第77回日本内科学会講演会（1980年）

宿題報告

慢性骨髄性白血病*

京都大学医学部内科第一講座

内野 治人

SPECIAL ARTICLE: CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Haruto UCHINO, MD

The First Division, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto

緒言

慢性骨髄性白血病 chronic myeloid leukemia (CML), chronic granulocytic leukemia (CGL) は、白血病という病名が初めて用いられるようになった時点からの代表的疾患であり、西欧においては1845年にCraigieら、Virchowらにより、わが国においては明治21年（1888年）から知られている疾患である。その臨床像は、完成された場合極めて特徴的で、高度の白血球増加で好中球増加を主として、さらに巨大な脾腫により診断され、その経過も極めて緩慢であるためか、治療しやすい疾患として、対処されてきたといつてよいであろう¹⁾²⁾。近時、染色体分析法の進歩により、本症に特徴的なPhiladelphia (Ph¹) 染色体が見出されたことは記憶に新しい所であるが、本症の診断が容易になるとともに、Ph¹染色体が、顆粒球系のみならず、赤芽球系、巨核球系にも認められることから、本症の発症に関して、幹細胞レベルでのクローナルな発症が明らかにされてきた。臨床的に重要なことは、本症の生存期間に関してであり、

本症に行なわれてきた治療、ことに最近行なわれてきた主としてアルキル化剤による化学療法が生存期間の延長をきたしていない可能性が明らかにされるとともに、血球の分化と増殖という立場からの血液学における基本的問題にも多くの新しい観点を提供しつつあり、最近国内、国外での多くの血液学者の関心と呼びつつある疾患となり、シンポジウムその他でとりあげられてきた³⁾⁴⁾⁵⁾。本報告では、われわれが10年以上にわたって観察追跡してきた143例のCMLを中心に、本症の発症、進展などのnatural history、それによる予後、死因、生存期間などに対する成績と今後の治療の可能性についての研究結果をまとめることとする。

1. 頻度および病因

わが国における白血病死亡率は、人口10万あたり4前後となつてゐるが、CMLはそのうちの約15%を占めている。わが国での白血病発生登録（昭和47～52年）の全白血病3946例中CMLは640例（16.2%）であり、うち男女比は405:245=1:0.6である⁶⁾。われわれが対象とした143例も、図1に示す如く、男女比は1:0.6であり、年齢は10才から89才まで分布し、男子で平均年齢43才、女子49才である。

* 本講演は1980年4月4日、東京都港区芝公園3-3-1東京プリンスホテル鳳凰の間にて行なわれた。

図1. CML 143例の年齢、性分布

病因的には白血病自体の病因はまだ全く明らかとなっていないが、その中でも本症における放射線による誘発は確立しており、とくに微量長期の放射線被曝により、本症の頻度が急性型に比して上昇することは、広島長崎の原爆被爆者を始めとする放射線誘発白血病的集計から明らかになっている⁷⁾。その他、薬物、ウイルスなどの関与はまだ全く不明であり、最近本症の血小板にC型ウイルスの存在を示唆するRNA-dependent DNA polymerase, すなわち逆転写酵素reverse transcriptaseの証明が報告されたが⁸⁾、われわれが検索した範囲では確認し得なかった。

2. 病態生理

完成されたCMLの病像は既に成書に記載されて臨床的ならびに血液学的所見として確立している。すなわち、自覚症状として全身倦怠感、腹部膨満感に理学的所見として脾腫が加わり、検査所見として、末梢血中における白血球数の著増と血小板数増加、分類上、各成熟段階の顆粒球系細胞の出現、好塩基球の増加がある。骨髓穿刺では顆粒球系細胞絶対数の増加が認められ、染色体分析では、Ph¹染色体を認める。末梢血好中球アルカリフォスファターゼ値(NAP)は低下し、血清ビタミンB₁₂値の著増の他、LDH、尿酸値の増加などが認められる。そのおのおのの生物学的意義についてはまだ不明の所も多いが、各項目について検索したわれわれの研究結果を記す。

図2. CML症例における末梢血および骨髓血のin vitro培養成績

(1) 幹細胞の試験管内培養colony-forming unit culture (CFU-c): 軟寒天を用いる本症の末梢血および骨髓細胞の培養では、colony, clusterともに正常人に比して一般に高い例が多い(図2)。特に未治療時末梢血培養でのCFU-cの増加が本症に特徴的であると考えられる⁹⁾¹⁰⁾。

(2) 染色体: 骨髓細胞直接法による染色体分析では、一般にPh¹染色体を分裂細胞中100%近く認める。主たる変化は22番と9番の転座translocation, t(9:22)(q34:q12)である。その他9番以外の染色体の長腕(2, 19, 21, 22)あるいは短腕(6, 11, 13, 16, 17)に転座している場合、9, 22以外に三つの転座のある場合が知られている。しかし9番への転座が90%以上を占めると報告されている。またPh¹染色体陰性例は約10~15%と報告されているが、臨床病態との関連でなおその分類は異論のある所である¹¹⁾。われわれの143例中染色体分析を行ない得た107例中1例のみがPh¹陰性であり、Ph¹以外の染色体異常を伴うものが7例認められた¹²⁾(表1)。うちY-missing 3例(45, X-Y, Ph¹), double Ph¹ 1例のみであった。慢性期の摘脾7例について脾細胞の染色体分析を行なったが、その所見は6例にPh¹以外の核型異常を証明したが、僅少の変化であり、慢性期に脾内に異常クローンが発生しているという確証

表1. 慢性期におけるPh¹染色体以外の染色体異常と急性転化までの期間

核 型	症例数	期 間
45, X(-Y), Ph ¹	3	10, 34, 40
46, XY, Cq-	1	31
46, XY, Bq+, Ph ¹	1	49
46, XY, Dq-, Ph ¹	1	12
46, XX, Ph ¹ , Ph ¹	1	64

表2. CML脾細胞の染色体分析

症例	性	年齢	診断から 摘脾までの 期間	核 型
1	男	36	2カ月	46, XY, Ph ¹ (100%) 46, XX, Ph ¹
2	女	62	3カ月	46, XX, inv(p-q+), Ph ¹ (2.3%) 46, XY, (86.1%)
3	男	45	3.5カ月	46, XY, Ph ¹ (13.9%) 45, X(-Y), Ph ¹ (92%)
4	男	46	4カ月	46, XY (8%) 46, XY, Ph ¹ (96.3%)
5	男	20	7カ月	45, XY, Ph ¹ , -G (3.5%) 46, XX, Ph ¹ (91.3%)
6	女	37	38カ月	47, XX, Ph ¹ +C (4.3%) 48, XX, Ph ¹ +C, +E (4.3%) 46, XX, Ph ¹ (81.4%)
7	女	45	58カ月	45, XX, Ph ¹ , -G (11.6%) 46, XX, Ph ¹ , Bq+ (4.6%)

