血病状態例の白血病診断時血液所見の検討

Tab. 6 はすでに前項でのべた16例について白血病と診断された時点での血液所見を検討したものである。全例急性白血病であり、末梢血にて白血球数正常ないし低値を示し、骨髄において有核細胞数の増多を示さなかったものが60%前後に認められた。尚末梢血に芽球出現の低率であった例が16例中7例、43.7%に認められた。

Table 6. Hematological Findings in 16 Cases of Leukemia with Hypoplastic Preleukemic Stage at The Time Making Diagnosis of Leukemia

Hematological Findings	No. of Cases
<u>Peripheral blood</u>	
Normal or decreased leukocyte count	10 (62.5%)
Low percentage of blasts (below 10%)	7 (43.7%)
<u>Bone marrow</u>	
Decreased nucleated cell count	8/13 cases (61.5%)
(below 70,000) (unknown : 3 cases)	
Low percentage of blasts	4/14 cases (28.5%)
(below 20%) (unknown : 2 cases)	

#### IV. 考 察

前白血病状態に関する検討の一端とし、本編では(1)本邦では前白血病状態としてどのような血液異常が認められるのか。(2)その種類、頻度はどうか。(3)それ等の宿主要因の1つとしての性別、年齢構成はどうか。(4)前白血病状態の期間とそれ等症例の予後はどうか。(5)前白血病状態を呈した症例は末期にはどのような白血病々型を示すのであろうか。(6)前白血病状態、特に再不貧様前白血病状態例においては前白血病期並びに白血病診断時に何等かの特徴的と思われる所見が存在するのであろうか。等々について検討した。

まず前白血病状態の種類と頻度については Tab. 1 に示すごとくで、対象例62例中41例、66.1%と半数以上が再不貧様前白血病状態例であり最も高率に認められ、ついで悪性貧血、sideroblastic anemia 等の赤芽球系成熟障害をその病態の中心とするものが計8例に認められた。

Tab. 7 は1950年から1970年までの外国報告例を Index Medicus を用い集積したものであるが、PNH → 白血病例、特発性血少板減少症 (ITP) → 白血病例をのぞき、その種類は本邦におけると略々同様である。これ等の事からして前白血病状態、すなわち白血病との臨床的関連においては特に再不貧と悪性貧血、sideroblastic anemia を代表とする赤芽球系成熟障害状態が問題となってくるものと思われる。

Tab. 7 Preleukemic cases in foreign lands (1950-1970)

Preleukemic cases	No. of case
Hypoplastic (Aplastic) anemia	33
Pernicious anemia	7
Idiopathic thrombocytopenic purpura	5
Hypersplenism	4
Polycythemia vera	4
Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria	3
Sideroblastic anemia	3
Agranulocytosis	2
Autoimmune hemolytic anemia	2
Systemic lupus erythematoses	1
Others	20
Total	84

\* Fanconi's syndrome ..... 5

再不貧と白血病とは前者が末梢血における汎血球減少と骨髓低形成等いわゆる骨髓造血機能低下を特徴とするものであり、後者すなわち白血病は骨髓における腫瘍性増殖性疾患であるところから、臨床上面極端に位置するものと解釈されてきたようであるが、現在までの再不貧骨髓に関する病理学的検討、又実験白血病における白血病初発病像に関する報告の中にはこれ等2疾患の病態の間に何等かの有機的関連が存在する可能性を示唆するものがみられる。すなわち病理学的には1941年 Stodtmeister and Buchmann<sup>70)</sup> が再不貧患者の骨髓に幼若細胞の増多とその島嶼状小集団を認めた事を報告しており、類似の所見はすでに本邦でも天野<sup>71)</sup> 橋本<sup>72)</sup> 平福<sup>73)</sup> 等の指摘するところである。橋本は更に全身骨髄の系統的検索の結果、骨髓細胞の増生の程度並びに細胞配列の状態は同一症例でも異なる部位で大きな差のある事を報告している。Williams<sup>8)</sup> によれば再不貧、白血病はともに骨髓細胞の増生を支配する機序の失調と解されるが、これ等再不貧骨髓における細胞配列の不均衡、幼若細胞の増多、過形成果の混在、更に又不明幼若細胞の出現等々の病理学的報告は、再不貧骨髓における機序失調の多様性を示すものであり、白血病との関連においても臨床に興味あるものと思われる。一方実験白血病においては20-Methylcholanthrene、放射線誘発マウス白血病初発病像の検討に際し、白血病々像の確認に先行し末梢血の汎血球減少、骨髓低形成等再不貧に極めて類似した状態の存在する事がすでに平木<sup>74)</sup> 宗田<sup>75)</sup> 等により指摘されており、著者<sup>76)</sup> も Rauscher 白血病において

