

慢性骨髄性白血病の長期生存例ならびに 急性転化時の治療に関する研究

第 1 編

本邦における慢性骨髄性白血病長期 生存例に関する臨床統計的研究

岡山大学医学部第2内科教室（主任：木村郁郎教授）

北 川 中 行

（昭和58年4月13日受稿）

Key words：慢性骨髄性白血病，長期生存

緒 言

近年，急性白血病の治療の進歩はめざましく寛解率の向上，寛解期間ならびに平均生存期間の延長に伴い，長期生存例も急速に増加しつつあることは周知のごとくである。本邦においても1964年以来，名大グループにより全国調査が繰返し行われてきたが，1980年7月現在で，急性白血病5年以上長期生存例はすでに515例が確認されている¹⁾。

これに反して慢性骨髄性白血病(以下CML)の治療はBusulfanの登場²⁾以後は画期的進歩に欠け，診断後の平均生存期間は依然として3～3.5年程度にとどまっている現状である^{3,4)}。長期生存例についても，散発的な症例についての報告⁵⁻¹⁵⁾にとどまり，まとまった疫学調査はこれまで内外を通じて全く試みられていない。そこで著者はCML生存期間延長に資するための研究の一環として，全国医療機関の協力のもとに本邦におけるCML長期生存例の実態調査を施行し，集積された症例について，宿主，腫瘍，治療要因の立場からこれを分析し，長期生存の要因を見出すことを目的として，以下のごとき疫学調査に基づく臨床的研究を行った。

調査対象ならびに調査方法

CMLにおいて生存期間何年以上を長期生存例として扱うべきかについては未だ定説があるわけではない。しかし上記のごとく，今日内外の大多数の報告例におけるCML診断後の平均生存期間は3～3.5年である。そこで本論文においては便宜上その2倍をとり，診断後7年以上生存せるCML症例を調査対象と定めてアンケート調査を行った。

調査方法は，まず全国の200床以上の総合病院または研究機関付属病院，および全国造血器腫瘍登録施設計1,197施設に対して，昭和52年3月末現在で診断から7年以上生存したCML症例の有無のみを尋ねて第1次のアンケート用紙を発送した。回答のあった施設のうち該当症例「有」と答えた施設に対し，表1のごとき第2次のアンケート用紙を送付し，回集された症例を宿主，腫瘍，治療要因別に分析した。

なお一部のデータについては，昭和30年より昭和52年3月末までの間に，岡山大学第2内科に入院したCML患者中より，7年以内に死亡した56例を無作為に抽出し，対照群として比較検討した。

調査結果

第1次アンケートに対しては、558施設より回答があった(回収率46.6%)。そのうち該当症例「有」と答えた48施設(該当症例計84例)の中、38施設より第2次アンケートに答えて、計65例の該当症例が報告された。

これに自験例5例を加えて総計70例(うち調査時生存中29例)のCML長期生存例が集積された。これらについて各種要因別に分析すると以下のごとくである。

1. 生存期間別分布(図1)

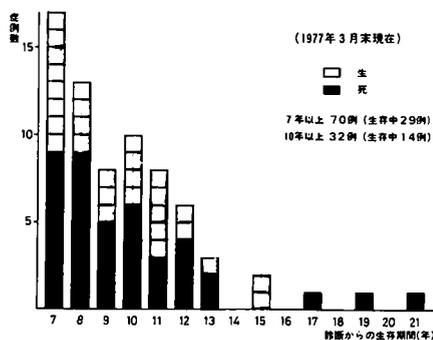


図1 本邦におけるCML長期生存例

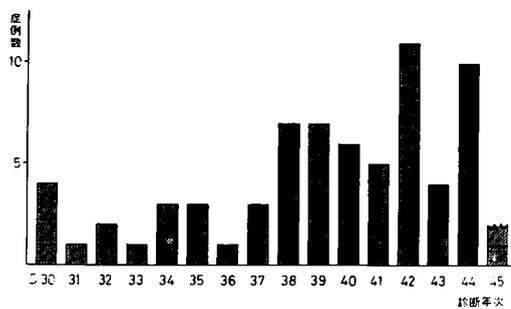


図2 CML長期生存例の診断年次別分布

診断後の生存期間別の分布を示すと、図1のごとくである。すなわち診断後7年生存例が17例でもっとも多く、生存期間が増すにつれ該当症例は漸減し、17年、19年および21年生存せる症例は各1例のみであった。

最長生存例は、診断時40才の男性で、診断後21年3ヶ月生存し、急性転化により死亡した症例で、東京医大より報告された。

70例中調査時点において生存中であったのは29例であり、そのうちの最長生存例は診断後15年生存中の広大原医研例および自験例各1例であった。

なお診断後10年以上の長期生存例は計32例(調査時生存中14例)であった。

2. 診断年次別分布(図2)

CMLと診断された年次別分布をみると図2のごとくである。すなわち、もっとも古いのは昭和30年に診断された4例であり、その後昭和38年を境にして前半18例、後半52例で後半に明らかな増加傾向が認められた。

3. 宿主要因

1) 性別、年齢別分布(図3)

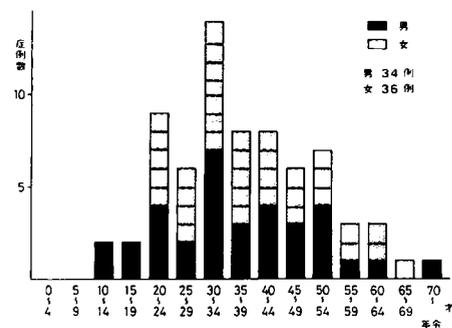


図3 診断時年齢別・性別分布

性別では男34例、女36例で有意差なく、年齢別では診断時年齢30~34才がもっとも多く、9才以下の小児および75才以上の高齢者には1例も認められなかった。

2) 既往歴

もっとも注目すべきは広島での原爆被爆歴を有するものが11例(15.7%)含まれていたことであった。大半は広大原医研内科より報告されたもので、その内訳は表2のごとくであり、1例は胎内被爆例であった。性別は男6例、女5例、年齢は17~67才(中央値47才)、診断年次は昭和30年~昭和42年に及んだ。これらの症例における診断時白血球数は13,400~120,800(中央値31,400)で、診断時に脾腫を触知しないものが6例あった。

