

非定型的白血病 (Hypoplastic Leukemia or Smoldering Acute Leukemia) に関する研究

第 1 編

対象症例の臨床的検討ならびに細胞遺伝学的検討

岡山大学医学部第二内科 (主任 平木潔教授)

木 下 日 出 男

【昭和49年2月25日受稿】

内 容 目 次

- | | |
|-----------------|---------------|
| I 緒 言 | B) 対象症例の染色体分析 |
| II 研究対象ならびに研究方法 | IV 考 按 |
| III 成 績 | V 結 論 |
| A) 対象症例の臨床的検討 | |

I 緒 言

今日急性白血病の本態は白血球系造血組織の悪性腫瘍、即ち自律性をもった無制限増殖にあると考えられている。その定型的な病像として血液学的には末梢血での幼若細胞を含む白血球数の異常増多、貧血、血小板減少、骨髓の過形成などが認められ、臨床的には高熱、著明な出血傾向、肝、脾、リンパ節の腫大などが認められる。しかるに近年、高令者白血病が増加するにつれその発病初期から死亡直前まで、または全経過を通じてかゝる病像の多く、またはほとんど全てを欠く非定型的な急性白血病、すなわち白血病らしからぬ白血病の存在が注目されるようになり、内外にその報告例が次第に増加しつつある。^{1)~7)} それらの非定型的な白血病に対し与えられている名称のうち最も代表的なものは Dameshek²⁾ による “Low Percentage Leukemia” ならびに “Hypoplastic Leukemia” または Rheingold⁸⁾ による “Smoldering Acute Leukemia” などであろう。末梢血中の白血球数が正常かあるいはむしろ正常以下に減少している白血病は一般に臨床家の多くによって “aleukemic Leukemia” (非白血性白血病) と呼ばれ、急性白血病ではしばしば遭遇するが、その場合でも骨髓では白血病細胞のびまん性増殖による著明な過形成像が認められるのが通例である。しかる

に末梢血が非白血性であるのみならず骨髓においても著明な低形成像が認められ、一見再生不良性貧血に近似しながら異型性の強い白血病細胞の併存するような症例が存在する。これに対し Dameshek²⁾ は Hypoplastic Leukemia と命名、さらに骨髓の過形成、低形成のいずれをとわず白血病細胞が 5~10% 以下にしか認められないものを “Low Percentage Leukemia” と呼んでいる。一方 Rheingold⁸⁾ らは骨髓には幼若白血病細胞がきわめて高率に存在し、急性白血病のかたちをとりながらも末梢血中にはほとんど出現せず、また急性白血病に特徴的な臨床所見にも乏しく、長期にわたりきわめて緩慢な経過を示す急性白血病に対し “Smoldering Acute Leukemia” (くすぶり型白血病) なる名称を与えている。

われわれも数年来かゝる病型に注目し自験例を集積し、その臨床像の解析、臨床的位置づけなどに関し、しばしば発表して来た。^{2)~4)} かゝる病型は自験例のみで既に約30例に達しており、その存在についてはもはや疑う余地はないと考えられる。しかし何故にこのような特異な病態を示すかについてその成因の解析はこれまでほとんど試みられていない。その解析のためには白血病細胞側ならびに宿主側からのアプローチが必要と考えられるが、著者は以下主として前者について行なった成績を述べる。

II 研究対象ならびに研究方法

(I) 研究対象：岡山大学医学部附属病院第二内科ならびに関係病院に最近入院せる白血病患者のうち、骨髓低形成を伴う白血病すなわち“Hypoplastic Leukemia”に相当する症例あるいはほとんど抗白血病剤を用いないにもかゝらず経過が極めて緩慢で生存期間1年以上にわたる急性白血病、すなわち“Smoldering Acute Leukemia”に相当する症例を非定型的白血病的代表としてえらび、以下の研究対象とした。

(II) 研究方法：研究対象とせる症例の臨床像についてその共通の特徴を簡単に集約、総括した後、かかる病像の形成に関与する可能性のある細胞側因子の一つとしてその細胞遺伝学的検討をなすべく骨髓白血病細胞の染色体分析を試みた。染色体分析の方法はTjio & Whangの方法¹⁹⁾に準じて骨髓直接法を用い染色体の算定ならびに核型分析を行なった。即ち

① あらかじめ培養瓶に10mlのTC-199 mediumを入れ10r/mlのコルセミド1滴を加えておく。これに骨髓液2滴入れ37℃で2時間放置。

② ピペッティングにより細胞を集め遠心管に移し、500～800 rpmで5分間遠沈する。

③ 遠沈後、上清を捨てこれに0.9%クエン酸ソーダ約5ml加え20～30分37℃に保ち、しかる後カルノア固定液（氷酢酸1：メタノール3）2滴入れ15分間室温で放置。その後カルノア固定液1mlを重積し10分間後再び遠沈する。

④ 上清を捨てカルノア固定液1～2mlを加えピペッティングを行ない遠沈する。同様の操作を2度行なう。

⑤ 沈渣に少量のカルノア固定液で適度に溶かし、70%エタノールに浸した脱脂済みのスライドガラスに1滴滴下して火煙固定する。

⑥ 20倍ギムザ染色液で15分間染色。その後乾燥して封入剤で封入する。

⑦ 検鏡し写真撮影を行う。

III 成 績

A 臨床的検討

(1) 対象症例の提示

症例1：66才、男性、会社員。

既往歴として入院15年前に脳出血発作あり、以後左半身不全麻痺が続いている。約2年前に某医より貧血、白血球減少を指摘されたことがあったが放置、入院5日前歯科医で加療中ショック様状態となり入

