

CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN LEUKEMIA

白血病における中枢神経系について

JOHN P. PHAIR, M.D.

ROBERT E. ANDERSON, M.D.

HIDEO NAMIKI, M.D. 並木秀男



TECHNICAL REPORT SERIES

業 績 報 告 書 集

The ABCC Technical Reports provide the official bilingual statements required to meet the needs of Japanese and American staff members, consultants, advisory councils, and affiliated government and private organizations. The Technical Report Series is in no way intended to supplant regular journal publication.

ABCC業績報告書は、ABCCの日本人および米人専門職員、顧問、評議会、政府ならびに民間の関係諸団体の要求に応じるための日英両語による記録である。業績報告書集は決して通例の誌上発表に代るものではない。

CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN LEUKEMIA

白血病における中枢神経系について

JOHN P. PHAIR, M.D.¹

ROBERT E. ANDERSON, M.D.²

HIDEO NAMIKI, M.D.² 並木秀男

Departments of Medicine¹ and Pathology²

臨床部¹ および病理部²



ATOMIC BOMB CASUALTY COMMISSION
HIROSHIMA AND NAGASAKI, JAPAN

A Cooperative Research Agency of
U.S.A. NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES - NATIONAL RESEARCH COUNCIL
and
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH OF THE MINISTRY OF HEALTH AND WELFARE

with funds provided by
U.S.A. ATOMIC ENERGY COMMISSION
JAPANESE NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH
U.S.A. PUBLIC HEALTH SERVICE

原 爆 傷 害 調 査 委 員 会

広島および長崎

米国学士院 - 学術会議と厚生省国立予防衛生研究所
との日米共同調査研究機関

(米国原子力委員会、厚生省国立予防衛生研究所および米国公衆衛生局の研究費による)

CONTENTS

目次

Introduction	緒言	1
Materials and Methods	資料および方法	2
Results	成績	6
Discussion	考案	15
Summary	総括	21
References	参考文献	21

TABLES

表

1. Distribution of cases by type of leukemia and age at death 白血病型および死亡時年齢別症例分布	6
2. Distribution of significant lesions by percent of persons in each age group 各年齢階級における総人員に対する比率別有意な病変の分布	10
3. Relationship between chemotherapy and significant lesions exposed as percent total in each treatment group 各治療群における総人員に対する比率別化学療法と有意な病変の関係	14
4. Relationship between distance from hypocenter and significant C.N.S. involvement 爆心地からの距離と有意な中枢神経系病変の関係	15

FIGURES

図

1. Relationship between significant lesions and type of leukemia 有意な病変と白血病型の関係	8
2. Prevalence of significant parenchymal hemorrhage among 63 persons with adequate hematologic data 十分な血液学的資料を具有する63例における有意な実質性出血の発生率	13
3. Hemodynamic changes in leukemia 白血病における血液動態の変化	19

CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN LEUKEMIA

白血病における中枢神経系について

INTRODUCTION

The purpose of this report is to describe the central nervous system lesions in 165 cases of leukemia autopsied at the Atomic Bomb Casualty Commission (ABCC). Primary emphasis is placed upon the pathogenesis of intracerebral hemorrhage which has been discussed in many reports but remains in dispute.¹⁻⁷ The present study strongly implicates a grossly elevated leukocyte count ($>50,000/\text{mm}^3$) in the genesis of such lesions. Thrombocytopenia, while of some significance, appears to be of secondary importance. Additional correlations are made between central nervous system pathology and age, type of leukemia and antileukemic therapy.

Two unique features characterize the group of patients studied. Some were exposed to varying amounts of ionizing radiation at the time of the atomic bombs (ATB) in Hiroshima and Nagasaki. A causal relationship has been demonstrated between irradiation and leukemia.⁸ Thus far, no differences have been described between individual types of radiation-induced leukemia and naturally occurring leukemia.⁹⁻¹² The material was evaluated to determine a possible relationship between prevalence and type of central nervous system involvement and exposure status. Due to the interest in leukemia at ABCC an extensive system of case detection and autopsy procurement has been developed.¹³ Autopsies have been obtained without reference to exposure status in approximately 40% of all leukemia cases dying in the cities of Hiroshima and Nagasaki. The broad epidemiologic base of this series should virtually eliminate the bias of selection which characterizes other autopsy series.³

緒言

本報告の目的は、原爆傷害調査委員会 (ABCC) で剖検を行なった165例の白血病患者における中枢神経系病変について説明することである。脳内出血の病因については従来多くの報告において論議されており、今なお論争中であるが、¹⁻⁷ 本書においてはこれに重点を置いて述べる。本調査では、白血球数の顕著な増加 ($50,000/\text{mm}^3$ 以上) がこのような病変の発生に深い関係があると考えられる。血小板減少症にはある程度の有意性があるけれども、それは、第二義的な重要性と思われる。その他中枢神経系病理と年齢、白血病型および白血病療法との相関関係もこの研究の対象となっている。

被検患者群には2つの特徴がある。あるものは広島および長崎で被爆時におのおの線量の異なる電離放射線にさらされた。照射と白血病の間には因果関係が証明されている。⁸ 放射線により誘発された白血病と自然に発生した白血病の病型の間には、今までのところ相違は認められていない。⁹⁻¹² 中枢神経系がおかされる頻度およびその病変と被曝状態との間になんらかの関係があるかを決定するために資料を検討した。ABCCでは特に白血病に関心をもち、その症例探知および剖検確保のための広範囲な組織が作られた。¹³ 剖検は、今日まで広島および長崎において死亡した全白血病患者の約40%について、被曝状態には関係なく実施された。本調査は広範な疫学的基盤に立って行なわれているので、他所の剖検活動の特徴である選択のかたよりは実質上除去されているものと思われる。³

MATERIALS AND METHODS

The leukemia cases in this report were derived from the general autopsy series at ABCC which was formally initiated in June 1949. The tissue sections were reviewed for 235 leukemia cases autopsied at ABCC between 22 June 1949 - 1 January 1963. The study excluded cases with an inadequate central nervous system examination at autopsy, or insufficient histologic material, and those that could not be substantiated as leukemia. The remaining 165 subjects with unequivocal leukemia and an adequate examination of the central nervous system were included in this study.

Type of leukemia was based on examination of the autopsy material, clinical course and premortem peripheral blood smears and, when available, bone marrow aspirates. The same general material has been reviewed previously by Finch and Hrubec¹³ as a part of the ABCC Leukemia Detection Program. The type of leukemia, as decided upon by the present reviewers, was compared with that of Finch and Hrubec and, in cases with disagreement, all available material was re-examined. Of 12 such cases 6 were given diagnoses differing from those of the Leukemia Detection Program. Each of these 6 cases previously diagnosed as acute leukemia - type unknown or acute stem cell leukemia - were reclassified into the acute myelogenous or lymphatic groups. In the remaining 6 cases, similar changes seemed arbitrary and the more general diagnoses of the ABCC Leukemia Detection Program were employed.

Autopsy descriptions and histologic slides from the central nervous system were reviewed in each case with special emphasis upon intracranial hemorrhage, the degree of vascular choking (leukostasis) and leukemic infiltrates. One or more slides were generally examined from each of the following sites, bilaterally: Frontal, parietal and occipital cortex, internal capsule and basal ganglia, thalamus, hippocampus, pons and cerebellum. Sections from at least 3 levels of the spinal cord were also examined in most instances. The following classification of intracranial hemorrhage was used:

資料および方法

本報告における白血病例は、1949年6月正式に始められたABCCの一般剖検活動から得たものである。1949年6月22日から1963年1月1日までの間にABCCで剖検を行なった235の白血病例の組織検査材料を検討した。本調査では、剖検時の中枢神経系検査が不十分であったり、または組織検査材料が不十分であったもの、および白血病と確定することができなかったものは除外した。残りの165例は明確に白血病が認められ、中枢神経系検査も適当であった本調査における対象とした。

白血病例は剖検、臨床経過、生前の末梢血液塗抹検査、および入手できれば骨髄穿刺材料にも基づいて決定した。これと同じ材料をABCCの白血病探知計画の一部として先にFinchおよびHrubecが検討している。¹³ 本調査研究員の決めた白血病例はFinchおよびHrubecの決めたものと比較し、一致しないものについては、あらゆる入手可能な材料を再検討した。このような12症例のうち6例に対しては、白血病探知計画のものとは違った診断が与えられた。これら6例は先にそれぞれ急性白血病一型不明または急性幹細胞性白血病と診断されていたが、改めて急性骨髄性または急性リンパ性白血病として再分類された。残りの6例については、同様の変更を加えることは独断的にすぎると思われたので、ABCC白血病探知計画の比較的一般的な診断を採用した。

個々の症例について中枢神経系の剖検記録および組織検査スライドを、頭蓋内出血、血管閉塞（白血球鬱滞）の程度、および白血病性浸潤に特に重点をおいて検討を行なった。両側前頭皮質、両側頭頂皮質および両側後頭皮質、内包、基底神経核、視床、海馬、橋および小脳から取った一枚以上のスライドの検査を行なった。大部分の例において、脊髄の少なくとも3つの高さから取った切片について検査を行なった。頭蓋内出血については次の分類を用いた。

Intracerebral

Petechial and of no clinical significance.

Focal, either single or multiple, but less than 2.0 cm in greatest diameter and so located as to probably not be related to the patient's death.

Focal or massive, either single or multiple, but greater than 2.0 cm in greatest diameter and probably related to the patient's death.

Subarachnoid

Primary; petechial, focal, diffuse.

Secondary

Subdural

Leukostasis was defined as the degree of clogging of vascular lumina by leukemic cells. 'Marked' leukostasis indicated a maximally dilated vessel completely filled with leukemic cells. Leukostasis was evaluated semiquantitatively as follows: 0=normal, 1+=equivocal, 2+=slight, 3+=moderate, 4+=marked.

Leukemic infiltrates were considered as to both character and location, i.e., meningeal, parenchymal, perivascular. Insufficient sampling of the dura mater at autopsy precluded an adequate evaluation of leukemic involvement of this tissue. Therefore, in the subsequent discussion, reference to meningeal infiltrates indicates involvement of the leptomeninges.