その他全例を通じて放射線取扱歴を有する者は1例もなかったが、放射線治療歴を有する者

表2 原爆被爆歴を有する症例

氏名	性	年齢	診断年次	診断時白血球数	診断時脾腫(cm)	
1	T.N*	M	19	S.40	31,200	0
2	K.T	M	52	S.34	120,800	2.5
3	T.T	F	67	S.39	17,000	0
4	Y.Y	M	40	S.42	15,900	3
5	S.F	F	47	S.42	38,700	0
6	T.T	M	32	S.38	不明	6
7	Y.E	F	51	S.37	13,400	0
8	F.M	F	63	S.42	20,000	0
9	H.K	M	52	S.40	99,000	2
10	S.O	F	32	S.42	104,000	2
11	T.T	M	17	S.30	31,600	0

* 胎内被爆

血小板数、脾腫の大きさ、末梢血および骨髓における骨髓芽球と前骨髓球百分率の和、そして一部白血病細胞の染色体分析などについて検討を加えた(図4)。

1) 診断時白血球数

回答の得られたのは70例中57例で、10万以下が57例中31例(54.4%)を占めたが、最低13,400から最高568,000に至るまで大きくばらつき、平均値は139,300±121,600であった。一方これを7年以内に死亡した対照群56例と比較すると、10万以下は54例中18例(33.3%)を占めるに過ぎなかったが、平均値は164,800±98,800で、両群の間に有意差はなかった。

一方診断時の白血球数と診断後の生存期間との間の関連を求めたが、図5のごとく有意の相関は認められなかった。

2) 診断時赤血球数

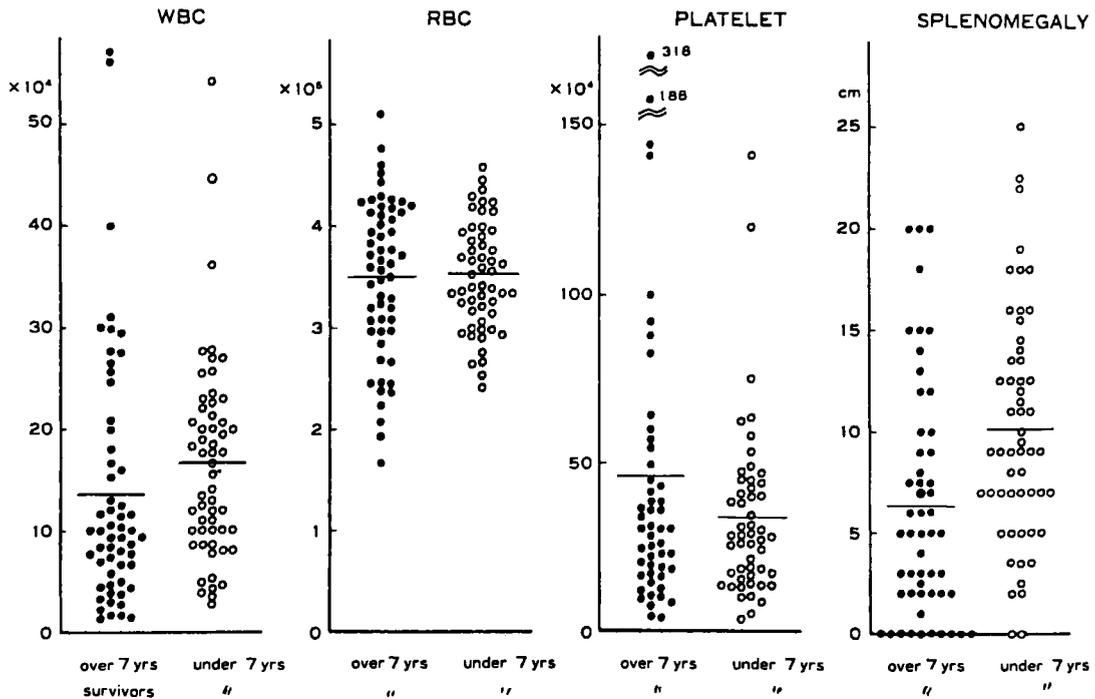


図4 CML長期生存例および対照群における診断時末梢血所見ならびに脾腫

が2例認められた。

特殊薬剤の使用歴を有する者は1例もなかった。

4. 腫瘍要因

腫瘍要因として診断時の白血球数、赤血球数、

回答が得られたのは70例中56例であり、やはり最低168万、最高510万の間に広く分布し、平均値は350.2±77.8万であった。また対照群の平均値は347.8±53.5万で、両群の間に有意差は

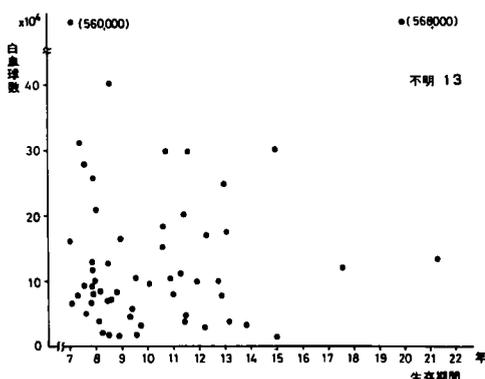


図5 診断時白血球数と生存期間

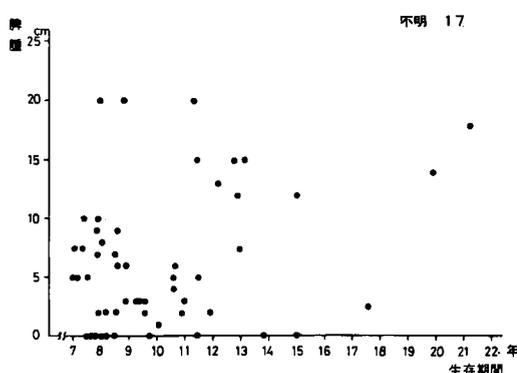


図6 診断時脾腫と生存期間

全くみられなかった。

3) 診断時血小板数

回答の得られたのは70例中50例であり、やはりその値は最低4.3万から最高318,0万の間に中広く分布し、平均値は 43.4 ± 52.8 万であった。一方対照群のそれも同様なばらつきを示し、平均値は 33.7 ± 25.9 万で、両群の間に有意差は認められなかった。なお血小板数10万以下を示したのは、長期生存群で50例中6例(12.0%)であったのに対し、対照群では51例中4例(7.8%)であった。

4) 診断時脾腫

回答の得られたのは70例中53例で、診断時脾を全く触知しなかったものから、肋弓下20cmで臍高位を越える巨脾を示したもので様々であり、平均値は肋弓下 6.3 ± 5.7 cmであった。一方対照群のそれも同様に中広く分布し、その平均は 10.2 ± 5.8 cmであり、有意差が認められ

