

- Flandrin, G., Galton, D.A.G., Gralnick, H.R. and Sultan, C.: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia, A Report of the French-American-British Cooperative Group, *Ann. Intern. Med.*, **103**: 620~625, 1985.
- 3) Bennett, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D.A.G., Gralnick, H.R. and Sultan, C.: Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7), A report of the French-American-British Cooperative Group, *Ann. Intern. Med.*, **103**: 460~462, 1985.
- 4) Hardisty, R.M., Speed, D.E. and Till, M.: Granulocytic leukemia in childhood, *Br. J. Haematol.*, **10**: 551~566, 1964.
- 5) Kaplan, E.L. and Meier, P.: Nonparametric estimation from incomplete observations, *J. Am. Stat. Assoc.*, **51**: 457~481, 1958.
- 6) 内海治郎, 佐野恵子, 布施栄信, 石原 融: 1961年から1975年までの当院における小児急性白血病の治療成績について, *がん新病誌*, **17**: 110~120, 1978.
- 7) 田口信行, 青木繼稔, 赤塚順一, 石川 昭, 伊勢 泰, 植田 穰, 近江恵子, 小出 亮, 西村昂三, 塙 嘉之, 松山秀介: 小児急性白血病の Vincristine・副腎皮質ホルモン併用療法および強化療法, *臨血*, **15**: 17~22, 1974.
- 8) 藤本孟男: 小児急性白血病の治療, *内科*, **55**: 841~847, 1985.

MDS の予後因子——特に血球形態異常

新潟大学医学部第一内科 高 橋 益 広

Prognostic Factors of Myelodysplastic Syndrome—The Significance of cellular atypism

Masuhiko TAKAHASHI

*First Department of Internal Medicine
Niigata University School of Medicine*

Myelodysplastic syndromes (MDS) include a wide range of hematological disorders which relate to ineffective hematopoiesis and have varying prognoses. Thus, establishing the prognostic factors, especially in cases with few blasts in the marrow, is important to define poor prognostic patients, so as to select the most appropriate therapy for these patients. In order to clarify the relationship between myelodysplastic morphologic features of marrow cells and prognoses and to define other prognostic factors, 124 patients with the FAB criteria of MDS were analysed. 57 patients with refractory anemia (RA), 5 with RA with ring sideroblasts (RARS), 25 with RA with excess of blasts (RAEB), 14 with chronic myelomonocytic leukemia (CMML) and 22 with RAEB in transformation (RAEB in T). Statistical analysis of all the patients with MDS or those with RA demonstrated that, besides the NAP score (significant

Reprint request to: Masuhiko TAKAHASHI,
First Department of Internal Medicine
Niigata University School of Medicine
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部第一内科

高橋 益 広

only for all MDS), the percent of marrow erythroblasts, and lymphocytes (for all MDS and RA), the percentage of cells with morphological abnormalities in individual cell lineages and the number of cell lineage showing atypia were significantly associated with the prognosis of all the MDS patients and those with RA.

Key words: myelodysplastic syndrome, prognostic factors, cellular atypism, MDS, 予後因子, 血球形態異常.

はじめに

Myelodysplastic syndrome (MDS)¹⁾のうち芽球が増加している Refractory anemia with excess of blasts (RAEB) と RAEB in transformation (RAEB in T) は、治療に抵抗性で、大部分の症例では、予後不良である。一方、芽球の増加がみられない RA, RA with ring sideroblasts (RARS) における予後には極めて多様性があり、これらの予後因子を明らかにすることは、治療法の選択のうえでも重要である。従来 MDS の予後因子としては、芽球の他、年齢、血球減少症の程度、複雑な染色体異常等が報告されているが²⁾³⁾、MDS の特徴の1つである無効造血の表現型と考えられている血球形態異常と予後との関連性についての検討は十分ではない。

今回、血球形態異常と予後との関連について検討するとともに、MDS の予後因子を明らかにすることを目的として、124例の MDS 患者の解析を行った。その結果、今まで予後因子として報告されていなかった NAP、骨髓赤芽球比率、骨髓リンパ球比率に加えて、血球形態異常の程度も、有意に予後と相関することが示された。