類似の現象を認め報告しているが、これ等の成績は病理学的報告同様再不貧と白血病との臨床的関連を検討する際示唆するところ大と思われる。

それでは臨床上再不貧様前白血病状態をいかに考えてゆけばよいかであろうか。いわゆる再不貧が白血病に移行したのか。すなわち再不貧病態の経過中に正常細胞分化系列から偏向した細胞があらたに出現したのか。又汎血球減少、骨髓低形成という造血環境が何等かの leukemogenic agent に対し、より好条件となり得るのか。更に又不貧様の病態は1つの“みせかけ”像であり、すでにその時白血病機能が存在しているのか。これ等の点についての検討が必要と思われる。すでにのべた実験白血病においては leukemogenic agent との接触→再不貧様前白血病状態→白血病という一連の推移の中に本病態が位置づけられ、この時は potential leukemia とも表現し得るすでに“白血病の性格”を帯びた状態と解釈されるが、これ等 murine leukemia, しかも leukemogenic agent との接触歴の明らかなモデルを直ちに human leukemia に応用し得るか否か、一つの示唆は与えられるものの推論の域をでない。すでに平福<sup>69)</sup>は①再不貧から白血病に移行し得る事があるのか。②白血病がいつも臨床的に再不貧像をとって発病するのか。③一般に、白血病の発症前に前白血病期というものがあるのか、或いは又その特殊なるもののみに見られるのか。等々の問題を臨床側に提起しているがこれ等の問題に対しても今後再不貧の臨床病態を白血病との関連において厳重に検討、解析してゆく事が必要と思われる。

つきに悪性貧血、sideroblastic anemia 等赤芽球系成熟障害が前白血病状態として認められたという報告は再不貧様前白血病状態が“再不貧—白血病”という臨床血液学上両極に位置すると思われる疾患の間に問題提起をしたと同様“赤芽球系—顆粒球系”という異った細胞系列間に顆粒球系腫瘍化をめぐり何等かの関連が存在する可能性を示唆し興味ある問題と思われる。この問題に対しては現在までに主に sideroblastic anemia と白血病との関連を中心に症例報告の中で多くの論議がなされているが、sideroblastic anemia の中でも primary acquired sideroblastic anemia に白血病々像を呈するに至った症例が多く、Catovsky<sup>11)</sup>等の言うごとく骨髓における multipotential stem cell の mutation が顆粒球系では白血病という腫瘍性変化を、一方赤芽球系では heme 合成に不可欠な酵素産生に必要な genetic

materials に変化ないし欠損をきたす為、その結果とし赤芽球系成熟障害が認められるようになったのか。すなわちこれ等症例に認められる赤芽球系成熟障害は顆粒球系細胞の腫瘍化を間接的に表現するものであるのか。又 Broun<sup>7)</sup>等が“Chronic erythromonocytic leukemia”の中でのべているごとく、この赤芽球系成熟障害はすでに赤芽球系細胞自体腫瘍性性格を示すものであり、Dameshek の言うごとく sideroblastic anemia は chronic Di Guglielmo syndrome であるとする立場をとるのか今尚推論の域をせず、骨髓幹細胞、腫瘍化と酵素欠損、酵素欠損と腫瘍化等いくつかの問題を内在しているものと思われる。しかし今後前白血病状態を prospective に把握、検討してゆく際、末梢血における汎血球減少、骨髓低形成を主徴とする再不貧様病態同様赤芽球系成熟障害は重要な指針の1つとなり得るのではないと思われる。

