

非定型的白血病の病態並びに治療に関する研究

第 1 編

低形成型骨髓造血異常症 (Myelodysplasia with Hypoplastic Marrow) の検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

仲 田 浩 之

(平成 5 年 2 月 10 日受稿)

Key words : atypical leukemia, myelodysplasia with hypoplastic marrow, myelodysplastic syndromes

緒 言

急性白血病とは、何らかの原因によって造血幹細胞が形質変換し、その結果造血細胞に分化・成熟の異常が惹起されると同時に、特定の白血球系細胞がクローン性に増殖する疾患と解せられている。そしてその臨床像は主に骨髓における白血球細胞の増殖とこれによっておこる正常造血巢の破壊・縮小に起因したものであり、血液所見としては末梢血における白血球増加、貧血、血小板減少、骨髓における過形成が、臨床症状としては感染合併による発熱、貧血、出血傾向、肝脾腫などが特徴とされ、臨床経過は極めて急激で体系的な治療なくしては多くの場合 2~3 ヶ月で宿主を死に至らしめるとされている。

一方このような定型像を示す急性白血病に対し、1963年 Rheingold¹⁾は、臨床症状に乏しく、経過も緩慢で、体系的な治療を行うことなく数ヵ月から年余にわたり生存する症例を smoldering acute leukemia として報告し、1964年には Dameshek²⁾が骨髓で明らかに形態異常を示す白血球細胞の増加を認めながらも、組織学的には低形成像を示す症例を hypoplastic leukemia とし、さらに骨髓および末梢血で白血球細胞の出現率が 5~10%程度と比較的低率にとどまる症例を low percentage leukemia として報告し

た。以来、このように血液所見あるいは臨床経過から急性白血病としての特徴を欠いた、いわゆる非定型的白血病例が相次いで報告され、本邦においても喜多嶋、高橋ら³⁻⁶⁾によりその病像について詳細な解析がなされてきた。ただこのような症例の中にはのちに定型的な急性白血病に進展する症例も認められるが、必ずしも全ての症例に認められるものではなく、しばしば著明な変化を示すことなく経過し、出血あるいは感染などいわゆる骨髓不全で死亡する症例が認められること、さらにまたそのような症例では剖検によって骨髓幼若細胞の髓外浸潤を認めないこともあるといった点などから、非定型的白血病的な全てを白血病とみなすことに疑義が唱えられ、前白血病状態との関連において把握すべきではないかと主張するグループも見られた⁷⁾。このような中で 1977年 Sultan は、抗白血病剤による治療なくしても比較的緩慢な経過をたどり、急性白血病とは一線を画すべき病態として、Dysmyelopoietic syndrome (DMPS)⁸⁾ という概念を提唱し、その中に単球増加を特徴とする Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) と、骨髓が正形成あるいは過形成を示すと同時に、軽度の芽球増加を伴い、極めて慢性に経過する原因不明の不応性貧血 [Refractory anemia with excess of blasts (RAEB)] を含めた。その後 1982年彼らを中心とした French-American-

British co-operative group (FAB グループ) は、これを末梢血並びに骨髓中の芽球比率などから再整理し新たに Myelodysplastic syndromes (MDS)⁹⁾ という概念を提唱したが、さらにこの MDS は 1985 年の修正基準¹⁰⁾ を経て現在に至っている。

さて MDS は、①高齢者(多くは 50 歳以上)の男性に多く、②貧血症状を主症状とし、③臓器腫大は稀で、④末梢血では貧血に加えて好中球減少並びに血小板減少の両者または一方を伴い、⑤骨髓は正～過形成で多血球系統にわたる血球形態異常を認め、⑥慢性に経過し、種々の頻度で白血病化するということが臨床の特徴とされているが、その多くは前述の非定型的白血病においても認められるところであり、本質的には同一の病態を指しているものとも思われる。また一方、近年みられる人口構成の高齢化を背景とした非定型的白血病あるいは MDS 例の増加の中で、MDS 間に認められる病型移行(病像移行)はいかなる機序によるのか、白血病化の危険因子は何か、さらに定義上除外されている骨髓低形成例をどう取り扱うべきかなどといった問題が新たに提起されてきた。特に各種血球の形態異常と芽球の軽度増加といった点で MDS の診断基準を満足さすものの、骨髓が低形成を示すため MDS から除外される病態、低形成型骨髓造血異常症 [Myelodysplasia with hypoplastic marrow (MDH)] に対する体系的検討は認められず、その検討は MDS、低形成型白血病を含めた非定型的白血病の病態解析に資するところ大と考えられる。今回著者は以上の観点にたち MDH の臨床事項、血液所見、臨床経過を MDS と比較検討することにより、その臨床血液学的位置付けを明確にせんとした。

対象と方法

昭和 52 年 1 月から昭和 63 年 12 月までに、岡山大学医学部第二内科並びにその関連病院で診断・治療を受けた血液疾患のうち、2 ないし 3 血球系統にわたる造血細胞の形態異常(図 1)、末梢血および骨髓中の芽球比率などから、FAB 分類⁹⁾ の RAEB, RAEB in transformation (RAEB-T) に合致し、かつ治療開始前の骨髓生

検で、脂肪面積 60% 未満であった 23 例(MDS 群)と、血球形態異常と芽球比率の点からは RAEB あるいは RAEB-T の基準を満たすものの、骨髓生検で脂肪面積が 60% 以上を示し(図 2～8)、

