

# 急性白血病再燃病態並びに再燃予知に関する研究

## 第 1 編

### 急性骨髄性白血病における寛解時 骨髄細胞構成比と再燃予知に関する検討

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

滝 沢 道 弘

(平成元年5月8日受稿)

**Key words:** 急性白血病, 急性白血病再燃, 再燃予知, 寛解時骨髄

## 緒 言

近年, 成人急性非リンパ性白血病 (Acute non-lymphocytic leukemia: ANLL) の治療成績の向上は著しく<sup>1)2)3)4)</sup>, 完全寛解率は60~80%, 寛解例における5年生存率は25%前後<sup>1)2)3)</sup>と長期生存ひいては「治癒」の可能性が現実化しつつあるが<sup>2)3)4)</sup>, その背景にはより効果的な新抗白血病剤の精力的な開発とその臨床導入はもとより, 投与方法並びにスケジュールの開発, 免疫療法, 中枢神経白血病に対する予防的放射線療法<sup>5)</sup>, さらに抗菌性化学療法, 成分輸血, 高カロリー輸液等各種支持療法の開発と集約があることは言うまでもない. 現在, 急性白血病の化学療法は「治癒戦略」に立脚したものであり, 白血病細胞の「せん滅」を目的とした極めて強力な寛解導入療法とそれにつづく地固め療法, 強化療法によって治療体系が構成され, さらに最近では寛解早期における強力な化学療法 (Intensive postremission therapy) 効果<sup>6)</sup>が検討されているが, いまだに半数以上の症例において再燃は不可避な問題であり, 再寛解導入の困難性からしても再燃の早期予知とその時期での至適療法の施行が, 臨床管理における重要な課題の一つとなっていることは言うまでもない.

一方, 人口構成の高齢化とともに, 高齢者を中心に非定型的白血病 (Hypoplastic leukemia, Smouldering acute leukemia) さらにまた

Myelodysplastic syndrome (MDS) あるいは前白血病状態 (Preleukemic stage) が注目されているが, ANLLにおける再燃病態の解析は再燃予知においてのみならず, これら非定型的白血病, 前白血病状態の解析に重要な情報を与えるものと思われる. すでにこれまでも急性白血病における再燃早期予知の必要性が強調され, その検討が細胞分類を含めた末梢血液所見の検討<sup>7)</sup>, 白血病関連抗原の検索<sup>8)</sup>, 染色体異常の検索<sup>9)</sup>, 末梢血リンパ球の量的, 質的検討<sup>10)</sup>, 循環性免疫複合体の検討<sup>11)</sup>, 尿中 Arylsulfatases-A (AS-A)<sup>12)</sup>, 末梢血・骨髄中白血球内 2'-, 3'-ribo-nucleoside monophosphate (2'-, 3'-NMP) の測定<sup>13)</sup>等から行われているが, 白血病細胞の「増殖の場」である骨髄を中心とした体系的な検討はない. 今回著者は, 急性骨髄性白血病 (Acute myelocytic leukemia: AML) における再燃予知を寛解時の骨髄細胞構成比の推移から解析するとともに強化療法あるいは早期再寛解導入療法施行を含めた臨床管理体系確立への一助とせんとした.

## 研究対象並びに方法

### 1. 研究対象

岡山大学第2内科において初回寛解導入時より再燃までを観察し得たAML28例を対象とした. 男女比は19:9, 年齢構成は12~72歳 (中央値41歳), 寛解期間は0.8~45.5ヵ月 (中央値

4.9ヵ月)である。検索材料は寛解中に施行された骨髄標本計334検体で、骨髄穿刺回数は、症例あたり2~38回(平均11.9回)、1ヵ月あたりの穿刺回数は症例あたり1.8回である。寛解導入はneocarzinostatin (NCS), cytosine arabinoside (ara-C), 6-mercaptopurine (6-MP), prednisolone (NCMP療法), NCSをdaunorubicin (DNR)あるいはaclerubicin (ACR)にかえたDC (MP)療法あるいはAC (MP)療法により施行され、寛解後は導入療法と同一レジメンによる地固め療法を2回施行し、その後の強化療法是上記併用療法を原則的に1ヵ月間隔で交替、施行した。尚、再燃の診断は骨髄芽球が①骨髄において5%以上、②末梢血において1%以上の両者あるいはいずれかを認めた場合をもってし、③アウエル小体陽性細胞を認めた際には、①、②にかかわらず再燃とした。