さて前白血病状態はすべての白血病に認められるものであろうか。何等かの宿主側要因が関与するのか。白血病々型によって異なるのか。又特殊な白血病にのみ認められるのか興味ある問題と思われる。まずそれ等の性別、年齢構成の検討の中で、中高令者に多い傾向が注目された。すでに中高令者における造血機能の問題は多方面から検討されているが、一般に末梢血における normo-, hyperchromic な貧血、白血球減少、血小板減少、網赤血球減少の傾向が、骨髓では比較的に低形成像を示す事が報告され<sup>70)</sup>骨髓 scintiscamera でも造血巣の減少が報告されている。<sup>71)</sup>又教室の骨髓組織培養法を用い血球機能の面から中高令者の骨髓機能を検討した時、白血球系、血小板系造血能の低下が認められる。<sup>80)</sup>これ等中高令者における血液学的所見はその原因が加齢による一次的なもの、二次的のものかはさておき一応造血機能の低下を示唆するものであろう。この点から言えば前白血病状態、特に再不貧様前白血病状態の検討に際しては“加齢”による骨髓造血反応様式の変化——機能低下——それに伴う白血病初発病像の変化も否定し得ず、今後中高令者白血病の特異性という点からの検討が必要と思われる。

つきに前白血病状態例の臨床経過について検討したが、Tab. 2. 3 に示すごとくで前白血病期は1年以上つづいた例が多く、白血病と診断されてからはその約80%が3ヶ月以内に死亡しており、Block<sup>1)</sup>がすでに“Preleukemic acute human leukemia”の中でのべたと同じく、前白血病状態は比較的長期

間がついたのち、白血病化して短期間に死亡する傾向が認められた。しかし全例前白血病期には前記した臨床診断名のもとに何等かの加療を受けており、この影響を全くは否定できないものと思われる。1963年 Rheingold<sup>81)</sup>は臨床症状に乏しく、その経過の極めて緩慢であった白血病例を smoldering acute leukemia とし報告しているが、前白血病状態がすでに白血病の性格をもった時期、すなわち potential leukemia に相当するとすればこの smoldering leukemia との関連は臨床興味ある問題と思われる。

さてつぎに“前白血病状態例は末期にいかなる白血病々型をとるに至ったか、”という問題は平福の提起した②、③の問題とも関連し興味ある点と思われる。Tab. 4 は今回の対象例が白血病と診断された時の病型を一括したものであるが、急性白血病例が最も高率で、その中でも急性骨髄性白血病例が多い事が認められた。特に再不貧様前白血病状態例についてみると慢性白血病々像を示した例は1例もなく、全例が急性白血病であった。又悪性貧血、sideroblastic anemia 等赤芽球系成熟を示した諸例も急性白血病々像を呈することが多く、臨床上前白血病状態、特に再不貧前白血病状態と急性骨髄性白血病との関連に注目する必要があるものと思われる。

前白血病状態例の血液所見について、特に高率に認められた再不貧様前白血病状態例について検討したが、前白血病期では臨床上一応再不貧と診断されているものの Tab. 5 に示すような所見が注目された。Tab. 5 は同時に血液所見の詳細であった16例についてその頻度をみたものであるが、末梢血への赤芽球出現、68.8%、骨髄における比較的赤芽球増多、81.3%、骨髄芽球軽度増多、68.8%等がより高率に認められた。尚対象例16例中後二者の併存した例は10例、62.8%であった。一方白血病診断時では Tab. 6 に示したごとく非白血性、骨髄における hypocellularity が注目された。しかしこの事はすでに臨床経過の項でものべたことく現在のところは前白血病期、白血病診断時ともその血液像に対する加療の影響を否定し得ないものと思われる。特に再不貧様前白血病状態での血液学的特徴を抽出する為には未治療時の血液像をいわずに再不貧と比較検討してゆく事が必要であろう。

以上本編では本邦における前白血病状態例を集積し、その臨床検討を行ったが、前白血病状態としては再不貧様前白血病状態が最も高率に認められた。再不貧は諸外国に比し本邦では比較的多い疾患をさ

