

慢性骨髄性白血病49症例の分染法による染色体分析 と臨床像に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/9102

慢性骨髄性白血病49症例の分染法による染色体分析と臨床像に関する研究

金沢大学医学部内科学第三講座 (主任：服部絢一教授)

小林 三 郎

(昭和58年12月17日受付)

慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia, 以下 CML と略) の急性転化時に出現する付加的染色体異常を明らかにするために、49 例の CML を対象として、分染法による染色体分析を行った。Philadelphia (Ph¹) 染色体は 49 例中 47 例 (95.9%) に認められた。Ph¹ の転座形式は、全例 No9 と No22 染色体間での相互転座であった。慢性期の付加的染色体異常は、44 例中 3 例 (6.8%) にみられた。慢性期の 3 例の染色体数は 47 以下で、2 例に No8 trisomy (+8), No11 trisomy (+11) そして No17 monosomy (-17) がみられた。また、missing Y (-Y) が 1 例に認められた。+8, +11, -17 の異常は、急性転化と直接関連のない慢性期の付加的染色体異常であった。しかし、missing Y は、急性転化に関連する新たな染色体異常を誘発したと推定された。急性期の付加的染色体異常は、15 例中 7 例 (46.7%) に認められ、染色体数および構造異常に関して、at random な変化でないことが示唆された。染色体数による分類では、hypodiploid は 2 例に、また、hyperdiploid は 5 例に認められた。急性期の染色体数の変化は、48 以上のものが多く、染色体の欠失は稀であった。過剰染色体としては、No8, No9, No10, Ph¹ に集中する傾向がみられ、その他 7 種類の染色体に異常がみられた。また、構造異常として、No17 isochromosome [i (17q)] が 1 例に認められた。染色体数が 48 以上の hyperdiploid 3 例に腫瘤形成性の急性転化を認め、治療に対する寛解率も低く、急性転化後の生存期間も短縮し、予後不良であった。急性期の付加的染色体異常として、特に No8, No9, No10, Ph¹ の過剰染色体と i (17q) がみられた。これらに、さらに新たな異常が加わり、モードが 48 以上となる付加的染色体異常は予後不良を示唆した。

Key words Additional chromosomal change, Hyperdiploid, Hypodiploid, Trisomy, Monosomy.

1960 年 Nowell と Hungerford とによって慢性骨髄性白血病 (chronic myelogenous leukemia, 以下 CML と略) のほとんどに Philadelphia 染色体 (以下 Ph¹ と略) が発見された¹⁾。以後、染色体の研究は、CML の病態の発見の糸口として注目され、多くの研究がなされている。1969 年 Casperson²⁾ により蛍光染色法が、1971 年 Seabright³⁾, Sumner ら⁴⁾ によって Giemsa 染色法などの分染法が開発され染色体の研究は飛躍的に進歩した。1973 年 Rowley⁵⁾ は、Ph¹ は No22 の染色体の長腕の単なる部分的欠損ではなく、No9 の染色体の長腕末端に転座していることを発見し、また、

CML における Ph¹ 以外の付加的染色体異常も決して at random でないと報告した。以後、多くの検討がなされ、CML の経過中に Ph¹ 染色体以外の付加的染色体異常がみられ、特に急性転化時に現われる頻度は 70% といわれている。付加的染色体異常は急性期ばかりでなく、頻度は著しく低い慢性期にもみられる。慢性期にみられる付加的染色体異常と急性期の付加的染色体異常の差異に関しての論文も多数みられるが、明らかな差異は認められていない。しかし慢性期にみられる付加的染色体異常と急性期の付加的染色体異常の相違を知ることが、急性転化を早期に予知する上できわ

Chromosomal studies of 49 Chronic Myelogenous Leukemia Cases by Banding Techniques in Relation to Their Clinical Pictures. **Saburo Kobayashi**, Department of Internal Medicine (III), (Director: K. Hattori) School of Medicine, Kanazawa University.

めて重要である。本研究では CML を長期に観察し、臨床所見と染色体所見との関連性を検討し、若干の知見を得たので報告する。

対象および方法

1. 対 象

1977年4月より1983年9月までの期間に、金沢大学第三内科および石川県立中央病院免疫血液内科で Ph⁺陽性 CML と診断された 47 例を対象とした。男性 31 例、女性 16 例で、発病時の年齢は 13~73 才 (平均値は 39.0 才) であった。CML の診断は血液学的所見と染色体所見によってなされた。CML の急性転化の判定には、異型骨髄芽球が末梢血で 5% 以上あるいは骨髄で 10% 以上のいずれか一方か、あるいは両者を満たすものとした。しかし、末梢血および骨髄で異型骨髄芽球がこれらの基準を超える場合でも、治療後の反応とその後の経過を参考として急性転化、もしくは慢性期と診断した。

2. 方 法

染色体標本の作製方法は、主として骨髄直接法を用いたが、一部の症例では末梢血に phytohemagglutinin (以下 PHA と略) 無添加または PHA 添加末梢血短期培養法を用いた。染色法は、従来の普通染色法のほかに、quinacrine mustard 染色法 (Q 染色法) またはトリプシン処理染色法 (G 染色法) を用いた。次に染色体標本の作製方法を述べる。

1) 骨髄直接法

i) 20% の fetal calf serum (FCS) を含む培養液 9 ml にヘパリン添加骨髄液を 2~3 滴加え攪拌する。

ii) 直ちに遠沈 (800 回転/分, 10 分間) し、上清を捨てる。

iii) 静かに低張処理液 (0.075 M KCL) を 8~10 ml 加え、さらに colcemid 液 (2 μg/ml) を 0.05~0.1 ml 加え軽くピペッティングをする。

iv) 37°C で約 30 分間低張処理をする。

v) 低張処理後、カルノア固定液 (酢酸:メタノール = 1:3) を約 10 ml 加え、静かにピペッティングをし、20~30 分間固定する。

vi) 遠沈し上清は捨て、さらにカルノアで固定する。

vii) 遠沈し、上清は捨て、カルノアで適当な濃度 (軽く混濁する程度) の細胞浮遊液に調整する。

viii) スライド上に適当量 (3~4 滴) の細胞浮遊液を滴下し、引火乾燥または自然乾燥して染色体標本を作製する。

2) 末梢血培養法

i) 前記の培養液 9 ml を含む培養瓶に、無菌的にヘパリン添加末梢血漿を 1 ml 加え (PHA 添加の時に

ここで加える)、37°C で 48~72 時間培養する。

ii) colcemid 液 (2 μg/ml) 0.5 ml を加え、さらに約 80 分間培養する。

iii) colcemid 処理後遠沈し、上清は捨てる。

iv) 約 10 ml の低張処理液で 15 分間低張処理する。

v) 遠沈し上清は捨てる。

vi) 適当な濃度の細胞浮遊液を作る。

vii) 以下骨髄直接法と同様。

3) Q 染色法

i) 染色体標本 (引火乾燥または自然乾燥のどちらでもよい) を脱脂のためアルコールシリーズ (100%→70%→50%アルコール) に通す。

ii) Macllvaine 緩衝液 (Na₂HPO₄+クエン酸, PH 7.0) にて標本を軽く洗う。

iii) 50 μg/ml quinacrine mustard 染色液で 12 分間染色する。(quinacrine mustard 液は、Macllvaine 緩衝液で溶解する。)

iv) 流水で十分洗う。

v) Macllvaine 緩衝液 I・II・III で 1 分間づつ洗う。標本が乾燥しない間に同じ液を用いてカバーガラスで封じる。

vi) 蛍光顕微鏡下で観察し、写真撮影をする。

4) G 染色法 (トリプシン法⁷⁾)

i) 引火乾燥標本または自然乾燥標本のどちらでもよい。バンドの出かたによってトリプシンの処理時間を変える。

ii) 0.025% トリプシン液 (生理食塩水に溶解, pH 7.0) で、引火乾燥標本では 1~5 分間、自然乾燥標本ならば 10~20 秒間トリプシン処理する。

iii) 70% アルコール液でトリプシン処理を停止させ、流水で洗う。

iv) 5% Giemsa 液 (pH 6.8, Sørensen 緩衝液で稀釈) で 10~15 分間染色する。

v) 流水で十分水洗後乾燥して検鏡、写真撮影する。

成 績

1. Ph⁺染色体について

Ph⁺は 49 例中 47 例 (95.9%) に認め、2 例には Ph⁺は認められなかった。以下の検討からは Ph⁺陰性の 2 例は除外した。Ph⁺の陽性率は 47 例中 45 例は 100% であったが、残りの 2 例の診断時の Ph⁺陽性率は、それぞれ 13.2%, 13.4% であった。

Ph⁺の転座は、すべて No9 と No22 染色体長腕の転座形式 (usual type) で、No9 以外への転座は認めなかった。以下 usual type を Ph⁺と略す。

2. 付加的染色体異常について

慢性期の付加的染色体異常は、初診時急性転化例 2

例と慢性期に分析できなかった1例を除く44例中3例(6.8%)に認められた。急性期の付加的染色体異常は、慢性期に付加的染色体異常を認めた1例を含め、15例中7例(46.7%)に認められた。