は得られなかつた(表2)。治療により臨床血液学的に寛解と判断される場合にも、Ph¹の頻度は減少しないことは明らかで、この点、急性白血病と全く異なり、寛解、すなわち正常クローンへの復帰という意味での寛解ではないことが判明している。また本症慢性期の末梢血リンパ球にはPh¹は認めなかつた。

(3) 好中球アルカリフォスファターゼ(NAP): 慢性期に極めて低値を示すことは臨床上ルーチンに行なわれている所である。慢性期であつても感染が加わると上昇することが知られているが、本症の本態的な酵素欠損か否かは不明であつた。本症末梢白血球よりNAPを抽出して、正常白血球のそれと対比しながら、DEAE-セルローズカラムクロマトグラフィーで分画すると、同一NaCl濃度で溶出され、さらにそれを澱粉ゲル、polyacrylamide gelなどで電気泳動を行なつても

正常との間に差異は認められなかつた¹³⁾。また電顕細胞化学的所見¹⁴⁾では、主として細胞質周辺の小胞pinocytic vesiclesに存在し、特殊顆粒には少ないもので、正常人と比較して、その量が極めて少ない所見であつた。またCML芽球を試験管内で培養すると、3週後には成熟した分葉好中球となるが、その場合、低下していたNAP値が試験管内で強くなることが認められている¹⁵⁾。以上CMLにおけるNAPは質的差異が正常とあるわけではなく、量の低下であり、誘導し得ることからgeneレベルの異常ではなくて、酵素活性発現の阻止による現象と考えられる。

(4) 好中球貪食殺菌能: NAP低値であるCMLの好中球の機能に関しては、遊走、貪食、殺菌などについて多くの報告があるが一定していない。一般に機能障害があるとしても軽度であると考えられている¹⁶⁾¹⁷⁾。大腸菌を用いて、貪食、殺菌能をみると、CML好中球では、孵置15分において貪食殺菌の低下が証明された(表3)。

(5) 血清ビタミンB₁₂値: CMLにおいては血清ビタミンB₁₂値は、正常人B₁₂値の10数倍に達し、かつ血清中B₁₂結合能が高い。白血球中B₁₂値も正常値より高値であり(図3)、とくに幼若白血球中B₁₂値が高く、ときに尿中にB₁₂の排泄を認める¹⁸⁾¹⁹⁾。血清および血球中B₁₂値の高値はB₁₂結合蛋白のtranscobalamin Iの増加による(図4)。血清、血球中のB₁₂の同族体分画では、正常の場合

表3. CML 11例における大腸菌の貪食殺菌能(平均値±標準偏差)

	CML	正 常
Phagocytosis (%)		
8分	5.7±1.3	10.1±1.7 (P<0.05)
15分	19.4±3.2	27.5±3.7 (P<0.02)
60分	53.6±4.1	59.9±4.2 (N.S.)
Phagocytic 指数 (菌数/100好中球数)		
8分	6.9±1.5	14.1±2.9 (P<0.02)
15分	26.2±5.3	38.5±8.6 (P<0.05)
60分	109.5±12.5	111.0±9.8 (N.S.)
貪食細菌の生存率 (%)		
15分	5.0±1.1	2.6±0.7 (P<0.02)
60分	0.74±0.12	0.49±0.07 (P<0.05)

図3. 白血病における血清および白血球中ビタミン B_{12} 値

図4. 白血病における血清および白血球中 B_{12} 結合蛋白 (transcobalamin) 分画の分布

と大差はないが、CML血清、血球ではややDBCC量が多く、 CH_3-B_{12} 量が少ない傾向にある。本症の B_{12} 高値は、白血球全体崩壊量の増大による B_{12} 結合蛋白の遊出と、それに伴う B_{12} 値の上昇が機序と考えられる。

(6) 血球代謝: CMLにおける血球、すなわち赤血球、白血球、血小板はいずれも Ph^1 陽性の幹細胞から分化したことが明らかである以上、

腫瘍クローンから発生した血球として、正常との差異の存在が推定される。しかし、赤血球では現在の所、成人CMLにおいてHbも膜の異常も見出されず、寿命も異常がない。顆粒球に関しては、さきにNAP低値、食食殺菌能低下、 B_{12} 結合蛋白の増加が見出されているが、形態的な異常はない。血小板については、一般に大型血小板が認められることが多く、 ^{51}Cr による寿命測定では、血小板増加例で、正常人より短縮を認めることが多い²⁰⁾(図5)。血小板粘着能、凝集能の異常例が見出されている。血小板を脂質代謝の面から検討すると、アラキドン酸代謝上cyclo-oxygenaseにより、thromboxane, prostaglandineに至る経路があり、この産物としてprostaglandine endoperoxidesとthromboxane A_2 は血小板の凝集と放出反応を促

図5. ^{51}Cr 標識法によるCMLでの血小板寿命 ($T_{1/2}$)

図6. 血小板の脂質代謝系酵素のCMLにおける変化

表4. 血小板lipoxygenase欠損症における血小板凝集反応

Case No.	Diagnosis	PLO† (%)	PCO† (%)	Platelet aggregation by			
				ADP	Epinephrine	Collagen	AA
1	CML	2.9	31.3	N†	I	I	I
2	CML	2.0	10.5	N	N	D	N
3	CML	4.8	22.9	N	I	I	I
4	CML	3.4	19.2	N	N	N	N
5	CML	4.4	31.3	N	N	N	N
9	PV	6.1	24.5	N	N	N	I
11	PV	10.3	25.3	D	A	D	N
12	PV	10.2	21.6	D	D	N	N
15	ET	3.3	3.0	D	A	A	D
16	MF	2.9	28.6	D	A	A	N
17	MF	6.0	26.0	I	N	I	I
18	MF	2.0	19.8	N	N	N	N

† Normal ranges (mean±2SD): PLO = 25.6±11.2, PCO = 28.4±11.6.

† N, normal; I, increased; D, decreased; A, absent.

