

低形成型白血病に関する臨床的研究

—— 血球形態異常と化学療法効果との関連 ——

岡山大学医学部第二内科学教室 (指導: 木村郁郎教授)

福 田 俊 一

(平成5年11月19日受稿)

Key words : hypoplastic leukemia, dysplasia of blood cells, chemotherapy, scoring system

緒 言

近年, 人口構成の高齢化に伴う各種疾患構造の変化は高齢者疾患の病態特異性あるいは臨床管理のあり方に対しいくつかの問題を提起するに至った。白血病においても高齢者に比較的多いとされる非定型的白血病に対する病因・病態の解明と至適治療法の早急な確立が要求されている¹⁾。白血病における非定型性は大きく, 血液学的所見と臨床経過の面から論じられ²⁾, 前者の血液学的所見としては白血病の臨床的確認に先行して認められる血液異常すなわち Blockら³⁾の preleukemic stage (前白血病状態) と Dameshek⁴⁾のいう骨髓低形成像を特徴とする hypoplastic leukemia (低形成型白血病) が, 後者の臨床経過としては緩慢な経過を辿る smouldering leukemia⁵⁾があげられる。教室ではこれまで前白血病状態, なかでも骨髓が低形成を示す病態, すなわち hypoplastic preleukemia (再生不良性貧血様前白血病状態) について検討し, 血球形態異常を骨髓異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome; MDS)⁶⁾ と同等

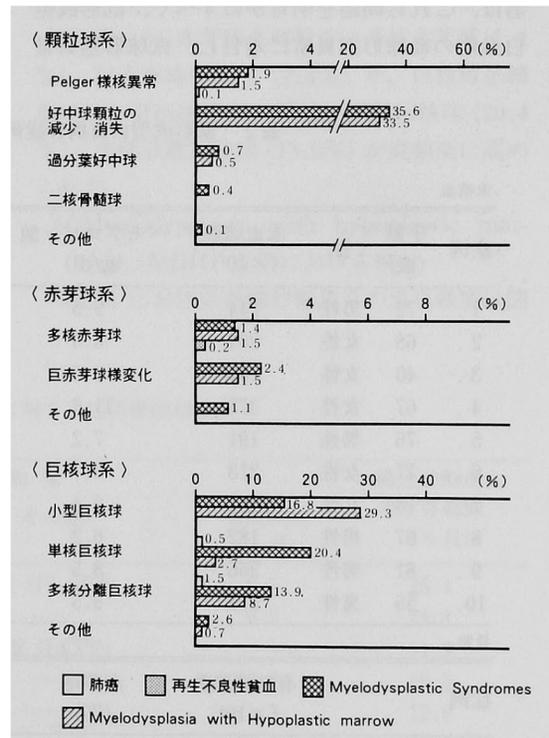


図1 各種疾患における血球形態異常の出現頻度

表1 対象症例

	低形成型白血病	MDS ^{a)}	MDH ^{b)}	再生不良性貧血	肺癌
症例数	10	7	3	8	8
年齢 (中央値)	40~81歳 (70) 歳	47~68歳 (62) 歳	39~59歳 (41) 歳	15~77歳 (56) 歳	41~63歳 (55) 歳
男女比	1:1	5:2	3:0	3:1	7:1

a: Myelodysplastic Syndromes b: Myelodysplasia with Hypoplastic marrow

に有する一群を myelodysplasia with hypoplastic marrow (MDH) として提唱し、これら病態が hypoplastic leukemia (低形成型白血病) の一部症例と臨床・血液学的特異性において、有機的関連のあることを報告してきた⁷⁾⁸⁾。さらに高齢者低形成型白血病に対する behenoyl cytosine arabinoside (BHAC) 少量療法、あるいは K-18 (melphalan-ヒト Ig-G 縮合物) の臨床効果を検討した結果、奏効率において評価し得る成績を得ているが⁹⁾、いまま一部症例は強い治療抵抗性を示すものがあり、hypoplastic leukemia の一部には本質的に化学療法に抵抗性を示す特異な病態、すなわち MDS と類似した MDH の様な病態の存在が推定される。今回著者は、これら問題を明らかにすべく、低形成型白血病の血球形態異常に着目し、血球形態異常