1) 症例の分類

Ph¹陽性の47例を、染色体分析を行った時期と付加的染色体異常の有無により下記の如くI~IV群に分類した。

- I群：慢性期のみで、Ph¹以外の付加的染色体異常のないもの……………30例
 II群：慢性期のみで、Ph¹以外の付加的染色体異常のあるもの……………3例
 III群：慢性期および急性期の検索で、Ph¹以外の付加的染色体異常のないもの……………8例

IV群：急性期の検索で、Ph¹以外の付加的染色体異常のあるもの……………6例
 次に各群について説明する。

I群

慢性期の検索で、Ph¹のみを認めた30例で、現在慢性期にあるものと、急性転化を生じたが急性期の染色体分析ができなかった症例も含まれている。表1にI群の年齢、性別、検索年月を示した。男性19人、女性11人で男女比は1.8:1でI群の平均年齢は37.2才であった。Ph¹の陽性率は全例100%であった。

II群

II群の3例の年齢、性別、検索年月、染色体所見を表2に示した。また、異常クローンの決定は欠失の場合は3個以上、過剰および構造異常の場合は2個以上

Table 1. Chromosomal analysis of Group I with no additional changes during chronic phase

Case No.	Name	Sex/Age at onset	Date	Duration (mo) since Dx	Source	Metaphase No.		
						Total	G	Q
I-1	K.M.	M 67	1977. 2	21	marrow	21		5
2	S.K.	M 40	8	32	"	8		2
3	O.S.	M 69	1978. 8	1	"	35		10
4	I.T.	F 57	9	4	"	12		4
5	H.K.	F 70	10	2	"	17		5
6	S.T.	M 23	10	1	"	3		2
7	K.N.	M 29	1979. 1	1	"	10		2
8	I.M.	F 30	2	2	blood	7		2
9	C.K.	F 32	4	5	marrow	28	5	
10	K.O.	M 62	5	1	"	3	1	
11	K.A.	F 23	7	0	"	25		3
12	J.O.	M 36	12	2	blood	28	2	
13	M.F.	F 31	1980. 3	0	marrow	12	2	
14	M.M.	F 46	4	1	"	9	5	
15	K.I.	F 46	4	0	"	16	5	
16	H.M.	M 24	1981. 1	0	"	5	3	
17	K.Y.	M 36	1	0	"	8	3	
18	Y.H.	M 23	1	0	"	25		10
19	T.H.	F 60	2	1	"	9		2
20	R.I.	M 73	2	1	"	33		5
21	T.Y.	M 17	4	0	"	10	3	
22	S.T.	F 25	5	0	"	6	2	
23	S.M.	M 50	6	1	"	5	2	
24	A.M.	M 15	6	0	blood	28	2	2
25	S.I.	M 51	7	1	marrow	12	5	2
26	C.M.	F 19	1982. 8	1	"	19	6	
27	K.N.	M 49	4	0	"	12	7	
28	S.K.	M 56	6	1	"	8	3	4
29	S.K.	M 37	9	1	"	5	2	
30	W.S.	M 59	1983. 9	0	"	11	5	2

とし、その比率を付記した。症例II-1の慢性期に2回行った核型はPh¹陽性のみの女子核型であったが、急性転化19ヶ月前には少数ではあるが、No8 trisomy (以下+8と略)の付加的染色体異常がみられた。急性転化時には、+8の核型は消失していた。症例II-2には、Nol1 trisomy (以下+11と略)とNol7 monosomy (以下-17と略)の付加的染色体異常がみられたが、急性期の核型は不明であった。症例II-3は、慢性期にmissing Y (以下-Yと略)の付加的染色体異常が100%にみられ、急性転化12ヶ月前より-Y以外に+8,+9,+11の付加的染色体異常をもつ核型が33%出現し、急性転化時にはこの核型が100%を占めた。以下II群の3例の経過を略記する。

症例II-1

36才、女性。1977年10月CMLと診断された。血液学的所見：白血球数162,000/mm³、色素量11.9g/dl、血小板数61.9×10⁴/mm³、末梢血液像では骨髄芽球2.0%、骨髄有核細胞数(以下NCCと略)は43.3×10⁴/mm³、骨髄芽球2.0%であった。好中球alkaline phosphatase値(以下NAPと略)は42(浅山法、正常値は157±49)であった。脾は5横指触知した。慢性期2回の核型は、Ph¹のみを認め、busulfanの投与で経過は良好であった。急性転化19ヶ月前には、Ph¹以外に+8の付加的染色体異常をもつ核型が、25個の観察細胞中3個(12%)にみられた。1981年7月、末梢血リンパ芽球様細胞が75%出現し、TdT活性および表面markerの検索で、リンパ芽球性急性転化と診断した。VP(vincristineまたはvinblastineとprednisolone)療法で完全寛解を得たが、急性転化後16日目に肺出血で死亡した。急性転化後の染色体分析では+8

の核型は消失していた。

症例II-2

30才、男性。1980年4月CMLと診断された。白血球数52,000/mm³、色素量14.0g/dl、血小板数38.2×10⁴/mm³、NAPは78と低値であった。初診時の核型検索では、Ph¹のみの核型以外に、+11,-17の付加的染色体異常を有する核型が65%にみられた。1982年4月、白血球数の増加と脾腫の増大を認め急性転化と診断した。VP療法、DBMP(daunorubicin, N⁴-1-β-D-arabinofuranosylcytosine, 6-mercaptopurine, prednisolone)療法に抵抗し、肺炎および敗血症を併発して急性転化後23日目に死亡した。急性転化後の染色体分析は成功しなかった。

症例II-3

62才、男性。1978年12月CMLと診断された。血液学的所見：白血球数14,500/mm³、色素量10.6g/dl、血小板数20.6×10⁴/mm³、前骨髄球19.0%で骨髄NCCは65.0×10⁴/mm³、骨髄芽球1.0%、NAPは34と低値であった。脾は4横指触知。診断時には、-Yのみの核型が100%であった。1980年7月、白血球数の増加と脾腫の増大を認め、血液学的に移行期と診断した。移行期には、-Y以外に+8,+9,+11の付加的染色体異常をもつ核型が33%に認められ、さらに、12ヶ月後の急性転化時には、写真1に示す如く-Y,+8,+9,+11の核型が100%を占めた。VP療法に抵抗性で寛解が得られず、肺炎を合併し、末期には腫瘤を形成し急性転化後2.5ヶ月で死亡した。

III群

III群は、慢性期ならびに急性期にPh¹以外の付加的染色体異常のみられなかった8例で、8例の年齢、性

Table 2. Chromosomal analysis of Group II with additional changes during chronic phase

Case	Sex/Age	Date	Karyotype	%	Source	Metaphase No.		
						Total	G	Q
II-1 M.H	F 36	1977.10	46, XX, Ph ¹	100	marrow	15		2
		1978.12	46, XX, Ph ¹	100	"	20		5
		1979.12	46, XX, Ph ¹	88	"	25		3
			47, XX, +8, Ph ¹	12			3	
	1981. 7	46, XX, Ph ¹	75	"	4	2		
2 T.K	M 30	1980. 4	46, XY, Ph ¹	35	"	23		3
			46, XY, +11, -17, Ph ¹	65			2	1
3 T.B	M 62	1978.12	45, X, -Y, Ph ¹	100	"	25		5
		1980. 7	45, X, -Y, Ph ¹	67	"	12		2
			48, X, -Y, +8, +9, +11, Ph ¹	33			4	
		1981. 7	48, X, -Y, +8, +9, +11, Ph ¹	100	"	25	4	1

別, 検索年月, 急性転化時の血液学的所見と急性転化後の生存期間を後述の表4に示した. 症例III-1, III-2は, 低頻度 Ph⁺陽性例で, 症例III-1は初診時急性転化例であり, 症例III-2は腫瘤形成性の急性転化例である. 症例III-5は, リンパ芽球性急性転化の後, 一度寛解後骨髄芽球性急性転化を来たした例である. 以下上記の3例の臨床経過を略記する.

症例III-1

27才, 男性. 1977年4月発熱と咳嗽を認め当科を受診した. 血液学的所見: 白血球数 $84,000/\text{mm}^3$, 血色素量 5.1 g/dl , 血小板数 $8.0 \times 10^4/\text{mm}^3$, 末梢血の骨髄芽球72%, 前骨髄球10.0%, 骨髄NCCは $90.2 \times 10^4/\text{mm}^3$ で, 骨髄芽球を72%に認めた. 末梢血および骨髄では, 白血病裂孔は不明瞭で, 好酸球および好塩基球は, 若干増加していた. NAPは著明に低下し, 脾は触知しなかった. 診断時の染色体分析では, 正常男子核型のほかに, Ph⁺をもつ男子核型が13.2%認められ, 初診時急性転化と診断した. DCMP (daunomycin, cytosine arabinoside, 6-mercaptopurine, prednisolone) 療法で完全寛解に達した. 寛解期2回のPh⁺陽性率は

各々11.5%, 11.4%と, 変化を認めなかった. 約14ヶ月間の寛解の後再急性転化を起し, 肺炎を合併して死亡した.