PLO: 血小板 lipoxygenase

PCO: 血小板 cyclooxygenase

進する。一方lipoxygenase反応は12L-hydroperoxy 5, 8, 10, 14-eicosatetraenoic acid (HPETE) と 12L-hydroxy-5, 8, 10, 14-eicosatetraenoic acid (HETE) を産生し、これらは顆粒球のchemotaxis とrandom migrationを促すと報告されている。CMLを含めて骨髓増殖性疾患の血小板はlipoxygenase欠損ないし低下を認めることが多いことを明らかにし得た(図6)。そして、その場合、ADP, epinephrine, collagenによる血小板凝集が異常のない場合もアラキドン酸による凝集の亢進、ことに正常人血小板に比して、低濃度のアラキドン酸により凝集を起こしやすい場合のあることを認めた²¹⁾(表4)。この機序はなお不明であるが、アラキドン酸負荷によりlipoxygenaseの方向への産物生成機序がない場合、主として凝集促進的に働くcyclo-oxygenase系に代謝される可能性もある。またlipoxygenase欠損によりさきにもべた顆粒球のchemotaxisの低下への影響もあるであろう。

3. 臨床経過

(1) 発症と進展: CMLの発症機点は不明であるが、Ph¹染色体が後天性、獲得性であることは、一卵性双生児のCML症例の事実などから

も明らかである。完成された臨床像については既に明らかであるが、生存期間を計測するためには、可能なかぎり、その発症時期の推定と進展の時間的経過を推定する必要がある。われわれは、偶発的にあるいは定期的健康診断において発見された早期と考えられるCML症例を集積して、白血球数の増加からの進展度を計算した。早期発見例の診断基準として、末梢白血球数5万以下で、NAP低値、脾腫をふれないこと、Ph¹の存在による診断という条件をとり、これに適合する症例について分析した。18症例について染色体分析を行なうと、全例Ph¹陽性で診断したものであるが、15例は末梢白血球数8500~42000/mm³で100%Ph¹、あとの3例はそれぞれ白血球数12400でPh¹97.4%、20000で93.5%、13300で85.6%であった。NAP値は発見時に、すなわち白血球数5万以下で既に低値であるが、薬剤なしで追跡した症例でみると、白血球数の自然増加とともに、NAP値は低下するのを認めた。脾は触知しない例が早期発見例では大部分で白血球数5万以上でふれるようになる。好塩基球数は発見時に既に増加している。血小板数も発見時には既に増加を認める例が多い。未熟細胞数(末梢血液中)比率は、白血球数2万以上に

図7. CMLにおける末梢白血球数と検査成績出現との関連

図8. CML進展過程における末梢白血球数増加と検査成績出現との関係

認められる。以上の所見をまとめて、個々の症例を直線化して、白血球数に対して図にあらわすと、図7の如くなる。各症例の各項目について、直線化すると、Ph¹陽性細胞は末梢白血球数8500—42000/mm³で既に見出され、発見時に好塩基球数、血小板数は増加しているし、NAP値も低下している。血清ビタミンB₁₂値については追跡し得た症例は少数例であるが、白血球数3万以上で上昇する例が多かった。白血球数の増加とともに各所見の出現を図示すると、図8の如くなり、好塩基球数は9600以上、幼若顆粒球は21800以上、血清ビタミンB₁₂値は30000以上、脾腫は52000以上で出現するものであることを認めた。

次にこの様な症例における白血球数増加の時間的経過であるが、治療を行わずに、白血球数の自然増加を観察し得た10例について、その増加曲

線から、白血球数1万から10万までの式を求めると、 $\log Y = 0.053X + 10.023$ (Y = 白血球数、 $\times 10^9/L$, X = 月) となる。この計算式から、Ph¹細胞1コが出現してから直線的に増加すると計算するならば、75.9カ月、すなわち末梢血液中白血球数1万の時点から6.3年前にPh¹陽性細胞が体内に出現したものと推定される。Skipper²²⁾は細胞のdoubling timeを1カ月として、1コのPh¹陽性細胞から10¹¹個の細胞数になるまで約34カ月としているが、Galton²³⁾はPh¹細胞の世代時間を100日として計算した数値を9.6年としている。われわれの計算結果では6.3年であり、放射線被曝後のCMLの発生は5～10年の間に最高頻度であるという報告²⁴⁾とも照合して、妥当な数字と考える²⁵⁾。次に細胞増加時間doubling timeであるが、さらに症例

図9. 未治療CML患者16例の白血球数増加曲線 (顆粒球数のdoubling timeと日数)

M: 平均値, SD: 標準偏差

図10. CMLの白血球数と進展時期および急性転化

A: 自然退縮spontaneous regressionの可能性

B, C: 急性転化metamorphosisを示す。

図11. CML早期発見例における未治療時の白血球数の周期的変動

数を増加して図示すると、図9の如くなり、中央値は176日となる。すなわち、末梢白血球数が1万から2万になるまでに要する日数は176日と計算され、直線的に増加すると仮定すれば1万から10万に至るまでに要する日数は約580日、16カ月を要するという計算が得られた。以上の結果を模式化して図示すると図10の如くなるが、白血球数10万以上も直線的に増加するか否かは、なお全く不明である。なぜならば、臨床的立場から、末梢白血球数10万以上になつた場合、放置しておくことは現時点では不可能であり、何らかの白血球数を減少させる処置、X線照射あるいはアルキル化剤の投与が行なわれるからである。一部には、白血球10万～15万において観察された場合、周期的に白血球数が自然に増減する場合があるのが知られており^{26) 27)}、図11の如くなる例が認められている。このことはCML全例に適応し得るかどうかの判

定は今後の検索にまつる所であるが、血液がんとして本症を理解する場合に、 Ph^1 細胞という異常クローンの存在とともに自律性増殖という点で腫瘍性性格を完全にもつものかどうか、いいかえれば、周期的変動は、ある程度の正常状態で存在する白血球数調節作用—colony stimulating factor—をうけていることを示すものである。いずれにしても、図12に示す如く、 Ph^1 1個からの増殖期proliferative stage 6.3年、さきにのべた白血球数1万から10万までの前臨床期preclinical stage—早期発見例—の約1年半、ついで普通臨床家に治療の対象とされる完成期advanced stageに入り、3～4年の経過を経て進展するものと考えられる。

(2) 完成期の経過と急性転化：既に記した如く、完成期の経過年数は3～4年と考えられ、この期間が従来生存期間として報告されてきたわけであるが、死因について調査すると、表5の如

図12. 発症と発展

表5. CMLの死因 (86例)

	%	例数	
		男	女
急性転化	84.9	45	28
感染	4.7	2	2
消化管出血	2.3	2	0
老衰	2.3	2	0
尿毒症	2.3	1	1
血栓	1.2	0	1
その他	2.3	1	1

表 6. CML急性転化時の病像

	年 令 (才)	全経過 (月)	白血病裂口		骨髓穿刺 dry tap (%)	染 色 体		NAP	
			骨 髄 (%)	末梢血 (%)		異常率	17qi+8	低 下	正 常 — 上昇
急 性 型 (33例)	46.8	37.6	80.7	74.0	10.3	68	0	54.5	45.5
移 行 型 (31例)	41.9	53.4	9.5	21.4	22.2	73.9	21.7	70.8	29.1
腫瘍形成型 (7例)	42.0	44.3	33.3	28.5	33.3	83.3	16.6	83	16.6
平 均 値	44.2	45.9	47.1	46.9	17.7	72.2		65.3	34.6