の出現率と治療効果、臨床経過との関連について解析し、その臨床的位置づけ並びに至適臨床管理体系の確立に対する一助とせんとした。

対象と方法

昭和54年より同63年までに岡山大学医学部第2内科学教室及びその関連病院に入院した症例を対象とした。その内訳は表1に示すごとく低形成型白血病10例 [男女比1:1, 年齢40~81歳 (中央値70歳)], MDS 7例 [男女比5:2, 年齢47~68歳 (中央値62歳)], RAEB 4例, RAEB-T 3例, 骨髓の低形成性があり、しかも MDS の様な形態異常を示す MDH 3例 [男女比3:0, 年齢39~59歳 (中央値41歳)], 再生不良性貧血 8例 [男女比3:1, 年齢15~77歳 (中央値56歳)], 肺癌 8例 (男女比7:1, 年

表2 低形成型白血病10症例の血液学的所見 (確定診断時)

末梢血									
症例	年齢 (歳)	性	赤血球数 ($\times 10^4$)	ヘモグロビン値 (g/dl)	血小板数 ($\times 10^4$)	白血球数	骨髓芽球 (%)	顆粒球 (%)	リンパ球 (%)
1.	72	男性	244	9.5	4.2	2,100	7	6	85
2.	68	女性	204	8.0	4.8	1,200	1	10	89
3.	40	女性	265	8.3	3.0	400	19	36	43
4.	67	女性	375	11.6	7.3	2,900	0	28	70
5.	76	男性	191	7.2	4.0	800	0	18	75
6.	77	女性	213	6.7	24.5	1,600	0	33	46
7.	78	女性	264	9.4	4.4	2,600	0	20	70
8.	67	男性	182	6.2	1.9	400	1	15	78
9.	81	男性	266	8.5	2.4	3,100	4	50	34
10.	55	男性	279	9.5	7.3	1,000	38	17	44

骨髓			
症例	有核細胞数 ($\times 10^4$)	赤芽球 (%)	骨髓芽球 (%)
1.	5.50	12.4	47.4
2.	4.75	26.2	34.4
3.	5.00	39.8	34.2
4.	4.64	18.0	47.2
5.	2.50	20.0	42.6
6.	11.70	2.4	83.4
7.	0.52	16.8	41.4
8.	3.50	9.4	32.6
9.	2.40	4.4	30.2
10.	7.00	7.8	71.6

年齢41～63 (中央値55歳) の計36例である。低形成型白血病の診断に際しては、骨髓内白血病細胞比率30%以上を条件とし、骨髓低形成は骨髓生検で確認した⁸⁾。化学療法の効果判定は木村の基準¹⁰⁾に準じ、完全寛解は骨髓の芽球5%以下を原則とした。また、肺癌症例は全例とも腫瘍細胞の骨髓転移を来しておらず、非血液疾患としての対照とした。血球形態異常の検討はメイーギムザ染色を施した未治療時骨髓塗抹標本を用いた。また血球の形態異常は不応性貧血の診断基準¹¹⁾に準じ、原則的に顆粒球系細胞、赤芽球系細胞ではそれぞれ200個、巨核球系細胞では50個を鏡検した。尚、症例によっては複数枚の塗抹標本を鏡検し、その出現頻度を算定した。

結 果

1) 各種疾患における血球形態異常の検討

(1) 肺癌症例における検討

肺癌症例における血球形態異常の出現頻度は図1に示すごとくで、顆粒球系、赤芽球系には全く認められず、巨核球系細胞に単核巨核球(0.5%)、多核分離巨核球(1.5%)が認められた。

(2) 再生不良性貧血症例における検討

骨髓低形成という点において低形成型白血病と類似する再生不良性貧血を対象に血球形態異常の出現頻度を検討したが、その結果は図1に示すごとくで、顆粒球系細胞でPelger様核異常(0.1%)と赤芽球系細胞で多核赤芽球(0.2%)が認められたが、その出現率は極めて低率であった。

