

# 前白血病状態に関する臨床的研究

## 第三編

### 再生不良性貧血様前白血病状態と急性白血病との関連

岡山大学医学部第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	い
II. 研究対象並びに方法	b. 非定型的白血病例について
III. 研究成績	c. 定型的白血病例について
(1) 白血病診断時の臨床事項の検討	(4) 白血病診断後の血液所見の推移
a. 再生不良性貧血様前白血病状態例について	a. 再生不良性貧血様前白血病状態例について
b. 非定型的白血病例について	b. 非定型的白血病例について
c. 定型的白血病例について	c. 定型的白血病例について
(2) 白血病診断前の血液異常の検討	(5) 臨床経過の検討
a. 再生不良性貧血様前白血病状態例について	a. 再生不良性貧血様前白血病状態例について
b. 非定型的白血病例について	b. 非定型的白血病例について
c. 定型的白血病例について	c. 定型的白血病例について
(3) 白血病診断時の血液学的所見の検討	IV. 考 察
a. 再生不良性貧血様前白血病状態例について	V. 結 語

#### I. 緒 言

すでに周知のごとく急性骨髄性白血病は骨髄顆粒球系細胞の腫瘍性増殖にもとづく疾患であり、その病像は肝、脾の腫大、発熱、貧血、出血傾向等の臨床像とともに末梢血(以下末血と略す)白血球増多、骨髄有核細胞増多ないし過形成像、末血並びに骨髄における高率な白血病細胞の存在等々が主体を占める事が特徴とされている。しかるに近年その病像の変貌が注目され<sup>1)2)</sup>これ等の特徴的な病像を示さず肝、脾腫の欠如、末血における非白血性、低率な白血病細胞の出現ないしその欠如、骨髄での hypocellularity ないし hypoplasia 等々の認められるいわゆる“非定型的”と思われる症例が増加する傾向にあり、すでに著者も数例を経験し報告している。<sup>3) 一</sup>

方又血液学的所見のみならず、その臨床経過の面からも極めて緩慢に経過し、臨床症状も乏しい白血病例も報告されているが、これ等非定型的白血病、すなわち low percentage leukemia, hypoplastic leukemia<sup>4)</sup> smoldering leukemia<sup>5)6)</sup> に関してはその病像の特異性に関してのみならず、治療もふくめ多くの問題が提起されるものと思われる。

すでに著者は再生不良性貧血(以下再不貧と略す)様前白血病状態の臨床的位置づけに関し、まず再不貧側から approach し、これ等の症例は再不貧から白血病に移行したものでなく、その時すでに白血病機能が内在し、再不貧類似の病像は“みせかけ”像であると考えられる事を報告したが、いわゆる白血病の中でこれ等の症例がいかに位置づけられるか、すなわち本病態はすべての白血病に共通して認めら

れる状態なのか、あるいは又特殊な例にのみ認められるものであるのか、極めて興味ある問題と思われる。

今回著者は以上の問題に対し白血病側から approach し、再不貧様前白血病状態と白血病、特に非定型的白血病との関連を臨床的に検討せんとした。

II. 研究対象並びに方法

昭和29年より同49年7月までに岡山大学医学部第2内科教室に入院せる非定型的白血病22例、再不貧様前白血病状態を経過した白血病7例（再不貧様前白血病状態例）を対象とした。非定型的白血病例は末血での非白血性、低率な白血病細胞の出現ないしその欠如、骨髓が hypocellular 又は hypoplastic な症例をもって該当例とし、再不貧様前白血病状態とはすでに第1編、第2編においてのべたごとく、白血病の臨床的確認に先行して認められる再不貧類似の血液異常の事である。研究資料としては第2内科診療記録、血液塗抹保存標本を用い、非定型的白血病例の retrospective な骨髓検診に際しては初診病院での第1回目施行骨髓塗抹保存標本を用いた。以上より再不貧様前白血病状態、非定型的白血病的検討を行ったが、両群の control としては末血白血球増多、骨髓有核細胞増多、高率な白血病細胞の出現等血液学上“定型的”と思われる急性骨髄性白血病80例を用いた。尚これ等対象例の白血病診断後の血液所見の推移、臨床経過の検討に際しては定型例80例中前二者と略々類似の加療を行った31例をもっ

て control とした。

III. 研究成績

(1) 白血病診断時の臨床事項の検討 (Fig. 1, 2)

a. 再不貧様前白血病状態例について

年齢構成では50才以上が7例中4例、男女比は5:2であった。白血病の診断は骨髓像、骨髓組織培養法によるものが多い。診断時に脾腫の認められた例はなく、肝腫が7例中2例に認められた。

b. 非定型的白血病例について

年齢構成では50才代22例、60才代9例、70才代2例、80才代1例と高齢者に多い傾向が示された。男女比は17:5であった。尚診断時肝、脾腫の欠如例は各々22例中11例、19例であった。

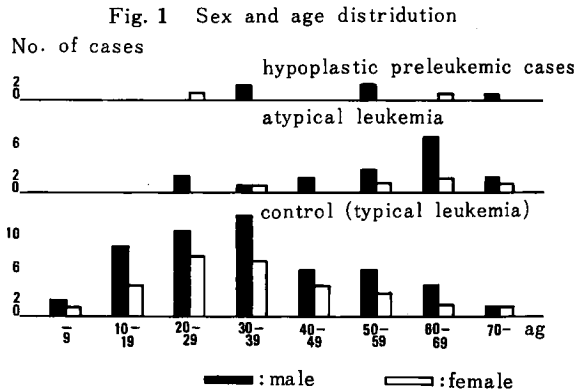
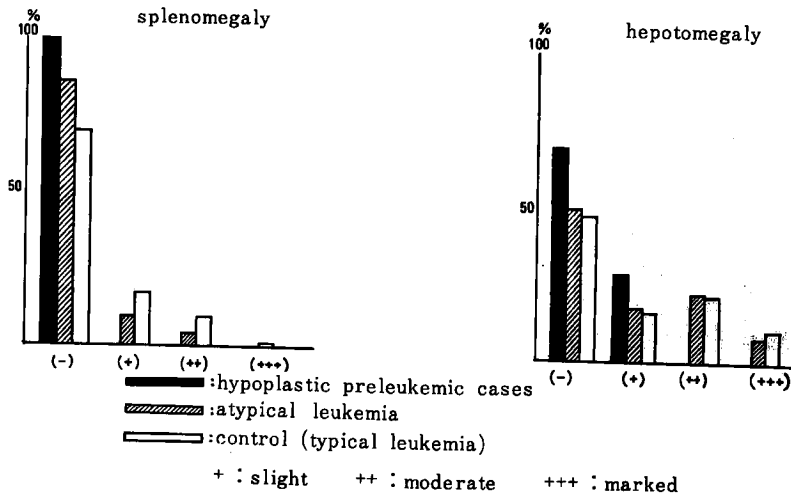