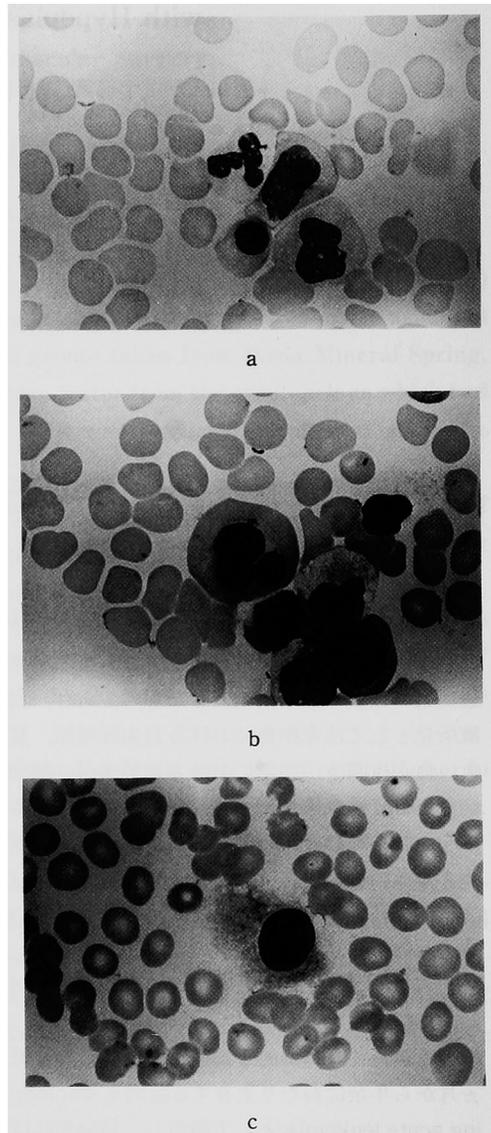


図 1 MDH 症例の骨髓像 (May・Giemsa 染色)
 a. MDH 症例 (No. 4) に認められた好中球系細胞の脱顆粒
 b. MDH 症例 (No. 4) に認められた多核 (3 核) 赤芽球
 c. MDH 症例 (No. 5) に認められた小型骨髓巨核球

骨髓低形成の点から MDS と診断できなかった 7 例 (MDH 群) の計 30 例を対象とした (表 1). なお, 臨床事項及び血液学的所見の比較検討においては χ^2 検定および Wilcoxon 検定を行い, 生存期間の比較検討には Generalized Wilcoxon 法を用いた.

成 績

1. 臨床事項の検討

MDH 群 7 例の平均年齢及び男女比は各々 56.6 ± 12.3 歳, 6 : 1 であり, MDS 群では 60.0 ± 15.8 歳, 16 : 7 であった (表 2). また, 初発症状と理学的所見について検討したが, 表 3 に示

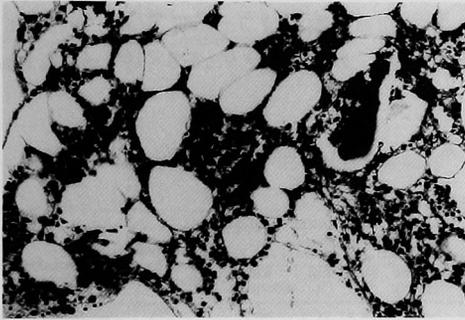


図 2 MDH 症例 (No. 1) の骨髓生検組織像 (HE 染色)

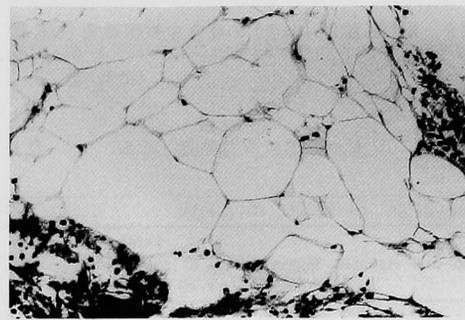


図 5 MDH 症例 (No. 4) の骨髓生検組織像 (HE 染色)

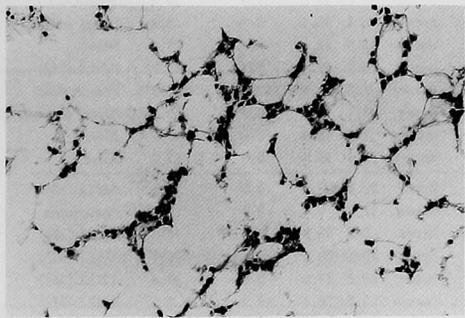


図 3 MDH 症例 (No. 2) の骨髓生検組織像 (HE 染色)

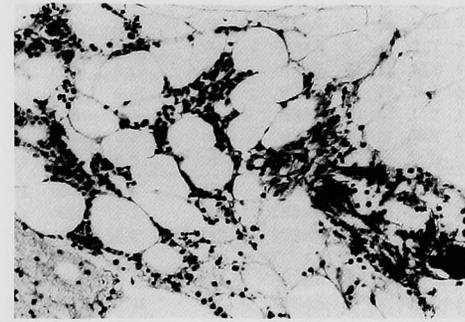


図 6 MDH 症例 (No. 5) の骨髓生検組織像 (HE 染色)

