

[原著] 骨髄性白血病の細胞学的・組織化学的研究

内 藤 敬 一*

(昭和46年1月18日受付)

要 旨

(1) 千葉大学および関連病院における過去45年間の骨髄性白血病症例195例(急性147例, 慢性48例)を臨床統計学的, 細胞学的および組織化学的に検索した。

(2) 急性骨髄性白血病54例のうち, 平均胞体面積 $104\mu^2$ 以下, 平均核胞体比0.85以上を示す症例では, 中等量のCorticosteroidが有効であった。一方, 胞体面積の大きいもの, 核胞体比の小さいもの, 核変形, 胞体内顆粒出現率の高いものには, 一般的に生存期間の短縮傾向がみられた。

(3) 好中球アルカリフォスファターゼは, 急性骨髄性白血病では, 高値, 平常値, 低値の3群に分れ, 低値例でも, 治療による骨髄低形成時には高値となり, 再発時には病的細胞の増加に先がけて, 高値から急速に低下した。慢性骨髄性白血病では多くは低値を示し, 正常ないし高値のものは, いずれも, 急性転化例, あるいは, 末期例である。

(4) 慢性骨髄性白血病の末梢血中好塩基球数(B), 好酸球数(E)は増加し, 病態の経時的変化に応じて変動する。完全寛解においては, 好塩基球数の正常化とともに, E/B比は1前後となるが, なお正常のE/Bより低値をとり, 病態の残存が推測された。再発時にさいしては白血球数の増加に先がけて, 好塩基球数増加, E/B比低下をみ, E/B比の算定は特に治療上の一指標として有力であることが明らかにされた。

Keywords: 急性骨髄性白血病, 慢性骨髄性白血病, 好中球アルカリフォスファターゼ, 好塩基球数, 好酸球数

略語一覧:	AML: 急性骨髄性白血病	CML: 慢性骨髄性白血病
	NAP: 好中球アルカリフォスファターゼ	Baso. または B: 好塩基球数
	Eosino または E: 好酸球数	E/B 比: Eosino 対 Baso の比
	IgG: Immunoglobuline G	IgA: Immunoglobuline A
	IgM: Immunoglobuline M	6MP: 6 Mercaptopurine
	CLL: 慢性リンパ性白血病	ITP: 特発性血小板減少性紫斑病

序 文

昭和24年以降, 白血病は増加の傾向にあるが^{1), 2)}, 治療上の進歩ならびに新薬の開発によって, 高率な寛解の導入が急性骨髄性白血病(AML)においても可能になり

つつある。しかし, 早期死亡例あるいは合併症の対策になお問題が残されていると考えられる。また, AMLの2~5年以上の長期生存例に関する報告も近年増加しているが, その治療上の特徴はつかめず, むしろ病型あるいは宿主要因との関連が考えられている。一方, 慢性骨

* 千葉大学大学院医学研究科内科系内科学第一 (主任教授 松本 胖教授)

KEIICHI NAITO: Cytological and cytochemical studies of myelogenous leukemia. The First Department of Internal Medicine School of Medicine, Chiba University. Received for publication, January 18, 1971.

随性白血病 (CML) では寛解への導入がさらに容易となり、社会復帰も可能となったが、生存期間の延長という点ではさほどの改善をみていない。治療法に関しても長期微量療法³⁾を重視するものと、逆に骨髓低形成をきたすほどにまで治療する方が予後良好であるとする見解⁴⁾とがあり、必ずしも意見の一致をみない。また、CML経過の主として後半に、かなりの高率に発症すると思われる急性転化の対策、病態の適確な把握なども白血病の臨床においてきわめて重要な問題点の一つであると考えられる。

本研究では、骨髓性白血病につき経過および生存期間に影響する種々の臨床的事項、好中球アルカリフォスファターゼ、免疫グロブリンなどを検討し、また AML については細胞学的検索を、CML については好塩基球、好酸球を中心とした血液学的観察により、白血病の病態と治療上の問題点につき検討した。

検 査 方 法

昭和元年以降 45 年まで、千葉大学および関連病院に入院した AML 147 例、Adult Type の CML 48 例、計 195 例を対象とした。末梢血好中球アルカリフォスファターゼは Naphthol-AS-MX-phosphate および Fast blue RR を用いる朝長法⁵⁾、免疫グロブリンは、Hyland 製 Immunoplate を用い半定量を行なった。細胞学的検索については、末梢血塗末薄層標本を作製し、giemsa 染色をほどこして計測に用いた。好塩基球の観察は Toluidin bue を用いる稲垣法⁶⁾に準じ、好酸球は Hinkelmann 液による直接算定法により検討した。

検 索 結 果

1. 臨床症状および検査所見

初発症状、主訴では、AML で出血、発熱、貧血が、CML では全身倦怠感が多く、初診時所見では AML で、約 90% に発熱、出血傾向をみたが、CML では脾腫 4 横指以上が 64% あった。初診時血液学的所見では、AML で白血球数 1 万以下の非白血性症例が 36.8%、血小板は 50% が 2 万以下、末梢血液像では、骨髓芽球 80% 以上が 42% に達した。CML では白血球数 10 万以上が 63%、血小板数も 20 万以上が 44% にみられた。なお、血液型については、O 型が AML 114 例中 53 例 (46.1%)、CML 28 例中 11 例 (39.3%) と優位を占めた。