(3) Myelodysplastic syndrome (MDS) 症例における検討

MDSにおける血球形態異常の出現頻度は、図1に示すごとくで、全症例において顆粒球、赤芽球、巨核球の3系統にわたる形態異常が認められた。なかでも顆粒球系細胞ではPelger様核異常(1.9%)、好中球顆粒の減少ないし消失(35.6%)が、赤芽球系細胞では多核赤芽球(1.4%)、巨赤芽球様変化(2.4%)が、巨核球系細胞では小型巨核球(16.8%)、単核巨核球(20.4%)、多核分離巨核球(13.6%)が高頻度に認められた。

(4) Myelodysplasia with hypoplastic marrow (MDH) 症例における検討

MDHにおける血球形態異常の出現頻度は図

表3 低形成型白血病に対する化学療法効果

症例	化学療法効果				確定診断からの生存期間(ヶ月)
	BHAC ¹⁾	K-18 ²⁾	その他	奏効期間(ヶ月)	
1.	CR	NR	PR (PLAC ³⁾)	9.5	25.4
2.	PR	CR	……	6.2	21.8
3.	NR	……	NR (DCP ⁴⁾)	……	31.9
4.	CR	NR	……	12.9	20.3
5.	PR	NR	……	1.3	12.8
6.	CR	……	……	65.9+	67.6+
7.	……	CR	……	8.0	25.7
8.	CR	……	……	3.9	12.2
9.	NR	……	……	……	6.2
10.	CR	……	……	5.6	20.4
奏効率	77.8%	40.0%	中央値	7.1ヶ月	21.1ヶ月

1) BHAC : Behenoyl Cytosine Arabinoside

2) K-18 : Human IgG-Melphalan Conjugate

3) PLAC : Palmitoyl Cytosine Arabinoside

4) DCP : Daunorubicin + Cytosine Arabinoside + Prednisolone

(1993, 8)

1に示すごとくで、Pelger 様核異常 (1.5%)、好中球顆粒の減少ないし消失 (33.5%)、多核赤芽球 (1.5%)、巨赤芽球様変化 (1.5%)、小型巨核球 (29.3%)、単核巨核球 (2.7%)、多核分離巨核球 (8.7%) など MDS と同様、3 血球系統にわたって形態異常が認められた。

2) 低形成型白血病における検討

(1)臨床・血液学的所見

低形成型白血病の臨床・血液学的所見は表 2 に示すごとくで、症例 3、10を除き65歳以上の高齢者であった。末梢血では汎血球減少と相対的リンパ球増加を認め、骨髓では有核細胞数は減少し、骨髓組織所見は全例低形成を示し、赤芽球系細胞は2.4%から39.8%までに分布していた。骨髓芽球30から50%の症例が10例中 8 例と定型的白血病に比較し、低率な症例が多く認められた。

(2)化学療法効果の検討

低形成型白血病に対する BHAC 少量療法、K-18療法の効果は表 3 に示すごとくで、BHAC 少量療法では 9 例中 5 例に CR、2 例に PR、奏効率は77.8%であった。K-18投与症例では 5