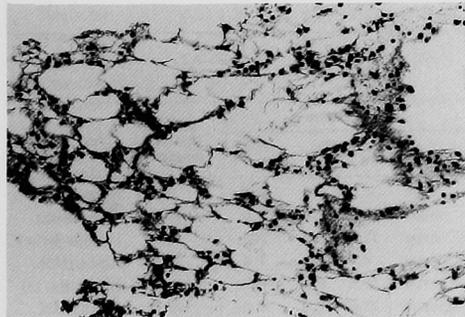


図 4 MDH 症例 (No. 3) の骨髓生検組織像 (HE 染色)

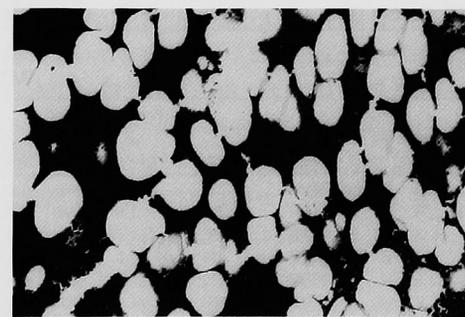


図 7 MDH 症例 (No. 6) の骨髓生検組織像 (HE 染色)

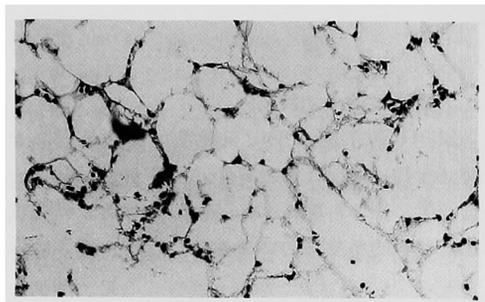


図8 MDH 症例 (No. 7) の骨髓生検組織像 (HE 染色)

すごとく両群とも貧血症を主訴とするものが最も多く、臓器腫大についても両群に差は認められなかった。

2. 血液学的所見の検討

MDH 群, MDS 群の診断時血液学的所見は表4に示すごとくで、赤血球数は MDH 群 $253.3 \pm 77.0 \times 10^4 / \mu\text{l}$, MDS 群 $246.3 \pm 71.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$, 以下色素量 $9.1 \pm 2.7 \text{ g/dl}$, $8.3 \pm 2.2 \text{ g/dl}$, 白血球数 $3214.3 \pm 1582.6 / \mu\text{l}$, $2870.9 \pm 1979.8 / \mu\text{l}$, 血小板数 $7.9 \pm 8.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$, $8.1 \pm$