## 2. 研究方法

寛解中に施行、作成された骨髄塗抹標本を用い、各種骨髄細胞の構成比を原則として500個分類にて算出し、再燃診断時点までの経時的変化について解析した。また、寛解時の骨髄細胞構成比から寛解時骨髄所見としての非定型的因子を設定し、非定型的因子出現後の累積再燃率並びに非定型的因子出現から強化療法開始までの期間とその後の寛解期間との関係について検討した。なお、寛解期間の検討ではKaplan-Meier法を用い、有意差検定には、Generalized Wilcox-

on Test を用いた。

## 成 績

### 1. 寛解時骨髄細胞構成比の検討

再燃5ヵ月前から再燃までの骨髄芽球、前骨髄球、赤芽球百分率の推移について検討したが、その結果は図1に示すごとくで、「再燃前4ヵ月以上-5ヵ月未満」の骨髄芽球は $1.8 \pm 1.2\%$ 、前骨髄球は $6.9 \pm 4.4\%$ 、赤芽球は $31.9 \pm 18.3\%$ 、以下「3ヵ月以上-4ヵ月未満」では各々 $1.8 \pm 1.1\%$ 、 $8.0 \pm 4.7\%$ 、 $30.1 \pm 13.3\%$ 、「2ヵ月以上-3ヵ月未満」では各々 $1.7 \pm 1.0\%$ 、 $7.8 \pm 3.4\%$ 、 $30.9 \pm 13.3\%$ 、「1ヵ月以上-2ヵ月未満」では $2.2 \pm 1.1\%$ 、 $9.2 \pm 5.5\%$ 、 $31.1 \pm 14.6\%$ 、「再燃前1ヵ月未満」では $2.5 \pm 1.2\%$ 、 $8.4 \pm 4.7\%$ 、 $25.7 \pm 18.5\%$ と骨髄芽球の増多傾向、赤芽球の減少傾向が認められたが推計学的に有意ではなく、再燃早期を積極的に示唆する所見は認められなかった。

### 2. 寛解時骨髄における非定型的因子の検討

寛解時骨髄における骨髄細胞構成比を骨髄芽球、前骨髄球、赤芽球について検討したが、その結果は図2上段に示すごとくで、全骨髄標本計334検体における骨髄芽球、前骨髄球、赤芽球百分率は各々 $1.9 \pm 1.1\%$ 、 $8.3 \pm 4.6\%$ 、 $30.4 \pm 15.6\%$ であった。つぎに化学療法の影響を否定し得た標本計61検体について検討すると図2下段に示すごとくで、各細胞の百分率は、 $2.2 \pm 1.1\%$ 、 $8.0 \pm 3.3\%$ 、 $31.0 \pm 10.9\%$ と全骨髄標本を

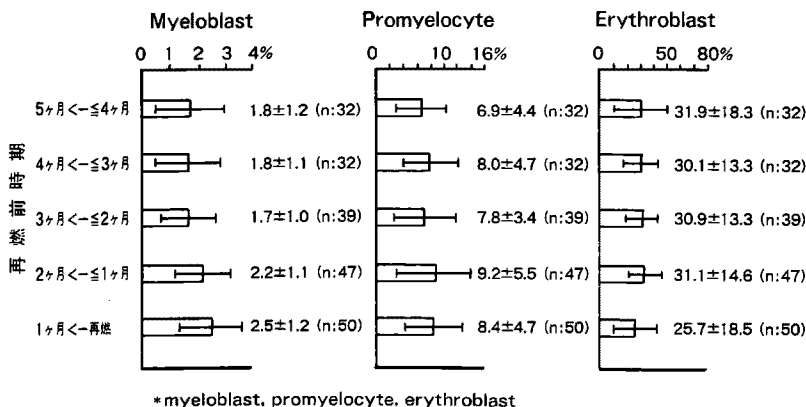


図1 再燃前における骨髄細胞\*構成比率の推移

対象とした場合と有意差は認められなかった。これら所見から、「骨髓芽球3%以上」,「前骨髓球12%以上」,「赤芽球45%以上」,「赤芽球15%以下」を非定型的因子とし、その出現頻度を寛解後の臨床時期別に検討した。その結果は、表1に示すごとくで、地固め療法期における「骨髓芽球3%以上」,「前骨髓球12%以上」,「赤芽球15%以下」,「赤芽球45%以上」の出現頻度は各々22.9%, 22.9%, 22.0%, 26.6%であった。一方、強化療法期における各非定型的因子の出現頻度についてみると、その頻度は各々12.4%, 11.6%, 13.3%, 14.2%と強化療法期における

出現頻度は低く、この時期での非定型的因子の出現が再燃病態の発現との関連において注目されるものと考えられた。尚、寛解期間を通じての出現頻度は「骨髓芽球3%以上」で15.8%, 「前骨髓球12%以上」15.3%, 「赤芽球15%以下」16.2%, 「赤芽球45%以上」18.2%であった。