症例III-2

50才, 男性. 1977年9月出血傾向と白血球増加の精査のため受診した. 血液学的所見: 白血球数 $52,000/\text{mm}^3$, 血色素量 12.9 g/dl , 血小板数 $5.2 \times 10^4/\text{mm}^3$, 末梢血では前骨髄球3%, 好酸球26.0%, 骨髄NCCは $30.0 \times 10^4/\text{mm}^3$ で, 骨髄芽球1.2%, 前骨髄球8.8%, 好酸球23.2%であった. NAPは低値で, 脾は触知しなかった. 診断時の核型は, Ph⁺陽性のものが13.4%にみられ, 他は正常男子核型であった. VP療法で部分寛解を得たが, 診断6ヶ月後より頸部と鼠径部にリンパ節の腫大を認め, 生検で急性転化と診断した. 慢性期3回のPh⁺陽性率は, 各々13.4%, 15.1%, 15.7%と治療による変動はなかった. また, 急性転化後のPh⁺陽性率は16.0%で, Ph⁺以外の異常は認めなかった. DCMP療法などの多剤併用療法に抵抗性を示し急性転化後9ヶ月で死亡した.

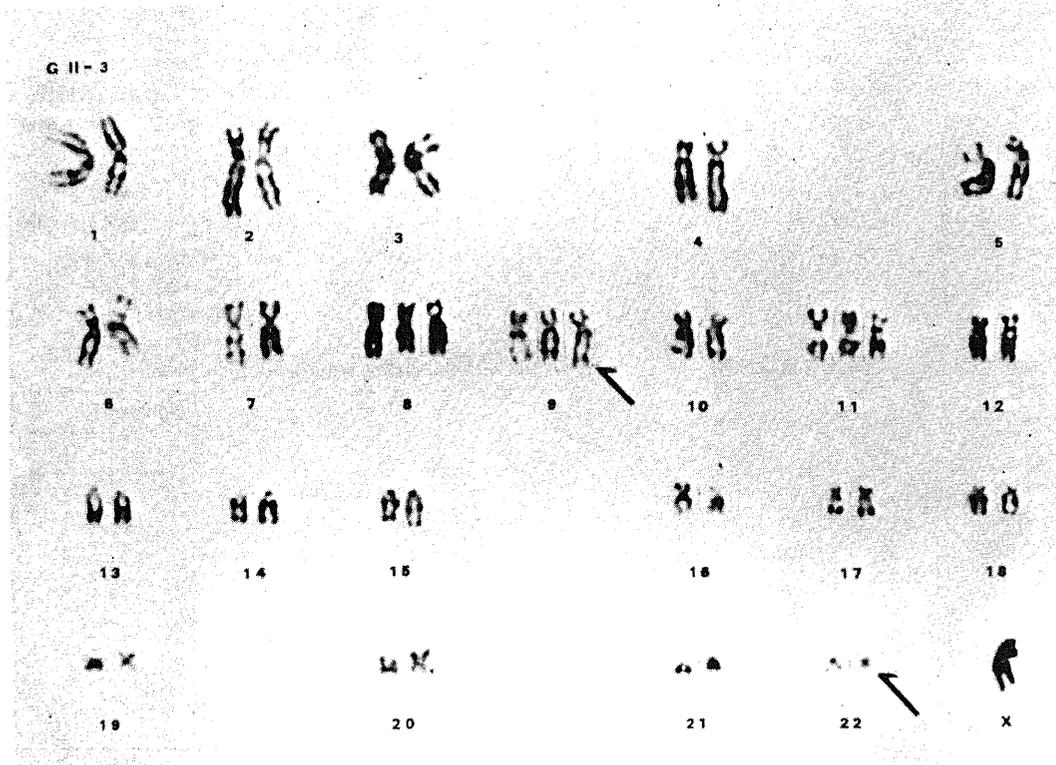


Photo. 1. Karyotype of Case II-3 during the chronic phase, showing trisomy 8, 9, 11, and a missing Y. Arrows indicate the translocation of a part of chromosome No. 22 (Philadelphia; Ph¹) to No. 9. 48, X, -Y, +8, +9, +11, t(9; 22)(q34; q11).

症例III-5

18才, 男性. 1978年8月眼底出血のため当科を受診した. 血液学的所見: 白血球数 $18,500/\text{mm}^3$, 血色素量 13.4 g/dl , 血小板数 $16.2 \times 10^4/\text{mm}^3$, 末梢血では骨髄芽球 1.0%, 前骨髄球 30.0%, 骨髄 NCC $73.2 \times 10^4/\text{mm}^3$, 骨髄芽球 0.4%, 前骨髄球 9.6%であった. NAPは低値で脾は5横指触知した. 初診時の核型は, Ph⁺陽性の男子核型のみであった. 1979年10月, 末梢血にリンパ芽球様異型細胞を88%認め, TdT活性, 細胞表面markerの検索で, リンパ芽球性急性転化と診断した. VP療法で約5ヶ月間の完全寛解が得られた. 1980年2月再び末梢血に異型細胞が91%出現した. TdT活性陰性, 表面markerの検索で骨髄芽球性急性転化と診断し, DBVP療法を含む多剤併用療法を行ったが抵抗性に胸骨部, 頭部に腫瘤を形成し寛解には至らなかった. 2回目の急性転化より約3ヶ月後に死亡した. 慢性期および急性期ともに Ph⁺陽性の男子核型のみがみられた.

次にIV群の説明と6例の経過を略記する.

IV群

IV群の6例の染色体所見を表3に示す. IV群の症例は, 急性期に付加的染色体異常を認めた6例(そのほかに症例II-3はすでに表2に示した.)である. 症例IV-1は, 急性転化後骨髄移植を行った症例である. 症例IV-3は, 初診時急性転化例である. 症例IV-6では, 慢性期の核型は不明で, 急性期の分析を末梢血(PHA無添加)で行った. 7例(症例II-3を含む)

にみられた急性期の付加的染色体異常を要約すると, 染色体数(モード)が低2倍性(hypodiploid)のもの2例, 高2倍性(hyperdiploid)のものは5例で, 偽2倍性(pseudodiploid)のものはなかった. +8が3例, +9, +10, double Ph⁺(+Ph⁺)が各々2例に認められた. また, No17同腕染色体[No17 isochromosome 以下 i(17q)と略]が1例に認められた.

次にIV群の症例の経過を略記する.

症例IV-1

31才, 男性. 1978年CMLと診断された. 血液学的所見: 白血球数 $107,000/\text{mm}^3$, 血色素量 7.0 g/dl , 血小板数 $44.9 \times 10^4/\text{mm}^3$, 末梢血では骨髄芽球 25%, 前骨髄球 11%であった. 骨髄では骨髄芽球および前骨髄球は5%以下で, NAPは低値であった. 脾は4横指触知した. 急性転化も否定できなかったが, 少量のbusulfanで芽球の減少がみられた. 初診時と14ヶ月後の慢性期の核型は, Ph⁺陽性の男子核型のみであった. 1980年7月, 原因不明の発熱を認め, 血液学的所見より急性転化と診断した. 急性転化1ヶ月前の核型では, -17の付加的染色体異常をもつものが70%認められ, ほかは Ph⁺陽性の男子核型であった. VP療法, DBVP療法で寛解を得たが, 2回目の再発より寛解期間が短縮し, 1981年骨髄移植を行った. 経過は順調で移植5週目には骨髄直接法で donor type の核型(46, XX)がみられ生着が証明された. 移植後14週目に末梢血に異型骨髄芽球が出現し, 再発と診断した. 再発時に行った分析では, 4倍体の細胞が大多数を占め,

Table 3. Chromosomal analysis of Group IV with additional changes during acute phase

Case	Sex/Age	Date	Phase	Karyotype	%	Source	Metaphase No.		
							Tatol	G	Q
IV-1 J.O	M 31	1978.11	chronic	46, XY, Ph ⁺	100	marrow	20	5	
		1980.1	"	46, XY, Ph ⁺	100	"	13		2
		1980.6	acute	46, XY, Ph ⁺	30	"	20		
2 S.K	M 27	1978.6	chronic	45, XY, -17, Ph ⁺	70	"			3
		1778.10	acute	46, XY, Ph ⁺	100	"	25	5	
				46, XY, Ph ⁺	42	"	12		2
3 S.F	M 57	1980.9	acute	45, XY, -12, Ph ⁺	58	"			5
				47, XY, +12, Ph ⁺	80	"	40	5	
				46, XY, Ph ⁺	20	"	2		
4 I.N	M 35	1980.1	chronic	46, XY, Ph ⁺	100	"	14		3
		1980.12	acute	51, XY, +1, +8, +9, +10	100	blood	16	1	5
				+mar, i(17q), Ph ⁺	100				
5 T.M	M 25	1980.10	chronic	46, XY, Ph ⁺	100	marrow	25		10
		1981.8	acute	50, XY, +10, +20, +21, +Ph ⁺ , Ph ⁺	100	"	27	2	1
6 T.A	F 52	1981.11	acute	48, XY, +8, +Ph ⁺ , Ph ⁺	80	blood	20	3	2
				47, XY, +8, Ph ⁺	20				2