急性転化時の臨床像 (1)

急性型 33例

1. 身体症状と血液像の平行した急速な悪化
a) 脾腫の急激な増大
b) Hiatusを伴うmyeloblastの急激な増加
2. 好中球APの高値
3. busulfan中止、数ヵ月後に発症する

図13-1

急性転化時の臨床像 (2)

移行型 31例

1. 身体症状と血液像の平行した緩徐な悪化
a) 慢性期より脾腫縮小傾向の欠如
b) Hiatusを伴わないmyeloblastの緩徐な増加
c) basophilsの増加
2. Busulfan耐性

図13-2

急性転化時の臨床像 (3)

腫瘍形成型 7例

1. 身体症状の悪化が前駆し血液像の悪化が後続する
a) 骨、関節痛の出現
b) 末梢血、骨髓の変化が少ない
2. 骨髓内腫瘍、リンパ節の腫大

図13-3

図13. CML急性転化時の臨床血液学的様式

く、その85%はいわゆる急性転化といわれる症状で死亡している。その他感染、出血などがあるが極めて比率は少ない。

a) 急性転化の様式： この急性転化に対する処置ないしは予防、予知が临床上極めて重要な問題点となる。そのため、われわれは急性転化の病像を明らかにすることを計画した。急性転化は、いわゆる急性白血病と同様な急激な変化と治療抵抗性という臨床血液像で特徴づけられているが、われわれは臨床所見、血液像、検査所見、その進展の時間的経過などから、以下の3型にわけるところを提唱してきた³⁾⁴⁾。総括すると表6の如くであ

る。まず、図13-1に示す如く、急性型としたものは、緩慢に経過していたCML慢性期の症例で、突然全身症状の悪化と血液学的に急性白血病というべき所見を呈してくるものであつて、6週以内の経過の間に完成されることが多く、芽球比率が高く、白血病裂口を証明するものである。次に図13-2に示す如く、身体症状の悪化と血液像の悪化が並行してあらわれるが、極めて除々であり、急性白血病の如く、白血病裂口を伴う芽球の急増は少なく、好塩基球の増加とその幼若型の出現、さらには慢性期から脾腫の縮小傾向が少なく、薬物抵抗性を示し、骨髓も線維化であること

表7. 慢性期から急性転化期への染色体変化と急性転化の様式

慢性期	急性転化期	計	症 例 数		
			急 性 型	移 行 型	腫 瘍 形 成 型
I	Ph ¹ (+)→Ph ¹ (+)	7)			
II	Ph ¹ (+)→Ph ¹ (+)→Ph ¹ (+)+α	4)	3	4	4
III	Ph ¹ (+)→Ph ¹ (+)+α	26)			
IV	Ph ¹ (+)→Ph ¹ (+)+α→Ph ¹ (+)+β	2)	11	15	2
V	Ph ¹ (+)+α→Ph ¹ (+)+α	2	1	1	0
VI	Ph ¹ (+)+α→Ph ¹ (+)+β	1	0	1	0

が多い型で、移行型というべきと考える。第3型としては、図13-3に示す如く、腫瘍形成型であり、血液像の変化は一般に少なく、慢性型と同様でありながら、骨、関節の痛み、リンパ節腫脹などを示し、腫瘍を形成して全身状態の悪化を伴うものである。この腫瘍形成型は、組織学的にいわゆる骨髄芽球腫myeloblastomaの型をとることが多く、一部には従来のいわゆる細網肉腫reticulosarcomaの形をとることがあり、白血病と悪性リンパ腫の合併と考えられたこともあるが、悪性リンパ腫の概念の整理が進むのと並行して、組織からの染色体分析によりPh¹染色体が証明され、Ph¹陽性の骨髄細胞由来の腫瘍であることが明らかになつている^{28) 29)}。この様な急性転化様式の分類は現在迄明確にはされていないが、既に多くの臨床観察からCanellos^{30) 31)}はabruptive form, accerelated formという言葉を用いている。嚴重な診断基準の記載はないが、ここでは、われわれのいう急性型をabruptive form, 移行型をaccerelated formとした。

急性転化の様式をこの3型にわけて、慢性期間との関連をみると、一般に急性型は慢性期間の比較的短いものに多い傾向にあるが、15年の慢性期ののちに発症する例もあり、中央値では、腫瘍形成型(34.5カ月)、移行型(39カ月)において慢性期間が、急性型(22カ月)より長い傾向が認められる。幹細胞培養結果は、慢性期に高いCFU-cは急性型で著しい低下を認め、移行型では低下はそれ程著しくはない⁹⁾。染色体分析結果では、一般に急性転化時にはPh¹染色体がそのまま持続する場合、doubleないしtriple Ph¹の出現する場合、他の染色体異常の加わる場合などにわけられる(表7)。そのモードと異常核型についてみると、急性型でpseudodiploidを高頻度に認める傾向があり、移行型でdouble Ph¹、腫瘍形成型でhyperdiploidを高頻度に認める¹²⁾。一般に急性転化時に化学療法を行なうと、急性転化時に加わった染色体異常が消失して、Ph¹陽性の慢性期に復帰するものであり、慢性期のbusulfan投与量、期間などと染色体異常の出現との相関は認められな

表8. 初診時急性転化症例の臨床血液学的所見(8例)

性	年 令	YT	IY	SS	MH	IS	WH	SR	DG
		女	女	男	男	女	女	男	男
	年 令	19	29	67	36	51	59	40	51
	脾 腫 (cm)	4	26	0	0	18	75	18	8
	末梢血 { 芽 球	40	85	83	7	47	18	20	19
	{ 裂 口	+	+	+	+	±	—	—	±
	骨 髓 { 芽 球	84.2	80.2	91.0	6.4	dry tap	5.2	12.5	32.5
	{ 裂 口	+	+	+	+	—	—	—	—
	NAP	↑	↑		↑	↓	↓	↓	↓
	CFU-c		↓↓					↑	
型	別	急 性 型				移 行 型			