た($P < 0.001$)。なお脾を全く触知しなかったものは、対照群では55例中2例(3.6%)に過ぎないのに対し、長期生存例では53例中10例(18.9%)に達していることが注目された。

そこで長期生存例について診断時の脾腫の大きさと診断後の生存期間との相関を求めたが、図6のごとくで両者の間には全く相関が認められなかった。

5) 診断時幼若白血球百分率

末梢血における骨髄芽球と前骨髄球百分率の和について回答の得られたのは53例で、平均値は $9.8 \pm 9.1\%$ であり、対照群46例のそれは $15.0 \pm 7.3\%$ で、両群の間に有意差はなかった。

骨髄におけるそれは長期生存群(46例)で $14.7 \pm 8.0\%$ 、対照群で $19.1 \pm 6.9\%$ であり、やはり有意差は認められなかった。

6) 白血病細胞の染色体分析

回答の寄せられた23例について一括表示すると表3のごとくである。すなわす全症例がPh⁺陽性であったが、そのうち詳細な数の分布ならびに核型分析の行われているのは15例のみであ

表3 診断時白血病細胞の染色体分析

CHROMOSOME NUMBERS									
No	Sex	Age	Ph ⁽⁺⁾ (%)	Total No. cells	≤44	45	46	47	≥48
1	F	63	94	31	3	1	27		
2	M	32	94	50			49	1	
3	M	51	100	50		1	44	5	
4	F	52	100	50		1	46	1	2
5	F	33	(+)	-					
6	M	56	(+)	-					
7	M	32	(+)	-					
8	M	41	100	-					
9	F	43	(+)	-					
10	M	11	(+)	-					
11	M	67	100	43			43		
12	M	40	96	50	2	5	1	40	2
13	F	47	100	34		2	32		
14	M	32	100	46		1	42	3	
15	M	38	100	23			23		
16	M	52	100	48			47	1	
17	F	51	100	53			53		
18	M	52	100	48			47	1	
19	M	17	100	42	23*	3	16		
20	F	38	(+)	-					
21	F	41	(+)	-					
22	F	24	(+)	-					
23	M	40	100	16	1	1	13	1	

*Chromosome No.: 41-19, 42-1, 43-0, 44-1

った。その各症例における分析細胞中の Ph¹陽性細胞の頻度は、94% 2例、96% 1例で、他はすべて100%を占めた。次に異数性を示したのは47にモードを有するもの1例(症例12)と、41と46の両方にモードを有するもの1例(症例19)のみであり、他はすべて46にモードを有す正2倍性を示した。

5. 治療要因

1) 治療薬剤

慢性期に用いられた治療薬剤の明記されていたもの27例についてこれを分類すると表4のご

表4 慢性期における治療薬剤

	症例数
BUS alone	9
6MP alone	1
BUS ⇄ 6MP	5
BUS → BUS + 6MP	1
BUS → MMC	1
DMC → BUS	1
EX → EX + BUS → BUS	1
BUS + PSL → BUS	1
6MP → PSL → BUS	1
BUS → DBM → BUS → CQ	1
BUS → PSL → PSL + BUS → PSL	1
→ PSL + EX → PSL → PSL + BUS	
EX → BUS → 6MP → BUS	1
MMC → BUS → 838, 864	1
DMC → BUS → MMC → BUS → 6MP	1
BUS → BUS + EX → BUS → MMC	1

{ BUS: Busulfan, 6MP: 6-Mercaptopurine, MMC: MitomycinC DMC: Demecolcin, EX: Endoxan, PSL: Prednisolone, DBM: Dibromomannitol, CQ: Carboquone, 864: bis(3-mesyloxypropyl)amine hydrochloride }

とくである。すなわち Busulfan(BUS) 単独により間歇投与を行ったものが9例でもっとも多く、BUSと6MPを交互に用いたものが5例でこれに次ぎ、他はすべて1例ずつで、治療薬剤の組み合わせとして特記すべきものではなかった。ただ副腎皮質ホルモンを慢性期の治療期間中に使用した症例が3例、および6MPを慢性期のどこかで用いたものが10例含まれていることが注目された。急性骨髄性白血病に準ずる強力な

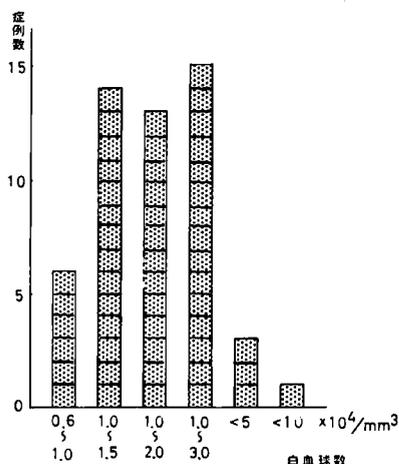


図7 治療目標とした白血球数(慢性期)

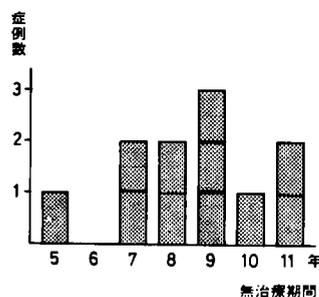


図8 5年以上の無治療期間を有する症例(10年以上の生存例)

治療を慢性期に行ったものは1例もなかった。

2) 治療目標とした白血球数

慢性期の治療経過中治療目標とした白血球数(投薬を一時中止または間歇投与に切換えた時点での白血球数)を解答の得られた52例について分類すると図7のごとくである。すなわち白血球数1.0~1.5万14例、1.0~2.0万13例、1.0~3.0万15例、合計すると42例(80.8%)で大半は正常値よりやや多い値を目標に投薬を調節していた。ただ5万以下としたもの3例、10万以下としていたもの1例が含まれていたことが注目された。

3) 長期無治療例について

10年以上生存した症例32例について、治療経過中何ら薬剤を用いず無治療のままで経過した期間が5年以上に及ぶ症例を抽出して、無治療期間の年数別に図示すると図8のごとくである。