院。入院時高度の貧血の他には発熱、出血傾向、肝、脾、リンパ節腫脹などは認められなかった。

入院時血液検査成績では末梢血でRBC 67万、WBC 2,100、血小板3万でpancytopeniaを示し、白血球分類にて骨髓芽球（以下Myblと略す）6%の出現、ならびに少数の赤芽球の出現を認めた。骨髓穿刺を行なうに有核細胞数5,000で、採取せる骨髓組織片はほとんど脂肪髄で著明な低形成像を示したが、骨髓像百分率ではMybl 23.8%に達し、芽球中にはアウエル小体を有するものが認められた。“Hypoplastic Leukemia”の診断のもとに直ちに輸血ならびにprednisoloneを用いるに自覚症状全く消失し、約2カ月で軽快退院した。以後外来通院中であるが、推定発病以来3年6カ月、診断確定後1年7カ月の現在、きわめて安定した寛解状態を保っている。

症例2：47才、男性、会社員。

入院約1年前より立ちくらみ、易疲労感など貧血によると思われる症状あり、約2カ月前より全身倦怠感が強くなり息切れ、心悸亢進を伴うようになり入院。入院時軀幹及び四肢に軽度の出血斑を認めたが発熱はなく、肝、脾、リンパ節腫脹は全く認められなかった。

末梢血でRBC 182万、WBC 1,600、血小板2.1万、白血球分類で幼若細胞は認められなかった。骨髓穿刺では有核細胞数4.2万、骨髓組織片は脂肪細胞により占められ、一見再生不良性貧血（以下再不貧と略す）を思わせた。しかるに骨髓像では異型性の強いMybl 43.4%に達し、やはりHypoplastic Leukemiaであることが判明した。

輸血ならびにprednisolone 10～20mg以外特殊な抗白血病剤を用いることなく経過観察するに、白血球数が回復するにつれて全身状態は著明に改善し、末梢血その他骨髓所見はほとんど不変で、骨髓像では常にMyblが30～40%を占めていた。5カ月後気管支肺炎、7カ月後血清肝炎を合併したが、それぞれ加療により軽快した。8カ月後再度肺感染症を合併し死亡した。診断確定後8.5カ月、推定発病以来約1年8カ月であった。

症例3：21才、男性、工員。

生来健康であったが感冒様症状にて某医を受診し貧血を指摘され、白血病の疑いありとして当科に紹介された。入院時現症としては著明な貧血ならびに頸部リンパ節の軽度腫脹を認めるほか肝、脾ともに触知せず、出血傾向も認められなかった。

血液所見ではRBC 149万、WBC 2,000、血小板5万、

網状赤血球20%, 白血球分類ではリンパ球93%を示し、幼若白血球細胞は認められなかった。骨髓では有核細胞数 1.3万で著明な低形成像を認めたが、骨髓像で極めて異型性が強く、ときにアウエル小体を有する Mybl 28.4%認めたので“Hypoplastic Leukemia”と診断した。輸血のみにて経過観察するに、入院2週目頃急性扁桃腺炎を合併、高熱を来したが約1週間で軽快した。それとほぼ同じ頃より末梢血の pancytopenia は次第に改善され、2ヵ月後には RBC 464万, WBC 5,000, 血小板25.6万, 骨髓でも有核細胞数23.4万, Mybl 2%となり、完全寛解に到達した。未治療のままこの状態が約2.5ヵ月持続したが、5ヵ月目より末梢血中に Mybl が急速に増加、典型的な急性骨髓性白血病（以下 AML と略す）の病像を示すに到ったため以後強力な化学療法を行ない寛解と増悪を繰返したが、11ヵ月後に肺真菌症の合併により死亡した。

症例4: 73才, 女性, 農業。

生来健康であったが全身倦怠感、軽度の発熱あり某医を受診し、検血にて白血病の疑いありとして当科に紹介された。入院時全身に薬疹と思われる粟粒大の発疹を認めるほかには著変なかった。

血液所見では RBC 290万, Hb 43%, WBC 800, 血小板26.1万, 白血球分類で Mybl 6%であった。骨髓穿刺では有核細胞数9万でほぼ正常と思われたが骨髓組織像ではやはり低形成が著明であった。骨髓像では核小体大で異型性に富む Mybl が51.6%を占め、Mybl 中には明瞭なアウエル小体を有するものが多数認められた。AML と診断し輸血のみにて経過観察するに全身状態は著明な改善が認められ1ヵ月後軽快退院した。退院時の骨髓像ではなお Mybl が43.6%残存していた。以後外来にて経時的に検血を行ない、ごく少量のステロイド剤を随時使用するのみにて経過観察中であるが、現在に至るまで約2年間自覚症状もなく家事に従事している。

症例5: 59才, 男性, 教師。

昭和41年春頃より皮下出血、鼻出血などを認めるようになり某医受診、RBC 115万, Hb 28%, WBC 1,600, 血小板3.2万, 末梢血液像で赤芽球が少数認められるのみで白血球系幼若細胞は認められず、骨髓像でも Mybl 0.5%であったので再不貧の診断のもとに輸血、ステロイドホルモン剤などの投与により加療、同年末退院し外来にて control を受けていた。昭和46年11月末に再び貧血著明となったため当科外来を受診し入院した。