染色体異常が強度であったと思われたが、染色体分析はできなかった。急性転化より10.2ヶ月、移植より116日目に消化管出血で死亡した。写真2は急性転化時の核型で、-17の核型を示す。

症例IV-2

27才、男性。1975年CMLと診断された。busulfan投与により経過は順調であった。発病より2年後の核型には、Ph¹以外の付加的染色体異常はなかった。1978年9月、末梢血および骨髄で好塩基球の増加を認め急性転化と診断した。急性転化時の染色体分析では、-12をもつ核型が58%に認められた。DCMP療法で完全寛解を得たが、急性転化より4.7ヶ月で死亡した。

症例IV-3

57才、男性。1980年9月発熱で受診した。末梢血では骨髄芽球が46%を占め、NAPは186と正常値であった。脾は1横指触知。初診時急性転化と診断した。この時の核型では、+12をもつ核型が80%に認められ、Ph¹のみのものは20%であった。VP療法で完全寛解を得たが、1.8ヶ月後急性腎不全で死亡した。

症例IV-4

35才、男性。1975年CMLと診断された。血液学的

所見：白血球数17,000/mm³、血色素量16.5g/dl、血小板数41.6×10⁴/mm³、NAPは低値であった。脾は3横指触知。以後busulfan投与により経過は順調であった。1980年1月、白血球数と脾腫の増大を認めたが、移行期と診断し、carbarylquinoneで白血球数の減少をみた。移行期の分析では、Ph¹陽性の男子核型のみであった。1980年12月、再び白血球数の増加(88,000/mm³)と末梢血に骨髄芽球を25%認め、骨髄はdry tapで急性転化と診断した。PHA無添加末梢血法で行った核型では、写真3に示すように、+1,+8,+9,+10,+marker, i(17q)の付加的染色体異常をもつものが100%出現していた。VPおよびDBVP療法をくり返したが寛解が得られず、腰椎浸潤による腰痛と下肢痛を認めた。急性転化後5ヶ月で死亡した。

症例IV-5

25才、男性。1980年10月、CMLと診断された。血液学的所見：白血球数28,000/mm³、血色素量16.0g/dl、血小板数17.6×10⁴/mm³であった。NAPは102で、脾は触知しなかった。診断時の核型では、Ph¹陽性の男子核型のみがみられた。10ヶ月後の急性転化時には、写真4に示すような、+10,+20,+21,+Ph¹の核

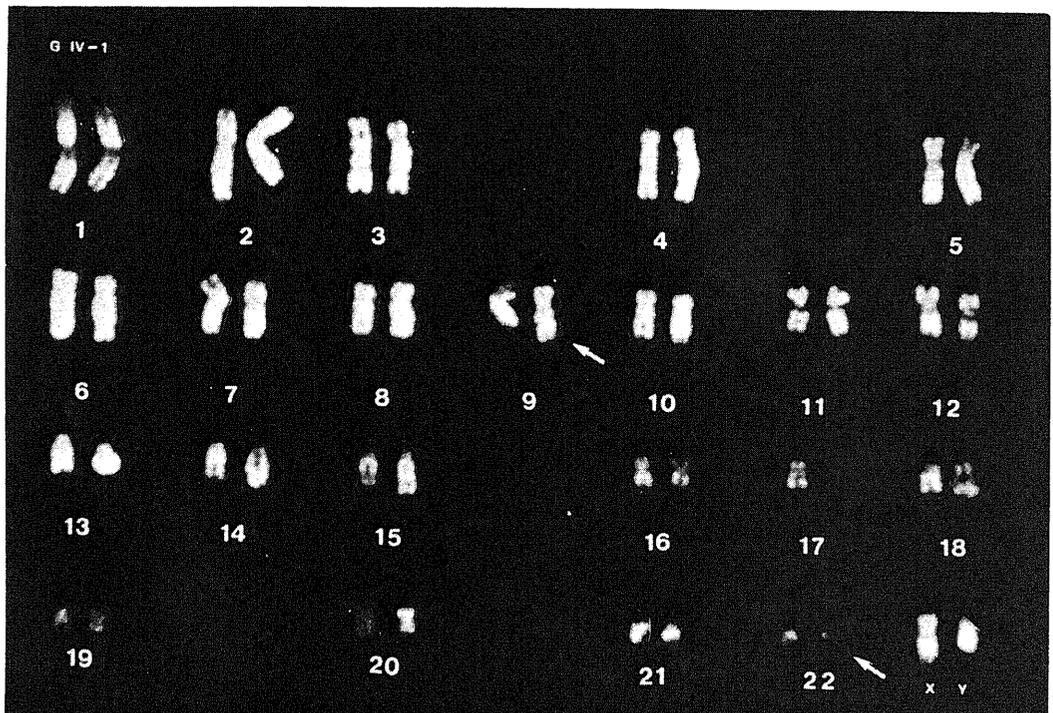


Photo. 2. Karyotype of Case IV-1 in the blastic crisis, showing a loss of No. 17 chromosome. 45, XY, -17, t(9; 22)(q34; q11).

型が100%に認められた。治療に抵抗性で、腫瘤形成による脊髄横断症状、髄膜刺激症状が出現し、徐々に一般状態が悪化し急性転化後3.1ヶ月で死亡した。

症例IV-6

52才、女性。1978年1月、CMLと診断された。血液学的所見：白血球数 $74,000/\text{mm}^3$ 、血色素量 11.7g/dl 、血小板数 $36.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、末梢血中の骨髓芽球は8.0%であった。1980年12月、白血球数は増加したが、busulfanの増量で血液学的改善をみた。1981年11月、貧血と脾腫の増大を認め、血液学的所見で急性転化と診断した。骨髓はdry tapでPHA無添加末梢血法で分析した急性転化時の核型では、写真5に示すように、+8、+Ph'の核型が80%に認められた。+8のみの核型は20%であった。VP療法で部分寛解を得たが、急性転化後1.8ヶ月で死亡した。

3. 慢性期および急性期 CML の付加的染色体異常について

慢性期の付加的染色体異常は、44例中3例(6.8%)に認められ、+8、+11、-17、-Yが各々1例にみられた。急性期の付加的染色体の頻度を図1に示した。No8、No9、No10、No22(Ph')に集中する傾向がみ

られ、これら以外に過剰染色体は、7種類に認められた。欠失染色体は少なく、No12とNo17に各々1例認められた。また、構造異常としてi(17q)が1例にみられた。

4. 急性期の付加的染色体異常と臨床像

急性期の15例を付加的染色体異常のないもの(non-evolution)8例と、付加的染色体異常を有するもの7例に区別し、さらに後者をモードにより、hypodiploid 2例と hyperdiploid 5例に分類した。表4に各群の急性転化時の末梢血と骨髓の血液学的所見を示した。

1) 付加的染色体異常と急性転化後の寛解率

表5にIII群とIV群をモード別に分類して、各群の急性転化後の寛解率を示した。15例の平均寛解率は47%であるのに対し、hypodiploid群では2例中2例(100%)に完全寛解が得られたが、hyperdiploid群では、5例中1例(20%)にのみ完全寛解が得られた。non-evolution群での寛解率は50%であり、hyperdiploid群の完全寛解率は不良であった。