つぎに寛解率をみると、AML では 25% (完全 2.5%、不完全 22.5%)、CML では完全寛解率 94%、また平均生存期間は、AML 4.8 カ月、CML 20 カ月である。しかし、最近 5 年間の平均では、AML 5.3 月、CML 32 カ月、と延長をみている。

2. 好中球アルカリフォスファターゼ (NAP)

a) 各種疾患の NAP

健康人 11 例の本酵素活性は Score 180~350、平均 Score 270、陽性率 68~98%、平均陽性率 85% で、朝長⁵⁾の成績とほぼ一致する。各種疾患の NAP 値は図 1 のごとく、再生不良性貧血平均 Score 380、真性多血症 310 と高く、さらに AML の一部、感染症でも高値をみる。また低値を示すものとして CML、骨髓線維症の一部があり、CML で急性転化例の多くは高値を示したが、他は myleran 無効の 1 例をのぞき、Score 180 以下である。

b) AML, CML の NAP

AML の NAP は、350~470 の高値 13 例、正常 8 例、180 以下の低値 17 例の 3 群に分れたが、病態との間に特別の関係はみられない。骨髓では、細胞数の少い低形成状態で多くは末梢血 NAP 高値を示した。また、

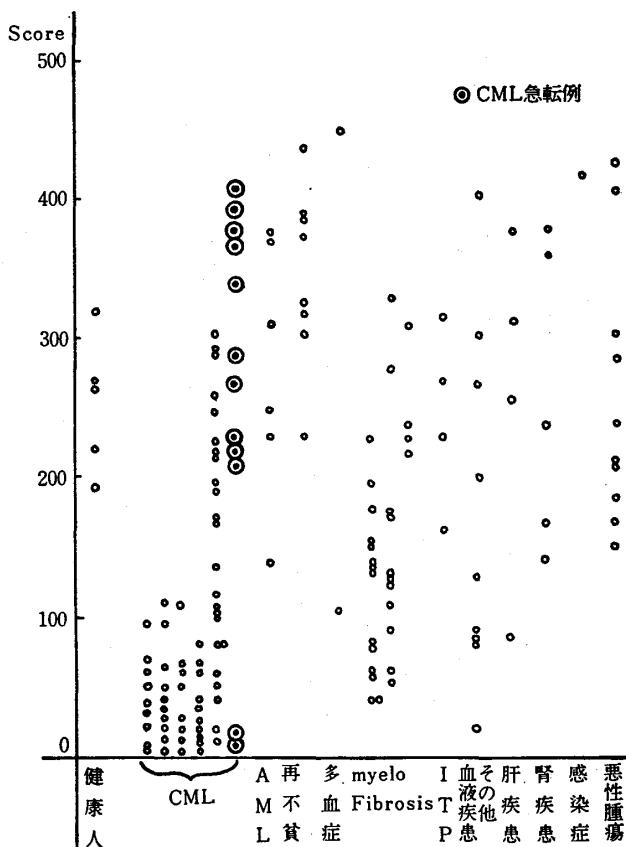


図 1. 各種疾患の NAP 値

末梢病的細胞出現率があまり変らないものでは、NAP Score は、低値群は低値を持続し、高値群は常に高値を持続した。

CML の多くは低値を示したが、myleran 無効で好塩基球数増加が持続し、そのまま末期像へ移行した1例のみ、初期より正常～高値をみた。CML で NAP の経過を追求すると、一部の例は寛解期に正常近くまで上昇するが、多くは低値にとどまり、急性転化ないし末期において高値をとるものが多い。なお脾腫とは相関係数 $r=0.75$ で、一部の急性転化例、白血球数とともに密なる関係がある。

3. 免疫グロブリン

健康人 17 例の免疫グロブリンを測定し、IgG 800～1400 mg/dl, IgA 110～232 mg/dl, IgM 58～160 mg/dl の値を得た。

AML では、未治療時 IgG は前骨髓球性白血病の1例と、骨髓線維症から移行した1例のみ、軽度の増加を示すが、他は正常範囲内である。これらは Corticosteroid 治療により正常化傾向をみたが、易感染性を強く伴った例では、むしろ血清総蛋白量とともに減少を示した。IgM は、治療後も含めて、ほとんど全例に増加をみたが、IgA は未治療時著変なく、治療後あるいは完全寛解において増加の傾向を示した。特に少量の 6MP, Corticosteroid によく反応して長期完全寛解が得られ、無症状で生存中の1例では、未治療時から軽度増加を示した。

CML では、IgG, M. A ともに多くは正常範囲内にあり著変をみないが、一部の例で、治療中 IgA 軽度増加, IgM 軽度低下, あるいは増加を示すものがある。末期にいたり血清総蛋白量低下を示す例では、IgG, M. A 三者とも低下の傾向を示した。

4. AML の治療

治療により得られた寛解の程度と生存期間は、当然のことながら密なる正の関係を示したが、不完全寛解でも 12 カ月以上の生存が 18 例中 4 例あり、また無寛解の 58 例中 15 例は 6～12 カ月間生存した。

治療別に平均生存期間をみると、Corticosteroid 無効 4.8 カ月、使用 5.6 カ月、6MP のみ 3.3 カ月、Corticosteroid + 6MP 5.9 カ月、新薬使用例 7.9 カ月で、1 日当りの使用量では、Prednisolone 20 mg 未満が 10.3 カ月と最も長く、Corticosteroid 大量使用例に生存期間の短縮傾向がみられた。6MP では 30～60 mg 使