対象と方法

FAB 分類の基準に従い、124名の MDS 患者は RA, RARS, RAEB, chronic myelomonocytic leukemia (CMML), RAEB in T に分類された。骨髓の May-Giemsa

標本で、赤芽球と顆粒球は200個以上、巨核球は20個以上を算定し、各血球系統における形態異常を示す細胞の割合を求めた。CFU-GM の培養は、既報の方法⁴⁾で行い、 2×10^5 個の骨髓細胞から形成された40個以上の細胞集塊をコロニー、8～39個の細胞集塊をクラスターとして7日目に算定した。血液学的、血球形態学的因子をパラメーターとして、MDS および RA 患者を2群に分け、Kaplan-Meier の生存曲線を描き、generalized Wilcoxon test で差の検討を行った⁵⁾⁶⁾。

結 語

124例の MDS は、男性74例、女性50例で、16才から90才（平均 \pm SD: 59.7 ± 20.0 ）に分布した。RA 57例、RARS 5例、RAEB 25例、CMML 14例、RAEB in T 23例であった。4 カ月から10年以上の観察期間において、骨髓での芽球30%以上を白血病化と定義した場合、全体で41例（33.1%）が白血病化し、特に RAEB, RAEB in T にその頻度は高かった（表 1）。RA に比し、RAEB ($0.01 > p$)、CMML ($0.01 > p$)、RAEB in T ($0.01 > p$) は有意に生存期間が短かった（図 1）。MDS 全体としての有意な予後因子は、年齢、ヘモグロビン、NAP スコア、骨髓赤芽球比率、骨髓リンパ球比率、CFU-GM 由来コロニー数、コロニー／クラスター比率であった。骨髓赤芽球比率が25%以下、また骨髓リンパ球比率7%以下の症例は、白血病化しやすい傾向にあり、このため

表 1 MDS 患者の白血病化率と死亡率

	No. of Patients	Progression to Overt Leukemia (%)	Median Survival (Months)	No. of Deaths (%)
1. RA	57	9 (15.8)		21 (36.8)
2. RARS	5	2 (40.0)	11.6	3 (60.0)
3. RAEB	25	13 (52.0)	13.6	18 (72.0)
4. CMML	14	4 (28.6)	13.8	11 (78.6)
5. RAEB in T	23	13 (56.5)	14.2	20 (87.0)
Total	124	41 (33.1)	20.9	73 (58.9)

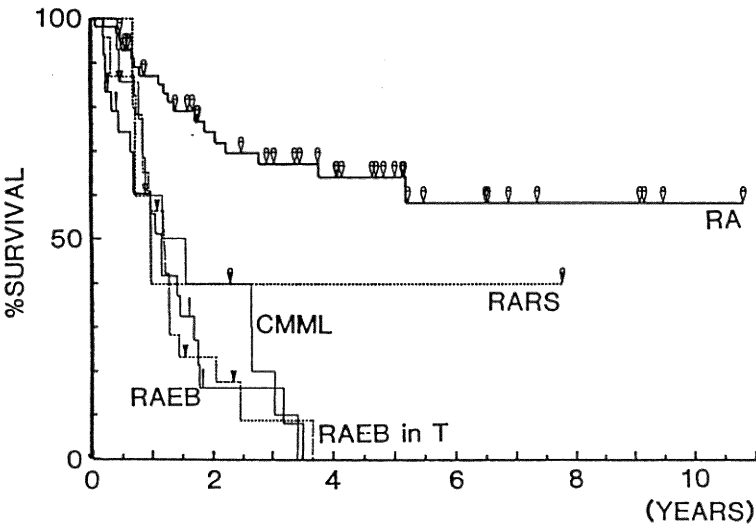


図 1 RA, RARS, RAEB, CMML, RAEB in T 症例の生存曲線.