2) 付加的染色体異常と急性転化後の生存期間

急性転化後骨髓移植を行った2例(症例III-6、症例IV-1)を除く13例について、急性転化後の生存期

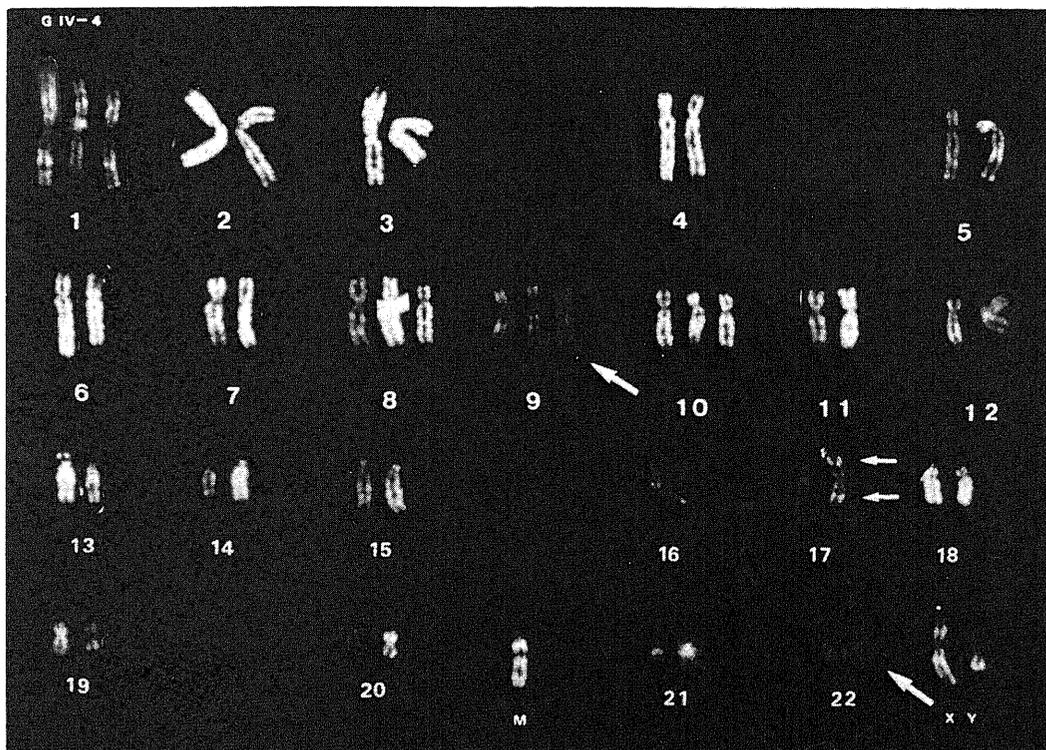


Photo. 3. Karyotype of Case IV-4 during the acute phase, showing extrachromosomes 1, 8, 9, 10, marker and an isochromosome of 17q. 51, XY, +1, +8, +9, +10, +mar, i(17q), t(9; 22)(q34; q11).

間を図2に示す, non-evolution 群では7.1ヶ月であるのに対し, hyperdiploid 群では2.5ヶ月と短縮し, non-evolution 群の約1/3の生存期間であった。

3) 寛解率および急性転化後の生存期間と急性転化時の血液学的所見との関連性について

表6に, モード別に分類した3群の急性転化時の血液学的所見の成績を示す。hypodiploid は2例のみで, 他の群と比較検討はできないが, hyperdiploid 群では他の2群に比較して血小板数の減少が特異的であった。末梢血および骨髄の骨髓芽球と前骨髓球は, non-evolution 群に比較し減少している傾向がみられた。

考 察

1. Ph¹染色体について

1) 出現頻度

報告者により Ph¹の頻度は異なっている。Ph¹の陽性率をみると, Whang ら⁸⁾は85~90%と報告し, また最近の小熊⁹⁾の報告では, 100%に近い数値が示されている。本研究では, 49例中47例(95.9%)に Ph¹が認められ, ほぼ小熊の報告と一致した成績が得られた。

Ph¹陰性の CML に関する報告は多いが, 成人の Ph¹

陰性の CML の特徴として, 比較的高令者の男性に多く, NAP は低値で, 脾腫はしばしば欠如し, 早期に急性転化が生じ, 治療に抵抗性であるなどが指摘されている¹⁰⁾。自験例の2例は, 17才と72才の男性であった。前者に貧血と血小板数の減少がみられたが, 後者には血液学および臨床所見は Ph¹陽性の CML と比較して明らかな差異は認められなかった。

2) Ph¹染色体の転座

1973年 Rowley⁸⁾は, Ph¹染色体は単なる No22 染色体長腕の欠損ではなく, その断端部が No9 染色体長腕に転座していることを報告して以来, Ph¹の転座に関する報告は多数みられる。Ph¹陽性の CML の90%は, No9 と No22 染色体との相互転座 (usual type) であるが, 約10%に No9 以外への転座 (unusual type) がみられる。No9 以外への転座としては, Hayata¹¹⁾, Engel¹²⁾¹³⁾, Lawler ら¹⁴⁾はそれぞれ No2, No13, No16, No17, No19 への転座を報告している。分染法でも転座相手の証明されない症例¹⁵⁾や, No22 と No9 を含む3つの染色体間で複雑に転座している症例も報告されている。1977年 Sonta ら¹⁶⁾は usual type の CML と unusual type の CML の血液学的所見と臨床症状を比

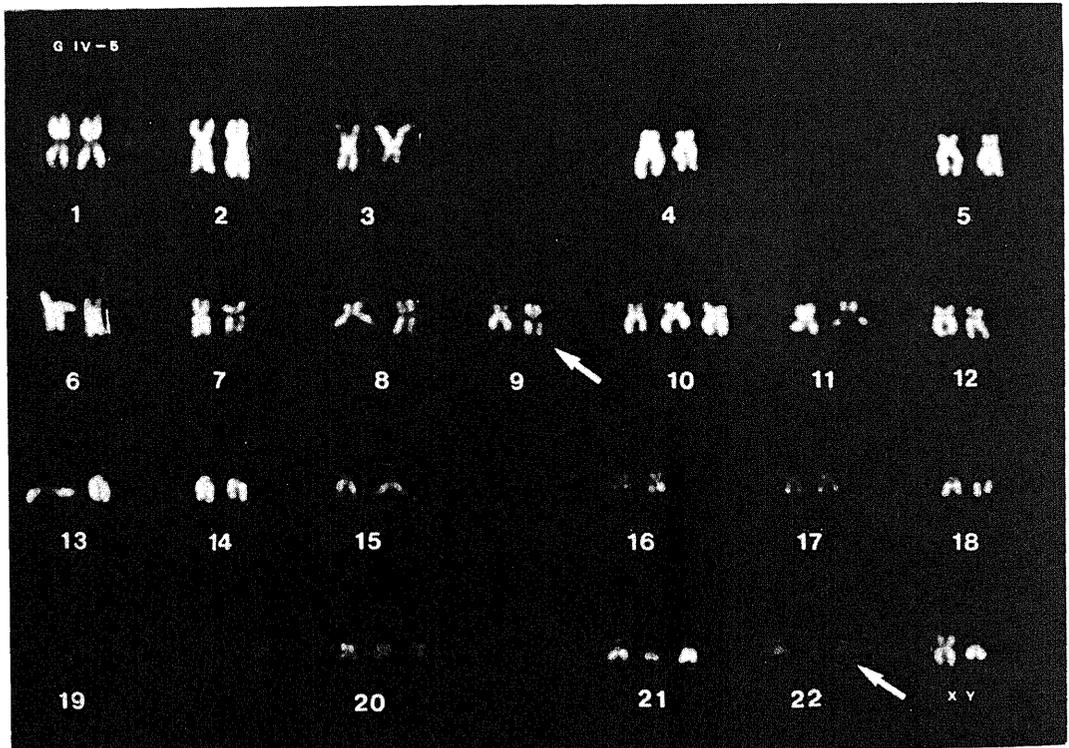


Photo. 4. Karyotype of Case IV-5 during the acute phase, showing extrachromosomes 10, 20, 21, and double Ph¹ chromosomes. 50, XY, +10, +20, +21, +Ph¹, t(9; 22)(q34; q11).

較し、両者の間には明らかな差異はなかったと報告した。自験例で、分染法で行った47例は、すべてNo9とNo22染色体間の usual type の相互転座であったため、両者の検討はできなかった。

CMLの発症にはNo22染色体長腕に発現遺伝子があり、移動による位置効果によってCMLが発症するとする説と、No22染色体断端部位そのものがCMLの発症と関連があるとする説があるが、現在では発症の mechanism は明らかでない。

2. 慢性期にみられる付加的染色体異常

慢性期にみられる付加的染色体異常は、急性期の異常と比較し、はるかに低頻度であるが重要視されている。慢性期の付加的染色体異常は、急性転化とは直接関連のないものが多く、その意義については不明の点が多い。Lawler¹⁷⁾および貞森ら¹⁸⁾は、慢性期の付加的染色体異常の特徴として、モードは46~47の症例が大多数を占め、急性期の付加的染色体異常に比較し単独の変化が多いと述べている。次に個々の付加的染色体異常について述べる。

1) No8 trisomy (+8)

Lawler¹⁹⁾は、+8の慢性期における付加的染色体異

常の頻度は約3%と報告している。慢性期の付加的染色体異常は、+8のみの変化が多いが、急性期のものでは+8にさらに他の異常が加わることがしばしばみられる。自験例の症例II-1では、+8の核型が急性転化19ヶ月前に12%みられたが、急性期には+8の核型はみられず、Ph¹陽性の女子核型のみがみられた。この慢性期の+8は、急性転化とは直接関連のない慢性期の付加的染色体異常と考えられる。Lawler¹⁹⁾は慢性期

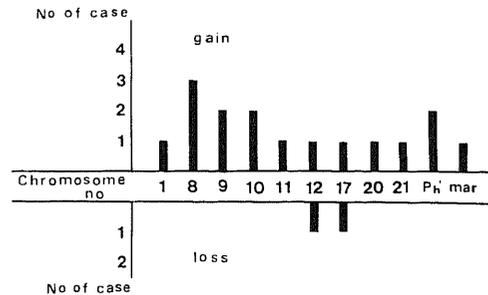


Fig. 1. Chromosomal changes in cases with blastic crisis.