表1 症例一覧

MDS 症例																
No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Peripheral blood					Bone marrow					Survival (mo. from diagnosis)	Cause of death
					RBC ($\times 10^4 / \mu\text{l}$)	PL ($\times 10^4 / \mu\text{l}$)	WBC ($/ \mu\text{l}$)	Blast (%)	Mono (%)	Auer	Cellularity	Blast (%)	Ebl (%)	Ring sidero. (%)		
1	M.M.	78	M	RAEB	190	2.7	5900	4.0	1.0	-	normo	6.8	51.4	26.0	3.5	Pneumonia
2	H.T.	50	F	RAEB	233	6.8	2000	1.0	1.0	-	hyper	19.8	2.8	0.0	8.2	Pneumonia
3	K.N.	64	F	RAEB	297	6.0	2300	1.0	12.0	-	normo	6.8	40.4	85.0	21.3	Bleeding
4	H.F.	70	M	RAEB	237	4.2	2200	2.0	2.0	-	normo	9.0	40.4	0.0	5.7	Hepatic failure
5	M.K.	66	F	RAEB	172	10.0	4100	4.5	2.0	-	hyper	6.2	30.2	ND	31.2	Pneumonia
6	S.K.	56	M	RAEB	211	18.0	2230	0.5	4.0	-	normo	17.2	14.2	31.0	39.3	Sepsis
7	M.M.	62	M	RAEB	252	3.6	3000	0.0	10.0	-	normo	6.4	35.4	0.0	6.4	Heart failure
8	Y.T.	75	F	RAEB	182	1.6	900	0.0	5.0	-	normo	8.0	31.4	0.0	26.4	Sepsis
9	Y.M.	71	F	RAEB	168	11.2	1300	0.0	0.0	-	hyper	8.8	51.4	ND	12.2	ANLL (M2)
10	T.K.	59	F	RAEB	290	28.3	4300	2.0	13.0	-	normo	8.2	31.6	63.0	23.9	Pneumonia
11	Y.I.	53	M	RAEB	92	6.9	1000	0.0	1.0	-	hyper	8.4	19.6	0.0	40.7	Alive
12	Y.K.	15	M	RAEB	269	5.6	4900	0.0	6.0	-	normo	7.6	16.8	0.0	47.2	Alive
13	H.S.	56	M	RAEB	283	7.0	1000	0.0	0.0	-	normo	11.6	37.4	0.0	67.0	Alive
14	T.I.	68	M	RAEBT	308	1.1	8500	1.0	17.0	-	hyper	22.4	27.2	0.0	4.5	ANLL (M4)
15	T.H.	65	M	RAEBT	356	1.1	5200	3.0	7.0	-	hyper	12.0	0.8	3.0	17.8	Pneumonia
16	T.N.	44	M	RAEBT	213	3.3	3900	14.0	2.0	-	hyper	5.2	28.8	0.0	6.4	ANLL (M4)
17	Y.S.	26	M	RAEBT	383	21.6	1700	4.0	1.0	+	hyper	10.8	20.4	0.0	19.1	ANLL (M2)
18	H.M.	66	M	RAEBT	216	12.0	1700	3.0	1.0	-	hyper	16.2	17.8	0.0	10.8	ANLL (M2)
19	S.M.	76	F	RAEBT	275	10.8	900	0.0	1.0	+	normo	5.2	20.4	0.0	2.5	ANLL (M2)
20	T.T.	47	M	RAEBT	238	0.2	2000	5.0	1.0	-	hyper	8.0	33.6	2.0	3.4	Bleeding
21	K.T.	64	M	RAEBT	344	1.0	1800	12.0	7.0	-	normo	26.0	22.6	0.0	20.6	ANLL (M2)
22	K.O.	75	M	RAEBT	309	16.7	700	10.0	1.0	+	hyper	16.2	19.6	1.0	4.5	ANLL (M2)
23	K.I.	75	M	RAEBT	146	7.4	4500	10.0	7.0	-	hyper	13.6	17.8	ND	3.7	ANLL (M4)
Average					60.0	M:F	246.3	8.1	2870	3.4	4.4		11.3	26.6	10.6	
\pm SD					± 15.8	16:7	± 71.2	± 7.2	± 1980	± 4.2	± 4.7		± 5.8	± 13.1	± 23.6	
MDH 症例																
No.	Case	Age	Sex	Diagnosis	Peripheral blood					Bone marrow					Survival (mo. from diagnosis)	Cause of death
					RBC ($\times 10^4 / \mu\text{l}$)	PL ($\times 10^4 / \mu\text{l}$)	WBC ($/ \mu\text{l}$)	Blast (%)	Mono (%)	Auer	Cellularity	Blast (%)	Ebl (%)	Ring sidero. (%)		
1	F.K.	57	M	MDH	331	5.3	3000	0.0	3.0	-	hypo	12.6	7.6	0.0	7.8	Hypo. AML
2	J.H.	72	M	MDH	223	3.6	3600	0.0	1.0	-	hypo	17.6	48.0	0.0	12.2	Pneumonia
3	M.S.	63	M	MDH	205	2.2	1200	3.0	0.0	+	hypo	12.2	1.2	ND	6.8	Hepatic failure
4	J.O.	41	M	MDH	339	2.1	4800	0.0	26.0	-	hypo	6.4	22.6	1.0	23.2	ANLL (M5b)
5	K.I.	39	M	MDH	275	13.1	5500	1.0	10.0	-	hypo	15.5	5.5	ND	22.5	Bleeding
6	C.K.	59	M	MDH	120	25.9	2900	0.0	8.0	-	hypo	23.4	13.0	0.0	17.5	ANLL (M2)
7	A.T.	65	F	MDH	280	3.4	1500	0.0	0.0	+	hypo	27.6	26.2	ND	28.5	Alive (ANLL M2)
Average					56.6	M:F	253.3	9.1	3210	0.6	6.9		16.5	17.7	0.3	
\pm SD					± 12.3	6:1	± 77.0	± 2.7	± 1580	± 1.1	± 9.3		± 7.2	± 16.1	± 0.5	

表2 臨床的背景の比較検討

	MDH	MDS	Significance
No of cases	7	23	
Age	56.6±12.3* (39~72)**	60.0±15.8* (15~64)**	NS ¹⁾
Male/Female	6:1	16:7	NS ²⁾
Subtype			
RAEB	4***	13	NS ²⁾
RAEB-T	3***	10	

1) t-test 2) χ^2 -test * : mean±SD, ** : range
*** : according to percentage of the blasts and/or presence of Auer rod

表3 初発症状並びに理学的所見の比較検討

	MDH (N=7)	MDS (N=23)	Significance ¹⁾
No of cases			
Initial Symptoms			NS
Anemia	4	18	
Bleeding	1	4	
Fever	2	1	
Physical examination			NS
Organomegaly ²⁾			
Yes	3	9	
No	4	14	

1) χ^2 -test 2) Hepatomegaly, Splenomegaly, Superficial lymph node swelling

表4 血液学的所見の比較検討

	MDH (N=7)	MDS (N=23)	Significance
Peripheral blood			
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	253.3±77.0	246.3±71.2	NS ¹⁾
Hb (g/dl)	9.1±2.7	8.3±2.2	NS ¹⁾
WBC ($/\mu\text{l}$)	3214.3±1582.6	2870.9±1979.8	NS ¹⁾
Blasts (%)	0.6±1.1	3.4±4.2	P<0.05 ³⁾
Monocytes (%)	6.9±9.3	4.4±4.7	NS ²⁾
PLT ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	7.9±8.8	8.1±7.2	NS ¹⁾
Bone marrow			
No of cases			
Cellularity			
Hypo.	7	-	
Normo.	-	11	
Hyper.	-	12	
Karyotype analysis			NS ³⁾
Normal	1	11	
Abnormal	2	7	
Per cent of blood cells			
Blasts	16.5±7.2	11.3±5.8	P<0.05 ³⁾
Erythroblasts	17.7±16.1	26.6±13.1	NS ²⁾
Ringed sideroblasts	0.3±0.5	10.6±23.6	NS ²⁾

1) t-test 2) Wilcoxon-test 3) χ^2 -test (mean±SD)