3. 寛解時骨髓非定型的因子と累積再燃率の検討

1) 骨髓非定型的因子の単一出現と累積再燃率の検討

非定型的因子の単一出現後の累積再燃率を検討すると、図3に示すごとくで、「骨髓芽球3%以上」を示した群 (Group A), 「前骨髓球12%以上」を示した群 (Group B), 「赤芽球15%以下」を示した群 (Group C), 「赤芽球45%以上」を示した群 (Group D) における寛解1ヵ月目の累積再燃率は各々、33.3%, 13.6%, 43.4%, 11.5%, 2ヵ月目の累積再燃率は各々50.0%, 31.8%, 60.8%, 22.5%と Group A, C で高い再燃傾向が認められた。

2) 骨髓非定型的因子の複数出現と累積再燃率の検討

2つの非定型的因子が同時に認められた症例における累積再燃率は図4に示すごとくで、「骨髓芽球3%以上+前骨髓球12%以上」を示した群 (Group E), 「骨髓芽球3%以上+赤芽球15%以下」を示した群 (Group F), 「骨髓芽球3%以上+赤芽球45%以上」を示した群 (Group G) における1ヵ月目の累積再燃率は各々18.0%, 35.0%, 50.0% 2ヵ月目の累積再燃率は各々45.0%, 71.0%, 58.0%と Group G, F で高い再燃傾向が示された。

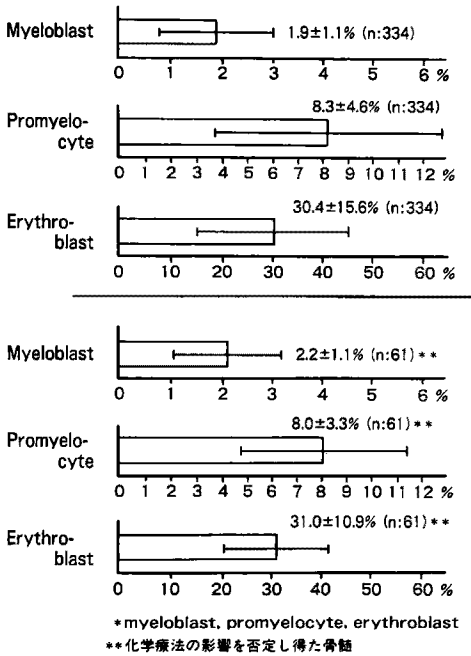


図2 寛解時骨髓における骨髓細胞\*構成比率

表1 骨髓非定型的因子の出現頻度

臨床時期 非定型的因子	地固め療法期	強化療法期	全寛解期間
Mybl ≥ 3.0%	25/109 (22.9%)	28/225 (12.4%)	53/334 (15.8%)
Promy ≥ 12.0%	25/109 (22.9%)	26/225 (11.6%)	51/344 (15.3%)
Erybl ≤ 15.0%	24/109 (22.0%)	30/225 (13.3%)	54/334 (16.2%)
Erybl ≥ 45.0%	29/109 (26.6%)	32/225 (14.2%)	61/334 (18.2%)

Mybl : Myeloblast Promy : Promyelocyte Erybl : Erythroblast

3) 骨髓非定型的因子の出現時期別累積再燃率の検討  
非定型的因子の単一出現後高い累積再燃率を

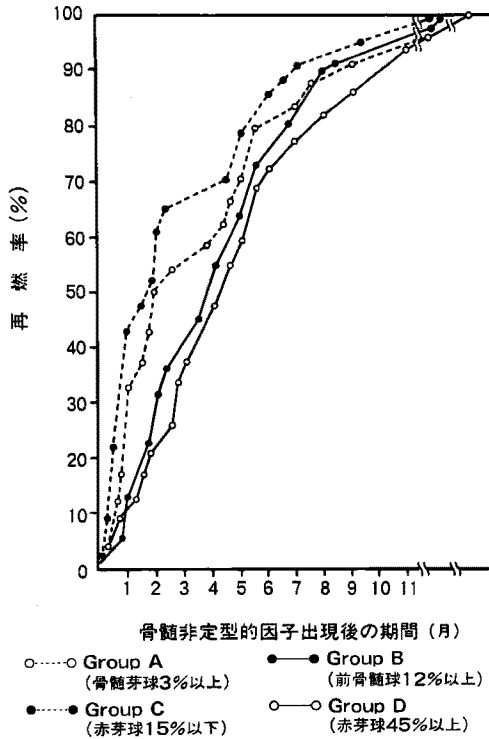


図3 骨髓非定型的因子の単一出現と累積再燃率

示した「骨髓芽球3%以上」群 (Group A) あるいは「赤芽球15%以下」群 (Group C) について、出現時期 (地固め療法期, 強化療法期)