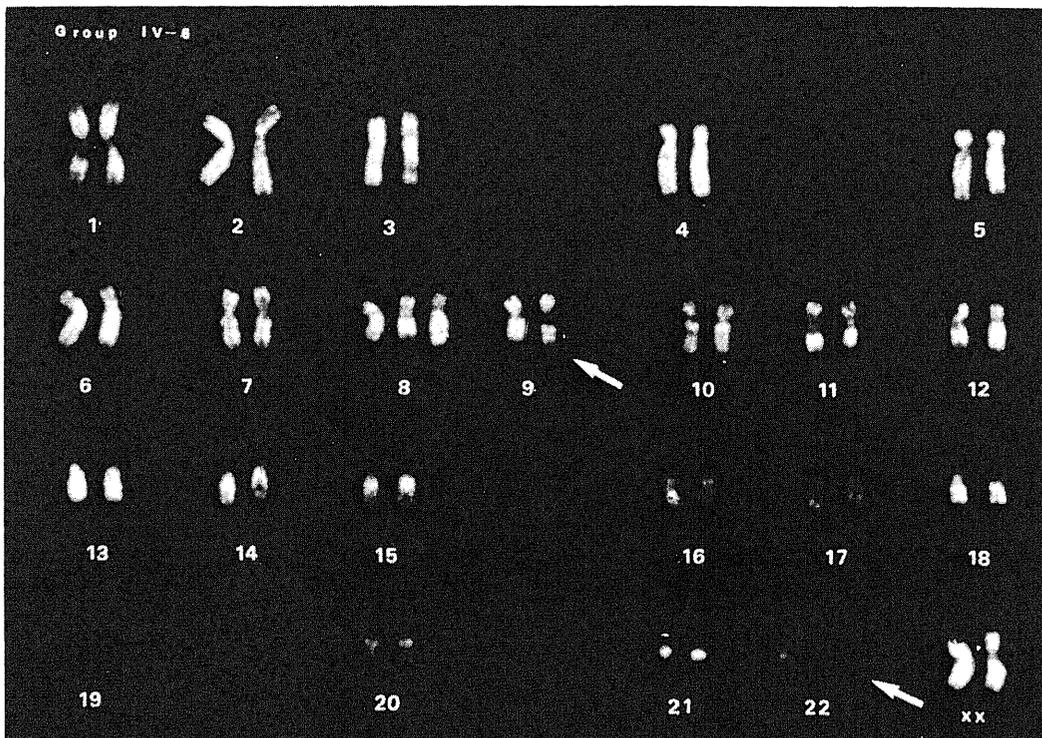


Photo. 5. Karyotype of Case IV-6 during the acute phase, showing a trisomy 8 and double Ph¹ chromosomes. 48, XX, +8, +Ph¹, t(9;22)(q34;q11).

に+8をもつ核型が、摘脾および強力な化学療法で消失した症例を報告した。また、Lindquist²⁰⁾はPh⁻陰性のCMLで初期より+8を有する核型が100%であつ

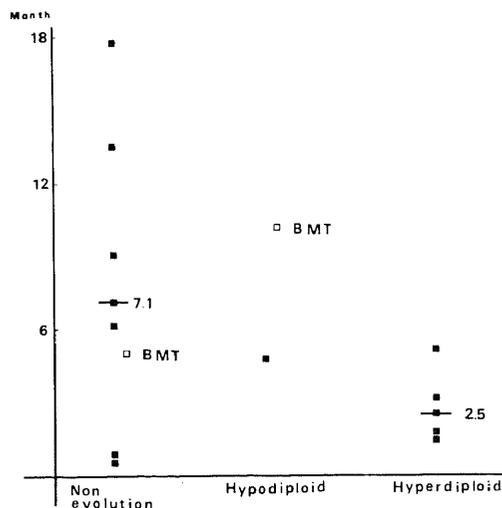


Fig. 2. Survival after blastic crisis of Groups III and IV. The survival duration is plotted for each case (■ and □) in group III (non-evolution) and IV (hypo- or hyperdiploid). The cases marked with open square (□) were bone-marrow-transplanted and not included for averaging the values (—) of the survival duration.

たが、長期にわたり臨床症状および血液学的にも変化がなかったことより、+8は急性転化とは関連のない慢性期の付加的染色体異常と考えられると述べている。本例の+8は、Lawler¹⁹⁾、Lindquistら²⁰⁾の報告と一致する所見と考えられる。症例II-3は、慢性期より-Y以外に+8,+9,+11の付加的染色体異常をもつ核型が33%にみられ、急性転化時にはこの核型が100%に認められた。従つて、+8,+9,+11の異常は急性期の付加的染色体異常と考えられる。

2) missing Y (-Y)

Lawler¹⁹⁾によれば、-Yが慢性期にみられる頻度は、8%とされており、慢性期の付加的染色体異常と

Table 5. Complete remission rate of Groups III and IV after blastic crisis

	Case No.	Complete remission	Remission rate
Non-evolution Case	8	4	50%
Hypopseudodiploid	2	2	100%
Hyperdiploid	5	1	20%
Total	15	7	47%

Table 4. Clinical and hematological findings at blastic crisis phase of Groups III and IV

	Case No.	Sex/Age at onset	Age at Blastic crisis	Duration (mo) onset → Blastic crisis	Duration (mo) Blastic crisis → Death	Peripheral Blood					Bone Marrow		
						WBC	Mybl (%)	Promy (%)	Hb (g/dl)	Thr ($\times 10^4$)	NCC ($\times 10^4$)	Mybl (%)	Prom (%)
Non-Evolution	III-1	M 27	27	0	18	84,000	72.0	10.0	5.1	8.0	90.2	72.0	5
	2	M 50	51	6	9	28,700	0	2.0	12.6	2.0	26.2	11.6	8.8
	3	M 38	41	30.4	0.8	176,200	84.0	2.0	13.0	12.8	109.6	90.8	0
	4	F 38	40	26.8	0.9	47,000	83.0	0	10.0	38.2	dry tap	72.0	0.4
	5	M 18	19	16.5	7.1	3,400	88.0	0	8.9	4.6	8.8	98.4	0
	6	F 17	19	12.4	5.0 ¹⁾	94,200	19.0	3.0	12.9	7.2	74.2	46.0	2.4
	7	F 47	47	5.3	6.2	47,400	75.0	0	11.6	60.1	31.0	68.4	2.0
	8	M 48	49	27.2	13.8	53,600	40.0	7	13.4	144.0	15.7	60.4	10.8
Hypo-Diploid	IV-1	M 31	32	4	10.2 ¹⁾	42,600			10.9	72.6	7.9	21.6	6.0
	2	M 27	29	37.3	4.7	31,100	7.0	30.0	14.3	16.4	11.5	6.8	7.6
Hyperdiploid	II-3	M 62	64	30.8	2.5	35,800	11.0	2.0	11.1	4.2	43.3	17.2	9.6
	IV-3	M 57	57	0	1.8	10,000	46.0	0	10.2	1.7	36.2	58.6	12.2
	4	M 35	39	66	5.0	88,200	25.0	10.0	16.6	40.1	dry tap	12.8	10.0
	5	M 25	26	42.8	3.1	70,000	28.0	6.0	10.2	4.3	23.1	67.2	14.0
	6	F 55	55	17.7	1.8	18,200	2	20.0	10.1	3.2	dry tap		

- 1) Bone marrow transplantation
- 2) Splenectomy

して最も頻度の高いものである。1962年、Atkinら²¹⁾が最初に-YのCMLを報告して以来、1978年までの三上ら²²⁾の内外を含めた調査では、約42例が知られている。-Yは60才以上の血液疾患のない正常骨髄細胞にもみられ、加齢と関連性があると推定されるものの、CMLにおける-Yは、若年者にもみられまた、Ph¹に伴ってほとんど100%に認められることにより、CMLの単クローン性変化と考えられている²³⁾。また-Yを有する細胞は、その他の付加的染色体異常を誘発しにくく、急性転化への進展を抑制すると推定されている²⁴⁾²⁵⁾。しかし、症例数が増加するに従って-Yを有する例でも早期に急性転化を生じ死亡する例も増加しつつある。Lawlerら²⁵⁾は8例の-YのCMLを調査し、Yを有するCMLとの間には有意の差はなかったと報告している。症例II-3は、初診時には-Yのみの核型が100%であったが、19ヶ月後の移行期には-Y以外に+8,+9,+11の付加的染色体異常をもつ核型が33%に認められ、急性転化時には、この核型が100%になった。本例の末梢リンパ球の核型は、大多数がYを有する正常男子核型であったことより、この-Yは慢性期の付加的染色体異常で、-Yが+8以下の新たな染色体異常を誘発したと推定される。

3) double Ph¹ (+Ph¹)

+Ph¹の起源については、過剰のPh¹は慢性期に相互転座によって生じたsingle Ph¹が不分離によってdoublingしたものであろうと考えられている²⁶⁾。慢性期における+Ph¹の出現頻度は、約3%と考えられている¹⁹⁾が、急性期では6%と増加している。慢性期の+Ph¹は、単独で出現することが多く、一方、急性期では、+Ph¹以外にさらに他の異常が加わったものがきわめて多い。本研究でも、慢性期の3例には+Ph¹は認めなかったが、急性期の2例に、+Ph¹にさらに異常の