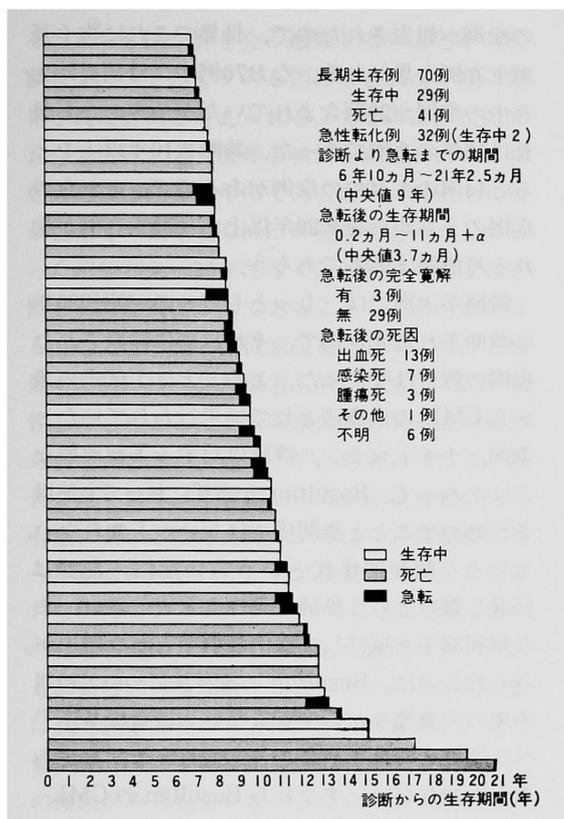


図9 CML長期生存例における急性転化

すなわち5年が1例，7年と8年が共に2例，9年が3例，10年が1例，11年が2例，計11例(34.4%)含まれていたことはきわめて注目になることであつた。

6. 急性転化(急転)について

7年以上生存のCML70例の全例の生存期間について生存期間順に図示すると図9のごとくである。急転後の生存期間は黒く塗りつぶした部分で示した。すなわち70例中32例(45.7%)が急転を起しており，調査時すでに死亡していた41例中30例(73.2%)の死因が急転によるものであつた。

診断より急転までの期間の最長はもっとも長期間生存した症例における21年3ヶ月で最短は6年10ヶ月，中央値9年であつた。

急転後完全寛解に到達したのは3例のみで，急転後の生存期間は最短0.2ヶ月，最長11.0+αヶ月，中央値3.7ヶ月であつた。

急転後の直接死因は，30例中出血死13例(43.3%)，感染死7例(23.3%)，腫瘍死3例，その

他1例，不明6例であつた。

考 案

近年における急性白血病の治療のめざましい進歩と，それを裏付ける生存期間の著明な延長に反して，CMLの治療には画期的進展のみられないこと，すなわちCMLの平均生存期間にはMinot(1924)¹⁶⁾の報告以来有意の延長が認められていないことはすでに緒言において述べたごとくである。そして生存期間の延長を妨げている最大の要因が急性転化であることは異論のないところであり¹⁷⁾，これを完全に阻止または遅延化させることにより生存期間を延長させようとする数多くのアプローチ¹⁸⁻²⁴⁾にもかかわらず，骨髄移植²⁵⁾を除いてはことごとく成功していないのが現状である。この時点において，ともかくも長期に生存し得た症例を数多く集積してその中から長期生存の要因を逆に探ろうとする試みの臨床的意義は評価されてしかるべきと考えられる。しかるに本邦において急性白血病の長期生存例の全国調査¹⁾はすでに数次にわたり繰返されているにもかかわらず，CMLについてはこれまで一度も試みられていなかった。その理由は急性白血病に比べCMLはその頻度が低く，経過が慢性にわたり一施設で引き続き取り扱い得る症例はごく少数に限られるため，その調査には非常な困難性が伴うことが予測されるためであろう。そこで著者らは全国調査を実施するにあたり，まず病院便覧により200床以上の総合病院を選び，さらに教育，研究機関付属病院および全国造血器腫瘍登録施設を加えてリストアップし，計1,197施設に対して診断後7年以上生存せるCML症例の有無のみを尋ねる第1次アンケート用紙を送付した。長期生存の“長期”を“7年以上”と定めたのは，急性白血病における長期生存例の調査が5年以上生存例を対象として行われていること¹⁾，CMLの平均生存期間が現在3～3.5年であることを考慮して，“10年以上生存例”とすれば長期生存という点では十分であろうが，該当症例が僅少となり疫学調査としての意味が失われる恐れがあることなどから，平均生存期間の2倍をとり一応7年以上とするのが妥当であろうと判断したため

である。また発病後でなく診断後より算定した生存期間としたのは、CMLの様な慢性疫患では通常発病の時期はきわめて不明確であり、生存期間を7年以上と限定した以上起算の根拠となる時点は推定でなく確実に客観性のあるものでなければならないと考えたためである。

この様な第1次アンケートに対して該当症例「有」と答えたのは48施設であり、該当症例は84症例に達した。そこでこれらの施設に対し前掲の第2次アンケート用紙を送付した。この用紙を作製するにあたっては特に下記の点に留意した。①対象症例がCMLと診断された時点におけるその根拠が適切に記入し得る様にする——脾腫の程度、末梢血所見、骨髓有核細胞数ならびに骨髓像などをもっとも重視し、好中球アルカリフォスファターゼ、Ph¹染色体分析などの行われている症例についてはきわめて望ましい所見としてその記入欄を設ける。②診断後7年以上生存を確認し得る様、診断年月日、昭和52年3月末日における生死の別、死亡例については死亡年月日の記入欄を作る。③急性転化はCML死亡の最大要因であるため、その診断年月日、急性転化の診断の根拠などの記入欄を設ける。④治療薬剤またその投与期間などが長期にわたるため記入し易い様な欄を作る。⑤全体として余りに複雑過ぎて記入者に大きな負担を強いることのない様になるだけ簡潔なものにする。以上を勘案した結果、用紙1枚にまとめて第2次アンケート用紙とした(表1)。

その結果第2次アンケートの回収率は48施設中38施設(79.2%)、該当症例84例中70例(83.3%)であり、この種の調査としてはきわめて良好な成績が得られた。調査用紙以外に詳細な報告の添付されているものもあった。解答のあった症例中に診断後の生存期間がわずかに7年に満たないものが含まれていたが、今回、“7年以上”という点を明確にするため割愛した。

回収された70症例中最長生存例は、診断後21年3ヶ月で死亡した東京医大の症例であった。これまで内外のCML文献上10年以上の長期生存例はあっても20年以上に及ぶ症例の報告は見出せなかったが、1980年アメリカのSteinら¹⁵⁾により診断時25才の女性で22年目でなお生存中

の症例が報告されたので、世界でこれに次ぐ長期生存例と思われる。なお70例中には調査時生存中の症例が29例含まれていたが、そのうち最長は15年の2例であった。診断後10年以上をとると14例の生存中の症例があるので、これらの症例のうちから将来20年以上の長期生存例が生れる可能性はあるであろう。