Meningeal infiltrates were defined as aggregates of white blood cells that were considered to be unrelated to any etiology other than the primary leukemic process. Scattered leukocytes are often found in the meninges with no morphologic evidence of significant central nervous system disease. Theoretically, leukemic cells could also be such meningeal 'transients' without signifying a true infiltrate. In this study, since it was desired to include only unequivocal lesions of possible clinical significance, cases with less than 200 white blood cells per high power microscopic field, in the most concentrated region, were excluded as meningeal infiltrates. Cases with maximal meningeal involvement, i.e., leukemic meningitis or cases with leukemic nodules that had been grossly visible at the time of the autopsy were classified separately. Microscopic examination of hemorrhagic lesions in leukemic patients often reveals marked clumping of leukemic cells, es-

脳内出血

点状出血で臨床的に有意でないもの。

単一性または多発性の巣状出血であるが、最大径 2.0 cm 以下であり、おそらく患者の死亡に関係がないと思われる部位にあるもの。単一性または多発性の巣状または大量出血で、最大径 2.0 cm 以上、おそらく患者の死亡に関係があると思われるもの。

くも膜下出血

原発性; 点状, 巣状, 瀰漫性.

二次性

硬膜下出血

白血球鬱滞は、白血病細胞によって血管腔がつまる程度によって分類された。「著明な」白血球鬱滞とは、白血病細胞が充満して最大限に血管の拡大した状態を意味する。白血球鬱滞は半定量的に次の様に評価した。すなわち、0=正常、(+)=不明確、(++)=軽度、(+++)=中等度、(++++)=強度。

白血病性浸潤は、性質および部位について考察し、脳膜性、脳実質性、血管周囲性に分類された。剖検の際の硬膜の材料作成が不十分であったため、硬膜組織が白血病におかされているかどうかについては正しく評価することができなかった。したがって、以下の論及において脳膜浸潤とは軟膜がおかされていることを意味する。

脳膜浸潤は、原発性白血病過程以外のいかなる病因にも無関係であると考えられる白血球の集合と定義された。形態学的に有意な中枢神経系疾患の形跡なくして、しばしば脳膜に白血球が散在してみられる。理論的には、白血病性細胞も真の浸潤を意味するものでなく、かかる脳膜の「一過性現象」であるかもしれない。本調査においては、臨床的に有意性を認めうる確実な病変のみを取り扱うことが望ましかったので、最も細胞稠密な部位において高倍率顕微鏡 1 視野当りの白血球数 200 以下の症例は脳膜浸潤例から除外した。脳膜が非常に著明におかされている例、たとえば剖検時に白血病性脳膜炎、あるいは白血病性結節が肉眼的に認められた症例は別に分類した。白血病患者における出血性病変を顕微鏡的に検査してみると、特に、著しく白血球数が増加し

pecially in anemic individuals with markedly elevated white blood cell counts. Thus, a subarachnoid hemorrhage in such a patient often contains large aggregates of leukocytes with relatively few admixed erythrocytes, giving the histologic impression of a leukemic infiltrate. Therefore, in this report, cases with a significant number of red blood cells admixed with leukemic leukocytes were not considered to represent meningeal infiltrates. These views concerning meningeal 'transients' and pseudoinfiltrates with hemorrhage are supported by others.^{3,14}

Parenchymal infiltrates were defined as collections of leukemic cells within the brain or spinal cord and not in apparent relationship with blood vessels nor in obvious association with hemorrhage. As noted previously, large aggregates of white blood cells may be found within hemorrhages in leukemic patients and this is often especially striking in intracerebral hemorrhages. It is debatable whether these leukocytes are important in the pathogenesis of cerebral hemorrhage in leukemia or are following the known propensity of leukemic leukocytes to clump following hemorrhage. Leukemic parenchymal infiltrate was not diagnosed in the presence of diffuse parenchymal hemorrhage unless a significant region of normal tissue could be demonstrated between the 2 lesions. Also, focal collections of cells were not diagnosed as infiltrates in the presence of significant numbers of red blood cells. These factors probably account for the low frequency of parenchymal infiltrates in this series. The frequency undoubtedly would have been even lower if serial sections of parenchymal infiltrates had been made since it appeared that many of the lesions so identified were perivascular cuffing with the blood vessel not in the plane of the histologic section.

Perivascular cuffing was defined as an aggregation of white blood cells about a blood vessel within the substance of the brain or spinal cord. As with the other types of leukemic infiltrates, the diagnosis was not made in the presence of a significant number of red blood cells.

Cranial nerve involvement or degenerative processes generally attributed to antileukemic therapy were not evaluated.

た貧血症患者において、白血病細胞の著しい凝集を認めることが多い。かくて、このような患者におけるくも膜下出血には、比較的赤血球混入度の少ない白血球の大きな集合がみられることが多く、組織学的に白血病性浸潤様の像を呈する。したがって、本報告においては、相当数の赤血球が白血病性白血球に混入している症例は脳膜浸潤を示すものとは考えなかった。脳膜の「一過性現象」および出血を伴う偽浸潤に関するこれらの見解は、他の科学者によっても支持されている。^{3,14}

実質性浸潤は、脳または脊髄内の白血病性細胞の集合であって、外見上血管との関係はなく、また出血との明白な関連も認められないものと定義した。前述のように、白血病患者における出血巣には白血球の大きな集団が認められることがあるが、これは脳内出血において特に顕著なことが多い。これらの白血球は白血病における脳出血の病因として重要であるのか、または白血病性白血球が出血後集合しやすいという傾向によるものか、議論の余地がある。白血病性実質浸潤という診断は、瀰漫性脳実質出血のある場合には、両病変の間にかかなり広い正常脳組織が証明されぬかぎり、下されなかった。また、細胞の局所集合についても、相当数の赤血球が認められる場合は、浸潤という診断は下さなかった。これらの要因は本調査において実質性浸潤の頻度の低かった理由をなすものであろう。この頻度は、もし実質性浸潤の連続切片検査を行なったならば、さらに低くなったであろうことは疑いない。なぜならば、実質性浸潤と認められた病変の多くは、組織学的切片の面になかった血管周囲の袖口様白血球集合であったと思われるからである。

血管周囲性白血病細胞浸潤は、脳または脊髄内の血管の周囲の白血球の集合と定義した。白血病性浸潤の他の型の場合のように、相当数の赤血球が認められる場合にはこの診断は下さなかった。

一般に白血病療法に起因すると考えられる脳神経障害ないしその変性経過については評価を行なわなかった。

All available clinical information was examined in each case. Especially noted was the hematological laboratory data, including leukocyte and platelet counts, and any hematologic or antileukemic therapy. The last peripheral blood values and the interval between their determination and the patient's death were recorded. Hematologic treatment was evaluated as adequate, inadequate or absent. Inadequate treatment indicates that insufficient doses of antileukemic agents were employed or that therapy was initiated only shortly before death.

At present there is no evidence that leukemia in atomic bomb survivors is distinguishable morphologically, chemically, or clinically from that which develops in the general population.⁹⁻¹² However, it was considered imperative to evaluate the present series of cases for any relationship between the central nervous system complications of leukemia and radiation absorbed ATB. Estimation of the radiation dose absorbed by an individual is possible by employing calculations based on the individual's distance from the hypocenter and the calculated air dose of radiation at that distance with correction for attenuation or shielding by intervening objects. However, these latter calculations contain both theoretical and actual sources of error; the problem of dosimetry in this population is reviewed elsewhere.¹⁵ In general, recognizing that shielding plays an important role, a good, though rough, correlation exists between the distance from the hypocenter and the dose of radiation absorbed ATB. In this study, therefore, exposure groups were determined solely by distance from the hypocenter as recorded in the ABCC Master File. Other studies have demonstrated a radiation effect within 1400 m.^{16,17} Therefore, in this study those patients within this distance were grouped separately. Theoretically, a radiation-related condition would be increased in prevalence in individuals within 1400 m in comparison with the prevalence both in survivors located at greater distances or not in the city.

Many studies of the central nervous system in leukemia reported from large hematologic centers are admittedly biased by the type of case referred for diagnosis and therapy.³ Most patients autopsied at ABCC die elsewhere. Since ABCC is prima-

各例について全部の入手可能な臨床資料の検討を実施した。特に白血球数、血小板数などの血液学的臨床検査資料ならびに血液学的ないし白血病治療に注目した。最後の末梢血液測定値およびその測定から患者の死亡に至るまでの期間も記録した。血液学的治療は十分なもの、不十分なもの、または行わないものに分けて評価した。不十分な治療とは、不十分な量の抗白血病剤が使用されたか、または死亡のほんの少し前に治療が開始されたことを意味する。

現在のところ、原爆被爆生存者における白血病を、一般人に発生する白血病⁹⁻¹²と比べて、形態的に、化学的にまたは臨床的に区別することができるという証拠はない。しかしながら、現在の一連の症例について、中枢神経系における白血病合併症と被爆時に吸収された放射線量との関係を調べることは絶対必要であると考えられた。各人が吸収した放射線量の推定は、各人の爆心地からの距離およびその距離における空中放射線量算出値に、中間物による減弱または遮蔽による修正を加えたものを基礎とした計算を用いることによって可能である。しかしながら、空中放射線量の計算には理論的にも実際的にも誤差が伴う。そのため、この調査対象群における線量測定の問題については、別に検討が行なわれている。¹⁵ 一般に、遮蔽が重要な役割を演ずることは認められるが、爆心地からの距離と被爆時に吸収された放射線量との間には、大ざっぱではあるがりっぱな相関関係が存在する。したがって、この調査における被爆群は、ABCC基本名簿に記録されている爆心地からの距離だけに基づいて決定された。他の調査では、1400m以内で放射線の影響があることが証明されている。^{16,17} したがって、本調査においてはこの距離の範囲内の被爆患者は別に分類した。理論的には、放射線に関係をもつ状態は1400m以内の被爆者の方に、これより遠距離にあった被爆者および市内にいなかったものに比べて多く現われるはずである。

大規模な血液学的センターから報告される白血病における中枢神経系に関する研究の多くは、診断および治療を求めて紹介された患者の型によって、かたよりをもつことが認められている。³ ABCCで剖検を行なった患者の大部分は他所で死亡したもので

rily a research institution, only a 14-bed diagnostic ward is maintained. The cases presented here represent both patients who died in institutions and at home. The sample, therefore, was not greatly biased by patients referred to a hematologic center.