れているが<sup>82)</sup> その為にも再不貧の病態把握においては白血病との関連に留意し厳重に検討をすすめてゆく必要があろう。それでは再不貧すべてを前白血病状態としてとらえてよいのかどうか。今後再不貧様前白血病状態例と再不貧との比較検討のもとにその臨床的、血液学的特徴を積極的に検討してゆく事が必要と思われる。一方又“前白血病状態、特に再不貧様前白血病状態はすべての白血病にみられるのか。それとも特殊な白血病にのみ認められるのか、”という点に関しては今回の検討から特に急性骨髄性白血病との関連が白血病々型上注目されたわけであるが、更に年令の点からすると“高令者白血病”、臨床経過からすると“smoldering leukemia”、血液所見からすると“low percentage leukemia”、“hypoplastic leukemia”<sup>83)</sup>等の非定型的白血病との関連が注目されるべきと思われる。今後更に再不貧並びに白血病の両端から本病態に approach し、その臨床的並びに血液学的特徴とその臨床的位置づけを明確にしてゆきたい。

## V. 結 語

前白血病状態の臨床的研究の一端とし、まず本編では本邦における前白血病状態例を集積し、その臨床的検討を行った。今回集積し得た例は62例であったが、その結果

1. 対象例62例中再不貧様前白血病状態例は41例、66.1%と最も高率であり、ついで悪性貧血、sideroblastic anemia を含む赤芽球系成熟障害像をその病態の中心とするものが8例に認められた。
2. 前白血病状態例における性別並びに年令構成では男性、中高令者層に比較的多い傾向が示された。この事は再不貧様前白血病状態例においても同様であった。
3. 前白血病状態は比較的長期間つづいたのち白血病々像を呈し、その後短期間に死亡する傾向が示された。
4. 前白血病状態例が白血病と診断された時点での白血病々型は急性白血病例が不明例5例をのぞく57例中51例で、そのうちわけは急性骨髄性白血病31例、単球性白血病7例、急性リンパ球性白血病5例、急性赤白血病2例、病型不明6例であり、慢性白血病6例はすべて骨髄性白血病であった。特に再不貧様前白血病状態例についてみると不明例4例をのぞく37例はすべて急性白血病で、急性骨髄性白血病22例、単球性白血病5例、急性リンパ球性白血病3例、

急性赤白血病2例, 病型不明5例であった。尚再不貧様前白血病状態例を経過し, その後慢性白血病々像を呈した例は1例も認められなかった。

5. 再不貧様前白血病状態例ではその時期に末梢血への赤芽球出現, 骨髓における比較的赤芽球増多, 骨髓芽球軽度増多等が注目され, 白血病と診断された時点では末梢血における非白血性, 骨髓における hypocellularity 等が注目された。