Fig. 2 Physical findings (at the time making clinical diagnosis of leukemia)



## c. 定型的白血病例について

その年齢構成は Fig. 1 に示すごとくで、10才代、20才代、30才代に多い傾向であった。男女比は52:28 (13:7)、診断時肝、脾腫の認められなかった例は各々80例中38例、47.5%、55例、68.8%であった。

## (2) 白血病診断前の血液学的異常の検討

## a. 再不貧様前白血病状態例について

7例中6例は retrospective に、のこり1例は prospective に再不貧様前白血病状態の確認されたもので、その詳細はすでに第2編において報告したごとくである。

## b. 非定型的白血病例について

22例中初診時白血病と診断されたものは5例で、のこり17例について検討すると当科にて白血病と診断される以前に再不貧と診断され臨床経過の観察されたもの10例、貧血とされたもの7例であった。再不貧と診断されていた10例中 retrospective に骨髓所見を検討し得たものは5例であり、その所見は Tab. 1 に示すごとくである。すなわちすでにその時点で白血病と診断し得たもの1例、のこり4例はその骨髓所見から積極的に白血病と診断する事は困難であったが、赤芽球系増多、骨髓芽球軽度増多、顆粒球系左方推移等の再不貧非定型的因子を有するものが多く、megaloblastoid cell の出現が4例中2例に認められた。

Tab. 1 Bone marrow findings before making clinical diagnosis of atypical leukemia

	Erythroblast	myeloblast	promyelocyte	
Case 1, 58y-o, male	40.6%	6.6%	12.4%	
Case 3, 61y-o, male	38.4%	33.6%	3.2%	M-B: 6.8%
Case 14, 69y-o, male	65.2%	0	21.4%	
Case 16, 57y-o, male	44.6%	0.2%	6.0%	M-B: 5.0%
Case 17, 66y-o, male	32.8%	3.0%	11.4%	megaloblastoid cell (+) megaloblastoid cell (+)

Tab. 2 Hematological findings of "Hypoplastiic preleukemic" cases (at the time making clinical diag. of leukemia)

## Peripheral blood

	Rbc ( $\times 10^4$ )	Ret (%)	Thr ( $\times 10^4$ )	Wbc	Leukemic cell (%)	Lym (%)
Case 1, 23, F MoL	221	4	6.9	3150	5	60
2, 58, M AML	182	2	0.9	900	2	80
3, 61, F AML	164	1	0.9	800	0	61
4, 38, M AML	250	?	1.3	2700	14	45
5, 55, M AML	246	2	1.2	1500	2	48
6, 75, M AML	216	3	2.1	1000	0	61
7, 34, M AML	338	2	15.6	1900	7	47

## Bone marrow

	Nucleated cell ( $\times 10^4$ )	Erythroblast (%)	Leukemic cell* (%)	
Case 1	7.10	19.0	35.4	
2	2.17	12.0	39.2	
3	5.34	23.0	35.4	
4	42.00	15.4	50.4	
5	2.87	7.8	45.8	
6	7.50	18.6	33.0	
7	16.50	20.0	26.8	ringrd sideroblast(+)

Leukemic cell: Myeloblast + Promyelocyte or Monoblast + Promonocyte

Tab. 3 Peripheral blood picture of "Atypical leukemia" (at the time making diag. of leukemia)

	Rbc ( $\times 10^4$ )	Hb (%)	Ret (%)	Thr ( $\times 10^4$ )	Wbc	Leukemic cell (%)	Lym (%)
Case 1, AML	260	64	0	0.5	3600	7	18
2 "	242	52	5	0.2	6000	7	30
3 "	297	60	6	3.6	2900	0	88
4 "	164	—	3	8.0	2100	0	19
5 "	263	45	8	3.9	550	0	52
6 "	360	81	1	2.8	500	3	64
7 "	205	46	2	0.2	5300	2	50
8 "	198	44	2	1.0	1850	3	46
9 "	175	—	22	5.8	2300	2	71
10 "	238	47	24	2.4	2300	0	69
11 "	137	28	14	6.9	500	2	64
12 "	290	43	8	26.0	800	6	75
13 "	149	33	2	5.0	2000	0	88
14 "	285	73	18	11.2	1900	0	51
15 "	347	60	6	—	1500	0	68
16 "	171	30	1	1.7	2200	0	85
17 "	96	25	38	5.0	1400	0	35
18 "	529	90	5	5.8	6500	0	14
19 "	77	15	6	2.1	14300	0	38
20 "	172	35	0	1.4	1600	1	44
21 "	296	54	—	16.0	2000	1	56
22 "	211	48	12	0.2	2900	7	72

Leukemic cell : Myeloblast + Promyelocyte

PPD(-): Case 16, PPD(-) - (+++) : Case 1, 3, 11, 15, 21, 22

Tab. 4 Bone marrow findings of "Atypical leukemia" (at the time of making diag. of leukemia)