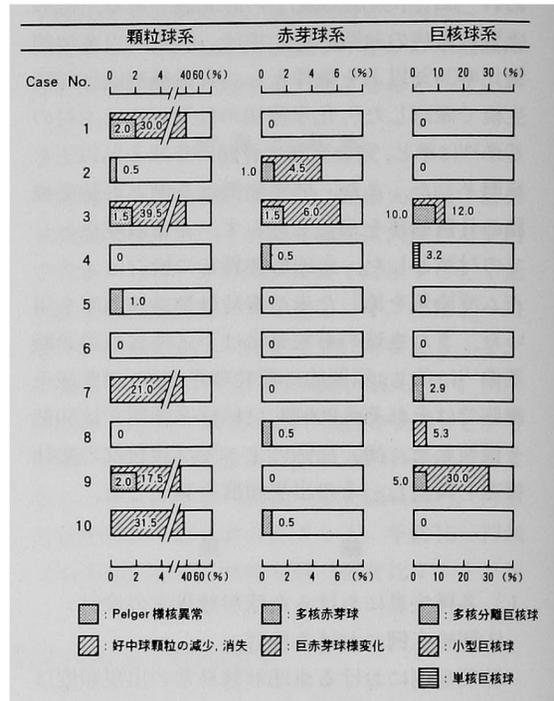


図 2 低形成型白血病における血球形態異常出現頻度

表 4 血球形態異常の出現頻度によるスコア化

1. 検討項目

顆粒球系

(1)Pelger 様核異常

(2)好中球顆粒の減少, 消失

赤芽球系

(3)多核赤芽球

(4)巨赤芽球様変化

巨核球系

(5)小型巨核球

(6)単核巨核球

(7)多核分離巨核球

2. 点数

MDS における上記各項目 (n) の平均出現頻度: Mn

対象各症例における上記各項目の(n)の出現頻度: Pn

$Pn \geq Mn$ の時 2 点

$0 < Pn < Mn$ の時 1 点

$Pn = 0$ の時 0 点

スコアは各項目の点数の合計とする。

例中2例にCRが認められた。ただ奏効期間は症例6を除くといずれも短く、中央値7.1ヶ月であった。また確定診断からの生存期間は中央値21.1ヶ月であった。

(3) 血球形態異常の出現頻度

低形成型白血病10例における血球形態異常の出現頻度は図2に示すごとくで、症例3では顆粒球系細胞(Pelger様核異常1.5%,好中球顆粒の減少・消失39.5%),赤芽球系細胞(多核赤芽球1.5%,巨赤芽球様変化6.0%),巨核球系細胞(多核分離巨核球10.0%,小型巨核球12.0%)の全系統に高頻度の血球形態異常が認められた。また、症例9では、赤芽球系細胞では形態異常が認められなかったものの、顆粒球系細胞(Pelger様核異常2.0%,好中球顆粒の減少・消失17.5%),巨核球系細胞(多核分離巨核球5.0%,小型巨核球30.0%)に高率に形態異常が認められた。その他の症例では形態異常の出現頻度は低く、一部高頻度でもその異常は単一系統に限定されていた。

(4) 血球形態異常のスコア化と化学療法効果の検討

a. 血球形態異常のスコア化

血球形態異常の程度をより客観的にするためそのスコア化を行い治療効果との関連について検討を加えた。スコア化は、MDSにおいて比較的多く認められた形態異常7項目(①Pelger様核異常,②好中球顆粒の減少ないし消失,③多核赤芽球,④巨赤芽球様変化,⑤小型巨核球,⑥単核巨核球,⑦多核分離巨核球)の平均出現率と比較し、それ以上の場合を2点,未満の場合を1点,形態異常の認められない場合を0点とし7項目の合計点をもって検討に供した(表4)。

b. スコア化と化学療法臨床効果

MDS,MDH並びに低形成型白血病におけるスコア値は表5に示すごとくで、血球形態異常の出現が診断基準の一つであるMDS,MDHでは8.4,8.7と高い平均点となったが、低形成型白血病のうち化学療法に対し抵抗性を示した症例3では、顆粒球系3点,赤芽球系4点,巨核球系2点の合計9点,症例9では赤芽球系の形態異常は認められなかったものの、顆粒球系及び巨核球系でそれぞれ3点,合計6点と高いス

コア値を示し、いずれもMDS,MDHの平均点に匹敵するものであった。一方、化学療法奏効例では単一血球系統で3点と高いスコア値を示した症例も認められたが他の血球系統におけるスコア値は低く、各症例における合計点は4点以下であり、奏効例7例の平均スコア値は2.0と低値であった。

考 察

低形成型白血病は1964年 Dameshek⁴⁾により提唱された疾患概念であり、その後も数多くの検討がなされている¹²⁻¹⁴⁾。本疾患は骨髄低形成を主徴とし、臨床的には高齢者に多く、診断時に発熱,出血傾向,脾腫,リンパ節腫大などの理学的所見に乏しいこと,末梢血における白血球減少,芽球の低率な出現,比較的リンパ球増多,単球比率の増加,骨髄における比較的赤芽球増多などが特徴とされているが⁴⁾、本症はその病像特異性の主座を占める骨髄低形成が腫瘍の一般的病態すなわち、腫瘍細胞のびまん性かつ無制限な増殖と、相反する点で、病態論的にいくつかの問題を内在するものである。教室の高橋ら²⁾はこれまで非定型性白血病,特に低形成型