用例が 7.8 カ月と最長を示したが、いずれもそれらを必要とした病態に大きな差がみられる。また、本症例中、Corticosteroid 使用により、感染症誘発、消化管出血、糖尿病などの合併症に加えて、病的細胞著増等の病態悪化をもたらしたと思われる 2 症例が存在した。以上のごとき治療上の検討を細胞学的に捉え、つぎの結果を得た。

5. 細胞学的検索

AML 54 例における末梢病的細胞の平均胞体面積は $25.6\sim74.1\pi\mu^2$ にあり、平均 $41.5\pi\mu^2$ で、 $43\pi\mu^2$ 以下すなわち中等大以下のものが多く、骨髓性アズール顆粒出現と直接の関係はない。平均核面積は $21.1\sim51.0\pi\mu^2$ に分布し、その平均は $31.6\pi\mu^2$ で、そのほとんどが $25\sim40\pi\mu^2$ にあり、著しい差はない。核胞体比は $0.42\sim0.99$ に分布し、その平均は 0.79 である。図 2 の如く、Corticosteroid 有効 13 例の平均胞体面積をみると、 $29.3\sim53.8\pi\mu^2$ で平均 $37.0\pi\mu^2$ 、無効 20 例では $33.3\sim74.1\pi\mu^2$ 平均 $48.0\pi\mu^2$ と小型細胞に有効例が多い。核胞体比については、有効例が $0.69\sim0.97$ 、平均 0.83 と高く、無効例 $0.42\sim0.85$ 、平均 0.71 と低く、核胞体比の高いものに Corticosteroid 有効例が多い。少くとも平均胞体面積 $33.3\pi\mu^2$ 以下、核胞体比 0.85 以上を示す症例には Corticosteroid が有効である。平均胞体、核面積と生存期間を比較すると、図 3 の如く胞体面積とは、相関係数 $r=-0.76$ で、胞体面積の大なる群に生存期間の短縮傾向がみられ、核面積とは相関係数 $r=-0.54$ で核面積の大きい群に軽度ながら生存期間の短縮傾向がある。また、核胞体比では、図 4 のごとく、核胞体比の低いものに生存期間の短縮傾向を認める。すなわち、生存期間からみると、9 カ月以上生存例の平均胞体面積は $45.2\pi\mu^2$ 以下、核胞体比は 0.63 以上を示している。

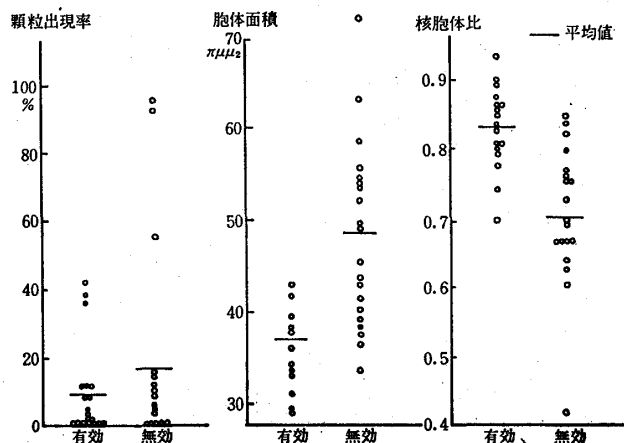


図 2. ステロイド感受性 (AML)

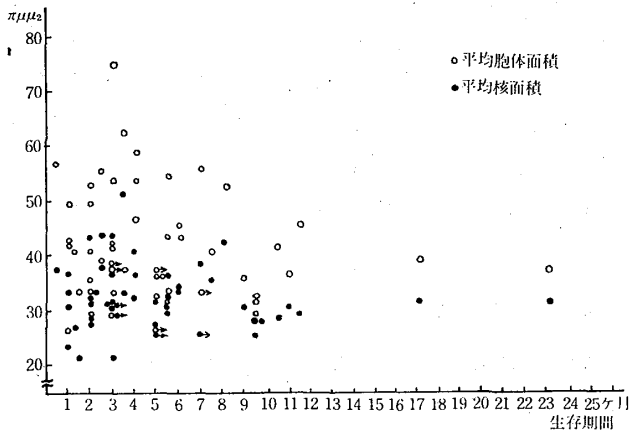


図3. 平均胞体・核面積と生存期間 (AML)

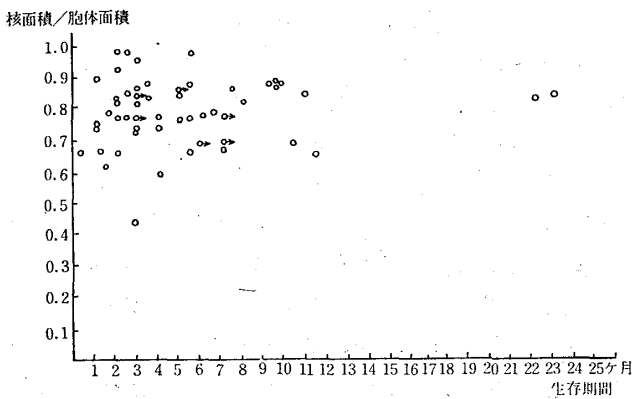


図4. 核・胞体比 (AML)