診断年次別では、もっとも古いのが昭和30年に診断された4症例で、それ以前に診断された症例の報告はなかった。このことは丁度その頃からCMLの治療法として従来行われていたヒ素剤、ナイトロミン、脾腫に対するX線照射などにかわって、Busulfanが本邦においても使用され始めたことと無関係ではないかも知れない。もちろん昭和20年代という古い症例の記録は回収し難いという単純な理由も否定し難い。また昭和38年を境にして症例数の明らかな増加がみられるのは、Busulfanの投与方法について初期の頃の大量投与から中等量ないし微量投与^{26,27)}へと切換えられてきたことと何らかの関連があるかも知れない。すなわちBusulfanのCML治療への導入以来50%生存期間については有意の延長が得られていないと一般に言われているが、それは一方で早期急性転化による死亡例があるため、他方では長期生存例の増加にも関与している可能性が考えられる。

宿主要因のうち、性別では男女に有意差なく、年齢別では30~34才にピークが認められたが、これは母集団としてのCMLの性、年齢別頻度をほぼそのまま反映しているに過ぎないものと思われる²⁸⁾。さらに小児のCMLにはいわゆるjuvenile type²⁹⁾と呼ばれる亜急性の病態を示す症例が多く含まれること、一方60才以上の高齢者群にはPh¹陽性例に比し生存期間が短いとされるPh¹陰性CML^{30,31)}が一部含まれること、したがってこれら両年齢層から長期生存例は出にくいことなども上記の年齢分布に間接的に関与しているかも知れない。いずれにしても特定の性、年齢が長期生存の要因となっているとは考えられない。

次に既往歴としては、70例中11例に原爆被爆歴を有する症例が認められた点が注目されたがその11例中診断時白血球数5万以下が7例おり、

そのうち6例が脾を全く触知しないことから判断して、少くともその6例はきわめて早期に発見された症例と考えられる。ちなみに、広島において法律により被爆者検診が組織的に行われ始めたのは昭和31年頃であるが³²⁾、11例中10例が広島での被爆者CMLの発生のもっとも多かった昭和26年～30年でなく、昭和31年以降に診断された症例ばかりであることもこれを裏付けるものと思われる。従来広島、長崎における被爆者CMLは、非被爆者CMLに比し、Ph¹陽性をはじめとしてその病像に何ら異なる点の認められないことが、鎌田ら³³⁾、市丸ら³⁴⁾により報告されており、生存期間のみが非被爆者に比べ有意に長いとは考え難く、やはり非被爆者に比べ早期に診断されたために長期生存例とみなされた症例がかなり含まれていることは否定し難い。

腫瘍要因のうち、もっとも代表的なものである診断時の白血球数を集計したところ、約半数は10万以下に集中する傾向がみられたが、他は最高56.8万に至るまで広範囲に分布し全く一定の傾向がみられていない。さらに7年以内に死亡した自験例を対照群として比較したがほぼ同様な傾向が認められ、両群の間に有意差は全く認められなかった。次に白血球のうちの未熟細胞である骨髄芽球と前骨髄球の百分率の和をとり比較検討したが、やはり長期生存群に特異な値は得られなかった。この点Sjögrenら³⁵⁾はCMLの骨髄芽球と前骨髄球の和と生存期間との間に逆相関を認めているが、これは診断時すでに急性転化の早期に相当する症例が含まれているためではないかと考えられる。同様に診断時赤血球数、血小板数についても検討したが、やはり対照群との間に有意差は認められなかった。従来よりCMLの予後因子として、診断時における各種要因と生存期間との関係が比較検討されているが、長期生存を予測し得る因子は認め難いとするものが多い³⁶⁾。Wolfら¹⁴⁾もPh¹陽性のCMLで10年以上の長期生存4例の診断時の諸因子の検索によりほぼ同様な結果を得ているが、ただ血小板数のみについては4例共に正常かやや正常を下まわる値であったと述べている。しかしこれはごく少数例についての検索であり、今回の多数例についての検討ではこれを確認できな

かった。ただ診断時の脾腫の大きさのみについては長期生存群が有意に低値を示し、診断時脾を全く触知しないものが18.9%を占めたことは注目される。これまで脾腫の認められないCMLについてはかなりの報告があり³⁷⁻³⁹⁾、教室においても消化性潰瘍との合併が多い点に注目し報告した⁴⁰⁾。CMLと消化性潰瘍の合併率が高いことはよく知られており^{41,42)}、消化管出血のためCMLとしてはきわめて早期に医師を訪ねるために脾を触知しない症例もあり得るが、他に全経過を通じて脾を触知しないものもある^{38,43)}。アンケート調査のため診断時脾を触知しなかった症例のその後の経過を追跡し得ていないが、脾腫の小さいことと長期生存との間には何らかの関係の存在する可能性はあると思われる。

Ph¹染色体と長期生存例の関係については近似した症例の報告が多数みられる^{6,9,10,12,13)}。すなわちこれらに共通しているのは、少量のBUS投与により著明な骨髄低形成を来した後、数年から10数年にわたり無治療で寛解状態を維持できた症例で、その間に施行した染色体分析によりPh¹染色体が完全に陰性化するか、あるいはPh¹(+)のクローンとPh¹(-)のクローンとがモザイクを形成したまま併存し、double populationの認められる症例である。かかる症例ではPh¹陽性細胞が他のCML症例にみられる様に正常の造血細胞(Ph¹陰性)を圧排する様な強い増殖力を示さなくなっているものと推察されている¹³⁾。今回の調査では診断時の染色体のみ調査したが、5年以上にわたり無治療のまま経過した症例は11例もあり、これらについて経時的に詳細な染色体分析を行ってれば同様な染色体の変化が見出せたかも知れない。

治療要因のうち、慢性期に用いられた薬剤としてBUSがもっとも多かったのは、本薬剤が1953年Galtonら²⁾により初めてCMLの治療薬として導入されて以来、寛解導入率の高いこと、投与方法が簡易であること、副作用が比較的少ないこと、薬価が廉価であることなどより、今日に至るまで慢性期CMLに対するfirst choiceの薬剤としてもっとも広く用いられており、したがって母集団が大きかったためであろう。BUSと6MPを交互に用いた症例がこれに