RESULTS

General The distribution of the 165 leukemia cases by type and age at death is shown in Table 1. The classification was based on standard diagnostic criteria.¹⁸ Included with the group of acute myelogenous leukemias were 13 cases of the subacute variant and 6 cases of acute myelomonocytic leukemia (Naegeli type of monocytic leukemia). Similarly, one case of subacute lymphatic leukemia was grouped with the acute lymphatic leukemias. The incidence of chronic lymphatic leukemia is extremely low in Japan.^{8,19} Therefore, in this report, the 2 cases of chronic lymphatic leukemia were included with the acute form and designated 'lymphatic leukemia' in subsequent discussion. The group referred to in Table 1 as 'other' included 3 cases of acute stem cell leukemia, 4 cases of acute histiocytic leukemia (Schilling type monocytic leukemia) and 8 cases of acute leukemia, type undetermined. Almost three-fourths of the total cases were myeloid in cell type and nearly two-thirds of these were acute in course. In this connection, myelogenous leukemia in

ある。ABCCは本来研究機関であるから、わずか14ベッドの診断病室が設備してあるにすぎない。ここに発表する症例は、病院で死亡した患者も家庭で死亡したものも含まれている。したがって、この標本には血液学的センターへ紹介される患者にみられるような大きなかたよりはない。

成績

一般資料 165例の白血病患者の病型別、死亡年齢別の分布を表1に示す。分類は標準診断基準¹⁸に基づいて行なった。急性骨髄性白血病の群には、13例の各種亜急性白血病および6例の急性骨髄単球性白血病(単球性白血病のNaegeli型)が含まれている。同様に、亜急性リンパ性白血病1例は急性リンパ性白血病の群に入れた。慢性リンパ性白血病の発生率は日本ではきわめて低い。^{8,19}したがって、本報告においては、慢性リンパ性白血病の2例は急性白血病の群に含め、以下「リンパ性白血病」として論及した。表1における「その他」の群は3例の急性幹細胞性白血病、4例の急性組織球性白血病(単球性白血病のSchilling型)および8例の型不明の急性白血病を含む。細胞型は全症例のほとんど4分の3において骨髄性であり、またその3分の2近くが急性経過を示すものであった。ここで、骨髄性白血病全般、

TABLE 1. DISTRIBUTION OF CASES BY TYPE OF LEUKEMIA AND AGE AT DEATH

表1 白血病型および死亡時年齢別症例分布

Type 病型	Age 年齢				Total 計
	<19	20-39	40-59	60+	
Acute myelogenous 急性骨髄性	21	23	22	8	74
Chronic myelogenous 慢性骨髄性	6	18	15	5	44
Acute lymphatic 急性リンパ性	19	6	4	1	30
Chronic lymphatic 慢性リンパ性	0	1	1	0	2
Other その他	7	5	3	0	15
Total 計	53	53	45	14	165

general, and especially acute myelogenous leukemia, has been shown to be increased most dramatically in survivors of the atomic bomb.⁸ Acute leukemia was more common than chronic leukemia in all age groups; however, as would be expected, the greatest relative proportion of acute cases occurred in the group of individuals under 20 years of age at death.

Of the 165 reported cases, 103 occurred in men and 62 in women. The distribution of cases by sex in each age group was roughly equal.

Significant Lesions Figure 1 summarizes the central nervous system lesions grouped by the type of leukemia. Leptomeningeal infiltrates of more than 200 leukocytes per high power microscopic field were also included, although most of such lesions were of questionable clinical significance.

In acute myelogenous leukemia intracranial hemorrhage was the most prevalent central nervous system lesion and was more common than in other types of leukemia. About 75% (15 cases) of such hemorrhage in acute myelogenous leukemia was parenchymal. However, the 3 cases in this study with significant primary subarachnoid hemorrhage were found in association with acute myelogenous leukemia; these cases comprised 15% of the intracranial hemorrhage in this group. The remaining 10% was contributed by 2 cases of subdural hematoma. Intracranial hemorrhage in acute myelogenous leukemia occurred with twice the frequency of the other major central nervous system complication, leukemic infiltration of the meninges. Infections involving the central nervous system were uncommon in all types of leukemia, including the acute myelogenous form.

Significant lesions in chronic myelogenous leukemia followed the same general pattern found in the acute form but were relatively less frequent. Proportionately fewer significant central nervous system lesions were present in chronic myelogenous leukemia than in any other group. The only significant meningeal infiltrates were leukemic tumors, or so-called chloromas.

特に急性骨髄性白血病が被爆生存者においては最も劇的に増加していることが示されている。⁸ 全年齢層において急性白血病は慢性白血病よりも頻度が高かった。しかし、一般に期待されるであろうように、急性白血病の相対的比率が最大であったのは死亡時年齢20歳以下の群であった。

165の報告例の中で、103は男性であり、62は女性であった。各年齢群における男女別症例分布はだいたいにおいて均等であった。

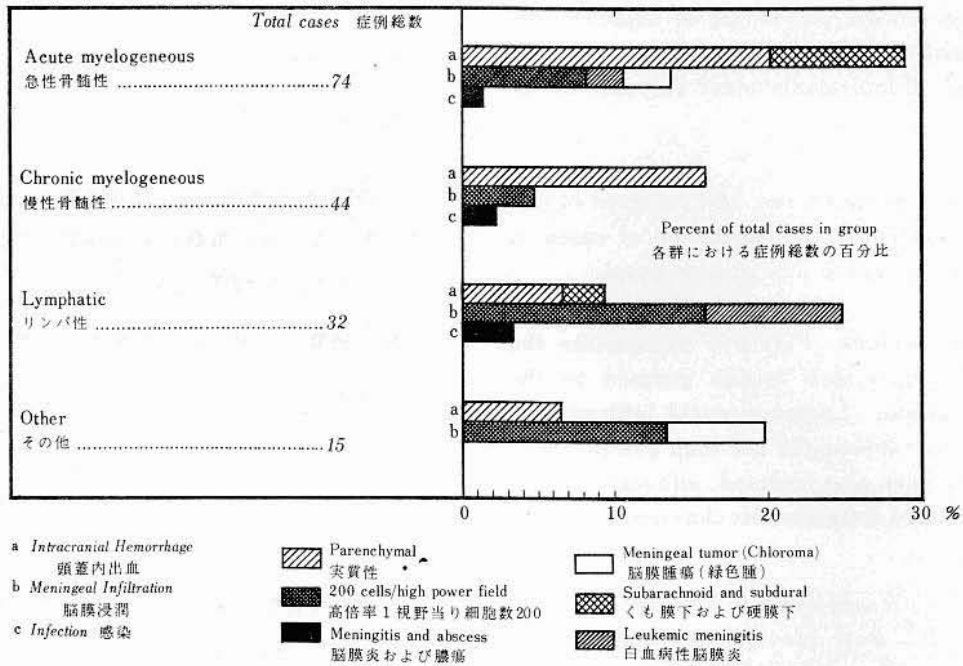
有意な病変 図1は白血病の病型別に分類した中枢神経系病変をまとめたものである。高倍率顕微鏡1視野当り白血球200以上の軟膜浸潤の大部分も、臨床的意義は疑わしいがこの中に包含した。

急性骨髄性白血病において最も頻度の高い中枢神経系病変は頭蓋内出血であって、これは他の型の白血病におけるよりも多くみられた。急性骨髄性白血病におけるこのような出血の約75% (15例)は実質性であった。しかしながら、本調査においては、3例の重篤な原発性くも膜下出血が急性骨髄性白血病に認められ、この群における頭蓋内出血の15%を占めた。残りの10%は2例の硬膜下血腫であった。急性骨髄性白血病における頭蓋内出血の頻度は、今1つの主要な中枢神経系合併症である脳膜の白血病的浸潤の2倍に達した。中枢神経系をおかす感染は、急性骨髄性白血病を含むすべての型の白血病においてまれであった。

慢性骨髄性白血病における有意な病変は、急性骨髄性白血病にみられるものとほぼ同じ型に属していたが、頻度は比較的低かった。慢性骨髄性白血病における有意な中枢神経系病変は、他のいかなる群の場合よりも低率であった。唯一の有意な脳膜浸潤は、白血球性腫瘍、すなわちいわゆる緑色腫であった。

FIGURE 1 RELATIONSHIP BETWEEN SIGNIFICANT LESION AND TYPE OF LEUKEMIA

図1 有意な病変と白血病型の関係



Meningeal infiltrates were the most common central nervous system lesion in *lymphatic leukemia* and such involvement was proportionately more frequent in lymphatic leukemia than in any other group. The majority of the infiltrates were diffuse in character and consisted of more than 200 leukemic cells per high power field in the most concentrated regions. Leukemic meningitis, the most pronounced form of diffuse meningeal involvement, was most frequent in lymphatic leukemia; the only other cases (2) were found in the acute myelogenous group. No tumorous involvement of the meninges was present in association with lymphatic leukemia.

The heterogenous group designated as 'other' resembled both myelogenous and lymphatic leukemia in frequency and type of central nervous system involvement. Significant intracranial hemorrhage was relatively infrequent and meningeal infiltrates were common, as in lymphatic leukemia, but, paradoxically, leukemic meningitis was absent while meningeal tumors were frequent.

リンパ性白血病における最も頻度の高い中枢神経系病変は脳膜浸潤であって、この病変は他のいかなる群よりもリンパ性白血病において高率に認められた。この浸潤は大多数瀰漫性であり、その最も濃度の高い部位においては高倍率顕微鏡1視野当り200以上の白血病性細胞で構成されていた。最も著明な形で現われる瀰漫性脳膜浸潤である白血病性脳膜炎は、リンパ性白血病において最も頻度が高かった。その他ではわずか2例が急性骨髄性白血病群に認められたにすぎない。リンパ性白血病では、腫瘍状脳膜浸潤の発生を認めなかった。

「その他」の項目に入れた異種群の中枢神経系障害の頻度および型は、骨髄性白血病群ならびにリンパ性白血病群のそれらと似ていた。リンパ性白血病におけるごとく、有意な頭蓋内出血は比較的頻度が低く、脳膜浸潤は頻度が高かったが、他方、脳膜腫瘍の頻度が高いのに、リンパ性脳膜炎はみられなかった。

Intracerebral hemorrhage larger than 2.0 cm in diameter was the most prevalent lesion in this study and was present in 26 of the 165 cases. The prevalence of all types of significant intracranial hemorrhage in the present series was 19.3% and is comparable to the 20% reported by Moore et al.²

Leukemic involvement of the meninges was second to cerebral hemorrhage in prevalence and was present in 23 of the 165 cases. However, in 13 cases the involvement consisted only of a meningeal infiltrate of greater than 200 leukocytes per high power field; however, many or all of such lesions may be of no clinical significance. Unfortunately, in these 13 cases clinical information was insufficient to evaluate the neurologic significance. Also, although 2 of the 5 cases with leukemic meningitis exhibited evidence of increased intracranial pressure prior to death, the remaining 3 individuals had no record of an adequate neurologic examination. Of the 23 cases with meningeal infiltrates, 11 also had perivascular infiltrates or cuffs. Conversely, the majority of cases with perivascular cuffing also had significant meningeal infiltrates, supporting the concept that these cells reach the perivascular space by migrating from the meninges.²