核の形を円形、楕円形、変形とに分け、それぞれの出現率を観察した。核形と Corticosteroid 有効性との関係において、有効19例の核変形出現率は49%、無効19例のそれは66%である。胞体内顆粒の出現率では、有効20例の平均は9.7%、無効19例の平均は、17%を示す。また、生存期間と比較すると、図5のごとく、核変形、胞体内顆粒出現率の高い群に、生存期間の短いものが多

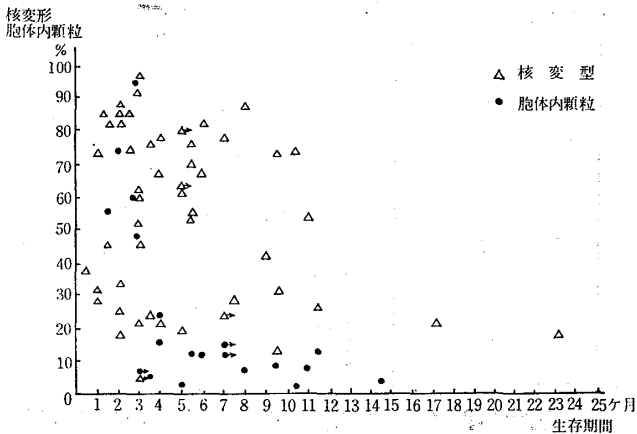


図5. 核変形・胞体内顆粒と生存期間 (AML)

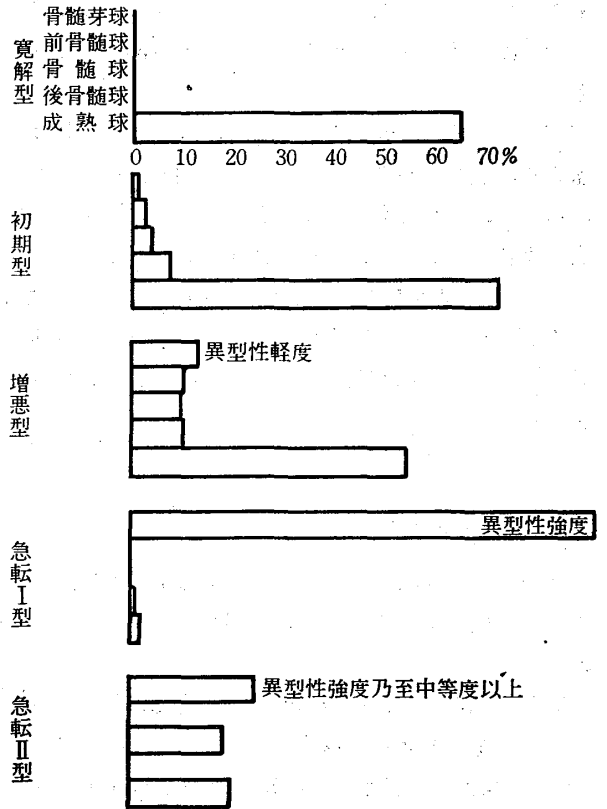


図6. CML 末梢血液像型

く、各々を代表するものとして、側骨髄芽球性白血病、前骨髄球性白血病がある。

CML については末梢像を観察し、図6のごとき血液像型を設定した。幼若球のみられないものを寛解型、骨髄芽球から徐々にその割合を増しながら成熟球に移行するものを初期型とし、白血球数著増時にしばしばみられ、骨髄芽球に軽度の異型性がみられるものを増悪型とした。さらに、急性転化時の血液像をふたつに分け、異型性の強い骨髄芽球が著しく増加した場合を急転I型、増悪型と急転I型のいわば中間の型で、骨髄芽球は異型性が中等度以上ないし強度であるが、その出現率が低く、急性転化像が明らかでないような場合を急転II型とした。非急性転化例の末梢血骨髄芽球はその病態により、正常に近いものから、増悪時の異型性を呈するものまでであるが、治療、あるいは生存期間に反映する特別な細胞形態学的所見は擱めなかった。急転II型13例の骨髄芽球は、平均胞体面積 $51 \mu^2$ 以上の比較的大型のものが多く、急転I型4例では、1例の大型細胞を徐き、 $40 \mu^2$ 以下の小型を呈し、その平均核胞体比は $0.67 \sim 0.8$ で、そのうち1例は Corticosteroid 減量ないし中止に相当して骨髄芽球の著増を見た。

6. CML の治療

薬剤別平均生存期間をみると、放射性 ^{32}P 3年6カ月、myleran 単独3年2カ月と他の治療に比べ生存期間の延長をみたが、急性転化例も多く観察された。初回治療では、図7のごとく、寛解の程度と比較すると、