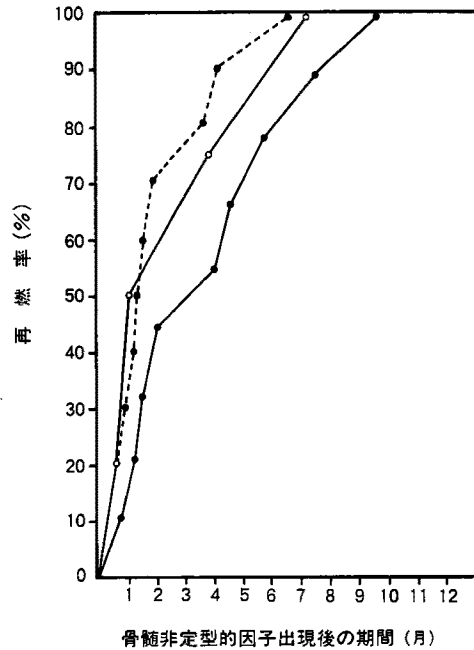


図4 骨髓非定型的因子の複数出現と累積再燃率

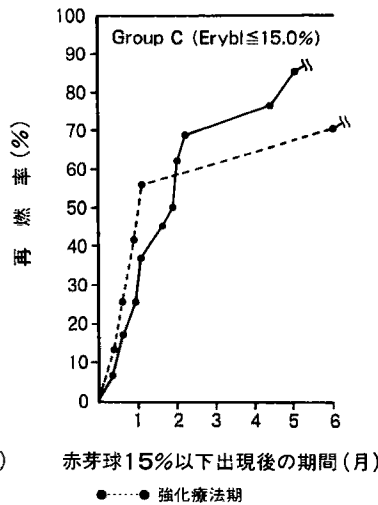
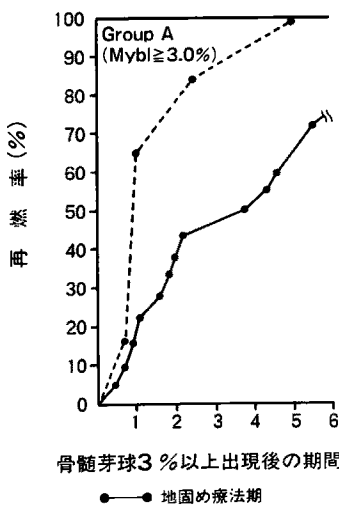


図5 骨髓非定型的因子の出現時期別累積再燃率

別に累積再燃率を検討すると、図5に示すごとくで、Group Aにおける1ヵ月目累積再燃率は地固め療法期で14%、強化療法期では65%、2ヵ月目の累積再燃率は各々38%、80%、一方、Group Cにおける地固め療法期、強化療法期の1ヵ月目累積再燃率は各々25%、42%、2ヵ月目累積再燃率は各々62%、59%と強化療法期のGroup A群では地固め療法期に比して累積再燃率は高い傾向が示された。

#### 4. 骨髄非定型的因子出現後の強化療法開始時期と寛解期間の検討

非定型的因子のうち骨髄芽球3%以上の所見を認めてからの寛解期間を、その後の強化療法開始時期との関連において検討すると図6に示すごとくで、骨髄芽球3%以上の所見を認め、2週未満内に強化療法を施行した群の50%寛解期間が4.7ヵ月であったのに比し、2週以降に強化療法を施行した群の50%寛解期間は1.5ヵ月と前者で有意の延長が認められた ( $p < 0.05$ )。

### 考 察

すでに周知のごとく、急性白血病治療における最終目標が白血病細胞の「せん滅」と「治癒」にあること<sup>14)15)16)</sup>は言うまでもなく、Pred, methotrexate (MTX), 6-MPの臨床導入に端を発した急性白血病化学療法は ara-C, NCS,

DNR, *l*-asparaginase (ASP), adriamycin (ADM), behenoyl-ara C (BHAC), ACR などより効果的な抗白血病剤を併用した強力な寛解導入療法の施行、白血病細胞回転を基盤とした投与スケジュールの開発、免疫賦活剤の応用、Intensive post-remission therapy の導入などにより着実に「治癒」への可能性を現実化しつつある<sup>12)3)4)6)14)15)16)</sup>。しかし、これら化学療法の進歩にもかかわらず寛解症例の半数以上で再燃は依然として避けられない問題とされ、再寛解率30~50%という再寛解導入の困難性からしても再燃の予知とその時期における至適な強化療法あるいは早期再寛解導入療法の施行が重要な課題の一つとなってくるものと思われる。