以上の成績を得たので報告するとともに, 前白血

病状態, 特に再不貧様前白血病状態を中心に文献的考察を行った。

稿を終えるにあたり御指導並びに御校閲を賜った恩師平木 潔教授, 喜多島康一講師に深甚なる謝意を表します。

尚本論文の要旨は才34回日本血液学会総会(1972年4月 新潟), 才13回日本臨床血液学会シンポジウム(1971年10月 岡山)において発表された。

## 文 献

- 1) Block, M., Jacobson, L. D. and Bethard, W. F. : Preleukemic acute human leukemia. *JAMA*, **152**, 1018-1028, 1953.
- 2) Meacham, G. C. and Weisberger, A. S. : Early atypical manifestations of leukemia. *Int. Ann. Med.*, **41**, 780-797, 1954.
- 3) Williams, M. J. : Myeloblastic leukemia preceded of prolonged hematologic disorder. *Blood*, **10**, 502-509, 1955.
- 4) Rubinstein, M. A. : Early (preleukemic) diagnosis of leukemia. *Proc. VIII. Congr. of Hemat.* **1**, 1053-1058, 1957.
- 5) Roberts, B. E., Abbott, C. R., Fortt, R. W. and Pyrah, R. D. : Preleukemia, a report of four cases. *Acta. Hemat.* **39**, 20-28, 1968.
- 6) Blair, T. R., Bayrd, E. D. and Pease, G. L. : Atypical Leukemia. *JAMA*, **198**, 139-142, 1966.
- 7) Vilter, R. W., Jarrold, T., Will, J. J., Fredman, B. I. and Hawkins, V. R. : Refractory Anemia with Hyperplastic Bone Marrow. *Blood*, **15**, 1-29, 1960.
- 8) Sterne, E. H., Shiro, H. and Molle, W. : Pernicious anemia complicated by myelogenous leukemia. *Amer. J. Med., Sci.*, **202**, 167-171, 1941.
- 9) Blackburn, E. K. : Pernicious anemia complicated by granulocytic leukemia. *L. Clin. Path.*, **10**, 258-261, 1957.
- 10) Bjorkmann, S. E. : Chronic refractory anemia with sideroblastic bone marrow. *Blood*, **11**, 250-259, 1956.
- 11) Catovsky, D., Shan, M. T., Hoffbrand, A. V. and Dacie, J. V. : Sideroblastic anemia and its association with leukemia and myelomatosis : A case report of five cases. *Brit. J. Hemat.*, **20**, 385, 1971.
- 12) Jenkins, D. E., Hartmann, R. G. : Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria terminating in acute myelocytic leukemia. *Blood*, **32**, 274-282, 1969.
- 13) Kaufman, R. W., Schechter, G. P. and McFarland, W. : Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria terminating in acute granulocytic leukemia. *Blood*, **33**, 287-291, 1969.
- 14) 高橋 功, 喜多島康一, 前白血病状態, 川崎病院医学雑誌, **2**, 45-66, 1969.
- 15) 高橋 功, 石崎雅信, 大塚泰亮, 喜多島康一 : 前白血病状態を把握し得た2例, 臨血, **7**, 483, 1966.
- 16) 喜多島康一, 品川晃二, 島崎孝一, 林 信広 : 前白血病状態を把握し得た2症例—とくにその骨髓組織培養所見の推移について—, 内科, **8**, 1173-1180, 1961.
- 17) 喜多島康一, 高橋 功, 石崎雅信, 長尾忠美, 木下日出男, 森脇洋司, 上村致信 : 非定型白血病, 日本臨床, **30**, 105-111, 1972.