	Nucleated cell ( $\times 10^4$ )	Erythroblast (%)	Leukemic cell (%)	
Case 1	6.3	11.6	35.2	
2	5.8	16.8	36.4	
3	5.6	24.8	45.6	
4	—	6.0	47.0	
5	2.0	31.4	46.0	Auer (+)
6	4.0	1.0	71.4	
7	17.1	24.2	42.4	Auer (+)
8	4.6	13.0	36.8	Auer (+)
9	3.0	45.8	23.2	
10	15.8	30.2	58.6	Auer (+)
11	3.0	43.6	32.2	
12	9.0	21.8	52.6	
13	1.3	4.2	22.0	Auer (+)
14	1.8	19.6	30.8	
15	—	29.8	36.5	
16	6.1	7.8	40.4	
17	—	42.6	15.0	
18	6.0	20.0	25.0	
19	—	0.8	44.2	Auer (+)
20	0.5	4.8	41.6	
21	6.8	0	32.8	
22	7.5	50.4	27.4	Auer (+)

Leukemic cell : Myeloblast + Promyelocyte

c. 定型的白血病例について

才1回目の末血並びに骨髓像にて白血病と診断されたものが多く、当科以外で貧血とされた症例でもその直後の検査にて白血病とされなものである。尚80例中白血病診断前に再不貧又はその疑いものとの臨床経過の観察された例は1例も認められなかった。

(3) 白血病診断時の血液学的所見の検討

a. 再不貧様前白血病状態例について

末血並びに骨髓像を一括すると Tab. 2 に示すごとくで、その病型は単球性白血病1例をのぞき全例急性骨髄性白血病であった。末血所見としては全例に汎血球減少の傾向が認められ、白血病細胞も極めて低率が欠如し、比較的リンパ球増多が認められる。一方骨髓では有核細胞数の増加を認めた例が1例で、のこり6例では hypocellular (5例) ないし normocellular (1例) であった。又その分類では白血病細胞の著増は認められず、赤芽球系百分率は16.5 ± 5.3%, 正常骨髓像と比較し7例中4例に大球性塩基性赤芽球の増多傾向が認められた。(Fig. 3)

b. 非定型的白血病例について

Tab. 3, 4 に示すごとく末血では汎血球減少, 低率な白血病細胞の出現ないしその欠如を示し, 比較的リンパ球増多が特徴的である。一方骨髓では hypocellularity と白血病細胞の低率な出現を示し, 赤芽球系百分率は20.9 ± 16.3%, 大球性塩基性赤芽球の増多傾向が22例中10例に認められた (Fig. 3)。尚 Auer 小体は22例中7例にその出現が認められた。白血病々型は全例急性骨髄性白血病であった。

c. 定型的白血病例について

全例すべて対象の項でのべたごとく末血白血球増多, 骨髓有核細胞増多, 高率な白血病細胞の出現を示すものである。

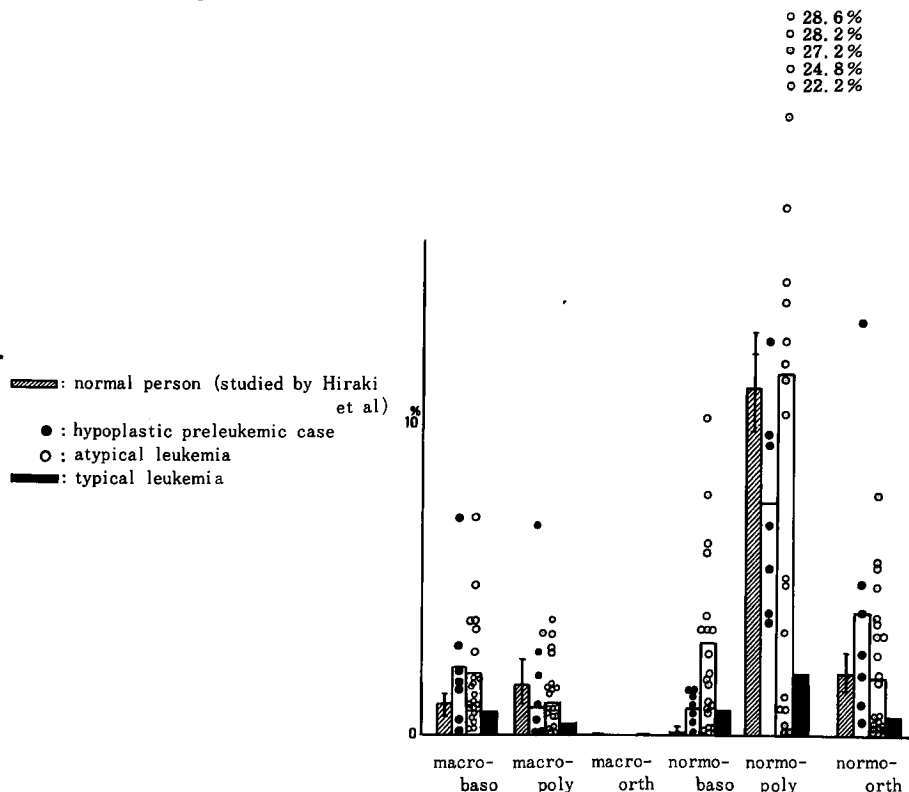
尚赤芽球系百分率は4.7 ± 4.7%, その分類では Fig. 3 に示すごとく各成熟段階での赤芽球の減少が認められた。

(4) 白血病診断後の血液所見の推移

a. 再不貧様前白血病状態例について

その概略は Tab. 5 に示すごとくで、末血で診断后白血球増多, 白血病細胞の増多を来たしたものは7例中2例, のこり5例は非定型的状態のままであ

Fig. 3 Percentage of erythroblasts in bone marrow



った。一方骨髓ではその後の経過を観察し得たのは5例であったが、5例中3例が不変のまま経過している。のこり2例中1例は末期に有核細胞数の増加と白血病細胞の増多を認め、1例(症例7)は有核

細胞数は略々不変で低値を示していたが、末期に急性赤白血病々像を呈するに至った例である。尚抗白血病剤としてはsteroid hormone (SH), 6 MP等が用いられているものの、6 MPは主に臨床経過の