The overall prevalence of significant central nervous system involvement in this series was 35% when the group with meningeal infiltrates was included, and 27.1% when those with an infiltrate of greater than 200 leukocytes per high power field were excluded. These prevalences are slightly below those calculated from Western autopsy series^{2,4,5} but are not strictly comparable because of the emphasis in this series on lesions of possible clinical significance and because of the differences in autopsy sampling. Table 2 shows the distribution by age of the various significant lesions. The most prevalent lesion was parenchymal hemorrhage, present in 15.7% of the total cases. The frequency of this lesion appears to be directly proportional to the individual's age at death. Thus, 7.5% of individuals under age 20 died with a significant parenchymal hemorrhage, whereas 35% of persons dying at age 60 or older had such a lesion. However, individual groups are

本調査において最も頻度の高かった病変は、径2.0 cm以上の頭蓋内出血であって、これは165例中26例にみられた。現調査におけるすべての型を合わせた有意な頭蓋内出血の頻度は19.3%であった。これは、Mooreらが報告している20%に匹敵するものである。²

脳膜における白血病性浸潤は、その頻度において脳出血に次ぐものであって、165例中23例にみられた。しかしながら、単に高倍率顕微鏡1視野当り、200以上の白血球の脳膜浸潤を示しただけのものが13例あった。このような病変はその多くのもの、またはすべてが臨床的には有意でないかもしれない。遺憾ながら、これら13例については臨床資料が不十分であって神経科的意義を評価することができなかった。また、白血病性脳膜炎5例のうち2例では死亡前頭蓋内圧の増加が認められているけれども、残りの3例については適当な神経科的検査の記録がなかった。脳膜浸潤23例のうち、11例ではまた血管周囲浸潤または袖口様白血球集合が認められた。逆に血管周囲袖口様白血球集合を有する例では、その大多数に著明な脳膜浸潤も認められた。これは、これらの細胞が脳膜から移動することによって血管周囲腔へ到達するという考え方を裏書きするものである。²

本調査における有意な中枢神経系障害の全般的頻度は、脳膜浸潤を有する群を含めると35%、高倍率顕微鏡1視野当り200以上の白血球の浸潤を示す群を除外すると27.1%であった。これらの頻度は西欧の剖検調査から算出した頻度よりやや低いが、^{2,4,5}本調査では、臨床的意義をもつ可能性のある病変に重点を置いており、また剖検標本抽出法も異なるので、厳格にはこれらの結果を比較することはできない。表2は各種の有意な病変の年齢別分布を示す。最も頻度の高い病変は実質性出血で、全症例の15.7%にみられた。この病変の頻度は、患者の死亡時年齢に正比例するように思われる。20歳以下の死亡者の7.5%が重篤な実質性出血を死因としているが、一方、60歳以上の死亡者には35%に同じ病変がみられ

small and these differences are probably not statistically significant.

Leukemic meningitis and meningeal tumors were each found in 3% of cases. Of the 5 cases of leukemic meningitis 4 were in males under age 20. The association of leukemic meningitis and young male patients with acute lymphatic leukemia has been noted previously;² the association is probably between leukemic meningitis and lymphatic leukemia since the latter occurs most frequently in children.¹⁸

た。しかしながら各群の規模は小さく、これらの差はおそらく統計的に有意ではないであろう。

白血病性脳膜炎および脳膜腫瘍はそれぞれ3%認められた。白血病性脳膜炎5例のうち、4例は20歳以下の男性であった。白血病性脳膜炎と急性リンパ性白血病を有する若い男性患者との関係はすでに指摘されているところである。² この関係はおそらく白血病性脳膜炎とリンパ性白血病との関係を示すものであろう。なぜならば、リンパ性白血病は小児において最も頻度が高いからである。¹⁸

TABLE 2. DISTRIBUTION OF SIGNIFICANT LESIONS BY PERCENT OF TOTAL PERSONS IN EACH AGE GROUP

表2 各年齢階級における総人員に対する比率別有意な病変の分布

Lesion 病変	<19		20-39		40-59		60+		Total 計	
	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.
Parenchymal hemorrhage 実質性出血	7.5	4	15.0	8	20.0	9	35.0	5	15.7	26
Subarachnoid hemorrhage くも膜下出血	-	0	1.9	1	4.4	2	-	0	1.8	3
Subdural hematoma 硬膜下出血	1.9	1	-	0	2.2	1	7.1	1	1.8	3
Leukemic meningitis 白血病性脳膜炎	7.5	4	1.9	1	-	0	-	0	3.0	5
Meningeal tumor 脳膜腫瘍	1.9	1	5.7	3	2.2	1	-	0	3.0	5
Infection 感染	-	0	1.9	1	4.4	2	-	0	1.8	3
Total 計									27.1	45

Subarachnoid hemorrhage, subdural hematoma and central nervous system infection were each present in 1.8% of the cases. Only 3 patients in this series died with a significant primary subarachnoid hemorrhage although subarachnoid petechiae and subarachnoid bleeding secondary to parenchymal hemorrhage were frequent. The low prevalence of subarachnoid hemorrhage in patients with leukemia is lower than in the remainder of the ABCC autopsy population (approximately 3%). As mentioned previously, primary fatal subarachnoid hemorrhage was confined to patients with acute myelogenous leukemia. These patients were aged 37-41 years at death. In 3 cases subdural hematoma contributed to the patient's death. This lesion was confined to male patients aged 3-72 years at death. The 3 cases of central nervous system

くも膜下出血、硬膜下血腫および中枢神経系感染はそれぞれ1.8%にみられた。本調査においては、有意な原発性くも膜下出血で死亡した患者はわずか3名であった。ただし、実質性出血に続発するくも膜下点状出血およびくも膜下出血はたびたび認められた。白血病患者におけるくも膜下出血の頻度は低く、残りのABCC剖検対象群における頻度よりもなお低い(約3%)。前述のように、原発性致命的くも膜下出血は急性骨髄性白血病患者に限られていた。これらの患者の死亡時年齢は37歳ないし41歳であった。3名の患者の死亡原因は硬膜下血腫であった。この病変は死亡時年齢3歳から72歳までの男性患者に限られていた。中枢神経系感染の3例は急性骨髄

infection were distributed among acute myelogenous, chronic myelogenous and acute lymphatic leukemia. There was one case of brain abscess due to an unknown organism and 2 cases of mycotic meningitis. These 3 cases had received steroid therapy for 2 to 40 weeks prior to death.

Lesions Associated with Parenchymal Hemorrhage In the cases reported here, a direct relationship existed between parenchymal hemorrhage and the degree of leukostasis. Of 132 cases with 0 or 1+ leukostasis, only 14 had significant parenchymal hemorrhage. Among the 27 patients with 2-4+ leukostasis 12 cases had parenchymal hemorrhage.

All cases with parenchymal hemorrhage had dilatation of cerebral blood vessels irrespective of peripheral leukocyte count. This phenomenon has been noted by others³ and was found in cases without true leukostasis and in regions of the brain away from the primary lesion.

Grossly visible leukemic nodules were not described in any of the gross autopsy protocols. There were, however, 9 cases with definite, and 3 cases with equivocal, primary microscopic parenchymal leukemic infiltrates. None of the infiltrates were felt to be of clinical significance. Of these 12 cases, 3 had evidence of a significant parenchymal hemorrhage; this was a slightly higher prevalence than was found in the remainder of the leukemic population. However, all 3 hemorrhages were associated with equivocal infiltrates.

Other Lesions Only one cerebral infarct, thought to be secondary to arteriosclerosis, was present among the 165 cases of leukemia. This well-organized lesion, in a 54-year-old man, was not felt to have contributed to death. Several other cases had small foci of hemosiderin in the cortex or meninges which seemed to indicate old hemorrhage. However, a specific origin, other than possibly leukemia is not suggested for these lesions. Neither berry aneurysms nor hydrocephalus were mentioned in any of the gross autopsy descriptions.

性白血病, 慢性骨髄性白血病および急性リンパ性白血病の患者にみられた。不明の細菌による脳膿瘍が1例, 真菌性脳膜炎が2例あった。これら3例は死亡前2ないし40週間ステロイド療法を受けていた。

実質性出血に随伴する病変 本書に報告する症例においては, 実質性出血と白血球鬱滞の程度との間に直接の関係が認められた。白血球鬱滞値が(0)または(+)を示す132例のうち, 有意な実質性出血を認めたのはわずか14例であった。白血球鬱滞値(++)ないし(+++)を示す27例においては, その12例に実質性出血が認められた。

実質性出血を有するすべての患者に脳血管の拡張を認めたが, これは末梢血液の白血球数とは無関係であった。この現象は他の研究者も認めるところであって,³ 真の白血球鬱滞のない症例においても, また病変原発部位から離れた脳の部分においても認められた。

肉眼的に認めうる白血病性結節については, 肉眼的剖検記録に記述が全くない。しかしながら, 鏡検上明確に原発性実質性白血病性浸潤を認めたものが9例, あいまいながらこれを認めたものが3例あった。これら浸潤にはいずれも臨床的意義があるとは感じられなかった。これら12例のうち, 3例には有意な実質性出血が認められたが, これは残余の白血病調査対象群におけるよりも頻度がやや高い。ただし, これら3つの出血例はすべてあいまいな浸潤を示す例に認められたものであった。

その他の病変 165名の白血病患者の中に, 動脈硬化に続発したと考えられる脳梗塞が1例だけあったが, 54歳の男性患者におけるこの十分に器質化された疾患が死亡の原因となったとは感じられなかった。他の若干の患者には皮質または脳膜にヘモシデリン沈着の小病巣を認めたが, これは古い出血を示すものと思われた。しかしながら, これらの病変に対しては白血病以外の特別の原因はおそらく考えられまい。どの肉眼的剖検記録においても, 脳動脈の莓状動脈瘤に関する言及も, また水頭症に関する言及もなかった。

Laboratory Data Of the cases in this report 63 had both leukocyte and platelet counts obtained within 72 hours of death. An additional group of cases had only white blood cell counts within this time limit and were only included in an evaluation of leukostasis. Figure 2 shows the relationship between significant parenchymal hemorrhage, leukocyte count and platelet count in these 63 individuals. The frequency of cerebral hemorrhage between individuals with leukocyte counts less than $50,000/\text{mm}^3$ and those individuals with higher counts differed markedly. The platelet count showed a similar, although reciprocal relationship. Consequently, none of the 9 cases with $<50,000$ leukocytes and $>50,000$ platelets had a significant parenchymal hemorrhage while 7 of the 11 cases (63%) with $>50,000$ leukocytes and $<50,000$ platelets had such a lesion. Even in the presence of platelet counts considered by others^{18,20} as adequate to prevent hemorrhagic phenomena ($>50,000$), 2 of 8 cases (25%) with $>50,000$ leukocytes died with a parenchymal hemorrhage. Finally, in the presence of inadequate platelets ($<50,000$), only 3 of 35 cases (9%) with $<50,000$ leukocytes exhibited parenchymal hemorrhage. Therefore, irrespective of platelet count, 46% of persons with $>50,000$ leukocytes had a significant parenchymal hemorrhage while only 7% of individuals with $<50,000$ leukocytes had this finding. The result of a similar comparison involving the platelet count was less marked; 12% of all patients with $>50,000$ platelets had a parenchymal hemorrhage as compared to 22% of individuals with $<50,000$ platelets.