- 18) 佐分利 正：当初再生不良性貧血と思われた単球性白血病の1例，日血会誌，16，259，1954.
- 19) 沢田恒夫：再生不良性貧血様経過をたどる白血病の1例，日内会誌，44，881，1955.
- 20) 鹿嶽研：再不貧血から移行した急性リンパ球性白血病の1例，京都医学会雑誌，7，116，1956.
- 21) 山口 潜，坂東 徹：長期間再生不良性貧血様病像を呈した慢性リンパ球性白血病の1例，日内会誌，48，1523，1959.
- 22) 豊原清臣，田坂英子：前白血病状態2例，一急性白血病の進展に関する考察一，臨血，2，216-221，1961.
- 23) 新谷和夫，石河利隆，中尾 恵，林 晴男：前白血病状態を観察し得た急性骨髄性白血病の1例，臨内小，16，63-67，1961.
- 24) 鈴木泰雄，鈴木 豊，八木昭介：1年有余に亘り非白血性に経過した急性骨髄性白血病の1例，日内会誌，44，1226，1956. 1126,
- 25) 早川光久，戸嶋秀弘，水木一尹：再生不良性貧血とまぎらわしい骨髄性白血病の2例，弘前医学，13，26，1962.
- 26) 田坂英子，宮崎澄雄：当初再生不良性貧血と思われた急性リンパ球性白血病の1例，九血会誌，13，66，1963.
- 27) 千葉一夫，長田昌明，北浜澄治，野村武夫：再生不良性貧血像を前駆とした急性白血病の1症例，臨血，5，425，1964.
- 28) 斉藤秀晃，杉山一教，今井久弥，中島 寛：前白血病状態を認めた2症例，日内会誌，53，371，1964.
- 29) 岡 孫呉：当初，再生不良性貧血を思わせた急性骨髄性白血病の1例，通信医学，16，741，1964.
- 30) 櫃本 恵，服部絢一，沖田瀬四郎：長期間再生不良性貧血像を呈した非白血性骨髄性白血病の1例，九血会誌，14，245，1964.
- 31) 菅原 讓，小松原和夫，小栗 隆：再生不良性貧血より急性白血病に移行したかと思われる1症例，臨血，5，61，1964.
- 32) 小野一男，関 久男，高橋邦明，石井 隆：興味ある経過をとれる急性白血病の2例，日血会誌，286，812，1965.
- 33) 横山芳邦，関川 貞，寺田秀夫：診断困難にあった老人白血病の1例，臨血，6，440，1965.
- 34) 渡部 信，藤宮松太郎，再生不良性貧血様並びに敗血症様症状で始った急性白血病の1例，新潟病院医誌，5，4，1965.
- 35) 牧野卓磨，河北靖夫：摘脾により略治せる再生不良性貧血患者にみられた急性赤白血病，臨血，7，57，1966.
- 36) キタガワキクコマルガリータ，星田昌博，中村公一，長谷川弥人：白血病となった非定型的再生不良性貧血の2例臨血，8，584-590，1967.
- 37) 近藤利満，鈴木啓光，田村弘幸，梅原 正，川口 崇，高谷彦一郎：前白血病状態を観察し得た急性骨髄性白血病の1例，青森県医誌，12，17-23，1967.
- 38) 藤井秀親，松山和子，津田弘子：Preleukemic anemia 及び Leukemic pancytopenia の症例，日小会誌，71，1651，1967.
- 39) 田中貞夫，笹平貞夫：再生不良性貧血様病像を呈した骨髄性白血病の1剖検例，臨血，9，81，1968.
- 40) 荻原洋三，大森昌彦，西沢啓三：初期に再生不良性貧血病像を示した急性骨髄性白血病の1剖検例，日内会誌，57，288，1968.
- 41) 中下 清，福山公基，後藤 普，福井 章，今村秀民，成宮壮一郎，高橋昭三，川上保雄，寺田秀夫：再生不良性貧血像を呈した急性白血病の1例，日内会誌，58，170，1969.
- 42) 野村登志彦，窪島弘道，馬場国太郎，高木謙三，渡辺洋望：病初再生不良性貧血像を呈した急性白血病の1例，小児科診断，32，21-24，1969.
- 43) 紫田 昭，小野寺清寿，三浦 亮，坂本 忍，鈴木厚生，鈴木千征，勝島一郎，桜田俊郎：いわゆる前白血病期の時期をとらえた急性白血病の1例，日内会誌，58，544，1969.
- 44) 伊藤怜子，新谷和夫，中尾 恵：前白血病期を伴った急性白血病の1例，臨血，12，274-280，1971.
- 45) 吉利 和，大橋辰哉，関口英輔，小磯謙吉，蘇 清林，久米章司，中島 章：初期に悪性貧血様及び再生