入院時著明な貧血の他には著変なく、血液所見で RBC 171万, Hb 32%, WBC 2,200, 血小板 1.7万で末血液像ではやはり幼若白血球は全く認められなかったが、骨髓穿刺を行なうに有核細胞数61,500, 組織像は低形成を示したが、骨髓像で異型性の強い Mybl 18%, Promyelo . 22.4%に増加しているのを始めて見出し再不貧型の前白血病状態を経た AML と診断した。

輸血のみにて治療を開始し、白血球細胞の漸減傾向を認めたが、輸血を中止すると貧血増悪するため、ステロイドホルモン剤を随時併用しつつ経過観察するに、時々感染症によると思われる発熱を認めたほかには臨床的にはきわめて mild に経過した。入院後1年目に肺感染症にもとづく Endotoxin Shock とと思われる合併症により死亡した。

症例6: 68才, 男性, 農業。

入院約1年前より全身倦怠感、心悸亢進などを認め次第に増悪してきたので昭和47年4月上旬入院した。

入院時軽度の貧血のほかには特記すべきものはなかった。血液所見で RBC 307万, Hb 52%, WBC 6,100, 血小板43.6万, 幼若白血球の出現、単球の異常増多を認めたので骨髓穿刺を行なうに有核細胞数50万, 骨髓像にて Mybl 4.8%, Promyelo . 29.0%に達しており AML と診断した。輸血ならびにステロイドホルモン10~20mg投与にて軽快退院、以後外来通院にて経過観察中であるが、診断確定後9ヵ月の現在まで入院時の血液所見とほとんど不変のまま安定した状態を保持し軽作業に従事している。

症例7: 62才, 男性, 配電工。

入院前6ヵ月頃より全身倦怠感、耳鳴などあったが気に止めず重労働に従事していたが、下肢に軽度の紫斑が出没するようになり某医受診し貧血を指摘され当科に入院した。

入院時肝、脾、リンパ節触知せず、RBC 211万, Hb 48%, WBC 2,900, 血小板 2,000, 末梢血に Mybl 5%, Promyelo . 2%出現、骨髓穿刺にて有核細胞数75,000, Mybl 8.4%, Promyelo . 19%, Ery-bl . 45.4%であった。臨床症状に乏しく現在輸血のみにて経過観察中である。

(2)症例の総括

以上の7症例を一括し、これらの非定型的白血病症例に共通する因子を抽出するに(表1)、まづ性別では7例中6例が男性であり、年齢別では7例中5例は50才以上の高齢者であった。病型は全例が

表 1 非定型的白血病の初診時臨床症状

症例	性	年齢	病型	初診時臨床症状				
				高熱	出血	肝腫	脾腫	リンパ節腫
1	M	66	AML	(-)	(-)	(±)	(-)	(-)
2	M	47	"	(-)	(±)	(-)	(-)	(-)
3	M	21	"	(+)	(-)	(-)	(-)	(+)
4	F	73	"	(±)	(-)	(-)	(-)	(+)
5	M	57	"	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
6	M	68	"	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)
7	M	62	"	(-)	(±)	(-)	(-)	(-)

AML で他の病型は1例もなかった。次に初診時臨床症状では7例中高熱を認めたもの1例、軽度の出血傾向を認めたもの2例、軽度の肝、脾腫を触知したものの各1例、リンパ節腫脹を認めたもの2例のみで、急性白血病に特有な症状を殆んど認めないものが大部分であった。

初診時末梢血所見では(表2)7例中白血球数正常が6例、非白血性で芽球出現を全く認めないもの2例、他の5例も極めて低率に認めるのみであった。赤血球数は全例に高度ないし中等度の減少を認め、血小板数は5例に著減が認められ、結局7例中5例は pancytopenia を示した。次に初診時骨髓所見では有

核細胞数の著明に低下せるもの4例、骨髓組織上低形成像を伴えるもの5例で、正形成像1例、過形成像を示したのは1例のみであった。骨髓像では全例に異型性の強い白血球細胞が高率に認められ、7例中3例にアウエル小体が証明された。一方赤芽球が正常またはそれ以上に保たれているものが7例中5例に認められた。次にこれらの初診時の臨床症状ならびに血液所見が全経過を通じて大きな変動なく持続したもの7例中6例で、1例のみが完全寛解後定型的な AML の病像に移行した。

生存期間は7例中4例がなお生存中であるが、診断確定後6カ月以内の症例は1例もなかった。(表3)死亡例の3例は感染症によるものであった。

B 対象症例の染色体分析

症例1：染色体数の mode は46にあり、完全核型分析を行なった10ケの細胞中8ケは46XYの正常な核型を示し、残りの2ケは47XY, G+で21Trisomyを示した。(図1)

症例2：染色体数の mode は46にあり、完全核型分析を行なった10ケの細胞中8ケは46XYの正常な核型を示し、他の1ケは45XY, F-, 残り1ケは47XY, G+などの aneuploidy を示した。(図2)