Tab. 5 Changes of hematological findings of hypoplastic preleukemic cases after diagnosis of leukemia

	Therapy	Peripheral blood		Bone marrow		
		Wbc	Leukemic cell	NCC	Erythroblast	Leukemic cell
Case 1,	BT, 6 MP	+	+	+	-	+
2,	BT, SH, ACTH	.	.	-	.	.
3,	BT, SH, 6 MP	.	.	?	?	?
4,	BT, SH, 6 MP	+	+	?	?	?
5,	BT, SH	.	+	.	.	.
6,	BT, SH	.	.	.	.	.
7*,	BT, SH, 6 MP	.	.	.	+	+

\*inverted into acute erythroleukemia

. : unchange - : decrease + : increase

BT: Blood transfusion SH: Steroid hormone

Leukemic cell : Myeloblast + promyelocyte or Monoblast + Promonocyte

Tab. 6 Changes of hematological findings of atypical leukemia after diagnosis

	Therapy	P. B		B. M		
		Wbc	Leukemic cell	Ncc	Erythroblast	Leukemic cell
Case 1	BT, SH, ACTH	.	.	.	.	.
2	BT, SH	.	.	?	?	?
3	BT, SH, ACTH	.	.	.	.	.
4	BT	.	.	?	?	?
5	BT, SH	.	.	?	?	?
6	BT, SH, 6 MP	.	.	?	?	?
7*	BT, SH, 6 MP, VCR	.	.	+	-	+
8	BT, SH, 6 MP, EX	.	+	.	.	+
9	BT, SH	.	.	-	-	+
10	BT, SH, ACTH	.	.	.	.	.
11	BT, SH	.	.	.	.	.
12	BT, SH	.	.	.	.	.
13	BT, SH, DM, CA, 6 MP	+	+	+	-	+
14	BT, SH	.	.	?	?	?
15	BT, SH, 6 MP, EX	.	.	.	-	+
16	BT, SH, ACTH	.	.	.	.	.
17	BT, SH, OK	.	.	.	.	+
18	BT, SH, ACTH	.	.	.	+	.
19*	BT, SH, 6 MP	+	+	?	.	.
20	BT, SH, ACTH	+	.	?	?	?
21	BT, SH, OK	.	.	.	.	.
22*	BT, SH, OK	.	.	.	.	.

. : unchange - : decrease + : increase

\* : case with monocytosis (p · b)

BT: Blood transfusion SH: Steroid hormone VCR: Vincristine

EX: Endoxan CA: Cytosine arabinoside DM: Daunomycine OK: OK-432

Leukemic cell: Myeloblast + Promyelocyte

末期に用いられており、白血病診断と同時に6MPの使用された例は2例(症例3, 4)であった。

b. 非定型的白血病例について

その概略は Tab. 6 に示すごとくである。末血で非定型的状態のまま経過ないし経過している症例は22例中18例であった。これ等症例における治療の内訳は①輸血のみのもの1例②輸血, SH群11例, ③輸

血, SH, 溶連菌製剤 OK-432群3例, ④輸血, SH, 6MP, その他の抗白血病剤併用群3例であった。一方骨髓所見の推移を検討し得た16例中有核細胞の増多, 白血病細胞の著増等いわゆる定型像を呈したものは2例, 有核細胞数低値のまま白血病細胞の増多を来したものの4例, のこり10例は白血病診断時と略々不変で非定型的状態のまま経過するものであ

Fig. 4 Survival from presumptive onset of leukemia

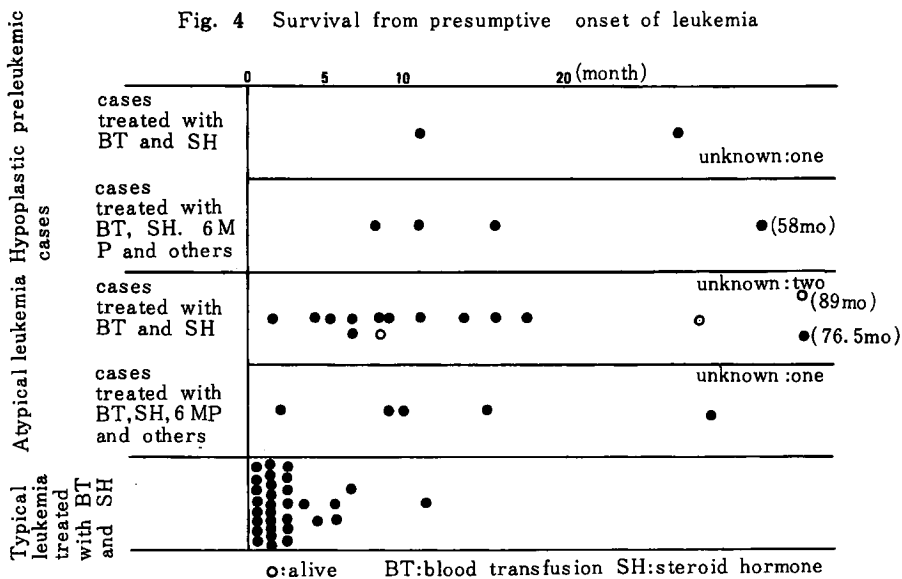
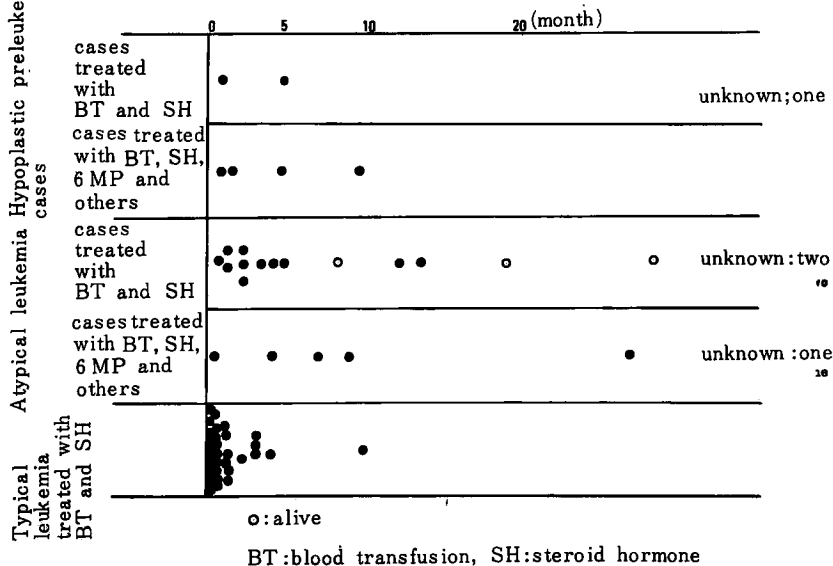