かつた¹²⁾。

b) 初診時急性転化： 症例の中には急性転化の病像で初めて発見され、急性白血病との鑑別が問題になり、Ph¹染色体の証明によつてCMLからの急性転化例であつたと診断できる例があり、われわれも、急性転化様式を初め4型にして初診時急性転化型を用いるべきかと考えたが、初診時急性転化症例8例について、臨床血液学的所見を検討した所、表8の如く、急性型と移行型に分類されることを認めた。勿論、腫瘍形成型もあるが、これは比較的診断しやすいものと考える。初診時急性転化例は、慢性期一完成期一の全くなかつた症例で、前臨床期から直ちに急性転化型に入つたかと考えられる症例、慢性期が気づかれなかつた症例などが含まれると考える。

c) 摘脾後の急性転化様式： 最近、治療法の一つとして、急性転化の予防を目的として慢性期に摘脾が行なわれるに至っている。現時点では、新潟大柴田 昭教授らのグループの全国集計において³²⁾、その効果は、生存期間に関して特にないことが明らかにされている。一般臨床家にとつて、摘脾症例は急性転化を起こすとしても、その後のコントロールがしやすいという印象があるので、われわれは、全国集計された症例について、慢性期に摘脾された症例の急性転化様式について検索した。その結果、表9の如く、非摘脾群の急性転化3型の比率に比して、摘脾群23例の急性転化様式は、大差がなく、急性型11例(47.8%)、移行型9例(39.1%)、腫瘍形成型3例(13.1%)であることを認めた。したがつて、慢性期に摘脾した症例においても、急性転化の様式は全く変化なく、摘脾による影響はないものと判定した。ただし、病像上、摘脾群では、骨髓穿刺上dry tapの場合が多い傾向で、ことに移行型ではその所見が強く、かつまた急性転化時に血小板数が高値であり、末梢血中に巨核球の出現する例が32例中12例に認められた。このことは、血小板機能の低下があるとしても、血小板数の少ない群に比して、比較的コントロールしやすい傾向を感じしめること

表9. 摘脾の有無による急性転化病像の比較

	急性型 (%)	移行型 (%)	腫瘍形成型 (%)
非摘脾群 (71例)	33 (46.5)	31 (43.7)	7 (9.8)
摘脾群 (23例)	11 (47.8)	9 (39.1)	3 (13.1)

と関連するのかも知れない。

d) 急性転化とterminal deoxynucleotidyl transferase： CMLにおける急性転化時の急性白血病病型は、当然骨髓性であると考えられていたが、血液形態学的にリンパ芽球性、その他の型のあることが報告される場合があつた。最近terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) 活性が検出されるに至り、形態とあわせて、non-T, non-Bのリンパ性白血病と同様の急性転化のあることが明らかにされた^{33) 34)}。われわれも28例の急性転化例について、様式別にTdT陽性率を測定した結果は、表10であるが、急性型19例中8例(42%)に陽性であり、移行型7例中1例のみ陽性14%であつた。腫瘍形成型1例、型不明1例の検索では陽性例はなかつた。全体的にみると報告にある如く、30%に陽性例の存在が認められたが、急性転化様式からみると、急性型のみTdT陽性例が認められるものと考えられる。この結果は、既に明らかにされている如く、CMLのクローン発生説を支持するものであり、かつまた、骨髓系、リンパ系に分化する以前の多潜能幹細胞pluripotent stem cellレベルでの芽球化が起こることを明らかにしたものであるといえよう。ただし、CMLのPh¹獲得レベルは、骨髓系に分化した段階であり、急性転化時にさらに幹細胞レベルに脱分化し

表10. CML急性転化時のTdT

急性転化型	TdT	
	陽性	陰性
急性型(19例)	8 (42%)	11 (58%)
移行型(7例)	1 (14%)	6 (86%)
腫瘍形成型(1例)	0	1
不明(1例)	0	1
合計(28例)	9 (32%)	19 (68%)

て、このような現象となるのか、Ph⁺獲得レベルが始めからこのレベルであるかはなお決定されていない。もしpluripotent stem cellレベルでPh⁺が獲得されているとするならば、CML慢性期の末梢血リンパ球において、Ph⁺が証明される筈であり、われわれは、長期経過した慢性期CMLにおいて、リンパ球の染色体分析を行なつたが、Ph⁺染色体を証明し得なかつたので、Ph⁺獲得は、骨髓系に分化した幹細胞レベルであり、急性転化時に更に幼若幹細胞レベルに移行するのではないかと考えている。このことは、急性転化時に化学療法を行なつた場合、慢性期のPh⁺陽性病型にもどることも考えあわせて現時点では妥当な考え方であろう。しかし、最近の多種の表面マーカーの検出により、造血幹細胞の分化成熟レベルの同定が行なわれており、染色体分析結果とあわせて、なおPh⁺そのものがpluripotent stem cellで起こっているという考え方もある³⁴⁾。

e) 急性転化の位置づけ： 急性転化は以上のことから、blastic crisisという言葉に対する訳語として広く用いられてきたが、上記の様に3型式を急性転化と理解するならば、Baikieら²⁾の提唱したmetamorphosisという言葉が適当であろう。この言葉の日本語はまだないが、病態変貌ともいうべきかと考える。図10は、さきに示したCMLの発展形式を横軸に時間をとり、記載したものであるが、急性転化は、いずれの時期にでも起こり得るものと理解される。さらに可能性を考えれば、Ph⁺獲得後も、自然退縮する例(A)があるのかも知れない。白血球数が1万に達する以前に起こせば、(B)としての急性白血病として誤診される可能性もあり、普通は(C)として認められるものとする。完成期に摘脾を行なつたとしても、表現の様式は変化がなく、全体の進展を短縮させ得ないことも明らかとなつたと考える。

4. 生存期間、予後

(1) 生存期間に関する検討： われわれが観察した全症例143例の生存曲線は図14の如く、50%生存期間は37カ月である。衣笠³⁵⁾によれば、

図14. CML 143例の生存期間（生存者を含む）

busulfan治療後も特に本症での生存期間の延長が著明ではないとまとめられている。1924年のMintonらによる未処置52例の50%生存期間が37カ月であり、その後のPh⁺染色体の証明から、明らかにPh⁺陽性CMLとしての生存期間の報告はEzdinliら³⁶⁾の43例 40カ月、Whang-Pengら³⁷⁾の116例 40カ月、Kardinalら³⁸⁾の100例 50カ月、Perillieら³⁹⁾の8例 42カ月、Canellosら⁴⁰⁾の40例 45カ月、Schillingら⁴¹⁾の19例の47カ月が主なるものである。