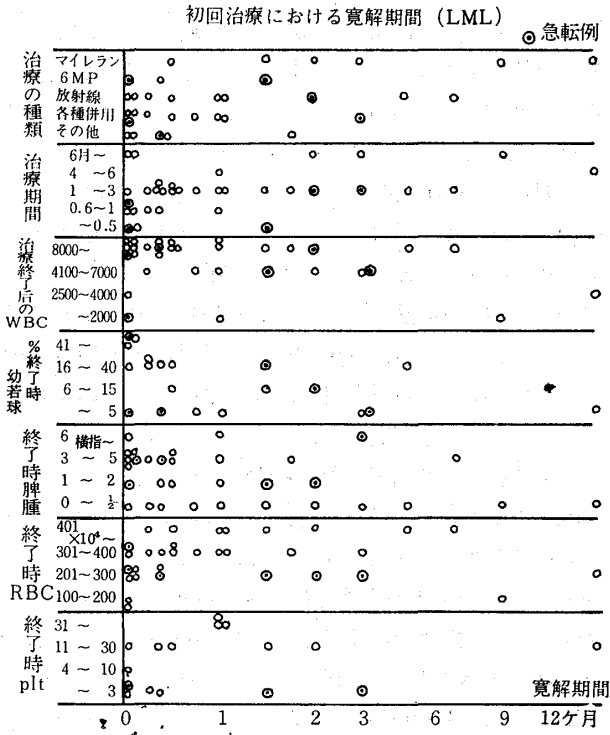


図7. 初回治療における寛解期間

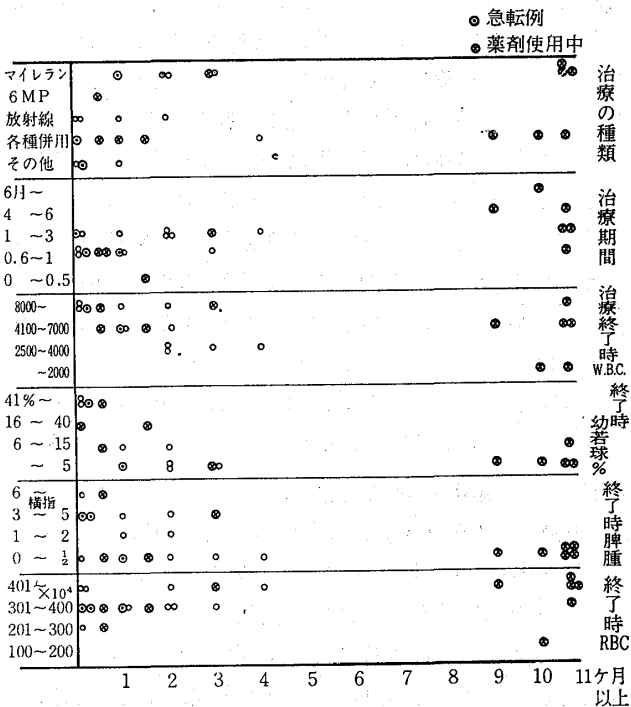


図8. 第2回以降の治療における寛解期間

myleran 単独で、しかも治療期間4カ月以上の場合に、長期の寛解が得られ、短期に末梢白血球数を減少せしめると急性転化の危険が大きい。治療終了時の白血球数からみると、長期の寛解例は4000以下にみられ、白血球分類では、幼若球5%以内となる必要がある。また、脾腫残存も好ましくない。第2回以降の治療では、図8のごとく、寛解期間中薬剤無使用の場合は、寛解持続が0.5~4カ月で、初回治療に比し明らかに短い。

7. 好塩基球数, 好酸球数

CML においては、第2回以降の治療では、完全寛解の延長が充分期待できないことから、初回寛解導入後の再発予知、およびその対策が強く望まれる。その臨床的手がかりとして、従来の血液学的検索に加え、さらに、好塩基球, 好酸球の動きを追求した。

a) 各種疾患の Baso, Eosino, および E/B 比。

まず、各種疾患の Baso を観察すると、図9のごとく、CML, 骨髓線維症を除く他疾患では、正常ないしそれ以下に分布するが、CML では、その経過により著しい変動を示し、正常以下の低値群は、完全寛解あるいは急性転化例である。Eosino については、CML 骨髓線維症, 肉芽腫, アレルギー性皮膚炎などにおいて高値のものが多く、同じくその経過により変動する。Eosino 対 Baso 比, すなわち E/B 比をみると、CML, 骨髓線維症では、正常 (1.5~8)~正常以下に分布し、経過による変動をみる。