Other types of intracranial hemorrhage did not show this same direct relationship with leukocytosis. The connection, if any exists, appeared to be with thrombocytopenia, because all 3 patients with subdural hematoma and one of the cases of primary subarachnoid hemorrhage had $<50,000$ platelets. The platelets were $>50,000$ in one case of fatal subarachnoid hemorrhage; in the other case, no information was available.

As would be expected, the peripheral leukocyte count was generally proportional to the degree of cerebral leukostasis. Hence, of 58 cases with $<50,000$ leukocytes, only 4 had 2+ or 3+ leuko-

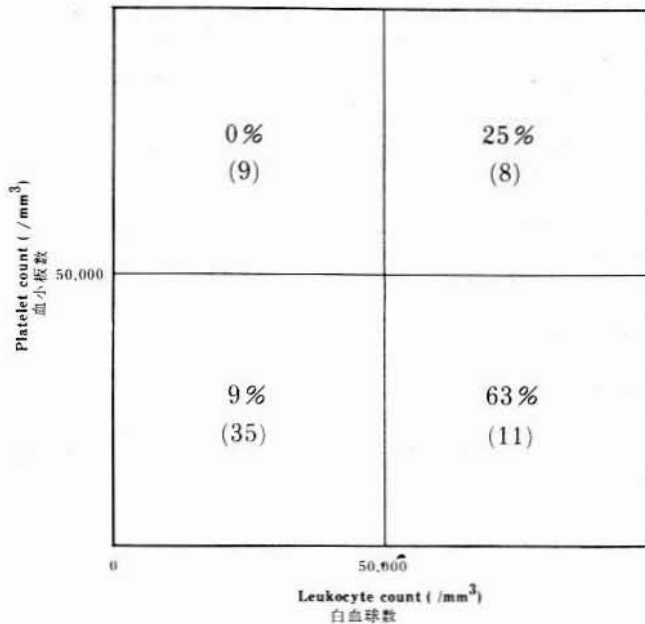
臨床検査資料 本報告における症例の中で、63例については死亡前72時間以内に白血球数および血小板数が調べられた。さらに、別の群では、死亡前72時間以内の白血球数だけが検査されており、白血球鬱滞の評価にあたってのみこれを用いた。図2はこれら63名における有意な実質性出血と白血球数および血小板数との関係を示す。白血球数が $50,000/\text{mm}^3$ 以下のものとそれ以上のものとは脳出血の頻度が著しく異なる。血小板数も逆ではあるが類似の関係を示した。これで見ると、白血球数が50,000未満、血小板数が50,000以上の9例では、そのいずれにも重篤な実質性出血は認められなかったが、白血球数が50,000以上、血小板数が50,000未満の11例中7例(63%)にはこの病変が認められるのがわかる。他の研究者^{18,20}が出血現象を防止するに十分であるとした血小板数(50,000以上)があるにもかかわらず、白血球数50,000以上を示した8例中2例(25%)は実質性出血で死亡した。さらに、血小板数が不十分(50,000未満)であるにもかかわらず、白血球数が50,000未満であった35例では、そのうちわずか3例(9%)にのみ実質性出血を認めた。したがって、血小板数には関係なく白血球数50,000以上のものの46%に有意な実質性出血を認めたのに対し、白血球数が50,000未満のものにあっては、わずか7%においてのみこの所見を得たわけである。血小板数を考慮に入れて行なった同様の比較では、その差はそれほど顕著でなかった。すなわち、血小板数50,000未満では22%が実質性出血を示したのに対して血小板数50,000以上では全患者の12%に実質性出血を認めた。

他の型の頭蓋内出血には、白血球増多症とのこのような直接的関係は認められなかった。もし関連があるとするれば、血小板減少症との関連であろう。なぜならば、硬膜下血腫の3例のすべておよび原発性くも膜下出血例の1例では血小板数が50,000未満であったからである。致命的くも膜下出血例のうち1例においては血小板数は50,000以上であった。他の1例については、資料が得られなかった。

予期されたように、末梢血液白血球数は一般に脳における白血球鬱滞の程度に比例していた。したがって、白血球数50,000未満の58例の中で、白血球鬱滞値(++)または(+++)を示したものはわずか4例で

FIGURE 2. PREVALENCE OF SIGNIFICANT PARENCHYMAL HEMORRHAGE AMONG 63 PERSONS WITH ADEQUATE HEMATOLOGIC DATA

図2 十分な血液学的資料を具有する63例における有意な実質性出血の発生率



stasis; there were no cases with $<50,000$ leukocytes and 4+ leukostasis. In individuals with $>50,000$ leukocytes, 23 of 26 cases had 2+ leukostasis or greater. All cases with 4+ leukostasis had leukocyte counts in excess of $100,000/\text{mm}^3$.

Effect of Therapy Table 3 shows the relationship between degree of treatment and the occurrence of the various lesions of the nervous system associated with leukemia. Significant parenchymal hemorrhage was less frequent in patients who received adequate antileukemic therapy than in patients who received inadequate or no therapy. This may have been due to better hematologic control with fewer grossly elevated leukocyte counts in the adequately treated group. Treatment also appeared to decrease the incidence of fatal subarachnoid hemorrhage; the reasons for this are obscure. Leukemic meningitis was more prevalent in the adequately treated group. It has been postulated that effective therapy prolongs the patient's life, especially in acute leukemia, but since the antimetabolites do not effectively cross

あった。白血球数50,000未満で白血球鬱滞値(卍)を示したものは1例もなかった。白血球数50,000以上では、26例中23例が白血球鬱滞値(卍)か、またはそれ以上を示した。白血球鬱滞値(卍)を示したものは、すべて白血球数は $100,000/\text{mm}^3$ を越えていた。

治療の効果 表3は治療の程度と白血病に付随して生ずる各種神経系病変との関係を示す。十分な白血病治療を受けた患者では、治療が不十分であったかまたは全然治療を受けなかったものよりも、重篤な実質性出血の頻度が低い。これは、十分な治療を受けた群においては、血液学的制御がよく行なわれており、白血球の総数が少なかったためであろう。治療はまた致命的くも膜下出血の発生率を減少させているようであったが、この理由は明らかでない。白血病性脳膜炎の頻度は十分な治療を受けた群においていっそう高かった。効果的な治療は、特に急性白血病において患者の寿命を長くするが、抗代謝剤は血液

TABLE 3. RELATIONSHIP BETWEEN CHEMOTHERAPY AND SIGNIFICANT LESIONS EXPRESSED AS PERCENT TOTAL PERSONS IN EACH TREATMENT GROUP

表3 各治療群における総人員に対する比率別化学療法と有意な病変の関係

Lesion 病変	None 治療を受けない者		Inadequate 治療不十分な者		Adequate 十分な治療を受けた者	
	%	No.	%	No.	%	No.
Parenchymal hemorrhage 実質性出血	22.2	8	15.3	6	13.3	12
Subarachnoid hemorrhage くも膜下出血	5.5	2	2.6	1	-	0
Subdural hematoma 硬膜下出血	-	0	2.6	1	2.2	2
Leukemic meningitis 白血病性脳膜炎	-	0	2.6	1	4.4	4
Meningeal tumor 脳膜腫瘍	5.5	2	2.6	1	2.2	2
Infection 感染	-	0	2.6	1	2.2	2
Total lesions 病変合計	33.3	12	28.2	11	24.4	22
Total persons 総人員		36		39		90

the blood-brain barrier,^{2,21} leukemic cells in the meninges have a longer period to proliferate in a treated person.^{22,23} Patients with a moderate meningeal infiltrate, consisting of greater than 200 white blood cells per high power field, showed this same peculiar reciprocal relationship to therapy. However, patients who received no known therapy had the highest frequency of meningeal tumor. The number of cases in these latter groups was small and any conclusions tenuous.

Exposure The distribution of the various central nervous system lesions by distance group is shown in Table 4. The occurrence of significant lesions in the group within 1400 m was 24.2% and among survivors beyond 1400 m was 32.1%. The overall prevalence of significant central nervous system lesions in the survivor population was 29%. Therefore, no striking difference existed between the 2 distance groups in the frequency of significant lesions. The frequency in the not-in-city group was not compared with that of the survivor population because of the marked differences in age and sex.^{8,24}

脳関門を効果的に乗り越え得ないから、^{2,21} 治療を受けたものの脳膜における白血病性細胞の増殖が、より長時間行なわれることによるものであろう。^{22,23} 中等度の脳膜浸潤を有し、高倍率顕微鏡1視野当り白血球200以上の患者も、治療に対してこれと同じ特別の相関関係を示した。しかしながら、治療を受けていない患者の脳膜腫瘍発生の頻度は最高であった。治療を受けていない群の症例数は少なく、それに対するいかなる結論も信頼性が薄い。

被爆状態 距離群別各種中枢神経系病変の分布は表4に示す。1400m以内の被爆者群における有意な病変の発生率は24.2%であり、1400m以遠の被爆者群では32.1%であった。総合的にみた調査対象被爆者群における有意な中枢神経系病変の発生頻度は29%であった。したがって有意な病変の頻度は、これら2つの距離群の間に著しい差はみられなかった。原爆時市内にいなかった群と被爆者群の間の頻度の比較は行なわなかったが、これは年齢および性別に著しい差があったためである。^{8,24}

TABLE 4. RELATIONSHIP BETWEEN DISTANCE FROM HYPOCENTER AND SIGNIFICANT C.N.S. INVOLVEMENT

表4 爆心地からの距離と有意な中枢神経系病変の関係

Type 病型	0-1399 m			1400-10,000 m		
	Total 総数	Significant lesions 主要病変	%	Total 総数	Significant lesions 主要病変	%
Acute myelogenous 急性骨髄性	4	2	50.0	22	9	40.9
Chronic myelogenous 慢性骨髄性	11	3	27.3	11	2	18.2
Lymphatic リンパ性	4	0	0	5	1	20.0
Other その他	6	1	16.7	2	0	0
Total 計	25	6	24.0	40	12	32.5

DISCUSSION

Thrombocytopenia and other coagulation defects often have been cited as etiologic factors in the pathogenesis of intracranial hemorrhage in leukemia.^{3, 7, 18, 20} Recently Moore et al have described 2 distinctive lesions associated with parenchymal hemorrhage occurring during the 'blastic crisis'.^{2, 25} They noted vascular choking and large, grossly visible, cortical nodules of leukemic cells in 9 cases of acute leukemia with very high terminal white blood cell counts and fatal parenchymal hemorrhage. These latter cases represented 45% of all patients who died with white blood cell counts greater than 100,000/mm³ and 64% of all the cases in their study with a fatal cerebral hemorrhage. The association of leukemic nodules and hemorrhage has been commented upon by others.^{4, 26} However, as has been emphasized,^{3, 6} a geographic proximity does not necessarily establish a causal relationship.