すでにこれまでも「寛解から再燃」への病態が多方面から検討され、河村ら<sup>10)</sup>は完全寛解中にリンパ球 EA ロゼット形成, EAC ロゼット形成試験の低値、末梢リンパ球の40~50%以上の増加が再燃早期を示唆する所見であるとしており、さらにこれらの所見をもって行った再燃早期予知と生存期間との関連を検討して、再燃早期予知群の再寛解率は63.6%と非予知群の12.5%に比し明らかに高く、再燃からの生存期間は非予知群の7.4±3.9ヵ月に比し予知群10.9±6.1ヵ月、うち再寛解到達例13.9±5.7ヵ月と予知群の再寛解到達例は有意に延長しており、再燃早期

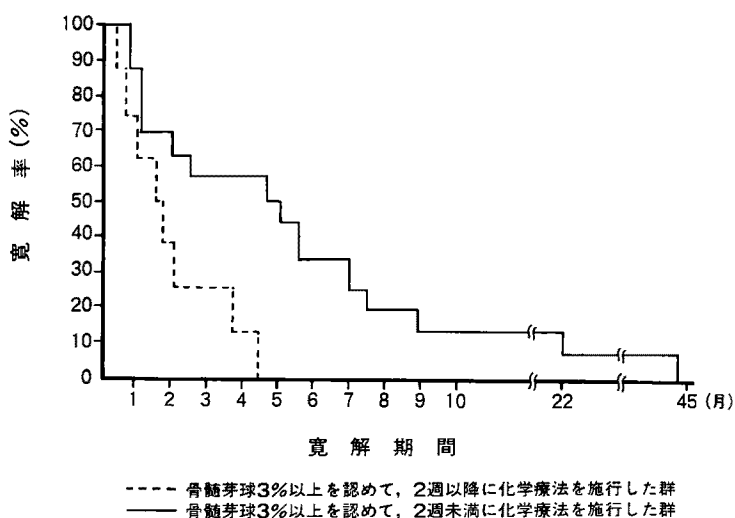


図6 強化療法開始時期別寛解持続期間

予知は再寛解率を高め、成人急性白血病の生存期間の延長に意義があると論じている。また、Carpentier ら<sup>11)</sup>は、AML186例において循環性免疫複合体と臨床経過との関連について検討を加え、循環性免疫複合体保有者では寛解率32%と非保有者の94%に比し有意に低く、生存期間は保有者1.8ヵ月と非保有者の22.3ヵ月に比し有意に短く、また再燃例23例中18例(78%)は再燃の平均3.7ヵ月前に循環性免疫複合体を保有していたと述べている。又、Posey ら<sup>12)</sup>は急性白血病患者の尿中 Arylsulfatases-A (AS-A) を測定し、尿中 AS-A 値は白血病の進展状況によく一致し、一年以上寛解状態にあった1例で尿中 AS-A 値が骨髄再燃に先行する4ヵ月前に上昇していたと報告し、Scavennec ら<sup>13)</sup>は急性白血病患者3例の末梢血および骨髄中の白血球内 2'-, 3'-ribonucleoside monophosphate (2'-, 3'-NMP) を測定した結果、再燃例2例において再燃3ヵ月前に2'-, 3'-NMP 値の上昇を認めたと述べている。また、田窪ら<sup>7)</sup>は末梢白血球濃縮塗抹標本の5,000個分類を行い、再燃早期診断の可能性ならびに寛解中の強化療法時期について検討した結果、白血病細胞レベルが0~1/5,000群では8/5,000個以上に増加した場合再燃に繋がり、骨髄再燃の10.8週、末梢再燃の7.2週前に診断可能であり、2~4/5,000群では10/5,000個以上に増加したとき再燃を来すことが多く、骨髄再燃の7.7週、末梢再燃の4.0週前に診断可能であったとしている。また、再燃早期治療の検討では、白血病細胞レベル0~1/5,000群においては、2~8/5,000個に増加した時点で強化療法を施行した群では、10/5,000個以上に増加した時点から強化療法を施行した群に比して末梢再燃までの期間が有意に長く(8.4週、4.9週)、再燃早期診断、早期治療の必要性を指摘している。また、Baker ら<sup>8)</sup>はAML47例の寛解時骨髄および末梢血の単核細胞と白血病関連抗原に対する異種抗血清を作用させ、蛍光抗体法で検索し、再燃患者26例中21例に再燃1~6ヵ月、平均3.7ヵ月前に予知可能であったと報告し、Hittelman ら<sup>9)</sup>は、Premature chromosome condensation 法により急性白血病患者19例中再燃例14例において11例が平均3.5ヵ月前に再燃予