Fig. 5 Survival from diagnosis of leukemia



た。これ等10例の治療の内訳は②輸血, SH群7例, ③輸血, SH, OK-432群2例, ④輸血, SH, 6MP, その他の抗白血病剤併用群1例であった。尚これ等10例中9例は末血像も非定型的のまま推移したものであった。

一方その他白血病診断後末血単球増多を示したものが22例中3例(症例7, 10~45%, 症例19, 25~48%, 症例22, 10~48.5%)あり, この中症例22についてのみ血清 muramidase を測定し得, その上昇を認めた。又本例では骨髓赤芽球系細胞増多, megaloblastoid cell の出現, sideroblast III型優位, 更に Hb-F の上昇等が認められ, 現在その臨床経過を観察中である。

#### c. 定型的白血病例について

対象とした80例中診断後輸血, SHにて加療された31例について検討した。まず末血白血球の減少を来たしたものは31例中6例, 白血病細胞の減少の認められたものは6例で, その両者の認められたものは31例中4例であった。その他の症例では診断時と不変か又は増多の傾向を示すものであった。一方骨髓所見についてその推移を検討し得た例は少なく9例であったが, 有核細胞の減少を認めたもの2例(1例は末期に増多), 白血病細胞の減少傾向を示したものは2例(1例は末期に増多)であった。

その他の血液所見としては末血単球増多を示す例もなく, すでに上記した推移以外白血病所見優勢の推移を示すものであった。

#### (5) 臨床経過の検討

##### a. 再不貧様前白血病状態例について

Fig. 4, 5 は不明例1例をのぞく6例について推定発病並びに白血病診断から死亡までの期間を示したものである。推定発病は再不貧類似の血液異常を指摘された時点をもってしたが, 推定発病からの生存期間は8ヶ月から58ヶ月で中央値13.5ヶ月であった。又白血病診断からの期間は1ヶ月~10ヶ月で, 中央値3.3ヶ月であった。

##### b. 非定型的白血病例について

Fig. 4, 5 は不明例3例をのぞく19例について推定発病並びに白血病診断時からの生存期間をみたものであるか, 推定発病からは1.5ヶ月から89.0ヶ月で中央値10.0ヶ月, 19例中3例は生存中の症例である。尚推定発病は白血病診断前に指摘された血液異常の時点をもってした。一方白血病診断からは0.5ヶ月から29.0ヶ月で中央値4.5ヶ月であった。

##### c. 定型的白血病例について

80例中輸血並びにSHにて加療された31例について推定発病診断からの生存期間を検討有期間を検討した。尚本群にかぎり推定発病は貧血, 発熱, 出血傾向等の臨床症状の発現時をもってしたが, 推定発病からの生存期間は3ヶ月以内の症例が31例中26例, 白血病診断からは2ヶ月以内の例が31例中25例と極めて短期間の傾向が示された。

#### IV. 考 案

急性骨髓性白血病は骨髓顆粒球系細胞の腫瘍性増殖にもとづく疾患であり, その血液所見は貧血, 血小板減少, 白血球増多, 骨髓過形成, 末血並びに骨髓における高率な白血病細胞の出現等が特徴とされ, その臨床経過は極めて短期間であるとされている。

しかるに近年末血での非白血性, 骨髓低形成, 白血病細胞の低率な出現等を示す非定型的白血病<sup>4)</sup> (low percentage leukemia, hypoplastic leukemia), 又その臨床症状が乏しく, かつ臨床経過の緩慢な白血病例<sup>5)</sup> (smoldering leukemia) 等が報告され, その臨床像, 病因論に関する方面からの検討がなされている。<sup>3)</sup>

さて著者は再不貧様前白血病状態例といゆる再不貧との臨床血液学的所見を比較検討し, 本病態はすでにその時白血病機能が内在し, いゆる再不貧とは病態を異とするものである事を報告したが, それでは本病態はすべての白血病に認められるものなのか, 又特殊な白血病にのみ認められるものなのか, 現在尚問題とされているものの体系的な報告はみられないようである。特に本病態は再不貧類似の血液所見を呈する点から考えると low percentage leukemia, hypoplastic leukemia との関連において, 又一方臨床経過の面からすると smoldering leukemia との関連において検討されなくてはいけないものと思われる。今回著者はこれ等の問題に関し臨床面からの検討を行ったわけであるが, まず再不貧様前白血病状態例, 非定型的白血病例とも男性, 高令者に多い傾向が示された。Fig. 1 は同時に定型的白血病80例の性別並びに年齢構成を control として示しているが, その比較からも再不貧様前白血病状態例, 非定型的白血病例は男性しかも高令者に多い事が臨床的特徴といえよう。