表 2 MDS 患者全体及び RA 患者における予後因子

Characteristics	Good prognosis group (No. of Patients)	Poor prognosis group (No. of Patients)	p
Total MDS			
Age (years old)	≤ 60 (62)	> 60	0.05>p>0.02
Hemoglobin level	> 9g/dl (35)	≤ 9g/dl (86)	0.05>p>0.02
NAP score	> 300 (25)	≤ 300 (47)	0.05>p>0.02
BM: Erythroblasts (%)	> 25% (75)	≤ 25% (46)	0.01>p
BM: Lymphocytes (%)	> 7 % (78)	≤ 7 % (31)	0.01>p
BM: No. of CFU-GM/2×10 ⁵ BM-NC*	> 10 (56)	≤ 10 (23)	0.05>p>0.02
BM: Colony-Cluster Ratio	> 1.0 (30)	≤ 1.0 (49)	0.01>p
Morphological dyserythropoiesis (%)	≤ 5 % (74)	> 5 % (46)	0.01>p
Morphological dysgranulopoiesis (%)	≤ 1 % (61)	> 1 % (59)	0.01>p
Morphological dysmegakaryopoiesis (%)	≤ 5 % (44)	> 5 % (70)	0.01>p
RA			
Hemoglobin level	> 9g/dl (14)	≤ 9g/dl (43)	0.05>p>0.02
BM: Erythroblasts (%)	> 25% (41)	≤ 25% (15)	0.01>p
BM: Lymphocytes (%)	> 7 % (41)	≤ 7 % (10)	0.02>p>0.01
BM: Colony-Cluster Ratio	> 1.0 (18)	≤ 1.0 (23)	0.05>p>0.02
Morphological dyserythropoiesis (%)	≤ 5 % (39)	> 5 % (17)	0.02>p>0.01
Morphological dysgranulopoiesis (%)	≤ 1 % (42)	> 1 % (13)	0.01>p
Morphological dysmegakaryopoiesis (%)	≤ 5 % (29)	> 5 % (26)	0.02>p>0.01