Unfortunately, a lack of detailed clinical and laboratory information in many of the present

考案

血小板減少症およびその他の凝固作用の欠陥は白血病患者における頭蓋内出血の病因的要素としてしばしば引用されている。^{3, 7, 18, 20} 最近 Moore らは「芽細胞極期」の実質性出血に伴伴する2つの特色のある病変について述べている。^{2, 25} かれらは、末期白血球数がきわめて高く致命的実質性出血を示した9例の急性白血病患者において、血管閉鎖および大きく肉眼でも見える皮質内白血病性細胞小結節を認めた。これはかれらの致命的脳出血に関する調査における白血球数 100,000/mm³ 以上の死亡者の45%を占め、調査した全症例の64%に当る。白血病性小結節と出血の関係については他の研究者も論及している。^{4, 26} しかしながら、今日まで強調されているように、^{3, 6} 関連性があるということが必ずしも因果関係を確立するものではない。

遺憾ながら、現在の症例の多くは詳細な臨床および検査資料を欠いているので、実質性出血におけ

cases prevented an adequate evaluation of the role of the 'blastic crisis' in parenchymal hemorrhage. However, no gross leukemic nodules in association with hemorrhage were described in the autopsy protocols. Also, microscopic parenchymal infiltrates of leukemic cells were relatively rare and in every instance extremely small. A significant parenchymal hemorrhage was not found in association with an unequivocal parenchymal leukemic infiltrate. This was undoubtedly due, in large measure, to the rigid diagnostic criteria used for parenchymal infiltrates. If, however, such lesions were important in the pathogenesis of parenchymal hemorrhage, they would be expected to occur in a significant number of cases in regions removed from the site of hemorrhage. Therefore, although the possibility remains that parenchymal leukemic infiltrates were important in the pathogenesis of some cases of parenchymal hemorrhage, such evidence was not demonstrated in the cases that comprise this report.

Perivascular cuffing has also been implicated in the genesis of parenchymal hemorrhage in leukemia; the hypothesis is that such cells weaken the wall of the adjacent blood vessel.^{3, 21, 27} Although it is difficult to disprove such a theory, the present study showed no supportive evidence. Perivascular cuffing and leukemic infiltrates within the meninges correlated much better than cuffing and hemorrhage. Also, meningeal infiltrates with apparently secondary perivascular cuffing were common in lymphatic leukemia but significant parenchymal hemorrhage was relatively rare.

A strong relationship existed between high terminal white blood cell count and significant parenchymal hemorrhage. The implications in therapy are obvious. Even in the presence of adequate platelets, 25% of persons dying with white blood cell counts of greater than 50,000/mm³ had a significant parenchymal hemorrhage. The relationship between thrombocytopenia and the development of such lesions was less well defined. Long implicated in the high incidence of cerebral hemorrhage associated with leukemia, thrombocytopenia was certainly less important than gross elevation of the leukocyte count, and the small difference in the frequency of hemorrhage in

る「芽細胞極期」の役割を適当に評価することができなかった。しかしながら、剖検記録には、出血に関連した肉眼的白血病性結節のことは述べられていない。また、鏡検上認められる白血病細胞の実質性浸潤も比較的まれであり、いずれの場合もきわめて小さかった。明確な実質性白血病性浸潤を合併した重篤な脳実質出血は見当らなかった。これは、実質性浸潤の診断基準を厳格にしたことがおもな原因であることに疑いはない。しかしながら、もしかかる病変が実質性出血の病因として重要であるとするならば、それはかなりの数の症例において出血部位から切除した領域に認められるはずである。したがって、実質性白血病性浸潤は、実質性出血の若干の症例の病因としては重要であったという可能性は残るけれども、本報告で取り扱った症例においてはこれは証明されなかった。

血管周囲袖口様白血球集合もまた白血病における実質性出血の発生に関係があるとされている。このような細胞は隣接する血管壁を弱くするというのがその仮説である。^{3, 21, 27} かかる説を否定することは困難であるけれども、本調査ではこれを支持する証拠もなかった。血管周囲袖口様白血球集合と脳膜内の白血病性浸潤との相関関係は、袖口様白血球集合と出血との相関関係よりも密接であった。また、続発性と思われる血管周囲袖口様白血球集合を伴う脳膜浸潤はリンパ性白血病においてよくみられたが、重篤な実質性出血は比較的まれであった。

末期白血球の増加と重篤な実質性出血との間には、密接な関係が存在した。治療が関係していることは明らかである。白血球数50,000/mm³以上の死亡者の25%に十分な血小板があったにもかかわらず重篤な実質性出血が認められた。血小板減少症とこのような病変の発生との間の関係は明瞭でない。かねてから血小板減少症は白血病に随伴する脳出血の高率発生と関係があるとされていたけれども、白血球数の顕著な上昇に比べて確かに重要性は少なく、血小板数50,000/mm³以上とそれ以下の患者群に分け

patients grouped by platelet counts above and below $50,000/\text{mm}^3$ may have been a reflection of some other more basic alteration. Suggestive support is provided by a series of 11 cases of aplastic anemia autopsied at ABCC during this same period (1949-62), which showed no significant parenchymal hemorrhages within the central nervous system. All of these patients had generalized petechiae and many died with evidence of gross hemorrhage elsewhere, presumably due to thrombocytopenia; platelet counts were $4000-57,000/\text{mm}^3$.

That many leukemia patients developed a parenchymal cerebral hemorrhage despite platelet counts in excess of $50,000/\text{mm}^3$ suggested that other factors were important in the pathogenesis of this lesion. Such platelets might have been qualitatively abnormal but this seems unlikely, especially since only 25% of patients with acute leukemia had active bleeding.²⁰ It is possible that gross leukocytosis leads to leukostasis with vascular plugging and the development of 'leukemic thrombi.' However, the present study showed no evidence for this. Leukocyte thrombi were not found, although such thrombi could have been destroyed by the hemorrhage they cited. Also, such a mechanism would be expected to produce an anemic or a hemorrhagic infarct rather than a cerebral hemorrhage. In addition, the leukocyte count in the peripheral blood and parenchymal hemorrhage correlated much better than cerebral leukostasis and hemorrhage.

Thus, the present study showed no evidence to support any of the popular theories concerning the pathogenesis of cerebral hemorrhage in leukemia. In considering other possible mechanisms for this lesion, 3 phenomena are noteworthy: Dilated cerebral vessels were uniformly present in leukemic individuals with intracerebral hemorrhage; such individuals generally died with leukocyte counts exceeding $50,000/\text{mm}^3$; the blood viscosity is increased in leukemic persons with grossly elevated leukocyte counts.

At $50,000/\text{mm}^3$ leukocytes have been shown to begin having a significant effect on blood viscosity.²⁸ Also, the increase in blood viscosity has been reported to be exponentially related to increased

た場合、両者の間に出血頻度の差が少ないのは何か他のもっと根本的な変化がこれに反映しているためであろう。この同じ時期(1949-62年)にABCCで剖検を行なった11例の再生不能性貧血患者の調査はこのことを裏書きするように思われる。これらの例では中枢神経系内に有意な実質性出血は認められなかった。これらの患者にはすべて全身性出血斑があり、多くのものがおそらく血小板減少症によると思われる他の場所の肉眼的出血で死んでいる。その血小板数は 4000 から $57,000/\text{mm}^3$ の間であった。

血小板数が $50,000/\text{mm}^3$ 以上であるにもかかわらず実質性脳出血をおこす白血病患者が多いということは、実質性脳出血の病因として重要な他の要素があることを示唆する。その血小板が質的に異常であったためかもしれないという想定は、特に急性白血病患者のわずか25%に著明な出血が認められたにすぎないことを考えると、妥当ではないように思われる。²⁰ 顕著な白血球増多症は血管閉塞を伴う白血球鬱滞に移行し、「白血病性血栓」を発生せしめるという可能性がある。しかしながら、本調査ではこれに対する証拠はみられなかった。白血球血栓は認めなかった。ただし、かかる血栓は、出血によって破壊されてしまったのかもしれない。また、このような機序は脳出血よりはむしろ貧血性または出血性梗塞をひきおこすはずである。その上、末梢血液における白血球数と実質性出血との相関関係は、脳における白血球鬱滞と出血との相関関係よりはるかに密接である。

かくて、本調査は、白血病における脳出血の病因に関する一般的学説のいかなるものをも支持する証拠を示さなかった。この脳出血について他の機序の可能性を考える場合に、次の3つの現象が注目に値する。すなわち、脳内出血を有する白血病患者においては一様に脳血管の拡大が認められたこと、かかる白血病患者は一般に白血球が $50,000/\text{mm}^3$ 以上であるのに死亡していること、および顕著な白血球数増加が認められる白血病患者においては血液粘稠度の増強を認めることがそれである。

白血球は $50,000/\text{mm}^3$ に達すると血液粘稠度に著明な影響を及ぼし始めることが証明されている。²⁸ また、血液粘稠度の増加は、濃度の増加と指數的關係

concentration.²⁹ Symptoms referable to the central nervous system are very similar in polycythemia rubra vera and leukemia. The former disease is also characterized by an elevated blood viscosity and reportedly by a very high prevalence of cerebral hemorrhage³⁰⁻³² approaching the occurrence rate found in the present series,³³ although such a comparison is complicated by partially or completely successful therapy in many cases of polycythemia.