症例3：染色体数の mode は46にあり、完全核型

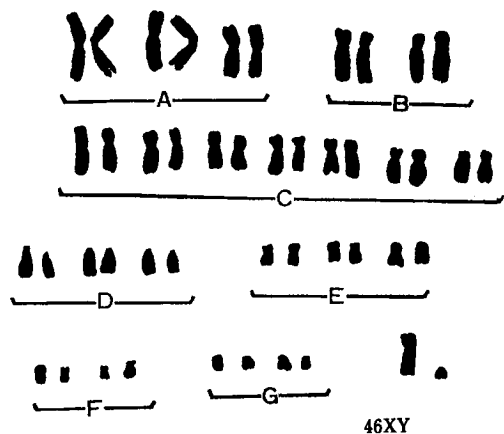
表 2 非定型的白血病の末梢血ならびに骨髓所見

症例	末 梢 血						骨 髄				備 考
	白血球	芽球(%)	赤血球($\times 10^4$)	血小板($\times 10^4$)	網状赤血球(%)	赤芽球	有核細胞($\times 10^4$)	骨髓芽球(%)	前骨髓球(%)	赤芽球	
1	2100	6.0	67	3.0	3	4	0.5	23.8	7.4	30.4	auer 小体 (+)
2	1600	(+)	182	2.1	8	0	4.2	43.4	0.6	14.0	
3	2000	0	149	5.0	3	0	1.3	28.4	7.0	38.2	auer 小体 (+)
4	800	6.0	290	26.0	8	0	9.0	51.6	1.0	21.8	auer 小体 (+)
5	2200	0	171	1.7	1	2	6.2	18.0	22.4	7.8	
6	6100	8	307	43.6	21	0	50.0	4.8	29.0	20.4	monocytes 30~40%
7	2900	5	211	0.2	72	0	7.5	8.4	19.0	45.4	

表 3 非定型的白血病の生存期間ならびに直接死因

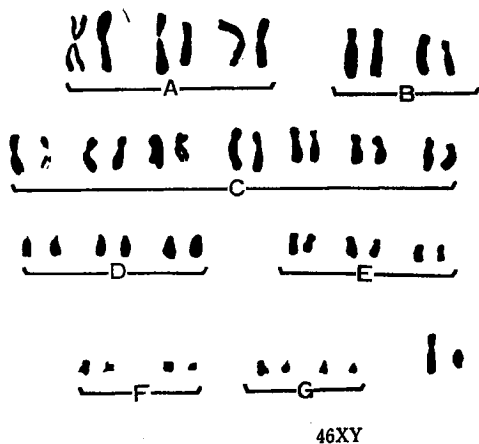
症 例	生 存 期 間		直 接 死 因	治 療
	推定発病より	診断確定より		
1	約3年6カ月	1年7カ月	生 存 中	輸血, Steroid H.
2	約1年8カ月	8.5 カ月	肺 感 染 症	輸血 Steroid H.
3	約 13 カ 月	12 カ 月	真菌感染症	輸血, DCMP (定型的AMLと) なったため
4	約 2 年	1年11カ月	生 存 中	輸血, Steroid H.
5	約 6 年	12 カ 月	感 染 症	輸血, Steroid H.
6	約2年9カ月	1年9カ月	生 存 中	輸血, Steroid H.
7	約 6 カ 月	3 カ 月	生 存 中	輸血

図 1：症例 1. 染色体分析



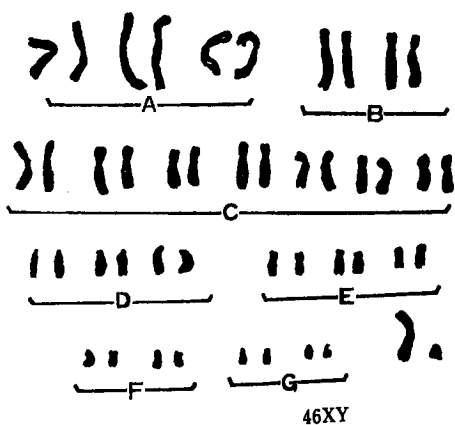
Chromosome Number						
<44	44	45	46	47	48	48<
			28	2		
Chro-mo No	No Cells	Karyotype				
46	8	46X Y				
47	2	47X Y. G+				

図 2：症例 2. 染色体分析



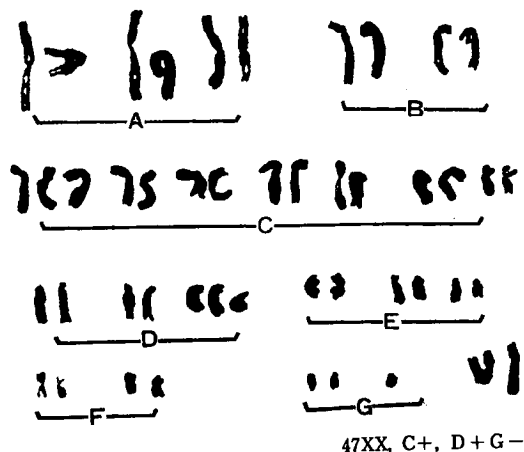
Chromosome Number						
<44	44	45	46	47	48	48<
1	1	1	24	3		
Chro-mo No	No Cells	Karyotype				
45	1	45X Y. F-				
46	8	46X Y				
47	1	47X Y. G+				

図 3：症例 3. 染色体分析



Chromosome Number						
<44	44	45	46	47	48	48<
		1	19			
Chro-mo No	No Cells	Karyotype				
46	10	46X Y				