次いで多かったことは注目に値する。BUS は上記の様な特徴を有する反面、アルキル化剤であるため Ph¹ 陽性細胞の様な染色体異常を有する細胞に対して DNA 鎖の損傷後 misrepair を起し易い、すなわちいわゆる変異原(mutagen)として働き、急性転化の trigger となる可能性が疑われている^{44,45)}。この点代謝拮抗剤である 6MP にはその心配はないが、単剤での寛解率は BUS に劣っている⁴⁶⁾。そこでこの両者を交互に用いることにより互にその短所を補いつつ急性転化の発現を遅延化し、長期生存に導いた可能性はあると考えられる。現在イギリスで同じ発想から、6MP と類縁の 6-Thioguanine(6-TG) と BUS の少量を併用し間歇投与方法と BUS 普通量単剤投与方法とを randomization により比較しようとする試みがなされつつある⁴⁷⁾。次に副腎皮質ホルモンを慢性期のどこかで使用したものが 3 例あったが、これについては以下のごとき可能性が考えられる。近年 CML の急性転化時、いわゆる lymphoblastic crisis を起こす症例が約 1/3 に認められ、その際 Vincristine と Prednisolone 併用療法が卓効を奏し再び慢性期へ導入することが可能となっているが⁴⁸⁻⁵⁰⁾、急性転化時出現するこの異常クローンは慢性期すでにごく少数ながら出現し、Ph¹ 陽性細胞の間に minority group として存在しているのではないかと想定される^{51,52)}。このクローンが一部の症例では慢性期に用いられた副腎皮質ホルモンに強い感受性を有するため選択的にたたかれて急性転化を遅延化させた可能性が存在する。以上長期生存例において用いられていた薬剤について retrospective に概観したに過ぎず、投与総量、投与方法などの詳細については、調査期間が長期にわたり、アンケート調査という制限のために明らかにすることができなかった。ただ治療目標とした白血球数については正常値をやや上回る値としたものが大半を占め、5~10万前後としていたものも含まれていたこと、逆に骨髄の無形成化をめざして BUS 単剤投与または強力な多剤併用療法を試みたものは 1 例もなかったことは注目される。そして無治療のまま経過した期間が 5 年以上 11 年に及ぶ症例が 11 例も存在したことは、これらの症

例における Ph¹ 陽性細胞は BUS に対する異常に高い感受性を有し、本来の Ph¹ 陽性細胞の有する強大な増殖力を失う様な変異を起したものと考えられる¹³⁾。しかしこの様な特異な薬剤感受性はきわめて限られた症例の Ph¹ 陽性細胞に認められるのみで、同様な変異は BUS の単なる投与量の増加、投与方法の改善、他の薬剤の併用による強力な化学療法などによって意図的に起すことが出来ないものと考えられる。

最後に急性転化については、70 例中 32 例が急転を起しており、調査時すでに死亡していた 41 例中 30 例の死因が急転であったことは、長期生存例においてもその生存期間を左右する最大の要因が急転であることを実証するものであろう¹⁷⁾。21 年余生存した症例がやはり急転を起したことは、少数ながら Ph¹ 陽性細胞が残存していたためと思われ、前記の Ph¹ 陰性化したまま 22 年生存中の症例¹⁵⁾との差異がそこにあるものと思われる。一方急性転化後の生存期間が中央値でわずか 3.7 ヶ月であることは、調査時点において Vincristine と Prednisolone 併用療法またはこれに準ずる mild な治療法が未だ普及していなかったためと思われる。

結 語

CML 生存期間の延長に資する目的で、診断後 7 年以上生存した CML 長期生存例についてのアンケートによる全国調査を施行し、集積し得た計 70 例(最長 21 年 3 ヶ月生存)について長期生存の要因を検索した。

1) 全症例の診断年次別分布では、Busulfan (BUS) の微量投与方法が普及した昭和 38 年頃を境に、後半に増加傾向が認められた。

2) 宿主要因：性別分布では男女に有意差なく、年齢別分布でも CML の年齢別頻度にほぼ一致した。原爆被爆歴を有する 11 例が注目されたが、その約半数は定期検診によりごく早期に診断されたためと考えられる。

3) 腫瘍要因：診断時の末梢血の各血球数、末梢血および骨髄中の幼若白血病細胞比率についてはいずれも対照群と有意差が認められなかった。たゞ診断時脾腫のみについては長期生存群が有意に低値を示した。染色体分析のなされ

た23例中には、共通した染色体異常をもつものは見出せなかった。

4) 治療要因：治療薬剤が明記されていた27例中、全経過を通じBUSのみ投与されたもの9例、BUSと6MPを交互に投与されたもの5例であった。一方6MPならびに副腎皮質ホルモンを慢性期のどこかで投与されたものがそれぞれ10例および3例認められたこと、骨髄低形成に至るまで抗白血病剤の連続投与を受けたものは1例もなかったこと、5年以上の無治療期間を有するものが11例含まれていたことなどが注目された。

5) 調査時すでに死亡していた41例中の30例(73.2%)が急転による死亡であり、急転後の生存期間の中央値は3.7ヶ月であった。

これらの結果より、CML長期生存例に高頻

度に認められ、長期生存の要因として抽出し得るのは、診断時脾腫が軽度であること、白血病細胞がBUSやその他の抗白血病剤に高い感受性を有すること、慢性期にBUSと6MPの交代療法または6MPや副腎皮質ホルモンの投与を受けていること、高度の骨髄低形成に至るまでの投薬を受けていないことなどが挙げられる。

尚本論文の要旨は第19回日本臨床血液学会総会ならびに第17回国際血液学会(パリ)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、ならびに直接の御指導をいただいた喜多嶋康一助教授に深甚なる謝意を表します。

またアンケート調査に御協力いただいた下記諸施設に対し深謝致します。

協力研究施設

市立旭川病院
札幌医科大学第1内科
弘前大学吉田内科
盛岡赤十字病院
岩手県立宮古病院
慶応大学内科
済生会中央病院内科
順天堂大学内科
立川共済病院
中央鉄道病院
東京医科歯科大学第1内科
東京医科大学第1内科
東京医科大学老年病教室

東京大学第1内科
東京大学分院内科
千葉大学第1内科
群馬大学第3内科
国立横浜病院
沼津医師会病院
浜松赤十字病院
名古屋大学第1内科
岐阜赤十字病院
京都第2赤十字病院
大阪赤十字病院
大阪府立成人病センター
大阪府立病院

関西電力病院
神鋼病院
兵庫医科大学第2内科
高砂市民病院
鳥取大学第2内科
広島大学原医研内科
高松赤十字病院
国立長崎中央病院
長崎大学原研内科
熊本中央病院
熊本逓信病院
鹿児島大学第2内科