表5 低形成型白血病と他の疾患における血球形態異常のスコアの比較

	スコア			
	顆粒球系	赤芽球系	巨核球系	合計
MDS ¹⁾ (平均) N = 7	2.6	2.1	3.7	8.4
MDH ²⁾ (平均) N = 3	2.7	2.3	3.7	8.7
低形成型白血病				
非奏効例				
症例3	3	4	2	9
9	3	0	3	6
奏効例				
症例1	3	0	0	3
2	1	3	0	4
4	0	1	1	2
5	1	0	0	1
6	0	0	0	0
7	1	0	1	2
8	0	1	1	2
10	1	1	0	2
平均(N=8)	0.9	0.8	0.4	2.0

1) MDS: Myelodysplastic Syndromes

2) MDH: Myelodysplasia with Hypoplastic marrow

白血病を中心に病態解析を加え、白血病細胞の小型化, labeling index の低値など白血病細胞の増殖動態の特異性と同時に Megaloblastoid cell 及び巨大血小板という血球形態異常の存在, Sideroblastogram における III 型優位から Multipotent stem cell での異常を指摘するとともに化学療法に対する反応性は高齢者で乏しく, 同じ低形成型白血病でも高齢者と非高齢者では病態論的に異なった位置づけがなされるのではないかとしている。今回著者は本症の病態解析の一端とし, 血球形態異常の出現率を MDS, MDH と比較し, 主に治療効果との関連において検討したわけであるが, まず血球形態異常をより客観的にするため血球形態異常のスコア化を試みた。これまで血液所見のスコアと予後の関連については MDS で行われ, Varela ら¹⁵⁾はスコアの低い群 (0 あるいは 1) で長期生存し, 巨核球系と顆粒球系の形態異常が白血病化, 顆粒球及び血小板の産生不良と強く関わっていると述べており, Mafti ら¹⁶⁾も同様に血液所見によるスコアの低い群で予後が良いと述べているが, 低形成型白血病の治療効果を含めた予後と血球形態異常との関連についての検討はない。著者は低形成型白血病10例の血球形態異常の出現頻度をスコア化した結果, 高スコアを示した2例 (6, 9点) はいずれも化学療法が無効であったことが注目された。ただ予後に関してグループ1 (スコア0~2), グループ2 (スコア3~5), グループ3 (スコア6以上) と3群にわけて検討した結果では有意差は認められなかった (図3)。しかし今回の検討から明らかにさ