知可能であったと報告している。

さて、著者は再燃早期予知を、「造血の場」である骨髄から検討すべくAMLの寛解時骨髄における骨髄細胞構成比について解析を加えたが、その結果、まず寛解時骨髄所見としては①骨髄芽球3%以上、②前骨髄球12%以上、③赤芽球15%以下又は45%以上が非定型的因子として設定され、これらの非定型的因子の出現頻度は地固め療法期に比して強化療法期で低率であり、まず強化療法期におけるこれら非定型的因子の出現が再燃病態との関連において注目された。さらに、非定型的因子出現後の累積再燃率を解析し、如何なる骨髄所見が再燃病態を最も早期に反映するのかについて検討したが、「骨髄芽球3%以上」と「赤芽球15%以下」あるいは「赤芽球45%以上」の所見を示した群の累積再燃率は1ヵ月目で各々35%、50%、2ヵ月目で71%、58%と強化療法期における「骨髄芽球3%以上」と「赤芽球15%以下」あるいは「赤芽球45%以上」の所見は再燃早期を強く示唆する所見と考えられた。すでに教室の高橋らは、前白血病状態に対する基礎的、臨床的解析から前白血病状態における血液学的所見とし、末梢血における汎血球減少、骨髄における成熟抑制を伴う比較的赤芽球増多と骨髄芽球3%以上あるいは前骨髄球12%以上といった顆粒球系細胞構成の不均衡が同時に併存することが特徴であると報告し<sup>17)18)19)20)21)22)</sup>、さらにRauscher白血病を用いた基礎的検討から本病態は臨床的に白血病機転が内在した状態と解釈されることを指摘している<sup>17)18)</sup>。今回、寛解時骨髄標本の検討から再燃早期を強く示唆した所見、すなわち、骨髄芽球3%以上に赤芽球構成比異常を伴った所見は前白血病状態における骨髄所見と同一所見であることが注目され、今後、この時期での骨髄幹細胞あるいは白血病幹細胞に対する解析が再燃病態と同時に前白血病状態あるいはMDSの病因、病態解析に一つの情報を与えるものと考えられた。

また、寛解時骨髄非定型的因子出現後の寛解期間をその後の強化療法開始時期との関連において検討したが、骨髄芽球3%以上の所見を認め、2週未満内に強化療法を施行した群の50%寛解期間が、4.7ヵ月であったのに比し、2週以

降に強化療法を施行した群の50%寛解期間は1.5ヵ月であり、この時点での早期強化療法の必要性が示された。ただ、この時期における白血病細胞はすでに各種抗白血病剤に対し薬剤耐性を有するものと考えられ、non-cross resistantな薬剤を併用した強力な化学療法<sup>4)6)23)24)25)</sup>が必要となってくるものと考えられる。現在、ANLLの寛解導入に際し、骨髄芽球5%以下(M<sub>1</sub>-marrow)が一つの目安とされているが、森山<sup>26)</sup>は骨髄中の白血病細胞残存率3%以下にend pointを設定する必要性を指摘しており、今回、再燃予知の一つの所見が骨髄芽球3%であったことは初回寛解導入に際しても一つの治療方針を提供するものと思われる。

以上、AMLにおける再燃予知を、白血病細胞増殖の場である骨髄を中心として検討し、寛解時骨髄における骨髄細胞構成比の推移から解析したが、その結果寛解中の骨髄芽球3%以上に赤芽球の構成比異常を伴った所見は再燃早期を示唆し、同時に、またこれらの血液学的特徴は、前白血病状態におけるそれと一致することが明らかにされた。さらに、これらの所見が認められた際には早期に強化療法を施行することが寛解維持に繋がるということが明らかにされたが、Ara-C大量あるいは中等量療法<sup>27)</sup>、そしてまたnon-cross resistantな新抗白血病剤<sup>6)23)24)25)</sup>を導入した早期の強化療法が極めて重要と考えられる。今後さらに、この時期での骨髄幹細胞あるいは白血病幹細胞に対する生物学的解析が再燃機序、前白血病状態といった病態解析に対してのみならず、治癒を志向した寛解早期の、early intensification therapyに対しても一つの情報を提供するものと考えられる。