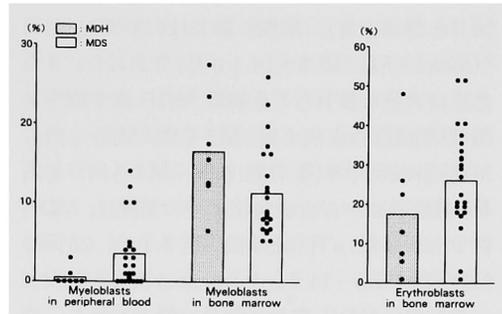


図9 骨髓芽球並びに赤芽球比率の比較検討 (末梢血/骨髓)

表5 臨床経過の比較検討

	MDH (N=7)	MDS (N=23)	Significance
Duration (months)			
From initial symptoms to definite diagnosis	0.7~38.4 (10.1±13.0)	0.8~83.3 (10.0±18.1)	NS ¹⁾
Development of overt leukemia			
No of cases	4	9	NS ²⁾
Hypo. Leukemia ³⁾	1	0	
M2	2	6	
M4	0	3	
M5b	1	0	
Duration (months)			
From definite diagnosis to development of leukemia	1.3~14.3 (8.1±6.5)	0.5~14.5 (3.8±4.2)	NS ¹⁾
From development of leukemia to death	6.5~8.9 (8.1±1.4)	1.2~17.6 (5.6±5.3)	NS ¹⁾

1) t-test 2) χ^2 -test 3) Hypoplastic leukemia (mean±SD)

7.2×10⁴/μlであり、芽球百分率は各々0.6±1.1%、3.4±4.2%、単球百分率は6.9±9.3%、4.4±4.7%であった。このうち、末梢血における芽球出現率はMDH群において有意に低率であった(P<0.05)。つぎに骨髓所見について検討したが、骨髓芽球百分率は、MDH群で16.5±7.2%、MDS群で11.3±5.8%と末梢血と異なりMDH群において有意に高く(P<0.05)、赤芽球比率はMDH群で17.7±16.1%、MDS群で26.6±13.1%と前者で低い傾向にあった(図9)。また染色体分析において核型異常が見られたものはMDH群で分析可能3例中2例、MDS群では18例中7例と両群間に差は認められなかった。

3. 臨床経過の検討

MDH群、MDS群の臨床経過は表5に示すごとくで、初発症状発現から診断確定までの期間はMDH群で0.7~38.4ヵ月(mean±SD,

10.1±13.0ヵ月), MDS 群では0.8~83.3ヵ月 (mean±SD, 10.0±18.1ヵ月)であった。また急性白血病に移行した症例は MDH 群 7 例中 4 例(低形成型白血病 1 例, M2 2 例, M5b 1 例), MDS 群 23 例中 9 例 (M2 6 例, M4 3 例)であり, 確定診断から白血病化までの期間は, MDH 群で1.3~14.3ヵ月 (mean±SD, 8.1±6.5ヵ月), MDS 群で0.5~14.5ヵ月 (mean±SD, 3.8±4.2ヵ月)と, MDH 群でやや長い傾向を示し, 白血病化から死亡までの期間は MDH 群で6.5~8.9ヵ月 (mean±SD, 8.1±1.4ヵ月), MDS 群では1.2~17.6ヵ月 (mean±SD, 5.6±5.3ヵ月)と有意差は認められなかった。

4. 生存期間の検討

MDH 群, MDS 群の生存期間は, 図10, 11に示すごとくで, 初発症状出現からの50%生存期間は MDH 群で24.2ヵ月, MDS 群で18.7ヵ月, 一方, 確定診断からの50%生存期間は, 各々17.4ヵ月, 12.1ヵ月と MDH 群で長い傾向が認められた。また死因について, ①白血病死, ②骨髄不全死(白血病化する前に出血, 感染症などで死亡した例), ③その他(血液異常以外の原因によって死亡した例)の3項目に分けて検討したが, その結果は表6に示すごとくで, MDH 群では白血病死が3例, 骨髄不全死が2例, その他(肝不全)が1例であり, 一方 MDS 群では白血病死が9例, 骨髄不全死が9例(感染症死7例, 出血2例), その他が2例(肝不全1例, 心不全1例)であった。

考 察

前白血病状態あるいは前白血病 (preleukemia)とは白血病の発症に先行してみられる特異な血液異常状態を意味し, 1953年 Block ら¹¹⁾の報告に始まる。彼らは急性非リンパ性白血病について白血病発症以前の血液状態を検討した結果, 12例中11例に不応性貧血を認め, 前白血病状態における重要な所見として報告した。その後, 本病態に対する研究はしばらくの間 retrospective な検討にとどまっていたが, 1970年代に入りいかなる血液異常が白血病に進展しやすいかということを積極的に把握せんとする動きが見られ, 一定の診断基準を設定した prospec-

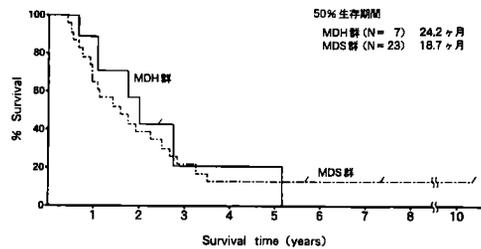


図10 生存曲線 (初発症状出現から)