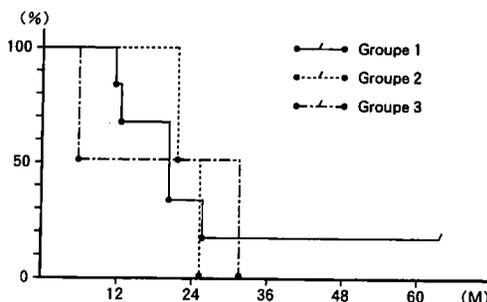


図3 低形成型白血病におけるスコア化による生存期間の検討

れた血球形態異常を伴う低形成型白血病は化学療法に対し抵抗性を示すといった成績は本症が MDS あるいは MDH と病態論的に関連性を有することを示唆すると同時に本症に対する治療効果の検討に際し, 血球形態異常を伴う症例と伴わない症例で層別化される必要性を示すものであろう。すでにこれまで MDS, 前白血病状態における血球形態異常と白血病化について積極的な検討がなされており, 内野ら¹⁹⁾は血球形態異常が生存期間, 白血病化の双方と強く関わっており, 特に巨核球系, ついで顆粒球系にその傾向が顕著であったと報告している。一方, de novo 型急性白血病における血球形態異常について, Brito-Babapulle ら¹⁹⁾は, de novo acute myeloid leukemia (AML) 160例中24例に3系統にわたる血球形態異常を認め, これら症例を AML with trilineage myelodysplasia (AML/TMDS) と報告している。さらに AML/TMDS は血球形態異常を認めない群に比較し, 白血病細胞が低率であるにもかかわらず血球減少の程度が強く, 化学療法に対する反応も乏しかったと報告するとともに, AML/TMDS における血球減少は造血幹細胞の量的減少よりはむしろ質的異常に起因するものではないかとしている。すなわちその原因を dysplastic clone に由来した無効造血にあるとしているが, この状態は MDS における血球減少においても推定されており多血球系に形態異常を伴う AML は MDS から進展してきたものではないかとも考えられる。さらに Brito-Babapulle ら²⁰⁾は上記 AML/TMDS 24例中12例に CR を認めているが, 12例すべてが短期間で再発し, そのうちの6例では一時期消失していた血球形態異常が再び出現し, 芽球の増加を伴わず, 血球減少を呈し MDS の病態をとったこと, 一方 TMDS を認めなかった症例では再発は全例芽球の増加を伴う白血病化であったと報告しており, このことから MDS から移行した dysplastic clone を含む AML が存在する可能性を指摘している。またこれら6例中2例が低形成型白血病であった点が注目される。今回著者が検討した症例のなかで症例3は AML with TMDS に相当するものと解釈され, MDS と一部低形成型白血病の関連を示した

点で興味深い。また陣内ら²¹⁾も de novo 型急性白血病の巨核球系の形態異常、特に小型巨核球と多核分離巨核球の出現を検討し、病型別には急性骨髄単球性白血病 (M4) で高頻度に認められ、形態異常 (+) 群は (-) 群に比較し化学療法に抵抗性を示し、CR 率が有意に低かったと述べている。著者も巨核球系の形態異常として小型巨核球、多核分離巨核球、単核巨核球に注目したが、化学療法抵抗例ではいずれも高頻度に認められた。すでに教室の仲田ら⁸⁾は、骨髄低形成と各種血球形態異常を主徴とする MDH が存在すること、そしてまたこの MDH は骨髄低形成という特異な病態を示してはいるものの、いわゆる MDS と異質のものではなく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考えられることを報告しているが、今回報告した血球形態異常をともなう低形成型白血病は、この MDH から進展してきたものではないかと考えられ、低形成型白血病の一部には dysplasia を共通項とし MDS あるいは MDH と有機的な関連を持つ症例が存在するものではないかと考えられる (図 4)。Fohlmeister ら²²⁾は、白血病化した MDS 77 症例を retrospective に検討した結果、白血病化に至る過程に一定の規則性が認められると報告している。すなわち白血病化の過程は (a) hypocellular dysplasia, (b) hypocellular dysplasia with predominance of erythropoiesis, (c) hyperplastic dysplasia with predominance of myelo (mono) poiesis の 3 期に大別され、これらの過程が非可逆的に進行し白

血病化に至るとしているが、この仮説に従えば MDH は (a) あるいは (b) の時期に相当し、また低形成型白血病は MDH が低形成化要因を残したまま白血病化 (芽球増加) した状態と考えられる。また病態論的意義が非高齢者と高齢者とは異なるのではないかと推定されているが²³⁾、今回の検討は低形成型白血病が骨髄細胞の dysplasia から大きく二大別されることを示したものであり、今後本症に対する化学療法の検討と評価に際しては年齢要因のみならず血球形態異常の存在 - MDS, MDH との関連 - といった観点からの層別化も必要ではないかと考えられる。

結 論

低形成型白血病の臨床的位置づけ並びに至適臨床管理体系の確立を目的とし、血球形態異常出現率と化学療法効果との関連について検討した。その結果、

1. 低形成型白血病 10 例中 2 例に複数血球系統にわたって高率に血球形態異常を認めた。
2. 高率に血球形態異常を認めた 2 例は化学療法に対して抵抗性を示した。
3. 血球形態異常をスコア化し、スコア値と化学療法効果との関連について検討した結果、化学療法抵抗性を示した 2 例は MDS, MDH とほぼ匹敵するスコア値を示した。