死因の主たる急性転化の治療に関しては、急性型に対して急性白血病に対すると同等の化学療法が行なわれ、腫瘍型成型には、局所の放射線照射が効果のあることが知られている²⁶⁾。急性型のうち、急性リンパ性白血病型をとるTdT陽性例では、vincristine, prednisoloneの治療効果が報告されているが³⁴⁾、われわれの結果も、表11の如くTdT陽性例での完全寛解率の上昇、生存期間の延長を認めた。しかし急性転化期間の中央値4カ月が一般であるのに対し、TdT陽性型の生存期間は7カ月であること、Ph⁺染色体の陰性化はなく、慢性型復帰にすぎないことなどから、この鑑別による治療効果も、CMLの平均生存期間を著しく延長させるものとは考えられない。われわれの観察した143例中、早期発見例も含まれており、診断時白血球数により層別して50%生存期間を計算してみると、表12の如くなる。すなわち、白血球5万以下の群の生存期間は55カ月、20万以上の症

表11. CML急性転化例のTdTと生存期間

	年令	男：女	急性転化までの期間	急性転化時の脾腫	急性転化から死亡までの期間		
					平均	中央値 50%生存期間	25%生存期間
Tdt 陰性 19例	46	13：6	161週 (37.4ヵ月)	9.4 cm	19週 (4.4ヵ月)	16週 (3.7ヵ月)	25週 (5.8ヵ月)
Tdt 陽性 9例	35	5：4	104週 (24.2ヵ月)	5.3 cm	47週 (10.9ヵ月)	30週 (7.0ヵ月)	55週 (12.8ヵ月)

表12. 初診時末梢血白血球数による50%生存期間
(中央値) 143例

例数	50%年存期間 (月) (以下)	白血球数 ($\times 10^4$)	50%生存期間 (以上)	例数
36	55.0	5	35.5	95
60	48.5	10	33.5	71
74	55.0	15	31.0	57
93	46.0	20	24.0	38

例では24ヵ月となり、約倍の差が認められた。すなわち、全体症例でのbusulfanなどの治療後も生存期間の著しい延長は認められなかったが、この様な早期発見、早期治療例での生存期間の延長が推定されるに至った。そこで、確実にbusulfan治療のみを行なつて観察し得た76症例を選び、初診時白血球数による生存期間を検討した。busulfan量は2mg～6mg/日であるが、その慢性期間を図示すると図15の如くなり、中央値は31ヵ月であり、大部分の症例は3年以内の慢性期に入つてゐることを認めた。次に白血球数別で層別してみると図16の如くなり、5万以下の群の47.5ヵ月に対し、20万以上の群では18ヵ月となる。また7年以上の慢性期をもつた症例をみると、白血球数5万以下の症例は、全9例のうち5例あり、全体症例のうちの約30%を占めることを認めた。全症例を

図15. Busulfanのみにて治療したCML 76例の慢性期間

35才以下と60才以上にわけてみると、症例数はおのおの24例と16例となり、初診時年令による平均慢性期間に差は認められなかった。全体としての5万以下の症例の50%生存期間55ヵ月と20万以上の24ヵ月は差が31ヵ月あり、busulfan症例でも47ヵ月と18ヵ月で29ヵ月ある。さきに記した白血球数5万から20万まで自然に進展するとして、約12ヵ月要すると計算され、その点を加味しても、白血球数5万以下で発見しbusulfan療法を行なつた群に生存期間の延長があることを認めた。次にこれら症例の中には原爆被爆者から発症したCMLが入つており、ことに早期発見例は大部分原爆被爆者CMLであるので、初診時白血球数による2群での50%生存期間を計算すると、原爆被爆者での生存期間は、非被爆者に対し生存期間が長いのが認められた。早期発見例による症例数の差をなくすため、初診時白血球数5万から15万までの症例をとつて、生存曲線を描くと、原爆被爆者14例、非被爆者23例についての50%生存期間は、それぞれ

図16. Busulfanのみにて治療したCML 76例の初診時白血球数別の慢性期間

平均値mean月数 中央値median月数

表13. CML初診時所見と生存期間の相関

	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅
年 令, 才 (X ₁)					
Hb, g/dl (X ₂)	-0.177				
血小板数, ×10 (X ₃)	0.043	-0.048			
顆粒球数 (X ₄)	0.227	-0.269	-0.039		
好中球 AP スコア (X ₅)	0.034	-0.075	0.258	-0.419	
生存期間, 月 (X ₆)	0.247	0.101	-0.154	-0.320	0.129

$$X_1 = -0.0001651057 \times X_1^2 + 0.0153929 \times X_1$$

$$X_2 = X_2, X_3 = \log(X_3), X_4 = \log(X_4), X_5 = \log(X_5), X_6 = \log(X_6)$$

れ68カ月と44.5カ月となつた。

以上生存期間についての成績をまとめると以下の如くなる。CML全体症例としての生存期間は、最近の化学療法薬の進歩にかかわらず、認むべき著しい改善がないことが確実であるが、早期発見例では、その自然経過として推定される期間を加味して考えても生存期間の延長があり、busulfanの効果は一部症例で発現していることは事実であろう。原爆被爆者CMLでの生存期間の延長は、その因果関係について全く不明といわざるを得ないが、本症の様な慢性疾患においては、患者の受診継続性の持続、医師の方の対策上の忍耐強い管理などが効果をあげているものと推定するのが最も妥当ではないかと推定される。一部の症例ではあるが、早期発見、早期治療の効果があがつていることは事実であるが、これは、慢性期間を治療効果上延長させているのか、急性転化時の治療法として化学療法のみならず、各種の支持療法による効果が加味されているのかは不明であり、かつ、生存期間の延長をきたし得る一部症例の臨床的特徴も把握されていないといわざるを得ない。全体を通じて、著しい生存期間の延長のないことと考えあわせて、今後の根本的な治療法の確立が望まれる所である。

(2) 予後： 本症の進展に関して、白血球数を指標とし得ることは、さきに記した所であるが、全体症例について、初診時成績からの予後予測がどの程度可能であるかについて検討した。まず初診時年令、ヘモグロビン値、血小板数、顆粒

表14. CML初診時所見と生存期間（重回帰分析）

変 量	重相関係数
年令(X ₁)+顆粒球数(X ₄)	0.459
+血小板数(X ₃)	0.494
+ヘモグロビン(X ₂)	0.496
+好中球AP(X ₅)	0.496

$$X_6 = 0.3629232 + 1.912899X_1 - 0.1820053X_3 - 0.2686817X_4$$

球数、好中球APスコアなどについて、生存期間との相関を計算すると、表13の如くなる。すなわち、生存期間と最も相関するのは顆粒球数であり、0.32となり、次いで年令、血小板数の順である。しかし、この相関係数による予測の確実性は、0.3²すなわち、最も高い顆粒球数との関係においても10%の予測率しか得られなかつた。次いで、表14に示す如く、重回帰分析により解析すると、年令+顆粒球数で重相関係数は0.459、さらに血小板数、ヘモグロビン値を加えても0.496までの重相関係数しか得られなかつた。すなわち、0.496²、25%すなわち、1/4の症例についてしか、これら初診時成績から予後予測を行ない得ないという結果が得られた。これらのことは、初診時成績として、これに用いながつた他の要因がある可能性がまず考えられるであろう。ことに脾臓の大きさについては、数量的にとりあつかうことが困難であるため、ここには入れていないが、脾腫の有無による生存期間の差、原爆被爆の有無と脾腫の有無による生存期間についても検討したが、特に有意の差は認め得なかつた。また一般に腫瘍としての自律性増殖が一定に維持される場合、60%