つぎに血液学的所見を検討すると非定型的白血病22例中才1回目血液検査で白血病とされたものは5例, のこり17例中10例は当科以外で再不貧とし臨床経過の観察をなされていたものであった。その中



retrospective に骨髓所見を検討し得たものは5例であったが、1例はすでにその時白血病と診断し得るものでのこり4例は骨髓赤芽球系細胞の比較的増多、megaloblastoid cell の出現、骨髓芽球軽度増多、骨髓顆粒球系左方推移等の再不貧の非定型的因子を具えるものであった。特に症例1, 14, 17は骨髓にて赤芽球系、顆粒球系の不均衡を示すもので、再不貧様前白血病状態とし把握し得るものであり、症例16は赤芽球系44.6%, 大球性塩基性赤芽球6.8%, megaloblastoid cell の出現等すでに才2編にて報告した再不貧様前白血病状態例の症例4に類似した所見を示すものであった。これ等の所見すなわち非定型的白血病例において白血病診断前臨床的に再不貧と診断されたものが比較的多い事、retrospective に検討し得た症例はすくなく、それ等の症例はその時再不貧様前白血病状態として把握し得るものであった事の2点は逆に再不貧様前白血病状態例が白血病と診断された時“非定型像”を示す事の多い事と併考し、再不貧様前白血病状態——非定型的白血病との間に有機的関連の存在する事を示唆するものと思われる。更に又この両者の間には白血病診断時末血での比較的リンパ球増多、骨髓赤芽球系細胞の減少が定型例に比し著しくなく、しかもその成熟抑制を示す傾向にある事等が注目された。すでにのべたごとく再不貧様前白血病状態においては骨髓赤芽球系細胞増多、その成熟障害ないし成熟抑制が特徴的所見の1つであるが、非定型的白血病例の白血病診断時に比較的多くこの様な状態の認められるという事は多少の“時期的ずれ”はあるにしろ赤芽球系不均衡という点においても両者の間に類似性が存在するのではないかとと思われる。

さてそれでは再不貧様前白血病状態例、非定型的白血病例はただ単に白血病の初期像を示すものであろうか。たしかに再不貧様前白血病状態は白血病機転が内在しているが臨床で確認できない状態とすれば白血病の初期像ではあり、Meacham<sup>1)</sup>等のいういわゆる atypical early manifestations of leukemia に相当するものであろう。しかし今回の検討から再不貧様前白血病状態と非定型的白血病 (low percentage leukemia, hypoplastic leukemia) との間には臨床的並びに血液学的関連が示唆されており、この事から更に再不貧様前白血病状態——非定型的白血病という一連の病態を定型的白血病の early manifestations と解釈し得るかどうかについては問題があろう。Tab. 5, 6は再不貧様前白血病状態例、

非定型的白血病例の白血病診断後の血液所見の推移を示したものであるが、これ等の症例の中には非定型的状態のまま経過しないし経過している症例が多い、この事からすればこれ等症例にみられる非定型像は単に定型的白血病の初期像とするよりも、むしろ何等かの特殊な要因をもつ白血病とし位置づけられるのが妥当でないと思われる。ただこれ等の症例の多くは輸血、SHにて加療を受けているものでその影響を全くは否定できない。しかし同様の加療を受けた定型的白血病例では白血球減少、白血病細胞の減少を来たした例は少なく、そのほとんどが不変ないし増多傾向を示した事からすればSH自体が定型的白血病に作用し、その病態を非定型的とし、更にそれを継続せしめている可能性は極めて小さいのではないかとと思われる。

つぎに再不貧様前白血病状態例、非定型的白血病例の生存期間をみると Fig. 4, 5 に示すごとくで各々推定発病から中央値13.5ヶ月、10.0ヶ月、白血病診断から各々3.3ヶ月、4.5ヶ月であった。勿論この事にも治療の影響も否定できないが、control とし用いた輸血、SHにて加療を受けた定型的白血病31例ではその生存期間は極めて短期間であった。1963年 Rheingold 等は臨床症状に乏しく、極めて緩慢に経過した白血病3例を smoldering acute leukemia とし報告し、その後 Knospe 等も同様な症例を6例報告しているが、これ等症例すなわち smoldering leukemia と再不貧様前白血病状態、非定型的白血病との関連が臨床経過の類似性から極めて興味ぶかいものと思われる。Dameshek は low percentage leukemia の検討の中でそれ等の症例では生存期間が比較的に長い事を報告しているが、Rheingold, Knospe 等の症例 (smoldering leukemia) に高令者が多い事 (55才, 40才, 62才, 60才, 55才, 69才, 56才, 71才, 69才)、血液所見とし非定型像を示す事の多い点等はこれ等の症例と非定型的白血病との類似性を示唆するものと思われる。

以上のべたごとく血液所見並びに臨床経過の点から再不貧様前白血病状態——非定型的白血病——smoldering leukemia との間に有機的関連の存在する事が示唆され、これ等は定型的白血病とは別に特殊な白血病とし臨床上位位置づけられるものと思われるが、それではいかなる要因によってこの様な病態が存在するのか、大きく宿主側、白血病細胞側の2つの面からの検討が必要であらう。まず宿主側要因としてはこれまでの臨床検討より“加齢”という事

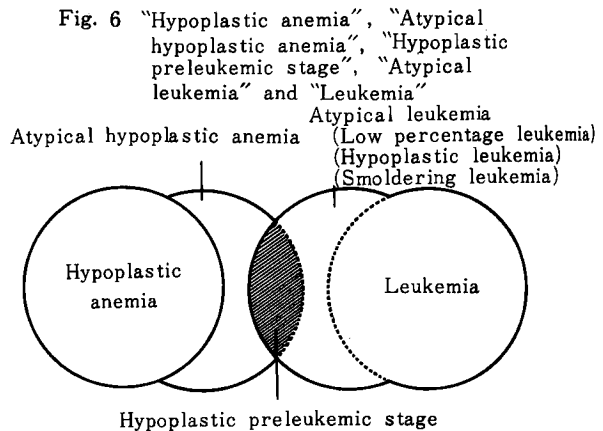
が1つの因子となるのではないと思われる。著者は加齢の白血病々像に及ぼす影響の検討に際し、老BALB/c系マウスにRauscher leukemic virus (RLV)を接種し、その発症像がcontrolに比し遅延する事を認めている。臨床的に高令者においては骨髓造血能の低下が報告されており<sup>11)</sup>この点から考えると高令者においては白血病々像が変貌する可能性も考えられない事もない<sup>12)</sup>又Siegel<sup>13)</sup>等はBCG感作マウスにおいてはRauscher mouse leukemiaの発症が遅れる事を報告しており、白血病の発症、進行に際し宿主免疫能の影響も考慮されなくてはいけない様と思われる。今回対象とした非定型的白血病22例中ツ反の検討し得たのは7例であったが、1例をのぞき(+)~(卅)の反応を示していた。この事に関しては定型的白血病との比較をし得なかったが、急性白血病の予後と宿主細胞性免疫の相関を検討した臨床報告もあり<sup>15)</sup>、<sup>16)</sup>今後その方面からの検討も必要と思われる。ただ一般に加齢により免疫能は低下するとされているが<sup>17)</sup>、<sup>18)</sup>非定型的白血病例が高令者に多い事と併考する時、これ等症例ではより以上に宿主側の免疫能がnon specificに高かめられているという特殊条件か、又白血病細胞自体の抗原性の高低という細胞側の問題も関与してくるものと思われる。