Cerebral hemorrhage has been reported to be more common in acute leukemia than in the chronic form and to be more common in the myelogenous than the lymphatic type.³ Ignoring possible differences in the total leukocyte count, immature cells are generally larger, and thereby exert a greater influence on blood viscosity than the more mature forms and mature and immature myeloid cells occupy a greater volume than comparable lymphoid cells.²⁸ In chronic lymphatic leukemia with white blood cell counts exceeding $50,000/\text{mm}^3$, normal values for blood viscosity have been reported.³⁴ The frequency of cerebral hemorrhage in chronic lymphatic leukemia is much less than in any other group of leukemia.³ The apparent association of cerebral hemorrhage and the 'blastic crisis' may be related to the magnitude of the increase in blood viscosity and/or the abrupt nature of the leukocyte count elevation with an overwhelming of normal homeostatic mechanisms.

Increased blood viscosity results in reduced flow, by physical principles and as measured by circulation time.²⁸ Compensation for the decreased flow is effected initially by reflex vasodilatation. However, vascular dilatation in very small blood vessels paradoxically increases specific viscosity due to dampening of the laminar flow effect. Further increases in blood viscosity result in vascular and tissue hypoxia and it has been suggested that loss of integrity of vascular endothelium is of primary importance in cerebral hemorrhage.³⁵ Nucleoprotein synthesis and breakdown have been shown to be increased in most cases of leukemia.¹⁸ The resultant purine and pyrimidine conjugates are known to stimulate vascular dilatation.³⁶ These various factors, shown in Figure 3, eventually produce a maximal vascular response, further dilatation is impossible

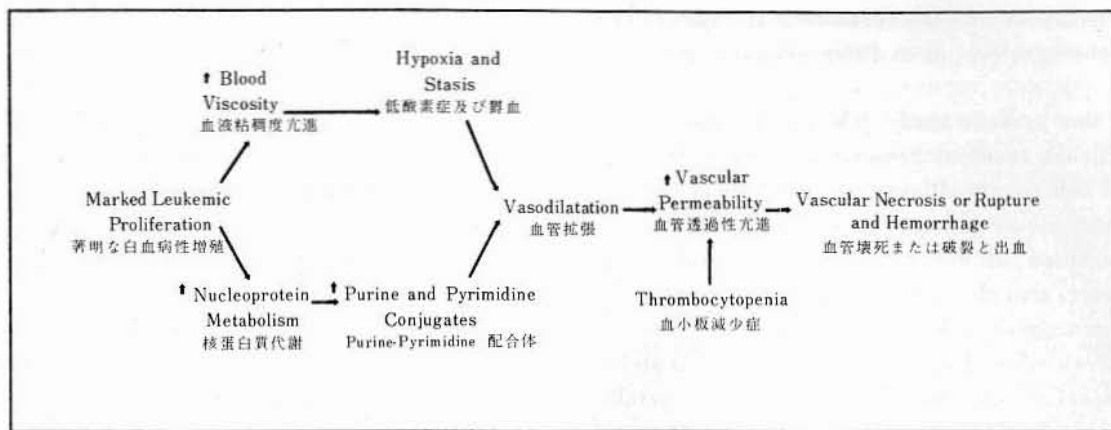
をもつと報告されている。²⁹ 真性多血球血症と白血病においては、中枢神経系症状は非常によく似ている。真性多血球血症もまた血液粘稠度の上昇を特徴とし、報告によれば脳出血の頻度もきわめて高く、³⁰⁻³² 本調査にみられる発生率に接近している。³³ ただし、多血球血症の多くの症例においては治療が部分的または完全に成功をおさめているので、このような比較は簡単にはできない。

脳出血は慢性白血病におけるよりも急性白血病において頻度が高く、リンパ性白血病におけるよりも骨髄性白血病において、より頻度が高いと報告されている。³ 総白血球数が異なる可能性は別として、未成熟細胞は一般に成熟細胞より大きく、したがって成熟細胞より血液粘稠度に及ぼす影響も大であり、成熟および未成熟骨髄性細胞はそれに匹敵する数のリンパ性細胞より大きな容積を占める。²⁸ 白血球数 $50,000/\text{mm}^3$ を越える慢性リンパ性白血病において正常の血液粘稠度が証明されたことが報告されている。³⁴ 慢性リンパ性白血病における脳出血の頻度は他のいかなる型の白血病におけるよりもはるかに低い。³ 脳出血と「芽細胞極期」とは関係があるようにみえるけれども、これは血液粘稠度の増加の程度または、白血球数の突如上昇によって正常の動的平衡機序が圧倒されることによるものかもしれない。

血液粘稠度が増すと、物理的原理により、また循環時間の測定が示すとおり流量は減少する結果となる。²⁸ 流量の減少に対する代償は最初は反射性血管拡張によって行なわれる。しかしながら、非常に小さな血管における血管拡張は、層流効果の減衰によって比粘度が逆に増加する。血液粘稠度がさらに増加すると、その結果血管および組織の酸素圧低下をきたす。そして血管内皮が傷害を受けることが脳出血において第一義的重要性のものであることが示唆されている。³⁵ 核蛋白の合成および分解作用は、白血病例の大部分において増強するといわれている。¹⁸ その結果生ずる purine および pyrimidine 配合体は血管拡張の刺激作用をもつということが知られている。³⁶ 図3に示すこれら各種要素は結局最大血管反応を生じ、血管がさらに拡張することを不可

FIGURE 3. HEMODYNAMIC CHANGES IN LEUKEMIA

図3 白血病における血液動態の変化



and vascular permeability increases. Although difficult to document, the final event must be vascular necrosis and/or rupture. It seems reasonable to postulate that the action of one or several of the above-mentioned factors might be important in the pathogenesis of cerebral hemorrhage.

The results of the present study, in accordance with similar work concerned with parenchymal hemorrhage in leukemia,^{2,3} showed a predilection for involvement of cerebral white matter. The vascular supply of the cerebral white matter is characterized by multiple, small, tortuous vessels with a thin media, absent external elastic lamina and little adventitia.³⁷ Vascular dilatation accentuates the thin nature of these vessel walls. Also, assuming a constant local blood pressure, dilatation increases the lateral pressure applied to the vessel wall thereby increasing its tension. The tortuous character of these vessels may also be of importance for resistance to flow increases with length. Certainly the random involvement of small vessels in leukemia, in contradistinction to the preferential involvement of arteriosclerosis, suggests a purely physical phenomenon. Although hemorrhagic manifestations are common in leukemia, they

能にし、血管透過性を増す。実際に明言することは困難であるけれども、最後には血管壊死または血管破裂となるに違いない。上述要素の1つまたは数個の作用は脳出血の病因として重要であるかもしれないと仮定することは妥当であろう。

白血病における実質性出血に関する同様の研究^{2,3}が示すとおり、本調査の結果も脳の白質がその好発部位であることを示していた。脳白質の血液補給は、多数の蛇行性小血管によることを特徴とするが、それらの血管は中膜が薄くその外側に弾力性層が欠如し、外膜がほとんどない。³⁷ 血管拡張はこれら血管壁の薄い性質をいっそう強調する。また、局部血圧が一定であるとすれば、血管拡張により血管壁に与えられる側方圧力は増加し、したがってその緊張を増す。これらの血管の蛇行性もまた重要であるかもしれない。なぜならば流れに対する抵抗は長さとともに増加するからである。動脈硬化症においては選択的に血管がおかされるのに対して、白血病においては小さな血管が任意におかされるということは、確かに純然たる物理的現象であることを示唆する。白血病において出血の発見様式は共通しているけれ

seldom attain large size in parenchymal organs. The massive nature of many cerebral hemorrhages may be related to the inherent weakness of the blood vessels³⁷ and the lack of vascular support offered by the brain parenchyma. The increased frequency of involvement of the cerebral hemispheres, in comparison with the cerebellum and spinal cord, is probably solely due to differences in mass.³

In the present study 9% of the cases with significant cerebral hemorrhage died with white blood cell counts of less than $50,000/\text{mm}^3$ and no microscopic evidence of leukostasis. Microscopic examination of the brains of these individuals, however, also showed a markedly dilated vascular system suggesting that dilatation, perhaps occasioned by increased nucleoprotein destruction, still played an important role. Certainly nucleoprotein metabolism in leukemia, at least as measured by uric acid excretion, is increased even in 'aleukemic' cases.¹⁹ The combination of infection, so often a complication of leukemia, and fever in association with an elevation of a protein-bound serum polysaccharide and thrombocytopenia has been implicated in the hemorrhagic diathesis of leukemic children.^{38, 39} No attempt was made in the present report to correlate infection with cerebral hemorrhage.

The results of this study suggested that thrombocytopenia may be of secondary importance. Platelets are important in preserving vascular integrity. Adequate platelets may partially negate the effects of an increase in vascular permeability.

The present study implied that the prevalence of significant parenchymal hemorrhage is directly proportional to age at death. This result is at variance with previous reports³ and the differences between the various age groups are probably not statistically significant. However, it seems reasonable to assume that the resistance of the cerebral vasculature to such factors as vascular dilatation probably increases with age and hemodynamic compensatory processes may function less efficiently. Therefore, hypertension and atherosclerosis, the age-related diseases which theoretically account for the increased incidence of spontaneous cerebral hemorrhage in older age groups, may play a similar role in leukemia.