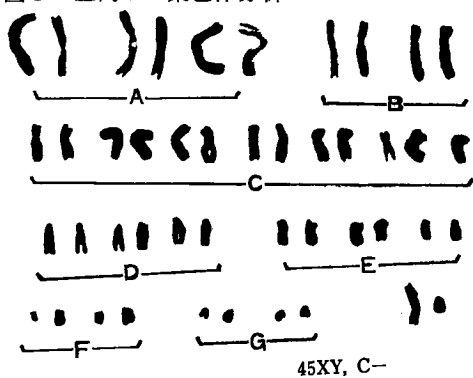
图4：症例4. 染色体分析



Chromosome Number						
<44	44	45	46	47	48	48<
	1	3	23	20	2	1

Chro-mo No	No Cells	Karyotype
46	3	46XX, C+, F-
46	1	46XX, D+, G-
46	4	46XX
47	2	46XX, Ring
47	1	47XX, C+, D+, G-
47	2	47XX, D+
48	1	48XX, C+, G+

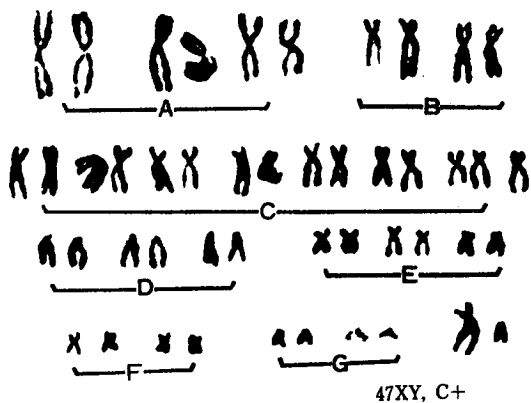
图5：症例5. 染色体分析



Chromosome Number						
<44	44	45	46	47	48	48<
	3	16	4	2		

Chro-mo No	No Cells	Karyotype
44	1	44XY, C+, D-, F-, G-
45	1	45XY, B-
45	1	45XY, C-
45	1	45XY, A-, D+, G-
46	1	46XY, D+, E-

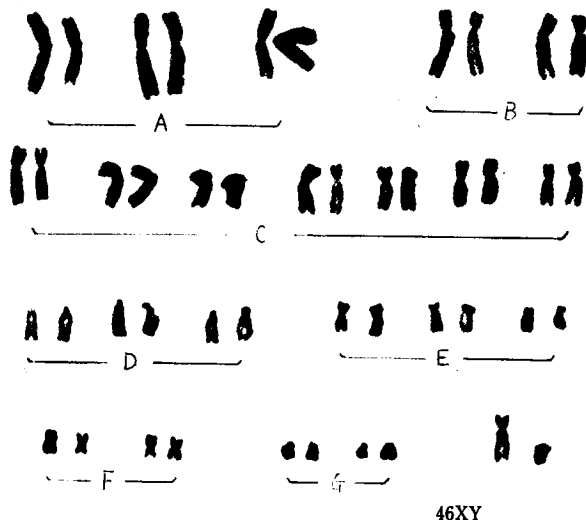
图6：症例6. 染色体分析



Chromosome Number						
<44	44	45	46	47	48	48<
		6	19	23	2	

Chro-mo No	No Cells	Karyotype
46	3	46XY
46	1	46XY, C+G-
47	3	47XY, C+
47	1	47XY, B+
47	1	47XY, G+

図7：症例7. 染色体分析



Chromosome Number					
<44	44	45	46	47	47<
		2	28		
Chro-mo No	No Cells	Karyotype			
46	12	46X Y			

分析を行なった10ケの細胞は全て46XYの正常な核型を示した。(図3)

症例4：染色体数の mode は46と47にあり、完全核型分析を行なった14ケの細胞中4ケは46XYで正常な核型を示したが、残りはC, D, F, G群の過剰, F, G群の欠損などの著明な aneuploidy また Ring Chromosome の出現などを認めた。(図4)

症例5：染色体数の mode は45にあり、核型分析ではA, B, C, E, G群の欠損, C, D群の過剰など著明な aneuploidy を認めた。(図5)

症例6：染色体数の mode は46と47にあり、完全核型分析を行なった9ケの細胞中3ケは46XYで正常な核型を示したが、3ケは図6の如く47XY, C+を示し、他の3ケはB, C, G群の過剰, G群の欠損などを示した。

症例7：染色体数の mode は46にあり、完全核型分析を行なった12ケの細胞は全て46XYの正常な核型を示した。(図7)

染色体分析の一覧表は表4に示す如くである。

表4 非定型的白血病的染色体分析

Case No	Cells	43	44	45	46	47	48	48<
1	30				28	2		
2	30	1	1	1	24	3		
3	20			1	19			
4	50		1	3	23	20	2	1
5	25		3	16	4	2		
6	50			6	19	23	2	
7	30			2	28			

IV 考 按

研究対象とした Atypical Leukemia の臨床像についてみると、症例1～5はいづれも診断確定後のある期間、または全経過を通じて骨髓低形成像が認められており、Hypoplastic Leukemia に相当する。また症例1, 4, 5, 6, 7はその臨床経過より Smoldering Acute Leukemia にも相当すると考えられる。

さて、まづ前者について骨髓が低形成であったという判断が果して正確になされていたかどうか問題となるであろう。これを単に有核細胞数の減少のみより決定することが妥当でないことは、有核細胞数の算定が術者の手技により変動し易いことから当然のことである。そこで著者は繰り返し部位を変えて骨髓穿刺を行ない、同時に採取された骨髓組織片の切片標本の作成、骨髓生検針の使用による腸骨生検、または Open biopsy による骨髓組織像の検討、後述せる骨髓組織培養所見²⁾などより併せ考え判断したものである。