以上のことからすれば再不貧様前白血病状態—非定型的白血病—smoldering leukemiaに対し宿主要因が何等かの影響を及ぼす可能性は否定できないが、現在までの成績は主に白血病々像の発現遅延、進行遅滞への影響において考えられるもので、これ等病態においてみられる血液学的特徴をふくめ考える時、やはり細胞側からの検討も必要になってくるものと思われる。すなわち再不貧様前白血病状態における骨髓顆粒球系—赤芽球系不均衡、赤芽球系成熟障害又成熟抑制の併存、再不貧様前白血病状態→非定型的白血病→赤白血病への移行例、非定型的白血病、smoldering leukemiaにみられる赤芽球系成熟障害像、単球增多、又今回の報告例にもみられた血清muramidase上昇、Hb-Fの高値、megaloblastoid cellの出現等を示す例の存在等々は骨髓顆粒球系のみならず赤芽球系にも何等かの障害が存在する事を示すものではないかと思われる。この時認められる赤芽球系不均衡が顆粒球系同様腫瘍性性格を帯びたものか否か、今尚推論の域をでないが、再不貧様前白血病状態—非定型的白血病—smoldering leukemiaという一連の中に多く認められるという事

はこれ等の病態の特殊性を“骨髓細胞の分化と増殖”の点で今後検討してゆく必要があるものと思われる。

以上本編では再不貧様前白血病状態に対し白血病側からapproachし、その臨床的位置づけを明確にせんとしたのであるが、本病態はすべての白血病にみられるものではなく、low percentage leukemia, hypoplastic leukemia 又 smoldering leukemia等の非定型的白血病と有機的関連をもつ事が示された。

これまで著者は再不貧様前白血病状態の臨床的位置づけに関し再不貧並びに白血病の両端より本病態にapproachしたが、これ等三者の関連はFig. 6に



示すごとく模式化する事ができるのではないかと思われる。すなわち再不貧は独立疾患であるものの類似の血液所見を呈す他疾患が内在している可能性があり、これ等は血液学的所見上非定型的再不貧に属するものとされよう。再不貧様前白血病状態もこの非定型的再不貧の中に血液所見は一応位置するものの、すでに第2編にてのべたごとく本病態は白血病機能が内在している状態であり、今回の検討からもlow percentage leukemia, hypoplastic leukemia, smoldering leukemia等いわゆる非定型的白血病と一連の関連をもつものとし位置づけられなくてはならない。更に又非定型的白血病はこれまでのべたごとく、いわゆる定型的白血病とは異った性格をもつものと考えられる。その特殊要因に関しては今回推論の域をでないが、今後宿主側並びに細胞側からの積極的な検討により明らかにされるものと思われる。

## V. 結 語

今回再不貧様前白血病状態に関する臨床的研究の一端として、本病態と白血病、特に非定型的白血病との関連を検討した。その結果

1. 再不貧様前白血病状態例並びに非定型的白血病例は男性、高令者層に多い事、白血病診断時理学的所見として脾腫の欠如する事等が臨床の特徴として示された。

2. 非定型的白血病22例の白血病診断前の血液異常とし初診にて白血病と診断された5例をのぞく17例中10例が再不貧と診断されたものであった。その中 retrospective に骨髓像の検討し得た5例中1例はすでにその時白血病と診断し得るものであったが、のこり4例では骨髓芽球経過増多、骨髓顆粒球系左方推移、骨髓赤芽球系の比較的増多、megaloblastoid cell 出現等再不貧の非定型的因子とされるものを示し、その併存等よりすでにその時点で再不貧様前白血病状態とし把握し得るものであった。

3. 再不貧様前白血病状態7例の白血病診断時血液所見は全例末血における汎血球減少を示し、白血病細胞は極めて低率が欠如していた。一方骨髓所見では7例中6例は有核細胞の増多を認めず、非定型的白血病像を示すものであった。

4. 白血病診断後の血液所見の推移については再不貧様前白血病例、非定型的白血病例とも非定型像のまま経過する例が多い事が示された。尚再不貧様

前白血病状態7例中1例は末期に赤白血病々像を呈した。又非定型的白血病例中その経過中末血単球増多を示した例が3例に認められ、1例は血清 mura-midase の上昇、Hb-F 高値を示すものであった。

5. 再不貧様前白血病状態6例（7例中不明例1例をのぞく）、非定型的白血病19例（22例中不明例3例をのぞく）の生存期間は推定発病より中央値で各各13.5ヶ月、10.0ヶ月、白血病診断から中央値で各各3.3ヶ月、4.5ヶ月であった。

以上の成績を得たので報告したが、今回の検討より再不貧様前白血病状態はすべての白血病に認められるものでなく、再不貧様前白血病状態——非定型的白血病（low percentage leukemia, hypoplastic leukemia）——smoldering leukemia の一連の病態の中に臨床上位位置づけられる事が示唆された。