b) CML の経過による Baso および E/B 比の変動

Baso は図10のごとく、増悪前から増悪時にかけて増加し、治療開始当初は、白血球数の減少に伴わず、そ

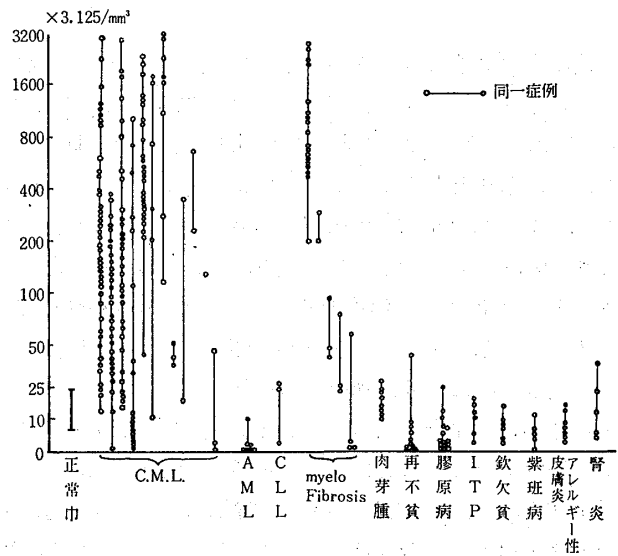


図9. 末梢血中好塩基球数

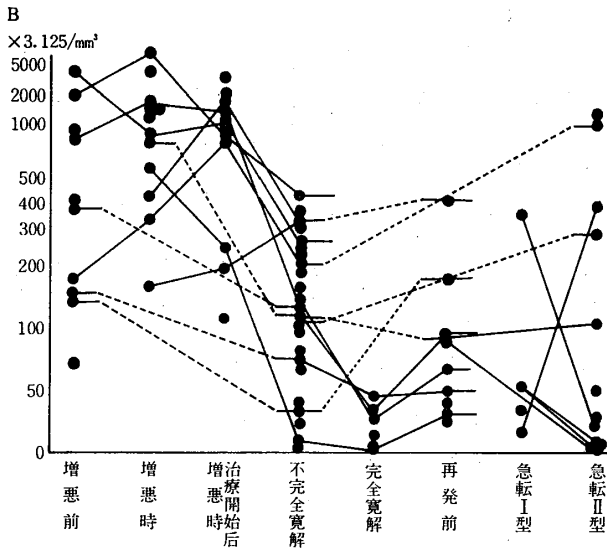


図 10. CML 各病期における好塩基球数の変化

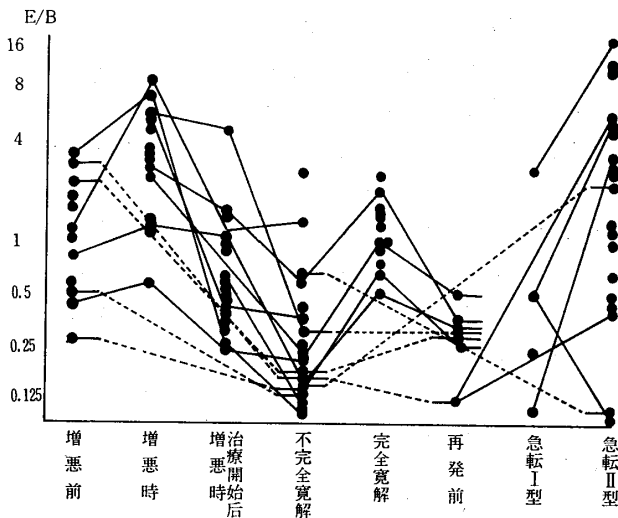


図 11. CML 各病期における E:B 比の変化

の後不完全寛解で減少をみるが、完全寛解に至り、はじめて正常化する。再発前では、白血球に先がけて増加し、また、一部の急転II型で増加例はあるが、I, II型とも、急性転化とともに急減の傾向にある。E/B比は図11のごとく、増悪前はBaso, Eosino各々の増加の程度により、0.25~3.5に分布し、増悪時では、Eosino優位により1以上を示す。治療開始時には、Baso減少を伴わないことによる下降を認め、不完全寛解時でも同様で、完全寛解に至り、Baso, Eosinoともよくコントロールされ、1前後となる。しかし、なお正常のE/B比に比し低値をとることは、病態の残存を意味するものと思われる。したがって、Baso正常化におけるE/B比の低下は寛解の不完全なること、あるいは再発前段階を意味すると考えられる。

考 案

骨髄性白血病のなかでもAMLは骨髄系病的細胞のみの増殖を主とする病態と一般に考えられており、その細胞像によって病型、あるいは治療との関係が論じられる。一方、CMLにおいては顆粒球系の増殖に加えて、赤血球ならびに血小板の増加もみられることがあり⁷⁾、多くは適切な治療により、確実な寛解導入が可能である。細胞学的にも急性転化例を徐き、特に著しい特徴を掴むことはできない場合が多い。このように、AMLとCMLとは互に著しく異なる病態を呈する。

AMLのNAP値は、伊藤⁹⁾によれば、AML19例中10例は高値、3例は正常、6例は低値の3群に分れ、低値を示すものの血液像は大部分が白血病裂口がなく、好中球各段階の成熟過程を有し、CMLとの類縁性が考えられるという。本研究におけるAMLのNAP Scoreも高値13例、正常8例、低値17例の3群がみられるが、血液像、生存期間と明らかな関係はみられなかった。本酵素活性が細菌感染症や骨髄低形成において容易に上昇するため⁹⁾、AMLにおけるNAPのとりあつかいは慎重でなければならず、また、NAP上昇についてはG染色体その他との関連も考慮する必要がある、この問題はさらに検討を要するものと思われる。

CMLでNAPが低値をとることは、Wackstein¹⁰⁾の指摘以来、Dameshekをはじめ多くの報告があり、確認された事実である。類白血病反応ではむしろNAP高値をとることが多く、診断的価値も大きい。本研究においても低値のものが多く、寛解時には正常化するとの報告¹¹⁾もあるが、本症例では、一部に正常化するものもみられたが、必ずしも病態を反映しなかった。むしろ、北条⁹⁾のCMLが寛解に向くと正常に帰する型、上昇するが正常に達しない型、低値を維持する型があるとの報告に一致した。また、急性転化時、NAP上昇の報告¹²⁾もあるが、本症例中でも急性転化前後にかけて一部に上昇がみられ、脾の増大と密なる関係を示したものがあつた。