次に再不貧との鑑別が問題となろう。再不貧の場合でも骨髓像百分率で骨髓芽球が若干増加する場合のあることが報告されているが^{11, 12)}こゝに提示した症例6と7以外の症例のごとく18.0～51.6%にまで及ぶ増加を示すことはまづないと考えられる。症例6と7においても骨髓芽球は4.8%, 8.4%とやゝ低率であるが、前骨髓球は29.0%及び19.0%と著明に増加しており、一方骨髓球、後骨髓球などの増加

はなく、いわゆる“Hiatus Leukemicus”の形成が認められること、さらに出現せる骨髓芽球ならびに前骨髓球は一般に異型性が強く、とくに症例1, 3, 4ではアウエル小体が証明され、白血病の診断をほぼ決定的にしているものと思われる。

次に Preleukemia との相関についてであるが、Preleukemia とは“臨床的にはなお白血病とは診断し得ないが、何らかの血液異常の認められている白血病に先行する状態”と考えられているが、¹¹⁾ 症例5の発病初期の状態はこれに相当するものと思われる。Hypoplastic Leukemia, Smoldering Acute Leukemia の場合はいかにその臨床症状が乏しく、経過が緩慢でも白血病の診断は既に確定しているわけで、両者の間には明らかな相異がある。たゞ症例5の如く再不貧様の前白血病状態を呈していた症例が白血病と診断される時点においては Hypoplastic Leukemia の如き非定型性を呈することが多く、両者の間には密接な相関が想定される。これらの点については教室高橋らの詳細な研究がある。^{9), 12)}

著者はここにあげた7例の他に近似せる Atypical Leukemia の症例をすでに30例近く経験しており、内外にも多くの報告がある^{11)~13)} ことより、かかる特異な病像が確かに存在することに対してはもはや疑う余地はないと考えられよう。しかれば白血球系造血組織の無制限な自律性増殖をその本態とする白血病において、なぜこのように一見矛盾するような病像が出現するのであろうか。

まず第一に考えられるのは、これらは白血病の臨床経過のうちの単なる初期像に過ぎないのではないかと、そして全ての急性白血病はそのごく初期においてこのような非定型な病像を呈するのだが、それを見逃しているのではなかろうかという点である。これまで前白血病状態における血液異常として報告されているものの中には再不貧が最も多い¹⁴⁾ ことからそういう症例が含まれていることは当然考えられよう。前述の症例3も入院時典型的な Hypoplastic Leukemia であり、完全寛解の後約3カ月目より典型的な AML となったこともこれをよく示している。しかし他の6例はいずれも白血病診断時とはほぼ同様な血液像、臨床像がその後の観察期間を通じて6カ月から24カ月にわたり持続しており、単なる初期像としては考え難い。また一般に多くの急性白血病の発症はやはり急激であり、このような血液異常が長期にわたり先行することは稀である。

次にこのような症例に共通な要因として認められ

ている“高令者の男子に多い”という宿主側の年令的または内分泌的要因にこれを求められないであろうか。高令者においては一般に骨髓における造血巣が減縮し、脂肪組織が増加傾向を示すのみでなく、さらに造血機能も低下の傾向を示すことは多くの報告があり、教室における骨髓組織培養の成績からも明らかである。¹⁴⁾ このような白血病発症母地としての骨髓組織の加齢に伴う病理組織学的、機能的変化がかかる病像の成因の一つとして関与しているであろうことは充分考えられる。しかし高令者白血病の全てがこのような非定型性を示すのではなく、むしろその一部に過ぎず、他はむしろ薬剤に反応せず一般に難治性で、むしろ若年者の白血病より急激な経過をとるものもある。⁹⁾ また宿主要因として何らかの免疫機構の関与も充分考えられるが、この点については一般に免疫機能は加齢に伴ない低下することが認められており、¹⁵⁾ これらの症例における mild な臨床症状、緩慢な臨床経過を高令に伴う宿主側の要因によってのみ説明することは困難であるように思われる。

そこで著者は白血病細胞側の要因にこれを求め、これを解析する方法の一つとして白血病細胞の染色体分析による細胞遺伝学的検索を試みた。

これまでの研究では一般に染色体異常をもつ症例と、もたない症例とで臨床的および血液学的所見にとくに差異が認められないことから、染色体異常と急性白血病の各病型との間には関連性がないだろうといわれている。しかし慢性骨髄性白血病の場合について Speed¹⁶⁾ Baikie¹⁷⁾ らにより染色体数が45でY染色体を失欠した症例は臨床経過が緩慢であることが報告されており、本邦でも宮田らにより CML および AML のY染色体失欠例で同様な症例が報告されている。^{18) 19)}

一方1965年 Nowell²⁰⁾ は Prognostic Value of marrow chromosome と題する論文の中で23人の Preleukemic stage の患者について骨髓細胞の染色体を分析し、染色体異常のあった10人のうち5人が3カ月以内に白血病で死亡、染色体異常のなかった13人は26カ月の間に2人だけが白血病で死亡したと報告し、Preleukemic stageにおける染色体異常は白血病が切迫していることを示し、逆に染色体異常の認められないことは緩慢な、いわゆるくすぶり型の経過を予告するものかもしれないと述べている。一方慢性骨髄性白血病の急性転化時、または急性転化に先行して ph¹-chromosome の他に種々の染色