これら成績は低形成型白血病の中でも血球形態異常を示す群は臨床・血液学的に亜型として位置づけられることを示すと同時に、MDS や MDH と病態論的に有機的関連をもつものと考えられた。また血球形態異常を示す低形成型白血病は治療抵抗性を示し、今後本症の治療体系の確立には年齢要因と同時に、血球形態異常の面からも層別化した検討が必要と考えられた。

本論文の要旨は第 50 回日本血液学会総会 (京都) にて発表した。

稿を終えるにあたり御指導並びに御校閲を賜った恩師木村郁郎教授、高橋 功講師に深甚なる謝意を表す。

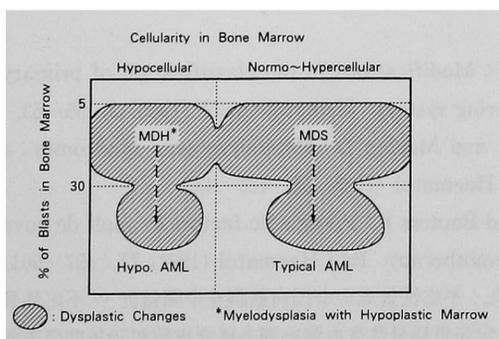


図 4 血球形態異常を伴う低形成型白血病の位置付け

文 献

- 1) 高岡和子, 足立富郎, 内田耕三郎, 原 雅道, 藤原寛太, 渡辺清一郎, 重歳 誠, 頼 敏裕, 厚井文一, 中西紀男, 高橋 功, 喜多嶋康一, 木村郁郎, 真田 浩: 老年者白血病に関する研究, 第1報 Hypoplastic leukemia の臨床的検討. 日老医誌 (1982) **19**, 8—15.
- 2) 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. 臨床血液 (1981) **22**, 757—765.
- 3) Block M, Jacobson LO and Bethard WF: Preleukemia acute human leukemia. JAMA (1953) **152**, 1018—1028.
- 4) Dameshek W and Gunz F: Leukemia, 2nd ed. Grune and Stratton, New York (1964) pp 310—318.
- 5) Rheingold JJ, Kaufman R, Adelson E and Lear A: Smoldering acute leukemia. N Engl J Med (1963) **268**, 812—815.
- 6) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Frandrin G, Galton DAG, Gralnick HR and Sultan C, The French-American-British (FAB) Co-operative Group: Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. Br J Haematol (1982) **51**, 189—199.
- 7) 高橋 功: 前白血病状態に関する臨床的研究. 第三編 再生不良性前白血病状態と急性白血病との関連. 岡山医誌 (1975) **87**, 51—63.
- 8) 仲田浩之, 高橋 功, 竹内 誠, 長田 健, 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, 喜多嶋康一: Myelodysplasia with hypoplastic marrow の検討. 臨床血液 (1987) **28**, 206—212.
- 9) 高橋 功, 仲田浩之: 非定型的白血病に対する化学療法効果 — Hypoplastic leukemia を中心に —. 癌と化学療法 (1988) **15**, 1209—1214.
- 10) 木村禮代二: 造血器腫瘍における化学療法の効果判定に関して; 癌免疫療法の効果判定基準と制癌剤開発, 齊藤達雄編, サイエンスフォーラム, 東京 (1981) pp 54.
- 11) 内野治人, 吉田弥太郎, 山岸司久, 宮崎 保, 小峰光博, 前川 正, 三浦恭定, 高久史磨, 溝口秀昭, 浦野順文, 野村武夫, 山田英雄, 蔵本 淳, 鎌田七男, 朝長万左男, 市丸道人, 柴田 昭: 不応性貧血の診断基準の提唱. 臨床血液 (1986) **27**, 36—42.
- 12) Beard MEJ, Bateman CJT, Crowther DC, Wrigrey PFM, Whitehouse JMA, Fairley GH and Scott SRB: Hypoplastic acute myelogenous leukaemia. Br J Haematol (1973) **31**, 167—176.
- 13) Needleman SW, Burns CP, Dick FR and Armitage JO: Hypoplastic acute leukemia. Cancer (1981) **48**, 1410—1414.
- 14) Howe RB, Bloomfield CD and McKenna RW: Hypocellular acute leukemia. Am J Med (1982) **72**, 391—395.
- 15) Varela BL, Chuang C, Woll JE and Bennett JM: Modifications in the classification of primary myelodysplastic syndromes; The addition of a scoring system. Hematol Oncol (1985) **3**, 55—63.
- 16) Mufti GJ, Stevens JR, Oscier DG, Hamblin TJ and Machin D: Myelodysplastic syndromes; a scoring system with prognostic significance. Br J Haematol (1985) **59**, 425—433.
- 17) Fenaux P, Morel P, Rose C, Lai JL, Jouet JP and Bauters F: Prognostic factors in adult de novo myelodysplastic syndromes treated by intensive chemotherapy. Br J Haematol (1991) **77**, 497—501.
- 18) 内野治人, 吉田弥太郎, 小熊 茂, 伊藤和彦, 山岸司久: 不応性貧血の全国病態調査中間報告 — 不応性貧血の予後および急性白血病発症について —. 厚生省特定疾患特発性造血障害調査研究班昭和59年度研究報告書 (1985) pp 231—236.
- 19) Brito-Babapulle F, Catovsky D and Galton DAG: Clinical and laboratory features of de novo acute