ども、この出血は実質性臓器において大きな範囲を占めることはめったにない。多くの脳出血に大量出血の性質があるのは血管の生来の脆弱性³⁷ および脳実質部によって血管が支持されていないことに関係があるのかもしれない。小脳および脊髄に比較して、大脳半球がおかされる頻度が高いのはおそらく単に量的相違によるものであろう。³

本調査においては、有意な脳出血を有する症例の9%が死亡したが、その白血球数は $50,000/\text{mm}^3$ 以下であり、顕微鏡的に白血球鬱滞の形跡を認めなかった。しかしながら、これらの患者の脳の顕微鏡検査では、血管系の著しい拡張を認めた。これは、核蛋白破壊の増加によっておそらく誘発された血管拡張が依然重要な役割を演じていたことを示唆する。少なくとも尿酸排泄量によって測定した白血病における核蛋白代謝は、確かに「無白血病性患者」においてすら増加している。¹⁹ しばしば白血病の合併症として現われる感染と蛋白結合血清多糖類増加および血小板減少にともなってみられる発熱との合併は、白血病の出血性素質に関連しているといわれている。^{38, 39} 本報告においては感染と脳出血との相関関係を求める試みは行なわなかった。

本調査の結果では血小板減少症は第二義的な重要性をもつものかもしれないということが示唆された。血小板は血管の保全に重要である。十分な血小板は血管滲透性の増強効果の一部打ち消すかもしれない。

本調査は、有意な実質性出血の頻度が死亡時年齢に正比例することを示した。この結果は、以前の報告³と異なる。そして各年齢群の間の差はおそらく統計学的に有意でない。しかしながら、血管拡張などの要因に対する脳血管系の抵抗はおそらく年齢とともに増加し、血液動態代償過程は能率的に作用しなくなるものとみてよいであろう。したがって、高血圧およびアテローム性動脈硬化症、すなわち、老年層における特発性脳出血発生率増加の理論的根拠をなす年齢に關係のあるこれら疾患が、白血病においても同様の役割を演ずるものであろう。

SUMMARY

The present report summarizes the pertinent clinical and pathologic findings in 165 cases of leukemia autopsied during the period 1949-62 at ABCC in Hiroshima and Nagasaki, Japan. Significant parenchymal hemorrhage occurred most often in acute myelogenous leukemia and was markedly increased in patients dying with high terminal white blood cell counts. Possible mechanisms involved in the pathogenesis of cerebral hemorrhage in leukemia are discussed. Subarachnoid hemorrhage and subdural hematoma were not related to leukocytosis but appeared to be influenced by marked thrombocytopenia. Leukemic infiltrates of a diffuse nature involving the meninges were paradoxically increased in patients receiving adequate chemotherapy. Meningeal tumors did not show this peculiar relationship to therapy and were not found in association with lymphatic leukemia. Infections involving the central nervous system were confined to patients receiving chemotherapy including steroids.

総括

本報告は広島および長崎のABCCにおいて1949-62年の間に剖検を行なった165例の白血病患者における関係臨床・病理所見を総括したものである。重篤な実質性出血の頻度は骨髄性白血病において最高であり、末期白血球が増加して死亡した患者において著しく高かった。白血病における脳出血の病因に関与する可能性ある機序について論じた。くも膜下出血および硬膜下血腫には白血球増多症との関係は認められなかったが、著明な血小板減少症による影響があるように思われた。脳膜をおかす瀰漫性の白血病性浸潤は、適当な化学療法を受けている患者において逆に増加していた。脳膜腫瘍は治療に対するこの特殊な関係を示さず、リンパ性白血病に合併してみられなかった。中枢神経系における感染はステロイド剤を含む化学療法を受けた患者に限られていた。

REFERENCES

参考文献

1. SCHWAB RS, WEISS S: The neurologic aspect of leukemia. *Amer J Med Sci* 189:766-78, 1935
(白血病の神経科的側面)
2. MOORE EW, THOMAS LB, *et al*: The central nervous system in acute leukemia. *Arch Intern Med* 105:451-68, 1960
(急性白血病における中枢神経系)
3. GROCH SN, SAYRE GP, HECK FJ: Cerebral hemorrhage in leukemia. *Arch Neurol* 2:439-51, 1960
(白血病における脳出血)
4. LEIDLER F, RUSSELL WO: The brain in leukemia: A clinicopathologic study of twenty cases with a review of the literature. *Arch Path* 40:14-33, 1945
(白血病における脳, 20例の臨床病理学的研究および文献の検討)
5. WELLS CE, SILVER RT: The neurologic manifestations of the acute leukemias: A clinical study. *Ann Intern Med* 46:439-49, 1957
(急性白血病の神経科的症候, 臨床研究)
6. WILLIAMS HM, DIAMOND HD, *et al*: Neurological Complications of Lymphomas and Leukemias. Springfield, CC Thomas, 1959
(リンパ腫および白血病の神経科的合併症)
7. SILVERSTEIN A: Intracranial hemorrhage in patients with bleeding tendencies. *Neurology* 11:310-7, 1961
(出血傾向のある患者における頭蓋内出血)
8. HEYSSEL R, BRILL AB, *et al*: Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. *Blood* 15:313-31, 1960
(広島原爆被爆者における白血病)

9. MOLONEY WC, LANGE RD: Cytologic and biochemical studies on granulocytes in early leukemia among atomic bomb survivors. *Texas Rep Biol Med* 12:887-97, 1954
(原爆被爆者における初期白血病の顆粒球に関する細胞学および生化学的研究)
10. MOLONEY WC: Leukemia in survivors of atomic bombing. *New Eng J Med* 253:88-90, 1955
(原爆被爆生存者における白血病)
11. MOLONEY WC, KASTENBAUM MA: Leukemogenic effects of ionizing radiation on atomic bomb survivors in Hiroshima City. *Science* 121:308-9, 1955
(広島市の原爆被爆生存者における電離放射線の白血病発生効果)
12. LANGE RD, MOLONEY WC, YAMAWAKI T: Leukemia in atomic bomb survivors. 1. General observations. *Blood* 9:574-85, 1954
(原爆被爆生存者における白血病 1. 一般的観察)
13. FINCH SC, HRUBEC Z: Program for the investigation of leukemia and related disorders at ABCC. (In preparation)
(ABCCにおける白血病および関連障害の調査計画)
14. JOHN HT, NABARRO JD: Intracranial manifestations of malignant lymphoma. *Brit J Cancer* 9:386-400, 1955
(悪性リンパ腫の頭蓋内症候)
15. ARAKAWA ET: Radiation dosimetry in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. *New Eng J Med* 263:488-93, 1960
(広島および長崎被爆生存者に関する放射線量測定)
16. FREEDMAN LR, FUKUSHIMA K, SEIGEL D: ABCC-JNIH Adult Health Study. Report 4. 1960-62 cycle of examinations, Hiroshima-Nagasaki. ABCC TR 20-63
(ABCC - 予研 成人健康調査, 第4報. 1960-62年診察周期, 広島・長崎)
17. JABLON S, ISHIDA M, YAMASAKI M: JNH-ABCC Life Span Study, Hiroshima and Nagasaki. Report 3. Mortality from October 1950-September 1960. ABCC TR 15-63
(予研 - ABCC 寿命調査, 広島・長崎 第3報, 1950年10月 - 1960年9月の死亡率)
18. WINTROBE MM: *Clinical Hematology*. 5th Ed, Philadelphia, Lea & Febiger, 1961
(臨床血液学)
19. FINCH SC, HOSHINO T, *et al*: Chronic lymphocytic leukemia in Hiroshima and Nagasaki, Japan. (In preparation)
(広島および長崎における慢性リンパ球性白血病)
20. DAMESHEK W, GUNZ F: *Leukemia*. New York, Grune & Stratton, 1958
(白血病)
21. CRAMBLETT HG: Recognition and treatment of intracranial manifestations of leukemia. *J Dis Child* 97:805-12, 1959
(白血病の頭蓋内症候の確認と治療)
22. RIESELBACH RE, MORSE EE, *et al*: Intrathecal aminopterin therapy of meningeal leukemia. *Arch Intern Med* 111:620-30, 1963
(髄膜性白血病の髄膜内 Aminopterin 療法)
23. SULLIVAN MP: Intracranial complications of leukemia in children. *Pediatrics* 20:757-81, 1957
(小児における白血病の頭蓋内合併症)
24. BEEBE GW, ISHIDA M, JABLON S: Studies of the mortality of A-bomb survivors: 1. Plan of study and mortality in the medical subsample (Selection I), 1950-58. *Radiat Res* 16:253-80, 1962
(原爆被爆者の死亡率の研究. 1. 医学調査サブサンプルにおける死亡率と研究方法)
25. FRITZ RD, FORKNER CE, Jr. *et al*: The association of fatal intracranial hemorrhage and 'blastic crisis' in patients with acute leukemia. *New Eng J Med* 261:59-64, 1959
(急性白血病患者における致命的脳内出血と「芽細胞極期」との関連)
26. DIAMOND IB: Leukemic changes in brain: Report of 14 cases. *Arch Neurol Psychiat* 32:118-42, 1934
(脳における白血病性変化: 14例の報告)
27. FRIED BM: Leukemia and central nervous system with review of 30 cases from literature. *Arch Path Lab Med* 2:23-40, 1926
(白血病と中枢神経系, 文献より得た30例の検討)
28. STEPHENS DJ: Relation of viscosity of blood to leukocyte count, with particular reference to chronic myelogenous leucemia. *Proc Soc Exp Biol Med* 35:251-6, 1936-37
(特に慢性骨髄性白血病における血液粘度と白血球数との関係)
29. BIRCHER ME: Clinical diagnosis by the aid of viscosimetry of blood and serum with special reference to viscosimeter of WR Hess. *J Lab Clin Med* 7:134, 1921
(特に WR Hess の粘度計に関する血液および血清の粘度測定による臨床診断)

30. NORMAN IL, ALLEN EV: Vascular complications of polycythemia. *Amer Heart J* 13:257-74, 1937
(多血球血症の血管合併症)
31. STURGIS CC: *Hematology*. 1st Ed, Springfield, CC Thomas, 1948
(血液学)
32. BRITTON CJC: *Whitby and Britton Disorders of the Blood*. 9th Ed, New York, Grune & Stratton, 1963
(血液の Whitby および Britton 障害)
33. TINNEY WS, HALL BE, GIFFIN HZ: Central nervous system manifestations of polycythemia vera. *Proc Mayo Clin* 18:300-3, 1943
(真性多血球血症の中樞神経系症状)
34. NAEGELI O: *Blutkrankheiten und Blutdiagnostik*. Berlin, J Springer, 1931, 41. Cited by Stephens DJ (28)
(血液疾患および血液学的診断)
35. STERNBERG, cited by Groch NS (3)
(Groch NS³ により引用)
36. WOLF MM, BERNE RM: Coronary vasodilator properties of purine and pyrimidine derivatives. *Circulat Res* 4:343-8, 1956
(Purine および Pyrimidine 誘導体の冠状動脈拡張性特性)
37. GREENFIELD JG, BLACKWOOD W, *et al*: *Neuropathology*. London, E Arnold, 1958
(神経病理学)
38. FREEMAN G, BUCKLEY ES, Jr: Serum polysaccharide and fever in thrombocytopenic bleeding of children. *Blood* 9:586-94, 1954
(小児の血小板減少性出血における血清多糖類および発熱)
39. LUTZ BR: Intravascular agglutination of the formed elements of blood. *Physiol Rev* 31:107-30, 1951
(血液有形成分の血管内凝集)