AMLの免疫グロブリンについては、McKelveyら¹³⁾がIgG増加を報告しているが、本症例では一般にIgG著変なく、IgMは常に増加し、山野の報告¹⁴⁾と一致した。IgAは治療後あるいは寛解時に増加の傾向にあつた。Corticosteroidを始め抗白血病剤のほとんどは、免疫抑制作用を持ち、白血病の治療にあたって免疫グロブリンの変化を無視することはできない。しかも、易感染性を強く伴ったIgG減少例の存在、また、未治療時からIgA軽度増加を示した例の臨床経過が著しく良

好であったことは、AML 長期生存例の宿主要因あるいは病態との関係において興味深いものがある。

CML の IgG は、その生成が高進して、血中濃度はやや増加するといわれているが¹⁵⁾、初診時検査し得た症例のほとんどは著変を示さなかった。末期では、血清総蛋白量の減少とともに、IgG、M. A の減少をみた。

現在、AML の治療に Corticosteroid、6MP は不可欠の存在となり、本研究においても、Corticosteroid 無使用例の出血、あるいは早期死亡がみられる。使用量からみると、Prednisolone 20 mg 以下、6MP 30~60 mg 投与によって生存期間がもっとも著しく延長した。しかし一方、Corticosteroid 使用による病態悪化を思わせる症例もあった。このように、各々の病態の差、あるいはこれら薬剤の量的関係、およびその副作用などの因子が生存期間に大いに影響を与えるものと考えられる。CML では myleran がもっとも多く使用されており、初回治療で、94%は完全寛解に達したが、残余の6% (3 症例) は不完全寛解あるいは急性転化像を示し、予後不良であった。初回治療による寛解期間延長の条件を検討したが、治療開始時の病像、寛解導入までの期間、治療終了時の白血球数ならびに血液像、血小板数、脾腫の消長などによって寛解期間が左右される所見を得た。第2回以降の治療では、寛解導入に、時には併用療法も必要ではあるが、一般に薬剤を小量持続的に用いた方が、不完全寛解ながら、長期にわたる小康をもたらすことができる。

AML の予後および治療効果は、その病的細胞の形態によって影響をうけることは当然予想される。本研究でも、末梢標本上の病的細胞につき、平均胞体面積、平均核面積、核胞体比、核の変形、胞体内顆粒などと、生存期間との関係および薬剤感受性につき考察した。そして胞体面積の大きいもの、核胞体比の低いもの、核の変形強く胞体内顆粒出現率の高いものに、生存期間の短縮傾向を、また、平均胞体面積の小さいもの、核胞体比が1に近いもの、胞体内顆粒の少ないものに Corticosteroid 有効例が多いという結果を得た。杉島ら¹⁶⁾は Corticosteroid 大量投与 (Prednisolone 200 mg/day) 例について検討し、核胞体比 0.8 以上の例に Corticosteroid が有効と報告している。本症例においても、中等量 (40~80 mg/day) 使用ではあるが、Corticosteroid 有効例の平均核胞体比は 0.83 と高く、少くとも平均胞体面積 $138 \mu^2$ 以下、核胞体比 0.85 以上を示す症例において Corticosteroid 有効例が多い。

CML では急性転化比例を除き、特に著しい細胞学的特徴を掴むことはできなかった。太田¹⁷⁾は急性転化 10

例につき検討し、その平均胞体面積は、平均が $114 \sim 248 \mu^2$ で、その幅は極めて広く、平均核面積は $104 \sim 168 \mu^2$ 、核胞体比については、 $0.69 \sim 0.91$ と正常骨髄芽球に比し高値を示し、一部に胞体内顆粒の増加、核変形の増強があったと報告している。本症例においても、急転 II 型では比較的大型のものが多く、急転 I 型では、1 例の大型細胞を除き、平均胞体面積 $125 \mu^2$ 以下の小型を呈し、核胞体比は $0.67 \sim 0.8$ を示した。

CML における Baso は、Alder (1923 年) の記載によれば、平均 4.2%、実数で 4200/cmm と増加をみている。本邦でも、1950 年、和田、芳賀¹⁸⁾らは 8 例の CML において同様の結果を得ている。CML で Baso が著明に増加することは確実であると考えられるが、その経過における変動についての報告は少ない。そこで CML 病態観察の一助として、最長 2 年半にわたり、経過中の Baso、Eosino の変動を 13 症例につき検討した。Baso は増悪前から増悪時にかけて増加し、治療開始当初は白血球数の変動に平行しなかったが、その後、不完全寛解期では減少を示した。これは CML で治療により白血球数が著減する時、Baso のみは治療に抵抗して、その数を減じないとする Naegeli らの報告に一致している。さらにまた、完全寛解では正常化し、再発前には白血球数が先がけて増加するが、多くは急性転化時に急減する。

つぎに E/B 比は、増悪時は Eosino 優位により 1 以上であるが、治療開始時に Baso 減少が伴わないことによる下降を示し、完全寛解では Baso、Eosino ともよくコントロールされる結果 1 前後となった。再発前は Baso 増加による E/B 比減少をきたし、急転 I 型では E/B 比低下の傾向にあり、急転 II 型ではあたかも急転 I 型と増悪型を重複せしめたごとく広く分布する。以上のごとく、Baso、Eosino を算定することは、CML 病態の把握、治療上の指標として有用なる手段となるものと考えられる。

稿を終るに臨み、ご指導を賜った三輪名誉教授に感謝の意をささげます。また直接ご指導を賜った徳弘英生博士、重田英夫博士、渡辺実博士および第七研究室各位のご協力に厚く御礼申し上げます。なお症例の検索にご協力いただいた関係諸病院に謝意を表します。

(本論文の要旨は、昭和 44 年 10 月 6 日、日本臨床血液学会第 11 会総会において発表した。) 本論文は審査学位論文である。

SUMMARY

1) This survey was made during the period of 45 years from 1925 to 1970 on 195 patients of myelogenous leukemia admitted to Chiba University Hospital and affiliated hospitals. Among these were included 149 cases of acute and 48 cases of chronic myelogenous leukemia (AML and CML).