体異常の認められることはよく知られており,^{21)~24)} 逆に急性転化を早期に予知する指標の一つとして挙げられている。²⁵⁾

このような報告をふまえて Knospe⁶⁾ らは6例の Smoldering Acute Leukemia について骨髓直接法による染色体分析を行なったところ、全症例に染色体の著明な aneuploidy は認められなかったとして、その緩慢な臨床経過との間に相関が求められるかも知れないとしている。

そこで著者も上記 Atypical Leukemia 7症例について骨髓直接法による染色体分析を試みたところ症例1, 2, 3及び7については染色体数の mode は46で aneuploidy に乏しくほぼ正常の Karyotype を示したが、症例4, 5及び6についてはむしろ著明な染色体の変化が認められた。即ち症例4では染色体数47の Hyperdiploidy を示すものが約半数に認められ、karyotype においてもC, D, F, G群の trisomy, F, G群の monosomy, Ring chromosome などが認められた。症例5は染色体数のmode 45で Hypodiploidy を示し、Karyotype でもA, B, C, E, G群の monosomy, C, D群の Trisomy など、また症例6では染色体の mode が46と47に2分し、Karyotype でもB, C, G群に Trisomy が認められた。この3例の臨床経過は前述の如く共にきわめて mild であり、とくに症例4は診断確定後2年の現在に至るまでごく少量のステロイドホルモン剤の他特定の抗白血病剤を用いることなしに全く無症状で家事に従事している。したがって全例を通じてみるとその臨床経過と染色体異常の間には必ずしも有意の相関は認めることが出来ない。また全症例を通じての共通な Marker Chromosome も認められなかった。

これらの成績を勘案するに Smoldering Acute Leukemia あるいは Hypoplastic Leukemia をもって代表される Atypical Leukemia において、白血病細胞の細胞遺伝学的要因がその臨床像の特異性を大きく支配しているとは考え難く、それは他の要因に求めなくてはならないと思われる。

V 結 論

近年高令者白血病の増加に伴ない急性白血病の病像の変貌が注目されているが、著者は Atypical Leukemia の代表として“Hypoplastic Leukemia”または“Smoldering Acute Leukemia”に該当する自験例7例についてその臨床像の特徴を集約すると

共に、その特異な病像の成因を解明するため骨髓白血病細胞の染色体分析による細胞遺伝学的検討を試み、下記のごとき結果を得た。

1) 臨床的検討

(1) 性別では7例中6例が男性であり、年齢別では5例が50才以上の高令者で、病型別では全例がAMLであった。

(2) 臨床症状としては高熱、高度の出血傾向及び高度の肝、脾、リンパ節腫大が全く認められないものが7例中5例を占めた。

(3) 末梢血では全例が非白血性で、芽球の出現は全く認められないかせいぜい10%以下であった。

(4) 骨髓所見は7例中5例が低形成、他の2例がそれぞれ正形成及び過形成を示した。骨髓中には全例に異型性の強い骨髓芽球または前骨髓球が高率に認められた。

(5) 治療としては1例をのぞき、輸血または少量のステロイドホルモン剤以外に所謂抗白血病剤を使用しなかったにも拘らず、生存期間は生存中の1例及び肺感染症のため8.5カ月で死亡した1例を除き、他はすべて1年以上であった。

2) 細胞遺伝学的検討

(1) 骨髓における白血病細胞の染色体数は mode 46で normal diploidy を示したものが7例中4例、mode 45で Hypodiploidy を示したものの1例、mode 46の他に47の Hyperdiploidy を伴うものの2例であった。

(2) Karyotype においてはほぼ正常で、ほとんど異常を認めないものが7例中4例を占めたが、他の3例においては (I) 46XX, C+, F-, 46XX, D+, G-, 47XX, D+, F+, G-, 47XX, D+, 48XX, C+, G+, Ring (+),

(II) 44XY, C+, D-, F-, G-, 45XY, B-, 45XY, C-, 45XY, A-, D+, G-, 46XY, D+, E-, (III) 46XY, C+, G-, 47XY, C+, 47XY, B+, 47XY, G+, などの著明な核型異常を認めた。