- 不良性貧血様の病像を呈した急性骨髄性白血病の1症例, 臨血, 4, 312-318, 1963.
- 46) 三輪卓爾, 三輪史郎: 再生不良性貧血と急性白血病—とくに両者の関係—1症例をめぐって—: 内科臨床と剖検, 南江堂, 405-421, 1963.
- 47) 三木文雄, 蔵田典光, 松本要三, 近藤達夫: 悪性貧血を疑った急性白血病の1例, 日内会誌, 52, 857, 1963.
- 48) 佐藤 守, 渋川直次, 鈴木雅夫, 柴田 昭: 病初悪性貧血と誤った興味ある骨髄性白血病の1例, 日内会誌, 57, 482, 1968.
- 49) 吉田 豊, 岡本勝博, 河村節子, 木村あきの, 佐々木昭: Refractory normoblastic anemia の臨床経過と剖検所見, 臨血, 9, 178, 1968.
- 50) 中尾喜久, 前川 正, 岡 一明, 村松修一, 柳沢 碧, 松本 淳: 巨赤芽球様赤芽球増加に伴い興味ある経過を示した急性骨髄性白血病の1症例, 臨血, 3, 66, 1962.
- 51) 友利昭雄, 高林嬉子, 清水 勝, 塚田理康, 浅井一郎, 田村静夫: 巨赤芽球性貧血を疑わせた慢性骨髄性白血病の1例, 臨血, 9, 683, 1968.
- 52) 永井清保, 原 宏, 石坂善一: Achrestic anemia に続発した慢性骨髄性白血病の1例, 臨血, 8, 109, 1967.
- 53) 種本基一郎, 安部佑克, 高雄延之, 陰下尚典, 西田皓一, 豊川清子, 松浦 寛: 多血症で初発した骨髄性白血病の1剖検例, 日内会誌, 58, 796, 1969.
- 54) 中村克己, 都田潤一郎: 2年前, 赤血球增多症を呈した急性骨髄性白血病の1例, 臨血, 4, 208, 1963.
- 55) 井上 暎, 岡部信和, 河原田正晴, 大木圭一: 真性多血症より骨髄線維症を経て白血病様変化をきたし死亡した1例, 臨血, 11, 211, 1970.
- 56) 山口 潜, 千葉一夫, 藤井淳一, 上田英雄: 末期に急性骨髄性白血病の病像を呈した骨髄線維症の1剖検例, 臨血, 8, 699, 703, 1967.
- 57) 安間秋晴, 新美守彦, 伊藤 勉: 骨髄線維症, 再生不良性貧血を思わせた急性骨髄性白血病の1例剖検, 臨血, 5, 424, 1964.
- 58) 中尾喜久, 狩野庄吾, 菊地方利, 倉持衛夫, 町並陸夫, 矢野雄三, 衣笠恵士, 中田義之助: 末期に急性白血病の病像を呈した骨髄線維症の1剖検例, 日内会誌58, 170, 1964.
- 59) 黒羽根生自, 山内保人, 岡部 侃, 原田英夫, 伊藤久雄, 梅原干治, 清水正洋, 石井淳夫, 吉川 久: “パンチ症候群” を疑われ摘脾後慢性骨髄性白血病の病像を呈した2症例, 臨血, 11, 182, 1970.
- 60) 中尾 恵, 右河利隆, 西村 宏, 風間和男, 新谷和夫: パンチ症候群で摘脾2年後に単球性白血病を発症した1例, 臨血, 7, 405, 1966.
- 61) 芳賀圭吾: 白血病の前駆疾患(前駆症状)について, 臨床の日本, 4, 7-10, 1958.
- 62) 坂野輝夫, 石田裕一, 田中英二, 宮崎 保, 白石忠雄: 前白血病期より観察し得た慢性骨髄性白血病と思われた1例, 臨血, 9, 355, 1968.
- 63) 和田武雄: 2年前に hypogammaglobulinemia を認められ, 急性リンパ性白血病を発症した死亡せる1症例について, 臨血, 9, 456-462, 1968.
- 64) 川田健一, 古沢新平, 足立山夫, 小宮正文: いわゆる前白血病々態の4例とその考察, 臨血, 12, 141, 1971.
- 65) 江原 弘, 茂木正毅, 島野俊一, 沢渡誠志, 佐川尚夫, 小野垣義男, 大和建昭, 土屋 純, 吉松 弘, 佐藤貞夫, 楠沼 碧, 前川 正: 再生不良性貧血と急性白血病間の移行に関する考察, 臨血, 12, 141, 1971.
- 66) 中村雄二, 浅野茂隆, 武正勇造, 河野 実, 栗栖 明: 再生不良性貧血の症状経過を示した急性白血病の1例, 日内会誌60, 667, 1971.
- 67) 星田昌博, 泉 考一, 荻野 通, 川村 顕, 山村武夫, 枝 重夫, 8年間再生不良性貧血状態の後白血病となった1例, 臨血, 13, 90, 1972.
- 68) 中川雅博, 石井征久, 矢切良穂, 三宅康夫, 山本 寛, 岡田 茂: 無顆粒球症を呈した後急性白血病となった1症例, 倉敷中央病院年報, 40, 28-41, 1972.
- 69) 平 福一郎, 島峰徹郎: 再生不良性貧血と白血病の境(人体例による観察), 日血会誌, 27, 131-154, 1964.