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す。

尚、本論文の要旨は才32回日本血液学会総会（1970年4月、東京）、才13回日本臨床血液学会シンポジウム（1971年10月岡山）にて発表された。

- 1) 石崎雅信：白血病々像の変貌に関する臨床統計的研究，岡山医学会雑誌，**80**，541，1968.
- 2) 山田一正，植谷忠昭：白血病はどう変りつつあるか，Mebina, **9**，1628，1972.
- 3) 喜多島康一，高橋 功，石崎雅信，長尾忠美，木下日出男，島田明人，森脇洋司，上村致信，真田 浩：非定型的白血病，とくに hypoplastic leukemia を中心として，日本臨床，**30**，629，1972.
- 4) Dameshek, W. and Gunz, F.: Leukemia 2nd Ed. New York, Grune and Stratton, 1964.
- 5) Rheingold, J. J., Kaufman, R. and Adelson, E.: Smoldering acute leukemia, New Eng. J. Med., **268**，813，1963.
- 6) Knospe, W. H and Gregory, S. A.: Smoldering Acute Leukemia, Arch Int. Med. **127**，910，1971.
- 7) 木下日出男：非定型的白血病 (hypoplastic leukemia or Smoldering acute leukemia) に関する研究，岡山医学会雑誌，**86**，73，1974.
- 8) Meacham, G. C. and Weisberger, A. S.: Early atypical manifestations of leukemia., Ann. Int. Med., **41**，780，1954.
- 9) 日比野進，瀧田資世：老年者と血液，Geriat. Med. **10**，55，1972.
- 10) 岩崎一郎，木畑正義，長谷川真，吉岡博夫：老年者における鉄代謝及び<sup>99m</sup>Tc硫黄コロイドの骨髄，骨髄分布，臨床成人病，**2**，767，1972.
- 11) 平木 潔：老年者の骨髄機能の特長について，日老会誌，**8**，47，1971.
- 12) 中山志郎，堺 幹太，疋田善平，服部 護，三宅 儀，古田陸広，井谷舜郎，星野 孝：高令者にみられる非定型的白血病—Hypoplastic leukemia—，臨血，**11**，687，1971.
- 13) 与那原良夫，伊藤宗元，栗林宣雄：高令者における白血病，診断と治療，**56**，505，1968.
- 14) Siegel, B. V. and Morton, J. I.: IMMUNOLOGIC STIMULI IN RELATION TO LEUKEMOGENESIS: THE HEMATOPOIETIC STEM CELL AS TARGET CELL FOR RAUSCHER LEUKEMIA VIRUS, Virus Tumorigenesis and Immunogenesis, Edited by Walter S. Ceglowsky and Herman Friedman, Academic Press, 1973, New York and London.
- 15) Hersh, F. M., Whitecar, J. P., McCredie, K. B., M. B. Ch. B., Bodey, G. P. and Freireich, E. J.: Chemotherapy, Immunocompetence, Immunospression and Prognosis in Acute Leukemia. New Eng. J. Med. **285**，1211，1971.
- 16) Williams, H. G., Stephen, C. S. and Wiernik, P. H.: Cell- mediated Immunity in Acute Non-lymphocytic Leukemia: Relationship to Host Factors, Therapy and Prognosis. J. of Hematology, **43**，1，1974.
- 17) 重本昌三，岸本 進：加令と免疫 (II)，MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW, **19**，10，1974.
- 18) 岸本 進：抗体産生と加令，臨床免疫，**1**，567，1965.
- 19) 平木 潔，大藤 真，北山 稔，真田 浩，木村基一郎，水津 昭，浅野健夫，内藤孝和，清水紀光，安東三郎，白石彰徳，相谷勝一：日本人健康者の血液像及びその他の標準値の調査，総合臨床，**7**，172，1958.

## Clinical Studies on Preleukemia

## Part 3

## Relationship between Hypoplastic Preleukemic Stage and Acute Leukemia

Iasao TAKAHASHI

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

Recently some cases of atypical leukemia have been reported. The term of atypical leukemia is usually applied to cases with aleukemic findings, hypoplastic or hypocellular marrow and a low percentage of leukemic cells. On the other hand, some cases with a benign course were reported as smoldering acute leukemia. It has been already ascertained that hypoplastic preleukemic stage is different from so-called hypoplastic anemia and the leukemic process is progressing latently at that time. However, whether this stage can be seen in all leukemic cases or in only some limited types is still unknown. In this paper, this problem was studied through clinical and hematological examinations of 7 cases with hypoplastic preleukemic stage, 22 cases of atypical leukemia and 80 cases of typical acute myelocytic leukemia.

1. Hypoplastic preleukemic stage and atypical leukemia tended to be more frequently seen in elderly males. In these 2 groups the absence of splenomegaly was thought to be a characteristic finding compared with typical leukemia.

2. Ten of 22 cases of atypical leukemia were treated under the clinical diagnosis of hypoplastic anemia until the diagnosis of leukemia was made in our clinic. Retrospective examinations of bone marrow smear were done in 5 of these 10 cases. One of these cases was diagnosed to be leukemia at that time. Four cases denied to be leukemia, however, they were thought to have hypoplastic preleukemic stage at that time because of the presence of a slight increase of myeloblasts or a left shift of granulocyte series and a relative erythroid hyperplasia. On the other hand, these preleukemic changes were not observed in cases of typical leukemia.

4. Most of hypoplastic preleukemic cases and atypical leukemia showed atypical hematological findings during all their clinical courses.

5. Median survival times from the presumptive onset of leukemia and from the diagnosis of leukemia were 13.5 months and 3.3 months in 7 cases with hypoplastic preleukemic stage (excluding one unknown case). In 22 cases of atypical leukemia (excluding 3 unknown cases) they were 10.0 months and 4.5 months, respectively. On the other hand, most patients with typical leukemia treated with the same agents as those used for the above 2 groups died within 3 months.

These results suggest that not all leukemia is not preceded by hypoplastic preleukemic stage and also suggest that there may be a close relationship between this stage and atypical leukemia described as "hypoplastic leukemia" and "low percentage leukemia". Furthermore, these cases included hypoplastic preleukemia and atypical leukemia may correspond clinically to the so-called smoldering acute leukemia."