加わった核型がみられた。

4) No11 trisomy (+11), No17 monosomy (-17)

CMLの急性転化および急性非リンパ性白血病などでは、No17染色体の過剰や欠失が報告され、また、構造異常がNo17染色体に集中していることから、No17染色体が発癌に何らかの作用をしているだろうと推定されているが、そのmechanismは判明していない。貞森ら¹⁹⁾のCMLの調査では、-17と+11の報告はみられなかった。しかし、症例II-2の経過より考えると、発見時より約2年間血液学的にも変化なく経過したことより、+11,-17は、急性転化とは直接関連のない、慢性期の付加的染色体異常と考えられる。

3. 急性期にみられる付加的染色体異常

急性期にみられる付加的染色体異常には、特異的なものはないものの、at randomでもないとする報告が多い。以下自験例と文献例を中心に考察する。

Prigoginaら²⁷⁾によれば、急性期の付加的染色体異常の出現頻度は70%と述べている。また、Stoolら²⁸⁾は、52例中42例(86.5%)、小熊⁹⁾は47例中36例(76.8%)と報告している。本研究では、15例中慢性期より異常を認めた1例を含む7例(46.7%)に認め、諸家の報告より低頻度であった。

モード別では、小熊⁹⁾は急性期に付加的染色体異常を有する47例のうち、hyperdiploidは16例(34%)、pseudodiploidは24例(51%)、hypodiploidは7例(15%)であったと述べている。自験例の7例では、hyperdiploidは5例、hypodiploidは2例であり、pseudodiploidのものは認められなかった。

次に急性期の付加的染色体異常の種類に関して、Stoolら²⁸⁾は、急性期にPh¹以外の付加的染色体異常を認めた45例中、+Ph¹は28例(62.2%)、+8は13例

Table 6. Blood and Bone Marrow Pictures in Groups III and IV at blastic crisis

		Non-Evolution (n=8)	Hypo-diploid (n=2)	Hyper-diploid (n=5)
Peripheral Blood	WBC (×10 ⁴)	76,000±46,000	36,850±5,750	44,400±30,055
	Hb (g/dl)	10.9±2.7	12.5±1.7	11.6±2.5
	Thr (×10 ⁴)	21.5±21.1	44.5±28.1	3.35±1.05
	Myelobl+Prom (%)	68.0±24.2	18.8±8.8	30.0±11.4
Bone Marrow	NCC (×10 ⁴)	50.8±37.0	9.7±1.8	29.0±11.9
	Myelobl+Prom (%)	68.6±22.9	21.0±6.6	40.1±21.7
	Erythrobl (%)	5.9±5.3	5.1±2.9	18.5±5.4

WBC, white blood cell; Hb, hemoglobin; Thr, thrombocyte; Myelobl, myeloblast; Prom, promyelocyte; NCC, nucleated cell count; Erythrobl, erythroblast

(28.8%)に認められている。自験例では、急性期の2例に+Ph¹を認めた。+Ph¹の症例は腫瘍形成性の急性転化が多く、症例IV-5も腫瘍形成による脊髄横断症状がみられ、治療に抵抗性であり急性転化後3.1ヶ月で死亡した。また、症例IV-6は徐々に急性転化を来とし、部分寛解を得たが、急性転化後1.8ヶ月で死亡した。このように急性期の+Ph¹は治療に抵抗性で、予後不良を表わす示標と考えられ、臨床上重要な所見と考える。

+8は前述の症例IV-6と症例II-3および症例IV-4に認められた。症例IV-4は、+8以外に4個の過剰染色体を認め、また、i(17q)の構造異常も伴い、モードは51と付加的染色体異常が強く、腫瘍形成性の急性転化を生じ、治療に抵抗性で急性転化後5ヶ月で死亡した。このように+Ph¹および+8に、さらに付加的染色体異常の加わったものでは予後が不良と考えられる。

次に急性期の構造異常としてi(17q)が多く、Prigoginaら²⁷⁾によれば、i(17q)は急性期の付加的染色体異常の1/3にみられ、Stoolら²⁸⁾は45例中12例(26.6%)に認めている。Hayata²⁹⁾、Sontaら³⁰⁾は、+8や+Ph¹のみの例はi(17q)をもつものに比較し予後が良いと報告している。しかし、Olahら³¹⁾はこれとは全く異った成績を報告している。自験例の症例IV-4にi(17q)がみられ、+8ならびにこれ以外に4種類の過剰染色体がみられた。本例は予後不良でOlahらの報告と一致する所見であった。

4. 急性期の付加的染色体異常と寛解率

Sadamoriら³²⁾は、急性期の64例のPh¹陽性CMLを付加的染色体異常のないもの(PP群)と、付加的染色体異常を有するもの(AA群)に分類し、寛解率を比較し、PP群では79%であったのに対し、AA群では30%であったと報告している。さらに、AA群をモードにより区別し、48以上のものでは急性転化後の生存期間が著明に短縮していたと述べている。自験例では、付加的染色体異常のない群と、異常のみられた群との間の寛解率には有意の差はみられなかったが、異常のみられたものをhyperdiploid群とhypodiploid群に分類して比較すると、明らかに前者の寛解率は不良であった。このように+8、+Ph¹、i(17q)以外にさらに付加的染色体異常がみられる例は寛解率も低く、治療にも抵抗性であることが推定できる。

5. 急性期の付加的染色体異常と急性転化後の生存期間

Rosenthalら³³⁾は、hypodiploid群はpseudodiploid群やhyperdiploid群と比較して有意に寛解率が高く、急性転化後の生存期間も長いと述べている。一方、

Sontaら³⁰⁾は付加的染色体異常のないものと異常のあるもの間には、臨床経過や予後には差がないと報告している。本研究では、急性期に異常のみられないものでは、急性転化後の生存期間が7.1ヶ月であるのに対し、異常のみられたhyperdiploid群では、2.5ヶ月と短縮し、Sadamoriら³²⁾の報告と一致した成績であった。以上、慢性期および急性期の付加的染色体異常には特異的なものはないが、決してat randomな変化ではなかった。慢性期の付加的染色体異常は、+8、+Ph¹、-Yに集中し、モードは47以下で、単独の変化が多く急性転化と直接関連のないものが多い。しかし、症例II-3にみられたように、急性転化12ヶ月前より-Yの核型より急性期の核型がみられたことは意義のある所見と考える。急性期の付加的染色体異常の特徴としては、+8、+Ph¹、i(17q)に集中し、さらに新たな異常が加わり、モードが48以上のものが多い。モードが増加するに従って治療に抵抗性で急性転化後の生存期間が短く、予後不良が示唆された。

結 論

1977年4月より1983年9月までの期間に49例のCMLについて、分染法による染色体分析を行い、以下の結果を得た。

1. Ph¹染色体は、49例中47例(95.9%)に認められた。Ph¹陰性の1例に貧血と血小板数の減少を認めたが、Ph¹陽性のCMLとの差異は明らかでなかった。Ph¹の転座形式は、47例全例がNo9とNo22染色体間でのusual typeの転座であった。

2. 慢性期に検索した44例中3例(6.8%)にPh¹以外の付加的染色体異常がみられ、+8、+11、-17の異常が各々1例にみられた。+8の異常は、急性転化時には消失し、急性転化とは直接関連のないものであった。また、+11、-17の異常は長期間にわたり血液学および臨床的にも変化がなかったことより、急性転化とは関連のない慢性期の付加的染色体異常と推定された。-Yは、1例にみられ、移行期よりさらに+8、+9、+11の付加的染色体異常を誘発したと考えられた。

3. 急性期に検索した15例中7例(46.7%)に付加的染色体異常がみられた。モード別では、hyperdiploid 5例、hypodiploid 2例であった。+8は3例にみられ、+9、+10、+Ph¹は各々2例に認められた。その他、7種類の染色体に異常がみられた。構造異常として1例にi(17q)が認められた。

4. 治療による急性転化後の寛解率には、付加的染色体異常をもつものと、異常のないものとの間には有意差はみられなかった。しかし、hyperdiploidでは寛

解率は不良で、急性転化後の生存期間も短い傾向がみられた。

5. 以上を要約すると、慢性期の付加的染色体異常で急性転化と関連のあったものは、-Yのみであった。急性転化前後にみられる付加的染色体異常は、+8, +9, +10, +Ph¹およびi (17q)が多く、特に+8, +Ph¹, i (17q)に集中していた。これらにさらに新たな染色体異常が加わり、モードが48以上となる症例では、寛解率および急性転化後の生存期間も短く、予後不良と推定できた。

謝 辞

稿を終るにあたって、御指導、御校閲を賜った服部絢一教授に深く感謝致します。また、貴重な研究の機会を与えて下された石川県立中央病院免疫血液内科河村洋一博士に感謝致します。併せて種々の御協力を得ました研究室の各位に深謝いたします。