表15. 慢性骨髄性白血病の治療に対する考え方

1. 慢性期
 - A. Ph¹細胞存続のまま
 - 1) 数的抑制
 - 2) 選択的増殖抑制
 - 3) 異常クローン産生部位の摘除
 - 4) 異常クローンの薬剤による選択的排除
 - 5) 異常クローンの免疫学的排除
 - B. Ph¹細胞の消失
 - 1) 薬剤
 - 2) 骨髄移植
2. 急性転化期
 - A. Ph¹保有異常クローンの消失
 - B. Ph¹保有芽球の成熟促進
 - C. Ph¹保有細胞の完全消失(骨髄移植)

前後の予後予測が初診時成績から得られることが多いが、もう一つの可能性として、さきに記した如く、一定程度までの進展—白血球数10万前後までの一定の増殖性—以後、正常の調節機構が働く可能性があり、この様なことが初診時成績からの予後予測を低くしているのかも知れない。いずれにしても、予後予測が100%の場合は、その後の治療は全く意味がないことになるわけであり、その意味で初診以後の対策により病勢の進展を変更させる可能性も考慮されるであろう。しかし、一般的にいつて予後測定のパラメーターとして、さきにのべてきた一般的な臨床血液学的所見以外の未知の要因がある可能性が大であり、その探知に努力すべきという問題を提示しているものと考えたい。

5. 治療

以上のべてきたことから、現時点では、新しい治療法の設立まで結論を出すことはできない。しかし、現在考えられる治療法は、表15の如くまとめられることは、協同研究者の鎌田¹²⁾も提唱している所であり、Spiers⁴²⁾も提言している。慢性期のPh¹細胞存続のままの数的抑制は、従来アルキル化剤により行なわれた所であり、その効果については既にのべた如く、一部の症例にのみ生存期間の延長が期待される。選択的増殖抑制としては、colony-stimulating factorやchalone⁴³⁾の問題が解決のいとぐちをあたえるかも知れない。異常クロー

ン産生部位の摘除としての摘脾は現在までの成績で有効ではなく、薬物による選択的排除も免疫学的排除⁴⁴⁾も現在一部で行なわれつつある所である。Ph¹細胞を完全に消失せしめる計画はClarkson⁴⁵⁾らにより試みられているが、現在の所著明な効果をあげたとはいえない結果である。骨髄移植の治療は今後一つの有望な方法と考えられるが⁴⁶⁾、完全にPh¹を消失させて正常細胞を移植する方法と、慢性期の自己骨髄を保存して、急性転化期に薬物、放射線などにより無形成として再び自己の慢性型に復帰させることが考えられているが、その長期予後は現在ではまだ全く不明である。これと同様な考え方で、急性転化期に、未熟細胞を分化型に変える方法も考慮される所であろう。

治療方針の設定に対して、最も重要と考えられるのは、Ph¹細胞が安定したクローンであるか否かという問題であろうと考える。既にのべてきた如く、Ph¹細胞は、必然的に+αの次の変化を来しやすいクローンとわれわれは考えているが、現時点での多くの観点から妥当であろう。その点でのPh¹細胞を消失させるという根本方針が治療の根本原則として考えられるべきであろう。

結 語

慢性骨髄性白血病CMLに関し、臨床診断に用いられる血液学的、臨床化学的、細胞遺伝学的指標について、その生物学的意義を明らかにし、これら指標を用いて、本症の発症時期、完成期までの進展経過の時間的推移などについて推定した。主なる死因である急性転化についてその様式も臨床血液学的に整理して、治療と病態の立場から今後の対策の可能性を考案し、生存期間、予後予測などからも、今後の治療対策への基本的考え方をまとめてみた。本症の腫瘍としての特異な性格とPh¹細胞という特異性を強調した。以上本報告は、臨床的立場に立つて、慢性腫瘍性疾患の解析の一つのパターンとして役に立つことを期待するものである。

研究協力者 京大第一内科： 中村 徹，山岸司久，白川 茂，大熊 稔，森下玲児，吉田弥太郎，沢田博

義, 笹田昌孝, 山本孝吉, 平岡篤信, 小熊 茂, 上田孝典, 小西 博, 高山博史, 大久保直, 臼井忠男

広大原医研内科: 蔵本淳, 鎌田七男, 岡田浩佑, 中津井俊之, 土本泰三, 大前清甫, 石井征文, 藤村欣吾, 武富嘉亮, 太田信弘, 小熊信夫, 田中竜二, 鈴木淳子

神戸大輸血部: 伊藤和彦

東京慈恵医大青戸分院内科: 田中信夫

謝辞 本報告の機会をあたえられた故 笹本 浩会頭ならびに日本内科学会学術集会運営委員会各位, および座長の労をおとり戴いた中尾喜久自治医大学長に深甚の謝意を表すものである。

本研究は, 文部省科学研究費, 国際原子力機関 (IAEA.), その他の援助によつたものであることを記すとともに, 長年にわたる研究協力者の努力の積み重ねの成果であることを銘記して謝意を表すものである。

文 献

- 1) 脇坂行一: わが国における白血病の歴史—とくに分類を中心として, 白血病のすべて, 中尾喜久編, 南江堂, 東京, 1972, p 6.
- 2) Gunz F and Baikie A: Chronic granulocytic leukemia in "Leukemia" Grune & Stratton, New York, 1974, p711.
- 3) 内野治人, 太田和雄, 他: 慢性骨髄性白血病治療の問題点. 第19回日本臨床血液学会シンポジウム. 臨床血液 19: 372, 1978.
- 4) 慢性骨髄性白血病, 新潟シンポジウム, 1978, 内野治人, 柴田 昭編, 医歯薬出版, 東京, 1979.
- 5) The chronic leukemia. edited by Galton, DAG, Clinics in Hematology, Vol 6, No 1, WB Saunders, New York, 1977.
- 6) 全国造血器腫瘍登録調査報告, 第1, 2, 3報, 全国造血器腫瘍登録委員会, 昭52, 53, 54年.
- 7) 大北 威, 渡辺 漸: 白血病疫学 (D): 原爆白血病 (i) 広島, 新版日本血液学全書 6, 白血病および類縁疾患Ⅱ, 丸善, 東京, 1979, p 85.
- 8) Fuscaldo AA, et al: Analysis for reverse transcriptase in platelets from patients with CML. Blood 52, Suppl 1: 250, 1978.
- 9) 小熊信夫, 他: 造血幹細胞の in vitro 培養と臨床的応用. 広島医学 30: 19, 1977.
- 10) Spitzer G, et al: Culture studies in vitro in human leukemia. Sem in Hematology 15: 352, 1978.
- 11) 鎌田七男, 内野治人: 染色体—白血病細胞学, 白血病および類縁疾患Ⅱ, 新版日本血液学全書 6, 刊行委員会編, 丸善, 東京, 1979, p 203.
- 12) 小熊信夫, 鎌田七男: 慢性骨髄性白血病にお