(3) 全例に共通な染色体異常は見出し得なかった。

(4) 臨床症状の経過と骨髓白血病細胞の染色体異常の間には有意の相関は認められなかった。

以上の所見より非定型的白血病の特異な病像は白血病細胞の細胞遺伝学的要因のみにより支配されているとは考え難い。

拙筆するにあたりご指導とご校閲をたまわった恩師平木潔教授並びに喜多島康一講師に深甚なる謝意を捧げます。

参 考 文 献

- 1) 中山志郎, 堺幹太, 疋田善平, 服部譲, 三宅儀, 古田睦広, 井谷舜郎, 星野孝: 高令者にみられる非定型的白血病—Hypoplastic Leukemia—, 臨床血液, 11: 687, 1971.
- 2) 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—特に Hypoplastic Leukemia を中心として—, 日本臨床, 30: 629, 1972.
- 3) 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.
- 4) Beyers, M. R., Meyer, L. M., Lowenthal, M., Oehrig R. J. & Sawitsky, A. : Hypocellular Marrow in Acute Leukemia, Arch. Int. Med., 88: 803, 1951.
- 5) Rheingold, J. J., Kaufman, R., Adelson, E. : Smoldering acute leukemia. New Eng. J. Med., 268: 813, 1963.
- 6) Knospe, W. H. & Gregory S. A. : Smoldering Acute Leukemia, Arch. Int. Med. 127: 910, 1971.
- 7) Dameshek, W. & Gunz, F. : Leukemia 2nd. Ed. New York, Grune & Stratton, 1964.
- 8) 喜多島康一: 老人白血病, 新日血全書 6 巻, IV 章, G 節 (印刷中)
- 9) 高橋功, 長尾忠美, 石崎雅信, 木下日出男, 島田明人, 喜多島康一: 再生不良性貧血様前白血病状態に関する臨床的研究, 臨床血液, 12: 61, 1971.
- 10) Tjio, J. H. & Whang, J. : Chromosome preparations of bone marrow cells without prior in vitro culture or in vivo Colchicine administration, Stain Technol. 37: 17, 1962.
- 11) 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, 1964.
- 12) 平福一郎: 白血病と再生不良性貧血, 日血会誌, 26: 83, 1963.
- 13) 喜多島康一: 再生不良性貧血様前白血病状態, 臨床血液, 13: 298, 1972.
- 14) 平木潔: 老年者骨髓造血機能の特長について, 日本老年医学会誌, 8: 47, 1970.
- 15) 岸本進: 抗体産生と加齢, 臨床免疫, 1: 567, 1965.
- 16) Speed, D. E. & Lawler, S. D. : Chronic granulocytic Leukemia, The Chromosome and the disease, Lancet, 1: 403, 1964.
- 17) Baikie, A. G. : Chromosome and Leukemia, Acta Hemat. 36: 157, 1966.
- 18) 宮田久森, 篠原多美子, 山田清美, 神山隆一: 慢性骨髄性白血病の急性転化時にみられた染色体異常について, 臨床血液, 11: 181, 1970.
- 19) 篠原多美子, 山田清美, 外村晶 : 非定型的な経過をとった急性骨髄性白血病における白血病細胞の細胞遺伝学的考案, 臨床血液, 9: 78, 1968.
- 20) Nowell, P. C. : Prognostic value of marrow chromosome Studies in human "Preleukemia" Arch. Path., 80: 205, 1965.
- 21) 鎌田七男, 小瀬信夫, 佐藤素子, 土本泰三, 石井征文, 内野治人: 慢性骨髄性白血病55例における細胞遺伝学的研究, 急性転化例17例を含む, 日血会誌, 61: 800, 1972.
- 22) Spiers, A. S. D. & Baikie, A. G. : Cytogenetic evolution and clonal proliferation in acute transformation of Chronic granulocytic Leukemia, Brit. J. Cancer, 22: 192, 1968.
- 23) Sakurai, M. : Chromosome studies in hematological disorders. I. Chromosome findings in Chronic myelogenous Leukemia with special reference to those after blastic transformation, Acta Hematol. Jap. 33: 103, 1970.
- 24) 宮田久壽, 篠原多美子, 山田清美, 小沼宗心, 肥後理, 高橋隆一: CML の急転時における染色体異常, 臨床血液, 12: 133, 1971.
- 25) 河原田正晴: 慢性骨髄性白血病急性転化の早期診断および治療効果判定における染色体検索の意義, 日血会誌, 34: 305, 1971.

Studies on the Atypical Leukemia (Hypoplastic or Smoldering Acute Leukemia) Part I. Clinical and Cytogenetic Studies

Hideo Kinoshita

2nd Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. K. Hiraki)

According to a tendency of an increase of acute leukemia in the aged people, we have recently seen not a few patients with acute leukemia of an atypical variety. These cases "smolder along" with mild clinical features for a period of months to years. They were designated as "smoldering acute leukemia" by Rheingold in 1963. The author summarised the clinical and hematological features of one's own experienced cases of acute leukemia belonging to this category. The author intended further to find the possible causes inducing these atypical clinical courses through cytogenetic analysis of leukemic cells in the bone marrow, and obtained the following results.

1. Clinical Studies

1) Six of 7 cases were males and 5 cases were the aged patients over 50 years. Five of 7 cases did not reveal any typical signs and symptoms indicating acute leukemia, such as high grade fever, severe bleeding tendency, hepatosplenomegaly or lymphadenopathy.

2) In the peripheral blood, all of them were aleukemic, i. e., none did show leukocytosis, 0 to 10% at most of leukemic blasts were found.

3) In the bone marrow, 5 of them showed hypoplastic marrow and the other 2 cases normoplastic and hyperplastic. High percentage of leukemic myeloblasts or promyelocytes were observed in all cases.

4) No antileukemic agents except the minimum dose of steroid hormon and repeated intermittent blood transfusion were given to the patients. The patients survived over one year except one case that died of pneumonia at 8.5 months after treatment was started.

II. Cytogenetic Studies

Cytogenetic studies were done on bone marrow samples using a modification of the direct method of Tjio and Whang.

1) Four of 7 cases revealed a normal diploid mode with 46 chromosomes. Aneuploidy was however, found in the remaining three cases, one case of hypodiploidy with 45 chromosomes and 2 cases of hyperdiploidy with 47 chromosomes.

2) Four of 7 cases revealed a normal karyotype, whereas the other three cases revealed a remarkable changes of karyotype.

3) The chromosome anomaly common to all cases were not found.

4) No significant relationship was observed between the clinical features of these cases and their chromosome anomalies of the leukemic cells in the bone marrow.

From these results it is concluded that the atypical clinical course of the smoldering acute leukemia is not controlled solely by the cytogenetic factors of the leukemic cells.