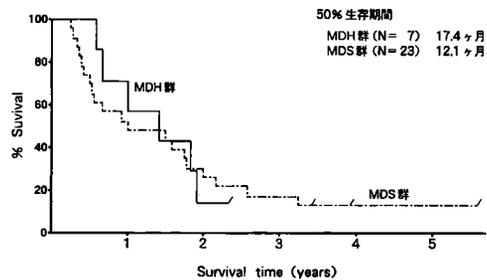


図11 生存曲線 (確定診断から)

表6 死因の比較検討

	MDH (N=7)	MDS (N=23)
No. of cases		
Alive	1	3
Dead	6	20
Cause of death		
Leukemia	3	9
Bone marrow failure	2	9
Bleeding	1	2
Infection	1	7
Others	1	2
Hepatic failure	1	1
Heart failure	0	1

tive な検討が開始された。まず Dreyfus ら⁷⁾は, 原因不明の不応性貧血で, 骨髄が正形成ないし過形成を示し, 軽度の芽球増加を伴いつつ慢性に経過する症例を RAEB として検討した。つづいて1975年に行われた Inserm 国際シンポジウム¹²⁾では, 同様の病態に対する用語として hematopoietic dysplasia が採択されたが, これは前白血病状態にみられる血球の異形成 (dysplasia) に注目したものであった。また Sultan⁸⁾はこれら疾患を包括する概念として DMPS を提唱し, この中で経過中骨髄が常に正過形成を呈するグループとして acquired idiopathic sideroblastic anemia, RAEB,

CMML を挙げ、特に RAEB, CMML については骨髓内の芽球比率を30%未満と定義するとともに、比較的緩慢な経過をたどること、そしてこれらの症例に対しては抗白血病剤の早急な投与を必要としないといったことなどから、急性白血病とは一線を画すべき病態であることを強調した。さらに1982年には、Sultanらを中心とする FAB グループ⁹⁾によって、強力な化学療法の適応とはなりにくい病態として前述の RAEB, CMML に新たに refractory anemia (RA), RA with ringed sideroblasts (RARS), RAEB-T の3病型を加え、これら5病型を一括し MDS として取り扱うことが提案された。その後 MDS の病型分類は、特殊な検査法なしに日常臨床の中で容易に行えること、また各病型間で白血病化率あるいは予後に有意差が認められるといったことからその妥当性が確認されると同時に、前白血病状態の病態あるいは治療の検討が、共通した枠組みの中でなされることの必要性からも評価されている。

さて、MDS では芽球比率による病型分類がなされる一方、骨髓が正～過形成であることと、複数の血球系統に血球形態異常の認められることが必須条件となっているが、これは本症候群が、あくまでも血球の異形成に基づく無効造血、すなわち不応性貧血を病態の中心においた概念であって、血球産生の低下(骨髓低形成)を基本病像とする再生不良性貧血とは異なった病態であることを明確にする目的があるものと考えられる。前述のごとく前白血病の研究では当初から不応性貧血が注目され、本症候群がこうした歴史的過程のなかで生れた概念であることからして、骨髓の正形成ないし過形成は当然の基準といえよう。しかし、多くの臨床例が集積される中で定義上除外される骨髓低形成例に遭遇することも稀ではなく、これら症例を臨床血液学的にいかに位置付けるかが重要な問題となってきたことも事実である。今回著者はこのような症例を MDH として一括し、その臨床所見、血液所見、臨床経過を MDS と比較検討することによって、これら症例を臨床上いかに位置付ければよいか、すなわちこのような症例は、いわゆる MDS とは異質のものなのかといった点

について検討したわけであるが、その結果、MDH 群では MDS 群に比し、①末梢血における芽球比率が低く、②骨髓では骨髓芽球比率がむしろ高く、赤芽球比率は低いこと、③初発症状の出現並びに診断確定からの生存期間が長い傾向にあることなどが明らかにされたが、その他の臨床所見、血液所見、白血病化率、臨床経過については両群間に差は認められず、核型異常についても MDS 群とは特に異なったものは認められなかった。土肥ら¹³⁾は、RAEB の臨床・血液学的所見を総括し、主として50歳以上の高齢者に認められ、男女比は同じか、やや男性に多く、症状としては貧血に基づくものが主で、理学的所見に乏しく脾腫及びリンパ節腫は一般に認められず、血液所見としては貧血の他に、白血球減少または血小板減少あるいはその両方が認められることが多いとしている。今回報告した MDS 群23例、MDH 群7例はいずれも以上の臨床・血液学的特徴を満足するものであった。また RAEB の臨床経過について、Greenberg¹⁴⁾は220例を集計し、生存期間は13~30ヵ月で、14~64%の白血病化が認められたとしている。今回報告した MDS 群および MDH 群の50%生存期間は各々12.1ヵ月、17.4ヵ月であり、白血病への移行は各々39.1%、57.1%と白血病との関連あるいは臨床経過からみても両者は基本的に同一病態として臨床的に把握可能ではないかと考えられた。

それでは白血病との関連において極めて近似した病態を示しながら、なぜこのような症例が存在するのか、低形成像は MDS の発症機転と直接関連したものか、あるいは単に併存した病態なのか、前者とすれば一部症例にのみ認められるのか、MDS の発症と進展のみならず低形成型白血病との関連において興味ある問題を提起するものであろう。この点につき今回報告した MDH の症例5は、初診時の骨髓生検では低形成を認めたものの、14ヵ月後には過形成-MDS-へと変化した症例であったが、このことは MDH における、骨髓低形成像が時相とともに正形成あるいは過形成へと変貌する可能性を示すものであり、MDH と MDS とは全く別の病態として存在するものではなく、MDS というひとつの