文 献

1. 川島康平, 山田一正: 急性白血病の長期生存. 臨床医, 8, 373—375, 1982.
2. Galton, D.A.G.: Myleran in chronic myelogenous leukemia. *Lancet* 1, 208—213, 1953.
3. Koeffler, H.P. and Golde, D.W.: Chronic myelogenous leukemia, — New concepts. *N. Engl. J. Med.* 304, 1201—1209, 1269—1274, 1981.
4. Sokal, J.E.: Evaluation of survival data for chronic myelogenous leukemia. *Am. J. Hematol.* 1, 493—500, 1976.
5. Rák, K., Csapó, G., Macher, A. and Török, G.: Chronic granulocytic leukemia with unusual long duration. *Folia haematologica*, 9, 131—141, 1964.
6. Djaldetti, M., Padeh, B., Pinkhas, J. and de Vries, A.: Prolonged remission in chronic myeloid leukemia after one course of busulfan. *Blood*, 27, 103—109, 1966.
7. 伊藤健次郎, 佐藤 淳, 初芝澄雄: 10年間以上生存した慢性骨髄性白血病の2例と45例の本疾患の統計的観察. 診断と治療, 44, 135—142, 1969.
8. 近藤忠亮, 花房 博, 真田 浩: 長期生存慢性骨髄性白血病の1例. 診断と治療, 46: 178—184, 1971.
9. Hansen, T.M.: Chronic myeloid leukemia: untreated for ten years. *Danish Med. Bulletin*, 19, 114—116, 1972.
10. Finney, R., McDonald, G.A., Baikie, A.G. and Douglas, A.S.: Chronic granulocytic leukemia with Ph¹ negative cells in bone marrow and a ten year remission after busulphan hypoplasia. *Brit. J. Haematol.* 23, 283—287, 1972.
11. Steinberg, M.H. and Dreiling, B.J.: Chronic granulocytic leukemia. Prolonged survival, muscle infiltration and sea-blue histiocytosis. *Am. J. Med.* 55, 93—98, 1973.
12. Brandt, L., Mitelman, F., Panani, A. and Lenner, H.C.: Extremely long duration of chronic myeloid leukemia with Ph¹ negative and ph¹ positive bone marrow cells. *Scand. J. Haematol.* 16, 321—325, 1976.
13. Golde, D., Bersch, N.L. and Sparkes, R.S.: Chromosomal mosaicism associated with prolonged remission in chronic myelogenous leukemia. *Cancer*, 37, 1849—1852, 1976.
14. Wolf, D.J., Silver, R.T. and Coleman, M.: Factors associated with prolonged survival in chronic myeloid leukemia. *Cancer*, 42, 1957—1963, 1978.
15. Stein, R.S. and Flexner, J.M.: Chronic myelogenous leukemia: A 22-year survival. *Southern Med. J.* 73, 399—400, 1980.
16. Minot, G.R., Buckman, T.E. and Isaacs, R.: Chronic myelogenous leukemia. *JHMA*. 82, 1489—1494, 1924.
17. 喜多嶋康一: 慢性骨髄性白血病治療の問題点. —急性転化の立場から. 臨床血液, 19, 386—391, 1978.
18. Cunningham, I., Gee, T., Dowling, M., Chaganti, R., Bailey, R., Hopfan, S., Bowden, L., Turnbull, A., Knapper, W. and Clarkson, B.: Results of treatment of Ph¹ + chronic myelogenous leukemia with an intensive treatment regimen (L-5 protocol). *Blood*, 53, 375—395, 1979.
19. Goto, T., Nishikiori, M., Arlin, Z., Gee, T., Kempin, S., Burchenal, J., Strife, A., Wisniewski, D., Lambek, C., Little, C., Jhanwar, S., Chaganti, R. and Clarkson, B.: Growth characteristics of leukemic and normal hematopoietic cells in Ph¹ + chronic myelogenous leukemia and effects of intensive treatment. *Blood* 59, 793—808, 1982.
20. 鎌田七男: 慢性骨髄性白血病における摘脾の意義とその適応. 臨床血液, 18, 1191—1202, 1977.
21. 柴田 昭, 福田光之, 三浦 亮: 慢性骨髄性白血病の摘脾療法, 本邦例の予後調査 (第3報). 臨床血液,

- 21(補冊I), 43, 1979.
22. 福田光之, 三浦 亮, 柴田 昭: CML の摘脾療法. 新潟シンポジウム, 慢性骨髄性白血病, 内野治人, 柴田 昭編. 医歯薬出版, pp.164—172, 1979.
23. Sokal, J.E., Aungst, C.W. and Grace, J.T.: Immunotherapy in well-controlled chronic myelocytic leukemia. *N.Y. State J. Med.* 73, 1180—1185, 1973.
24. Vallojos, C.S., McCredie, K.B., Brittin, G.M. and Freireich, E.J.: Biological effects of repeated leucapheresis of patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 42, 925—933, 1973.
25. Fefer, A., Cheever, M.A., Greenberg, P.D., Appelbaum, F.R., Boyd, C.N., Buckner, C.D., Kaplan, H.G., Ramberg, R., Sanders, J.E., Storb, R. and Thomas' E.D.: Treatment of chronic granulocytic leukemia with chemotherapy and transplantation of marrow from identical twins. *N. Engl. J. Med.* 306, 63—68, 1982.
26. 衣笠恵士: 慢性白血病の治療. 臨床科学, 11, 572—576, 1975.
27. 衣笠恵士: 白血病の治療C: 慢性骨髄性白血病. 新白血全書6, 白血病及び類縁疾患, 丸善, 東京, pp. 627—649, 1979.
28. 太田和雄: 白血病の臨床E: 慢性骨髄性白血病, 新白血全書6, 白血病および類縁疾患, 丸善, 東京, pp.439—456, 1979.
29. 伊勢 泰: 若年型慢性骨髄性白血病. 新潟シンポジウム, 慢性骨髄性白血病, 内野治人, 柴田 昭編, 医歯薬出版, pp.137—143, 1979.
30. Spiers, A.S.D.: Ph¹ chromosome negative chronic myeloid leukemia. Chronic Granulocytic Leukemia. Shaw, M. ed. *Scientific Praeger*, pp.231—244, 1982.
31. Canellos, G.P., Whang-Peng, J. and De Vita, V.T.: Chronic granulocytic leukemia without the Philadelphia chromosome. *Am. J. Clin. Path.* 65, 467—470, 1976.
32. 大北 威, 渡辺 漸: 白血病の疫学D: 原爆白血病(i) 広島, 新白血全書6, 白血病および類縁疾患, 丸善, 東京, pp.85—103, 1979.
33. Kamata, N. and Uchino, H.: Chronologic sequence in appearance of clinical and laboratory findings characteristic of chronic myelocytic leukemia, *Blood* 51, 843—850, 1978.
34. 市丸道人, 石丸寅之助: 放射線とくに原爆放射線と慢性骨髄性白血病. 新潟シンポジウム, 慢性骨髄性白血病, 医歯薬出版, 東京, pp. 1—13, 1979.
35. Sjögren, U., Brandt, L. and Mitelman, F.: Relation between life expectancy and composition of the bone marrow. *Scand. J. Haematol.* 12, 369—373, 1974.
36. Monfardini, S., Gee, T., Fried, J. and Clarkson, B.: Survival in chronic myelogenous leukemia: Influence of treatment and extent of disease at diagnosis. *Cancer*, 31, 492—501, 1973.
37. 前川 正, 佐藤貞夫, 小野垣義男, 須田哲夫, 土屋 純: 脾腫を認めない慢性骨髄性白血病. *Medicina*, 9, 1619—1622, 1972.
38. 嵐 賢治, 相引利行, 肥後 理: 脾腫を触知しない慢性骨髄性白血病—自験2症例と本邦報告例の文献的考察一. 臨床血液, 22, 211—217, 1981.
39. 香月昭人, 西屋 晃, 細田光蔵, 春山春枝, 辻 勝弘, 入江 裕, 山野 弘, 杉島聖章, 伊地知浜夫: 脾腫を認めない慢性骨髄性白血病について. 白血会誌 41, 639—640, 1978.
40. 陳 博明, 内藤徳郎, 土岐博信, 上村致信, 高橋 功, 長尾忠美, 喜多嶋康一, 平木 潔, 真田 浩: 脾腫の認められない慢性骨髄性白血病の9例. 臨床血液, 16, 131, 1975.
41. Galton, D.A.G.: Chemotherapy of chronic myelocytic leukemia. *Seminars, Hematol.* 6, 323—343, 1969.
42. 加々美光安: 慢性骨髄性白血病と消化性潰瘍との関連について. 臨床血液, 19, 427—428, 1978.