- る染色体の変化. 臨床血液 19: 372, 1978.
- 13) 太田信弘: 白血球 alkaline phosphatase の heterogeneity に関する研究. 広大原医研年報 15: 13, 31, 1974.
- 14) Nakatsui T, et al: Ultrastructural localization of alkaline phosphatase in human granulocytes, lymphocytes and platelets of normals and of some hematological disorders. Acta haem Jpn 35: 47, 1972.
- 15) 鎌田七男, 小熊信夫: 白血病と細胞培養. 臨床科学 15: 152, 1979.
- 16) Sasada M, et al: Phagocytic and bactericidal capacities in neutrophils from patients with acute and chronic myelocytic leukemia. Acta Haem Jpn 41: 709, 1978.
- 17) Clawson CC, et al: Quantitation of chemotaxis and maximal bactericidal capacity of mature neutrophils in chronic myelogenous leukemia. J RE Society 26: 315, 1979.
- 18) 内野治人, 他: 白血病におけるビタミン B₁₂ 代謝異常とその発生機序. 臨床血液 14 補: 1347, 1973.
- 19) 田中信夫, 内野治人: 高ビタミン B₁₂ 血症, ビタミン B₁₂—基礎と臨床. 内野治人編, 科学評論社, 東京, 1978, p 296.
- 20) 中川淳子, 他: 血小板回転による血栓予知の検討—血小板増多症を中心に. 血液と脈管 8: 193, 1977.
- 21) Okuma M and Uchino H: Altered arachidonate metabolism by platelets in patients with myeloproliferative disorders. Blood 54: 1258, 1979.
- 22) Skipper HE: Cellular kinetics associated with "Curability" of experimental leukemia In "Perspectives in leukemia" ed by Dameshek, W and Dutcher, R, Grune and Stratton, New York, 1968, p187.
- 23) Galton DA: Chemotherapy of chronic myelocytic leukemia. Seminars in Hemat 6: 323, 1969.
- 24) Modan B and Lilienfeld A: Leukemogenic effect of ionizing-irradiation treatment in polycythemia. Lancet ii: 439, 1964.
- 25) Kamada N and Uchino H: Chronologic sequence in appearance of clinical and laboratory findings characteristics of chronic myelocytic leukemia. Blood 51: 843, 1978.
- 26) Gatti RA, et al: Cyclic leucocytosis in chronic myelogenous leukemia: New perspectives on pathogenesis and therapy. Blood 41: 771, 1973.
- 27) 白川 茂, 他: 慢性骨髄性白血病の周期的白血球増多. 臨床血液 15: 607, 1974.

- 28) 今岡禎治, 他: 慢性骨髓性白血病の経過中, 急性転化の初発症状として右胫骨端部に骨髓芽球腫を形成した1例—文献的考察と特に治療について. 臨床血液 17: 1174, 1976.
- 29) Ota K: Clinical and hematological studies on the reticulum-cell-sarcoma-like tumor developing during the terminal phase of chronic myelogenous leukemia. *Rec Adv in RES Research* 10: 95, 1970.
- 30) Canellos GD: Chronic granulocytic leukemia. *Med Clin North America* 60: 1001, 1976.
- 31) Canellos GP: The treatment of chronic granulocytic leukemia. *Clinics in Haemat* 6: 113, 1977.
- 32) 福田光之, 他: 摘脾療法—慢性骨髓性白血病, 内野治人, 柴田 昭編, 医歯薬出版, 東京, 1979, p 164.
- 33) Janossy G, et al: Blast crisis of chronic myeloid leukemia (CML) II. Cell surface marker analysis of "lymphoid" and myeloid crisis. *Brit J Haemat* 34: 179, 1976.
- 34) 坂本 忍, 他: 急性転化時の細胞の TdT 活性, 慢性骨髓性白血病, 内野治人, 柴田 昭編, 医歯薬出版, 東京, 1979, p 33.
- 35) 衣笠恵士: 慢性骨髓性白血病の治療, 白血病のすべて, 中尾喜久編, 南江堂, 東京, 1972, p 281.
- 36) Ezdinli EZ, et al: Philadelphia-chromosome-positive and -negative chronic granulocytic leukemia. *Ann Inter Med* 72: 175, 1970.
- 37) Whang-Peng J, et al: Clinical implications of cytogenetic variants in chronic granulocytic leukemia. *Blood* 32: 755, 1968.
- 38) Kardinal CG, et al: Chronic granulocytic leukemia—Review of 536 cases. *Arch Inter Med* 136: 305, 1975.
- 39) Perillie PE and Finch SC: Muramidase studies in philadelphia-chromosome-positive and chromosome-negative chronic granulocytic leukemia. *New Engl J Med* 283: 456, 1970.
- 40) Canellos GP, et al: Dibromomannitol in the treatment of chronic granulocytic leukemia: A prospective randomized comparison with busulfan. *Blood* 45: 197, 1975.
- 41) Schilling RF and Crowley JJ: Prognostic signs in chronic myelocytic leukemia. *Amer J Hematol* 7: 1, 1979.
- 42) Spiers ASD: The treatment of chronic granulocytic leukemia. *Brit J Haemat* 32: 291, 1976.
- 43) Rytömaa T, et al: Effect of granulocyte chalone on acute and chronic granulocytic leukemia in man. Report of seven cases. *Scand J Haemat Suppl* 27: 5, 1976.
- 44) Sokal TE, et al: Immunotherapy in well controlled chronic myelocytic leukemia. *New York State J Med* 73: 1180, 1973.
- 45) Cunningham I, et al: Results of treatment of Ph¹+ chronic myelogenous leukemia with an intensive treatment regimen (L-5-Protocol). *Blood* 53: 375, 1979.
- 46) Thomas ED: A review of the results of human marrow transplantation in Seattle. *Acta Haem Jpn* 40: 863, 1977.