- 70) Stodtmeister, R. und Buchmann, P. : Die funktionelle pathologische Beziehung zwischen aplastische Anämie und akuten Lenkämien. *Inn. Med. u. Kinderheilk.*, **60**, 367-445, 1941.
- 71) 天野重安 : 再生不良性貧血 (原爆症を含む) の骨髓病変に就て, 血液討議会報告, 才7輯, 332-371, 1954.
- 72) 橋本美智雄 : 骨髓の病理, 九血会誌, **9**, 386-474, 1959.
- 73) 平福 一郎 : 再生不良性貧血の病理解剖, 血液学会討議会報告, 才7輯, 312-331, 1954.
- 74) 平木 潔, 入野昭三 : 化学物質による白血病発生の機序, 日血会誌, **28**, 860-871, 1965.
- 75) 宗田 範 : X線照射によるマウス白血病の発生機構に関する研究, 才1編前白血病状態の変化について, 岡山医学会雑誌, **77**, 1-23, 1965.
- 76) 瀬崎達雄, 高橋 功, 長尾忠美, 喜多島康一, 入野昭三, 平木 潔 : Rausher 白血病の初期像における特に赤芽球系細胞の変動について, 日血会誌, **34**, 266, 1971.
- 77) Broun, G. O. : Chronic erythromonocytic Leukemia. *Am. J. Med.*, **47**, 785-796, 1969.
- 78) 日比野進, 瀧田資也, 老年者と血液, *Geriat. Med.* **10**, 55-59, 1972.
- 79) 岩崎一郎, 木畑正義, 長谷川 真, 吉岡淳夫 : 老年者における鉄代謝および<sup>99m</sup>Tc硫黄コロイドの骨髓分布 : 臨床成人病 **2**, 767-769, 1972.
- 80) 平木 潔 : 老年者の骨髓機能の特長について, 日老会誌, **8**, 47-52, 1971.
- 81) Reingold, J. J., Kaufman, R., Adelson, E. and Lear, A. : Smoldering acute leukemia, *New Engl. J. Med.*, **286**, 812-815, 1963.
- 82) 長谷川弥人 : 再生不良性貧血の臨床, 日本医事新報, **2219**, 3-12, 1966.
- 83) Dameshek, W. : What do aplastic anemic, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and "hypoplastic" leukemia have in common?, *Blood*, **30**, 251-254, 1967.

## Clinical Studies on Preleukemia

## Part 1

## Clinical Studies on Preleukemic Cases in Japan

Isao TAKAHASHI

Okayama University Medical School  
Second Department of Internal Medicine  
(Director : Prof. Kiyoshi HIRAKI)

Preleukemia is defined as a hematological disorder preceding the clinical recognition of leukemia. Up to now, some cases of preleukemia have reported. However, systematic studies on preleukemia have been rare. This paper describes clinical data of 62 cases of preleukemia in Japan, which may be summarized as follows.

1. Hypoplastic anemia-like hematological disorder (hypoplastic preleukemic stage) was the most frequent type among various preleukemic disorders (41 of 62 cases). Secondly, dyserythropoietic conditions, including pernicious anemia and sideroblastic anemia, were seen in preleukemic disorders (8 of 62 cases).

2. Preleukemia tended to occur in rather elderly males. This tendency was also recognized in hypoplastic preleukemic cases.

3. Preleukemic stages tended to persist for a relatively long period and survival times from the point of diagnosis of leukemia were relatively short.

4. Fifty-one of 62 cases terminated into acute leukemia, of which 31 cases were acute myelocytic leukemia, 7 cases monocytic leukemia, 5 cases acute lymphocytic leukemia, 2 cases acute erythroleukemia, 6 cases unknown type. Chronic leukemia was seen only in 6 cases of 62 cases and they were all myelocytic. Particularly, all hypoplastic preleukemic cases, excluding 4 unknown cases, terminated into acute leukemia.

5. The appearance of erythroblasts in the peripheral blood, a slight increase of myeloblasts and a relative erythroid hyperplasia in the bone marrow were noted at the hypoplastic preleukemic stage. On the other hand, some of hypoplastic preleukemic cases tended to show aleukemic finding and hypocellular marrow at the time of diagnosis of leukemia.