43. 佐藤貞夫, 小野垣義男: 全経過中に脾腫大を認めなかった慢性骨髄性白血病の1症例. 臨床血液, **12**, 297—298, 1971.
44. 阿部達生, 森田益次, 三沢信一: 慢性骨髄性白血病. 臨床科学, **14**, 142—150, 1977.
45. 阿部達生, 三沢信一, 藪田精昭: 細胞遺伝学. 新潟シンポジウム, 慢性骨髄性白血病, 医歯薬出版, pp. 21—30, 1979.
46. Huguley, Jr.C.M., Grizzle, J., Rundles, R.W., Bell, W.N., Corley, Jr.C.C., Frommeyer, W.B., Greenberg, B.G., Hammack, W., Herion, J.C., James, III. G.W., Larsen, W.E., Loeb, V., Leone, L.A., Palmer, J.G. and Wilson, S.J.: Comparison of 6-mercaptopurine and busulfan in chronic granulocytic leukemia. *Blood* **21**, 89—100, 1963.
47. Goldman, J.M.: The treatment of chronic granulocytic leukemia, *Chronic Granulocytic Leukemia*, Shaw, M. ed. *Scientific Praeger*, pp.189—216, 1982.
48. Canellos, G.P., De Vita, V.T., Whang-Peng, J. and Carbone, P.P.: Hematological and cytogenetic remission of blastic transformation in chronic granulocytic leukemia. *Blood*, **38**, 671—679, 1971.
49. Canellos, G.P., DeVita, V.T., Whang-Peng, J., Chabner, B.A., Schein, P.S. and Young, R.C.: Chemotherapy of the blastic phase of chronic granulocytic leukemia. Hypodiploidy and response to therapy. *Blood* **47**, 1003—1009, 1976.
50. 喜多嶋康一: 慢性白血病の診断・治療の趨勢, 日本医事新報, **2955**, 3—10, 1980.
51. 小熊信夫, 鎌田七男: 慢性骨髄性白血病における染色体変化, 臨床血液, **19**, 372—378, 1978.
52. Spiers, A.S.D.: The treatment of chronic granulocytic leukemia, *Brit. J. Haematol.* **32**, 291—298, 1976.

**STUDIES ON THE LONG-TERM SURVIVORS IN CHRONIC
MYELOGENOUS LEUKEMIA AND THE CHEMOTHERAPY
OF ITS BLASTIC PHASE**

**Part 1 Studies on the long-term survivors in chronic
myelogenous leukemia in Japan**

Nakayuki KITAGAWA

Second Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director: Prof. I. Kimura)

In order to search for the factors prolonging life span of chronic myelogenous leukemia (CML), the survey of long-term survivors in Japan was attempted for the first time. CML patients surviving over 7 years from the initial diagnosis were surveyed by sending inquiring cards to 1,197 hospitals with more than 200 beds and the following results were obtained:

1) Seventy cases of long term-survivors in CML over 7 years, were collected by the end of March 1977, when 29 cases of them had been alive. The longest one survived 21.3 years after the initial diagnosis.

2) The annual incidence has tended to be increased since around 1963.

3) As for host factors, i) No difference in sex; ii) Age ranged from 14 to 70 years old with the highest incidence of 30-34, iii) Included were 11 cases of atomic-bomb survivors; about one half might be diagnosed at the early stage through regular health check.

4) As for tumor factors, leuko-, erythro- and thrombocyte counts and myeloblasts plus promyelocytes percentages in peripheral blood and bone marrow at initial diagnosis did not significantly differ between long-term survivors and randomly chosen control group died of CML within 7 years. Only splenomegaly at the diagnosis was significantly less in long-term survivors than that in controls. All 23 cases with chromosome analyzed were Ph¹ positive.

5) As for drugs, out of 27 cases, of whom all drugs given in the chronic phase were precisely recorded, 9 were treated with busulfan alone throughout course and 5 with busulfan and 6-MP alternately. 6-MP was given at least once in the chronic phase to 10 cases and adrenocorticosteroid to 3 cases. Eleven of 32 cases survived over 10 years without treatment over 5 years, suggesting an unusually-high sensitivity of leukemic cells in these cases to antileukemic agents.

7) Of 70 cases, 41 had already died by the time of the present survey. Thirty of 41 (79.2%) had died of blastic crisis. Median survival after blast crisis of these 30 cases was only 3.7 months.

8) In conclusion, specific factors frequently observed in long-term survivors in CML are: i) low grade of splenomegaly at the diagnosis, ii) high sensitivity of leukemic cells to antichemotherapeutics including busulfan, and iii) either an alternate use of busulfan and 6-MP or steroid on the CML patients in chronic phase. Evaluation of the effect of 6-MP or steroid on CML patients in chronic phase for prolonging life span should be confirmed in future.