BM-NC：骨髓有核細胞．

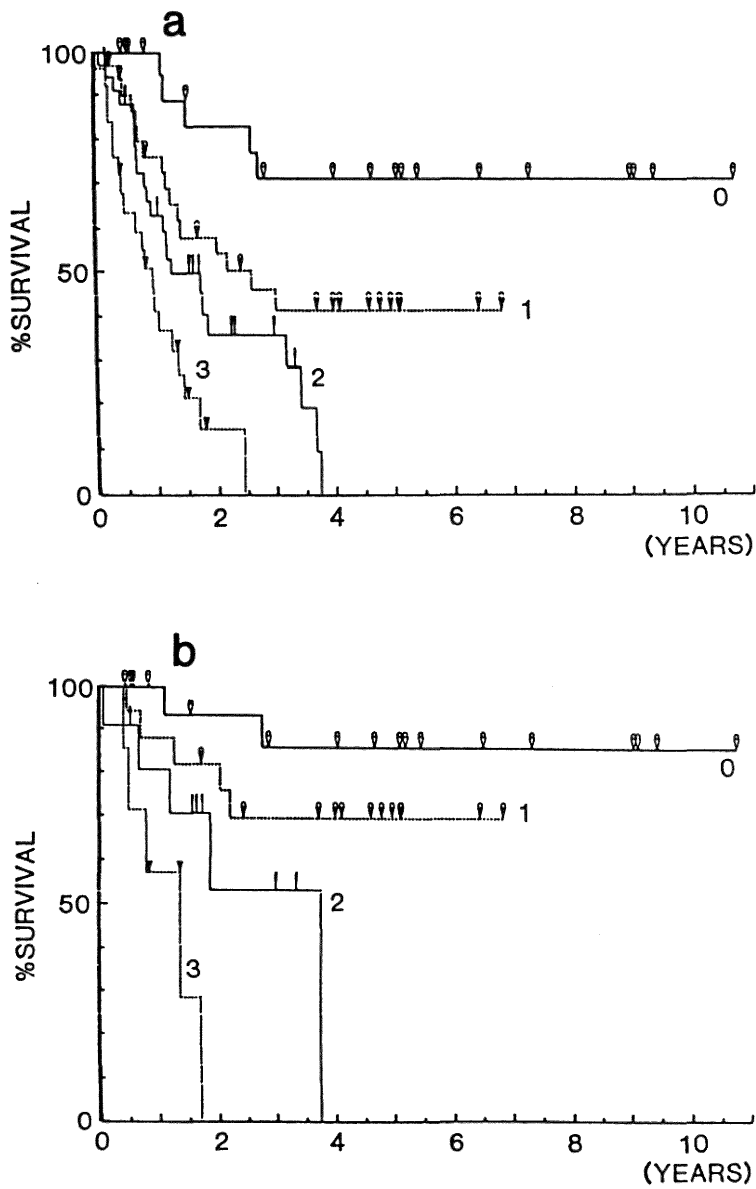


図 2 血球形態異常陽性の血球系統の数により分類した群の生存曲線.

a. MDS 症例. b. RA 症例.

0: 血球形態異常陽性 (基準は本文参照) の血球系統なし.

1: 血球形態異常陽性の血球系統数が 1.

2: 血球形態異常陽性の血球系統数が 2.

3: 血球形態異常陽性の血球系統数が 3.

予後と関連するものと思われた。形態異常を示す赤芽球、顆粒球、巨核球の割合は、それぞれ 9.6 ± 17.1 (平均値 \pm SD) %, 14.6 ± 25.4 %, 24.0 ± 28.2 %で、いずれの血球系統においても、形態異常を示す細胞の割合は、強く予後と相関した(表 2)。一方、今回の検討では、平均赤血球容量、網赤血球数、好中球数、血小板数は、予後に関し有意ではなかった。RA 症例においても、ヘモグロビン、骨髓赤芽球比率、骨髓リンパ球比率、コロニー/クラスター比率が予後と相関があった。RA においては、骨髓赤芽球比率25%以下の症例で白血病化しやすい傾向にあったが、リンパ球と白血病化との関連は認められなかった。RA 症例における形態異常を示す赤芽球、顆粒球、巨核球の割合は、それぞれ 7.6 ± 16.3 %, 5.1 ± 16.1 %, 17.7 ± 26.6 %で、RA 単独でも、いずれの血球系統においても、形態異常を示す細胞の割合は、強く予後と相関した(表 2)。赤芽球、巨核球においては、形態異常を示す細胞の割合が5%以上、顆粒球においては、1%以上を陽性とした場合、MDS 全体においては、2(36例)または3血球系統に形態異常が陽性の症例(27例)の予後は、全血球系統に陰性(25例)かまたは、1血球系統でのみ陽性の症例(35例)に比し、有意に不良であった($0.01 > p$)。RA においても、3血球系統に形態異常が陽性の症例(8例)は、全血球系統に陰性の症例(20例)または1血球系統でのみ陽性の症例(17例)に比し、有意に予後不良であった(それぞれ $0.01 > p$, $0.05 > p > 0.02$) (図 2)。

考 察

MDS の予後因子については、既にいくつかの報告があるが⁷⁾⁻¹⁰⁾、今回の検討から、MDS 全体では NAP が、また MDS 全体および RA 両群において、骨髓赤芽球比率とリンパ球比率が予後と相関することが示された。

以前我々は、血球形態異常の MDS 診断における重要性について報告したが¹¹⁾、血球形態異常と予後との関連性についての検討は、我々の知る限り、十分ではない。¹²⁾⁻¹³⁾ 今回の検討で、血球形態異常の程度は、予後とも極めて強い相関を示すことが明らかにされ、血球形態異常は、MDS 患者の予後を推定し、治療法を選択する上で、有用な指標となるものと思われた。

参 考 文 献

1) Bennet, J.M., Catovsky, D., Daniel, M.T., Flandrin, G., Galton, D.A.G., Gralnick, H.R.

and Sultan, C. (FAB Cooperative Group): Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes, Br. J. Haematol., **51**: 189~199, 1982.