## 結 論

今回、再燃病態の解析とその予知を目的とし、

寛解から再燃までを観察し得たAML28例における寛解時骨髄標本計334検体について再燃までの骨髄細胞構成比を骨髄芽球、前骨髄球、赤芽球を中心に検討した結果、

1. 寛解時骨髄では「骨髄芽球3%以上」、「前骨髄球12%以上」、「赤芽球45%以上」又は「赤芽球15%以下」が非定型的因子として設定され、寛解強化療法中、「骨髄芽球3%以上」と「赤芽球15%以下」あるいは「赤芽球45%以上」の所見を呈した群の1ヵ月目累積再燃率は各々35%、50%、2ヵ月目で71%、58%と「骨髄芽球3%以上」と「赤芽球構成比異常」を伴う骨髄所見は再燃早期を強く示唆するものと考えられた。

2. 寛解時骨髄において「骨髄芽球3%以上」の所見を認めた場合、2週未満内に強化療法を施行した群の50%寛解期間が4.7ヵ月であったのに比し、2週以降に強化療法を施行した群の50%寛解期間は1.5ヵ月であり、この時点での早期強化療法が長期寛解につながるものと考えられた。

以上の成績を得たが、寛解時骨髄におけるこれら非定型的所見は前白血病状態に特徴的な血液所見とも一致するものであり、この時点でのより詳細な検討は再燃予知と早期治療といった点のみならず、今後、前白血病状態あるいはMDSの病態解析に対しても一つの情報を提供するものと考えられた。

本論文の要旨は第26回日本臨床血液学会総会(名古屋)において発表した。

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高橋功助教授、中央検査部真田浩助教授に深甚なる謝意を表します。

## 文 献

- 1) Gale RP: Progress in acute myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* (1984) **101**, 702-705.
- 2) 名倉英一, 山田一正: 管理無作為方式による成人急性白血病の化学療法. *臨血* (1985) **26**, 821-830.
- 3) Brinker H: Estimate of overall treatment results in acute non lymphocytic leukemia base on age-specific rates of incidence of complete remission. *Cancer Treat Rep* (1985) **69**, 5-11.

- 4) Gale RP, Foom KA : Therapy of acute myelogenous leukemia. *Semin Hematol* (1987) **24**, 40—54.
- 5) 武藤良知, 山口 潜 : 成人中枢神経白血病の予防と治療. *臨血* (1988) **29**, 462—466.
- 6) Champlin R, and Gale RP : Acute myelogenous leukemia : Recent advances in therapy. *Blood* (1987) **69**, 1551—1562.
- 7) 田窪孝行, 窪田良次, 田中輝和, 植田高彰, 柴田弘俊, 中村博行, 正岡 徹, 吉武淳介, 石上重行 : 白血球 5,000個分類法による急性白血病再発の早期診断の可能性の研究. *日癌治療会誌* (1983) **18**, 900—905.
- 8) Baker MA, Falk JA, Carter WH, Taub RN, Toront Leukemia Study Group : Early diagnosis of relapse in acute myeloblastic leukemia : Serologic detection of leukemia-associated antigens in human marrow. *N Engl J Med* (1979) **301**, 1353—1357.
- 9) Hittelman WN, Bronsard LC, Dosik G, McCredie KB : Predicting relapse of human leukemia by means of premature chromosome condensation. *N Engl J Med* (1980) **303**, 479—484.
- 10) 河村節子, 村馬葉子, 阿部一郎, 斎藤敦彦, 中島 均, 高見秀樹, 青山仁志, 羽根田やえ子, 千葉陽一, 吉田 豊 : 急性白血病の再燃早期予知と予後との関連. *綜合臨* (1984) **33**, 1439—1442.
- 11) Carpentier NA, Fiere DM, Schuh D, Lange GT, Lambert PH : Circulating immune complexes and the prognosis of acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* (1982) **307**, 1174—1180.
- 12) Posey LE, Rainey J, Vial R, Ryan D, Bickers JH, Morgan LR, Sammels MS, Hull EW : A noninvasive technique for monitoring response to chemotherapy in human acute leukemia. *Cancer* (1979) **44**, 873—880.
- 13) Scavennec J, Caclao H, Gastaut JA, Maraninchi D, Carcassone Y : 2' and 3' ribonucleoside monophosphate in leukocytes of acute myeloid leukemia : Markers for early diagnosis of relapse. *Int J Cancer* (1982) **29**, 257—259.
- 14) Oblon DJ, Weiner RS, Kramer BS, Ross W, Noyes WD, Boyett J, and Kitchens CS : Intensive short-term chemotherapy for patients with acute myelogenous leukemia : long-term follow up. *Cancer Treat Rep* (1984) **69**, 1425—1427.
- 15) Paul S, Schoots L, De Pauw BE, De Witte T, Holdrinet RSG, Janssen JTP, and Haanen C : Prognostic factors in adult patients with acute leukemia at first relapse. *Cancer* (1987) **59**, 1631—1634.
- 16) 宇塚善郎, 斎藤淑子 : 成人急性リンパ性白血病に対する Intensive Postremission therapy. 宮崎 保 (編) : 白血病細胞の生物学的特性とその制御. 癌と化学療法社, 東京 (1987) pp316—327.
- 17) 高橋 功, 厚井文一 : 非定型的白血病概念とその臨床像の特異性. *臨血* (1981) **22**, 757—765.
- 18) 高橋 功 : 前白血病状態に関する臨床的研究. 第2編 再生不良性貧血様前白血病状態と特発性再生不良性貧血との関連. *岡山医誌* (1975) **87**, 33—50.
- 19) 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.
- 20) 仲田浩之, 高橋 功, 竹内 誠, 長田 建, 関藤典子, 林 直樹, 青山重男, 稲垣登稔, 西村正隆, 大本英次郎, 依光聖一, 木村郁郎, 真田 浩, 喜多島康一 : Myelodysplasia with Hypoplastic Marrow の検討. *臨血* (1987) **28**, 206—212.
- 21) 堀越 昇, 小川一誠, 稲垣治郎, 江崎幸治, 井上雄弘, 岡部健一, 永田隆樹, 相羽恵介, 道明道弘 : 新抗癌剤 4'-(9-acridinylamino)-methanesulfon-m-anisidide (AMSA) の phase I - II study. *癌と化療* (1982) **9**, 244—249.
- 22) Legha SS, Keating MJ, McCredie KB, Bodey GB, Freireich EJ : Evaluation of AMSA in previously treated patients with acute leukemia : Results of therapy in 109 adults. *Blood* (1982) **60**, 484—490.
- 23) Paciucci PA, Cuttner J, Holland JF : Mitoxantrone in patients with refractory acute leukemia.