本論文の要旨は第24回日本臨床血液学会総会(1982年10月、出雲)において発表した。

文 献

- 1) Nowell, P. C. & Hungerford, D. A.: Chromosome study on normal and leukemia human leukocytes. *J. Natl. Cancer Inst.*, **25**, 85-109 (1960).
- 2) Nowell, P. C. & Hungerford, D. A.: A minute chromosomes in human chronic granulocytic leukemia. *Science*, **132**, 1947 (1960).
- 3) Casperson, T., Zech, L., Modest, E. J., Folley, G. E., Wagh, U. & Simonsson, E.: Chemical differentiation with fluorescent alkylating agents in *Vicia Fava* metaphase chromosomes. *Exp. Cell Res.*, **58**, 128-140 (1969).
- 4) Seabright, M.: A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet*, **II**, 971-972 (1971).
- 5) Sumner, A. T., Evans, H. T. & Buckland, R. A.: New technique for distinguishing between human chromosomes. *Nature New Biol.*, **232**, 31-32 (1971).
- 6) Rowley, J. D.: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescent and Giemsa staining. *Nature*, **243**, 290-293 (1973).
- 7) 白石行正: 染色体新分染法の発達. *細胞*, **8**, 2-12 (1976).
- 8) Whang-Peng, J., Canellos, G. P., Carbone, P. P. & Tjio, J. H.: Clinical implication of cytogenetic variants in chronic myelocytic leukemia. *Blood*, **32**, 755-766 (1968).
- 9) 小熊信夫: 慢性骨髄性白血病 122 例の細胞遺伝学的研究. *日本血液学会誌*, **43**, 536-549 (1980).
- 10) Edzinili, E. Z., Sokai, J. E., Crosswhite, B. S. & Sandberg, A. A.: Philadelphia chromosome-positive and -negative chronic myelocytic leukemia. *Ann Intern. Med.*, **72**, 175-182 (1970).
- 11) Hayata, I., Kakati, S. & Sandberg, A. A.: A new translocation related to the Philadelphia chromosome. *Lancet*, **II**, 1385 (1973).
- 12) Engel, E., McGee, B. J., Flexner, J. M., Russel, M. T. & Myers, B. J.: Philadelphia chromosome (Ph¹) translocation in an apparently Ph¹ negative, minus G22, case of chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, **291**, 154 (1974).
- 13) Engel, E., McGee, B. J., Flexner, J. M. & Krantz, S. B.: Translocation of the Philadelphia chromosome onto the 17 short arm in chronic myeloid leukemia: A second example. *N. Engl. J. Med.*, **293**, 666 (1975).
- 14) Lawler, S. D., O'Malley, F. & Lobb, D. S.: Chromosome banding studies in Philadelphia chromosome positive myeloid leukemia. *Scand. J. Haematol.*, **17**, 17-28 (1976).
- 15) Sonta, S., Oshimura, M. & Sandberg, A. A.: Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. XXI. Cytogenetically unusual cases of leukemia. *Blood*, **48**, 697-705 (1976).
- 16) Sonta, S. & Sandberg, A. A.: Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. XXIV. Unusual and complex Ph¹ translocation and their clinical significance. *Blood*, **50**, 691-697 (1977).
- 17) Lawler, S. D.: Annotation chromosomes in hematology. *Brit. J. Haematol.*, **36**, 455-460 (1970).
- 18) 貞森直樹・松永マサ子・八尾栄一: 慢性骨髄性白血病の急性転化指標に関する細胞遺伝学的研究. *臨床血液*, **21**, 600-605 (1980).
- 19) Lawler, S. D.: The cytogenetics of chronic granulocytic leukemia. *Clin. Haematol.*, **6**, 55-75 (1977).
- 20) Lindquist, R., Gahrton, G., Friberg, K. & Zech, L.: Trisomy 8 in the chronic phase of Philadelphia negative chronic myelocytic leukemia. *Scand. J. Haematol.*, **21**, 109-114 (1978).
- 21) Atkin, N. B. & Taylor, M. C.: A case of chronic myeloid leukemia with a 45 chromosome cell-line in the blood. *Cytogenetics*, **1**, 97-103 (1962).
- 22) 三上素子・祖父尼俊雄: 被爆者にみられた 45,

- X, -Y, Ph¹, CGL の 1 例とその文献的考察. 臨床血液, 19, 139-146 (1978).
- 23) Sakurai, M. & Sandberg, A. A.: The chromosomes and causation of human cancer and leukemia. XVIII. The missing Y in acute myeloblastic leukemia (AML) and Ph¹-positive chronic myelocytic leukemia (CML). *Cancer*, 38, 762-769 (1976).
- 24) Hossfeld, D. K. & Wendehorst, E.: Ph¹-negative chronic myelocytic leukemia with a missing Y chromosome. *Acta Haematol.*, 52, 232-237 (1974).
- 25) Lawler, S. D., Lobb, D. S. & Wiltshaw, E.: Philadelphia-chromosome positive bone marrow cells showing loss of the Y in males with chronic myeloid leukemia. *Brit. J. Haematol.*, 27, 247-252 (1974).
- 26) 松永マサ子・貞森直樹・朝長 優・田川真須子・市丸道人: 慢性骨髄性白血病症例の細胞遺伝学的研究. *日本臨床*, 17, 618-625 (1976).
- 27) Prigogina, E. L., Fleischman, E. W., Volkova, M. A. & Frenkel, M. A.: Chromosome abnormalities and clinical and morphologic manifestation of chronic myeloid leukemia. *Hum. Genet.*, 41, 143-156 (1978).
- 28) Stool, C. & Oberling, F.: Non-random clonal evolution in 45 cases of chronic myeloid leukemia. *Leukemia Res.*, 3, 61-66 (1979).
- 29) Hayata, J., Sakurai, M., Kakati, S. & Sandberg, A. A.: Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. XVI. Banding studies of chronic myelocytic leukemia including five unusual Ph¹ translocation. *Cancer*, 36, 1177-1191 (1975).
- 30) Sonta, S. & Sandberg, A. A.: Chromosomes and causation of human cancer and leukemia. XXIX. Further studies on karyotypic progression in CML. *Cancer*, 41, 153-163 (1978).
- 31) Oláh, É. & Rák, K.: Prognostic value of chromosomal findings in the blast phase of Ph¹-positive chronic myeloid leukemia (CML). *Int. J. Cancer*, 27, 287-295 (1981).
- 32) Sadamori, N. Gomez, G. A. & Sandberg, A. A.: Therapeutic and prognostic value of initial chromosomal finding at the blastic phase of Ph¹-positive chronic myeloid leukemia. *Blood*, 61, 935-939 (1983).
- 33) Rosenthal, S., Canellos, G. P., Whang-Peng, J. & Gralnick, H. R.: Blastic crisis of chronic granulocytic leukemia: Morphologic variants and therapeutic implications. *Amer. J. Med.*, 63, 542-547 (1977).

Chromosomal Studies of 49 Chronic Myelogenous Leukemia Cases by Banding Techniques in Relation to Their Clinical Pictures Saburo Kobayashi, Department of Internal Medicine (III), (Director: K. Hattori), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 - J. Juzen Med. Soc., 92, 894-909 (1983)

Key words: Additional chromosomal change, Hyperdiploid, Hypodiploid, Trisomy, Monosomy.

Abstract

In order to clarify abnormal changes of chromosomes (additional chromosomal changes) occurring in the acute blastic crisis of chronic myelogenous leukemia (CML), a chromosomal analysis by means of the banding technique was performed on 49 patients with CML in both blastic and chronic phases. Philadelphia (Ph¹) chromosome was observed in 47 out of the cases examined, usually showing Ph¹ translocation between Nos. 9 and 22 chromosomes. Three (6.8%) out of 44 cases in the chronic phase showed the additional changes, the total number (mode) of chromosomes being less than 47. Two of these 3 cases had trisomy at Nos. 8 and 11 chromosomes and monosomy at No. 17, while the remaining one missed chromosome Y (missing Y). The former abnormality was not assumed to relate to the blastic crisis, but the

latter missing Y appeared to play a role in provoking the additional changes. Seven (46.7%) out of 15 cases with blastic crisis exhibited non-random numerical and structural changes. In numerical changes, 2 cases showed hypodiploid and 5 cases did hyperdiploid, the mode of chromosomes being more than 48 on the average. A loss of chromosomes was found only in one case. Extra-chromosomes were commonly found at Nos. 8, 9 and 10 with double Ph¹ although 7 other various changes were involved. As for structural changes, an isochromosome of i(17q) was observed in one case, which also had 5 extrachromosomes. Three patients with hyperdiploid, having their mode more than 48, suffered from a formation of tumor and died shortly afterward. In brief, characteristic changes in the acute phase include the additional chromosomal changes in Nos. 8, 9 and 10, and the appearance of double Ph¹ and i(17q). Further additional changes beyond 48 in the mode are suggestive of poor prognosis.