- 2) Jacobs, A.: Myelodysplastic syndromes: pathogenesis, functional abnormalities, and clinical implications, J. Clin. Pathol., **38**: 1201~1217, 1985.
- 3) Nowell, P.C., Cesa, E.C., Stelmach, T. and Finan, J.B.: Chromosome studies in preleukemic states. V. Prognostic significance of single versus multiple abnormalities, Cancer, **58**: 2571~2575, 1986.
- 4) Takahashi, M., Koike, T., Moriyama, Y., Shibata, A., Koike, R., Sanada, M. and Tsukada, T.: Inhibition of erythropoiesis by human parvovirus-containing serum from a patient with hereditary spherocytosis in aplastic crisis, Scand. J. Haematol., **37**: 118~124, 1986.
- 5) Kaplan, E.L. and Meier, P.: Nonparametric estimation for incomplete observations, J. Am. Stat. Assoc., **53**: 457~481, 1956.
- 6) Gehan, E.: A generalized Willcoxon test for comparing arbitrarily singly-censored samples, Biometrika, **52**: 203~224, 1956.
- 7) Gold, E.J., Conjalka, M., Pelus, L.M., Jhanwar, S.C., Broxmeyer, H., Middleton, A.B., Clarkson, B.D. and Moore, M.A.: Marrow cytogenetic and cell-culture analyses of the myelodysplastic syndrome: insights to pathophysiology and prognosis, J. Clin. Oncol., **1**: 627~634, 1983.
- 8) Coiffier, B., Adeleine, P., Viala, J.J., Bryon, P.A., Fiere, D., Gentilhomme, O. and Vuvan, H.: Dysmyelopoietic syndromes: A search for prognostic factors in 193 patients, Cancer, **52**: 83~90, 1983.
- 9) Mufti, F.J., Stevens, J.R., Oscier, D.J., Hamblin, T.J. and Machin, D.: Myelodysplastic syndromes: a scoring system with prognostic significance, Br. J. Haematol., **59**: 425~433, 1985.

10) Tricot, G., Vlietinck, R., Boogaerts, M.A., Hendrickx, B., De Wolf-Peters, C., Van den

- Berghe, H. and Verwilghen, R.L.:** Prognostic factors in the myelodysplastic syndromes: importance of initial data on peripheral blood counts, bone marrow cytology, trephine biopsy and chromosomal analysis, *Br. J. Haematol.*, **60**: 19~32, 1985.
- 11) **Koike, T. and Takahashi, M.:** Morphological aspects of myelodysplastic Syndromes, *Jap. J. Clin. Hematol.*, **27**: 1752~1764, 1986.
- 12) **Varela, B.L., Chuang, C., Woll, J.E. and Bennett, J.M.:** Modifications in the classification of primary myelodysplastic syndromes: the addition of a scoring system, *Hematol. Oncol.*, **3**: 55~63, 1985.
- 13) **Jacobs, R.H., Cornbleet, M.A., Vardiman, J.W., Larson, R.A., LeBeau, M.M. and Rowley, J.D.:** Prognostic implication of morphology and karyotype in primary myelodysplastic syndromes, *Blood*, **67**: 1765~1772, 1986.

CLL, PLL の臨床的検討

新潟大学医学部内科学第一教室（主任：柴田 昭教授）

丸 山 聡 一

Clinical Analysis of Chronic Lymphocytic Leukemia and Prolymphocytic Leukemia

Soichi MARUYAMA

*First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Akira SHIBATA)*

The clinical and laboratory features of 15 patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and one patient with prolymphocytic leukemia (PLL) were studied. All the neoplastic cells showed B cell markers and most of them were CD10⁻, CD19⁺, CD20⁺, Ia⁺. SmIg were expressed in almost all cases and $\mu\kappa$ type was dominant. But there was no particular relationship between these immunological features and clinical ones. In some CLL cases, the neoplastic cells were larger than typical CLL cells and morphologically quite different from them. CLL has been recognized as a highly variable disease and its classification is still confusing. Further examination and more detail analysis should be required in order to clarify the disease entity of CLL and related disorders.

Key words: chronic lymphocytic leukemia prolymphocytic leukemia.

Reprint requests to: Soichi MARUYAMA,
First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部内科学第一教室

丸山 聡一