症候群の、経時的スペクトラム上の異なった病期を反映したものと解釈されよう。またこのことは今回の検討で、初発症状出現および確定診断からの生存期間がMDH群で若干長い傾向にあったことから推察される。さらにまた今回の検討からMDH群で骨髄内赤芽球比率が低率であることが明らかにされたが、Fohlmeisterら¹⁵⁾は白血病化したMDS 77例の骨髄組織をretrospectiveに検討した結果、前白血病状態の初期病変はまず骨髄赤芽球系の低形成期から始まり、続いて赤芽球優位の骨髄過形成期へと移行するとしているが、今回得たMDH群における赤芽球比率の低下はMDHという病態がMDSの初期病変を示している可能性を示すものとも考えられる。またこれまで、20-Methylcholanthrene、放射線あるいはウイルス誘発マウス白血病の確認に先行して、末梢血における汎血球減少と骨髄低形成など再生不良性貧血にきわめて類似した状態の存在することが報告されており¹⁶⁻¹⁸⁾、臨床的にもこのような状態の存在する可能性が強く推測されるが、白血病発症へのイニシエーションからプロモーションまでの造血異常状態すなわちMDSにおいても骨髄が低形成を一時的にでも示す可能性は否定できず、MDHにみられる骨髄低形成はその赤芽球動態とともにMDSの初期病変を表現したものではないかと考えられる。ただ臨床的には一部の症例のみ認められることについては診断時期の問題もあるが、細胞要因、宿主要因を含めなんらかの低形成持続要因の関与も否定できない。教室の高橋ら¹⁹⁾は低形成型白血病の特異性に宿主免疫能の関与と白血病由来幹細胞動態の関与があるとしているが、今後MDHにおける宿主免疫能、造血幹細胞動態、さらには癌遺伝子の活性化が検討されるなかで、骨髄低形成の持続要因が明確にされてゆくものと考えられる。

結 論

芽球出現率、血球形態異常からはMDSに合致するものの、骨髄生検で低形成を示すMDHの臨床血液学的位置付けを明確にすべく、その臨床所見、血液所見、臨床経過をMDSと比較検討し、以下の結果を得た。

1) 初発症状は、MDS群、MDH群とも貧血症状が主であり、臓器腫大の点からも差は認められなかった。

2) 末梢血では赤血球数、色素量、白血球数、血小板数いずれも両群で低値を示し、両群間に差は認められなかった。また末梢血における芽球出現率はMDH群 $0.6 \pm 1.1\%$ 、MDS群 $3.4 \pm 4.2\%$ とMDH群で低率であった。一方骨髄では骨髄芽球比率はMDH群 $16.5 \pm 7.2\%$ 、MDS群 $11.3 \pm 5.8\%$ と末梢血とは逆にMDH群において高率であり、赤芽球比率はMDH群 $17.7 \pm 16.1\%$ 、MDS群 $26.6 \pm 13.1\%$ とMDH群で低い傾向が認められた。なお核型異常は分析可能であったMDH群3例中2例、MDS群18例中7例に認められたが、その頻度と核型に差は認められなかった。

3) 初発症状の出現から診断までの期間は、MDH群で $0.7 \sim 38.4$ ヵ月(mean \pm SD, 10.1 ± 13.0 ヵ月)、MDS群では $0.8 \sim 83.3$ ヵ月(mean \pm SD, 10.0 ± 18.1 ヵ月)であった。また診断確定から白血病化までの期間はMDH群で $1.3 \sim 14.3$ ヵ月(mean \pm SD, 8.1 ± 6.5 ヵ月)で、MDS群で $0.5 \sim 14.5$ ヵ月(mean \pm SD, 3.8 ± 4.2 ヵ月)とMDH群で長い傾向にあった。

4) 白血病化は、MDH群7例中4例(低形成型白血病1例、M2 2例、M5b 1例)、MDS群23例中9例(M2 6例、M4 3例)であった。

5) 初発症状の出現からの50%生存期間は、MDH群で24.2ヵ月、MDS群で18.7ヵ月、確定診断からの50%生存期間は各々17.4ヵ月、12.1ヵ月といずれもMDH群でやや長い傾向が認められた。

これまでMDHはMDSから除外されてきたが、本症はMDSと本質を異とするものでなく、その低形成像は病態の比較的初期像を反映するもので、低形成型MDSとしてMDSの中に位置付けるべきであると考えられた。