- Semin in Oncol (1984) 11 (suppl. 1), 36—40.
- 24) Takahashi I, Hara M, Adachi T, Takaoka K, Sakano M, Lai M, Kohi F, Yorimitsu S, Tokioka M, Kitajima K, Kimura I, Sanada H : Treatment of refractory acute leukemia with aclacinomycin-A. Acta Med Okayama (1980) 34, 349—354.
- 25) Yamada K, Nakamura T, Tsuruo T, Kitahara T, Maekawa T, Uzaka Y, Kurita S, Masaoka T, Takaku F, Hirota Y, Amaki I, Osamura S, Itoh M, Nakano N, Oguro M, Inagaki J and Onozawa K : A phase II study of aclacinomycin-A in acute leukemia in adults. Cancer Treat Rev (1980) 7, 177—182.
- 26) 森山美昭 : 急性白血病治療における target point. 臨科学 (1983) 19, 237—245.
- 27) Rudnick SA, Cadman ED, Capizzi RL, Skeel RT, Bertino JR, McIntosh S : Highdose cytosine arabinoside (HDARAC) in refractory acute leukemia. Cancer (1979) 44, 1189—1193.
- 28) 依光聖一, 高橋 功, 喜多島康一, 木村郁郎, 原 雅道, 徳田幹夫 : 急性白血病再発例に対する Cytosine Arabinoside (ara-C) 大量療法. 臨血 (1984) 25, 1941—1946.

**Clinical studies of relapse in acute leukemia**  
**Part 1. Cellular composition of bone marrow in remission**  
**and prediction of relapse in acute leukemia**

**Michihiro TAKIZAWA**

**Department of Internal Medicine,  
Okayama University Medical School,**

**Okayama 700, Japan**

**(Director : Prof. I. Kimura)**

The cellular composition of remission marrow from patients with acute myelocytic leukemia (AML) was studied in order to obtain informations for the prediction of relapse. Hematological findings such as ① Myeloblast  $\geq 3\%$ , ② Promyelocyte  $\geq 12\%$ , ③ Erythroblasts  $\geq 45\%$  and ④ Erythroblasts  $\leq 15\%$  were thought to be atypical in remission marrow. Among these atypical findings, the coexistence of ① and ③ or ① and ④ were important in the prediction of relapse. In the first month after the recognition of ①+③ or ①+④, the cumulative relapse rate was 35% and 50%, respectively. The rates were 71% and 58% by the second month, respectively. The median remission duration of patients treated within two weeks after the recognition of ① was longer than that of patients treated after two weeks (4.7 months vs 1.5 months,  $p < 0.05$ ). These results indicate that the coexistence of atypical findings, ①+③ or ①+④, are important not only in the predicting of the relapse of AML but also to analyze the dyshemopoiesis of preleukemic states or myelodysplastic syndromes.