2) Mean cytoplasm size, nucleus-cytoplasm ratio, and appearance rate of nuclear deformity and cytoplasmic granules of leukemic cells were measured on blood smears of 54 patients with AML. The results obtained indicate that the cases exhibiting a smaller mean cytoplasm (under $104 \mu^2$) and the mean nucleus-cytoplasm ratio over 0.85 could be significantly improved by corticosteroid therapy with a resultant elongation of their life. On the other hand, the administration of corticoids provided no effect on the cases in which leukocytes containing large numbers of cytoplasmic granules and the deformed nuclei were detected. Thus the elongation of life was hardly expected from these cases.

3) AML could also be divided into three groups due to the activity of neutrophil alkaline phosphatase (NAP), i. e., the group with high, normal, and low NAP activity respectively. The group of low score frequently turned to show an exaggerated NAP activity when the bone marrow was damaged following the use of drugs.

The NAP score in CML was mostly of low value but it was remarkably elevated during the blastic crisis and/or terminal phase.

4) In general, the number of basophilic (B) and eosinophilic (E) leukocytes increased in CML, however, their number was variable according to the disease processes.

The number of B shifted to normal range during the phase of "perfect remission" and, accordingly, the E-B ratio approached to 1. However, the ratio did not restore to its normal range, suggesting the persistence of the underlying disease process. At acute exacerbation of

CML, there was an apparent increase in the number of B prior to that of the leukemic cells, accompanying the fall of the E-B ratio.

文 献

- 1) 平山 雄: 世界および日本の白血病統計の実態, 最新医学, 24, 2201-2204, 1969.
- 2) 西山 宏: 日本における白血病: その外国との比較, 最新医学, 24, 2204-2210, 1969.
- 3) 中尾喜久, 衣笠恵士, 今村幸雄, 高久文彦, 平野真司, 佐々 茂, 溝口秀昭: 慢性骨髄性白血病のmyleran療法に関する検討. III. myleran微量法について, 臨床血液, 8, 659-665, 1967.
- 4) Haut, A.: Busulfan in the treatment of chronic myelocytic leukemia. The effect of long term intermittent therapy., Blood, 17, 1-19, 1961.
- 5) 朝長正允, 樋渡淳三: 白血球フォスファターゼの染色, 臨床病理, 臨時増刊特集13, 41-48, 1967.
- 6) 稲垣 智: 新たに改良した流血中好塩基球の直接算定用染色稀液釈について, 日血会誌, 20, 279, 1957.
- 7) Dameshek, W. and Gunz, F.: Leukemia, 262-278, Grune & Stratton. New York. 1958.
- 8) 伊藤隆明, 波多野俊之, 朝長正允: 急性白血病の好中球アルカリフォスファターゼについて, 日血会誌, 27, 248-249, 1964.
- 9) 北条 稔, 丸山善啓: 好中球アルカリフォスファターゼの研究(第2報) —白血病についての観察—, 臨床血液, 9, 76, 1968.
- 10) Wachstein, M.: Alkaline phosphatase activity in normal and abnormal human blood and bone marrow cells., J. Lab. & Clin. Med., 31, 1-17, 1946.
- 11) Xeftaris, E., Mitus, W. J., Mednicoff, I. B. and Dameshek, W.: Leukocytic alkaline phosphatase in busulfan induced remissions of chronic granulocytic leukemia., Blood, 18, 202-206, 1961.
- 12) Hammonda, F., Quaglins, D. and Hayhoe, F. G. J.: Blastic crisis in chronic granulocytic and autoradiographic studies in four cases., Brit. Med. J., 1, 1275-1281, 1964.
- 13) McKelvey, E. M. and Fahey, J. L.: Immunoglobulin changes in disease: Quantitation on the basis

- of heavy polypeptide chains, IgG (rG), IgA (rA), and IgM (rM), and of light polypeptide chains, type K (I) and type L (II)., *J. Clin. Invest.*, **44**, 1778-1785, 1965.
- 14) 山野 弘: 副腎皮質ステロイドと血清免疫グロブリン, *臨床免疫*, **1**, 301-320, 1969.
- 15) Anderson, S. B.: Metabolism of rG-globulin in chronic leukaemia., *Acta. Haemat.*, **34**, 44-50, 1965.
- 16) 杉島聖章: 抗白血病剤の選択と寛解の導入について, *臨床血液*, **10**, 325-332, 1969.
- 17) 太田和雄, 遠藤博志, 吉兼和美, 竹内 清: 白血病の急性増悪について, *診療*, **11**, 713-723, 1958.
- 18) 和田義夫, 芳賀圭五: 好塩基球の臨床的意義, 日血学会編. 血液学討議会報告, 第3輯, 20-60, 永井書店, 大阪, 1959.