稿を終えるにあたり御指導、御校閲を賜った木村郁郎教授ならびに御指導をいただいた高橋 功講師に深甚なる謝意を表します。

なお、本論文の要旨は第54回日本血液学会総会(東京)において発表した。

文 献

- 1) Rheingold JJ, Kaufmann R, Anderson E and Lear A : Smoldering acute leukemia. *N Engl J Med* (1963) **268**, 812—815.
- 2) Dameshek W and Gunz F : Differential diagnosis ; in *Leukemia* 2nd ed, Grune & Stratton, New York (1964) pp 310—318.
- 3) 高橋 功 : 前白血病状態に関する臨床的研究. 第3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. *岡山医誌* (1975) **87**, 51—63.
- 4) 高橋 功, 中西紀男, 高橋安彦, 内藤徳郎, 酒井顕浩, 坂戸純也, 三河内弘, 陳 博明, 土岐博信, 上村致信, 長尾忠美, 喜多嶋康一, 真田 浩 : 非定型的白血病—その血液所見の推移ならびに臨床経過を中心に—. *臨床血液* (1976) **17**, 859—867.
- 5) 喜多嶋康一 : Smoldering acute leukemia ; 血液疾患最近の進歩, 高久史磨編, 金原出版, 東京 (1978) pp 226—233.
- 6) 喜多嶋康一 : 白血病特殊型 (ii) 老人白血病 ; 新版日本血液学全書 6 白血病及び類縁疾患 II, 丸善出版, 東京 (1979) pp 475—491.
- 7) Dreyfus B, Rochant H, Sultan C, Clauvel JP, Yvart J and Chesneau AM : Les anémies réfractaires avec excès de myeloblastes dans la moelle. *Presse Méd* (1970) **78**, 359—364.
- 8) Gralnick HR, Galton DAG, Catovsky D, Sultan AC and Bennett JM : Classification of acute leukemia. *Ann Intern Med* (1977) **87**, 740—753.
- 9) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR and Sultan AC, The French-American-British (FAB) Co-operative Group : Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* (1982) **51**, 189—199.
- 10) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR and Sultan AC : Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia ; a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* (1985) **103**, 620—625.
- 11) Block M and Jacobson LO : Preleukemic acute human leukemia. *JAMA* (1953) **152**, 1018—1028.
- 12) Dreyfus B : Preleukemic states. Definition and classification. Refractory anemia with excess of myeloblasts in the bone marrow. *Blood Cells* (1976) **2**, 33—55.
- 13) 土肥博雄, 沖田 肇, 岡田浩佑, 鎌田七男, 蔵本 淳, Refractory anemia with excess of blasts (Sultan) について. *臨床血液* (1981) **22**, 1215—1225.
- 14) Greenberg PL : The smoldering myeloid leukemic states ; clinical and biologic features. *Blood* (1983) **61**, 1035—1044.
- 15) Fohlmeister I, Fischer R and Schaefer HE : Preleukemic myelodysplastic syndromes (MDS) ; pathogenetical considerations based on retrospective clinicomorphological sequential studies. *Anticancer Res* (1985) **5**, 179—188.
- 16) 平木 潔, 入野昭三 : 化学物質による白血病症の機序. *日血会誌* (1965) **28**, 860—871.
- 17) 宗田 範 : X線照射によるマウス白血病の発生機序に関する研究. 第1編 前白血病状態の変化について. *岡山医誌* (1965) **77**, 1—23.
- 18) 瀬崎達雄, 高橋 功, 長尾忠美, 喜多嶋康一, 入野昭三, 平木 潔 : Rausher 白血病の初期像における特に赤芽球細胞の変動について. *日血会誌* (1971) **34**, 296.
- 19) 高橋 功, 仲田浩之, 西村正隆, 青山重男, 喜多嶋康一, 真田 浩, 木村郁郎 : 低形成形白血病の病態・治療に関する検討. *日内会誌* (1987) **76**, 268.

Clinical studies on atypical leukemia
Part 1. Clinical and hematological studies on myelodysplasia with
hypoplastic marrow

Hiroshi NAKADA

Second Department of Internal Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. I. Kimura)

To evaluate characteristics of myelodysplasia with hypoplastic marrow (MDH), clinical and hematological findings in 7 patients with MDH (group A) were compared with those of 23 patients diagnosed with myelodysplastic syndromes (MDS), 13 RAEB and 10 RAEB-T, according to French-American-British co-operative group classification (group B). Cytopenia and morphological changes in 2 or 3 blood cell lines, corresponding to hematological characteristics of MDS, were observed in all patients in group A.

Age distributions and gender ratios did not differ between groups A and B. As the initial symptom, anemia was recognized with a high incidence in both groups. Organomegaly such as hepatomegaly and splenomegaly were observed with nearly equal incidence in groups A and B. The grades of anemia, leukocytopenia and thrombocytopenia were nearly equal in groups A and B. The percentage of myeloblasts in peripheral blood was higher in group B than that in group A (3.4% versus 0.6%). However, in bone marrow, it was lower in group B than that in group A (11.3% versus 16.5%). The percentage of erythroblasts in bone marrow was lower in group A than group B (17.7% versus 26.6%). Two of 3 patients in group A and 7 of 18 patients in group B showed abnormal karyotypes. The progress from initial symptoms to definite diagnosis ranged from 0.7 months to 38.4 months (mean \pm SD : 10.1 \pm 13.0 months) in group A, and from 0.8 months to 83.3 months (mean \pm SD : 10.0 \pm 18.1 months) in group B, respectively. Four of 7 patients (57%) in group A developed overt leukemia (1 case of hypoplastic leukemia, 2 cases of M2, 1 case of M5b) 1.3~14.3 months after diagnosis of MDH (mean \pm SD : 8.1 \pm 6.5 months), and 9 of 23 patients (39%) in group B also developed overt leukemia (6 cases of M2, 3 cases of M4) 0.5~14.5 months after diagnosis of MDS (mean \pm SD : 3.8 \pm 4.2 months). The median survival time (MST) from the initial symptoms tended to be longer in group A than that in group B (24.2 months versus 18.7 months). The MST from definite diagnosis also tended to be longer in group A than that in group B (17.4 months versus 12.1 months).

These results suggest that MDH can be included into the clinical entity of MDS in respect to dysmyelopoietic disorders preceding the onset of acute leukemia.