- myeloid leukemia with trilineage myelodysplasia. *Br J Haematol* (1987) **66**, 445—450.
- 20) Brito-Babapulle F, Catovsky D and Galton DAG : Myelodysplastic relapse of de novo acute myeloid leukemia with trilineage myelodysplasia : a previously unrecognized correlation. *Br J Haematol* (1988) **68**, 411—415.
- 21) Jinnai I, Tomonaga M, Kuriyama K, Matsuo T, Nonaka H, Amenomori T, Yoshida Y, Kusano M, Tagawa M and Ichimaru M : Dismegakaryocytopoiesis in acute leukemias : its predominance in myelomonocytic (M4) leukemia and implication for poor response to chemotherapy. *Br J Haematol* (1987) **66**, 467—472.
- 22) Fohlmeister I, Fischer R and Schaefer H : Preleukemic myelodysplastic syndromes (MDS) : Pathogenetical considerations based on retrospective clinicomorphological sequential studies. *Anticancer Res* (1985) **5**, 179—188.
- 23) 仲田浩之, 高橋 功, 依光聖一, 原 雅道, 大本英次郎, 稲垣登稔, 青山重男, 西村正隆, 林 直樹, 関藤典子, 木村郁郎, 真田 浩, 喜多嶋康一 : 低形成型白血病の治療に関する検討 : BHAC 少量療法の臨床的効果を中心に. *臨床血液* (1987) **28**, 534—540.

Hypoplastic leukemia : Chemotherapy for bone marrow dysplasia**Shunichi FUKUDA****Second department of Internal Medicine,****Okayama University Medical School,****Okayama 700, Japan****(Director : Prof. I. Kimura)**

The effect of chemotherapy on dysplasia of bone marrow cells was studied in 10 patients with hypoplastic leukemia. Patients were all previously untreated, and ages ranged from 40 to 81 years old (median : 70). Male to female ratio was 1 : 1. Morphologic features studied were pseudo-Pelger neutrophils, absence or decreased Azur granules in the neutrophils, multinucleated erythroblasts, megaloblastoid changes in erythroblasts, micromegakaryocytes, mononuclear megakaryocytes and megakaryocytes with multiple small separated nuclei. Although 8 patients with chemotherapeutic effect showed little evidence of dysplasia, 2 patients without chemotherapeutic effect showed severe dysplasia in two or three blood cell lineages. These findings are thought to indicate that a part of hypoplastic leukemia develops from myelodysplasia with hypoplastic marrow. The establishment of an optimal treatment for hypoplastic leukemia should be studied by stratification of bone marrow dysplasia.